

CERI 有害性評価書

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

CAS 登録番号 : 101-14-4

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目次	
1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	2
5.2.1 非生物的分解性.....	2
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	3
5.4 生物濃縮性.....	3
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	4
6.1.3 魚類に対する毒性.....	5
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	5
7. ヒト健康への影響.....	6
7.1 生体内運命.....	6
7.2 疫学調査及び事例.....	6
7.3 実験動物に対する毒性.....	7
7.3.1 急性毒性.....	7
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	7
7.3.3 感作性.....	7
7.3.4 反復投与毒性.....	7
7.3.5 生殖・発生毒性.....	8
7.3.6 遺伝毒性.....	8
7.3.7 発がん性.....	10
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	12
文献.....	14

1. 化学物質の同定情報

物質名	3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン 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
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-120
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 4-95、4-96、4-275
CAS登録番号	101-14-4
構造式	
分子式	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₂
分子量	267.16

2. 我が国における法規制

法律名	項目
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

項目	特性値	出典
外観	無色固体	IPCS, 1999
融点	110°C	IPCS, 1999
沸点	なし (200°C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/cm ³	IPCS, 1999
蒸気密度	9.21 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	0.17 Pa (60°C)	U.S.NLM: HSDB, 2003
分配係数	log Kow = 3.91 (測定値)、3.47 (推定値)	SRC:KowWin, 2003
解離定数	解離基なし	
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°C)	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
ヘンリー定数	4.11 × 10 ⁻⁶ Pa · m ³ /mol (25°C、推定値)	SRC:PhysProp, 2002

換算係数 (気相、20℃)	1 ppm = 11.11 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.090 ppm	計算値
------------------	--	-----

4. 製造輸入量・用途情報

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、自家消費分を含まない。また、1997～2001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)。

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)。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃度 (分子/cm ³)	半減期
OHラジカル	7.8×10 ⁻¹¹ (25℃、推定値)	5×10 ⁵ ～1×10 ⁶	3～5時間
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

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

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。

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。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-2)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	0	難分解性
高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定	1	

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

出典：通商産業省 (1983) 通商産業公報 (1983年12月28日)

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が 2.02 mg/L であったものが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推定される。

b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

土壌吸着係数 K_{oc} の値は 14,000 (3章参照) と大きく、また、MBOCA のアミノ基は腐植物質 (フミン質) のカルボキシル基と強く結合すると推定されるので、腐植物質を含む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。水に対する溶解度は 13.9 mg/L (24°C)、蒸気圧は 0.17 Pa (60°C) であり、ヘンリー定数は $4.11 \times 10^{-6} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) と小さい。

以上のことなどから、環境水中に MBOCA が排出された場合は、腐植物質を含む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ほとん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 (表 5-3)

表 5-3 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 ($\mu\text{g/L}$)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	50	8	130~398	濃縮性がない 又は低い
	5		114~232	

出典：通商産業省 (1983) 通商産業公報 (1983年12月28日)

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

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 6-1 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 (°C)	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

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

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 は 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 は 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 6-2 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 (°C)	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、 オオミジンコ)	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	0.736	通商産業省, 1991
						48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.250 (a, n)	
	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

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

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 6-3 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 (°C)	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

6.2 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。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (図 7-1)

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。主な排泄経路は糞及び尿で、48 時間後までに糞中には投与量の 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、尿中の未変化体は極めて少なく、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。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。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、の肝ミクロソームを用いた MBOCA の *in vitro* 代謝試験では、代謝物は主として N-ヒドロキシ-MBOCA がみられた。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。

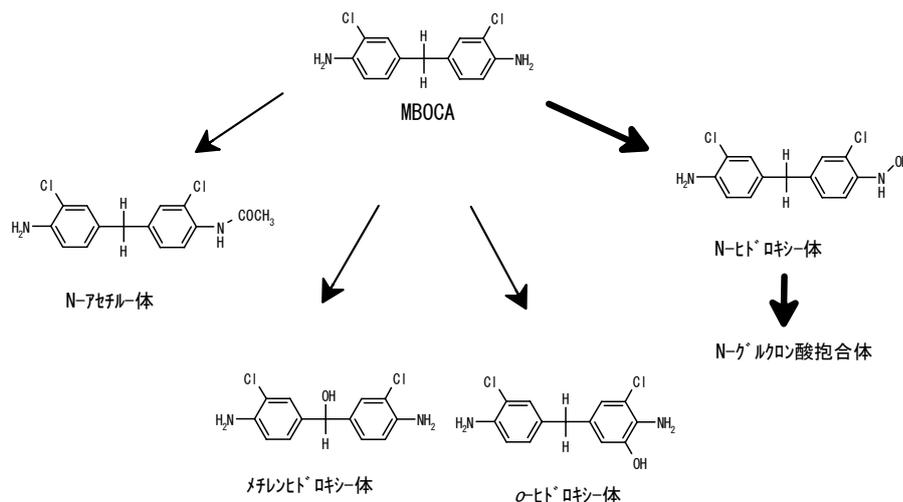


図 7-1 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンのヒトにおける代謝経路

7.2 疫学調査及び事例

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見られなかったと報告されている。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。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。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。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-1)

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。

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%) 0.4~100 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シイド加水分解酵素、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 7-1 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

出典 : E.I. DuPont, 1963, 1964, 1965; Salamone, 1981; U.S. NIOSH, 2002

7.3.2 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)。

7.3.3 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)。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-2)

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との報告 (Linch et al., 1971) や、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) が認められたとの報告 (E.I. DuPont, 1964) があるが、無毒性量を判断する適切な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

7.3.5 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。

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-3)

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 7-3 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

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 -S9 +S9	文献
		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
<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	+	Segerback & 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

7.3.7 発がん性 (表 7-4、7-5)

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。

表 7-4 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。

雌雄 ICR マウス及び SD ラットに MBOCA 塩酸塩を含む飼料を 18 か月間与えた試験で、肝細胞がんの発生率の有意な増加認められたとの報告 (Russfield et al., 1975) や、雄 SD ラットに MBOCA (工業薬品グレード) を含む標準タンパク質含有飼料を 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との報告(Kommineni et al., 1979) などがあり、MBOCA を経口投与にすることにより、マウス及びラットに発がん性が認められた。

表 7-5 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試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 6-8 週齢 雌雄各 25 匹/群	経口投 与 (混餌)	18 か月 間 24 か月 後に屠 殺	塩酸塩 0、1,000、 2,000 ppm	肝細胞がん (雌) 0 ppm 0/20 1,000 ppm 9/21* 2,000 ppm 7/14* *: p<0.01	Russfield et al., 1975
ラット Wistar 14 週齢 雌雄各 25 匹/群	経口投 与 (混餌) 低タン パク質 食	500 日 間 (71 週 間) 104 週 間後に 屠殺	0、1,000 ppm	肝細胞がん (雄) (雌) 0 ppm 0/25 0/25 1,000 ppm 22/25* 8/25** *: p<0.001 **: p<0.002 肺腫瘍 (雄) (雌) 0 ppm 0/25 0/25 1,000 ppm 8/25* 5/25** *: p<0.001 **: p<0.025	Grundmann & Steinhoff, 1970
ラット SD 6-8週齢 雄 25匹/群	経口投 与 (混餌)	18か月 間 24か月 間後に 屠殺	0、500、 1,000 ppm 但し、 MBOCA 塩 酸 塩 (97%)	肝細胞がん (雄) 0 ppm 0/22 500 ppm 1/22 1,000 ppm 4/19* *: p<0.05 但し、動物数少なく評価困難	Russfield et al., 1975

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果					文 献
				標準飼料		低タンパク質			
ラット SD 6-8週齢 雌雄各 50匹/群 または 25匹/群 6または4 匹を中間 屠殺	経口投 与 (混餌)	生涯 (標準飼 料) 群平均 548-628 日間 (低タン パク質 飼料) 16か月 間	0、1,000 ppm	肺腺がん	(雄)	(雌)	(雄)	(雌)	Stula et al., 1975
				0	0/44	0/44	0/21	1/21	
				1,000	21/44*	27/44*	5/21*	6/21*	
				肺腺腫	(雄)	(雌)	(雄)	(雌)	
				0	1/44	1/44	1/21	1/21	
				1,000	14/44*	11/44*	8/21*	14/21*	
				胸膜中皮腫	(雄)	(雌)	(雄)	(雌)	
				0	0/44	0/44	0/21	0/21	
				1,000	4/44	2/44	1/21*	0/21*	
				肝細胞腺腫	(雄)	(雌)	(雄)	(雌)	
				0	0/44	0/44	0/21	0/21	
				1,000	3/44	2/44	5/21*	2/21	
				肝細胞がん	(雄)	(雌)	(雄)	(雌)	
				0	0/44	0/44	0/21	0/21	
1,000	3/44	3/44	11/21*	1/21					
単位 ppm				* : p<0.05,					
ラット SD 5週齢 雄 50-100 匹/群	経口投 与 (混餌)	18か月 間	(標準飼料) 0、250、 500、 1,000 ppm (低タンパ ク質飼料) 0、125、 250、500 ppm	肺	(雄)	(雄)			Kommineni et al., 1979
				腺がん					
				0	0/100		0/100		
				125	ND		3/100		
				250	14/100	***	7/75	**	
				500	20/75	***	8/50	***	
				1,000	31/50	***	ND		
				肺	(雄)	(雄)			
				腫瘍					
				0	1/100		0/100		
				125	ND		6/100	**	
				250	23/100	***	11/75	***	
				500	28/75	***	13/50	***	
				1,000	35/50	***	ND		
				乳腺	(雄)	(雄)			
				腺がん					
				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	(雄)	(雄)			
がん									
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	***					

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果				文献
				1,000 血管肉腫	18/50 (雄)	***	ND (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 但し、 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

7.4 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 時間後に肝臓、脂肪、腎臓、小腸に放射能が検出された。主な排泄経路は糞及び、尿で、胆汁中にも排泄される。ラットでは、尿中の未変化体は少なく、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。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 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と報告されている。また、MBOCA の製造に従事した作業者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。

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、雌雄 ICR マウス及び SD ラットに MBOCA 塩酸塩を含む飼料を 18 か月間与えた試験で、肝細胞がんの発生率の有意な増加認められたとの報告や、雄 SD ラットに MBOCA (工業薬品グレード) を含む標準タンパク質含有飼料を 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との報告(Kommineni et al., 1979) があり、MBOCA を経口投与することにより、マウス及びラットに発がん性が認められている。

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。

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., Swearengin, 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**, 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

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。

- 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.
- 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)
- Segerback, 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/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm,

- http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 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 (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シブル・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).
- 日本化学工業協会 (2002) 日本化学工業協会のレスポンシブル・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.

CERI 有害性評価書 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 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 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。