

3-アミノフェノールの経口投与（混水）によるがん原性試験結果

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

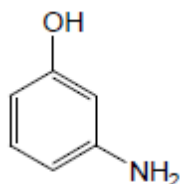
名称：3-アミノフェノール（3-Aminophenol）

別名：m-アミノフェノール（m-Aminophenol）

CAS No.：591-27-5

1-2 構造式及び分子量（文献 1）

構造式：



分子量：109.13

1-3 物理化学的性状等（文献 1）

性状：白色ないし薄い灰色の結晶

比重：1.265

融点：122℃

溶解性：2.6g/100g水（0℃）、アルコール、エーテルに可溶

保管条件：室温で暗所に保管

1-4 用途（文献 1）

染料、医薬品（パスの原料）、感熱色素、農薬、アラミド繊維用原料として使用される。

1-5 生産量、製造業者（文献 2）

製造・輸入量：100t～1,000t

製造業者、輸入業者：情報なし

1-6 許容濃度等（文献 1、3）

管理濃度：なし

日本産業衛生学会：なし

ACGIH：なし

IARC：未評価

1-7 変異原性

細菌を用いる復帰変異試験では、ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA98、TA1537 菌株及び大腸菌 WP2uvrA 菌株において、代謝活性化の有無（S9 -/+）にかかわらず陰性の結果を示した（文献 4）。また、TA98では S9（-/+）で陰性（文献 5）、TA98では S9（+）で陰性、TA100では S9（-/+）で陰性（文献 6）の報告がある。なお、ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA97、TA98菌株を用いた試験では、TA98のみで S9（+）で陽性の報告がある（文献 7）。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験では、代謝活性化の有無にかかわらず構造異常（24時間処理）が認められている（文献 8）。

2 目的

3-アミノフェノール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/DuCrIj）とマウス（B6D2F1/CrIj）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、合計ラット 400 匹、マウス 400 匹を使用した。

被験物質の投与は、3-アミノフェノール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、マウスについて雌雄とも 0（対照群）、625、1250 及び 2500 ppm（重量比 w/w、公比 2）とした。

観察、検査として、一般状態の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定、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

4-1 ラット

生存率の低下が雌の 2500 ppm 群にみられたが、雌雄とも特定の病変による死亡の増加はみられなかった（図 1）。

一般状態の観察では、被験物質の代謝物によると考えられる褐色尿が雌雄の 2500 ppm 群に、尿による外陰部周囲の被毛の着色（褐色）が雌の 2500 ppm 群に認められた。

体重の低値が、雌雄の 2500 ppm群で投与期間を通して、また、雌雄の 1250 ppm群では投与期間終期に認められた（図2）。

摂餌量の低値が、雌雄の 2500 ppm群で投与期間を通して認められた。

摂水量では、雌雄の 2500 ppm群と雌の 1250 ppm群で投与期間を通して低値が認められた。また、雄の 1250 ppm群でも投与期間の多くの週で低値がみられた。

病理組織学的検査の結果は次のとおり。

—雄—

1) 腫瘍性病変（表1）

<甲状腺>

甲状腺の濾胞状腺癌の発生（対照群：0匹, 0%、625 ppm群：0匹, 0%、1250 ppm群：1匹, 2%、2500 ppm群：4匹, 8%）は、Peto検定（有病率法）と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示したが、Fisher検定では増加を示さなかった。また、1250 ppm群と 2500 ppm群の発生は、当センターのヒストリカルコントロールデータの範囲（最小 0%～最大 8%、平均発生率 1.3%）内であった。なお、ヒストリカルコントロールデータの最高発生率8%を示した試験は、19年前（1993年導入動物）に実施した1試験のみであった。近年10年間（2002年以降の導入動物）のヒストリカルコントロールデータ（18試験、最小0%～最大2%、平均発生率0.4%）と比較すると、その範囲を超えていた。

さらに、濾胞状腺腫と濾胞状腺癌を合わせた発生（対照群：1匹, 2%、625 ppm群：1匹, 2%、1250 ppm群：3匹, 6%、2500 ppm群：5匹, 10%）は、Peto検定（有病率法）と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示したが、Fisher検定では増加を示さなかった。2500 ppm群の発生率 10%は、ヒストリカルコントロールデータの範囲（最小 0%～最大 8%、平均発生率 2.3%）を 1例超えた。また、近年10年間のヒストリカルコントロールデータの範囲（18試験、最小0%～最大6%、平均発生率1.7%）も超えた。

なお、濾胞状腺腫の発生（対照群：1匹, 2%、625 ppm群：1匹, 2%、1250 ppm群：2匹, 4%、2500 ppm群：1匹, 2%）は対照群にもみられ、傾向検定、Fisher検定ともに増加を示さなかった。

また、濾胞上皮には前腫瘍性病変の発生増加もみられなかった。

甲状腺の濾胞状腺癌は、強い細胞異型と多層化、線維性被膜の肥厚を特徴とし、線維性被膜を破壊して増殖するものもみられたが、通常対照群でみられるものと病理組織学的に差はなかった。

<耳道腺>

耳道腺の耳道腺腫瘍：良性と耳道腺腫瘍：悪性を合わせた発生（対照群：1匹, 2%、625 ppm群：0匹, 0%、1250 ppm群：0匹, 0%、2500 ppm群：3匹, 6%）は、Peto

検定（死亡率法、死亡率法＋有病率法）で増加傾向を示したが、Fisher検定では増加を示さなかった。2500 ppm群の発生は、当センターのヒストリカルコントロールデータの範囲（最小 0%～最大 4%、平均発生率 0.9%）を 1例超えたが、2500 ppm群の発生は 3匹と僅かであったこと、また、対照群にも発生がみられたことから、耳道腺腫瘍：良性と耳道腺腫瘍：悪性を合わせた発生増加は、被験物質投与によるものではないと判断した。

その他、副腎の褐色細胞腫の発生が、Fischer検定で 1250 ppm群と 2500 ppm群で統計的に有意な減少を示し、Cochran-Armitage検定で減少傾向を示した。

また、副腎の褐色細胞腫と褐色細胞腫：悪性を合わせた発生が、Fisher検定で 2500 ppm群に統計的に有意な減少を示し、Cochran-Armitage検定で減少傾向を示した。

下垂体の腺腫の発生が、Cochran-Armitage検定で減少傾向を示した。また、下垂体の腺腫と腺癌を合わせた発生が、Fischer検定で 2500 ppm群で統計的に有意な減少を示し、Cochran-Armitage検定で減少傾向を示した。

包皮腺の腺腫の発生が、Cochran-Armitage検定で減少傾向を示した。

2) 非腫瘍性病変

<腎臓>

腎乳頭壊死と褐色色素沈着（暗褐色）が 2500 ppm群で増加した。また、慢性腎症が 2500 ppm群で程度が増強した。腎乳頭壊死の診断は、軽度：乳頭に壊死が認められるもの、中等度：壊死が広く認められ、乳頭先端が欠落するもの（片側）、重度：両側の壊死が広く認められるものとした。

その他、肝臓で肝海綿状変性の発生減少が 2500 ppm群にみられた。

—雌—

1) 腫瘍性病変（表 2）

被験物質の投与による腫瘍の発生増加はみられなかった。

子宮の子宮内膜間質性ポリープの発生が、Fisher検定で 625 ppm群に統計的に有意な減少を示した。

2) 非腫瘍性病変

<腎臓>

腎乳頭壊死と褐色色素沈着（暗褐色）が 1250 ppm群と 2500 ppm群で増加した。

<鼻腔>

嗅上皮のエオジン好性変化が 2500 ppm群で程度が増強した。

その他、甲状腺の C-細胞過形成の発生減少が 2500 ppm群でみられた。肝臓の肉芽形成の増加が 625 ppm群で、炎症性細胞集簇の減少が 625 ppm群と 1250 ppm群で、下垂体の血管拡張の増加と眼の網膜萎縮の減少が 1250 ppm群でみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

これらの結果より、2年間の混水経口投与における無毒性量（NOAEL）は、腎臓への影響をエンドポイントとして雌雄とも 625 ppm（雄：33 mg/kg体重/日、雌：50 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

4-2 マウス

生存率の低下は雌雄とも認められなかった（図3）。

一般状態の観察では、被験物質の代謝物によると考えられる褐色尿が雌雄の 1250 ppm以上の群に認められた。

体重の低値が、雌雄の 2500 ppm群で投与期間を通して、雄の 1250 ppm群では投与期間中期に認められた。また、雌の 1250 ppm群でも低値が散見された。（図4）

摂餌量は、雄の 2500 ppm群で投与期間を通して低値が認められた。また、雌の 2500 ppm群と 1250 ppm群では投与期間中低値が散見された。

摂水量は、雌雄の 2500 ppm群で投与期間を通して低値が認められた。また、雌雄の 1250 ppm群と雌の 625 ppm群でも投与期間の多くの週で低値が、雄の 625 ppm群の投与初期に低値がみられた。

病理組織学的検査の結果は次のとおり。

—雄—

1) 腫瘍性病変（表3）

被験物質の投与による腫瘍の発生増加はみられなかった。

肺の細気管支—肺胞上皮癌の発生が、Fisher検定で 1250 ppm以上の群に統計的に有意な減少を示し、Cochran-Armitage検定で減少傾向を示した。また、細気管支—肺胞上皮腺腫と細気管支—肺胞上皮癌を合わせた発生が、Fisher検定で 1250 ppm群に統計的に有意な減少を示した。

肝臓の肝細胞腺腫の発生が、Fisher検定で 2500 ppm群に統計的に有意な減少を

示し、Cochran-Armitage検定で減少傾向を示した。また、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生が、Fisher検定で1250 ppm以上の群に統計的に有意な減少を示し、Cochran-Armitage検定で減少傾向を示した。

2) 非腫瘍性病変

<脾臓>

ヘモジデリン沈着が1250 ppm以上の群で発生が増加し、その程度も増強した。

また、髄外造血の発生は、統計学的に有意でないものの、2500 ppm群における発生はやや多かった。

<肝臓>

クッパー細胞への褐色色素沈着（暗褐色）が2500 ppm群で増加した。

<甲状腺>

濾胞上皮細胞への褐色色素沈着（暗褐色）が2500 ppm群で増加した。

—雌—

1) 腫瘍性病変（表4）

<乳腺>

腺癌の発生（対照群：0匹, 0%、625 ppm群：1匹, 2%、1250 ppm群：0匹, 0%、2500 ppm群：3匹, 6%）は、Peto検定（死亡率＋有病率法）とCochran-Armitage検定で増加傾向を示したが、Fisher検定では増加を示さなかった。また、625 ppm群と2500 ppm群における発生は、当センターのヒストリカルコントロールデータの範囲（最小0%～最大8%、平均発生率1.7%）内であった。従って、腺癌の発生増加は被験物質投与によるものではないと判断した。

なお、腺扁平上皮癌が625 ppmと2500 ppm群に各1匹（2%）に認められ、腺癌と腺扁平上皮癌を合わせた発生（対照群：0匹, 0%、625 ppm群：2匹, 4%、1250 ppm群：0匹, 0%、2500 ppm群：4匹, 8%）もPeto検定（有病率法、及び死亡率＋有病率法）とCochran-Armitage検定で増加傾向を示したが、Fisher検定では増加を示さなかった。

各投与群における腺癌と腺扁平上皮癌を合わせた発生も、ヒストリカルコントロールデータの範囲（最小0%～最大8%、平均発生率1.7%）内であったことから、腺癌と腺扁平上皮癌を合わせた発生についても被験物質投与によるものではないと判断した。

<子宮>

組織球性肉腫の発生（対照群：16匹, 32%、625 ppm群：14匹, 28%、1250 ppm群：12匹, 24%、2500 ppm群：12匹, 24%）は、Peto検定（有病率法）で増加傾向を示したが、死亡に関与した発生は減少の傾向にあり、組織球性肉腫の総発生数（死

亡率＋有病率法)には変動がみられなかった。また、組織球性肉腫の発生は、いずれの群においても当センターのヒストリカルコントロールデータの範囲(最小 10%～最大 34%、平均発生率 20.6%)内であった。従って、組織球性肉腫の発生増加は被験物質投与によるものではないと判断した。

2) 非腫瘍性病変

<脾臓>

ヘモジデリン沈着が 1250 ppm以上の群で発生が増加し、その程度も増強した。

また、髄外造血の発生が 2500 ppm群で増加した。

<肝臓>

クッパー細胞への褐色色素沈着(暗褐色)が 2500 ppm群で増加した。

<甲状腺>

濾胞上皮細胞への褐色色素沈着(暗褐色)が 2500 ppm群で増加した。

その他、腎臓の硝子滴の発生減少が 2500 ppm群にみられた。

これらの結果より、2年間の混水経口投与における無毒性量(NOAEL)は、血液／造血系への影響をエンドポイントとして雌雄とも 625 ppm(雄: 64 mg/kg体重/日、雌: 81 mg/kg体重/日)であると考えられた。

5 まとめ

ラットでは、雄ラットの甲状腺における濾胞状腺癌、及び濾胞状腺腫と濾胞状腺癌を合わせた発生は増加傾向を示したが、3-アミノフェノールの雄ラットに対するがん原性を示す証拠としては不十分であった。雌ラットでは腫瘍の発生増加は認められず、がん原性は示されなかった。

マウスでは、雌雄とも腫瘍の発生増加は認められず、3-アミノフェノールのマウスに対するがん原性はないと結論する。

表1 3-アミノフェノ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	625	1250	2500	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数			50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	皮膚	角化棘細胞腫	3	2	4	0		
	皮下組織	線維腫	5	11	4	4		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	3	1	1		
	脾臓	島細胞腺腫	2	6	0	5		
	下垂体	腺腫	18	21	19	10		↓
	甲状腺	C-細胞腺腫	10	7	7	8		
	甲状腺	濾胞状腺腫	1	1	2	1		
	副腎	褐色細胞腫	8	4	2 *	1 *		↓↓
	精巣	間細胞腫	34	32	35	35		
	包皮腺	腺腫	4	2	1	0		↓
	耳道腺	耳道腺腫瘍:良性	1	0	0	2		
悪 性 腫 瘍	脾臓	単核球性白血病	4	4	3	1		
	下垂体	腺癌	1	0	0	0		
	甲状腺	C-細胞癌	3	1	3	2		
	甲状腺	濾胞状腺癌	0	0	1	4	↑↑	↑↑
	副腎	褐色細胞腫:悪性	1	2	2	0		
	耳道腺	耳道腺腫瘍:悪性	0	0	0	1		
	腹膜	中皮腫	1	2	1	4		
	下垂体	腺腫+腺癌	19	21	19	10 *		↓
	甲状腺	濾胞状腺腫+濾胞状腺癌	1	1	3	5	↑	↑
	副腎	+褐色細胞腫:悪性	9	6	4	1 **		↓↓
	耳道腺	耳道腺腫瘍:良性	1	0	0	3	↑	
		+耳道腺腫瘍:悪性						

表2 3-アミノフェノ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	625	1250	2500	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数			50	50	50	50 ^{a)}		
良 性 腫 瘍	皮下組織	線維腫	1	3	1	1		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	3	0	1	0		
	脾臓	島細胞腺腫	1	3	1	0		
	下垂体	腺腫	13	11	14	9		
	甲状腺	C-細胞腺腫	2	2	5	4		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	13	4 *	8	9		
	乳腺	線維腺腫	5	8	7	6		
	陰核腺	腺腫	2	3	2	2		
悪 性 腫 瘍	脾臓	単核球性白血病	4	2	4	0		
	子宮	子宮内膜間質性肉腫	1	3	1	0		

a) : 下垂体の検索動物数 49 匹

* : $p \leq 0.05$ 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)

表3 3-アミノフェノール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	625	1250	2500	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	6	2	3	6		
	脾臓	血管腫	1	3	1	1		
	肝臓	血管腫	2	3	3	1		
	肝臓	肝細胞腺腫	16	8	9	1 **		↓ ↓
	ハーダー腺	腺腫	2	3	4	0		
悪 性 腫 瘍	肺	細気管支 - 肺胞上皮癌	10	9	2 *	3 *		↓
	リンパ節	悪性リンパ腫	7	4	9	6		
	肝臓	組織球性肉腫	6	2	4	1		
	肝臓	肝細胞癌	7	6	5	2		
	肺	細気管支 - 肺胞上皮腺腫 + 細気管支 - 肺胞上皮癌	16	10	5 **	9		
	肝臓	肝細胞腺腫 + 肝細胞癌	21	13	12 *	3 **		↓ ↓

表4 3-アミノフェノール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	625	1250	2500	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	1	1		
	肝臓	血管腫	1	1	1	3		
	肝臓	肝細胞腺腫	4	6	4	5		
	下垂体	腺腫	4	9	6	7		
	卵巣	乳頭状腺腫	1	0	4	1		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	3	2	2	2		
	ハーダー腺	腺腫	1	0	4	3		
悪 性 腫 瘍	肺	細気管支 - 肺胞上皮癌	1	4	1	2		
	リンパ節	悪性リンパ腫	18	17	21	10		
	肝臓	組織球性肉腫	2	3	0	1		
	子宮	組織球性肉腫	16	14	12	12	↑ ^a	
	乳腺	腺癌	0	1	0	3	↑	↑
	乳腺	腺扁平上皮癌	0	1	0	1		
	乳腺	腺癌 + 腺扁平上皮癌	0	2	0	4	↑	↑

a: Peto 検定の有病率法のみ有意

*: $p \leq 0.05$ 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

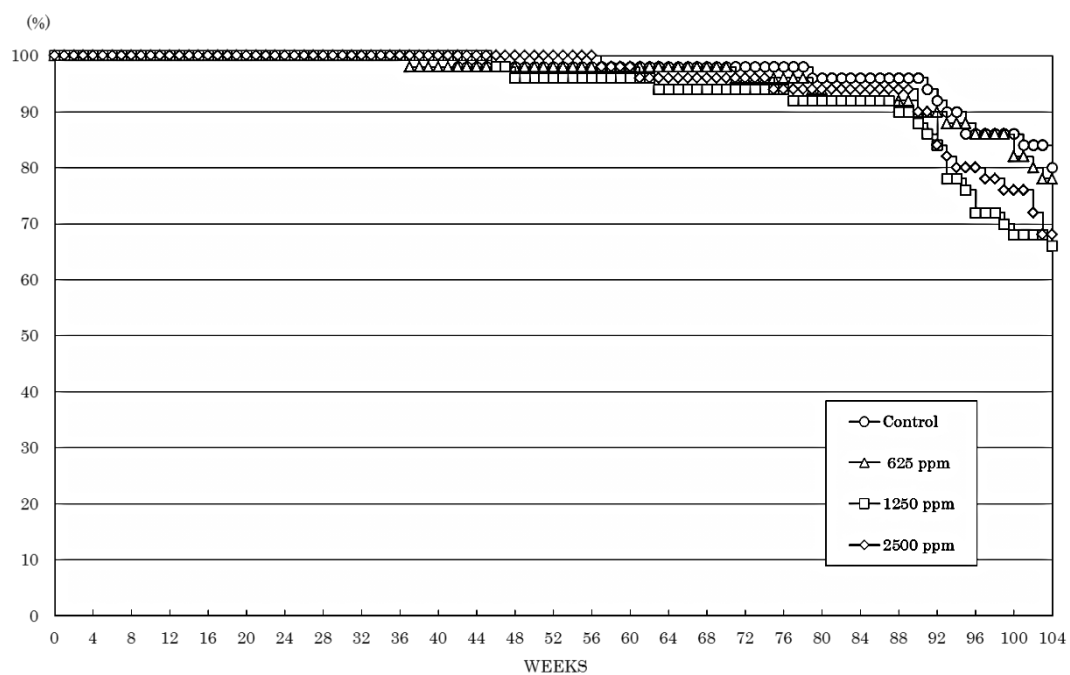
(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓: $p \leq 0.05$ で有意減少↓↓: $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

図1 3-アミノフェノールのラットを用いたがん原性試験における生存率

(雄)



(雌)

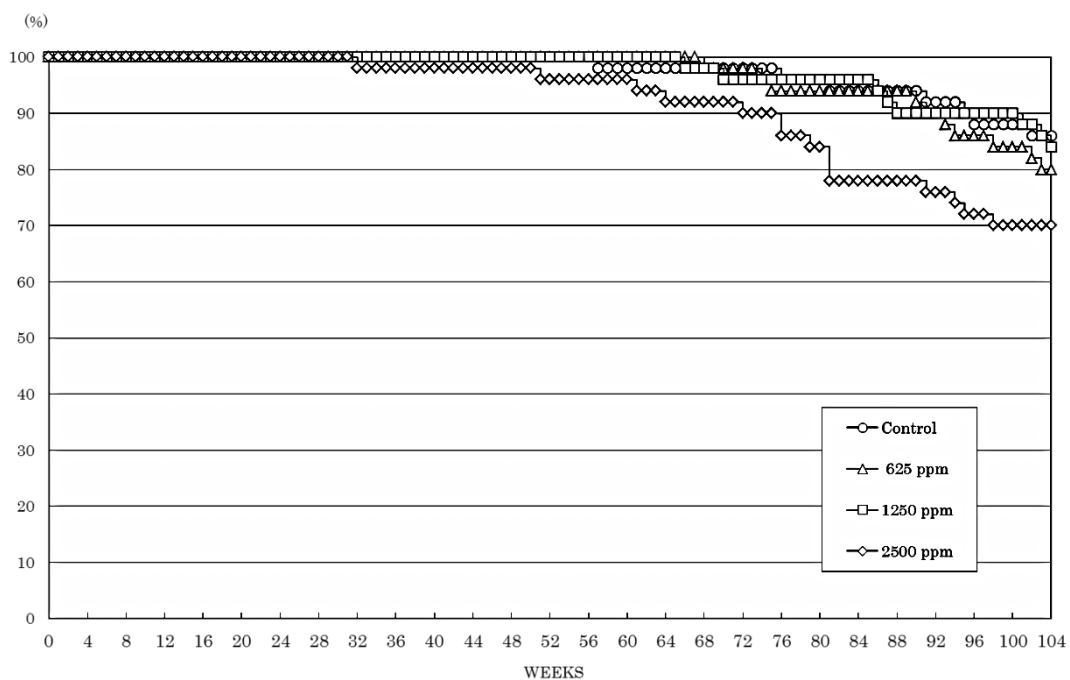
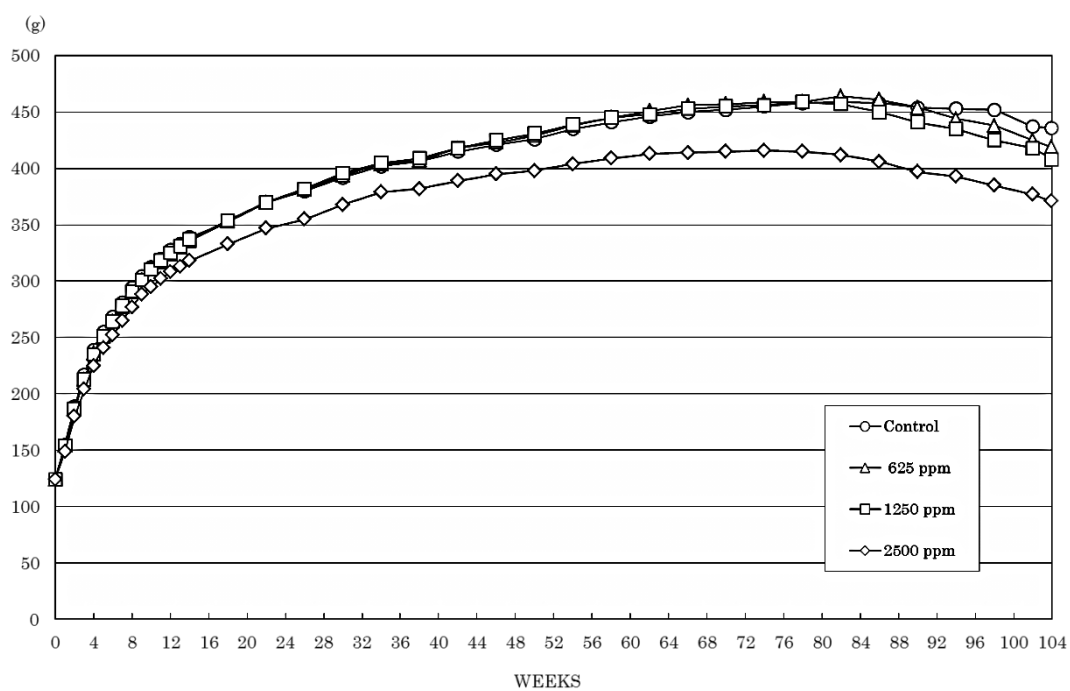


図2 3-アミノフェノールのラットを用いたがん原性試験における体重推移

(雄)



(雌)

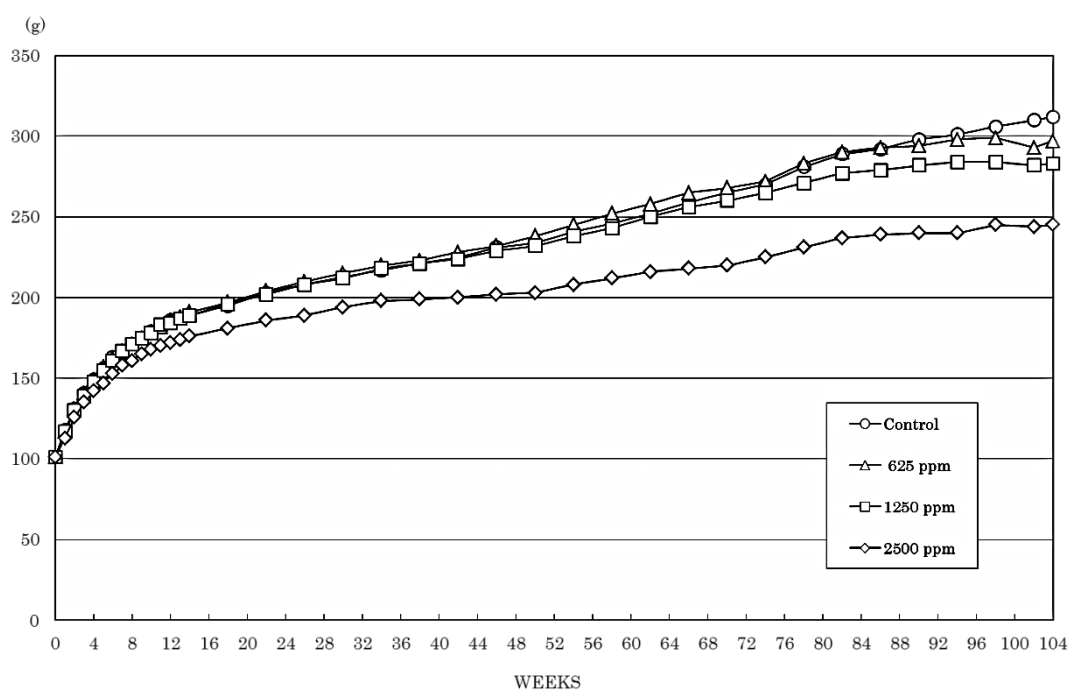
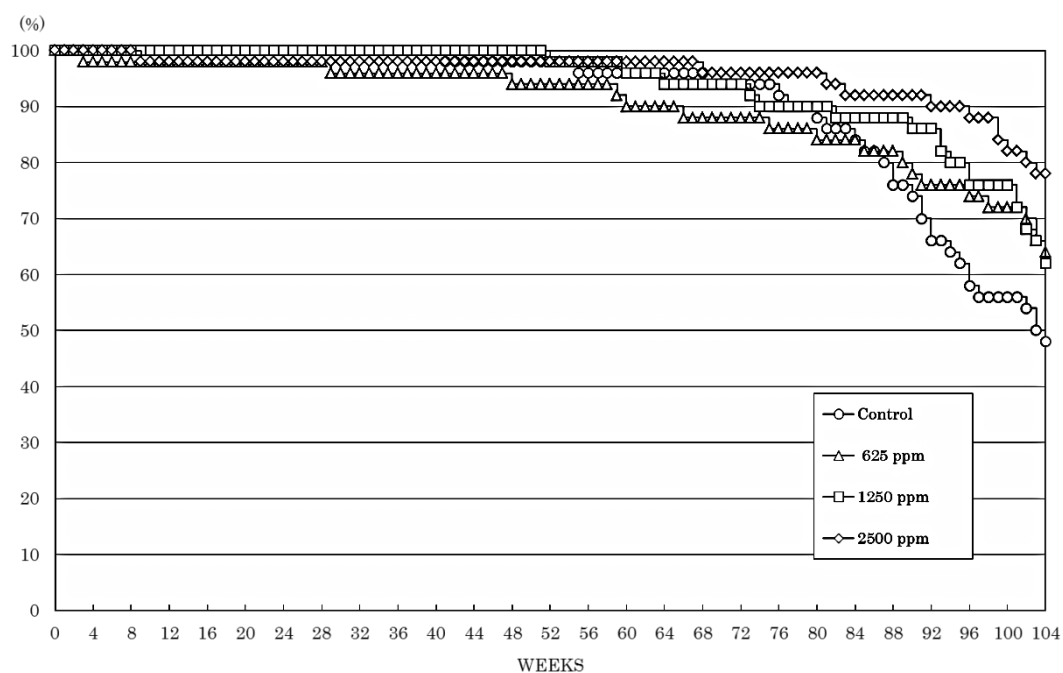


図3 3-アミノフェノールのマウスを用いたがん原性試験における生存率

(雄)



(雌)

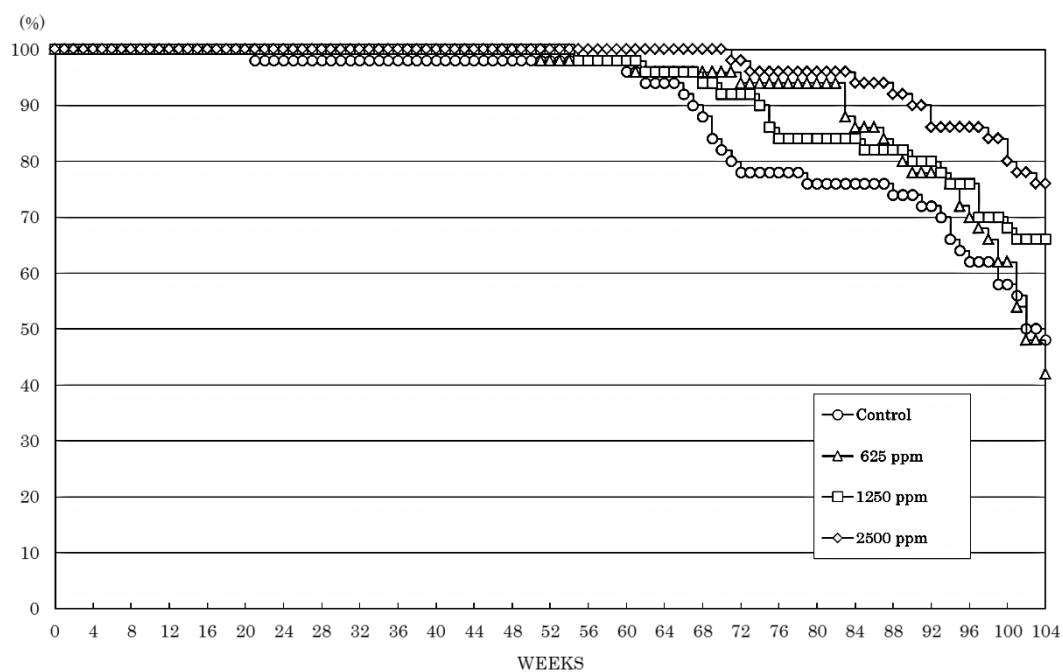
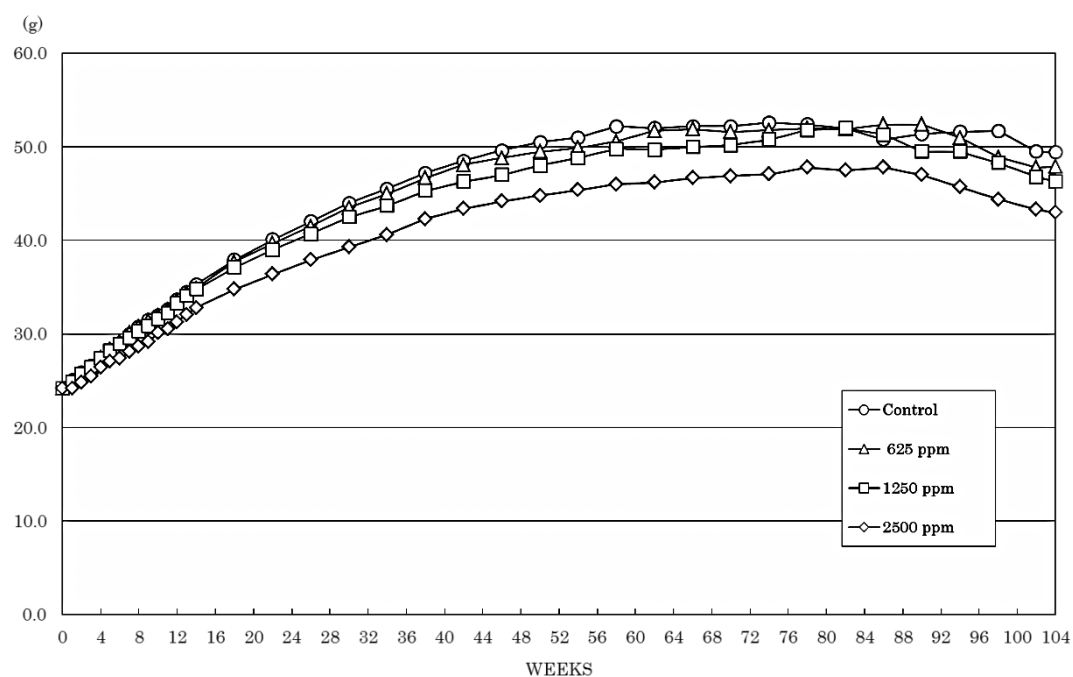
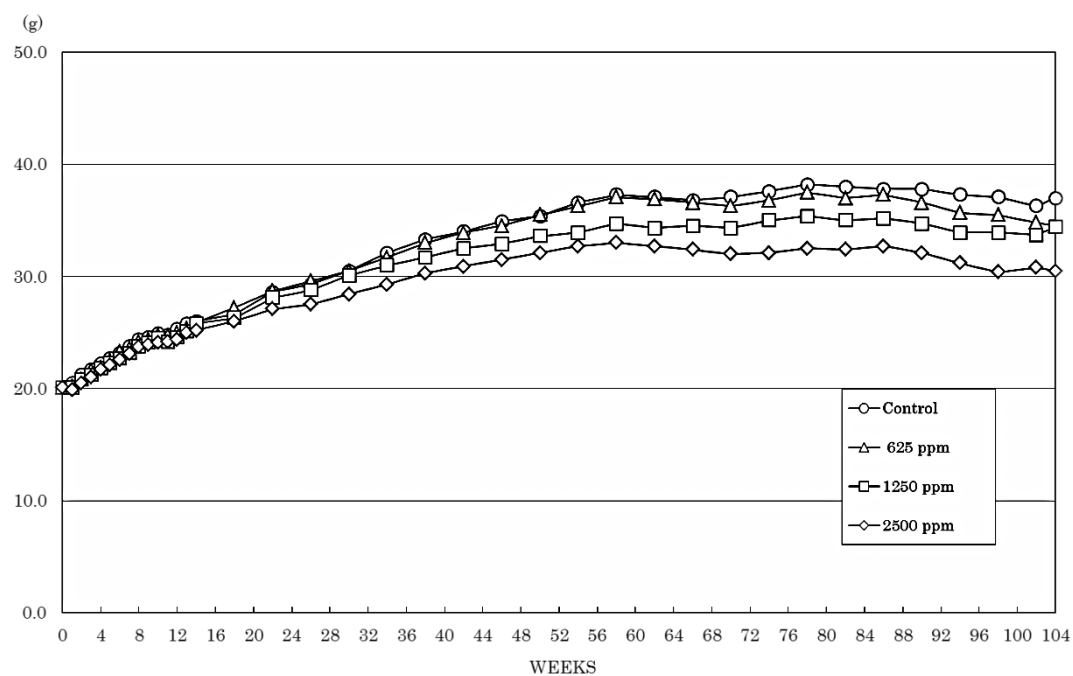


図4 3-アミノフェノールのマウスを用いたがん原性試験における体重推移

(雄)



(雌)



文献

1. 化学工業日報社.2012.2012年版 16112 の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 674.
2. 経済産業省.2009.化学物質の製造・輸入量に関する実態調査（平成19年度実績）結果報告（確報）
3. 安全衛生情報センターモデルMSDS（3-アミノフェノール） Available: <http://www.jaish.gr.jp>[accessed 27 August 2012].
4. 化学物質点検推進連絡協議会 . 2001. 3-アミノフェノールの細菌を用いる復帰変異試験 . 化学物質毒性試験報告 . 8: 704-708.
5. 渡辺徹志、楠本雅典、石原美代、奥村仁美、高瀬みか、脇坂博恵美、平山晃久 . 1991. m-Phenylenediamineの過酸化水素処理物の変異原性におよぼす染毛剤成分の修飾効果. 衛生化学 37: 512-521.
6. Lovoie E, Tulley L, Fow E, Hoffmann D. 1979. Mutagenicity of aminophenyl and nitrophenyl ethers, sulfides, and disulfides. Mutat Res 67: 123-131.
7. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. 1988. Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ Mol Mutagen 11 Suppl 12: 1-158.
8. 化学物質点検推進連絡協議会 . 2001. 3-アミノフェノールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 . 化学物質毒性試験報告 . 8: 709-712.