

[4] 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン

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-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (別の呼称：4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン)、2,2'-ジクロロ-4,4'-メチレンジアニリン) |
| CAS 番号： 101-14-4 |
| 化審法官報公示整理番号： 4-95 及び 4-96(ポリ(ジヘテトラ)クロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンとして)及び 4-275(o-クロロアニリン-ホルムアルデヒド縮合物として) |
| 化管法政令番号： 1-120 (改正後政令番号*： 1-160) |
| RTECS 番号： CY1050000 |
| 分子式： $C_{13}H_{12}Cl_2N_2$ |
| 分子量： 267.15 |
| 換算係数： 1 ppm = 10.93 mg/m ³ (気体、25°C) |
| 構造式： |
| |

*注：平成 21 年 10 月 1 日施行の改正政令における番号

(2) 物理化学的性状

本物質は無色の結晶又は淡茶色のペレットである¹⁾。

| | |
|-----------------------------|---|
| 融点 | 110°C ^{2),3)} 、99~107°C ⁴⁾ |
| 沸点 | 378.9°C ²⁾ |
| 密度 | 1.44 g/cm ^{3,4)} |
| 蒸気圧 | 3.9×10 ⁻⁶ mmHg (=5.2×10 ⁻⁴ Pa) (MPBPWIN ⁵⁾ により計算、25°C) |
| 分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow) | 3.91 ⁶⁾ |
| 解離定数 (pKa) | |
| 水溶性 (水溶解度) | 13.9 mg/L(24°C) ⁷⁾ |

(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 |
| <u>好氣的分解</u> |
| 分解率：BOD 0%、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) ⁸⁾ |
| <u>化学分解性</u> |
| <u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u> |
| 反応速度定数：78×10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ⁹⁾ により計算) |

半減期：0.83～8.3 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³ ¹⁰⁾と仮定して計算)

加水分解性

半減期：>800 年(25°C、pH=7)¹¹⁾

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¹²⁾)

生物濃縮係数(BCF)：

130～398(試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：50 µg/L)⁸⁾

114～232(試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：5 µg/L)⁸⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)： 14,000(PCKOCWIN¹³⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁴⁾。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 1,000t である¹⁵⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

| | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-------|
| 平成(年度) | 12 | 13 | 14 | 15 |
| 製造・輸入数量(t) | 3,957 | 1,389 | 3,559 | 3,520 |
| 平成(年度) | 16 | 17 | 18 | 19 |
| 製造・輸入数量(t) | 2,385 | 2,486 | 2,578 | 2,696 |

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

② 用途

本物質は、すべて防水材、床材や全天候型舗装材などに利用されるウレタン樹脂の硬化剤として用いられている¹⁶⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質については化学物質審査規制法第二種監視化学物質（通し番号：6）、第三種監視化学物質（通し番号：76）に指定されている。また、本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質（政令番号：120）に指定されている。なお、化管法対象物質見直し（平成 21 年 10 月 1 日施行）後も同様（政令番号：160）である。このほか、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。

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 18 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 18 年度）

| | 届出 | | | | | | 届出外（国による推計） | | | | 総排出量（kg/年） | | |
|---------|-----------|-------|----|----|-----------|--------|-------------|-------|----|-----|------------|--------|----|
| | 排出量（kg/年） | | | | 移動量（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 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 31,687 | - | - | - | - | 14 | - | 14 |

| 業種等別排出量(割合) | | | | | | | 総排出量の構成比(%) | |
|--------------|--------------|---|---|---|---|-------------------|-------------|--|
| ゴム製品製造業 | 9 (69.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 12,330 (38.9%) | | |
| 化学工業 | 4 (30.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5,553 (17.5%) | | |
| プラスチック製品製造業 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13,212 (41.7%) | | |
| 電気機械器具製造業 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 260 (0.8%) | | |
| その他の製造業 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 240 (0.8%) | | |
| 鉄道車両・同部分品製造業 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 77 (0.2%) | | |
| 鉄道業 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 (0.05%) | | |

本物質の平成 18 年度における環境中への総排出量は、0.014t となり、すべて届出排出量であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。その他に廃棄物への移動量が 32 t であった。届出排出量の排出源は、ゴム製品製造業（70%）、化学工業（30%）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 18 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった大阪府（大気への排出量 0.0094t）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 | | |
| | 環境中 | 大気 | 公共用水域 |
| | 大阪府 | 大阪府 | — |
| 大気 | 0.0 | 0.0 | — |
| 水域 | 0.9 | 0.9 | — |
| 土壌 | 92.8 | 92.8 | — |
| 底質 | 6.2 | 6.2 | — |

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 $\mu\text{g}/\text{g}$ | <0.000015 | <0.000015 | <0.000015 | <0.000015 | 0.000015 ^{a)} | 0/50 | 全国 | 2007 | 4) |
| 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 $\mu\text{g}/\text{L}$ | < 0.03 < 0.17 | < 0.03 < 0.17 | < 0.03 < 0.17 | < 0.03 < 0.17 | 0.03 0.17 | 0/47 0/17 | 全国 全国 | 2001 1999 | 5) 6) |
| 公共用水域・海水 $\mu\text{g}/\text{L}$ | <0.03 <0.03 | <0.03 <0.03 | <0.03 <0.03 | <0.03 <0.03 | 0.03 0.03 | 0/6 0/3 | 全国 三重県、 広島県、 愛媛県 | 2005 2001 | 7) 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) $\mu\text{g}/\text{g}$ | 0.010 < 0.031 | 0.016 < 0.031 | <0.007 < 0.031 | 0.029 < 0.031 | 0.007 0.031 | 1/2 0/17 | 大阪府、 和歌山県 全国 | 2005 1999 | 7) 6) |
| 底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$ | <0.007 < 0.031 | <0.007 < 0.031 | <0.007 < 0.031 | 0.0083 < 0.031 | 0.007 0.031 | 1/5 0/19 | 全国 全国 | 2005 1999 | 7) 6) |

注意：a) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す
b) 公共用水域（淡水）において、過去には最大値として 0.05 $\mu\text{g}/\text{L}$ (1989)が検出されている⁸⁾
c) 公共用水域（海水）において、過去には最大値として 0.03 $\mu\text{g}/\text{L}$ (1989)が検出されている⁸⁾
d) 底質（公共用水域・淡水）において、過去には最大値として 0.058 $\mu\text{g}/\text{g}$ (1995)が検出されている⁹⁾
e) 底質（公共用水域・海水）において、過去には最大値として 0.004 $\mu\text{g}/\text{g}$ (1989)が検出されている⁸⁾

(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）

公共用水域淡水及び食物の実測値を用いて、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 m³、2 L 及び 2,000 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 均 | 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 | 0.03 µg/L 未満程度 (2001) | 0.0012 µg/kg/day 未満程度 |
| | 食 物 土 壤 | 0.000015 µg/g 未満程度 (2007) データは得られなかった | 0.0006 µg/kg/day 未満程度 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 | 0.03 µg/L 未満程度 (2001) | 0.0012 µg/kg/day 未満程度 |
| | 食 物 土 壤 | 0.000015 µg/g 未満程度 (2007) データは得られなかった | 0.0006 µg/kg/day 未満程度 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。一方、化管法に基づく平成 18 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル¹⁰⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.0023 µg/m³となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水と食物のデータから算定すると 0.0018 µg/kg/day 未満程度であった。

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 | 0.0012 |
| 食 物 | 0.0006 | 0.0006 |
| 土 壤 | | |

| 媒体 | 平均ばく露量 (μg/kg/day) | 予測最大ばく露量 (μg/kg/day) |
|----------|--------------------|----------------------|
| 経口ばく露量合計 | <u>0.0018</u> | <u>0.0018</u> |
| 総ばく露量 | <u>0.0018</u> | <u>0.0018</u> |

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出(定量)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

(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、海域ともに 0.03 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 | 0.03 μg/L 未満程度 (2001) | 0.03 μg/L 未満程度 (2001) |
| 海 水 | 0.03 μg/L 未満程度 (2005) | 0.03 μg/L 未満程度 (2005) |

注：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

本物質はすばやく代謝されて糞尿中に排泄される。

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 12 mg/kg を強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 14.8% が尿中に、53.5% が糞中に排泄され、72 時間ではそれぞれ 16.5%、69.7% に達し、尿中の未変化体は尿中放射活性の 0.84% とわずかで、吸収された本物質のほとんどが代謝されていた。また、ラットの背部に 0.8 mg/cm² を塗布した結果、72 時間で放射活性の 2.54% が尿中に、6.35% が糞中に排泄され、尿中放射活性の 0.008% が未変化体であった¹⁾。ラットに 5.5~5.6 mg を強制経口投与した試験でも 48 時間で 64~87% の放射活性が糞尿中に排泄されたが、このうちのほとんどが 24 時間内に排泄されたもので、糞中には尿中よりも 1.5~3 倍多く、尿中の未変化体は投与量の 0.2% 以下であった。21 mg/kg の腹腔内投与では、0~4、4~7 時間の尿中放射活性は投与量のそれぞれ 3.2%、1.8% であったが、胆汁中への排泄は 0~4 時間が 28%、4~7 時間が 12.7% であった²⁾。

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 75 mg/kg を強制経口投与した 24 時間後の放射活性は肝臓で最も高く、次に腎臓であったが、腎臓の放射活性は肝臓の約半分しかなく、肺>脾臓>膀胱>精巣>脳>リンパ球の順で続き、放射活性の半減期はグロブリン、全血、肝臓、肝 DNA でそれぞれ 14.3、16.7、4.4、11.1 日であった³⁾。7.5 mg/kg/day を 28 日間投与した場合には、肝臓で放射活性の高い蓄積（血中の約 12 倍）がみられ、75 mg/kg を単回投与した時よりも約 100 倍高く、放射活性の半減期はグロブリン、アルブミン、全血、肝臓でそれぞれ 16.1、4.6、13.3、5.5 日であった⁴⁾。

ラットに 0.49 mg/kg を静脈内投与した 1 時間後の放射活性は小腸>肝臓>脂肪組織>肺>腎臓>皮膚>副腎の順で高く、1~4 時間後にピークのみられた小腸、脂肪組織、皮膚を除く主要組織では 10 分後にはピークに達しており、その後は 2 相性の減少が続いて 12、24、48 時間で投与量の 35.4、79.4、94.6% が糞尿中に排泄され、糞尿中放射活性の 73.4% が糞中にあった⁵⁾。

イヌに 10 mg を塗布 (25 cm²) した結果、血中で放射活性は検出されなかったが、24 時間で放射活性の 1.3% が尿中に、0.62% が胆汁中に排泄され、塗布部の皮膚、脂肪、筋肉にそれぞれ 90、0.66、0.11% が残留し、24 時間後も尿中の放射活性は緩やかな増加傾向にあった。10 mg の静脈内投与では血中の未変化体、放射活性は 2 相性を示して減少し、未変化体は 4~6 時間後に未検出となって半減期は第 1 相が 0.09 時間、第 2 相が 0.7 時間であったが、放射活性の半減期はそれぞれ 1.05、24.5 時間で、24 時間で、尿中に 46%、胆汁中に 32% が排泄された。両経路ともに放射活性は肝臓、腎臓、脂肪、肺で高く、尿中放射活性の約 0.5% が未変化体であり、静脈内投与の胆汁中で未変化体は検出されなかった⁶⁾。

ヒトでは、呼吸域濃度 0.2~8.9 µg/m³ にばく露された労働者の尿中で本物質が検出され、平日の就業前後の尿中濃度に有意な差がなく、週末の休日 (2 日間) を挟んだ尿中濃度も似たような値であったこと、尿中濃度は気中濃度から推定した値を大きく上回っていたことから、本物質の半減期は比較的長く、吸入以外のばく露経路もあったと考えられている⁷⁾。一方、事

故で本物質の溶解液を上半身に浴びた労働者の調査では、4 時間後に尿中で 1,700 ppb の本物質のピーク濃度がみられ、半減期は 23 時間で、94%が 4 日以内に尿中に排泄された。また、毎日の尿中排泄量の約 35%が抱合体であった⁸⁾。

本物質の代謝は主に肝臓のチトクローム P-450 を介して進行し^{9,10)}、①N-水酸化とその後の N-酸化、②N-アセチル化、③芳香環 (o-位) の水酸化、④メチレン基の水酸化とその後の酸化及び炭素鎖切断による経路が推定されており^{2,4,11)}、ラットやモルモット、ヒトでは N-水酸化、イヌでは o-位水酸化の比率が高く^{2,12)}、ヒトで N-アセチル化は主要な経路ではない^{13,14)}。また、尿中代謝物の多くが硫酸やグルクロン酸の抱合体であるが、ラットでは硫酸抱合体¹⁵⁾、イヌでは o-ヒドロキシ体の硫酸抱合体¹⁶⁾、ヒトでは N-グルクロン酸抱合体¹⁷⁾ が主であった。なお、事故で本物質を浴びた労働者⁸⁾ の剥離尿路上皮細胞で N-ヒドロキシ体の DNA 付加体が認められており、そのメカニズムとして、肝臓で生成された N-ヒドロキシ体が遊離のまま膀胱に運ばれたか、膀胱の弱酸性下で N-グルクロン酸抱合体が加水分解されて遊離体を生じたものと考えられている¹⁸⁾。また、ラットの発がん性試験では、腫瘍の発生したラットの尿中本物質濃度は腫瘍の発生しなかったラットに比べて有意に高かったと報告されている¹⁹⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性²⁰⁾

| 動物種 | 経路 | 致死量、中毒量等 | |
|-------|----|------------------|--------------|
| ラット | 経口 | LD ₅₀ | 1,140 mg/kg |
| マウス | 経口 | LD ₅₀ | 640 mg/kg |
| モルモット | 経口 | LD ₅₀ | 400 mg/kg |
| ウサギ | 経皮 | LD ₅₀ | >5,000 mg/kg |

本物質は血液に影響を与え、メトヘモグロビンを生成することがある。吸入すると唇や爪、皮膚のチアノーゼ、錯乱、痙攣、眩暈、頭痛、吐き気、意識喪失を生じ、経口摂取ではさらに腹痛も生じる。皮膚に付くと灼熱感を生じるほか、皮膚からも吸収されてこれらの影響を引き起こす可能性がある²¹⁾。

② 中・長期毒性

- ア) Sprague-Dawley ラット雄 5 匹を 1 群とし、7.5 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与してタンパク付加体の生成を調べた実験では、アルブミンやグロブリンの付加体生成は投与日数の経過とともに直線的に増加したが、投与に関連した死亡や毒性症状等の報告はなかった⁴⁾。
- イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、0.4、2、10、50 mg/kg/day を交尾 14 日前から交尾期間を通して雄は 42 日間、雌は妊娠、分娩を通して哺育 4 日までの 42~55 日間強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 以上の群の雄の脾臓で中程度のヘモジデリン沈着の増加、雌で血清総タンパク及びアルブミンの減少、腎臓相対重量の増加に有意差を認め、雄の尿細管では好塩基性変性の程度や発生率に増加傾向がみられた。50 mg/kg/day 群では雌雄で投与後に流涎がみられ、雌雄でメトヘモグロビンの増加、赤血球数の減少、雄でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血清総タンパク、アルブミンの減少、網赤血球

数、血小板、総コレステロールの増加、雌でハイツ小体保有赤血球、LDH、 γ -GTPの増加、A/G比の減少などに有意差を認めた。また、50 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓、脾臓、雌の甲状腺で相対重量の有意な増加、雌雄の肝細胞で腫大、脂肪変性の発生率に有意な増加を認め、雌雄の脾臓で髓外造血の亢進、ヘモジデリン沈着、雄で肝細胞壊死の発生率にも増加傾向がみられた²²⁾。この結果から、NOAELを2 mg/kg/dayとする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雄 25 匹、HaM/ICR マウス雌雄各 25 匹を 1 群とし、ラットには 0、0.05、0.1% (0、25、50 mg/kg/day 程度)、マウスには 0、0.1、0.2% (0、130、260 mg/kg/day 程度)の濃度で 18 ヶ月間混餌投与した結果、ラットでは 0.05%以上の群で体重増加の抑制、マウスでは 0.2%群の雌で早い時期に死亡率の増加がみられた²³⁾。この結果から、ラットで LOAEL を 0.05% (25 mg/kg/day 程度)、マウスで NOAEL を 0.1% (130 mg/kg/day 程度)とする。

エ) 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%群の肺で腺腫症及び腺癌の有意な発生を認め、腺癌に隣接した胸膜や心膜で多くの肥満細胞を伴った過形成がみられた。また、0.1%群の肝臓では巨大細胞、脂肪変性、壊死、胆管増生、線維増多がみられた²⁴⁾。この結果から、LOAEL を 0.1% (50 mg/kg/day 程度)とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雄 50~100 匹を 1 群とし、0、0.025、0.05、0.1% (0、13、25、50 mg/kg/day 程度)の濃度で 2 年間混餌投与した結果、0.05%以上の群で体重増加の抑制、平均生存期間の短縮を認めた¹⁹⁾。この結果から、NOAEL を 0.025% (13 mg/kg/day 程度)とする。

カ) ビーグル犬雌 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 9 年間投与した結果、投与群で 1、8~9 年目に GPT 活性の有意な上昇を認め、8~9 年目の尿沈渣には過度の赤血球や白血球、上皮細胞がみられた。また、有意差はなかったものの、投与群で生き残った 3/5 匹に肝臓で過形成性結節を認めたが、対照群での発生はなかった²⁵⁾。投与群の用量は 8~15 mg/kg/day の範囲にあったことから間をとって 10 mg/kg/day とし、これを LOAEL とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、0.4、2、10、50 mg/kg/day を交尾 14 日前から交尾期間を通して雄は 42 日間、雌は妊娠、分娩を通して哺育 4 日まで (42~55 日間) 強制経口投与した結果、50 mg/kg/day 群の雌で妊娠 14 日から 20 日の体重は有意に低かったが、性周期 (雌) や交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床率、出産率、分娩率、分娩及び哺育状態に影響はなかった。また、総出産仔数や新生仔数、性比、出生率、体重、形態及び哺育 4 日生存率にも影響はなかった。この結果から、NOAEL は 50 mg/kg/day であった²²⁾。この結果から、NOAEL を母ラットで 10 mg/kg/day、仔で 50 mg/kg/day とする。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質を取り扱っていた労働者 6 人中 2 人で軽度の頻尿及び血尿がみられ、1 週間以内に消失したが、労働者はトルエンジイソシアネートなどの他物質のばく露も受けており、

本物質による影響とは断定できないとされている²⁶⁾。また、本物質の溶融液が顔に吹きかけられ、一部が口に入った労働者では、病院での処置時に両眼の結膜炎と診断され、眼や顔の灼熱感、胃症状の訴えや尿蛋白もみられたが、その後何事もなく、すばやく回復した²⁷⁾。一方、約 11 L の本物質溶融液を上半身に浴びた労働者では、4 時間後の受診時に腕の日焼け感の訴えがあったものの紅斑はみられず、腎機能や肝機能に異常はなく、メトヘモグロビン血症や血尿、蛋白尿の出現もなかったと報告されている⁸⁾。

イ) 本物質の製造工場で、本物質のばく露を受ける仕事をしている労働者 31 人と対照群 31 人との比較では、尿沈渣のパパニコロウ染色による細胞診においても、疾病発生数においても、有意差はなかった。また、過去に本物質を扱う仕事についていたことはあるが、少なくとも 10~15 年は本物質のばく露を受けていない労働者 178 人と全事業所の従業員 6,314 人との比較でも、同様に差は認められなかった。なお、調査時に労働者 4 人を対象にして 15 日間測定した個人ばく露濃度は最大でも 0.02 mg/m³であった²⁸⁾。

(3) 発がん性

① 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 (1993) | 2A | ヒトに対して恐らく発がん性がある |
| EU | EU (2001) | 2 | ヒトに対して発がん性であるとみなされるべき物質 |
| USA | EPA (1997) | 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 (1993) | A2 | ヒトに対して発がん性が疑われる物質 |
| | NTP (2005) | — | 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 (1991) | 第2群 A | 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、証拠がより十分な物質。 |
| ドイツ | DFG (1990) | 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 |

② 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) 添加のネズミチフス菌^{29~33)}、大腸菌^{34, 35, 36)} で遺伝子突然変異を誘発したが、S9 無添加では誘発はみられなかった。酵母では S9 添加の有無にかかわらず遺伝子変換³⁷⁾、染色体の異数性³⁸⁾を誘発したとした報告がある一方、遺伝子突然変異³⁹⁾、体細胞組換え⁴⁰⁾、遺伝子変換⁴¹⁾を誘発しなかったとした報告もあり、S9 添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) では遺伝子突然変異を誘発し、S9 無添加では誘発しなかった^{42, 43)}。S9 添加のヒト子宮がん細胞 (HeLa)⁴⁴⁾、S9 無添加のラット、マウス、

シリアンハムスター、ウサギの肝細胞で不定期 DNA 合成^{45, 46, 47)}を誘発し、体細胞形質転換は S9 無添加のラッシュャー白血病ウイルスに感染させたラット胚細胞 (2FR₄50)^{48, 49)}、マウス胚細胞 (BALB/3T3)⁴⁸⁾、S9 添加のシリアンハムスター腎細胞 (BHK21)^{50, 51)} でみられた。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞⁵²⁾、ヒト白血球⁵³⁾ で姉妹染色分体交換、CHO 細胞⁵²⁾、ヒト白血球⁵³⁾ で染色体異常の誘発はなかったが、大腸菌⁵⁴⁾、枯草菌⁵⁵⁾ で DNA 傷害、S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で染色体の数的異常 (倍数体細胞の増加)⁵⁶⁾、シリアンハムスター肺細胞、ヒト胎児の肺細胞で DNA 一本鎖切断⁵⁷⁾、ラット肝上皮細胞で細胞間コミュニケーションの阻害⁵⁸⁾を誘発し、ヒト、イヌの膀胱で DNA 付加体の形成がみられた⁵⁹⁾。

in vivo 試験系では、ショウジョウバエで体細胞突然変異⁶⁰⁾、伴性劣性致死突然変異⁶¹⁾、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核⁶²⁾、腹腔内投与したラットのリンパ球で姉妹染色分体交換⁶³⁾を誘発した。また、腹腔内投与したラットの肝臓で DNA⁶⁴⁾、経口投与したラットの肺、肝臓や腎臓で DNA^{60, 65, 66)}、グロブリン⁶⁶⁾、RNA、タンパク質⁶⁷⁾との付加体形成がみられた。

なお、イヌで本物質による膀胱がんの発生が報告されているため²⁵⁾、イヌとヒトの膀胱上皮細胞における DNA 付加体の形成率を比較するとイヌよりもヒトの方が高かった⁶⁸⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雄 25 匹、HaM/ICR マウス雌雄各 25 匹を 1 群とし、ラットには 0、0.05、0.1% (0、25、50 mg/kg/day 程度)、マウスには 0、0.1、0.2% (0、130、260 mg/kg/day 程度) の濃度で 18 ヶ月間混餌投与した後にさらに 6 ヶ月間飼育した結果、ラットでは有意な発生率の増加を示した腫瘍はなかったものの、0.05%以上の群の肺で 3/22、4/19 匹に腺腫症、1/22、1/19 匹に腺癌、肝臓で 1/22、4/19 匹に肝細胞癌などがみられた。マウスでは、0.1%以上の群の雌で肝細胞癌の発生率に有意な増加 (9/21、7/14 匹) を認め、0.2%群の肝臓では 4/14 匹に血管腫、2/14 匹に血管肉腫もみられた。雄マウスでは 0.1%以上の群で肝臓の血管腫や血管肉腫、0.2%群で腎臓癌の発生増加がみられた²³⁾。

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%群の雌雄の肺で腺腫症 (14/44、11/44 匹) 及び腺癌 (21/44、27/44 匹) の発生率に有意な増加を認めた。これらは細気管支及び肺胞の上皮に多くみられ、多中心性腺腫として発生し、腺癌に進行したものと思われ、腺腫症は 1 年という早い時期から発生していた。この他にも 0.1%群の雌雄の各 2~4 匹に胸膜腫瘍 (二相型)、肝細胞腺腫や腺癌、精巣の間質細胞腺腫の発生などがみられた。一方、雌雄 21 匹を 1 群として低タンパク食に代えて同様に混餌投与したところ、0.1%群の平均生存期間が短縮されて 16 ヶ月で実験を終了したが、0.1%群の雌雄の肺で腺腫症 (8/21、14/21 匹)、腺癌 (5/21、6/21 匹)、雄の肝臓で肝細胞腺腫 (5/21 匹)、肝細胞癌 (11/21 匹)、雌の乳腺で腺癌 (6/21 匹) の発生率に有意な増加を認めた。なお、雌の乳腺線維腺腫の発生率は 0.1%群で有意に低かった²⁴⁾。

Sprague-Dawley ラット雄 50~100 匹を 1 群とし、0、0.025、0.05、0.1% (0、13、25、50 mg/kg/day 程度) の濃度で 2 年間混餌投与した結果、0.025%以上の群で肺の腺癌 (14/100、20/75、31/50 匹) 及び腫瘍 (23/100、28/75、35/50 匹)、0.05%以上の群で乳腺腺癌 (8/75、14/50 匹)、0.1%

群で肝細胞癌 (18/50 匹)、ジンバル腺腫瘍 (11/50 匹) の発生率に有意な増加を認めた。また、低タンパク食に代えて 0、0.0125、0.025、0.05% の濃度で同様に混餌投与したところ、0.0125% 以上の群で肺の腫瘍 (6/100、11/75、13/50)、0.025% 以上の群で肺の腺癌 (7/75、8/50 匹)、ジンバル腺腫瘍 (4/75、6/50 匹)、0.05% 群で肝細胞癌 (9/50 匹)、乳腺腺癌 (3/50 匹)、血管肉腫 (4/50 匹) に有意な増加を認め、普通食に比べて肺の腺癌や腫瘍の発生率は減少したが、肝細胞癌は増加した¹⁹⁾。

Wistar ラット雌雄 25 匹を 1 群とし、0、1,000 ppm の濃度で低タンパク食に混ぜて 71 週間混餌投与し、104 週間後に調べたところ、1,000 ppm 群の雌雄で肝細胞癌 (22/25、18/25 匹)、肺腫瘍 (8/25、5/25 匹) の発生率に有意な増加を認めた⁶⁹⁾。

ビーグル犬雌 6 匹を 1 群とし、0、100 mg/日 (8~15 mg/kg/day) 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 9 年間投与した結果、投与群の 4 匹の膀胱で乳頭状移行上皮癌、1 匹の尿道で移行上皮癌及び腺癌を認め、尿道腫瘍は肝臓に転移していたが、乳頭状移行上皮癌は膀胱壁の筋肉層に浸潤せず、転移しなかった。対照群の 6 匹で膀胱腫瘍の発生はなかった。アセチル転位酵素をもたないイヌで膀胱がんが発生したことは、遺伝的にアセチル化が遅い体質のヒトで発がんの危険性が大きいことを意味すると考えられた²⁵⁾。

U.S.EPA はラットに 2 年間混餌投与した実験^{19, 24)} から、スロープファクターを 1.3×10^{-1} (mg/kg/day)⁻¹ と算出し、これを吸入に換算してユニットリスクを 3.7×10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ とした⁷⁰⁾。

カリフォルニア州 EPA は、イヌの実験では動物数が少ないが、本物質によるヒトでの発がん性を評価するためにはげっ歯類よりもイヌの方がより適しているとして、イヌの膀胱でみられた乳頭状移行上皮癌の発生率をもとに算出したスロープファクター 1.5 (mg/kg/day)⁻¹ を採用し、これを吸入に換算してユニットリスクを 4.3×10^{-4} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ と算出した⁷¹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

アメリカの本物質製造工場で、本物質に 6 ヶ月~16 年ばく露されている労働者 31 人、過去のばく露経験者で調査時には 10 年以上ばく露のなかった労働者 178 人について診療記録を調べ、尿沈渣の細胞診も実施したが、膀胱がんの症例はみられなかった²⁸⁾。また、その後も同社に勤務していた労働者については約 10 年間にわたって定期的に尿検査、尿沈渣の細胞診を実施したが、膀胱がんの発生はみられなかった⁷²⁾。

イギリスの西ヨークシャー地方にある本物質製造工場での新規コホート調査では、調査開始前の数年の間に 13 例の膀胱がんの発生があり、これは期待値よりもはるかに大きかったので、本物質あるいは本物質の製造はヒトに対して発がん性の可能性があるとした報告があるが、これ以上の内容は記載されていなかった⁷³⁾。

アメリカの化学工場で 1969 年から 1979 年に本物質にばく露された労働者 540 人を対象にした膀胱がんのスクリーニング調査結果をもとに、200 人について膀胱鏡検査を行ったところ、3 人に膀胱がんが見つかった。3 人は高濃度ばく露を受ける職場で 1.5 ヶ月~1 年間働いていた 28 才、29 才、44 才の男性労働者で、このうち 20 代の 2 人は他の化学工場での

勤務実績のない非喫煙者であった。膀胱がんの潜伏期間は平均 20 年以上と長い、25～29 才男性での年間発生率は 1/100,000 とわずかであることから、本物質のばく露によるものと考えられた。なお、これらの労働者では、尿沈渣の細胞診や尿潜血反応の成績に異常はなかった^{74,75)}。

台湾で 2 年前から発作性顕微血尿の症状があり、2 ヶ月前から血尿を伴った夜間頻尿(約 5 回/夜)がみられるようになった 52 才の化学工場労働者が来院したため、経静脈性尿路造影検査を行ったところ、膀胱容積の半分を占める腫瘤影がみられ、膀胱鏡検査の結果、Ⅲ度の湿潤型移行上皮癌が明らかになった。患者は非喫煙者でブラックフット病(ヒ素中毒の風土病)発生地域外に居住しており、時折農作業で農薬を使用する程度であったが、来院前の 14 年間は本物質の製造工程で働いており、作業時にはマスクや手袋等の防護具を着用していなかった。このため、同工場を調査した結果、本物質の気中濃度は患者が作業していた精製工程で 0.23～0.41 mg/m³ と最も高く、次いで洗浄工程 (< 0.02～0.08 mg/m³)、中和工程 (< 0.05～0.06 mg/m³) の順であり、精製工程の気中濃度はアメリカの管理濃度を上回っていた。また、工場労働者 10 人の尿中濃度も 267.9～15,701.1 µg/g クレアチニンと高く、10 人全員がアメリカの管理濃度を上回っていた。これらのことから、本物質の吸入又は経皮吸収による膀胱癌の発生と診断された⁷⁶⁾。

膀胱がんを含むヒトの発がんプロセスの一つに DNA の酸化的損傷が考えられていることから、本物質を製造する台湾の 4 工場の労働者 158 人を対象に、労働者を職種から本物質のばく露群 57 人と非ばく露群 101 人の 2 群に、又は本物質の尿中濃度 20 µg/g クレアチニンを基準にして高濃度群 45 人(平均 278 µg/g クレアチニン)と低濃度群 108 人(平均 1.86 µg/g クレアチニン)の 2 群に分け、DNA が酸化的損傷を受けて生成される 8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)の血漿中濃度を比較した。その結果、いずれの場合も両群の 8-OHdG 濃度に有意な差はなく、むしろ性や年齢、喫煙等の交絡要因を調整した後の 8-OHdG 濃度はばく露群又は高尿中濃度群の方が低かったが(有意差なし)、年齢や性、喫煙と 8-OHdG 濃度との間には有意な正の関連があり、喫煙者の 8-OHdG 濃度は非喫煙者よりも高い傾向にあった。このため、本物質による発がんは DNA の酸化的損傷によるものではないことが示唆された⁷⁷⁾。

1999～2001 年にヒトの遺伝子傷害性に関して報告された 71 報をレビューすると、特定の標的組織を対象にしたものが 14%、標的組織と関連があると考えられるものが 18%であった。本物質は膀胱がんの原因物質として疑われていることから、本物質を使用するポリウレタン製造工場の労働者 12 人、対照群 18 人から採取した尿沈渣中の剥離尿路上皮細胞と末梢血リンパ球について小核数を調べた結果、ともにばく露群の労働者で多くみられた⁷⁸⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 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及び生殖・発生毒性に関する知見が得られており、発がん性については動物実験で発がん性を示す証拠があり、ヒトに対して恐らく発がん性があるとされている。

経口ばく露の非発がん影響について中・長期毒性イ)のラットの試験から得られた NOAEL

2 mg/kg/day（脾臓のヘモジデリン沈着、腎臓相対重量の増加など）が、信頼性のある最も低用量の知見と判断できる。発がん性について閾値を示した知見は得られなかったため、非発がん影響のNOAEL 2 mg/kg/dayを試験期間が短いことから10で除した0.2 mg/kg/day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 $1.3 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、イヌの実験結果から求めた $1.5 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 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 $1.5 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を採用する。

一方、吸入ばく露については、無毒性量等の設定はできなかった。また、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として $3.7 \times 10^{-5} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ 、 $4.3 \times 10^{-4} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ という値があったが、これらは上記のスロープファクターを吸入換算したものであったことから、ユニットリスクとして採用しないこととする。

② 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 ・食物 | — | — | 0.2 mg/kg/day | ラット | — |
| | 公共用水域 淡水・食物 | 0.0018 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 | 0.0018 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 | | | 1,100 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 ・食物 | — | $1.5 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ | — | — | — |
| | 公共用水域 淡水・食物 | 0.0018 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 | | 2.7×10^{-6} 未満 | | — |

経口ばく露については、公共用水域淡水・食物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0.0018 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度であった。無毒性量等0.2 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1,100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する過剰発生率をスロープファクターから求めると 2.7×10^{-6} 未満となる。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、過剰発生率が 10^{-6} をまたぐため、リスクの判定はできない。

なお、本物質の環境中への総排出量は0.014 tであり、媒体別の分配割合では水域にほとんど分配されないこと、公共用水域の淡水及び海水、食物のいずれからも未検出であったことなどを考慮すると、がん過剰発生率が 10^{-6} を超える可能性は小さいと推察される。このため、本物質の経口ばく露による健康リスクの評価に向けて経口ばく露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

表 3.5 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

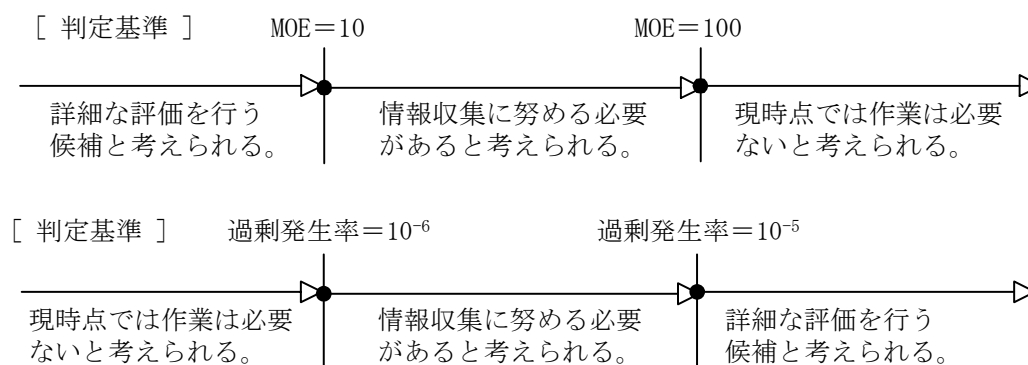
| ばく露経路・媒体 | | 平均ばく露濃度 | 予測最大ばく露濃度 | 無毒性量等 | | MOE |
|----------|------|---------|-----------|-------|---|-----|
| 吸入 | 環境大気 | — | — | — | — | — |
| | 室内空気 | — | — | | | — |

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。

なお、本物質の環境中への総排出量は 0.014 t ですがすべてが大気中に排出されているが、蒸気圧は 3.9×10^{-6} mmHg (25°C) と低く、大気中での半減期は 0.83~8.3 時間であり、媒体別の分配割合では大気中にほとんど分配されないと予測されている。参考として、本物質の吸収率を 100% と仮定して経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性量等に換算すると 0.67 mg/m^3 となり、スロープファクターを吸入換算したユニットリスクは $4.3 \times 10^{-4} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$ となるが、仮に、化管法に基づく届出排出量を用いて推定した大気中濃度 $0.0023 \mu\text{g/m}^3$ で試算すると MOE は 2,900 となり、がん過剰発生率は 9.9×10^{-7} となる。このため、一般環境大気からのばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の知見収集等を行う必要性は低いと考えられる。



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 | | ○ | 545 | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 緑藻類 | NOEC GRO(RATE) | 3 | B* ¹ | A | 3) * ⁴ |
| | | ○ | 736 | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 緑藻類 | NOEC GRO(AUG) | 3 | B* ¹ | B* ^{2,3} | 2) |
| | ○ | | >853 | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 緑藻類 | EC ₅₀ GRO(RATE) | 3 | B* ¹ | A | 3) * ⁴ |
| | ○ | | >1,890 | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 緑藻類 | EC ₅₀ GRO(AUG) | 3 | B* ¹ | B* ^{2,3} | 2) |
| 甲殻類 | | ○ | 9.5 | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | NOEC REP | 21 | A | A | 2) |
| | | ○ | 916 | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | EC ₅₀ IMM | 2 | A | A | 2) |
| 魚類 | ○ | | 606 | <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、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 開放系で試験をしており被験物質の濃度低下が著しいため、試験の信頼性は「B」とした

*2 設定濃度に基づいており毒性値は過大評価の可能性があるため、採用の可能性は「B」とした

*3 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は「B」とし、PNEC 算出の根拠としては用いない

*4 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

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* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は 0、0.900、1.20、1.60、2.20、3.00 mg/L (公比 1.4) であり、試験溶液はジメチルホルムアミド (DMF) 100 μ L/L を助剤として調製された。被験物質の実測濃度は試験開始時と終了時においてそれぞれ設定濃度の 61~63%、10~13%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) が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 853 μ g/L 超、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 545 μ g/L であった³⁾。なお、開放系で試験をしており被験物質の濃度低下が著しいため、試験の信頼性は「B」とした。

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。この試験は止水式 (テフロンシート被覆) で行われ、設定試験濃度は 0、0.210、0.360、0.600、1.02、1.77、3.00 mg/L (公比 1.7) であった。試験溶液の調製には試験用水として Elendt M4 飼育水が、助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) 100 μ L/L が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時と終了時において、それぞれ設定濃度の 70~74%、65~72% であった。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) が用いられ、48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 916 μ g/L 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。試験は半止水式 (テフロンシート被覆、毎日換水) で行われた。設定試験濃度は 0、0.0030、0.0095、0.0300、0.0950、0.300 mg/L (公比約 3.2) であり、試験溶液の調製には試験用水として Elendt M4 飼育水が、助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) 100 μ L/L が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水前においても設定濃度の 97~107% を維持していた。繁殖阻害に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 9.5 μ g/L 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。試験は半止水式 (テフロンシート被覆、24 時間毎換水) で行われた。設定試験濃度は 0、0.300、0.534、0.948、1.68、3.00 mg/L (公比約 1.8) であり、試験溶液の調製には試験用水として脱塩素水道水 (硬度 68mg/L、CaCO₃ 換算) が、助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) 100 μ L/L が用いられた。被験物質濃度の実測濃度は、24 時間後 (換水前) においても設定濃度の 83~86% を維持していた。設定濃度に基づき、96 時間の半数致死濃度 (LC₅₀) は 606 μ g/L 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 | 853 µg/L 超 |
| 甲殻類 | <i>Daphnia magna</i> | 遊泳阻害 ; 48 時間 EC ₅₀ | 916 µg/L |
| 魚類 | <i>Oryzias latipes</i> | 96 時間 LC ₅₀ | 606 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 606 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 6.1 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 | 545 µg/L |
| 甲殻類 | <i>Daphnia magna</i> | 繁殖阻害 ; 21 日間 NOEC | 9.5 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]

2 つの毒性値の小さい方の値 (甲殻類の 9.5 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 0.095 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 0.095 µg/L を採用する。

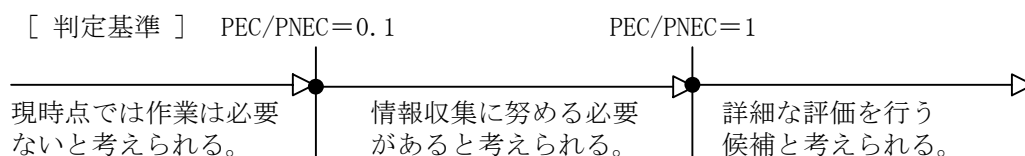
(3) 生態リスクの初期評価結果

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 | 0.03 µg/L未満程度 (2001) | 0.03 µg/L未満程度 (2001) | 0.095 µg/L | <0.3 |
| 公共用水域・海水 | 0.03 µg/L未満程度 (2005) | 0.03 µg/L未満程度 (2005) | | <0.3 |

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、海域ともに 0.03 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) の比は淡水域、海水域ともに 0.3 未満となるため、現時点では判定できない。

本物質は主にウレタン樹脂の硬化剤として用いられている。環境中への総排出量は 0.014t であり、すべて大気への排出となっている。大気へ排出された本物質は 90%以上が土壌へ分配し、公共用水域への分配は 1%未満と予測されている。廃棄物への移動量は 32t であり、処理施設から環境中への排出は明らかではないが、物理化学的性状から水質に移行する可能性は低いと考えられる。したがって、本物質は水質からのばく露による水生生物の生態リスク初期評価に向けて情報収集を行う必要性は低いと考えられる。

なお、用途の変更や新たな公共用水域濃度、公共用水域への排出量等から水生生物に対する生態リスクのおそれが考えられた場合には、魚類の慢性毒性試験の実施など情報の収集に向けて検討する必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) IPCS(1998): International Chemical Safety Cards 0508. 4,4'-METHYLENE BIS(2-CHLOROANILINE).
- 2) 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: 153.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2006): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) 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).
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, MPBPWINTM v.1.41.
- 6) (財) 化学品検査協会編集、通商産業省基礎産業局化学品安全課監修(1992)：化審法の既存化学物質安全性点検データ集、(社)日本化学物質安全・情報センター：4の10.
- 7) Voorman, R. and Penner D. (1986): Fate of MBOCA [4,4'-Methylene-bis-(2-chloroaniline)] in Soil, *Archives of Environmental Contamination Toxicology*, **15**:595-602.
- 8) (独)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)
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWINTM v.1. 91.
- 10) 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.
- 11) Ellington, JJ (1989): Hydrolysis Rate Constants for Enhancing Property-Reactivity Relationships, USEPA/600/3-89/063, NTIS PB89-220479: 18.
- 12) 通産省公報 (1983.12.28)
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWINTM v.1.66.
- 14) 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.
- 15) 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) .
- 16) 環境省(2008)：化学物質ファクトシート -2007年度版-, (<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>)

(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(2008)：平成18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/2006a/2006a3-1.csv>, 2008.5.12 現在).
- 3) (独)国立環境研究所(2009)：平成 20 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書.
- 4) (財)日本食品分析センター (2008)：平成 19 年度食事からの化学物質ばく露量に関する調査報告書.
- 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) 環境省水環境部水環境管理課(2001)：平成 11 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 7) 環境省環境保健部環境安全課(2007)：平成 17 年度化学物質環境実態調査結果.
- 8) 環境庁環境保健部保健調査室(1990)：平成元年度化学物質環境汚染実態調査.
- 9) 環境庁環境保健部環境安全課(1996)：平成 7 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 10) 経済産業省(2006)：経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.2.03.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Groth, D.H., W.W. Weigel, W.P. Tolos, D.E. Brewer, K.L. Cheever and J.R. Burg (1984): 4,4'-methylene-bis-ortho-chloro-aniline (MBOCA): absorption and excretion after skin application and gavage. *Environ. Res.* 34: 38-54.
- 2) Morton, K.C., M.S. Lee, P. Siedlik and R. Chapman (1988): Metabolism of 4,4'-methylene-bis-2-chloroaniline (MOCA) by rats *in vivo* and formation of *N*-hydroxy MOCA by rat and human liver microsomes. *Carcinogenesis.* 9: 731-739.
- 3) Cheever, K.L., D.E. Richards, W.W. Weigel, K.B. Begley, R.E. Savage, Jr. and F.B. Daniel (1988): Macromolecular adduct formation by 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) in adult male rat. *Scand. J. Work Environ. Health.* 14 (Suppl 1): 57-59.
- 4) Cheever, K.L., D.G. DeBord and T.F. Swearengin (1991): 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA): the effect of multiple oral administration, route, and phenobarbital induction on macromolecular adduct formation in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 16: 71-80.
- 5) Tobes, M.C., L.E. Brown, B. Chin and D.D. Marsh (1983): Kinetics of tissue distribution and elimination of 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline) in rats. *Toxicol. Lett.* 17: 69-75.
- 6) Manis, M.O., D.E. Williams, K.M. McCormack, R.J. Schock, L.F. Lepper, Y.C. Ng and W.E. Braselton (1984): Percutaneous absorption, disposition, and excretion of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in dogs. *Environ. Res.* 33: 234-245.
- 7) Ichikawa, Y., M. Yoshida, A. Okayama, I. Hara and K. Morimoto (1990): Biological monitoring for workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline). *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 51: 5-7.
- 8) Osorio, A.M., D. Clapp, E. Ward, H.K. Wilson and J. Cocker (1990): Biological monitoring of a worker acutely exposed to MBOCA. *Am. J. Ind. Med.* 18: 577-589.
- 9) Butler, M.A., F.P. Guengerich and F.F. Kadlubar (1989): Metabolic oxidation of the carcinogens 4-aminobiphenyl and 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) by human hepatic microsomes and by purified rat hepatic cytochrome P-450 monooxygenases. *Cancer Res.* 49: 25-31.

- 10) Yun, C.H., T. Shimada and F.P. Guengerich (1992): Contributions of human liver cytochrome P450 enzymes to the *N*-oxidation of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline). *Carcinogenesis*. 13: 217-222.
- 11) Kuslikis, B.I., J.E. Trosko and W.E. Braselton (1991): Mutagenicity and effect on gap-junctional intercellular communication of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) and its oxidized metabolites. *Mutagenesis*. 6: 19-24.
- 12) Chen, T.H., B.I. Kuslikis and W.E. Braselton, Jr. (1989): Hydroxylation of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) by canine, guinea pig, and rat liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* 17: 406-413.
- 13) Ducos, P., C. Maire and R. Gaudin (1985): Assessment of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) "MOCA" by a new sensitive method for biological monitoring. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 55: 159-167.
- 14) Cocker, J., A.R. Boobis and D.S. Davies (1988): Determination of the *N*-acetyl metabolites of 4,4'-methylene dianiline and 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) in urine. *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* 17: 161-167.
- 15) Farmer, P.B., J. Rickard and S. Robertson (1981): The metabolism and distribution of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MBOCA) in rats. *J. Appl. Toxicol.* 1: 317-322.
- 16) Manis, M.O. and W.E. Braselton, Jr. (1984): Structure elucidation and *in vitro* reactivity of the major metabolite of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA) in canine urine. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4: 1000-1008.
- 17) Cocker, J., A.R. Boobis, H.K. Wilson and D. Gompertz (1990): Evidence that a beta-*N*-glucuronide of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) (MbOCA) is a major urinary metabolite in man: implications for biological monitoring. *Br. J. Ind. Med.* 47: 154-161.
- 18) Kaderlik, K.R., G. Talaska, D.G. DeBord, A.M. Osorio and F.F. Kadlubar (1993): 4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline)-DNA adduct analysis in human exfoliated urothelial cells by ³²P-postlabeling. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2: 63-69.
- 19) Kommineni, C., D.H. Groth, I.J. Frockt, R.W. Voelker and R.P. Stanovick (1979): Determination of the tumorigenic potential of methylene-bis-ortho-chloroaniline. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2: 149-171.
- 20) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 21) IPCS (2001): International Chemical Safety Cards. 0508. 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline).
- 22) 化学物質点検推進連絡協議会 (2005): 4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン)のラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験. *化学物質毒性試験報告*. 12: 188-202.
- 23) Russfield, A.B., F. Homburger, E. Boger, C.G. Van Dongen, E.K. Weisburger and J.H. Weisburger (1975): The carcinogenic effect of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 31: 47-54.
- 24) 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.

- 25) Stula, E.F., J.R. Barnes, H. Sherman, C.F. Reinhardt and J.A. Zapp, Jr. (1978): Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MOCA). *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 1: 31-50.
- 26) Mastromatteo, E. (1965): Recent occupational health experiences in Ontario. *J. Occup. Med.* 7: 502-511.
- 27) Hosein, H.R. and P.B. Van Roosmalen (1978): Acute exposure to methylene-bis-ortho chloroaniline (MOCA). *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 39: 496-497.
- 28) Linch, A.L., G.B. O'Connor, J.R. Barnes, A.S. Killian, Jr. and W.E. Neeld, Jr. (1971): Methylene-bis-ortho-chloroaniline (MOCA): evaluation of hazards and exposure control. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 32: 802-819.
- 29) Cocker, J., A.R. Boobis, J.F. Gibson and D.S. Davies (1985): The metabolic activation of 4,4'-methylene-bis-(2-chlorobenzeneamine) to a bacterial mutagen by hepatic postmitochondrial supernatant from human and other species. *Environ. Mutagen.* 7: 501-509.
- 30) Dunkel, V.C., E. Zeiger, D. Brusick, E. McCoy, D. McGregor, K. Mortelmans, H.S. Rosenkranz and V.F. Simmon (1984): Reproducibility of microbial mutagenicity assays: I. Tests with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* using a standardized protocol. *Environ. Mutagen.* 6(suppl. 2): 1-251.
- 31) MacDonald, D.J. (1981): *Salmonella*/microsome tests on 42 coded chemicals. *Prog. Mutat. Res.* 1: 285-297.
- 32) Messerly, E.A., J.E. Fekete, D.R. Wade and J.E. Sinsheimer (1987): Structure-mutagenicity relationships of benzidine analogues. *Environ. Mol. Mutagen.* 10: 263-274.
- 33) 化学物質点検推進連絡協議会 (2005): 4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン)の細菌を用いる復帰変異試験. *化学物質毒性試験報告.* 12: 203-207.
- 34) Matsushima, T., Y. Takamoto, A. Shirai, M. Sawatarai and T. Sugimura (1981): Reverse mutation test on 42 coded compounds with the *E. coli* WP2 system. *Prog. Mutat. Res.* 1: 387-395.
- 35) Venitt, S. and C. Crofton-Sleigh (1981): Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Prog. Mutat. Res.* 1: 351-360.
- 36) Gatehouse, D. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the "microtiter" fluctuation test. In: Deserres FJ, Ashby J, eds. Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program. *Prog. Mutat. Res.* 1: 376-386.
- 37) Sharp, D.C. and J.M. Parry (1981): Induction of mitotic gene conversion by 41 compounds using the yeast culture JD1. *Prog. Mutat. Res.* 1: 491-501.
- 38) Parry, J.M. and D.C. Sharp (1981): Induction of mitotic aneuploidy in the yeast strain D6 by 42 coded compounds. *Prog. Mutat. Res.* 1: 468-480.
- 39) Mehta, R.D. and R.C. Von Borstel (1981): Mutagenic activity of forty two encoded compounds in the haploid yeast reversion assay, strain XV18514C. *Prog. Mutat. Res.* 1: 414-423.
- 40) Kassanova, G.V., S.V. Kovaltsova, S.V. Marfin and I.A. Zakharov (1981): Activity of 40 coded compounds in differential inhibition and mitotic crossing-over assays in yeast. *Prog. Mutat. Res.* 1: 434-455.

- 41) Jagannath, D.R., D.M. Vultaggio and D.J. Brusick (1981): Genetic activity of 42 coded compounds in the mitotic gene conversion assay using *Saccharomyces cerevisiae* strain D4. *Prog. Mutat. Res.* 1: 456-467.
- 42) Mitchell, A.D., C.J. Rudd and W.J. Caspary (1988): Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environ. Mol. Mutagen.* 12 (Suppl.13): 37-101.
- 43) Myhr, B.C. and W.J. Caspary (1988): Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environ. Mol. Mutagen.* 12 (Suppl.13): 103-194.
- 44) Martin, Cn. and A.C. McDermid (1981): Testing of 42 coded compounds for their ability to induce unscheduled DNA repair synthesis in HeLa cells. *Prog. Mutat. Res.* 1: 533-537.
- 45) McQueen, C.A., C.J. Maslansky, S.B. Crescenzi, G.M. Williams (1981): The genotoxicity of 4,4'-methylenebis-2-chloroaniline in rat, mouse, and hamster hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 58: 231-235.
- 46) Williams, G.M., M.F. Laspia and V.C. Dunkel (1982): Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing of coded carcinogens and noncarcinogens. *Mutat. Res.* 97: 359-370.
- 47) McQueen, C.A. and G.M. Williams (1987): The hepatocyte primary culture/DNA repair test using hepatocytes from several species. *Cell Biol Toxicol.* 3: 209-218.
- 48) Dunkel, V.C., R.J. Pienta, A. Sivak and K.A. Traul (1981): Comparative neoplastic transformation responses of Balb/3T3 cells, Syrian hamster embryo cells, and Rauscher murine leukemia virus-infected Fischer 344 rat embryo cells to chemical compounds. *J. Natl. Cancer Inst.* 67: 1303-1312.
- 49) Traul, K.A., K. Takayama, V. Kachevsky, R.J. Hink and J.S. Wolff (1981): A rapid *in vitro* assay for carcinogenicity of chemical substances in mammalian cells utilizing an attachment-independence endpoint. 2 - Assay validation. *J. Appl. Toxicol.* 1: 190-195.
- 50) Daniel, M.R. and J.M. Dehnel (1981): Cell transformation test with baby hamster kidney cells. *Mutat. Res.* 1: 626-637.
- 51) Styles, J.A. (1981): Activity of 42 coded compounds in the BHK-21 cell transformation test. *Mutat. Res.* 1: 638-646.
- 52) Galloway, S.M., A.D. Bloom, M. Resnick, B.H. Margolin, F. Nakamura, P. Archer and E. Zeiger (1985): Development of a standard protocol for *in vitro* cytogenetic testing with Chinese hamster ovary cells: comparison of results for 22 compounds in two laboratories. *Environ. Mutagen.* 7: 1-51.
- 53) Ho, T., A.A. Hardigree, F.W. Larimer, C.E. Nix, T.K. Rao, S.C. Tipton and J.L. Epler (1979): Comparative mutagenicity study of potentially carcinogenic industrial compounds. *Environ. Mutagen.* 1: 167-168.
- 54) Thomson, J.A. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the lambda induction assay. *Prog. Mutat. Res.* 1: 224-235.

- 55) Kada, T. (1981): The DNA-damaging activity of 42 coded compounds in the Ret-assay. *Prog. Mutat. Res.* 1: 175-182.
- 56) 化学物質点検推進連絡協議会 (2005): 4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン)のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. *化学物質毒性試験報告*. 12: 208-214.
- 57) Casto, B.C. (1983): Comparison of the sensitivity of rodent and human cells to chemical carcinogens using viral transformation, DNA damage, and cytotoxicity assays. *Basic Life Sci.* 24: 429-449.
- 58) Kuslikis, B.I., J.E. Trosko and W.E. Braselton, Jr. (1991): Mutagenicity and effect on gap-junctional intercellular communication of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) and its oxidized metabolites. *Mutagenesis*. 6: 19-24.
- 59) Stoner, G.D., N.M. Shivapurkar, H.A.J. Schut and T.A. Lehman (1988): DNA binding and adduct formation of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA) in explant cultures of human and dog bladder. In: King, C.M., L.J. Romano and D. Schultze, eds. *Carcinogenic and mutagenic responses to aromatic amines and nitroarines*. New York, NY, Elsevier, pp. 237-240.
- 60) Kugler-Steigmeier, M.E., U. Friederich, U. Graf, W.K. Lutz, P. Maier and C. Schlatter (1989): Genotoxicity of aniline derivatives in various short-term tests. *Mutat Res.* 211: 279-289.
- 61) Dormer, M., S. Hytonen and M. Sorsa (1983): Application of the sex-linked recessive lethal test in *Drosophila melanogaster* for monitoring the work environment of a rubber factory. *Hereditas*. 99: 7-10.
- 62) Salamone, M.F., J.A. Heddle and M. Katz (1981): Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. Cited in: F.J. de Serres and J. Ashby, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. Elsevier, New York, N.Y. *Prog. Mutat. Res.* 1: 686-697.
- 63) Edwards, J.W. and B.G. Priestly (1992): Biological and biological-effect monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline). *Hum. Exp. Toxicol.* 11: 229-236.
- 64) Silk, N.A., J.O. Lay, Jr. and C.N. Martin (1989): Covalent binding of 4,4'-(methylenebis-2-chloroaniline) to rat liver DNA *in vivo* and of its *N*-hydroxylated derivative to DNA *in vitro*. *Biochem. Pharmacol.* 38: 279-287.
- 65) Segerback, D. and F.F. Kadlubar (1992): Characterization of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline)--DNA adducts formed *in vivo* and *in vitro*. *Carcinogenesis*. 13: 1587-1592.
- 66) Cheever, K.L., D.E. Richards, W.W. Weigel, K.B. Begley, D.G. DeBord, T.F. Swearingin and R.E. Savage, Jr. (1990): 4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA): comparison of macromolecular adduct formation after oral or dermal administration in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 14: 273-283.
- 67) Sabbioni, G. and H.G. Neumann (1990): Quantification of haemoglobin binding of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA) in rats. *Arch. Toxicol.* 64: 451-458.
- 68) Shivapurkar, N., T.A. Lehman, H.A. Schut and G.D. Stoner (1987): DNA binding of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA) in explant cultures of human and dog bladder. *Cancer Lett.* 38: 41-48.

- 69) Grundmann, E. And D. Steinhoff (1970): Liver and lung tumors following 3,3'-dichloro-4,4'-diamino-diphenylmethane in rats. *Z. Krebsforsch.* 74: 28-39.
- 70) U.S.EPA (1997): Health effect assessment summary tables. FY 1997 update. NTIS/PB97-921199.
- 71) California Environmental Protection Agency (2005): Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part II. Technical support document for describing available cancer potency factors. B333-336.
- 72) Ward, E., A.B. Smith and W. Halperin (1987): 4,4'-Methylenebis (2-chloroaniline): an unregulated carcinogen. *Am. J. Ind. Med.* 12: 537-549.
- 73) Cartwright, R.A. (1983): Historical and modern epidemiological studies on populations exposed to *N*-substituted aryl compounds. *Environ. Health Perspect.* 49: 13-19.
- 74) Ward, E., W. Halperin, M. Thun, H.G. Grossman, B. Fink, L. Koss, A.M. Osorio and P. Schulte (1988): Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA. *Am. J. Ind. Med.* 14: 267-272.
- 75) Ward, E., W. Halperin, M. Thun, H.B. Grossman, B. Fink, L. Koss, A.M. Osorio and P. Schulte (1990): Screening workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. *J. Occup. Med.* 32: 865-868.
- 76) Liu, C.S., S.H. Liou, C.H. Loh, Y.C. Yu, S.N. Uang, T.S. Shih and H.I. Chen (2005): Occupational bladder cancer in a 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA)-exposed worker. *Environ. Health Perspect.* 113: 771-774.
- 77) Chen, H.I., S.H. Liou, S.F. Ho, K.Y. Wu, C.W. Sun, M.F. Chen, L.C. Cheng, T.S. Shih and C.H. Loh (2007): Oxidative DNA damage estimated by plasma 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG): influence of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) exposure and smoking. *J. Occup. Health.* 49: 389-398.
- 78) Murray, E.B. and J.W. Edwards (2005): Differential induction of micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis-(2-chloroaniline) (MOCA) and bitumen fumes. *Rev. Environ. Health.* 20: 163-176.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) U.S.EPA 「AQUIRE」 ; 該当なし
- 2) 環境省(2002) : 平成 13 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