

1,3,5,7-テトラアザトリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカンの
ラット及びマウスを用いた経口投与による
がん原性予備試験（混水試験）報告書

試験番号

2 週 間 : ラット/0187 ; マウス/0188

1 3 週 間 : ラット/0201 ; マウス/0202

CAS No. 100 - 97 - 0

平成 5 年 12 月 28 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

1,3,5,7-テトラアザトリシクロ [3.3.1.1^{0,7}] デカンの
ラット及びマウスを用いた経口投与による
がん原性予備試験（混水試験）報告書

試験番号

2 週 間 : ラット/0187 ; マウス/0188

13 週 間 : ラット/0201 ; マウス/0202

本 文

要旨	1
T A T C D について	3
I 試験材料	6
I - 1 被験物質の使用ロット等	6
I - 2 被験物質の同一性・安定性	6
I - 2 - 1 同一性	6
I - 2 - 2 安定性	6
I - 3 試験動物	7
II 試験方法	8
II - 1 投与	8
II - 1 - 1 投与経路、投与方法及び投与期間	8
II - 1 - 2 投与濃度	8
II - 1 - 3 被験物質の濃度調製	9
II - 1 - 4 調製時における濃度測定	9
II - 1 - 5 投与条件下における被験物質の安定性	9
II - 1 - 6 被験物質の摂取量	9
II - 2 動物管理	10
II - 2 - 1 群分け及び個体識別方法	10
II - 2 - 2 飼育条件	10
II - 3 観察・検査項目及び方法	10
II - 3 - 1 動物の一般状態の観察	10
II - 3 - 2 体重測定	11
II - 3 - 3 摂水量測定	11

Ⅱ - 3 - 4	摂餌量測定11
Ⅱ - 3 - 5	血液学的検査11
Ⅱ - 3 - 6	血液生化学的検査11
Ⅱ - 3 - 7	尿検査11
Ⅱ - 3 - 8	病理学的検査12
Ⅱ - 4	数値処理と統計学的方法13
Ⅱ - 5	試資料の保管14
Ⅲ	試験成績15
Ⅲ - 1	ラットを用いた試験15
Ⅲ - 1 - 1	2週間試験(試験番号:0187)15
Ⅲ - 1 - 2	13週間試験(試験番号:0201)18
Ⅲ - 2	マウスを用いた試験21
Ⅲ - 2 - 1	2週間試験(試験番号:0188)21
Ⅲ - 2 - 2	13週間試験(試験番号:0202)24
Ⅳ	考察及びまとめ27
Ⅴ	文献30

T A B L E S

TABLE	1	EXPERIMENTAL DESIGN AND MATERIALS AND METHODS IN THE DRINKING STUDIES OF TATCD
TABLE	2	SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT (TWO-WEEK STUDY)
TABLE	3	SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT (TWO-WEEK STUDY)
TABLE	4	WATER CONSUMPTION IN MALE RAT(TWO-WEEK STUDY)
TABLE	5	WATER CONSUMPTION IN FEMALE RAT(TWO-WEEK STUDY)
TABLE	6	FOOD CONSUMPTION IN MALE RAT(TWO-WEEK STUDY)
TABLE	7	FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RAT(TWO-WEEK STUDY)
TABLE	8	SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT (THIRTEEN-WEEK STUDY)
TABLE	9	SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT (THIRTEEN-WEEK STUDY)
TABLE	10	WATER CONSUMPTION IN MALE RAT(THIRTEEN-WEEK STUDY)
TABLE	11	WATER CONSUMPTION IN FEMALE RAT(THIRTEEN-WEEK STUDY)
TABLE	12	FOOD CONSUMPTION IN MALE RAT(THIRTEEN-WEEK STUDY)
TABLE	13	FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RAT(THIRTEEN-WEEK STUDY)
TABLE	14	SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE (TWO-WEEK STUDY)

T A B L E S (CONTINUED)

TABLE 15 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE
(TWO-WEEK STUDY)

TABLE 16 WATER CONSUMPTION IN MALE MOUSE(TWO-WEEK STUDY)

TABLE 17 WATER CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE(TWO-WEEK STUDY)

TABLE 18 FOOD CONSUMPTION IN MALE MOUSE(TWO-WEEK STUDY)

TABLE 19 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE(TWO-WEEK STUDY)

TABLE 20 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE
(THIRTEEN-WEEK STUDY)

TABLE 21 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE
(THIRTEEN-WEEK STUDY)

TABLE 22 WATER CONSUMPTION IN MALE MOUSE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

TABLE 23 WATER CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

TABLE 24 FOOD CONSUMPTION IN MALE MOUSE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

TABLE 25 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

TABLE 26 HEIGHT OF GASTRIC MUCOSA(FUNDUS) IN RATS(THIRTEEN-WEEK STUDY)

TABLE 27 HEIGHT OF GASTRIC MUCOSA(FUNDUS) IN MICE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

F I G U R E S

FIGURE 1 BODY WEIGHT CHANGES : RAT : MALE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES : RAT : FEMALE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 3 WATER CONSUMPTION : RAT : MALE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 4 WATER CONSUMPTION : RAT : FEMALE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 5 FOOD CONSUMPTION : RAT : MALE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 6 FOOD CONSUMPTION : RAT : FEMALE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 7 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE : MALE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 8 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE : FEMALE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 9 WATER CONSUMPTION : MOUSE : MALE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 10 WATER CONSUMPTION : MOUSE : FEMALE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 11 FOOD CONSUMPTION : MOUSE : MALE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 12 FOOD CONSUMPTION : MOUSE : FEMALE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

PHOTOGRAPHS

- PHOTOGRAPH 1 Stomach, Normal, Parietal cell (A)
Two-Week Study, Rat, Female, Control, Animal No. 0187-2001
(H.E., $\times 150$)
- PHOTOGRAPH 2 Stomach, Vacuolic change of parietal cell (A)
Two-Week Study, Rat, Female, 100000ppm, Animal No. 0187-2506
(H.E., $\times 150$)
- PHOTOGRAPH 3 Stomach, Normal, Parietal cell (A)
Two-Week Study, Mouse, Female, Control, Animal No. 0188-2002
(H.E., $\times 150$)
- PHOTOGRAPH 4 Stomach, Vacuolic change of parietal cell (A)
Two-Week Study, Mouse, Female, 100000ppm, Animal No. 0188-2503
(H.E., $\times 150$)
- PHOTOGRAPH 5 Stomach, Vacuolic change of parietal cell (A)
Two-Week Study, Mouse, Female, 100000ppm, Animal No. 0188-2503
(H.E., $\times 300$)
- PHOTOGRAPH 6 Stomach, Normal
Thirteen-Week Study, Rat, Male, Control, Animal No. 0201-1001
(H.E., $\times 150$)
- PHOTOGRAPH 7 Stomach, Erosion of glandular stomach (A)
Thirteen-Week Study, Rat, Male, 40000ppm, Animal No. 0201-1510
(H.E., $\times 150$)
- PHOTOGRAPH 8 Stomach, Normal, Superficial layer of fundus (A)
Middle layer of fundus (B)
Deep layer of fundus (C)
Thirteen-Week Study, Mouse, Male, Control, Animal No. 0202-1005
(H.E., $\times 150$)
- PHOTOGRAPH 9 Stomach, Increase in superficial layer of fundus (A)
Decrease in middle layer of fundus (B)
Decrease in deep layer of fundus (C)
Thirteen-Week Study, Mouse, Male, 80000ppm, Animal No. 0202-1502
(H.E., $\times 150$)

P H O T O G R A P H S (CONTINUED)

PHOTOGRAPH 10 Nasal cavity, Normal
Thirteen-Week Study, Mouse, Female, Control, Animal No. 0202-2004
(H.E., $\times 300$)

PHOTOGRAPH 11 Nasal cavity, Duct ectasia of olfactory gland (A)
Thirteen-Week Study, Mouse, Female, 80000ppm, Animal No. 0202-2505
(H.E., $\times 300$)

A P P E N D I X E S

- APPENDIX A 1-1 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE
- APPENDIX A 1-2 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE
- APPENDIX A 1-3 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE
- APPENDIX A 1-4 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE
- APPENDIX A 2-1 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE
- APPENDIX A 2-2 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE
- APPENDIX A 2-3 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE
- APPENDIX A 2-4 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE
- APPENDIX A 3-1 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE
- APPENDIX A 3-2 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE
- APPENDIX A 3-3 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE
- APPENDIX A 3-4 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE
- APPENDIX A 4-1 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE
- APPENDIX A 4-2 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE
- APPENDIX A 4-3 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE
- APPENDIX A 4-4 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

- APPENDIX A 5-1 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE
- APPENDIX A 5-2 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE
- APPENDIX A 5-3 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE
- APPENDIX A 5-4 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE
- APPENDIX A 6-1 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 6-2 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 6-3 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 6-4 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 6-5 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 6-6 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 7-1 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 7-2 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 7-3 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 7-4 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 7-5 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 7-6 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 7-7 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

APPENDIX A 8-1 IDENTITY AND PURITY OF TATCD
PERFORMED AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY
(TWO-WEEK STUDIES)

APPENDIX A 8-2 STABILITY OF TATCD
AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY
(TWO-WEEK STUDIES)

APPENDIX A 8-3-1 ANALYSIS OF TATCD CONCENTRATION IN DRINKING WATER
OF THE TWO-WEEK STUDIES

APPENDIX A 8-3-2 STABILITY OF TATCD CONCENTRATION IN DRINKING WATER
OF THE TWO-WEEK STUDIES

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

APPENDIX B 1-1 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX B 1-2 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX B 1-3 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX B 1-4 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX B 2-1 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX B 2-2 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX B 2-3 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX B 2-4 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX B 3-1 WATER CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX B 3-2 WATER CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX B 3-3 WATER CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX B 3-4 WATER CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX B 4-1 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX B 4-2 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX B 4-3 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX B 4-4 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

APPENDIX B 5-1 CHEMICAL INTAKE CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX B 5-2 CHEMICAL INTAKE CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX B 5-3 CHEMICAL INTAKE CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX B 5-4 CHEMICAL INTAKE CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX B 6-1 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX B 6-2 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX B 6-3 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX B 6-4 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX B 7-1 BIOCHEMISTRY (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX B 7-2 BIOCHEMISTRY (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX B 7-3 BIOCHEMISTRY (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX B 7-4 BIOCHEMISTRY (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX B 8-1 URINALYSIS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX B 8-2 URINALYSIS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX B 8-3 URINALYSIS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX B 8-4 URINALYSIS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

APPENDIX B 9-1 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE : SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 9-2 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 9-3 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX B 9-4 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX B 9-5 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE : SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 9-6 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 10-1 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY), ABSOLUTE
RAT : MALE

APPENDIX B 10-2 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY), ABSOLUTE
RAT : FEMALE

APPENDIX B 10-3 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY), ABSOLUTE
MOUSE : MALE

APPENDIX B 10-4 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY), ABSOLUTE
MOUSE : FEMALE

APPENDIX B 11-1 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY), RELATIVE
RAT : MALE

APPENDIX B 11-2 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY), RELATIVE
RAT : FEMALE

APPENDIX B 11-3 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY), RELATIVE
MOUSE : MALE

APPENDIX B 11-4 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY), RELATIVE
MOUSE : FEMALE

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

APPENDIX B 12-1 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY) RAT : MALE
SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 12-2 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY) RAT : FEMALE
SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 12-3 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY) MOUSE : MALE
DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX B 12-4 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY) MOUSE : FEMALE
DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX B 12-5 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY) MOUSE : MALE
SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 12-6 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY) MOUSE : FEMALE
SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 13-1 IDENTITY AND PURITY OF TATCD
PERFORMED AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY
(THIRTEEN-WEEK STUDIES)

APPENDIX B 13-2 STABILITY OF TATCD
AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY
(THIRTEEN-WEEK STUDIES)

APPENDIX B 13-3-1 ANALYSIS OF TATCD CONCENTRATION IN DRINKING WATER
OF THE THIRTEEN-WEEK STUDIES

APPENDIX B 13-3-2 STABILITY OF TATCD CONCENTRATION IN DRINKING WATER
OF THE THIRTEEN-WEEK STUDIES

APPENDIX C 1 METHODS FOR HEMATOLOGY, BIOCHEMISTRY AND URINALYSIS

APPENDIX C 2 UNITS AND DECIMAL PLACE FOR HEMATOLOGY AND BIOCHEMISTRY

要旨

1,3,5,7-テトラアザトリツロ[3.3.1.^{1,3}.⁷]デカン（以降、略名をTATCDとする。）の投与によるがん原性を検索する目的で F344/DuCrj (Fischer) ラットと Crj:BDF₁ マウスを用いて経口投与による2年間（104週間）の試験を実施するに当たり、その投与濃度を検索するために、予備試験（2週間試験、13週間試験）を実施した。2週間試験及び13週間試験のラット、マウスとも被験物質投与群を5群、対照群を1群の6群構成で行った。投与濃度は、2週間試験のラット、マウスの雌雄とも 100000ppm、50000ppm、25000ppm、12500ppm、6250ppmとし、13週間試験のラットは雌雄とも 40000ppm、20000ppm、10000ppm、5000ppm、2500ppm、マウスは雌雄とも 80000ppm、40000ppm、20000ppm、10000ppm、5000ppmとした。投与は、TATCDを各投与濃度に調製した飲水の自由摂取で行った。観察、検査項目は、一般状態の観察、体重・摂水量・摂餌量の測定、血液学的検査（13週間試験）、血液生化学的検査（13週間試験）、尿検査（13週間試験）、剖検、臓器重量測定（13週間試験）及び病理組織学的検査を行った。

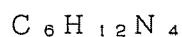
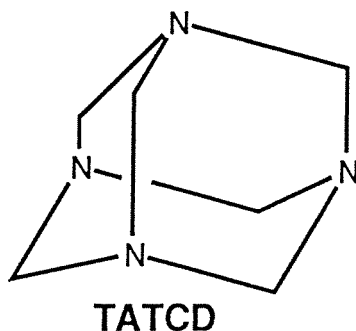
ラットでは、2週間試験の結果、高用量の 100000ppm群で雌雄の全例（10/10例）の死亡と腺胃、胸腺、脾臓及び副腎の変化がみられ、50000ppm群では、体重増加の抑制、摂餌量の低値、腺胃の変化がみられた。一方、25000ppm以下の群では、特に顕著な変化はみられなかった。これらの結果から、13週間試験の投与濃度は、高用量を 50000ppmと 25000ppmの間の 40000ppmとし、以下 20000ppm、10000ppm、5000ppm、2500ppm（公比2.0）と設定した。13週間試験の結果、高用量の 40000ppm群では体重増加の抑制、摂水量及び摂餌量の低値、腎機能障害を示唆する血漿及び尿の生化学的変化、雄の尿のケトン体の変化、雌の貧血傾向及び血漿の脂質の変化、腺胃の変化がみられた。一方 20000ppm以下の群では、20000ppm群及び10000ppm群で、若干（抑制率10%以内）の体重増加の抑制と尿の生化学変化がみられただけであった。これらの結果から、がん原性試験の投与濃度は、高用量を 40000ppmと 20000ppmの間の 30000ppmとし、以下15000ppm、7500ppm（公比2.0）と設定した。

マウスでは、2週間試験の結果、高用量の 100000ppm群で雌の1/10例の死亡と雌雄の体重の低下、摂水量の高値、摂餌量の低値、腺胃の変化がみられた。一方、50000ppm以下の群では、動物の生存に影響を及ぼす様な顕著な変化はみられなかった。これらの結果から、13週間試験の投与濃度は、高用量を 100000ppmと 50000ppmの間の 80000ppmとし、以下40000ppm、20000ppm、10000ppm、5000ppm、（公比2.0）と設定した。13週間試験の結果、高用量の 80000ppm群で雌雄各1/10例の死亡及び切迫屠殺と体重増加の

抑制、摂水量の高値、摂餌量の低値、血漿及び尿の生化学的変化、腺胃及び鼻腔の変化がみられた。一方、40000ppm以下の群では、摂水量の高値、尿の生化学的変化及び雄の腺胃の変化がみられただけであった。これらの結果から、がん原性試験の投与濃度は、高用量を40000ppmとし、以下20000ppm、10000ppm（公比2.0）と設定した。

TATCD について

< 構造式、分子量 >



分子量 : 140.19

CAS.No. : 100-97-0

< 名称と別名 >

名 称 : 1,3,5,7-Tetraazatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン

別 名 : Hexamethylenetetramine (ヘキサメチレンテトラミン)

Urotropin (ウロトロピン)

Hexamine (ヘキサミン)

Methenamine (メテナミン)

Aminoform (アミノホルム)

< 物理化学的性状等 >

性 状 : ほとんど無臭の白色の結晶性粉末か、無色の光沢ある結晶でわずかな甘味と苦みを有する。

沸 点 : 263℃ 以上

融 点 : 260～263℃ で昇華 (一部分解する)、加圧下で 285℃ 以上

比 重 : 1.270 (25℃)

溶 解 性 : 水、メタノール、エタノール、クロロホルムに可溶、ベンゼン、アセトン、エーテルに難溶、石油エーテルに不溶

保 存 条 件 : 火気のない場所に直射日光を避けて密閉容器で保存

<用途>

合成樹脂（熱硬化性）の促進剤、発泡剤、ゴム加硫促進剤、医薬品、火薬、ホスゲン吸収剤、各種金属イオンの検出試薬などに用いられている。

（文献 1、2）

<生産量>

日本では1993年には13,730トンが生産され、4,139トンが輸入された。

（文献 3）

<許容濃度>

F A O / W H O は本品の一日摂取許容量 (ADI) を0～0.15mg /kgとしている。

（文献 4）

<法的規制>

労働安全衛生法上の規制はされていない。

<人への障害例>

皮膚刺激性がある。以前は医薬品として尿路系の消毒剤、利尿剤などに用いられていたが、その場合の副作用として尿道刺激、膀胱炎、血尿、皮膚発疹、消化器障害が観察されている。（文献 6）

<動物試験>

動物の試験による報告を次表に示す。

試験の種類	動物種	投与期間	投与経路	内 容	文献番号
急性	ラット	1回 1回 1回	皮下 静脈内 皮下	TDL ₀ = 144 mg/kg LD ₅₀ = 9200 mg/kg LDL ₀ = 200 mg/kg	(文献 6) (文献 7) (文献 7)
	マウス	1回 1回 1回	腹腔内 皮下 経口	LDL ₀ = 512 mg/kg LDL ₀ = 450 mg/kg LD ₅₀ = 512 mg/kg	(文献 6) (文献 1) (文献 1)
亜急性	マウス	10日	混餌	5g/kg 毒性なし	(文献 7)
慢性	ラット	一生涯	皮下	繰り返し投与 総量25~30g/匹 皮下の肉腫の発生率増加	(文献 7)
		1年 1年 333日	筋肉内 経口 経口	毎日200mgの投与 異常なし 毎日400mgの投与 異常なし 400mg繰り返し投与 異常なし	(文献 7)
		一生涯	飲水	1% 70週目 異常なし	(文献 8)
		一生涯	混餌	0.16% 異常なし	(文献 9)
		104週 2週 5回	飲水 飲水 皮下	1% 一生涯観察 発癌性なし 5% 一生涯観察 発癌性なし 5g/kgを1日おきに5回投与 一生涯観察 発癌性なし	(文献 10)
		28~30	混餌	0.16% 異常なし	(文献 11)
	マウス	90日 333日 90日	経口 経口 筋肉内	400mg/匹/日 異常なし 400mg/匹/日 異常なし 200mg/匹/日 異常なし	(文献 11)
		60週	飲水	1% 異常なし	(文献 8)
		40週	飲水	1% 異常なし	(文献 8)
		60週 60週 30週 5回	飲水 飲水 飲水 皮下	1% 一生涯観察 異常なし 0.5% 一生涯観察 異常なし 5% 一生涯観察 異常なし 5g/kg 一日おきに投与 一生涯観察 異常なし	(文献 10)
		2年 31週	混餌 飲水	1% (0.15%カルムアルデヒド中) 発癌の可能性否定できず 0.1, 0.5, 1% 発癌性なし	(文献 12)

I 試験材料

I - 1 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号： 2週間試験 DSJ7468

13週間試験 TWQ4880

製造元：和光純薬工業株式会社

グレード：特級

純度：99.8%以上

I - 2 被験物質の同一性・安定性

I - 2 - 1 同一性

被験物質として使用したT A T C Dのマススペクトル及び赤外吸収スペクトルを各ロット毎に測定し、同一であることを確認した。なお、それらの結果について、2週間試験は Appendix A 8-1、13週間試験は Appendix B 13-1に示した。

I - 2 - 2 安定性

被験物質として使用したT A T C Dを各ロット毎に使用開始前及び使用終了時に、赤外吸収スペクトルを測定し、安定であることを確認した。なお、それらの結果について、2週間試験は Appendix A 8-2、13週間試験は Appendix B 13-2に示した。

I - 3 試験動物

動物は2週間試験、13週間試験ともに日本チャールス・リバー(株)のF344/DuCrj(Fischer)ラット(SPF)及びCrj:BDF1マウス(SPF)の雌雄を使用した。

2週間試験では、ラット、マウスとも雌雄各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、発育順調で一般状態に異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各60匹(投与開始時体重範囲、ラット雄:116~132g、雌:96~106g/マウス雄:22.9~25.4g、雌:18.2~20.3g)を選別し、試験に供した。

13週間試験では、ラット、マウスとも雌雄各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、発育順調で一般状態に異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各60匹(投与開始時体重範囲、ラット雄:126~141g、雌:96~107g/マウス雄:22.5~25.5g、雌:17.7~20.2g)を選別し、試験に供した。

なお、F344/DuCrj(Fischer)ラット及びCrj:BDF1マウスを選択した理由は、当該動物をがん原性試験において使用することが決定していたことによる。

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

2週間試験、13週間試験において、T A T C Dを混合した飲料水の自由摂取で、2週間試験では14日間連続、13週間試験では92～94日間連続投与した。

Ⅱ - 1 - 2 投与濃度

2週間試験

2週間試験では、ラット、マウスとも最高投与濃度を100000ppmに設定し、それ以下、50000ppm、25000ppm、12500ppm、6250ppm(公比2.0)とした。

13週間試験

13週間試験では、ラットは最高投与濃度を40000ppmに設定し、それ以下、20000ppm、10000ppm、5000ppm、2500ppm(公比2.0)とした。

マウスは最高投与濃度を80000ppmに設定し、それ以下、40000ppm、20000ppm、10000ppm、5000ppm(公比2.0)とした。

Ⅱ - 1 - 3 被験物質の濃度調製

2週間、13週間の各試験とも、T A T C Dと脱イオンした市水を混合して各設定濃度になるように希釈調製した。なお、各試験における濃度の表示は、重量対重量比とした。また、調製頻度は2週間、13週間試験とも毎週2回とした。

Ⅱ - 1 - 4 調製時における濃度測定

調製された被験物質の濃度は、2週間試験では紫外吸収スペクトル測定法、13週間試験ではガスクロマトグラフ法によって測定し、設定濃度に対し、2週間試験では98.1～107.5%、13週間試験では100.5～107.5%の範囲に各々調製されていることを確認した。なお、それらの結果について、2週間試験はAppendix A 8-3-1、13週間試験はAppendix B 13-3-1に示した。

Ⅱ - 1 - 5 投与条件下における被験物質の安定性

調製された被験物質の安定性については、その濃度を2週間試験では紫外吸収スペクトル法、13週間試験ではガスクロマトグラフ法により測定し、4日間の安定性を確認した。なお、それらの結果について、2週間試験はAppendix A 8-3-2、13週間試験はAppendix B 13-3-2に示した。

Ⅱ - 1 - 6 被験物質の摂取量

2週間、13週間試験のT A T C Dの摂取量は、体重と摂水量の測定値及び設定濃度から算出した。なお、それらの結果について、2週間試験はAppendix A 5-1～4、13週間試験はAppendix B 5-1～4に示した。

Ⅱ－２ 動物管理

Ⅱ－２－１ 群分け及び個体識別方法

供試動物の各投与群への割り当ては、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(適正層別方式)により実施した(文献 5)。

試験期間中の動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間においては色素塗布により、投与期間において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、ラットとマウスは、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し、他試験と区別した。

Ⅱ－２－２ 飼育条件

動物は、各試験ともに、全飼育期間を通して、温度 $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 10\%$ 、明暗サイクル:12時間点灯(8:00~20:00)/12時間消灯(20:00~8:00)、換気回数15~17回/時の環境下で飼育した。

動物のケージへの収容は全て単飼(ステンレス製二連網ケージ、ラット:170W×294D×176H mm、マウス:112W×212D×120H mm)とし、ケージ交換は2週間毎に実施した。

飼料は、オリエンタル酵母工業(株)のCRF-1固型飼料(3Mrad- γ 線照射滅菌飼料)を使用し、全飼育期間を通して固型飼料給餌器により自由摂取させた。

飲水は、市水(秦野市水道局供給)をフィルターろ過した後、紫外線滅菌し、検疫期間については自動給水装置で、馴化期間及び投与期間は給水びんによって自由摂取させた。

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

各試験とも、毎日1回、動物の一般状態の観察を行った。

Ⅱ－３－２ 体重測定

2週間試験では、0日目(投与開始直前)、1日目(1週1日)、2日目(1週2日)、4日目(1週4日)、7日目(1週7日)、10日目(2週3日)及び14日目(2週7日)に、13週間試験では週1回体重を測定した。

Ⅱ－３－３ 摂水量測定

2週間試験では、3日目(1週3日)、7日目(1週7日)、10日目(2週3日)及び14日目(2週7日)に、13週間試験では週1回摂水量を測定した。

Ⅱ－３－４ 摂餌量測定

2週間試験及び13週間試験とも週1回摂餌量を測定した。

Ⅱ－３－５ 血液学的検査

13週間試験において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採血したEDTA-2K加血液を用いて血液学的検査を行った。なお、検査対象動物は解剖日前日より(18時間以上)絶食させた。検査項目は Table 1、検査方法は Appendix C 1に示した。

Ⅱ－３－６ 血液生化学的検査

13週間試験において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採血したヘパリンリチウム加血液を遠心分離して得られた血漿を用いて血液生化学的検査を行った。なお、検査対象動物は解剖日前日より絶食(18時間以上)させた。検査項目は Table 1、検査方法は Appendix C 1に示した。

Ⅱ－３－７ 尿検査

13週間試験の投与最終週まで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 C 1に示した。

Ⅱ - 3 - 8 病理学的検査

各試験とも解剖時に全動物について肉眼的に観察を行った。2週間試験では雌雄各群の2～4例の動物の臓器を、13週間試験では全動物の臓器を10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液にて固定後、Table 1に示した臓器及び肉眼的に変化のみられた臓器を、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡にて病理組織学的に検査した。

臓器重量は13週間試験の定期解剖時まで生存した動物についてTable 1に示した臓器の湿重量を測定した。

II - 4 数値処理と統計学的方法

(1) 数値の取扱いと表示

各数値データは計測機器の精度に合わせて表示した。

体重についてはgを単位とし、ラットでは小数点以下第1位を四捨五入して整数値で、マウスでは小数点以下第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、1週間(7日)を通しての摂餌量を小数点以下第1位まで計測し、この値を7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。

摂水量についてはgを単位とし、1週間(7日)を3日と4日に分け、各々の摂水量を小数点以下第1位まで計測し、この値を3または4で除し、1日あたりの平均摂水量を算出し、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。

T A T C Dの摂取量は摂水量にT A T C Dの設定濃度を乗じ体重で除した値をg/kg(body weight)/dayを単位として小数点以下第4位を四捨五入して小数点以下第3位まで表示した。

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 C 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、各数値データにおいて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った。

(2) 母数の取扱いと表示

各種統計検定における群内動物数(母数)は総括表に示した。

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、欠測となったデータについては「-」で表示し、母数より除いた。

臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査は、定期解剖時まで生存した動物を対象とし、欠測となったデータについては「-」で表示し、母数より除いた。

尿検査は、投与最終週まで生存した動物を対象に行い、検査数を母数とした。

剖検と病理組織学的検査データは、各群の有効動物数(供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた動物数)を母数とした。

ただし、腫瘍性病変については臓器別に、検査不能臓器を除いたものを母数とした。

(3) 統計方法

本試験で得られた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。

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、病理組織学的検査のうち13週試験は非腫瘍性病変について、死亡/瀕死例、定期解剖例に分け、所見のみられなかった動物をグレード0として検定を行った。また、尿検査についても検定を行った。なお、検定は対照群と各投与群間との検定である。

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、最終報告書、信頼性保証証明書、被験物質、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標準操作手順書にしたがって、試資料保管施設に保管する。保管期間は最終報告書提出後10年間とする。

Ⅲ 試験成績

Ⅲ-1 ラットを用いた試験

Ⅲ-1-1 2週間試験(試験番号:0187)

(1) 動物の状態観察

生死状況を Table 2、3に示した。

動物の死亡は、雌雄の 100000ppm群で全例(10/10例)認められ、死亡時期は、雄では1週7日:5例、2週1日:3例、2週2日:2例、雌では1週6日:1例、2週1日:3例、2週2日:1例、2週3日4例、2週5日:1例であった。

一般状態の観察結果を Appendix A 1-1、2に示した。

雌雄の 100000ppm群で1週4日より立毛、汚染、糞小粒、糞少量がみられ、さらに翌日から1週7日までに円背位、瘦削、鼻血性分泌物がそれぞれ加わってみられた。その他、尿による外陰部周囲の汚染が雌でみられ、また死亡前日には自発運動量減少、異常呼吸(不整呼吸、呼吸緩徐)、体温低下が雌雄ともに小数例でみられた。50000ppm以下の群では雌雄ともに投与の影響と思われる所見はみられなかった。

体重の推移を Table 2、3、Appendix A 2-1、2に示した。

100000ppm群は、雌雄とも1週1日以降全数が死亡するまで継続的に体重の低下が認められた。50000ppm群では投与期間を通し、雌雄とも体重増加の抑制が対照群と比較して認められ、その抑制率は対照群に対して、雄では4~12%、雌では4~6%であった。

一方、25000ppm以下の群の体重推移は、雌雄ともに対照群との間に顕著な差は認められなかった。なお、最終計測日(2週7日)における各投与群の体重は、対照群と比較して、雄では 50000ppm群:88%、25000ppm群:97%、12500ppm群:99%、6250ppm群:100%、雌では50000ppm群:94%、25000ppm群:98%、12500ppm群:98%、6250ppm群:101%であった。

摂水量を Table 4、5、Appendix A 3-1、2に、体重、摂水量及び設定濃度より算出された被験物質摂取量を Appendix A 5-1、2に示した。

100000ppm群では雌雄とも全数が死亡するまで、対照群と比較して摂水量の低値が認められ、それらの摂水量は対照群に対して雄では 43～77%、雌では 55～82%であった。50000ppm以下の群において雄では 25000ppm群の1週3日、雌では 50000ppm群の2週7日、25000ppm群の1週7日、12500ppm群の2週7日にそれぞれ対照群と比較して摂水量の高値が認められた。それらの摂水量は対照群に対して、雄では 25000ppm群:117%、雌では 50000ppm群:120%、25000ppm群:115%、12500ppm群:112%であった。

摂餌量を Table 6、7、Appendix A 4-1、2に示した。

投与期間中、雌雄とも 100000ppm群では、1週7日に対照群と比較して著しい摂餌量の低値が認められ、それらの摂餌量は対照群に対して雄では 27%、雌では 33%であった。また、雌雄の 50000ppm群では対照群と比較して継続的に摂餌量の低値が認められ、それらの摂餌量は対照群に対して雄では 83～85%、雌では 88～89%であった。25000ppm以下の群の摂餌量は、雌雄ともに対照群と比較して顕著な差は認められなかった。

(2) 病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見を Appendix A 6-1～3に示した。

死亡動物(100000ppm群:雌雄各10例)では、雄に皮下の乾燥と胸腺の萎縮、赤色化及び赤色班が、雌に皮下の乾燥、胸腺の萎縮及び赤色化、腺胃の潰瘍、副腎の赤色化が認められた。

定期解剖動物では、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を示した所見は認められなかった。

病理組織学的検査

定期解剖まで生存した動物の内各群の雌雄各2匹と、死亡動物の内雄3匹、雌4匹の病理組織学的所見を Appendix A 7-1～4に示した。

死亡動物では、雌雄とも骨髓の鬱血、胸腺の萎縮及び出血、脾臓の萎縮、腺胃の壁細胞の空胞変性、副腎の出血が認められた。

定期解剖動物では、雌雄の 50000ppm群で腺胃の壁細胞の空胞変性が認められた。

Ⅲ - 1 - 2 1 3 週間 試験 (試験番号: 0 2 0 1)

(1) 動物の状態観察

動物の死亡は、雌雄ともに全ての群で認められなかった。

一般状態の観察結果を Appendix B 1-1、2に示した。

雌雄とも 20000ppm以上の群で、投与期間の中期(6週7日以降)から着色(被毛が黄色に着色)がみられた。

体重の推移を Table 8、9、Appendix B 2-1、2に示した。

雌雄の 10000ppm以上の群において投与期間を通し、体重増加の抑制が対照群と比較して認められ、それらの抑制率は対照群に対して雄では 40000ppm群:7~14%、20000ppm群:3~8%、10000ppm群:2~8%、雌では 40000ppm群:6~11%、20000ppm群:2~8%、10000ppm群:2~8%であった。また、雌雄の 5000ppm及び2500ppm群においても僅かではあるが対照群と比較して、低い体重推移を示した。

最終計測日(13週7日)における各投与群の体重は、対照群と比較して、雄では 40000ppm群:87%、20000ppm群:92%、10000ppm群:93%、5000ppm群:94%、2500ppm群:94%、雌では 40000ppm群:89%、20000ppm群:93%、10000ppm群:92%、5000ppm群:97%、2500ppm群:97%であった。

摂水量を Table 10、11、Appendix B 3-1、2に、体重、摂水量及び設定濃度より算出された被験物質摂取量を Appendix B 5-1、2に示した。

雌雄の 40000ppm群の摂水量は、ほぼ全投与期間、対照群と比較して低い傾向を示した。また、20000ppm群の摂水量は、雄では全投与期間、雌では投与期間前半に対照群と比較して高い傾向を示した。

摂餌量を Table 12、13、Appendix B 4-1、2に示した。

雄の 40000ppm群及び雌の 10000ppm以上の群においてほぼ全投与期間に、摂餌量の低値が対照群と比較して認められ、それらの摂餌量は対照群に対して、雄では 40000ppm群:84~91%、雌では 40000ppm群:83~89%、20000ppm群:85~93%、10000ppm群:85~92%であった。また、その他の投与群の摂餌量においても、雌雄とも投与期間を通し、対照群と比較して低い傾向を示した。

(2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

血液学的検査

血液学的検査の結果を Appendix B 6-1、2に示した。

雄では投与群と対照群との間に顕著な差は認められなかった。

雌では、40000ppm群でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及びMCVの減少が、10000ppm群でMCVの減少が認められた。

血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を Appendix B 7-1、2に示した。

雄では、20000ppm以上の群で総蛋白の減少、40000ppm群で尿素窒素の増加、ナトリウム及びクロールの減少が認められた。

雌では、40000ppm群で総蛋白、アルブミン、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質及びカルシウムの減少と尿素窒素の増加が認められた。

尿検査

尿検査の結果を Appendix B 8-1、2に示した。

雄では、40000ppm及び10000ppm群でpH値の低下、10000ppm以上の群で蛋白の陽性度の増加、ケトン体の陽性例の減少が認められた。

雌では、40000ppm群でpH値の低下、20000ppm以上の群で蛋白の陽性度の増加が認められた。

(3) 病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見を Appendix B 9-1、2に示した。

雌雄とも 20000ppm以上の群において被毛の着色(黄色)が多数(雄 40000 ppm群:10/10例、20000ppm群:6/10例、雌 40000ppm群:10/10例、20000ppm群:7/10例)認められた。

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 B 10-1、2(実重量)、B 11-1、2(体重比)に示した。

体重の抑制に伴って、雄では、胸腺の実重量の低値が 20000ppm以上の群、脾臓と心臓の実重量の低値が 40000ppm群にみられ、また、腎臓と心臓の体重比の高値が 20000ppm以上の群、精巣、肺、肝臓及び脳の体重比の高値が 40000ppm群に認められた。雌では、胸腺の実重量の低値が 40000ppm群にみられ、また、肺の体重比の高値が 10000ppm以上の群、腎臓と脾臓の体重比の高値が 40000ppm群に認められた。

病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果を Appendix B 12-1、2に示した。

雌雄の 40000ppm群に、腺胃の糜爛と腺胃胃底部の粘膜の高さの変化(雄では表層の増加、雌では中層の低下)が小数例に観察された。

腺胃の胃底部の粘膜について、表層(胃小窩)、中層(壁細胞が主体を占める部分)及び深層(主細胞が主体を占める部分)に分けて、マイクロメーターを用いて測定した。その結果(Table 26)、40000ppm群に雄では表層の高値と中層の低値、雌では中層の低値が認められた。

Ⅲ - 2 マウスを用いた試験

Ⅲ - 2 - 1 2週間試験(試験番号:0188)

(1) 動物の状態観察

生死状況を Table 14、15に示した。

動物の死亡は、雌の 100000ppm群の2週2日に1/10例認められ、雄には認められなかった。

一般状態の観察結果を Appendix A 1-3、4に示した。

雌雄の 100000ppm群で2週1日より糞少量がみられ、その後少数例に立毛が加わってみられた。さらに雌では、死亡動物で円背位が、状態の悪かった動物で円背位、瘦削、糞小粒がみられた。

50000ppm以下の群では、雌雄とも投与の影響と思われる所見はみられなかった。

体重の推移を Table 14、15、Appendix A 2-3、4に示した。

雌雄ともに100000ppm群で継続した体重の低下がみられた。また50000ppm以下の群において、雄では 50000ppm群の1週1日及び1週2日に体重の低下が認められたが、1週4日以降は回復した。雌では、12500ppm以上の群の1週1日に体重の低下が認められたが、1週2日以降は回復した。

最終計測日(2週7日)における各投与群の体重は対照群と比較して、雄では100000ppm群:72%、50000ppm群:100%、25000ppm群:100%、12500ppm群:100%、6250ppm群:102%、雌では100000ppm群:72%、50000ppm群:100%、25000ppm群:100%、12500ppm群:100%、6250ppm群:101%であった。

摂水量を Table 16、17、Appendix A 3-3、4に、体重、摂水量及び設定濃度より算出された被験物質摂取量を Appendix A 5-3、4に示した。

雌雄の 100000ppm群では1週7日及び2週3日に、雌の 50000ppm群では1週3日から2週3日まで、雄の 25000ppm群では1週3日にそれぞれ対照群と比較して摂水量の高値が認められた。それらの摂水量は対照群に対して、雄では、100000ppm群:172~183%、25000ppm群:129%、雌では、100000ppm群:165~202%、50000ppm群:125~138%であった。また、その他の投与群においても投与期間中の摂水量は対照群と比較して若干高い傾向を示した。

摂餌量を Table 18、19、Appendix A 4-3、4に示した。

雌雄の100000ppm群では1週7日及び2週7日、雄の50000ppm群では1週7日に対照群と比較して摂餌量の低値が認められた。それらの摂餌量は対照群に対して、雄では、100000ppm群:59~78%、50000ppm群:93%、雌では、100000ppm群:67~75%であった。

雌の50000ppm群及び雌雄の25000ppm以下の群の摂餌量は対照群と比較して、顕著な差は認められなかった。

(2) 病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見を Appendix A 6-4～6に示した。

死亡動物(100000ppm群:雌1例)では、皮下の乾燥が認められた。

定期解剖動物では、100000ppm群の雌1/9例に、皮下の乾燥及び胸腺の萎縮が認められた。

病理組織学的検査

定期解剖まで生存した動物の内各群の雌雄各2匹と、死亡動物の雌1匹の病理組織学的所見を Appendix A 7-5～7に示した。

死亡動物では、腺胃の壁細胞の空胞変性、胸腺の萎縮、脾臓の萎縮が認められた。

定期解剖動物では、雄の100000ppm群に、腺胃の壁細胞の空胞変性が認められた。

Ⅲ - 2 - 2 1 3 週間試験(試験番号:0 2 0 2)

(1) 動物の状態観察

生死状況を Table 20、21 に示した。

動物の死亡及び切迫屠殺は、80000ppm群において雄では8週目に切迫屠殺が1/10例、雌では12週目に死亡が1/10例認められた。

一般状態の観察結果を Appendix B 1-3、4 に示した。

雌雄とも80000ppm群の死亡及び切迫屠殺の個体のみに見所見が認められ、雄では円背位、立毛、異常呼吸(不整呼吸)、糞少量が、雌では円背位、瘦削、立毛、糞少量がみられた。

体重の推移を Table 20、21、Appendix B 2-3、4 に示した。

雌雄の80000ppm群の1週に体重の低下がみられ、以降ほぼ全投与期間にわたって、体重増加の抑制が対照群と比較して認められ、それらの抑制率は対照群に対して雄では5~12%、雌では2~14%であった。

40000ppm以下の群の体重の推移は、雌雄ともに対照群との間に顕著な差は認められなかった。

摂水量を Table 22、23、Appendix B 3-3、4 に、体重、摂水量及び設定濃度より算出された被験物質摂取量を Appendix B 5-3、4 に示した。

雌雄の80000ppm群及び雄の40000ppm群において、ほぼ全投与期間にわたり対照群と比較して摂水量の高値が認められ、それらの摂水量は対照群に対して雄では、80000ppm群:137~172%、40000ppm群:111~128%、雌では、80000ppm群:124~200%であった。また、雌の40000ppm群では投与期間前半に対照群と比較して摂水量の高値が散見され、20000ppm以下の群においても、雄の摂水量はほぼ全投与期間、対照群と比較して高い傾向を示した。

摂餌量を Table 24、25、Appendix B 4-3、4 に示した。

雌雄の80000ppm群で投与開始後1週に、対照群と比較して摂餌量の低値が認められ、それらの摂餌量は対照群に対して雄では87%、雌では83%であった。また、1週以降の摂餌量も、雌雄ともに対照群と比較して低い傾向を示した。

40000ppm以下の群の摂餌量は雌雄ともに対照群との間に顕著な差は認められなかった。

(2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

血液学的検査

血液学的検査の結果を Appendix B 6-3、4に示した。

雌雄ともに投与群と対照群との間に顕著な差は認められなかった。

血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を Appendix B 7-3、4に示した。

雄では、80000ppm群でアルブミンの減少が認められた。

雌では、80000ppm群でアルブミンと総蛋白の減少が認められた。

尿検査

尿検査の結果を Appendix B 8-3、4に示した。

雄では、10000ppm以上の群でケトン体の陽性例の減少、20000ppm以上の群で蛋白の陽性度の増加、80000ppm群でpHの低下が認められた。

雌では、20000ppm以上の群でケトン体の陽性例の減少、40000ppm以上の群で蛋白の陽性度の増加が認められた。

(3) 病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見を Appendix B 9-3～6に示した。

死亡／瀕死動物では、80000ppm群の雄（1例）に胸腺の萎縮が、雌（1例）に全身の瘦削が認められた。

定期解剖動物では、雌雄ともに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を示した所見は認められなかった。

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 B 10-3、4（実重量）、B 11-3、4（体重比）に示した。

雌の 40000ppm以上の群に脾臓の実重量と体重比の高値が認められた。その他、80000ppm群に体重の抑制に伴って、雄では、腎臓、精巣、肺、心臓及び肝臓の体重比の高値、雌では、胸腺及び肝臓の実重量の低値と腎臓の体重比の高値が認められた。

病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果を Appendix B 12-3～6に示した。

死亡／瀕死動物では、80000ppm群の雄に胸腺の萎縮、脾臓の萎縮、肝臓の単細胞壊死、精巣の精上皮の変性が認められ、雌に胸腺の萎縮、脾臓の萎縮、心臓の壊死が認められた。

定期解剖動物では、雄の 80000ppm群に腺胃胃底部の粘膜の高さの変化（表層の増加、中層と深層の低下）と鼻腔の嗅腺の導管の拡張が観察され、40000ppm群に腺胃胃底部粘膜の中層の高さの低下のみがみられた。雌の 80000ppm群では鼻腔に嗅腺の導管の拡張と1/9例のみであるが腺胃胃底部粘膜の表層の高さの増加が観察された。

腺胃の胃底部の粘膜について、表層（胃小窩）、中層（壁細胞が主体を占める部分）及び深層（主細胞が主体を占める部分）に分けて、マイクロメーターを用いて測定した。その結果（Table 27）、雄では80000ppm群で表層の高値、中層と深層の低値、40000ppmと20000ppm群で中層の低値が認められた。雌では80000ppm群に表層の高値と中層の低値が認められた。

IV 考察及びまとめ

T A T C D の混水投与によるがん原性試験の投与濃度を設定するために、F-344/Ducrl(Fischer)ラット、Crj:BDF₁マウスを用いた2週間及び13週間投与試験を行った。

ラット

ラットの2週間試験の結果、高用量の100000ppm群では、雌雄とも全匹(10/10例)死亡し、病理組織学的には、腺胃、胸腺、脾臓、副腎に変化が観察された。50000ppm群では、雌雄ともに死亡はみられなかったものの、対照群と比較して体重増加の抑制、摂餌量の低値がみられ、病理組織学的には、腺胃に変化が観察された。一方、25000ppm以下の群では対照群と比較して特に顕著な差は認められなかった。

これらの結果より50000ppm以上を13週間連続投与することは困難であると考えられ、また、25000ppm以下の群では、対照群と比較して特に顕著な差は認められなかったことから、13週間試験における投与濃度は、高用量を50000ppmと25000ppmの間である40000ppmとし、以下20000ppm、10000ppm、5000ppm、2500ppm(公比2.0)と設定した。

13週間試験の結果、全投与群において動物の死亡は認められなかった。高用量の40000ppm群では対照群に比べて雌雄ともに体重増加の抑制、摂水量の低値、摂餌量の低値がみられた。血液生化学検査では総蛋白の減少、尿素窒素の増加、尿検査では蛋白の増加、pHの低下など腎機能の障害を疑う変化がみられた。その他、雄に尿中のケトン体の減少、雌に血漿中の総コレステロール、リン脂質の減少がみられ、血液学的検査では雌にヘマトクリット値の減少、ヘモグロビン濃度の減少、MCVの減少など貧血傾向がみられた。病理組織学的検査では、腺胃に糜爛と胃底部粘膜の高さの変化(雄では表層の増加と中層の低下、雌では中層の低下)がみられた。

20000ppm以下の群では、20000ppm及び10000ppm群で抑制率10%以内の体重増加の抑制と尿検査において蛋白の増加及び雄にのみケトン体の減少がみられただけで、動物の生存に影響を及ぼす様な顕著な変化はみられなかった。

従って、がん原性試験の投与濃度は、40000ppmでは対照群に対して体重増加の抑制が10%以上あること、血液生化学及び尿検査の結果より腎機能障害が疑われることなどから、長期間投与に対して動物が耐えられないと考

えられ、また、20000ppm以下では特に顕著な変化は認められなかったことから、高用量を40000ppmと20000ppmの間の30000ppmとし、以下中用量、低用量は15000ppm、7500ppm（公比2.0）と設定した。

マウス

マウスの2週間試験の結果、高用量の100000ppmでは、雌で1/10例の死亡が認められ、対照群に比べて雌雄ともに体重の低下、摂水量の高値、摂餌量の低値がみられ、病理組織学的には、腺胃に変化が観察された。50000ppm以下の群では、雄の50000ppm群及び雌の12500ppm以上の群で投与期間の初期に一時的な体重の低下と雄の50000ppm群で摂餌量の低値がみられたが投与最終日にはいずれも回復しており、そのほか雌雄の投与群で若干摂水量が高かったものの、動物の生存に影響を及ぼす様な顕著な変化はみられなかった。

これらの結果より100000ppmを13週間連続投与することは困難であると考えられ、また、50000ppm以下の群では、特に顕著な変化は認められなかったことから、13週間試験における投与濃度は、高用量を100000ppmと50000ppmの間である80000ppmとし、以下40000ppm、20000ppm、10000ppm、5000ppm（公比2.0）と設定した。

13週間試験の結果、高用量の80000ppm群では、雌雄各1/10例の死亡及び切迫屠殺が認められ、対照群に比べて雌雄ともに体重増加の抑制、摂水量の高値、摂餌量の低値がみられ、血液生化学検査でアルブミンと総蛋白の減少、尿検査でケトン体の減少、蛋白の増加、pHの低下がみられた。病理組織学的には、腺胃胃底部粘膜の高さの変化（雄では表層の増加、中層と深層の低下、雌では表層の増加、中層の低下）と鼻腔の嗅腺の導管拡張が観察された。

40000ppm群では、雄の全投与期間と雌の投与期間前半に摂水量の高値、尿検査でケトン体の減少と蛋白の増加、病理組織学的検査で、雄に腺胃胃底部粘膜の高さの変化（中層の低下）が認められた。

20000ppm以下の群では、雄の若干の摂水量の高値と尿検査で雌雄の20000ppm及び雄の10000ppm群にケトン体の減少、雄の20000ppm群に蛋白の増加がみられた。また、病理組織学的検査で、雄の20000ppm群に腺胃胃底部粘膜の高さの変化（中層の低下）が認められた。

以上の結果より、がん原性試験の投与濃度は、80000ppmでは雌雄各1/10例ではあるが死亡及び切迫屠殺の動物が認められたことから長期間投与に

対して動物が耐えられないと考えられた。また、40000ppm以下では摂水量の高値、尿検査でケトン体の減少と蛋白の増加、病理組織学的検査で雄に腺胃底部粘膜の高さの変化が認められたが、これらの変化は、動物の生存に直接大きな影響を与える障害ではないと考えられたことから、高用量は40000ppmとし、以下中用量、低用量を20000ppm、10000ppm（公比2.0）と設定した。

V 文献

1. 環境庁環境化学物質研究会 (1988)
環境化学物質要覧
pp.464-465, 丸善, 東京
2. 化学大辞典(1981)
pp.292-293, 共立出版, 東京
3. 化学工業日報社 (1993)
12093の化学商品
pp.430, 化学工業日報社, 東京
4. World Health Organization (1974)
Toxicological evaluation of certain food additives with
a review of general principles and of specification, Seventeenth
report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives,
Geneva, 25 June 1973.
World Health Organization technical report series No. 539
FAO nutrition meeting report series No. 53
WHO, Geneva
5. 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
薬理と治療, 14, 7285-7302.
6. 後藤 稔、池田 正幸、原 一郎 編 (1982)
産業中毒便覧 (増補版)
pp.1350, 医歯薬出版, 東京
7. Torkelson, T.R. and Rowe, V.K. (1982)
Halogenated aliphatic hydrocarbons.
In: Clayton, G.D. and Clayton, F.E. (eds),
Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Vol 2A, pp.2696-2700
John Wiley and Sons, New York, N.Y.
8. Della Porta, G. (1966)
Carcinogenicity and toxicity tests of Hexamethylenetetramine
in mice and rats.
Food Cosmet. Toxicol., 4, 362-363
9. Natvig, H. et al (1971)
A contribution to toxicological evaluation of Hexamethylenetetramine.
Food Cosmet. Toxicol., 9, 491-500
10. Della Porta, G., Colnaghi, M.I. and Parmiani, G. (1968)
Non-carcinogenicity of hexamethylenetetramine in mice and rats.
Food Cosmet. Toxicol., 6, 707-715

- 1 1 . World Health Organization (1974)
Antimicrobials. Hexamethylenetetramine.
In: Toxicological evaluation of some food additives including
anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening
agents.
World Health Organization, Geneve, W1 W14H No. 5, pp. 63-74
- 1 2 . Hartwell, J.L. (1951)
Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity.
Public Health Serv. Publ., 149 2nd ed., pp. 483