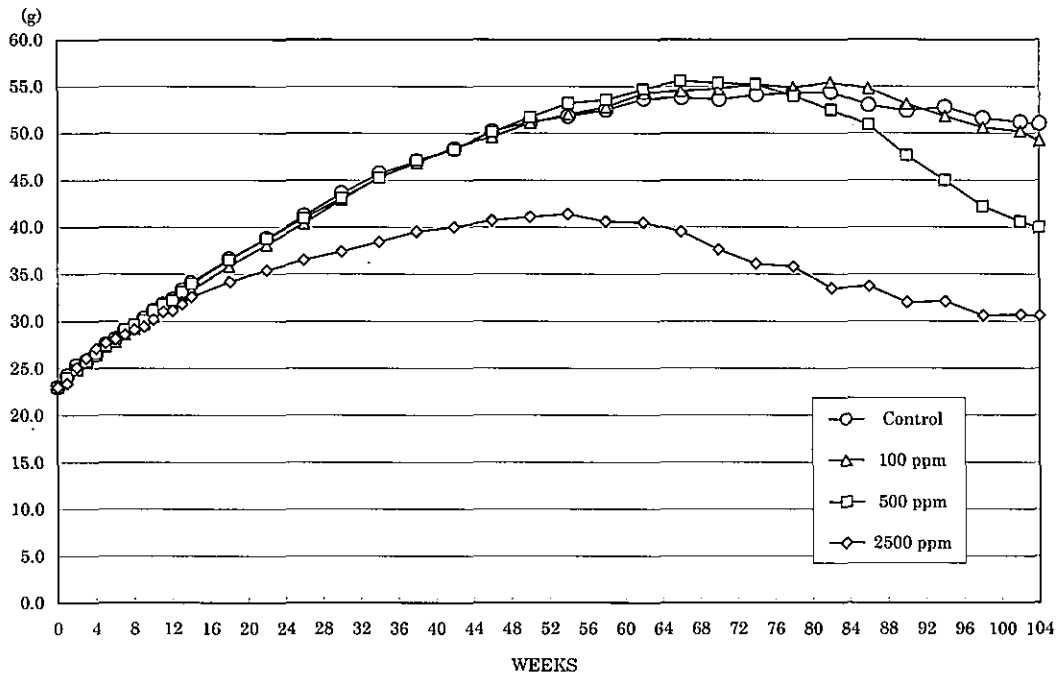


MALE



FEMALE

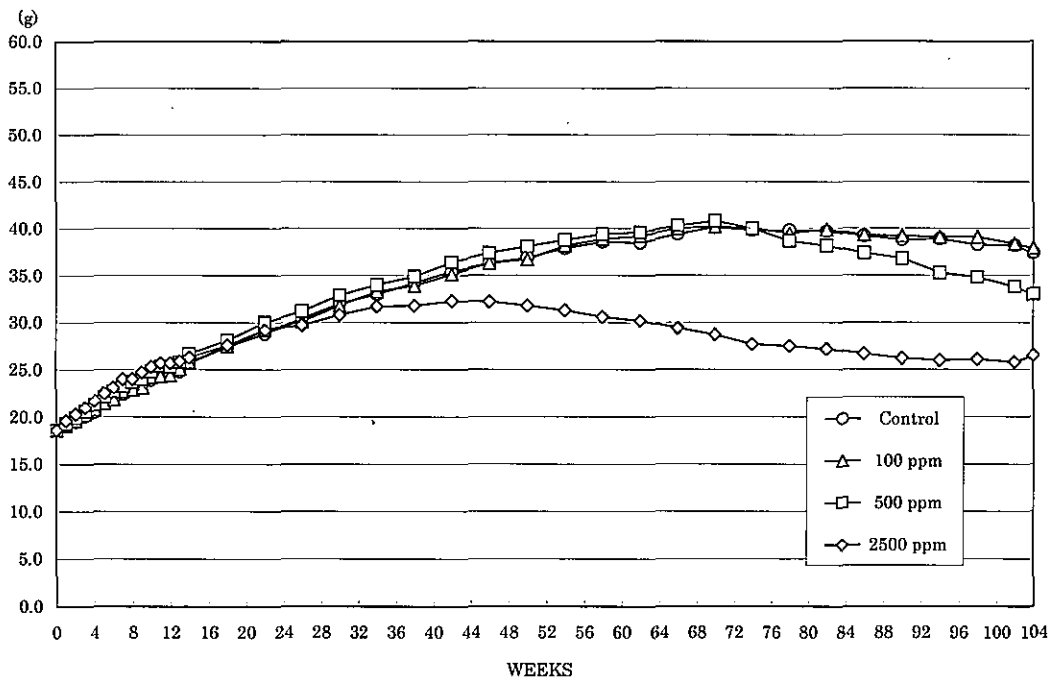


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF 1-CHLORO-2-NITROBENZENE

④ 2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンの
経口暴露(混餌)によるがん原性試験結果

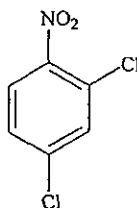
1 被験物質について

1.1. 名称等

名 称 : 2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼン (2,4-Dichloro-1-nitrobenzene)

IUPAC名 : 2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼン (2,4-Dichloro-1-nitrobenzene)

1.2. 構造式、分子量



分子量 : 192.00

CAS.No. : 611-06-3

1.3. 物理化学的性状

外 観 : 淡黄色の固体

融 点 : 33℃

溶 解 性 : 水に難溶

1.4. 用途

医薬品原料 (鎮痛解熱剤)、除草剤原料、染料・顔料中間体及び写真薬原料

1.5. 生産量、製造業者

① 生産量(輸入量)

1,678 t (製造 1,316 t 輸入 362 t) (平成 8 年度、ジクロロニトロベンゼンとして)

② 製造 (輸入) 業者

石原産業、住友化学工業

1.6. 許容濃度等

日本産業衛生学会 : なし

ACGIH : なし

1.7. 変異原性

日本バイオアッセイ研究センターで実施した変異原性試験では、微生物を用いた試験及び培養細胞を用いた試験の何れも陽性を示した。微生物を用いた試験の比活性値は 4.81×10^3 /mg(菌株:TA100、代謝活性化あり)であり、培養細胞を用いた試験の D_{20} 値は 0.076 mg/mL(細胞株:CHL/IU、代謝活性化あり)であった。

2. 目的

2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンのがん原性を検索する目的でラットとマウスを用いた混餌経口投与による長期試験を実施した。

3. 方法

試験は、ラット (F344/DuCrj(Fischer)) とマウス (Crj:BDF₁) を用い被験物質投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群の構成で、雌雄各群とも 50 匹とし、合計ラット 400 匹、マウス 400 匹を用いた。

被験物質の投与は、2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンを混合した飼料を動物に自由摂取させることにより行った。投与濃度は、ラットでは雌雄とも 750、1500、3000 ppm (公比 2)、マウスでは雄が 750、1500、3000 ppm、雌が 1500、3000、6000 ppm (公比 2) とした。投与期間は 2 年間 (104 週間) 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。

4. 結果

ラットでは、雌雄とも被験物質の投与による生存率の低下は認められなかった。体重は、投与濃度に対応した増加抑制を示し、104 週の雌雄 3000 ppm 群の体重抑制率は、対照群と比較して、それぞれ 14%と 15%であった。摂餌量は、雌雄とも投与群で投与開始初期に僅かな低値が散見された。一般状態の観察では、雌雄とも 2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンの代謝物に起因する黄色尿が投与群の全ての動物に投与期間を通して観察された。

腫瘍の発生増加は、腎臓 (腎細胞癌、腎細胞腺腫) と包皮腺 (腺腫) にみられた。これらの腫瘍の発生増加が認められた濃度は、腎臓腫瘍が雌雄とも 1500 ppm 以上、包皮腺腫瘍が雄の 3000 ppm であった。また、腎臓腫瘍の前腫瘍性病変である異型尿細管過形成は、雌雄とも最低濃度の 750 ppm 群からみられた。

腫瘍以外の影響は、雌雄とも腎臓 (雌雄で慢性腎症と近位尿細管の好酸滴、雄で腎乳頭の鉱質沈着と腎盂上皮の過形成) にみられた。これらの影響は、雌雄とも最低濃度の 750 ppm からみられた。

マウスでは、生存率の低下が雄の 1500 ppm 以上の群、雌の 3000 ppm 以上の群でみられた。生存率の低下の原因は、雄では肝臓腫瘍、雌では肝臓腫瘍と腹膜腫瘍による死亡の増

加であった。体重は雄の 1500 ppm 以上の群と雌の全投与群で投与濃度に対応した増加抑制を示し、体重増加の抑制が始まった時期も投与濃度に対応して早まっていた。摂餌量は、雄の 3000 ppm 群と雌の 6000 ppm 群で投与初期から中期にかけて低値がみられた。一般状態の観察では、雌雄とも 2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンの代謝物に起因する黄色尿が投与群の全ての動物に投与期間を通して観察された。

腫瘍の発生増加は雌雄とも肝臓（肝芽腫、肝細胞癌及び肝細胞腺腫）と腹膜（血管肉腫）にみられた。これらの腫瘍の転移は、肝芽腫と肝細胞癌が肺などに、血管肉腫が子宮、膀胱などに認められた。発生増加が認められた濃度は、肝臓腫瘍が最低濃度である雄 750 ppm、雌 1500 ppm から、腹膜腫瘍が雄 3000 ppm、雌 1500 ppm からであった。また、肝臓の前腫瘍性病変とされている好酸性小増殖巣が、雌の 3000 ppm の群からみられた。

腫瘍以外の影響は、雌雄とも肝臓（肝細胞の小葉中心性肥大）と上部気道（鼻腔：雌雄の色素沈着、腺と嗅上皮の呼吸上皮化生、雌の呼吸上皮と嗅上皮のエオジン好性変化、鼻咽頭：雌雄のエオジン好性変化）にみられた。肝臓への影響は雄では 750 ppm から、雌は 6000 ppm、上部気道への影響は雄 750 ppm、雌 1500 ppm から認められた。

5. まとめ

ラットでは、雌雄とも、腎臓腫瘍（腎細胞癌及び腎細胞腺腫）の発生増加が認められ、これらの腫瘍の発生増加は 2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンの雌雄に対するがん原性を示す明らかな証拠であると考えられた。また、雄では包皮腺の腺腫の発生増加もみられた。

マウスでは、雌雄とも、肝臓腫瘍（肝芽腫、肝細胞癌及び肝細胞腺腫）と腹膜腫瘍（血管肉腫）の発生増加が認められ、これらの腫瘍の発生増加は 2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンの雌雄に対するがん原性を示す明らかな証拠であると考えられた。

腫瘍発生一覧表

2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼン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	750	1500	3000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	皮膚/付属器	毛嚢上皮腫	1	0	3	1		
		角化棘細胞腫	1	3	3	1		
	皮下組織	線維腫	4	7	3	3		
		肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	0	1	0	3	↑
	肝臓	肝細胞腺腫	2	1	5	3		
	膵臓	島細胞腺腫	0	3	1	0		
	腎臓	腎細胞腺腫	0	0	3	26 **	↑↑	↑↑
	下垂体	腺腫	16	11	6 *	5 **a)		↓↓
	甲状腺	C-細胞腺腫	9	7	4	0 **		↓↓
	副腎	褐色細胞腫	2	2	5	1		
	精巣	間細胞腫	43	48	50 **	49 *	↑↑	↑
	乳腺	線維腺腫	1	2	4	3		
	包皮腺	腺腫	1	4	2	7 *	↑	↑
腹膜	中皮腫	2	0	3	3			
悪 性 腫 瘍	脾臓	単核球性白血病	2	2	3	0		
	腎臓	腎細胞癌	0	0	2	23 **	↑↑	↑↑
	甲状腺	C-細胞腺癌	0	1	1	0		
	腎臓	腎細胞腺腫+腎細胞癌	0	0	5 *	38 **	↑↑	↑↑
	甲状腺	C-細胞腺腫+C-細胞腺癌	9	8	5	0 **		↓↓

a) : 検査動物数 49、他は上段に表示の検査動物数と同じ

2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼン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	750	1500	3000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	腎臓	腎細胞腺腫	0	0	3	26 **	↑↑	↑↑
	下垂体	腺腫	11	11	13	12		
	甲状腺	C-細胞腺腫	6	4	4	3		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	11	9	7	14		
	乳腺	線維腺腫	7	5	12	5		
	包皮腺	腺腫	2	1	4	2		
悪 性 腫 瘍	脾臓	単核球性白血病	8	3	3	1 *		↓
	腎臓	腎細胞癌	0	0	0	12 **	↑↑	↑↑
	子宮	子宮内膜間質性肉腫	2	3	4	4		
	腎臓	腎細胞腺腫+腎細胞癌	0	0	3	32 **	↑↑	↑↑

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
 - ↑: $p \leq 0.05$ で有意増加
 - ↑↑: $p \leq 0.01$ で有意増加
 - ↓: $p \leq 0.05$ で有意減少
 - ↓↓: $p \leq 0.01$ で有意減少
- (Fisher 検定)
(Peto, Cochran-Armitage 検定)
(Cochran-Armitage 検定)

2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンのがん原性試験における主な腫瘍発生 (マウス 雄)

	投与濃度 (ppm)		0	750	1500	3000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	2	3	7	1	↑↑	↑↑
		肝臓	肝細胞腺腫	18	34 **	30 *		
	ハーダー腺	血管腫	3	3	5	1		
		腺腫	5	2	2	2		
		腹膜	血管腫	0	1	0		
悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	7	8	4	4	↑↑	↑
		リンパ節	悪性リンパ腫	3	1	3		
	肝臓	肝細胞癌	7	7	11	15 *		
		肝芽腫	1	5	16 **	27 **		
		組織球性肉腫	2	3	3	1		
	膀胱	組織球性肉腫	3	0	1	0		
		精巢上体	組織球性肉腫	0	1	1		
	腹膜	血管肉腫	1	0	2	5		
肝臓		肝細胞腺腫+肝細胞癌 +肝芽腫	19	39 **	41 **	45 **		
腹膜	血管腫+血管肉腫	1	1	2	5			

2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンのがん原性試験における主な腫瘍発生 (マウス 雌)

	投与濃度 (ppm)		0	1500	3000	6000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		49	50	50	50		
良性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	0	4	1	1	↑↑	↑↑
		肝臓	肝細胞腺腫	8	25 **	42 **		
	卵巣	血管腫	3	2	3	0		
		囊胞腺腫	2	4	0	1		
		腹膜	血管腫	0	0	1		
悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	2	2	3	2	↑↑	↑↑
		リンパ節	悪性リンパ腫	19	23	11		
	脾臓	悪性リンパ腫	0	4	3	1		
		肝臓	肝細胞癌	1	2	11 **		
	子宮	肝芽腫	0	2	7 **	7 **		
		組織球性肉腫	0	0	1	2		
		組織球性肉腫	13	9	14	6		
腹膜	血管肉腫	0	3	7 **	17 **			
肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌 +肝芽腫	8	28 **	43 **	48 **			
腹膜	血管腫+血管肉腫	0	3	8 **	17 **			

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)

↑ : $p \leq 0.05$ 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)

6. 図

1) ラット

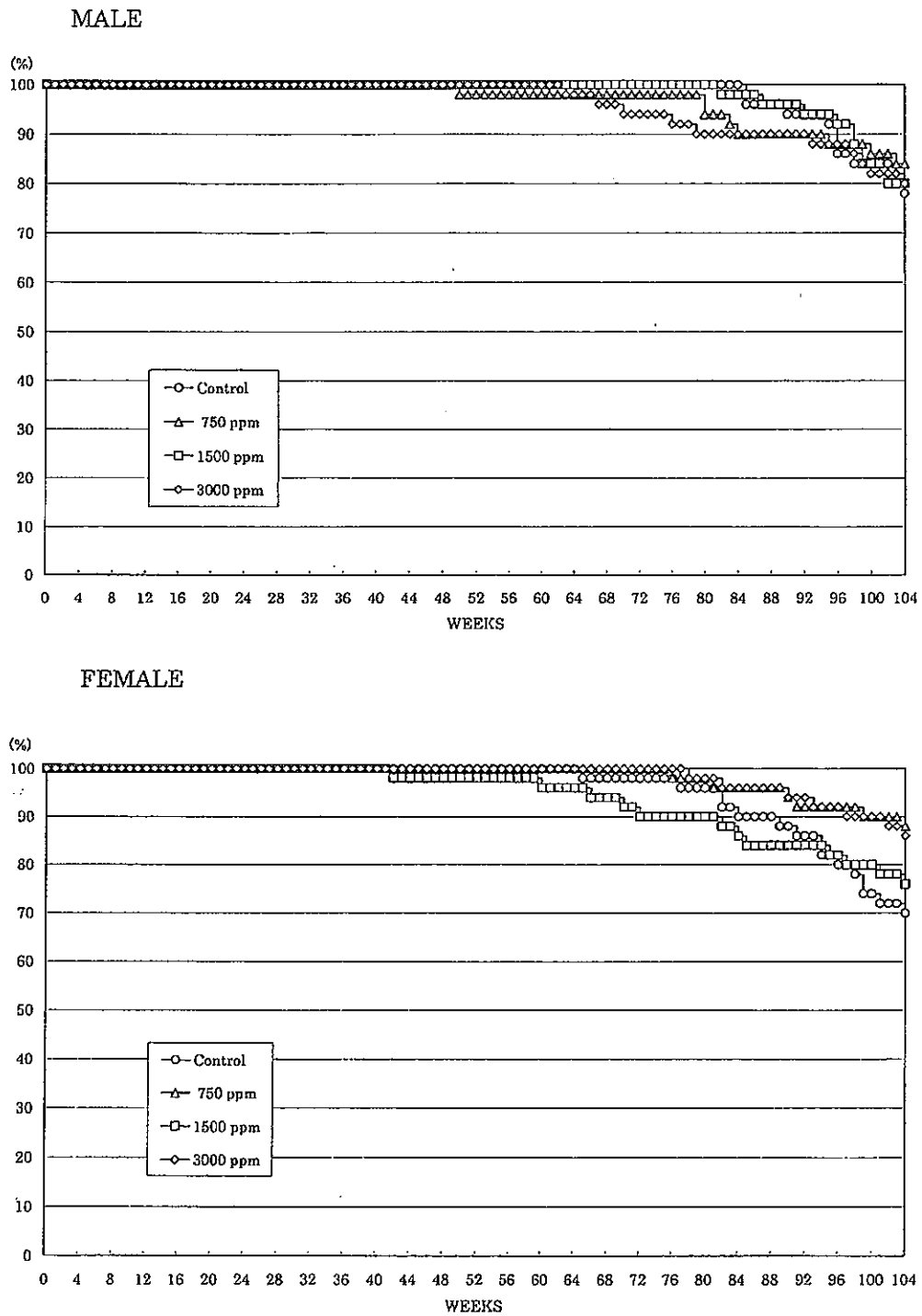
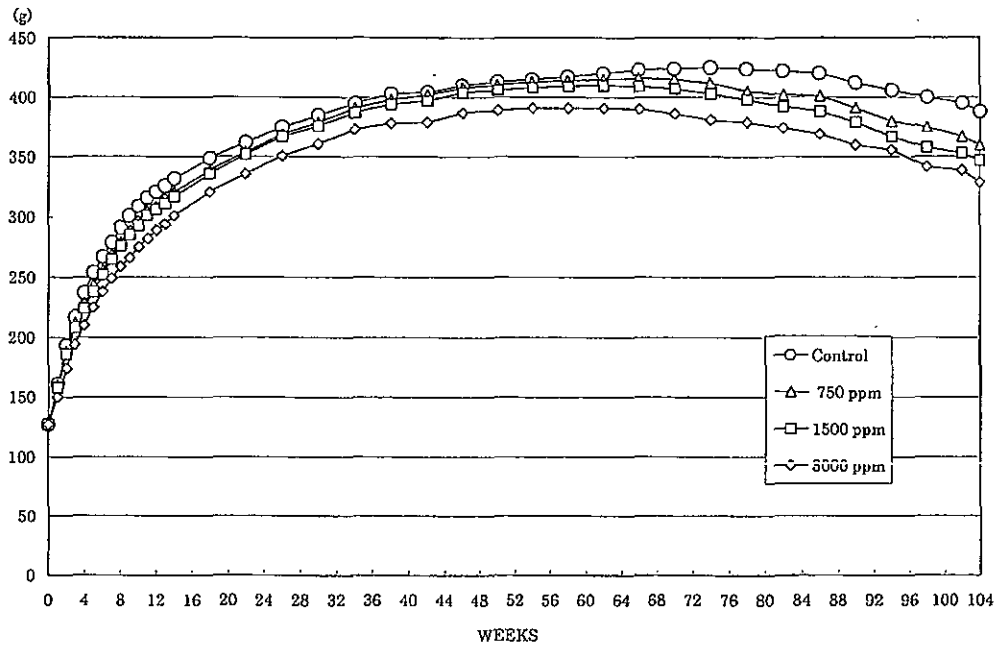


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF 2,4-DICHLORO-1-NITROBENZENE

MALE



FEMALE

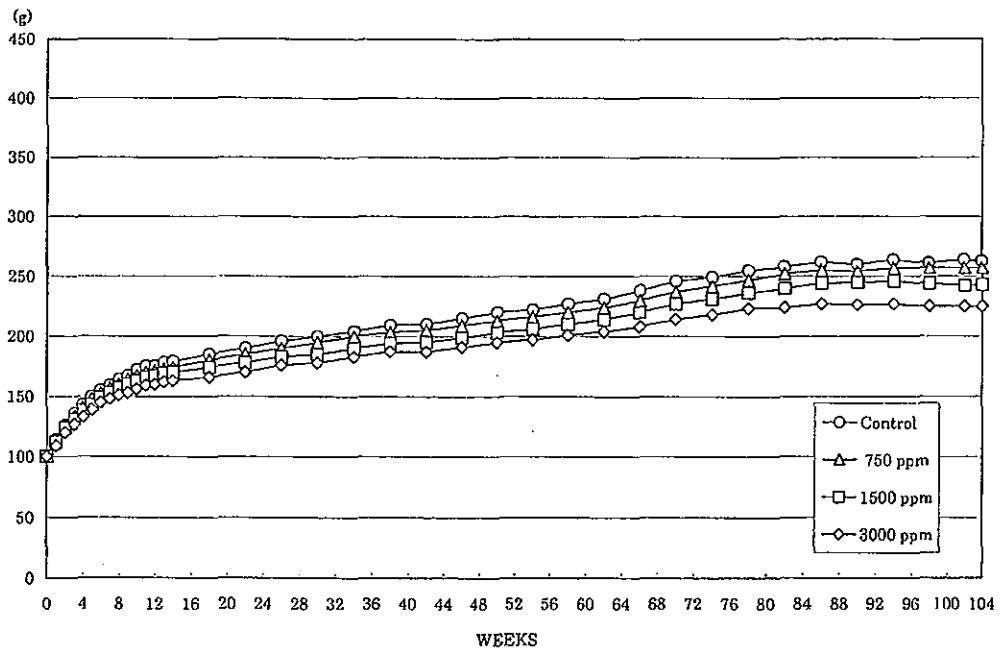


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF 2,4-DICHLORO-1-NITROBENZENE

2) マウス

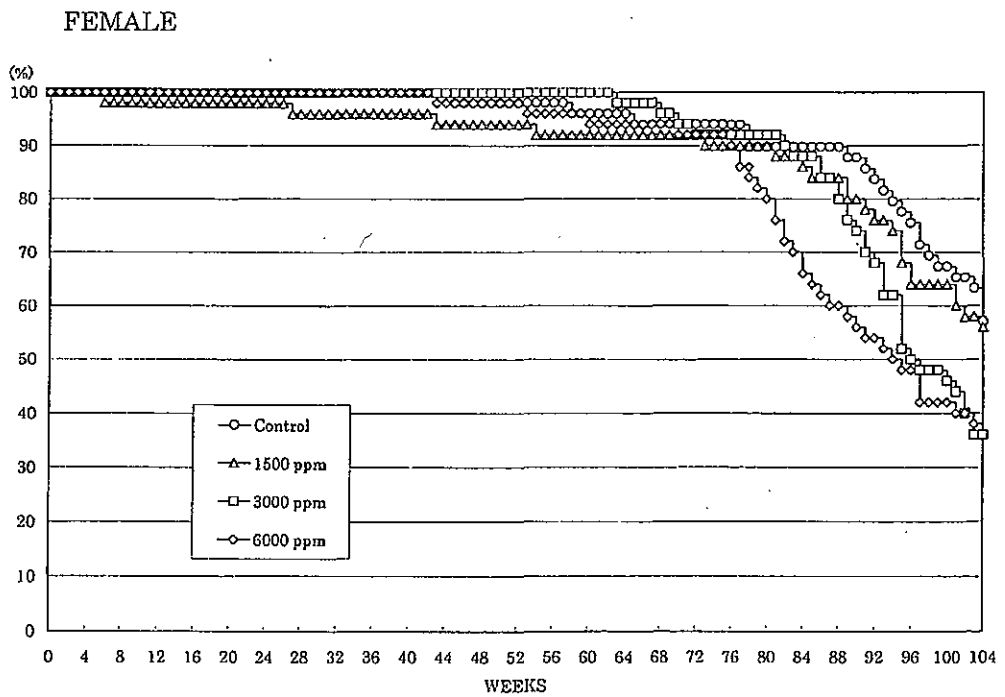
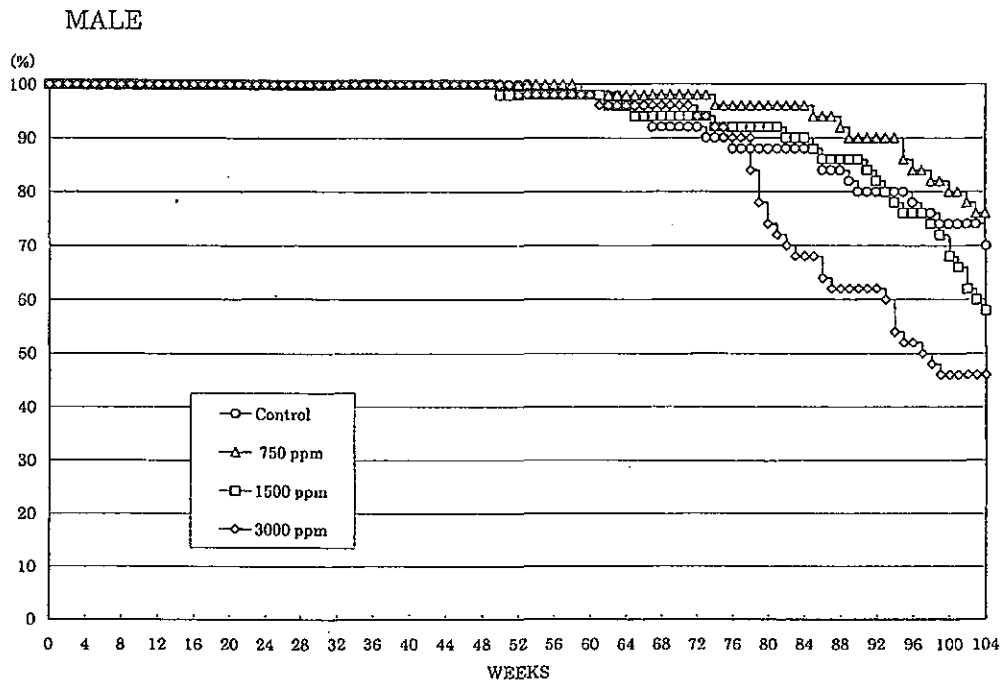


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF 2,4-DICHLORO-1-NITROBENZENE