

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

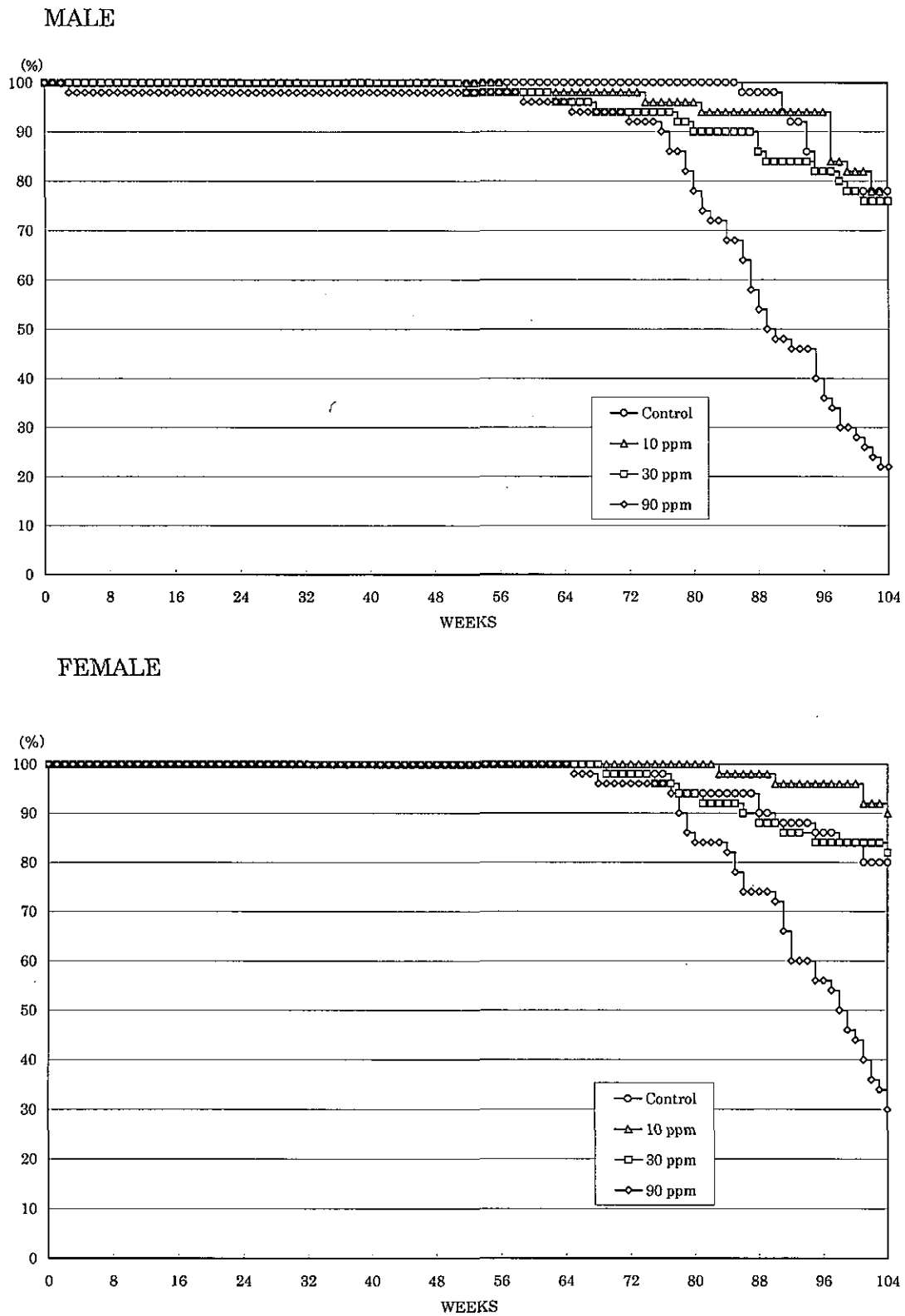


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF BUTYL 2,3-EPOXYPROPYL ETHER

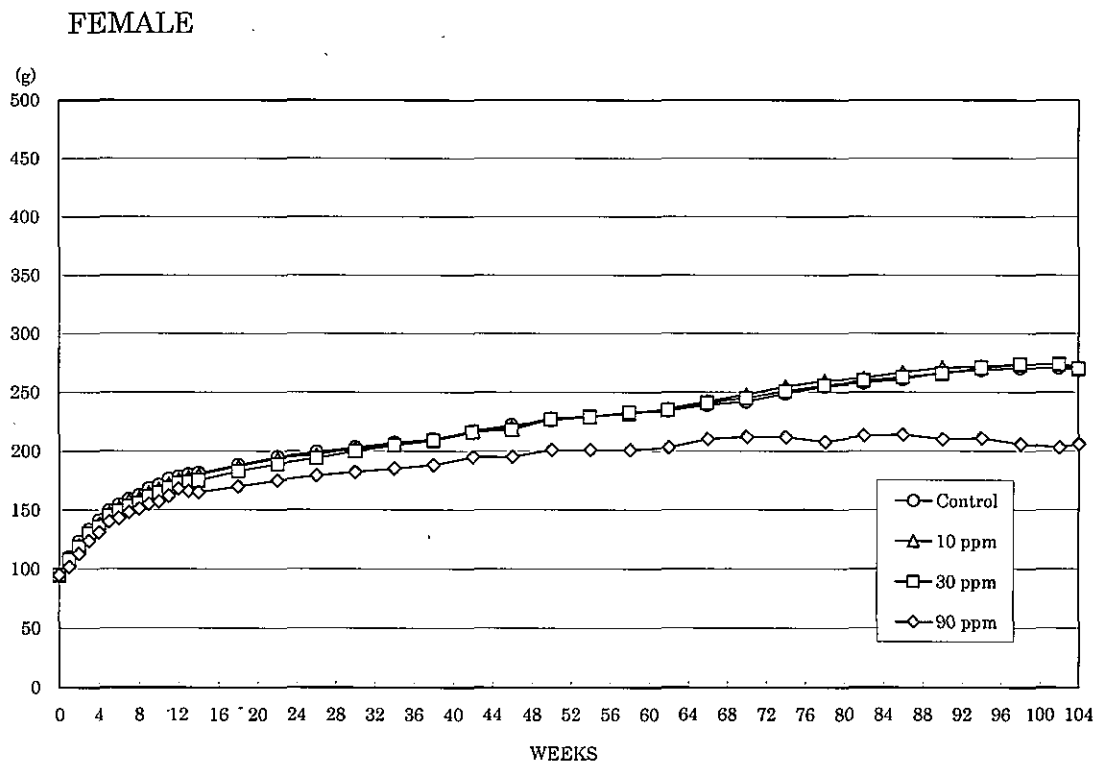
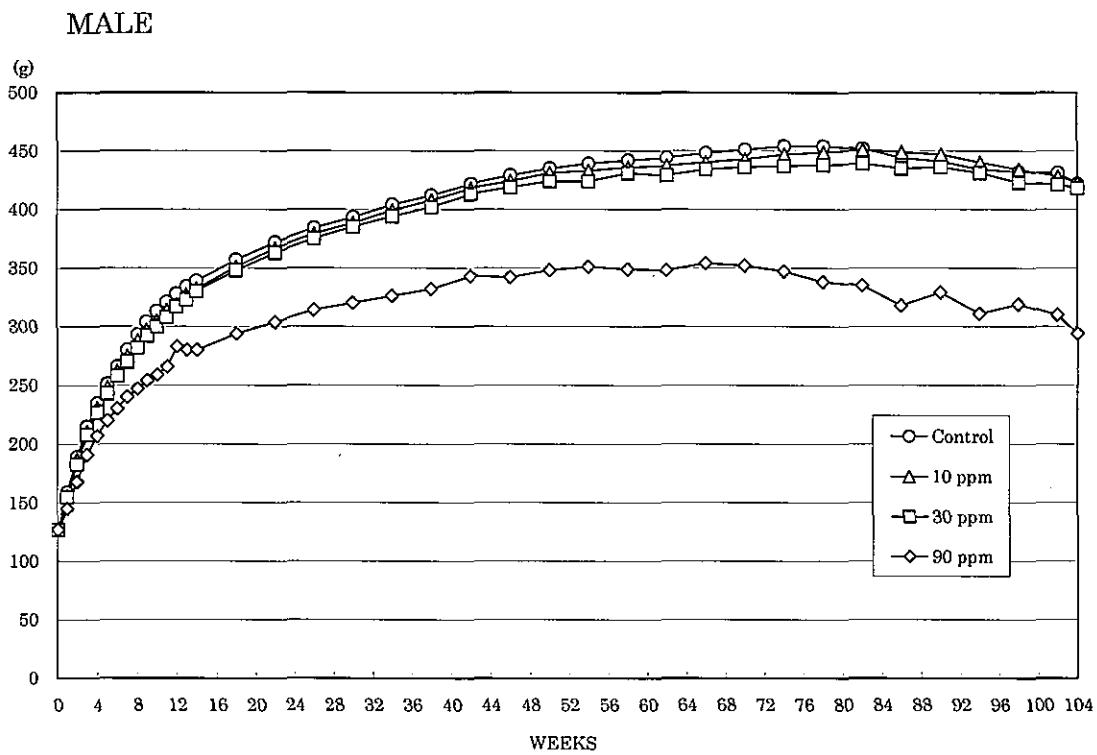
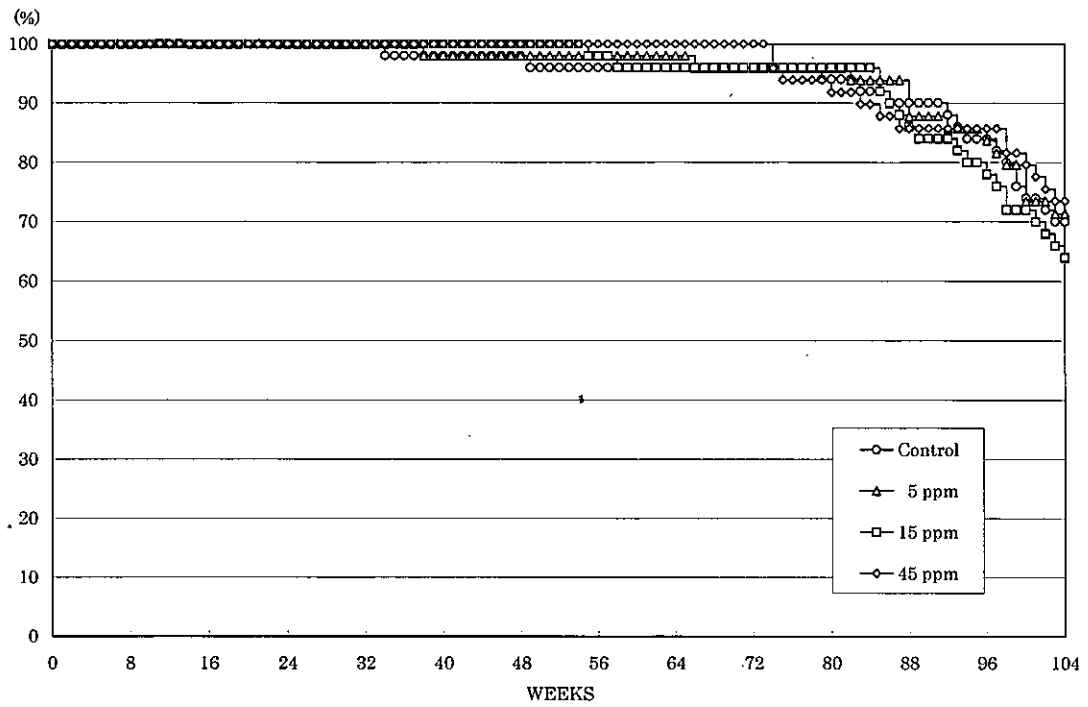


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF BUTYL 2,3-EPOXYPROPYL ETHER

2) マウス

MALE



FEMALE

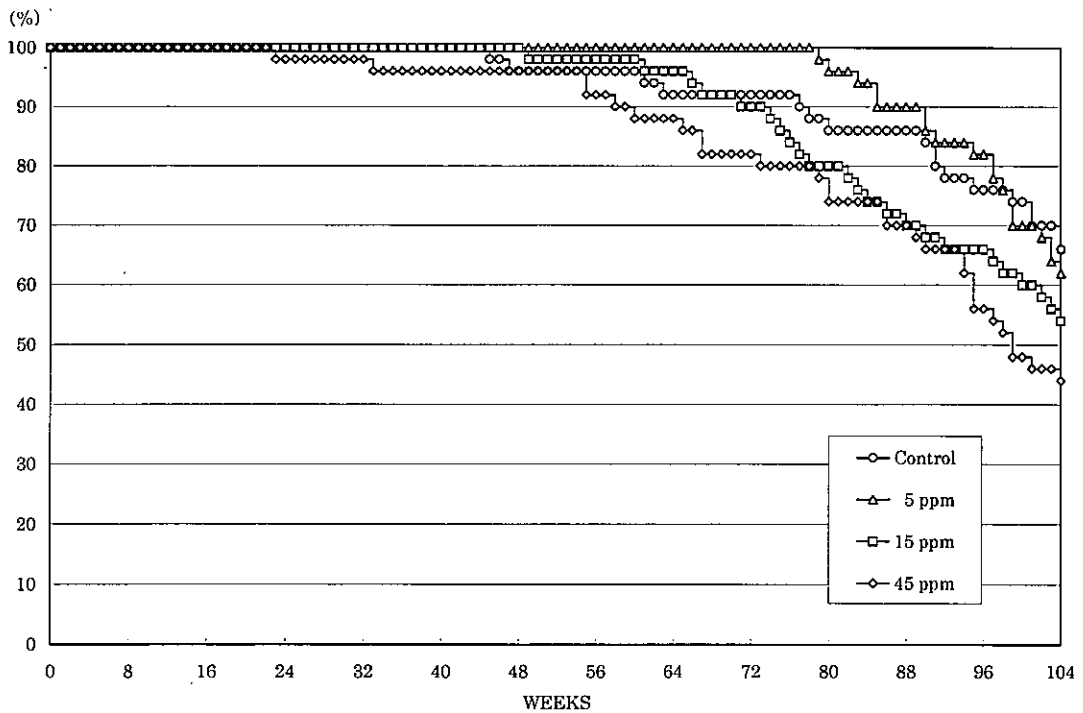


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF BUTYL 2,3-EPOXYPROPYL ETHER

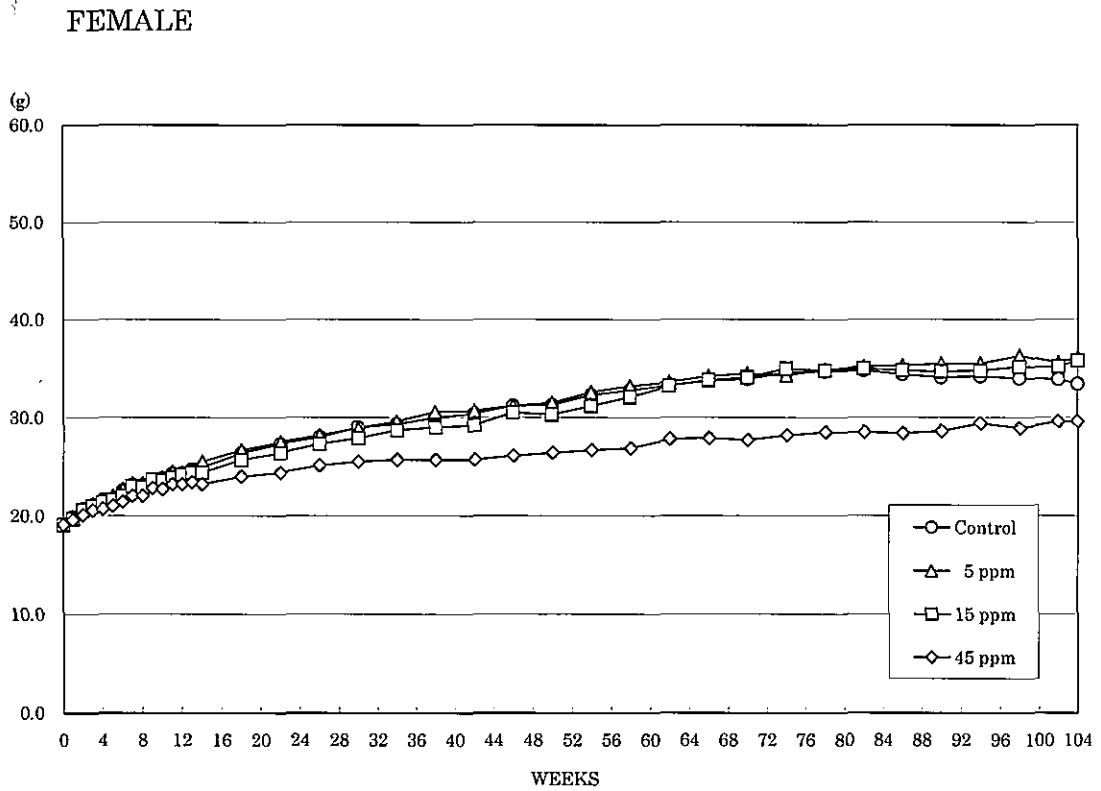
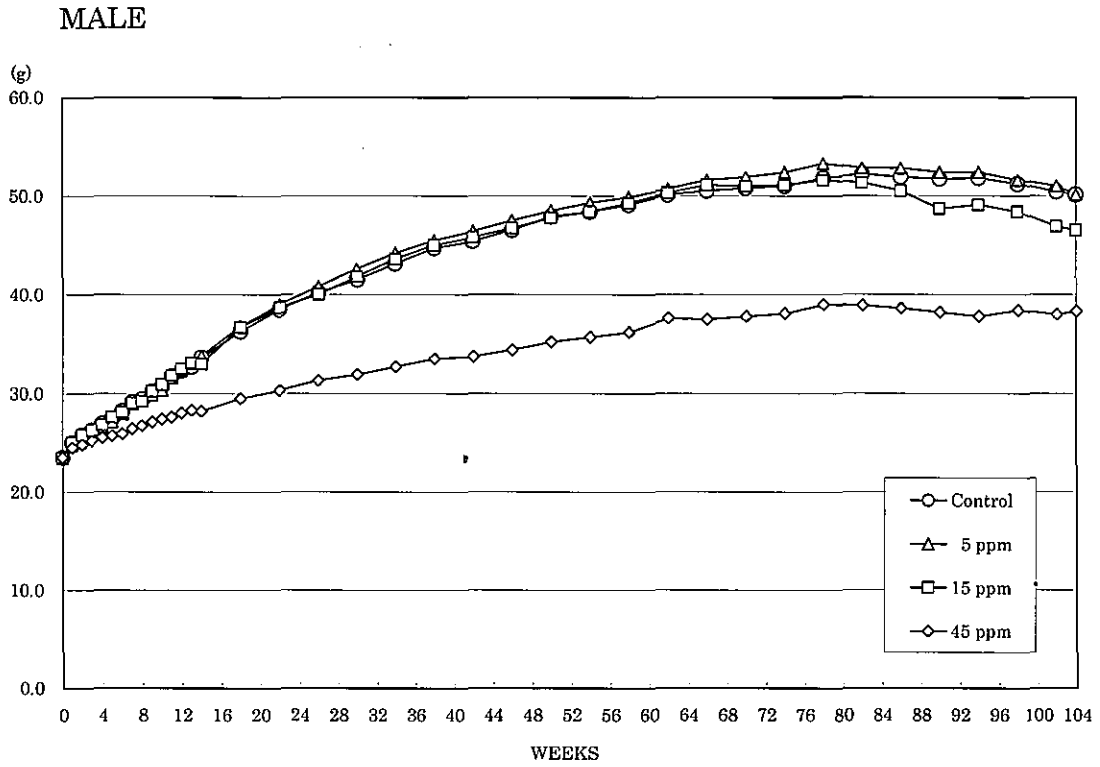


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF BUTYL 2,3-EPOXYPROPYL ETHER

⑦ *p*-ニトロアニソール

(がん原性試験)

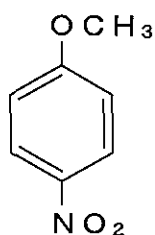
1 被験物質について

1.1. 名称と別称

名 称：*p*-ニトロアニソール (*p*-Nitroanisole)

IUPAC名：1-メトキシ-4-ニトロベンゼン (1-Methoxy-4-nitrobenzene)

1.2. 構造式、分子量



分子量：153.14

CAS.No.：100-17-4

1.3. 物理化学的性状

外 観：結晶

融 点：54℃

溶 解 性：水に不溶、煮沸エーテルに易溶

1.4. 用途

還元すると *p*-アニシジンとなり、染料の中間体として使用される。

1.5. 生産量、製造業者

① 生産量(輸入量)

推定 400 t (平成 14 年)

② 製造(輸入)業者

酒井工業

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または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 1.8×10^3 / mg(菌株:TA100、代謝活性化なし)であり、培養細胞を用いた試験の D₂₀ 値は 0.30 mg/mL(細胞株:CHL、代謝活性化あり)であった。

2. 目的

p-ニトロアニソー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混餌経口投与による長期試験を実施した。

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、*p*-ニトロアニソールを混合した飼料を動物に自由摂取させることにより行った。投与濃度は、ラット雌雄とも 2000、4000、8000 ppm (公比 2)、マウスでは雌雄とも 5000、10000、20000 ppm (公比 2) 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、雄の生存率は、8000 ppm 群で慢性腎症により多くの動物が死亡 (50 匹中 45 匹) し、対照群に比べて著しく低下した。雌の生存率は、8000 ppm 群では主に慢性腎症により低下した。また、雌の投与群は子宮の腫瘍 (子宮腺癌) による死亡が対照群と比べ多かった。体重は、雄の 8000 ppm 群では投与期間を通して、4000 ppm 群では投与後半に、対照群と比較して低値を示した。雌では投与期間を通して全投与群で体重増加の抑制が認められた。摂餌量は雄では 8000 ppm 群で対照群と比較して主に投与後半に低値を示した。雌では、各投与群とも投与期間を通して対照群と比較して摂餌量の低値が認められた。病理組織学的検査では、腫瘍性病変として、雄に肝細胞腺腫の発生増加が認められ、肝臓に前腫瘍性病変である好塩基性小増殖巣と海綿状変性の増加が 4000 ppm 群と 8000 ppm 群でみられた。雌には子宮腺癌の発生増加が認められ、投与群の子宮腺癌は他臓器への転移もみられた。なお、雌にも肝細胞腺腫の発生増加が 8000 ppm 群でみられた。慢性腎症は、雄ではすべての投与群で程度の増強がみられ、雌では 4000 ppm 群と 8000 ppm 群で発生匹数の増加と程度の増強が認められた。

マウスでは、生存率は、雄の 10000 ppm 群と 20000 ppm 群及び雌の 20000 ppm 群では肝腫瘍による死亡により対照群と比べて低下した。体重は、雌雄ともに、投与濃度に対応した低値を示した。病理組織学的検査では、腫瘍性病変として、雄に肝芽腫及び肝細胞癌、雌に肝芽腫、肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発生増加が認められた。雄では、肝芽腫は全投与群、肝細胞癌は 20000 ppm 群、雌では、肝芽腫は 10000 ppm 以上の群、肝細胞癌は全投与群、肝細胞腺腫は 5000 ppm 群と 10000 ppm 群で発生増加が認められた。また、肝臓の好酸性小増殖巣が雌雄ともわずかに増加し、肝細胞の小葉中心性の肥大が雌雄、小葉中心性の核異型が雄にみられた。その他、雌雄の肺と鼻腔、雌の鼻咽頭にも *p*-ニトロアニソールの投与の影響と思われる病変が増加した。また、脾臓と腎臓にはヘモジデリンの沈着の変化がみられた。

5. まとめ

ラットでは、雄に肝細胞腺腫の発生増加が認められ、*p*-ニトロアニソールの雄ラットに対するがん原性を示す証拠と考えられた。雌には子宮腺癌の発生増加が認められ、*p*-ニトロアニソールの雌ラットに対するがん原性を示す明らかな証拠と考えられた。また、肝細胞腺腫の発生増加も認められた。

マウスでは、雌雄のマウスには肝芽腫及び肝細胞癌の発生増加が認められ、*p*-ニトロアニソールのがん原性を示す明らかな証拠と考えられた。雌には肝細胞腺腫の発生増加も認められた。

腫瘍発生一覧表

p-ニトロアニソー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	2000	4000	8000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	皮下組織	線維腫	2	2	4	0	↑↑	↑↑
	胃	扁平上皮乳頭腫	1	3	0	0		
	肝臓	肝細胞腺腫	0	1	13**	11**		
	下垂体	腺腫	14	11	9	9		
	甲状腺	C-細胞腺腫	7	11	10	2		
	副腎	褐色細胞腫	4	3	1	2		
	精巣	間細胞腫	34	45**	48**	48**		
	乳腺	線維腺腫	0	2	3	0		
	悪性腫瘍	脾臓	単核球性白血病	8	5	3		
甲状腺		C-細胞癌	3	2	1	0		
副腎		褐色細胞腫：悪性	0	1	3	0		

p-ニトロアニソー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	2000	4000	8000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	49		
良性腫瘍	肝臓	肝細胞腺腫	0	0	0	5*	↑↑	↑↑
	下垂体	腺腫	14	15	15	7		
	甲状腺	C-細胞腺腫	5	3	8	6		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	8	14	3	1*		
	乳腺	線維腺腫	4	5	4	1		
悪性腫瘍	脾臓	単核球性白血病	8	7	1*	1*	↑↑	↓↓
	子宮	腺癌	1	4	8*	8*		

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)

p-ニトロアニソー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	5000	10000	20000	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	6	2	1	1		↓
	脾臓	血管腫	4	1	0	0		↓
	肝臓	肝細胞腺腫	12	17	18	3*		↓
		血管腫	7	2	1*	0**		↓↓
	ハーダー腺	腺腫	3	2	3	2		
悪性腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	3	1	2	1		
	リンパ節	悪性リンパ腫	8	13	6	3		↓
	脾臓	肥満細胞腫	0	0	6*	0		
	肝臓	肝細胞癌	16	11	14	39**	↑↑	↑↑
		肝芽腫	1	12**	18**	38**	↑↑	↑↑
精巣上体	組織球性肉腫	3	1	1 ^{a)}	1			
	肝臓	肝細胞腺腫/肝細胞癌/ 肝芽腫	22	27	33*	43**	↑↑	↑↑

p-ニトロアニソー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	5000	10000	20000	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	2	2	3	1		
	肝臓	肝細胞腺腫	5	18**	13*	4		
		血管腫	3	1	0	0		↓
	下垂体	腺腫	3 ^{a)}	7	5	0		
	子宮	内膜間質性ポリープ	5	1	0*	0*		↓↓
	ハーダー腺	腺腫	3	1	2	3		
悪性腫瘍	リンパ節	悪性リンパ腫	16	16	14	3**		↓↓
	脾臓	悪性リンパ腫	7	7	4	1*		↓
	肝臓	肝細胞癌	2	12**	41**	46**	↑↑	↑↑
		肝芽腫	0	0	8**	38**	↑↑	↑↑
	子宮	組織球性肉腫	1	0	0	3	↑	
組織球性肉腫		15	16	15	12			
	肝臓	肝細胞腺腫/肝細胞癌/ 肝芽腫	7	24**	45**	48**	↑↑	↑↑

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

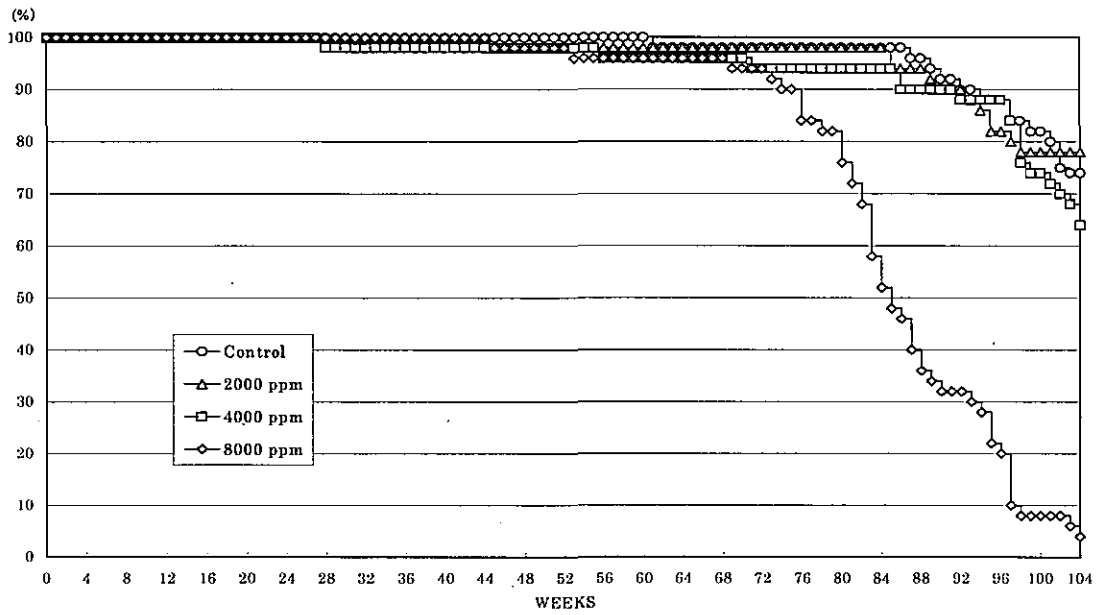
(Cochran-Armitage 検定)

a): 検査動物数 49

6. 図

1) ラット

MALE



FEMALE

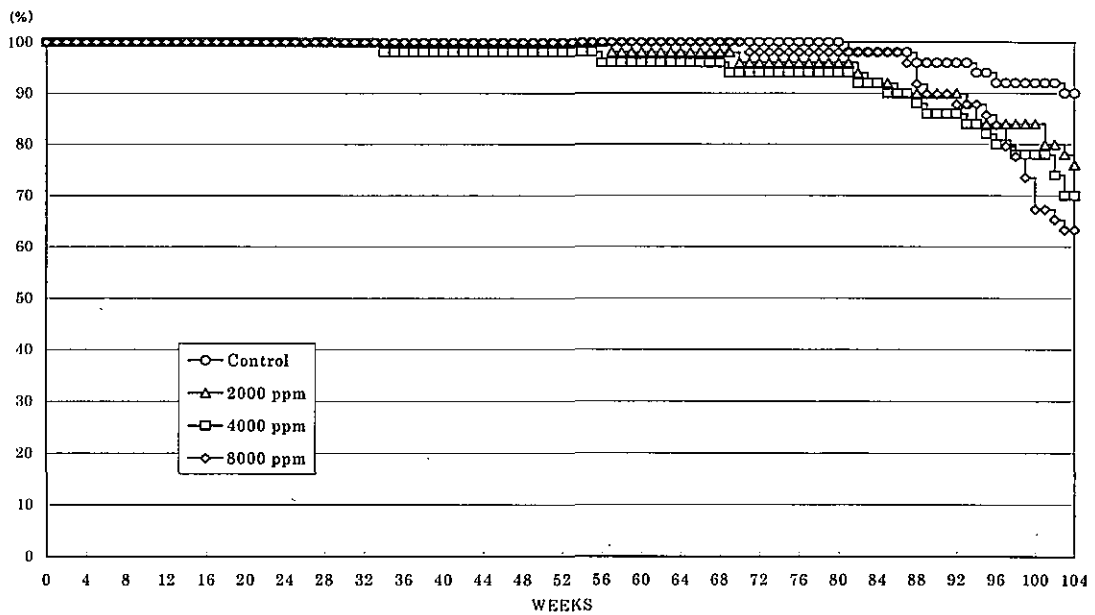
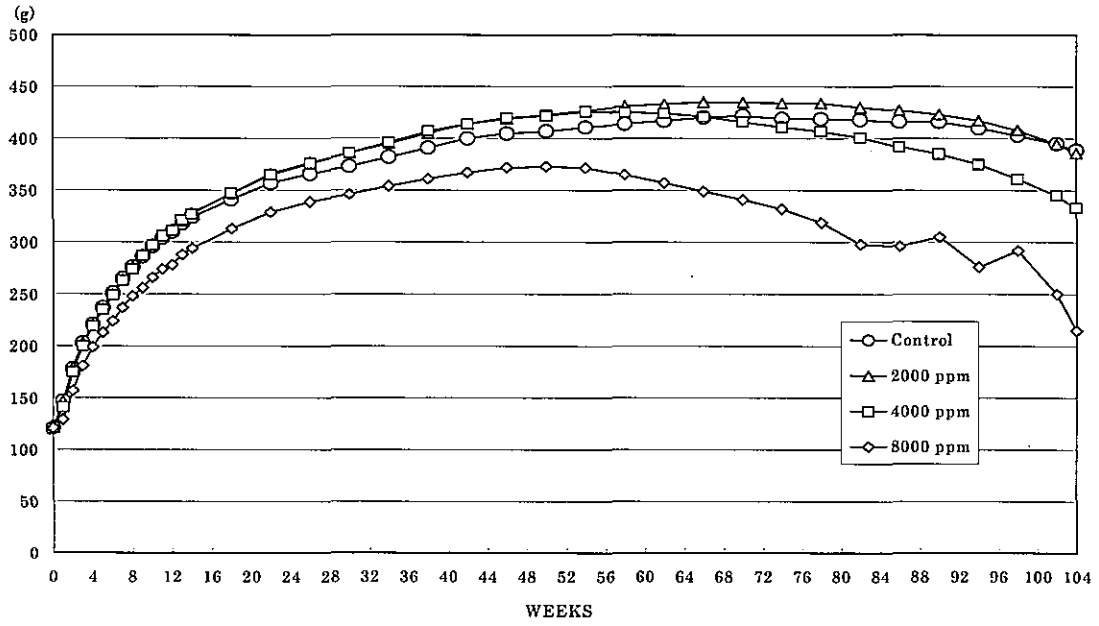


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE TWO-YEAR FEED STUDY OF *p*-NITROANISOLE

MALE



FEMALE

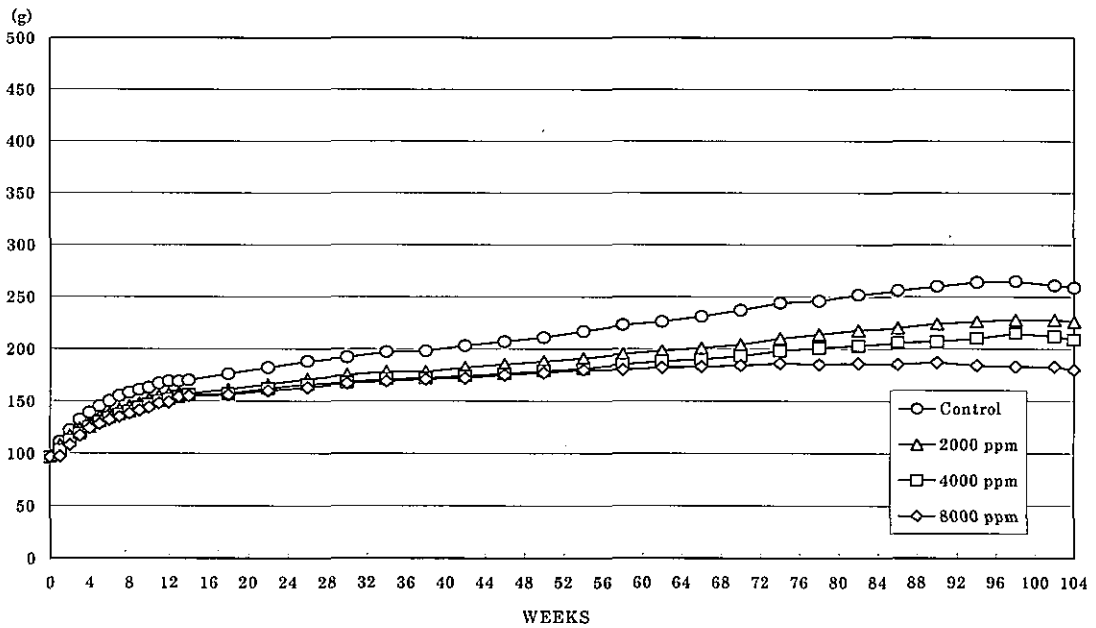
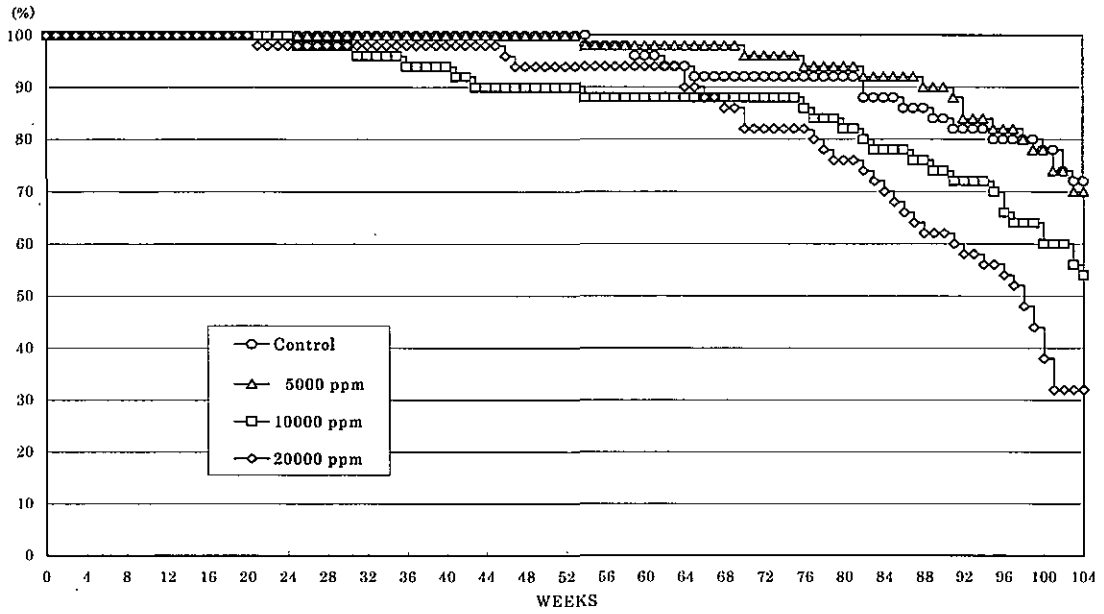


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF *p*-NITROANISOLE

2) マウス

MALE



FEMALE

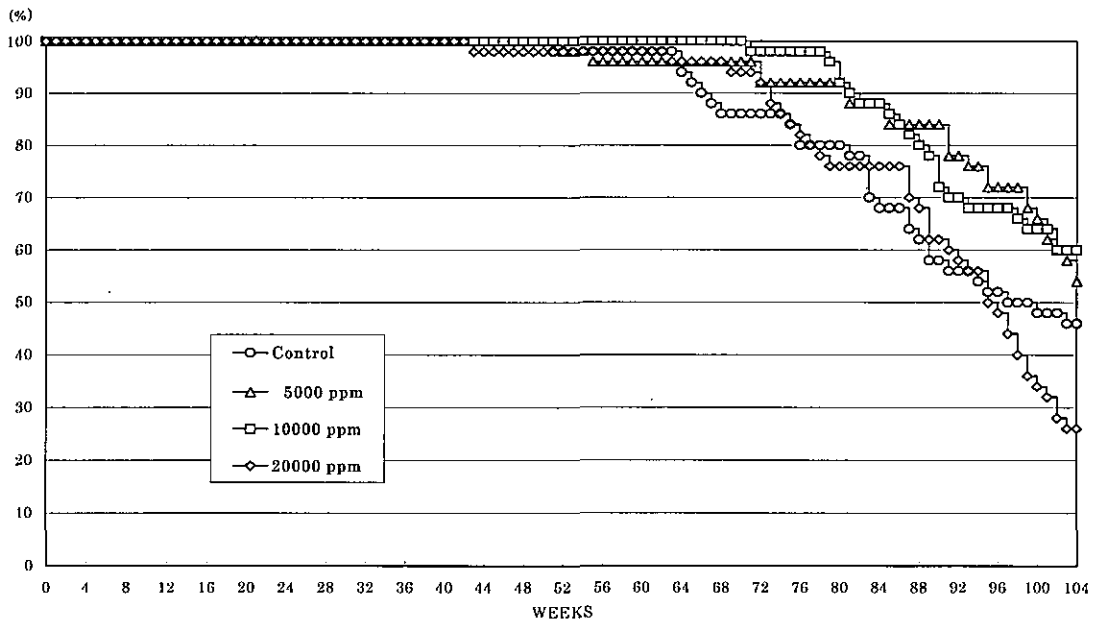
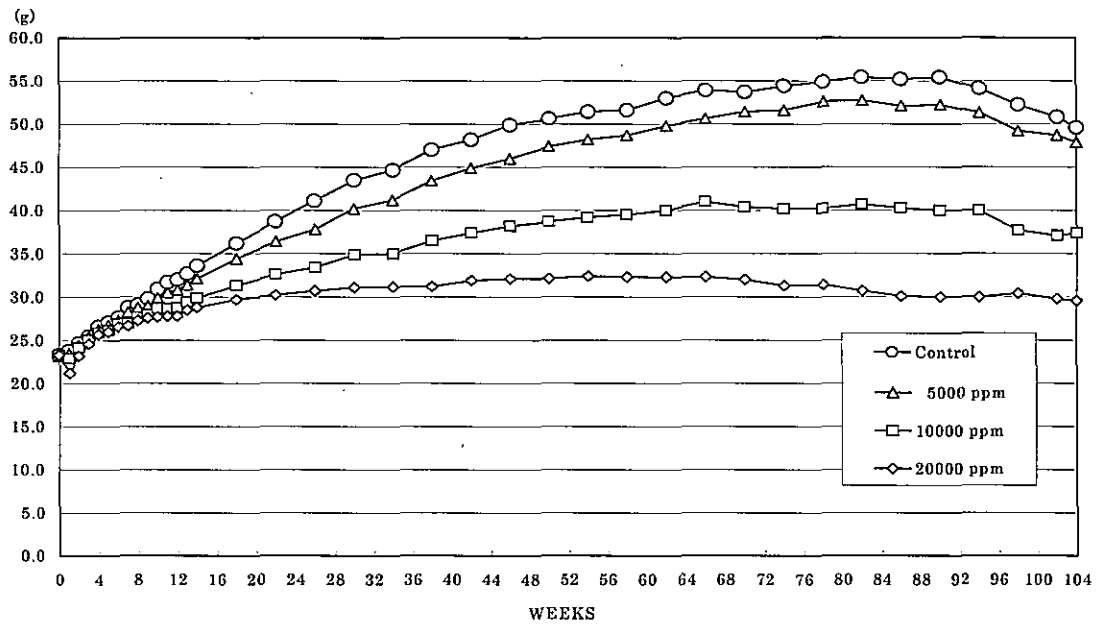


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE TWO-YEAR FEED STUDY OF *p*-NITROANISOLE

MALE



FEMALE

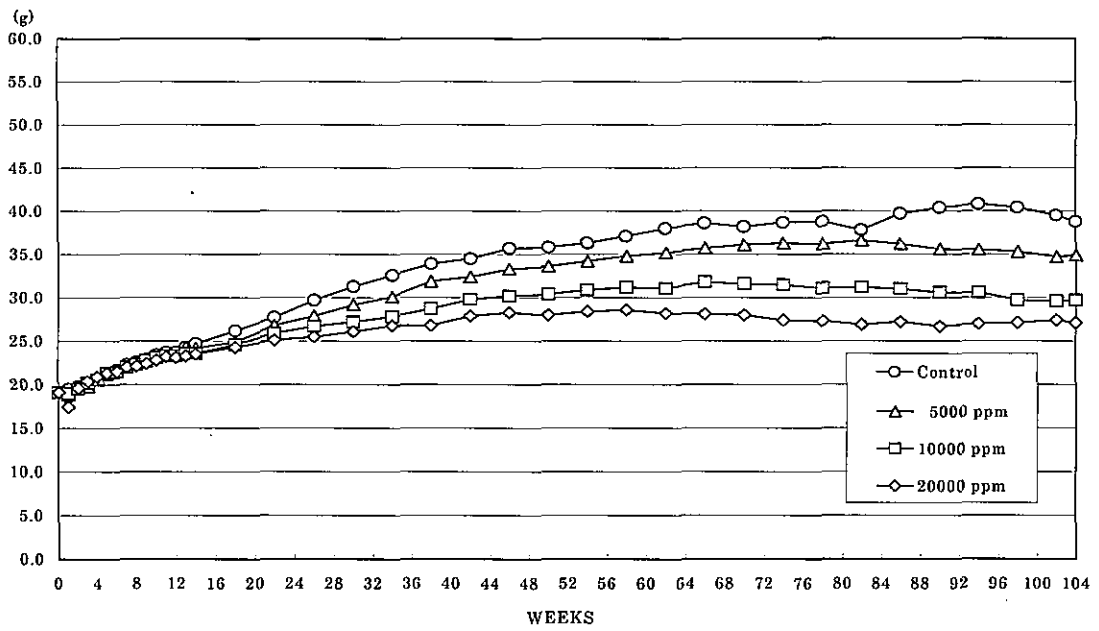


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF *p*-NITROANISOLE

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

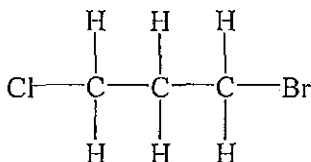
1 被験物質について

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	↑	↑	
		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)