

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

試験番号：0613

CAS No. 78-83-1

2009年9月30日

中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

標題

2-メチル-1-プロパノールのマウスを用いた経口投与によるがん原性試験（混水試験）

試験目的

2-メチル-1-プロパノールをマウスに 104 週間経口（混水）投与し、がん原性を検索した。

試験法

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

GLP 対応

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

試験委託者

厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課
東京都千代田区霞ヶ関 1-2-2

試験施設及び運営管理者

中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター
副所長 長野 嘉介
神奈川県秦野市平沢 2445

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

試験番号：0613

本文

本文目次

	頁
要約	1
I 試験材料	3
I-1 被験物質の性状等	3
I-1-1 名称等	3
I-1-2 構造式及び分子量	3
I-1-3 物理化学的性状等	3
I-2 被験物質の使用ロット等	3
I-3 被験物質の特性・同一性、安定性	4
I-3-1 特性・同一性	4
I-3-2 安定性	4
I-4 試験動物	4
II 試験方法	5
II-1 投与	5
II-1-1 投与経路	5
II-1-2 被験物質の投与方法	5
II-1-3 投与期間	5
II-1-4 投与濃度	5
II-1-5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由	5
II-1-6 被験物質混合飲水の調製方法	6
II-1-7 調製時における被験物質混合飲水中の被験物質の濃度	6
II-1-8 被験物質混合飲水中の被験物質の安定性	6
II-1-9 被験物質の摂取量	7
II-2 動物管理	7
II-2-1 各群の使用動物数	7
II-2-2 群分け及び個体識別方法	7
II-2-3 飼育条件	8
(1) 飼育環境	8
(2) 飼料	8
(3) 飲水	8

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

IV 考察及びまとめ	18
IV-1 生存率、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、被験物質摂取量	18
IV-2 腫瘍性及び腫瘍関連病変	18
IV-3 その他の影響	19
IV-4 無毒性量 (NOAEL)	20
IV-5 他文献との比較等	20
V 結論	21
VI 文献	22
VII 予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態 及び試験計画書に従わなかつたこと	24

要約

2-メチル-1-プロパノールのがん原性を検索する目的で B6D2F1/Crlj マウスを用いた混水経口投与による 2 年間 (104 週間) の試験を実施した。

本試験は、被験物質投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群の構成で、雌雄各群とも 50 匹とし、合計 400 匹を用いた。被験物質の投与は、2-メチル-1-プロパノールを混合した飲水を動物に自由摂取させることにより行った。投与濃度は、雄は 0 (対照群)、5000、10000 及び 20000 ppm (重量比 w/w)、雌は 0 (対照群)、2500、5000 及び 10000 ppm とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

試験の結果、2-メチル-1-プロパノール投与による生存率の低下は雌雄とも認められなかった。一般状態の観察でも、投与と関連があると考えられる所見は、すべての投与群に認められなかった。体重は、雌の 10000 ppm 群で投与期間終期に低下傾向がみられ、104 週目の体重値は対照群に対し 88%であった。摂餌量は、雄 20000 ppm 群ではほぼ全投与期間を通し、雄 10000 ppm 群でも多くの週で低値が認められた。また、雌 10000 ppm 群と雌雄 5000 ppm 群でも、投与期間中に低値が散見された。摂水量は、雄の全投与群と雌 5000 ppm 以上の群で、ほぼ全投与期間を通して低値が認められた。また、雌 2500 ppm 群でも投与期間中に多くの週で低値が認められた。雌雄とも、投与群に腫瘍の発生増加及び腫瘍に関連した病変の発生増加は認められなかった (附表 1, 2)。また、雌の 10000 ppm 群における体重の低値以外には、いずれの検査項目でも毒性影響と考えられる変化は認められなかった。従って、2-メチル-1-プロパノールのマウスに対する 2 年間の混水経口投与における無毒性量 (NOAEL) は、雄では 20000 ppm (1796 mg/kg 体重/日)、雌では、体重への影響をエンドポイントとして 5000 ppm (664 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

以上のように、B6D2F1/Crlj マウスを用いて、2-メチル-1-プロパノールの 2 年間 (104 週間) にわたる混水経口投与によるがん原性試験を行った結果、以下の結論を得た。

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

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

	投与濃度 (ppm)		0	5000	10000	20000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性 腫瘍	肺 肝臓	細気管支-肺胞上皮腺腫	7	4	4	3		
		肝細胞腺腫	12	7	14	7		
悪性 腫瘍	肺 リンパ節 肝臓	細気管支-肺胞上皮癌	4	10	7	5		
		悪性リンパ腫	13	6	6	6		
		肝細胞癌	6	9	6	6		
		組織球性肉腫	3	3	1	4		
		血管肉腫	1	2	3	1		

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

	投与濃度 (ppm)		0	2500	5000	10000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性 腫瘍	肝臓 下垂体 卵巣 ハーダー腺	肝細胞腺腫	3	1	4	1		
		血管腫	3	3	3	1		
		腺腫	12	9	5	6		
		嚢胞腺腫	0	0	3	1		
		血管腫	0	1	4	0		
		腺腫	3	2	0	4		
悪性 腫瘍	肺 リンパ節 子宮	細気管支-肺胞上皮癌	2	2	1	3		
		悪性リンパ腫	12	18	19	16		
		組織球性肉腫	8	14	7	14		

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

(Fisher 検定)

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

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

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

(Cochran-Armitage 検定)

I 試験材料

I-1 被験物質の性状等

I-1-1 名称等

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

CAS No. : 78-83-1

I-1-2 構造式及び分子量 (文献 1、2、3)

構 造 式：



分 子 量： 74.12

I-1-3 物理化学的性状等 (文献 1、2、3)

性 状： 無色透明の液体

比 重： 0.806 (15℃)

融 点： -108℃

沸 点： 107.9℃

溶 解 性： 水に 8.7%溶解する。アルコール、エーテルに可溶

保 管 条 件： 室温暗所

I-2 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号： EWJ4558 (2006年1月26日～2006年8月24日)

DPL5932 (2006年8月24日～2007年4月9日)

DPE2641 (2007年4月9日～2008年1月30日)

製 造 元： 和光純薬工業(株)

グ レ ー ド： 試薬特級

純 度： 99.9～100% (和光純薬工業(株) 検査成績書データ)

I-3 被験物質の特性・同一性、安定性

I-3-1 特性・同一性

被験物質の同一性は、ロットごとにマススペクトルを質量分析計（アジレントテクノロジー 5973N）を用いて測定し、また、赤外吸収スペクトルを赤外分光光度計（(株)島津製作所 FTIR-8200PC）を用いて測定し、それぞれの文献値と比較することにより確認した。

その結果、被験物質のマススペクトルは、文献値（文献 4）と同じ分子イオン及びフラグメントピークを示し、また、赤外吸収スペクトルも文献値（文献 5）と同じ波数にピークが認められ、被験物質は 2-メチル-1-プロパノールであることを確認した。

また、ロットごとにガスクロマトグラムをガスクロマトグラフ（アジレントテクノロジー 5890A）を用いて測定した結果、試験に使用した 2-メチル-1-プロパノール中には、不純物としてジイソブチルエーテルが確認された。標準物質を用いて定量した結果、ジイソブチルエーテルの含有量は、各ロットとも 0.004%であった。

それらの結果は APPENDIX 1-1 に示した。

I-3-2 安定性

被験物質の安定性は、ロットごとに使用開始前及び使用終了後にガスクロマトグラムをガスクロマトグラフ（アジレントテクノロジー 5890A）を用いて測定し、それぞれのデータを比較することにより確認した。

その結果、各ロットとも使用開始前と使用終了後の測定結果に差はみられず、使用期間中の被験物質は安定であったことを確認した。

それらの結果は APPENDIX 1-2 に示した。

I-4 試験動物

動物は、日本チャールス・リバー(株)（厚木飼育センター：神奈川県厚木市下古沢 795）の 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：22.2～25.8g、雌：17.9～21.4g）を選別し、試験に用いた。

なお、B6D2F1/Crlj マウス（SPF）を選別した理由は、遺伝的に安定していること、過去に多くのがん原性試験に用いたデータがあり、化学物質による腫瘍発生の感受性が知られていることによる。

II 試験方法

II-1 投与

II-1-1 投与経路

投与経路は経口投与とした。

II-1-2 被験物質の投与方法

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

II-1-3 投与期間

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

II-1-4 投与濃度

投与濃度は、雄では5000、10000及び20000 ppm（重量比 w/w）（公比2）、雌では2500、5000及び10000 ppm（公比2）の3段階にそれぞれに設定した。なお、対照群として脱イオン水〔市水（神奈川県秦野市水道局供給）をフィルターろ過し、紫外線照射、脱イオンしてさらにフィルターろ過したもの〕のみの群を設けた。

II-1-5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由

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

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

投与濃度は13週間試験（試験番号0572）の結果（文献8）をもとに設定した。13週間試験は、B6D2F1/Crlj マウスの雌雄に、0（対照群）、2500、5000、10000、20000及び40000 ppmの濃度の被験物質混合飲水を自由摂取させることによって行った。その結果、最高濃度である40000 ppm群で、雌雄とも摂餌量と摂水量の低値がみられたが、死亡や体重増加の抑制は認められなかった。また、雌に腎臓の実重量の高値や尿蛋白の陽性度の増加等の変化がみられたが、雌雄とも剖検観察や病理組織学的検査では変化を認めなかった。従って、本被験

物質は高濃度の投与でも雌雄とも明らかな毒性兆候を示さず、低毒性の物質であると考えた。

OECD 化学品テストガイドライン「408 げっ歯類における 90 日反復経口投与毒性試験」(文献 9)では、低毒性の物質における限界試験の用量は 1000 mg/kg 体重/日とされており、これを著しく超える用量でのがん原性試験は合理的でないと考えた。13 週間試験での 1 日当たりの被験物質摂取量は、雄の 40000 ppm 群は 3.487~5.104 g/kg 体重/日であり、この用量を著しく超えていた。これに対し、雄の 20000 ppm 群では 1.910~2.987 g/kg 体重/日であり、2 年間の投与期間を通して 1000 mg/kg 体重/日あるいはこれをやや超える用量を摂取させることができる濃度と考えた。雌については、13 週間試験での 1 日当たりの被験物質摂取量は 40000 ppm 群 5.410~5.878 g/kg 体重/日、20000 ppm 群 3.243~3.719 g/kg 体重/日であり、これらの群は 1000 mg/kg 体重/日を著しく超えていた。これに対し、雌の 10000 ppm 群では 1.694~1.949 g/kg 体重/日であり、2 年間の投与期間を通して 1000 mg/kg 体重/日あるいはこれをやや超える用量を摂取させることができる濃度と考えた。従って、本試験の投与濃度は、雄では 20000 ppm を最高濃度とし、以下 10000 及び 5000 ppm (公比 2)、雌では 10000 ppm を最高濃度とし、以下 5000 及び 2500 ppm (公比 2) と決定した。

II-1-6 被験物質混合飲水の調製方法

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

II-1-7 調製時における被験物質混合飲水中の被験物質の濃度

被験物質混合飲水中の被験物質の濃度は、初回調製時及び 3 ヶ月ごとに、各投与濃度ごとに調製容器内の被験物質混合飲水を 3 点サンプリングし、ガスクロマトグラフ(アジレントテクノロジーズ 5890A)を用いて測定し、確認した。

その結果、各群の平均調製濃度は、設定濃度に対して 91.6~108%の範囲にあった。従って、被験物質混合飲水中の被験物質は、設定濃度に対してほぼ正確に調製されたことを確認した。

その結果を APPENDIX 1-3 に示した。

II-1-8 被験物質混合飲水中の被験物質の安定性

被験物質混合飲水中の被験物質の安定性は、2 週間試験(試験番号 0556)において確認した。2500 ppm と 40000 ppm の被験物質混合飲水をマウス用給水瓶に充填し、動物飼育

室内で室温保管（4日間）したものを、各濃度ごとに3点サンプリングし、調製時と保管期間後の被験物質濃度を、ガスクロマトグラフ（アジレントテクノロジーズ 5890A）を用いて測定し、それぞれの濃度を比較することにより確認した。

その結果、調製時の濃度を100%とした場合に、4日目で2500 ppm：93.1%、40000 ppm：95.1%であり、給水期間中における被験物質混合飲水中の被験物質はほぼ安定であった。

その結果を APPENDIX 1-4 に示した。

II-1-9 被験物質の摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より、被験物質の体重 kg 当たりの1日摂取量（mg/kg 体重/日）を算出した。

II-2 動物管理

II-2-1 各群の使用動物数

投与群3群及び対照群1群の計4群を設け、各群雌雄各50匹の動物を用いた。

群名称	雄 動物数（動物番号）	群名称	雌 動物数（動物番号）
対照群	50匹（1001～1050）	対照群	50匹（2001～2050）
5000 ppm群	50匹（1101～1150）	2500 ppm群	50匹（2101～2150）
10000 ppm群	50匹（1201～1250）	5000 ppm群	50匹（2201～2250）
20000 ppm群	50匹（1301～1350）	10000 ppm群	50匹（2301～2350）

II-2-2 群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、一般状態及び体重の推移に異常を認めなかった動物を体重の重い順より各群に1匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して、小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより、群間の体重の偏りを小さくする群分け方法（適正層別方式）により実施した（文献10）。

動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間では尾に油性マーカーによる色素塗布、投与期間では耳パンチにより行った。また、ケージには個体識別番号を記したラベルを付した。

なお、動物はバリア区域内の独立した室（2006年1月12日から2007年3月15日まで）は雌雄とも106室、2007年3月15日から2008年1月30日までは、雄209室、雌111室）に収容し、室の扉に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験及び異種動物と区別した。

II-2-3 飼育条件

(1) 飼育環境

動物は、全飼育期間を通して以下の環境で飼育した。各飼育室の温度、湿度は実測値（平均値±標準偏差）を< >内に記した。各飼育室内の環境には、動物の健康状態に影響を与えるような大きな変化は認められなかった。

温度 : $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ <106室 ; $23.1\pm 0.3^{\circ}\text{C}$ 、209室 ; $22.8\pm 0.3^{\circ}\text{C}$ 、
111室 ; $22.7\pm 0.3^{\circ}\text{C}$ >

湿度 : $55\pm 15\%$ <106室 ; $54\pm 2\%$ 、209室 ; $55\pm 1\%$ 、111室 ; $56\pm 1\%$ >

明暗サイクル : 12時間点灯(8:00~20:00)/12時間消灯(20:00~8:00)

換気回数 : 15~17回/時

ケージへの動物の収容方法 : 単飼

ケージの材質・形状・寸法等 :

ステンレス製2連網ケージ (112(W)×212(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) を使用し、固型飼料給餌器により自由摂取させた。ただし、定期解剖前日の夕方からは飼料を摂取させなかった。

なお、試験に使用した飼料の栄養成分については、オリエンタル酵母工業(株)から自社分析データを使用ロットごとに入手し、保管した。飼料中の夾雑物については、(財)日本食品分析センター (東京都渋谷区元代々木町 52-1) の分析データを使用ロットごとに入手し、試験計画書に規定した許容基準と照合して異常のないことを確認し、保管した。

(3) 飲水

飲水は、検疫期間については市水(神奈川県秦野市水道局供給)をフィルターろ過した後、紫外線照射し、自動給水装置により自由摂取させた。馴化期間については、脱イオン水を給水瓶により自由摂取させた。投与期間については、各投与群には脱イオン水を用いて所定の濃度に調製した被験物質混合飲水を、対照群には脱イオン水のみを給水瓶により自由摂取させた。

なお、飲水は、試験施設として実施している定期サンプリングによる飲水を(財)食品薬品安全センター秦野研究所 (神奈川県秦野市落合 729-5) に依頼して、水道法を参考にして規定した項目について分析し、結果を試験計画書に規定した許容基準と照合して異常のないことを確認し、保管した。

II-3 観察・検査項目及び方法

II-3-1 動物の生死及び一般状態の観察

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

II-3-2 体重測定

体重測定は、投与開始後14週間は週1回、それ以降は4週に1回(104週にも測定)行った。また、動物の死亡発見時、切迫屠殺時及び定期解剖動物の搬出時にも体重(搬出時体重)を測定した。

II-3-3 摂餌量測定

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

II-3-4 摂水量測定

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

II-3-5 血液学的検査

定期解剖時に生存していた採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりEDTA-2カリウム入り採血管に採血した血液を用いて、下記の項目について検査を行った。検査方法はAPPENDIX 2に示した。

検査項目：赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数、網赤血球比、白血球数、白血球分類

II-3-6 血液生化学的検査

定期解剖時に生存していた採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離し、得られた血漿を用いて、下記の項目について検査を行った。検査方法はAPPENDIX 2に示した。

検査項目：総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、尿素窒素、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン

II-3-7 尿検査

投与 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-3-8 病理学的検査

(1) 剖検

全動物について肉眼的に観察を行った。

(2) 臓器重量

定期解剖時まで生存した動物について、下記に示した臓器の湿重量（臓器実重量）を測定した。また、各臓器の湿重量の搬出時体重に対する百分率（臓器重量体重比）を算出した。

測定臓器：副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、脳

(3) 病理組織学的検査

全動物について下記に示した器官、組織を摘出し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液で固定後、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡で病理組織学的に検査した。

検査器官・組織：皮膚、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、骨髓（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。

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。

摂水量は g を単位とし、給水量及び残水量を小数点以下第 1 位まで測定し、給水量値から残水量値を減じて摂水量とした。この値を測定期間の日数で除し、1 日当たりの平均摂水量を算出し、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

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

臓器実重量は g を単位とし、小数点以下第 3 位まで測定し、表示した。臓器重量体重比は臓器実重量値を搬出時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第 4 位を四捨五入し、小数点以下第 3 位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査は APPENDIX 2 に示した単位と精度により表示した。

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

II-4-2 統計処理

各群の有効動物数は、供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた動物数とした。

病理組織学的検査は、臓器ごとに検査不能臓器を除いた臓器数、その他の検査及び測定は、実施できた動物数を検査（測定）数とした。

体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量の測定値は、対照群を基準群として、まず Bartlett 法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合は、Dunnett の多重比較により平均値の検定を行った。また、分散の等しくない場合には、各群を通して測定値を順位化して、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合には Dunnett 型の多重比較を行った。

病理組織学的検査のうち非腫瘍性病変については、所見のみられなかった動物をグレード 0、所見のみられた動物は、その所見の程度及び範囲などを基準にしてグレード 1~4 に分け、 χ^2 検定を行った。また、尿検査についても対照群と各投与群間との χ^2 検定を行った。

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

各検定は 5%の有意水準で、Peto 検定、Fisher 検定は片側検定、その他の検定は両側検定を行い、検定結果を表示する場合には 5%及び 1%の有意水準の表示を行った。

注：Peto 検定に用いるコンテックス

0：定期解剖動物にみつかった腫瘍

1：死亡／瀕死動物にみつかった腫瘍で、直接死因に関係しない腫瘍

2：多分 1 だと思いが、確かでない腫瘍

3：多分 4 だと思いが、確かでない腫瘍

4：死亡／瀕死動物にみつかった腫瘍で、直接死因に係わっていた腫瘍

Ⅲ 試験成績

Ⅲ-1 生死状況

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

—雄—

投与群の生存率に投与による影響は認められなかった。

各群の 104 週における生存動物数（生存率）は、対照群：35 匹（70%）、5000 ppm 群：33 匹（66%）、10000 ppm 群：36 匹（72%）、20000 ppm 群：41 匹（82%）であった。

—雌—

投与群の生存率に投与による影響は認められなかった。

各群の 104 週における生存動物数（生存率）は、対照群：29 匹（58%）、2500 ppm 群：26 匹（52%）、5000 ppm 群：31 匹（62%）、10000 ppm 群：20 匹（40%）であった。

Ⅲ-2 一般状態

一般状態の観察結果を TABLE B 1, 2 に示した。

—雌雄—

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

Ⅲ-3 体重

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

—雄—

すべての投与群で、対照群とほぼ同様の推移を示した。

なお、最終計測日（104 週）の各投与群の体重は、対照群に対して、5000 ppm 群：105%、10000 ppm 群：104%、20000 ppm 群：103%であった。

—雌—

10000 ppm 群では、投与期間終期に体重の低下傾向がみられ、104 週目において有意な低値が認められた。5000 ppm 群と 2500 ppm 群では、対照群とほぼ同様の推移を示した。

なお、最終計測日（104 週）の各投与群の体重は、対照群に対して、2500 ppm 群：94%、5000 ppm 群：96%、10000 ppm 群：88%であった。

Ⅲ-4 摂餌量

摂餌量を TABLE D 1~4 及び FIGURE 5, 6 に示した。

—雄—

20000 ppm 群では、ほぼ全投与期間を通して摂餌量の低値が認められた。また、10000 ppm 群では投与期間中に多くの週で摂餌量の低値が認められた。5000 ppm 群でも投与期間中に摂餌量の低値が散見された。

全投与期間における各群の平均一日摂餌量（対照群に対する相対比）は、対照群：4.4g、5000 ppm 群：4.3g（98%）、10000 ppm 群：4.2g（95%）、20000 ppm 群：4.2g（95%）であった。

—雌—

10000 ppm 群と 5000 ppm 群では、投与期間中に低値が散見された。2500 ppm 群では対照群とほぼ同様の推移を示した。

全投与期間における各群の平均一日摂餌量（対照群に対する相対比）は、対照群：3.9g、2500 ppm 群：3.9g（100%）、5000 ppm 群：3.8g（97%）、10000 ppm 群：3.7g（95%）であった。

Ⅲ-5 摂水量

摂水量を TABLE E 1~4 及び FIGURE 7, 8 に示した。

—雄—

すべての投与群で、ほぼ全投与期間を通して摂水量の低値が認められた。

全投与期間における各群の平均一日摂水量（対照群に対する相対比）は、対照群：4.2g、5000 ppm 群：3.6g（86%）、10000 ppm 群：3.5g（83%）、20000 ppm 群：3.3g（79%）であった。

—雌—

10000 ppm 群と 5000 ppm 群では、ほぼ全投与期間を通して摂水量の低値が認められた。2500 ppm 群でも投与期間中に多くの週で低値が認められた。

全投与期間における各群の平均一日摂水量（対照群に対する相対比）は、対照群：4.0g、2500 ppm 群：3.7g（93%）、5000 ppm 群：3.6g（90%）、10000 ppm 群：3.5g（88%）であった。

Ⅲ-6 被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量を TABLE F 1, 2 に示した。

—雄—

各投与群の被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) は、5000 ppm 群 : 339~809、10000 ppm 群 : 662~1621、20000 ppm 群 : 1298~3077 の範囲にあった。また、各投与群における全投与期間を通しての平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) は、5000 ppm 群 : 487、10000 ppm 群 : 939、20000 ppm 群 : 1796 であった。各投与群の平均被験物質摂取量の比率は、飲水中の被験物質濃度比とほぼ同じ値を示した。

—雌—

各投与群の被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) は、2500 ppm 群 : 247~487、5000 ppm 群 : 504~948、10000 ppm 群 : 936~1925 の範囲にあった。また、各投与群における全投与期間を通しての平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) は、2500 ppm 群 : 340、5000 ppm 群 : 664、10000 ppm 群 : 1299 であった。各投与群の平均被験物質摂取量の比率は、飲水中の被験物質濃度比とほぼ同じ値を示した。

Ⅲ-7 血液学的検査

血液学的検査の結果を TABLE G 1, 2 に示した。

—雌雄—

被験物質投与によると思われる変化は、雌雄とも認められなかった。

Ⅲ-8 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE H 1, 2 に示した。

—雄—

グルコースの高値が 10000 ppm 以上の群で、A/G 比の高値、並びに ALT と尿素窒素の低値が 20000 ppm 群で認められた。

その他、カリウムの低値が 5000 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—

被験物質投与によると思われる変化は認められなかった。

Ⅲ-9 尿検査

尿検査の結果を TABLE I 1, 2 に示した。

—雄—

pH の低下が 10000 ppm 以上の群で認められた。

その他、蛋白の陽性度の増加が 10000 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—

pH の低下が 2500 ppm 群と 10000 ppm 群で認められた。また、統計学的に有意でないものの、5000 ppm 群も低下傾向であった。

その他、ケトン体の陽性例の増加が 5000 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。

Ⅲ-10 病理学的検査

Ⅲ-10-1 剖検

剖検所見を TABLE J 1~6 に示した。

—雄—

被験物質投与によると思われる所見の増加は認められなかった。

—雌—

リンパ節の腫大が投与群で多くみられた（対照群 7 匹、2500 ppm 群 13 匹、5000 ppm 群 13 匹、10000 ppm 群 14 匹）。

Ⅲ-10-2 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を TABLE K 1, 2 と TABLE L 1, 2 に示した。

—雄—

被験物質投与によると思われる変化は認められなかった。

—雌—

被験物質投与によると思われる変化は認められなかった。

なお、腎臓の体重比の高値が 2500 ppm 群と 10000 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。

その他、脳の体重比の高値が 10000 ppm 群で認められたが、10000 ppm 群の搬出時体重は、統計学的に有意でないものの対照群より低く、それに起因した変化と考えられた。

Ⅲ-10-3 病理組織学的検査

検査結果のうち非腫瘍性病変を TABLE M 1~6 に示した。腫瘍性病変の結果は、担腫瘍動物数と腫瘍数の結果を TABLE N 1, 2 に、腫瘍の種類別の発生数を TABLE O 1, 2 に、統計解析（Peto 検定、Cochran-Armitage 検定、Fisher 検定）の結果を TABLE P 1, 2 に、転移性病変を TABLE Q 1, 2 に示した。

—雄—

1) 腫瘍性病変

投与群に腫瘍の有意な発生増加は認められなかった。

2) 非腫瘍性病変

投与群に非腫瘍性病変の有意な発生増加は認められなかった。

なお、鼻腔で嗅上皮の呼吸上皮化生の発生率に統計学的有意差がみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

—雌—

1) 腫瘍性病変

投与群に腫瘍の有意な発生増加は認められなかった。

なお、剖検観察でリンパ節の腫大の発生数の増加傾向がみられたが、病理組織学的検査において、リンパ節に腫瘍発生の統計学的に有意な増加は認められなかった。

2) 非腫瘍性病変

投与群に非腫瘍性病変の有意な発生増加は認められなかった。

なお、鼻腔で呼吸上皮のエオジン好性変化の程度の減弱と鼻咽頭でエオジン好性変化の発生減少が 10000 ppm 群でみられた。また、鼻腔で嗅上皮の呼吸上皮化生の発生率に統計学的有意差がみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

Ⅲ-10-4 死因

病理学的にみた死亡／瀕死の原因を TABLE R1, 2 に示した。

—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。

—雌—

投与群で白血病による死亡がやや多くみられた（対照群 6 匹、2500 ppm 群 10 匹、5000 ppm 群 9 匹、10000 ppm 群 12 匹）。

IV 考察及びまとめ

2-メチル-1-プロパノールのマウスを用いた2年間の混水投与による経口試験(投与濃度:雄5000、10000及び20000 ppm、雌2500、5000及び10000 ppm)によって、下記の結果を得た。

IV-1 生存率、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、被験物質摂取量

2-メチル-1-プロパノール投与による生存率の低下は雌雄とも認められなかった。一般状態の観察でも、投与と関連があると考えられる所見は、すべての投与群に認められなかった。体重は、雌の10000 ppm群で投与期間終期に低下傾向がみられ、104週目の体重値は対照群に対し88%であった。摂餌量は、雄20000 ppm群ではほぼ全投与期間を通し、雄10000 ppm群でも多くの週で低値が認められた。また、雌10000 ppm群と雌雄5000 ppm群でも、投与期間中に低値が散見された。摂水量は、雄の全投与群と雌5000 ppm以上の群で、ほぼ全投与期間を通して低値が認められた。また、雌2500 ppm群でも投与期間中に多くの週で低値が認められた。なお、各投与群の平均被験物質摂取量の比率は、飲水中の被験物質濃度比とほぼ同じ値を示した。

IV-2 腫瘍性及び腫瘍関連病変

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

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

13週間試験(文献8)の結果からは、最高濃度である40000 ppm群で、雌雄とも摂餌量と摂水量の低値がみられたが、死亡や体重増加の抑制は認められなかった。また、雌に腎臓(実重量)の高値や尿蛋白の陽性度の増加等の変化がみられたが、雌雄とも病理組織学的検査ではいずれの臓器にも変化を認めなかった。従って、本被験物質は40000 ppmの投与でも、雌に腎臓への影響を示唆する変化がみられた以外、雌雄とも明らかな毒性兆候を示さず、低毒性の物質であることから、上記規定の最大耐量は推定できなかった。しかし、OECD化学品テストガイドライン「408げっ歯類における90日反復経口投与毒性試験」(文献9)では、低毒性の物質における限界試験の用量は1000 mg/kg体重/日とされている。従

って、1000 mg/kg 体重/日を著しく超える用量でのがん原性試験は合理的でないと考え、2年間の投与期間を通して1000 mg/kg 体重/日あるいはこれをやや超える用量を摂取させることができると予想される濃度（雄：20000 ppm、雌：10000 ppm）をがん原性試験の最高投与濃度とした。

本試験の結果、雄ではすべての投与濃度群で生存率の低下は認められず、体重増加の抑制及び明らかな毒性影響は認められなかった。従って、本試験の最高投与濃度の20000 ppmは、NCI、OECD、IARCで規定するがん原性試験の最大耐量を下回っていた可能性がある。しかし、最高投与濃度群の全投与期間を通しての平均被験物質摂取量は、1796 mg/kg 体重/日であり、1000 mg/kg 体重/日を越えた十分な量の被験物質が摂取された。また、20000 ppmを越える濃度では、摂水量の低下による電解質や体液の恒常性維持機能（ホメオスタシス）の低下が懸念された。従って、雄における本試験の最高投与濃度である20000 ppmは、がん原性試験の最高投与濃度として適切であると判断した。

雌では、最高投与濃度の10000 ppm群で動物の生存率低下はみられなかったが、投与期間終期に体重の低下傾向がみられ、投与104週目の体重は対照群に対し88%であった。しかし、体重抑制が対照群に対し10%を超えたのは、投与104週目のみであった。従って、本試験の雌の最高投与濃度である10000 ppmは、上記のガイドラインのMTDに関する基準を満たし、がん原性試験の最高投与濃度として適切であったと判断した。

IV-3 その他の影響

雌の10000 ppm群における体重の低値以外には、いずれの検査項目でも毒性影響と考えられる変化は認められなかった。

なお、雌の2500 ppm以上の群で尿pHの低下、雄の10000 ppm群と20000 ppm群で血漿中のグルコースの高値と尿pHの低下、20000 ppm群でA/G比の高値及びALTと尿素窒素の低値がみられたが、これらの変化は毒性学的意義のない変化と考えた。

被験物質の不純物として、ジイソブチルエーテルが確認され、その濃度は0.004%であった。従って、本試験の最高投与濃度である、雄20000 ppmと雌10000 ppmの被験物質混合飲水中のジイソブチルエーテルの濃度は、0.8 ppmと0.4 ppmに相当した。ジイソブチルエーテルの発がん性や慢性毒性についての報告はなく、IARC等による発がん性の評価は行われていない。ジイソブチルエーテルの毒性影響については、マウスの吸入実験によるLC₅₀値（1.2 mmol/L (156 g/m³))（文献14）が報告されているのみである。本試験では、雌雄とも腫瘍の発生増加及び腫瘍に関連した病変の発生増加は認められなかったことから、不純物のジイソブチルエーテルによるがん原性への影響はないものと判断した。

IV-4 無毒性量 (NOAEL)

本がん原性試験の結果、雄では、最高投与濃度である 20000 ppm 群でも毒性影響は認められなかった。雌では、10000 ppm 群において体重の低値が認められた。従って、2-メチル-1-プロパノールのマウスに対する 2 年間の混水経口投与における無毒性量 (NOAEL) は、雄では 20000 ppm (1796 mg/kg 体重/日)、雌では、体重への影響をエンドポイントとして 5000 ppm (664 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

IV-5 他文献との比較等

① がん原性

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

② 変異原性

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

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

③ 代謝等

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

V 結論

B6D2F1/Crlj マウスを用いて、2-メチル-1-プロパノールの2年間（104週間）にわたる混水経口投与によるがん原性試験を行った結果、以下の結論を得た。

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

VI 文献

1. 化学工業日報社. 2009. 15509 の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 572-573.
2. (社)有機合成化学協会 編. 1997. 有機化合物辞典. 東京: 講談社, 1031.
3. International Programme on Chemical Safety. 1987. Butanols: Four Isomers. Environmental Health Criteria 65. Geneva : World Health Organization.
4. McLafferty FW, ed. 1994. Wiley Registry of Mass Spectral Data. 6th ed. New York, NY: John Wiley and Sons.
5. 和光純薬工業(株). 2004. 2-メチル-1-プロパノール, 赤外吸収スペクトル.
6. 労働省労働基準局長. 1997. がん原性試験による調査の基準. 基発第 144 号, 平成 9 年 3 月 11 日.
7. OECD. 1981. OECD Guideline for Testing of Chemicals 451: "Carcinogenicity Studies", Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development.
8. 日本バイオアッセイ研究センター. 2006. 2-メチル-1-プロパノールのマウスを用いた経口投与による 13 週間毒性試験 (混水試験) 報告書. 神奈川: 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター.
9. OECD. 1998. OECD Guideline for Testing of Chemicals 408: "Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents", Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development.
10. 阿部正信. 1986. 長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別方式の確立. 薬理と治療 14: 7285-7302.
11. Peto R, Pike MC, Day NE, Gray RG, Lee PN, Parish S, et al. 1980. Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments. In: Long-Term and Short-Term Screening Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal. Lyon: IARC. IARC Monographs Suppl 2:311-426.

12. Sontag JM, Page NP, Saffiotti U. 1976. Guidelines for carcinogen bioassay in small rodents. Bethesda, MD: National Cancer Institute. NCI Carcinogenesis Technical Report Series No.1: 13-15.
13. Bannasch P, Griesemer RA, Anders F, Becker R, Cabral JR, Della Porta G et al. 1986. Long-term assays for carcinogenicity in animals. In: Long-term and Short-term Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal. (Montesano R, Bartsch H, Vainio H, Wilbourn J, Yamasaki H. eds.). Lyon: IARC, IARC Scientific Publications No. 83: 34-36.
14. Marsh DF, Leale CD. 1950. The Comparative anesthetic activity of the aliphatic ethers. *Anesthesiology* 11: 455-463.
15. 日本化学物質安全・情報センター編. 2008. 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集, 東京: 日本化学物質安全・情報センター, 補遺 4 版, 96,156-157.
16. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. 1988. Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 11 Suppl 12: 1-158.
17. 清水英佑, 鈴木勇司, 竹村望, 後藤純雄, 松下秀鶴. 1985. The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *産業医学* 27: 400-419.
18. Kreja L, Seidel HJ. 2002. Evaluation of the genotoxic potential of some microbial volatile organic compounds (MVOC) with the comet assay, the micronucleus assay and the HPRT gene mutation assay. *Mutat Res* 513: 143-150.
19. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). 2005. SIDS Initial Assessment Reports. Isobutanol. Available: <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/78831.pdf> [accessed 15 July 2009].

Ⅶ 予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたこと

予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたことはなかつた。

なお、試験計画書の内容と異なつた項目について、以下に記載した。

- ① 試験計画書では、定期解剖予定日を 2008 年 1 月 25、28、29、30、31 日の 5 日間としていたが、定期解剖動物数の減少により、2008 年 1 月 25、28、29、30 日の 4 日間に変更した。予定の期間内で実施したため、試験計画書の変更は行わなかつた。
- ② 被験物質の安定性、被験物質混合飲水中の被験物質の濃度、被験物質混合飲水中の被験物質の安定性の測定に使用したガスクロマトグラフ (5890A)、血液学的検査で使用した総合血液学検査装置 (ADVIA120) 及び尿検査で使用した尿試験紙 (ウロラブスティックス) の製造会社の社名が変更されたため、本報告書はそれぞれ、新社名を記載した。