

平成 25 年度中期肝発がん性試験の候補物質の有害性情報

○優先候補 2 物質

- (1) 2-ビニルピリジン
- (2) 3, 3'-ジメチル-4, 4'-ビフェレンジイソシアネート
(別名 オートリジン・ジイソシアネート)

○次候補 2 物質

- (3) 1, 3-ジブロモプロパン
- (4) 4-tert-ブチルフェノール

(1) 2-ビニルピリジン

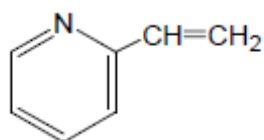
2-Vinylpyridine

2-Ethenylpyridine

lalpha-Vinylpyridine

CAS

100-69-6



融点-50℃、沸点 159～160℃、蒸気圧 1.33kPa(44.5℃)、

溶解性 水：27.5 g/L (20℃) メタノール、ヘキサン、クロロホルムなどの有機溶媒に可溶

用途

自動車タイヤコード接着剤用樹脂・医薬・界面活性剤用合成原料

製造・輸入量 871 トン H21 年度

毒性情報

急性毒性 (LD50,LC50) (RTECS、化学物質の初期リスク評価書による)

経口： 336-951 mg/kg (ラット)、100 mg/kg (ラット)、420 mg/kg(マウス)

吸入： 460 mg/m³ (マウス)、610 mg/m³ (ラット)

経皮： 640mg/kg (ウサギ)

反復投与毒性

雌雄の SD ラットに 2-ビニルピリジン 0、12.5、50、200 mg/kg/日を 28 日間反復経口投与した試験で、50 mg/kg/日以上雌雄に流涎及び前胃の扁平上皮の増生、雌に尿比重の低下がみられた。200 mg/kg/日群の雌雄に下顎部の被毛の汚れと前胃及び腺胃の変化（前胃には扁平上皮の増生、粘膜下の浮腫、びらん又は細胞浸潤、腺胃には粘膜下の浮腫又はびらん）、雄に体重増加抑制及び精巣相対重量の増加、雌に尿量の増加、肝臓相対重量の増加、脾臓の絶対及び相対重量の減少等が認められた。著者らは、50 mg/kg/日群以上でみられた一般状態の変化及び刺激によるとみられる前胃及び腺胃の組織学的な変化により、胃が標的器官であると判断し、NOEL を雌雄ともに 12.5 mg/kg/日としている。(厚生省 1997:化学物質の初期リスク評価書による)

雌雄の SD ラットに 2-ビニルピリジン 0、20、60、180 mg/kg/日を 92 日間反復強制経口投与した試験で、20 mg/kg/日以上群の雄に腎臓重量の増加、前胃に過角化症、アカントーシス（棘細胞症）がみられた。60 mg/kg/日以上群の雄に対しては、肝臓相対重量の増

加、血小板数の増加、前胃に扁平上皮の変性、細胞浸潤、浮腫、うっ血、腺胃に浮腫及び細胞浸潤がみられ、雌に対しては肝臓相対重量の増加、前胃に過角化症、アkantosis（棘細胞症）、浮腫、腺胃に浮腫がみられた。180 mg/kg/日の群の雄に対する投与では、体重増加抑制、摂餌量の低下、脳及び心臓の絶対重量の減少、副腎の絶対重量の増加、脳、副腎及び精巣の相対重量の増加、前胃上皮の肥厚がみられ、雌に対する投与では血小板数の増加、肝臓の絶対重量増加、腎臓及び卵巣の相対重量の増加、前胃上皮の肥厚、前胃に扁平上皮の変性、うっ血、腺胃に細胞浸潤がみられた。著者らは 20 mg/kg/日の群で、前胃に刺激性変化がみられたのは雄の 1 例のみであったことと、20 mg/kg/日以上群の腎臓重量の増加は、より高用量でみられた毒性影響と関連がないことから、雌雄共に NOAEL を 20 mg/kg/日としている（Eastman Kodak, 1984:化学物質の初期リスク評価書による）。

ラットに 2-ビニルピリジン 5 mg/m³ を 1 日 4 時間 48 週吸入ばく露した試験で、体重増加の抑制、白血球数の変化、行動の変化が認められた。（RTECS 詳細不明）

発がん性

発がん性試験、国際機関での発がん性評価 なし

変異原性

微生物を用いた変異原性 陽性(比活性値 1.02×10^2)

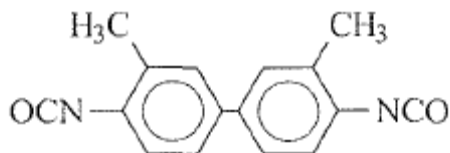
培養細胞を用いた染色体異常試験 陽性 (D20 値 0.0064)

(2) 3, 3' -ジメチル-4, 4' -ビフェニレンジイソシアネート

3,3'-Dimethyl-4,4'-biphenyldiisocyanate

o-Tolidine diisocyanat (TODI)

CAS 91-97-4



融点 19.6°C、沸点 195 ~ 197°C(665Pa)、凝固点 69.6°C、アセトン、四塩化炭素、ケロセン、ベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼンに可溶

用途 ウレタンエラストマー原料、パッキング材原料

製造・輸入量 704 トン(H21 年度)

毒性情報 (これ以上の情報はない)

LD50 静脈内 56 mg/kg (RTECS)

致死量 投与経路、動物種不明 5 g/kg 超 (RTECS)

イソシアネート類を準用して呼吸器感作性 (GHS 分類根拠)

微生物を用いた変異原性 陽性(比活性値 1.4×10^4)

培養細胞を用いた染色体異常試験陽性(D20 値 0.79)

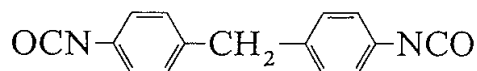
保管上の注意 空気中の湿気を吸収しないように保管する一方、夏場密閉中に保存していても湿度が高くと変質するので 15°C 以下に保つこと。

参考 類縁物質

メチレンビス(4, 1-フェニレン) = ジイソシアネート

Methylenebis(4,1-phenylene)diisocyanate (MDI)

CAS 101-68-8



毒性情報

LD50 経口 2200-31600 mg/kg

IARC はヒトではイソシアネート類の疫学調査より不確実な発がん性の証拠があり、実験動物では MDI ポリマーの試験により限られた発がん性の証拠があるが、発がん性がある物質

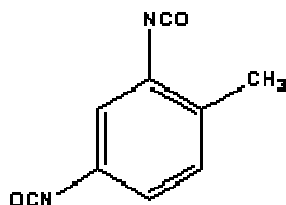
かは分類できない(Group 3)としている。

トルエンジイソシアネート

トリレンジイソシアネート (Tolylene diisocyanate)

メチル-1, 3-フェニレン=ジイソシアネート(Methyl-1,3-phenylene diisocyanate)

CAS:584-84-9



融点:19.5~22.0 °C、沸点: 251.0 °C

水と接触すると加水分解を起こし炭酸ガスを発生する

本物質には、2,4-体 (2,4-TDI) と 2,6-体 (2,6-TDI) の混合異性体がある。市販品には T-100(2,4-TDI/2,6-TDI=95 以上/5 以下)、T-80(同 80/20)、T-65(同 65/35)の 3 種類があり、常温ではいずれも刺激臭のある無色の液体である

毒性情報

急性 (LD50,LC50)

経口： 4,130 mg/kg (マウス雄)、3,060 mg/kg (ラット)、5,800 mg/kg (2,4-TDI) (ラット)

吸入： 9.7 ppm (69.8 mg/m³) (マウス 4h)、13.9 - 49.8 ppm (100 - 359 mg/m³) (ラット 4h)

経皮： >10,000-16,000 mg/kg (2,4-TDI) (ウサギ)

反復投与

実験動物については、「回復性のある喉頭の過形成、扁平上皮化生、鼻炎、努力呼吸、回復性のある気管過形成、壊死性の気管支炎、細気管支炎、肺の過形成、化生、水腫、肺肺炎、尿量と尿中のタンパク質含有量の減少、血中窒素、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数の増加、血小板、白血球数の減少」等の記述があることから、呼吸器、血液系が標的臓器と考えられた。(GHS 分類根拠)

発がん性 IARC、産衛 2B、ACGIH A4

(3) 1,3-ジブロモプロパン

1,3-Dibromopropane

alpha,gamma-Dibromopropane

omega,omega'-Dibromopropane

Trimethylene bromide

Trimethylene dibromide

CAS 109-64-8

Br-(CH₂)₃-Br

融点-36℃、沸点 167℃、蒸気圧 0.18 kPa(425℃)、

溶解性 水：1.68 g/L (30℃) エタノール、エーテル、クロロホルムなどの有機溶媒に可溶

用途 医薬中間体

製造・輸入量 1,000t 未満 (α,ω -ジブロモアルカン (C=2~4) の合計、H22 年度)

毒性情報

急性毒性 (LD50)

経口：734-671 mg/kg (ラット)

1,3-ジブロモプロパンを Crj:CD(SD)IGS 系雌雄ラットに単回経口投与した。投与量は、雌雄とも 300, 500, 900 および 1500 mg/kg の 4 用量とし、対照群には媒体(コーン油)を投与した。1500 mg/kg 群の雌雄全例、900 mg/kg 群の雌雄各 4 例および 500 mg/kg 群の雌 1 例が死亡した。死亡動物の一般状態の観察では、流涎および流涙が大半の動物に自発運動の減少、異常歩行、腹臥・横臥、呼吸数減少が一部の動物にみられ、死亡は投与 1~3 日後の間に認められた。一方、生存動物にみられた症状は 300mg/kg 以上の群で流涎、500 mg/kg 以上の群で流涙であった。これらの症状は投与後 1 日までには全て消失した。体重推移では、投与後 1 日に 500 mg/kg 以上の群の雌雄で明らかな増加抑制あるいは減少がみられた。この変化は雄で投与 10 日後、雌で投与 3 日後までに消失した。剖検では、死亡例において 900 mg/kg 群の雌で肝臓の退色、900 mg/kg 群の雌雄と 1500 mg/kg 群の雄で腺胃の暗赤色巣、1500 mg/kg 群の雌で胸水貯留がみられた。以上の結果から、本試験条件下における 1,3-ジブロモプロパンの LD50 値、雄で 734 mg/kg、雌で 671 mg/kg であった。(厚生省「化学物質毒性試験報告」)

腹腔内：473 mg/kg (マウス)

反復投与毒性

Sprague-Dawley 系 SPF 雌雄ラット CCrj:CD(SD)IGSJ を用いて、1, 3-ジブロモプロパンの反復投与による毒性並びにその回復性を検討した。投与量は 0(コーン油:対照群)、10、

50 及び 250mg/kg/day とし、28 日間反復強制経口投与した。1 群の動物数は、対照群、50 及び 250mg/kg 投与群で雌雄各 12 匹、10mg/kg 投与群で雌雄各 6 匹とし、このうち、対照群、50 及び 250mg/kg 投与群の雌雄各 6 例については、28 日間投与後 2 週間休薬させた。その結果、主な変化として 250mg/kg 投与群の雌雄で流産、貧血(ただし、雄では遅延性に発現)、血中のたん白質及び脂質の増加、肝重量の増加並びに肝臓における小葉中心性の肝細胞肥大と小葉辺縁部肝細胞における空胞減少がみられた。50mg/kg 投与群ではこれらの変化のうち、小葉中心性の肝細胞肥大が雌雄に、肝臓重量の増加、小葉辺縁部肝細胞における空胞減少及び血中たん白質の増加が雌にみられた。一方、10mg/kg 投与群では被験物質投与に起因する変化は認められなかった。これらの結果から、本試験における 1, 3-ジブロモプロパンの無影響量は雌雄ともに 10mg/kg/day と推定された。(厚生省「化学物質毒性試験報告」)

1, 3-ジブロモプロパンの反復経口投与時の毒性とその休薬性を新生児ラットを用いて検討した。投与量は 0(コーン油)、10、50 及び 150mg/kg/日とし、1 群雌雄各 12 匹の Sprague-Dawley 系 SPF ラット(Crj:CD(SD)IGS) に生後 4 日から離乳時までの 18 日間反復経口投与した。その後、各群雌雄の半数例(1 群雌雄各 6 匹)については 9 週間休薬させ、回復性についても検討した。その結果、1, 3-ジブロモプロパン 150mg/kg 投与により体重増加抑制、血小板数の低値、 γ -GTP 活性の高値、下垂体重量の高値、副腎重量の低値、肝臓に重量の高値と小葉中心性の肝細胞肥大及び単細胞壊死がみられた。10 及び 50mg/kg 投与群では下垂体及び肝臓重量の高値がみられた。したがって、本試験条件下における 1, 3-ジブロモプロパンの無影響量(NOEL)は 10mg/kg/day 以下と推定された。(厚生省「化学物質毒性試験報告」)

発がん性

発がん性試験、国際機関での発がん性評価 なし

変異原性

微生物を用いた変異原性 陽性(比活性値 1.4×10^3)

培養細胞を用いた染色体異常試験 陽性 (D20 値 0.31)

(4) 4-*tert*-ブチルフェノール

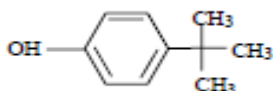
4-*tert*-Butylphenol、

ブチルフェン、1-ヒドロキシ-4-*tert*-ブチルベンゼン、*p-tert*-ブチルフェノール、Butylphen、

1-hydroxy-4-*tert*-butylbenzene、Dimethylethyl phenol、

Phenol, 4-(1,1-dimethylethyl)-1,3-Dibromopropane

CAS 98-54-4



融点 98℃、;沸点 237℃、蒸気圧 0.030kPa(20℃)、

溶解性 水：610 mg/L (25℃) アルコール、エーテルに可溶

用途

ポリカーボネート樹脂の分子量調節剤、油溶性フェノール樹脂（接着剤、インキ、ワニスなど）、各種合成樹脂変性（改質剤）、香料原料、安定剤原料（塩化ビニル）、界面活性剤

製造・輸入量

26,938 トン (H21 年度)

毒性情報

急性毒性 (LD50, LC50)

経口：4000 mg/kg (ラット)

吸入：5600 mg/m³ (ラット)

経皮：>16000 mg/kg (ウサギ)

刺激性 皮膚、眼ともあり(NITE 有害性評価書による)

反復投与毒性

雌雄 SD ラットに 4-*tert*-ブチルフェノールを 0、20、60、200 mg/kg/日の用量で経口投与した（反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422)）。投与期間は雄に対して交配前 2 週間、交配期間含む 6 週間、また、雌に対しては交配前 2 週間、交配期間中ならびに交尾成立雌では妊娠期間中を通じて分娩後の哺育 3 日目まで投与した。最高用量の雌群において、大量に投与された 4-*tert*-ブチルフェノールの刺激性によると思われる呼吸器系の雑音が認められたが、病理検査においてこれを裏付ける所見が得られていない。また、同じ 200 mg/kg/日投与群において血漿アルブミンの減少が見られたが、この変化を裏付ける他の血液生化学的変化は認められず、また病理検査においても異常は観察されなかった（NITE 有害性評価書による 厚生省「化学物質毒性試験報告」）。

雄 Fischer 344 ラットに 4-*tert*-ブチルフェノールを飼料中に 15 g/kg の割合で混ぜ、51

週間摂食させた結果 (2 段階発がんプロモーション試験の一部として実施した。投与量：約 1.07 g/kg/日)、病理組織学的検査により 14/15 例に前胃の過形成 (対照群は 0/10) が認められた(Hirose et al., 1988、NITE 有害性評価書による)。

同様に、雄ハムスターに 4-tert-ブチルフェノールを飼料中に 15g/kg の割合で混ぜ、20 週間摂食させた試験では (投与量：約 1.25 g/kg/日)、前胃の過形成に加え、乳頭腫様病変が認められた Hirose et al., 1988、NITE 有害性評価書による)。

SD ラットを用いた二世世代試験(OECD TG416,UE EPA)で 0, 800, 2500 および 7500 ppm を混餌で各群 28 匹に投与した。その結果、2500 ppm(200 mg/kg 相当)以上の群で体重増加の抑制がみられ、7500 ppm 群(600 mg/kg 相当)の雄で腎臓、肝臓の重量増加、雌で副腎、卵巣重量の減少がみられ、膣萎縮と原始卵胞の増加がみられた。(Clubb and Jardings, 2006、EU リスク評価書による)

発がん性

4-tert-ブチルフェノールの実験動物に対する発がん性を評価できる十分な試験は得られていないが、2 段階発がんプロモーション試験が行われている。雄 Fischer 344 ラットにイニシエーターとして 150 mg/kg のニトロソグアニジンを経口投与し、1 週間後に 4-tert-ブチルフェノールを 15 g/kg の割合で混ぜた飼料 (投与量：約 1.07 g/kg/日) または基礎飼料を 51 週間摂食させたところ、4-tert-ブチルフェノール単独投与群では 14/15 例に前胃の過形成 (対照群は 0/10) が認められたが、乳頭腫やがん腫、扁平上皮細胞がんの発生率には変化なく、また食道や腸管など病理組織学的検査を行った他の臓器、組織に腫瘍は認められなかった。一方、ニトロソグアニジン単独投与群では肉眼的に前胃に乳頭腫または茸腫状の病変がみられ、4-tert-ブチルフェノール・ニトロソグアニジン併用群では前胃全体が非常に大きな腫瘍塊で占有されていた。前胃の病理組織学的検査では上記と同様に、過形成、乳頭腫、がん腫、扁平上皮細胞がんが認められたが、ニトロソグアニジン単独投与群と比較して有意に増加したのは扁平上皮細胞がん (併用群 15/20、単独群 5/19) のみであった (Hirose et al., 1988、NITE 有害性評価書による)。

以上のように 4-tert-ブチルフェノール単独投与では少なくとも 1 年間の投与で発がん性はないが、ニトロソグアニジンを投与されたラット前胃の発がん促進作用が認められた。

発がん性試験、国際機関での発がん性評価 なし

変異原性

微生物を用いた変異原性 陰性

培養細胞を用いた染色体異常試験 陽性 (D20 値 0.0092)