テトラクロロエチレンのラット及びマウスを用いた
吸 入 に よ る が ん 原 性 試 験 報 告 書

試験番号

2 週 間　：ラット/0079 ; マウス/0080
1 3 週 間 ：ラット/0085 ; マウス/0086
がん原性：ラット/0104 ; マウス/0105

ＣＡＳ　Ｎｏ．１２７－１８－４

平成５年３月３１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

テトラクロロエチレンのラット及びマウスを用いた
吸入によるがん原性試験報告書

試験番号

2週間　；ラット/0079；マウス/0080
13週間；ラット/0085；マウス/0086
がん原性；ラット/0104；マウス/0105

本　　文

目　次　　頁

要約 1

テトラクロロエチレンについて 2

Ⅰ　試験材料

Ⅰ－1　被験物質の使用ロット等 10
Ⅰ－2　被験物質の同一性・安定性 10
　Ⅰ－2－1　同一性 10
　Ⅰ－2－2　安定性 10

Ⅰ－3　試験動物 11

Ⅱ　試験方法

Ⅱ－1　投与

　Ⅱ－1－1　投与経路、投与方法及び投与期間 12
　Ⅱ－1－2　投与濃度及びその設定理由 12
　Ⅱ－1－3　被験物質の発生方法と濃度調整 14
　Ⅱ－1－4　被験物質の濃度測定 14

Ⅱ－2　動物管理

　Ⅱ－2－1　群分け及び個体識別方法 14
　Ⅱ－2－2　飼育条件 15

Ⅱ－3　観察・検査項目及び方法

　Ⅱ－3－1　動物の一般症状の観察 16
　Ⅱ－3－2　体重測定 16
　Ⅱ－3－3　摂餌量測定 16
　Ⅱ－3－4　血液学的検査 16
　Ⅱ－3－5　血液生化学的検査 16
　Ⅱ－3－6　尿検査 17
　Ⅱ－3－7　病理学的検査 17

Ⅱ－4　数値処理と統計学的方法

　（1）数値の取扱と表示 18
　（2）母数の取扱と表示 18
　（3）統計方法 19

Ⅱ－5　試資料の保管 19

Ⅲ　試験成績

Ⅲ－1　ラットを用いた試験

Ⅲ－1－1　2週間試験
(1) 動物の状態観察 20
(2) 血液学的検査・血液生化学的検査 20
(3) 病理学的検査 21

Ⅲ－1－2　13週間試験
(1) 動物の状態検査 22
(2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査 ... 22
(3) 病理学的検査 23

Ⅲ－1－3　がん原性試験
(1) 動物の状態観察 24
(2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査 ... 25
(3) 病理学的検査 25

Ⅲ－2　マウスを用いた試験

Ⅲ－2－1　2週間試験
(1) 動物の状態検査 28
(2) 血液学的検査・血液生化学的検査 28
(3) 病理学的検査 29

Ⅲ－2－2　13週間試験
(1) 動物の状態検査 30
(2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査 ... 30
(3) 病理学的検査 31

Ⅲ－2－3　がん原性試験
(1) 動物の状態観察 32
(2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査 ... 33
(3) 病理学的検査 33

Ⅳ　考察 37

Ⅴ　結論 43

Ⅵ　文献 44

TABLES

TABLE 1 EXPERIMENTAL DESIGN AND MATERIALS AND METHODS IN THE INHALATION STUDIES OF TETRACHLOROETHYLENE

TABLE 2 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT (TWO-WEEK STUDIES)

TABLE 3 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT (TWO-WEEK STUDIES)

TABLE 4 FOOD CONSUMPTION IN MALE RAT(TWO-WEEK STUDIES)

TABLE 5 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RAT(TWO-WEEK STUDIES)

TABLE 6 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT (THIRTEEN-WEEK STUDIES)

TABLE 7 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT (THIRTEEN-WEEK STUDIES)

TABLE 8 FOOD CONSUMPTION IN MALE RAT(THIRTEEN-WEEK STUDIES)

TABLE 9 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RAT(THIRTEEN-WEEK STUDIES)

TABLES (CONTINUED)

TABLE 10 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT (TWO-YEAR STUDIES)

TABLE 11 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT (TWO-YEAR STUDIES)

TABLE 12 INCIDENCE AND TIME OF MASS OCCUERRENCE(CLINICAL OBSERVATION) :RAT :MALE

TABLE 13 INCIDENCE AND TIME OF MASS OCCUERRENCE(CLINICAL OBSERVATION) :RAT :FEMALE

TABLE 14 FOOD CONSUMPTION IN MALE RAT(TWO-YEAR STUDIES)

TABLE 15 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RAT(TWO-YEAR STUDIES)

TABLE 16 NEOPLASTIC LESIONS (SPLEEN) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :RAT :MALE

TABLE 17 NEOPLASTIC LESIONS (SPLEEN) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :RAT :FEMALE

TABLE 18 NUMBER OF RAT WITH SELECTED LIVER LESIONS

TABLE 19 NUMBER OF RAT WITH SELECTED KIDNEY LESIONS

TABLE 20 CAUSE OF DEATH : RAT

TABLES (CONTINUED)

TABLE 21 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE (TWO-WEEK STUDIES)

TABLE 22 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE (TWO-WEEK STUDIES)

TABLE 23 FOOD CONSUMPTION IN MALE MOUSE(TWO-WEEK STUDIES)

TABLE 24 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE(TWO-WEEK STUDIES)

TABLE 25 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE (THIRTEEN-WEEK STUDIES)

TABLE 26 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE (THIRTEEN-WEEK STUDIES)

TABLE 27 FOOD CONSUMPTION IN MALE MOUSE(THIRTEEN-WEEK STUDIES)

TABLE 28 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE(THIRTEEN-WEEK STUDIES)

TABLE 29 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE (TWO-YEAR STUDIES)

TABLE 30 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE (TWO-YEAR STUDIES)

TABLE 31 INCIDENCE OF MASS OCCURRENCE(CLINICAL OBSERVATION) :MOUSE :MALE

TABLE 32 INCIDENCE OF MASS OCCURRENCE(CLINICAL OBSERVATION) :MOUSE :FEMALE

TABLES (CONTINUED)

TABLE 33 FOOD CONSUMPTION IN MALE MOUSE(TWO-YEAR STUDIES)

TABLE 34 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE(TWO-YEAR STUDIES)

TABLE 35 NEOPLASTIC LESIONS (SPLEEN)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :MOUSE :MALE

TABLE 36 NEOPLASTIC LESIONS (LIVER)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :MOUSE :MALE

TABLE 37 NEOPLASTIC LESIONS (LIVER)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :MOUSE :FEMALE

TABLE 38 NUMBER OF MOUSE WITH SELECTED LIVER LESIONS

TABLE 39 NUMBER OF MOUSE WITH SELECTED KIDNEY LESIONS

TABLE 40 NEOPLASTIC LESIONS (HARDARIAN GLAND)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :MOUSE :MALE

TABLE 41 NEOPLASTIC LESIONS (PITUITARY GLAND)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :MOUSE :FEMALE

TABLE 42 CAUSE OF DEATH : MOUSE

F I G U R E S

FIGURE 1 FORECASTED METABOLIC PATHWAY OF TETRACHLOROETHYLENE

FIGURE 2 TETRACHLOROETHYLENE VAPOR GENERATION SYSTEM AND INHALATION SYSTEM

FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE : RAT:MALE(TWO-YEAR STUDIES)

FIGURE 4 SURVIVAL ANIMAL RATE : RAT:FEMALE(TWO-YEAR STUDIES)

FIGURE 5 BODY WEIGHT CHANGES : RAT:MALE(TWO-YEAR STUDIES)

FIGURE 6 BODY WEIGHT CHANGES : RAT:FEMALE(TWO-YEAR STUDIES)

FIGURE 7 FOOD CONSUMPTION : RAT:MALE(TWO-YEAR STUDIES)

FIGURE 8 FOOD CONSUMPTION : RAT:FEMALE(TWO-YEAR STUDIES)

FIGURE 9 SURVIVAL ANIMAL RATE : MOUSE:MALE(TWO-YEAR STUDIES)

FIGURE 10 SURVIVAL ANIMAL RATE : MOUSE:FEMALE(TWO-YEAR STUDIES)

FIGURE 11 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE:MALE(TWO-YEAR STUDIES)

FIGURE 12 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE:FEMALE(TWO-YEAR STUDIES)

FIGURE 13 FOOD CONSUMPTION : MOUSE:MALE(TWO-YEAR STUDIES)

FIGURE 14 FOOD CONSUMPTION : MOUSE:FEMALE(TWO-YEAR STUDIES)

PHOTOGRAPHS

PHOTOGRAPH 1 SPLEEN, MONONUCLEAR CELL LEUKEMIA
TWO-YEAR STUDY, RAT, MALE, 600ppm, ANIMAL NO.0104-1302
(H.E., X152)

PHOTOGRAPH 2 HARDERIAN GLAND, ADENOMA :A
TWO-YEAR STUDY, RAT, MALE, 600ppm, ANIMAL NO.0104-1327
(H.E., X60)

PHOTOGRAPH 3 LIVER, SPONGIOSIS HEPATIS :A
TWO-YEAR STUDY, RAT, MALE, 600ppm, ANIMAL NO.0104-1305
(H.E., X60)

PHOTOGRAPH 4 LIVER, HYPERPLASIA :A
TWO-YEAR STUDY, RAT, MALE, 600ppm, ANIMAL NO.0104-1307
(H.E., X60)

PHOTOGRAPH 5 KIDNEY, NUCLEAR ENLARGMENT:PROXIMAL TUBULE :A
ATYPICAL TUBULAR DILATATION:PROXIMAL TUBULE :B
TWO-YEAR STUDY, RAT, MALE, 600ppm, ANIMAL NO.0104-1333
(H.E., X304)

PHOTOGRAPH 6 KIDNEY, CHRONIC NEPHROPATHY
TWO-YEAR STUDY, RAT, MALE, 600ppm, ANIMAL NO.0104-1334
(H.E., X60)

PHOTOGRAPH 7 LIVER, HEPATOCELLULAR ADENOMA :A
TWO-YEAR STUDY, MOUSE, MALE, 250ppm, ANIMAL NO.0105-1307
(H.E., X152)

PHOTOGRAPH 8 LIVER, HEPATOCELLULAR CARCINOMA
TWO-YEAR STUDY, MOUSE, MALE, 250ppm, ANIMAL NO.0105-1346
(H.E., X152)

PHOTOGRAPH 9 LIVER, HEMANGIOENDOTHELIOMA
TWO-YEAR STUDY, MOUSE, MALE, 250ppm, ANIMAL NO.0105-1345
(H.E., X152)

PHOTOGRAPH 10 LIVER, ANGIECTASIS :A
TWO-YEAR STUDY, MOUSE, MALE, 250ppm, ANIMAL NO.0105-1307
(H.E., X60)

PHOTOGRAPH 11 SPLEEN, HEMANGIOENDOTHERIOMA :A
TWO-YEAR STUDY, MOUSE, MALE, 250ppm, ANIMAL NO.0105-1347
(H.E., X152)

PHOTOGRAPH 12 KIDNEY, NUCLEAR ENLARGMENT:PROXIMAL TUBULE :A
TWO-YEAR STUDY, MOUSE, MALE, 250ppm, ANIMAL NO.0105-1306
(H.E., X304)

PHOTOGRAPH 13 KIDNEY, TUBULER NECROSIS:PROXIMAL TUBULE :A
REGENERATION:PROXIMAL TUBULE :B
TWO-WEEK STUDY, MOUSE, MALE, 3200ppm, ANIMAL NO.0080-1501
(H.E., X152)

PHOTOGRAPH 14 LIVER, NUCULEAE ENLARGMENT:PROXIMAL TUBULE :A
THIRTEEN-WEEK STUDY, MOUSE, MALE, 1400ppm, ANIMAL NO.0086-1502
(H.E., X302)

APPENDIXES

APPENDIX A 1-1 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX A 1-2 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX A 1-3 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX A 1-4 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX A 2-1 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX A 2-2 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX A 2-3 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX A 2-4 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX A 3-1 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX A 3-2 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX A 3-3 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX A 3-4 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX A 4-1 HEMATOLOGY (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX A 4-2 HEMATOLOGY (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX A 4-3 HEMATOLOGY (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX A 4-4 HEMATOLOGY (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX A 5-1 BIOCHEMISTRY (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX A 5-2 BIOCHEMISTRY (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX A 5-3 BIOCHEMISTRY (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX A 5-4 BIOCHEMISTRY (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX A 6-1 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX A 6-2 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX A 6-3 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX A 6-4 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX A 6-5 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX A 6-6 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX A 6-7 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX A 6-8 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX A 7-1 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX A 7-2 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX A 7-3 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX A 7-4 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX A 7-5 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX A 7-6 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MRIBUND ANIMALS

APPENDIX A 7-7 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX A 7-8 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX A 8-1 IDENTITY AND PURITY OF TETRACHLOROETHYLENE
PERFORMED AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY
(TWO-WEEK STUDIES)

APPENDIX A 8-2 STABILITY OF TETRACHLOROETHYLENE
AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY
(TWO-WEEK STUDIES)

APPENDIX A 9-1 CONCENTRATION OF TETRACHLOROETHYLENE IN INHALATION CHAMBER
(TWO-WEEK STUDIES)

APPENDIX A 9-2 ENVIRONMENT OF INHALATION CHAMBER (TWO-WEEK STUDIES)

APPENDIX B 1-1 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX B 1-2 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX B 1-3 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX B 1-4 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX B 2-1 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX B 2-2 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX B 2-3 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX B 2-4 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX B 3-1 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX B 3-2 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX B 3-3 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX B 3-4 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX B 4-1 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX B 4-2 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX B 4-3 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX B 4-4 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX B 5-1 BIOCHEMISTRY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX B 5-2 BIOCHEMISTRY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX B 5-3 BIOCHEMISTRY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX B 5-4 BIOCHEMISTRY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX B 6-1 URINALYSIS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX B 6-2 URINALYSIS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX B 6-3 URINALYSIS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX B 6-4 URINALYSIS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX B 7-1 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 7-2 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 7-3 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 7-4 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 8-1 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY),ABSOLUTE
RAT:MALE

APPENDIX B 8-2 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY),ABSOLUTE
RAT:FEMALE

APPENDIX B 8-3 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE:MALE

APPENDIX B 8-4 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE:FEMALE

APPENDIX B 9-1 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY),RELATIVE
RAT:MALE

APPENDIX B 9-2 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY),RELATIVE
RAT:FEMALE

APPENDIX B 9-3 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY),RELATIVE
MOUSE:MALE

APPENDIX B 9-4 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY),RELATIVE
MOUSE:FEMALE

APPENDIX B 10-1 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY) RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 10-2 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY) RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 10-3 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY) MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX B 10-4 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY) MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX B 11-1 IDENTITY AND PURITY OF TETRACHLOROETHYLENE PERFORMED AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY (THIRTEEN-WEEK STUDIES)

APPENDIX B 11-2 STABILITY OF TETRACHLOROETHYLENE AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY (THIRTEEN-WEEK STUDIES)

APPENDIX B 12-1 CONCENTRATION OF TETRACHLOROETHYLENE IN INHALATION CHAMBER (THIRTEEN-WEEK STUDIES)

APPENDIX B 12-2 ENVIRONMENT OF INHALATION CHAMBER (THIRTEEN-WEEK STUDIES)

APPENDIX C 1 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY) RAT:MALE

APPENDIX C 2 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY) RAT:FEMALE

APPENDIX C 3 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY) MOUSE:MALE

APPENDIX C 4 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY) MOUSE:FEMALE

APPENDIX D 1 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY) RAT:MALE

APPENDIX D 2 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY) RAT:FEMALE

APPENDIX D 3 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY) MOUSE:MALE

APPENDIX D 4 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY) MOUSE:FEMALE

APPENDIX E 1 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY) RAT:MALE

APPENDIX E 2 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY) RAT:FEMALE

APPENDIX E 3 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY) MOUSE:MALE

APPENDIX E 4 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY) MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX F 1 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX F 2 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX F 3 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX F 4 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX G 1 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX G 2 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX G 3 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX G 4 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX H 1 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX H 2 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX H 3 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX H 4 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX I 1 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX I 2 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX I 3 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX I 4 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX I 5 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX I 6 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX I 7 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX I 8 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX J 1 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY),ABSOLUTE
RAT:MALE

APPENDIX J 2 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY),ABSOLUTE
RAT:FEMALE

APPENDIX J 3 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE:MALE

APPENDIX J 4 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE:FEMALE

APPENDIX K 1 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY),RELATIVE
RAT:MALE

APPENDIX K 2 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY),RELATIVE
RAT:FEMALE

APPENDIX K 3 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY),RELATIVE
MOUSE:MALE

APPENDIX K 4 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY),RELATIVE
MOUSE:FEMALE

APPENDIX L 1 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX L 2 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX L 3 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX L 4 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX L 5 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX L 6 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MRIBUND ANIMALS

APPENDIX L 7 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX L 8 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX M 1 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX M 2 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX M 3 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX M 4 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX M 5 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX M 6 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSET:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX M 7 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSET:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX M 8 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX N 1 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
RAT:MALE

APPENDIX N 2 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
RAT:FEMALE

APPENDIX N 3 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
MOUSE:MALE

APPENDIX N 4 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX O 1 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE RAT:MALE

APPENDIX O 2 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE RAT:FEMALE

APPENDIX O 3 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE MOUSE:MALE

APPENDIX O 4 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE MOUSE:FEMALE

APPENDIX P 1 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS RAT:MALE

APPENDIX P 2 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS RAT:FEMALE

APPENDIX P 3 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS MOSE:MALE

APPENDIX P 4 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS MOUSE:FEMALE

APPENDIX Q 1 IDENTITY AND PURITY OF TETRACHLOROETHYLENE PERFORMED AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY (TWO-YEAR STUDIES)

APPENDIX Q 2 STABILITY OF TETRACHLOROETHYLENE AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY (TWO-YEAR STUDIES)

APPENDIX R 1 CONCENTRATION OF TETRACHLOROETHYLENE IN INHALATION CHAMBER (TWO-YEAR STUDIES)

APPENDIX R 2 ENVIRONMENT OF INHALATION CHAMBER (TWO-YEAR STUDIES)

APPENDIX S 1 NUTRIENTS IN RAT AND MOUSE FEED

APPENDIX S 2 CONTAMINANTS IN RAT AND MOUSE FEED

APPENDIX T 1 METHODS FOR HEMATOLOGY,BIOCHEMISTRY AND URINALYSIS

APPENDIX T 2 UNITS AND DECIMAL PLACE FOR HEMATOLOGY AND BIOCHEMISTRY

要約

テトラクロロエチレンの吸入によるがん原性を検索する目的でラットとマウスを用いて全身暴露による2年間(104週間)の試験を実施した。

試験に使用した動物はF344/DuCrj(Fischer)ラットとCrj:BDF$_1$マウスで、雌雄各群とも50匹とし、被験物質投与群3群と対照群1群の計4群の構成で、ラット400匹、マウス400匹を用いた。

2週間及び13週間の予備試験を行い、これらの結果から、がん原性試験の投与濃度はラットでは600ppm、200ppm、50ppm、マウスでは250ppm、50ppm、10ppmとし、1日6時間、週5日、104週間にわたり投与した。観察・検査項目は一般症状の観察、体重・摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

テトラクロロエチレン投与群では対照群と比べて投与の影響によると思われる生存動物数(率)の有意な低下がラット及びマウスとも各最高濃度群で認められた。

テトラクロロエチレンを投与したラットでは、脾臓の単核球性白血病の発生が雌雄とも増加傾向を示すとともに、雄の600ppm群の発生が対照群に比べて有意な増加を示した。この単核球性白血病の増加が投与群の生存率の低下をまねいたと考えられる。また、雄の肝臓の海面状変性、過形成の増加、雌雄の腎臓の近位尿細管の核増大、雄の近位尿細管の異形尿細管拡張の増加、慢性腎症の増強はテトラクロロエチレンの投与によるものだと考えられた。

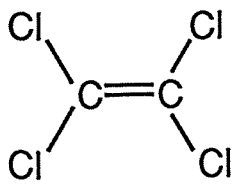
テトラクロロエチレンを投与したマウスでは、肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生が雌雄とも増加傾向を示すとともに雌雄の250ppm群の発生が対照群に比べて有意な増加を示した。マウスにおいてはこの内肝細胞癌の増加が投与群の生存率の低下をまねいた。雄では脾臓、肝臓、全臓器における血管内皮腫、ハーダー腺の腺腫が増加傾向を示した。雌では全臓器における血管内皮腫が増加傾向を示した。また、雌雄の肝臓の血管拡張と中心変性、雄の肝臓の巣状壊死の増加、雌雄の腎臓の近位尿細管核増大、異形尿細管拡張の増加はテトラクロロエチレンの投与によると考えられた。

ラットでは雌雄に脾臓の単核球性白血病の発生の増加が認められ、テトラクロロエチレンのF344/DuCrj(Fischer)ラットに対するがん原性が証明された。その腫瘍発生濃度は雄で600ppmであった。

マウスでは雌雄の肝臓の肝細胞腺腫及び肝細胞癌、雄のハーダー腺の腺腫の発生の増加が認められ、テトラクロロエチレンのCrj:BDF$_1$マウスに対するがん原性が証明された。その腫瘍発生濃度は雌雄ともに250ppmであった。

テトラクロロエチレンについて

＜構造式、分子量＞



C_2Cl_4

分子量：165.83

CAS.No.：127-18-4

＜名称と別名＞

名　　称：ﾃﾄﾗｸﾛﾛｴﾁﾚﾝ (Tetrachloroethylene)

別　　名：Perchloroethylene
Carbon dichloride
Ethylene tetrachloride
1,1,2,2-Tetrachloroethylene
Perchlene

＜物理化学的性状等＞

性　　状：無色透明、不燃性の液体、エーテル様の臭気

沸　　点：121.20℃

凝固点：-22.35℃

比　　重：d_4^{20} 1.62260

蒸気圧：18.47mmHg(25℃)

溶解性：水には不溶(0.015/100g 25℃)
エタノール、エーテル、クロロホルム、ベンゼンに易溶

保存条件：室温、遮光条件下で気密容器に保存

(文献1,2,3,4,5,6)

＜用途＞

テトラクロロエチレンは脂溶性が高くかつ不燃であるため極めて優れた脱脂洗浄剤として主にドライクリーニング用、金属の脱脂洗剤及び乾燥に使用されており、他に殺虫剤、防虫剤、セルロースエステル及びエーテルの混合物溶剤、有機合成中間体などにも広く使用されている。
(文献1,2,3,4,5,6)

＜生産量＞

1972年のテトラクロロエチレンの世界的な需要は約60万tonと見積られ、1974年には約100万tonと推定されている。
日本では 1952年にテトラクロロエチレンの商業生産が開始され、生産量は 1977年には約5万5千ton、1987年には約8万4千ton、1989年には約9万1千ton生産されている。(文献5,6,7)

＜許容濃度＞

作業環境中でのテトラクロロエチレンの許容濃度は日本では 50ppm(日本産業衛生学会、1992年)、アメリカでは 50ppm(ACGIH、1991～1992年)である。
(文献8,9)

＜人への影響＞

テトラクロロエチレンを吸入または、くり返し皮膚や粘膜との接触、口からの摂取等により吸収すると中毒作用を呈し、中枢神経、肺、皮膚、粘膜、消化器系、肝臓及び腎臓に障害を起こす。また、短時間に多量の蒸気を吸入すると急性毒性を起こし、その症状は中枢神経系に現われる。2000ppm以上の高濃度では麻酔作用があると同時に目、鼻、のどの刺激、頭痛、流涙、目のしゃく熱感、めまい、眠け、こん迷、悪心、吐きけ、おう吐などが起こりアルコールめいていと同じような症状さえ現われる。亜急性中毒の症状としては頭痛、疲労、悪心、吐きけ、おう吐、精神混乱、一時的視力減弱などがある。くり返しまたは長期間皮膚に接触すると皮膚脂肪が除去されるため皮膚炎を起こす。また、蒸気や飛まつが目の中にはいると、流涙、しゃく熱痛を伴う炎症を起こす。飲み込むと初期症状として、悪心、おう吐、下痢、血便など胃腸管刺激症状が現われる。
(文献7,10,11)

V.K.Roweら(1952)は、ボランティアによる人体暴露実験を行った。その結果を以下の表にまとめた。(文献12)

濃度	暴露時間	1回の暴露に伴う症状
106ppm	1時間	軽度の不快感、軽度の酩酊感、軽度の眠け、臭いの感知など
216ppm	45分～2時間	軽度の粘膜刺激と軽度の目まい、眠けなど
280ppm	2時間	暴露終了後にも残る不快感、粘膜刺激、吐きけなど
600ppm	10分	強い不快感、粘膜刺激、目まいなど
1060ppm	1分～2分	強い目まい、粘膜の著しい刺激など

＜代謝＞

D.G.Peggら(1978)は^{14}Cでラベルしたテトラクロロエチレンをラットに強制経口投与(1mg/kg、500mg/kg)及び吸入暴露(10ppm、600ppm、6時間)し、投与後の放射能活性を調査した。投与後72時間以内に低濃度では、70%のテトラクロロエチレンが呼気排出され、26%が呼気中のCO_2及び糞尿中の代謝産物中に回収され、3～4%が体内に存在していた。一方、高濃度では89%がテトラクロロエチレンとして呼気排出され、9%が呼気中のCO_2及び糞尿中に、1～2%が体内に見い出された。また、呼気としてのテトラクロロエチレンの排出の半減期はおよそ7時間で、濃度や投与経路によって目立った違いはみられなかった。体内に存在している放射能活性は、主に肝臓、腎臓、脂肪組織に分布していたと報告している。(文献13)

W.Dekantら(1986)は^{14}Cでラベルしたテトラクロロエチレンを800mg/kgの用量で雌のラット及び雌のマウスに強制経口投与した後に、排出及び代謝について実験を行っている。両種ともに未変化体での呼気排出が主で、ラットで91.2%、マウスで85.1%に達し、尿(ラット:2.3%、マウス:7.1%)、

及び糞(ラット:2.0%、マウス:0.5%)に投与量の一部が排泄されていた。尿中代謝物は蓚酸(ラット:8.0%、マウス:2.9%)、ジクロロ酢酸(ラット:5.1%、マウス:4.4%)、トリクロロ酢酸(ラット:54.0%、マウス:57.8%)、N-トリクロロアセチル-アミノエタノール(ラット:5.4%、マウス:5.7%)、トリクロロエタノール及びその抱合体(ラット:8.7%、マウス:8.0%)、S-1,2,2-トリクロロビニル-N-アセチルシスティン(N-アセチル-TCVC)(ラット:1.6%、マウス:0.5%)、トリクロロ酢酸の他の抱合体(ラット:1.8%、マウス:1.3%)として同定されたと報告している。(文献14)

M.Mazzulloら(1987)は^{14}Cでラベルしたテトラクロロエチレンをラット及びマウスに静注し、組織中のDNA、RNA及びタンパク質とテトラクロロエチレンとの共有結合について研究を行っている。マウスは肝臓中の高分子物質に高い放射能活性を示し特にその活性はRNAにおいて高値を示した。ラットでは腎臓中の高分子物質に高い活性が示された。また、in vitroでのテトラクロロエチレンと核酸及びタンパク質との共有結合は肝ミクロゾームのP-450を含む酸化系により進行し、また、GSHを肝ミクロゾームシステムに添加することにより共有結合の程度はより高まったと報告している。(文献15)

W.Dekantら(1987)は^{14}Cでラベルしたテトラクロロエチレンとその代謝物の1つであるS-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システィン(TCVC)を用い、代謝経路の研究を行い、以下の様に報告している。NADPHの存在下でラット肝ミクロゾーム分画はテトラクロロエチレンを可溶性のトリクロロ酢酸と蓚酸に代謝することが確認され、これらの大部分はミクロゾーム中の高分子物質と共有結合しており、この高分子物質の多くはN-トリクロロアセチル化リン脂質と同定された。また、テトラクロロエチレンと肝ミクロゾーム及びサイトソール(GSH 10mM添加、NADPH未添加)をインキュベーションしたところトリクロロ酢酸及び蓚酸以外の極性構造が見い出され、これは、S-(1,2,2-トリクロロビニル)-グルタチオン(TCVG)と同定された。更に、GSHと結合性の高い1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンを添加するとTCVGの形成は阻害され、また、NADPHとGSHの共存下ではミクロゾーム中のTCVG形成は減少した。テトラクロロエチレンの代謝物であるTCVCは細菌のシスティン抱合体のβ-lyaseにより開裂し、ジクロロ酢酸とピルビン酸を生じた。以上のことからテトラクロロエチレンの生体変化は肝臓で進行するがテトラクロロエチレンの酸化による代謝とGSH抱合による代謝は競合的な反応であることを示唆している。(文献16)

A.M.Schumannら(1980)はテトラクロロエチレンの肝臓がんにおけるマウスの感受性とラットの耐性についてその機構を明かにするためB6C3F$_1$マウ

スとSDラットに^{14}Cでラベルしたテトラクロロエチレンを吸入暴露(10ppm)または強制経口投与(500mg/kg)を行った。その結果、それぞれ、ラットに比較してマウスでは体重(kg)当り 8.5倍及び 1.6倍の代謝物が見い出された。また、マウスの肝臓においてラットの結果と比較した場合にはマウスの方がより多くの高分子物質との結合がみられたと述べている。(文献17)

以上のことから予想される代謝経路を Figure 1に示す。(文献18)

＜変異原性＞

D.F.Callen(1980)らはSaccharomyces cerevisiaeを用いチトクロムP-450による代謝活性化法で、テトラクロロエチレンに変異原性があることを報告している。(文献19)

R.Kochら(1988)はSaccharomyces cerevisiaeを用いてチトクロムP-450による同様の試験を行ったが、テトラクロロエチレンの毒性が高く、その変異原性は確認できなかったと報告している。(文献20)

S.Vamvakasら(1989)は、テトラクロロエチレンとそのGSH抱合体であるS-(1,2,2-トリクロロビニル)グルタチオン(TCVG)の変異原性について以下のように報告している。テトラクロロエチレンは外因性の代謝的活性化もしくは酸化的条件下でないと変異原性は示さない。また、TCVGはラット腎微細画分(γ-グルタミルトランスペプチターゼとジペプチターゼを高濃度に含む)存在下で変異原性を示す。テトラクロロエチレンをラット肝より精製したグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)とグルタチオンの存在下またはラット腎画分と前培養すると経時的にTCVGが生成し、Ames試験で明かな変異原性を示した。単離灌流されたラット肝臓にテトラクロロエチレンを添加した試験では、TCVGが胆汁中に排泄され、その胆汁は腎微細画分の存在下で、バクテリアに明かな変異原性を示し、その変異原性はγ-グルタミルトランスペプチターゼの阻害剤であるSerine borateもしくはβ-lyaseの阻害剤であるamino oxyacetic acid を添加する事により弱まった。これらの事はGSH S抱合体がメルカプツール酸経路の酵素及びβ-lyaseによって開裂し、このことが、ラットの腎臓がんの生成に影響を及ぼしているかもしれないと述べている。(文献21)

(Study No.0104,0105)

＜急性毒性試験＞

V.K.Roweら(1952)はラットを用いてテトラクロロエチレンの吸入暴露実験を行っている。テトラクロロエチレンの急性暴露に伴う主な症状は、中枢神経系の抑制作用であって、ラットに暴露した場合、6000ppmでは数分以内に、3000ppmでは数時間で意識喪失が起こるが、2000ppmでは起こらない。その急性暴露による実験結果の成績は以下の表のごとくであった。

(文献12)

暴露濃度	暴露時間(Hr)	死亡数／暴露動物数
20000ppm	1.2 0.08	30/30 0/30
12000ppm	3.0 2.5 2.0 1.0 0.6 0.4 0.3 0.2	20/20 4/20 19/20 16/20 5/20 1/20 4/20 0/20
6000ppm	8.0 6.0 5.0 1.0 0.8 0.6	17/20 8/10 4/5 1/15 1/11 0/20
3000ppm	8.0 6.0 5.0 4.0	2/5 3/10 2/15 0/30
2000ppm	14.0 10.0	0/10 0/20

F.Fribergら(1953)は、マウスにテトラクロロエチレンを4時間暴露し、その試験成績からLC_{50}値は5200ppmと報告している。(文献22)

J.R.Hayesら(1986)は経口投与でのラットにおけるLD_{50}値は雄で3835mg/kg、雌で3005mg/kgと報告している。(文献23)

＜慢性毒性試験＞

V.K.Roweら(1952)のラット、ウサギ、サル、モルモットを用いたテトラクロロエチレンの1日7時間、週5日、6ヶ月間吸入実験によると、ラット、ウサギ、サルでは 400ppmで影響は認められなかったが、モルモットでは200ppmで肝組織に変化が認められたと報告している。(文献12)

J.R.Hayesら(1986)はテトラクロロエチレンのラットを用いた飲水投与試験を行っている。ラットに14400と1400mg/kg、体重/日の用量で90日間投与したとき、テトラクロロエチレンによる死亡はみられなかった。投与による影響として、高投与群で雌雄ともに体重の有意な低下、体重に対する肝臓と腎臓の重量の増加、投与量依存的に5'-ヌクレチオダーゼの活性の上昇がみられた他は、病理組織学的検査、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査において投与に関連すると思われる変化はなかったと報告している。(文献23)

J.Odumら(1988)は雌雄のF344ラット及び$B6C3F_1$マウスに 400ppmのテトラクロロエチレンを1日6時間で14日、21日、28日間、200ppmで28日間、それぞれ吸入させた。その結果、マウスの肝臓においてペルオキシゾームの増加がみられた。ペルオキシゾームのシアン非感受性アシルCoA酸化系の活性の上昇(雄で3.6倍、雌で2.1倍)がみられたが、肝臓のカタラーゼ活性の上昇はみられなかった。ペルオキシゾームの増殖は、ラットの肝臓及びラット、マウスの腎臓では観察されなかった。がん原性物質及び肝臓のペルオキシゾームの増殖をもたらす物質として知られているトリクロロ酢酸がテトラクロロエチレンの主な代謝物として見い出され、血中濃度曲線下の面積値の比較では、マウスはラットに比べて6～7倍高いトリクロロ酢酸に暴露されていることが示されたと報告している。(文献24)

D.G.Peggら(1978)は、ラットに 600ppmのテトラクロロエチレンを1日6時間、週5日、12ヶ月間吸入暴露し、この濃度では組織毒性はみられなかったと報告している。(文献13)

NTP(National Toxicology Program:TR 311:1986)では、ラット及びマウスにおけるテトラクロロエチレンの発がん性試験のための予備試験として13週間吸入試験を行ってている。ラット及びマウスともに各群雌雄10匹ずつ用い、1600, 800, 400, 200, 100ppmで1日6時間、週5日、13週間暴露した結果、1600ppm群でラット及びマウス共に死亡(ラット:雄4例、雌7例、マウス:雄2例、雌4例)及び生存動物の体重減少がみられた。ラットでは雌雄共に200～800ppm群で軽度から中等度の肝臓の充血がみられた。マウスでは、投与群の雌雄の肝臓に軽度から中等度の白血球浸潤、中心性壊死、胆汁鬱

滞(400-1600ppm)、分裂像(200-1600ppm)がみられ、200ppm群の雌雄の腎臓に軽度の尿細管の核巨大化がみられたと報告している。(文献25)

＜発がん性試験＞

NIHがNTP(TR 311(1986))でF344/Nラット及びB6C3F$_1$マウスを用いた吸入試験を行い、ラットでは雌雄に単核球性白血病、雄に腎臓の尿細管の腫瘍の発生を確認し、雄には確実な発がん性があり、雌では確実に発がん性がありとするには不充分であったとしている。マウスでは雌雄の肝臓の肝細胞癌と雄の肝細胞腺腫の発生を確認し、雌雄に確実な発がん性があると報告している。(文献25)

＜ＩＡＲＣにおける評価＞

IARC(International Agency for Research on Cancer) Monographs (1987)では、実験動物に対し発がん性の証拠は十分にあるが、人に対する発がん性の適切なデータがないことから、総合的な評価はGroup 2Bに分類している。(文献26)

Ⅰ　試験材料

Ⅰ－1　被験物質の使用ロット等

使用ロット番号

2週間試験：LAG4435
13週間試験：WEN4459
がん原性試験：PDL5382,PDJ5835,CTQ5124,CTN5675,
CTJ4392,CTF5106,SAN5885
製造元：和光純薬工業株式会社
グレード：特級
純度：99.0%
水分：0.05%以下
不揮発物：0.005%以下

Ⅰ－2　被験物質の同一性・安定性

Ⅰ－2－1　同一性

被験物質として使用するテトラクロロエチレンを各ロット毎にマススペクトル、赤外吸収スペクトルを測定し、文献値と比較することにより、同一であることを確認した。なお、それらの結果について、2週間試験はAppendix A 8-1、13週間試験はAppendix B 11-1、がん原性試験はAppendix Q 1に示した。

Ⅰ－2－2　安定性

被験物質として使用するテトラクロロエチレンを各ロット毎に受領時及びその使用終了時に、赤外吸収スペクトル、ガスクロマトグラムを測定し、安定であることを確認した。なお、それらの結果について、2週間試験はAppendix A 8-2、13週間試験はAppendix B 11-2、がん原性試験Appendix Q 2に示した。

Ⅰ－3　試験動物

動物は2週間試験、13週間試験及びがん原性試験ともに日本チャールス・リバー(株)のF344/DuCrj(Fischer)ラット(SPF)及びCrj:BDF_1マウス(SPF)の雌雄を使用した。

2週間試験では、ラット、マウスとも雌雄各72匹を生後4週齢で導入し、各1週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で一般状態の観察所見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(投与開始時体重範囲、ラット雄:117～132g、雌:97～107g/マウス雄:21.2～25.2g、雌:18.3～20.4g)を選別し、試験に供した。

13週間試験では、ラット、マウスとも雌雄各72匹を生後4週齢で導入し、各1週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で一般状態の観察所見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(投与開始時体重範囲、ラット雄:124～138g、雌:98～109g/マウス雄:21.1～24.3g、雌:17.6～20.5g)を選別し、試験に供した。

がん原性試験では、ラット、マウスとも雌雄各240匹を生後4週齢で導入し、各1週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で一般状態の観察所見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(投与開始時体重範囲、ラット雄:118～137g、雌:95～107g/マウス雄:21.2～24.0g、雌:17.2～20.0g)を選別し、試験に供した。

なお、F344/DuCrj(Fischer)ラット及びCrj:BDF_1マウスを選択した理由は、以下のとおりである。

①遺伝的に安定している。

②腫瘍の自然発生率が低い。

③過去にがん原性試験のデータがあり、化学物質による腫瘍発生の感受性が知られている。

Ⅱ　試験方法

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。

投与は吸入チャンバー内の試験動物にテトラクロロエチレンの設定濃度の蒸気を暴露することにより行った。

各試験における投与期間及び暴露回数は以下の通りである。

2週間試験　・・・・6時間/日，5日/週，10回/2週間

13週間試験・・・・6時間/日，5日/週

ラット：64回/13週間

マウス：63回/13週間

(祝祭日を除く)

がん原性試験・・・6時間/日，5日/週

ラット：484回/104週間

マウス：481回/104週間

(祝祭日を除く)

Ⅱ－1－2　投与濃度及びその設定理由

2週間試験

投与濃度は雌雄のラット及びマウスとも 3200ppm、1600ppm、800ppm、400ppm、200ppm(公比2.0)と設定した。

NTPにおいてラット及びマウスを用いたテトラクロロエチレンの吸入毒性試験(文献 25)が行われ以下の様に報告されている。14日間試験では各群雌雄 5匹ずつのラット及びマウスを用い 1750ppm、875ppm、425ppm、200ppm、100ppm、0ppmの濃度で6時間/日、5日/週で計10回の暴露を行い、その結果、ラットでは 1750ppm群の雄で2例、雌で3例の死亡がみられた。1750ppm群の雄で体重減少(対照群に対して 72%)がみられ、1750ppm群の雌雄に呼吸困難、自発運動量減少、運動失調などがみられた。また、マウスでは雌雄とも死亡はみられず、1750ppm群でわずかな体重減少(対照群に対して雄で 7%、雌で 6%減)、呼吸困難、自発運動量減少、機能亢進、麻酔症、運動失調等がみられた。また、肝臓の脂肪変性が 1750ppm群で雌雄の全例、875ppm群で雄の 4例にみられた。さらに13週間試験では各群雌雄 10匹ずつのラット、マウスを用い 1600ppm、800ppm、400ppm、200ppm、100pppmの濃度で6時間

/日、5日/週、13週間の暴露を行った。その結果、ラットでは1600ppm群の雄で4例、雌で7例に死亡がみられ、体重減少(対照群に対して雄は20%、雌は11%減)、肺のうっ血、濃度依存的に肝臓のうっ血がみられた。マウスでは1600ppm群の雄で2例、雌で4例の死亡がみられ、雄にわずかな体重減少(対照群に対して8%減)がみられた。

以上の報告を基に2週間試験における暴露濃度を検討した結果、最高投与濃度はNTPで実施された2週間試験及び13週間試験の最高濃度より1段階上であると判定し、また、NTPの2週間試験で425ppm以下で暴露による影響がみられないことより最低濃度を200ppmとし公比2.0で上げ、以下400ppm、800ppm、1600ppm、3200ppmとした。

13週間試験

投与濃度はラット及びマウスが雌雄とも1400ppm、609ppm、265ppm、115ppm、50ppm(公比2.3)と設定した。

2週間試験の結果、ラットは雌雄とも3200ppm群で死亡がみられ、体重の変化で雄の1600ppm以上の群、雌の3200ppm群で増加抑制がみられた。剖検では雌雄とも1600ppm以下の群には著変がみられなかったことなどから、最高投与濃度は1600ppmと800ppmの間、かつ1600ppm付近と考え、1400ppmとし以下公比2.3で下げ、609ppm、265ppm、115ppm、50ppmとした。

また、マウスは雌雄とも3200ppm群で死亡がみられ、剖検では400ppm以上の群で雌雄の肝臓に淡色化がみられ、病理所見で1600ppm以上の群で肝臓の中心性腫脹がみられたことより、最高投与濃度は1600ppmと800ppmの間と考え1400ppmとし、以下公比2.3で下げ、609ppm、265ppm、115ppm、50ppmとした。

がん原性試験

投与濃度はラットが雌雄とも600ppm、200ppm、50ppm、マウスが雌雄とも250ppm、50ppm、10ppm(公比5.0)と設定した。

13週間試験の結果、ラットは雌雄とも投与群で死亡が認められなかった。体重の変化で雄において最高投与濃度の1400ppm群に体重増加の抑制が認められ、雌雄の609ppm以上の群の血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、及び臓器重量等において投与による毒性として顕著な変化が認められ、最高投与濃度を600ppmとし最低投与濃度は許容濃度(TLV)から判断し、50ppmとした。また中間投与濃度は4倍の200ppmとした。

マウスは雌雄とも投与群で死亡が認められなかった。体重では雄の609ppm以上の群、雌の1400ppm群で対照群と比べ、体重増加の抑制がみられた。

血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査等においては265ppm以下の群の雌雄ともに投与による影響として顕著な変化が認められなかった。これより、最高投与濃度は 250ppmとし、中間投与濃度は許容濃度(TLV)の 50ppmとし、この公比(5.0)で下げた 10ppmを最低投与濃度群とした。

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 2に示す通り、テトラクロロエチレン(液体)の入った発生容器①を循環水式恒温槽②で加熱しながら、清浄空気③をバブラー④を用いてバブリングして蒸発させた被験物質蒸気を、一定温度に冷却⑤し、さらに加熱⑥することにより安定した濃度でラインミキサー⑦に供給した。次にそれぞれの吸入チャンバー内のテトラクロロエチレン濃度をガスクロマトグラフ⑧により監視しながら設定値になるように蒸気の供給量⑨を調整した。

Ⅱ－1－4　被験物質濃度の測定

各試験における吸入チャンバー内のテトラクロロエチレ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分毎に測定した。

2週間試験は Appendix A 9-1、13週間試験は Appendix B 12-1、がん原性試験は Appendix R 1に測定結果を示した。

各試験とも投与濃度の平均値は設定濃度を満足する結果を示した。なお、がん原性試験における結果(平均値±標準偏差)を記述すると、ラットでは600ppm群:598.9±4.9ppm、200ppm群:199.8±1.8ppm、50ppm群:49.9±0.6ppmであり、マウスでは 250ppm群:250.2±1.6ppm、50ppm群:50.1±0.3ppm、10ppm群:10.0±0.1ppmであった。

Ⅱ－2　動物管理

Ⅱ－2－1　群分け及び個体識別方法

供試動物の各投与群への割り当ては、動物を体重の重い順より各群に1匹づつ割り当て、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27)

試験期間中の動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間においては色素塗布により、投与期間において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、ラットとマウスは、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し、他試験と区別した。

Ⅱ－２－２　飼育条件

動物は、各試験の馴化期間及び投与期間中は吸入チャンバー内で飼育し、各試験で使用した吸入チャンバー内の環境条件を Table 1に示した。その計測結果を2週間試験は Appendix A 9-2 に、13週間試験は Appendix B 12-2 に、がん原性試験は Appendix R 2 に示した。また、各試験の検疫期間の動物飼育は、温度 24±1℃、湿度 50±5%、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/時の環境の飼育室で行った。

各試験の検疫期間中は1ケージ当り5匹の群飼(ステンレス製網ケージ、ラット：340W×294D×176H mm、マウス：220W×212D×120H mm)、馴化期間中及び投与期間中は1ケージ当り1匹の単飼(ステンレス製五連網ケージ、ラット：150W×220D×176H mm、マウス：100W×120D×120H mm)の条件下で飼育した。なお、ケージは2週間毎に交換した。

飼料は、オリエンタル酵母工業(株)のCRF-1固型飼料(3Mrad=30KGy－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。なお、2週間試験のテトラクロロエチレン暴露中は給餌しなかった。また、飲水は、全飼育期間を通して、市水(秦野市水道局供給)をフィルターろ過した後、紫外線滅菌し、自動給水により自由摂取させた。

なお、がん原性試験における使用飼料の品質管理は、栄養成分についてはオリエンタル酵母工業(株)の自社分析データ資料を、夾雑物については、(財)日本食品分析センターの分析データ資料を使用ロットごとに入手し、異常のないことを確認した。これら品質管理のデータのまとめは、Appendix S 1,2 に示した。

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

各試験とも、毎日1回、動物の一般状態の観察を行った。

Ⅱ－３－２　体重測定

2週間試験では、0日(投与開始直前)、1日(1週1日)、2日(1週2日)、4日(1週4日)、7日(1週7日)、11日(2週4日)及び14日(2週7日)、13週間試験では週1回、がん原性試験では14週間までは週1回、それ以降は2週に1回、体重を測定した。

Ⅱ－３－３　摂餌量測定

2週間試験及び13週間試験では週1回、がん原性試験では14週までは週1回、それ以降は2週に1回、摂餌量を測定した。

Ⅱ－３－４　血液学的検査

各試験とも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採血したEDTA-2K加血液を用いて血液学的検査を行った。

なお、13週間試験及びがん原性試験の検査対象動物は解剖日前日より(18時間以上)絶食させた。

検査項目は Table 1、検査方法は Appendix T 1 に示した。

Ⅱ－３－５　血液生化学的検査

各試験とも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採血したヘパリンリチウム加血液を遠心分離して得られた血漿を用いて血液生化学的検査を行った。なお、13週間試験及びがん原性試験の検査対象動物は解剖日前日より絶食(18時間以上)させた。

検査項目は Table 1、検査方法は Appendix T 1 に示した。

Ⅱ－３－６　尿検査

13週間試験及びがん原性試験の投与最終週まで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 T 1 に示した。

Ⅱ－３－７　病理学的検査

各試験とも解剖時に全動物について肉眼的に観察を行った。2週間試験では雌雄各群の 2～6例の動物の臓器を、13週間試験とがん原性試験では全動物の臓器を10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液にて固定後、Table 1 に示した臓器及び肉眼的に変化のみられた臓器を、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡にて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Ⅰ)、切歯乳頭(レベルⅡ)、第一臼歯の前端(レベルⅢ)の3カ所で切り出し(横断)、検査した。

臓器重量は13週間試験及びがん原性試験の定期解剖時まで生存した動物についてTable 1 に示した臓器の湿重量を測定した。

腫瘍性病変についてはPeto検定に用いるコンテックス(0:定期解剖例に発見された腫瘍、1:死亡/瀕死例に発見された腫瘍で、かつ、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/瀕死例に発見された腫瘍で、直接死因に関係する腫瘍)を付与した。(文献 28)

Ⅱ－4　数値処理と統計学的方法

（1）数値の取扱いと表示

各数値データは計測機器の精度に合わせて表示した。

体重についてはgを単位とし、ラットでは小数点以下第1位を四捨五入して整数値で、マウスでは小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

摂餌量についてはgを単位とし、1週間(7日)を通しての摂餌量を小数点以下第1位まで計測し、この値を7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 T 2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、各数値データにおいて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った。

（2）母数の取扱いと表示

各種統計検定における群内動物数(母数)は総括表に示した。

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、欠測となったデータについては「－」で表示し、母数より除いた。

臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査は、定期解剖時まで生存した動物を対象とし、欠測となったデータについては「－」で表示し、母数より除いた。

尿検査は、投与最終週まで生存した動物を対象に行い、検査数を母数とした。

剖検と病理組織学的検査データは、各群の有効動物数(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)を母数とした。

ただし、腫瘍性病変については臓器別に、検査不能臓器を除いたものを母数とした。

（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。

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。

なお、病理組織学的検査のうち13週試験及びがん原性試験では非腫瘍性病変について、死亡/瀕死例、定期解剖例に分け、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る。

各群雌雄毎に検査数が２以下の項目については検定より除外した。

腫瘍性病変については、各臓器、腫瘍ごとに、各群いずれかの発生率が5%を越える腫瘍について、Peto検定、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(Ⅱ－３－７　病理学的検査を参照)を用いて、死亡率法<Standard rates>(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<Prevalence rates>(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<Combined rates>(コンテックス0～4の総計で検定)を行った。Fisher検定は対照群と各投与群間の検定を行った。

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、被験物質、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したがって、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。

Ⅲ　試験成績

Ⅲ－1　ラットを用いた試験

Ⅲ－1－1　2週間試験　(試験番号:００７９)

(1)動物の状態観察

生死状況を Table 2,3 に示した。
動物の死亡は、雌雄の 3200ppm群に認められ、雄で5/10例(2週1日:1例,2週2日:1例,2週3日:1例,2週6日:1例,2週7日:1例－合計5例)、雌で7/10例(1週5日:1例,1週7日:1例,2週2日:1例,2週5日:2例,2週6日:2例－合計7例)が死亡した。

一般状態の観察結果を Appendix A 1-1,2 に示した。
雌雄の 3200ppm群で投与期間初期より自発運動量減少、立毛、円背位、流涙、異常呼吸の所見及び麻痺性歩行等が認められた。

体重の推移を Table 2,3 及び Appendix A 2-1,2 に示した。
雄の 1600ppm以上の群で対照群に比較して体重増加の抑制が認められ、最終計測日(2週7日)まで生存した動物の体重値は対照群に対して、雄で3200ppm群:69%、1600ppm群:92%、雌で 3200ppm群で対照群に比較して体重増加の抑制が認められ、最終計測日まで生存した動物の体重値は対照群に対して80%であった。

摂餌量(1日1匹当り)を Table 4,5 及び Appendix A 3-1,2 に示した。
雄の 1600ppm以上の群及び雌の 3200ppm群で、投与期間を通して、対照群に比較して低下が認められ、それらの摂餌量で対照群に対する百分率は、雄では 1600ppm群:80～91%、3200ppm群:60～68%、雌では 3200ppm群:60～82%であった。

(2)血液学的検査、血液生化学的検査

血液学的検査

血液学的検査の結果を Appendix A 4-1,2 に示した。
雄の 3200ppm群で対照群に比較してヘモグロビン濃度、分葉核好中球比の増加、リンパ球比の減少が認められた。雌の 3200ppm群で分葉核好中球比の増加、雌の 1600ppm以上の群でリンパ球比の減少が認められた。

血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を Appendix A 5-1,2 に示した。

雄の 3200ppm群で対照群に比較してアルブミン、総コレステロールの増加、ＧＯＴ、ＣＰＫ活性の低下、雄の 1600ppm以上の群でカルシウムの減少が認められた。雌の 3200ppm群で総蛋白、アルブミン、及びカリウムの増加が認められた。

（３）病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見を Appendix A 6-1,2に示した。

死亡動物では 雌雄とも肺の赤色化ないし赤色斑が多くの例に観察された。

雄で胸腺の赤色斑が2例に観察され、胸腺の萎縮、盲腸の拡張、肝臓の赤色化、膀胱の尿多量貯留及びハーダー腺の白色化が1例づつみられた。雌で気管の透明液貯蓄、リンパ節の赤色化、胸腺の赤色斑及びハーダー腺の白色化が1例づつみられた。

定期解剖動物では雄の 3200ppm群の全例に胸腺の萎縮が観察された。雌には投与群に特徴的な所見あるいは対照群と比較して顕著に高い発生を示した所見は認められなかった。

病理組織学的検査

死亡動物(3200ppm群)では雄5例、雌6例、定期解剖動物は各群雌雄2例について病理組織学的検査を行った。その結果を Appendix A 7-1～3 に示した。

死亡動物の雄で肺のうっ血が3例、胸腺のうっ血が1例、雌で肺のうっ血が3例、出血が1例がみられた。

定期解剖動物では雌雄ともに投与群に特徴的な所見あるいは対照群に比較して顕著に高い発生を示した所見は認められなかった。

１－２　13週間試験　（試験番号：００８５）

（１）　動物の状態観察

動物の死亡は、認められなかった。

一般状態の観察結果を Appendix B 1-1,2 に示した。
雌雄の各群とも投与期間中に特記すべき所見は認められなかった。

体重の推移を Table 6,7及び Appendix B 2-1,2 に示した。
雄の 1400ppmで1週以降13週まで対照群に比較して体重増加の抑制が認められた。雌では対照群に比較して顕著な差は認められなかった。

摂餌量(1日1匹当り)を Table 8,9 及び Appendix B 3-1,2 に示した。
投与期間中を通して、雌雄の全ての投与群で対照群に比較して顕著な差は認められなかった。

（２）血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

血液学的検査

血液学的検査の結果を Appendix B 4-1,2 に示した。
雄の 609ppm以上の群で対照群に比較してＭＣＶの増加が認められた。雌では特記すべき変化は認められなかった。

血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を Appendix B 5-1,2 に示した。
雄の 609ppm以上の群で対照群に比較して総コレステロールの増加が認められた。雌の 609ppm以上の群で対照群に比較してＡＬＰ活性の低下が認められた。

尿検査

尿検査の結果を Appendix B 6-1,2 に示した。
雄の 1400ppm群で対照群に比較してｐＨ値の上昇及び蛋白の陽性度の増加がみられた。逆に雌の 1400ppm群ではｐＨの低下が認められた。

（３）病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見を Appendix B 7-1,2 に示した。

定期解剖動物では雌雄とも投与群に特徴的な所見あるいは対照群に比較して顕著に高い発生を示した所見は認められなかった。

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 B 8-1,2（実重量)、B 9-1,2（体重比)に示した。

実重量では対照群に比較して雄においては 1400ppm群で腎臓に高値、265ppm以上の群で脳に低値が認められた。雌においては 1400ppm群で腎臓に高値、609ppm以上の群で肝臓に高値が認められた。

体重比では対照群に比較して雄においては 1400ppm群で副腎、精巣に高値、609ppm以上の群で腎臓と肝臓に高値が認められた。雌においては 1400ppm群で腎臓に高値、50ppm以上の群で肝臓に高値が認められた。

病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果を Appendix B 10-1,2に示した。

雌雄の投与群とも、対照群に比較して有意な変化を示した所見はみられなかった。

Ⅲ－１－３　ラットを用いたがん原性試験　（試験番号：０１０４）

（１）動物の状態観察

生死状況

投与期間中における群別の生存状況を Table 10,11 及び Figure 3,4 に示した。

最終計測週(104週)における生存数(生存率)は、雄では 600ppm群:28/50例(56%)、200ppm群:30/50例(60%)、50ppm群:34/50例(68%)、対照群:37/50例(74%)、雌では 600ppm群:34/50例(68%)、200ppm群: 34/50例(68%)、50ppm群:34/50例(68%)、対照群:42/50例(84%)であった。

投与濃度に対応して死亡数の増加が認められた。

一般状態

一般状態の観察結果を Appendix C 1,2 に、また、外部腫瘤、内部腫瘤の発生動物数を Table 12,13 に示した。

外部腫瘤の発生状況を全動物(死亡及び生存動物)についてみると、雌雄ともに各投与群で対照群に比較して、その発生数に変化はみられなかった。その発生数は雄では 600ppm群:29例、200ppm群:36例、50ppm群:30例、対照群:27例、雌では 600ppm群:8例、200ppm群:8例、50ppm群:14例、対照群:5例であった。外部腫瘤の発生時期は、概ねテトラクロロエチレン暴露開始後１年以降であり、各群でその発生時期に差は認められなかった。

内部腫瘤の発生状況を全動物についてみると雌雄ともに各投与群で対照群に比較して発生数が増加した。その発生数は雄で 600ppm群:13例、200ppm群:7例、50ppm群:5例、対照群:3例、雌で 600ppm群:8例、200ppm群:8例、50ppm群:10例、対照群:4例であった。

その他の一般状態では、テトラクロロエチレン投与による特徴的な所見は死亡動物及び生存動物のいずれにも認められなかった。

体重

投与期間中における群別の体重推移を Table 10,11、Figure 5,6 及び Appendix D 1,2 に示した。

雄では 600ppm群で7週以降 100週までほぼ連続して対照群に比較して体重増加の抑制が認められた。

雌では 200ppm以上の群で 32週以降 104週までほぼ連続して対照群に比較して体重増加の抑制が認められた。

摂餌量

投与期間中における群別の摂餌量(1日1匹当りの摂餌量)を Table 14,15、Figure 7,8 及び Appendix E 1,2 に示した。

投与群の摂餌量は雌雄とも対照群に比較してほとんどの週で低下が認められたが、その低下は10%以内にとどまった。

(2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

血液学的検査

血液学的検査の結果を Appendix F 1,2 に示した。

雌の 600ppm群でMCHの増加がみられた。

血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を Appendix G 1,2 に示した。

雄の 600ppm群、雌の 200ppm以上の群でGPT活性の増加、雌の 200ppm以上の群で尿素窒素の増加、雌の 600ppm群でトリグリセライドの減少、カリウムの増加が認められた。

尿検査

尿検査の結果を Appendix H 1,2 に示した。

雌雄とも特記すべき変化は認められなかった。

(3) 病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見を Appendix I 1～4 に示した。それらのうち、対照群と比較して投与群に特徴的あるいは発生率の高かった所見について以下に述べる。

途中死亡/瀕死例では雌雄の全投与群、定期解剖例では雄の全投与群で脾臓の腫大が多くみられ、発生率も多くの群で高かった。定期解剖例では雄の全投与群で皮下の腫瘤、肝臓の顆粒状の発生率が高かった。

臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量及び体重比を Appendix J 1,2(実重量)、K 1,2(体重比)に示した。

実重量では対照群に比較して雄においては 200ppm以上の群で腎臓に高値

が認められた。雌においては 50ppm、600ppm群の肝臓に高値が認められた。

体重比では対照群に比較して雄においては 200ppm以上の群で腎臓に高値が認められた。雌においては 200ppm以上の群で心臓、肺、腎臓及び肝臓に高値、200ppm群の副腎に高値が認められた。

病理組織学的検査

非腫瘍性病変の結果を Appendix L 1～4、腫瘍の転移については Appendix M 1～4 に示した。腫瘍性病変の結果は Appendix N 1,2 に担腫瘍動物数及び腫瘍数、Appendix O 1,2に発生率を解剖時期とともに、Appendix P 1,2 に統計解析(Peto検定、Cochran-Armitage検定、Fisher検定)の結果とともに示した。

鼻腔

死亡/瀕死例では雄の 600ppm群で血栓の増加、雌の全投与群で呼吸上皮のエオジン好性変化の減少が認められた。

脾臓

雄の単核球性白血病(600ppm群:27/50、200ppm群:22/50、50ppm群:14/50、対照群:11/50)がPeto検定(死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法)、Cochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定でも 600ppm群に有意な増加が示された。また、雌の単核球性白血病(600ppm群:19/50、200ppm群:16/50、50ppm群:17/50、対照群:10/50)がPeto検定(死亡率法)で増加傾向を示した。(Table 16,17)

定期解剖例では雄の 200ppm以上の群で髄外造血の減少が認められた。

肝臓

定期解剖例では雄の 600ppm群で海綿状変性の増加が認められた。

死亡/瀕死例では雌の 200ppm以上の群で肉芽形成の減少が認められた。なお、雄の 600ppm群に、総計的には有意ではなかったが過形成の増加がみられた。またTable 18に死亡/瀕死例、定期解剖例を加えて全動物で肝臓の所見を示したものでは、雄の 200ppm以上の群で海綿状変性、及び 600ppm群に髄形成の増加がみられる。

腎臓

雄の 600ppm群では死亡/瀕死例に近位尿細管の核増大の増加、定期解剖

例に近位尿細管の核増大と異型尿細管(近位尿細管)の増加と慢性腎症の増強が認められた。また、200ppm群でも定期解剖例に近位尿細管の核増大の増加が認められた。雌の 600ppm群では定期解剖例に近位尿細管の核増大の増加が認められた。またTable19に死亡/瀕死例、定期解剖例を加えた全動物で腎臓の所見を示したものでは、雄の 200ppm以上の群、雌の 600ppm以上の群に近位尿細管の核増大の増加、雌雄の 600ppm群に異型尿細管(近位尿細管)の増加がみられた。

乳腺

雌の線維腺腫及び腺腫と線維腺腫を加えた検定において、Cochran-Armitage検定で減少傾向を示し、雌の 50ppm群でのみFisher検定で増加を示した。

死因

病理学的にみた死亡/瀕死の死因を Table 20 に示した。
投与群では、雌雄ともに対照群に比較して白血病による死亡が増加していた。

(Stidy No.0104,0105)

Ⅲ－２　マウスを用いた試験

Ⅲ－２－１　2週間試験　(試験番号:００８０)

(１)動物の状態観察

生死状況を Table 21,22 に示した。

動物の死亡は、雌雄の 3200ppm群に認められ、雄では9/10例(1週1日:1例,1週2日:4例,1週5日:1例,1週6日:3例－合計9例)、雌では7/10例(1週1日:3例,1週2日:2例,2週2日:2例－合計7例)が死亡した。

一般状態の観察結果を Appendix A 1-3,4 に示した。

雌雄の 3200ppm群では自発運動量減少、失調性歩行、麻痺歩行、流涙、異常な呼吸の所見、立毛及び円背位が多くの動物に認められた。1600ppm以下の群においては特記すべき所見は認められなかった。

体重の推移を Table 21,22及び Appendix A 2-3,4 に示した。

雌雄の 3200ppm群で全投与期間に対照群に比較して体重増加の抑制が認められた。1600ppm以下の群ではほとんど体重増加の抑制はみられなかった。

摂餌量(1日1匹当り)を Table 23,24及び Appendix A 3-3,4 に示した。

投与期間前期では対照群に比較して雌雄とも 3200ppm群で低下が認められ、それらの摂餌量は対照群に対して雄で73%、雌で79%であった。投与期間後期では雌雄ともに対照群に比較して 1600ppm以下の群で増加が認められ、また死亡が認められた 3200ppm群でも定期解剖時まで生存した例については増加が認められた。

(２)血液学的検査、血液生化学的検査

血液学的検査

血液学的検査の結果を Appendix A 4-3,4 に示した。

雌雄の 1600ppm群及び雌の1600ppm以上の群で分葉核好中球比の増加、雌の 3200ppm群でリンパ球の減少が認められた。

血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を Appendix A 5-3,4 に示した。

雌雄の 800ppm以上の群でＧＰＴ活性の上昇、雄の 800ppm以上の群、雌の 1600ppm以上の群でＧＯＴ活性の上昇、雄の 1600ppm群、雌の 3200ppm群で総コレステロールの増加、雌の 3200ppm群でＬＤＨ活性の上昇、カリ

ウムの増加が認められた。

（３）病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見を Appendix A 6-5～8 に示した。

死亡動物では雄の 3200ppm群で肺の赤色化、肝臓の淡色化が多くの例に観察された。雌で肺の赤色化が少数例に、肝臓の淡色化が半数例に観察された。

定期解剖動物では雌雄とも 400ppm以上の群に高率もしくは全例に肝臓の淡色化が認められた。

病理組織学的検査

死亡/瀕死動物（3200ppm群）では雄6例、雌4例、定期解剖動物は雄の3200ppm群を除くすべての群で各群、雌雄各2例（雄の3200ppm群は1例）について病理組織学的検査を行った。その結果を Appendix A 7-5～8 に示した。

死亡動物では、雌雄ともに多くの例に肝臓の中心性の腫脹、腎臓近位尿細管の再生及び近位尿細管の壊死が多数の例にみられた。その他雄の1例に腎臓の乳頭の鉱質沈着、雌の2例に胸腺の核崩壊が認められた。

定期解剖動物では、肝臓の中心性腫腫脹が 1600ppm以上の群で認められた。また腎臓については、雄に近位尿細管の再生、近位尿細管の壊死、近位尿細管の核増大が 800ppm以上の群で認められ、雌には近位尿細管の再生が 800ppm以上の群で、近位尿細管の壊死が 3200ppm群で認められた。

１－２－２　13週間試験　（試験番号：００８６）

（１）　動物の状態観察

動物の死亡は、雌雄ともに認められなかった。

一般状態の観察結果を Appendix B 1-3,4 に示した。
全投与群において特記すべき所見は認められなかった。

体重の推移を Table 25,26 及び Appendix B 2-3,4 に示した。
雄の 1400ppm群で投与期間初期より6～23%、雄の 609ppm群で投与期間中期より3～16%、雌の 1400ppm群で投与期間中期より2～10%対照群に比較して体重増加の抑制が認められた。

摂餌量(1日1匹当り)を Table 27,28 及び Appendix B 3-3,4 に示した。
投与期間中を通して雌雄の全投与群で対照群に比較して顕著な差は認められなかった。

（２）血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

血液学的検査

血液学的検査の結果を Appendix B 4-3,4 に示した。
雄の 609ppm以上の群でヘマトクリット値の減少、雄の 1400ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度の減少、ＭＣＶの増加が認められた。雌では特記すべき変化は認められなかった。

血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を Appendix B 5-3,4 に示した。
雌雄の 609ppm以上の群でＧＰＴ活性の上昇、雄の 265ppm以上の群でＡＬＰ活性の上昇、雄の 1400ppm群でＣＰＫ活性の上昇、雌の1400ppm群で無機リンの増加が認められた

尿検査

尿検査の結果を Appendix B 6-3,4 に示した。
雄の 1400ppm群でｐＨ値の低下が認められた。雌の 1400ppm群でケトン体の陽性例の増加が認められた。

（３）病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見を Appendix B 7-1,2 に示した。

雌雄ともに投与群に特徴的あるいは対照群と比較して高い発生を示した所見は認められなかった。

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 B 8-3,4（実重量)、B 9-3,4(体重比）に示した。

実重量では対照群に比較して雄においては 1400ppm群で肝臓と副腎に、265ppm群で肝臓に高値が認められた。 609ppm以上の群で心臓と腎臓に、265、1400ppm群で脳に低値が認められた。雌においては 1400ppm群で肝臓に高値が認められた。

体重比では対照群に比較して雄においては 265ppm以上の群で肝臓、609ppm以上の群で副腎、肺、脾臓及び脳に、609ppm群で心臓に高値が認められた。雌においては 115ppm群で肺に、265ppm以上の群で肝臓に、609ppm以上の群で肺に高値が認められた。

病理組織学的検査

定期解剖時に雌雄全例について病理組織学的検査を行った。その結果を Appendix B 10-3,4 に示した。

肝臓の中心性腫脹の増加が雌雄の 265ppm以上の群で認められた。また腎臓については、近位尿細管の再生の増加が雌雄の 1400ppm群、近位尿細管の核増大の増加が雌雄の 609ppm以上の群、空胞変性の減少が雄の 115ppm以上の群で認められた。

Ⅲ－２－３　マウスを用いたがん原性試験　（試験番号：０１０５）

（１）動物の状態観察

生死状況

投与期間中における群別の生存状況を Table 29,30 及び Figure 9,10 に示した。

最終計測週（104週）の生存数（生存率）は、雄では 250ppm群：22/50例（44%）、50ppm群：28/50例（56%）、10ppm群：35/50例（70%）、対照群：31/50例（62%）、雌では 250ppm群：17/50例（34%）、50ppm群：22/49例（45%）、10ppm群：27/47例（57%）、対照群：32/50例（64%）であった。なお、雌の 50ppm群で1例、10ppm群で3例が事故（吸入チャンバーの気液分離装置水槽へ転落）により死亡した。

投与濃度に対応して死亡数の増加が認められた。

一般状態

一般状態の観察結果を Appendix C 3,4 に、外部腫瘤、内部腫瘤の発生動物数を Table 31,32 に示した。

外部腫瘤については、雄では 250ppm群：12例，50ppm群：6例，10ppm群：5例，対照群：5例、雌では 250ppm群：5例、50ppm群：8例、10ppm群：4例、対照群：8例に認められた。

内部腫瘤については、雄では 250ppm群：30例、50ppm群：31例、10ppm群：26例、対照群：18例、雌では 250ppm群：22例、50ppm群：21例、10ppm群：16例、対照群：18例に認められた。

その他の一般状態では、テトラクロロエチレン投与による特徴的な所見は死亡動物及び生存動物のいずれにも認められなかった。

体重

投与期間中における群別の体重推移を Table 29,30、Figure 11,12 及び Appendix B 3,4 に示した。

雄では、250ppm群で6週以降104週までほぼ連続して対照群に比較して体重増加の抑制が認められた。

雌では、250ppm群で80週以降104週まで引き続いて対照群に比較して体重増加の抑制が認められた。

摂餌量

投与期間中における群別の摂餌量(1日1匹当りの摂餌量)を Table 33,34、Figure 13,14 及び Appendix E 3,4 に示した。

雄の 250ppm群で投与期間前期より対照群に比較して減少傾向がみられ、30週以降104週まで減少傾向が認められた。

雌の 250ppm群で80週より対照群に比較して減少傾向がみられ、88週以降104週まで減少傾向が認められた。

（２）血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

血液学的検査

血液学的検査の結果を Appendix F 3,4 に示した。

雌雄の 250ppm群で赤血球数、ヘマトクリット値の増加、雌の 250ppm群でヘモグロビン濃度の増加、雄の 250ppm群でＭＣＶ、ＭＣＨ、ＭＣＨＣ、血小板数の減少、雌の 10ppm群と 250ppm群で分葉核好中球比の増加、リンパ球比の減少が認められた。

血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を Appendix G 3,4 に示した。

雄の 50ppm以上の群及び雌の 250ppm群でＧＯＴ、ＧＰＴ活性の上昇、雌雄の 250ppm群で総ビリルビンの増加、ＬＤＨ、ＡＬＰ活性の上昇、クロールの減少、雄の 250ppm群で総蛋白、総コレステロール、カルシウムの増加、グルコース、トリグリセライド、尿素窒素の減少、雌の 250ppm群でカリウムの減少が認められた。

尿検査

尿検査の結果を Appendix H 3,4 に示した。

雌雄の全投与群ともに、対照群に比較して顕著な差を認めなかった。

（３）病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見を Appendix I 5～8 に示した。それらのうち、対照群に比較して投与群に特徴的あるいは発生の高かった所見について以下に述べる。

途中死亡/瀕死例及び定期解剖で雌雄の 250ppm群で対照群に比較して肝

臓の結節の発生数及び発生率が高くなっていた。

臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量及び体重比を Appendix J 3,4 (実重量)、K 3,4(体重比) に示した。

実重量では対照群に比較して雄においては 250ppm群で腎臓に低値、脾臓と肝臓に高値が認められた。雌においては有意な差が認められなかった。

体重比では対照群に比較して雄においては 250ppm群で副腎、精巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓及び脳に高値が認められた。雌においては 250ppm群で心臓、肺、腎臓及び脳に高値が認められた。

病理組織学的検査

非腫瘍性病変の結果を Appendix L 5～8、腫瘍の転移については Appendix M 3,4 に示した。腫瘍性病変の結果は Appendix N 3,4 に担腫瘍動物数及び腫瘍数、Appendix O 3,4 に発生率を解剖時期とともに、Appendix P 3,4に統計解析(Peto検定、Cochran-Armitage検定、Fisher検定)の結果とともに示した。

鼻腔

死亡/瀕死、定期解剖例とも雄の 250ppm群で嗅上皮のエオジン好性変性の減少が認められた。定期解剖例では、雄の 250ppm群で嗅上皮の呼吸上皮化生の減少、雌の 10ppm群で嗅上皮の呼吸上皮化生の増加、雌雄の250ppm群で腺の呼吸上皮化生の減少が認められた。

脾臓

雄の血管内皮腫(250ppm群:5/50、50ppm群:3/50、10ppm群:1/50、対照群:1/50)が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た。また、血管内皮腫:良性と血管内皮腫を合わせた検定でもPeto検定(有病率法、死亡率法+有病率法)で増加傾向を示した。定期解剖例では雌雄の 250ppm群、雌の 10ppm群で髄外造血の増加が認められた。(Table 35)

肝臓

雄の肝細胞腺腫(250ppm群:26/50、50ppm群:8/50、10ppm群:13/50、対照群:7/5)がFisher検定で対照群に比較して 250ppm群で有意な増加が認めら

れ、Peto検定(有病率法、死亡率法+有病率法)、Cochran-Armitage検定でも増加傾向が認められた。また、雌の肝細胞腺腫(250ppm群:26/49、50ppm群:7/49、10ppm群:3/47、対照群:3/50)が、Fisher検定で対照群に比較して250ppm群で有為な増加が認められ、Peto検定(有病率法)、Cochran-Amitage検定でも増加傾向が認められた。雄の肝細胞癌(250ppm群:25/50、50ppm群:12/50、10ppm群:8/50、対照群:7/50)がFisher検定で対照群に比較して250ppm群で有意な増加が認められ、Peto検定(死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法)、Cochran-Armitage検定でも増加傾向が認められた。また、雌の肝細胞癌(250ppm群:14/49、50ppm群:0/49、10ppm群:0/47、対照群:0/50)も各検定の結果は雄と同様であった。

雄の血管内皮腫(250ppm群:5/50、50ppm群:5/50、10ppm群:1/50、対照群:1/50)がPeto検定(有病率法、死亡率法+有病率法)で増加傾向を示した。(Table 36,37)

非腫瘍性病変については死亡/瀕死例、定期解剖例とも雌雄の250ppm群で対照群に比較して血管拡張、中心性変性が増加、定期解剖例では雄の50ppm群で血管拡張の増加が認められた。なお、統計的には有意でなかったものの、雄の250ppm群の死亡/瀕死例、定期解剖例とも巣状壊死の増加がみられた。また、Table 38に死亡/瀕死例、定期解剖例を加えて全動物で肝臓の所見のみを示したもので、雌雄の250ppm群に血管拡張、中心性変性が、雄の250ppm群に巣状壊死の増加がみられた。

胃

定期解剖例では雌雄の250ppm群、雄の10ppm群で対照群に比較して腺胃の過形成の減少が認められた。

腎臓

死亡/瀕死例、定期解剖例とも雌雄の250ppm群、定期解剖例では雄の50ppm群で対照群に比較して近位尿細管の核増大の増加が認められた。なお、統計的には有意でなかったものの、雌雄の250ppm群に異型尿細管拡張(近位尿細管)がみられたまた、Table 39に死亡/瀕死例、定期解剖例を加えて全動物で腎臓の所見を示したものでも、雌雄の250ppm群に近位尿細管の核増大の増加、及び異型尿細管拡張(近位尿細管)がみられた。

ハーダー腺

雄の腺腫(250ppm群:8/50、50ppm群:2/50、10ppm群:2/50、対照群:2/50)がPeto検定(有病率法)、Cochran-Armitage検定で増加傾向を示した。(Table 40)

下垂体

雌の腺腫(250ppm群:9/50、50ppm群:4/48、10ppm群:11/47、対照群:9/49)がPeto検定(死亡率法)で増加傾向を示した。(Table 41)

全臓器

雄の血管内皮腫を全臓器で集計して統計処理すると、(250ppm群:8/50、50ppm群:6/50、10ppm群:1/50、対照群:2/50)がPeto検定(有病率法)、Cochran-Armitage検定で増加傾向を示した。また、雌の血管内皮腫も同様に全臓器で集計すると、(250ppm群:3/50、50ppm群:2/49、10ppm群:0/47、対照群:1/50)がPeto検定(死亡率法、死亡率法+有病率法)で増加傾向を示した。

その他

定期解剖例では、対照群に比較して雄の50ppm以上の群で歯の異形成の減少、雄の50ppm群で脳の硝子体の増加、また、雌の250ppm群で対照群に比較して骨の骨硬化症の増加が認められた。

死因

病理学的にみた死亡/瀕死例の死因をTable 42に示した。

投与群では、雌雄とも対照群に比較して肝臓の腫瘍による死亡したものが増加していた。

Ⅳ　考察

テトラクロロエチレンをF344ラット及びBDF$_1$マウスに104週間吸入投与し(ラット:0、50、200、600ppm、マウス:0、10、50、250ppm)、テトラクロロエチレンのがん原性を検討した。がん原性試験の投与濃度は2週間試験(ラット及びマウス:0、200、400、800、1600、3200ppm)及び13週間試験(ラット及びマウス:0、50、115、609、1400ppm)の結果から決定した。

<<がん原性予備試験>>

＜2週間試験＞

ラットでは雌雄の最高投与濃度の 3200ppm群に雄で5例、雌で7例の死亡がみられ、生存例にも体重増加の抑制等の毒性影響がみられた。雄の800ppm以下の群、雌の 1600ppm以下の群では体重増加の抑制等以外の毒性影響は認められなかった。

マウスでは雌雄の最高投与濃度の 3200ppm群に雄で9例、雌で7例の死亡がみられ、生存例にも体重増加の抑制等の毒性影響がみられた。雌雄の1600ppm以下の群では体重の抑制はみられなかったものの、400ppm以上の群では定期解剖時に肝臓の淡色化が認められ、雌雄の 1600ppm以上の群で肝臓の中心性腫脹、雌雄の 800ppm以上の群で腎臓への影響を示唆する近位尿細管の壊死、再生等の所見が多くみられた。

この結果から13週間試験の濃度は、ラットでは 1600ppm群までは毒性影響がみられたので最高濃度をこれよりすこし下の 1400ppmとし最低濃度を許容濃度の 50ppmとしこの間を公比2.3で 609ppm、265ppm、115ppmと定めた。

マウスでは、毒性影響の所見については腎臓では雌雄の 800ppm群、肝臓では雌雄の 1600ppm群でみられたことなどから、800～1400ppmの間を最高濃度と判断し、ラットと同じ濃度(1400、609、265、115、50、0ppm)で行うと定めた。

＜13週間試験＞

ラットでは雌雄ともに投与による死亡はみられなかったが雄においては最高投与濃度の 1400ppm群において体重増加の抑制が認められた。また、雌雄の 609ppm以上の群に毒性影響が散見された。この結果から、がん原性試験の最高濃度を変化のみられた最低の濃度とほぼ同程度の 600ppmとし、最低濃度は許容濃度 50ppmとし、中間濃度はその4倍の 200ppmとした。

マウスでは雌雄ともに投与による死亡はみられなかったが雄は 609ppm以上の群、雌は 1400ppm群で体重増加の抑制が認められた。臓器重量では雌雄ともに 265ppm以上の群で肝臓に変化がみられ、また、血液学的検査、血液生化学的検査においても 609ppm以上の群で変化がみられ、病理所見においても同様に肝臓の中心性腫脹、また、609ppm以上の群で腎臓の近位尿細管に変化がみられた。この結果から、がん原性試験の最高濃度を変化のみられた最低濃度とほぼ同程度の 250ppmとし、中間濃度は当時の許容濃度50ppmとし、最低濃度を公比5.0で 10ppmとした。

<<がん原性試験>>

<生死状況>

がん原性試験ではラット及びマウスとも雌雄の最高投与群(ラット:600ppm、マウス:250ppm)において体重増加の抑制が対照群に比較してみられ、更に、生存率についても対照群に比較して低下しておりテトラクロロエチレンの影響が考えられた。

<被験物質と腫瘍発生の関係について>

ラット

今回のがん原性試験で観察された腫瘍のうち、傾向検定において増加傾向を示した腫瘍は雌雄の脾臓の単核球性白血病であり、これはテトラクロロエチレンの投与のよると考えられた。また、単核球性白血病発生を増強させる濃度はFisher検定より雄では 600ppmと考えられた。

マウス

今回のがん原性試験で観察された腫瘍のうち、傾向検定において増加傾向を示した腫瘍は雄の脾臓の血管内皮腫、雌雄の肝臓の肝細胞腺腫と肝細胞癌、雄の肝臓の血管内皮腫とハーダー腺の腺腫、雌の下垂体の腺腫であった。この内、雄のハーダー腺の腺腫(対照群:2/50、10ppm群:2/50、50ppm群:2/50、250ppm群:8/50)、雌雄の肝臓の肝細胞腺腫(雄-対照群:7/50、10ppm群:13/50、50ppm群:8/50、250ppm群:26/50、雌-対照群:3/50、10ppm群:3/47、50ppm群:7/49、250ppm群:26/49)、肝細胞癌(雄-対照群:7/50、10ppm群:8/50、50ppm群:12/50、250ppm群:25/50、雌-対照群:0/50、10ppm群:0/47、50ppm群:0/49、250ppm群:14/49)は、テトラクロロエチレンの投与により増加したと考えられた。また、雌雄の肝臓の肝細胞腺腫及び肝細胞癌については 250ppm群で発生数が対照群に比較してFisher検定で有意な

増加をしたことからテトラクロロエチレンによる両腫瘍の発生濃度は雌雄ともに 250ppmと考えられた。雄の脾臓の血管内皮腫(対照群:1/50、10ppm群:1/50、50ppm群:3/50、250ppm群:5/50)については、当センターの過去の試験の対照群における発生数は 0/50～4/50であり、250ppm群の発生数5/50とほとんど差がみられず、テトラクロロエチレンの投与によって腫瘍が増加したとは断定できなかった。また、雄の肝臓の血管内皮腫(対照群:1/50、10ppm群:1/50、50ppm群:5/50、250ppm群:5/50)については、当センターの過去の試験の対照群における発生数は 0/50～3/50であり、少し多いもののテトラクロロエチレンの投与によって腫瘍が増加したとは断定できなかった。雌の下垂体の腺腫(対照群:9/49、10ppm群:11/47、50ppm群:4/48、250ppm群:9/50)について当センターの過去の試験の対照群における発生数は7/50～9/50であり、250ppm群の発生数9/50は高率であるとは言えずテトラクロロエチレンの投与によって腫瘍が増加したとは断定できなかった。

＜被験物質と非腫瘍性病変等との関係について＞

ラット

脾臓の単核球性白血病に関連して投与群の肺、肝臓等に白血病の浸じゅんが多くみられた。また、雄で脾臓の定期解剖例では骨髄外造血の減少、鼻腔の死亡/瀕死例の血栓の増加は白血病の増強によるためであると思われた。肝臓において Table 18に示すように特徴的な腫瘍の発生は認められなかったものの過形成及び海面状変性の増加がみられ、肝臓に対するテトラクロロエチレンの影響が示唆された。腎臓においては雌雄で近位尿細管の核増大の増加、雄で近位尿細管の異形尿細管拡張の増加、慢性腎症の増強など腎臓に対するテトラクロロエチレンの影響が示唆された。(Table 19)

マウス

肝臓においては雌雄に血管拡張と中心性変性、雄に巣状壊死等の増加がみられ、肝臓へのテトラクロロエチレンの影響が示唆された。(Table 38)

腎臓においては雌雄に近位尿細管の核増大、異形尿細管拡張の増加がみられ、腎臓へのテトラクロロエチレンの影響が示唆された。(Table 39)

＜単核球性白血病について＞

テトラクロロエチレンの投与は、F344ラットに好発する白血病の促進させたと考えられる。また、NTP(TR 311)においても類似の結果を得ており、

それを下表に示す。

Mononuclear cell leukemia in F344 Rat

	日本バイオアッセイ研究センター				N T P		
	Control	50ppm	200ppm	600ppm	Control	200ppm	400ppm
雄	11/50	14/50	22/50	27/50	28/50	37/50	37/50
雌	10/50	17/50	16/50	19/50	18/50	30/50	29/50

＜肝細胞腺腫、細胞腺癌及び肝臓の障害について＞

ラットにおいては、テトラクロロエチレンの投与により増加した肝臓の腫瘍の増加は認められなかったものの、前腫瘍性変化である小増殖巣や過形成の発生増加が認められ、何らかの肝臓への障害が示唆された。しかし、NTP(TR 311)の試験では、これらの所見は認められなかった。

マウスでは、雌雄とも肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生増加が示された。非腫瘍性変化として、2週間試験と13週間試験で肝臓の中心腫脹(肝細胞の腫脹)、がん原性試験では肝臓の中心性の肝細胞の変性がみられた。これらの変化はテトラクロロエチレンの肝臓に対する障害を示す所見であり、これらの肝障害がマウスにおける肝臓腫瘍の発生増加を促進させたと考える。NTP(TR 311)においても類似の結果を得ており、それを下表に示す。

Liver Hepatocellular Adenoma in Mouse

	日本バイオアッセイ研究センター ＜ BDF_1 ＞				N T P ＜ $B6C3F_1$ ＞		
	Control	10ppm	50ppm	250ppm	Control	200ppm	400ppm
雄	11/50	14/50	22/50	27/50	28/50	37/50	37/50
雌	10/50	17/50	16/50	19/50	18/50	30/50	29/50

(Study No.0104,0105)

Liver Hepatocellular Carcinoma in Mouse

	日本バイオアッセイ研究センター < BDF_1 >				N T P < $B6C3F_1$ >		
	Control	10ppm	50ppm	250ppm	Control	200ppm	400ppm
雄	11/50	14/50	22/50	27/50	28/50	37/50	37/50
雌	10/50	17/50	16/50	19/50	18/50	30/50	29/50

＜腎臓の障害について＞

ラット及びマウスに近位尿細管の核増大(核の大きさが大きくなる所見)がみられた。この変化は近位尿細管の直部に目立っており、NTP(TR 311)の試験と類似の結果であった。その他の物質でも当所見の報告があり(尿細管の核増大を起こす物質の例:nitrosourea、ochratoxin、bromodichloro-methane、tri(2,3-dibromopropyl)phosphate)、変化の強い例では尿細管の拡張を伴うとされている。本試験のマウスでは2週間試験で近位尿細管の壊死、再生、核増大、13週間試験では近位尿細管の再生、核増大が観察された(投与により腎臓への影響が早期より発生する慢性的障害ではない)。核増大の意味は明かではないが、核増大の原因となる物質は細胞分裂を抑制すると報告されている。(文献29)

腎臓腫瘍の発生については、NTPでは核の増大と腫瘍発生には関係があるとし、他の物質の例をの示しているが、今回の当試験のデータでは腫瘍の発生は少数みられるものの発生増加が無い(下表)、核増大は早期より発生していることから核の増大と腫瘍発生の関係は確認できず、他に関係を示す様な所見は得られなかった。

KIDNEY : RAT	Male				Female			
	Control	50 ppm	200 ppm	600 ppm	Control	50 ppm	200 ppm	600 ppm
Renal Cell Adenoma	1	2	1	2	1	0	0	0
Renal Cell Carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	1
Liposaroma	0	0	0	1	0	0	0	0

KIDNEY : MOUSE	Male				Female			
	Control	10 ppm	50 ppm	250 ppm	Control	10 ppm	50 ppm	250 ppm
Renal Cell Adenoma	1	1	0	0	0	0	0	0
Renal Cell Carcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0

V　結論

F344/DuCrj(Fischer)ラット及びCrj:BDF$_1$マウスを用いてテトラクロロエチレンの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。

ラットでは雌雄に脾臓の単核球性白血病の発生の増加が認められ、テトラクロロエチレンのF344/DuCrj(Fischer)ラットに対するがん原性が証明された。その腫瘍発生濃度は雄で600ppmであった。

マウスでは雌雄の肝臓の肝細胞腺腫及び肝細胞癌、雄のハーダー腺の腺腫の発生の増加が認められ、テトラクロロエチレンのCrj:BDF$_1$マウスに対するがん原性が証明された。その腫瘍発生濃度は雌雄ともに250ppmであった。

Ⅵ 文献

1. 浅原照三、戸倉仁一郎、大河原 信、熊野谿 従、妹尾 学編(1980)
溶剤ハンドブック,pp.277-279,講談社,東京.

2. 後藤 稠、池田正之、原 一郎編(1981)
産業中毒便覧(増補版),pp.619-620,医科薬出版社,東京.

3. 化学大辞典編集委員編(1978)
化学大辞典No.6,pp.109,共立出版社,東京.

4. The Merck Index,11th ed.(1989)
pp.1449,Merck & Co.,Rathy,NJ.

5. 化学工業日報社(1989)
10889の化学商品
pp.670-671,化学工業日報社,東京.

6. 化学工業日報社(1991)
116919の化学商品
pp.702,化学工業日報社,東京.

7. D.Reichert(1983)
Biological actions and interactions of tetrachloroethylene.
Mutation Res.,123,411-429.

8. 日本産業衛生学会(1992)
許容濃度の勧告(1992)
産業医学,34,363-384.

9. American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
ACGIH化学物質と物理因子のTLV 化学物質のBEI(1991～1992年度用)
日測協資料 No30,pp39,日本作業環境測定協会.

10. World Health Organization(1984)
Tetrachloroethylene.
Environment Health Criteria 31.
World Health Organization,Geneva.

11. International Agency for Research on Cancer(1979)
Tetrachloroethylene,IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to humans,
vol.20,pp.491-514.
International Agency for Research on Cancer,Lyon.

12. Rowe,V.K.,McCollister,D.D.,Spencer,H.C.,Adams,E.M. and Irish,D.D.(1952)
Vapor toxicity of tetrachloroethylene for laboratory animals and human subjects.
Arch.Ind.Hyg.Occup.Med.,5,566-579.

13. Pegg,D.G.,Zempel,J.A.,Braun,W.H. and Gehring,P.J.(1978)
Disposition of [^{14}C] Trtrachloroethylene following Oral and Inhalation Exposure in Rats
Toxicol.Appl.Pharmacol.,45,276-277.

14. Dekant,W.,Metzler,M. and Henschler D.(1986)
Identification of S-1,2,2-trichlorovinyl-N-acetylcysteine as a urinary metabolite of tetrachloroethylene.
Bioactivation through glutathione conjugation as a possible explanation of its nephrocarcinogenicity.
J.Biocem.Toxicol.,1,57-72.

15. Mazzullo,M.,Grilli,S.,Lattanzi,G.,Prodi,G.,Turina M.P. and Colacci,A.(1987)
Evidence of DNA activity of perchloroetylene.
Res.Comm.Chem.Pathol.Pharmacol.,58,215-235.

16. Dekant,W.,Martens,G.,Vamvakas,S.,Metzler,M. and Henschler,D.(1987)
Bioactivation of tetrachloroethylene.
Role of glutathione S-transferase-catalyzed conjugation versus cytochrome P-450-dependent Phospholipid alkylation.
Drug Metabolism and Disposition,15,702-709.

17. Schumann,A.M.,Quast,J.F. and Watanabe P.G.(1980)
The Phamacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in mice and aats as related to oncogenicity.
Toxicol.Appl.Pharmacol.,55,207-219.

18. 富沢宏樹,立石 満(1990)
グルタチオン抱合体の新代謝経路及びその毒性発現との関連
衛生化学,36,359-372.

19. Callen,D.F.,Wolf,C.R. and Philpot,R.M.(1980)
Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven haloganated alphatic hydrocarbons in Saccharomyces cerevisiae.
Mutation Res.,77,55-63.

20. Koch,R.,Schlegelmilch,R. and Wolf,H.U.(1988)
Genetic effects of chlorinated ethylenes in the yeast Saccharomyces cerevisiae.
Mutation Res.,206,209-216.

21. Vamvakas,S.,Herkenhoff,M.,Dekant,W. and Henschler,D.(1989)
Mutagenicitu of tetrachloroethylene in the Ames test -metabolic activation by conjugation with glutathion.
J.Biocem.Toxicol.,4,21-27.

22. Friberg,F.,Kylin,B. and Nystrom A.(1953)
Toxicities of trichloroethylene and tetracloroethylene and Fujiwara's Pyridine-Alkali reaction.
Acta Pharmacol.Toxicol.,9,303-312.

23. Hayes,J.R.,Condie Jr.L.W. AND Borzelleca,J.F.(1986)
The subchronic toxicity of tetrachloroethylene (perchloroethylene) Administered in the drinking water of rats.
Fundmental and Applied Toxicology,7,119-125.

24. Odum,J.,Green,T.,Foster,J.R.and Hext,P.M.(1988)
The Role of trichloroacetic acid peroxisome proliferation in carinogenicity of percholoethylene in the mouse and rat.
Toxicol.Appl.Phramacol.,92,103-112.

25. National Institutes of Health(1986)
Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrachloroethylene in F344/N Rats and B6C3F1 Mice.(Inhalation Studies)
NTP Technical Report 311.
U.S.Department of Health and Human Services.
Reserch Triangle Park.N.C.

26. International Agency for Research on Cancer(1987)
Overall Evaluation of Carcinogenicity:An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42
IARC Monographs on the Evalution of Caroinogenic Risk of Chemicals to Humans,Suppl.7,pp.62.
International Agency for Research on Cancer Lyon.

27. 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.

28. Peto,R.,Pike,M.C.,Day,N.E.,Gray,R.G.,Lee,P.N.,Parish,S.,
Peto,J.,Richrds,S. and Wahrendorf,J.(1980)
Guidlines for simple, sensitive significance test for carcinogenic effects in long-term animal experiments.
In:Long-Term and Short-Term Screening Assays for Carcinogenes:A Critical Appraisal,
IARC Monographs,Suppl.2,pp.311-426,
International Agency for Research on Cancer,Lyon.

29. Boorman,G.A.,Eustis,S.L.,Elwell,M.R.,Montgomery Jr.C.A.
and Mackenzie W.F.(eds.)
Pathology of the Fischer rat.Reference and atlas.pp147.