

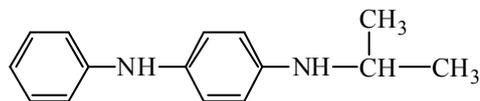
「1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼンのラットを用いた強制経口投与による肝中期発がん性試験」要約版

日本バイオアッセイ研究センター

1. 被験物質情報

1.1 被験物質の名称等

名 称 : 1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼン
(1-Phenylamino-4-isopropylamino-benzene)
別 名 : N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylenediamine
C A S N o . : 101-72-4
構 造 式 :



分 子 量 : 226.32
製 造 元 : 東京化成工業(株)
純 度 : 98.9%

1.2 被験物質の物理化学的性状等

性 状 : うすい灰色～赤みの灰色、結晶～粉末
融 点 : 80℃
沸 点 : 180℃
水 溶 解 性 : 不溶

1.3 用途、生産量

用 途 : オゾン劣化防止剤、有機ゴム薬品（老化防止剤）
製造・輸入量 : <20,000t（2013年度）

1.4 許容濃度、管理濃度

設定されていない（OSHA, NIOSH, ACGIH, 日本産業衛生学会）

2. 選定理由

強い遺伝毒性あり（H26年度遺伝毒性評価WG）

微生物を用いる変異原性試験（エームズ試験）：陰性

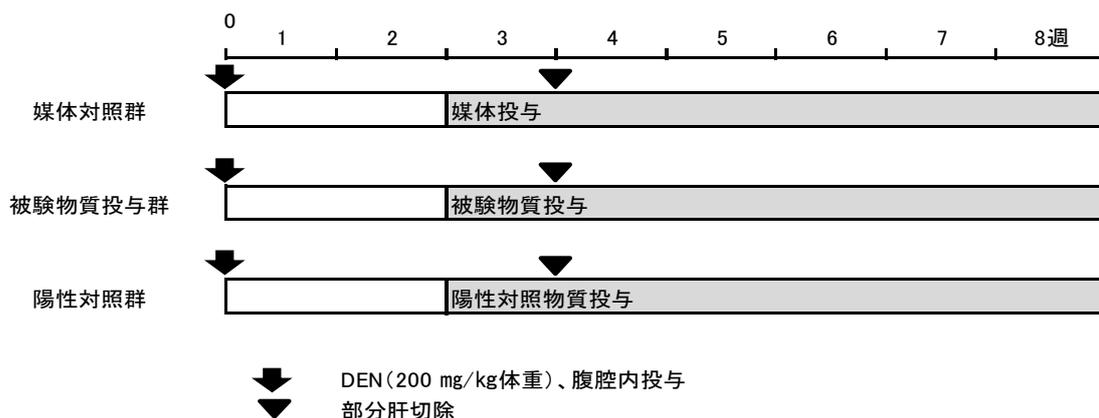
CHL/IU細胞を用いる染色体異常試験：陽性

3. 肝中期発がん性試験結果要約

1) 目的

1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼンの肝臓に対する発がんプロモーション作用の検索。

2) 方法



試験は、6週齢の雄ラット (F344/DuCrIj)、1群当たり22匹を用いて、5群構成 (計110匹) で行った。動物に*N*-ニトロソジエチルアミン (DEN) を200 mg/kg体重の用量で1回腹腔内投与し、2週間後から、1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼンを0 (媒体対照、オリーブ油)、4、15及び60 mg/kg体重の用量で、6週間、毎日、強制経口投与した。また、陽性対照として、フェノバルビタールナトリウムを25 mg/kg体重の用量で、同期間、強制経口投与する群を設けた。1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼンの投与開始1週間後には、肝臓の約2/3を切除する手術を行った。6週間の投与終了翌日に、動物はイソフルラン吸入麻酔により安楽死させ、剖検した。

肝臓 (右上葉、右下葉及び尾状葉) は、10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液で固定した後、GST-P陽性細胞巢の解析を実施した。GST-P陽性細胞巢の解析は、胎盤型 Glutathione S-transferase (GST-P)の免疫組織学的染色 (ヒストファイン シンプルステインラット MAX-PO(MULTI)抗 GST-P ポリクローナル抗体×1000希釈) を行って実施した。病理標本画像解析装置 (オリンパス株式会社、VS120; 画像解析ソフトウェア、Visiopharm A/S, tissuemorphDP™) を用いて、直径0.2 mm以上の面積に相当する GST-P陽性細胞巢について個数と面積を計測し、評価した。

3) 結果

要約表

群	有効 動物数	最終体重 g	肝臓重量		GST-P 陽性細胞巢	
			g	%	no./cm ²	mm ² /cm ²
媒体対照	22	263	6.529	2.683	5.385	0.427
4 mg/kg	22	264	6.802 △	2.775 ▲	5.773	0.443
15 mg/kg	21	264	7.963 ▲	3.239 ▲	4.282	0.302 ▽
60 mg/kg	19	252 ▼	11.229 ▲	4.815 ▲	7.660 ▲	0.491
陽性対照	21	275 ▲	8.452 ▲	3.364 ▲	10.752 ▲	0.937 ▲

△▽ p<0.05, ▼▲ p<0.01.

各値は平均値を示す。

動物の生死及び一般状態に投与の影響はみられなかった。60 mg/kg 群には体重増加の抑制が認められた。肝臓重量は 4 mg/kg 群から増加した。小葉中心性の肝細胞肥大と脂肪変性が 60 mg/kg 群に観察された。GST-P 陽性細胞巢は、15 mg/kg 群には数の減少傾向と面積の減少がみられ、60 mg/kg 群では数について明らかな増加が認められた。なお、腎臓には重量の増加が 60 mg/kg 群で、近位尿細管の好塩基性変化が 15 mg/kg 群と 60 mg/kg 群の少数例に観察された。

陽性対照群は、媒体対照群に比較して体重及び肝臓重量の増加が認められた。GST-P 陽性細胞巢は、媒体対照群に比較して単位面積当たりの数、面積ともに増加し、肝臓に対する発がんプロモーション作用は陽性であると確認された。

4) 結論

1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼンは、60 mg/kg/day の用量で肝臓に対する発がんプロモーション作用を示す。

参考1 1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼンの有害性情報

急性毒性：ラット LD₅₀=720 mg/kg

反復投与毒性：SD ラット 28 日間強制経口投与試験 (10, 30, 100 mg/kg/day)

100 mg/kg: 体重増加抑制、赤血球数減少、網赤血球増加、総ビリルビン濃度増加、総蛋白濃度増加、ビリルビン尿
肝・腎・脾重量増加
肝小葉中間帯の脂肪化、肝細胞壊死、尿細管再生性変化

30 mg/kg: 総蛋白濃度増加、ビリルビン尿、肝重量増加
肝小葉中間帯の脂肪化

NOEL 10 mg/kg/day

発がん性：報告なし

参考2 用量設定試験（予備試験）の主な結果

① 無処置動物 3 週間反復投与（強制経口投与）

F344 ♂8 週齢、0, 10, 30, 100, 200 mg/kg

200 mg/kg 投与 2 回で死亡がみられ投与中止

100 mg/kg 軟便、体重増加抑制（93%）
網赤血球数増加、総コレステロール・BUN↑
肝臓・腎臓重量↑

30 mg/kg 総コレステロール↑、肝臓・腎臓重量↑

10 mg/kg 総コレステロール↑、肝臓重量↑

② 部分肝切除動物 2 週間反復投与（強制経口投与）

F344 ♂9 週齢、0, 30, 60, 100 mg/kg

100 mg/kg 軟便、体重増加抑制（95%）、肝臓・腎臓・脾臓重量↑

60 mg/kg 体重増加抑制（94%）、肝臓・腎臓重量↑

30 mg/kg 肝臓重量↑

投与用量の設定

4 mg/kg, 15 mg/kg, 60 mg/kg