

酢酸ビニル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/0134 ; マウス/0135

1 3 週 間 : ラット/0146 ; マウス/0147

CAS No. 108 - 05 - 4

平成7年11月30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



酢酸ビニル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/0134 ; マウス/0135

1 3 週 間   : ラット/0146 ; マウス/0147

本       文

目 次	頁
要 約	1
I 試 験 材 料	3
I - 1 被 験 物 質 の 性 状 等	3
I - 1 - 1 名 称 と 別 名	3
I - 1 - 2 構 造 式、分 子 量	3
I - 1 - 3 物 理 化 学 的 性 状 等	3
I - 2 被 験 物 質 の 使 用 ロ ッ ト 等	3
I - 3 被 験 物 質 の 同 一 性 ・ 安 定 性	4
I - 3 - 1 同 一 性	4
I - 3 - 2 安 定 性	4
I - 4 試 験 動 物	4
II 試 験 方 法	5
II - 1 投 与	5
II - 1 - 1 投 与 経 路、投 与 方 法 及 び 投 与 期 間	5
II - 1 - 2 投 与 濃 度	5
II - 1 - 3 被 験 物 質 の 調 製 方 法	6
II - 1 - 4 調 製 時 に お け る 濃 度 測 定	6
II - 1 - 5 投 与 条 件 下 に お け る 被 験 物 質 の 安 定 性	7
II - 1 - 6 被 験 物 質 の 摂 取 量	7
II - 2 動 物 管 理	7
II - 2 - 1 各 群 の 使 用 動 物 数	7
II - 2 - 2 群 分 け 及 び 個 体 識 別 方 法	8
II - 2 - 3 飼 育 条 件	8
II - 3 観 察 ・ 検 査 項 目 及 び 方 法	8
II - 3 - 1 動 物 の 一 般 状 態 の 観 察	8
II - 3 - 2 体 重 測 定	9
II - 3 - 3 摂 水 量 測 定	9
II - 3 - 4 摂 餌 量 測 定	9
II - 3 - 5 血 液 学 的 検 査	9
II - 3 - 6 血 液 生 化 学 的 検 査	9
II - 3 - 7 尿 検 査	9
II - 3 - 8 病 理 学 的 検 査	10
(1) 剖 検	10
(2) 臓 器 重 量	10
(3) 病 理 組 織 学 的 検 査	10
II - 4 数 値 処 理 と 統 計 学 的 方 法	10
II - 4 - 1 数 値 の 取 扱 い と 表 示	10
II - 4 - 2 母 数 の 取 扱 い	11
II - 4 - 3 統 計 方 法	11
II - 5 試 資 料 の 保 管	11

Ⅲ 試験成績	12
Ⅲ - 1 ラットを用いた試験	12
Ⅲ - 1 - 1 2週間試験(試験番号:0134)	12
1. 動物の状態観察	12
(1) 生死状況	12
(2) 一般状態	12
(3) 体重	12
(4) 摂水量	12
(5) 摂餌量	13
(6) 被験物質摂取量	13
2. 血液学的検査・血液生化学的検査	13
(1) 血液学的検査	13
(2) 血液生化学的検査	13
3. 病理学的検査	14
(1) 剖検	14
(2) 病理組織学的検査	14
Ⅲ - 1 - 2 13週間試験(試験番号:0146)	15
1. 動物の状態観察	15
(1) 生死状況	15
(2) 一般状態	15
(3) 体重	15
(4) 摂水量	15
(5) 摂餌量	16
(6) 被験物質摂取量	16
2. 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査	16
(1) 血液学的検査	16
(2) 血液生化学的検査	16
(3) 尿検査	17
3. 病理学的検査	17
(1) 剖検	17
(2) 臓器重量	17
(3) 病理組織学的検査	17

Ⅲ - 2	マウスを用いた試験	18
Ⅲ - 2 - 1	2週間試験(試験番号:0135)	18
1.	動物の状態観察	18
(1)	生死状況	18
(2)	一般状態	18
(3)	体重	18
(4)	摂水量	18
(5)	摂餌量	18
(6)	被験物質摂取量	19
2.	血液学的検査・血液生化学的検査	19
(1)	血液学的検査	19
(2)	血液生化学的検査	19
3.	病理学的検査	19
(1)	剖検	19
(2)	病理組織学的検査	19
Ⅲ - 2 - 2	13週間試験(試験番号:0147)	20
1.	動物の状態観察	20
(1)	生死状況	20
(2)	一般状態	20
(3)	体重	20
(4)	摂水量	20
(5)	摂餌量	20
(6)	被験物質摂取量	21
2.	血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査	21
(1)	血液学的検査	21
(2)	血液生化学的検査	21
(3)	尿検査	21
3.	病理学的検査	22
(1)	剖検	22
(2)	臓器重量	22
(3)	病理組織学的検査	22
Ⅳ	考察及びまとめ	23
Ⅴ	文献	25

T A B L E S

- TABLE 1 EXPERIMENTAL DESIGN AND MATERIALS AND METHODS  
IN THE DRINKING STUDIES OF VINYL ACETATE
- 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)

T A B L E S (CONTINUED)

TABLE 14 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE  
(TWO-WEEK STUDY)

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)

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)



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

A P P E N D I X E S (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 HEMATOLOGY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
RAT : MALE

APPENDIX A 6-2 HEMATOLOGY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
RAT : FEMALE

APPENDIX A 6-3 HEMATOLOGY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
MOUSE : MALE

APPENDIX A 6-4 HEMATOLOGY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
MOUSE : FEMALE

APPENDIX A 7-1 BIOCHEMISTRY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
RAT : MALE

APPENDIX A 7-2 BIOCHEMISTRY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
RAT : FEMALE

APPENDIX A 7-3 BIOCHEMISTRY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
MOUSE : MALE

APPENDIX A 7-4 BIOCHEMISTRY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
MOUSE : FEMALE

APPENDIX A 8-1 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
RAT : MALE : SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX A 8-2 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
RAT : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX A 8-3 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
MOUSE : MALE : SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX A 8-4 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
MOUSE : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS

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

- APPENDIX A 9-1 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
RAT : MALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 9-2 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
RAT : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 9-3 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
MOUSE : MALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 9-4 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)  
MOUSE : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 10-1 IDENTITY OF VINYL ACETATE  
(TWO-WEEK STUDIES)
- APPENDIX A 10-2 STABILITY OF VINYL ACETATE  
(TWO-WEEK STUDIES)
- APPENDIX A 10-3 CONCENTRATION OF VINYL ACETATE IN DRINKING WATER  
(TWO-WEEK STUDIES)
- APPENDIX A 10-4 STABILITY OF VINYL ACETATE IN DRINKING WATER  
(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 : FEMALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX B 9-4 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)  
MOUSE : MALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 9-5 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 : FEMALE  
DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX B 12-4 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS  
(THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY) MOUSE : MALE  
SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 12-5 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS  
(THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY) MOUSE : FEMALE  
SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 13-1 IDENTITY OF VINYL ACETATE  
(THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- APPENDIX B 13-2 STABILITY OF VINYL ACETATE  
(THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- APPENDIX B 13-3 CONCENTRATION OF VINYL ACETATE IN DRINKING WATER  
(THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- APPENDIX B 13-4 STABILITY OF VINYL ACETATE IN DRINKING WATER  
(THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- APPENDIX C 1 METHODS FOR HEMATOLOGY, BIOCHEMISTRY AND URINALYSIS
- APPENDIX C 2 UNITS AND DECIMAL PLACE FOR HEMATOLOGY AND BIOCHEMISTRY

## 要約

酢酸ビニルのがん原性を検索する目的でF344/DuCrj(Fischer)ラットとCrj:BDF<sub>1</sub>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の予備試験(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群構成で雌雄とも1群各10匹を用いて行った。投与濃度は、2週間試験のラットで24000ppm、12000ppm、6000ppm、3000ppm、1500ppm、マウスでは6000ppm、3000ppm、1500ppm、750ppm、375ppmと設定した。13週間試験のラットでは試験開始から8週目の4日まで、マウスでは試験開始から7週目の4日まで、24000ppm、10000ppm、3800ppm、1500ppm、600ppmの設定で行い、それ以後は24000ppm、20000ppm、7600ppm、3000ppm、1200ppmと設定濃度を変更して試験を実施した。

投与は、酢酸ビニルを飲水に混合させ各投与濃度に調製し、そ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、血液生化学的検査、尿検査(13週間試験のみ実施)、剖検、臓器重量測定(13週間試験のみ実施)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、すべての投与群で死亡は認められなかった。雌雄ともに24000ppm及び12000ppm群で体重の抑制が、また、摂水量及び摂餌量に低下が認められたが、その変化は僅かであった。血液学、血液生化学及び病理組織学的検査においては、対照群と比較して投与の影響と思われる変化は認められなかった。以上の結果から13週間試験の投与濃度は、酢酸ビニルが水に溶解する限界の24000ppmを最高用量とし以下10000ppm、3800ppm、1500ppm、600ppm(公比2.5)とし試験を実施した。

13週間試験における投与開始後8週目までの試験経過をみると、投与群での被験物質による投与の影響が少ないこと及び設定濃度に対する酢酸ビニルの濃度が4日間で約半分に減衰することを考慮して8週目の4日以後、24000ppm以外の設定濃度をそれぞれ2倍の20000ppm、7600ppm、3000ppm、1200ppmに変更した。その結果、雌雄ともすべての投与群において死亡は認められなかった。また、雄では24000ppm及び10000ppm群で体重の抑制が認められたが僅かな変化であった。また、雌では全投与群で対照群と比べ、顕著な体重差は認められなかった。摂水量については雌雄の24000ppm、10000ppm及び3800ppm群で低下が認められ、摂餌量については雄の24000ppm及び10000ppm群で低下が認められたが、雌においては対照群とほぼ同様であった。尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的

検査においては対照群と比較して投与の影響と思われる変化は全投与群で認められなかった。

以上のように 24000ppmの最高用量群においても、投与による影響と思われる所見は認められなかったものの、10000ppm以上の群において全投与期間を通して摂水量が対照群と比べ低値を示していることから、高用量を実質 10000ppm以上に設定すると104週間の長期試験では動物の生存に影響があると考え、がん原性試験の投与濃度については、高用量を 10000ppmに設定した。また低用量については動物に影響が示されないと思われる 400ppm、中用量をその中間の 2000ppm (公比5) とした。

マウスでは、2週間試験の結果、すべての投与群において死亡は認められなかった。また、雌雄とも全投与期間を通して対照群に対し体重の抑制は認められず、病理組織学的検査においても対照群と比較して、投与の影響と思われる変化は認められなかった。

13週間試験の投与濃度は 24000ppm、10000ppm、3800ppm、1500ppm、600ppm (公比2.5) で試験を開始したが、ラットの試験と同様の理由により7週目の4日以降は 24000ppm、20000ppm、7600ppm、3000ppm、1200ppmとした。

13週間試験の結果、すべての投与群で死亡は認められなかった。体重、摂水量、摂餌量についても対照群に対して低下は認められなかった。また、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において対照群と比べ投与の影響と思われる変化は認められなかった。

以上のように、最高投与群においても被験物質の影響による大きな変化は認められなかったが、ラットとの種差による毒性発現の比較も発癌性試験での結果を判断する上で重要な要素であると考え、がん原性試験の投与濃度はラット同様、高用量を 10000ppmに設定し、低用量は 400ppm、中用量を 2000ppm (公比5) 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 : 酢酸ビニル (Vinyl acetate)

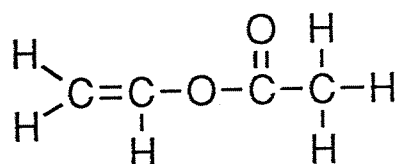
別 名 : Acetic acid ethenyl ester

Acetic acid vinyl ester

1-Acetoxyethylene

CAS.No. : 108-05-4

I - 1 - 2 構造式、分子量



C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量 : 86.09

I - 1 - 3 物理化学的性状等 (文献 2)

性 状 : 甘い芳香性の無色の液体

沸 点 : 72~73℃

融 点 : -93℃

比 重 : 0.932

溶 解 性 : 水に微容、アルコール、エーテルに可溶

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

I - 2 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号 : 2週間試験 CTL5987

13週間試験 CTL5987

製 造 元 : 和光純薬工業株式会社

グ レ ー ド : 特級

純 度 : 98.0%以上

### I - 3 被験物質の同一性・安定性

#### I - 3 - 1 同一性

2週間試験及び13週間試験に使用した被験物質の同一性の確認はマスペクトル及び赤外吸収スペクトルを測定し、理論値及び文献値と比較することにより行った。その結果、マスペクトルでは理論値と同じ分子量に確認され、赤外吸収スペクトルでは文献(文献 3)と同じ波数にピークが認められ、酢酸ビニル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 A10-1、13週間試験は APPENDIX B13-1に示した。

#### I - 3 - 2 安定性

2週間試験及び13週間試験に使用した酢酸ビニルについて、投与開始前後に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した。その結果、測定結果に差はみられず、投与期間中の酢酸ビニルは安定であった。なお、それらの結果について、2週間試験は APPENDIX A10-2、13週間試験は APPENDIX B13-2 に示した。

### I - 4 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)より購入した F344/DuCrj(Fischer)ラット(SPF)及び Crj:BDF<sub>1</sub>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:122~140g、雌:102~114g/マウス雄:21.3~24.6g、雌:17.3~20.5g)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72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、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:122~144g、雌:102~116g/マウス雄:21.1~24.5g、雌:17.2~19.7g)を選別し、試験に供した。

なお、F344/DuCrj(Fischer)ラット及びCrj:BDF<sub>1</sub>マウスを選択した理由は、がん原性試験において使用する動物種及び系統に合わせた。

## 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

2週間試験、13週間試験とも経口投与とした。すなわち褐色遮光のガラス製給水瓶を用い被験物質を混合した飲料水の自由摂取により、2週間試験では14日間連続、13週間試験では92～93日間連続投与した。

#### Ⅱ - 1 - 2 投与濃度

##### 2週間試験

ラットでは最高投与濃度を24000ppmに設定し、以下12000ppm、6000ppm、3000ppm、1500ppm(公比2.0)とした。

また、マウスにおいては最高投与濃度を6000ppmに設定し、以下3000ppm、1500ppm、750ppm、375ppm(公比2.0)とした。

なお、ラット、マウスともに対照群として脱イオン水のみの群を設けた。

##### 13週間試験

ラット、マウスともに最高投与濃度を24000ppmに設定し、それ以下10000ppm、3800ppm、1500ppm、600ppm(公比2.5)としたが、投与後、ラットでは第8週目の4日以降、マウスでは第7週目の4日以降、設定濃度に対し投与濃度が40～50%に低下することを考慮し、ラット、マウスとも最高投与濃度(24000ppm)以外の投与群の設定濃度を2倍の20000ppm、7600ppm、3000ppm、1200ppmとした。なお、ラット、マウスともに対照群として脱イオン水のみの群を設けた。



## 13週間試験の設定濃度

種 時 間 群	R a t		M o u s e	
	1週～8週3日 (ppm)	8週4日～13週 (ppm)	1週～7週3日 (ppm)	7週4日～13週 (ppm)
24,000ppm	24,000	24,000	24,000	24,000
10,000ppm	10,000	20,000	10,000	20,000
3,800ppm	3,800	7,600	3,800	7,600
1,500ppm	1,500	3,000	1,500	3,000
600ppm	600	1,200	600	1,200

## Ⅱ－1－3 被験物質の調製方法

2週間、13週間の各試験とも、市水を脱イオン及び紫外線滅菌し、フィルター濾過した飲料水に酢酸ビニル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、ppm(重量対重量比)とした。

また、調製頻度は給水交換に合わせて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

各投与濃度に調製された被験物質の濃度は、2週間試験、13週間試験ともガスクロマトグラフによって測定し、それらの結果を2週間試験では APPENDIX A10-3、13週間試験では APPENDIX B13-3 に示した。各群の調製濃度は設定濃度に対し2週間のラットの試験では 24000ppmが99.9%、12000ppmが104.8%、6000ppmが90.3%、3000ppmが90.3%、1500ppmが105.8%であり、マウスの試験では6000ppmが99.0%、3000ppmが108.7%、1500ppmが90.0%、750ppmが101.2%、375ppmが106.6%であった。また13週間のラットの試験では 24000ppmが101.7%、10000ppmが102.5%、3800ppmが85.4%、1500ppmが83.9%、600ppmが65.4%で、マウスの試験では24000ppmが81.2%、10000ppmが94.8%、3800ppmが78.3%、1500ppmが82.1%、600ppmが84.2%であった。

なお、濃度変更後の13週間の試験においてはラット、マウスとも 24000ppmが109.1%、20000ppmが86.0%、7600ppmが91.1%、3000ppmが88.2%、1200ppmが88.8%であった。

## Ⅱ - 1 - 5 投与条件下における被験物質の安定性

2週間試験、13週間試験とも各投与濃度に調製された被験物質の投与期間中（3～4日）の安定性は、投与前後の調製被験物質の濃度をガスクロマトグラフを用いて分析し、その結果を比較した。なお、それらの結果を、2週間試験では APPENDIX A10-4、13週間試験では APPENDIX B13-4 に示した。

各群の投与期間中の濃度は設定濃度に対し2週間のラットの試験（3日間の安定性）では 24000ppmが99.9%から78.4%、12000ppmが104.8%から88.5%、6000ppmが90.3%から82.2%、3000ppmが90.3%から85.7%、1500ppmが105.8%から96.3%に低下し、マウスの試験（4日間の安定性）では 6000ppmが98.9%から59.9%、3000ppmが108.7%から67.4%、1500ppmが90.0%から63.8%、750ppmが101.2%から64.6%、375ppmが106.6%から67.2%に低下した。

13週間の試験（4日間の安定性）ではラットの 24000ppmが101.7%から60.9%、10000ppmが102.5%から60.7%、3800ppmが85.4%から48.9%、1500ppmが83.9%から59.1%、600ppmが65.4%から50.0%、に低下した。マウスでは 24000ppmが81.2%から57.6%、10000ppmが94.8%から57.2%、3800ppmが78.3%から53.7%、1500ppmが82.1%から54.3%、600ppmが84.2%から46.2%に低下した。

設定濃度を変更後の各群の投与期間中の濃度は設定濃度に対し13週間の試験（3日間の安定性）ではラットの 24000ppmが109.1%から86.8%、20000ppmが86.0%から68.2%、7600ppmが91.1%から72.4%、3000ppmが88.2%から69.8%、1200ppmが88.8%から65.6%に低下した。またマウスでは 24000ppmが109.1%から67.8%、20000ppmが86.0%から50.9%、7600ppmが91.0%から53.7%、3000ppmが88.2%から53.0%、1200ppmが88.8%から44.8%に低下した。

## Ⅱ - 1 - 6 被験物質の摂取量

摂水量より被験物質の動物体重当たりの摂取量（g/kg/day）を算出した。なお、それらの結果について、2週間試験は APPENDIX A5-1～4、13週間試験は APPENDIX B5-1～4に示した。

## Ⅱ - 2 動物管理

### Ⅱ - 2 - 1 各群の使用動物数

2週間試験及び13週間試験のラット、マウスとも投与群5群及び対照群1群の計6群を設け、雌雄各群10匹の動物を用いた。

## Ⅱ - 2 - 2 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匹づつ割り当て、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 1)。

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 - 3 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。

動物は単飼ケージ(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)に収容し、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- $\gamma$ 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褐色のガラス製給水瓶によって自由摂取させた。なお、給水瓶交換は週2回行った。

## 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

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)、11日目(2週4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週間試験及び13週間試験とも週2回摂水量を個体別に測定した。

## Ⅱ－３－４ 摂餌量測定

2週間試験及び13週間試験とも週1回摂餌量を個体別に測定した。

## Ⅱ－３－５ 血液学的検査

2週間試験及び13週間試験とも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。なお、13週間試験における検査対象動物は解剖日前日より18時間以上絶食させた。なお、検査項目はTABLE 1に、検査方法はAPPENDIX C1に示した。

## Ⅱ－３－６ 血液生化学的検査

2週間試験及び13週間試験とも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、13週間試験における検査対象動物は解剖日前日より18時間以上絶食させた。なお、検査項目はTABLE 1に、検査方法はAPPENDIX C1に示した。

## Ⅱ－３－７ 尿検査

13週間試験の投与最終週に新鮮尿を採取し、尿検査を行った。検査項目はTABLE 1に、検査方法はAPPENDIX C1に示した。

## II - 3 - 8 病理学的検査

### (1) 剖検

各試験とも全動物について剖検を行った。

### (2) 臓器重量

13週間試験の定期解剖時に全動物について TABLE 1 に示した臓器の実重量を測定した。また、実重量の体重比、すなわち定期解剖時の体重に対する百分率を算出した。

### (3) 病理組織学的検査

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。

## II - 4 数値処理と統計学的方法

### II - 4 - 1 数値の取扱いと表示

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、計測期間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。

摂水量についてはgを単位とし、計測期間を通しての摂水量を小数点以下第1位まで計測し、この値を計測期間の日数で除し、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。

酢酸ビニルの体重当たりの摂取量は摂水量に酢酸ビニル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 C1 に示した精度により表示した。13週間試験で算出した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い表示した。

#### II-4-2 母数の取扱い

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、欠測となったデータについては母数より除いた。

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母数より除いた。

13週間試験の尿検査は、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を減じた動物数)を母数とした。

#### II-4-3 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週間試験は非腫瘍性病変については所見のみられなかった動物をグレード0とし $\chi^2$ 検定を行った。また、尿検査についても $\chi^2$ 検定を行った。 $\chi^2$ 検定は対照群と各投与群との検定である。各群雌雄毎に検査数が2以下の群及び項目については検定を実施しなかった。

#### 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:0134)

###### 1 動物の状態観察

###### (1) 生死状況

生死状況を TABLE 2,3 に示した。

雌雄とも全ての群において、全投与期間を通して動物の死亡例は認められなかった。

###### (2) 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A1-1,2 に示した。

雌雄とも全ての群で被験物質の投与による影響と思われる所見は観察されなかった。

###### (3) 体重

体重の推移を TABLE 2,3、APPENDIX A2-1,2 に示した。

雄では 対照群に対し体重増加の抑制が 24000ppm及び 12000ppm群において、全投与期間を通して認められ、雌では 24000ppm群で全投与期間を通して体重増加の抑制が認められた。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 24000ppm群:91%、12000ppm群:93%、6000ppm群:98%、3000ppm群:98%、1500ppm群:98%であり、雌では 24000ppm群:94%、12000ppm群:97%、6000ppm群:100%、3000ppm群:99%、1500ppm群:100%であった。

###### (4) 摂水量

摂水量を TABLE 4,5、APPENDIX A3-1,2 に示した。

雌雄とも 24000ppm、12000ppm及び 6000ppm群で対照群に対し摂水量の低値が認められた。なお、それらの摂水量は対照群に対して雄の 24000ppm群:62~75%、雌の 24000ppm群:59~69%、雄の 12000ppm群:70~84%、雌の 12000ppm群:60~71%、雄の 6000ppm群:83~89%、雌の 6000ppm群:72~85%であった。また、3000ppm以下の群の摂水量は、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。

(5) 摂餌量

摂餌量を TABLE 6、7、APPENDIX A4-1、2に示した。

雌雄の 24000ppm及び雄の 12000ppm群では、対照群に対し摂餌量の低値が全投与期間を通して認められ、また、雌の 12000ppm群では1週の7日に認められた。なお、それらの摂餌量は対照群に対して雄の 24000ppm群: 84~88%、雌の 24000ppm群: 84~92%、雄の 12000ppm群: 91%、雌の 12000ppm群: 94%~97%であった。また、6000ppm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。

(6) 被験物質摂取量

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 (g/kg/day)を APPENDIX A5-1、2 に示した。

各群の投与期間中の被験物質の摂取量 (平均値) はラットでは24000ppm群の雄: 2.137g/kg/day、雌: 2.517g/kg/day、12000ppm群の雄: 1.112g/kg/day、雌: 1.204g/kg/day、6000ppm群の雄: 0.585g/kg/day、雌: 0.678g/kg/day、3,000ppm群の雄: 0.331g/kg/day、雌: 0.365g/kg/day、1500ppm群の雄: 0.169g/kg/day、雌: 0.206g/kg/dayであった。

2 血液学的検査・血液生化学的検査

(1) 血液学的検査

血液学的検査の結果を APPENDIX A6-1、2 に示した。

雄では 24000ppm及び12000ppm群において血小板が対照群に比べ低値を示していたがその減少の程度は僅かであった。その他の検査項目については雌雄とも全投与群において対照群との間に顕著な差は認められなかった。

(2) 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を APPENDIX A7-1、2 に示した。

雄では 24000ppm及び 12000ppm群で総蛋白、アルブミン及びカルシウムの減少、3000ppm以上の群でGPT活性の低下が認められたが、その程度は僅かであった。また、雌の 24000ppm及び 12000ppm群では総蛋白、アルブミンの減少、24000ppm群でナトリウムの減少、6000ppm群以上の群でGPT活性の低下認められたがその程度は僅かであった。

### 3 病理学的検査

#### (1) 剖検

解剖時に観察された剖検所見を APPENDIX A8-1,2 に示した。

雌雄全動物とも途中死亡例はなく、全例定期解剖を行ったが、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。

#### (2) 病理組織学的検査

病理組織学的検査を雌雄各群2例ずつ行い、その結果を APPENDIX A9-1,2 に示した。

病理組織学的検査を行った雌雄各群2例とも対照群と比較して、投与の影響と思われる変化は認められなかった。

Ⅲ - 1 - 2    13 週間試験 (試験番号: 0 1 4 6 )

1    動物の状態観察

(1) 生死状況

生死状況を TABLE 8、9 に示した。

雌雄とも全ての群において、全投与期間を通して動物の死亡例は認められなかった。

(2) 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX B1-1、2 に示した。

雌雄とも全ての群で投与の影響と思われる所見は観察されなかった。

(3) 体重

体重の推移を TABLE 8、9、Figure 1、2、APPENDIX B2-1、2 に示した。

雄の 24000ppm群では4週の7日と5週の7日を除いた全投与期間において対照群に対して体重増加の抑制が認められ、雄の 10000ppm群においても7週の7日から最終計測日(13週7日)まで対照群に対し体重増加の抑制が認められた。なお、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24000ppm群:89%、10000ppm群:90%、3800ppm群:96%、1500ppm群:98%、600ppm群:96%、雌では 24000ppm群:96%、10000ppm群:97%、3800ppm群:98%、1500ppm群:101%、600ppm群:99%であった。

(8週の4日目以降、24000ppm群以外の投与群の設定濃度を2倍に変更した)

(4) 摂水量

摂水量を TABLE 10、11、Figure 3、4、APPENDIX B3-1、2 に示した。

雌雄の 24000ppm及び 10000ppm群では、全投与期間を通し対照群に対し摂水量の低値が認められ、雄の 3800ppm群では8週の7日から最終計測日(13週7日)まで、また、雌の 3800ppm群では9週の3日から最終計測日(13週7日)まで対照群に対し摂水量の低値が認められた。なお、それらの摂水量は対照群に対して雄の 24000ppm群:67~76%、雌の 24000ppm群:39~82%、雄の 10000ppm群:64~80%、雌の 10000ppm群:40~82%、雄の 3800ppm群:80~100%、雌の 3800ppm群:47~109%であった。また、1500ppm以下の群の摂水量は、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。

(8週の4日目以降、24000ppm群以外の投与群の設定濃度を2倍に変更した)

(5) 摂餌量

摂餌量を TABLE 12、13、Figure 5、6、APPENDIX B4-1、2 に示した。

雄の 24000ppm及び 10000ppm群では、概ね全投与期間を通して対照群に対し摂餌量の低値が認められたが、雌においては、同投与群で全投与期間を通して対照群とほぼ同様な摂餌量を示していた。なお、それらの摂餌量は対照群に対して雄の 24000ppm群:87~93%、雌の 24000ppm群:89~99%、雄の 10000ppm群:87~96%、雌の 10000ppm群:89~100%、雄の 3800ppm群:89~96%、雌の 3800ppm群:95~102%であった。また、3800ppm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。

(8週の4日目以降、24000ppm群以外の投与群の設定濃度を2倍に変更した)

(6) 被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量 (g/kg/day) を APPENDIX B5-1、2 に示した。

設定濃度を変更前の各群の投与期間中の被験物質の摂取量 (平均値) はラットの 24000ppm群の雄:1.638g/kg/day、雌:2.045g/kg/day、10000ppm群の雄:0.740g/kg/day、雌:0.922g/kg/day、3800ppm群の雄:0.339g/kg/day、雌:0.446g/kg/day、1500ppm群の雄:0.138g/kg/day、雌:0.195g/kg/day、600ppm群の雄:0.056g/kg/day、雌:0.085g/kg/dayであった。

設定濃度を変更後の各群の投与期間中の被験物質の摂取量 (平均値) は、24000ppm群の雄:1.215g/kg/day、雌:1.654g/kg/day、10000ppm群(変更後は 20000ppm)の雄:0.974g/kg/day、雌:1.380g/kg/day、3800ppm群(変更後は 7600ppm)の雄:0.428g/kg/day、雌:0.605g/kg/day、1500ppm群(変更後は 3000ppm)の雄:0.185g/kg/day、雌:0.283g/kg/day、600ppm群(変更後は 1200ppm)の雄:0.079g/kg/day、雌:0.143g/kg/dayであった。

(8週の4日目以降、24000ppm群以外の投与群の設定濃度を2倍に変更した)

2 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

(1) 血液学的検査

血液学的検査の結果を APPENDIX B6-1、2 に示した。

雌雄とも全投与群で対照群との間に顕著な差は認められなかった。

(2) 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を APPENDIX B7-1、2 に示した。

雄では、24000ppm群で総蛋白、ナトリウム及びアルブミンの減少、

10000ppm群で総蛋白、クロールの減少、3800ppm群ではクロールの減少が認められたが、いずれも減少の程度は僅かであった。

雌では、24000ppm及び10000ppm群で総蛋白、ナトリウムの減少、3800ppm群でナトリウムの減少が認められたが、いずれも減少の程度は僅かであった。

### (3) 尿検査

尿検査の結果をAPPENDIX B8-1,2に示した。

雄では、24000ppm群で蛋白の陽性度の増加、10000ppm群でpH値の低下、が認められたが増加、減少の程度は僅かであった。

雌では24000ppm群で蛋白の陽性度及びケトン体の増加、pH値の低下、10000ppm群で蛋白の陽性度の増加、3800ppm群でpH値の低下、蛋白の陽性度の増加が認められ、いずれも増加、減少の程度は僅かであった。

## 3 病理学的検査

### (1) 剖検

解剖時に観察された剖検所見をAPPENDIX B9-1,2に示した。

雌雄とも、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。

### (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 B10-1,2(実重量)、B11-1,2(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24000ppm群で、脾臓、肝臓の実重量の低値が10000ppm以上の群で認められた。また、精巣、腎臓、脳の体重比の高値が10000ppm以上の群で認められ、肺の体重比の高値が24000ppm群で認められた。

なお、雌では腎臓の体重比の高値が10000ppm以上の群で、脾臓の体重比の高値が24000ppm群で認められた。

### (3) 病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果をAPPENDIX B12-1,2に示した。

病理組織学的検査を行った雌雄各群とも対照群と比較して、投与の影響と思われる有意な変化は認められなかった。



### Ⅲ - 2    マウスを用いた試験

#### Ⅲ - 2 - 1    2 週間試験 (試験番号: 0 1 3 5 )

##### 1    動物の状態観察

###### ( 1 ) 生死状況

生死状況を TABLE 14、15 に示した。

雌雄とも全ての群において、全投与期間を通して動物の死亡例は認められなかった。

###### ( 2 ) 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A1-3、4 に示した。

雌雄とも対照群と比べ、特に投与の影響と思われる所見は認められなかった。

###### ( 3 ) 体重

体重の推移を TABLE 14、15、APPENDIX A2-3、4 に示した。

雌雄とも全ての投与群において、全投与期間を通して対照群に対し体重増加の抑制は認められなかった。

なお、最終計測日 (2週の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 6000ppm群:100%、3000ppm群:100%、1500ppm群:101%、750ppm群:101%、375ppm群:101%であり、雌では6000ppm群:98%、3000ppm群:102%、1500ppm群:101%、750ppm群:99%、375ppm群:101%であった。

###### ( 4 ) 摂水量

摂水量を TABLE 16、17、APPENDIX A3-3、4 に示した。

雌雄とも全ての投与群において、全投与期間を通して対照群に対し摂水量の低値は認められなかった。

###### ( 5 ) 摂餌量

摂餌量を TABLE 18、19、APPENDIX A4-3、4 に示した。

雌雄とも全ての投与群において、全投与期間を通して対照群に対し摂餌量の低値は認められなかった。

## (6) 被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量（平均値）を APPENDIX A5-3、4 に示した。

被験物質摂取量は 6000ppm群の雄:1.026g/kg/day、雌:1.379g/kg/day、3000ppm群の雄:0.488g/kg/day、雌:0.649g/kg/day、1500ppm群の雄:0.255g/kg/day、雌:0.353g/kg/day、750ppm群の雄:0.125g/kg/day、雌:0.185g/kg/day、375ppm群の雄:0.066g/kg/day、雌:0.091g/kg/day、であった。

## 2 血液学的検査・血液生化学的検査

### (1) 血液学的検査

血液学的検査の結果を APPENDIX A6-3、4 に示した。

雌雄とも全ての投与群において、対照群との間に顕著な差は認められなかった。

### (2) 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を APPENDIX A7-3、4 に示した。

雌雄とも全ての投与群において、対照群との間に顕著な差は認められなかった。

## 3 病理学的検査

### (1) 剖検

解剖時に観察された剖検所見を APPENDIX A8-3、4 に示した。

雌雄の全動物とも途中死亡例はなく全例定期解剖を行った結果、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。

### (2) 病理組織学的検査

病理組織学的検査を雌雄各群2例ずつ行い、その結果を APPENDIX A9-3、4に示した。病理組織学的検査を行った雌雄各群2例とも、対照群と比較して投与の影響と思われる変化は認められなかった。

Ⅲ - 2 - 2    1 3 週間試験 (試験番号: 0 1 4 7)

1    動物の状態観察

(1) 生死状況

生死状況を TABLE 20、21 に示した。雄では対照群を含む全ての投与群において、全投与期間を通して動物の死亡例は認められなかった。雌では投与群において、全投与期間を通して動物の死亡例は認められなかったが、対照群で9週目に死亡が1/10例認められた。

(2) 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX B1-3、4 に示した。

雌雄とも全ての群で投与の影響と思われる所見は観察されなかった。

(3) 体重

体重の推移を TABLE 20、21、APPENDIX B2-3、4 に示した。

雌雄とも全ての投与群において、全投与期間を通して対照群に対し体重増加の抑制は認められなかった。

なお、最終計測日 (13週の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24000ppm群:101%、10000ppm群:100%、3800ppm群:104%、1500ppm群:101%、600ppm群:99%であり、雌では24000ppm群:102%、10000ppm群:102%、3800ppm群:100%、1500ppm群:102%、600ppm群:98%であった。

(7週の4日目以降、24000ppm群以外の投与群の設定濃度を2倍に変更した)

(4) 摂水量

摂水量を TABLE 22、23、APPENDIX B 3-3、4 に示した。

雌雄とも全ての投与群において、全投与期間を通して対照群と同様な摂水量を示した。

(7週の4日目以降、24000ppm群以外の投与群の設定濃度を2倍に変更した)

(5) 摂餌量

摂餌量を TABLE 24、25、APPENDIX B4-3、4 に示した。

雌雄とも全ての投与群において、全投与期間を通して対照群と同様な摂餌量を示した。

(7週の4日目以降、24000ppm群以外の投与群の設定濃度を2倍に変更した)

(6) 被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量(平均値)を APPENDIX B5-3,4 に示した

設定濃度を変更前の被験物質摂取量は24000ppm群の雄:3.398g/kg/day、雌:4.722g/kg/day、10000ppm群の雄:1.743g/kg/day、雌:2.279g/kg/day、3800ppm群の雄:0.683g/kg/day、雌:0.919g/kg/day、1500ppm群の雄:0.247g/kg/day、雌:0.339g/kg/day、600ppm群の雄:0.099g/kg/day、雌:0.152g/kg/dayであった。

設定濃度を変更後の各群の投与期間中の被験物質の摂取量は、24000ppm群の雄:2.611g/kg/day、雌:4.209g/kg/day、10000ppm群(変更後は20000ppm)の雄:2.368g/kg/day、雌:3.598g/kg/day、3800ppm群(変更後は7600ppm)の雄:0.924g/kg/day、雌:1.510g/kg/day、1500ppm群(変更後は3000ppm)の雄:0.350g/kg/day、雌:0.571g/kg/day、600ppm群(変更後は1200ppm)の雄:0.142g/kg/day、雌:0.260g/kg/dayであった。

(7週の4日目以降、24000ppm群以外の投与群の設定濃度を2倍に変更した)

2 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

(1) 血液学的検査

血液学的検査の結果を APPENDIX B6-3,4 に示した。

雌雄とも全ての投与群において、対照群との間に顕著な差は認められなかった。

(2) 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を APPENDIX B7-3,4 に示した。

雌では、24000ppm群でALP活性の低下が認められたがその程度は僅かであった。その他の検査項目については、雌雄とも全ての投与群において、対照群との間に顕著な差は認められなかった。

(3) 尿検査

尿検査の結果を APPENDIX B8-3,4 に示した。

雄の24000ppm及び10000ppm群でpH値の低下が認められたが、その程度は僅かであった。また、雄の1500ppm群でケトン体の陽性例の減少が認められたが投与濃度に対応した変化ではなかった。その他の検査項目については、雌雄とも全ての投与群において、対照群との間に顕著な差は認められなかった。

### 3 病理学的検査

#### (1) 剖検

解剖時に観察された剖検所見を APPENDIX B9-3~5 に示した。

雌雄の全投与群について定期解剖をおこなったが、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。

なお、途中死亡の1例（対照群）には胸腺の萎縮と瘦削が認められた。

#### (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 B10-3、4(実重量)、B11-3、4(体重比) に示した。

雌雄とも全ての投与群において、対照群との間に顕著な差は認められなかった。

#### (3) 病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果を APPENDIX B12-3、4 に示した。

病理組織学的検査を行った雌雄各群とも所見が散見されたが、対照群と比較して、投与の影響と思われる変化は認められなかった。

なお、途中死亡の1例（対照群）には肺及び骨髄の鬱血、胸腺及び脾臓の萎縮が認められた。

## IV 考察及びまとめ

酢酸ビニルの経口投与によるがん原性試験の投与濃度を設定する目的で F344/DuCrj (Fischer) ラットと Crj:BDF<sub>1</sub> マウスを用いた2週間試験及び、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群構成で雌雄とも1群各10匹を用いて行った。投与濃度は、2週間試験のラットで 24000ppm、12000ppm、6000ppm、3000ppm、1500ppm、マウスでは 6000ppm、3000ppm、1500ppm、750ppm、375ppmと設定した。13週間試験のラットでは試験開始から8週目の3日まで、マウスでは試験開始から7週目の3日まで、24000ppm、10000ppm、3800ppm、1500ppm、600ppmの設定で行い、それ以後は24000ppm、20000ppm、7600ppm、3000ppm、1200ppmと設定濃度を変更して試験を実施した。

## ラット

ラットでは、2週間試験の結果、すべての投与群で死亡は認められなかった。一般状態の観察では、雌雄とも対照群と比べ特に投与の影響と思われる所見は認められなかった。雌雄ともに、24000ppm及び12000ppm群で摂水量及び摂餌量の低下に伴う体重値の抑制が認められた。また、血液学、血液生化学及び病理組織学的検査においては対照群と比較して投与の影響と思われる変化は認められなかった。以上の結果、最高用量の24000ppm群においても病理組織学的検査で変化が認められないことから、13週間試験の投与濃度は酢酸ビニルが水に溶解する限界の24000ppmを最高用量とし以下10000ppm、3800ppm、1500ppm、600ppm(公比2.5)とした。

13週間試験における投与開始後8週目までの試験経過をみると、投与群での被験物質の投与による影響が少ないこと及び設定濃度に対する酢酸ビニルの濃度が4日間で約半分に減衰することを考慮して8週目の4日以後、最高用量の24000ppm以外の設定濃度をそれぞれ2倍の20000ppm、7600ppm、3000ppm、1200ppmと設定した。その結果、雌雄ともにすべての投与群に於いて死亡は認められず、一般状態の観察でも、雌雄とも対照群と比べ特に投与の影響と思われる所見は認められなかった。また、体重について雄では24000ppm及び10000ppm群で増加抑制が認められたが僅かな変化であった。雌では全投与群で対照群と比べ、顕著な差は認められなかった。

摂水量については雌雄の24000ppm、10000ppm及び3800ppm群で低値が認められ、摂餌量については雄の24000ppm及び10000ppm群で低値が認められたが、雌においては対照群とほぼ同様な摂餌量を示していた。なお、尿

検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び、病理組織学的検査においては対照群と比較して投与の影響と思われる変化は認められなかった。

今回の13週間試験では24000ppmの最高用量群においても投与の影響と思われる所見は認められなかったものの、10000ppm以上の群において全投与期間を通して摂水量が対照群と比べ低下を示しており、高用量を実質10000ppm以上に設定すると104週間の長期試験では動物の生存に影響があると考えた。以上により、がん原性試験の投与濃度については、高用量を10000ppmに設定し、低用量については動物に影響が示されないと思われる400ppm、中用量をその中間の2000ppm(公比5)とした。

## マウス

マウスでは、2週間試験の結果、すべての投与群において死亡は認められなかった。一般状態の観察では、雌雄とも対照群と比べ特に投与の影響と思われる所見は認められなかった。また、体重、摂水量、摂餌量については雌雄とも全投与期間を通して対照群に対し有意な変化は認められず、血液学、血液生化学及び病理組織学的検査においても対照群と比較して、投与の影響と思われる変化は認められなかった。以上により、マウスでは高用量の6000ppm群においても体重、摂水量、摂餌量、病理組織学的検査の結果が対照群と変わらない数値をしめしていたことから、13週間試験の投与濃度は酢酸ビニルが水に溶解する限界の24000ppmを最高用量とし以下10000ppm、3800ppm、1500ppm、600ppm(公比2.5)とした。

13週間試験における投与開始後8週目までの試験経過をみると、投与群での被験物質による投与の影響が少ないこと及び設定濃度に対する酢酸ビニルの濃度が4日間で約半分に減衰することを考慮して7週目の4日以後、高用量の24000ppm以外の設定濃度をそれぞれ2倍の20000ppm、7600ppm、3000ppm、1200ppmとした。その結果、全投与群を通して死亡は認められなかった。体重、摂水量、摂餌量については対照群に対して低下は認められず、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査では投与の影響と思われる所見は認められなかった。また、病理組織学的検査においても、雌雄各群とも、対照群と比べ投与の影響と思われる変化は認められなかった。

以上のように24000ppmの最高投与群においても被験物質の影響による大きな変化は認められなかったが、ラットとの種差による毒性発現の比較も発癌性試験での結果を判断する上で重要な要素であると考え、がん原性試験の投与濃度はラット同様、高用量を10000ppmに設定し、低用量は400ppm、中用量を2000ppm(公比5)とした。

V 文献

1. 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.

2. THE MERCK INDEX Eleventh Edition (1989)

pp. 1572

MERCK& CO.,INC. N.J. USA

3. 和光純薬工業からの提供資料 (1987)