

平成26年度発がん性試験(吸入試験)候補物質(案)

資料2-1

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 <sup>(1)</sup>	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/m <sup>3</sup> )	ACGIH	留意事項
1	141-78-6 (2-726)	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) <b>陽性</b> 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、摂餌量抑制がみられたが4週間以降回復した。神経病理的には変化はみられなかった。ラットのLC50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 <b>酢酸イソプロピル</b> 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 一雄ラットに対して閾値のあるがん原性)。	
2	110-80-5 (2-411)	エチレンジ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、エチレンジ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 がエチレンジ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 <b>エチレンジグリコールモノエチルエーテルアセテート</b> 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 (2-731)	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	6万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 2vanilline 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 <b>酢酸イソプロピル</b> 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 一雄ラットに対して閾値のあるがん原性)。	

平成26年度発がん性試験(吸入試験)候補物質(案)

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 <sup>(1)</sup>	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 (2-260)	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・難燃剤などの原料	○エームス試験 <b>陽性、陰性の報告有り</b>  ○染色体異常試験 (CHL) <b>陽性 D20=0.0062</b> 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  いずれの試験も、用いた動物数が少なく、投与群が1用並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)	雄雄の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用並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、 <b>アクロレイン</b> はさらにアルデヒド脱水素酵素により <b>アクリル酸</b> 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 <b>強度の変異原性が認められる物質</b>			1 0.5ppm A4	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。  ○ <b>アクリル酸</b> :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  ○ <b>アクロレイン</b> :試験実施中
5	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 x 10 <sup>-9</sup> kPa (20°C)	白色固体	4,000t	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・接着剤・耐熱レジストインク・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 <b>陽性 最大比活性 2640</b>  ○染色体異常試験 (CHL) <b>陽性 D20=0.00013</b> 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(0.10,0.140mg/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、肝臓のミ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、肝臓のミ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 <b>強度の変異原性が認められる物質</b>					
6	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) <b>陽性 D20=0.021 (Poly)</b> 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」(PATY 5th vol.5,2001)とあり、分類できないとした。  (厚生労働省GHS分類)	<b>強度の変異原性が認められる物質</b>				NTPI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。		

平成26年度発がん性試験(吸入試験)候補物質(案)

資料2-1

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 <sup>(1)</sup>	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/m <sup>3</sup> )	ACGIH	留意事項
7	1317-70-0 (1-558)	酸化チタン (ナノ粒子、 アナターゼ型)	TiO <sub>2</sub>	①1855 ②2500~3000 ③	無色~白 色の結晶 性粉末	ルチル型、アナ ターゼ型の合 計として  9.131t  (平成24年度、 日本酸化チタ ン工業会集計)	光触媒、工業用触媒 担体塗料	<b>遺伝毒性:あり</b>  根拠:複数のin vitro小核試 験、in vivo小核試験及び遺 伝子欠失試験で陽性を認め る。ただし、遺伝毒性は核に 対する直接作用よりは、フリ ーラジカルが引き起こす間 接的(2次的)遺伝毒性に関 与する。  <b>※詳細は、資料2-3 (初期リスク評価書抜 粋)参照</b>	雌ラットを用いた吸入ばく露試験 で、対照群に比べて腫瘍発生増加 が認められた(雌マウスでは増加な し)。 雌ラットを用いた気管内投与試験 で、対照群に比べて腫瘍発生増加 が認められた。 雌ラットを用いた腹腔内投与試験 で、対照群に比べて腫瘍発生増加 は認められなかった。  <b>※詳細は、資料2-3(初期 リスク評価書抜粋)参照</b>	・急性毒性(経口): LD50=5,000mg/kg bw以上(ラット)  ・皮膚刺激性/腐食性:なし  ・目に対する重篤な損傷性/刺激 性:なし  ・皮膚感受性:なし  ・呼吸器感受性:なし  ・反復投与毒性:あり  ・生殖発生毒性:判断できない  (以上、初期リスク評価書より)		SDS対象		2B (酸 化チ タンの すべ ての粒 子に 対する 分類)	TWA 10mg/m <sup>3</sup>  A4  (酸化チ タン全 体を 対象)	次の理由によりフィージビリティ試験対象物質(ナノマテリアルとして)に選定された。  ・ナノ酸化チタン生産量が多く、労働者がばく露するおそれのある作業がある。 ・ナノ酸化チタンのうち、アナターゼ型の方がルチル型よりも毒性が強いことが分かっている。 ・アナターゼ型の吸入発がん性試験は行われているが、肺への炎症が起きるような過負荷の状態で、かつ1用量の試験であるため、低用量での影響を確認する必要がある。	

(1)一般化学物質の製造・輸入数量(平成23年度実績)(経済産業省)