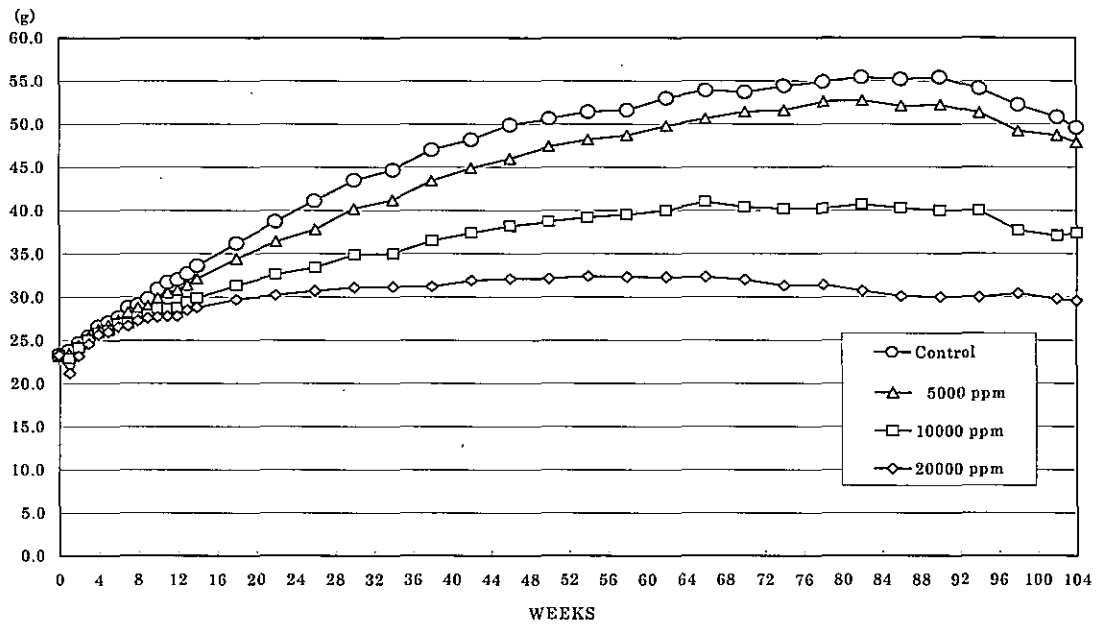


MALE



FEMALE

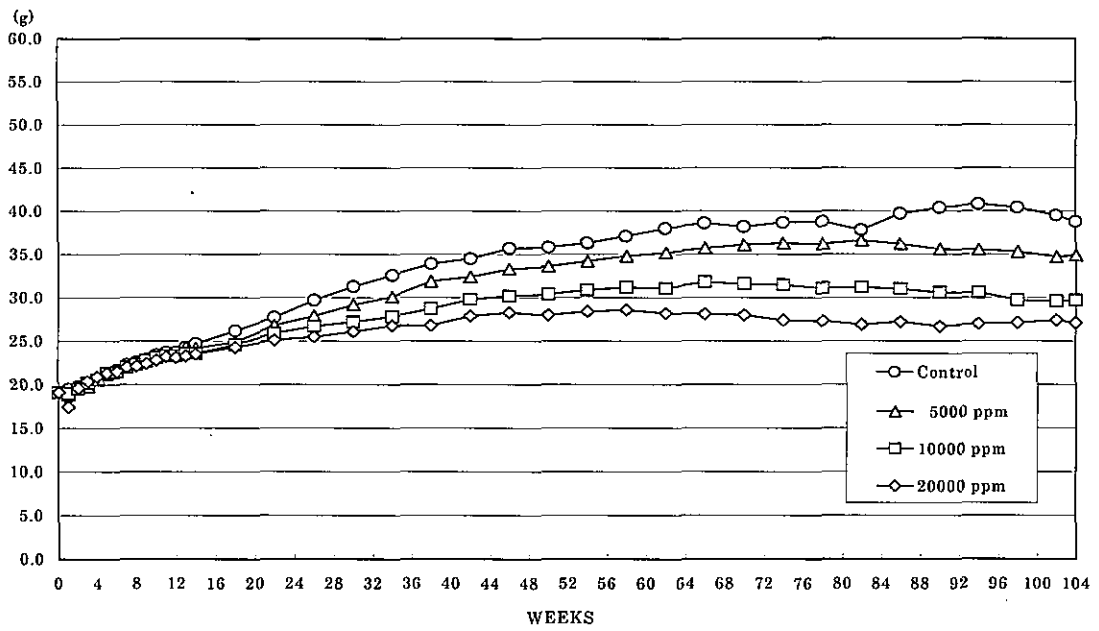


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF *p*-NITROANISOLE

⑧ 1 - ブロモ - 3 - クロロプロパンの
吸入暴露によるがん原性試験結果

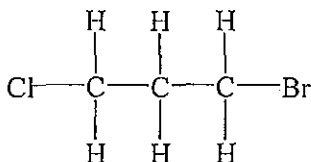
1 被験物質について

1.1. 名称等

名 称 : 1-ブロモ-3-クロロプロパン (1-Bromo-3-chloropropane)

IUPAC名 : 1-ブロモ-3-クロロプロパン (1-Bromo-3-chloropropane)

1.2. 構造式、分子量



分子量 : 157.44

CAS.No. : 109 - 70 - 6

1.3. 物理化学的性状

外 観 : 無色透明の液体

沸 点 : 143.3°C

溶解性 : 水に難溶 (2240mg/L、25°C)

1.4. 用途

農薬原料、医薬品原料、工業用原料

1.5. 生産量、製造業者

① 生産量(輸入量)

2,000 t (平成 14 年、推定)

② 製造(輸入)業者

東ソー、マナック、(輸入:アルベマール日本)

1.6. 許容濃度等

日本産業衛生学会 : なし

ACGIH : なし

1.7. 変異原性

日本バイオアッセイ研究センターで実施した変異原性試験では、微生物を用いた試験及び培養細胞を用いた試験の何れも陽性を示した。微生物を用いた試験の比活性値は 1.0×10^3 /mg(菌株: TA1535、代謝活性化あり)であり、培養細胞を用いた試験の D_{20} 値は 0.29 mg/mL(細胞株:CHL/IU、代謝活性化あり)であった。

2. 目的

1-ブロモ-3-クロロプロパン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:BD₁)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1-ブロモ-3-クロロプロパンを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。投与濃度はラット及びマウス雌雄とも25、100及び400ppm(公比4)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400ppm群が対照群に比べやや低値であった。体重は、雄は400ppm群が投与期間を通じ、雌は400ppm群が投与期間の後半、対照群に比べ低値であった。一般状態及び摂餌量には1-ブロモ-3-クロロプロパンの影響と思われる変化はみられなかった。腫瘍性病変として、雌雄とも肝細胞癌、肝細胞腺腫、肝臓の血管肉腫、肺の細気管支-肺胞上皮腺腫、皮膚/付属器官の毛嚢上皮腫の発生増加が認められ、さらに、雄では大腸の腺腫と腺癌、雌では大腸の腺腫の発生増加が認められた。また、前腫瘍性病変としては、肝臓で雌雄に明細胞性小増殖巣、好酸性小増殖巣、雄に好塩基性小増殖巣の発生が増加した。非腫瘍性病変としては、鼻腔(呼吸上皮の炎症と扁平上皮化生、鼻腺の呼吸上皮化生、嗅上皮の萎縮と壊死、嗅上皮的呼吸上皮化生)と腎臓(慢性腎症)の病変の発生増加がみられた。

マウスでは、生存率は雌雄とも変化はみられなかった。一般状態では眼球の突出及び角膜の混濁が雌の400ppm群でやや多かった。体重は、雄では400ppm群が投与期間を通じ低値であった。また、雄の100ppm群と雌の400ppm群も投与期間の後半に、低値となった。摂餌量は雌雄とも400ppm群が投与期間の後半、やや低値であった。腫瘍性病変として、雄では細気管支-肺胞上皮癌、細気管支-肺胞上皮腺腫、肺の腺扁平上皮癌と扁平上皮癌、

前胃の扁平上皮乳頭腫、ハーダー腺の腺腫の発生増加が認められた。雌では細気管支-肺胞上皮癌、細気管支-肺胞上皮腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌、ハーダー腺の腺腫の発生増加が認められた。また、前腫瘍性病変として、雌雄に細気管支-肺胞上皮増生と前胃の扁平上皮過形成、雄にハーダー腺の過形成がみられた。非腫瘍性病変としては、鼻腔(嗅上皮の呼吸上皮化生、萎縮、エオジン好性変化、滲出物の出現、嗅腺の呼吸上皮化生)と鼻咽頭(上皮のエオジン好性変化、滲出物の出現)に病変の発生増加がみられ、また、血液系への影響もみられた。

5. まとめ

ラットでは、雄に肝細胞癌と肝細胞腺腫の発生増加が認められ、1-ブロモ-3-クロロプロパンの雄に対するがん原性を示す明らかな証拠であると考えられた。また、細気管支-肺胞上皮腺腫、大腸の腺腫と腺癌、皮膚/付属器官の毛嚢上皮腫の発生増加もみられた。雌では、肝細胞癌、肝細胞腺腫及び肝臓の血管肉腫の発生増加が認められ、1-ブロモ-3-クロロプロパンの雌に対するがん原性を示す明らかな証拠であると考えられた。また、細気管支-肺胞上皮腺腫、大腸の腺腫、皮膚/付属器官の毛嚢上皮腫の発生増加もみられた。

マウスでは、雌雄とも、細気管支-肺胞上皮癌と細気管支-肺胞上皮腺腫の発生増加が認められ、1-ブロモ-3-クロロプロパンの雌雄に対するがん原性を示す明らかな証拠であると考えられた。また、雄では前胃の扁平上皮乳頭腫、ハーダー腺の腺腫、肺の腺扁平上皮癌と扁平上皮癌、雌では前胃の扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌、ハーダー腺の腺腫の発生増加もみられた。

腫瘍発生一覧表

1-プロモ-3-クロロプロパン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	25	100	400	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	毛嚢上皮腫	0	1	0	3	↑	↑
		皮脂腺腺腫	1	0	3	0		
	皮下組織	線維腫	1	7	3	1		
		細気管支-肺胞上皮腺腫	2	1	1	7	↑↑	↑↑
	大腸	腺腫	0	0	0	3	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫	1	1	2	10 **	↑↑	↑↑
	膵臓	島細胞腺腫	3	3	2	0		
	下垂体	腺腫	8	6	7	4		
	甲状腺	C-細胞腺腫	8	4	4	3		
	副腎	褐色細胞腫	3	3	3	2		
	精巣	間細胞腫	45	39	39	42		
		包皮腺	腺腫	2	1	2	4	
悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	0	2	0	0		
	脾臓	単核球性白血病	3	3	4	4		
	大腸	腺癌	0	0	0	1		
	肝臓	肝細胞癌	0	0	1	6 *	↑↑	↑↑
		血管肉腫	1	0	0	2		
	甲状腺	C-細胞癌	0	3	0	1		
	副腎	褐色細胞腫：悪性	3	1	0	0		
	腹膜	中皮腫	0	2	7	1		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫 + 細気管支-肺胞上皮癌	2	3	1	7	↑	↑	
大腸	腺腫+腺癌	0	0	0	4	↑↑	↑↑	
肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌	1	1	3	15 **	↑↑	↑↑	

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)

↑: $p \leq 0.05$ で有意増加

↑↑: $p \leq 0.01$ で有意増加

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

1-プロモ-3-クロロプロパン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	25	100	400	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	毛嚢上皮腫	0	0	1	2		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	0	1	5	↑↑	↑↑
	大腸	腺腫	0	0	0	2		
	肝臓	肝細胞腺腫	1	0	2	32 **	↑↑	↑↑
		血管腫	0	0	0	1		
	下垂体	腺腫	9	9	9	6		
	甲状腺	C-細胞腺腫	6	7	7	5		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	7	6	7	7		
	乳腺	線維腺腫	6	9	10	3		
	陰核腺	腺腫	1	3	4	3		
悪 性 腫 瘍	脾臓	単核球性白血病	5	3	5	13 *	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞癌	0	0	0	38 **	↑↑	↑↑
		血管肉腫	0	0	0	6 *	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌	1	0	2	43 **	↑↑	↑↑
		血管腫+血管肉腫	0	0	0	7 **	↑↑	↑↑

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)

↑: $p \leq 0.05$ で有意増加

↑↑: $p \leq 0.01$ で有意増加

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

1-プロモ-3-クロロプロパン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	25	100	400	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	5	21 **	20 **	26 **	↑↑	↑↑
	胃	扁平上皮乳頭腫	1	1	2	8 *	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫	4	10	8	14 **	↑↑	↑
	ハーダー腺	腺腫	4	4	4	13 *	↑↑	↑↑
悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	3	29 **	26 **	26 **	↑	↑
		腺扁平上皮癌	0	0	0	1		
		扁平上皮癌	0	0	1	0		
	リンパ節	悪性リンパ腫	3	4	4	2		
	脾臓	悪性リンパ腫	5	1	0	5		
	肝臓	肝細胞癌	3	5	3	3		
		肝芽腫	0	0	1	1		
		組織球性肉腫	1	3	3	3		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫 + 細気管支-肺胞上皮癌 + 腺扁平上皮癌 + 扁平 上皮癌	8	35 **	35 **	39 **	↑↑	↑↑

1-プロモ-3-クロロプロパン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	25	100	400	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	49	50	50		
良性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	2	19 **	25 **	30 **	↑↑	↑↑
	胃	扁平上皮乳頭腫	0	0	1	8 **	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫	2	3	1	2		
	ハーダー腺	血管腫	1	0	7	2		
		腺腫	3	0	2	14 **	↑↑	↑↑
	下垂体	腺腫	9	7	2 *	2 *a)		↓
悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	2	12 **	20 **	13 **		
		悪性リンパ腫	7	10	7	5		
	脾臓	悪性リンパ腫	12	13	5	8		
	胃	扁平上皮癌	0	1	0	1		
	肝臓	肝細胞癌	1	1	1	4		
子宮	組織球性肉腫	5	12	14	11			
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫 + 細気管支-肺胞上皮癌	4	23 **	33 **	38 **	↑↑	↑↑
	胃	扁平上皮乳頭腫 + 扁平上皮癌	0	1	1	9 **	↑↑	↑↑

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)

↑: $p \leq 0.05$ で有意増加

↑↑: $p \leq 0.01$ で有意増加

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

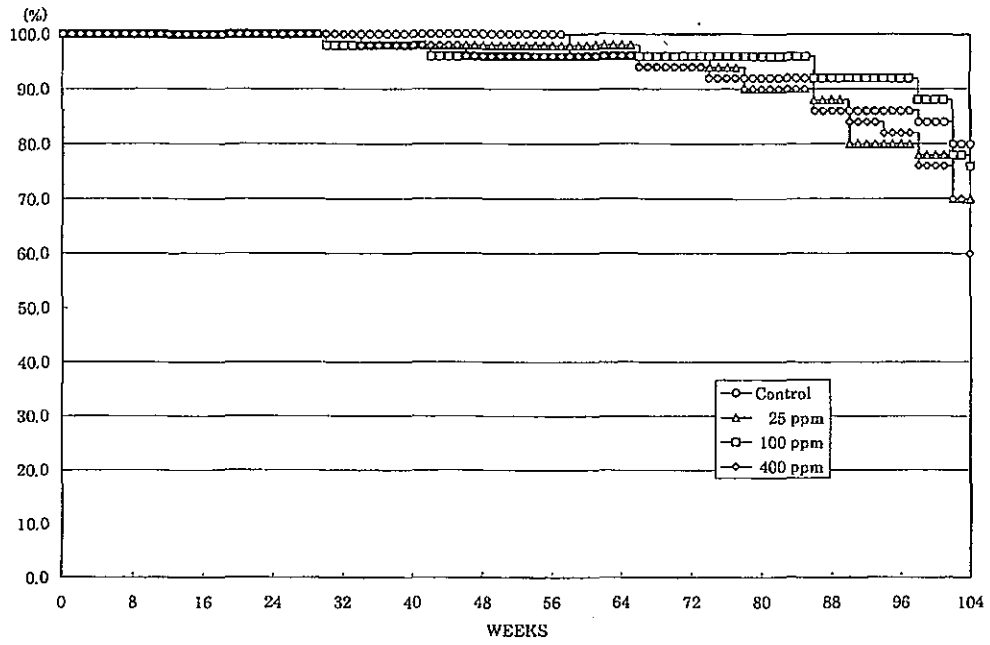
↓: $p \leq 0.05$ で有意減少

↓↓: $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

6. 図
1) ラット

MALE



FEMALE

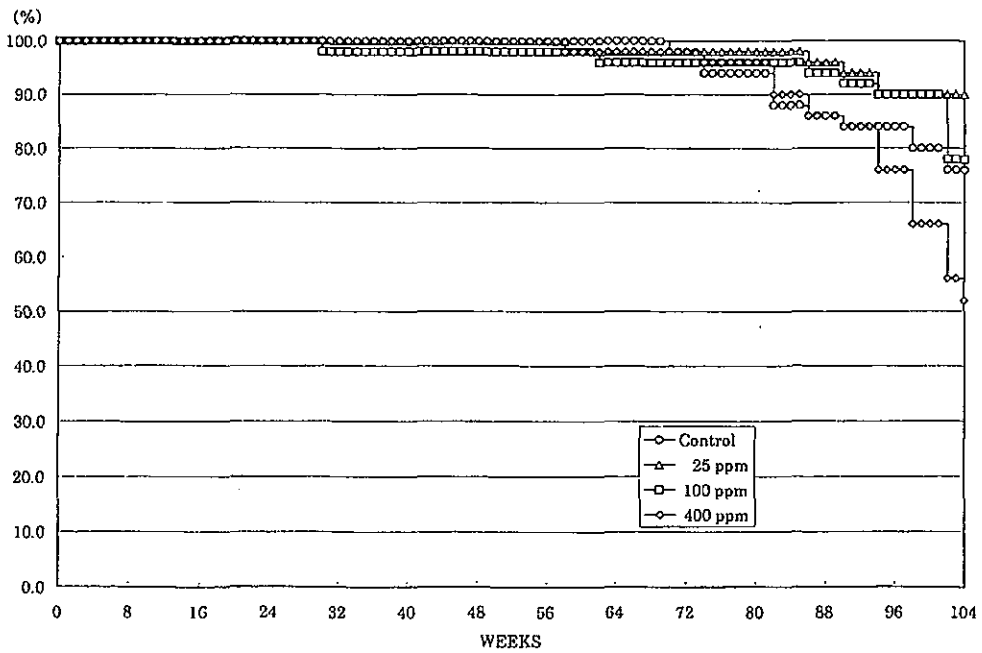
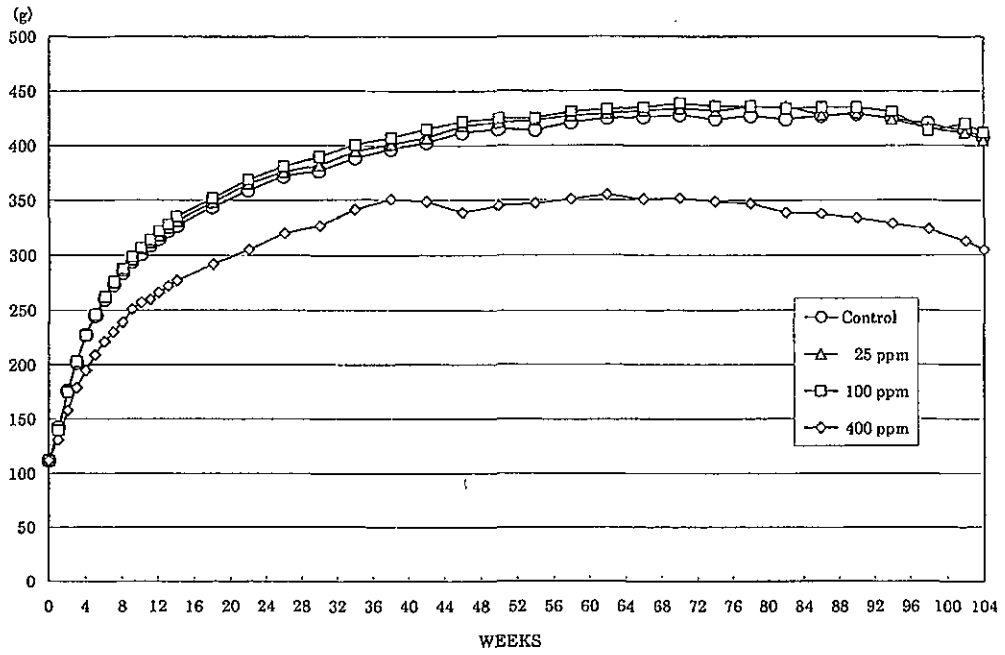


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1-BROMO-3-CHLOROPROPANE

MALE



FEMALE

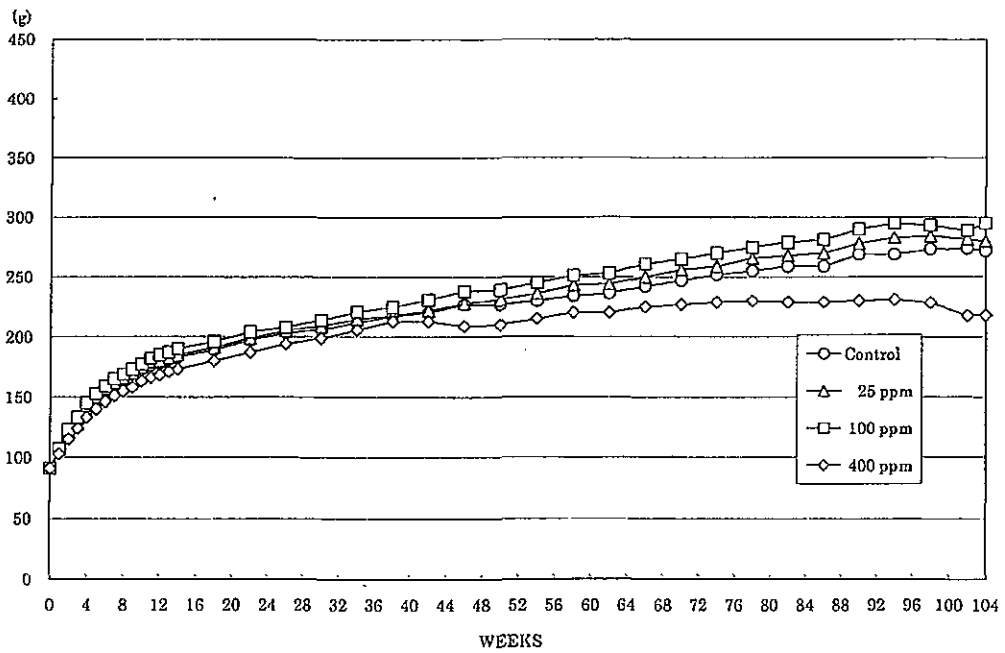


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1-BROMO-3-CHLOROPROPANE