

アリルアルコー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 : 0918

CAS No. 107-18-6

2022 年 10 月 17 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		i
試験施設及び運営管理者		ii
試験日程		ii
試験関係者一覧		iii
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
TABLES	A～Q	2
FIGURES	1～7	
APPENDICES	1-1～3	

（APPENDIX 4-1～14-2（個体表）は、報告書添付の CD に収録）

標題

アリルアルコールのラットを用いた吸入によるがん原性試験

試験目的

本試験は、アリルアルコールをラットに 104 週間全身暴露（経気道投与）し、そのがん原性を検索することを目的とした。

試験法

本試験は「がん原性試験による調査の基準」（平成 9 年 3 月 11 日労働省労働基準局長基発第 144 号）に準拠し、OECD 化学品テストガイドライン 451（発癌性試験 2009 年 9 月 7 日採択）を参考にして実施した。

GLP 対応

本試験は、「労働安全衛生規則第 34 条の 3 第 2 項の規定に基づき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）を遵守して行った。

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 0232）。

厚生労働省担当課

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

アリルアルコー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：0918

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 構造式及び分子量	3
I-1-3 物理化学的性状等	3
I-2 被験物質等	3
I-2-1 使用被験物質	3
I-2-2 被験物質の製造量等	4
I-2-3 被験物質の主な用途	4
I-2-4 許容濃度、発がん分類等	4
I-3 被験物質の特性	4
I-3-1 同一性	4
I-3-2 安定性	4
I-4 試験動物	5
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	7
II-2 動物管理	7
II-2-1 群の構成及び各群の使用動物数	7
II-2-2 群分け方法	7
II-2-3 動物の個体識別	8
II-2-4 動物飼育室並びに他試験及び異種動物との区別	8

Ⅱ－2－5 飼育条件	8
(1) 飼育環境	8
(2) 飼料	9
(3) 飲水	9
Ⅱ－3 観察・検査項目及び方法	9
Ⅱ－3－1 動物の生死及び一般状態の観察	9
Ⅱ－3－2 体重測定	9
Ⅱ－3－3 摂餌量測定	9
Ⅱ－3－4 尿検査	9
Ⅱ－3－5 血液学的検査	10
Ⅱ－3－6 血液生化学的検査	10
Ⅱ－3－7 病理学的検査	10
(1) 肉眼的観察	10
(2) 臓器重量	10
(3) 病理組織学的検査	10
Ⅱ－3－8 病理ピアレビュー	11
Ⅱ－4 数値処理と統計方法	11
Ⅱ－4－1 数値の取扱いと表示	11
Ⅱ－4－2 統計処理	11
Ⅲ 試験成績	13
Ⅲ－1 生死状況	13
Ⅲ－2 一般状態	13
Ⅲ－3 体重	13
Ⅲ－4 摂餌量	14
Ⅲ－5 尿検査	14
Ⅲ－6 血液学的検査	15
Ⅲ－7 血液生化学的検査	15
Ⅲ－8 病理学的検査	15
Ⅲ－8－1 肉眼的観察	15
Ⅲ－8－2 臓器重量	15
Ⅲ－8－3 病理組織学的検査	16
(1) 腫瘍性病変	16
(2) 非腫瘍性病変	16
Ⅲ－8－4 死因	17

IV 考察及びまとめ	18
IV-1 生存率、一般状態、体重、摂餌量	18
IV-2 腫瘍性病変及び腫瘍関連病変	18
IV-3 非腫瘍性病変	19
IV-4 最大耐量 (Maximum Tolerated Dose (MTD))	19
IV-5 他文献との比較	20
V 結論	21
VI 文献	22
VII 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	25

要 約

アリルアルコールのがん原性を検索する目的で F344/DuCrI CrIj 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、対照群 1 群及び被験物質投与群 3 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、アリルアルコールを 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 0 (対照群)、4、10 及び 25 ppm (体積比 v/v) とし、観察・検査として、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

アリルアルコール投与による最終生存率への影響は、雌雄とも認められなかった。また、一般状態観察でも、アリルアルコール投与に関連した特徴的な所見あるいは異常所見の増加は認められなかった。体重は、25 ppm 群で雌雄とも投与期間を通して有意な低値を示し、体重増加の抑制が認められた。4 及び 10 ppm 群では、雄は投与期間初期と終期に、雌は投与初期に低値を示した。なお、最終計測日の 25 ppm 群の体重は、対照群に対し雄 89 %、雌 90 %であった。

腫瘍性病変として、雄の肝臓で肝細胞腺腫の発生が、10 ppm 群で有意な増加 (Fisher 検定) を示したが、高濃度の 25 ppm 群では発生増加はみられず、傾向検定 (Peto 検定、Cochran-Armitage 検定) でも有意差を認めなかった。肝細胞腺腫の発生は、当センターのヒストリカルコントロールデータ (直近 10 年間、11 試験、雄 550 匹) の範囲を僅かに超えた。しかしながら、肝臓腫瘍の前腫瘍性病変と考えられる好酸性小増殖巣の発生増加はみられなかった。これらの結果から、雄 F344 ラットの肝臓の肝細胞腺腫の発生は、発がん性を示す不確実な証拠であると判断した。雌では腫瘍の発生増加は認められず、雌 F344 ラットに対するがん原性を示す証拠は得られなかった。

非腫瘍性病変として、雌雄の鼻腔に投与による影響が認められた。鼻腔の呼吸上皮に扁平上皮化生及び鼻炎の発生が雄の全投与群、雌の 10 ppm 以上の群で増加し、鼻炎については雄の 10 ppm 以上の群、雌の 25 ppm 群でその程度が増強した。

以上より、F344/DuCrI CrIj ラットを用いて、アリルアルコールの 2 年間 (104 週間) にわたる吸入によるがん原性試験を実施した結果、雄 F344 ラットに対するがん原性を示す不確実な証拠が得られた (equivocal evidence of carcinogenic activity)。また、雌 F344 ラットに対するがん原性を示す証拠は得られなかった (no evidence of carcinogenic activity) と結論した。

アリルアルコ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	4	10	25	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		50	50	50	50		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	4	4	4	3		
肝臓	肝細胞腺腫	0	2	6 *	3		
脾臓	島細胞腺腫	5	4	1	6		
下垂体	腺腫（前葉腺腫）	7	6	0 **	3		
甲状腺	C-細胞腺腫	12	10	16	14		
	C-細胞癌 [#]	6	1	1	4		
副腎	褐色細胞腫	3	2	3	3		
腹膜	中皮腫 [#]	1	3	0	2		
皮下組織	線維腫	4	2	4	0		
脾臓	単核球性白血病 [#]	10	9	14	16		
精巣	間細胞腫	45	46	46	40		
骨	骨肉腫 [#]	0	1	3	0		

アリルアルコ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	4	10	25	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		50	50	50	50		
脾臓	島細胞腺腫	3	0	1	1		
下垂体	腺腫（前葉腺腫）	7	8	7	5		
甲状腺	C-細胞腺腫	13	15	8	10		
	C-細胞癌 [#]	4	1	0	2		
乳腺	線維腺腫	1	4	3	2		
脾臓	単核球性白血病 [#]	6	2	5	5		
子宮	子宮内膜間質性ポリープ	10	6	11	10		

上段：上皮系腫瘍 下段：非上皮系腫瘍

[#]：悪性腫瘍*： $p \leq 0.05$ 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)

I 試験材料

I-1 被験物質の性状等

I-1-1 名称等

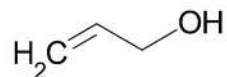
名 称 : アリルアルコール (Allyl alcohol)

別 名 : 2-プロペン-1-オール

CAS No. : 107-18-6

I-1-2 構造式及び分子量 (文献 1, 2)

構 造 式 :

化 学 式 : C_3H_6O

分 子 量 : 58.08

I-1-3 物理化学的性状等 (文献 1, 2)

性 状 : 無色の液体

比 重 : 0.8520 (4/20 °C)

沸 点 : 96.9 °C

蒸 気 圧 : 17.3 mmHg (20 °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

I-2 被験物質等

I-2-1 使用被験物質

製 造 元 : 富士フイルム和光純薬 (株)

規 格 : 和光特級

純 度 : 100.0 % (富士フイルム和光純薬(株)検査成績データ)

ロット番号 : TWR6089、APF2168、KCP6460

I-2-2 被験物質の製造量等

経済産業省の「一般化学物質等の製造・輸入数量」においては、届出事業者数が2社以下であるため届け出はあるものの非公表とされている（文献3）。また、経済産業省、環境省による「令和2年度 PRTR データの概要－化学物質の排出量・移動量の集計結果－」において、大気への排出量が1,958 kg/年、公共用水域への排出量が1,002 kg/年、主に産業廃棄物としての移動量が63,548 kg/年と報告されている（文献4）。

I-2-3 被験物質の主な用途

合成原料（アリルグリシジルエーテル及びエピクロロヒドリン）、合成樹脂原料（ジアリルフタレート樹脂）、医薬品、香料、難燃化剤の合成原料（文献5）

I-2-4 許容濃度、発がん分類等

管理濃度：	未設定
日本産業衛生学会：	許容濃度 1 ppm (2.4 mg/m ³)（文献6）
米国産業衛生専門家会議（ACGIH）	TLV-TWA 0.5 ppm (1.2 mg/m ³) 発がん性分類 A4（文献7） (Not Classifiable as a Human Carcinogen)
ドイツ研究振興協会(DFG)：	MAK Value 未設定（経皮吸収による危険性） 発がん性分類 Category 3（文献8）
国際がん研究機関(IARC)：	発がん性分類 未評価

I-3 被験物質の特性

I-3-1 同一性

被験物質の同一性は、ロットごとに被験物質のマススペクトルを質量分析計（アジレントテクノロジーズ（株）5973N）にて測定し、文献値と比較することにより確認した。

その結果、各ロットとも、被験物質のマススペクトルは文献値（文献9）と同じ分子イオンピーク及び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、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（アジレントテクノロジーズ（株）7890A）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 1-2 に示す。

I-4 試験動物

動物は、日本チャールス・リバー（株）（日野飼育センター）の F344/DuCrIjCrIj ラットの雌雄を使用した。

雌雄各 212 匹を 4 週齢で導入し、検疫は導入日を含む 7 日間、検疫終了後動物を吸入試験室に設置されている吸入チャンバー内に移動し、馴化を 7 日間実施した。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（群分け時体重範囲、雄：99～128 g、雌：84～103 g）を試験に用いた。

なお、がん原性試験に F344/DuCrIjCrIj 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、1 週 5 日の投与（原則として土、日及び祝祭日の投与は行わない）で、2018 年 11 月 14 日～2020 年 11 月 10 日までの 104 週間とした。

II-1-4 投与濃度

投与濃度は、4、10 及び 25 ppm（体積比 v/v）の 3 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、がん原性試験による調査の基準（安衛法）（文献 10）及び OECD 化学品テストガイドライン 451（発癌性試験）（文献 11）に従い、2 年間（104 週間）とした。

投与時間は OECD 化学品テストガイドライン 451 に従い 1 日 6 時間とした。

投与濃度は 13 週間試験（試験番号 0902）（文献 12）の結果を参考にして決定した。13 週間試験は雌雄のラットを用いて 0（対照群）、1.6、3.1、6.3、12.5 及び 25 ppm の濃度で実施した。投与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。最終体重は対照群に対して雄 88 %、雌 93 %であった。血液学的検査、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、壊死及び再生が 25 ppm 群に発生または発生増加が認められた。しかしながら、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 群においても気道を塞ぐ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、投与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 25 ppm とし、以下 10、4 ppm に設定した。

II-1-6 被験物質の発生方法と濃度調整

アリルアルコールの発生方法と吸入試験暴露システムを FIGURE 1 に示す。

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、清浄空気のバブリングにより蒸発させた。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（(株)島津製作所（GC-14B：2018年11月14日（試験開始日）から2019年1月21日まで、GC-2014A：2019年1月24日から2020年11月10日（投与終了日）まで使用））により、投与開始前から投与終了後まで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（（平均値－設定濃度）／設定濃度×100）が0.4%以内、変動係数（標準偏差／平均値×100）が1%以内であり、チャンバー内濃度は良好に管理された。

Ⅱ－2 動物管理

Ⅱ－2－1 群の構成及び各群の使用動物数

対照群1群、被験物質投与群3群の計4群を設け、1群当たり雌雄各50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	50 匹 （1001～1050）	50 匹 （2001～2050）
1	4 ppm 群	50 匹 （1101～1150）	50 匹 （2101～2150）
2	10 ppm 群	50 匹 （1201～1250）	50 匹 （2201～2250）
3	25 ppm 群	50 匹 （1301～1350）	50 匹 （2301～2350）

Ⅱ－2－2 群分け方法

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かった動物から、被験物質投与開始日の前日（2018年11月13日）に体重の中央値に近い雌雄各200匹を選定した。群分けは、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で、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13）。

群分けにより除外された動物は、投与開始まで飼育し、必要のなくなった時点で試験系から除外し、他の検討試験に使用した。

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・馴化期間中の個体を識別し、群分け時に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 動物飼育室並びに他試験及び異種動物との区別

動物はバリア区域内の独立した室（検疫：517・518 室、馴化・投与：504 室）に収容し、室の扉に試験番号、動物種を表示し、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（517・518 室）、馴化期間及び投与期間中は、吸入試験室（504 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、並びに使用したケージ等を以下に示す。検疫室の温湿度及び吸入試験室の温度は実測値（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。検疫室及び吸入試験室の環境は安定して制御された。ただし、吸入チャンバー内の環境については、チャンバー洗浄時に設定条件の範囲を超えることがあったが、動物の健康状態に影響を与える程ではなかった。

温 度 : 検 疫 室 ; 23 ± 2 °C

< 517 室: 23.1 ± 0.1 °C、518 室: 22.7 ± 0.0 °C >

吸 入 試 験 室 ; 22 ± 2 °C < 504 室: 21.8 ± 0.3 °C >

吸入チャンバー内 ; 23 ± 2 °C

湿 度 : 検 疫 室 ; 55 ± 15 %

< 517 室: 53 ± 2 %、518 室: 51 ± 1 % >

吸入チャンバー内 ; 55 ± 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 ; 15~17 回/時

吸 入 試 験 室 ; 7~9 回/時

吸入チャンバー内 ; 12 ± 1 回/時

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

ケージへの動物の収容方法 : 検疫期間 ; 群飼育 (5 匹以下/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 ; ステンレス製群飼網ケージ (340 (W) × 294 (D) × 176 (H) mm)

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)×270 (D)×176 (H) mm/匹)
飼育器材 (ラック、ケージ、餌箱、給水ノズル、作業台車等) の滅菌；
オートクレープ滅菌 (約 120 °C、15 分以上)

(2) 飼料

飼料は、オリエンタル酵母工業 (株) 製造の CR-LPF 固型 (30 kGy-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絶食させた。

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) から分析データを入手し、確認した。

(3) 飲水

飲水は、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。

飲水の水質は、動物試験施設として定期的 (年 2 回) に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、吸入投与前の一般状態を詳細に観察した。その他の日は、投与日は投与前に、非投与日は 1 日 1 回生死及び瀕死を確認した。なお、瀕死状態の動物は、速やかに安楽死させた。

II-3-2 体重測定

全動物について、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) 体重測定を行った。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。

死亡及び瀕死の動物は、飼育室からの搬出時に体重を測定した。

II-3-3 摂餌量測定

全動物について、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 尿検査

投与最終週に生存していた動物のうち、自然排尿した動物の新鮮尿について、尿試験紙 (マルティスティックス、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 (2020 年 11 月 5 日、11 月 6 日) 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全動物について、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に採血した全血を用いて、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、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全動物について、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、 γ -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病変の観察を行った。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

定期解剖時まで生存していた動物について、下記に示す臓器の湿重量（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・エオジン染色を行い、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（文献 14）で切り出し（横断）、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、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、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（胸骨、大腿骨）、肉眼的に変化のみられた器官及び組織

Ⅱ－3－8 病理ピアレビュー

病理組織診断の最終化後に外部専門家 2 名による病理ピアレビューを実施し、腫瘍性病変及び非腫瘍性病変について確認を行った。

その結果、雄 25 ppm 群で脾臓の島細胞腺癌と診断した 1 例（動物番号 1328）を島細胞腺腫に変更した。

Ⅱ－4 数値処理と統計方法

Ⅱ－4－1 数値の取扱いと表示

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、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にしてグレード 1～4 に分け、 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、各群の総担腫瘍臓器数について、Peto 検定（文献 15）、Cochran-Armitage 検定、Fisher 検定を行った。

各検定は 5 %の有意水準で、Peto 検定、Fisher 検定は片側検定、その他の検定は両側検定を行い、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、生存率のグラフを FIGURE 2, 3 に示す。

—雄—

被験物質投与による生存率への影響は認められなかった。

各群の投与最終日における生存動物数（生存率）は、対照群：32 匹（64 %）、4 ppm 群：34 匹（68 %）、10 ppm 群：35 匹（70 %）、25 ppm 群：36 匹（72 %）であった。

—雌—

被験物質投与による生存率への影響は認められなかった。

各群の投与最終日における生存動物数（生存率）は、対照群：39 匹（78 %）、4 ppm 群：43 匹（86 %）、10 ppm 群：39 匹（78 %）、25 ppm 群：45 匹（90 %）であった。

Ⅲ-2 一般状態

一般状態の観察結果を TABLE C 1, 2 に示す。なお、個体表は APPENDIX 4-1, 4-2 に示す。

—雌雄—

被験物質投与に関連した特徴的な所見あるいは異常所見は認められなかった。

Ⅲ-3 体重

体重の推移を TABLE D 1～4 及び FIGURE 4, 5 に示す。なお、個体表は APPENDIX 5-1, 5-2 に示す。

—雄—

25 ppm 群では、投与期間を通して体重の有意な低値が認められ、体重増加の抑制がみられた。なお、98 週以降は対照群の 89 % 以下となった。また、10 ppm 群では、1 週から 8 週及び 94 週以降に低値、4 ppm 群では、1、2、90、94 及び 102 週に低値を示した。

最終計測日（104 週）の各投与群の体重は、対照群に対して 4 ppm 群：95 %、10 ppm 群：95 %、25 ppm 群：89 % であった。

—雌—

25 ppm 群では、投与期間を通して体重の有意な低値が認められ、体重増加の抑制がみられた。また、10 ppm 群では、1 週から 8 週（6 週除く）に低値、4 ppm 群では、1 週から 13 週に低値を示した。

最終計測日（104 週）の各投与群の体重は、対照群に対して 4 ppm 群：97 %、10 ppm 群：97 %、25 ppm 群：90 % であった。

Ⅲ－４ 摂餌量

摂餌量を TABLE E 1～4 及び FIGURE 6, 7 に示す。なお、個体表は APPENDIX 6-1, 6-2 に示す。

給餌量測定期間中に、雌で残餌量測定ができず、データが欠落となった動物がいた。データ欠落件数は、雌の対照群 5 件、4 ppm 群 15 件、10 ppm 群 30 件、25 ppm 群 36 件であった。

－雄－

25 ppm では、1 週から 26 週にかけて多くの週で摂餌量の有意な低値が認められた。また、10 ppm 群では、1 週から 3 週は低値、30 週から 70 週にかけて多くの週で高値、4 ppm 群では、1 週に低値を示したが、各投与群の平均摂餌量は対照群と比べて顕著な差はなかった。

投与期間を通しての 1 匹当たりの 1 日平均摂餌量は、対照群：17.2 g、4 ppm 群：17.2 g、10 ppm 群：17.4 g、25 ppm 群：16.6 g であった。

－雌－

25 ppm では、1 週から 10 週にかけて多くの週で摂餌量の有意な低値が認められた。また、10 ppm 群では、1、2 週に低値、4 ppm 群では、1 週に低値、46 週に高値を示したが、各投与群の平均摂餌量は対照群と比べて顕著な差はなかった。

投与期間を通しての 1 匹当たりの 1 日平均摂餌量は、対照群：12.3 g、4 ppm 群：12.3 g、10 ppm 群：12.4 g、25 ppm 群：12.1 g であった。

Ⅲ－５ 尿検査

尿検査の結果を TABLE F 1, 2 に示す。なお、個体表は APPENDIX 7-1, 7-2 に示す。

一部新鮮尿の採取ができない動物がいたため、雄で対照群 2 匹、4 ppm 群 2 匹、10 ppm 群 1 匹、25 ppm 群 8 匹、雌で対照群 2 匹、4 ppm 群 3 匹、10 ppm 群 1 匹のデータが欠落となった。

－雄－

被験物質投与の影響と考えられる変化はみられなかった。

なお、10 ppm 群で尿 pH の有意な上昇がみられたが、投与濃度に対応した変化ではなく、偶発的変動と判断した。

－雌－

被験物質投与の影響と考えられる変化はみられなかった。

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。なお、個体表は APPENDIX 8-1, 8-2 に示す。

雄 10 ppm 群の 1 匹で白血球分類のデータが欠落となった。

－雌雄－

被験物質投与の影響と考えられる変化はみられなかった。

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 に示す。なお、個体表は APPENDIX 9-1, 9-2 に示す。

－雄－

25 ppm 群で総コレステロール、リン脂質及びクレアチニンの有意な低値が認められた。また、10 ppm 群で AST 及び ALP の高値がみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

－雌－

25 ppm 群でトリグリセライド、クレアチニン及びカルシウムの有意な低値が認められた。また、10 ppm 以上の群で AST 及び LDH の低値がみられた。

Ⅲ－8 病理学的検査

Ⅲ－8－1 肉眼的観察

解剖時の肉眼的観察結果を TABLE I 1, 2 に示す。なお、個体表は APPENDIX 10-1, 10-2 に示す。

－雄－

後述する腫瘍性病変の発生と関連しないが、胸水貯留が対照群と 4 ppm 群で各 1 匹、10 ppm 群で 10 匹、25 ppm 群で 4 匹にみられた。

－雌－

特記すべき所見はみられなかった。

Ⅲ－8－2 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量を TABLE J 1, 2、体重比を TABLE K 1, 2 に示す。なお、個体表は実重量を APPENDIX 11-1, 11-2、体重比を APPENDIX 12-1, 12-2 に示す。

－雄－

4 ppm 以上の群で心臓の体重比の高値、10 ppm 以上の群で肺、腎臓及び脳の体重比の高

値が認められた。また、25 ppm 群で肝臓に実重量の低値がみられた。なお、全投与群の解剖時体重は、有意に低値あるいは低値傾向であることから、これら臓器重量の変化は解剖時体重の減少によるものと考えられた。

—雌—

25 ppm 群で副腎、心臓、肺、腎臓及び脳の体重比の高値が認められた。なお、25 ppm 群の解剖時体重は、有意に低値であることから、これら臓器重量の変化は解剖時体重の減少によるものと考えられた。

Ⅲ－8－3 病理組織学的検査

腫瘍性病変は、腫瘍の種類別の発生数を TABLE L 1, 2 に、統計解析 (Peto 検定、Cochran-Armitage 検定、Fisher 検定) の結果を TABLE M 1, 2 に、本項で取り上げた腫瘍について、日本バイオアッセイ研究センターにおける雄 F344 ラットの直近 10 年間のヒストリカルコントロールデータ (11 試験、雄 550 匹) を TABLE N に示す。また、転移性病変は TABLE O 1, 2 に、非腫瘍性病変は TABLE P 1, 2 に示す。なお、病理組織所見の個体表は APPENDIX 13-1, 13-2 に示す。

(1) 腫瘍性病変

—雄—

<肝臓>

肝細胞腺腫の発生は、対照群：0 匹 (0%)、4 ppm 群：2 匹 (4%)、10 ppm 群：6 匹 (12%)、25 ppm 群：3 匹 (6%) に認められ、10 ppm 群は Fisher 検定で対照群と比較して有意な増加を示した。一方、傾向検定 (Peto 検定、Cochran-Armitage 検定) では有意差を認めなかった。

<その他>

下垂体の腺腫 (前葉腺腫) の発生は、対照群：7 匹 (14%)、4 ppm 群：6 匹 (12%)、10 ppm 群：0 匹 (0%)、25 ppm 群：3 匹 (6%) に認められ、10 ppm 群は Fisher 検定で対照群と比較して有意に低かった。

—雌—

被験物質投与による腫瘍の発生増加は認められなかった。

(2) 非腫瘍性病変

—雄—

<鼻腔>

鼻腔の呼吸上皮では、扁平上皮化生の発生が 4 ppm 群 (10 匹：軽度)、10 ppm 群 (39

匹：軽度から中等度）及び 25 ppm 群（50 匹：軽度）で有意に増加した。また、鼻炎の発生が 4 ppm 群（13 匹：軽度から中等度）、10 ppm 群（50 匹：軽度から中等度）及び 25 ppm 群（50 匹：軽度から重度）で有意に増加し、10 ppm 以上の群でその程度が増強した。

鼻腔病変は、前方のレベル 1 から 2 の鼻甲介に強く認められた。鼻炎は、好中球性の炎症細胞浸潤が粘膜上皮から固有層にかけてみられた。鼻炎は移行上皮（呼吸上皮）の増生や杯細胞化生を伴う被験物質投与に特徴的な炎症性変化であり、通常の長期飼育で鼻腔にみられる炎症性変化とは区別した。

<その他>

鼻腔の炎症（10 ppm 以上の群）及び異物性炎症（10 ppm 群）、肝臓のヘルニア（4 ppm 及び 25 ppm 群）、腎臓の慢性腎症（25 ppm 群）の減少がみられた。

—雌—

鼻腔の呼吸上皮では、扁平上皮化生の発生が 10 ppm 群（15 匹：軽度）及び 25 ppm 群（50 匹：軽度）で有意に増加した。また、鼻炎の発生が 10 ppm 群（50 匹：軽度から中等度）及び 25 ppm 群（50 匹：軽度から中等度）で有意に増加し、25 ppm 群でその程度が増強した。なお、有意差を示さないが扁平上皮過形成が 25 ppm 群（2 匹：中等度）に認められた。鼻腔病変の病理組織学的特徴は雄と同様であった。

<その他>

鼻腔の炎症（10 ppm 以上の群）、喉頭の炎症（10 ppm 以上の群）及び腎臓の慢性腎症（25 ppm 群）の減少、並びに、脾臓で髄外造血（10 ppm 群）の程度の増強がみられた。

Ⅲ－8－4 死因

病理学的にみた死亡／瀕死の原因を TABLE Q 1, 2 に示す。なお、個体表は APPENDIX 14-1, 14-2 に示す。

—雌雄—

投与群に特定の病変あるいは腫瘍による死亡の増加はみられなかった。

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）の試験を実施した。

本試験は、対照群 1 群及び被験物質投与群 3 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、アリルアルコールを 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 0（対照群）、4、10 及び 25 ppm（体積比 v/v）とし、観察・検査として、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

IV-1 生存率、一般状態、体重、摂餌量

アリルアルコール投与による最終生存率への影響は、雌雄とも認められなかった。また、一般状態観察でも、アリルアルコール投与に関連した特徴的な所見あるいは異常所見の増加は認められなかった。

体重は、25 ppm 群で雌雄とも投与期間を通して有意な低値を示し、体重増加の抑制が認められた。4 及び 10 ppm 群では、雄は投与期間初期と終期に、雌は投与初期に低値を示した。なお、最終計測日の 25 ppm 群の体重は、対照群に対し雄 89 %、雌 90 %であった。

摂餌量は、25 ppm で雄の 1 週から 26 週にかけて、雌の 1 週から 10 週にかけて多くの週で有意な低値が認められた。また、雌雄の 4 及び 10 ppm 群で投与期間中に有意な低値あるいは高値がみられたが、各投与群の平均摂餌量は対照群と比べて顕著な差はなかった。

IV-2 腫瘍性病変及び腫瘍関連病変

雄の肝臓で肝細胞腺腫が対照群：0 匹（0 %）、4 ppm 群：2 匹（4 %）、10 ppm 群：6 匹（12 %）、25 ppm 群：3 匹（6 %）に認められた。10 ppm 群は対照群と比較して有意な増加（Fisher 検定）を示したが、高濃度の 25 ppm 群では有意な発生増加は示されず、傾向検定（Peto 検定、Cochran-Armitage 検定）でも有意な増加傾向は示されなかった。当センターで直近 10 年間に実施した雄 F344 ラットの対照群の発生（ヒストリカルコントロールデータ（11 試験、雄 550 匹））では、肝細胞腺腫の発生率は平均 2.7 %（試験毎の発生率：最小 0 %～最大 8 %）であり、10 ppm 群の発生（6 匹、12 %）はヒストリカルコントロールデータの範囲を僅かに超えた。しかしながら、肝臓腫瘍の前腫瘍性病変と考えられる好酸性小増殖巣の発生増加はみられなかった。

以上の結果から、雄 F344 ラットの肝臓の肝細胞腺腫の発生は、がん原性を示す不確実な証拠であると判断した。

雌では腫瘍の発生増加は認められず、雌 F344 ラットに対するがん原性を示す証拠は得られなかった。

IV-3 非腫瘍性病変

非腫瘍性病変として、雌雄の鼻腔に投与による影響が認められた。鼻腔の呼吸上皮に扁平上皮化生及び鼻炎の発生が、雄の全投与群、雌の 10 ppm 以上の群で増加し、鼻炎については雄の 10 ppm 以上の群、雌の 25 ppm 群でその程度が増強した。

鼻腔病変は前方のレベル 1 から 2 の鼻甲介に強く認められ、高濃度ではより広い領域により強い病変として認められた。鼻炎は好中球性の炎症細胞浸潤に加え、移行上皮（呼吸上皮）の増生及び杯細胞化生も伴っていた。これらの鼻腔病変は、アリルアルコールの刺激性ないし傷害性病変及びその修復を示す病変と考えられた。

IV-4 最大耐量 (Maximum Tolerated Dose (MTD))

国際がん研究機関 (IARC) (文献 16) は、がん原性試験の最高投与濃度を、亜慢性試験の結果からある程度の毒性影響が起きることが推定される濃度であり、腫瘍発生以外で動物の寿命の長さを短縮することがなく、対照群と比較して 10 %以上の体重増加の抑制を引き起こす毒性兆候を惹起させないことが推定される濃度としている。米国国立がん研究所 (NCI) の小動物がん原性試験ガイドライン (文献 17) では、小動物を用いるがん原性試験の最高投与濃度として、対照群と比較して 10 %以下の体重抑制を引き起こす濃度で、かつ発がん性に関係する反応以外に、毒性的兆候、病理学的障害による死亡率の上昇を引き起こさないと推定される最高濃度、即ち、最大耐量 (Maximum Tolerated Dose (MTD)) を用いることとしている。

本試験において、25 ppm を最高濃度を選択した理由は、投与濃度設定のための 13 週間試験（投与濃度：1.6、3.1、6.3、12.5 及び 25 ppm）を行った結果（文献 12）、最高濃度の 25 ppm 群の最終体重は、対照群に対して雄 88 %、雌 93 %であった。また、毒性兆候としては、雌雄で鼻腔への影響（呼吸上皮領域の炎症、呼吸上皮の扁平上皮化生及び異形成、嗅上皮領域の炎症、嗅上皮の呼吸上皮化生、萎縮、壊死及び再生）がみられたが、104 週間の投与期間においてこれらの病変で死亡の上昇を引き起こすほどの程度ではないと判断した。

本がん原性試験の結果、最終体重は対照群と比較して雄 89 %、雌 90 %であり、雄 25 ppm 群の体重が 90 %を下回ったのは、投与開始初期の一時的な増加抑制を除き、投与期間終盤の 98 週以降であった。また、腫瘍以外による病理学的障害によって死亡率の上昇は引き起こさなかった。従って、本試験の最高投与濃度は適切であったと考える。

IV-5 他文献との比較

アリルアルコールは、代謝の過程においてアルコール脱水素酵素により酸化されてアクロレインを生成し、これにより肝障害（肝細胞壊死）を小葉辺縁部（Zone1）に発現するとされ、さらにアクロレインは、グルタチオン（GSH）抱合により非酵素的に解毒される（文献 5, 18）。しかし、吸入投与による本試験結果からは、肝細胞壊死を含む肝障害性の毒性影響は認められなかった。また、投与濃度設定のための 2 週間試験（投与濃度：0, 6.3, 12.5, 25, 50, 100 ppm）（文献 19）及び 13 週間試験（投与濃度：0, 1.6, 3.1, 6.3, 12.5, 25 ppm）（文献 12）の結果からも、肝臓に対する障害性の病理組織所見は認められなかった。2 週間試験の 25 ppm 以上の投与及び 13 週間試験の 25 ppm の投与では、肝臓の GSH の枯渇は生じなかったと考えられ、投与期間が長くなった本試験でも、アクロレインが GSH により解毒されたことで、肝毒性は惹起されなかったと推察した。

当センターでは、アリルアルコールの代謝過程で生成される、アクロレインのラットを用いた吸入投与によるがん原性試験（投与濃度：0, 0.1, 0.5, 2 ppm）を実施した（文献 20）。その結果、鼻腔で扁平上皮癌の発生が 2 ppm 群で雄 1 匹、雌 2 匹にみられ、扁平上皮癌は、雌雄とも当センターのヒストリカルコントロールデータでは発生がない極めて稀な腫瘍であった。さらに、腫瘍の前段階と考えられる呼吸上皮の扁平上皮化生と移行上皮過形成の発生増加が雌雄の 2 ppm 群にみられた。また、雌の鼻腔には横紋筋腫の発生が 2 ppm 群で 4 匹にみられ、横紋筋腫も当センターのヒストリカルコントロールデータでは発生がない極めて稀な腫瘍であった。さらに、嗅上皮の粘膜固有層に腫瘍の前段階と考えられる横紋筋増殖の発生増加が 2 ppm 群にみられたことより、これらの腫瘍の発生は雌雄ラットに対するがん原性を示す証拠と結論した。

本試験では、前述したように鼻腔の呼吸上皮に扁平上皮化生及び鼻炎の発生が雄の全投与群、雌の 10 ppm 以上の群で増加し、鼻炎は雄の 10 ppm 以上の群、雌の 25 ppm 群でその程度が増強したが、鼻腔に腫瘍の発生増加はなかった。この鼻腔への影響は、アリルアルコールの直接的な影響、あるいは代謝物のアクロレインによるものか不明であるが、仮に代謝物であるアクロレインの影響とした場合、その代謝濃度はアクロレインの吸入投与で鼻腔腫瘍の発生がみられた 2 ppm より低かったものと推察される。

V 結論

F344/DuCr1Cr1j ラットを用いて、アリルアルコールの 2 年間（104 週間）にわたる吸入によるがん原性試験を実施した結果、以下の結論を得た。

- 1) 雄 F344 ラットに対するがん原性を示す不確実な証拠が得られた (equivocal evidence of carcinogenic activity) と結論した。
- 2) 雌 F344 ラットに対するがん原性を示す証拠は得られなかった (no evidence of carcinogenic activity) と結論した。

VI 文献

- 1) U.S. National Library of Medicine. 2018. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Allyl alcohol, Accessed on 29 June 2022.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/192>
- 2) 化学工業日報社. 2022. 17322 の化学商品. アリルアルコール. 東京: 化学工業日報社, 433-434.
- 3) 経済産業省. 2022. 一般化学物質等の製造・輸入数量 (2020 年度実績) について. Accessed on 29 June 2022.
https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/volume/general/volume_general_2020FY.pdf
- 4) 環境省. 2022. 令和 2 年度 PRTR データの概要 - 化学物質の排出量・移動量の集計結果 -. Accessed on 29 June 2022.
https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r2kohyo/04gaiyou/07_shukeihyo1.pdf
- 5) 製品評価技術基盤機構、化学物質評価研究機構、新エネルギー・産業技術開発機構. 2007. 化学物質の初期リスク評価書. No. 80 アリルアルコール.
- 6) 日本産業衛生学会. 1978. 許容濃度の提案理由書 アリルアルコール. 産業医学 20 188.
- 7) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2001. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Ed. Cincinnati, OH : ACGIH.
- 8) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). 2020. List of MAK and BAT Values 2020. Report 56, Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Kennedyallee, Bonn: DFG.
- 9) McLafferty F.W, ed. 1994. Wiley Registry of Mass Spectral Data. 6th ed. New York, NY: John Wiley and Sons.

- 10) 労働省労働基準局長. 1997. がん原性試験による調査の基準. 基発第 144 号, 平成 9 年 3 月 11 日.
- 11) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). 2018. OECD Guideline for Testing of Chemicals 451 "Carcinogenicity Studies", Paris: OECD.
- 12) 日本バイオアッセイ研究センター. 2019. 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). 神奈川: 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.
- 13) 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.
- 14) Nagano K, Katagiri T, Aiso S, Senoh H, Sakura Y, Takeuchi T. 1997. Spontaneous lesions of nasal cavity in aging F344 rats and B6D mice. *Exp Toxic Pathol* 49: 97-104.
- 15) 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: International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs Suppl 2: 311-426.
- 16) Bannasch P, Griesemer RA, Anders F, Becker R, Cabral JR, Della Porta G, et al. 1986. Long-term assays for carcinogenicity in animals. In: *Long-Term and Short-Term Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal*. (Montesano R, Bartsch H, Vainio H, Wilbourn J, Yamasaki H. eds.). Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Scientific Publications No. 83: 13-83.
- 17) Sontag JM, Page NP, Saffiotti U. 1976. Guidelines for carcinogen bioassay in small rodents. NCI-CG-TR-1. DHEW Publication No. (NIH)76-801. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 13-15.
- 18) 西矢剛淑・渡邊稔之・眞鍋淳. 2018. 6 標的臓器と毒性発現. トキシコロジー第 3 版 (日本毒性学会教育委員会編). 東京: 朝倉書店, 206.

- 19) 日本バイオアッセイ研究センター. 2017. アリルアルコー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 0885). 神奈川: 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.
- 20) 日本バイオアッセイ研究センター. 2016. アクロレイン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 0816). 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.

VII 予見することのできなかっ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ったこと

(1) 定期解剖予定日の変更

雄 25 ppm 群の 1 匹（動物番号 1339）は、2020 年 11 月 16 日に定期解剖予定であったが、一般状態悪化のため、2020 年 11 月 12 日に解剖日を変更した。

(2) 吸入チャンバー内被験物質濃度データの欠落

濃度分析用データ処理装置（クロマトパック）の不具合及び原因不明により、以下のデータが欠落となった。短時間の欠落であることから、試験結果の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

日付	欠落時間（吸入チャンバー番号※）
2018 年 11 月 15 日	10:52 (R1, R3)
2019 年 1 月 21 日	15:00 (R0, R2), 15:07 (R1, R3)
2019 年 1 月 25 日	欠落原因不明 11:45 (R0, R2), 11:52 (R1, R3), 12:00 (R0, R2), 12:07 (R1, R3) 12:15 (R0, R2), 12:22 (R1, R3), 12:30 (R0, R2), 12:37 (R1, R3) 12:45 (R0, R2), 12:52 (R1, R3)
2019 年 6 月 7 日	13:00 (R0), 13:07 (R3), 13:15 (R0, R2), 13:22 (R1, R3)
2020 年 4 月 2 日	15:45 (R0, R2), 15:52 (R1, R3)
2020 年 4 月 22 日	10:22 (R1, R3), 10:30 (R0, R2), 10:37 (R1, R3)
2020 年 9 月 16 日	15:30 (R2), 15:37 (R1, R3)

※) 吸入チャンバー番号：R0（対照群）、R1（4 ppm 群）、R2（10 ppm 群）、R3（25 ppm 群）

(3) 定期点検に伴う動物飼育環境条件（吸入試験室（504 室）・吸入チャンバー）の逸脱及びデータ欠落

- ① 吸入チャンバー内環境データ収集装置の定期点検のため、以下のデータが欠落となった。短時間の欠落であることから、試験結果の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

日付	欠落時間	内容
2019 年 2 月 13 日	10:20～13:20	温度、湿度、圧力、換気量の欠落

- ② 電気設備点検による全停電により、空調機、吸入チャンバー給排気ファンを停止させたため、飼育環境の設定範囲からの逸脱及びデータの欠落が発生した。なお、吸入チャンバー給排気ファンを停止時間中は、吸入チャンバーの扉を全開放した。電気設備点検が終了し、空調機及び吸入チャンバー給排気ファンの運転開始後、動物の一般状態に異常のないことを確認した。動物飼育環境条件の逸脱は試験結果の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

日付	逸脱、欠落時間	内容
2019 年 10 月 19 日	9:18～16:18	空調機の停止により、吸入試験室の換気回数が 0 回となった。
	12:20～15:20	吸入チャンバーの給排気ファンの停止に伴い、換気量と圧力データの計測を停止したため、全吸入チャンバーで両データが欠落となった。
	R0, R2: 11:20～15:20 R1: 12:20～15:20 R3: 13:20～15:20	吸入チャンバー内湿度が逸脱した。逸脱時間内の最大値は以下の通りである。 R0: 77.8, R1: 76.4, R2: 76.3, R3: 73.7 (%)
2020 年 10 月 24 日	9:10～15:55	空調機の停止により、吸入試験室の換気回数が 0 回となった。
	12:20～15:20	吸入チャンバーの給排気ファンの停止に伴い、換気量と圧力データの計測を停止したため、全吸入チャンバーで両データが欠落となった。
	R0: 12:20～14:20 R1: 14:20 R2: 13:20～14:20	吸入チャンバー内湿度が逸脱した。逸脱時間内の最大値は以下の通りである。 R0: 75.6, R1: 70.9, R2: 71.6 (%)

(4) その他の動物飼育環境条件（吸入試験室（504 室）・吸入チャンバー）の逸脱

- ① 電気設備点検以外の停電により、飼育環境の設定範囲からの逸脱が発生した。短時間の逸脱であることから、試験結果の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

日付（原因）	逸脱時間	内容
2020 年 7 月 11 日 （落雷による停電）	22:43～22:55	空調機の停止により、吸入試験室の換気回数が 0 回となった。
	22:20～23:20	吸入チャンバーの給排気ファンが復電後に自動復旧せず、手動による復旧までの間、換気量が逸脱した。逸脱時間内の最小値は以下の通りである。 R0: 1052.7, R1: 1045.9, R2: 1049.8 R3: 1049.2 (L/min)
	23:20	吸入チャンバーの給排気ファンが停止中、吸入チャンバー内湿度が逸脱した。 R3: 71.8 %
2020 年 8 月 12 日 （落雷による停電）	18:15～18:25	空調機の停止により、吸入試験室の換気回数が 0 回となった。
2020 年 10 月 9 日 （電力会社設備の不具合による停電）	0:02～0:14	空調機の停止により、吸入試験室の換気回数が 0 回となった。

- ② 空調機用温水熱交換器ポンプの故障により、吸入試験室（504 室）の温度が設定下限値から逸脱した。試験動物は吸入試験室内に設置した吸入チャンバー内で飼育しており、吸入チャンバー内温度に異常はなかったため、本逸脱は試験結果の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

日付	逸脱時間	内容（時間内の温度最小値）
2019 年 10 月 30 日 ～ 10 月 31 日	22:00～10:00	18.0℃

- ③ 長期吸入実験装置の露点検出器の動作不良により、吸入チャンバーR0 の温度及び全吸入チャンバー内湿度が設定上限値から逸脱した。2019 年 7 月 23 日の午前の症状観察において動物に異常は認められなかったことから、試験結果の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

日付	逸脱時間	内容（時間内の温度最大値・湿度最大値）
2019 年 7 月 23 日	4:20	R0: 25.1℃
	00:20～6:20 (R3 は 00:20～5:20)	R0: 99.5, R1: 99.2, R2: 97.5, R3: 99.9 (%)

- ④ 飲水用減圧滅菌装置からの水漏れ事故を起因とした、吸入チャンバー気液分離装置の空気用配管への水の侵入により、吸入チャンバーR3 が換気量設定下限値と圧力上限値から逸脱した。吸入投与時間外の短時間の逸脱であることから、試験結果の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

日付	逸脱時間	内容（時間内の換気量最小値・圧力最大値）
2020 年 7 月 23 日	7:20～8:20	(換気量) 1055.7 L/min、(圧力) 9.0×10 Pa

- ⑤ 空調差圧調整時のダンパーの不具合により、空調機を一時停止させたため、飼育環境の設定範囲から逸脱した。短時間の逸脱であることから、試験結果の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

日付	逸脱時間	内容
2020 年 10 月 26 日	16:20	吸入チャンバー内圧力の逸脱 R0: -18.0, R1: -17.1, R2: -17.3 R3: -17.5 ($\times 10$ Pa)
	17:03～17:07	空調機の停止により、吸入試験室の換気回数が 0 回となった。
	17:14～17:18	空調機の停止により、吸入試験室の換気回数が 0 回となった。

- ⑥ 吸入チャンバーR0の換気量が設定下限値から逸脱した。原因は不明であったが、自然復帰した。短時間の逸脱であることから、試験結果の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

日付	逸脱時間	内容（時間内の換気量最小値）
2020年11月3日	11:20～12:20	(換気量) 1368.0 L/min

(5) 摂餌量データの欠落

試験計画書では、全動物について投与開始後14週間は週1回、それ以降は4週に1回（104週にも測定）摂餌量測定を行うことになっていたが、以下の動物について摂餌量測定が不能となり、データが欠落となった。

摂餌量データの欠落については、測定週ごとの評価に必要な検査動物数が確保されたことから、試験結果の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

日付	測定週	欠落動物番号	欠落理由
2018年12月11日	4	2347	1
		2242, 2317	3
2018年12月18日	5	2347	3
2019年1月8日	8	2047	3
2019年1月15日	9	2242	3
2019年1月22日	10	2047	3
2019年1月29日	11	2242	3
2019年2月5日	12	2223, 2242, 2346	3
2019年2月12日	13	2242, 2317, 2341, 2346, 2349	3
2019年2月19日	14	2133, 2207, 2242, 2317, 2341, 2346	3
2019年3月19日	18	2149, 2233, 2240, 2242, 2243, 2317, 2347, 2348	3
2019年4月16日	22	2223, 2242	3
2019年5月14日	26	2147, 2148, 2203, 2213, 2250, 2316, 2317, 2337, 2346, 2347, 2350	3
2019年6月11日	30	2041, 2148, 2207, 2223, 2242, 2243, 2317, 2331, 2350	3
2019年7月9日	34	2026, 2142	2
		2143, 2144, 2148, 2242, 2243	3
2019年8月6日	38	2050, 2116, 2123, 2146, 2148, 2223, 2242, 2243, 2323, 2347, 2350	3
2019年9月3日	42	2223, 2249, 2317	3
2019年10月1日	46	2148, 2223, 2224, 2317, 2323, 2347	3
2019年10月29日	50	2350	2
		2148	3
2019年12月24日	58	2306, 2317	3
2020年1月21日	62	2306, 2317	3
2020年2月18日	66	2317	3

欠落理由：1 追加給餌のため、2 餌の残量不足のため、3 餌の水濡れのため

(6) 尿検査データの欠落

投与最終週に生存した動物から自然排尿した新鮮尿の検査を実施したが、以下の動物について尿採取ができず、データが欠落となった。

尿検査データの欠落については、評価に必要な検査動物数が確保されたことから、試験結果の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

検査日	欠落動物番号
2020 年 11 月 5 日	1019, 1026, 1103, 1126, 1212, 1311, 1323, 1331, 1332, 1333,
2020 年 11 月 6 日	1342, 1349, 1350
	2008, 2021, 2114, 2129, 2140, 2232

(7) 血液学的検査データの欠落

試験計画書では、定期解剖時に生存している全動物について血液学的検査を行うことになっていたが、以下の動物について異常検体により白血球分類が解析不能となり、異常データとして削除したため、白血球分類データが欠落となった。

白血球分類データの欠落については、評価に必要な検査動物数が確保されたことから、試験結果の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

検査日	欠落動物番号
2020 年 11 月 12 日	1213