

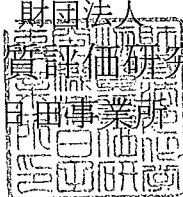
試験コード番号 B11-0838

## 最 終 報 告 書

13F-OLE のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

2007 年 8 月

財団法人  
化学物質評価研究機構  
日田事業所



本文書は正本を正確に転写したものです。  
財団法人 化学物質評価研究機構 日田事業所

2007 年 8 月 24 日

試験責任者 白石啓二

## 陳 述 書

財団法人 化学物質評価研究機構  
日田事業所

試験委託者      ダイキン工業株式会社

試験の表題      13F-OLE のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

試験コード番号    B11-0838

上記試験は、「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(薬食発第 1121003 号、平成 15・11・17 製局第 3 号、環保企発第 031121004 号、平成 15 年 11 月 21 日)に従って実施したものである。

また本最終報告書は生データを正確に反映しており、試験データが有効であることを確認した。

2007 年 8 月 24 日

試験責任者

白石啓二

## 信頼性保証書

財団法人 化学物質評価研究機構  
日田事業所

試験委託者：ダイキン工業株式会社

試験の表題：13F-OLEのラットにおける28日間反復経口投与毒性試験

試験コード番号：B11-0838

当試験は財団法人 化学物質評価研究機構 日田事業所の信頼性保証部門が監査又は査察を実施しており、監査又は査察を行った日付、試験責任者及び運営管理者に報告を行った日付は以下の通りである。

監査又は査察対象	監査又は査察実施日	監査又は査察結果報告日
試験計画書	2007年3月2日	2007年3月3日
被験物質の調製	2007年3月9日	2007年3月9日
投与及び一般状態観察	2007年3月13日	2007年3月13日
試験計画書の変更書	2007年3月14日	2007年3月14日
試験計画書再査察	2007年3月23日	2007年3月23日
試験計画書の変更書(No.2)	2007年5月9日	2007年5月9日
臨床検査結果	2007年6月29日	2007年6月29日
臨床検査結果再査察	2007年7月2日	2007年7月2日
病理検査結果	2007年7月11日	2007年7月11日
動物検査結果	2007年7月18日	2007年7月18日
詳細観察及び機能検査結果	2007年7月18日	2007年7月18日
動物検査結果再査察	2007年7月31日	2007年7月31日
詳細観察及び機能検査結果再査察	2007年7月31日	2007年7月31日
被験物質、飼育条件の記録	2007年8月16日	2007年8月16日
最終報告書草案	2007年8月16日	2007年8月16日
被験物質、飼育条件の記録再査察	2007年8月21日	2007年8月22日
最終報告書草案再査察	2007年8月24日	2007年8月24日
最終報告書草案(2回目)	2007年8月24日	2007年8月24日
最終報告書草案(2回目)再査察	2007年8月24日	2007年8月24日
最終報告書	2007年8月24日	2007年8月24日

なお、以下の査察対象については施設の査察又は他の試験の査察結果をもとに、試験責任者及び運営管理者に報告を行っている。

査察対象	査察実施日	査察結果報告日
動物入荷	2007年1月16日	2007年6月27日
検疫・馴化	2006年12月7日	2007年6月27日
体重測定	2007年2月23日	2007年6月27日
摂餌量測定	2007年2月23日	2007年6月27日
詳細観察及び機能検査	2007年3月23日	2007年6月27日
採尿	2007年3月28日	2007年6月27日
採血	2007年1月16日	2007年6月27日
解剖、剖検及び器官重量測定	2007年1月16日	2007年6月27日
血液学的検査	2007年1月16日	2007年6月27日
血液生化学的検査	2007年1月16日	2007年6月27日
尿検査	2007年1月16日	2007年6月27日
病理標本作製	2007年2月6日、9日、15日	2007年6月27日

本報告書には、試験で使用した方法、手順が正確に記載されており報告結果は試験の生データを正確に反映している。

2007年8月24日

信頼性保証責任者

水口隆一郎

## 目 次

	頁
表 題	3
試験委託者	3
試験施設	3
試験目的	3
試験法	3
適用GLP	3
試験日程	3
資料の保管場所及び保管期間	4
正本の保管	4
試験責任者、その他の試験に従事した者の氏名及び業務分担	5
最終報告書作成者の承認	5
要 約	6
試験材料及び試験方法	
1. 被験物質	7
2. 使用動物	8
3. 飼育環境	8
4. 群 構 成	9
5. 被験物質の安定性	9
6. 投与液の調製	9
7. 投 与	10
8. 観察・検査	10
9. 統計学的方法	17
試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因	17
試験成績	
1. 一般状態	18
2. 詳細観察	18
3. 機能検査	18
4. 体 重	18
5. 摂 餌 量	19
6. 血液学的検査	19
7. 血液生化学的検査	19
8. 尿 検 査	19
9. 器官重量	19
10. 剖 検	20
11. 病理組織学的検査	20
考 察	21

## Figures

1	Body weights	24
2	Food intakes	26

## Tables

1	Summary of clinical signs	28
2	Summary of detailed clinical observations	29
3	Summary of reflex	54
4	Summary of grip strength	57
5	Summary of motor activity	58
6	Summary of body weights	59
7	Summary of food intakes	61
8	Summary of hematological examinations	63
9	Summary of blood chemical examinations	65
10	Summary of urinalyses	67
11	Summary of absolute organ weights	70
12	Summary of relative organ weights	71
13	Summary of macroscopic examinations	72
14	Summary of histopathological examinations	73

## Addenda

1	Clinical signs of individual animals	78
2	Detailed clinical observations of individual animals	82
3	Reflex of individual animals	152
4	Grip strength of individual animals	154
5	Motor activity of individual animals	156
6	Body weights of individual animals	158
7	Food intakes of individual animals	161
8	Hematological data of individual animals	164
9	Blood chemical data of individual animals	168
10	Urinary data of individual animals	172
11	Absolute organ weights of individual animals	178
12	Relative organ weights of individual animals	180
13	Pathological findings of individual animals	182

添付資料 1 最終報告書「13F-OLE の安定性、調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験(X18-0838)」

添付資料 2 写真「病理組織学的検査」

試験コード番号: B11-0838

被験物質コード番号: HR6853

委託者コード番号: D-0060

表 題	13F-OLE のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験	
試験委託者	ダイキン工業株式会社 〒566-8585 大阪府摂津市西一津屋 1-1	
試験施設	財団法人 化学物質評価研究機構 日田事業所 〒877-0061 大分県日田市石井町 3 丁目 822 番地	
試験目的	動物に被験物質を 28 日間毎日反復経口投与したときに現れる生体の機能及び形態の変化を観察することにより、出現する毒性を明らかにすることを目的とする。	
試験法	「新規化学物質等に係る試験の方法について」(薬食発第 1121002 号、平成 15・11・13 製局第 2 号、環保企発第 031121002 号、平成 15 年 11 月 21 日)に定める「ほ乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験」に準拠した。	
適用 GLP	「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(薬食発第 1121003 号、平成 15・11・17 製局第 3 号、環保企発第 031121004 号、平成 15 年 11 月 21 日)を適用した。	
試験日程		
	試験開始日	2007年 3月 1日
	動物入荷日	2007年 3月 6日
	実験開始日(投与開始日)	2007年 3月13日
	投与期間終了後解剖日	2007年 4月10日
	回復試験開始日	2007年 4月10日
	回復期間終了後解剖日	2007年 4月24日
	実験終了日(病理組織学的検査終了日)	2007年 6月25日
	試験終了日	2007年 8月24日

#### 資料の保管場所及び保管期間

生データ、試験計画書、試験計画書の変更書、試験委託書、被験物質調査票、最終報告書、その他の記録文書及び標本は当機構日田事業所の資料保管室で、被験物質のロットごとのサンプルは試験物質保管室で「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(昭和48年法律第117号)」第4条第1項若しくは第2項、第4条の2第2項、第3項若しくは第8項、第5条の4第2項、第24条第2項又は第25条の3第2項の規定による通知を受けた後10年間保管する。通知を受けた日については試験委託者から当機構日田事業所に連絡することとする。保管期限後の処置は試験委託者の承認を得る。ただし保管中に品質が著しく変化する標本や被験物質などの保管期間は、上記の通知を受けた後10年間又は品質低下をおこさないで安定に保存しうる期間のいずれか短い方の期間とし、廃棄に際しては試験委託者の承認を得る。

#### 正本の保管

試験計画書、試験計画書の変更書及び最終報告書の正本は各1部とし、当機構日田事業所で保管する。また、試験委託者は試験責任者が正本と相違ないことを証明した写しを保管する。



試験責任者、その他の試験に従事した者の氏名及び業務分担

試験責任者: 白石啓二

(試験の計画、試験業務の管理、結果の総合的な解析・評価、  
報告書作成などの試験業務全般に対して責任を負う)

試験担当者: 一瀬文雄

(動物の検疫・馴化及び飼育管理、投与液の調製、投与、一般  
状態観察、体重測定、摂餌量測定、詳細観察、機能検査など  
の動物試験業務に対して責任を持つ)

病理検査責任者: 寶珠山 五月

(剖検、組織採取及び器官重量測定、病理組織学的検査など  
の病理形態学的業務に対して責任を持つ)

臨床検査責任者: 白石啓二(2007年3月29日まで)

東原信彦(2007年3月30日以降)

(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査などの生体試料  
の生化学的分析に関連した業務に対して責任を持つ)

最終報告書作成者の承認

試験責任者:

2007年8月24日

白石啓二

所属: 日田事業所 試験第二課

## 要 約

13F-OLE の 28 日間反復経口投与毒性試験及び 14 日間の回復試験を 5 週齢の雌雄各群 5 匹の Crl:CD(SD)ラットを用いて行った。投与量は 200 mg/kg/day を高用量とし、25 及び 5 mg/kg/day の 3 用量を設定した。200 mg/kg 群及び媒体対照群に回復群を設けた。

試験において死亡はみられなかった。

投与期間中の一般状態、体重、摂餌量、詳細観察及び機能検査において被験物質による影響は認められなかった。

投与期間終了時の病理組織学的検査において 25 mg/kg 以上の群の雄で肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪滴及び小肉芽腫、200 mg/kg 群の雄で肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大及び小葉周辺性肝細胞核小体明瞭化、雌で肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪滴がみられ、剖検において 200 mg/kg 群の雄で肝臓の腫大、器官重量において 25 mg/kg 以上の群の雌雄で肝臓の相対重量増加、200 mg/kg 群の雄で絶対重量の増加が認められた。なお、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において異常は認められなかった。

回復群においては、回復期間終了時の剖検において 200 mg/kg 群の雌雄で切歯の斑状歯がみられ、回復性が認められた。また、病理組織学的検査において、200 mg/kg 群の雄で肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪滴及び小肉芽腫が引き続き認められた。これらの変化については明らかな回復性はみられなかった。

以上の結果から、13F-OLE の主影響は肝臓及び切歯に対してみられたが、肝臓の変化については明らかな回復性は認められなかった。本試験条件下における 13F-OLE の NOAEL は 25 mg/kg 群の雄で肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪滴及び小肉芽腫がみられたことから、5 mg/kg/day と推察された。

## 試験材料及び試験方法

## 1. 被験物質(試験委託者提供資料)

## 1.1 名称

3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-トリデカフルオロ-オクタ-1-エン

別名: 13F-OLE

CAS番号: 25291-17-2

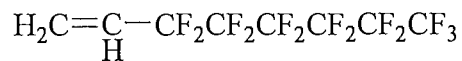
## 1.2 ロット番号

061024HM

## 1.3 提供源

ダイキン工業株式会社

## 1.4 構造式

(分子式  $\text{C}_8\text{H}_3\text{F}_{13}$ )

## 1.5 純度

99.7%

## 1.6 不純物の名称及び含有率(濃度)

不明成分 0.3%

## 1.7 物理化学的性状

常温における性状

無色透明液体

分子量

346.09

沸点

106°C(760 mmHg)

密度

1.560 g/cm<sup>3</sup> (20°C)

加水分解性

不明

溶解度

水 不溶

DMSO 不溶

アセトン 可溶(任意に混合)

## 1.8 保管条件

室温(試験物質保管室、キャビネット 1、許容温度範囲: 10~30°C)で遮光保管した。

### 1.9 取扱い上の注意

手袋、マスク、帽子及び白衣を着用した。

## 2. 使用動物

日本チャールス・リバー株式会社(日野飼育センター、〒529-1633 滋賀県蒲生郡日野町下駒月 735)で生産された4週齢のCrI:CD(SD)ラット(SPF)を雌雄各33匹購入し、6日間の検疫を含む7日間の馴化を行った。すべての動物に異常は認められなかった。投与開始1日前に体重層別無作為抽出法で各群の平均体重がほぼ等しくなるように群分けした。群分けにより外れた動物は試験系から除外し、エーテル麻酔下にて安楽死させた。

投与開始時の動物の週齢は5週齢で、体重範囲は雄が127.3-146.1 g、雌が111.4-130.7 gであった。動物は群分け前は尾部への油性インク塗布、群分け後は耳鉾により識別した。

## 3. 飼育環境

動物は、検疫・馴化期間中を含む全飼育期間を通して、温度21-25℃、相対湿度40-70%、換気回数10-15回/時間、明暗サイクル12時間間隔(7時点灯-19時消灯)に設定したバイオトロン棟(1)バリアーシステムの飼育室(検疫期間中は飼育室4、検疫終了後は飼育室7)で飼育した。温度及び相対湿度の実測値はそれぞれ22.5-24.1℃及び47.9-58.6%であった。

群分け前は、ステンレス製金網床ケージ(260 W×380 D×180 H mm、トキワ科学器械株式会社)に3又は5匹/ケージ、群分け後は、ステンレス製金網床ケージ(165 W×300 D×150 H mm、トキワ科学器械株式会社)に個別飼育した。トレイは、群分け前は週1回、群分け後は週2回交換した。給餌器、ケージ及びラックは群分け時及び投与期間終了時(回復群のみ)に各1回交換し、そのほかに軟便又は下痢が認められた動物についてはトレイを交換した。ケージにはラベルをつけて識別した。

飼料は固型飼料(MF、ロット番号061204、オリエンタル酵母工業株式会社)を、飲料水は日田市上水道水(塩素添加水)を自動給水装置により自由に摂取させた。飼料及び飼育用器材は、オートクレーブ滅菌(121℃、30分間)したものを使用した。飼料は、財団法人日本食品分析センターで実施した分析データを製造元から入手し、その項目が米国環境保護庁有害物質規制法の「飼料及び媒体の汚染物質限度」(1979)を参考にして当機構日田事業所で定めた基準値内であることを確認できた飼料を使用した。飲料水の混入物については、年に2回、大分県薬剤師会(味のみ当機構日田事業所で実施)において測定し、厚生労働省の水質基準に関する省令(厚生労働省令第101号)に記載されている水質基準を参考にして、当機構日田事業所で定めた項目を検査し、そのデータが基準値内であることを確認している。

## 4. 群構成

群構成は下表のように設定した。

試験群	投与量 (mg/kg/day)	投与容量 (mL/kg)	投与濃度 (w/v%)	動物数	
				雄(動物番号)	雌(動物番号)
媒体対照群	0	10	0	5 ( 1 - 5 )	5 ( 31 - 35 )
媒体対照回復群	0	10	0	5 ( 6 - 10 )	5 ( 36 - 40 )
低用量群	5	10	0.05	5 ( 11 - 15 )	5 ( 41 - 45 )
中用量群	25	10	0.25	5 ( 16 - 20 )	5 ( 46 - 50 )
高用量群	200	10	2.0	5 ( 21 - 25 )	5 ( 51 - 55 )
高用量回復群	200	10	2.0	5 ( 26 - 30 )	5 ( 56 - 60 )

投与用量設定理由: 当機構日田事業所において7日間反復経口投与毒性試験を25、250、500及び1,000 mg/kg/dayの4用量で行った。その結果、250 mg/kg以上の群で肝臓の重量増加及び腫大がみられた。したがって、本試験の用量は高用量を200 mg/kg/dayとし、以下、25及び5 mg/kg/dayの3用量を設定した。なお、回復群は200 mg/kg群及び媒体対照群に設定した。

## 5. 被験物質の安定性

当機構日田事業所にて「13F-OLEの安定性、調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験(X18-0838)」で実施した。投与開始前と投与期間終了後に赤外分光光度計を用いて4000 cm<sup>-1</sup> - 400 cm<sup>-1</sup>の範囲で赤外吸収スペクトルを測定した。投与開始前は、試験委託者より提供されたスペクトルとの比較により確認を行い、投与期間終了後は、投与開始前のスペクトルと比較して変化がないことを確認した。

## 6. 投与液の調製

## 6.1 媒体

被験物質の加水分解性が不明なため、1.0 w/v% Tween 80 (ロット番号 DPK6694、和光純薬工業株式会社)を含むオリーブ油(ロット番号 038OHS、株式会社フジミ製薬所)を用いた。

## 6.2 調製法

遮光下で被験物質をメノウ乳鉢に正確に秤量し、そこへ調製量の1.0 w/v%相当のTween 80を加えた後、オリーブ油を加えて2.0 w/v%調製液を調製した。0.05及び0.25 w/v%液は2.0 w/v%液から希釈調製した。調製物は冷暗所(調製室、保冷库15)に保管した。

## 6.3 均一性試験及び安定性試験

被験物質調製液中の均一性及び安定性試験については当機構日田事業所にてX18-0838で実施した。

調製液中の被験物質の均一性については、10.0及び0.04 w/v%調製液の調製直

後において上、中及び下層より各 n=1 でサンプリングし、前処理操作を行った後、ガスクロマトグラフィー(GC)により被験物質濃度を各 1 回測定した。その結果、均一性が確認された。

調製液中の被験物質の安定性については、均一性試験に用いた調製液を冷暗所において保存し、調製 9 日後に中層より n=1 でサンプリングし、前処理操作を行った後、GC により被験物質濃度を各 1 回測定した。その結果、8 日間の安定性が確認された。

#### 6.4 濃度確認試験

当機構日田事業所にて試験コード番号 X18-0838 で実施した。投与開始時(初回調製)に用いた 2.0、0.25 及び 0.05 w/v%調製液中の被験物質濃度を測定し、設定した濃度の 100±10%の範囲内であることを確認した。

### 7. 投 与

ネラトンカテーテル(テルモ株式会社)を接続した注射筒(テルモ株式会社)を用いて、毎日午前中に、28 日間反復して強制経口投与を行った。その後は 14 日間の回復期間を設けた。

### 8. 観察・検査

日及び週の起算法は、投与開始日を day 1、投与開始前日を day -1、投与開始週を week 1 とした。また、投与最終日翌日を day 1 (回復)、回復開始週を week 1 (回復) とした。

#### 8.1 一般状態

全例について、投与期間中は毎日、投与前、投与中-投与後、午後の 3 回観察した。回復期間中は毎日、午前及び午後の 2 回観察した。

#### 8.2 詳細観察

全例について投与開始前に 1 回行った。投与期間及び回復期間を通じて週 1 回盲検で観察し、スコアリングを行った。盲検は乱数により全ての動物を並び替え、検査用ラベルを用いて投与群が判別できない状態で実施した。なお、切歯については手にとっての詳細な観察項目に含まれていないことから、観察対象とはしなかった。

##### 1) ケージから取り出す際の反応

動物を保持するために手を近づけたり、あるいは保持するなど動物に外部刺激を与えた場合の動物の興奮性などの反応を観察した。

観察項目: 出し易さ、発声

##### 2) 手にとっての詳細な観察

観察項目: 筋緊張、体温低下、立毛、被毛の状態(毛の汚れ、被毛粗剛)、皮膚及び粘膜の色(蒼白、発赤、チアノーゼ)、眼の異常(流涙、眼球突出、瞳孔径)、流涎、分泌物

## 3) アリーナ内での行動の観察

動物をアリーナ内(観察台上)において1分間以上観察した。また、1分間の排糞(糞の数)及び排尿(尿のプール数)回数を記録した。

観察項目: 姿勢、活動性、呼吸、眼瞼閉鎖、歩行状態、振戦・攣縮・痙攣、常同行動、異常行動

## 8.3 機能検査

全例について、投与4週目に行った。投与4週目の検査において異常は認められなかったため、回復期間中の検査は実施しなかった。

## 1) 反応性検査

検査対象となる感覚器に適切な外部刺激を与え、これに対する動物の反応を観察した。検査は詳細観察に引き続き盲検で行った。

- (1) 視覚(接近・触覚): 顔面前3 cmに丸い棒等を近づけ、4秒間そのまま保持したときの反応を記録した。
- (2) 聴覚: 頭上で指を鳴らしたときの反応を記録した。
- (3) 痛覚: 洗濯バサミで尾の1/3尾根部側を挟んだときの反応を記録した。
- (4) 瞳孔反射: 光を遮った状態で、ペンライトの光を当て瞳孔の反応を記録した。
- (5) 空中正向反射: 動物の腹部を上に向けた状態で約30 cmの高さから落とされたときの反応を記録した。

## 2) 握力測定

握力メータ(Grip strength meter、コロンバス社製)を用いて盲検で測定した。測定は前肢・後肢ともに2回行い、平均値をその個体の値とした。

## 3) 自発運動量測定

自発運動測定装置(SCANET: MV-10、メイティス社製)を用いて動物の運動量を測定した。赤外線ビームを横切った数を測定値とし、1時間(10分間隔で6回)測定した。

## 8.4 体重測定

投与前はday -1(群分け時)、投与期間中はday 1、3、8、12、17、21、26、28、回復期間中はday 1(回復)、5、10、14に測定した。器官の相対重量を算出するために投与期間終了時及び回復期間終了時の搬出時にそれぞれ1回測定した。

## 8.5 摂餌量測定

投与前はday -1(群分け時)、投与期間中はday 1、3、8、15、22及び28、回復期間中はday 1、4、8及び14に測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求めて、平均1日摂餌量を算出した。

## 8.6 血液学的検査

投与期間終了時(回復群は除く)及び回復期間終了時に1晩絶食(16-20時間)の後、エーテル麻酔下で腹部大動脈から採血して得られた血液あるいは血漿について、

下記項目の測定を行った。なお測定できなかった場合のために、血液塗抹標本を作製した。抗凝固剤として、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の測定には3.2%クエン酸ナトリウム水溶液(ロット番号LTR3558、和光純薬工業株式会社)を用い、その他の測定にはEDTA-2K(ロット番号G5071、シスメックス株式会社)を用いた。

項	目	方	法
1)	赤血球数(RBC)	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	電気抵抗法
2)	白血球数(WBC)	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	電気抵抗法
3)	ヘモグロビン濃度(Hb)	(g/dL)	非シアンヘモグロビン法
4)	ヘマトクリット値(Ht)	(%)	$\frac{\text{RBC} \times \text{MCV}}{10^3}$
5)	平均赤血球容積(MCV)	(fL)	電気抵抗法
6)	平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	(pg)	$\frac{\text{Hb}}{\text{RBC}} \times 10^3$
7)	平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	(g/dL)	$\frac{\text{Hb}}{\text{Ht}} \times 10^2$
8)	血小板数(Platelet)	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	電気抵抗法
9)	網状赤血球数比率(Reticulo)	(%)	RNA 染色
10)	プロトロンビン時間(PT)	(sec)	磁気センサー方式
11)	活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	(sec)	磁気センサー方式
12)	白血球百分率 (Differentiation of leukocyte)	(%)	フローサイトメトリー法
	好中球(Neutro)		
	好酸球(Eosino)		
	好塩基球(Baso)		
	リンパ球(Lymph)		
	単球(Mono)		
	大型非染色球(LUC)		

使用機器	1)-8)	全自動総合血液学分析装置 (CELL-DYN3500、アボットラボラトリーズ)
	9),12)	総合血液学検査装置(ADVIA 120、バイエルメディカル)
	10), 11)	血液凝固自動測定装置(KC-10A、アメルング)



## 8.7 血液生化学的検査

8.6 項と同時期に採取する血液から血清を分離し、得られた血清について下記項目の測定を行った。

項 目	方 法
1) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)	(IU/L) UV 法(JSCC 標準化対応法)
2) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	(IU/L) UV 法(JSCC 標準化対応法)
3) アルカリ性フォスファターゼ(ALP)	(IU/L) <i>p</i> -Nitrophenyl phosphate 法
4) コリンエステラーゼ(ChE)	(IU/L) Butyrylthiocholine iodide 法
5) $\gamma$ -グルタミルトランスペプチターゼ ( $\gamma$ -GTP)	(IU/L) L- $\gamma$ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide 法
6) 総コレステロール(T-Cho)	(mg/dL) COD・ADPS 法
7) トリグリセリド(TG)	(mg/dL) GPO・ADPS グリセロール消去法
8) 血糖(Glucose)	(mg/dL) Hexokinase・G-6-PDH 法
9) 総蛋白(T-Protein)	(g/dL) Biuret 法
10) アルブミン(Albumin)	(g/dL) Bromocresol green 法
11) A/G 比(A/G ratio)	$\frac{\text{Albumin}}{\text{T-Protein} - \text{Albumin}}$ (計算値)
12) 尿素窒素(BUN)	(mg/dL) Urease・GIDH 法
13) クレアチニン(Creatinine)	(mg/dL) Creatininase・F-DAOS 法
14) 総ビリルビン(T-Bil)	(mg/dL) 酵素法
15) カルシウム(Ca)	(mg/dL) OCPC 法
16) 無機リン(IP)	(mg/dL) Fiske-Subbarow 法
17) ナトリウム(Na)	(mEq/L) Crown-Ether 膜電極法
18) カリウム(K)	(mEq/L) Crown-Ether 膜電極法
19) 塩素(Cl)	(mEq/L) 電量滴定法

使用機器 1),2),4), 9), 10), 14) 生化学自動分析装置(7150 Automatic Analyzer、日立)  
 3),5)-8), 12), 13), 15), 16) 生化学自動分析装置(7170 Automatic Analyzer、日立)  
 17)-19) 電解質分析装置(PVA- $\alpha$ III、A & T)

## 8.8 尿検査

投与期間最終日(回復群は除く)、回復期間最終日に動物を個体別代謝ケージ(150 W×200 D×263 H mm)内に収容し、絶食、自由飲水にて 15-17 時間蓄積尿を採取した。採取した尿を用いて下記項目の測定を行った。尿沈渣については染色を施し、投与期間終了時の雌雄の媒体対照群及び 200 mg/kg 群について検査した。なお、回復期間終了時の尿沈渣は、投与期間終了時に異常が認められなかったことから検査を行わなかった。

項 目	方 法
1) 尿量(Urine volume) (mL)	容量法
2) 色調(Color)	肉眼観察
3) 濁り(Turbid)	肉眼観察
4) 尿比重(Sp.Gr.)	屈折率法
5) pH	試験紙法
6) 蛋白(Protein)	試験紙法
7) 糖(Glucose)	試験紙法
8) 潜血(Occult blood)	試験紙法
9) 尿沈渣(Urinary sediment)	Sternheimer 変法

使用機器	1) メスシリンダー
	4) アタゴ血清蛋白屈折計 N (SPR-N、株式会社アタゴ)
	9) System 生物顕微鏡(BH2、オリンパス光学工業)
	5)-8) ヘマコンビスティックス (バイエル メディカル)

#### 8.9 病理学的検査

##### 1) 剖 検

全例について、体表、開孔部、頭蓋腔、胸腔、腹腔とその内容の観察を含む肉眼的観察を行った。

##### 2) 器官重量測定

全例について、以下の器官の重量を測定した。また、搬出時の体重をもとに体重 100 g 当りの相対重量を算出した。

肝臓(g)、心臓(g)、腎臓\*(g)、精巣\*(g)、精巣上体\*(g)、卵巣\*(mg)、脳(g)、脾臓(g)、胸腺(mg)、副腎\*(mg)

\*印は左右合わせて測定した。

##### 3) 病理組織学的検査

(1) 全例について以下の器官・組織を採取した。

分 類	器官・組織
呼吸器系	気管及び肺
消化器系	切歯、胃、腸(十二指腸-直腸、パイエル板を含む)、 肝臓
心・血管系	心臓
泌尿器系	腎臓、膀胱
生殖器系	精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、膣
神経系	脳(大脳、小脳及び橋を含む)、脊髄、坐骨神経
造血器系	骨髓(大腿骨)、リンパ節(腋窩及び腸間膜リンパ節)、 脾臓、胸腺
内分泌系	下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎
感覚器	眼球

気管、肺及び膀胱は10%中性緩衝ホルマリン液を注入後採取した。胃及び腸は10%中性緩衝ホルマリン液を注入した後、同液に浸漬し、その後内容を水洗除去した。また、採取した器官・組織は10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。精巣及び精巣上体はブアン液で固定した。

(2) その他の肉眼的病変部として以下の器官・組織を採取した。

試験群(動物番号)	器官・組織
媒体対照群(No. 2)	皮膚
媒体対照群(No. 32)	皮膚
媒体対照回復群(No. 36)	皮膚
200 mg/kg 回復群(No. 58)	皮膚

(3) 以下の群の器官・組織についてパラフィン包埋薄切切片作製後、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を施し、光学顕微鏡的に検査した。なお、切歯及び骨髄(大腿骨)は切り出しの前に10%蟻酸・ホルマリン液による脱灰操作を行った。表中の( )内はパラフィンブロック標本を作製したが、高用量群で組織学的に異常が認められなかったためHE染色標本を作製しなかった。

器官・組織	媒体対照群	媒体対照回復群	5 mg/kg 群	25 mg/kg 群	200 mg/kg 群	200 mg/kg 回復群
気管	雌雄				雌雄	
肺	雌雄				雌雄	
切歯 <sup>a)</sup>	雌雄	雌雄	(雌雄)	(雌雄)	雌雄	雌雄
前胃 <sup>b)</sup>	雌雄	雌	雌	雌	雌雄	雌
腺胃 <sup>b)</sup>	雌雄	雌	雌	雌	雌雄	雌
十二指腸-回腸	雌雄				雌雄	
盲腸-直腸	雌雄				雌雄	
肝臓 <sup>b)</sup>	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄
心臓	雌雄				雌雄	
腎臓 <sup>c)</sup>	雌雄	雄			雌雄	雄
膀胱	雌雄				雌雄	
精巣 <sup>b)</sup>	雄	雄	雄	雄	雄	雄
精巣上体 <sup>b)</sup>	雄	雄	雄	雄	雄	雄
前立腺	雄				雄	
精囊	雄				雄	
卵巣	雌				雌	
子宮	雌				雌	
膣	雌				雌	
大脳・小脳・橋	雌雄				雌雄	
脊髄	雌雄				雌雄	

器官・組織	媒体 対照群	媒体対照 回復群	5 mg/kg 群	25 mg/kg 群	200 mg/kg 群	200 mg/kg 回復群
坐骨神経	雌雄				雌雄	
骨髄	雌雄				雌雄	
腋窩 リンパ節	雌雄				雌雄	
腸間膜 リンパ節	雌雄				雌雄	
脾臓	雌雄				雌雄	
胸腺	雌雄				雌雄	
下垂体	雌雄				雌雄	
甲状腺	雌雄				雌雄	
上皮小体	雌雄				雌雄	
副腎	雌雄				雌雄	
眼球	雌雄				雌雄	

- a) 雌雄の高用量回復群で肉眼的に標的器官が疑われたため、媒体対照群、200 mg/kg 群及びそれぞれの回復群について病理組織学的検査を行い、他のすべての用量群についてはパラフィンブロック標本を作製した。
- b) 雄または雌の200 mg/kg 群で被験物質の投与に関連した変化が疑われたため他のすべての用量群及び回復群についても病理組織学的検査を実施した。
- c) 雄の200 mg/kg 回復群で器官重量に被験物質の投与に関連した変化が疑われたため回復群についても病理組織学的検査を実施した。
- (4) 肉眼的病変部として以下の器官・組織について検査した。

試験群(動物番号)	器官・組織
媒体対照群(No. 2)	皮膚
5 mg/kg 群(No. 11)	脾臓
25 mg/kg 群(No. 20)	下垂体
媒体対照群(No. 32)	皮膚
媒体対照回復群(No. 36)	皮膚
200 mg/kg 回復群(No. 58)	皮膚

- (5) 以下の器官・組織について特殊染色を行った。

試験群(動物番号)	器官・組織	染色法
媒体対照群(No. 1)	肝臓 <sup>d)</sup>	オイル赤 O 染色
200 mg/kg 群(No. 22)	肝臓 <sup>d)</sup>	オイル赤 O 染色
媒体対照群(No. 34)	肝臓 <sup>d)</sup>	オイル赤 O 染色
25 mg/kg 群(No. 47)	肝臓 <sup>d)</sup>	オイル赤 O 染色
200 mg/kg 群(No. 55)	肝臓 <sup>d)</sup>	オイル赤 O 染色

- d) 被験物質投与群の HE 染色標本で肝細胞の空胞化がみられ、脂肪の蓄積が疑

われたためオイル赤O染色を行った。

#### 9. 統計学的方法

体重(搬出時を除く)、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿量、尿比重、器官重量、握力、自発運動量の成績について、Bartlett 法による等分散検定を行い、5%有意水準で等分散が認められた場合、一元配置分散分析を行った。分散分析において有意差が認められた場合は、媒体対照群と各投与群の間において、Dunnett 法による検定を行った。

等分散が認められない場合、Kruskal-Wallis の検定を行い、有意差が認められた場合は、媒体対照群と各投与群の間において、ノンパラメトリックの Dunnett 法による検定を行った。

また、排糞(糞の数)回数、排尿(尿のプール数)回数は、Kruskal-Wallis の検定を行い、有意差が認められた場合は、媒体対照群と各投与群の間において、ノンパラメトリックの Dunnett 法による検定を行った。

#### 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因は認められなかった。

## 試験成績

## 1. 一般状態(Table 1, Addendum 1)

## 1.1 投与期間中

雄: 流涎が媒体対照群で 8 例、5 mg/kg 群で 5 例、25 mg/kg 群で 4 例、200 mg/kg 群で 9 例、軟便が 200 mg/kg 群で 3 例、頸部の脱毛が媒体対照群で 1 例にみられた。なお、流涎は午後の観察時にはすべて消失していた。

雌: 流涎が媒体対照群で 3 例、5 mg/kg 群で 1 例、25 mg/kg 群で 3 例、200 mg/kg 群で 10 例、軟便が 5 mg/kg 群で 1 例、25 mg/kg 群で 1 例、200 mg/kg 群で 4 例、下痢が 5 mg/kg 群で 1 例、25 mg/kg 群で 1 例、200 mg/kg 群で 1 例、肩の脱毛及び痂皮形成が媒体対照群で 1 例、前肢の脱毛が媒体対照群で 1 例、5 mg/kg 群で 1 例、200 mg/kg 群で 1 例にみられた。なお、流涎は午後の観察時にはすべて消失していた。

## 1.2 回復期間中

雄: 切歯の斑状歯が 200 mg/kg 群で回復 day 11 から day 14 に 2 例にみられた。

雌: 前肢の脱毛が媒体対照群で 1 例、200 mg/kg 群で 1 例にみられた。

## 2. 詳細観察 (Table 2, Addendum 2)

## 2.1 投与期間中

雌雄ともに異常は認められなかった。

## 2.2 回復期間中

雌雄ともに異常は認められなかった。

## 3. 機能検査(Tables 3, 4, 5, Addenda 3, 4, 5)

## 3.1 投与期間中

雄: 投与 4 週目に 5 mg/kg 群で痛覚の過剰な反応が 1 例にみられた。

雌: 投与 4 週目に 5 mg/kg 群で聴覚の過剰な反応が 1 例にみられた。

## 3.2 回復期間中

投与 4 週目の測定で被験物質の変化が認められなかったことから、回復 2 週目の測定は行わなかった。

## 4. 体重(Fig.1, Table 6, Addendum 6)

## 4.1 投与期間中

雌雄ともに異常はみられなかった。

## 4.2 回復期間中

雌雄ともに異常はみられなかった。

## 5. 摂餌量(Fig.2, Table 7, Addendum 7)

## 5.1 投与期間中

雌雄ともに異常はみられなかった。

## 5.2 回復期間中

雌雄ともに異常はみられなかった。

## 6. 血液学的検査(Table 8, Addendum 8)

## 6.1 投与期間終了時

雄: 異常はみられなかった。

雌: 5 mg/kg 群で白血球数の有意な増加がみられた。

## 6.2 回復期間終了時

雄: 200 mg/kg 群で白血球百分率の好中球比率の有意な増加、リンパ球比率及び大型非染色球比率の有意な減少がみられた。

雌: 異常はみられなかった。

## 7. 血液生化学的検査(Table 9, Addendum 9)

## 7.1 投与期間終了時

雌雄ともに異常はみられなかった。

## 7.2 回復期間終了時

雌雄ともに異常はみられなかった。

## 8. 尿検査(Table 10, Addendum 10)

## 8.1 投与期間終了時

雌雄ともに異常はみられなかった。

## 8.2 回復期間終了時

雌雄ともに異常はみられなかった。

## 9. 器官重量(Tables 11,12, Addenda 11,12)

## 9.1 投与期間終了時

雄: 25 mg/kg 以上の群で肝臓の相対重量増加、200 mg/kg 群で肝臓の絶対重量増加、心臓の絶対重量減少、脾臓の絶対及び相対重量減少がみられた。

雌: 25 mg/kg 以上の群で肝臓の相対重量増加、200 mg/kg 群で腎臓の相対重量増加がみられたほか、25 mg/kg 群で肝臓の絶対重量増加がみられた。

## 9.2 回復期間終了時

雄: 200 mg/kg 群で腎臓の相対重量増加、精巣上体の絶対重量増加がみられた。

雌: 異常はみられなかった。

## 10. 剖 検(Table 13, Addendum 13)

### 10.1 投与期間終了時

雄: 200 mg/kg 群で肝臓の腫大が全例(Nos. 21-25)にみられたほか、媒体対照群で疎毛が 1 例(No. 2)、5 mg/kg 群で脾臓の被膜上の白色部が 1 例 (No. 11)、25 mg/kg 群で下垂体の嚢胞が 1 例(No. 20)に認められた。

雌: 200 mg/kg 群で前胃の粘膜隆起部が 1 例(No. 51)にみられたほか、媒体対照群で皮膚の痂皮形成が 1 例(No. 32)に認められた。

### 10.2 回復期間終了時

雄: 200 mg/kg 群で切歯の斑状歯が 3 例(Nos. 27, 28, 30)にみられた。

雌: 200 mg/kg 群で切歯の斑状歯が 1 例(No. 59)にみられたほか、媒体対照群で前肢の脱毛が 1 例(No. 36)、200 mg/kg 群で前肢の脱毛が 1 例(No. 58)に認められた。

## 11. 病理組織学的検査(Table 14, Addendum 13)

### 11.1 投与期間終了時

雄: 25 mg/kg 群で肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪滴が 1 例(No. 19)、肝臓の小肉芽腫が 1 例(No. 20)、200 mg/kg 群で肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪滴が全例(Nos. 21-25, Photos. 1, 2)、肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大及び小葉周辺性肝細胞核小体明瞭化が 1 例(No. 21, Photos. 3, 4)、肝臓の小肉芽腫が 4 例(Nos. 22-25)、精巣の精母細胞の変性が 1 例(No. 25)、精巣上体の管腔内精細胞残渣が 1 例(No.25)にみられた。そのほか、媒体対照群で空腸のパイエル板での限局性壊死が 1 例(No. 2)、5 mg/kg 群で脾臓の被膜炎が 1 例(No. 11)、25 mg/kg 群で下垂体の中間葉での嚢胞形成が 1 例(No. 20)に認められた。

雌: 25 mg/kg 群で肝臓の小肉芽腫が 1 例(No. 47)、肝臓の小葉周辺性肝細胞脂肪滴が 1 例(No. 47)、200 mg/kg 群で肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪滴が 1 例(No. 55)、肝臓の小肉芽腫が 2 例(Nos. 52, 53)、前胃の粘膜下層のリンパ球浸潤が 1 例(No. 51)、腺胃の粘膜下層の水腫が 1 例(No. 51)、腎臓の皮髄境界部の鉍質沈着が 1 例(No. 54)、そのほか、媒体対照群で直腸の限局性炎症が 1 例(No. 32)、皮膚の潰瘍が 1 例(No. 32)、肝臓の小肉芽腫が 1 例(No. 35)に認められた。

### 11.2 回復期間終了時

雄: 200 mg/kg 群で肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪滴が 4 例(Nos. 26, 28-30)、肝臓の小肉芽腫が 3 例(Nos. 26, 28, 30)、媒体対照群で腎臓の髄質の鉍質沈着が 1 例(No. 9)、精巣の成熟精子細胞の離出阻害及び精子細胞の基底側停滞が 1 例(No. 10)に認められた。

雌: 媒体対照群で肝臓の小肉芽腫が 1 例(No. 40)にみられた。



なお、上記の肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪滴及び肝臓の小肉芽腫については、正常範囲を超えた変化として記載した。また、肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪滴又は小葉周辺性肝細胞脂肪滴がみられた代表的な動物(Nos. 22, 47, 55)について、オイル赤O染色を行った結果、陽性物質の増加が認められた。

## 考 察

13F-OLE を Crl: CD (SD)ラットに 5、25 及び 200 mg/kg/day の用量で強制経口投与し、28 日間の毒性試験及び 14 日間の回復試験を行った。

試験において死亡はみられず、投与期間中の詳細観察、体重及び摂餌量、投与期間終了時の血液生化学的検査、尿検査において被験物質の影響は認められなかった。

被験物質投与により切歯及び肝臓に対する影響が示唆された。

肝臓に対する影響として、投与期間終了時の病理組織学的検査において 25 mg/kg 以上の群の雄及び 200 mg/kg 群の雌で小葉中心性肝細胞脂肪滴、200 mg/kg 群の雄で小葉周辺性肝細胞肥大及び小葉周辺性肝細胞核小体明瞭化がみられ、肉眼的には肝臓の腫大が認められた。また、器官重量においても肝臓の重量増加によると考えられる変化として 25 mg/kg 以上の群の雌雄で肝臓の相対重量増加、200 mg/kg 群の雄で絶対重量の増加がみられた。更に、25 mg/kg 以上の群の雄で肝臓の小肉芽腫が用量依存的にみられた。この変化については、回復試験においても残存していたことから、被験物質の肝臓に対する二次的変化と考えられた。なお、肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪滴については、オイル赤O染色を行った結果、HE 染色標本での肝細胞空胞部位に一致してオイル赤O陽性物質の増加がみられ、空胞化が脂肪の蓄積による変化であることが明らかとなった。

切歯に対する影響として、一般状態で回復期間後期に雄で斑状歯が認められ、剖検時のより詳細な観察で雌においても斑状歯が確認された。この変化については、被験物質が構造中にフッ素を有していること、ラットを含むエナメル質表層が褐色を示す動物では、フッ化物の経口投与によりエナメル芽細胞の胞体内鉄色素の減少及びエナメル芽細胞の変性、壊死などがみられるとの報告があることから<sup>1),2)</sup>、エナメル質形成における鉄分泌機能の障害があったものと推察され、被験物質の切歯に対する影響と考えられた。また、回復期間終了時に明らかな組織学的な変化は認められなかったが、投与期間終了後及び回復期間前期に生じた障害が、その後回復したものと考えられた。

上記以外の変化として、一般状態において、投与期間中に媒体対照群を含む雌雄のすべての投与群で流涎がみられたが、すべて午後の観察時にはすべて消失しており、病理学的検査や詳細観察及び機能検査において神経系への影響を示唆する変化が認められていないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。また、5 mg/kg 以上の群の雌で軟便及び下痢、200 mg/kg 群の雄で軟便がみられたが、単発的な発現であり、病理組織学的変化を伴っていないことから偶発的変化と考えられた。そのほか、5 mg/kg、

200 mg/kg 群及び回復期間中の雌で前肢の脱毛がみられたが、各 1 例のみの所見であり、媒体対照群においても認められていることから、被験物質による影響ではないと考えられた。

機能検査において投与 4 週目に 5 mg/kg 群の雄で痛覚の過剰な反応が 1 例、雌で聴覚の過剰な反応が 1 例みられたが、5 mg/kg 群のみに認められた用量依存性のない変化であることから、偶発的変化と考えられた。

血液学的検査において、投与期間終了時に 5 mg/kg 群の雄で白血球数の増加がみられたが、用量依存性のない変化であることから、偶発的変化と考えられた。

器官重量において、投与期間終了時に 200 mg/kg 群の雄で脾臓の絶対及び相対重量減少がみられたが、病理組織学的検査で異常が認められておらず、脾臓については血液学的検査で貧血を示唆する変化もみられないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。また、200 mg/kg 群の雄で心臓の絶対重量減少、雌で腎臓の相対重量増加がみられたが、ともに病理組織学的検査で異常が認められず、絶対重量又は相対重量における片方のみの変化であることから、毒性学的意義のない変化と考えられた。更に、25 mg/kg 群の雌で肝臓の絶対重量増加がみられたが、用量依存性がないことから、偶発的変化と考えられた。

剖検において、投与期間終了時に 200 mg/kg 群の雌で前胃の粘膜隆起部がみられ、病理組織学的検査では粘膜下層のリンパ球浸潤、腺胃の粘膜下層の水腫が認められたが、本被験物質において刺激性を示唆するような影響が認められておらず、1 例のみにみられた軽度な限局性の変化であることから、被験物質の影響ではないと考えられた。また、5 mg/kg 群の雄で脾臓の被膜上の白色部、25 mg/kg 群の雄で下垂体の嚢胞がみられ、組織学的には脾臓の被膜炎、下垂体の中間葉での嚢胞形成として観察されたが、用量依存性のない 1 例のみの変化であることから、偶発的変化と考えられた。

病理組織学的検査において、投与期間終了時に 25 及び 200 mg/kg 群の雌で肝臓の小肉芽腫がみられたが、媒体対照群においても認められていたことから、被験物質による影響ではないと考えられた。また、雌の 25 mg/kg 群のみで肝臓の小葉周辺性肝細胞脂肪滴がみられたが、その程度は軽く、1 例のみの変化であることから被験物質による影響ではないと考えられた。更に 200 mg/kg 群の雌で腎臓の皮髄境界部の鉍質沈着がみられたが、1 例のみで背景所見としてもしばしば認められることから<sup>3)</sup>、被験物質の影響ではないと考えられた。また、200 mg/kg 群の雄で精巣の精母細胞の変性及び精巣上体の管腔内精細胞残渣がみられたが、1 例のみでその程度は軽く、背景所見<sup>3)</sup>としても認められることから、偶発的変化と考えられた。

回復群においては、被験物質の投与に関連した変化のうち、200 mg/kg 群の肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪滴及び小肉芽腫が引き続きみられ、明らかな回復性は認められなかった。また、新たに 200 mg/kg 群の雄で白血球百分率における好中球比率の増加、リンパ球比率及び大型非染色球比率の減少、腎臓の相対重量増加がみられたが、投与期間終了時には同様の変化がみられていないことから、偶発的変化と考えられた。そのほか、200 mg/kg 群の雄で精巣上体の絶対重量増加がみられたが、相対重量において変化はな

く、病理組織学的検査で異常が認められていないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

以上の結果から、13F-OLE の主影響は肝臓及び切歯に対する変化であり、肝臓については明らかな回復性は認められなかった。本試験条件下における 13F-OLE の NOAEL は 25 mg/kg 群の雄で肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪滴及び小肉芽腫がみられたことから、5 mg/kg/day と推察された。

- 1) 日本毒性病理学会編(2000)毒性病理組織学、pp.137-152、日本毒性病理学会事務局、東京
- 2) 小椋秀亮、大谷啓一(1995)硬組織の生理および薬理に関する研究、一歯、骨の形成および吸収機構に及ぼす化学物質の作用一、日薬理誌、105、pp.305-318
- 3) 当機構日田事業所における CrI:CD(SD)ラットの病理組織学的検査背景値(9-16 週齢)

項目	性	発生頻度
腎臓の皮髄境界部の鉍質沈着	雌	70/484
精巣の精母細胞の変性	雄	4/407
精巣上体の管腔内精細胞残渣	雄	7/485