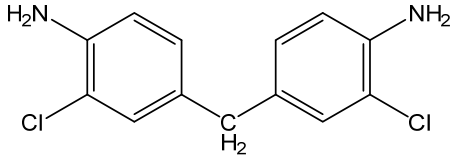


[4] 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン

本物質は、第7次取りまとめにおいて環境リスク初期評価結果を公表した。今回、厚生労働省から本物質の曝露と膀胱がんの関連を認めた報告書が公表され、また新たな環境実測データ（水質、魚類、貝類）と生態毒性に関する知見が得られたため、改めて初期評価を行った。

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：MOCA、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
化管法政令番号：1-160 (改正後政令番号*：1-186)
RTECS 番号：CY1050000
分子式：C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N 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：令和5年4月1日施行の改正政令における番号。

(2) 物理化学的性状

本物質は常温で無色透明の固体である¹⁾。

融点	110°C ^{2),3),4)} 、99~107°C ⁵⁾ 、101.3°C ⁶⁾
沸点	378.9°C (101 kPa) ³⁾ 、> 277°C (分解) ⁴⁾ 、> 370°C (分解) ⁶⁾
密度	1.44 g/cm ³ ^{4),5)} 、1.440 g/cm ³ ⁶⁾
蒸気圧	< 1.47 × 10 ⁻³ Pa (20°C) ⁶⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.91 ³⁾ 、3.66 (25°C) ⁴⁾ 、2.5 (25°C) (pH=約 7) ⁶⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	13.9 mg/L (24°C) ³⁾ 、13.8 mg/L (20°C) (pH=7.6) ⁶⁾

(3) 環境運命に関する基本的事項

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 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) ⁷⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $78 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸⁾ により計算)

半減期：0.83 ～ 8.3 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹⁾ と仮定し計算)

加水分解性

半減期：>800 年 (25°C、pH=7)¹⁰⁾

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¹¹⁾)

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)¹²⁾

114 ～ 232 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：5 µg/L)¹²⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：5,700 (KOCWIN¹³⁾ 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⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2011	2012	2013	2014	2015
製造・輸入数量(t) ^{a)}	3,013	2,555	2,279	2,890	2,492
年度	2016	2017	2018	2019	2020
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 ^{b)}	1,000 ^{b)}	2,000 ^{b)}	1,000 ^{b)}	1,755

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

b) 届出事業者が有効数字 1 桁で届け出た数量の総数。

本物質の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 100 t 以上である¹⁵⁾。

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使われている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、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：160）に指定されている。

本物質は、化学物質審査規制法の優先評価化学物質（通し番号：73）に指定されていたが、過去3年間の数量監視の結果から、優先評価化学物質に該当しないと判定され、2017年（平成29年）3月に取り消された。その後、2020年（令和2年）4月に人健康影響の観点から化学物質審査規制法優先評価化学物質（通し番号：255）に再指定された。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成15年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：6）及び第三種監視化学物質（通し番号：76）に指定されていた。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我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曝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、2020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),3)}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 (2020 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	19	0	0	0	0	8,127	-	-	-	-	19	-	19

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)				
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	届出	届出外			
ゴム製品製造業	10 (54.5%)	0	0	0	0	4,976 (61.2%)					
化学工業	9 (45.5%)	0	0	0	0	1,026 (12.6%)					
プラスチック製品製造業	0	0	0	0	0	1,880 (23.1%)					
金属製品製造業	0	0	0	0	0	150 (1.8%)					
鉄道車両・同部分品製造業	0	0	0	0	0	95 (1.2%)					
							100%	-			

本物質の2020年度における環境中への総排出量は0.019 t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。この他に廃棄物への移動量が約8.1 tであった。届出排出量の主な排出源は、ゴム製品製造業(55%)、化学工業(46%)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は、環境中への推定排出量を基に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⁴⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、2020年度に環境中及び大気への排出量が最大であった香川県(大気への排出量0.0095 t)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
	香川県	香川県
大気	0.0	0.0
水域	2.5	2.5
土壌	91.0	91.0
底質	6.4	6.4

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 2.3.1、表 2.3.2 に示す。

表 2.3.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	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	0/50	全国	2007	5)
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	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.0080	<0.0080	<0.0080	<0.0080	0.0080	0/13	全国	2016	6)
		<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/47	全国	2001	7)
		<0.17	<0.17	<0.17	<0.17	0.17	0/17	全国	1999	8)
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.0080	<0.0080	<0.0080	<0.0080	0.0080	0/7	全国	2016	6)
		<0.030	<0.030	<0.030	<0.030	0.030	0/6	全国	2005	9)
		<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/3	三重県、 広島県、 愛媛県	2001	7)
		<0.17	<0.17	<0.17	<0.17	0.17	0/19	全国	1999	8)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$		0.010	0.016	<0.007	0.029	0.007	1/2	大阪府、 和歌山県	2005	9)
		<0.031	<0.031	<0.031	<0.031	0.031	0/17	全国	1999	8)
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$		<0.007	<0.007	<0.007	0.0083	0.007	1/5	全国	2005	9)

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
	<0.031	<0.031	<0.031	<0.031	0.031	0/19	全国	1999	8)
魚類(公共用水域・淡水) µg/g	<0.00020	<0.00020	<0.00020	0.00031	0.00020	1/3	秋田県、 新潟県、 大分県	2016	10)
魚類(公共用水域・海水) µg/g	<u><0.00020</u>	<0.00020	<0.00020	<u>0.00061</u>	0.00020	2/8	全国	2016	10)
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g	<u><0.00020</u>	<0.00020	<0.00020	<u><0.00020</u>	0.00020	0/1	岩手県	2016	10)

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

b) 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。

表 2.3.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気 µg/m ³									
室内空気 µg/m ³									
食物 µg/g									
飲料水 µg/L	<u>≤0.1</u>	<0.1	<0.1	<u>≤0.1</u>	<i>0.1</i>	0/18	大阪府	2018	11)
地下水 µg/L									
土壌 µg/g									
公共用水域・淡水 µg/L									
公共用水域・海水 µg/L									
底質(公共用水域・淡水) µg/g									
底質(公共用水域・海水) µg/g									
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

b) 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。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.4）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 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曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	大気 一般環境大気 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	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 地下水 公共用水域・淡水	限られた地域で 0.1 µg/L 未満程度(2018) データは得られなかった 0.0080 µg/L 未満程度(2016)	限られた地域で 0.004 µg/kg/day 未満程度 データは得られなかった 0.00030 µg/kg/day 未満程度
	食 物	過去のデータではあるが 0.000015 µg/g 未満程度(2007) (魚類: 0.00020 µg/g 未満程度(2016)、貝類: 0.00020 µg/g 未満の報告がある(2016))	過去のデータではあるが 0.00060 µg/kg/day 未満程度 (魚介類 0.00025 µg/kg/day 未満)
	土 壤	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 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	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 地下水 公共用水域・淡水	限られた地域で 0.1 µg/L 未満程度(2018) データは得られなかった 0.0080 µg/L 未満程度(2016)	限られた地域で 0.004 µg/kg/day 未満程度 データは得られなかった 0.00030 µg/kg/day 未満程度
	食 物	過去のデータではあるが 0.000015 µg/g 未満程度(2007) (魚類: 0.00061 µg/g 程度(2016)、貝類: 0.00020 µg/g 未満の報告がある(2016))	過去のデータではあるが 0.00060 µg/kg/day 未満程度 (魚介類: 0.00075 µg/kg/day 以上 0.00076 µg/kg/day 未満)
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

注：太字の数値は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.4 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

一方、化管法に基づく 2020 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¹²⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.0034 µg/m³となった。

表 2.5 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気		
	室内空気		
水質	飲料水	参考値 ^{a)}	(<0.004)
			(<0.004)
	地下水		
	公共用水域・淡水	<0.00030	<0.00030
食物			
	参考値 ^{b)}	(<0.00060)	(<0.00060)
	参考値 (魚介類) ^{c)}	(<0.00025)	(0.00075+<0.00001)
土壌			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

3) () 内の値は、調査媒体の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした調査結果に基づく曝露量。

b) 過去 (10 年以上前) の調査結果に基づく曝露量。

c) 魚介類 (魚類中濃度と魚類等の平均一日摂取量及び貝類濃度と貝類の平均一日摂取量) から推定した曝露量。

経口曝露量については、表 2.5 に示すとおり飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.00030 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.00030 µg/kg/day 未満程度となった。なお、限られた地域のデータを対象に調査した飲料水の実測データから算出した予測最大曝露量の参考値は、0.004 µg/kg/day 未満程度であった。

また、公共用水域・淡水の実測データと過去のデータではあるが食物の実測データから求めた曝露量は、それぞれの 0.00030 µg/kg/day 未満程度、0.00060 µg/kg/day 未満程度であり、これらを加えた曝露量の参考値は 0.00090 µg/kg/day 未満程度となった。

食物データの参考として魚類と貝類の実測データから曝露量を算出する。魚類中濃度の最大値 (0.00061 µg/g) 及び貝類濃度の最大値 (0.00020 µg/g 未満) とそれらの平均一日摂取量 (魚類等 61.3 g/人/day(総数)、貝類 2.8 g/人/day(総数))¹³⁾によって推定した食物からの曝露量は魚類摂取による曝露量 (0.00075 µg/kg/day) と貝類摂取による曝露量 (0.00001 µg/kg/day 未満) を合計すると 0.00075 µg/kg/day 以上 0.00076 µg/kg/day 未満となる。これと公共用水域・淡水の実測データから算定した 0.00030 µg/kg/day 未満を加えた曝露量の参考値は、0.00075 µg/kg/day 以上 0.0011 µg/kg/day 未満となった。

一方、化管法に基づく 2020 年度の公共用水域・淡水への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域・淡水の水質濃度は高くないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定 (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曝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では 0.0080 µg/L 未満程度、同海水域では 0.0080 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	0.0080 µg/L 未満程度 (2016)	0.0080 µg/L 未満程度 (2016)
海 水	0.0080 µg/L 未満程度 (2016)	0.0080 µg/L 未満程度 (2016)

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 時間以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 に曝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、吸入以外の曝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)}、ヒトでは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

本物質は短期曝露で血管に影響を与える可能性がある。遺伝性疾患の恐れ、発がんの恐れ、血液の障害の恐れがあり、経口摂取では頭痛、めまいを生じ、吸入するとさらに咳を生じる。眼に入ると充血が生じる。皮膚からも吸収される可能性がある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) ICR マウス雄 8~10 匹を 1 群とし、0、50、100、200 mg/kg/day となるように飲水に添加して 3 ヶ月間投与し、さらに 6 ヶ月間飼育した結果、最終投与から 4 ヶ月以内に 50 mg/kg/day 群の 1/10 匹、100 mg/kg/day 群の 2/9 匹、200 mg/kg/day 群の 8/8 匹が死亡し、剖検で腸の腫脹と拡張を認めた。また、6 ヶ月間の飼育後も生存していた 16 匹 (50 mg/kg/day 群 9 匹、100 mg/kg/day 群 7 匹) を屠殺して調べた結果、13 匹の肝臓、12 匹の胃、10 匹の腸、9 匹の腎臓、9 匹の膀胱で慢性炎症や変性がみられ、肝細胞及び胃粘膜上皮の異形成巣 (前がん病変) を認めた。なお、肺への影響はなかった²²⁾。この結果から、LOAEL を 50 mg/kg/day 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 日までの 42～55 日間強制経口投与した反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG422 準拠) の結果、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。一方、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²³⁾。この結果から、一般毒性の NOAEL を 2 mg/kg/day、生殖発生毒性の NOAEL を 50 mg/kg/day 以上とする。

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曝露も受けており、本物質による影響とは断定できないとされている²⁴⁾。また、本物質の溶解液が顔に吹きかけ、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²⁵⁾。一方、約 11 L の本物質溶解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、本物質の曝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 年は本物質の曝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 日間測定した個人曝露濃度は最大でも 0.02 mg/m³ であり、尿中の本物質濃度から予測された曝露濃度を下回っていたことから、本物質の主要な吸収経路は経皮と考えられた²⁶⁾。

(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 (2012)	1 ヒトに対して発がん性を示す物質
EU	EU (2008)	1B ヒトに対して発がん性があると推定される物質
USA	EPA (2006)	おそらくヒトに対して発がん性がある
	ACGIH (1972)	A2 ヒトに対して発がん性が疑われる物質
	NTP (1983)	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 (2012)	第2 ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質の群 A うち、証拠が比較的十分な物質
ドイツ	DFG (1993)	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考えられる

② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加のネズミチフス菌^{27~31)}、大腸菌^{32, 33, 34)} で遺伝子突然変異を誘発したが、S9 無添加では誘発しなかった。酵母では S9 添加の有無にかかわらず遺伝子変換³⁵⁾、染色体の異数性³⁶⁾ を誘発した報告がある一方、遺伝子突然変異³⁷⁾、体細胞組換え³⁸⁾、遺伝子変換³⁹⁾ を誘発しなかった報告もあり、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^{40, 41)}。S9 添加のヒト子宮がん細胞 (HeLa)⁴²⁾、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^{43, 44, 45)} を誘発し、S9 無添加の Rauscher 白血病ウイルスに感染させたラット胚細胞 (2FR450)^{46, 47)}、マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)⁴⁶⁾、S9 添加のシリアンハムスター腎細胞 (BHK21)^{48, 49)} で体細胞形質転換を誘発した。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⁵⁰⁾、ヒト白血球⁵¹⁾ で姉妹染色分体交換、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞⁵⁰⁾、ヒト白血球⁵¹⁾ で染色体異常の誘発はなかったが、大腸菌⁵²⁾、枯草菌⁵³⁾ で DNA 傷害、S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で染色体の異数性異常 (倍数体細胞の増加)⁵⁴⁾、シリアンハムスター肺細胞 (初代培養) 及びヒト胎児肺細胞 (継代培養)⁵⁵⁾、ラット及びヒトの肺細胞 (初代培養)⁵⁶⁾ で DNA 傷害、ラット肝上皮細胞で細胞間コミュニケーションの阻害⁵⁷⁾ を誘発し、ヒト、イヌの膀胱で DNA 付加体の形成がみられた⁵⁸⁾。

イ) *in vivo* 試験系では、腹腔内投与したマウスの骨髓細胞で小核⁵⁹⁾、腹腔内投与したラットのリンパ球で姉妹染色分体交換⁶⁰⁾、経口投与したラットの肺、肝臓で DNA 傷害⁵⁶⁾ を誘発した。また、本物質を曝露した労働者の末梢血リンパ球で姉妹染色分体交換⁶⁰⁾、小核^{61, 62)}、剥離尿路上皮細胞で小核⁶¹⁾ を誘発した。さらに、腹腔内投与したラットの肝臓で DNA⁶³⁾、経口投与したラットの肺、肝臓や腎臓で DNA^{64, 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、本物質を曝露した労働者の剥離尿路上皮細胞¹⁸⁾、ヘモグロビン⁶⁸⁾ でも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⁶⁹⁾、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⁷⁰⁾。

③ 実験動物に関する発がん性の知見

ア) 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) の濃度で餌に添加して 18 ヶ月間投与した後にさらに 6 ヶ月間飼育した結果、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。

発がん性については、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 匹に腺腫、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。なお、肺の腺腫については対照群の 1/22 匹にも発生した。マウスでは、雌の 0.1%以上の群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。非腫瘍性の影響については、高齢のラット及びマウスで、腎臓、心臓の病変の発生率が増えたが、対照群と同程度であった⁷¹⁾。

この結果から、一般毒性については、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。

イ) 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) の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、発がん性については、0.1%群の雌雄の肺で腺腫症 (腺腫) 及び腺癌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 (中皮腫を疑わせる腫瘍)、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 (腺腫)、腺癌、雄の肝臓で肝細胞腺腫、肝細胞癌、雌の乳腺で腺癌の発生率に有意な増加を認めた。しかし、雌の乳腺線維腺腫の発生率は 0.1%群で有意に低かった。

非腫瘍性の影響として、0.1%群の肺では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、線維化がみられた⁷²⁾。

この結果から、一般毒性の LOAEL を 0.1% (50 mg/kg/day 程度) とする。

ウ) 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) の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、0.05%以上の群で平均生存期間の短縮、0.1%群で著明な体重増加の抑制を認めた。

発がん性については、0.025%以上の群で肺の腺癌及び腺腫+腺癌、0.05%以上の群で乳腺

腺癌、0.1%群で肝細胞癌、ジンバル腺癌の発生率も有意に高かった。なお、低タンパクの餌に変更して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%以上の群で肺の腺腫+腺癌、0.025%以上の群で肺の腺癌、ジンバル腺癌、0.05%群で肝細胞癌、乳腺腺癌、血管肉腫に有意な増加を認め、通常食に比べて肺の腫瘍の発生率は減少したが、肝細胞癌の発生率は有意に増加した。

非腫瘍性の影響については、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度が0.1%群でやや低かったが、背景データの範囲内であった¹⁹⁾。

この結果から、一般毒性のNOAELを0.025% (13 mg/kg/day 程度) とする。

エ) 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の餌に添加して 71 週間投与し、104 週間後に調べたところ、1,000 ppm 群の雌雄で肝細胞腫、肺の腫瘍の発生率に有意な増加を認めた⁷³⁾。

オ) ビーグル犬雌 6 匹を 1 群とし、0、100 mg/day をゼラチンカプセルに入れて週 3 日の頻度で 6 週間経口投与し、その後は週 5 日に変更して 9 年間投与した慢性毒性・発がん性併合試験の結果、投与群の 1 匹が 3 年目に感染症で死亡したが、100 mg/day 群の体重に影響はなかった。

発がん性については、100 mg/day 群の 4/5 匹の膀胱で乳頭状移行上皮癌、1/5 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、転移もなかった。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⁶⁹⁾。

非腫瘍性の影響については、100 mg/day 群で 1、8~9 年目に GPT 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。上皮細胞には異常なものもあったため、尿生殖器の異常増殖が示唆された。また、有意差はなかったものの、100 mg/day 群で生き残った 3/5 匹の肝臓で過形成性結節を認めたが、対照群 (6 匹) での発生はなかったことから投与に関連したものと考えられた⁶⁹⁾。

この結果から、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、これを一般毒性の LOAEL とする。

カ) U.S.EPA はラットに 2 年間混餌投与した実験^{19, 72)} から、スロープファクターを 1.0×10^{-1} (mg/kg/day)⁻¹ と算出した⁷⁴⁾。また、カリフォルニア州 EPA は、イヌの実験⁶⁹⁾ では動物数が少ないが、ヒトでの発がん性を評価するためにはヒトと同様に膀胱癌の発生を認めたイヌの方がげっ歯類よりも適しているとして、イヌの膀胱で認めた乳頭状移行上皮癌の発生率をもとにスロープファクターを 1.5 (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 4.3×10^{-4} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ と算出した⁷⁵⁾。

④ ヒトに関する発がん性の知見

ア) アメリカの本物質製造工場、本物質に 6 ヶ月~16 年曝露されている労働者 31 人、過去

の曝露経験者で調査時には10年以上曝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²⁶⁾。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⁷⁶⁾。

イ) 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⁷⁷⁾。

ウ) アメリカの化学工場で1969年から1979年に本物質に曝露された労働者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人は高濃度曝露を受ける職場で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、本物質の曝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^{78,79)}。

エ) 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度の浸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⁸⁰⁾。

オ) 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曝露群57人と非曝露群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濃度は曝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⁸¹⁾。

カ) 本物質を使用してポリウレタンエラストマーを製造するイギリスの 7 工場で 1973 年から 2000 年の間に 12 ヶ月以上雇用された男性労働者 308 人の調査では、1979 年から 2007 年の間に 9 人の死亡があり、そのうち 4 人ががんで死亡していたが、同国の男性人口から求めた全死亡の標準化死亡比 (SMR) は 0.46 (95%CI: 0.21~0.88) と有意に低く、がんの SMR も 0.68 (95%CI: 0.19~1.74) と有意差はないものの低かった。また、がん登録データから求めた全がんの標準化罹患比 (SIR) は 0.77 (95%CI: 0.35~1.47) と低かった。しかし、がんを部位別にみると膀胱がんで死亡した 1 人の SMR は 5.60 (95%CI: 0.14~31.22)、膀胱がんを罹患した 2 人の SIR は 3.28 (95%CI: 0.40~11.84) と有意差はないものの高かった⁸²⁾。

キ) 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の誘発頻度を調べた結果、ともに曝露群の労働者で多くみられた⁸³⁾。

ク) 平成 27 年 12 月の福井県の *o*-トルイジン取扱い事業場の膀胱がん事案を契機として、*o*-トルイジンを取り扱ったことのある全国の事業場を調査した結果、別の事業場で労働者、退職者に膀胱がんが認められ、その中には *o*-トルイジンの取扱歴がない者も含まれていた。このため、原因究明のための調査を行ったところ、膀胱がんを発症した 7 人中 5 人に本物質の取扱歴があったことを受け、本物質を取り扱ったことのある他の事業場にも膀胱がんの検査を含む健康障害防止措置を徹底するよう要請が行われた。その後、さらに本物質に起因する可能性のある膀胱がん事案が引き続き発生し、平成 30 年 10 月には 7 事業場で計 17 人 (うち 12 人は退職者) となった。17 人は全員男性であり、膀胱がん診断時又は発症時の年齢は 40~49 歳 1 人、50~59 歳 4 人、60~69 歳 10 人、70~79 歳 1 人、80 歳以上 1 人であった⁸⁴⁾。なお、2 事業場で実施した原因究明調査の結果、本物質の曝露経路は 1 事業場で経皮、他の 1 事業場で吸入と経皮であったと考えられた⁸⁵⁾。

ケ) 本物質と膀胱がんの関係について調査・研究した 24 文献のレビューを行った結果、少なくとも 5 年程度の曝露 (作業従事期間) で膀胱がんを発症する可能性があると考えられた。また、膀胱がんの潜伏期間については、本物質の曝露開始から 10 年以上経過した後に発症する可能性があると考えられた。これらのことから、本物質を曝露する業務に 5 年以上従事した労働者で、曝露開始後 10 年以上経過して発症した膀胱がんについては、業務が相対的に有力な原因となって発症した蓋然性が高いと考えられた⁸⁵⁾。

(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及びヒトで発がん性を示す証拠があり、ヒトに対して発がん性を示す物質とされている。

経口曝露の非発がん影響について生殖・発生毒性ア) に示した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) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.2 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、ラットの試験結果から求めた $1.0 \times 10^{-1} (\text{mg/kg/day})^{-1}$ 、イヌの試験結果から求めた $1.5 (\text{mg/kg/day})^{-1}$ があったが、ヒトでも膀胱がんを発症する可能性あると考えられていることや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。

吸入曝露については、無毒性量等及びユニットリスクの設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

ア) 経口曝露

【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに $0.0003 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度であった。無毒性量等 0.2 mg/kg/day と予測最大曝露量から、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 は 6,700 超となる。一方、発がん性については予測最大曝露量に対するがん過剰発生率をスロープファクターから求めると 4.5×10^{-7} 未満となる。

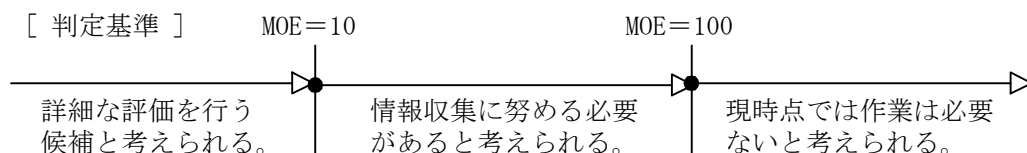
このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

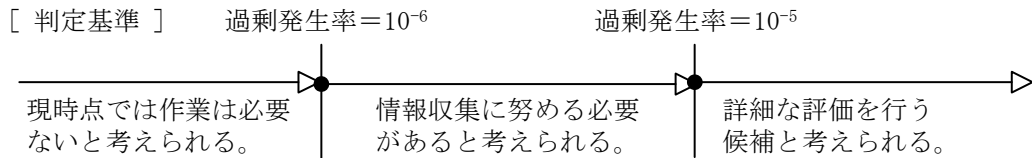
表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	0.2 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	$0.0003 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度	$0.0003 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度		6,700 超

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

曝露経路・媒体		予測最大曝露量	スロープファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水	—	$1.5 (\text{mg/kg/day})^{-1}$	—	—	—
	公共用水域・淡水	$0.0003 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度		4.5×10^{-7} 未満		—





【総合的な判定】

限られた地域の飲料水データから算出した最大曝露量 $0.004 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度から、参考として算出した MOE は 500 以上、がん過剰発生率は 6.0×10^{-6} 未満となる。

食物からの曝露量は得られていないが、魚貝類中濃度の最大値とそれらの平均一日摂取量から推定した魚類摂取による曝露量は $0.00075 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、貝類摂取による曝露量は $0.00001 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満となる。これと公共用水域・淡水の予測最大曝露量を加えると $0.00075 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 $0.0011 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満となるが、参考としてこれから算出した MOE は 1,800~2,700、がん過剰発生率は $1.1 \times 10^{-6} \sim 1.7 \times 10^{-6}$ となる。

したがって、総合的な判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

まずは発生源や排出源を調べ、魚類の濃度データを充実させる必要があると考えられる。

イ) 吸入曝露

【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

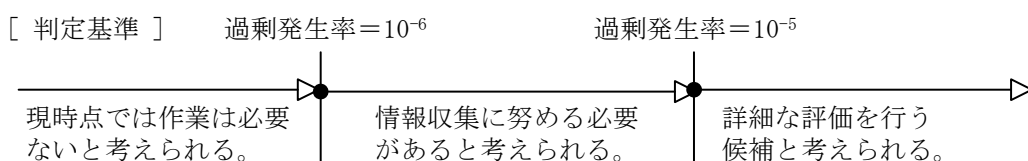
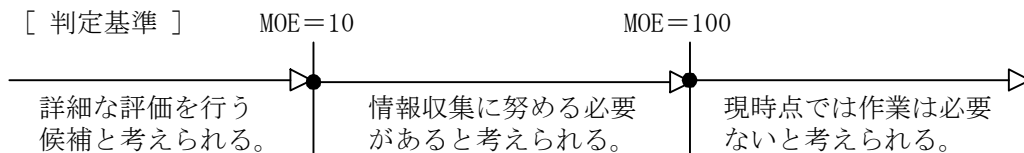
吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクが設定できず、曝露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

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

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC05	EPI
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—		—		—



【総合的な判定】

吸収率を100%と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると0.67 mg/m³となり、参考として、これと化管法に基づく2020年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値0.0034 µg/m³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で除して算出したMOEは2,000となる。一方、発がん性についてはスロープファクターを吸入換算したユニットリスクは $4.3 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ であったことから、参考として高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値0.0034 µg/m³に対するがん過剰発生率を算出すると 1.5×10^{-6} となる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性があると考えられる。

まずは高排出事業所近傍の大気中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

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、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）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/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	545 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)
		○	621*2	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	5)
	○		>853 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)
	○		2,770*2	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	5)
甲殻類等		○	9.5	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	1)
		○	75	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	4)
	○		250	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	3)
	○		916	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	1)
魚類	○		606	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)
	○		657	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)
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
— : 採用の可能性は判断しない

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)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、

REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

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値

*2 文献3) 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値

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) 藻類等

環境省¹⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Raphidocelis 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 (対照区、助剤対照区)、0.900、1.20、1.60、2.20、3.00 mg/L (公比 1.4) であり、試験溶液の調製にはジメチルホルムアミド (DMF) が 100 µL/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度 (試験開始時と終了時の幾何平均値) は 0 (対照区、助剤対照区)、0.241、0.320、0.447、0.545、0.853 mg/L であった。試験開始時及び終了時においてそれぞれ設定濃度の 61~63% 及び 10~13% であったため、毒性値の算出には実測濃度が用いられた。最高濃度区においても 50% 以上の阻害は見られず、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 853 µg/L 超とされた。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は 545 µg/L であった²⁾。

2) 甲殻類等

OECD テストガイドライン No.202 に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験が実施された³⁾。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.156、0.313、0.625、1.25、2.50、5.00 mg/L (公比 2.0) であった。試験溶液の調製には、試験用水として地下水が、助剤として 5 mg/L 以下の濃度のジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時には設定濃度の 91.0~101%、終了時には設定濃度の 88.0~97.6% であった。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 250 µg/L であった。

また、環境省¹⁾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 (水表面をテフロンシートで被覆、毎日換水) で行われた。設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、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 培地が、助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) が 100 µL/L の濃度で用いられた。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 µg/L であった。

3) 魚類

環境省¹⁾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 (水表面をテフロンシートで被覆、24

時間毎換水)で行われた。設定試験濃度は0(対照区、助剤対照区)、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68 mg/L、CaCO₃換算)が、助剤としてジメチルホルムアミド(DMF)100 µL/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。96時間半数致死濃度(LC₅₀)は、設定濃度に基づき606 µg/Lであった。

(2) 予測無影響濃度(PNEC)の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、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

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72時間 EC ₅₀ (生長阻害)	853 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	250 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(藻類等、甲殻類等及び魚類)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(甲殻類等の250 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2.5 µg/Lが得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72時間 NOEC (生長阻害)	545 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21日間 NOEC (繁殖阻害)	9.5 µg/L

アセスメント係数：100 [2生物群(藻類等及び甲殻類等)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、小さい方(甲殻類等の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、甲殻類等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

【PEC/PNEC比による生態リスクの判定】

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で0.0080 µg/L未満程度、海水域では0.0080 µg/L未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度(PEC)も、淡水域で0.0080 µg/L未満程度、海水域では0.0080 µg/L未満程度であった。

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0.08未満であった。

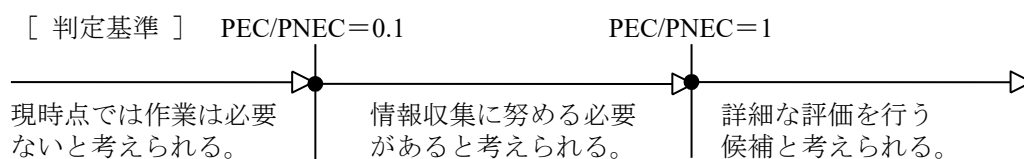
生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0080 µg/L 未満程度 (2016)	0.0080 µg/L 未満程度 (2016)	0.095 µg/L	<0.08
公共用水域・海水	0.0080 µg/L 未満程度 (2016)	0.0080 µg/L 未満程度 (2016)		<0.08

注：1) 水質中濃度の()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



【総合的な判定】

本物質の製造輸入数量の推移や公共用水域への排出量を踏まえると、現時点ではさらなる情報収集を行う必要性は低いと考えられる。したがって、総合的な判定としても、現時点では作業の必要はないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012年版-, (<http://www2.env.go.jp/chemi/prtr/factsheet/factsheet.html>).
- 2) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry:1124.
- 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: 153.
- 4) OECD High Production Volume Chemicals Program (2014) : SIDS Initial Assessment Report, 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline).
- 5) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) European Chemicals Agency : Registered Substances, 4,4'-methylenebis[2-chloroaniline], (<https://www.echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14426>, 2022.05.27 現在).
- 7) 分解度試験報告書.化審法データベース(J-CHECK).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) 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.
- 10) Ellington JJ(1989) : Hydrolysis Rate Constants for Enhancing Property-Reactivity Relationships. USEPA/600/3-89/063.
- 11) 通産省公報 (1983.12.28).
- 12) 濃縮度試験報告書.化審法データベース(J-CHECK).
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 14) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2022.05.27 現在).
- 15) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第4回)(2008) : 参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).

(2) 曝露評価

- 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 (2022) : 令和2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) 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 (2022) : 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, (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r2kohyo/shukeikekka_csv.html, 2022.03.09 現在).
- 3) 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 (2022) : 令和 2 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細. (<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR02/syosai.html>, 2022.03.09 現在).
 - 4) 国立環境研究所 (2023) : 令和 4 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
 - 5) (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 (環境省請負業務) .
 - 6) 環境省環境保健部環境安全課 (2018) : 平成 29 年度版化学物質と環境 (平成 28 年度 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) ,(<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
 - 7) 環境省水環境部水環境管理課 (2003) : 平成 13 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
 - 8) 環境省環境保健部環境安全課 (2000) : 平成 12 年度(2000 年度)化学物質と環境 (平成 11 年度化学物質環境実態調査結果) ,(<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
 - 9) 環境省環境保健部環境安全課 (2007) : 平成 18 年度版化学物質と環境 (平成 17 年度化学物質環境実態調査結果) ,(<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
 - 10) 環境省環境保健部環境安全課 (2018) : 平成 29 年度版化学物質と環境 (平成 28 年度 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) ,(<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
 - 11) 大阪府 : 平成 30 年度大阪府水道水中微量有機物質調査について.
 - 12) 経済産業省 (2019) : 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.3.4.2.
 - 13) 厚生労働省 (2020) : 令和元年国民健康・栄養調査報告.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Groth DH, Weigel WW, Tolos WP, Brewer DE, Cheever KL, Burg JR. (1984): 4,4'-methylene-bis-ortho-chloro-aniline (MBOCA): absorption and excretion after skin application and gavage. *Environ Res.* 34: 38-54.
- 2) Morton KC, Lee MS, Siedlik P, Chapman R. (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 KL, Richards DE, Weigel WW, Begley KB, Savage RE Jr, Daniel FB. (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 KL, DeBord DG, Swearingin TF. (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 MC, Brown LE, Chin B, Marsh DD. (1983): Kinetics of tissue distribution and elimination of 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline) in rats. *Toxicol Lett.* 17: 69-75.

- 6) Manis MO, Williams DE, McCormack KM, Schock RJ, Lepper LF, Ng YC, Braselton WE. (1984): Percutaneous absorption, disposition, and excretion of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in dogs. *Environ Res.* 33: 234-245.
- 7) Ichikawa Y, Yoshida M, Okayama A, Hara I, Morimoto K. (1990): Biological monitoring for workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline). *Am Ind Hyg Assoc J.* 51: 5-7.
- 8) Osorio AM, Clapp D, Ward E, Wilson HK, Cocker J. (1990): Biological monitoring of a worker acutely exposed to MBOCA. *Am J Ind Med.* 18: 577-589.
- 9) Butler MA, Guengerich FP, Kadlubar FF. (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 CH, Shimada T, Guengerich FP. (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 BI, Trosko JE, Braselton WE Jr. (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 TH, Kuslikis BI, Braselton WE 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, Maire C, Gaudin R. (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, Boobis AR, Davies DS. (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 PB, Rickard J, Robertson S. (1981): The metabolism and distribution of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MBOCA) in rats. *J Appl Toxicol.* 1: 317-322.
- 16) Manis MO, Braselton WE 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, Boobis AR, Wilson HK, Gompertz D. (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 KR, Talaska G, DeBord DG, Osorio AM, Kadlubar FF. (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, Groth DH, Frockt IJ, Voelker RW, Stanovick RP. (1979): Determination of the tumorigenic potential of methylene-bis-ortho-chloroaniline. *J Environ Pathol Toxicol.* 2: 149-171.
- 20) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 21) IPCS (2013): International Chemical Safety Cards. 0508. 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline).

- 22) Chen HI, Chi TC, Ko SY, Hsu YC, Lin IH, Chen A, Liou SH, Li CF. (2014): 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA) may be highly toxic and a carcinogen based on an experimental study with mice. *Adv Biol Chem.* 4: 203-213.
- 23) 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.
- 24) Mastromatteo E. (1965): Recent occupational health experiences in Ontario. *J Occup Med.* 7: 502-511.
- 25) Hosein HR, Van Roosmalen PB. (1978): Acute exposure to methylene-bis-ortho chloroaniline (MOCA). *Am Ind Hyg Assoc J.* 39: 496-497.
- 26) Linch AL, O'Connor GB, Barnes JR, Killian AS Jr, Neeld WE Jr. (1971): Methylene-bis-ortho-chloroaniline (MOCA): evaluation of hazards and exposure control. *Am Ind Hyg Assoc J.* 32: 802-819.
- 27) Cocker J, Boobis AR, Gibson JF, Davies DS. (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.
- 28) Dunkel VC, Zeiger E, Brusick D, McCoy E, McGregor D, Mortelmans K, Rosenkranz HS, Simmon VF. (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.
- 29) MacDonald DJ. (1981): *Salmonella*/microsome tests on 42 coded chemicals. In: DeSerres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program. *Progress in Mutation Research.* Vol.1: pp.285-297.
- 30) Messerly EA, Fekete JE, Wade DR, Sinsheimer JE. (1987): Structure-mutagenicity relationships of benzidine analogues. *Environ Mol Mutagen.* 10: 263-274.
- 31) 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.
- 32) Matsushima T, Takamoto Y, Shirai A, Sawamura M, Sugimura T. (1981): Reverse mutation test on 42 coded compounds with the *E. coli* WP2 system. In: DeSerres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program. *Progress in Mutation Research.* Vol.1: pp. 387-395.
- 33) Venitt S, Crofton-Sleigh C. (1981): Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. In: DeSerres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program. *Progress in Mutation Research.* Vol.1: pp.351-360.
- 34) 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. *Progress in Mutation Research.* Vol.1: pp. 376-386.
- 35) Sharp DC, Parry JM. (1981): Induction of mitotic gene conversion by 41 coded compounds using the yeast culture *JDI*. In: DeSerres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for

- carcinogens: Report of the International Collaborative Program. Progress in Mutation Research. Vol.1: pp. 491-501.
- 36) Parry JM, Sharp DC. (1981): Induction of mitotic aneuploidy in the yeast strain D6 by 42 coded compounds. In: DeSerres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program. Progress in Mutation Research. Vol.1: pp. 468-480.
- 37) Mehta RD, Von Borstel RC. (1981): Mutagenic activity of 42 encoded compounds in the haploid yeast reversion assay, strain XV185-14C. In: DeSerres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program. Progress in Mutation Research. Vol.1: pp. 414-423.
- 38) Kassanova GV, Kovaltsova SV, Marfin SV, Zakharov IA. (1981): Activity of 40 coded compounds in differential inhibition and mitotic crossing-over assays in yeast. In: DeSerres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program. Progress in Mutation Research. Vol.1: pp.434-455.
- 39) Jagannath DR, Vultaggio DM, Brusick DJ. (1981): Genetic activity of 42 coded compounds in the mitotic gene conversion assay using *Saccharomyces cerevisiae* strain D4. In: DeSerres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program. Progress in Mutation Research. Vol.1: pp. 456-467.
- 40) Mitchell AD, Rudd CJ, Caspary WJ. (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.
- 41) Myhr BC, Caspary WJ. (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.
- 42) Martin CN, McDermid AC. (1981): Testing of 42 coded compounds for their ability to induce unscheduled DNA repair synthesis in HeLa cells. In: DeSerres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program. Progress in Mutation Research. Vol.1: pp.533-537.
- 43) McQueen CA, Maslansky CJ, Crescenzi SB, Williams GM. (1981): The genotoxicity of 4,4'-methylenebis-2-chloroaniline in rat, mouse, and hamster hepatocytes. Toxicol Appl Pharmacol. 58: 231-235.
- 44) Williams GM, Laspia MF, Dunkel VC. (1982): Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing of coded carcinogens and noncarcinogens. Mutat Res. 97: 359-370.
- 45) McQueen CA, Williams GM. (1987): The hepatocyte primary culture/DNA repair test using hepatocytes from several species. Cell Biol Toxicol. 3: 209-218.
- 46) Dunkel VC, Pienta RJ, Sivak A, Traul KA. (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.

- 47) Traul KA, Takayama K, Kachevsky V, Hink RJ, Wolff JS. (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.
- 48) Daniel MR, Dehnel JM. (1981): Cell transformation test with baby hamster kidney cells. In: DeSerres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program. Progress in Mutation Research. Vol.1: pp. 626-637.
- 49) Styles JA. (1981): Activity of 42 coded compounds in the BHK-21 cell transformation test. In: DeSerres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program. Progress in Mutation Research. Vol.1: pp. 638-646.
- 50) Galloway SM, Bloom AD, Resnick M, Margolin BH, Nakamura F, Archer P, Zeiger E. (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.
- 51) Ho T, Hardigree AA, Larimer FW, Nix CE, Rao TK, Tipton SC, Epler JL. (1979): Comparative mutagenicity study of potentially carcinogenic industrial compounds. Environ Mutagen. 1: 167-168.
- 52) Thomson JA. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the lambda induction assay. In: DeSerres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program. Progress in Mutation Research. Vol.1: pp.224-235.
- 53) Kada T. (1981): The DNA-damaging activity of 42 coded compounds in the Rec-assay. In: DeSerres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program. Progress in Mutation Research. Vol.1: pp.175-182.
- 54) 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.
- 55) Casto BC. (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.
- 56) Robbiano L, Baroni D, Novello L, Brambilla G. (2006): Correlation between induction of DNA fragmentation in lung cells from rats and humans and carcinogenic activity. Mutat Res. 605: 94-102.
- 57) Kuslikis BI, Trosko JE, Braselton WE Jr. (1991): Mutagenicity and effect on gap-junctional intercellular communication of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) and its oxidized metabolites. Mutagenesis.6: 19-24.
- 58) Stoner GD, Shivapurkar NM, Schut HAJ, Lehman TA. (1988): DNA binding and adduct formation of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA) in explant cultures of human and dog bladder. In: King CM, Romano LJ, Schuetzle D.(eds): Carcinogenic and mutagenic responses to aromatic amines and nitroarenes. New York, NY, Elsevier, pp. 237-240.
- 59) Salamone MF, Heddle JA, Katz M. (1981): Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. In: DeSerres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program. Progress in Mutation Research. Vol.1: pp.686-697.

- 60) Edwards JW, Priestly BG. (1992): Biological and biological-effect monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline). *Hum Exp Toxicol.* 11: 229-236.
- 61) Murray EB, Edwards JW. (1999): Micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis-(2-chloroaniline) (MOCA). *Mutat Res.* 446: 175-180.
- 62) Wang CC, Chen WL, Hsiung CN, Chiang ST, Wang YC, Loh CH, Lin IS, Chen HI, Liou SH. (2017): Effect of CYP3A4 genetic polymorphisms on the genotoxicity of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline)-exposed workers. *Occup Environ Med.* 74: 30-38.
- 63) Silk NA, Lay JO Jr, Martin CN. (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.
- 64) Kugler-Steigmeier ME, Friederich U, Graf U, Lutz WK, Maier P, Schlatter C. (1989): Genotoxicity of aniline derivatives in various short-term tests. *Mutat Res.* 211: 279-289.
- 65) Segerbäck D, Kadlubar FF. (1992): Characterization of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline)--DNA adducts formed *in vivo* and *in vitro*. *Carcinogenesis.* 13: 1587-1592.
- 66) Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Begley KB, DeBord DG, Swearingin TF, Savage RE 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, Neumann HG. (1990): Quantification of haemoglobin binding of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA) in rats. *Arch Toxicol.* 64: 451-458.
- 68) Vaughan GT, Kenyon RS. (1996): Monitoring for occupational exposure to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) by gas chromatographic-mass spectrometric analysis of haemoglobin adducts, blood, plasma and urine. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 678: 197-204.
- 69) Stula EF, Barnes JR, Sherman H, Reinhardt CF, Zapp JA Jr. (1978): Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MOCA®). *J Environ Pathol Toxicol.* 1: 31-50.
- 70) Shivapurkar N, Lehman TA, Schut HA, Stoner GD. (1987): DNA binding of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA) in explant cultures of human and dog bladder. *Cancer Lett.* 38: 41-48.
- 71) Russfield AB, Homburger F, Boger E, Van Dongen CG, Weisburger EK, Weisburger JH. (1975): The carcinogenic effect of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 31: 47-54.
- 72) Stula EF, Sherman H, Zapp JA Jr, Clayton JW Jr. (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). *Toxicol Appl Pharmacol.* 31: 159-176.
- 73) Grundmann E, Steinhoff D. (1970): Liver and lung tumors following 3,3'-dichloro-4,4'-diamino-diphenylmethane in rats. *Z Krebsforsch.* 74: 28-39. (in German).
- 74) U.S.EPA (2006): Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for 4,4'-Methylenebis (2-chloroaniline) (CASRN 101-14-4). EPA/690/R-06/021F.

- 75) 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.
- 76) Ward E, Smith AB, Halperin W. (1987): 4,4'-Methylenebis (2-chloroaniline): an unregulated carcinogen. *Am J Ind Med.* 12: 537-549.
- 77) Cartwright RA. (1983): Historical and modern epidemiological studies on populations exposed to *N*-substituted aryl compounds. *Environ Health Perspect.* 49: 13-19.
- 78) Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HB, Fink B, Koss L, Osorio AM, Schulte P. (1988): Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA. *Am J Ind Med.* 14: 267-272.
- 79) Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HB, Fink B, Koss L, Osorio AM, Schulte P. (1990): Screening workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. *J Occup Med.* 32: 865-868.
- 80) Liu CS, Liou SH, Loh CH, Yu YC, Uang SN, Shih TS, Chen HI. (2005): Occupational bladder cancer in a 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA)-exposed worker. *Environ Health Perspect.* 113: 771-774.
- 81) Chen HI, Liou SH, Ho SF, Wu KY, Sun CW, Chen MF, Cheng LC, Shih TS, Loh CH. (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.
- 82) Dost A, Straughan JK, Sorahan T. (2009): Cancer incidence and exposure to 4,4'-methylene-bis-ortho-chloroaniline (MbOCA). *Occup Med (Lond).* 59: 402-405.
- 83) Murray EB, Edwards JW. (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.
- 84) 厚生労働省(2018): 我が国における3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン(MOCA)の製造・取扱状況等. 平成30年度労働安全衛生法における特殊健康診断等に関する検討会資料5-1.
- 85) 芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会 (2020): 「芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会」報告書. 膀胱がんと3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (MOCA) のばく露に関する医学的知見.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境省 (2002) : 平成13年度生態影響試験
- 2) 国立環境研究所 (2006) : 平成17年度化学物質環境リスク初期検討調査報告書
- 3) 通商産業省 (1991) : 平成2年度生態影響評価手法の検討報告書
- 4) 通商産業省 (1993) : 平成4年度生態影響評価手法の検討報告書
- 5) 国立環境研究所 (2023) : 令和4年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書