

報告なし²⁾

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）

報告なし²⁾

コ 許容濃度の設定

ACGIH¹⁾ TLV-TWA : 2ppm (根拠 : 刺激、中枢神経障害)、経皮吸収性

TLV提案理由要旨³⁾ : プロピレンイミンのTLV-TWAは、エチレンイミン (TLV-TW 0.5ppm、根拠 : 刺激、気管支炎) との類似性を根拠として 2ppm (4.7mg/m³) が勧告されている。この値は気道の刺激を最小限とすることを意図している。プロピレンイミンは生理作用がエチレンイミンに類似している (但し、エチレンイミンより低い³⁾) ため、経皮吸収性を付記する。感作性とSTELを勧告する十分な情報は現時点でない。³⁾ なお、ACGIH TLV BookletでTLVの根拠としている中枢神経障害についてTLV提案理由書への記載はない。)

日本産業衛生学会⁴⁾ TWA : 2ppm、経皮吸収性

根拠 : ACGIHがこの許容濃度を一応 25ppmと決めた根拠をつまびらかにしえないが、1958年以來、この値が勧告されてきた。しかし、その後、1964年に至って、更に”皮 “が”付され、”ついで、1966年には従来の 25ppmを改め 2ppmと変更された。本邦においては、本物質についての実験的研究及び現場での中毒例の報告がないので、エチレンイミンの時と同様に一応 ACGIHにならって上記提案の値 2ppm、5mg/m³を許容濃度とし、さらにこれに皮膚の符号を付してわが国の値としたい。

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ

報告なし²⁾

イ 環境運命

報告なし²⁾

ウ 環境分布・モニタリングデータ¹⁾

昭和 61 年度 水質 0/30 (検出数/検体数)

79. 物理的・化学的危険性⁷⁾

ア 火災危険性 : きわめて引火性が高い。火災時に刺激性もしくは有毒なフェーム(またはガス)を放出する。

イ 爆発危険性 : 蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

ロ 物理的危険性 : この蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある ; 遠距離引火の可能性はある。

ハ 化学的危険性 : 酸の影響下で重合することがあり、火災または爆発の危険を伴う。加熱すると爆発することがある。加熱や燃焼により分解し、窒素酸化物などの有毒なフェームを生じる。

備考

この有害性評価書は、Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (ACGIH、1992、和訳)、を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

- 136) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 137) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1992) 和訳、ACGIH
- 138) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001)、ACGIH
- 139) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46 巻 (2004)、日本産業衛生学会
- 140) 許容濃度提案理由書 日本産業衛生学雑誌 14 巻 (1967)、日本産業衛生学会
- 141) IARC Monographs vol.71 (1999)
- 142) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0322 (1995)、IPCS
- 8) Carpenter CP, Smyth HF Jr, Shaffer CB [1948] The acute toxicity of ethylene imine to small animals. J Ind Hyg Toxicol 30(1):26. 2.
- 9) Ulland B, Finkelstein M, Weisburger EK, et al. Carcinogenicity of industrial chemicals propylene imine and propane sultone. Nature 1971; 230: 460-
- 10) No Significant Risk Levels for Carcinogens and Maximum Allowable Dose Levels for Chemicals Causing Reproductive Toxicity (January,2005) ,California EPA
11. 平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」(冊子の pdf 版) 平成 17 年度 環境省
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>

有害性評価書

物質名：ベンゾ[a]アントラセン

80. 化学物質の同定情報

名称：ベンゾ[a]アントラセン (Benzo[a]anthracene)

別名：ベンゾアントラセン、ナフタアントラセン

化学式：C₁₈H₁₂

分子量：228.3

CAS 番号：56-55-3

労働安全衛生法施行令別表 9(名称を通知すべき有害物)第 533 号

81. 物理的・化学的性状 ¹⁾

外観：無色～黄茶色の蛍光性薄片又は粉末

昇華点：435℃

沸点：℃

引火点 (OC/CC)：℃

初留点：℃

発火点：℃

蒸留範囲：℃ ～ ℃

爆発限界 (容量%) 上限： 下限：

蒸気圧：292 Pa (20℃)

溶解性 (水)：溶けない

蒸気密度 (空気=1)：

オクタノール/水分配係数 log Pow：5.61

融点：162℃

換算係数：

比重 (水=1)：1.274

1ppm=9.050mg/m³@20℃、9.34@25℃

1mg/m³=0.11ppm@20℃、0.11@25℃

82. 生産・輸入量、使用量、用途

用途：単品としての工業的生産はなく、コールタール系重質油の成分として存在するのみと考えられる。

83. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性 (致死性) ^{3, 4)}

報告なし

イ 皮膚腐食性/刺激性^{3, 4)}

報告なし

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性^{3, 4)}

報告なし

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性^{3, 4)}
報告なし

オ 生殖細胞変異原性^{3, 4)}
報告なし

カ 発がん性

ベンゾ (a) アントラセン (B[a]A) は、そのアルキル誘導体、または、ベンゾ[a]ピレン (B[a]P) と比べて、比較的弱い発がん性物質である。しかしながら、マウス皮膚における腫瘍生成のイニシエーターとして作用する。プロモーターである 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate を週 2 回、24 週間にわたり皮膚に塗布し、1.1、2.2、4.4、または 8.8 μ モルの B[a]A の局所塗布を一度行った場合、マウス一匹当たりそれぞれ 0.9、1.6、2.6、及び 2.9 の乳頭腫を誘発する。³⁾

ヒトへの影響

発がん性評価

IARC 2A : ヒトに対しておそらく発がん性がある (1983)

ACGIH A2 : ヒトに対する発がん性が疑わしい物質 (2004)

NTP R : ヒトに対して発がん性であることが合理的に推定される物質、Polycyclic aromatic Hydrocarbons (PAH) として) (11th Report)

MAK 2 : ヒトに対して発がん性が疑われる物質、PAH として (2003)

定量的リスク評価

カリフォルニア州EPAの資料^{5, 6)}には、吸入ばく露によるユニットリスク(UR)は、BaPの0.1倍相当であるとして 1.1×10^{-4} per μ g/m³ と記載されている。

キ 生殖毒性^{3, 4)}
報告なし

ク 特定臓器毒性/全身毒性 (単回ばく露) ^{3, 4)}
報告なし

ケ 特定臓器毒性/全身毒性 (反復ばく露) ^{3, 4)}
報告なし

コ 許容濃度の設定

ACGIH(2004年) 当該物質としての設定はない。

参考 : TLV-TWA : 0.2mg/m³ (根拠 : 発がん) (コールタールピッチ揮発分のベンゼン可溶分)

2) 水生環境有害性^{3, 4)}

ア 生態毒性データ
報告なし

イ 環境運命

分解性：

生物蓄積性 log Pow : 5.61 ¹⁾

84. 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性：可燃性

イ 爆発危険性：空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。

ウ 物理的危険性：粉末または、顆粒状で空気と混合すると粉塵爆発の可能性がある。

エ 化学的危険性：情報なし

備考

この有害性評価書は、主として、Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996)、ACGIH および IARC Monographs Vol. 32 (1983)を原文のまま引用したものである。

引用文献

- 143) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0385 (1995)、IPCS
- 144) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 145) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996)、ACGIH
- 146) IARC Monographs Vol. 32 (1983)
- 147) California EPA Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part 2 Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors p.110(2002)
- 148) California Cancer Potency Information Database (<http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/>)

有害性評価書

物質名：ベンゾ[a]ピレン

85. 化学物質の同定情報

名称：ベンゾ[a]ピレン (Benzo[a]pyrene)

別名：3,4-ベンゾピレン、3,4-ベンツピレン

化学式：C₂₀H₁₂

分子量：252.31

CAS 番号：50-32-8

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 534 号

86. 物理的・化学的性状⁶⁾

外観：淡黄色～黄色の結晶又は粉末

溶解性 (水)：溶けない。 (<0.1 g/100 ml)

比重(水=1)：1.4

オクタノール/水分配係数 log Pow：6.04

沸点：310～312 °C (1.3kPa)

融点：179 °C

蒸気圧 (Pa, 20°C)：0.667 (5×10⁻⁹mmHg)

換算係数：1ppm=10.50@20°C、10.32@25°C

蒸気密度 (空気=1)：8.71

1mg/m³=0.10@20°C、0.10@25°C

87. 生産・輸入量、使用量、用途

コールタール処理、石油精製、頁岩油精製、石炭及びコークス処理、灯油処理、熱発生(ボイラー等)及び火力発電等より発生する。¹⁾

88. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性 (致死性)

腹腔内LD₅₀ = 250mg/kg¹⁾

イ 皮膚腐食性/刺激性

マウスの耳介に対する刺激性について、ID₅₀ が5.6×10⁻⁵ mmol/ear と報告されている。¹⁾

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

報告なし。

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

報告なし。

オ 生殖細胞変異原性

報告なし。

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料¹⁾

多くの変異原性・遺伝毒性試験の陽性対照物質として汎用され、代謝活性化法により陽性を示す。

In vitro 試験では、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験、げっ歯類株化細胞を用いる染色体異常、姉妹染色分体交換、遺伝子突然変異の試験でいずれも陽性を示す。

In vivo 試験では、ショウジョウバエの伴性劣性致死試験で陰性または陽性、マウスの相互転座試験で陰性、マウスの特定座位試験で陰性、宿主経由法で陰性、チャイニーズハムスター骨髄細胞の染色体異常試験及びマウスの小核試験で陽性または陰性の報告例が混在する。他は全て陽性の結果が報告されており、ショウジョウバエの優性致死、マウス及びチャイニーズハムスター骨髄細胞の姉妹染色分体交換、ハムスター精原細胞の染色体異常、マウスの優性致死、マウススポットテストの各試験ではいずれも陽性を示している。

カ 発がん性

1. 吸入ばく露

雄のゴールデンハムスターを0.209、0.903、4.418 ppm に3時間/日×生涯ばく露した実験で、0.903 ppm 以上の群で上部気道(鼻腔、喉頭、気管)腫瘍の発生率が対照群に比べ増加しているが肺腫瘍はみられていない。発生例数は不明であるが、咽頭、食道、前胃でもばく露に関連した腫瘍(乳頭腫、乳頭状ポリープ、扁平上皮がん)が発生している。¹⁾

2. 経口投与

雌雄のSwiss マウスに5.2 mg/kg を110日間混餌投与した実験では、前胃の乳頭腫及びがんが発生した。¹⁾

3. 経皮投与

雌のNMRI マウスに1.7、2.8、4.6 µg/マウスを2回/週×生涯投与した実験では、皮膚腫瘍の発生に明らかな用量相関性がみられている。¹⁾

4. 肺内投与

雌のOsborne-Mendel ラットに0.1、0.3、1.0 mg を肺に直接単回投与した実験では、0.1 mg 以上の群で類表皮がんが発生し、0.1及び0.3 mg 群で多形細胞肉腫が発生した。¹⁾

B[a]Pが実験動物に発がん性があるという十分な証拠がある。*in vivo*で動物にB[a]Pをばく露した場合に、閾値が存在しないことが示唆される。B[a]P代謝物は、培養ヒト肝臓細胞DNAならびにヒト膀胱および気管支外組織と結合することが示されている。⁸⁾

疫学研究および動物試験の結果から、B[a]Pに対して厳格な規制基準を制定する必要があることが示される。疫学データは性質上定量データではないが、B[a]Pへのばく露増大が危険であることは明白である。これらのデータから、0.05mgほどの微量のB[a]Pでも、動物に腫瘍を発生することが可能であり、また、0.1 µM (25 µg/L) のB[a]Pで培養ヒト肝臓細胞に毒性を示す。動物における発がん性試験の結果が陽性であり、B[a]Pばく露と肺がんとの間に有意の相関がみられたことに基づき、TLV委員会はB[a]PをA2、即ち、ヒトに対して発がん性が疑われる物質に指定し、TLV値は設定しない。⁸⁾

ヒトへの影響

疫学的に肺がん発症の報告があり、特にタバコによる肺がんは本物質が要因であるとされている。また、皮膚がんの報告もある。¹⁾

定量的リスク評価

WHOの資料¹⁰⁾には吸入ばく露によるユニットリスク(UR)の値は 9×10^{-2} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と記載されている。

発がん性評価

IARC (1996) 2A ヒトに対しておそらく発がん性がある²⁾

ACGIH (1996) A2 : ヒトに対する発がん性が疑わしい物質³⁾

日本産業衛生学会 2A : ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠がより十分な物質⁵⁾

キ 生殖毒性

1. 経口投与

マウスでは、10、40、160 mg/kg を妊娠7-16 日の10 日間経口投与により、160 mg/kgで妊娠率の低下及び生存出生児数の減少がみられたが、奇形の出現はなかった。なお、母動物には毒性兆候はみられなかった。また、10 mg/kg 以上で受精率及び産児数低下などの生殖障害がみられ、精巣重量減少、精細管の萎縮、精子細胞の無形成、卵巣組織の低形成及び卵胞、黄体の減少が観察された。¹⁾

100-150 mg/kg を妊娠中及び妊娠後期に投与すると出生児の免疫機能が低下した。

ラットでは、10、40、160 mg/kg の妊娠期間中経口投与により出生児に低体重が認められた。投与期間及び濃度は不明であるが、出生前の投与により、出生児の雌雄とも生殖器障害がみられた。また、0.5、5 mg/kg を妊娠1-15 日の15 日間投与により、母動物で体重増加抑制、血液学的検査値の変動、着床前及び後胚死亡率の増加、胎児の数及び体重の減少、水腎、尿管拡張がみられたが、奇形の出現は認められなかった。

ク 特定臓器毒性/全身毒性 (単回ばく露)

報告なし。

ケ 特定臓器毒性/全身毒性 (反復ばく露)

経口投与

マウスで120 mg/kg の6 ヶ月間経口投与により、再生不良性貧血や汎血球減少症など造血器に影響が現われ、生存期間の短縮がみられている。なお、この系統でみられた死亡の半数は投与後15 日までにみられ、骨髓機能の抑制により引き起こされた出血あるいは感染が死亡原因と考えられている。¹⁾

コ 許容濃度の設定

ACGIH、日本産業衛生学会とも許容濃度を勧告していない。^{3、5)}

参考 : ACGIH TLV-TWA:0.2mg/m³ (根拠 : 発がん) (コールタールピッチ揮発分のベンゼン可溶分)

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ¹⁾

分類	生物名	L(E)C50 (mg/L) (時間)：影響指標	NOEC (mg/L) (時間)：影響指標	GHS 分類
藻類	Selenastrum capricornutum (セレナストラム)	0.015(72-h)：増殖阻害		急性1 慢性1
	Chlamidomonas reinhardtii (クラミドモナス)	>4(72-h)：増殖阻害		
	Anabena Flosaquae (アナベナ)	>4(72-h)：増殖阻害		
	Scenedesmus acutus (セネデスマス)	0.005(72-h)：増殖阻害 ⁷⁾		
甲殻類	Daphnia pulex (ミジンコ)	0.005(96-h)：遊泳阻害		急性1 慢性1
	Daphnia magna (オオミジンコ)	0.04(24h)：遊泳阻害 ⁷⁾		
魚類	Oncorhynchus mykiss (ニジマス)	—	0.0024(36d)：生長阻 害 ⁷⁾	

イ 環境運命

分解性

好氣的：水圏環境での半減期= 875 日、土壌中での半減期=290 日が報告されている。単離菌を接種した土壌中では、8 日間で50～80%分解されたとの報告がある。¹⁾

非生物的

OH ラジカルとの反応性：OH ラジカルとの反応による半減期は21 時間と報告されている。

¹⁾

生物蓄積性 (BCF)：カキ；3,000、ニジマス；920、ブルーギル；2,657、オオミジンコ；1,000、ミジンコ；13,000 と報告されている。¹⁾

89. 物理的・化学的危険性⁶⁾

火災危険性：可燃性。

爆発危険性：情報なし

物理的危険性：情報なし

化学的危険性：ニトロ誘導体、強酸化剤と反応する。

備考

この有害性評価書は、政府機関がすでに評価、発行した有害性評価書（既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI））を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

149) 既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI）

150) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html

- 151) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 152) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001)、ACGIH
- 153) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46 巻 (2004)、日本産業衛生学会
- 154) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0104 (1989)、IPCS
- 155) 環境省 (H15) 化学物質の環境リスク評価、第2巻
- 156) IARC Monograph Vol.32、Supp.7(1987)
- 157) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001)、ACGIH
- 158) Air Quality Guidelines for Europe:Second Edition、WHO Regional Office for Europe,2000
http://www.euro.who.int/air/activities/20050223_4
- 159) Proposition 65, California EPA

有害性評価書

物質名：ベンゾ[e]フルオラセン

90. 化学物質の同定情報

名称：ベンゾ[e]フルオラセン (Benzo[e]fluoranthene)

別名：ベンゾ[b]フルオランテン、ベンゾ[e]アセフェナントリレン、2-3-ベンゾフルオランテン

化学式：C₂₀H₁₂

分子量：252.3

CAS 番号：205-99-2

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 536 号

91. 物理的・化学的性状¹⁾

外観：無色の結晶

オクタール/水分配係数 log Pow : 6.12

沸点：481°C

換算係数：

融点：168°C

1ppm=10.50mg/m³@20°C、10.32mg/m³@25°C

溶解性 (水、)：溶けない

1mg/m³=0.10ppm@20°C、0.10@25°C

92. 生産・輸入量、使用量、用途

用途：工業製品として作られる物ではない。

環境中では多環芳香族炭化水素 (PAH) の 1 成分として存在する。通常は有機物、特に化石燃料やタバコの不完全燃焼や分解で生じる。

93. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性 (致死性)

報告なし

イ 皮膚腐食性/刺激性

報告なし

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

報告なし

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

報告なし

オ 生殖細胞変異原性

報告なし

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料

Mutation and other short-term tests ⁴⁾

Test	Organism/ assay	Exogenous metabolic system	Reported result	Comments	References
PROKARYOTES					
Mutation	Sulmonella typhimurium (his-/his+)	Aro-R-PMS	Negative	At 2 x 450 mg/kg bw, i.p.	Mossanda et al., (1979)
		Aro-R-PMS	Positive	At 100 µg/plate in strain TA100 at 7 nmol/plate in strain TA98	LaVoie et al. (1979) Hermann (1981)
<i>MAMMALIAN CELLS IN VIVO</i>					
Chromosome effects	Chinese hamster bone-marrow cells	—	Positive	At 100 nmol/ml	Roszinsky-Kocher et al., (1979)
	Sister chromatid exchange (aberrations)	—	Negative	Treated i.p. with 2 x 450 mg/kg bw	

カ 発がん性

動物研究³⁾

ベンゾ[b]フルオラセン (B[b]F) を、2 カ月 (用量 0.6 mg) の期間にわたって皮下注射した場合、肉腫を引き起こす作用を示す研究が 1964 年の Buu - Hoi による報告において言及されている。30 匹のラットのうち、18 匹が注射部位で肉腫を発生した。別の研究は B[b]F の肺移植について調査しており、肺肉腫と B[b]F 濃度との間における用量相関を明らかにした。

遺伝子毒性研究³⁾

B[b]F は B[b]F-9,10-diol ; B[b]F-1,2-diol ; B[b]F-11,12-diol ; 3-methyl B[b] を含める複数の代謝産物とともに、サルモネラ菌 (Ames) 試験において突然変異誘発性であることが示された。これらの代謝産物は Aroclor 1254 を投与されたラットから得られたラット肝臓抽出液 (9000 g 上清) と共に B[b]F を培養することによって得られており、これらは in vivo では検出されない

ヒトへの影響

発がん性評価

IARC 2B : ヒトに対して発がん性があるかもしれない (1983)

ACGIH A2 : ヒトに対する発がん性が疑わしい物質 (2004)

NTP R : ヒトに対して発がん性であることが合理的に推定される物質 (11th Report)

定量的リスク評価

カリフォルニア州 EPA の資料^{5,6)}には、吸入ばく露によるユニットリスク (UR) は BaP の 0.1 倍相当であるとして 1.1×10^{-4} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と記載されている。

キ 特定臓器毒性/全身毒性 (単回ばく露)

報告なし

ク 特定臓器毒性/全身毒性 (反復ばく露)

報告なし

ケ 許容濃度の設定

ACGIH (2004 年) ²⁾ 当該物質としての設定はない。
参考：TLV-TWA:0.2mg/m³(根拠：発がん) (コールタールピッチ揮発分のベンゼン可溶分)

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ
報告なし

イ 環境運命
報告なし

94. 物理的・化学的危険性 ¹⁾

- ア 火災危険性：情報なし
- イ 爆発危険性：情報なし
- ウ 物理的危険性：加熱すると、有毒なフュームを生じる。
- エ 化学的危険性：情報なし

備考

この有害性評価書は、主として“Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996)、ACGIH”と“IARC Monographs Vol.32 (1983)”を原文のまま引用したものである。

引用文献

- 160) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0720 (1999)、IPCS
- 161) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 162) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996)、ACGIH
- 163) IARC Monographs Vol.32 (1983)
- 164) California EPA Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part 2 Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors p.110(2002)
- 165) California Cancer Potency Information Database (<http://www.oehha.ca.gov/ChemicalDB/>)

有害性評価書

物質名： 4,4'-メチレンジアニリン

95. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称： 4,4'-メチレンジアニリン

別 名： p, p'-ジアミノジフェニルメタン、4, 4'-ジアミノジフェニルメタン、
4, 4'-メチレンビスベンゼンアミン、MDA

化学式： $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$

分子 量： 198.26

CAS 番号： 101-77-9

労働安全衛生法施行令別表 9(名称を通知すべき有害物)第 597 号

96. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ^{1), 15)}

外観：特徴的な臭気のある無色～淡黄色の薄片

凝固点：データなし

密度：0.5g/cm³

引火点 (C.C.)：220°C

沸 点：398～399°C (102kPa)

発火点： 500°C超

初留点：データなし

爆発限界 (容量%)：データなし

蒸留範囲：データなし

溶解性 (水)：溶けにくい

蒸気圧：133 Pa (197°C)

オクタール/水分配係数 log Pow:1.6

蒸気密度 (空気=1)：

換算係数：

融 点：91.5～92°C

1ppm=8.11 mg/m³@25°C

1mg/m³=0.12ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性：可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：加熱や燃焼により分解し、アニリン、窒素酸化物などの有毒なフェームを生じる。弱塩基である。強酸化剤と激しく反応する。

97. 生産・輸入量/使用量/用途 ⁹⁾

生産量：経済産業省平成 16 年度実績調査報告 百～1 千ト未満

輸入量：

用途：

製造業者：

98. 発がん性データ

1. 動物への影響

経口投与

12週齢のB6C3F1マウス(雌雄各50匹)に4,4'-メチレンジアニリン(MDA)塩酸塩の、0%(0ppm)、0.015%(150ppm, mg/l)、0.03%(300ppm, mg/l)の濃度を103週間飲水投与した発がん試験で、300ppm群において雌雄ともに甲状腺ろ胞細胞腺腫が有意に増加していた(♂33%、♀26% : $p < 0.001$)。一方、0.03%群の雌では、2匹に甲状腺ろ胞細胞がんが認められた。さらに、0.03%群の雌に肝細胞腺腫(24%)が用量反応性を持って有意($p=0.01$)に増加していた。また、雄の0.015%以上の群(66% : $p < 0.001$)および雌の0.03%群(22% : $p=0.002$)において肝細胞がんの有意な発生増加が見られた⁵⁾。

6週齢のFisher 344/Nラット(雌雄各50匹)に、MDA塩酸塩の、0%(0ppm)、0.015%(150ppm, mg/l)、0.03%(300ppm, mg/l)の濃度を103週間飲水投与した発がん試験で、雌雄の0.03%群に甲状腺ろ胞細胞がんの発生が有意に増加した(雄14.6% : $p < 0.012$ 、雌35.4% : $p < 0.001$)。また、雄の0.03%群に肝臓腫瘍結節の有意な発生率増加が見られた(50% : $p < 0.001$)⁵⁾。

以上の結果から、F344ラットに対する経口投与によるLOAELは、150ppm(9mg/kg/日)である¹⁰⁾。

(2) ヒトへの影響

急性毒性の例

1965年に英国のエッピング地方で、運搬中に容器から流出したMDAで汚染された小麦粉で作られたパンを食べた84名に、黄疸患者が発生した。強い右上腹部痛が起こり、2~3日後に悪寒とともに黄疸と肝腫大が見られている。血液生化学的検査では、血清ビリルビン値、アルカリフォスファターゼ値軽度上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値が著明に上昇している。発症2~3週後の肝生検では、門脈域の炎症と胆汁うっ滞が認められ、胆管炎は著しいものの肝細胞の障害は軽度であった。パンに含まれていたMDAは0.26%と推定された⁸⁾。

1966年~1972年の間に12名のMDA取り扱い男子労働者(20~36歳)に上腹部痛、悪寒、高熱、および黄疸を主症状とした急性中毒性肝炎が発生した。80°Cに暖められたエポキシ樹脂に粉状のMDA(10%含有)やその他の原料の練り込み作業をしており、曝露開始後1~2週間で発症した。気中濃度は0.1ppmで、布製の手袋を装着して取り扱っていたため経皮吸収による中毒と考えられた⁸⁾。

この他、急性中毒性肝炎の例として、エポキシ樹脂を壁に上塗りする作業従事者300名中6名に、また、MDA袋積み作業従事アルバイト学生2名に中毒性肝炎が発症している⁸⁾。

慢性毒性の例

1~12年間エポキシ樹脂を用いて床張り作業をしていた作業員6名中4名に急性肝炎が発症した。このうち2名が、数ヶ月後に再び同じ作業をしたところ再び肝炎を発症し、1か月後でも肝腫大が見られ、治癒が長引いた⁸⁾。

発がん性

エポキシ樹脂とアミン硬化剤を用いた作業に従事していた従業員で、1968年~1980年の間に従事していた白人男性で死亡原因の明らかな502人を調査対象とした。MDA曝露経験者179例のPMR分析で、大腸がん(観察値/期待値 7/3.1)、膀胱がん(観察値/期待値 3/0.80)、リンパ腫・細網肉腫(観察値/期待値 3/0.87)の有意な発生増加が見られ、PCMR(proportional cancer

mortality ratio)分析では、膀胱がんの発生だけが有意な増加であった。調査時の工場内気中濃度は最高0.46mg/m³であった⁸⁾。

この他にも7日間から2.5か月間曝露された従業員10人の内1人に、23年後に膀胱がんが発生したとの報告もある。いずれにしても発がんに関する報告は、他の物質との複合曝露の可能性があり、MDAと膀胱がんとの関連は明らかではない⁸⁾。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

In vitro 試験

サルモネラ菌TA98, TA100, TA1535を用いた復帰突然変異試験で、代謝活性化系を加えたときに陽性を示した。チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いた染色体異常試験でも、代謝活性化系を加えたときに陽性を示した。CHO細胞を用いた姉妹染色分体交換試験およびラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験でも弱い陽性を示した。また、マウスリンフォーマ前進突然変異試験では、代謝活性化系を加えないときに弱い陽性を示した¹⁰⁾。

In vivo 試験

ラット肝臓を用いたアルカリ溶出試験において陽性を示した。また、マウス骨髄および末梢血を用いた小核試験、ラット肝臓を用いたDNAアルキル化試験、マウス骨髄細胞を用いた姉妹染色分体交換試験において弱い陽性を示した。しかし、マウス・ラット肝臓を用いた不定期DNA合成試験では陰性であった¹⁰⁾。

(4) 発がん性分類

- IARC : グループ 2B (人に対する発がん性が疑われる)⁵⁾
NTP 11th : R(ヒトに対して発がん性であることが合理的に推定される物質)⁶⁾
産業衛生学会 : 第2群B (人間に対しておそらく発がん性のあると考えられる物質)⁷⁾
ACGIH : A3 (動物発がん性物質であるが、ヒトの関連は不明)²⁾
EU Annex I : Carc. Cat. 2; R45 (がんを引き起こすことがある)
DFG MAK : Carc. Cat. 2
GHS モデル分類 : 発がん性区分2 (人に対する発がん性が疑われる)

(分類の根拠) : ACGIH (2001) でA3、IARC (1987) で2Bに分類されていることから、区分2とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定 : 人に対する発がん性が疑われる。⁵⁾

根拠 : IARC にて2B

(2) 閾値の有無判定 : 閾値なし

根拠 : In vitro および in vivo の試験において、実施されたほとんどの試験で陽性または軽度陽性を示している。従って、MDAには遺伝毒性ありということで閾値なしと判断する。

(3) 閾値なしの場合の評価

根拠 : ユニットリスクの情報はカリフォルニアEPAを利用¹⁴⁾

Unit Risk Factor: $4.6 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$

計算 : $RL(10^{-4}) = 0.217 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($2.2 \times 10^{-4} \text{mg}/\text{m}^3$, $2.6 \times 10^{-5} \text{ppm}$)

$$\begin{aligned} \text{労働補正RL}(10^{-4}) &= 0.217 / (240/360 \times 10/20 \times 45/75) \\ &= 1.1 \mu\text{g}/\text{m}^3 (1.1 \times 10^{-3} \text{mg}/\text{m}^3, 1.3 \times 10^{-4} \text{ppm}) \end{aligned}$$

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価 (参考)

根拠：動物試験で得られたLOAEL=150ppm(9mg/kg/day)¹⁰⁾

ラットに103週間飲水投与し、150ppm以上の群の雌雄に脂肪肝、甲状腺ろ胞上皮細胞のう腫および過形成が見られたこと。

不確実性係数 UF = 1000 (種差10, 発がんの重要性10, LOAEL10)

計算：原報¹⁰⁾のLOAEL値9mg/kg/dayを基に計算し、労働時間8時間および経口から吸入への補正を行った。

$$\begin{aligned} \text{評価レベル} &= 9(\text{mg}/\text{kg}/\text{日}) \times 60\text{kg}/10(\text{m}^3/\text{日}) \times 1/(1000 \times 240/360(\text{日})) \\ &= 0.08\text{mg}/\text{m}^3 (0.001\text{ppm}) \quad \cdots \text{参考値} \end{aligned}$$

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.1 ppm (0.81mg/m³), (2006)²⁾

ACGIH 勧告要旨：

4,4'-メチレンジアニリン (MDA) への職業的曝露についてのTLV-TWAとして0.1 ppm (0.81mg/m³)を勧告する。この値は、黄疸、肝炎、肝硬変、及び腫瘍形成を含む肝臓への悪影響の可能性を最小限とする意図で設定した。MDAに対する皮膚接触とそれに続いて起きる経皮吸収が職業的曝露の主な経路であり、この経路の全身毒性に対する関与がSkin注意書きを付記した理由である。SEN注意書き、又はTLV-STEL提案のための十分な情報は入手できなかった。MDAに曝露した労働者に発がんの報告がないことが明らかになった。いくつかの試験所で、いくつかの曝露経路のラットでの発がん性はかなり確実である。従って、MDAに対してA3 (動物発がん物質であるが、ヒトの関連は不明) の注意書きを付記した。

ACGIH TLV 設定における有害性の評価について：

動物を用いた急性毒性試験では肝臓や腎臓への毒性作用が見られる。一方、ラットとマウスを用いた経口投与による発がん性試験では、300ppm(253.5mg/m³)群の雌雄に甲状腺ろ胞細胞腺腫や甲状腺上皮過形成が見られ、更に甲状腺のC細胞腺腫や甲状腺ろ胞細胞がんが発生した。マウスでは副腎褐色細胞腫、悪性リンパ腫も量反応性を持って有意に増加していた。以上のことからNTPはMDAが発がん物質であると認定した。

遺伝毒性に関しても、サルモネラ菌やマウスの骨髄細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では有意な増加を示した。しかし、ヒトリンパ球を用いたin vitro 試験では陰性であった。

ヒトでの事例では、MDAで汚染されたパンを食べて黄疸となった事故、その他の職業的な曝露によるものでも、黄疸の出現があり、MDAが肝障害を起こすこと、および皮膚吸収のあることが明らかである。

また、皮膚感作性のあることも報告されている。しかし、ヒトでのがんの発生に関する報告はいかなる場合(職業性、事故等)でも報告されていない。

MDAによる作業環境曝露による疾病の発生や死亡率に関する報告では、作業環境濃度が0.03~0.4ppmの範囲であれば何ら問題ないとのことである。以上のことから、TLV-TWA値は0.1ppmと

し、‘皮膚’の注意書きを付ける事が提案された。また、発がん性に関しては、ヒトでは不明だが、動物ではTLV値より高い濃度で明らかに発がん性があるが、変異原性もあることからA3とした。

日本産業衛生学会：0.4mg/m³（皮）⁸⁾

産衛学会勧告要旨：

MDAの毒性として問題になるのは肝毒性、皮膚への感作性および発がん性である。職業的曝露においては、気中濃度0.1ppmで急性肝炎が発生しているが、経皮吸収の関与が多であったとされている。

アレルギー性接触皮膚炎が報告されており、感作性物質として取り扱われるべきであると考えられる。

発がん性はラットおよびマウスにおいて確認されている。ヒトではNIOSHの調査で膀胱がんによる死亡の増加が報告されているが、その証拠が十分とは言い難い。IARCはヒトの発がん性に関する報告はないとして2Bに分類している。

以上のことから、肝障害に対する許容濃度として0.4mg/m³を提案する。皮膚吸収が大きいことから（皮）を付記するとともに、感作性物質と明記する。また、MDAは発がん物質の第2群Bに分類されている。

産衛学会勧告設定における有害性の評価について：

4,4'-メチレンジアニリン(MDA)は、齧歯類では明らかに発がん性が報告されているが、ヒトでの発がん性に関しては、膀胱がんの疑いがあるものの複合曝露の疑いはぬぐい去れない。ヒトの曝露では肝毒性が明らかであり、また、皮膚感作性もある。

作業環境中の濃度に関する報告から、動物での発がん性の濃度よりはずっと低い0.03~0.4ppmの範囲であれば何ら問題ないことから、TLV-TWA値は0.1ppmとしている。

IARCは動物試験結果および変異原性結果から発がん性については2Bとし、日本産業衛生学会でも第2群Bとしている。いずれも皮膚感作性ありとしている。

引用文献

- 166) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:1111 (1999年) IPCS
- 167) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 168) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
- 169) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 170) IARC Monograph Vol.39 (1986), IARC
- 171) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition “4,4'-methylenediamine and its Dihydrochloride salt”
- 172) European Commission, ECB : IUCLID Database “4,4'-methylenedianiline”
- 173) 産業衛生学会編「許容濃度提案理由集 増補版 1994-2004」p196-199.
- 174) 経済産業省平成16年度製造・輸入実績調査
- 175) 化学物質評価研究機構(CERI)・(独)製品評価技術基盤機構(NITE)：「有害性評価書」
- 176) DFG : MAK Value Documentations Vol.7, p36-57
- 177) (独)製品評価技術基盤機構(NITE)：GHS 関係省庁連絡会議モデル分類結果公表データ
- 178) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC

- 179) Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines
Part II. Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors
May 2005, California EPA.
- 15) European Commission, ECB – IUCLID Database “4,4'-methylenedianiline” (2000)

有害性評価書

物質名： 2-メトキシ-5-メチルアニリン

99. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称： 2-メトキシ-5-メチルアニリン

別 名： p-クレシジン

化 学 式： $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{NH}_2$

分 子 量： 137.18

CAS 番号： 120-71-8

労働安全衛生法施行令別表 9(名称を通知すべき有害物)第 600 号

100. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁾

外 観： 白色の結晶

比 重 (水=1)： データなし

沸 点： 235°C

初留点： データなし

蒸留範囲： データなし

蒸気圧： 1.4 Pa (25°C)

蒸気密度 (空気=1)： データなし

融 点： 51.5°C

凝固点： データなし

引火点： 111°C

発火点： 450°C

爆発限界 (容量%)： データなし

溶解性 (水)： 溶けにくい

オクタード水分配係数 $\log P_{ow}$ ： 1.67

換算係数：

1ppm = 5.61mg/m³@25°C

1mg/m³ = 0.18ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性： 可燃性である。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。

イ 爆発危険性： 空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性： 加熱すると分解し、窒素酸化物を含む有毒で刺激性のフュームを生じる。
強力な酸化剤と反応する。ある種のプラスチック、ゴム、被膜剤を侵す。

101. 生産・輸入量/使用量/用途

生産量：

輸入量：

用 途：

製造業者：

102. 発がん性データ

(1) 動物への影響

吸入ばく露、

吸入による発がん性および急性毒性に関するデータが報告されていないため、吸入暴露による発がん性は評価できない。

経口投与

経口投与による実験動物における発がん性試験の報告がいくつかある。

6週齢 B6C3F マウス雌雄各 50 匹/群を対象に、2-メトキシ-5-メチルアニリン混餌投与による発がん性試験を行った。対照は同マウス雌雄各 50 匹である。

投与量は、雌雄とも低用量（はじめの 21 週間 5000 mg/kg 食餌、続く 83 週間 1500 mg/kg 食餌）と高用量（はじめの 21 週間 10000 mg/kg 食餌、続く 83 週間 3000 mg/kg 食餌）を 2 年間投与した。ただし、高用量オスは、エンドポイントのため 92 週間で投与終了した。

投与群において、用量依存性に膀胱扁平上皮がん（一部移行上皮がんを含む）が発生した（ $P<0.001$ ）。発生率はオスでは対照群 0/50 に対し、低容量群 40/42（ $P<0.001$ ）、高用量群 31/31（ $P<0.001$ ）、メスでは対照群 0/45 に対し、低用量群 41/46（ $P<0.001$ ）、高用量群 44/46（ $P<0.001$ ）であった。肺と腹腔に複数の転移巣が認められた。少数であるが、膀胱肉腫も認められた。

膀胱以外では、鼻腔内悪性腫瘍を認めた。発生率はオスで対照群 0/50 に対し、低用量群 2/47、高用量群 1/41、メスでは対照群 0/47 に対し、低用量群 0/47、高用量群 1/48 であった。その他、メスのみで肝細胞がんおよび肝細胞腺腫（良性）も発生した。その頻度は、対照群 0/45 に対し、低用量群 14（13 が肝細胞がん）/44（ $P<0.001$ ）、高用量 6（全例肝細胞がん）/40（ $P=0.009$ ）であった。低容量群に発生した肝細胞がん中 1 例が肺転移した（National Cancer Institute, 1979）^{3),4),6)}。

マウスにおける 2-メトキシ-5-メチルアニリン経口投与の発がん性 TDL₀ は 355 gm/kg/92 week と記載されている（National Cancer Institute, 1979）⁶⁾。

Fischer 344 種 6 週齢ラット、雌雄各 50 匹/群を対象とした発がん性試験も行われている。対照は同ラット雌雄各 50 匹である。投与量は、雌雄とも低用量（5000 mg/kg 食餌）と高用量（10000 mg/kg 食餌）を 2 年間投与した。投与群において、用量依存傾向を持って膀胱移行上皮がんが発生した。発生率はオスでは対照群 0/48 に対し、低容量群 16/48、高用量群 41/47、メスでは対照群 0/47 に対し、低用量群 31/49、高用量群 41/46 であった。その他、膀胱乳頭腫（良性）も発生した。頻度はオスで対照 0/48 に対し、低容量群 14/48、高用量群 3/47、メスでは対照群 0/47 に対し、低用量群 6/49、高用量群 2/46 であった。少数であったが、平滑筋肉腫を認めた例もあった。腫瘍性病変ではないが、悪性腫瘍を発生しなかった投与群のほとんどで膀胱上皮過形成を認めた。膀胱以外では、嗅神経芽細胞腫が発生した。発生率はオスで対照群 0/48 に対し低用量群 1/50、高用量群 21/47（ $P<0.001$ ）、メスでは対照群 0/50 に対し、低用量群 0/50、高用量群 11/49（ $P<0.001$ ）であった。ごく少数ではあるが、その他の鼻腔悪性腫瘍、鼻上皮過形成も認めた。肝細胞がん、肝胆管がん、その他の肝腫瘍もオスで対照群 0/48 に対し、低用量群 13/49（ $P<0.001$ ）、高用量群 2/46、メスで対照群 0/50 に比して、低用量群 4/48、高用量群 0/48 の頻度で発生した（National Cancer Institute, 1979）^{3) 4) 6)}。

ラットにおける 2-メトキシ-5-メチルアニリン経口投与の発がん性 TDL₀ は 364 gm/kg/2 year と記載されている（National Cancer Institute, 1979）⁶⁾。

経口投与急性毒性として、ラットの LD₅₀ は 1450 mg/kg 体重 と報告されている（Lewis & Tatken, 1979）^{3) 8)}。

B6C3F マウスおよび Fischer 344 ラット雌雄を対象とした長期混餌経口投与試験では、マウスで 0.5% 2-メトキシ-5-メチルアニリン含有混餌、ラットで 1% 2-メトキシ-5-メチルアニリン含有混餌程度の低用量でも、有意な体重増加抑制が認められた。さらに、長期混餌経口投与でラットにおける膀胱上皮過形成と鼻腔上皮過形成を認めた。また、マウスでは水腎症、子宮嚢胞性過形成、脾臓障

害を認めた(National Cancer Institute, 1979) ³⁾。

(2) ヒトへの影響

ヒトを対象とした研究は、症例報告、疫学研究ともに認められない³⁾。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

In vitro 試験

ネズミチフス菌TA1538、TA98、TA100株を用いたエイムス試験において、代謝賦活後突然変異を認めた(Rosenkranz & McCoy, 1981)³⁾。ネズミチフス菌によるエイムス試験の突然変異は、2-メトキシ-5-メチルアニリン総量 62500ngで起こると報告されている⁶⁾。大腸菌を用いた変異原性試験では2-メトキシ-5-メチルアニリン 2mg/プレート濃度で突然変異を認めた。

ラット胚細胞を用いた形質転換試験では31 μg/プレート濃度で、マウス線維芽細胞を用いた形質転換試験では5mg/L/21日投与で形質転換を認めた⁶⁾。しかし、マウス赤血球を用いた小核試験では陰性であった⁸⁾。

In vivo 試験

マウスに595mg/kgの2-メトキシ-5-メチルアニリンを投与したところ、DNA損傷を確認した⁶⁾。

(4) 発がん性分類

IARC : 2B (ヒトに対して発がん性の可能性がある) ³⁾

NTP 11th : R(ヒトに対して発がん性のあることが合理的に推定される物質) ⁴⁾

産業衛生学会 : 第2群B (人間に対しておそらく発がん性のあると考えられる物質) ⁵⁾

EU Annex I : Carc. Cat. 2; R45 (がんを引き起こすことがある)

DFG MAK : Carc. Cat. 2

GHS モデル分類 : 区分2 (発がんのおそれの疑い)

(分類の根拠) : EUでカテゴリー2 (評価時期は不明、EU-Annex I, 2006)に分類されているが、IARCでグループ2B (IARC Suppl.7, 1987)、日本産業衛生学会で2B (1991年提案、産衛学会勧告, 2006)、NTPでR (NTP RoC 11th, 2005)に分類されていることから、評価時期の明らかなIARC、日本産業衛生学会、NTPの評価に基づいて区分2とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定 : 人に対する発がん性が疑われる。

ヒト : ヒトでの発がん性を示すデータはない。

動物 : 経口投与でマウス、ラットの雌雄に膀胱がんを発生させた。またラット雌雄に嗅神経芽細胞腫、オスラットに肝臓腫瘍を発生させた。さらにオスマウスに鼻腔腫瘍、メスマウスに肝細胞がんを発生させた^{3), 4), 6)}。

(2) 閾値の有無判定 : 閾値なし

根拠 : エイムス試験、その他の突然変異試験、形質転換試験など各種変異原性試験陽性で、DNA