

平成25年度発がん性試験(吸入試験)候補物質(案)

資料4-1

番号	CAS (官報公示 整理番号 (化審法))	名称	構造式	① 融点(°C) ② 沸点(°C) ③ 蒸気圧	性状等	一般化学物質 の製造・輸入数 量 ⁽¹⁾	用途	遺伝毒性試験の概要	発がん性試験の 実施状況又は実施予定	HSDB またはPubMed等の毒性情報	代謝	法規制 (労働衛生)	管理 濃度 ppm	IARC 発がん性	産衛 ppm (mg/m3)	ACGIH	留意事項
1	141-78-6 (2-0726)	酢酸エチル		① -84 ② 77.1 ③ 12.4kPa (25°C)	無色の液体 水に 64g/100ml 溶ける	300万t	塗料及び印刷インキ、レザー、接着剤、真珠、医薬品原料などの溶剤または原料	○エームス試験 陰性 既存化学物質変異原性試験データ集補遺版(JETOC,1997) ○染色体異常試験(CHL)陽性 染色体異常試験データ集(1999) ○in vivo小核試験(マウス骨髄) 陰性 Food Chem Toxicol(1988,26(6))	-	神経毒性に着目したラット吸入試験(350, 750, 1500ppm) 750ppm以上では体重、摂餌量抑制が、雌の1500ppmで運動抑制がみられたが4週間で回復した。神経病理的には変化はみられなかった。ラットのLC ₅₀ 値(6時間)は16000ppm、マウスに3時間曝露すると半数が死亡する。	体内に入った酢酸エチルは全身の組織に存在する非特異的な加水分解酵素によってすみやかにエタノールと酢酸に分解される。この加水分解はエタノールの酸化よりすみやかに進行するので、酢酸エチルの高濃度曝露(ラットで200 ppm以上)ではエタノールの蓄積が起こる。酢酸エチルの投与にともなって血液、尿、呼気中に酢酸エチル自身が検出されることは稀で、これらの生体試料中にはエタノールが検出される。 (産衛許容濃度提案理由書)	有機則(第2種有機溶剤) SDS対象	400		200 (720)	TWA 400 ppm	毒性が比較的低いため高濃度での試験となる。 類縁化学物質である酢酸イソプロピルのがん原性試験を日本バイオアッセイ研究センターで実施済(平成21年12月15日の有害性評価小検討会で評価 →雄ラットに対して閾値のあるがん原性)。
2	110-80-5 (2-0411)	エチレングリコールモノエチルエーテル (別名 セロソルブ、2-エトキシエタノール)		① -70 ② 135.6 ③ 0.51kPa (20°C)	ほとんど無色の液体 水に可溶	1,000t	各種樹脂用溶剤、医薬用抽出剤	○エームス試験 陰性 ○染色体異常試験(CHO) -S9陽性、 +S9陰性・陽性 (NTPデータ)	2年間の強制経口投与試験が実施されたが、2000 mg/kg群ではラット、マウス雌雄とも多くの動物が死亡し18週までにこの群の試験を打ち切っている。剖検所見までの報告では1000 mg/kg群では腫瘍の増加は見られなかったとしている(Melnick, EHP vol.57 p147-155(1984))が、その後の報告は調査した範囲ではなされていない。	NTPで13週試験を実施しTOX 26を出している。13週間混水試験をラット 20000 ppm、マウス40000 ppmを最高濃度で実施している。精巢の変性、胸腺の萎縮、造血系への影響が特に雄ラットでみられた。ほとんどの報告が雄生殖系への影響のものである。	吸収されたEGEE は代謝され、主として尿中に排泄される。尿中の主な代謝物として、エトキシ酢酸、N-エトキシアセチルグリシン、エチレングリコールが検出されている。EGEE の代謝は2経路が考えられており第1はEGEE がエトキシ酢酸へ酸化され、さらにグリシン抱合体になって排泄される経路である。第2はO-デアルキラーゼによってEGEE がエチレングリコールに代謝される経路である。 (NITE 化学物質の初期リスク評価書)	有機則(第2種有機溶剤) SDS対象	5		5 (18)	TWA 5 ppm	類縁化学物質である、エチレングリコールモノエチルエーテルアセテートのがん原性試験を日本バイオアッセイ研究センターで実施中。
3	123-86-4 (2-0731)	酢酸ノルマルブチル		① -75 ② 120-125 ③ 1.53kPa (25°C)	無色透明の液体 水に微溶 0.68g/100g at20°C	5万t	溶剤(航空機塗料、各種樹脂、綿火薬、エナメル、ラッカー、樟脳、ゴム)、人造真珠塗料、天然ゴム、ペニシリン、セルロイド、人造皮革等の溶剤、果実エッセンス、医薬品、抽出剤	○エームス試験 陰性 既存化学物質変異原性試験データ集補遺版(JETOC,1997) ○染色体異常試験(CHL) 陰性 染色体異常試験データ集(1999)	-	13週間ラット吸入試験(500, 1500, 3000ppm)では体重、摂餌量の抑制、肝臓、腎臓、脾臓重量の低下、精巣、副腎、肺重量の増加、腺胃の刺激変化、前胃の壊死、嗅上皮の変性がみられ、NOELは500ppmとしている。(コダック社)	哺乳動物の尿中に排泄される酢酸ブチルの代謝物は4-hydroxy-3-methoxy mandelic acid とvanilline mandelic acidである。 (産衛許容濃度提案理由書)	有機則(第2種有機溶剤) SDS対象	150		100 (475)	TWA 150 ppm	類縁化学物質である酢酸イソプロピルのがん原性試験を日本バイオアッセイ研究センターで実施済(平成21年12月15日の有害性評価小検討会で評価 →雄ラットに対して閾値のあるがん原性)。

平成25年度発がん性試験(吸入試験)候補物質(案)

資料4-1

番号	CAS (官報公示 整理番号 (化審法))	名称	構造式	① 融点(°C) ② 沸点(°C) ③ 蒸気圧	性状等	一般化学物質 の製造・輸入数 量 ⁽¹⁾	用途	遺伝毒性試験の概要	発がん性試験の 実施状況又は実施予定	HSDB またはPubMed等の毒性情報	代謝	法規制 (労働衛生)	管理 濃度 ppm	IARC 発がん性	産衛 ppm (mg/m3)	ACGIH	留意事項
4	107-18-6 (2-0260)	アリルアルコール (別名 2-プロペン-1-オール)		① -129 ② 97 ③ 2.5 kPa (25°C)	無色の液体	×	ジアリルフタレート樹脂・医薬・香料・難燃化剤などの原料	○エームス試験 陽性 、陰性の報告有り ○染色体異常試験(CHL) 陽性 D20=0.0062 既存化学物質変異原性試験データ集補遺版(JETOC,2008) ○in vivo小核試験(マウス末梢血) 陰性 ○in vivo小核試験(ラット骨髓) 陰性	雌雄のF344 ラット(7~8 週齢、20 匹/群)にアリルアルコール0、300 ppmを週5日、100 週間経口(飲水)投与した試験では、対照群(雄: 2/20、雌: 3/20)及び投与群(雄: 3/20、雌: 6/20)で肝臓の腫瘍がみられたが、統計学的解析は行なわれていない(Lijinsky, 1988; Lijinsky and Reuber,1987)。雄のシリアンハムスター(8 週齢、20 匹/群)に、コーンオイルに溶解したアリルアルコールを2 mg/週、60 週間強制経口投与した試験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった(Lijinsky, 1988; Lijinsky and Reuber, 1987)。いずれの試験も、用いた動物数が少なく、投与群が1 用量しか設定されていないことから、発がん性を評価することはできない。 (NITE 化学物質の初期リスク評価書)		本物質は体内で迅速に、ほとんど完全に酸化される。主な代謝経路はアルコール脱水素酵素によるアクロレインへの代謝であり、アクロレインはさらにアルデヒド脱水素酵素によりアクリル酸へ、グルタチオン抱合によりN-アセチルシステインへ、またチトクロムP-450によりグリセルアルデヒドへ代謝される。チトクロムP-450 は本物質のグリセロールへの酸化的代謝も触媒する。本物質の代謝物であるアクロレインは極めて反応性の高いアルデヒドで、細胞膜のタンパクと容易に結合する。本物質による肝障害はアクロレインによるものと考えられている。 (ハザード評価シート)	SDS対象 強度の変異原性が認められる物質			1 TWA 0.5ppm A4	代謝産物であるアクリル酸およびアクロレインのがん原性試験を日本バイオアッセイ研究センターで実施している。 ○アクリル酸:平成23年10月18日の有害性評価小検討会で評価→ラット、マウスともがん原性なし ○アクロレイン:試験実施中	
5	75-26-3 (2-76)	2-プロモプロパン (別名 臭化イソプロピル)		①-89 ②59-60 ③28.9kPa (25°C)	無色の液体	1,000t 未満	農業・医薬中間体、各種有機合成用	○エームス試験 陽性 最大比活性212 既存化学物質変異原性試験データ集(JETOC,1996) ○染色体異常試験(CHL) 陽性 D20=0.58 既存化学物質変異原性試験データ集補遺2版(JETOC,2000) ○in vivo小核試験(ラット骨髓) 陰性 Ind Health(1997,35(1))	雄ラットに1日8時間、9週間の吸入曝露実験を行った(3000,1000,300ppm)。体重当たり精巣重量、精子数、活動精子率は、300ppm以上の曝露群で濃度依存的に著しく減少し、1000ppm以上の曝露群では活動精子は全く認められなかった。雌ラットに1日8時間、9週間の吸入曝露実験を行った(1000,300,100ppm)。1000ppm群では2週目頃から性周期が乱れ初めた。卵巣の組織所見では、1000ppm群及び300ppm群で濃度依存的に正常卵胞数の減少、閉鎖卵胞及び嚢胞状卵胞の著しい増加、黄体数の減少がみられた。 (産衛許容濃度提案理由書)	雄ラットに1日8時間、9週間の吸入曝露実験を行った(3000,1000,300ppm)。体重当たり精巣重量、精子数、活動精子率は、300ppm以上の曝露群で濃度依存的に著しく減少し、1000ppm以上の曝露群では活動精子は全く認められなかった。雌ラットに1日8時間、9週間の吸入曝露実験を行った(1000,300,100ppm)。1000ppm群では2週目頃から性周期が乱れ初めた。卵巣の組織所見では、1000ppm群及び300ppm群で濃度依存的に正常卵胞数の減少、閉鎖卵胞及び嚢胞状卵胞の著しい増加、黄体数の減少がみられた。 (産衛許容濃度提案理由書)	³⁵ Sでラベルした飼料で飼育したラットの尿中代謝物の分析結果から、1-プロモプロパンではn-プロピルメルカプソール酸等に代謝されることが証明されたが、2-プロモプロパンではこれらの代謝物は痕跡しか認められなかった。 2-プロモプロパンの職業曝露においては、尿中アセトンとプロムイオンが生物学的モニタリングの指標として有望である。 (産衛許容濃度提案理由書)	SDS対象 強度の変異原性が認められる物質		1 (5)	なし (参考) 1-プロモプロパンは、TWAが10ppm	皮膚吸収が大きい。(ヘアレスマウスの試験結果を基に推測すると、ヒトの両手(800cm ²)を1分間浸した場合の皮膚吸収量は103mg)	

平成25年度発がん性試験(吸入試験)候補物質(案)

資料4-1

番号	CAS (官報公示 整理番号 (化審法))	名称	構造式	① 融点(°C) ② 沸点(°C) ③ 蒸気圧	性状等	一般化学物質 の製造・輸入数 量 ⁽¹⁾	用途	遺伝毒性試験の概要	発がん性試験の 実施状況又は実施予定	HSDB またはPubMed等の毒性情報	代謝	法規制 (労働衛生)	管理 濃度 ppm	IARC 発がん性	産衛 ppm (mg/m3)	ACGIH	留意事項
6	2451-62-9 (5-1052)	1,3,5-トリス (2,3-エポキシ シプロピル) ヘキサヒドロ -1,3,5-トリア ジン-2,4,6- トリオン (別名 1,3,5- トリスグリシ ジル-イソシ アヌル酸)		① 95.3 ② - ③ 7.2×10^{-9} kPa (20°C)	白色固体	5,000t	粉体塗料(ポリエ ステル系の硬化剤)、 はんだレジストイン ク、光半導体封止樹 脂・電気部品成形材 料・強化プラスチック ・接着用・耐熱レジ ストインキ・エポキシ 樹脂改質材・難燃性 プラスチックの安定 剤	○エームス試験 陽性 最大比活性 2640 ○染色体異常試験 (CHL) 陽性 D20=0.00013 既存化学物質変異原性試験 データ集補遺2版 (JETOC,2000)	-	ICRマウスに1日6時間、5日間吸 入暴露(鼻部)した試験 (0,10,40,140mg/m3)で、10mg/m3 でわずかな肺の赤色化がみら れ、40,140mg/m3群で死亡(それ ぞれ2/12、9/12匹)、体重減少、 昏睡、眼瞼下垂、呼吸数減少、あ えぎ呼吸が観察された。死亡例で は肺の暗赤色化、140mg/m3群で は肺の所見に加えて、肝臓・腎臓 の蒼白化、小腸のうっ血がみられ ている。 (NITE 化学物質の初期リスク評 価書)	マウスへの経口投与で、肝臓の マイクロソームのエポキシド加水 分解酵素で速やかにジオール エポキシド体、ビスジオールエ ポキシド体に加水分解された後 に、トリスジオール体に完全に 分解されて、投与8時間後には 未変化体は検出されなかった。 ヒトでは、肝臓のマイクロソーム内 エポキシド加水分解酵素活性は ラットより高く、大きな個人差は あるが男女差はない。 (NITE 化学物質の初期リスク 評価書)	SDS対象 強度の変 異原性が 認められる 物質					平成25年度は酸化チタンの フィージビリティテストを予定し ており(24年度からの継続)、 粉状物質の短期吸入試験を 複数実施できる機関がでてこ ない可能性がある。
7	123-72-8 (2-494)	ブチルアル デヒド		① -99 ② 74.8 ③ 14.8kPa(25°C)	無色液体	アルカナ ール(C=4~ 19) として 6万t	合成樹脂原料、2- エチルヘキシルアル コール原料、ゴム加 硫促進剤	○エームス試験 複数の試 験で陰性 ○染色体異常試験(CHL) 陽性 D20=0.021 (Poly) 既存化学物質変異原性試験 データ集補遺3版 (JETOC,2005) ○小核試験(マウス末梢血) 陰性 Environ Mol Mutagen (2000,36(3))	(参考) ラット・マウスの2週間経口投与試験 及び13週間経口投与試験は、とも に実施済み (NTPのTesting Status)	ヒトへの影響において、「ブチルア ルデヒドの暴露は労働者における 気道上皮のがんと高温での処理 に関する肺がんに関係しているか もしれないが、他の反応性の高い アルデヒド類の暴露可能性もあ り、ブチルアルデヒド単独の反応 かは不明である」(PATTY 5th vol.5,2001)とあり、分類できないと した。 (厚生労働省GHS分類)	強度の変 異原性が 認められ る物質				NTPは13週試験を終えている が報告書は出さないとしてい る。		

(1)一般化学物質の製造・輸入数量(平成22年度実績)(経済産業省)