

- Meigs JW, Brown RM, Sciarini LJ (1951). A study of exposure to benzidine and substituted benzidines in a chemical plant: a preliminary report. *A M A Arch Ind Hyg Occup Med.* 4:533-540.
- Meigs JW, Sciarini LJ, Van Sandt WA (1954). Skin penetration by diamines of the benzidine group. *A M A Arch Ind Hyg Occup Med.* 9:122-132.
- Sciarini LJ, Meigs JW (1961). The biotransformation of benzidine. II. Studies in mouse and man. *Arch Environ Health,* 2:423-428.
- Shah PV, Guthrie FE (1983). Dermal absorption of benzidine derivatives in rats. *Bull Environ Contam Toxicol.* 31:73-78.
- Aldrich FD, Busby WF Jr, Fox JG Jr (1986). Excretion of radioactivity from rats and rabbits following cutaneous application of two <sup>14</sup>C-labeled azo dyes. *J Toxicol Environ Health.* 18:347-355
- Allanou R, Hansen BG, van der Bilt Y (1999). Public availability of Baynes RE, Brownie C, Freeman H, Riviere JE (1996). In vitro percutaneous absorption of benzidine in complex mechanistically defined chemical mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol.* 141:497-506.
- Engelbertz P, Babel E (1953). [Determination of benzidine and its conversion products in urine and organs]]. *Zentralbl Arbeitsmed.* 3:161-168.
- Troll W, Belman S, Rinde E. 1963. N-hydroxy acetylamino compounds, urinary metabolites of aromatic amines in man. *Am Assoc Cancer Res.* 4:68.
- Lynn RK, Garvie-Gould CT, Milam DF et al. (1984). Disposition of the aromatic amine, benzidine, in the rat: characterization of mutagenic urinary and biliary metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol.* 72:1-14
- Zavon MR, Hoegg U, Bingham E (1973). Benzidine exposure as a cause of bladder tumors. *Arch Environ Health.* 27:1-7.
- Dewan A, Jani JP, Patel JS et al. (1988). Benzidine and its acetylated metabolites in the urine of workers exposed to Direct Black 38. *Arch Environ Health.* 43:269-272.
- NIOSH (1980). Special Occupational Hazard Review for Benzidine-Based Dyes. NIOSH Criteria Documents. DHHS (NIOSH) Publication No. 80-109. U.S. Department of Health, Education and Welfare, PublicHealth Services, Center for Disease Control. 60 pp. <http://www.cdc.gov/niosh/80-109.html>.
- Rothman N, Bhatnagar VK, Hayes RB et al. (1996a). The impact of interindividual variation in NAT2 activity on benzidine urinary metabolites and urothelial DNA adducts in exposed workers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 93:5084-5089.
- Zenser TV, Lakshmi VM, Rustan TD et al. (1996). Human N-acetylation of benzidine: role of NAT1 and NAT2. *Cancer Res.* 56:3941-3947.
- Zenser TV, Lakshmi VM, Hsu FF, Davis BB (1999). Peroxygenase metabolism of N-acetylbenzidine by prostaglandin H synthase. Formation of an N-hydroxylamine. *J Biol Chem.* 274:14850-14856.

- Rothman N, Hayes RB, Zenser TV et al. (1996b). The glutathione S-transferase M1 (GSTM1) null genotype and benzidine-associated bladder cancer, urine mutagenicity, and exfoliated urothelial cell DNA adducts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 5:979-983.
- Rinde E, Troll W (1975). Metabolic reduction of benzidine azo dyes to benzidine in the rhesus monkey. *J Natl Cancer Inst.* 55:181-182.
- Cerniglia CE, Freeman JP, Franklin W, Pack LD (1982). Metabolism of azo dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethyl-benzidine and 3,3'-dimethoxybenzidine to potentially carcinogenic aromatic amines by intestinal bacteria. *Carcinogenesis.* 3:1255-1260.
- Bos RP, van der Krieken W, Smeijsters L et al. (1986). Internal exposure of rats to benzidine derived from orally administered benzidine-based dyes after intestinal azo reduction. *Toxicology.* 40:207-213.

### 3. 2. 3 毒性情報

#### 3. 2. 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

###### 発がん性

Zavonら(1973)は、米国シンシナティのベンジジン製造工場の男性作業員25人を対象として、13年間調査した。全作業員がベンジジンに曝露しており、うち3人が2-ナフチルアミン、 $\alpha$ -トルイジンにも曝露していた。工場内の様々な場所でベンジジン濃度を測定した結果、0.005 mg/m<sup>3</sup>未満から最大で17.6 mg/m<sup>3</sup> (ベンジジンをドラムに詰める場所) の範囲にあった。ベンジジンの平均尿中濃度は、作業時間の終わりで0.04 mg/Lに達した。13人の作業員(52%)に移行上皮性膀胱癌が認められ、これらの作業員では平均曝露年数13.6年、平均潜伏期間16.6年(初回曝露からの年数)であった。また、3人に腎腫瘍が認められた。

U.S.EPA (IRIS) は、作業員の尿中濃度(0.04 mg/L)、1日の尿量1.2L、尿中からの本物質の検出率1.45%、平均曝露年数11.46年、平均体重70 kgに基づいて、平均曝露量を0.0063 mg/kg/dayと算出し、これと膀胱癌の発生率(13/25人)等のデータにone-hitモデルを適用して、吸入曝露のスロープファクター  $2.3 \times 10^2 (\text{mg/kg/day})^{-1}$  (ユニットリスクでは  $3.7 \times 10^{-2} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$ ) を求めている。

なお、RIVM (2000) では、Gold and Zeiger (1997) のげっ歯類のデータに基づくTD<sub>50</sub> (1.7 mg/kg/day) から、発がんリスク10<sup>-6</sup>に対応する用量を88 ng/kg/dayと算出している。

Caseら(1954)は、英国の21カ所の染料工場の作業員を調査した。ベンジジンのみ、アニリン、1-ナフチルアミンのみ、2-ナフチルアミンのみ、マゼンタ、オーラミンおよび混合物への曝露を含む、様々な芳香族アミンへの曝露からおよそ15年から20年後に膀胱がんが発生し、127人の死亡診断書に膀胱がんの記載があることを認めた(期待値4.09人)。ベンジジンのみにも曝露

した作業員については、膀胱がんによる死亡が確認されたのは10人であった（期待値0.72人）。また、ベンジジンのみに曝露した作業員の膀胱がんの罹患は34症例であった。

1982年にRubinoらは、イタリアのチュリンの染料製造工場の作業員を対象としたコホート調査を行い、ベンジジンに曝露した作業員において、膀胱がんのリスクの増加を報告した（死亡数5、SMR 83.3）。Decarliら(1985)は、この調査を拡大して実施し、41人の死亡を報告した（SMR 46.1、95%CI: 33.9–62.6）。Piolattoら(1991)は、さらに追跡期間を8年間延長して調査した。調査対象者には、1922年から1970年までの期間に、1年超の期間勤務した664人の男性作業員が含まれた。職歴は工場の記録から入手し、ベンジジンを含む化学物質への曝露の分類が考慮された。この結果、膀胱がんの死亡リスクが非常に高かった（死亡数49、SMR 30.4、95%CI: 23.0–40.2）。上部消化管及び気道のがんのSMRの上昇もみられた。

Meigsら(1986)は、コネチカット州のベンジジン製造工場の984人の作業員について、膀胱腫瘍の有意な過剰発生が認められることを報告した。ベンジジンへの曝露状況は、雇用、製造、販売記録から推定された。8症例の膀胱がんがみられた（SIR 3.4、95%CI: 1.5–6.8）。最も曝露レベルが高いと分類された作業員のリスクが最大であった（SIR13.0、95%CI: 4.8–28.4）。また、雇用期間に依存したリスクの増加傾向が示され、1年未満でSIRが0（期待値1.15、95%CI: 0–3.2）、1～5年でSIR 3.4（95%CI: 0.4–12.4）、5年超でSIR 10.0（95%CI: 0.6–21.7）であった。著者らは、1950年以降に雇用された作業員における膀胱がんの発生率が、作業員の曝露の予防策の実施時期に低下したことを述べているが、これは少数の症例に基づくものであった。

Wu (1988)は、中国で1972年から1981年までの期間に、1年間以上ベンジジンに曝露した2525人の作業員のコホート調査について報告している。調査の結果、死亡数12人と膀胱がん30症例がみられ、上海の人口と比較すると、膀胱がんの過剰発生がみられた（SIR 26.1、95%CI: 18.8–35.4）。膀胱がんのリスクについては喫煙との相乗効果もみられた。ベンジジンに曝露した非喫煙者の作業員のリスクは63.4であり、曝露した喫煙者の作業員のリスクが152.3であった。また、曝露していない喫煙者の作業員の膀胱がんの相対リスクは6.2であった。ベンジジンに曝露した作業員では、肺がん及び胃がんがやや多くみられたことも報告された（発生率等は不明）。なお、ベンジジンの製造・使用が1977年に中止されたことが述べられている。

Naitoら(1995)は、日本のベンジジン生産及び染料製造工場において、複数の化学物質（主にベンジジン、2-ナフチルアミン、1-ナフチルアミン、 $\sigma$ -ジアニジン）に曝露した442人の作業員（男性437人、女性5人）を対象としたコホート調査を実施した。作業員の曝露期間の推定には、同工場の産業衛生データがなかったため、勤続年数が使用された。工場内では、全作業員が作業服、手袋、ゴム長靴及び防毒マスクを着用し、全方向に広い窓があった。膀胱がんのリスクについては、ベンジジンの製造に従事する作業員でSMR 63.6（95%CI: 30.5–117.0）、ベンジジンを使用する作業員でSMR 27.0（95%CI: 8.8–63.0）であり、リスクが高かった。他の臓器のがんによる死亡リスクもみられたが、有意な増加はなかった。なお、リンパ造血系がんに関

する報告はなかった。

### 発生毒性

米国ペンシルバニア州で、本物質、beta-ナフチルアミン、ベンゼンに汚染されている地区近傍の住民を対象とし、1973～1978年の出生児について先天性異常の発生率を調査した結果、有意な増加を認めなかった（Budnickら、1984）。なお、本物質への曝露量は報告されていない。

### 参考文献：

- Zavon MR, Hoegg U, Bingham E (1973). Benzidine exposure as a cause of bladder tumors. Arch Environ Health. 27:1-7.
- U.S.EPA (1993) Integrated Risk Information System (IRIS) Benzidine (CASRN 92-87-5). RIVM(2000). Cancer risk assessment of azo dyes and aromatic amines from tattoo bands, folders of paper, toys, bed cloths, watch straps and ink. RIVM report 601503019.
- Gold LS and Zeiger E(1997). Handbook of Carcinogenicity potency and Genotoxic databases. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA.
- Case RA, Hosker ME, McDONALD DB, Pearson JT (1954). Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and betanaphthylamine. Br J Ind Med. 11:75-104.
- Rubino GF, Scansetti G, Piolatto G, Pira E (1982). The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of  $\sigma$ -toluidine and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. Environ Res. 27:241-254.
- Decarli A, Peto J, Piolatto G, La Vecchia C (1985). Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: analysis of models of carcinogenesis. Br J Cancer. 51:707-712.
- Meigs JW, Marrett LD, Ulrich FU, Flannery JT (1986). Bladder tumor incidence among workers exposed to benzidine: a thirty-year follow-up. J Natl Cancer Inst. 76:1-8.
- Meigs JW, Brown RM, Sciarini LJ (1951). A study of exposure to benzidine and substitute Wu W (1988). Occupational cancer epidemiology in the People's Republic of China. J Occup Med. 30:968-974.
- Naito S, Tanaka K, Koga H et al. (1995). Cancer occurrence among dyestuff workers exposed to aromatic amines. A long term follow-up study. Cancer. 76:1445-1452.
- Budnick, L.D., J.N. Logue, D.C. Sokal, J.M. Fox and H. Falk. (1984): Cancer and birth defects near the Drake Superfund site, Pennsylvania. Arch. Environ. Health. 39: 409-413.

### 3. 2. 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 <sub>50</sub>	309 mg/kg

マウス	経口	LD <sub>50</sub>	214 mg/kg
-----	----	------------------	-----------

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

F<sub>1</sub> (BALB/cStCr1fC3Hf/Nctr 雄×C57BL/6Jf C3Hf/Nctr 雌) 及び monohybrid cross (一遺伝子雑種；MC) の雌雄のマウス (雌雄各 72~120 匹/群) に、ベンジジンの二塩化水素化物 (純度不明) を雄に 0、30、40、60、80、120、160 ppm、雌に 0、20、30、40、60、80、120 ppm の濃度で 33 ヶ月間 (生涯) 飲水投与した。その結果、雄の 30 ppm 以上及び雌の 20 ppm 以上の群で用量に依存した体重増加の抑制及び生存率の低下がみられた。また、雄の 40 ppm 以上及び雌の 30 ppm 以上の群で脳の空胞化の増加、雌の 30 ppm 以上の群で肝細胞の変性の増加、雌の 60 ppm 以上及び雄の 120 ppm 以上の群で骨髄巨核球数の増加、雄の 120 ppm 以上及び雌の 120 ppm 群で脾臓のヘモジデリン沈着の増加、雄の 160 ppm 群及び雌の 60 ppm 以上の群で胆管の過形成の増加がみられた (Littlefield ら, 1983, 1984)。

U.S.EPA (IRIS) は、この結果から LOAEL を 0.002% (本物質換算：2.7 mg/kg/day) とし、不確実係数 1000 (種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿のための 10) を適用し、RfD  $3 \times 10^{-3}$  mg/kg/day を設定している。

マウスにベンジジンの二塩化水素化物を 0、20、30、40、60、80、120、160 ppm の濃度で生涯、飲水投与した結果、20~60 ppm 群の脳の白質で空胞化 (海綿状の変性) の発生率に用量依存的な増加がみられたが、80 ppm 以上の群では 60 ppm 群よりも発生率が低かった。また、脳の白質の空胞化と肝臓障害 (炎症、新形成、細胞変性など) との関連を検討したが、両者の発生に関連はみられなかった (Morgan ら, 1981)。

参考文献：

Littlefield NA., Nelson CJ, Frith CH. (1983). Benzidine dihydrochloride: Toxicological assessments in mice during chronic exposures. *J. Toxicol. Environ. Health.* 12: 671-685.  
 Littlefield NA, Nelson CJ, Gaylor DW (1984). Benzidine dihydrochloride risk assessment. *Fund. Appl. Toxicol.* 4: 69-80.  
 Morgan KT, Crowder DM, Frith CH, Littlefield N, Coleman G. (1981). Spongiform leukoencephalopathy induced in mice by oral benzidine administration. *Toxicol. Pathol.* 9: 4-8.

(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

F<sub>1</sub> (BALB/cStCrLfC3Hf/Nctr 雄×C57BL/6Jf C3Hf/Nctr 雌) 及び monohybrid cross (一遺伝子雑種; MC) の雌雄のマウス (試験開始時の動物数記載なし) に、ベンジジンの塩化水素化物 (純度不明) を 0、30、60、120、200、400 ppm の濃度で 40、60、80 週間混餌投与。その結果、F<sub>1</sub> マウス雌雄及び MC マウス雌雄の曝露群の肝臓で腫瘍の発生を認めた (Nelson ら, 1982)。発生率は以下のとおりである。

##### 肝細胞腺腫及び癌

F <sub>1</sub> 雄 40 週間	0/49、0/98、0/72、0/51、3/50、1/28
F <sub>1</sub> 雌 40 週間	0/48、2/98、1/72、0/49、5/50、13/29
F <sub>1</sub> 雄 60 週間	1/48、0/73、4/49、9/48、9/47、12/23
F <sub>1</sub> 雌 60 週間	1/48、3/74、4/52、24/58、54/61、41/41
F <sub>1</sub> 雄 80 週間	0/46、5/44、6/47、13/45、8/21、16/20
F <sub>1</sub> 雌 80 週間	0/47、9/43、23/43、34/37、9/9、0/1
MC 雄 40 週間	0/50、1/101、0/71、1/48、0/52、1/27
MC 雌 40 週間	0/48、0/97、0/72、3/51、6/50、10/26
MC 雄 60 週間	0/48、3/69、3/46、8/50、8/43、7/26
MC 雌 60 週間	1/48、7/72、12/54、26/56、47/60、33/38
MC 雄 80 週間	2/45、2/41、7/43、14/44、7/19、11/17
MC 雌 80 週間	0/48、12/43、20/42、31/32、7/8、5/6

F<sub>1</sub> (BALB/cStCrLfC3Hf/Nctr 雄×C57BL/6Jf C3Hf/Nctr 雌) 及び monohybrid cross (一遺伝子雑種; MC) の雌雄のマウス (雌雄各 72~120 匹/群) に、ベンジジンの二塩化水素化物 (純度不明) を雄に 0、30、40、60、80、120、160 ppm、雌に 0、20、30、40、60、80、120 ppm の濃度で 33 ヶ月間 (生涯) 飲水投与した。その結果、F<sub>1</sub> マウス雌雄及び MC マウス雌雄で、用量に依存した肝臓で腫瘍の発生を認めた (Littlefield ら, 1983, 1984)。発生率は以下のとおりである。

##### 肝細胞癌

F <sub>1</sub> 雄	14/125、24/119、30/96、23/71、35/71、51/71、49/71
F <sub>1</sub> 雌	3/124、51/120、52/95、45/72、55/71、60/69、64/72
MC 雄	17/123、20/118、20/95、23/72、24/71、37/71、32/71
MC 雌	10/125、54/119、43/95、31/71、37/72、51/69、56/72

#### 参考文献:

- Nelson CJ, Baetcke KP, Frith CH et al. (1982). The influence of sex, dose, time, and cross on neoplasia in mice given benzdine dihydrochloride. *Toxicol Appl Pharmacol.* 64: 171-186.
- Littlefield NA, Nelson CJ, Frith CH (1983). Benzdine dihydrochloride: Toxicological assessments in mice during chronic exposures. *J. Toxicol. Environ. Health.* 12: 671-685.

Littlefield NA, Nelson CJ, Gaylor DW (1984). Benzidine dihydrochloride risk assessment.  
Fund. Appl. Toxicol. 4: 69-80.

### 3. 3 2-ナフチルアミン (CAS 番号 : 91-59-8)

#### 3. 3. 1 物理化学的性状

分子量 : 143.19	
外観 : 白色～赤色の結晶	
沸点 : 306℃	融点 : 111–113℃
蒸気圧 : –	溶解性 (水) : 可溶
オクタノール/水分配係数 (log P) : 2.25	

#### 参考文献 :

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

#### 3. 3. 2 体内動態・代謝など

##### 経皮曝露

In vivo系におけるI経皮曝露の知見は得られなかったが、in vitro系では拡散セルを用いて2-ナフチルアミン及び $\alpha$ -トルイジンのヒトの皮膚透過を調べた知見がある。2物質とも迅速に透過し（ラグ時間はそれぞれ約1.2h、0.8h）、高い比率（24時間以内の投与量のそれぞれ54%と50%）であった(Lüersen ら, 2006)。

##### その他の曝露経路

ヒトの知見として以下が得られている。

少量の2-ナフチルアミンを投与された数人の患者の尿中に、N-(2-ナフチル)-ヒドロキシルアミン及びビス-(2-アミノ1-ナフチル)リン酸塩が確認されている (Troll and Nelson, 1961; Trollら, 1963)。

2-ナフチルアミンはタバコの煙に含まれており、喫煙者におけるヘモグロビン付加体の量は非喫煙者よりも多かった (Bryant, 1988)。

喫煙者及び非喫煙者の尿中の2-ナフチルアミン及びその他3種類の芳香族アミン (4-アミノビフェニル、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、2-ナフチルアミン及び4-アミノビフェニルの排泄量は、両群で同じ量であった (Grimmer ら, 2000)。

##### 代謝

他の芳香族アミンと同様に、2-ナフチルアミンは、ヒドロキシル基の硫酸塩、グルクロン酸との抱合、またはアミノ基のN-アセチル化、硫酸塩、グルクロン酸との抱合に引続き、CYP1A2によってN-水酸化される可能性がある (Butlerら, 1989)。

さらに、2-ナフチルアミンは膀胱内のプロスタグランジンH合成酵素のような過酸化供与酵素 (Wiseら, 1984 ; Yamazoeら, 1985) によってN-酸化、芳香族環酸化され、アレーン酸化物を形成する可能性がある。

N-水酸化体は変化して、2-アミノ-1-ナフトール及び硫酸塩やグルクロン酸との抱合体を形成ま



たは、DNA付加体 (N- (デオキシグアノシン-8-イル) -2-ナフチルアミン、1- (デオキシグアノシン-N2-イル) -2ナフチルアミン、1- (デオキシアデノシン-N6-イル) -2ナフチルアミンなど) を形成する可能性がある (Belandら, 1983)。これらの付加体は、プロスタグランジンH合成酵素によって、または2-イミノ-1-ナフトキノン中間体 (例えばN4-デオキシグアノシン-N2-イル) -2-アミノ-1,4-ナフトキノン-イミンからも形成される (IARC, 2012)。

参考文献：

- Lüersen L, Wellner T, Koch HM et al. (2006). Penetration of beta-naphthylamine and o-toluidine through human skin in vitro. Arch Toxicol. 80:644-646.
- Troll W, Nelson N (1961). N-hydroxy-2-naphthylamine, a urinary metabolite of 2-naphthylamine in man and dog. Fed Proc. 20:41.
- Troll W, Tessler AN, Nelson N (1963). Bis (2-amino-1-naphthyl) phosphate, a metabolite of betanaphthylamine in human urine. J Urol. 89:626-627.
- 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.
- 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.
- Butler MA, Iwasaki M, Guengerich FP, Kadlubar FF (1989). Human cytochrome P-450PA (P-450IA2), the phenacetin O-deethylase, is primarily responsible for the hepatic 3-demethylation of caffeine and N-oxidation of carcinogenic arylamines. Proc Natl Acad Sci USA. 86: 7696-7700.
- Wise RW, Zenser TV, Kadlubar FF, Davis BB (1984). Metabolic activation of carcinogenic aromatic amines by dog bladder and kidney prostaglandin H synthase. Cancer Res. 44: 1893-1897.
- Yamazoe Y, Miller DW, Weis CC et al. (1985). DNA adducts formed by ring-oxidation of the carcinogen 2-naphthylamine with prostaglandin H synthase in vitro and in the dog urothelium in vivo. Carcinogenesis. 6:1379-1387.
- Beland FA, Beranek DT, Dooley KL et al. (1983). Arylamine-DNA adducts in vitro and in vivo: their role in bacterial mutagenesis and urinary bladder carcinogenesis. Environ Health Perspect. 49:125-134.
- IARC(2012). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol.100F.

### 3. 3. 3 毒性情報

#### 3. 3. 3. 1 ヒトの知見

##### (1) 急性毒性

調査の範囲では、情報は得られなかった。

## (2) 疫学研究

Caseら (1954) は、英国の化学工業において2-ナフチルアミンのみに曝露した作業員にみられた膀胱がん455例のうち、341例を調査した。膀胱がんの発生率は、イングランド及びウェールズ地方の男性人口の0.3%程度と推定されるが、死亡診断書に死因として膀胱がんが記載されていたのは26例あり、平均潜伏期間は16年であった。

Veys (1969, 2004) は、英国のゴム工業に従事する男性作業員の膀胱がんの罹患率および死亡率の調査を行った。男性作業員のうち、1945年から1949年の期間に雇用されていた2090人(第1群)が2-ナフチルアミンに曝露した可能性があると考えられた。一方、1950年以降に雇用された3038人(第2群)については、2-ナフチルアミンに曝露していないと考えられた。

第1群では膀胱がんの罹患数が58人であり、英国人口から求めた期待値は33.9 (SIR1.7、95%CI: 1.3-2.2) であった。第2群では、膀胱がんの罹患数が39人であり、英国人口から求めた期待値は38.3 (SIR1.0、95%CI: 0.7-1.4) であった。膀胱がんによる死亡については、リスクの増加はなかった (SMR1.0、95%CI: 0.60-1.6)。膀胱がんが死因として認められたのは、死亡数46人中16人であった。

Delzellら (1989) は、米国のニュージャージー州の染料及び樹脂の製造工場において、工場が稼働した1952年から1988年までの期間に雇用された2,642人の男性作業員を対象としてコホート調査を行った。作業員のうち、同工場に勤務する以前に2-ナフチルアミン及びベンジジンの製造工場に勤務していた89人ががんによる過剰死亡が認められ、全がんで死亡数17人、SMR 1.99 (95%CI: 1.16-3.18) であった。部位別にみると、膀胱がんの死亡数3人(期待値 0.25、SMR 12、95%CI: 3.9-37.2)、腎臓がんの死亡数2人(期待値 0.21、SMR 9.52、95%CI: 2.4-38.1)及び中枢神経系の腫瘍の死亡数2人(期待値 0.22、SMR 9.1、95%CI: 2.3-36.3) であった。

Cassidyら (2003) は、米国ペンシルベニア州において1940年から1962年まで主に2-ナフチルアミンを製造し、1981年に工場を閉鎖した企業の元作業員400人(男性374人、女性26人)を対象としたコホート調査を実施した。対象者について1960年から1998年までの死亡を調査し、米国人口ならびに当該地域の人口を用いて死亡数の期待値を算出した。その結果、全がんについては死亡数28人、SMR 3.1 (95%CI: 2.1-4.5)、膀胱がんについては死亡数4人、SMR16.8 (95%CI: 4.6-43.1)、呼吸器系のがんについては、死亡数12人、SMR 3.9 (95%CI: 2.0-6.8)であった。同工場の周辺地域を対象とした生態学的研究が、過去にBudnickら (1984) によって行われており、年代別、性別、人種別の調整がん死亡率の分析結果から白人の膀胱がんの有意な上昇が報告されている。

### 参考文献：

Case RAM, Hosker ME, McDONALD DB, Pearson JT (1954). Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in

the British chemical industry. I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and betanaphthylamine. Br J Ind Med, 11:75-104.

Veys CA (1969). Two epidemiological inquiries into the incidence of bladder tumors in industrial workers. J Natl Cancer Inst, 43:219-226.

Veys CA (2004). Bladder tumours in rubber workers: a factory study 1946-1995. Occup Med (Lond), 54:322-329.

Delzell E, Macaluso M, Cole P (1989). A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant. J Occup Med, 31:273-278.

Cassidy LD, Youk AO, Marsh GM (2003). The Drake Health Registry Study: cause-specific mortality experience of workers potentially exposed to beta-naphthylamine. Am J Ind Med, 44:282-290.

Budnick LD, Logue JN, Sokal DC et al. (1984). Cancer and birth defects near the Drake Superfund site, Pennsylvania. Arch Environ Health, 39:409-413.

### 3. 3. 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 <sub>50</sub>	727 mg/kg

#### 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

調査した範囲で、非発がん影響に着目した情報は得られなかった。

#### (3) 生殖発生毒性

調査した範囲で、情報は得られなかった。

#### (4) 発がん性

雌の BALB/c マウス (20 匹/群) に、2-ナフチルアミン (純度不明) を 0、2000 ppm の濃度で 40 週間混餌投与し、その後、基礎餌料を 55 週間与えた結果、2000 ppm 群で膀胱の移行上皮の過形成が 6/16 匹 (37%) にみられた。また、肝臓では、結節性過形成 (14/16 匹、87%)、腺癌 (10/16 匹、62%)、肝癌 (hepatomas) (3/16 匹、19%) の発生を認めた (Yoshida ら, 1979)。

膀胱 移行上皮の過形成： 0/17、 6/16

肝臓 腺癌： 0/17、 10/16

肝臓 肝癌 (hepatomas)： 0/17、 3/16

A/J マウス（雌雄各 16 匹/群）に、2-ナフチルアミンを 3 回/週の頻度で 8 週間強制経口投与し、総量で 1 匹当たり 600 mg/kg を投与した。その結果、24 週で雌雄に肺腫瘍の発生を認め、雄では肺腫瘍の多様性（Tumour multiplicity）が有意に増加した（対照群で  $0.27 \pm 0.59$ 、曝露群で  $0.93 \pm 1.00$ ）（Stoner ら, 1986）。対照群及び曝露群の肺腫瘍の発生率は以下のとおりである。

肺腫瘍

雄 3/15、8/14

雌 2/14、4/13

雌の Wistar ラット（25 匹/群）に 2-ナフチルアミン（純度不明）300 mg/kg/週を 1 年間強制経口投与し、その後、膀胱の病変が発生するまで観察した。対照群は雌雄 50 匹とした。57 週で最初の腫瘍が観察された。膀胱腫瘍が 5/17 匹（29%）で認められた（Hicks and Chowanec, 1977）。

雌の Wistar ラット（20 匹/群）に 2-ナフチルアミン（純度不明）0、300 mg/kg を 1 回/週の頻度で 57 週間強制経口投与し、100 週で剖検した。その結果、曝露群で尿路上皮の過形成及び膀胱癌の発生を認めた（Hicks ら, 1982）。発生率は以下のとおりである。

尿路上皮の過形成：0/20、8/18

膀胱癌：0/20、4/18

参考文献：

- Yoshida M, Numoto S, Otsuka H (1979). Histopathological changes induced in the urinary bladder and liver of female BALB/c mice treated simultaneously with 2-naphthylamine and cyclophosphamide. *Gann.* 70:645-652.
- Stoner GD, Conran PB, Greisiger EA et al. (1986). Comparison of two routes of chemical administration on the lung adenoma response in strain A/J mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 82:19-31.
- Hicks RM, Chowanec J (1977). The importance of synergy between weak carcinogens in the induction of bladder cancer in experimental animals and humans. *Cancer Res.* 37:2943-2949.
- Hicks RM, Wright R, Wakefield JS (1982). The induction of rat bladder cancer by 2-naphthylamine. *Br J Cancer,* 46:646-661.

### 3. 4 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (CAS 番号 : 101-14-4)

#### 3. 4. 1 物理化学的性状

分子量 : 267.15	
外観 : 無色の結晶体または淡茶色のペレット	
沸点 : 378.9°C	融点 : 110°C、99-107°C
蒸気圧 : $3.9 \times 10^{-6}$ mmHg (MPBPWIN による計算、25°C)	溶解性 (水) : 13.9 mg/L (24°C)
オクタノール/水分配係数 (log P) : -	

#### 参考文献 :

環境省 (2009) 化学物質の環境リスク評価.第7巻

#### 3. 4. 2 体内動態・代謝など

##### 経皮曝露・経皮投与

事故で本物質の溶融液を上半身に浴びた労働者の調査では、4 時間後に尿中で 1,700 ppb の本物質のピーク濃度がみられ、半減期は 23 時間で、94%が 4 日以内に尿中に排泄された。また、毎日の尿中排泄量の約 35%が抱合体であった。剥離尿路上皮細胞で N-ヒドロキシ体の DNA 付加体が認められた (Osorio ら, 1990)。

ラットの背部に  $^{14}\text{C}$  で標識した本物質を  $0.8 \text{ mg/cm}^2$  を塗布した結果、72 時間で放射能の 2.54%が尿中に、6.35%が糞中に排泄され、尿中の放射性標識された物質の 0.008%が未変化体であった (Groth ら, 1984)。

イヌに放射性標識した本物質 10 mg を塗布 ( $25 \text{ cm}^2$ ) した結果、血中で放射能は検出されなかったが、24 時間で放射能の 1.3%が尿中に、0.62%が胆汁中に排泄され、塗布部の皮膚、脂肪、筋肉にそれぞれ 90、0.66、0.11%が残留し、24 時間後も尿中の放射能は緩やかな増加傾向にあった (Manis ら, 1984)。

##### 経口投与

ラットに  $^{14}\text{C}$  で標識した本物質 12 mg/kg を強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射能の 14.8%が尿中に、53.5%が糞中に排泄され、72 時間ではそれぞれ 16.5%、69.7%に達し、尿中の未変化体は尿中放射能の 0.84%とわずかで、吸収された本物質のほとんどが代謝されていた (Groth ら, 1984)。

ラットに放射性標識した本物質 5.5~5.6 mg を強制経口投与した試験でも 48 時間で 64~87%の放射能が糞尿中に排泄されたが、このうちのほとんどが 24 時間内に排泄されたもので、糞中には尿中よりも 1.5~3 倍多く、尿中の未変化体は投与量の 0.2%以下であった (Morton ら, 1988)。

ラットに<sup>14</sup>Cで標識した本物質 75 mg/kg を強制経口投与した 24 時間後の放射能は肝臓で最も高く、次に腎臓であったが、腎臓の放射能は肝臓の約半分しかなく、肺>脾臓>膀胱>精巣>脳>リンパ球の順で続き、放射能の半減期はグロブリン、全血、肝臓、肝 DNA でそれぞれ 14.3、16.7、4.4、11.1 日であった (Cheever ら, 1988)。7.5 mg/kg/day を 28 日間投与した場合には、肝臓で放射能の高い蓄積 (血中の約 12 倍) がみられ、75 mg/kg を単回投与した時よりも約 100 倍高く、放射能の半減期はグロブリン、アルブミン、全血、肝臓でそれぞれ 16.1、4.6、13.3、5.5 日であった (Cheever ら, 1991)。

### 吸入曝露

ヒトでは、呼吸域濃度 0.2~8.9 µg/m<sup>3</sup> に曝露した労働者の尿中で本物質が検出され、平日の就業前後の尿中濃度に有意な差がなく、週末の休日 (2 日間) を挟んだ尿中濃度も同程度の値であったこと、尿中濃度は気中濃度から推定した値を大きく上回っていたことから、本物質の半減期は比較的長く、吸入以外の曝露経路もあったと考えられている (Ichikawa ら, 1990)。

### その他の曝露経路

ラットに放射性標識した本物質 21 mg/kg を腹腔内投与した場合には、0~4、4~7 時間の尿中放射能は投与量のそれぞれ 3.2%、1.8%であったが、胆汁中への排泄は 0~4 時間が 28%、4~7 時間が 12.7%であった (Morton ら, 1988)。

ラットに放射性標識した本物質 0.49 mg/kg を静脈内投与した場合、1 時間後の放射能は小腸>肝臓>脂肪組織>肺>腎臓>皮膚>副腎の順で高く、1~4 時間後にピークのみられた小腸、脂肪組織、皮膚を除く主要組織では 10 分後にはピークに達しており、その後は 2 相性の減少が続いて 12、24、48 時間で投与量の 35.4、79.4、94.6%が糞尿中に排泄され、糞尿中放射能の 73.4%が糞中であつた (Tobes ら, 1983)。

イヌに放射性標識した本物質 10 mg を静脈内投与した結果では血中の未変化体、放射能は 2 相性を示して減少し、未変化体は 4~6 時間後に未検出となつて半減期は第 1 相が 0.09 時間、第 2 相が 0.7 時間であったが、放射能の半減期はそれぞれ 1.05、24.5 時間で、24 時間で、尿中に 46%、胆汁中に 32%が排泄された。両経路ともに放射能は肝臓、腎臓、脂肪、肺で高く、尿中放射能の約 0.5%が未変化体であり、静脈内投与の胆汁中で未変化体は検出されなかつた (Manis ら, 1984)。

### 代謝

本物質の代謝は主に肝臓のチトクローム P-450 を介して進行し (Butler ら 1989; Yun ら 1992)、①N-水酸化とその後の N-酸化、②N-アセチル化、③芳香環 (σ位) の水酸化、④メチレン基の水酸化とその後の酸化及び炭素鎖切断による経路が推定されており (Morton ら, 1988; Cheever ら, 1991; Kuslikis ら, 1991)、ラットやモルモット、ヒトでは N-水酸化、イヌでは σ位水酸化の比率が高く (Morton ら, 1988; Chen ら, 1989)、ヒトで N-アセチル化は

主要な経路ではない (Ducos ら, 1985;Cocker ら, 1988)。また、尿中代謝物の多くが硫酸やグルクロン酸の抱合体であるが、ラットでは硫酸抱合体 (Farmer ら 1981)、イヌでは *o*-ヒドロキシ体の硫酸抱合体 (Manis and Braselton1, 1984)、ヒトでは *N*-グルクロン酸抱合体 (Cocker ら, 1990) が主であった。

なお、事故で本物質を浴びた労働者の剥離尿路上皮細胞で *N*-ヒドロキシ体の DNA 付加体が認められており (Osorio ら, 1990)、そのメカニズムとして、肝臓で生成された *N*-ヒドロキシ体が遊離のまま膀胱に運ばれたか、膀胱の弱酸性下で *N*-グルクロン酸抱合体が加水分解されて遊離体を生じたものと考えられている (Kaderlik ら, 1993)。また、ラットの発がん性試験では、腫瘍の発生したラットの尿中本物質濃度は腫瘍の発生しなかったラットに比べて有意に高かったと報告されている (Kommineni ら, 1979)。

#### 参考文献：

- Groth DH., Weigel WW, Tolos WP, Brewer DE, Cheever KL, Burg JR (1984).  
4,4'-methylene-bis-ortho-chloro-aniline (MBOCA): absorption and excretion after skin application and gavage. *Environ. Res.* 34: 38-54.
- Morton KC, Lee MS, Siedlik P, 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.
- Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Begley KB, Savage, Jr. RE, Daniel FB (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.
- Cheever KL., DeBord DG, Swearingin TF (1991). 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA):  
the effect of multiple oral administration, route, and phenobarbital induction on macromolecular adduct formation in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 16: 71-80.
- Tobes MC, Brown LE, Chin B, Marsh DD (1983). Kinetics of tissue distribution and  
elimination of 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline) in rats. *Toxicol. Lett.* 17: 69-75.
- Manis MO, Williams DE, McCormack KM, Schock RJ, Lepper LF, Ng YC, Braselton WE  
(1984). Percutaneous absorption, disposition, and excretion of  
4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in dogs. *Environ. Res.* 33: 234-245.
- Ichikawa Y, Yoshida M, Okayama A, Hara I, Morimoto K(1990). Biological monitoring for  
workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline). *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 51: 5-7.
- Osorio AM., Clapp D, Ward E, Wilson HK, Cocker J (1990). Biological monitoring of a worker  
acutely exposed to MBOCA. *Am. J. Ind. Med.* 18: 577-589.
- Butler MA., Guengerich FP, Kadlubar FF (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.
- Yun CH, Shimada T, Guengerich FP (1992). Contributions of human liver cytochrome P450  
enzymes to the *N*-oxidation of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline). *Carcinogenesis.* 13:  
217-222.

- Kuslikis BI, Trosko JE, Braselton WE (1991). Mutagenicity and effect on gap-junctional intercellular communication of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) and its oxidized metabolites. *Mutagenesis*. 6: 19-24.
- Chen TH, Kuslikis BI, Braselton, Jr. WE (1989). Hydroxylation of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) by canine, guinea pig, and rat liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* 17: 406-413.
- Ducos P., Maire C, Gaudin R. (1985). 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*. 55: 159-167.
- Cocker J, Boobis AR, Davies DS (1988). Determination of the N-acetyl metabolites of 4,4'-methylene dianiline and 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) in urine. *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* 17: 161-167.
- Farmer PB, Rickard J, Robertson S (1981). The metabolism and distribution of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MBOCA) in rats. *J. Appl. Toxicol.* 1: 317-322.
- Manis MO, Braselton, Jr. WE (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.
- Cocker J, Boobis AR, Wilson HK, 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.
- Kaderlik KR., Talaska G, DeBord DG, Osorio AM, Kadlubar FF (1993). 4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline)-DNA adduct analysis in human exfoliated urothelial cells by <sup>32</sup>P-postlabeling. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2: 63-69.
- Kommineni C, Groth DH, Frockt IJ, Voelker RW, Stanovick RP (1979). Determination of the tumorigenic potential of methylene-bis-ortho-chloroaniline. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2:149-171.

### 3. 4. 3 毒性情報

#### 3. 4. 3. 1 ヒトの知見

##### (1) 急性毒性

本物質を取り扱っていた労働者 6 人中 2 人で軽度の頻尿及び血尿がみられ、1 週間以内に消失したが、労働者はトルエンジイソシアネートなどの他物質の曝露も受けており、本物質による影響とは断定できないとされている (Mastromatteo, 1965)。

本物質の溶解液が顔に吹きかかり、一部が口に入った労働者では、病院での処置時に両眼の結膜炎と診断され、眼や顔の灼熱感、胃症状の訴えや尿蛋白もみられたが、その後何事もなく、すばやく回復した (Hosein and Van Roosmalen, 1978)。



約 11 L の本物質溶液を上半身に浴びた労働者では、4 時間後の受診時に腕の日焼け感の訴えがあったものの紅斑はみられず、腎機能や肝機能に異常はなく、メトヘモグロビン血症や血尿、蛋白尿の出現もなかったと報告されている (Osorio ら, 1990)。

参考文献：

Mastromatteo E. (1965). Recent occupational health experiences in Ontario. *J. Occup. Med.* 7: 502-511.

Hosein HR, Van Roosmalen PB (1978). Acute exposure to methylene-bis-ortho chloroaniline (MOCA). *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 39: 496-497.

Osorio AM., Clapp D, Ward E, Wilson HK, Cocker J (1990). Biological monitoring of a worker acutely exposed to MBOCA. *Am. J. Ind. Med.* 18: 577-589.

## (2) 疫学研究

米国の化学工場で 1969 年から 1979 年に本物質に曝露された労働者 540 人を対象にした膀胱がんのスクリーニング調査結果をもとに、200 人について膀胱鏡検査を行ったところ、3 人に膀胱がんが見つかった。3 人は高濃度曝露を受ける職場で 1.5 ヶ月～1 年間働いていた 28 才、29 才、44 才の男性労働者で、このうち 20 代の 2 人は他の化学工場での勤務実績のない非喫煙者であった。膀胱がんの潜伏期間は平均 20 年以上と長い、25～29 才男性での年間発生率は 1/100,000 とわずかであることから、本物質の曝露によるものと考えられた。なお、これらの労働者では、尿沈渣の細胞診や尿潜血反応の成績に異常はなかった (Ward ら, 1988, 1990)。

台湾で 2 年前から発作性顕微血尿の症状があり、2 ヶ月前から血尿を伴った夜間頻尿 (約 5 回/夜) がみられるようになった 52 才の化学工場労働者が来院したため、経静脈性尿路造影検査を行ったところ、膀胱容積の半分を占める腫瘤影がみられ、膀胱鏡検査の結果、□度の湿潤型移行上皮癌が明らかになった。患者は非喫煙者でブラックフット病 (ヒ素中毒の風土病) 発生地域外に居住しており、時折農作業で農薬を使用する程度であったが、来院前の 14 年間は本物質の製造工程で働いており、作業時にはマスクや手袋等の防護具を着用していなかった。このため、同工場を調査した結果、本物質の気中濃度は患者が作業していた精製工程で 0.23～0.41 mg/m<sup>3</sup> と最も高く、次いで洗浄工程 (< 0.02～0.08 mg/m<sup>3</sup>)、中和工程 (< 0.05～0.06 mg/m<sup>3</sup>) の順であり、精製工程の気中濃度はアメリカの管理濃度を上回っていた。また、工場労働者 10 人の尿中濃度も 267.9～15,701.1 µg/g-cre と高く、10 人全員が米国の管理濃度を上回っていた。これらのことから、本物質の吸入又は経皮吸収による膀胱癌の発生と診断された (Liu ら, 2005)。

膀胱がんを含むヒトの発がんプロセスの一つに DNA の酸化的損傷が考えられていることから、本物質を製造する台湾の 4 工場の労働者 158 人を対象に、労働者を職種から本物質の曝露群 57 人と非曝露群 101 人の 2 群に、又は本物質の尿中濃度 20 µg/g-cre を基準にして高濃度群 45 人 (平均 278 µg/g-cre) と低濃度群 108 人 (平均 1.86 µg/g-cre) の 2 群に分け、DNA が酸化的損傷を受けて生成される 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) の血漿中濃度

を比較した。その結果、いずれの場合も両群の 8-OHdG 濃度に有意な差はなく、むしろ性や年齢、喫煙等の交絡要因を調整した後の 8-OHdG 濃度は曝露群又は高尿中濃度群の方が低かったが（有意差なし）、年齢や性、喫煙と 8-OHdG 濃度との間には有意な正の関連があり、喫煙者の 8-OHdG 濃度は非喫煙者よりも高い傾向にあった。このため、本物質による発がんは DNA の酸化損傷によるものではないことが示唆された（Chen ら, 2007）。

ヒトの遺伝子傷害性に関して 1999～2001 年に報告された 71 報をレビューすると、特定の標的組織を対象にしたものが 14%、標的組織と関連があると考えられるものが 18%であった。本物質は膀胱がんの原因物質として疑われていることから、本物質を使用するポリウレタン製造工場の労働者 12 人、対照群 18 人から採取した尿沈渣中の剥離尿路上皮細胞と末梢血リンパ球について小核数を調べた結果、ともに曝露群の労働者で多くみられた（Murray and Edwards, 2005）。

#### 参考文献：

- Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HG, Fink B, Koss L, Osorio AM, Schulte P (1988). Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA. *Am. J. Ind. Med.* 14: 267-272.
- Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HB, Fink B, Koss L, Osorio AM, Schulte P (1990). Screening workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. *J. Occup. Med.* 32: 865-868.
- Liu CS, Liou SH, Loh CH, Yu YC, Uang SN, Shih TS, Chen HI (2005). Occupational bladder cancer in a 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA)-exposed worker. *Environ. Health Perspect.* 113: 771-774.
- Chen HI, Liou SH, Ho SF, Wu KY, Sun CW, Chen MF, Cheng LC, Shih TS, Loh CH (2007). Oxidative DNA damage estimated by plasma 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG): influence of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) exposure and smoking. *J. Occup. Health.* 49: 389-398.
- Murray EB, Edwards JW (2005). 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.* 20: 163-176.

### 3. 4. 3. 2 実験動物の知見

#### (1) 急性毒性

動物種	曝露経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,140 mg/kg (RTECS)
ラット	経口	LD	2,000 mg/kg (化学物質点検推進連絡協議会)
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	640 mg/kg (RTECS)
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	> 5,000 mg/kg (RTECS)

#### 参考文献：

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

化学物質点検推進連絡協議会 (2005). 4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン)のラットを用いる単回経口投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告. 12 巻.

#### (2) 反復投与毒性

経皮投与についての知見は得られなかった。

経口投与の知見として、以下を示した。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、0.4、2、10、50 mg/kg/day を交配 14 日前から交配期間を通して雄は 42 日間、雌は妊娠、分娩を通して哺育 4 日までの 42～55 日間強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 以上の群の雄の脾臓で中程度のヘモジデリン沈着の増加、雌で血清総タンパク及びアルブミンの減少、腎臓相対重量の増加に有意差を認め、雄の尿細管では好塩基性変性の程度や発生率に増加傾向がみられた。50 mg/kg/day 群では雌雄で投与後に流涎がみられ、雌雄でメトヘモグロビンの増加、赤血球数の減少、雄でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血清総タンパク、アルブミンの減少、網赤血球数、血小板、総コレステロールの増加、雌でハインツ小体保有赤血球、LDH、 $\gamma$ -GTP の増加、A/G 比の減少などに有意差を認めた。また、50 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓、脾臓、雌の甲状腺で相対重量の有意な増加、雌雄の肝細胞で腫大、脂肪変性の発生率に有意な増加を認め、雌雄の脾臓で髓外造血の亢進、ヘモジデリン沈着、雄で肝細胞壊死の発生率にも増加傾向がみられた (化学物質点検推進連絡協議会, 2005)。環境省 (2009) では、この結果から NOAEL を 2 mg/kg/day とし、リスク評価を実施している。

雌のビーグル犬 6 匹を 1 群とし、0、100 mg/日 (8～15 mg/kg/day) を週 3 日で 6 週間強制経口投与し、その後は週 5 日に変更して 9 年間投与した結果、投与群の 4 匹の膀胱で乳頭状移行上皮癌、1 匹の尿道で移行上皮癌及び腺癌を認め、尿道腫瘍は肝臓に転移していたが、乳頭状移行上皮癌は膀胱壁の筋肉層に浸潤せず、転移しなかった。対照群の 6 匹で膀胱腫瘍の発生はなかった。アセチル転位酵素をもたないイヌで膀胱がんが発生したことは、遺伝的にアセチル化が遅い体質のヒトで発がんの危険性が大きいことを意味すると考えられた (Stula ら, 1976)。ATSDR (1994) は、肝臓の影響をエンドポイントとして、LOAEL 10 mg/kg/day を

設定し、不確実係数 3,000（種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 10、データベースの限界で 3）を適用して、経口曝露の慢性 MRL を  $3 \times 10^{-3}$  mg/kg/day と設定している。

参考文献：

化学物質点検推進連絡協議会（2005）：4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン)のラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験。化学物質毒性試験報告。12: 188-202.

環境省（2009）化学物質の環境リスク評価。7巻。

Stula EF, Barnes JR, Sherman H, Reinhardt CF, Zapp Jr. JA (1978). Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MOCA). J. Environ. Pathol. Toxicol. 1: 31-50.

ATSDR(1994). Toxicological Profile for 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline),MBOCA.

### （3）生殖発生毒性

経皮投与の知見は得られなかった。経口投与の知見を以下に示した。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、0.4、2、10、50 mg/kg/day を交配 14 日前から交配期間を通して雄は 42 日間、雌は妊娠、分娩を通して哺育 4 日まで（42～55 日間）強制経口投与した結果、50 mg/kg/day 群の雌で妊娠 14 日から 20 日の体重は有意に低かったが、性周期（雌）や交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床率、出産率、分娩率、分娩及び哺育状態に影響はなかった。また、総出産仔数や新生仔数、性比、出生率、体重、形態及び哺育 4 日生存率にも影響はなかった。この結果から、NOAEL は 50 mg/kg/day であった（化学物質点検推進連絡協議会、2005）。

参考文献：

化学物質点検推進連絡協議会(2005). 4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン)のラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験。化学物質毒性試験報告。12: 188-202.

### （4）発がん性

経皮投与の知見は得られなかった。

経口投与について、以下の知見を示した。

Sprague-Dawley ラット雄 25 匹、HaM/ICR マウス雌雄各 25 匹を 1 群とし、ラットには 0、0.05、0.1%（0、25、50 mg/kg/day 相当）、マウスには 0、0.1、0.2%（0、130、260 mg/kg/day 相当）の濃度で 18 ヶ月間混餌投与した後にさらに 6 ヶ月間飼育した結果、ラットでは有意な発生率の増加を示した腫瘍はなかったものの、0.05%以上の群の肺で 3/22、4/19 匹に腺腫症、1/22、1/19 匹に腺癌、肝臓で 1/22、4/19 匹に肝細胞癌などがみられた。マウスでは、0.1%以上の群の雌で肝細胞癌の発生率に有意な増加（9/21、7/14 匹）を認め、0.2%群の肝臓では 4/14 匹に血管腫、2/14 匹に血管肉腫もみられた。雄マウスでは 0.1%以上の群で肝臓の血管腫や血管肉腫、0.2%群で腎臓癌の発生増加がみられた（Russfield, 1975）。