

## 「1,4-ジブロモブタンのラットを用いた強制経口投与による肝中期発がん性試験」要約版

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. 被験物質情報

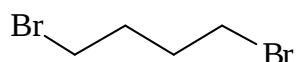
## 1.1 被験物質の名称等

名 称 : 1,4-ジブロモブタン ( 1,4-Dibromobutane )

別 名 : テトラメチレン=ジブロミド

C A S N o . : 110-52-1

構 造 式 :



分 子 量 : 215.91

製 造 元 : 和光純薬工業(株)

純 度 : 98.6 %

## 1.2 被験物質の物理化学的性状等

性 状 : 無色～うすい黄色、澄明の液体

比 重 : 1.818 ( 20 )

融 点 : - 20

沸 点 : 197～198

水 溶 解 性 : 不溶

## 1.3 用途、生産量、製造業者

用 途 : 医薬中間体

生 産 量 : 1000 t 以下 ( 推定 30 t 2011 年 )

製 造 業 者 : 東ソー有機化学、富士純薬、マナック

## 1.4 許容濃度、管理濃度

設定されていない ( OSHA, ACGIH, 日本産業衛生学会 )

## 2. 遺伝毒性情報

微生物を用いる変異原性試験：陽性 ( 比活性値  $1.6 \times 10^3$  rev/mg )

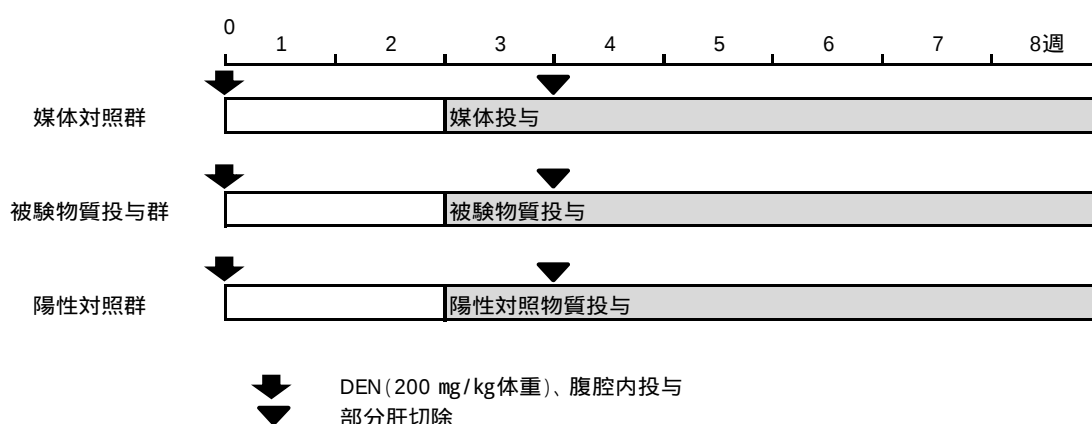
哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験：陽性 ( D20 値 0.075 mg/mL )

### 3. 肝中期発がん性試験結果要約

#### 1) 目的

1,4-ジブロモブタンの肝臓に対する発がんプロモーション作用を検索するために肝中期発がん性試験（伊東法）を実施した。

#### 2) 方法



試験は、6週齢の雄ラット（F344/DuCrIjCrIj）1群当たり22匹を用いて、5群構成（計110匹）で行った。動物に*N*-ニトロソジエチルアミンを200 mg/kg 体重の用量で1回腹腔内投与し、2週間後から、1,4-ジブロモブタンを0（媒体対照、オリブ油）、12.5、50及び200 mg/kg 体重の用量で、6週間、毎日、強制経口投与した。また、陽性対照として、フェノバルビタールナトリウムを25 mg/kg 体重の用量で、同期間、強制経口投与する群を設けた。1,4-ジブロモブタンの投与開始1週間後には、肝臓の約2/3を切除する手術を行った。動物の一般状態の観察は毎日、体重と摂餌量の測定は定期的を実施した。投与終了翌日に、動物はイソフルラン吸入麻酔により安楽死させ、剖検し、肝臓を摘出して重量を測定した。

10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液で固定した肝臓（右上葉、右下葉及び尾状葉）について、GST-P 陽性細胞巢の解析を実施した。GST-P 陽性細胞巢の解析は、胎盤型 Glutathione S-transferase (GST-P)の免疫組織学的染色（ヒストファイン シンプルステインラット MAX-PO(MULTI)抗 GST-P ポリクローナル抗体×1000 希釈）を行って実施した。病理標本画像解析装置（オリンパス株式会社、VS120；画像解析ソフトウェア、Visiopharm A/S, tissuemorphDP™）を用いて、直径0.2 mm以上に相当するGST-P 陽性細胞巢の個数と面積を計測し、肝臓切片1 cm<sup>2</sup>当たりの個数及び面積を算出した。

### 3) 結果

| 群          | 有効<br>動物数 | 最終体重<br>g | 肝臓重量     |         | GST-P 陽性細胞巢         |                                  |
|------------|-----------|-----------|----------|---------|---------------------|----------------------------------|
|            |           |           | g        | %       | No./cm <sup>2</sup> | mm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup> |
| 媒体対照       | 17        | 269       | 8.469    | 3.153   | 3.334               | 0.285                            |
| 12.5 mg/kg | 21        | 269       | 8.796    | 3.264   | 3.429               | 0.297                            |
| 50 mg/kg   | 20        | 274       | 9.182 ▲  | 3.357 ▲ | 2.591               | 0.203                            |
| 200 mg/kg  | 17        | 253 ▼     | 9.964 ▲  | 3.939 ▲ | 1.537 ▼             | 0.102 ▼                          |
| 陽性対照       | 19        | 276       | 10.161 ▲ | 3.676 ▲ | 7.336 ▲             | 0.638 ▲                          |

p<0.05, ▼▲ p<0.01.

動物の生死、一般状態及び摂餌量に投与の影響はみられなかったが、200 mg/kg 群には体重増加の抑制が認められた。肝臓重量は、絶対重量は 50 mg/kg 群から、相対重量は 12.5 mg/kg 群から増加した。GST-P 陽性細胞巢は、200 mg/kg 群に単位面積当たりの数及び面積の減少が認められ、50 mg/kg 群にも減少傾向がみられた。

陽性対照群は、媒体対照群に比較して摂餌量の増加がみられたが、一般状態や体重への影響は認められなかった。肝臓重量は、絶対重量及び相対重量ともに増加した。GST-P 陽性細胞巢は、媒体対照群に比較して単位面積当たりの数、面積ともに増加したことから、肝臓に対する発がんプロモーション作用は陽性であると確認された。

### 4) 結論

1,4-ジブロモブタンは、本試験条件下では肝臓に対する発がんプロモーション作用は示さない。

## 参考 1 1,4-ジブロモブタンの有害性情報

急性毒性：データなし

刺激性・感作性：データなし

反復投与毒性：データなし

発がん性：データなし

## 参考 2 用量設定試験（予備試験）の主な結果

無処置動物 28 日間反復投与（強制経口投与）

F344 ♂ 8 週齢 1 群 5 匹、0, 30, 100, 300, 1000 mg/kg

1000 mg/kg 1 回投与で全例瀕死・死亡（死因不明）

300 mg/kg 体重増加抑制（93%）

血中総蛋白・総コレステロール・ $\gamma$ -GTP  $\uparrow$

肝臓・腎臓重量  $\uparrow$

100 mg/kg 血中総蛋白・総コレステロール・ $\gamma$ -GTP  $\uparrow$

肝臓・腎臓重量  $\uparrow$

30 mg/kg 影響なし

部分肝切除動物 28 日間反復投与（強制経口投与）

F344 ♂ 9 週齢 1 群 6 匹、0, 30, 300 mg/kg

300 mg/kg 体重増加抑制（93%）、自発運動低下（2/6 例）

血中総蛋白・総コレステロール・ $\gamma$ -GTP  $\uparrow$

肝臓・腎臓重量  $\uparrow$

30 mg/kg 肝臓重量  $\uparrow$

## 投与用量の設定

12.5 mg/kg, 50 mg/kg, 200 mg/kg