シクロヘキセンのマウスを用いた
吸入による13週間毒性試験報告書

試験番号：０３６４

CAS　Ｎｏ．１１０－８３－８

２０００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

シクロヘキセンのマウスを用いた
吸入による13週間毒性試験報告書

試験番号：０３６４

本　　文

本文目次

頁

要約 ・・・

II－3－3　摂餌量測定 …… 6
II－3－4　血液学的検査 …… 6
II－3－5　血液生化学的検査 …… 7
II－3－6　尿検査 …… 7
II－3－7　病理学的検査 …… 7

II－4　数値処理と統計学的方法
II－4－1　数値の取り扱いと表示 …… 7
II－4－2　母数の取り扱い …… 8
II－4－3　統計方法 …… 8

II－5　試資料の保管 …… 9

III　試験成績

III－1　動物の状態観察
III－1－1　生死状況 …… 10
III－1－2　一般状態の観察 …… 10
III－1－3　体重 …… 10
III－1－4　摂餌量 …… 11

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

III－3　病理学的検査
III－3－1　剖検観察 …… 11
III－3－2　臓器重量 …… 12
III－3－3　病理組織学的検査 …… 12

IV　考察及びまとめ …… 13

V　文献 …… 15

要約

シクロヘキセンのマウスを用いた2年間（104週間）のがん原性試験の予備試験として、13週間試験を実施した。

本試験は雌雄各群10匹のCrj:BDF$_1$マウスを用いて、シクロヘキセン投与群5群、対照群1群の6群構成で行った。投与濃度は、300ppm、150ppm、75ppm、40ppm及び20ppmとした。投与はマウスに所定の濃度のシクロヘキセンを含む空気を1日6時間、1週5日間、13週間暴露することにより行った。観察及び検査項目は、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査とした。

各投与群の雌雄の摂餌量には著変がみられなかったが、雄の体重値は投与開始後から対照群と比べて低値を示し、投与最終日の体重値は対照群と比べて300ppm群で90%、150ppm群で93%、75ppm群で92%、40ppm群で91%、20ppm群で95%となり、各投与群とも軽度な体重増加の抑制が認められた。雌の体重値は対照群と比べて変化が認められなかった。

臓器重量では雄の各投与群で肝臓と腎臓の体重比の高値がみられたが、病理組織学的検査では特徴的な所見が認められなかった。

以上のように、300ppm群の雌にはシクロヘキセンによる変化がみられず、雄の体重増加の抑制も軽度であったことから、がん原性試験の最高濃度を雌雄ともに300ppmとし、以下150ppm及び75ppm（公比2）とした。

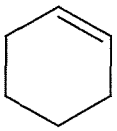
Ⅰ　試験材料

Ⅰ－1　被験物質の性状等

Ⅰ－1－1　名称と別名

名　　称　：シクロヘキセン(Cyclohexene)
別　　名　：テトラヒドロベンゼン
IUPAC 名　：シクロヘキセン(Cyclohexene)
CAS No.　：110-83-8

Ⅰ－1－2　構造式及び分子量



分 子 量　：82.14

Ⅰ－1－3　物理化学的性状等

性　　状：無色透明の液体
沸　　点：83.2℃（101KPa）
融　　点：-103.7℃
比　　重：0.8（20℃）
蒸 気 圧：8.9KPa（20℃）
溶 解 性：水に不溶、エチルアルコールなど有機溶媒に可溶
保存条件：室温で暗所に保管

Ⅰ－2　被験物質の使用ロット等

使用ロット番号：ACJ 6186
製　　造　　元：和光純薬工業株式会社
グ　レ　ー　ド：和光一級
純　　度：99.8%

Ⅰ－3　被験物質の特性・同一性、安定性

Ⅰ－3－1　特性・同一性

被験物質の同一性は、そのマススペクトル及び赤外吸収スペクトルを測定し、それぞれの文献値（文献 1）と比較することにより確認した。なお、それらの結果は、APPENDIX K1 に示した。

Ⅰ－3－2　安定性

被験物質の安定性は、投与開始前及び投与終了後に、その赤外吸収スペクトル及びガスクロマトグラムを測定し、それぞれのデータを比較することにより確認した。なお、それらの結果は APPENDIX K2 に示した。

Ⅰ－4　試験動物

動物は日本チャールス・リバー(株)（神奈川県厚木市下古沢 795 番地）の Crj:BDF_1 マウス(SPF)の雌雄を使用した。

雌雄各 75 匹を生後 4 週齢で導入し、各 1 週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で異常を認めなかった動物から、それぞれ体重値の中央値に近い雌雄各 60 匹（群構成時体重範囲は、雄: 21.7～24.3g、雌:18.1～20.0g）を選別して試験に供した。

なお、Crj:BDF_1 マウスを選択した理由は、がん原性試験で使用する動物種及び系統に合わせたことによる。

II　試験方法

試験計画、材料及び方法等の概要を TABLE 1 に示した。

II－1　投与

II－1－1　投与経路、投与方法及び投与期間

投与経路は全身暴露による経気道投与とした。吸入チャンバー内に設定濃度に調整したシクロヘキセンを含む空気を送り込み、6 時間/日、5 日/週、61 日/13 週間（祝祭日を除く)、試験動物に全身暴露することにより投与した。なお、対照群は換気のみとした。

II－1－2　投与濃度及びその設定理由

雌雄ともに最高濃度を 300ppm に設定し、以下 150ppm、75ppm、40ppm 及び 20ppm（公比約 2.0）とした。

投与濃度の設定理由：9600ppm、4800ppm、2400ppm、1200ppm 及び 600ppm の濃度で 2 週間の予備試験を行った結果、1200ppm 群以上で全例の動物が死亡した。600ppm 群は雌雄とも死亡は認められなかったが、体重増加の抑制がみられた。このことから、13 週間試験では 600ppm を最高濃度とすると死亡動物がみられると考え、最高濃度を 300ppm とし、以下、公比約 2.0 で設定した（試験番号 0359 参照)。

II－1－3　被験物質の発生方法と濃度調整

被験物質の発生方法は FIGURE 1 に示した。発生容器内のシクロヘキセンを循環式恒温槽で加熱しながら、清浄空気のバブリングにより蒸発させた。次にこのシクロヘキセン蒸気を循環式恒温槽で一定温度に冷却後、清浄空気で希釈し再加熱した後、流量計を用いて一定量を吸入チャンバーのラインミキサーに供給した。暴露中は、吸入チャンバー内のシクロヘキセン濃度をガスクロマトグラフにより監視しながら、設定濃度になるように吸入チャンバーへの供給流量を調節した。

II－1－4　被験物質の濃度測定

吸入チャンバー内のシクロヘキセンの濃度は自動サンプリング装置付ガスクロマトグラフを用い、暴露開始前から暴露終了後まで 15 分毎に測定し、APPENDIX L1 に測定結果を示した。

II－2　動物管理

II－2－1　各群の使用動物数

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

群番号	群名称	雄使用動物数(動物番号)	雌使用動物数(動物番号)
0	0 ppm 群(対照群)	10 匹 (1001～1010)	10 匹 (2001～2010)
1	20 ppm 群	10 匹 (1101～1110)	10 匹 (2101～2110)
2	40 ppm 群	10 匹 (1201～1210)	10 匹 (2201～2210)
3	75 ppm 群	10 匹 (1301～1310)	10 匹 (2301～2310)
4	150 ppm 群	10 匹 (1401～1410)	10 匹 (2401～2410)
5	300 ppm 群	10 匹 (1501～1510)	10 匹 (2501～2510)

II－2－2　群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、動物を体重の重い順より各群に 1 匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより群間の体重の偏りを小さくする群分け方法である適正層別方式により実施した（文献 2)。

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

II－2－3　飼育条件

動物は検疫室で 1 週間の検疫飼育を行った後、馴化期間及び投与期間中は吸入チャンバー内で飼育した。使用した検疫室、吸入チャンバー室及び吸入チャンバー内の環境条件を TABLE 1 に示し、吸入チャンバー内環境の計測結果を APPENDIX L2 に示した。

検疫室、吸入チャンバー室及び吸入チャンバー内の飼育環境は、すべて設定条件の範囲内であった。

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

飼料は、オリエンタル酵母工業(株)製(千葉工場:千葉県千葉市美浜区新港 8-2)の CRF-1 固型飼料(3Mrad-γ線照射滅菌飼料)を飼育全期間を通して固型飼料給餌器により自由摂取させた。ただし、定期解剖日前日の夕方からは給餌は行わなかった。飼料中の栄養成分については成分分析結果をオリエンタル酵母工業(株)から入手し、夾雑物については日本食品分析センターのデータを入手した。

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

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

II－3　観察・検査項目及び方法

II－3－1　動物の一般状態の観察

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

II－3－2　体重測定

検疫及び馴化期間には、導入時、馴化開始時及び群構成時に全動物について実施し、投与期間中は、毎週 1 回暴露前に生存していた全動物の体重を測定した。

なお、死亡動物及び定期解剖動物の搬出時にも体重を測定した。

II－3－3　摂餌量測定

週 1 回、給餌量及び残餌量を測定し、その値から摂餌量を算出した。

II－3－4　血液学的検査

動物を解剖日前日より絶食(18 時間以上)させ、定期解剖時まで生存した動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より、EDTA-2K 入り採血管に採血した血液を用いて血液学的検査を行った。なお、麻酔死、または採血手技のミスにより採血できなかった動物は母数より除いた。

検査項目はTABLE 1、検査方法はAPPENDIX M1に示した。

II－3－5　血液生化学的検査

動物を解剖日前日より絶食(18時間以上)させ、定期解剖時まで生存した動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より、ヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離し、得られた血漿を用いて血液生化学的検査を行った。なお、麻酔死、または採血手技のミスにより採血できなかった動物は母数より除いた。
検査項目はTABLE 1、検査方法はAPPENDIX M1に示した。

II－3－6　尿検査

投与最終週までに生存した動物について新鮮尿を採取し、尿検査を行った。
検査項目はTABLE 1、検査方法はAPPENDIX M1に示した。

II－3－7　病理学的検査

1　剖検観察
全動物を肉眼的に観察した。

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

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

II－4　数値処理と統計学的方法

II－4－1　数値の取り扱いと表示

チャンバー内被験物質濃度についてはppmを単位として、小数点以下第4位まで計測

し、小数点以下第2位を四捨五入し、小数点以下第1位までを表示した。

体重についてはgを単位とし、小数点以下第1位まで計測し、小数点以下第1位で表示した。

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

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

血液学的検査、血液生化学的検査についてはAPPENDIX M2に示した精度により表示した。A／G比はアルブミン/(総蛋白－アルブミン)による計算で求め、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

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

II－4－2　母数の取り扱い

体重及び摂餌量については各計測時に生存している全動物を対象に計測した。また、欠測となったデータはなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量の測定は、定期解剖時まで生存した全動物について検査し、欠損となったデータについては母数から除いた。

尿検査は投与最終週に行い、検査数を母数とした。

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

II－4－3　統計方法

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。なお、予備検定については5%の有意水準で両側検定を行い、最終検定では5%及び1%で両側検定を行った。

病理組織学的検査については、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。なお、χ^2検定は対照群と各投与群

間との検定であり、最終検定では5%及び1%で両側検定を行った。

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、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従って、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。なお、標本については品質が評価に耐え得る期間保管する。

Ⅲ　試験成績

Ⅲ－1　動物の状態観察

Ⅲ－1－1　生死状況

生死状況を TABLE 2，3、APPENDIX A1，A2 に示した。
雌雄ともに全ての群に死亡はみられなかった。

Ⅲ－1－2　一般状態の観察

一般状態の観察結果を APPENDIX A1，A2 に示した。
全投与期間において雌雄ともに全ての群に著変はみられなかった。

Ⅲ－1－3　体重

体重の推移を TABLE 2，3、FIGURE 2，3 及び APPENDIX B1，B2 に示した。

300ppm 群では雄で投与開始後 6 週（6w-7d）から 9 週（9w-7d）及び 11 週（11w-7d）から 13 週（13w-7d）で有意な低値を示した。また、有意な低値を示さなかったすべての測定日でも対照群の体重値と比べ低い値であった（対照群の体重値に対して 92～97%）。雌は投与開始後 6 週（6w-7d）に有意な低値がみられただけであった。

150ppm 群では雄で投与開始後 6 週（6w-7d）と 13 週（13w-7d）で有意な低値を示した。また、投与開始後 2 週を除いたすべての計測日でも対照群と比べ低い値であった（対照群の体重値に対して 94～98%）。雌は対照群と同様の推移を示した。

75ppm 群では雄の投与開始後 4 週（4w-7d）、6 週（6w-7d）から 9 週（9w-7d）及び 13 週（13w-7d）に有意な低値を示した。また、有意な低値を示さなかったすべての計測日でも対照群と比べ低い値であった（対照群の体重値に対して 94～98%）。雌は対照群と同様の推移を示した。

40ppm 群では雄で投与開始後 4 週（4w-7d）、6 週（6w-7d）から 9 週（9w-7d）及び 11 週（11w-7d）から 13 週（13w-7d）に有意な低値を示した。また、有意な低値を示さなかったすべての計測日でも対照群と比べ低い値であった（対照群の体重値に対して 93～97%）。雌は対照群と同様の推移を示した。

20ppm 群では雄で有意な低値を示した計測日がみられなかったが、すべての計測日の体重値が対照群と比べ低値を示した（対照群の体重値に対して 95～98%）。雌は対照群と同様の推移を示した。

Ⅲ－1－4　摂餌量

摂餌量(1日1匹当たり)をTABLE 4，5及びAPPENDIX C1，C2 に示した。
雄は対照群と同様の推移を示した。
雌では300ppm群の投与開始後2週（2w-7d）で有意な低値がみられた。75ppm群の投与開始後5週（5w-7d)、6週（6w-7d）及び12週（12w-7d)、20ppm群の投与開始後3週（3w-7d）から6週（6w-7d）及び12週（12w-7d）で有意な高値がみられた。

Ⅲ－2　血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

Ⅲ－2－1　血液学的検査

定期解剖時に行った血液学的検査の結果をAPPENDIX D1，D2に示した。
雄では20ppm群に血小板数の有意な減少がみられたが、投与濃度に対応してなかった。
雌では特に変化がみられなかった。

Ⅲ－2－2　血液生化学的検査

定期解剖時に行った血液生化学的検査の結果をAPPENDIX E1，E2に示した。
雄では150ppm群から20ppm群で総コレステロール及びリン脂質の有意な減少がみられたが、投与濃度に対応してなかった。
雌では特に変化がみられなかった。

Ⅲ－2－3　尿検査

投与期間終期に行った尿検査の結果をAPPENDIX F1，F2に示した。
雄では特に変化はみられなかった。
雌では75ppm群に蛋白の陽性度の有意な減少がみられたが、投与濃度に対応してなかった。

Ⅲ－3　病理学的検査

Ⅲ－3－1　剖検観察

解剖時に観察された剖検所見をAPPENDIX G1，G2に示した。
雌雄とも対照群と比較して投与群に特徴的あるいは高い発生率を示した所見はなかった。

Ⅲ－3－2　臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を APPENDIX H1，H2（実重量）、I1，I2（体重比）に示した。

雄では300ppm群に脳の体重比の高値、150ppm群に腎臓と肝臓の体重比の高値、40ppm群に心臓、腎臓、肝臓及び脳の体重比の高値、20ppm群に腎臓、肝臓及び脳の体重比の高値がみられた。その他にも有意な差ではないが、300ppm 群と 75ppm 群で腎臓と肝臓の体重比が高値を示した。

雌は各臓器とも有意な差がみられなかった。

Ⅲ－3－3　病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果を APPENDIX J1，J2 に示した。

雌雄とも対照群と比較して投与群に特徴的あるいは高い発生率を示した所見はなかった。

Ⅳ　考察及びまとめ

＜300ppm 群＞

雄：体重は投与開始後 6～9 週及び 11～13 週で低値を示し、それ以外のすべての測定日でも対照群の体重より低い値となった。投与最終日の体重は投与群と比べ 90％であった。投与期間中の摂餌量は対照群と同様の値を示した。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び剖検観察では著変がみられなかった。臓器重量は脳、肝臓及び腎臓で体重比の高値がみられたが、病理組織学的検査では投与による影響と思われる変化を認めなかった。

雌：体重は投与開始後 6 週に低値がみられただけであり、摂餌量も投与開始後 2 週で高値を示しただけであった。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検観察、臓器重量及び病理組織学的検査では投与による影響と思われる変化を認めなかった。

＜150ppm 群＞

雄：体重は投与開始後 6 週と 13 週で低値を示し、それ以外の測定日でも投与開始後 2 週以外で対照群よりも低い値となった。投与最終日の体重は対照群と比べ 93％であった。摂餌量は対照群と同様の値を示した。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び剖検観察では著変がみられなかった。臓器重量は肝臓と腎臓で体重比の高値がみられたが、病理組織学的検査に特徴的な変化を示したものがなかった。

雌：体重は対照群と同様の推移を示し、摂餌量も対照群と同様の値となった。その他の検査項目でも対照群と比べ特徴的な変化はみられなかった。

＜75ppm 群＞

雄：体重は投与開始後 4 週、6～9 週及び 13 週で低値を示し、それ以外のすべての測定日でも対照群の体重よりも低い値であった。投与最終日の体重は対照群と比べ 92％となった。摂餌量は対照群と同様の値を示した。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び剖検観察では著変がみられなかった。臓器重量は肝臓と腎臓で体重比の高値がみられたが、病理組織学的検査では特徴的な変化を示したものがなかった。

雌：摂餌量は投与開始後 5 週、6 週及び 12 週で低値を示した。その他の検査項目は投与の影響と思われる変化を認めなかった。

＜40ppm 群＞

雄：体重は投与開始後 4 週、6～9 週及び 11 週で低値を示し、それ以外のすべての測定日でも対照群と比べて低い値となった。投与最終日の体重は対照群と比較して 91％となり 75ppm 群の雄と同様の値であった。摂餌量は対照群と同様の値を示した。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び剖検観察では著変がみられなかった。臓器重量は心臓、肝臓、腎臓及び脳で体重比の高値がみられたが、病理組織学的検査では著変を認めなかった。

雌：すべての検査項目で投与の影響と思われる変化を示したものはなかった。

＜20ppm群＞

雄：体重はすべての測定日で対照群と比べて低い値となり、投与最終日の体重は対照群と比べて95％となった。摂餌量は対照群と同様の値を示した。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び剖検観察では著変がみられなかった。臓器重量では脳、肝臓及び腎臓で体重比の高値がみられたが、病理組織学的検査に著変を認めなかった。

雌：摂餌量で投与開始後3～6週及び12週で高値を示した。他の検査項目は投与の影響と思われる変化を認めなかった。

各投与群の雄の体重は投与開始後から全期間にわたって低値を示し、投与最終日の体重は対照群と比べ90～95％であった。このことからシクロヘキセンの投与により軽度な体重増加の抑制が起きたと考えられた。各投与群の雌でみられた摂餌量の変化は一時的なものであり、その他の検査項目に変化がないことからシクロヘキセンの影響と考えなかった。臓器重量では雄の300ppm群、40ppm群及び20ppm群で体重の低値による脳の体重比の高値がみられた。また、雄の各投与群は肝臓と腎臓で体重比の高値がみられ、肝臓と腎臓への影響を示唆されたが、病理組織学的検査に特徴的な所見を認めなかった。

以上のように、300ppm群の雌にはシクロヘキセンによる変化がみられず、雄でも体重増加の抑制が軽度であったことから、がん原性試験の最高濃度を雌雄ともに300ppmとし、以下150ppm、75ppm（公比2）とした。

V　文献

1.Fred W.Mclafferty (1994)
Wiley registry of mass spectral data, 6th edition.
John Wiley and Sons Inc. (U.S.), Entry Number 2466

2.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

3.K.Nagano, et al.　(1988)
Toxicologic Pathology of Upper Respiratory Tract
Journal of Toxicologic Pathology, 1, 115-127