

29/50と投与群に高頻度に発生した。また雄では脾の血管肉腫の発生が0/20, 10/50, 3/49と低用量群で増加した³⁾。

3) 皮膚塗布

Ha: ICR Swiss マウス (性別不明) に本物質を0, 25, 50 mg/頭×3回/週×約170回反復皮膚 (剃毛背面) 塗布した実験では、投与群で肺の乳腺腫発生が上昇した (30/100, 24/30, 26/30)⁴⁾。

5. 職業性がんの疫学

小麦粉製粉作業で非ホジキンリンパ腫 [オッズ比 4.2 (95%信頼区間下限1.2)] および膵がん [2.2 (1.1)] の発生が上昇していたとの報告がある⁵⁾ が、その作業では本物質を含む殺虫剤が高頻度に使用されていたが本物質の使用の詳細についての情報に欠け、従って本物質曝露との因果関係は明らかでない。

6. 変異原性

Ames 試験および E. Coli を用いた変異原性試験では S₉-mix の有無にかかわらず陽性 (例えば Rannug *et al.*⁶⁾ Stolzenberg and Hine⁷⁾ Mohn *et al.*⁸⁾ Dunkel *et al.*⁹⁾, CHO を用いた染色体異常試験および姉妹染色分体交換試験でも S₉-mix の有無にかかわらず陽性 (例えば Ivett *et al.*¹⁰⁾。

7. 発がん性分類の提案

職業性がん疫学の所見はなお不十分であるが、実験動物を用いた発がん実験ではラット・マウスとも明らかな発がん性を示し、試験管内での変異原性試験でも明らかな陽性を示す。従って本物質を第2群 A に分類することを提案する。

文 献

- National Toxicology Program. Carcinogenesis bioassay of 1,2-dibromoethane (CAS No. 106-93-4) in F344 rats and B6C3F₁ mice (inhalation study) (NTP Tech. Rep. Ser. No. 210; NIH Publ. No. 82-1766). Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human services. 1982.
- Wong LC, Winston JM, Hong CB, Plotnick H. Carcinogenicity and toxicity of 1,2-dibromoethane in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 63: 155-165.
- National Cancer Institute. Bioassay of 1,2-dibromoethane for possible carcinogenicity (CAS No. 106-93-4) (NTP Tech. Rep. Ser. No. 86; DHEW Publ. No. (NIH) 78-1336). Bethesda, MD, United States Department of Health, Education, and Welfare. 1978.
- Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Loewengart G, *et al.* Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63: 1433-1439.
- Alavanja MC, Blair A, Masters MN. Cancer mortality in the US flour industry. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 840-848.
- Rannug U, Sundvall A, Ramel C. The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on *Salmonella typhimurium*. I. Activation through conjugation with glutathione in vitro. *Chem-Biol Interact* 1978; 20: 1-16.
- Stolzenberg SJ, Hine CH. Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the *Salmonella* / mammalian microsome test. *Environ Mol Mutag* 1980; 2: 59-66.
- Mohn GR, Kerklaan PRM, Van Zeeland AA, *et al.* Methodologies for the determination of various genetic effects in permeable strains of *E. coli* K-12 differing in DNA repair capacity. Quantification of DNA adduct formation, experiments with organ homogenates and hepatocytes, and animal-media-ated assays. *Mutat Res* 1984; 125: 153-184.
- Dunkel VC, Zeiger D, Brusick D, *et al.* Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Environ Mol Mutag* 1985; 7 (Suppl 5): 1-248.
- Ivett JL, Brown BM, Rodgers C, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E. Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells. IV. Results with 15 chemicals in vitro. *Environ Mol Mutag* 1989; 14: 165-187.

ダイレクト ブラウン 95



[CAS No. 16071-86-6]

発がん物質分類 第2群 A

- 別名: C.I. 30145
- 外観: 褐色の粉末. 分子量 760.1
- 用途: 繊維類, 紙, 皮革などに用いる染料
- 実験動物における発がん性

雌雄の Fischer 344 ラットに本物質 [純度 72.2% (ベンジジン含有量 0.004% 以下); 主な不純物は食塩 15% と水 5%] を飼料に添加 (0, 190, 375, 750, 1,500, 3,000 ppm) して経口投与し、投与開始後 13 週目に屠殺検索した実験では、1,500 ppm 群および 3,000 ppm 群の全個体が実験途中で死亡した [肝障害 (門脈系周辺の線維化など), リンパ腺・骨髄組織の萎縮, 糸球体腎炎等が主症状]。1,500 ppm 群の雌では 4/8 に肝の腫瘍が発生し、うち 1 例は肝細胞がんであった。また雌では肝に好塩基性病巣あるいは細胞変性を示す病巣が 750 ppm 群で 3/10, 1,500 ppm 群で 6/8, 3,000 ppm 群で 3/8 に認められた。

B6C3F₁ 雄マウスに 0~12,500 ppm 添加飼料を 13 週投与した実験では、12,500 ppm 群の 1/10 の肝に好塩基性病巣の発生を認めた以外は、腫瘍性変化を示す所見を認めなかった^{1,2)}。

5. 職業性がんの疫学

調査例はない。

6. 変異原性

本物質の経口投与を受けたラットおよびマウスの尿からは経口投与量に対応してベンジジンおよびその代謝物が検出されている¹⁾。

本物質を含むベンジジン染料に対する曝露を受けている作業員では、吸入総粉塵濃度 (5~17 mg/m³) と対応して尿中ベンジジン濃度の上昇 (11~112 ppb) が認められた³⁾。また類似物質であるダイレクトブラック 38 に対する曝露を受けた作業員の尿からもベンジジンが検出されている⁴⁾。

ラットに本物質を経口投与した場合には尿中に変異原が排出されるが、'germ-free' のラットに経口投与した場合には尿は変異原性を示さず⁵⁾、ベンジジン生成には腸内細菌の関与が大きいと推定される。しかし肝 9,000 g 上清と孵置するとベンジジンの生成を認めるので肝の関与も無視出来ない⁶⁾。

7. 発がん性分類の提案

- 1) ラットおよびマウスはいずれも生体内で分解されてベンジジンを生じ、本物質を含むベンジジン染料に曝露された労働者でも尿中ベンジジン濃度が上昇している (ベンジジンは第 1 群に分類されている)。
- 2) ラットを用いた小規模の実験で発がん性を示唆する所見が得られている。

以上の理由から、本物質はヒトでも体内で生じるベンジジンを介しての発がん性を示す可能性が大きいと判断し、第 2 群 A に分類することを提案する。

文 献

- 1) National Cancer Institute. 13-week subchronic toxicity studies of Direct Blue 6, Direct Black 38 and Direct Brown 95 dyes (NCI-CG-TR-108, DHEW Publication No (NIH) 78-1358), Bethesda, MD. 1978.
- 2) Robens JF, Dill GS, Ward JM, Joiner JR, Griesemer RA, Douglas JF. Thirteen-week subchronic toxicity studies of Direct Blue 6, Direct Black 38, and Direct Brown 95 dyes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 54: 431-442.
- 3) Lowry LK, Tolos WP, Boeniger MF, Nony CR, Bowman MC. Chemical monitoring of urine from workers potentially exposed to benzidine-derived azo dyes. *Toxicol Lett* 1980; 7: 29-36.
- 4) Cerniglia CE, Zhuo Z, Manning BW, Federle TW, Heflich RH. Mutagenic activation of the benzidine-based dye Direct Black 38 by human intestinal microflora. *Mutat Res* 1986; 175: 11-16.
- 5) Bos RP, van der Krieken W, Smeijsters L, *et al.* Internal exposure of rats to benzidine derived from orally administered benzidine-based dyes after intestinal azo reduction. *Toxicology* 1986; 40: 207-213.

- 6) Bos RP, Groenen MA, Theuws JL, Leijdekkers CM, Henderson PT. Metabolism of benzidine-based dyes and the appearance of mutagenic metabolites in urine of rats after oral or intraperitoneal administration. *Toxicology* 1984; 31: 271-282.

ダイレクト ブラック 38



[CAS No. 1937-37-7]

発がん物質分類 第 2 群 A

1. 別名: C.I. 30235, C.I.ダイレクトブラック 38 ニナトリウム塩
2. 外観: 灰黒色の粉末. 分子量 783.7
3. 用途: 繊維類, 紙, 皮革などに用いる染料
4. 実験動物における発がん性

雌 dd マウスの膀胱に本物質 10% 含有パラフィンワックスペレット (対照群は無添加) 20 mg を挿入して 40 週間飼育した実験では、投与群の 1/21 (対照群は 1/36; $p > 0.10$) に膀胱がんが発生した¹⁾。

Wistar ラットを本物質を添加 (500 ppm) した飲み水で 60 週間飼育した実験では、3/13 に膀胱がん, 2/13 に膀胱乳頭腫, 3/13 に肝細胞がん, 2/13 に結腸の腺がんが発生した (対照群では全がんについて 0/9)²⁾。

ICR マウス (性別不明) を本物質を添加 (3,000 ppm) した飲み水で 56 ないし 60 週間飼育した実験では、46/59 に肝細胞がん, 20/59 に乳がん (うち 9/59 では両種のがんが発生) の発生を認めた (対照群では両種のがんとも 0/20)³⁾。

雌雄の Fischer 344 ラットに本物質 [純度 87.1% (ベンジジン含有量 0.004% 以下); 主な不純物は食塩 8%, 水 7%] を飼料に添加 (0, 190, 375, 750, 1,500, 3,000 ppm) して経口投与し 13 週目に屠殺検索した実験では、3,000 ppm 群では雌雄全個体が、また 1,500 ppm 群でも多数の個体が実験途中で死亡した。実験終了時に生存した 1,500 ppm 群では雄で 4/9 に肝細胞がん, 5/9 に肝腺腫を認めた。雄の ≥ 375 ppm 群, 雌の ≥ 750 ppm 群では好塩基性病巣や細胞変性病巣を認めた。非腫瘍性病変としては投与量に対応して門脈線維症, 肝壊死, リンパ・造血系の萎縮などが観察された。B6C3F₁ マウスに 0~12,500 ppm 添加飼料を 13 週投与した実験では腫瘍性の変化を認めず、瀰漫性肝細胞変性, 細胆管増生, 脾と腎でのヘモジデリン沈着等を認めたのみであった^{4,5)}。

5. 職業性がんの疫学

調査例はない。

6. 変異原性

本物質の経口投与を受けたラットおよびマウスの尿か