

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No.33

3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン

3,3'-Dichloro-4,4'-diaminodiphenylmethane

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-120

CAS 登録番号：101-14-4

2005年11月

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

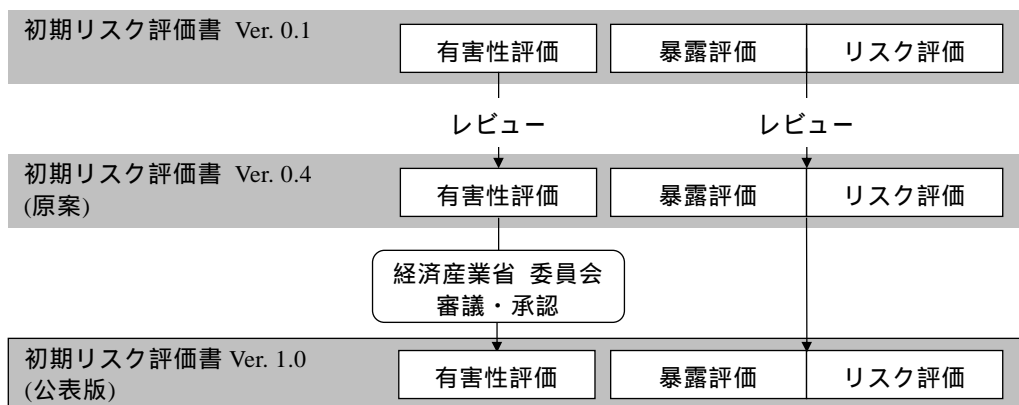
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針Ver. 1.0」及び「作成マニュアルVer. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (MBOCA) にはウレタン樹脂、エポキシ樹脂、エポキシウレタン樹脂等の樹脂硬化剤としての用途がある。化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」によると、MBOCA は、一年間に全国合計で届出事業者から大気へ 201 kg、公共用水域へ 30 kg 排出された。また、届出外排出量としては、8 トンが推計されている。非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計されていない。MBOCA は蒸気圧が低いことから大気中に放出されたものは主に土壌に移行する。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: MBOCA について河川中濃度分布予測モデルを用いて河川水中濃度を推定した結果、公共用水域の利水目的類型 AA~C の水質基準点での最大値は $0.034 \mu\text{g/L}$ であった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として推定結果の最大値である $0.034 \mu\text{g/L}$ を採用した。長期毒性の無影響濃度 (NOEC) としては、最も低濃度で影響のみられた甲殻類であるオオミジンコでの 21 日間の繁殖、親の致死を指標とした NOEC 0.0375 mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) 1,100 は不確実係数積 50 より大きく、現時点では MBOCA が環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: 大気 ($1.6 \times 10^{-3} \mu\text{g/m}^3$ (推定値))、飲料水 (河川水: $0.034 \mu\text{g/L}$ (推定値))、食物 (魚類: $1.4 \mu\text{g/kg}$ (推定値)) を経由した MBOCA のヒトの体重 1 kg あたり 1 日推定摂取量を吸入、経口それぞれの経路で 0.00064 及び $0.0046 \mu\text{g/kg/日}$ と推定した。一方、MBOCA のヒトにおける定量的な健康影響データ、ヒト健康への影響のリスク評価に必要な無毒性量を判断するに適切な反復投与毒性試験の報告及び生殖発生影響に関する報告はいずれも得られていない。

ただし、MBOCA は明らかに遺伝毒性を示し、動物実験では最低用量群から複数臓器に対する発がんがみられるため、発がん性については詳細な評価を行う必要がある候補物質である。

目 次

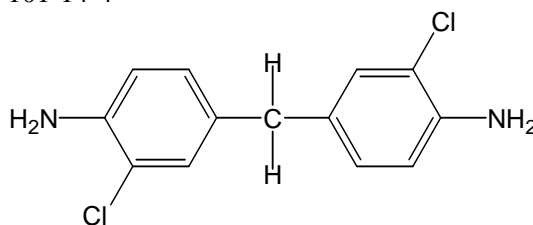
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報	2
4.3 排出源情報	2
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	2
4.3.2 その他の排出源.....	3
4.4 排出経路の推定.....	4
5. 環境中運命	4
5.1 大気中での安定性.....	4
5.2 水中での安定性.....	4
5.2.1 非生物的分解性.....	4
5.2.2 生分解性.....	5
5.2.3 下水処理による除去	5
5.3 環境水中での動態.....	5
5.4 生物濃縮性	5
6. 暴露評価	5

6.1 環境中分布予測.....	5
6.2 環境中濃度	6
6.2.1 環境中濃度の測定結果	6
6.2.2 環境中濃度の推定	7
6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度.....	8
6.4 ヒトへの暴露シナリオ	9
6.4.1 環境経由の暴露.....	9
6.4.2 消費者製品経由の暴露	9
6.5 推定摂取量	9
7. 環境中の生物への影響.....	10
7.1 水生生物に対する影響.....	10
7.1.1 微生物に対する毒性	10
7.1.2 藻類に対する毒性	10
7.1.3 無脊椎動物に対する毒性	10
7.1.4 魚類に対する毒性	11
7.1.5 その他の水生生物に対する毒性	11
7.2 陸生生物に対する影響.....	11
7.2.1 微生物に対する毒性	11
7.2.2 植物に対する毒性	12
7.2.3 動物に対する毒性	12
7.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	12
8. ヒト健康への影響.....	12
8.1 生体内運命	12
8.2 疫学調査及び事例.....	14
8.3 実験動物に対する毒性.....	15
8.3.1 急性毒性.....	15
8.3.2 刺激性及び腐食性.....	16
8.3.3 感作性	16
8.3.4 反復投与毒性.....	16
8.3.5 生殖・発生毒性.....	16
8.3.6 遺伝毒性.....	17
8.3.7 発がん性.....	19
8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)	23
9. リスク評価	24
9.1 環境中の生物に対するリスク評価	24
9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度	24

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	24
9.1.3	暴露マージンの算出	25
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果.....	25
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	25
9.2.1	ヒトの推定摂取量	25
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	26
9.2.3	暴露マージンの算出	26
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	26
文 献	27

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン
- 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 4-95、4-96、4-275
- 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-120
- 1.4 CAS登録番号 : 101-14-4
- 1.5 構造式



- 1.6 分子式 : $C_{13}H_{12}Cl_2N_2$
- 1.7 分子量 : 267.16

2. 一般情報

2.1 別名

4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン)、ビス(4-アミノ-3-クロロフェニル)メタン

2.2 純度

98%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002a)

2.3 不純物

o-クロロアニリン (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002a)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002a)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：指定化学物質 (第二種監視化学物質)

労働安全衛生法：特定化学物質等第二類物質、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物、管理濃度 0.005 mg/m^3

3. 物理化学的性状

- 外 観：無色固体 (IPCS, 1999)
- 融 点：110 (IPCS, 1999)
- 沸 点：なし (200 以上で分解) (IPCS, 1999)

引火点：データなし
発火点：データなし
爆発限界：データなし
比重：1.44 g/cm³ (IPCS, 1999)
蒸気密度：9.21 (空気 = 1)
蒸気圧：0.17 Pa (60) (U.S. NLM:HSDB, 2003)
分配係数：オクタノール/水分配係数 log Kow = 3.91 (測定値)、3.47 (推定値)
(SRC:KowWin, 2003)

解離定数：データなし

スペクトル：主要マススペクトルフラグメント

m/z 231 (基準ピーク= 1.0)、266 (0.46)、140 (0.36) (産業技術研究所, 2005)

吸脱着性：土壌吸着係数 Koc = 1.4×10^4 (推定値) (SRC:PcKocWin, 2003)

溶解性：水：13.9 mg/L (24) (SRC:PhysProp, 2002)

ジクロロメタン、アセトニトリル、アセトンなどの有機溶媒：可溶

(化学物質評価研究機構, 2002a)

ハソリ-定数： 4.11×10^{-6} Pa·m³/mol (4.06×10^{-11} atm·m³/mol) (25 、推定値)

(SRC:PhysProp, 2002)

換算係数：(気相、20) 1 ppm = 11.11 mg/m³、1 mg/m³ = 0.090 ppm

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (MBOCA) の2001年度の製造・輸入量は1,389トンである(経済産業省, 2003)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

また、別途調査したところ、1997年から2001年までの5年間の製造量は、毎年4,000トンであった(製品評価技術基盤機構, 2003)。

4.2 用途情報

MBOCA はすべて、防水材・床材・全天候型舗装材用のウレタン樹脂の硬化剤として用いられる(製品評価技術基盤機構, 2003)。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく平成13年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001年度PRTRデータ)によると、MBOCAは1年間に全国合計で届出事業者から大気へ201 kg、公共用水域へ30 kg 排出され、廃棄物として40トン移動している。土壌への排出、下水道への移動はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から8トン排出されたと推計されている。非対象業種、家庭及び移動

体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001年度PRTRデータに基づき、MBOCAの届出対象業種別の環境媒体（大気、公共用水域、土壌）への排出量と移動量を表4-1に示す。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、公共用水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表 4-1 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの届出対象業種別の環境媒体への排出量等（トン/年）

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量（推計） ¹⁾				
	大気	公共用水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用水域	土壌	排出計 ²⁾	割合（%）
ゴム製品製造業	<0.5	0	0	0	12	3	1	0	4	48
プラスチック製品製造業	0	0	0	0	<0.5	1	<0.5	0	1	10
金属製品製造業	0	0	0	0	5	1	<0.5	0	1	9
その他の製造業	-	-	-	-	-	<0.5	<0.5	0	<0.5	4
化学工業	<0.5	<0.5	0	0	23	-	-	-	<0.5	3
窯業・土石製品製造業	-	-	-	-	-	<0.5	<0.5	0	<0.5	2
一般機械器具製造業	-	-	-	-	-	<0.5	<0.5	0	<0.5	1
その他 ²⁾	-	-	-	-	-	2	<0.5	0	2	23
合計	<0.5	<0.5	0	0	40	7	1	0	8	100

（製品評価技術基盤機構, 2004）

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計値を示した。

-: 届出なし又は推計されていない。

0.5トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001年のMBOCAの製造量及びその製造段階でのMBOCA排出原単位（日本化学工業協会, 2002）からMBOCA製造段階における排出量はないと推定される。（製品評価技術基盤機構, 2004）。したがって、2001年度PRTRデータに基づく届出対象業種からの排出量は製造段階ではなく、MBOCA又はそれを含む製品を使用する段階での排出と考えられる。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001年度PRTRデータでは、MBOCAの非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計対象となっていない（経済産業省, 環境省, 2003b）。

4.3.2 その他の排出源

調査した範囲内では、2001年度PRTRデータで推計対象としている以外のMBOCAの排出源

に関する報告は得られていない。

4.4 排出経路の推定

MBOCA はすべて防水材・床材・全天候型舗装材用のウレタン樹脂の硬化剤として使用されるという用途情報及び2001年度PRTRデータ等から判断して、主たる排出経路は、MBOCA又はMBOCAを含む製品を使用する段階からの排出と考えられる。

MBOCAの放出シナリオとして、1年間に全国で、大気へ7トン、水域へ1トン排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

MBOCAの融点は110（3章参照）であり、大気中には主に粉じんとして排出されると推定される。MBOCAの水への溶解性は13.9 mg/L（24、3章参照）と小さく、土壌吸着係数が極めて大きい（ 1.4×10^4 、3章参照）ことから、そのまま又は大気中の粉じんに吸着され、沈降すると考えられる。

a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、MBOCAとOHラジカルとの反応速度定数が $7.8 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ （25、推定値）である（SRC:AopWin, 2003）。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は3～5時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、MBOCAとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、MBOCAと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

d. 直接光分解性

MBOCAは290 nm以上の光を吸収するので、大気環境中では直接光分解される可能性がある（U.S.NLM:HSDB, 2003）。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

MBOCAは290 nm以上の光を吸収するので、表層水中で光分解されると推定される（U.S.NLM:HSDB, 2003）が、具体的な分解速度は不明である。また、MBOCAには加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

MBOCA は化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 0% であり、難分解性と判定されている (通商産業省, 1983)。

MBOCA は低濃度の条件では生分解される場合があり、静的な一週間の培養テストでは分解されないが、連続式で一週間給餌した活性汚泥を用いた試験では初期濃度 2.02 mg/L の MBOCA が 24 時間以内に 0.09 mg/L まで (95%) 分解されたとの報告がある (Tabak et al., 1981)。活性汚泥中の微生物が馴化により MBOCA を代謝する能力を獲得したものと考えられる。

調査した範囲内では、MBOCA の嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

5.2.3 下水処理による除去

MBOCA は、オゾン処理では 5 分以内に検出限界以下まで分解し除去され、1 L あたり 21 ~ 35 mg の活性炭処理では 90% が吸着し除去されたとの報告がある (U.S. EPA, 1979)。

5.3 環境水中での動態

MBOCA の土壌吸着係数 K_{oc} の値は 14,000 (3 章参照) と大きく、また、MBOCA のアミノ基はフミン質のカルボキシル基と強く結合すると考えられるので、懸濁物質及び底質汚泥には吸着されやすいと推定される。MBOCA の水への溶解度は 13.9 mg/L (24) と小さく、蒸気圧は 0.17 Pa (60) と小さく、ヘンリー定数も $4.11 \times 10^{-6} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25) と小さい (3 章参照)。

以上のこと及び 5.2 の結果から、環境水中に MBOCA が排出された場合は、水中の懸濁物質に吸着し底質に移行すると推定される。大気中への揮散による水中からの除去は殆どないと推定される。ただし、馴化などの特定の条件が調った場合には、生分解による除去の可能性もある。

5.4 生物濃縮性

MBOCA は、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 8 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 50 $\mu\text{g/L}$ 及び 5 $\mu\text{g/L}$ における濃縮倍率はそれぞれ 130 ~ 398 及び 114 ~ 232 であり、濃縮性がない又は低いと判定されている (経済産業省, 1983)。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (MBOCA) が、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて、定常状態に達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km \times 100 km を想定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを考慮した (化学物質評価研究機構, 2001)。

MBOCA は、大気中に放出された場合には、主として土壌に分布、水域に放出された場合には、水域に 75%、底質へ 24% 分布し、土壌に放出された場合には、主として土壌に分布するものと予測される。

表 6-1 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 放出)	0.0	0.3	99.6	0.1
シナリオ 2 (水域中に 100% 放出)	0.0	74.8	1.2	24.0
シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出)	0.0	0.2	99.8	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

調査した範囲において、MBOCA の大気中濃度に関する測定結果は入手できなかった。

b. 公共用水域中の濃度

MBOCA の公共用水域中濃度として、環境庁による 1979 年度と 1985 年度の調査結果を表 6-2 に示す。水質と底質について測定しているが、いずれも検出されなかった (環境庁, 1986)。

表 6-2 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの公共水域及び底質中濃度

年度	水質			底質		
	検出数/検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)	検出数/検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/g}$)	検出限界 ($\mu\text{g/g}$)
1979	0/39	nd	0.02-200	0/39	nd	0.001-3.0
1985	0/30	nd	5	0/24	nd	0.4

(環境庁, 1986)

nd: 不検出

c. 水道水中の濃度

調査した範囲において、MBOCA の水道水中の濃度に関する測定結果は得られていない。

d. 食物中の濃度

調査した範囲において、MBOCA の食物中の濃度に関する測定結果は得られていない。

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体へのメッシュ毎の排出量を、化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」（経済産業省、環境省、2003a）（以下、「2001 年度 PRTR データ」という。）をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った（製品評価技術基盤機構、2004）。

届出外排出量については、対象業種届出外事業者（裾切り）からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、環境媒体別の排出量を届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて推定した（製品評価技術基盤機構、2004）。

2001 年度 PRTR データから推定した MBOCA の全国における排出先媒体別排出量を表 6-3 に整理した（製品評価技術基盤機構、2004）。

表 6-3 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの全国における環境媒体別排出量
(トン/年)

排出量区分	大気	公共用水域	土壌
届出	0	0	0
対象業種届出外 ¹⁾	7	1	0
合計	7	1	0

2001 年度 PRTR データより以下のとおり一部推定（製品評価技術基盤機構、2004）

1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、届出排出量の排出先媒体別割合と同じと仮定し、推定した。

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象データをもとに、AIST-ADMER Ver. 1.0（産業技術総合研究所、2003；東野ら、2003）を用いて、5 km メッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域（北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄）のうち、大気への排出密度（2001 年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積）が最も高い地域の濃度とする。

MBOCAの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表 6-4に示す。MBOCAは、関東地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、関東地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、 $1.6 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（製品評価技術基盤機構、2004）。

表 6-4 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 合計(トン/年)	地域面積 (km ²)	大気への排出密度 (トン/km ² /年)	排出密度 順位
北海道	0.124	83,500	0.00000149	11
東北	0.315	64,000	0.00000492	9
北陸	0.241	17,900	0.0000135	4
関東	2.52	32,100	0.0000785	1
中部	0.213	21,000	0.0000101	5
東海	1.18	28,400	0.0000415	3
近畿	1.89	27,200	0.0000695	2
中国	0.306	31,800	0.00000962	6
四国	0.117	18,800	0.00000622	8
九州	0.295	39,900	0.00000739	7
沖縄	0.0087	2,270	0.00000383	10
全国	7.21	378,000 ¹⁾	0.0000191	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。

太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

MBOCAの2001年度PRTRデータ(届出及び届出外排出量)から推定した全国の河川への排出量は1.08トン/年と推定される。そのうち、関東地域における河川への排出量は0.359トン/年であった。

MBOCAの主な排出源は、関東地域にあるため、利根川水系、荒川水系及び多摩川水系について濃度を推定した。

推定には河川中化学物質濃度分布予測モデル(化学物質評価研究機構, 2002b, 2003)を使用し、対象化学物質の上記の方法で推計したメッシュ毎の公共用水域への排出量、物理化学的性状及び関東3河川(利根川、荒川、多摩川)水域の水文データ(流量、流域)及び気象データ等を用いた。

推定の結果、MBOCAの河川の利水目的類型AA~Cの水質基準点での河川水中濃度の最大値は、利根川水系で0.025 µg/L、荒川水系で0.019 µg/L、多摩川水系で0.034 µg/Lであった(製品評価技術基盤機構, 2004)。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度(EEC)を、6.2.1 b及び6.2.2 cの公共用水域中の濃度から求める。

MBOCAは環境庁による1985年度の調査において、公共用水域から検出されなかった(検出限界: 5 µg/L)。一方、河川中濃度分布予測モデルを用いて関東地方の河川水中濃度を推定した結果、公共用水域の利水目的類型AA~Cの水質基準点での最大値は、利根川水系で0.025 µg/L、荒川水系では0.019 µg/L、多摩川水系では0.034 µg/Lであった。

そこで、本評価書では、モデル推定値のほうが現状に近いと考え、推定結果の最大値0.034

μg/L を EEC として適切であると判断し採用する。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

MBOCA の環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。食物中の濃度に関する測定結果は入手できなかったため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、MBOCA の消費者製品からの暴露はないものと考えられるので、本評価書においては考慮しない。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を 20 m³/人/日、飲料水摂水量を 2 L/人/日、魚類摂食量を 120 g/人/日とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

MBOCA の大気濃度としては測定値がないため、AIST- ADMER モデルを用いた関東地域の推定濃度最大値である $1.6 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$ を採用した。

飲料水については、MBOCA の水道水（浄水）及び地下水中濃度の測定結果を入手できなかったが、評価の安全側に立ち、水道水中の濃度は、河川水中濃度を超えることはなく、水道水中濃度を河川水中濃度で代用する。河川水中濃度としては 1985 年度での測定がいずれも検出限界（5 μg/L）以下であった。一方、MBOCA の河川水中のモデル推定値は、0.034 μg/L であった。ここでは、調査年度が古いため、モデル推定値を用いることとした。

魚体内濃度は、測定結果を入手できなかったため、海域（内湾）に生息する魚類の体内に濃縮されると考える。海域（内湾）の測定結果が入手できなかったため、河川水が内湾で海水によって 1/10 に希釈され、内湾に生息している魚の体内に濃縮されることを想定する。そこで MBOCA のモデル推定値 0.034 μg/L に、海域での 1/10 の希釈を想定し、生物濃縮係数（BCF）として 398（5.4 参照）を乗じた値を魚体内濃度とする。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気からの摂取量} : 1.6 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 0.032 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{飲料水からの摂取量} : 0.034 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.068 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{魚類からの摂取量} : 0.034 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 1/10 \times 398 (\text{L}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人}/\text{日}) = 0.16 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

$$\text{吸入摂取量} : 0.032 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.00064 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{経口摂取量} : (0.068 + 0.16) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.0046 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{合計摂取量} : 0.00064 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 0.0046 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.0052 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (MBOCA) の微生物に関する試験報告は得られていない。

7.1.2 藻類に対する毒性

MBOCA の藻類に対する毒性試験結果を表 7-1に示す。

OECD テストガイドラインに準じ、セテナストラムの生長阻害を指標とした 96 時間 EC₅₀ 及び NOEC は、生長曲線下の面積による算出でそれぞれ 1.82 mg/L、0.313 mg/L、生長速度による算出で 5.00 mg/L 超、2.50 mg/L であった (通商産業省, 1991)。

調査した範囲内では、海水種に関する試験報告は得られていない。

表 7-1 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 止水 助剤 ²⁾	23±2	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス (面積) ³⁾	1.82	通商産業省, 1991
				(細胞数) ⁴⁾	1.49	
				生長速度	>5.00	
			96 時間 NOEC	バイオマス (面積)	0.313	
				(細胞数)	1.25	
				生長速度	2.50	
				(n)		

(n) 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) ジメチルスルホキシド、MBOCA 設定濃度の 20 倍濃度 3) 生長曲線下の面積を基に算出、4) 現存量 (細胞数) を基に算出
太字はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

MBOCA の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-2に示す。

淡水甲殻類のオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ が 0.250 mg/L であった (通商産業省, 1991)。

長期毒性としては、オオミジンコを用いた繁殖試験で、繁殖及び親の致死を指標とした 21 日間の試験での NOEC が 0.0375 mg/L であった (通商産業省, 1993)。

調査した範囲では、海水種の試験報告は得られていない。

表 7-2 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 マダガ)	生後 24時間 以内	OECD 202 止水 助剤 ¹⁾	20±1	108	7.00- 7.40	24時間 EC ₅₀ 48時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.736 0.250 (a, n)	通商産業省, 1991
	生後 24時間 以内	OECD 202 半止水 助剤 ¹⁾	20±1	110	7.96- 8.01	21日間 LOEC 21日間 NOEC 繁殖、親の致死	0.0750 0.0375 (a, n)	通商産業省, 1993

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度で表示

1) ジメチルスルホキシド、MBOCA 設定濃度の 20 倍濃度

太字はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.4 魚類に対する毒性

MBOCA の魚類に対する毒性試験結果を表 7-3 に示す。

OECD テストガイドラインに準拠したメダカに対する 96 時間 LC₅₀ は 0.657 mg/L であった (通商産業省, 1991)。

調査した範囲では、淡水種の長期及び海水種の試験報告は得られていない。

表 7-3 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2±1 cm	OECD 203 流水 助剤 ¹⁾	24±1	108	8.06- 8.11	48時間 LC ₅₀ 96時間 LC ₅₀	1.24 0.657 (a, n)	通商産業 省, 1991

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度で表示

1) ジメチルスルホキシド、MBOCA 設定濃度の 50 倍濃度

太字はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、MBOCA のその他の水生生物 (両生類等) に対する MBOCA の毒性に関する試験報告は得られていない。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、MBOCA の陸生微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

7.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、MBOCA の植物に関する試験報告は得られていない。

7.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、MBOCA の動物に関する試験報告は得られていない。

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

MBOCA の藻類に対する生長阻害試験ではセレナストラムの 96 時間 EC₅₀ は 1.82 mg/L (バイオマス) であり、GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。また、その試験での NOEC は 0.313 mg/L (バイオマス) 及び 2.5 mg/L (生長速度) であった。

無脊椎動物に対する急性毒性としては、甲殻類のオオミジンコを用いた 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 0.25 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性としては、OECD ガイドラインに準拠した繁殖試験でオオミジンコに対する繁殖及び親の致死を指標とした 21 日間 NOEC が 0.0375 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性は淡水魚類のヒメダカを用いた 96 時間 LC₅₀ は 0.657 mg/L で、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期の試験は得られていない。

調査した範囲内では、陸生生物への影響に関する試験報告は得られていない。

以上から、MBOCA の水生生物に対する急性毒性については、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性の NOEC は、藻類では 0.313 mg/L、甲殻類では 0.0375 mg/L である。

得られた毒性データのうち、水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖及び親の致死を指標とした 21 日間 NOEC の 0.0375 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (MBOCA) のヒトにおける代謝経路を図 8-1 に示す。

a. 吸収・分布

雄イヌ (ビーグル) に ¹⁴C-MBOCA の 10 mg (アセトン溶媒 0.5 mL 中) を剪毛した皮膚 (25cm²) に塗布した試験で、24 時間後までに尿中 (1.3%; 未変化体は 0.4%) 及び胆汁中 (0.62% すべて代謝物) に放射能が排泄されたが、血中には放射能は検出されなかった。適用量の 90% は適用部位から回収された。肝臓、腎臓、脂肪では高い放射能が認められた。なお、静脈内投与の場合には、急速に血中から消失し (半減期=0.70 時間)、24 時間後には投与量の 46% (未変化体は 0.54%) が尿中に、32% が胆汁中に排泄された。肝臓、腎臓、脂肪、肺に高い放射能が認められた (Manis et al., 1984)。

雄 SD ラットにメチレン基を標識した ¹⁴C-MBOCA 75 mg/kg を 1 回経口投与した試験では、DNA との共有結合の割合は肝臓>膀胱>リンパ球の順であった。経皮投与でも同じ結果が認め

られたが、結合の割合は 1/100 であった。7.5 mg/kg を最長 28 日間経口投与した試験では、投与期間の延長に伴って、グロビンとの結合は直線的に増加し、組織中濃度は肝臓、腎臓、肺で高い値であった (Cheever et al., 1988, 1990)。

ラットに ^{14}C -MBOCA 0.49 mg/kg を 1 回腹腔内投与した試験で、投与後 1 時間以内に肝臓の細胞内に放射能が認められ、小腸、肝臓、脂肪、肺、腎臓、皮膚及び副腎に高い放射能が認められた。小腸、脂肪及び皮膚の放射能検出は一過性であった。MBOCA は親油性を示すが、48 時間以内に主に糞中に排泄された (Tobes et al., 1983)。

雌 LAC:Porton ラットに [^{14}C -CH₂]-MBOCA 1、13、100 mg/kg を腹腔内投与及び 10 mg/kg を経口投与した試験で、48 時間後の放射能の組織分布は肝臓が最も高く、次いで脂肪、腎臓、小腸の順であった。糞中には 48 時間後までに投与量の 60~69% の放射能が認められた。一方、尿中には 23~41% の放射能が排泄され、未変化体はそのうちのわずか 1~2%、少なくとも 9 つの代謝物が認められた (Farmer et al., 1981)。

b. 代謝

ヒト、ラット、モルモット、イヌの肝ミクロソームを用いた MBOCA の *in vitro* 代謝試験では、ヒト、ラット、モルモットでの代謝物は主として *N*-ヒドロキシ-MBOCA がみられたが、イヌでは *o*-ヒドロキシ-MBOCA が主代謝物であった (Morton et al., 1988)。なお、ヒトでは主にシトクロム P450 3A4、ラットでは主にシトクロム P450 2B1 及び 2B2 によって代謝されることが特定されている (Butler et al., 1989; Yun et al., 1992)。

メチレン基またはアミノ基を ^{14}C で標識した MBOCA をヒトの肝ミクロソームと培養した試験で、MBOCA は酸化的に代謝され、*N*-ヒドロキシ-MBOCA、*o*-ヒドロキシ-MBOCA、メチレン-ヒドロキシ-MBOCA が生成した (Morton et al., 1988)。

MBOCA の代謝経路についてはよく知られていないが、他の芳香族アミン同様に、*N*-部位の酸化、*N*-部位のアセチル化、*C*-部位の酸化及びグルクロン酸抱合と硫酸抱合が主な経路であると考えられている。イヌでは *N*-部位のアセチル化はみられず、5-OH の *O*-部位の硫酸抱合が起こる (Manis and Braselton, 1984)。

雄 SD ラットに ^{14}C で標識した MBOCA 50 mg/kg を 1 回/日、4 日間強制経口投与した試験では、投与終了 36 時間後までに尿中から回収された未変化体は 0.2% 以下であり、代謝物としてグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が検出された。胆汁中の主な代謝物はモノ-*N*-グルクロン酸抱合体であった (Morton et al., 1988)。

イヌの尿中における主な代謝物は *o*-ヒドロキシ-体の硫酸抱合体であり、同様な代謝物が肝臓及び腎臓からも検出されている (Manis and Braselton, 1986)。

ヒトの尿中に検出される主な代謝物は、*N*-グルクロン酸抱合体 (未変化体の 2~3 倍) であり、*N*-アセチル体は未変化体の 1~9% であった。尿中にチオエーテルは検出されなかった (Cocker et al., 1990; Edwards and Priestly, 1992)。

c. 排泄

雌 SD ラットに ^{14}C -MBOCA 0.49 mg/kg を単回静脈内投与した試験では、48 時間までに尿中 (21%) 及び糞 (73.4%) 中に排泄された。組織中の放射能は肝臓で最も高く、次いで肺、腎臓、脂肪及び副腎であった (Tobes et al., 1983)。

顔面に溶融した MBOCA の暴露を受けたヒトの 5 時間後の尿中 MBOCA 濃度は 3,600 $\mu\text{g/L}$

であった。なお、暴露 24 時間後には 30 ~ 60 $\mu\text{g/L}$ に低下した (Hosein and Van Roosmalen, 1978)。

以上から、ラットに放射能をラベルした MBOCA を経口投与した実験で、48 時間後には肝臓、脂肪、腎臓、小腸に放射能が検出された。糞中には 48 時間後までに投与量の 6 割強が、尿中には 2 ~ 4 割の放射能が排泄された。胆汁中にも排泄された。

ラットでは、尿中の未変化体は 0.2% 以下であり、代謝物としてグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が検出された。また、イヌの尿中の主な代謝物は *o*-ヒドロキシ-体の硫酸抱合体であった。ヒトの尿中の主な代謝物は、*N*-グルクロン酸抱合体であった。ラットの胆汁中の主な代謝物はモノ-*N*-グルクロン酸抱合体であった。

MBOCA の代謝経路についてはよく知られていないが、他の芳香族アミン同様に、*N*-部位の酸化、*N*-部位のアセチル化、*C*-部位の酸化及びグルクロン酸抱合と硫酸抱合が主な経路で、イヌでは *N*-部位のアセチル化はみられず、5-OH の *O*-部位の硫酸抱合が起これと考えられている。

ヒト、ラット、モルモット、イヌの肝ミクロソームを用いた MBOCA の *in vitro* 代謝試験では、ヒト、ラット、モルモットでの代謝物は主として *N*-ヒドロキシ-MBOCA がみられたが、イヌでは *o*-ヒドロキシ-MBOCA が主代謝物であった。また、ヒトでは、*N*-ヒドロキシ-MBOCA の他、*o*-ヒドロキシ-MBOCA、メチレン-ヒドロキシ-MBOCA が生成した。なお、ヒトでは主にシトクロム P450 3A4、ラットでは主にシトクロム P450 2B1 及び 2B2 によって代謝されることが特定されている。

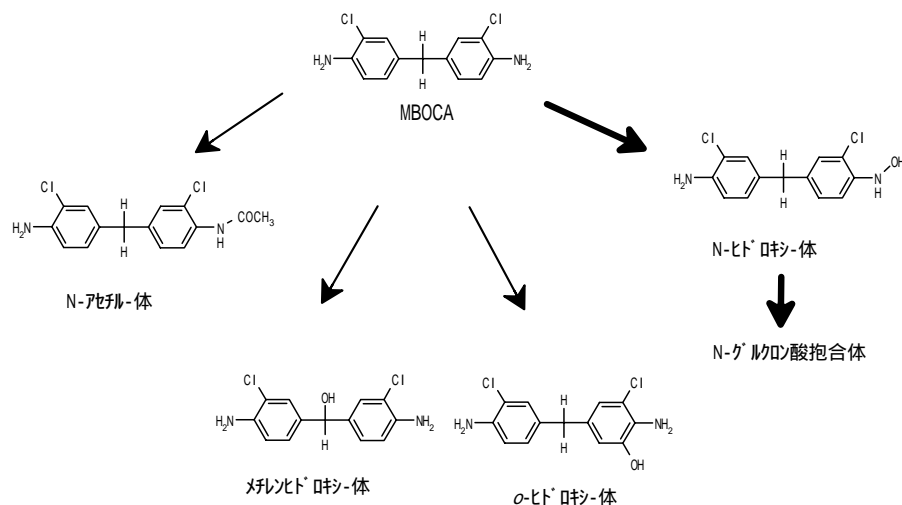


図 8-1 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンのヒトにおける代謝経路

8.2 疫学調査及び事例

a. 急性影響

顔面に溶融した MBOCA の暴露を受けたヒトの例で、結膜炎、眼及び顔の痛み、吐き気などの訴え及び一過性の腎機能障害 (暴露後 11 時間以内の尿中タンパク質の増加) が報告されている (Hosein and Van Roosmalen, 1978)。

一方、MBOCA 溶融物を上半身及び手足に大量に浴びた労働者 (30 歳男性) では、腕に中等

度の炎症を生じたが、腎機能及び肝機能に異常はなく、メトヘモグロビン血症、血尿及びタンパク尿もみられなかったとの報告もある (Osorio et al., 1990)。

MBOCA を硬化剤として使用するポリウレタン製造現場で、実験室作業員、製造作業従事者の末梢血リンパ球の姉妹染色分体交換 (SCE) 発現頻度に有意な増加がみられた。なお、製造作業従事者の作業終了時の尿中 MBOCA 濃度は $38 \mu\text{mol/mol}$ クレアチニンであった (Edwards and Priestly, 1992)。

大量の MBOCA 溶解物を上半身及び手足に浴びた労働者 (30 歳男性) で、経時的に採取した尿中の尿路上皮細胞に、*N*-ヒドロキシ-MBOCA の DNA 付加体が 98 時間後まで観察された (Osorio et al., 1990)。

b. 慢性影響

調査した範囲内では、MBOCA のヒトの慢性影響に関する試験報告は得られていない。

c. 発がん性

MBOCA の製造現場で 6 か月間から最長 16 年間作業した 31 人の男性を対象とした調査 (1971 年) で、尿細胞診では膀胱がんを示唆する所見はみられなかった (Lynch et al., 1971)。

イギリスの MBOCA 製造工場従業員のうち 13 人に膀胱がんが発症したが、暴露状況が不明であった (Cartwright, 1983)。

1968 年から 1981 年までの間に MBOCA の製造に従事した 552 人の労働者に対する調査 (452 人に聞き取り調査、385 人に細胞診) で、高濃度の MBOCA に暴露した若い労働者 (28、29 及び 44 歳) 3 人に膀胱がんの発生が認められた。なお、比較対照群に尿細胞診を実施することができないため期待値は算出できなかったが、同時に暴露した化学物質の状況や発症状況 (若齢での膀胱がん発生は非常にまれ) も考慮し、MBOCA による発がんの可能性があると推測された (Ward et al., 1988, 1990)。

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

MBOCA の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-1 に示す (E.I. DuPont, 1963, 1964, 1965; Salamone, 1981; U.S. NIOSH, 2002)。

急性経口投与の LD_{50} 値は、マウスで $640 \sim 880 \text{ mg/kg}$ 、ラットで $750 \sim 2,100 \text{ mg/kg}$ 、モルモットで 400 mg/kg であった。急性経皮投与の LD_{50} 値は、ウサギで $5,000 \text{ mg/kg}$ 超、急性腹腔内投与の LD_{50} 値はマウスで 64 mg/kg であった。

マウス、ラット、ウサギの経口投与で運動失調及びチアノーゼが観察された (U.S. NIOSH, 2002)。

雄ラットに MBOCA (純度 90%) $0.4 \sim 100 \text{ mg/kg}$ を腹腔内 1 回投与した試験で、ミクロソームのエポキサイド加水分解酵素、エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル酵素、エトキシクマリン *O*-脱エチル酵素、グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ活性の上昇が認められた (Wu et al., 1989)。

雄 SD ラットに MBOCA 75 mg/kg を腹腔内に 1 回投与した試験で、12 時間後にオルニチン脱炭酸酵素の強い誘導がみられ、これは 42 時間後まで継続した (Savage et al., 1992)。

表 8-1 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	640-880	750-2,100	ND	400
吸入 LC ₅₀	ND	ND	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	>5,000	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	64	ND	ND	ND

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

MBOCA はモルモットの皮膚に対する試験では、きわめて軽度の刺激性、ウサギの結膜に対する試験では、軽度の刺激性を示した (E.I. DuPont, 1963)。

8.3.3 感作性

モルモットを用いた試験で、MBOCA は皮膚感作性を示さなかった (E.I. DuPont, 1963)。

8.3.4 反復投与毒性

MBOCA の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-2に示す。

ラット (6 匹) に MBOCA 200、1,000 mg/kg を 10 日間強制経口投与し、4、9 日目に 24 時間採尿、10 日目 (投与 4 時間後) に採血した試験で、200 mg/kg で軽度のチアノーゼ、体重増加抑制、血液学的検査ではメトヘモグロビン血症が認められた。なお、1,000 mg/kg ではチアノーゼ、蒼白、衰弱、多尿を呈し、死亡がみられた (Linch et al., 1971)。

ウサギ (4 匹) の皮膚に MBOCA 2,250 mg/kg を 2 週間経皮投与した試験で、1 週目に蒼白、軽度のチアノーゼ (2/4 匹) 及び血尿 (3/4 匹) が認められた。2 週目には 1 匹にチアノーゼがみられたのみであった (E.I. DuPont, 1964)。

表 8-2 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット (系統、雌雄、週齢不明) 6 匹/群	経口投与 (強制)	10 日間連日	200、1,000 mg/kg	200 mg/kg 軽度のチアノーゼ、体重増加抑制、メトヘモグロビン血症 1,000 mg/kg チアノーゼ、蒼白、衰弱、多尿 死亡	Linch et al., 1971
ウサギ (系統、雌雄、週齢不明) 4 匹	経皮投与	2 週間	2,250 mg/kg	1 週目 蒼白、軽度のチアノーゼ (2/4 匹)、血尿 (3/4 匹) 2 週目 チアノーゼ (1/4 匹)	E.I. du Pont, 1964

8.3.5 生殖・発生毒性

調査した範囲内では、実験動物に対する生殖・発生影響に関する試験報告は得られていない。

8.3.6 遺伝毒性

MBOCA の遺伝毒性試験結果を表 8-3に、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 8-4に示す。

in vitro

a. 突然変異

MBOCA はネズミチフス菌 (TA100, TA98, S9 無添加) に陽性を示した。なお、MBOCA 代謝物の *N*-ヒドロキシ-MBOCA は S9 無添加条件下で、TA98 及び TA100 で陽性を示したが、*o*-ヒドロキシ-MBOCA、モノニトロソ-MBOCA (4-アミノ-2,2'-ジクロロ-4'-ニトロソジフェニルメタン) 及びジニトロソ-MBOCA (*o*-ヒドロキシ-ジ(3-クロロ-4-ニトロソフェニル)メタン) はいずれの株にも陽性を示さなかった (Kuslikis et al, 1991)。

MBOCA は大腸菌 (S9 添加) で陽性を示した (Matsushima et al., 1981)。

MBOCA は酵母で突然変異性を示さなかった (Mehta and von Borstel, 1981)。

マウスリンパ腫細胞 L5178Y (*tk* locus) に陽性を示した (Mitchell et al., 1988; Myhr and Caspary, 1988)。

b. 染色体異常

MBOCA は酵母に異数体発現を増加させた (Parry and Sharp, 1981)。

MBOCA はチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞 (Galloway et al., 1985; Perry and Thompson, 1981) 及びヒト培養白血球 (Ho et al., 1979) に染色体異常をおこさなかった。

c. DNA 損傷

MBOCA はプロファージ (ラムダ) を保有する大腸菌 *Escherichia coli* にファージ活性を誘導した (Thomson, 1981)。

MBOCA は枯草菌 *Bacillus subtilis* を用いた Rec-assay で陽性の反応を示した (Kada, 1981)。

MBOCA はマウス、ラット、ハムスターの初代培養肝細胞の不定期 DNA 合成 (UDS) を増加させた (McQueen et al., 1981; Mori et al., 1988; Williams et al., 1982)。

MBOCA は CHO 細胞に SCE 発現頻度の増加がみられたが (Galloway et al., 1985; Perry and Thomson, 1981)、ヒト培養白血球 (Ho et al., 1979) では発現頻度の増加はみられなかった。

in vivo

a. 突然変異

ショウジョウバエの体細胞突然変異性試験 (wing spot test) (Kugler-Steigmeier et al., 1989) 及び伴性劣性致死突然変異試験 (SLRL-test) で陽性を示した (Donner et al., 1983)。

b. 染色体異常

マウスに MBOCA 32 mg/kg を 2 回腹腔内投与した小核試験で、骨髄細胞の小核発現頻度の増加を示した (Salamone, 1981)。

c. DNA 損傷

ラットに MBOCA 125 mg/kg を 6 回腹腔内投与した SCE 試験で、リンパ球の SCE 発現頻度の増加を示した (Edwards and Priestly, 1992)。

雄 SD ラットに 0.5 ~ 50 mg/kg を腹腔内投与した実験、及びモルモットに 4 ~ 400 mg/kg を皮下投与した実験では、用量に依存した MBOCA のヘモグロビン付加体形成量の増加がみられた

(Chen et al., 1991)。

ラットに $[^{14}\text{C-CH}_2\text{]-MBOCA}$ 25.4 mg/kg を 1 回経口投与した実験で、24 時間後に肝臓の DNA 付加体 [*N*-(デオキシアデノシン-8-イル)-4-アミノ-3-クロロベンジル アルコール及び *N*-(デオキシアデノシン-8-イル)-4-アミノ-3-クロロトルエン] 量は 7 pmol/mg DNA であった。肺や腎臓の DNA に対する結合も認められた (Segeberback and Kadlubar, 1992)。

d. その他

MBOCA はシリアンハムスター腎培養細胞 (BHK) (Daniel and Dehnel, 1981; Styles, 1981)、ラット胎児培養細胞 (RLV) (Dunkel et al., 1981) 及びマウス培養細胞 (BALB/c 3T3) (Dunkel et al., 1981) で細胞形質転換をひきおこした。

以上、MBOCA は、*in vitro* 試験では、バクテリアを用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた DNA 損傷性試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験で陽性であり、実験動物 (*in vivo*) 及びヒトでも DNA 損傷性及び染色体異常、末梢血リンパ球の SCE 発現頻度の増加、尿路上皮細胞に *N*-ヒドロキシ-MBOA の DNA 付加体が認められた。また、培養細胞を用いた形質転換試験においても陽性を示したことから、MBOCA は遺伝毒性を有すると判断する。

表 8-3 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					- S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98、TA100	ND	ND	+	ND	Kuslikis et al, 1991
		大腸菌 (WP2 uvr)	ND	ND	-	+	Matsushima et al., 1981
		酵母	ND	ND	-	ND	Mehta & von Borstel, 1981
		マウスリンパ腫細胞 L5178Y (<i>tk</i> locus)	ND	ND	+	ND	Mitchell et al., 1988; Myhr & Casparly, 1988
	染色体異常	酵母	ND	ND	異数体発現頻度増加		Parry & Sharp, 1981
		CHO 細胞 ¹⁾	ND	ND	-	ND	Galloway at al., 1985; Perry & Thompson, 1981
		ヒト培養白血球	ND	ND	-	ND	Ho et al., 1979
	DNA 損傷性	大腸菌 <i>E. coli</i> プロファージ lambda を保有株	ND	ND	ファージ活性誘導		Thomson, 1981
	Rec-assay	枯草菌 <i>B. subtilis</i>	ND	ND	+	ND	Kada, 1981
	UDS	初代培養肝細胞 マウス、ラット、ハムスター	ND	ND	+	ND	McQueen et al., 1981; Mori et al., 1988; Williams et al., 1982

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					- S9	+S9	
<i>in vitro</i>	姉妹染色分体交換	CHO 細胞 ¹⁾	ND	ND	+	ND	Galloway et al., 1985; Perry & Thomson, 1981
	姉妹染色分体交換	ヒト培養白血球	ND	ND	-	ND	Ho et al., 1979
<i>in vitro</i>	形質転換	シリアンハムスター腎培養細胞 (BHK)	ND	ND	+		Daniel & Dehnel, 1981; Styles, 1981
		ラット胎児培養細胞 (RLV)	ND	ND	+		Dunkel et al., 1981
		マウス培養細胞 (BALB/c 3T3)	ND	ND	+		
<i>in vivo</i>	体細胞突然変異性 (wing spot test)	ショウジョウバエ	ND	ND	+		Kugler-Steigmeier et al., 1989
	伴性劣性致死突然変異 (SLRL-test)	ショウジョウバエ	ND	ND	+		Donner et al., 1983
	小核	マウス骨髓細胞	腹腔内投与 2回	32 mg/kg	+		Salamone, 1981
	SCE	ラットリンパ球	腹腔内	125 mg/kg	+		Edwards & Priestly, 1992
	DNA 付加体形成	SD 雄ラットヘモグロビン	腹腔内投与	0.5-50 mg/kg	+		Chen et al., 1991
		モルモットヘモグロビン	皮下投与	4-400 mg/kg			
DNA 付加体形成	ラット肝臓、腎臓、肺の DNA	経口投与 1回	25.4 mg/kg	+		Seegerback & Kadlubar, 1992	

ND: データなし、-: 陰性、+: 陽性、

1) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

表 8-4 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	a) DNA 損傷性	b) 突然変異性	c) 染色体異常	d) その他
バクテリア	-	+	ND	ND
カビ/酵母/植物	ND	-	+	ND
昆虫	ND	+	ND	ND
培養細胞	+	+	-, +	+ 細胞形質転換
哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	+	ND	+	ND
ヒト	+	ND	+	ND

+: 陽性、-: 陰性、ND: データなし

8.3.7 発がん性

MBOCA の実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-5に示す。

雌雄 ICR マウスに MBOCA 塩酸塩の 0、1,000、2,000 ppm 含む飼料を 18 か月間与えた試験で、雌に肝細胞がんの発生率の有意な増加 (対照: 0/20、0.1%: 9/21、0.2%: 7/14) が認められた

(Russfield et al., 1975)。

雌雄 Wistar ラットに MBOCA の 0、1,000 ppm 含む低タンパク質飼料 (詳細不明) を 71 週間与えた試験 (総投与量 27 g/kg) で、雌雄いずれにも肝細胞がん、肺腫瘍 (主にがん腫) の発生率の有意な増加が認められた (Grundmann and Steinhoff, 1970)。

雄 SD ラットに MBOCA 塩酸塩の 0、500、1,000 ppm 含む飼料を 18 か月間与えた試験で、1,000 ppm 群に肝細胞がんの発生率の有意な増加が認められた (Russfield et al., 1975)。

雌雄 SD ラットに MBOCA の 1,000 ppm 含む標準タンパク質含有飼料 (タンパク質含量 23%) を生涯 (群平均 548 ~ 628 日間) 与えた試験で、雌雄の投与群に前がん病変である肺腺腫ならびに肺腺がんの発生率の有意な増加が認められた。発生率に有意差はなかったが、胸膜の中皮腫、肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生も認められた。なお、同じ試験で飼料を低タンパク質飼料 (タンパク質含量 7%) とした群では、雄の肝細胞腺腫ならびに肝細胞がんの発生率にも有意差が認められた (Stula et al., 1975)。

雄 SD ラットに MBOCA (工業薬品グレード) の 0、250、500、1000 ppm を含む標準タンパク質含有飼料 (タンパク質含量 27%) を 18 か月間与えた試験で、肺の腫瘍、乳腺の腺がん、ジンバル腺のがん及び肝細胞がんの発生率に有意な増加が認められた。なお、同じ試験で飼料を低タンパク質飼料 (タンパク質含量 7%) とした群 (0、125、250、500 ppm) でも、同じ腫瘍の発生の増加が見られ、さらに血管肉腫の発生率も増加した (Kommineni et al., 1979)。

雌イヌ (ビーグル) に MBOCA (純度 90% 以下) 100 mg/匹/日を週 3 日の頻度で 6 週間、その後さらに、週 5 日の頻度で 9 年間にわたり強制経口投与した試験で、膀胱の移行上皮がん (4/5 匹)、うち 1 匹の尿道に移行上皮がん及び腺がんの発生が認められた (Stula et al., 1977)。

なお、雌雄 Wistar ラットに MBOCA の生理食塩水懸濁液 500 及び 1,000 mg/kg を週 1 回の頻度で 88 週間にわたり皮下投与した試験で (総投与量 25 g/kg)、肝細胞がん及び肺の腺がんの発生率に有意な増加が認められたが、報告は要約であり、詳細不明である (Steinhoff and Grundmann, 1971)。IARC は報告内容不十分としている。

SENCAR マウスに MBOCA を 1 回皮膚塗布し、その後 26 週間にわたり、週 2 回の頻度で 12-*o*-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート (TPA) の皮膚塗布を行った試験で、皮膚の乳頭腫の発生はみられなかった (Nesnow et al., 1985)。

以上のデータから、MBOCA は経口投与により、マウスに肝細胞がん、ラットに肺、肝臓、乳腺及びジンバル腺のがんと血管肉腫、イヌに膀胱がんが認められた。

国際機関等での MBOCA の発がん性評価を表 8-6 に示す。

IARC は、MBOCA をグループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質) に分類している。

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果					文献	
				125	ND		6/100	**		
				250	23/100	***	11/75	***		
				500	28/75	***	13/50	***		
				1,000	35/50	***	ND			
				乳腺 腺がん	(雄)		(雄)			
				0	1/100		0/100			
				125	ND		1/100			
				250	5/100		3/75			
				500	8/75	**	3/50	*		
				1,000	14/50	***	ND			
				ジンバル腺 がん	(雄)		(雄)			
				0	1/100		0/100			
				125	ND		0/100			
				250	8/100	*	4/75	*		
				500	5/75		6/50	***		
				1,000	11/50	***	ND			
				肝細胞がん	(雄)		(雄)			
				0	0/100		0/100			
				125	ND		0/100			
				250	3/100		0/75			
				500	3/75		9/50	***		
				1,000	18/50	***	ND			
				血管肉腫	(雄)		(雄)			
				0	2/100		1/100			
				125	ND		2/100			
				250	4/100		4/75			
				500	3/75		4/50	*		
				1,000	0/50		ND			
				単位 ppm	*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001 ND: データなし					
イヌ ビーグル 種 生後1年、 雌6匹	経口投 与 (強制)	週3日の 頻度で6 週間、 その後 さらに、 週5日の 頻度で9 年間	0、100 mg/匹/日 ただし、 純度 90% 以下	膀胱の移行上皮がん (4/5 匹)、 うち1 匹に尿道の移行上皮がん・腺がんの発生					Stula et al., 1977	

表 8-6 国際機関等での3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの発がん性評価

機 関 / 出 典	分 類	分 類 基 準
IARC (2002)	グループ 2A	ヒトに対して恐らく発がん性がある物質。
ACGIH (2002)	A2	ヒトに対して発がん性が疑われる物質。
日本産業衛生学会 (2002)	第 2 群 A	ヒトに対しおそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠がより十分な物質。
U.S. EPA (2002)	-	発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2001)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質。

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ラットに放射能を標識した MBOCA を経口投与した実験で、48 時間後には肝臓、脂肪、腎臓、小腸に放射能が検出された。糞中には 48 時間後までに投与量の 6 割強が、尿中には 2~4 割の放射能が排泄された。胆汁中にも排泄された。

ラットでは、尿中の未変化体は 0.2% 以下であり、代謝物としてグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が検出された。また、イヌの尿中の主な代謝物は *o*-ヒドロキシ体の硫酸抱合体であった。ヒトの尿中の主な代謝物は、*N*-グルクロン酸抱合体であった。ラットの胆汁中の主な代謝物はモノ-*N*-グルクロン酸抱合体であった。

MBOCA の代謝経路についてはよく知られていないが、他の芳香族アミン同様に、*N*-部位の酸化、*N*-部位のアセチル化、*C*-部位の酸化及びグルクロン酸抱合と硫酸抱合が主な経路であると推定された。イヌでは *N*-部位のアセチル化はみられず、5-OH の *O*-部位の硫酸抱合が起こると考えられている。ヒトでは主にシトクローム P450 3A4、ラットでは主にシトクローム P450 2B1 及び 2B2 によって代謝されることが特定されている。

ヒトの疫学調査では、溶融した MBOCA の噴霧を顔面に受けた症例で、結膜炎、眼及び顔の痛み、吐き気などの訴え及び一過性の腎機能障害が、溶融物を上半身及び手足に浴びた症例では、腕に中等度の炎症を生じたが、腎機能及び肝機能に異常はなく、メトヘモグロビン血症、血尿及びタンパク尿もみられなかったと報告されている。また、MBOCA の製造に従事した作業員についての調査では MBOCA による膀胱発がんの可能性があると推測されているが、十分な証拠はない。

実験動物に対する MBOCA の経口投与による急性毒性試験の LD₅₀ はラット及びマウスで 640 ~ 2,100 mg/kg である。実験動物の眼に対する刺激性は軽度、皮膚に対しては極めて軽度であり、皮膚感受性は示さない。

実験動物の反復投与毒性試験 (2 週間以内) ではチアノーゼとメトヘモグロビン血症が見られるが、無毒性量を判断する適切な報告は得られていない。また、生殖・発生影響に関する報告も調査した範囲内では、得られていない。

遺伝毒性については *in vitro* 試験では、バクテリアを用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた DNA 損傷性試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験で陽性であり、実験動物 (*in vivo*)

及びヒトでも DNA 損傷性及び染色体異常、末梢血リンパ球の SCE 発現頻度の増加、尿路上皮細胞に、*N*-ヒドロキシ-MBOA の DNA 付加体が認められている。また、培養細胞を用いた形質転換試験においても陽性を示していることから、遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性については、経口投与試験でマウスに肝細胞がん、ラットに肺、肝臓、乳腺及びリンパ腺のがんと血管肉腫、イヌに膀胱がんが認められている。

IARC は MBOCA が遺伝毒性を示すこと、ラット、イヌ、ヒトで MBOCA は P450 によって代謝され *N*-ヒドロキシ-MBOCA となり、これは DNA と反応して DNA 付加物を生成すること、発がんを示した動物種の標的器官で DNA 付加物がみられること、発がん物質のベンジジンの構造類似性があることから MBOCA を動物に発がん性があると判断している。IARC は、MBOCA をグループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質) に分類している。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、AA～C 水域に生息する水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻類・甲殻類・魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC, LC, EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (MBOCA) の環境中濃度の測定値が得られていないため、モデルによる推計値を適切であると判断し、MBOCA の EEC として AA～C 水域における河川中化学物質濃度分布予測モデルの関東地域の最大値である 0.034 μg/L を用いる (6.3 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いる MBOCA の水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示す。3 つの栄養段階を代表する生物種 (藻類・甲殻類・魚類) のうち、藻類及び甲殻類については長期毒性試験のデータ (通商産業省, 1991, 1993) が報告されており、魚類については急性毒性のデータ (通商産業省, 1991) が報告されている (7. 参照)。

これらの結果から、MBOCA の環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるオオミジンコの繁殖、親の致死に対する 21 日間 NOEC の 0.0375 mg/L (通商産業省, 1993) を採用する。

表9-1 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (セレストラム)	96 時間 NOEC 生長阻害 バ イオス	0.313	通商産業省, 1991
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	21 日間 NOEC 繁殖、親の致死	0.0375	通商産業省, 1993
魚類	<i>Oryzias latipes</i> (ヒメダカ)	96 時間 LC ₅₀	0.657	通商産業省, 1991

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

MBOCA の環境中の水生生物に対する MOE を、オオミジンコの繁殖、親の致死を指標とした 21 日間 NOEC の 0.0375 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 37.5 (\mu\text{g/L}) / 0.034 (\mu\text{g/L}) \\ &= 1,100 \end{aligned}$$

不確実係数：室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

2 つの栄養段階から 3 つの栄養段階を推定するための不確実係数 (5)

不確実係数積：50

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 1,100 であり、不確実係数積 50 より大きく、現時点では MBOCA が環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。MBOCA のヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には長期の動物試験データを用いることとする。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量 (NOAEL) をヒトの体重 1 kg あたり 1 日推定摂取量で除した値である暴露マージン (MOE) と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

MBOCA は、大気、飲料水及び食物 (魚類) を通じてヒトに摂取されることが推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 に示す (6.5 参照)。

表 9-2 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの1日推定摂取量

摂取経路		1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg あたりの 1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気 (呼吸)	0.032	0.00064
経口	飲料水	0.068	0.0046
	食物 (魚類)	0.16	
	小計	0.23	
全経路	合計	0.26	0.0052

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

MBOCA のヒトにおける定量的な健康影響データ、ヒト健康への影響のリスク評価に必要な無毒性量を判断するに適切な反復投与毒性試験の報告及び生殖・発生毒性試験の報告はいずれも得られていない。

また、MBOCA は明らかに遺伝毒性を示し、動物実験では最低用量群から複数器官に対する発がんがみられるため、発がん性について無毒性量は得られていない。

なお、WHO/IPCS/EHC、EU、米国 EPA、カナダ、オーストラリア NICNAS、我が国の環境省は 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンのリスク評価を実施していない。

9.2.3 暴露マージンの算出

MBOCA は、主として吸入及び経口の暴露経路が想定されるが、いずれの経路でも無毒性量を判断するに適切な反復投与毒性試験及び生殖・発生毒性試験のデータが得られていないため、暴露マージン (MOE) は算出できなかった。

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

以上のように、暴露マージンが算出できないため、現時点では MBOCA のヒト健康に対する影響をリスク評価できない。

ただし、MBOCA は明らかに遺伝毒性を示し、動物実験では最低用量群から複数臓器に対する発がんがみられるため、発がん性については詳細な評価が必要な候補物質である。

文 献 (文献検索時期:2002年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices., 7th ed. Cincinnati, OH.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1994) Toxicological profile for 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) MBOCA., Atlanta, GA.
- Butler, M.A., Guengerich, F.P. and Kadlubar, F.F. (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. (IARC, 1993 から引用)
- Cartwright, R.A. (1983) Historical and Modern Epidemiological Studies on Populations Exposed to *N*-Substituted Aryl Compounds. *Environ. Health Perspect.*, **49**, 13-19. (日本産業衛生学会, 1994 から引用)
- Cheever, K.L., Richards, D.E., Weigel, W.W., Begley, K.B., DeBord, D.G., Swearingin, T.F. and Savage, R.E. 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**, 273-83. (IARC, 1993 から引用)
- Cheever, K.L., Richards, D.E., Weigel, W.W., Begley, K.B., Savage, R.E. Jr. and Daniel, F.B. (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. (IARC, 1993 から引用)
- Chen, T.H., Kuslikis, B.I. and Braselton, W.E. Jr. (1991) Unlabeled hemoglobin adducts of 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) in rats and guinea pigs. *Arch. Toxicol.*, **65**, 177-185. (IARC, 1993 から引用)
- Cocker, J., Boobis, A.R., Wilson, H.K. and 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. (IARC, 1993 から引用)
- Daniel, M.R. and Dehnel, J.M. (1981) Cell transformation test with baby hamster kidney cells, In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 626-637. (IARC, 1993 から引用)
- Donner, M., Hytonen, S. and Sorsa, M. (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. (ATSDR, 1994 から引用)
- Dunkel, V.C., Pienta, R.J., Sivak, A. and Traul, K.A. (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**,

¹⁾ データベースの検索を 2002 年 4 月、2003 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- 1303-1312. (IARC, 1993 から引用)
- E.I. DuPont de Numerous & Co. (1963) MR-346-15, HL-97-63, Unpublished data, (ACGIH, 2001 から引用)
- E.I. DuPont de Numerous & Co. (1964) MR-652-2, Unpublished data. (ACGIH, 2001 から引用)
- E.I. DuPont de Numerous & Co. (1965) MR-815-6, HL-167-65, Unpublished data. (ACGIH, 2001 から引用)
- Edwards, J.W. and Priestly, B.G. (1992) Biological and biological-effect monitoring of workers exposed to 4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline). *Hum. Exp. Toxicol.*, **11**, 229-236. (IARC, 1993 から引用)
- Farmer, P.B., Rickard, J. and Robertson, S. (1981) The metabolism and distribution of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MBOCA) in rats. *J. Appl. Toxicol.*, **1**, 317-22. (IARC, 1993 から引用)
- Galloway, S.M., Bloom, A.D., Resnick, M., Margolin, B.H., Nakamura, F., Archer, P. and 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. (IARC, 1993 から引用)
- Grundmann, E. and Steinhoff, D. (1970) Liver and lung tumours after administration of 3,3'-dichloro-4,4'-diaminodiphenylmethane to rats. *Z. Krebsforsch.*, **74**, 28-39. (IARC, 1993 から引用)
- Ho, T., Hardigree, A.A., Larimer, F.W., Nix, C.E., Rao, T.K., Tipton, S.C. and Epler, J.L. (1979) Comparative mutagenicity study of potentially carcinogenic industrial compounds. *Environ. Mutagen.*, **1**, 167-168. (IARC, 1993 から引用)
- Hosein, H.R. and Van Roosmalen, P.B. (1978) Acute Exposure to Methylene-bis-*o*- chloro aniline. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **39**, 496-497. (ATSDR, 1994 及び IARC, 1993 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1993) 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 57, 271-303,.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.(<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Kada, T. (1981) DNA-damaging activity of 42 coded compounds in the REC-assay In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 175-182.
- Kommineni, C., Groth, D.H., Frockt, I.J., Voelker, R.W. and Stanovick, R.P. (1979) Determination of the tumorigenic potential of methylene-bis-ortho-ortho-chloroaniline. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 149-171.
- Kugler-Steigmeier, M.E., Friederich, U., Graf, U., Lutz, W.K., Maier, P. and Schlatter, C. (1989)

- Genotoxicity of aniline derivatives in various short-term tests. *Mutat. Res.*, **211**, 279-289. (IARC, 1993 から引用)
- Kuslikis, B.I., Trosko, J.E. and Braselton, W.E. Jr. (1991) Mutagenicity and effect of gap-junctional intercellular communication of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) and its oxidized metabolites. *Mutagenesis*, **6**, 19-24. (IARC, 1993 から引用)
- Linch, A.L., O'Connor, G.B., Barnes, J.R., Killian, A.S. Jr. and Neeld, W.E. Jr. (1971) Methylene-bis-ortho-chloroaniline (MOCA): Evaluation of hazards and exposure control. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **32**, 802-819.
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Manis, M.O. and Braselton, W.E. 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. (IARC, 1993 から引用)
- Manis, M.O. and Braselton, W.E. Jr. (1986) Metabolism of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) by canine liver and kidney slices. *Drug Metab. Dispos.*, **14**, 166-174. (IARC, 1993 から引用)
- Manis, M.O., Williams, D.E., McCormack, K.M., Schock, R.J., Lepper, L.F., Ng, Y.C. and Braselton, W.E. (1984) Percutaneous absorption, disposition, and excretion of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in dogs. *Environ. Res.*, **33**, 234-245. (ACGIH 2001 から引用)
- Matsushima, T., Takamoto, Y., Shirai, A., Sawatarai, M. and Sugimura, T. (1981) Reverse mutation test on 42 coded compounds with the *E. coli* WP2 system, In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 387-395. (IARC, 1993 から引用)
- McQueen, C.A., Maslansky, C.J., Crescenzi, S.B. and Williams, G.M. (1981) The genotoxicity of 4,4'-methylenebis-2-chloroaniline in rat, mouse, and hamster hepatocytes., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **58**, 231-235. (IARC, 1993 から引用)
- Mehta, R.D. and von Borstel, R.C. (1981) Mutagenic activity of 42 encoded compounds in the haploid yeast reversion assay, strain XV185-14C. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 414-423. (IARC, 1993 から引用)
- Mitchell, A.D., Rudd, C.J. and Caspary, W.J. (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**, 37-101. (IARC, 1993 から引用)
- Mori, H., Yoshimi, N., Sugie, S., Iwata, H., Kawai, K., Mashizu, N. and Shimizu, H. (1988) Genotoxicity of epoxy resin hardeners in the hepatocyte primary culture/DNA repair test. *Mutat. Res.*, **204**, 683-688. (IARC, 1993 から引用)
- Morton, K.C., Lee, M.S., Siedlik, P. and 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. (IARC, 1993; U.S. NLM, 2002 から引用)
- Myhr, B.C. and Caspary, W.J. (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**, 103-194. (IARC, 1993 から引用)
- Nesnow, S., Triplett, L.L. and Slaga, T.J. (1985) *Carcinogenesis: A comprehensive survey*, Vol. 8., Cancer of respiratory tract, Predisposing Factors, Mas, M.J. et al., eds; New York, Raven Press, pp 257-277. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Osorio, A.M., Clapp, D., Ward, E., Wilson, H.K. and Cocker, J. (1990) Biological monitoring of a worker acutely exposed to MBOCA. *Am. J. Ind. Med.*, **18**, 577-590. (IARC, 1993 から引用)
- Parry, J.M. and Sharp, D.C. (1981) Induction of mitotic aneuploidy in the yeast strain D6 by 42 coded compounds. In: *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program*. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 468-480. (IARC, 1993 から引用)
- Perry, P.E. and Thompson, E.J. (1981) Evaluation of the Sister Chromatid Exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens, In: *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program*. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 560-569. (IARC, 1993 から引用)
- Russfield, A.B., Homburger, F., Boger, E., Van Dongen, C.G., Weisburger, E.K. and Weisburger, J.H. (1975) The carcinogenic effect of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) in mice and rats., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **31**, 47-54. (IARC, 1993 から引用)
- Salamone, M.F. (1981) Toxicity of 41 Carcinogens and noncarcinogenic analogs in evaluations of short-term tests for carcinogens: report of the international collaborative program. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 682-685. (ACGIH, 2001; IARC, 1993 から引用)
- Savage, R.E. Jr., Weigel, W.W. and Krieg, E.F. Jr. (1992) Induction of Ornithine Decarboxylase Activity by 4,4'-Methylene bis(2-chloroaniline) in the Rat. *Cancer Letters*, **62**, 63-68. (IARC, 1993 から引用)
- Segeberback, D. and Kadlubar, F.F. (1992) Characterization of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline)-DNA adducts formed in vivo and in vitro. *Carcinogenesis*, **13**, 1587-1592.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- Steinhoff, D. and Grundmann, E. (1971) Carcinogenic effect of 3,3'-dichloro-4,4'-diaminodiphenylmethane in rats., *Naturwissenschaften.*, **58**, 578. (IARC, 1993 から引用)
- Stula, E.F., Barnes, J.R., Sherman, H., Reinhardt, C.F. and Zapp, J.A.Jr. (1977) Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA), *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **1**, 31-50. (IARC, 1993 から引用)
- Stula, E.F., Sherman, H., Zapp, J.A. Jr. and Clayton, J.W. 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.
- Styles, J.A. (1981) Activity of 42 coded compounds in the BHK-21 cell transformation test, In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 638-646. (IARC, 1993 から引用)
- Tabak, H.H., Quave, S.A., Mashni, C.I. et al. (1981) Biodegradability studies for predicting the environmental fate of organic priority pollutants. In: Test protocols for Environmental fate and movement of toxicants. Proceedings of a Symposium of the Association of Official Analytical Chemists 94th Annual Meeting, Washington, D.C., October 21, 1980. Arlington, VA: AOAC, 267-327. (ATSDR, 1994 から引用)
- Thomson, J.A. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the lambda induction assay, In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 224-235.
- Tobes, M.C., Brown, L.E., Chin, B. and Marsh D.D. (1983) Kinetics of tissue distribution and elimination of 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline) in rats. *Toxicol. Lett.*, **17**, 69-75. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1979) Treatability of carcinogenic and other hazardous organic compounds. Contract no. CI-68-03-2559. Cincinnati, OH: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. Document No. 600/2-79-097. (ATSDR, 1994 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) Integrated Risk Information System, Environmental Protection Agency, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2002) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, STN online.
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Ward, E., Halperin, W., Thun, M., Grossman, H.B., Fink, B., Koss, L., Osorio, A.M. and Schulte, P. (1988) Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA. *Am. J. Ind. Med.*, **14**, 267-272. (日本産業衛生学会, 1994 から引用)
- Ward, E., Halperin, W., Thun, M., Grossman, H.B., Fink, B., Koss, L., Osorio, A.M. and Schulte, P. (1990) Screening workers exposed to 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. *J. Occup. Med.*, **32**, 865-868. (日本産業衛生学会, 1994 から引用)
- Williams, G.M., Laspia, M.F. and Dunkel, V.C. (1982) Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing of coded carcinogens and noncarcinogens. *Mutat. Res.*, **97**, 359-370. (IARC, 1993 から引用)

- Wu, K., Leslie, C.L. and Stacey, N.H. (1989) Effects of mutagenic and non-mutagenic aniline derivatives on rat liver drug-metabolizing enzymes. *Xenobiotica*, **19**, 1275-1283. (IARC, 1993 から引用)
- Yun, C.H., Shimada, T. and Guengerich, F.P. (1992) Contributions of human liver cytochrome P450 enzymes to the *N*-oxidation of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline). *Carcinogenesis*, **13**, 217-222. (IARC, 1993 から引用)
- 化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書 - PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響 -, 平成 12 年度通商産業省委託研究.
- 化学物質評価研究機構編 (2002a) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京.(http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 化学物質評価研究機構 (2002b) H13年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書, 平成13年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究.
- 化学物質評価研究機構 (2003) 平成14年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書, 平成13年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究.
- 環境庁 (1986) 昭和 61 年版化学物質と環境.
- 経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 3 月 11 日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 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) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について 排出年度: 平成 13 年度. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
- 産業技術総合研究所 (2003) 産総研 - 曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER) (<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/> から引用).
- 産業技術総合研究所 (2005) 有機化合物スペクトルデータベース. (<http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/> (2005.1) から引用)
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成14年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託研究).
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託研究).
- 通商産業省 (1983) 通商産業公報 (1983 年 12 月 28 日); 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

通商産業省 (1991) 生態影響評価手法の検討 報告書, 平成 2 年度通商産業省委託研究, 化学品検査協会.

通商産業省 (1993) 生態影響評価手法の検討 報告書, 平成 4 年度通商産業省委託研究, 化学品検査協会.

日本化学工業協会 (2002) 日本化学工業協会のレスポンスブル・ケアによる PRTR の実施について - 2002 年度化学物質排出量調査結果 - (2001 年度実績).

日本産業衛生学会 (1994) 許容濃度提案理由書集

日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告 (2002 年度), 産衛誌, **44**, 140-164.

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発. 大気環境学会誌, **38**, 100-115.

化学物質の初期リスク評価書

No.33 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン

作成経緯

2003年3月	有害性評価部分：初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成
2004年3月	初期リスク評価指針 Ver.1.0 ^{注)} に基づき原案作成
2005年1月	有害性評価部分：初期リスク評価指針 Ver.1.0 ^{注)} に基づく修正、及び新たな情報の追加
2005年5月	有害性評価部分：経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会 第22回安全評価管理小委員会 審議了承
2005年11月	Ver.1.0 公表

注)「初期リスク評価作成指針」を平成15年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、Ver.1.0とした。

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー

中西準子

有害性評価外部レビューア

環境中の生物への影響 (7章)

岡山大学資源生物科学研究所

青山勲

ヒト健康への影響 (8章)

国立がんセンター研究所化学療法部

津田洋幸

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

金井勝彦

高久正昭

西村浩

野坂俊樹

林浩次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

飯山孝雅

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959