

2-ブロモプロパンのラットを用いた吸入による
13週間毒性試験報告書

試験番号：0845

CAS No. 75-26-3

2016年3月23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
GLP 対応	i
動物福祉	i
試験委託者	i
試験施設及び運営管理者	ii
試験日程	ii
試験関係者一覧	ii
試験資料の保管	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
信頼性保証証明書	v
本文	vi
TABLES	A~M2	
FIGURES	1~4	
APPENDICES	1-1~3	

標題

2-ブロモプロパンのラットを用いた吸入による 13 週間毒性試験

試験目的

2-ブロモプロパンの吸入によるがん原性試験の投与濃度を決定する予備試験として、2-ブロモプロパンをラットに 13 週間全身暴露（経気道投与）し、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 413（亜慢性吸入毒性：90 日試験 2009 年 9 月 7 日採択）を参考に実施した。

GLP 対応

本試験は、「労働安全衛生規則第 34 条の 3 第 2 項の規定に基づく試験施設等が具備すべき基準（安衛法 GLP）」（昭和 63 年 9 月 1 日労働省告示第 76 号、最終改正平成 12 年 12 月 25 日労働省告示第 120 号）に準拠し、OECD GLP（1997 年 11 月 26 日採択）に準じて実施した。

動物福祉

本試験は、「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 4 月 28 日環境省告示第 88 号、最終改正平成 25 年 8 月 30 日環境省告示第 84 号）、「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指針」（平成 18 年 6 月 1 日厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び「日本バイオアッセイ研究センターにおける動物実験等に関する規程」（平成 24 年 4 月 25 日規程第 17 号、最終改正平成 25 年 3 月 28 日規程第 12 号）を遵守した。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審査された（承認番号 0086）。

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
東京都千代田区霞が関 1-2-2

2-ブロモプロパンのラットを用いた吸入による
13週間毒性試験報告書

試験番号：0845

本文

本文目次

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

- 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	8
- 3 - 3 摂餌量測定	8
- 3 - 4 性周期検査	8
- 3 - 5 尿検査	8
- 3 - 6 血液学的検査	9
- 3 - 7 血液生化学的検査	9
- 3 - 8 病理学的検査	9
(1) 肉眼的観察	9
(2) 臓器重量	9
(3) 病理組織学的検査	9
- 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	10
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 性周期検査	13
- 6 尿検査	13
- 7 血液学的検査	13
- 8 血液生化学的検査	14
- 9 病理学的検査	15
- 9 - 1 肉眼的観察	15
- 9 - 2 臓器重量	15
- 9 - 3 病理組織学的検査	16
考察及びまとめ	18
- 1 用量 - 反応関係	18
- 2 最小毒性量 (LOAEL)	20
- 3 がん原性試験の濃度決定	20

文献21

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23

要約

2-プロモプロパン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、その投与濃度を決定するための予備試験として本試験(13週間試験)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10匹とし、合計120匹を用いた。被験物質の投与は、2-プロモプロパンを1日6時間、1週5日間で13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)、100、300、1000、2000及び3000 ppm(v/v)とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、性周期検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、解剖時の肉眼的観察、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

2-プロモプロパンの暴露の結果、雄の3000 ppm群で1匹が死亡し、3匹を瀕死により切迫屠殺した。雌でも3000 ppm群で1匹が死亡した。一般状態の観察では、雄の3000 ppm群、雌の2000 ppm以上の群で、貧血、自発運動量減少、不整呼吸、流涙、眼血性分泌物、尿による外陰部周囲の汚染等がみられた。また、投与濃度に対応した体重増加の抑制が雌雄の1000 ppm以上の群に認められた。

雌の性周期検査では、2000 ppm以上の群の全例が異常性周期となった。

血液学的検査では、雄の1000 ppm以上の群と雌の300 ppm以上の群で血液への影響(貧血状態、血小板数及び白血球数の低値等)が認められた。

解剖時の肉眼的観察では胸腺の萎縮が雌雄とも1000 ppm以上の群でみられた。臓器重量では、雄で精巣の実重量の低値が300 ppm以上の群及び体重比の低値が100 ppm以上の群でみられ、また、精巣上体の重量低下が300 ppm以上の群、雌の卵巣の重量低下が2000 ppm以上の群、胸腺の重量低下が雌雄の1000 ppm以上の群で認められた。

病理組織学的検査では、2-プロモプロパンの影響が造血系(骨髄、脾臓)、生殖系(精巣、精巣上体、卵巣)、骨、胸腺、鼻腔、鼻涙管(雌)及び腎臓(雌)にみられた。すなわち造血系への影響(骨髄の造血低下、肉芽形成、脾臓のリンパ球成分減少)は、雄の2000 ppm以上の群、雌の1000 ppm以上の群にみられ、また、雌雄の1000 ppm以上の群に脾臓の髄外造血が認められた。生殖系への影響(雄の精巣の浮腫、精細管萎縮、精巣上体の精子減少、精上皮系細胞の残屑、雌の卵巣の萎縮)は、雄の100 ppm以上の群及び雌の3000 ppm群にみられた。また、胸腺の萎縮が1000 ppm以上の群、骨の骨梁の減少、鼻腔の嗅上皮の空胞変性、鼻涙管の扁平上皮過形成が2000 ppm以上の群、腎臓の尿細管の再生が3000 ppm群にみられた。

以上の結果より、本試験における2-プロモプロパンのラットに対する13週間吸入暴露による最小毒性量(LOAEL)は、精巣及び精巣上体への影響をエンドポイントとして100 ppmであると考えられた。また、がん原性試験の投与濃度は、雌雄とも最高濃度を600 ppmとし、以下、200 ppm、67 ppm(公比3)と決定した。

試験材料

- 1 被験物質の性状等

- 1 - 1 名称等

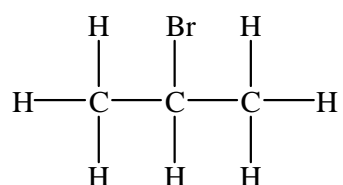
名 称 : 2-ブロモプロパン (2-Bromopropane)

別 名 : 臭化イソプロピル

C A S N o . : 75-26-3

- 1 - 2 構造式及び分子量 (文献 1、2)

構 造 式 :



分 子 量 : 122.99

- 1 - 3 物理化学的性状等 (文献 1、2)

性 状 : 無色透明な液体

比 重 : 1.3097 (20/4)

沸 点 : 59.4

蒸 気 圧 : 236.3 mmHg (25)

溶 解 性 : 水に微溶、エタノール、エーテル、ベンゼン、クロロホルムに可溶

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 : 和光一級

純 度 : 99.7 % (和光純薬工業(株)検査成績データ)

ロ ッ ト 番 号 : KPQ4810、KPJ3861

- 3 被験物質の特性

- 3 - 1 同一性

被験物質の同一性は、被験物質のマスペクトルを質量分析計（(株)日立製作所 M-80B）にて測定し、その測定値を文献値と比較することにより確認した。

その結果、被験物質のマスペクトルは文献値（文献 3）と同じ分子イオン及びフラグメントピークを示し、被験物質は 2-ブロモプロパンであることを確認した。

それらの結果は APPENDIX 1-1 に示す。

- 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(株) 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 に示す。

- 4 試験動物

動物は、2-ブロモプロパン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）の F344/DuCrjCrj ラット（SPF）の雌雄を使用した。

雌雄各 66 匹を 4 週齢で導入し、検疫を 7 日間、馴化を 7 日間実施した後、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 60 匹（群構成時体重範囲、雄：104～121 g、雌：86～98 g）を選別し、試験に用いた。

なお、がん原性試験に F344/DuCrjCrj 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、原則として1週5日の暴露で13週間とし、計60回の暴露を行った。

- 1 - 4 投与濃度

投与濃度は、100、300、1000、2000及び3000 ppm (体積比 v/v) の5段階に設定した。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を決定するため、週5日の暴露で13週間とした。

投与時間はOECD化学品テストガイドライン413(文献4)に従い1日6時間とした。

投与濃度は2週間試験(試験番号0834)の結果(文献5)をもとに決定した。2週間試験は、0(対照群)、300、1000、3000、及び10000 ppmの濃度で行った。その結果雌雄ともに10000 ppm群では、一般状態の悪化と体重増加抑制(最終体重は対照群に対して雄45%、雌53%)が著しいため、2週の7日目の暴露は中止した。なお、10000 ppmの雌1例を2週の7日目に切迫屠殺した。3000 ppmでも体重増加の抑制がみられ、最終体重は対照群に対して雄で87%、雌で92%であった。一般状態に変化は見られなかった。雌雄で胸腺の委縮が観察され、両性の胸腺と雄の精巣、雌で脾臓の実重量と体重比の低値がみられた。

血液学的検査でも血小板数、白血球数等に変化が見られた。病理組織学的検査では、雄に鼻腔と精巣上体に変化が見られたが、いずれも軽微であった。1000 ppm 群では雄の精巣、雌の胸腺と脾臓の実重量と体重比の低値が見られ、血液生化学的検査で若干の変化が見られた。病理組織学的検査では、精巣上体に変化が見られたが軽微であった。この変化は 300 ppm 群でもみられた。これらのことから、13 週間試験の最高濃度は一般状態に変化はみられなかったが、軽度な体重増加の抑制や毒性影響がみられた 3000 ppm が適当と考えた。また最低濃度は生殖系への影響がみられた 300 ppm より低い濃度が適当と考えた。

従って、13 週間試験の投与濃度は 3000 ppm を最高濃度として、以下、2000、1000、300 及び 100 ppm 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、清浄空気のバブリングにより蒸発させた。この被験物質の蒸気を循環式恒温槽で一定温度に冷却した後、清浄空気（希釈空気）と混合しながら再加熱し、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イ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-14B）により、暴露開始前から暴露終了後まで 15 分毎に測定した。

濃度測定結果を TABLE A に示す。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）が 0.1 %以内、変動係数（標準偏差 / 平均値 × 100）が 0.4 %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 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	対照群	10 匹 (1001 ~ 1010)	10 匹 (2001 ~ 2010)
1	100 ppm群	10 匹 (1101 ~ 1110)	10 匹 (2101 ~ 2110)
2	300 ppm群	10 匹 (1201 ~ 1210)	10 匹 (2201 ~ 2210)
3	1000 ppm群	10 匹 (1301 ~ 1310)	10 匹 (2301 ~ 2310)
4	2000 ppm群	10 匹 (1401 ~ 1410)	10 匹 (2401 ~ 2410)
5	3000 ppm群	10 匹 (1501 ~ 1510)	10 匹 (2501 ~ 2510)

- 2 - 2 群分け方法

供試動物の各群への割り当ては、検疫・馴化期間を通して一般状態及び体重の推移に異常を認めない動物から、群分け日の体重の中央値に近い雌雄各 60 匹を選別し、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 6）。

なお、群分けにより除外された動物は、実験技術訓練と病理検査検討に使用した。

- 2 - 3 動物の個体識別

動物の個体識別は、検疫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。

- 2 - 4 使用飼育室及び他試験・異種動物との区別

動物は、検疫期間はバリア区域内の独立した室（605 室）に收容し、室の扉に試験番号、動物種及び動物番号を表示して他試験及び異種動物と区別した。馴化及び投与期間はバリア区域内の吸入試験室（601 室）に設置されたラット用吸入チャンバー内に收容し、吸入試験室の扉には試験番号、動物種及び動物番号を表示した。

- 2 - 5 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±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 に示す。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 ; 23.2 ± 0.1 > 吸入試験室 ; 21 ± 2 < 601 室 ; 21.0 ± 0.3 > 吸入チャンバー内 ; 20 ~ 24
湿 度	: 検疫室 ; 55 ± 15% < 605 室 ; 52 ± 1% > 吸入試験室 ; 55 ± 15% < 601 室 ; 58 ± 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 ; 12 ± 1 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	: 個別飼育
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) (千葉工場製造) の CR-LPF 固型 (30kGy- 線照射滅菌飼料) を自由摂取させた。ただし、定期解剖前日の夕方からは絶食させた。

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。

(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、自動給水ノズルから自由摂取させた。

なお、飲水は、試験施設として3ヶ月ごとに実施している水質検査((財)食品薬品安全センター秦野研究所に依頼)で、建築物衛生法施行規則第4条に基づく水質基準に適合していることを確認し、その記録は保管した。

- 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

週1回、全動物について、吸入暴露前の一般状態を詳細に観察した。その他の日は、暴露日は吸入暴露前に、非暴露日は午前中に生死及び瀕死を確認した。

- 3 - 2 体重測定

週1回、全動物について、吸入暴露前の体重を測定した。定期解剖日には絶食後の体重(搬出時体重)を測定した。

また、死亡及び瀕死状態の動物は、飼育室からの搬出時に体重を測定した。

- 3 - 3 摂餌量測定

週1回、全動物について、給餌量及び残餌量を測定し、1日当たりの摂餌量を算出した。

- 3 - 4 性周期検査

対照群、2000 ppm 群及び3000 ppm 群の雌動物について、投与10週目から毎日吸入暴露前(非暴露日は午前中)に膣垢を採取・塗抹し、ギムザ染色した標本を作製し、光学顕微鏡を用いて性周期を観察した。性周期は発情前期、発情期及び発情休止期に分類し、発情期が4日から7日の間隔で回帰される例を正常とし、それ以外を異常とした。約2週間(12日間)の観察の結果、2000 ppm 群及び3000 ppm 群の性周期に異常がみられたので、11週の6日目以降、全ての群の雌の性周期を観察した。

性周期の観察期間に2回以上の性周期が得られた雌について、平均性周期を算出した。

- 3 - 5 尿検査

投与13週まで生存した採尿可能な動物から、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

- 3 - 6 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、イソフルラン麻酔下で腹大動脈より EDTA-2 カリウム入り採血管及びクエン酸ナトリウム入り採血管(下記 印検査項目)に採血した。EDTA-2 カリウム入り採血管の血液は全血を用いて、クエン酸ナトリウム入り採血管の血液は遠心分離し、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 に示す。

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、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、白血球数、白血球分類

- 3 - 7 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、イソフルラン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 に示す。

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 - 8 病理学的検査

(1) 肉眼的観察

全動物について肉眼的に観察を行った。なお、定期解剖動物はイソフルラン麻酔下で採血後、腹大動脈を切断、放血することで安楽死させた。

(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、精巣上体、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ソ液で固定した。ただし、精巣と精巣上体はブアン固定液で固定後、10%中性リン酸緩衝ホルマリソ液

ン溶液に保存した。固定後、器官、組織を切り出し、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。

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ヶ所の横断面で切り出し（文献7）、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、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、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精嚢、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

- 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、性周期検査、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非腫瘍性病変は、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。

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 B 1, 2 に示す。

- 雄 -

3000 ppm 群で死亡が 1 匹 (10 週-1 日) にみられ、瀕死により 3 匹 (6 週-3 日、11 週-4 日、11 週-7 日) を切迫屠殺した。

2000 ppm 以下の群では死亡はみられなかった。

- 雌 -

3000 ppm 群で死亡が 1 匹 (11 週-4 日) にみられた。

2000 ppm 以下の群では死亡はみられなかった。

- 2 一般状態

一般状態の観察結果を TABLE C 1, 2 に示す。

- 雄 -

3000 ppm 群の死亡及び瀕死動物では貧血、自発運動量減少、不整呼吸が、生存動物では流涙がみられた。

2000 ppm 以下の群では被験物質の影響と思われる所見はみられなかった。

- 雌 -

3000 ppm 群の死亡動物では貧血がみられ、生存動物では流涙、眼血性分泌物、尿による外陰部周囲の汚染、貧血がみられた。2000 ppm 群では流涙、眼血性分泌物がみられた。

1000 ppm 以下の群では被験物質の影響と思われる所見はみられなかった。

- 3 体重

体重の推移を TABLE D 1~4 及び FIGURE 1, 2 に示す。

- 雄 -

1000 ppm 以上の群で投与濃度に対応した体重増加の抑制がみられた。

投与群の最終体重は対照群に対し、100 ppm 群：103 %、300 ppm 群：99 %、1000 ppm 群：92 %、2000 ppm 群：70 %、3000 ppm 群：57 %であった。

- 雌 -

1000 ppm 以上の群で投与濃度に対応した体重増加の抑制がみられた。

投与群の最終体重は対照群に対し、100 ppm 群：100 %、300 ppm 群：101 %、1000 ppm 群：91 %、2000 ppm 群：79 %、3000 ppm 群：69 %であった。

- 4 摂餌量

摂餌量を TABLE E 1～4 及び FIGURE 3, 4 に示す。

- 雄 -

2000 ppm 以上の群は投与期間を通して対照群より低値であった。また、1000 ppm 群は投与期間を通して対照群よりやや低値であった。

13 週間の平均摂餌量は、対照群：16.9 g、100 ppm 群：17.0 g、300 ppm 群：16.6 g、1000 ppm 群：16.0 g、2000 ppm 群：13.4 g、3000 ppm 群：11.8 g であった。

- 雌 -

2000 ppm 以上の群では投与期間を通して、1000 ppm 群では投与期間終盤、対照群より低値であった。

13 週間の平均摂餌量は、対照群：11.6 g、100 ppm 群：11.5 g、300 ppm 群：12.0 g、1000 ppm 群：11.2 g、2000 ppm 群：10.0 g、3000 ppm 群：9.3 g であった。

- 5 性周期検査

雌の性周期検査の結果を TABLE F 1 に示す。

2000 ppm 以上の群では、全例の発情期が 4 日から 7 日の間隔で回帰されず、休止期が継続したことから、全例を異常性周期とした。3000 ppm 群では全ての雌の性周期は観察期間に 2 回以上の性周期が得られなかった。また、2000 ppm 群の 3 例には 2 回以上の性周期が得られたが、7 例では得られなかった。

1000 ppm 以下の群及び対照群では、全ての雌に正常な性周期が認められた。

- 6 尿検査

尿検査の結果を TABLE G 1, 2 に示す。

- 雌雄 -

被験物質の影響と思われる変化はみられなかった。

- 7 血液学的検査

血液学的検査の結果を TABLE H 1, 2 に示す。

- 雄 -

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数の低値、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮及び MCV、MCH の高値が 1000 ppm 以上の群でみられた。また、網赤血球比と白血球分類で好塩基球比の高値が 2000 ppm 以上の群でみられた。

その他、血小板の高値が 100 ppm 群、白血球分類で好中球比の低値とリンパ球比の高値が 1000 ppm 群、好酸球比の低値が 300 ppm 群から 2000 ppm 群でみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

- 雌 -

MCV、MCH の高値、血小板数の低値が 300 ppm 以上の群で、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数の低値及び網赤血球比の高値が 1000 ppm 以上の群でみられた。また、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が 2000 ppm 以上の群でみられた。

その他、白血球分類で好中球比と好酸球比の低値、リンパ球比の高値が 1000 ppm 群でみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

- 8 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE I 1, 2 に示した。

- 雄 -

トリグリセライド、ALP の低値が 1000 ppm 以上の群で、総蛋白、アルブミン、グルコース、ALT、クレアチニンの低値及び γ -GTP、カリウムの高値が 2000 ppm 以上の群でみられた。また、総ビリルビンの高値及び LDH の低値が 3000 ppm 群でみられた。

なお、3000 ppm 群の ALT の平均値は対照群の値より高値であったが、3000 ppm 群には極めて高値を示す動物が 1 例おり、統計学的には 3000 ppm 群の ALT は有意に低値であった。

その他、クロールの高値が 300 ppm 以上の群でみられたが、これはクロールの測定で使用了電極（イオン選択電極法）が被験物質由来の臭素イオンの影響を受け、投与群の測定値が高値になった可能性が高いと考えられる（文献 8）。また、A/G 比の高値と AST の低値が 2000 ppm 群でみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

- 雌 -

総蛋白、アルブミン、CK、クレアチニンの低値及び総ビリルビン、 γ -GTP、カリウムの高値が 2000 ppm 以上の群でみられた。

その他、クロールの高値が 1000 ppm 以上の群でみられたが、雄同様、測定電極が臭素イオンの影響を受けた可能性が高いと考えられる。また、ALT の低値が 1000 ppm 群と 2000 ppm 群で、尿素窒素の低値が 2000 ppm 群で、カルシウムの高値が 300 ppm 群でみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。さらに、ナトリウムの低値が 3000 ppm 群でみられたが、対照群との差は僅少であり、被験物質の暴露と関連しないものと考えられる。

- 9 病理学的検査

- 9 - 1 肉眼的観察

解剖時の肉眼的所見を TABLE J1, 2 に示す。

- 雄 -

胸腺の萎縮が 1000 ppm 群で 3 匹、2000 ppm 群で 8 匹、3000 ppm 群で 10 匹にみられた。また、脾臓の腫大が 3000 ppm 群で 2 匹、精巣の小型化と赤色斑がそれぞれ 3000 ppm 群で 1 匹、全身の貧血様変化が 3000 ppm 群で 2 匹にみられた。

その他、被検物質の影響と思われる所見はみられなかった。

- 雌 -

胸腺の萎縮が 1000 ppm 群で 5 匹、2000 ppm 群で 9 匹、3000 ppm 群で 9 匹にみられた。また、脾臓の腫大が 3000 ppm 群で 2 匹、全身の貧血様変化が 3000 ppm 群で 1 匹にみられた。

その他、被検物質の影響と思われる所見はみられなかった。

- 9 - 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 に示す。

- 雄 -

精巣の実重量の低値が 300 ppm 以上の群及び体重比の低値が 100 ppm 以上の群で、精巣上体の実重量と体重比の低値が 300 ppm 以上の群でみられた。また、胸腺の実重量と体重比の低値が 1000 ppm 以上の群でみられた。

その他、1000 ppm 以上の群では上記以外の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 1000 ppm 以上の群の搬出時体重の低値に起因する変化と考えられる。

- 雌 -

胸腺の実重量と体重比の低値が 1000 ppm 以上の群で、卵巣の実重量と体重比の低値が 2000 ppm 以上の群でみられた。

その他、1000 ppm 以上の群では上記以外の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 1000 ppm 以上の群の搬出時体重の低値に起因する変化と考えられる。また、300 ppm 群で卵巣の実重量の高値がみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

- 9 - 3 病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果を TABLE M 1, 2 に示した。

- 雄 -

被験物質の影響は鼻腔、骨髓、胸腺、脾臓、精巣、精巣上体、骨にみられた。

[3000 ppm 群]

鼻腔では、嗅上皮に空胞変性（軽度）が 4 匹に認められた。

骨髓では、肉芽形成（軽度）が 3 匹、造血低下（軽度～重度）が 10 匹に認められた。

胸腺では、萎縮（軽度～重度）が 10 匹に認められた。

脾臓では、髄外造血（軽度～重度）が 10 匹、リンパ球成分減少（軽度）が 2 匹に認められた。

精巣では、浮腫（軽度）が 6 匹、精細管萎縮（重度）が 10 匹に認められた。

精巣上体では、精子減少（重度）が 10 匹、精上皮系細胞の残屑（中等度）が 10 匹に認められた。

骨では、骨梁の減少（軽度～中等度）が 10 匹に認められた。

[2000 ppm 群]

骨髓では、肉芽形成（軽度～中等度）が 7 匹、造血低下（軽度）が 8 匹に認められた。

胸腺では、萎縮（軽度～重度）が 10 匹に認められた。

脾臓では、髄外造血（軽度～中等度）が 10 匹、リンパ球成分減少（軽度）が 8 匹に認められた。

精巣では、浮腫（軽度）が 10 匹、精細管萎縮（重度）が 10 匹に認められた。

精巣上体では、精子減少（中等度～重度）が 10 匹、精上皮系細胞の残屑（中等度）が 10 匹に認められた。

[1000 ppm 群]

胸腺では、萎縮（軽度）が 8 匹に認められた。

脾臓では、髄外造血（軽度）が 8 匹に認められた。

精巣では、浮腫（軽度）が 10 匹、精細管萎縮（中等度～重度）が 10 匹に認められた。

精巣上体では、精子減少（中等度）が 10 匹、精上皮系細胞の残屑（軽度～中等度）が 10 匹に認められた。

[300 ppm 群]

精巣では、浮腫（軽度）が 10 匹、精細管萎縮（軽度～中等度）が 10 匹に認められた。

精巣上体では、精子減少（軽度）が 1 匹、精上皮系細胞の残屑（軽度）が 10 匹に認められた。

[100 ppm 群]

精巣上体では、精上皮系細胞の残屑（軽度）が 9 匹に認められた。

- 雌 -

被験物質の影響は鼻腔、骨髓、胸腺、脾臓、腎臓、卵巣、鼻涙管、骨にみられた。

[3000 ppm 群]

鼻腔では、嗅上皮に空胞変性（軽度）が 5 匹に認められた。

骨髓では、肉芽形成（軽度～中等度）が 5 匹、造血低下（軽度～重度）が 10 匹に認められた。

胸腺では、萎縮（中等度～重度）が 10 匹に認められた。

脾臓では、髓外造血（軽度～重度）が 10 匹、リンパ球成分減少（軽度～中等度）が 6 匹に認められた。

腎臓では、尿細管の再生（軽度）が 7 匹に認められた。

卵巣では、萎縮（軽度～中等度）が 10 匹に認められた。

鼻涙管では、扁平上皮過形成（軽度）が 5 匹に認められた。

骨では、骨梁の減少（軽度～中等度）が 10 匹に認められた。

[2000 ppm 群]

鼻腔では、嗅上皮に空胞変性（軽度）が 3 匹に認められた。

骨髓では、肉芽形成（軽度～中等度）が 10 匹、造血低下（軽度）が 8 匹に認められた。

胸腺では、萎縮（軽度～中等度）が 10 匹に認められた。

脾臓では、髓外造血（軽度～中等度）が 9 匹に認められた。

鼻涙管では、扁平上皮過形成（軽度）が 2 匹に認められた。

骨では、骨梁の減少（軽度）が 10 匹に認められた。

[1000 ppm 群]

骨髓では、肉芽形成（軽度～中等度）が 9 匹に認められた。

胸腺では、萎縮（軽度）が 10 匹に認められた。

脾臓では、髓外造血（軽度）が 8 匹に認められた。

[300 ppm 群]

被験物質の影響は認められなかった。

[100 ppm 群]

被験物質の影響は認められなかった。

考察及びまとめ

2-プロモプロパン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、その投与濃度を決定するための予備試験として本試験(13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10匹)を設け、2-プロモプロパンの投与濃度は、0(対照群)、100、300、1000、2000及び3000 ppm(v/v)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13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、性周期検査、尿検査を行い、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、解剖時の肉眼的観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。また、投与期間中の死亡及び切迫屠殺動物についても解剖を行い、肉眼的観察、病理組織学的検査を行った。

- 1 用量 - 反応関係

2-プロモプロパンの暴露の結果、雄の3000 ppm群で1匹が死亡(10週-1日)し、瀕死により3匹(6週-3日、11週-4日、11週-7日)を切迫屠殺した。雌では3000 ppm群で1匹が死亡(11週-4日)した。雌雄とも2000 ppm以下の群では死亡はみられなかった。一般状態の観察では、3000 ppm群の死亡及び瀕死動物で貧血、自発運動量減少、不整呼吸がみられ、生存動物では雄の3000 ppm群で流涙、雌の3000 ppm群で尿による外陰部周囲の汚染、貧血、2000 ppm以上の群で流涙、眼血性分泌物がみられた。

また、投与濃度に対応した体重増加の抑制が雌雄の1000 ppm以上の群に認められた。1000、2000、3000 ppm群の最終体重は対照群に対し、それぞれ、雄は92%、70%、57%、雌は91%、79%、69%であった。摂餌量は雌雄の2000 ppm以上の群で投与期間を通して低値であった。

雌について性周期検査を行った。2000 ppm以上の群では、全例の発情期が4日から7日の間隔で回帰されず、休止期が継続し、全例が異常性周期となった。1000 ppm以下の群及び対照群では、全ての雌に正常な性周期が認められた。病理組織学的検査では、卵巣の委縮が3000 ppm群で認められている。

血液学的検査では、血小板数の低値が雄の1000 ppm以上の群と雌の300 ppm以上の群で、貧血(赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低値)及び白血球数の低値が雌雄の1000 ppm以上の群でみられ、雄の1000 ppm以上の群と雌の300 ppm以上の群で血液への毒性影響が認められた。病理組織学的検査でも血液への影響を示す変化が骨髄や脾臓に認められている。

血液生化学的検査では、1000 ppm以上の群でトリグリセライド(雄)の低値、2000 ppm以上の群で総蛋白、アルブミン、グルコース(雄)の低値、 γ -GTP、カリウム、総ビリルビ

ン（雌）の高値及び 3000 ppm 群で総ビリルビン（雄）の高値等がみられた。蛋白や脂質、糖の低値は主に摂餌量の低値に関連するものと思われる。2000 ppm 以上の群で γ -GTP や総ビリルビンに変化がみられたが、肝臓には病理組織学的所見は認められなかった。尿検査では雌雄とも変化はみられなかった。

病理学的検査のうち、解剖時の肉眼的観察では胸腺の萎縮が雌雄とも 1000 ppm 以上の群でみられた。また、少数例であるが、脾臓の腫大と全身の貧血様変化が雌雄の 3000 ppm 群、精巣の小型化と赤色斑が雄の 3000 ppm 群でみられた。臓器重量では、雄で精巣の実重量の低値が 300 ppm 以上の群及び体重比の低値が 100 ppm 以上の群、精巣上体の実重量と体重比の低値が 300 ppm 以上の群でみられ、雌では卵巣の実重量と体重比の低値が 2000 ppm 以上の群でみられた。雄の 100 ppm 以上の群及び雌の 2000 ppm 以上の群に生殖器への影響がみられた。また、胸腺の重量低下が雌雄の 1000 ppm 以上の群で認められた。病理組織学的検査では、精巣は 300 ppm 以上の群、精巣上体は 100 ppm 以上の群、卵巣は 3000 ppm 群で、胸腺と脾臓は雌雄とも 1000 ppm 以上の群で変化がみられている。

病理組織学的検査では、2-プロモプロパンの影響が主に造血系（骨髄、脾臓）、生殖系（精巣、精巣上体、卵巣）及び骨にみられた。また、胸腺、鼻腔、鼻涙管（雌のみ）及び腎臓（雌のみ）にも 2-プロモプロパンの影響と思われる変化がみられた。

造血系では、雌雄の 2000 ppm 以上の群に骨髄の造血低下、雄の 2000 ppm 以上の群と雌の 1000 ppm 以上の群で骨髄の肉芽形成、雄の 2000 ppm 以上の群と雌の 3000 ppm 群で脾臓のリンパ球成分減少が認められ、造血系への障害性変化が示された。また、これらの障害性変化を補う変化として雌雄の 1000 ppm 以上の群に脾臓の髄外造血が認められた。

生殖系では、雄の 300 ppm 以上の群で精巣の浮腫、精細管萎縮、精巣上体の精子減少、全ての投与群で精巣上体の精上皮系細胞の残屑が認められ、雄の生殖系への障害性変化が示された。精細管萎縮の程度は軽度から重度であり、1000 ppm 以上の群に重度の動物が多く認められた。また、精巣上体の精子減少も 1000 ppm 以上の群で投与濃度に対応し、その程度が増強した。さらに、雌でも 3000 ppm 群で卵巣の萎縮が認められ、雌の生殖系への障害性変化が示された。

骨では、雄の 3000 ppm 群と雌の 2000 ppm 以上の群で骨梁の減少が認められた。

2-プロモプロパンは既にヒトに生殖毒性を示すことが知られており（文献 9、10）、実験動物においては生殖系に加えて造血系に毒性影響を示すことが知られている（文献 11）。また、妊娠雌ラットへの投与により骨形成遅延が起こることが報告されている（文献 12）。従って、生殖系、造血系及び骨への影響は 2-プロモプロパン暴露による影響と考えられた。

また、雌雄の 1000 ppm 以上の群で胸腺の萎縮が認められ、2-プロモプロパンあるいはストレスの影響によるものと考えられた。

鼻腔では、雄の 3000 ppm 群と雌の 2000 ppm 以上の群で嗅上皮に軽度の空胞変性が認められ、吸入暴露により直接 2-プロモプロパンが接する上部気道にも影響が示された。

さらに、雌では鼻涙管の扁平上皮過形成が 2000 ppm 以上の群、腎臓の尿細管の再生が 3000

ppm 群で認められた。

その他の器官、組織には 2-プロモプロパンの影響と思われる病理組織学的変化は認められなかった。

以上、2-プロモプロパンの吸入による 13 週間試験の病理組織学的検査の結果、造血系への毒性影響は雄で 2000 ppm、雌で 1000 ppm、生殖系への影響は雄で 100 ppm、雌で 3000 ppm、骨への影響は雄で 3000 ppm、雌で 2000 ppm の濃度までみられた。その他、胸腺、鼻腔等に影響が認められた。

- 2 最小毒性量 (LOAEL)

2-プロモプロパンのラットへの 13 週間吸入暴露により、投与群においては動物の死亡がみられ、また、一般状態、体重、摂餌量、性周期検査、血液学的検査、血液生化学的検査、解剖時の肉眼的観察、臓器重量及び病理組織学的検査に変化がみられた。その中で、雄では臓器重量で精巣の体重比の低値及び病理組織学的検査で精巣上体の精上皮系細胞の残屑が 100 ppm 群まで認められた。従って、本試験における 2-プロモプロパンのラットに対する 13 週間吸入暴露による最小毒性量 (LOAEL) は、精巣及び精巣上体への影響をエンドポイントとして 100 ppm であると考えられた。

- 3 がん原性試験の濃度決定

本試験の結果より、がん原性試験の投与濃度を以下のように設定した。

本試験では 3000 ppm 群で動物の死亡がみられた。1000 ppm 以上の群では、雌雄に体重増加の抑制がみられ、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量等に暴露の影響がみられた。また、病理組織学的検査では雌雄の鼻腔、骨髄、胸腺、脾臓、精巣、骨等に変化がみられた。1000 ppm 群の最終体重は対照群に対し雄 92%、雌 91%であったが、白血球数の減少が著しく、定期解剖時の値は対照群に対し雄 46%、雌 51%であった。従って、1000 ppm はがん原性試験の最高濃度としては高すぎると考えられた。300 ppm 群は雄で精巣と精巣上体に重量の低下及び病理組織学的変化がみられ、雌で血小板の減少がみられた。しかし、300 ppm 群でみられた病理組織学的変化の多くは軽度で動物の生存に影響するものではなかった。従って、がん原性試験の最高濃度は 1000 ppm と 300 ppm の中間が妥当と考えられた。また、中間濃度は精巣への影響を指標とし 300 ppm と 100 ppm の中間の濃度、最低濃度は、100 ppm 群で精巣と精巣上体に影響がみられたことから、100 ppm 以下が望ましいと考えられた。

以上のことから、がん原性試験の投与濃度は雌雄とも最高濃度を 600 ppm とし、以下、公比 3 で 200 ppm、67 ppm と決定した。

文献

1. U.S. National Library of Medicine. Hazardous Substance Data Bank (HSDB). Available: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> [accessed 2014/8/4]
2. 化学工業日報社. 2014. 16514 の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 953-954.
3. McLafferty FW, ed. 1994. Wiley Registry of Mass Spectral Data. 6th ed. New York, NY : John Wiley and Sons.
4. OECD. 2009. OECD Guideline for The Testing of Chemicals 413: Subchronic Inhalation Toxicity: 90-Day Study. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development.
5. 日本バイオアッセイ研究センター. 2014. 2 - プロモプロパンのラットを用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書. 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
6. 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.
7. 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.
8. 野上清信. 1993. 1 電解質・無機成分. (1) Na、K、Cl. 臨床化学実践マニュアル , 日常検査における異常値への対応. 大久保昭行、桑克彦、中甫、深田靖彦 編. 検査と技術 増刊号. 21(5 巻):46-47.
9. 厚生労働省. 職場のあんぜんサイト .2006 .2-プロモプロパン ,GHS 対応モデルラベル・モデル SDS 情報 , <http://anzeninfo.mhlw.go.jp/> [accessed 24 December 2015]
10. 環境省. 環境保健部環境リスク評価室 . 2005 . 2-プロモプロパン , 化学物質の環境リスク評価 第 4 巻 , <http://www.env.go.jp/chemi/report/h17-21/> [accessed 24 December 2015].

11. Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, Tagawa Y, Kamijima M, Yu X , et al. 1997. Testicular and Hematopoietic Toxicity of 2-Bromopropane, a Substitute for Ozone Layer-Depleting Chlorofluorocarbons. J Occup Health, 39: 57-63.
12. 日本産業衛生学会 .2013 .許容濃度の暫定値の提案理由(2013 年度). 2-プロモプロパン , 東京 : 日本産業衛生学会 , 産衛誌 . 55 , 265-266.

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はなかつた。

なお、試験計画書では、13 - 2 - 5 飼育条件、(1)飼育環境において、馴化・投与期間の使用ケージを「ステンレス製5連網ケージ」と記載したが、実行では馴化期間は「ステンレス製6連網ケージ(馴化用ケージ)」を使用した。

また、試験計画書では、13 - 3 - 4 性周期検査(SOP No. REP-0002)において、対照群、2000 ppm 群及び3000 ppm 群の雌動物について、投与10週目から観察を行ない、「2週間の観察の結果、1000 ppm 群及び3000 ppm 群の性周期に異常がみられた場合には、投与12週目からは全ての投与群の雌の性周期を観察する。」と記載したが、これは「2000 ppm 群及び3000 ppm 群の性周期に異常がみられた場合」の誤記であり、さらに、実行では投与11週の6日目より全ての投与群の雌の性周期を観察した。