

5. 要約

1,3-ビス（アミノメチル）シクロヘキサンを 10, 60 および 300 mg/kg/day の用量で SD 系ラット〔CrI:CD(SD)〕の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 42 日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育 4 日まで経口投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性、ならびにそれらの変化の回復性について検討した。1 群の動物数は雄で各 12 匹（回復動物含む）、雌で各 12 匹（回復動物として対照群および 300 mg/kg 群に各 5 匹を追加）とし、対照群には媒体（精製水）のみを投与した。

反復投与毒性

一般毒性学的な主要な変化として、300 mg/kg 群で死亡が雄 1 例、体重増加の抑制が雄、流涎が雌雄、病理学検査では同群において前胃の扁平上皮の限局性過形成および角化亢進、限局性炎症性細胞浸潤、潰瘍形成が雌雄、精細管の萎縮が雄で認められた。この他に 300 mg/kg 群では、網赤血球数および白血球数の高値、ならびに総蛋白の低値が雄、ALAT（GPT）活性および ALP 活性の高値が雌、副腎の絶対および相対重量の高値が雄、腎臓および副腎の相対重量の高値が雌で認められた。これらの変化は 2 週間の回復期間により消失するか、あるいは回復傾向を示した。その他、詳細な症状観察、機能検査および自発運動量測定でも被験物質の影響はなく、神経症状を示唆する変化は認められなかった。

生殖発生毒性

親動物に対し性周期、交尾率、受胎率、分娩率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩および哺育行動、新生児に対しては出産児数、出生率、性比、新生児の 4 日生存率、外表、一般状態、体重および剖検のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、1,3-ビス（アミノメチル）シクロヘキサンの本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 60 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雌雄の親動物および児動物とも 300 mg/kg/day と考えられる。

8. 結果

8.1 反復投与毒性

8.1.1 一般状態

結果を Tables 1-6, Appendices 1-6 に示す.

死亡が 300 mg/kg 群の雄 1 例 (動物番号 00405) に認められた. 死亡の 3 日前より呼吸不整およびラッセル音, 死亡前日には自発運動低下, 眼瞼下垂および被毛状態の異常が認められ, 投与第 25 日に死亡した.

投与期間中の症状として流涎が 300 mg/kg 群の雄 11 例, 雌 16 例で散見された.

妊娠期間中に自発運動低下およびラッセル音が 300 mg/kg 群の雌 1 例 (動物番号 50409), 同動物では自発運動低下が哺育期間にも認められた.

その他, 対照群の雌サテライト動物 1 例に歯の欠損がみられたが, 3 日後には回復した. 10 および 60 mg/kg 群の雌雄とも被験物質に起因する異常は認められなかった.

300 mg/kg 群の雄回復動物および雌サテライト動物では, 投与の中止により流涎は消失した.

8.1.2 行動検査

8.1.2.1 詳細な症状観察

結果を Table 7, Appendices 7, 8 に示す.

投与期間中, 雌雄とも被験物質の影響と考えられる変化は認められなかった.

8.1.2.2 機能検査

結果を Table 8, Appendices 9, 10 に示す.

刺激に対する反応性および握力測定の結果, 雌雄とも被験物質の影響と考えられる変化は認められなかった.

8.1.2.3 自発運動量の測定

結果を Figs. 1, 2, Tables 9, 10, Appendices 11, 12 に示す.

雌雄とも各測定点および合計の運動量は, 各被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった.

8.1.3 体重

結果を Figs. 3-5, Tables 11-20, Appendices 13-22 に示す.

300 mg/kg 群の雄で体重増加の抑制が第 8 日から 42 日まで認められた. しかし, 回復期間中には対照群と同等に推移し, 回復傾向を示すものと考えられた.

10 および 60 mg/kg 群の雄, 被験物質投与群の雌では対照群との間に有意差は認められなかった.

8.1.4 摂餌量

結果を Figs. 6-8, Tables 21-25, Appendices 23-27 に示す.

300 mg/kg 群の雌で妊娠 7 日, および同群の雌サテライト動物で第 22 日に摂餌量の低値を示したが, いずれも一過性の変化であった. 同群の雄では対照群に比べ若干低値で推移したが, 統計学的な有意差は認められなかった.

10 および 60 mg/kg 群の雌雄, 回復動物の雌雄では対照群との間に有意差は認められなかった.

8.1.5 血液学検査

結果を Tables 26, 27, Appendices 28, 29 に示す.

投与期間終了後の検査では, 網赤血球数の高値および白血球数の高値傾向が 300 mg/kg 群の雄に認められた.

回復期間終了後の検査では, 血小板数の高値および白血球百分率好中球比の低値が 300 mg/kg 群の雄で認められたが, 投与期間終了後の検査で差がないことから, 偶発的な変化と考えられる.

雌では投与期間および回復期間終了後の検査とも対照群との間に有意差は認められなかった.

8.1.6 血液生化学検査

結果を Tables 28, 29, Appendices 30, 31 に示す.

投与期間終了後の検査では, 総蛋白の低値が 300 mg/kg 群の雄, ALAT(GPT)活性の高値が同群の雌に認められた. また, ALP 活性が 300 mg/kg 群の雌で投与期間終了後では高値傾向を, 回復期間終了では高値を示した.

この他, 投与期間終了後の検査でグルコースおよびトリグリセライドの高値が 10 mg/kg 群の雄, ASAT(GOT)活性の低値が 60 mg/kg 群の雌で認められた. しかし, これらの変化は用量との関連がないことから, 偶発的な変化と考えられる.

8.1.7 雄の尿検査

結果を Table 30, Appendix 32 に示す.

尿蛋白およびケトン体の陰性例の増加が 300 mg/kg 群で認められたが, 毒性変化と考えられる陽性例の増加でないことから, 偶発的な変化と考えられる.

8.1.8 器官重量

結果を Tables 31-36, Appendices 33-38 に示す.

投与期間終了後の検査で, 副腎の絶対および相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雄, 腎臓および副腎の相対重量の高値が同群の雌で認められた. 回復期間終了後の検査においても 300 mg/kg 群の雄の副腎は絶対重量の高値傾向, 相対重量の高値が認められた.

この他、回復期間終了後の検査で肝臓の相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雌で認められたが、投与期間終了後の検査および同群の雄では差がないことから、偶発的な変化と考えられる。

10, 60 mg/kg 群の雌雄では対照群との間に有意差は認められなかった。

8.1.9 剖検所見

結果を Table 37, Appendices 39, 40 に示す。

投与後解剖動物では、前胃壁の肥厚が 300 mg/kg 群の雌雄全例、前胃粘膜の潰瘍あるいは前胃と肝臓の癒着が 300 mg/kg 群の雌各 1 例に認められた。生殖器系の変化として、精巣および精巣上体の小型化が 300 mg/kg 群の雄 2 例（動物番号：00403, 00406）にみられ、1 例（動物番号：00403）は両側性、1 例（動物番号 00406）は片側性であった。回復後解剖動物では、これらの変化は認められなかった。死亡動物では、腺胃粘膜の暗赤色化、十二指腸、空腸および回腸のタール様の異常内容物、回腸および盲腸の拡張が認められた。その他に、胸腺の暗赤色化、脾臓の小型化、肺の暗赤色化が認められた。

8.1.10 病理組織所見

結果を Table 38, Appendices 39, 40 に示す。

被験物質に起因すると考えられる変化が 300 mg/kg 群の雌雄の胃および雄の精巣、精巣上体で認められた。それらの発現状況を下表に示した。

文中表 1 被験物質に起因すると思われる病理組織変化とその発現状況

器官名	性別 運命情報 用量 (mg/kg) 検査動物数	所見	グレード	雄						雌					
				投与後解剖				回復後解剖		投与後解剖				回復後解剖	
				0	10	60	300	0	300	0	10	60	300	0	300
				7	12	12	6	5	5	12	12	12	11	5	5
胃				<5>	<5>	<5>	<6>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<11>	<5>	<5>
		前胃扁平上皮の限局性過形成	+	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5
			+++	0	0	0	6	0	0	0	0	0	10	0	0
			++++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		前胃扁平上皮の角化亢進	+	0	0	0	6	0	0	0	0	0	11	0	0
		前胃の潰瘍	+	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0
			++	0	0	0	3	0	0	0	0	0	6	0	0
			++++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		前胃の限局性炎症性細胞浸潤	+	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	2
			++	0	0	0	6	0	0	0	0	0	9	0	0
			+++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣				<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>						
		精細管の萎縮	+	0	2	0	2	0	0						
			+++	0	0	0	1	0	1						
			++++	0	0	0	1	0	0						
		間質細胞の増殖	+	0	0	0	1	0	0						
精巣上体				<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>						
		精巣上体管内の細胞残屑	+	0	0	0	2	0	0						
		精子消失	++++	0	0	0	2	0	0						
		精巣上体管の萎縮	++	0	0	0	1	0	0						

グレード: +, 軽微; ++, 軽度; +++, 中等度; +++++, 重度

胃では、前胃扁平上皮の限局性過形成と角化亢進ならびに前胃粘膜下の限局性炎症性細胞浸潤が 300 mg/kg 群の雌雄全例に認められた。これらのうち、雄 5 例、雌 9 例では潰瘍を伴っていた。回復後解剖動物では、軽微な前胃扁平上皮の限局性過形成が 300 mg/kg 群の雌雄全例、軽微な限局性炎症性細胞浸潤が同群の雄 3 例、雌 2 例に認められ、いずれも投与後解剖動物に比べその程度が軽かった。

精巣では、精細管の萎縮が 300 mg/kg 群の雄 4 例、10 mg/kg 群の雄 2 例に認められた。300 mg/kg 群の 1 例に認められた重度な精細管の萎縮には間細胞のびまん性増殖を伴っていた。一方、10 mg/kg 群でみられた精細管の萎縮は軽微な変化であり、60 mg/kg 群では認められておらず、用量との関連がないことから自然発生的な変化と判断した。回復後解剖動物では、300 mg/kg 群の 5 例中 1 例に精細管

の萎縮が認められた。

精巣上体では、精巣上体管内の細胞残屑が 300 mg/kg 群の雄 2 例、精子消失が 300 mg/kg 群の雄 2 例、精巣上体管の萎縮が 300 mg/kg 群の雄 1 例に認められた。これらの変化は精巣病変の程度を反映して発現していた。回復後解剖動物では、これらの変化は認められなかった。

この他、種々の組織変化が投与後および回復後解剖動物の対照群を含む各群で認められた。しかし、それらはラットでは非特異的に発現する変化であり、その発現状況に明らかな群差が見られないことから、被験物質とは関連のない変化と判断した。

死亡動物では、前胃扁平上皮の限局性過形成、限局性炎症性細胞浸潤、腺胃の出血、脾臓の萎縮、肺のうっ血、水腫、胸腺の萎縮が認められた。その他に、偶発的な腎臓の嚢胞が認められた。

8.2 生殖発生毒性

8.2.1 生殖機能

結果を Table 39, Appendices 41, 42 に示す。

性周期検査では、各群の平均性周期に変化はなく、被験物質による性周期の延長あるいは短縮は認められなかった。なお、異常性周期を示す動物が 300 mg/kg 群の 1 例（動物番号 50405）に認められたが、雄との同居により交尾が確認された。交配の結果、交配对全例が交尾し、交尾率、交尾所要日数、交尾成立までに逸した発情期の回数、ならびに受胎率のいずれにも被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。なお、300 mg/kg 群の非妊娠動物 1 例（動物番号 50403）の相手雄は、精巣および精巣上体に両側性の病変が認められた。

8.2.2 分娩および哺育状態

結果を Table 5, 40, Appendix 5, 43 に示す。

妊娠期間、黄体数、着床数、着床率および分娩率のいずれにも被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

哺育の観察では、300 mg/kg 群の 1 例（動物番号 50405）で分娩日において児なめおよび回集行動の欠如が認められ、雄 8 例雌 9 例を出産したが雄 4 例雌 3 例が死亡、哺育 1 日には雄 1 例だけが生存し他はすべて死亡した。哺育 1 日以後の哺育行動には異常は認められなかった。

その他の母動物に分娩および哺育行動の異常は認められなかった。

8.2.3 新生児への影響

8.2.3.1 新生児の観察

結果を Tables 41, 42, 45, Appendices 44, 45, 48 に示す。

出産児数、出産生児数、出生率および新生児の 4 日生存率のいずれにも被験物質

投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。さらに、新生児の一般状態および外表検査では各群いずれにも被験物質に起因する異常は認められなかった。

8.2.3.2 体重

結果を Tables 43, 44, Appendices 46, 47, 50 に示す。

雌雄の体重および体重増加量とも被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

8.2.3.3 剖検

結果を Table 46, Appendix 49 に示す。

生後4日の生存児の剖検および死亡児の剖検では、被験物質に起因する異常所見は認められなかった。

9. 考察および結論

1, 3-ビス (アミノメチル) シクロヘキサンを 10, 60 および 300 mg/kg の用量で SD 系ラット [CrI:CD(SD)] の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 42 日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育 4 日まで経口投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性、ならびにそれらの変化の回復性について検討した。

反復投与毒性

死亡が 300 mg/kg 群の雄 1 例に認められ、呼吸不整、ラッセル音、自発運動低下、眼瞼下垂および被毛状態の異常を示し投与第 25 日に死亡した。病理学検査の結果、前胃扁平上皮の限局性過形成、限局性炎症性細胞浸潤、腺胃の出血、ならびに衰弱性の変化が認められた。生存動物では投与期間中の流涎が 300 mg/kg 群の雄 11 例、雌 16 例で散見された。また、同群の雌 1 例に自発運動低下およびラッセル音が認められた。製造者の製品安全データシート[1]によれば皮膚および眼に対し強い刺激性を有することから、流涎や死亡動物の胃の変化は被験物質が有する刺激作用により誘発された変化と考えられる。また、体重増加の抑制が 300 mg/kg 群の雄で認められたが、投与の中止により回復傾向を示した。詳細な症状観察、機能検査および自発運動量測定では被験物質の影響はなく、神経症状を示唆する変化は認められなかった。

病理学検査の結果、被験物質に起因すると考えられる主要な変化として、前胃の扁平上皮の過形成および角化亢進、限局性炎症性細胞浸潤、潰瘍形成が 300 mg/kg 群の雌雄、精細管の萎縮が同群の雄で認められた。

前胃粘膜の炎症や潰瘍は刺激性を有する化学物質を経口投与した場合によくみられる変化であり、障害された組織の修復像として粘膜上皮の増生が認められる[3, 4]。被験物質は皮膚および眼に対し強い刺激性を有しており[1]、これら一連の変化が投与後解剖動物において認められた。一方、回復後解剖動物では潰瘍は認められず、前胃扁平上皮の限局性過形成と限局性炎症性細胞浸潤が軽微であったことから、雌雄ともに回復傾向を示しているものと考えられる。また、血液学検査において、白血球数の高値が 300 mg/kg 群の雄で認められ、前胃の炎症性変化と関連するものと考えられる。

精細管の萎縮が 300 mg/kg 群の雄 5 例中 4 例と高頻度に認められ、被験物質に起因する変化と考えられる。一方、回復後解剖動物では精細管の萎縮が 1 例のみにみられたことから、回復傾向を示しているものと考えられる。

血液学検査、血液生化学検査および器官重量の結果、300 mg/kg 群において、網赤血球数の高値および総蛋白の低値が雄、ALAT (GPT) 活性および ALP 活性の高値が雌、副腎の絶対および相対重量の高値が雄、腎臓および副腎の相対重量の高値が雌で、いずれも投与期間終了後の検査で認められた。回復期間終了後の検