

2-アミノ-4-クロロフェノールの
経口投与(混餌)によるがん原性試験結果

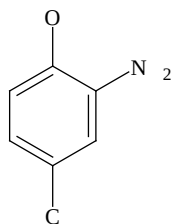
中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

1. 被験物質について

1.1. 名称等

名 称： 2-アミノ-4-クロロフェノール (2-Amino-4-chlorophenol)

1.2. 構造式、分子量



分 子 量：143.57

CAS No.：95-85-2

1.3. 物理化学的性状

外 観：灰色または茶色の結晶性粉末

比 重：0.88

融 点：137℃

溶 解 性：アルコールに易溶、水に難溶(3g/L 25℃)

1.4. 用途

医薬品、写真薬、染料中間物として使われる。

1.5. 生産量、製造業者

① 生産量

500 t (平成 18 年度推定)

100-1000 t (経済産業省 平成 16 年度化学物質の製造・輸入量に関する実態調査)

② 製造（輸入）業者

日本純良薬品、山田化学工業、三井物産(輸入)

1.6. 許容濃度等

日本産業衛生学会：なし

ACGIH：なし

IARC：なし

1.7. 変異原性

日本バイオアッセイ研究センターで微生物を用いた変異原性試験を、ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2uvrA/pKM101）を用いて実施している。その結果、代謝活性化の有る場合に、2 菌株（TA100、TA1537）で陽性を示している。培養細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験では、構造異常（+S9 処理、-S9 処理、24 時間処理、48 時間処理）及び数的異常（+S9 処理）が認められている。

2. 目的

2-アミノ-4-クロロ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/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、2-アミノ-4-クロロフェノール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 1280、3200 及び 8000 ppm（重量比 w/w）の 3 段階（公比 2.5）とした。マウスは、雌雄とも 512、1280 及び 3200 ppm（重量比 w/w）の 3 段階（公比 2.5）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、2-アミノ-4-クロロフェノールの経口投与の結果、雌雄とも生存率の低下は認められなかった。体重は、投与群に低値が散見され、雌雄の 8000 ppm 群で増加の抑制（最終体重、対照群に対し雄：95%、雌：87%）がみられた。摂餌量は、雌の 8000 ppm 群で僅かな低値が認められた。一般状態の観察では、雌雄とも投与群に被毛の着色が観察された。

腫瘍の発生増加は、雄では前胃（扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫）と膀胱（移行上皮癌）にみられ、雌では前胃（扁平上皮乳頭腫）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、前胃腫瘍が雄の 1280 ppm 以上、雌の 8000 ppm、膀胱腫瘍が雄の 8000 ppm であった。また、前胃の過形成が雄の 3200 ppm 以上と雌の 8000 ppm でみられた。

腫瘍以外には、血液系に対する影響として雌で貧血傾向（赤血球数の低値など）が 3200 ppm 以上の群で認められ、脾臓のヘモジデリンの沈着と脾臓重量が 8000 ppm 群で増加した。

マウスでは、動物の生存率、一般状態、体重、摂餌量に被験物質の投与による影響は雌雄ともに認められなかった。

腫瘍の発生増加は、雄の前胃（扁平上皮乳頭腫）にみられた。前胃の腫瘍発生は雄 3200 ppm 群で統計学的に有意な増加を示し、また、全ての投与群の発生率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を上回った。従って、この腫瘍発生は被験物質の投与の影響と考えられた。雌でも前胃の扁平上皮乳頭腫の発生は Peto 検定で増加傾向を示したが、各投与群の腫瘍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内であった。従って、雌の扁平上皮乳頭腫の発生は被験物質の投与による影響と判断しなかった。

5. まとめ

ラットでは、雄に前胃の扁平上皮癌と扁平上皮乳頭腫及び膀胱の移行上皮癌の発生増加が認められ、雄に対するがん原性を示す明らかな証拠である。雌には前胃の扁平上皮乳頭腫の発生増加が認められ、雌に対するがん原性を示す証拠である。

マウスでは、雄に前胃の扁平上皮乳頭腫の発生増加が認められ、雄に対するがん原性を示す証拠である。雌では腫瘍の明らかな発生増加は認められなかった。

腫瘍発生一覧表

1) 2-アミノ-4-クロロ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	1280	3200	8000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数			50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	皮下組織	線維腫	9	6	7	3		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	3	0	1		
	前胃	扁平上皮乳頭腫	0	2	11 **	39 **	↑ ↑	↑ ↑
	肝臓	肝細胞腺腫	1	4	1	3		
	脾臓	島細胞腺腫	2	4	6	3		
	膀胱	移行上皮乳頭腫	0	0	1	0		
	下垂体	腺腫	13	10	12	6		
	甲状腺	C-細胞腺腫	8	7	3	2 *		↓
	副腎	褐色細胞腫	1	8 *	5	4		
	精巣	間細胞腫	30	38	35	35		
	乳腺	線維腺腫	2	0	1	3		
	包皮腺	腺腫	0	4	1	3		
悪 性 腫 瘍	脾臓	単核球性白血病	9	3	0 **	1 **		↓ ↓
	前胃	扁平上皮癌	0	0	0	12 **	↑ ↑	↑ ↑
	膀胱	移行上皮癌	0	0	0	7 **	↑ ↑	↑ ↑
	甲状腺	C-細胞癌	1	3	2	4		
	腹膜	中皮腫	1	2	3	4		
	前胃	扁平上皮乳頭腫+	0	2	11 **	43 **	↑ ↑	↑ ↑
	膀胱	移行上皮乳頭腫+	0	0	1	7 **	↑ ↑	↑ ↑

2) 2-アミノ-4-クロロ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	1280	3200	8000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数			50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	前胃	扁平上皮乳頭腫	1	1	1	25 **	↑ ↑	↑ ↑
	下垂体	腺腫	9	7	10	10		
	甲状腺	C-細胞腺腫	1	5	2	4		
	子宮	内膜間質性ポリープ	7	6	3	4		
	乳腺	線維腺腫	7	6	7	3		
悪 性 腫 瘍	脾臓	単核球性白血病	6	2	0 *	1		↓
	前胃	扁平上皮癌	0	0	0	2		
	前胃	扁平上皮乳頭腫+	1	1	1	25 **	↑ ↑	↑ ↑

*: $p \leq 0.05$ 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)

3) 2-アミノ-4-クロロ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	512	1280	3200	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数			50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	前胃 肝臓	扁平上皮乳頭腫	0	4	3	6 *	↑	↑
		肝細胞腺腫	14	13	13	19		
		血管腫	1	1	1	0		
悪 性 腫 瘍	肝臓	肝細胞癌	20	7 **	7 **	8 **		↓
		肝芽腫	1	1	1	1		
		血管肉腫	5	3	0 *	1		
		脾臓	4	2	0	1		
	肝臓	血管腫+血管肉腫	6	4	1	1		↓
		肝細胞腺腫+肝細胞癌	28	17 *	18 *	23		
		肝細胞腺腫+肝細胞癌+ 肝芽腫	29	18 *	18 *	24		
	全臓器	血管肉腫	9	4	0 **	2 *		↓

4) 2-アミノ-4-クロロ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	512	1280	3200	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数			50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	前胃 肺 下垂体 肝臓	扁平上皮乳頭腫	0	1	1	3	↑	
		細気管支 - 肺胞上皮腺腫	2	1	0	1		
		腺腫	2	7	5	6	↑	
		血管腫	2	1	2	4		
悪 性 腫 瘍	肺 子宮 脾臓 唾液腺 肝臓 卵巣 脾臓 肝臓	細気管支 - 肺胞上皮癌	2	1	2	4	↑	
		組織球性肉腫	12	7	12	13	↑	
		組織球性肉腫	1	0	0	2		
		組織球性肉腫	0	1	0	0		
		組織球性肉腫	0	1	0	2		
		組織球性肉腫	1	0	0	0		
		血管肉腫	1	1	1	0		
		血管肉腫	4	3	0	0		↓
	肝臓	血管腫+血管肉腫	6	4	2	4		
	全臓器	組織球性肉腫	14	9	12	17	↑↑	
		血管肉腫	5	3	1	0 *		↓

* : $p \leq 0.05$ 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)

6. 図

1) ラット

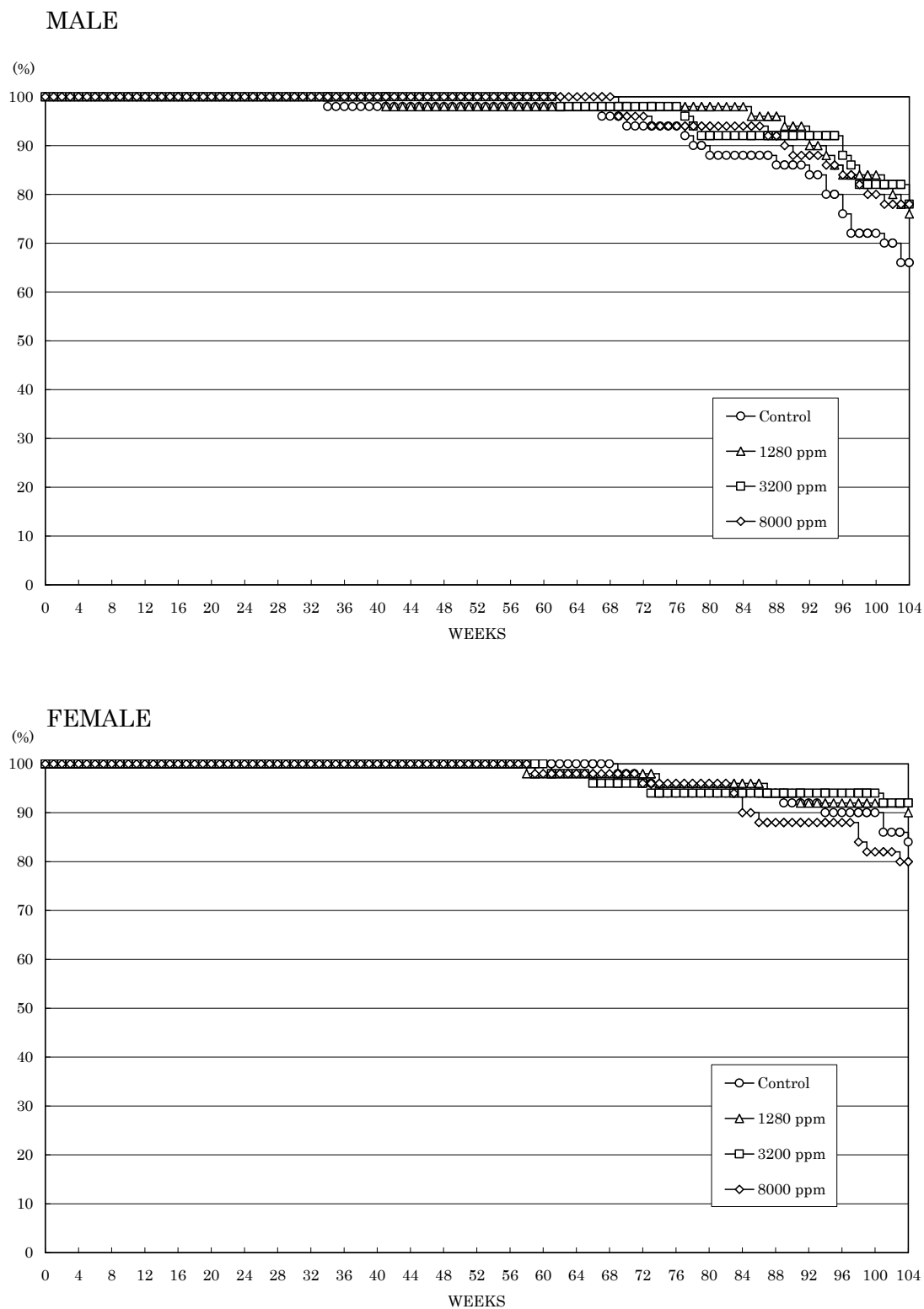


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR
FEED STUDY OF 2-AMINO-4-CHLOROPHENOL

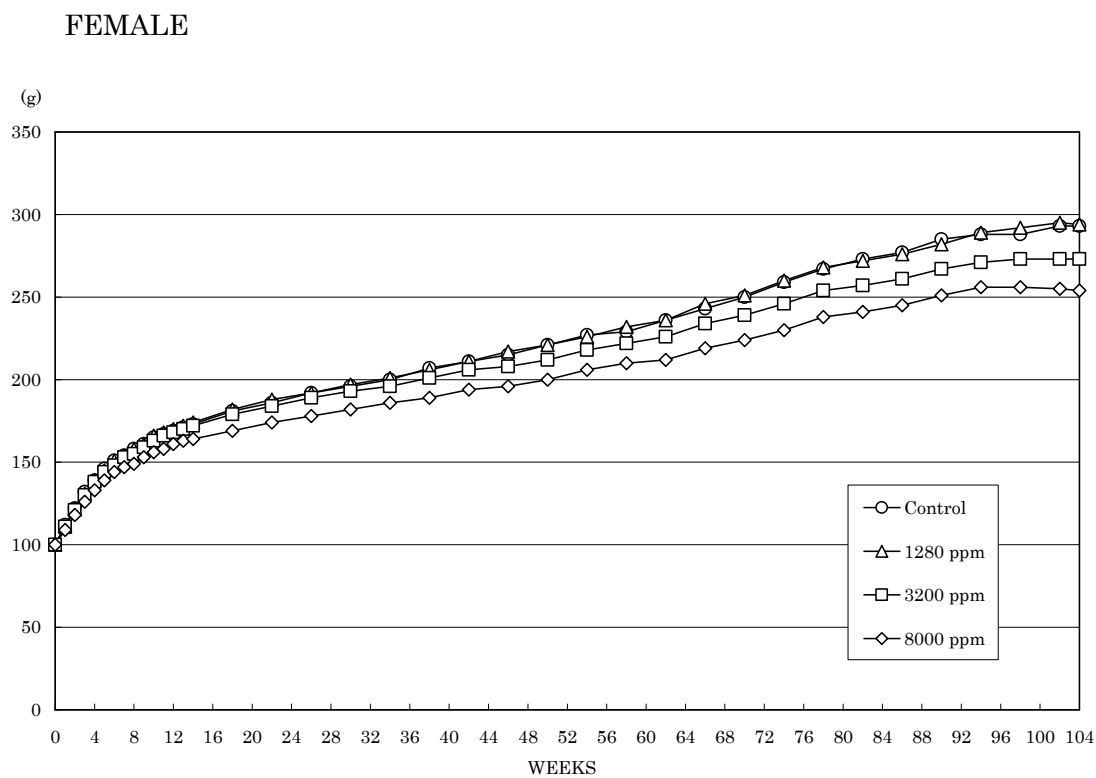
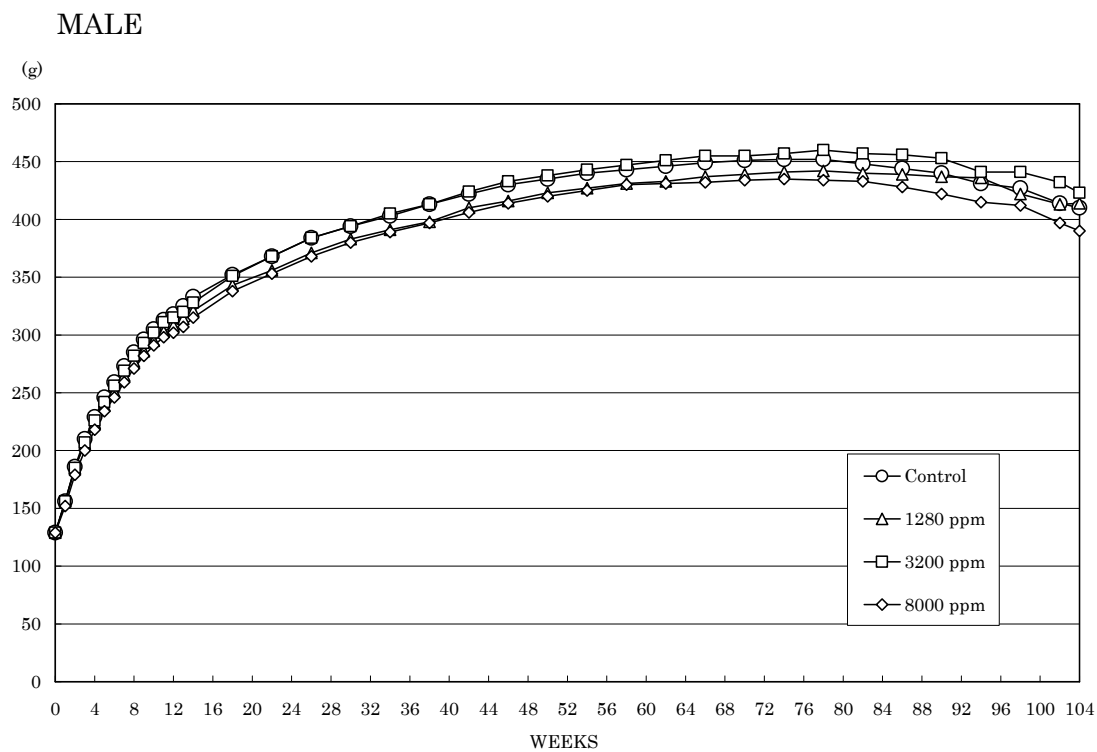


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR
FEED STUDY OF 2-AMINO-4-CHLOROPHENOL

2) マウス

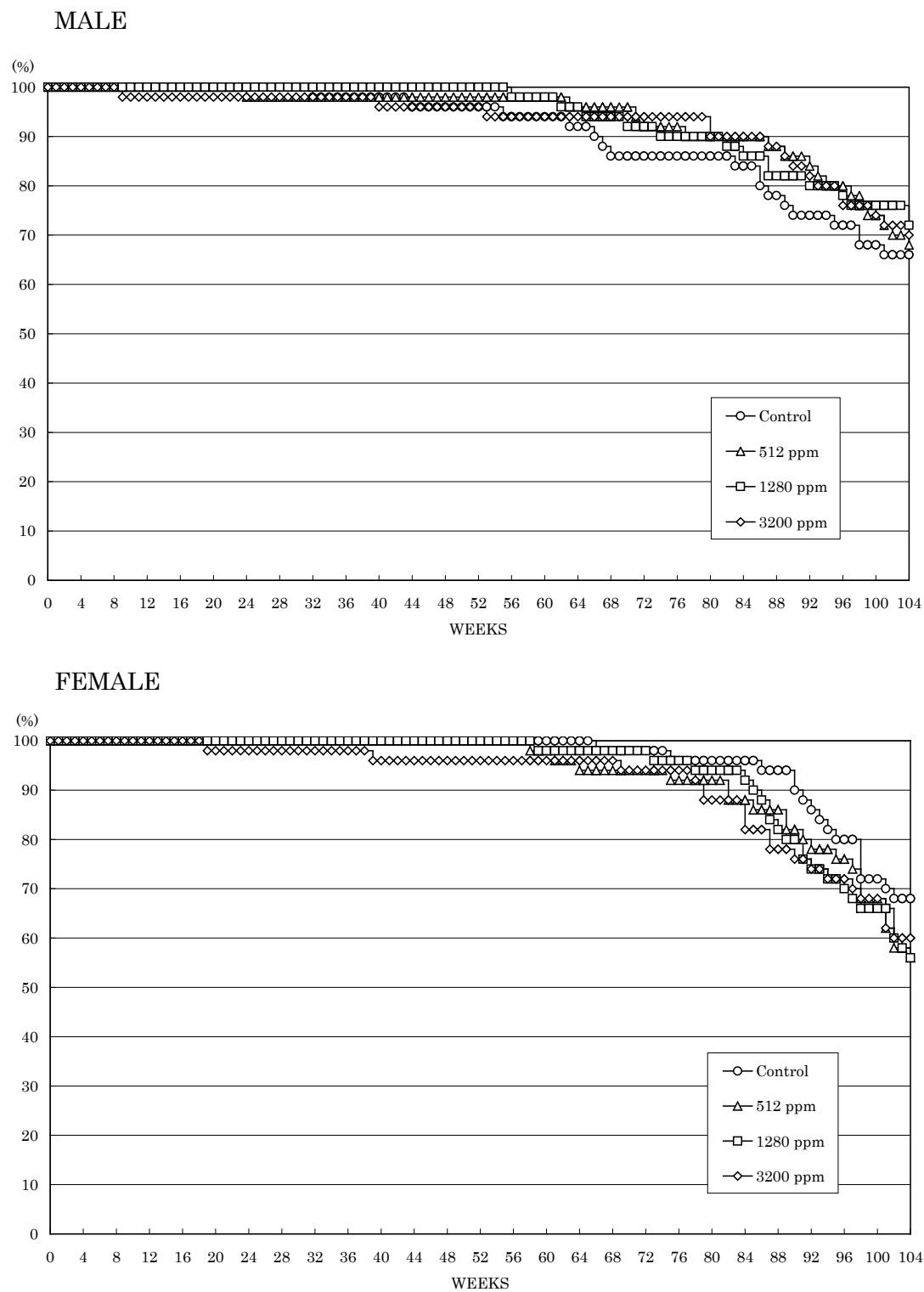
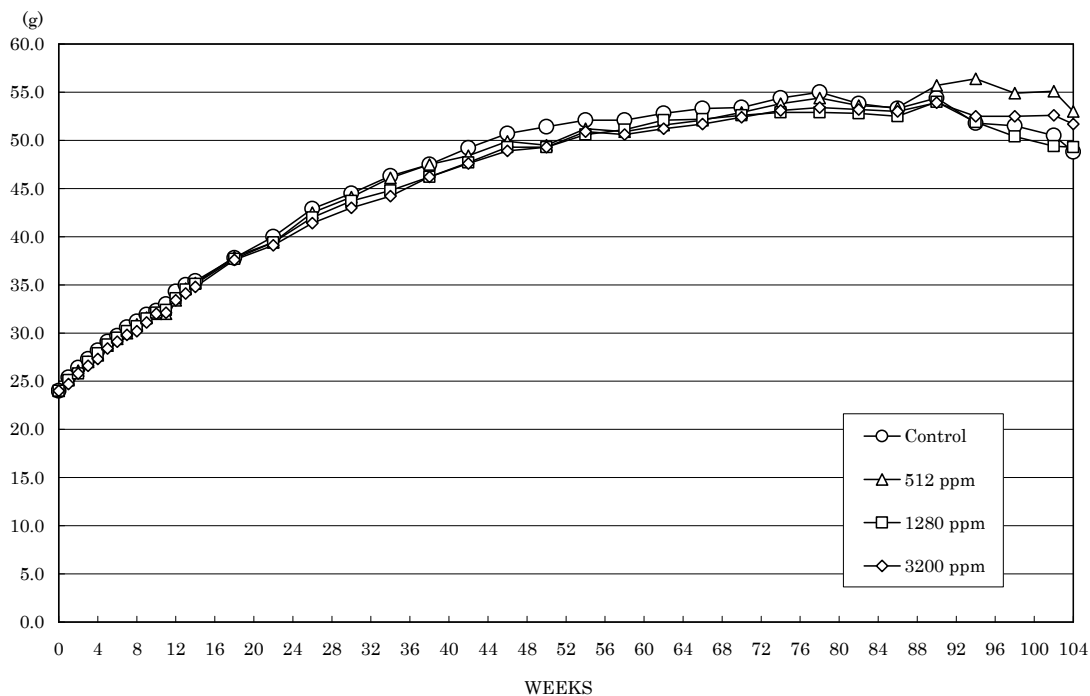


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR
FEED STUDY OF 2-AMINO-4-CHLOROPHENOL

MALE



FEMALE

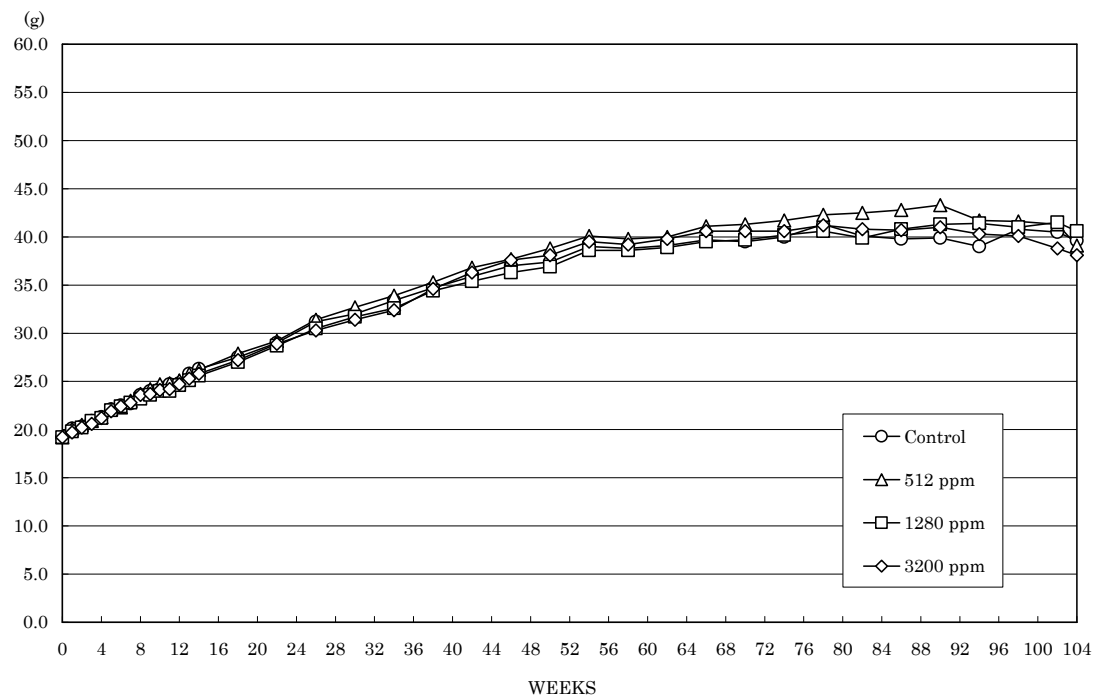


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR
FEED STUDY OF 2-AMINO-4-CHLOROPHENOL