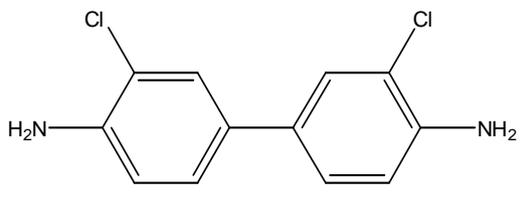


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 19	官報公示 整理番号	4 800(化審法：指定化学物質) 1 138(化学物質管理促進法)	CAS 番号	91 - 94 - 1
名 称	3,3'-ジクロロベンジジン 別名：4,4'-ジアミノ-3,3'-ジ クロロビフェニル		構 造 式		
分子式	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₂		分子 量	253.13	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 95%以上 不純物 : 水 添加剤または安定剤：無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観：黄色固体 ²⁾ 融 点：132-133 ^{3, 4)} 沸 点：402 ⁵⁾ 引 火 点：>200 ⁵⁾ 発 火 点：文献なし 爆発限界：文献なし 比 重：700kg/m ³ ⁵⁾ 蒸気密度：8.73(空気 = 1) 蒸 気 圧：5.6 × 10 ⁻⁸ kPa(4.2 × 10 ⁻⁷ mmHg)(20 [°]) ⁴⁾ 分配係数：log Pow；3.51(実測値)、3.57(計算値) ⁶⁾ 加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし 解離定数：解離基なし スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 252(基準ピーク, 1.0)、254(0.66)、253(0.16) ⁷⁾ 吸脱着性：土壌吸着係数 K _{oc} ；26.7-128 ⁸⁾ 粒度分布：文献なし 溶解性：3,3'-ジクロロベンジジン/水；3.1 mg/L ⁴⁾ ベンゼン、エーテル、エタノール、クロロホルムなどの有機溶媒に可溶 ²⁾ 換算係数：該当せず					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成9年度化審法届出製造・輸入量 4,104 t⁹⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：顔料中間体¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解¹⁰⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
1%		

土壌中では、32週間で約2%分解されたと報告されている(濃度：4及び40mg¹⁴Cラベル試料/kg乾燥土)^{8, 11)}。

嫌氣的

嫌氣的土壌中では、1年後でも分解されなかったとの報告がある^{8, 11)}。

非生物的

OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = 2×10^{-10} cm³/分子・sec (計算値)¹¹⁾、OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は1~2時間と計算される。

直接光分解

濃度3.6 ppmの水溶液に太陽光を3.5分間照射した時、約78%が分解されて(半減期 = 約90秒)、3-クロロベンジジンと多数の水不溶物が生成し、さらに光照射をすると3-クロロベンジジンはベンジジンに分解されたことが報告されている^{8, 11)}。

2) 濃縮性

低濃縮¹⁰⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
4.5% (Av.)	10週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第1区	50 µg/L	43 ~ 169
第2区	5 µg/L	78 ~ 213

濃縮倍率⁵⁾：ブルーギル(*Lepomis macrochurus*) ; 265-507

ウグイ類(*Leuciscus idusmelanotus*) ; 610

緑藻(*Chlorella fusca* var. *vacuolata*) ; 940

3) 環境分布・モニタリングデータ¹²⁾

実施年度(昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
54	0/21 - (0.01 ~ 7)	0/21 - (0.3 ~ 900)	調査データなし	調査データなし

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間) : 影響指標	毒性区分* ¹³⁾
藻類	<i>Scenedesmus subspicatus</i> ⁵⁾ (セネデスマス)	/	2.1(72-h) : 増殖阻害	急性カテゴリー2に相当
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹⁴⁾ (オオミジンコ)	/	1.05(48-h) : 遊泳阻害	急性カテゴリー2に相当
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i> ⁵⁾ (ブルーギル) <i>Pimephales promelas</i> ¹⁴⁾ (ファットヘッドミノー) <i>Brachydanio rerio</i> ⁵⁾ (ゼブラフィッシュ)	0.5(96-h) 1.77(96-h) 3.3(96-h)	/	急性カテゴリー1に相当 急性カテゴリー2に相当 急性カテゴリー2に相当

* : OECD 分類基準に基づく区分

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{8, 15)}

	ラット
経口 LD ₅₀	7,070 mg/kg 3,820 mg/kg(二塩酸塩)
吸入 LC ₅₀	-
経皮 LD ₅₀	>8,000 mg/kg

ラットに 100 mg/kg を皮下投与した実験でモノアミノオキシダーゼ、ヒスタミンナーゼ活性の増加がみられている¹¹⁾。

ラットに 1 時間吸入暴露した実験(用量不明)で、肺のうっ血がみられている⁸⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの眼に 100 mg 適用した実験で、刺激性はみられていない¹¹⁾。

ラットに本物質の水溶液を 700 mg/kg で皮内投与した実験では、刺激性はみられていない¹¹⁾。
また、本物質の二塩酸塩はウサギの皮膚に刺激性を示さない¹¹⁾。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

雌ビーグル犬に本物質 9.1-12.8 mg/kg/回相当量(100 mg/匹/回)を初めの 6 週間は 3 回/週、残りの期間は 5 回/週 × 7.1 年間強制経口投与した実験で、血清中の ALT が増加し、肝臓障害が示唆されている¹⁶⁾。

(2) 吸入暴露

ラットを本物質 355 mg に 15L のチャンパー内(23,700 mg/m³)で 2 時間/日 × 7 日間暴露した実験で、異常はみられていない¹¹⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果*
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA1538、S9(+/-) ¹¹⁾	+
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、S9(+) ¹¹⁾	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1538、S9(+/-) ¹⁵⁾	+
		大腸菌 WP2、S9(-) ⁴⁾	-
	不定期 DNA 合成	ヒト由来培養細胞、S9(+/-) (S9(+)で陽性) ⁴⁾	+
HeLa 細胞、S9(+)、10 ⁻⁷ -10 ⁻⁴ M ^{11,15)}		+	
<i>In vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞、1,000 mg/kg、経口投与 ¹¹⁾	+
		妊娠 15 または 16 日のマウスに 1,000 mg/kg を経口投与し、胎児肝の赤血球を検査 ¹¹⁾	+
	姉妹染色分体交換試験	マウス骨髄細胞、10 mg/kg、腹腔内投与 ¹¹⁾	+
	不定期 DNA 合成試験	ラット、肝細胞、50、200、500、1,000 mg/kg (500 mg/kg 以上で陽性) ¹¹⁾	+

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

雄 ICR マウスに 0.1% を 6 または 12 か月間混餌投与した実験で、いずれの投与期間においても肝臓の肝細胞癌の発生率の増加がみられている^{8, 11, 15, 17)}。

雌雄 Rappalovo ラットに 10-20 mg/匹/日を 6 日/週 × 12 か月間、総量 4.5 g/匹を経口投与した実験で、ジンバル腺、皮膚、乳腺、回腸、膀胱、造血器、唾液腺、甲状腺に腫瘍の発生がみられている^{8, 11, 15, 17)}。

雌雄 ShR-CD ラットに 50 mg/kg/day 相当量(0.1%) を 349-353 日間混餌投与した実験で、雄で骨髄性白血病、乳腺の腺癌、ジンバル腺の癌腫、雌で乳腺の腺癌の誘発または発生率の増加がみられている^{8, 11, 15, 17)}。

シリアンハムスターに 0.1% (3, 3'-ジクロロベンジジン 60%、二塩酸塩 40%) を生涯混餌投与した実験では、腫瘍の誘発はみられていないが、0.3% の投与による同様の実験で、膀胱の移行上皮癌、肝臓の肝細胞及び胆管の腫瘍の発生がみられている^{8, 11, 15, 17)}。

雌ビーグル犬に本物質 9.1-12.8 mg/kg/回相当量(100 mg/匹/回) を初めの 6 週間は 3 回/週、残りの期間は 5 回/週 × 7.1 年間強制経口投与した実験で、膀胱の移行上皮癌、肝臓の肝細胞癌の誘発がみられている^{8, 11, 15, 17)}。

(2) 皮下投与

雌雄ラットに初めの 6 か月間は 120 mg/匹、後の 5-6 か月間は 20 mg/匹を週 1 回投与した実験で、投与部位皮下、ジンバル腺、皮膚、乳腺、造血器、唾液腺の腫瘍の発生がみられている^{8, 11, 15)}。

(3) 経胎盤投与

妊娠最終週の BALB/c マウスに 2 mg/匹/回 × 5 回投与した実験で、出生児に 12-20 か月齢でリンパ性白血病の誘発がみられている^{11, 15, 17)}。

7) 生殖・発生毒性

(1) 皮下投与

雌マウスに 2 mg/day を妊娠期間中投与し、妊娠 19 日目または 20 日目に胎児を摘出して腎臓を器官培養した実験で、形態学的異常がみられている¹¹⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

本物質に暴露される労働者の尿中にアミン類がみられることから、本物質が吸収されることが示されている¹¹⁾。日本の色素製造工場では本物質 25 mg/m³ に暴露された労働者では尿中の芳香族アミン濃度の上昇がみられている¹¹⁾。また、アメリカの本物質を取り扱う工場では 22 人の労働者のうち 15 人の尿から最高 296 µg/L の本物質が検出され、主に皮膚接触によって吸収されたと報告されている。これらの労働者の前腕の皮膚における本物質の濃度が測定され、その濃度は 0.008-2.88 µg/cm² であり、また、防護服を着用していた労働者で

も $0.54 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の値を示している¹¹⁾。

本物質に暴露されたヒトで胃腸障害、上気道の感染、喉の痛み、火傷、頭痛、アレルギー性皮膚炎の頻度が高いとされる¹¹⁾。

2) 慢性影響

染料製造工場の労働者に本物質の皮膚への暴露による皮膚炎がみられている¹⁵⁾。

3) 発がん性^{18, 19, 20)}

機関	分類	基準
EPA(1999年)	グループ B2	ヒトでは証拠が不十分もしくは証拠がないが、動物で発がん性の十分な証拠があり、ヒトに対しておそらく発がん性を示す物質。
EU(1998年)	カテゴリー2	ヒトに対して発がん性を示すとみなすべき物質。
NTP(2000年)*		合理的に発がん性があることが懸念される物質。
IARC(1999年)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH(2000年)	A3	動物に発がん性を示す物質。
日本産業衛生学会(1999年)	第2群 B	ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられ、証拠が比較的十分でない物質。

* 3,3'-ジクロロベンジジン及びその二塩酸塩

本物質の類似物であるベンジジンの職業的暴露による膀胱の腫瘍が報告されており、その場合本物質にも暴露されていたが、本物質のみに暴露されていた場合には腫瘍発生の報告はない¹¹⁾。本物質、ベンジジン、ジアニシジン、トルイジンを製造する工場労働者で膀胱腫瘍がみられたが、本物質のみを含む商品の使用による暴露では泌尿器系の腫瘍はみられていない¹¹⁾。8年間本物質以外のアミンが製造されなかったドイツの工場労働者約180人に対する疫学研究では、尿検査によって本物質による暴露が確認されたが、泌尿器系腫瘍はみられていない¹¹⁾。本物質に暴露された労働者における疫学研究が3つ報告されており、いずれも膀胱腫瘍はみられていない。しかし、この調査はいずれも母数が少ないことが指摘されている^{11, 15)}。

本物質に最高で35年間(多くは15年以上)暴露された207人の労働者では、17例の腫瘍性変化が報告されたが、泌尿器系での悪性腫瘍はみられていない。また、そのうちの175人に対する追跡調査でも腫瘍発生のリスクの増加はみられていない¹¹⁾。

4) 許容濃度^{19, 20)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	記載なし	あり
日本産業衛生学会(1999年)	記載なし	-

7. 生体内運命

本物質は経口、吸入、経皮から吸収される。ラットに ^{14}C で標識した本物質 1 g を経皮投与した実験では、投与 24 時間後に 50% が生体内から検出されている。また、本物質の標識化合物をラットに 40 mg/匹で投与した実験では、血漿への吸収半減期は 1.59 時間であり、最高血中濃度は 8 時間後にみられている¹¹⁾。

ラットに 330-500 mg/kg を腹腔内投与した実験では、2 時間後に腹腔内、肝臓、小腸、腹腔内脂肪組織に最高濃度がみられている。24 時間後では肝臓と脾臓に最高濃度がみられている¹¹⁾。

ラットに 40 mg を単回経口投与した実験では、24-96 時間後に肝臓、腎臓、肺、脾臓に最高濃度が認められている。また、ラットに 1 mg/kg を経皮投与した実験では小腸、肝臓、血液、肺、胃に高濃度が認められている¹¹⁾。

イヌに本物質 1 g を腹腔内投与した実験で、未変化体の排泄は糞中に 2% 以下、尿中に 0.2% 以下であったことから、本物質は生体内で速やかに代謝されると考えられる¹⁵⁾。

ラットに 40 mg を単回投与した実験では、尿中に抱合していない代謝物 5 種類が主としてみられている。胆汁中では抱合した代謝物がみられている¹¹⁾。

ラット、イヌ、アカゲザルでは糞中への排泄が主で、投与量の 30-85% が投与 7 日後までに糞中に排泄され、10-40% が尿中に排泄されている¹⁵⁾。

尿中排泄は投与 3-5 時間後からみられ、ほとんどは本物質の代謝物である。サル尿中から得られた代謝物の一つはモノアセチルベンジジンで、これはベンジジンを投与した場合でもみられている。未変化体は投与数時間後に尿中に少量みられているが、大部分は投与 14 時間後に胆汁、腸、肝臓でみられ、本物質の胆汁排泄の重要性を示している¹⁵⁾。

本物質、あるいは代謝物が DNA と結合することが示されている¹¹⁾。本物質と DNA をインキュベートすると、DNA、特にポリグアニンと結合し、それは S9 mix 存在下で 8-15 倍に増加する¹¹⁾。

ラットに本物質の放射標識体を投与後、肝臓、腎臓、肺の DNA を 8、24、168 時間後に分離した実験では、8 時間後には差はみられず、肝臓の DNA では投与 8-24 時間の間に DNA と結合した本物質 40% が消失しているが、約 50% の放射活性が 7 日後にもみられている。腎臓でも同様に投与 7 日後に約 40% がみられたが、肺の DNA では 7 日後にはみられていない¹¹⁾。

8. 分類(OECD 分類基準)¹³⁾

区分	分類*)
急性毒性	カテゴリ-5 または分類基準外(経口のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリ-1(魚類のデータによる)

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリ-に基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリ-に基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は経皮吸収性を有する。本物質に暴露されたヒトで胃腸障害、喉の痛み、火傷、頭痛、アレルギー性皮膚炎がみられている。また、皮膚に長期暴露を受けた染料製造工場の労働者に皮膚炎がみられている。実験動物では、本物質を急性吸入暴露した実験では、肺にうっ血がみられており、長期経口投与した実験では、肝障害がみられている。変異原性・遺伝毒性は *in vitro*、*in vivo* 共多くの実験で陽性である。発がん性については、疫学調査では、悪性腫瘍の発生は報告されていないが、マウス、ラット、ハムスター、ビーグル犬で肝細胞及び胆管、皮膚、唾液腺、乳腺、回腸、膀胱、造血器、甲状腺、ジンバル腺の腫瘍がみられている。また、経胎盤投与で出生児にリンパ性白血病がみられており、ヒトに対し発がん性を示す可能性がある物質と考えられ、IARC ではグループ 2B に分類している。生殖・発生毒性については催奇形性が示唆されている。

本物質は環境中に放出された場合、大気中では OH ラジカルとの反応が関与しており、半減期は数時間以内と計算される。水圏では速やかに直接光分解される。生分解はされにくい。魚類への濃縮性は低い。環境庁のモニタリングでは環境中から検出されたことがない。水圏環境生物に対する急性毒性は強い。

2) 指摘事項

- (1) 経皮吸収性があり、急性暴露されたヒトで胃腸障害、喉の痛み、火傷、頭痛、アレルギー性皮膚炎が生じている。また、皮膚への長期暴露で皮膚炎がみられている。
- (2) 長期投与で実験動物に肝障害を起こす。
- (3) 変異原性は *in vitro*、*in vivo* 共多くの実験で陽性で、実験動物で種々の臓器あるいは組織に腫瘍を誘発している。
- (4) 化審法の指定化学物質及び化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、環境モニタリングを継続すると共にリスク管理をより一層徹底する必要がある。

平成 12 年 10 月作成

平成 14 年 3 月改訂

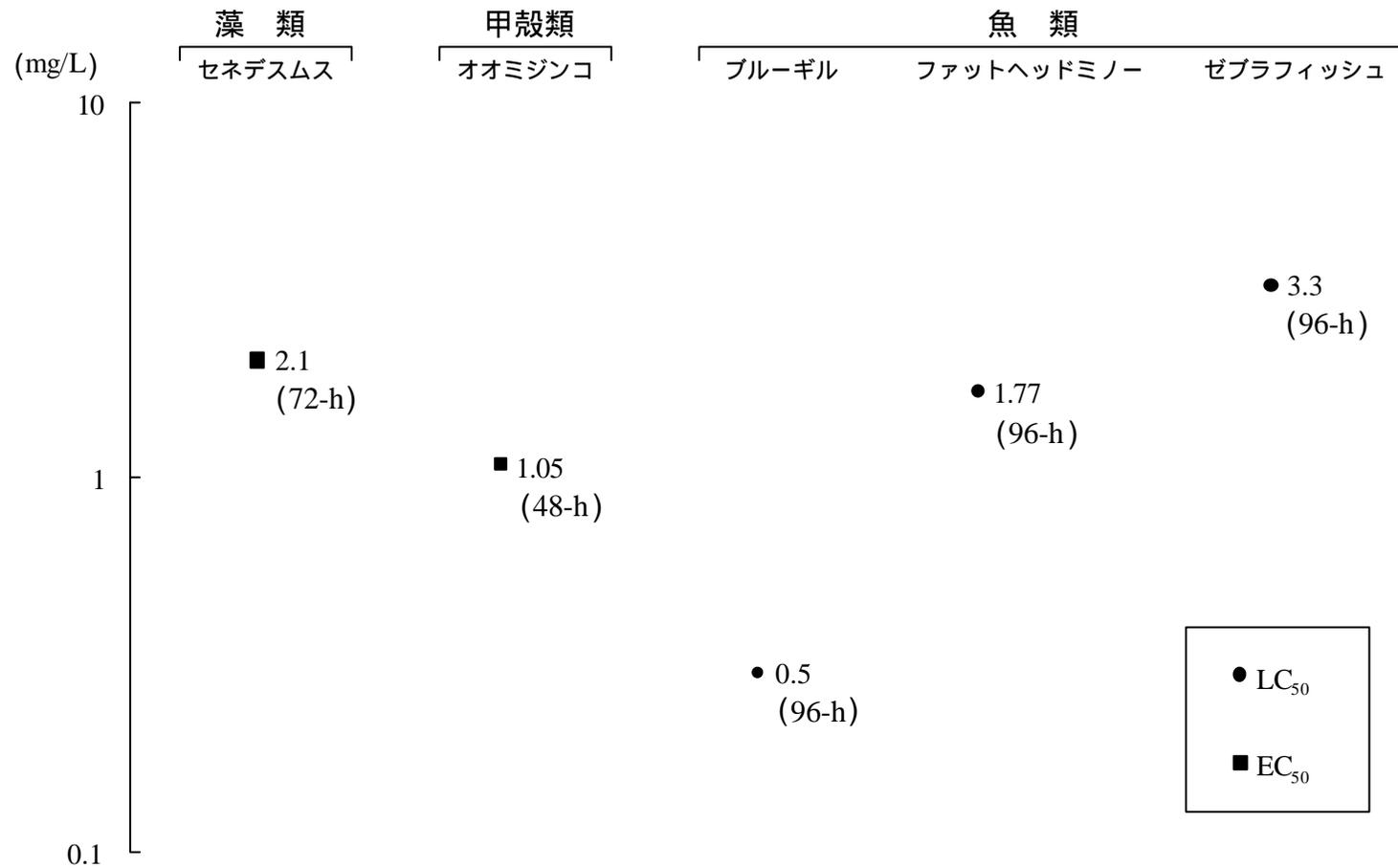
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2000).
- 2) 化学辞典, 東京化学同人(1994).
- 3) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 4) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 5) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Sheet, EU(1995).
- 6) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 7) NIST Library of 54K Compounds.
- 8) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 9) 通商産業省告示第 673 号(1998).
- 10) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 11) BUA Report, **30**(1989).
- 12) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1999).
- 13) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).
- 14) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 15) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **29**(1982).
- 16) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **4**(1974).
- 17) Integrated Risk Information System(IRIS), U.S. Environmental Protection Agency(1998).
- 18) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 4 版(1999).
- 19) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 20) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **41**, 96-158(1999).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).
- 2) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).

ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)				文献	
マウス (ICR)	経口 (混餌投与)	用量：雄 0.1% 投与期間：6または12か月間	投与期間		6か月		12か月	1)-4)
			対照		0.1		対照 0.1 (%)	
			肝臓					
			肝細胞癌		0/5	8/8	2/21	18/18
ラット (ShR-CD)	経口 (混餌投与)	用量：雌雄 50 mg/kg/day 相当量 (0.1%) 投与期間：349-353日間	対照		50 (mg/kg/day)		1)-4)	
			雄					
			造血器系					
			顆粒球性白血病		2/44	9/44		
			乳腺					
			腺癌		0/44	7/44		
			ジンバル腺					
			癌腫		0/44	8/44		
			雌					
			乳腺					
			腺癌		3/44	26/44		
イヌ (Beagle)	経口 (強制経口投与)	用量：雌 100 mg/匹/回 (9.1-12.8 mg/kg/回相当量) 投与期間：3回/週(初めの6週間), 5回/週(残りの期間)×7.1年間	対照		100 (mg/匹/回)		1)-4)	
			膀胱					
			移行上皮癌		0/6	4/4		
			肝臓					
			肝細胞癌		0/6	3/4		
マウス BALB/C	経胎盤	用量： 妊娠最終週雌 2 mg/匹/回×5回 皮下投与	12-20か月齢の出生児(雌雄)				1), 3), 4)	
			対照		2 (mg/匹/回)			
			総担腫瘍動物数		6/30	13/24		
			造血器					
			リンパ性白血病		0/30	7/24		

引用文献 1) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **29**(1982).

2) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine (1998).

3) Integrated Risk Information System(IRIS), U.S. Environmental Protection Agency(1998).

4) BUA Report, **30**(1989).

ほ乳動物毒性図

