

職業がん対策専門検討会の検討結果報告
(グリシドール、クロトンアルデヒド、ヒドラジン)

参考資料-4

平成16年3月18日

厚生労働省労働基準局長 殿

職業がん対策専門検討会

座長 櫻井 治彦

小泉 明

興 重治

清水 英佑

竹本 和夫

津田 洋幸

福島 昭治

松島泰次郎

森永 謙二

日本バイオアッセイ研究センターにおいて実施した実験動物を用いたグリシドールの吸入投与によるがん原性試験結果等に関する検討結果報告

本検討会は、貴職からの委嘱により標記試験結果について検討を行ったが、その結果を下記のとおり報告する。

記

別添の日本バイオアッセイ研究センターの試験結果等から、グリシドールは、動物に対するがん原性が認められるため、関係労働者の当該物質に係る健康障害の防止のための行政対応が必要と考える。

日本バイオアッセイ研究センターにおける厚生労働省委託のグリシドールのラット及びマウスを用いた吸入投与によるがん原性試験結果の概要

1 目的

グリシドールのがん原性を検索する目的で、ラット及びマウスを用いた吸入投与（全身暴露）による長期試験を実施した。

2 方法

(1) 対象動物

試験は、F344/DuCrj(Fischer)ラット(6週齢)及びCrj:BDF₁マウス(6週齢)を用い、それぞれ雌雄各群50匹、4群の構成とし、合わせてラット400匹、マウス400匹を使用した。

(2) 投与方法

グリシドールの濃度をラットは雌雄とも30、10、3、0ppm（対照群）、マウスは40、13、4、0ppm（対照群）とし、1日6時間、週5日、投与した。投与濃度は13週間の予備試験結果に基づいて決定した。投与期間は104週間（2年間）とした。

(3) 観察、検査項目

一般状態の観察、体重と摂餌量の測定、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、病理組織学的検査を実施した。

3 結果

(1) ラット

ア 生存数等

生存率は、雌雄ともに30ppm群で低下した。一般状態の観察では対照群と差はみられなかった。体重は、雌雄の30ppm群で増加抑制がみられた。

イ 腫瘍性病変（表1）

雄では、鼻腔腫瘍（扁平上皮癌、腺腫、腺癌、基底細胞癌）と腹膜腫瘍（中皮腫）の顕著な発生増加が認められ、また、乳腺腫瘍（線維腺腫）と皮膚腫瘍（扁平上皮乳頭腫）の発生増加も認められた。雌では、鼻腔腫瘍（腺腫、腺癌、扁平上皮癌）、子宮腫瘍（子宮内膜間質性肉腫）及び乳腺腫瘍（線維腺腫）の発生増加が認められた。

(2) マウス

ア 生存数等

生存率は、雌雄とも投与濃度に対応した低下がみられた。体重は、雌雄とも投与濃度に対応した増加抑制がみられた。

イ 腫瘍性病変（表2）

雌雄とも鼻腔腫瘍の顕著な発生増加が認められた。鼻腔腫瘍は血管肉腫と血管腫が多く、腺癌、腺腫、扁平上皮癌、扁平上皮乳頭腫の発生増加もみられた。また、雄にはハーダー腺（腺腫）、皮下組織（組織球性肉腫）及び末梢神経（組織球性肉腫）の腫瘍、雌にはハーダー腺（腺腫）、子宮（組織球性肉腫）及び乳腺（腺癌）の腫瘍の増加もみられた。

表1 腫瘍の発生数 (ラット)

濃度	対照群	3ppm群	10ppm群	30ppm群
雄 (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)
鼻 腔 扁平上皮癌	0	0	0	14
腺腫	0	0	3	5
腺癌	0	0	0	1
基底細胞癌	0	0	0	1
腹 膜 中皮腫	2	3	12	22
乳 腺 線維腺腫	0	0	0	6
皮 膚 扁平上皮乳頭腫	0	0	1	3
雌 (検査動物数)	(50)	(50)	(49)	(50)
鼻 腔 扁平上皮癌	0	0	0	2
腺腫	0	0	4	8
腺癌	0	0	0	2
乳 腺 線維腺腫	8	6	18	17
子 宮 内膜間質性肉腫	1	4	4	7

表2 腫瘍の発生数 (マウス)

濃度	対照群	4ppm群	13ppm群	40ppm群
雄 (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50) ^{a)}
鼻 腔 血管腫	0	3	13	7
血管肉腫	0	0	17	33
腺腫	0	0	3	2
腺癌	0	0	0	3
扁平上皮乳頭腫/扁平 上皮癌	0	0	1	1
ハダ腺 腺腫	2	6	7	10
皮 下 組織球性肉腫	1	1	3	3
末梢神経 組織球性肉腫	1	0	3	3
雌 (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(49)
鼻 腔 血管腫	0	0	5	10
血管肉腫	0	1	16	21
腺腫	0	0	0	3
腺癌	0	0	0	2
扁平上皮乳頭腫/扁平 上皮癌	0	0	1	5
ハダ腺 腺腫	1	1	6	7
子 宮 組織球性肉腫	12	15	22	18
乳 腺 腺癌	2	0	5	4

a) ハダ腺の検査動物数は49

4 まとめ

2年間にわたるグリシドールの吸入投与 (全身暴露) によるがん原性試験の結果、F344/ DuCrj (Fischer)ラットでは、雄に鼻腔腫瘍と腹膜腫瘍の顕著な発生増加、雌に鼻腔腫瘍と子宮腫瘍の発生増加が認められた。この結果はグリシドールのF344/DuCrj (Fischer)ラットの雌雄に対するがん原性を示す明らかな証拠と考えられた。Crj:BDF₁マウスでは、雄に鼻腔腫瘍、皮下組織腫瘍及び末梢神経腫瘍の発生増加、雌に鼻腔腫瘍、子宮腫瘍及び乳腺腫瘍の発生増加が認められた。この結果はグリシドールのCrj:BDF₁

マウスの雌雄に対するがん原性を示す明らかな証拠と考えられた。

平成16年3月18日

厚生労働省労働基準局長 殿

職業がん対策専門検討会

座長 櫻井 治彦

小泉 明

興 重治

清水 英佑

竹本 和夫

津田 洋幸

福島 昭治

松島泰次郎

森永 謙二

日本バイオアッセイ研究センターにおいて実施した実験動物を用いたクロトンアルデヒドの吸入投与によるがん原性試験結果等に関する検討結果報告

本検討会は、貴職からの委嘱により標記試験結果について検討を行ったが、その結果を下記のとおり報告する。

記

別添の日本バイオアッセイ研究センターの試験結果等から、クロトンアルデヒドは、動物に対するがん原性が示唆されるため、関係労働者の当該物質に係る健康障害の防止のための行政対応が必要と考える。

日本バイオアッセイ研究センターにおける厚生労働省委託のクロトンアルデヒドのラット及びマウスを用いた吸入投与によるがん原性試験結果の概要

1 目的

クロトンアルデヒドのがん原性を検索する目的で、ラット及びマウスを用いた吸入投与（全身暴露）による長期試験を実施した。

2 方法

(1) 対象動物

試験は、F344/DuCrj(Fischer)ラット(6週齢)及びCrj:BDF₁マウス(6週齢)を用い、それぞれ雌雄各群50匹、4群の構成とし、合わせてラット400匹、マウス400匹を使用した。

(2) 投与方法

クロトンアルデヒドの濃度をラットとマウスの雌雄とも12、6、3、0ppm（対照群）とし、1日6時間、週5日、投与した。投与濃度は13週間の予備試験結果に基づいて決定した。投与期間は104週間（2年間）とした。

(3) 観察、検査項目

一般状態の観察、体重と摂餌量の測定、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、病理組織学的検査を実施した。

3 結果

(1) ラット

ア 生存数等

生存率及び一般状態には、雌雄ともに影響はみられなかったが、12ppm群では雌雄に体重増加の抑制と、摂餌量の低下がみられた。

イ 腫瘍性病変（表1）

雌雄ともに自然発生が稀な鼻腔腫瘍の発生（腺腫：雌雄、横紋筋肉腫：雄）が少数例ではあるが認められた。

(2) マウス

ア 生存数等

雌雄ともに生存率の低下はみられなかったが、雄では6ppm以上の群、雌では12ppm群で体重増加の抑制と摂餌量の低下がみられた。

イ 腫瘍性病変

雌雄ともに投与による腫瘍の発生増加は認められなかった。

表1 腫瘍の発生数 (ラット)

濃度	対照群	3ppm群	6ppm群	12ppm群
雄 (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)
鼻 腔 腺腫	0	1	1	2
横紋筋肉腫	0	0	0	1
雌 (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)
鼻 腔 腺腫	0	0	0	1

4 まとめ

2年間にわたるクロトンアルデヒドの吸入投与 (全身暴露) によるがん原性試験の結果、F344/DuCrj(Fischer)ラットでは雌雄ともに少数例ではあるが自然発生が稀な鼻腔腫瘍の発生が認められ、クロトンアルデヒドの344/DuCrj(Fischer)ラットの雌雄に対するがん原性を示唆する証拠と考えられた。Crj:BDF₁マウスでは、雌雄ともに腫瘍の発生増加は認められず、クロトンアルデヒドのCrj:BDF₁マウス雌雄に対するがん原性を示す証拠は得られなかった。

平成16年1月21日

厚生労働省労働基準局長 殿

職業がん対策専門検討会

座長 櫻井 治彦

小泉 明

奥 重治

清水 英佑

竹本 和夫

津田 洋幸

福島 昭治

松島泰次郎

森永 謙二

日本バイオアッセイ研究センターにおいて実施した実験動物を用いたヒドラジン-水和物の経口投与によるがん原性試験結果等に関する検討結果報告

本検討会は、貴職からの委嘱により標記試験結果について検討を行ったが、その結果を下記のとおり報告する。

記

別添の日本バイオアッセイ研究センターの試験結果等から、ヒドラジン-水和物は、動物に対するがん原性が認められるため、関係労働者の当該物質に係る健康障害の防止のための行政対応が必要と考える。

日本バイオアッセイ研究センターにおける厚生労働省委託のヒドラジーン水和物のラット及びマウスを用いた経口投与によるがん原性試験結果の概要

1. 目的

ヒドラジーン水和物のがん原性を検索する目的で、ラット及びマウスを用いた経口投与（混水）による長期試験を実施した。

2. 方法

○対象動物

試験は、F344/DuCrj(Fischer)ラット(6週齢)及びCrj:BDF1マウス(6週齢)を用い、それぞれ雌雄各群50匹、4群の構成とし、合わせてラット400匹、マウス400匹を使用した。

○投与方法

ヒドラジーン水和物の濃度をラットでは雌雄とも80、40、20、0ppm（対照群）、マウスでは雄80、40、20、0ppm（対照群）、雌160、80、40、0ppm（対照群）となるように飲水に混ぜ、自由摂取させた。投与濃度は13週間の予備試験結果に基づいて決定した。投与期間は104週間（2年間）とした。

○観察、検査項目

一般状態の観察、体重と摂餌量の測定、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、病理組織学的検査を実施した。

3. 結果

○ラット

・生存数等

雄の生存数は対照群と比較して顕著な差を示さなかったが、雌の80ppm群に生存率の低下が認められた。体重は、雌雄とも全投与群に体重増加の抑制がみられた。

・腫瘍性病変（表1）

雄には肝細胞腺腫のわずかな発生増加が認められ、また、前腫瘍性病変である肝臓の好酸性小増殖巣が増加した。雌では肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生増加が認められ、また、前腫瘍性病変である肝臓の好酸性小増殖巣と好塩基性小増殖巣が増加した。

○マウス

・生存数等

雌雄ともに生存数は対照群と比較して顕著な差を示さなかった。体重は、雌雄とも全投与群に体重増加の抑制がみられた。

・腫瘍性病変（表2）

雄では腫瘍の発生増加を認めなかった。雌では肝細胞腺腫の明らかな発生増加と肝細胞癌のわずかな発生増加が認められた。

表1 腫瘍の発生数 (ラット)

濃度	対照群	20ppm 群	40ppm 群	80ppm 群
雄 (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)
肝細胞腺腫	0	0	0	3
肝細胞癌	0	0	0	1
雌 (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)
肝細胞腺腫	1	0	3	4
肝細胞癌	0	0	0	4

表2 腫瘍の発生数 (マウス)

濃度	対照群	40ppm 群	80ppm 群	160ppm 群
雌 (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)
肝細胞腺腫	5	6	2	14
肝細胞癌	2	2	1	4

4. まとめ

2年間にわたるヒドラジン—水和物の経口投与 (混水) によるがん原性試験の結果、F344/DuCrj(Fischer)ラットの雄に肝細胞腺腫のわずかな発生増加が認められ、前腫瘍性病変である肝臓の好酸性小増殖巣が増加した。また雌では肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生増加が認められ、前腫瘍性病変である肝臓の好酸性小増殖巣と好塩基性小増殖巣が増加した。この結果はヒドラジン—水和物のF344/DuCrj(Fischer)ラットの雌雄に対するがん原性を示す証拠と考えられた。Crj:BDF1 マウスの雄にはヒドラジン—水和物の投与による腫瘍の発生増加を示す証拠は認められなかった。雌には肝細胞腺腫の明らかな発生増加と肝細胞癌のわずかな発生増加が認められ、この結果はヒドラジン—水和物のCrj:BDF1 マウスの雌に対するがん原性を示す証拠と考えられた。