
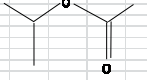



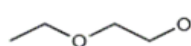



平成28年度発がん性試験候補物質

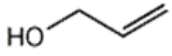
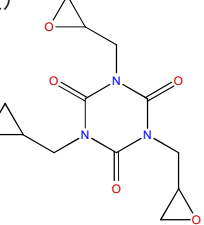
資料4-1

候補物質	発がん性分類	遺伝毒性試験結果			代謝	類似物質とそのがん原性試験結果				用途	製造・輸入数量(t) (CHRP データ)	許容濃度・管理濃度	ACGIH TLV basis	備考
		エームス試験	染色体異常試験	バイオアッセイセンター		類似物質	がん原性試験等の結果	類似物質	がん原性試験等の結果					
酢酸ノルマルブチル (CAS 123-86-4) 第2種有機溶剤等 SDS対象、表示対象 FS試験実施 H21年 度 	●GHS 分類できない (データなし) ●IARC - ●産衛学会 -	陰性	陰性	陰性	酢酸n-ブチルは容易に加水分解され、血液、肝、小腸、気道において酢酸とn-ブタノールが生成する。 n-ブタノールは、アルコール脱水素酵素によって速やかに代謝されてブチルアルデヒド(※)となる。 ※ブチルアルデヒドは長期がん原性試験の対象物質として選定済み	醋酸イソプロピル 	2年間の吸入ばく露試験で、雄ラットに対して 閾値のあるがん原性を示した (平成21年12月15日の有害性評価小検討会で評価)	-	-	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	2013年度 40,000- <50,000t (酢酸ブチルとして) 輸出 96t 輸入: 10,278t (ノルマル分 2013年)(化学工業日報社16615の化学商品)	ACGIH TWA 150 ppm STEL 200 ppm 産衛学会 100 ppm 管理濃度 150ppm	Eye and URT irri 眼及び 上部気 道刺激	平成18年度「化学物質の適正な管理のための実態調査に関する事業報告書」で、がん原性試験候補物質とされている(13週吸入ばく露試験の結果を踏まえ、広範囲に毒性が見られるとしている)
アリルアルコール (別名 2-プロペン-1-オール) (CAS 107-18-6) SDS対象 強い変異原性 (→H18指針指導) FS試験実施:H22年 度 	●GHS 区分外: ACGIHの発がん性評価でA4に分類されている(ACGIH(2001)ことから、区分外とした。なお、ラットに106週間飲水投与後、生涯観察した試験において、発がん性の明瞭な証拠は見出されなかったが、雌の肝臓でのみ腫瘍の発生がやや増加し曖昧な結果(SIDS(2005))となっている。 ●IARC - ●ACGIH A4 (ヒト発がん性因子として分類できない) ●産衛学会 -	6中2で陽性	陽性	染色体異常試験: 陽性	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。	アクリル酸 IARC:3 	2年間(104週)の吸入ばく露試験で、ラット、マウスの雌雄ともに腫瘍の発生増加は認められなかった。→ ラット、マウスともがん原性なし (平成23年10月18日の有害性評価小検討会で評価)	アクロレイン(アクリルアルデヒド) 	(資料4-3参照)	ジアリルフタレート樹脂・医薬・香料・難燃化剤などの原料	H25年度 (2013) PRTR排出 量 5 t 同移動量 153 t 生産 45,000t (2013年推定)(化学工業日報社16615の化学商品)	ACGIH 0.5 ppm 産衛学会 1 ppm 管理濃度 なし	Eye and URT irri 眼及び 上部気 道刺激	H22.1の企画検討会でフィージビリティテスト対象物質に選定(有害性小検討会委員推薦、遺伝毒性等も考慮)

平成28年度発がん性試験(吸入試験)候補物質(案)

番号	①CAS No. ②官報公示整理番号 (化審法) ③名称	① 融点(°C) ② 沸点(°C) ③ 蒸気圧 ④ 性状等 ⑤ 製造・輸入数量(※)	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	①GHS分類(発がん性) ②管理濃度(ppm) ③IARC発がん性区分 ④産衛ppm(mg/m ³) ⑤ACGIH ⑥法規制(労働衛生)	留意事項
1	①141-78-6 ②2-726 ③酢酸エチル 	① -84 ② 77.1 ③ 12.4 kPa(25°C) ④ 無色の液体、水に64g/100ml 溶ける ⑤ 200,000 - <300,000 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, 1500 ppm) 750 ppm以上では体重、摂餌量抑制が、雌の1500 ppm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16000 ppm、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)	①分類できない ②400 ③— ④200 (720) ⑤TWA 400 ppm ⑥有機則(第2種有機溶剤)、SDS対象	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	①110-80-5 ②2-411 ③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 0.51 kPa(20°C) ④ ほとんど無色の液体、水に可溶 ⑤ 1,000 - <2,000 t	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。精巣の変性、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)	①分類できない ②5 ③— ④5 (18) ⑤TWA 5 ppm ⑥有機則(第2種有機溶剤)、SDS対象	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済(平成26年7月15日リスク評価検討会で評価→ がん原性なし)
3	①123-86-4 ②2-731 ③酢酸ノルマルブチル 	① -75 ② 120-125 ③ 1.53 kPa(25°C) ④ 無色透明の液体、水に微溶(0.68 g/100 g (20°C)) ⑤ 40,000 - <50,000 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, 3000 ppm)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500 ppmとしている。(コダック社)	酢酸n-ブチルは容易に加水分解され、血液、肝、小腸、気道において酢酸とn-ブタノールが生成する。 n-ブタノールは、アルコール脱水素酵素によって速やかに代謝されてブチルアルデヒドとなる。	①分類できない ②150 ③— ④100 (475) ⑤TWA 150 ppm ⑥有機則(第2種有機溶剤)、SDS対象	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28年度発がん性試験(吸入試験)候補物質(案)

番号	①CAS No. ②官報公示整理番号(化審法) ③名称	① 融点(°C) ② 沸点(°C) ③ 蒸気圧 ④ 性状等 ⑤ 製造・輸入数量(※)	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	①GHS分類(発がん性) ②管理濃度(ppm) ③IARC発がん性区分 ④産衛ppm(mg/m ³) ⑤ACGIH ⑥法規制(労働衛生)	留意事項
4	①107-18-6 ②2-260 ③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) ④ 無色の液体 ⑤ × (届出が2社以下のため未公表)	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 D ₂₀ =0.0062 mg/ml 既存化学物質変異原性試験データ集補遺4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)	①区分外 ②— ③— ④1 ⑤TWA 0.5 ppm、A4 ⑥SDS対象、強度の変異原性が認められる物質	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(平成27年度終了予定)
5	①2451-62-9 ②5-1052 ③1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)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) ④ 白色固体 ⑤ 4,000 - <5,000 t	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 D ₂₀ =0.00013 mg/ml 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, 140 mg/m ³)で、10 mg/m ³ でわずかな肺の赤色化がみられ、40, 140 mg/m ³ 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、140 mg/m ³ 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 強度の変異原性が認められる物質	実施する場合、固体であり、粉じんばく露の設備を要するが、試験実施が可能な場所における設備の使用状況についても考慮が必要

※ 一般化学物質の製造・輸入数量(平成24年度実績)(経済産業省)

平成28年度発がん性試験候補物質

候補物質	管理濃度	許容濃度	ACGIH TLV basis	GHS発がん性分類	発がん性分類	FS試験実施年度	遺伝毒性試験実施結果	類縁物質のがん原性試験の状況等	その詳細	用途	製造・輸入数量(t) (CHRIPデータ)	備考
酢酸エチル (CAS 141-78-6) 第2種有機溶剤等 SDS対象、表示対象	400 ppm	ACGIH TWA 400 ppm 産衛学会 200 ppm	URT and eye irri 上部気道及 び眼刺激	分類できない(マウス腹腔内8週間投与試験が実施されている(IUCLID(2000))が、データ不足のため分類できない)	IARC Ⅰ 産衛学会 —	H19	エームス陰性	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)。	○酢酸イソプロピルの2年間(104週、1000, 2000, 4000 ppm)吸入ばく露試験により、ラット雄に腹膜の中皮腫の発生増加が認められた。(高濃度ばく露群(4000 ppm)で実施施設の背景データを超越る発生となり、傾向性検定で有意) 非腫瘍性病変としては鼻腔の呼吸上皮等に変化があった。	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	2013年度 200,000- 300,000	
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) (CAS 110-80-5) 第2種有機溶剤等 SDS対象、表示対象	5 ppm	ACGIH TWA 5 ppm 産衛学会 5 ppm	Male repro & embryo/fetal dam 雄性生殖機能損傷、胚/胎児損傷	分類できない(データ不足のため分類できない)	IARC Ⅰ 産衛学会 —	H19	(エームス陽性、染色体異常試験陽性・陰性(NTP))	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済(平成26年7月15日リスク評価検討会で評価→がん原性なし)		各種樹脂用溶剤、医薬用抽出剤	2013年度 1,000- 2,000	H23.12ばく露作業報告告示(生殖毒性、神経毒性GHS区分1でリスク評価対象に選定)H25.3報告提出
酢酸ノルマルブチル (CAS 123-86-4) 第2種有機溶剤等 SDS対象、表示対象	150 ppm	ACGIH TWA 150 ppm STEL 200 ppm 産衛学会 100 ppm	Eye and URT irri 眼及び上部気道刺激	分類できない(データなし)	IARC Ⅰ 産衛学会 —	H21	エームス陰性	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)。	○酢酸イソプロピルのがん原性試験に先だてて行われた細菌(ネズミチフス菌及び大腸菌)を用いた変異原性試験はいずれも陰性となった→発がん性は遺伝毒性に基づくものではない ○上記のがん原性試験結果と合わせて閾値のある発がん性を有すると判断	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、ベニシリン、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	2013年度 40,000- 50,000	
アリルアルコール (別名 2-プロペン-1-オール) (CAS 107-18-6) SDS対象 強い変異原性(H18指針指導)	—	ACGIH 0.5 ppm 産衛学会 1 ppm	Eye and URT irri 眼及び上部気道刺激	区分外: ACGIHの発がん性評価でA4に分類されている(ACGIH(2001)ことから、区分外とした。なお、ラットに106週間飲水投与後、生涯観察した試験において、発がん性の明瞭な証拠は見出されなかったが、雌の肝臓でのみ腫瘍の発生がやや増加し曖昧な結果(SIDS(2005))となっている。	IARC Ⅰ ACGIH A4 (ヒト発がん因子として分類できない) 産衛学会 —	H22	染色体異常試験陽性	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:バイオで長期発がん性試験実施中(平成27年度終了予定)	○アクリル酸の2年間(104週)の吸入ばく露試験で、ラット、マウスの雌雄ともに腫瘍の発生増加は認められなかった。 非腫瘍性病変としては鼻腔又は鼻咽頭への影響が確認された。	ジアリルフタレート 樹脂・医薬・香料・難燃化剤などの原料	H25年度 (2013) PRTR排出量 5 t 同移動量 153 t 生産 45,000t (2013年推定)(化学工業日報社16615の化学商品)	H22.1の企画検討会でフィージビリティテスト対象物質に選定(ACGIH A4等を考慮)
1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)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-トリスグリンジル-イソシアヌル酸) (CAS 2451-62-9) SDS対象 強い変異原性(H12指針指導)	—	ACGIH TWA 0.05 mg/m ³ 産衛学会 —	Male reproduction 雄性生殖機能損傷	分類できない(データなし)	IARC Ⅰ 産衛学会 —	H23	○エームス陽性最大比活性2640 ○染色体異常試験陽性D ₂₀ : 0.00013 mg/ml	(実施する場合、固体であり、粉じんばく露の設備を要するが、試験実施が可能な場所における設備の使用状況についても考慮が必要)		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	2013年度 4,000- 5,000	H23.1の企画検討会でフィージビリティテスト対象物質に選定(遺伝毒性の強さ、生産量等を考慮)

遺伝毒性試験の結果（発がん性試験候補物質）

（参考3）

CAS No.	物質名	まとめ		日本バイオアッセイ研究センターの試験結果		遺伝毒性の概要		
		微生物 (注1)	染色体 (注2)	微生物 (注1)	染色体 (注2)			
1	141-78-6 酢酸エチル	-	-/+ (2試験中 1試験が高用 量で+)	-		微生物変異原性試験ですべて陰性（バイオの微生物変異原性試験でも陰性）。培養細胞を用いる染色体異常試験では陽性と陰性の両方の結果があり、培養細胞を用いる姉妹染色分体交換試験でも陽性の結果があったが、2つの試験系での陽性の結果はともに非常に高用量（10mM以上）での結果であった。その他、マウスを用いた骨髄小核試験では陰性の結果であった。		
2	110-80-5 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)	-	+ (高用量)			微生物変異原性試験ですべて陰性。培養細胞を用いる試験系（染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験）で陽性の結果があるが、この陽性の結果はともに非常に高用量（10mM以上）での結果であった。その他、マウスリンフォーマ試験、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験ではともに陰性の結果であった。		
3	123-86-4 酢酸ノルマルブチル	-	-	-		微生物変異原性試験ですべて陰性（バイオの微生物変異原性試験でも陰性）。培養細胞を用いる染色体異常試験でも陰性の結果であった。		
4	107-18-6 アリルアルコール (別名 2-プロペン-1-オール)	-/+ (6試験中 2試験が+)	+		+	D20=0.0062	微生物変異原性試験では、陰性と陽性の結果が両方あった。培養細胞を用いる染色体異常試験と培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験で陽性（バイオの染色体異常試験も陽性）。その他、マウスを用いた末梢血小核試験とラットを用いた骨髄小核試験とともに陰性の結果であった。	
5	2451-62-9 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)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)	+	-/+ (4試験中 3試験が+)	+	+	D20=0.00013	最大比活性 2640	微生物変異原性試験で陽性（バイオの微生物変異原性試験でも陽性）。培養細胞を用いる染色体異常試験（ <i>in vitro</i> ）では陽性の結果が多数あった（バイオの染色体異常試験では陽性）。その他、培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験と不定期DNA合成試験ではともに陽性、培養細胞を用いた形質転換試験では陰性の結果であった。また、 <i>in vivo</i> 試験系では、チャイニーズハムスターを用いた姉妹染色分体交換試験とマウスの臓器を用いたDNA付加試験とともに陽性、マウスを用いた染色体異常試験で陽性と陰性の両方の結果、マウスを用いた優性致死試験とマウススポット試験とともに陰性の結果であった。

(注1)微生物を用いる変異原性試験（エームス試験）

(注2)哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

※調査は、JETOC、国衛研、NTPデータを中心にMEDLINEで検索し、入手可能（調査可能）なデータをピックアップすることにより行った。

(1)酢酸エチルの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量		結果 ^{a)}		文献
				最低 高	最	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	ネズミチフス菌 TA92、TA94、TA98、 TA100、TA1535、TA1537	プレインキュ ベーション法	10 - 5000 µg/plate		-	-	変異原性試験 データ集1991
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537	プレインキュ ベーション法	100 - 10000 µg/plate		-	-	NTPデータ 1986*
		ネズミチフス菌 TA98、TA100 大腸菌 WP2uvrA /pKM101	プレインキュ ベーション法	1000 - 10000 µg/plate		-	-	NTPデータ 2006*
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA102、 TA104、TA1535、TA1537 大腸菌 WP2uvrA、 WP2uvrA/pKM101	プレインキュ ベーション法	0.0763 - 5000 µg/plate		-	-	JETOC 1997
	染色体異 常試験	CHL細胞	連続処理法 (24H & 48H)	2.25 - 9.0 mg/mL		+	数的異常:48H; 4.5mg/mL(50mM)で陽 性。構造異常:48H; 9mg/mL(100mM)で陽 性。数的異常、構造異常と も非常に高い用量で陽性とな っている。	染色体異常試 験データ集 1999 [改訂1998年版]
		CHO細胞		500 - 5020µ g/mL		-	-	NTPデータ 1986*
	姉妹染色 分体交換 試験	CHO細胞		151 - 5020µ g/mL		-	+	1010µg/mL(11mM) - 5020µg/mL (57 mM) で陽性。高用量で陽性 となっている。
<i>in vivo</i>	小核試験 (骨髄)	雄ddYマウス	単回、腹腔内 投与	100 - 800 mg/kg		-	Hayashi, M. et al., 1988., Food Chem Toxicol. 26(6): 487-500.	

^{a)} + : 陽性 - : 陰性 CHL細胞 : チャイニーズハムスター肺由来の細胞

* http://tools.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?searchterm=141-78-6&fuseaction=ntpsearch.searchresults

(2)エチレングリコールモノエチルエーテルの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量 (µg/plate)		結果 ^{a)}		文献
				最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	ブレインキュー ベーション法	5-5,000		-	-	Shimizu, H et al., 1985., Sangyo Igaku. 27(6): 400- 19.
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	ブレインキュー ベーション法	100-10,000		-	-	NTPデータ1980*
	マウスリン フォーマ試験	L5178Y (TK)		0.5 - 5000 µg/mL 1 - 5 µg/mL	ND -	- ND	NTPデータ*	
	染色体異常試験	CHO細胞		4,780 - 9,510 µg/mL (50 - 100 mM)	+	- 6830µg/mL(76mM)- 9510µg/mL (105mM) で陽性。高用量で陽性と なっている。	NTPデータ*	
	姉妹染色分体交 換試験	CHO細胞		951 - 9,510 µg/mL (10 - 100 mM)	+	+ 3170µg/mL(35mM)- 9510µg/mL (105mM) で陽性。高用量で陽性と なっている。	NTPデータ*	
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試 験	シヨウジョウバエ	混餌 注入	5,110 ppm 5,170 ppm	- -	- -	NTPデータ*	
		シヨウジョウバエ	混餌 注入	20,000 ppm 50,000 ppm	- -	- -	NTPデータ*	

^{a)} + : 陽性 - : 陰性 (+) : 弱陽性 ND : データなし CHO細胞 : チャイニーズハムスター卵巣由来の細胞 L5178Y : マウスリンフォーマ細胞

* http://tools.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?searchterm=110-80-5&fuseaction=ntpsearch.searchresults

(3) 酢酸ノルマル-ブチルの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量		結果 ^{a)}		文献
				最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA92、TA94、TA98、 TA100、TA1535、TA1537	プレインキュベーション法	200 - 10000 µg/plate		-	-	変異原性試験 データ集1991
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537	プレインキュベーション法	33 - 10000 µg/plate		-	-	NTPデータ 1986*
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA102、 TA104、TA1535、TA1537 大腸菌 WP2uvrA、 WP2uvrA/pKM101	プレインキュベーション法	0.0763 - 5000 µg/plate		-	-	JETOC 1997
	染色体異常試験	CHL細胞	連続処理法 (24H & 48H)	0.5 - 2.0mg/mL		-	-	染色体異常試験 データ集1999 [改訂1998年版]

a) - : 陰性

* http://tools.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?searchterm=123-86-4&fuseaction=ntpsearch.searchresults

(4)アリルアルコールの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	物質組成 用量	結果 ^{a)}		文 献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、TA1538	スポット法	0.05μL/plate (DMSO使用)	-	-	Principe, P. et al., 1981., J Sci Food Agric. 32(8): 826- 32.
		ネズミチフス菌 TA100	改良法 (90分の ブレインキュ ベーションや遠 心操作を含む)	0-5800μg/L (DMSO使用)	+	+	Lutz, D. et al., 1982., Mutat Res. 93: 305-15.
		ネズミチフス菌 TA100	プレート法	ND (DMSO使用)	-	-	Rosen, J.D. et al., 1980., Mutat Res. 78(2):113-9.
		ネズミチフス菌 TA1535	ブレインキュ ベーション法 (ハムスター-S9)	10-500 μg/plate	-	+	Lijinski, W. & Andrews, A.W., 1980., Teratog Carcinog Mutagen. 1(3): 259-67.
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、 TA100、TA1535	ブレインキュ ベーション法	3 - 333 μg/plate	-	-	NTPデータ1995*
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、 TA100、TA1535	ブレインキュ ベーション法	0.3 - 166 μg/plate	-	-	NTPデータ1995*
	遺伝子突然 変異試験	V79細胞 HPRT		58 - 116 μg/mL (1 - 2 μM)	+	ND	Smith R.A. et al., 1990., Carcinogenesis. 11(3):497-8.
	染色体異常 試験	CHL細胞	短時間処理	-S9: 0.15 -0.58, +S9: 0.003 - 0.007 mg/ml	-	+	JETOC 2008
			連続処理	0.15 -0.58 mg/ml	-		
<i>in vivo</i>	小核試験	B6C3F1雌雄マウ ス、末梢血	強制経口投与、 13週間中に65回 投与	3 - 50 mg/kg	-	(雌雄とも)	NTPデータ1995*
		F344雄ラット、骨髓	腹腔内投与	5 - 80 mg/kg	-		NTPデータ1994*

^{a)} + : 陽性 - : 陰性 ND : データなし V79細胞 : チャイニーズハムスター肺由来の細胞 L5178Y : マウスリンフォーマ細胞

CHL細胞 : チャイニーズハムスター肺由来の細胞

* http://tools.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?searchterm=107-18-6&fuseaction=ntpsearch.searchresults

(5)1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン -2,4,6-トリオンの遺伝毒性試験結果

試験方法	試験条件	結果 ^{a)}		文 献	
		-S9	+S9		
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	試験菌株 ネズミチフス菌 TA98、TA100 試験法 プレインキュベーション法 用量 10 - 2,000 µg/plate	+	+	NTPデータ 1986*
		試験菌株 ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、大腸菌WP2uvrA 試験法 プレインキュベーション法 用量 1.22-5,000 µg/plate	+	+	JETOC 2000
	染色体異常試験	CHL細胞 短時間処理 -S9: 0.0001 - 0.0016 連続処理 (24H&48H) 0.000038 - 0.0006 mg/mL	+	+	JETOC 2000
		CHL細胞 短時間処理 : 0.00125 - 0.01mg/mL 連続処理 : 0.00125 - 0.005mg/mL	+	-	染色体異常試験 データ集1999 [改訂1998年版]
		CHO細胞、-S9 : 3 - 50 µg/mL、+S9 : 10 - 100 µg/mL	+	+	NTPデータ 1986*
		ヒトリンパ球、S9(+/-)	-	-	ACGIH, 1997
	姉妹染色分体 交換試験	CHO細胞、-S9 : 0.066 - 1.98µg/mL、 +S9 : 1.98 - 66 µg/mL	+	+	NTPデータ 1986*
	形質転換試験	BALB/3T3細胞 (マウス胎仔由来の細胞)	-	-	ACGIH, 1997
	不定期DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	+	+	ACGIH, 1997
	<i>in vivo</i>	染色体異常 試験	CD-1 マウス吸入暴露、7.8 mg/m ³ ×6h/d× 5d、精祖細胞	-	-
マウス経口投与、32、96 mg/kg/day×9d、 精祖細胞			-	-	ACGIH, 1997
マウス43、128 mg/kg/day×5d、経口投 与、精祖細胞			+	+	ACGIH, 1997
ICR マウス、B6C3F1 マウス、58-350 mg/kg/day×5d、経口投与、精祖細胞			+	+	ACGIH, 1997
姉妹染色分体交 換試験		チャイニーズハムスター、280、560単回強 制経口投与	+	+	ACGIH, 1997
優性致死試験		CD-1 マウス吸入暴露、2.5、20、50 mg/m ³ ×6h/d×5d/w×3w	-	-	ACGIH, 1997
マウススポット 試験		マウス	-	-	ACGIH, 1997
DNA 付加 試験		マウス、5、20、200 mg/kg 経口投与、肝 臓、胃、精巣DNA。DNA をアルキル化するこ とが認められる	+	+	ACGIH, 1997

^{a)} - : 陰性 + : 陽性 CHL細胞 : チャイニーズハムスター肺由来の細胞 CHO細胞 : チャイニーズハムスター卵巣由来の細胞

* http://tools.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?searchterm=2451-62-9&fuseaction=ntpsearch.searchresults

アリルアルコール有害性評価書
(新エネルギー・産業技術総合開発機構 (2006年6月))
(代謝経路部分抜粋)

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

a. 吸収・分布

アリルアルコールの吸収に関するデータは得られなかったが、後述のLong-Evans ラットに単回経口投与した実験 (Kodama and Hine, 1958) ならびに7.3.1 で述べる急性毒性試験 (Dunlap et al., 1958; Leonard et al., 1984) の結果から、消化管、肺、皮膚から容易に吸収されると考えられる。

雄のSD ラットに0.05 mL/kg の¹⁴C-アリルアルコールを腹腔内投与した実験では、投与8 時間後に肝臓、腎臓、肺のタンパク質に結合した放射能はそれぞれ120、11 及び16 pmoles/mgprotein であった。投与24 時間後にはそれぞれ、80、4 及び11 pmoles/mg protein となり、肝臓のタンパク質で高い放射能が検出された。投与24 時間後には肝臓の門脈周辺性壊死が観察され、放射能のほとんどは門脈周辺に分布していることがオートラジオグラフィにより示された (Reid, 1972)。

雄のLong-Evans ラットにアリルアルコール120 mg/kg を単回経口投与した実験で、アリルアルコールの門脈血中濃度は投与15~120 分後で9~15 μ g/mL であった (Kodama and Hine, 1958)。

b. 代謝・排泄

アリルアルコールの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

雌のSD ラットの肝細胞画分を用いてNAD⁺存在下、アリルアルコールを2 mmol/L 添加した *in vitro* 実験で、細胞抽出液、ミトコンドリア画分、ミクロソーム画分のいずれにおいてもアクロレインが検出された (Serafini-Cessi, 1972)。

ラットの肝抽出液を用いた *in vitro* 実験において、NAD⁺存在下、アリルアルコールの代謝物としてアクロレインとアクリル酸が検出されており、アリルアルコールはアルコール脱水素酵素 (ADH) によってアクロレインに代謝され、アクロレインはさらにアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) によりアクリル酸へ代謝されると考えられている。一方で、ALDH が阻害された条件下でもアクリル酸が検出されていることから、アリルアルコールが直接アクリル酸に代謝される経路も存在することが考えられている (Patel et al., 1980, 1983)。さらに、ラット肝臓の凍結切片を用いた実験では、アリルアルコールの添加で門脈周辺部及び小葉中心部の全グルタチオン量が対照群の10%以下に減少しており (Belinsky et al., 1986)、また、CFE 系ラットに8.54 mgのアリルアルコールを皮下投与した実験では、尿中に投与量の6.3%に相当する3-ヒドロキシ11プロピルメルカプツール酸が検出されていることから (Kaye, 1973)、アクロレインがグルタチオン抱合を受け、3-ヒドロキシプロピルメルカプツール酸に代謝されると考えられる。

ラット肝細胞に174 mg/L のアリルアルコールとNADPH を含む肝ミクロソーム画分10 mg を添加した *in vitro* 実験で、グリセロールが検出された。また、アリルアルコールの代わりにグリシドールを添加した実験でも、グリセロールが検出されたことから、アリルアルコールはグリシドールを経て、グリセロールへ代謝されるものと考えられている。他方、ラット肝細胞に168mg/L のアクロレインとNADPH を含む肝ミクロソーム画分10 mg を添加した *in vitro* 実験で、グリセルアルデヒドが検出されている。また、アクロレインの代わりにグリシドアルデヒドを添加した実験でも、グリセルアルデヒドが検出されたことから、アクロレインはグリシドアルデヒドを経て、グリセルアルデヒドへ代謝されるものと考えられている (Patel et al., 1980)。

雄のNMRI マウスに64 mg/kg のアリルアルコールを腹腔内投与した実験で、投与15 分

後にグルタチオン量が大幅に減少し、投与1時間後にはチオバルビツール酸が増加した (Jaeschke et al., 1987)。

ウサギにアリルアルコールを経口投与した実験で、尿中には未変化体は検出されなかったが (Miessner, 1891)、85%のアリルアルコールを含む除草剤を誤飲した男性の尿からは微量のアリルアルコールとアクロレインが検出された (表7-1 参照) (Toennes et al., 2002)。

c. 毒性発現機序

前項 b. で述べたように、アリルアルコールはADH によってアクロレインに代謝される (Patelet et al., 1983; Serafini-Cessi, 1972)。ラットにアリルアルコールを腹腔内投与した実験で、門脈周辺性の肝細胞壊死がみられ (Reid, 1972)、マウスにアリルアルコールを腹腔内投与した実験でも、アリルアルコールの投与量と門脈周辺性壊死に用量依存性が認められた (Belinsky et al., 1985)。ラット肝細胞を用いた *in vitro* 実験で、ADH の働きを阻害するピラゾール (500 $\mu\text{mol/L}$) をアリルアルコール (250 $\mu\text{mol/L}$) と同時に添加することによって、アリルアルコールによる肝細胞の生存率低下が抑制されたが、アクロレイン (150 $\mu\text{mol/L}$) ではピラゾールの同時添加によって、細胞生存率に変化はみられなかった (Ohno et al., 1985; Silva and O' Brien, 1989)。また、雄のSD ラットに375 mg/kg のピラゾールを腹腔内投与してから2 時間後に¹⁴C-アリルアルコール0.04 mg/kg を腹腔内投与した実験では、ピラゾールの代わりに生理食塩水を投与した対照群と比較して、アリルアルコール投与8 時間後に肝臓で検出された放射活性は20%に減少しており、門脈周辺性壊死は全く認められなかった (Reid, 1972)。これらの実験結果より、門脈周辺に局在するADH によりアリルアルコールから、肝細胞に対して壊死を引き起こすアクロレインが生じるため、局所的に門脈周辺の肝細胞で壊死がみられていると考えられる。

一方で、ADH は門脈周辺の肝細胞だけではなく、小葉中心でも高い活性を示すとの報告もある (Sasse and Maly, 1991)。

肝細胞を用いた *in vitro* 実験及びマウスに腹腔内投与した実験で、アリルアルコールの添加によってマロンジアルデヒドやチオバルビツール酸が増加することから、脂質過酸化が生じていることが示唆されている (Badr et al., 1986; Dogterom et al., 1988; Jaeschke et al., 1987)。また、アクロレインはグルタチオン抱合を受けるため、細胞内グルタチオン濃度が減少し、脂質過酸化に対する防御が弱まっていることも考えられている (Dogterom et al., 1988)。

雄のWistar ラットに30 mg/kg のアリルアルコールを単回、10 日間又は28 日間強制経口投与した実験で、単回投与ではADH 活性及びシトクロムP450 が有意に減少したが、10 又は28 日間投与した場合には対照群と変わらなかった。また、単回投与では、門脈周辺の肝細胞壊死が確認されたのに対して、10、28 日間投与した場合には肝臓の組織学的変化は認められなかった。この実験から、著者らはアリルアルコールの単回投与ではADH 主体の代謝が優先されるが、反復投与した場合には、非毒性代謝物 (non-toxic metabolites) への代謝が優先し、肝臓への影響が弱まるのではないかと考察している (後述7.3.1 及び7.3.4 参照) (Lake et al., 1978)。

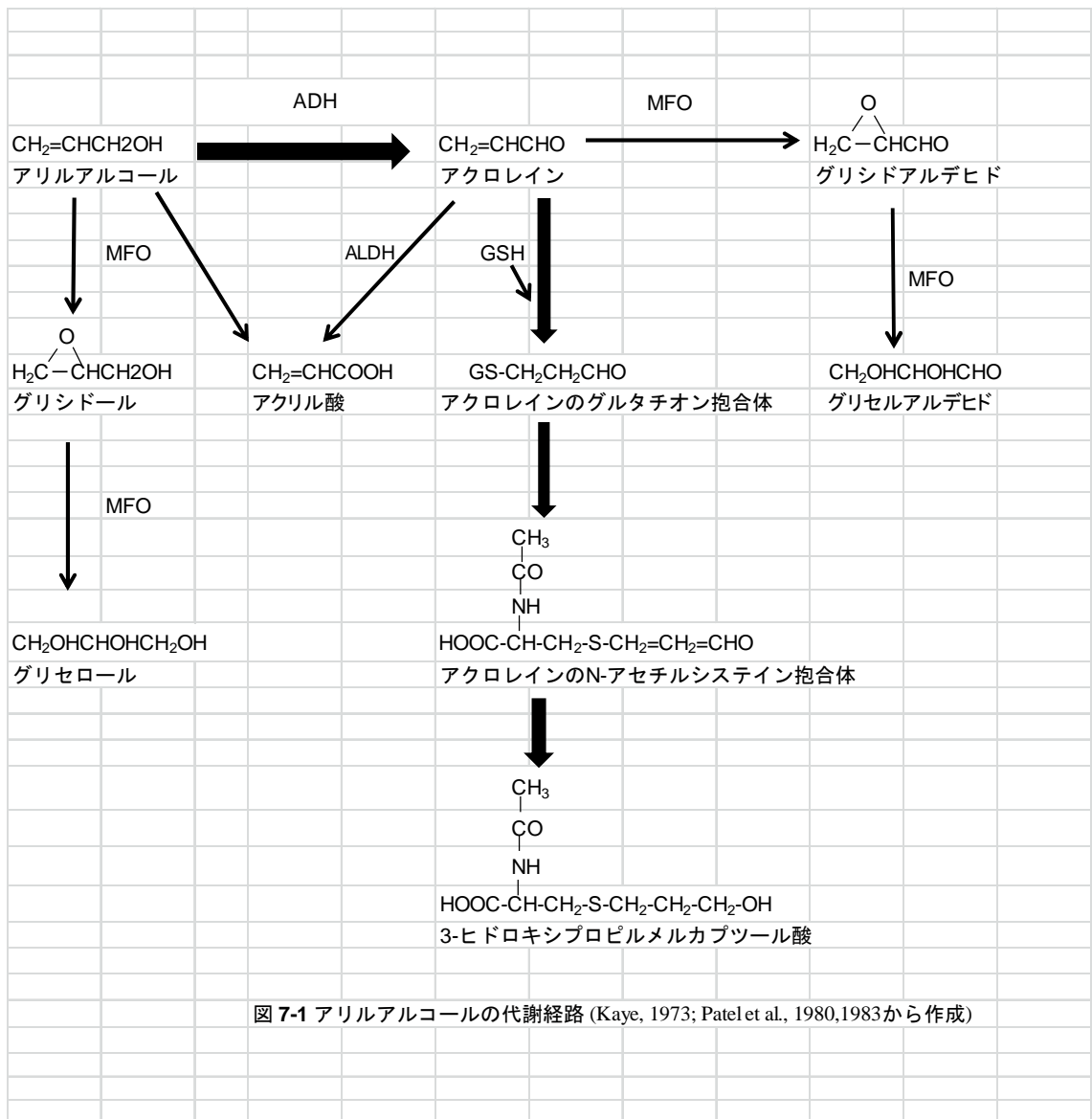


図 7-1 アリルアルコールの代謝経路 (Kaye, 1973; Patel et al., 1980,1983から作成)

グリシドールの吸入によるがん原性試験結果の概要

1. 目的

グリシドール(2,3-エポキシ-1-プロパノール)のがん原性を検索する目的で、ラットおよびマウスを用いた吸入投与(全身ばく露)による長期試験を実施した。

2. 方法

○対象動物

試験には、F344/DuCrj(Fischer)ラット(6週齢)および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

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。

○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

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、摂餌量は10ppm以上の群で低値がみられた週が多かった。

・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)および乳腺腫瘍(線維腺腫)の発生増加が認められた。

表1 腫瘍の発生数(ラット)

濃度	雄				雌			
	対照群	3ppm群	10ppm群	30ppm群	対照群	3ppm群	10ppm群	30ppm群
(検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)
鼻腔 扁平上皮癌	0	0	0	14	0	0	0	2

腺腫 / 腺癌	0	0	3	6	0	0	4	10
腹膜 中皮腫	2	3	12	22	0	0	0	0
乳腺 線維腺腫	0	0	0	6	8	6	18	17
子宮内膜 間質性肉腫	-	-	-	-	1	4	4	7

○ マウス

・ 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。

・ 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)および抹消神経(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)および乳腺(腺癌)の腫瘍の増加もみられた。

表 2 腫瘍の発生数(マウス)

濃度	雄				雌			
	対照群	4ppm群	13ppm群	40ppm群	対照群	4ppm群	13ppm群	40ppm群
(検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(49)
鼻腔 血管腫	0	3	13	7	0	0	5	10
血管肉腫	0	0	17	33	0	1	16	21
腺腫 / 腺癌	0	0	3	5	0	0	0	5
扁平上皮癌	0	0	0	1	0	0	0	4
ハーダー腺 腺腫	2	6	7	10	1	1	6	7
皮下組織 組織球性肉腫	1	1	3	3	0	0	0	0
抹消神経 組織球性肉腫	1	0	3	3	0	0	0	0
子宮 組織球性肉腫	-	-	-	-	12	15	22	18
乳腺 腺癌	0	0	0	0	2	0	5	4

4. まとめ

2年間にわたるグリシドールの吸入投与(全身ばく露)によるがん原性試験の結果、ラットの雄では、鼻腔腫瘍と腹膜腫瘍の顕著な発生増加、雌では、鼻腔腫瘍と子宮腫瘍の発生増加が認められ、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。マウスでは、雄に鼻腔腫瘍、皮下組織腫瘍および抹消神経腫瘍の発生増加、雌に鼻腔腫瘍、子宮腫瘍および乳腺腫瘍の発生増加が認められ、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。

(職場のあんぜんサイト「がん原性試験実施結果」から引用)