

1 被験物質

1.1 名称等

名称 : 1,3-ジフェニルグアニジン
1,3-Diphenylguanidine
製造元 : 東京化成工業株式会社
CAS No. : 102-06-7
ロット番号 : UGG2M
純度 : 99.1 area% (HPLC) 、 99.4% (非水法)
分子量 : 211.27

1.2 物理化学的性状等 (文献 1)

外観及び性状 : 白色～ほとんど白色の結晶又は粉末
融点 : 147℃
沸点/沸騰範囲 : 情報なし
溶解性 : 水に難溶
アルコール、アセトン、クロロホルム、熱トルエン、熱ベンゼンに可溶

1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量 : 1000 t (H27 年度)
用途 : 有機ゴム薬品 (加硫促進剤)

1.4 有害性情報

急性毒性 (文献 1)
LD₅₀ (ラット経口) : 323 mg/kg
遺伝毒性
Bhas42 形質転換試験 : 陽性 (H29 年度)

2 目的

F344/DuCrIcrlj 系ラットを用いた肝中期発がん性試験 (伊東法) を用いて、1,3-ジフェニルグアニジンの肝臓に対するプロモーション作用の有無を検索し、その発がん性を予測した。

3 方法

試験は、被験物質投与群 3 群、陰性 (媒体) 対照群及び陽性対照群の計 5 群の構成で、各群とも 20 匹の F344 雄ラットを用いた。起始物質としてジエチルニトロソアミン (DEN) 200 mg/kg を単回腹腔内投与した。DEN 処置後、第 3 週目より 6 週間、コーン油に溶解した被験物質を 0 (媒体対照群)、15、30 及び 60 mg/kg/day の用量で毎日 1 回、強制経口投与し、陽性対照群にはフェノバルビタールナトリウム (S.PB) を 500 ppm の濃度で混餌投与した。なお、DEN 処置後、第 3

週目の終わりに肝臓の2/3切除手術（以後、PHと表記）を行った。投与終了日の翌日に生存動物を安楽死させ、肝臓の前腫瘍性病変である胎盤型 Glutathione S-transferase（GST-P）陽性細胞巢の個数と面積を計測した。

4 投与量設定の理由

被験物質の投与量は、2週間反復投与毒性試験（株式会社DIMS医科学研究所、試験番号19548）及び用量設定試験（株式会社DIMS医科学研究所、試験番号19554）の結果を基に決定した。

雄F344ラットに被験物質を0、30、60及び90 mg/kg/dayの用量で2週間強制経口投与した結果、90 mg/kg/day群では投与期間中に6例中3例が死亡した。60 mg/kg/day群では体重及び摂餌量の有意な低値がみられたが、死亡例はみられなかったことから、用量設定試験における用量は、40及び60 mg/kg/dayとした。

用量設定試験では本試験と同様にDEN処置及びPHを実施し、被験物質を3週間強制経口投与した。その結果、60 mg/kg/day群において体重の有意な低値が認められたが、死亡例はみられなかった。以上の結果より、60 mg/kg/dayの用量は、肝中期発がん性試験において最小限の毒性兆候を表すのに十分な用量であると考えられたことから、被験物質の投与量は60 mg/kg/dayを最高用量とし、以下、公比約2で除した30 mg/kg/day及び15 mg/kg/dayに設定した。

5 結果

一般状態では、30 mg/kg/day群で第25日の投与後のみ歩行失調がみられ、第4週に1例が死亡した。死亡動物では、胃の暗赤色斑又は域、小腸内に赤色液貯留が観察された。60 mg/kg/day群では第23日以降、投与後に歩行失調、腹臥位、側臥位及び自発運動の低下が散発的にみられ、第4週に2例、第6週には1例が死亡した。死亡動物では、小腸内に白色物貯留が観察された。

体重（図1）では、60 mg/kg/day群で第4週以降、有意な低値がみられ、摂餌量は第3週以降、有意な低値を示した。

肝臓重量（表1）では、30及び60 mg/kg/day群で相対重量の有意な高値がみられたが、病理組織学的には被験物質投与に関連した肝臓の変化は認められなかった。また、GST-P陽性細胞巢の定量的解析（表2）では、被験物質投与全群において対照群との間に統計学的な有意差はみられず、発がんプロモーション作用は検出されなかった。

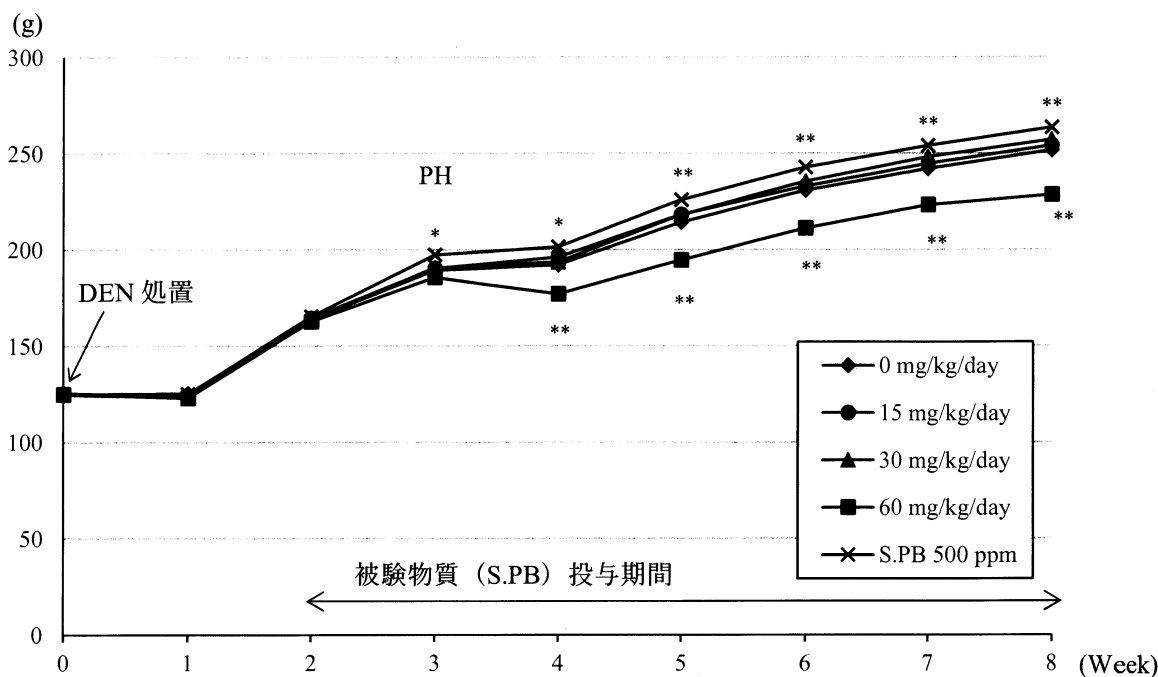
陽性対照群では、体重及び摂餌量の有意な高値、肝臓重量の有意な高値が認められ、病理組織学的検査ではS.PB投与により認められる変化が観察された。また、GST-P陽性細胞巢の単位面積当たりの個数及び面積は、いずれも統計学的に有意な高値が認められたことから、肝発がんプロモーション作用が明確に検出され、本試験の妥当性が示された。

6 結論

1,3-ジフェニルグアニジンは、本試験条件下において、肝発がんプロモーション作用はないと判断された。

7 文献

- 1) 安全データシート 1,3-ジフェニルグアニジン 東京化成工業株式会社、2018.



*, **: Significantly different from control group at P<0.05, 0.01.

図1 1,3-ジフェニルグアニジンの肝中期発がん性試験における体重推移

表1 1,3-ジフェニルグアニジンの肝中期発がん性試験における肝臓重量結果

投与量 (mg/kg/day)	有効 動物数	剖検日体重 ^a (g)	肝臓絶対重量 (g)	肝臓相対重量 (%)
0	20	241.4 ± 13.6	5.688 ± 0.363	2.357 ± 0.091
15	20	243.7 ± 12.0	5.853 ± 0.385	2.401 ± 0.072
30	19	246.5 ± 14.8	5.989 ± 0.429	2.429 ± 0.084*
60	17	219.7 ± 14.9**	5.396 ± 0.426	2.456 ± 0.087**
S.PB 500 ppm	20	248.4 ± 12.0	7.747 ± 0.507**	3.117 ± 0.097**

a : The value presented were obtained after the animals were fasted overnight.

*, **: Significantly different from control group at P<0.05, 0.01.

表2 1,3-ジフェニルグアニジンの肝中期発がん性試験における免疫組織化学的検査結果

投与量 (mg/kg/day)	有効 動物数	GST-P 陽性細胞巣	
		陽性細胞巣数 (No./cm ²)	陽性細胞巣面積 (mm ² /cm ²)
0	20	2.591 ± 0.969	0.266 ± 0.109
15	20	2.869 ± 0.819	0.348 ± 0.142
30	19	3.223 ± 1.032	0.337 ± 0.128
60	17	3.240 ± 1.114	0.347 ± 0.140
S.PB 500 ppm	20	4.008 ± 1.582**	0.687 ± 0.486**

** : Significantly different from control group at P<0.01.