

Fischer 344 ラットに胃ゾンデを用いてグリシドールを 0, 37.5, 57 mg/kg 体重/日 × 5 日/週 × 103 週反復経口投与した場合, 雄では精巣鞘膜の中皮腫 (3/49, 34/50, 39/47; $p < 0.01$), 脳グリア細胞腫 (0/46, 5/50, 6/30; $p < 0.01$), 前胃腫瘍 (良性 + 悪性) (1/46, 2/50, 6/32; $p < 0.05$), 小腸腫瘍 (良性 + 悪性) (0/47, 1/50, 4/37; $p < 0.05$), 乳腺腫瘍 (良性 + 悪性) (3/45, 8/39, 7/17; $p < 0.01$), 皮膚腫瘍 (良性 + 悪性) (0/45, 5/41, 4/18; $p < 0.05$), 甲状腺がん (1/46, 4/42, 6/19; $p < 0.01$) およびジンバル腺腫瘍 (1/49, 3/50, 6/48; $p < 0.05$) の発生が増加した。また雌では脳グリア細胞腫 (0/49, 4/46, 4/46; $p < 0.01$), 陰核腺腫瘍 (良性 + 悪性) (5/49, 9/47, 12/45; $p < 0.05$), 前胃腫瘍 (良性 + 悪性) (0/47, 4/38, 11/30; $p < 0.01$), 白血病 (13/49, 14/44, 20/41; $p < 0.05$), 乳腺腫瘍 (良性 + 悪性) (14/50, 34/50, 37/50; $p < 0.01$), 口腔内腫瘍 (良性 + 悪性) (1/46, 3/37, 7/26; $p < 0.01$) の発生が増加した^{2,3)}。

ゴールデンハムスターに胃ゾンデを用いてグリシドールを 0, 約 100 mg/kg 体重/日 × 2 日/週 × 60 週反復経口投与した実験では, 血管肉腫の発生が雄 (0/12, 2/19; $p < 0.3$), 雌 (0/12, 4/20; $p < 0.2$) とともに増加する傾向が認められた⁴⁾。

5. 職業性がんの疫学

報告は入手出来なかった。

6. 変異原性

S₉-mix 添加の有無にかかわらず Ames 試験 (例えば National Toxicology Program²⁾, 大腸菌を用いた試験⁵⁾, 培養細胞を用いた染色体異常および姉妹染色分体交換試験 (例えば National Toxicology Program²⁾) はいずれも陽性である。

7. 発がん性分類の提案

職業性がんの疫学調査については報告がないが, 動物実験では 3 種の実験動物で明らかな発がん性が検出され, 変異原性試験でも陽性の結果が報告されている。これらの所見はグリシドールが強い反応性を持つエポキシ化合物であることと良く対応している。

従って同様に反応性の高いエポキシ化合物であるエチレンオキシドとの類似性から, グリシドールを第 2 群 A に分類することが妥当と考えられる。因みにエチレンオキシドの場合には高濃度曝露を受けたと推定される作業者の末梢血リンパ球から強い変異原性を示す所見が得られており, エチレンオキシドは第 1 群に分類されているが, グリシドールの場合にはこれに対応する所見は報告されていない。

文 献

- 1) 化学工業日報社 (編): 13901 の化学商品, 化学工業日報

社, 東京, 2001.

- 2) National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of glycidol in F344/N rats and B6C3F₁ mice (NTP Tech. Rep. No. 374). Research Triangle Park, NC. 1990.
- 3) Irwin RD, Eustis SL, Stefanski S, Haseman JK. Carcinogenicity of glycidol in F344 rats and B6C3F₁ mice. J Appl Toxicol 1996; 16: 201-209.
- 4) Lijinsky W, Kovatch RM. A study of the carcinogenicity of glycidol in Syrian hamsters. Toxicol Ind Health 1992; 8: 267-271.
- 5) Hussain S. Dose-response relationships for mutations induced in E. coli by some model compounds. Hereditas 1984; 101: 57-68.

1,2-ジブロモエタン



[CAS No. 106-93-4]

発がん物質分類 第 2 群 A

1. 別名: エチレンジブロミド
2. 外観: 甘味のあるクロロホルム様の臭いを持つ無色の液体。分子量 187.86
3. 用途: 農産物燻蒸剤, 有機合成原料, 溶剤
4. 実験動物における発がん性

1) 吸入実験

雄・雌の Fischer 344 ラットを本物質 (純度 99.3-99.4%) 0, 10, 40 ppm に 6 時間/日 × 5 日/週 × 88 ないし 106 週反復曝露した実験では, 雌・雄の鼻腔の腺がんおよびその他のがん [例えば腺がんは雄で 0/50, 20/50, 28/50, 雌で 0/50, 20/50, 29/50], 雌・雄の循環器の血管肉腫, 雌の乳腺線維腫などが曝露濃度に対応してかつ有意に増加した。同じ曝露条件で B6C3F₁ マウスを曝露した場合には, 肺〜気管支のがん (雌・雄とも), 循環器の血管肉腫 (雌のみ), 皮下線維肉腫 (雌のみ), 乳腺腺がん (雌のみ) などの発生が濃度に対応してかつ有意に上昇した¹⁾。

雌・雄の Sprague-Dawley ラットを本物質 0, 20 ppm に 7 時間/日 × 5 日/週 × 18 カ月反復曝露した実験では, 脾臓の血管肉腫 (雄 10/48, 雌 6/48) の発生が対照群 (0/48, 0/48) に比して増加し, また雄では皮下腫瘍 (11/48, 対照群 3/48), 雌では乳腺腫瘍 (25/48, 対照群 2/48) の増加が観察された²⁾。

2) 経口投与

雌・雄の Osborne-Mendel ラットに本物質 (純度 99.1%) を胃ゾンデを用いて 0, 38, 41 (雄), 37, 39 (雌) mg/kg × 1 回/日 × 5 日/週 × 36-57 週反復投与し, その後 2-13 週観察した実験では, 前胃の扁平上皮がんが雄では 0/20, 45/50, 33/50, 雌では 0/20, 40/50,

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)}。