

FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF BUTYL 2,3-EPOXYPROPYL ETHER

⑦ *p*-ニトロアニソール

(がん原性試験)

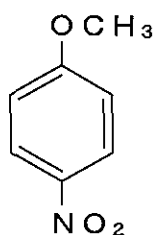
## 1 被験物質について

### 1.1. 名称と別称

名 称：*p*-ニトロアニソール (*p*-Nitroanisole)

IUPAC名：1-メトキシ-4-ニトロベンゼン (1-Methoxy-4-nitrobenzene)

### 1.2. 構造式、分子量



分子量：153.14

CAS.No.：100-17-4

### 1.3. 物理化学的性状

外 観：結晶

融 点：54℃

溶 解 性：水に不溶、煮沸エーテルに易溶

### 1.4. 用途

還元すると *p*-アニシジンとなり、染料の中間体として使用される。

### 1.5. 生産量、製造業者

#### ① 生産量(輸入量)

推定 400 t (平成 14 年)

#### ② 製造(輸入)業者

酒井工業

### 1.6. 許容濃度等

日本産業衛生学会：なし

ACGIH：なし

## 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た。微生物を用いた試験の比活性値は  $1.8 \times 10^3$  / 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  $D_{20}$  値は 0.30 mg/mL(細胞株:CHL、代謝活性化あり)であった。

## 2. 目的

*p*-ニトロアニソ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/DuCrj(Fischer)) とマウス (Crj:BDF<sub>1</sub>) 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、*p*-ニトロアニソールを混合した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、ラット雌雄とも 2000、4000、8000 ppm (公比 2)、マウスでは雌雄とも 5000、10000、20000 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、雄の生存率は、8000 ppm 群で慢性腎症により多くの動物が死亡 (50 匹中 45 匹) し、対照群に比べて著しく低下した。雌の生存率は、8000 ppm 群では主に慢性腎症により低下した。また、雌の投与群は子宮の腫瘍 (子宮腺癌) による死亡が対照群と比べ多かった。体重は、雄の 8000 ppm 群では投与期間を通して、4000 ppm 群では投与後半に、対照群と比較して低値を示した。雌では投与期間を通して全投与群で体重増加の抑制が認められた。摂餌量は雄では 8000 ppm 群で対照群と比較して主に投与後半に低値を示した。雌では、各投与群とも投与期間を通して対照群と比較して摂餌量の低値が認められた。病理組織学的検査では、腫瘍性病変として、雄に肝細胞腺腫の発生増加が認められ、肝臓に前腫瘍性病変である好塩基性小増殖巣と海綿状変性の増加が 4000 ppm 群と 8000 ppm 群でみられた。雌には子宮腺癌の発生増加が認められ、投与群の子宮腺癌は他臓器への転移もみられた。なお、雌にも肝細胞腺腫の発生増加が 8000 ppm 群でみられた。慢性腎症は、雄ではすべての投与群で程度の増強がみられ、雌では 4000 ppm 群と 8000 ppm 群で発生匹数の増加と程度の増強が認められた。

マウスでは、生存率は、雄の 10000 ppm 群と 20000 ppm 群及び雌の 20000 ppm 群では肝腫瘍による死亡により対照群と比べて低下した。体重は、雌雄ともに、投与濃度に対応した低値を示した。病理組織学的検査では、腫瘍性病変として、雄に肝芽腫及び肝細胞癌、雌に肝芽腫、肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発生増加が認められた。雄では、肝芽腫は全投与群、肝細胞癌は 20000 ppm 群、雌では、肝芽腫は 10000 ppm 以上の群、肝細胞癌は全投与群、肝細胞腺腫は 5000 ppm 群と 10000 ppm 群で発生増加が認められた。また、肝臓の好酸性小増殖巣が雌雄ともわずかに増加し、肝細胞の小葉中心性の肥大が雌雄、小葉中心性の核異型が雄にみられた。その他、雌雄の肺と鼻腔、雌の鼻咽頭にも *p*-ニトロアニソールの投与の影響と思われる病変が増加した。また、脾臓と腎臓にはヘモジデリンの沈着の変化がみられた。

## 5. まとめ

ラットでは、雄に肝細胞腺腫の発生増加が認められ、*p*-ニトロアニソールの雄ラットに対するがん原性を示す証拠と考えられた。雌には子宮腺癌の発生増加が認められ、*p*-ニトロアニソールの雌ラットに対するがん原性を示す明らかな証拠と考えられた。また、肝細胞腺腫の発生増加も認められた。

マウスでは、雌雄のマウスには肝芽腫及び肝細胞癌の発生増加が認められ、*p*-ニトロアニソールのがん原性を示す明らかな証拠と考えられた。雌には肝細胞腺腫の発生増加も認められた。

腫瘍発生一覧表

p-ニトロアニソ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	2000	4000	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	2	2	4	0	↑↑	↑↑
	胃	扁平上皮乳頭腫	1	3	0	0		
	肝臓	肝細胞腺腫	0	1	13**	11**		
	下垂体	腺腫	14	11	9	9		
	甲状腺	C-細胞腺腫	7	11	10	2		
	副腎	褐色細胞腫	4	3	1	2		
	精巣	間細胞腫	34	45**	48**	48**		
	乳腺	線維腺腫	0	2	3	0		
	悪性腫瘍	脾臓	単核球性白血病	8	5	3		
甲状腺		C-細胞癌	3	2	1	0		
副腎		褐色細胞腫：悪性	0	1	3	0		

p-ニトロアニソ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	2000	4000	8000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	49		
良性腫瘍	肝臓	肝細胞腺腫	0	0	0	5*	↑↑	↑↑
	下垂体	腺腫	14	15	15	7		
	甲状腺	C-細胞腺腫	5	3	8	6		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	8	14	3	1*		
	乳腺	線維腺腫	4	5	4	1		
悪性腫瘍	脾臓	単核球性白血病	8	7	1*	1*	↑↑	↓↓
	子宮	腺癌	1	4	8*	8*		

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
  - ↑ :  $p \leq 0.05$  で有意増加
  - ↑↑ :  $p \leq 0.01$  で有意増加
  - ↓ :  $p \leq 0.05$  で有意減少
  - ↓↓ :  $p \leq 0.01$  で有意減少
- (Fisher 検定)  
(Peto, Cochran-Armitage 検定)  
(Cochran-Armitage 検定)

p-ニトロアニソ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)				Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		0	5000	10000	20000		
		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	1	1	↓
	脾臓	血管腫	4	1	0	0	↓
	肝臓	肝細胞腺腫	12	17	18	3*	↓
		血管腫	7	2	1*	0**	↓↓
	ハーダー腺	腺腫	3	2	3	2	
悪性腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	3	1	2	1	
	リンパ節	悪性リンパ腫	8	13	6	3	↓
	脾臓	肥満細胞腫	0	0	6*	0	
	肝臓	肝細胞癌	16	11	14	39**	↑↑
		肝芽腫	1	12**	18**	38**	↑↑
精巣上体	組織球性肉腫	3	1	1 <sup>a)</sup>	1	↑↑	
	肝臓	肝細胞腺腫/肝細胞癌/ 肝芽腫	22	27	33*	43**	↑↑

p-ニトロアニソ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)				Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		0	5000	10000	20000		
		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	2	3	1	
	肝臓	肝細胞腺腫	5	18**	13*	4	
		血管腫	3	1	0	0	↓
	下垂体	腺腫	3 <sup>a)</sup>	7	5	0	
	子宮	内膜間質性ポリープ	5	1	0*	0*	↓↓
	ハーダー腺	腺腫	3	1	2	3	
悪性腫瘍	リンパ節	悪性リンパ腫	16	16	14	3**	↓↓
	脾臓	悪性リンパ腫	7	7	4	1*	↓
	肝臓	肝細胞癌	2	12**	41**	46**	↑↑
		肝芽腫	0	0	8**	38**	↑↑
	子宮	組織球性肉腫	1	0	0	3	↑
	肝臓	肝細胞腺腫/肝細胞癌/ 肝芽腫	7	24**	45**	48**	↑↑

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)

↓ :  $p \leq 0.05$  で有意減少

↓↓ :  $p \leq 0.01$  で有意減少

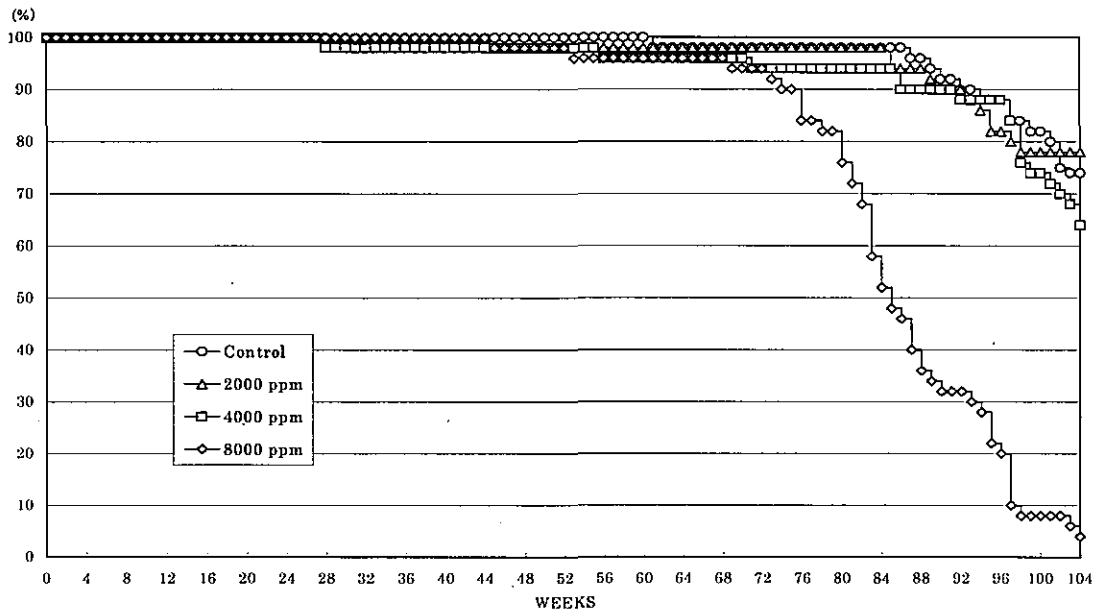
(Cochran-Armitage 検定)

a): 検査動物数 49

6. 図

1) ラット

MALE



FEMALE

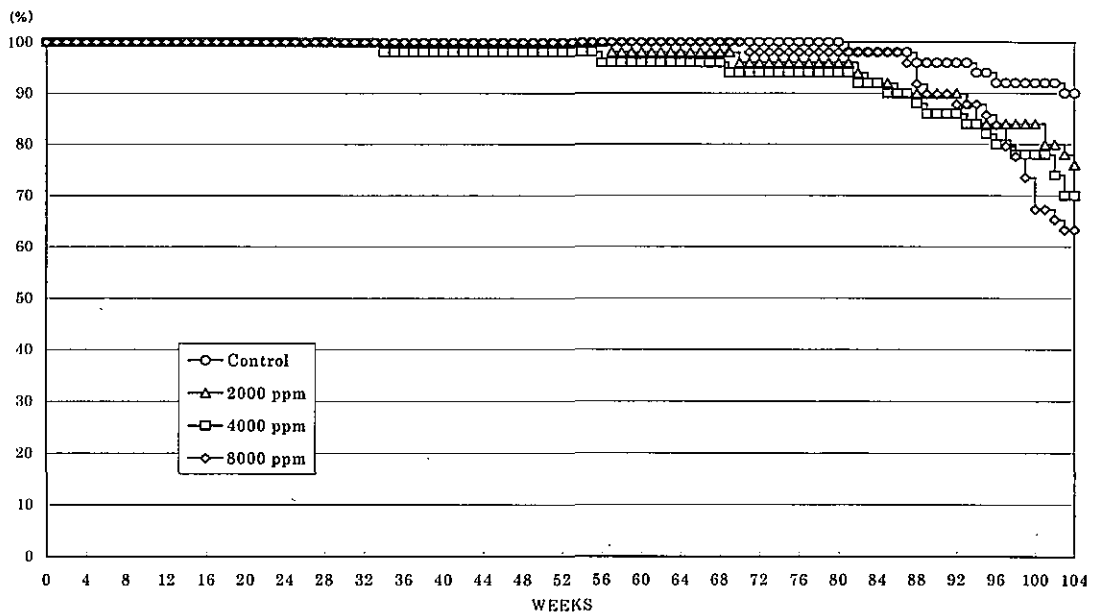
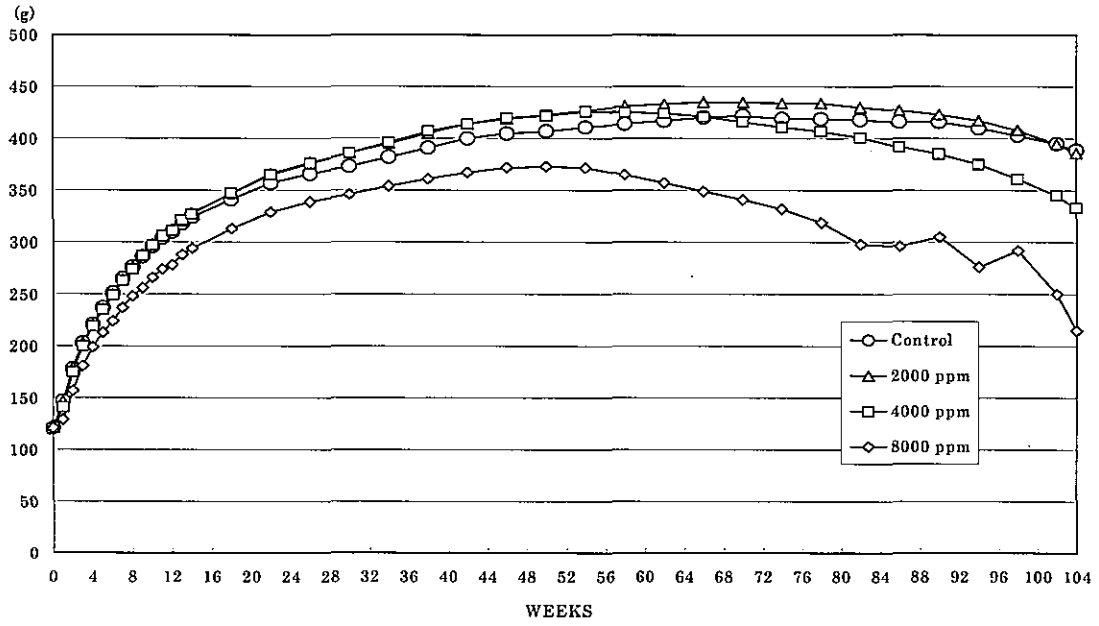


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE TWO-YEAR FEED STUDY OF *p*-NITROANISOLE



### MALE



### FEMALE

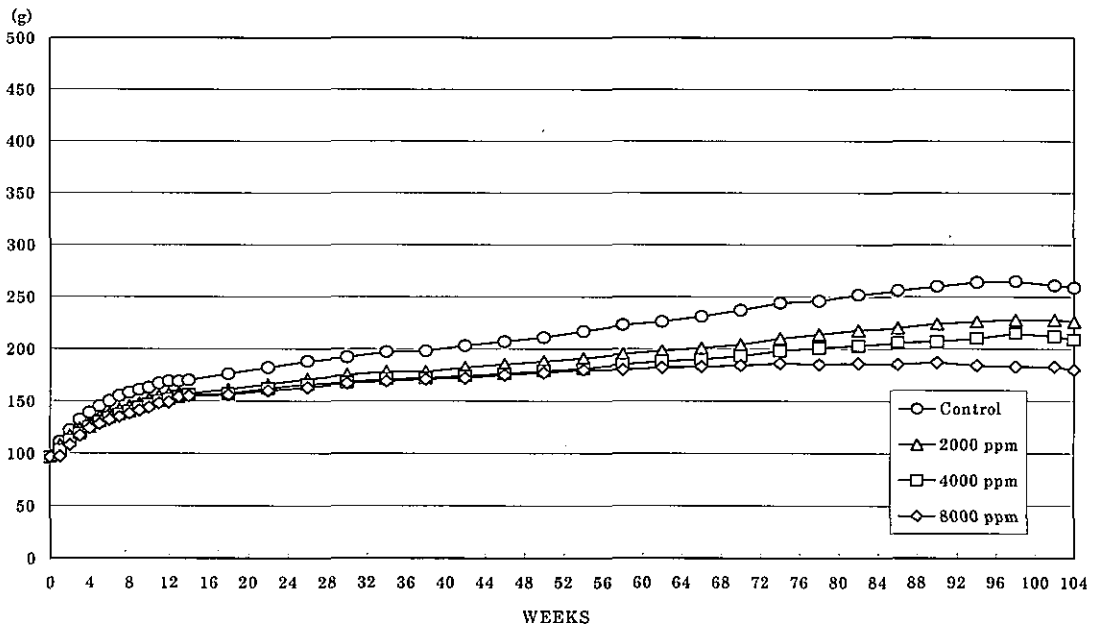
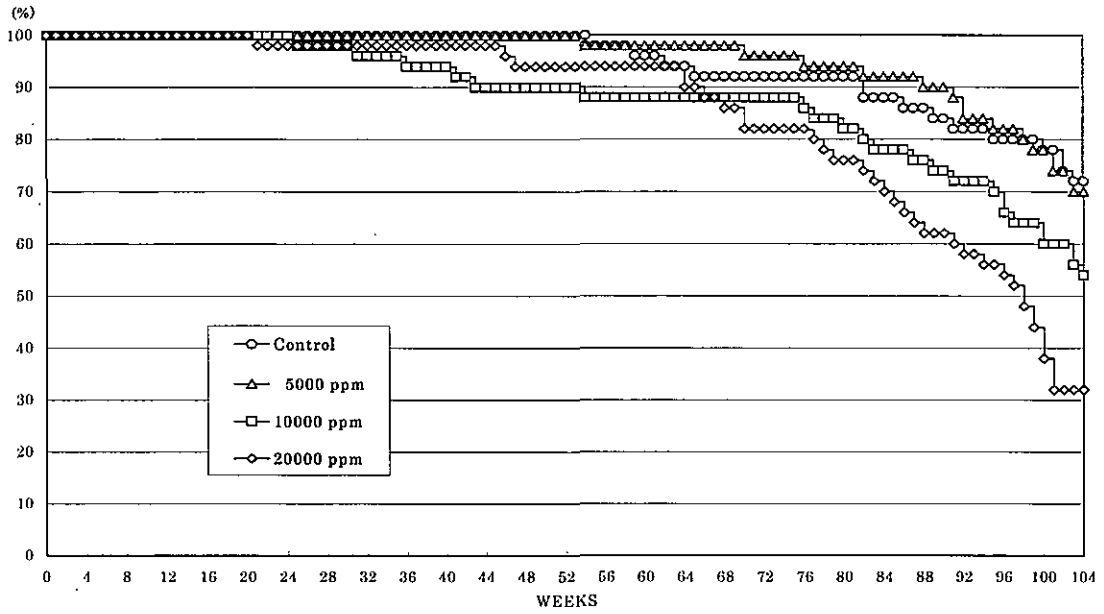


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF *p*-NITROANISOLE

2) マウス

MALE



FEMALE

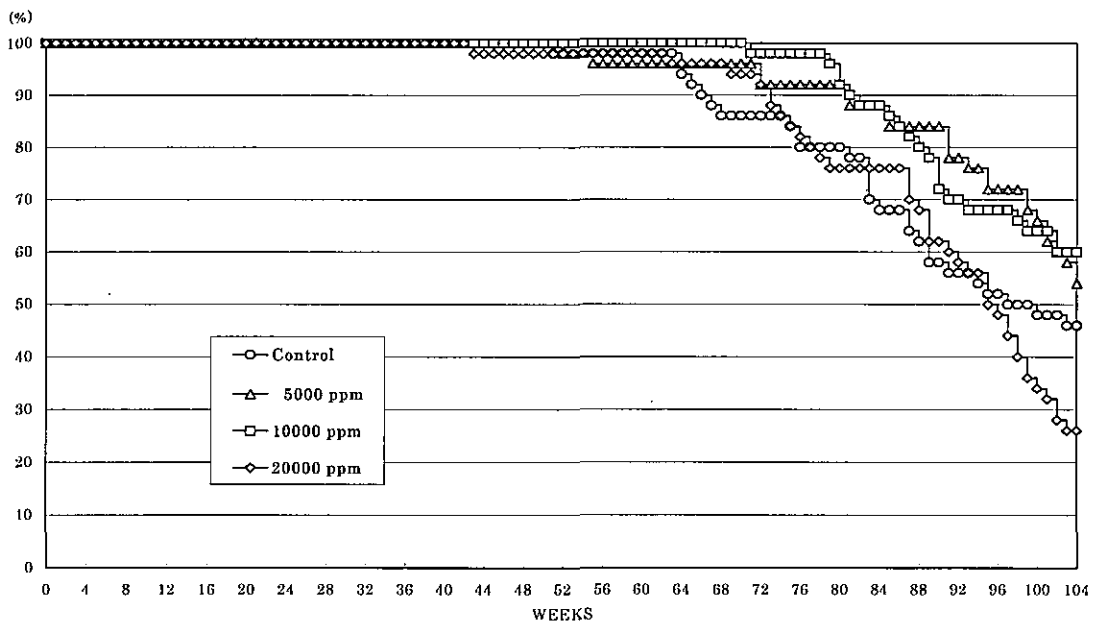


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE TWO-YEAR FEED STUDY OF *p*-NITROANISOLE