

参考文献：

- (独) 製品評価技術基盤機構. 化学物質総合情報提供システム.
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 委託事業).
- IARC(2010). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol. 99.
- OECD(2003). SIDS Initial Assessment Report For SIAM 16, σ Acetoacetotoluidide.
化審法データベース (J-Check)
- 化学物質の排出経路データシート.平成 16 年度 NEDO「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
- 化学工業日報社 (2009) 15509 の化学商品 (2009 年版) .
- 化学工業日報社 (2012) 16112 の化学商品 (2012 年版) .
- 化学工業日報社 (2012) 新化学インデックス 2012.

2. 2 インターネットによる関連情報の調査結果

2. 1の文献調査結果を踏まえ、インターネットで公開されている調査対象5物質を含む特定芳香族アミン類を含有する製品（家庭内で使用される可能性のあるもの）の情報を収集・整理した。明らかに工業等の用途と思われるものは記載しなかった。結果は以下のとおりである。

2. 2. 1 ウレタン樹脂等の硬化剤（鎖延長剤、架橋剤）の関連情報

(1) 2液混合型ウレタン防水材（タケシール#101 カラー；A液：B液=1：1）

URL：<http://www.hct.zaq.ne.jp/cpaho608/msds101kara.pdf>

製造・販売業者：竹林化学工業株式会社

用途：・ベランダ及びパラペットの防水

- ・屋上防水
- ・屋外廊下及び通路
- ・養護施設等転倒による怪我防止のための弾性床

塗布面積：A液：B液=8 kg：8 kg で約8 m²分

組成、成分情報：

A液（プレポリマー等の混合物）

- ・NCO 基末端ウレタンプレポリマー 92%以上
- ・トリレンジイソシアネート（TDI） 2%以下
- ・キシレン等 約2%
- ・アジピン酸ビス(2-エチルヘキサン)（DOP） 約4%

B液（硬化剤等の混合物）

- ・3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン（MBOCA） 3～7%
- ・ポリアルキレンオキシドポリオール（PPG） 10～20%
- ・ジイソノニルフタレート（DINP） 10～20%
- ・キシレン 1～5%
- ・炭酸カルシウム 50～60%

(2) 2液混合型ウレタン防水材（タケシール#2000 黒；A液：B液=1：2）

URL：<http://www.takebayashi-ci.com/msds/msds2000kuro.pdf>

製造・販売業者：竹林化学工業株式会社

用途：・屋根、屋上、ベランダ、バルコニー、浴室、トイレ、厨房などの防水

（非歩行用、非露出ノンタールウレタン防水材のため、仕上げ材による上塗りが必要）

標準塗布量：2.0 kg/m²

A液：B液=1：2

組成、成分情報：

A液（プレポリマー等の混合物）

- ・NCO 基末端ウレタンプレポリマー 95～99%
- ・トリレンジイソシアネート（TDI） 1～5%

B 液（硬化剤等の混合物）

- ・ 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン（MBOCA） 1～5%
- ・ ポリアルキレンオキシドポリオール（PPG） 10～20%
- ・ フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)（DOP） 10～20%
- ・ キシレン等 1～5%
- ・ 炭酸カルシウム 50～60%
- ・ カーボンブラック 1～5%

(3) 2液混合型ウレタン防水材（マノールカラーウレタン 平場用）

URL : <http://www.manol.co.jp/pdf/bousui03.pdf>

製造・販売業者：株式会社マノール

用途：屋上、ベランダ、トイレ、浴室の防水

標準調合：主剤：硬化=1：2

標準塗布量：

1 mm 厚 1.4 kg/m²

2 mm 厚 2.8 kg/m²

3 mm 厚 4.3 kg/m²

組成、成分情報：

主剤：ウレタンプレポリマーを含む混合物

硬化剤：MBOCA を含む混合物

(4) ウレタン防水材（コスミック ワンベース 硬化剤）

URL : <http://www.uplex.jp/member/doc-new/pro/c-onebase-kouka.pdf>

製造・販売業者：ユープレックス株式会社

用途：駐車場防水用中塗り防水

組成、成分情報：

ウレタン硬化剤（混合物）

- ・ 4,4'-ジアミノ-3,3'-ジクロロジフェニルメタン（MOCA） 18%
- ・ ジ-2-エチルヘキシルフタレート 15%
- ・ ポリエーテルポリオール 25%以下
- ・ 無機充填剤 40%以上
- ・ トナーなど 1～5%

2. 2. 2 染料・顔料の関連情報

調査対象 5 物質を含む特定芳香族アミンを原料とする染料については、三星化学工業株式会社（関連会社を含む）の HP で σ トルイジンを原料とする染料・顔料中間体の情報が得られたのみであった。この他には、原料が明らかにされている有用な情報を示したサイトは見当たらなかった。

三星化学工業株式会社（関連会社：(株)三星化学研究所）の HP (<http://www.mitsuboshi->

chem.co.jp/023j-1.htm) では、芳香族アミン類の N-アルキル化 (C=1~4) によって染料中間体を製造することが紹介されている。化学商品の一覧は次の表のとおりであるが、このうち *o*-トルイジンから製造される中間体は、3) アセト酢酸-*o*-トルイダイド (CAS NO.93-68-5) である。また、異性体の *p*-トルイジン類からは 4) アセト酢酸-*p*-トルイダイド (CAS NO.2415-85-2) が製造されている。

2. 2. 3 自主取組み (主に繊維製品関連)

家庭用品に占める割合が高いと考えられる繊維・皮革製品について、業界団体の自主取組みを調査した。その結果、日本繊維産業連盟及び日本環境協会エコマーク事務局の自主取組み (動きを含む) に関する情報が得られた。

(1) 日本繊維産業連盟 (www.sengikyo.or.jp)

平成 22 年 1 月 25 日に日本繊維産業連盟は、会員団体に対して特定芳香族アミン 22 種類について、繊維業界として自主規制を行うとの説明会を行った。1 年間の準備期間において実施することとであり、繊維製品に特定芳香族アミン 22 種類が使用されていないことは、試験証明書又は発がん性染料の不使用宣言書により証明することとされている。(社) 繊維評価技術協議会 (織技協) の HP(<http://www.sengikyo.or.jp>) を介して入手できる。織技協は、繊維産業連盟で唯一の試験検査機関の団体であり、芳香族アミンの試験を的確に行うことが繊維業界から期待されている。このため、22 年度に 4 回の芳香族アミン手合せ試験 WG を開催し、試験機関間のばらつきの把握とその低減を目的とした手合せ試験を実施した。

なお、平成 24 年 3 月 29 日に日本繊維産業連盟は、特定芳香族アミンについての繊維産業における自主基準を公開予定である。

(2) 日本環境協会エコマーク事務局 (www.ecomark.jp/)

日本環境協会エコマーク事務局により、様々な商品類型 (認定基準) が策定されている。このうち、繊維、革、紙、インク等の製品の基準として、「1 つ以上のアゾ基の還元切断によって特定芳香族アミン類を生成する可能性があるアゾ系染料を使わないこと」を認定基準に取り入れている商品類型が多数設定されている。このような商品類型リストについては、後述 (2. 4) のとおり、調査対象物質を含む、もしくは含むと考えられる家庭用品リストを作成する際に活用した。

2. 2. 4 海外の関連情報 (警告情報など)

欧州委員会 (EC) には、RAPEX (食品以外の危険な製品についての緊急警告システム : the Community Rapid Information System for non-food dangerous products) がある。このシステムは、EU 加盟国及び EC が欧州市場の危険な製品の情報を共有し、消費者へ健康リスクと安全性についての情報を迅速かつ効果的に伝達するためのシステムである。RAPEX の 2010 年次報告書 (http://ec.europa.eu/consumers/safety/rapex/docs/2010_rapex_report_en.pdf) によれば、RAPEX を介して危険な製品に対策を行った事例の総数は、2009 年が 1,993 件だったのに対し、2010 年は 2,244 件と 13% 増加した。最も多かった製品は衣服、繊維製品、ファッション

ヨン製品の32%で、次いでおもちゃが25%だった。産地としては中国産が58%を占めた。衣服、繊維製品のリスクとしては、大部分がアゾ染料による化学的リスクであった。

緊急警告システムのサイトは以下のとおりである。

http://ec.europa.eu/consumers/dyna/rapex/create_rapex_search.cfm

また、同サイトで検索した結果、2005年から2012年までに、繊維製品に含まれるアゾ染料から、規定値(30 ppm)を超えて検出された特定芳香族アミンは以下のとおりであり、本調査の対象物質である4-アミノビフェニル、ベンジジンも検出されている。

4-アミノビフェニル、ベンジジン、4-アミノアゾベンゼン、2,4-トルエンジアミン、
4-メチル-*m*-フェニレンジアミン、3,3'-ジメトキシベンジジン、4,4'-メチレンジアニリン

2. 3 関連企業・団体への聞き取り調査結果

2. 1及び2. 2の調査結果を踏まえ、調査対象物質の主要な用途である①ウレタン樹脂、エポキシ樹脂(接着剤)の硬化剤、②染料・顔料の使用状況(含有する製品の有無、含有する製品名・製品中の含有量、販売先など)を把握することを目的として、関連企業・団体への聞き取り調査(電話・電子メール・面談)を行い、結果を以下にまとめた。

2. 3. 1 ウレタン樹脂、エポキシ樹脂(接着剤)の硬化剤

硬化剤の製造業者

質問事項	MOBCAを原料としたアミン系硬化剤(イハラキュアミン等)の用途別販売先について
聞き取り結果	硬化剤は、ウレタン、エラストマーに使用されている。販売先は教えられない。 【Web情報によれば、運動場などの屋外用のウレタン製品が紹介】

硬化剤の利用業者(ウレタン)

質問事項	特定芳香族アミン類を硬化剤として使用した製品(ウレタン)の有無、含有する製品名、製品中の含有量、販売先について
聞き取り結果	<ul style="list-style-type: none"> ・化学品として、特定芳香族アミン(4,4'-メチレンジアニリン)を原料とする製品を製造している。 ・MDAをホスゲン化するとMDI(ポリウレタンの原料)になる。MDAは、一般にエポキシ樹脂の硬化剤であるが、販売先が何に使用しているかは不明。 ・販売先は教えられない。 ・芳香族アミン類としては、ortho-トルエンジアミン(OTD)の製造も行っている。生産量の9割は関連会社に製造委託販売し、プロピレンオキサイド、エチレンオキサイドを付加してポリオールを製造している。 ・軟質ウレタンには、硬さの調整として脂肪族アミンを添加し、芳香族アミン類は不使用である。 ・ウレタン中での硬化剤の含有率については、製造業者によって異なるが、多くはない(3%、5%程度ではないか)。
質問事項	特定芳香族アミン類を硬化剤として使用した製品(ウレタン系の塗料、床材等)の有無、含有する製品名、製品中の含有量、販売先について
聞き取り結果	・ウレタンポリマーに芳香族アミンを5%添加したのものがあるが、芳香族アミンの

	<p>種類（化学物質）は教えられない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 用途は塗料用樹脂で、屋外使用向けである。【Web 情報：塗料用樹脂でガスバリアコート材含む。コーティング用途の特殊イソシアネートに分類されている。】
質問事項	<ul style="list-style-type: none"> ポリウレタン原料工業会の「ポリウレタン原料工業の概要」に基づき、硬化剤として挙げられていたジエチルトルエンジアミン、MOBCA の使用状況
聞き取り結果	<ul style="list-style-type: none"> ポリウレタン原料工業会の「ポリウレタン原料工業の概要」に基づき、硬化剤として挙げられていたジエチルトルエンジアミン、MOBCA の使用状況を質問したところ、ジエチルトルエンジアミンは 10 年以上前にはウレタンバンパーに使用していたが、現在は使用していないとのことであった。MOBCA については、エラストマーに使用しているとのことであった。

硬化剤の利用業者（エポキシ樹脂（接着剤））

質問事項	<p>特定芳香族アミン類を硬化剤として使用した製品（接着剤）の有無、含有する製品名、製品中の含有量、販売先。特に家庭内で使用される製品がないかを質問。</p>
聞き取り結果	<ul style="list-style-type: none"> 芳香族アミン系の接着剤は既に廃止されている。 現在の主力の硬化剤は、変性アミン、酸無水物類である。 変性アミンが添加された接着剤から、元の芳香族アミン類ができることはないと思う。 芳香族アミン類を添加して作る接着剤用途のエポキシ樹脂は熱硬化させるので（150℃）、家庭で使うのは無理と考えられる。このタイプの接着剤は、電気製品などにはよく使用される。 <p>補足情報</p> <p>接着剤には液のタイプとして 2 種類ある；1 液タイプ：容器からそのまま塗るもの、2 液タイプ：A 液と B 液を混ぜて使用するもの（例：A 液がエポキシ樹脂、B 液が硬化剤としてアミン系樹脂）。A と B が反応し固まる事で接着させる。</p> <p>【芳香族アミン類について】</p> <p>芳香族アミン類は、エポキシ系接着剤の硬化剤として使用されているケースがある。1 液、2 液ともに使用できる硬化剤の部類ではないか。液状（使用前、使用中）では存在し、反応（硬化）後は樹脂に組み込まれるため、固まってしまうと析出することはまず考えにくい。配合量は官能基に対してになるため、エポキシ基に対応する量を配合するのが基本的な考え方である。保存形態は使用者によると思うが、購入した際の容器に保存しているのが普通ではないかと思う。</p> <p>反応は主に常温と加熱タイプがある。時間、温度はその接着剤により様々である。硬化剤単体を製造している業者もある。</p>

関連団体

問合せ先	ウレタン工業会
質問事項	<p>特定芳香族アミン類を硬化剤として使用した製品（ウレタン）の有無、含有する製品名、製品中の含有量、流通等</p>
聞き取り結果	<ul style="list-style-type: none"> 工業会では把握していないので、各企業に問い合わせを欲しい。

問合せ先	エポキシ樹脂工業会
質問事項	特定芳香族アミン類を硬化剤として使用した製品の有無、含有する製品名、製品中の含有量、流通等
聞き取り結果	・用途については、一般にエポキシ樹脂を芳香族アミンで硬化すると、耐熱性、耐薬品性などに優れる硬化物が得られるため、電気・電子部品用途や複合資材等に使用されているようである。なお、当工業会は、エポキシ樹脂の工業会であり、硬化剤やこれを利用した製品は情報収集の対象外であるため、回答できない。
問合せ先	接着剤工業会
質問事項	特定芳香族アミン類を硬化剤として使用した製品の有無、含有する製品名、製品中の含有量、販売先
聞き取り結果	・接着剤に添加される硬化剤（芳香族アミン類）については、当工業会では把握していないため、各企業に問い合わせを希望とのことであった。

2. 3. 2 染料・顔料

染料・顔料の製造および輸入業者

質問事項	特定芳香族アミン類を使用した製品（染料・顔料）の有無、含有する製品名、製品中の含有量、販売先
聞き取り結果	<ul style="list-style-type: none"> ・輸入のみを行っており、化学品の製造はしていない。特定芳香族アミン類を含む化学品の輸入はないはずである。 ・芳香族アミン類を使用している製品もあると考えられるが、販売先や販売分野については、会社のデータであるため公表できない。 ・芳香族アミン類を含有している製品は恐らくあるが、製品名について即答できない。

染料・顔料利用業者

質問事項	特定芳香族アミン類を使用した製品（染料・顔料）の有無、含有する製品名、製品中の含有量、販売先。特に、家庭内で使用されるペンキ類についての情報提供を依頼。
聞き取り結果	<ul style="list-style-type: none"> ・家庭向け塗料の販売はない。 ・エポキシ樹脂系硬化剤（芳香族アミン類を含むと考えられる）を使用した塗料は製造しているが、家庭向けの製品ではない。 ・アゾ基を含む染料の製造はしているが、詳細は非公開である。

2. 4 調査対象物質を含有する家庭用品（推定される用品を含む）

2. 1 から 2. 3 の調査結果を踏まえ、調査対象 5 物質を含有する、もしくは含有する可能性があると考えられる家庭用品のリストを作成した。なお、食品衛生の適用品（食器類、乳児用の玩具等）以外とした。

まず、調査対象 5 物質の用途の概要をまとめたところ（表 2.4-1）、以下のとおりとなった。

- ・ゴムの老化防止剤・配合剤
- ・染料原料・染料・顔料中間体
- ・防水剤・床材用等のウレタン樹脂硬化剤

これらの用途のうち、ゴムの老化防止剤、配合剤については、製品等の情報を把握することができなかった。このため、家庭用品のリストとしては、染料・顔料に関連する製品及びウレタン樹脂硬化剤を含む防水剤・床材等に関連製品についてリストアップすることとした。

染料・顔料に関連する製品のリストアップに際しては、(財)日本環境協会エコマーク事務局によるエコマーク商品類型のなかで、「1 つ以上のアゾ基の還元分解によって特定芳香族アミン類を生成する可能性があるアゾ系染料を使わないこと」を認定基準に取り入れているものを参考にし、表 2.4-2 にリストを示した。ウレタン樹脂硬化剤を含む防水剤・床材等に関連製品については、主に 2. 2 の調査結果に基づき、表 2.4-3 に示した。

表 2.4-1 家庭用品と関連がある/関連があると考えられる用途の概要
(●は製品や使用実態が把握できたもの)

物質名	用途	備考
4-アミノビフェニル	ゴムの老化防止剤 染料中間体 他の染料原料(2-アミノビフェニル、アニリン)の不純物	・労働安全衛生法で製造禁止物質 ・本物質の生産・供給国(研究用途): 中国、ドイツ、香港特別行政区、インド、スイス、米国が挙げられる。
ベンジジン	ゴムの配合剤 染料原料(繊維、皮革製品)	・労働安全衛生法で製造禁止物質 ・本物質の生産・供給国(研究用途): 中国、ドイツ、香港特別行政区、インド、スイス、米国
2-ナフチルアミン	ゴムの老化防止剤 染料中間体 2-クロロナフタレンの原料(ウレタン、エラストマーのプレポリマー)	・労働安全衛生法で製造禁止物質 ・本物質の生産・供給国(研究用途): ベルギー、ドイツ、香港特別行政区、中国、スイス、米国
3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニールメタン	防水剤・床材用等のウレタン樹脂硬化剤● 染料中間体	
0-トルイジン	ゴムの老化防止剤 染料・顔料の中間体●	

表 2.4-2 染料・顔料に関連する家庭用品（推定される用品を含む）

製品分類 (商品類型に準じる)	該当する用品	特定芳香族アミンの 使用禁止に係る基準
かばん・スーツケース	革製かばん 布製ショッピングバッグ、トートバッグ 布製かばん その他のかばん（ケースなど） スーツケース、アタッシュケース	染料（革）
衣服	制服、事務服、作業服、衛生衣およびスポーツ着および外衣 下着 寝衣 和服 くつ下・パンティストッキング・タイツ・足袋 帽子・手袋 その他の衣服	繊維製品における 化学物質基準
家庭用繊維製品 【別添1に製品の詳細】	家庭用繊維製品、娯楽装置及びがん具 身の回り品 その他の生活・文化用品 紡織基礎製品	繊維製品における化 学物質基準
情報用紙	PPC用紙、フォーム用紙、カラープリンタ用紙	アゾ着色料
印刷用紙2	印刷用紙	アゾ着色料
文具・事務用品	テープ印字機用カセット(テープ部分、インクリボン)	アゾ着色剤
包装用紙	包装紙、包装袋、封筒などの原紙	アゾ着色剤
紙製の包装用材	包装用緩衝材、紙製包装用粘着テープ、ガムテープ、梱包用ペーパーバンド、紙ひも、紙トレー	アゾ着色剤
リターナブル容器・ 包装資材	繊維製包装資材	色材
	その他容器・包装資材	色材
プリンタ	インクジェット方式、ドットインパクト方式および感熱方式 (インク)	アゾ着色剤
建築製品（内装工事 関係用資材）	建具工事用資材（障子紙、襖紙）	染料
	内装工事用資材（壁紙）	染料
	ユニットおよびその他の工事用資材（アコーディオンドア）	染料
家具	家具のうちの繊維部分に適用（ソファ、椅子、マットレスなど）	繊維製品における化 学物質基準
トナーカートリッジ	新品/再生トナーカートリッジ	アゾ着色料
詰め替え容器・省資 源型の容器	詰め替え容器 省資源型の容器（食用油容器）	紙を主材としたもの (アゾ着色料)

インクカートリッジ	新品/再生インクカートリッジ	インクの着色剤
靴・履物	革靴	染料（革）
	繊維製靴	染料（繊維）
	その他の履物（サンダル、スリッパ）	染料（革）
革製衣料品・手袋・ベルト	外面積（着装時の表面積。リバーシブル製品の場合は両面積）の60%以上（手袋は50%以上）に革を使用した衣服（外衣、羽織、帯、帽子、手袋）、襟飾り、ベルト、ズボン吊り、くつ下止め、アームバンド、レギンス、スポーツ用手袋、野球用グローブ。毛皮を使用した製品は除く。	染料（革・スリッパ）

表 2.4-3 ウレタン樹脂硬化剤を含む防水剤・床材等に関連製品（推定される用品を含む）

製品分類	該当する製品
ウレタン防水材	屋上、ベランダ、屋根、ベランダ、バルコニー、浴室、トイレ、厨房などの防水材
ウレタン床材	学校、事務所などの床、廊下など

【別添1】家庭用繊維製品の詳細

家庭用繊維製品
床敷物（タイルカーペットを除く） 寝具 こたつふとん，座ぶとん及びクッション カーテン及びとばり テーブル掛け，ナプキン及び関連製品 いすカバー及び座ぶとんカバー タオル，バスマット及び関連製品 かや その他の家庭用繊維製品（布巾など）
身の回り品
ハンカチーフ えり飾り（毛皮製を除く。） ズボン吊り，くつ下止め，アームバンド，衣服用ベルト，バックル，カラー及びカフス 和装用身の回り品 袋物 かばん かさ及びつえ（つえを除く） 扇子及びうちわ その他の身の回り品（おむつ、エプロン、レギンスなど）
娯楽装置及びがん具
がん具及び人形（縫いぐるみ、その他の布製がん具など）
その他の生活・文化用品
他に分類されない生活・文化用品 ※テント
紡織基礎製品
糸 糸製品 幅 50 cm以上の織物 幅 13 cm以上 50 cm未満の織物 幅 13 cm未満の織物 ニット生地 レース生地及び不織布（不織布およびフェルトは除く。） その他の紡織基礎製品（上塗り又は防水した織物、帽体、ひも、モール及びふさなど。）

出典：（財）日本環境協会エコマーク事務局によるエコマーク商品類型

3. 特定芳香族アミン類の毒性情報及び曝露評価に資する情報の収集・整理

特定芳香族アミン類（24 物質）のうち、調査対象の 5 物質（IARC の分類で 1 とされたもの）について、物理化学性状、体内動態・代謝、毒性情報の収集・整理を行い、以下にまとめた。このうち、経皮曝露に関連する情報については曝露評価に資するものであるため、特に留意したて行った。情報の収集・整理に際しては、IARC 等の国際機関及び国内外の諸機関の評価文書類を活用した。

さらに、特定芳香族アミン類（24 物質）について、発がんポテンシーの比較のために、TD₅₀を添付資料-2 に示した。

3. 1 4-アミノビフェニル (CAS 番号 : 92-67-1)

3. 1. 1 物理化学的性状 (IARC,2010)

分子量 : 169.22	
外観 : 無色～褐色の結晶で、空気に触れると紫色に変わる。	
沸点 : 302°C	融点 : 53°C
蒸気圧 : -	溶解性 (水) : わずかに溶ける。
オクタノール/水分配係数 (log P) : 2.81	

参考文献 :

IARC (2010). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol.99.

3. 1. 2 体内動態・代謝など

経皮投与

雌マウスに、4-ABP を 21 週間 (2 回/週) 経皮投与し、肝臓、膀胱、皮膚、肺の DNA 付加体のレベルを測定した試験では、肝臓、膀胱、皮膚は 21 週で最高値 (中央値) に達し、それぞれ 55、82、58 であった。肺では、3 週で最高値 (中央値) に達し、3.5 であった (Underwood ら,1997)。なお、経皮投与による吸収率については報告されていない。

その他の曝露経路

喫煙者及び非喫煙者の尿中の 4-アミノビフェニル (4-ABP) 及びその他 3 種類の芳香族アミン (1-ナフチルアミン、2-ナフチルアミン、2-アミノビフェニル) を測定した結果、両群ともに 4 種類の芳香族アミンの排泄があったが、喫煙者の尿中の排泄量は非喫煙者の約 2 倍であった (736 ng/24h vs 327 ng/24h)。また、4-アミノビフェニル及び 2-ナフチルアミンの排泄量は、両群で同じ量であった (Grimmer ら,2000)。

ヒト及びラットの肝ミクロソームにおける 4-ABP の N-ヒドロキシル化は、主に CYP1A2 によるものである。肝外臓器シトクロム P450 (CYP1A1、CYP1B1、CYP2A13 等) によっても代謝される。CYP1A2 の活性は、ヒトでは個体差が大きく (60 倍程度の違い)、酵素活性のレベルが高いヒトでは、低いヒトよりも、膀胱腫瘍の発生に対して感受性が高いと考えられている (Makena and Chung, 2007)。

ヒトの膀胱と肺で特定された主な DNA 付加体は、N-(deoxyguanosin-8-yl)-4-ABP である (Lin ら,1994)。喫煙者及び非喫煙者の女性の乳腺組織においても DNA 付加体が検出されており (Lin ら, 1994; Faraglia ら, 2003)、このことから、4-ABP の中間代謝物が全身に分布する、かつ/もしくは、複数の器官が 4-ABP またはその代謝物を活性化することができることが示唆された (IARC,2010)。4-ABP のヘモグロビンとの付加体も喫煙者で検出され、喫煙量に依存してそのレベルの上昇がみられた (Bryant ら,1988)。

芳香族アミン類の代謝について (発がんメカニズムとの関係)

4-ABP を含む芳香族アミン類の代謝の概要については、IARC (2012) によれば以下のとおりである。

芳香族アミン類は、ヒトで膀胱癌、実験動物で様々な部位に腫瘍を発生させることが知られている。芳香族アミン類の代謝は肝臓で開始され、p450 関連酵素による N-酸化、N-アセチルトランスフェラーゼ 2 (NAT2) による N-アセチル化が起きる。N-ヒドロキシ・アリルアミンの N-酸化は主に CYP1A2 によって触媒されるが、CYP1A1、CYP4B1 も同様の働きをする可能性があると考えられている。NAT2 による N-アセチル化は、親物質 (CYP による N-ヒドロキシル化を受ける可能性があるもの) が減少した後の、芳香族アミン類の解毒経路と考えられている。

N-ヒドロキシ代謝物 (N-酸化による) は、求電子性が非常に高い。4-アミノビフェニル (4-ABP) の酸化物である N-ヒドロキシ・アミノ・ビフェニルは、肝臓の DNA とともに付加体を形成する。ラットの肝臓の DNA では、デオキシグアノシン及びデオキシアデノシンの C8 位で付加した。また、N-ヒドロキシ・アミノ・ビフェニルは、遊離した形態で血流に入るか、グルクロン酸抱合する。グルクロン酸抱合体は腎臓経由で排泄されるが、膀胱管腔で加水分解され、再び N-ヒドロキシ代謝物が形成される。グルクロン酸抱合体は酸に不安定であるため、尿の pH (酸性) が加水分解を強化し、芳香族アミン類と関連する膀胱癌の追加のリスク因子となる。

NAT1 が触媒する o-アセチル化は、N-ヒドロキシ・アリルアミンの最終的な代謝の段階であり、この反応が膀胱上皮で起こって N-アセトキシ・アリルアミンができる。N-アセトキシ・アリルアミンは不安定な物質であり、これが崩壊すると、反応性の高いアリルニトロニウムイオンを生じる。アリルニトロニウムイオンは、求電子性の高い中間体として働き、DNA 付加体や腫瘍発生のイニシエーションに関与する可能性がある。

上記以外の代謝経路として、膀胱でのプロスタグランジン H シンターゼ、肺でのミエロペルオキシターゼによる経路があり、これらの酵素の個人差が標的臓器における感受性の違いと関係する可能性が示されている。

参考文献：

- Underwood PM, Zhou Q, Jaeger M, Reilman R, Pinney S, Warshawsky D, Talaska G. (1997). Chronic, topical administration of 4-aminobiphenyl induces tissue-specific DNA adducts in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 144(2): 325-331.
- Grimmer G, Dettbarn G, Seidel A, Jacob J (2000). Detection of carcinogenic aromatic amines in the urine of non-smokers. *Sci Total Environ.* 247:81-90.
- Makena PS, Chung KT (2007). Evidence that 4-aminobiphenyl, benzidine, and benzidine congeners produce genotoxicity through reactive oxygen species. *Environ Mol Mutagen.* 48:404-413.
- Lin D, Lay JO Jr, Bryant MS et al. (1994). Analysis of 4-aminobiphenyl-DNA adducts in human urinary bladder and lung by alkaline hydrolysis and negative ion gas chromatography-mass spectrometry. *Environ Health Perspect.* 102 Suppl 6:11-16.
- Faraglia B, Chen SY, Gammon MD et al. (2003). Evaluation of 4-aminobiphenyl-DNA adducts in human breast cancer: the influence of tobacco smoke. *Carcinogenesis.* 24:719-725.

Bryant MS, Vineis P, Skipper PL, Tannenbaum SR (1988). Hemoglobin adducts of aromatic amines: associations with smoking status and type of tobacco. Proc Natl Acad Sci USA, 85:9788-9791.

IARC (2010). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol.99.

IARC (2012). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol.100F.

3. 1. 3 毒性情報

3. 1. 3. 1 ヒトの知見

(1) 急性毒性

調査した範囲では、情報は得られなかった。

(2) 疫学研究

米国で1955年に4-アミノピフェニル(4-ABP)の工業生産が中止された後、本物質に曝露した作業員を対象とした大規模調査が実施された。第一次調査で、285人の男性作業員の尿沈渣を行った結果、31人の試料で上皮細胞の異常がみられ、そのうち10人に膀胱がんが認められた(Melamedら, 1960)。第二次調査では、一次調査で膀胱がんが認められなかったが、尿沈渣では明らかに悪性細胞があるか、またはは疑わしい所見であった22人を対象とした(Kossら, 1965)。この結果、18人についてデータが収集でき、うち11人で膀胱がんが認められた(Kossら, 1965)。第三次調査では、調査対象を4-アミノピフェニルに曝露した503人の男性作業員に拡大して実施した結果、35人で膀胱がんが認められた(Kossら, 1969)。その後、対象者を541人に拡大し、最長14年間にわたり、尿沈渣を調査した結果、細胞異常が疑われる、もしくは異常であった86人のうち43人に膀胱がんが認められた(Melamed, 1972)。

米国ウェストバージニア州ナイトロの化学工場の労働者を対象として、2-メルカプトベンゾチアゾール(MBT)への曝露と膀胱がんのリスクの関連性が調査された。この工場では、1935～1955年まで、4-ABPを使用してゴムの抗酸化物質を製造していたため、この期間にMBTに曝露した労働者は4-ABPにも曝露した可能性があるとして推定された。1955年から1977年までに工場に勤務していた1059人のフルタイムの白人男性の時給工員のうち、600人がMTBに曝露していた。1955年から1996年までのがん死亡を調査し、同工場の半径20マイル以内の4郡の白人男性の死亡率を用いて膀胱がんのSMRを算出した結果、全コホートでは、死亡16人、SMR6.3(95%CI: 3.6-10.3)、4-ABPに曝露したサブコホートでは、死亡8人、SMR27.1(95%CI: 11.7-53.8)であり、膀胱がんのリスクの増加を認めた。肺がん、前立腺がん、その他の部位のがんのリスクは期待値と同程度であった(Collinsら, 1999)。

参考文献：

Melamed MR, Koss LG, Ricci A, Whitmore WF (1960). Cytohistological observations on developing carcinoma of the urinary bladder in man. Cancer. 13:67-74.

Koss LG, Melamed MR, Ricci A et al. (1965). Carcinogenesis in the human urinary bladder: observations after exposure to para-aminodiphenyl. N Engl J Med. 272:767-770.

Koss LG, Melamed MR, Kelly E (1969). Further cytologic and histologic studies of bladder lesions in workers exposed to para-aminodiphenyl: progress report. J Natl Cancer Inst. 43:233-243.

Melamed MR (1972). Diagnostic cytology of urinary tract carcinoma. A review of experience with spontaneous and carcinogen induced tumors in man. Eur J Cancer. 8:287-292.

Collins JJ, Strauss ME, Riordan SG (1999). Mortalities of workers at the Nitro plant with exposure to 2-mercaptobenzothiazole. Occup Environ Med. 56:667-671.

3. 1. 3. 2 実験動物の知見

(1) 急性毒性 (RTECS)

動物種	曝露経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	500 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	205 mg/kg
マウス	経皮	TDL ₀	16.9 mg/kg (肝臓の変化、メトヘモグロビン血症)
マウス	経口	TDL ₀	120 mg/kg (肝臓の変化)

参考文献：

US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.

(2) 反復投与毒性 (非発がん性)

調査の範囲では、発がん性試験以外の反復投与試験の情報は得られなかった。

(3) 生殖発生毒性

調査の範囲では、情報は得られなかった。

(4) 発がん性

経皮投与

調査の範囲では、情報は得られなかった。

経口投与

BALB/cStCrlfC3Hf/Nctrマウス (雌雄各120匹/群) に、4-ABP塩酸塩 (純度 >99.5%) を雄に0、7、14、28、55、110、220 ppm、雌に0、7、19、38、75、150、300 ppmの濃度で96週間飲水投与した。雄の220 ppm群及び雌の300 ppm群の1週間あたりの投与量は、雌雄それぞれのLD50に相当した。約45の部位を検査した結果、血管肉腫 (全部位)、肝細胞がん、膀胱がんが用量に依存して増加した(Schiefersteinら, 1985)。各種がんの発生率は以下のとおりである。

血管肉腫（全部位）

雄 1/118、1/117、1/118、2/119、4/115、5/119、14/118* ($p < 5 \times 10^{-5}$, 有意なトレンド)

雌 1/119、4/120、4/120、2/120、14/120、26/118、11/117* ($p < 5 \times 10^{-5}$, 有意なトレンド)

膀胱癌

雄 0/116、1/117、1/118、0/118、6/115、15/118、23/118* ($p < 5 \times 10^{-5}$, 有意なトレンド)

雌 0/118、0/118、0/119、1/118、0/118、5/117、1/117

肝細胞癌

雄 2/118、1/117、0/118、0/117、0/114、3/118、2/117

雌 0/117、0/120、2/120、4/119、10/119、14/118、7/117* ($p < 5 \times 10^{-5}$, 有意なトレンド)

C57 × IF F1マウスの雄21匹及び雌28匹に、25%濃度の4-ABP（純度不明）の溶液2 mLを50週間（2回/週）強制経口投与した。1匹当たりの総摂取量は約75 mgであった。マウスは曝露期間終了後の約20週間後に剖検され、雌雄で悪性肝臓腫瘍、膀胱癌がみられた(Claysonら, 1967)。各種がんの発生率は以下のとおりである。

悪性肝臓腫瘍（全部位）

雄 0/19、4/21

雌 0/31、13/28* ($p < 0.0001$)

膀胱癌

雄 0/19、1/21

雌 0/31、0/28

参考文献：

Schieferstein GJ, Littlefield NA, Gaylor DW et al. (1985). Carcinogenesis of 4-aminobiphenyl in BALB/cStCrlfC3Hf/Nctr mice. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 21:865-873.

Clayson DB, Lawson TA, Pringle JA (1967). The carcinogenic action of 2-aminodiphenylene oxide and 4-aminodiphenyl on the bladder and liver of the C57 X IF mouse. *Br J Cancer.* 21:755-762.

3. 2 ベンジジン (CAS 番号 : 92-87-5)

3. 2. 1 物理化学的性状

分子量 : 184.24	
外観 : 灰色がかった黄色、白、及び赤みがかった灰色の結晶質の粉体	
沸点 : 401°C	融点 : 120°C
蒸気圧 : 7.0×10^{-7} mmHg (25°C)	溶解性 (水) : 276 mL (20°C)
オクタノール/水分配係数 (log Kow) : 1.34	

参考文献 :

ATSDR(2001): Toxicological Profile For Benzidine.

3. 2. 2 体内動態・代謝など

経皮曝露・経皮投与

ベンジジンの塩基や塩は、ヒトの無傷の皮膚を通して直ちに吸収されることが一般に認められている (ATSDR,2001)。ベンジジンの塩は弱塩基に強酸が作用して生じ、水性媒体中で直ちに加水分解して、平衡状態にある遊離塩基ができる。この塩基のオクタノール/水分配係数 (log 10) は 1.36 と報告されている (Lu ら,1977)。

Meigs ら (1951 ; 1954)、Sciarini and Meigs (1961) は、作業中にベンジジンに曝露した労働者の尿中にベンジジン及びその代謝物が排泄されることを報告しており、吸入曝露の可能性もあるが、主な曝露経路は経皮曝露であるとしている。春季では、曝露後の尿中濃度の平均は、ベンジジンが 0.28 mg/L、N-アセチルベンジジンが 0.27 mg/L、N,N'-ジアセチルベンジジンが 0.52 mg/L、及び抱合型の 3-ヒドロキシベンジジンが 3.9 mg/L であった (Sciarini and Meigs, 1961)。夏季 (暑く、湿度が高い気候) では、これらの数値が 1.5~5 倍増加し、皮膚への接触とその後の吸収が強められたためと推測された。便への排泄は測定されていない。

放射性標識したベンジジンまたはその誘導体 1 mg/kg を、F344 ラットの毛を剃った皮膚に 1、8、24 時間塗布し、塗布した部位をラットが舐めないように処置した試験では、塗布した用量の約 25% が 8 時間以内に皮膚を透過した。投与後 24 時間で、放射能の 49% が皮膚にあったが、塗布した用量の約半分がラットの皮膚を透過し、塗布した用量の約 50% が吸収されたことが示された。塗布後 1、8、24 時間後の体内での放射能の分布 (塗布した用量の%) は次のとおりであった (Shah and Guthrie, 1983)。なお、排泄された物質の同定は行われていない。

	塗布後		
	1 時間	8 時間	24 時間
血液	0.2 %	0.3 %	0.7 %
肝臓	1.5 %	1.0 %	0.7 %
肺	0.09 %	0.2 %	0.2 %
腸	1.0 %	14.0 %	1.3 %
胃	0.5 %	0.4 %	0.08 %

屠体	1.9 %	4.1 %	6.9 %
尿	0.08 %	4.1 %	22.8 %
糞	0.01 %	0.7 %	18.7 %

雄のF344ラット及びニュージーランドウサギの毛を剃った背面皮膚に放射性標識化したDirect Black 38を塗布し、塗布した部位を舐めないように処置した試験で、染料の塗布後24～144時間に尿中及び糞中の放射能を測定した。その結果、ラットでは放射能のある物質の排泄はごく少量で、尿中で塗布した用量の0.05%、糞中で0.16%であった。ウサギでは、144時間後に、尿中で塗布した用量の約3%、糞中で5%が検出された (Aldrichら,1986)。このことから、ベンジジンを基剤とする染料が皮膚を透過する可能性は低く、ウサギで吸収、排泄された放射能のある物質は、染料のアゾ基の還元によって遊離したベンジジンと推定された (ATSDR,2001)。

Baynesら(1996)は、ベンジジン、溶剤 (アセトンまたはDMSO)、界面活性剤 (0%または10%のラウリル硫酸ナトリウム)、血管拡張剤 (0 µgまたは180 µgのメチルニコチネート)、及び還元剤 (0%または2%のSnCl₂) から成る混合物をブタの皮膚に塗布し、吸収について調べた。その結果、多くのケースでアセトンとDMSOがベンジジンの皮膚透過を高めた。SnCl₂は、溶剤 (アセトン、DMSO) の存在にも係らず、ベンジジンの吸収を阻害した。また、SnCl₂は、ラウリル硫酸ナトリウムのみを含有するDMSO混合物中のベンジジンの透過を阻害したが、アセトン混合物中のベンジジンの透過は阻害しなかった。メチルニコチネートラウリル硫酸ナトリウムと皮膚の間の化学生物学的な相互作用が、ベンジジンの吸収を高める可能性が示唆された。

経口曝露・経口投与

1.4 mg/kgのベンジジンを摂取したヒトでは、遊離ベンジジン、モノアセチルベンジジン、及びジアセチルベンジジンが排泄された (Engelbertz and Babel, 1953)。また、2.9 mg/kgのベンジジンを摂取した6人では、N-ヒドロキシ・アセチル・アミノ化合物が排泄された (Trollら, 1963)との報告がある。

ラットに放射性標識したベンジジン0.5～50 mg/kgを単回経口投与した結果、主な排泄経路は糞中であった (Lynnら, 1984)。0.5 mg/kgの投与では、投与後3日までに放射性標識の74%が糞中に排泄され、17%が尿中に排泄された。投与量が増加すると、放射性標識の糞中への排泄が減少し、尿中への排泄が増加した。0.5、5.0 mg/kgの投与における放射性標識された主な物質は、3-ヒドロキシ-N,N'-ジアセチルベンジジングルクロン酸 (39、37%)、N,N'-ジアセチルベンジジン (13、17%)、N-ヒドロキシ-N,N'-ジアセチルベンジジングルクロン酸 (4、5%)、N-アセチルベンジジン (3、4%)、及び遊離ベンジジン (2%)であった。50 mg/kgの投与では、N-ヒドロキシ-N,N'-ジアセチルグルクロン酸が、24%に増加し、N,N'-ジアセチルベンジジンは4%に減少した。呼気では、放射能は検出されなかった。

吸入曝露

気中濃度が 0.005~17.6 mg/m³ のベンジジンに曝露した労働者では、作業中に尿中のベンジジンの平均濃度が 4 倍高くなった (0.01 から 0.04 mL) (Zavon ら, 1973)。

Direct Black 38 の粉塵の曝露を受けた労働者の尿中から、ベンジジン (2.4~362.5 µg/L)、モノアセチルベンジジン (6~1,172 µg/L)、ジアセチルベンジジン (4.2~160 µg/L) が検出され、吸入曝露による吸収が示唆された (Dewan ら, 1988; NIOSH, 1980)。なお、この知見については、経皮からの吸収の可能性もある (ATSDR, 2001) とされる。

代謝 (IARC, 2012)

ベンジジンに曝露した労働者の尿から、ベンジジン、N-アセチルベンジジン、及び N,N'-ジアセチルベンジジンが検出された。剥離した膀胱の細胞でみられた主な DNA 付加体は N'-(デオキシグアノシン-8-イル)-N-アセチルベンジジンである (Rothman ら, 1996a)。このように、ベンジジンの N-モノアセチル化は DNA に反応性のある中間体の形成を阻害せず、シトクロム P450 が触媒する N'-ヒドロキシ-N-アセチルベンジジンの形成前に起こる可能性がある。N-アセチルベンジジンは肝臓では、N-グルクロン酸抱合反応または N-ヒドロキシ化される可能性がある。膀胱では、NAT が媒介する o-アセチル化によって形成される N'-ヒドロキシル-N-アセチルベンジジンや N'-アセトキシ-N-アセチルベンジジンが、DNA と反応して、共有結合付加体を形成する可能性がある。N,N'-ジアセチル化は解毒経路である可能性がある。

ベンジジンや N-アセチルベンジジンの N-アセチル化の触媒において、NAT1 よりも NAT2 の方がより効率がよい (Zenser ら, 1996)。低曝露レベルでは、ベンジジンの N-アセチル化は N-アセチルベンジジンよりも卓越する。

ヒトの好中球では、ミエロペルオキシダーゼによる触媒反応による N-アセチルベンジジンから、N'-(デオキシグアノシン-8-イル)-N-アセチルベンジジンを形成する可能性が示唆される (Lakshmi ら, 2000)。N'-ヒドロキシ-N-アセチルベンジジンは、プロスタグランジン H シンターゼによって、過酸化供与活性化を通して形成される可能性もある (Zenser ら, 1999)。

曝露を受けた労働者の剥離した尿路上皮性細胞におけるベンジジンに関連した DNA 付加体のレベルはアセチル化機能の表現型 (Rothman ら, 1996a)、または GSTM1 遺伝子型 (Rothman ら, 1996b) による影響はなかった。

ベンジジン系のいくつかのアゾ染料については、ベンジジンと同一の代謝及び分子の変化がみられた。サルで、Direct Black 38、Direct Blue 6、Direct Brown 95 からベンジジンへの代謝転換がみられた (Rinde and Troll, 1975)。

腸内細菌及び肝臓におけるアゾ還元酵素活性はベンジジン系染料からベンジジンへの形成を触媒する (Cerniglia ら, 1982 ; Bos ら, 1986)。

参考文献 :

ATSDR(2001): Toxicological Profile for Benzidine.

Lu P-Y, Metcalf RL, Plummer N, et al.(1977). The environmental fate of three carcinogens: Benzo-(a)-pyrene, benzidine, and vinyl chloride evaluated in laboratory model ecosystems. Arch Environ Contam Toxicol. 6:129-142.