

2-メチル-1-プロパノールのラットを用いた
経口投与によるがん原性試験（混水試験）報告書

試験番号：0612

CAS No. 78-83-1

2009年9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

標題

2-メチル-1-プロパノールのラットを用いた経口投与によるがん原性試験（混水試験）

試験目的

2-メチル-1-プロパノールをラットに 104 週間経口（混水）投与し、がん原性を検索した。

試験法

本試験は、平成 9 年 3 月 11 日付け、基発第 144 号「がん原性試験による調査の基準」に準拠し、OECD 化学品テストガイドライン 451（発癌性試験 1981 年 5 月 12 日採択）に準じて実施した。

GLP 対応

本試験は、昭和 63 年 9 月 1 日付け、労働省告示第 76 号「試験施設等が具備すべき基準（安衛法 GLP）」（一部改正。平成 12 年 3 月 29 日付け、労働省告示第 13 号）に準拠し、OECD GLP（1997 年 11 月 26 日採択）に準じて実施した。

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

2-メチル-1-プロパノールのラットを用いた
経口投与によるがん原性試験（混水試験）報告書

試験番号：0612

本文

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 名称等	3
I-1-2 構造式及び分子量	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 被験物質の特性・同一性、安定性	4
I-3-1 特性・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	5
II-1-2 被験物質の投与方法	5
II-1-3 投与期間	5
II-1-4 投与濃度	5
II-1-5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由	5
II-1-6 被験物質混合飲水の調製方法	6
II-1-7 調製時における被験物質混合飲水中の被験物質の濃度	6
II-1-8 被験物質混合飲水中の被験物質の安定性	6
II-1-9 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	7
II-2-3 飼育条件	8
(1) 飼育環境	8
(2) 飼料	8
(3) 飲水	8

Ⅱ-3	観察・検査項目及び方法	9
Ⅱ-3-1	動物の生死及び一般状態の観察	9
Ⅱ-3-2	体重測定	9
Ⅱ-3-3	摂餌量測定	9
Ⅱ-3-4	摂水量測定	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	10
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	数値処理と統計方法	11
Ⅱ-4-1	数値の取り扱いと表示	11
Ⅱ-4-2	統計処理	11
Ⅲ	試験成績	13
Ⅲ-1	生死状況	13
Ⅲ-2	一般状態	13
Ⅲ-3	体重	13
Ⅲ-4	摂餌量	14
Ⅲ-5	摂水量	14
Ⅲ-6	被験物質摂取量	15
Ⅲ-7	血液学的検査	15
Ⅲ-8	血液生化学的検査	15
Ⅲ-9	尿検査	15
Ⅲ-10	病理学的検査	16
	Ⅲ-10-1 剖検	16
	Ⅲ-10-2 臓器重量	16
	Ⅲ-10-3 病理組織学的検査	17
	Ⅲ-10-4 死因	18

IV 考察及びまとめ	19
IV-1 生存率、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、被験物質摂取量	19
IV-2 腫瘍性及び腫瘍関連病変	19
IV-3 その他の影響	19
IV-4 無毒性量 (NOAEL)	20
IV-5 他文献との比較等	21
V 結論	22
VI 文献	23
VII 予見することのできなかつ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つたこと	25

要約

2-メチル-1-プロパノールのがん原性を検索する目的で F344/DuCr1Cr1j ラットを用いた混水経口投与による2年間（104週間）の試験を実施した。

本試験は、被験物質投与群3群と対照群1群の計4群の構成で、雌雄各群とも50匹とし、合計400匹を用いた。被験物質の投与は、2-メチル-1-プロパノールを混合した飲水を動物に自由摂取させることにより行った。投与濃度は、雌雄とも0（対照群）、3300、10000及び30000 ppm（重量比 w/w）とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定、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。

試験の結果、2-メチル-1-プロパノール投与による生存率の低下は雌雄とも認められなかった。一般状態の観察では、尿による外陰部周囲の汚染が雌の30000 ppm群に多く認められた。体重は、雌雄の30000 ppm群で増加抑制が認められた。摂餌量、摂水量とも、雌雄の10000 ppm群と30000 ppm群で、ほぼ全投与期間を通して低値が認められた。雌雄とも、投与群に腫瘍の発生増加及び腫瘍に関連した病変の発生増加は認められなかった（付表1, 2）。腫瘍以外の影響として、雌では、腎臓重量（実重量・体重比）の高値が10000 ppm以上の群で、尿潜血の陽性例の増加及び乳頭壊死と乳頭の鉍質沈着の発生増加が30000 ppm群で認められた。また、30000 ppm群に腎盂の尿路上皮過形成の発生がみられた。雄では、腎臓重量（体重比）の高値が30000 ppm群でみられたが、雌でみられたような病理組織学的変化や尿潜血の陽性例の増加は認められなかった。従って、2-メチル-1-プロパノールのラットに対する2年間の混水経口投与における無毒性量（NOAEL）は、雄では、体重と腎臓への影響をエンドポイントとして10000 ppm（513 mg/kg 体重/日）、雌では、腎臓への影響をエンドポイントとして3300 ppm（297 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

以上のように、F344/DuCr1Cr1j ラットを用いて、2-メチル-1-プロパノールの2年間（104週間）にわたる混水経口投与によるがん原性試験を行った結果、以下の結論を得た。

雌雄とも腫瘍の発生増加は認められず、2-メチル-1-プロパノールのラットに対するがん原性はなかった。

付表 1 2-メチル-1-プロパノールのがん原性試験における主な腫瘍発生 (ラット 雄)

		投与濃度 (ppm)	0	3300	10000	30000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	皮下組織	線維腫	2	1	5	2		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	3	3	2	2		
	下垂体	腺腫	24	13 *	20	14 *		
	甲状腺	C-細胞腺腫	8	3	6	10		
	副腎	褐色細胞腫	4	5	5	6		
	精巣	間細胞腫	28	30	34	36		
	悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	1	1	3	1	
脾臓		単核球性白血病	3	6	8	2		
膵臓		島細胞腺癌	0	3	2	1		
腹膜		中皮腫	1	0	2	4	↑	↑

付表 2 2-メチル-1-プロパノールのがん原性試験における主な腫瘍発生 (ラット 雌)

		投与濃度 (ppm)	0	3300	10000	30000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	下垂体	腺腫	11	7	8	11		
	甲状腺	C-細胞腺腫	4	7	6	1		
	副腎	褐色細胞腫	2	3	2	0		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	8	7	7	9		
	乳腺	線維腺腫	4	3	4	3		
	悪性 腫瘍	脾臓	単核球性白血病	4	5	5	3	
子宮		腺癌	1	1	2	3		

*: $p \leq 0.05$ で有意**: $p \leq 0.01$ で有意

(Fisher 検定)

↑: $p \leq 0.05$ で有意増加↑↑: $p \leq 0.01$ で有意増加

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓: $p \leq 0.05$ で有意減少↓↓: $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

I 試験材料

I-1 被験物質の性状等

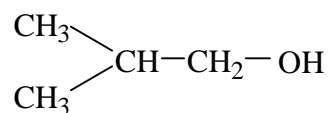
I-1-1 名称等

名 称： 2-メチル-1-プロパノール (2-Methyl-1-propanol)

CAS No. : 78-83-1

I-1-2 構造式及び分子量 (文献 1、2、3)

構 造 式 :



分 子 量 : 74.12

I-1-3 物理化学的性状等 (文献 1、2、3)

性 状 : 無色透明の液体

比 重 : 0.806 (15°C)

融 点 : -108°C

沸 点 : 107.9°C

溶 解 性 : 水に 8.7%溶解する。アルコール、エーテルに可溶

保 管 条 件 : 室温暗所

I-2 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号 : EWJ4558 (2006年1月5日~2006年8月24日)

DPL5932 (2006年8月24日~2007年4月9日)

DPE2641 (2007年4月9日~2008年1月10日)

製 造 元 : 和光純薬工業(株)

グ レ ー ド : 試薬特級

純 度 : 99.9~100% (和光純薬工業(株) 検査成績書データ)

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、ロットごとにマススペクトルを質量分析計（アジレントテクノロジー 5973N）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 4）と同じ分子イオン及び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 5）と同じ波数にピークが認められ、被験物質は 2-メチル-1-プロパノールであることを確認した。

また、ロットごとに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 5890A）を用いて測定した結果、試験に使用した 2-メチル-1-プロパノール中には、不純物としてジイソブチルエーテルが確認された。標準物質を用いて定量した結果、ジイソブチルエーテルの含有量は、各ロットとも 0.004%であった。

それらの結果は APPENDIX 1-1 に示した。

I-3-2 安定性

被験物質の安定性は、ロットごとに使用開始前及び使用終了後に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 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、各ロットとも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ったことを確認した。

それらの結果は APPENDIX 1-2 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：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 227 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 200 匹（群構成時体重範囲、雄：117～136g、雌：92～106g）を選別し、試験に用いた。

なお、F344/DuCr1Cr1j ラット（SPF）を選出した理由は、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。

II 試験方法

II-1 投与

II-1-1 投与経路

投与経路は経口投与とした。

II-1-2 被験物質の投与方法

投与は、被験物質を設定濃度に調製した被験物質混合飲水を、褐色ガラス製給水瓶に充填し、動物に自由摂取させた。なお、給水瓶の交換は週に2回実施した。

II-1-3 投与期間

投与期間は104週間とし、さらに、それぞれの動物の定期解剖直前まで連続投与した。

II-1-4 投与濃度

投与濃度は、3300、10000及び30000 ppm（重量比 w/w）の3段階（公比3）に設定した。なお、対照群として脱イオン水〔市水（神奈川県秦野市水道局供給）をフィルターろ過し、紫外線照射、脱イオンしてさらにフィルターろ過したもの〕のみの群を設けた。

II-1-5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由

被験物質は、常温で液体であり、かつ、水に可溶で水溶液中で安定であるため、混水による経口投与とした。

投与期間は、がん原性試験による調査の基準（安衛法）（文献6）及びOECD化学剤テストガイドライン451（発癌性試験）（文献7）に従い、2年間（104週間）とした。

投与濃度は13週間試験（試験番号0571）の結果（文献8）をもとに設定した。13週間試験は、F344/DuCrIj ラットの雌雄に、0（対照群）、2500、5000、10000、20000及び40000 ppm（w/w）の濃度の被験物質混合飲水を自由摂取させることによって行った。その結果、最高濃度である40000 ppm群で、雌雄とも摂餌量と摂水量の低値がみられたが、死亡や体重増加の抑制は認められなかった。また、雄に腎臓重量体重比の高値、雌に腎臓の実重量と体重比の高値や尿蛋白の陽性度の増加等の変化がみられたが、剖検観察や病理組織学的検査では変化を認めなかった。従って、本被験物質は高濃度の投与でも雌雄とも明らか

な毒性兆候を示さず、低毒性の物質であると考えた。

OECD 化学品テストガイドライン「408 げっ歯類における 90 日反復経口投与毒性試験」(文献 9)では、低毒性の物質における限界試験の用量は 1000 mg/kg 体重/日とされており、これを著しく超える用量でのがん原性試験は合理的でないと考えた。13 週間試験での 1 日当たりの被験物質摂取量は、40000 ppm 群では雄 1.688~3.531 g/kg 体重/日、雌 2.178~4.018 g/kg 体重/日であり、この用量を著しく超えていた。しかし、20000 ppm 群では雄 0.882~1.861 g/kg 体重/日、雌 1.185~2.053 g/kg 体重/日であり、2 年間の試験の場合、13 週以降の体重増加にともない、この用量を下回ると考えられる。従って、2 年間の投与期間を通して、雌雄とも 1000 mg/kg 体重/日あるいはこれをやや超える用量を摂取させることのできる濃度は 40000 ppm と 20000 ppm の間の 30000 ppm と考えた。従って、2-メチル-1-プロパノールのがん原性試験の投与濃度は、雌雄とも 30000 ppm を最高投与濃度とし、以下 10000 及び 3300 ppm (公比 3) と決定した。

II-1-6 被験物質混合飲水の調製方法

被験物質に脱イオン水を加え、マグネチックスターラー(池田理化(株)製 1S 3GL 型)を用いて各設定濃度になるように被験物質を溶解した。なお、試験における濃度の表示は ppm (w/w) とした。また、調製頻度は給水瓶の交換に合わせ、週に 2 回とした。

II-1-7 調製時における被験物質混合飲水中の被験物質の濃度

被験物質混合飲水中の被験物質の濃度は、初回調製時及び 3 ヶ月ごとに、各投与濃度ごとに調製容器内の被験物質混合飲水を 3 点サンプリングし、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、確認した。

その結果、各群の平均調製濃度は、設定濃度に対して 93.3~108%の範囲にあった。従って、被験物質混合飲水中の被験物質は、設定濃度に対してほぼ正確に調製されたことを確認した。

その結果を APPENDIX 1-3 に示した。

II-1-8 被験物質混合飲水中の被験物質の安定性

被験物質混合飲水中の被験物質の安定性は、2 週間試験(試験番号 0555)において確認した。2500 ppm と 40000 ppm の被験物質混合飲水をラット用給水瓶に充填し、動物飼育室内で室温保管(4 日間)したものを、各濃度ごとに 3 点サンプリングし、調製時と保管期間後の被験物質濃度を、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、それぞれの濃度を比較することにより確認した。

その結果、調製時の濃度を 100%とした場合に、4 日目で 2500 ppm : 91.8%、40000 ppm : 93.9%であり、給水期間中における被験物質混合飲水中の被験物質はほぼ安定であった。

その結果を APPENDIX 1-4 に示した。

II-1-9 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 kg 当たりの 1 日摂取量 (mg/kg 体重/日) を算出した。

II-2 動物管理

II-2-1 各群の使用動物数

投与群 3 群及び対照群 1 群の計 4 群を設け、各群雌雄各 50 匹の動物を用いた。

群名称	動物数 (動物番号)	
	雄	雌
対照群	50 匹 (1001~1050)	50 匹 (2001~2050)
3300 ppm 群	50 匹 (1101~1150)	50 匹 (2101~2150)
10000 ppm 群	50 匹 (1201~1250)	50 匹 (2201~2250)
30000 ppm 群	50 匹 (1301~1350)	50 匹 (2301~2350)

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、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 10)。

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 (2005 年 12 月 22 日から 2007 年 3 月 22 日までは雌雄とも 107 室、2007 年 3 月 22 日から 2008 年 1 月 10 日までは、雄 208 室、雌 112 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。

II-2-3 飼育条件

(1) 飼育環境

動物は、全飼育期間を通して以下の環境で飼育した。各飼育室の温度、湿度は実測値（平均値±標準偏差）を< >内に記した。各飼育室内の環境には、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 : 23±2℃ <107室; 22.8±0.3℃、208室; 22.9±0.3℃、
112室; 22.8±0.3℃>

湿度 : 55±15% <107室; 54±2%、208室; 55±2%、112室; 55±1%>

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

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 :

ステンレス製2連網ケージ (170(W)×294(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- γ 線照射滅菌飼料) を使用し、固型飼料給餌器により自由摂取させた。ただし、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の栄養成分については、オリエンタル酵母工業(株)から自社分析データを使用ロットごとに入手し、保管した。飼料中の夾雑物については、(財)日本食品分析センター (東京都渋谷区元代々木町 52-1) の分析データを使用ロットごとに入手し、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) 飲水

飲水は、検疫期間については市水(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。馴化期間については、脱イオン水を給水瓶により自由摂取させた。投与期間については、各投与群には脱イオン水を用いて所定の濃度に調製した被験物質混合飲水を、対照群には脱イオン水のみを給水瓶により自由摂取させた。

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。

II-3 観察・検査項目及び方法

II-3-1 動物の生死及び一般状態の観察

動物の生死及び瀕死の確認を毎日1回、また、一般状態の詳細な観察は週1回行った。

II-3-2 体重測定

体重測定は、投与開始後14週間は週1回、それ以降は4週に1回(104週にも測定)行った。また、動物の死亡発見時、切迫屠殺時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。

II-3-3 摂餌量測定

摂餌量は、投与開始後14週間は週1回、それ以降は4週に1回(104週にも測定)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。

II-3-4 摂水量測定

摂水量は、投与開始後14週間は週1回、それ以降は4週に1回(104週にも測定)給水量及び残水量を測定し、その値から1匹1日当たりの摂水量を算出した。

II-3-5 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 2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

II-3-6 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 2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

II-3-7 尿検査

投与 103 週の検査時まで生存した動物から新鮮尿を採取し、尿試験紙（マルティステックス、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社）を用いて、下記の項目について検査を行った。

検査項目：pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

II-3-8 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

定期解剖時まで生存した動物について、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：副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、脳

(3) 病理組織学的検査

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後、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡で病理組織学的に検査した。

検査器官・組織：皮膚、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、骨髄（大腿骨）、リンパ節（腋窩、腹壁等）、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、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、膣、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

II-4 数値処理と統計方法

II-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。

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。

摂水量は g を単位とし、給水量及び残水量を小数点以下第 1 位まで測定し、給水量値から残水量値を減じて摂水量とした。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。

被験物質の体重 kg 当たりの 1 日摂取量は、摂水量に被験物質の設定濃度を乗じ、体重で除した値を、mg/kg 体重/日を単位として小数点以下第 1 位を四捨五入し、整数値の 1 の位までを表示した。

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 2 に示した単位と精度により表示した。

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。

II-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、摂水量、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。

病理組織学的検査のうち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、所見のみられた動物は、その所見の程度及び範囲などを基準にしてグレード 1~4 に分け、 χ^2 検定を行った。また、尿検査についても対照群と各投与群間との χ^2 検定を行った。

腫瘍性病変については、各臓器の腫瘍ごとに、各群ごとの担腫瘍動物数について、Peto 検定（文献 11）、Cochran-Armitage 検定、Fisher 検定を行った。また Peto 検定は病理組織学的検査時に付与されたコンテックス(注)を用いて、死亡率法（コンテックス 3, 4 を付与された腫瘍についての検定）、有病率法（コンテックス 0, 1, 2 を付与された腫瘍についての検定）、死亡率法+有病率法（コンテックス 0~4 の総計で検定）を行った。

各検定は 5%の有意水準で、Peto 検定、Fisher 検定は片側検定、その他の検定は両側検定を行い、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。

注：Peto 検定に用いるコンテックス

0：定期解剖動物にみつかった腫瘍

1：死亡／瀕死動物にみつかった腫瘍で、直接死因に関係しない腫瘍

2：多分 1 だと思いが、確かでない腫瘍

3：多分 4 だと思いが、確かでない腫瘍

4：死亡／瀕死動物にみつかった腫瘍で、直接死因に係わっていた腫瘍

Ⅲ 試験成績

Ⅲ-1 生死状況

生死状況を TABLE A 1, 2 及び FIGURE 1, 2 に示した。

—雄—

投与群の生存率に投与による影響は認められなかった。

各群の 104 週における生存動物数（生存率）は、対照群：40 匹（80%）、3300 ppm 群：35 匹（70%）、10000 ppm 群：39 匹（78%）、30000 ppm 群：40 匹（80%）であった。

—雌—

投与群に生存率の低下は認められなかったが、10000 ppm 群の生存率は対照群と比較して高かった。

各群の 104 週における生存動物数（生存率）は、対照群：35 匹（70%）、3300 ppm 群：39 匹（78%）、10000 ppm 群：44 匹（88%）、30000 ppm 群：39 匹（78%）であった。

Ⅲ-2 一般状態

一般状態の観察結果を TABLE B 1, 2 に示した。

—雄—

被験物質投与と関連があると考えられる所見は、すべての投与群で認められなかった。

—雌—

30000 ppm 群で尿による外陰部周囲の汚染が、投与期間の中期以降に多く認められた。その他、被験物質投与と関連があると考えられる所見は認められなかった。

Ⅲ-3 体重

体重の推移を TABLE C 1~4 及び FIGURE 3, 4 に示した。

—雄—

30000 ppm 群では、全投与期間を通して体重の低値が認められた。10000 ppm 群と 3300 ppm 群では、対照群とほぼ同様の推移を示した。

なお、最終計測日（104 週）の各投与群の体重は、対照群に対して、3300 ppm 群：100%、10000 ppm 群：99%、30000 ppm 群：93%であった。

—雌—

30000 ppm 群では、投与 1、9 及び 12 週目以降体重の低値が認められた。10000 ppm 群と 3300 ppm 群では、対照群とほぼ同様の推移を示した。

なお、最終計測日（104 週）の各投与群の体重は、対照群に対して、3300 ppm 群：100%、

10000 ppm 群 : 96%、30000 ppm 群 : 89%であった。

Ⅲ-4 摂餌量

摂餌量を TABLE D 1~4 及び FIGURE 5, 6 に示した。

—雄—

10000 ppm 群と 30000 ppm 群では、ほぼ全投与期間を通して摂餌量の低値が認められた。3300 ppm 群では対照群とほぼ同様の推移を示した。

全投与期間における各群の平均一日摂餌量 (対照群に対する相対比) は、対照群 : 15.6g、3300 ppm 群 : 15.5g (99%)、10000 ppm 群 : 14.9g (96%)、30000 ppm 群 : 13.7g (88%) であった。

—雌—

10000 ppm 群と 30000 ppm 群では、ほぼ全投与期間を通して摂餌量の低値が認められた。3300 ppm 群でも投与期間中に低値が散見された。

全投与期間における各群の平均一日摂餌量 (対照群に対する相対比) は、対照群 : 10.6g、3300 ppm 群 : 10.4g (98%)、10000 ppm 群 : 10.0g (94%)、30000 ppm 群 : 9.2g (87%) であった。

Ⅲ-5 摂水量

摂水量を TABLE E 1~4 及び FIGURE 7, 8 に示した。

—雄—

10000 ppm 群と 30000 ppm 群では、ほぼ全投与期間を通して摂水量の低値が認められた。3300 ppm 群では対照群とほぼ同様の推移を示した。

全投与期間における各群の平均一日摂水量 (対照群に対する相対比) は、対照群 : 17.8g、3300 ppm 群 : 17.7g (99%)、10000 ppm 群 : 16.3g (92%)、30000 ppm 群 : 14.5g (81%) であった。

—雌—

10000 ppm 群と 30000 ppm 群では、全投与期間を通して摂水量の低値が認められた。3300 ppm 群では対照群とほぼ同様の推移を示した。

全投与期間における各群の平均一日摂水量 (対照群に対する相対比) は、対照群 : 17.0g、3300 ppm 群 : 16.9g (99%)、10000 ppm 群 : 12.6g (74%)、30000 ppm 群 : 10.7g (63%) 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した被験物質摂取量を TABLE F 1, 2 に示した。

—雄—

各投与群の被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) は、3300 ppm 群 : 130~372、10000 ppm 群 : 385~1013、30000 ppm 群 : 1108~2779 の範囲にあった。また、各投与群における全投与期間を通しての平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) は、3300 ppm 群 : 181、10000 ppm 群 : 513、30000 ppm 群 : 1421 であった。各投与群の平均被験物質摂取量の比率は、飲水中の被験物質濃度の増加に従って、設定濃度比よりもやや低い値を示した。

—雌—

各投与群の被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) は、3300 ppm 群 : 198~451、10000 ppm 群 : 510~1169、30000 ppm 群 : 1500~2989 の範囲にあった。また、各投与群における全投与期間を通しての平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) は、3300 ppm 群 : 297、10000 ppm 群 : 676、30000 ppm 群 : 1783 であった。各投与群の平均被験物質摂取量の比率は、飲水中の被験物質濃度の増加に従って、設定濃度比よりもやや低い値を示した。

Ⅲ-7 血液学的検査

血液学的検査の結果を TABLE G 1, 2 に示した。

—雌雄—

被験物質投与によると思われる変化は雌雄とも認められなかった。

Ⅲ-8 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE H 1, 2 に示した。

—雄—

総蛋白の低値が 30000 ppm 群で認められた。

—雌—

総蛋白の低値、並びにカリウムと無機リンの高値が 30000 ppm 群で認められた。

Ⅲ-9 尿検査

尿検査の結果を TABLE I 1, 2 に示した。

—雄—

被験物質投与によると思われる変化は認められなかった。

—雌—

潜血の陽性例の増加が 30000 ppm 群で認められた。

Ⅲ－10 病理学的検査

Ⅲ－10－1 剖検

剖検所見を TABLE J 1～6 に示した。

—雄—

精巣の結節の発生（対照群 24 匹、3300 ppm 群 29 匹、10000 ppm 群 30 匹、30000 ppm 群 35 匹）が投与群に多くみられた。

—雌—

被験物質投与によると思われる所見の増加は認められなかった。

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 TABLE K 1, 2 と TABLE L 1, 2 に示した。

—雄—

腎臓と精巣重量の体重比の高値が 30000 ppm 群で認められた。

その他、30000 ppm 群で、心臓、肺及び肝臓の実重量で変化がみられたが、30000 ppm 群の搬出時体重は対照群と比較して低値であり、これらの臓器重量の変化は搬出時体重の低値に関連したものと考えられた。

—雌—

腎臓の実重量と体重比の高値が 10000 ppm 以上の群で認められた。

その他、10000 ppm 以上の群で心臓と肝臓に、30000 ppm 群で副腎、卵巣、肺及び脳に、実重量や体重比で変化がみられた。30000 ppm 群の搬出時体重は対照群と比較して低値であり、10000 ppm 群も低値傾向を示したことから、これらの臓器重量の変化は搬出時体重の低値に関連したものと考えられた。

なお、30000 ppm 群の副腎実重量の平均値は対照群の値より高値であったが、30000 ppm 群には悪性褐色細胞腫により副腎重量の極端な高値を示す動物が 2 匹いたためであり、統計学的には 30000 ppm 群の副腎実重量は有意な低値であった。

Ⅲ-10-3 病理組織学的検査

検査結果のうち非腫瘍性病変を TABLE M 1~6 に示した。腫瘍性病変の結果は、担腫瘍動物数と腫瘍数の結果を TABLE N 1, 2 に、腫瘍の種類別の発生数を TABLE O 1, 2 に、統計解析 (Peto 検定、Cochran-Armitage 検定、Fisher 検定) の結果を TABLE P 1, 2 に、転移性病変を TABLE Q 1, 2 に示した。また、本試験でみられた腫瘍について、日本バイオアッセイ研究センターにおけるヒストリカルコントロールデータ (試験毎の発生率 (最小%~最大%) と平均発生率(%)、発生匹数/総匹数) を TABLE R に示した。

—雄—

1) 腫瘍性病変

<腹膜>

中皮腫の発生 (対照群 : 1 匹、2%、3300 ppm 群 : 0 匹、10000 ppm 群 : 2 匹、4%、30000 ppm 群 : 4 匹、8%) は、Peto 検定 (死亡率法+有病率法) と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示した。しかしながら、Fisher 検定では投与群に発生増加はみられなかった。また、その発生率は、各投与群とも当センターのヒストリカルコントロールデータの範囲 (最小 0%~最大 8%、平均発生率 2.6%) 内であった。従って、腹膜の中皮腫の発生は、被験物質の投与による影響ではないと判断した。

その他、投与群で下垂体の腺腫の発生減少がみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。また、剖検観察で精巣に結節の発生数の増加傾向、精巣重量 (体重比) の高値がみられたが、病理組織学的検査では、精巣腫瘍に統計学的に有意な発生増加は認められなかった。

2) 非腫瘍性病変

投与群に非腫瘍性病変の有意な発生増加は認められなかった。

なお、眼球の白内障の発生減少が 30000 ppm 群でみられた。また、肝臓の明細胞小増殖巣に統計学的有意差がみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

—雌—

1) 腫瘍性病変

投与群に腫瘍の有意な発生増加は認められなかった。

2) 非腫瘍性病変

<腎臓>

乳頭壊死 (軽度 6 匹) と乳頭の鉍質沈着 (軽度 6 匹) の発生増加が 30000 ppm 群で認められた。なお、統計学的に有意でないものの、30000 ppm 群に腎盂尿路上皮の過形成 (軽

度 5 匹) の発生がみられた。乳頭壊死は腎乳頭の先端部に壊死や出血、脱落、潰瘍形成がみられる所見であり、乳頭の鉍質沈着は腎乳頭部に塊状の鉍質の沈着がみられるものである。これらの所見は同一の個体にみられる傾向にあった。また、腎盂尿路上皮の過形成は腎盂の尿路上皮の多層化を示すものであり、主に乳頭壊死のみられた乳頭先端部の尿路上皮にみられた。

Ⅲ-10-4 死因

病理学的にみた死亡／瀕死の原因を TABLE S 1, 2 に示した。

—雌雄—

投与群に特定の病変あるいは腫瘍による死亡の増加はみられなかった。

IV 考察及びまとめ

2-メチル-1-プロパノールのラットを用いた2年間の混水投与による経口試験（投与濃度：3300、10000及び30000 ppm）によって、下記の結果を得た。

IV-1 生存率、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、被験物質摂取量

2-メチル-1-プロパノール投与による生存率の低下は雌雄とも認められなかった。一般状態の観察では、尿による外陰部周囲の汚染が雌の30000 ppm群で多く認められた。体重は、雌雄の30000 ppm群で増加の抑制が認められ、104週目の体重は対照群に対し、雄で93%、雌で89%であった。摂餌量、摂水量とも、雌雄の10000 ppm群と30000 ppm群で、ほぼ全投与期間を通して低値が認められた。なお、各投与群の平均被験物質摂取量の比率は、飲水中の被験物質濃度の増加に従って、設定濃度比よりもやや低い値を示した。これは、摂水量の低値に起因したものであった。

IV-2 腫瘍性及び腫瘍関連病変

本がん原性試験では、雌雄ともに、2-メチル-1-プロパノール混水経口投与による腫瘍の発生増加及び腫瘍に関連した病変の発生増加は認められなかった。

本試験の投与濃度は、予備試験である13週間試験（文献8）の結果をもとに設定した。がん原性試験の最高用量は、米国国立がん研究所（NCI）（文献12）、OECD化学品テストガイドライン（文献7）、及び国際がん研究機関（IARC）（文献13）のがん原性試験のガイドラインでは、腫瘍以外の原因で動物の死亡率の上昇を引き起こさず、対照群と比較して10%以上の体重増加の抑制を引き起こさない最大用量、即ち、最大耐量（Maximum Tolerated Dose(MTD)）を選択することを定めている。

本試験の結果、最高濃度の30000 ppmでは、雌で腎臓への影響、雌雄で血液生化学的検査値に変化がみられたものの、動物の生存率への影響は認められず、投与104週目の体重値も対照群に対し、雄で93%、雌で89%であった。また、雌の体重増加の抑制が対照群に対し10%を超えたのは投与98週目以降であった。従って、本試験の最高濃度である30000 ppmは、上記のガイドラインのMTDに関する基準を満たし、がん原性試験の最高濃度として適切であると判断した。

IV-3 その他の影響

雌では、腎臓重量（実重量・体重比）の高値が10000 ppm以上の群で、尿潜血の陽性例の増加及び乳頭壊死と乳頭の鉍質沈着の発生増加が30000 ppm群で認められた。また、統

計学的に有意でないものの 30000 ppm 群に腎盂の尿路上皮過形成の発生がみられた。乳頭壊死を示した動物には乳頭先端部が脱落し、新しく尿路上皮の再生が起きている像もみられた。また、尿路上皮の過形成は主に乳頭壊死のみられた乳頭先端部の尿路上皮にみられた。従って、尿路上皮の過形成は乳頭壊死の後に、再生を経て発生したと解釈され、発生数は少ないものの投与による影響と考えた。なお、30000 ppm 群に尿潜血の陽性例の増加がみられたが、尿潜血の陽性を示した動物と上述の病理組織学的所見を示した動物とは必ずしも一致しなかった。しかし、膀胱には傷害がみられないことから、30000 ppm 群にみられた尿潜血の陽性例の増加は腎乳頭部の傷害によるものと考えた。腎臓の乳頭壊死、乳頭の鉍質沈着、腎盂の尿路上皮過形成は、いずれも軽度な所見であった。また、尿路上皮過形成の腫瘍への進展はなかった。

雄では、腎臓重量（体重比）の高値が 30000 ppm 群でみられたが、雌でみられたような病理組織学的変化や尿潜血の陽性例の増加は認められなかった。

予備試験である 13 週間試験（文献 8）では、腎臓に病理組織学的な変化は認められなかったが、腎臓の実重量の高値が雌の 20000 ppm 以上の群、体重比の高値が雄の 10000 ppm 以上の群と雌の 40000 ppm 群でみられた。また、雌に尿蛋白の陽性度の増加が 40000 ppm 群で認められた。本試験と 13 週間試験で認められた腎臓の変化は、被験物質投与による一連の影響と考えられる。

その他、血液生化学的検査において、30000 ppm 群で、雌雄に総蛋白の低値、雌にカリウムと無機リンの高値がみられた。

被験物質の不純物として、ジイソブチルエーテルが確認され、その濃度は 0.004%であった。従って、本試験の最高投与濃度である 30000 ppm の被験物質混合飲水中のジイソブチルエーテルの濃度は、1.2 ppm に相当した。ジイソブチルエーテルの発がん性や慢性毒性についての報告はなく、IARC 等による発がん性の評価は行われていない。ジイソブチルエーテルの毒性影響については、マウスの吸入実験による LC₅₀ 値 (1.2 mmol/L (156 g/m³)) (文献 14) が報告されているのみである。本試験では、雌雄とも腫瘍の発生増加及び腫瘍に関連した病変の発生増加は認められなかったことから、不純物のジイソブチルエーテルによるがん原性への影響はないものと判断した。

IV-4 無毒性量 (NOAEL)

本がん原性試験の結果、雄では、30000 ppm 群で体重増加の抑制、腎臓重量（体重比）の高値等がみられた。雌では、10000 ppm 以上の群で腎臓重量（実重量・体重比）の高値がみられた。従って、2-メチル-1-プロパノールのラットに対する 2 年間の混水経口投与における無毒性量 (NOAEL) は、雄では、体重と腎臓への影響をエンドポイントとして 10000 ppm (513 mg/kg 体重/日)、雌では、腎臓への影響をエンドポイントとして 3300 ppm (297 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

IV-5 他文献との比較等

① がん原性

信頼性のある評価として使用できる、がん原性試験、長期試験の報告はない。また、IARCでは2-メチル-1-プロパノールのがん原性について評価を行っていない。

② 変異原性

日本バイオアッセイ研究センターで実施した、微生物を用いる変異原性試験の結果によれば、ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537) 及び大腸菌 (WP2*uvrA*/pKM101) において、代謝活性化の有無にかかわらず陰性の結果を示した (文献 15)。その他にも、ネズミチフス菌 (TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) 及び大腸菌 (WP2*uvrA*) において、代謝活性化の有無にかかわらず陰性の報告がある (文献 16、17)。

チャイニーズハムスター線維芽細胞株 V79 を用いた小核試験、遺伝子突然変異試験では、陰性の報告がある (文献 18)。

③ 代謝等

ラットとヒトにおいては、2-メチル-1-プロパノールは経口投与により胃・腸管から吸収され、主に、肝臓のアルコール脱水素酵素とアルデヒド脱水素酵素によって、急速にイソブチルアルデヒドとイソ酪酸に代謝され、尿中に排泄されるとの報告がある (文献 19)。

V 結論

F344/DuCr1Cr1j ラットを用いて、2-メチル-1-プロパノールの2年間（104週間）にわたる混水経口投与によるがん原性試験を行った結果、以下の結論を得た。

雌雄とも腫瘍の発生増加は認められず、2-メチル-1-プロパノールのラットに対するがん原性はなかった。

VI 文献

1. 化学工業日報社. 2009. 15509 の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 572-573.
2. (社)有機合成化学協会 編. 1997. 有機化合物辞典. 東京: 講談社, 1031.
3. International Programme on Chemical Safety. 1987. Butanols: Four Isomers. Environmental Health Criteria 65. Geneva : World Health Organization.
4. McLafferty FW, ed. 1994. Wiley Registry of Mass Spectral Data. 6th ed. New York, NY: John Wiley and Sons.
5. 和光純薬工業(株). 2004. 2-メチル-1-プロパノール, 赤外吸収スペクトル.
6. 労働省労働基準局長. 1997. がん原性試験による調査の基準. 基発第 144 号, 平成 9 年 3 月 11 日.
7. OECD. 1981. OECD Guideline for Testing of Chemicals 451: "Carcinogenicity Studies", Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development.
8. 日本バイオアッセイ研究センター. 2006. 2-メチル-1-プロパノールのラット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. 神奈川: 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.
9. OECD. 1998. OECD Guideline for Testing of Chemicals 408: "Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents", Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development.
10. 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.
11. Peto R, Pike MC, Day NE, Gray RG, Lee PN, Parish S, et al. 1980. Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments. In: Long-Term and Short-Term Screening Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal. Lyon: IARC. IARC Monographs Suppl 2:311-426.

12. Sontag JM, Page NP, Saffiotti U. 1976. Guidelines for carcinogen bioassay in small rodents. Bethesda, MD: National Cancer Institute. NCI Carcinogenesis Technical Report Series No.1: 13-15.
13. Bannasch P, Griesemer RA, Anders F, Becker R, Cabral JR, Della Porta G et al. 1986. Long-term assays for carcinogenicity in animals. In: Long-term and Short-term Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal. (Montesano R, Bartsch H, Vainio H, Wilbourn J, Yamasaki H. eds.). Lyon: IARC, IARC Scientific Publications No. 83: 34-36.
14. Marsh DF, Leale CD. 1950. The Comparative anesthetic activity of the aliphatic ethers. *Anesthesiology* 11: 455-463.
15. 日本化学物質安全・情報センター編. 2008. 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集, 東京: 日本化学物質安全・情報センター, 補遺 4 版, 96,156-157.
16. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. 1988. Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 11 Suppl 12: 1-158.
17. 清水英佑, 鈴木勇司, 竹村望, 後藤純雄, 松下秀鶴. 1985. The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *産業医学* 27: 400-419.
18. Kreja L, Seidel HJ. 2002. Evaluation of the genotoxic potential of some microbial volatile organic compounds (MVOC) with the comet assay, the micronucleus assay and the HPRT gene mutation assay. *Mutat Res* 513: 143-150.
19. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). 2004. SIDS Initial Assessment Reports. Isobutanol. Available: <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/78831.pdf> [accessed 15 July 2009].

Ⅶ 予見することのできなかつ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つたこと

予見することのできなかつ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つたことはなかつた。

なお、試験計画書の内容と異なつた項目について、以下に記載した。

被験物質の安定性、被験物質混合飲水中の被験物質の濃度、被験物質混合飲水中の被験物質の安定性の測定に使用したガスクロマトグラフ (5890A)、血液学的検査で使用した総合血液学検査装置 (ADVIA120) 及び尿検査で使用した尿試験紙 (マルチスティックス) の製造会社の社名が変更されたため、本報告書はそれぞれ、新社名を記載した。