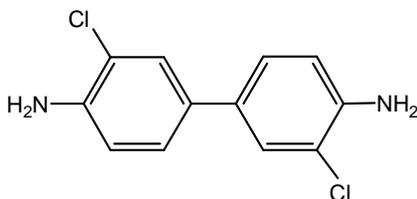


[7] 3,3'-ジクロロベンジジン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： 3,3'-ジクロロベンジジン
 (別の呼称： 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニル)
 CAS 番号： 91-94-1
 化審法官報公示整理番号： 4-800
 化管法政令番号： 1-138
 RTECS番号： DD0525000
 分子式： $C_{12}H_{10}Cl_2N_2$
 分子量： 253.13
 換算係数： 1 ppm = 10.35 mg/m³ (気体、25)
 構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は灰色ないし紫色の結晶である¹⁾。

融点	132.5 ²⁾ 、132~133 ^{3),4)} 、132.4 ⁵⁾
沸点	368 (760 mmHg) ³⁾ 、>250 ⁵⁾
密度	700 kg/m ³ (25 、かさ密度) ⁶⁾
蒸気圧	7 × 10 ⁻⁶ mmHg (=1 × 10 ⁻³ Pa) (22) ⁷⁾ 、 4.5 × 10 ⁻⁹ mmHg (=6 × 10 ⁻⁷ Pa) (20) ⁵⁾ 、 4.2 × 10 ⁻⁷ mmHg (=5.6 × 10 ⁻⁵ Pa) (20) ⁸⁾
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	3.51 (pH=8.7、23) ⁹⁾ 、3.5 (23) ⁵⁾
解離定数(pKa)	pKa ₁ =1.6 ¹⁰⁾ 、pKa ₂ =3.2 ¹⁰⁾
水溶性(水溶解度)	3.11 mg/L (25) ⁹⁾ 、3.99 mg/L (22 、pH = 6.9) ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性	
好氣的分解	
分解率：BOD 1%、HPLC 1% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ¹¹⁾	
化学分解性	
<u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>	
反応速度定数：40×10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ¹²⁾ により計算)	
半減期：1.6~16 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10 ⁶ ~3×10 ⁵ 分子/cm ³ ¹³⁾ と仮定し計算)	

加水分解性

加水分解性の基を持たない¹⁴⁾。

生物濃縮性（濃縮性がない又は低いと判断される化学物質¹⁵⁾）

生物濃縮係数(BCF)：

43～169（試験生物：コイ、試験期間：8週間、試験濃度：50 µg/L）¹¹⁾

78～213（試験生物：コイ、試験期間：8週間、試験濃度：5 µg/L）¹¹⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：732～1630(底質)¹⁴⁾

(4) 製造輸入量及び用途**生産量・輸入量等**

本物質の化審法の第二種監視化学物質として届出られた製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁶⁾。化学物質排出把握管理促進法(化管法)における製造・輸入量区分は100tである¹⁷⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	11	12	13	14	15	16	17	18
製造・輸入数量(t)	4,883	6,504	6,975	7,605	7,548	7,614	7,428	6,594

注：製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含んでいない値を示す

用 途

本物質の主な用途は有機黄色顔料の重要な中間物とされており、ベンジジンエローG・GR、バルカンファストエローG、パーマネットエローHRなどのジスアゾエローおよびベンジジンオレンジ、ピラゾロンレッドBなどの印刷用インクに大量に消費されている¹⁸⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質審査規制法第二種監視化学物質(通し番号：7)、第三種監視化学物質(通し番号：109)及び化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質(政令番号：138)として指定されているほか、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び水環境保全に向けた取組のための要調査項目として選定されている。

注：平成20年3月21日付け指定

2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成 17 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量 (PRTR データ) の集計結果 (平成 17 年度)

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)						排出量 (kg/年)				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	0	0	0	0	0.1	7,200	-	-	-	-	0	-	0
業種等別排出量(割合)											総排出量の構成比(%)		
化学工業	0	0	0	0	0.1	7,200					届出	届出外	
					(100%)	(100%)					0%	-	

本物質の平成 17 年度における環境中への総排出量は、0t であった。この他に下水道への移動量が 0.0001t、廃棄物への移動量が 7.2t であった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を、表 2.1 に示した環境中への排出量と下水道への移動量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 17 年度に下水道への移動量が最大の埼玉県 (下水道への移動量 0.0001t) とした。予測結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)	
	上段：排出量が最大の媒体 下段：予測の対象地域	
	下水道	
		埼玉県
大気	0.0	
水域	66.5	
土壌	6.6	
底質	27.0	

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.010	< 0.010	< 0.010	< 0.010	0.010	0/10	全国	2003	4)
		< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	0.03	0/47	全国	2001	5)
		< 0.17	< 0.17	< 0.17	< 0.17	0.17	0/17	全国	1999	6)
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.010	< 0.010	< 0.010	< 0.010	0.010	0/9	全国	2003	4)
		< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	0.03	0/3	全国	2001	5)
		< 0.17	< 0.17	< 0.17	< 0.17	0.17	0/19	全国	1999	6)
底質(公共用水域・淡水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	< 0.031	< 0.031	< 0.031	0.15	0.031	1/17	全国	1999	6)
底質(公共用水域・海水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	< 0.031	< 0.031	< 0.031	< 0.031	0.031	0/19	全国	1999	6)

(4) 人に対するばく露量の推定(一日ばく露量の予測最大量)

公共用水域淡水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った(表 2.4)。ここで公共用水域のデータを用いたのは、飲料水等の分析値が得られなかったためである。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m^3 、 2 L 及び $2,000 \text{ g}$ と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
均	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	$0.010 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2003)	$0.0004 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度

	媒体	濃度	一日ばく露量
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最大値	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.010 µg/L 未満程度 (2003)	0.0004 µg/kg/day 未満程度
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.5 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度を設定できるデータは得られなかった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水のデータから算定すると 0.0004 µg/kg/day 未満程度であった。本物質は、環境媒体から食物経路で摂取されるばく露によるリスクは小さいと考えられる。

表 2.5 人の一日ばく露量

媒体	平均ばく露量 (µg/kg/day)	予測最大ばく露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	
	室内空気	
水質	飲料水	
	地下水	
	公共用水域・淡水	0.0004
食物		
土壌		
経口ばく露量合計	0.0004	0.0004
総ばく露量	0.0004	0.0004

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである。

3) () 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない。

(5) 水生生物に対するばく露の推定 (水質に係る予測環境中濃度：PEC)

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度 (PEC) を設定すると、公共用水域の淡水域、海水域とも 0.010 µg/L 未満程度となった。

表 2.6 公共用水域濃度

水域	平均	最大値
淡水	0.010 µg/L 未満程度 (2003)	0.010 µg/L 未満程度 (2003)
海水	0.010 µg/L 未満程度 (2003)	0.010 µg/L 未満程度 (2003)

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

本物質は経口や吸入、皮膚から容易に吸収され、代謝されて主に糞中に排泄される。

^{14}C でラベルした本物質 0.2 mg/kg をラット、イヌ、アカゲザルに静脈内投与した結果、ラット、イヌの血中放射活性は 2~4 時間で約 1/10 まで減少し、その後はラットで 68 時間、イヌで 86 時間の半減期で減少した。7 日間でラット、イヌでは 97~98%、サルでは 83~94% の放射活性が糞尿中に排泄されたが、尿中への排泄はラットの 18%、イヌの 8% に対し、サルでは 27~37% (この他にケ - ジ等への付着分が 20~21%) と多く、このうち 1 匹のサルでは尿中の約 1/5 が未変化体で、その 80% が 4 時間以内に排泄されたものであった。また、7 日後の放射活性の体内分布はいずれの種も肝臓で高かったが、イヌでは胆汁、サルでは肺でも高い放射活性がみられた¹⁾。

^{14}C でラベルした本物質 40 mg/kg をラットに強制経口投与した結果、血中の本物質は 4.5 時間後、放射活性は 8 時間後にピークに達し、本物質及び放射活性の半減期は第 1 相が 5.57、1.68 時間、第 2 相が 13.54、33 時間であった。24 時間後の放射活性は消化管を除くと肝臓で最も高く、次いで腎臓、血漿、肺、脾臓の順で高く、肝臓、腎臓、肺の放射活性の半減期は第 1 相が 5.78、7.14、3.85 時間、第 2 相が 77、138.6、43.3 時間で、72 時間後には肝臓の放射活性の 54.7%、腎臓の 47.5% が生体高分子と強固に結合していた。72 時間で放射活性の 64.9% が糞中に、27.7% が尿中に排泄されたが、このうち大部分が 24 時間までの排泄であった。胆汁中には 24 時間で放射活性の約 65% が排泄されたが、胆管を結紮すると 96 時間で尿中に放射活性の 75% が排泄され、糞中には 1% 未満となった。尿中及び胆汁中代謝物の 19.6、57.9% がグルクロン酸抱合体、9.18、16.54% が未変化体で、この他に遊離の代謝物が 5 種類検出された。なお、6.4 mg/kg を単回又は 6 日間投与した 24、96 時間後の放射活性は種々の臓器で 6 日間投与の方が 3~4 倍高かったが、それほど量の残留は示さなかったことから、体内での蓄積性は低いと考えられた²⁾。

ラットの背部 (5~6 cm²) に 1 mg/kg を 24 時間塗布した結果、1 時間後には放射活性の 0.52% が血中に、1.17% が肝臓に、0.06% が尿中にみられ、1、8、24 時間で約 6、23、49% が吸収された。24 時間後には 8.44% が尿中に、19.33% が糞中に排泄され、腸を除くと肝臓の放射活性が最も高かった³⁾。

ヒトでは本物質を取り扱う労働者の尿から未変化体が検出されており、使用形態や物性等から、吸入以外にも経皮、経口による吸収もあったと推定されており^{4,5,6)}、250 mg を経口投与したボランティアの尿で *N*-ヒドロキシアセチル化合物の遊離体及びグルクロン酸抱合体が少量検出されている⁷⁾。

ラットに 20 mg を強制経口投与、10 mg を気管内投与、100 mg を腹部 (約 5 cm²) に塗布した後の 24 時間の尿中から、経口投与及び気管内投与では未変化体、3,3'-ジクロロ-*N*-アセチルベンジジン、3,3'-ジクロロ-*N,N'*-ジアセチルベンジジンが検出されたが、塗布では 3,3'-ジクロロ-*N,N'*-ジアセチルベンジジンのみが検出された⁸⁾。また、ラットに 20 mg/kg/day を 2 週間

経口投与し、尿中代謝物を毎日測定した結果、未変化体は 0.11 ~ 0.18 mg/L でほぼ一定であったが、3,3'-ジクロロ-N-アセチルベンジジンは増加を続けて 1.30 mg/L から 4.15 mg/L となり、3,3'-ジクロロ-N,N'-ジアセチルベンジジンは 8 日目から急に増加割合が増えて 2.13 mg/L から 11.00 mg/L となった⁹⁾。

本物質の代謝経路については明らかにされていないが、ベンジジンや 4-アミノピフェニールとの類似物質の結果から、N-アセチル化、N-水酸化、芳香環の水酸化に続く O-アセチル化又は O-グルクロン酸抱合によると考えられており²⁾、主に肝臓のチトクローム P-450d を介して反応性に富む中間代謝物（恐らく N-酸化体）を生成すると推定されている^{10, 11)}。また、ラットを含む実験動物のヘモグロビン¹²⁾、肝脂質^{10, 13)}、膀胱や肝臓、腸で DNA¹⁴⁾ との付加体形成が報告されており、遺伝的にアセチル化の遅い系統のマウス (A/J) では、速い系統のマウス (C57BL/6J) に比べてヘモグロビン付加体は 8 倍、血漿タンパク付加体は 2.7 倍多かった¹⁵⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀ 7,070 mg/kg ¹⁶⁾
ラット	経口	LD ₅₀ 3,820 mg/kg (2 塩酸塩) ¹⁶⁾
マウス	経口	LD ₅₀ 676 mg/kg (雄) ¹⁷⁾
マウス	経口	LD ₅₀ 488 mg/kg (雌) ¹⁷⁾
ラット	経皮	LD ₅₀ 8,000 mg/kg ¹⁶⁾

本物質は気道を刺激し、吸入すると咳、咽頭痛を生じる¹⁸⁾。

中・長期毒性

ア) マウスに本物質を 7 日間経口投与した場合の LD₅₀ は雄で 386 mg/kg/day、雌で 352 mg/kg/day であった¹⁷⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、200、1,000、3,400 mg/kg/day を 2 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、3,400 mg/kg/day 群では 6 匹が死亡し、活動低下、体重減少、蒼白、不規則呼吸、協調運動性障害がみられ、1,000 mg/kg/day 群でも 4 匹が死亡し、体重減少、蒼白、血尿、流涎の他に、死亡前には筋緊張の喪失がみられた。200 mg/kg/day 群では死亡はなかったが、蒼白と顔を叩く動作がみられた。また、1,000 mg/kg/day 以上の群で脾臓リンパ球成分の枯渇、尿細管の壊死がみられ、3,400 mg/kg/day 群の脾臓は小さくて充血とヘモジデリン沈着がみられ、尿細管で限局性の円柱形成、膀胱で内出血と浮腫があり、1,000 mg/kg/day 群の尿細管で拡張、肥大を伴った慢性膀胱炎や膀胱上皮細胞の過形成、肝細胞肥大、胸腺の壊死やリンパ球成分の枯渇、200、1,000 mg/kg/day 群で精細管変性などがみられた¹⁹⁾。この結果から、LOAEL は 200 mg/kg/day (ばく露状況で補正: 143 mg/kg/day) であった。

- ウ) Wistar ラット雄 18 匹を 1 群とし、0、0.03%の濃度で 40 週間混餌投与 (0、15 mg/kg/day 程度) した結果、実験終了時の 0.03%の体重は対照群の 65%しかなかったが、肝臓相対重量は 1.4 倍、腎臓相対重量は 1.5~2 倍と高かった。しかし、膀胱で過形成や扁平上皮化生、肝臓で脂肪変性や嚢胞性変性、肝細胞の増生や結節性過形成の発生はみられなかった²⁰⁾。この結果から、LOAEL は 15 mg/kg/day であった。
- エ) ICR/JCL マウス雄 26 匹を 1 群とし、0、0.1%の濃度で 12 ヶ月間混餌投与 (0、130 mg/kg/day 程度) した結果、6 ヶ月目の剖検時に 0.1%群 (8 匹) で体重増加の抑制、肝臓及び腎臓、脾臓の相対重量増加、血清蛋白の減少を認めたが、GOT に大きな差はなかった。12 ヶ月後には肝臓で巨大な腫瘍塊もみられ、GOT は対照群よりも有意に高かった²¹⁾。この結果から、LOAEL は 130 mg/kg/day であった。
- オ) ビ - グル犬雌 6 匹を 1 群とし、0、100 mg/日を週 3 日で 6 週間強制経口投与し、その後は週 5 日に変更して 7.1 年まで投与 (0、10.4 mg/kg/day) した結果、投与群の全数で GPT 活性の上昇が最初の 3 年間みられ、このうち 2 匹は最後まで上昇したままであった。42 ヶ月目に屠殺した投与群の 1 匹では 21、28、42 ヶ月目に痙攣がみられ、剖検で肝臓の著明な脂肪変性と神経細胞の軽度の変性を認めたが、対照群ではいずれのイヌにも肝臓への影響はみられなかった。なお、この他にも 6.6 年目に屠殺した投与群の 1 匹で食欲不振と呼吸困難がみられたが、これは肝疾患の二次的な影響によるものと思われた²²⁾。この結果から、LOAEL は 10.4 mg/kg/day であった。
- カ) 雄ラット (系統等不明) に 355 mg の本物質粉塵を 15 L のチャンバー内で 7 日間 (2 時間/日) 吸入させた結果、死亡や呼吸器への影響はみられなかった。この濃度は 23,700 mg/m³ に相当する。一方、10 匹のラットに本物質の 2 塩酸塩の粉塵 (濃度不明) を 1 時間吸入させて 14 日間観察した後に剖検したところ、軽~中程度の肺のうっ血がみられ、1 匹では肺膿瘍もみられた¹⁶⁾。しかし、2 塩酸塩を用いた実験では、塩酸による影響も除外できない。

生殖・発生毒性

- ア) Sprague-Dawley ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、200、1,000、3,400 mg/kg/day を 2 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、3,400 mg/kg/day 群では 6 匹、1,000 mg/kg/day 群で 4 匹が死亡し、200、1,000 mg/kg/day 群で精細管変性、胚の巨細胞形成、1,000 mg/kg/day 群で肺細胞壊死がみられ、200 mg/kg/day 群では精子過小症がみられた¹⁹⁾。この結果から、LOAEL は 200 mg/kg/day (ばく露状況で補正: 143 mg/kg/day) であった。
- イ) 妊娠第 3 週目の BALB/c マウスに 2 mg/day を 4~5 回皮下投与した後に 19~21 日齢の胎仔から腎臓を取り出して組織培養した結果、腎組織片の活着率及び生存率は対照群よりも高く、培養 6~7 日目からみられた尿細管や上皮の増生は 14~15 日後にピークに達して 86% が生存していたが、対照群ではすべてが壊死していた。この結果から、著者らは芽腫誘発性のある本物質 (代謝物) の胎盤通過が示されたとしている²³⁾。
- ウ) 妊娠第 3 週目の BALB/c マウスに 0、2 mg/day を 4~5 回皮下投与した後に自然分娩・授乳させて仔が自然死するまで飼育した結果、生後数日で多くの仔が死亡し、生残した仔でも腫瘍の発生率に有意な増加を認めたとした報告があるが²⁴⁾、奇形の発生等についての記載はなかった。

ヒトへの影響

- ア) 国内では 1965～1975 年にかけて 1 件の事例 (1965 年) が報告されており、化学工場では本物質をベースとした粉末を容器に入れる作業をしていた労働者で、顔面、頸部、両上肢に皮膚炎を起こしたものである²⁵⁾。
- イ) 本物質を製造し、使用するアメリカの化学工場の調査では、所内の診療所に労働者が訪れる主な原因は胃腸の不調、上気道炎、咽喉痛、腐食熱傷、頭痛、眩暈、皮膚炎であった。このうち、本物質との関係が明らかであったのは皮膚炎のみで、製造工程の変更に伴って本物質の硫酸塩中に生じた少量の遊離体によるものであった。また、カルテから急性膀胱炎が 2 例あったが、腎結石と感染性によるもので、泌尿器系症状のあった 3 人に対する膀胱鏡検査では 2 人が腎結石、1 人が膿胞性膀胱炎によるものであった¹⁶⁾。
- ウ) 労働組合の要請で実施されたアメリカの化学工場の調査では、本物質の気中濃度は 70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ロッカー室で 6 $\mu\text{g}/100 \text{ cm}^2$ であり、本物質にばく露された労働者 36 人中 19 人に皮膚のトラブルがあった²⁶⁾。

(3) 発がん性

主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類	
WHO	IARC (1987 年)	2B	ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU (2001 年)	2	ヒトに対して発がん性があるとみなされるべき物質
USA	EPA (1993 年)	B2	動物での発がん性の十分な証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質
	ACGIH (1996 年)	A3	動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質
	NTP (2005 年)	-	合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
日本	日本産業衛生学会 (1986 年)	第 2 群 B	人間に対して恐らく発がん性があると考えられる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG (1992 年)	2	動物の発がん性物質であり、ヒトの発がん性物質でもありとされる

発がん性の知見

遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異の誘発が多く報告されている²⁷⁻³²⁾。また、S9 添加の有無にかかわらず大腸菌で DNA 傷害³³⁾、ヒト B リンパ芽球性リンパ腫細胞 (BS₂₋₂) で姉妹染色分体交換³⁴⁾を誘発し、S9 添

加のネズミチフス菌 (MN2009) で DNA 傷害³⁵⁾、シリアンハムスター腎細胞 (BHK21) で細胞形質転換³⁶⁾、ヒト子宮癌細胞 (HeLa S3) で不定期 DNA 合成³⁷⁾、S9 無添加の Rauscher 白血病ウイルスを感染させたラット胚細胞で形質転換³⁸⁾、ヒトリンパ球で DNA 傷害³⁹⁾ を誘発した。また、本物質はヒト白血病 T 細胞 (Jurkat TIB152) で DNA 傷害、ネズミチフス菌 (TA102) で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、光照射下ではいずれも誘発を示し、細胞毒性も増強された⁴⁰⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したラットの肝細胞で不定期 DNA 合成⁴¹⁾、腹腔内投与したマウスで染色体異常³²⁾ を誘発し、経口投与した雄マウスの骨髓細胞で小核を誘発し、経口投与した妊娠マウスの胎仔肝細胞で小核を誘発したが、妊娠マウスでは小核を誘発しなかった⁴²⁾。

本物質または代謝物の DNA 付加体形成が *in vitro* では代謝活性の存在下でウシ胸腺 DNA^{43,44)}、*in vivo* では経口投与したラットやマウスの膀胱や肝臓、腸¹⁴⁾ で認められている。

本物質の類似物質であるベンジジンはヒトに対して発がん性があるとされており⁴⁵⁾、サルモネラ菌 (TA98、TA98/1,8-DNP₆、TA100) に対する遺伝子傷害性はベンジジンよりも本物質の方が強かったが^{29,46,47)}、腹腔内投与したマウスでの染色体異常の誘発はベンジジンの方が強かった³²⁾。なお、チトクローム P-450 の添加や誘導で TA98 に対する遺伝子傷害性の増強がみられており²⁹⁾、種々の検討の結果から、本物質の遺伝子傷害性は主にチトクローム P-450d を介した中間代謝物によるものと考えられている^{10,11,35)}。

実験動物に関する発がん性の知見

Rappolovo ラット雄 30 匹、雌 15 匹を 1 群とし、10~20 mg/day を 12 ヶ月間混餌投与 (6 日/週、総量で 4.5g/ラット) して生涯にわたって観察した結果、最初の腫瘍発生を認めた時点で生存していた 29 匹のうち 22 匹に腫瘍がみられ、うち 10 匹では多発性腫瘍で、ジンバル腺 (7 匹)、乳腺 (7 匹)、皮膚 (3 匹)、膀胱 (3 匹)、造血系 (3 匹)、回腸 (2 匹)、結合組織 (2 匹)、唾液腺 (2 匹)、肝臓 (1 匹)、甲状腺 (1 匹) にみられたが、対照群の 130 匹で腫瘍は観察されなかった⁴⁸⁾。また、10~13 ヶ月間混餌投与した結果、投与群の 86% で皮膚や乳腺、腸、膀胱、骨などの腫瘍を認めたが、対照群では 1 匹に肝臓肉腫がみられただけであった⁴⁹⁾。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.1% (0、50 mg/kg/day 程度) の濃度で 2 年間混餌投与した結果、0.1% 群の雌雄で乳腺の腺癌 (7/44、26/44 匹)、雄で顆粒球性白血病 (9/44 匹) 及びジンバル腺の扁平上皮癌 (8/44 匹) の発生率に、有意な増加を認め、雌雄で悪性リンパ腫、雄で乳腺の線維腺腫、雌で卵巣の血管腫などの発生もみられた⁵⁰⁾。

Wistar ラット雄 18 匹を 1 群とし、0、0.03% の濃度で 40 週間混餌投与 (0、15 mg/kg/day 程度) した結果、膀胱及び肝臓の組織に影響はみられなかった²⁰⁾。

ICR/Jcl マウス雄 26 匹を 1 群とし、0、0.1% の濃度で 12 ヶ月間混餌投与 (0、130 mg/kg/day 程度) した結果、6、12 ヶ月目の投与群で 8/8、18/18 匹、対照群では 0/5、2/21 匹に肝臓で肝細胞癌がみられ、その発生率に有意な増加を認めた。また、対照群の 13 匹については 18 ヶ月目に剖検したところ、5 匹に肝細胞癌がみられただけであった²¹⁾。

妊娠第 3 週目の BALB/c マウスに 0、2 mg/day を 4~5 回皮下投与した後に自然分娩・授乳させて仔が自然死するまで飼育した結果、投与群の仔で乳腺の腺癌、肺の腺腫、リンパ性白

血病の発生率に有意な増加を認めた。これは、本物質や代謝物の胎盤通過による影響を示すと思われたが、排泄速度が比較的遅いことから、授乳を通しての移行も考えられた²⁴⁾。

Syrian golden ハムスター雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.1%の濃度で生涯にわたって混餌投与（0、90 mg/kg/day 程度）した結果、腫瘍の発生増加はみられず、膀胱組織にも影響はなかった⁵¹⁾。しかし、0.3%に増量して混餌投与した場合には 0.1%投与ではみられなかった膀胱移行上皮癌の発生を 4 匹で認め、この他にも数匹で肝細胞及び胆管の腫瘍がみられ、び慢性の慢性閉塞性肝内胆管炎は 63%にみられた⁵²⁾。

ビ・グル犬雌 6 匹を 1 群とし、0、100 mg/日を週 3 日で 6 週間強制経口投与し、その後は週 5 日に変更して 7.1 年まで投与（0、10.4 mg/kg/day）した結果、42 ヶ月目に屠殺した投与群の 1 匹では腫瘍の発生はなかったが、6.6 年目に屠殺した投与群の 1 匹で未分化の肝臓癌及び膀胱の乳頭状移行上皮癌がみられ、実験終了時まで生存した投与群の 4 匹のうち 3 匹で肝細胞癌、4 匹で膀胱の乳頭状移行上皮癌を認めた。なお、対照群では肝臓及び膀胱の腫瘍発生はなかったが、4 匹に乳腺の腺癌及び癌肉腫の発生がみられた²²⁾。

U.S.EPA (1993)は、Sprague-Dawley ラット雌⁵⁰⁾で認めた乳腺腺癌の発生率（対照群で 3/44 匹、50 mg/kg/day 群で 26/44 匹）に線形マルチステージモデルを適用し、ラットの平均的な寿命（104 週間）での値に補正してスロープファクターを $4.5 \times 10^{-1} (\text{mg/kg/day})^{-1}$ と算出した⁵³⁾。

また、カリフォルニア州 EPA も同様にして Sprague-Dawley ラット雌⁵⁰⁾の乳腺腺癌発生率からスロープファクターを $1.2 (\text{mg/kg/day})^{-1}$ と算出し、これを吸入換算してユニットリスクを $3.4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ とした⁵⁴⁾。

一方、カナダ環境省・カナダ厚生省（1993）、WHO（1998）は Sprague-Dawley ラット雌雄⁵⁰⁾の腫瘍発生率からラットの平均的な寿命等を考慮し、線形補間により 5%の発生率に相当する用量 TD₀₅ を 0.74 mg/kg/day（雌の乳腺腫瘍）から 1.4 mg/kg/day（雄の顆粒球性白血病）の範囲と算出した^{55,56)}。

ヒトに関する発がん性の知見

アメリカで 1938～1957 年に本物質を製造し、使用する化学工場の労働者 175 人の調査では、膀胱腫瘍の自然発生は 0～2 例と予測されたが、ばく露群の労働者で膀胱腫瘍の発生はみられなかった¹⁶⁾。

イギリスで 1953～1973 年に本物質にばく露された労働者 35 人の調査では、腫瘍の発生はみられなかった⁵⁷⁾。また、225 人のスコットランド人労働者を対象にした調査では、119 人が 5 年以上、12 人は 16 年以上本物質にばく露されていたが、膀胱腫瘍の発生はなかった⁵⁸⁾。

このように実験動物では発がん性が認められているものの、1970 年代の調査では発がんはみられなかったが、これらの調査では人数が比較的少なく、観察期間（20 年以下）も比較的短いことなどが問題点として指摘されており⁶⁰⁾、この他にも、本物質は塩酸塩や硫酸塩として使用され、揮発性のないこと、水分を含み粗い塊状で粉末のように飛散しないことなどにより、呼吸器、皮膚からの吸収が非常に少なかったことによるともいわれている²⁵⁾。しかし、近年の調査では、以下に示すように腫瘍の発生増加を示唆する結果が報告されている。

1940 年代から本物質、*o*-ジアニシジン、*o*-トリジン、ベンジジンを 10：4：1:5 の割合で製

造していたアメリカの化学工場では1965年中頃にベンジジンの製造を止め、その後は9:4:1の割合でアリルアミン類の製造を行っていたが、1985年にベンジジン非ばく露の労働者3人で膀胱がんが見つかり、本物質の関与が疑われた。このため、1965年7月～1989年末までに雇用された労働者698人(うち女性115人、雇用時の平均年齢28才、平均雇用年数4.3年)について発がん状況を調査した結果、男性の標準化罹患比(SIR)は膀胱がんの7人で8.3(95%CI 3.3-17.1)、精巣(睾丸)がんの2人で11.4(1.4-41.1)と有意に高く、女性では乳がん(3人)のSIRが1.9(0.4-5.6)と高かったが、精巣(睾丸)がんの2人及び乳がんの3人はいずれも非ばく露群の労働者であった。膀胱がんの7人はいずれもばく露群の労働者で喫煙履歴があったが、SIRが高く、ばく露の程度とSIRには量-反応関係があり、相対的に若い年齢(平均52才)での発症であったことなどから、ばく露が原因と考えられたが、労働者は複数のアリルアミンにばく露されていたことから、本物質によるものとは断定できなかった。なお、調査期間外の1995年にもばく露群の1人で膀胱がんが発症しており、中程度のばく露を受けた労働者で喫煙者であった^{60,61)}。

アメリカの化学工場で1960～1977年にベンジジンあるいは本物質にばく露された労働者538人について2001年末の生死及び2002年末の発がん状況を調査した結果、22人で膀胱がんの発症があり、うち3人はそれが原因で死亡していた。標準化死亡比(SMR)の有意な増加は全がんの30人(SMR 1.54、95%CI 1.04-2.19)、膀胱がんの3人(8.34、1.72-24.38)、リンパ造血系がんの6人(2.84、1.04-6.18)及び白血病の4人(5.06、1.38-12.94)でみられ、膀胱がんのSIRも6.85(4.30-10.4)と有意に高かった。ベンジジンの製造は1960年に始まって1972年に終了したが、本物質の製造は1961年から継続されており、1973年以降に雇用され、本物質のみにばく露された労働者に限ってみると、膀胱がん発症は1人だけであったが、リンパ造血系がんによる死亡は3人でSMRは6.62(1.37-19.36)と有意に高かった⁶²⁾。

(4) 健康リスクの評価

評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性に関する知見が得られているが、生殖・発生毒性については十分な知見が得られなかった。発がん性については複数の実験動物で発がん性を示す証拠があり、ヒトで十分な証拠はなかった。しかし、1970年代の疫学調査には問題点が指摘されており、本物質の類似物質であるベンジジンはヒトに対して発がん性があるとされていること、本物質はベンジジンと同じ工場で作製され、ベンジジンによる膀胱がんの発生に寄与している可能性があること^{45,59)}、遺伝子傷害性についても概ね陽性の結果であること、近年の疫学調査では腫瘍の発生増加を示唆する結果が得られていることなどから、より安全側の評価を前提にして発がん性についてもリスクの算出を行うこととする。

経口ばく露の非発がん影響について中・長期毒性オ)のイヌの試験から得られたLOAEL 10.4 mg/kg/day (GPTの上昇)を採用し、LOAELであることから10で除した1 mg/kg/dayが信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等として設定する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のスロープファクターとして、ラットの実験結果から求めた $4.5 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、 $1.2 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ があったが、初期評価であることを考慮して安全側の評価結果が得られる $1.2 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を採用する。

また、その他の手法として、EPI (Exposure/Potency Index) 算出に必要な TD₀₅ については、ラットの実験結果から求めた 0.74 ~ 1.4 mg/kg/day を採用する。

一方、吸入ばく露については、知見が得られず無毒性量等の設定はできなかった。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のユニットリスクの情報が得られたが、これはスロープファクターを吸入換算して求めたものであったことから、ユニットリスクは採用しないこととする。

健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	-	-	1 mg/kg/day	イヌ	-
	公共用水域・淡水	0.0004 µg/kg/day 未満程度	0.0004 µg/kg/day 未満程度			25,000 超

表 3.4 経口ばく露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

ばく露経路・媒体		予測最大ばく露量	スロープファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水	-	1.2 (mg/kg/day) ⁻¹	-	0.74 ~ 1.4 mg/kg/day	-
	公共用水域・淡水	0.0004 µg/kg/day 未満程度		4.8 × 10 ⁻⁷ 未満		2.9 × 10 ⁻⁷ ~ 5.4 × 10 ⁻⁷

経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに 0.0004 µg/kg/day 未満程度であった。非発がん影響について、無毒性量等 1 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 25,000 超となる。一方、発がん性については予測最大ばく露量に対応する過剰発生率をスロープファクターから求めると 4.8 × 10⁻⁷ 未満となり、参考として TD₀₅ から求めた EPI は 2.9 × 10⁻⁷ ~ 5.4 × 10⁻⁷ となる。環境媒体から食物経由で摂取される本物質のリスクは小さいと推定されることから、そのばく露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	-	-	-	-	-
	室内空気	-	-			-

表 3.6 吸入ばく露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

ばく露経路・媒体		予測最大ばく露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	-	-	-	-	-
	室内空気	-		-		-

吸入ばく露については、無毒性量等やユニットリスクが設定できず、ばく露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント / 影響内容	ばく露 期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類			151	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3) ^{*1}
			194	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	3	A	B ^{*2}	2)
			1,350	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3) ^{*1}
			1,860	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	A	B ^{*2}	2)
甲殻類			210	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
			1,900	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類			510	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
その他			-	-	-	-	-	-	-	-

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可、E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

影響内容

GRO (Growth)：生長（植物）、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡、

REP (Reproduction)：繁殖、再生産

()内：試験結果の算出法

AUG (Area Under Growth Curve)：生長曲線下の面積により求める方法（面積法）

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

*1 文献2)をもとに、試験時の実測濃度（幾何平均値）を用いて速度法により0-72時間の毒性値を再計算したものを掲載

*2 原則として速度法から求めた値を採用しているため、採用の可能性を「B」とし、PNEC 導出の根拠としては用いない

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度（PNEC）導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

環境省²⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧 *Selenastrum capricornutum*) を用いた生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は 3,3'-ジクロロベンジジン二塩酸塩を用いて行われた。設定試験濃度は 0、0.046、0.10、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6、10 mg/L (公比 2.2) であり、試験溶液の調製にはアセトン 100 mg/L が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験終了時において設定濃度の 16~86%であったため、毒性値の算出には実測濃度 (試験開始時と終了時の幾何平均値) が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 1,350 µg/L (3,3'-ジクロロベンジジン当りに換算)、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 151 µg/L (3,3'-ジクロロベンジジン当りに換算) であった³⁾。

2) 甲殻類

環境省²⁾は OECD テストガイドライン No. 202 (1984) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は 3,3'-ジクロロベンジジン二塩酸塩を用いて半止水式 (24 時間換水) で行われた。設定試験濃度は 0、0.75、1.0、1.3、1.8、2.4、3.2、4.2 mg/L (公比 1.3) であった。試験溶液の調製には試験用水として脱塩素水道水 (硬度 85 mg/L as CaCO₃) が、助剤としてアセトン 42 mg/L が用いられた。被験物質の実測濃度は 24 時間後 (換水前) において設定濃度の 59~90%であったため、毒性値の算出には実測濃度 (試験開始時と 24 時間後の面積平均値) が用いられた。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 1,900 µg/L (3,3'-ジクロロベンジジン当りに換算) であった。

また、環境省²⁾は OECD テストガイドライン No. 211 (1998) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は 3,3'-ジクロロベンジジン二塩酸塩を用いて半止水式 (24 時間毎換水) で行われた。設定試験濃度は 0、0.10、0.18、0.32、0.56、1.0 mg/L (公比 1.8) であった。試験溶液の調製には試験用水として脱塩素水道水 (硬度 83 mg/L as CaCO₃) が、助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) 100 µL/L が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水前において設定濃度の 55~94%であったため、毒性値の算出には実測濃度 (時間加重平均値) が用いられた。21 日間無影響濃度 (NOEC) は 210 µg/L (3,3'-ジクロロベンジジン当りに換算) であった。

3) 魚類

環境省²⁾は OECD テストガイドライン No. 203 (1992) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は 3,3'-ジクロロベンジジン二塩酸塩を用いて半止水式 (24 時間毎換水) で実施された。設定試験濃度は 0、0.32、0.42、0.56、0.75、1.0、1.3、1.8、2.4、3.2 mg/L (公比 1.3) であった。試験溶液の調製には試験用水として脱塩素水道水 (硬度 47 mg/L as CaCO₃) が、助剤としてアセトン 32 mg/L が用いられた。被験物質の実測濃度は、24 時間後 (換水前) において設定濃度の 43~77%であったため、毒性値の算出には実測濃度 (試験開始時と 24 時間後の面積平均値) が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 510 µg/L (3,3'-ジクロロベンジジン当りに換算) であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害 ; 72 時間 EC ₅₀	1,350 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害 ; 48 時間 EC ₅₀	1,900 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	510 µg/L

アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち最も小さい値 (魚類の 510 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 5.1 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害 ; 72 時間 NOEC	151 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害 ; 21 日間 NOEC	210 µg/L

アセスメント係数 : 100 [2 生物群 (藻類及び甲殻類) の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち最も小さい値 (藻類の 151 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 1.5 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類の慢性毒性値から得られた 1.5 µg/L を採用する。

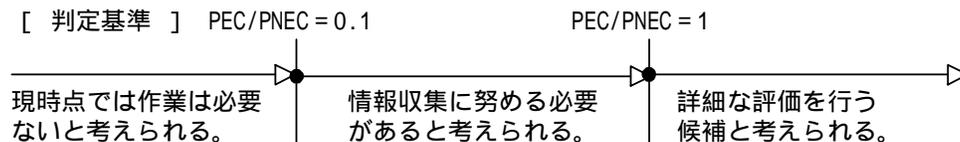
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.010 µg/L未満程度 (2003)	0.010 µg/L未満程度 (2003)	1.5 µg/L	<0.007
公共用水域・海水	0.010 µg/L未満程度 (2003)	0.010 µg/L未満程度 (2003)		<0.007

注 : 1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域、海水域ともに 0.010 µg/L

未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度（PEC）は、淡水域、海水域ともに平均濃度と同様であった。

予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比は 0.007 未満となるため、現時点では作業は必要ないと考えられる。

5 . 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら 監訳 (1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 309.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 111.
- 4) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) European Chemicals Bureau (2000): IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set.
- 7) IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document. 2. ,3'-Dichlorobenzidine.
- 8) (財)化学物質評価研究機構 (1997) : 化学物質ハザード・データ集 : 3301-3312.
- 9) Banerjee, S. et al. (1980): Water Solubility and Octanol / Water Partition Coefficients of Organics. Limitations of the Solubility - Partition Coefficient Correlation, *Environmental Science and Technology*, **14**(10) : 1227-1229.
- 10) Nyman, M.C. et al. (1997): 3,3'-Dichlorobenzidine Transformation Processes in Natural Sediments, *Environmental Science and Technology*, **31**, 1068-1073.
- 11) 独立行政法人製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ, (http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html, 2005.10.21 現在).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWINTM v.1. 91.
- 13) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 14) SRC. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2005.10.21 現在)].
- 15) 通産省公報 (1983.12.28).
- 16) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)第二十三条第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合計した数量として公表された値.
- 17) 環境省 PRTR インフォメーション広場 第一種指定化学物質総括表, (http://www.env.go.jp/chemi/prtr/archive/target_chemi/01.html, 2007.8.14 現在).
- 18) 化学工業日報社 (2007) : 15107 の化学商品

(2) ばく露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課(2007)：平成17年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第11条に基づき開示する個別事業所データ
- 2) (独)製品評価技術基盤機構：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計 表3-1 全国,
(<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2005a/2005a3-1.csv>, 2007.7.24 現在).
- 3) (独)国立環境研究所(2008)：平成19年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書(予定)
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2005)：平成15年度化学物質環境実態調査.
- 5) 環境省水環境部水環境管理課 (2003)：平成13年度要調査項目測定結果.
- 6) 環境省環境保健部環境安全課 (2001)：平成11年度化学物質環境汚染実態調査.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Kellner, H.M., O.E. Christ and K. Lotzsch (1973): Animal studies on the kinetics of benzidine and 3,3'-dichlorobenzidine. Arch. Toxicol. 31: 61-79.
- 2) Hsu, R.S. and H.C. Sikka (1982): Disposition of 3,3'-dichlorobenzidine in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 64: 306-316.
- 3) Shah, P.V. and F.E. Guthrie (1983): Dermal absorption of benzidine derivatives in rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 31: 73-78.
- 4) Meigs, J.W., L.J. Sciarini and W.A. Van Sandt (1954): Skin penetration by diamines of the benzidine group. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 9: 122-132.
- 5) Singal, M. and S.A. Lee (1980): HHE Report No. HETA-80-035-1635, Bofors-Nobel/Lakeway Corporation, Muskegon, Michigan. HETA-80-035-1635.
- 6) London, M.A. and J.M. Boiano (1984): HHE Report No. HETA-84-058-1700, Hilton-Davis Chemical Company, Cincinnati, Ohio. HETA-84-058-1700.
- 7) Belman, S., W. Troll, G. Teebor and F. Mukai (1968): The carcinogenic and mutagenic properties of *N*-hydroxy-aminonaphthalenes. Cancer Res. 28: 535-542.
- 8) 田中健一 (1981):ジクロロルベンジジンの尿中代謝物とその変異原性. 産業医学. 23: 426-427.
- 9) Lee, J.H., H.S. Shin, D.G. Jung and Y.S. Lee (2003): Urinary monitoring method of 3,3'-dichlorobenzidine (DCB) and its metabolites, *N*-acetyl-DCB and *N,N'*-diacetyl-DCB. Ind. Health. 41: 242-248.
- 10) Iba, M.M. and P.E. Thomas (1988): Activation of 3,3'-dichlorobenzidine in rat liver microsomes to mutagens: involvement of cytochrome P-450d. Carcinogenesis. 9: 717-723.
- 11) Iba, M.M., B. Lang, P.E. Thomas and A. Ghosal (1990): Covalent interaction of 3,3'-dichlorobenzidine with hepatic lipids. Enzymic basis and stability of the adducts. Biochem. Pharmacol. 40: 581-587.
- 12) Birner, G., W. Albrecht and H.G. Neumann (1990): Biomonitoring of aromatic amines. III: Hemoglobin binding of benzidine and some benzidine congeners. Arch. Toxicol. 64:97-102.

- 13) Iba, M.M. and B. Lang (1988): Stimulation of the conjugation of lipid dienes in hepatic microsomes by 3,3'-dichlorobenzidine. *Biochem. Pharmacol.* 37: 781-791.
- 14) Ghosal, A. and M.M. Iba (1990): *In vivo* binding of 3,3'-dichlorobenzidine to rat and mouse tissue DNA. *Cancer Lett.* 53: 197-204.
- 15) Zwirner-Baier, I. and H.G. Neumann (1998): Biomonitoring of aromatic amines V: acetylation and deacetylation in the metabolic activation of aromatic amines as determined by haemoglobin binding. *Arch. Toxicol.* 72: 499-504.
- 16) Gerarde, H.W. and D.F. Gerarde (1974): Industrial experience with 3,3'-dichlorobenzidine: an epidemiological study of a chemical manufacturing plant. *J. Occup. Med.* 16: 322-335.
- 17) Gaines, T.B. and C.J. Nelson (1977): In: 5th anniversary report, Natl. Center for Toxicol. Res. (FOA). Cited in: U.S.EPA (1980): Ambient water quality criteria for dichlorobenzidine. EPA 440/5-80-040.
- 18) IPCS (1994): International Chemical Safety Cards. 0481. 3,3'-dichlorobenzidine.
- 19) Haskell laboratory (1962): Acute oral test of 3,3'-dichlorobenzidine in rats. NTIS/OTS 0571442.
- 20) Tsuda, H., Y. Miyata, G. Murasaki, H. Kinoshita and S. Fukushima (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.
- 21) 小山内博 (1976): 芳香族アミンによる肝腫瘍の実験的研究. *労働科学.* 52: 179-201.
- 22) Stula, E.F., J.R. Barnes, H. Sherman, C.F. Reinhardt and J.A. Zapp Jr. (1978): Liver and urinary bladder tumors in dogs from 3,3'-dichlorobenzidine. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 1: 475-490.
- 23) Shabad, L.M., J.D. Sorokina, N.I. Golub and S.P. Bogovski (1972): Transplacental effect of some chemical compounds on organ cultures of embryonic kidney tissue. *Cancer Res.* 32: 617-627.
- 24) Golub, N.I., T.S. Kolesnichenko and L.M. Shabad (1974): Oncogenic action of some nitrogen compounds on the progeny of experimental mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* 78: 1402-1404.
- 25) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編 (1994): 産業中毒便覧 (増補版). 医歯薬出版.
- 26) Singal, M. and S.A. Lee (1980): HHE Report No. HETA-80-035-1635b, Revised, Bofors-Nobel/Lakeway Corporation, Muskegon, Michigan. HETA-80-035-1635
- 27) Garner, R., A. Walpole and F. Rose (1975): Testing of some benzidine analogues for microsomal activation to bacterial mutagens. *Cancer lett.* 1: 39-42.
- 28) Lazear, E., J. Shaddock, P. Barren and S. Louie (1979): The mutagenicity of some of the proposed metabolites of Direct Black 38 and Pigment Yellow 12 in the *Salmonella typhimurium* assay system. *Toxicol. Lett.* 4: 519-525.
- 29) 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. *Mutat. Res.* 182: 231-241.
- 30) Messerly, E., J. Fekete, D. Wade and J. Sinsheimer (1987): Structure-mutagenicity relationships of benzidine analogues. *Environ. Mol. Mutagen.* 10: 263-274.
- 31) Ghosal, A. and M. Iba (1992): Enhancement of butylated hydroxytoluene of the *in vitro* activation of 3,3'-dichlorobenzidine. *Mutat. Res.* 278: 31-41.

- 32) You, Z., M. Brezzell, S. Das, M. Espadas-Torre, B. Hooberman and J. Sinsheimer (1993): *Ortho*-substituent effects on the *in vitro* and *in vivo* genotoxicity of benzidine derivatives. *Mutat. Res.* 319: 19-30.
- 33) Nishioka, H. and H. Ohtani (1978): Mutagenicity of epoxide resins, constituents and commercial adhesives, in bacterial test systems. *Mutat. Res.* 54: 248-249.
- 34) Shiraiishi, Y. (1986): Hypersensitive character of Bloom syndrome B-lymphoblastoid cell lines usable for sensitive carcinogen detection. *Mutat. Res.* 175: 179-187.
- 35) Imaoka, S., Y. Yoneda, T. Matsuda, M. Degawa, S. Fukushima and Y. Funae (1997): Mutagenic activation of urinary bladder carcinogens by CYP4B1 and the presence of CYP4B1 in bladder mucosa. *Biochem. Pharmacol.* 54: 677-683.
- 36) Styles, J.A. (1978): Mammalian cell transformation *in vitro*. Six tests for carcinogenicity. *Br. J. Cancer.* 37: 931-936.
- 37) Martin, C., A. McDermid and R. Garner (1978): Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis. *Cancer Res.* 38: 2621-2627.
- 38) Freeman, A., E. Weisburger, J. Weisburger, R. Wolford, J. Maryak and R. Huebner (1973): Transformation of cell cultures as an indication of the carcinogenic potential of chemicals. *J. Natl. Cancer Inst.* 51: 799-808.
- 39) Chen, S.C., C.M. Kao, M.H. Huang, M.K. Shih, Y.L. Chen, S.P. Huang and T.Z. Liu (2003): Assessment of genotoxicity of benzidine and its structural analogues to human lymphocytes using comet assay. *Toxicol. Sci.* 72: 283-288.
- 40) Wang, L., J. Yan, W. Hardy, C. Mosley, S. Wang and H. Yu (2005): Light-induced mutagenicity in *Salmonella* TA102 and genotoxicity/cytotoxicity in human T-cells by 3,3'-dichlorobenzidine: a chemical used in the manufacture of dyes and pigments and in tattoo inks. *Toxicology.* 207: 411-418.
- 41) Ashby, J. and R. Mohammed (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.
- 42) Cihak, R. and M. Vontorkova (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.
- 43) Bratcher, S.C. and H.C. Sikka (1982): Binding of 3,3'-dichlorobenzidine to DNA and polyribonucleotides *in vitro*. *Chem. Biol. Interact.* 38: 369-375.
- 44) Tsuruta, Y., P.D. Josephy, A.D. Rahimtula and P.J. O'Brien (1985): Peroxidase-catalyzed benzidine binding to DNA and other macromolecules. *Chem. Biol. Interact.* 54: 143-158.
- 45) IARC (1987): IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42.
- 46) Savard, S. and P. Josephy (1986): Synthesis and mutagenicity of 3,3'-dihalogenated benzidines. *Carcinogenesis.* 7: 1239-1241.

- 47) Reid, T., C. Wang, C. King and K. Morton (1984): Mutagenicity of some benzidine congeners and their *N*-acetylated and *N,N'*-diacetylated derivatives in different strains of *Salmonella typhimurium*. Environ. Mutagen. 6: 145-151.
- 48) Pliss, G.B. (1959): The blastomogenic action of dichlorobenzidine. Vopr. Onkol. 5: 524-533.
- 49) Pliss, G.B. (1963): On some regular relationships between carcinogenicity of aminodiphenyl derivatives and the structure of substance. Acta. Unio. Int. Cancrum. 19: 499-501.
- 50) Stula, E.F., H. Sherman, J.A. Zapp Jr. and J.W. Clayton Jr. (1975): Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylene-bis-bis(2-chloroaniline), and 4,4'-methylene-bis(2-methylaniline). Toxicol. Appl. Pharmacol. 31: 159-176.
- 51) Saffiotti, U., F. Cefis, R. Montessano and A. Sellakumar (1967): Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines. In: Deichman, W. and K. Lampe eds. Bladder cancer. Aesculapis Publishing Co. Birmingham, AL. pp.129-135.
- 52) Sellakumar, A., R. Montesano and U. Saffiotti (1969): Aromatic amines: carcinogenicity in hamsters. Proceedings of the American Association for Cancer Research. 10: 78 (abstract).
- 53) U.S.EPA (1993): Integrated Risk Information System(IRIS). 3,3'-dichlorobenzidine; CASRN 91-94-1.
- 54) California Environmental Protection Agency (2005): Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part II. Technical support document for describing available cancer potency factors. B226-B230.
- 55) Environment Canada and Health Canada (1993): Canadian Environmental Protection Act, Priority Substances List Assessment Report, 3,3'-Dichlorobenzidine.
- 56) WHO (1998): Concise International Chemical Assessment Document 2. 3,3'-Dichlorobenzidine.
- 57) Gadian, T. (1975): Carcinogens in industry, with special reference to dichlorobenzidine. Chem. Ind. 4: 821-831.
- 58) MacIntyre, I. (1975): Experience of tumors in a British plant handling 3,3'-dichlorobenzidine. J. Occup. Med. 17: 23-26.
- 59) IARC (1982): IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 29. Some industrial chemicals and dyestuffs..
- 60) Rench, J.D., R. Ouellet-Hellstrom, R.P. Garner, M.A. Griffith and J.J. Norton (1995): Cancer Incidence study of workers handling mono- and di-arylamines including dichlorobenzidine, *ortho*-tolidine, and *ortho*-dianisidine. SRA Technologies, Inc.
- 61) Ouellet-Hellstrom, R. and J.D. Rench (1996): Bladder cancer incidence in arylamine workers. J. Occup. Environ. Med. 38: 1239-1247.
- 62) Rosenman, K.D. and M.J. Reilly (2004): Cancer mortality and incidence among a cohort of benzidine and dichlorobenzidine dye manufacturing workers. Am. J. Ind. Med. 46: 505-512.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) : U.S.EPA 「AQUIRE」; 該当なし
- 2) : 環境省(2003) : 平成 14 年度 生態影響試験
- 3) : (独)国立環境研究所 (2006) : 平成 17 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書