IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.2　　3,3'-Dichlorobenzidine (1998)

世界保健機関　　国際化学物質安全計画

国立医薬品食品衛生研究所　　化学物質情報部

2001

国立医薬品食品衛生研究所　　安全性予測評価部

2024 改訂

目 次

はじめに

１．要約　２

２．物質の同定、物理的・化学的特性　３

３．分析方法　３

４．ヒトおよび環境中への暴露源　３

５．環境中のおける移行、分布および変換　４

６．環境中濃度とヒトへの暴露　５

７．実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較　７

８．実験動物と*in vitro*試験系に対する影響　７

９．ヒトへの影響　１２

１０．実験室と自然界の他の生物への影響　１２

１１．影響評価　１３

１２．国際機関によるこれまでの評価　１５

１３．ヒトの健康保護と緊急アクション　１５

１４．現在の規制、ガイドラインおよび基準　１６

REFERENCES　１６

APPENDIX１　SOURCE DOCUMENT　２２

APPENDIX２　CICAD PEER REVIEW　２３

APPENDIX３　CICAD FINAL REVIEW BOARD　２４

国際簡潔評価文書（Concise International Chemical Assessment Document）

No.2　3,3'-ジクロロベンジジン

序言　　http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html　　を参照のこと

１．要約

3,3'-ジクロロベンジジンのCICADは、環境経由の間接的暴露によるヒトの健康への潜在的な影響と環境への影響を評価するために、主としてカナダ政府のレビュー（1993）と米国毒物疾病登録庁（ATSDR）のレビュー（1989）に基づき、カナダ保健省環境保健部が作成した。

3,3'-ジクロロベンジジンの環境とヒトの健康への影響評価に関連する、1992年4月（環境影響データ）および、1992年10月（健康影響データ）までのデータがカナダ政府のレビュー（1993）で検討された。その後、国際有害化学物質登録制度(International Register of Potentially Toxic Chemicals) ならびにオンラインのデータベースを用いて、1995年9月の時期に至るまでのデータが更新された。

ピアレビュー、カナダ政府（1993）およびATSDR (1989) の文章の利用可能性に関する情報は付録１に記してある。本CICADのピアレビューに関する情報は付録２に記してある。このCICADは1996年11月18～20日にベルギー、ブリュッセルで開かれた最終検討委員会で検討され、出版が承認された。最終検討委員会の参加者は付録３に示してある。IPCSが1993年に作成した3,3'-ジクロロベンジジンの国際化学物質安全カード（ICSC0481）が原本のCICADに添付されており、本訳中ではリンク先を示している。

3,3'-ジクロロベンジジン（CAS番号：91-94-1）は合成の塩素化一級芳香族アミンであり、二塩酸塩の3,3'-dichlorobenzidine dihydrochloride($C_{12}H_{10}N_2C_{l2}$・2HCl)として市販されている。3,3'-ジクロロベンジジン（およびその誘導体のいくつか）は、印刷用インキ、織物、塗料、プラスチックなどの顔料製造における中間体として主に使われている。本物質は、また、金の分析定量やポリウレタンエラストマー合成における硬化剤としても使用される。

3,3'-ジクロロベンジジンに対する職業性暴露が、顔料製造工業や、3,3'-ジクロロベンジジンを原料とした顔料が長時間加熱処理される工業的プロセスの際に生じる可能性がある。ドイツと日本における製造作業場および顔料生産工場の空気中で、0.6～25 μg/m^3の範囲の3,3'-ジクロロベンジジンが検出された。

比較的低い揮発性、極めて短期の残留性、低い大気中濃度のため、3,3'-ジクロロベンジジンが、温室効果、オゾン層の破壊、あるいは地上のオゾン形成に寄与しないと予想される。入手できるデータに基づけば、3,3'-ジクロロベンジジンの水生生物に対するリスクは無視できるものと思われる。

非腫瘍性作用に基づく3,3'-ジクロロベンジジンの耐容摂取量 (tolerable intakes) の設定根拠として十分といえるデータはない。限られた試験とはいえ、3,3'-ジクロロベンジジンが複数の動物でがん原性があるという十分な証拠、および*in vivo* と*in vitro*で遺伝毒性がかなり認められたことより、3,3'-ジクロロベンジジンはヒトでの潜在的な発がん性物質と考えられている。

ヒトにおける潜在的がん原性があることと、十分な疫学的データがないことを考慮して、3,3'-ジクロロベンジジンのヒトの健康についての参考指針値 (sample health-based guidance value) が、本物質の発がん作用の強さ（すなわち、$TD_{0.05}$）に基づいて導入された。

その発がん作用の強さは、ChR-CDラットに最大488日間1000 ppmの3,3'-ジクロロベンジジンを給餌して行われた、限定的ではあるが最もよく報告された慢性試験から算出されたものである。$TD_{0.05}$は直線比例補間法によって算出されたが、このとき、体重換算から体表面積換算に変換し（活性代謝物は確認されていないので、体重を2/3乗する）、暴露期間を2年未満に補正し、投与量を0.74～1.4 mg/kg体重/日の範囲と換算している。

この$TD_{0.05}$値の最低範囲（すなわち、0.74 mg/kg体重/日）を、例えば5000～50000で除して得られた値（すなわち、1.48×10^{-5}～1.48×10^{-4} mg/kg体重/日）は、経口摂取の指針値として適切であると考えられる。この安全係数は種々の機関で"実質的に無視しうる"と一般に考えられている低用量リスク評価に際して用いられる安全係数（すなわち、10^{-6}～10^{-5}）と同様に、十分に安全性を確保している。本物質の環境中における予測濃度、または全般的に不検出であったという合衆国およびカナダにおける限られた監視データによる暴露試算値に基づけば、公衆の（一般環境下での間接的暴露による）3,3'-ジクロロベンジジンの一日総摂取量は、導入された上記の参考指針値よりも数オーダーも低い。

２．物質の同定、物理的・化学的特性

3,3'-ジクロロベンジジン（CASno.91-94-1;3,3'-dichloro-4,4'-biphenyldiamine,3,3'-4,4'diaminobiphenyl,4,4'-diamino-3,3'-dichlorobiphenyl）は、合成の一次芳香族塩素化合物の一種であり、室温では、灰色から紫がかった結晶固形物である。蒸気圧は低く（1mPa、22℃）、水溶性も低い（0.4 mg/100ml、22℃）。また、log n-octanol/water分配係数は3.02である。3,3'-ジクロロベンジジンは、通常、dihydrochloride塩、3,3'-ジクロロベンジジンdihydrochloride ($C_{12}H_{10}N_2Cl_2$・2HCl)（カナダ政府,1993）として市販されている。3,3'-ジクロロベンジジンのその他の物理化学的特性については、International Chemical Safety Cardに示されている。

３．分析方法

環境中に存在する3,3'-ジクロロベンジジンの分析には、通常、ガスクロマトグラフィー／質量分光、キャピラリ―カラム ガスクロマトグラフィー／フーリエ変換赤外分光光度計、および高速液体クロマトグラフィーなどが広く用いられている。大気中の3,3'-ジクロロベンジジンの検出限界は、3 μg/m^3と報告されており、一方、水中での3,3'-ジクロロベンジジンの検出限界は、0.05から50 μg/Lである（IARC,1982;ATSDR,1989）。窒素-リン検出あるいは原子捕獲のいずれかの方法を用いて計測した場合、食品（魚など）における3,3'-ジクロロベンジジンの検出限界は20 ppb（μg/kg）以下であるという。土壌中や沈殿物中に存在する3,3'-ジクロロベンジジンの量については分析法がなく、明確にされていない（ATSDR,1989。生物材料（例えば尿）中の3,3'-ジクロロベンジジンの検出限界濃度は、電子捕獲あるいはルビジウム高感度熱イオン法を用いたガスクロマトグラフィー技術によって、60 ppt（ng/L）と報告されている（HSDB,1995）。

４．ヒトおよび環境中への暴露源

3,3'-ジクロロベンジジンが自然界に存在することはない。3,3'-ジクロロベンジジン（および幾つかの誘導体）は、主として、印刷インク、繊維、塗料およびプラスチックに用いるdiarylide yellowまたはアゾ系赤色素などの生産過程で、中間物として用いられている。また、金の分析同定にも用いられており、ポリウレタン弾性剤の合

成のための硬化剤としても用いられている（GerardeおよびGerarde,1974；カナダ政府,1993）。

世界的に見ると、3,3'-ジクロロベンジジンの生産量は、1983年で、7000～10000トンの範囲にあると見積もられており、欧州では、3900～4200トンが合成されている。日本では、1992年および1993年に、それぞれ、約3170トンおよび3400トンが生産されている。ドイツでは、1989年に約2500トンの3,3'-ジクロロベンジジンが生産されている（輸出はされていない）。1983年には、3,3'-ジクロロベンジジン自体あるいはその塩類として110万ポンド（500トン）が米国に輸入されていた。1987年には、990万ポンド（4490トン）の3,3'-ジクロロベンジジンが米国で消費されている。3,3'-ジクロロベンジジンは、カナダでは生産されていないが、定期的に輸入されていた。カナダにおける輸入量は、1986～1989年までの期間に21～109トンの範囲であると報告されている（ATSDR,1989;Chemicals Daily,1993,1994;カナダ政府,1993;Law,1995）。

3,3'-ジクロロベンジジンは、色々な状況のもとで環境中に入ってくる。例えば、生産過程、保存、運搬、使用、あるいは3,3'-ジクロロベンジジンを含む材料を廃棄する場合などが考えられる。定量的なデータはないが、最も大量の流出は、3,3'-ジクロロベンジジンを含有している材料を生産している工場や3,3'-ジクロロベンジジンを含む顔料の分解からくる直接的な放出によるものと考えられる（カナダ政府,1993）。

米国で、1988年に、生産工場を通して環境中への流出された3,3'-ジクロロベンジジン量は、6トンと見積もられている。ドイツでは、種々の工場施設から排水中に流出された3,3'-ジクロロベンジジンの量は、1989年で、0.095トン以下であると見積もられている。カナダでは、1989年に、環境中に工場から放出された3,3'-ジクロロベンジジンの総量0.1トンであったという（カナダ政府,1993;Law,1995）。

５．環境中における移行、分布および変換

水の表面から、空気中に発散する3,3'-ジクロロベンジジンの半減期は、72 日と見積もられてきた。水中では、3,3'-ジクロロベンジジンは、光酸化、光分解、および生分解などによって分解され、3,3'-ジクロロベンジジンの水中における半減期は10 分以内と見積もられている。水を媒体とする場合の3,3'-ジクロロベンジジンの半減期は、モノクロロベンジジン、ベンジジン、および多くの明るい色の水不溶物などを含む主な光分解生成物のいくつかとともに光の強さに比例している。事実、強い光のもとでは、水中の3,3'-ジクロロベンジジン、mono-chlorobenzidineやbenzidineは、15 分後に、殆ど残留していない（Banerjeeら,1978;カナダ政府,1993）。

3,3'-ジクロロベンジジンは、自然界に存在する水棲の微生物によって容易に分解されず、強い抵抗性を示す。3,3'-ジクロロベンジジンの半減期は、水の表面域の場合と、嫌気性の底に近い水域で、それぞれ、4-26 週および16-10 週であるという（カナダ政府,1993）。

3,3'-ジクロロベンジジンは、土壌、堆積物や軟泥に強く結合しているため、非常に安定している。土壌では、3,3'-ジクロロベンジジンは、好気的および嫌気的な条件下で、徐々に石化する。土壌中での、3,3'-ジクロロベンジジンの好気的な分解半減期は、4から26 週の範囲にあるとみなされている。ジクロロベンジジンは、粘土中に存在する金属イオンによっても酸化される（BUA,1993;カナダ政府,1993；HSDB,1995）。

空気中での3,3'-ジクロロベンジジンの光分解および光酸化の半減期は、それぞれ、1.5-5分および0.9-9 時間であると見られている（カナダ政府,1993）。

3,3'-ジクロロベンジジンは、水棲生物相に蓄積する可能性がある。魚を、1 リットル当たり、5あるいは100 μg [^{14}C] の3,3'-ジクロロベンジジンに暴露すると、96-168 時間以内に平衡に達したという研究に基づき、ブルーギル（Lepomis macrochirus）による試験では、生物濃縮指数は約500であると報告されている。（Appletonおよび Sikka,1980）。他の試験では、ある種の魚（golden orfe, Leuciscus idus melanotus）で、3日の生物蓄積指数は610、活性化された軟泥で、5 日の指数は3100、また、藻類（Chlorella fusca）では、1 日の生物蓄積指数は940であると報告されている (Freitagら,1985)。

６．環境中濃度とヒトへの暴露

6.1　環境中濃度

3,3'-ジクロロベンジジン大気中のレベルに関して役に立つデータはあまりないが、米国において、色素材料を扱う2 箇所の生産工場の近郊周囲で、3,3'-ジクロロベンジジンは検出されなかったという報告がある(Narangら,1982;Rigginら,1983)。

3,3'-ジクロロベンジジンの水中の濃度レベルは、検出されないか（0.25 μg/Lが検出限界であるという報告のみ）、または0.3 μg/Lまでの範囲であるという報告が、フランス、英国、オランダ、スイス、ドイツ、スペインおよび米国などの研究から得られている（Staplesら,1985;Vallsら,1990;Slobodnikら,1993）。

特定された唯一の関連研究では、3,3'-ジクロロベンジジンは、カナダのオンタリオにおける2箇所の市営水道水のサンプル中には検出されていない（検出限界は0.02 ng/L）（Malaiyandiら,1987）。

汚染されていない土壌中での3,3'-ジクロロベンジジンのレベルについては、はっきりしたデータはないが、本剤は米国（サンプルの収集場所は不明）やスペイン（バルセロナのBesos川から収集したサンプル）の沈査物中には、検出されていない（Staplesら,1985;Vallsら,1990）。食品中の3,3'-ジクロロベンジジンのレベルに関する情報はない。3,3'-ジクロロベンジジンが水棲生物の体内に蓄積するという性質はあるが、米国で収集された生物相では,本剤は検出されなかった（Staplesら,1985）。

米国内の3,3'-ジクロロベンジジン汚染地域（企業あるいは地方自治体）の汚物あるいは汚水中では、全く検出されないか（されたとしても検出限界は20 μg/L）、あるいは120 μg/Lまでの範囲であり、また土壌あるいは地下水では、全く検出されないか（検出限界は0.66 mg/kg）あるいは20 mg/kgまでであるという（Frickeら,1985;SmithおよびWeber,1990;US EPA,1990a,b;BUA,1993）。

カナダの環境中での3,3'-ジクロロベンジジン濃度レベルとその動態は、Mackayと

Paterson (1991) によるコンピュータモデルでは、レベルIII飛散度に相当している。これは、本剤の物理化学的特性や変換半減時間（Howardら,1991）、また、生産あるいはカナダへの輸入総量の1%が、米国のToxic Release Inventoryで報告された量と似た比率で種々の媒体に移行しているという仮定を考慮に入れた結果である。この結果は、安定した条件下で、大気中、水中、および、土壌中に流出される3,3'-ジクロロベンジジンの割合が、それぞれ、0.001%以下、99.75%、および、0.001%以下であることを示唆している。上記モデルによれば、大気、水、および、土壌中に存在する3,3'-ジクロロベンジジンの平均濃度は、それぞれ、$7.6x10^{-16}$ μg/m^3、3.4x10 ng/L、および、$1.1x10^{-16}$ μg/g乾燥重量となる（カナダ政府,1993）。3,3'-ジクロロベンジジンは土壌や水中沈殿物に強く結合するため、バイオアベイラビリティは減衰していると考えられる。

6.2　ヒトへの暴露

一般のヒトが環境中で暴露される3,3'-ジクロロベンジジンの濃度は、媒体の種類や、体重の違いあるいは摂取経路などによって計測あるいは予測された濃度に基づいて推定されている。関連データが入手可能であるため、ここで予測された暴露濃度は、主として、カナダおよび米国から得られたデータに基づくものである。非常に限られたデータであるという見解から、これらの予測は、主に、種々の媒体から暴露された場合の代表的な相対値を明らかにしようとしたものである。それぞれの国は、自国のデータを基に、ここに概略を示す同じような手法によって、総暴露量を評価するよう推奨されている。

男性や女性の平均体重を64 kg、1 日当たりの吸入量を22 m^{3}とし（IPCS,1994）、また、3,3'-ジクロロベンジジンは米国における色素生産工場近郊の大気中では検出されなかったという報告で示された本剤の検出限界（0.1 ng/m^3）に基づけば、一般の人々への大気からの平均摂取量は、$3.4x10^{-5}$ μg/kg体重／日と見積もられる。カナダにおける周辺大気中の3,3'-ジクロロベンジジンの予測濃度（飛散モデルによる）が、$7.6x10^{-16}$ μg/m^{3}であることから、3,3'-ジクロロベンジジンの一般人の大気中からの平均摂取量は、もっと低い（即ち、$2.6x10^{-16}$ μg/kg体重／日）であると予測される。

成人の1日の水摂取量が1.4リットル、平均体重が64 kg（IPCS,1994）、また、カナダの2箇所の市営水道水に本剤が検出されなかったという分析報告中に示された3,3'-ジクロロベンジジンの検出限界（0.02 ng/L）に基づけば、一般の人々が飲料水から摂取される3,3'-ジクロロベンジジン平均量は、$4.4x10^{-7}$ μg/kg体重／日よりも少ないと予測される。しかしながら、カナダにおける水域では、3,3'-ジクロロベンジジンの濃度は$3.4x10^{-7}$ ng/Lとの予測に基づき、一般の人々が飲料水として摂取する3,3'-ジクロロベンジジンの量は、$7.4x10^{-12}$ μg/kg体重／日になると推定される。

食品から摂取される3,3'-ジクロロベンジジンの量については、適切なデータが見当たらない。また、土壌中の3,3'-ジクロロベンジジン量レベルに関する研究でも明確に測定されていないが、カナダにおける土壌中の3,3'-ジクロロベンジジンの予想濃度が$1.1x10^{-16}$ μg/gであり、平均体重が64 kg（IPCS,1994）の成人が、１日20 mgの土を摂取するとした場合、3,3'-ジクロロベンジジンの土壌からの摂取量は、$3.4x10^{-12}$ μg/kg体重／日と見積もられる。

一般の人々は、市場製品、例えば、微量のbenzidine yellowを含むペンキ，ラッカーやエナメルのスプレー剤、あるいは、3,3'-ジクロロベンジジン由来のアゾ色素などを使用する際に暴露を受ける（ATSDR,1989）。しかしながら、本剤由来の色素あるいは洗

剤を含む製品の中に、どの位のレベルで3,3'-ジクロロベンジジンが入っているかという定量的なデータは存在しない。

職場での3,3'-ジクロロベンジジン暴露（主として吸入や皮膚接触）は、色素生産工場や、3,3'-ジクロロベンジジンを基調とした色素を長時間加熱する（例えば，色を付けたプラスチックやフイルム、あるいは、ポリプロピレン繊維の回転染色法の場合）など、工業上の応用時に起こる可能性がある（US EPA,1990c；US DHHS,1994）。ドイツ（ATSDR,1989）あるいは日本（US EPA,1980）の色素生産工場の職場の室内大気中で、3,3'-ジクロロベンジジンが、0.6以下から25 μg/m^{3}のレベルで検出されたという。

７．実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較

げっ歯類（すなわち、ラット）における、3,3'-ジクロロベンジジンの肝臓代謝は、ミクロソームにあるシトクロムP-450およびフラビン含有モノオキシゲナーゼ酵素複合体による非常に反応性の高いN-酸化中間体への酸化が関与すると考えられている。3,3'-ジクロロベンジジンの誘導体のN-酸化中間体は、確実に同定されているわけではないが、それが、細菌や哺乳類動物系で（例えば、DNA結合に関して）変異原性あるいは遺伝毒性の原因となっていると信じられている（カナダ政府，1993）。

ヒトにおける3,3'-ジクロロベンジジンの代謝に関する定量的なデータは殆どない。3,3'-ジクロロベンジジンを経口的に投与されたボランティアの尿中には、少量（約1-2%）の3,3'-ジクロロベンジジンから生成されたフリー型あるいはグルクロ酸抱合体のN-hydroxyacetyl誘導体が検出されている。本剤に職場で暴露された労働者の尿中に3,3'-ジクロロベンジジンが検出（296 μg/L）されたことから、3,3'-ジクロロベンジジンは、皮膚暴露によって、皮膚から容易に吸収されるものと考えられる（BUA,1993）。

3,3’-dichloro-N-acetylbenzidine,3,3’-dichloro-N,N’-diacetylbenzidineおよび抱合代謝（同一性については不明）は、3,3'-ジクロロベンジジンをラットに経口的に与えた場合に尿中に検出される。3,3'-ジクロロベンジジンの代謝物がヘモクロビン，肝脂肪あるいは腸管や膀胱上皮あるいは肝臓のDNAと共有結合することが*in vivo*で暴露された実験動物（例えば、げっ歯類）で観察されている（カナダ政府，1993）。

８．実験動物および*in vitro*試験系に対する影響

8.1 単回投与

実験動物による3,3'-ジクロロベンジジンの急性毒性（フリーあるいはdihydrochloride塩の形のいずれか）は低く、ラットおよびマウスの経口投与で、それぞれ、3,820 mg/kg体重および488 mg/kg以上である（カナダ政府，1993）。これらの試験では、胃腸内の充血あるいは出血が主な症状であった（ACGH,1991）。急性毒性に関する総説において、American Conference of Governmental and Industrial Hygienists (ACGIH,1991) は、１g/kg体重の3,3'-ジクロロベンジジンを24 時間にわたって皮下投与した際に、5 匹中4 匹のウサギが死亡したことを報告しているが、その後の追加試験は提示されていなかった。ネコを用いた試験で、最大50 mg/kg体重の3,3'-ジクロロベンジジンを急性投与（投

与経路は不明）した際、血中のメトヘモグロビンが僅かながら上昇（1.3%まで）しただけであったが、Heinz小体の数は4倍に増加した（BUA,1993）。

8.2 刺激性および感作性

3,3'-ジクロロベンジジンの実験動物を用いた感作性のデータは見当たらないが、本剤の刺激性については、限られてはいるが報告がある。BUA（1993）は、100 mgの3,3'-ジクロロベンジジンをウサギの結膜内に投与した場合に、何らの刺激あるいは感受性の兆候（`symptoms of intolerance'）も見られなかったと報告しているが、その追加データは提示されていなかった。

8.3 短時間暴露

3,3'-ジクロロベンジジンを実験動物に短時間繰り返し投与した場合の毒性影響に関する報告はない。

8.4 長時間暴露

8.4.1 亜慢性的暴露

3,3'-ジクロロベンジジンに腫瘍形成がないことを評価するような亜慢性試験は見当たらない。

8.4.2 慢性的暴露および発がん性

3,3'-ジクロロベンジジンに腫瘍形成能がないことを適切に評価するような慢性試験は見当たらない。いくつかの初期の限定内な発がん性試験（表１に要約）では、3,3'-ジクロロベンジジンは、実験動物に対して腫瘍の発生を増加させ、時には比較的短期の投与後に増加した。ChR-CDラットでは、0あるいは1000 ppmの3,3'-ジクロロベンジジンを混ぜた餌を488日間まで投与した場合、それぞれ雌では、3／44および26／44、雄では、0／44および8/44の比率で、乳線がんが発生したという（Stulaら,1975）。雄では、対照および3,3'-ジクロロベンジジン処理群で、Zymbal腺のがんの出現率は、それぞれ、0／44および8／44であり、また、顆粒球性白血病の出現率は2／44および9／44であった。限られた試験ではあるが、ビーグル犬を用いた小規模の試験で、ゼラチンの中に、約10.4 mg/kg体重の3,3'-ジクロロベンジジンを入れて、週に3あるいは5 回、7.1 年にわたって投与した場合、肝細胞がんおよび膀胱がんの発生率が対照に比べて上昇した（$p<0.025$）という（Stulaら,1978）。ICR/JCL雄マウスに、3,3'-ジクロロベンジジンを0あるいは1000 ppm 餌に混ぜて12ヶ月以上与えると、肝腫瘍が早期に（6および12ヶ月後）に現れるが、12ヶ月目では、肝臓がんの出現率は、対照群および処理群それぞれ、2／21および18／18（$p<0.001$）であった（Osanai,1976）。

雌のマウスで、妊娠の最終週に3,3'-ジクロロベンジジンを5 回皮下に投与した場合、生まれてきた子供に発生したリンパ球性白血病の発生率は、対照と比べて増加した（0／30に対し7／24；統計学的有意性は不明）（Golubら,1975）。ハムスターを使った実験

では、あいまいな結果であった（Saffiottiら,1967;Sellakumarら,1969）。その他の研究は（Pliss,1959,1963;Tsudaら,1977）は、3,3'-ジクロロベンジジンの発がん性の証拠の重みづけを評価するには、プロトコールや報告書の面から、殆ど貢献していない（表1）。

表１．3,3'－ジクロロベンジジンの発がん性

試験プロトコール	結果	コメント	引用文献
雌ビーグル犬(n=6)に3,3'-ジクロロベンジジン（ゼラチンカプセルに100 mg）を6週間にわたり、週に3回投与、その後、7.1年まで、週5回投与した（平均用量は暴露毎に約10.4 mg/kg体重）。無処理対照動物6匹を8.3-9.0年後に屠殺。	膀胱がんおよび肝細胞がんの出現率は、3,3'-ジクロロベンジジンに暴露され、6.6年間生存した動物で、それぞれ、5/5（$p<0.025$）および4/5($p<0.025$)であった。無処理対照群では、肝臓あるいは膀胱に腫瘍は見られなかったが、4/6匹に乳がんが発生したという（動物の老化と関係がある）。	動物数が少ない。雌だけが使用されている。寿命との比率に限度がある。	Stulaら,1978
一群のChR-CDラット（n=50匹/性）に0あるいは1000 ppm（0.1% w/w)の3,3'-ジクロロベンジジンを餌に混ぜ、488日間投与（0あるいは50 mg/kg体重／日）。	3,3'-ジクロロベンジジンの0あるいは1000 ppmを餌で投与されたラットでの乳がんの発生率は、それぞれ、雌では、3/44あるいは26/44（$p<0.05$）であり、雄では、0/44あるいは7/44($p<0.05$）であった。雄のラットでは、Zymbal腺のがんの発生率が0/44あるいは8/44($p<0.05$）を示し、また、顆粒球白血病の発生率は、対照群および3,3'-ジクロロベンジジン処理群で、それぞれ、2/44および9/44（$p<0.05$）であった。	雄と雌では寿命と暴露との比率に限度がある。	Stulaら,1975
雄（n=35）および雌（n=15）Rappolovoラットに、ひまわり油に溶かした3,3'-ジクロロベンジジンを餌に混ぜて12ヶ月間、週６回投与（4.4%溶液を0.5-1.0 ml）。対照群（n=130）には、注射で、octadecylamineおよびstearylamineを10ヶ月投与、23ヶ月間観察した。	3,3'-ジクロロベンジジンの暴露後、最初に腫瘍が見られた時（正確には不明）に生存していた動物の79%（23/29）に腫瘍（Zymbalおよび乳腺、膀胱、および造血系）が観察されたが、対照群では、観察されなかった。	動物数が少なく、単独の用量であり、適切な対照がない。また、報告書が不完全（腫瘍の発生した個体の性が不明。腫瘍の性質および発生率が不明。	Pliss,1959

Rappolovoラット（性および数は不明）に、3,3'-ジクロロベンジジンのある量を餌に混ぜて10-13ヶ月与えた（用量は不明）。50匹（その中25匹は、ひまわり油を投与）を対照群とした。	3,3'-ジクロロベンジジンを餌で与えたラットの86%に、腫瘍（骨、乳腺、膀胱など）が観察された。対照群の一匹だけに腫瘍（肝がん）が認められた。	適切な対照がない。プロトコールおよび結果（腫瘍性質および発生率んど）の記述が不完全である。	Pliss,1963
雄Wistarラット（n=18）に、0あるいは0.03%（w/w）の3,3'-ジクロロベンジジンを含む餌（0あるいは300 ppm）40週間与えた（0あるいは15 mg/kg体重／日）。	0あるいは300 ppmの3,3'-ジクロロベンジジンを含む餌で40週に渡り投与された動物には、膀胱、肝臓いずれにも病理組織学的異常は見られなかった。	暴露期間に限度があること。動物数が少ないこと。雄にのみ使用。病理組織学的観察に限度がある。	Tsudaら,1977
雄ICR/JCLマウス（n=26）に、0あるいは0.1%（w/w）の3,3'-ジクロロベンジジンを含む餌（0あるいは1,000 ppm）12ヶ月間与えた（0あるいは130 mg/kg体重／日）。	12ヶ月後に、対照群および3,3'-ジクロロベンジジン投与群で、それぞれ、2/21および18/18（$p<0.001$）の率で肝がんが発生した。	動物数が少ない。雄のみ使用。肝臓腫瘍の性質に関する記載が不十分。	Osanai,1976
雄（n=51）および雌（n=22）のD系マウスに、3,3'-ジクロロベンジジンを含む餌（1.1%溶液の0.1 ml）を10ヶ月間与え、18.5ヶ月まで観察。対照については情報なし。	18.5ヶ月で、3,3'-ジクロロベンジジン投与マウスで、肝がんおよび血管腫が、それぞれ、2/18および2/18の率で発生した。	動物数が少なく、単独用量であり、適切な対照がない。結果の記述が不完全（腫瘍の発生した個体の性が不明。腫瘍の性質および発生率が不明。	Pliss, 1959
シリアンゴールデンハムスター（n=30/性）に、0あるいは0.1 %（w/w）の3,3'-ジクロロベンジジンを含む餌（0あるいは1,000 ppm）を生涯にわたって与えた（0あるいは90 mg/kg体重／日）。	1,000 ppmの3,3'-ジクロロベンジジンを餌に混ぜてハムスター投与した場合、膀胱の病理学的に見て何ら発がん性を疑う所見はなかったが、定量的な実験結果は示されていない。	グループのサイズが小さく、公表されたデータ関する報告が不適切である。	Saffiottiら,1967

雄雌のハムスター（n=30/性）に、0あるいは0.3%（w/w）の3,3'-ジクロロベンジジンを含む餌（0あるいは3,000 ppm）を与えた（0あるいは270 mg/kg体重／日）。	3,3'-ジクロロベンジジン暴露群で、４種の移行型の膀胱がん、肝細胞および胆管性の腫瘍、および瀰漫性の慢性的肝臓内 胆管炎など（63%）が誘発された。	動物数が少なく、データの報告が不完全である（腫瘍をもつ個体の性、種々の腫瘍の発生率、非暴露対照群の結果などが不明）。	Sellaku marら,1969

8.5 遺伝毒性および関連試験

3,3'-ジクロロベンジジンに遺伝毒性があることは、*in vivo*および*in vitro*試験いずれにおいてもはっきりしている（表2）。*in vitro*では、3,3'-ジクロロベンジジンはサルモネラに対して変異原性を示し、ヒト細胞に対して姉妹染色分体交換並びに不定期DNA合成を誘発し、また、ラットの胎仔細胞に対しても形質変換を誘導する。*in vivo*試験では、3,3'-ジクロロベンジジンはマウス骨髄細胞に小核を誘発し、ラットの肝臓に不定期DNA合成を誘導するとともに、マウス骨髄細胞に染色体異常を誘発する。

表２．3,3'－ジクロロベンジジンの遺伝毒性

		結果		
試験法／細胞系	試験の指標	代謝活性化 あり	代謝活性化 なし	参考文献
***In Vitro* 試験**				
サルモネラ菌種	遺伝子突然変異			Garner et al.,1975；Anderson& Styles,1978；Lazear ら,1979；Reid ら,1984；Savard & Josephy,1986；Iba,1987；Messerly ら,1987；Ghosal & Iba,1992；You ら,1993
TA98		+	+	
TA100		+	-	
TA1535		±	ND	
TA1538		+	+	
ヒト B-リンパ芽球	染色分体交換	+	+	Shiraishi,1986
HeLa S3 細胞	不定期 DNA 合成	+	N D	Martin ら,1978
ラット胎仔細胞	形質変換	ND	+	Freeman ら,1973
***In Vivo* 試験**				
ICR-SPF ﾏｳｽ（経口）	小核試験	+	NA	Cihak & Vontokova,1987
Alpk:APﾗｯﾄ（経口）	不定期 DNA 合成	+	NA	Ashby & Mohammed,1988
マウス[a]（腹腔内投与）	染色体異常	+	NA	You ら,1993

NA= 適応不可； ND=データなし

[a]：系統は不明

8.6 生殖毒性および発生毒性

3,3'-ジクロロベンジジンを子宮に投与したマウス（母親に皮下注射）で、移植腎臓組織における過形成変化の出現率が対照群と比べて上昇したという（Shabadら,1972）。

8.7 免疫学的および神経学的影響

3,3'-ジクロロベンジジンの免疫学的影響に関する研究は見当たらない。神経学的影響については、3,3'-ジクロロベンジジン（100 mgを週3 回、6 週間にわたって投与した後、試験実施期間，週に5 回とした）を雌のビーグル犬に、42ヶ月経口投与し、痙攣やニューロンにおける変性の有無について観察した結果だけに絞られる（Stulaら,1978）。

９．ヒトへの影響

3,3'-ジクロロベンジジンに暴露された場合の影響に関するケースレポートは見当たらない。また、3,3'-ジクロロベンジジンのヒトの皮膚や眼に対する刺激性についての臨床的研究も見当たらないが、一つの研究（限度付き）で、職業上、3,3'-ジクロロベンジジンに暴露された場合、皮膚炎が見られたという報告はある（Gerarde,1974）。

同定された疫学的データは、3種類の生産工場の職員のがんに関する限られたものである。職業的に暴露された集団、109人（Maclntyre,1975）、35人（Gadian,1975）、あるいは207人（GerardeおよびGerarde,1974）に関する資料では、膀胱がんで亡くなったという報告はない。これらの3つの研究は全て不充分なものである。即ち、その中には、少数の個人が扱われていたり、観察期間が比較的短いものであったり（20年以内など）、また、適切な対照群がないなど、方法論的に問題がある（GerardおよびGerard,1974;Gadian,1975）。従って、これらの研究は暴露との関連については、ほんの限られたデータに過ぎない。これらの研究で対象とされた職場の人々の中には、同時に他の物質に暴露されている者もいる。

１０． 実験室と自然界の他の生物への影響

10.1 水棲動物環境

3,3'-ジクロロベンジジンの水棲生物に対する急性毒性のデータは極めて少ない。Microtox試験では、細菌に対するIC_{50}は0.06 mg/Lであるという報告がある（DutkaおよびKwan,1981）。Sikkaら（1978）によればブルーギル (Lepomis macrochirus) の48 時間のLC_{100}は、2 mg/Lであるというが、この場合、3,3'-ジクロロベンジジンの0.5 mg/Lを96 - 120時間暴露した後、50%死亡率を求めている。定量的に化学構造と作用との相関性を見ると、fathead minnow (Pimephales promelas), 虹鱒（Oncorhynchus mykiss)およびgolden orfe (Leuciscus idus melanotus)における96時間のLC_{50}は、それぞれ、3 mg/L以上、3 mg/L、および1.5 mg/Lであると見積もられている（カナダ政府，1993）。

10.2 地球環境

3,3'-ジクロロベンジジンの野生哺乳類、地球上の生物、鳥類、沈積物あるいは土中の生物に対する毒性に関するデータはない。

１１．影響評価

11.1 健康影響の評価

11.1.1 有害性の同定と濃度依存性に関する評価

3,3'-ジクロロベンジジンの発がん性に関するデータは、限られており、職業的に暴露された個人の健康に関する3つの研究（Gerarde および Gerarde,1974;Gadian,1975;Maclntyre,1975）に留まる。これらの研究では、3,3'-ジクロロベンジジンの職業的暴露とがんの発生率の上昇や死亡率との関連については、不明であるが、これらの研究の限界を含めて，入手し得る情報から、3,3'-ジクロロベンジジンのヒトへの発がん性を評価することは不適当であると考えられる。

3,3'-ジクロロベンジジンの非腫瘍性変化に関して入手したデータについては評価できなかった。3,3'-ジクロロベンジジンは、ラット、マウス、犬のみならず恐らくハムスターに対しても発がん性を持つとの報告がある (Pliss,1959,1963；Sellakumarら,1969；Stulaら,1975,1978；Osanai,1976)。しかしながら、これらの研究に使われた動物数は少なく，単回処理であること、また比較的短時間の暴露であることや、病理組織学的分析やデータの報告が十分ではないことを鑑み、評価するのに限界があることを明記するべきである。

3,3'-ジクロロベンジジンが、種々の動物系に発がん性を示し，また、細菌や哺乳類細胞に対して*in vitro*および*in vivo*共に、遺伝毒性を示すという事実が十分あるので、本剤は遺伝毒性を伴う発がん性物質であり、その発がん性が、健康評価の重要な指標である。

3,3'-ジクロロベンジジンの発がん性の強さ（$TD_{0.05}$）即ち、腫瘍の発生率が5%上昇する用量は、Stulaら（1975）の研究で000 ppmの3,3'-ジクロロベンジジンを餌に混ぜて与えたChR-CDラットにおける1、乳腺がん (雄と雌に繊維腺腫および腺がんが発生し（混合型）)、顆粒球系白血病（雄）やZymbal腺がん（雄）の発生率が上昇したことに基づいて特徴づけられている。本研究では、他の入手した研究と比べて動物数が比較的多く（n=50）使用されており、定量的評価にも最も役立つものである。また、本研究のプロトコール並びに結果の記述は適切であった。しかしながら、本研究では、単独の用量のみが使われ、投与期間も2 年間以内（488 日まで）であることを明記すべきてある。Osanai (1976) が行った研究では、限度があり、腫瘍の発生率から$TD_{0.05}$を計算することはできない。ここでは、動物数が少ないこと、単独な性あるいは用量のみが用いられ、観察期間も比較的短いのみならず、病理組織学的分析やデータの報告が不十分であった。しかし、その値は、Stulaら（1975）の値よりも低いようである。

Stulaら（1975）がラットを用いて行った混餌実験（50 mg/kg体重／日）に基づき、体重・体表面積比の補正（活性を持つ代謝物の同定がないことから、指数を2/3とする）

や、暴露期間が2年以内であったことなどを考慮して、比例補間法によって計算されたTD$_{0.05}$値は、0.74 mg/kg体重／日（雌における乳がんの場合）から、14 mg/kg体重／日（雄における顆粒球系白血病の場合）の範囲となる。

入手可能なデータは3,3'-ジクロロベンジジンの吸入によるTC$_{0.05}$を計算するための基礎データとしては不十分である。

11.1.2　3,3'-ジクロロベンジジンに対する規制値の評価

入手データによれば、3,3'-ジクロロベンジジンには、遺伝毒性を伴う発がん性があることから、できる限り、暴露を控える必要がある。3,3'-ジクロロベンジジンの発がん性の強さに鑑み、各所轄官庁によって、暴露の限界範囲や、の導出や環境媒体の性質に関する判断を可能にする基礎として以下の定量的なガイダンスが提供されている。入手したデータの範囲では、一般の人々が3,3'-ジクロロベンジジンに暴露される主な媒体に関して、なお不明であるが、職場環境では吸入や皮膚接触が問題となる可能性はある。非腫瘍性の影響については、3,3'-ジクロロベンジジンの許容摂取量を算出し得るような適切なデータは見当たらない。

遺伝毒性を伴う発がん性物質の暴露をできるだけ避ける必要はあるが、TD$_{0.05}$（0.74 mg/kg体重／日）の下限値を、例えば、5000-50000（1.48x10^{-4}からx10^{-5} mg/kg体重／日）で除した値が、摂取した媒体の規制値として適当かも知れない。この範囲であれば、様々な機関が一般に「本質的には無視し得る」程度（10^{-5}-10^{-6}）であると考えている低濃度リスク評価の範囲と矛盾はなく、防御に役立つと思われる。しかしながら、本基準に用いた上記の重要な研究結果（Stulaら,1975）の解釈に当たっては、限界のあることを認識しておくべきであろう。

大気における3,3'-ジクロロベンジジンに関しては，ガイダンス値を設定できるような適切なデータは見受けられない。

11.1.3　環境中サンプルの特性

3,3'-ジクロロベンジジンの一般環境でのヒトに対する間接的な暴露につき、ここで提示された比較を解釈するために役立つデータは極めて乏しいことに留意する必要がある。前記項目6.2項では、モニタリングの研究での検出限界を含め、暴露によるサンプル測定値を示したが、カナダでは、本剤を検出できないあるいは予測した濃度ではなかった。この事実からすると、一般のヒトが一般環境下で、間接的に暴露された場合には、3,3'-ジクロロベンジジンの1日当たりの総摂取量は、上記で得られたサンプル基準値よりも数倍も低いオーダーとなる。同定したデータは、3,3'-ジクロロベンジジンの職業環境での暴露量を推定するための基本材料としては不適当である。

11.2　環境影響の評価

3,3'-ジクロロベンジジンは、比較的低蒸発性であり、残留時間が極めて低く、しかも、大気中には低濃度しか存在しないことから、温室効果、オゾン層の破壊、あるいは地表のオゾン形成に対してあまり影響を及ぼさないと思われる。

水中の生物で最も感受性があり、検出に用いられてきたものは、Microtoxで用いる細菌であり、IC_{50}値は0.06 mg/Lである。この値は、水中（0.25以下-0.3 μg/L）での測定レベルよりも200-240倍以上も大きく、また、カナダで検出された最悪の値を示した水の場合（$3.4x10^{-7}$ ng/L）の約$1.8x1,0^{11}$倍になる。同様に、3,3'-ジクロロベンジジンの96 時間LC_{50}は、最も感受性の高い魚の種類（bluegill sunfishで0.5 mg/L）で、水中で検出される濃度の約1670から2000倍以上であり、また、水中で予測された濃度よりも$1.4x10^{12}$倍に相当する。3,3'-ジクロロベンジジンは土壌や水中の沈澱物に強く結合するため、生物学的活性を喪失していると思われる。従って、限られたデータからではあるが、3,3'-ジクロロベンジジンの水棲生物に対するリスクは無視されてよいものと考えられる。

１２．国際機関によるこれまでの評価

International Agency for Research on Cancer（IARC）では、3,3'-ジクロロベンジジンをグループ２B（ヒトに発がん性を持つ可能性も考えられる）に分類しているが、これは、ヒトに対する発がん性は明らかではないが、動物に対する発がん性については十分な証拠があるからである（IARC,1987）。

国際的な有害性の分類およびラベリングは、本文章中に取り入れたInternational Chemical Safety Cardの中に含まれている。

１３．ヒトの健康保護と緊急アクション

ヒトの健康障害は、予防・防止手段および適切な応急処置法と共に、国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card (ICSC 0481) (https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=ja)
に紹介されている。

13.1　ヒト健康に対する有害性

3,3'-ジクロロベンジジンは、ヒトに対して発がん性を持つと考えられる。動物を用いて行われた研究により、胎児の発生に対しても悪い影響を及ぼす可能性もある。

13.2　医者への忠告

中毒症状を呈した場合には、治療を要する。特に、3,3'-ジクロロベンジジンに暴露された妊婦については、特別な注意が必要である。

13.3　健康モニタリングの忠告

3,3'-ジクロロベンジジンに暴露される可能性のある労働者は、定期的な尿細胞学的検

査を受ける必要がある。もしも、何か陽性の結果が出た場合には、さらに特別な方法による検査が必要であり、肝臓機能のモニタリングを含め、計画的な健康管理を行うべきである。

13.4　出火の危険性

3,3'-ジクロロベンジジンには可燃性があるため、燃焼すると、毒性のあるガス（塩酸、酸化チッソ）を放出する可能性がある。

13.5　**こぼした場合および廃棄の処置**

13.5.1　　こぼした場合

こぼした場合には、その量を測定する必要がある。それは、3,3'-ジクロロベンジジンは、水棲生物に対して生物学的蓄積あるいは毒性を示すため、水域系への到達を防御するためである。

13.5.2　　廃棄の処置

汚染廃棄物の処分は、塩酸スクラバーによる高温焼却あるいはマイクロ波プラズマ処理による解毒化によって行われる。

１４．現行の規制，ガイドラインおよび基準

国の規制、ガイドライン、あるいは基準は，International Register of Potentially Toxic Chemicals (IRPTC) の法規制文書から入手可能である。

読者は、ある国で採用された化学物質に対する規制の決断が、当該国の法律の下でのみ十分に効力を発揮するものであることを知っておく必要がある。全ての国の規制あるいはガイドラインは、不変のものではなく、実際に適用する前に、常に、適切な行政的権限の下に確認されるべきものである。

ＣＩＣＡＤ原著には国際化学物質安全性カードが添付されているが、https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=jaを参照されたい.

REFERENCES

ACGIH (1991) 3,3'-Dichlorobenzidine. In: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 6th ed. Cincinnati, OH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, pp. 417-419.

Anderson D, Styles J (1978) The bacterial mutation test. British journal of cancer, 37:924-930.

Appleton H, Sikka H (1980) Accumulation, elimination and metabolism of dichlorobenzidine in the bluegill sunfish. Environmental science and technology, 14:50-54.

Ashby J, Mohammed R (1988) UDS activity in the rat liver of the human carcinogens benzidine and 4-aminobiphenyl, and the rodent carcinogens 3,3'-dichlorobenzidine and Direct Black 38. Mutagenesis, 3:69-71.

ATSDR (1989) Toxicological profile for 3,3'-dichlorobenzidine. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (PB90-168691).

Banerjee S, Sikka H, Gary R, Kelly C (1978) Photodegradation of 3,3'-dichlorobenzidine. Environmental science and technology, 12:1425-1427.

BUA (1993) 3,3'-Dichlorobenzidine. GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance, March 1989. New York, NY, VCH Publishers, Inc. (BUA Report No. 30).

Chemicals Daily (1993) 12493 chemical products. Chemicals Daily Co., Ltd., p. 751.

Chemicals Daily (1994) 12394 chemical products. Chemicals Daily Co., Ltd., p. 767.

Cihak R, Vontorkova M (1987) Benzidine and 3,3'-dichlorobenzidine (DCB) induce micronuclei in the bone marrow and the fetal liver of mice after gavage. Mutagenesis, 2:267-269.

Dutka B, Kwan K (1981) Comparison of three microbial toxicity screening tests with the Microtox test. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 27:753-757.

Freeman A, Weisburger E, Weisburger J, Wolford R, Maryak J, Huebner R (1973) Transformation of cell cultures as an indication of the carcinogenic potential of chemicals. Journal of the National Cancer Institute, 51:799-808.

Freitag D, Ballhorn L, Geyer H, Korte F (1985) Environmental hazard profile for organic chemicals. An experimental method for the assessment of the behaviour of organic chemicals in the ecosphere by means of simple laboratory tests with ^{14}C-labelled chemicals. Chemosphere, 14:1589-1616.

Fricke C, Clarkson C, Lomnitz E, O'Farrel T (1985) Comparing priority pollutants in municipal sludges. Biocycle, 26:35-37.

Gadian T (1975) Carcinogens in industry, with special reference to dichlorobenzidine. Chemistry & industry (London), 4:821-831.

Garner R, Walpole A, Rose F (1975) Testing of some benzidine analogues for microsomal activation to bacterial mutagens. Cancer letters, 1:39-42.

Gerarde H, Gerarde D (1974) Industrial experience with 3,3'-dichlorobenzidine: an epidemiology study of a chemical manufacturing plant. Journal of occupational medicine, 16:322-344.

Ghosal A, Iba M (1992) Enhancement of butylated hydroxytoluene of the in vitro activation of 3,3'-dichlorobenzidine. Mutation research, 278:31-41.

Golub N, Kolesnichenko T, Shabad L (1975) [Oncogenic action of some nitrogen compounds on the progeny of experimental mice.] Bulletin of experimental biology and medicine, 78:1402-1404 (in Russian) [cited in US EPA (1988) Health and environmental effects document for 3,3'-dichlorobenzidine. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Environmental Criteria and Assessment Office (ECAO-CIN-G034)].

Government of Canada (1993) Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List assessment report for3,3'-dichlorobenzidine. Prepared by Health Canada and Environment Canada. Ottawa, Ontario, Canada Communication Group Publishing (ISBN 0-662-21070-9).

Howard P, Boethling R, Jarvis W, Meylan W, Michalenk E (1991) Handbook of environmental degradation rates. Chelsea, MI, Lewis Publishers, Inc.

HSDB (1995) Data profile for 3,3'-dichlorobenzidine. Hamilton, Ontario, Canadian Centre for Occupational Health and Safety, Hazardous Substances Databank.

IARC (1982) 3,3'-Dichlorobenzidine and its dihydrochloride. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 239-256 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 29).

IARC (1987) 3,3'-Dichlorobenzidine (Group 2B). Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 193-194 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Suppl. 7).

Iba M (1987) Comparative activation of 3,3'-dichlorobenzidine and related benzidines to mutagens in Salmonella typhimurium assays by hepatic S9 and microsomes from rats pretreated with different inducers of cytochrome P-450. Mutation research, 182:231-241.

IPCS (1993) International Chemical Safety Card –3,3'-Dichlorobenzidine. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (No. 0481).

IPCS (1994) Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170).

Law R (1995) 3,3'-Dichlorobenzidine: a candidate for inclusion in marine monitoring programmes? Chemosphere, 30:1791-1797.

Lazear E, Shaddock J, Barren P, Louie S (1979) The mutagenicity of some of the proposed metabolites of Direct Black 38 and Pigment Yellow 12 in the Salmonella typhimurium assay system. Toxicology letters, 4:519-525.

MacIntyre I (1975) Experience of tumours in a British plant handling 3,3'-dichlorobenzidine. Journal of occupational medicine, 17:23-26.

Mackay D, Paterson S (1991) Evaluating the multimedia fate of organic chemicals: a level III fugacity model. Environmental science and technology, 25:427-436.

Malaiyandi M, Wightman R, LaFerriere C (1987) Concentration of selected organic pollutants: comparison of adsorption and reverse osmosis techniques. In: Malaiyandi M, ed. Organic pollutants in water. Sampling, analysis and toxicity testing. Washington, DC, American Chemical Society, pp. 163-179 (American Chemical Society Symposium Series No. 214).

Martin C, McDermid A, Garner R (1978) Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis. Cancer research, 38:2621-2627.

Messerly E, Fekete J, Wade D, Sinsheimer J (1987) Structure- mutagenicity relationships of benzidine analogues. Environmental and molecular mutagenesis, 10:263-274.

Narang A, Choudhury D, Richards A (1982) Separation of aromatic amines by thin-layer and high performance liquid chromatography. Journal of chromatographic science, 20:235-237.

Osanai H (1976) [An experimental study on hepatoma caused by aromatic amines.] Journal of science of labour, 52:179-201 (in Japanese).

Pliss G (1959) [Dichlorobenzidine as a blastomogenic agent.] Voprosy Onkologii, 5:524-533 (in Russian).

Pliss G (1963) On some regular relationships between carcinogenicity of aminodiphenyl derivatives and the structure of substances. Acta Unio Internationalis Contra Cancrum, 19:499-501.

Reid T, Wang C, King C, Morton K (1984) Mutagenicity of some benzidine congeners and their N-acetylated and N,N'-diacetylated derivatives in different strains of Salmonella typhimurium. Environmental mutagenesis, 6:145-151.

Riggin R, Howard C, Scott D, Hedgecoke R (1983) Determination of benzidine related congeners and pigments in atmospheric particulate matter. Journal of chromatography, 27:321-325.

Saffiotti U, Cefis F, Montessano R, Sellakumar A (1967) Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines. In: Deichman W, Lampe K, eds. Bladder cancer. Birmingham, AL, Aesculapis Publishing Co., pp. 129-135.

Savard S, Josephy P (1986) Synthesis and mutagenicity of 3,3'-dihalogenated benzidines. Carcinogenesis, 7:1239-1241.

Sellakumar A, Montesano R, Saffiotti U (1969) Aromatic amines: carcinogenicity in hamsters. Proceedings of the American Association for Cancer Research, 10:78 (abstract).

Shabad L, Sorokina J, Golub N, Bogovski S (1972) Transplacental effect of some chemical compounds on organ cultures of embryonic tissue. Cancer research, 32:617-627.

Shiraishi Y (1986) Hypersensitive character of Bloom syndrome B-lymphoblastoid cell lines usable for sensitive carcinogen detection. Mutation research, 175:179-187.

Sikka H, Appleton H, Banerjee S (1978) Fate of 3,3'-dichlorobenzidine in aquatic environments. Athens, GA, US Environmental Protection Agency, Environmental Research Laboratory (EPA 600/3-78-068).

Slobodnik J, Groenewegen M, Brouwer E, Lingeman H, Brinkman U (1993) Fully automated multi-residue method for trace level monitoring of polar pesticides by liquid chromatography. Journal of chromatography, 642:359-370.

Smith E, Weber W (1990) Comparative assessment of the chemical and adsorptive characteristics of leachates from a municipal and an industrial landfill. Water, air, and soil pollution, 53:279-295.

Staples C, Werner A, Hoogheem T (1985) Assessment of priority pollutant concentrations in the United States using STORET database. Environmental toxicology and chemistry, 4:131-142.

Stula E, Sherman H, Zapp J, Clayton J (1975) Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline), and 4,4'-methylene-bis(2-methylaniline). Toxicology and applied pharmacology, 31:159-176.

Stula E, Barnes J, Sherman H, Reinhardt C, Zapp J (1978) Liver and urinary bladder tumours in dogs from 3,3'-dichlorobenzidine. Journal of environmental pathology and toxicology, 1:475-490.

Tsuda H, Miyata Y, Murasaki G, Kinoshita H, Fukushima S, Ito N (1977) Synergistic effect of urinary bladder carcinogenesis in rats treated with N-butyl- N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine, N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide, N-2-fluorenylacetamide and 3,3'-dichlorobenzidine. Gann, 68:183-192.

US DHHS (1994) Seventh annual report on carcinogens. Summary 1994. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Environmental Health Sciences.

US EPA (1980) Ambient water quality criteria for dichlorobenzidine. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Water Regulations and Standards (PB81-117517).

US EPA (1990a) Remedial investigation report, landfill area, Greenville, South Carolina. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Document No. 86-900000412).

US EPA (1990b) Subsurface investigation, Glenholden Laboratory, Glenholden, Pennsylvania. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Document No. 86-910000001).

US EPA (1990c) Letter from PMS Consolidated to USEPA containing information on study of potential workplace exposure to 3,3'-dichlorobenzidine, with attachment. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Document No. 89-900000363). Valls M, Bayona J, Albaigés J (1990) Broad spectrum analysis of ionic and non-ionic organic contaminants in urban wastewaters and coastal receiving aquatic systems. International journal of environmental analytical chemistry,

39:329-348.

You Z, Brezzell M, Das S, Espadas-Torre M, Hooberman B, Sinsheimer J (1993) Ortho-substituent effects on the in vitro and in vivo genotoxicity of benzidine derivatives. Mutation research, 319:19-30.

APPENDIX 1 SOURCE DOCUMENT

Government of Canada (1993)

Copies of the Canadian Environmental Protection Act (CEPA) Priority Substances List assessment report for 3,3'-dichlorobenzidine (Government of Canada, 1993) may be obtained from the:

Commercial Chemicals Branch
Environment Canada
14th Floor, Place Vincent Massey
351 St. Joseph Blvd.
Hull, Quebec
Canada K1A OH3

Environmental Health Centre
Health Canada
Address Locator: 0801A
Tunney's Pasture Ottawa,
Ontario
Canada K1A 0L2

Copies of the unpublished Supporting Documentation related to human health effects that formed the basis for preparation of the above-mentioned report may be obtained from the Environmental Health Centre at the address noted above. Copies of the unpublished Supporting Documentation related to effects on the environment that formed the basis for preparation of the above-mentioned report may be obtained from the Commercial Chemicals Branch at the address noted above.

Initial drafts of the Supporting Documentation and Assessment Report for 3,3'-dichlorobenzidine were prepared by staff of Health Canada and

Environment Canada. The environmental sections were reviewed by Drs C.M. Auer and W.H. Farland of the US Environmental Protection Agency. Sections related to the assessment of human health effects were approved by an interdirectorate Standards and Guidelines Rulings Committee of the Bureau of Chemical Hazards of Health Canada. The final Assessment Report was reviewed and approved by the Environment Canada/Health Canada CEPA Management Committee.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1989)

Copies of the ATSDR Toxicological profile for 3,3'-dichlorobenzidine (ATSDR, 1989) may be obtained from the:

Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology
1600 Clifton Road, E-29
Atlanta, Georgia 30333
USA

Initial drafts of the Toxicological profile for 3,3'-dichlorobenzidine were reviewed by scientists from the Agency for Toxic Substances and Disease Registry, the US Environmental Protection Agency, the US Centre for Disease Control and Prevention, and the US National Toxicology Program. The document was also reviewed by an expert panel of nongovernmental reviewers, consisting of the following members: Dr Paul Mushak, Private Consultant, Durham, North Carolina; Dr David Jollow, Professor, Medical University of South Carolina; and Dr T. Kneip, Professor, New York University Medical Center.

APPENDIX 2 CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on 3,3'-dichlorobenzidine was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

Department of Health, London, United Kingdom

Department of Public Health, Albert Szent-Gyorgyi University Medical School, Szeged, Hungary

Direccion General de Salud Ambiental, Subsecretario de Regulacion y Fomento Sanitario, San Luis Potosi, Mexico

Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Guy's & St. Thomas' Hospital Trust, Medical Toxicology Unit, London, United Kingdom

Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt, Germany International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

Ministry of Health, National Centre of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition, Sofia, Bulgaria

Ministry of Health and Welfare, International Affairs Division, Government of Japan, Tokyo, Japan

National Institute for Working Life, Solna, Sweden

United States Department of Health and Human Services (Agency for

Toxic Substances and Disease Registry; National Institute of Environmental Health Sciences)

United States Environmental Protection Agency (Office of Pollution Prevention and Toxics; National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development; Office of Drinking Water)

APPENDIX 3 CICAD FINAL REVIEW BOARD

Brussels, Belgium, 18-20 November 1996
Members

Dr A. Aitio, Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr K. Bentley, Director, Environment Policy Section, Commonwealth Department of Human Services and Health, Canberra, Australia

Mr R. Cary, Toxicology and Existing Substances Regulation Unit, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr J. de Fouw, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands

Dr C. DeRosa, Director, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr W. Farland, Director, National Center for Environmental Assessment,

Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA (Chairperson)

Dr T.I. Fortoul, Depto. Biologia Celular y Tisular, National

University of Mexico and Environmental Health Directorate of the Health Ministry, Mexico D.F., Mexico

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Mr J.R. Hickman, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr T. Lakhanisky, Head, Division of Toxicology, Institute of Hygiene and Epidemiology, Brussels, Belgium (Vice-Chairperson)

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Sciences, Hanover, Germany

Ms E. Meek, Head, Priority Substances Section, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr K. Paksy, National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

Mr D. Renshaw, Department of Health, London, United Kingdom

Dr J. Sekizawa, Division of Chemo-Bio Informatics, National Institute of Hygienic Sciences, Tokyo, Japan

Dr H. Sterzl-Eckert, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Oberschleissheim, Germany

Professor S. Tarkowski, Department of Environmental Health Hazards, The Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr M. Wallen, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden Observers

Professor F.M.C. Carpanini,1 Director, Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC), Brussels, Belgium

Mr R. Haigh,1 Head of Unit, Health and Safety Directorate, Europea
n Commission, Luxembourg

Mr B.U. Hildebrandt, Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety, Bonn, Germany

Mr P. Hurst,1 Chemical and Consumer Policy Officer, Conservation Policy Division, World Wide Fund for Nature, Gland, Switzerland

Dr A. Lombard (Representative of CEFIC), ELF-ATOCHEM, Paris, France

Dr P. McCutcheon,1 Environment, Consumer Protection and Nuclear Safety, European Commission, Brussels, Belgium

Dr R. Montaigne, Counsellor, Technical Affairs Department, European Chemical Industry Council (CEFIC), Brussels, Belgium

Dr M. Pemberton, ICI Acrylics, Lancashire, United Kingdom

Dr A. Smith, Organisation for Economic Co-operation and Development, Environment Division, Paris, France

Secretariat

Dr M. Baril, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization,

Geneva, Switzerland

[1] Invited but unable to attend.

Dr L. Harrison, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr M. Mercier, Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland