

メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルのラットを
用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書

試験番号 : 0757

CAS No. 106-91-2

2010 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

目次

標題	i
試験目的	i
試験法	i
動物福祉	i
試験委託者	i
試験施設及び運営管理者	i
試験日程	ii
試験関係者一覧	ii
試資料の保管	iii
試験責任者（最終報告書作成者）の署名、捺印及び日付	iii
陳述書	iv
本文	v
TABLES	A~K 6	
FIGURES	1~3	
APPENDICES	1-1~3	

標題

メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルのラットを用いた吸入による 2 週間毒性試験

試験目的

メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルの吸入によるがん原性試験の投与濃度決定試験（13 週間試験）の予備試験として、メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルをラットに 2 週間全身暴露（経気道投与）して、その生体影響を検索した。

試験法

本試験は OECD 化学品テストガイドライン 412（亜急性吸入毒性：28 日試験 2009 年 9 月 7 日採択）を参考にして実施した。

動物福祉

本試験は、平成 18 年 4 月 28 日付け、環境省告示第 88 号「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」、平成 18 年 6 月 1 日付け、厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本方針」及び平成 18 年 11 月 27 日付け、日本バイオアッセイ研究センター制定「動物実験に関する指針」を尊守した。また、本試験は日本バイオアッセイ研究センターの動物実験委員会で承認された。

試験委託者

厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課
東京都千代田区霞ヶ関 1-2-2

試験施設及び運営管理者

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
副所長 長野 嘉介
神奈川県秦野市平沢 2445

メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルのラットを
用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書

試験番号：0757

本文

本文目次

	頁
要約	1
試験材料	3
- 1 被験物質の性状等	3
- 1 - 1 名称等	3
- 1 - 2 構造式及び分子量	3
- 1 - 3 物理化学的性状等	3
- 2 被験物質の使用ロット等	3
- 3 被験物質の特性	4
- 3 - 1 同一性	4
- 3 - 2 安定性	4
- 4 試験動物	4
試験方法	5
- 1 投与	5
- 1 - 1 投与経路	5
- 1 - 2 被験物質の投与方法	5
- 1 - 3 投与期間	5
- 1 - 4 投与濃度	5
- 1 - 5 投与経路、投与期間及び投与濃度の設定理由	5
- 1 - 6 被験物質の発生方法と濃度調整	6
- 1 - 7 被験物質濃度の測定	6
- 2 動物管理	7
- 2 - 1 各群の使用動物数	7
- 2 - 2 群分け及び個体識別方法	7
- 2 - 3 飼育条件	7
(1) 飼育環境	7
(2) 飼料	8
(3) 飲水	8

- 3 観察・検査項目及び方法	8
- 3 - 1 動物の生死及び一般状態の観察	8
- 3 - 2 体重測定	9
- 3 - 3 摂餌量測定	9
- 3 - 4 血液学的検査	9
- 3 - 5 血液生化学的検査	9
- 3 - 6 病理学的検査	10
(1) 剖検	10
(2) 臓器重量	10
(3) 臓器の採取保存	10
(4) 病理組織学的検査	10
- 4 数値処理と統計方法	10
- 4 - 1 数値の取り扱いと表示	10
- 4 - 2 統計処理	11
 試験成績	12
- 1 生死状況	12
- 2 一般状態	12
- 3 体重	12
- 4 摂餌量	13
- 5 血液学的検査	13
- 6 血液生化学的検査	13
- 7 病理学的検査	14
- 7 - 1 剖検	14
- 7 - 2 臓器重量	14
- 7 - 3 病理組織学的検査	14
 考察及びまとめ	17
- 1 用量 - 反応関係	17
- 2 13週間試験の濃度決定	19
 文献	20

予見することのできなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計
画書に従わなかったこと 22

要約

メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルのがん原性試験の投与濃度決定試験（13週間試験）の予備試験として、その生体影響を検索する目的で F344/DuCr1Cr1j ラットを用いた吸入による 2 週間の試験を実施した。

本試験は、被験物質投与群 5 群と対照群 1 群の計 6 群の構成で、各群雌雄とも 5 匹とし、合計 60 匹を用いた。被験物質の投与は、メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルを 1 日 6 時間、1 週 5 日間で 2 週間、動物に全身暴露することにより行った。投与濃度は、雌雄とも 0 (対照群) 、 5 、 10 、 20 、 40 及び 80 ppm (v/v) とした。観察、検査として、生死確認、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、剖検観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルの暴露の結果、 80 ppm 群の雄 3 匹と雌 1 匹が死亡した。一般状態の観察では、死亡動物を含めて 80 ppm 群に不整呼吸、異常鼻音、角膜混濁、立毛、呼吸緩徐、呼吸困難、鼻血性分泌物、深呼吸、円背位等がみられた。 40 ppm 群でも異常鼻音、不整呼吸、立毛がみられた。体重は、雌雄の 40 ppm 以上の群で投与濃度に対応した減少または増加抑制がみられ、摂餌量は雌雄の 20 ppm 以上の群で低値であった。

血液学的検査では、血小板数と網赤血球比の低値が雄の 40 ppm 以上の群、赤血球数及びヘマトクリット値の高値が雌雄の 80 ppm 群、ヘモグロビン濃度の高値が雄の 80 ppm 群にみられた。血液生化学的検査では、雄で総コレステロール、リン脂質の高値及び ALP の低値が 40 ppm 以上の群でみられ、雌ではアルブミンの低値が 40 ppm 以上の群で、 AST の高値及び ALP 、ナトリウム、クロールの低値が 80 ppm 群でみられた。

剖検では、 80 ppm 群の雌雄に胸腺の萎縮がみられ、臓器重量の測定では、雌雄とも胸腺の重量低下が 40 ppm 以上の群に、脾臓の重量低下が 80 ppm 群にみられた。

病理組織学的検査では、 80 ppm 群の死亡動物には鼻腔の呼吸上皮に炎症性細胞浸潤、壞死、潰瘍、萎縮及び扁平上皮化生、嗅上皮に萎縮と配列不整、喉頭の上皮に炎症性細胞浸潤、壞死、萎縮及び扁平上皮化生、気管に上皮の壞死、肺に気管支上皮の炎症性細胞浸潤と壞死がみられた。従って、死亡動物の死因は鼻腔から肺の気管支に至る気道の傷害による呼吸不全と推察された。また、雄には眼球の角膜炎も認められた。 80 ppm 群では生存動物でも雌雄に鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺及び雌に眼球の変化がみられた。すなわち、鼻腔に呼吸上皮の炎症性細胞浸潤、壞死、潰瘍、萎縮及び扁平上皮化生、嗅上皮の萎縮、配列不整及び壞死、鼻咽頭に上皮の壞死、喉頭に上皮の扁平上皮化生、気管に炎症性細胞浸潤、肺に肉芽性炎症がみられた。雌には眼球の角膜炎がみられた。 40 ppm 群では雌雄とも鼻腔の呼吸上皮と嗅上皮に 80 ppm 群と同様の変化がみられ、また雄に移行上皮の過形成がみられた。 20 ppm 群では鼻腔に呼吸上皮の炎症性細胞浸潤、壞死、萎縮及び潰瘍がみられたが、雌雄とも軽度な変化であった。

以上の結果より、メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルの 13 週間試験の投与濃度は、20 ppm を最高濃度として、以下、10 ppm、5 ppm、2 ppm、1 ppm（公比 2、少数点以下切り捨て）とした。

試験材料

- 1 被験物質の性状等

- 1 - 1 名称等

名 称 : メタクリル酸 2,3-エポキシプロピル

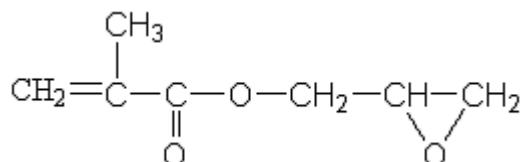
(2,3-Epoxypropyl methacrylate)

別 名 : メタクリル酸グリシル、グリシルメタクリレート

C A S N o . : 106-91-2

- 1 - 2 構造式及び分子量 (文献 1)

構 造 式 :



分 子 量 : 142.15

- 1 - 3 物理化学的性状等 (文献 1、2)

性 状 : 無色透明の液体

比 重 : 1.07 (25)

沸 点 : 189

蒸 気 壓 : 0.622 mmHg (25)

溶 解 性 : 水に可溶 (16.5 g/L, 25)、ベンゼン、エチルエーテル、エタノールに易溶

保 管 条 件 : 室温、暗所に保管

- 2 被験物質の使用ロット等

製 造 元 : 和光純薬工業(株)

規 格 : 和光 1 級

純 度 : 98.2 % (和光純薬工業(株)検査成績データ)

ロット番号 : CDJ4811

- 3 被験物質の特性

- 3 - 1 同一性

被験物質の同一性は、そのマススペクトルを質量分析計（（株）日立製作所 M-80B）を用いて測定し、また、赤外吸収スペクトルを赤外分光光度計（（株）島津製作所 FTIR-8200PC）を用いて測定し、それぞれの文献値と比較することにより確認した。

その結果、被験物質のマススペクトルは文献値（文献3）と同じフラグメントピークを示し、また、赤外吸収スペクトルも文献値（文献4）と同じ波数にピークが認められ、被験物質はメタクリル酸2,3-エポキシプロピルであることを確認した。

また、質量分析計の測定結果から二つの不純物を確認した。不純物の一つはグリシドールで他は同定できなかった。グリシドールについてガスクロマトグラフ（アジレントテクノロジーズ 5890A）を用いて被験物質中の含有量を測定した結果、含有量は0.648%であった。それらの結果はAPPENDIX 1-1に示した。

- 3 - 2 安定性

被験物質の安定性は、使用開始前及び使用終了後にそのガスクロマトグラムをガスクロマトグラフ（アジレントテクノロジーズ 5890A）を用いて測定し、それぞれのデータを比較することにより確認した。

その結果、使用開始前と使用終了後の測定結果に差はみられず、使用期間中の被験物質は安定であることを確認した。それらの結果はAPPENDIX 1-2に示した。

- 4 試験動物

動物は、メタクリル酸2,3-エポキシプロピルのがん原性試験で使用する動物種及び系統に合わせ、日本チャールス・リバー（株）（厚木飼育センター：神奈川県厚木市下古沢795）のF344/DuCr1Cr1jラット（SPF）の雌雄を使用した。

雌雄各36匹を4週齢で導入し、検疫、馴化を各1週間実施した後、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30匹（群構成時体重範囲、雄：119～130g、雌：96～106g）を選別し、試験に用いた。

なお、がん原性試験にF344/DuCr1Cr1jラット（SPF）を選択した理由は、遺伝的に安定していること、過去に多くのがん原性試験に用いたデータがあり、化学物質による腫瘍発生の感受性が知られていることによる。

試験方法

- 1 投与

- 1 - 1 投与経路

投与経路は全身暴露による経気道投与とした。

- 1 - 2 被験物質の投与方法

投与は、試験動物を収容した吸入チャンバー内に、設定濃度に調整した被験物質を含む空気を送り込み、動物に全身暴露することにより行った。

- 1 - 3 投与期間

投与期間は、1日6時間、1週5日の暴露で2週間とし、計10回の暴露を行った。

- 1 - 4 投与濃度

投与濃度は、5、10、20、40及び80 ppm(体積比v/v)の5段階(公比2)に設定した。なお、対照群は清浄空気による換気のみとした。

- 1 - 5 投与経路、投与期間及び投与濃度の設定理由

投与経路は、被験物質を生産、使用する作業環境における労働者への主な暴露経路に合わせ、全身暴露による経気道投与とした。

投与期間は、がん原性試験の投与濃度決定試験(13週間試験)に使用する投与濃度を決定するため2週間とした。

投与濃度は文献を参考に以下のように決定した。すなわち、米国デュポン社によるメタクリル酸2,3-エポキシプロピルの雄のCD(SD)ラットを用いた急性試験(文献5)のLC₅₀値(4時間)は45 ppmであった。また、同社において雄のCD(SD)ラットを用いて、0、35 ppmの濃度で2週間(6時間/日、5日/週)の吸入試験が行なわれた(文献6)。その結果、35 ppm群では動物の死亡はみられなかったが、体重増加の抑制、異常呼吸音(ラッセル音、喘鳴音)、赤血球数増加、ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値の軽度な増加がみられた。さらに、Landryら(文献7)は、ラットに0、10、40、160 ppmの濃度で2週間(6時間/日、5日/週)吸入暴露した。その結果、160 ppm群では体重減少、衰弱、異常呼吸音、

呼吸困難（口呼吸）、眼刺激、角膜の混濁、腹部膨隆がみられ、投与 4 日目に切迫屠殺された。病理検査では鼻腔嗅上皮に重度の多巣性壊死と炎症がみられた。40 ppm 群では体重減少がみられ、鼻腔呼吸上皮と嗅上皮に軽度から中等度の多巣性壊死と炎症がみられた。また、10 ppm 群でも鼻腔呼吸上皮に極めて軽度な多巣性壊死（雄 3 / 5 匹、雌 2 / 5 匹）がみられた。

これらの報告より、本試験の投与濃度は雌雄とも 80 ppm を最高濃度とし、以下 40、20、10、5 ppm（公比 2）と決定した。

- 1 - 6 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。被験物質供給装置（柴田科学（株）特注）の発生容器内の被験物質を循環式恒温槽で加熱しながら、清浄空気のバーリングにより蒸発させた。この被験物質の蒸気を清浄空気（搬送空気）と混合しながら、循環式恒温槽で一定温度に冷却、再加温し、一定濃度にした後、流量計を用いて一定量を各吸入チャンバー上部のランミキサーに供給した。

吸入チャンバー内の被験物質濃度はガスクロマトグラフで監視し、その濃度データをもとに設定濃度になるように被験物質の吸入チャンバーへの供給量を調節した。

- 1 - 7 被験物質濃度の測定

吸入チャンバー内の被験物質濃度は、自動サンプリング装置付ガスクロマトグラフ（（株）島津製作所 GC-14 B）により、暴露開始前から暴露終了後まで 15 分ごとに測定した。

濃度測定結果を TABLE A に示した。各投与群の被験物質濃度は、その平均値と設定濃度の差（（平均値 - 設定濃度）/ 設定濃度 × 100）及び変動係数（標準偏差 / 平均値 × 100）が、それぞれ 2.0% 以内であり、高い精度でチャンバー内濃度が管理されていることが示された。

- 2 動物管理

- 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 5 匹の動物を用いた。

群 名 称	動物数 (動物番号)	
	雄	雌
対 照 群	5 匹 (1001 ~ 1005)	5 匹 (2001 ~ 2005)
5 ppm 群	5 匹 (1101 ~ 1105)	5 匹 (2101 ~ 2105)
10 ppm 群	5 匹 (1201 ~ 1205)	5 匹 (2201 ~ 2205)
20 ppm 群	5 匹 (1301 ~ 1305)	5 匹 (2301 ~ 2305)
40 ppm 群	5 匹 (1401 ~ 1405)	5 匹 (2401 ~ 2405)
80 ppm 群	5 匹 (1501 ~ 1505)	5 匹 (2501 ~ 2505)

- 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、一般状態及び体重の推移に異常を認めなかった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 8）。

動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間では尾に油性マーカーによる色素塗布、投与期間では耳パンチにより行った。また、ケージには個体識別番号を記したラベルを付した。

なお、動物はバリア区域内の独立した室（601 室）に収容し、室の扉に試験番号、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。

- 2 - 3 飼育条件

(1) 飼育環境

検疫期間中は検疫室（605 室）で、馴化期間及び投与期間中は、吸入試験室（601 室）の吸入チャンバー内で動物を飼育した。

検疫室、吸入試験室及び吸入チャンバー内の環境条件及び使用したケージを以下に示した。検疫室、吸入試験室の温度、湿度は実測値（平均値 \pm 標準偏差）を < > 内に、また、吸入チャンバー内環境の測定結果は APPENDIX 2 に示した。検疫室、吸入試験室及び吸入チャンバー内の環境には、動物の健康状態に影響を与えるような大きな変化は認められなかった。

温 度 : 検疫室 ; 23 ± 2 < 605 室 ; 23.3 ± 0.1 >
 吸入試験室 ; 21 ± 2 < 601 室 ; 20.9 ± 0.2 >
 吸入チャンバー内 ; $20 \sim 24$
 湿 度 : 検疫室 ; $55 \pm 15\%$ < 605 室 ; $52 \pm 1\%$ >

吸入試験室 ; $55 \pm 15\%$ < 601 室 ; $53 \pm 1\%$ >
 吸入チャンバー内 ; 30 ~ 70%
 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 : 検疫室・吸入試験室 ; 15 ~ 17 回 / 時
 吸入チャンバー内 ; 飼育中 12 ± 1 回 / 時、暴露中 6 ± 0.5 回 / 時
 圧力 : 吸入チャンバー内 ; 0 ~ -15 × 10Pa
 ケージへの動物の収容方法 : 単飼
 ケージの材質・形状・寸法等 :
 検疫期間 ; ステンレス製 2 連網ケージ (170(W) × 294(D) × 176(H) mm/匹)
 馴化期間 ; ステンレス製 6 連網ケージ (125(W) × 216(D) × 176(H) mm/匹)
 投与期間 ; ステンレス製 5 連網ケージ (150(W) × 216(D) × 176(H) mm/匹)

(2) 飼料

飼料は、全飼育期間を通して、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 (30kGy- 線照射滅菌飼料) を固型飼料給餌器により自由摂取させた。ただし、被験物質暴露中及び定期解剖前日の夕方からは飼料を摂取させなかった。

なお、試験に使用した飼料中の栄養成分と夾雑物についてはオリエンタル酵母工業(株)から分析データを使用ロットごとに入手し保管した。また、飼料中の夾雑物は試験計画書に規定した許容基準と照合して異常のないことを確認した。

(3) 飲水

飲水は、全飼育期間を通して、市水 (神奈川県秦野市水道局供給) をフィルターろ過した後、紫外線照射し、自動給水装置により自由摂取させた。ただし、被験物質暴露中は給水しなかった。

なお、飲水は、試験施設として実施している定期サンプリングによる飲水を(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、水道法を参考にして規定した項目について分析し、結果を試験計画書に規定した許容基準と照合して異常のないことを確認し、保管した。

- 3 観察・検査項目及び方法

- 3 - 1 動物の生死及び一般状態の観察

動物の生死の確認は、検疫及び馴化期間中は毎日 1 回行い、投与期間中は暴露を行った日には暴露前と暴露後の 2 回、暴露をしなかった土曜日と日曜日には午前中に 1 回行った。

一般状態の詳細観察は、検疫及び馴化期間中は検疫開始日（導入時）、検疫終了・馴化開始日及び馴化最終日（群構成時）に行い、投与期間中は2、4、7、10、11、13、14日目の暴露開始前（暴露を行わない日は午前中）及び3、4、8、10、11、14日目の暴露後に行った。

- 3 - 2 体重測定

体重測定は、検疫及び馴化期間中は検疫開始日（導入時）、検疫終了・馴化開始日及び馴化最終日（群構成時）に行い、投与期間中は2、4、7、10、14日目の暴露開始前に行った。また、死亡動物及び定期解剖動物の搬出時にも体重（搬出時体重）を測定した。

- 3 - 3 摂餌量測定

摂餌量は週1回、給餌量及び残餌量を測定し、その値から1匹1日当たりの摂餌量を算出した。

- 3 - 4 血液学的検査

定期解剖時に生存してい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、下記の項目について検査を行った。検査方法はAPPENDIX 3に示した。

検査項目：赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数、網赤血球比、白血球数、白血球分類

- 3 - 5 血液生化学的検査

定期解剖時に生存してい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、得られた血漿を用いて、下記の項目について検査を行った。検査方法はAPPENDIX 3に示した。

検査項目：総蛋白、アルブミン、A/G比、総ビリルビン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン

- 3 - 6 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

定期解剖時の生存動物について、下記に示した臓器の湿重量（臓器実重量）を測定した。また、各臓器の湿重量の搬出時体重に対する百分率（臓器重量体重比）を算出した。

測定臓器：胸腺、副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、脳

(3) 臓器の採取保存

全動物について下記に示した器官、組織を摘出し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液で固定した。

検査器官・組織：皮膚、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺（左肺に固定液を注入する）、骨髓（大腿骨）、リンパ節（腋窩、鼠径等）、胸腺、脾臓、心臓、舌、唾液腺、食道、胃、小腸（十二指腸を含む）、大腸、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、腔、乳腺、脳、脊髄、末梢神経（坐骨神経）、眼球、ハーダー腺、筋肉、骨（大腿骨）、肉眼的に変化のみられた器官及び組織

(4) 病理組織学的検査

全動物について、下記の器官、組織を切り出し、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリソ・エオジン染色を行い、光学顕微鏡により検査した。

なお、鼻腔については切歯の後端（レベル1）、切歯乳頭（レベル2）、第一臼歯の前端（レベル3）の3ヶ所（文献9）で切り出し（横断）、検査した。

鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、肝臓、腎臓、眼球

- 4 数値処理と統計方法

- 4 - 1 数値の取り扱いと表示

各数値データは測定機器の精度に合わせて表示した。

吸入チャンバー内の被験物質濃度は ppm を単位として、小数点以下第 3 位まで測定し、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。

体重は g を単位とし、整数値の 1 の位まで測定し、表示した。

摂餌量は g を単位とし、給餌量及び残餌量を小数点以下第 1 位まで測定し、給餌量値から残餌量値を減じて摂餌量とした。この値を測定期間の日数で除し、1 日当たりの平均摂餌

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。

臓器実重量は g を単位とし、小数点以下第 3 位まで測定し、表示した。臓器重量体重比は臓器実重量値を搬出時体重で除し、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、血液生化学的検査は APPENDIX 3 に示した単位と桁数により表示した。

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。

- 4 - 2 統計処理

各群の有効動物数は、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とした。

病理組織学的検査は、臓器ごとに検査不能臓器を除いた臓器数、その他の検査及び測定は、実施できた動物数を検査（測定）数とした。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量の測定値は、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。

各検定は 5% の有意水準で両側検定を行い、検定結果を表示する場合には 5% 及び 1% の有意水準の表示を行った。

試験成績

- 1 生死状況

生死状況を TABLE B1, B2 に示した。

- 雄 -

80 ppm 群で、投与 2 週の 6 日目に 2 匹、7 日目に 1 匹、計 3 匹が死亡した。

- 雌 -

80 ppm 群で、投与 2 週の 7 日目に 1 匹が死亡した。

- 2 一般状態

一般状態の観察結果を TABLE C1, C2 に示した。なお、暴露前の所見及び暴露のない日の午前の所見は「週 - 日の A」、暴露後の所見は「週 - 日の B」として示した。

- 雄 -

80 ppm 群では、投与 1 週の 3 日目の暴露後より不整呼吸、異常鼻音、1 週の 4 日目より角膜混濁、立毛、呼吸緩徐がみられた。さらに、投与 2 週目には呼吸困難、鼻血性分泌物、深呼吸、円背位がみられた。死亡動物は、ほぼこれらの症状のまま死亡した。

40 ppm 群では、投与 1 週の 4 日目の暴露後より異常鼻音がみられ、投与 2 週目には不整呼吸、立毛がみられた。

20 ppm 以下の群では、被験物質の影響と思われる変化はみられなかった。

- 雌 -

80 ppm 群では、投与 1 週の 3 日目の暴露後より不整呼吸、異常鼻音、1 週の 4 日目より立毛、角膜混濁、鼻血性分泌物、呼吸緩徐がみられた。さらに、投与 2 週目には深呼吸、円背位、呼吸困難、自発運動量減少、腹部膨隆がみられた。死亡動物は、ほぼこれらの症状のまま死亡した。

40 ppm 群では、投与 1 週の 4 日目の暴露後より不整呼吸、異常鼻音がみられ、投与 2 週目には立毛がみられた。

20 ppm 以下の群では、被験物質の影響と思われる変化はみられなかった。

- 3 体重

体重の推移を TABLE D1 ~ D4 及び FIGURE 2, 3 に示した。

- 雄 -

40 ppm 以上の群で、投与濃度に対応した体重の減少または増加抑制がみられた。

投与群の最終体重は対照群に対し、5 ppm 群 : 100%、10 ppm 群 : 101%、20 ppm 群 :

98%、40 ppm 群：82%、80 ppm 群：64%であった。

- 雌 -

40 ppm 以上の群で、投与濃度に対応した体重の減少または増加抑制がみられた。

投与群の最終体重は対照群に対し、5 ppm 群：98%、10 ppm 群：98%、20 ppm 群：94%、40 ppm 群：86%、80 ppm 群：70%であった。

- 4 摂餌量

摂餌量を TABLE E1 ~ E4 に示した。

- 雌雄 -

20 ppm 以上の群で摂餌量が低値であった。

- 5 血液学的検査

血液学的検査の結果を TABLE F1, F2 に示した。

- 雄 -

血小板数と網赤血球比の低値が 40 ppm 以上の群でみられた。また、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の高値、さらに、白血球百分率で好中球比と単球比の高値及びリンパ球比の低値が 80 ppm 群でみられた。

- 雌 -

赤血球数及びヘマトクリット値の高値、また、白血球百分率で好中球比と単球比の高値及びリンパ球比の低値が 80 ppm 群でみられた。

- 6 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE G1, G2 に示した。

- 雄 -

総コレステロール、リン脂質の高値、ALP の低値が 40 ppm 以上の群でみられた。

その他、トリグリセライドの高値が 5 ppm 群、10 ppm 群、40 ppm 群でみられたが、投与濃度との対応がみられず、被験物質との関連は不明であった。

- 雌 -

アルブミンの低値が 40 ppm 以上の群でみられた。また、AST の高値及び ALP、ナトリウム、クロールの低値が 80 ppm 群でみられた。

- 7 病理学的検査

- 7 - 1 剖検

剖検所見を TABLE H1, H2 に示した。

- 雄 -

80 ppm 群 (死亡動物 3 匹、生存動物 2 匹) には、胸腺の萎縮が全動物にみられ、肺の赤色斑が死亡動物 1 匹にみられた。

40 ppm 以下の群には、被験物質の影響と考えられる所見は認められなかった。

- 雌 -

80 ppm 群 (死亡動物 1 匹、生存動物 4 匹) には、胸腺の萎縮が全動物にみられた。

40 ppm 以下の群には、被験物質の影響と考えられる所見は認められなかった。

- 7 - 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 TABLE I1, I2 と J1, J2 に示した。

- 雌雄 -

胸腺の実重量の低値が 40 ppm 以上の群に、体重比の低値が 80 ppm 群に、脾臓の実重量と体重比の低値が 80 ppm 群にみられた。

その他、雌雄とも 20 ppm 以上の群では各臓器で実重量の低値や体重比の高値がみられたが、これらの変化は各群の搬出時体重の低値によるものと思われる。

- 7 - 3 病理組織学的検査

病理組織学的検査は鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、肝臓、腎臓及び眼球について行い、その結果を TABLE K1 ~ K6 に示した。

- 雄 -

[80 ppm 群：死亡動物 3 匹、生存動物 2 匹]

死亡動物 (3 匹) には、鼻腔、喉頭、気管、肺及び眼球に変化がみられた。

鼻腔には呼吸上皮と嗅上皮に変化がみられた。呼吸上皮には炎症性細胞浸潤 (中等度)、壊死 (中等度)、潰瘍 (中等度)、萎縮 (軽度) が 3 匹に、扁平上皮化生 (軽度) が 2 匹に認められた。これらの変化は主として鼻腔内の前方 (レベル 1) に分布する呼吸上皮に生じていた。また、嗅上皮には萎縮 (中等度) が 3 匹にみられ、この変化は主としてレベル 2 と 3 の背側に分布する嗅上皮にみられた。喉頭には、炎症性細胞浸潤 (軽度 ~ 重度) が 3 匹に、上皮の扁平上皮化生 (重度) が 2 匹に、上皮の萎縮 (重度) と壊死 (中等度) がそれぞれ 1 匹に認められた。気管には、上皮の壊死 (中等度) が 3 匹に認められた。肺には、

気管支上皮の壊死（重度）と炎症性細胞浸潤（軽度～中等度）が 3 匹に認められた。気管支上皮の壊死は主気管支から細気管支に至る気管支全域に認められた。炎症性細胞浸潤は、上皮が壊死した細気管支を中心とした領域にみられ、好中球を主体とした炎症性細胞浸潤であった。眼球には角膜炎（軽度）が 1 匹に認められた。

生存動物（2 匹）では、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺に変化がみられた。

鼻腔には呼吸上皮と嗅上皮に変化がみられた。呼吸上皮には炎症性細胞浸潤（中等度）、壊死（中等度）、潰瘍（中等度）、萎縮（軽度）が 2 匹に、扁平上皮化生（軽度）が 1 匹に認められ、これらの変化は主として鼻腔内の前方に分布する呼吸上皮に生じていた。嗅上皮には萎縮（中等度）と配列不整（軽度）が 2 匹に、壊死（軽度）が 1 匹にみられた。これらの変化は主としてレベル 2 と 3 の背側に分布する嗅上皮にみられた。配列不整は嗅細胞が脱落した部分に嗅腺の導管が侵入した結果、嗅上皮に細胞配列の不整を来たした変化であった。鼻咽頭には、上皮の壊死（軽度）が 2 匹に認められた。喉頭には、上皮の扁平上皮化生（重度）が 2 匹に認められた。気管には、炎症性細胞浸潤（軽度）が 1 匹に認められた。肺には、肉芽性炎症（軽度）が 2 匹に認められた。肉芽性炎症は気道終末部や肺胞腔内に小型巣状病変として認められ、病巣内に異物巨細胞が認められた。

[40 ppm 群：生存動物 5 匹]

鼻腔の呼吸上皮と嗅上皮に変化がみられた。呼吸上皮には炎症性細胞浸潤（中等度）、壊死（軽度）、萎縮（軽度）及び扁平上皮化生（軽度～中等度）が全動物に、潰瘍（軽度）が 4 匹に、移行上皮の過形成（軽度）が 1 匹に認められた。嗅上皮には萎縮（軽度）が全動物に、配列不整（軽度）が 4 匹に、壊死（軽度）が 1 匹に認められた。

[20 ppm 群：生存動物 5 匹]

鼻腔の呼吸上皮に炎症性細胞浸潤（軽度）、壊死（軽度）及び萎縮（軽度）が全動物に、潰瘍（軽度）が 2 匹に認められた。

[10 ppm 群、5 ppm 群：各群生存動物 5 匹]

被験物質の影響と思われる変化はみられなかった。

- 雌 -

[80 ppm 群：死亡動物 1 匹、生存動物 4 匹]

死亡動物（1 匹）には、鼻腔、喉頭、気管及び肺に変化がみられた。

鼻腔には呼吸上皮と嗅上皮に変化がみられた。呼吸上皮には炎症性細胞浸潤（中等度）、壊死（中等度）、潰瘍（中等度）、萎縮（軽度）が認められ、これらの変化は主として鼻腔内の前方（レベル 1）に分布する呼吸上皮に生じていた。嗅上皮には萎縮（軽度）と配列不整（軽度）がみられた。この変化は主としてレベル 2 と 3 の背側に分布する嗅上皮にみられた。喉頭には、上皮の壊死（中等度）が認められた。気管には、上皮の壊死（重度）が認められた。肺には、炎症性細胞浸潤（中等度）と気管支上皮の壊死（重度）が認められた。

生存動物（4 匹）では、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、肺及び眼球に変化がみられた。

鼻腔には、呼吸上皮と嗅上皮に変化がみられた。呼吸上皮には炎症性細胞浸潤（中等度）、

壊死（中等度）、潰瘍（中等度）、萎縮（軽度）が 4 匹に認められ、これらの変化は主として鼻腔内の前方（レベル 1）に分布する呼吸上皮に生じていた。嗅上皮には萎縮（軽度）と配列不整（軽度）が 4 匹に認められ、これらの変化は主としてレベル 2 と 3 の背側に分布する嗅上皮にみられた。鼻咽頭には、上皮の壊死（軽度）が 1 匹に認められた。喉頭には、上皮の扁平上皮化生（重度）が 2 匹に認められた。肺には、肉芽性炎症（軽度）が 4 匹に認められた。肉芽性炎症の病態は雄と同様であった。眼球には角膜炎（軽度）が 3 匹に認められた。

[40 ppm 群：生存動物 5 匹]

鼻腔の呼吸上皮と嗅上皮に変化がみられた。呼吸上皮には炎症性細胞浸潤（軽度～中等度）、壊死（軽度）、潰瘍（軽度）、萎縮（軽度）及び扁平上皮化生（軽度～中等度）が全動物に認められた。嗅上皮には、萎縮（軽度）が全動物に、配列不整（軽度）が 1 匹に認められた。

[20 ppm 群：生存動物 5 匹]

鼻腔の呼吸上皮に炎症性細胞浸潤（軽度）、壊死（軽度）、萎縮（軽度）が全動物に、潰瘍（軽度）が 2 匹に認められた。

[10 ppm 群、5 ppm 群：各群生存動物 5 匹]

被験物質の影響と思われる変化はみられなかった。

考察及びまとめ

メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルのがん原性を検索する目的で、F344/DuCr1Cr1j ラットを用いた吸入による 2 年間（104 週間）の試験を実施するに当たり、その予備試験である 13 週間試験の投与濃度を決定するための予備試験として本試験（2 週間試験）を実施した。

本試験は、投与群 5 群、対照群 1 群の計 6 群（各群雌雄各 5 匹）を設け、メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルの投与濃度は、0（対照群）5、10、20、40 及び 80 ppm とした。投与期間は 1 日 6 時間、1 週 5 日間の投与（全身暴露による経気道投与）で 2 週間とし、投与期間中、生死及び一般状態の観察、体重、摂餌量の測定を行い、投与期間終了後、動物を解剖し、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。また、投与期間中の死亡動物についても剖検観察及び病理組織学的検査を行った。

- 1 用量 - 反応関係

メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルの暴露の結果、80 ppm 群の雄 3 匹と雌 1 匹が死亡した。雄の死亡は投与期間 2 週の 6 日目以降、雌の死亡は 2 週の 7 日目であった。他の群に死亡はみられなかった。

一般状態の観察では、死亡動物を含めて 80 ppm 群に不整呼吸、異常鼻音、角膜混濁、立毛、呼吸緩徐、呼吸困難、鼻血性分泌物、深呼吸、円背位等がみられた。また、40 ppm 群でも異常鼻音、不整呼吸、立毛がみられた。20 ppm 以下の群では雌雄とも一般状態の変化はみられなかった。

体重は、雌雄の 40 ppm 以上の群で、投与濃度に対応した減少または増加抑制がみられ、最終体重は対照群に対し、雄の 5 ppm 群：100%、10 ppm 群：101%、20 ppm 群：98%、40 ppm 群：82%、80 ppm 群：64%、雌の 5 ppm 群：98%、10 ppm 群：98%、20 ppm 群：94%、40 ppm 群：86%、80 ppm 群：70% であった。また、摂餌量は雌雄の 20 ppm 以上の群で低値であった。

血液学的検査では、雄に血小板数と網赤血球比の低値が 40 ppm 以上の群でみられ、80 ppm 群では赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の高値がみられた。また、雌では赤血球数及びヘマトクリット値の高値が 80 ppm 群でみられた。直接的な影響か二次的な影響かは不明であるが、メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルの暴露は赤血球系へなんらかの影響を及ぼすと考えられる。また、雌雄で好中球比と単球比の高値及びリンパ球比の低値が 80 ppm 群でみられた。

血液生化学的検査では、雄で総コレステロール、リン脂質の高値及び ALP の低値が 40 ppm 以上の群でみられ、雌ではアルブミンの低値が 40 ppm 以上の群で、AST の高値及び ALP、ナトリウム、クロールの低値が 80 ppm 群でみられた。80 ppm 群の雌で AST の高値がみられたが、雌雄とも病理組織学的検査では肝臓の変化はみられなかった。

剖検では、80 ppm 群の雌雄全動物に胸腺の萎縮がみられ、雄の 1 匹（死亡動物）に肺の赤色斑がみられた。また、臓器重量の測定では、雌雄とも胸腺の重量低下が 40 ppm 以上の群に、脾臓の重量低下が 80 ppm 群にみられた。化学物質の投与によるストレス反応によって、胸腺や脾臓に萎縮や重量低下が起きることが知られている（文献 10、11）。剖検と臓器重量でみられた胸腺と脾臓の変化は、メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルの暴露により動物がストレス状態にあったことを示唆している。

病理組織学的検査は鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、肝臓、腎臓及び眼球について実施した。

80 ppm 群では死亡動物に、雌雄とも呼吸器（鼻腔、喉頭、気管、肺）に変化が認められた。鼻腔から喉頭までの上部気道では、鼻腔の内腔を被覆する呼吸上皮に雌雄とも炎症性細胞浸潤、壊死、潰瘍及び萎縮が、雄に扁平上皮化生が認められた。また、鼻腔の嗅上皮には雌雄とも萎縮が認められ、雌には配列不整も認められた。鼻腔の変化の程度は軽度から中等度であった。鼻腔に続く喉頭では、雌雄に上皮の壊死、雄に炎症性細胞浸潤、上皮の扁平上皮化生及び萎縮が認められ、これらの病変の程度は軽度から重度であった。気管から肺では、雌雄とも気管に上皮の壊死（中等度から重度）がみられ、肺では気管支上皮に壊死（重度）細気管支を中心とした領域に炎症性細胞浸潤（軽度から中等度）が認められ、気管支肺炎の像を呈していた。従って、死亡動物の死因は鼻腔から肺の気管支に至る気道の傷害による呼吸不全と推察された。さらに、雄には眼球の角膜炎も認められた。80 ppm 群は生存動物でも雌雄とも上部気道を中心とした呼吸器に影響がみられた。すなわち、鼻腔の呼吸上皮に雌雄とも炎症性細胞浸潤、壊死、潰瘍、萎縮及び雄に扁平上皮化生、嗅上皮には雌雄に萎縮と配列不整、雄に壊死が認められ、死亡動物と同様、メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルの暴露による鼻腔の上皮に傷害が発生することが示された。また、雌雄とも鼻咽頭に上皮の壊死、喉頭に上皮の扁平上皮化生が認められた。気管は雄のみに炎症性細胞浸潤がみられ、肺では気道終末部から肺胞にかけた領域に軽度な変化ではあるが肉芽性炎症が認められた。肉芽性炎症は病巣内に異物巨細胞が認められる変化であり、剥離した細気管支上皮に対する異物性反応として出現した二次的な変化と考えられた。雌には眼球の角膜炎が認められた。

40 ppm 群と 20 ppm 群にも鼻腔の変化がみられた。すなわち、40 ppm 群では、鼻腔の呼吸上皮に雌雄とも炎症性細胞浸潤、壊死、萎縮、潰瘍が認められるとともに、傷害を受けた呼吸上皮が重層扁平上皮に置き換わった扁平上皮化生と、雄の一部の動物には、重層扁平上皮と呼吸上皮の中間的な性格を持ち合わせた移行上皮の過形成が認められた。また、嗅上皮には、雌雄に萎縮、配列不整、雄に壊死が認められた。20 ppm 群では、雌雄とも鼻腔の呼吸上皮に炎症性細胞浸潤、壊死、萎縮及び潰瘍の軽度な変化が認められた。10 ppm 以下の群には、メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルの影響は認められなかった。

以上のように、ラットへのメタクリル酸 2,3-エポキシプロピルの 2 週間の暴露により、鼻腔の傷害が雌雄とも 20 ppm の濃度まで起きることが示された。

メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルは実験動物の皮膚及び眼に刺激性を示すことが報告されている（文献 12、13、14、15）。また、上部気道を中心とした上記の変化及び眼球の角膜

炎は刺激性を有する化学物質の吸入暴露によって生じること(文献 16、17)が知られていることから、本試験で観察された鼻腔から肺の細気管支に至る気道と眼球の所見は、メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルの刺激に起因した変化と考えられる。なお、肝臓及び腎臓にはメタクリル酸 2,3-エポキシプロピルの影響と思われる病理組織学的变化はみられなかった。

- 2 13 週間試験の濃度決定

本試験の結果より、13 週間試験の投与濃度を以下のように決定した。

本試験では、雌雄とも 80 ppm 群で動物の死亡がみられたが、40 ppm 以下の群では死亡はみられなかった。40 ppm 群では、雌雄とも体重増加の抑制(最終体重は対照群に対し、雄は 82%、雌は 86%)、摂餌量の低下、一般状態の変化(不整呼吸、異常鼻音等)がみられた。また、病理組織学的検査では、雌雄とも鼻腔に軽度から中等度の変化(呼吸上皮の炎症性細胞浸潤、扁平上皮化生、壊死、萎縮、潰瘍及び嗅上皮の萎縮、配列不整等)がみられ、40 ppm は 13 週間試験の最高濃度としては高すぎると考えられた。20 ppm 群は、雌雄で摂餌量の低下がみられたが、体重、一般状態には変化がみられなかった。また、病理組織学的検査で雌雄に鼻腔の変化(呼吸上皮の炎症性細胞浸潤、壊死、萎縮等)がみられたが、いずれも軽度な変化であった。これらのことから、13 週間試験の最高濃度としては 20 ppm が適切と考えた。

従って、13 週間試験の投与濃度は 20 ppm を最高濃度として、以下、10 ppm、5 ppm、2 ppm、1 ppm(公比 2、少数点以下切り捨て)とした。

文献

1. U.S. National Library of Medicine, Specialized Information Services 2007. Glycidyl methacrylate. Chemical/Physical Properties. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Available: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search> [accessed 2009/11/19].
2. Syracuse Research Corporation. 2010. PhysProp Database. North Syracuse, NY: SRC. Available: <http://www.srcinc.com/what-we-do/databaseforms.aspx?id=386> [accessed 2010/01/08].
3. McLafferty FW, ed. 1994. Wiley Registry of Mass Spectral Data. 6th ed. New York, NY : John Wiley and Sons.
4. 和光純薬工業(株). 2010. メタクリル酸 2,3-エポキシプロピル, 赤外吸収スペクトル.
5. E.I. du Pont de Nemours & Company. 1982. Acute inhalation toxicity with cover letter. Haskell Laboratory. EPA. Doc I.D. 878220438, OTS 84003A.
6. E.I. du Pont de Nemours & Company. 1982. Two-week subacute inhalation studies – Glycidyl methacrylate. Haskell Laboratory. EPA. Doc I.D. 878220440, OTS 84003A.
7. Landry, T. *et al.* 1991. Unpublished report of The Dow Chemical Company. 2-wk inhalation in rats. In: OECD. 2002. SIDS Initial Assessment Report for 10th SIAM. Glycidyl methacrylate. Paris: OECD, 15.
8. 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.
9. Nagano K, Katagiri T, Aiso S, Senoh H, Sakura Y, Takeuchi T. 1997. Spontaneous lesions of nasal cavity in aging F344 rats and BDF1 mice. *Exp Toxic Pathol.* 49:97-104.
10. Boyd EM. 1972. Multiposal toxicity syndromes. In: Predictive Toxicometrics. Bristol: Scientechnica LTD, 367-378.

11. Boyd EM. 1972. Uniposal toxicity syndromes. In: Predictive Toxicometrics. Bristol: Scientechnica LTD, 271-296.
12. E.I. du Pont de Nemours & Company. 1982. Primary skin irritation and sensitization test on Guinea pigs. Haskell Laboratory. EPA. Doc I.D. 878220442, OTS 0215042.
13. E.I. du Pont de Nemours & Company. 1982. Primary skin irritation and sensitization test on Guinea pigs. Haskell Laboratory. EPA. Doc I.D. 878220443, OTS 0215042.
14. Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. 1962. Range-finding toxicity data: list VI. Am Ind Hyg Assoc J. 23:95-107.
15. Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. 1969. Range-finding toxicity data: list VII. Am Ind Hyg Assoc J. 30:470-476.
16. Jiang XZ, Morgan KT, Beauchamp RO Jr. 1984. Histopathology of acute and subacute nasal toxicity. In: Toxicology of the Nasal Passages (Barrow CS. ed). Washington: Hemisphere Publishing Corporation, 51-66.
17. 伊東信行編著. 1994. 標的器官の毒性病理 (4), 感覚器系 A. 眼 (眼球、眼瞼、結膜、涙腺、ハーダー腺). 最新毒性病理学. 東京: 中山書店, 317-324.

予見することのできなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったこと

予見することのできなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったことはなかった。