

指針予定 8 物質のがん原性試験結果

- ① 塩化アリル 1
- ② オルトフェニレンジアミン及びその塩 1 1
- ③ 1-クロロ-2-ニトロベンゼン 2 1
- ④ 2, 4-ジクロロ-1-ニトロベンゼン 3 1
- ⑤ 1, 2-ジクロロプロパン 4 1
- ⑥ ノルマルブチル-2, 3-エポキシプロピルエーテル 5 1
- ⑦ パラニトロアニソール 6 1
- ⑧ 1-ブロモ-3-クロロプロパン 7 1

① アリルクロリド

(がん原性試験)

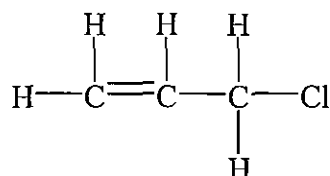
1 被験物質について

1.1. 名称と別称

名 称：アリルクロリド (Allyl Chloride)

IUPAC 名：3-クロロプロペン (3-Chloropropene)

1.2. 構造式、分子量



分子量：76.53

CAS.No.：107-05-1

1.3. 物理化学的性状

外 観：無色透明の液体

沸 点：44～45℃

溶解性：水に難溶 (0.36g/100ml 水、20℃)

1.4. 用途

エピクロロヒドリン、アリルエーテル、アリルアミン、ジアリルフタレートなどのアリル誘導体化合物、除草剤、殺虫剤などの農薬原料、鎮静剤、麻酔剤などの医薬原料、香料原料、その他有機合成原料

1.5. 生産量、製造業者

① 生産量

平成8年度の生産量は、42,747 t (製造 42,747 t、輸入 0 t) であった。

経済産業省の化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成13年度実績) の確報値では「化学物質別製造 (出荷) 及び輸入量計」が1万トン以上10万トン未満に分類されている。

② 製造業者

鹿島ケミカル、ダイソー、住友化学工業

1.6. 許容濃度等

日本産業衛生学会：なし

IARC：グループ 3

ACGIH：1 ppm (TWA)、2 ppm (STEL)、発癌性分類 A3

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または培養細胞を用いた試験の何れも陽性を示し、微生物を用いた試験の比活性値は $6.96 \times 10/\text{mg}$ (菌株:TA100、代謝活性化なし)であり、培養細胞を用いた試験の SD_{20} 値は 0.37 mg/mL (細胞株:CHL、代謝活性化なし)であった。

2. 目的

アリルクロリドのがん原性を検索する目的でラット (F344/DuCrj(Fischer)) とマウス (Crj:BDF₁) を用いた吸入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、アリルクロリドを 1 日 6 時間、1 週 5 日間、動物に全身暴露することにより行った。投与濃度は、ラットは雌雄とも 25、50、100 ppm とし、マウスは雌雄とも 50、100、200 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、雄の 100 ppm 群で生存率が低下した。投与群の体重には変化がみられなかったが、雌雄とも 100 ppm 群で失調性歩行または麻痺性歩行がみられた。腫瘍性病変としては、100 ppm 群の雄に膀胱の移行上皮癌及び甲状腺の濾胞状腺腫の発生増加がみられた。なお、肺の細気管支-肺胞上皮腺腫、皮膚の角化棘細胞腫、乳腺の線維腺腫及び腹膜の中皮腫も発生増加がみられたが、アリルクロリドとの関連は不明確であった。雌には、アリルクロリドの暴露によると考えられる腫瘍の発生増加は認められなかった。非腫瘍性病変としては、雄は腎臓、鼻腔、舌及び脾臓、雌は腎臓及びハーダー腺に変化がみられた。雄の腎臓には慢性腎症の程度の増強が 50 ppm 以上の群、腎盂に尿路上皮の過形成の増加が 100 ppm 群にみられ、近位尿細管の上皮細胞の核の増大が 50 ppm 以上の群、好酸滴の出現が全投与群で、それぞれ少数例にみられた。また、雄の鼻腔には、嗅上皮のエオジン好性変化の程度の増強が全投与群でみられた。雌の腎臓には近位尿細管の上皮細胞の核の増大と好酸滴の出現が全投与群でみられた。その他、雄の投与群には脾臓の線維症と舌の動脈炎の発生が投与濃度に対応して増加した。また、雌の 100 ppm 群にはハーダー腺のリンパ球浸潤の発生増加が認められた。

マウスでは、雌雄とも 200 ppm 群で生存率が低下した。特に、200 ppm 群の雄は 97

週までに全動物が死亡し、病理学的にみた死因は尿閉が多かった。また、雄の全投与群と雌の 100 ppm 以上の群に失調性歩行または麻痺性歩行がみられた。腫瘍性病変としては、雌雄とも 100 ppm 以上の群にハーダー腺の腺腫の発生増加が認められた。なお、肺の細気管支-肺胞上皮腺腫の発生増加が雌雄にみられたが、アリルクロリドとの関連は不明確であった。非腫瘍性病変としては、雄に鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化の発生増加が 50 ppm 群と 100 ppm 群に認められた。

5. まとめ

ラットでは、雄の膀胱に移行上皮癌の発生増加が認められた。この腫瘍の発生増加はアリルクロリドの雄ラット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、甲状腺に濾胞状腺腫の発生増加が認められた。雌には、アリルクロリドの暴露によると考えられる腫瘍の発生増加は認められなかった。

マウスでは、アリルクロリドの投与により、雌雄ともハーダー腺の腺腫の発生増加が認められ、この腫瘍の発生増加はアリルクロリドの雌雄マウスに対するがん原性を示唆する証拠であると考えられた。

また、ラット及びマウスの雌雄に失調性歩行又は麻痺性歩行がみられた。

腫瘍発生一覧表

アリルクロリド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	25	50	100	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	膀胱	移行上皮乳頭腫	2	0	0	2		
	甲状腺	濾胞状腺腫	1	2	2	4 a)	↑	
		C-細胞腺腫	14	12	15	7 a)		
	肺	細気管支 - 肺胞上皮腺腫	5	0	4	8	↑	
	皮膚	角化棘細胞腫	1	0	2	4	↑	↑
		扁平上皮乳頭腫	0	1	1	1		
	乳腺	線維腺腫	0	0	3	3	↑	↑
		腺腫	2	0	0	2		
	皮下	線維腫	2	5	1	4		
	脾臓	脾島腺腫	2	5	4	1		
	下垂体	腺腫	15	17	13	17		
	副腎	褐色細胞腫	6	5	9	8		
	精巣	間細胞腫	38	47	45	43		
悪性腫瘍	膀胱	移行上皮癌	0	1	0	5*	↑↑	↑↑
	甲状腺	濾胞状腺癌	0	1	2	2 a)		
		C-細胞癌	0	1	0	3 a)	↑	↑
	肺	細気管支 - 肺胞上皮癌	0	1	2	1		
	皮膚	扁平上皮癌	0	0	2	0		
	腹膜	中皮腫	0	1	4	4	↑↑	↑
	脾臓	単核球性白血病	6	11	10	9		
甲状腺	濾胞状腺腫/濾胞状腺癌	1	3	4	5 a)	↑		
肺	細気管支 - 肺胞上皮腺腫/ 細気管支 - 肺胞上皮癌	5	1	6	9	↑		

アリルクロリド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	25	50	100	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	1	2	0	3		
	下垂体	腺腫	15	14	17	15		
	甲状腺	C-細胞腺腫	6	9	10	9		
	子宮	内膜間質性ポリープ	9	11	8	4		
	乳腺	線維腺腫	4	6	11	8		
	包皮腺	腺腫	1	1	1	3		
悪性腫瘍	脾臓	単核球性白血病	11	10	9	9		
	子宮	内膜間質性肉腫	2	0	3	3		
	乳腺	腺癌	0	3	1	0		

検定結果については生物学的意義を考慮して記載した。

a): 検査動物数49

*: $P \leq 0.05$ 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)

アリルクロリド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	50	100	200	Peto 検 定	Cochran- Armitage 検定
	検 査 動 物 数		50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	ハーダー腺	腺腫	3	4	14*	8	↑↑	
	肺	細気管支 - 肺胞上皮腺腫	4	13*	11*	3	↑↑	
	脾臓	血管腫	3	1	1	0		
	肝臓	肝細胞腺腫	7	9	4	1		
悪 性 腫 瘍	肺	細気管支 - 肺胞上皮癌	3	4	2	0		
	リンパ節	悪性リンパ腫	7	7	5	1		
	肝臓	肝細胞癌	6	6	4	1		
	肺	細気管支 - 肺胞上皮腺腫 /細気管支 - 肺胞上皮癌	7	17*	13	3	↑	

アリルクロリド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	50	100	200	Peto 検 定	Cochran- Armitage 検定
	検 査 動 物 数		50	50	49	50		
良 性 腫 瘍	ハーダー腺	腺腫	0	4	8**	9**	↑↑	↑↑
	肺	細気管支 - 肺胞上皮腺腫	0	3	6*	5*	↑↑	↑
	肝臓	肝細胞腺腫	2	2	3	0		
	下垂体	腺腫	8	5	2	1		
	卵巣	血管腫	3	2	0	2		
	子宮	内膜間質性ポリープ	4	1	0	1		
悪 性 腫 瘍	肺	細気管支 - 肺胞上皮癌	1	1	1	0		
	リンパ節	悪性リンパ腫	17	19	17	16		
	脾臓	悪性リンパ腫	5	2	1	2		
	肝臓	肝細胞癌	3	1	0	1		
	子宮	組織球性肉腫	7	13	9	8		
	乳腺	腺癌	1	2	3	0		
	骨	骨肉種	0	3	0	0		
	肺	細気管支 - 肺胞上皮腺腫 /細気管支 - 肺胞上皮癌	1	4	7*	5	↑↑	

検定結果については生物学的意義を考慮して記載した。

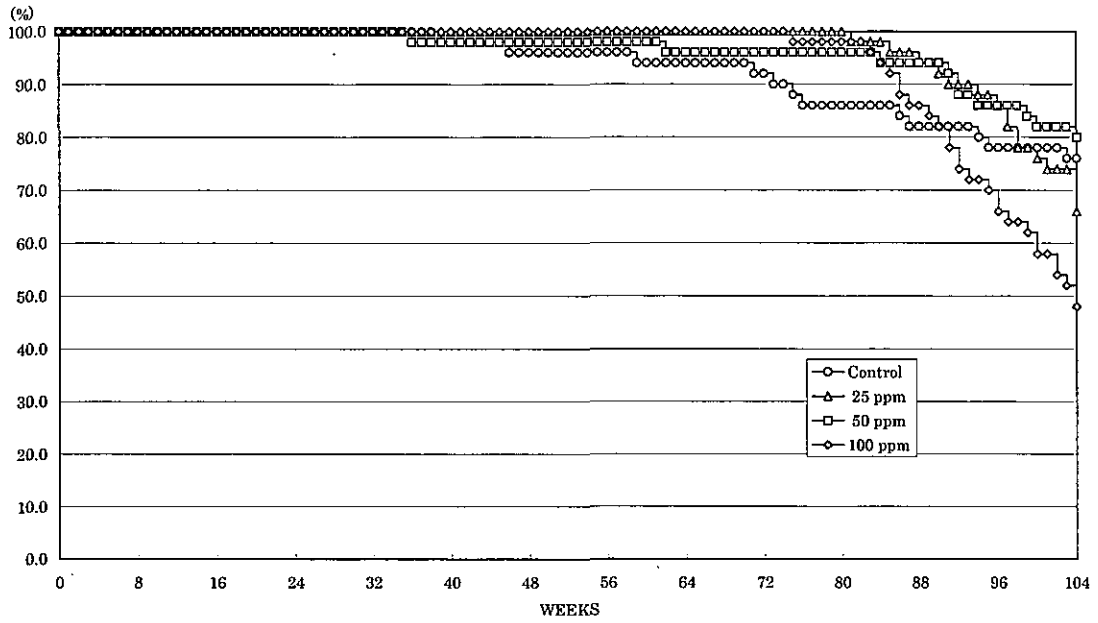
*: $P \leq 0.05$ で有意、 **: $P \leq 0.01$ で有意 (Fisher検定)

↑: $P \leq 0.05$ で有意増加、 ↑↑: $P \leq 0.01$ で有意増加 (Peto、Cochran-Armitage検定)

6. 図

1) ラット

MALE



FEMALE

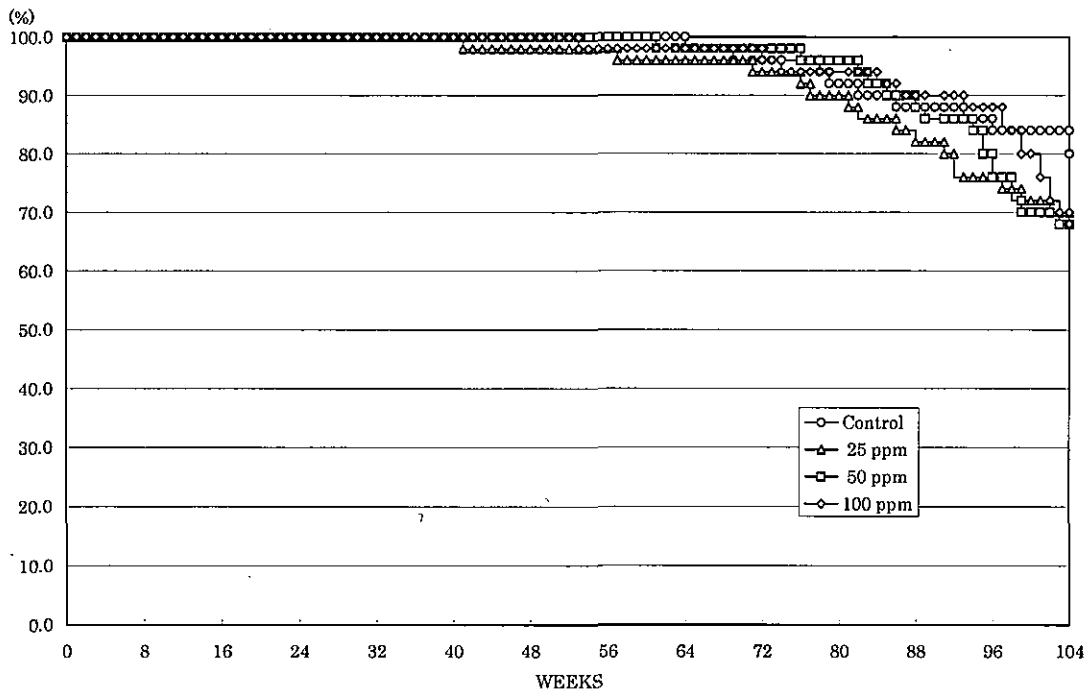
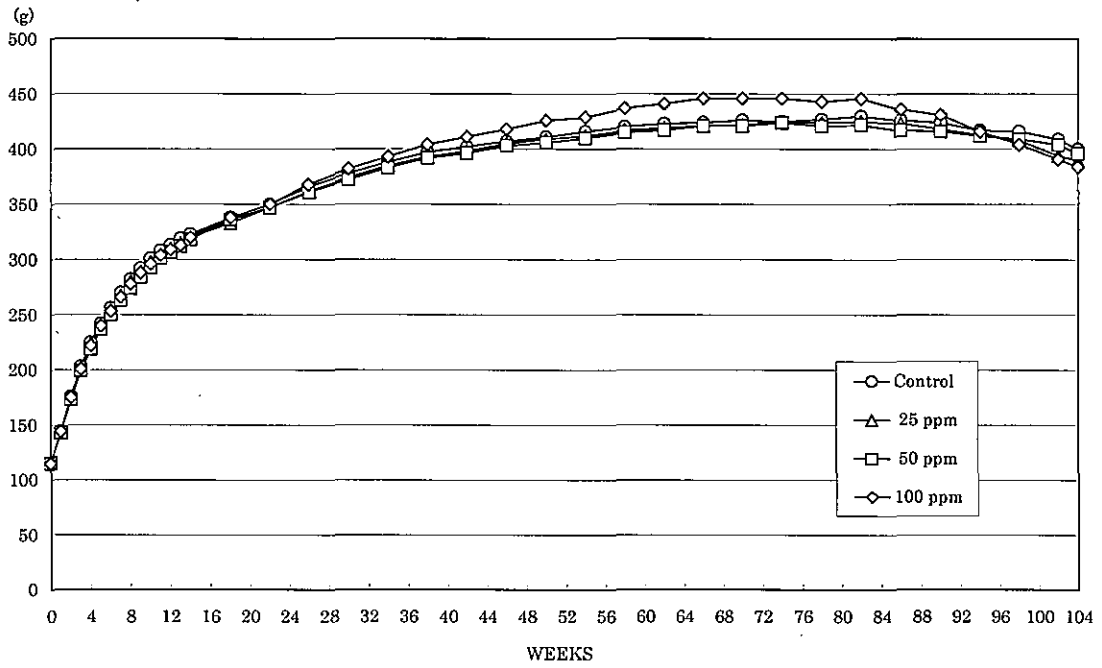


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF ALLYL CHLORIDE

MALE



FEMALE

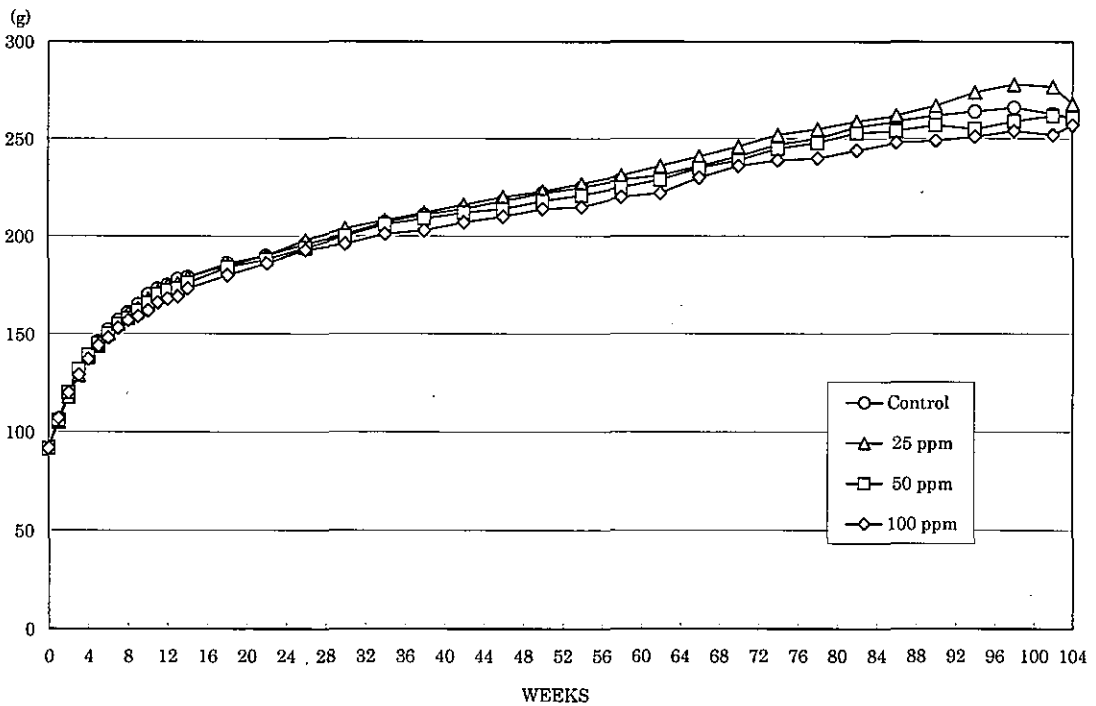
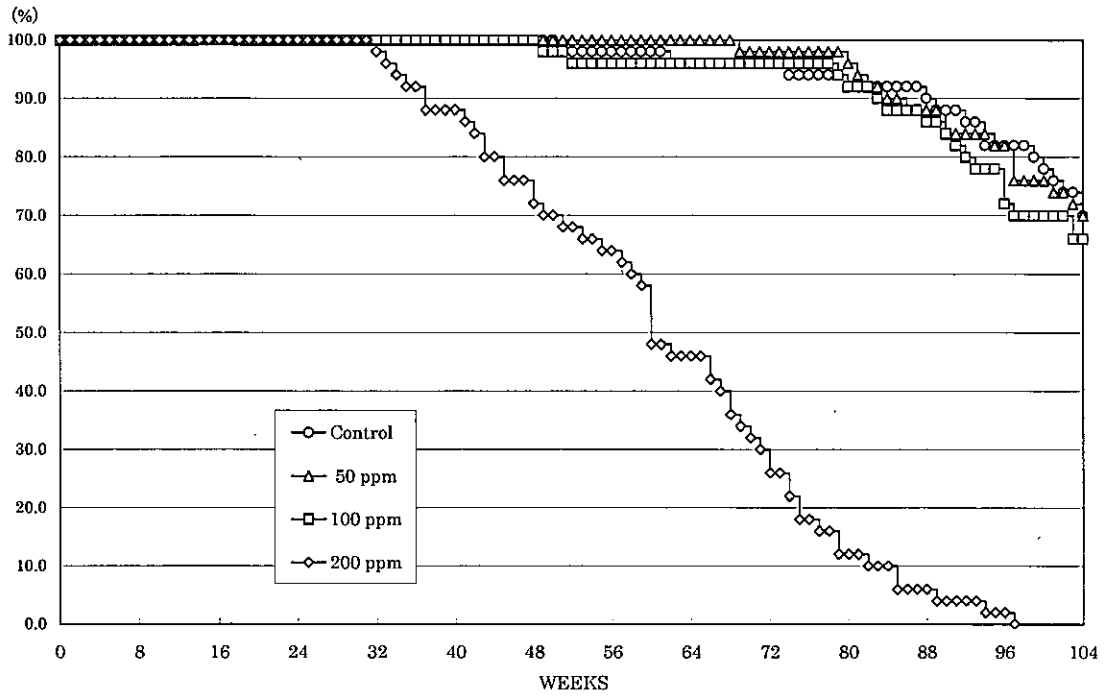


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF ALLYL CHLORIDE

2) マウス

MALE



FEMALE

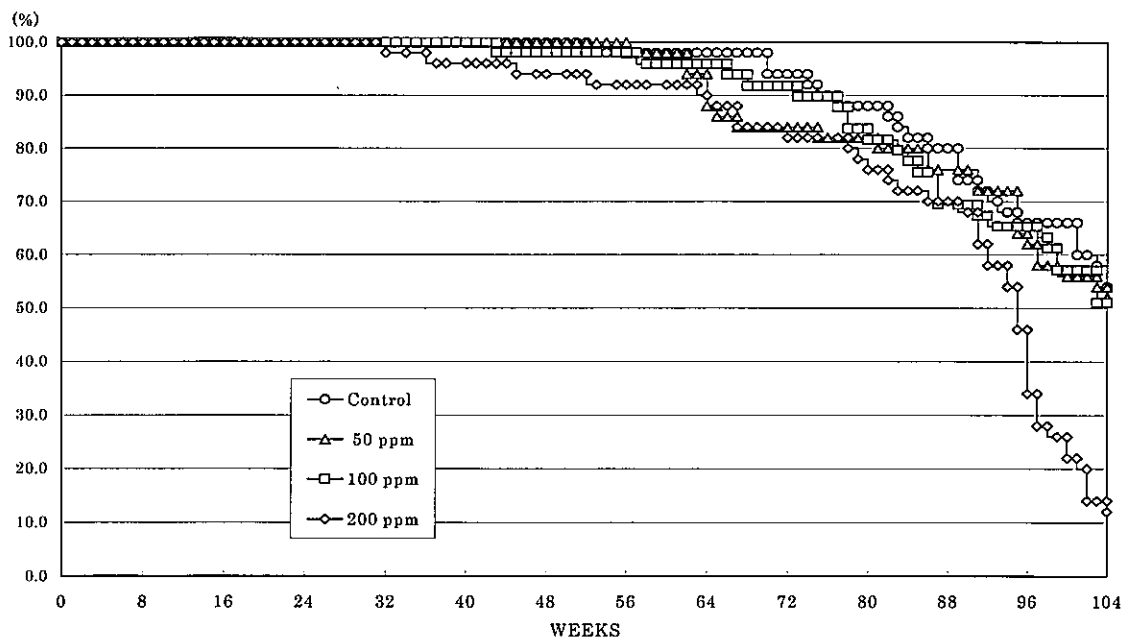
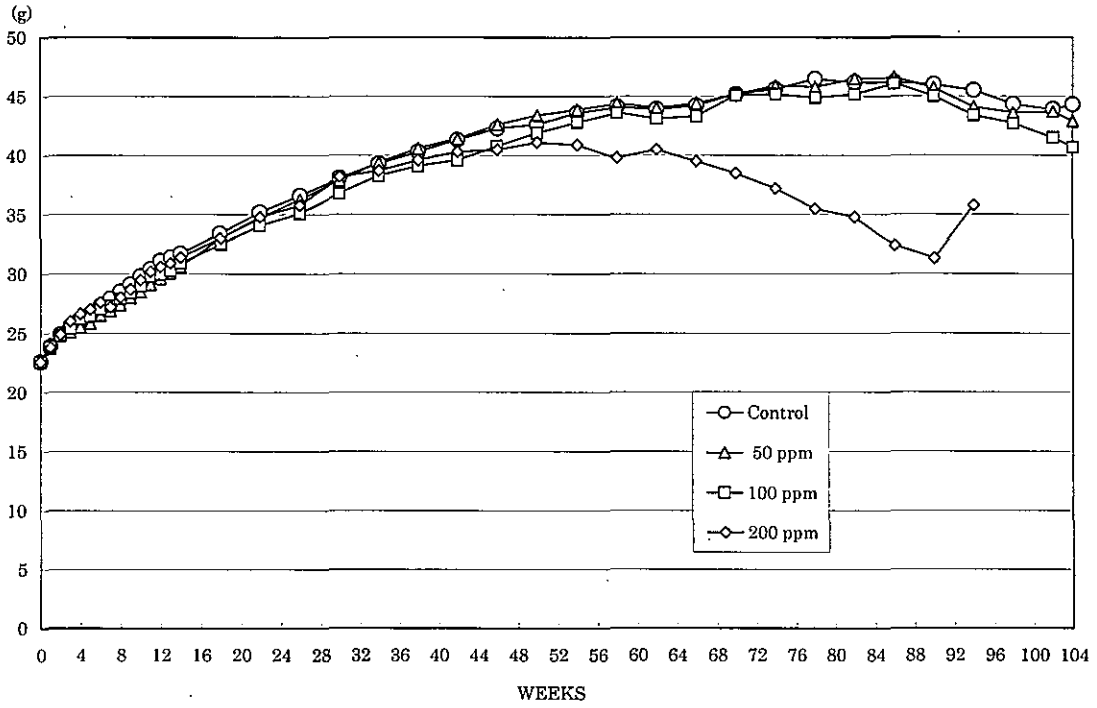


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF ALLYL CHLORIDE

MALE



FEMALE

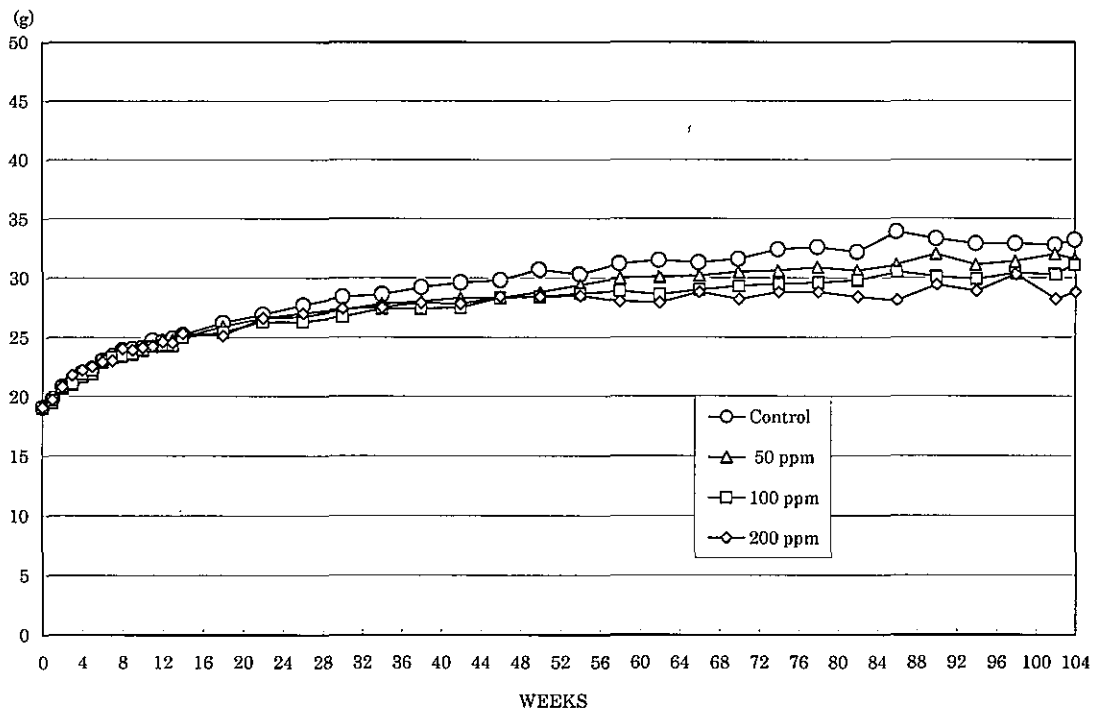


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF ALLYL CHLORIDE

② *o*-フェニレンジアミン二塩酸塩

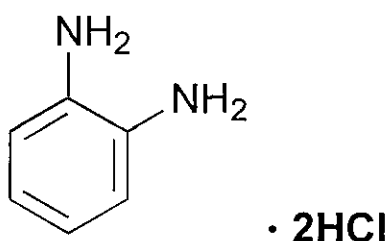
(がん原性試験)

1 被験物質について

1.1. 名称と別称

名 称：*o*-フェニレンジアミン二塩酸塩
(*o*-Phenylenediamine dihydrochloride)
IUPAC名：1,2-フェニレンジアミン二塩酸塩
(1,2-Phenylenediamine dihydrochloride)

1.2. 構造式、分子量



分子量：181.08
CAS.No.：615-28-1

1.3. 物理化学的性状

外 観：淡紅色結晶性粉末
融 点：258℃
溶 解 性：水に可溶

以下はフリー体(*o*-フェニレンジアミン)についての記載である。

1.4. 用途

農薬、防錆剤、ゴム薬、医薬、顔料の原料

1.5. 生産量、製造業者

① 生産量

2000年ごろまで国内で生産していたが現在は海外からの輸入に切り換っている。
経済産業省の化学物質の製造・輸入に関する実態調査(平成13年度実績)の確報値では「化学物質別製造(出荷)及び輸入量計」が1万トン以上10万トン未満に分類されている。

② 製造業者

三京化成、精工化学で生産していたが現在は酒井興業、デュボン、三井物産及びクラリアントジャパンによる海外からの輸入に切り換っている。

1.6. 許容濃度等

日本産業衛生学会:0.1mg/m³、皮膚感作性物質第1群
ACGIH:0.1mg/m³(TWA)、発癌性分類 A3

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微生物を用いた変異原性試験では、陽性を示し、その比活性値は 3.5×10³/mg(菌株:TA98、代謝活性化あり)であり、培養細胞を用いた試験の SD₂₀ 値は 0.0016mg/mL(細胞株:CHL、代謝活性化なし)であった。

2. 目的

o-フェニレンジアミン二塩酸塩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水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、*o*-フェニレンジアミン二塩酸塩を混合した飲水を動物に自由摂取させることにより行った。投与濃度は、ラットの雄が500、1000、2000 ppm、雌が250、500、1000 ppm、マウスの雄が500、1000、2000 ppm、雌が1000、2000、4000 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、摂水量及び摂餌量の測定、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、

ラットでは生存率は、対照群と比べ、変化はみられなかったが、体重と摂水量は雄の全投与群、雌の500 ppm以上の群で低値を示した。摂餌量は、雄の2000 ppm、雌の1000 ppm群で全投与期間、雄の1000 ppm群と500 ppm群で投与期間初期及び終期に低値を示した。腫瘍性病変として、雌雄に肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生増加が認められた。雄の肝細胞腺腫の発生は1000 ppm以上の群で、肝細胞癌の発生は2000 ppm群で増加した。雌の肝細胞腺腫の発生は500 ppm以上の群で、雌の肝細胞癌の発生は1000 ppm群で増加した。従って、*o*-フェニレンジアミン二塩酸塩投与により肝臓に悪性腫瘍を含む腫瘍の増加があると考えた。また、前腫瘍性病変の好塩基性小増殖巣の発生が雄の1000 ppm以上の群と雌のすべての投与群で増加した。さらに雄で、膀胱の悪性腫瘍である移行上皮癌と良性腫瘍である移行上皮乳頭腫の発生が2000 ppm群で増加し、*o*-フェニレンジアミン二塩酸塩投与により膀胱腫瘍の増加があると考えた。また、前腫瘍性病変である移行上皮の過形成の発生が

雄の 2000 ppm 群で増加した。その他、腎臓では雌雄に乳頭壊死、乳頭の鉍質沈着、腎盂上皮の過形成の発生が、鼻腔に嗅上皮のエオジン好性変化の発生が増加し投与によるものと考えられた。なお、雄の甲状腺に濾胞状腺腫の発生増加がみられたが、投与との関連は明らかではなかった。

マウスでは、生存率は、対照群と比べ、雌でやや高値を示し、体重と摂餌量の低値は、雌雄とも全投与群にみられた。摂水量の低値は雌雄の全投与群にみられたが、雌の 2000 ppm 以上の群では投与後期に対照群とほぼ同じ値まで回復した。腫瘍性病変として、雄に肝細胞腺腫、雌に肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生増加が認められた。従って、*o*-フェニレンジアミン二塩酸塩投与により肝臓に悪性腫瘍を含む腫瘍の増加があると考えた。また、前腫瘍性病変の小増殖巣(好酸性、好塩基性及び明細胞性)の発生が雌の 4000 ppm 群で増加した。さらに、雌雄で胆嚢の良性腫瘍の乳頭状腺腫の発生増加が認められた。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では前例がない腫瘍であり、*o*-フェニレンジアミン二塩酸塩投与により増加したと考えた。その他、鼻腔、鼻咽頭及び腎臓に *o*-フェニレンジアミン二塩酸塩の投与による影響を示す変化がみられた。

5. まとめ

ラットでは、雌雄の肝臓で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の顕著な発生増加が、さらに、雄の膀胱に移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生増加が認められた。これらの結果は *o*-フェニレンジアミン二塩酸塩の雌雄ラット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。

マウスでは、雄の肝臓で肝細胞腺腫の発生増加が、雌の肝臓で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の顕著な発生増加が、雌雄の胆嚢に乳頭状腺腫の発生増加が認められた。これらの結果は *o*-フェニレンジアミン二塩酸塩の雄マウスに対するがん原性を示す証拠と、雌マウス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

o-フェニレンジアミン二塩酸塩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	500	1000	2000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	肝臓	肝細胞腺腫	3	2	12*	15**	↑↑	↑↑
	膵臓	膵島腺腫	7	3	1*	1*		↓
	膀胱	移行上皮乳頭腫	1	0	0	6	↑↑	↑↑
	甲状腺	濾胞状腺腫	0	1	0	4	↑↑	↑
	精巣	間細胞腫	37	39	45	43		
	下垂体	腺腫	25	20	10**	13*		↓↓
悪性腫瘍	肝臓	肝細胞癌	1	1	6	10**	↑↑	↑↑
	膀胱	移行上皮癌	1	0	0	4	↑↑	↑↑
	甲状腺	濾胞状腺癌	1	0	1	1		
	腹膜	中皮腫	0	3	4	0		
	肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌	4	3	16**	22**	↑↑	↑↑
	膀胱	移行上皮乳頭腫 +移行上皮癌	2	0	0	10*	↑↑	↑↑
	甲状腺	濾胞状腺腫+濾胞状腺癌	1	1	1	5	↑	↑

o-フェニレンジアミン二塩酸塩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	250	500	1000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	肝臓	肝細胞腺腫	1	3	15**	36**	↑↑	↑↑
	膀胱	移行上皮乳頭腫	1	0	1	1		
	下垂体	腺腫	23	9**	14*	11**		↓
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	8	8	9	4		
	乳腺	線維腺腫	5	6	6	1		
悪性腫瘍	肝臓	肝細胞癌	0	0	4	18**	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌	1	3	19**	44**	↑↑	↑↑

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

↑: $p \leq 0.05$ で有意増加

↓: $p \leq 0.05$ で有意減少

** : $p \leq 0.01$ で有意

↑↑: $p \leq 0.01$ で有意増加

↓↓: $p \leq 0.01$ で有意減少

(Fisher 検定)

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

(Cochran-Armitage 検定)

o-フェニレンジアミン二塩酸塩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	500	1000	2000	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	5	4	5	2		
	肝臓	肝細胞腺腫	12	25**	34**	35**	↑↑	↑↑
		血管腫	6	4	1	0*		↓↓
	胆嚢	乳頭状腺腫	0	2	4	5*	↑	↑
	全臓器	血管腫	7	5	3	1*		↓
悪性腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	9	4	5	5		
	肝臓	肝細胞癌	6	9	12	10		
	肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌	18	29*	39**	38**	↑↑	↑↑

o-フェニレンジアミン二塩酸塩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	1000	2000	4000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性腫瘍	肝臓	肝細胞腺腫	6	22**	23**	34**	↑↑	↑↑
	胆嚢	乳頭状腺腫	0	1	5*	3		
	下垂体	腺腫	6	3	1	1		↓
	子宮	内膜間質性ポリープ	3	0	0	0		↓
悪性腫瘍	肝臓	肝細胞癌	1	4	11**	17**	↑↑	↑↑
	リンパ節	悪性リンパ腫	22	16	6**	3**		↓↓
	子宮	組織球性肉腫	9	18*	10	10		
	全臓器	悪性リンパ腫	23	17	7**	4**		↓↓
	肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌	6	23**	31**	41**	↑↑	↑↑

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

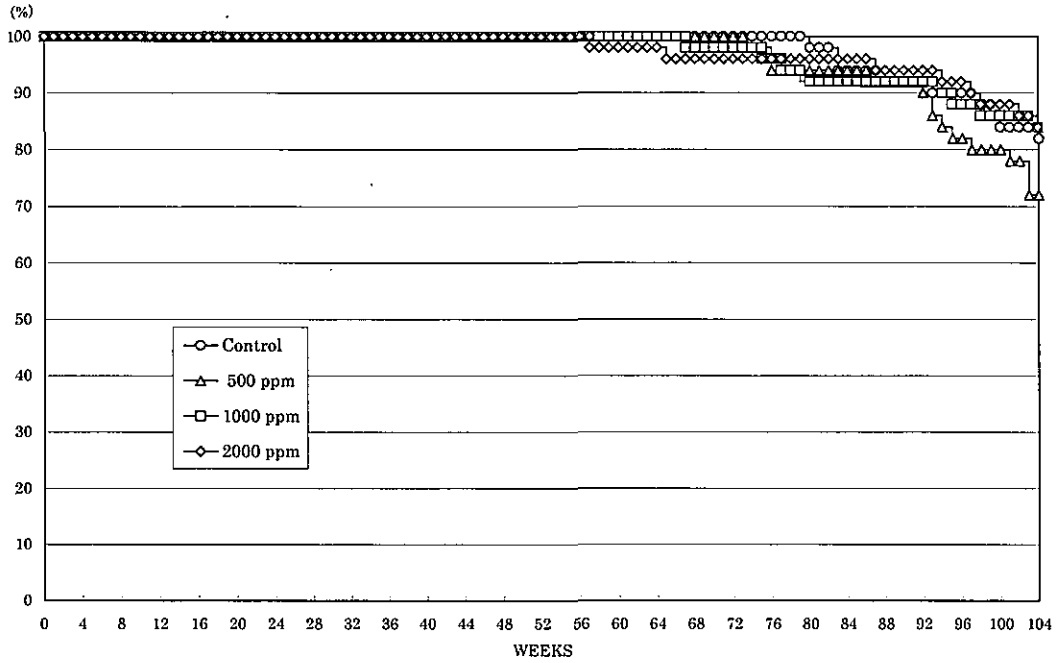
↓↓ : $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

6. 図

1) ラット

MALE



FEMALE

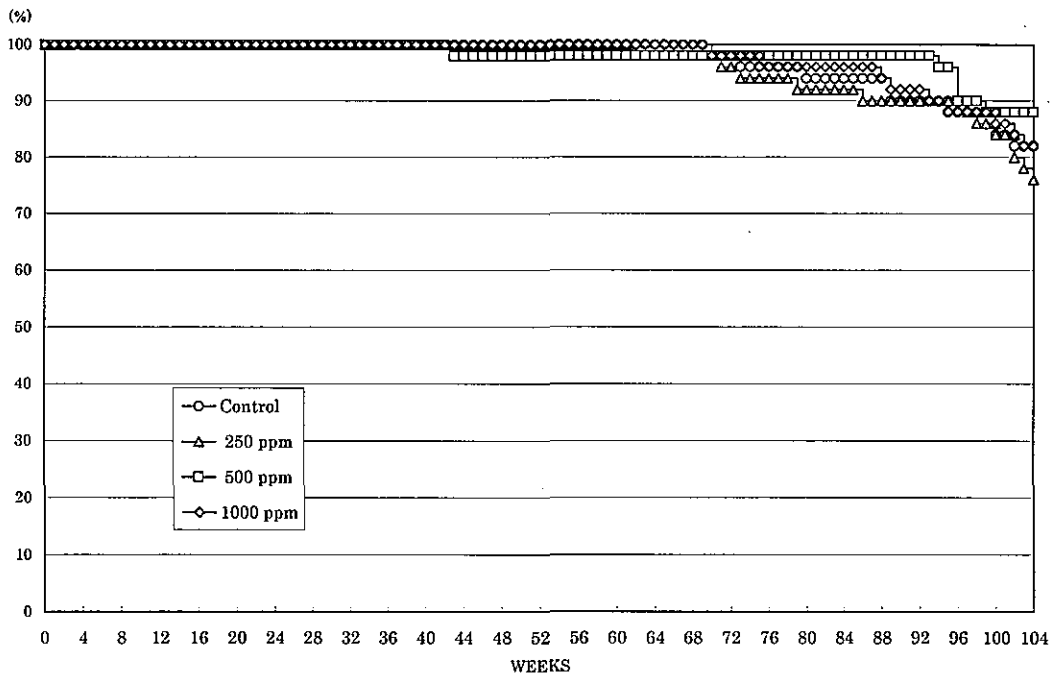


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE TWO-YEAR DRINKING WATER STUDY OF *o*-PHENYLENEDIAMINE DIHYDROCHLORIDE

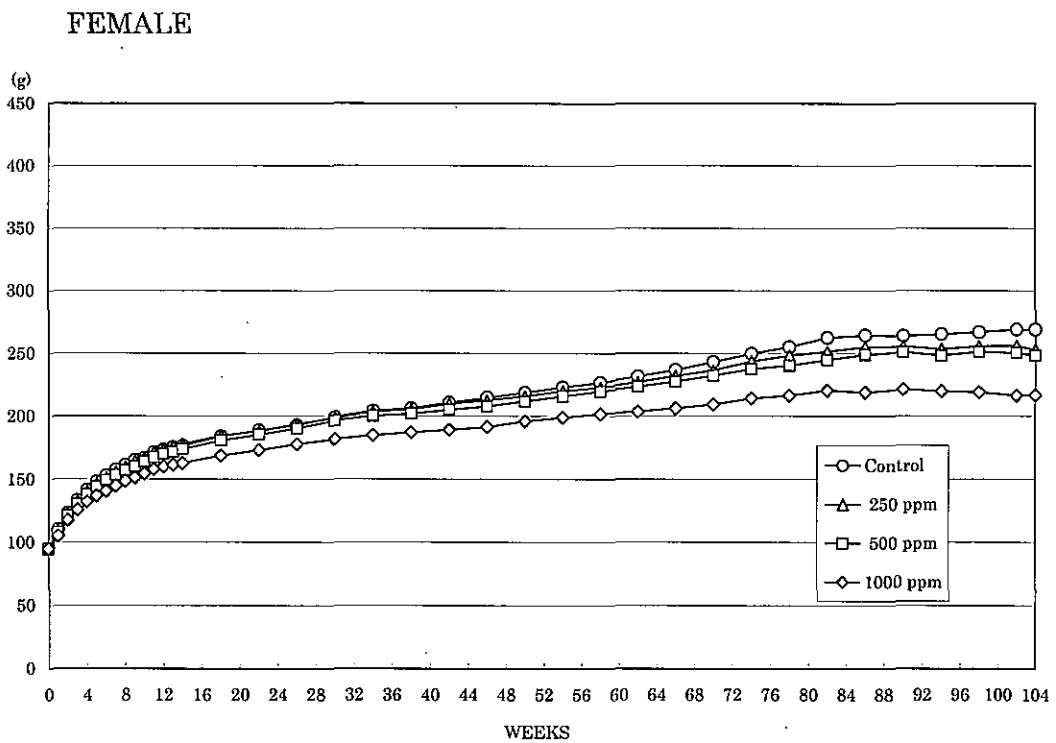
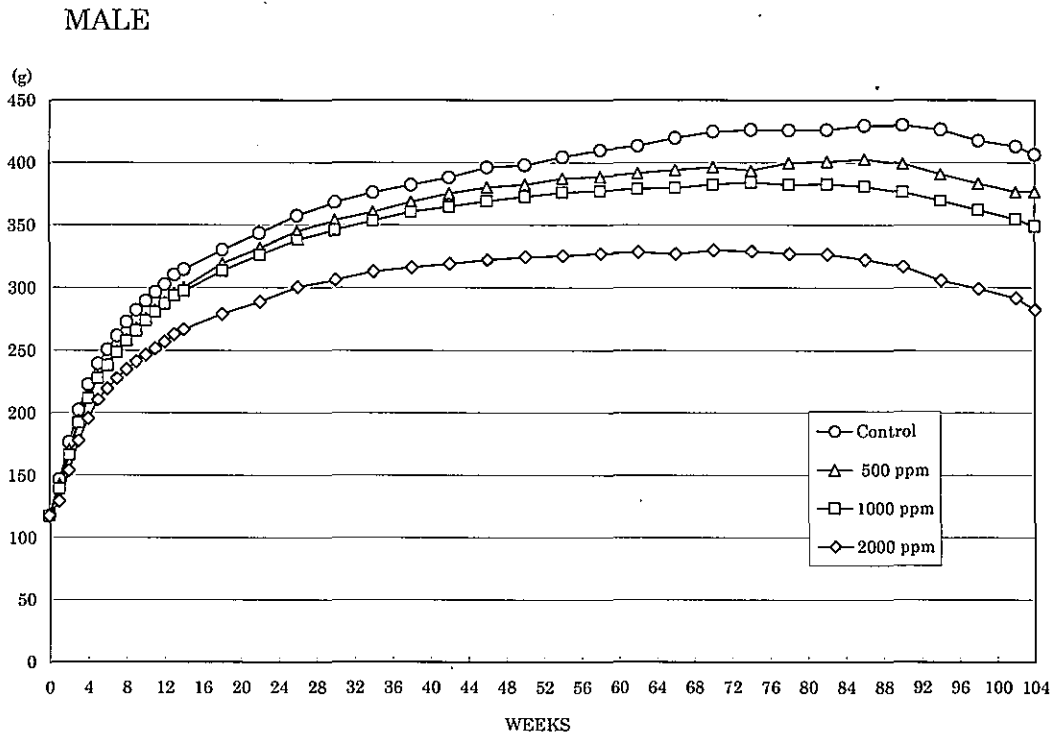
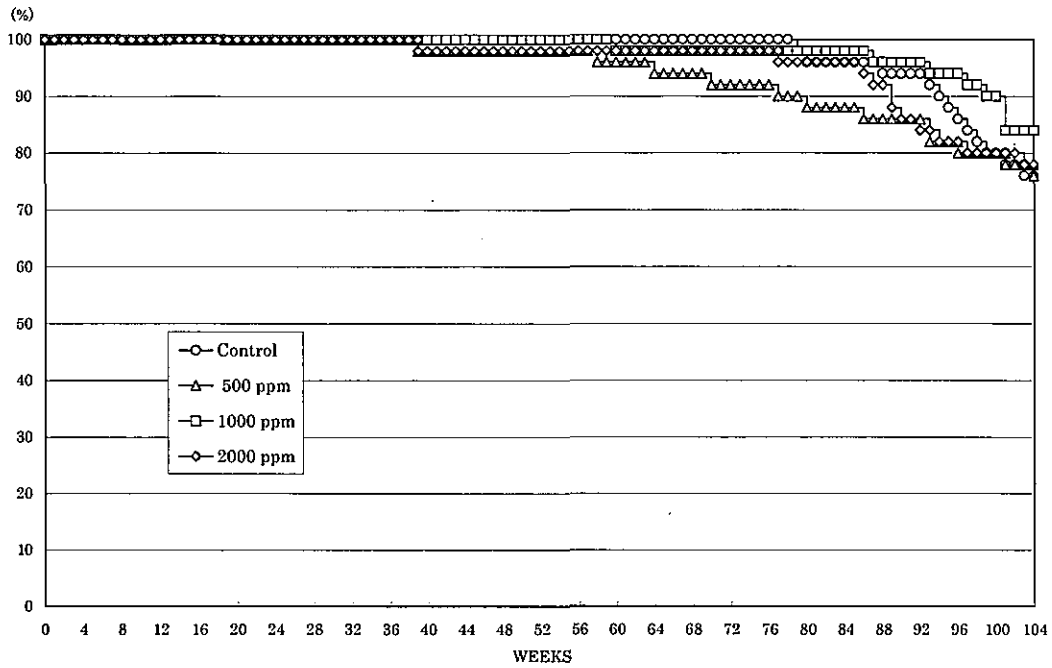


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR DRINKING WATER STUDY OF *o*-PHENYLENEDIAMINE DIHYDROCHLORIDE

2) マウス

MALE



FEMALE

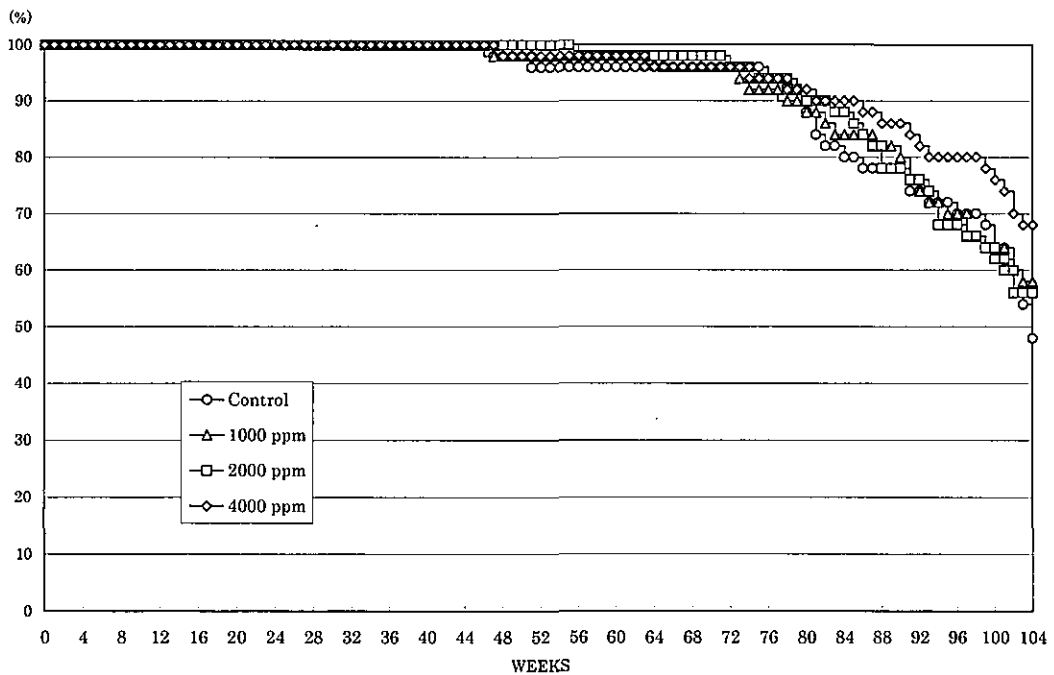
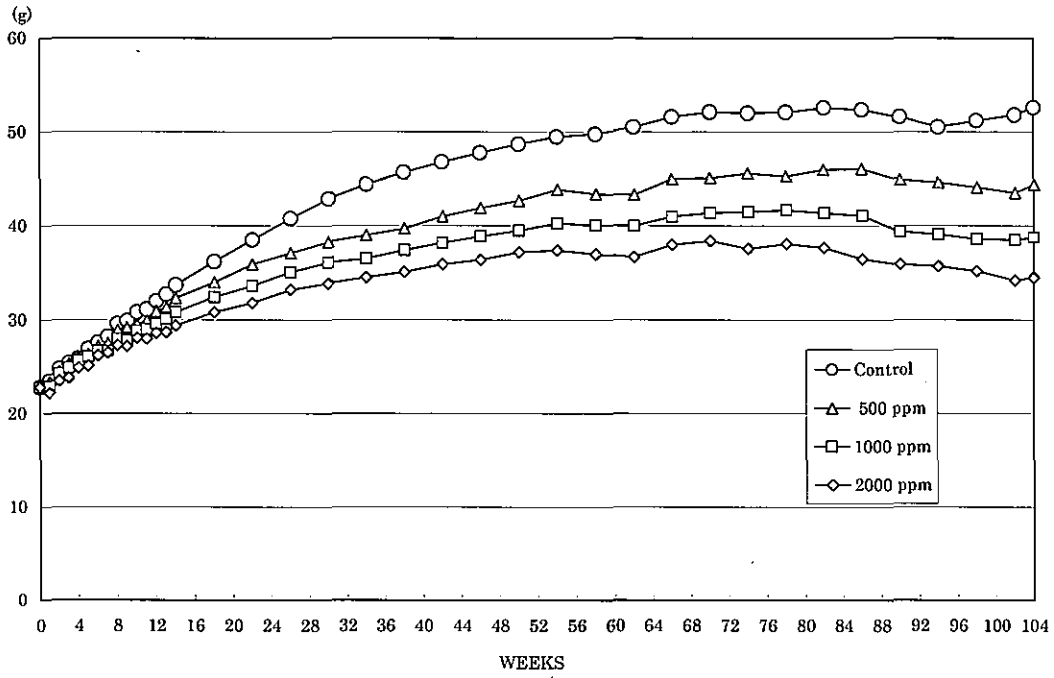


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR DRINKING WATER STUDY OF *o*-PHENYLENEDIAMINE DIHYDROCHLORIDE

MALE



FEMALE

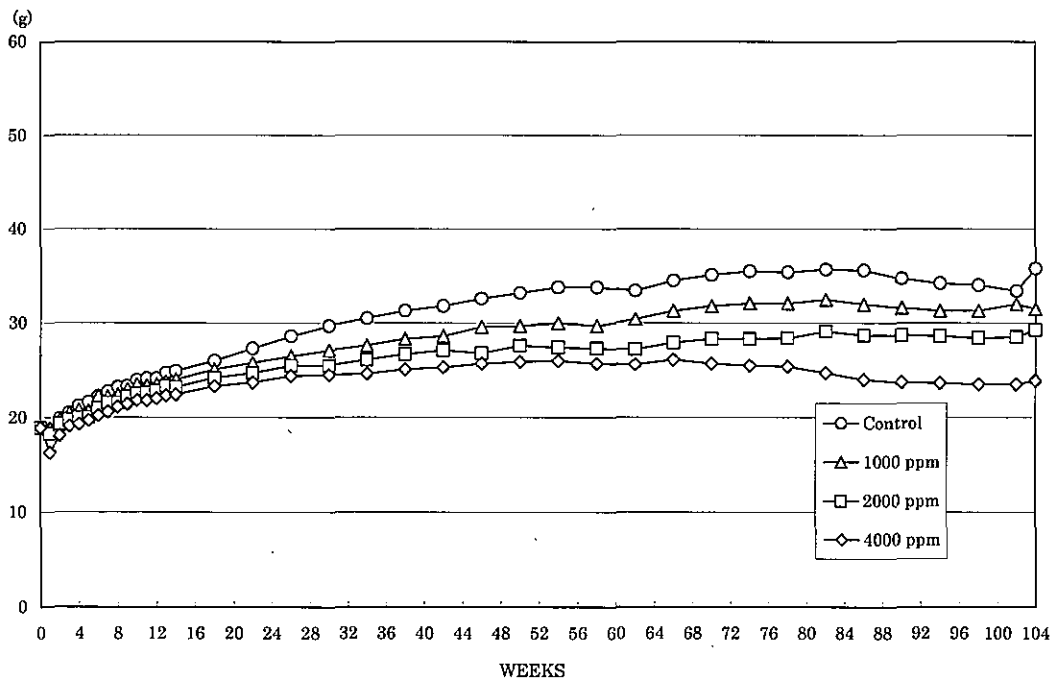


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR DRINKING WATER STUDY OF *o*-PHENYLENEDIAMINE DIHYDROCHLORIDE

③ 1-クロロ-2-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

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

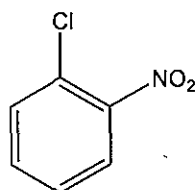
1 被験物質について

1.1. 名称等

名 称： 1-クロロ-2-ニトロベンゼン (1-Chloro-2-nitrobenzene)

別 名： *o*-クロロニトロベンゼン (*o*-Chloronitrobenzene)

1.2. 構造式、分子量



分子量：157.56

CAS No.：88-73-3

1.3. 物理化学的性状

外 観：黄色針状結晶

融 点：33°C

沸 点：245°C

溶 解 性：水に不溶

1.4. 用途

アゾ染料中間物として、ファストイエローG ベース(*o*-クロロアニリン)、ファストオレンジ GR ベース(*o*-ニトロアニリン)、ファストスカーレット R ベース、ファストレッド BB ベース(*o*-アニシジン)、ファストレッド ITR ベース、*o*-フェネチジン、*o*-アミノフェノールなどの原料

1.5. 生産量、製造業者

① 生産量(輸入量)

7,500 t (平成 16 年度推定)

② 製造 (輸入) 業者

酒井興業、ランクセス

1.6. 許容濃度等

日本産業衛生学会：なし

ACGIH：なし

IARC：3 (Not classifiable as to carcinogenicity to humans)

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 9.87×10^2 /mg(菌株:TA100、代謝活性化あり)であり、培養細胞を用いた染色体異常試験の D_{20} 値は 0.6 mg/mL(細胞株:CHL/IU、代謝活性化なし)であった。

2. 目的

1-クロロ-2-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/DuCrIj) とマウス (B6D2F1/Crlj) 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、1-クロロ-2-ニトロベンゼンを混合した粉末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、ラットは雌雄とも 80、400 及び 2000 ppm (公比 5) とした。マウスは雌雄とも 100、500 及び 2500 ppm (公比 5) 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、雄の 2000 ppm 群は、53 週より動物の死亡がみられ、103 週までに全動物が死亡した。その死因は非腫瘍性病変である慢性腎症であり、雄の投与濃度 2000 ppm は最大耐量 (MTD) を超えていると考えられた。80 ppm 群と 400 ppm 群の生存率は、対照群とほぼ同様であった。雌の各投与群の生存率は対照群とほぼ同様であった。体重は、雌雄とも 2000 ppm 群では投与期間を通して低値を示し、雄の 2000 ppm 群は対照群と比較して、34 週で 89% に低下した。雌の 2000 ppm 群は対照群と比較して、最終計測週の 104 週で 82% に低下した。雄の 400 ppm 群でも投与期間終期に低値を示した。一般状態の観察では、雌雄とも被験物質の代謝物と考えられる黄色尿が 2000 ppm 群の全動物に全投与期間を通してみられた。摂餌量は、雄の 2000 ppm 群で投与期間初期と終期に低値が認められ

た。その他の群では対照群とほぼ同様の推移を示した。

腫瘍の発生増加は雌雄の肝臓（肝細胞腺腫、肝細胞癌）と雌の腎臓（腎細胞腺腫）にみられた。肝臓腫瘍の発生増加は雌雄ラットに対するがん原性を示す証拠である。これらの腫瘍の発生増加が認められた濃度は、雄の 400 ppm、雌の 2000 ppm であった。腎臓腫瘍の発生増加は雌ラットに対するがん原性を示唆する証拠である。腎臓腫瘍の発生増加が認められた濃度は雌の 2000 ppm であった。肝臓腫瘍の前腫瘍性病変である好酸性小増殖巣が雌雄の 400 ppm 群に、好塩基性小増殖巣及び肝海綿状変性が雄の 400 ppm 群に、明細胞性小増殖巣が雌の 2000 ppm 群にみられた。腎臓腫瘍の前腫瘍性病変である異型尿管過形成は雌の 2000 ppm 群にみられた。なお、雄の 2000 ppm 群には、腎細胞癌の発生があった。

腫瘍以外の影響は、雌雄の腎臓、脾臓及び雌の肝臓に影響がみられた。雌雄とも慢性腎症が全ての投与群で投与濃度に依存して病変の程度が増強し、近位尿管上皮への褐色色素沈着、腎盂尿管上皮の過形成が増加した。脾臓ではヘモジデリン沈着、赤血球充満、血管拡張と被膜の増生、肝臓では小葉中心性の水腫様変性、肝細胞への褐色色素沈着が認められた。

マウスでは、雄の 2500 ppm 群と 500 ppm 群、雌の 2500 ppm 群で肝臓腫瘍の発生によって生存率が低下した。一般状態の観察では、雌雄とも被験物質の代謝物と考えられる黄色尿が 2500 ppm 群の全動物に全投与期間を通してみられた。また雌雄とも内部腫瘍の発生が多くみられた。体重は、雌雄とも 2500 ppm 群では投与期間を通して低値を示し、対照群に比べて、雄の 2500 ppm 群の最終体重は 60%、雌の 2500 ppm 群の最終体重は 71% であった。雌雄の 500 ppm 群の体重は、投与期間終期に低値を示し、最終体重は対照群に比べて、雄が 78%、雌が 88% であった。雌雄の 100 ppm 群は対照群と同様の推移を示した。

腫瘍の発生増加は雌雄の肝臓（肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝芽腫）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、雌雄とも最低濃度の 100 ppm であった。

腫瘍以外の影響は雌雄の肝臓、脾臓、腎臓及び骨髄、雌の鼻腔にみられた。肝臓には雌雄に小葉中心性の肝細胞肥大、雄に核の大型化がみられた。脾臓は、ヘモジデリン沈着、髄外造血が増加、腎臓にヘモジデリン沈着、骨髄の赤血球造血の増加が雌雄にみられた。鼻腔は嗅上皮のエオジン好性変化、嗅上皮と腺の呼吸上皮化生が雌にみられた。

5. まとめ

ラットでは、雌雄とも、肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生増加が認められ、がん原性を示す証拠である。

マウスでは、雌雄とも、肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽腫の発生増加が認められ、がん原性を示す明らかな証拠である。