

Recent evaluations by an IARC monographs working group. Robert A. Baan. Carcinogen Identification and Evaluation Group, WHO–International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. *Inhal Toxicol.* 2007;19 (Suppl. 1):213–28. より引用)

- 10) Wild, P. 2000. A mortality study in the talc producing industry. Technical report, INRS/EE/TMT, 1–73 (in French). (Carcinogenic hazards from inhaled Carbon Black, Titanium Dioxide, and Talc not containing Asbestos or Asbestiform fibers: Recent evaluations by an IARC monographs working group. Robert A. Baan. Carcinogen Identification and Evaluation Group, WHO–International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. *Inhal Toxicol.* 2007;19(Suppl. 1): 213–28. より引用)
- 11) Pickrell JA, Snipes MB, Benson JM, et al. Talc deposition and effects after 20 days of repeated inhalation exposure of rats and mice to talc. *Environ Res.* 1989;49:233–45.
- 12) Wagner JC, Berry G, Cooke TJ, Hill RJ, Pooley FD, Skidmore JW. Animal experiments with talc. in: Walton WH (Ed.) *Inhaled particles IV*, Pergamon Press, Oxford. 1975:647–54.
- 13) NTP (National Toxicology Program) (1993) Toxicology and carcinogenesis studies of talc in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Technical Report Series No 421, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. [Online]. 1993 [cited 2023 June 4] Available from: URL: [https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr421.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/htdocs/lt_rpts/tr421.pdf)
- 14) Endo-Capron S, Renier A, Janson X, Kheuang L, Jaurand MC. In vitro response of rat pleural mesothelial cells to talc samples in genotoxicity assays (sister chromatid exchanges and DNA repair). *Toxicol In Vitro.* 1993;7:7–14.
- 15) 許容濃度の提案. 粉じんの許容濃度提案理由の補足資料. 産業医学 1982;24:548–53.

## 生物学的許容値 (2023) の提案理由

2023年 5月10日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

**3,3-ジクロロ-4,4-ジアミノジ  
フェニルメタン (MBOCA, MOCA)**  
**CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>**  
**[CAS No. 101-14-4]**  
**尿中総 MOCA 濃度 10 μg/g クレアチニン**  
**尿採取時期：作業終了時**

### 生物学的許容値 (OEL-B) 変更の提案理由

3,3-ジクロロ-4,4-ジアミノジフェニルメタン (4,4'-Methylene bis (o-chloroaniline), MBOCA, MOCA) の毒性のうち最も問題となるのは発がん性で、ヒトにおける発がん危険性は大きいと曝露情報がないので、できる限り低い数値として1993年に許容濃度として0.005 mg/m<sup>3</sup>が提案され、1994年に生物学的許容値 (OEL-B) として尿中総 MOCA 濃度 50 μg/g クレアチニン (週末の作業終了時) が提案された。その後、諸外国において尿中総 MOCA 濃度に関する多くの報告がなされているので、それらについて検討を加えた。

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量：267.17, 吸湿性のない淡黄色粒状の物質, 比重：1.26, 融点：98～108° C, 水に不要, アセトン, メチルエチルケトンに易容, トルエン, エタノールに可溶  
主な用途：ポリウレタンおよびエポキシ樹脂用硬化剤

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 排泄

ヒトとげっ歯類では代謝が大きく異なっていることから、本稿ではヒトについてのみ検討を加える。

ヒトのミクロゾームを用いた *in vitro* 実験では N-水酸化, 5-水酸化およびメチレン基の水酸化が観察されている<sup>1)</sup>が、ヒトにおける主な代謝は N-グルクロン酸抱合<sup>2)</sup>で、作業尿中からは N-アセチル体および N,N'-ジアセチル体が検出されているが出現率は低く、その濃度も未変化 MOCA の1/10以下である<sup>3,4)</sup>。

新生児の包皮を使った *in vitro* 実験<sup>5)</sup>および事故により 11.4 l の溶解 MOCA を上半身に浴びた作業員の尿中濃度測定<sup>6)</sup>から、MOCA の経皮吸収は速やかであり、そのほとんどが代謝されて尿中に排泄される。職業性曝露においては経皮吸収が最も一般的な吸収経路とされている<sup>7-9)</sup>。

### 3. 曝露と生物学的指標との関係

台湾の MOCA 製造 4 工場における作業環境測定と膀胱

がんのスクリーニングテストによると、精製作業工程では  $0.23 \sim 0.41 \text{ mg/m}^3$ 、洗浄工程  $< 0.02 \sim 0.08 \text{ mg/m}^3$ 、中和工程  $< 0.05 \sim 0.06 \text{ mg/m}^3$ 、それ以外の作業工程では  $< 0.05 \text{ mg/m}^3$  で、尿中総 MOCA 濃度は  $267.9 \sim 15,071.1 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ 、平均  $5,544 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$  だった<sup>10, 11</sup>。曝露作業者70名における尿中異型細胞と尿中核マトリックスプロテイン22の出現率は非曝露作業者92名におけるそれらと差がなかったが潜血の陽性率は男性曝露作業者で18%に対し男性非曝露作業者では7%で、 $P = 0.055$ とボーダーラインの有意性であった<sup>10</sup>。このうちの1工場において、14年間精製作業をしていた52歳の非喫煙男性が膀胱の浸潤性移行上皮癌を発症した<sup>11</sup>。さらに尿細胞診で1名に悪性細胞が検出され、もう1名は異型細胞と血尿を示していた<sup>10</sup>。

事故により11.4 lの溶解 MOCA を上半身に浴びた作業者は肝と腎の機能異常は見られなかったが尿中濃度は曝露4時間後が最高で総 MOCA  $3,488 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ 、99時間後には  $123 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$  となり、半減期は23時間と算出された<sup>6</sup>。この作業者の尿中剥離細胞を用いて<sup>32</sup>P-ポストラベル法により DNA 付加体を分析したところ、N-hydroxy-MOCA-DNA adduct が検出された。4時間後では  $516 \text{ 付加体}/10^8 \text{ ヌクレオチド}$ 、14時間後には  $1/5$  に減少し、98時間後では  $6 \text{ 付加体}/10^8 \text{ ヌクレオチド}$  となり、それ以降は検出されなかった<sup>12</sup>。

Cocker J et al.<sup>9</sup> は2005–2006年に英国の MOCA を使いポリウレタンエラストマーを製造する25事業場のうち20事業場において、個人曝露濃度、作業場所の表面濃度、手袋濃度、尿中濃度を測定した。その結果、個人曝露濃度80試料中、84%は検出限界 ( $1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ) 以下、16%が検出限界以上 (13試料) で  $\text{GM} = 1.3$ 、 $\text{GSD} = 2.9 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 、そのうち8時間平均許容濃度 (WEL) の  $5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  を超えていたのは2試料だった。表面濃度 ( $n = 334$ ) は60%が  $0.019 \sim 400 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$  で、MOCA との接触がなさそうな75箇所のうち8箇所 MOCA が検出された。手袋の外側 ( $n = 57$ ) の約90%が検出限界 ( $80 \text{ } \mu\text{g/手袋}$ ) を超えており濃度は  $\text{GM} = 2.56$ 、 $\text{GSD} = 7.89 \text{ mg/手袋}$ 、手袋の内側 ( $n = 31$ ) は48%が超えていて  $\text{GM} = 0.11$ 、 $\text{GSD} = 4.85 \text{ mg/手袋}$  だった。78検体の尿試料中38検体が検出限界 ( $1.2 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ ) 以下で残りの40検体は  $\text{GM} = 11.8$ 、 $\text{GSD} = 5.0 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ 、生物学的モニタリングガイドライン値 (BMGV) の  $35 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$  を超えていたのは3検体で最大値は  $59.0 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ 、90<sup>th</sup> パーセンタイルは  $20.3 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$  だった。以上の結果から、経気道曝露が主な曝露経路ではないことが示された。2008年に19事業場について追跡調査が行われ、表面濃度、手袋濃度及び尿中濃度が測定された<sup>13</sup>。表面濃度はロッカー室や事務室などのクリーンな81箇所では中央値と最大値は  $0.002$ 、 $4.05 \text{ } \mu\text{g/m}^2$ 、生産箇所170箇所では  $0.198$ 、 $803 \text{ } \mu\text{g/m}^2$  だった。58名の手袋装着による総

MOCA 量は  $\text{GM} = 4,624$ 、 $\text{GSD} = 23.4 \text{ } \mu\text{g}$  (範囲  $2.4 \sim 1.7 \times 10^6 \text{ } \mu\text{g}$ ) だった。90名から406の尿試料が得られ、中央値  $= 3.8 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ 、90<sup>th</sup> パーセンタイル  $= 26.2 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ 、170試料は検出限界 ( $0.9 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ ) 以下、26試料が BMGV を超えていた。金曜日よりも週の中日 (火、水、木曜日) の方が高く、中日間の差は小さかった。手袋汚染量と尿中濃度とは正の相関があり、汚染した手袋の処理法が正しい場合尿中濃度は低かった。この2008年調査に続き、17社が2009–2010年にも320試料について尿中総 MOCA 測定を実施した結果、62%の減少 (CI:56–76%) が見られ、90<sup>th</sup> パーセンタイルは  $7.1 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$  だった<sup>13</sup>。

日本においては、2016年に実施された膀胱がん発症に関する厚生労働省の全国調査により、1969年～2003年に MOCA を製造していた事業場の男性作業者2名・退職者7名の計9名に膀胱がんの病歴または所見がみられた<sup>14, 15</sup>。この事業場の作業環境測定結果では、管理濃度を超える数値が複数年にわたり記録されて第3管理区分 (平均値  $> 0.005 \text{ mg/m}^3$ ) と評価されただけでなく、軍手による作業や手作業による充填機等の洗浄から経皮曝露も推測されたと報告されているが、尿中濃度に関する記載はない<sup>16</sup>。さらに、538事業場を調査した結果、7事業場において在職者5名、退職者12名の計17名 (40～80歳代、男性) に膀胱がんの有病歴があった<sup>15</sup>。

MOCA 取扱作業者3名における個人曝露濃度は  $< 0.04 \sim 0.2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  で尿中濃度は  $4.0 \sim 15.0 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$  だった。ニトリル手袋を1週間連続着用してもらい、手袋の付着量を測定した結果、内側は  $0.1 \sim 1.38 \text{ mg}$  外側は  $0.11 \sim 12.13 \text{ mg}$  だったが、実際に使用された手袋の付着量は内側の左右が  $6.4$ 、 $7.3 \text{ mg}$  外側は  $7.3$ 、 $146.9 \text{ mg}$  と遥かに多い付着量だったことから、経皮曝露が推察された<sup>17</sup>。

#### 4. 生物学的指標と健康影響との関係

作業終了時の尿中総 MOCA 濃度の中央値が  $15.4 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$  (range:  $0.9 \sim 114.8 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ ) である曝露作業者12名における剥離上皮細胞とリンパ球の小核 (MN) 出現頻度の有意な増加が報告された。剥離上皮細胞とリンパ球における小核出現頻度 (mean  $\pm$  sem) は曝露者では  $14.47 \pm 0.56 \text{ MN}/1000 \text{ cells}$  と  $13.25 \pm 0.48 \text{ MN}/1000 \text{ cells}$  と、コントロール群 (18名) の  $6.88 \pm 0.18 \text{ MN}/1000 \text{ cells}$  と  $9.24 \pm 0.29 \text{ MN}/1000 \text{ cells}$  にくらべいずれも有意に高かった<sup>18, 19</sup>。

英国のポリウレタンエラストマー製造工場の男性作業者308名について発がんに関する後ろ向きのコホート研究が報告された<sup>20</sup>。対象者は1973～2000年に12か月以上就業していた作業者で1979～2007年における死亡と発がん発生率を英国国民を対象として比較した。その結果、全がんの標準化死亡比 (standardized mortality ratio, SMR:68, 95% CI:19–174) 及び標準化登録比率 (standard-

ized registration ratio, SRR:77, 95% CI:35–147) は低かったが, 1名の膀胱がん死 (SMR:560, 95% CI:14–3122) と2名の膀胱がんの発生 (SRR:328, 95% CI:40–1184) が検出された。死亡例は10年間曝露し, 就業後23年で診断されたが喫煙歴は不明であった。発症2例は, 6年間の曝露で発症した元喫煙者と国の発症統計がない膀胱上皮内癌であった。これらの追跡が短期間である事と小集団であったため, 統計学的には有意な増加ではなかった。なお, 英国では, 尿中 MOCA 濃度の90<sup>th</sup> パーセンタイルは1977年では118  $\mu\text{g/g Cr}$  だったが, 1987年に生物学的措置限界 (Biological Action Limit, BAL) として71  $\mu\text{g/g Cr}$  を設定し, その後1996年には35  $\mu\text{g/g Cr}$  に下げて生物学的監視指導値 (Biological Monitoring Guidance Value, BMGV) としたことから, 1995–2006年では < 23.6  $\mu\text{g/g Cr}$  となっている。

## 5. 測定対象物質

ヒトにおける主な代謝は N-グルクロン酸抱合で, 未変化体やアセチル体も尿中には検出され, 加水分解処理により MOCA 濃度は未処理時の2–5倍に増加するとされている<sup>2, 21)</sup>。なお, アルカリ加水分解では, グルクロン酸抱合体のみならずジアセチル-MOCA も MOCA に変化すると報告されている<sup>21)</sup>。

フランスのポリウレタン樹脂製造4工場40名の106尿試料を用いて, 処理法による尿中濃度を比較した結果, 加水分解した総 MOCA 濃度は GM 12.5, 範囲 0.5–443  $\mu\text{g/g Cr}$ , スルファミル酸 ( $\text{H}_3\text{NSO}_3$ ) 添加 MOCA 濃度は GM 8.9, 範囲 0.5–376  $\mu\text{g/g Cr}$ , クエン酸添加 MOCA 濃度は GM 5.7, 範囲 0.5–323  $\mu\text{g/g Cr}$ , 無添加 MOCA 濃度は GM 5.1, 範囲 0.5–226  $\mu\text{g/g Cr}$  だった<sup>21)</sup>。

固層抽出法と LC/MS/MS により, MOCA 曝露作業員54名の尿中 MOCA と N-acetyl-MOCA を測定した結果は 191.9  $\pm$  373.2  $\mu\text{g/l}$  と 11.79  $\pm$  23.8  $\mu\text{g/l}$  (mean  $\pm$  SD) で, 中央値は38.6と1.8  $\mu\text{g/l}$ , 両者は有意に相関 ( $r = 0.916$ ,  $p < .001$ ) していた<sup>22)</sup>。

ポリウレタンエラストマー製造作業員5名においては, 尿中総 MOCA 1.2–638.5  $\mu\text{g/l}$ , 血中総 MOCA 0.03–4.6  $\mu\text{g/l}$ , 血漿中総 MOCA 0.013–5.9  $\mu\text{g/l}$ , ヘモグロビン付加体 0.73–43.3 pmol/g Hb だった<sup>23)</sup>。

## 6. 測定上の注意

**a) 試料の採取時期:** 経皮単回曝露における尿中濃度の生物学的半減期は約23時間と算出されており<sup>6)</sup>, 一週間における作業員尿中濃度測定では, 作業前と作業後濃度に有意差がなく, 2連休後の作業前濃度も他の作業前濃度とほぼ同じだった<sup>8)</sup>。さらに英国の調査では金曜日よりも水, 木曜日の方が濃度が高かったと報告されている<sup>13)</sup> ことから, 特に採取時期を特定する必要はないと思われる

るが, 基本である作業終了時とする。

**b) 保存:** 無添加尿を20°C で保存した場合15日後には12–20%減少するが, スルファミル酸 (10  $\text{g/l}$ ) を加えた場合5–12%減少し, クエン酸添加 (5  $\text{g/l}$ ) の場合は時間と共に速やかに減少し41–86%減少する。また, 48時間以内に測定できない場合は, スルファミル酸添加で4°C 保存するか, –20°C に保存すべきで, その場合3か月間は安定である<sup>24)</sup>。

**c) バックグラウンド濃度:** 非曝露者においては, 尿中に MOCA は検出されない<sup>21, 25)</sup>。

**d) 分析法:** 尿をアルカリ加水分解し, イソオクタンで抽出後, 高速液体クロマトグラフィー-紫外検出器 (HPLC-UV, 244 nm) または高速液体クロマトグラフィー-電子化学検出器 (HPLC-ECD) 分析する。検出下限値は, 順に1  $\mu\text{g/l}$ , 0.1  $\mu\text{g/l}$  である<sup>24)</sup>。

また, 尿をアルカリ加水分解し, トルエンで抽出後, N-methyl-bis (trifluoroacetamide) で誘導体化し, ガスクロマトグラフィー-電子捕獲検出器 (GC-ECD) 分析する。検出下限値は, 0.3  $\mu\text{g/l}$  である<sup>26)</sup>。

## 7. 諸外国における勧告値

英国政府2001は1989年に最大曝露限界値 (MEL) として0.005  $\text{mg/m}^3$  を設定したが, 2005年に8時間平均許容濃度 (WEL) に変更している。BMGV は曝露作業員尿90<sup>th</sup> パーセンタイル値に基づき, 1987年に30  $\mu\text{mol/mol Cr}$  (71  $\mu\text{g/g Cr}$ ) を設定したが, 1996年に15  $\mu\text{mol/mol Cr}$  (35  $\mu\text{g/g Cr}$ ) に変更している<sup>27)</sup>。さらに最近の調査結果によると, 2009年以降90<sup>th</sup> パーセンタイル値は3  $\mu\text{mol/mol Cr}$  (7.1  $\mu\text{g/g Cr}$ ) に低減したと報告されている<sup>13)</sup>。

米国 ACGIH<sup>28)</sup> は8時間平均許容濃度 (TLV-TWA) として1991年に0.11  $\text{mg/m}^3$  (0.01 ppm) を設定しているが, 生物学的許容濃度 (BEI) はデータ不足で設定できないとして「できる限り低くすること (as low as possible), 達成可能レベルは10  $\mu\text{g/g Cr}$  以下」を2013年に提案している<sup>25)</sup>。

ドイツ DFG は発がん物質 (A2) として許容濃度 (MAK) を設定せず, 技術的曝露限界値 (TRK) として0.02  $\text{mg/m}^3$  を定めたが, その後削除し, 生物学的許容濃度はバックグラウンド値 (BAR) として < 1  $\mu\text{g/l}$  を提案している<sup>29)</sup>。

フィンランド労働衛生研究所 (FIOH) の2000–2008年におけるモニタリング結果 ( $n = 49$ ) によると尿中総 MOCA 濃度は大半が < 5  $\mu\text{mol/mol Cr}$  (11.8  $\mu\text{g/g Cr}$ ) で, 95<sup>th</sup> パーセンタイル値は3.4  $\mu\text{mol/mol Cr}$  (8.0  $\mu\text{g/g Cr}$ ) だった。これをもとに FIOH は “Biological Action Limit” (BAL) として尿中総 MOCA 濃度5  $\mu\text{mol/mol Cr}$  (11.8  $\mu\text{g/g Cr}$ ) を提案した<sup>30)</sup>。

これらの尿中濃度はいずれも、加水分解後の尿中総 MOCA 濃度としての設定である。

## 8. 生物学的許容濃度の提案

MOCA は経皮吸収が主たる曝露経路であると考えられることから、曝露管理は生物学的指標を用いるのが妥当と考えられている。

MOCA の毒性のうち最も問題となる発がんは膀胱がんである。膀胱がん発症者の尿中総 MOCA 濃度は、台湾の事例では 267.9~15,071.1  $\mu\text{g/g Cr}$ 、英国の事例では 23.6~118  $\mu\text{g/g Cr}$ 、日本の事例では不明であるが過去の気中濃度が高く経皮曝露もあると考えられたことから現行の OEL-B (50  $\mu\text{g/g Cr}$ ) を超えていたことが推測される。しかしながら、小核出現頻度の有意な上昇が尿中総 MOCA 濃度の中央値 15.4  $\mu\text{g/g Cr}$  で見られていることから、尿中 MOCA 濃度の OEL-B としてアルカリ加水分解による総 MOCA 濃度 10  $\mu\text{g/g Cr}$  を提案する。

## 9. 勧告の履歴

### 2023年度 (改定案)

生物学的許容値：尿中総 MOCA 濃度 10  $\mu\text{g/g}$  クレアチニン  
作業終了時

### 1994年度 (新設)

生物学的許容値：尿中総 MOCA 濃度 50  $\mu\text{g/g}$  クレアチニン  
週末の作業終了時

## 文 献

- Morton KC, Lee MS, Siedlik P, Chapman R. 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*. 1988;9:731-9.
- Cocker J, Boobis AR, Wilson HK, Gompertz D. Evidence that a beta-N-glucuronide of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) (MOCA) is a major urinary metabolite in man: implications for biological monitoring. *Br J Ind Med*. 1990;47:154-61.
- Ducos P, Maire C, Gaudin R. 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*. 1985;55:159-67.
- Cocker J, Boobis AR, Davies DS. Determination of the N-acetyl metabolites of 4,4'-methylene dianiline and 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) in urine. *Biomed Environ Mass Spectrom*. 1988;17:161-7.
- Chin B, Tobes M, Han S. Absorption of 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) by human skin. *Environ Res*. 1983;32:167-78.
- Osorio AM, Clapp D, Ward E, Wilson HK, Cocker J. Biological monitoring of a worker acutely exposed to MOCA. *Am J Ind Med*. 1990;18:577-89.
- Linch A, O'Connor G, Barnes J, Kilian A, Neeld W. Methylene-bis- ortho-chloroaniline (MOCA): Evaluation of hazards and exposure control. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1971;32:802-19.
- Ichikawa Y, Yoshida M, Okayama A, Hara I, Morimoto K. Biological monitoring for workers exposed to 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline). *Am Ind Hyg Assoc J*. 1990;51:5-7.
- Cocker J, Cain JR, Baldwin P, McNally K, Jones K. A survey of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MBOCA) in the UK. *Ann Occup Hyg*. 2009;53:499-507.
- Chen HI, Liou SH, Loh CH, Uang SN, Yu YC, Shih TS. Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. *Urol*. 2005;66:305-10.
- Liu CS, Liou SH, Loh CH, et al. Occupational bladder cancer in a 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) (MBOCA)-exposed worker. *Environ Health Perspect*. 2005;113:771-4.
- Kaderlik K, Talaska G, DeBord D, Osorio A, Kadlubar P. 4,4-Methylene-bis (2-chloroaniline)-DNA adduct analysis in human exfoliated urothelial cells by 32P-postlabeling. *Cancer Epidemiol Biomaker Prev*. 1993;2:63-9.
- Keen C, Coldwell M, McNally K, Baldwin P, McAlinden J, Cocker J. A follow up study of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MOCA) and isocyanates in polyurethane manufacture in the UK. *Toxicol Lett*. 2012;213:3-8.
- 厚生労働省. 化成品を製造する事業場における膀胱がん発症事例について. 東京:厚生労働省;2016.
- 労働基準局安全衛生部. MOCA の取扱事業場に関する膀胱がん発症者の調査結果. 東京:厚生労働省;2018.
- 厚生労働省. 「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. 東京:厚生労働省;2020.
- 山内武紀, 大久保茂子, 塚原照臣, ほか. MOCA 取扱作業者の保護手袋からの MOCA 検出の試み. *産衛雑誌* 2022;64:475.
- Murray EB, Edwards JW. Micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis- (2-chloroaniline) (MOCA). *Mutat Res*. 1999;446:175-80.
- Murray EB, Edwards JW. 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*. 2005;20:163-76.
- Dost A, Straughan JK, Sorahan T. Cancer incidence and exposure to 4,4'-methylene-bis-ortho-chloroaniline (MBOCA). *Occup Med (Lond)*. 2009;59:402-5.
- Robert A, Ducos P, Francin JM. Biological monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis- (2-ortho-chloroaniline) (MOCA). II. Comparative interest of "free" and "total" MOCA

- in the urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72:229–37.
- 22) Shih WC, Chen MF, Huang CC, et al. Simultaneous analysis of urinary 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) and N-acetyl 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) using solid-phase extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2007;21:4073–8.
- 23) Vaughan GT, Kenyon RS. 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*. 1996;678:197–204.
- 24) Robert A, Ducos P, Francin J. Biological monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis- (2-chloroaniline) (MOCA) I. A new and easy determination of "free" and "total" MOCA in urine. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72:223–8.
- 25) ACGIH. 4,4'-methylene bis (2-chloroaniline) In: ACGIH, ed. *Documentation of the Threshold Limit Values & Biological Exposure Indices*. Cincinnati, OH: ACGIH; 2013.
- 26) Takeuchi A, Namera A, Sakai N, Yamamoto K, Kawai T, Sumino K. A method for routine analysis of urinary 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) by gas chromatography-electron capture detection. *J Occup Health*. 2014;56:347–50.
- 27) Keen C, Coldwell M, Baldwin P, McAlinden J. Occupational exposure to MOCA (4,4'-methylene-bis-ortho-chloroaniline) and isocyanates in polyurethane manufacture. HSE Books. London: Health and Safety Laboratory; 2010.
- 28) ACGIH. 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline). In: ACGIH, ed. *Documentation of the Threshold Limit Values & Biological Exposure Indices*. Cincinnati, OH: ACGIH; 2001.
- 29) DFG. LIST of MAK and BAT Values 2013. Weinheim: Deutsche Forschungsgemeinschaft; 2013.
- 30) Santonen T, Ndaw S, Roberts A, et al. Committee for Risk Assessment Opinion on 4,4'-methylene-bis- (2-chloroaniline) (MOCA). EUROPEAN CHEMICAL AGENCY; 2017.

## 感作性物質 (2023) の提案理由

2023年 5月10日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### 1, 2-ベンゾチアゾリン-3-オン (1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン, ベンゾイソチアゾロン)

$C_7H_5NOS$

[CAS No. 2634-33-5]

感作性分類 皮膚第2群

#### 1. 物理化学的性質ならびに用途

1, 2-ベンゾチアゾリン-3-オン (BIT) は、分子量 151.18、沸点のデータはなく、融点 157–158°C、引火点 > 108°C、蒸気圧 0.0000257 mmHg (25°C) で常温では固体である。水に 21.4 g/l 溶解する。n-オクタノール/水分係数は、0.64である。

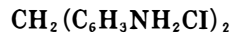
用途は、防腐剤・防カビ剤として、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MI)、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MCI) と MI の混合物 (MCI/MI)、2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン (OIT) などとともに、ペンキ、接着剤、研磨剤、洗剤、芳香剤などの工業的水溶性製品に幅広く使用されている<sup>1,2)</sup>。BIT は、1960年頃から使用されてきており<sup>1)</sup>、デンマークの PRO-BAS (化学物質データベース, 2012年) においては、イソチアゾリノン系防腐剤の中で最も多くの製品に含有されていたと報告されている<sup>2)</sup>。

#### 2. 感作性の報告

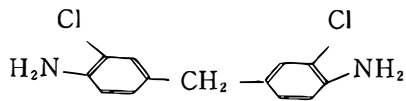
ニス製造に従事する47歳の男性が、両側性の手掌の角化性皮膚炎を発症し8か月間持続していた<sup>3)</sup>。水溶性のニス製造に従事しており、手指がニスの成分に頻繁に曝露していた。このニスには、10%の BIT を含む Proxel XL2 というバイオサイド (殺生物剤) が含まれていた。2週間仕事を休むと皮膚炎は急速に改善するが、同じ仕事に戻るとすぐに再発した。彼は、皮膚炎の治療としてアディティブバスオイル (Oilatum Plus bath additive) を処方されたが、使用方法に関して不適切な助言を受けたためにこの薬剤を直接皮膚に塗布してしまい、かえって皮膚炎の悪化を起こしていた。パッチテストにより、BIT に対して陽性を示し、またバスオイルの成分である塩化ベンザルコニウムに対しても陽性を示した。

チュニジアンシューズ製造に従事していた38歳の女性は、両側のすべての手指のひび割れした境界明瞭な皮膚炎が4か月間続いていた<sup>4)</sup>。この女性は、6年間この仕事に従事しており、靴のライニングの接着作業に従事し

### 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン



[CAS No. 104-14-4]



MBOCA

尿中総 MBOCA 濃度 50 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{creatinine}$

尿採取時期 週末の作業終了時

#### 生物学的許容値の提案理由

1994(H. 6)年

##### 1. 物理, 化学的性質<sup>1,2)</sup>

別名: 4,4'-メチレンビス(2-クロルアニリン), ジ(4'-アミノ-3-クロルフェニル)メタン, MOCA, キュアミン (以下, MBOCA と略す)

分子量267.17, 吸温性のない淡黄色粒状の物質, 比重1.26, 融点98~108°C. 溶解性: アセトン, メチルエチルケトン, テトラヒドロフラン, ジメチルホルムアミド, ジメチルスルホキシドに易溶; トルエン, ベンゼン, エタノールには可溶; 水に不溶.

##### 2. おもな用途<sup>1,2)</sup>

粒状品と液状品 (MBOCA35%, ポリエチレンジベンゾエート65%) の2種の形態で市販されている. ウレタンエラストマー用硬化剤 (ウレタンゴム用), エポキシ樹脂およびエポキシウレタン用硬化剤, 染料中間体, ウレタンシーラント用硬化剤

##### 3. 吸収, 代謝, 排泄

ラットに経口投与した場合<sup>3,4)</sup>, そのほとんどが体内で代謝され, 投与48時間後にはほとんどが糞 (49~69%) および尿 (24~29%) 中に排泄されるが, 48時間後においても2%が肝臓に残留していた.

ラットの皮膚に25mgのMBOCAを24時間塗った場合<sup>5)</sup>は, 塗布量の約40%が吸収された. 吸収及び排泄は経口投与に比べ遅く, 24時間以内に吸収量の29%が糞から, 12%が尿から排泄されるが, 72時間後でも59%が体内に残存していた. また尿中MBOCAのうち未変化のMBOCAは0.1%以下であった.

MBOCA投与ラットの尿中には10種類前後のMBOCAの代謝物が存在しているが, その大半は代謝物の硫酸あるいはグルクロン酸抱合体であった<sup>3)</sup>. メチレン基で切れたアミノクロロフェノールの硫酸抱合体も検出されているが, 未変化のMBOCAは投与量の1%以下であった<sup>3)</sup>. ラット肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 実験では *N*-hydroxy-MBOCA, *N*-nitroso-MBOCA, 5-hydroxy MBOCA, 及びメチレン基の水酸化した代謝物が得られている<sup>4)</sup>.

10mgの<sup>14</sup>C-MBOCAをイヌに静脈注射 (iv) した場合と皮膚に塗布 (pc) した場合とでその吸収と排泄が比較されている<sup>6)</sup>. iv投与実験では投与後5~6時間で血中からMBOCAが検出されなくなり, 速やかに代謝されることが示された. 24時間以内に尿から排泄されるのは投

与量の46%であるが未変化のMBOCAは0.25%であった. 投与24時間後においても胆嚢中には32%, 肝臓中には3.1%が残存していた. 一方, pc投与実験では, 24時間後においても90%が塗布部に残っており, 尿から排泄されるのは1.3%に過ぎなかった. 但し, 塗布部直下の脂肪や筋肉内にMBOCAが検出されていることから, 経皮吸収の場合は, 長時間にわたってゆっくりと吸収されることが示された.

投与されたイヌの尿中代謝物の75%が5-hydroxy-MBOCA-5-sulfateであった<sup>7)</sup>. これ自身は不活性で, DNAや蛋白とも結合せず, 変異原性をもたないが, 硫酸抱合を切った場合は蛋白と結合することから, 中間代謝物は反応性が高いと推定された. イヌ肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 実験で, *N*-hydroxy-MBOCA, 5-hydroxy-MBOCAの生成が検出されている<sup>8)</sup>.

ヒトの場合, MBOCAに曝露された作業者の尿中からは, 未変化のMBOCA, アセチル体 (*N*-acetyl-MBOCA, *N*, *N'*-diacetyl-MBOCA) が検出されているが, アセチル体の出現率はMBOCAに比べ低く, かつその濃度もMBOCAの1/10以下である<sup>9,10)</sup>. 尿を加水分解して得られるMBOCAは未変化のMBOCAの2~5倍と報告<sup>11)</sup>されており, *N*-グルクロン酸抱合体が主な代謝物と報告<sup>12)</sup>されている. ヒトのミクロゾームを用いた *in vitro* 実験では, MBOCAの *N*-水酸化, 5-水酸化及びメチレン基の水酸化が観察されている<sup>13)</sup>.

ヒトではMBOCAの経皮吸収が速やかであると報告されている<sup>14)</sup>. 新生児の包皮 (結合織をはずしたものに) に皮膚1cm<sup>2</sup>当り2.24 $\mu\text{g}$ の [<sup>14</sup>C] MBOCAを接触させた場合, 1時間後にはその50%が未変化のまま皮膚組織にみられ, 4時間後には26%が皮膚を通過しており, 角質層が吸収の障壁となる事は示されなかった. また, 約11.4 lのMBOCAが噴出した事故で上半身にMBOCAを浴びた作業者の尿中に未変化および抱合されたMBOCAが検出されており, その生物学的半減期は約23時間と算出されている<sup>15)</sup>.

以上の報告から, MBOCAは経気道のみならず, 経皮的にも吸収され, しかもそのほとんどが代謝されて尿または糞より排泄されると考えられる.

#### 4. 曝露によるヒトへの影響

急性曝露においては, 尿中未変化MBOCA濃度が最高値で1,400 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{creatinine}$ を示した例において, 一過性の蛋白尿と胃症状が見られている<sup>16)</sup>.

曝露期間が17年以内, 平均尿中未変化MBOCA濃度が620 $\mu\text{g}/\text{l}$ である作業者31名においては, バパニコラ法による細胞診や病歴等にMBOCAに起因すると考えられる異常は見られておらず, 膀胱がんも発生していない<sup>17)</sup>.

尿中MBOCA濃度が最高50,000 $\mu\text{g}/\text{l}$ の者を含んだMBOCA製造工場従業員540名から3例の膀胱がんが発見された<sup>18)</sup>. このうちの2名は喫煙歴のない若年者であった.

尿中未変化MBOCA濃度の中央値が9.33 $\mu\text{mol}/\text{mol} \cdot \text{creatinine}$  (22.0 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{creatinine}$ )であるMBOCA加工作業4名のリンパ球の姉妹染色体交換 (SCE) 頻度は

非曝露者10名に比べ有意ではないが増加していた (mean±s.e.m, 0.172±0.020 v.s. 0.114±0.006 SCE/cromosome; one way ANOVA,  $p > 0.05$ )<sup>19)</sup>. 尚, ラットに125または250mg/kgのMBOCAを6日間投与したとき, SCE頻度は投与量に比例して有意に増加していた (Kruskal Wallis ANOVA,  $p < 0.05$ )<sup>19)</sup>.

#### 5. 許容濃度

本学会においては, MBOCAの許容濃度は, 「0.005mg/m<sup>3</sup>, (皮)」と勧告され, 発がん物質表第2群Aに分類されている<sup>20)</sup>.

#### 6. 尿中総MBOCAの測定

##### 1) 分析方法

尿を酸で加水分解し, アルカリ性下でエチルエーテル抽出後, 高速液体クロマトグラフ(HPLC)で分離し, 電気化学的検出器(ECD)で検出する. エーテル抽出後, ヘプタフルオロブチリル誘導体を作製し, 電子捕獲検出器付きガスクロマトグラフ(ECD-GC)により検出する方法<sup>11,21)</sup>もある. HPLC-ECD法とECD-GC法とを比較すると定量限界は共に1μg/lである<sup>9,21)</sup>が, 前者の方が誘導体作製などの前処理がなく簡単である.

##### 2) 試料採取と保存

尿は作業終了時に採取する. 50から100mlの尿に対し30%蔘酸を3ml加えて保存すれば, 25°Cで2日間, -20°Cで1ヶ月間安定である<sup>21)</sup>.

##### 3) バックグラウンド値

非曝露者においては尿中MBOCAは検出されない.

##### 4) 体内動態

噴出事故によりMBOCAを全身に浴びた例において, 曝露後約2週間にわたって尿中MBOCA濃度(未変化&総MBOCA)が測定されている<sup>15)</sup>. 曝露後4時間目に最初の尿が採取され, 未変化のMBOCAが1,700ppb, 総MBOCAが2,746ppbと最高値を示した. その後, 220時間まで1-コンポーネントモデルに従った減衰をし, その半減期は未変化および総MBOCAとも約23時間と算出されている.

##### 5) 曝露濃度と尿中濃度との関係

個人曝露濃度が<0.01~0.02mg/m<sup>3</sup>である4名の作業者の尿中未変化MBOCA濃度は, 70~1,500μg/lであった<sup>17)</sup>. 個人曝露濃度から算出した尿中濃度よりも実際の尿中濃度が高かったことから, 経皮吸収が大きいと想定されている.

7作業場29名の個人曝露濃度と尿中未変化MBOCA濃度とを調査した結果によると, 曝露濃度, <1~7μg/m<sup>3</sup>の範囲で, 各作業場の平均尿中濃度は0.05~51.8μg/lの範囲であった<sup>22)</sup>.

個人曝露濃度が0.2~8.9μg/m<sup>3</sup>である5名の作業者の作業前と後の尿中未変化MBOCA濃度を1週間観察した結果によると, 作業後の平均尿中濃度(2.4~96.6μg/g creatinine)は, 作業前平均尿中濃度(3.1~81.5μg/g creatinine)よりも高いが有意な差ではない<sup>23)</sup>.

#### 6) 測定値に影響を与える因子

##### i) 試料採取と分析方法

採尿後6時間以内に加水分解した場合, 総MBOCAは

未変化のMBOCAの270~520%であるが, 室温で4日間おいた場合, その率は120~200%に下がる<sup>11)</sup>. しかし, 採尿後ただちに冷凍保存し4日後に分析した結果は採尿後6時間以内に測定した結果とほぼ同様であった<sup>11)</sup>. 蔘酸を加えることにより保存性が改善される<sup>24)</sup>. それゆえ, 採尿後蔘酸を加えて保存し, 室温では2日以内, -20°Cでは1ヶ月以内に分析する.

尿の加水分解の条件によって抱合から遊離するMBOCAの量が異なり, β-グルクロニダーゼによる酵素分解よりも100°C30分間の加温の方が得られるMBOCA濃度は高い<sup>11)</sup>. ヒトにおけるMBOCAの代謝が全て解明されていない現時点においては, 100°C30分間の加温が分解方法として望ましい.

MBOCAのエチルエーテルによる抽出効率はpHが大きい程良くなり, pH12以上で90%以上となる<sup>11)</sup>.

##### ii) 曝露

ヒト新生児の皮膚を使った *in vitro* 実験<sup>14)</sup>及び噴出災害の事例研究<sup>15)</sup>によって経皮吸収のあることが認められている. 動物実験においてもラットおよびイヌにおいて経皮吸収のあることが確認されている. 但し, 皮膚からの吸収速度は経気道吸収のそれよりも遅いとされている.

#### 7. 根拠

動物実験では, 投与されたMBOCAは速やかに代謝されて, そのほとんどが糞または尿から排泄され, 尿からは投与量の24~46%が排泄されている<sup>3~6)</sup>.

ヒトの尿を加水分解した時のMBOCA濃度は未変化のMBOCA濃度の2~5倍であり<sup>11)</sup>, 主な代謝物がN-グルクロン酸抱合体であること<sup>12)</sup>, 未変化のMBOCA濃度は尿の保存状態により大きく変わる<sup>11)</sup>, 動物実験でもMBOCAそのものとして排泄されるのは2%以下と報告されている<sup>3,5,6)</sup>ことから, 尿中総MBOCAを指標とするのが適切と考えられる.

ヒトの急性中毒では, 尿中未変化MBOCA濃度が1,400μg/g creatinineで一過性の胃症状と蛋白尿が見られている<sup>16)</sup>一方, 尿中未変化MBOCA濃度が1,700μg/lで無症状の例<sup>15)</sup>もある.

尿中未変化MBOCA濃度の中央値が22μg/g creatinineで統計的には有意でないがSCE頻度の上昇が見られている<sup>19)</sup>.

Wan<sup>22)</sup>及びIchikawa<sup>23)</sup>のデータから, 0.005mg/m<sup>3</sup>に相当する曝露下における尿中未変化MBOCA濃度を推定すると約40μg/lおよび63μg/g creatinineと算出される.

MBOCA濃度が0.005mg/m<sup>3</sup>である空気を20l/minの呼吸量<sup>17)</sup>(中程度作業における呼吸量)で8時間吸引した時, 吸引空気中のMBOCAが100%体内に取り込まれたとするとその量は48μgとなる. ヒトにおける代謝過程及びその率が不明であるので, 動物における排泄率で尿中に排泄され, 尿からの排泄率を24~46%, 尿量を1l/day(1g creatinine/day)と仮定すると, 経気道曝露に由来する尿中総MBOCA濃度は11.5~22.0μg/g creatinineと算出される.

#### 8. 諸外国における規制値または勧告

アメリカ CAL/OSHA の基準値は未変化の MBOCA として  $100\mu\text{g/l}$  (S. G. 1.024 補正)<sup>24)</sup>、英国は Biological action level (BAL) として  $30\text{nmol}$  総 MBOCA/nmol·creatinine ( $=78\mu\text{g/g}\cdot\text{creatinine}$ )<sup>25)</sup>、オーストラリアは BAL として  $15\text{nmol}$  未変化 MBOCA/nmol·creatinine ( $=39\mu\text{g/g}\cdot\text{creatinine}$ )<sup>25)</sup> を基準として設定している。

#### 9. 提 案

MBOCA は体内で大部分が代謝されるので総 MBOCA 濃度が曝露指標としてより適切と考えられ、上記に示した根拠ならびに諸外国の規制値または勧告値を総合し、生物学的許容値として尿中総 MBOCA  $50\mu\text{g/g}\cdot\text{creatinine}$  を提案する。

#### 文 献

- 1) 労働省安全衛生部監修, 新版, 危険, 有害物便覧, 東京: 中央労働災害防止協会, 1985; 288-289.
- 2) 10889の化学商品, 東京: 化学工業日報社, 1989; 534-535.
- 3) Farmer PB, Rickard BJ, Robertson S. The metabolism and distribution of 4,4'-methylenebis-(2-chloroaniline) (MBOCA) in rats. *J Appl Toxicol* 1981; 1: 317-322.
- 4) Morton KC, Lee MS, Siedlik P, Chapman R. Metabolism of 4,4'-Methylene-bis-2-chloroaniline (MOCA) by rats in vivo and formation of Nhydroxy MOCA by rat and human liver microsomes. *Carcinogenesis* 1988; 5: 731-739.
- 5) Groth DH, Weigel WW, Tolos WP, Brewer DE, Cheever KL, Burg JR. 4,4'-Methylene-bis-ortho-chloroaniline (MBOCA): Absorption and excretion after skin application and gavage. *Environ Res* 1984; 34: 38-54.
- 6) Manis MO, Williams DE, McCormack KM, Schock RJ, Lepper LF, Ng Y-C, Braselton WE. Percutaneous absorption, disposition, and excretion of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in dogs. *Environ Res* 1984; 33: 234-245.
- 7) Manis MO, Braselton WE. Structure elucidation and *in vitro* reactivity of the major metabolite of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA) in canine urine. *Fund Appl Toxicol* 1984; 4: 1000-1008.
- 8) Chen TH, Kuslikis BI, Braselton WE. Hydroxylation of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) by canine, guinea pig and rat-liver microsomes. *Drug Metab Dispo* 1989; 17: 406-413.
- 9) Ducos P, Maire C, Gandin R. 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* 1985; 55: 159-167.
- 10) Cocker J, Boobis AR, Davis DS. Determination of the N-acetyl metabolites of 4,4'-methylene dianiline and 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) in urine. *Biomed Environ Mass Spect* 1988; 17: 161-167.
- 11) Gristwood W, Robertson SM, Wilson HK. The determination of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) in urine by electron capture gas chromatography. *J Anal Toxicol* 1984; 8: 101-105.
- 12) Cocker J, Boobis AR, Wilson HK, Gomperts D. Evidence that a b-N-glucuronide of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA) is a major urinary metabolite in man: implications for biological monitoring. *Br J Ind Med* 1990; 47: 154-161.
- 13) Butler MA, Guengerich FP, Kadlubar FF. Metabolic oxidation of the carcinogens 4-aminobiphenyl and 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) by human hepatic microsomes and by purified rat hepatic cytochrome P-450 monooxygenases. *Cancer Res* 1989; 49: 25-31.
- 14) Chin B, Tobes MC, Han SS. Absorption of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) by human skin. *Environ Res* 1983; 32: 167-178.
- 15) Osorio AM, Clapp D, Ward E, Wilson HK, Cocker J. Biological monitoring of a worker acutely exposed to MBOCA. *Am J Ind Med* 1990; 18: 577-589.
- 16) Hosein HB, Van Roosmalen PB. Acute exposure to methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA). *Am Ind Hyg Assoc J* 1978; 39: 496-497.
- 17) Linch AL, O'Connor G, Barnes JR, Kilian AS, Neeld WC. Methylene-Bis-(o-chloroaniline) (MOCA): Evaluation of hazards and exposure control. *Am Ind Hyg Assoc J* 1971; 32: 802-81B.
- 18) Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HB, Fink B, Koss L, Osorio M, Schulte P. Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA. *Am J Ind Med* 1988; 14: 267-272.
- 19) Edwards JW, Priestly BG. Biological and biological-effect monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline). *Human Exp Toxicol* 1992; 11: 229-236.
- 20) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会 許容濃度暫定値(1993)の提案理由 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン. *産業医学* 1993; 35: 353-358.
- 21) NIOSH. MBOCA in urine. in Eller PM ed. NIOSH Manual of analytical methods. 3rd ed. Cincinnati: DHHS(NIOSH) Publication No. 84-100, 1984.
- 22) Wan KC, Dare BR, Street NR. Biomedical surveillance of workers exposed to 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) (MBOCA) in Perth, Western Australia. *JR Soc Health* 1989; 109: 159-165.
- 23) Ichikawa Y, Yoshida M, Okayama A, Hara I, Morimoto K. Biological monitoring for workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline). *Am Ind Hyg Assoc J* 1990; 51: 5-7.
- 24) Lowry LK, Clapp DE. Urinary 4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline) (MBOCA): A case for biological monitoring. *Appl Occup Environ Hyg* 1992; 7: 593-598.
- 25) Health & Safety Executive. 2,2'-Dichloro-4,4'-methylene dianiline (MBOCA). in Occupational exposure limits: Criteria document summaries. London: HMSO, 1992.

(産業医学36巻282頁)