

グリシドールのマウスを用いた  
吸入による 13 週間毒性試験報告書

試験番号：0317

CAS No. 556-52-5

2000 年 12 月 21 日

中央労働災害防止協会  
日本バイオアッセイ研究センター

グリシドールのマウスを用いた  
吸入による 13 週間毒性試験報告書

試験番号：0317

本 文

## 本文目次

頁

要旨 .....	1
I 試験材料	
I-1 被験物質の性状等	
I-1-1 名称と別名 .....	2
I-1-2 構造式及び分子量 .....	2
I-1-3 物理化学的性状等 .....	2
I-2 被験物質の使用ロット等 .....	2
I-3 被験物質の特性・同一性、安定性	
I-3-1 特性・同一性 .....	3
I-3-2 安定性 .....	3
I-4 試験動物 .....	3
II 試験方法	
II-1 投与	
II-1-1 投与経路、投与方法及び投与期間 .....	4
II-1-2 投与濃度及びその設定理由 .....	4
II-1-3 被験物質の発生方法と濃度調整 .....	4
II-1-4 被験物質の濃度測定 .....	4
II-2 動物管理	
II-2-1 各群の使用動物数 .....	5
II-2-2 群分け及び個体識別方法 .....	5
II-2-3 飼育条件 .....	5

## II-3 観察・検査項目及び方法

II-3-1 動物の一般状態の観察	6
II-3-2 体重測定	6
II-3-3 摂餌量測定	6
II-3-4 血液学的検査	6
II-3-5 血液生化学的検査	7
II-3-6 尿検査	7
II-3-7 病理学的検査	7

## II-4 数値処理と統計学的方法

II-4-1 数値の取り扱いと表示	7
II-4-2 母数の取り扱い	8
II-4-3 統計方法	8

## II-5 試資料の保管 9

## III 試験成績

### III-1 動物の状態観察

III-1-1 生死状況	10
III-1-2 一般状態	10
III-1-3 体重	10
III-1-4 摂餌量	11

### III-2 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

III-2-1 血液学的検査	11
III-2-2 血液生化学的検査	11
III-2-3 尿検査	11

### III-3 病理学的検査

III-3-1 剖検観察	12
III-3-2 臓器重量	12
III-3-3 病理組織学的検査	12

## IV 考察及びまとめ 14

V	文献 .....	16
---	----------	----

## TABLES

TABLE 1 EXPERIMENTAL DESIGN AND MATERIALS AND METHODS IN THE  
13-WEEK INHALATION STUDY OF GLYCIDOL

TABLE 2 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES OF  
MALE MICE IN THE 13-WEEK INHALATION STUDY OF GLYCIDOL

TABLE 3 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES OF  
FEMALE MICE IN THE 13-WEEK INHALATION STUDY OF  
GLYCIDOL

TABLE 4 FOOD CONSUMPTION CHANGES OF MALE MICE IN THE 13-WEEK  
INHALATION STUDY OF GLYCIDOL

TABLE 5 FOOD CONSUMPTION CHANGES OF FEMALE MICE IN THE  
13-WEEK INHALATION STUDY OF GLYCIDOL

## FIGURES

FIGURE 1 GLYCIDOL VAPOR GENERATION SYSTEM AND  
INHALATION SYSTEM

FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF MALE MICE IN THE 13-WEEK  
INHALATION STUDY OF GLYCIDOL

FIGURE 3 BODY WEIGHT CHANGES OF FEMALE MICE IN THE 13-WEEK  
INHALATION STUDY OF GLYCIDOL

FIGURE 4 FOOD CONSUMPTION CHANGES OF MALE MICE IN THE  
13-WEEK INHALATION STUDY OF LYCIDOL

FIGURE5 FOOD CONSUMPTION CHANGES OF FEMALE MICE IN THE  
13-WEEK INHALATION STUDY OF GLYCIDOL

## APPENDIXES

- APPENDIX A      CLINICAL OBSERVATION : SUMMARY, MOUSE : MALE  
( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX B 1    BODY WEIGHT CHANGES : SUMMARY, MOUSE : MALE  
( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX B 2    BODY WEIGHT CHANGES : SUMMARY, MOUSE : FEMALE  
( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX C 1    FOOD CONSUMPTION CHANGES : SUMMARY, MOUSE :  
MALE ( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX C 2    FOOD CONSUMPTION CHANGES : SUMMARY, MOUSE :  
FEMALE ( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX D 1    HEMATOLOGY : SUMMARY, MOUSE : MALE  
( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX D 2    HEMATOLOGY : SUMMARY, MOUSE : FEMALE  
( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX E 1    BIOCHEMISTRY : SUMMARY, MOUSE : MALE  
( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX E 2    BIOCHEMISTRY : SUMMARY, MOUSE : FEMALE  
( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX F 1    URINALYSIS : SUMMARY, MOUSE : MALE  
( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX F 2    URINALYSIS : SUMMARY, MOUSE : FEMALE  
( 13-WEEK STUDY )



## APPENDIXES (CONTINUED)

- APPENDIX G 1 GROSS FINDINGS : SUMMARY, MOUSE : MALE :  
DEAD AND MORIBUND ANIMALS ( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX G 2 GROSS FINDINGS : SUMMARY, MOUSE : MALE :  
SACRIFICED ANIMALS ( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX G 3 GROSS FINDINGS : SUMMARY, MOUSE : FEMALE :  
DEAD AND MORIBUND ANIMALS ( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX G 4 GROSS FINDINGS : SUMMARY, MOUSE : FEMALE :  
SACRIFICED ANIMALS ( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX H 1 ORGAN WEIGHT, ABSOLUTE : SUMMARY, MOUSE : MALE  
( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX H 2 ORGAN WEIGHT, ABSOLUTE : SUMMARY, MOUSE : FEMALE  
( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX I 1 ORGAN WEIGHT, RELATIVE : SUMMARY, MOUSE : MALE  
( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX I 2 ORGAN WEIGHT, RELATIVE : SUMMARY, MOUSE : FEMALE  
( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX J 1 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS :  
SUMMARY, MOUSE : MALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS  
( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX J 2 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS :  
SUMMARY, MOUSE : MALE : SACRIFICED ANIMALS  
( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX J 3 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS :  
SUMMARY, MOUSE : FEMALE : DEAD AND MORIBUND  
ANIMALS ( 13-WEEK STUDY )
- APPENDIX J 4 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS :  
SUMMARY, MOUSE : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS  
( 13-WEEK STUDY )

## APPENDIXES (CONTINUED)

- APPENDIX K 1 IDENTITY OF GLYCIDOL IN THE 13-WEEK  
INHALATION STUDY
- APPENDIX K 2 STABILITY OF GLYCIDOL IN THE 13-WEEK  
INHALATION STUDY
- APPENDIX L 1 CONCENTRATION OF GLYCIDOL IN THE INHALATION  
CHAMBER OF THE 13-WEEK INHALATION STUDY
- APPENDIX L 2 ENVIRONMENTAL CONDITIONS OF INHALATION CHAMBER  
IN THE 13-WEEK INHALATION STUDY OF LYCIDOL
- APPENDIX M 1 METHODS FOR HEMATOLOGY, BIOCHEMISTRY AND  
URINALYSIS IN THE 13-WEEK INHALTION STUDY OF  
GLYCIDOL
- APPENDIX M 2 UNITS AND DECIMARL PLACE FOR HEMATOLOGY AND  
BIOCHEMISTRY IN THE 13-WEEK INHALTION STUDY OF  
GLYCIDOL

## 要旨

グリシドールのがん原性を検索する目的で Crj:BDF<sub>1</sub> マウスを用いた吸入による 2 年間 (104 週間) の試験を実施するにあたり、その投与 (暴露) 濃度を設定するために本試験を実施した。

本試験は、各群雌雄各 10 匹のマウスを用いて被験物質投与群 5 群、対照群 1 群の 6 群構成で行った。投与濃度は 80ppm、40ppm、20ppm、10ppm 及び 5ppm とした。投与はグリシドールを含む空気を所定の濃度で 1 日 6 時間、1 週 5 日間、13 週間全身暴露することにより行った。観察及び検査項目は、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査とした。

グリシドールの投与による死亡はみられなかった。雄の 40ppm 以上の群で体重増加の抑制がみられ、80ppm 群では投与期間を通じて低値であり、最終体重は対照群を 100% とすると 81% にとどまった。雌の体重は、80ppm 群で対照群と比較して低値を示した週が散見された。雌雄の 80ppm 群の摂餌量は体重値とほぼ相関し低値を示した週があった。病理組織学的検査では、10ppm 以上の群で、雌雄ともに鼻腔の嗅上皮の萎縮、呼吸上皮化生、剥離、呼吸上皮のエオジン好性変化がみられた。しかし、40ppm 以下の群でのこれらの障害は軽度なものだった。

以上の結果よりがん原性試験の投与濃度を考えると、80ppm 群の最終体重が特に雄では対照群を 100% とすると 81% にとどまり、2 年間の投与には耐えられないと考えられた。40ppm 群は、雌で鼻腔の嗅上皮の剥離がみられたものの軽度であり、体重値も対照群に対して 89% であったため、がん原性試験の最高濃度は 40ppm が適当と考えた。中間濃度は鼻腔の障害がみられ始めた 10ppm 程度、最低濃度は、目立った障害がみられなかった 5ppm 程度が適当であると判断した。よって、がん原性試験の投与濃度は雌雄とも、40ppm、13ppm、4ppm (公比 3.15、小数点以下 3 位四捨五入) とした。

## I 試験材料

### I-1 被験物質の性状等

#### I-1-1 名称と別名

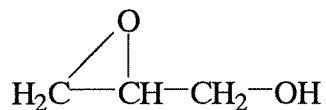
名 称 : グリシドール(Glycidol)

IUPAC名 : 2,3-Epoxy-1-propanol

別 名 : Epoxypropyl alcohol  
Glycide

CAS No. : 556-52-5

#### I-1-2 構造式及び分子量



分子量 : 74.08

#### I-1-3 物理化学的性状等

性 状 : 無色透明の液体

沸 点 : 166~177°C

融 点 : -45°C

比 重 : 1.117( $d_4^{20}$ )

蒸気圧 : 0.9mmHg(25°C)

保存条件 : 2~10°Cで暗所に保存

### I-2 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号 : LER 5803 (1996年 9月 11日~ 1996年 10月 14日)

LEQ 5980 (1996年 10月 15日~ 1996年 12月 10日)

製 造 元 : 和光純薬工業株式会社

グ レ ー ド : 化学用 (和光 規格合格品)

純 度 : 85%以上

### I-3 被験物質の特性・同一性、安定性

#### I-3-1 特性・同一性

被験物質の同一性は、そのマススペクトル及び赤外吸収スペクトルを測定し、それぞれの文献値（文献 1, 2）と比較することにより確認した。なお、それらの結果については、APPENDIX K 1 に示した。

#### I-3-2 安定性

被験物質の安定性は、投与開始前及び投与終了後に、その赤外吸収スペクトル及びガスクロマトグラムを測定し、それぞれのデータを比較することにより確認した。なお、それらの結果については、APPENDIX K 2 に示した。

### I-4 試験動物

動物は日本チャールス・リバー（株）（神奈川県厚木市下古沢 795）の Crj:BDF<sub>1</sub> マウス (SPF) の雌雄を使用した。

雌雄各 75 匹を生後 4 週齢で導入し、各 1 週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で異常を認めなかった動物から、それぞれ体重値の中央値に近い雌雄各 60 匹(群構成時体重範囲は、雄:21.2～23.8g、雌:17.6～19.9g)を選別して試験に供した。なお、Crj:BDF<sub>1</sub> マウスを選択した理由は、がん原性試験で使用する動物種及び系統に合わせたことによる。

## II 試験方法

試験計画、材料及び方法等の概要を TABLE 1 に示した。

### II-1 投与

#### II-1-1 投与経路、投与方法及び投与期間

投与経路は全身暴露による経気道投与とした。吸入チャンバー内にグリシドールを含む空気を送り込み、所定の濃度で6時間/日、5日/週、61日/13週間（祝祭日を除く）、試験動物に全身暴露する事により投与した。なお、対照群は換気のみとした。

#### II-1-2 投与濃度及びその設定理由

雌雄ともに最高濃度を80ppmに設定し、それ以下40ppm、20ppm、10ppm、5ppm（公比2）とした

投与濃度の設定理由：600ppm、300ppm、150ppm、75ppm及び37.5ppmの濃度で2週間の予備試験を行った結果、300ppm以上の群では雌雄ともに全例死亡、150ppm群では雄8/10例、雌9/10例が死亡した。75ppm群では雌雄ともに鼻腔の変化が軽度であり、他の観察、検査でも著変を認めなかった為、13週間試験の最高投与濃度は75ppm程度が適当と考え、最高投与濃度を80ppmとした。（文献3）

#### II-1-3 被験物質の発生方法と濃度調整

被験物質の発生方法はFIGURE 1に示した。発生容器内のグリシドールを循環式恒温層で加熱しながら、清浄空気のパブリングにより蒸発させた。さらにこのグリシドール蒸気を循環式恒温槽で冷却後、清浄空気希釈し再加熱した後、流量計を用いて一定量を吸入チャンバーのラインミキサーに供給した。暴露中は吸入チャンバー内のグリシドール濃度をガスクロマトグラフにより測定、監視しながら、設定濃度になるように吸入チャンバーへの供給流量を調節して濃度調整を行った。

#### II-1-4 被験物質の濃度測定

吸入チャンバー内のグリシドールの濃度は自動サンプリング装置付ガスクロマトグラフを用い、暴露開始前から暴露終了後まで15分毎に測定した。投与濃度の平均値は設定濃度を満足する結果を示した。測定結果をAPPENDIX L 1に示した。

## II-2 動物管理

## II-2-1 各群の使用動物数

投与群 5 群及び対照群 1 群の計 6 群を設け、各群雌雄各 10 匹の動物を用いた。

群番号	群名称	雄 使用動物数 (動物番号)	雌 使用動物数 (動物番号)
0	対 照 群	10 匹 (1001~1010)	10 匹 (2001~2010)
1	5ppm 群	10 匹 (1101~1110)	10 匹 (2101~2110)
2	10ppm 群	10 匹 (1201~1210)	10 匹 (2201~2210)
3	20ppm 群	10 匹 (1301~1310)	10 匹 (2301~2310)
4	40ppm 群	10 匹 (1401~1410)	10 匹 (2401~2410)
5	80ppm 群	10 匹 (1501~1510)	10 匹 (2501~2510)

## II-2-2 群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、動物を体重の重い順より各群に 1 匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより群間の体重の偏りを小さくする群分け方法（層別体重平均方法）により実施した。（文献 4）

試験期間中の動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間は色素塗布により、投与期間は耳パンチにより識別し、またケージにも個体識別番号を付した。なお、他の試験との区別は、バリア区域内の独立した室にそれぞれ収容し、各室に試験番号、動物種及び動物番号を表示することにより行った。

## II-2-3 飼育条件

動物は検疫室で 1 週間の検疫飼育を行った後、馴化期間及び投与期間中は吸入チャンバー内で飼育した。検疫室、吸入チャンバー室及び吸入チャンバー内の環境条件を TABLE 1 に示した。また、吸入チャンバー内環境の計測結果を APPENDIX L 2 に示した。吸入チャンバー内環境はすべて設定条件の範囲内であった。

検疫期間中は 1 ケージ当り 1 匹の単飼(ステンレス製 2 連型網ケージ：112W×212D×120H mm)、馴化期間中は 1 ケージ当り 1 匹の単飼(ステンレス製 6 連型網ケージ：95W×116D×120H mm)、投与期間中は 1 ケージ当り 1 匹の単飼(ステンレス製 5 連型網ケージ：100W×116D×120H mm)の条件下で飼育した。

飼料は、オリエンタル酵母工業(株)千葉工場（千葉県千葉市美浜区新港 8-2）の CRF-1 固型飼料(3Mrad-γ線照射滅菌飼料)を飼育全期間を通して固型飼料給餌器により自由摂取さ

せた。ただし、定期解剖日前日の夕方からは給餌は行わなかった。飼料中の栄養成分については成分分析結果をオリエンタル酵母工業(株)から入手し、夾雑物については(財)日本食品分析センター(東京都渋谷区元代々木町 52 番 1 号)のデータを入手した。

また、飲料水は飼育全期間を通して、市水(秦野市水道局供給)をフィルターろ過した後、紫外線照射し、自動給水により自由摂取させた。飲料水は(財)食品薬品安全センター秦野研究所(神奈川県秦野市落合 729-5)に依頼して、水道法に準拠した項目について分析した。

飼料の夾雑物及び飲料水については、全ての項目で試験計画書に規定した許容基準の範囲内であった。

## II-3 観察・検査項目及び方法

### II-3-1 動物の一般状態の観察

動物の生死確認は毎日 1 回行った。また、一般状態の詳細観察は、検疫及び馴化期間には、導入時、馴化開始時及び群構成時に実施し、投与期間中は、毎週 1 回暴露開始前に行った。

### II-3-2 体重測定

検疫及び馴化期間には、導入時、馴化開始時及び群構成時に実施し、投与期間は、毎週 1 回、暴露開始前に生存していた全動物の体重を測定した。

なお、死亡動物及び定期解剖動物の搬出時にも体重を測定した。

### II-3-3 摂餌量測定

週 1 回、給餌量と残餌量を測定し、その値から摂餌量を算出した。

### II-3-4 血液学的検査

動物を解剖日前日より絶食(18 時間以上)させ、定期解剖時まで生存した動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より、EDTA-2K 入り採血管に採血した血液を用いて血液学的検査を行った。

検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX M 1 に示した。



## II-3-5 血液生化学的検査

動物を解剖日前日より絶食(18 時間以上)させ、定期解剖時まで生存した動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より、ヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離し、得られた血漿を用いて血液生化学的検査を行った。

検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX M 1 に示した。

## II-3-6 尿検査

投与最終週までに生存した動物について新鮮尿を採取し、尿検査を行った。

検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX M 1 に示した。

## II-3-7 病理学的検査

### 1 剖検観察

全動物を肉眼的に観察した。

### 2 臓器重量

定期解剖時まで生存した全動物について、TABLE 1 に示した臓器の湿重量(実重量)を測定した。また、定期解剖時の体重に対する百分率(体重比)を算出した。

### 3 病理組織学的検査

全動物の TABLE 1 に示した臓器を 10%中性リン酸緩衝ホルマリン液にて固定し、さらに鼻腔と大腿骨は 5%ギ酸で脱灰後パラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色組織標本作製し、光学顕微鏡にて病理組織学的に検査した。なお鼻腔は切歯の後端(レベル I)、切歯乳頭(レベル II)、第一臼歯の前端(レベル III)の 3ヶ所で切り出し(横断)、検査した(文献 5)。

## II-4 数値処理と統計学的方法

### II-4-1 数値の取り扱いと表示

チャンバー内被験物質濃度については ppm を単位とし、小数点以下第 4 位まで計測し、小数点以下第 2 位を四捨五入し、小数点以下第 1 位まで表示した。

体重については g を単位とし、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

摂餌量についてはgを単位とし、給餌量及び残餌量を小数点以下第1位まで計測し、給餌量から残餌量を減じて摂餌量とした。この値を計測期間の日数で除し、1日当りの平均摂餌量を算出し、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

臓器実重量についてはgを単位とし、小数点以下第3位まで計測し、表示した。臓器重量体重比については臓器実重量値を解剖時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第4位を四捨五入し、小数点以下第3位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査については APPENDIX M 2 に示した精度により表示した。A/G比はアルブミン/(総蛋白-アルブミン)による計算で求め、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

なお、各数値データの平均値及び標準偏差は上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示した。

#### II-4-2 母数の取り扱い

体重及び摂餌量については、各計測時に生存している全動物を対象に計測し、母数とした。

血液学的検査、血液生化学的検査は、臓器重量の測定は、定期解剖時まで生存した、全動物について検査し、母数とした。

尿検査は、投与最終週に行い、検査数を母数とした。

剖検は各群の有効動物数(供試動物数から事故等の理由ではずされた動物を除いた動物数)、病理組織学的検査は各群の有効臓器数(供試臓器数から欠損臓器を除いた臓器数)を母数とした。

#### II-4-3 統計方法

測定値は対照群を基準群として、まず Bartlett 法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett の多重比較により平均値の検定を行った。また、分散の等しくない場合には各群を通して測定値を順位化して、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合には Dunnett(型)の多重比較を行った。なお、予備検定については5%の有意水準で両側検定を行い、最終検定では5%及び1%で両側検定を行った。なお、各群雌雄毎に検査数が2以下の項目については検定から除外した。

病理組織学的検査は、所見のみられなかった動物をグレード0として $\chi^2$ 検定を行った。また、尿検査についても $\chi^2$ 検定を行った。なお $\chi^2$ 検定は対照群と各投与群間との検定であり、最終検定では5%及び1%で両側検定を行った。また、各群雌雄毎に検査数が2以下の項目については検定より除外した。

## II-5 試資料の保管

試験計画書、標本、生データ、記録文書、報告書、信頼性保証証明書、その他本試験に係る資料は日本バイオアッセイ研究センターの試資料保管施設に保管する。保管期間は報告書提出後 10 年間とする。なお、標本については品質が評価に耐え得る期間保管する。

### Ⅲ 試験成績

#### Ⅲ-1 動物の状態観察

##### Ⅲ-1-1 生死状況

雄では 20ppm 群と 40ppm 群で投与 3 週に各 1 例死亡がみられたが、病理学的検査の結果、死因は水腎症であり、これは自然発生性のものと判断した。

雌では死亡はみられなかった。

##### Ⅲ-1-2 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A に示した。

雄では 40ppm 群で投与 2 週目に 1 例、自発運動量減少、異常呼吸、呼吸緩徐、体温低下がみられその後死亡したが、上記のとおり死因は水腎症であり、この動物にみられた所見は被験物質の影響とは考えられなかった。

雌では被験物質の投与によると思われる特徴的な所見は認められなかった。

##### Ⅲ-1-3 体重

体重の推移を TABLE 2, 3、FIGURE 2, 3 及び APPENDIX B 1, B 2 に示した。

雄では、20ppm 以下の投与群では対照群と比較して差はみられなかった。40ppm 群では投与期間の後期に、80ppm 群は投与期間を通じて低値を示し、体重増加の抑制がみられた。

投与群の最終体重は対照群に対してそれぞれ、5ppm 群：98%、10ppm 群：95%、20ppm 群：95%、40ppm 群：89%、80ppm 群：81%であった。

雌では、80ppm 群で 9 週目以降に低値を示した週がみられ、投与期間後期に体重増加の抑制がみられた。他は、各投与群とも対照群と比較して差はみられなかった。

投与群の最終体重は対照群に対してそれぞれ、5ppm 群：105%、10ppm 群：98%、20ppm 群：99%、40ppm 群：102%、80ppm 群：94%であった。

### Ⅲ-1-4 摂餌量

摂餌量(1日1匹当り)を TABLE 4, 5、FIGURE 4, 5 及び APPENDIX C 1, C 2 に示した。

雄では 40ppm 以下の投与群では、対照群と摂餌量の差はみられなかった。80ppm 群は投与期間を通じて低めに推移し、特に後期は連続して低値を示した。

雌では、5ppm 群と 20ppm 群で投与期間を通じて高めに推移し、特に 5ppm 群では 3 週目から 7 週目と 10、12 週目、20ppm 群で 7 週目から 9 週目まで、それぞれ摂餌量の高値を示した。80ppm 群では低値を示した週が散見された。。

### Ⅲ-2 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

#### Ⅲ-2-1 血液学的検査

血液学的検査の結果を APPENDIX D 1, D 2 に示した。

雄では、80ppm 群でヘモグロビン濃度の減少、血小板数の増加が認められた。また、投与濃度との対応は明確ではないが、赤血球数及びヘマトクリット値の減少が 20ppm、80ppm 群で認められた。

雌では、特に変化は認められなかった。

#### Ⅲ-2-2 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を APPENDIX E 1, E 2 に示した。

雄では、20ppm 以上の群でトリグリセライドの減少、80ppm 群で G O T 活性の低下、クロールの減少が認められた。

雌では、20ppm 以上の群で G P T 活性の低下、40ppm 以上の群で G O T 活性の低下、クロールの減少、80ppm 群でトリグリセライドの減少が認められた。

#### Ⅲ-2-3 尿検査

尿検査の結果を APPENDIX F 1, F 2 に示した。

雄では、20ppm、40ppm 群で尿蛋白の陽性度の増加が認められたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

雌では、全投与群でケトン体の陽性度の増加が認められた。

### Ⅲ－3 病理学的検査

#### Ⅲ－3－1 剖検観察

解剖時に観察された剖検所見を APPENDIX G 1（投与期間中死亡例）、APPENDIX G 2, 3（定期解剖例）に示した。

投与群に特徴的な所見あるいは対照群と比較して顕著に高い発生率を示した所見を認めなかった。

#### Ⅲ－3－2 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を APPENDIX H 1, H 2（実重量）、APPENDIX I 1, I 2（体重比）に示した。

雄では、20ppm 群に腎臓及び心臓の実重量の高値ならびに腎臓、心臓及び肝臓の体重比の高値、40ppm 群に腎臓、心臓、肝臓、肺及び脳の体重比の高値、80ppm 群に腎臓の高値と胸腺及び肝臓の低値ならびに腎臓、心臓、肺、肝臓及び脳の体重比の高値がみられた。

雌では、20ppm 群に腎臓の実重量と体重比の高値、40ppm 群に腎臓の実重量と体重比の高値ならびに脾臓の体重比の低値、80ppm 群に腎臓の実重量と体重比の高値ならびに脾臓の実重量と体重比の低値がみられた。

心臓、肺、肝臓及び脳の重量変化は、体重増加の抑制や消耗に伴った変化と考えられた。

#### Ⅲ－3－3 病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果を APPENDIX J 1（投与期間中死亡例）、APPENDIX J 2, J 3（定期解剖例）に示した。

##### <投与期間中死亡例>

死亡した雄の 20ppm 群 1 例と 40ppm 群 1 例はいずれも腎臓の水腎症があり、これが死因であると考え、被験物質の影響はないと判断した。

##### <定期解剖例>

雄では鼻腔に嗅上皮と呼吸上皮のエオジン好性変化が 5ppm からみられたがいずれも 1 例であり有意ではなかった。鼻腔では嗅上皮の萎縮が 10ppm 以上の群で増加し、嗅上皮の呼吸上皮化生が 20ppm 以上の群で、嗅上皮の剥離及び呼吸上皮のエオジン好性変化が 80ppm 群でそれぞれ増加していた。さらに雄では腎臓の近位尿細管上皮空胞化が 40ppm 以上の群で減少し、精巣の萎縮及び精原細胞壊死、精巣上体の精子の減少及び精上皮系細胞

の残屑が 20ppm 群と 80ppm 群の各 1 例にみられた。

雌では鼻腔の呼吸上皮のエオジン好性変化及び嗅上皮の呼吸上皮化生が 10ppm 以上の群で増加し、嗅上皮のエオジン好性変化が 20ppm 以上の群で増加していた。また、嗅上皮の剥離が 10ppm 以上の群でみられ、嗅上皮の萎縮が 40ppm 以上の群の全例にみられた。

#### IV 考察及びまとめ

グリシドールのがん原性を検索する目的で Crj:BDF<sub>1</sub>マウスを用いた吸入による 2 年間 (104 週間) の試験を実施するにあたり、その投与 (暴露) 濃度を設定するために本試験を実施した。

本試験は、各群雌雄各 10 匹のマウスを用いて被験物質投与群 5 群、対照群 1 群の 6 群構成で行った。投与濃度は 80ppm、40ppm、20ppm、10ppm 及び 5ppm とした。投与はグリシドールを含む空気を所定の濃度で 1 日 6 時間、1 週 5 日間、13 週間全身暴露することにより行った。観察及び検査項目は、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査とした。

雄の 20ppm 群と 40ppm 群にそれぞれ 1 例ずつ死亡があったが、死因は水腎症であり、自然発生性のものと判断した。その他グリシドールの投与による死亡はみられなかった。40ppm 以上の雄で体重増加の抑制がみられ、80ppm 群では投与期間を通じて低値であり、最終体重は対照群と比較して 81%であった。雌の体重は、80ppm 群で、低値を示した週がわずかにあった程度であった。摂餌量は 80ppm 群の雄で特に投与後期に顕著に、同群の雌では時折低値を示し、体重値とほぼ相関していた。血液学的検査では、80ppm 群の雄にヘモグロビン濃度の減少、血小板数の増加、20ppm 群と 80ppm 群で赤血球数及びヘマトクリット値の減少がみられ、投与濃度との対応は明確ではないが、被験物質の投与による貧血が疑われた。病理組織学的検査では、10ppm 以上の群で雌雄ともに鼻腔の障害がみられ、雄では、10ppm 以上の群で嗅上皮の萎縮、20ppm 以上の群で嗅上皮の呼吸上皮化生、80ppm 群で嗅上皮の剥離及び呼吸上皮のエオジン好性変化がみられ、雌では、10ppm 以上の群で呼吸上皮のエオジン好性変化、嗅上皮の呼吸上皮化生及び剥離、20ppm 以上の群で嗅上皮のエオジン好性変化、40ppm 以上の群で嗅上皮の萎縮がみられた。しかし、上皮の潰瘍や扁平上皮化生がなく、甲介の萎縮や癒着はみられなかった。すなわち、鼻腔の障害自体はラットを用いた試験 (文献 6) よりも低い濃度からみられたものの、その障害の程度は弱かった。雄の精巣に障害がみられたが発生数は少なく、腎臓の近位尿細管上皮の空砲の減少は体重の低下によるものと判断した。また、腎臓の実重量が雌雄とも 20ppm 以上の群で、体重比は全投与群で濃度に相関して増加しており、被験物質の影響を示唆するものと考えたが、組織学的には確認できなかった。

以上の結果よりがん原性試験の投与濃度を考えると、80ppm 群の最終体重が特に雄では対照群を 100%とすると 81%にとどまり、2 年間の投与には耐えられないと考えられた。40ppm 群は、雌で鼻腔の嗅上皮の剥離がみられたものの軽度であり、体重値も対照群に対して 89%であったため、がん原性試験の最高濃度は 40ppm が適当と考えた。中間濃度は鼻腔の障害がみられ始めた 10ppm 程度、最低濃度は、目立った障害がみられなかった 5ppm



程度が適当であると判断した。よって、がん原性試験の投与濃度は雌雄とも、40ppm、13ppm、4ppm（公比 3.15、小数点以下 3 位四捨五入）とした。

## V 文献

1. Fred W. McLafferty (1994) Wiley Registry of Mass Spectral Data, 6th edition.  
John Wiley and Sons, Inc. (U.S.), Entry Number 1733
2. William W. Simons (1978) The Sadtler Handbook of Infrared Spectra.  
Sadtler Research Laboratories, Inc. (U.K.), pp.480
3. 日本バイオアッセイ研究センター (2000)  
グリシドールのマウスを用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書  
日本バイオアッセイ研究センター, 神奈川  
薬理と治療 14, 7285-7302
4. 阿部正信 (1986)  
長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別方式の  
確立
5. Nagano K, et al. (1988)  
Toxicologic Pathology of Upper Respiratory Tract  
Journal of Toxicologic Pathology. 1, 115-127
6. 日本バイオアッセイ研究センター (2000)  
グリシドールのラットを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書  
日本バイオアッセイ研究センター, 神奈川