

ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルのラット
を用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書

試験番号：0411

CAS No.2426-08-6

2003 年 7 月 24 日

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

ブチル 2,3-エボキシプロピル エーテルのラット
を用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書

試験番号：0411

本文

本文目次	頁
要約	1
I 試験材料	
I-1 被験物質の性状等	
I-1-1 名称等	2
I-1-2 構造式及び分子量	2
I-1-3 物理化学的性状等	2
I-2 被験物質の使用ロット等	
I-3 被験物質の特性・同一性、安定性	
I-3-1 特性・同一性	3
I-3-2 安定性	3
I-4 試験動物	
II 試験方法	
II-1 投与	
II-1-1 投与経路	4
II-1-2 被験物質の投与方法	4
II-1-3 投与期間	4
II-1-4 投与濃度	4
II-1-5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由	4
II-1-6 被験物質の発生方法と濃度調整	5
II-1-7 被験物質の濃度測定	5
II-2 動物管理	
II-2-1 各群の使用動物数	5
II-2-2 群分け及び個体識別方法	6
II-2-3 飼育条件	6

II-3 観察・検査項目及び方法	
II-3-1 動物の一般状態の観察	7
II-3-2 体重測定	7
II-3-3 摂餌量測定	7
II-3-4 血液学的検査	7
II-3-5 血液生化学的検査	8
II-3-6 病理学的検査	8
II-4 数値処理と統計学的方法	
II-4-1 数値の取り扱いと表示	9
II-4-2 母数の取り扱い	9
II-4-3 統計方法	9
III 試験成績	
III-1 生死状況	10
III-2 一般状態	10
III-3 体重	10
III-4 摂餌量	10
III-5 血液学的検査	10
III-6 血液生化学的検査	11
III-7 病理学的検査	
III-7-1 剖検	11
III-7-2 臓器重量	11
III-7-3 病理組織学的検査	12
IV 考察及びまとめ	14
V 文献	16

要約

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、ラットを用いた吸入による 2 年間（104 週間）の試験を実施するにあたり、その予備試験である 13 週間試験の投与濃度を決定するために本試験（2 週間試験）を実施した。

本試験は、F344/DuCrj(Fischer)ラットを投与群 5 群、対照群 1 群の計 6 群（各群雌雄各 5 匹）に分け、投与群のブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルの濃度は、300 ppm、150 ppm、75 ppm、38 ppm 及び 19 ppm とした。投与期間は 1 日 6 時間、1 週 5 日間の投与（全身暴露による経気道投与）で 2 週間とし、投与期間中、生死及び一般状態の観察、体重、摂餌量の測定を行い、投与期間終了後、動物を解剖し、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

ブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルの投与の結果、動物の死亡はみられなかった。一般状態の観察では、300 ppm 群の雌雄に立毛、雌に尿による外陰部周囲の汚染、異常呼気音がみられた。また、150 ppm 以上の群の雄と 300 ppm 群の雌では、体重増加の抑制が認められ、これらの群では摂餌量が低値であった。

血液学的検査では 300 ppm 群の雄で分葉核好中球比の増加とリンパ球比の減少がみられた。

剖検観察では投与群に変化はみられなかったが、臓器重量では 300 ppm 群の雌雄の胸腺及び雄の精巣に重量低下が認められ、150 ppm 以上の群の雄と 300 ppm 群の雌で副腎の重量増加が認められた。

病理組織学的検査では、300 ppm 群で鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、精巣、精巣上体及び前立腺に変化がみられた。そのうち、鼻腔の変化は、38 ppm 群までは多くの動物にみられたが、19 ppm 群では雄 1 匹に軽度な変化がみられただけであった。

以上の結果から、ブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルのラットに対する 2 週間吸入投与における無毒性量 (NOAEL) は、鼻腔への影響をエンドポイントとして 19 ppm であると考えられた。また、13 週間吸入試験の投与濃度は、200 ppm を最高濃度とし、以下 100 ppm、50 ppm、25 ppm、12.5 ppm（公比 2）と決定した。

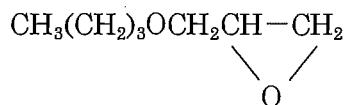
I 試験材料

I-1 被験物質の性状等

I-1-1 名称等

名 称 : ブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテル (Butyl 2,3-epoxypropyl ether)
 別 名 : n - ブチルグリシジルエーテル、1 - n - ブトキシ - 2,3 - エポキシプロパン、
 2,3 - エポキシプロポキシブタン、BGE
 CAS No. : 2426-08-06

I-1-2 構造式及び分子量 (文献 1)



分子量 : 130.21

I-1-3 物理化学的性状等 (文献 1)

性 状 : 無色透明の液体
 沸 点 : 164°C
 蒸 气 壓 : 3.2mmHg (25°C)
 比 重 : 0.908 (25°C / 4°C)
 溶 解 性 : 水に 2% 溶解 (20°C)
 保存条件 : 室温で暗所に保管

I-2 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号 : CKH5928
 製 造 元 : 和光純薬工業株式会社
 グ レ ー ド : 和光 1 級
 純 度 : 97% 以上 (和光純薬工業 (株) 検査成績書データ)

I-3 被験物質の特性・同一性、安定性

I-3-1 特性・同一性

被験物質の同一性は、そのマススペクトルを質量分析装置 (Hitachi M-80B) により測定し、また、赤外吸収スペクトルを赤外分光光度計 (Shimadzu FTIR-8200PC) により測定し、それぞれの文献値と比較することにより確認した。

その結果、被験物質のマススペクトルは文献値 (文献 2) と同じフラグメントピークを示し、また、赤外吸収スペクトルも文献値 (文献 3) と同じ波長にピークが認められ、被験物質はブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルであることを確認した。

なお、それらの結果は、APPENDIX J1 に示した。

I-3-2 安定性

被験物質の安定性は、投与開始前及び投与終了後にそのガスクロマトグラムをガスクロマトグラフ (Hewlett Packard 5890A) により測定し、それぞれのデータを比較することにより確認した。

その結果、測定結果に差はみられず、投与期間中の被験物質は安定であることを確認した。

なお、それらの結果は、APPENDIX J2 に示した。

I-4 試験動物

動物はブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルのがん原性試験で使用する動物種及び系統に合わせ、日本チャールス・リバー (株) (厚木飼育センター: 神奈川県厚木市下古沢 795) の F344/DuCrj(Fischer) ラット (SPF) の雌雄を使用した。なお、がん原性試験で使用する動物は、遺伝的に安定していること、腫瘍の自然発生率が低いこと、過去に多くのがん原性試験に用いたデータがあり、化学物質による腫瘍発生の感受性が知られていることの理由から、F344/DuCrj(Fischer) ラットと決定している。

ラット雌雄各 41 匹を生後 4 週齢で導入し (導入時体重範囲、雄:54~61g、雌:49~58g)、各 1 週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で異常を認めない動物から、体重値の中央値に近い雌雄各 30 匹 (群構成時体重範囲、雄:116~125g、雌:91~98g) を選別し、試験に用いた。

II 試験方法

II-1 投与

II-1-1 投与経路

投与経路は全身暴露による経気道投与とした。

II-1-2 被験物質の投与方法

投与は試験動物を収容した吸入チャンバー内に、設定濃度に調整したブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルを含む空気を送り込み、動物に全身暴露することにより行った。なお、対照群は新鮮空気による換気のみとした。

II-1-3 投与期間

投与期間は 1 日 6 時間、1 週 5 回の暴露で 2 週間とした。

II-1-4 投与濃度

300 ppm、150 ppm、75 ppm、38 ppm 及び 19 ppm の 5 段階（公比 2）の投与濃度を設定した。

II-1-5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由

投与方法は労働環境における暴露経路に合わせ、全身暴露による経気道投与とした。

投与期間はがん原性試験の投与濃度決定試験（13 週間試験）に使用する投与濃度を決定するため 2 週間とした。

投与濃度は以下のように決定した。文献によると、ブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルのラットの LC₅₀ 値（8 時間）は 1030 ppm（文献 4）であったが、本試験システムの吸入チャンバーの容積と吸入チャンバーへの被験物質の供給量の関係から、制御可能な最高濃度である 300 ppm を本試験の最高濃度とし、以下、150 ppm、75 ppm、38 ppm 及び 19 ppm（公比 2）とした。

II-1-6 被験物質の発生方法と濃度調整

被験物質の発生方法は FIGURE 1 に示した。被験物質供給装置（柴田科学株式会社 特注）の発生容器内のブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルを循環式恒温槽で加熱しながら、清浄空気のバーリングにより蒸発させた。このブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルの蒸気を清浄空気（搬送空気）と混合して循環式恒温槽で一定温度に冷却、再加熱し、一定濃度にした後、流量計を用いて一定量を吸入チャンバー上部のラインミキサーに供給した。

吸入チャンバー内のブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテル濃度はガスクロマトグラフにより監視し、その濃度データを基に設定濃度になるようにブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルの吸入チャンバーへの供給量を調節した。

II-1-7 被験物質の濃度測定

吸入チャンバー内のブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルの濃度は、自動サンプリング装置付のガスクロマトグラフ (Shimadzu GC - 14B) により、暴露開始前から暴露終了後まで 15 分毎に測定した。

濃度測定結果を APPENDIX K1 に示した。各投与群のブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテル濃度は、その平均値と設定濃度の差は 1.3% 以内、変動係数（標準偏差／平均値 × 100%）は 2.3% 以内であり、高い精度で管理されていることが示された。

II-2 動物管理

II-2-1 各群の使用動物数

投与群 5 群及び対照群 1 群の計 6 群を設け、各群雌雄各 5 匹の動物を用いた。

各群の使用動物数と動物番号

群番号	群名称	雄 使用動物数 (動物番号)	雌 使用動物数 (動物番号)
0	対照群	5 匹 (1001~1005)	5 匹 (2001~2005)
1	19 ppm 群	5 匹 (1101~1105)	5 匹 (2101~2105)
2	38 ppm 群	5 匹 (1201~1205)	5 匹 (2201~2205)
3	75 ppm 群	5 匹 (1301~1305)	5 匹 (2301~2305)
4	150 ppm 群	5 匹 (1401~1405)	5 匹 (2401~2405)
5	300 ppm 群	5 匹 (1501~1505)	5 匹 (2501~2505)

II-2-2 群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、発育順調で異常を認めない動物を体重の重い順より各群に1匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して小さい群より順に体重の重い動物を割り当てるにより、群間の体重の偏りを小さくする群分け方法（適正層別方式）により実施した。（文献5）

試験期間中の動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間は色素塗布により、投与期間は耳パンチにより行い、またケージにも個体識別番号を付した。

なお、動物はバリア区域（AC-5 空調エリア）内の独立した室（601室）に収容し、飼育室に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他の試験及び異種動物と区別した。

II-2-3 飼育条件

動物は検疫室で1週間の検疫飼育を行った後、吸入チャンバー内に移動し馴化を開始した。馴化期間も1週間とし、投与開始日の前日に群構成を行った。投与期間中は吸入チャンバー内で飼育した。検疫室、吸入試験室及び吸入チャンバー内の環境条件及び使用した動物ケージを下表に示した。検疫室、吸入試験室の温度、湿度については測定値（平均値±標準偏差）を（）内に記した。また、吸入チャンバー内環境の計測結果をAPPENDIX K2に示した。検疫室、吸入試験室及び吸入チャンバー内の環境は、動物の状態に影響を与えるような変化は認められなかった。

	検疫室 (606室)	吸入試験室 (601室)	吸入チャンバー内	
			馴化期間	投与期間
温度	23±2°C (22.7±0.0°C)	21±2°C (21.0±0.2°C)		20~24°C
湿度	55±15% (53±1%)	55±15% (57±1%)		30~70%
明暗サイクル	12時間点灯（8:00~20:00）／12時間消灯（20:00~8:00）			
換気回数	15~17回／時		12±1回／時	
圧力	—	—	0~—15 ×10Pa	
ケージへの動物の収容方法	単飼	—	単飼	単飼
ケージの材質・形状	ステンレス製 2連網ケージ	—	ステンレス製 6連網ケージ	ステンレス製 5連網ケージ
ケージ寸法 1匹当たり（mm）	W170 D294 H176	—	W125 D216 H176	W150 D216 H176

飼料はオリエンタル酵母工業(株)千葉工場（千葉県千葉市美浜区新港 8-2）の CRF-1 固型飼料（30KGy- γ 線照射滅菌飼料）を全飼育期間を通して、固型飼料給餌器により自由摂取させた。ただし、暴露中及び定期解剖日前日の夕方からは給餌しなかった。

飲水は全飼育期間を通して、市水（秦野市水道局供給）をフィルターろ過した後、紫外線照射し、自動給水装置により自由摂取させた。ただし、暴露中は給水しなかった。

なお、試験に使用した飼料の栄養成分についてはオリエンタル酵母工業(株)から自社分析データを入手し、保管した。飼料中の夾雜物については(財)日本食品分析センター（東京都渋谷区元代々木町 52-1）の分析データを入手し、また、飲水については(財)食品薬品安全センター秦野研究所（神奈川県秦野市落合 729-5）に分析を委託し、それぞれ試験計画書に規定した許容基準と照合して異常のないことを確認した。

II-3 観察・検査項目及び方法

II-3-1 動物の一般状態の観察

動物の生死確認は、検疫及び馴化期間は毎日 1 回行い、投与期間は暴露を行った日には暴露前と暴露後の 2 回、暴露を行わなかった土曜と日曜には午前中に 1 回行った。

一般状態の詳細観察は、検疫及び馴化期間は導入時、馴化開始時及び群構成時に行い、投与期間は 2、4、7、10、14 日目の暴露開始前に行った。

II-3-2 体重測定

検疫及び馴化期間は導入時、馴化開始時及び群構成時に行い、投与期間は 2、4、7、10、14 日目の暴露開始前に行った。また、定期解剖動物の搬出時にも体重を測定した。

II-3-3 摂餌量測定

週 1 回、全動物について給餌量及び残餌量を測定し、その値から摂餌量を算出した。

II-3-4 血液学的検査

定期解剖時に生存している採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より EDTA-2 カリウム入り採血管及びクエン酸ナトリウム入り採血管（下記*印検査項目）に採血した血液を用いて、下記の項目について検査を行った。検査方法は APPENDIX L1 に示した。なお、検査対象動物は解剖日前日夕方より絶食（18 時間以上）させた。

[検査項目] 赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、網赤血球比、プロトロンビン時間*、活性化部分トロンボプラスチン時間*、白血球数、白血球分類

II-3-5 血液生化学的検査

定期解剖時に生存している採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より、ヘパリンリチウム入り採血管に採血管に採血した血液を遠心分離し、得られた血漿を用いて下記の項目について検査を行った。検査方法は APPENDIX L1 に示した。なお、検査対象動物は解剖日前日夕方より絶食（18 時間以上）させた。

[検査項目] 総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、GOT、GPT、LDH、ALP、 γ -GTP、CPK、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン

II-3-6 病理学的検査

1 剖検

全動物について肉眼的に観察を行った。

2 臓器重量

定期解剖時まで生存した動物について下記に示した各臓器の湿重量（実重量）を測定した。また、各臓器の湿重量の定期解剖時の体重に対する百分率（臓器重量体重比）を算出した。

胸腺、副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、脳

3 病理組織学的検査

全動物について下記に示した器官、組織を 10% 中性リン酸緩衝ホルマリン溶液にて固定し、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡にて病理組織学的に検査した。

皮膚、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、骨髓（大腿骨）、リンパ節（腋窩、腹壁等）、胸腺、脾臓、心臓、舌、唾液腺、食道、胃、小腸（十二指腸を含む）、大腸、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、腟、乳腺、脳、脊髄、末梢神経（坐骨神経）、眼球、ハーダー腺、筋肉、骨（大腿骨）

II-4 数値処理と統計学的方法

II-4-1 数値の取り扱いと表示

各数値データは計測機器の精度に合わせて表示した。

チャンバー内の被験物質濃度については ppm を単位として、小数点以下第 2 位まで計測し、小数点以下第 2 位を四捨五入し、小数点以下第 1 位までを表示した。

体重については g を単位とし、整数値の 1 の位まで計測し、表示した。

摂餌量については g を単位とし、給餌量及び残餌量を小数点以下第 1 位まで計測し、給餌量値から残餌量値を減じて摂餌量とした。この値を計測期間の日数で除し 1 日あたりの平均摂餌量を算出し、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

臓器実重量については g を単位とし、小数点以下第 3 位まで計測し、表示した。臓器重量体重比については臓器実重量値を解剖時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第 4 位を四捨五入し、小数点以下第 3 位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査は APPENDIX L2 に示した単位と精度により表示した。

なお、各数値データの平均値及び標準偏差は上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示した。

II-4-2 母数の取り扱い

体重及び摂餌量については、全動物を対象に計測した。

血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量の測定は、定期解剖時まで生存した全動物を対象とし計測を行い、欠損となったデータについては母数から除いた。

剖検と病理組織学的検査は、全動物数を母数とした。

II-4-3 統計方法

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量の測定値は、対照群を基準群として、まず Bartlett 法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett の多重比較により平均値の検定を行った。また、分散の等しくない場合には、各群を通して測定値を順位化して Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合には Dunnett 型の多重比較を行った。

なお、各検定は 5% の有意水準で両側検定を行い、最終結果を表示する場合には 5% 及び 1% の有意水準の表示を行った。

III 試験成績

III-1 生死状況

動物の生死状況を TABLE 1, 2 に示した。

投与期間を通じて動物の死亡はみられなかった。

III-2 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A1, A2 に示した。

300 ppm 群で立毛が投与期間の 10 日目に雄 3 匹、雌 4 匹、14 日目に雌 4 匹にみられた。

また、300 ppm 群では尿による外陰部周囲の汚染が投与期間の 10 日目に雌 2 匹に、異常呼吸音が 14 日目に雌 1 匹にみられた。

150 ppm 以下の群では、投与期間を通じて雌雄とも特記すべき所見はみられなかった。

III-3 体重

体重の推移を TABLE 1, 2、FIGURE 2, 3 及び APPENDIX B1, B2 に示した。

300 ppm 群の雌雄では、投与期間の 4 日目までは体重増加はみられず、投与期間を通じて体重は対照群に比べ低値となり、体重増加の抑制が認められた。また、150 ppm 群の雄は、投与期間を通じて体重は対照群に比べやや低い値で推移し、軽度であるが体重増加の抑制がみられた。150 ppm 群の雌も対照群よりやや低い値で推移したが、最終体重は対照群とほぼ同様な値となった。

75 ppm 以下の群では雌雄ともに、体重は順調に増加した。

III-4 摂餌量

摂餌量（1 日 1 匹あたり）を TABLE 3, 4 及び APPENDIX C1, C2 に示した。

300 ppm 群と 150 ppm 群の雌雄で、摂餌量が対照群に比べ低値であった。

他の投与群は対照群と差はみられなかった。

III-5 血液学的検査

血液学的検査の結果を APPENDIX D1, D2 に示した。

対照群に比べ、300 ppm 群の雌雄で血小板数の減少がみられた。また、300 ppm 群の雄では、白血球分類で分葉核好中球比の増加とリンパ球比の減少がみられた。

その他、75 ppm 群の雄で対照群に比べ、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少がみられたが、投与濃度に対応したものではなかった。

III-6 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を APPENDIX E1, E2 に示した。

対照群に比べ、300 ppm 群の雄で GPT の低下と尿素窒素の減少がみられたが、いずれも減少性の変化で毒性学的意義は不明であった。

150 ppm 群の雌でトリグリセライドの増加がみられたが、投与濃度に対応したものではなかった。

III-7 病理学的検査

III-7-1 剖検

定期解剖時に観察された剖検所見を APPENDIX F1, F2 に示した。

各投与群とも被験物質の影響と思われる所見はみられなかった。

III-7-2 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を APPENDIX G1, G2 (実重量)、APPENDIX H1, H2 (体重比) に示した。

対照群に比べ、胸腺の実重量と体重比の低値が 300 ppm 群の雌雄に、精巣の実重量と体重比の低値が 300 ppm 群の雄にみられ、300 ppm 群の雌雄の胸腺及び雄の精巣の重量低下が認められた。また、副腎の実重量と体重比の高値が 150 ppm 以上の群の雄と 300 ppm 群の雌にみられ、150 ppm 以上の群の雄と 300 ppm 群の雌で副腎の重量増加が認められた。

その他、300 ppm 群の雌雄の脳及び雄の心臓と肝臓に実重量の低値及び体重比の高値がみられたが、これらは 300 ppm 群の解剖時体重の低値によるものと思われた。また、300 ppm 群の雄の脾臓に実重量の低値がみられたが、その体重比は対照群と同程度であり、さらに、300 ppm 群と 150 ppm 群の雌雄の肺、腎臓、雌の肝臓及び 300 ppm 群の雌の心臓に体重比の高値もみられたが、それらの実重量はそれぞれ対照群と同程度あるいはやや低値であり、これらの変化が解剖時体重の低値によるものか、被験物質の直接的な影響かは不明であった。

75 ppm 群の雌では肺に実重量と体重比の高値がみられた。しかし、300 ppm 群と 150 ppm 群の雌の肺の変化 (体重比のみの高値) は被験物質の影響とは断定できず、後述するように 75 ppm の雌の肺には病理組織学的変化がみられないことから、75 ppm 群の変化も、被験物質の影響によるものかは不明であった。

また、75 ppm 群と 38 ppm 群の雄の胸腺に実重量と体重比の高値がみられたが、これらの変化は投与濃度に対応したものではなかった。

III-7-3 病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果を APPENDIX I1, I2 に示した。

鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、精巣、精巣上体及び前立腺に投与の影響と考えられる所見が観察された。

[300 ppm 群]

雌雄の全動物の鼻腔に呼吸上皮の変性、壊死、扁平上皮化生及び炎症、嗅上皮の壊死と萎縮、ならびに鼻腔の内腔への滲出液の貯留がみられた。特に呼吸上皮の変性と雄の扁平上皮化生の程度は全動物とも重度であった。また、呼吸上皮の過形成（雄 2 匹、雌 5 匹）、粘膜固有層の浮腫（雄 2 匹、雌 1 匹）、杯細胞の増生（雄 1 匹）が鼻腔に認められた。鼻咽頭にも中等度から重度な変性が全動物にみられ、壊死（雄 3 匹、雌 2 匹）、扁平上皮化生（雄 4 匹、雌 1 匹）、過形成（雌雄各 3 匹）及び炎症（雄 2 匹、雌 3 匹）も観察された。気管でも変性（雄 5 匹、雌 4 匹）、壊死（雄 3 匹、雌 2 匹）、萎縮（雄 3 匹、雌 1 匹）及び過形成（雌雄各 1 匹）がみられた。さらに、雌の喉頭には上皮の過形成が、雄の肺の気管支上皮には軽度な変性がそれぞれ 1 匹に観察された。

鼻腔の呼吸上皮ならびに鼻咽頭、気管及び気管支上皮の変性は、正常の上皮に比較して上皮の丈の低下や好塩基性の増加がみられ、線毛が消失する所見であった。

精巣には精原細胞の壊死が全動物にみられ、この精原細胞の壊死は巨細胞の出現を伴うのが特徴であった。また、精巣上体に精子の減少（5 匹）と精上皮系細胞の残屑（4 匹）の出現がみられた。その他、前立腺に上皮の剥離（3 匹）が観察された。

[150 ppm 群]

雌雄、全ての動物の鼻腔に呼吸上皮の変性と壊死がみられ、また、呼吸上皮の扁平上皮化生（雄 5 匹、雌 2 匹）、炎症（雄 5 匹、雌 3 匹）及び過形成（雄 5 匹、雌 4 匹）、嗅上皮の壊死（雄 5 匹、雌 2 匹）と萎縮（雄 5 匹、雌 3 匹）がみられた。さらに、雄では鼻腔の杯細胞の増生及び気管の上皮の過形成が 1 匹に観察された。

[75 ppm 群]

鼻腔の呼吸上皮に変性（雌雄各 5 匹）、過形成（雄 5 匹、雌 4 匹）、炎症（雄 4 匹、雌 2 匹）、扁平上皮化生（雄 3 匹、雌 1 匹）及び壊死（雄 1 匹、雌 3 匹）がみられたが、嗅上皮には変化が認められなかった。

[38 ppm 群]

鼻腔の呼吸上皮に変性（雌雄各 4 匹）、過形成（雌雄各 3 匹）及び炎症（雌 1 匹）が認められたが、その程度はいずれも軽度であった。

[19 ppm 群]

雄では鼻腔の呼吸上皮の軽度な変性、壊死、炎症及び過形成が 1 匹にみられた。

雌では投与による影響を示唆する所見は認められなかった。

なお、鼻咽頭の杯細胞の増生が 150 ppm 群の雌に 1 匹みられたが、300 ppm 群にはこの所見が認められず、投与による変化とは言えなかった。また、腔の上皮の粘液細胞化が 300 ppm 群の 2 匹、75 ppm 群と 19 ppm 群の各 1 匹に観察されたが、投与濃度との対応が明らかでないことから、投与との関連が不明確であった。その他の臓器には、投与による影響を示唆する所見は認められなかった。

IV 考察及びまとめ

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 F344/DuCrj (Fischer) ラットを用いた吸入による 2 年間 (104 週間) の試験を実施するにあたり、その予備試験である 13 週間試験の前予備試験として本試験 (2 週間試験) を実施した。

本試験は、投与群 5 群、対照群 1 群の計 6 群 (各群雌雄各 5 匹) を設け、ブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルの投与濃度は、300 ppm、150 ppm、75 ppm、38 ppm 及び 19 ppm とした。投与期間は 1 日 6 時間、1 週 5 日間の投与 (全身暴露) で 2 週間とし、投与期間中、生死及び一般状態の観察、体重、摂餌量の測定を行い、投与期間終了後、動物を解剖し、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

(1) 用量一反応関係

ブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルの投与の結果、投与期間を通じて動物の死亡はみられなかった。一般状態の観察では、投与期間の 10 日目以降に 300 ppm 群で雌雄に立毛、雌に尿による外陰部周囲の汚染、異常呼吸音がみられた。150 ppm 以下の群では、投与期間を通じて雌雄とも特記すべき所見はみられなかった。また、150 ppm 以上の群の雄及び 300 ppm 群の雌で体重増加の抑制が認められ、これらの群では摂餌量が低値であった。75 ppm 以下の群は雌雄ともに、体重は順調に増加した。

血液学的検査では 300 ppm 群の雌雄で血小板数の減少がみられた。しかし、他の凝固系の検査項目に変化がみられず、本試験結果からはその毒性学的意義は不明であった。また、300 ppm 群の雄で分葉核好中球比の増加とリンパ球比の減少がみられたが、この群では白血球数が対照群よりやや低値であり、胸腺の重量減少に関連するものと思われた。

血液生化学的検査では、300 ppm 群の雄で GPT の低下と尿素窒素の減少がみられたが、いずれも低下性の変化であり、毒性学的意義は不明であった。

剖検観察では投与群にブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルの影響と思われる所見はみられなかった。臓器重量では、300 ppm 群の雌雄の胸腺及び雄の精巣の重量低下が認められ、また、150 ppm 以上の群の雄と 300 ppm 群の雌で副腎の重量増加が認められた。

病理組織学的検査では、300 ppm 群で鼻腔、鼻咽頭及び気管への影響が雌雄とも多くの動物にみられた。鼻腔では呼吸上皮に変性、壊死及び炎症、嗅上皮に壊死と萎縮、また鼻腔内腔への滲出液の貯留がみられた。これらの変化は化学物質の刺激による上皮の傷害やこれに伴う炎症の発生を示す所見であり (文献 6)、ブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルの吸入暴露が呼吸上皮と嗅上皮に傷害と炎症を発生させることを示している。また、呼吸上皮には扁平上皮化生や過形成の発生がみられ、上皮の傷害に対する修復・適応性の変化や増殖性の変化 (文献 6) も同時に起きていたと推察される。呼吸上皮の変性と扁平上皮化生の程度は重度であり、300 ppm の濃度は呼吸上皮に対し強い傷害を与えることが示された。さらに、鼻咽頭の上皮にも変性、壊死、扁平上皮化生、過形成及び炎症が観察された。また、気管に

も上皮の変性、壊死及び萎縮が認められ、肺の気管支上皮にも 1 匹ではあるが変性がみられ、気道の上皮に対する傷害が深部にまで及んでいることが示された。

また、雄については精巣の重量低下が認められ、病理組織学的検査では精巣に精原細胞の壊死、精巣上体に精子の減少と精上皮系細胞の残屑の出現がみられ、この投与濃度では精巣に対する影響があることが示された。

150 ppm 群では雌雄とも、鼻腔に呼吸上皮の変性、壊死、扁平上皮化生、炎症及び過形成、嗅上皮の壊死と萎縮がみられ、この濃度でも、鼻腔の呼吸上皮と嗅上皮に傷害が起きていることが示された。しかし、鼻咽頭以下の気道に対する影響は、気管上皮の過形成が雄の 1 匹に観察されただけであった。

75 ppm 群では雌雄とも、鼻腔に呼吸上皮の変性、壊死、扁平上皮化生、炎症及び過形成がみられるが、嗅上皮には変化が認められず、この濃度では鼻腔の呼吸上皮への傷害が起きるが嗅上皮への影響は示されなかった。

38 ppm 群では雌雄とも、鼻腔の呼吸上皮に変性や過形成がみられ、呼吸上皮への傷害はあるがその程度は軽度であった。

19 ppm 群では、雄 1 匹に鼻腔の呼吸上皮の軽度な変化が認められるだけであった。

(2) 無毒性量 (NOAEL) ／最小毒性量 (LOAEL)

以上のように、ブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルのラットへの 2 週間の吸入暴露の結果、病理組織学的検査で鼻腔等の呼吸器と精巣への影響がみられた。鼻腔への影響は雌雄とも 38 ppm 群まで多くの動物に認められたが、19 ppm 群では少数の動物（雄 1 匹）に軽度な変化が観察されたのみであった。また、精巣への影響は 300 ppm 群にのみみられた。従って、ブチル 2,3 - エポキシプロピル エーテルのラットに対する 2 週間吸入暴露による無毒性量は、鼻腔への影響をエンドポイントとして 19 ppm であると考察する。

(3) 13 週間試験の濃度決定

本試験の結果より、13 週間試験の投与濃度を以下のように設定した。

本試験では投与群に動物の死亡はみられなかったが、300 ppm 群では体重増加の抑制及び臓器重量（胸腺、精巣、副腎）に変化がみられ、病理組織学的検査では鼻腔から気管支までの呼吸器及び精巣、精巣上体、前立腺に変化がみられた。150 ppm 群では体重増加の抑制（雄）及び臓器重量（副腎）に変化がみられ、病理組織学的検査でも呼吸器に変化がみられたが、体重の増加抑制は軽度であり、呼吸器の障害はほぼ鼻腔までにとどまり、精巣等には変化がみられなかった。これらの結果より、300 ppm と 150 ppm の間の 200 ppm を 13 週間吸入試験の投与濃度の最高濃度とし、以下 100 ppm、50 ppm、25 ppm、12.5 ppm（公比 2）と決定した。

V 文献

1. National Library of Medicine (2003)
Hazardous Substances Databank (HSDB) , (インターネット検索)
NLM,Maryland
2. McLafferty, F. W. (1994)
Wiley Registry of Mass Spectral Data (6th edition) , Entry Number 20313.
John Wiley and Sons, Inc., New York
3. 和光純薬工業からの提供資料 (2000)
赤外線吸収スペクトル
)
4. Hine,C.H.,Kodama,J.K.,Wellington,J.S.,Dunlap,M.K. and Anderson,H.H. (1956)
The toxicology of glycidol and some glycidyl ethers.
A. M. A. Arch. Ind. Health 14:250-264
5. 阿部正信 (1986)
長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別方式
の確立
薬理と治療, 14:7285-7302
)
6. 伊東信行編著 (1994)
標的器官の毒性病理 (1) 、呼吸器系 A.鼻腔、
最新毒性病理学, pp.85-95, 中山書店, 東京