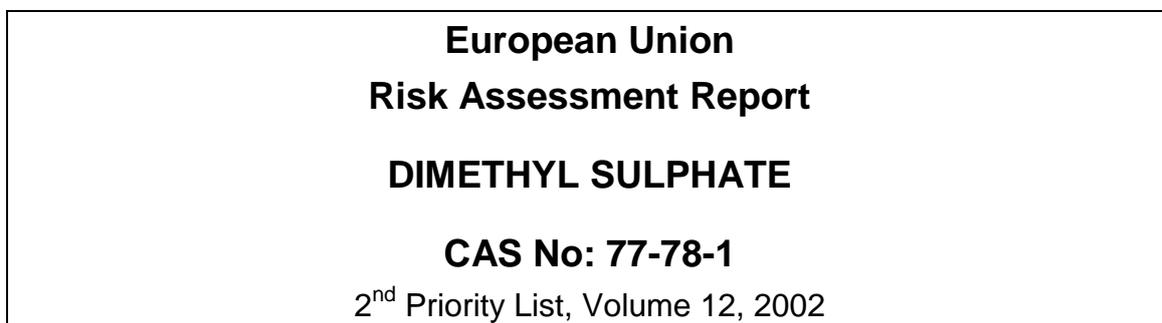
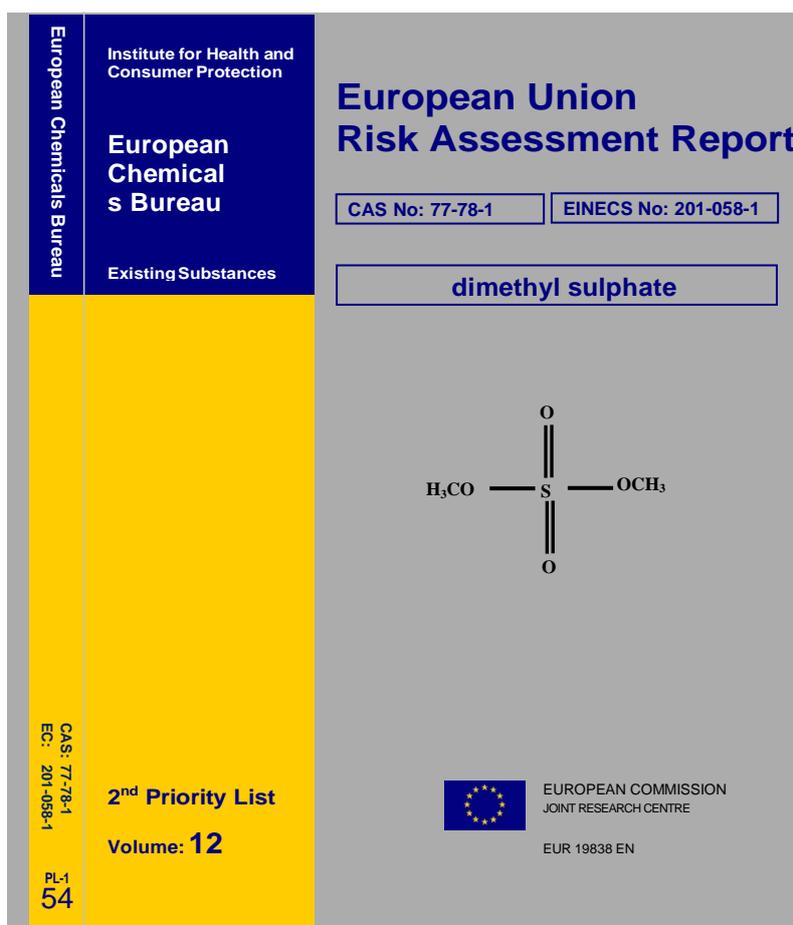


部分翻訳



欧州連合  
リスク評価書 (Volume 12, 2002)  
硫酸ジメチル



国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部  
2017年1月

本部分翻訳文書は、dimethyl sulphate (CAS No: 77-78-1)に関する EU Risk Assessment Report, (Vol. 12, 2002)の第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量反応関係」を翻訳したものである。原文(評価書全文)は、  
<http://echa.europa.eu/documents/10162/3d2e4243-8264-4d09-a4ab-92dde5abfadd>  
 を参照のこと。

#### 4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量(濃度)-反応(影響)評価

##### 4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

硫酸ジメチル(DMS)は、呼吸器経路および経口経路で吸収される。経口経路で吸収されるという結論は、毒性動学的データから導かれた。動物に経口投与された DMS の代謝については、情報が得られていない。また、吸入曝露についても経皮曝露についても情報はわずかであり、定量的な結論を導き出すことができない。

ラットにおける吸入試験では、DMS が曝露チャンバーから急速に消失したことが報告されている(4.7~127 mg/m<sup>3</sup>の濃度にて曝露開始後40分間で消失)。対照には、空のチャンバー(DMSを充填、動物を入れない)が用いられた。高濃度群(50.3 mg/m<sup>3</sup>および127 mg/m<sup>3</sup>)では、消失速度の低下が認められた。これは、おそらく、DMSによって引き起こされた毎分呼吸量の低下が原因である(Mathison, 1995)。この試験からは、DMSの取り込みに関する情報は得られるが、吸収の割合を定量化することはできない。

マウスを、<sup>3</sup>H-DMSに16.3 mg/m<sup>3</sup>および0.32 mg/m<sup>3</sup>の平均濃度で、それぞれ135分間および60分間吸入曝露すると、この放射標識体の84~94%が、48時間までに尿から回収された。推定で0.5%未満が、標識されたメチル化プリン化合物として尿中から回収された(Löfroth, 1974)。この試験は、報告内容が乏しいため、定量的評価に適していないとみなされる。

DMSは、75 mg/kg体重の用量でラットに静脈内注射したところ、3分後にはもはや血中から検出されなくなった(Swann, 1968B)。

吸入曝露または経皮曝露で吸収されたDMSは、組織中でゆっくり加水分解されてメタノールと硫酸になることが報告されているが、定量的データは示されていない(Kühn, 1994)。他の微量代謝産物として、硫酸メチル、ホルムアルデヒド、ギ酸塩が考えられる。硫酸メチルは硫酸塩[訳注:硫酸および硫酸イオンを含む]に分解されないと報告されている

るが(Mathison, 1995)、この報告は理解できない。ラットの肝マイクロソームまたは鼻マイクロソームを DMS (2 mM 水溶液) と一緒にインキュベートすると、肝マイクロソームの場合は少量、鼻マイクロソームの場合は微量だが、それぞれホルムアルデヒドが認められている(Dahl, 1983)。

#### 結論

DMS については、吸入曝露の際の動力学的挙動を定量化するにはデータが不十分であるが、吸収性が高いことは明らかである。吸収性に関する定量的情報は、経口経路、経皮経路のどちらの曝露によるものも得られていない。

#### 4.1.2.2 メチル化特性

DMS は、強力なメチル化剤であると考えられ、組織中の核酸などにある求核性官能基と反応すると推測される。

#### 吸入

雄の NMRI マウス(4 匹/群)を用いた  $^3\text{H}$ -DMS の吸入試験(16.3 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 135 分間、または 0.32 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 60 分間)では、少量(0.5%未満、上記を参照)の放射性標識体が、7-メチルグアニン(半減期約 1 日)として尿中に排泄された。また、3-メチルアデニンと 1-メチルアデニンが、ごく微量認められた。メチル化産物の尿中への排泄パターンは、曝露濃度に依存しなかった(Löfroth 1974)。CD ラットの雄の成体(6 匹/群)の鼻部のみを、DMS に 0、5.3、15.7、42、115 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 20 分間曝露した試験では、濃度の上昇とともに、呼吸器粘膜および嗅粘膜の DNA のメチル化( $\text{N}^7$ -メチルグアニンと  $\text{N}^3$ -メチルアデニン)が増高することがわかった。肺では、DNA のメチル化の程度は低いですが、それでも濃度と関連していることがわかった。ただし、統計的有意性は認められなかった(Mathison, 1995)。

#### その他の経路

Wistar ラットの雄 6 匹に  $^{14}\text{C}$ -DMS を 80 mg/kg の用量で尾静脈内投与したところ、放射性  $\text{N}^7$ -メチルグアニンが、肝臓、腎臓、および肺の RNA と、肝臓、腎臓、肺、および脳の DNA 中に集中して認められた(Swann, 1968A) (Table 4.4 を参照)。

*In vitro*

DMS による DNA のメチル化が、いくつかの *in vitro* 系(ハムスターの皮膚線維芽細胞、V-79 細胞、および仔ウシ胸腺細胞)で認められた。

主なメチル化産物は、N<sup>7</sup>-メチルグアニンと N<sup>3</sup>-メチルアデニンであった(Shiner 1988、Newbold 1980、Fox 1980) (Table 4.4 を参照)。

Table 4.4 Methylation of nucleic acids by DMS

Testing system	Dose	Survival	Result	Reference
Hamster dermal fibroblasts 4DH2	10 mg/ml	survival 82%	Main methylation products: N <sup>7</sup> -MeGua 80 mmol/mol DNA-P N <sup>3</sup> -MeAd 9.8 mmol/mol DNA-P O <sup>6</sup> -MeGua not detectable	Shiner et al. (1988)
V-79 cells	8, 15 mg/ml	survival 82 and 58 %	Main methylation products as perc of total methylation (8, 15 mg): N <sup>7</sup> -MeGua 48.1%, 92.4% N <sup>3</sup> -MeAd 8.8 %, 12.0% O <sup>6</sup> -MeGua not detectable, 0.5%	Newbold et al., 1980
Calf thymus DNA	6 , 60 mCi/ml	no data	Main methylation products as % of total methylation (6,60 mCi/ml): N <sup>7</sup> -MeGua 70.9%,74.5% N <sup>3</sup> -MeAd 14.6% ,15.2% O <sup>6</sup> -MeGua 0.3%,0.4%	Newbold et al., 1980
V 79-cells	0.8 mM, incubation 1 hour with [ <sup>3</sup> H]DMS	surviving fraction 0.73	Main methylation products are N <sup>7</sup> -methylguanine and N <sup>3</sup> -methyl adenine	Fox et al., 1980
Wistar albino male rats	single dose of 80 mg [ <sup>14</sup> C]-DMS/kg bw in tail vein and killed 4 hours later	-	7-methylated guanine was found in the DNA and RNA of liver, kidney and lung, and in brain DNA	Swann et al., 1968

## 結論

DMS は、主に核酸内のグアニンの N<sup>7</sup> 位を集中的にメチル化する能力を有している。

### 4.1.2.3 急性毒性

#### 動物データ

いくつかの試験が、動物種や曝露経路を異にして実施されている。これらの試験を **Table 4.5** に要約する。

DMS の急性毒性に関するデータは、いずれも質が悪い。DMS は、BASF(1968)の試験結果に基づくと、経口毒性物質に分類すべきである。吸入試験においても、DMS は非常に毒性が高いことが判明している。

Druckrey(1966)、BASF(1968)、Batsura *et al.* (1980)の試験を除き、死亡以外の毒性の徴候は報告されていない。Druckrey(1966)の試験では、皮下投与または静脈内投与により DMS に曝露されたラットで、痙攣と呼吸困難がみられた事が報告されている。剖検によって、肺水腫、肝臓うっ血、腸管出血が認められた。BASF の試験では、経口投与されたラットおよび腹腔内投与されたマウスに、呼吸困難と痙攣が発現し、ラットは不活発状態となり、円背姿勢を呈したままとなったことが報告されている。剖検では、胃拡張と肺水腫が認められた。

BASF(1968)の吸入試験では、ラット(6~12 匹/群)を DMS の飽和蒸気(記載によれば、592 ppm  $\approx$  3,100 mg/m<sup>3</sup> 20°C<sup>6)</sup>に曝露した。ただし、BASF のこの試験は、LC<sub>50</sub> の決定には適していない。

Batsura *et al.* (1980)の試験では、ラットについて、DMS への4時間吸入曝露による LC<sub>50</sub> 値が 45 mg/m<sup>3</sup>であると報告されている。各群のラットは、曝露直後および曝露後一定間隔を空けて屠殺された。ラットには、呼吸困難が生じ、粘膜のチアノーゼ、肺の充血、内部臓器の出血が認められた。一部のラットで、鼻汁が認められた。肺組織の組織学的検査と電子顕微鏡的検査で、肺胞に出血と凝固蛋白質が認められた。5~6 時間の潜伏期間の後、気腔に 24~48 時間かけて漸進的に体液が貯留し水腫が発現している。

---

<sup>6</sup> 公式 (Chemiekaartenboek)

飽和蒸気濃度 (ppm)	$C_{sp}=10000 \cdot v_p / 1013$
飽和蒸気濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	$C_{sat}=(M \cdot v_p \cdot 273 \cdot 10000) / (22.4 \cdot 1013 \cdot T)$
入力パラメータ	

DMS: M=126.1、 $v_p=60$  Pa

結果:

C <sub>sp</sub>	592.3 ppm
C <sub>sat</sub>	3106.7 mg/m <sup>3</sup>

N.B. 英国安全局 (HSE) の基準文書 (Health and Safety Executive, 1996) には、飽和蒸気濃度について 6000 ppm という計算値が記載されているが、この計算の根拠となる蒸気圧は示されていない。

**Table 4.5** Summary of acute toxicity studies

Route	Species	Protocol	LD <sub>50</sub> /LC <sub>50</sub>	Reference
p.o.	rat	no data	LD <sub>50</sub> =440 mg/kg bw	Merck 1976, Kennedy 1991, Chemie Bitterfeld-Wolfen 1995
p.o.	rat	no data	LD <sub>50</sub> =205 mg/kg bw	Hoechst 1989, 1996
p.o.	rat	0.5-1% DMS in aq. Emulsion, 7 days observation*	LD <sub>50</sub> =106 mg/kg bw	BASF 1968
Inhalation	rat	no data	LC <sub>50</sub> =335 mg/m <sup>3</sup> , 1 hour	Hein 1971
Inhalation	rat	no data	LC <sub>50</sub> =45 mg/m <sup>3</sup> , 4 hours	Hoechst AG, 1989,1996 Batsura et al., 1980
Inhalation	rat	no data	LC <sub>50</sub> = 168 mg/m <sup>3</sup> , 4 hours	Kennedy 1991
Inhalation	mouse	no data	LC <sub>50</sub> =513 mg/m <sup>3</sup> , 1 hour	Hein 1971
Inhalation	guinea pig	no data	LC <sub>50</sub> =168 mg/m <sup>3</sup> , 1 hour	Hein 1971
Inhalation	hamster	no data	LC <sub>50</sub> =293 mg/m <sup>3</sup> , 1 hour	Hein 1971
i.p.	mouse	DMS in sunfloweroil (0.1 ml solution/10 g mouse), 8 animals*	LD <sub>50</sub> =61 mg/kg bw	Fisher 1975
i.p.	mouse	0.5-1% DMS in aqueous emulsion, 7 days observation*	LD <sub>50</sub> =47 mg/kg bw	BASF 1968
s.c.	rat	no data	LD <sub>50</sub> =100 mg/kg bw	Druckrey 1966,1970, Chemie Bitterfeld-Wolfen 1995
i.v.	rat	no data	LD <sub>50</sub> =40 mg/kg bw**	Druckrey 1966

\*Limited report

\*\*In later publications the LD<sub>50</sub> i.v. is reported to be 90 mg/kg bw (Druckrey, 1970, Chemie Bitterfeld-Wolfen, 1995)

### ヒトにおけるデータ

DMS に吸入曝露ないしは経皮曝露された事例の報告が、何件か得られている。

防護服未着用のまま、4°C の温度下で DMS の蒸気に 3 時間曝露された男性 2 名のうち 1 名が死亡した (Rossmann, 1952)。死亡した男性は、曝露から数時間後に、上気道刺激症状と発熱といった中毒症状を発現した。病院では、結膜刺激と声門浮腫を発現し、最終的に、3 日後に死亡した。剖検では、肺と脳の水腫が認められた。組織病理学的検査によって、肺水腫が確認され、気道の腐食も認められた。もう一人の男性については、鼻汁、呼吸困難、両眼の結膜炎が報告されている。入院 2 日目に発熱も発現したが、その後、全身状態が改善し、軽微な肺疾患以外の症状は消失し、8 日目に退院した。

DMS への経皮曝露の事例がいくつか報告されており (Thiess, 1968)、それによると、曝露された部分に紅斑と浮腫が生じ、いずれも約 2 週間持続した。

また、DMS への短時間の吸入曝露により、鼻と眼が刺激され、一部の事例では、その後、呼吸困難も引き起こされることがわかった。これらの影響は一時的なものであった (Thiess, 1968)。

いずれの事例においても、中毒の徴候が現れるまでの潜伏期間がかなり長かったことが報告されている。

## 結論

急性毒性に関する情報が乏しいのは事実だが、提示されたデータは、指令 67/548/EEC の付属書 VII A に規定されている基本的要件に照らすと、評価に用いても差し支えないと考えられる。指令 67/548/EEC の付属書 I に従った分類については、第 1 章を参照のこと。

### **4.1.2.4 刺激性および腐食性**

#### 動物データ

##### **皮膚**

ウサギ(個体数の記載なし)の背部に、無希釈の DMS が 1、5、または 15 分間適用された。24 時間後と 8 日後に、スコアリングが行われた。1 分間の適用では、影響は何も誘発されなかった。5 分間の適用では、24 時間後の時点で軽度の紅斑が認められたが、この紅斑は 8 日後の時点には消失していた。15 分間の適用では、24 時間後の時点で軽度の紅斑が認められ、8 日後の時点で強度の紅斑と軽度の浮腫が認められた。この試験のスコアリングは EC のガイドラインに従っておらず、影響の分類には、BASF 社内のスコアリングシステムが用いられている (BASF, 1968)。

ウサギ(個体数の記載なし)の背部に、DMS が無希釈で 20 時間適用された。24 時間後の時点で、重度の壊死、重度の浮腫、非常に強い紅斑が認められた。8 日後の時点には、潰瘍を伴う非常に重度の壊死が認められた。ウサギの耳にも DMS が 20 時間適用された。24 時間後、非常に強い紅斑、広範囲にわたる壊死、強い浮腫が認められた (BASF スコアリングシステムでスコア化)。DMS を耳に適用して 8 日目の時点で認められた影響として、ミイラ化が報告されている (BASF, 1968)。

上述の BASF(1968)の試験は、現行のガイドラインに従って行われた試験ではないという

事実があるにしても、そのデータから、DMS には腐食性があると考えられる。

## 眼

内容が乏しい 1 件の報告によると、DMS は、ウサギの眼に対して刺激性を示している。0.05 mL が滴下されたが、この量は、EC ガイドラインに照らして少なすぎると考えられる。1 時間後の時点に、眼の全体的な腫脹が認められ、24 時間後の時点には、非常に強い浮腫、強い発赤、角膜混濁が認められた。8 日後の時点においても、強い発赤、角膜混濁、化膿とブドウ腫を伴う強い結膜浮腫が認められた (BASF, 1968)。報告内容が乏しいが、この試験から、DMS は、眼に重篤な損傷を及ぼす恐れのある眼刺激性物質であると考えられるべきである。Guillot (1982) は、DMS の刺激性を詳細に調べている。6 羽のウサギの目に 0.1 mL の DMS を滴下し、その後目を洗浄するかあるいは無洗浄のまま、1 時間後と 1、2、3、4、7 日後に、観察を行った。結果は、急性眼刺激性スコア (処理群ごとの平均スコアの中で最も重篤なもの) で提示され、それに基づくと、「非常に刺激性がある」への分類が正当と考えられる。観察された影響は、前述の試験で導かれた結論と整合している。

## 気道

報告内容は乏しいが、Frame (1993) により反復投与試験が行われており、その結果に基づくと、DMS ( $3.7 \text{ mg/m}^3$  または  $6.3 \text{ mg/m}^3$ ) は、ラットの気道に対して刺激性を有するとみなされる (第 4.1.2.6 節を参照)。

## ヒトにおけるデータ

症例報告の中で、DMS の刺激性が指摘されている (第 4.1.2.3 節を参照)。これ以外のデータは得られていない。

## 結論

いずれの試験も、OECD ガイドラインに従って行われてはいないが、得られたデータは、指令 67/548/EEC の付属書 VII に規定されている基本的要件に照らすと、評価に用いても差し支えないと考えられる。指令 67/548/EEC の付属書 I に従った分類については、第 1 章を参照のこと。

#### 4.1.2.5 感作性

##### 動物データ

マウスを用いた局所リンパ節試験(LLNA 試験)により、DMS の感作性が調べられている。DMS の局所投与[濃度 0.25、0.5、1.0%、溶媒:アセトン/オリーブ油(80/20 v/v)混合液、被験動物数についての記載なし]によって、リンパ節へのチミジン同位体取り込み量が、溶媒対照群に比較して、3 倍以上増加した。3 倍の増加が、感作性の判断基準とみなされた(Ashby *et al.*, 1995)。DMS で陽性反応が見られたことについては、腐食性に起因している可能性があることが指摘される。ただし、Stevens(1967)の Ear-Flank Test では、10%の濃度の DMS(オリーブ油中)で処置したモルモット(1 群、6 匹)において、不均一な反応が認められている。著者は、この結果から、DMS が感作を引き起こさない化合物であると判断している。ただし、この試験は、感作誘導から惹起までの時間が短すぎると考えられるため、評価に適していないと考えられる。

##### ヒトにおけるデータ

ヒトにおけるデータは、得られていない。

##### 結論

マウスを用いた LLNA 試験は、皮膚感作性を評価する際の第 1 段階として採用することができる。この試験で陽性の結果が得られたことから、DMS が感作を引き起こすおそれがある物質であることが示されており、「さらにモルモット試験を行う必要はないと思われる」(OECD 406)。Stevens(1967)のモルモット試験(記述のみ)は、標準的な試験ではなく、DMS が及ぼす影響についてもわずかな情報しか提示していない。したがって、このモルモット試験は評価に適していない。

提示されたデータは、LLNA 試験での陽性の結果が正しいとされる場合には、指令 67/548/EEC の付属書 VII A に規定されている基本的要件に照らすと、評価に用いても差し支えないと考えられる。したがって、DMS は感作を引き起こすおそれがある物質(R43)であると結論づけられる。指令 67/548/EEC の付属書 I に従った分類については、第 1 章を参照のこと。

この結論が受け入れられない場合は、追加の試験を実施する必要があると思われる。

#### 4.1.2.6 反復投与毒性

##### 動物データ

##### 経口および経皮

DMS の経口反復投与試験ないしは経皮反復投与試験は、報告が得られていない。

##### 吸入

ラットを用いた 2 週間吸入試験 (Frame, 1993) において、DMS は、試験したすべての濃度 (0.5、3.7、6.3 mg/m<sup>3</sup>、6 時間/日、5 日間/週) で、鼻腔上皮細胞の増殖を引き起こした。鼻上皮への 2'-ブromo-5'-デオキシウリジン (BrdU) の取り込み量が調べられ、DNA 修復のみから予想される量の 2.0~3.7 倍の増加が認められた。気道上皮への BrdU の取り込み量は、最高濃度の 6.3 mg/m<sup>3</sup> 群のみ、統計学的に有意に増加した。高濃度側 2 群 (3.7 mg/m<sup>3</sup> 群と 6.3 mg/m<sup>3</sup> 群) では、鼻腔および気道の上皮に、びらん、潰瘍、萎縮などの病変が認められ、これらの病変は、曝露濃度とともに重症度が增高し、鼻腔および気道の後方ほど重症度が低減していた。肥大、過形成、および扁平上皮化生が、気道上皮にのみ認められた。ただし、この試験は報告内容が乏しく、DMS が発がん性を有しているとした場合、この試験で観察された細胞増殖がその発がん機序にどのように影響しているのかについては、いかなる結論も導くことはできない (第 4.1.2.8 節を参照)。

Schlögel (1972) の発がん性試験では、ラット、マウス、ハムスターが、DMS に、2.6 mg/m<sup>3</sup> の濃度で (6 時間/日、2 日間/週)<sup>7</sup>、または 10.5 mg/m<sup>3</sup> の濃度で (2 週間に 1 回)、ないしは亜致死濃度で、約 15 ヶ月間曝露された。

この試験については、第 4.1.2.8 節で検討する。また、この試験は、血液学的検査と臨床生化学的検査が行われておらず、組織病理学的検査も非常に限定的にしか行われていないため、ガイドラインに従った反復投与試験として評価するのに適していないと考えられる。

ラットを DMS に曝露 (15.7 mg/m<sup>3</sup> および 25.2 mg/m<sup>3</sup> の濃度、1 時間/日、5 日間/週、130 日間) した Druckrey (1970) の試験では、鼻腔に炎症が認められた (第 4.1.2.8 節を参照)。

<sup>7</sup> 2.6 mg/m<sup>3</sup> 群は、1 ヶ月目は 10.5 mg/m<sup>3</sup> の濃度で (6 時間/日、5 日間/週)、2 ヶ月目は 5.3 mg/m<sup>3</sup> の濃度で (6 時間/日、3 日間/週)、3 ヶ月目は 2.6 mg/m<sup>3</sup> の濃度で (6 時間/日、2 日間/週) 曝露された。

ラットやモルモットを  $2.64 \pm 0.43 \text{ mg/m}^3$  の濃度の DMS に、4 ヶ月間にわたって反復吸入曝露した試験では、神経系の機能変化、肝臓の変化(肝細胞の脂肪変性)、腎臓の変化(尿細管の変性)、呼吸器官の変化(気管支炎)、末梢血パラメータの変化が誘発されたことが報告されている。気管支炎以外の変化は、いずれも可逆性であり、回復期間後に元に戻っている。 $0.29 \pm 0.02 \text{ mg/m}^3$  の濃度で 4 ヶ月間曝露した場合には、わずかな変化しか誘発されなかった。著者によると、これらの変化(体重の増加、馬尿酸の排出量の減少)に毒性学的意義は認められなかった。形態学的変化はまったく認められなかった。両濃度群とも、生殖器、精子形成、精子形態への影響は認められなかった(Molodkina *et al.*, 1986)。

この試験は、試験のデザインと結果の記載が非常に少なく、反復投与試験として評価するのに適していないと考えられる。たとえば、この試験には、1 群当たりの被験動物数や 1 日当たりの曝露時間に関するデータや、検討したパラメータのリストが欠けている。さらには、試験の結果を裏付ける定量的データも示されていない。著者は、彼らの試験において、DMS の反復投与毒性に関する NOAEL として  $0.29 \text{ mg/m}^3$  という値が導出されると結論付けているが、裏付けが為されていない。この一連の反復吸入試験では、DMS の遺伝毒性作用を評価するために、ラットの 4 ヶ月間曝露およびマウスの 2.5 か月間曝露が別途行われているが、 $0.24 \text{ mg/m}^3$  以上の濃度で、染色体異常を有する骨髄細胞の割合の増加が引き起こされることがわかった。この試験については、第 4.1.2.7 節に要約する。

### ヒトにおけるデータ

データは、得られていない。

### 結論

得られたデータは、反復曝露に関する NOAEL を導出するには不十分であると考えられる。Frame (1993) の試験は、観察された影響の特徴に関する情報が十分に示されていない。Schlögell (1972) の試験は、血液学的検査と臨床生化学的検査が行われておらず、組織病理学的検査も非常に限定的にしか行われていないため、ガイドラインに従った反復投与試験として評価するのに適していないと考えられる。提示されたデータは、指令 67/548/EEC の付属書 VII A に規定されている基本的要件を満たしていない。

#### 4.1.2.7 変異原性

DMS に関して行われた変異原性試験の結果を、**Table 4.6**、**Table 4.7**、および**Table 4.8**に要約する。リスク評価に適していると考えられる試験のみを収載している。

**Table 4.6** Tests with DMS in bacterial systems and yeasts  
(see also chapter 4.1.2.2)

Strain	Protocol	Test concentration	Toxic concentration	Result	Comments	References
Reverse Mutation tests in <i>S. typhimurium</i>						
TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	preincubation for 60 min	100, 200, 300 mM	50% survival at 100 mM	+	Positive in all strains	Skopek et al., 1978
TA 1535, TA 1537, TA1538	spot test	0.1, 1, 10 mmol/plate	no data	+	positive in all strains at the highest dose only	Braun et al., 1977
TS1121, TS1157	preincubation 30 min at 37°	0, 0.5, 1, 2, 4 mM/ 0.5 ml	survival at 1 mM 68%, at 2 mM < 50%	+	dose dependent induction of <i>trp+</i> and <i>his+</i> revertants	Hoffman et al., 1988
Forward mutation assay in <i>S. typhimurium</i>						
TM35, TM677	preincubation for 60 min	100, 200, 300 mM	50% survival at 100 mM	+	8-Azaguanine resistant fraction is measured	Skopek et al., 1978
<i>E. coli</i> PQ37	SOS test (Umu), incubation 2 h (37°C)	not given		-		Mersch-Sundermann et al., 1994 Quillardet et al., 1985 (method)
<i>S. typhimurium</i> TA1535/pSK10 02	SOS test (Umu) incubation 2 h (37°C)	39 mg/ml		+	lowest concentration which induces <i>umu</i> -gene expression 2-fold over background level.	Nakamura et al., 1987
Host-mediated assay with <i>S. typhimurium</i> (indicator test)						
TA1950	bacteria i.p. NMRI mice (m), incubation 3 hours	2500 and 5000 mmol/kg bw p.o.	animal survival: 66.5% at 2500 mmol/kg, 30% at 5000 mmol/kg	+	Increase in <i>his+</i> revertants is 2.35 at 2500 mmol/kg bw. No dose-response analysis has been possible due to the high animal toxicity.	Braun et al., 1977
Fungal assays (reverse mutation)						
<i>S. cerevisiae</i> (different strains)	incubation 10 min (30°C)	0.22 ml of 0.1% DMS	50-100% survival	+/-	Base-pair substitutions are found in several strains	Prakash et al. 1973
<i>S. pombe</i> ( <i>haploid ascospores</i> )	incubation 1 h (25°C)	0.14-1.18 mM (8 doses)	no data	+	dose dependent increase in number of revertants	Heslot, 1961
<i>Neurospora crassa</i>	incubation 30 min	0.005M	44% survival	+	64 backmutations per 10 <sup>6</sup> macroconidia of an initially adenine requiring strain	Westergaard, 1957
<i>Aspergillus nidulans</i>	backmutation test incubation (20 or 30 min)	0.005M	no data	+	reversion of methionine dependent strain	Moura Duarte, 1971

**Table 4.7** Tests with DMS in mammalian cells  
(see also chapter 4.1.2.2)

Strain	Protocol	Test concentration	Toxic concentration	Result	Comments	References
Chinese Hamster V 79-cells	chromosomal aberration test, incubation 40 min	0.005-0.08 mM	survival 50 % at 0.06 mM (day 7)	+	dose dependent increase in structural chromosome aberrations measured after 7 days	Connell et al., 1982
CHO-cells	HGPRT assay, incubation 16 hours	several doses between 0-80 mM	survival 9% at 80 mmol (day 7)	+	dose dependent increase in number of mutants/ 10 <sup>6</sup> cells measured after 7 days	Couch et al., 1978
V 79-cells	HGPRT assay, incubation hours	8, 15 mg/ml	survival 82% (8 mg/ml) 58% (15 mg/ml)	+	mutation frequency 10 and 34/ 10 <sup>5</sup> survivors respectively	Newbold et al., 1987
Indicator tests						
V 79 cells	SCE, incubation 40 min	8 concentrations : 0.005- 0.08 mM	50 % survival at 0.06 mM	+	dose dependent increase in number of SCE's at 36 (doses £ 0.05) and 48 hours.	Connell et al., 1982
Human fibroblasts (GM637, XP12RO)	SCE, incubation 48 hours	10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 5•10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> M	no data	+	similar dose dependent increase in both normal and xeroderma pigmentosum cells	Wolff et al., 1977
Human fibroblasts (XP12RO)	UDS, incubation 45 min	200, 400 mg/ml	n.d.	+	Induction of DNA-repair	Cleaver et al., 1977
Primary Rat Hepatocytes	UDS, auto-radiographic assay incubation 5 hours	7 exposure concentrations 0.5-1000 nmol/ml	n.d.	+	Positive compared to control (DMSO) at 100-1000 nmol/ml. No further details given	Probst et al., 1981
Hamster dermal fibroblasts 4DH2	DNA-methylation, incubation for 4 hours	10 mg/ml	survival at 10 mg/ml 82%	+	Main methylation products: N <sup>7</sup> -MeGua 80 mmol/mol DNA-P N <sup>3</sup> -MeAd 9.8 mmol/mol DNA-P O <sup>6</sup> -MeGua not detectable	Shiner et al. (1988)
V-79 cells	DNA-methylation, incubation 3 hours	8, 15 mg/ml	survival 82 and 58 %	+	Main methylation products as perc of total methylation (8, 15 mg/ml): N <sup>7</sup> -MeGua 48.1%, 92.4% N <sup>3</sup> -MeAd 8.8 %, 12.0% O <sup>6</sup> -MeGua not detectable, 0.5%	Newbold et al., 1980
alf thymus DNA	DNA-methylation, incubation 1 hour	6 ,60 mCi/ml	no data	+	Main methylation products as % of total methylation (6,60 mCi/ml): N <sup>7</sup> -MeGua 70.9%,74.5% N <sup>3</sup> -MeAd 14.6% ,15.2% O <sup>6</sup> -MeGua 0.3%,0.4%	Newbold et al., 1980

EURAR V12: DIMETHYL SULPHATE

Strain	Protocol	Test concentration	Toxic concentration	Result	Comments	References
rat hepatocytes (male F344)	determina-tion of DNA SS- and DNA DS-breaks by alkaline elution, incubation 3 hours	0.03, 0.30, 3.00 mM	at 0.30 mM 8% survival	+	dose-related increase in single strand breaks at 0.03 and higher doses; double strand breaks at toxic doses only	Bradley et al., 1987
V 79-cells	DNA-methylation, incubation 1 hour with [ <sup>3</sup> H]DMS	0.8 mM	survival 73%	+	Main methylation products are N <sup>7</sup> - methylguanine and N <sup>3</sup> -methyl adenine	Fox et al., 1980
CHO-cells	incubation for 0 ,0.5, 2, 4, 8 and 24 hour at °C	150 mM	no data	+	Damage formation and repair in the DHFR gene was examined	Wasserman et al., 1990

n.d. = not determined

**Table 4.8** Tests in vivo  
(see also chapter 4.1.2.2)

Test description	Species, treatment, doses	Result	Comments	References
<i>Tests in Drosophila melanogaster</i>				
SLRL test	adult male feeding (Muller-5), 3.8•10 <sup>-4</sup> M in ethanol/water, control vehicle	+	2.11% sex linked recessive lethal mutations in F1, control 0.25%	Alderson, 1964
SLRL test	adult male feeding (1.25, 2.5, 5.0, 10.0 mM) and injection (2.5, 5.0, 10.0 mM)	+	statistically sinificant increase, after feeding less clear	Vogel et al.1979(A)
Total and partial sex-chromosome loss	adult male feeding (2.5, 5.0, 10.0 mM) and injection (2.5, 5.0 mM)	+	statistically significant increase, after feeding not	Vogel et al. 1979(B)
Somatic recombina-tion, Eye-mosaic assay	larval feeding, 1ml DMS of 10 mM in water	+	increased clone size and significantly higher frequency of spots	Vogel et al., 1993
<i>tests in mammals</i>				
Dominant lethal assay	Male Swiss mice CD-1, 5 per group, 23 mg/kg (=LD <sub>50</sub> ) i.p., with a mating schedule of 3 virgin females for 8 weeks. Females are replaced every 7 days	-	Limited reported study: single dose tested in group of 5 male animals only.	Epstein et al., 1968
Mouse spot test	25 and 50 mg/kg bw i.p. at day 10 of gestation; cross C57B1•NMRI or T-stock•DBA	-	OECD 484 no significant difference from saline treated controls	Braun et al. 1984
<i>Indicator tests</i>				
Alkaline elution of brain cell DNA	male albino SD-rats, single dose 0.25 mmol/kg i.v. killed 1 hour after treatment	+	statistically significant increase of DNA breaks (p<0.01)	Robbiano et al. 1987

Test description	Species, treatment, doses	Result	Comments	References
DNA/RNA-binding	Wistar albino male rats were given a single dose of 80 mg [ <sup>14</sup> C]-DMS/kg bw in tail vein and killed 4 hours later	+	7-methylated guanine was found in the DNA and RNA of liver, kidney and lung, and in brain DNA	Swann et al., 1968

DMS は直接的に作用する突然変異誘発物質であり、特にグアニン N7 位とアデニン N3 位で DNA をメチル化する (Shiner 1988, Newbold 1980) (第 4.1.2.2 節の **Table 4.4** を参照)。

#### **細菌系および真菌系での試験 (Table 4.6 を参照)**

DMS は、ネズミチフス菌 (*S. typhimurium*) の複数の菌株と様々な真菌において復帰突然変異を誘発し、正突然変異試験でも陽性を示している。また、初期 DNA 損傷を起こすことが、大腸菌 (*E. coli*)、プロテウス・ミラビリス (*P. mirabilis*)、ないしはネズミチフス菌を用いた試験で報告されている。さらに、サルモネラ菌を用いた宿主経路試験で、陽性が示されている。

#### **哺乳類細胞を用いた in vitro 試験 (Table 4.7 を参照)**

DMS は、V79 細胞に対し、染色体異常を有する細胞の増加を誘発した。また、CHO 細胞と V79 細胞に対し、HPRT 遺伝子突然変異を誘発した。さらに、哺乳類細胞に対し、in vitro での姉妹染色分体交換 (SCE) と不定期 DNA 合成 (UDS) の増加を誘発した。

#### **In vivo 試験 (Table 4.8 を参照)**

##### **ショウジョウバエ**

キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を用いた体細胞遺伝子突然変異試験、体細胞遺伝子組み換え試験、伴性劣性致死試験、および性染色体消失試験で、DMS は陽性であった。

##### **哺乳類**

DMS を 23 mg/kg 体重の用量で雄のマウスに腹腔内投与した試験では、妊娠率、着床総数、早期および後期死亡率の成績から判る通り、優性致死突然変異は引き起こされなかった。ただし、この試験は、DMS を 1 段階の用量群 (5 匹) にしか投与していない (Epstein, 1968)。一般毒性の徴候が認められなかったため、23 mg/kg 体重の用量が十分に高いものであったと確定することはできない。試験デザインが悪いため、この試験の結果の毒性学的意義を

評価することができない。

Braun(1984)により行われたマウススポットテスト(OECD ガイドライン 484 に準拠)では、DMS が、25 mg/kg 体重または 50 mg/kg 体重の用量で妊娠マウスに腹腔内投与された。体毛における異色スポットの出現頻度には、投与群と対照群で差が認められなかった。

Sharma(1980)の短報では、DMS は、ラットの骨髄細胞を用いた細胞遺伝学的試験で陽性を示したと報告されている。ただし、報告内容が乏しいため、提示されている結果はリスク評価には適していない(Table 4.8 にも記載していない)。

DMS を 0.25 mmol/kg の用量でラットに静脈内投与し、脳の DNA をアルカリ溶出した試験では、DNA 切断数の有意な増加が認められた(Robbiano, 1987)。Wistar ラットを用いた *in vivo* 試験において、DMS が様々な組織でメチル化を引き起こす能力を有することが示されている(Swann, 1968)。

Molodkina *et al.*(1986)によると、 $20.26 \pm 1.34 \text{ mg/m}^3$ 、 $2.64 \pm 0.43 \text{ mg/m}^3$ 、および  $0.29 \pm 0.02 \text{ mg/m}^3$  の濃度の DMS は、ラットにそれらの濃度で 4 ヶ月間反復吸入曝露を実施しても、生殖細胞に優性致死突然変異を誘発しなかった。また、DMS に、ラット(8 匹/群)を 0、 $0.29 \pm 0.02$ 、および  $2.69 \pm 0.43 \text{ mg/m}^3$  の濃度で吸入曝露した場合や、マウス(8 匹/群)を 0、 $0.24 \pm 0.2$ 、 $4.32 \pm 0.75$ 、および  $22.1 \pm 2.35 \text{ mg/m}^3$  の濃度で吸入曝露した場合には、骨髄細胞に用量依存的な染色体異常の増加が誘発された。この試験は、試験デザインや結果についての報告が非常に少ないため、哺乳類における DMS の遺伝毒性を *in vivo* で評価するものとしては不適切であると考えられる。

## 結論

提示されたデータは、指令 67/548/EEC の付属書 VII A に規定されている基本的要件を備えている。いくつかの試験によって、DMS は、*in vivo* および *in vitro* でアルキル化剤として作用することが示されている(第 4.1.2.2 節を参照)。DMS は、*in vitro* で細菌および哺乳類細胞に直接作用する強力な遺伝毒性物質であり、*in vitro* における初期 DNA 損傷試験、遺伝子突然変異試験、および染色体異常試験で陽性を示し、ショウジョウバエに対しても変異原性が認められる。哺乳類を用いた試験の結果から、DMS は、マウスにおいて優性致死の増加を誘発せず、*in vivo* では遺伝子突然変異を誘発することは支持されないと結論づけられる。

EC の基準に照らすと、DMS はカテゴリ-3 の突然変異原物質とみなされ、R40(「発がん性

の影響に関し限られた証拠がある」)に分類される。指令 67/548/EEC の付属書 I に従った分類については、第 1 章を参照のこと。

#### 4.1.2.8 発がん性

##### 動物データ

###### 経口

経口投与での DMS の発がん性について報告しているデータは、得られていない。

###### 経皮

DMS(アセトン 0.1 mL 中 0.1 mg)を、ICR/Ha Swiss マウス(20 匹)に、週 3 回、385 日間または 475 日間にわたって経皮適用した試験では、乳頭腫も癌腫も誘発されていない。また、腫瘍プロモータである酢酸ミリスチン酸ホルボール(アセトン 0.1 mL 中 2.5 µg)を併用して、DMS をマウス(20 匹)に適用した試験でも、乳頭腫および癌腫の数は、対照群での値を上回らなかった。どちらの試行も、個体数が少なく、かつ 1 段階の濃度でしか試験されていない。非腫瘍性変化に関する所見は報告されていない(Van Duuren, 1974)。この試験からは、経皮曝露での DMS の発がん性に関して評価を行うことはできない。

###### 吸入

BD ラット(性別の記載なし)の吸入曝露が行われている。被験動物は、吸入チャンバー内で、55 mg/m<sup>3</sup>(27 匹)および 17 mg/m<sup>3</sup>(20 匹)の DMS に、130 日間(1 時間/日、5 日間/週)曝露された。なお、これらの曝露濃度は計算上の最大濃度であること、および、この最大濃度が時間とともに低下し得ることは考慮されていないことに留意する必要がある。被験動物の数匹が、鼻腔の炎症または肺炎が原因で死亡した。高濃度群の生き残った 15 匹のうち 5 匹に悪性腫瘍が認められ、そのうち 3 匹は鼻腔の扁平上皮がん、1 匹は小脳の腫瘍、1 匹は多発性肺転移を伴う胸部のリンパ肉腫であった。低濃度群の生き残った 12 匹のうち 3 匹に、それぞれ、鼻腔の扁平上皮がん、脳の神経鞘腫、鼻腔の嗅神経上皮腫が認められた(Druckrey, 1970)。この試験によって、DMS の発がん性が示唆されるが、この試験では、2 段階の濃度曝露群しか設定されておらず、被験動物数も少なく、かつ、最小限の病理学検査しか行われていない。

この試験は、試験のデザインと結果についての報告内容が非常に少ないため、評価を行うことができない。

CBAx57BC/GI マウスの雌雄(90 匹/群)を用いて、6 ヶ月間吸入試験が実施されている。DMS の濃度は  $0.38 \pm 0.08 \text{ mg/m}^3$ 、 $1.62 \pm 0.17 \text{ mg/m}^3$  ないしは  $20.26 \pm 1.34 \text{ mg/m}^3$  で、1 日 2 時間、週 5 日間で曝露が行われた。高濃度群と中濃度群では、腫瘍(主に肺腺腫)の統計的に有意な増加が認められた(Molodkina *et al.*, 1986)。この試験は、試験のデザインと結果についての報告内容が非常に少ないため、評価を行うことができない。

Wistar ラット、NMRI マウス、およびゴールデンハムスターの雌雄を約 15 ヶ月にわたって DMS に曝露した試験が行われている。曝露は、 $2.6 \text{ mg/m}^3$  (6 時間/日、2 日/週)、 $10.5 \text{ mg/m}^3$  (6 時間/日、1 日/2 週)、または亜致死濃度(ラット  $178 \text{ mg/m}^3$ 、マウス  $252 \text{ mg/m}^3$ 、ハムスター  $105 \text{ mg/m}^3$ ) (1 時間/回、4 回/年)で実施された(Schlögel, 1972)。曝露開始後、少なくとも 30 ヶ月間にわたって、被験動物の観察が行われた。臨床徴候と死亡の有無の観察、体重と肺重量の測定、肉眼的検査、組織病理学的検査などが行われた。組織病理学的検査は、肺と気管に限定して行われた。ただし、肉眼的検査によって、肺や気管以外に腫瘍が認められた場合は、その組織についても組織病理学的検査が行われた。

試験の結果を、**Table 4.9** および **Table 4.10** に示す。

曝露した動物には、曝露後に、無関心、半眼または閉眼状態、呼吸障害など、行動への影響が認められた。これらの影響それぞれの重症度、その影響が持続していた期間の合計、およびその影響が出現するまでの時間については、濃度依存性が明白に認められた。体重増加は、ラット、マウス、ハムスターのいずれにおいても、曝露群の方が対照群よりも明らかに少なかった。全体として、曝露群における生存率は対照群よりも低かったが、平均生存期間には群間でかなりの差が認められた(**Table 4.9** を参照)。注目すべき所見は、 $2.6 \text{ mg/m}^3$  群のラットの生存期間が雌雄いずれにおいても非常に短く、対照群および  $10.5 \text{ mg/m}^3$  群のラット比べて明らかに短かったことである。ラットほど顕著ではないが、同様の結果はマウスにおいても認められた。 $2.6 \text{ mg/m}^3$  群の生存期間が短かったのは、おそらく、この群に対する初期の曝露が高濃度で行われたためと考えられる(**Table 4.9** の note b を参照)。

ラット、マウス、ハムスターのいずれにおいても、DMS に曝露された群では、肺炎症の発生率増加が認められた。気管支肺炎の発生率は、対照群と曝露群でほぼ同程度であった。

皮下組織および肺における良性腫瘍の発生率を **Table 4.9** に示す。また、**Table 4.10** には、気道に悪性腫瘍が認められた被験動物数が、腫瘍の組織学的分類まで行われた被験動物数

に対する割合で示されている。DMS への曝露によって、気道(鼻および肺)における悪性腫瘍の発生増加が認められた。DMS の腫瘍誘発活性に対する感受性は、ラットが最も高く、ハムスターが最も低かった。また、同感受性は、ラット、マウス、ハムスターのいずれにおいても、雄よりも雌のほうが高いように思われた。10.5 mg/m<sup>3</sup> 群の雌ラットでは、肺腺腫の発生率が対照群の雌よりわずかに高かった。DMS への曝露によって皮下の線維腫が増加するという徴候は見られなかった。

曝露による気道の悪性腫瘍の発生率が最も高かったのは、ラットの 10.5 mg/m<sup>3</sup> 群であった。2.6 mg/m<sup>3</sup> 群における発生率は、総曝露量が 10.5 mg/m<sup>3</sup> 群と同等または高かったにも関わらず、10.5 mg/m<sup>3</sup> 群より明らかに低かった。2.6 mg/m<sup>3</sup> 群において発生率が低いのは、平均生存期間が短かったことと関係している可能性があり、そうすると、発生率が低いのは、同群に対する初期の曝露が高濃度で行われたことに遠因がある可能性がある。

DMS への曝露に関連した腫瘍が、亜致死濃度で、ラットにおいてのみ誘発されている。この件については、亜致死濃度群における総曝露量が、2.6 mg/m<sup>3</sup> 曝露群および 10.5 mg/m<sup>3</sup> 曝露群の総曝露量よりも低くなっていることを理解しておく必要がある。亜致死濃度群のラットの殆どは、4 回しか曝露を受けていないのである。

この試験のデザインは、OECD 451 の要件を満たしていない。しかし、この試験の結果は、DMS の発がん性を示すものとして採用される。

### その他の経路

BD ラット(性別の記載なし)に皮下注射で試験が実施されている。8 mg/kg 体重(12 匹、394 日間)または 16 mg/kg 体重(8 匹、投与期間の記載なし)の用量で、週 1 回投与が行われた。低濃度群では 1 匹が肺と脾臓への転移を伴う肝がんにより早期死亡し、高濃度群では 2 匹が肺炎により死亡した。生き残ったラットの大多数(高濃度群は生き残ったラットすべて、低濃度群は生き残ったラット 11 匹中 7 匹)では、注射部位に局所肉腫が発生した。剖検では、低濃度群でその局所肉腫が発生したラットのうち 3 匹において、それぞれ、肺、リンパ節および腎臓への転移が認められた。高濃度群では、これらの局所肉腫が発生したラットのうち 2 匹において、肺への転移が認められた(Druckrey, 1966)。

BD ラットに DMS を 50 mg/kg の濃度で単回皮下投与した試験では、15 匹中 7 匹が、投与後 314 日目から 740 日目の間に死亡した。死亡した動物には、大きな局所肉腫が認められ、3 匹には多発性肺転移も認められた(Druckrey, 1970)。

一方、BD ラット(12 匹/群)に DMS を 2 mg/kg および 4 mg/kg の濃度で、週 1 回、800 日間

にわたって静脈内投与した試験では、腫瘍はまったく誘発されなかった (Druckrey, 1970)。ただし、この報告は非常に内容が乏しく、かつ試験デザインにいくつかの欠点が見受けられる。

妊娠したラットを用いた試験では、8 匹に対し、DMS が 20 mg/kg 体重の濃度で、妊娠 15 日目に単回静脈内投与された。出生仔 (59 匹) は、目に見える異常を示すことなく、1 年間飼育された。この飼育期間中、7 匹に、脳、甲状腺、肝臓、子宮の悪性腫瘍が発生した。発がん性以外の毒性学的項目については、評価は行われなかった (Druckrey, 1970)。対照群に関する情報は示されていない。

**Table 4.9** Results: Survival, mean lung weight, and number of animals with benign tumours per treatment group (Schlögel 1972)

Species	Number	Concentration (mg/m <sup>3</sup> )	Mean survival (days)	Mean lung weight (g/kg bw)	Benign tumours	
					Tumours of the subcutis <sup>a</sup>	Lungadenomas
Rat	30 20	0	839617	7.34 7.47	1/25 (fibroma) 3/11 (2 fibromas, 1 mammary fibro- adenoma)	2/25 0/11
Rat	35 30	2.6 <sup>b</sup>	266301	7.48 11.68	0/21 1/16 (fibroma)	0/21 0/16
Rat	15 15	10.5	590 637	10.54 12.14	0/14 1/13 (fibroma)	1/14 3/13
rat	15 15	178	605279	10.76 10.51	1/14 (fibroma) 0/15	1/14 0/15
Mouse	25 25	0	303 539	13.21 14.30	0/8 7/11 (fibroma)	1/8 3/11
Mouse	25 25	2.6 <sup>b</sup>	287370	18.44 18.73	0/14 0/18	1/14 3/18
Mouse	15 15	10.5	308 392	12.73 15.78	0/11 1/14 (fibroma)	4/11 2/1 <sup>c</sup>
Mouse	15 15	252	248325	14.32 14.56	0/6 1/11 (axillary fibroadenoma)	0/6 3/11
Hamster	16 16	0	246 302	10.32 10.17	0/5 0/10	0/5 0/10
Hamster	20 19	2.6 <sup>b</sup>	261 244	10.96 11.17	0/16 0/12	0/16 0/12
Hamster	15 15	10.5	147 171	13.41 11.14	0/11 0/11	0/11 0/11
Hamster	31 31	105	253 144	9.73 9.92	0/25 0/26	1/25 0/26

<sup>a</sup>Tumours of the subcutis, when no further specification is provided

<sup>b</sup>During the first month animals were exposed 5 days per week (6 hours per day) to 10.5 mg/m<sup>3</sup>. The following month animals were exposed 3 times per week to 5.3 mg/m<sup>3</sup>. During the rest of the study animals were exposed 2 times per week to 2.6 mg/m<sup>3</sup>

<sup>c</sup>A female mouse with both adenomas and carcinomas of the lung is not included here but only in Table 4.10, giving the number of tumour bearing animals with a malignant tumour of the respiratory tract

**Table 4.10** Incidence of malignant tumours of the respiratory tract per number of animals examined with histological classification of the tumours (Schlögel 1972)

Conc species	0 mg/m <sup>3</sup>	2.6 mg/m <sup>3</sup> <sup>a</sup>	10.5 mg/m <sup>3</sup>	Sublethal dose	Other tumours
Rat	0/36	m : 0/21 f : 3/16 1 nasal carcinoma, 1 nasal carcinoma/ adenocarcinoma, 1 lung carcinoma	m : 3/14 f : 3/13 5 nasal carcinomas, 1 nasal carcinoma + lung carcinoma	m : 1/14 f : 1/15 1 nasal carcinoma + lung carcinoma, 1 lungcarcinoma + anaplastic carcinoma of the left eye	1 stomach adenocarcinoma in controls
Mouse	0/19	m : 0/14 f : 1/18 1 lung adenocarcinoma	m : 0/11 f : 3/14 3 lung carcinomas	m : 0/6 f : 0/11	1 a urinary bladder carcinoma in controls, 1 thorax sarcoma at 2.6 mg/m <sup>3</sup>
Hamster	0/15	m : 0/16 f : 0/12	m : 0/11 f : 1/11 1 lung carcinoma	m : 0/25 f : 0/26	none

<sup>a</sup>During the first month animals were exposed 5 days per week (6 hours per day) to 10.5 mg/m<sup>3</sup>. The following month animals were exposed 3 times per week to 5.3 mg/m<sup>3</sup>. During the rest of the study animals were exposed 2 times per week to 2.6 mg/m<sup>3</sup>

### ヒトにおけるデータ

多くの報告書で、Pell の疫学調査が引用されている (EHC 1985, HSE 1996)。この調査のデータによると、DMS の取扱作業員において、呼吸器系のがんが過度に発生しているということはない(曝露データの記載なし)。386 名の作業員集団と 43,000 名の作業員集団における肺がんの事例は、それぞれ、4 件と 257 件であった。曝露濃度に関する情報は得られていない(Thiess, 1968, 1969)。ヒトにおけるデータはいずれも品質が悪く、他の臨床徴候や対照に関する情報は提示されていない。

### 結論

DMS の発がん性試験の情報は何件も得られている。ただし、これらの試験は、被験動物数が少ない、曝露濃度が高い、ほとんどは曝露期間が短いなど、品質が低い。加えて、組織病理学的所見の情報がわずかであるか全く無いなど、報告内容が乏しい。これらの発がん性試験が行われた当時は、OECD ガイドラインが強制されていなかったことに留意されたい。そうした状況で、Schlögel(1972)の吸入試験は、DMS が発がん性を有する懸念を示す、唯一の好適な試験であると考えられる。

ヒトにおける調査から得られた情報はわずかであり、リスク評価に用いることができない。

国際がん研究機関(IARC)は、DMS について、吸入または皮下注射によってラットに主に局所的な腫瘍を生じる能力があり、動物の発がん物質(2A)に分類すべき十分な証拠が得られていると結論づけている。この結論は、本リスク評価報告書作成者の結論と一致している。実験動物を出生前曝露した場合に生じた神経系の腫瘍に関する IARC の記載については、本報告書作成者に提示されたデータ(Druckrey *et al.*, 1970)が少なすぎて適切な評価が行えないため、本報告書作成者はその正当性を裏付けられなかった。変異原性試験の結果から、DMS の作用は遺伝毒性機序によるものと想定される。EC の基準によると、DMS は、カテゴリー2 の発がん物質に分類され、R45(がんを引き起こすおそれがある)の表示に相当するとされる。指令 67/548/EEC の付属書 I に従った分類については、第 1 章を参照のこと。

#### 4.1.2.9 生殖毒性

##### 生殖能力

DMS に反復曝露された場合の生殖能力への影響や雌雄生殖器への影響については、いずれもデータは得られていない。

##### 発生毒性

Alvarez *et al.*(1997)の催奇形性試験では、妊娠ラット(25 匹/群)の鼻部のみが、0、0.5、3.7、7.9 mg/m<sup>3</sup>の濃度の DMS に、妊娠 6~15 日目にわたって 1 日 6 時間曝露された。3.7 mg/m<sup>3</sup>群と 7.9 mg/m<sup>3</sup>群で、摂餌量減少と体重増加抑制が認められた。母体毒性に関する NOAEL は、0.5 mg/m<sup>3</sup>と確定された。胎仔の奇形や変異については、対照群と曝露群間で有意差は認められなかった。最高濃度群で、胎仔体重の非常にわずかな減少が認められた。したがって、発生や発達への影響に関する NOAEL として、7.9 mg/m<sup>3</sup>が導出される。

Molodkina *et al.*(1986)によると、 $2.64 \pm 0.43$  mg/m<sup>3</sup>および  $0.29 \pm 0.02$  mg/m<sup>3</sup>の濃度の DMS に、雌雄のラットを 4 ヶ月間反復吸入曝露したが、生殖器、精子形成、精子形態への毒性影響は引き起こされなかった。また、妊娠した Wistar ラット、SHK マウス、および CBAxC57BC/GI マウスを、 $0.46 \pm 0.05$  mg/m<sup>3</sup>、 $12.6 \pm 2.2$  mg/m<sup>3</sup>、 $20.8 \pm 4.7$  mg/m<sup>3</sup>(CBAxC57BC/GI マウスのみ)の濃度の DMS に、妊娠期間全体を通して反復曝露し、ラットは妊娠 21 日目に、マウスは妊娠 18 日目に屠殺した。その結果、 $0.29 \pm 0.02$  mg/m<sup>3</sup>および  $2.69 \pm 0.43$  mg/m<sup>3</sup>の濃度では、Wistar ラットと SHK マウスに胚毒性影響は認められなかった。CBAxC57BC/GI マウスでは、着床前消失と着床後消失の増加が認められている(対照群 11.8%に対し、曝露群 20.5~29.1%、これ以上の記載なし)(Molodkina *et al.*, 1986)。この

試験は、デザインと結果についての報告内容が非常に少ないため、評価に供することが不可能であり、これまでもリスクの総合評価の際に採用されていない。

### 結論

DMS は、母体毒性が認められる濃度で吸入曝露しても、軽微な発生毒性しか誘発しないと結論づけられる。

指令 67/548/EEC の付属書 VII の基本的要件を満たすためには、生殖器に関して 90 日間の反復投与毒性試験が行われるか、または、そうした反復毒性試験とは別の生殖試験が行われる必要がある。

[参考]

## 1.4 CLASSIFICATION

Classification and labelling according to the 26<sup>th</sup> ATP of Directive 67/548/EEC<sup>4</sup>:

Classification:	Carc. Cat. 2; R45	May cause cancer.
	Muta. Cat. 3; R68 <sup>5</sup>	Possible risk of irreversible effects.
	T+; R26	Very toxic by inhalation.
	T; R25	Toxic if swallowed.
	C; R34	Causes burns.
	R43	May cause sensitisation by skin contact.

Labelling: T+ R: 45-25-26-34-43 S: 53-45

Specific concentration limits:

C >25%:	T+; R45-25-26-34-43
10% <C <25%:	T+; R45-22-26-34-43
7% <C <10%:	T+; R45-22-26-36/37/38-43
5% <C <7%:	T; R45-22-23-36/37/38-43
3% <C <5%:	T; R45-22-23-43
1% <C <3%:	T; R45-23-43
0,1% <C <1%:	T; R45-20
0,01% <C <0,1%:	T; R45

<sup>4</sup> The classification of the substance is established by Commission Directive 2001/32/EC of 19 May 2000 adapting to technical progress for the 26<sup>th</sup> time Council Directive 67/548 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances (OJ L 136, 8.6.2000, p.1).

<sup>5</sup> The entries were amended by replacing 'Muta.Cat. 3; R40' to 'Muta. Cat. R68' according to the Commission Directive 2001/59/EC of 6 August 2001 adapting to the technical progress for the 28th time Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances (OJ L 225, 21.8.2001, p.1).