

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がん原性試験報告書

試験番号：0437

CAS No.2426-08-6

2005年9月28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

標題

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がん原性試験

試験目的

ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルをラットに 104 週間全身暴露し、がん原性を検索した。

試験法

本試験は、平成 9 年 3 月 11 日付け、基発第 144 号「がん原性試験による調査の基準」及び OECD 化学品テストガイドライン 451（発癌性試験 1981 年 5 月 12 日採択）に準じて実施した。

GLP 対応

本試験は、昭和 63 年 9 月 1 日付け、労働省告示第 76 号「試験施設等が具備すべき基準（安衛法 GLP）」（一部改正。平成 12 年 3 月 29 日付け、労働省告示第 13 号）に準拠し、OECD GLP（1997 年 11 月 26 日採択）に準じて実施した。

試験委託者

厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課
東京都千代田区霞ヶ関 1-2-2

試験施設及び運営管理者

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
副所長 山本 静護
神奈川県秦野市平沢 2445

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がん原性試験報告書

試験番号：0437

本文

本文目次

| | 頁 |
|-----------------------------------|---|
| 要約 | 1 |
| I 試験材料 | 3 |
| I-1 被験物質の性状等 | 3 |
| I-1-1 名称等 | 3 |
| I-1-2 構造式、示性式及び分子量 | 3 |
| I-1-3 物理化学的性状等 | 3 |
| I-2 被験物質の使用ロット等 | 3 |
| I-3 被験物質の特性・同一性、安定性 | 4 |
| I-3-1 特性・同一性 | 4 |
| I-3-2 安定性 | 4 |
| I-4 試験動物 | 4 |
| II 試験方法 | 5 |
| II-1 投与 | 5 |
| II-1-1 投与経路 | 5 |
| II-1-2 被験物質の投与方法 | 5 |
| II-1-3 投与期間 | 5 |
| II-1-4 投与濃度 | 5 |
| II-1-5 投与経路、投与期間及び投与濃度の設定理由 | 5 |
| II-1-6 被験物質の発生方法と濃度調整 | 6 |
| II-1-7 被験物質濃度の測定 | 6 |
| II-2 動物管理 | 6 |
| II-2-1 各群の使用動物数 | 6 |
| II-2-2 群分け及び個体識別方法 | 7 |
| II-2-3 飼育条件 | 7 |
| (1) 飼育環境 | 7 |
| (2) 飼料 | 8 |
| (3) 飲水 | 8 |

| | |
|-----------------------|----|
| II-3 観察・検査項目及び方法 | 8 |
| II-3-1 動物の生死及び一般状態の観察 | 8 |
| II-3-2 体重測定 | 8 |
| II-3-3 摂餌量測定 | 8 |
| II-3-4 血液学的検査 | 9 |
| II-3-5 血液生化学的検査 | 9 |
| II-3-6 尿検査 | 9 |
| II-3-7 病理学的検査 | 9 |
| (1) 剖検 | 9 |
| (2) 臓器重量 | 9 |
| (3) 病理組織学的検査 | 10 |
| II-4 数値処理と統計方法 | 10 |
| II-4-1 数値の取り扱いと表示 | 10 |
| II-4-2 統計処理 | 10 |
| III 試験成績 | 12 |
| III-1 生死状況 | 12 |
| III-2 一般状態 | 12 |
| III-3 体重 | 12 |
| III-4 摂餌量 | 13 |
| III-5 血液学的検査 | 13 |
| III-6 血液生化学的検査 | 13 |
| III-7 尿検査 | 13 |
| III-8 病理学的検査 | 14 |
| III-8-1 剖検 | 14 |
| III-8-2 臓器重量 | 14 |
| III-8-3 病理組織学的検査 | 15 |
| III-8-4 死因 | 18 |
| IV 考察及びまとめ | 19 |
| IV-1 生存率、一般状態、体重、摂餌量 | 19 |
| IV-2 腫瘍性及び腫瘍関連病変 | 19 |
| IV-3 非腫瘍性病変 | 20 |
| IV-4 量-反応関係 | 21 |

| | |
|---------------|----|
| IV-5 他文献との比較等 | 21 |
| V 結論 | 23 |
| VI 文献 | 24 |

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 F344/DuCrj(Fischer)ラットを用いた吸入による 2 年間（104 週間）の試験を実施した。

本試験は、被験物質投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群の構成で、各群雌雄とも 50 匹とし、合計 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、104 週間、動物に全身暴露することにより行った。投与濃度は、雌雄とも 10、30 及び 90 ppm（公比 3）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。

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。

以上のように、F344/DuCrj(Fischer)ラットを用いて、ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルの 2 年間（104 週間）にわたる吸入によるがん原性試験を行った結果、以下の結論を得た。

雌雄とも、鼻腔の扁平上皮癌の発生増加が認められ、ラットに対するがん原性を示す明らかな証拠である。

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 |
|------|------------|-------------|----|------|-----|------------|----------------------------|
| | | 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 | |
| | 脾臓 | 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 | |
| 悪性腫瘍 | 包皮腺 | 腺腫 | 1 | 1 | 1 | 3 | |
| | 鼻腔 | 扁平上皮癌 | 0 | 0 | 0 | 35 ** | ↑↑ |
| | | 鼻腔神経上皮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 脾臓 | 单核球性白血病 | 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 |
|------|------------|-------------|----|----|------|------------|----------------------------|
| | | 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 | 单核球性白血病 | 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)

↑↑ : $p \leq 0.01$ で有意增加 (Peto,Cochran-Armitage 検定)

I 試験材料

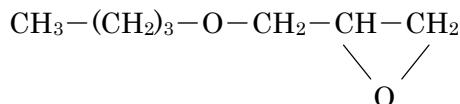
I-1 被験物質の性状等

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
 CAS No. : 2426-08-6

I-1-2 構造式、示性式及び分子量（文献 1）

構 造 式：



示 性 式： C₄H₉OCH₂CHOCH₂

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 気 圧： 3.2mmHg (25°C)
 比 重： 0.908 (25°C/4°C)
 溶 解 性： 水に 2% 溶解 (20°C)
 保管条件： 室温で保管

I-2 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号： LDJ4265 (2001/10/15～2002/02/15)
 LDE4969 (2002/02/18～2002/10/04)
 WAK4372 (2002/10/07～2003/05/22)
 PKQ5714 (2003/05/23～2003/10/10)

製 造 元： 和光純薬工業(株)
 グ レ 一 ド： 和光一級
 純 度： 99.7% (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、ロットごとにマススペクトルを質量分析計（Hitachi M-80B）を用いて測定し、また、赤外吸収スペクトルを赤外分光光度計（Shimadzu FTIR-8200PC）を用いて測定し、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）と同じ波数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。

それらの結果はAPPENDIX A 1に示した。

I -3-2 安定性

被験物質の安定性は、ロットごとに使用開始前及び使用終了後にガスクロマトグラムをガスクロマトグラフ（Hewlett Packard 5890A）を用いて測定し、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、各ロットとも使用開始前と使用終了後の測定結果に差はみられず、使用期間中の被験物質は安定であることを確認した。

それらの結果はAPPENDIX A 2に示した。

I -4 試験動物

動物は、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。

雌雄各 227 匹を 4 週齢で導入し、検疫、馴化を各 1 週間実施した後、発育順調で一般状態に異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各 200 匹（群構成時体重範囲、雄：118～138g、雌：89～102g）を選別し、試験に用いた。

なお、F344/DuCrj(Fischer) ラット（SPF）を選択した理由は、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による。

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被験物質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。

II-1-3 投与期間

投与期間は1日6時間、原則として1週5日の暴露で104週間とし、計492回の暴露を行った。

II-1-4 投与濃度

投与濃度は、10、30及び90 ppm の3段階（公比3）に設定した。なお、対照群は清浄空気による換気のみとした。

II-1-5 投与経路、投与期間及び投与濃度の設定理由

投与経路は被験物質を生産、使用する作業環境における労働者への主な暴露経路に合わせ、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による調査の基準（安衛法）（文献4）及びOECD化学品テストガイドライン451（発癌性試験）（文献5）に従い、2年間（104週間）とした。

投与濃度は13週間試験（試験番号0415）の結果（文献6）をもとに決定した。13週間試験は200、100、50、25及び12.5 ppm の濃度で行った。その結果、雄の全投与群と雌の100 ppm 以上の群で体重増加の抑制がみられた（対照群に対する最終体重%、200 ppm群：雄65%、雌83%、100 ppm群：雄84%、雌93%、50 ppm群：雄93%、雌98%、25 ppm群：雄95%、雌97%、12.5 ppm群：雄93%、雌98%）。病理組織学的検査では、50 ppm以上の群で雌雄ともに主として鼻腔に変化が見られたが、その程度、内容から、がん原性試験において動物の生存率に大きな影響を及ぼすものではないと考えられた。これらの結果か

ら、がん原性試験の最高濃度は雄の体重増加の抑制をもとに 100 ppm よりやや低い濃度が適当と考えられた。また、最低濃度も 12.5 ppm 群の雄の体重増加の抑制を考慮して、それよりもやや低い濃度が適当と考えた。以上のことから、ラットを用いたがん原性試験の投与濃度は雌雄とも 90 ppm を最高濃度とし、以下、30、10 ppm（公比 3）に設定した。

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) 特注）の発生容器内の被験物質を循環式恒温槽で加熱しながら、清浄空気のバーピングにより蒸発させた。この被験物質の蒸気を清浄空気（搬送空気）と混合し、さらに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被験物質濃度はガスクロマトグラフで監視し、その濃度データをもとに設定濃度になるように被験物質の吸入チャンバーへの供給量を調節した。

II-1-7 被験物質濃度の測定

吸入チャンバー内の被験物質濃度は、自動サンプリング装置付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 分ごとに測定した。

濃度測定結果を TABLE 1 に示した。各投与群の被験物質濃度は、その平均値と設定濃度の差（（平均値－設定濃度）／設定濃度×100）及び変動係数（標準偏差／平均値×100）が、ともに 1.0 %以内であり、高い精度でチャンバー内濃度が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 3 群及び対照群 1 群の計 4 群を設け、各群雌雄各 50 匹の動物を用いた。

| 群 名 称 | 動物数（動物番号） | |
|----------|------------------|------------------|
| | 雄 | 雌 |
| 対 照 群 | 50 匹 (1001～1050) | 50 匹 (2001～2050) |
| 10 ppm 群 | 50 匹 (1101～1150) | 50 匹 (2101～2150) |
| 30 ppm 群 | 50 匹 (1201～1250) | 50 匹 (2201～2250) |
| 90 ppm 群 | 50 匹 (1301～1350) | 50 匹 (2301～2350) |

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、一般状態及び体重の推移に異常を認めなかった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ることにより、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 7）。

動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間では尾に油性マーカーによる色素塗布、投与期間では耳パンチにより行った。また、ケージには個体識別番号を記したラベルを付した。

なお、動物はバリア区域内の独立した室（512 室）に収容し、室の扉に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験及び異種動物と区別した。

II-2-3 飼育条件

(1) 飼育環境

検疫期間中は検疫室（517・518 室）で、馴化期間及び投与期間中は、吸入試験室（512 室）の吸入チャンバー内で動物を飼育した。

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ケージを以下に示した。検疫室、吸入試験室の温度、湿度は実測値（平均値±標準偏差）を < > 内に、また、吸入チャンバー内環境の測定結果は APPENDIX B 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には、動物の健康状態に影響を与えるような大きな変化は認められなかった。

温 度 : 検疫室 ; $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ <517 室 ; $22.9 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 、518 室 ; $23.1 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ >

吸入試験室 ; $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ <512 室 ; $21.6 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ >

吸入チャンバー内 ; $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$

湿 度 : 検疫室 ; $55 \pm 15\%$ <517 室 ; $57 \pm 1\%$ 、518 室 ; $55 \pm 1\%$ >

吸入チャンバー内 ; $55 \pm 15\%$

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 : 検疫室・吸入試験室 ; 15～17 回／時

吸入チャンバー内 ; 飼育中 12 ± 1 回／時、暴露中 6 ± 0.5 回／時

圧 力 : 吸入チャンバー内 ; $0 \sim -15 \times 10\text{Pa}$

ケージへの動物の収容方法 : 検疫期間；群飼（5 匹）、馴化・投与期間；単飼

ケージの材質・形状・寸法等 :

検疫期間；ステンレス製群飼網ケージ（340(W)×294(D)×176(H) mm/5 匹）

馴化期間；ステンレス製 6 連網ケージ（125(W)×216(D)×176(H) mm/匹）

投与期間；ステンレス製 5 連網ケージ（150(W)×216(D)×176(H) mm/匹）（1～13 週）

ステンレス製 5 連網ケージ（150(W)×270(D)×176(H) mm/匹）（14 週以降）

(2) 飼料

飼料は、全飼育期間を通して、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) を固型飼料給餌器により自由摂取させた。ただし、定期解剖前日の夕方からは飼料を摂取させなかつた。

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使用ロットごとに入手し、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）の分析データを使用ロットごとに入手し、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、保管した。

(3) 飲水

飲水は、全飼育期間を通して、市水（神奈川県秦野市水道局供給）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。

なお、飲水は、試験施設として実施している定期サンプリングによる飲水を(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）に依頼して、水道法を参考にして規定した項目について分析し、結果を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、保管した。

II-3 観察・検査項目及び方法

II-3-1 動物の生死及び一般状態の観察

動物の生死及び瀕死の確認を毎日 1 回、また、一般状態の詳細な観察は週 1 回行った。

II-3-2 体重測定

体重測定は、投与開始後 14 週間は週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回（104 週にも測定）行った。また、動物の死亡発見時、切迫屠殺時及び定期解剖動物の搬出時にも体重（搬出時体重）を測定した。

II-3-3 摂餌量測定

摂餌量は、投与開始後 14 週間は週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回（104 週にも測定）給餌量及び残餌量を測定し、その値から 1 匹 1 日当たりの摂餌量を算出した。

II-3-4 血液学的検査

定期解剖時に生存していた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 Q に示した。

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(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数、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た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 Q に示した。

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、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、ALP、γ-GTP、CK(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 尿検査

投与 104 週の検査時まで生存した動物から新鮮尿を採取し、尿試験紙（マルティスティックス、バイエル社製）を用いて、下記の項目について検査を行った。

検査項目：pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

II-3-7 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、下記に示した臓器の湿重量（臓器実重量）を測定した。また、各臓器の湿重量の搬出時体重に対する百分率（臓器重量体重比）を算出した。

測定臓器：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、組織を摘出し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液で固定後、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡で病理組織学的に検査した。

検査器官・組織：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、胰臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、腎、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）、肉眼的に変化のみられた器官及び組織

II-4 数値処理と統計方法

II-4-1 数値の取り扱いと表示

各数値データは測定機器の精度に合わせて表示した。

吸入チャンバー内の被験物質濃度は ppm を単位として、小数点以下第 3 位まで測定し、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。

体重は g を単位とし、整数値の 1 の位まで測定し、表示した。

摂餌量は g を単位とし、給餌量及び残餌量を小数点以下第 1 位まで測定し、給餌量値から残餌量値を減じて摂餌量とした。この値を測定期間の日数で除し、1 日当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。

臓器実重量は g を単位とし、小数点以下第 3 位まで測定し、表示した。臓器重量体重比は臓器実重量値を搬出時体重で除し、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 Q 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 統計処理

各群の有効動物数は、供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた動物数とした。

病理組織学的検査は、臓器ごとに検査不能臓器を除いた臓器数、その他の検査及び測定は、実施できた動物数を検査（測定）数とした。

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。

病理組織学的検査のうち非腫瘍性病変については、所見のみられなかった動物をグレード 0、所見のみられた動物は、その所見の程度及び範囲などを基準として 1~4 にグレード分けし、 χ^2 検定を行った。また、尿検査についても対照群と各投与群間との χ^2 検定を行った。

腫瘍性病変については、各臓器の腫瘍ごとに、各群ごとの総担腫瘍臓器数について、Peto 検定（文献 8）、Cochran-Armitage 検定、Fisher 検定を行った。また、Peto 検定は病理組織学的検査時に付与されたコンテックス(注)を用いて、死亡率法（コンテックス 3, 4 を付与された腫瘍についての検定）、有病率法（コンテックス 0, 1, 2 を付与された腫瘍についての検定）、死亡率法+有病率法（コンテックス 0~4 の総計で検定）を行った。

各検定は 5% の有意水準で両側検定（Peto 検定、Cochran-Armitage 検定、Fisher 検定は片側検定）を行い、検定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。

注： Peto 検定に用いるコンテックス

- 0：定期解剖動物にみつかった腫瘍
- 1：死亡／瀕死動物にみつかった腫瘍で、直接死因に関係しない腫瘍
- 2：多分 1 だと思うが、確かにない腫瘍
- 3：多分 4 だと思うが、確かにない腫瘍
- 4：死亡／瀕死動物にみつかった腫瘍で、直接死因に係わっていた腫瘍

III 試験成績

III-1 生死状況

生死状況を TABLE 2, 3、FIGURE 2, 3 及び APPENDIX C 1, 2 に示した。

－雄－

90 ppm 群の生存率が低値であった。

各群の 104 週における生存動物数（生存率）は、対照群：38 匹（76%）、10 ppm 群：38 匹（76%）、30 ppm 群：38 匹（76%）、90 ppm 群：11 匹（22%）であった。

－雌－

90 ppm 群の生存率が低値であった。

各群の 104 週における生存動物数（生存率）は、対照群：40 匹（80%）、10 ppm 群：45 匹（90%）、30 ppm 群：41 匹（82%）、90 ppm 群：15 匹（30%）であった。

III-2 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX C 1, 2 に示した。

－雌雄－

鼻の腫瘍が 90 ppm 群（雄 14 匹、雌 8 匹）で多くみられた。また、90 ppm 群では、死亡及び瀕死動物が増加したが、それらの動物の状態の悪化に伴い、瘦削、不整呼吸、異常呼気音または異常鼻音、深呼吸が多くみられた。

III-3 体重

体重の推移を TABLE 2, 3、FIGURE 4, 5 及び APPENDIX D 1, 2 に示した。

－雄－

90 ppm 群が投与期間を通じ、対照群に比べ低値であった。

最終計測日（104 週）の各投与群の体重は、対照群に対して 10 ppm 群：100%、30 ppm 群：99%、90 ppm 群：70% であった。

－雌－

90 ppm 群が投与期間を通じ、対照群に比べ低値であった。

最終計測日（104 週）の各投与群の体重は、対照群に対して 10 ppm 群：101%、30 ppm 群：100%、90 ppm 群：77% であった。

III-4 摂餌量

摂餌量を TABLE 4, 5、FIGURE 6, 7 及び APPENDIX E 1, 2 に示した。

－雄－

90 ppm 群が投与期間を通じ、対照群に比べ低値であった。

－雌－

90 ppm 群が投与期間の初期及び終盤に、対照群に比べ低値であった。

III-5 血液学的検査

血液学的検査の結果を TABLE 6 と APPENDIX F 1, 2 に示した。

－雄－

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCH、MCHC 及び分葉核好中球比の減少が 90 ppm 群でみられた。また、有意差はみられないものの赤血球数も 90 ppm 群は低値であった。

－雌－

変化はみられなかった。

III-6 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE 7, 8 と APPENDIX G 1, 2 に示した。

－雄－

アルブミン、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、カルシウムの減少及び AST、ALP、CK、カリウム、無機リンの増加が 90 ppm 群でみられた。

－雌－

アルブミンの減少及び ALP、CK の増加が 90 ppm 群でみられた。

その他、総コレステロールとカルシウムの増加が 10 ppm 群と 30 ppm 群で、トリグリセライドとリン脂質の増加が 30 ppm 群でみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

III-7 尿検査

尿検査の結果を TABLE 9, 10 と APPENDIX H 1, 2 に示した。

－雄－

ケトン体と潜血の陽性例の増加が 90 ppm 群でみられた。

その他、pH の低下が 30 ppm 群でみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

-雌-

蛋白陽性度の減少が 90 ppm 群でみられた。

III-8 病理学的検査

III-8-1 剖検

剖検所見を APPENDIX I 1~6 に示した。

-雄-

鼻の結節と隆起、胃、小腸、大腸のガス貯留及び眼球の混濁がみられた。

鼻の結節は 90 ppm 群のみに 15 匹、鼻の隆起は 90 ppm 群のみに 6 匹みられた。また、胃、小腸及び大腸のガス貯留も 90 ppm 群のみにみられ、その発生数はそれぞれ 10 匹、14 匹及び 9 匹であった。眼球の混濁は 30 ppm 群の 1 匹と 90 ppm 群の 5 匹にみられた。

-雌-

雄同様、鼻の結節と隆起、胃、小腸、大腸のガス貯留及び眼球の混濁がみられた。

鼻の結節は 90 ppm 群のみに 11 匹、鼻の隆起は 90 ppm 群のみに 4 匹みられた。また、胃、小腸及び大腸のガス貯留も 90 ppm 群のみにみられ、その発生数はそれぞれ 5 匹、4 匹及び 3 匹であった。眼球の混濁は対照群が 1 匹であったのに対し、90 ppm 群では 8 匹にみられた。

III-8-2 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 TABLE 11, 12 と APPENDIX J 1, 2, APPENDIX K 1, 2 に示した。

-雄-

心臓の体重比の高値が全投与群でみられ、それらの実重量も僅かであるが対照群より高値であった。

その他、肺の実重量と体重比の高値が 90 ppm 群でみられた。しかし、90 ppm 群には放血不良の動物が 3 匹おり、この 3 匹を除いた肺の実重量の平均値は対照群の値と同等であったことから、90 ppm 群の肺の変化は被験物質の影響ではないと判断した。肺の実重量の高値は 10 ppm 群にもみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。また、90 ppm 群では腎臓の実重量の低値、腎臓、脳の体重比の高値がみられたが、これらの変化は 90 ppm 群の解剖時体重の低値によるものと思われる。

—雌一

被験物質の影響と思われる変化はみられなかった。

90 ppm 群では、心臓の実重量の低値及び副腎、卵巢、心臓、肺、腎臓、脳の体重比の高値がみられたが、これらの変化は 90 ppm 群の解剖時体重の低値によるものと思われる。なお、副腎と卵巢の体重比では対照群に極めて高い値を示す動物が各 1 匹おり、平均値は対照群と 90 ppm 群は同等あるいは対照群が高値であったが、90 ppm 群の副腎と卵巢の体重比は統計的には有意な高値であった。

III-8-3 病理組織学的検査

主な腫瘍性病変と非腫瘍性病変の発生数を TABLE 13~16 に示した。また、非腫瘍性病変を APPENDIX L 1~6 に示した。腫瘍性病変の結果は、担腫瘍動物数と腫瘍数を APPENDIX M 1, 2 に、腫瘍の種類別の発生数を APPENDIX N 1, 2 に、統計解析（Peto 検定、Cochran-Armitage 検定、Fisher 検定）の結果を APPENDIX O 1, 2 に、転移性病変を APPENDIX P 1~6 に示した。また、本試験でみられた腫瘍について、日本バイオアッセイ研究センターにおけるヒストリカルコントロールデータ（試験ごとの発生率（最小%～最大%）と平均発生率（%）、発生匹数/総匹数）を雌雄別にそれぞれ TABLE 17 と 18 に示した。

—雄一

1) 腫瘍性病変

<鼻腔>

扁平上皮癌の発生は、Peto 検定（死亡率法、有病率法、有病率法+死亡率法）と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 90 ppm 群に増加がみられた。この腫瘍は当センターのヒストリカルコントロールデータではこれまで観察されていない稀な腫瘍である。従って、扁平上皮癌の 90 ppm 群における発生（35 匹、70%）は被験物質の暴露によるものと考えられた。扁平上皮癌は、角化が明らかな重層扁平上皮で形成された腫瘍が多かったが、中には角化に乏しい扁平上皮や未分化な紡錘系細胞を含む像を持つ腫瘍もあった。これらの腫瘍細胞は周囲組織への破壊性増殖を特徴としていた。扁平上皮癌の他臓器への転移は 90 ppm 群の 4 匹に認められ、転移先は肺、リンパ節、脳、ハーダー腺であった。

以上の腫瘍に加えて、90 ppm 群には扁平上皮乳頭腫と鼻腔神経上皮腫が各 1 匹（2%）に認められた。これらの腫瘍の発生は統計的有意差を示さなかつたが、当センターのヒストリカルコントロールデータではこれまで観察されていない稀な腫瘍の発生であることから、被験物質の暴露によるものと考えられた。扁平上皮乳頭腫の組織像は扁平上皮癌と同様に重層扁平上皮で形成された腫瘍であるが、分化が良くまた周囲組織への破壊性増殖を示さなかつた。

腺腫は 90 ppm 群に発生がなかったが、Fisher 検定で 30 ppm 群に発生の増加が示された。腺腫の 30 ppm 群での発生（5 匹、10%）は当センターのヒストリカルコントロールデータの範囲（最小 0%～最大 2%、平均発生率 0.1%）を超えており、被験物質の暴露によるものと考えられた。腺腫の発生部位は鼻腔前方の呼吸上皮であり、鼻腔内に突出してみられるものが多かった。腫瘍細胞には線毛を持たない呼吸上皮細胞への分化がみられ、充実性あるいは大小の腺腔を形成した胞巣を示した。

その他、皮下の線維腫、下垂体の腺腫及び精巣の間細胞腫の発生減少がみられた。

なお、脾臓の单核球性白血病の発生は、Fisher 検定で 30 ppm 群に増加がみられたが、投与濃度に対応した変化ではないことから暴露による影響ではないと判断した。

2) 非腫瘍性病変

<鼻腔>

呼吸上皮、嗅上皮及び粘膜下腺に病変の発生が観察された。

呼吸上皮には、扁平上皮化生が 30 ppm 以上の群、異型を伴った扁平上皮過形成と炎症が 90 ppm 群で増加が認められた。また 30 ppm 群では、移行上皮の過形成が増加を示し、呼吸上皮の異型的過形成が 1 匹に認められた。扁平上皮化生は呼吸上皮が扁平上皮に置き換わる像であり、さらに、扁平上皮化生した上皮の厚さが 5 層以上のものを扁平上皮過形成と診断した。扁平上皮過形成が起きた上皮は異型（配列の乱れ、核の形状の不整）を伴っていた。また、呼吸上皮とその下層の粘膜固有層にかけて炎症性細胞浸潤がみられた。これらの病変は、鼻腔前方から鼻腔中央部の呼吸上皮に観察された。移行上皮の過形成は上皮細胞の数の増加により、厚さが増した所見である。この病変は重層扁平上皮から呼吸上皮への移行部に観察された。

嗅上皮には、萎縮が 30 ppm 以上の群、呼吸上皮化生が 90 ppm 群で発生増加が認められ、扁平上皮化生が 90 ppm 群に 5 匹みられた。嗅上皮の萎縮は嗅細胞数の減数による、嗅上皮の厚さの減少である。また、嗅上皮の呼吸上皮化生は、嗅上皮が線毛を有する呼吸上皮で置き換わる変化であった。

粘膜下腺の過形成が 90 ppm 群に 3 匹みられた。この病変は鼻腔中央部と鼻腔後部に分布する呼吸上皮や嗅上皮の下に存在する鼻腺と嗅腺にみられた。

<肺>

異物性の炎症が 90 ppm 群で増加した。この病変は肺胞や気管支腔内に巣状の炎症性細胞浸潤と異物巨細胞の出現がみられる所見であり、病巣の中心部に餌と思われる植物性纖維様の構造をもつた異物を伴っていた。

<眼球>

角膜炎の増加が 90 ppm 群にみられた。この病変は角膜への炎症性細胞浸潤、角膜固有層の血管増生及び角膜上皮の肥厚のみられる所見であり、程度の強いものでは角膜上皮の潰瘍を伴っていた。

<骨髄>

造血亢進のみられる動物が 90 ppm 群で増加した。90 ppm 群で造血亢進がみられた 14 匹のうち 9 匹には鼻腔腫瘍が発生しており、この 9 匹を除いた動物数（5 匹）と対照群での造血亢進の発生動物数（4 匹）の間に差はみられなかった。従って、造血亢進の増加は暴露による直接的な影響ではなく、鼻腔腫瘍の発生に伴う二次的変化と考えられた。

<精巣>

間細胞増生が 90 ppm 群で増加した。間細胞増生は間細胞腫へと進展する病変であり（文献 9）、間細胞腫の発生は 90 ppm 群で減少していたことから、90 ppm 群の間細胞増生の増加は間細胞腫の発生減少に伴う見かけ上の変化と判断した。

その他、腎臓の慢性腎症、鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化及び異物性鼻炎、脾臓の鬱血、心臓の心筋線維症、前胃の過形成、肝臓の明細胞性小増殖巣、精巣の萎縮、前立腺の過形成、眼球の網膜萎縮の発生が、それぞれ 90 ppm 群で有意な減少を示した。

なお、腺胃の糜爛が投与群と対照群の間に有意差を示したが、投与濃度に対応した変化ではないことから暴露による影響ではないと判断した。

-雌-

1) 腫瘍性病変

<鼻腔>

扁平上皮癌の発生は、Peto 検定（死亡率法、有病率法、有病率法 + 死亡率法）と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 90 ppm 群に増加がみられた。この腫瘍は当センターのヒストリカルコントロールデータではこれまで観察されていない稀な腫瘍である。従って、扁平上皮癌の 90 ppm 群における発生（28 匹、56%）は、被験物質の暴露によるものと考えられた。扁平上皮癌の組織像は雄と同様であり、周囲組織への破壊性増殖が多くの動物に認められた。また、他臓器への転移が 90 ppm 群の 1 匹に観察され、転移先はハーダー腺であった。

以上の腫瘍に加えて、90 ppm 群には腺扁平上皮癌が 1 匹（2%）、鼻腔神経上皮腫が 2 匹（4%）、肉腫 NOS が 1 匹（2%）に認められた。これらの腫瘍の発生は統計的有意差を示さなかったが、当センターのヒストリカルコントロールデータではこれまで観察されていない稀な腫瘍の発生であることから、被験物質の暴露によるものと考えられた。なお、鼻腔

神経上皮腫の他臓器への転移が 90 ppm 群の 1 匹に観察され、転移先は脳であった。

腺腫の発生は 30 ppm 群の 2 匹 (4%) 及び 10 ppm 群の 1 匹 (2%) に認められた。また対照群の 1 匹 (2%) にも発生が認められたが、当センターのヒストリカルコントロールデータの総匹数 1697 匹には観察されていない稀な腫瘍であることから、30 ppm 群の腺腫の発生は被験物質の暴露によるものと判断した。

その他、下垂体の腺腫の発生が有意な減少を示した。

なお、単核球性白血病の発生が、Peto 検定（有病率法、有病率法+死亡率法）で増加傾向を示した。しかし、単核球性白血病の 90 ppm 群における発生（13 匹、26%）は、ヒストリカルコントロールデータの範囲内（最小 2%～最大 26%、平均発生率 13.1%）であり、この腫瘍の発生増加は被験物質の暴露によるものではないと考えられた。

2) 非腫瘍性病変

<鼻腔>

呼吸上皮及び嗅上皮に病変の発生が観察された。

呼吸上皮には、扁平上皮化生が 30 ppm 以上の群、異型を伴う扁平上皮過形成と炎症が 90 ppm 群で増加が認められた。また、移行上皮の過形成が 30 ppm 群で増加を示した。

嗅上皮には萎縮と扁平上皮化生の増加が 90 ppm 群に認められた。その他、呼吸上皮化生が 90 ppm 群に 5 匹みられた。

<眼球>

角膜炎が 90 ppm 群で増加した。

<肺>

異物性の炎症が統計的有意差を示さなかったが、90 ppm 群の 4 匹にみられた。

その他、鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化、呼吸上皮のエオジン好性変化、肝臓の肉芽形成、好塩基性小増殖巣及び腎臓の慢性腎症の発生が有意な減少を示した。

III-8-4 死因

病理学的にみた死亡／瀕死の原因を TABLE 19 に示した。

雄では、90 ppm 群の 28 匹が鼻腔腫瘍により死亡した。

雌では、90 ppm 群の 24 匹が鼻腔腫瘍により死亡した。また、呼吸器病変により 90 ppm 群の 4 匹が死亡した。

IV 考察及びまとめ

ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルのラットを用いた 2 年間の全身暴露による吸入試験（投与濃度：10、30 及び 90 ppm）によって、腫瘍性病変、腫瘍関連病変と非腫瘍性病変及びこれらの病変を反映する諸々の指標の変化が認められた。

IV-1 生存率、一般状態、体重、摂餌量

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。

IV-2 腫瘍性及び腫瘍関連病変

雌雄とも鼻腔に腫瘍の発生増加が認められ、それに関連した病変が認められた。

雄では、鼻腔に扁平上皮癌の発生増加が認められた。扁平上皮癌は扁平上皮由来の悪性腫瘍であり、周囲組織への破壊性増殖や他臓器への転移がみられた。従って、扁平上皮癌の発生増加は雄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。扁平上皮癌の発生増加は 90 ppm の濃度で認められた。さらに、90 ppm 群では、扁平上皮乳頭腫と鼻腔神経上皮腫が各 1 匹にみられ、被験物質の影響によるものと考えられた。また、30 ppm 群では腺腫の発生増加が認められた。

雌でも、鼻腔に扁平上皮癌の発生増加が認められ、周囲組織への破壊性増殖や他臓器への転移がみられた。扁平上皮癌の発生増加は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。扁平上皮癌の発生増加は 90 ppm の濃度で認められた。さらに、90 ppm 群では、腺扁平上皮癌、肉腫 NOS が各 1 匹に、鼻腔神経上皮腫が 2 匹にみられた。また、30 ppm 群では腺腫の発生増加が認められ、これらの腫瘍発生も被験物質の影響によるものと考えられた。

鼻腔の呼吸上皮と粘膜下腺に投与による病変の発生がみられた。雌雄とも、呼吸上皮には扁平上皮化生が 30 ppm 以上の濃度で発生し、90 ppm では異型を伴う扁平上皮過形成と炎症の発生増加がみられた。これらの病理組織所見は被験物質による局所刺激により傷害を受けた呼吸上皮に、過度の増殖が起きたものと考えられた。また、異型を伴う扁平上皮過形成は扁平上皮由来の腫瘍の前段階とされている（文献 10）ことから、本試験においてもこれらの変化が雌雄の 90 ppm 群で発生した扁平上皮癌の前腫瘍性変化であると考えた。従って、ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルによる呼吸上皮への傷害が、扁平上皮化生及び異型を伴う扁平上皮過形成を経て、扁平上皮癌の発生に至ったと推察される。

移行上皮の過形成の発生増加と腺腫の発生が、雌雄の 30 ppm 群で認められた。腺腫を構成

する細胞には線毛を持たない呼吸上皮細胞への分化がみられるなど、形態的に移行上皮との類似が認められた。また、移行上皮の過形成、腺腫とともに鼻腔前方の移行上皮に局在し、発生が 30 ppm 群だけにみられたことから、移行上皮の過形成から腺腫へと進展したと考えられた。

上述の鼻腔上皮にみられた傷害性変化は刺激性を有する化学物質の吸入により発生する所見であり（文献 10, 11）、ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルの刺激性により上部気道に傷害が発生したことを見ている。また、本試験に先立ち実施した 13 週間試験でも上部気道への影響がみられた。すなわち、鼻腔に呼吸上皮の壊死、炎症、過形成、扁平上皮化生、嗅上皮の壊死、炎症、萎縮、呼吸上皮化生が観察され、呼吸上皮の過形成は 50 ppm の濃度でも発生していた（文献 6）。本試験では上部気道への影響が認められる濃度は 30 ppm であり、13 週間の吸入に比較するとより低濃度まで影響があったと考えられた。しかし、30 ppm 群で観察された傷害の程度は軽度であり、投与による傷害の主体は 90 ppm 群の呼吸上皮であった。13 週間投与の結果と今回の結果から、ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルの投与は鼻腔上皮に変性及び炎症性変化をもたらし、長期間投与により腫瘍へと進展したと推察された。

IV-3 非腫瘍性病変

鼻腔の嗅上皮及び眼球に投与による変化がみられた。

<鼻腔>

嗅上皮には萎縮、呼吸上皮化生及び扁平上皮化生が雌雄ともみられた。

<眼球>

雌雄とも角膜炎が認められた。ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルはウサギを使用した実験で眼に対する軽度から重度の刺激性を示すと報告されている（文献 12）。また、本試験に先立ち実施した 13 週間試験では、眼球への影響（角膜の血管形成）が 200 ppm 群で認められ、100 ppm 以下の濃度では影響が認められなかった（文献 6）。本試験では眼球への影響が認められる濃度は 90 ppm であり、13 週間の吸入に比較するとより低濃度まで影響があったと考えられた。

<その他>

げつ歯類動物の呼吸は鼻からの呼吸に依存しているため、鼻腔に強度の狭窄や閉塞を起こす病変が生じると、口から吸い込んだ空気によって胃や腸管が膨満するとされている（文献 11）。剖検時、90 ppm 群の動物の胃、小腸及び大腸に認められたガス貯留は、鼻腔に発生した腫瘍をはじめとする増殖性病変によって鼻腔内腔に狭窄が生じ、口から空気を胃腸管内に吸い込んだものと考えられた。

IV-4 量-反応関係

腫瘍の発生増加は、雌雄とも鼻腔にみられた。鼻腔腫瘍の発生増加は主に 90 ppm にみられたが、腺腫のみ 30 ppm に認められた。

腫瘍以外の影響は、雌雄とも鼻腔及び眼球にみられた。これらの影響が認められた濃度は、雌雄とも鼻腔（雄：呼吸上皮の扁平上皮化生、呼吸部移行上皮の過形成、嗅上皮の萎縮、雌：呼吸上皮の扁平上皮化生、呼吸部移行上皮の過形成）への影響が 30 ppm 以上、眼球（角膜炎）への影響が 90 ppm であった。

IV-5 他文献との比較等

① がん原性：ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルについての報告はない。

類似化学物質であるアリル グリシジル エーテル、フェニル グリシジル エーテルについては、吸入による長期試験が報告されている。

Osborne-Mendel ラットにアリル グリシジル エーテルを 5 及び 10 ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/週、103 週間、吸入暴露した実験では、雌雄の 5 ppm 群と 10 ppm 群で鼻腔の呼吸上皮に過形成と扁平上皮化生、嗅上皮に変性、呼吸上皮化生及び扁平上皮化生が発生増加し、呼吸上皮の乳頭状腺腫、扁平上皮癌及び鼻腔神経上皮腫が雄でのみ、それぞれ 1 匹に観察されたと報告している（文献 13）。

Sprague-Dawley ラットにフェニル グリシジル エーテルを 1 及び 12 ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/週、24 ヶ月間、吸入暴露した実験では、12 ppm 群で鼻炎、扁平上皮化生が発生増加し、また、12 ppm 群では鼻腔腫瘍、主に、扁平上皮癌（epidermoid carcinoma）が増加したと報告している（文献 14）。

② 変異原性：ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルの微生物を用いる変異原性試験は、2 種類のネズミチフス菌（TA98, TA100）及び 2 種類の大腸菌（WP2uvrA, WP2uvrA/pKM101）を使用し、プレインキュベーション法でラット肝 S9 を用いた代謝活性化による場合及びよらない場合で実施されている。その結果、TA100, WP2uvrA, WP2uvrA/pKM101 の 3 菌株で、代謝活性化による場合及びよらない場合でともに陽性を示している（文献 15）。

ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では、チャイニーズハムスター培養細胞（CHL/IU）を使用し、ラット肝 S9 を用いた代謝活性化による場合に陽性であったと報告がある（文献 16）。

③ 代謝：雄ラット（5 匹）に ¹⁴C でラベルしたブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルを 20 mg/kg の用量で経口投与した実験によれば、急速に吸収され、大半量（87%）が 24 時間以内に尿中に排泄された。尿中には、3-ブトキシ-2-アセチルアミノプロピオン酸（23%）、3-ブトキシ-2-ヒドロキシプロピオン酸（19%）、ブトキシ酢酸（10%）及び極性の高い未同定の代謝物

(9%) の 4 つの主代謝物が見いだされた。生体内では、ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルが加水分解されることで反応が始まる系と、生体内のアンモニアやアミンによりアミノ化され反応が始まる系の 2 つの代謝系が考えられている（文献 17）。

V 結論

F344/DuCrj(Fischer)ラットを用いて、ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルの2年間(104週間)にわたる吸入によるがん原性試験を行った結果、以下の結論を得た。

雌雄とも、鼻腔の扁平上皮癌の発生増加が認められ、ラットに対するがん原性を示す明らかな証拠である。また、雄には鼻腔に腺腫の発生増加及び扁平上皮乳頭腫と鼻腔神経上皮腫の発生もみられ、雌には鼻腔に腺扁平上皮癌、鼻腔神経上皮腫、肉腫及び腺腫の発生もみられた。

VI 文献

1. U.S. National Library of Medicine, Specialized Information Services 2005. N-Butyl Glycidyl Ether, Chemical/Physical Properties. Hazardous Substances Data Bank(HSDB). Available:<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search> [accessed 10 May 2005].
2. McLafferty FW, ed. 1994. Wiley Registry of Mass Spectral Data. 6th ed. New York, NY: John Wiley and Sons.
3. 和光純薬工業(株). 2000. ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテル, 赤外吸収スペクトル.
4. 労働省労働基準局長. 1997. がん原性試験による調査の基準について. 基発 第 144 号, 平成 9 年 3 月 11 日
5. OECD. 1981. OECD Guideline for Testing of Chemicals 451 "Carcinogenicity Studies". Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development.
6. 日本バイオアッセイ研究センター. 2003. 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 13 週間毒性試験報告書. 神奈川: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.
7. 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.
8. Peto R, Pike MC, Day NE, Gray RG, Lee PN, Parish S, et al. 1980. Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments. In: Long-Term and Short-Term Screening Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal. Lyon: IARC. IARC Monographs Suppl 2:311-426.
9. Boorman GA, Chapin RE, Mitsumori K. 1990. Testis and Epididymis. In: Pathology of the Fischer Rat, Reference and Atlas. San Diego: Academic Press. 405-418.
10. 長野嘉介. 2000. 各論 1 章, 上部気道. 毒性病理組織学 (日本毒性病理学会編) . 名古屋 : 日本毒性病理学会, 99-116.

11. 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. 東京 : 中山書店, 85-95.
12. NIOSH. 2004. Propane, 1-butoxy-2,3-epoxy-. The registry of toxic effects of chemical substances. National Institute for Occupational Safety and Health. Available: <http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/tx401640.html> [accessed 24 February 2005].
13. Renne RA, Brown HR, Jokinen MP. 1992. Morphology of nasal lesions induced in Osborne-Mendel rats and B6C3F1 mice by chronic inhalation of allyl glycidyl ether. *Toxicol Pathol.* 20: 416-425.
14. Lee KP, Schneider Jr PW, Trochimowicz HJ. 1983. Morphologic expression of glandular differentiation in the epidermoid nasal carcinomas induced by phenylglycidyl ether inhalation. *Am J Pathol.* 111: 140-148.
15. 松島泰次郎, 松下秀鶴, 清水英佑. 1982. 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. 昭和 56 年度 労働安全衛生に関する委託研究. 労働省.
16. JETOC. 1985. 動物細胞を用いた変異原性試験の開発に関する研究. 昭和 59 年度 労働省委託研究報告書. 東京 : 日本化学物質安全・情報センター.
17. Eadsforth CV, Hutson DH, Logan CJ, Morrison BJ. 1985. The metabolism of n-butyl glycidyl ether in the rat and rabbit. *Xenobiotica* 15: 579-589.