

4-クロロ-*o*-トルイジン

[CAS No. 95-69-2]

発がん物質分類 第2群A

1. 別名：2-アミノ-5-クロロトルエン；2-メチル-4-クロロアニリン，4-クロロ-2-トルイジン
2. 外観：無色の結晶。分子量 141.6
3. 用途：アゾ系染料，ヒグメント・レッド7およびヒグメント・イエロー49などの合成原料
4. 実験動物における発がん性

Swiss CD-1 マウスの雄を本物質の塩酸塩 0, 750, 1,500 ppm 添加飼料で，また雌を 0, 2,000, 4,000 ppm 添加飼料でそれぞれ 18 カ月飼育した実験では，血管腫瘍（良性+悪性）が雄では 0/14, 12/20, 13/20 ( $p < 0.05$ )，雌では 0/15, 18/19, 12/16 ( $p < 0.05$ ) 発生した<sup>1)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウスの雄を本物質 0, 3,750, 15,000 ppm 添加飼料で，また雌を 0, 1,250, 5,000 ppm 添加飼料で 99 週（最高群は 92 週）飼育した実験では，血管肉腫が雄では 0/20, 3/50, 37/50，雌では 0/18, 40/49, 39/50 発生した<sup>2)</sup>。

雌雄の Fischer 344 ラットを本物質 0, 1,250, 5,000 ppm 添加飼料で 107 週飼育した実験では，実験終了時の生存率が雄で 50% 近く，雌では 70% 近くに低下したが，投与に関連する腫瘍発生は検出されなかった<sup>2)</sup>。

## 5. 職業性がんの疫学

主要な疫学調査とその所見を表 1 に示す。Stasik<sup>3)</sup> および Popp *et al.*<sup>4)</sup> の調査でいずれも極めて高い SIR が報告されていることが注目される。しかし両調査および Ott and Langner<sup>5)</sup> の調査に共通してコホートはいずれも 4-クロロ-*o*-トルイジン以外に種々の合成原料等に曝露されており，これらの所見が直ちに 4-クロロ-*o*-トルイジン曝露に起因するとは結論付けられない。

## 6. 変異原性

Ames 試験では S<sub>9</sub>-mix 添加の有無にかかわらず陰性（例えば Haworth *et al.*<sup>6)</sup> とする報告が多いが，TA 100 あるいは TA 98<sup>7)</sup> では S<sub>9</sub>-mix 添加の条件下で陽性とする報告もある。

CHO 細胞を用いた染色体異常および姉妹染色分体交換試験では S<sub>9</sub>-mix 添加下で共に陽性<sup>8)</sup>。

## 7. 発がん性分類の提案

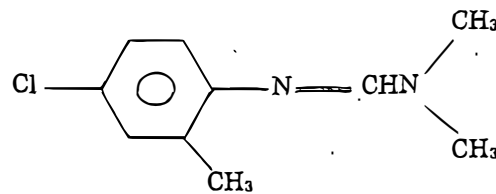
4-クロロ-*o*-トルイジンを長期間経口投与した場合，マウスでは血管腫瘍の発生増加が認められたが，ラットでは腫瘍発生の増加は確認されなかった。変異原性試験の成績は細菌を用いた系と培養細胞を用いた系で，異なる結果が報告されている。

職業性がんの疫学では 3 報告中 2 例において膀胱がんの SIR の顕著な上昇が認められたが，しかしいずれの調

表1. 4-クロロ-*o*-トルイジン曝露による職業がん発生の疫学調査

報告者	職種	SMR (95%信頼区間)			SIR
		全死亡	全がん	膀胱がん	膀胱がん
Ott and Langner (1983)	染料合成	1.0 (0.8-1.2)	1.3 (0.8-2.0)	0	
Stasik (1988)	4-クロロ- <i>o</i> -トルイジン合成	1.1 (0.7-1.7)	1.4 (0.5-3.4)		72.7 (31.4-143.3)
Popp <i>et al.</i> (1992)	クロルディメホルム*合成				89.7 (35.6-168.6)

\*クロルディメホルム



2-メチル4-クロロフェニル-N,N-ジメチルホルムアミジン

査においても本物質以外の物質に対する同時曝露が存在したことが確認されている。

従って本物質は第2群Aに分類するのが妥当と考えられる。

8) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, *et al.* Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluation of 108 chemicals. *Environ Mol Mutag* 1987; Suppl 10: 1-175.

#### 文 献

- 1) Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, *et al.* Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J Environ Pathol Toxicol* 1978; 2: 325-356.
- 2) National Cancer Institute. Carcinogenesis bioassay of 4-chloro-*o*-toluidine hydrochloride for possible carcinogenicity (CAS No. 3165-93-3) (Tech. Rep. Series No. 165). Bethesda, MD. 1979.
- 3) Stasik MJ. Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-*o*-toluidine cohort. *Int Arch Occup Environ Health* 1988; 60: 21-24.
- 4) Popp W, Schmieding W, Speck M, Vahrenholz C, Norpoth K. Incidence of bladder cancer in a cohort of workers exposed to 4-chloro-ortho-toluidine while synthesizing chlordimeform. *Br J Ind Med* 1992; 49: 529-531.
- 5) Ott MG, Langner RR. A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic dyes. *J Occup Med* 1983; 25: 763-768.
- 6) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutag* 1983; Suppl 1: 3-142.
- 7) Goeggelmann W, Bauchinger M, Kulka U, Schmid E. Genotoxicity of 4-chloro-*o*-toluidine in *Salmonella typhimurium*, human lymphocytes and V79 cells. *Mutat Res* 1996; 370: 39-47.