

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)

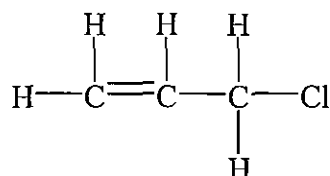
1 被験物質について

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。

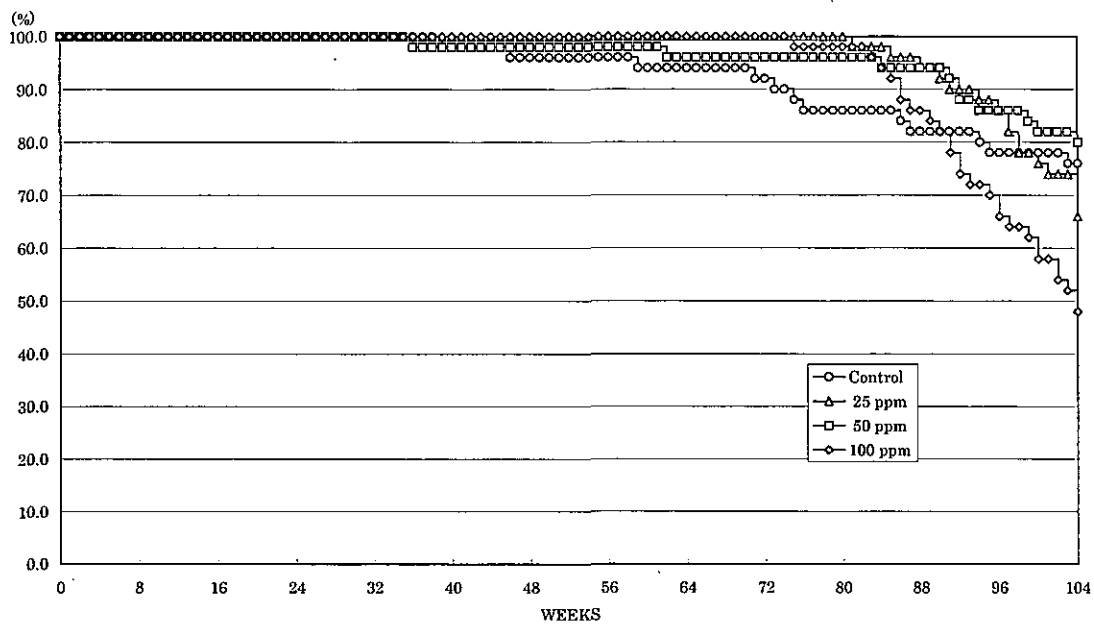
*: $P \leq 0.05$ で有意、 **: $P \leq 0.01$ で有意 (Fisher検定)

↑: $P \leq 0.05$ 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

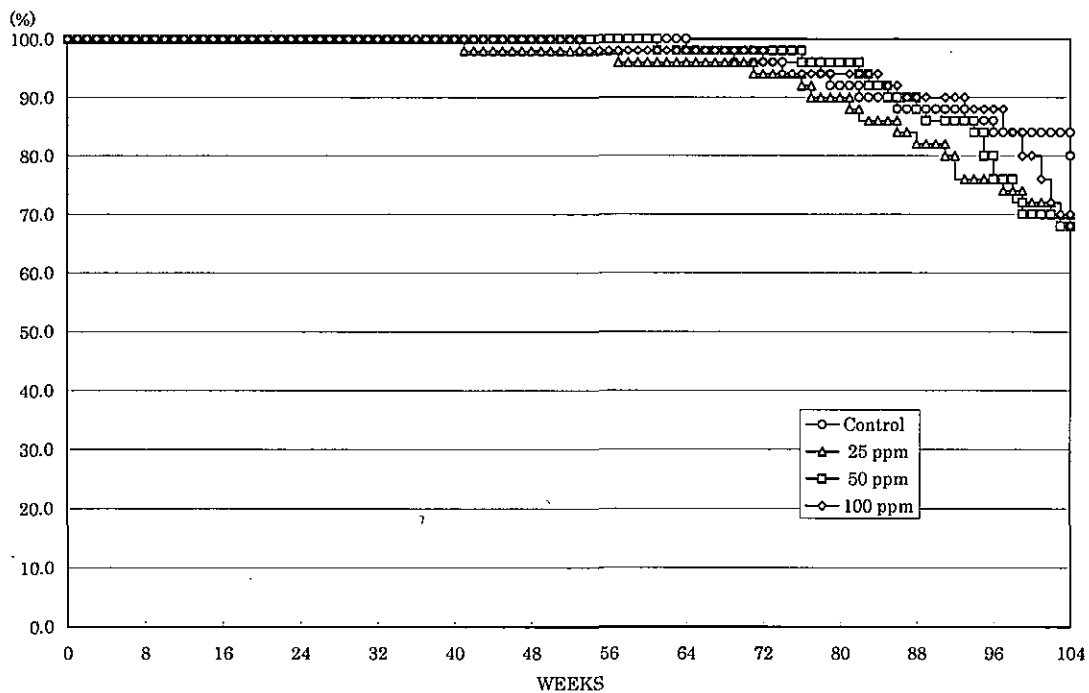
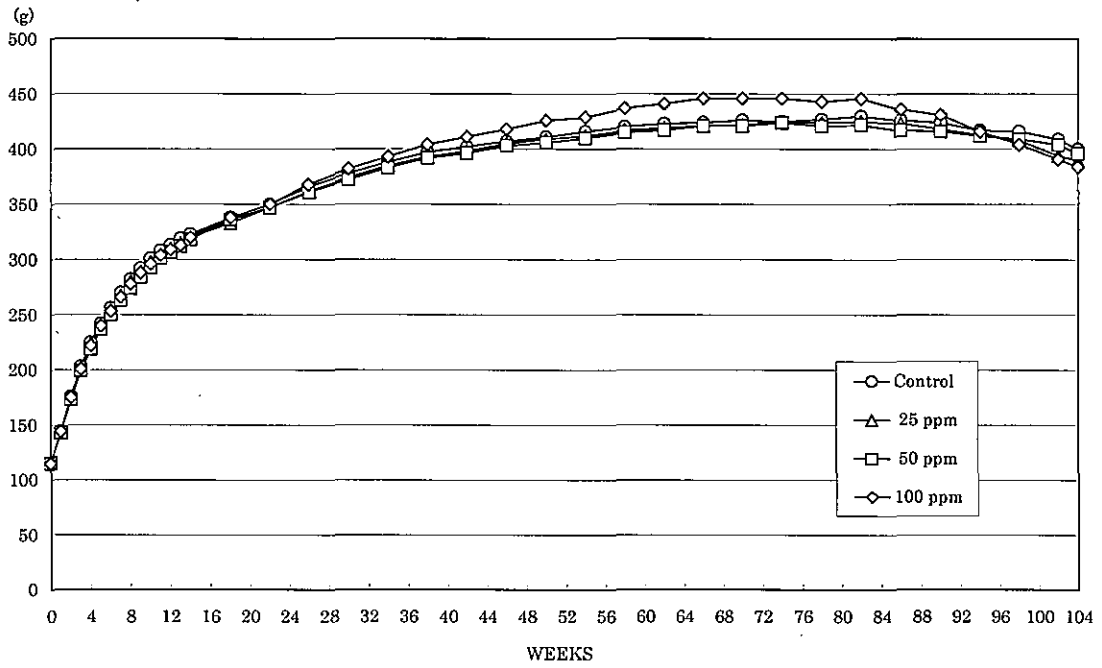


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF ALLYL CHLORIDE

MALE



FEMALE

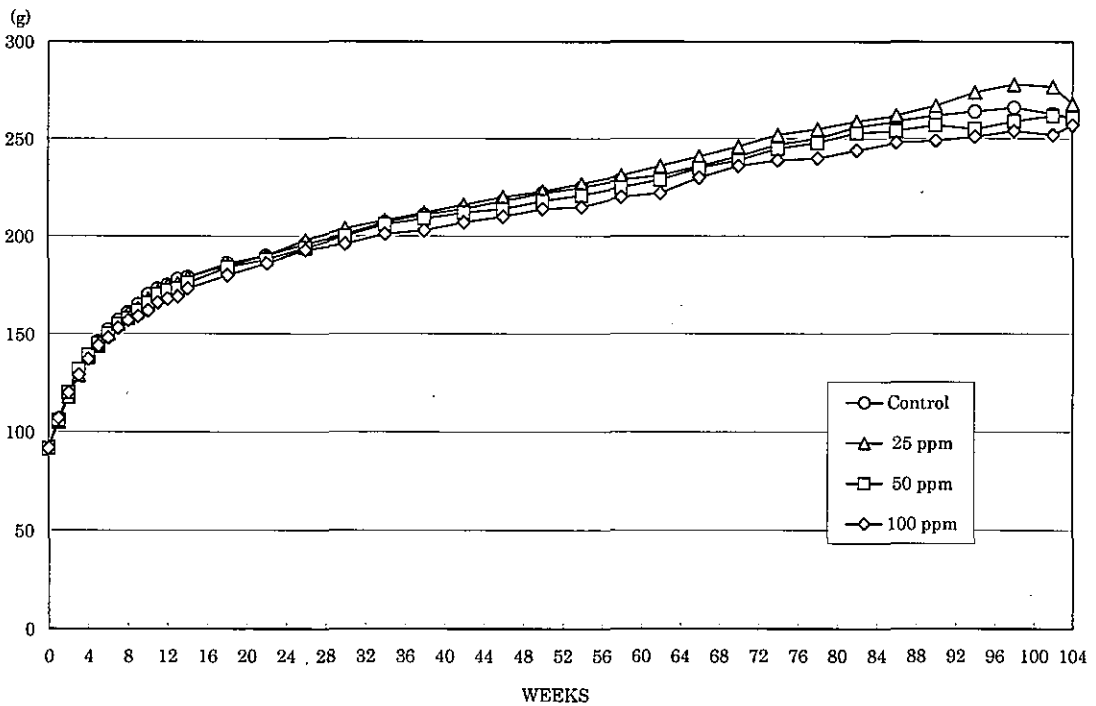
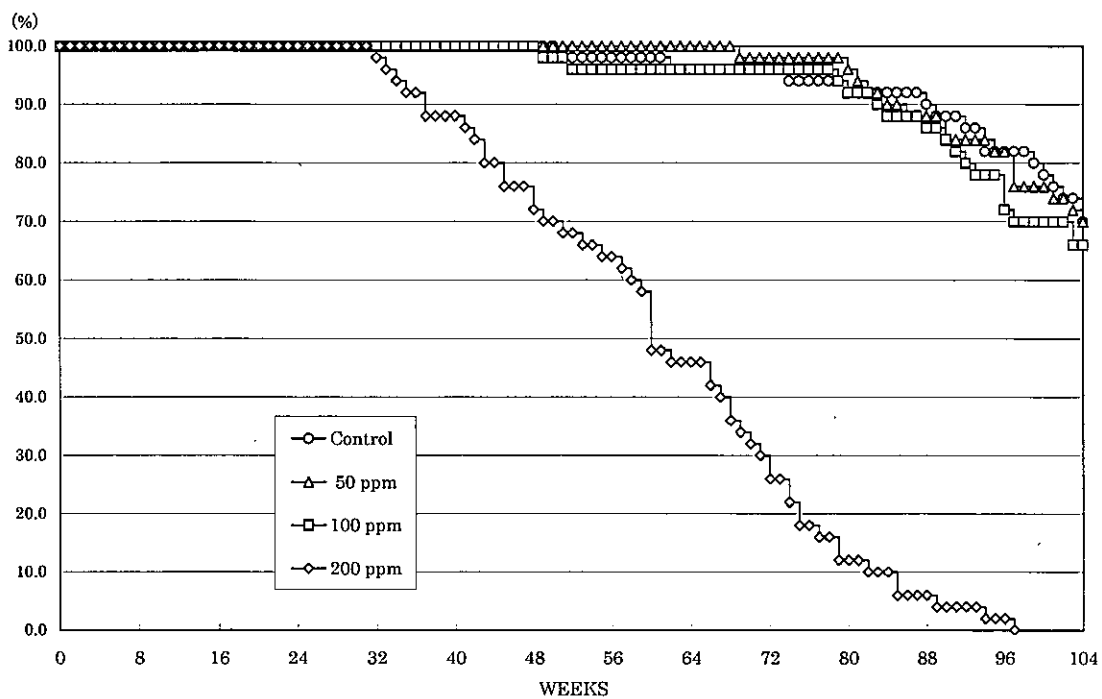


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF ALLYL CHLORIDE

2) マウス

MALE



FEMALE

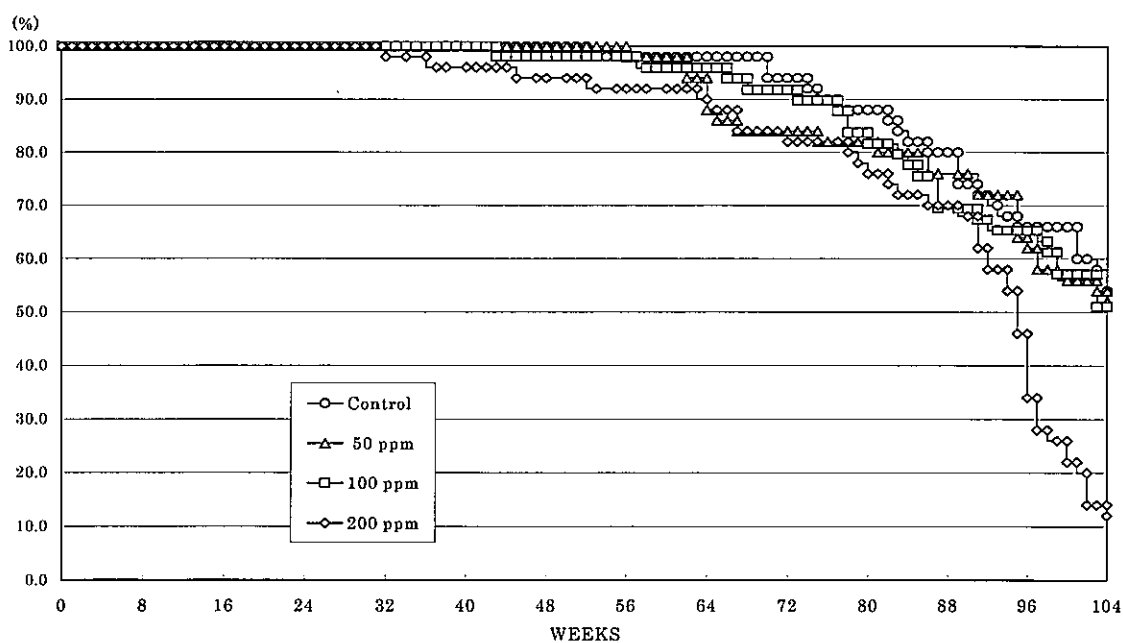


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF ALLYL CHLORIDE