

アリルアルコールのラットを用いた吸入による  
13週間毒性試験報告書

試験番号：0902

CAS No. 107-18-6

2019年3月5日

独立行政法人労働者健康安全機構  
日本バイオアッセイ研究センター

## 目次

標題	.....	i
試験目的	.....	i
試験法	.....	i
GLP 対応	.....	i
動物福祉	.....	i
厚生労働省担当課	.....	ii
試験施設及び運営管理者	.....	ii
試験日程	.....	ii
試験関係者一覧	.....	ii
試資料の保管	.....	iii
試験責任者（最終報告書作成者）の署名、捺印及び日付	.....	iii
陳述書	.....	iv
信頼性保証証明書	.....	v
本文	.....	vi
<b>TABLES</b>	<b>A~L</b>	<b>2</b>
<b>FIGURES</b>	<b>1~4</b>	
<b>APPENDICES</b>	<b>1-1~3</b>	

## 標題

アリルアルコールのラットを用いた吸入による 13 週間毒性試験

## 試験目的

アリルアルコールの吸入によるがん原性試験の投与濃度を決定するために、アリルアルコールをラットに 13 週間全身暴露（経気道投与）し、その生体影響を検索した。

## 試験法

本試験は OECD 化学品テストガイドライン 413（亜慢性吸入毒性：90 日試験 2017 年 10 月 9 日採択）を参考に実施した。

## GLP 対応

本試験は、「労働安全衛生規則第 34 条の 3 第 2 項の規定に基づく試験施設等が具備すべき基準（安衛法 GLP）」（昭和 63 年 9 月 1 日労働省告示第 76 号、最終改正平成 28 年 4 月 18 日厚生労働省告示第 208 号）に準拠し、OECD GLP（1997 年 11 月 26 日採択）に準じて実施した。

## 動物福祉

本試験は、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」（平成 18 年 4 月 28 日環境省告示第 88 号、最終改正平成 25 年 8 月 30 日環境省告示第 84 号）、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成 18 年 6 月 1 日厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知、最終改正平成 27 年 2 月 20 日厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び「日本バイオアッセイ研究センターにおける動物実験等に関する規程」（平成 24 年 4 月 25 日制定、最終改正平成 28 年 4 月 1 日）を遵守した。また、本試験は日本バイオアッセイ研究センターの動物実験委員会で審査された（承認番号 0194）。

アリルアルコールのラットを用いた吸入による  
13週間毒性試験報告書

試験番号：0902

本文

## 本文目次

	頁
要約 .....	1
I 試験材料 .....	2
I-1 被験物質の性状等 .....	2
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 .....	2
I-3 被験物質の特性 .....	3
I-3-1 同一性 .....	3
I-3-2 安定性 .....	3
I-4 試験動物 .....	3
II 試験方法 .....	4
II-1 投与 .....	4
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 投与経路、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 被験物質濃度の測定 .....	5
II-2 動物管理 .....	6
II-2-1 各群の使用動物数 .....	6
II-2-2 群分け方法 .....	6
II-2-3 動物の個体識別 .....	6
II-2-4 使用飼育室及び他試験・異種動物との区別 .....	6
II-2-5 飼育条件 .....	7
(1) 飼育環境 .....	7
(2) 飼料 .....	7
(3) 飲水 .....	7

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	尿検査	8
II-3-5	血液学的検査	8
II-3-6	血液生化学的検査	9
II-3-7	病理学的検査	9
	(1) 肉眼的観察	9
	(2) 臓器重量	9
	(3) 病理組織学的検査	9
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	11
III-1	生死状況	11
III-2	一般状態	11
III-3	体重	11
III-4	摂餌量	11
III-5	尿検査	12
III-6	血液学的検査	12
III-7	血液生化学的検査	12
III-8	病理学的検査	13
	III-8-1 肉眼的観察	13
	III-8-2 臓器重量	13
	III-8-3 病理組織学的検査	13
IV	考察及びまとめ	16
IV-1	用量-反応関係	16
IV-2	無毒清涼 (NOAEL)	17
IV-3	がん原性試験の濃度決定	17
V	文献	18

VI 予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたこと ..... 19

## 要約

アリルアルコールのがん原性を検索する目的でF344/DuCr1Cr1j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当たり、その投与濃度を決定するための予備試験として本試験(13週間試験)を実施した。

本試験は、被験物質投与群5群と対照群1群の計6群の構成で、各群雌雄とも10匹とし、合計120匹を用いた。被験物質の投与は、アリルアルコールを1日6時間、1週5日間で13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0(対照群)、1.6、3.1、6.3、12.5及び25 ppm(v/v)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、解剖時の肉眼的観察、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

アリルアルコールの暴露の結果、死亡は各群に認められず、特記すべき一般状態の変化はなかった。しかし、雌雄の25 ppm群で体重増加の抑制及び摂餌量の低値がみられた。雌雄の最終体重は対照群に対して雄：88%、雌：93%であった。血液学検査、血液生化学的検査及び尿検査では投与群に変化がみられた項目があったが、病理組織学的検査ではそれに関連した臓器、器官の組織変化はみられなかった。病理組織学的検査では、雌雄とも鼻腔にアリルアルコールの刺激性によると思われる影響がみられ、呼吸部の炎症と呼吸上皮の異形成が12.5 ppm以上の群、呼吸上皮の扁平上皮化生が6.3 ppm以上の群に認められ、呼吸上皮の再生は6.3 ppmと12.5 ppm群にみられた。嗅部では炎症と嗅上皮の呼吸上皮化生、萎縮、壊死および再生が25 ppm群に発生または発生増加が認められた。しかし、呼吸上皮の異形成と扁平上皮化生の程度は軽度から中等度であり、これらの所見は上皮の修復、増生に関わる変化であるが、最高濃度である25 ppm群においても強い変化ではなかった。更に、傷害性変化である壊死、炎症が25 ppm群の呼吸部と嗅部にみられたが、その程度はいずれも軽度であり、暴露期間を延長しても動物の生死にかかわる重篤な変化は引き起こさないと判断した。

以上の結果から、104週間試験の最高濃度は雌雄とも25 ppmとし、以下10、4 ppm(公比2.5)とした。

## I 試験材料

### I-1 被験物質の性状等

#### I-1-1 名称等

名 称 : アリルアルコール (Allyl alcohol)  
別 名 : 2-プロペン-1-オール  
C A S N o . : 107-18-6

#### I-1-2 構造式及び分子量 (文献 1、2)

構 造 式 :  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$   
化 学 式 :  $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$   
分 子 量 : 58.08

#### I-1-3 物理化学的性状等 (文献 1、2)

性 状 : 無色液体  
比 重 : 0.8620 (4/20 °C)  
沸 点 : 96.9 °C  
蒸 気 圧 : 25.4 mmHg (25 °C)  
溶 解 性 : アルコール、エーテル、クロロホルムに可溶  
保 管 条 件 : 室温、暗所に保管

### I-2 被験物質の使用ロット等

製 造 元 : 和光純薬工業(株)  
規 格 : 和光特級  
純 度 : 100.0% (和光純薬工業(株)検査成績データ)  
ロ ッ ト 番 号 : TWR6089

### I-3 被験物質の特性

#### I-3-1 同一性

被験物質の同一性は、被験物質のマスペクトルを質量分析計 ((株)日立製作所 M-80B) にて測定した。その測定値を文献値と比較することにより確認した。

その結果、被験物質のマスペクトルは文献値 (文献 3) と同じフラグメントピークを示し、被験物質はアリルアルコールであることを確認した。

それらの結果は APPENDIX 1-1 に示す。

#### I-3-2 安定性

被験物質の安定性は、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 (アジレントテクノロジーズ(株) 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、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 1-2 に示す。

### I-4 試験動物

動物は、アリルアルコー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) の F344/DuCr1Cr1j ラット (SPF) の雌雄を使用した。

雌雄各 65 匹を 4 週齢で導入し、検疫を 7 日間、馴化を 7 日間実施した後、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 60 匹 (群構成時体重範囲、雄 : 106~119 g、雌 : 86~100 g) を選別し、試験に用いた。

なお、がん原性試験に F344/DuCr1Cr1j ラット (SPF) を選択した理由は、遺伝的に安定していること、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（原則として土、日及び祝祭日は暴露しない）で、2017年11月22日～2018年2月20日までで13週間とし、計60回の暴露を行った。

#### II-1-4 投与濃度

投与濃度は、1.6、3.1、6.3、12.5及び25 ppm（体積比 v/v）の5段階に設定した。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の投与濃度を決定するため、週5日の暴露で13週間とした。

投与時間はOECD化学品テストガイドライン413（文献4）に従い1日6時間とした。

投与濃度は2週間試験（試験番号0885）の結果をもとに決定した。2週間試験は、0（対照群）、6.3、12.5、25、50及び100 ppmの濃度で行った。その結果、一般状態の観察では投与の初期に被験物質の刺激による鼻腔を中心とした症状が、50 ppm以上の群で特に激しく（鼻血性分泌物、異常鼻音、これに加え100 ppm群では呼吸困難）、雌の100 ppm群では投与の2日目に1匹を切迫屠殺した。これらの症状は投与終了時には雄の50 ppm以下と雌の25 ppm以下の群ではほとんどが消失した。体重値は投与の前半では雄の25 ppm

以上の群と雌の全投与群で低値を示したが、雄の 25 ppm 群と雌の 12.5 ppm 以下の群は回復した。摂餌量は、一週目では雄の 12.5 ppm 以上の群と雌の全投与群で低値を示したが、雄の 100 ppm 群以外は回復した。解剖時の肉眼的観察では、切迫屠殺動物に小腸と大腸にガス貯留が観察され、これらは気道の閉塞又は狭窄時の口呼吸による 2 次的な変化と考えられた。病理組織学的検索では、雌雄の鼻腔、喉頭、気管に投与による影響がみられた。鼻腔では、呼吸上皮の炎症と扁平上皮化生が全投与群で認められ、呼吸上皮の壊死と嗅上皮の空胞変性が 12.5 ppm 以上の群、呼吸上皮の潰瘍、嗅上皮の萎縮、壊死及び再生、扁平上皮の壊死が 25 ppm 以上の群、喉頭の炎症が 50 ppm 以上の群、嗅上皮の炎症と鼻腔内の滲出液、喉頭の扁平上皮化生、気管の炎症が 100 ppm で認められた。これらの病変の程度は軽度から重度であり、濃度に対応して傷害性変化の程度は増強した。特に 50 ppm 以上の群では、重度の炎症や中等度の壊死、潰瘍が認められ、暴露期間を延長することでさらに重篤化すると考えた。従って、13 週間試験の投与濃度は 25 ppm を最高濃度として、以下、12.5、6.3、3.1 及び 1.6 ppm と決定した。

#### II-1-6 被験物質の発生方法と濃度調整

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、清浄空気のパブリングにより蒸発させる。この被験物質の蒸気を循環式恒温槽で一定温度に冷却した後、清浄空気（希釈空気）と混合しながら再加熱し、一定濃度にした後、流量計を用いて一定量を各吸入チャンバー上部のラインミキサーに供給する。

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する。

#### 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（(株)島津製作所 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 TABLE A に示す。各投与群の被験物質濃度は、その平均値と設定濃度の差（ $(\text{平均値} - \text{設定濃度}) / \text{設定濃度} \times 100$ ）が 0.1 %以内、変動係数（標準偏差 / 平均値  $\times 100$ ）が 0.01 %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 5 群及び対照群 1 群の計 6 群を設け、各群雌雄各 10 匹の動物を用いた。

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	10 匹 (1001~1010)	10 匹 (2001~2010)
1	1.6 ppm群	10 匹 (1101~1110)	10 匹 (2101~2110)
2	3.1 ppm群	10 匹 (1201~1210)	10 匹 (2201~2210)
3	6.3 ppm群	10 匹 (1301~1310)	10 匹 (2301~2310)
4	12.5 ppm群	10 匹 (1401~1410)	10 匹 (2401~2410)
5	25 ppm群	10 匹 (1501~1510)	10 匹 (2501~2510)

### II-2-2 群分け方法

供試動物の各群への割り当ては、検疫・馴化期間を通して一般状態及び体重の推移に異常を認めない動物から、群分け日の体重の中央値に近い雌雄各 60 匹を選別し、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 5）

なお、群分けにより除外された動物は本試験系から外した。

### II-2-3 動物の個体識別

動物は、導入時に尾に油性マーカーによる色素塗布をして、検疫・馴化中の動物を識別し、群分け時には耳パンチをして以降の個体を識別した。また、ケージには個体識別番号を記したラベルを付した。

### II-2-4 使用飼育室及び他試験・異種動物との区別

動物は、検疫期間はバリア区域内の独立した室（検疫室：605 室、吸入試験室：601 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て他試験及び異種動物と区別した。

## II-2-5 飼育条件

### (1) 飼育環境

検疫期間中は検疫室（605 室）で、馴化期間及び投与期間中は、吸入試験室（601 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 2 に示す。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 ;  $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$  < 605 室 ;  $23.2 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$  >  
吸入試験室 ;  $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$  < 601 室 ;  $21.2 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$  >  
吸入チャンバー内 ;  $20 \sim 24^{\circ}\text{C}$

湿 度 : 検疫室 ;  $55 \pm 15\%$  < 605 室 ;  $55 \pm 1\%$  >  
吸入試験室 ;  $55 \pm 15\%$  < 601 室 ;  $59 \pm 1\%$  >  
吸入チャンバー内 ;  $30 \sim 70\%$

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 : 検疫室・吸入試験室 ; 15~17 回 / 時  
吸入チャンバー内 ;  $12 \pm 1$  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 ; 群飼育 (5 匹/ケージ)  
馴化・投与期間 ; 個別飼育

ケージの材質・形状・寸法等 :

検疫期間 ; ステンレス製 2 連網ケージ (170(W)×294(D)×176(H) mm/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)

### (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) (千葉工場製造) の CR-LPF 固型 (30kGy- $\gamma$ 線照射滅菌飼料) を自由摂取させた。ただし、定期解剖前日の夕方からは絶食させた。

なお、試験に使用した飼料中の栄養成分と夾雑物については、オリエンタル酵母工業(株) から分析データを使用ロットごとに入手し、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、自動給水ノズルから自由摂取させた。

飲水の水質については、動物試験施設として定期的（年 2 回）実施している水道水の検査において、水道法に定められている水質基準に適合していることを確認した。

## II-3 観察・検査項目及び方法

### II-3-1 動物の生死及び一般状態の観察

全動物について週 1 回、吸入暴露前の一般状態を詳細に観察した。その他の日は、暴露日は吸入暴露前に、非暴露日は午前中に生死及び瀕死を確認した。

### II-3-2 体重測定

全動物について週 1 回、吸入暴露前の体重を測定した。また、定期解剖日には絶食後の体重（搬出時体重）を測定した。

### II-3-3 摂餌量測定

全動物について週 1 回、給餌量及び残餌量を測定し、1 日当たりの摂餌量を算出した。

### II-3-4 尿検査

投与 13 週まで生存した採尿可能な動物から、新鮮尿を採取し、尿試験紙（マルティステイックス、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社）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-3-5 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、剖検直前にイソフルラン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。EDTA-2 カリウム入り採血管の血液は全血を用いて、クエン酸ナトリウム入り採血管の血液は遠心分離し、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 3 に示す。

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、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-3-6 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、剖検直前にイソフルラン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 3 に示す。

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、ALT、LDH、ALP、 $\gamma$ -GTP、CK、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-3-7 病理学的検査

#### (1) 肉眼的観察

全動物について肉眼的に観察を行った。なお、定期解剖動物はイソフルラン麻酔下で採血後、腹大動脈を切断、放血することで安楽死させた。

#### (2) 臓器重量

定期解剖時の生存動物について、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：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。

なお、鼻腔については切歯の後端（レベル1）、切歯乳頭（レベル2）、第一臼歯の前端（レベル3）の3ヶ所の横断面で切り出し（文献7）、検査した。

検査器官・組織：皮膚、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、骨髄（大腿骨）、リンパ節（腋窩、鼠径等）、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、膵臓、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、膣、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、胸骨）、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 3 に示した単位と桁数により表示した。

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各投与群との間でまず F 検定を行い、分散が等しい場合は Student の t 検定を、分散が等しくない場合には Aspin-Welch の t 検定を行った。

病理組織学的検査の非腫瘍性病変は、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にしてグレード 1~4 に分け、 $\chi^2$  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  $\chi^2$  検定を行った。

各検定は 5% の有意水準で両側検定を行い、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。

### Ⅲ 試験成績

#### Ⅲ-1 生死状況

生死状況を TABLE B 1, 2 に示す。

—雌雄—

対照群および全投与群で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 TABLE C 1, 2 に示す。

—雌雄—

被験物質の投与の影響によると思われる症状は観察されなかった。

#### Ⅲ-3 体重

体重の推移を TABLE D 1~4 及び FIGURE 1, 2 に示す。

—雄—

6.3 ppm 群では 2 週から 5 週まで、12.5 ppm 群では 1 週から 5 週まで対照群に対して体重増加の抑制が見られたがその後は回復した。25 ppm 群では投与期間を通して増加が抑制された。

投与群の最終体重は対照群に対し、1.6 ppm 群：101 %、3.1 ppm 群：102 %、6.3 ppm 群：99 %、12.5 ppm 群：99 %、25 ppm 群：88%であった。

—雌—

12.5 ppm 群では 1 週から 3 週まで対照群に対して体重増加の抑制がみられた、25 ppm 群では投与期間を通して増加が抑制された。

投与群の最終体重は対照群に対し、1.6 ppm 群：98 %、3.1 ppm 群：98 %、6.3 ppm 群：98%、12.5 ppm 群：98 %、25 ppm 群：93 %であった。

#### Ⅲ-4 摂餌量

摂餌量を TABLE E 1~4 及び FIGURE 3, 4 に示す。

—雄—

対照群に対して 1.6 ppm 群では 5 週に、6.3 ppm 群では 3 週を除き 1 週から 5 週まで、12.5 ppm 群では 1 週から 5 週まで摂餌量の低値、25 ppm 群では 1 週から 11 週まで摂餌量の低値がみられた。しかし、3.1 ppm 群に関しては 9 週に対照群に対して高値がみられた。

13週間の平均摂餌量は、対照群：17.8 g、1.6 ppm 群：17.3 g、3.1 ppm 群：17.6 g、6.3 ppm 群：17.1 g、12.5 ppm 群：17.0 g、25 ppm 群：15.2 g であった。

—雌—

対照群に対して 12.5 ppm 群では 2 週まで、25 ppm 群では 8 週まで摂餌量の低値がみられた。

13週間の平均摂餌量は、対照群：12.0 g、1.6 ppm 群：11.8 g、3.1 ppm 群：12.1 g、6.3 ppm 群：11.9 g、12.5 ppm 群：11.6 g、25 ppm 群：11.0 g であった。

### Ⅲ-5 尿検査

尿検査の結果を TABLE F 1, 2 に示す。

—雄—

対照群に対して尿蛋白の陽性度の上昇が 12.5 ppm 群でみられた。

—雌—

対照群に対してケトン体の高値が 12.5 ppm 群でみられた。

### Ⅲ-6 血液学的検査

血液学的検査の結果を TABLE G 1, 2 に示す。

—雄—

対照群に対してヘモグロビンの低値が 1.6 ppm 群で、MCHC の低値が 25 ppm 群でみられた。

—雌—

対照群に対して網赤血球比の低値が 1.6 ppm 群と 3.1 ppm 群でみられた。

### Ⅲ-7 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE H 1, 2 に示した。

—雄—

対照群に対して総蛋白の低値が 25 ppm 群、アルブミンの低値が 1.6 ppm、12.5 ppm 及び 25 ppm 群、トリグリセライドとリン脂質の低値が 25 ppm 群、ALT の低値が 1.6 ppm、3.1 ppm、6.3 ppm 及び 25 ppm 群、尿素窒素の高値が 3.1 ppm 以上の群、クレアチニンの低値が 25 ppm 群でそれぞれみられた。

—雌—

対照群に対してアルブミンの低値が 25 ppm 群、総コレステロールとリン脂質の低値が 1.6 ppm 群、AST の低値が 12.5 ppm 以上の群、ALP の高値が 1.6 ppm、12.5 ppm 及び

25 ppm 群でそれぞれみられた。

### Ⅲ-8 病理学的検査

#### Ⅲ-8-1 肉眼的観察

定期解剖時の肉眼的所見を TABLE I 1, 2 に示す。

—雌雄—

被験物質の影響と考えられる所見の増加はみられなかった。

その他、肝臓のヘルニアが散見されたが被験物質の投与による影響とは考えられなかった。

#### 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 J 1, 2 と TABLE K 1, 2 に示す。

—雄—

腎臓の体重比の高値は 3.1 ppm 以上の群に認められた。また、腎臓の実重量の高値が 3.1 ppm 群に認められた。

その他、胸腺、心臓、脾臓、肝臓の実重量の低値と副腎、精巣、心臓、肺、脾臓、肝臓、及び脳の体重比の高値が 25 ppm 群で認められたが、これらの変化は 25 ppm 群の搬出時体重の低値によるものと考えた。また、実重量の高値が 3.1 ppm 群の肺、腎臓、及び脳に、体重比の高値が 3.1 ppm 群の心臓、肺、及び脾臓と 6.3 ppm 群の肝臓に認められたが、何れも中間濃度であり投与濃度に対応した変化ではなかった。

—雌—

実重量の高値が副腎の 6.3 ppm 以上の群と、肺と腎臓の 12.5 ppm 群に認められた。また、副腎の体重比の高値が全ての投与群で認められた。

その他、実重量の高値が卵巣と心臓の中間または最低濃度に認められ、体重比の高値が心臓、及び肺の全ての投与群と、卵巣と腎臓の体重比の高値が 12.5 ppm 以上の群と 1.6 ppm 群で認められたが、いずれも投与濃度に対応した変化ではなかった。肝臓と脳の体重比の高値が 25 ppm 群で認められたが、これらの変化は 25 ppm 群の搬出時体重の低値によるものと考えた。

#### Ⅲ-8-3 病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果を TABLE L 1, 2 に示した。

—雄—

被験物質の投与による影響は鼻腔（呼吸上皮と嗅上皮）に認められた。

[25 ppm 群]

鼻腔の呼吸上皮領域に炎症（軽度 9 匹）、呼吸上皮の扁平上皮化生（軽度 5 匹、中等度 5

匹)及び異形成(中等度9匹)、嗅上皮に萎縮(軽度9匹)と呼吸上皮化生(軽度8匹)の発生増加が認められた。その他、少数ではあるが嗅上皮領域に炎症(軽度4匹)、嗅上皮の壊死(軽度2匹)、再生(軽度4匹)及び扁平上皮化生(軽度2匹)も認められた。呼吸上皮の異形成は上皮の配列異型や極性の乱れ、核の多形、大小不同が観察され、扁平上皮化生では表層に角化を示すケースが多いが、被験物質であるアリルアルコールの投与で不全角化を示す部位が認められるのが特徴的な所見であった。呼吸上皮領域の炎症は第1レベルの鼻甲介、鼻中隔を中心に上皮の扁平上皮化生や異形成と共に認められた。更に、嗅上皮の再生は基底細胞のわずかな増殖、配列不整が認められた。

#### [12.5 ppm 群]

鼻腔の呼吸上皮に扁平上皮化生(軽度9匹)と異形成(軽度8匹)の発生増加が認められた。その他、少数ではあるが呼吸上皮領域に炎症(軽度3匹)、移行上皮の再生(軽度2匹)も認められた。移行上皮の再生は基底細胞の好塩基性変化、上皮細胞の配列不整とわずかな増加(5層を超えない)が認められた。

#### [6.3 ppm 群]

発生増加を示す所見は認められなかったが、鼻腔の移行上皮に再生(軽度4匹)が認められた。

#### [3.1 ppm 群]

被験物質の投与による所見は認められなかった。

#### [1.6 ppm 群]

被験物質の投与による所見は認められなかった。

なお、呼吸上皮の扁平上皮化生、嗅上皮の呼吸上皮化生が1.6 ppm群に、嗅上皮の萎縮が1.6 ppmと6.3 ppm群に各1匹にみられたが、この週齢の動物に偶発的にみられる変化であり、被験物質の投与による所見とは考えなかった。その他、鼻腔の炎症性細胞集簇、腺の呼吸上皮化生、更に他の臓器では、肺、肝臓、膵臓、腎臓、甲状腺、眼球、ハーダー腺に非腫瘍性病変がみられたが、投与による影響とは考えなかった。

—雌—

被験物質の投与による影響は鼻腔(呼吸上皮と嗅上皮)に認められた。

#### [25 ppm 群]

鼻腔の呼吸上皮領域に炎症(軽度8匹)と、呼吸上皮の扁平上皮化生(軽度2匹、中等度8匹)、嗅上皮に萎縮(軽度8匹)と呼吸上皮化生(軽度6匹)の発生増加が認められた。その他、少数ではあるが呼吸上皮に異形成(軽度4匹)、嗅上皮領域に炎症(軽度3匹)、嗅上皮の壊死(軽度2匹)及び再生(軽度4匹)も認められた。これらの形態的特徴は雄と同様の所見であった。

[12.5 ppm 群]

鼻腔の呼吸上皮に扁平上皮化生（軽度 5 匹、中等度 2 匹）の発生増加が認められた。その他、少数ではあるが呼吸上皮領域に炎症（軽度 1 匹）、呼吸上皮の異形成（軽度 1 匹）、移行上皮の再生（軽度 4 匹）も認められた。

[6.3 ppm 群]

発生増加を示す所見は認められなかったが、鼻腔の呼吸上皮に扁平上皮化生（軽度 3 匹）、移行上皮に再生（軽度 1 匹）が認められた。

[3.1 ppm 群]

被験物質の投与による所見は認められなかった。

[1.6 ppm 群]

被験物質の投与による所見は認められなかった。

なお、嗅上皮の萎縮が雌の 3.1 ppm 群に 1 匹にみられたが、この週齢の動物に偶発的にみられる変化であり、被験物質の投与による所見とは考えなかった。その他、鼻腔の炎症性細胞集簇巣、腺の呼吸上皮化生、嗅上皮の剥離、更に他の臓器では、肺、骨髄、心臓、肝臓、膵臓、腎臓、下垂体、甲状腺、ハーダー腺に病変がみられたが、被験物質の投与による影響とは考えられなかった。

#### IV 考察及びまとめ

アリルアルコールのがん原性を検索する目的で、F344/DuCr1Cr1j 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当たり、その投与濃度を決定するための予備試験として本試験（13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10匹）を設け、アリルアルコールの投与濃度は、0（対照群）、1.6、3.1、6.3、12.5及び25 ppm（v/v）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13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、尿検査を行い、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、解剖時の肉眼的観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

##### IV-1 用量-反応関係

アリルアルコールの投与の結果、雌雄とも死亡はみられず、一般状態の観察でも被験物質の影響と思われる症状はみられなかった。

体重値では雄の6.3 ppm以上、雌の12.5 ppm以上の群で体重増加の抑制が見られたが回復した。雌雄の25 ppm群では投与期間を通じて体重増加の抑制が見られ、25 ppm群の最終体重は対照群に対し雄は88%、雌は93%であった。摂餌量では雄で1.6 ppmと6.3 ppm以上の群、雌で12.5 ppm以上の群で摂餌量が低値を示した週があり、雌雄の25 ppm群では投与期間を通じて対照群に比べ低値であった。

血液学的検査では、雄の25 ppm群にMCHCの低値がみられた。

血液生化学的検査では、雄で尿素窒素の高値が3.1 ppm以上の群、クレアチニンの低値が25 ppm群でみられた。その他、雄で総蛋白、アルブミン、トリグリセライド、リン脂質、ALTの低値、雌でアルブミン、総コレステロール、リン脂質ASTの低値、ALPの高値がみられた群があったが、その程度は軽微であった。

尿検査では雄の12.5 ppm群で尿蛋白の陽性度の上昇、雌の12.5 ppm群でケトン体の高値がみられたが投与濃度に対応していなかった。

臓器重量では、雄の腎臓の体重比の高値は3.1 ppm以上の群に認められ、雌の副腎の体重比の高値が全ての投与群で認められた。血液生化学的検査において腎臓への影響を示唆する変化が認められていることから、投与による影響が疑われるが、雄の腎臓及び雌の副腎の体重比重量の増加は濃度に対応しておらず、これらの変化に対応した病理組織学的変化も認められなかった。雌では、肺と腎臓の実重量の高値が12.5 ppm群に認められた。25 ppm群の搬出時体重の低値を考慮すると12.5 ppm群での高値は被験物質の投与による影響が疑われるが、これらの変化に対応した病理組織学的変化は認められなかった。

病理組織学的検索では、雌雄の鼻腔に被験物質の投与による影響がみられた。呼吸部では、

呼吸上皮領域の炎症と呼吸上皮の異形成が 12.5 ppm 以上の群、呼吸上皮の扁平上皮化生が 6.3 ppm 以上の群（雄では 12.5 ppm 以上の群）に認められ、移行上皮の再生は 6.3 ppm と 12.5 ppm 群にみられた。嗅部では嗅上皮領域の炎症と嗅上皮の呼吸上皮化生、萎縮、壊死および再生が 25 ppm 群に発生または発生増加が認められた。呼吸上皮の異形成と扁平上皮化生の程度は軽度から中等度であり、これらの所見は上皮の修復、増生に関わる変化であるが、最高濃度である 25 ppm 群においても強い変化ではなかった。また、傷害性変化である壊死、炎症が 25 ppm 群の呼吸部と嗅部にみられたが、その程度はいずれも軽度であり、曝露期間を延長しても動物の生死にかかわる重篤な変化は引き起こさないと判断した。

#### IV-2 無毒性量 (NOAEL)

アリルアルコールのラットへの 13 週間吸入暴露により、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査に変化がみられた。その中で、雄では鼻腔の呼吸上皮に扁平上皮化生と異形成の発生増加が認められ、雌では鼻腔の呼吸上皮に扁平上皮化生の発生増加がそれぞれ 12.5 ppm 群まで認められた。従って、本試験におけるアリルアルコールのラットに対する 13 週間吸入暴露による無毒性量 (NOAEL) は、鼻腔への影響をエンドポイントとして 6.3 ppm であると考えられた。

#### IV-3 がん原性試験の濃度決定

本試験の結果より、がん原性試験の投与濃度を以下のように設定した。

暴露による死亡は各群に認められず、特記すべき一般状態の変化はなかった。しかし、雌雄の 25 ppm 群で体重増加の抑制及び摂餌量の低値がみられた。雌雄の最終体重は対照群に対して雄：88%、雌：93%であった。血液学検査、血液生化学的検査及び尿検査では投与群に変化がみられた項目があったが、病理組織学的検査ではそれに関連した臓器、器官の組織変化はみられなかった。病理組織学的検査では、雌雄の鼻腔にアリルアルコールの刺激性によると思われる影響がみられた。呼吸部の炎症と呼吸上皮の異形成が 12.5 ppm 以上の群、呼吸上皮の扁平上皮化生が 6.3 ppm 以上の群に認められ、呼吸上皮の再生は 6.3 ppm と 12.5 ppm 群にみられた。嗅部では炎症と嗅上皮の呼吸上皮化生、萎縮、壊死および再生が 25 ppm 群に発生または発生増加が認められた。しかし、呼吸上皮の異形成と扁平上皮化生の程度は軽度から中等度であり、これらの所見は上皮の修復、増生に関わる変化であるが、最高濃度である 25 ppm 群においても強い変化ではなかった。更に、傷害性変化である壊死、炎症が 25 ppm 群の呼吸部と嗅部にみられたが、その程度はいずれも軽度であり、曝露期間を延長しても動物の生死にかかわる重篤な変化は引き起こさないと判断した。

以上の結果から、104 週間試験の最高濃度は雌雄とも 25 ppm とし、以下 10、4 ppm（公比 2.5）とした。

V 文献

- 1) U.S. National Library of Medicine. Hazardous Substance Data Bank (HSDB).  
Available: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>  
[accessed 2019/2/19]
- 2) 化学工業日報社. 2014. 16514 の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 953-954.
- 3) McLafferty FW, ed. 1994. Wiley Registry of Mass Spectral Data. 6th ed. New York, NY: John Wiley and Sons.
- 4) OECD. 2017. OECD Guideline for The Testing of Chemicals 413: Subchronic Inhalation Toxicity: 90-Day Study. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development.
- 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.

VI 予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたこと

試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたことはなかつた。