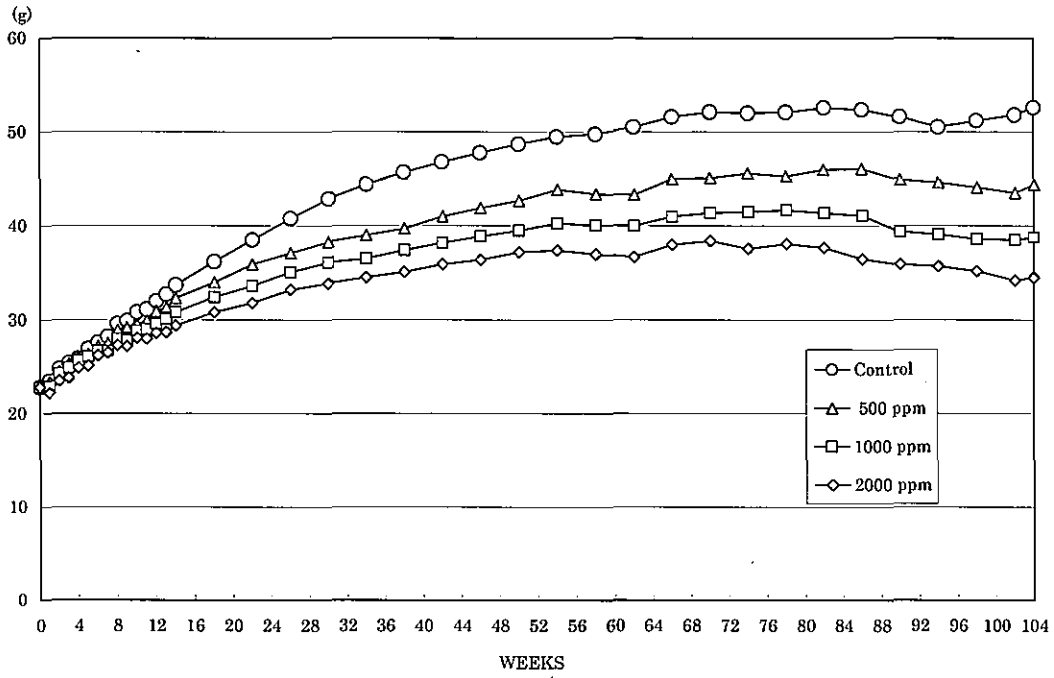


### MALE



### FEMALE

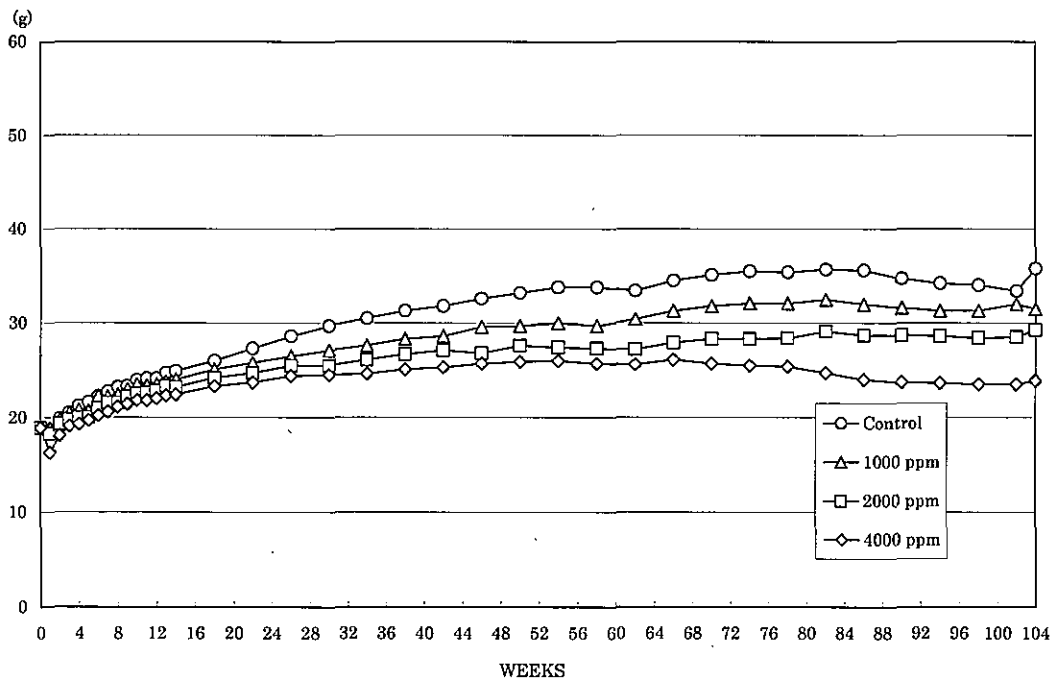


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR DRINKING WATER STUDY OF *o*-PHENYLENEDIAMINE DIHYDROCHLORIDE

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

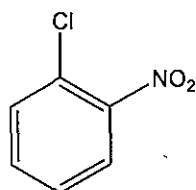
## 1 被験物質について

### 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  $9.87 \times 10^2$  /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。

腫瘍発生一覧表

1-クロロ-2-ニトロベンゼン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	80	400	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	2	3	7	(1)	↑	
	腎臓	腎細胞腺腫	0	1	0	(1)		
悪性 腫瘍	肝臓	肝細胞癌	0	0	3	(1)	↑↑	↑
	腎臓	腎細胞癌	0	0	0	(4)		
	肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌	2	3	10 *	(2)	↑↑	↑↑

1-クロロ-2-ニトロベンゼン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	80	400	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	0	0	2	20 **	↑↑	↑↑
	腎臓	腎細胞腺腫	0	0	0	2		
悪性 腫瘍	肝臓	肝細胞癌	0	0	0	4	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌	0	0	2	23 **	↑↑	↑↑

雄の 2000 ppm 群は最大耐量を超えたと考えられるので参考値として()内に示し、検定は実施しなかった。

\* :  $p \leq 0.05$  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)

1-クロロ-2-ニトロベンゼン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	100	500	2500	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	19	29 *	30 *	34 **	↑↑	↑
	肝臓	肝細胞癌 肝芽腫	15 1	14 6	20 35 **	35 ** 44 **	↑↑ ↑↑	↑↑ ↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌 +肝芽腫	30	36	49 **	49 **	↑↑	↑↑

1-クロロ-2-ニトロベンゼン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	100	500	2500	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	8	22 **	48 **	38 **	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞癌 肝芽腫	0 0	3 0	14 ** 9 **	48 ** 28 **	↑↑ ↑↑	↑↑ ↑↑
		肝細胞腺腫+肝細胞癌 +肝芽腫	8	24 **	50 **	50 **	↑↑	↑↑

\* :  $p \leq 0.05$  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

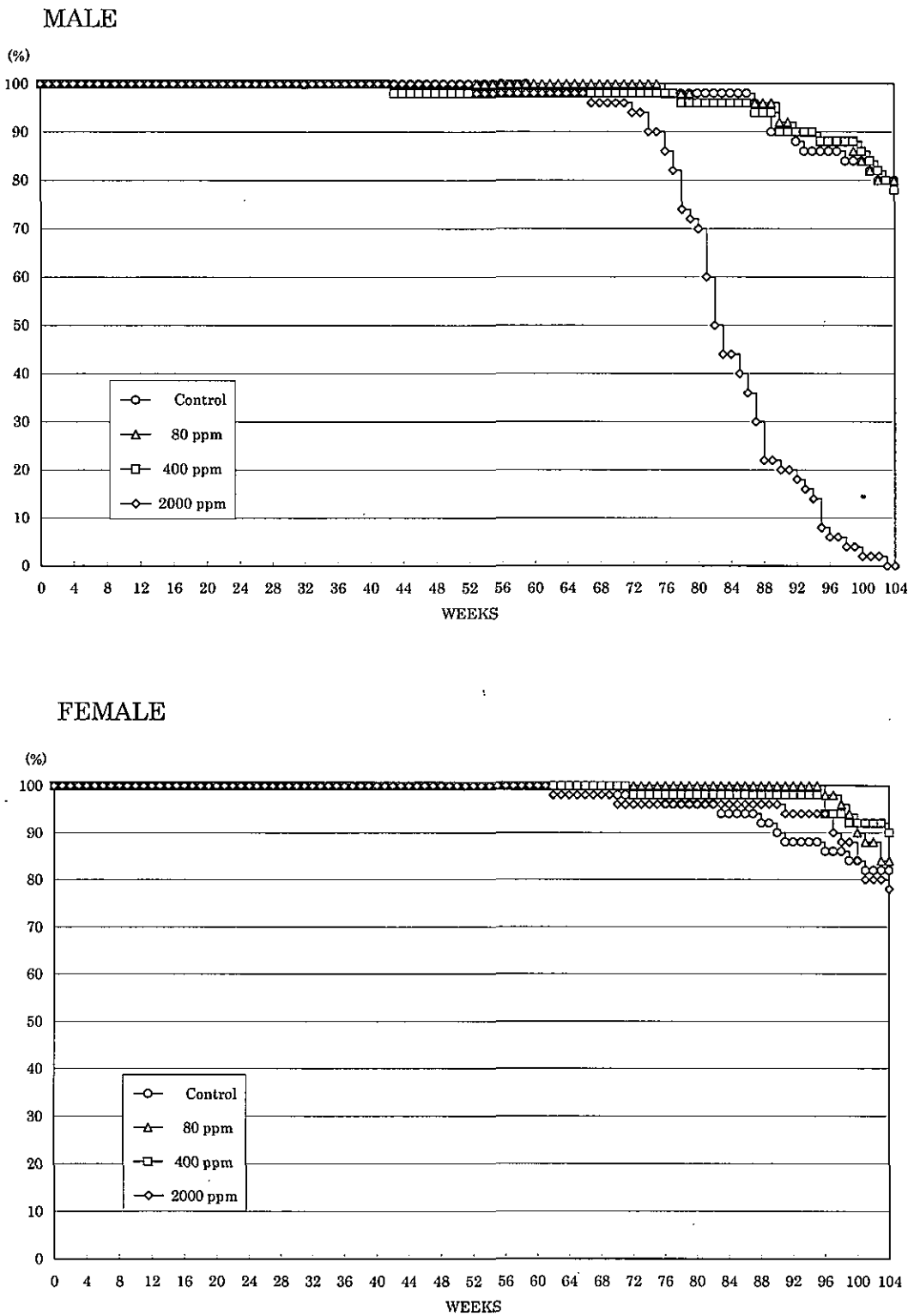
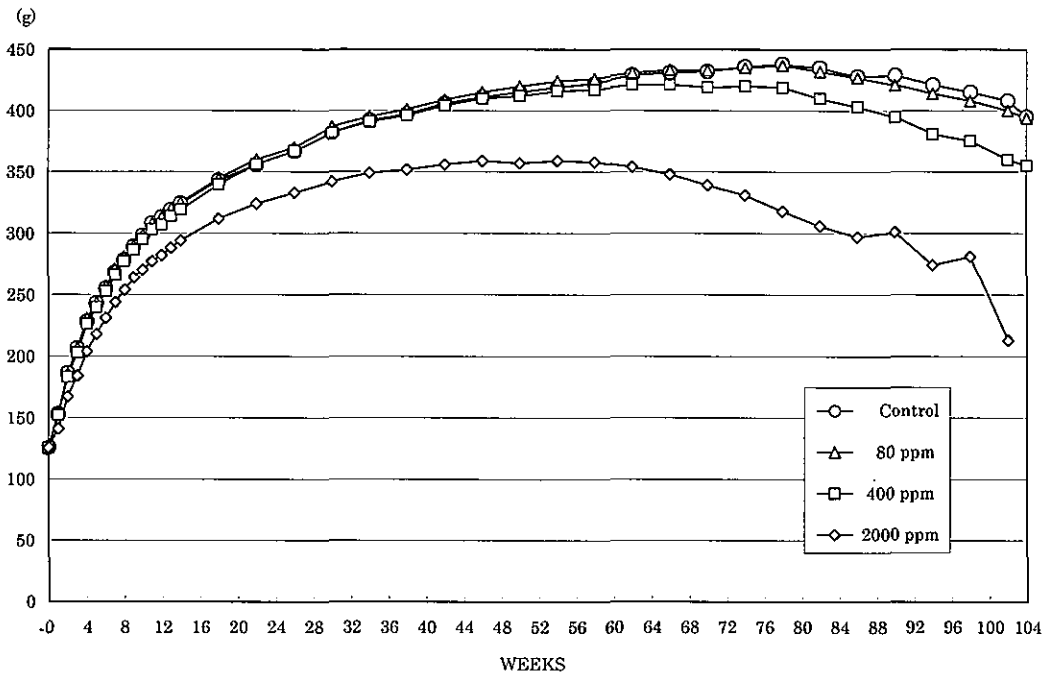


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR  
FEED STUDY OF 1-CHLORO-2-NITROBENZENE



### MALE



### FEMALE

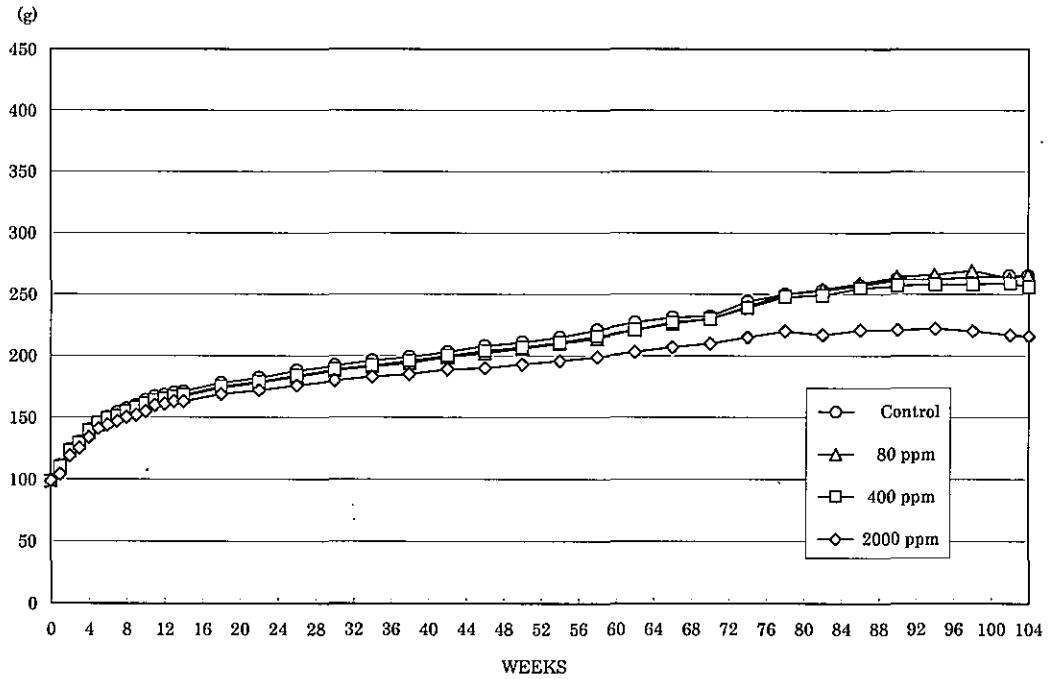
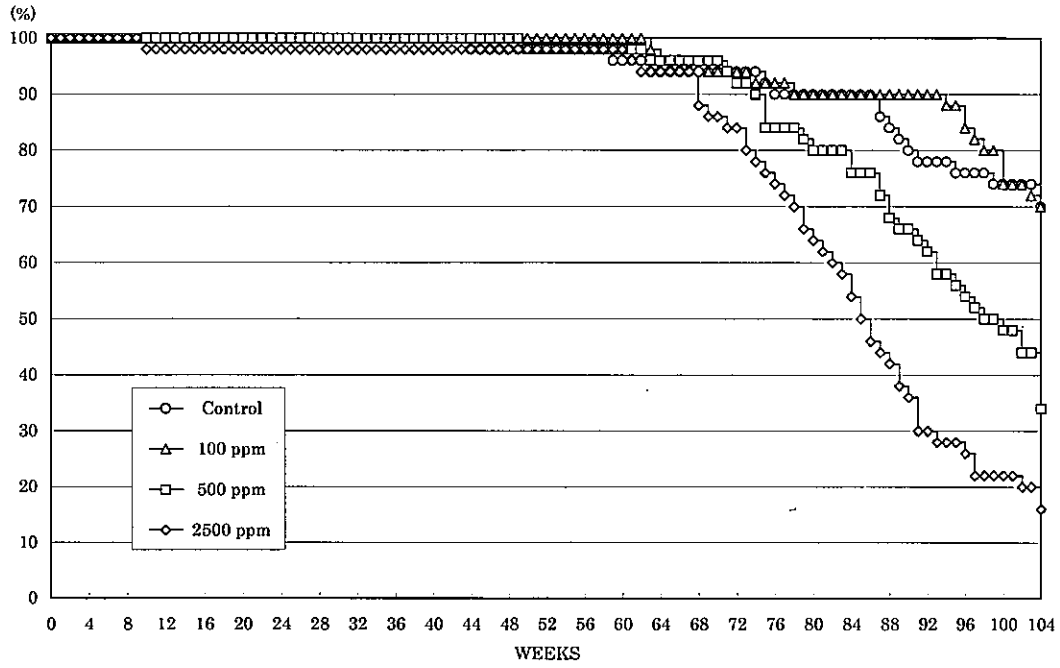


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR  
FEED STUDY OF 1-CHLORO-2-NITROBENZENE

2) マウス

MALE



FEMALE

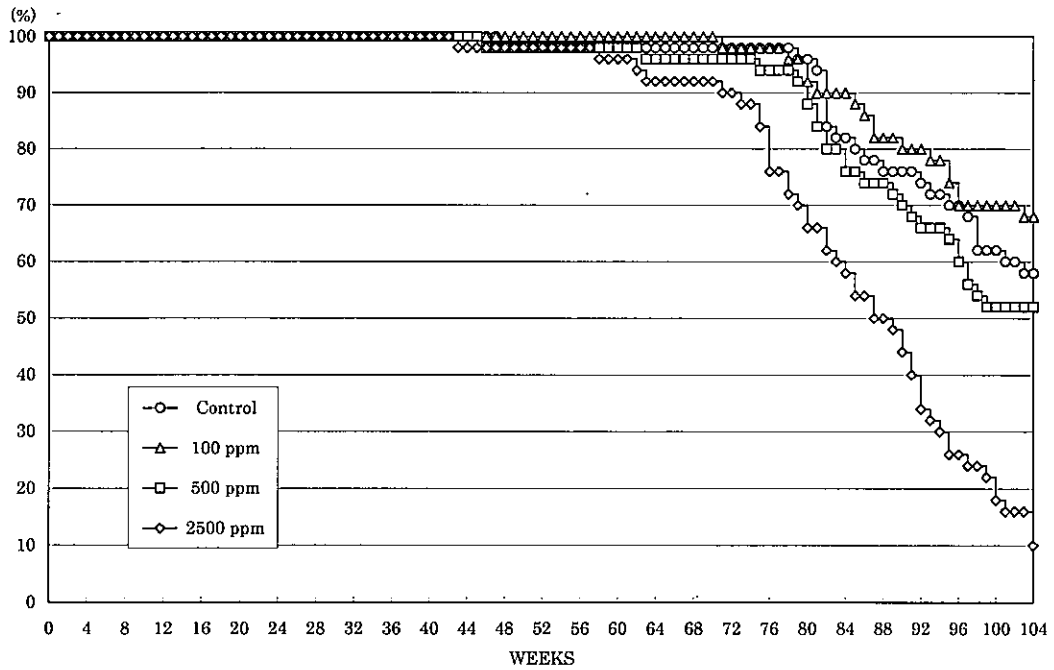


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF 1-CHLORO-2-NITROBENZENE