

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)

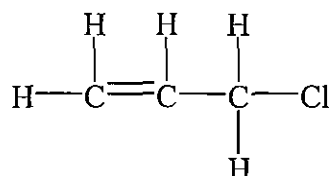
## 1 被験物質について

### 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  $0.37 \text{ mg/mL}$  (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:BDF<sub>1</sub>) 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: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、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。

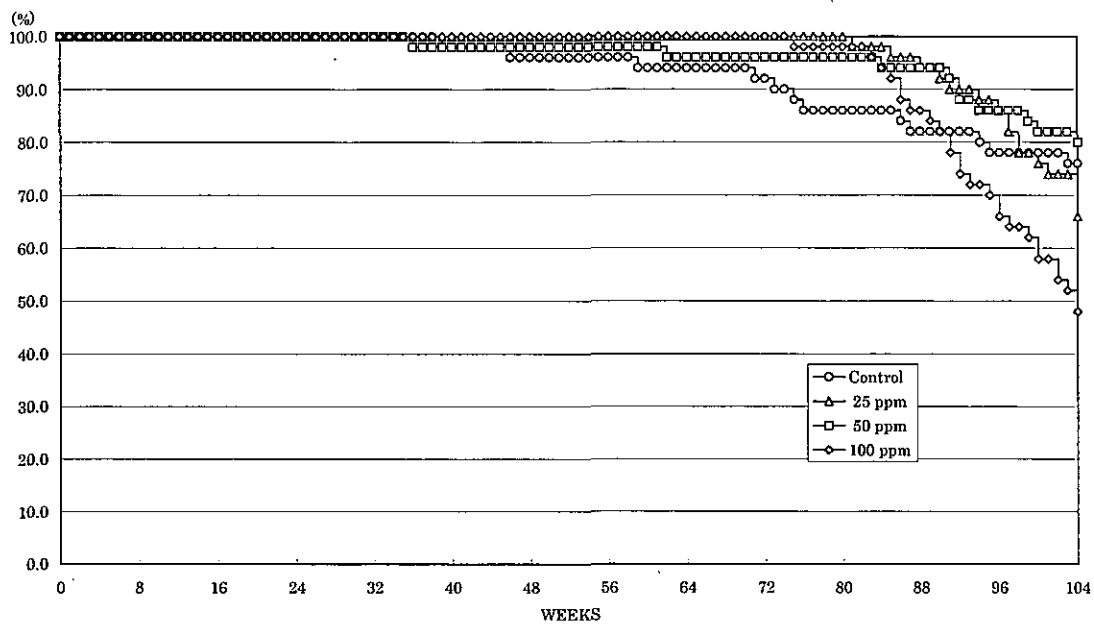
\*:  $P \leq 0.05$  で有意、 \*\*:  $P \leq 0.01$  で有意 (Fisher検定)

↑:  $P \leq 0.05$  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

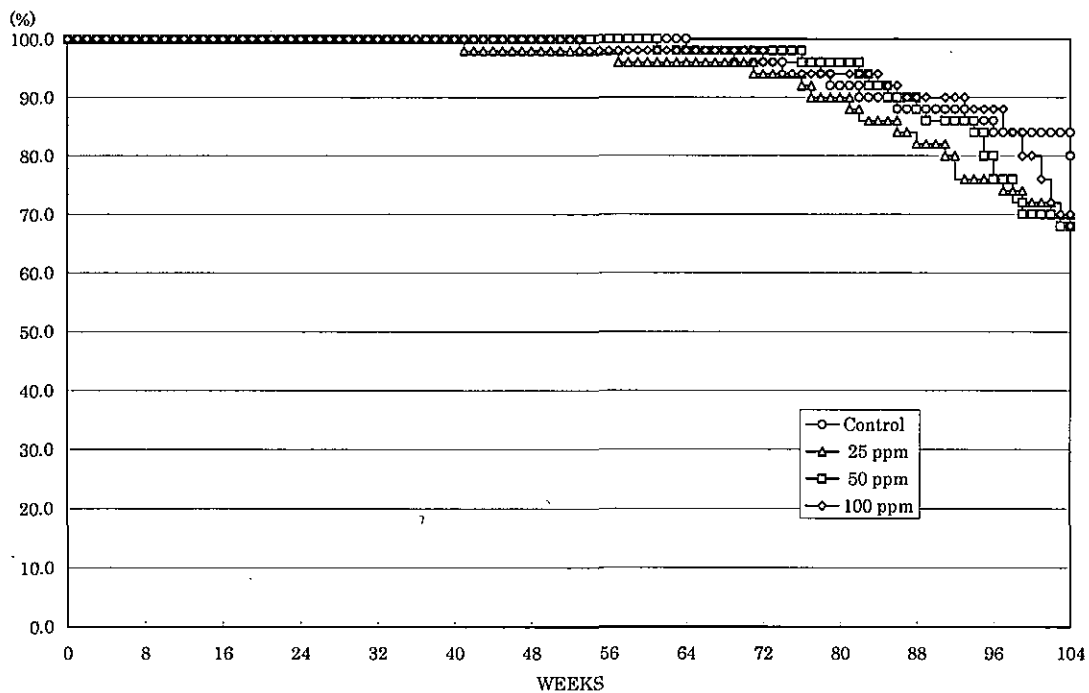
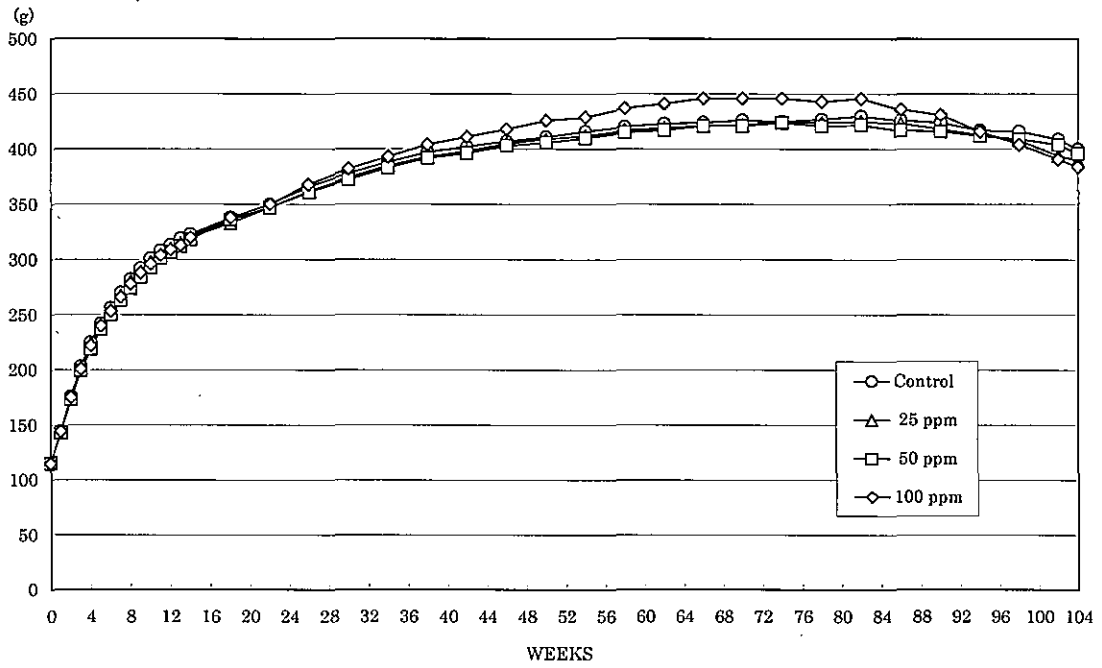


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF ALLYL CHLORIDE



MALE



FEMALE

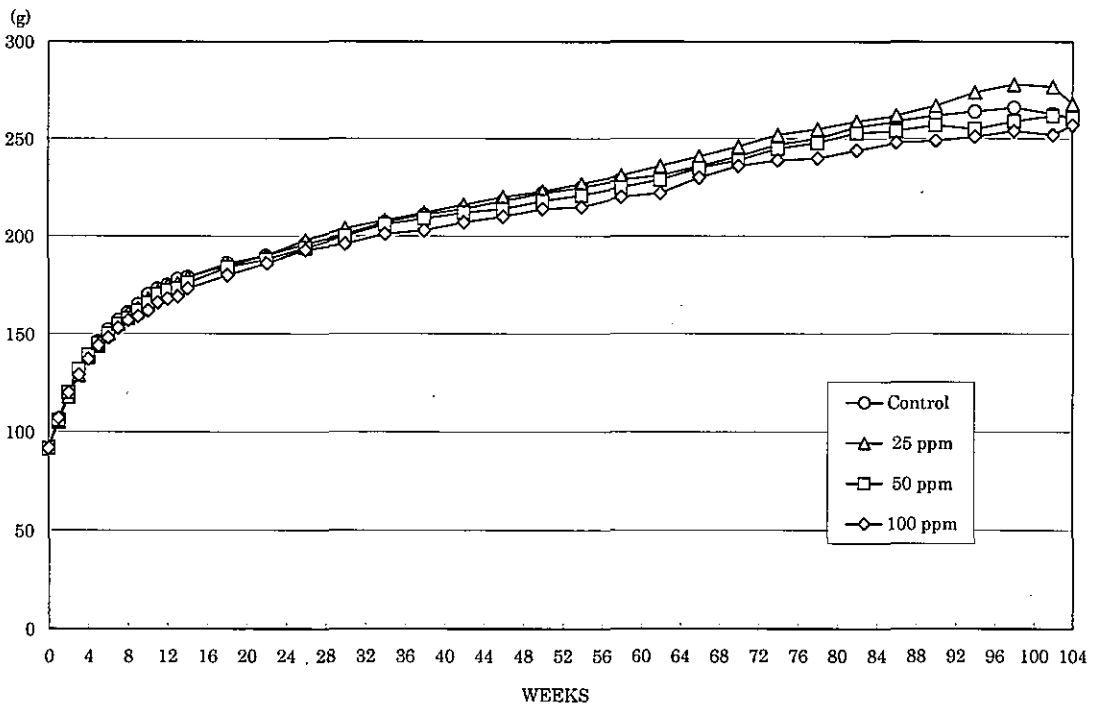
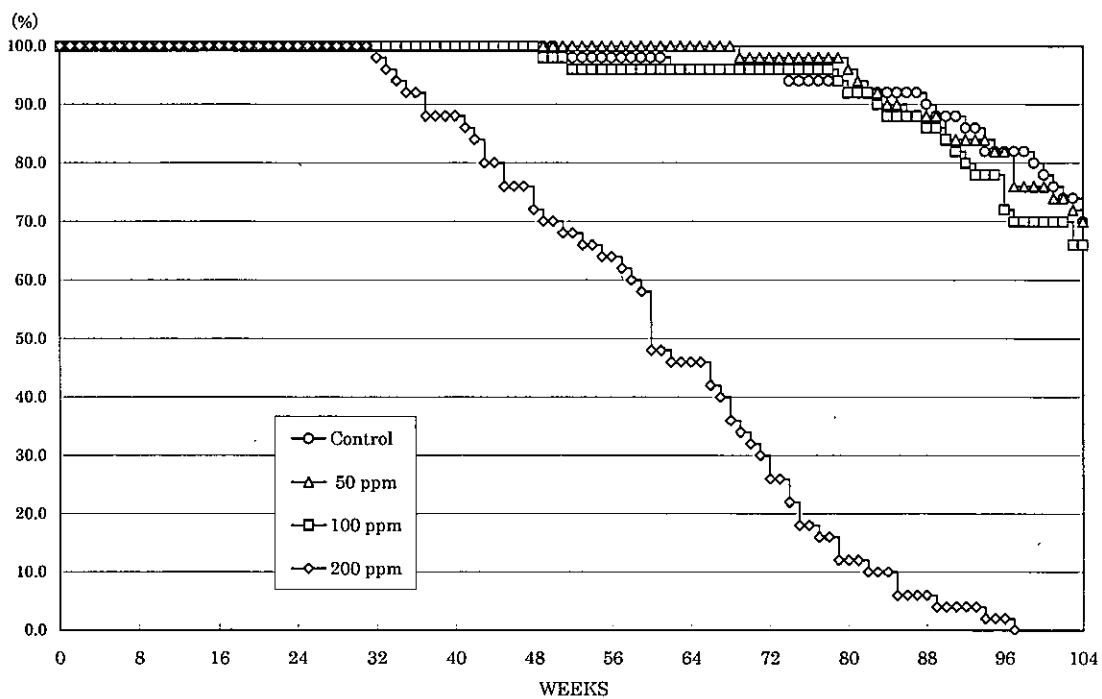


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF ALLYL CHLORIDE

2) マウス

MALE



FEMALE

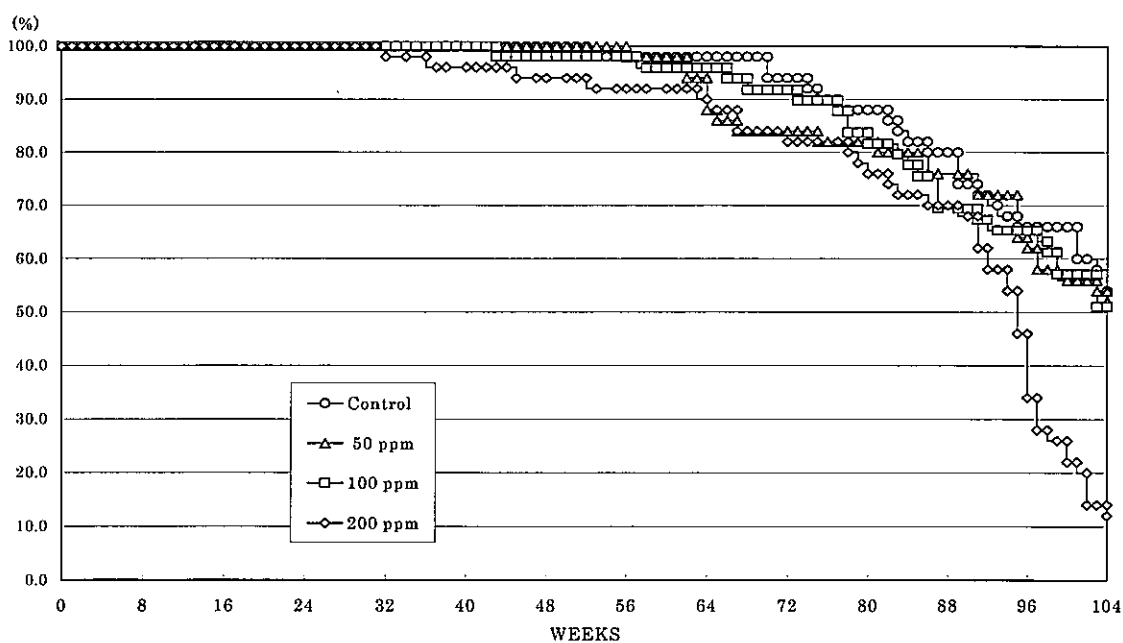
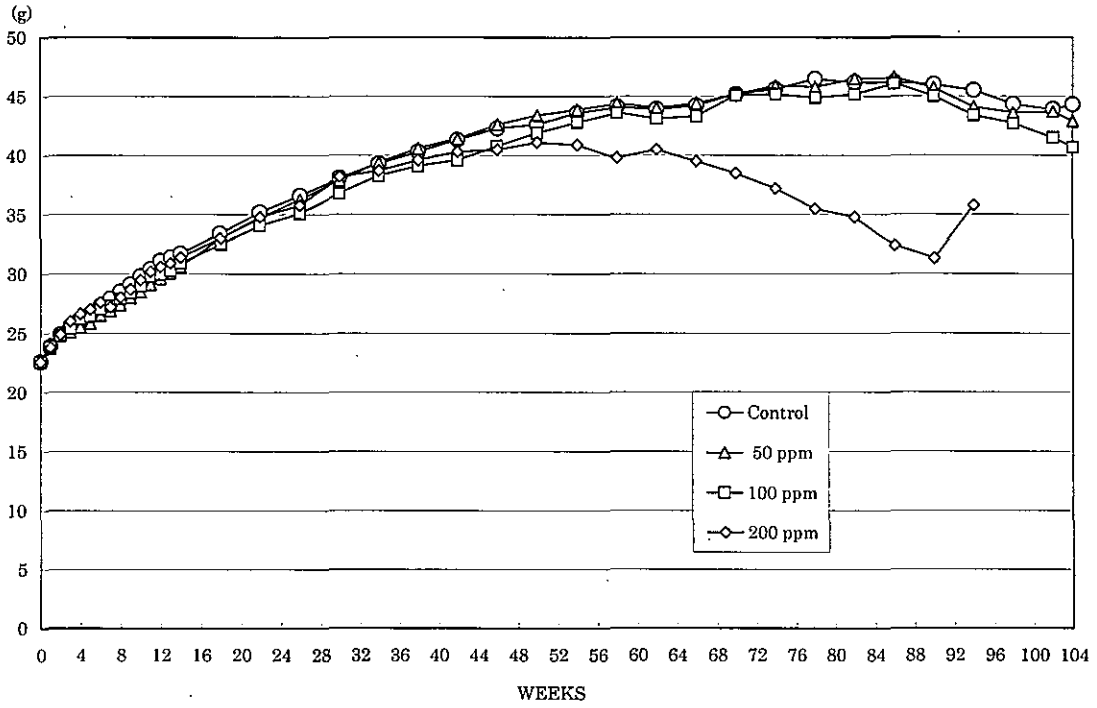


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF ALLYL CHLORIDE

MALE



FEMALE

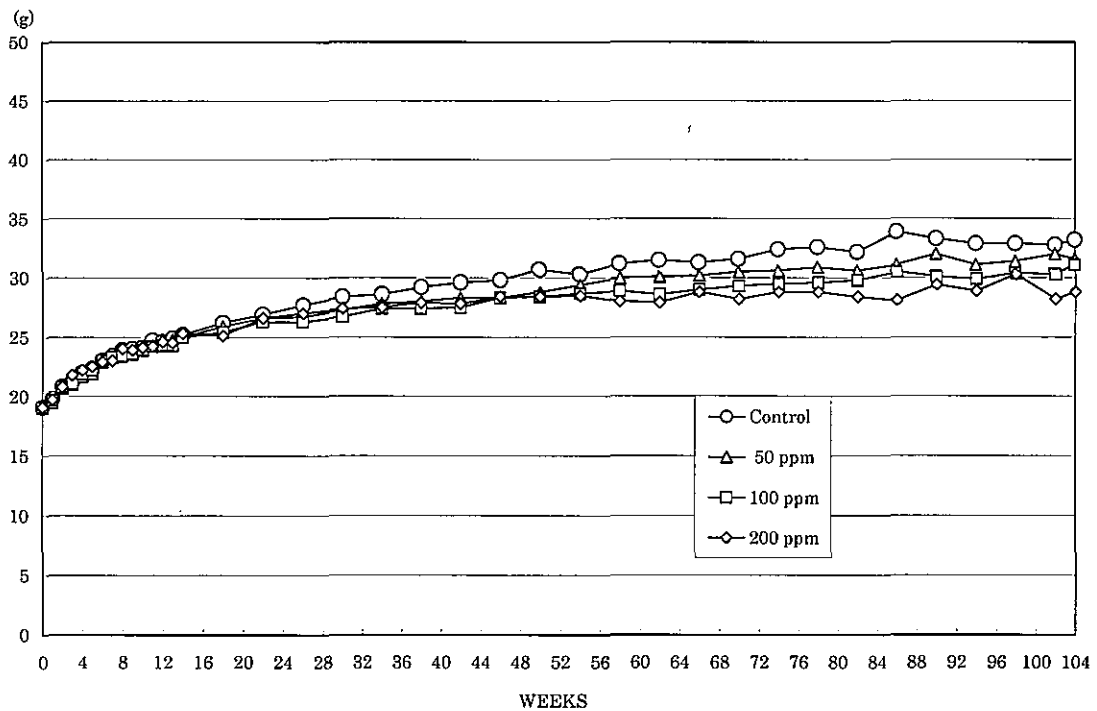


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF ALLYL CHLORIDE

② *o*-フェニレンジアミン二塩酸塩

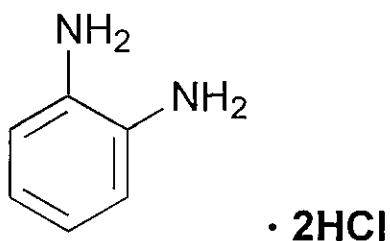
(がん原性試験)

## 1 被験物質について

### 1.1. 名称と別称

名 称：*o*-フェニレンジアミン二塩酸塩  
(*o*-Phenylenediamine dihydrochloride)  
IUPAC名：1,2-フェニレンジアミン二塩酸塩  
(1,2-Phenylenediamine dihydrochloride)

### 1.2. 構造式、分子量



分子量：181.08  
CAS.No.：615-28-1

### 1.3. 物理化学的性状

外 観：淡紅色結晶性粉末  
融 点：258℃  
溶 解 性：水に可溶

以下はフリー体(*o*-フェニレンジアミン)についての記載である。

### 1.4. 用途

農薬、防錆剤、ゴム薬、医薬、顔料の原料

### 1.5. 生産量、製造業者

#### ① 生産量

2000年ごろまで国内で生産していたが現在は海外からの輸入に切り換っている。  
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

三京化成、精工化学で生産していたが現在は酒井興業、デュボン、三井物産及びクラリアントジャパンによる海外からの輸入に切り換っている。

## 1.6. 許容濃度等

日本産業衛生学会:0.1mg/m<sup>3</sup>、皮膚感作性物質第1群  
ACGIH:0.1mg/m<sup>3</sup>(TWA)、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微生物を用いた変異原性試験では、陽性を示し、その比活性値は 3.5×10<sup>3</sup>/mg(菌株:TA98、代謝活性化あり)であり、培養細胞を用いた試験の SD<sub>20</sub> 値は 0.0016mg/mL(細胞株:CHL、代謝活性化なし)であった。

## 2. 目的

*o*-フェニレンジアミン二塩酸塩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水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、*o*-フェニレンジアミン二塩酸塩を混合した飲水を動物に自由摂取させることにより行った。投与濃度は、ラットの雄が 500、1000、2000 ppm、雌が 250、500、1000 ppm、マウスの雄が 500、1000、2000 ppm、雌が 1000、2000、4000 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、摂水量及び摂餌量の測定、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、

ラットでは生存率は、対照群と比べ、変化はみられなかったが、体重と摂水量は雄の全投与群、雌の 500 ppm 以上の群で低値を示した。摂餌量は、雄の 2000 ppm、雌の 1000 ppm 群で全投与期間、雄の 1000 ppm 群と 500 ppm 群で投与期間初期及び終期に低値を示した。腫瘍性病変として、雌雄に肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生増加が認められた。雄の肝細胞腺腫の発生は 1000 ppm 以上の群で、肝細胞癌の発生は 2000 ppm 群で増加した。雌の肝細胞腺腫の発生は 500 ppm 以上の群で、雌の肝細胞癌の発生は 1000 ppm 群で増加した。従って、*o*-フェニレンジアミン二塩酸塩投与により肝臓に悪性腫瘍を含む腫瘍の増加があると考えた。また、前腫瘍性病変の好塩基性小増殖巣の発生が雄の 1000 ppm 以上の群と雌のすべての投与群で増加した。さらに雄で、膀胱の悪性腫瘍である移行上皮癌と良性腫瘍である移行上皮乳頭腫の発生が 2000 ppm 群で増加し、*o*-フェニレンジアミン二塩酸塩投与により膀胱腫瘍の増加があると考えた。また、前腫瘍性病変である移行上皮の過形成の発生が

雄の 2000 ppm 群で増加した。その他、腎臓では雌雄に乳頭壊死、乳頭の鉍質沈着、腎盂上皮の過形成の発生が、鼻腔に嗅上皮のエオジン好性変化の発生が増加し投与によるものと考えられた。なお、雄の甲状腺に濾胞状腺腫の発生増加がみられたが、投与との関連は明らかではなかった。

マウスでは、生存率は、対照群と比べ、雌でやや高値を示し、体重と摂餌量の低値は、雌雄とも全投与群にみられた。摂水量の低値は雌雄の全投与群にみられたが、雌の 2000 ppm 以上の群では投与後期に対照群とほぼ同じ値まで回復した。腫瘍性病変として、雄に肝細胞腺腫、雌に肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生増加が認められた。従って、*o*-フェニレンジアミン二塩酸塩投与により肝臓に悪性腫瘍を含む腫瘍の増加があると考えた。また、前腫瘍性病変の小増殖巣(好酸性、好塩基性及び明細胞性)の発生が雌の 4000 ppm 群で増加した。さらに、雌雄で胆嚢の良性腫瘍の乳頭状腺腫の発生増加が認められた。この腫瘍は当センターのヒストリカルコントロールデータでは前例がない腫瘍であり、*o*-フェニレンジアミン二塩酸塩投与により増加したと考えた。その他、鼻腔、鼻咽頭及び腎臓に *o*-フェニレンジアミン二塩酸塩の投与による影響を示す変化がみられた。

## 5. まとめ

ラットでは、雌雄の肝臓で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の顕著な発生増加が、さらに、雄の膀胱に移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生増加が認められた。これらの結果は *o*-フェニレンジアミン二塩酸塩の雌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。

マウスでは、雄の肝臓で肝細胞腺腫の発生増加が、雌の肝臓で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の顕著な発生増加が、雌雄の胆嚢に乳頭状腺腫の発生増加が認められた。これらの結果は *o*-フェニレンジアミン二塩酸塩の雄マウスに対するがん原性を示す証拠と、雌マウス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。

腫瘍発生一覧表

o-フェニレンジアミン二塩酸塩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	500	1000	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	3	2	12*	15**	↑↑	↑↑
	膵臓	膵島腺腫	7	3	1*	1*		↓
	膀胱	移行上皮乳頭腫	1	0	0	6	↑↑	↑↑
	甲状腺	濾胞状腺腫	0	1	0	4	↑↑	↑
	精巣	間細胞腫	37	39	45	43		
	下垂体	腺腫	25	20	10**	13*		↓↓
悪性腫瘍	肝臓	肝細胞癌	1	1	6	10**	↑↑	↑↑
	膀胱	移行上皮癌	1	0	0	4	↑↑	↑↑
	甲状腺	濾胞状腺癌	1	0	1	1		
	腹膜	中皮腫	0	3	4	0		
	肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌	4	3	16**	22**	↑↑	↑↑
	膀胱	移行上皮乳頭腫 +移行上皮癌	2	0	0	10*	↑↑	↑↑
	甲状腺	濾胞状腺腫+濾胞状腺癌	1	1	1	5	↑	↑

o-フェニレンジアミン二塩酸塩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	250	500	1000	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	1	3	15**	36**	↑↑	↑↑
	膀胱	移行上皮乳頭腫	1	0	1	1		
	下垂体	腺腫	23	9**	14*	11**		↓
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	8	8	9	4		
	乳腺	線維腺腫	5	6	6	1		
悪性腫瘍	肝臓	肝細胞癌	0	0	4	18**	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌	1	3	19**	44**	↑↑	↑↑

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

↑:  $p \leq 0.05$  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)



o-フェニレンジアミン二塩酸塩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	500	1000	2000	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	5	4	5	2		
	肝臓	肝細胞腺腫	12	25**	34**	35**	↑↑	↑↑
		血管腫	6	4	1	0*		↓↓
	胆嚢	乳頭状腺腫	0	2	4	5*	↑	↑
	全臓器	血管腫	7	5	3	1*		↓
悪性腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	9	4	5	5		
	肝臓	肝細胞癌	6	9	12	10		
	肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌	18	29*	39**	38**	↑↑	↑↑

o-フェニレンジアミン二塩酸塩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	1000	2000	4000	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	6	22**	23**	34**	↑↑	↑↑
	胆嚢	乳頭状腺腫	0	1	5*	3		
	下垂体	腺腫	6	3	1	1		↓
	子宮	内膜間質性ポリープ	3	0	0	0		↓
悪性腫瘍	肝臓	肝細胞癌	1	4	11**	17**	↑↑	↑↑
	リンパ節	悪性リンパ腫	22	16	6**	3**		↓↓
	子宮	組織球性肉腫	9	18*	10	10		
	全臓器	悪性リンパ腫	23	17	7**	4**		↓↓
	肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌	6	23**	31**	41**	↑↑	↑↑

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

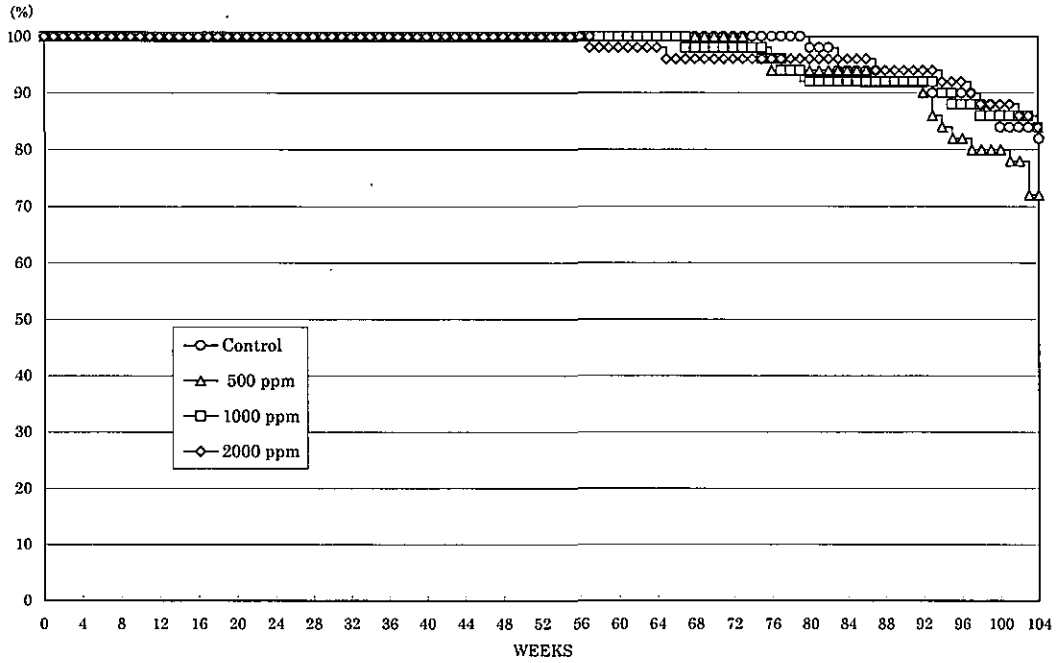
↓↓ :  $p \leq 0.01$  で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

6. 図

1) ラット

MALE



FEMALE

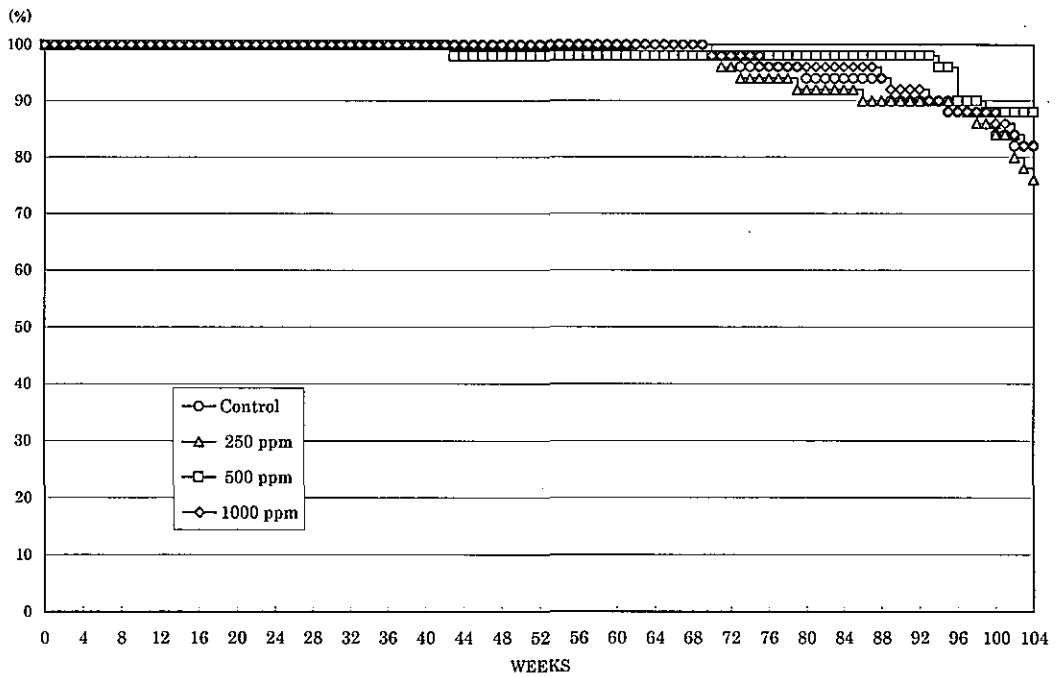


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE TWO-YEAR DRINKING WATER STUDY OF *o*-PHENYLENEDIAMINE DIHYDROCHLORIDE

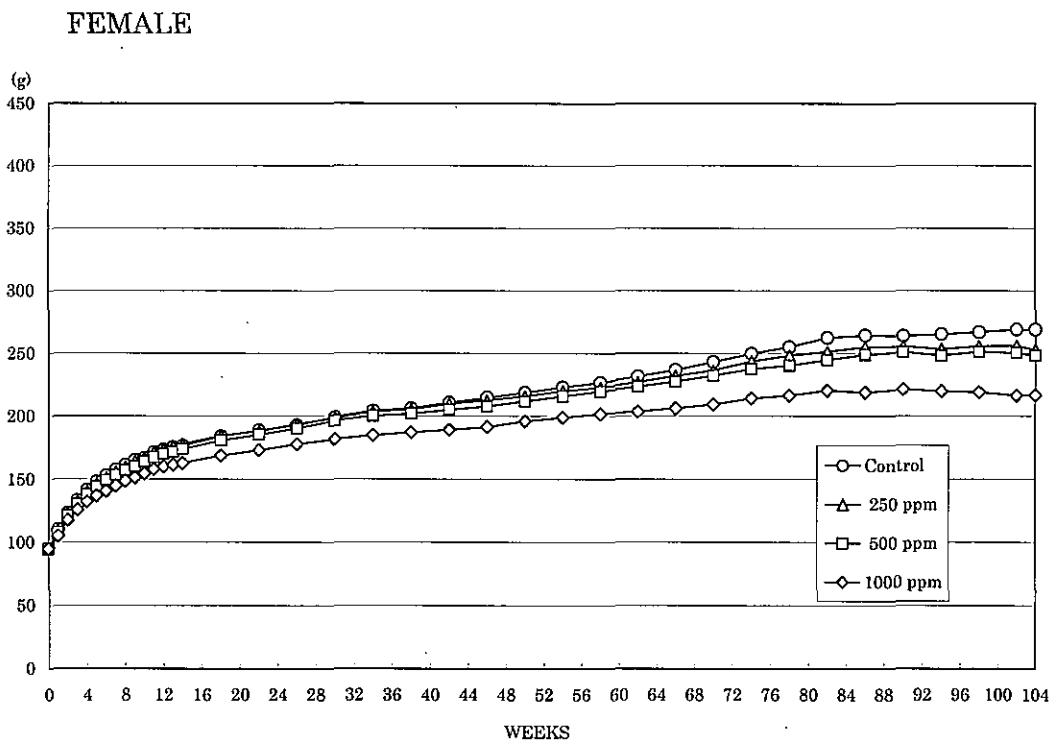
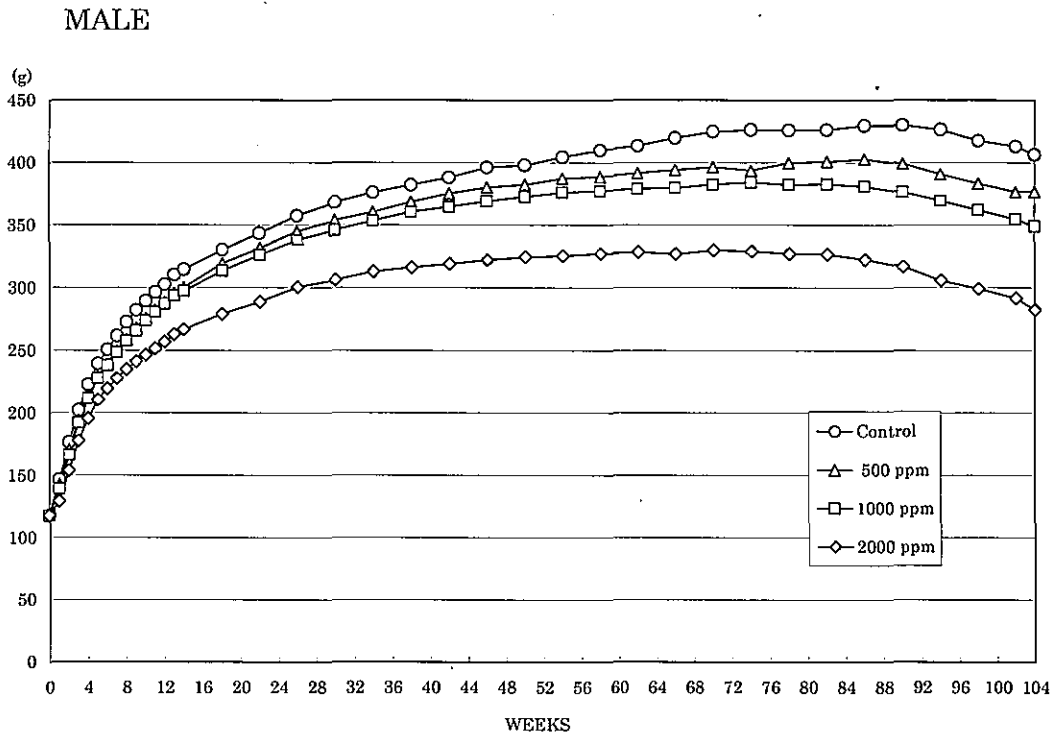
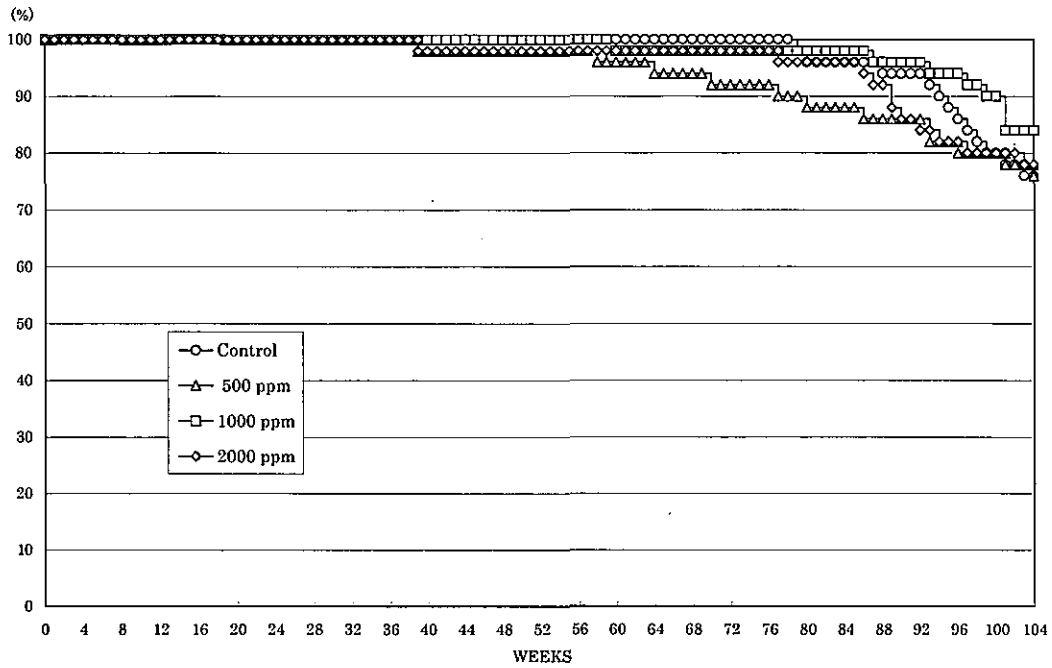


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR DRINKING WATER STUDY OF *o*-PHENYLENEDIAMINE DIHYDROCHLORIDE

2) マウス

MALE



FEMALE

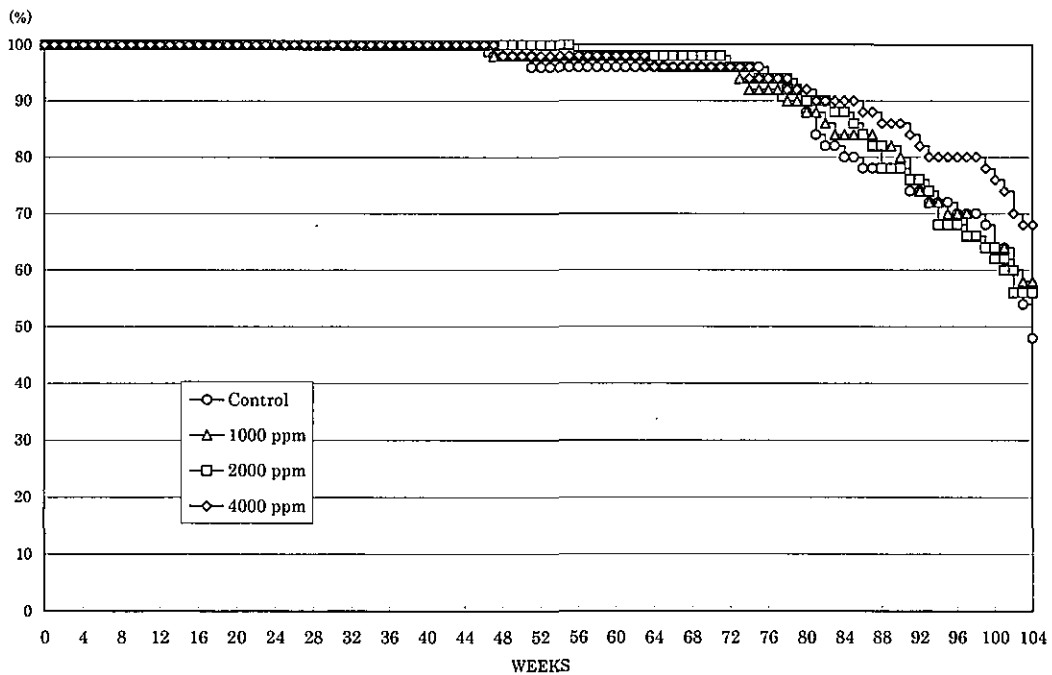
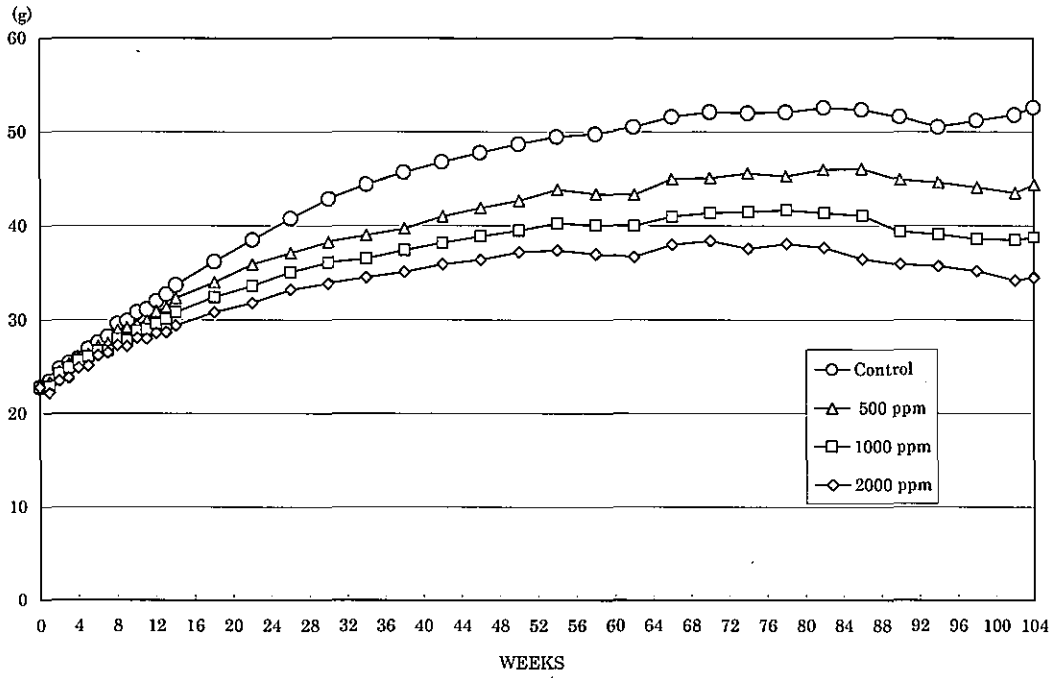


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR DRINKING WATER STUDY OF *o*-PHENYLENEDIAMINE DIHYDROCHLORIDE

### MALE



### FEMALE

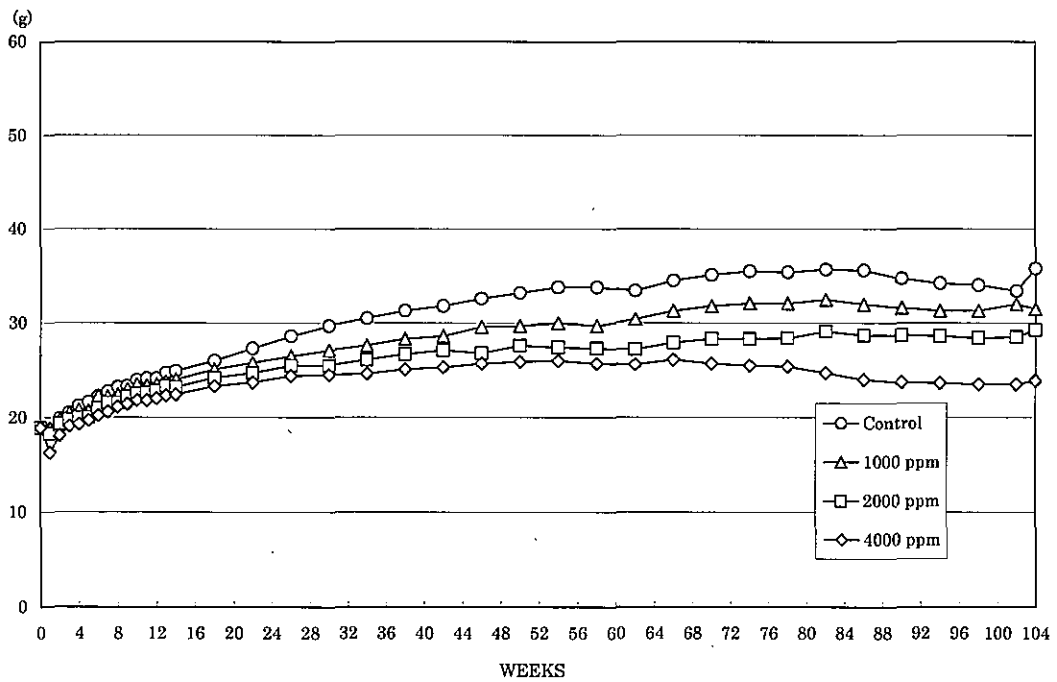


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR DRINKING WATER STUDY OF *o*-PHENYLENEDIAMINE DIHYDROCHLORIDE

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

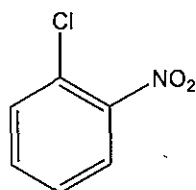
## 1 被験物質について

### 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( $\sigma$ -クロロアニリン)、ファストオレンジ GR ベース( $\sigma$ -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( $\sigma$ -アニシジン)、ファストレッド ITR ベース、 $\sigma$ -フェネチジン、 $\sigma$ -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<sub>20</sub> 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 **	↑↑	↑
悪性腫瘍	肝臓	肝細胞癌	15	14	20	35 **	↑↑	↑↑
		肝芽腫	1	6	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 **	↑↑	↑↑
悪性腫瘍	肝臓	肝細胞癌	0	3	14 **	48 **	↑↑	↑↑
		肝芽腫	0	0	9 **	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

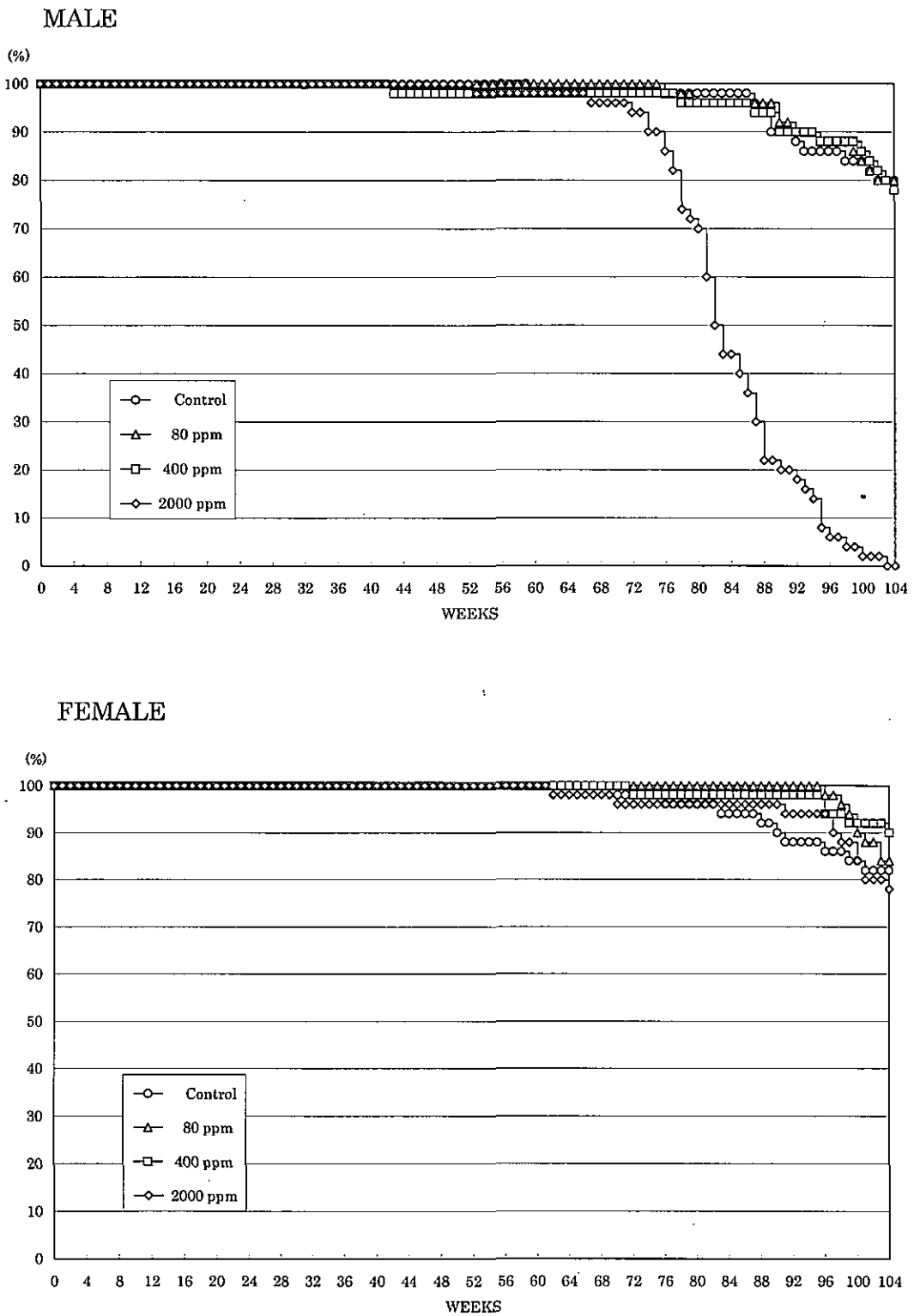
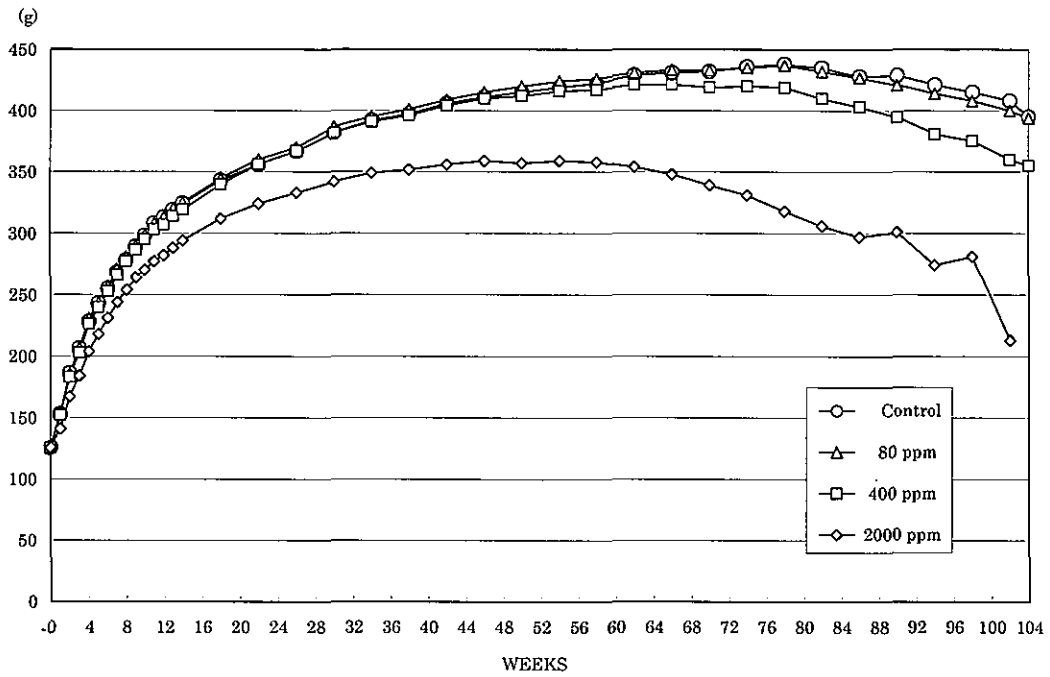


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR  
FEED STUDY OF 1-CHLORO-2-NITROBENZENE

MALE



FEMALE

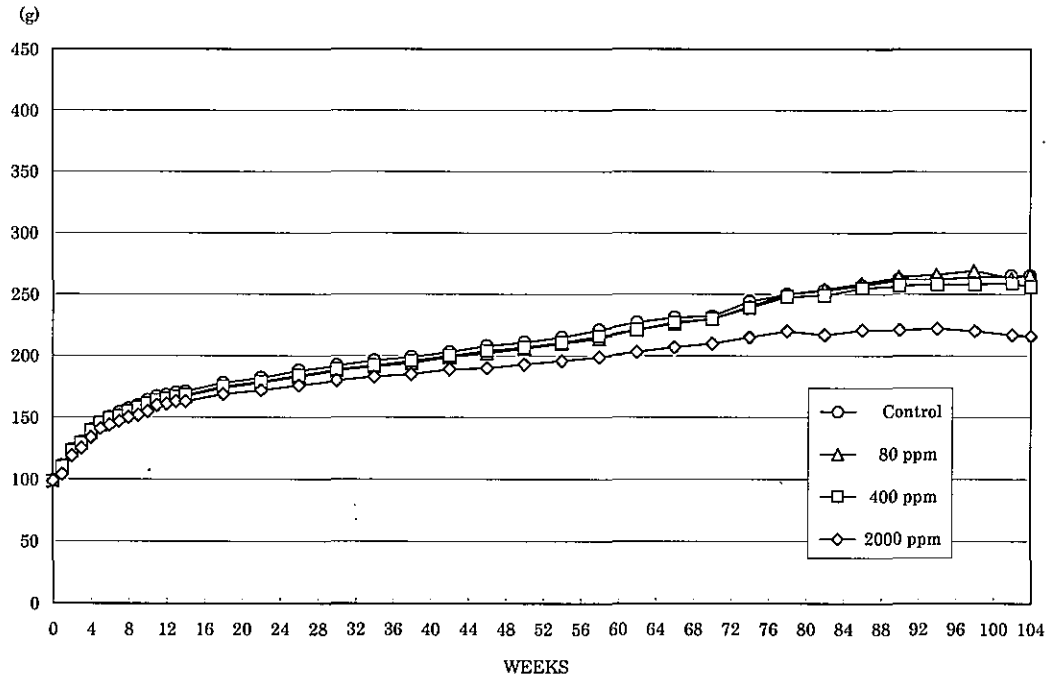
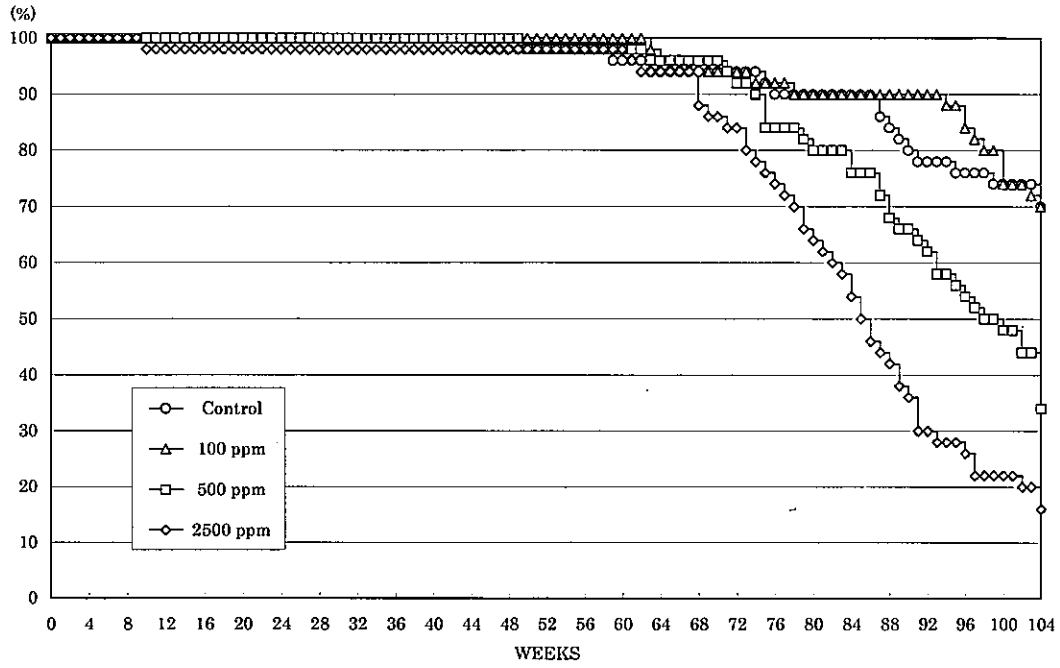


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR  
FEED STUDY OF 1-CHLORO-2-NITROBENZENE

2) マウス

MALE



FEMALE

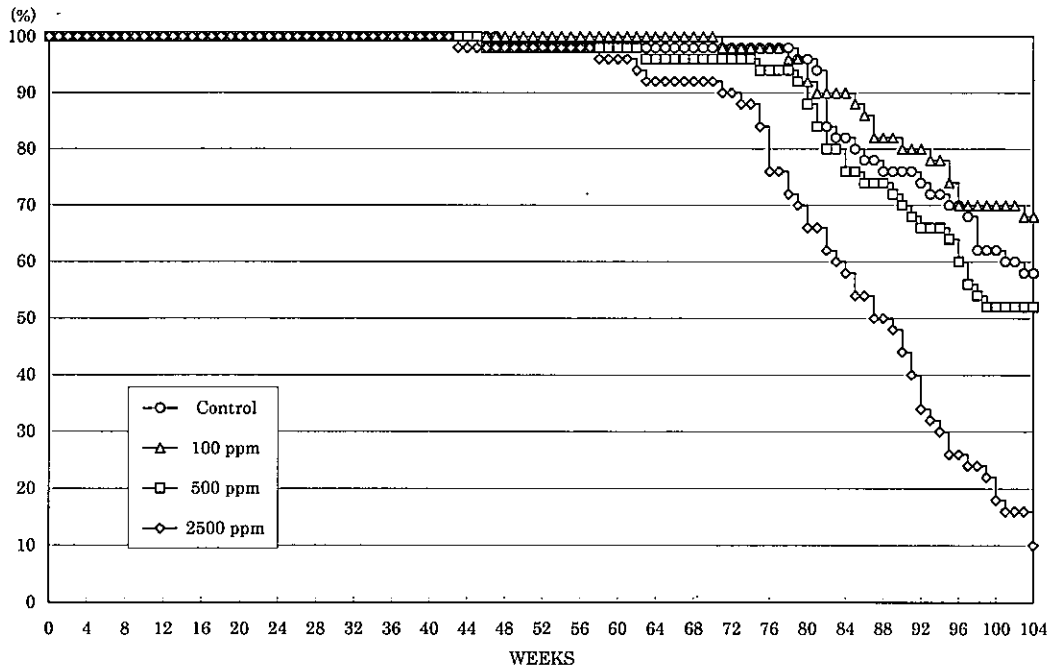


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF 1-CHLORO-2-NITROBENZENE

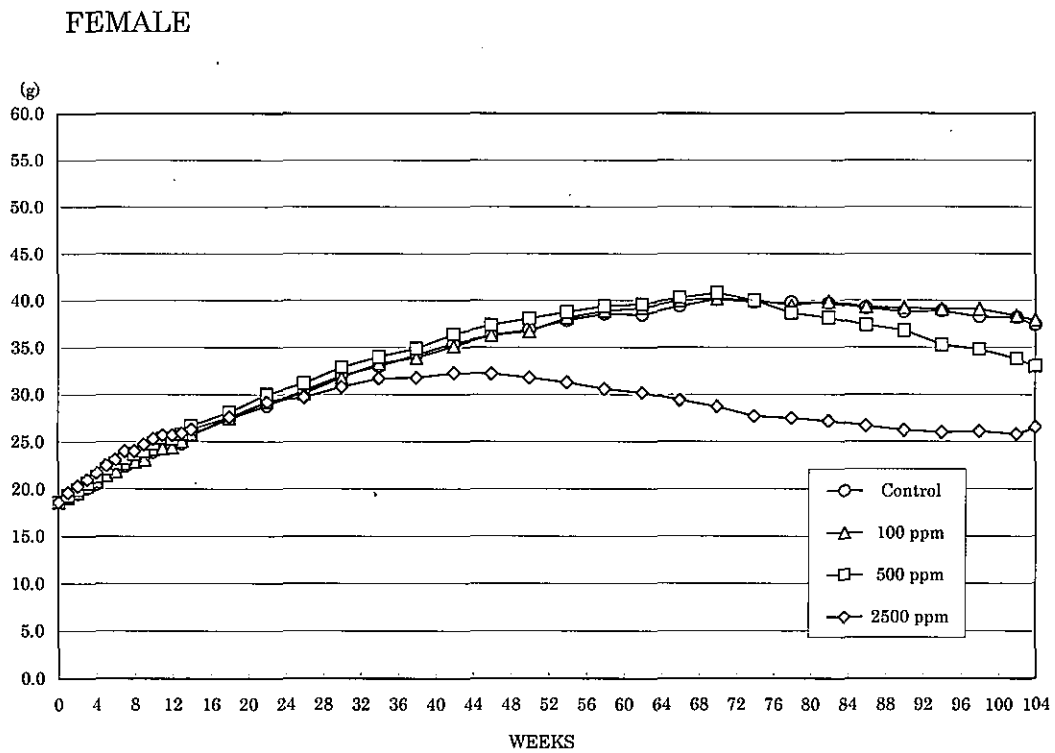
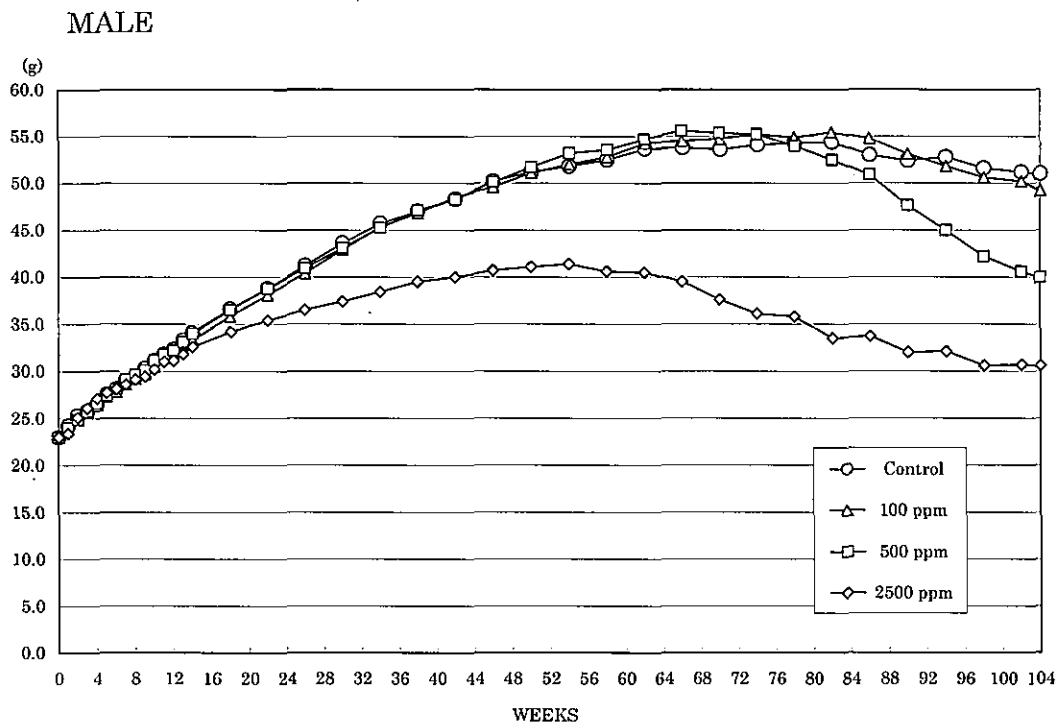


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR  
FEED STUDY OF 1-CHLORO-2-NITROBENZENE

④ 2,4-ジクロロ-1-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



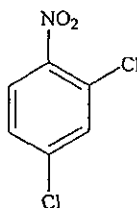
## 1 被験物質について

### 1.1. 名称等

名 称：2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼン (2,4-Dichloro-1-nitrobenzene)

IUPAC名：2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼン (2,4-Dichloro-1-nitrobenzene)

### 1.2. 構造式、分子量



分子量：192.00

CAS.No.：611-06-3

### 1.3. 物理化学的性状

外 観：淡黄色の固体

融 点：33℃

溶解性：水に難溶

### 1.4. 用途

医薬品原料（鎮痛解熱剤）、除草剤原料、染料・顔料中間体及び写真薬原料

### 1.5. 生産量、製造業者

#### ① 生産量(輸入量)

1,678 t (製造 1,316 t 輸入 362 t) (平成 8 年度、ジクロロニトロベンゼンとして)

#### ② 製造(輸入)業者

石原産業、住友化学工業

### 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  $4.81 \times 10^3$  /mg(菌株:TA100、代謝活性化あり)であり、培養細胞を用いた試験の D<sub>20</sub> 値は 0.076 mg/mL(細胞株:CHL/IU、代謝活性化あり)であった。

## 2. 目的

2,4-ジクロロ-1-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/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、2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼン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、ラットでは雌雄とも 750、1500、3000 ppm (公比 2)、マウスでは雄が 750、1500、3000 ppm、雌が 1500、3000、6000 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、雌雄とも被験物質の投与による生存率の低下は認められなかった。体重は、投与濃度に対応した増加抑制を示し、104 週の雌雄 3000 ppm 群の体重抑制率は、対照群と比較して、それぞれ 14%と 15%であった。摂餌量は、雌雄とも投与群で投与開始初期に僅かな低値が散見された。一般状態の観察では、雌雄とも 2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンの代謝物に起因する黄色尿が投与群の全ての動物に投与期間を通して観察された。

腫瘍の発生増加は、腎臓 (腎細胞癌、腎細胞腺腫) と包皮腺 (腺腫) 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、腎臓腫瘍が雌雄とも 1500 ppm 以上、包皮腺腫瘍が雄の 3000 ppm であった。また、腎臓腫瘍の前腫瘍性病変である異型尿細管過形成は、雌雄とも最低濃度の 750 ppm 群からみられた。

腫瘍以外の影響は、雌雄とも腎臓 (雌雄で慢性腎症と近位尿細管の好酸滴、雄で腎乳頭の鉱質沈着と腎盂上皮の過形成) にみられた。これらの影響は、雌雄とも最低濃度の 750 ppm からみられた。

マウスでは、生存率の低下が雄の 1500 ppm 以上の群、雌の 3000 ppm 以上の群でみられた。生存率の低下の原因は、雄では肝臓腫瘍、雌では肝臓腫瘍と腹膜腫瘍による死亡の増

加であった。体重は雄の 1500 ppm 以上の群と雌の全投与群で投与濃度に対応した増加抑制を示し、体重増加の抑制が始まった時期も投与濃度に対応して早まっていた。摂餌量は、雄の 3000 ppm 群と雌の 6000 ppm 群で投与初期から中期にかけて低値がみられた。一般状態の観察では、雌雄とも 2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンの代謝物に起因する黄色尿が投与群の全ての動物に投与期間を通して観察された。

腫瘍の発生増加は雌雄とも肝臓（肝芽腫、肝細胞癌及び肝細胞腺腫）と腹膜（血管肉腫）にみられた。これらの腫瘍の転移は、肝芽腫と肝細胞癌が肺などに、血管肉腫が子宮、膀胱などに認められた。発生増加が認められた濃度は、肝臓腫瘍が最低濃度である雄 750 ppm、雌 1500 ppm から、腹膜腫瘍が雄 3000 ppm、雌 1500 ppm からであった。また、肝臓の前腫瘍性病変とされている好酸性小増殖巣が、雌の 3000 ppm の群からみられた。

腫瘍以外の影響は、雌雄とも肝臓（肝細胞の小葉中心性肥大）と上部気道（鼻腔：雌雄の色素沈着、腺と嗅上皮の呼吸上皮化生、雌の呼吸上皮と嗅上皮のエオジン好性変化、鼻咽頭：雌雄のエオジン好性変化）にみられた。肝臓への影響は雄では 750 ppm から、雌は 6000 ppm、上部気道への影響は雄 750 ppm、雌 1500 ppm から認められた。

## 5. まとめ

ラットでは、雌雄とも、腎臓腫瘍（腎細胞癌及び腎細胞腺腫）の発生増加が認められ、これらの腫瘍の発生増加は 2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンの雌雄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、雄では包皮腺の腺腫の発生増加もみられた。

マウスでは、雌雄とも、肝臓腫瘍（肝芽腫、肝細胞癌及び肝細胞腺腫）と腹膜腫瘍（血管肉腫）の発生増加が認められ、これらの腫瘍の発生増加は 2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンの雌雄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。

腫瘍発生一覧表

2,4-ジクロロ-1-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	750	1500	3000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	皮膚/付属器	毛嚢上皮腫	1	0	3	1		
		角化棘細胞腫	1	3	3	1		
	皮下組織	線維腫	4	7	3	3		
		肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	0	1	0	3	↑
	肝臓	肝細胞腺腫	2	1	5	3		
	膵臓	島細胞腺腫	0	3	1	0		
	腎臓	腎細胞腺腫	0	0	3	26 **	↑↑	↑↑
	下垂体	腺腫	16	11	6 *	5 **a)		↓↓
		甲状腺	C-細胞腺腫	9	7	4	0 **	
	副腎	褐色細胞腫	2	2	5	1		
	精巣	間細胞腫	43	48	50 **	49 *	↑↑	↑
	乳腺	線維腺腫	1	2	4	3		
	包皮腺	腺腫	1	4	2	7 *	↑	↑
腹膜	中皮腫	2	0	3	3			
悪 性 腫 瘍	脾臓	単核球性白血病	2	2	3	0		
	腎臓	腎細胞癌	0	0	2	23 **	↑↑	↑↑
	甲状腺	C-細胞腺癌	0	1	1	0		
腎臓	腎細胞腺腫+腎細胞癌	0	0	5 *	38 **	↑↑	↑↑	
甲状腺	C-細胞腺腫+C-細胞腺癌	9	8	5	0 **		↓↓	

a) : 検査動物数 49、他は上段に表示の検査動物数と同じ

2,4-ジクロロ-1-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	750	1500	3000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	腎臓	腎細胞腺腫	0	0	3	26 **	↑↑	↑↑
	下垂体	腺腫	11	11	13	12		
	甲状腺	C-細胞腺腫	6	4	4	3		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	11	9	7	14		
	乳腺	線維腺腫	7	5	12	5		
	包皮腺	腺腫	2	1	4	2		
悪 性 腫 瘍	脾臓	単核球性白血病	8	3	3	1 *		↓
	腎臓	腎細胞癌	0	0	0	12 **	↑↑	↑↑
	子宮	子宮内膜間質性肉腫	2	3	4	4		
腎臓	腎細胞腺腫+腎細胞癌	0	0	3	32 **	↑↑	↑↑	

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)

2,4-ジクロロ-1-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	750	1500	3000	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	2	3	7	1	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫	18	34 **	30 *	43 **		
		血管腫	3	3	5	1		
	ハーダー腺	腺腫	5	2	2	2		
	腹膜	血管腫	0	1	0	0		
悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	7	8	4	4	↑↑	↑
	リンパ節	悪性リンパ腫	3	1	3	3		
	肝臓	肝細胞癌	7	7	11	15 *		
		肝芽腫	1	5	16 **	27 **		
		組織球性肉腫	2	3	3	1		
	膀胱	組織球性肉腫	3	0	1	0		
	精巢上体	組織球性肉腫	0	1	1	4		
	腹膜	血管肉腫	1	0	2	5		
肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌 +肝芽腫	19	39 **	41 **	45 **	↑↑	↑↑	
腹膜	血管腫+血管肉腫	1	1	2	5	↑↑	↑	

2,4-ジクロロ-1-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	1500	3000	6000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	49	50	50	50		
良性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	0	4	1	1	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫	8	25 **	42 **	45 **		
		血管腫	3	2	3	0		
	卵巣	嚢胞腺腫	2	4	0	1		
	腹膜	血管腫	0	0	1	0		
悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	2	2	3	2	↑↑	↑↑
	リンパ節	悪性リンパ腫	19	23	11	4 **		
	脾臓	悪性リンパ腫	0	4	3	1		
	肝臓	肝細胞癌	1	2	11 **	21 **		
		肝芽腫	0	2	7 **	7 **		
		組織球性肉腫	0	0	1	2		
	子宮	組織球性肉腫	13	9	14	6		
	腹膜	血管肉腫	0	3	7 **	17 **		
肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌 +肝芽腫	8	28 **	43 **	48 **	↑↑	↑↑	
腹膜	血管腫+血管肉腫	0	3	8 **	17 **	↑↑	↑↑	

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)

6. 図

1) ラット

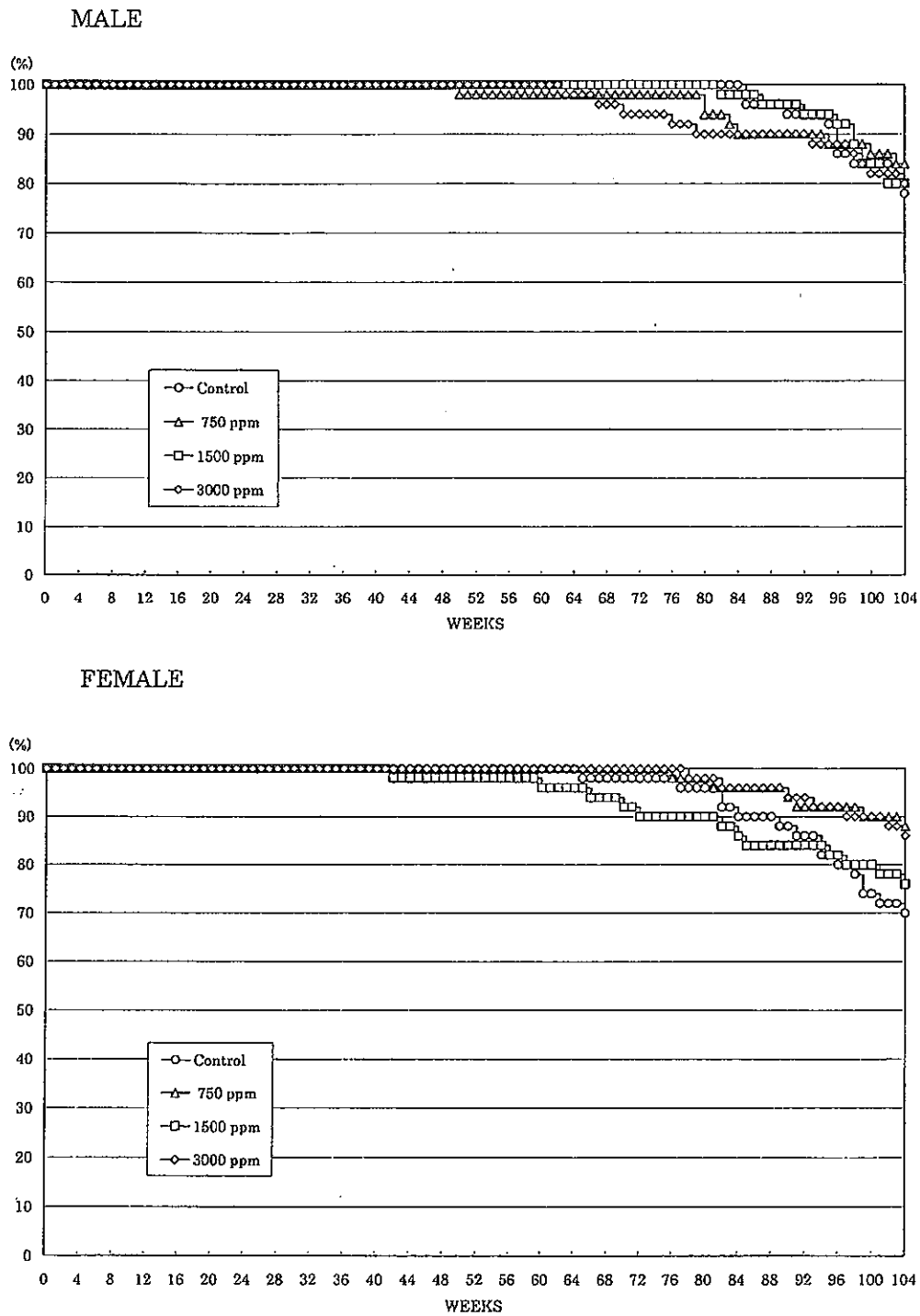
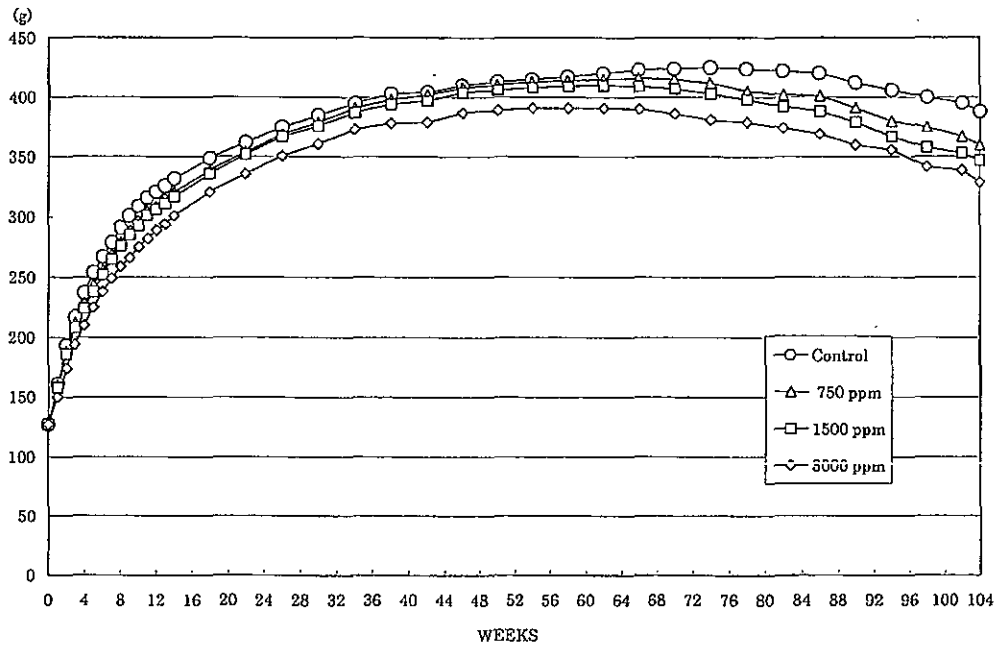


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF 2,4-DICHLORO-1-NITROBENZENE

MALE



FEMALE

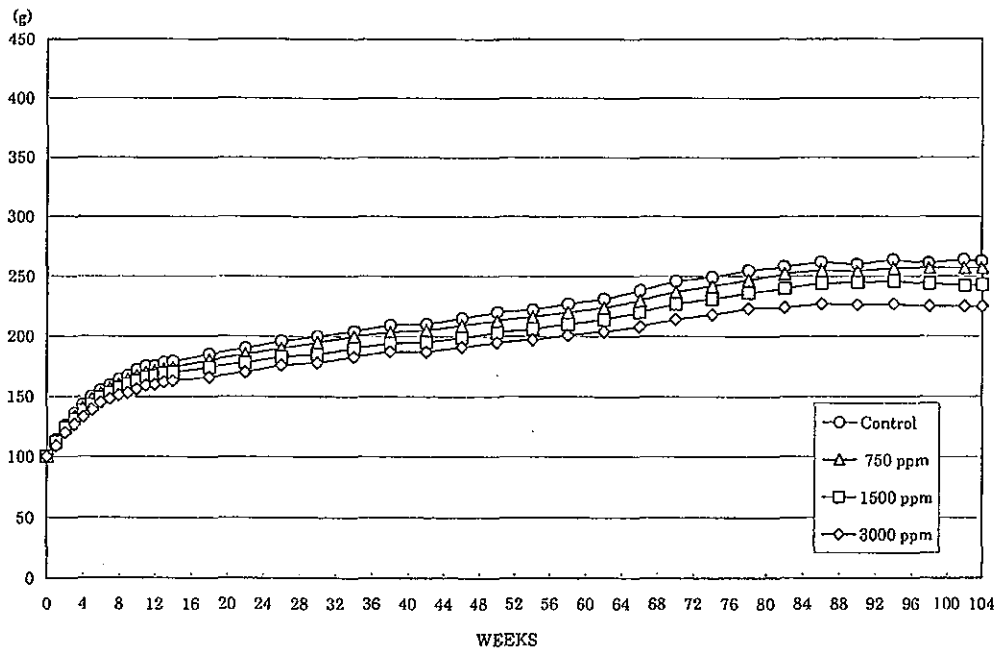


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF 2,4-DICHLORO-1-NITROBENZENE

2) マウス

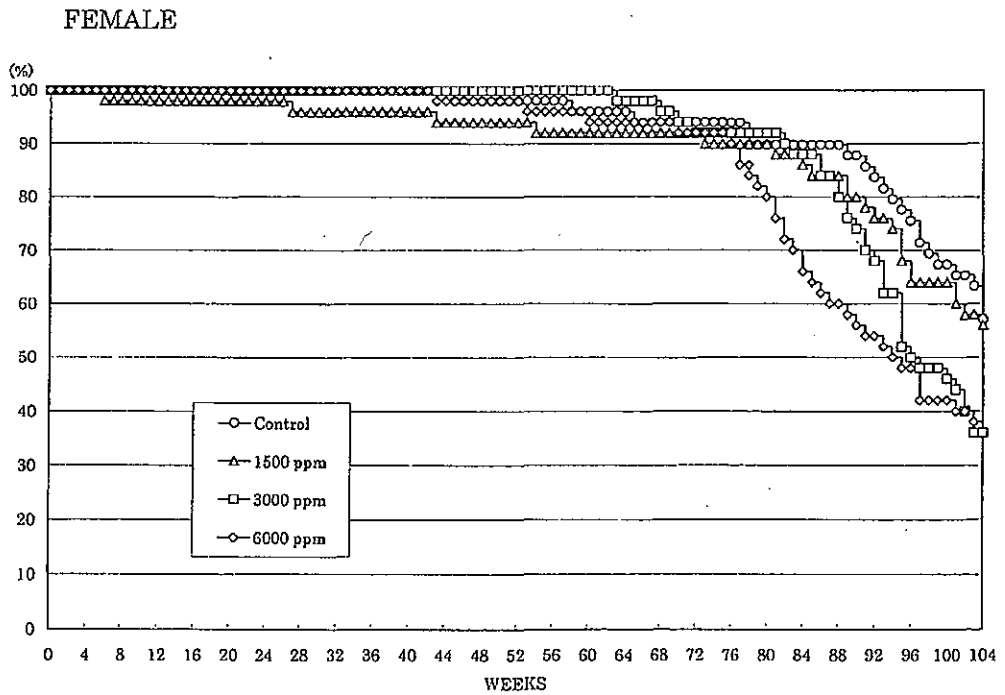
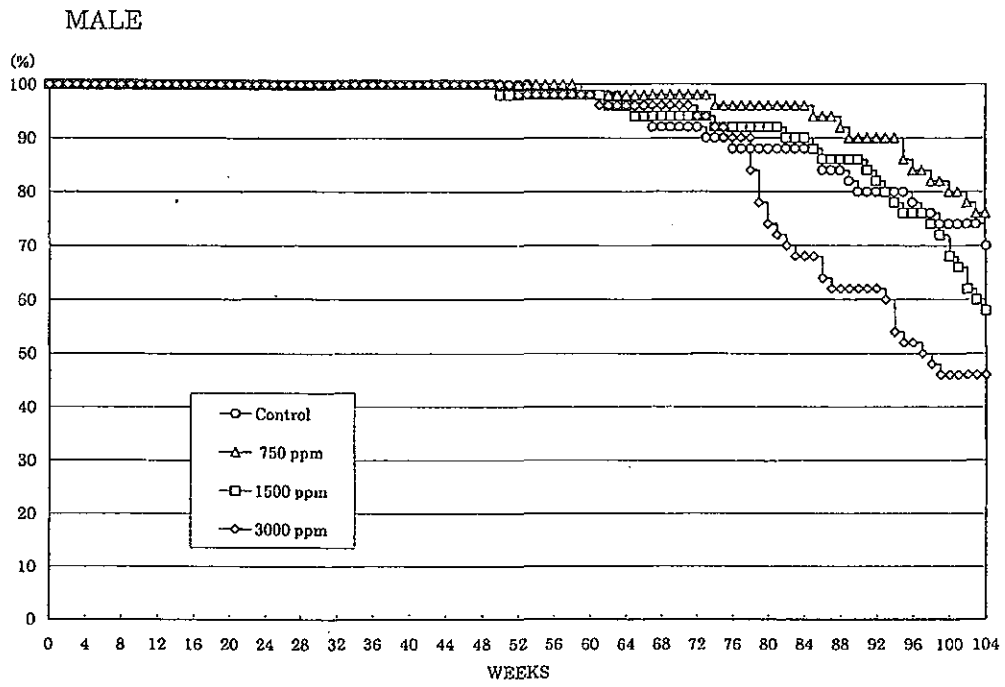
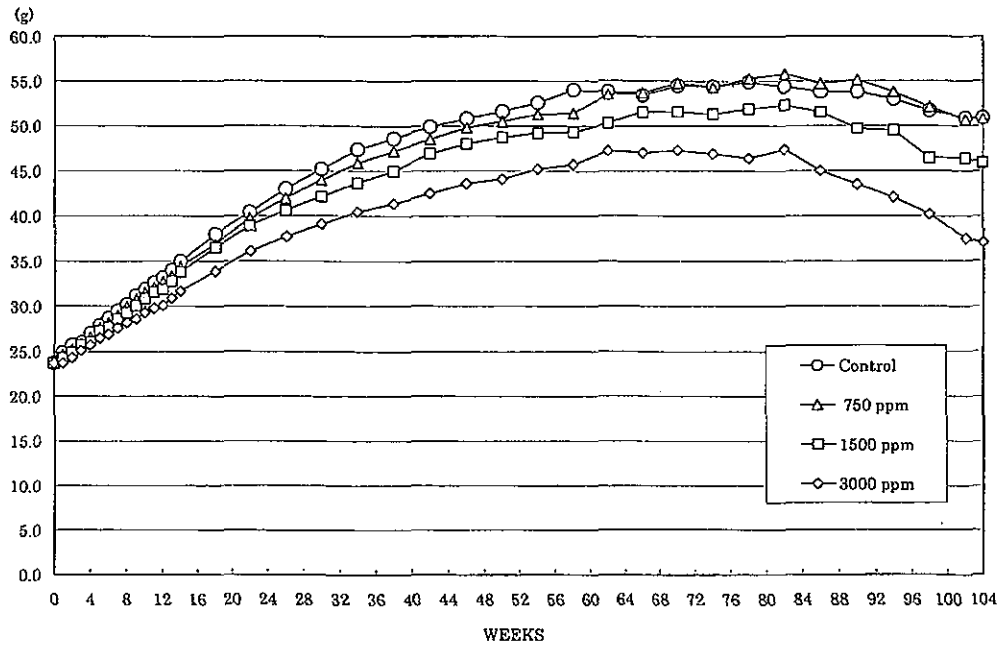


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF 2,4-DICHLORO-1-NITROBENZENE



MALE



FEMALE

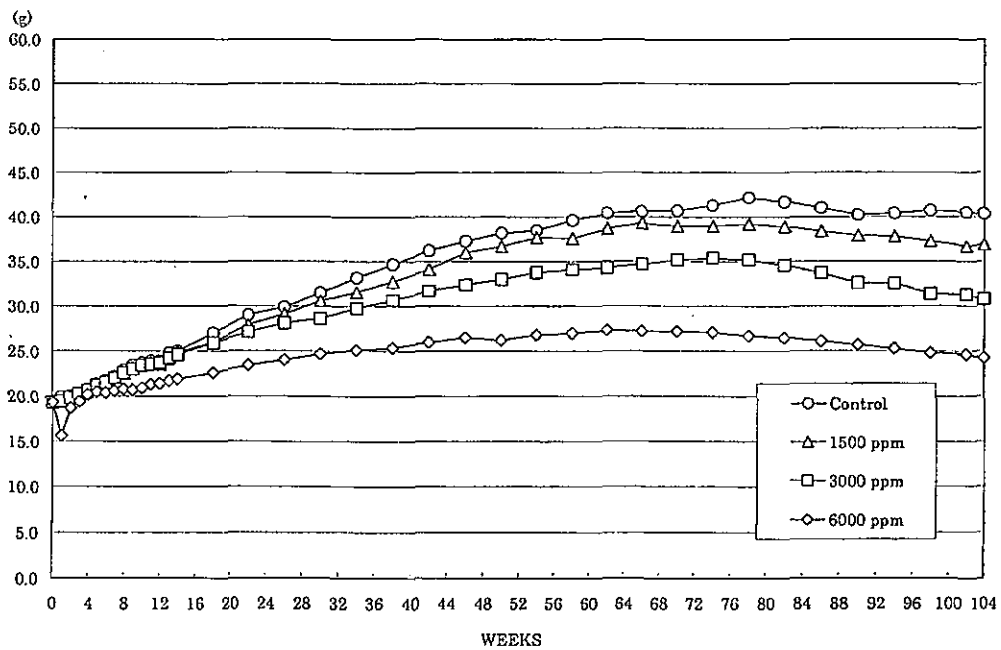


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF 2,4-DICHLORO-1-NITROBENZENE

⑤ 1,2-ジクロロプロパンの  
吸入暴露によるがん原性試験結果

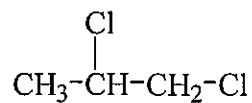
中央労働災害防止協会  
日本バイオアッセイ研究センター

## 1 被験物質について

### 1.1. 名称等

名 称 : 1,2-ジクロロプロパン (1,2-Dichloropropane)  
別 名 : 二塩化プロピレン (Propylene Dichloride)

### 1.2. 構造式、分子量



分子量 : 112.99

CAS No. : 78-87-5

### 1.3. 物理化学的性状

外 観 : 無色透明の液体

沸 点 : 96.4°C

溶解性 : 水に難溶、エタノール、エーテルに易溶

蒸気圧 : 53.3mmHg (25°C)

### 1.4. 用途

テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン及び四塩化炭素の原料、金属洗浄溶剤、石油精製用触媒の活性化剤

### 1.5. 生産量、製造業者

#### ① 生産量(輸入量)

8,931 トン(平成8年)

#### ② 製造(輸入)業者

ダイソー、トクヤマ

### 1.6. 許容濃度等

日本産業衛生学会 : なし

ACGIH : 75 ppm (347mg/m<sup>3</sup>) TLV-TWA、110 ppm (508mg/m<sup>3</sup>) TLV-STEL

A4 (Not classifiable as a human carcinogen)

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で代謝活性化のある場合及びない場合とも、使用した全ての菌株で陰性を示した。

文献によると、微生物を用いた試験(代謝活性化のある場合及びない場合とも)、培養細胞を用いた染色体異常試験と姉妹染色分体交換試験、マウスリンフォーマ試験で陽性の結果が報告されている。

## 2. 目的

1,2-ジクロロプロパ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吸入による2年間(104週間)の試験を実施した。

## 3. 方法

試験は、ラット(F344/DuCr1Cr1j)とマウス(B6D2F1/Cr1j)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1,2-ジクロロプロパンを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。投与濃度はラットでは雌雄とも80、200及び500ppm(公比2.5)、マウスでは雌雄とも32、80及び200ppm(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、生存率は、雌雄とも影響はみられなかった。体重は、雄の投与群では軽度ではあるが、投与濃度に対応して対照群より低値であり、500ppm群の最終体重は対照群の89%であった。雌では、200ppm群は投与22週まで、500ppm群は22週まで及び78週以降、対照群に比べやや低値であり、500ppm群の最終体重は対照群の92%であった。

腫瘍性病変として、雌雄とも鼻腔に腫瘍の発生増加が認められた。雌雄とも扁平上皮乳頭腫の発生増加が認められ、これに加えて、雄では腺腫と腺表皮腫の発生もみられた。鼻腔腫瘍が発生した濃度は、雄は200ppm以上、雌は500ppmであった。

また、鼻腔の呼吸上皮(炎症、扁平上皮化生、扁平上皮過形成、移行上皮過形成、杯細胞増生)、嗅上皮(萎縮、呼吸上皮化生、固有層の硬化)、粘膜下腺(過形成)及び甲介(癒着)に投与による病変の発生がみられた。

マウスでは、生存率及び体重には影響はみられなかった。

腫瘍性病変として、雄のハーダー腺の腫瘍、雌の肺腫瘍の発生増加が認められた。

雄では、ハーダー腺の腺腫の発生増加が認められた。雌では、肺の細気管支-肺胞上皮癌と細気管支-肺胞上皮腺腫を合わせた肺腫瘍の発生増加が認められた。発生増加がみられた濃度は、雄のハーダー腺の腺腫、雌の肺腫瘍とも200ppmであった。

非腫瘍性病変として、鼻腔（嗅上皮の萎縮、嗅上皮と粘膜下腺の呼吸上皮化生）と腎臓（重量増加、尿細管の好塩基性変化及び皮質への鉍質沈着）に変化がみられた。

#### 5. まとめ

ラットでは、雌雄に鼻腔腫瘍（扁平上皮乳頭腫、腺腫、腺表皮腫）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、雄にハーダー腺の腺腫の発生増加が認められ、雄に対するがん原性を示唆する証拠である。また、雌に細気管支-肺胞上皮癌を含む肺腫瘍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。

腫瘍発生一覧表

1,2-ジクロロプロパ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	200	500	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	鼻腔	扁平上皮乳頭腫	0	0	2	14 **	↑↑	↑↑
		腺腫	0	0	1	1		
		腺表皮腫	0	0	0	1		
	鼻腔	扁平上皮乳頭腫+腺腫 +腺表皮腫	0	0	3	15 **	↑↑	↑↑

1,2-ジクロロプロパ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	200	500	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	鼻腔	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	9 **	↑↑	↑↑

\*\* :  $p \leq 0.01$  で有意

(Fisher 検定)

↑↑ :  $p \leq 0.01$  で有意増加

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

1,2-ジクロロプロパ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	32	80	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	1	2	3	6	↑	↑

1,2-ジクロロプロパンのがん原性試験における主な腫瘍発生 (マウス雌)

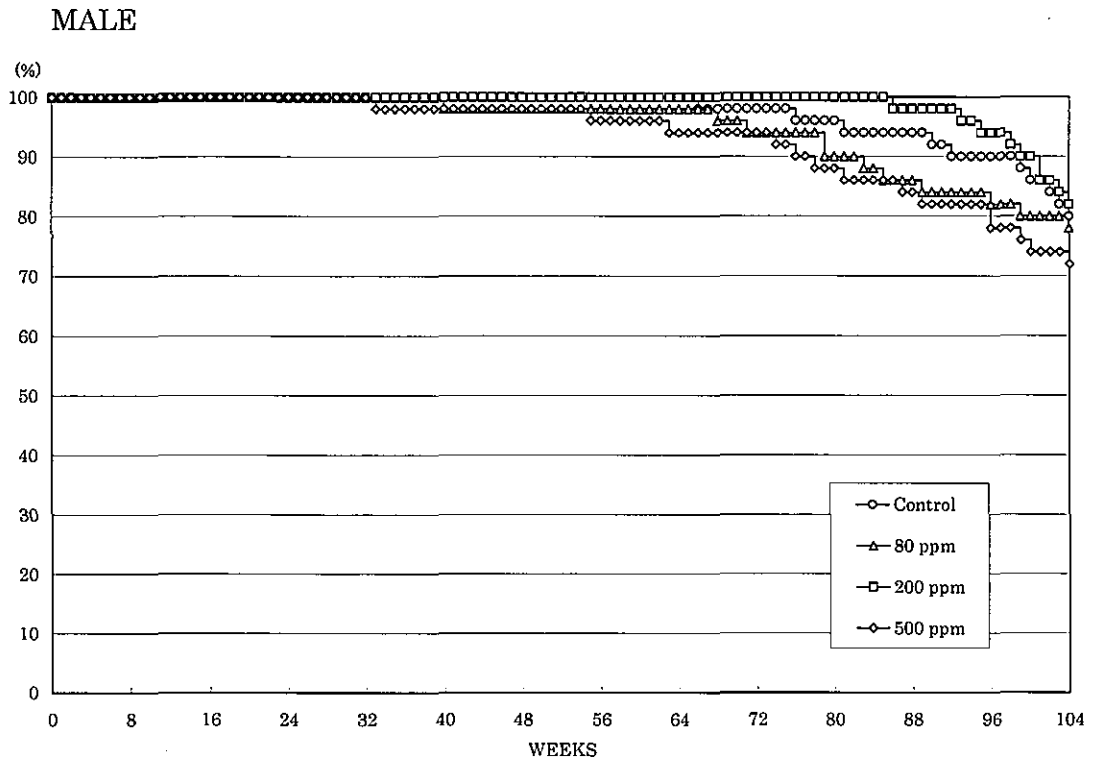
	投与濃度 (ppm)		0	32	80	200	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	4	4	4		
悪性腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	1	1	1	4	↑	
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫 +細気管支-肺胞上皮癌	2	4	5	8 *	↑	↑

\*:  $p \leq 0.05$  有意 (Fisher 検定)

↑:  $p \leq 0.05$  で有意増加 (Peto, Cochran-Armitage 検定)

6. 図

1) ラット



FEMALE

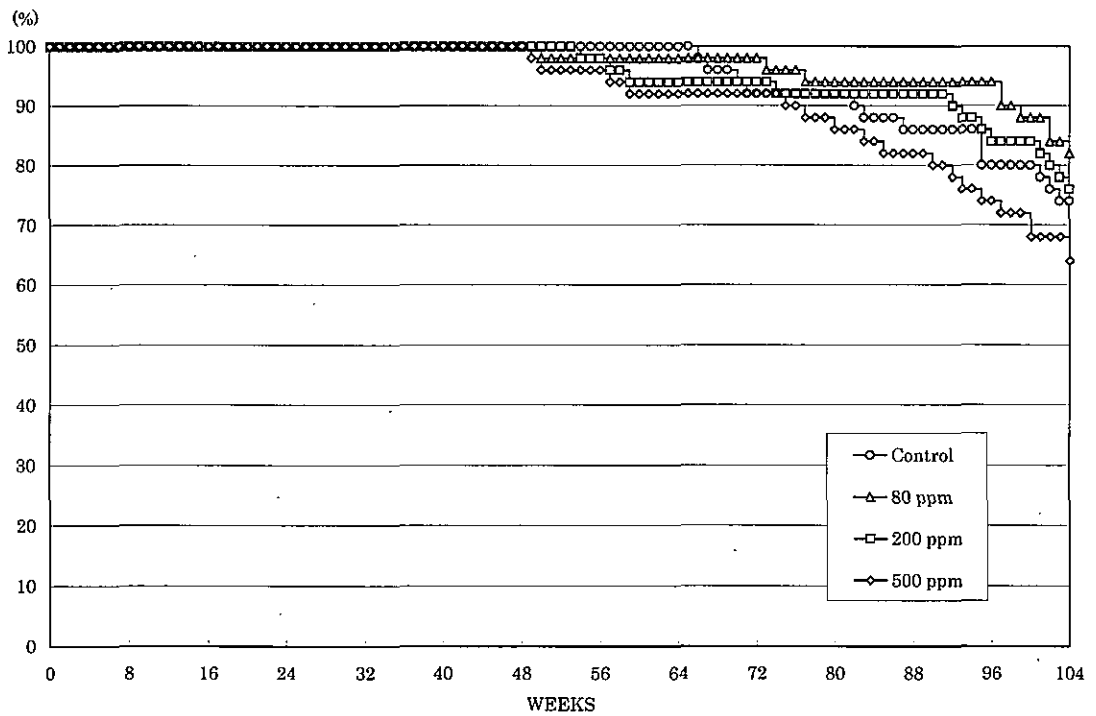


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1,2-DICHLOROPROPANE



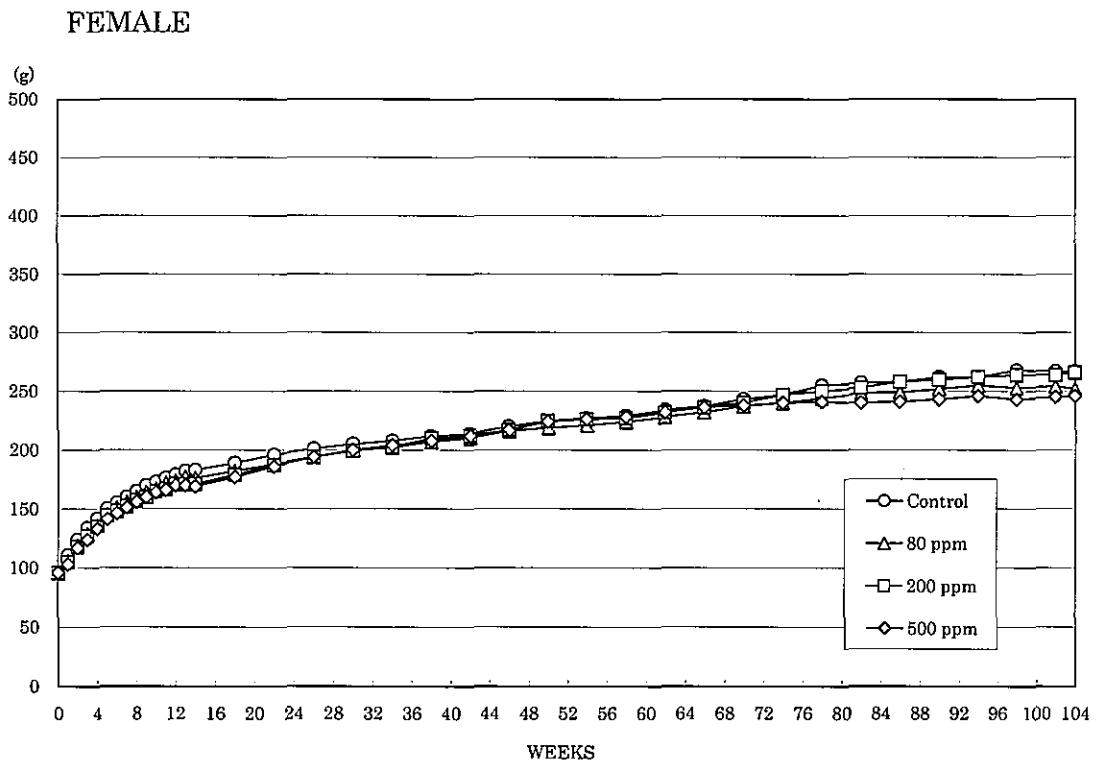
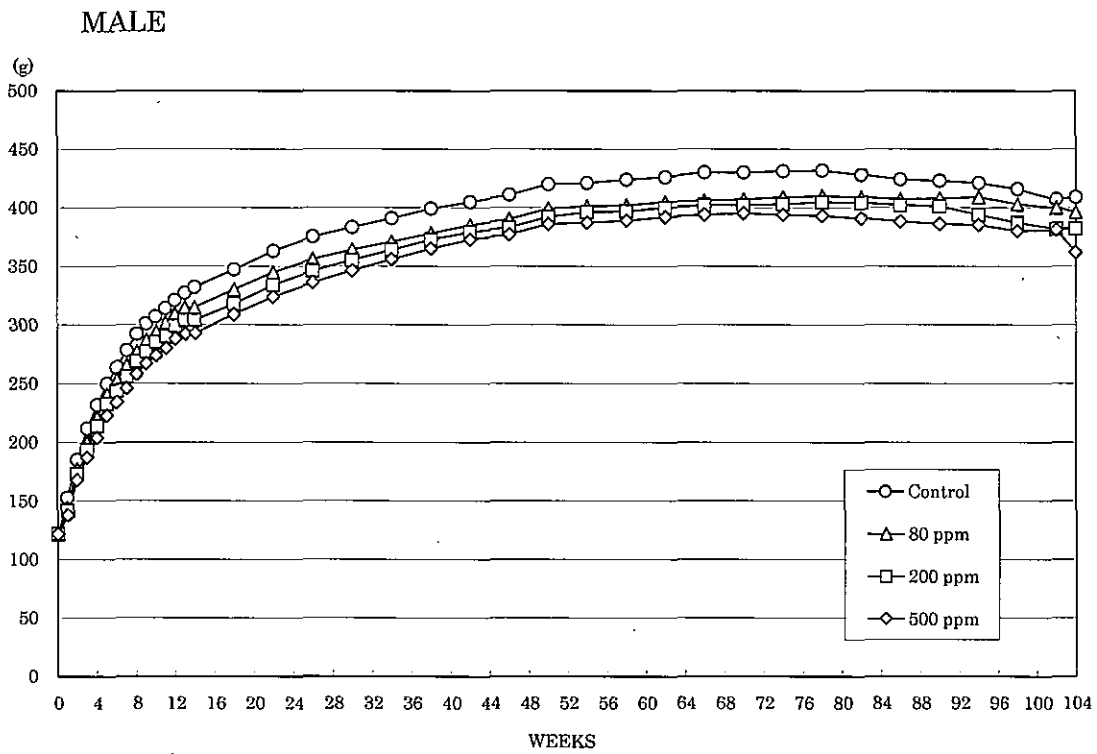
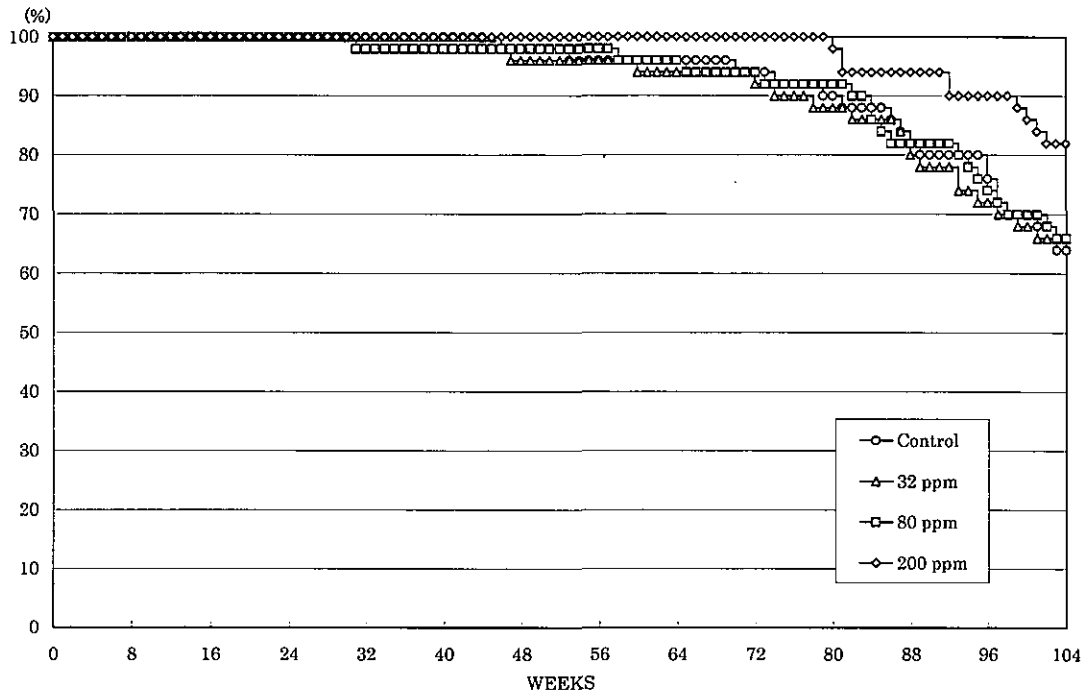


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1,2-DICHLOROPROPANE

2) マウス

MALE



FEMALE

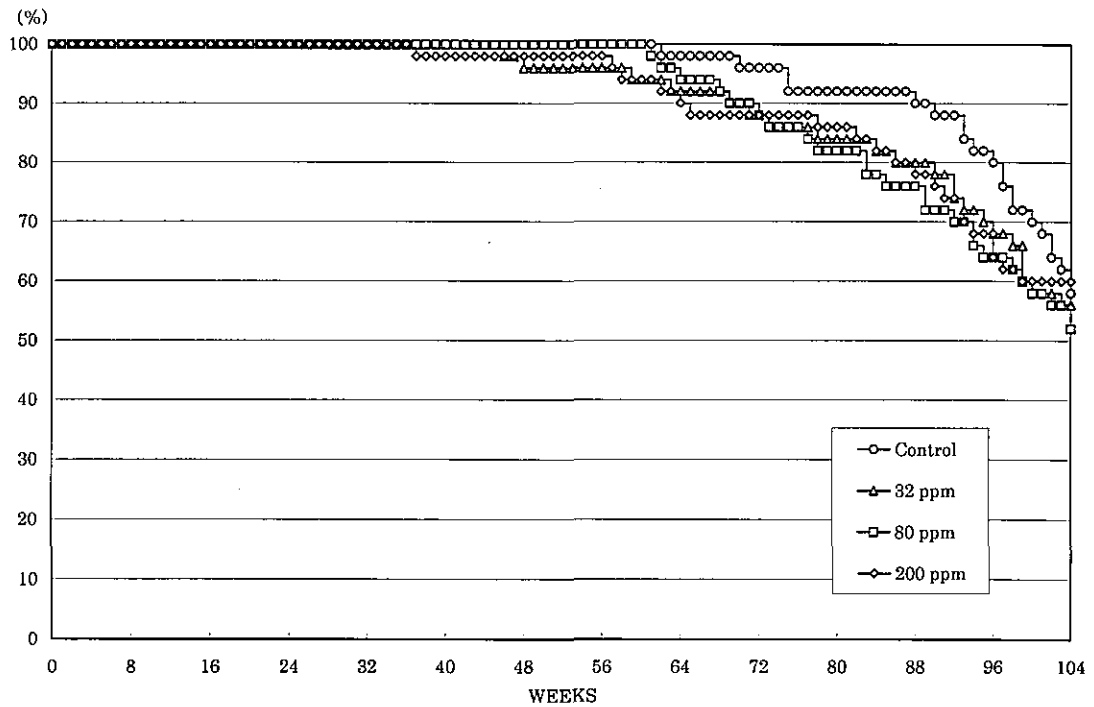
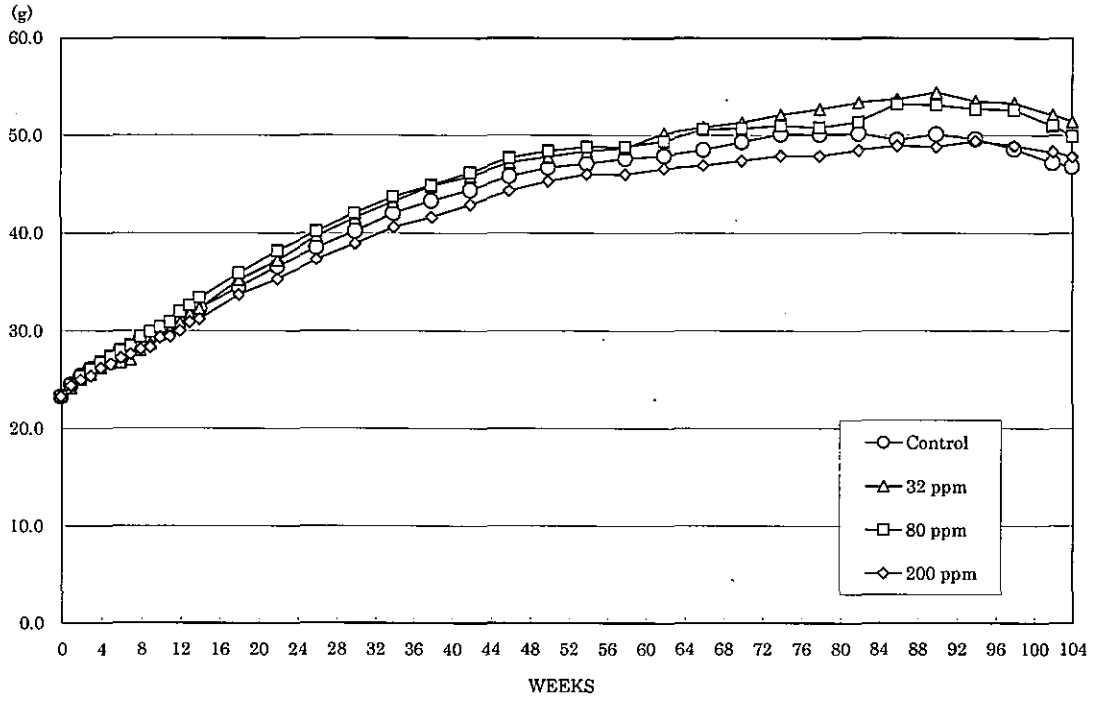


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1,2-DICHLOROPROPANE

MALE



FEMALE

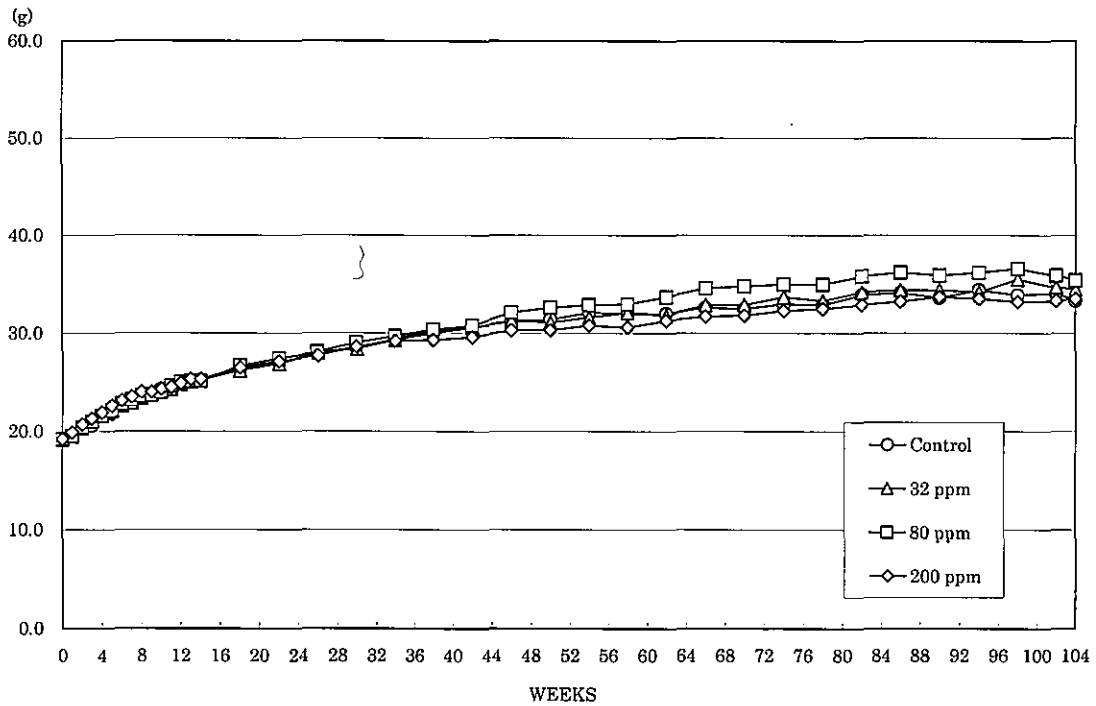


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1,2-DICHLOROPROPANE

⑥ ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルの  
吸入暴露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

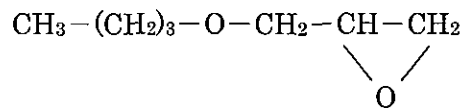
## 1 被験物質について

### 1.1. 名称等

名 称 : ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテル (Butyl 2,3-epoxypropyl ether)

IUPAC 名 : ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテル (Butyl 2,3-epoxypropyl ether)

### 1.2. 構造式、分子量



分 子 量 : 130.21

CAS.No. : 2426-08-6

### 1.3. 物理化学的性状

外 観 : 無色透明の液体

沸 点 : 164°C

溶 解 性 : 水に 2%溶解 (20°C)

蒸 気 圧 : 3.2mmHg (25°C)

### 1.4. 用途

エポキシ樹脂の反応性希釈剤、塩素系溶剤の安定剤、化学薬品の中間体

### 1.5. 生産量、製造業者

#### ① 生産量(輸入量)

情報なし

#### ② 製造(輸入)業者

日本油脂、四日市合成、ナガセケムテックス、共栄社化学、ジャパンエポキシレジン、  
阪本薬品、昭和電工、ダイソー、ダイセル化学

### 1.6. 許容濃度等

日本産業衛生学会 : なし

ACGIH : 25 ppm (133mg/m<sup>3</sup>) TWA

## 1.7. 変異原性

「変異原性に着目したがん原性物質のスクリーニング技術開発に関する研究」で実施した変異原性試験では、微生物を用いた試験で陽性を示し、その比活性値は  $1.7 \times 10^3$ /mg(菌株: TA100、代謝活性化なし)であった。また、「動物細胞を用いた変異原性試験の開発に関する研究」で実施した培養細胞を用いた試験で陽性を示し、その  $D_{20}$  値は 0.075 mg/mL(細胞株: CHL/TU、代謝活性化あり)であった。

## 2. 目的

ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテ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吸入による2年間(104週間)の試験を実施した。

## 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。

被験物質の投与はブチル 2,3-エポキシプロピル エーテルを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。投与濃度はラットでは雌雄とも10、30及び90 ppm(公比3)、マウスでは雌雄とも5、15及び45 ppm(公比3)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、生存率は、雌雄とも90 ppm群が低値であった。一般状態の観察では、雌雄とも鼻の腫瘍が90 ppm群で多くみられた。体重は雌雄とも90 ppm群が投与期間を通じ低値であり、摂餌量も雌雄とも90 ppm群が低値であった。腫瘍性病変として、雌雄とも鼻腔に腫瘍の発生増加が認められた。90 ppm群では雌雄に扁平上皮癌の発生増加がみられた。また、雄に扁平上皮乳頭腫、鼻腔神経上皮腫、雌に腺扁平上皮癌、鼻腔神経上皮腫及び肉腫の発生もあった。さらに、30 ppm群では雌雄とも鼻腔の腺腫の発生増加がみられた。また、鼻腔の呼吸上皮(扁平上皮化生、異型を伴う扁平上皮過形成、炎症、呼吸部の移行上皮の過形成)、嗅上皮(萎縮、呼吸上皮化生、扁平上皮化生)及び粘膜下腺(過形成)、並びに眼球(角膜炎)に投与による病変の発生がみられた。

マウスでは、生存率は、雄には変化はみられなかったが、雌では45 ppm群がやや低値であった。一般状態は、雄には特記すべき所見はみられなかったが、雌では腹部膨隆が投与群に多くみられた。体重は、雄では45 ppm群が投与期間の5週以降、低値であった。また、15 ppm群は投与期間の終盤、やや低値であった。雌は45 ppm群が投与期間の14週以降、

低値であった。摂餌量は、雌雄とも 45 ppm 群が低値であった。腫瘍性病変として、雌雄とも鼻腔に血管腫の発生増加が認められた。血管腫が発生した濃度は、雄は 5 ppm 以上、雌は 15 ppm 以上であった。また、少数ではあるが、鼻腔には雌雄とも扁平上皮癌の発生が認められた。また、鼻腔の呼吸上皮（立方化、呼吸部の移行上皮の結節状過形成、エオジン好性変化）、呼吸上皮下の血管（血管拡張）、嗅上皮（呼吸上皮化生）及び粘膜下腺（呼吸上皮化生）に病変の発生がみられた。

## 5. まとめ

ラットでは、雌雄とも、鼻腔の扁平上皮癌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。

マウスでは、雌雄とも、鼻腔に血管腫の発生が認められ、がん原性を示す証拠である。

腫瘍発生一覧表

ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテ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	10	30	90	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性 腫瘍	皮膚/付属器官	角化棘細胞腫	2	2	3	1		
	皮下組織	線維腫	8	4	6	0		
	鼻腔	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1		
		腺腫	0	0	5 *	0		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	5	2	1	1		
	膵臓	島細胞腺腫	2	3	3	1		
	下垂体	腺腫	8	14	7	2		
	甲状腺	C-細胞腺腫	7	4 a)	7	4		
	副腎	褐色細胞腫	4	6	2	1		
	精巣	間細胞腫	47	38	40	24		
	包皮腺	腺腫	1	1	1	3		
悪性 腫瘍	鼻腔	扁平上皮癌	0	0	0	35 **	↑↑	↑↑
		鼻腔神経上皮腫	0	0	0	1		
	脾臓	単核球性白血病	10	16	19	7		
	甲状腺	濾胞状腺癌	0	0 a)	3	0		
	腹膜	中皮腫	0	1	3	1		

ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテ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	10	30	90	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性 腫瘍	鼻腔	腺腫	1	1	2	0		
	下垂体	腺腫	15	16	14	5		
	甲状腺	C-細胞腺腫	4	7	9	4		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	7	6	6	7		
	乳腺	腺腫	1	3	1	0		
		線維腺腫	4	5	5	1		
悪性 腫瘍	鼻腔	扁平上皮癌	0	0	0	28 **	↑↑	↑↑
		腺扁平上皮癌	0	0	0	1		
		鼻腔神経上皮腫	0	0	0	2		
		肉腫 NOS	0	0	0	1		
	脾臓	単核球性白血病	7	8	5 a)	13		

a) : 検査動物数 49、他は上段に表示の検査動物数と同じ。

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)

↑↑ :  $p \leq 0.01$  で有意増加      (Peto, Cochran-Armitage 検定)



ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテ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	5	15	45	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	49	50	49		
良性 腫瘍	鼻腔	血管腫	0	2	14 **	8 **	↑	↑
		神経鞘腫	0	0	0	1		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	7	6	3	1		
	脾臓	血管腫	3	2	2	0		
	肝臓	血管腫	5	5	7	1		
		肝細胞腺腫	11	11	12	1		
	ハーダー腺	腺腫	4	3	7	5		
悪性 腫瘍	鼻腔	扁平上皮癌	0	0	0	2		
		組織球性肉腫	0	2	0	0		
	肺	細気管支-肺胞上皮癌	6	8	5	2		
	リンパ節	悪性リンパ腫	8	13	10	4		
	肝臓	肝細胞癌	5	7	9	2		
		組織球性肉腫	3	2	1	3		
	膀胱	組織球性肉腫	1	3	0 a)	0		

ブチル 2,3-エポキシプロピル エーテ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	5	15	45	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	鼻腔	血管腫	0	0	2	7 **	↑↑	↑↑
		細気管支-肺胞上皮腺腫	7	1	2	1		
	脾臓	血管腫	0	3	0	0		
	肝臓	血管腫	2	6	1	2		
		肝細胞腺腫	5	2	4	3		
	下垂体	腺腫	8	8	6	3		
	子宮	血管腫	0	3	0	1		
ハーダー腺	腺腫	3	3	2	1			
悪性 腫瘍	鼻腔	扁平上皮癌	0	0	0	1		
		組織球性肉腫	0	0	1	0		
	肺	細気管支-肺胞上皮癌	3	3	3	1		
	リンパ節	悪性リンパ腫	22	19	18	16		
子宮	組織球性肉腫	6	10	15	15			

a) : 検査動物数 48、他は上段に表示の検査動物数と同じ。

検定結果については生物学的意義を考慮して記載した。

\*\* :  $p \leq 0.01$  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

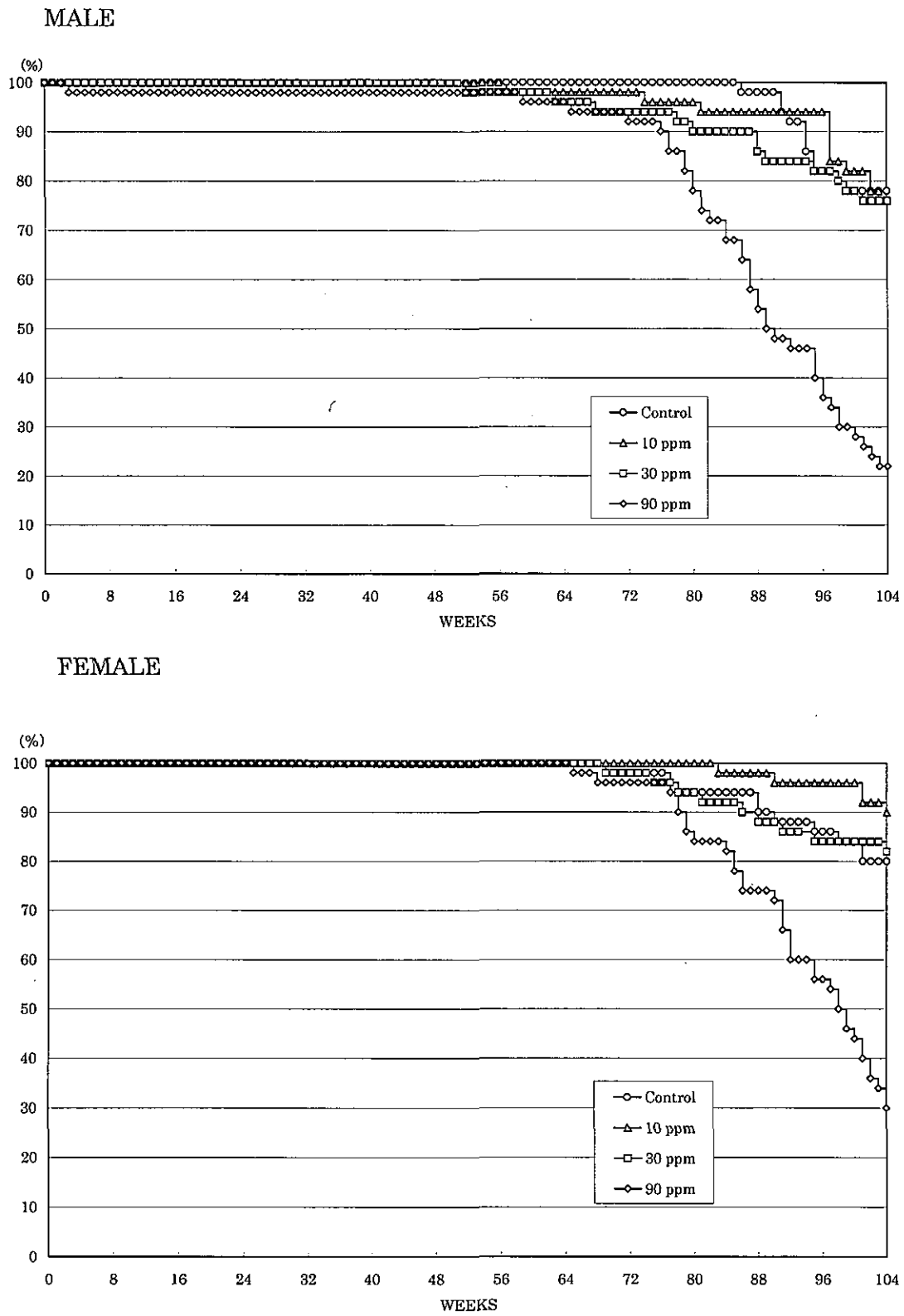


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF BUTYL 2,3-EPOXYPROPYL ETHER

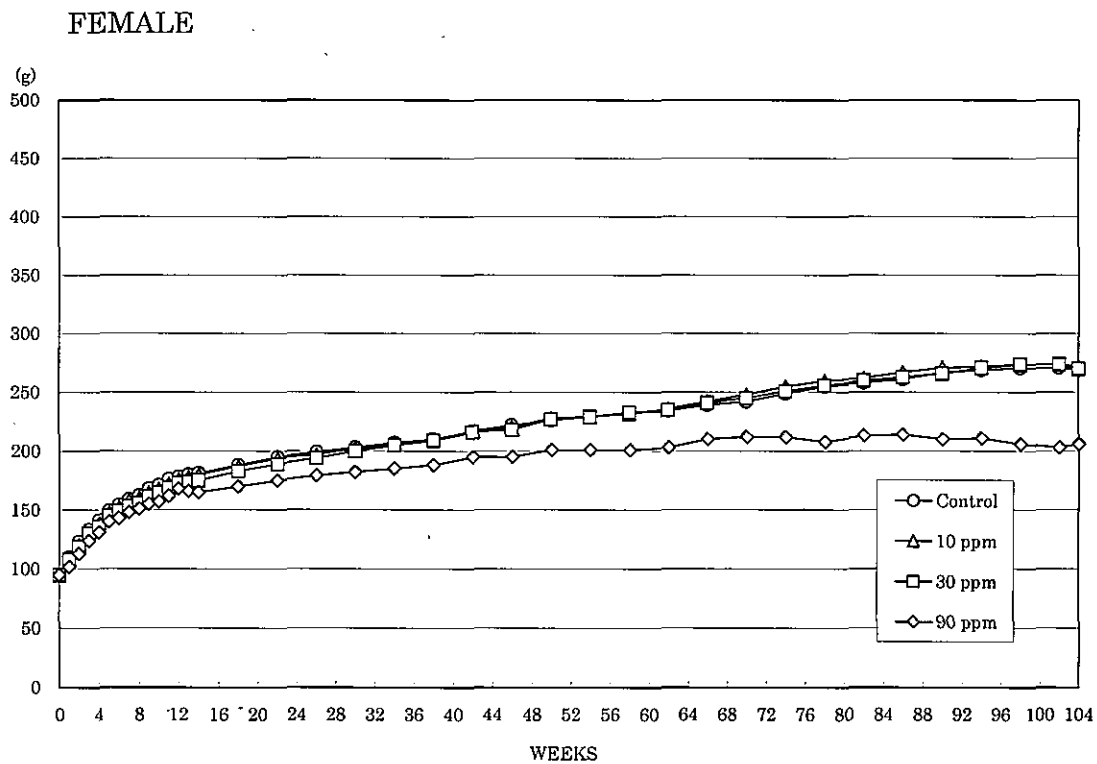
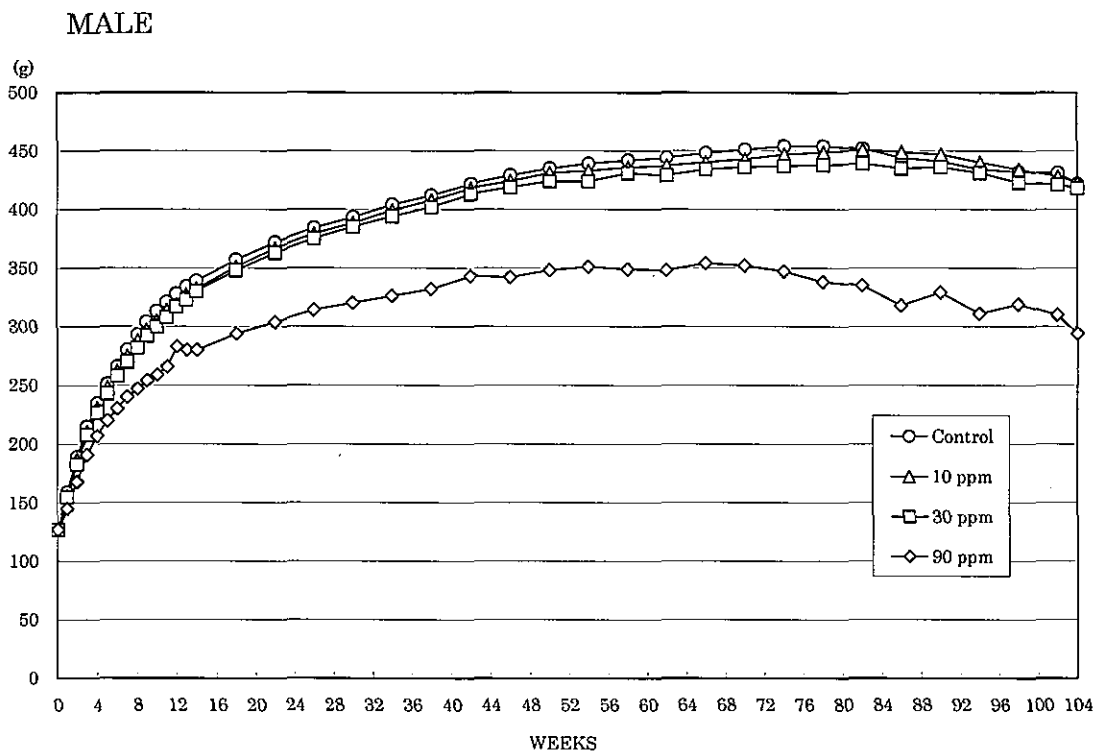
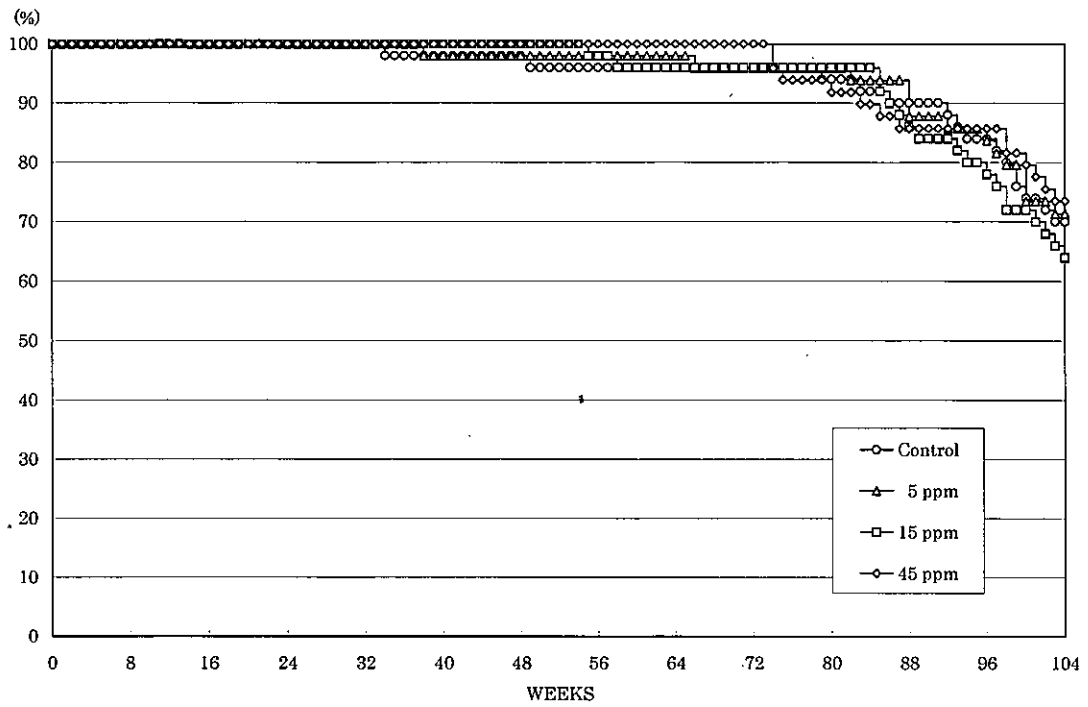


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF BUTYL 2,3-EPOXYPROPYL ETHER

2) マウス

MALE



FEMALE

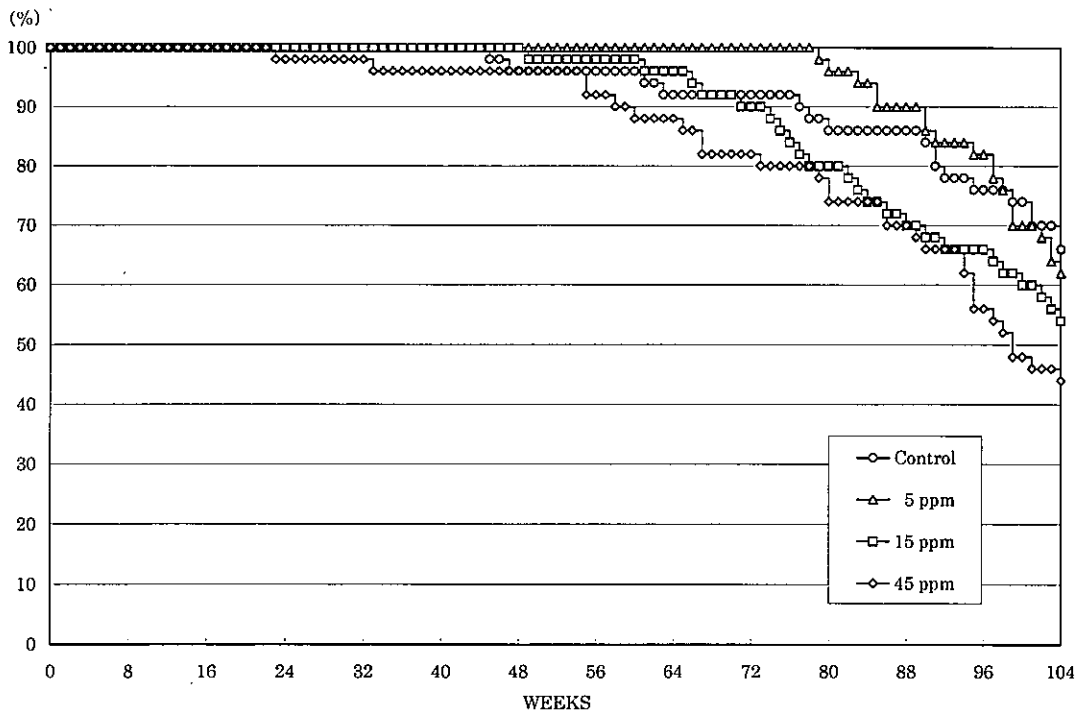
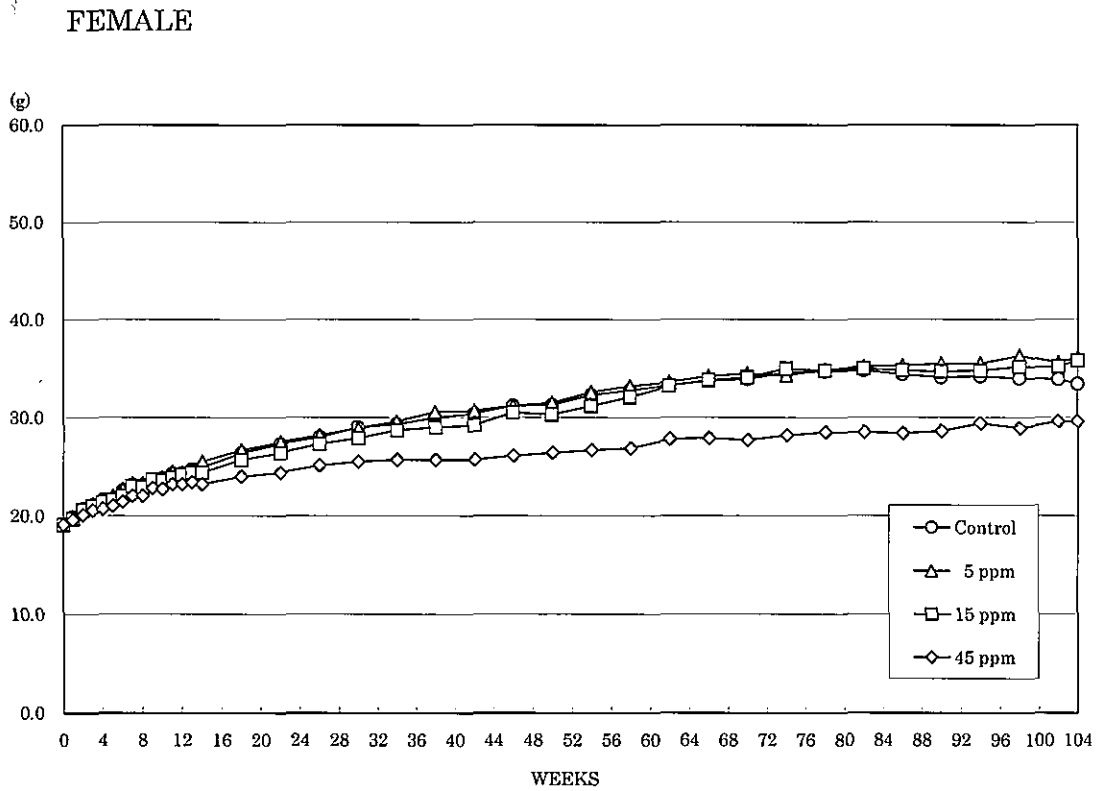
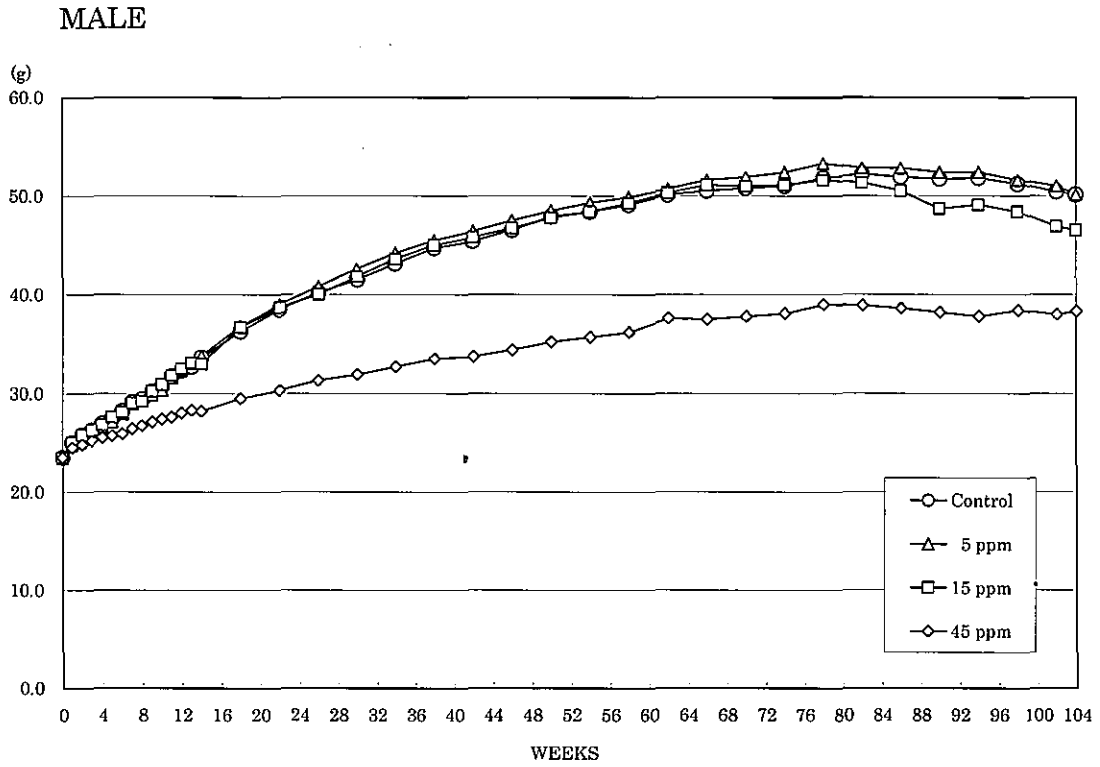


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF BUTYL 2,3-EPOXYPROPYL ETHER



**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)

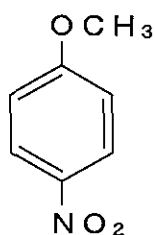
## 1 被験物質について

### 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)	0	5000	10000	20000	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	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)	0	5000	10000	20000	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	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	↑	
組織球性肉腫		15	16	15	12			
	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

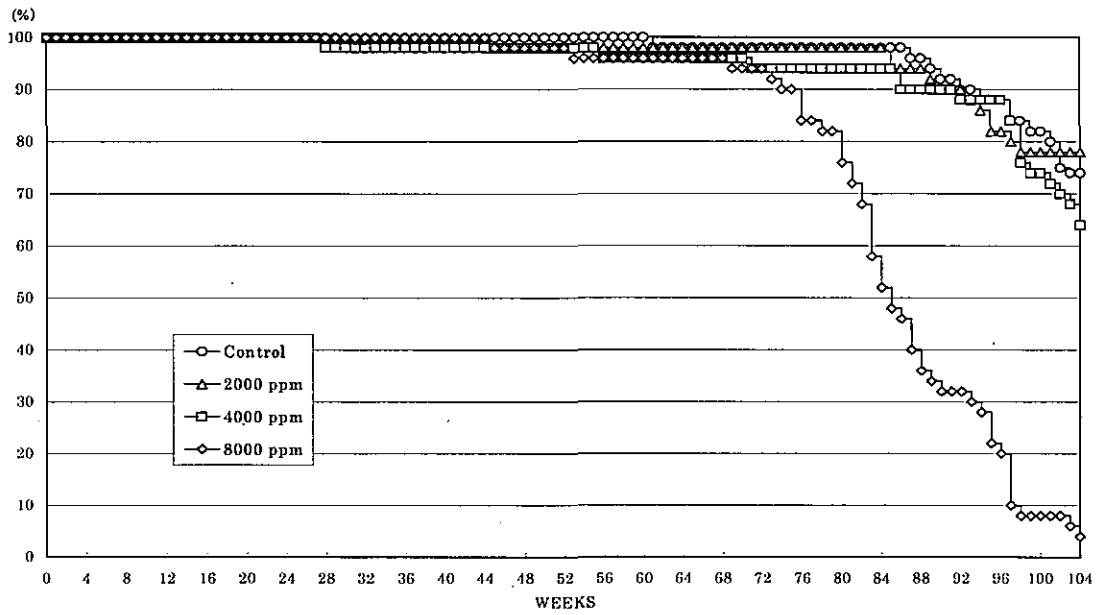
(Cochran-Armitage 検定)

a): 検査動物数 49

6. 図

1) ラット

MALE



FEMALE

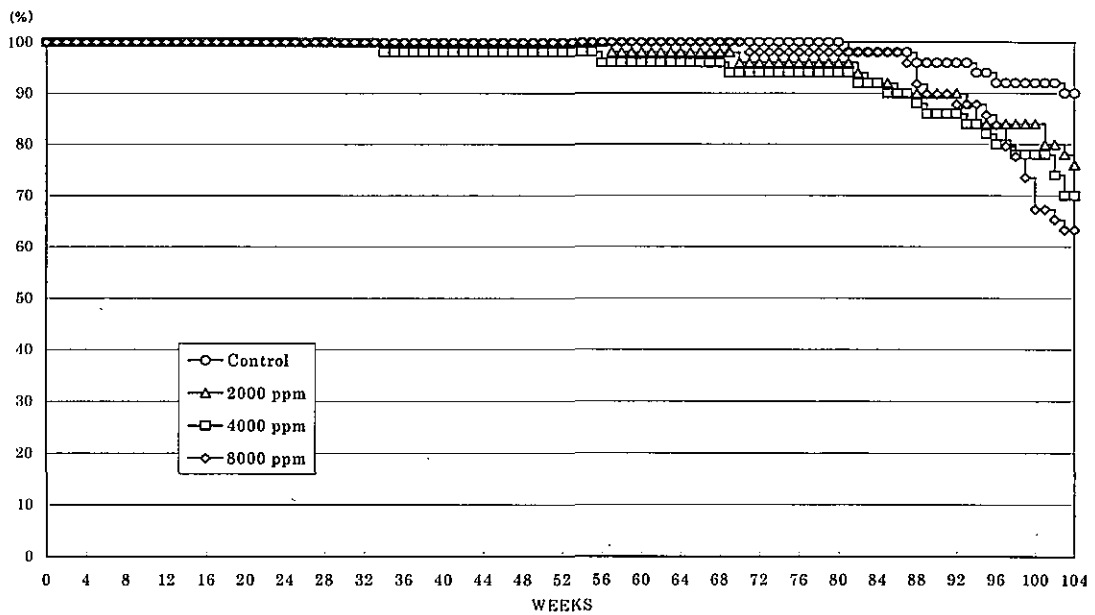
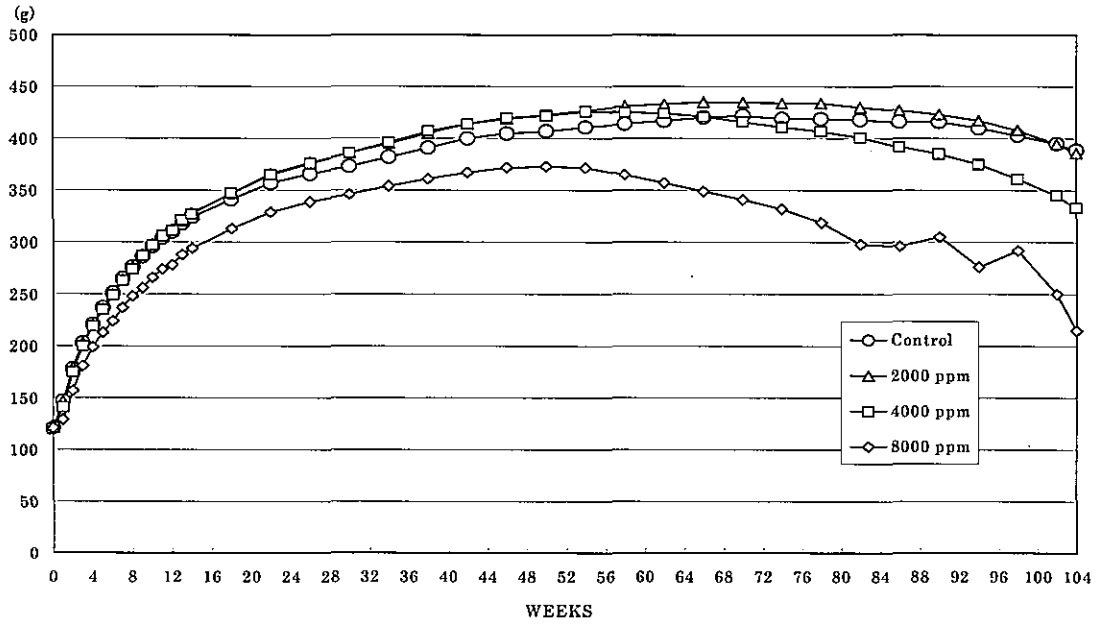


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE TWO-YEAR FEED STUDY OF *p*-NITROANISOLE

MALE



FEMALE

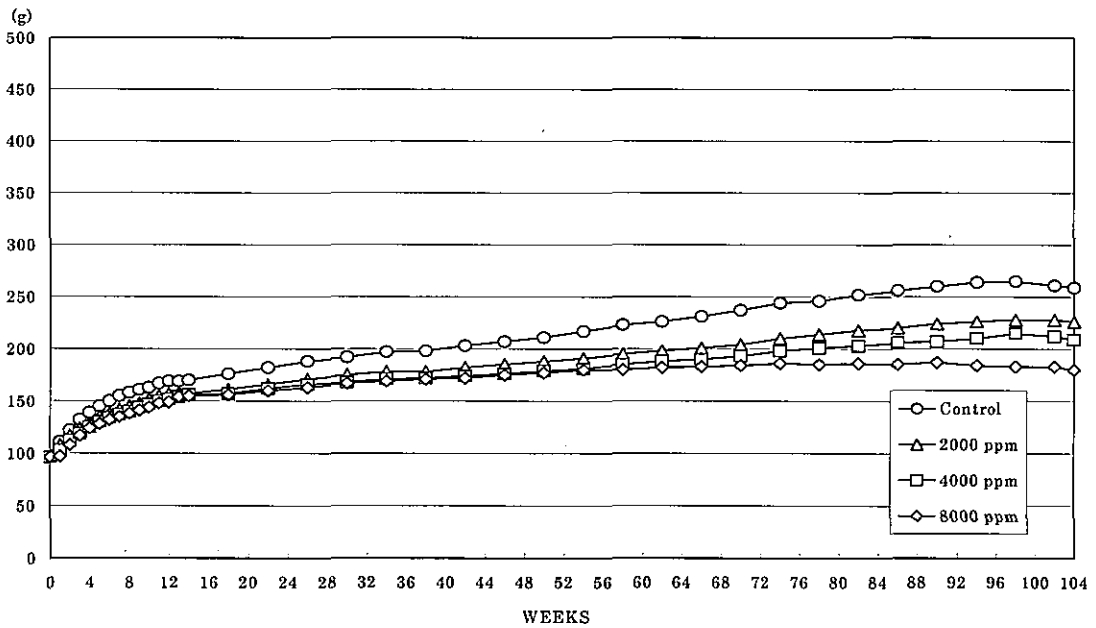
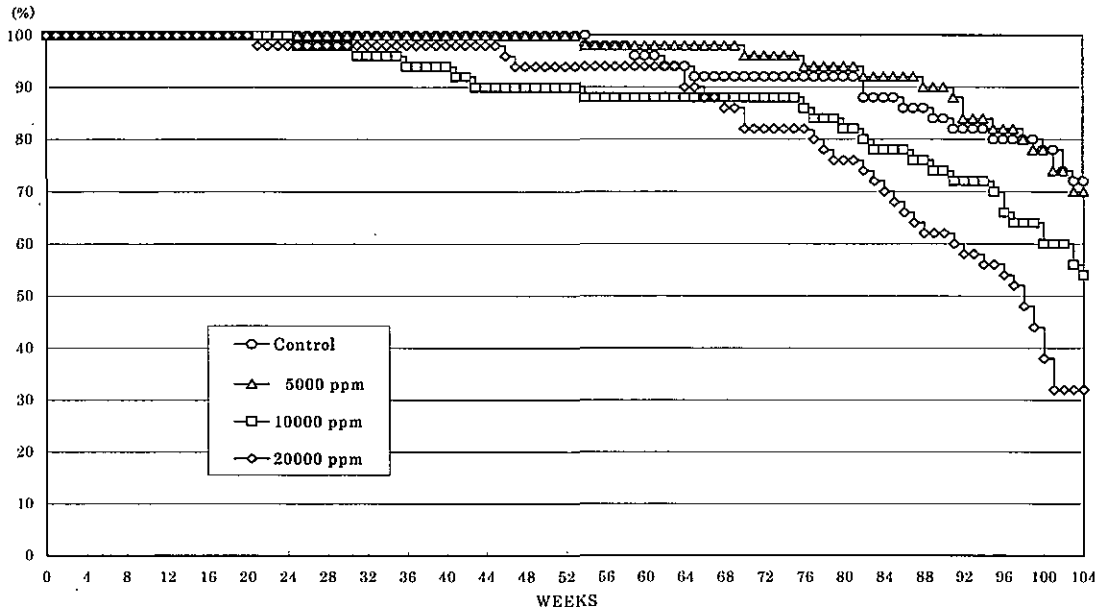


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF *p*-NITROANISOLE

2) マウス

MALE



FEMALE

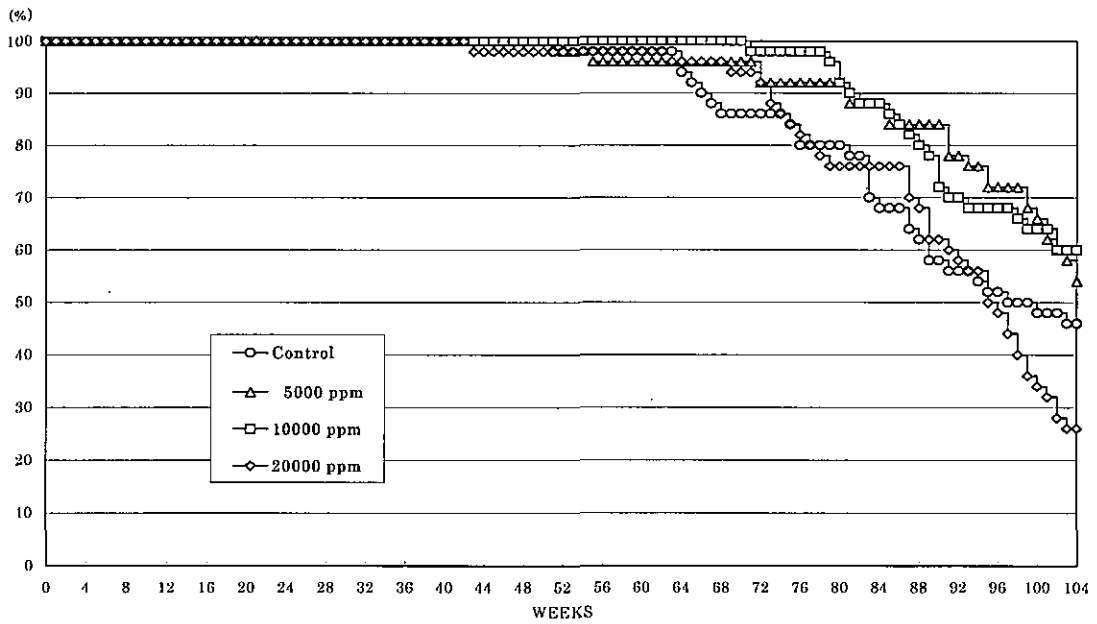
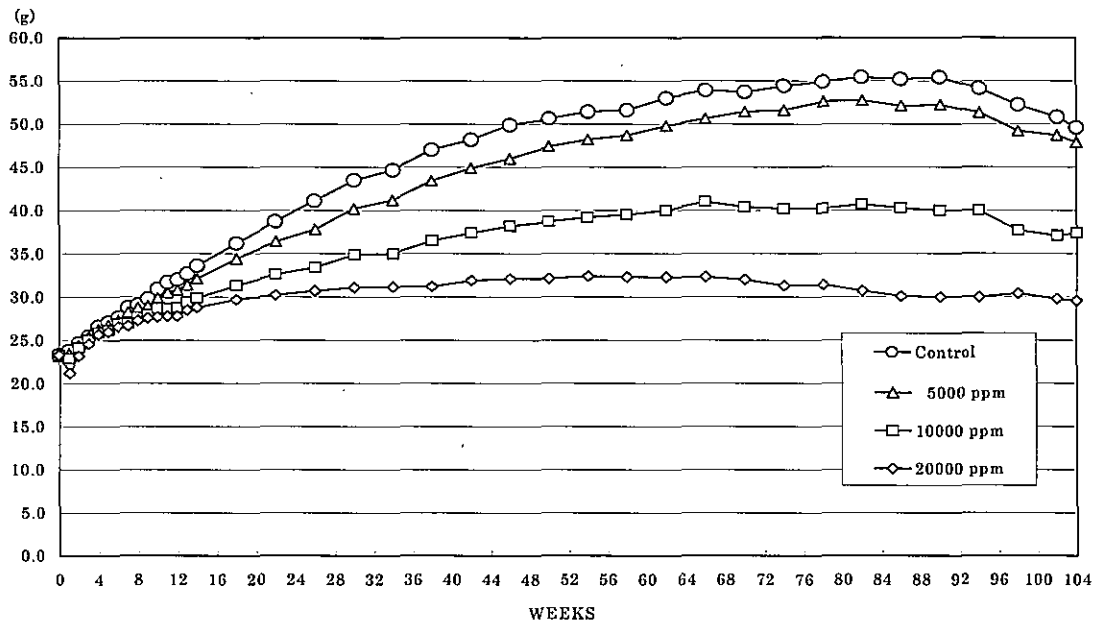


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE TWO-YEAR FEED STUDY OF *p*-NITROANISOLE

### MALE



### FEMALE

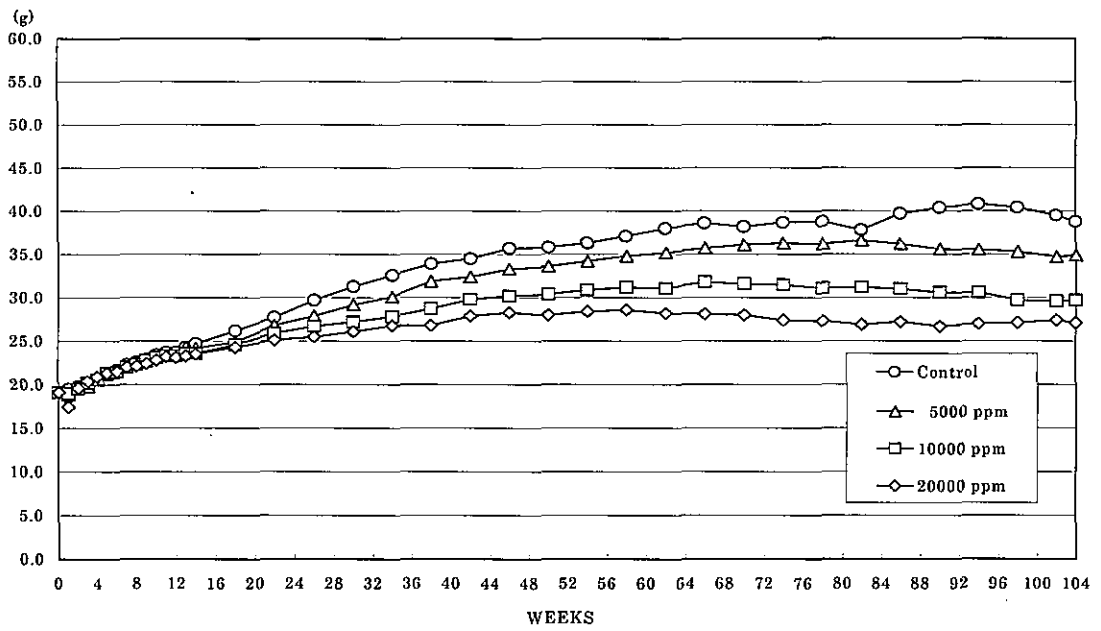


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR FEED STUDY OF *p*-NITROANISOLE

⑧ 1 - ブロモ - 3 - クロロプロパンの  
吸入暴露によるがん原性試験結果



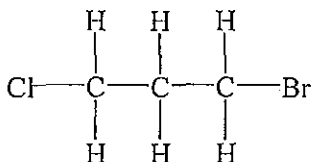
## 1 被験物質について

### 1.1. 名称等

名 称 : 1-ブロモ-3-クロロプロパン (1-Bromo-3-chloropropane)

IUPAC名 : 1-ブロモ-3-クロロプロパン (1-Bromo-3-chloropropane)

### 1.2. 構造式、分子量



分子量 : 157.44

CAS.No. : 109 - 70 - 6

### 1.3. 物理化学的性状

外 観 : 無色透明の液体

沸 点 : 143.3°C

溶解性 : 水に難溶 (2240mg/L、25°C)

### 1.4. 用途

農薬原料、医薬品原料、工業用原料

### 1.5. 生産量、製造業者

#### ① 生産量(輸入量)

2,000 t (平成 14 年、推定)

#### ② 製造(輸入)業者

東ソー、マナック、(輸入:アルベマール日本)

### 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  $1.0 \times 10^3$  /mg(菌株: TA1535、代謝活性化あり)であり、培養細胞を用いた試験の  $D_{20}$  値は 0.29 mg/mL(細胞株:CHL/IU、代謝活性化あり)であった。

## 2. 目的

1-ブロモ-3-クロロプロパ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吸入による2年間(104週間)の試験を実施した。

## 3. 方法

試験は、ラット(F344/DuCrj(Fischer))とマウス(Crj:BD<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1-ブロモ-3-クロロプロパンを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。投与濃度はラット及びマウス雌雄とも25、100及び400ppm(公比4)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、生存率は雌雄とも400ppm群が対照群に比べやや低値であった。体重は、雄は400ppm群が投与期間を通じ、雌は400ppm群が投与期間の後半、対照群に比べ低値であった。一般状態及び摂餌量には1-ブロモ-3-クロロプロパンの影響と思われる変化はみられなかった。腫瘍性病変として、雌雄とも肝細胞癌、肝細胞腺腫、肝臓の血管肉腫、肺の細気管支-肺胞上皮腺腫、皮膚/付属器官の毛嚢上皮腫の発生増加が認められ、さらに、雄では大腸の腺腫と腺癌、雌では大腸の腺腫の発生増加が認められた。また、前腫瘍性病変としては、肝臓で雌雄に明細胞性小増殖巣、好酸性小増殖巣、雄に好塩基性小増殖巣の発生が増加した。非腫瘍性病変としては、鼻腔(呼吸上皮の炎症と扁平上皮化生、鼻腺の呼吸上皮化生、嗅上皮の萎縮と壊死、嗅上皮の呼吸上皮化生)と腎臓(慢性腎症)の病変の発生増加がみられた。

マウスでは、生存率は雌雄とも変化はみられなかった。一般状態では眼球の突出及び角膜の混濁が雌の400ppm群でやや多かった。体重は、雄では400ppm群が投与期間を通じ低値であった。また、雄の100ppm群と雌の400ppm群も投与期間の後半に、低値となった。摂餌量は雌雄とも400ppm群が投与期間の後半、やや低値であった。腫瘍性病変として、雄では細気管支-肺胞上皮癌、細気管支-肺胞上皮腺腫、肺の腺扁平上皮癌と扁平上皮癌、

前胃の扁平上皮乳頭腫、ハーダー腺の腺腫の発生増加が認められた。雌では細気管支-肺胞上皮癌、細気管支-肺胞上皮腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌、ハーダー腺の腺腫の発生増加が認められた。また、前腫瘍性病変として、雌雄に細気管支-肺胞上皮増生と前胃の扁平上皮過形成、雄にハーダー腺の過形成がみられた。非腫瘍性病変としては、鼻腔(嗅上皮の呼吸上皮化生、萎縮、エオジン好性変化、滲出物の出現、嗅腺の呼吸上皮化生)と鼻咽頭(上皮のエオジン好性変化、滲出物の出現)に病変の発生増加がみられ、また、血液系への影響もみられた。

## 5. まとめ

ラットでは、雄に肝細胞癌と肝細胞腺腫の発生増加が認められ、1-ブロモ-3-クロロプロパンの雄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、細気管支-肺胞上皮腺腫、大腸の腺腫と腺癌、皮膚/付属器官の毛嚢上皮腫の発生増加もみられた。雌では、肝細胞癌、肝細胞腺腫及び肝臓の血管肉腫の発生増加が認められ、1-ブロモ-3-クロロプロパンの雌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、細気管支-肺胞上皮腺腫、大腸の腺腫、皮膚/付属器官の毛嚢上皮腫の発生増加もみられた。

マウスでは、雌雄とも、細気管支-肺胞上皮癌と細気管支-肺胞上皮腺腫の発生増加が認められ、1-ブロモ-3-クロロプロパンの雌雄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、雄では前胃の扁平上皮乳頭腫、ハーダー腺の腺腫、肺の腺扁平上皮癌と扁平上皮癌、雌では前胃の扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌、ハーダー腺の腺腫の発生増加もみられた。

腫瘍発生一覧表

1-プロモ-3-クロロプロパ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	25	100	400	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性 腫瘍	皮膚/付属器官	毛嚢上皮腫	0	1	0	3	↑	↑
		皮脂腺腺腫	1	0	3	0		
	皮下組織	線維腫	1	7	3	1	↑↑	↑↑
		肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	2	1	1		
	大腸	腺腫	0	0	0	3	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫	1	1	2	10 **	↑↑	↑↑
	膵臓	島細胞腺腫	3	3	2	0		
	下垂体	腺腫	8	6	7	4		
	甲状腺	C-細胞腺腫	8	4	4	3		
	副腎	褐色細胞腫	3	3	3	2		
	精巣	間細胞腫	45	39	39	42		
	包皮腺	腺腫	2	1	2	4		
悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	0	2	0	0		
	脾臓	単核球性白血病	3	3	4	4		
	大腸	腺癌	0	0	0	1		
	肝臓	肝細胞癌	0	0	1	6 *	↑↑	↑↑
		血管肉腫	1	0	0	2		
	甲状腺	C-細胞癌	0	3	0	1		
	副腎	褐色細胞腫：悪性	3	1	0	0		
	腹膜	中皮腫	0	2	7	1		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫 + 細気管支-肺胞上皮癌	2	3	1	7	↑	↑	
大腸	腺腫+腺癌	0	0	0	4	↑↑	↑↑	
肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌	1	1	3	15 **	↑↑	↑↑	

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)

1- ブロモ-3-クロロプロパ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	25	100	400	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	皮膚/付属器官	毛嚢上皮腫	0	0	1	2		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	0	1	5	↑↑	↑↑
	大腸	腺腫	0	0	0	2		
	肝臓	肝細胞腺腫	1	0	2	32 **	↑↑	↑↑
		血管腫	0	0	0	1		
	下垂体	腺腫	9	9	9	6		
	甲状腺	C-細胞腺腫	6	7	7	5		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	7	6	7	7		
	乳腺	線維腺腫	6	9	10	3		
	陰核腺	腺腫	1	3	4	3		
悪 性 腫 瘍	脾臓	単核球性白血病	5	3	5	13 *	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞癌	0	0	0	38 **	↑↑	↑↑
		血管肉腫	0	0	0	6 *	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫+肝細胞癌	1	0	2	43 **	↑↑	↑↑
		血管腫+血管肉腫	0	0	0	7 **	↑↑	↑↑

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)

1-プロモ-3-クロロプロパ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	25	100	400	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	5	21 **	20 **	26 **	↑↑	↑↑
	胃	扁平上皮乳頭腫	1	1	2	8 *	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫	4	10	8	14 **	↑↑	↑
	ハーダー腺	腺腫	4	4	4	13 *	↑↑	↑↑
悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	3	29 **	26 **	26 **	↑	↑
		腺扁平上皮癌	0	0	0	1		
		扁平上皮癌	0	0	1	0		
	リンパ節	悪性リンパ腫	3	4	4	2		
	脾臓	悪性リンパ腫	5	1	0	5		
	肝臓	肝細胞癌	3	5	3	3		
		肝芽腫	0	0	1	1		
		組織球性肉腫	1	3	3	3		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫 + 細気管支-肺胞上皮癌 + 腺扁平上皮癌 + 扁平 上皮癌	8	35 **	35 **	39 **	↑↑	↑↑

1-プロモ-3-クロロプロパ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	25	100	400	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	49	50	50		
良性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	2	19 **	25 **	30 **	↑↑	↑↑
	胃	扁平上皮乳頭腫	0	0	1	8 **	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫	2	3	1	2		
	ハーダー腺	血管腫	1	0	7	2		
		腺腫	3	0	2	14 **	↑↑	↑↑
	下垂体	腺腫	9	7	2 *	2 *a)		↓
悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	2	12 **	20 **	13 **		
		悪性リンパ腫	7	10	7	5		
	脾臓	悪性リンパ腫	12	13	5	8		
	胃	扁平上皮癌	0	1	0	1		
	肝臓	肝細胞癌	1	1	1	4		
子宮	組織球性肉腫	5	12	14	11			
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫 + 細気管支-肺胞上皮癌	4	23 **	33 **	38 **	↑↑	↑↑
	胃	扁平上皮乳頭腫 + 扁平上皮癌	0	1	1	9 **	↑↑	↑↑

a) : 検査動物数 49、他は上段に表示の検査動物数と同じ

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)

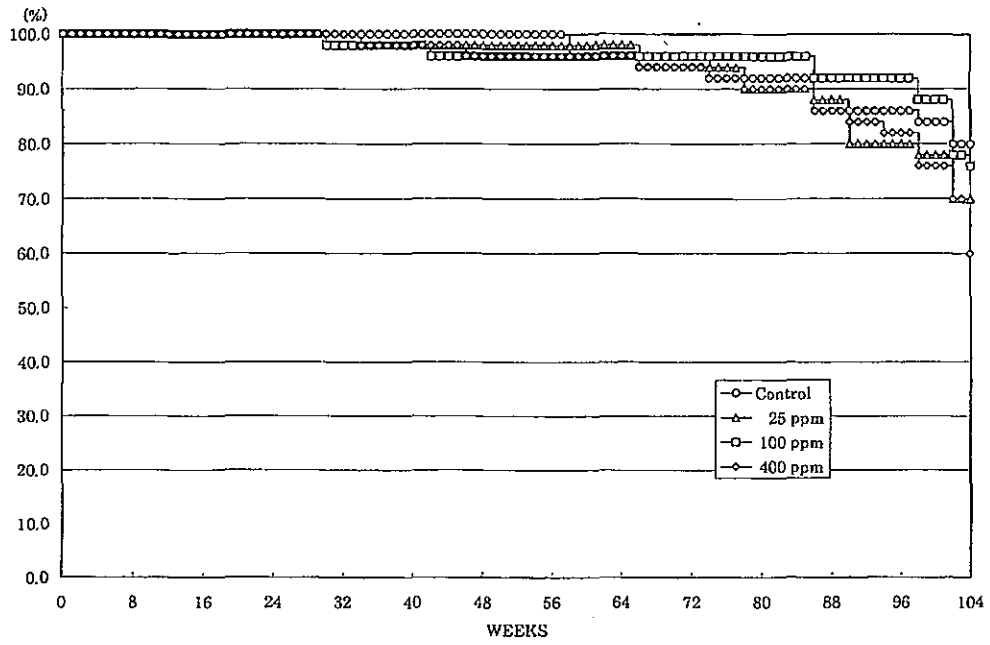
↓:  $p \leq 0.05$  で有意減少

↓↓:  $p \leq 0.01$  で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

6. 図  
1) ラット

MALE



FEMALE

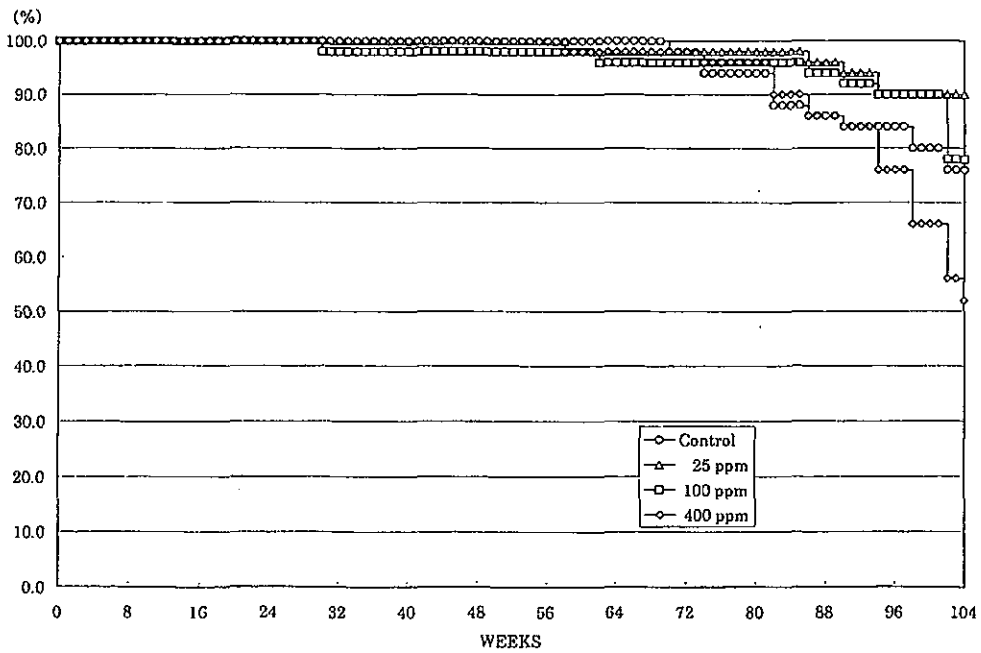
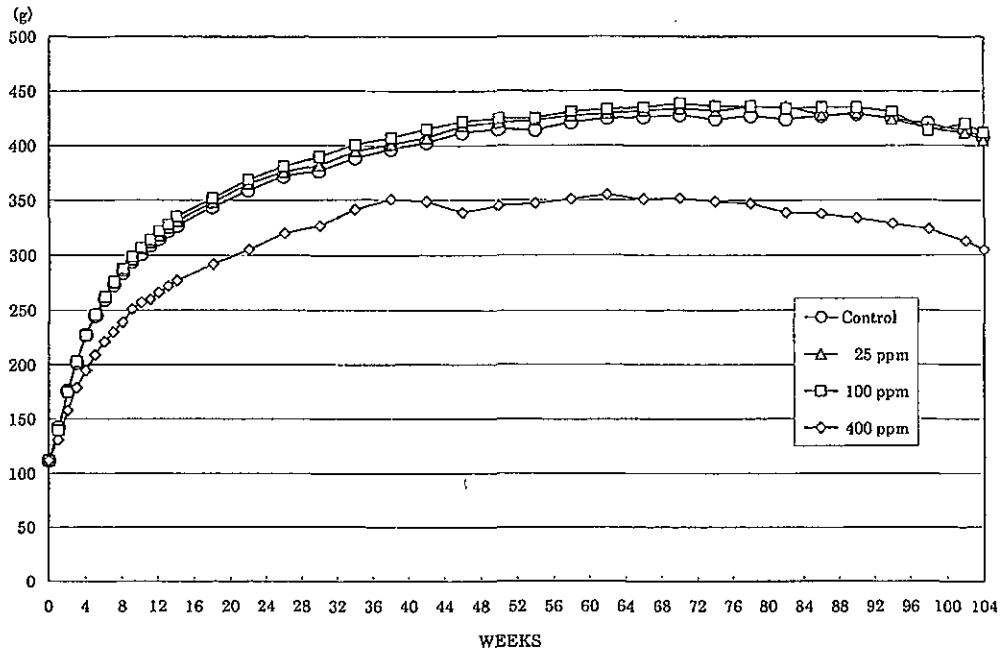


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1-BROMO-3-CHLOROPROPANE

MALE



FEMALE

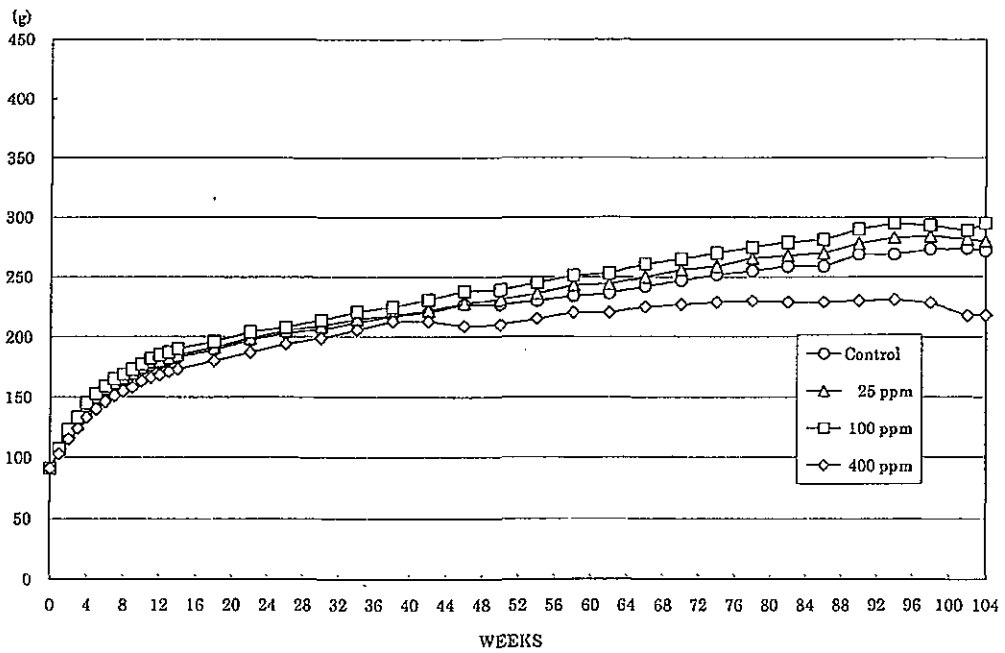
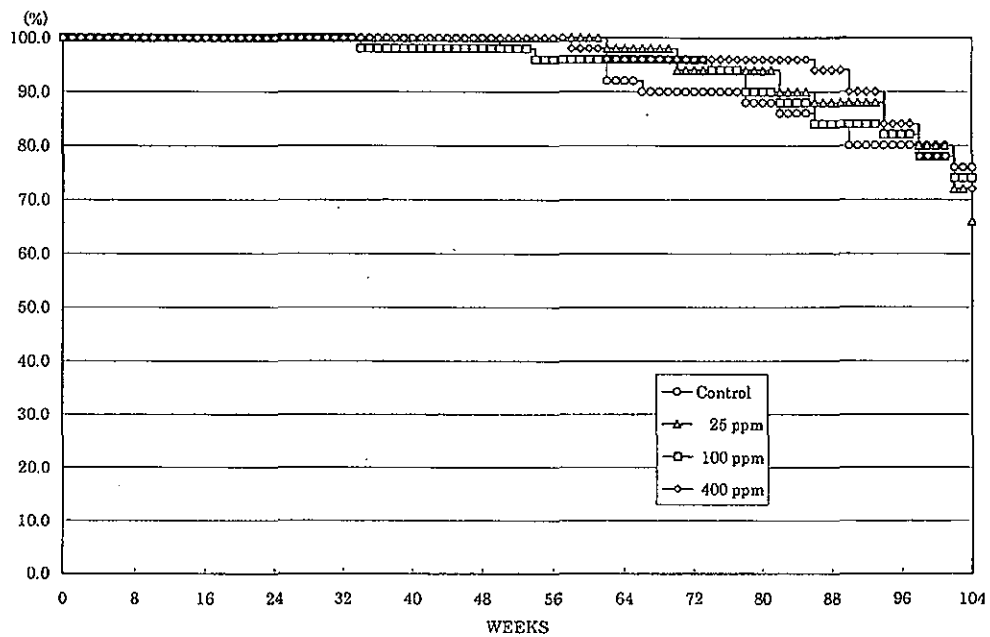


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES OF RATS IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1-BROMO-3-CHLOROPROPANE



2) マウス

MALE



FEMALE

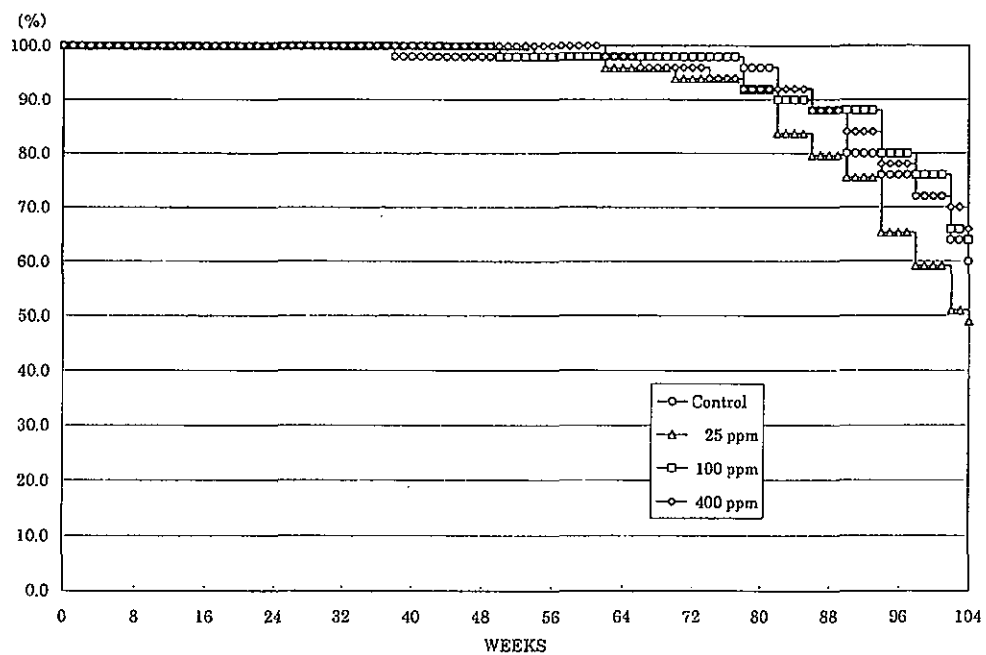
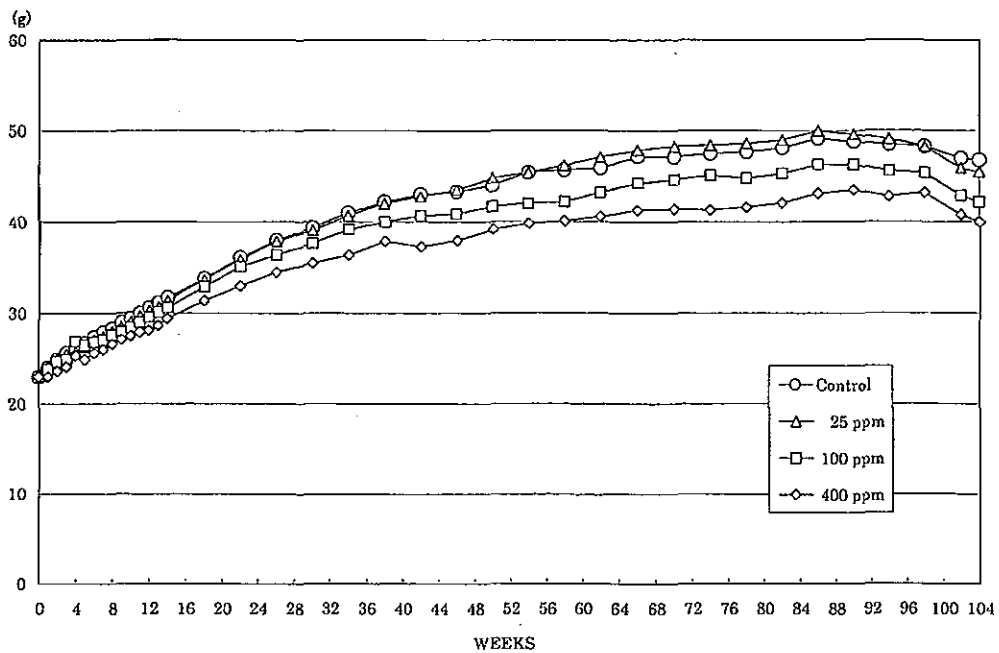


FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1-BROMO-3-CHLOROPROPANE

MALE



FEMALE

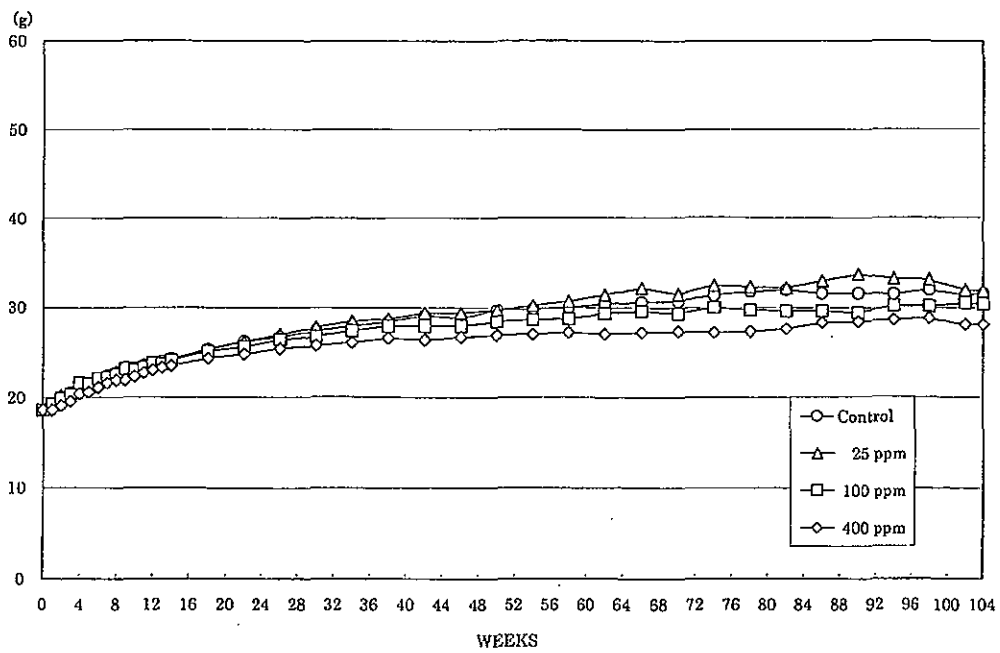


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES OF MICE IN THE 2-YEAR INHALATION STUDY OF 1-BROMO-3-CHLOROPROPANE