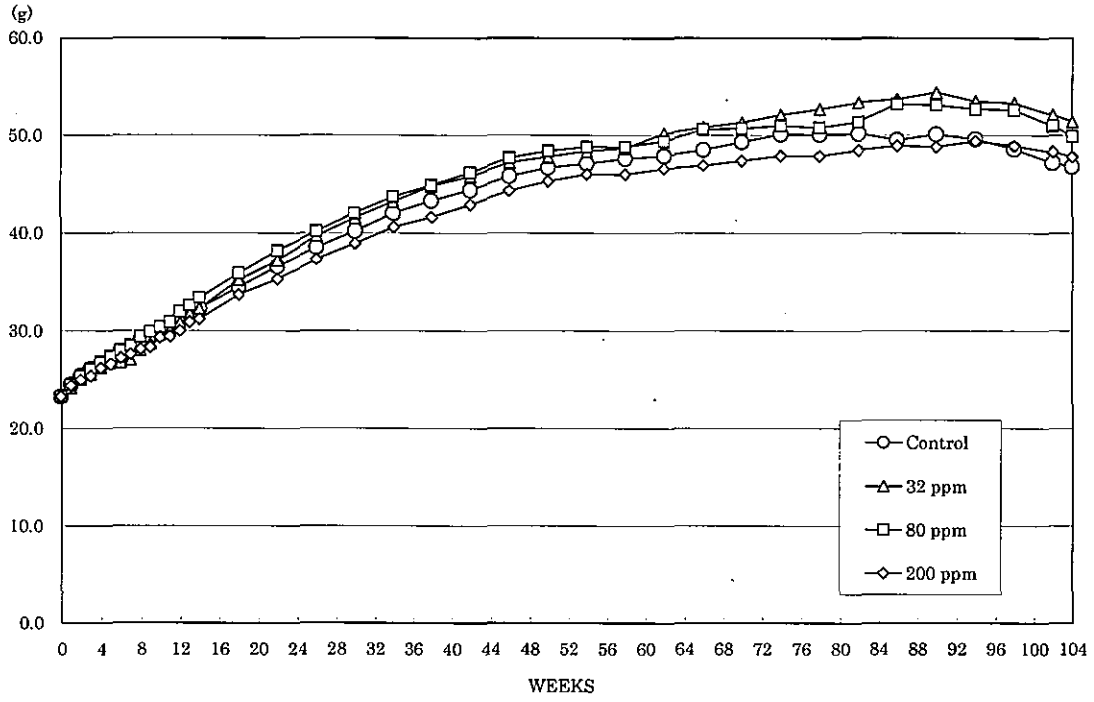


MALE



FEMALE

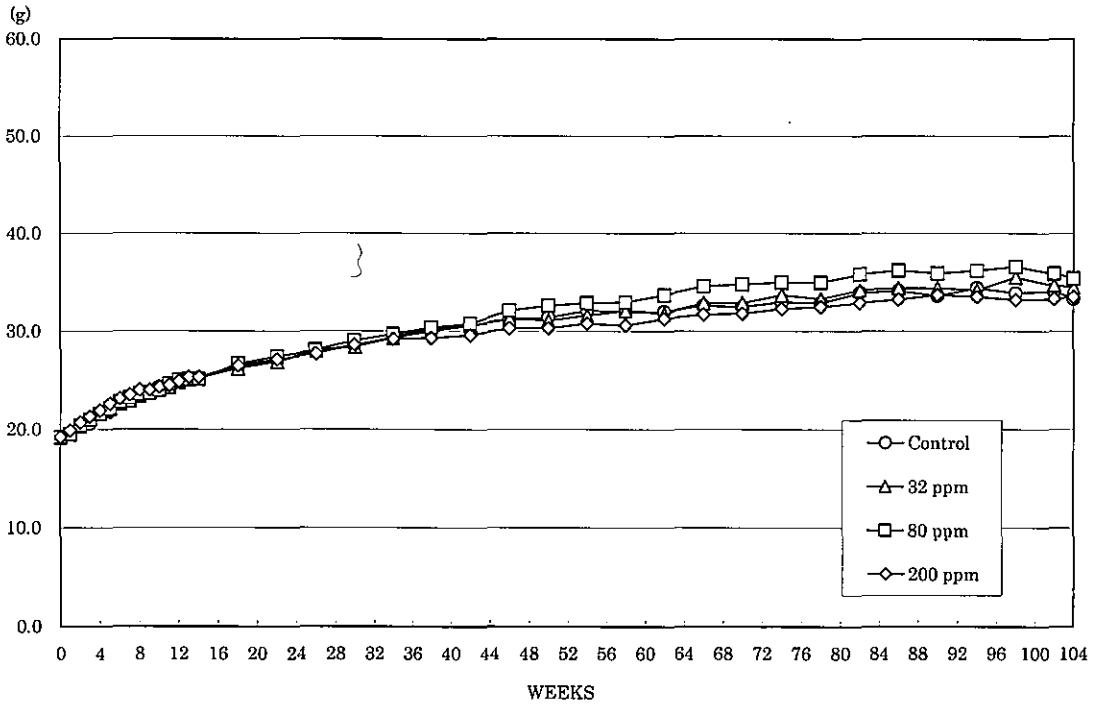


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1,2-DICHLOROPROPANE

⑥ ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルの
吸入暴露によるがん原性試験結果

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

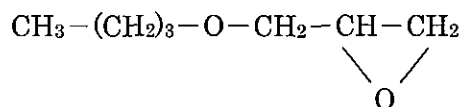
1 被験物質について

1.1. 名称等

名 称 : ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテル (Butyl 2,3-epoxypropyl ether)

IUPAC 名 : ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテル (Butyl 2,3-epoxypropyl ether)

1.2. 構造式、分子量



分 子 量 : 130.21

CAS.No. : 2426-08-6

1.3. 物理化学的性状

外 観 : 無色透明の液体

沸 点 : 164°C

溶 解 性 : 水に 2%溶解 (20°C)

蒸 気 圧 : 3.2mmHg (25°C)

1.4. 用途

エポキシ樹脂の反応性希釈剤、塩素系溶剤の安定剤、化学薬品の中間体

1.5. 生産量、製造業者

① 生産量(輸入量)

情報なし

② 製造(輸入)業者

日本油脂、四日市合成、ナガセケムテックス、共栄社化学、ジャパンエポキシレジン、
阪本薬品、昭和電工、ダイソー、ダイセル化学

1.6. 許容濃度等

日本産業衛生学会 : なし

ACGIH : 25 ppm (133mg/m³) TWA

1.7. 変異原性

「変異原性に着目したがん原性物質のスクリーニング技術開発に関する研究」で実施した変異原性試験では、微生物を用いた試験で陽性を示し、その比活性値は 1.7×10^3 /mg(菌株: TA100、代謝活性化なし)であった。また、「動物細胞を用いた変異原性試験の開発に関する研究」で実施した培養細胞を用いた試験で陽性を示し、その D_{20} 値は 0.075 mg/mL(細胞株: CHL/TU、代謝活性化あり)であった。

2. 目的

ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルのがん原性を検索する目的でラットとマウスを用いた吸入による2年間(104週間)の試験を実施した。

3. 方法

試験は、ラット (F344/DuCrj(Fischer)) とマウス (Crj:BDF₁) を用い被験物質投与群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、合計ラット400匹、マウス400匹を用いた。

被験物質の投与はブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルを1日6時間、1週5日間、動物に全身暴露することにより行った。投与濃度はラットでは雌雄とも10、30及び90 ppm(公比3)、マウスでは雌雄とも5、15及び45 ppm(公比3)とした。投与期間は2年間(104週間)とした。

観察、検査として、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

4. 結果

ラットでは、生存率は、雌雄とも90 ppm群が低値であった。一般状態の観察では、雌雄とも鼻の腫瘍が90 ppm群で多くみられた。体重は雌雄とも90 ppm群が投与期間を通じ低値であり、摂餌量も雌雄とも90 ppm群が低値であった。腫瘍性病変として、雌雄とも鼻腔に腫瘍の発生増加が認められた。90 ppm群では雌雄に扁平上皮癌の発生増加がみられた。また、雄に扁平上皮乳頭腫、鼻腔神経上皮腫、雌に腺扁平上皮癌、鼻腔神経上皮腫及び肉腫の発生もあった。さらに、30 ppm群では雌雄とも鼻腔の腺腫の発生増加がみられた。また、鼻腔の呼吸上皮(扁平上皮化生、異型を伴う扁平上皮過形成、炎症、呼吸部の移行上皮の過形成)、嗅上皮(萎縮、呼吸上皮化生、扁平上皮化生)及び粘膜下腺(過形成)、並びに眼球(角膜炎)に投与による病変の発生がみられた。

マウスでは、生存率は、雄には変化はみられなかったが、雌では45 ppm群がやや低値であった。一般状態は、雄には特記すべき所見はみられなかったが、雌では腹部膨隆が投与群に多くみられた。体重は、雄では45 ppm群が投与期間の5週以降、低値であった。また、15 ppm群は投与期間の終盤、やや低値であった。雌は45 ppm群が投与期間の14週以降、

低値であった。摂餌量は、雌雄とも 45 ppm 群が低値であった。腫瘍性病変として、雌雄とも鼻腔に血管腫の発生増加が認められた。血管腫が発生した濃度は、雄は 5 ppm 以上、雌は 15 ppm 以上であった。また、少数ではあるが、鼻腔には雌雄とも扁平上皮癌の発生が認められた。また、鼻腔の呼吸上皮（立方化、呼吸部の移行上皮の結節状過形成、エオジン好性変化）、呼吸上皮下の血管（血管拡張）、嗅上皮（呼吸上皮化生）及び粘膜下腺（呼吸上皮化生）に病変の発生がみられた。

5. まとめ

ラットでは、雌雄とも、鼻腔の扁平上皮癌の発生増加が認められ、がん原性を示す明らかな証拠である。

マウスでは、雌雄とも、鼻腔に血管腫の発生が認められ、がん原性を示す証拠である。

腫瘍発生一覧表

ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルのがん原性試験における主な腫瘍発生 (ラット雄)

	投与濃度 (ppm)		0	10	30	90	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性 腫瘍	皮膚/付属器官	角化棘細胞腫	2	2	3	1		
	皮下組織	線維腫	8	4	6	0		
	鼻腔	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1		
		腺腫	0	0	5 *	0		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	5	2	1	1		
	膵臓	島細胞腺腫	2	3	3	1		
	下垂体	腺腫	8	14	7	2		
	甲状腺	C-細胞腺腫	7	4 a)	7	4		
	副腎	褐色細胞腫	4	6	2	1		
	精巣	間細胞腫	47	38	40	24		
	包皮腺	腺腫	1	1	1	3		
悪性 腫瘍	鼻腔	扁平上皮癌	0	0	0	35 **	↑↑	↑↑
		鼻腔神経上皮腫	0	0	0	1		
	脾臓	単核球性白血病	10	16	19	7		
	甲状腺	濾胞状腺癌	0	0 a)	3	0		
	腹膜	中皮腫	0	1	3	1		

ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルのがん原性試験における主な腫瘍発生 (ラット雌)

	投与濃度 (ppm)		0	10	30	90	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性 腫瘍	鼻腔	腺腫	1	1	2	0		
	下垂体	腺腫	15	16	14	5		
	甲状腺	C-細胞腺腫	4	7	9	4		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	7	6	6	7		
	乳腺	腺腫	1	3	1	0		
		線維腺腫	4	5	5	1		
悪性 腫瘍	鼻腔	扁平上皮癌	0	0	0	28 **	↑↑	↑↑
		腺扁平上皮癌	0	0	0	1		
		鼻腔神経上皮腫	0	0	0	2		
		肉腫 NOS	0	0	0	1		
	脾臓	単核球性白血病	7	8	5 a)	13		

a) : 検査動物数 49、他は上段に表示の検査動物数と同じ。

検定結果については生物学的意義を考慮して記載した。

* : $p \leq 0.05$ で有意 ** : $p \leq 0.01$ で有意 (Fisher 検定)

↑↑ : $p \leq 0.01$ で有意増加 (Peto, Cochran-Armitage 検定)

ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテ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	5	15	45	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	49	50	49		
良性 腫瘍	鼻腔	血管腫	0	2	14 **	8 **	↑	↑
		神経鞘腫	0	0	0	1		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	7	6	3	1		
	脾臓	血管腫	3	2	2	0		
	肝臓	血管腫	5	5	7	1		
		肝細胞腺腫	11	11	12	1		
	ハーダー腺	腺腫	4	3	7	5		
悪性 腫瘍	鼻腔	扁平上皮癌	0	0	0	2		
		組織球性肉腫	0	2	0	0		
	肺	細気管支-肺胞上皮癌	6	8	5	2		
	リンパ節	悪性リンパ腫	8	13	10	4		
	肝臓	肝細胞癌	5	7	9	2		
		組織球性肉腫	3	2	1	3		
	膀胱	組織球性肉腫	1	3	0 a)	0		

ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテ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	5	15	45	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	鼻腔	血管腫	0	0	2	7 **	↑↑	↑↑
		肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	7	1	2	1	
	脾臓	血管腫	0	3	0	0		
	肝臓	血管腫	2	6	1	2		
		肝細胞腺腫	5	2	4	3		
	下垂体	腺腫	8	8	6	3		
	子宮	血管腫	0	3	0	1		
ハーダー腺	腺腫	3	3	2	1			
悪性 腫瘍	鼻腔	扁平上皮癌	0	0	0	1		
		組織球性肉腫	0	0	1	0		
	肺	細気管支-肺胞上皮癌	3	3	3	1		
	リンパ節	悪性リンパ腫	22	19	18	16		
子宮	組織球性肉腫	6	10	15	15			

a) : 検査動物数 48、他は上段に表示の検査動物数と同じ。

検定結果については生物学的意義を考慮して記載した。

** : $p \leq 0.01$ 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)

6. 図

1) ラット

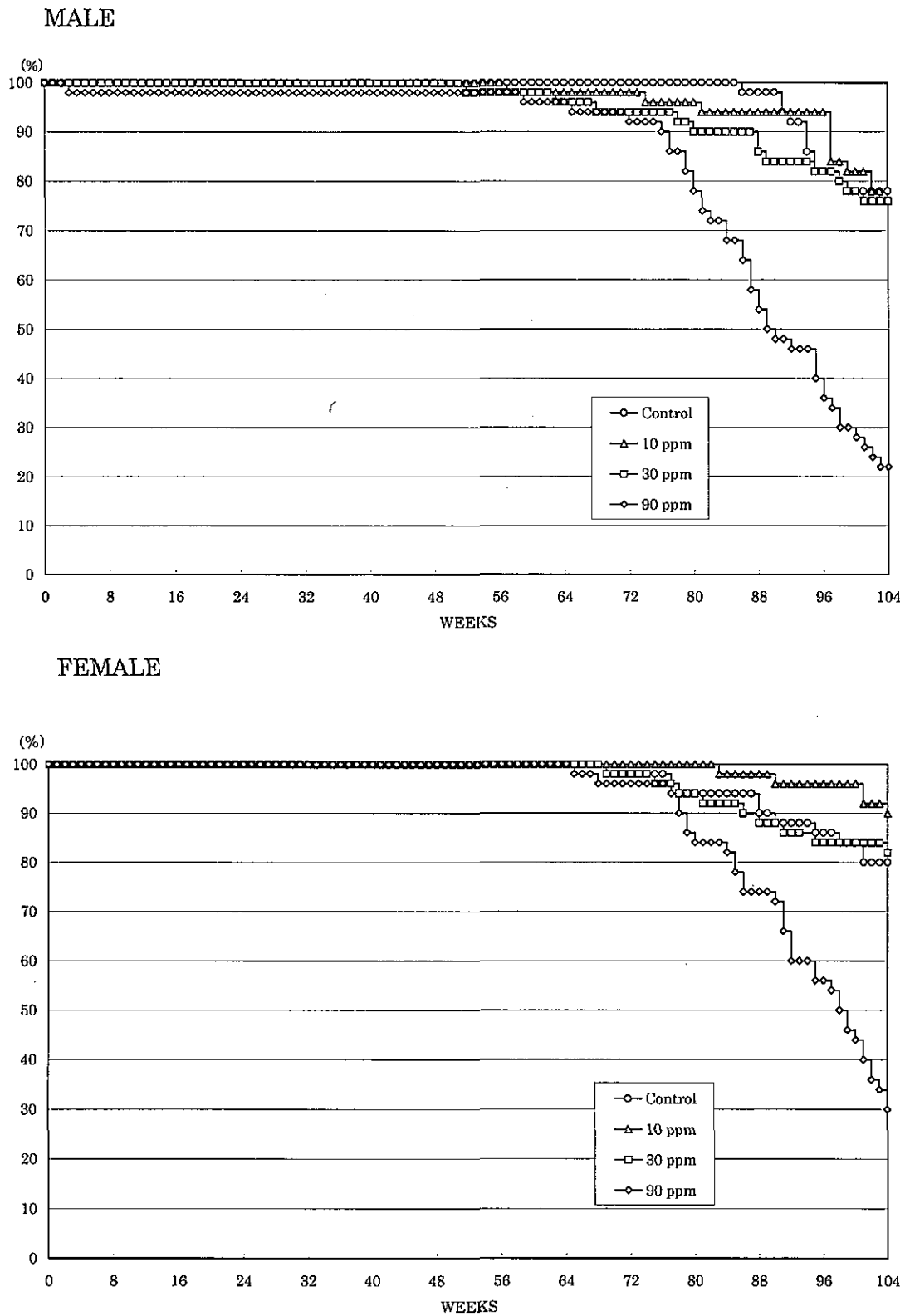


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF BUTYL 2,3-EPOXYPROPYL ETHER

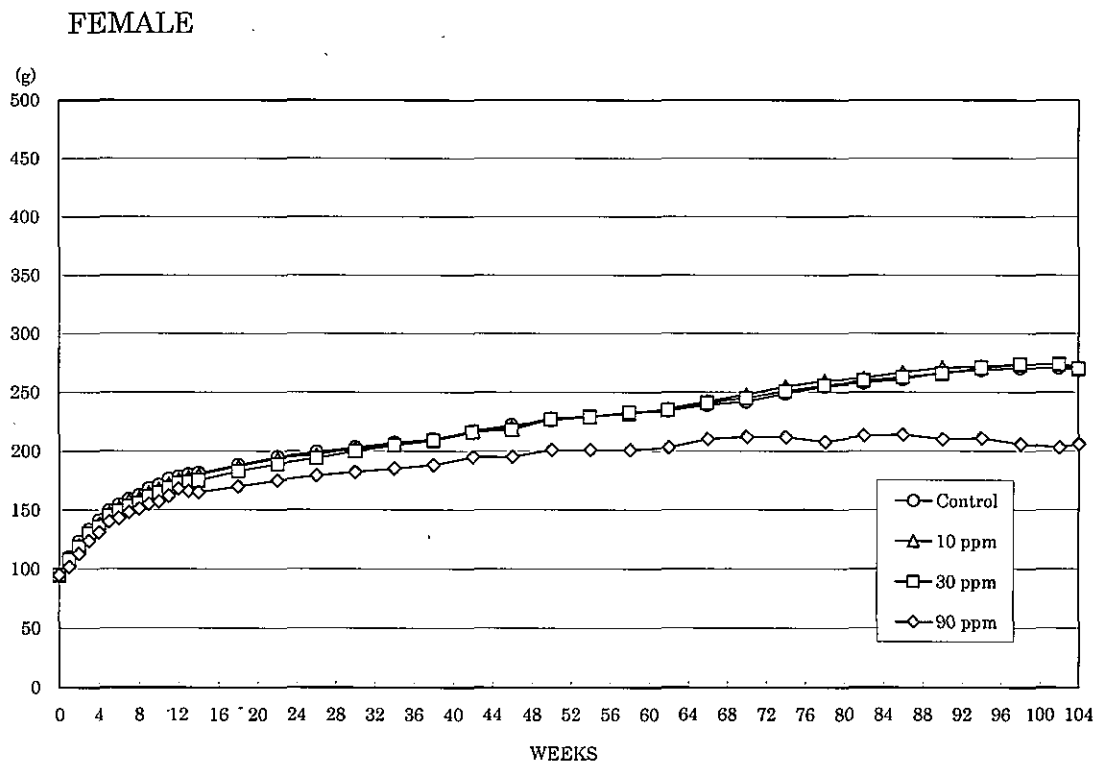
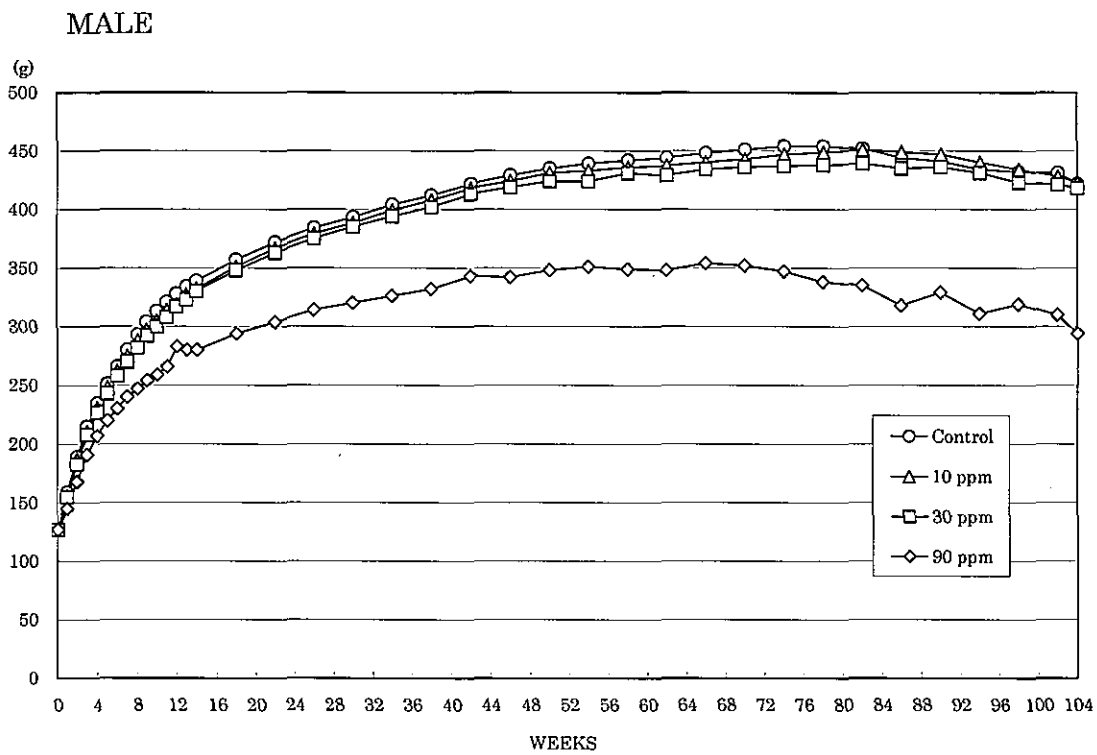
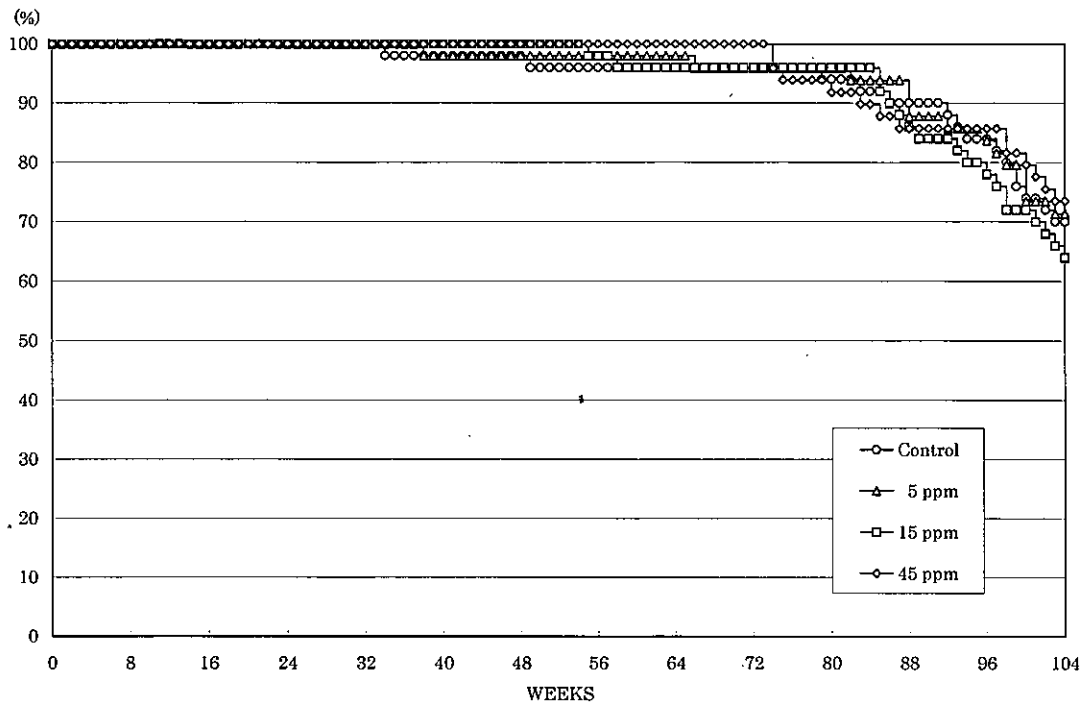


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF BUTYL 2,3-EPOXYPROPYL ETHER

2) マウス

MALE



FEMALE

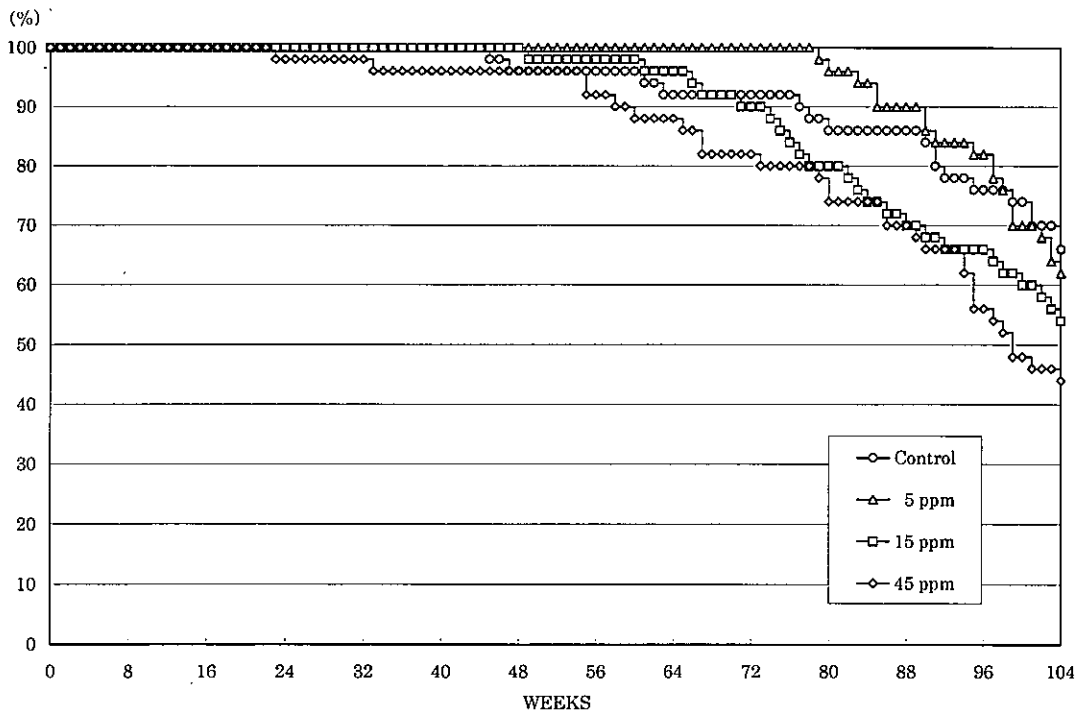


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF BUTYL 2,3-EPOXYPROPYL ETHER