

厚生労働科学研究費補助金

化学物質リスク研究事業

特定芳香族アミンを含有する家庭用品の規制基準に係る調査

平成 23 年度 分担研究年度終了報告書

平成 24 (2012) 年 3 月

伊佐間和郎

国立医薬品食品衛生研究所
生活衛生化学部 室長

河上 強志

国立医薬品食品衛生研究所
生活衛生化学部 主任研究官

広瀬 明彦

国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター 総合評価研究室 室長

目 次

分担研究年度終了報告	
特定芳香族アミンを含有する家庭用品の規制基準に係る調査	1
伊佐間 和郎、河上 強志、広瀬 明彦	
(資料 1) Analysis of primary aromatic amines originated from azo dyes in commercial textile products in Japan	29
Tsuyoshi Kawakami, Kazuo Isama, Harunobu Nakashima, Toshie Tsuchiya, Atsuko Matsuoka	
<i>Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering Volume 45, Issue 10, Pages 1281-1295 (2010)</i>	
(資料 2) 特定芳香族アミン類の家庭用品への使用状況及び暴露評価に関する 調査業務報告書	47
日本エヌ・ユー・エス株式会社	

分担研究年度終了報告

特定芳香族アミンを含有する家庭用品の規制基準に係る調査

伊佐間 和郎、河上 強志、広瀬 明彦

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究年度終了報告書

特定芳香族アミンを含有する家庭用品の規制基準に係る調査

研究分担者 伊佐間 和郎 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長
研究協力者 河上 強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 主任研究官
研究協力者 広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター
総合評価室 室長

研究要旨：繊維製品ならびに革製品中のアゾ染料由来の芳香族第一アミン類（Primary Aromatic Amines: PAAs）について、繊維製品 31 製品（41 検体）、革製品 23 製品（23 検体）の実態調査を行った。EU で規制対象となっている 22 種類の PAAs のうち、繊維製品からは 12 種類、革製品からは 11 種類が定量下限値以上で検出された。そのほとんどは 1.0 µg/g 以下と低濃度であったが、繊維製品では綿製品（インド製）7 製品（8 検体）から benzidine が EU 基準値（30 µg/g）以上で検出され、その内訳はショールが 1 製品、シーツ・カバー類が 6 製品（7 検体）であった。一方、革製品では革細工用の端切れから o-toluidine、benzidine および 3,3'-dimethylbenzidine がそれぞれ 1 検体ずつ EU 基準値以上で検出された。EU の基準値を超過した各 PAAs の濃度は、繊維製品から検出された benzidine が 45～593 µg/g、革製品から検出された o-toluidine が 430 µg/g、benzidine が 31 µg/g および 3,3'-dimethylbenzidine が 40 µg/g であった。ショールやシーツなどは皮膚に直接接触する可能性があり、それらの製品からの benzidine の曝露量評価が必要と考えられた。

A. 研究目的

アゾ染料は世界中で広く用いられている染料の一つであり、繊維製品、紙製品および革製品など様々な製品の染色に用いられている。このアゾ染料は 19 世紀半ばごろから使用されるようになった。そして、その種類が豊富で安価であることから、現在では世界中で 3000 種類以上のアゾ染料が使用されており、染料市場全体に占める割合は実に 65% に達すると言われている¹⁾。

一方で、これらのアゾ染料の一部は皮

膚表面や腸内の細菌および肝臓などで還元的に分解され、発がん性を有するもしくは疑われる芳香族第一アミン類（Primary Aromatic Amines: PAAs）を生成する²⁻⁴⁾。このアゾ染料由来の発がん性を有する PAAs の事を、一般的に特定芳香族アミンと呼び、発がん性を有していない PAAs と区別している。これまでに合成されたアゾ染料の内、四分の一以上について発がん性 PAAs が含まれ、特に最も発がん性の高い PAAs の一つである benzidine を基本骨格とする染料は

250 種類を超えているとされている⁵⁾。

そのため、ドイツでは 1994 年に家庭製品規制令が改定され、特定のアゾ染料および顔料について繊維製品など皮膚に直接、長期間接触する製品への使用が禁止された。この改定より、それらのアゾ染料から還元的に生成する発がん性の確認された、もしくは疑いのある 20 種類の PAAs が初めて規制された (30 µg/g 以下)⁶⁾。EU でも 2002 年 9 月に EU Council Directive 76/769/EEC (危険物質及び調剤の上市と使用の制限に関する理事会指令) の改正が発効した (EU Directive 2002/61/EC)。この EU 指令により、アゾ染料に由来する PAAs としてドイツで規制されていた 20 種類に加えて、o-anisidine (2-methoxyaniline) と 4-aminoazobenzene の 2 種類を加えた 22 種類が規制対象 (30 µg/g 以下) となった⁷⁾。なお、化学物質管理に関する規則である REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) 発効に伴い、現在ではこれら PAAs は REACH にて規制されている⁸⁾。

また、ヨーロッパを中心に繊維製品の安全性自主基準として Oeko-Tex® Standard 100 が用いられ、これら 22 種類に加えてさらに 2 種類 (2,4-xylylidine、2,6-xylylidine) を加えた 24 種類について自主基準を設けている (使用していないこと、定量下限値 : 20 µg/g)⁹⁾。中国でも同じく 24 種類の PAAs が規制され、中華人民共和国国家標準 (GB/T 17592-2006) によって分析法が規定されている (20 µg/g 以下)¹⁰⁾。また韓国及び

ベトナムでも PAAs は法規制されており、タイでは自主基準が運用されている¹¹⁾。我が国では、2008 年に自主基準として、衣類、家庭用繊維製品および工業用繊維製品についてエコマーク基準の導入がなされた (30 µg/g 以下)¹²⁾。

EU では食料品、医薬品および医療機器以外の消費者製品について、域内の加盟国からの違反事例の報告を緊急警戒システム¹³⁾ (Rapid Alert System for non-food consumer products: RAPEX) にて週単位で集計して公開している。2010 年及び 2011 年に RAPEX で報告された PAAs 違反事例について、製品分類と製品名別の報告件数を表 1、違反製品の生産国を表 2、違反製品から検出された PAAs の種類を表 3 にそれぞれ示した。製品として違反報告件数が多いのは衣類やファッションおよびインテリア製品であり、特にスカーフが多い傾向を示していた。生産国別では中国とインドが多く、PAAs は中国産では様々な製品から検出され、インド産では主にスカーフから検出されている。また、違反製品中の PAAs 種類別の検出頻度は、benzidine、4-aminoazobenzene、3,3'-dimethoxybenzidine の順であり、その濃度範囲は基準値付近から最大で数千 µg/g であった。また、インド産の製品では benzidine が主に検出され、中国産の製品では benzidine および 4-aminoazobenzene が共に検出されている。

このように、EU 圏内では家庭用品中の PAAs の現状が把握されているが、我が国に流通する繊維製品等における

PAAs の実態は不明であったことから、我々は我が国に流通する繊維製品中の PAAs についての実態調査を 2009 年 1 月～3 月にかけて、86 製品 121 検体について行った。その結果、綿製のランチョンマット（インド製）の一部から、EU 等の基準値を超える高濃度の benzidine を検出し、我が国に流通する繊維製品中にこれら発がん性 PAAs が存在していることを明らかにした¹⁴⁾。

EU では規制対象の繊維製品は、皮膚に直接接触する可能性のある製品とされており、ランチョンマットは直接皮膚に触れることを意図した製品ではない。そのため、より皮膚に触れる可能性の高い衣類およびシート類などについて集中的に調査を行う必要がある。また、EU では革製品についても、繊維製品同様に PAAs について規制しており、革製品でも PAAs の検出例が報告されている¹³⁾。しかし、我が国に流通している革製品中の PAAs の実態は不明である。そこで、過去の実態調査結果を踏まえて、綿製の衣類やシート等の皮膚に直接接触する可能性の高い繊維製品並びに革製品について実態調査を行ったので報告する。

今回調査対象とした PAAs は表 4 に示した 26 種類である。

B.方法

B.1 試料

2011 年度後半に一般的な小売店で販売されている繊維および革製品を、東京都および埼玉県内の複数店舗にて購入した。購入した製品の種類、色、材質、生産国などについて、繊維製品は表 5、

革製品は表 6 にそれぞれ示した。繊維製品については、複数の色で構成されている試料について可能な限り色別に仕分けし、それぞれを分析用検体とした。最終的に調査製品数は繊維製品が 31 製品（41 検体）、革製品が 23 製品（23 検体）であった。なお、EU 基準値を超えて PAAs が検出された検体については、色をより正確に表現する為に Munsell color system による色分類を行った。

B.2 試薬

対象とした 26 種類の PAAs の購入先等を表 4 に示した。また、内部標準物質として、関東化学社製の naphthalene-d₈ および anthracene-d₁₀ 並びに和光純薬工業社製の 2,4,5-trichloroaniline を用いた。Methyl tert-butyl ether (MTBE)、メタノールおよびヘキサンは関東化学社製の残留農薬分析用を用いた。クエン酸緩衝液 (pH6.0、クエン酸として 0.06 mol/L) 用のクエン酸、還元剤のヒドロサルファイトおよび水酸化ナトリウムはシグマアルドリッチ製の特級試薬を用いた。塩化ナトリウムはナカライテスク製の特級試薬を用いた。標準溶液は各 PAAs が 1000 もしくは 100 µg/ml となるようにメタノールで調整した後、10 µg/ml となるように MTBE で希釈して混合標準溶液とした。

B.3 前処理方法

繊維製品については、EN 14362-1:2003 (天然繊維製品)¹⁶⁾ に準拠して行った。また、革製品については、試料の調製方法については、

ISO2418:2002¹⁷⁾に、PAA_s 分析のための前処理は EN 17234-1:2010¹⁸⁾に準拠して行った。なお、4-aminoazobenzene については、EN 17234-2:2011¹⁹⁾に従い分析を行った。前処理方法の流れを繊維試料は図 1 に、革製品は図 2 にそれぞれ示した。

B.3.1 繊維試料の前処理方法

はじめに、適当な大きさに細切した繊維試料 1 g を精秤した。そして、試料とあらかじめ 70°C に加熱しておいたクエン酸緩衝液 17 ml を反応容器に入れ、70 ± 2°C、30 分間保温した。その後、還元剤として 3 ml のヒドロサルファイト溶液 (200 mg/ml) を加えた後、さらに 70 ± 2°C で 30 分保温した。30 分経過後、試料の入った反応溶液を 2 分以内に室温まで冷却した。冷却後、反応溶液を吸引濾過して繊維と分離し 100 ml 分液ロートへと移した。その後、20 ml の MTBE を加え、30 分間機械振とう抽出し、一定時間静置後に溶媒相を分取した。もう一度同様に抽出し溶媒相を分取した後、最初の溶媒相と合わせ無水硫酸ナトリウムで脱水した。脱水後、湯浴温度が 30°C 以下の条件でロータリーエバポレーターにて約 1 ml まで濃縮した。濃縮後、10 ml のフラスコに MTBE を用いて移し定容した。この試験溶液から 1 ml 分取し、2 µg/ml の内部標準物質を含む MTBE 溶液を 50 µl 加えたものを測定溶液とした。

B.3.2 革試料の前処理方法

革試料を細切して目開き 4 mm の篩を通過させたものを分析用試料とした。篩

別した革試料 1 g を精秤して反応容器に入れた。そこに、ヘキサン 20 ml を加えて 40°C で 20 分間超音波処理を行った。その後、ヘキサン相をデカンテーションにて除去した後、もう一度ヘキサン 20 ml を加えて同様に超音波処理した後にヘキサン相をデカンテーションにて除去し、脱脂処理とした。その後、ドラフトチャンバー内で反応容器の口を開けた状態で一晩放置し、残留していたヘキサンを完全に除去した。

次に、革試料とあらかじめ 70°C に加熱しておいたクエン酸緩衝液 17 ml を反応容器に入れ、70 ± 2°C、25 分間保温した。次に、還元剤として 1.5 ml のヒドロサルファイト溶液を加え 10 分保温した。その後、もう一度 1.5 ml のヒドロサルファイト溶液を加えて 10 分間保温した後、室温まで冷却した。冷却後、繊維製品試料と同様に MTBE で抽出し測定溶液を調製した。

4-aminoazobenzene については前述のように脱脂処理を行った後、9 ml の 2% (重量%) 水酸化ナトリウム水溶液を加え、十分に試料が濡れるまで振とうした。その後、1 ml のヒドロサルファイト水溶液を加え十分振とうした後、40 ± 2°C で 30 分間保温した。30 分経過後、流水を用いて試料を 1 分以内に室温まで冷却した。次に、反応容器中の試料に、10 µg/ml の内部標準物質を含む MTBE 溶液を 50 µl と 5 ml の MTBE および 7 g の塩化ナトリウムを加えた後、45 分間振とう抽出した。冷却から抽出開始まで 5 分以内で処理した。振とう後、3000 rpm で 10 分間遠心分離した。そして、遠心分

離後に MTBE 相を分取し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後に測定溶液とした。

B.4 ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS) による定量

PAA の定量は GC/MS にて行った。GC/MS は Focus GC/DSQ II (Thermo Fisher Scientific 社製) を用い、キャピラリーカラムは中極性カラム DB-35MS (長さ 30 m×内径 0.25 mm×膜厚 0.25 μm、Agilent 社製) を用いた。キャリアーガスには He を用い、流量は 1.0 ml/min に設定した。注入口、トランスファーラインおよびイオンソース温度はそれぞれ 250、250 および 230°C に設定し、スプリットレスモードで測定溶液を 1 μl 注入した。カラムオーブンプログラムは初期温度 55°C で 5 分間保持させた後、230°C まで 15°C/分 で昇温させた。その後、290°C までは 5°C/分 で、310°C までは 20°C/分 で昇温し、最終温度で 5 分間保持した。イオン化法は Electron Ionization (EI) 法、イオン化電圧は 70 eV とした。測定は Selected Ion Monitoring (SIM) モードにて行った。各測定対象物質の定量・定性イオンについては表 7 に記載した。

各化合物濃度が 0.01 μg/ml (但し 1,4-phenylenediamine、2,4-diaminotoluene、2,4-diaminoanisole については 0.1 μg/ml) の混合標準溶液を繰り返し 3 回測定した際の標準偏差の 3.3 倍を検出下限値²⁰⁾、10 倍を定量下限値²⁰⁾として実試料に換算した値を表 7 に示した。EU では検出下限値を 5 μg/g と設定しているが、今回の測定時の検出下限値はそれを十分に

下回っており、感度について問題は無かった。

回収率については、EN14362-1:2003¹⁶⁾ に準拠して以前の調査¹⁴⁾と同様に求め、革製品中の 4-aminoazobenzene は、EN17234-2:2011¹⁹⁾の方法に従った。回収率試験 (設定濃度 5 μg/g: n=5) の結果を表 7 に示した。2,4-diaminoanisole については、回収率が 19% と目標値である 20% に届かず変動係数も 24% と変動が大きかった。また、1,4-phenylenediamine は目標値設定されていないが、回収率は 10% と低かった。一方、4,4'-oxydianiline および 4,4'-methylenedianiline は回収率が 171 および 136% と高くなったが、変動係数は小さかった。それ以外の化合物については、回収率は 70~120% の範囲に入っており、変動係数も 10% 以内と良好であった。革製品中の 4-aminoazobenzene の回収率 (設定濃度 5 μg/g: n=5) は 99%、変動係数は 1.4% と良好であった。

C. 結果及び考察

C.1 繊維試料

綿製品 29 製品 (39 検体) およびシルク製品 2 製品 (2 検体) について PAA を測定した。それぞれの PAA について、製品および検体中の検出頻度および濃度範囲を表 8 に示した。また、検出された PAA について個々の検体中濃度を表 9 に示した。測定対象とした 26 種類の PAA のうち、12 種類が定量下限値以上で 1 検体以上検出された。このうち、EU で規制されている PAA は 10 種類であった。検出頻度の高い順に、aniline (定量下限値以上の検体数: 29/41)、

4-chloroaniline (同: 15/41)、o-toluidine (同: 11/41)、4-aminobiphenyl (同: 11/41)、benzidine (同: 11/41)であった(表8)。Anilineについては、問題となるアゾ系染料以外の染料等の化合物の構造中に多く含まれているため、その検出濃度・頻度ともに他のアミン類に比べて高くなったものと考えられた。4-chloroaniline については様々な種類の繊維製品から検出された。一方、o-toluidine、4-aminobiphenyl および benzidine については、スカーフ類およびシーツ・カバー類などから多く検出され、衣類からはほとんど検出されなかった。

繊維製品から検出された PAAs の濃度については、そのほとんどは 1.0 µg/g 以下であったが、benzidine については EU 基準値 (30 µg/g) を超える濃度が綿製のショールおよびシーツ・カバー類から検出され、基準値超過は 7 製品 (8 検体) であった(表9)。それらはインド製が 5 製品、生産国が不明なものが 2 製品であった。Benzidine が検出された試料 (T-B3_O) のクロマトグラムおよび Scan 分析から得られたマススペクトルの例を図4に示した。Benzidine は国際がん研究所 (IARC) のカテゴリーで Group1 に属し、発がん性が確認されている¹⁵⁾。そして、ショールやシーツ・カバー類は皮膚に直接接触する可能性があり、かつ基準値を超えた benzidine 濃度は非常に高濃度 (45~593 µg/g) であることから、その曝露量評価などを行う必要があると考えられる。

以前に我々が行った繊維製品に関する

実態調査では、インド製の綿製品 (ランチョンマット) から benzidine、3,3'-dimethoxybenzidine および 2,4-diaminotoluene が基準値以上の濃度で検出されている¹⁴⁾。今回の調査では、2,4-diaminotoluene は検出されなかった。基準値以下の PAAs も含めて検出された PAAs を以前の実態調査の結果¹⁴⁾と比較すると、benzidine が検出された試料からは、どちらからも 4-aminobiphenyl、3,3'-dimethylbenzidine および 3,3'-dimethoxybenzidine が検出されている。これは、benzidine を基本骨格とする染料が使用されていることを示唆しているものと考えられる。また、今回調査した試料では、オレンジ、紫、茶色、紺色および青色の試料から EU 基準値を超える PAAs が検出されたが、分析操作で緩衝液を加えた段階でそれらの試料の染色堅牢性が低く、試料が色落ちするものが見受けられた。このような現象は、以前に benzidine が高濃度で検出されたランチョンマットでも認められており¹⁴⁾、これらの試料には染色堅牢性の低い直接染料が使用されている可能性が高いものと示唆された。

T-B3 および T-E7 (小売店 A)、T-E1~E4 および T-E5 (小売店 B)、T-E6、T-E8、T-E9 (小売店 C) はそれぞれ別々の小売店から入手したものである。このうち、小売店 C については、以前の実態調査で benzidine が高濃度で検出されたランチョンマットを購入した小売店と同一である。このように、別々の 3 つの小売店から入手した製品から EU 基準値以上の benzidine が検出されていることや、

RAPEX での報告でもインド製のスカーフから benzidine が検出されている¹³⁾ことから、これらの製品については、ある程度の頻度で benzidine を生成するアゾ染料が用いられている可能性が高いと考えられ曝露量評価が必要である。RAPEX では 4-aminoazobenzene の検出率が benzidine 同様に高いことが報告されている¹³⁾が、今回の繊維製品の実態調査では、分析操作で行っている還元処理過程において、4-aminoazobenzene は aniline と 1,4-phenylenediamine に分解するため測定できない¹⁶⁾。ただし、繊維製品から 1,4-phenylenediamine が検出されていないことから、今回調査した繊維製品には 4-aminoazobenzene は使用されていないものと考えられた。

C.2 革試料

革製品 23 製品 (23 検体) について PAAs を測定した。それぞれの PAAs について、製品および検体中の検出頻度および濃度範囲を表 10 に示した。また、検出された PAAs について個々の検体中濃度を表 11 に示した。測定対象とした 26 種類の PAAs のうち、11 種類が定量下限値以上で 1 検体以上検出された。このうち、EU で規制されている PAAs は 9 種類であった。検出頻度の高い順に、aniline (定量下限値以上の検体数: 23/23)、4-chloroaniline (同: 10/23)、3,3'-dimethylbenzidine (同: 7/23)、4-aminobiphenyl (同: 4/23)、benzidine (同: 4/23) および 1,4-phenylenediamine (同: 3/23) であり、aniline は全試料から検出された(表 10)。

また、4-aminoazobenzene については前述のように別の方法で測定したが、すべての試料から検出されなかった。検出された PAAs のうち、EU 基準値を超えたのは、o-toluidine、benzidine および 3,3'-dimethylbenzidine であり、それぞれ 1 製品ずつから検出された。o-toluidine が検出された試料 (L-C4) のクロマトグラムおよび Scan 分析から得られたマススペクトルを図 5 に示した。

革製品から EU 基準値を超えて検出された PAAs の濃度は、o-toluidine が 430 µg/g と非常に高く、benzidine は 31 µg/g、3,3'-dimethylbenzidine は 40 µg/g であった。基準値以上の PAAs が検出された革製品はいずれも革細工用の端切れであり、同一小売店から入手した製品であった。また、それらの端切れは表面を毛羽立たせる処理であるヌバック処理を摸した製品で、革内部まで染色されていた。

革製品から検出された PAAs の種類を繊維製品と比較すると、1,4-phenylenediamine が革製品から高い濃度で検出された以外は、ほぼ同様であった。1,4-phenylenediamine については、革製品では 4-aminoazobenzene について、別の方法で分析し検出されていないことから、1,4-phenylenediamine は 4-aminoazobenzene 由来ではないものと考えられた。

D.まとめ

繊維製品ならびに革製品中のアゾ染料由来の PAAs について、繊維製品 31 製品 (41 検体)、革製品 23 製品 (23 検体) の実態調査を行った。EU で規制対

象となっている 22 種類の PAAs のうち、繊維製品からは 12 種類、革製品からは 11 種類が定量下限値以上で検出された。そのほとんどは 1.0 µg/g 以下と低濃度であったが、繊維製品では綿製品（インド製）7 製品（8 検体）から benzidine が EU 基準値(30 µg/g)を超えて検出され、その内訳はショールが 1 製品、シート・カバー類が 6 製品（7 検体）であった。一方、革製品では革細工用の端切れから o-toluidine、benzidine および 3,3'-dimethylbenzidine がそれぞれ 1 検体ずつ EU 基準値を超過して検出された。

EU の基準値を超過していた各 PAAs の濃度は、繊維製品から検出された benzidine が 45~593 µg/g、革製品から検出された o-toluidine が 430 µg/g、benzidine が 31 µg/g および 3,3'-dimethylbenzidine が 40 µg/g であった。ショールやシートなどは皮膚に直接触れる可能性があり、それらの製品からの benzidine の曝露量評価が必要と考えられた。

E. 研究発表

E.1. 論文発表

なし

E.2. 学会発表

なし

F. 知的所有権の取得状況

F1. 特許取得

なし

F2. 実用新案登録

なし

F3. その他

なし

G. 引用文献

- 1) Ahlstöm L-H., Sparr Eskilsson C. and Björklund E.: Determination of banned azo dyes in consumer goods, Trends Anal. Chem., **24**, 49-56, 2005
- 2) Collier S.W., Strom J.E. and Bronaugh R.L.: Reduction of azo dyes during in vitro percutaneous absorption, Toxicol. Appl. Pharmacol., **118**, 73-79, 1993
- 3) Hildenbrand S., Schmahl F.W., Wodarz R., Kimmel R. and Dartsch P.C.: Azo dyes and carcinogenic aromatic amines in cell cultures, Int. Arch. Occup. Environ. Health., **72**(Suppl 3),M52-56, 1999
- 4) Platzeck T., Lang C., Grohmann G., Gi U-S. and Baltes W.: Formation of a carcinogenic aromatic amine from an azo dye by human skin bacteria in vitro, Hum. Exp. Toxicol., **18**, 552-559, 1999
- 5) Bafana A., Devi S.S., Chakrabarti T.: Azo dyes: past, present and future, Environ. Rev., **19**, 350-370, 2011
- 6) Second amendment to the German Consumer Goods Ordinance, Bundesgesetzblatt, Part 1, 1994, p.1670
- 7) European Union: European Commission Off. J. Eur. Commun. L 243/15, 2002
- 8) European Union: Commission regulation (EC) No 552/2009 of 22 June 2009, amending regulation (EC) No 1907/2006 of the European parliament and of the council on the registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals

- (REACH) as regards annex XVII
- 9) Oeko-Tex® Standard 100: http://www.oeko-tex.com/OekoTex100_PUBLIC/index.asp?cls=02 (最終アクセス日: 平成 24 年 3 月 28 日)
 - 10) 中華人民共和国国家品質監督検査検疫総局 中国国家標準化管理委員会: 繊維製品使用禁止アゾ染料の測定, 中国標準出版社, 北京, 2006
 - 11) 独立行政法人中小企業基盤整備機構:平成 21 年度情報調査業務「繊維製品中の有害物質に関する調査事業」, http://www.smrj.go.jp/keiei/dbps_data/_material/_common/chushou/b_keiei/keieiseni/pdf/53201-1.pdf (最終アクセス日: 平成 24 年 3 月 28 日)
 - 12) 財団法人日本環境協会 エコマーク事務局: <http://www.ecomark.jp/nintei.html> (最終アクセス日: 平成 24 年 3 月 28 日)
 - 13) RAPEX: http://ec.europa.eu/consumers/dyna/rapex/rapex_archives_en.cfm (最終アクセス日: 平成 24 年 3 月 28 日)
 - 14) Kawakami T., Isama K., Nakashima H., Tsuchiya T., Matsuoka A.: Analysis of primary aromatic amines originated from azo dyes in commercial textile products in Japan, *J. Environ. Sci. Health, Part A.*, **45**, 1281-1295, 2010
 - 15) IARC (International Agency for Research on Cancer): <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> (最終アクセス日: 平成 24 年 3 月 28 日)
 - 16) European Union: EN14362-1:2003, Textiles - Methods for the determination of certain aromatic amines derived from azo colorants- Part 1: Detection of the use of certain azo colorants accessible without extraction, 2003
 - 17) European Union: EN ISO 2418: 2002, Leather – Chemical, physical, mechanical and fastness tests – Sampling location, 2002
 - 18) European Union: EN17234-1:2010, Leather – Chemical tests for the determination of certain azo colorants in dyed leathers, Part 1: Determination of certain aromatic amines derived from azo colorants (ISO 17234-1:2010), 2010
 - 19) European Union: EN ISO 17234-2: 2011, Leather – Chemical tests for the determination of certain azo colorants in dyed leathers, Part 2: Determination of 4-aminoazobenzene (ISO 17234-2: 2011), 2011
 - 20) 井上嘉則: 測定の信頼性と精度管理, 環境測定絵とき基本用語 (YAN 環境測定技術委員会編), オーム社, 東京, p52-65, 2001

表1. RAPEXにおける製品別のPAAs違反件数^a

報告年	製品分類 (Category)	製品名 (Products)	件数 (製品数) ^b	
2010	Clothing, textiles and fashion items	Scarf	8(10)	
		Socks	2(4)	
		Men's shoes	2	
		T-shirt	1(2)	
		Baby sling	1	
		Baseball cap	1	
		Bed linen	1	
		Children's pyjamas	1	
		Children's outfit	1	
		Children's sweatshirt	1	
		Children's track suit	1	
		Cushion cover	1	
		Dress	1	
		Fleece blanket	1	
		Gloves	1	
		Jeans	1	
		Ladies' boots	1	
		Pullover	1	
		Purse	1	
		Sweatshirt for boys	1	
		Trousers	1	
		Women's blouse	1	
		Women's boots	1	
	
		Toys	Children's costume	1
			Children's pirate costume	1
			Finger puppet	1
	
		Childcare articles and children's equipment	Baby shoes	1
	
Decorative articles	Christmas socks	1		
.....		
Hobby, sports equipment	Sleeping bag	1		
		計	38(43)	
2011	Clothing, textiles and fashion items	Scarf	5	
		T-shirt	3	
		Dress	3	
		Hand bag	2	
		Boys' underwear	2	
		Blouse	2	
		Bed spreads, and cushion cover	1(3)	
		Pashmina-style scarf	1(2)	
		Baby shoes	1	
		Bag	1	
		Bed linen	1	
		Children's cardigan	1	
		Children's Jacket	1	
		Children's sweat shirts	1	
		Denim dress with belt	1	
		Jeans	1	
		Men's shorts	1	
		Sports shoes	1	
		Towel	1	
		Trilby hat	1	
		Women's Jacket	1	
	
		Toys	Fancy dress costume	1
	Finger puppets	1		
		計	35(38)	

^a 製品分類 (Category) および製品名 (Products) の内訳表記は原文のまま

^b 1つの報告の中に複数の製品の記載があるため

表2. RAPEXにおける生産国別のPAAs違反件数

報告年	生産国	報告件数(製品数) ^a
2010	China	20(22)
	India	8(10)
	Philippines	2
	Bangladesh	1
	Bulgaria	1
	Guatemala	1
	France	1
	Unknown	4(5)
2011	China	17
	India	9(12)
	Bangladesh	3
	Greece	1
	Syria	1
	Unknown	4

^a 1つの報告の中に複数の製品の記載があるため

表3. RAPEXで検出が報告されたPAAsの種類別報告件数およびその濃度範囲^a

報告年	検出化合物	報告件数	濃度範囲($\mu\text{g/g}$)
2010	Benzidine	12	77 - 1571
	4-Aminoazobenzene	12	43 - 150
	3,3'-Dimethoxybenzidine	8	53 - 516
	3,3'-Dimethylbenzidine	5	110 - 640
	2,4-Diaminotoluene	3	48.0 - 530
	4-Chloro-o-toluidine	1	1471
	4,4'-Methylenedi-o-toluidine	1	64.1
	4,4'-Methylene-bis-(2-chloro-aniline)	1	92.4
	4,4'-Oxydianiline	1	210.8
	Azo dye ^b	5	34.1 - 1100
2011	Benzidine	20	48 - 4118
	4-Aminoazobenzene	15	66.3 - 1701
	3,3'-Dimethoxybenzidine	6	8.7 - 615
	4-Aminobiphenyl	5	6.14 - 83
	2,4-Diaminotoluene	3	51-160
	3,3'-Dimethylbenzidine	2	5.16 - 60
	4-Chloroaniline	1	33
	4,4'-Methylenedianiline	1	73.4
	o-Toluidine	1	5.02

^a 濃度の記載が無いもの等を除いた ^b 詳細不明

表4. 対象化合物の名称、CAS番号、化学構造など

No.	Name	CAS No.	Chemical structure	REACH Annex XVII ^{a)}	IARC Group ^{b)}	Supplier ^{c)}
1	4-Aminobiphenyl	92-67-1		+	1	A
2	Benzidine	92-87-5		+	1	A
3	4-Chloro-o-toluidine	95-69-2		+	2A	B
4	2-Naphthylamine	91-59-8		+	1	A
5	o-Aminoazotoluene (Solvent Yellow 3)	97-56-3		+	2B	B
6	5-Nitro-o-toluidine	99-55-8		+	3	B
7	4-Chloroaniline	106-47-8		+	2B	C
8	2,4-Diaminoanisole	615-05-4		+	2B	D
9	4,4'-methylenedianiline	101-77-9		+	2B	D
10	3,3'-Dichlorobenzidine	91-94-1		+	2B	C
11	3,3'-Dimethoxybenzidine	119-90-4		+	2B	D
12	3,3'-Dimethylbenzidine	119-93-7		+	2B	C
13	4,4'-Methylenedi-o-toluidine	838-88-0		+	2B	B

^{a)} REACH Annex XVIIによって指定されている化合物

^{b)} IARC classification groups: 1 = Carcinogenic to humans, 2A = Probably carcinogenic to humans, 2B = Possibly carcinogenic to humans, 3 = Not classifiable as to carcinogenic to humans ¹⁵⁾

^{c)} A: SUPELCO, B: Sigma-Aldrich, C: AccuStandard Inc., D: 和光純薬工業, E: Fulka, F: 東京化成工業

表4. 対象化合物の名称、CAS番号、化学構造など(続き)

No.	Name	CAS No.	Chemical structure	REACH Annex XVII ^{a)}	IARC Group ^{b)}	Supplier ^{c)}
14	p-Cresidine	120-71-8		+	2B	D
15	4,4'-Methylene-bis-(2-chloro-aniline)	101-14-4		+	1	B
16	4,4'-Oxydianiline	101-80-4		+	2B	B
17	4,4'-Thiodianiline	139-65-1		+	2B	D
18	o-Toluidine	95-53-4		+	1	D
19	2,4-Diaminotoluene	95-80-7		+	2B	C
20	2,4,5-Trimethylaniline	137-17-7		+	3	C
21	o-Anisidine	90-04-0		+	2B	D
22	4-Aminoazobenzene (Solvent Yellow 1)	60-09-3		+	2B	E
23	2,4-Xylidine	95-68-1		-	3	F
24	2,6-Xylidine	87-62-7		-	2B	F
25	Aniline	62-53-3		-	3	D
26	1,4-Phenylenediamine	106-50-3		-	3	F

^{a)} REACH Annex XVIIによって指定されている化合物

^{b)} IARC classification groups: 1 = Carcinogenic to humans, 2A = Probably carcinogenic to humans, 2B = Possibly carcinogenic to humans, 3 = Not classifiable as to carcinogenic to humans ¹⁵⁾

^{c)} A: SUPELCO, B: Sigma-Aldrich, C: AccuStandard Inc., D: 和光純薬工業, E: Fulka, F: 東京化成工業

表5. 繊維製品試料の用途、試料名、色、生産国および素材

用途	試料名 ^a	色 ^a	生産国	素材
装身具	バンダナ	T-A1	中国	綿
		T-A2	中国	綿
		T-A3	中国	綿
		T-A4	インドネシア	綿
		T-A5	インドネシア	綿
衣類	スカーフ	T-B1	不明	シルク
		T-B2	不明	シルク
	ショール	T-B3(SB, YG, O)	不明	綿
	T-シャツ	T-C1	中国	綿
		T-C2	中国	綿
	子供用半袖T-シャツ	T-C3	中国	綿
		T-C4	中国	綿
		T-C5	中国	綿
		T-C6	中国	綿
		T-C7	中国	綿
		T-C8	中国	綿
	子供服	T-C9	インド	綿
		T-C10	インド	綿
	男児ブリーフ	T-D1	中国	綿
		T-D2(BL, R)	中国	綿
トランクス	T-D3	インドネシア	綿	
	T-D4	インドネシア	綿	
シーツ・カバー類	マルチカバー	T-E1	インド	綿
		T-E2	インド	綿
		T-E3	インド	綿
		T-E4	インド	綿
枕カバー	T-E5(V, O)	インド	綿	
	T-E6(G, Y, B, V)	インド	綿	
シーツ	T-E7(DB, B, SB, ST)	不明	綿	
	T-E8	インド	綿	
	T-E9	インド	綿	

^a 括弧内は色別に検体とした際の検体名

表6.革製品試料の用途、試料名、生産国、色および素材

用途	試料名	色	生産国	素材
小物類	グローブ	黒	中国	羊革
		ベージュ	中国	豚革
	ベルト	赤	中国	天然皮革
		明るい茶色	中国	天然皮革
	リストバンド	赤	不明	革
		水色	不明	革
	財布	エンジ	タイ	牛革
		オレンジ	タイ	牛革
	キーホルダー	赤	韓国	革
	ベースネックホルダー	オレンジ	不明	牛革
	革細工用端切れ	赤	不明	牛革
		深緑	不明	牛革
		紺	不明	牛革
	青紫	不明	牛革	
端革ハギレ		こげ茶色	不明	革
		黒	不明	革
		エンジ	不明	革
		青	不明	革
		茶色	不明	革
		濃緑	不明	革
		こげ茶色	不明	革
		紺	不明	革
		黒	不明	革

表7. 対象化合物の保持時間、定量イオン、定性イオン、検出下限値、定量下限値および液々抽出による回収率

測定対象化合物	保持時間 (min)	定量イオン (m/z)	定性イオン (m/z)	検出下限値 ^a ($\mu\text{g/g}$)	定量下限値 ^a ($\mu\text{g/g}$)	液々抽出 (n=5) ^b		目標回収率 ^b
						回収率 (%)	変動係数 (%)	
Aniline	9.27	93	66	0.0090	0.027	77	5.7	—
o-Toluidine	10.55	106	107	0.0086	0.026	76	6.3	50%
2,4-Xylydine	11.60	121	120	0.029	0.089	83	3.5	—
2,6-Xylydine	11.65	121	120	0.014	0.042	77	4.0	—
o-Anisidine	11.90	123	108	0.021	0.064	81	3.5	70%
4-Chloroaniline	12.26	127	129	0.021	0.064	75	3.9	70%
p-Cresidine	12.84	137	122	0.047	0.14	81	3.8	70%
2,4,5-Trimethylaniline	12.90	120	135	0.031	0.093	83	4.7	70%
1,4-Phenylenediamine	13.22	108	80	0.16	0.49	10	3.6	—
4-Chloro-o-toluidine	13.25	141	143	0.022	0.068	78	4.8	70%
2,4-Diaminotoluene	14.43	121	122	0.067	0.20	53	4.9	50%
2,4-Diaminoanisole	15.29	123	138	0.11	0.32	19	24	20%
2-Naphthylamine	15.93	115	143	0.021	0.063	86	4.5	70%
5-Nitro-o-toluidine	16.43	152	106	0.057	0.17	87	3.1	—
4-Aminobiphenyl	17.56	169	152	0.051	0.15	90	3.6	70%
4-Aminoazobenzene	21.29	197	120	0.070	0.21	104	1.7	—
4,4'-Oxydianiline	22.11	200	171	0.051	0.15	171	4.0	70%
4,4'-Methylenedianiline	22.25	198	197	0.047	0.14	136	5.1	70%
Benzidine	22.36	184	167	0.042	0.13	114	3.1	70%
o-Aminoazotoluene	23.38	225	106	0.059	0.18	93	1.8	—
4,4'-Methylenedi-o-toluidine	24.39	226	211	0.049	0.15	115	4.1	70%
3,3'-Dimethylbenzidine	24.79	212	196	0.036	0.11	99	2.5	70%
4,4'-Thiodianiline	26.28	216	184	0.088	0.27	118	3.5	70%
4,4'-Methylene-bis-(2-chloro-aniline)	26.87	266	268	0.026	0.079	85	3.3	70%
3,3'-Dichlorobenzidine	26.87	252	254	0.028	0.085	88	3.1	70%
3,3'-Dimethoxybenzidine	27.06	244	201	0.039	0.12	99	7.0	70%
Naphthalene-d ₈ ^c	11.75		136					
2,4,5-Trichloroaniline ^c	15.52		195					
Anthracene-d ₁₀ ^c	17.78		188					

^a低濃度(0.01 $\mu\text{g/ml}$: 1,4-phenylenediamine, 2,4-diaminotolueneおよび2,4-diaminoanisole)については0.1 $\mu\text{g/ml}$ 標準溶液の繰り返し3回測定時の標準偏差に3.3 および10を乗じて実試料換算した値を検出および定量下限値とした。

^bEN14362-1: 2003の方法に準拠(革製品中の4-aminoazobenzene)については別途EN ISO 17234-2:2011に従い試験した[n=5、回収率99%、変動係数1.4%]

^c内部標準物質 (naphthalene-d₈: aniline to 2,4-diaminotoluene, 2,4,5-trichloroaniline; 2,4-diaminoanisole and 2-naphthylamine, anthracene-d₁₀: 5-nitro-o-toluidine to 3,3'-dimethoxybenzidine)

表8. 繊維製品から定量下限値以上で検出された対象化合物の製品数、検体数および濃度範囲

対象化合物	繊維製品 ^a		
	製品数	検体数	濃度範囲(μg/g)
Aniline	21	29	0.037 - 631
o-Toluidine	8	11	0.071 - 0.64
2,4-Xylidine	1	2	tr ^b - 0.95
2,6-Xylidine	0	0	— ^c
o-Anisidine	4	6	tr - 0.59
4-Chloroaniline	9	15	tr - 5.5
p-Cresidine	2	2	1.4 - 1.9
2,4,5-Trimethylaniline	1	1	0.18
1,4-Phenylenediamine	0	0	—
4-Chloro-o-toluidine	0	0	—
2,4-Diaminotoluene	0	0	—
2,4-Diaminoanisole	0	0	—
2-Naphthylamine	3	3	0.13 - 2.7
5-Nitro-o-toluidine	0	0	—
4-Aminobiphenyl	9	11	0.21 - 11
4-Aminoazobenzene	0	0	—
4,4'-Oxydianiline	0	0	—
4,4'-Methylenedianiline	0	0	—
Benzidine	9(7)	11(8)	0.23 - 593
o-Aminoazotoluene	0	0	—
4,4'-Methylenedi-o-toluidine	0	0	—
3,3'-Dimethylbenzidine	5	5	0.17 - 5.5
4,4'-Thiodianiline	0	0	—
4,4'-Methylene-bis-(2-chloro-aniline)	0	0	—
3,3'-Dichlorobenzidine	0	0	—
3,3'-Dimethoxybenzidine	2	2	0.40 - 2.3

^a括弧内はEU基準値(30 μg/g)を超えた製品数および検体数

^b tr: 検出下限値以上定量下限値未満 ^c —: 不検出

表9. 繊維製剤中で検出されたPAAAsの濃度(μg/g)^a

	Aniline	o-Toluidine	2,4-Xylydine	o-Anisidine	4-Chloroaniline	p-Cresidine	2,4,5-Trimethylaniline	2-Naphthylamine	4-Aminobiphenyl	Benzidine	3,3'-Dimethylbenzidine	3,3'-Dimethoxybenzidine	Munsell Color ^b
T-A1	0.037	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T-A2	1.1	—	—	—	tr ^d	—	—	—	—	—	—	—	—
T-A3	0.48	—	—	—	0.37	—	—	—	—	—	—	—	—
T-A4	— ^e	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T-A5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T-B1	94	—	—	0.12	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T-B2	0.25	—	—	—	—	—	0.18	—	—	—	—	—	—
T-B3_SB	0.040	0.13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T-B3_YG	0.35	0.28	—	0.59	0.37	—	—	—	—	—	—	—	—
T-B3_O	24	0.64	—	0.23	0.15	—	—	5.9	263	2.7	—	—	10YR 4/8
T-C1	0.079	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T-C2	0.21	—	—	—	0.91	—	—	0.20	—	—	—	—	—
T-C3	0.15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T-C4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T-C5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T-C6	—	—	—	—	tr	—	—	—	—	—	—	—	—
T-C7	—	—	—	—	tr	—	—	—	—	—	—	—	—
T-C8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T-C9	—	—	—	—	2.1	—	—	2.7	—	—	—	—	—
T-C10	631	0.18	—	—	—	—	—	0.43	—	—	—	—	—
T-D1	1.1	—	—	—	5.5	—	—	—	—	—	—	—	—
T-D2_BL	—	—	—	—	3.0	—	—	—	—	—	—	—	—
T-D2_R	0.32	—	—	—	0.48	1.4	—	—	—	—	—	—	—
T-D3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T-D4	—	—	—	—	0.21	—	—	—	—	—	—	—	—
T-E1	17	0.29	—	—	—	—	—	—	1.2	141	3.6	—	2.5YR 5/8
T-E2	33	0.071	—	—	—	—	—	—	9.8	351	—	2.3	2.5PB 3/4
T-E3	13	0.35	—	0.076	—	—	—	—	0.21	2.5	0.17	—	—
T-E4	6.3	0.19	tr	tr	—	1.9	—	—	2.8	413	5.5	—	5R 4/8
T-E5_O	0.10	—	—	—	0.14	—	—	—	—	—	—	—	—
T-E5_V	0.28	—	—	—	0.30	—	—	—	—	0.23	—	—	—
T-E6_B	0.36	—	—	0.072	0.18	—	—	—	—	—	—	—	—
T-E6_G	0.23	—	0.12	0.12	0.072	—	—	—	—	—	—	—	—
T-E6_V	0.50	—	0.95	0.12	0.098	—	—	—	—	—	—	—	—
T-E6_Y	0.78	—	tr	—	0.066	—	—	—	—	—	—	—	—
T-E7_B	0.61	0.078	—	—	—	—	—	—	2.1	100	—	—	2.5PB 4/6
T-E7_DB	0.70	0.26	—	—	—	—	—	—	1.1	45	—	—	5PB 2/1
T-E7_SB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T-E7_ST	0.33	—	—	—	—	—	—	0.76	30	—	—	—	—
T-E8	3.3	0.082	—	—	—	—	—	1.1	134	2.8	—	—	10R 6/10
T-E9	130	—	—	—	—	—	—	0.13	11	593	0.40	—	2.5PB 2/4

^a 赤字はEU基準値(30 μg/g)を超えた検体 ^b Munsell color systemによる分類: 色相(Hue) 明度(Value)/彩度(Chroma) ° —: 不検出^d tr:検出下限値以上定量下限値未満

表10. 革製品から定量下限値以上で検出された対象化合物の製品数、検体数および濃度範囲^a

対象化合物	革製品	
	製品数	濃度範囲 ($\mu\text{g/g}$)
Aniline	23	0.12 - 587
o-Toluidine	2(1)	0.064 - 430
2,4-Xylidine	0	— ^b
2,6-Xylidine	0	—
o-Anisidine	0	—
4-Chloroaniline	10	0.10 - 3.9
p-Cresidine	1	0.21
2,4,5-Trimethylaniline	0	—
1,4-Phenylenediamine	3	3.6 - 21
4-Chloro-o-toluidine	0	—
2,4-Diaminotoluene	0	—
2,4-Diaminoanisole	0	—
2-Naphthylamine	1	0.44
5-Nitro-o-toluidine	0	—
4-Aminobiphenyl	4	0.81 - 2.0
4-Aminoazobenzene	0	—
4,4'-Oxydianiline	0	—
4,4'-Methylenedianiline	0	—
Benzidine	4(1)	0.38 - 31
o-Aminoazotoluene	0	—
4,4'-Methylenedi-o-toluidine	0	—
3,3'-Dimethylbenzidine	7(1)	0.15 - 40
4,4'-Thiodianiline	1	0.66
4,4'-Methylene-bis-(2-chloro-aniline)	0	—
3,3'-Dichlorobenzidine	0	—
3,3'-Dimethoxybenzidine	1	15

^a括弧内はEU基準値 (30 $\mu\text{g/g}$) を超えた製品数および検体数 ^b—: 不検出

表11. 草製品中で検出されたPAAsの濃度(μg/g)^a

	Aniline	o-Toluidine	4-Chloroaniline	p-Cresidine	1,4-Phenylenediamine	2-Naphthylamine	4-Aminobiphenyl	Benzidine	3,3'-Dimethylbenzidine	4,4'-Thiodianiline	3,3'-Dimethoxybenzidine	Munsell Color ^b
L-A1	587	— ^c	3.9	—	21	—	—	1.0	0.37	0.66	—	—
L-A2	22	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L-A3	1.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L-A4	0.83	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L-A5	0.14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L-A6	0.13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L-B1	15	—	—	—	—	0.44	—	—	0.15	—	—	—
L-B2	24	—	0.12	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L-B3	0.45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L-B4	16	0.064	—	0.21	—	—	—	—	—	—	—	—
L-C1	93	—	—	—	—	—	1.2	0.38	40	—	—	7.5R 3/10
L-C2	92	—	0.17	—	—	—	1.1	16	0.74	—	—	—
L-C3	78	—	0.27	—	—	—	2.0	31	11	—	15	7.5PB 2/2
L-C4	27	430	0.11	—	—	—	—	—	1.7	—	—	10PB 2/8
L-C5	2.2	—	—	—	—	—	—	—	4.8	—	—	—
L-C6	81	—	0.34	—	8.6	—	0.81	—	—	—	—	—
L-C7	0.78	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L-C8	0.12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L-C9	61	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L-C10	39	—	0.10	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L-C11	53	—	0.16	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L-C12	33	—	0.27	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L-C13	0.64	—	0.24	—	3.6	—	—	—	—	—	—	—

^a 赤字はEU基準値(30 μg/g)を超えた検体 ^b Munsell color systemによる分類: 色相(Hue) 明度(Value)/彩度(Chroma) ^c —: 不検出

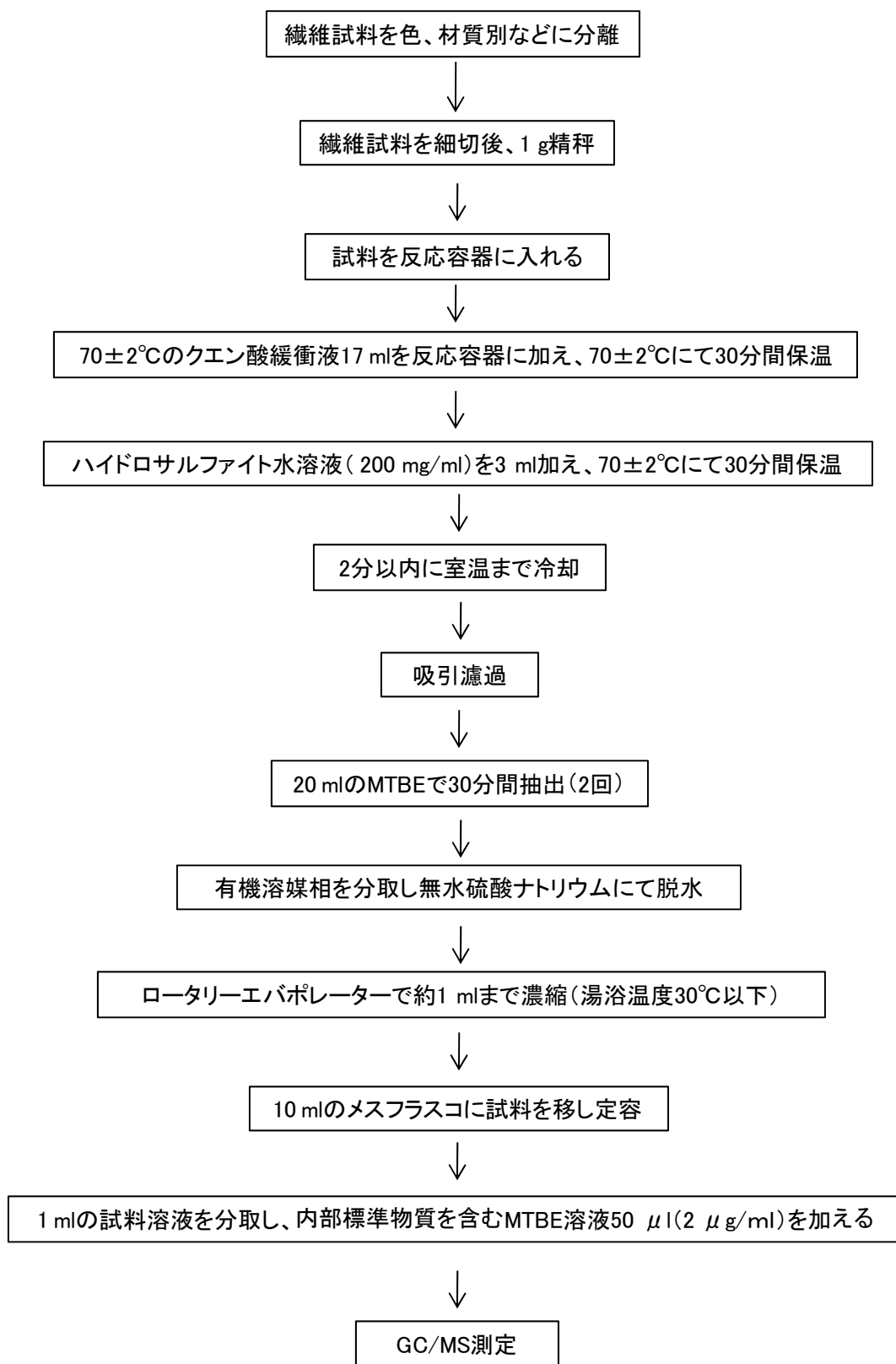


図 1. 繊維製品中の PAAs 分析法

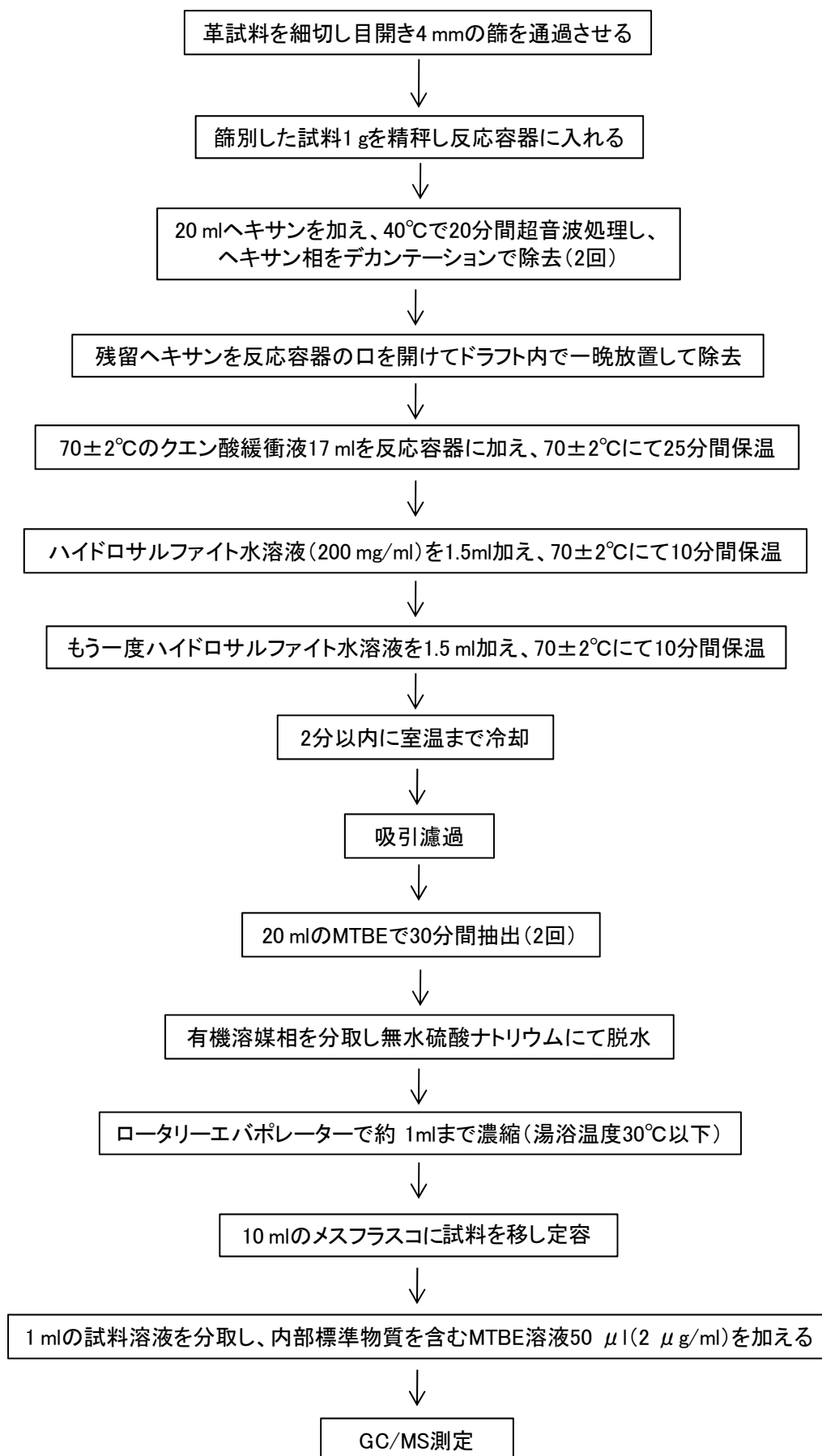


図 2. 革製品中の PAAs 分析法 (4-aminoazobenzene は除く)

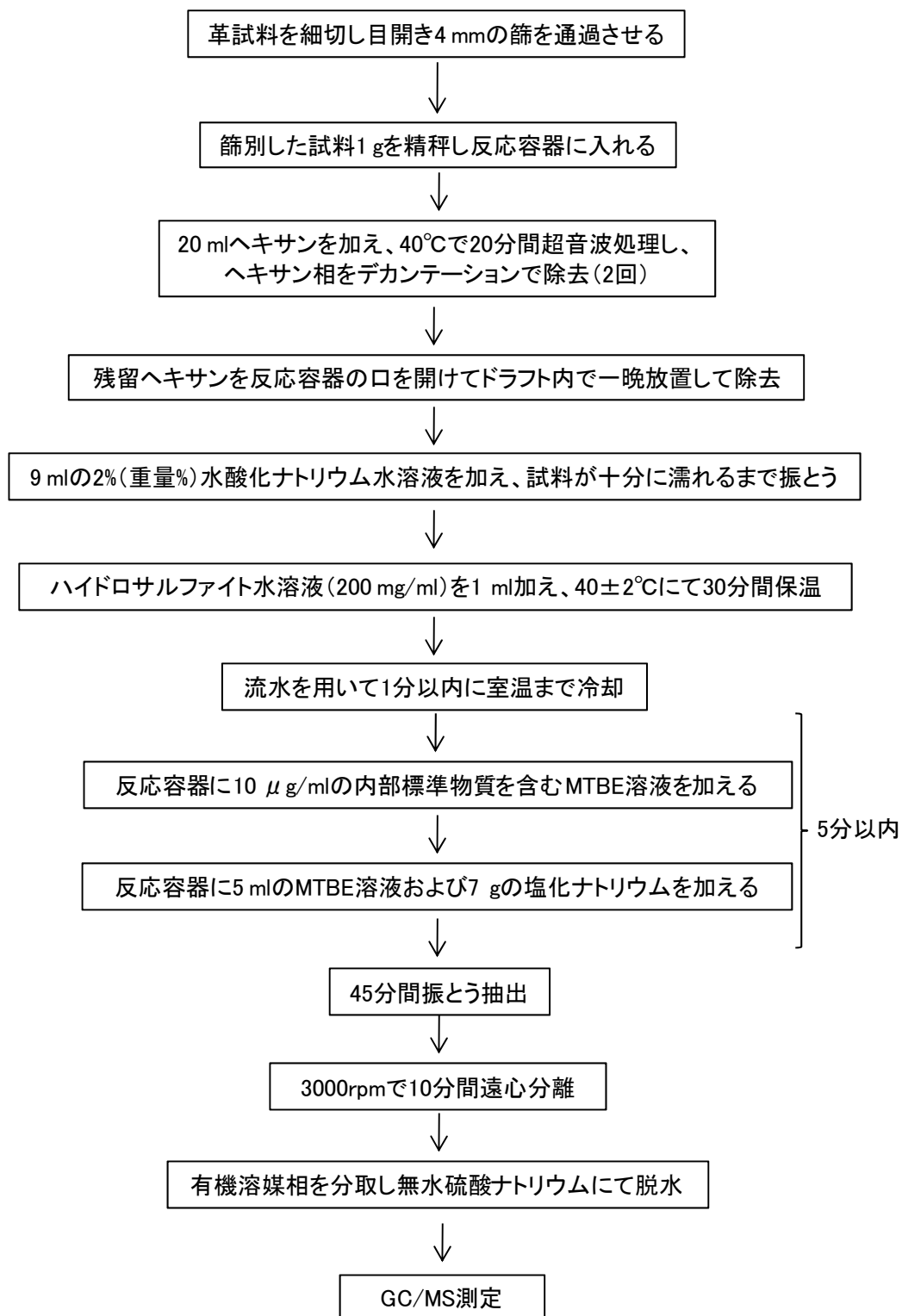


図 3. 革製品中の 4-aminoazobenzene 分析法

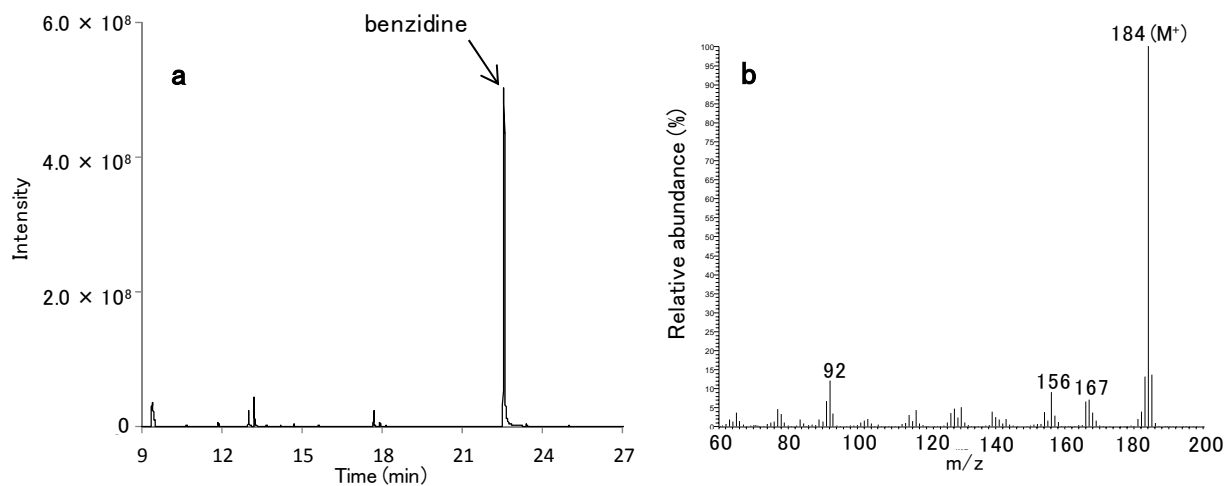


図 4. Benzidine が高濃度で検出された試料 (T-B3_O) の (a) トータルイオンクロマトグラム (SIM モード) および (b) Scan 分析 ($m/z=60\sim 300$) で得られた benzidine のマススペクトル

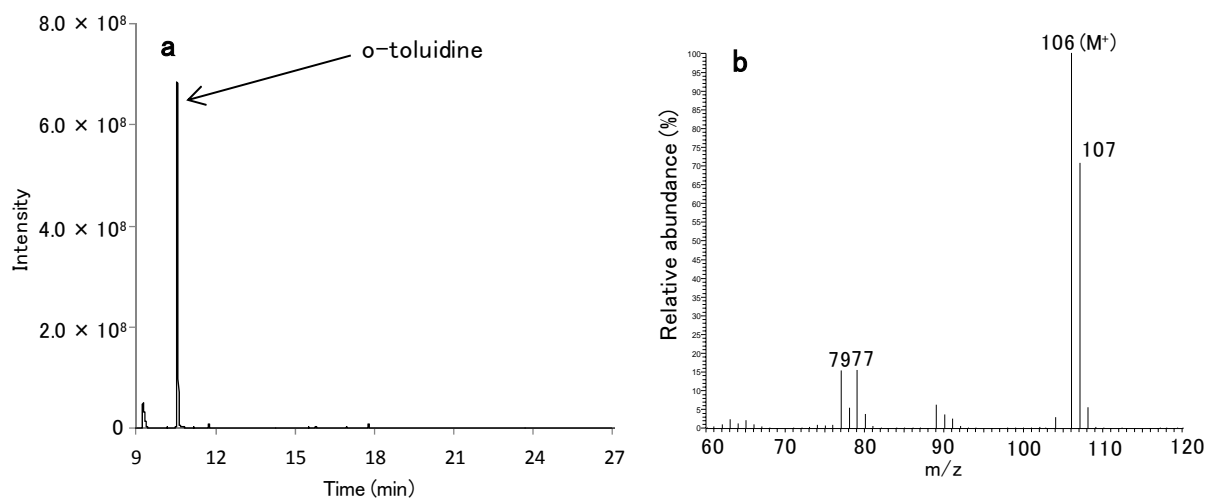


図 5. o-toluidine が高濃度で検出された試料 (L-C4) の (a) トータルイオンクロマトグラム (SIM モード) および (b) Scan 分析 ($m/z=60\sim 300$) で得られた o-toluidine のマススペクトル

参考

別表1 各国の繊維製品におけるPAAAsへの対応及び各自自主基準(Oeko-Tex® Standard 100)について^a

国名等	規制区分	基準値	PAAAs	分析法	検出下限値	備考
日本	法規制無し					
米国	法規制無し ^b					
EU	REACH ^c	30 mg/kg 以下	22種類 ^d	EN14362-1:2003 EN14362-2:2003	5 mg/kg	分析法は2012年3月改訂予定、ISOに国際標準化提案されている
中国	GB18401:2003「繊維製品に関する国家一般安全技術規範」 ^e	20 mg/kg	24種類 (EU22種類+2,4-xylylidineおよび2,6-xylylidine)	GB/T 17592-2006	5 mg/kg	分析法は2006年に改訂、規制PAAAsを23種類と表記する報告書もあり確認が必要
韓国	品質経営及び工産品安全管理法	30 mg/kg 以下	KS K0147およびKS K0734に基づく			染色製品について実施、規制PAAAsは中国と同等
ベトナム	法規制あり(法令名は不明)		22種類 ^d	TCVN7619-1:2007 TCVN7619-2:2007		2009年11月より施行、分析法はEUと同じ
タイ	法規制無し(任意規定:タイ国基準 No.2231-2548「衣類(Fabrics):有害染料と化学物質からの安全」)	30 mg/kg 以下	24種類 (EU22種類+2,4-xylylidineおよび2,6-xylylidine)			
Oeko-Tex® Standard 100	自主基準	20 mg/kg 以下	24種類 (EU22種類+2,4-xylylidineおよび2,6-xylylidine)	非開示	定量下限値 20 mg/kg	欧州を中心に世界中で用いられている
エコマーク	自主基準	30 mg/kg 以下	24種類 (EU22種類+2,4-xylylidineおよび2,6-xylylidine)			日本

^a 大部分は引用文献(10) 独立行政法人 中小企業基盤整備機構 平成21年度情報調査業務「繊維製品中の有害物質に関する調査事業」を基にして作成した

^b ベンジジンを含む染料が1970年代より製造・使用禁止されているが、染色品の輸入は規制されていない

^c REACH Annex XVII (REACH発効前はEU Directive 2002/61/EC)

^d 表4参照

^e 法律ではないが法と同等の強制力を持つ

(資料 1)

Analysis of primary aromatic amines originated from azo dyes in
commercial textile products in Japan

Tsuyoshi Kawakami, Kazuo Isama, Harunobu Nakashima,

Toshie Tsuchiya, Atsuko Matsuoka

Journal of Environmental Science and Health, Part A:

Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering

Volume 45, Issue 10, Pages 1281-1295 (2010)

Analysis of primary aromatic amines originated from azo dyes in commercial textile products in Japan

TSUYOSHI KAWAKAMI^{1,3}, KAZUO ISAMA^{1,3}, HARUNOBU NAKASHIMA², TOSHIE TSUCHIYA¹
and ATSUKO MATSUOKA¹

¹Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

²Life and Hygiene Division, Department of Environmental Health, Osaka Prefectural Institute of Public Health, Osaka, Japan

³Present address: Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

The purpose of this study was to clarify the actual condition of 26 types of carcinogenic primary aromatic amines (PAAs) originated from azo dyes in commercial textile products in Japan. In the case of textiles made of various fibers of various colors, the fibers were separated by color and analyzed. A total of 86 textile products (117 samples) were analyzed. Twenty-one kinds of PAAs were detected in the samples and almost all the PAAs were detected at low concentrations. However, the concentrations of benzidine, 3,3'-dimethoxybenzidine, and 2,4-diaminotoluene ($56\text{--}440\ \mu\text{g g}^{-1}$) in placemats made of cotton were found to exceed EU regulation limits of $30\ \mu\text{g g}^{-1}$. Although such placemats do not always come into contact with the user's skin, it is thought that they should be handled more carefully. Finally, 7 products (8 samples) contained PAAs at concentrations that exceeded the regulation limits. Two sample preparation methods (with and without solvent extraction) were performed on the same sample in order to compare the PAAs in samples in which it is difficult to separate the component materials, such as a cotton fabric that contained polyester fibers. In a comparison of the results obtained from the two methods, it was observed that the concentrations and/or kinds of PAAs detected in the samples were different. It was therefore thought that textile products that present this particular challenge should be analyzed by both methods.

Keywords: Aromatic amine, azo dye, textile products, solvent extraction, reduction.

Introduction

Azo dyes have been widely used in many industrial products since the second half of the 19th century on account of their wide variety of available colors and low cost. At present, three thousand azo dyes are used worldwide and they constitute more than 65% of the global commercial dye market.^[1] As one of the most popular dye groups in the world, azo dyes are used as colorants for a variety of consumable products such as papers, textiles, toys, leather goods, food items, and cosmetics, among others.^[1]

However, certain types of azo dyes are degraded by the liver, microorganisms on the skin and intestinal bacteria under reductive conditions. On account of these reductive reactions, carcinogenic primary aromatic amines (PAAs) are generated.^[2–4] For these reasons, in 1994, the German Government enacted a second amendment to the German

Consumer Goods Ordinance that banned the use of certain azo dyes in consumer goods that can potentially come into direct, long-term contact with human skin. According to this amendment, the azo dyes that are degraded by reduction and that generate the 20 kinds of PAAs listed in the Ordinance were banned for the first time (regulation limit: below $30\ \mu\text{g g}^{-1}$).^[5] Since 1999, the European Union (EU) has explored the restriction of azo dye usage, and in 2002, it published the 19th amendment to the Council Directive 76/69/EEC (related to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations).^[6]

This EU Directive banned the 20 kinds of PAAs listed in the German Ordinance that are found in textile products that can potentially come into direct contact with human skin. Two specific kinds of PAAs (o-anisidine and 4-aminoazobenzene) were also banned at the same time (thus, 22 kinds of PAAs were ultimately banned), and the regulation limit of these amines was established below at $30\ \mu\text{g g}^{-1}$.^[6] In addition to the 22 kinds of PAAs listed by the EU, 2 kinds of PAAs (2,4- and 2,6-xylydine) were prohibited in China by the National Standard for the People's Republic of China (GB/T 17592-2006: below $20\ \mu\text{g g}^{-1}$).^[7]

Address correspondence to Tsuyoshi Kawakami, Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan. E-mail: tkawa@nihs.go.jp

Received February 23, 2010.

The Oeko-Tex[®] Standard 100 and Eco Mark schemes have voluntary regulations for textile products, and they have also limited the use of these 24 kinds of amines.^[8,9] However, few investigations into the amounts of PAAs in actual commercial products have been carried out^[10–12] although the amounts of PAAs in migration solution from paper products,^[10] plastic laminates, and cooking utensils^[11,12] have been investigated. An investigation into the use of these PAAs in commercial textile products is therefore necessary.

The purpose of this study is to clarify the amount of PAAs generated from the reduction of azo dyes in commercial textile products in Japan. In this study, the above-mentioned 24 kinds of PAAs that are used in commercial textile products were investigated. In addition, 2 kinds of PAAs (aniline and 1,4-phenylenediamine) were analyzed because their analysis is recommended in the EU. Thus, a total of 26 kinds of PAAs were investigated (Table 1).

Materials and methods

Samples

Commercial textile products were purchased from several retail stores in Japan between January and March 2009. They were divided into classes on the basis of usage, color, material, and country of manufacture (Table 2). In the case of textiles made of fibers of various colors, these fibers were separated as much as possible. However, these fibers could not be separated in the case of textiles composed of different materials of the same color, e.g., a densely woven textile composed of cotton and polyester. Therefore, such samples were analyzed by two sample preparation methods (the details of these extraction methods are provided below). Thus, a total of 86 textile products (117 samples) were analyzed.

Materials

The details of the 26 kinds of PAAs investigated in this study are listed in Table 1. Naphthalene-d₈ and anthracene-d₁₀, which were obtained from Kanto Chemical Co., Inc., and 2,4,5-trichloroaniline, which was obtained from Wako Pure Chemical Industries Ltd., were used as internal standards for gas-chromatography/mass-spectrometry (GC/MS) analysis. The pesticide residue-grade methyl *tert*-butyl ether (MTBE) and methanol were obtained from Wako Pure Chemical Industries Ltd. Chlorobenzene, citrate acid, and sodium dithionite were obtained from Sigma-Aldrich. The diatomaceous column (Chemelute, 20 mL) were obtained from Varian. The citrate buffer solution used for sample processing was adjusted to pH 6.0 (0.06 mol L⁻¹ as citrate acid). A sodium dithionite solution (200 mg mL⁻¹) was prepared immediately before use.

Sample processing

The samples were processed using the following two standard European methods with minor modifications: EN 14362-1 (without solvent extraction, particularly for textiles made of cellulose and protein fibers)^[14] and EN 14362-2 (with solvent extraction, particularly for textiles made of synthetic fibers such as polyester).^[15] Fifteen samples were analyzed by these two methods to compare the different effects of sample preparation. During the processing of these samples, *o*-aminoazotoluene and 5-nitro-*o*-toluidine were further reduced to *o*-toluidine and 2,4-diaminotoluene, respectively.^[14,15] In addition, 4-aminoazobenzene generated aniline and 1,4-phenylenediamine under the reaction conditions used in these methods.^[14,15]

In accordance with EN 14362-1, each textile sample was cut in an appropriate manner and 1.00 g of the sample was weighed and placed in a reaction tube. To this tube, 17 mL of citrate buffer solution preheated to 70 ± 2°C was added. After being shaken by hand, the reaction tube was kept for 30 min at 70 ± 2°C. Subsequently, 3 mL of aqueous sodium dithionite solution was added to bring about the reductive cleavage of the azo group. The reaction tube was shaken vigorously by hand and immediately kept again for 30 min at 70 ± 2°C. After 30 min, the reaction tube was cooled to room temperature within 2 min. After cooling, this sample solution was filtered and transferred to a separating funnel.

Then, 20 mL of MTBE was added to the sample solution, the mixture was shaken by hand for 5 min, and the MTBE layer was separated from the aqueous phase. This extraction procedure was performed twice and the MTBE layer was combined and filtered through anhydrous sodium sulfate. The filtrate was concentrated to approximately 1 mL with a rotary evaporator keeping the temperature of the water bath below 30°C. Next, the volume of the sample solution was adjusted to 5 mL with MTBE. Then, 50 μL of MTBE solution containing 2 μg mL⁻¹ of internal standard was added to 1 mL of the sample solution, and this solution was then analyzed by GC/MS.

In accordance with EN 14362-2, the textile sample was cut in an appropriate manner. Then, 1.00 g of the sample was weighed and hung by inert material in the extractor to soak the condensed extraction solvent, which was not in direct contact with the boiling solvent. For reflux extraction, 70 mL of chlorobenzene was used, and the extraction procedure was performed for 25 min. In the case of insufficient decolorization, the extraction time was increased. After this extraction procedure, the extracted solution was cooled to room temperature and concentrated to approximately 1 mL with a rotary evaporator, with the temperature of the water bath kept below 45°C.


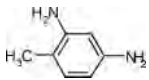
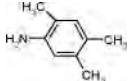

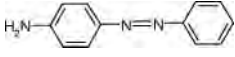
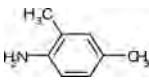
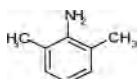
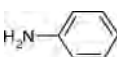
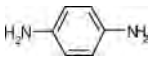
The sample was transferred to a reaction tube with methanol using an ultrasonic bath to disperse the sample as required. The solvent in the reaction tube was removed by a gentle stream of N₂, with the temperature of the water bath kept below 65°C. The residue was dissolved in 2 mL

Table 1. Physical and chemical properties and some characteristics of the investigated PAAs.

No.	Name	CAS No.	Chemical structure	Properties	EU Directive ^{a)}	IARC Group ^{b)}	Supplier ^{c)}
1	4-Aminobiphenyl	92-67-1		M.W. 169.22 m.p.: 53°C, b.p.: 302°C pKa 4.3	+	1	A
2	Benzidine	92-87-5		M.W. 184.24 m.p.: 128°C, b.p.: 401°C pKa 4.7	+	1	A
3	4-Chloro- <i>o</i> -toluidine	95-69-2		M.W. 141.60 m.p.: 240–270°C, b.p.: 241°C pKa 3.8	+	2A	B
4	2-Naphthylamine	91-59-8		M.W. 143.20 pKa 4.2	+	1	A
5	<i>o</i> -Aminoazotoluene (Solvent Yellow 3)	97-56-3		M.W. 225.29 m.p.: 101–102°C pKa 3.0	+	2B	B
6	5-Nitro- <i>o</i> -toluidine	99-55-8		M.W. 152.15 m.p.: 107.5°C pKa 2.3	+	3	B
7	4-Chloroaniline	106-47-8		M.W. 127.57 m.p.: 72.5°C, b.p.: 232°C pKa 4.0	+	2B	C
8	2,4-Diaminoanisole	615-05-4		M.W. 138.19 m.p.: 67°C pKa 5.3	+	2B	D
9	4,4'-methylenedianiline	101-77-9		M.W. 198.26 m.p.: 93°C, b.p.: 398–399°C pKa 5.3	+	2B	D
10	3,3'-Dichlorobenzidine	91-94-1		M.W. 253.13 m.p.: 133°C, b.p.: 368°C pKa 2.7	+	2B	C
11	3,3'-Dimethoxybenzidine	119-90-4		M.W. 244.29 m.p.: 171.5–174.5°C pKa 4.7	+	2B	D
12	3,3'-Dimethylbenzidine	119-93-7		M.W. 212.29 m.p.: 129°C, b.p.: 200°C pKa 4.6	+	2B	C
13	4,4'-Methylenedi- <i>o</i> -toluidine	838-88-0		M.W. 226.32 m.p.: 149°C pKa 5.2	+	2B	B
14	<i>p</i> -Cresidine	120-71-8		M.W. 137.18 m.p.: 53°C, b.p.: 235°C pKa 4.7	+	2B	D
15	4,4'-Methylene-bis-(2-chloro-aniline)	101-14-4		M.W. 267.16 m.p.: 110°C pKa 3.3	+	1	B
16	4,4'-Oxydianiline	101-80-4		M.W. 200.24 m.p.: 188–190°C, b.p.: 190°C pKa 5.5	+	2B	B
17	4,4'-Thiodianiline	139-65-1		M.W. 216.30 m.p.: 108°C pKa 4.6	+	2B	D

(Continued on next page)

Table 1. Physical and chemical properties and some characteristics of the investigated PAAs. (Continued)

No.	Name	CAS No.	Chemical structure	Properties	EU Directive ^{a)}	IARC Group ^{b)}	Supplier ^{c)}
18	<i>o</i> -Toluidine	95-53-4		M.W. 107.15 m.p.: -14.7°C, b.p.: 200.2°C pKa4.5	+	2A	D
19	2,4-Diaminotoluene	95-80-7		M.W. 122.17 m.p.: 99°C, b.p.: 292°C pKa5.1	+	2B	C
20	2,4,5-Trimethylaniline	137-17-7		M.W. 135.21 m.p.: 68°C, b.p.: 234°C pKa5.0	+	3	C
21	<i>o</i> -Anisidine	90-04-0		M.W. 123.15 m.p.: 6.2°C, b.p.: 225°C pKa4.5	+	2B	D
22	4-Aminoazobenzene (Solvent Yellow 1)	60-09-3		M.W. 197.24 m.p.: 12.4°C pKa3.1	+	2B	E
23	2,4-Xylidine	95-68-1		M.W. 121.18 m.p.: -26°C, b.p.: 226°C	—	3	F
24	2,6-Xylidine	87-62-7		M.W. 121.18 m.p.: 10°C, b.p.: 216°C	—	2B	F
25	Aniline	62-53-3		M.W. 93.13	—	3	D
26	1,4-Phenylenediamine	106-50-3		M.W. 108.14 m.p.: 145°C, b.p.: 267°C	—	3	F

^{a)}List of primary aromatic amines in the Directive 2002/61/EC.

^{b)}IARC classification groups: 1 = Carcinogenic to humans, 2A = Probably carcinogenic to humans, 2B = Possibly carcinogenic to humans, 3 = Not classifiable as to carcinogenic to humans.

^{c)}A: SUPELCO, B: Sigma-Aldrich, C: AccuStandard Inc., D: Wako Pure Chemical Industries, Ltd., E: Fulka, F: Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.

of methanol using an ultrasonic bath as required. Next, 15 mL of citrate buffer preheated to 70°C was added to this tube. The reaction tube was ultrasonicated for 30 min at 70°C. Subsequently, 3 mL of aqueous sodium dithionite solution was added to the reaction tube, which was then vigorously shaken by hand and immediately kept again for 30 min at 70 ± 2°C without ultrasonication. After 30 min, the reaction tube was cooled to room temperature within 2 min. Then, the sample solution was extracted by MTBE in the same manner as in the case of EN14362-1.

GC/MS analysis

All samples in this study were analyzed by a Focus GC equipped with a DSQII MS (Thermo Fisher Scientific). A DB-35MS fused silica capillary column (length: 30 m, internal diameter: 0.25 mm, film thickness: 0.25 μm, Agilent) was used for analysis in this study. A DB-5MS fused silica (length: 30 m, internal diameter: 0.25 mm, film thickness: 0.25 μm, Agilent) was also used in a preliminary test. The carrier gas used was He gas, with the gas flow rate being set to a constant value of 1.0 mL min⁻¹. The tempera-

tures of the injector, transfer line and ion source were 230, 250, and 230°C, respectively. The sample was injected in the splitless mode and the injected volume was 1 μL. The GC oven temperature was initially maintained at 55°C for 5 min and programmed to undergo temperature increases in three steps. In the first step, the temperature increased to 230°C at a rate of 15°C min⁻¹; in the second step, to 290°C at 5°C min⁻¹; and in the final step, to 310°C at 20°C min⁻¹. The oven temperature was then maintained at 310°C for 5 min. The MS was operated in the electron ionization mode at 70 eV and the analysis was performed using the selected ion monitoring (SIM) mode. The retention times and the quantifying and qualifying ions are listed in Table 3.

The limits of detection and quantification (LOD and LOQ, respectively) were calculated using the computer software named Total Optimization of Chemical Operations (TOCO), version 2.0, the operation of which is based on the function of mutual information (FUMI) theory.^[16] The concentrations obtained from relative standard deviation of 33% and 10% on the basis of mass chromatograms of standard and blank solutions were used to define the instrumental LOD and LOQ, respectively (Table 3).^[17] No

Table 2. List of textile products investigated.

<i>Usage</i>	<i>Sample Name^{a)}</i>	<i>Country</i>	<i>Materials^{b)}</i>	<i>Colors</i>	<i>Remarks</i>
	AJ1	Japan	Cotton (100%)	Light blue	
	AJ2	Japan	Cotton (100%)	Light pink	
Handkerchief	AC1	China	Cotton (100%)	Orange	
	AC2	China	Cotton (100%)	Yellow	
	AC3	China	Cotton (100%)	Red	
	AC4	China	Cotton (100%)	Black	
	AC5	China	Cotton (100%)	Black	
	AK1	Korea	Polyester (100%)	Sky blue	
	BJ1	Japan	Cotton (100%)	Light pink	
	BJ2	Japan	Cotton (100%)	Deep red	Japanese type facecloth
	BJ3 (Y,R,G)	Japan	Cotton (100%)	Yellow(Y), red (R), green(G)	
Towel	BC1	China	Cotton (100%)	Light pink	
	BC2	China	Cotton (100%)	Orange	
	BC3	China	Cotton (100%)	Light blue	
	BC4	China	Cotton (100%)	Light pink	
	BC5	China	Cotton (100%)	Light pink	
	BC6	China	Cotton (100%)	Black	
	BC7	China	Cotton (100%)	Violet	
	BC8	China	Cotton (100%)	Blue	
	CC1	China	Cotton, polyester, polyurethane	Light yellow	
	CC2	China	Cotton, nylon, polyurethane	Black	
	CC3	China	Cotton, polyester, polyurethane	Black	
	CL1	Laos	Cotton, acryl, others	Beige	
	CL2	Laos	Cotton, acryl, others	Light pink	
	DI1	India	Cotton (100%)	Yellow	
	DI2(R,Y)	India	Cotton (100%)	Red (R), Violet (V)	
	DI3	India	Cotton (100%)	Orange	
	DI4	India	Cotton (100%)	Deep red	
	DI5	India	Cotton (100%)	Red	
	DI6	India	Cotton (100%)	Brown	
	DI7(SK,V)	India	Cotton (100%)	Sky blue(SK), Violet (V)	
	DI8(G,Y)	India	Cotton (100%)	Green (G), Yellow (Y)	
	DI(R,O)	India	Cotton (100%)	Red (R), Orange (O)	
	DI10(B,Be)	India	Cotton (100%)	Blue (B), Beige (Be)	
	DI11(BLA,V)	India	Cotton (100%)	Black (BLA), Violet (V)	
	DI12	India	Cotton (100%)	Black	
	DI13	India	Cotton (100%)	Blue	
	DI14	India	Cotton (100%)	Deep red	
	DI15	India	Cotton (100%)	Black	
Placemat	DB1(B)	Bolivia	Cotton (100%)	Blue (B), Brown	
	DB2(G,BR)	Bolivia	Cotton (100%)	Green (G), Brown (BR)	
	DB3(B)	Bolivia	Cotton (100%)	Blue (B), Red, Violet, Pink	
Handicraft felt	EJ2	Japan	Polyester	Red	
	EJ3	Japan	Polyester	Blue	
	FC2(B,O)	China	Polyester	Blue(B), Orange(O)	
	FC3	China	Polyester	Black	

(Continued on next page)

Table 2. List of textile products investigated. (Continued)

Usage	Sample Name ^{a)}	Country	Materials ^{b)}	Colors	Remarks
Undershorts	FC4	China	Polyester (65%), cotton (35%)	Black	
	FC5(B,P,V)	China	Cotton (100%)	Black(B), Pink(P), Violet(V)	
	FC6	China	Nylon (93%), Polyurethane (7%)	Black	
Tie	GC1	China	Polyester	Black	
	GC2	China	Polyester	Black	
	GC3	China	Polyester	Black	
T-shirts	HC1	China	Cotton	Black	
	HC2	China	Cotton	Greenish brown	
	HC3	China	Cotton	Black	
	HC4	China	Cotton	Black	
HH1	Honduras	Cotton	Black		
Glove	IC1	China	Polyester	Black	Long-type, sultan prevention
	IC2	China	Polyester	Black	Work gloves
	IC3	China	Acryl, nylon, polyurethane	Black	
Muffler and stole	JC1 (BLA,GR)	China	Acryl	Black (BLA), Grey (GR)	Muffler
	JC2	China	Polyester	Black	Stole
	JC3	China	Polyester	Brown	Stole
	JC4	China	Polyester	Black	Stole
Wrist band and supporter	KC1	China	Cotton, nylon	Navy blue	Arm cover
	KC2	China	Unknown	Black	Wrist band
	KC3	China	Acryl, polyester, polyurethane	Black	Leg warmer
	KC4	China	Polyester	Black	Wrist supporter
	KC5	China	Polyester (86%), polypropylene (14%)	Black	Athletic knee supporter
Thread, string, belt	LC1	China	Polyester	Black	Shoestring
	LC2	China	Wool	Navy blue	Woolen yarn
	LC3	China	Wool	Brown	Woolen yarn
	LC4(BLA,GR)	China	Polyester	Black (BLA), Grey (GR)	Belt
	LC5	China	Polyester	Black	Sewing thread
	LC6	China	Unknown	Blue	Hair band
LA1	U.S.A.	Cotton (32%), polyester (68%)	Navy blue		Quilting thread
NH1(DG,G,N,B)	Japan	Cotton	Dark green (DG), Green (G), Navy blue (N), Blue (B)		
Cushion cover	NC1	China	Cotton	Brown	
	NC2	China	Cotton	Navy blue	
Pants	OC1	China	Cotton (52%), polyester (45%), polyurethane (3%)	Black	
Toy	PC1(BLA,B)	China	Unknown	Black (BLA), Blue(B)	Stuffed dog (with ST mark)
	PC2 (R)	China	Unknown	Red (R), Black	Stuffed toy
Others	ZC1(BLA)	China	Polyester	Black (BLA), Yellow green	Knapsack
	ZC3	China	Acryl, polyester, polyurethane	Black	Toilet seat cover
	ZC4	China	Cotton (90%), rayon (5%), polyester (5%)	Reddish brown	Coaster
	ZC5 (BLA,R,BRIR)	China	Polyester	Black (BLA), Bright red (BRIR), Red(R)	Accessory case

Table 3. Retention times, quantifying and qualifying ions, limits of quantification (LOQ) and detection (LOD), recoveries^{a)}, and coefficient of variation.

Chemical	Retention time (min)	Quantifying ion (m/z)	Qualifying ion (m/z)	LOQ ^{b)} (ng mL ⁻¹)	LOD ^{b)} (ng mL ⁻¹)	Extraction by ditomaceous earth column (n=3)		Liquid-liquid extraction (n=3)		Required recovery ^{c)}
						Recovery (%)	CV (%)	Recovery (%)	CV (%)	
Aniline	9.33	93	66	1.7	0.50	74	6.1	81	6.4	—
<i>o</i> -Toluidine	10.63	106	107	4.0	1.2	84	6.2	84	8.2	50%
2,4-Xylydine	11.68	121	120	0.30	0.10	100	2.1	100	3.4	—
2,6-Xylydine	11.73	121	120	0.40	0.10	79	3.5	87	4.6	—
<i>o</i> -Anisidine	11.97	123	108	0.90	0.30	83	3.1	93	5.3	70%
4-Chloroaniline	12.35	127	129	2.8	0.90	96	3.7	100	4.6	70%
<i>p</i> -Cresidine	12.93	137	122	3.0	0.90	100	1.2	110	2.2	70%
2,4,5-Trimethylaniline	12.99	120	135	4.1	1.2	86	3.1	92	1.5	70%
1,4-Phenylenediamine	13.31	108	80	1.9	0.60	5.0	0.20	15	0.80	—
4-Chloro- <i>o</i> -toluidine	13.34	141	143	2.2	0.70	97	1.8	100	1.7	70%
2,4-Diaminotoluene	14.52	121	122	11	3.3	22	14	42	3.5	50%
2,4-Diaminoanisole	15.38	123	138	8.8	2.6	7.5	1.4	21	8.2	20%
2-Naphthylamine	16.03	115	143	8.1	2.4	79	1.8	92	4.8	70%
5-Nitro- <i>o</i> -toluidine	16.52	152	106	7.7	2.3	85	0.66	99	3.6	—
4-Aminobiphenyl	17.66	169	152	0.90	0.30	88	5.0	110	3.6	70%
4-Aminoazobenzene	21.41	197	120	20	6.0	99	0.87	110	0.66	—
4,4'-oxydianiline	22.22	200	171	1.8	0.60	110	1.9	130	2.3	70%
4,4'-Methylenedianiline	22.36	198	197	4.6	1.4	140	1.4	170	1.0	70%
Benzidine	22.48	184	167	1.2	0.30	120	0.57	160	0.47	70%
<i>o</i> -Aminoazotoluene	23.49	225	106	16	4.9	79	1.0	110	0.82	—
4,4'-Methylenedi- <i>o</i> -toluidine	24.49	226	211	3.1	0.90	160	1.0	180	2.2	70%
3,3'-Dimethylbenzidine	24.91	212	196	2.5	0.80	110	0.81	140	2.3	70%
4,4'-Thiodianiline	26.40	216	184	1.9	0.60	72	3.3	82	3.8	70%
4,4'-Methylene-bis-(2-chloro-aniline)	26.99	266	268	6.6	2.0	64	1.8	90	3.9	70%
3,3'-Dichlorobenzidine	27.00	252	254	2.9	0.90	62	1.9	88	5.6	70%
3,3'-Dimethoxybenzidine	27.17	244	201	3.5	1.1	63	5.1	100	3.6	70%
Naphthalene-d ⁸⁾	11.84	136								
2,4,5-Trichloroaniline ^{d)}	15.61	195								
Anthracene-d ¹⁰⁾	17.89	188								

^{a)}The method described in EN14362.

^{b)}Calculated by TOCO version 2.0 (FUMI theory). The values correspond to the concentration in the injected solution.

^{c)}Minimum requirement described in EN14362.

^{d)}Internal standard (naphthalene-d₈ aniline to 2,4-diaminotoluene, 2,4,5-trichloroaniline; 2-naphthylamine, anthracene-d₁₀; 5-nitro-*o*-toluidine to 3,3'-dimethoxybenzidine).

interfering peaks were observed in the sample mass chromatogram obtained from the SIM scan. Thus, in this study, it was considered that the experimental LOD value could be used to calculate the volume of the final sample solution and the instrumental LOD. The LODs calculated for this study were lower than the values mandated by EN14362-1 and -2 (below $5 \mu\text{g g}^{-1}$).^[14,15]

Results and discussion

Examination of GC/MS determination

First, a preliminary experiment was carried out to investigate the condition of target PAAs that were separated by the DB-5MS fused silica capillary column because this column was used in GB/T 17592-2006^[7] and Mutsuga et al. (2009).^[10] The polarity of this column was different to DB-35MS used in EN14362.^[14,15] DB-35MS and DB-5MS correspond to the mid-polarity stationary phase and non-polar stationary phase, respectively. On the mass chromatograms

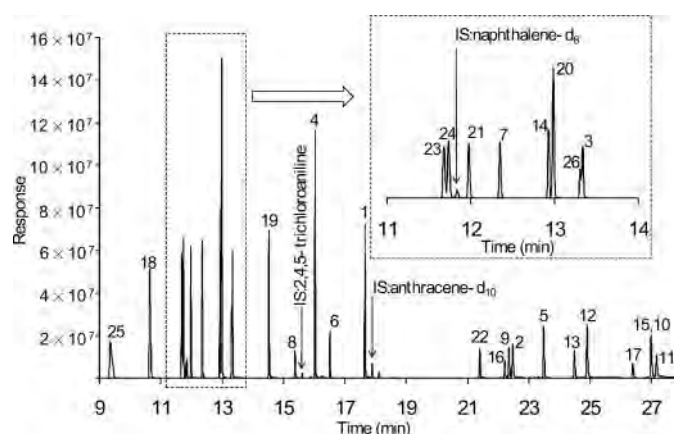


Fig. 1. Total ion chromatogram (SIM) of standard solution ($1.0 \mu\text{g mL}^{-1}$, IS: $0.1 \mu\text{g mL}^{-1}$). The peak numbers correspond to Table 1.

Table 4. Detection frequencies and concentration ranges of investigated PAAs.^{a)}

Chemical	Sample (n=117)							
	Products (n=86)		Without solvent extraction (n=77)		With solvent extraction (n=40)			Above LOD ^{b)}
	Above LOQ	Above LOD ^{b)}	above LOQ	Range ($\mu\text{g g}^{-1}$)	Above LOD ^{b)}	Above LOQ	Range ($\mu\text{g g}^{-1}$)	
4-Aminobiphenyl	21	3	20	0.031–29	3	5	0.051–2.9	0
Benzidine	19(6)	0	16(7)	0.12–440	0	7	0.25–6.7	0
4-Chloro- <i>o</i> -toluidine	0	0	0	– ^{c)}	0	0	–	0
2-Naphthylamine	2	0	2	0.071–0.19	0	0	–	0
<i>o</i> -Aminoazotoluene	0	0	0	–	0	0	–	0
5-Nitro- <i>o</i> -toluidine	1	0	1	0.83	0	0	–	0
4-Chloroaniline	35	0	25	0.041–2.7	0	15	0.037–0.73	1
2,4-Diaminoanisole	1	0	1	17	0	0	–	0
4,4'-Methylenedianiline	7	0	2	0.26–0.92	0	7	0.23–2.2	0
3,3'-Dichlorobenzidine	2	0	2	0.28–0.40	0	1	0.29	0
3,3'-Dimethoxybenzidine	12(3)	2	16(3)	0.045–390	2	0	–	0
3,3'-Dimethylbenzidine	4	0	4	0.072–2.4	1	0	–	0
4,4'-Methylenedi- <i>o</i> -toluidine	2	0	1	0.52	0	1	2.8	0
<i>p</i> -Cresidine	8	0	9	0.013–14	0	0	–	0
4,4'-Methylene-bis-(2-chloro-aniline)	0	0	0	–	0	0	–	0
4,4'-Oxydianiline	2	0	1	2.5	0	1	4.7	0
4,4'-Thiodianiline	2	0	2	0.045–0.10	0	0	–	0
<i>o</i> -Toluidine	7	1	11	0.019–6.8	3	0	–	0
2,4-Diaminotoluene	1(1)	0	1(1)	92	0	0	–	0
2,4,5-Trimethylaniline	0	0	0	–	0	0	–	0
<i>o</i> -Anisidine	15	4	10	0.017–0.60	4	7	0.022–0.73	2
4-Aminoazobenzene	0	0	0	–	0	0	–	0
2,4-Xylidine	6	1	6	0.019–0.93	1	0	–	0
2,6-Xylidine	5	0	5	0.016–0.022	0	0	–	0
Aniline	62	21	46	0.018–210	25	29	0.025–880	9
1,4-Phenylenediamine	19	1	3	0.13–1.5	0	18	0.17–22	1

^{a)}The numbers in parentheses denote the number of samples in which the PAAs concentrations exceeded the regulation limit of $30 \mu\text{g g}^{-1}$.

^{b)}Between LOD and LOQ. ^{c)}Not detected.

thus obtained, the peaks of some PAAs separated by DB-35MS were observed to be sharper than those separated by DB-5MS, and the sensitivities of these compounds analyzed by DB-35MS were also higher than those analyzed by DB-5MS (data not shown). In general, adsorption and degradation of the compounds, which have the same polarity as the PAAs investigated in this study, occur in the GC column with a non-polar stationary phase; in addition, a tailing peak and a decrease in sensitivity are observed.^[18] However, both columns can be used to detect excess quantities of these amines with reference to the regulation limits.

Because 2,4- and 2,6-xylydine are isomers and their mass fragment patterns are similar, it is necessary to separate them completely on the GC column. This necessary degree of separation could be obtained using DB-35MS for the GC/MS analysis (Fig. 1), although it was not obtained using DB-5MS. Although 3,3-dichlorobenzidine and 3,3-dimethoxybenzidine could not be separated and analyzed by GC/MS using DB-5MS,^[10] good separation of these compounds on the GC column using DB-35MS was observed (Fig. 1). Thus, DB-35MS was used for GC/MS determination in this study.

Examination of sample preparation

In accordance with approved EU methods (EN14362-1 and -2), target PAAs were extracted by a diatomaceous earth column after the reductive cleavage of the azo dye had taken place.^[14,15] In these methods, the recovery test was performed for PAAs, except for 3 kinds whose chemical structures changed during the reduction process. In addition, the minimum requirements with regard to the recovery rates of these PAAs are described in EN14362 (Table 3).^[14,15] In the EN14362^[14,15] recovery test, the standard solution was spiked with the citrate buffer solution, and the PAAs were extracted by a diatomaceous column. On the other hand, liquid-liquid extraction using MTBE^[19] and dichloromethane^[10] was performed in previous studies. Therefore, in this study, the results of the recovery test involving extraction by a diatomaceous earth column were compared with the results of liquid-liquid extraction by MTBE. The results of the recovery test are described in Table 2.

In the results of the diatomaceous earth recovery test, the recovery values of 2,4-diaminotoluene, 2,4-

Table 5. Concentrations of the PAAs in placemat samples in which the PAAs concentrations exceeded the regulation limit (unit: $\mu\text{g g}^{-1}$).^{a)}

Chemical	Store A							Store C
	<i>DI2-R</i> (Red)	<i>DI2-V</i> (Violet)	<i>DI7-V</i> (Violet)	<i>DI10-B</i> (Blue)	<i>DI11-V</i> (Violet)	<i>DI13</i> (Blue)	<i>DI14</i> (Deep red)	<i>DI5</i> (Red)
4-Aminobiphenyl	3.5	3.3	29	7.2	12	5.6	14	0.062
Benzidine	230	180	360	200	440	210	440	0.46
4-Chloro- <i>o</i> -toluidine	—	—	—	—	—	—	—	—
2-Naphthylamine	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>o</i> -Aminoazotoluene	—	—	—	—	—	—	—	—
5-Nitro- <i>o</i> -toluidine	—	—	—	—	—	—	—	0.83
4-Chloroaniline	0.030	—	—	—	—	—	—	—
2,4-Diaminoanisole	—	—	—	—	—	—	—	17
4,4'-Methylenedianiline	—	—	—	—	—	—	—	—
3,3'-Dichlorobenzidine	—	—	—	—	—	—	—	—
3,3'-Dimethoxybenzidine	0.054	0.17	56	280	0.69	390	1.2	0.047
3,3'-Dimethylbenzidine	—	—	—	0.072	0.89	—	2.4	—
4,4'-Methylenedi- <i>o</i> -toluidine	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>p</i> -Cresidine	—	14	3.9	0.041	1.1	4.2	0.44	—
4,4'-Methylene-bis-(2-chloro-aniline)	—	—	—	—	—	—	—	—
4,4'-Oxydianiline	—	2.5	—	—	—	—	—	—
4,4'-Thiodianiline	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>o</i> -Toluidine	—	—	—	—	—	—	—	6.8
2,4-Diaminotoluene	—	—	—	—	—	—	—	92
2,4,5-Trimethylaniline	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>o</i> -Anisidine	0.056	0.074	0.017	0.41	—	0.60	—	0.031
4-Aminoazobenzene	—	—	—	—	—	—	—	—
2,4-Xylydine	—	0.93	0.41	—	<i>tr.</i>	0.060	—	—
2,6-Xylydine	—	—	—	—	—	—	—	—
Aniline	210	140	19	31	50	3.6	34	5.2
1,4-Phenylenediamine	—	—	—	—	—	—	—	1.5

^{a)} Not detected, tr.: trace amount.

diaminoanisole, 4,4'-methylene-bis-(2-chloro-aniline), 3,3'-dichlorobenzidine, and 3,3'-dimethoxybenzidine were below the minimum requirement; in particular, the coefficient of variation (C.V.) of 2,4-diaminotoluene was over 10%. On the other hand, the recovery values of these compounds in the case of liquid-liquid extraction by MTBE exceeded the minimum requirement, except in the case of 2,4-diaminotoluene. In this case, the recovery of 2,4-diaminotoluene was also below the minimum requirement (50%), although the value increased from 21.5% to 41.6%, and the C.V. was sufficiently small. Mutsuga et al. performed extraction experiments using diatomaceous earth and dichloromethane and concluded that the recovery values obtained by diatomaceous earth were lower than those obtained by liquid-liquid extraction using dichloromethane.^[10] Thus, it was suitable to use liquid-liquid extraction by MTBE as the extraction method. However, both methods yielded relatively high recovery values for 4,4'-methylenedianiline, benzidine, 4,4'-methylenedio-toluidine, and 3,3'-dimethylbenzidine. These phenomena might be caused by the matrix effect (which prevents decomposition and adsorption of the compound in the GC injector) that is generally observed in polar compound analysis by GC, e.g., residual pesticide analysis;^[18] this is because these PAAs were polar compounds. However, there is still no detailed explanation for these high recovery rates. In the present study, because exceeding the value of the minimum requirement was considered to be greater importance, the method involving liquid-liquid extraction by MTBE was employed. The data obtained by this method were not corrected by the obtained recovery results.

Concentrations of PAAs in textile samples without solvent extraction

Seventy-seven textile samples made of cotton and protein fibers were analyzed without solvent extraction. The frequency of detection and the concentration ranges of each PAA in the samples are listed in Table 4. Twenty-one kinds of PAAs were detected at concentrations over the LOD in these samples. In particular, the following compounds were detected at a high frequency (expressed as the number of samples detected over the quantification limit vs. the number of samples analyzed): aniline (46/77), 4-chloroaniline (25/77), 4-aminobiphenyl (20/77), benzidine (16/77), and 3,3'-dimethoxybenzidine (16/77) (Table 4). The chemical structures of many kinds of dyes and compounds contain aniline, which can explain why the frequency of detection and the concentration of aniline might be higher than those observed in the other aromatic amines in this study. Although 4-chloroaniline was detected in various samples (for example, handkerchiefs, towels, socks, and under shorts), 4-aminobiphenyl, benzidine, and 3,3'-dimethoxybenzidine were mostly detected in placemat samples that were manufactured in India (Table 4).

Most of the samples contained target PAAs at very low concentrations that were below the regulation limit ($30 \mu\text{g g}^{-1}$). It has been reported that certain kinds of these PAAs are formed as impurities during the synthesis of a dye that has not been banned.^[20] Furthermore, 4,4'-methylenedianiline, 2,4-diaminotoluene, and 2,6-diaminotoluene were detected as migrates in aqueous food simulants obtained from multi-layered plastic laminates and food packaging materials; this is because the residues of the aromatic isocyanate monomers in polyurethane products reacted with water to form PAAs such as 2,4-diaminotoluene and 2,6-diaminotoluene.^[11,12] In this study, 4,4'-methylenedianiline was also detected in the samples that consisted of polyurethane and other fibers (CC3 and FC6). Thus, the PAAs at concentrations below the regulation limit that were detected in this study might have originated as impurities in the dye and other materials.

Benzidine, 3,3'-dimethoxybenzidine, and 2,4-diaminotoluene were observed at high concentrations in several placemat samples manufactured in India, with values exceeding the regulation limit ($30 \mu\text{g g}^{-1}$). The concentrations of these three PAAs in the samples were very high ($56\text{--}440 \mu\text{g g}^{-1}$) (Table 4). The textile products regulated in the EU are those could potentially come into direct contact with human skin.^[6] Although a placemat does not always come into contact with human skin,

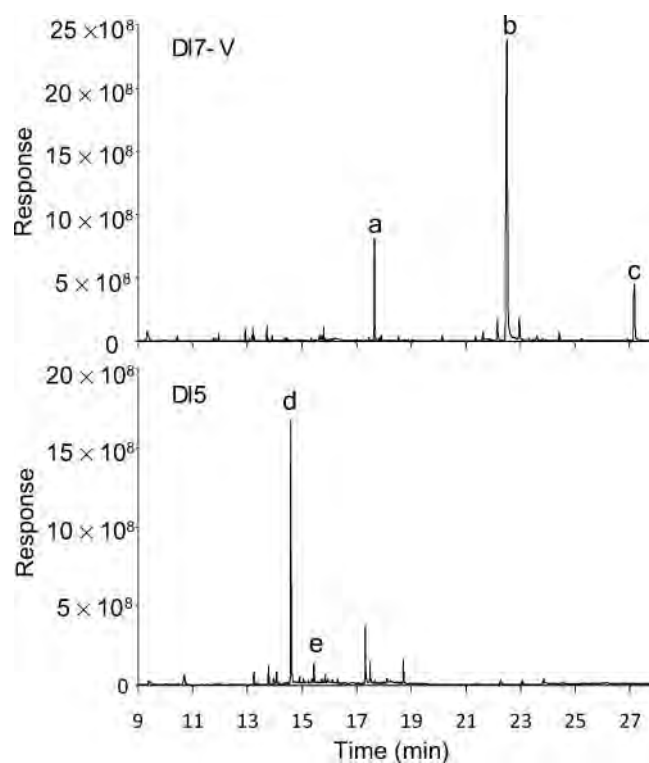


Fig. 2. Total ion chromatogram (full-scan mode: $m/z = 60\text{--}300$) of DI7-V and DI5 (a: 4-aminobiphenyl, b: benzidine, c: 3,3'-dimethoxybenzidine, d: 2,4-diaminotoluene, e: 2,4-diaminoanisole).

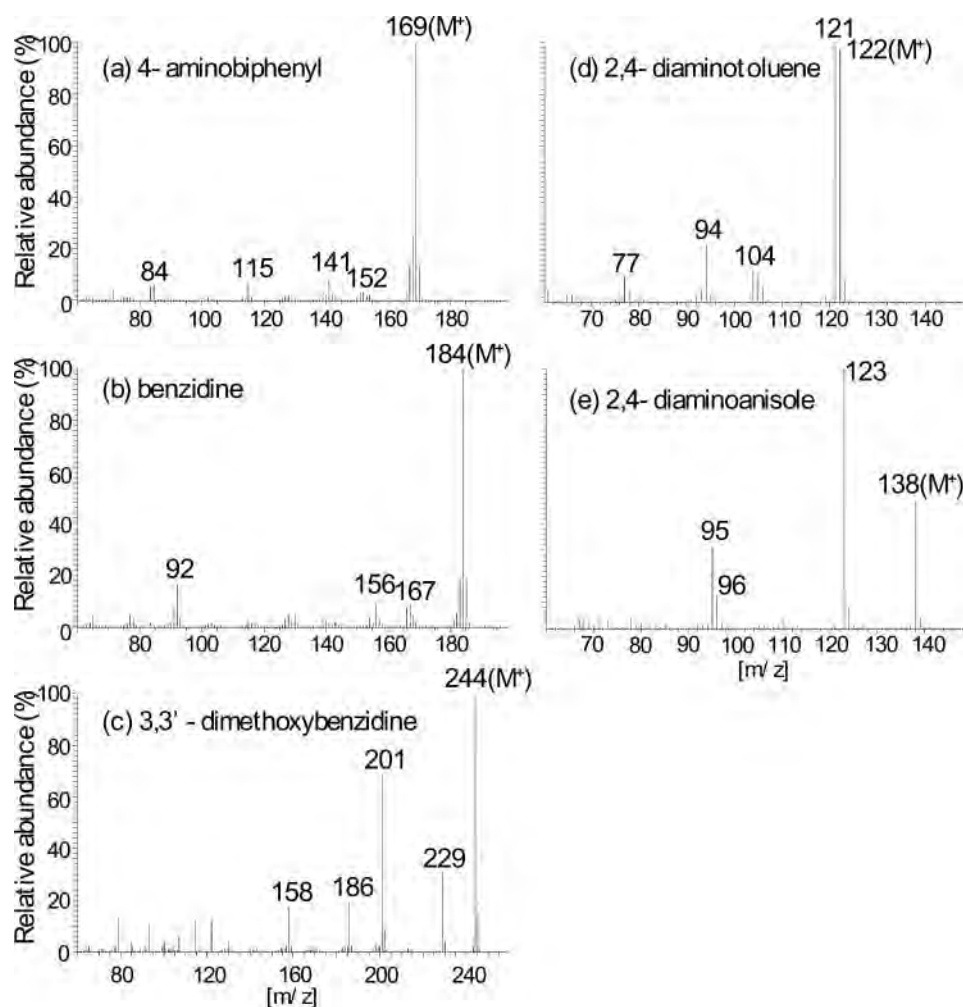


Fig. 3. Mass spectra of PAAs obtained by full-scan analysis ($m/z = 60\text{--}300$) of DI7-V and DI5 in Fig. 2 (a: 4-aminobiphenyl, b: benzidine, c: 3,3'-dimethoxybenzidine, d: 2,4-diaminotoluene, e: 2,4-diaminoanisole).

it is thought that these placemats should be used more carefully. In particular, benzidine is classified as group 1 (carcinogenic to humans) by the International Agency for Research on Cancer (IARC) (Table 1).^[13]

In this study, the placemats manufactured in India were purchased from three retail stores. DI1, DI2 and DI7–DI15 were purchased from Store A; DI3 and DI4, from Store B; DI5 and DI6, from Store C. The placemats with PAAs at concentrations that exceeded the regulation limit were purchased from Store A and Store C (Table 5). Benzidine and 3,3'-dimethoxybenzidine were detected at concentrations of 180 to 440 and 56 to 390 $\mu\text{g g}^{-1}$ in the samples purchased from Store A, respectively (Table 5). Relatively high concentrations of 4-aminobiphenyl (3.3–29 $\mu\text{g g}^{-1}$) and p-cresidine (0.041–14 $\mu\text{g g}^{-1}$) were also detected in the same samples. The samples with PAAs at concentrations exceeding the regulation values were analyzed in the full scan mode, and mass spectra were obtained by GC/MS to definitively confirm the presence of these PAAs. The total ion chromatogram of DI7-V (full-scan mode; $m/z = 60\text{--}$

300) and mass spectra of these PAAs are shown in Figures 2, 3a, 3b, and 3c, as examples.

High concentrations of benzidine and 4-aminobiphenyl were observed in samples that were colored red, deep red, violet, and blue (Table 5). A high concentration of 3,3'-dimethoxybenzidine was also detected in the blue and violet samples, although a low concentration of the same compound was detected in the red samples (Table 5). Certain dyestuffs are often used to obtain not just a single color but also a mixture of various colors. Therefore, the azo dyes that generated benzidine and 4-aminobiphenyl might have been used for obtaining various colors, and the azo dyes that generated 3,3'-dimethoxybenzidine might have been used for obtaining blue. In the case of some blue samples such as DI10-B, the color of the buffer solution immediately changed from clear to blue when the sample was placed in a buffer solution. This finding can be attributed to the very low degree of color fastness of the dye used in these samples. Because the investigated samples were cotton products and had a low degree of color fastness, the azo

Table 6. Summary of the results analyzed by two sample processing methods (unit: $\mu\text{g g}^{-1}$)^a.

<i>Usage</i>	<i>Sample Name 4-aminobiphenyl benzidine 4-chloroaniline 4,4'-Methylenedianiline 3,3'-dichlorobenzidine 3,3'-dimethoxybenzidine</i>					
Socks	CC1	—	—	0.032	—	—
	CC2	—	—	—	—	—
	CC3	—	—	0.76	0.92	—
Under shorts	FC4	—	—	0.025	—	—
	FC6	—	—	—	0.26	—
Glove	IC3	—	—	—	—	—
Wrist band and supporter	KC1	—	—	0.036	—	—
	KC3	—	—	—	—	—
Thread, string, belt	LAI	—	—	—	—	—
Pants	OC1	—	0.12	0.54	—	—
Others	ZC3	—	—	—	—	—
Socks	CC1	—	—	—	—	—
	CC2	—	—	—	—	—
	CC3	—	—	—	2.0	0.29
Under short	FC4	0.22	—	0.058	—	—
	FC6	—	—	—	0.97	—
Glove	IC3	—	—	—	—	—
Wrist band and supporter	KC1	2.9	6.7	0.73	—	—
	LAI	—	—	—	—	—
Pants	OC1	—	—	—	0.75	—
Others	ZC3	—	—	—	—	—

With solvent extraction

<i>Usage</i>	<i>Sample Name 4,4'-methylenedi-o-toluidine p-cresidine 4,4'-oxydianiline o-anisidine 2,6-xylylidine aniline 1,4-phenylenediamine</i>											
Socks	CC1	—	—	—	—	—	—	—	—	tr.	—	
	CC2	—	—	—	—	—	—	—	—	tr.	—	
	CC3	—	—	—	—	—	0.018	—	—	0.60	—	
Under shorts	FC4	—	—	—	—	—	—	—	—	0.18	0.13	
	FC6	—	—	—	—	—	—	—	—	tr.	—	
Glove	IC3	0.52	—	—	—	—	—	—	—	tr.	—	
Without solvent extraction	Wrist band and supporter	KC1	—	0.028	—	—	—	—	—	—	9.9	—
		KC3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Thread, string, belt	LA1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Paints	OC1	—	—	—	—	—	—	—	—	0.17	—	
Others	ZC3	—	—	—	—	—	—	—	—	tr.	—	
Socks	CC1	—	—	—	—	—	—	—	—	0.025	—	
	CC2	—	—	—	—	—	—	—	—	0.51	—	
	CC3	—	—	—	—	—	—	—	—	0.90	0.68	
Under shorts	FC4	—	—	—	—	—	—	—	—	0.13	5.7	
	FC6	—	—	—	—	—	—	—	—	0.059	—	
Glove	IC3	2.8	—	—	—	0.026	—	—	—	0.063	—	
With solvent extraction	Wrist band and supporter	KC1	—	—	4.7	—	—	—	—	880	16	
		KC3	—	—	—	—	—	—	—	tr.	—	
	Thread, string, belt	LA1	—	—	—	—	—	—	—	tr.	—	
Paints	OC1	—	—	—	—	—	—	—	—	0.059	0.76	
Others	ZC3	—	—	—	—	—	—	—	—	tr.	—	

^{a)}Not detected, tr.: trace amount.

dye used for these blue-colored products might be a direct dye (for example, CI. Direct Red 28, CI. Direct Blue 15, CI. Direct Blue 1, etc.).^[21] To ascertain the kind of azo dye used for these products, it is necessary to perform extraction without a reduction process and to perform analysis using LC/MS, because direct dyes are polar compounds.

On the other hand, 2,4-diaminotoluene was detected in DI5, which was purchased from Store C ($92 \mu\text{g g}^{-1}$) (Table 5). In addition, 2,4-diaminoanisole and 5-nitro-*o*-toluidine were detected (17 and $0.83 \mu\text{g g}^{-1}$, respectively) (Table 5). A total ion chromatogram of DI5 (full-scan mode; $m/z = 60\text{--}300$) and mass spectra of 2,4-diaminotoluene and 2,4-diaminoanisole are shown in Figures 2, 3d, and 3e, respectively. Because 2,4-diaminotoluene might have been generated from 5-nitro-*o*-toluidine during the reduction process,^[14,15] 2,4-diaminotoluene detected in DI5 might have been generated not only from the azo dye but also from 5-nitro-*o*-toluidine in the reduction process. The types of the PAAs in DI5 were different from those in the other red-colored samples such as DI2-R and DI9-R, which indicates the use of different manufacturing and distributing processes for these textile products.

Concentrations of PAAs in textile samples with solvent extraction

Forty samples made of synthetic fibers such as polyester were analyzed by means of solvent extraction using chlorobenzene. The frequencies of detection and concentration ranges of each aromatic amine in the samples are listed in Table 4. Ten kinds of PAAs were detected at concentrations that exceeded the LOD in these samples. In particular, the following compounds were detected at a high frequency: aniline (29/44), 1,4-phenylenediamine (18/44), and 4-chloroaniline (15/44). Low concentrations of benzidine, 4,4'-methylenedianiline, *o*-anisidine, and 4-aminobiphenyl were also detected. In KC1, benzidine ($6.7 \mu\text{g g}^{-1}$), 4-aminobiphenyl ($2.9 \mu\text{g g}^{-1}$), and 4,4'-oxydianiline ($4.7 \mu\text{g g}^{-1}$) were detected at relatively high concentrations. 4,4'-Methylenedianiline was detected in the samples made of polyurethane fiber (CC3, FC6, and OC1) and other fibers (GC1, KC5, LC4-BLA, and ZC5-BLA). It was considered that 4,4'-methylenedianiline detected in CC3, FC6, and OC1 was an impurity found in polyurethane products and that detected in other samples was a contaminant from different materials. In none of the samples did the concentration of PAAs exceed the regulation value.

Although a trace amount of 1,4-phenylenediamine was detected in the textile samples made of cellulose and protein fiber, it was detected at a relatively high frequency and in high concentrations in the textile samples made of polyesters (Table 4). Aniline and 1,4-phenylenediamine are generated from 4-aminoazobenzene by azo cleavage during the reduction process.^[14,15] 4-Aminoazobenzene is an azo dye known as "Solvent Yellow 1". Since this type of dye is soluble in organic solvents, it is gener-

ally used for the dyeing of textile products made of synthetic fibers such as polyesters. For this reason, it was thought that 4-aminoazobenzene was used in the sample in which 1,4-phenylenediamine was detected. However, aniline and 1,4-phenylenediamine also originated from another type of dye that has not been banned.^[14,15] Further investigation is therefore needed to confirm the presence of 4-aminoazobenzene, using, for example, an extraction method involving no reduction process.

Comparison of sample preparation methods with and without solvent extraction

In this study, two sample preparation methods were employed for 11 samples made of mixed fibers, including cotton, nylon, acryl, polyurethane, and polyester fibers. The results obtained for these 11 samples are summarized in Table 6. 4,4'-Methylenedianiline (CC3 and FC6) and 4,4'-methylenedi-*o*-toluidine (IC3) were detected by each method. Their concentrations as analyzed by the method with solvent extraction were higher than those analyzed by the method without solvent extraction. In addition, 4,4'-methylenedianiline in OC1 was detected only by means of solvent extraction. The samples that contained 4,4'-methylenedianiline were mixtures of polyurethane and other fibers. Thus, it may be considered that the method with solvent extraction was more efficient than the method without solvent extraction at detecting 4,4'-methylenedianiline present in polyurethane fiber as an impurity. In the results of the two methods, the decolorized parts of FC4 and OC1, which were products made of mixtures of cotton, polyester, and polyurethane, were different from one another. For this reason, textile products in which it is difficult to separate the component materials should be analyzed by both methods.

Conclusion

Twenty-six kinds of carcinogenic primary aromatic amines (PAAs) originated from azo dyes in commercial textile products (86 textile products; 117 samples) that are used in Japan were analyzed. Twenty-one kinds of PAAs were detected in the samples and almost all the PAAs were detected at low concentrations. However, the concentrations of benzidine, 3,3'-dimethoxybenzidine, and 2,4-diaminotoluene ($56\text{--}440 \mu\text{g g}^{-1}$) in placemats made of cotton were found to exceed EU regulation limits ($30 \mu\text{g g}^{-1}$). Finally, 7 placemat products (8 samples) contained PAAs at concentrations that exceeded the regulation limits. Two sample preparation methods (with and without solvent extraction) were performed on the same sample in order to compare the PAAs in samples in which it is difficult to separate the component materials. In a comparison of the results obtained from the two methods, it was observed that the concentrations and/or kinds of PAAs detected in the samples were

different. Therefore, it was thought that textile products that present this particular challenge should be analyzed by both methods.

Acknowledgments

The authors wish to thank Mr. Toshiaki Tasaka (Japan Textile Products Quality and Technology Center), Dr. Masaaki Kaniwa (Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Science), and Dr. Yuji Haishima (Division of Medical Devices, National Institute of Health Science) for their helpful advice during this study.

References

- [1] Ahlström, L.-H.; Eskilsson, C.S.; Björklund, E. Determination of banned azo dyes in consumer goods. *Trends Anal. Chem.* **2005**, *24*, 49–56.
- [2] Collier, S.W.; Strom, J.E.; Bronaugh, R.L. Reduction of azo dyes during in vitro percutaneous absorption. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1993**, *118*, 73–79.
- [3] Hildenbrand, S.; Schmahl, F.W.; Wodarz, R.; Kimmel, R.; Dartsch, P.C. Azo dyes and carcinogenic aromatic amines in cell cultures. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* **1999**, *72* (Suppl 3), M52–56.
- [4] Platzek, T.; Lang, C.; Grohmann, G.; Gi, U.-S.; Baltes, W. Formation of a carcinogenic aromatic amine from an azo dye by human skin bacteria in vitro. *Hum. Exp. Toxicol.* **1999**, *18*, 552–559.
- [5] Second amendment to the German Consumer Goods Ordinance, *Bundesgesetzblatt*, Part 1, **1994**, 1670.
- [6] Amending for the nineteenth time Council Directive 76/769/EEC relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (azocolourants), European Commission, *Off. J. Eur. Commun.* **2002**, L 243/15.
- [7] Standardization Administration of the People's Republic of China, GB/T 17592–2006: General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China, **2006**.
- [8] Oeko-Tex Standard, <http://www.oeko-tex.com/OekoTex100-PUBLIC/index.asp?cls=02> (accessed January 26, 2010).
- [9] Eco Mark Office, Japan Environmental Association, <http://www.ecomark.jp/nintei.html> (accessed January 26, 2010).
- [10] Mutsuga, M.; Lee, Y.K.; Kawamura, Y.; Tanamoto, K. Analysis of primary aromatic amines in paper products. *J. Food. Hyg. Soc. Japan* **2009**, *50*, 160–166.
- [11] Mortensen, S.K.; Trier, X.T.; Foverskov, A.; Petersen, J.H. Specific determination of 20 primary aromatic amines in aqueous food simulants by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* **2005**, *1091*, 40–50.
- [12] Brede, C.; Skjevraak, I.; Herikstad, H. Determination of primary aromatic amines in water food simulant using solid-phase analytical derivatization followed by gas chromatography coupled with mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* **2003**, *983*, 35–42.
- [13] International Agency for Research on Cancer (IARC), <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> (accessed January 26, 2010).
- [14] European Committee for Standardization, EN14362-1:2003, Textiles - Methods for the determination of certain aromatic amines derived from azo colorants - Part 1: Detection of the use of certain azo colorants accessible without extraction. 2003. Brussels.
- [15] European Committee for Standardization, EN14362-2:2003, Textiles - Methods for the determination of certain aromatic amines derived from azo colorants - Part 2: Detection of the use of certain azo colorants accessible by extracting the fibers. 2003. Brussels.
- [16] Hayashi, Y.; Matsuda, R. Deductive prediction of measurement precision from signal and noise in liquid chromatography. *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 2874–2881.
- [17] Isama, K.; Kaniwa, M.; Tsuchiya, T. Analysis of sodium ion, potassium ion and monoethanolamine in alkaline cleaners by capillary electrophoresis. *Bull. Nalt. Inst. Health Sci.* **2008**, *126*, 71–75 (in Japanese with English summary).
- [18] Yamagami, T. Gas chromatograph and related equipment. In *Analytical methods for pesticides and other organic chemicals by GC/MS and LC/MS*; Kobayashi H., Nakamura K., Eds.; Soft Science: Tokyo, 2008; 1–41 (in Japanese).
- [19] Sutthivaiyakit, P.; Achatz, S.; Lintelmann, J.; Aungpradit, T.; Chanwirat, R.; Chumanee, S.; Kettrup, A. LC-MS/MS method for confirmatory determination of aromatic amines and its application in textile analysis. *Anal. Bioanal. Chem.* **2005**, *381*, 268–276.
- [20] Borros, S.; Barbera, G.; Biada, J.; Agullo, N. The use of capillary electrophoresis to study the formation of carcinogenic aryl amines in azo dyes. *Dyes Pigms.* **1999**, *43*, 189–196.
- [21] Abeta, S.; Imada, K.; *Dyes Chemistry*; Abeta, S.; Imada, K.; Eds.; Shikisensya, Osaka, 1988; 1–373 (in Japanese).

(資料2)

特定芳香族アミン類の家庭用品への使用状況及び

暴露評価に関する調査業務報告書

日本エヌ・ユー・エス株式会社

特定芳香族アミン類の家庭用品への
使用状況及び曝露評価に関する
調査業務

報告書

平成24年3月

日本エヌ・ユー・エス株式会社

目 次

概要	i
1. 調査対象物質	1
2. 対象物質の家庭用品への用途、使用状況の把握	2
2. 1 文献調査結果	2
2. 1. 1 4-アミノビフェニル	2
2. 1. 2 ベンジジン	3
2. 1. 3 2-ナフチルアミン	5
2. 1. 4 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン	6
2. 1. 5 o-トルイジン	11
2. 2 インターネットによる関連情報の調査結果	14
2. 2. 1 ウレタン樹脂等の硬化剤（鎖延長材、架橋材）の関連情報	14
2. 2. 2 染料・顔料の関連情報	15
2. 2. 3 自主取組み（主に繊維製品関連）	16
2. 2. 4 海外の関連情報（警告情報など）	16
2. 3 関連企業・団体への聞き取り調査結果	17
2. 3. 1 ウレタン樹脂、エポキシ樹脂（接着剤）の硬化剤	17
2. 3. 2 染料・顔料	19
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）	20
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	24
3. 1 4-アミノビフェニル	25
3. 2 ベンジジン	30
3. 3 2-ナフチルアミン	40
3. 4 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン	45
3. 5 o-トルイジン	56
3. 6 調査対象物質の発がん性のスロープファクター	62
4. 曝露モデルについての情報収集・整理及び曝露モデルによる試算	64
4. 1 曝露評価の事例	64
4. 2 各評価事例の概要等	64
4. 2. 1 塗料・接着剤中に含まれる化学物質の経皮曝露	64
4. 2. 2 衣類（寝具類を含む）に含まれる化学物質の経皮曝露	65
4. 2. 3 カーペット上で遊ぶ子供への経皮曝露	69

4. 3 経皮曝露量の試算	71
4. 3. 1 衣類からの経皮曝露に関する曝露評価の試算	71
4. 3. 2 寝具類からの経皮曝露に関する曝露評価の試算	72
4. 3. 3 発がんリスク評価 (参考)	74
添付資料	93
添付資料-1 調査対象以外の特定芳香族アミン類の用途・使用状況等の概要	95
添付資料-2 Chemical of the Carcinogenicic Potency Database (CPDB)による TD ₅₀ 一覧	108

概要

1. 調査テーマ

特定芳香族アミン類の家庭用品への使用状況及び曝露評価に関する調査

2. 調査実施期間

平成 23 年 2 月 20 日 ～ 平成 23 年 3 月 26 日

3. 調査目的

特定芳香族アミン類 ※1 の用途や家庭用品への使用状況を把握するとともに、特にヒトに対する発がん性が認められる特定芳香族アミン類について毒性情報及び曝露評価に資する情報を収集し、曝露評価モデルを適用して経皮曝露量を試算することを目的とする。

※1：アゾ基の還元分解により生成される芳香族アミン類。ここでは、EU の REACH 規則に順じたものを指す。

4. 調査内容

4. 1 調査対象物質

特定芳香族アミン類のうち、特にヒトに対する発がん性が認められる下記 5 物質（IARC の分類で Group 1）を対象として調査を実施する。

No.	名称	CAS No.
1	4-アミノビフェニル	92-67-1
2	ベンジジン	92-87-5
3	2-ナフチルアミン	91-59-8
4	3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン	101-14-4
5	σ トルイジン	95-53-4

4. 2 調査項目及び方法

4. 2. 1 対象物質の家庭用品への用途、使用状況の把握

4. 1 に示す化学物質の使用状況に関する情報を集約し、使用形態（染料、硬化剤など）、含有化学品（化学商品名など）、主たる使用製品、開発/実用の段階、出典等を整理した。

調査の対象とする家庭用品については、食品衛生法の適用品（食器類、乳児用の玩具等）以外で、家庭内で使用される塗料（ペンキ類）、コーティング材（防水剤等）を含め、現在使用されている/使用が見込まれる用途を整理した。

なお、対象物質を含む製品を特定できなかった場合には、含有する可能性のある製品をリストアップした。また、情報が得られない場合には、その旨を記載した。

さらに、主たる使用製品/使用形態（繊維製品の染料に使用等）における、使用状況（混入率等）の情報についてもできる限り収集・整理した。

情報の収集方法は以下のとおりとした。

○文献調査

- ・化学工業日報社 化学商品
- ・各機関（IARC、EU など）の評価文書
- ・化学便覧
- ・エコマーク認定基準書等、

○インターネット調査

- ・特定芳香族アミン類の製造業者・使用製品製造業者等の公式HP
- ・検索エンジンによる調査

○ヒアリング

特定芳香族アミン類の製造業者・輸入業者、特定芳香族アミン類の使用製品製造業者（塗料・染料・顔料、接着剤、硬化剤製造業者等）および関連団体等から、調査対象物質の輸入及び販売先、調査対象物質を含む製品の製造・販売状況の聞き取りを実施した。

4. 2. 2 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

対象物質について、各機関（IARC、EU など）の評価文書を使用し、物理化学的情報、体内動態・代謝、ヒト及び実験動物の毒性情報（特に経皮曝露による影響）を収集・整理した。また、評価文書等から、曝露評価モデルに必要なパラメータ（経皮吸収速度など）に関する情報についても収集・整理した。

4. 2. 3 曝露評価モデルについての情報収集・整理

消費者を対象とした曝露評価の検討のため、主に経皮曝露に関して評価を実施している国内外の公表資料を収集し、出典ごとにモデル／曝露シナリオの概要、前提条件等（規定値としてのパラメータ値等）及び曝露評価に必要な入力パラメータ（製品中濃度等）等を整理した。

対象の資料としては、以下のものを使用した。

- 製品評価技術基盤機構「消費者製品のリスク評価に用いる推定ヒト曝露量の求め方」
- The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)の各種評価文書
- U.S.EPA「Dyes Derived from Benzidine and Its Congeners」
- HERA「Human & Environmental Risk Assessment on Ingredients of Household Cleaning Products」

4. 2. 4 曝露評価モデルによる試算

対象物質について、(2)の調査結果に基づいて曝露シナリオ等を設定し、(1)及び(2)に基づいて入力パラメータを設定し、曝露評価を試行した。当該物質のパラメータ値が得られない場合には、類似物質のパラメータで代用することも検討した。

1. 調査対象物質

欧州連合の REACH 規則 1907/2006 付属書XVII及びドイツ食品・日用品法令、並びに中国で国家繊維製品基本安全技術規範の対象となっている芳香族アミン類を表1に示した。このうち、IARC の分類が1（ヒトに対して発がん性を示す）の5物質が本業務の調査対象である。

表1 特定芳香族アミン類の一覧

番号	物質名	CAS No.	IARC 分類			
			分類	巻	(年)	
●	1	4-アミノビフェニル	92-67-1	1	100 F	(2012)
●	2	ベンジジン	92-87-5	1	100 F	(2012)
●	3	2-ナフチルアミン	91-59-8	1	100 F	(2012)
●	4	3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン	101-14-4	1	100 F	(2012)
●	5	σ トルイジン	95-53-4	1	100 F	(2012)
	6	4-クロロ-2-メチルアニリン	95-69-2	2A	99	(2010)
	7	σ アミノアゾトルエン	97-56-3	2B	Sup.7	(1987)
	8	4,4'-メチレンジアニリン	101-77-9	2B	Sup.7	(1987)
	9	3,3'-ジクロロベンジジン	91-94-1	2B	Sup.7	(1987)
	10	3,3'-ジメトキシベンジジン	119-90-4	2B	Sup.7	(1987)
	11	3,3'-ジメチルベンジジン	119-93-7	2B	Sup.7	(1987)
	12	4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン	838-88-0	2B	Sup.7	(1987)
	13	6-メトキシ- <i>m</i> -トルイジン	120-71-8	2B	Sup.7	(1987)
	14	4,4'-オキシジアニリン	101-80-4	2B	Sup.7	(1987)
	15	4,4'-ジアミノジフェニルスルフィド	139-65-1	2B	Sup.7	(1987)
	16	4-メチル- <i>m</i> -フェニレンジアミン	95-80-7	2B	Sup.7	(1987)
	17	4-アミノアゾベンゼン	60-09-3	2B	Sup.7	(1987)
	18	<i>p</i> -クロロアニリン	106-47-8	2B	57	(1993)
	19	σ アニジン	90-04-0	2B	73	(1999)
	20	2,4-ジアミノアニソール	615-05-4	2B	79	(2001)
	21	2,4,5-トリメチルアニリン	137-17-7	3	Sup.7	(1987)
	22	5-ニトロ- σ トルイジン	99-55-8	3	48	(1990)
※	23	2,4-キシリジン	95-68-1	3	Sup.7	(1987)
※	24	2,6-キシリジン	87-62-7	2B	57	(1993)

注1) 調査対象物質(●)

注2) REACH 規則 1907/2006 付属書XVII、ドイツ食品・日用品法令は番号1~22(22物質)が規制対象となり、規制値は30 ppmである。定量分析方法はISO/TS 17234:2003、EN14362-1,2、LMBG82.02.2、LMBG82.02.3等による。

注3) 中国の国家繊維製品基本安全技術規範は番号1~24(REACH規則の対象22物質に※印の2物質が追加された24物質)が規制対象となり、規制値は20 ppm(定量分析方法はGB/T 17592-2006など)である。

2. 対象物質の家庭用品への用途、使用状況の把握

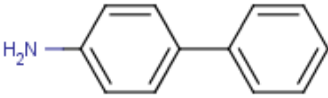
調査対象 5 物質についての家庭用品への用途、使用状況の把握を目的として、文献調査、Web による関連情報の収集、関連企業・団体への聞き取り調査を行い、これらで得られた情報をとりまとめた。

2. 1 文献調査結果

調査対象 5 物質について、用途、生産量、輸出入等の情報を整理した。また、5 物質以外の特定芳香族アミン類 19 物質についても、用途、使用状況の概要を添付資料-1 にまとめた。

2. 1. 1 4-アミノビフェニル

(1) 基本的な情報

物質名	4-アミノビフェニル (4-aminobiphenyl)										
CAS	92-67-1										
分子式	C ₁₂ H ₁₁ N										
構造式											
化審法	官報公示整理番号：－										
化管法	政令番号：－										
許容濃度など	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>－</td> <td>1^{※1}</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>－ (L) ^{※2}</td> <td>A1^{※3}</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 1：人間に対して発がん性のある物質 ※2 (L) : Exposure by all routes should be carefully controlled to levels as low as possible. ※3 A1：ヒトに対して発がん性が確認された物質</p> <p>IARC 1 (Vol.100F)</p>			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	－	1 ^{※1}	ACGIH	－ (L) ^{※2}	A1 ^{※3}
	許容濃度	発がん性評価									
日本産業衛生学会	－	1 ^{※1}									
ACGIH	－ (L) ^{※2}	A1 ^{※3}									

(2) 用途

- ・ 従来は、ゴムの老化防止剤、染料中間体、硫酸塩の検出試薬として使用された (IARC, 2010)。
- ・ 本物質は、染料の製造に使用される 2-アミノビフェニルの不純物となる可能性がある。また、本物質はアニリン、薬剤、化粧品の着色料 (D&C Yellow No.1)、食品の着色料 (FD&C Yellow No.6)、髪染め剤から検出されたことがある (IARC, 2012)。
- ・ 本物質はジフェニルアミン (リンゴなどの殺菌剤) の不純物と報告されている (IARC, 2010)。
- ・ 変異原性試験または発がん試験で、モデル発がん物質として使用される (IARC, 2010)。

(3) 原料、製法

調査した範囲では、情報は得られなかった。

(4) 生産量/輸出入量/排出・移動量

- ・ 労働安全衛生法で製造等が禁止されている物質（重量>1%）である。
- ・ 本物質は発がん性があるため、米国では 1950 年代半ばから市場向けの生産はされていない。本物質は、薬剤や化粧品の着色料である D & C Yellow No.1 に含まれていたが、この着色料は 1970 年代後期に中止された（IARC, 2010）。
- ・ 本物質の研究用途の生産及びもしくは供給を行っている国は、中国、ドイツ、香港特別行政区、インド、スイス、米国である（IARC, 2010）。

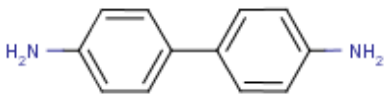
参考文献：

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.

2. 1. 2 ベンジジン

(1) 基本的な情報

物質名	ベンジジン (Benzidine)										
CAS	92-87-5										
分子式	C ₁₂ H ₁₂ N ₂										
構造式											
化審法	官報公示整理番号：－										
化管法	政令番号：－										
許容濃度など	<table border="1"><thead><tr><th></th><th>許容濃度</th><th>発がん性評価</th></tr></thead><tbody><tr><td>日本産業衛生学会</td><td>－</td><td>1^{※1}</td></tr><tr><td>ACGIH</td><td>－ (L) ^{※2}</td><td>A1^{※3}</td></tr></tbody></table> <p>※1 1：人間に対して発がん性のある物質 ※2 (L) : Exposure by all routes should be carefully controlled to levels as low as possible. ※3 A1：ヒトに対して発がん性が確認された物質</p> IARC 1 (Vol.100F)			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	－	1 ^{※1}	ACGIH	－ (L) ^{※2}	A1 ^{※3}
	許容濃度	発がん性評価									
日本産業衛生学会	－	1 ^{※1}									
ACGIH	－ (L) ^{※2}	A1 ^{※3}									

(2) 用途

- ・ ベンジジン は、1850 年代から、染料原料として使用され、特にウール、綿、皮革のためのアゾ染料として用いられた (IARC, 2010)。
- ・ ベンジジン基剤の染料としては、Direct Black38、Direct Blue 6、Direct Brown 95 など 300 種以上がある (IARC, 2012)。
- ・ 臨床検査 (潜血) の試薬、ゴムの配合剤、プラスチックフィルム、ミルクの過酸化水素の検出、ニコチンの定量分析。
- ・ 鏡検に用いる染料の不純物 (IARC, 2010)

(3) 原料、製法

調査した範囲では、情報は得られなかった。

(4) 生産量/輸出入量/排出・移動量

- ・ 労働安全衛生法で製造等が禁止されている物質 (重量 >1%) である。
- ・ ベンジジンの製造は、日本、韓国、カナダ、スイスや EU の法律で禁止されている (IARC, 2010)。
- ・ 米国では、1976 年以降、商業目的の大規模な製造はなかったが、診断テスト等の利用のために少量が製造されている (IARC, 2010)。ドイツ、香港と区別行政区、インド、中国、スイス、米国では、ベンジジンの研究用途の製造及び/もしくは供給がなされている (IARC, 2010)。
- ・ 染料製造のためのベンジジンの製造及び使用は開発途上国の一部で行われており、ヨーロッパ諸国から、旧セルビア及びモンテネグロ、韓国に生産が移ったとされる (IARC, 2010)。

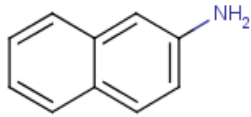
参考文献：

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.

2. 1. 3 2-ナフチルアミン

(1) 基本的な情報

物質名	2-ナフチルアミン (2-Naphthylamine)										
CAS	91-59-8										
分子式	C ₁₀ H ₉ N										
構造式											
化審法	官報公示整理番号：－										
化管法	政令番号：－										
許容濃度など	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>－</td> <td>1^{※1}</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>－ (L) ^{※2}</td> <td>A1^{※3}</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 1：人間に対して発がん性のある物質 ※2 (L) : Exposure by all routes should be carefully controlled to levels as low as possible. ※3 A1：ヒトに対して発がん性が確認された物質</p> <p>IARC 1 (Vol.100F)</p>			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	－	1 ^{※1}	ACGIH	－ (L) ^{※2}	A1 ^{※3}
	許容濃度	発がん性評価									
日本産業衛生学会	－	1 ^{※1}									
ACGIH	－ (L) ^{※2}	A1 ^{※3}									

(2) 用途

- ・ アゾ染料中間体として使用されていたが、原則として製造等が禁止されている（NITE 調査）。
- ・ 本物質は染料の中間体、ゴムの老化防止剤、2-クロロナフタレン（CAS No.91-58-7；別名 トリレンジイソシアネート）の原料として使用されていた（IARC, 2012）。2-クロロナフタレンは、ポリウレタン、エラストマー、ポリウレタン塗料、ポリウレタン接着剤等の原料（事務局註：ポリウレタンプレポリマーと考えられる）である（化学工業日報社，新化学インデックス 2008 年版）。

(3) 原料、製法

調査した範囲では、情報は得られなかった。

(4) 生産量/輸出入量/排出・移動量

- ・ 本物質は、EU では 1998 年に製造・使用が禁止された。米国では、発がん物質として OSHA によって規制されている。日本では本物質を含有する染料の製造・使用が 1972 年に禁止された（IARC, 2012）。
- ・ 本物質を研究用途で生産及び/もしくは供給している国は、ベルギー、ドイツ、香港特別行政区、中国、スイス、米国である（IARC, 2010）。

参考文献：

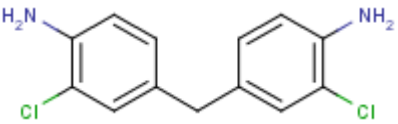
IARC(2010). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol. 99.

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

化学工業日報社，新化学インデックス 2008 年版.

2. 1. 4 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン

(1) 基本的な情報

物質名	3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (4,4'-methylene-bis-(2-chloro-aniline))										
CAS	101-14-4										
分子式	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₂										
構造式											
化審法	官報公示整理番号： 4-95；4-96；4-275										
化管法	政令番号：－										
許容濃度など	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>0.005 mg/m³</td> <td>2A^{※1}</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>TWA 0.01 ppm</td> <td>A2^{※2}</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 2A：人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質（証拠がより十分な物質）</p> <p>※2 A2：ヒトに対して発がん性が疑われる物質</p> <p>IARC 1 (Vol.100F)</p>			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	0.005 mg/m ³	2A ^{※1}	ACGIH	TWA 0.01 ppm	A2 ^{※2}
	許容濃度	発がん性評価									
日本産業衛生学会	0.005 mg/m ³	2A ^{※1}									
ACGIH	TWA 0.01 ppm	A2 ^{※2}									

(2) 用途

- 化学工業日報社「16112の化学商品」によれば、3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン（MBOCA）の用途及び製造業者は以下のとおりである。

用途：ウレタンエストラマー、防水剤・床材・全天候型舗装材用等のウレタン樹脂硬化剤、エポキシ樹脂硬化剤、染料中間体

製造業者：イハラケミカル工業、和歌山精化工業、DIC

- ・ 本物質は、エポキシ樹脂の硬化剤として使用される。ジイソシアネート基材料のプレポリマー樹脂に混ぜると、硬く、抵抗性のあるポリウレタン製品になる。ポリウレタンのプレポリマーは、注型用のウレタンゴムの製品（衝撃吸収材、コンベヤーのベルトなど）に使用される（IARC, 2010）。
- ・ 化学物質の排出経路データシート（NEDO）によれば、製造された MBOCA のほとんどが化学工業で使用され、工業製品として、ウレタン防水剤、ウレタン床材、全天候型舗装材（陸上競技場など）が製造されている。

以上から、MBOCA の主な用途は、ウレタンエストラマー、防水剤・床材・全天候型舗装材用のウレタン樹脂硬化剤であると考え、以下にウレタン原料工業会（2010）「ポリウレタン原料工業の概要. 第4版.」に基づき、本物質が添加されるウレタン製品の概要及び用途をまとめた。

ポリウレタンエストラマーの概要・用途

概要：

- ・ ポリウレタンエラストマーは、ゴムとプラスチックとの中間領域を埋める製品で、反発弾性、耐摩耗性、機械強度、耐油性、耐薬品性、耐候性などの諸特性を持っている。
- ・ ポリウレタンエラストマーは、液状成形されるもの（注型タイプ）、固形成形されるもの（混練タイプ、熱可塑性タイプ）などに分けられるが、架橋や硬化手段などから、熱硬化性タイプと熱可塑性タイプに通常、大別される。ポリウレタンエストラマーは長鎖ポリオール、ポリイソシアネート、鎖延長剤を反応させて得られ、ハードセグメント（硬い剛直ポリマー鎖部分）及びソフトセグメント（柔軟な可撓ポリマー部分）からなるブロックポリマーであり、原料の選択により線状ポリマーから三次元網目状ポリマーまで得られ、また、軟質から硬質までの種々の性質をもった製品が得られる。
- ・ MBOCA は、注型エラストマー等の鎖延長剤として使用される。なお、鎖延長剤は、短鎖の多官能化合物であり、イソシアネート（ポリウレタンの原料）と反応して、組成、分子量、架橋密度を調整し、ポリウレタンに変化を与える。
- ・ 注型（熱硬化）タイプのポリウレタンエラストマーの使用原料は下記のとおりである。

イソシアネート：

トリレンジイソシアネート（TDI）

ジフェニルメタンイソシアネート（MDI）

ナフタレンジイソシアネート（NDI）

トリジンジイソシアネート(TODI)

長鎖ポリオール：

ポリエーテル

ポリエステル

ポリカーボネート

ポリブタジエン

鎖延長剤・架橋剤：

- 1,4-ブタンジオール
- トリメチロールプロパン
- 1,3-ブタンジオール
- 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (MBOCA)

用途：製紙用ロール、鉄板圧延用ロール、ソリッドタイヤ、タイミングベルト、スノーブレード（ワイパーの拭取りゴム部）、OA 機器用ロール

- ・ MBOCA が鎖延長剤・架橋剤として用いられる注型（熱硬化）タイプのポリウレタンエラストマーは、建築用途の塗膜防水剤、床材、シーリング材、スポーツ舗装材などに分派・発展している。

防水材の概要・用途

概要：

- ・ 防水材には、一液硬化型（材料中のイソシアネート基が空気中やコンクリート中の水分と反応して硬化するタイプ）と主剤・硬化剤からなる二液硬化型がある。MBOCA が使用されるのは、二液硬化型の防水材である。
- ・ 二液硬化型の防水材は手塗りで、コンクリートやモルタル等の建築構造物上に塗布する。最近では、専用の二液混合スプレーマシンで 2 成分を別々に高圧圧送し、スプレーガンの部位で混合・吹付塗装するタイプのものできた。
主剤は、長鎖ポリオールとこれに過剰のジイソシアネートを反応させたイソシアネート基末端プレポリマーである。硬化剤は、ポリオール、ポリアミン（MBOCA を含む）などの架橋剤に、副資材（無機充填剤、可塑剤、沈降防止剤、消泡剤、触媒など）を配合混練したものである。主剤と硬化剤の混合比は、一般に 1 : 1 あるいは 1 : 2 である。
- ・ 二液硬化型は、主剤中のイソシアネート基と硬化剤中のポリオール、ポリアミンが反応して硬化し、防水層を形成する。

用途：ビル、マンション等の屋上、ベランダ、開放廊下等の防水

床材・弾性舗装材の概要・用途

概要：

- ・ 床材、弾性舗装材に使用する原料は、二液硬化型防水材と基本的に同じである。
- ・ 床材は、高強度、高耐摩耗性が要求されるため、防水材に比べて、主剤のウレタンポリマー中のイソシアネート基含有率量が多く、これと反応してハードセグメントとなる硬化剤中のポリアミンの量も多くなる。配合比は一般に、主剤：硬化剤=1：1 である。
- ・ 弾性舗装材は、適度な弾性と耐摩耗性を持った床材の応用商品であり、防水材と床材の中間的な性質を持つ。

用途：床材は、学校、病院、事務所、化学・食品工場の床や廊下等
弾性舗装材は、体育館、テニスコート、陸上競技場のスポーツ施設

(3) 原料、製法

化学物質の排出経路データシート (NEDO) によれば、MBOCA の原料は、 σ -クロロアニリンである。

製法は、ホルムアルデヒドに σ -クロロアニリンを反応させて製造する (IARC, 2010)。

(4) 生産量/輸出入量/排出・移動量

生産量：推定 6,000 t (化学工業日報社 16112 の化学商品/新化学インデックス (2012))

化審法監視化学物質届出：平成 19 年度 2,696 t ; 平成 20 年度 2,477 t ; 平成 21 年度 2,062 t

排出・移動量 (化管法) (平成 21 年度) : 移動量 33,169 kg ; 排出移動量 9,600 kg

化学物質の排出経路データシート (NEDO, 平成 15 年度) による製造・輸入量等：

原料から MBOCA の製造まで：

σ -クロロアニリンの輸入量 (4,000 t)

⇒製造・輸入量 (4,000 t)

⇒国内使用量 (樹脂架橋剤原料：4,000 t)

⇒ 化学工業

⇒工業製品 (MOCA、ウレタンエストラマー用硬化剤等)

MBOCA から製品まで：

MBOCA の製造量 (4,000 t)

⇒製造・輸入量 (4,000 t)

⇒国内使用量 (ウレタン樹脂硬化剤：4,000 t)

⇒ほとんどが化学工業、一部がゴム製品製造業・プラスチック製品製造業

⇒工業製品 (ウレタン防水剤、ウレタン床材、全天候型舗装材 (陸上競技場など))

MBOCA を含有すると考えられるポリウレタン製品の出荷量 (ウレタン原料工業会 (2010) 「ポリウレタン原料工業の概要. 第 4 版.」) :

MBOCA 硬化のプレポリマーの年間出荷量 (t/年)

タイプ	1994年	1995年	1996年	1997年	1998年	1999年	2000年	2001年	2002年	2003年
PPG系	1,156	1,172	1,277	1,219	1,068	1,043	1,207	1,162	1,171	1,235
PTMG系	1,364	1,532	1,602	1,659	1,512	1,531	1,522	1,396	1,441	1,592
PPG/PTMG系	90	100	107	106	114	111	81	87	96	91
ポリエステル系	763	871	934	833	822	873	940	913	973	1,031
合計	3,373	3,675	3,920	3,817	3,516	3,558	3,750	3,558	3,681	3,949

建築・土木用ウレタンの出荷量 (t/年)

用途例	2000年	2001年	2002年	2003年
防水材	39,613	38,742	36,795	38,580
床材	6,570	5,211	5,321	5,029
シーリング材	11,726	10,910	10,914	12,262
外装材	122	136	143	107
その他	7,276	7,050	7,798	7,451
建築向け計	65,307	62,049	60,971	63,429
舗装材	5,011	5,057	4,670	4,002
土木向け計	5,011	5,057	4,670	4,002
合計	70,318	67,106	65,641	67,431

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.

化学工業日報社(2012). 16112 の化学商品 (2012 年度)

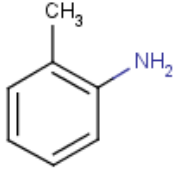
IARC(2010). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol. 99.

ウレタン原料工業会(2010). ポリウレタン原料工業の概要. 第4版. (平成17年7月).

化学物質の排出経路データシート.平成15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

2. 1. 5 o-トルイジン

(1) 基本的な情報

物質名	o-トルイジン (o-toluidine)										
CAS	95-53-4										
分子式	C ₇ H ₉ N										
構造式											
化審法	官報公示整理番号：3-186										
化管法	政令番号：1-299										
許容濃度など	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>1 ppm</td> <td>2A^{※1}</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>TWA 2 ppm</td> <td>A3^{※2}</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 2A：人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質（証拠がより十分な物質）</p> <p>※2 A3：動物に対して発がん性が確認された物質であるが、ヒトへの関連性は不明</p> <p>IARC 1 (Vol.100F)</p>			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	1 ppm	2A ^{※1}	ACGIH	TWA 2 ppm	A3 ^{※2}
	許容濃度	発がん性評価									
日本産業衛生学会	1 ppm	2A ^{※1}									
ACGIH	TWA 2 ppm	A3 ^{※2}									

(2) 用途

- ・ o-トルイジンの9割が染料・顔料の中間体原料として使用されている。その他にはエポキシ樹脂硬化剤の原料としても使用されている（製品評価技術基盤機構，2004）。
- ・ o-トルイジンから製造される染料・顔料の主要な中間体として以下が挙げられる（IARC，2010）。

アセトアセト-*ortho*-トルイジン

3-ヒドロキシ-2-ナフトイル-*ortho*-トルイジン

2-トルイジン-5-スルホン酸

*ortho*アミノ・アゾ・トルエン

このうち、アセトアセト-*ortho*-トルイジン（別名：o-アセトアセトトルイジド (AAOT)；CAS 93-68-5）については日本においても生産されている。生産量は、2001年では1,000～1,500 t(OECD SIDS)、2007年では700 t(推定；化学工業日報社，15509の化学商品(2009年版))であった。製造業者として紀和化学工業、大日精化工業、三星化学工業が挙げられている（化学工業日報社，15509の化学商品(2009年版)）。

AAOT は、 σ -トルイジンのアミノ基がアシル化された化学構造を有し、 σ -トルイジンとジケテンから合成され、ハンザエロー、ベンジジンエローなどのアゾ顔料の合成原料として用いられる物質とされる(化審法データベース)。また、OECD SIDS(2003)によれば、Pigment Yellow 9、14、16、174、Orange 1 の顔料に使用されており、これらの顔料はインク、塗料、文房具、着色剤(樹脂、繊維、皮革、紙、ゴムなど)として使用されるとのことである。

- σ -トルイジンから製造されるエポキシ樹脂の硬化剤として、メチレン-ビス-2-メチルシクロヘキシルアミン(methylene-bis-2-methylcyclohexylamine)が挙げられる(IARC, 2010)。
- 特定芳香族アミン類の一つである 4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン(CAS No. 838-88-0)は、 σ -トルイジンを原料とする物質で、エポキシ樹脂、ウレタン樹脂用硬化剤、合成樹脂中間体として使用される(化学工業日報社, 15509 の化学商品)。しかしながら、生産量等の情報は得られなかった。
- σ -トルイジンは、除草剤の中間体、ゴムの老化防止剤に使用される(IARC, 2010)。

(3) 原料、製法

ニトロトルエンを原料として、鉄と塩酸による還元で得られる(化学工業日報社, 15509 の化学商品(2009年版))。

(4) 生産量/輸出入量/排出・移動量

化審法監視化学物質届出：製造・輸入量 509 t (平成 21 年度)

化学工業日報社(16112 の化学商品)/新化学インデックス 2012)：

2010 年 輸出 320,342 kg ; 輸入 5,132,332 kg

(輸出入ともトルイジンおよびその誘導体ならびにこれらの塩)

製造業者：住友化学

輸入業者：エス・エヌ・ピー・イー・ジャパン(SNPE グループ)、BASF ジャパン(BASF)、三井物産、ランクセス(ランクセス)クラリアントジャパン(クラリアント)

排出・移動量(化管法)(平成 22 年度)：移動量 370,313 kg ; 排出量 5,084 kg

化学物質の排出経路データシート(NEDO, 平成 16 年度)による製造・輸入等：

σ -トルエンの製造・輸入量(557 t)

⇒合成原料(557 t)

⇒化学工業

⇒工業製品(染料・顔料中間体、エポキシ樹脂製品)

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, *o*-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%
- ・ジイソニルфта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 σ トルイジンから製造される中間体は、3) アセト酢酸- σ 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.jtf-net.com)

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とのことであり、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 (繊維技協) 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%添加したものがあるが、芳香族アミンの

	種類（化学物質）は教えられない。 ・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	・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	・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	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。
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	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
聞き取り結果	・工業会では把握していないので、各企業に問い合わせたい。

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欲しいとのことであった。

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	
o-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 その他容器・包装資材	色材 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） 内装工事用資材（壁紙） 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 染料 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℃	融点 : 53℃
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路で排泄されるが、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-アミノビフェニル(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-アミノビ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/cStCrIfC3Hf/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、塗布した部位を舂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.

- 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 ¹⁴C-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 Nacetylbenzidine 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、 α -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/m³未満から最大で17.6 mg/m³ (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TD₅₀ (1.7 mg/kg/day) から、発がんリスク10⁻⁶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、 σ 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 *o*-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 ₅₀	309 mg/kg

マウス	経口	LD ₅₀	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

F₁ (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 3×10^{-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

F₁ (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、F₁ 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 ₁ 雄	40 週間	0/49、0/98、0/72、0/51、3/50、1/28
F ₁ 雌	40 週間	0/48、2/98、1/72、0/49、5/50、13/29
F ₁ 雄	60 週間	1/48、0/73、4/49、9/48、9/47、12/23
F ₁ 雌	60 週間	1/48、3/74、4/52、24/58、54/61、41/41
F ₁ 雄	80 週間	0/46、5/44、6/47、13/45、8/21、16/20
F ₁ 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

F₁ (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、F₁ 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 ₁ 雄	14/125、24/119、30/96、23/71、35/71、51/71、49/71
F ₁ 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 benzenidine dihydrochloride. *Toxicol Appl Pharmacol.* 64: 171-186.
- Littlefield NA, Nelson CJ, Frith CH (1983). Benzenidine 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°C	融点 : 111–113°C
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 σ -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人で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 ₅₀	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 ± 0.59 、曝露群で 0.93 ± 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 : 3.9×10^{-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}C で標識した本物質を 0.8 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 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}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¹⁴C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/m³ 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%が糞中にあった (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って半減期は第 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った (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 ³²P-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)。

本物質の溶融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/m³ と最も高く、次いで洗浄工程 (<0.02～0.08 mg/m³)、中和工程 (<0.05～0.06 mg/m³) 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 の酸化的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 ₅₀	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 ₅₀	640 mg/kg (RTECS)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	> 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、雌でハイツ小体保有赤血球、LDH、 γ -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 として、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 3×10^{-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）。

マウス

血管腫・血管肉腫（併せた発生率）

雄 0/18、3/13、8/20

雌 1/20、0/21、6/14

肝細胞癌

雄 3/18、3/13、4/20

雌 0/20、9/21*、7/14* (p < 0.01)

ラット 肝細胞癌 0/22、1/22、4/19

Sprague-Dawley ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.1% (0、50 mg/kg/day 程度) の濃度で 2 年間混餌投与した結果、0.1%群の雌雄の肺で腺腫症 (14/44、11/44 匹) 及び腺癌 (21/44、27/44 匹) の発生率に有意な増加を認めた。これらは細気管支及び肺胞の上皮に多くみられ、多中心性腺腫として発生し、腺癌に進行したものと思われ、腺腫症は 1 年という早い時期から発生していた。この他にも 0.1%群の雌雄の各 2~4 匹に胸膜腫瘍 (二相型)、肝細胞腺腫や腺癌、精巣の間質細胞腺腫の発生などがみられた。一方、雌雄 21 匹を 1 群として低タンパク食に代えて同様に混餌投与したところ、0.1%群の平均生存期間が短縮されて 16 ヶ月で実験を終了したが、0.1%群の雌雄の肺で腺腫症 (8/21、14/21 匹)、腺癌 (5/21、6/21 匹)、雄の肝臓で肝細胞腺腫 (5/21 匹)、肝細胞癌 (11/21 匹)、雌の乳腺で腺癌 (6/21 匹) の発生率に有意な増加を認めた。なお、雌の乳腺線維腺腫の発生率は 0.1%群で有意に低かった (Stula ら, 1975)。

肺腺癌

雄 0/44、21/44* (P < 0.05)

雌 0/44、27/44* (P < 0.05)

肺腺腫症

雄 1/44、14/44* (P < 0.05)

雌 1/44、11/44* (P < 0.05)

肝細胞癌

雄 0/44、3/44

雌 0/44、3/44

肝細胞腺腫

雄 0/44、3/44

雌 0/44、2/44

胸膜腫瘍 (胸膜中皮腫 ; IARC (2012) による)

雄 0/44、4/44

雌 0/44、2/44

Sprague-Dawley ラット雄 50~100 匹を 1 群とし、0、0.025、0.05、0.1% (0、13、25、50 mg/kg/day 程度) の濃度で 2 年間混餌投与した結果、0.025%以上の群で肺の腺癌 (14/100、20/75、31/50 匹) 及び腫瘍 (23/100、28/75、35/50 匹)、0.05%以上の群で乳腺腺癌 (8/75、14/50 匹)、

0.1%群で肝細胞癌（18/50 匹）、ジンバル腺腫瘍（11/50 匹）の発生率に有意な増加を認めた。また、低タンパク食に代えて0、0.0125、0.025、0.05%の濃度で同様に混餌投与したところ、0.0125%以上の群で肺の腫瘍（6/100、11/75、13/50）、0.025%以上の群で肺の腺癌（7/75、8/50 匹）、ジンバル腺腫瘍（4/75、6/50 匹）、0.05%群で肝細胞癌（9/50 匹）、乳腺腺癌（3/50 匹）、血管肉腫（4/50 匹）に有意な増加を認め、普通食に比べて肺の腺癌や腫瘍の発生率は減少したが、肝細胞癌は増加した（Kommineni ら 1979）。

肺腺癌

タンパク質の充足している群	0/100、	14/100*	20/75*	31/50*
低タンパク食群	0/100、	3/100、	7/75**、	8/50*

全肺腫瘍

タンパク質の充足している群	1/100、	23/100*	28/75*	35/50*
低タンパク食群	0/100、	6/100**、	11/75*	13/50*

乳腺腺癌

タンパク質の充足している群	1/100、	5/100、	8/75**、	14/50*
低タンパク食群	0/100、	1/100、	3/75、	3/50***

ジンバル腺癌

タンパク質の充足している群	1/100、	8/100***、	5/75、	11/50*
低タンパク食群	0/100、	0/100、	4/75***、	6/50*

肝細胞癌

タンパク質の充足している群	0/100、	3/100、	3/75、	18/50*
低タンパク食群	0/100、	0/100、	0/75、	9/50*

血管肉腫

タンパク質の充足している群	2/100、	4/100、	3/75、	0/50
低タンパク食群	1/100、	2/100、	4/75、	4/50***

* P < 0.001 ; **P < 0.01 ; ***P < 0.05

ビーグル犬雌 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、1978）。

膀胱癌： 0/6、 4/5

U.S.EPA (1997) はラットに 2 年間混餌投与した実験（Stula ら、1975 ; Kommineni ら 1979）から、スロープファクターを $1.3 \times 10^{-1}(\text{mg/kg/day})^{-1}$ と算出し、これを吸入に換算してユニットリスクを $3.7 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ としている。

一方、カリフォルニア州 EPA (1992,2005) は、イヌの実験では動物数が少ないが、本物質によるヒトでの発がん性を評価するためにはげっ歯類よりもイヌの方がより適しているとして、イ

又の膀胱でみられた乳頭状移行上皮癌の発生率をもとに算出したスロープファクター $1.5(\text{mg/kg/day})^{-1}$ を採用し、これを吸入に換算してユニットリスクを $4.3 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ と算出した。

参考文献：

- Russfield AB, Homburger F, Boger E, Van Dongen CG, Weisburger EK, Weisburger JH (1975). The carcinogenic effect of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 31:47-54.
- Stula, EF, Sherman H, Zapp, Jr. JA, Clayton, Jr. JW (1975). Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylene-bis-bis(2-chloroaniline), and 4,4'-methylene-bis(2-methylaniline). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 31: 159-176.
- 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.
- 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.
- U.S.EPA (1997). Health effect assessment summary tables. FY 1997 update. NTIS/PB97-921199.
- California Environmental Protection Agency (1992). Expected Cancer Potency Values and Proposed Regulatory Levels for Certain Proposition 65 Carcinogens.
- California Environmental Protection Agency (2005). Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part II. Technical support document for describing available cancer potency factors. B333-336.

3. 5 o-トルイジン (CAS 番号 : 95-53-4)

3. 5. 1 物理化学的性状

分子量 : 107.15	
外観 : 無色もしくは淡黄色の液体	
沸点 : 200-201°C	融点 : -14.41°C
蒸気圧 : 0.2 kPa (20°C)	溶解性 (水) : わずかに可溶
オクタノール/水分配係数 (log P) : 1.29-1.32	

参考文献 :

有機合成化学協会編 (1985) 有機化学物辞典, 講談社.

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

3. 5. 2 体内動態・代謝など

ヒトにおいて o-トルイジンは粉塵、ヒュームあるいは蒸気として呼吸器から吸入、吸収されるが、皮膚からも吸収されると言われている (ILO, 1971)。

実験動物については、経皮曝露の知見が得られなかったが、経口曝露及びその他の曝露経路については以下のとおりである。

経口投与

雄の SD ラットに o-[芳香環-¹⁴C]トルイジン 500 mg/kg を強制経口投与した試験で、血漿中の放射能は 24 時間後に最高濃度 (o-トルイジン換算で約 85µg/mL) に達し、その後 12~15 時間の半減期で減少した。72 時間後に放射能は、脾臓、腎臓及び肝臓に比較的高濃度で分布したが、いずれも血中濃度よりも低かった。また、放射能の大半は尿中に排泄された (Brock ら, 1990)。

雄の SD ラットに o-[メチル-¹⁴C]トルイジン塩酸塩 50 mg/kg を経口投与した試験で、投与後 6、12、24 及び 72 時間後までに、それぞれ、投与放射能の 54.82%、85.55%、92.12%及び 94.73%が尿中に排泄された。6 時間後までの尿中には、投与放射能の 29.16%及び 17.66%相当がそれぞれ未変化体及び 4-アミノ-5-メチルフェノールの抱合体として排泄され、未変化体が多かった。その後は抱合体の排泄の割合が次第に増加し、72 時間後までの尿中では、未変化体が 37.40%であるのに対し、4-アミノ-5-メチルフェノールの抱合体は 51.66%と多かった。o-トルイジン 500mg/kg を経口投与した試験では、24 時間後までに投与量の 21.2%が未変化体として尿中に排泄された (Cheever ら, 1980)。

皮下投与

雄の F344 ラットに o-[メチル-¹⁴C]トルイジン塩酸塩 400 mg/kg を皮下投与した試験で、48 時間後の放射能の肝臓、腎臓、肺、脾臓、大腸及び膀胱への分布は、それぞれ、投与量の 0.33%、

0.06%、0.02%、0.04%、0.005%、0.02%であり、極めて低かった。投与後 24 時間以内に投与放射能の 56%、2.3%及び 1%が、それぞれ、尿中、糞中及び呼気中（二酸化炭素）に排泄された。48 時間以内では約 83.9%、3.3%及び 1.4%であった。投与後 24 時間以内の尿中代謝物の大半（約 90%）は、4-アミノ-5-メチルフェノール、N-アセチル-4-アミノ-5-メチルフェノール及び 2-アミノ-3-メチルフェノールの硫酸抱合体（それぞれ、投与放射能の 27.8%、8.5%及び 2.1%相当）、4-アミノ-5-メチルフェノール及び N-アセチル-4-アミノ-5-メチルフェノールのグルクロン酸抱合体（それぞれ、投与放射能の 2.6%及び 2.8%相当）などの抱合体であった。尿中には、また、エーテル抽出性代謝物（投与放射能の約 6.9%相当）として、未変化体（5.1%）、2,2'-ジメチルアゾキシベンゼン（0.2%）、*o*-ニトロソトルエン（0.1%以下）、N-アセチル-*o*-トルイジン（0.2%）、N-アセチル-2-アミノベンジルアルコール（0.3%）、4-アミノ-5-メチルフェノール（0.06%）、N-アセチル-4-メチル-5-アミノフェノール（0.3%）、*o*-アミノ安息香酸（0.3%）及び N-アセチル-*o*-アミノ安息香酸（0.3%）が検出された（Son ら, 1980）。

代謝

o-トルイジンは吸収された後速やかに芳香環水酸化、N-酸化、N-アセチル化などの反応を受け、様々な代謝体を生ずる。代謝物の大半は硫酸及びグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。（（独）製品評価技術基盤機構・（財）化学物質評価研究機構，2008）

主な代謝経路は、4位でのN-アセチル化およびヒドロキシル化であった。主要ではない経路としては、6位でのヒドロキシル化、メチル基での酸化、アミノ基での酸化などが含まれた。硫酸抱合体がグルクロン酸抱合体より優勢であった（IARC, 2010）。

参考文献：

（独）製品評価技術基盤機構・（財）化学物質評価研究機構（2008）：化学物質の初期リスク評価書。Ver.1.0. No.202. *o*-トルイジン。

ILO(International Labour Office) (1971). Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, Vol. 1, McGraw-Hill, New York, p. 96.

Brock WJ, Hundley SG, Lieder PH (1990). Hepatic macromolecular binding and tissue distribution of ortho- and para-toluidine in rats. Toxicol. Lett. 54: 317-325.

Cheever KL, Richards DE, Plotnick HB (1980). Metabolism of ortho-, meta-, and para-toluidine in the adult male rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 56: 361-369.

Son OS, Everett DW, Fiala ES. (1980). Metabolism of *o*-[methyl-14C]toluidine in the F344 rat. Xenobiotica. 10: 457-468.

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

3. 5. 3 毒性情報

3. 5. 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

Wardら(1991)及びWardら(1996)は、米国のゴム化学品製造工場でお-トルイジン、アニリンに曝露した作業員を対象としたコホート調査を実施した。調査対象は1946年から1988年の期間に雇用されていた1749人(男性1643人、女性106人)とし、そのうち708人が明らかにお-トルイジン、アニリンに曝露したと考えられた。作業員は、2-メルカプトベンゾチアゾール、ヒドロキノン、トルエン、二硫化炭素、ベンゾチアゾール及び特許品である一化学物質(後にニトロベンゼンと確認)の曝露も受けていた可能性があると考えられた。1973年から1988年までの生存状況等の調査の結果、調査対象全体で13例の膀胱がんがみられ(SIR3.6、95%CI、1.9-6.2)、このうち7例が明らかに曝露した群で発生した(SIR 6.5、95%CI: 2.6-13.3)。また、曝露の可能性のある群で4例(SIR 3.7、95%CI: 1.0-9.4)、非曝露群で2例(SIR1.4、95%CI: 0.2-5.0)であった。喫煙習慣による交絡はごく一部に過ぎないとされた。

Princeら(2000)は調査対象の作業員について、1946年から1994年までの死亡率分析を行った結果、膀胱がんによる死亡は2例であり(SMR2.1、95%CI: 0.2-7.4)、このうち1例は、明らかに曝露を受けた曝露群のものであった(SMR3.8、95%CI: 0.1-21.1)。明らかな曝露群においては、リンパ造血系のがん死亡が2例みられた(SMR1.2、95%CI: 0.1-4.2)。さらに、明らかな曝露群において、膀胱がん19例の発生が確認され、そのうち18例は1989年から2003年までに診断されたものであった(Markowitz and Levin, 2004; Markowitz, 2005)。

Sorahanら(2000)は英国のゴム化学品製造工場で見種類芳香族アミンに曝露した男性作業員2160人を対象として調査を行った。男性作業員は1955年から1984年の期間に6ヶ月以上雇用されていた。2160人の作業員のうち、605人(お-トルイジンに曝露した53人を含む)がお-トルイジン、アニリン、2-メルカプトベンゾチアゾール、フェニル-β-ナフチルアミンのうちの1物質以上に曝露していた。このグループにおいて、膀胱がんによる死亡3例がみられた(SMR15.9、95%CI: 3.3-46.4)。

調査対象者全体では膀胱がんの発生は30例であり、ポアソン回帰分析の結果、膀胱がんのリスクとお-トルイジンへの曝露期間の間には有意な関連性が示された(曝露期間1-4年, $n = 2$; RR, 6.7、95%CI: 1.6-28.4、 ≥ 5 年, $n = 1$; RR, 7.7、95%CI: 1.0-56.9)。

参考文献：

- Ward E, Carpenter A, Markowitz S et al. (1991). Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. J Natl Cancer Inst. 83:501-506.
- Markowitz SB, Levin K (2004). Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. Journal of Occupational and Environmental Medicine. 46: 154-160.
- Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR (2000). A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-beta-naphthylamine and otoluidine. Occup Environ Med. 57:106-115.

3. 5. 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 ₅₀	670～940 mg/kg ((独) 製品評価技術基盤機構・(財) 化学物質評価研究機構 (2008))
マウス	経口	LD ₅₀	515 mg/kg ((独) 製品評価技術基盤機構・(財) 化学物質評価研究機構 (2008))
ウサギ	経口	LD ₅₀	843 mg/kg ((独) 製品評価技術基盤機構・(財) 化学物質評価研究機構 (2008))
ウサギ	経皮	LD ₅₀	3,250 mg/kg ((独) 製品評価技術基盤機構・(財) 化学物質評価研究機構 (2008))

参考文献：

(独) 製品評価技術基盤機構・(財) 化学物質評価研究機構 (2008) : 化学物質の初期リスク評価書. Ver.1.0. No.202. *o*-トルイジン

(2) 反復投与毒性

雌雄の F344 ラット (各 5 匹/群) に *o*-トルイジン塩酸塩 0、1,000、2,000、3,000、4,000、6,000、6,200、12,500、25,000、50,000 ppm (*o*-トルイジンとして 0、74.6、149、224、298、448、463、933、1,865、3,730 mg/kg/日相当) を 7 週間混餌投与した試験で、用量依存性の体重増加抑制、12,500 ppm の雌雄で腎臓及び脾臓に色素沈着が認められた。50,000 ppm では、雄の 4/5 例、雌の 3/5 例が死亡した (NCI, 1979)。この結果から、(独) 製品評価技術基盤機構・(財) 化学物質評価研究機構 (2008) は LOAEL 1,000 ppm (*o*-トルイジンとして 74.6 mg/kg/day 相当) を設定し、リスク評価に用いている。

雌雄の F344 ラット (各 5 匹/群) に、0、500、3,000、6,000 ppm の濃度で 14 日間混餌投与 (雄には 0、40.4、238、449 mg/kg/day、雌には 0、43.5、251、481 mg/kg/day) した試験で、500 ppm 以上の群の雌雄でメトヘモグロビン血症、6,000 ppm 群の雌雄で体重の低値、6,000 ppm 群の雄及び 500 ppm 以上の群の雌で体重増加の抑制、3,000 ppm 以上の群の雌及び 6,000 ppm 群の雄で尿路上皮細胞の増殖、6,000 ppm 群の雌雄で尿路上皮の過形成を認めた (DuPont, 1994)。なお、死亡はなかった。OECD SIDS (2004) は、この結果から LOAEL を 500 ppm (雄で約 23.7 mg/kg/day、雌で約 25.5 mg/kg/day) とした。

参考文献：

DuPont (1994). Urinary bladder toxicity - 14-day feeding study with *o*-tuluidine in rats.

Report DuPont HLR 699-93, NTIS/OTS0557449.

OECD(2004). SIDS Initial Assessment Report for SIAM 19. *o*-Toluidine. Cas No:95-53-4.

(3) 生殖発生毒性

調査した範囲では、情報は得られなかった。

(4) 発がん性

雌雄の B6C3F₁ マウス (各 50 匹/群、対照群は各 20 匹) に σ -トルイジン塩酸塩 0、1,000、3,000 ppm (σ -トルイジンとして 0、112、336 mg/kg/日相当) を 102~103 週間混餌投与した試験で、雌では肝細胞腺腫及び肝細胞癌、雄では腹腔内臓器の血管腫及び血管肉腫発生率の有意な増加が認められた (NCI, 1979)。

雄

血管腫及び血管肉腫 (併せた発生率) : 1/19, 2/50, 12/50*

血管肉腫: 1/19, 1/50, 10/50*

雌

肝細胞腺腫及び癌 (併せた発生率) : 0/20, 4/49, 13/50**

肝細胞癌 : 0/20, 2/49, 7/50***

*p < 0.005 (トレンド) ; **p < 0.007 (Fisher の検定)

p < 0.001 (トレンド) ; ***p = 0.015(トレンド)

雌雄の ICR マウス (各 25 匹/群) に σ -トルイジン塩酸塩 0、16,000、32,000 ppm (σ -トルイジンとして 0、1,790、3,580 mg/kg/day 相当) を 3 か月間、続いて各々の群に 0、8,000、16,000 ppm (σ -トルイジンとして 0、895、1,790 mg/kg/day 相当) を 15 か月間混餌投与した試験で、腹腔内臓器で血管腫及び血管肉腫の有意な増加が認められた (Weisburger ら, 1978)。

血管腫及び血管肉腫 (併せた発生率)

雄 0/14 (concurrent control), 5/99 (pooled control), 5/14*, 9/11*

雌 0/15, 9/102, 5/18**, 9/21*

*p < 0.025 (vs all controls) ; **p < 0.05 (vs all controls)

雌雄の F344 ラット (各 50 匹/群、対照群は各 20 匹) に σ -トルイジン塩酸塩 0、3,000、6,000 ppm (σ -トルイジンとして 0、112、224 mg/kg/day 相当) を 101~104 週間混餌投与した試験で、雌雄の多臓器で肉腫、線維肉腫、血管肉腫及び骨肉腫発生率の有意な増加が認められた。さらに、雌では脾臓で肉腫、血管肉腫及び骨肉腫、膀胱で移行上皮癌、乳腺で線維腺腫、雄では皮下組織で線維腫、精巣鞘膜を含む多くの組織で中皮腫発生率の有意な増加が認められた (NCI, 1979)。

雄

肉腫 (NOS) 、線維肉腫、血管肉腫及び骨肉腫 (各部位を併せた発生率) :

0/20, 15/50**, 37/49*

肉腫 (NOS、複数の部位) : 0/20, 3/50, 11/49***

線維肉腫 (複数の部位) : 0/20, 8/50, 20/49*

皮下組織の線維腫 : 0/20, 28/50*, 27/49*

中皮腫（精巣鞘膜を含む複数の部位）：0/20, 17/50*, 9/49***

雌

肉腫（NOS）、線維肉腫、血管肉腫及び骨肉腫（各部位を併せた発生率）：

0/20, 3/50, 21/49*

骨肉腫（複数の部位）：0/20, 0/50, 18/49****

脾臓血管肉腫：0/20, 7/49, 9/49***

膀胱移行上皮癌：0/20, 9/45***, 22/47*

乳腺線維腺腫：6/20, 20/50, 35/49*****

*p < 0.001 ; **p = 0.003 ; ***p < 0.05 ; ****p = 0.001 ; *****p = 0.002

NSF Intl (2010) は、NCI (1979) の雌の膀胱の腫瘍（移行上皮癌、移行上皮乳頭腫）の発生率に基づき、BMD 法を用いて $BMDL_{10}$ 13 mg/kg/day を求め、同値を出発点として低用量域に直線外挿し、経口曝露経路のスロープファクター $7.7 \times 10^{-3}(\text{mg/kg/day})^{-1}$ を求めた。これを early-life exposures を考慮して life-stage adjusted した値を $1.1 \times 10^{-2}(\text{mg/kg/day})^{-1}$ とした。

なお、RIVM (2000) では、Gold and Zeiger (1997) のげっ歯類のデータに基づく TD_{50} (1.7 mg/kg/day) から、発がんリスク 10^{-6} に対応する用量を 3.4 ng/kg/day と算出している。

【NSF インターナショナルは、公衆安全衛生の分野で国際的に認められた第三者認証機関で非営利団体である。NSF は過去 50 年間にわたり、各業界、政府関係者及び関係団体などと協力して、公衆安全衛生に係わる規格を制定し、これらの規格をもとに製品認証業務を行っているほか、マネジメントシステム審査・登録、教育・訓練、検査や研究などを行っている。また、食品衛生及び飲料水等の安全性に精通していることから、NSF インターナショナルは、世界保健機構 (WHO) の食品衛生協力センターとして活動をしている。

NSF 本部ホームページ <http://www.nsf.org/> (英語)

出典：<http://www.jia-page.or.jp/certification/other/nsf/index.html>】

雄の SD ラット(25 匹/群)に σ トルイジン塩酸塩 0、8,000、16,000 ppm (σ トルイジンとして 0、298、597 mg/kg/day 相当) を 3 か月間、続いて各々の群に 0、4,000、8,000 ppm (σ トルイジンとして 0、149、298 mg/kg/day 相当) を 15 か月間混餌投与した試験で、投与群で皮下組織の線維腫及び線維肉腫の有意な増加が認められた。また、統計的有意差はなかったが、膀胱移行上皮癌の発生率の増加が認められた。なお、膀胱移行上皮癌と線維腫ないしは線維肉腫との併発、皮下腫瘍と下垂体ないしは副腎の腺腫との併発がみられ、高用量群では背景データに対してのみ有意差が認められた (Weisburger ら, 1978)。

皮下組織の線維腫及び線維肉腫（併せた発生率）：

0/16 (concurrent control), 18/111 (pooled control), 18/23*, 21/24*

膀胱移行上皮癌：0/16, 5/111, 3/23, 4/24

*p < 0.025 (vs all controls)

参考文献：

- NCI(1979). Bioassay of o-toluidine hydrochloride for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser, 153: 1-147.
- 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, Zeiger E (1997). Handbook of Carcinogenicity potency and Genotoxic databases. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA.
- Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F et al. (1978). Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. J Environ Pathol Toxicol. 2: 325-356.

3. 6 調査対象物質の発がん性のスロープファクター

調査対象物質について、発がん性のスロープファクターを表 3.6.1 にまとめた。

表 3.6.1 調査対象物質における発がん性のスロープファクター一覧

	曝露経路	種	エンドポイント	使用モデル	スロープファクター (mg/kg/day) ⁻¹	原著	設定した機関/ 評価文書
4-アミノビフェニル	—	—	—	—	—	—	—
ベンジジン	吸入	ヒト	膀胱癌	One-hit モデル	2.3×10 ² (mg/kg/day) ⁻¹ 【ユニットリスク： 3.7×10 ⁻² (µg/m ³) ⁻¹ 】	Zavon ら (1973)	U.S.EPA (IRIS,1993)
2-ナフチルアミン	—	—	—	—	—	—	—
3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノ ジフェニルメタン	経口	ラット	肺腫瘍	不明 (記載なし)	1.3×10 ⁻¹ (mg/kg/day) ⁻¹	Stula ら(1975) ; Kommineni ら (1979)	U.S.EPA (HEAST,1997) *1
	経口	イヌ	膀胱の乳頭 状移行上皮 癌	線形多段階モデル	1.5(mg/kg/day) ⁻¹	Stula ら(1977)	カリフォルニア州 EPA (1992, 2005)
o-トルイジン	経口	ラット	膀胱の移行 上皮癌、移 行上皮乳頭 腫	BMD 法 (複数モデ ルで試算し、最終的 に Quantal linear モデルの計算結果を 採用)	7.7×10 ⁻³ (mg/kg/day) ⁻¹ を求 め、early-life exposures を考 慮して、life-stage adjusted し、1.1×10 ⁻² (mg/kg/day) ⁻¹ とした。	NCI (1979)	NSF Intl (2010)

*1 U.S.EPA (1997): Health effect assessment summary tables. (HEAST) FY 1997 update. NTIS/PB97-921199.

4. 曝露モデルについての情報収集・整理及び曝露モデルによる試算

4. 1 曝露評価の事例

本調査では、化学物質の経皮曝露の評価事例を収集整理した。収集した曝露評価の事例は、以下の種類である。

- (1) HERA(2004) : Human and Environmental Risk Assessment) - Targeted Risk Assessment of FWA-1. October 2004.
- (2) NITE(2008) : 「GHS 表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンス」平成 20 年 4 月独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター
- (3) RIVM(1999) : Cancer risk assessment of azo dyes and aromatic amines from garment and footwear RIVM report 601503014
- (4) 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
- (5) U.S. Consumer Product Safety Commission Directorate for Health Sciences (2001) : Chronic hazard advisory panel on Diisononyl Phthalate (DINP). June 2001.
- (6) JRC(2006) : European Information System on “Risks from chemicals released from consumer products/articles” “EIS-ChemRisks”
http://ec.europa.eu/consumers/cons_safe/news/presentations_chemrisk/papameletiou.pdf

4. 2 各評価事例の概要等

収集した各曝露評価事例の概要等は表 4.1 に示すとおりである。

また、各曝露手法の概略は別添 1 に示すとおりである。

4. 2. 1 塗料・接着剤中に含まれる化学物質の経皮曝露

塗料・接着剤中に含まれる化学物質の経皮曝露の評価事例として、NITE(2008)の手法が認められた。

計算のアルゴリズムは以下のとおりである。

〔年間製品使用回数〕 × 〔1 回当たりの使用量〕 ⇒ 〔年間製品使用量〕

〔年間製品使用量〕 × 〔含有率〕 × 〔皮膚付着率(0.5%)〕 ⇒ 〔経皮曝露量〕

○年間製品使用回数 (デフォルト) : 12 回/年

○1 回当たりの製品使用量 (デフォルト) : 接着剤 5g/回、塗料 600g/回、ワックス 200g/回等

○含有率 (入力値) : 製造者データ等を使用

○皮膚付着率 (デフォルト) : 0.5% (EU での評価事例を引用しており、信頼性は高いものと思われる)

4. 2. 2 衣類（寝具類を含む）に含まれる化学物質の経皮曝露

(1) 衣類に残存した洗剤成分の経皮曝露

衣類に残存した洗剤成分の経皮曝露については、HERA(2004)と NITE(2008)の 2 種類のモデルが確認された。

両者とも計算のアルゴリズムは類似であるが、以下の 2 点で異なっている。

NITE モデルで想定している皮膚接触層厚(0.1mm)は実際の生地 of 厚さ等を考慮すると、仮に厚さが 1mm の製品を想定すると、HERA の計算結果は NITE の計算結果の 10 倍になり、厚さ 0.1mm で同じになる程度で、現実にはそれほど大きな相違は生じない。

一方、最も大きな差異は皮膚移行率であり、HERA モデルと NITE モデルでは、計算結果は 4 桁の相違が生じることになる。

$$\begin{aligned} \text{(HERA)} & \quad \frac{[\text{製品中含有量}(\text{g}/\text{cm}^2)] \times [\text{接触面積}] \times [\text{皮膚移行率}(100\%)]}{100} \Rightarrow [\text{経皮曝露量}] \\ \text{(NITE)} & \quad \frac{[\text{製品中含有量}(\text{g}/\text{cm}^3)] \times [\text{皮膚接触層厚}(0.01\text{cm})]}{100} \times [\text{接触面積}] \times [\text{皮膚移行率}(0.01\%)] \Rightarrow [\text{経皮曝露量}] \end{aligned}$$

<相違点>

○ 皮膚に接触する成分量について：

HERA(2004)では g/cm^2 の値を用いるが、NITE(2008)では製品中の重量 (g/cm^3)に皮膚接触厚さ (0.01cm)を乗じて面積当たりの重量としている。

○ 皮膚移行率：

HERA(2004)では 100%、NITE(2008)では 0.01%を用いている。

(2) 衣類に使用された染料又は衣類に含まれる化学物質の経皮曝露

衣類に使用された染料又は衣類に含まれる化学物質の経皮曝露としては RIVM(1999, 2000)と U.S.(2001)の 2 種類の事例が確認された。

① U.S.(2001)による経皮曝露計算（フタル酸エステル類：Diisononyl Phthalate (DINP)）

U.S.(2001)は、CF(Contact-Flux)法と、AC(Aqueous-Clearance)法の 2 種類の計算方法を検討しており、扱っている物質は、フタル酸エステル類の Diisononyl Phthalate (DINP)である。

計算のアルゴリズムは以下に示すとおりであるが、製品中の成分量、有効皮膚フラックス（溶出率に類似）、皮膚透過率といった多くの分析値及び実験データを必要とする。

特に AC 法は、有効透過率が 1.0 ならば有効皮膚フラックス＝汗への最大可容量になるが、1.0 未満であれば〔汗への最大可容量〕 > 〔有効皮膚フラックス〕となり、過大評価になっている可能性があるものと思われる。

<U.S.(2001)の計算アルゴリズム>

○ CF(Contact-Flux)法>

$$[\text{皮膚面積}] \times \frac{[\text{有効皮膚フラックス}]}{[\text{体重}]} \Rightarrow \text{曝露量}$$

○ AC(Aqueous-Clearance)法>

$$\frac{[\text{皮膚面積}] \times [\text{汗への最大可溶量}] \times [\text{曝露期間}]}{[\text{体重}]} \Rightarrow \text{曝露量}$$

$$\frac{[\text{汗への最大可溶量}]}{[\text{有効皮膚フラックス}] / [\text{有効透過率}]}$$

② RIVM(1999, 2000)による経皮曝露計算 (アゾ染料及び原料アミン類)

RIVM(1999, 2000)では実際のアゾ染料の経皮曝露計算を実施していることから、RIVM(1999, 2000)の計算の内容について以下に詳述する。

経皮曝露の基本シナリオは図 4.1 に示すとおりで、基本式は以下のとおりである。

$$[\text{アゾ染料を含む製品の割合}] \times [\text{製品重量}] \times [\text{製品からの溶出量}] \times [\text{接触頻度}] \Rightarrow [\text{負荷量}]$$

$$[\text{負荷量}] \times [\text{皮膚接触係数} \times [\text{吸収率}]] \Rightarrow [\text{年間曝露量}]$$

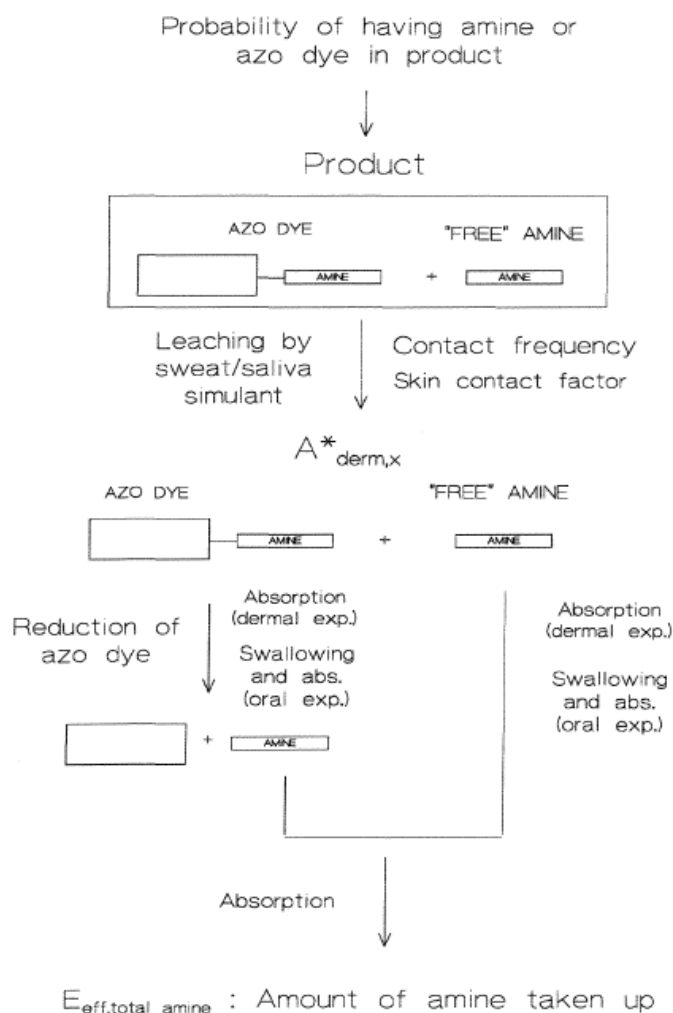


図 4.1 RIVM(1999,2000)でのアゾ染料／アミン類の経皮曝露のシナリオ

RIVM(1999)ではアゾ染料中の総アミン類とフリーのアミン類で、溶出量や接触頻度、吸収率等

で異なる数値を与えて計算し、結果としてフリーのアミン類の経皮曝露量の推定値が無視できるとして、RIVM(2000)ではアゾ染料中の総アミン類のデータから算出している。

計算式及び用いられているデータ等は以下のとおりである。

$$E_{eff} = \sum_i P \times iF_{cont} \times A_{amine} \times W \times pF_{skin} \times iF_{abs}$$

記号	内容	単位	計算結果／使用係数等
<i>E_{eff}</i>	着衣からの皮膚曝露量	g/年	
<i>P</i>	アゾ染料が用いられている製品の割合	—	8%(靴以外種々の情報の平均値) 10%(靴)
<i>1F_{cont}</i>	製品に接触する頻度(アゾ染料中の総アミン類の溶出に対する頻度で、洗濯の効果を含む)	1/年	靴以外：製品の年間購入回数×10(※1) 靴：365
<i>2F_{cont}</i>	同上(フリーのアミン類の溶出に対する頻度で、購入後1回のみ)	1/年	靴以外：製品の年間購入回数 靴：1-10
<i>1A</i>	製品からのアゾ染料中の総アミン類の総溶出量 (sweat simulant)	g/g	※2
<i>2A</i>	製品からのフリーのアミン類の溶出量 (sweat simulant)	g/g	※2
<i>W</i>	製品重量	g	分析による
<i>pF_{skin}</i>	皮膚接触係数 (製品によって異なる)	—	下着：1 上着：0.19(※3) ブラウス等：0.55 靴：0.1(スポーツシューズは0.01)
<i>1F_{abs}</i>	吸収係数(アゾ染料の溶出物)	—	0.1
<i>2F_{abs}</i>	吸収係数(フリーのアミン類)	—	1

※1：洗濯による溶出量が最初の溶出量に対して減少率5%で減少していくという報告に基づき、年間の洗濯回数を20回とした場合の算出値 ($\sum (1-0.05^k)$ (k=1~20) = 10.5⇒10)。

※2：試験結果による(100mLのNaCl/リン酸バッファー、pH6.8、37℃、16時間)。種々の物質、製品で<0.05 ~231(下表参照)

※3：直接接触部位率(0.1)×皮膚接触率(1.0)+非直接接触部位率(0.9)*接触率(0.1)=0.19。
同様に 0.5*1.0+0.5*0.1=0.55

重要なパラメータについて、用いた値の根拠等は以下のとおりである。

① アゾ染料が用いられている製品の割合

実際の市場の繊維製品について、発がん性のあるアゾ染料及び芳香族アミン類に関する分析結果として、7%(100種(200検体))、11%(792検体)、7%(検体数不明)、6%(116検体)といった情報に基づき、平均的に8%という数値を用いた。

② 製品の接触頻度 (Contact frequency)

年間の購入回数をベースに想定される値。

例えば、下着類は年間に 3 枚購入すると想定し「3」とする。

フリーのアミン類は最初の洗濯時に 80%が溶出することから、最初に着用したときに全てが放出されると想定し、上記の下着の場合でも年間に「1」とする。

一方、アゾ染料の溶出は洗濯ごとに溶出量が 5%ずつ減少するとし、複数回の洗濯（ここでは 20 回と想定）後の総溶出量は最初の溶出量の 10 倍と想定（下式参照）。

$$\begin{aligned} \text{総溶出量} &= \text{最初の溶出量} \times \left(\sum_{k=1}^{20} (1 - 0.05k) \right) \\ \sum_{k=1}^{20} (1 - 0.05k) &= 20 - 0.05 \times \frac{(20 \times 19)}{2} = 20 - 9.5 = 10.5 \approx 10 \end{aligned}$$

〔JANUS コメント〕 原文で contact frequency とあるため、「接触頻度」としたが、着用時間等の概念はここでは含まれていない。概念的には、年間にその製品からどの程度の溶出が見込まれるかについて、次の溶出実験データの値の補正值に相当する。

③ アミン類の溶出量

アミン類の溶出量は汗を模擬した実験（100mL の NaCl/リン酸バッファー、pH6.8、37°C、16 時間）での溶出成分の分析によっている。

上記のように、RIVM(1999)では、フリーのアミン類とアゾ染料中の総アミン類のそれぞれを測定し、それぞれについて異なる接触頻度（洗濯による溶出の違い）を用いて別々に計算し、フリーのアミン類の寄与が小さいことから、RIVM(2000)ではフリーのアミン類の計算を省略している。

④ 皮膚接触係数 (Skin contact factor)

皮膚接触係数とは、その製品が皮膚に直接に触れる部分がどの程度あるかを想定するものである。例えば、下着の類では全てが直接に皮膚に接触するので 1.0 としている。一方、コートの種類では首の部分のみが直接に接触するので 0.1 と想定し、残りの 0.9 の直接に接触しない部分の皮膚接触への寄与率を 10%と想定して算出されている。

具体的には、下着は $1.0(1.0 \times 1.0 + 0.0 \times 0.1)$ 、コートは 0.19 ($0.1 \times 1.0 + 0.9 \times 0.1$)、ブラウスは 0.55 ($0.5 \times 1.0 + 0.5 \times 0.1$)、寝具類は 0.19 ($0.1 \times 1.0 + 0.9 \times 0.1$) とされている。

⑤ 吸収係数 (Fraction absorbed)

皮膚に接触したアゾ染料から最終的に体内に取り込まれたアミン類を算出するための係数である。

具体的には、皮膚からのアゾ染料の吸収係数を 30%、体内でアゾ染料からアミン類に変換する割合を 30%、積算で約 10% ($0.3 \times 0.3 = 0.09 \approx 0.1$) としている。

なお、経口曝露では吸収係数は 1.0 としている(100%吸収され、100%がアミン類に変換する)。

〔JANUS コメント〕 皮膚上でアゾ染料が分解されて生じたアミン類の吸収というシナリオは想定されていない。

4. 2. 3 カーペット上で遊ぶ子供への経皮曝露

カーペット上で遊ぶ子供への経皮曝露評価の事例は乏しいが、欧州での検討結果として、RC(2006)の情報が入手できた。

計算式は下記のとおりで、カーペット中の埃の量や遊ぶ面積をデフォルト値として与えているので、埃中の化学成分量と吸収率を入力すれば計算が可能である。

〔カーペットの埃の量 (500mg/m²)〕 × 〔埃中の化学物質濃度〕 ⇒ 〔カーペット上の化学物質量〕
〔カーペット上の化学物質量〕 × 〔遊ぶ面積 (10m²/day)〕 × 〔吸収率〕 / 〔体重〕 ⇒ 経皮曝露量

表 4.1 各評価事例の評価方法等の概要

No.	出典	経皮曝露の推定シナリオ	曝露量の試算方法等	問題点等
1	HERA(2004)	衣類に残存した洗剤成分(蛍光剤)の経皮曝露	$[\text{製品中含有量}(\text{g}/\text{cm}^2)] \times [\text{接触面積}] \times [\text{皮膚移行率}(100\%)] \Rightarrow [\text{経皮曝露量}]$	<ul style="list-style-type: none"> ・両モデルは類似している。 ・皮膚接触層厚は現実的には大きな相違は生じない。 ・一方、皮膚移行率は両者で4桁の相違がある。
2	NITE(2008)	衣類に残存した洗剤成分の経皮曝露	$[\text{製品中含有量}(\text{g}/\text{cm}^3)] \times [\text{皮膚接触層厚}(0.01\text{cm})] \times [\text{接触面積}] \times [\text{皮膚移行率}(0.01\%)] \Rightarrow [\text{経皮曝露量}]$	
3	NITE(2008)	塗料・接着剤中の化学物質の経皮曝露	$[\text{年間製品使用量}] \times [\text{含有率}] \times [\text{皮膚付着率}(0.5\%)] \Rightarrow [\text{経皮曝露量}]$	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚付着率(0.5%)はEUの評価結果で、信頼性は高い。
4	RIVM(1999) RIVM(2000)	衣類に使用されたAZO染料の経皮曝露	$[\text{アゾ染料を含む製品の割合}] \times [\text{製品中の成分量}] \times [\text{溶出率}] \times [\text{接触頻度}(1/\text{年})] \times [\text{皮膚接触係数}] \times [\text{吸収率}] \Rightarrow [\text{年間曝露量}]$	<ul style="list-style-type: none"> ・製品中の成分量や移行率について、製品・成分ごとに多数のデータを整備している。
5	U.S. (2001)	衣類に使用されたフタル酸エステル類の経皮曝露	<p><CF(Contact-Flux)法> $[\text{皮膚面積}] \times [\text{有効皮膚フラックス}] \times [\text{曝露期間}] / [\text{体重}] \Rightarrow \text{曝露量}$</p> <p><AC(Aqueous-Clearance)法> $[\text{皮膚面積}] \times [\text{汗への最大可溶量}] \times [\text{曝露期間}] / [\text{体重}] \Rightarrow \text{曝露量}$</p> <p>$[\text{汗への最大可溶量}] > [\text{有効皮膚フラックス}] / [\text{有効透過率}]$</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚有効フラックス、有効透過率等についての実験データが必要
6	JRC(2006)	カーペットで遊ぶ子供の経皮曝露	$[\text{カーペットの埃の量}(500\text{mg}/\text{m}^2)] \times [\text{埃中の化学物質濃度}] \times [\text{遊ぶ面積}] \times [\text{吸収率}] / [\text{体重}] \Rightarrow \text{曝露量}$	

[事項]は入力データとして必要なもの。

その他の数値はデフォルト値が与えられている。

4. 3 経皮曝露量の試算

4. 3. 1 衣類からの経皮曝露に関する曝露評価の試算

上記の情報に基づいて、試みに1)のHERAモデルと4)のRIVMモデル及び2)のNITEモデルを用いた衣類からの経皮曝露に関する試算例を別添2に示した。

ただし、HERAモデルでは衣類に付着した洗剤成分の全てが剥離すると想定しているため、溶出率といった概念が無いため、溶出量としてRIVMモデルの値(0.05%)を用いた。

計算結果は以下のとおりである。

<RIVM(1999)による試算例(下着)(アゾ染料中のアミン類)>

経皮曝露量＝

[アゾ染料を含む製品の割合]×[製品重量]×[溶出成分量]×[接触頻度]×[皮膚接触回数]×[吸収率]

$$\begin{aligned} &= 8\% \times 18(\text{g}) \times 0.63(\mu\text{g/g}) \times 30(\text{/年}) \times 1.0 \\ &\times 0.1 \\ &= 2.72(\mu\text{g/年}) = 7.5(\text{ng/日}) \end{aligned}$$

<HERA(2004)による試算例(下着)(アゾ染料中のアミン類)>

経皮曝露量＝

[アゾ染料を含む製品の割合]×[製品濃度]×[接触面積]×[接触頻度]×[移行割合]×[吸収率]

$$\begin{aligned} &= 8\% \times 0.00064(\mu\text{g/cm}^2)^1 \times 17600(\text{cm}^2) \times 30(\text{/年}) \times 1.0 \\ &\times 0.1 \\ &= 2.7(\mu\text{g/年}) = 7.4(\text{ng/日}) \end{aligned}$$

<NITE(2008)による試算例(下着)(アゾ染料中のアミン類)>

経皮曝露量＝

[製品の割合]×[製品濃度]×[接触面積]×[接触皮膚層厚]×[接触頻度]×[移行割合]×[吸収率]

$$\begin{aligned} &= 8\% \times 0.064(\mu\text{g/cm}^3)^2 \times 17600(\text{cm}^2) \times 0.01(\text{cm}) \times 30(\text{/年}) \times 0.0001 \\ &\times 0.1 \\ &= 0.00027(\mu\text{g/年}) = 0.00074(\text{ng/日}) \end{aligned}$$

¹ 1. に準じ、18gの製品で溶出成分量を0.63(μg/g)とした場合の溶出化学物質質量(11.34mg)が皮膚面積17,600cm²に接触とした場合の濃度(18×0.63÷17600≒0.00064)。

² 同様に、18gの製品で溶出成分量を0.63(μg/g)とした場合の溶出化学物質質量(11.34mg)が皮膚面積17,600cm²に接触とした場合の濃度で、下着の厚さは嵩密度を0.1g/cm³として0.01cmとした。

(18×0.63÷(17600×0.01))≒0.064)。

HERA モデルへの適用での製品からの溶出率等は全て RIVM(1999)に合致させたため、両者の計算結果は同一になる。

一方、NITE モデルでは皮膚移行率の設定値の相違により、4桁低い結果が得られた。

(なお、皮膚接触層厚については、脚注に示すように嵩密度 0.1g/cm^3 とした場合はほぼ 0.01cm で、結果的に計算結果にはほとんど影響していない。)

4. 3. 2 寝具類からの経皮曝露に関する曝露評価の試算

日本における繊維製品に関するアゾ染料に含まれるアミン類の分析結果では、複数の検体から芳香族アミン類が検出されており、特に綿製品（全てインド製）については、7製品(8検体)から EU 基準値($30\mu\text{g/g}$)以上の Benzidine が検出された。製品としての内訳はショール類 1 製品、シーツ類 7 製品であった。

このことから、特に寝具類に着目した経皮曝露評価を試行した。

経皮曝露評価では、RIVM(2000)で寝具類からの経皮曝露について衣類と同様の評価が行われていることから（別添 1 4. 参照）、RIVM(2000)の手法を参考にした。

計算の詳細は別添 3 に示すとおりである。なお、RIVM モデルで用いるパラメータの詳細説明及び 4. 3. 1 と一部重複するが、下着類についての経皮曝露の試算例も別添 3 に併せて示した。

Benzidine が検出された寝具類を想定して、RIVM(2000)の計算方法に準じ、製品中濃度を新たな我が国での分析結果を代入し、当該の製品の割合については輸入量や分析での検出率を用いて試算した結果、Benzidine で $2.8\sim 280\text{ng/日}$ であった。

また、他の 3 物質 (o-Toluidine、2-Naphthylamine、4-Aminobiphenyl) についても同様の試算を行った結果、経皮曝露量はそれよりも 2~4 桁小さい値であるものとされた。

〔JANUS コメント〕 別添 2 に示すように、移行率 (0.005~0.5) は原文では「Fraction migrated」となっており、溶出率 (0.0005~0.05) を 10 倍したものである。

この 10 倍は RIVM(1999)では接触頻度 (Contact frequency) とされていたもので、使用期間中 (ここでは 1 年間) に 20 回洗濯を行い、洗濯後の使用ごとに最初の溶出量の 5%減少分が溶出すると想定して算出された数値である。

なお、RIVM(2000)が実施したその他の製品の経皮曝露評価では、Tattoo band (染色したバンドで腕等にはめると刺青をしたように見えるもの) について、製品中のアミン類の全量が皮膚に移行する (移行係数は 1) としている。

$$\text{総溶出量} = \text{最初の溶出量} \times \left(\sum_{k=1}^{20} (1 - 0.05k) \right)$$

$$\sum_{k=1}^{20} (1 - 0.05k) = 20 - 0.05 \times \frac{(20 * 19)}{2} = 20 - 9.5 = 10.5 \div 10$$

表 4.2 アゾ染料を含む寝具類からの経皮曝露評価結果（物質別）

物質	曝露量 (ng/日)		年間購入数	アゾ染料を含む製品の割合	製品重量 (g)	製品中のアミン類の含有量 ($\mu\text{g/g}$)	製品からの移行率 (※)	皮膚接触係数	吸収係数
	最小	最大							
Benzidine	最小	2.80	1	0.060	1,000	181.0	0.005	0.19	0.1
	最大	280	1	0.060	1,000	181.0	0.5	0.19	0.1
o-Toluidine	最小	0.002	1	0.042	1,000	0.189	0.005	0.19	0.1
	最大	0.20	1	0.042	1,000	0.189	0.5	0.19	0.1
2-Naphthylamine	最小	0.0002	1	0.0060	1,000	0.130	0.005	0.19	0.1
	最大	0.020	1	0.0060	1,000	0.130	0.5	0.19	0.1
4-Aminobiphenyl	最小	0.0466	1	0.054	1,000	3.34	0.005	0.19	0.1
	最大	4.66	1	0.054	1,000	3.34	0.5	0.19	0.1

※: 溶出率 (0.0005~0.05) \times 10 (20回の洗濯ごとに溶出量が5%ずつ減少とした場合の溶出量の累積率)

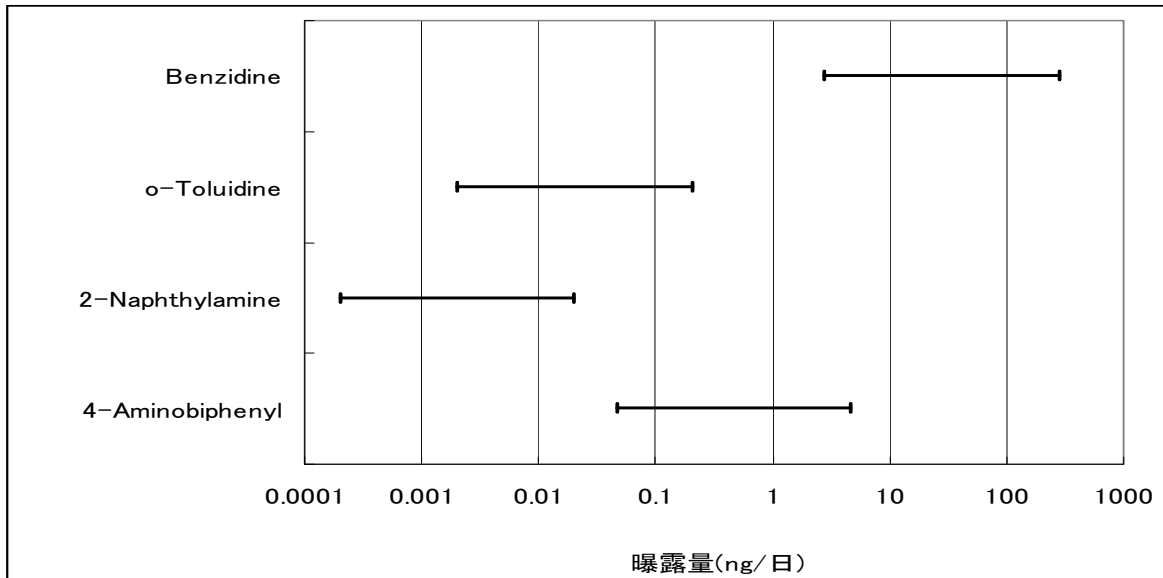


図 4.2 アゾ染料を含む寝具類からの経皮曝露評価結果（物質別）

4. 3. 3 発がんリスク評価（参考）

RIVM(2000)では、発がんリスク評価を実施しており、TD₅₀ (Gold and Zeiger, 1997)に基づき、発がんリスク 10⁻⁶に対応する用量として以下の値を示している。

この数値を用いて寝具類からの経皮曝露試算結果から発がんリスクを計算したところ、Benzidine による発がんリスク 1.7×10⁻⁶ が最大レベルであるとされた。

なお、アミン類を含む製品を使用している消費者に特化すれば、曝露量は 16.7 倍 (47～4,700 ng/day)となり、Benzidine による最大の発がんリスクは 2.8×10⁻⁵ になるとされた。

物質	TD ₅₀ (Gold and Zeiger, 1997)	発がんリスク 10 ⁻⁶ に対応する用量	曝露評価試算結果	発がんリスク (体重 50kg)
Benzidine	1.7 mg/kg/day	3.4 ng/kg/day	2.8～280 ng/day	1.7×10 ⁻⁸ ～1.7×10 ⁻⁶
o-Toluidine	44 mg/kg/day	88 ng/kg/day	0.002～0.2 ng/day	4.6×10 ⁻¹³ ～4.6×10 ⁻¹¹

別添 3 に下着類経由の経皮曝露量の試算結果を示した 4-chloroaniline については TD₅₀ やスロープファクター等が得られなかったため、発がんリスクの試算はできなかった。しかしながら、非発がん影響（ラットの脾臓への影響）に基づく経口曝露の RfD (IRIS ; U.S.EPA (1995)) があることから、参考までに RfD を用いて曝露量との比較を行った。

中国製の下着類からの経皮曝露量 0.105 ng/日を、子供の体重 37kg (小学校高学年男女の平均 : 産業技術総合研究所, 曝露係数ハンドブックより) で除し、2.8×10⁻³ ng/kg/日とする。同値を RfD 4×10⁻³ mg/kg/day と比較すると、RfD が 1000 倍以上高い値であった。

【別添 1】

1. HERA(2004) 洗剤中の蛍光成分

(2005年の資料はリスク評価書で、その Appendix D に類似の手法が記載。ただし、2005年資料のほうが解説書としては詳しい)

(モデル構成としては NITE モデルと類似)

HERA (Human and Environmental Risk Assessment) - Targeted Risk Assessment of FWA-1. October 2004.

(ヨーロッパにおける家庭用洗剤の有効成分に関する人体及び環境リスク評価)

(1) 着衣からの間接皮膚接触

[製品中含有率] ⇒ [面積あたり負荷量]

[面積あたり負荷量] × [接触面積] × [皮膚移行率(100%)] ⇒ [経皮曝露量]

$$Expsys = (F1 \times C' \times Sder \times n \times F2 \times F3 \times F4) \div bw$$

$$C' = \frac{M \times F'}{W1 \div FD}$$

記号	内容	単位	計算結果 / 使用係数等
<i>Expsys</i>	着衣からの間接皮膚接触量	mg/kg / 日	0.0005
<i>F1</i>	製品中の物質分画の重量比率		1
<i>C'</i>	製品負荷量	mg/cm ²	1
<i>Sder</i>	曝露皮膚の表面積 (手と頭は除外)	cm ²	17600
<i>n</i>	1日当たり使用回数で示した曝露回数	/日	0.57 (=4/7)
<i>F2</i>	媒体から皮膚への移行分画の重量比率		0.17
<i>F3</i>	皮膚の残存分画の重量比率 (皮膚移行率)		1
<i>F4</i>	皮膚を介して吸収された分画の重量比率 (最悪の事例)		0.01
<i>bw</i>	体重	kg	60
<i>M</i>	使用した未希釈製品量	mg	
<i>F'</i>	生地に沈着した物質分画の重量比率		
<i>FD</i>	生地密度 (木綿及び合成繊維の混合)	mg/cm ²	
<i>W1</i>	生地の総重量 (推定)	mg	

2. NITE モデル (2008) 接着剤や塗料、衣類残留物質

「GHS 表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンス」

平成 20 年 4 月独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター

(1) 接着剤・塗料の皮膚付着による経皮曝露

○ [経皮曝露量] = [製品の使用量] × [皮膚への付着率 (0.5%)]

$$EHE(derm) = \frac{Ap \times Wr \times Md \times n \times a(derm)}{BW}$$

記号	内容	単位	計算結果 / 使用係数等
<i>EHE(derm)</i>	経皮曝露量	mg/kg / 日	0.006
<i>Ap</i>	使用製品重量	mg	5
<i>Wr</i>	対象化学物質含有率		0.35
<i>Md</i>	皮膚付着率 (※)		0.005(0.5%)
<i>n</i>	使用頻度	使用日数 / 年間日数	12/365 (月 1 回)
<i>a(derm)</i>	体内吸収率		1 (100%)
<i>BW</i>	体重	kg	50

※ European Union Risk Assessment Report. TOLUENE. (European Commission 2003)

(2) 衣類に残存する対象物質の経皮曝露

[濃度 (面積あたり)] × [皮膚接触層厚] ⇒ [面積あたり負荷量]

[面積あたり負荷量] × [接触面積] × [皮膚移行率(0.01%)] ⇒ [経皮曝露量]

$$EHE(derm) = \frac{Cs \times Ls \times Sp \times n \times a(derm)}{BW}$$

記号	内容	単位	計算結果 / 使用係数等
<i>EHE(derm)</i>	経皮曝露量	mg/kg / 日	8.8×10^{-4}
<i>Cs \times Ls</i>	濃度 (面積あたり)	mg/cm ²	0.025
<i>Sp</i>	接触面積	cm ²	17600
<i>n</i>	1 日あたりの回数		1
<i>a(derm)</i>	衣類から皮膚表面への移行割合		0.0001 (0.01%)
<i>BW</i>	体重	kg	50

HERA に類似、ただし、【[製品中含含有率] × [皮膚接触層厚]】を、[濃度 (面積あたり)] に変換している。

また、移行割合は HERA の 100% よりも 4 桁低い。

3. RIVM(1999) : 下着、上着、ブラウス、靴等

RIVM 1999 Cancer risk assessment of azo dyes and aromatic amines from garment and footwear RIVM report 601503014

基本式は以下のとおり

[製品中の成分量] × [溶出率] × [接触頻度 (1/年)] ⇒ [負荷量]

[負荷量] × [皮膚接触係数] × [吸収率] ⇒ [年間皮膚曝露量]

(接触頻度はアゾ染料とフリーのアミン類で異なるシナリオとしている)

$$E_{eff} = \sum_i P \times iF_{cont} \times A_{amine} \times W \times pF_{skin} \times iF_{abs}$$

記号	内容	単位	計算結果／使用係数等
<i>E_{eff}</i>	着衣からの経皮曝露量	g/年	
<i>P</i>	アゾ染料が用いられている製品の割合	—	8%(靴以外種々の情報の平均値) 10%(靴)
<i>1F_{cont}</i>	製品に接触する頻度(アゾ染料中の総アミン類の溶出に対する頻度で、洗濯の効果を含む)	1/年	靴以外：製品の年間購入回数×10(※1) 靴：365
<i>2F_{cont}</i>	同上(フリーのアミン類の溶出に対する頻度で、購入後1回のみ)	1/年	靴以外：製品の年間購入回数 靴：1-10
<i>1A</i>	製品からのアゾ染料中の総アミン類の総溶出量 (sweat simulant)	g/g	※2
<i>2A</i>	製品からのフリーのアミン類の溶出量 (sweat simulant)	g/g	※2
<i>W</i>	製品重量	g	分析による
<i>pF_{skin}</i>	皮膚接触係数 (製品によって異なる)	—	下着：1 上着：0.19 (※3) ブラウス等：0.55 靴：0.1(スポーツシューズは0.01)
<i>1F_{abs}</i>	吸収係数(アゾ染料の溶出物)	—	0.1
<i>2F_{abs}</i>	吸収係数(フリーのアミン類)	—	1

※1：洗濯による溶出量が最初の溶出量にたいして減少率5%で減少していくという報告に基づき、年間の洗濯回数を20回とした場合の算出値 ($\sum (1-0.05)^k$ (k=1~20) = 10.5⇒10)。

※2：試験結果による (100mLのNaCl/リン酸バッファー、pH6.8、37℃、16時間)。種々の物質、製品で<0.05 ~231 (下表参照)

※3：直接接触部位率(0.1)×皮膚接触率 (1.0)+非直接接触部位率(0.9)*接触率(0.1)=0.19。

同様に 0.5*1.0+0.5*0.1=0.55

Table 1. Calculated daily uptake of aromatic amines resulting from consumer exposure to azo dyes in garment ("free" aromatic amines included)

Product\ Material\ Route of exposure	Amine*	Amount [#] (µg/g)	Leachable amount [‡] (µg/g) (% leached)	E _{eff,total amine} (ng/day)
Underwear unknown\dermal	benzidine	1368	0.63 (0.05)	7.5
Blouse silk\dermal	<i>o</i> -tolidine	2796	3.8 (0.14)	119
Children's legging cotton-elastine dermal	benzidine	1112	1.8 (0.16)	59
String of children's sweater cotton\oral	<i>o</i> -dianisidine	337	0.49 (0.15)	6.4
Underwear silk\dermal	benzidine	3138	5.7 (0.18)	285
Lining of a children's coat polyamide\dermal	<i>o</i> -dianisidine	110	0.50 (0.45)	1.0
	<i>o</i> -tolidine	35	0.18 (0.51)	0.36
	benzidine	17	0.63 (3.7)	1.3

* Detected amine

Total amine, i.e. the sum of the amounts of "free" amine and amine as part of an azo dye

‡ Total leachable amount, i.e. the sum of the amounts of "free" amine and amine as part of an azo dye which leaches from the product with a sweat simulant

Table 2. Calculated daily uptake of aromatic amines resulting from consumer exposure to "free" aromatic amines in garment

Product\ Material\ Route of exposure	Amine*	Amount (µg/g) [#]	Leachable amount (µg/g) [‡]	E _{eff,"free" amine} (ng/day)
Underwear	benzidine	unknown	0.09	1.8
Blouse	<i>o</i> -tolidine	unknown	< 0.05	< 1.6
Children's legging	benzidine	unknown	0.055	1.8
String of children's sweater	<i>o</i> -dianisidine	unknown	< 0.05	< 0.07
Underwear	benzidine	unknown	0.16	8.0
Lining of a children's coat	<i>o</i> -dianisidine	unknown	< 0.05	< 0.1
	<i>o</i> -tolidine	unknown	< 0.05	< 0.1
	benzidine	unknown	< 0.05	< 0.1

* as in Table 1 # Amount of "free" amine & Amount of "free" amine which leaches with sweat simulant

Table 3. Calculated daily uptake of aromatic amines resulting from consumer exposure to azo dyes in footwear ("free" aromatic amines included)

Product\ Material\ Route of exposure	Amine*	Amount (µg/g) [#]	Leachable amount (µg/g) [‡] (% leached)	E _{eff,total amine} (ng/day)
Children's slipper textile\dermal	benzidine	381	3.8 (1.0)	3.0
Children's slipper textile\dermal	2,4-toluene diamine	210	0.17 (0.09)	0.41
Shoe (upper side) leather\dermal	benzidine	161	24 (14.9)	13.2
Sportsshoe (upper side) leather\dermal	<i>o</i> -dianisidine	589	231 (39)	4.8

* as in Table 1 # as in Table 1 & as in Table 1

Table 4. Calculated daily uptake of aromatic amines resulting from consumer exposure to "free" aromatic amines in footwear

Product\ Material\ Route of exposure	Amine*	Amount (µg/g) [#]	Leachable amount (µg/g) [‡]	E _{eff,"free" amine} (ng/day)
Children's slipper textile\dermal	benzidine	unknown	0.06	0.0049- 0.049
Children's slipper textile\dermal	2,4- toluenediamine	unknown	< 0.1	< 0.076
Shoe (upper side) leather\dermal	benzidine	unknown	0.22	0.18-1.8
Sportsshoe (upper side) leather\dermal	<i>o</i> -dianisidine	unknown	0.35	0.03-0.3

* as in Table 2 # as in Table 2 & as in Table 2

4. RIVM(2000) : Tattoo band、紙フォルダー、寝具類、時計のストラップ

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

曝露形態として、アゾ染料自体とフリーのアミン類の 2 種類を想定しているが、RIVM(1999)の検討結果から、フリーのアミン類の曝露量は無視できることから、以下では省略されている。

なお、

基本式は以下のとおり

[製品重量] × [溶出成分量] × [接触頻度 (1/年)] ⇒ [負荷量]

[面積あたり負荷量] × [皮膚接触係数] × [吸収率] ⇒ [年間曝露量]

(接触頻度はアゾ染料中のアミン類とフリーのアミン類で異なるシナリオとしているが、フリーのアミン類の曝露量が少ないことから、ここでは無視されている))

$$E_{eff} = P \times P_p \times \frac{F_{cont}}{70} \times W \times F_{migr} \times c \times F_{abs}$$

記号	内容	単位	計算結果/使用係数等
<i>E_{eff}</i>	着衣からの経皮曝露量	g/年	
<i>P</i>	接触頻度 (年間に購入する製品数)	製品 / 年	製品で異なる (※1)
<i>P_p</i>	アゾ染料が用いられている製品の割合	—	製品で異なる (※2)
<i>F_{cont}</i>	皮膚接触係数	—	製品で異なる (※3)
<i>W</i>	製品の重量	g	分析による
<i>F_{migr}</i>	製品からの溶出率(製品によって異なる)	—	製品で異なる (※4)
<i>c</i>	製品からのアゾ染料中の総アミン類の総溶出量 (sweat simulant)	g/g	分析による
<i>F_{abs}</i>	吸収係数(アゾ染料の溶出物)	—	

※1 : Tattoo band:1(生涯に 1 回)、紙フォルダー:48-208(4 年間毎月、4 年間毎週)、布団:70(毎年購入)、時計のストラップ:70/3(3 年間に 1 個購入)

※2 : Tattoo band:0.8、紙フォルダー:0.17、布団:0.1、時計のストラップ:0.13

※3 : Tattoo band:1、紙フォルダー:1、布団:0.19、時計のストラップ:1

※4 : Tattoo band:1、紙フォルダー:1、布団:0.005-0.5、時計のストラップ:1

5. 米国フタル酸エステル類の曝露評価 CF モデルと AC モデルで相違

Chronic hazard advisory panel on Diisononyl Phthalate (DINP). June 2001. U.S. Consumer Product Safety Commission Directorate for Health Sciences Bethesda, MD 20814.

(式の詳細は記述が無い場合、文中の記載及び使用されている数値からの推定)

○ CF method

[皮膚面積] × [有効皮膚フラックス] × [曝露期間] / [体重] ⇒ 曝露量

$$E_{dermal} = \frac{S_{skin} \times Fd \times T}{W}$$

記号	内容	単位	計算結果/使用係数等
<i>Edermal</i>	皮膚曝露量 (ここではレインコート) (時間平均された1日あたりの曝露量)	g/日/体重	3.2(19-36months) 0.45(成人)
<i>Sskin</i>	接触する皮膚の面積(ここではレインコート)	cm ²	400
<i>Fd</i>	有効皮膚フラックス (effective dermal flux)	µg/cm ² /h	0.24
<i>T</i>	接触時間 (年間の重み付け)	日	4×30/365 (※1)
<i>W</i>	体重	kg	10(19-36months) 70(成人)

※1 : 4時間/日、30日/年の使用を年間の1日当たりの使用時間に換算

○ AC method

[皮膚面積] × [汗への最大可溶量] × [曝露期間] / [体重] ⇒ 曝露量

[汗への最大可溶量] > [有効皮膚フラックス] / [有効透過率]

$$E_{dermal} = \frac{S_{skin} \times C_{max} \times V \times T}{W}$$

$$C_{max} > Fd / Kd$$

記号	内容	単位	計算結果/使用係数等
<i>Edermal</i>	皮膚曝露量 (ここではレインコート) (時間平均された1日あたりの曝露量)	g/日/体重	79(19-36months) 11(成人)
<i>Sskin</i>	接触する皮膚の面積(ここではレインコート)	cm ²	400
<i>Cmax</i>	最大可能溶液濃度 (maximum possible aqueous concentration)	µg/mL	50
<i>V</i>	汗の量	mL/cm ²	0.12
<i>T</i>	接触時間 (年間の重み付け)	日	4×30/365 (※1)
<i>W</i>	体重	kg	10(19-36months) 70(成人)
<i>Kd</i>	有効透過率 (effective permeability constant)	cm/h	0.12
<i>Fd</i>	有効皮膚フラックス (effective dermal flux)	µg/cm ² /h	6

※1 : 4時間/日、30日/年の使用を年間の1日当たりの使用時間に換算

6. EUSUS カーペット上の幼児への経皮曝露

「European Information System on “Risks from chemicals released from consumer products/articles” “EIS-ChemRisks”」

(以下では原文に基づいて数式等の整理を行っており、一部の数式で原文とは異なるものがある)

○ カーペット上で遊ぶ幼児に対する permethrin の経皮曝露の評価事例

[カーペット上の化学物質質量] × [遊ぶ面積] × [吸収率] / [体重] ⇒曝露量

$$E(derm) = \frac{A \times B \times S \times a}{BW}$$

記号	内容	単位	計算結果 / 使用係数等
$E(derm)$	経皮曝露量	mg/kg / 日	0.87×10^{-3}
A	カーペットのほこりの量	mg/m ²	500
B	ほこりに含まれる化学物質の濃度	mg/mg	0.1291×10^{-6}
S	遊ぶ面積 (1日あたり)	m ² /day	10
a (※)	吸収率 (1日あたり)		0.02 (2%)
BW	体重	kg	15

※ : dermal bioavailability

【別添2】試算事例

1. RIVM (1999) での下着 (アゾ染料+フリーのアミン類)

記号	内容	単位	計算結果/使用係数等
<i>E_{eff}</i>	着衣からの皮膚曝露量	ng/日	7.5
<i>P</i>	発がん性のあるアゾ染料が製品中に含まれる可能性	—	0.08
<i>F_{cont}</i>	製品に接触する頻度(アゾ染料の溶出に対する頻度で、洗濯の効果を含む)	1/年	30 (※1)
<i>A_{amine}</i>	製品からのアゾ染料中の Benzidine の溶出量	μg/g	0.63 (※2)
<i>W</i>	製品重量	g	18
<i>pF_{skin}</i>	皮膚接触係数 (製品によって異なる)	1	
<i>F_{abs}</i>	吸収係数(アゾ染料の溶出物)	—	0.1 (※3)

※1 : 購入は3回/年。洗濯での剥離量は減少率5%で20回の実施で0%になることから、最初の剥離量を1として、 $1 + 0.95 + 0.90 + 0.85 + \dots + 0.05 = 10.5 \Rightarrow 10$ とし、最初の剥離量の約10倍が最終的に衣類から剥離すると想定している。

※2 : 試験結果による (100mLのNaCl/リン酸バッファー、pH6.8、37℃、16時間)。

※3 : 皮膚の吸収率(30%)×体内でアミン類に代謝(30%)=9%⇒0.1

2. HERA(2004)の適用 (JANUS 試算)

記号	内容	単位	計算結果/使用係数等
<i>E_{HE(derm)}</i>	経皮曝露量	ng/日	7.4
<i>P</i>	発がん性のある azo 染料が製品中に含まれる可能性	—	0.08
<i>C_s × L_s</i>	濃度	μg/cm ²	0.00064 (※1)
<i>S_p</i>	接触面積	cm ²	17600
<i>n</i>	頻度	1/年	30 (※1)
<i>a(derm)</i>	衣類から皮膚表面への移行割合		0.1

1. に準じ、18gの製品で溶出成分量を0.63(μg/g)とした場合の溶出化学物質量(11.34mg)が皮膚面積17,600cm²に接触とした場合の濃度(18×0.63 ÷ 17600 ≈ 0.00064)。

※2 : 1. と同様と想定

3. NITE(2008)の適用 (JANUS 試算)

記号	内容	単位	計算結果／使用係数等
<i>Expsys</i>	着衣からの経皮曝露量	ng /日	0.0074
<i>P</i>	発がん性のある azo 染料が製品中に含まれる可能性	—	0.08
<i>C</i>	負荷量	μg/cm ³	0.064
<i>Sder</i>	曝露皮膚の表面積 (手と頭は除外)	cm ²	17600
	皮膚接触層厚	cm	0.01
<i>n</i>	1日当たり使用回数で示した曝露回数	/年	30
<i>F3</i>	皮膚の残存分画の重量比率 (皮膚移行率)		0.0001
<i>F4</i>	吸収率		0.1

※1 : 1. に準じ、18g の製品 (染料含有率 1.368mg/g) で剥離率を 0.05%とした場合の剥離化学物質質量 (0.0123mg) が皮膚面積 17,600cm²に接触するとした場合の濃度で、嵩密度 0.1g/cm³と想定して、製品重量 18g と面積 17600cm²から製品厚さを約 0.01cm とした。

※2 : 1. と同様と想定

【別添3】寝具類及び下着に関する曝露評価の試算

RIVM(2000)³に基づき、寝具類に使用されたアゾ染料の経皮曝露試算例をまず示し、我が国で測定されたアゾ染料の含有量に関する分析結果を当てはめた場合の経皮曝露量について試算した。

なお、追加として、末尾に下着についての経皮曝露量の試算結果も示す。

1. RIVM(2000)における寝具類からの経皮曝露の計算方法について

(1) 基本式

基本式は以下のとおりで、衣類からの経皮曝露評価と同等である。ただし、衣類については曝露形態として、アゾ染料自体とフリーのアミン類の2種類を想定していたがRIVM(1999)、本報告ではフリーのアミン類の曝露量は無視できるとして省略されている。

[製品中の成分量] × [製品中の存在確率] × [移行率] ⇒ [負荷量]

[負荷量] × [皮膚接触頻度] × [接触頻度 (1/年)] × [吸収率] ⇒ [年間皮膚曝露量]

$$E_{eff} = P \times Pp \times \frac{F_{cont}}{365} \times W \times F_{migr} \times c \times F_{abs}$$

表1 RIVM(2000)におけるシーツからのアゾ染料の経皮曝露試算結果

記号	内容	単位	計算結果／使用係数等
<i>E_{eff}</i>	寝具類からの皮膚曝露量	ng/日	27-2,700
<i>P</i>	年間に購入する製品数	製品/年	1
<i>Pp</i>	アゾ染料を含む製品の確率	—	0.1
<i>W</i>	製品の重量	g	1,000
<i>C</i>	製品中の染料の重量	μg/g	1,020 (※1)
<i>F_{migr}</i>	製品からの溶出率	—	0.005-0.5
<i>F_{cont}</i>	製品に接触する頻度	1/年	0.19 (※2)
<i>F_{abs}</i>	吸収係数(アゾ染料の溶出物)	—	0.1

※1 : 4-4'-Diamino difenyl methane

※2 : 直接接触部位率(0.1) × 皮膚接触率 (1.0) + 非直接接触部位率(0.9) × 接触率(0.1) = 0.19。

同様に 0.5 × 1.0 + 0.5 × 0.1 = 0.55

(2) 使用されているパラメータ値の出典等について

1) 年間に購入する製品数

RIVM(1999)及びRIVM(2000)では、各製品の年間購入製品数及び生涯の購入数を以下のように設定している。

年間購入数の根拠について、RIVM(1999)では、「情報が無いので、製品ごとに1～

³ 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

3/年を想定した。」とあり、RIVM(2000)では根拠は示さず、「〇〇と想定し、・・・」とされている。

製品	年間購入製品数	生涯購入回数	出典
下着	3	70(毎年)	RIVM(1999)
ブラウス	2	70(毎年)	RIVM(1999)
子供のレギンス	2	70(毎年)	RIVM(1999)
子供用のリボン(紐)	2	70(毎年)	RIVM(1999)
下着(シルク)	3	70(毎年)	RIVM(1999)
子供のコートの裏地	1	70(毎年)	RIVM(1999)
タトゥーバンド	—	1(生涯に1個)	RIVM(2000)
紙(折り紙)	—	48-208	RIVM(2000)
繊維のおもちゃ	—	1(生涯に1個)	RIVM(2000)
寝具類	1	70(毎年)	RIVM(2000)
皮の時計バンド	1/3	70/3(3年ごとに購入)	RIVM(2000)

—：特定の時期にしか購入しないと想定

2) アゾ染料を含む製品の確率

RIVM(1999)では、下着、ブラウス、子供のレギンス、子供のリボン、下着(シルク)子供用コートの裏地のすべてについて0.08という値が使用されており、その根拠はオランダの市場調査に関する以下の4つの報告値の平均とされている。ただし、注意書きとして、「調査ではアゾ染料を含んでいると思われる製品を中心に行われたため、過大評価になっている」との記載がある。

○ Luijk(1996)(CREM(1997)で引用) 4 : 7% (100種類の製品で7種類に検出(検体数200))

○ TNO(1997) : 11% (検体数≒792)

○ TuV-Rheinland(1997) : 7% (検体数不明)

○ Keuringsdienst van Waren Alkmaar(1997) : 6% (検体数116)

なお、RIVM(2000)では、種々の製品について実際の測定データに基づいた異なる値を使用している。

—タトゥーバンド : 0.8 (10製品中8製品で検出)

—折り紙 : 0.17 (6製品中1製品で検出)

—繊維のおもちゃ : 0.71 (7製品中5製品で検出)

—寝具類 : 0.1 (Mensink et.al.(1997)の引用)

—皮の時計バンド : 0.12 (Mensink et.al.(1997)の引用)

3) 製品の重量

製品の重量としては、下着：30g、ブラウス：130g、子供のレギンス：70g、子供のリボン：3g、下着（シルク）：76g、子供コートの裏地：50g（以上 RIVM(1999)）、タトゥーバンド：1g、折り紙：0.8g、繊維のおもちゃ：2-8g、寝具類：1000g、時計バンド：3-10g（以上 RIVM(2000)）と細かい記載があるが、これらの根拠については記載が無い。

かなり細かい数値が設定されていることから、なんらかの測定結果を用いているものと思われる。

4) 製品中の染料の重量、溶出率等

RIVM(1999)及びRIVM(2000)では、製品から溶出する染料の重量について、製品ごとにやや異なる想定をしている。

即ち、下着類、ブラウス、寝具類については、製品中の含有量と溶出試験の結果を用いて溶出量を算出しているが、タトゥーバンドや折り紙、時計バンドといったものでは、製品中の染料含有量の全てが皮膚に移行すると想定している。その製品の寿命等を考慮してのことと思われる。

なお、製品からの溶出量については、基本的には汗を模擬した試験（Sweat Simulant：16時間、37°C、100mLのNaCl/リン酸バッファー、pH6.8、振とう）によることとされており。。ちなみに、寝具類についての溶出率（0.0005～0.05）はZeilmaker et.al.(1999)の報告値を用いたとされている。

なお、RIVMの曝露評価で特徴的な接触頻度というパラメータでは、上記の溶出率が製品の最初の溶出であり、洗濯を重ねるごとに溶出量が徐々に（5%ずつ）減少するとして、20回の溶出で最終的に当初の溶出量を10倍することで総溶出量に換算している（後述）。

5) 接触頻度（Contact Frequency）

RIVM(1999)及びRIVM(2000)では、曝露評価においては接触頻度（Contact Frequency）というパラメータが使用されている。

RIVM(1999)では、この値は年間の購入製品数に10を乗じたものをContact Frequencyとしている（年間購入製品数については上記を参照）。

一方、RIVM(2000)では、対象の製品中で溶出率を考慮したもの（寝具類）については、上記の溶出率（0.0005～0.05）に10を乗じた数値を用いることで、この接触頻度（10倍）を反映させており、その他の溶出率を考慮しない製品（製品に含まれる染料の全量が皮膚に移行すると想定）では、特段に考慮されていない。即ち、最大の値である0.05では、10倍した0.5（製品に含まれる染料の量の半量）が溶出するものとされていることになる。

なお、このパラメータとは別に皮膚接触係数（Skin Contact Factor、後述）という、言葉としては混同しがちなパラメータが使用されているが、こちらは皮膚に直接接触する面積がどの程度あるかを考慮したもので、いわば「皮膚接触面積係数」とでも呼ぶのが適当なのかもしれない（後述）。

なお、上記の洗濯による溶出率の減少を考慮した係数 10 は、以下のようにして算出されたものである。ここで、溶出量が 5% ずつ減少することは ETDA(1997) の報告値に基づくとされている。

$$\begin{aligned} \text{総溶出量} &= \text{最初の溶出量} \times \left(\sum_{k=1}^{20} (1-0.05k) \right) = 5\% \text{ ずつ減少する溶出量を 20 回積算した総量} \\ \sum_{k=1}^{20} (1-0.05k) &= 20 - 0.05 \times \frac{(20 \times 19)}{2} = 20 - 9.5 = 10.5 \div 10 \end{aligned}$$

6) 皮膚接触係数 (Skin Contact Factor)

上述のように、皮膚接触係数 (Skin Contact Factor) は、皮膚に直接接触する面積がどの程度あるかを考慮したもので、直接に皮膚に接触する場合は 1 を乗じ、直接に接触しない場合は 0.1 を乗じて合算するというものである。

具体的には、以下のようにされている。

- 下着類 : $1 \times 1 = 1$
- ブラウス : $0.5 \times 1 + 0.5 \times 0.1 = 0.55$
- コートの裏地 : $0.1 \times 1 + 0.9 \times 0.1 = 0.19$
- 寝具類 : $0.1 \times 1 + 0.9 \times 0.1 = 0.19$ (文中では、パジャマによる直接接触の低下効果が記載されている)

なお、この面積比率や、間接接触の場合の 0.1 という係数についての根拠は、全く記載されていない。

7) 吸収係数

吸収係数は、RIVM(1999) 及び RIVM(2000) では、アゾ染料が皮膚から体内の取り込まれ、その後体内でアミン類に変換する率の合算の値として与えられている。

具体的には、人の皮膚 (in vitro) から 24 時間以内に取り込まれるアゾ染料 (ANSC、Sudan I、Solvent Yellow7) の比率 (それぞれ、5、30、35%)、及び取り込まれた Sudan I の 30% 及び Solvent Yellow7 の 27% がアミン類に変換されたという Collier et.al.(1993) の報告に基づき、 $0.3 \times 0.3 = 0.09 \div 0.1$ として算出された 0.1 が用いられている。

なお、RIVM(1999) 及び RIVM(2000) で併行して行われている経口ばく露評価では、この値は 1.0 が用いられている。

2. 我が国の寝具類に関するアゾ染料の経皮曝露の試算

上記の RIVM の試算例を参考に、我が国の繊維製品中のアゾ染料の分析結果⁵ 等を用い、我が国におけるアゾ染料を含有する繊維製品からの経皮曝露量を試算した。

上記の日本での分析結果では、繊維製品 31 製品について、アゾ染料由来の芳香族第一アミン類 (PAAs) を分析した結果、インドから輸入された繊維製品 7 製品 (ショール:1 製品、シーツ・カバー類:6 製品) について EU 基準値を上回る Benzidine が検出されている。

このことから、シーツ・カバー類を想定した経皮曝露量を試算した。

結果は以下の表に示すとおりである。なお、曝露評価に必要ないくつかのパラメータで入手困難なものは RIVM(2000)の使用している値を用いた。

曝露量は製品からの移行率 (溶出率等) の関係で 2 桁の幅があるものの、Benzidine に関しては約 2.8-280ng/日の曝露量と推測され、他の 3 物質についても、それぞれ表 4、図 1 に示すような曝露量であるものとされた。

表 2 我が国での寝具類経由のアゾ染料 (Benzidine) の経皮曝露評価の試算結果

記号	内容	単位	計算結果/使用係数等	引用元等
<i>E_{eff}</i>	寝具類からの皮膚曝露量	ng/日	2.80-280	
<i>P</i>	年間に購入する製品数	製品/年	1	RIVM(2000)
<i>P_p</i>	製品中にアゾ染料が含まれる確率	—	0.060	※ 1
<i>W</i>	製品の重量	g	1,000	RIVM(2000)
<i>c</i>	製品中のアミン類 (ここでは Benzidine) の重量	µg/g	180	※ 2
<i>F_{migr}</i>	製品からの移行率(溶出率×溶出頻度係数)	—	0.005-0.5	RIVM(2000)
<i>F_{cont}</i>	製品に接触する面積を考慮した係数	1/年	0.19	RIVM(2000)
<i>F_{abs}</i>	吸収係数(アゾ染料の溶出物)	—	0.1	RIVM(2000) (※ 3)

※ 1 : 2007 年における繊維製品の国内需要に占める輸入割合(86.6%)×2007 年の繊維製品の輸入額に占めるインドの割合 (1.1%) ×分析対象製品でそれぞれのアミン類が検出された検体数/総検体数 (Benzidine では 10/16) =6.0% (表 5、6 参照)

※ 2 : 検出された製品 (7 製品) 中の Benzidine の平均濃度 (Benzidine では 141,351,2.5,413,0.23,100,45,30,134,593 µg/g ⇒ 181µg/g (ave.)) (表 3 参照)

※ 3 : RIVM(2000)では、寝具類については 4-4'-Diamino difenyl methane を対象とし、その吸収率として 0.1 を用いているが、ここで対象とする Benzidine を含む他の製品 (Tattoo Band、Watch strap 等)についても 0.1 が使用されていることから、0.1 を用いた。

⁵ 特定芳香族アミンを含有する家庭用品の規制基準に係る調査。平成23年度 厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業) 分担研究年度終了報告書 分析結果は製品中に含まれるアミン類の全量であると想定される。

表3 我が国での寝具類製品中の芳香族第一アミン類の含有量測定結果
 (特定芳香族アミンを含有する家庭用品の規制基準に係る調査 分担研究年度終了報告書⁶ から作成)

シーツ・カバー類 (インド製品)		製品番号等	芳香族第一アミン類(μg/g)			
			o-Toluidine	2-Naphthylamine	4-Aminobiphenyl	Benzidine
マルチカバー	T-E1	0.29		1.2	141	
	T-E2	0.071		9.8	351	
	T-E3	0.35		0.21	2.5	
	T-E4	0.19		2.8	413	
枕カバー	T-E5O				0.23	
	T-E5V					
	T-E6B					
	T-E6G					
	T-E6V					
	T-E6Y					
シーツ	T-E7B	0.078		2.1	100	
	T-E7DB	0.26		1.1	45	
	T-E7SB			0.76	30	
	T-E7ST			1.1	134	
	T-E8	0.082				
			0.13	11	593	
検出値の平均値		0.19	0.13	3.34	180.97	
検出率		0.44	0.06	0.56	0.63	

表4 アゾ染料を含む寝具類からの経皮曝露評価結果(物質別)

物質	曝露量(ng/日)		年間購入数	アゾ染料を含む製品の割合	製品重量(g)	製品中のアミン類の含有量(μg/g)	製品からの移行率(※)	皮膚接触係数	吸収係数
	最小	最大							
Benzidine	最小	2.80	1	0.060	1,000	181.0	0.005	0.19	0.1
	最大	280	1	0.060	1,000	181.0	0.5	0.19	0.1
o-Toluidine	最小	0.002	1	0.042	1,000	0.189	0.005	0.19	0.1
	最大	0.20	1	0.042	1,000	0.189	0.5	0.19	0.1
2-Naphthylamine	最小	0.0002	1	0.0060	1,000	0.130	0.005	0.19	0.1
	最大	0.020	1	0.0060	1,000	0.130	0.5	0.19	0.1
4-Aminobiphenyl	最小	0.0466	1	0.054	1,000	3.34	0.005	0.19	0.1
	最大	4.66	1	0.054	1,000	3.34	0.5	0.19	0.1

⁶ 平成23年度 厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)

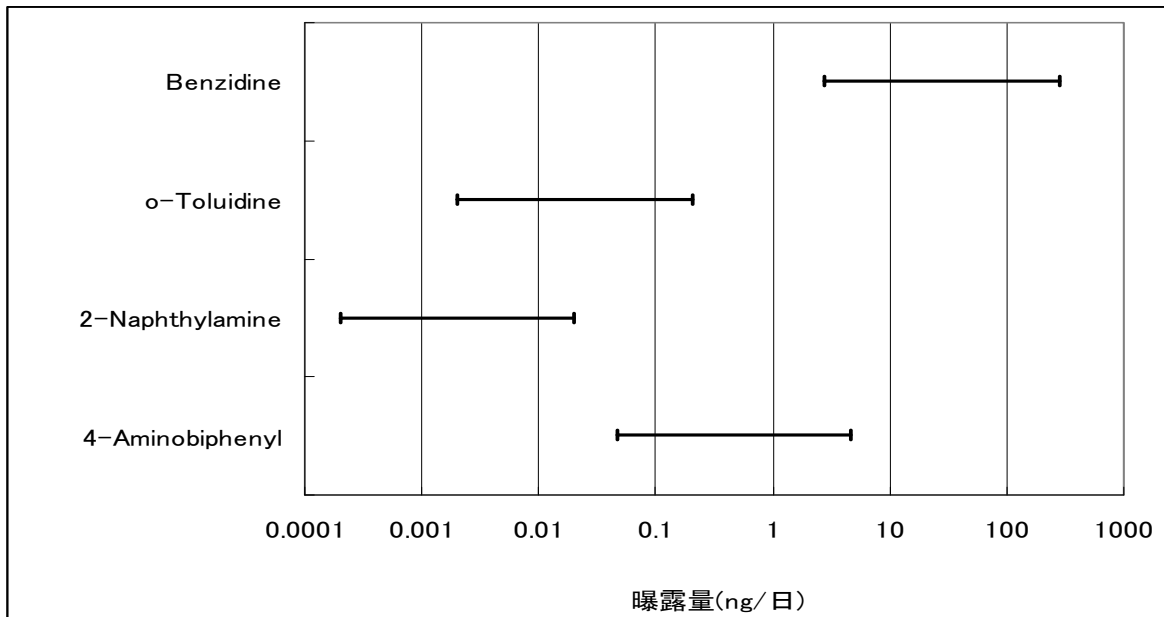


図1 アゾ染料を含む寝具類からの経皮曝露評価結果（物質別）

表5 繊維製品の国内生産量、輸入量等

項目	扱い量(千トン)(2007年)	輸入割合等
生産	68.3	
輸入	187	(生産+輸入)に占める割合： 73.2% 内需に占める割合：86.6%
輸出	41.4	
内需	216	

大橋(2009)⁷ から引用

表6 繊維製品の輸入量統計 (2007年)

上位10カ国		金額(百万円)	比率(%)
1	中国	2,661,345	77.6
2	イタリア	144,612	4.2
3	ベトナム	100,092	2.9
4	韓国	63,722	1.9
5	インドネシア	59,021	1.7
6	タイ	49,628	1.4
7	米国	49,127	1.4
8	台湾	45,050	1.3
9	インド	37,422	1.1
10	フランス	25,062	0.7
その他諸国		196,507	5.7
全世界		3,431,588	100.0

日本繊維輸入組合⁸ 2007年 繊維製品・主要供給国別 輸入概況から引用

⁷ 大橋(2009) 市場規模でみた繊維産業の構造変化. 紡績月報 2009年7・8月号

⁸ <http://www.jtia.or.jp/toukei/toukei.htm>

3. 我が国の下着類に関するアゾ染料の経皮曝露の試算

表7に我が国の市場にある下着類に関する芳香族第一アミン類の分析結果を示す。中国製品の男児ブリーフ及びインドネシア製品のトランクスに4-Chloroanilineが検出されており、これらについて経皮曝露評価を試行した。含有製品の出現率等が国によって異なるため、中国とインドネシアのそれぞれに分けて計算を行った。

計算結果は表8に示すとおりで、中国製品とインドネシア製品の合計曝露量は約0.11ng/日とされた。また、曝露量は中国製品がインドネシア製品よりも3桁高いが、これは輸入率(約50倍)、検出濃度(約10倍)、検出率(2倍)がそれぞれ高いためである。

表7 我が国での下着類製品中の芳香族第一アミン類の含有量測定結果
(特定芳香族アミンを含有する家庭用品の規制基準に係る調査 分担研究年度終了報告書⁹ から作成)

衣類	製品番号等	芳香族第一アミン類($\mu\text{g/g}$)		
		Aniline	4-Chloroaniline	p-Cresidine
男児ブリーフ (中国)	T-D1	1.1	5.5	
	T-D2,BL		3.0	
	T-D2,R	0.32	0.48	1.4
トランクス (インドネシア)	T-D3			
	T-D4		0.21	
中国製品	検出値の平均値	0.71	2.30	1.40
	検出率	0.67	1.00	0.33
インドネシア製品	検出値の平均値	0.00	0.21	0.00
	検出率	0.00	0.50	0.00

表8 我が国での下着類経由のアゾ染料(4-Chloroaniline)の経皮曝露評価の試算結果

記号	内容	単位	計算結果/使用係数等 (中国製品)	計算結果/使用係数等 (インドネシア製品)	引用元等
Eeff	下着類からの皮膚曝露量	ng/年	38.4	0.0384	
		ng/日	0.105	0.000105	
P	年間に購入する製品数×接触頻度	製品/年	30 (3製品/年×10)	30 (3製品/年×10)	RIVM(2000)
Pp	製品中にアゾ染料が含まれる確率	—	0.672	0.00736	※1
W	製品の重量	g	18.0	18.0	RIVM(2000)
c	製品中の染料の重量	$\mu\text{g/g}$	2.30	0.21	※2
Fmigr	製品からの移行率(溶出率・剥離率)	—	0.00046	0.00046	RIVM(2000) ※3
Fcont	製品に接触する面積に関する係数	—	1.00	1.00	RIVM(2000)
Fabs	吸収係数	—	0.10	0.10	RIVM(2000)

※1:2007年における繊維製品の国内需要に占める輸入割合(86.6%)×2007年の繊維製品の輸入額に占める中国又はインドネシアの割合(77.6%、1.7%)×分析対象製品で4-Chloroanilineが検出された検体数/総検体数(中国製品では3/3=1.0、インドネシア製品では1/2=0.5)(表5、6、7参照)

※2:それぞれの製造国ごとの検出された製品中の4-Chloroanilineの平均濃度(表7参照)

※3:製品中の染料の量(1368 $\mu\text{g/g}$)と溶出量(0.63 $\mu\text{g/g}$)から算出(0.63/1368 \approx 0.00046)

⁹ 平成23年度 厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)

添付資料

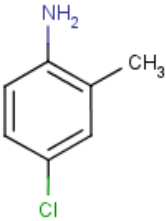
1. 調査対象以外の特定芳香族アミン類の用途・使用状況等の概要
2. Chemical of the Carcinogenicic Potency Database (CPDB) による TD_{50} 一覧

添付資料-1 調査対象以外の特定芳香族アミン類の用途・使用状況等の概要

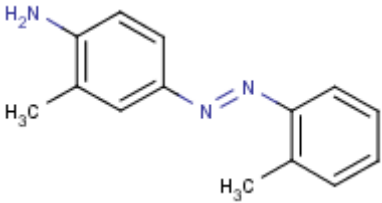
調査対象以外の特定芳香族アミン類について、以下に用途・使用状況等の概要を整理した。参考文献として以下を用いた。

- ・（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.
- ・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.
- ・化学工業日報社. 新化学インデックス 2012.
- ・シーエムシー出版. ファインケミカル年鑑 2011.

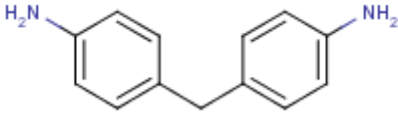
（1）4-クロロ-2-メチルアニリン

物質名	4-クロロ-2-メチルアニリン（4-Chloro-o-toluidine）										
CAS	95-69-2										
分子式	C ₇ H ₈ ClN										
構造式											
化審法	官報公示整理番号：3-265										
化管法	政令番号：－										
用途	－										
原料	－										
生産量/輸出入量	経産省実態調査結果：10 ¹ ～10 ² 未満										
排出・移動量	-										
許容濃度等	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>－</td> <td>2A</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>－</td> <td>－</td> </tr> </tbody> </table> <p>IARC 2A (Vol.99)</p>			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	－	2A	ACGIH	－	－
	許容濃度	発がん性評価									
日本産業衛生学会	－	2A									
ACGIH	－	－									

(2) o-アミノアゾトルエン

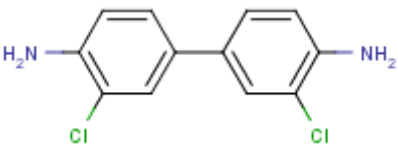
物質名	o-アミノアゾトルエン (o-Aminoazotoluene)										
CAS	97-56-3										
分子式	C ₁₄ H ₁₅ N ₃										
構造式											
化審法	官報公示整理番号 ー										
化管法	政令番号 ー										
用途	染料										
原料	ー										
生産量/輸出入量	ー										
排出・移動量	ー										
許容濃度等	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>ー</td> <td>2B</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>ー</td> <td>ー</td> </tr> </tbody> </table> <p>IARC 2B (Sup.7)</p>			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	ー	2B	ACGIH	ー	ー
	許容濃度	発がん性評価									
日本産業衛生学会	ー	2B									
ACGIH	ー	ー									

(3) 4,4'-メチレンジアニリン

物質名	4,4'-メチレンジアニリン (4,4'-Methylenedianiline)	
CAS	101-77-9	
分子式	C ₁₃ H ₁₄ N ₂	
構造式		
化審法	官報公示整理番号：4-40	
化管法	政令番号：1-446	
用途	4,4'-メチレンビス (フェニルイソシアナート) (MDI) ・ 歩リメリック MDI の合成原料、エポキシ樹脂・ポリウレタン樹脂の硬化剤 (NITE 初期評価書) 染料中間体、エポキシ樹脂硬化剤 (化学工業日報社)	
原料	ー	
生産量/ 輸出入量	<p>化審法監視化学物質届出：製造・輸入量 1,121t (H21)</p> <p>製造業者：三井化学、住友化学、日本ポリウレタン工業、保土谷化学工業 輸入業者：パイ・ティ・アイ・ジャパン (パシフィック・アンカー・ケミカル)</p>	

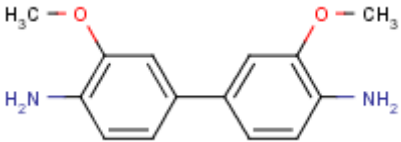
	白石カルシウム（ユニロイヤル・ケミカル）、BASF ジャパン（BASF）	
排出・移動量	化管法（H21 年度） 排出量合計 677 kg；移動量 7,929 kg	
許容濃度等		許容濃度
	日本産業衛生学会	0.4 mg/m ³
	ACGIH	TWA 0.1 ppm
	IARC 2B（Sup.7）	

（４）3,3'-ジクロロベンジジン

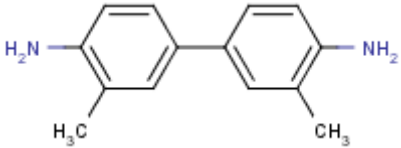
物質名	3,3'-ジクロロベンジジン（3,3'-Dichlorobenzidine）
CAS	91-94-1
分子式	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₂
構造式	
化審法	官報公示整理番号：4-800
化管法	政令番号：1-180
用途	有機黄色顔料中間体（ベンジジンイエローG・GR、バルカンファストイエローG、パーマネントイエローHRなどのジスアゾイエローおよびベンジジンオレンジ、ピラズロンレッドBなどの印刷用インク）（化学工業日報社）
原料、製造方法	o-ニトロクロロベンゼンをカ性ソーダで還元してヒドラゾ化合物とし、硫酸でベンジジン転位させる。転位が終わったら、硫酸塩をろ過し、さらに硫酸塩を塩酸により転換精製を行う。
生産量/輸出入量	<p>化審法監視化学物質届出：製造・輸入量 4,851 t（H21） 生産量 6,000 t（H22 年度，推定）（化学工業日報社）</p> <p>「ファインケミカル年鑑 2011」シーエムシー出版より 生産量 年間 4000 トン 製造業者：和歌山精化工業（セイカグループ） 利用者：本物質を原料としたジスアゾイエロー（顔料）は下記等の多くの製造業者で生産されている。 東洋インキ、大日本インキ、大日精化、住化カラー、大同化成、日本ピグメント</p> <p>輸入品について：中国、インドからの輸入品もあるが、品質に問題がある。</p>
排出・移動量	化管法（H21 年度） 排出量合計 0 kg；移動量 8,600 kg

許容濃度等		許容濃度	発がん性評価
	日本産業衛生学会	—	2B
	ACGIH	— (L)	A3
	IARC 2B (Sup.7)		

(5) 3,3'-ジメトキシベンジジン

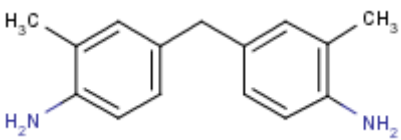
物質名	3,3'-ジメトキシベンジジン (3,3'-Dimethoxybenzidine)		
CAS	119-90-4		
分子式	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂		
構造式			
化審法	官報公示整理番号：—		
化管法	政令番号：—		
用途	医薬・染料（ファーストブルーB ベース）化学工業日報（化学商品） 製造業者：和歌山精化工業		
原料	o-ニトロアニゾール		
生産量/輸出入量	生産量 約 200 t（推定）（H22 年度）（化学工業日報）		
排出・移動量	—		
許容濃度等		許容濃度	発がん性評価
	日本産業衛生学会	—	2B
	ACGIH	—	—
IARC 2B (Sup.7)			

(6) 3,3'-ジメチルベンジジン

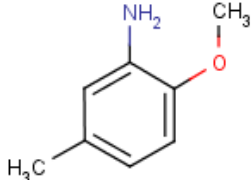
物質名	3,3'-ジメチルベンジジン (3,3'-dimethylbenzidine)		
CAS	119-93-7		
分子式	C ₁₄ H ₁₆ N ₂		
構造式			

化審法	官報公示整理番号：9-882										
化管法	政令番号：1-231										
用途	検出薬（遊離塩素、Au、潜血反応）、染料中間体										
原料	—										
生産量/輸出入量	化審法監視化学物質届出：製造・輸入量 524t（H21年度）										
排出・移動量	化管法（H21年度） 排出量合計 1 kg；移動量 4 kg										
許容濃度等	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>—</td> <td>2B</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>—</td> <td>A3</td> </tr> </tbody> </table> <p>IARC 2B（Sup.7）</p>			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	—	2B	ACGIH	—	A3
	許容濃度	発がん性評価									
日本産業衛生学会	—	2B									
ACGIH	—	A3									

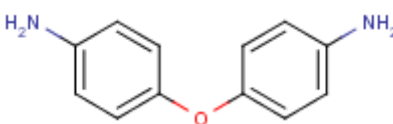
(7) 4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン

物質名	4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン（4,4'-methylenedi-o-toluidine）										
CAS	838-88-0										
分子式	C ₁₅ H ₁₈ N ₂										
構造式											
化審法	官報公示整理番号：4-863										
化管法	政令番号：—										
用途	エポキシ樹脂、ウレタン樹脂用硬化剤、合成樹脂中間体 硬化後の成型品は、耐熱性、耐薬品性、電気特性に優れ、芳香環にアルキル置換があるためパンチング性などの後、加工性に利点を示す。（化学工業日報社 化学商品）										
原料、製法	o-トルイジンにホルマリンを反応させて縮合を行い、中和する。										
生産量/輸出入量	—										
排出・移動量	—										
許容濃度等	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>—</td> <td>2B</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>IARC 2B（Sup.7）</p>			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	—	2B	ACGIH	—	—
	許容濃度	発がん性評価									
日本産業衛生学会	—	2B									
ACGIH	—	—									

(8) 6-メトキシ-m-トルイジン

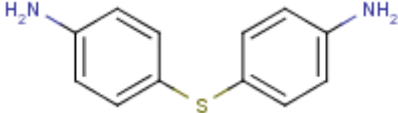
物質名	6-メトキシ-m-トルイジン (6-methoxy-m-toluidine)										
CAS	120-71-8										
分子式	C ₈ H ₁₁ NO										
構造式											
化審法	官報公示整理番号：3-614										
化管法	政令番号：1-451										
用途	染料原料 (NITE 調査)										
原料	—										
生産量/輸出入量	—										
排出・移動量	化管法 (H21 年度) 排出量合計 0 kg ; 移動量 0 kg										
許容濃度等	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>—</td> <td>2B</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>IARC 2B (Sup.7)</p>			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	—	2B	ACGIH	—	—
	許容濃度	発がん性評価									
日本産業衛生学会	—	2B									
ACGIH	—	—									

(9) 4,4'-オキシジアニリン

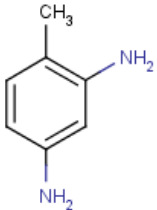
物質名	4,4'-オキシジアニリン (4,4'-oxydianiline)	
CAS	101-80-4	
分子式	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O	
構造式		
化審法	官報公示整理番号：3-854	
化管法	政令番号：1-143	
用途	有機合成中間体、ポリイミド樹脂原料 ポリイミド、ポリアミドイミド、ポリアミド用原料、その他エポキシ、ウレタンなど高分子化合物の原料ならびに架橋剤	
原料	p-クロロニトロベンゼン (PNCB)、p-ニトロフェノール Na 塩	
生産量/輸出入量	生産量 推定 3,000 t (2010 年) (化学工業日報 16112 の化学商品) / 「新化学インデックス 2012」)	

	製造業者：荒川化学工業、和歌山精化工業 輸入業者：三井物産		
排出・移動量	化管法（H22年度） 排出量合計 0 kg；移動量 101,823 kg		
許容濃度等			
		許容濃度	発がん性評価
	日本産業衛生学会	—	2B
	ACGIH	—	—
IARC 2B (Sup.7)			

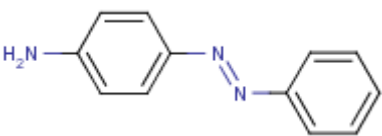
(10) 4,4'-ジアミノジフェニルスルフィド

物質名	4,4'-ジアミノジフェニルスルフィド (4,4'-thiodianiline)		
CAS	139-65-1		
分子式	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ S		
構造式			
化審法	官報公示整理番号：3-1110		
化管法	—		
用途	ポリイミド樹脂原料		
原料	—		
生産量/輸出入量	—		
排出・移動量	—		
許容濃度等			
		許容濃度	発がん性評価
	日本産業衛生学会	—	2B
	ACGIH	—	—
IARC 2B (Sup.7)			

(11) 4-メチル-m-フェニレンジアミン

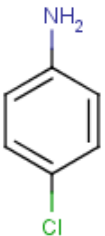
物質名	4-メチル-m-フェニレンジアミン (4-methyl-m-phenylenediamine)										
CAS	95-80-7										
分子式	C ₇ H ₁₀ N ₂										
構造式											
化審法	官報公示整理番号：3-126										
化管法	政令番号：1-301										
用途	ポリウレタン樹脂原料、染料中間体（化学工業日報社）										
原料/製造方法	ジニトロトルエンを触媒存在下、水素で還元した後、脱水・精製										
生産量/輸出入量	化審法監視化学物質届出：製造・輸入量 31,759 t（H21 年度）										
排出・移動量	化管法（H21 年度） 排出量合計 2,005 kg；移動量 94,447 kg										
許容濃度等	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>—</td> <td>2B</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> IARC 2B（Sup.7）			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	—	2B	ACGIH	—	—
	許容濃度	発がん性評価									
日本産業衛生学会	—	2B									
ACGIH	—	—									

(12) 4-アミノアゾベンゼン

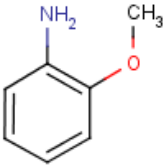
物質名	4-アミノアゾベンゼン (4-Aminoazobenzene)	
CAS	60-09-3	
分子式	C ₁₂ H ₁₁ N ₃	
構造式		
化審法	官報公示整理番号：3-363	
化管法	—	
用途	染料	
原料	—	
生産量/輸出入量	—	
排出・移動量	—	
許容濃度等		

		許容濃度	発がん性評価
	日本産業衛生学会	—	2B
	ACGIH	—	—
IARC 2B (Sup.7)			

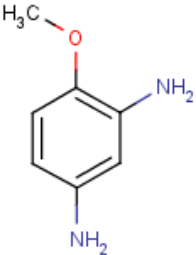
(13) p-クロロアニリン

物質名	p-クロロアニリン (p-Chloroaniline)		
CAS	106-47-8		
分子式	C ₆ H ₆ ClN		
構造式			
化審法	官報公示整理番号：3-194		
化管法	1-89		
用途	染料中間体、医薬原料、農薬原料、樹脂架橋剤 (NITE 初期リスク評価書)		
原料	—		
生産量/輸出入量	製造・輸入量 (経産省実態調査)：10 ¹ ~10 ² 未満 (H19 年度) PRTR 排出量 20kg ; 移動量 1,800kg (H21 年度)		
排出・移動量			
許容濃度等		許容濃度	発がん性評価
	日本産業衛生学会	—	2B
	ACGIH	—	—
IARC 2B (Vol.57)			

(14) o-アニシジン

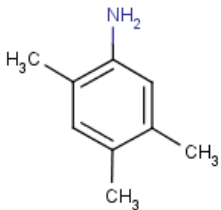
物質名	o-アニシジン (o-Anisidine)										
CAS	90-04-0										
分子式	C ₇ H ₉ NO										
構造式											
化審法	官報公示整理番号：3-682										
化管法	政令番号：1-17										
用途	染料中間体（ファストレッド BB ベースとして知られており、クロムファストクロムファストイエロー2G、スーダン R、クロサインスカーレット 10B、ダイアミンファストイエロー4G、ナフトール AS-OL、ラポトーゲンレッド R など） （化学工業日報社「161120 の化学商品」）										
原料	① o-ニトロアニソール、ギ酸 ② o-ニトロクロロベンゼン、メタノール、カ性ソーダ										
生産量/輸出入量	-										
排出・移動量	化管法（H21 年度）排出量合計 1 kg；移動量 125 kg										
許容濃度等	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>0.1ppm (0.5mg/m³)</td> <td>2B</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>TWA 0.5 mg/m³</td> <td>A3</td> </tr> </tbody> </table> IARC 2B (Vol.73)			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	0.1ppm (0.5mg/m ³)	2B	ACGIH	TWA 0.5 mg/m ³	A3
	許容濃度	発がん性評価									
日本産業衛生学会	0.1ppm (0.5mg/m ³)	2B									
ACGIH	TWA 0.5 mg/m ³	A3									

(15) 2,4-ジアミノアニソール

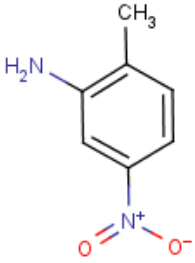
物質名	2,4-ジアミノアニソール (4-methoxy-m-phenylenediamine)	
CAS	615-05-4	
分子式	C ₇ H ₁₀ N ₂ O	
構造式		
化審法	官報公示整理番号：3-730	
化管法	政令番号：1-142	
用途	記載なし（NITE）；染料中間体（化学工業日報社「新化学インデックス 2012」）	

原料	-											
生産量/輸出入量	記載なし (NITE) ; 輸入 中間物商事 (化学工業日報社「新化学インデックス2012」)											
排出・移動量	-											
許容濃度等	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>-</td> <td>2B</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> IARC 2B (Vol79)				許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	-	2B	ACGIH	-	-
	許容濃度	発がん性評価										
日本産業衛生学会	-	2B										
ACGIH	-	-										

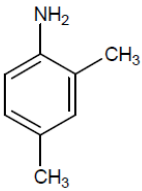
(16) 2,4,5-トリメチルアニリン

物質名	2,4,5-トリメチルアニリン (2,4,5-Trimethylaniline)											
CAS	137-17-7											
分子式	C ₉ H ₁₃ N											
構造式												
化審法	官報公示整理番号：-											
化管法	政令番号：-											
用途	染料、顔料中塗料、インキ中間体 (NITE 調査)											
原料	-											
生産量/輸出入量	-											
排出・移動量	-											
許容濃度等	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>-</td> <td>2B</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> IARC 3 (Sup.7)				許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	-	2B	ACGIH	-	-
	許容濃度	発がん性評価										
日本産業衛生学会	-	2B										
ACGIH	-	-										

(17) 5-ニトロ-*o*-トルイジン

物質名	5-ニトロ-<i>o</i>-トルイジン (5-Nitro-<i>o</i>-toluidine)										
CAS	99-55-8										
分子式	C ₇ H ₈ N ₂ O ₂										
構造式											
化審法	官報公示整理番号：3-401										
化管法	2-92										
用途	染料・顔料中間体（化学工業日報社，新化学インデックス 2012）										
原料	—										
生産量/輸出入量	輸入業者：BASF ジャパン（化学工業日報社，新化学インデックス 2012）										
排出・移動量	—										
許容濃度等	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>TWA 1 mg/m³ (I)</td> <td>A3</td> </tr> </tbody> </table> <p>IARC 3 (Vol.48)</p>			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	—	—	ACGIH	TWA 1 mg/m ³ (I)	A3
	許容濃度	発がん性評価									
日本産業衛生学会	—	—									
ACGIH	TWA 1 mg/m ³ (I)	A3									

(18) 2,4-キシリジン

物質名	2,4-キシリジン (2,4-Dimethylaniline)	
CAS	95-68-1	
分子式	C ₈ H ₁₁ N	
構造式		
化審法	3-129	
化管法	1-214	
用途	染料・顔料中間体（化学工業日報社）	
原料	—	
生産量/輸出入量	化審法監視化学物質届出：512 t (H21 年度)	

排出・移動量	化管法（H21年度） 排出量合計 － kg；移動量 － kg		
許容濃度等			
		許容濃度	発がん性評価
	日本産業衛生学会	－	－
	ACGIH	－	－
IARC 3（Sup.7）			

（19）2,6-キシリジン

物質名	2,6-キシリジン（2,6-Dimethylaniline）		
CAS	87-62-7		
分子式	C ₈ H ₁₁ N		
構造式			
化審法	3-129		
化管法	1-215		
用途	染料、顔料、医薬・農薬中間体（化学工業日報社）		
原料	－		
生産量/ 輸出入量	<p>経産省実態調査結果：製造・輸入量 10³～10⁴未満（H19年度）</p> <p>「ファインケミカル年鑑 2006」シーエムシー出版より 日本化薬が 2000 年頃から生産を中止したため、国内の製造業者は無く、スイスの SFF 社から年間 20～30 トンが輸入されている。</p> <p>需要量：医薬・農薬合わせて 20～30 トン程度</p> <p>利用事業者： 藤沢薬品（局所麻酔剤の塩酸ブピバカイン等） サントリー（不整脈治療剤 SDN-1165） トクヤマ（水田用除草剤 NKS-850）</p>		
排出・移動量	化管法（H22年度） 排出量合計 6 kg；移動量 602 kg		
許容濃度等			
		許容濃度	発がん性評価
	日本産業衛生学会	－	2B
	ACGIH	－	－
IARC 2B（Vol.57）			

添付資料-2. Chemical of the Carcinogenic Potency Database (CPDB)
による TD₅₀ 一覧

番号	物質名	CAS番号	Salmo- nella	TD ₅₀ (mg/kg/day)		Rat target sites		Mouse target sites	
				Rat	Mouse	Male	Female	Male	Female
1	4-アミノピフェニル	92-67-1	+	*	2.1 ^m	*	*	liv ubl	liv ubl
2	ベンジジン	92-87-5	+	1.73	19.9	hmo(B) liv(B) mgl(B)	hmo(B) liv(B) mgl(B)	liv	*
3	2-ナフチルアミン	91-59-8	+	61.6	39.4 ^m	B-	ubl	liv	liv
4	3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジ フェニルメタン	101-14-4	+	19.3 ^m	*	ezy liv lun mgl vsc	liv lun mgl	*	*
5	o-トルイジン (o-トルイジン・HCl)	95-53-4 (95-53-5)	+	43.6 ^m	840 ^m	mgl per spl sub ubl vsc	bon mgl ubl vsc	vsc	liv vsc
6	4-クロロ-2-メチルアニリン	95-69-2							
7	o-アミノアゾトルエン	97-56-3	+	4.04 ^m	-	liv	liv	-	*
8	4,4'-メチレンジアニリン	101-77-9							
9	3,3'-ジクロロベンジジン	91-94-1	+	28.1 ^m	*	ezy hmo mgl	mgl	*	*
10	3,3'-ジメトキシベンジジン	119-90-4							
11	3,3'-ジメチルベンジジン	119-93-7							
12	4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジ フェニルメタン	838-88-0	+	7.38 ^m	*	liv mgl sub	liv	*	*
13	6-メトキシ-m-トルイジン	120-71-8	+	98 ^m	54.3 ^m	liv nas ubl	nas ubl	ubl	liv ubl
14	4,4'-オキシジアニリン	101-80-4	+	9.51 ^m	33.6 ^m	liv thy	liv thy	hag liv	hag liv thy
15	4,4'-ジアミノジフェニルスルフィ ド	139-65-1	+	3.71 ^m	33.2 ^m	ezy lgi liv thy	ezy thy ute	liv thy	liv thy
16	4-メチル-m-フェニレンジアミン	95-80-7	+	2.47 ^m	26.7	liv	liv mgl	-	liv
17	4-アミノアゾベンゼン	60-09-3							
18	p-クロロアニリン	106-47-8	+	-	-	-	-	-	-
19	o-アニジン	90-04-0							
20	2,4-ジアミノアニソール	615-05-4							
21	2,4,5-トリメチルアニリン	137-17-7	+	33.6 ^m	6.13	liv	liv lun	-	liv
22	5-ニトロ-o-トルイジン	99-55-8	+	-	277 ^m	-	-	liv vsc	liv vsc
23	2,4-キシリジン	95-68-1							
24	2,6-キシリジン	87-62-7	+	-	*	-	*	*	*

出典：http://potency.berkeley.edu/index.html (一部改変)

凡例：

m：複数の陽性結果がある。

-：発がん性について陰性の結果

*：NCI/NTPの発がん試験結果があるが、不十分とされたもの

B：雌雄を併せた場合の影響

組織の略称：

hmo:造血系； liv:肝臓； lgi:大腸； ezy:耳/ジンバル腺； hag:ハーダー腺

lun:肺； nas:鼻腔； vsc:血管系； sub:皮下組織； ubl:膀胱； mgl:乳腺

ute:子宮； thy:甲状腺； per:腹腔； spl:脾臓； bon:骨； ubl:膀胱