

1 - ブロモブタンの
吸入暴露によるがん原性試験結果

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

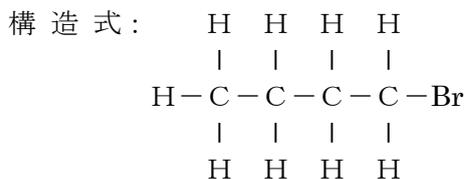
1. 被験物質について

1.1. 名称等

名 称： 1 - ブロモブタン (1 - Bromobutane)

別 名： 臭化ブチル、 (Bromobutyle)

1.2. 構造式、分子量



分子量： 137.03

CAS No.： 109 - 65 - 9

1.3. 物理化学的性状

外 観： 無色透明の液体

比 重： 1.2686 (25°C/4°C)

沸 点： 101.3°C

蒸気圧： 41.97mmHg (25°C)

溶解性： 水に不溶、アルコール、エーテル、アセトン、クロロホルムに可溶

1.4. 用途

医薬・農薬中間体、塩ビ安定剤原料

1.5. 生産量、製造業者

① 生産量

20 t (平成 18 年度推定)

100-1000 t (経済産業省 平成 16 年度化学物質の製造・輸入量に関する実態調査)

② 製造 (輸入) 業者

錦海化学、富士純薬、マナック、東ソー有機化学、本庄ケミカル、

アルベマール(日本) (輸入)

1.6. 許容濃度等

日本産業衛生学会：なし

ACGIH：なし

IARC：なし

1.7. 変異原性

日本バイオアッセイ研究センターでテドラーバッグを使用した気相暴露による微生物を用いた変異原性試験を、ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2uvrA/pKM101）を用いて実施している。その結果、代謝活性化の有る場合と無い場合ともに、3 菌株（TA100、TA1535、WP2uvrA/pKM101）で陽性を示している。気相暴露法を用いた試験において陽性の結果を示した 3 種類の試験菌株は、全て塩基対置換型の遺伝子変異を検出する菌株であり、フレームシフト型の遺伝子変異を検出する菌株では陽性を示さなかった。

2. 目的

1 - ブロモブタ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長期試験を実施した。

3. 方法

試験は、ラット（F344/DuCrIj）とマウス（B6D2F1/CrIj）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、合計ラット 400 匹、マウス 400 匹を使用した。

被験物質の投与は、1 - ブロモブタンを 1 日 6 時間、1 週 5 日間、104 週間(2 年間)、動物に全身暴露することにより行った。投与濃度は、ラットは雌雄とも 125、250 及び 500 ppm（公比 2）とした。マウスは雌雄とも 20、50 及び 125 ppm（公比 2.5）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、1 - ブロモブタンの暴露の結果、動物の生存率及び一般状態に 1 - ブロモブタンの影響はみられなかった。体重は雌雄の 500 ppm 群で増加の抑制（最終体重、対照群に対し雄：83%、雌：90%）がみられた。

病理組織学的検査の結果、雌雄とも 1 - ブロモブタンに関連した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、雄で鼻腔の呼吸上皮及び嗅上皮にエオジン好性変化の発生増加が認められた。

マウスでは、1-ブロモブタンの暴露の結果、雌雄とも動物の生存率、一般状態、体重、摂餌量に1-ブロモブタンの影響はみられなかった。

腫瘍性病変として、雄の肺に細気管支-肺胞上皮癌の発生増加が認められた。肺腫瘍の発生増加が認められた濃度は50 ppm以上であった。雌では暴露に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。

非腫瘍性病変としては、雌で鼻腔の嗅上皮にエオジン好性変化の発生増加がみられた。

5. まとめ

ラットでは、雌雄とも腫瘍の発生増加は認められず、ラットに対するがん原性はないと結論する。

マウスでは、雄の肺に細気管支-肺胞上皮癌の発生増加が認められ、雄マウスに対するがん原性を示す明らかな証拠である。雌では腫瘍の発生増加は認められなかった。

腫瘍発生一覧表

1) 1-ブロモブタ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	125	250	500	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	3	1	5	5	↑ ↑	↑
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	2	1	3	6		
	肝臓	肝細胞腺腫	0	1	3	3		
	膵臓	島細胞腺腫	1	7 *	2	1		
	下垂体	腺腫	12	9	9	5		
	甲状腺	C-細胞腺腫	7	11	9	6		
	副腎	褐色細胞腫	4	4	1	2		
	精巣	間細胞腫	42	44	46	43		
	包皮腺	腺腫	1	2	2	3		
悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	1	0	2	1		↓
	脾臓	単核球性白血病	7	4	2	1 *		
	肝臓	肝細胞癌	0	0	1	0		
	甲状腺	C-細胞癌	6	1	3	1		
	副腎	褐色細胞腫：悪性	0	1	3	0		
	脳	膠腫	0	3	1	1		

2) 1-ブロモブタ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	125	250	500	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	下垂体	腺腫	13	14	13	7		↓
	甲状腺	C-細胞腺腫	6	6	2	3		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	5	3	5	3		
	乳腺	線維腺腫	8	5	5	1 *		
	陰核腺	腺腫	2	4	6	3		
悪性 腫瘍	脾臓	単核球性白血病	5	5	6	1		
	子宮	子宮内膜間質性肉腫	3	1	1	3		

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)

3) 1-ブロモブタ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	20	50	125	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	4	6	8		
	肝臓	肝細胞腺腫	12	13	11	20	↑	
悪性 腫瘍	肺	細気管支 - 肺胞上皮癌	2	7	13 **	16 **	↑↑	↑↑
	リンパ節	悪性リンパ腫	14	5 *	4 **	7		
	肝臓	肝細胞癌	7	10	3	9		
		組織球性肉腫	1	0	2	1		
	精巣上体	組織球性肉腫	0	0	0	2		
	皮下	組織球性肉腫	0	1	1	1		
	膀胱	組織球性肉腫	0	0	0	1		
	末梢神経	組織球性肉腫	0	0	1	0		
	縦隔	組織球性肉腫	0	0	1	0		
	骨髄	組織球性肉腫	0	1	0	0		
	肺	細気管支 - 肺胞上皮腺腫 + 細気管支 - 肺胞上皮癌	7	10	18 **	23 **	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫 + 肝細胞癌	17	19	14	25	↑	
	全臓器	悪性リンパ腫	15	7 *	4 **	7 *		
		組織球性肉腫	1	2	5	5	↑	

4) 1-ブロモブタ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	20	50	125	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	肝臓	血管腫	3	4	2	6		
	皮下	血管腫	0	0	1	0		
	骨髄	血管腫	0	0	1	1		
	脾臓	血管腫	0	2	0	1		
	膀胱	血管腫	0	1	0	0		
	卵巣	血管腫	0	1	0	1		
	悪性 腫瘍	肝臓	血管肉腫	0	0	0	1	
	肝臓	血管腫 + 血管肉腫	3	4	2	7		
	全臓器	血管腫	3	8	4	9	↑	

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

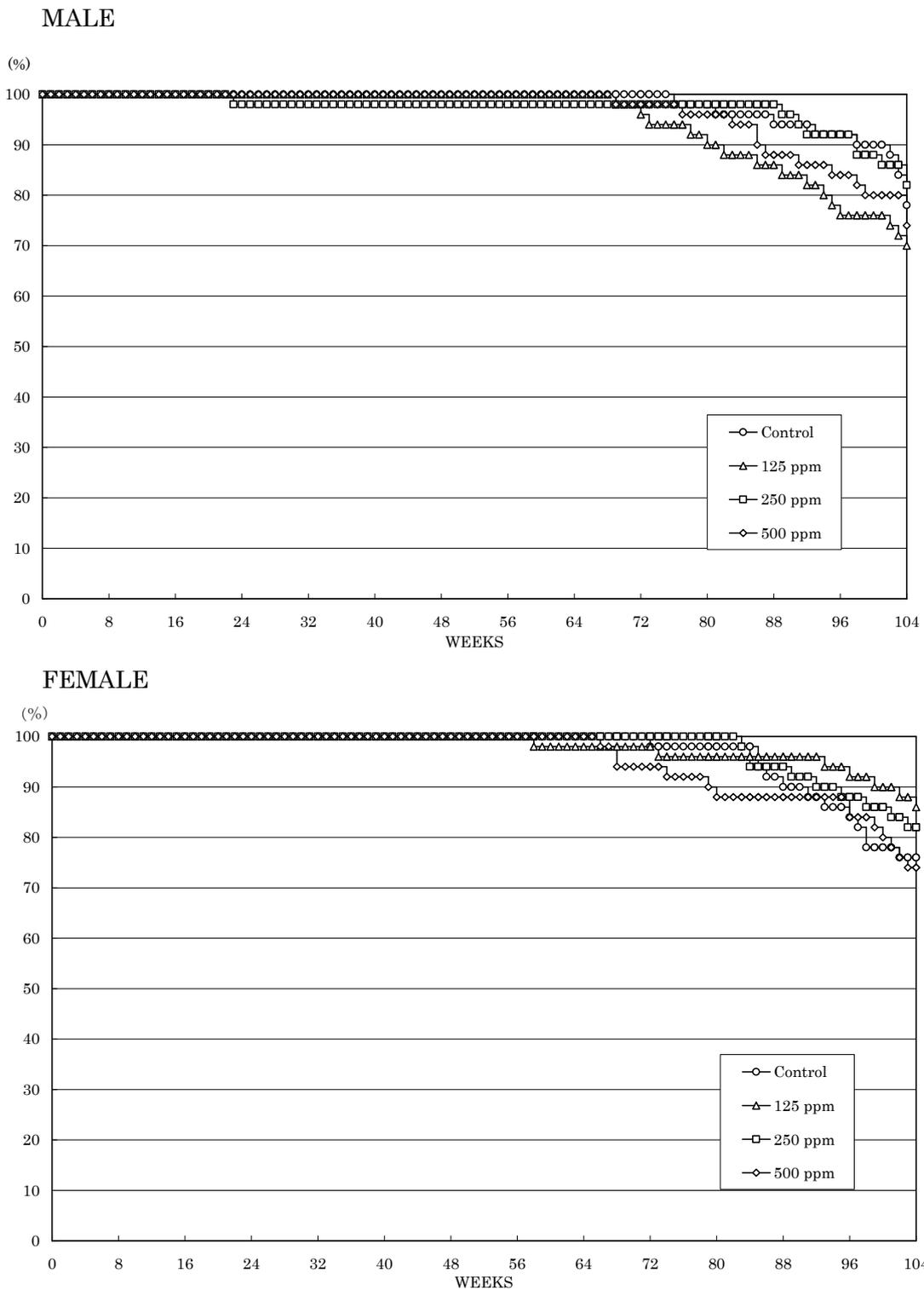


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1-BROMOBUTANE

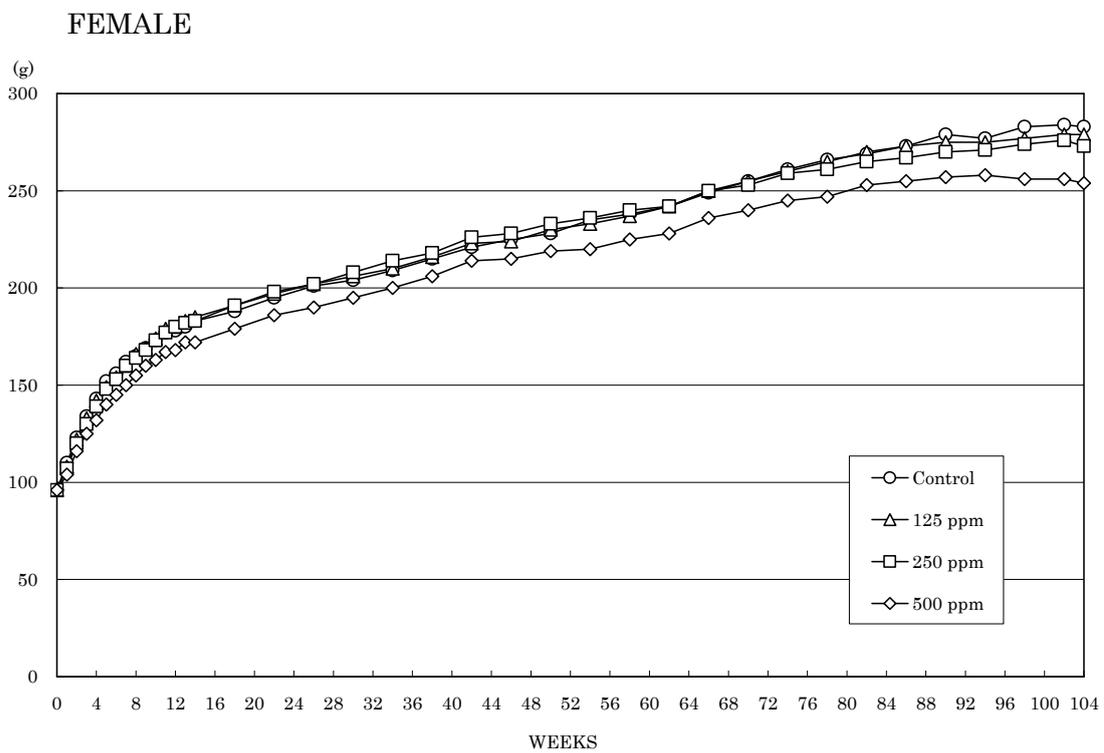
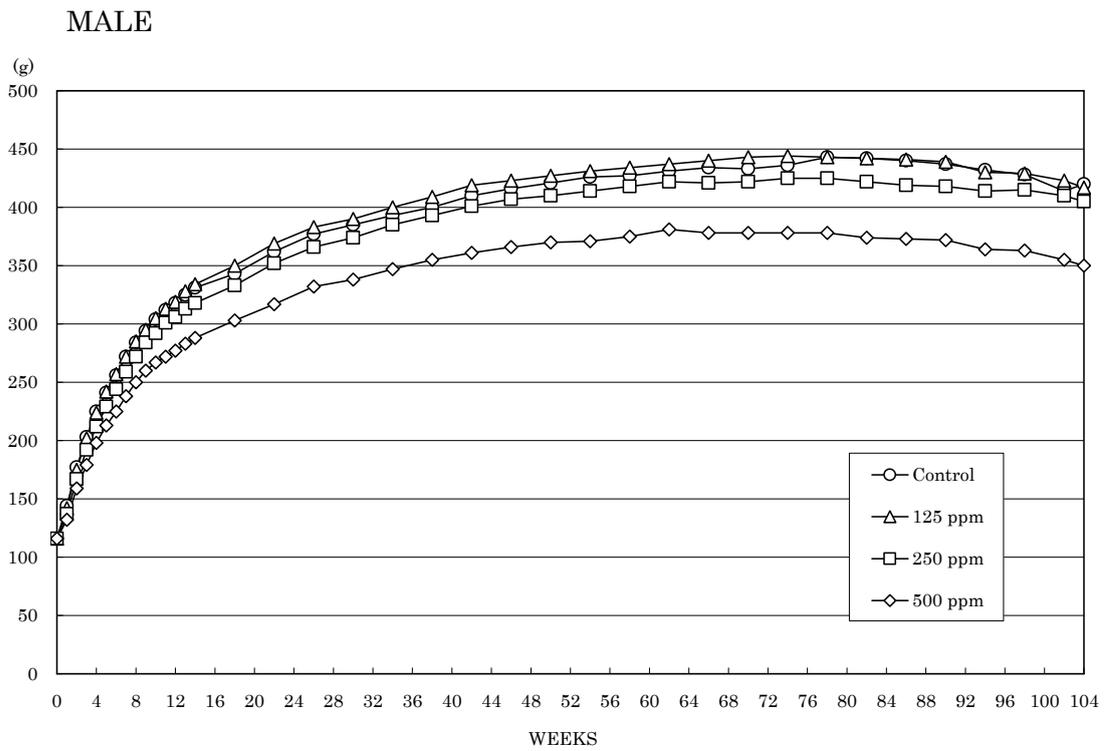


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1-BROMOBUTANE

2) マウス

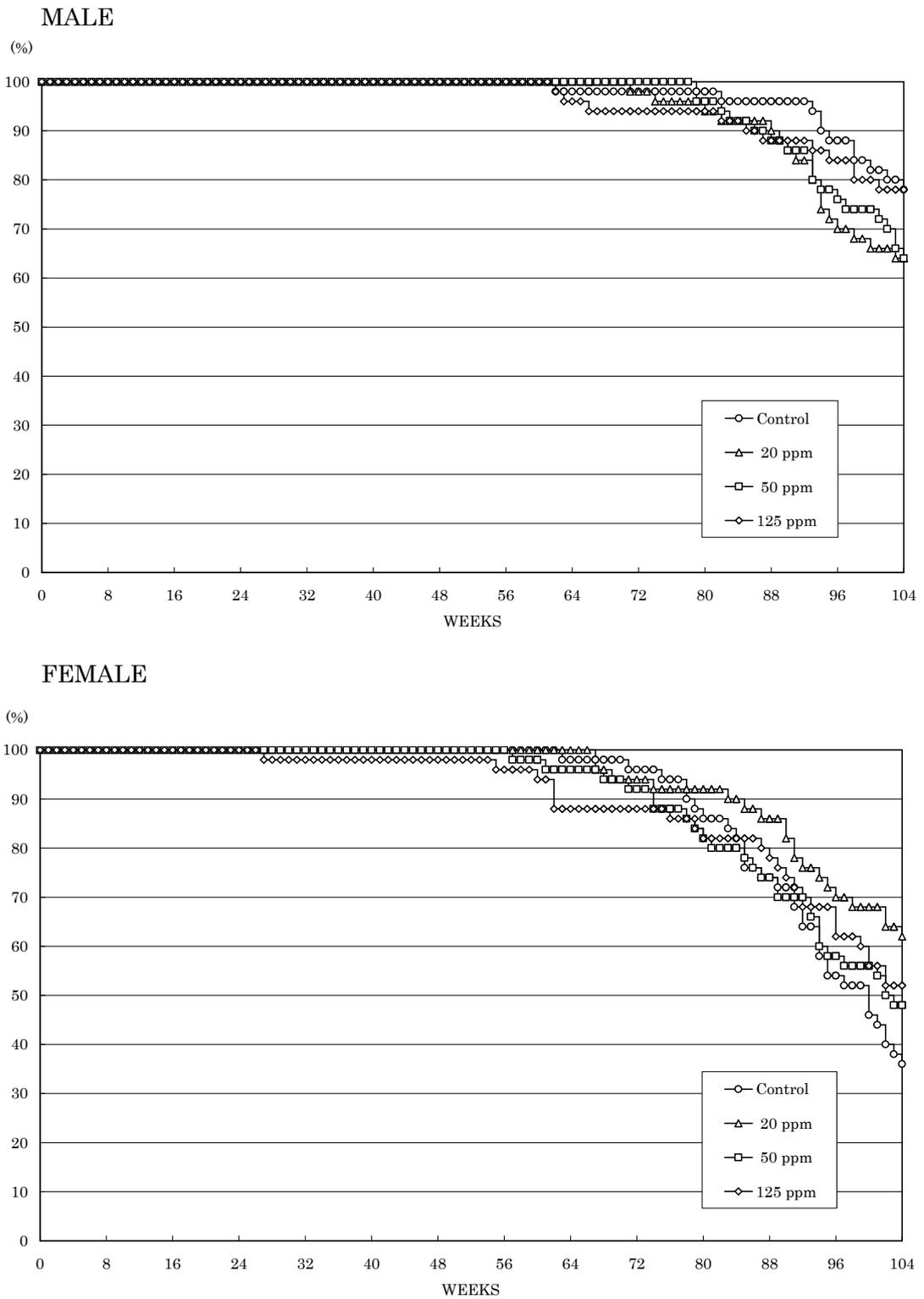
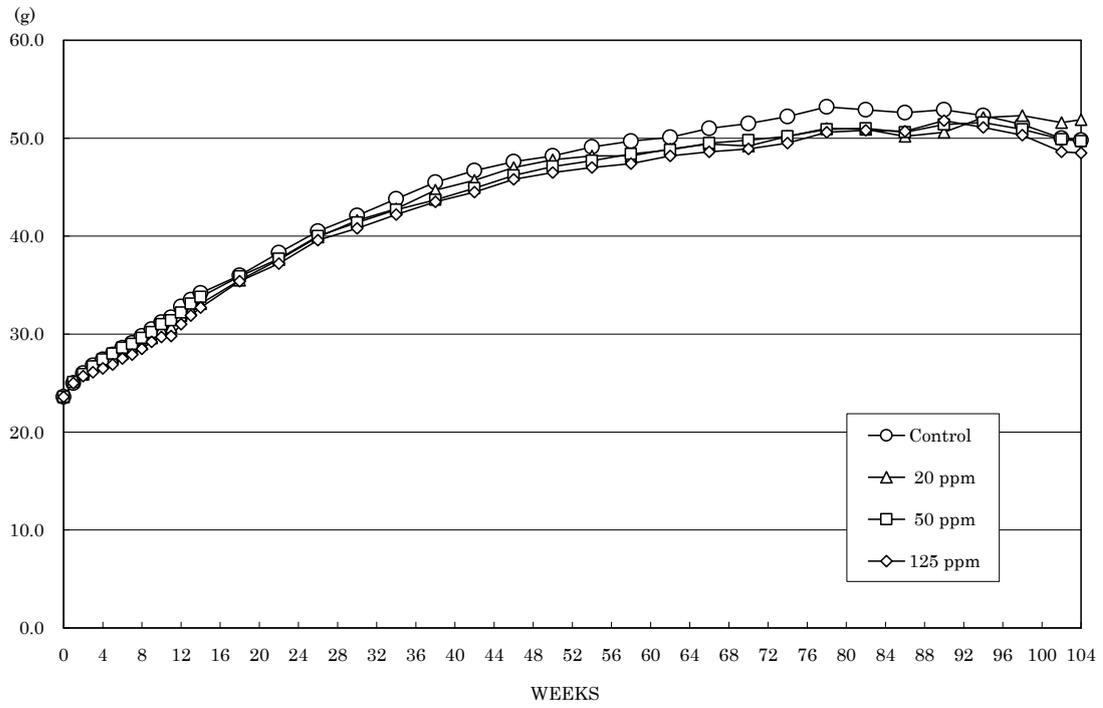


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1-BROMOBUTANE

MALE



FEMALE

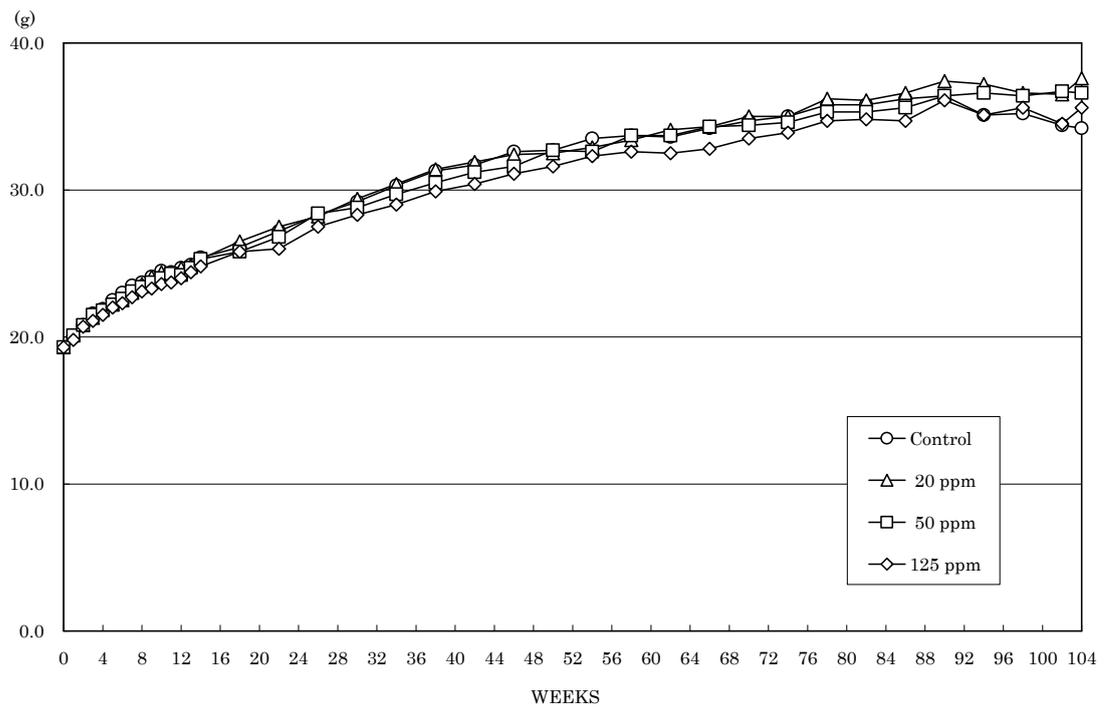


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1-BROMOBUTANE