

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<sup>4)</sup>。ゴールドデン・ハムスターに本物質を 10 mg/kg 体重一回投与した実験では、尿中に投与量の約 10% がベンジンおよびその代謝物として回収された<sup>6)</sup>。

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/m<sup>3</sup>) 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<sup>7)</sup>。

本物質を合成している作業員の尿からはベンジジンおよびその代謝物が検出された<sup>8)</sup>。さらに本物質とヒトの大便とを培養した試験管内実験ではベンジジンの生成が確認された<sup>9)</sup>。ラットに本物質を経口投与すると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<sup>10)</sup>、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<sup>11)</sup>。

#### 7. 発がん性分類の提案

- 1) ヒト、ラットおよびマウスでいずれも生体内で分解されてベンジジンを生じる (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) 新津和良. 食用および直接染料アゾ色素の代謝と発癌性に関する研究 (第 2 編) 直接アゾ染料 Direct Blue BB および Black EX の代謝と発癌性に関する検討. 東京慈恵会医科大学雑誌 1973; 88: 467-471
- 2) 岡島英五郎, 平松 侃, 伊集院真澄, 松島 進, 山田 薫, 荒井昌之. ベンチデン系染料 Direct Deep Black EX の経口投与によるラットの多発性腫瘍. 医学のあゆみ 1975; 92: 291-292.
- 3) Asada I, Matsumoto Y, Tobe T, Yoshida O, Miyakawa M. Induction of hepatoma in mice by Direct Deep Black Extra (DDB-EX) and occurrence of serum AFP. Arch Jpn Chir 1981; 50: 45-55.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Nony CR, Bowman MC. Analysis, purification and stability: Requirements for a metabolism study of an azo dye and pigment. J Anal Toxicol 1980; 4: 63-67.
- 7) 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.
- 8) Dewan A, Jani JP, Patel JS, Gandhi DN, Variya MR, Ghodasara NB. Benzidine and its acetylated metabolites in the urine of workers exposed to Direct Black 38. Arch Environ Health 1988; 43: 269-272.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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 ブルー 6



[CAS No. 2602-46-2]

### 発がん物質分類 第 2 群 A

1. 別名: C.I. 22610, C.I.ダイレクトブルー 6 四ナトリウム塩
2. 外観: 青紫色の粉末. 分子量 936.8
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

雌雄の Fischer 344 ラットに本物質 [純度 59.9% (ベンジジン含有量 0.004% 以下); 主な不純物は食塩 21%, 水 9%] 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, 3,000 ppm 群の雌雄全個体および 1,500 ppm 群の雄 1/10 が実験途中で死亡した. 3,000 ppm 群では雄の 1/9, 雌の 7/9 に肝細胞腫瘍を認め, うち雌では 4/7 が肝細胞がんであった. また 1,500 ppm 群では雄の 8/10 に肝細胞腫瘍を認め, うち 2/8 は肝細胞がんであった. 投与量に対応して, 肝細胞の変性, 胆管線維症, 門脈線維症およびリンパ造血系の萎縮等を認めた. B6C3F<sub>1</sub> 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, 高濃度群で腎および脾のヘモジリン沈着等の非腫瘍性変化を認めたのみであった<sup>1)</sup>。

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 3/21 (対照群は 1/36)

に膀胱がんが発生した ( $0.10 < p < 0.05$ )<sup>2)</sup>。

#### 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<sup>1)</sup>。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/m<sup>3</sup>) 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<sup>3)</sup>。

本物質をラット大腸内細菌と嫌氣的に培養した場合、ベンジジンの生成が確認されている<sup>4)</sup>。ラットに経口投与した場合、尿中には変異原が排出される<sup>5)</sup>。しかし肝 9,000 g 上清と孵置してもベンジジンは生成しない<sup>5)</sup>。

#### 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) 新津和良. 食用および直接染料アゾ色素の代謝と発癌性に関する研究 (第 2 編) 直接アゾ染料 Direct Blue BB および Black EX の代謝と発癌性に関する検討. 東京慈恵会医科大学雑誌 1973; 88: 467-471.
- 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) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

### 1,2,3-トリクロロプロパン



[CAS No. 96-18-4]

### 発がん物質分類 第 2 群 A

1. 別名: アリルトリクロリド
2. 外観: クロロホルム様の臭いのある無色ないし淡黄色の液体。分子量 147.43
3. 用途: 種々の有機合成工程で原料として用いられる。
4. 実験動物における発がん性

雌・雄の Fischer 344/N ラットに本物質 (純度 99% 以上) を胃ゾンデを用いて 0, 3, 10, 30 mg/kg × 5 日/週 × 104 週反復経口投与した実験では、30 mg 群は実験途中で雌・雄とも全個体が死亡、他の投与群でも一部個体の死亡が発生したが、死亡時および実験終了時の屠殺による観察では、口腔の扁平上皮がんまたは乳頭腫 (雄・雌とも; 例えばがんは雄では 1/50, 0/50, 11/49, 25/52, 雌では 0/50, 1/49, 21/52, 21/52), 前胃の扁平細胞がんまたは乳頭腫 (雄・雌とも; 例えばがんは雄では 0/50, 9/50, 27/49, 13/52, 雌では 0/50, 3/49, 9/51, 4/52), 包皮腺または陰核腺のがんまたは腺腫、雄では睪臓のがんまたは腺腫および腎臓の尿細管腺腫、雌では乳腺がんの発生がいずれも投与量に対応して増加した<sup>1)</sup>。

また B6C3F1 マウスに本物質 (純度 99% 以上) を胃ゾンデを用いて 0, 6, 20, 60 mg/kg × 5 日/週 × 104 週反復経口投与した実験では、実験途中で 20 および 60 mg 群は雌・雄ともに全個体が、6 mg 群も雌・雄とも約半数が死亡したが、死亡時および実験終了時の屠殺による観察では前胃の扁平上皮がんまたは乳頭腫 (雄・雌とも; 例えばがんは雄では 0/52, 40/51, 50/54, 51/56, 雌では 0/50, 46/50, 49/51, 49/55), 肝臓の肝細胞がんまたは腺腫 (雄・雌とも; 例えばがんは雄では 4/52, 11/51, 5/54, 3/56, 雌では 1/50, 3/50, 0/51, 2/55; ただし中・高用量群では実験の途中で多数例が死亡していることに留意を要する), ハドリアン腺の腺腫 (雄; 1/52, 2/51, 10/54, 11/56, 雌; 2/50, 6/50, 7/51, 10/55), 口腔扁平上皮がんまたは乳頭腫 (雌のみ; 例えばがんは 0/50, 0/50, 1/51, 5/55) および子宮内膜の腺がんまたは腺腫 (例えばがんは 0/50, 5/50, 3/51, 9/54) がいずれも投与量に対応して増加した<sup>1)</sup>。

#### 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

Ames 試験は S<sub>9</sub>-mix の存在下に陽性 (例えば