

酢酸ビニルのラット及びマウスを用いた
経口投与によるがん原性試験(混水試験)報告書

試験番号

がん原性：ラット/0162；マウス/0163

CAS No. 108 - 05 - 4

平成7年11月30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

酢酸ビニルのラット及びマウスを用いた
経口投与によるがん原性試験(混水試験)報告書

試験番号

がん原性：ラット/0162；マウス/0163

本 文

目 次	頁
要 約	1
I 試 験 材 料	2
I - 1 被 験 物 質	2
I - 1 - 1 名 称 と 別 名	2
I - 1 - 2 構 造 式、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 番 号 等	2
I - 3 被 験 物 質 の 同 一 性 ・ 安 定 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、投 与 方 法 及 び 投 与 期 間	4
II - 1 - 2 投 与 濃 度	4
II - 1 - 3 被 験 物 質 の 調 製 方 法	4
II - 1 - 4 調 製 時 に お け る 濃 度 測 定	4
II - 1 - 5 投 与 条 件 下 に お け る 被 験 物 質 の 安 定 性	5
II - 1 - 6 被 験 物 質 の 摂 取 量	5
II - 2 動 物 管 理	5
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	5
II - 2 - 3 飼 育 条 件	6
II - 3 観 察 ・ 検 査 項 目 及 び 方 法	6
II - 3 - 1 動 物 の 一 般 状 態 の 観 察	6
II - 3 - 2 体 重 測 定	6
II - 3 - 3 摂 水 量 測 定	6
II - 3 - 4 摂 餌 量 測 定	6
II - 3 - 5 血 液 学 的 検 査	7
II - 3 - 6 血 液 生 化 学 的 検 査	7
II - 3 - 7 尿 検 査	7
II - 3 - 8 病 理 学 的 検 査	7
II - 4 数 値 処 理 と 統 計 学 的 方 法	8
II - 4 - 1 数 値 の 取 扱 い と 表 示	8
II - 4 - 2 母 数 の 取 扱 い	8
II - 4 - 3 統 計 学 的 方 法	9
II - 5 試 資 料 の 保 管	10

III	試験成績	11
III-1	ラットを用いた試験 (0162)	11
III-1-1	動物の状態観察	11
(1)	生死状況	11
(2)	一般状態	11
(3)	体重	11
(4)	摂水量	11
(5)	摂餌量	12
(6)	被験物質摂取量	12
III-1-2	血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査	12
(1)	血液学的検査	12
(2)	血液生化学的検査	12
(3)	尿検査	12
III-1-3	病理学的検査	13
(1)	剖検	13
(2)	臓器重量	13
(3)	病理組織学的検査	13
(4)	死因	15
III-2	マウスを用いた試験 (0163)	16
III-2-1	動物の状態観察	16
(1)	生死状況	16
(2)	一般状態	16
(3)	体重	16
(4)	摂水量	16
(5)	摂餌量	17
(6)	被験物質摂取量	17
III-2-2	血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査	17
(1)	血液学的検査	17
(2)	血液生化学的検査	17
(3)	尿検査	17
III-2-3	病理学的検査	18
(1)	剖検	18
(2)	臓器重量	18
(3)	病理組織学的検査	18
(4)	死因	21
IV	考察	22
IV-1	ラット	22
IV-2	マウス	23
IV-3	他試験との比較及びまとめ	25
V	結論	26
VI	文献	27

T A B L E S

- TABLE 1 EXPERIMENTAL DESIGN AND MATERIALS AND METHODS
IN THE DRINKING WATER STUDIES OF VINYL ACETATE
- TABLE 2 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RATS
(TWO-YEAR STUDY)
- TABLE 3 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RATS
(TWO-YEAR STUDY)
- TABLE 4 INCIDENCE OF EXTERNAL AND INTERNAL MASS IN CLINICAL OBSERVATION
IN MALE RATS
- TABLE 5 INCIDENCE OF EXTERNAL AND INTERNAL MASS IN CLINICAL OBSERVATION
IN FEMALE RATS
- TABLE 6 WATER CONSUMPTION IN MALE RATS(TWO-YEAR STUDY)
- TABLE 7 WATER CONSUMPTION IN FEMALE RATS(TWO-YEAR STUDY)
- TABLE 8 FOOD CONSUMPTION IN MALE RATS(TWO-YEAR STUDY)
- TABLE 9 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RATS(TWO-YEAR STUDY)
- TABLE 10 NEOPLASTIC LESIONS (ORAL CAVITY)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS IN MALE RATS
- TABLE 11 NEOPLASTIC LESIONS (ORAL CAVITY)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS IN FEMALE RATS

T A B L E S (CONTINUED)

TABLE 12	NEOPLASTIC LESIONS (TESTIS) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS IN MALE RATS
TABLE 13	NEOPLASTIC LESIONS (MAMMARY GLAND) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS IN FEMALE RATS
TABLE 14	NEOPLASTIC LESIONS (THYROID) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS IN FEMALE RATS
TABLE 15	SELECTED LESIONS OF DIGESTIVE SYSTEM IN MALE RATS
TABLE 16	SELECTED LESIONS OF DIGESTIVE SYSTEM IN FEMALE RATS
TABLE 17	CAUSE OF DEATH IN RATS
TABLE 18	SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MICE (TWO-YEAR STUDY)
TABLE 19	SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MICE (TWO-YEAR STUDY)
TABLE 20	INCIDENCE OF EXTERNAL AND INTERNAL MASS IN CLINICAL OBSERVATION IN MALE MICE
TABLE 21	INCIDENCE OF EXTERNAL AND INTERNAL MASS IN CLINICAL OBSERVATION IN FEMALE MICE
TABLE 22	WATER CONSUMPTION IN MALE MICE(TWO-YEAR STUDY)
TABLE 23	WATER CONSUMPTION IN FEMALE MICE(TWO-YEAR STUDY)

T A B L E S (CONTINUED)

TABLE 24 FOOD CONSUMPTION IN MALE MICE(TWO-YEAR STUDY)

TABLE 25 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MICE(TWO-YEAR STUDY)

TABLE 26 NEOPLASTIC LESIONS (ORAL CAVITY)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS IN MALE MICE

TABLE 27 NEOPLASTIC LESIONS (ORAL CAVITY)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS IN FEMALE MICE

TABLE 28 NEOPLASTIC LESIONS (ESOPHAGUS)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS IN MALE MICE

TABLE 29 NEOPLASTIC LESIONS (STOMACH)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS IN MALE MICE

TABLE 30 NEOPLASTIC LESIONS (STOMACH)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS IN FEMALE MICE

TABLE 31 NEOPLASTIC LESIONS (LIVER)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS IN MALE MICE

TABLE 32 SELECTED LESIONS OF DIGESTIVE SYSTEM AND LARYNX IN MALE MICE

TABLE 33 SELECTED LESIONS OF DIGESTIVE SYSTEM AND LARYNX IN FEMALE MICE

TABLE 34 CAUSE OF DEATH IN MICE

F I G U R E S

FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE : RAT:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 2 SURVIVAL ANIMAL RATE : RAT:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 3 BODY WEIGHT CHANGES : RAT:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES : RAT:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 5 WATER CONSUMPTION : RAT:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 6 WATER CONSUMPTION : RAT:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 7 FOOD CONSUMPTION : RAT:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 8 FOOD CONSUMPTION : RAT:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 9 SURVIVAL ANIMAL RATE : MOUSE:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 10 SURVIVAL ANIMAL RATE : MOUSE:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 11 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 12 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 13 WATER CONSUMPTION : MOUSE:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 14 WATER CONSUMPTION : MOUSE:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 15 FOOD CONSUMPTION : MOUSE:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 16 FOOD CONSUMPTION : MOUSE:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

PHOTOGRAPHS

- PHOTOGRAPH 1 LOW JAW,NODULE (ORAL CAVITY, SQUAMOUS CELL CARCINOMA) (↑)
RAT, MALE, 10000ppm, ANIMAL No.0162-1302
- PHOTOGRAPH 2 ORAL CAVITY, SQUAMOUS CELL CARCINOMA (↑)
RAT, FEMALE, 10000ppm, ANIMAL No.0162-2304
(H&E,X32)
- PHOTOGRAPH 3 ORAL CAVITY, SQUAMOUS CELL PAPILLOMA (↑)
RAT, MALE, 10000ppm, ANIMAL No.0162-1325
(H&E, X16)
- PHOTOGRAPH 4 ESOPHAGUS, SQUAMOUS CELL CARCINOMA (↑)
RAT, MALE, 10000ppm, ANIMAL No.0162-2304
(H&E, X32)
- PHOTOGRAPH 5 ORAL CAVITY, EPITHELIAL DYSPLASIA (↑)
RAT, FEMALE, 10000ppm, ANIMAL No.0162-2320
(H&E, X80)
- PHOTOGRAPH 6 STOMACH(FORESTOMACH), BASAL CELL ACTIVATION (↑)
RAT, MALE, 10000ppm, ANIMAL No.0162-1314
(H&E, X80)
- PHOTOGRAPH 7 LOW JAW, NODULE (ORAL CAVITY, SQUAMOUS CELL CARCINOMA) (↑)
MOUSE, FEMALE, 10000ppm, ANIMAL No.0163-2305
- PHOTOGRAPH 8 LOW JAW, NODULE (ORAL CAVITY, SQUAMOUS CELL CARCINOMA) (A) ,
LUNG, NODULE (METASTASIS: ORAL CAVITY TUMOR) (B)
MOUSE, MALE, 10000ppm, ANIMAL No.0163-1336
- PHOTOGRAPH 9 ORAL CAVITY, SQUAMOUS CELL CARCINOMA (↑)
MOUSE, MALE, 10000ppm, ANIMAL No.0163-1342
(H&E,X16)
- PHOTOGRAPH 10 LUNG, METASTASIS: ORAL CAVITY TUMOR (↑)
MOUSE, MALE, 10000ppm, ANIMAL No.0163-1336
(H&E, X80)
- PHOTOGRAPH 11 ESOPHAGUS, SQUAMOUS CELL CARCINOMA (EXOPHYTIC TYPE) (↑)
MOUSE, MALE, 10000ppm, ANIMAL No.0163-1317
(H&E, X16)
- PHOTOGRAPH 12 ESOPHAGUS, SQUAMOUS CELL CARCINOMA (ENDOPHYTIC TYPE) (↑)
MOUSE, MALE, 10000ppm, ANIMAL No.0163-1349
(H&E, X32)
- PHOTOGRAPH 13 STOMACH(FORESTOMACH), SQUAMOUS CELL CARCINOMA
MOUSE, FEMALE, 10000ppm, ANIMAL No.0163-2332
(H&E, X16)

- PHOTOGRAPH 14 LIVER, METASTASIS STOMACH TUMOR (↑)
MOUSE, FEMALE, 10000ppm, ANIMAL No.0163-2332
(H&E, X80)
- PHOTOGRAPH 15 LARYNX, SQUAMOUS CELL CARCINOMA (↑)
MOUSE, MALE, 10000ppm, ANIMAL No.0163-1326
(H&E, X16)
- PHOTOGRAPH 16 ORAL CAVITY, SQUAMOUS CELL HYPERPLASIA (A), BASAL CELL
ACTIVATION (B)
MOUSE, MALE, 10000ppm, ANIMAL No.0163-1309
(H&E, X32)
- PHOTOGRAPH 17 ESOPHAGUS, EPITHELIAL DYSPLASIA (↑)
MOUSE, FEMALE, 10000ppm, ANIMAL No.0163-2331
(H&E, X80)
- PHOTOGRAPH 18 LARYNX, EPITHELIAL DYSPLASIA (A) , BASAL CELL ACTIVATION (B)
MOUSE, FEMALE, 10000ppm, ANIMAL No.0163-2314
(H&E, X80)

A P P E N D I X E S

- APPENDIX A 1 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX A 2 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX A 3 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX A 4 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX B 1 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX B 2 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX B 3 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX B 4 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX C 1 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX C 2 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX C 3 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX C 4 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX D 1 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX D 2 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX D 3 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX D 4 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

- APPENDIX E 1 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 RAT:MALE
- APPENDIX E 2 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 RAT:FEMALE
- APPENDIX E 3 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 MOUSE:MALE
- APPENDIX E 4 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 MOUSE:FEMALE
- APPENDIX F 1 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 RAT:MALE
- APPENDIX F 2 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 RAT:FEMALE
- APPENDIX F 3 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 MOUSE:MALE
- APPENDIX F 4 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 MOUSE:FEMALE
- APPENDIX G 1 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 RAT:MALE
- APPENDIX G 2 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 RAT:FEMALE
- APPENDIX G 3 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 MOUSE:MALE
- APPENDIX G 4 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 MOUSE:FEMALE
- APPENDIX H 1 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 RAT:MALE
- APPENDIX H 2 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 RAT:FEMALE
- APPENDIX H 3 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 MOUSE:MALE
- APPENDIX H 4 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
 MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

- APPENDIX I 1 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX I 2 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX I 3 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX I 4 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX I 5 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX I 6 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX I 7 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX I 8 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX J 1 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),ABSOLUTE
RAT:MALE
- APPENDIX J 2 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),ABSOLUTE
RAT:FEMALE
- APPENDIX J 3 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE:MALE
- APPENDIX J 4 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX K 1 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),RELATIVE
RAT:MALE
- APPENDIX K 2 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),RELATIVE
RAT:FEMALE
- APPENDIX K 3 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),RELATIVE
MOUSE:MALE
- APPENDIX K 4 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),RELATIVE
MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

- APPENDIX L 1 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX L 2 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX L 3 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX L 4 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX L 5 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX L 6 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MRIBUND ANIMALS
- APPENDIX L 7 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX L 8 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX M 1 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
RAT:MALE
- APPENDIX M 2 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
RAT:FEMALE
- APPENDIX M 3 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
MOUSE:MALE
- APPENDIX M 4 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX N 1 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
RAT:MALE
- APPENDIX N 2 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
RAT:FEMALE
- APPENDIX N 3 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
MOUSE:MALE
- APPENDIX N 4 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
MOUSE:FEMALE

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

- APPENDIX O 1 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
RAT:MALE
- APPENDIX O 2 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
RAT:FEMALE
- APPENDIX O 3 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
MOUSE:MALE
- APPENDIX O 4 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX P 1 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX P 2 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX P 3 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX P 4 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX P 5 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX P 6 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX P 7 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX P 8 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX Q 1 IDENTITY OF VINYL ACETATE (TWO-YEAR STUDIES)
- APPENDIX Q 2 STABILITY OF VINYL ACETATE (TWO-YEAR STUDIES)
- APPENDIX Q 3 CONCENTRATION OF VINYL ACETATE IN DRINKING WATER
(TWO-YEAR STUDIES)
- APPENDIX Q 4 STABILITY OF VINYL ACETATE IN DRINKING WATER
(TWO-YEAR STUDIES)
- APPENDIX R 1 METHODS FOR HEMATOLOGY,BIOCHEMISTRY AND URINALYSIS
- APPENDIX R 2 UNITS AND DECIMAL PLACE FOR HEMATOLOGY AND BIOCHEMISTRY

要約

酢酸ビニルのがん原性を検索する目的でラットとマウスを用いて経口投与（混水）による2年間（104週間）の試験を実施した。

試験に使用した動物はF344/DuCrj(Fischer)ラットとCrj:BDF₁マウスで、雌雄各群とも50匹とし、被験物質投与群3群と対照群1群の計4群の構成で、ラット、マウスともに計400匹を用いた。

投与は、酢酸ビニルを各投与濃度に希釈調製した飲水の自由摂取で行った。投与濃度は、ラット、マウスの雌雄とも400ppm、2000ppm、10000ppm（公比5.0）とした。観察、検査項目は、一般状態の観察、体重、摂水量、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。

ラットでは、雄の10000ppm群の口腔に扁平上皮癌と扁平上皮乳頭腫、雌の400ppm以上の群の口腔と10000ppm群の食道に扁平上皮癌が発生した。

また、腫瘍の前段階と考えられる病変として、雌雄とも10000ppm群の口腔、食道及び胃の扁平上皮に扁平上皮過形成、基底細胞の賦活化及び上皮の異形成が観察された。

マウスでは、雌雄とも10000ppm群の口腔と胃に扁平上皮癌や扁平上皮乳頭腫、食道と喉頭に扁平上皮癌が発生した。2000ppm群でも少数例ではあるが、雌に食道の扁平上皮乳頭腫と喉頭の扁平上皮癌の発生が認められた。また、口腔に近接した喉頭に扁平上皮癌の発生が、雄では10000ppm群に、雌では2000ppm、10000ppm群に認められた。腫瘍の前段階と考えられる病変として、雌雄とも10000ppm群で扁平上皮過形成、基底細胞の賦活化及び上皮の異形成が、口腔、食道、胃及び喉頭の被蓋上皮である扁平上皮に観察された。また、2000ppm群でも少数例ではあるが口腔の扁平上皮に過形成、基底細胞の賦活化及び上皮の異形成が認められた。

以上により、酢酸ビニルの2年間にわたる飲水による経口投与試験の結果、F344/DuCrj(Fisher)ラットの雄に口腔の扁平上皮癌と扁平上皮乳頭腫、雌に口腔と食道の扁平上皮癌を発生増加させ、酢酸ビニルの癌原性が証明された。

また、Crj:BDF₁マウスでは、雌雄に口腔と胃の扁平上皮癌と、扁平上皮乳頭腫、食道と喉頭の扁平上皮癌の発生増加が認められ、また、雌に食道の扁平上皮乳頭腫が認められた。これにより酢酸ビニルの癌原性が証明された。

I 試験材料

材料等の概要を TABLE 1 に示した。

I - 1 被験物質

I - 1 - 1 名称と別名

名 称 : 酢酸ビニル (Vinyl acetate)

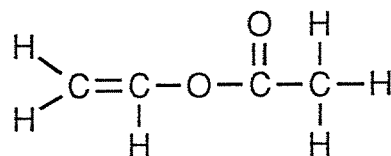
別 名 : Acetic acid ethenyl ester

Acetic acid vinyl ester

1-Acetoxylethylene

CAS.No. : 108-05-4

I - 1 - 2 構造式、分子量



C₄H₆O₂ (86.09)

I - 1 - 3 物理化学的性状等 (文献 1)

性 状 : 甘い芳香性の無色の液体

沸 点 : 72~73℃

融 点 : -93℃

比 重 : 0.932

溶 解 性 : 水に微容、アルコール、エーテルに可溶

保 存 条 件 : 火気のない場所に直射日光を避けて密閉容器で保存

I - 2 被験物質の使用ロット番号等

使用ロット番号 : SAG5318, LKP4386, WDP4894, WDP4895, WDM5220

製 造 元 : 和光純薬工業株式会社

グ レ ー ド : 特級

純 度 : 98.0%以上

I - 3 被験物質の同一性・安定性

I - 3 - 1 同一性

試験に使用した被験物質の同一性の確認は、使用した被験物質のロット毎にマススペクトル及び赤外吸収スペクトルを測定し、文献値と比較することにより行った。その結果、マススペクトルでは文献(文献2)と同じ分子量のピークが確認され、赤外吸収スペクトルでは文献(文献3)と同じ波数にピークが認められ、酢酸ビニルであることを確認した。

なお、それらの結果について、APPENDIX Q 1 に示した。

I - 3 - 2 安定性

被験物質として試験に使用した酢酸ビニルのロット毎に、投与開始前及びその投与終了後に赤外吸収スペクトル及びガスクロマトグラムを測定し、それぞれのデータを比較した。その結果、測定結果に差はみられず、それぞれのロットの使用期間中の酢酸ビニルは安定であった。

なお、それらの結果について、APPENDIX Q 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)より購入したF344/DuCrj(Fischer)ラット(SPF)及びCrj:BDF₁マウス(SPF)の雌雄を使用した。

ラット、マウスとも雌雄各240匹を生後4週齢で導入し、各1週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で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(投与開始時体重範囲、ラット雄:125~142g、雌:102~114g/マウス雄:21.2~24.8g、雌:18.3~21.3g)を選別し、試験に供した。

なお、本試験でF344/DuCrj(Fischer)ラット及びCrj:BDF₁マウスを選択した理由は、以下のとおりである。

動物の選択理由

イ) 遺伝的に安定している。

ロ) 腫瘍の自然発生率についてよく知られている。

ハ) 過去にがん原性試験のデータがあり、化学物質による腫瘍発生の感受性が知られている。

II 試験方法

試験方法等の概要を TABLE 1 に示した。

II - 1 投与

II - 1 - 1 投与経路、投与方法及び投与期間

投与経路は経口投与とした。すなわち、褐色遮光のガラス製給水瓶を用い、被験物質を混合した飲料水の自由摂取により、104週間解剖直前まで連続投与した。

II - 1 - 2 投与濃度

本がん原性試験の投与濃度は予備試験（2週間及び13週間試験）の結果に基づき決定した。

ラット、マウス雌雄とも最高用量を 10000ppm に設定し、それ以下、2000ppm、400ppm、（公比5.0）とした。なお、対照群として被験物質の希釈調製に用いた脱イオン水のみをの群を設けた。

II - 1 - 3 被験物質の調製方法

市水を脱イオンし、紫外線滅菌し、フィルターろ過した飲料水に被験物質を混合して各設定濃度になるように希釈調製した。なお、各試験における濃度の表示は、ppm（重量対重量比）とした。また、調製頻度は給水瓶交換に合わせて毎週2回とした。

II - 1 - 4 調製時における濃度測定

各投与濃度に調製された飲水の被験物質濃度は、ガスクロマトグラフを用いて測定し、それらの結果を APPENDIX Q 3 に示した。

各群の調製濃度は設定濃度に対し、ラットの試験では 400ppm群で81.0～120.8%、2000ppmで群89.0～102.7%、10000ppm群で71.4～112.0%、マウスの試験では 400ppm群で81.0～113.3%、2000ppm群で88.4～118.4%、10000ppm群で74.1～120.0% の範囲にあった。

II - 1 - 5 投与条件下における被験物質の安定性

被験物質の飲水中における安定性は、動物への投与前後（4日間）の調製被験物質の濃度をガスクロマトグラフを用いて分析し、それらの結果を比較することにより確認した。

それらの結果を、APPENDIX Q 4 に示した。

4日目の測定濃度は設定濃度に対し、ラットの 400ppm群で80%、2000ppmで群72%、10000ppm群で74%、マウスの試験では 400ppm群で94%、2000ppm群で96%、10000ppm群で86%であった。

II - 1 - 6 被験物質の摂取量

各計測週内の後半4日間における摂水量より被験物質の体重当たりの摂取量（g/kg/day）を算出した。

II - 2 動物管理

II - 2 - 1 各群の使用動物数

ラット、マウスとも投与群3群及び対照群1群の計4群を設け、雌雄各群50匹とし、それぞれ計400匹の動物を用いた。

II - 2 - 2 群分け及び個体識別方法

供試動物の各投与群への割り当ては、適正層別方式すなわち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ことにより群間の体重の偏りを小さくする群分け方法により実施した（文献 4）。

試験期間中の動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間においては色素塗布により、投与期間においては耳バンチにより識別し、またケージにも個体識別番号を付した。

なお、ラットとマウスは、バリア区域内の独立した室にそれぞれ収容し、各室に試験番号、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

動物は、各試験ともに全飼育期間を通して、温度 $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、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/時の環境下で飼育した。

動物は単飼ケージ(ステンレス製二連網ケージ、ラット:170W×294D×176H mm、マウス:112W×212D×120H mm)に収容し、ケージ交換は2週間毎に実施した。

飼料は、オリエンタル酵母工業(株)のCRF-1固型飼料(3Mrad- γ 線照射滅菌飼料)を使用し、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。

飲水は、市水(秦野市水道局供給)をフィルターろ過した後、紫外線滅菌し、検疫期間については自動給水装置で、馴化期間及び投与期間は褐色のガラス製給水瓶によって自由摂取させた。なお、給水瓶交換は週2回行った。

なお、使用飼料の品質管理は栄養成分についてはオリエンタル酵母工業(株)の自社分析データ資料を、夾雑物については(財)日本食品分析センター、飲水の品質については(財)食品薬品安全センターの分析データ資料を使用ロット毎に入手し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

各試験とも、毎日1回、動物の一般状態の観察を行った。

II - 3 - 2 体重測定

投与開始後14週までは週1回、それ以降は2週に1回、体重を測定した。なお、動物の死亡発見時及び切迫屠殺時も体重を測定した。

II - 3 - 3 摂水量測定

投与開始後14週までは週2回、それ以降は2週に1回(週内後半4日間)、摂水量を個体別に測定した。

II - 3 - 4 摂餌量測定

投与開始後14週までは週1回、それ以降は4週に1回、摂餌量を個体別に測定した。

II - 3 - 5 血液学的検査

定期解剖時まで生存した動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より EDTA-2K入り採血管に採血した血液を用いて血液学的検査を行った。なお、検査対象動物は解剖日前日より18時間以上絶食させた。検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX R 1 に示した。

II - 3 - 6 血液生化学的検査

定期解剖時まで生存した動物について、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て得られた血漿を用いて血液生化学的検査を行った。なお、検査対象動物は解剖日前日より18時間以上絶食させた。検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX R 1 に示した。

II - 3 - 7 尿検査

投与最終週まで生存した動物について、新鮮尿を採取し、尿検査を行った。検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX R 1 に示した。

II - 3 - 8 病理学的検査

(1) 剖検

全ての動物について剖検を行った。

(2) 臓器重量

定期解剖時まで生存した動物について TABLE 1 に示した臓器の実重量を測定した。また、実重量の体重比、すなわち定期解剖時の体重に対する百分率を算出した。

(3) 病理組織学的検査

全動物の臓器を10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液にて固定後、TABLE 1 に示した臓器及び肉眼的に変化のみられた組織を、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。なお、試験期間後期(ラット97週、マウス94週以降)に解剖した動物はTABLE 1に示した臓器に加え、下顎を保存し標本作製を行った。

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

体重についてはgを単位とし、ラットでは小数点以下第1位を四捨五入して整数値で、マウスでは小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

摂餌量についてはgを単位とし、計測期間を通しての摂餌量を小数点以下第1位まで計測し、この値を計測期間の日数で除し、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。

摂水量についてはgを単位とし、計測期間を通しての摂水量を小数点以下第1位まで計測し、この値を計測期間の日数で除し、1日当たりの平均摂水量を算出し、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。

酢酸ビニルの体重当りの摂取量は摂水量に酢酸ビニルの設定濃度を乗じ体重で除した値をg/kg(body weight)/dayを単位として小数点以下第4位を四捨五入して小数点以下第3位まで表示した。

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、血液生化学的検査についてはAPPENDIX R 2 に示した精度により表示した。A/G比はアルブミン/(総蛋白-アルブミン)による計算で求め、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。

なお、各数値データにおいて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、各計測時に生存している全動物を対象に計測し、欠測となったデータについては母数より除いた。

臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査は、定期解剖時まで生存した動物を対象とし、欠測となったデータについては母数より除いた。

尿検査は、投与最終週まで生存した動物を対象に行い、検査数を母数とした。

剖検と病理組織学的検査データは、各群の有効動物数(供試動物より事故

等の理由で外された動物を減じた動物数)を母数とした。ただし、腫瘍性病変については臓器別に、検査不能臓器数を除いたものを母数とした。

II - 4 - 3 統計学的方法

本試験で得られた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。

予備検定については5%の有意水準で両側検定を行い、最終検定では5%及び1%で両側検定を行った。

なお、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として χ^2 検定を行った。また、尿検査についても χ^2 検定を行った。

腫瘍性病変については、各臓器腫瘍毎に、各群毎の総担癌臓器数について、Peto検定(文献5)、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)でそれぞれ検定を行った。

χ^2 検定とFisher検定は対照群と各投与群間との検定である。

各群雌雄毎に検査数が2以下の項目については検定より除外した。

注： Peto検定に用いるコンテックス

0：定期解剖例にみつかった腫瘍

1：死亡／瀕死例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だと思いが、確かでない腫瘍

3：多分4だと思いが、確かでない腫瘍

4：死亡／瀕死例にみつかった腫瘍で、直接死因に関わっていた腫瘍

II - 5 試資料の保管

試験計画書、標本、生データ、記録文書、最終報告書、信頼性保証証明書、その他本試験に係る資料は日本バイオアッセイ研究センターの標準操作手順書にしたがって、試資料保管施設に保管する。保管期間は最終報告書提出後10年間とする。

III 試験成績

III-1 ラットを用いたがん原性試験(0162)

III-1-1 動物の状態観察

(1) 生死状況

生死状況を TABLE 2,3及び FIGURE 1,2 に示した。

投与群の生存率は雌雄とも対照群と比べ顕著な差は認められなかった。

各群の104週における生存動物数(生存率)は、雄では対照群:44/50例(88%)、400ppm群:40/50例(80%)、2000ppm群:36/50例(72%)、10000ppm群:39/50例(78%)、雌では対照群:41/50例(82%)、400ppm群:40/50例(80%)、2000ppm群:41/50例(82%)、10000ppm群:37/50例(74%)であった。

(2) 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A 1,2 に、外部腫瘍、内部腫瘍の発生動物数をTABLE 4、5 に示した。

酢酸ビニル投与の影響とみられる口腔の腫瘍が雄では 2000ppm群の1例と10000ppm群の2例に、雌では 400ppm群と 10000ppm群の各1例に観察された。

その他の外部腫瘍や内部腫瘍の発生には雌雄ともに各投与群と対照群の間に顕著な差は認められなかった。その他の一般状態では、酢酸ビニル投与による特徴的な所見を死亡/瀕死例、定期解剖例のいずれにも認めなかった。

(3) 体重

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

雌雄ともに最高用量の10000ppm群でわずかに体重増加の抑制が認められ、その抑制率は対照群に比べ最大で雄8%、雌10%であった。

(4) 摂水量

摂水量を TABLE 6,7、FIGURE 5,6 及び APPENDIX C 1,2 に示した。

雌雄ともに最高用量の 10000ppm群に摂水量の低下が認められた。10000ppm群の全投与期間中の平均摂水量は対照群に対し、雄では 83%、雌では 75%であった。

(5) 摂餌量

摂餌量を TABLE 8,9、FIGURE 7,8 及び APPENDIX D 1,2 に示した。

雌雄ともに投与群の摂餌量は、対照群と比較して顕著な差は認められなかった。

(6) 被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量(g/kg/day)を APPENDIX E 1,2 に示した。

被験物質の1日当たりの摂取量は、雄で 400ppm群 : 0.016~0.048g/kg、2000ppm群 : 0.075~0.226g/kg、10000ppm群 : 0.364~0.950g/kg、雌では 400ppm群 : 0.022~0.060g/kg、2000ppm群 : 0.109~0.266g/kg、10000ppm群 : 0.478~1.062g/kgであった。

III - 1 - 2 血液学的検査・血液生化学的検査

(1) 血液学的検査

血液学的検査の結果を APPENDIX F 1,2 に示した。

雄では、対照群に比べて著変は認められなかった。

雌では、400ppm群でヘモグロビン濃度とMCHの増加、2000ppm群でMCHCの増加が認められたが、これらはごく軽度な変化であり投与量に相関したものではなかった。

(2) 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を APPENDIX G 1,2 に示した。

雄では、最高用量の 10000ppm群でA/G比の増加、並びに総コレステロール、リン脂質及びカルシウムの減少が認められた。

雌では、対照群に比べて著変は認められなかった。

(3) 尿検査

尿検査の結果を APPENDIX H 1,2 に示した。

雄では、400ppm群と 10000ppm群でpHの低下が、10000ppm群でケトン体の疑陽性例の増加が認められた。

雌では、対照群に比べて著変は認められなかった。

III - 1 - 3 病理学的検査

(1) 剖検

解剖時に観察された剖検所見を APPENDIX I 1~4 に示した。

下顎の結節が、雄では 10000ppm群の3/50例に、雌では 10000ppm群の1/50例と 400ppm群の1/50例に観察された。また、雄の腎臓の顆粒状変化の発生が投与濃度に対応して低下した(対照群:16/50例、400ppm群:18/50例、2000ppm群:11/50例、10000ppm群:6/50例)。

(2) 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の重量の実重量と体重比を APPENDIX J 1,2、K 1,2 に示した。

雄の 10000ppm群に腎臓と肝臓の実重量の低値が認められたが、これは解剖時の体重の低値に伴う変化と考えられた。

(3) 病理組織学的検査

腫瘍性病変の結果は、APPENDIX M 1,2 に担腫瘍動物数と腫瘍数、APPENDIX N 1,2に腫瘍の種類別の発生数、APPENDIX O 1,2 に統計解析(Peto検定、Cochran-Armitage検定、Fisher検定)、APPENDIX P 1~4 に転移性病変について示した。また、非腫瘍性病変の結果については、APPENDIX L 1~4 に示した。なお、主な腫瘍性病変とそれに関連した非腫瘍性病変を TABLE 15,16 に示した。

- 主な腫瘍性病変 -

(口腔)

雄では扁平上皮癌の発生(対照群:0/50例、400ppm群:0/50例、2000ppm群:0/50例、10000ppm群:5/50例)がPeto検定(死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定でも10000ppm群に対照群と比べて増加が認められた。また、扁平上皮乳頭腫が10000ppm群の2/50例に認められた。扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌を合わせた発生(対照群:0/50例、400ppm群:0/50例、2000ppm群:0/50例、10000ppm群:7/50例)も、Peto検定(死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定でも10000ppm群は対照群と比べて増加を示した。雌でも扁平上皮癌の発生(対照群:0/50例、400ppm群:1/50例、2000ppm群:1/50例、10000ppm群:3/50例)がPeto検定(有病率法)で増加傾向を示した(TABLE 10,11,15,16)。

なお、扁平上皮癌の舌への転移が雄 10000ppm群の1/50例に認められた。

(食道)

扁平上皮癌が雌 10000ppm群の1/50例に認められた(TABLE 15,16)。

— その他の腫瘍性病変 —

雄の精巣の間細胞腫の発生(対照群:42/50例、400ppm群:40/50例、2000ppm群:44/50例、10000ppm群:47/50例)がPeto検定(有病率法)で増加傾向を示したが、10000ppm群の発生率も当センターのヒストリカルコントロールデータ(文献 6)の範囲内(平均:89.6%,試験単位での発生率:82~98%)であることから、被験物質の投与による影響とは考えられなかった(TABLE 12)。また、雌の乳腺の腺癌の発生(対照群:0/50例、400ppm群:0/50例、2000ppm群:0/50例、10000ppm群:3/50例)が、Peto検定(有病率、死亡率+有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示した。しかし、この発生率もヒストリカルコントロールデータ(文献 6)の範囲内(平均:2.0%,試験単位での発生率:0~6%)であり、被験物質の投与による影響とは断定できなかった(TABLE 13)。さらに、雌の甲状腺のC-細胞腺腫とC-細胞癌を合わせた発生(対照群:2/50例、400ppm群:7/50例、2000ppm群:9/50例、10000ppm群:6/50例)が、Fisher検定で2000ppm群と対照群の間に有意差が認められた(TABLE 14)。しかし、この変化も投与濃度に対応した傾向を示していないことから、被験物質の投与による影響とは考えられなかった。

— 非腫瘍性病変 —

(口腔)

基底細胞の賦活化が10000ppm群の雄2/50例と雌1/50例に、また上皮の異形成が10000ppm群の雌2/50例に認められた(TABLE 15,16)。

(食道)

基底細胞の賦活化が10000ppm群の雌4/50例、扁平上皮過形成が10000ppm群の雌雄各1/50例に認められた(TABLE 15,16)。

(胃)

前胃の基底細胞の賦活化が10000ppm群の雄2/50例と雌5/50例に認められ、雌10000ppm群の発生率は10%と対照群の0%と比較して統計学的にも有意に増加していた(TABLE 15,16)。

(腎臓)

定期解剖例でみた場合、慢性腎症の程度の低下が、雄 10000ppm群に認められた。

－その他の非腫瘍性病変－

鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化の程度の増強が雌の 10000ppm群の途中死亡／瀕死例に、また副腎の髄質細胞増生の発生低下が、雄の 2000ppm群と 10000ppm群の途中死亡／瀕死例にみられた。しかし、これらの所見は定期解剖例に認められないことから、被験物質投与との関連は明らかではなかった。また、雌の 10000ppm群の定期解剖例で肝臓の胆管増生の程度が弱まったが、被験物質投与との関連は明らかではなかった。上記の所見の他に、対照群との比較で統計学的に有意な差が認められた非腫瘍性病変、すなわち定期解剖例の雄の鼻腔の腺の呼吸上皮化生の低下、眼球の網膜萎縮の増加及び雌の肝臓の明細胞性小増殖巣の低下が認められた。しかし、これらの所見の発生率は投与濃度に対応したものではないことから、被験物質の投与による影響とは考えられなかった。

(4) 死因

病理学的にみた死亡／瀕死の原因を TABLE 17 に示した。

雌雄とも各投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

Ⅲ - 2 マウスを用いたがん原性試験 (試験番号: 0 1 6 3)

Ⅲ - 2 - 1 動物の状態観察

(1) 生死状況

生死状況を TABLE 18,19 及び FIGURE 9,10に示した。

投与群の生存率は雌雄とも対照群に比べ顕著な差は認められなかった。

各群の104週における生存動物数(生存率)は、雄では対照群:35/50例(70%)、400ppm群:42/50例(84%)、2000ppm群:38/50例(76%)、10000ppm群:33/50例(66%)、雌では対照群:26/50例(52%)、400ppm群:27/50例(54%)、2000ppm群:25/50例(50%)、10000ppm群:23/50例(46%)であった。

(2) 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A 3,4 に、外部腫瘍、内部腫瘍の発生動物数を TABLE 20,21に示した。

酢酸ビニルの投与の影響とみられる口腔の腫瘍が雌雄とも最高用量の10000ppm群の各6/50例に観察された。その他の外部腫瘍の発生については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。内部腫瘍の発生状況を全動物(死亡/瀕死例、定期解剖例)についてみると、雄では、対照群は10/50例に対し、400ppm群では18/50例、10000ppm群では5/50例と発生数に差が認められたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。雌では、内部腫瘍の発生状況に顕著な差は認められなかった。その他の一般状態では、酢酸ビニルによる特徴的な所見は死亡/瀕死例、定期解剖例のいずれにも認めなかった。

(3) 体重

体重の推移を TABLE 18,19、FIGURE 11,12 及び APPENDIX B 3,4 に示した。

雌雄ともに最高用量の10000ppm群において、体重増加の抑制が認められた。それらの体重の抑制率は対照群と比べ、最大で雄30%、雌18%であった。

(4) 摂水量

摂水量を TABLE 22,23、FIGURE 13,14 及び APPENDIX C 3,4 に示した。

雄では10000ppm群にのみ、雌では全投与群で投与量に対応した摂水量の低下が認められた。

それらの群の全投与期間中の平均摂水量は、対照群に対して雄では10000ppm群:90%、雌では400ppm群:96%、2000ppm群:92%、10000ppm群:84%であった。

(5) 摂餌量

摂餌量を TABLE 24,25、FIGURE 15,16 及び APPENDIX D 3,4 に示した。
雌雄ともに投与群の摂餌量は対照群と比較して顕著な差は認められなかった。

(6) 被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質の摂取量を APPENDIX E 3,4 に示した。

被験物質の1日当たりの摂取量は、雄で 400ppm群 : 0.032~0.085g/kg、
2000ppm群 : 0.167~0.405g/kg、10000ppm群 : 0.800~2.081g/kg、雌では
400ppm群 : 0.045~0.125g/kg、2000ppm群 : 0.230~0.483g/kg、10000ppm群
: 1.024~2.185g/kgであった。

III - 2 - 2 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

(1) 血液学的検査

血液学的検査の結果を APPENDIX F 3,4 に示した。

雄では、最高用量の 10000ppm群で血小板数と分葉核好中球比の増加、並びにリンパ球比の減少が認められた。

雌では、最高用量の 10000ppm群で M C H C の減少が認められた。

(2) 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を APPENDIX G 3,4 に示した。

雄では、400ppm、10000ppm群でグルコースの減少、10000ppm群で A / G 比の増加と A L P 活性の増加、並びに総コレステロール、トリグリセライド及びカルシウムの減少が認められた。

雌では、最高用量の 10000ppm群でグルコースの減少が認められた。

(3) 尿検査

尿検査の結果を APPENDIX H 3,4 に示した。

雄では、最高用量の 10000ppm群で p H の低下と尿蛋白の増加が認められた。

雌では、最高用量の 10000ppm群で尿蛋白の増加とケトン体の増加が認められた。

III - 2 - 3 病理学的検査

(1) 剖検

解剖時に観察された剖検所見を APPENDIX I 5~8 に示した。

10000ppm群に、下顎の結節が雄1/50例と雌5/50例に、また、上顎の結節が雄3/50例と雌1/50例に観察された。

(2) 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の重量の実重量と体重比を APPENDIX J 3,4, K 3,4 に示した。

雄では、10000ppm群に解剖時体重の低値に伴って、心臓、肺、腎臓、及び肝臓の実重量の低値、並びに精巣、心臓、肺、腎臓、肝臓及び脳の体重比の高値が認められた。

雌では、10000ppm群に、肺、腎臓及び脳の体重比の高値が認められが、これも解剖時の体重の低値に伴う変化と考えられた。

(3) 病理組織学的検査

腫瘍性病変の結果はAPPENDIX M 3,4に担腫瘍動物数と腫瘍数、APPENDIX N 3,4 に腫瘍の種類別の発生数、APPENDIX O 3,4 に統計解析(Peto検定、Cochran-Armitage検定、Fisher検定)、APPENDIX P 5~8 に転移性病変について示した。また非腫瘍性病変の結果については APPENDIX L 5~8 に示した。なお、主な腫瘍性病変とそれに関連した非腫瘍性病変を TABLE 32,33 に示した。

— 主な腫瘍性病変 —

(口腔)

雄では、扁平上皮癌の発生(対照群:0/50例、400ppm群:0/50例、2000ppm群:0/50例、10000ppm群:13/50例)がPeto検定(死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向が認められ、Fisher検定でも10000ppm群と対照群の間に有意な増加を示した。また、扁平上皮乳頭腫の発生(対照群:0/50例、400ppm群:0/50例、2000ppm群:0/50例、10000ppm群:4/50例)がPeto検定(有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示した。なお、扁平上皮癌と扁平上皮乳頭腫を合わせた発生(対照群:0/50例、400ppm群:0/50例、2000ppm群:0/50例、10000ppm群:16/50例)も、Peto検定(死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法)及びCochran-Armitage検定で増加傾向が認められ、Fisher検定でも10000ppm群で有意な増加を示した。雌では扁平上皮癌の発生(対照群:0/50例、400ppm群:0/50例、2000ppm群:0/50例、10000ppm群:15/49例)が、Peto検定(死亡率法、有病率法、死亡率

率法 + 有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定でも10000ppm群と対照群の間に有意な増加を認めた。また、扁平上皮乳頭腫の発生(対照群:0/50例、400ppm群:0/50例、2000ppm群:0/50例、10000ppm群:3/49例)が、Peto検定(有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示した。なお、扁平上皮癌と扁平上皮乳頭腫を合わせた発生(対照群:0/50例、400ppm群:0/50例、2000ppm群:0/50例、10000ppm群:18/49例)も、Peto検定(死亡率法、有病率法、死亡率法 + 有病率法)及びCochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定でも10000ppm群で有意な増加を認めた。

また、扁平上皮癌の転移が雌雄の10000ppm群の肺とリンパ節に各2例と雌の10000ppm群の唾液腺に1/50例認められた(TABLE 26,27,32,33)。

(食道)

雄では扁平上皮癌の発生(対照群:0/50例、400ppm群:0/50例、2000ppm群:0/50例、10000ppm群:7/50例)が、Peto検定(有病率法、死亡率法 + 有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定でも10000ppm群で有意な増加を認めた。雌では扁平上皮乳頭腫が2000ppm群の1/50例に、扁平上皮癌が10000ppm群の1/50例に認められた。なお、扁平上皮癌の転移が雄の10000ppm群の肺に1/50例認められた(TABLE 28,32,33)。

(胃)

雄では扁平上皮癌の発生(対照群:1/50例、400ppm群:0/50例、2000ppm群:0/50例、10000ppm群:7/50例)が、Peto検定(有病率法、死亡率法 + 有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定でも10000ppm群で有意な増加を認めた。また、扁平上皮乳頭腫は10000ppm群の2/50例に認められた。なお、扁平上皮癌と扁平上皮乳頭腫を合わせた発生(対照群:1/50例、400ppm群:0/50例、2000ppm群:0/50例、10000ppm群:9/50例)も、Peto検定(有病率法、死亡率法 + 有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定でも10000ppm群で有意な増加を認めた。

雌では扁平上皮癌の発生(対照群:0/50例、400ppm群:0/50例、2000ppm群:0/50例、10000ppm群:3/49例)が、Peto検定(死亡率法、死亡率法 + 有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示した。また、扁平上皮乳頭腫は10000ppm群に1/50例認められた。なお、扁平上皮癌と扁平上皮乳頭腫を合わせた発生(対照群:0/50例、400ppm群:0/50例、2000ppm群:0/50例、10000ppm群:4/49例)も、Peto検定(死亡率法、有病率法、死亡率法 + 有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を認めた。なお、いずれの腫瘍も前胃から発生していた。また、扁平上皮癌の転移が雌雄の10000ppm群の肝臓

に各1例、ならびに 10000ppm群の雌の腎臓、脾臓及びリンパ節に各1例認められた (TABLE 29,30,32,33)。

(喉頭)

扁平上皮癌が 2000ppm群の雌に1/50例、及び 10000ppm群の雄に2/50例と雌に1/50例に認められた。なお、2000ppm群の雌1例は食道の扁平上皮乳頭腫を観察した例と同一個体であった (TABLE 32,33)。

(肝臓)

雄の肝細胞癌の発生(対照群:13/50例、400ppm群:10/50例、2000ppm群:9/50例、10000ppm群:4/50例)が Cochran-Armitage検定で減少傾向を示し、Fisher検定でも10000ppm群で有意な減少を認めた (TABLE 31)。

— 非腫瘍性病変 —

(口腔)

扁平上皮過形成が 2000ppm群の雄2/50例と雌1/50例及び 10000ppm群の雄13/50例と雌6/50例に認められた。また、基底細胞の賦活化が 2000ppm群の雌雄各1/50例、及び 10000ppm群の雄18/50例と雌17/49例に認められた。さらに、上皮の異形成が、10000ppm群の雄24/50例と雌17/49例に認められた。なお、いずれの所見も雌雄ともに定期解剖例で、10000ppm群と対照群の間に統計的に有意な差を示した (TABLE 32,33)。

(食道)

基底細胞の賦活化が、10000ppm群の雄9/50例と雌15/49例に認められた。また、扁平上皮過形成が 10000ppm群の雄2例と雌2/49例に認められた。さらに、上皮の異形成が雄2/50例と雌7/49例に認められた。なお、基底細胞の賦活化の発生は雌雄の定期解剖例と雌の途中死亡/瀕死例で、10000ppm群と対照群の間に統計的に有意な増加を示した (TABLE 32,33)。

(胃)

基底細胞の賦活化が、10000ppm群の雄1/50例と雌1/49例に認められ、上皮異形成が 10000ppm群の雄1/50例に認められた (TABLE 32,33)。

また、雄の定期解剖例で腺胃の過形成の発生(対照群:25/35例、400ppm群:31/42例、2000ppm群:26/38例、10000ppm群:11/33例)が 10000ppm群で対照群に比較して統計的に有意な減少を示した。

なお、前胃の過形成が雌雄の 10000ppm群と雌の 400ppm群に認められた。しかし、この所見は一般に加齢性の変化としても認められることより、酢酸ビニルの投与による影響と断定できなかった。

(喉頭)

基底細胞の賦活化が、10000ppm群の雄3/50例と雌6/49例に認められた。また、上皮の異形成が10000ppm群の雄2/50例と雌3/49例に認められ、扁平上皮過形成が雄1/50例に認められた。なお、基底細胞の賦活化の発生は雌の定期解剖例で10000ppm群と対照群の間に統計的に有意な増加を示した(TABLE 32,33)。

(唾液腺)

唾液腺の萎縮が10000ppm群の雄6/50例と雌4/49例に認められた。

(鼻腔)

雄の鼻腺の呼吸上皮化生の発生(対照群:26/35例、400ppm群:28/42例、2000ppm群:26/38例、10000ppm群:12/33例)が、定期解剖例で10000ppm群に統計的に有意な発生低下を示した。

(脳)

雄の定期解剖例で鉍質沈着の発生(対照群:8/50例、400ppm群:17/50例、2000ppm群:16/50例、10000ppm群:19/50例)が、定期解剖例で10000ppm群に統計的に有意な発生増加を示した。

—その他の非腫瘍性病変—

その他の非腫瘍性病変としては定期解剖例の雄で腎臓の好塩基性変化の低下、近位尿細管上皮の空胞化の増加及び精巢の鉍質沈着の増加、雌では鼻腔の呼吸上皮のエオジン好性変化の増加と子宮の嚢胞状内膜増生の増加が認められた。しかし、これらの所見の発生率は投与濃度に対応したものではなく、被験物質の投与による影響とは考えられなかった。

(4) 死因

病理学的にみた死亡／瀕死の原因をTABLE 34に示した。

口腔の腫瘍による死亡が10000ppm群の雄6例、雌4例に認められた。また、胃の腫瘍及び喉頭の腫瘍による死亡が雌雄ともに10000ppm群に少数例認められ、食道の腫瘍による死亡が10000ppm群の雄1例に認められた。

IV 考察

IV - 1 ラット

- 生死状況等 -

投与群の生存率は雌雄とも対照群とくらべて顕著な差は認められなかった。雌雄とも最高用量の 10000ppm群で体重増加のわずかな抑制、摂水量の低下が認められた。さらに、雌雄とも 10000ppm群では血液生化学的検査で総コレステロールとリン脂質の減少、並びに尿検査でケトン体の疑陽性例の増加等の軽度の栄養障害性の所見が認められた。

- 腫瘍性病変 -

(1) 口腔

雄では、10000ppm群で扁平上皮癌の発生が5/50例に、また扁平上皮乳頭腫が2/50例に認められた。当センターでのF344ラットのヒストリカルコントロールデータ(文献 6)では、口腔の扁平上皮癌については未だに発生を見ておらず、また、扁平上皮乳頭腫については1/550例(0.2%)と、発生は稀であると思われる。よって投与群でのこれらの腫瘍の発生は酢酸ビニルの投与による影響と考えた。なお、扁平上皮癌を示した個体のうち1例は食道に浸潤性の転移を認め、悪性度の強い進行した癌であった。

雌では扁平上皮癌の発生が 400ppmの1/50例、2000ppmの1/50例及び10000ppm群の3/50例に認められた。口腔の扁平上皮癌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(文献 6)やNTPのデータ(文献 7)でも発生が報告されておらず、極めて稀な腫瘍であり、酢酸ビニルの投与による影響と推察された。

(2) 食道

扁平上皮癌が 10000ppm群の雌に1/50例に認められた。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(文献 6)やNTPのデータ(文献 7)では発生が報告されておらず、極めて稀な腫瘍である。従って、この腫瘍も酢酸ビニルの投与により発生したものと考えられた。

- 非腫瘍性病変 -

前胃の基底細胞の賦活化が 10000ppm群の定期解剖例で雌5/50例に認められ、対照群と比較して統計的にも有意な増加を示し、酢酸ビニルの投与による影響と考えられた。また、同群においては口腔に基底細胞の賦活化（雄2例と雌1例）と上皮異形成（雌2例）、食道に基底細胞の賦活化（雌4例）と扁平上皮過形成（雌雄各1例）、前胃に基底細胞の賦活化（雄2例）が観察された。これらの変化は、統計的に有意な差を示さなかったものの、加齢性の変化として見られる変化ではなく、また口腔と食道に発生した腫瘍と同様に消化器系器官の扁平上皮に限定されており、酢酸ビニルの投与による影響と考えられた。

また、腎臓の慢性腎症の程度の低下が雄の 10000ppm群で認められた。加齢性変化としてF344ラットに多発する慢性腎症は、制限給餌によって発生が抑制されることが報告(文献 8)されているが、今回、大幅な摂餌量の抑制や体重増加の抑制はみられなかったため、この原因は制限給餌によるものとは断定できなかった。

なお、口腔や食道と同様に消化器の扁平上皮過形成である前胃の過形成が、2000ppm群の雄1例に観察された。しかし、前胃の過形成は、一般に加齢性の変化としてもみられ、また、今回の結果では対照群にも2例認められることから投与による影響ではないと考えた。

IV - 2 マウス

- 生死状況等 -

投与群の生存率は、雌雄とも対照群と比べ顕著な差は認められなかった。

雌雄とも 10000ppm群において口腔の腫瘍を死因とする例が多くみられた。また、少数例ではあるが胃の腫瘍と喉頭の腫瘍による死亡が雌雄の 10000ppm群に、食道の腫瘍による死亡が雄の 10000ppm群にみられた。

体重増加の抑制が雌雄とも 10000ppm群で、摂水量の低下が雄では 10000ppm群、雌では全投与群に認められた。また、血液生化学的検査で、雄では、10000ppm群にグルコース、総コレステロール及びトリグリセライドの減少、雌でも 10000ppm群にグルコースの減少が認められた。さらに、尿検査では、雄の 10000ppm群にpHの低下と尿蛋白の陽性度の増加、雌の 10000ppm群に尿蛋白の陽性度の増加とケトン体の陽性例の増加が認められ、栄養障害が疑われた。

- 腫瘍性病変 -

(1) 口腔

雄では扁平上皮癌の発生が 10000ppm群の13/50例に、扁平上皮乳頭腫の発生が 10000ppm群の4/50例に認められた。雌でも扁平上皮癌の発生が 10000ppm群の15/49例に、扁平上皮乳頭腫の発生が 10000ppm群の3/49例に認められた。これらの腫瘍は当センターにおけるヒストリカルコントロールデータ（文献 6）では発生が認められず、極めて稀な腫瘍である。したがってこれらの腫瘍の発生は雌雄とも、酢酸ビニルの投与による影響と考えた。なお、扁平上皮癌の転移が肺、唾液腺、及び近接したリンパ節に認められ、中には一個体で複数の臓器に転移を示すものも認められた。

(2) 食道

扁平上皮癌の発生が雄の 10000ppm群で7/50例に認められ、酢酸ビニルの投与の影響と考えられた。また、雄の1例に扁平上皮癌の転移が認められた。

雌では扁平上皮乳頭腫が 2000ppm群の1/50例に、扁平上皮癌が 10000ppm群の1/50例に認められた。これらの腫瘍は当センターにおけるヒストリカルコントロールデータ（文献 6）では発生が認められず、自然発生が極めて稀な腫瘍（文献 6,9,10）であることから酢酸ビニルの投与により発生したものと考えられた。

(3) 胃

雄の前胃では扁平上皮癌の発生が対照群の1/50例と 10000ppm群の7/50例に、また、扁平上皮乳頭腫が 10000ppm群の2/50例、また雌では扁平上皮癌の発生が 10000ppm群の3/49例に、扁平上皮乳頭腫が 10000ppm群の1/50例に認められた。これらの腫瘍は自然発生が極めて稀な腫瘍（文献 6,9,10）であることから、雌雄とも酢酸ビニルの投与の影響と考えられた。また、発生した扁平上皮癌は浸潤性に増殖するものが多く、また、雌雄各1例に他臓器への転移が認められた。特に雌の1例では腹腔内に広く転移し、肝臓、腎臓、脾臓及び近接したリンパ節に転移巣が認められ悪性度の高い腫瘍と考えられた。

(4) 喉頭

扁平上皮癌が 10000ppm群の雄2/50例と雌1/49例に認められ、また、扁平上皮乳頭腫が 2000ppm群の雌1/50例に認められた。これらの腫瘍の発生は、少数例ではあるが、自然発生が極めて稀な腫瘍であることから（文献 6,9,10）これらの腫瘍も酢酸ビニルの投与により発生したものと推察される。

(5) 肝臓

雄の肝細胞癌の発生(対照群:13/50例、400ppm群:10/50例、2000ppm群:9/50例、10000ppm群:4/50例)が、Cochran-Armitage検定で減少傾向を示し、Fisher検定でも10000ppm群と対照群の間に有意な減少を示した。

マウスの雄の肝腫瘍は、体重増加の抑制によって発生が抑制されると報告(文献-11)されている。今回の試験でも酢酸ビニルの投与による摂水忌避に伴って、投与群では摂餌量と体重増加が抑制されていることから、肝細胞癌の発生減少は摂水忌避に伴う体重増加の抑制によるものと推察された。

なお、雌については投与群と対照群の発生数に著変は認められなかった。

- 非腫瘍性病変 -

酢酸ビニルの投与によると考えられる影響として、10000ppm群では口腔、食道及び喉頭に扁平上皮過形成、基底細胞の賦活化および上皮の異形成、また前胃に基底細胞の賦活化と上皮の異形成が認められた。これらの発生数は臓器により差があり、口腔が最も多かった。さらに、2000ppm群でも、口腔の扁平上皮過形成と基底細胞の賦活化の発生が少数例にみられた。その他、10000ppm群の雌雄に唾液腺の萎縮が認められたが、口腔の下顎側に腫瘍を持つ個体と一致しており、下顎の腫瘍の発生に伴った二次的な変化と考えた。

上記の所見の他に、対照群と投与群の間に投与量に対応した発生の差が認められ、酢酸ビニルの投与による影響を否定できない所見を以下に示す。

脳の鉤質沈着の発生増加(10000ppm群の雄の定期解剖例)

鼻腺の呼吸上皮化生の発生低下(10000ppm群の雄の定期解剖例)

腺胃の過形成の発生低下(10000ppm群の雄の定期解剖例)

IV-3 他試験との比較及びまとめ

Bogdanffyらは、酢酸ビニルの吸入投与によるがん原性試験で鼻腔に扁平上皮癌が発生したと報告している(文献12)。今回の飲水試験においても酢酸ビニルと直接接触する消化器系の臓器、すなわち口腔、食道及び胃、並びに口腔に近接した喉頭に、扁平上皮に由来する腫瘍の発生をみた。このように両試験とも酢酸ビニルは直接的に接触する局所に腫瘍を発生させることを示している。Lijinskyらは酢酸ビニルの100週間の飲水試験で、肝臓、子宮及び甲状腺のC細胞腺腫の発生を報告している(文献15)が今回の飲水試験においては甲状腺、肝臓及び子宮とも酢酸ビニルの投与に起因した腫瘍の増加は見られなかった。これらの結果の相違は試験形態、投与濃

度、動物数の相違から起こった可能性があるが、Lijinskyらの報告に試験条件等の詳細な記述がないため十分な検討は出来なかった。

非腫瘍性病変では飲水時に酢酸ビニルに直接接触する臓器に、扁平上皮の過形成、基底細胞の賦活化及び上皮の異形成が観察された。

これらの所見は、

- ①腫瘍の発生増加が認められた臓器に一致している。
- ②発生部位が扁平上皮であり発生増加が見られた腫瘍の発生母地と同じ組織である。
- ③細胞の増殖性変化である扁平上皮過形成と基底細胞の賦活化が化学物質の投与により発生した場合、その病変は細胞増殖刺激の持続により、扁平上皮由来の腫瘍を発生させる可能性があるという報告(文献 13)や上皮の異形成は細胞の悪性化に深く関与している前癌病変であるという報告(文献 14)があり、前癌所見として合理的な所見であることから扁平上皮の過形成、基底細胞の賦活化及び上皮の異形性は酢酸ビニルの投与によって発生した扁平上皮癌や扁平上皮乳頭腫の前段階の変化であると考えられる。

V 結論

F344/DuCrj(Fischer)ラット及びCrj:BDF₁マウスを用いて酢酸ビニルの2年間(104週間)にわたる飲水の経口投与によるがん原性試験を行った。

ラットでは、雄に口腔の扁平上皮癌と扁平上皮乳頭腫、雌に口腔と食道の扁平上皮癌の発生増加が認められ、腫瘍の発生する濃度は、口腔が雄で10000ppm、雌で400ppm以上、食道が雌で10000ppmであった。

マウスでは、雄に口腔と胃の扁平上皮癌や扁平上皮乳頭腫及び食道と喉頭の扁平上皮癌、また、雌に口腔と胃の扁平上皮癌、扁平上皮乳頭腫及び食道と喉頭の扁平上皮癌の発生増加が認められ、腫瘍の発生する濃度は口腔と胃が雌雄とも10000ppm、食道と喉頭が雄で10000ppm、雌で2000ppmであった。

以上の結果により、酢酸ビニルのF344/DuCrj(Fischer)ラット及びCrj:BDF₁マウスに対する明らかながん原性が認められた。

VI 文 献

- 1 . The Merck Index,11th ed. (1989)
Merck & Co.,Rahway, NJ, pp.1572
- 2 . EPA/NIH Mass Spectral Data Base (1978) Vol. 1, pp.41
- 3 . 和光純薬工業からの提供資料 (1989)
- 4 . 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
- 5 . Peto,R., Pike,M.C., Day,N.E., Gray,R.G., Lee,P.N., Parish,S., Peto, J., Richrds,S.
and Wahrendorf,J.(1980)
Guidlines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects
in long-term animal experiments.
Long-Term and Short-Term Screening Assays for Carcinogens : A Critical Appraisal,
IARC Monographs, Suppl.2, pp.311-426,
International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- 6 . 日本バイオアッセイ研究センター内部資料 (1984-1994)
- 7 . Haseman, J.K. Eustis,S.L. and Arnold, J.(1990)
Tumor incidences in Fischer 344 rats : NTP histrical data
Pathology of the Fischer Rat,Reference and Atlas. pp.555-564
Academic,Prss.Inc. San Diego, CA.
- 8 . Imai,K., Yoshimura,S., Yamaguchi,K., Matsui,E., Isaka, H., Hashimoto,K. and Boorman,G.A.(1990)
Effects of dietary restriction on age associated pathologic changes in F344 rats.
Journal of Toxicologic Pathology. 3, 209-221
- 9 . Yamate, J.,Tajima,M.,Kudou,S.,and Sannai,S.(1990)
Background pathology in BDF1 mice allowed to live out their life-span.
Laboratory Animals, 24, 332-340
- 10 . Nishibe,T.(1984)
Pathology of spontaneous lesions occuring in BDF1 (C57BL/6XDBA2) mice.
J.Nara Medical Association, 35, 629-647

11. Seilkop,S.K.(1994)
The effect of body weight on tumor incidence and carcinogenicity testing in B6C3F₁ mice and F344 rats.
Fund. Appl. Toxicology, 24, 247-259
12. Bogdanffy,M.S., Dreef-vander,H.C., Beems,R.W., Feron,V., Cascieri, T.C.,Tyler,T.R. and Rickard,R.W.(1994)
Chronic toxicity and oncogenicity inhalation study with vinyl acetate in the rat and mouse.
Fund. Appl. Toxicology, 23, 215-229
13. 伊東信行 (1994)
最新毒性病理学 Toxicologic Pathlogy. pp.110-127. (株)中山書店、東京
14. Burkhardt,A.(1985)
Advanced methods in the evalution of premalignant lesions and carcinomas of the oral mucosa.
J. Oral Pathology, 14, 751-778
15. Lijinsky,W.and Reuber,M.D.(1983)
Chronic toxiciy studies of vinyl acetate in Fischer rats
Toxicol. Appl. Pharmacol., 68, 43-53