

3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン(MOCA)に関する有害性情報整理表

物質名	化学式 構造式	物理化学的性状	生産量等 用途	重視すべき有害性 ①発がん性」	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p>&lt;名称、別名、CAS No.&gt; 名称: 3,3'-ジクロロ-4,4'- ジアミノジフェニルメタン</p> <p>別名: 3,3'-Dichloro-4,4'- diaminodiphenyl- methane, 4,4-Methylene bis(2- chloroaniline), MOCA, MBOCA, DACPM</p> <p>CAS番号: 101-14-4</p>	<p>&lt;化学式&gt; 分子式: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></p> <p>示性式: CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub></p> <p>構造式: </p> <p>分子量: 267.16</p> <p>換算係数: -</p>	<p>&lt;外観、沸点、融点、蒸気圧等&gt; 外観:無色結晶 液状品*:褐色均一透明液体 粒状品:黄色または黄褐色粒状</p> <p>比重(水=1): 1.44 (4 °C) 液状品:1.224 粒状品:1.26</p> <p>沸点: 202 °Cで分解</p> <p>蒸気圧: 2.86 x 10<sup>-7</sup> mmHg (25 °C)</p> <p>蒸気密度(空気=1): 3.7</p> <p>融点: 110 °C</p> <p>引火点 (c.c.): 113 °C</p> <p>水溶解度: 不溶 (ベンゼン、エーテル、アルコール 等、有機溶剤によく溶ける)</p> <p>logPow: 3.94</p> <p>* MOCA 35 %、ポリエチレンジベン ゾエート 65 %</p>	<p>&lt;生産量、輸入量、用途&gt; 製造・輸入量: 2,890トン (2014年)</p> <p>用途: 液状品:ウレタンエラストマー 用硬化剤 (ウレタンゴム、タールウレ タン、ウレタン床材、発泡 ウレタン) 粒状品:ポリウレタンエラスト マー用硬化剤、エポキシ 樹脂およびエポキシウレ タン樹脂用硬化剤</p>	<p>発がん性:ヒトに対して発がん性がある</p> <p>根拠:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・IARC: グループ1(ヒトに対する発がん性の十分な証拠がある) (2010年設定) ヒトに対する発がん性の証拠は不十分であるが、動物試験で十分 な証拠がある。代謝物の遺伝毒性により発がんに至る機構につい て強い証拠がある。</li> <li>・ACGIH: A2 (ヒトに対する発がん性が疑われる)(1993年設定) 長期ばく露試験により、ラットおよびマウスで肺がん、肝臓がん、 イヌで膀胱がんの明確な証拠がある。ばく露した労働者での膀胱 がんのデータは確定的ではない。</li> <li>・日本産業衛生学会: 第2群A (ヒトに対しておそらく発がん性がある が、証拠は十 分でない)(2012年提案) 動物では、ラット、マウス、イヌによる発癌報告は十分な証拠である が、ヒトにおける疫学証拠が乏しい。ヒトにおける発がん物質と断定 するには十分ではないが、ヒトでの発がん 危険性が大きいので第2 群A物質として提案する。</li> <li>・DFG: カテゴリー2 (動物試験で十分なデータがあるか、動物試験 からの証拠は限定的であるが疫学的裏付けがある)(1993年設定)</li> </ul>	<p>○刺激性および腐食性:あり 根拠:顔面に溶融したMOCAのばく露を受けたヒトで、結膜炎、眼および顔の痛みの 訴えが報告されている。動物では、モルモット皮膚に対してきわめて軽度の刺激性、 ウサギ結膜に対し軽度の刺激を示した。</p> <p>○皮膚感受性、呼吸器感受性:判断できない 根拠:モルモットを用いた試験で、皮膚感受性という報告はあるが、ヒトについての 情報はなく判断できない。</p> <p>○反復投与毒性:血液毒性、肝臓毒性あり 根拠:SDラット(雌雄各12匹/群)に、MOCA 0、0.4、2、10、および50 mg/kg/日を雄には 42日間、雌には42-55日間強制経口投与した反復毒性・生殖発生毒性併合試験で、 50 mg/kg/日群の雌雄に投与後の流涎、メ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、γ-GPT の増加、A/G比の減少などに有意差を認めた。また、50 mg/kg/日群の雌雄の肝臓、 脾臓、雌の甲状腺で相対重量の優位な増加、雌雄の肝細胞で腫大、脂肪変性の発生 率に優位な増加を認め、雌雄の脾臓で髄外造血の亢進、ヘモジデリン沈着、雄で肝細 胞壊死の発生率の増加傾向がみられた。</p> <p>○生殖毒性:調査した範囲で情報は得られていない</p> <p>○神経毒性: 調査した範囲で情報は得られていない 根拠:ヒトで吸入すると唇や爪、皮膚のチアノーゼ、錯乱、痙攣、眩暈、頭痛、吐き気、 意識喪失を生じるとの報告があるが、これらの症状は血中メトヘモグロビン濃度の上昇 に伴い認められる症状であり、神経毒性の根拠としなかった。</p> <p>○遺伝毒性: あり 根拠:<i>in vitro</i>では、細菌による復帰突然変異試験、培養細胞を用いたDNA損傷試験、 染色体異常試験で陽性であり、<i>in vivo</i>およびヒトでも、DNA損傷性および染色体異常、 末梢血リンパ球でのSCE発現頻度の増加がみられ、尿路上皮細胞にN-ヒドロキシ MOCAのDNA付加体が認められている。</p>
評価レベル	許容濃度/生物学的許容値			特記事項	
<p>閾値の有無:なし 根拠:「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p>○反復投与毒性に関するデータ NOAEL=2 mg/kg/日 根拠:SDラット(雌雄各12匹/群)にMOCA 0、0.2、 0.4、2、10、50 mg/kg/日を、雄には42日間、雌には 42-55日間、強制経口投与した反復投与毒性・生殖 発生毒性併合試験で、10 mg/kg/日以上群の雄の 脾臓で中程度のヘモジデリン沈着の増加、雌で 血清総タンパクおよ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。</p> <p>不確実係数 UF = 50 根拠:種差 (10)、試験期間 (5) 経口→吸入への換算 60 kg/10m<sup>3</sup></p> <p>評価レベル = 0.24 mg/m<sup>3</sup> 計算式: 2 X 1/50 X 60/10 = 0.24 mg/m<sup>3</sup></p> <p>○閾値がない場合の発がん性 吸入ユニットリスク 3.7X10<sup>-5</sup>/(μg/m<sup>3</sup>) (US EPA ラット2年間混餌投与試験からスロープ ファクターを算出し、吸入ユニットリスクに換算)</p> <p>RL(10<sup>-4</sup>) = 2.7 μg/m<sup>3</sup> 計算式: 10<sup>-4</sup>/(3.7 X10<sup>-5</sup>) = 2.7 μg/m<sup>3</sup></p>	<p>・ACGIH: TLV- TWA 0.01 ppm (0.11 mg/m<sup>3</sup>), Skin (1993年 設定) 根拠:3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンへの職業ばく露に対するTLV-TWAとして、チアノーゼ、メヘモグロ ビン血症 腎臓がん、膀胱がんを含む有害影響によるリスクを最小限にするため、0.01 ppmを勧告する。職業ばく露の 主な原因は直接接触による皮膚吸収であるとの意見の一致を考慮し、Skinの表記を指定する。経皮ばく露管理の有 効性を確実にするため、尿モニタリングの実施を奨励する。 BEL Nq (吸入ばく露と健康影響との間に定量的関係が不十分)(2012年)</p> <p>・日本産業衛生学会: 許容濃度 0.005 ppm 経皮吸収 (1993年 提案) 根拠:MOCAの毒性のうち最も問題となるのは発がん性である。動物でられた知見はヒトでの発がん性を十分に推測 しうるものであり、さらにMOCA製造作業者における膀胱癌の発生が2報告されている。混合ばく露が存在する可能 性を否定はできないが、主因はMOCAと考えるのが妥当である。しかし、その発がん危険性を算出するに足るばく露 情報は得られていない。現在までの情報はヒトにおける発がん物質と断定するにはなお十分であるとは考えられない がヒトでの発がん危険性が大きいので、引き続き第2群A物質に分類し、当面0.005 mg/m<sup>3</sup>(皮)を許容濃度として提案 する。 生物学的許容値 尿中総MBOCA濃度 50 μg/g クレアチニン(週末の作業終了時)</p> <p>・DFG: MAK 設定されていない(発がん性カテゴリー2のため), H (1975年 設定) 根拠:1975年、MOCAはげっ歯類で明らかに発がん性を示し、イヌで膀胱癌を誘発することから、動物試験に基づいて 分類された。多くの変異原性試験でも陽性を示す。これまでMOCAのヒトへの影響について3つのコホート研究があり、 そのうちの2つで、膀胱癌発症率の増加の証拠が示された。もう1つの研究は公表されていないため、ヒトに対する 発がん性の最終評価はできない。そのため、MAKはカテゴリーⅢA2(現在のカテゴリー2)とする。 生殖毒性についての研究は行われていない。 作業場のモニタリングにより、MOCAは容易に皮膚を通して吸収され、皮膚吸収は職業ばく露の主な経路であることが 示されている。そのためMOCAには“H”表記を指定する。 BAR &lt;1μg MOCA (加水分解後)/L 尿 (作業終了時)</p> <p>・NIOSH: Ca TWA 0.003 mg/m<sup>3</sup> [skin] (2016年 最終見直し) ・OSHA: PEL 0.02 ppm, Skin (2011年 最終見直し)</p> <p>・UK: WEL 0.005 mg/m<sup>3</sup> (8h-TWA) (2005年) BMGV 15 μmol MOCA/mol クレアチニン (35 μg/g) (シフト終了時) (2005年)</p>			<p>○体内動態(吸収・分布・代謝・排泄) ・ヒトではMOCAの経皮吸収が速やかであると報告されている。 ・ラットに経口投与した場合、ほとんどが体内で代謝され、投与48時間後までに49-69%が糞中に、24-29%が 尿中に排泄された。48時間後においても2%が肝に残留していた。尿中には10種前後の代謝物が存在している が、その大半は代謝物の硫酸あるいはグルクロン酸抱合体で未変化MOCAは1%以下であった。 ラット皮膚にMOCA 25 mgを24時間塗布した場合は、塗布量の約40%が吸収された。 ・ヒトでは、N- グルクロン酸抱合体が主な代謝経路と考えられている。N-アセチル化、N-水酸化、5-水酸化お よびメチレン基水酸化も観察されているが、アセチル体の検出率は低く、未変化MOCAの1/10以下である。</p> <p>○ばく露濃度と尿中濃度との関係 ・個人ばく露濃度が&lt;0.01-0.02 mg/m<sup>3</sup>である4名の作業者の尿中未変化MOCA濃度は、70-1,500 μg/Lで あった。個人ばく露濃度から算出した尿中濃度よりも実際の尿中濃度が高かったことから、経皮吸収が大きい と想定されている。 ・7作業場29名の個人ばく露濃度と尿中未変化MOCA濃度を調査した結果によると、ばく露濃度、1-7 μg/m<sup>3</sup>の 範囲で、各作業場の平均尿中濃度は0.05-51.8 μg/Lの範囲であった。 ・イギリスのMOCA供給者2カ所とMOCA使用工場(ポリウレタンエラストマー製造)20カ所における調査で、吸入 ばく露が許容濃度5 μg/m<sup>3</sup>を超えていたのは80名中2.5%であった。表面汚染は334検体の60%で検出され、 0.019-400 μg/cm<sup>2</sup>の範囲であった。最高値はホッパー、オープンおよび秤量、注入区域でみられた。尿79検体 中、3検体でBMGV (15 μmol/mol クレアチニン)を超えていた。MOCAの空気中濃度が低いにも拘らず表面汚染 が蔓延しており、局所排気など保守管理の低さが示された。フォローアップ調査では、作業者90名からの尿446 検体中170検体でMOCAは検出限界以下、26検体はBMGV以上であった。手袋の汚染と尿中MOCA濃度間には 正の相関が認められ、個々人の作業慣行、特に手袋をどのように使用したかに依存していた。</p> <p>○尿中濃度測定法 ・尿は作業終了時に採取する。50-100 mLの尿に対し30%しゅう酸3 mLを加えて保存すれば、25°Cで2日間、 -20°Cで1か月間安定である。 ・尿を酸で加水分解し、アルカリ性下でエチルエーテル抽出後、HPLC-ECDで分析。HPLC-MS、ECD-GC等でも 検出可能。検出限界は1 μg/L。</p> <p>○代謝と発がんメカニズム ・代謝、遺伝毒性および動物での発がん性試験から、MOCAの作用は他のヒトで膀胱癌を起こす芳香族アミンと 同様と考えられる。CYP2A6またはCYP3A4によってMOCAはN-水酸化MOCAになり、DNAあるいはヘモグロビン と結合するか、さらに肝臓の硫酸転移酵素によってN-硫酸エステルに活性化される。プロスタグランジンH合成 酵素、ミエロペルオキシダーゼもMOCAのDNAへの結合の触媒となる。MOCAにばく露した作業員からの剥離 尿路上皮剥離細胞では、DNA結合体は主としてN-(デオキシアデノシン-8-イル)-4-アミノ-3-クロロベンジル アルコールであった。同じ結合体がMOCAにばく露したラットの肝臓、肺、腎臓でも認められた。</p>	