

キノリンのマウスを用いた経口投与による
13週間毒性試験(混水試験)報告書

試験番号：0290

CAS No. 91-22-5

1999年3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

キノリンのマウスを用いた経口投与による
13週間毒性試験(混水試験)報告書

試験番号：0290

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、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	4
II-1-3 被験物質混合飲水の調製方法	4
II-1-4 被験物質混合飲水の調製時における被験物質の濃度測定	4
II-1-5 被験物質混合飲水中における被験物質の安定性	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 摂水量測定	6
II-3-4 摂餌量測定	6
II-3-5 被験物質の摂取量	6

II - 3 - 6 血液学的検査	6
II - 3 - 7 血液生化学的検査	6
II - 3 - 8 尿検査	7
II - 3 - 9 病理学的検査	7
II - 4 数値処理と統計学的方法	
II - 4 - 1 数値の取扱いと表示	7
II - 4 - 2 母数の取扱い	8
II - 4 - 3 統計方法	8
II - 5 試資料の保管	8
III 試験成績	
III - 1 生死状況	9
III - 2 一般状態	9
III - 3 体重	9
III - 4 摂水量	9
III - 5 摂餌量	10
III - 6 被験物質摂取量	10
III - 7 血液学的検査	10
III - 8 血液生化学的検査	10
III - 9 尿検査	11
III - 10 病理学的検査	
III - 10 - 1 剖検	11
III - 10 - 2 臓器重量	11
III - 10 - 3 病理組織学的検査	11
IV 考察及びまとめ	12
V 文献	14

要旨

キノリンのがん原性を検索する目的で 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、その投与濃度を決定するために予備試験(13 週間試験)を実施した。投与は、キノリンを各投与濃度に調製した飲水の自由摂取で行った。1 群当たり雌雄各 10 匹とし、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 週間経口投与試験の結果に基づいて、雌雄とも 1200ppm、800ppm、533ppm、355ppm、237ppm とした。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、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

キノリンの 13 週間試験の結果、雌雄とも全投与群に死亡は認められなかつたが、被験物質の忌避によると考えられる摂水量の低値と、摂餌量の低値、体重増加の抑制、肝臓、腎臓、鼻腔への影響が見られた。最高用量の 1200ppm 群と 800ppm 群では雌雄とも被験物質の忌避によると考えられる摂水量の低下が著しく、両群の投与期間中の摂水量(平均)は雌雄とも対照群と比較して 50% を下回つており、800ppm 以上の濃度で長期間の動物の飼育は困難であると考えた。533ppm 群でも摂水量は雌雄とも対照群と比較して低値を示しているが、体重については最終計測時には対照群に対して雄は 88%、雌は 98% と著しい増加の抑制もなく、病理組織学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査等においても直ちに動物の寿命に影響を与える変化は認められなかつた。

以上のことから、雌雄ともがん原性試験の最高用量は 533ppm よりやや高い 600ppm とし、以下公比 2 で 300ppm、150ppm とした。

I 試験材料

I-1 被験物質の性状等

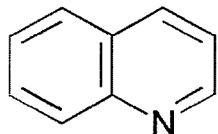
I-1-1 名称と別名

名 称：キノリン (Quinoline)

別 名：1-Benzazine

CAS.No. : 91-22-5

I-1-2 構造式、分子量

C₉H₇N

分子量：129.16

I-1-3 物理化学的性状等 (文献 1)

外 観：無色透明な液体

比 重：1.0900 (25°C)

沸 点：237.7°C

溶 解 性：水に可溶 (最大60mg/mL)

保存条件：室温で暗所に保存した。

I-2 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号：FHD03

グ レ 一 ド：東京化成 特級

製 造 元：東京化成工業株式会社

純 度：98%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、被験物質として試験に使用したキノリンについて、マススペクトル(測定機器：ヒューレットパッカード社、HP5989B)及び赤外吸収スペクトル(測定機器：島津FTIR-8200PC)を測定し、それぞれの文献値(文献 2,3)と比較することにより行った。その結果、供試被験物質は、文献値と同じスペクトルを示し、キノリンであることを確認した。

なお、その結果は、APPENDIX M 1に示した。

I-3-2 安定性

被験物質として使用したキノリンについて、投与開始前及び投与終了後に、ガスクロマトグラム(測定機器：ヒューレットパッカード社、HP5890A)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、投与期間中のキノリンは安定であることを確認した。

なお、その結果は、APPENDIX M 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)厚木飼育センター(厚木市下吉沢795番地)より購入したCrj:BDF₁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、体重値の中央値に近い雌雄各60匹(投与開始時体重範囲、雄：21.5～24.4g、雌：17.9～20.1g)を選別し、試験に供した。

なお、Crj:BDF₁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

経口投与とした。すなわち、加圧タンクを用いた自動給水装置により、被験物質を混合した飲料水(被験物質混合飲水)を自由摂取させ、92～93 日間解剖直前まで連続投与した。

II-1-2 投与濃度

2 週間の経口投与試験(混水試験)(試験番号:0283)の結果に基づいて、雌雄ともに最高投与濃度を 1200ppm に設定し、以下、800ppm、533ppm、355ppm、237ppm(公比 1.5)とした。なお、対照群として飲料水のみの群を設けた。

II-1-3 被験物質混合飲水の調製方法

市水を脱イオンし、紫外線滅菌した後、フィルターろ過した飲料水に被験物質を溶解して各設定濃度になるように希釀調製した。なお、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週 1 回とした。

II-1-4 被験物質混合飲水の調製時における被験物質の濃度測定

各投与濃度に調製された被験物質混合飲水中における被験物質の濃度は、高速液体クロマトグラフ(使用機器:ヒューレットパッカード社 HP1090)を用いて分析し確認した。

各群の調製濃度は設定濃度に対し、98.4～99.7%の範囲にあった。

その結果を APPENDIX M 3 に示した。

II-1-5 被験物質混合飲水中における被験物質の安定性

各投与濃度に調製された被験物質混合飲水中における投与状態での被験物質の安定性は、最高投与濃度と最低投与濃度について、投与前後(調製時及び 8 日目)に高速液体クロマトグラフ(使用機器:ヒューレットパッカード社 HP1090)を用いて分析し、その結果を比較することにより確認した。

その結果、調製時と調製後 8 日目の濃度に顕著な差はみられず、投与期間中に調製された被験物質混合飲水の被験物質の濃度は安定であった。

その結果について、APPENDIX M 4 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、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 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、動物は、バリア区域内の独立した室に収容し、室に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験及び異種動物と区別した。

II-2-3 飼育条件

動物は、全飼育期間を通して、温度 23.3~25.0°C、湿度 45~64%(但し、1995.8.8 の午前 6 時に停電により空調機停止のため、湿度が設定値を越え 96% になったが午前 7 時には 60% に戻った。)、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、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)千葉工場(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加圧タンクを用いた自動給水装置により自由摂取させた。なお、加圧タンクの交換は週 1 回行った。

飼料の栄養成分についてはオリエンタル酵母工業(株)の自社分析データを、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)の分析データを使用ロットごとに入手し、また、飲水については(財)食品薬品安全センター(神奈川県秦野市落合 729-5)の分析データを入手し、それぞれ異常のないことを確認した。

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

全動物について毎日1回以上生死及び瀕死を確認し、動物の一般状態の詳細な観察を週1回行った。

II-3-2 体重測定

毎週1回(投与開始直前及び各週7日目)体重を測定した。また動物の定期解剖搬出時にも絶食時体重を測定した。

II-3-3 摂水量測定

週1回群単位(タンク)で測定し、1匹当たりの摂水量を算出した。

II-3-4 摂餌量測定

週1回摂餌量を個体別に測定した。

II-3-5 被験物質の摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より被験物質の体重当たりの摂取量(mg/kg/day)を群単位で算出した。

II-3-6 血液学的検査

定期解剖時まで生存した採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりEDTA-2カリウム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、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 N 1に示した。

II-3-7 血液生化学的検査

定期解剖時まで生存した採血可能な動物について、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、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 N 1 に示した。

II-3-8 尿検査

投与最終週に採尿可能な全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 N 1 に示した。

II-3-9 病理学的検査

(1) 剖検

全動物について肉眼的に観察を行った。

(2) 臓器重量

全動物(全例生存)について定期解剖時に TABLE 1 に示した臓器の湿重量(臓器実重量)を測定した。また、湿重量の体重比(臓器重量体重比)、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

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組織を、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、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 日当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。

キノリンの体重当たりの摂取量は摂水量にキノリンの設定濃度を乗じ体重で除した値を mg/kg(body weight)/day を単位として小数点以下第 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 O 1に示した精度により表示した。A/G比はアルブミン/(総蛋白ーアルブミン)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、摂餌量、摂水量については、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。

尿検査は、投与最終週まで生存した動物を対象を行い、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。

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非腫瘍性病変について、所見のみられなかった動物をグレード 0 として χ^2 検定を行った。また、尿検査についても χ^2 検定を行った。 χ^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、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。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 生死状況

動物の死亡は、雌雄ともに全ての群で認められなかった。

III-2 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A 1 に示した。

雌の最高用量の 1200ppm 群で立毛が 4~8 週目に 1~3 例観察された以外、雌雄ともに異常所見は認められなかった。

III-3 体重

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

雄では 800ppm と 1200ppm 群で投与濃度に対応した体重増加の抑制が認められた。

雌では最高用量の 1200ppm 群で全投与期間を通した体重増加の抑制が認められた。

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 1200ppm 群 : 71%、800ppm 群 : 79%、533ppm 群 : 88%、355ppm 群 : 91%、237ppm 群 : 101%、雌では 1200ppm 群 : 92%、800ppm 群 : 96%、533ppm 群 : 98%、355ppm 群 : 97%、237ppm 群 : 100% であった。

III-4 摂水量

摂水量を TABLE 4, 5、FIGURE 3, 4、APPENDIX C 1, 2 に示した。

雄では 1 週目に 800ppm 群で異常な摂水量の高値を示した。また、2 週目の対照群の摂水量も異常な高値を示し、それに伴って全投与群の摂水量の対照群に対する割合は異常な低値を示した。これは加圧タンクの水漏れのためによるものと考えられる。また、それ以外の投与群の全投与期間中の摂水量は投与濃度に対応した減少傾向を示した。

雌では、1200ppm 群の 3 週と 8 週、800ppm では 9 週、237ppm 群では 12 週に水漏れが原因と思われる摂水量の高値が認められた。この異常値を除くと 237ppm 以上の投与群の全投与期間の摂水量は投与濃度に対応した減少傾向を示した。

投与期間中の投与群の摂水量は対照群に対して、雄では 1200ppm 群 : 23~35%、800ppm 群 : 40~71%、533ppm 群 : 46~62%、355ppm 群 : 63~84%、237ppm 群 : 77~110%、雌では 1200ppm 群 : 31~49%、800ppm 群 : 36~59%、533ppm 群 : 51~71%、355ppm 群 : 61~82%、237ppm 群 : 87~115% であった。

III-5 摂餌量

摂餌量を TABLE 6, 7, FIGURE 5, 6, APPENDIX D 1, 2 に示した。

雄では 533ppm 以上の投与群で、雌では 800ppm と 1200ppm 群の投与群で投与濃度に対応した摂餌量の低値が認められた。

投与期間中の投与群の摂餌量は対照群に対して、雄では 1200ppm 群:81~92%、800ppm 群:84~92%、533ppm 群:89~97%、355ppm 群:92~97%、237ppm 群:100~105%、雌では 1200ppm 群:84~92%、800ppm 群:87~97%、533ppm 群:92~103%、355ppm 群:95~106%、237ppm 群:97~106% であった。

III-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を APPENDIX E 1, 2 に示した。

水漏れの週を除いた被験物質摂取量は、雄では 1200ppm 群:67.0mg/kg、800ppm 群:72.7mg/kg、533ppm 群:47.4mg/kg、355ppm 群:41.0mg/kg、237ppm 群:32.6mg/kg、雌では 1200ppm 群:108.9mg/kg、800ppm 群:81.3mg/kg、533ppm 群:72.6mg/kg、355ppm 群:63.9mg/kg、237ppm 群:54.0mg/kg であった。

III-7 血液学的検査

血液学的検査の結果を APPENDIX F 1, 2 に示した。

雄では 1200ppm 群で白血球数の減少が、533ppm 群で血小板数の増加が認められた。

雌では 533ppm、800ppm 群で MCV の増加、533ppm、1200ppm 群で MCH の増加がみられた。

III-8 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を APPENDIX G 1, 2 に示した。

雄では、533ppm 以上の群で ALP 活性の上昇、800ppm 群と 1200ppm 群で、トリグリセライドの減少、1200ppm 群で総蛋白質、総コレステロール及びリン脂質の減少、A/G 比の増加が認められた。

雌では 800ppm 群と 1200ppm 群で、総蛋白質、アルブミンの減少、1200ppm 群でトリグリセライド、リン脂質の減少、GPT 活性の上昇が認められた。

III-9 尿検査

投与期間最終週に行った尿検査の結果を APPENDIX H 1, 2 に示した。

雄では、533ppm 以上の群で尿蛋白の陽性度の増加、800ppm 以上の群で pH の低下が認められた。

雌では、355ppm 以上の群で尿蛋白の陽性度及びケトン体の陽性例の増加が認められた。また、pH 値の低下が 533ppm 群でみられた。

III-10 病理学的検査

III-10-1 剖検

定期解剖動物の剖検所見を APPENDIX I 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に比較して顕著に高い発生率を示した所見は認められなかった。

なお、雄の 533ppm 群に 1 例水腎症が見られた。

III-10-2 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 J 1, 2(実重量)、K 1, 2(体重比)に示した。

雄では、肝臓の実重量と体重比の有意な高値が 237ppm 群に認められ、腎臓の実重量の低値が 800ppm 群にみられた。また 800ppm 以上の群を中心に、ストレスや解剖時体重の低値に伴ったと思われる体重比の高値が認められた。

雌では、腎臓の実重量と体重比の有意な高値が 355ppm 以上の群に認められ、肝臓の実重量と体重比の有意な高値が 800ppm 群に認められた。また、1200ppm 群の胸腺と 800ppm 以上の群の卵巣に実重量と体重比の有意な低値が認められた。

III-10-3 病理組織学的検査

定期解剖動物の病理組織学的所見を APPENDIX L 1, 2 に示した。

雄では腎臓の近位尿細管の空洞化が全投与群で減少したが、これは通常薬物投与で見られる反応で他に特徴的な所見あるいは対照群に比較して顕著に高い発生率を示した所見は認められなかった。

雌では、鼻腔に嗅上皮の萎縮が 355ppm、800ppm、1200ppm 群で認められた。

(PHOTOGRAPH 1~2)

IV 考察及びまとめ

キノリンの混水投与によるがん原性試験の投与濃度を決定するために、Crj:BDF₁マウスを使用して13週間試験を実施した。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匹を用いて試験を行った。投与濃度は雌雄とも1200ppm、800ppm、533ppm、355ppm、237ppmとした。

13週間試験の結果、動物の死亡は雌雄ともみられなかった。

最高用量の1200ppm群では、被験物質の忌避によると考えられる大幅な摂水量の低下(雄:23~35%、雌:31~49%)が認められ、それに起因すると考えられる摂餌量の低下(雄:81~92%、雌:84~92%)と体重増加の抑制(最終計測時、対照群に対して雄:71%、雌:92%)が認められた。肝臓に対する影響として、雄ではALP活性の上昇、雌ではGPT活性の上昇が認められた。腎臓に対する影響として、雄では実重量の低値と、体重比の高値、雌では、実重量と体重比の高値、雌雄に尿蛋白の陽性度の増加がみられた。鼻腔への影響としては、雌にのみ嗅上皮の萎縮が認められた。血液生化学的検査では、雌雄とも総蛋白質、トリグリセライド及びリン脂質の減少、雄に総コレステロールの減少が認められ、摂餌量の低下によるものと考えられた。尿検査では、雄にpH値の低下、雌にケトン体の陽性例の増加が認められ、摂水量の減少やストレスによるものと考えられた。また、雄では解剖時体重に伴ったと考えられる体重比の高値が種々の臓器に認められ、雌に胸腺と卵巢の実重量と体重比の低値が認められ摂餌量低下や、ストレスによるものと考えられた。その他、血液学的検査では雄に白血球数のわずかな減少、雌にMCHの増加が見られた。

800ppm群では、雌雄とも摂水量の低下(雄:40~71%、雌:36~59%)、摂餌量の低下(雄:84~92%、雌:87~97%)、体重増加の抑制(最終計測時、対照群に対して雄:79%、雌:96%)が認められた。肝臓の影響として、雄にALP活性の上昇、肝臓重量体重比の高値が、雌に実重量と体重比の高値が認められた。腎臓への影響を示唆する所見として、雌雄に尿蛋白の陽性度の増加、雌に腎臓の実重量と体重比の高値がみられた。鼻腔への影響は、雌に嗅上皮の萎縮がみられた。雄にトリグリセライドの減少、雌では総蛋白質及びアルブミンの減少が認められ、摂餌量の減少によるものと考えられた。尿検査では雄にpH値の低下、雌にケトン体の陽性例の増加が認められ、摂水量の減少やストレスによるものと考えた。その他、雄ではストレスや解剖時体重に伴ったと思われる体重比の高値が種々の臓器に認められた。

533ppm群では摂水量の低下(雄:46~62%、雌:51~71%)が認められたものの平均の摂水量は雌雄とも50%を超えており、摂餌量(雄:89~97%、雌:92~103%)についてもわずかな低下に留まった。また、雄にのみ体重増加の抑制(最終計測時、対照群に対して雄:

88%、雌：98%)が認められたが特に大きな変化ではなかった。肝臓への影響として、雄に、ALP 活性の上昇と、軽度の肝臓重量体重比の高値がみられた。腎臓への影響を示唆する所見として、雌雄に尿蛋白の陽性度の増加、雌に腎臓の実重量と体重比の高値がみられた。雌にケトン体の陽性例の増加及び pH 値の低下が見られ、摂水量の減少やストレスによるものと考えた。その他、雄ではストレスや解剖時体重に伴ったと思われる体重比の高値がいくつかの臓器に認められた。

355ppm 群では摂水量の低下(雄：63～84%、雌：61～82%)が認められたが、摂餌量は対照群と比べ顕著な差は認められなかった。体重は、最終計測時に対照群に比べて雄は 91%、雌は 97%と抑制はわずかであった。肝臓への影響では、雄に肝臓重量体重比の高値がみられた。腎臓への影響では、雌に実重量と体重比の高値が認められた。鼻腔への影響では、雌に嗅上皮の萎縮が認められた。雌にケトン体の陽性例の増加及び pH 値の低下が見られ、摂水量の減少やストレスによるものと考えた。

237ppm 群では、摂水量の低下はほとんど認められず、対照群と同様の推移を示した。また、摂餌量の低下と体重増加の抑制は認められなかった。肝臓への影響では、雄に実重量と体重比の高値が認められた。剖検、病理組織学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では特に著変は認められなかった。

キノリンの 13 週間試験の結果、雌雄とも全投与群に死亡は認められなかったが、被験物質の忌避によると考えられる摂水量の低値と、摂餌量の低値、体重増加の抑制、肝臓、腎臓、鼻腔への影響が見られた。最高用量の 1200ppm 群と 800ppm 群では雌雄とも被験物質の忌避によると考えられる摂水量の低下が著しく、両群の投与期間中の摂水量(平均)は雌雄とも対照群と比較して 50%を下回っており、800ppm 以上の濃度で長期間の動物の飼育は困難であると考えた。533ppm 群でも摂水量は雌雄とも対照群と比較して低値を示しているが、体重については最終計測時には対照群に対して雄は 88%、雌は 98%と著しい増加の抑制もなく、病理組織学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査等においても直ちに動物の寿命に影響を与える変化は認められなかった。

以上のことから、雌雄ともがん原性試験の最高用量は 533ppm よりやや高い 600ppm とし、以下公比 2 で 300ppm、150ppm とした。

V 文献

1. The Merck Index. 12th ed.(1996)
Merck Co. Inc. N.J. p.1388
2. Wiley Registry of Mass Spectral Database(1994)
Entry number 6221,John Wiley and Sons Inc.,U.K.
3. Simons W.W.ed.(1978)
The Sadtler Handbook of Infrared Spectra.
p.218,Sadtler research laboratories,Inc.,U.K.
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
薬理と治療, 14, 7285-7302.