資料２

文献 No. 1

文献名	Role of N-acetyltransferase 2 acetylation polymorphism in 4, 4'-methylene bis (2-chloroaniline) biotransformation. （4、4'-メチレンビス（2-クロロアニリン）の生体内変化における N-アセチルトランスフェラーゼ２アセチル化多型性の役割）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　㋑　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ　概要 （背景・目的等）	芳香族アミンのアセチル化代謝には直接の *N*-アセチル化と *N*-水酸化された後の *O*-アセチル化が知られているが、それらを触媒する酵素として NAT1 と NAT2 がある。グループ１の発がん物質である MOCA 代謝における NAT の役割は不明であった。そこで本研究では、ウサギの肝サイトゾル、ヒト組み換え NAT、凍結ヒト肝細胞を用い、MOCA のアセチル化代謝について検討を行った。その結果、MOCA はヒト NAT2 に対して NAT1 よりも４倍高い親和性（Km＝48 μM）を示した。また、NAT2 の 15 種類の変異体での検討を行ったところ、MOCA のアセチル化体の生成速度は rapid acetylator で高く、slow acetylator で低いことが示され、NAT2 のアセチル化活性に相関した。また、ヒト肝細胞でも同様の結果となった。このことより、MOCA のアセチル化には NAT2 が主に関与していることが明らかになり、NAT2 の遺伝子多型がアセチル化体の生成量に影響を及ぼすことが示された。
Ⅱ　結論	NAT2 が MOCA のアセチル化代謝に重要な役割を果たし、MOCA のリスク評価には NAT2 の遺伝子多型を考慮する必要があることが示唆された。

Ⅲ　考察

ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	－
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	－
膀胱がん発症までの潜伏期間	－

ばく露経路	–
その他	

文献 No. 2

文献名	Cancer incidence and exposure to 4,4'-methylene-bis-ortho-chloroaniline (MbOCA). （がん発生率及び4,4'-メチレンビス-オルト-クロロアニリン（MbOCA）へのばく露）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ　概要 （背景・目的等）	イギリスのポリウレタン製造工場7ヶ所に1973～2000年に入職した男性308名（従事期間12ヶ月以上、メンテナンス作業者を含む）について、2007年末までの死亡・がん登録の情報を収集した。膀胱癌による死亡1名、罹患2名を認めたが、標準化死亡比・罹患比は統計学的に有意でなかった。
Ⅱ　結論	ポリウレタン製造作業者に膀胱癌発症を認めたが、罹患率に有意差を認めなかった。

Ⅲ　考察

ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	記載なし。 （参考：監督官庁が2005～2006年に実施した調査によれば、MbOCA取扱工場20ヶ所（本研究対象を含む）の作業後の尿中MBOCA濃度は1977年50μmol/molCrから1995～2006年10μmol/molCr未満まで低下した）
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	個別の事例の報告のみ。 1例目：10年間従事。23年後に膀胱癌を発症。喫煙不明。 2例目：6年間従事。12年後に膀胱癌を発症。過去に喫煙。
膀胱がん発症までの潜伏期間	個別の事例の報告のみ。 1例目：10年間従事。23年後に膀胱癌を発症。 2例目：6年間従事。12年後に膀胱癌を発症。
ばく露経路	保護具着用に関する記載なし。 一般論として、主に経皮吸収との指摘あり。
その他	入職時の喫煙者は161名中68名（43%）。 上皮内腫瘍に関するデータは示されていない。

文献 No. 3

文献名	Oxidative DNA damage estimated by plasma 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG): influence of 4, 4'-methylenebis (2-chloroaniline) exposure and smoking. （血漿 8-ヒドロキシデオキシグアノシン（8-OHdG）で推定される酸化的 DNA 損傷：4, 4'-メチレンビス（2-クロロアニリン）ばく露と喫煙による影響）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ　概要 （背景・目的等）	文献 No.5 の追加研究。台湾の MbOCA 製造工場 4 ヶ所で協力者を募集し、血漿 8OH-dG を測定した。MbOCA 取扱（製造、ラボ）作業者 57 名は非取扱作業者 101 名と有意差を認めなかった。尿中 MbOCA 濃度と血漿 8OH-dG 濃度に有意な相関を認めなかった。
Ⅱ　結論	酸化的 DNA 損傷は MbOCA の発癌過程に重要な役割を果たしていない。
Ⅲ　考察	
ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	尿中 MbOCA 濃度と血漿 8OH-dG 濃度に有意な相関を認めなかった。
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	記載なし。
膀胱がん発症までの潜伏期間	膀胱癌発症を調べていない。
ばく露経路	記載なし。
その他	血漿 8OH-dG 濃度は喫煙者で有意に高かった。

文献 No. 4

文献名	Differential induction of micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis-(2-chloroaniline) (MOCA) and bitumen fumes. (4, 4'-メチレンビス-(2-クロロアニリン)(MOCA)及びビチューメン煙霧にばく露した作業員の末梢リンパ球及び剥離尿路上皮細胞における小核の特異誘導)
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ　概要 （背景・目的等）	南オーストラリアのポリウレタン製造工場 4 ヶ所の MOCA 曝露作業者 12 名から作業開始前と作業後に尿と血液を採取し、尿路上皮細胞とリンパ球の小核を計測し、道路舗装会社の Bitumen 曝露作業者 12 名と病院店員 18 人と比較した。尿路上皮細胞の小核出現頻度は MOCA 曝露作業者（14.27/1000）、Bitumen 曝露作業者（11.99/1000）、病院店員（6.88/1000）の順で有意差を認めた。リンパ球の小核出現頻度は異なった。
Ⅱ　結論	標的組織を適切に選ぶと、リスク検出感度が高くなる。

Ⅲ　考察

ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	記載なし。
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	記載なし。
膀胱がん発症までの潜伏期間	膀胱癌発症を調べていない。
ばく露経路	記載なし。

その他	喫煙者の割合はMOCA曝露作業者41.7%、Bitumen曝露作業者50.0%、病院店員31.6%であった。 おなじ対象集団の研究結果を追加文献2に掲載。

文献 No. 5

文献名	Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. （台湾の作業員の 4, 4'-メチレンビス（2-クロロアニリン）ばく露による膀胱がんのスクリーニング及びモニタリング）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ 概要 （背景・目的等）	台湾の MbOCA 製造工場 4 ヶ所で MbOCA 取扱（製造、梱包、ラボ）作業者 70 名（従事期間 7.0±6.1 年）に尿スクリーニング検査（潜血、細胞診、腫瘍マーカーNM22）を行い、非取扱作業者 92 名と比較した。取扱作業者 1 名が肉眼的血尿で膀胱癌（浸潤性移行上皮癌）と診断、2 名が細胞診で膀胱癌疑い（精査を拒否）となったが、有所見率に有意差を認めなかった。
Ⅱ 結論	尿スクリーニング検査の有所見率に有意差を認めなかった。

Ⅲ　考察

ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	記載なし。 （参考：作業環境中の MbOCA 濃度は精製 0.23～0.41mg/m^3、洗浄 0.02～0.08mg/m^3 未満の順に高かった）
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	個別の事例の報告のみ。 診断例：14 年間従事。23 年後に膀胱癌を発症。喫煙なし。保護具着用なし。
膀胱がん発症までの潜伏期間	個別の事例の報告のみ。 診断例：14 年間従事。23 年後に膀胱癌を発症。
ばく露経路	ほとんどの行程を閉鎖空間で自動的に実施。ただしパイプやタンクに漏出箇所あり。 作業時に長手袋と保護マスクを着用。 吸入か経皮吸収との指摘あり。
その他	喫煙者の割合は MbOCA 取扱作業者 48%、非取扱作業者 40%で有意差を認めなかった。 診断例については症例報告として追加文献 1 に別途掲載。

文献 No. 6

文献名	Occupational bladder cancer in a 4,4 -methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA)-exposed worker. （4, 4’-メチレンビス（2-クロロアニリン）（MBOCA）ばく露作業員における職業性膀胱がん）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　(カ) その他（症例報告 ）
Ⅰ 概要 （背景・目的等）	52 才男性　MBOCA 生産工場で 14 年間勤務。非喫煙者。MBOCA 精製作業に従事していたが、本研究ではこの工場の各エリアの気中濃度の測定、従事員の生物学的モニタリングを実施してばく露状況を確認している。
Ⅱ 結論	本事例が従事していた MBOCA の精製作業エリアは 0.23～0.41mg/m³と最も高く、従業員 10 名の尿中から 267.9～15701.1 μg/g クレアチニン（平均 5544）と、米カリフォルニア州の OSHA の基準値 100 μg/g をはるかに越えていた。
Ⅲ 考察	
ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	MBOCA 気中濃度や作業者の尿中 MBOCA 濃度から本事例は MBOCA ばく露の可能性が高く、PPE も着用せず 14 年間ばく露したことから膀胱がん発症のリスクは高い。
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	14 年間、PPE も着用せず MBOCA ばく露していた。
膀胱がん発症までの潜伏期間	1987～2001 年の間従事して、2 年間肉眼的血尿を伴う夜間頻尿の既往や自覚症状を無視して膀胱がんが発見される。
ばく露経路	経気道と経皮
その他	

文献 No. 7

文献名	Occupational applications of a human cancer research model. （ヒトがん研究モデルの職業的応用）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　○ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　○オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ　概要 （背景・目的等）	本研究の目的は、職業性化学物質について膀胱がんを引き起こす可能性があるかどうかを短期間で決定するモデルを作るために、発がん性分類で 2A となっている MOCA を膀胱癌を引き起こす物質として適当と考え、更にその代謝物 N-OH-MOCA が膀胱における最終の発がん性物質であると考えられているために、N-OH-MOCA を被験物質とし、ヒト尿路上皮細胞に曝露し、腫瘍細胞増殖に関連するオルニチンデカルボキシラーゼ活性を測定し、その後、曝露された細胞をヌードマウスに移植し、腫瘍を形成するかどうか調べた。その他付加体の形成、蛋白質の変化についても検討している。
Ⅱ　結論	ヒト尿路上皮細胞の形質転換株に N-OH-MOCA を曝露し、10μM に曝露された細胞にてオルニチンデカルボキシラーゼ活性の上昇が、陽性対象のアミノビフェニルと同程度に見られた（対照、2.5 μM, 5 μM 曝露より高値）。この細胞をヌードマウスに移植したところ、最初の実験では腫瘍形成が見られたが、再現性はなかった。10μM に曝露されたヒト尿路上皮細胞の形質転換株から N-OH-MOCA－DNA 付加体が検出された。

Ⅲ　考察

ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	（－）（但し、in vitro 実験ではあるが、10μM の曝露で、腫瘍細胞増殖に関連する酵素の上昇は見られている）
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	（－）
膀胱がん発症までの潜伏期間	（－）
ばく露経路	（－）
その他	MOCA が職業性膀胱がんを起こす可能性の高い物質とされ、N-OH-MOCA が膀胱における発がん物質と考えられている。

文献 No. 8

文献名	Aromatic amines and cancer. （芳香族アミンとがん）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　㋕　その他（レビュー論文）
Ⅰ　概要 （背景・目的等）	芳香族アミンとがんリスクの関係性についての疫学的根拠をレビュー。 芳香族アミンの職業ばく露との関係について：西洋諸国の一部地域では膀胱がん発症原因の最大 25%を占めるとの報告がある。発展途上国の特定の地域ではより高い可能性がある。 また、喫煙との関係では、タバコに含まれる PAH など他の物質よりも芳香族アミンの方が膀胱がん発症への寄与が高く、当該リスクは、N-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子型などの代謝多型により調節される。 膀胱がんには一貫した性差がある。既知の危険因子をも考慮の上、男女差の生物学的な原因について検討すべきである。
Ⅱ　結論	喫煙者での膀胱がん発症リスクに芳香族アミンが寄与するというエビデンスは増えている。
Ⅲ　考察	
ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	—
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	—

膀胱がん発症までの潜伏期間	—
ばく露経路	—
その他	ＩＡＲＣ分類では、ベンジジン系染料及び MOCA（4, 4'-メチレンビス 2-コロロアニリン）は実験動物での証拠レベルが高いため、「おそらく」発がん性があると考えられるグループ 2A に含まれ、2 種類の職業性化学物質（2-ナフチルアミン及びベンジジン）、1 種類の薬剤（クロルナファジン）、及び 2 種類の製造工程（オーラミン及びマゼンタの製造）は、ヒトでの発がん性の「十分な」証拠に基づいてグループ 1 に含められた。

文献 No. 9

文献名	Neoplastic transformation and DNA-binding of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in SV40-immortalized human uroepithelial cell lines. （SV40 不死化ヒト尿路上皮細胞株における 4,4'-メチレンビス（2-クロロアニリン）の腫瘍性形質転換と DNA 結合）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　㋑　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　㋔　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ　概要 （背景・目的等）	MOCA の主要代謝物 *N*-水酸化体（*N*-OH-MOCA）の腫瘍形成作用について、芳香族アミンによる膀胱がん発症を評価する上で有用と言える SV40 不死化ヒト尿路上皮細胞(SV-HUC.PC）を用いて検討した。*N*-OH-MOCA は SV-HUC.PC に対して濃度依存的に毒性を示し、その LD_{50} は 4.5 μM だった。次に、*N*-OH-MOCA を SV-HUC.PC 細胞に暴露した後、その細胞をヌードマウスに移植したところ一部のマウスにがん形成が認められた。また、*N*-OH-MOCA を SV-HUC.PC に添加後の細胞から DNA を分離し、^{32}P ポストラベリング法により付加体の解析を行ったところ、主付加体として *N*-(deoxyadenosine-3'5'-bisphospho-8-yl)-4-amino-3-chlorobenzyl alcohol が、副付加体として *N*-(deoxyadenosine-3'5'-bisphospho-8-yl)-4-amino-3-chlorotoluene を同定した。これは細胞のサイトゾル（アセチル CoA 存在下）あるいは化学的な系で DNA と *N*-OH-MOCA を作用させたときに生成する付加体と同一のものだった。従って、*N*-OH-MOCA から生成するニトレニウムイオンが活性種となって DNA と結合した可能性がある。以上のことより、MOCA によるヒト膀胱がんの発生のメカニズムとしてこれらの DNA 付加体が関係していることが強く示唆された。
Ⅱ　結論	MOCA は *N*-水酸化された後に DNA と付加体を形成し、それにより発がん作用を示すと考えられる。
Ⅲ　考察	
ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	-
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	-

膀胱がん発症までの潜伏期間	−
ばく露経路	−
その他	*In vitro* のデータではあるが、MOCA の主要代謝物 *N*-水酸化体は尿路上皮細胞に対して濃度依存的に毒性を示し、その LD_{50} は 4.5 μM だった。

文献 No.10

文献名	Case study ″carcinogens:″ the MBOCA TLV example. （ケーススタディ「発がん物質:」 MBOCA TLV の例）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 ○エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ 概要 （背景・目的等）	ACGIH（米国衛生専門家会議）の TLV 委員会が、Ward et al.の 1988 年の症例報告（MBOCA の曝露により 3 人の労働者に膀胱に腫瘍（悪性ではない）が発生した）に基づき、委員会によるがんカテゴリーを、ヒトの発がん物質に再分類しようと提案したことに対し、著者が、この 3 症例について、化学工場から提供されたデータ等に基づき、他の膀胱腫瘍を引き起こす化学物質への曝露がなかったか、再検討したものである。
Ⅱ 結論	症例となった労働者 3 人は、膀胱腫瘍の原因となるポリ臭化ビフェニル、アニリン、o-トルイジン、4-クロロ-o-トルイジン、4,4-メチレンジアニリンを含む多くの化学物質にばく露されている可能性があった。曝露期間の短さもあり、Ward の症例報告は、MOCA がヒトに対する発がん物質であるとする根拠にはならないと結論される。

Ⅲ　考察

ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	（－）Ward et al.（1988)の症例の再評価であるので、直接の記述なし。ただし膀胱癌ではなく、良性腫瘍の症例
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	症例１：MBOCA への曝露は 1 カ月半 症例２：直接の言及はないが、化学工場に 9 カ月雇用されたが、その半分はポリ臭化ビフェニルの製造工場 症例３：MBOCA に曝露される作業は 10 カ月行ったが、就業日は計 30 日 （膀胱の良性腫瘍の症例であること、他の物質への曝露があることから否定的）
膀胱がん発症までの潜伏期間	（－）良性腫瘍なので、膀胱がんは発生していない
ばく露経路	（－）Ward et al.（1988)の症例の再評価であるので、直接の記述なし。
その他	Ward et al.（1988)は、MBOCA がヒトの膀胱がんを引き起こす論拠にはならないとする論文

文献 No. 11

文献名	4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline)-DNA adduct analysis in human exfoliated urothelial cells by 32P-postlabeling.) (32P-ポストラベリングによるヒト剥離尿路上皮細胞における 4,4'-メチレン-ビス(2-クロロアニリン)-DNA 付加物解析)
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　㋑　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　㋔　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ 概要 （背景・目的等）	MOCA を暴露した労働者の尿中から MOCA やその代謝物の存在は十分に立証されており、また様々な動物実験データより、MOCA はヒト膀胱がんを誘発物質であることが示唆されている。*In vitro* の実験では、MOCA は *N*-水酸化体に代謝された後 DNA と結合し、*N*-(deoxyadenosine-8-yl)-4-amino-3-chlorobenzyl alcohol が生成すること、そしてイヌに MOCA を投与後の膀胱上皮においてこの付加体が生成することが明らかになっている。しかし、MOCA に暴露されたヒトにおける DNA 付加体形成に関する情報はない。そこで本研究では、ヒトの尿サンプル（事故で MOCA を暴露してしまった 30 歳男性由来）から、剥離した尿路上皮細胞を採取し、^{32}P ポストラベリング法を用いて MOCA の DNA 付加体の検出を試みた。その結果、*in vitro* で調製した DNA 付加体である *N*-(deoxyadenosine-8-yl)-4-amino-3-chlorobenzyl alcohol と一致する付加体を検出した。MOCA 暴露から 4 時間後に付加体の量は高くなり（516 adducts/10^8 nucleotides)、その後急激に減少したが投与後 96 時間まで検出された。この結果は、MOCA がヒトの膀胱内でも DNA 損傷を引き起こすこと、また、この定量的評価がヒトの尿サンプルを使って非侵襲的に可能であることを示している。
Ⅱ 結論	本研究では、尿サンプルを使った ^{32}P ポストラベリング法により、MOCA の暴露によって誘発される DNA 損傷すなわち DNA 付加体を測定するための非侵襲的方法を開発した。この方法は、膀胱で形成された DNA 付加体を検出することで、MOCA の職業的暴露に関連した潜在的ながんリスクを評価するための重要なツールとなり得る。

Ⅲ　考察

ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	-
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	-

膀胱がん発症までの潜伏期間	–
ばく露経路	–
その他	MOCA を暴露したヒトの尿サンプル中の尿路上皮細胞から DNA 付加体が検出された。

文献 No.12

文献名	Screening workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. （膀胱鏡検査により膀胱がんのために 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline)に曝露された労働者のスクリーニング）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 (エ) 疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ 概要 （背景・目的等）	1969～79 年に MBOCA を生産していた工場で膀胱がんのスクリーニング調査を行い、追跡した結果を報告する。対象者 552 名（うち 20 名は生産中止後に雇用）に作業歴や健康状態の電話インタビューと尿サンプルの郵送回収をスクリーニングとした。
Ⅱ 結論	3 例の膀胱腫瘍（28 才、29 才、44 才のいずれも男性）を確認した。インタビューには 452 名、尿スクリーニングには 385 名が参加して一部の者に膀胱鏡検査を実施して 3 名が発見された。
Ⅲ 考察	
ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	28 才はパイプフィッター、メンテナンスに 1 年間従事、29 才男性は反応炉のオーブン操作や製品袋づめに 9 ヶ月従事、44 才は MBOCA 生産に 1.5 ヶ月従事。3 番目のみ元喫煙者で他は非喫煙者。
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	28 才･･･1 年、29 才･･･9 ヶ月、44 才･･･1.5 ヶ月
膀胱がん発症までの潜伏期間	28 才･･･8 年、29 才･･･11 年、44 才･･･16 年
ばく露経路	経気道と経皮ばく露
その他	1979 年以降、この工場で MBOCA は製造されていないため、多くの労働者が工場を離れたため、集団として追跡するのは困難をきわめ、研究を中止している。スクリーニング検査として用いた尿サンプルやインタビュー等の方法に疑問が残った。

文献 No. 13

文献名	Biological monitoring of a worker acutely exposed to MBOCA. （MBOCA に急性曝露された労働者の生物学的モニタリング）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（症例事例検討 ）
Ⅰ 概要 （背景・目的等）	MBOCA に暴露された30才の男性ポリウレタン労働者における尿中 MBOCA 経時的測定結果に基づく生物学的半減期の報告である。 MBOCA は、他の既知の膀胱発がん物質との化学的類似性、および複数の動物種における発がん性に基づいて、ヒト発がん物質であると疑われている。 ヒトにおける MBOCA の長期健康影響に関する情報は乏しい。Linch らによる 1971 年の研究では、MBOCA に暴露した作業員での膀胱腫瘍診断の増加は認められなかった。観察された労働者数が少なく、最初の MBOCA 曝露からの観察期間が比較的短いものであった。NIOSH が実施した最近の前向き研究でも、労働者における MBOCA 発がん性の問題が検討されている[Ward ら、1988]。MBOCA 製造作業員 540 人のうち 3 人に低悪性度乳頭腫瘍が診断された。3 症例とも MBOCA 工場で 1 年未満雇用されており、腫瘍は MBOCA への最後の曝露から約 10 年後に発見された。このうち 2 例は、喫煙歴のない 30 歳未満の男性であった。これらの結果は、MBOCA がヒトにおいて膀胱腫瘍を誘発するという仮説と一致する。
Ⅱ 結論	動態情報から、尿中の MBOCA の半減期は、比較的短く約 23 時間と思われる。曝露された労働者の尿中 MBOCA 濃度の日常的モニタリングは、尿中 MBOCA の分析がタイムリーに行われない限り、急性曝露によるピーク濃度を見逃す可能性がある。尿中 MBOCA 濃度は最近の曝露の指標として使用すべきであり、サンプリングの数日以上前に発生した曝露の評価には使用すべきではない。
Ⅲ 考察	
ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクと	—

の関係	
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	—
膀胱がん発症までの潜伏期間	—
ばく露経路	胸部、腹部、四肢に溶融 MBOCA を数秒噴射
その他	

文献 No. 14

文献名	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. （ラット in vivo による 4,4'-methylene-bis-2-chloroaniline (MOCA) の代謝とラットおよびヒト肝ミクロソームによる N-hydroxy MOCA の生成）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　㋑　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ　概要 （背景・目的等）	MOCA の代謝経路を検討した。[^{14}C]MOCA を CD ラットに経口投与後、尿中未変化体排泄率は 0.2%以下であり、尿中には硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体の存在が示された。一方、胆汁での主代謝物は *N*-グルクロン酸抱合体だった。*In vitro* 実験において、ラットおよびヒト肝ミクロソームでの主代謝経路は *N*-水酸化だった。しかし、*N*-水酸化代謝物の生成速度は 2-アミノフルオレンのような他の芳香族アミンに比べると低いようである。他の代謝物として、芳香環水酸化体（5 位の水酸化体）やメチレン部位の水酸化体が見られたが、これらはラットにおいてそれなりの量生成したが、ヒトにおいては微量代謝物だった。また、メチレン架橋部分が切断された代謝物も検出された。
Ⅱ　結論	本研究では MOCA の *in vivo*（ラット）および *in vitro*（ラット、ヒト）代謝に関する情報を示した。代謝物として*は N*-水酸化体が最も重要であり、これが MOCA の発がん性に重要な役割を果たしていると言える。
Ⅲ　考察	
ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	－
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	－
膀胱がん発症までの潜伏期間	－
ばく露経路	－
その他	

文献 No. 15

文献名	Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA. （MBOCA に職業曝露された 2 人の若年男性における膀胱腫瘍）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　(カ) その他（症例報告）
Ⅰ 概要 （背景・目的等）	1968～79 年にミシガン州の化学工場で MBOCA にばく露した労働者 540 人のスクリーニングを実施した。この工場はクロロアニリンを合成して MBOCA を生産する工場である（184～580 トン/年）。
Ⅱ 結論	2 名で膀胱の非侵しゅう性乳頭腫瘍が発症した。28 才男性と 29 才男性で非喫煙者である。
Ⅲ 考察	
ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	28 才男性は 1978 年の 1 年間、パイプフィッター、メンテナンスに従事。火傷等から手を守るために手袋はしていたが、ばく露の可能性はある。29 才男性は 1976 年の 9 ヶ月間、生産工場でオーブン操作と袋づめに従事。呼吸保護具（＋）手袋とオーバーオール（＋）。
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	2 人とも 1 年程度
膀胱がん発症までの潜伏期間	ばく露終了から 28 才男性は 8 年、29 才男性は 11 年後に発症
ばく露経路	経気道と経皮
その他	2 例とも膀胱鏡検査で検出された小さな低悪性度の非浸潤性病変。この論文作成中に 3 例目の膀胱腫瘍が発症。

文献 No.16

文献名	DNA binding of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA) in explant cultures of human and dog bladder. （イヌ膀胱の外植片培養における 4,4′ -メチレン-ビス(2-クロロアニリン)の結合）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア ＩＡＲＣによる発がん性分類　㋑ 代謝・遺伝毒性　ウ 動物実験結果 エ 疫学調査　㋔ 発がんのメカニズムの推定　カ その他（　　）
Ⅰ 概要 （背景・目的等）	MOCA は既知の膀胱がん誘発物質と類似した化学構造を持ち、実際にイヌにおいて膀胱腫瘍を引き起こすことが知られている。本研究では、イヌおよびヒトの膀胱の移植片に様々な濃度の[^{3}H]MOCA を添加した後培養し、DNA に対する結合を比較した。その結果、濃度依存的に MOCA は DNA と結合した。また、イヌとヒトとの比較においては、ヒトの膀胱由来の移植片で培養した方が結合量は高かった。
Ⅱ 結論	本結果は、MOCA はヒト膀胱に対し遺伝子損傷を誘発する可能性を示唆し、MOCA の職業的暴露に対して警鐘を鳴らすものである。

Ⅲ 考察

ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	-
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	-
膀胱がん発症までの潜伏期間	-
ばく露経路	-
その他	MOCA をヒト膀胱の移植片に加え培養したところ DNA への結合量は、0.1 μM で 1.1 pmol/mg DNA、1 μM で 8.6 pmol/mg DNA、10 μM で 24 pmol/mg DNA だった。

文献 No. 17

文献名	4,4'-Methylenebis (2-chloroaniline): an unregulated carcinogen. （規制されていない発がん物質）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　(カ) その他（文献レビュー）
Ⅰ 概要 （背景・目的等）	MBOCA の発がん性に関する文献をレビューして、使用状況とばく露の程度を記述して、米国と海外の職業規制に関連した状態を調べる。
Ⅱ 結論	MBOCA の動物実験で発がん性はラットやイヌで認められた。米国や英国の文献から MBOCA の過剰ばく露と高い生物学的モニタリング結果が認められた。ヒトでの発がんデータが不足しているため、労働者ばく露を防ぐ規制はない。
Ⅲ 考察	
ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	MBOCA の職業ばく露は確認されるものの膀胱がん発症の明確なデータはない。
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	データなし
膀胱がん発症までの潜伏期間	データなし
ばく露経路	粉体と蒸気の経気道ばく露と経皮ばく露
その他	製品としての MBOCA を用いる米国のポリウレタン製造業における MBOCA ばく露労働者、数を推定している（直接ばく露 1400 人、間接ばく露 7400 人）

文献 No.18

文献名	Efficacy of urinary monitoring for 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline). (4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) の尿中モニタリングの有効性について)
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 **ア**　ＩＡＲＣによる発がん性分類　**イ**　代謝・遺伝毒性　**ウ**　動物実験結果 **エ**　疫学調査　**オ**　発がんのメカニズムの推定　**カ**　その他（　尿を用いた生物学的モニタリングの問題点　）
Ⅰ　概要 （背景・目的等）	MOCA の曝露を評価するにあたり、尿中 MOCA 濃度を生物学的モニタリング指標として使用する場合の問題点を概説した。分析法、結果の解釈のガイドライン、試料をどのような頻度で採取するか、曝露が大きかった場合に作業から離す場合の問題点、疫学調査のためのスクリーニングデータの使用に関して、これらについて問題点を概説した。
Ⅱ　結論	測定法が薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーの３つがあるが一致しないことがある。尿中濃度から腫瘍の曝露量を推定し、腫瘍の超過死亡を推定するには十分なデータがない。ヒトにおける半減期が不明なので、試料の採取の間隔が定まっていない。以上、多くの問題がある。

Ⅲ　考察

ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	（－）　現時点ではデータがない
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	（－）
膀胱がん発症までの潜伏期間	（－）
ばく露経路	主要な曝露経路は皮膚だとする記述はある
その他	問題が多く、まだ生物学的モニタリングの手法が確立していない。

文献 No.19

文献名	4,4'-methylene-bis-ortho-chloro-aniline (MBOCA): absorption and excretion after skin application and gavage. (4,4'-メチレン-ビス-オルト-クロロ-アニリン(MBOCA):皮膚適用と強制経口投与後の吸収と排泄)
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　○イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ 概要 （背景・目的等）	ラットを用いて、MBOCA の尿中濃度を曝露指標をして用いることが正しいかどうか、強制経口投与または経皮曝露を行って評価した。尿サンプルを 0～24 時間、24～48 時間などに分けて採取し分析し、経時的変化も検討した。
Ⅱ 結論	尿中の MBOCA 濃度は、経口投与と経皮曝露によって大きな違いがあり、24 時間時点での濃度は曝露量に対して、経口では 0.225%, 経皮では 0.004%となる。組織中の濃度、排泄時間も経口と経皮で大きく異なると考えられた。以上により、尿中 MBOCA 濃度は、直近の曝露に対してのみ、非常に不正確な指標として指標でき、また数日または数週間前に発生した曝露指標としては全く使用できない。

Ⅲ　考察

ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	（－）
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	（－）
膀胱がん発症までの潜伏期間	（－）
ばく露経路	経口曝露と経皮曝露をラットに行った。
その他	尿中 MBOCA は生物学的モニタリングの指標としては使えないとする論文である。

文献 No. 20

文献名	Determination of the tumorigenic potential of methylene-bis-orthochloroaniline. （メチレン-ビス-オルトクロロアニリンの腫瘍形成能の測定）
論文の カテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　㋒　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ 概要 （背景・目的等）	目的:半精製蛋白適切食および蛋白欠乏食を摂取した雄ラットにおける MOCA の用量反応効果を決定し、種々の用量レベルで排泄された尿中 MOCA 量と腫瘍誘発の相関を調べること メチレン-ビス-オルトクロロアニリン(MOCA)は、蛋白質適量(27%カゼイン)または蛋白質欠乏(8%カゼイン)飼料のいずれかを給餌した雄ラットに広範囲の新生物を誘発した。いずれの食餌でも MOCA の増量により生存期間の短縮が認められた。MOCA は肺腺腫、腺がん、乳腺腺がん、Zymbal 腺がん、肝細胞がん、血管肉腫を誘発した。両食餌群において、肺は MOCA による新生物の誘発に対して最も感受性の高い器官であった。試験した最低用量(125ppm)における原発性肺新生物の発生率は 6%(p≤0.01)であったが、最高用量(1000ppm)では 70%(p≤0.01)であった。500ppm の MOCA を含む蛋白質欠乏食を摂取したラットの肝細胞がん発生率は 18%であったが、同じ MOCA 濃度の蛋白質適量食を摂取したラットでは、この発生率はわずか 4%であった。最低用量(125ppm-PD)を摂取したラット群の MOCA の平均尿中濃度は 0.63ppm であり、MOCA に曝露した作業員の尿中で測定された濃度に匹敵する濃度であった。
Ⅱ 結論	１．膀胱移行上皮癌は８群のみに１例認められた。 ２．ラット尿中の MOCA 平均濃度は、資料中の MOCA 濃度により異なった。 ３．蛋白欠乏は肝細胞がんの発生を増強し、肺腺がんの発生率を低下させる、肺腺がんでは線形の用量反応曲線があるが、肝細胞がんではそうではない。MOCA によるこれら 2 つの腫瘍型の誘発機序は異なることが示唆される。ある腫瘍種を促進する原因となる条件は、別の腫瘍種の発生を抑制し、逆もまた同様である可能性が高い。 ４．最低用量(125ppm-PD)を摂取したラット群の MOCA の平均尿中濃度は 0.63ppm であり、MOCA に曝露した作業員の尿中で測定された濃度に匹敵する濃度であった。

Ⅲ　考察	
ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	―
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	―
膀胱がん発症までの潜伏期間	―
ばく露経路	―
その他	

※　考察項目に該当がない場合は「－」をお願いします。

文献 No. 21

文献名	Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MOCA). (4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MOCA) からみたイヌの膀胱腫瘍)
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　㋒　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ 概要 （背景・目的等）	6 匹の雌ビーグル犬に、最初の 6 週間は週に 3 日、その後は週に 5 日、最長 9 年の期間、毎日 100mg の MOCA®をカプセルで投与した。雌ビーグル犬 6 頭を無処置対照として飼育した。8 年目と 9 年目の間、MOCA®イヌの尿沈渣は過剰な数の赤血球、白血球、および上皮細胞を含んでいた。一部の上皮細胞には、泌尿生殖器における腫瘍形成を示唆する異常が含まれていた。8.3 年後に屠殺した MOCA®犬 1 頭に、膀胱の乳頭状移行上皮がんが認められた。9 年後に屠殺した MOCA®犬 4 頭のうち、3 頭に膀胱の乳頭状移行上皮がん、1 頭に尿道の移行上皮がんと腺がんの合併が認められた。尿道腫瘍は肝臓に転移していた。他の 4 匹のイヌで認められた乳頭状移行上皮がんは膀胱壁の筋層に浸潤せず、転移も認められなかった。6 匹の対照イヌでは膀胱腫瘍は認められなかったことから、MOCA®は採用条件下でイヌの膀胱に対して発がん性があると考えられた。
Ⅱ 結論	MOCA®はイヌの膀胱に対して発がん性があると考えられた。
Ⅲ　考察	
ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	約 1 歳齢の雌純血種ビーグル犬 6 頭ずつに、ゼラチンカプセル中に MOCA®100mg を経口投与した。最初の 6 週間は週 3 日、その後は週 5 日を最長 9.0 年間連続投与した。
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	最短８．３年で膀胱がん発癌が認められた（一頭）。
膀胱がん発症までの潜伏期間	最短８．３年で膀胱がん発癌が認められた。

ばく露経路	カプセル（経口）
その他	

※　考察項目に該当がない場合は「－」をお願いします。

文献 No. 22

文献名	Occupational Bladder Cancer in a 4,4´-Methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA)-Exposed Worker （4,4´-メチレンビス（2-クロロアニリン）（MBOCA）にばく露した労働者における職業性膀胱癌）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　症例報告　）
Ⅰ　概要 （背景・目的等）	台湾の MbOCA 製造工場で MbOCA 精製作業に 14 年間従事した 52 歳男性。2 年前から健診で顕微鏡的血尿を指摘、2 ヶ月前から夜間多尿と肉眼的血尿を自覚、膀胱の半分を占める腫瘍（浸潤性移行上皮癌）を発見。既往歴なし。喫煙歴なし。
Ⅱ　結論	MbOCA の職場曝露に起因する膀胱癌と考えられる。
Ⅲ　考察	
ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	記載なし。 （参考：作業環境中の MbOCA 濃度は精製 0.23～0.41mg/m^3、洗浄 0.02～0.08mg/m^3 未満、中和 0.05～0.06mg/m^3、作業者 10 名の尿中 MbOCA 濃度は平均 5544（267.9～15701.1）μg/gCr であった）
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	精製作業に 14 年間（1987～2001 年）従事。8 時間勤務。3 交代制。保護具着用なし。 前職は農業に従事、殺虫薬を使用。 既往歴なし、喫煙歴なし。
膀胱がん発症までの潜伏期間	14 年間従事。23 年後に膀胱癌を発症（文献 5 より）。
ばく露経路	ほとんどの行程を閉鎖空間で自動的に実施。ただしパイプやタンクに漏出箇所あり。
その他	当該工場の疫学調査の結果については文献 5 に別途掲載。

文献 No. 23

文献名	Micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4X-methylenebis- 2-chloroaniline/MOCA （MOCA にばく露した労働者の末梢リンパ球と剥離した尿路上皮細胞の小核）
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ 概要 （背景・目的等）	南オーストラリアのポリウレタン製造工場 4 ヶ所の MOCA 曝露作業者 12 名から作業開始前と作業後に尿と血液を採取し、尿路上皮細胞とリンパ球の小核を計測し、病院店員 18 人と比較した。小核出現頻度は尿路上皮細胞でもリンパ球でも MOCA 曝露作業者が有意に高かった。尿中 MOCA 濃度と小核数は弱い相関を認めた。
Ⅱ 結論	MOCA 曝露作業者の現在の曝露レベルで細胞遺伝学的変化を認めた。

Ⅲ　考察

ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	MOCA 曝露作業者の作業後の尿中 MOCA 濃度は中央値 6.5（0.4～48.6）mmol/molCr 病院店員からは検出されなかった。
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	記載なし。
膀胱がん発症までの潜伏期間	膀胱癌発症を調べていない。
ばく露経路	記載なし。
その他	喫煙者は MOCA 曝露作業者 12 名中 5 名（41.7%）、病院店員 18 名中 5 名（31.6%）であった。小核出現頻度は喫煙で有意差を認めなかった。 おなじ対象集団の研究結果を文献 4 に掲載。

文献 No.24

文献名	Biological and Biological-Effect Monitoring of Workers Exposed to 4,4'-methylene-bis(4-chloroaniline).
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　○カ　その他（ヒトにおける代謝の検討　）
Ⅰ　概要 （背景・目的等）	MOCA の職業曝露を評価する指標として尿中の MOCA を、曝露労働者（ポリウレタン工場の監督者、検査従事者、作業従事者）の作業前後で定量し，また曝露労働者と非曝露労働者について、尿中チオエステル、末梢リンパ球における姉妹染色分体交換（SCE）を定量した。またラットに経腹腔投与を行い上記指標を定量した。
Ⅱ　結論	作業従事者において作業終了時に最高濃度 38μmol/mol creatinine まで上昇し、他の曝露作業者でも検出されたが、非曝露従事者では検出されなかった。チオエステルに関しては検出されているデータはなく、SCE に関しては検査従事者と作業従事者で明らかな上昇があったと著者らは述べている（但し群間で有意性なし、喫煙者が高い)。ラットへの投与では各指標は投与群で高いが、対照に比べて有意性なし。

Ⅲ　考察

ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	（－）
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	(-)
膀胱がん発症までの潜伏期間	（－）
ばく露経路	ヒトに対しては不明。ラットは腹腔内投与
その他	尿中 MOCA の上昇が、MOCA の曝露指標として使い得るという論文

文献 No. 25

文献名	Methylene-bis-ortho-chloroaniline (MOCA): evaluation of hazards and exposure control.
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ア　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　(カ) その他（？）
Ⅰ 概要 （背景・目的等）	MOCA ばく露従事者 209 名（現在ばく露 31 名、過去にばく露 178 名）に対して医療記録や気中濃度、尿中 MOCA 測定を実施する。
Ⅱ 結論	尿中の MOCA 濃度は一定程度確認されたが医療記録から膀胱腫瘍は見当たらず、また気中 MOCA 濃度も低かった。
Ⅲ 考察	
ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	個々のばく露濃度は測定評価せず。
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	MOCA ばく露者のばく露年数の情報乏しい。
膀胱がん発症までの潜伏期間	膀胱がんの患者は存在せず。
ばく露経路	気中濃度が極めて低いのに尿中 MOCA を測定していることから経皮吸収を考えている。
その他	デュポンの研究者が自らの工場を対象として行った調査。ばく露に関する情報が少ないため、学術的データ価値に乏しい。

文献名	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
論文のカテゴリー	該当するものに○をお願いします。 ㋐　ＩＡＲＣによる発がん性分類　イ　代謝・遺伝毒性　ウ　動物実験結果 エ　疫学調査　オ　発がんのメカニズムの推定　カ　その他（　　）
Ⅰ　概要 （背景・目的等）	ヒトにおいて、MOCA の暴露と発がんリスクの関係を示す適切な疫学研究はないものの、実験動物や *in vitro* の実験では明確な関連性を示す様々な報告がされている。MOCA は多くの遺伝毒性試験で毒性を示し、マウス、ラット、イヌに反復投与すると有意に腫瘍頻度を増加させることが明らかにされている。また、がんの発生につながると考えられる DNA 付加体には２種類あり、そのうち１つ（*N*-(deoxyadenosine-8-yl)-4-amino-3-chlorobenzyl alcohol）は MOCA の職業的暴露された作業員の尿路上皮細胞でも認められている。MOCA は CYP2A6 や 3A4 により *N*-水酸化された後、続いて水酸基が抱合されることで代謝活性化され、これらの *N*-水酸化体や硫酸抱合体が DNA と共有結合すると考えられている。このように、MOCA の毒性学的特性は基本的には他の単環式芳香族アミンと類似していると考えられるが、解毒に関わると考えられている *N*-アセチル化代謝が起こりにくいなど相違点もある。
Ⅱ　結論	MOCA の発がん性についてヒトでのエビデンスは不十分ではあるが、様々な実験動物におけるデータより、ヒトにおいても発がん性リスクは高いと判断され、発がん性分類はグループ 2A からグループ 1 に格上げされた。
Ⅲ　考察	
ばく露濃度（量）と膀胱がん発症リスクとの関係	イヌにおいて反復経口投与（100 mg, 5 days/week for 9 years）後、膀胱がんが確認された（80%）。[Stula et al. *J Environ Pathol Toxicol*, 1: 31-50 (1978)]
業務従事年数（ばく露期間）と膀胱がん発症リスクの関係	–
膀胱がん発症までの潜伏期間	–

ばく露経路	経皮吸収が最も重要な暴露経路と考えられ、吸入摂取は重要ではない
その他	