

## 中期発がん性試験（ラット肝中期発がん性試験）の結果について （発がん性評価ワーキンググループ報告）

厚生労働省では、平成 25 年度から化学物質の発がん性スクリーニングとして、ラット肝中期発がん性試験を実施している。

この試験の結果の評価は、発がん性評価ワーキンググループで行うこととなっており、平成 25 年度から平成 27 年度の結果は別添のとおりである。

このたび、1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼン（Cas. 101-72-4）については、平成 27 年度に実施した中期発がん性試験において、陽性となったところである。今後の対応については、以下のとおり合意を得たものである。

### 1 がん原性指針の策定の要否について

ラット肝中期発がん性試験の結果が「陽性」と判断された物質は、原則として、労働安全衛生法第 28 条第 3 項の規定に基づく厚生労働大臣の指針（がん原性指針）の対象とするとされているが、労働者に健康影響を与える可能性に鑑み、さらなる検討が必要であるとされた。

### 2 リスク評価の要否について

リスク評価の候補物質とし、「化学物質のリスク評価に係る企画検討会」等での意見聴取を行った上で「有害物ばく露作業報告」の対象とする。

### 3 長期発がん性試験の可否について

当該物質については、吸入による長期発がん性試験の可否を確認するためのフィージビリティテスト（試験用ガス、蒸気等の発生試験）の候補物質とする。

フィージビリティテストの結果、試験可能と判断された場合には、吸入による長期発がん性試験の候補物質とし、「有害性評価小検討会」において、他の候補物質も含めた中から試験対象物質として選定された場合には、吸入による長期発がん性試験を実施することとなる。

#### （参考 1） 1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼンに関する情報

中期発がん性試験物質の選定理由：強い遺伝毒性あり（平成 26 年度遺伝毒性WG）

- 微生物を用いる変異原性試験（エームズ試験）：陰性
- CHL/IU 細胞を用いる染色体異常試験：陽性

性状：うすい灰色～赤みの灰色、結晶～粉末

融点：80℃、沸点：180℃、水溶解性：不溶

用途：オゾン劣化防止剤、有機ゴム薬品（老化防止剤）

製造・輸入量：<1,000t（平成 26 年度）（N-アルキル-N'-フェニルパラフェニレンジアミン（C3～10）（化審法官報公示整理番号 3-168）として）

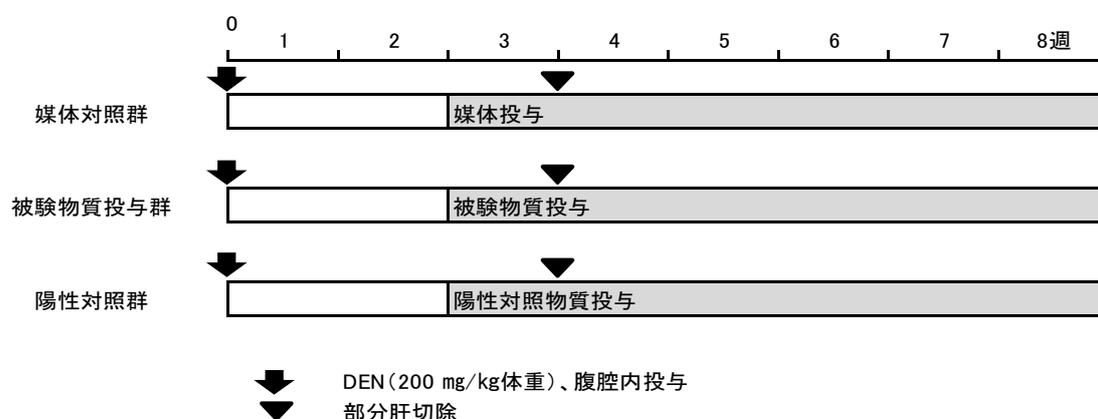
(参考2)

1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼンの肝中期発がん性試験結果 (要約)

1) 方法

試験は、6週齢の雄ラット (F344/DuCrIj)、1群当たり22匹を用いて、5群構成 (計110匹) で行った。動物に*N*-ニトロソジエチルアミン (DEN) を200 mg/kg体重の用量で1回腹腔内投与し、2週間後から、1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼンを0 (媒体対照、オリブ油)、4、15及び60 mg/kg体重の用量で、6週間、毎日、強制経口投与した。また、陽性対照として、フェノバルビタールナトリウムを25 mg/kg体重の用量で、同期間、強制経口投与する群を設けた。1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼンの投与開始1週間後には、肝臓の約2/3を切除する手術を行った。6週間の投与終了翌日に、動物はイソフルラン吸入麻酔により安楽死させ、剖検した。

肝臓 (右上葉、右下葉及び尾状葉) は、10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液で固定した後、GST-P陽性細胞巢の解析を実施した。GST-P陽性細胞巢の解析は、胎盤型 Glutathione S-transferase (GST-P) の免疫組織学的染色 (ヒストファイン シンプルステインラット MAX-PO (MULTI) 抗 GST-P ポリクローナル抗体×1000希釈) を行って実施した。病理標本画像解析装置 (オリンパス株式会社、VS120; 画像解析ソフトウェア、Visiopharm A/S, tissuemorphDP™) を用いて、直径0.2 mm以上の面積に相当する GST-P陽性細胞巢について個数と面積を計測し、評価した。



2) 結果

群	有効動物数	最終体重 g	肝臓重量		GST-P陽性細胞巢	
			g	%	no./cm <sup>2</sup>	mm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup>
媒体対照	22	263	6.529	2.683	5.385	0.427
4 mg/kg	22	264	6.802 △	2.775 ▲	5.773	0.443
15 mg/kg	21	264	7.963 ▲	3.239 ▲	4.282	0.302 ▽
60 mg/kg	19	252 ▼	11.229 ▲	4.815 ▲	7.660 ▲	0.491
陽性対照	21	275 ▲	8.452 ▲	3.364 ▲	10.752 ▲	0.937 ▲

△▽ p<0.05, ▼▲ p<0.01.

各値は平均値を示す。

動物の生死及び一般状態に投与の影響はみられなかった。60 mg/kg 群には体重増加の抑制が認められた。肝臓重量は 4 mg/kg 群から増加した。小葉中心性の肝細胞肥大と脂肪変性が 60 mg/kg 群に観察された。GST-P 陽性細胞巢は、15 mg/kg 群には数の減少傾向と面積の減少がみられ、60 mg/kg 群では数について明らかな増加が認められた。なお、腎臓には重量の増加が 60 mg/kg 群で、近位尿細管の好塩基性変化が 15 mg/kg 群と 60 mg/kg 群の少数例に観察された。

陽性対照群は、媒体対照群に比較して体重及び肝臓重量の増加が認められた。GST-P 陽性細胞巢は、媒体対照群に比較して単位面積当たりの数、面積ともに増加し、肝臓に対する発がんプロモーション作用は陽性であると確認された。

### 3) 結論

1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼンは、60 mg/kg/day の用量で肝臓に対する発がんプロモーション作用を示す。

(別添)

## 中期発がん性試験(ラット肝中期発がん性試験)の実施状況

実施年度		物質名	試験結果
平成25	2013	2-ビニルピリジン	陰性
		1,3-ジブロモプロパン	陰性
平成26	2014	1,4-ジブロモブタン	陰性
		1,2-ジクロロ-4-ニトロベンゼン	陰性
		4-tert-ブチルフェノール	陰性
		2-クロロピリジン	陰性
		1, 4-ブタンジオールジグリシジルエーテル	陰性
		臭素酸ナトリウム	陰性
平成27	2015	硫酸鉄(Ⅱ)	陰性
		イソフタル酸	陰性
		オクタン酸	陰性
		2-ジメチルアミノエタノール	陰性
		4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノール	陰性
		1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼン	陽性