メチルアミンのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書

試験番号：0732

CAS No. 74-89-5

2012 年 3 月 26 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～R2
FIGURES	1～6
PHOTOGRAPHS	1～4
APPENDICES	1-1～3

標題

メチルアミンのマウスを用いた吸入によるがん原性試験

試験目的

メチルアミンをマウスに104週間全身暴露し、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」及び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。

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
東京都千代田区霞が関1-2-2

メチルアミンのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書

試験番号：0732

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　投与経路、投与期間及び投与濃度の設定理由 …… 5
　Ⅱ－1－6　被験物質の発生方法と濃度調整 …… 6
　Ⅱ－1－7　被験物質濃度の測定 …… 6
Ⅱ－2　動物管理 …… 6
　Ⅱ－2－1　各群の使用動物数 …… 6
　Ⅱ－2－2　群分け及び個体識別方法 …… 7
　Ⅱ－2－3　飼育条件 …… 7
　（1）飼育環境 …… 7
　（2）飼料 …… 8
　（3）飲水 …… 8

Ⅱ－3　観察・検査項目及び方法 …… 8
Ⅱ－3－1　動物の生死及び一般状態の観察 …… 8
Ⅱ－3－2　体重測定 …… 8
Ⅱ－3－3　摂餌量測定 …… 8
Ⅱ－3－4　血液学的検査 …… 9
Ⅱ－3－5　血液生化学的検査 …… 9
Ⅱ－3－6　尿検査 …… 9
Ⅱ－3－7　病理学的検査 …… 9
（1）剖検 …… 9
（2）臓器重量 …… 9
（3）病理組織学的検査 …… 10
Ⅱ－4　数値処理と統計方法 …… 10
Ⅱ－4－1　数値の取り扱いと表示 …… 10
Ⅱ－4－2　統計処理 …… 10

Ⅲ　試験成績 …… 12

Ⅲ－1　生死状況 …… 12
Ⅲ－2　一般状態 …… 12
Ⅲ－3　体重 …… 12
Ⅲ－4　摂餌量 …… 13
Ⅲ－5　血液学的検査 …… 13
Ⅲ－6　血液生化学的検査 …… 13
Ⅲ－7　尿検査 …… 13
Ⅲ－8　病理学的検査 …… 14
Ⅲ－8－1　剖検 …… 14
Ⅲ－8－2　臓器重量 …… 14
Ⅲ－8－3　病理組織学的検査 …… 14
Ⅲ－8－4　死因 …… 15

Ⅳ　考察及びまとめ …… 16

Ⅳ－1　生存率、一般状態、体重、摂餌量 …… 16
Ⅳ－2　腫瘍性病変及び腫瘍関連病変 …… 16
Ⅳ－3　その他の影響 …… 17
Ⅳ－4　無毒性量（NOAEL） …… 18

Ⅳ－5　他文献との比較等 …… 18

Ⅴ　結論 …… 20

Ⅵ　文献 …… 21

Ⅶ　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 …… 24

要約

メチルアミンのがん原性を検索する目的で B6D2F1/Crlj マウスを用いた吸入による 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、各群雌雄とも 50 匹とし、合計 400 匹を用いた。被験物質の投与は、メチルアミンを 1 日 6 時間、1 週 5 日間、104 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、15 及び 45 ppm 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、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。

メチルアミンの暴露の結果、生存率及び一般状態にメチルアミンの暴露による影響はみられなかった。体重は、雄の 45 ppm 群では投与期間の初期に軽度の増加抑制がみられ、また、投与期間の終盤、対照群に比べやや低値であった。雌では、15 ppm 群と 45 ppm 群は投与 26 週以降、対照群に比べ体重はやや低値であったが、投与期間の後半は両群とも対照群と同様に推移した。摂餌量は、雄ではメチルアミンの影響と思われる変化はみられなかった。雌は投与 18 週から 54 週にかけて、各投与群において摂餌量がやや低値であった。

病理組織学的検査の結果、雌雄ともメチルアミンの暴露による腫瘍の発生増加及び腫瘍関連病変の発生増加は認められなかった。非腫瘍性病変としては、鼻腔にメチルアミンの影響がみられ、雄では移行上皮領域の炎症と上皮過形成が 45 ppm 群で、雌では移行上皮領域の炎症と上皮過形成が 15 ppm 以上の群で、移行上皮の扁平上皮化生と嗅上皮のエオジン好性変化が 45 ppm 群で、それぞれ発生匹数の増加が認められた。5 ppm 群にはメチルアミンの影響と考えられる変化は認められなかった。

これらの結果より、本試験におけるメチルアミンのマウスに対する 2 年間吸入暴露による無毒性量（NOAEL）は、鼻腔への影響をエンドポイントとして 5 ppm であると考えられた。

以上のように、B6D2F1/Crlj マウスを用いて、メチルアミンの 2 年間（104 週間）にわたる吸入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、メチルアミンのマウスに対するがん原性はなかった。

メチルアミンのがん原性試験における主な腫瘍発生（マウス　雄）

	投 与 濃 度 (ppm)		0	5	15	45	Peto 検定	Cochran-Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	6	4	2	3		
	肝臓	肝細胞腺腫	9	5	7	7		
	ハーダー腺	腺腫	1	1	5	0		
悪性腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	2	5	2	5		
	リンパ節	悪性リンパ腫	11	5	11	8		
	脾臓	血管肉腫	1	3	2	1		
	肝臓	肝細胞癌	4	7	3	5		
		血管肉腫	2	6	1	2		
		組織球性肉腫	1	3	1	2		

メチルアミンのがん原性試験における主な腫瘍発生（マウス　雌）

	投 与 濃 度 (ppm)		0	5	15	45	Peto 検定	Cochran-Armitage 検定
	検査動物数		50 1)	50	50	50 1)		
良性腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	0	2	1	3		
	肝臓	肝細胞腺腫	4	1	3	3		
	下垂体	腺腫	4	9	8	13 *	↑	↑
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	1	3	0	3		
悪性腫瘍	リンパ節	悪性リンパ腫	16	17	16	20		
	肝臓	組織球性肉腫	4	1	2	1		
	下垂体	腺癌	2	2	0	0		
	子宮	組織球性肉腫	11	13	8	10		
	骨	骨肉腫	1	0	0	3	↑	↑
	皮下	線維肉腫	0	3	2	1		

いずれかの群に 5%以上の発生が認められた腫瘍を記載した。

1)：下垂体の検索数 49

*：p≦0.05 で有意　　**：p≦0.01 で有意　　(Fisher 検定)
↑：p≦0.05 で有意増加　　↑↑：p≦0.01 で有意増加　　(Peto, Cochran-Armitage 検定)
↓：p≦0.05 で有意減少　　↓↓：p≦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：　メチルアミン（Methylamine）
CAS No.：　74-89-5

Ⅰ－1－2　構造式及び分子量（文献 1）

構 造 式：

$$H_3C-NH_2$$

分 子 量：　31.06

Ⅰ－1－3　物理化学的性状等（文献 1）

性　　状：　無色の気体
沸　　点：　－6.3℃
蒸 気 圧：　2.65×10^3 mmHg（25℃）
溶 解 性：　水、エタノール、アセトンに可溶
保管条件：　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：　M70124
　　M81120
製　造　元：　三菱ガス化学(株)
規　　格：　工業用製品
純　　度：　99.97～99.98%（三菱ガス化学(株) 試験成績表データ）

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（(株)日立製作所 M-80B）を用いて測定し、そ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 2）と同じ分子イオン及びフラグメントピークを示し、被験物質はメチルアミンであることを確認した。

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、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ることを確認した。

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 B6D2F1/Crlj マウス（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：21.4～24.6g、雌：18.3～21.4g）を選別し、試験に用いた。

なお、B6D2F1/Crlj マウス（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。

Ⅱ　試験方法

Ⅱ－1　投与

Ⅱ－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。

Ⅱ－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。

Ⅱ－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 104 週間とし、計 486 回の暴露を行った。

Ⅱ－1－4　投与濃度

投与濃度は、5、15 及び 45 ppm（体積比 v/v）の 3 段階（公比 3）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。

Ⅱ－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、がん原性試験による調査の基準（安衛法）（文献 3）及び OECD 化学品テストガイドライン 451（発癌性試験）（文献 4）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 0708）の結果（文献 5）をもとに決定した。13 週間試験は 0（対照群）、10、20、40、80、160 ppm（v/v）の濃度で行った。その結果、動物の死亡はみられなかったが、80 ppm 以上の群の雌雄に体重増加の抑制がみられ、病理組織学的検査では鼻腔の呼吸上皮領域に炎症、潰瘍、嗅上皮に萎縮や呼吸上皮化生等の変化がみられた。80 ppm 群の最終体重は対照群に対し、雄で 81%、雌で 91%であることから、雄においては 80 ppm はがん原性試験における最大耐量を越えると思われた。40 ppm 群は、病理組織学的検査で雌雄に鼻腔の呼吸上皮に変化がみられたが、鼻腔の変化は

動物の生存に影響を及ぼすものでなく、体重増加の抑制もみられなかった。これらの結果より、がん原性試験の最高濃度は 40 ppm 前後が妥当と考えられた。低濃度群では、最低投与群の 10 ppm 群（雌）まで鼻腔の呼吸上皮領域の炎症がみられたことから、がん原性試験の最低濃度は 10 ppm 未満が望ましいと考えた。以上の結果及び現在の許容濃度（ACGIH-TLV、TWA、文献 6）が 5 ppm であることを視野にいれ、がん原性試験は雌雄とも最高濃度を 45 ppm とし、以下、15 ppm、5 ppm（公比 3）と決定した。

Ⅱ－1－6　被験物質の発生方法と濃度調整

被験物質の液化ボンベより得た被験物質の蒸気を清浄空気と混合し、一定濃度にした後、流量計を用いて一定量を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。

Ⅱ－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）が 0.2%以内、変動係数（標準偏差／平均値×100）が 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。

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）
5 ppm 群	50 匹（1101～1150）	50 匹（2101～2150）
15 ppm 群	50 匹（1201～1250）	50 匹（2201～2250）
45 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 7）。

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（503 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

検疫期間中は検疫室（517・518 室）で、馴化期間及び投与期間中は、吸入試験室（503 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℃　＜517 室；23.3±0.1℃、518 室；22.2±0.0℃＞
　　吸入試験室；22±2℃　＜503 室；21.5±0.4℃＞
　　吸入チャンバー内；23±2℃

湿　　度　：　検疫室；55±15%　＜517 室；50±1%、518 室；55±1%＞
　　吸入チャンバー内；50±20%

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；15～17 回／時
　　吸入試験室；7～9 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　：　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　（112(W)×212(D)×120(H) mm/匹）

馴化期間；ステンレス製 6 連網ケージ　（95(W)×116(D)×120(H) mm/匹）

投与期間；ステンレス製 5 連網ケージ　（100(W)×116(D)×120(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、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、自動給水装置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　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

Ⅱ－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、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン

Ⅱ－3－6　尿検査

投与 104 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（ウロラブスティックス、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、潜血、ウロビリノーゲン

Ⅱ－3－7　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。

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 8）で切り出し（横断）、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、胆嚢、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

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。

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、小数点以下第 1 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。

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、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、各群ごとの総担腫瘍臓器数について、Peto 検定（文献 9）、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 だと思うが、確かでない腫瘍

3：多分 4 だと思うが、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 B 1, 2 及び FIGURE 1, 2 に示した。

－雄－

投与群の生存率に被験物質の影響はみられなかった。

各群の 104 週における生存動物数（生存率）は、対照群：42 匹（84%）、5 ppm 群：34 匹（68%）、15 ppm 群：36 匹（72%）、45 ppm 群：37 匹（74%）であった。

－雌－

投与群の生存率に被験物質の影響はみられなかった。

各群の 104 週における生存動物数（生存率）は、対照群：22 匹（44%）、5 ppm 群：34 匹（68%）、15 ppm 群：33 匹（66%）、45 ppm 群：29 匹（58%）であった。

Ⅲ－2　一般状態

一般状態の観察結果を TABLE C 1, 2 に示した。

－雌雄－

被験物質の影響と思われる所見はみられなかった。

Ⅲ－3　体重

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

－雄－

投与期間の初期に 45 ppm 群で軽度の体重増加の抑制がみられたが、9 週以降、回復した。また、45 ppm 群では、投与 78 週から 102 週まで対照群に比べ、体重はやや低値であった。

なお、投与期間の初期に 5 ppm 群でも軽度の体重増加の抑制がみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

最終計測日（104 週）の各投与群の体重は、対照群に対して 5 ppm 群：109%、15 ppm 群：99%、45 ppm 群：97%であった。

－雌－

投与 26 週以降、15 ppm 群と 45 ppm 群は対照群に比べ、体重はやや低値であったが、投与期間の後半は両群とも回復した。

最終計測日（104 週）の各投与群の体重は、対照群に対して 5 ppm 群：106%、15 ppm 群：103%、45 ppm 群：100%であった。

Ⅲ－4　摂餌量

摂餌量を TABLE E 1～4 及び FIGURE 5, 6 に示した。

－雄－

被験物質の影響と思われる変化はみられなかった。

－雌－

投与 18 週から 54 週にかけて、各投与群において摂餌量がやや低値であった。

Ⅲ－5　血液学的検査

血液学的検査の結果を TABLE F 1, 2 に示した。

－雄－

被験物質の影響と思われる変化はみられなかった。

なお、白血球数の低値が 15 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 と MCH の高値が 45 ppm 群でみられた。

また、赤血球数の低値が 5 ppm 群にみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

Ⅲ－6　血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE G 1, 2 に示した。

－雌雄－

被験物質の影響と思われる変化はみられなかった。

Ⅲ－7　尿検査

尿検査の結果を TABLE H 1, 2 に示した。

－雄－

pH の低下が 45 ppm 群でみられた。

－雌－

被験物質の影響と思われる変化はみられなかった。

Ⅲ－8　病理学的検査

Ⅲ－8－1　剖検

剖検所見を TABLE I 1～6 に示した。

－雌雄－

被験物質の影響と思われる所見の増加は認められなかった。

Ⅲ－8－2　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 J 1, 2 と TABLE K 1, 2 に示した。

－雌雄－

被験物質の影響と思われる変化はみられなかった。

Ⅲ－8－3　病理組織学的検査

検査結果のうち非腫瘍性病変を TABLE L 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を TABLE M 1, 2 に、腫瘍の種類別の発生数を TABLE N 1, 2 に、統計解析（Peto 検定、Cochran-Armitage 検定、Fisher 検定）の結果を TABLE O に、転移性病変を TABLE P 1, 2 に示した。また、腫瘍のうち統計学的に有意差が認め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（検査総匹数と腫瘍発生匹数、試験ごとの平均発生率(%)と発生率（最小%～最大%））を TABLE Q に示し、病理組織所見の代表例を写真 1～4 に示した。

－雄－

1）腫瘍性病変

被験物質の暴露による腫瘍の発生増加はみられなかった。

2）非腫瘍性病変

＜鼻腔＞

移行上皮に病変の増加が観察された。

移行上皮領域の炎症と上皮過形成の発生匹数の増加が 45 ppm 群で認められた。移行上皮の過形成は鼻腔前方の移行上皮が増生して多層化を示す変化、移行上皮領域の炎症は移行上皮と固有層に好中球やリンパ球を中心とした炎症細胞浸潤がみられる変化で、いずれの例も軽度であった。

その他、鼻腔の固有層の腺の呼吸上皮化生が全投与群で、脳の鉱質沈着が 15 ppm 以上の

群で、それぞれ発生匹数が減少した。

－雌－

1）腫瘍性病変

被験物質の暴露による腫瘍の発生増加はみられなかった。

なお、骨の骨肉腫の発生が、対照群の 1 匹、2%、5 ppm 群と 15 ppm 群の 0 匹、0%、45 ppm 群の 3 匹、6%にみられ、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が、Fisher 検定では増加を示さなかった。45 ppm 群の発生は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 2%、平均発生率 0.4%）を超えたが、45 ppm 群の発生は 3 匹と僅かであったこと、また、対照群にも発生がみられたことから、骨肉腫の発生増加は被験物質の暴露による増加とは判断しなかった。また、下垂体の腺腫の発生が、対照群の 4 匹、8%、5 ppm 群の 9 匹、18%、15 ppm 群の 8 匹、16%、45 ppm 群の 13 匹、27%にみられ、Peto 検定（有病率法、死亡率法＋有病率法）と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 45 ppm 群に発生増加がみられた。しかし、各投与群の発生率は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 2%～最大 34%、平均発生率 14.8%）内であった。従って、下垂体の腺腫の発生増加は被験物質の暴露による影響ではないと判断した。

2）非腫瘍性病変

＜鼻腔＞

移行上皮と嗅上皮に病変の増加が観察された。

移行上皮領域には炎症と上皮過形成の発生匹数の増加が 15 ppm 以上の群で、扁平上皮化生の発生匹数の増加が 45 ppm 群で認められた。移行上皮の過形成と炎症は雄と同様の変化で、ほとんどの例で軽度であった。移行上皮の扁平上皮化生は、移行上皮部の呼吸上皮が扁平上皮に置き換えられた変化であり、ほとんどの例で軽度であった。嗅上皮ではエオジン好性変化の発生匹数の増加が 45 ppm 群で認められた。

なお、移行上皮の潰瘍（対照群：0 匹、5 ppm 群：1 匹、15 ppm 群：2 匹、45 ppm 群：3 匹）が投与群に少数例みられたが、それぞれ極めて軽度の変化であり、雄にはみられなかったことから、被験物質の暴露の影響とは断定できなかった。

Ⅲ－8－4　死因

病理学的にみた死亡／瀕死の原因を TABLE R 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

メチルアミンのマウスを用いた 2 年間の全身暴露による吸入試験（投与濃度：0（対照群）、5、15 及び 45 ppm）を行ったが、メチルアミンによる腫瘍性病変の発生は認められなかった。

Ⅳ－1　生存率、一般状態、体重、摂餌量

生存率及び一般状態にメチルアミンの暴露による影響はみられなかった。

体重は、雄の 45 ppm 群は投与期間の初期（4～8 週）に軽度の増加抑制がみられ、また、投与 78 週から 102 週まで対照群に比べ、やや低値であった。雄の投与群の最終体重は、対照群に対して 5 ppm 群：109%、15 ppm 群：99%、45 ppm 群：97%であった。雌では、15 ppm 群と 45 ppm 群は投与 26 週以降、対照群に比べ体重はやや低値であったが、投与期間の後半は両群とも対照群と同様に推移した。雌の投与群の最終体重は、対照群に対して 5 ppm 群：106%、15 ppm 群：103%、45 ppm 群：100%であった。

摂餌量は、雄ではメチルアミンの影響と思われる変化はみられなかった。雌は投与 18 週から 54 週にかけて、各投与群において摂餌量がやや低値であった。

Ⅳ－2　腫瘍性病変及び腫瘍関連病変

雌雄ともメチルアミンの暴露による腫瘍の発生増加及び腫瘍関連病変の発生増加は認められなかった。

IARC（文献 10）は、がん原性試験の最高投与濃度を、亜慢性試験の結果からある程度の毒性影響が起きることが推定される濃度であり、腫瘍発生の結果以外で動物の寿命の長さを短縮させず、対照群と比較して 10%以上の体重増加の抑制を引き起こす毒性兆候を惹起させないことが推定される濃度と定義した。米国国立がん研究所（NCI）の小動物発がん性試験ガイドラインでは（文献 11）、小動物を用いるがん原性試験の最高投与濃度は、対照群と比較して 10%以下の体重抑制を引き起こす濃度で、かつ発がん性に関係する反応以外に、毒性的兆候、病理学的障害による死亡率の上昇を引き起こさないと推定される最高濃度、即ち、最大耐量（Maximum Tolerated Dose (MTD)）を最高投与濃度として用いると定義した。また、体重増加の抑制に関する勧告は経験的なものであり、結果として超過した場合でもがん原性試験を無効にするものではないともいわれている（文献 12）。

本がん原性試験の投与濃度は、II－1－5 に示したように、13 週間試験（試験番号 0708）の結果（文献 5）をもとに決定した。13 週間試験は 10～160 ppm（公比 2）の濃度で行った。その結果、動物の死亡はみられなかったが、80 ppm 以上の群の雌雄に体重増加の抑制がみられ、病理組織学的検査では鼻腔に変化がみられた。80 ppm 群の最終体重は対照群に対し、雄で 81%、雌で 91%であることから、雄においては 80 ppm はがん原性試験における MTD を越えると思

われた。40 ppm 群は、病理組織学的検査で雌雄に鼻腔の呼吸上皮に変化がみられたが、鼻腔の変化は動物の生存に影響を及ぼすものでなく、体重増加の抑制もみられなかった。これらの結果より、がん原性試験の最高濃度は 40 ppm 前後が妥当と考え、雌雄とも 45 ppm とした。

本がん原性試験においては、最高濃度群の 45 ppm 群では雌雄とも生存率に暴露による低下はみられなかった。また、鼻腔に病理組織学的変化がみられたが、最終体重は雄では対照群の 97%、雌は同 100%であった。しかし、雄の 45 ppm 群の体重は投与期間の初期に軽度であるが、増加抑制がみられ、また、投与 78 週から 102 週まで対照群に比べやや低値であり、90、94 週の体重はそれぞれ対照群の 92%（統計学的に有意）であった。鼻腔にメチルアミンの毒性影響と考えられる病理組織学的変化がみられたことと合わせ、雄においては 45 ppm は MTD に近い濃度と考えられる。

Ⅳ－3　その他の影響

血液生化学的検査では変化がみられず、血液学的検査と尿検査で 45 ppm 群にいくつかの項目に変化がみられたのみであった。

血液学的検査では、雌で MCV と MCH の高値が 45 ppm 群でみられたが、赤血球数等に変化はみられなかった。

尿検査では、雄で pH の低下が 45 ppm 群でみられた。

しかし、病理学的検査では血液学的検査や尿検査でみられた変化に関連すると思われる変化はみられなかった。

剖検と臓器重量ではメチルアミンの影響と思われる変化はみられなかった。

病理組織学的検査では、鼻腔にメチルアミンの影響がみられ、雌雄で移行上皮領域の炎症と上皮過形成、雌で移行上皮の扁平上皮化生と嗅上皮のエオジン好性変化の発生匹数が増加した。すなわち、雄では移行上皮領域の炎症と上皮過形成が 45 ppm 群で、雌では移行上皮領域の炎症と上皮過形成が 15 ppm 以上の群で、移行上皮の扁平上皮化生と嗅上皮のエオジン好性変化が 45 ppm 群で、それぞれ発生匹数の増加が認められた。

鼻腔の移行上皮は呼吸上皮への移行部に存在する上皮で、組織分類上、呼吸上皮に含まれる。呼吸上皮（移行上皮）領域の炎症は上皮の傷害を示す変化であり、上皮過形成と扁平上皮化生は傷害された呼吸上皮の修復や炎症に伴って認められ、異型を伴う場合、前腫瘍性変化とみられることがある（文献：13、14、15）。本試験でみられた移行上皮の過形成と扁平上皮化生はメチルアミンの刺激による細胞傷害と、それに対する組織反応と考えられ、細胞異型や構造異型は認められなかった。また、鼻腔の移行上皮分布領域に腫瘍発生の増加は認められなかったことから、本試験でみられた移行上皮の過形成と扁平上皮化生は腫瘍に進展しない変化と考えられた。

また、鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化は、加齢性変化として高齢マウスで発生し（文献 13）、また、タバコ、塩素、ジメチルアミンなどの刺激性のある化学物質の吸入暴露で発生すること

が報告されている（文献 14、15、16、17）。本試験で認められた嗅上皮のエオジン好性変化の増加は、加齢性変化にメチルアミンの刺激作用が加わったものと考えられた。

以上のように、メチルアミンのマウスへの 2 年間の暴露により、15 ppm 以上の群に鼻腔の変化が起こることが示されたが、その程度は軽度であり、腫瘍への移行も認められなかった。5 ppm 群にはメチルアミンの影響と考えられる変化は認められなかった。

本試験の予備試験として当センターで実施した 13 週間試験（文献 5）では、鼻腔に呼吸上皮領域の炎症、潰瘍及びエオジン好性変化、嗅上皮の萎縮、呼吸上皮化生及びエオジン好性変化がみられ、呼吸上皮に対する影響は雄では 20 ppm まで、雌では 10 ppm まで、嗅上皮に対する影響は雌雄とも 80 ppm までみられた。本試験では、暴露期間の延長により、呼吸上皮（移行上皮）に傷害性変化とともに修復性の変化が認められ、また、嗅上皮への影響は 13 週間試験よりも低濃度までみられた。

鼻腔以外の臓器には、メチルアミンの暴露による影響はみられなかった。

Ⅳ－4　無毒性量（NOAEL）

以上のように本がん原性試験では、病理組織学的検査でメチルアミンの影響と思われる変化がみられた。

病理組織学的検査では、雌の 15 ppm 群で鼻腔の移行上皮領域に炎症と上皮過形成の発生増加が認められた。5 ppm 群では、暴露に関連した明らかな毒性影響は認められなかった。従って、本試験におけるメチルアミンのマウスに対する 2 年間吸入暴露による無毒性量（NOAEL）は、鼻腔への影響をエンドポイントとして 5 ppm であると考えられた。

Ⅳ－5　他文献との比較等

① がん原性：メチルアミンのマウスを用いたがん原性試験または長期試験に関する文献はなかった。また、IARC ではメチルアミンのがん原性について評価を行っていない。

② 変異原性：メチルアミンの変異原性については、微生物変異原性試験での陰性の報告が 2 報と、マウスリンパ腫を用いた遺伝子突然変異試験での陽性の報告が 1 報ある。

微生物変異原性試験の 2 報のうちの 1 つは、NTP で実施したプレインキュベーション法による試験（文献 18）であり、33～10000 μg/plate のメチルアミン（溶媒：水）でネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 を用いて、ラット及びハムスターS9 を用いた代謝活性化による場合とよらない場合の両方で試験を実施している。試験結果は、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株においても陰性であった。もう 1 つは、当センターで実施したガス暴露法による試験（文献 19）であり、メチルアミンをガス化して 0.005～50%（陰性対照：空気）の濃度で、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2uvrA に、ラット S9 を用いた代謝活性化による場合とよらない場合の両

方で暴露を実施した。試験結果は、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株においても陰性であった。従って、上記のそれぞれの試験条件では、プレインキュベーション法とガス暴露法の両方で、微生物に対して変異原性を示さなかった。

マウスリンパ腫を用いた遺伝子突然変異試験（文献 20）は、Caspary（1986）らの報告であり、0.325～5.2 mM のメチルアミン（溶媒：水）で代謝活性化系によらない場合のみで、マウスリンパ腫 L5178Y を用いて実施している。試験結果は陽性であり、ほ乳類の培養細胞に対して遺伝子突然変異を誘発することを示した。

V　結論

B6D2F1/Crlj マウスを用いて、メチルアミンの 2 年間（104 週間）にわたる吸入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、メチルアミンのマウスに対するがん原性はなかった。

Ⅵ　文献

1. U.S. National Library of Medicine, Specialized Information Services 2007. Methylamine Chemical/Physical Properties. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Available: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB [accessed 2007/01/19].

2. McLafferty FW, ed. 1994. Wiley Registry of Mass Spectral Data. 6th ed. New York, NY：John Wiley and Sons.

3. 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.

4. OECD. 1981. OECD Guideline for Testing of Chemicals 451 "Carcinogenicity Studies". Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development.

5. 日本バイオアッセイ研究センター. 2009. メチルアミンのマウスを用いた吸入による 13 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. ACGIH. 2007. Methylamine. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 7th ed. Cincinnati, OH: American Conference of Govermental Industrial Hygienists.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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: 13-83.

11. Sontag JM, Page NP, Saffiotti U. 1976. Guidelines for carcinogene bioassay in small rodents. NCI-CG-TR-1. DHEW Publication No.(NIH)76-801. Bethesda,MD: National Cancer Institute. 13-15.

12. Haseman JK. 1985. Issues in carcinogenicity testing: dose selection. Fundam Appl Toxicol. 5: 66-78.

13. 長野嘉介. 2000. 各論 1 章, 上部気道, 毒性病理組織学（日本毒性病理学会編）. 名古屋: 日本毒性病理学会. 99-116.

14. Renne R, Brix A, Harkema J, Herbert R, Kittel B, Lewis D, March T, Nagano K, Pino M, Rittinghausen S, Rosenbruch M, Tellier P, Wohrmann T. 2009. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse, respiratory tract. Toxicol Pathol 37: 5S-73S.

15. Monticello TM, Morgan KT, Uraih L. 1990. Nonneoplastic nasal lesions in rats and mice. Environ Health Perspect. 85: 249-255

16. Buckley LA, Morgan KT, Swenberg JA, James RA, Hamm TE Jr, Barrow CS. 1985. The toxicity of dimethylamine in F-344 rats and B6C3F1 mice following a 1-year inhalation exposure. Fundam Appl Toxicol. 5: 341-352

17. Wolf DC, Morgan KT, Gross EA, Barrow C, Moss OR, James RA, et al. 1995. Two-year inhalation exposure of female and male B6C3F1 mice and F344 rats to chlorine gas induces lesions confined to the nose. Fundam Appl Toxicol. 24: 111-131.

18. National Toxicology Program. 1982. Database Search Application. Methylamine, Genetic Toxicity Studies.
Available: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm.[accessed 2011/08/17].

19. 日本化学物質安全・情報センター. 1997.「既存化学物質　変異原性試験データ集（補遺版）」.

東京：日本化学物質安全・情報センター. 250-252.

20. Caspary WJ, Myhr B. 1986. Mutagenicity of methylisocyanate and its reaction products to cultured mammalian cells. Mutation Research. 174: 285-293.

Ⅶ　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。

なお、血液生化学的検査の AST、ALT、LDH、ALP、γ-GTP、CK については、測定単位が IU／L から U／L に変更されたため、本報告書はそれぞれ、新単位を記載した。