有　害　性　評　価　書

Ver. 1.0

No.42

4,4’-メチレンジアニリン

4,4’-Methylenedianiline

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：**1-340**

CAS 登録番号：**101-77-9**

新エネルギー･産業技術総合開発機構

委託先　財団法人　化学物質評価研究機構

委託先　独立行政法人　製品評価技術基盤機構

目　　次

1.　化学物質の同定情報 1
1.1 物質名 1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 1
1.4 CAS 登録番号 1
1.5 構造式 1
1.6 分子式 1
1.7 分子量 1

2.　一般情報 1
2.1 別　名 1
2.2 純　度 1
2.3 不純物 1
2.4 添加剤又は安定剤 1
2.5 現在の我が国における法規制 1

3.　物理化学的性状 2

4.　発生源情報 2
4.1 製造・輸入量等 2
4.2 用途情報 2
4.3 排出源情報 3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源 3
4.3.2 その他の排出源 3
4.4 環境媒体別排出量の推定 4
4.5 排出シナリオ 4

5.　環境中運命 4
5.1 大気中での安定性 4
5.2 水中での安定性 4
5.2.1 非生物的分解性 4
5.2.2 生分解性 5
5.2.3 下水処理による除去 5
5.3 環境水中での動態 5
5.4 生物濃縮性 5

6.　環境中の生物への影響 6
6.1 水生生物に対する影響 6
6.1.1 微生物に対する毒性 6
6.1.2 藻類に対する毒性 6
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 7
6.1.4 魚類に対する毒性 8
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 9
6.2 陸生生物に対する影響 9
6.2.1 微生物に対する毒性 9
6.2.2 植物に対する毒性 9
6.2.3 動物に対する毒性 10
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ) 10

7.　ヒト健康への影響 11
7.1 生体内運命 11
7.2 疫学調査及び事例 14
7.3 実験動物に対する毒性 15
7.3.1 急性毒性 15
7.3.2 刺激性及び腐食性 16
7.3.3 感作性 16
7.3.4 反復投与毒性 17
7.3.5 生殖・発生毒性 20
7.3.6 遺伝毒性 20
7.3.7 発がん性 21
7.4 ヒト健康への影響　(まとめ) 23

文　　献 25

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧 33

有害性評価書外部レビュア一覧 33

1. 化学物質の同定情報

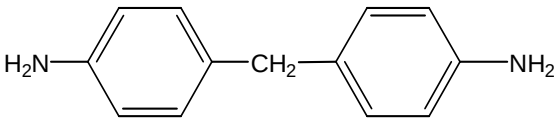
1.1　物質名　：4,4’-メチレンジアニリン

1.2　化学物質審査規制法官報公示整理番号　：4-40

1.3　化学物質排出把握管理促進法政令号番号　：1-340

1.4　CAS登録番号　：101-77-9

1.5　構造式



1.6　分子式　：$C_{13}H_{14}N_2$

1.7　分子量　：198.26

2. 一般情報

2.1　別　名

p, p'-メチレンジアニリン、4,4’-ジアミノジフェニルメタン、4,4’-メチレンビスベンゼンアミン

2.2　純　度

99 %以上 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3　不純物

4,4’-ジアミノ-3,3’-ジエチルジフェニルメタン、4,4’-ジアミノ-3-エチルジフェニルメタン (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.4　添加剤又は安定剤

不明 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5　現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：指定化学物質 (第二種監視化学物質)

労働基本法：疾病化学物質

労働安全衛生法：名称等を通知すべき有害物

航空法：毒物

港則法：毒物類

3. 物理化学的性状

外　　観：無色～淡黄色固体　(IPCS, 2004)

融　　点：91.5～92℃　(Merck, 2001)

沸　　点：398～399℃　(Merck, 2001)

引 火 点：220℃(密閉式)　(IPCS, 2004 ; NFPA, 2002)

発 火 点：500℃超　(EU:IUCLID, 2000)

爆発限界：データなし

比　　重：1.056 (100℃/4℃)　(Gangolli, 1999)

蒸気密度：6.83 (空気 = 1、計算値)

蒸 気 圧：2.8×10^{-6} Pa (20℃)　(GDCh BUA, 1993)

0.39 Pa (100℃)、1.2 kPa (232℃)、2.0 kPa (250℃) (Verschueren, 2001)

分配係数：ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow = 1.59 (測定値)、2.18 (推定値) (SRC:KowWin, 2005)

解離定数：$pKa_1 = 5.2$、$pKa_2 = 4.0$ (18℃、水中)　(GDCh BUA, 1993)

スペクトル：主要マススペクトルフラグメント

m/z 198 (基準ピーク= 1.0)、106 (0.33)、99 (0.10)　(NIST, 1998)

吸脱着性：土壌吸着係数 Koc = 24～419 (推定値)　(U.S.NLM:HSDB, 2005)

86 (推定値)　(GDCh BUA, 1993)

溶 解 性：水：1.02 g/L (20℃)　(Verschueren, 2001)

アルコール、ベンゼン、エーテルなどの有機溶媒：易溶 (Merck, 2001)

ﾍﾝﾘｰ定数: 6.07×10^{-6} Pa･m^3/mol (5.99×10^{-11} atm･m^3/mol) (25℃、推定値)

(SRC:HenryWin, 2005)

換算係数：(気相、20℃) 1 ppm = 8.45 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.121 ppm (計算値)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

4,4'-メチレンジアニリンの 1999 年から 2003 年までの 5 年間の製造及び輸入量を、表 4-1 に示す (経済産業省, 2002, 2003a, b, 2004; 通商産業省, 2000)。

表 4-1 4,4'-メチレンジアニリンの製造・輸入量等 (トン)

年	1999	2000	2001	2002	2003
製造・輸入量	3,366	2,667	2,209	1,576	1,490

(経済産業省, 2002,2003a,b,2004; 通商産業省, 2000)

4.2 用途情報

4,4'-メチレンジアニリンは、主に 4,4'-メチレンビス (フェニルイソシアナート) (MDI) 及びポリメリック MDI の合成原料として使用されている (製品評価技術基盤機構, 2006)。また、その他にエポキシ樹脂及びポリウレタン樹脂の硬化剤として使用されている (化学工業日報社,

2005; 化学物質評価研究機構, 2002)。

4.3　排出源情報

4.3.1　化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 15 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2005) (以下、2003 年度 PRTR データ) によると、4,4'-メチレンジアニリンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 5 kg 排出され、廃棄物として 46 トン移動している。公共用水域への排出は 1 kg 未満である。土壌への排出及び下水道への移動はない。また、対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭及び移動体の排出量は推計されていない。

a.　届出対象業種からの排出量と移動量

2003 年度 PRTR データに基づき、4,4'-メチレンジアニリンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-2 に示す (経済産業省, 環境省, 2005)。

全体的に環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-2　4,4'-メチレンジアニリンの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2003年度実績) (トン/年)

業種名	届出					排出量合計	
	排出量			移動量		排出計 1)	割合 (%)
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道		
化学工業	0.003	0	0	45	0	0.003	57
輸送用機械器具製造業	0.002	0	0	0.25	0	0.002	30
電気機械器具製造業	＜0.001	＜0.001	0	0.50	0	＜0.001	13
プラスチック製品製造業	0	0	0	0.26	0	0	0
ゴム製品製造業	0	0	0	0.16	0	0	0
窯業・土石製品製造業	0	0	0	0.13	0	0	0
合計 1)	0.005	＜0.001	0	46	0	0.005	100

(経済産業省, 環境省, 2005)
1) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
0.001 トン未満の排出量及び移動量はすべて「＜0.001」と表記した。

4.3.2　その他の排出源

2003 年度 PRTR データで推計対象としている以外の 4,4'-メチレンジアニリンの排出源として、海外においては染料中に残存モノマーとして含まれる可能性があるとの報告がある (EU, 2001)。しかし、国内におけるこれらの情報についての詳細は、調査した範囲では得られていない。

4.4　環境媒体別排出量の推定

各排出源における 4,4'-メチレンジアニリンの環境媒体別排出量については、対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭、移動体のいずれからも排出が推計されていないことから、対象業種の届出量を環境媒体別の排出量とする。

以上のことから 4,4'-メチレンジアニリンは大気へ 5 kg 排出され、公共用水域への排出は 1 kg 未満であり、そのうち河川への排出は 0.1 kg である。土壌への排出はない (経済産業省, 環境省, 2005)。

ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

4.5　排出シナリオ

2003 年度の PRTR データから判断すると、4,4'-メチレンジアニリンの環境への排出量は大気へ 5 kg、公共用水域へ 1 kg 未満であり、環境中への排出は少ないと考えられる。

5. 環境中運命

5.1　大気中での安定性

a.　OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、4,4'-メチレンジアニリンと OH ラジカルとの反応速度定数は 2.00×10^{-10} cm^3/分子/秒 (25℃、推定値) である (SRC:AopWin, 2005)。OH ラジカル濃度を 5×10^5～1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は 1～2 時間と計算される。

b.　オゾンとの反応性

調査した範囲内では、4,4'-メチレンジアニリンのオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c.　硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、4,4'-メチレンジアニリンの硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

5.2　水中での安定性

5.2.1　非生物的分解性

4,4'-メチレンジアニリンは、加水分解を受けやすい化学結合はないので加水分解されない。しかし、水中での光化学反応により生じたヒドロキシラジカルやペルオキシラジカルによる光酸化反応による半減期は 19～30 時間との報告がある (U.S.NLM:HSDB, 2005)。

5.2.2　生分解性

4,4'-メチレンジアニリンは、化学物質審査規制法に基づく好気的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 0%であり、難分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 0%、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 5%であった (通商産業省, 1982)。都市下水処理場の活性汚泥を用いた好気的な本質的生分解性試験 (OECD テストガイドライン 302C) では、被験物質濃度 30 mg/L、活性汚泥濃度 100 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、BOD 測定での分解率は 43%であった (EU:IUCLID, 2000)。活性汚泥を用いた修正 Strum 試験 (OECD テストガイドライン 301B) では、被験物質濃度 10 mg/L、20 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、二酸化炭素発生量測定での分解率はそれぞれ 10%、2%であったとの報告もある (EU:IUCLID, 2000)。

4,4'-メチレンジアニリンの生分解性に関する総説があり、未馴化の微生物を用いた分解半減期は、嫌気的な条件下では 4～28 日 (Howard et al., 1991) とされている。

以上のことから 4,4'-メチレンジアニリンは生分解され難いが、馴化などの条件が調えば微生物分解 (親化合物の生分解による除去) されると推定される。

5.2.3　下水処理による除去

調査した範囲内では、4,4'-メチレンジアニリンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3　環境水中での動態

4,4'-メチレンジアニリンの蒸気圧は 2.8×10^{-6} Pa (20℃)、水に対する溶解度は 1.02 g/L (20℃) であり、ヘンリー定数は 6.07×10^{-6} Pa･m^3/mol (25℃) であるので (3 章参照)、水中から大気への揮散性は極めて低いと推定される。4,4'-メチレンジアニリンの土壌吸着係数 (Koc) の値は、24～419 との報告がある (3 章参照)。4,4'-メチレンジアニリンの解離定数から (3 章参照)、酸性の環境水中ではアミノ基の一部が解離してプロトン付加体として存在し、腐植物質のカルボキシル基などと結合する可能性がある。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に 2,3-ジメチルアニリンが排出された場合は、生分解され難いが、馴化などの条件が調った場合には微生物分解を受ける可能性がある。揮散による除去はほとんどないと推定される。

5.4　生物濃縮性

4,4'-メチレンジアニリンは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験では、水中濃度が 0.2 mg/L 及び 0.02 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 3.0～14 及び 3.1 未満～15 であり、濃縮性がないまたは低いと判定されている (通商産業省, 1982)。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

4,4'-メチレンジアニリンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌や活性汚泥での毒性影響が報告されており、最小の毒性値は海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) の発光阻害を指標とした 30 分間 EC_{50} の 6.6 mg/L であった (Kaiser and Palabrica, 1991)。

表 6-1 4,4'-メチレンジアニリンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 *Pseudomonas fluorescens* (ｼｭｰﾄﾞﾓﾅｽ)	ND	16 時間 NOEC	グルコース分解抑制	>15	Bringmann & Meinck, 1964
Escherichia coli (大腸菌)	ND	10 日間 EC_0	成長	>100	Fujiwara, 1981
Photobacterium phosphoreum (海洋性発光細菌)	ND	30 分間 EC_{50}	発光阻害	6.6	Kaiser & Palabrica, 1991
活性汚泥	ND	3 時間 EC_{50}	呼吸阻害 (OECD 209)	>100 純度 99.7%	Bayer, 1987

ND: データなし

6.1.2 藻類に対する毒性

4,4'-メチレンジアニリンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラムとセネデスムスを用いた生長阻害試験が報告されている。セレナストラムを用いた生長阻害試験での 72 時間 EC_{50} は 5.34 mg/L (バイオマス) 及び 12.6 mg/L (生長速度) であり、NOEC は 0.930 mg/L (バイオマス) 及び 2.00 mg/L (生長速度) であった (環境省,2002a)。同じセレナストラムの 96 時間 EC_{50} は 4.36 mg/L (バイオマス) 及び 28.0 mg/L (生長速度) であった (通商産業省, 1991)。セネデスムスに対する 72 時間 EC_{50} は 9.8 mg/L (バイオマス) 及び 11.0 mg/L (生長速度)であり、同じ試験で長期毒性の指標となる NOEC に相当する生長阻害の EC_{10} が 0.3 mg/L (生長速度) 及び 2.4 mg/L (バイオマス) と報告されている (Bayer, 1992)。なお、本報告は未公開の企業データであるため、原著が入手不可能であるが、EU では、信頼性のあるデータとして評価していることから、本評価書では信頼性の確認されたデータとして判断する。同じセネデスムスを用いた試験で 72 時間 EC_{50} が 21 mg/L であったという報告もあるが、この試験では、助剤としてテストガイドラインの規定濃度以上で、有機溶剤であるジメチルホルムアミドが用いられている (Ciba-Geigy, 1985b)。

調査した範囲内では、4,4'-メチレンジアニリンの海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-2　4,4'-メチレンジアニリンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
Selenastrum capricornutum[1)] (緑藻、ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)	OECD 201 GLP 止水	22.4- 23.2	72 時間 EC_{50} 24-48 時間 EC_{50} 24-72 時間 EC_{50} 0-72 時間 EC_{50}[2)] 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC[2)]	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度 生長速度 生長速度 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度 生長速度 生長速度	5.34 13.5 14.4 12.6 0.930 9.30 9.30 2.00 (a, n)	環境省, 2002a
	OECD 203 止水	23±2	96 時間 EC_{50}	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度	4.36 28.0 (a, n)	通商産業省, 1991
Scenedesmus subspicatus[3)] (緑藻、ｾﾈﾃﾞｽﾑｽ)	止水 工業製品 MDA-70	ND	72 時間 EC_{50} 72 時間 EC_{10}	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度	9.8 11.0 2.4 0.3	Bayer, 1992
	OECD 201 止水 助剤[4)] 工業製品 TK10504 95.5-98%	24±2	72 時間 EC_{50}	生長阻害	21 (m)	Ciba-Geigy, 1985b

ND: データなし、(a, n): 被験物質の暴露開始時の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、(m) 測定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 文献をもとに再計算した値、3) 現学名: *Desmodesmus subspicatus*、4) ジメチルホルムアミド (760 mg/L)

6.1.3　無脊椎動物に対する毒性

4,4'-メチレンジアニリンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

淡水甲殻類のオオミジンコとタマミジンコを用いた急性毒性及び繁殖試験が行われている。遊泳阻害を指標とした急性毒性は、オオミジンコに対する 48 時間 EC_{50} が 2.47 mg/L 及び 0.105 mg/L、タマミジンコに対する 24 時間 EC_{50} が 2.3 mg/L であった (Fujiwara, 1982; 環境省, 2002b; 通商産業省, 1991)。また、長期毒性としては、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.00525 mg/L 及び 0.0125 mg/L、タマミジンコの繁殖を指標とした 14 日間試験の NOEC が 0.15 mg/L と報告されている (Fujiwara, 1982; 環境省, 2002c; 通商産業省, 1993)。

調査した範囲内では、4,4'-メチレンジアニリンの海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-3　4,4'-メチレンジアニリンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	生後24時間以内	OECD 202 GLP 止水 密閉	19.9-20.4	人工調製水(>200)	7.9-8.2	24時間 EC_{50} 48時間 EC_{50} 48時間 NOEC 遊泳阻害	8.08 2.47 0.200 (a, n)	環境省, 2002b
		OECD 211 GLP 半止水 密閉	20.1-20.4	250-260	7.3-8.3	21日間 LC_{50} 21日間 EC_{50} 21日間 NOEC 21日間 LOEC 繁殖	0.0291 0.0149 0.00525 0.0182 (m)	環境省, 2002c
		OECD 202 止水	20±1	100-150	7.7-7.8	48時間 EC_{50} 遊泳阻害	0.105 (a, n)	通商産業省, 1991
		OECD 202 半止水	20±1	100-150	7.7-8.4	21日間 LC_{50} 21日間 NOEC 繁殖	0.0214 0.0125 (a, n)	通商産業省, 1993
Moina macrocopa (甲殻類、ﾀﾏﾐｼﾞﾝｺ)	生後24時間以内	OECD 202 半止水	20	ND	ND	24時間 EC_{50} 遊泳阻害	2.3 (n)	Fujiwara, 1982
						14日間 NOEC 繁殖	0.15 (n)	

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

6.1.4　魚類に対する毒性

4,4'-メチレンジアニリンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚であるゼブラフィッシュ、ニジマス、メダカなどを用いた 48～96 時間急性毒性データが報告されている。それらの LC_{50} の範囲は 20.6～65.4 mg/L にあり、最小値はメダカに対する 96 時間 LC_{50} の 20.6 mg/L であった (環境省, 2002d)。なお、ゼブラフィッシュ及びニジマスの試験では、助剤としてテストガイドラインの規定濃度以上で、有機溶剤であるジメチルホルムアミドが用いられている (Ciba-Geigy, 1985c,d)。

調査した範囲内では、4,4'-メチレンジアニリンの海水魚や長期毒性に関する試験報告は得られていない。

表 6-4　4,4'-メチレンジアニリンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/生長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Danio rerio (ｾﾞﾌﾞﾗﾌｨｯｼｭ)	24 mm 0.15 g	OECD 203 止水 助剤 [1)] 工業製品 TK10504 95.5-98%	23±1	180	7.9-8.2	96時間 LC_{50}	42 (m)	Ciba-Geigy, 1985c

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (℃)	硬度 (mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	30±5 mm	OECD 203 止水 純度 99.7%	23±2	267	6.3- 7.0	96 時間 LC_{50}	65.4 (n)	Bayer , 1986
Oryzias latipes (ﾒﾀﾞｶ)	2.4 cm 0.22 g	OECD 203 GLP 半止水 密閉	23.1 24.5	68	6.8- 7.5	96 時間 LC_{50}	20.6 (a, n)	環境省, 2002d
	0.2 g	JIS 半止水	25	100-150	ND	48 時間 LC_{50}	32 (n)	通商産業省, 1992
	2±1 cm	OECD 203 半止水	24±1	100-150	7.7- 8.0	96 時間 LC_{50}	50.8 (a, n)	通商産業省, 1991
Oncorhynchus mykiss (ﾆｼﾞﾏｽ)	53 mm 1.4 g	OECD 203 止水 助剤 1) 工業製品 TK10504 95.5-98%	15±1	172	8.0- 8.2	96 時間 LC_{50}	39 (n)	Ciba-Geigy, 1985d
Leuciscus idus (ｺﾞｰﾙﾃﾞﾝｵﾙﾌｪ、ｺｲ科)	ND	DIN2) 38412-15 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	50 (m)	BASF, 1988

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、
(m) 測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態
1) ジメチルホルムアミド (950 mg/L)、2) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut fur Normung) テストガイドライン

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、4,4'-メチレンジアニリンのその他水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、4,4'-メチレンジアニリンの微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

4,4'-メチレンジアニリンの植物に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

単子葉植物のカラスムギ種子、双子葉植物のレタス種子を用いた土壌試験が報告されている。14 日間の人工土壌試験での生長を指標とした EC_{50} 及び NOEC は、カラスムギではそれぞれ 353 mg/kg 乾土及び 100 mg/kg 乾土であり、レタスでは 128 mg/kg 乾土及び 10 mg/kg 乾土と報告されている (TNO, 1992a)。

表 6-5　4,4'-メチレンジアニリンの植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	温度 (℃)	エンドポイント	濃度 (mg/kg 乾土)	文献
Avena sativa (単子葉植物、ｶﾗｽﾑｷﾞ)	土壌試験 発芽数より発芽に及ぼす影響、地上部重量より生長に及ぼす影響を求める	ND	17 日間 NOEC　発芽 14 日間 EC_{50}　生長 14 日間 NOEC　生長 14 日間 NOEC　発芽後 14 日間の生長	320 353 100 >1,000	TNO, 1992a
Lactuca sativa (双子葉植物、ﾚﾀｽ)		ND	17 日間 NOEC　発芽 14 日間 EC_{50}　生長 14 日間 NOEC　生長 14 日間 NOEC　発芽後 14 日間の生長	100 128 10 >1,000	

ND: データなし

6.2.3　動物に対する毒性

4,4'-メチレンジアニリンの動物に対する毒性影響としては、鳥類のハゴロモガラスの LC_{50} が 148 mg/kg 体重と報告されている (Schafer et al., 1983)。また、OECD テストガイドライン 207 に準拠したミミズ人工土壌試験で 14 日間 LC_{50} 及び NOEC は、それぞれ 444 mg/kg 乾土及び 32 mg/kg 乾土であった (TNO, 1992b)。

6.3　環境中の生物への影響 (まとめ)

4,4'-メチレンジアニリンの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害、繁殖等を指標に検討が行われている。

微生物に関しては、細菌や活性汚泥等の報告があり、最小の毒性値は海洋性発光細菌の発光阻害を指標とした 30 分間 EC_{50} の 6.6 mg/L であった。

藻類の生長阻害に関しては、淡水緑藻のセレナストラムの 72 時間 EC_{50} は 5.34 mg/L (バイオマス) 及び 12.6 mg/L (生長速度) 、96 時間 EC_{50} は 4.36 mg/L (バイオマス) 及び 28.0 mg/L (生長速度)、セネデスムスの 72 時間 EC_{50} は 9.8 mg/L (バイオマス) 及び 11.0 mg/L (生長速度) であった。それぞれ生長速度によって算出された値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。また、セネデスムスの試験で生長阻害を指標とした NOEC に相当する EC_{10} が 0.3 mg/L (生長速度) 及び 2.4 mg/L (バイオマス) と報告されている。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 EC_{50} が 0.105 mg/L、タマミジンコに対する 24 時間 EC_{50} が 2.3 mg/L であった。オオミジンコに対する値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性については、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.00525 mg/L、タマミジンコの繁殖を指標とした 14 日間 NOEC が 0.15 mg/L であった。

魚類の急性毒性データ (48～96 時間) は、20.6～65.4 mg/L の範囲にあり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。海水魚や長期毒性についての試験報告は得られていない。

陸生生物に関しては、単子葉植物のカラスムギ種子、双子葉植物のレタス種子を用いた土壌試験の報告があり、人工土壌試験での生長についての 14 日間 EC_{50} 及び NOEC は、カラスムギではそれぞれ 353 mg/kg 乾土及び 100 mg/kg 乾土であり、レタスでは 128 mg/kg 乾土及び 10

mg/kg 乾土であった。また鳥類のハゴロモガラスの LC_{50} が 148 mg/kg 体重と報告されている。

以上から、4,4'-メチレンジアニリンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC 等は、藻類では 0.3 mg/L、甲殻類では 0.00525 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.00525 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

a. 吸収、分布

4,4'-メチレンジアニリンは消化管、皮膚、肺で吸収される (ATSDR, 1998; EU, 2001)。

ラット及びウサギにC^{14}-4,4'-メチレンジアニリンを腹腔内投与した実験で、器官に残存する放射能は24時間後、96時間後とも肝臓、腎臓、脾臓及び甲状腺に局在する傾向があった (Morgott, 1984)。

4,4'-メチレンジアニリンはヘモグロビン、肝臓DNAと結合し、付加体が生成することが報告されている (Bailey et al., 1990; Endo and Hara, 1991; Farmer and Bailey, 1989)。

ラットに4,4'-メチレンジアニリン 0.2～20 mg/kgを単回腹腔内投与した実験で、0.2 mg/kg投与時にはDNA 1 gあたり1 ngの肝臓DNAとの付加体が、20 mg/kg投与時には同じく56 ngの付加体が生成した。またヘモグロビンとの付加体量は肝臓DNAとの付加体量に比べて10倍高いことが報告されている (Ciba-Geigy, 1996)。

b. 代謝、排泄

4,4'-メチレンジアニリンの動物における代謝経路を図7-1に示す。

4,4'-メチレンジアニリンは2通りの経路で代謝されると考えられている。

第1の経路 (I) は、4,4'-メチレンジアニリンがアセチル化によって代謝され、尿中排出される経路である。

SDラットに4,4'-メチレンジアニリン 30 mg/kgを単回腹腔内投与した実験で、尿中代謝物として*N*-アセチル-4,4'-メチレンジアニリン (AMDA)、*N*, *N*'-ジアセチル-4,4'-メチレンジアニリン (DAMDA)、*N*, *N*'-ジアセチル-3-ヒドロキシ-4,4'-メチレンジアニリン、*N*-アセチル-4,4'-ジアミノベンゾフェノン、及び*N*, *N*'-ジアセチル-4,4'-ジアミノ-ベンゾヒドロールメチレンジアニリンが検出された (Morgott, 1984)。

AMDA、DAMDAは4,4'-メチレンジアニリンに暴露された63人の労働者の尿試料からも同定された (Robert et al., 1995)。

AMDAはヘモグロビンと結合することが報告されている (Bailey et al., 1990; Farmer and Bailey, 1989)。

第2の経路 (II) はモノオキシゲナーゼ系による*N*-ヒドロキシ-4,4'-メチレンジアニリンへの酸化である。

この反応によって生成する*N*-ヒドロキシ4,4'-メチレンジアニリン等の誘導体がヘモグロビンやDNAと結合し、毒性を発現することが示唆されている (Cocker et al., 1986; Farmer and Bailey, 1989)。

N-ヒドロキシ-4,4'-メチレンジアニリンはさらにニトロソ-4,4'-メチレンジアニリンへとさらに酸化され、グルタチオン抱合により尿中排出される。または、4,4'-アゾメチレンジアニリン、アゾキシ-4,4'-メチレンジアニリンが生成することが、4,4'-メチレンジアニリンのウサギの肝臓ミクロソームによる*in vitro*実験から確認された (Kajbaf et al., 1992)。

ラット及びモルモットに^{14}C-4,4'-メチレンジアニリン 2 mg/kgを腹腔内投与した実験で、ラットでは投与後96時間以内に投与量の67%の放射能が尿中に、31%が糞中に排泄され、モルモットでは投与量の35%の放射能が尿中に、57%が糞中に排泄された。サルに^{14}C-4,4'-メチレンジアニリン 2 mg/kgを腹腔内投与した実験では168時間以内に投与量の85%の放射能が尿中に排泄された (El-Hawari et al., 1986)。

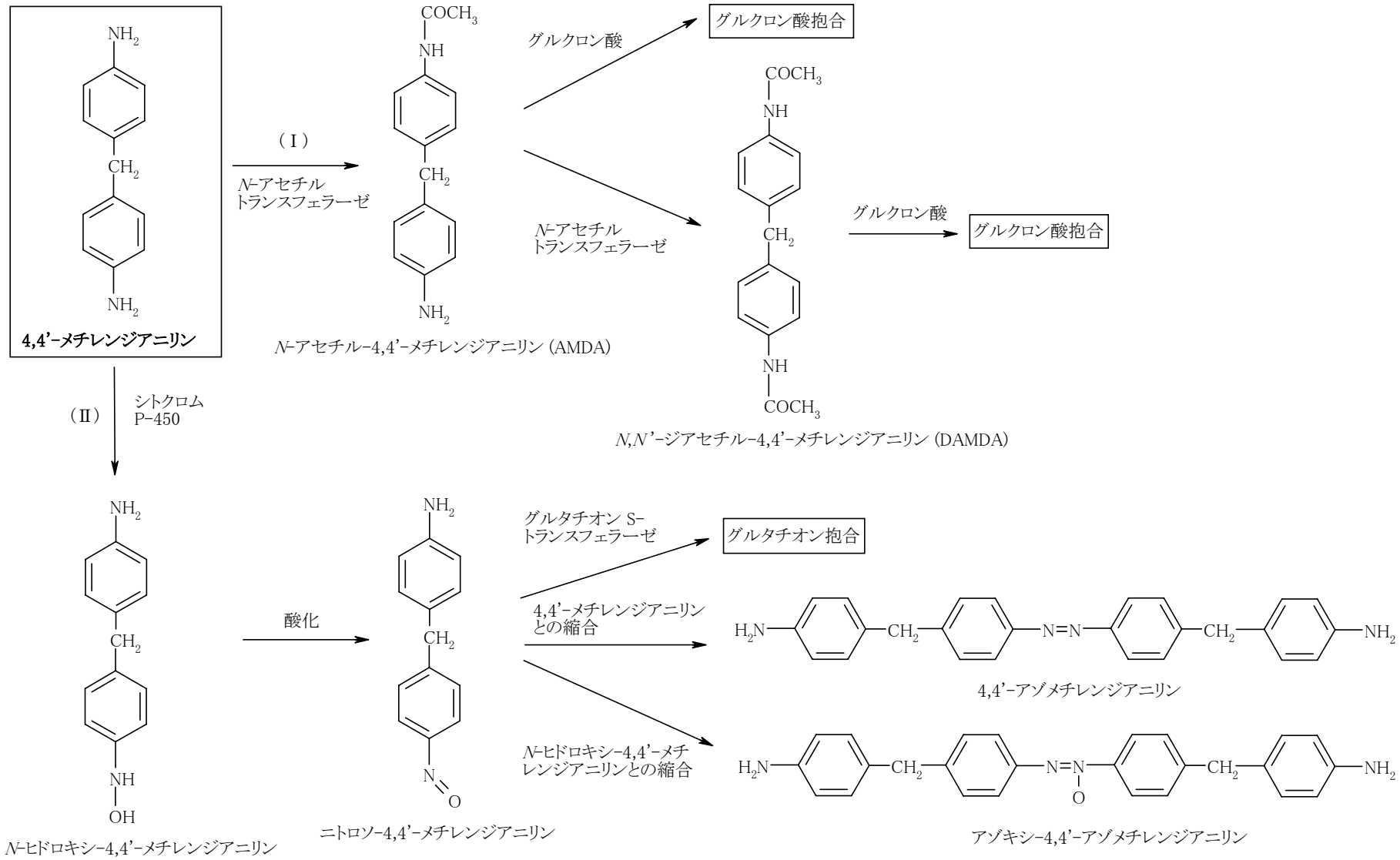


図 7-1　4,4'-メチレンジアニリンの代謝経路 (出典：ATSDR, 1998)

7.2　疫学調査及び事例

4,4'-メチレンジアニリンの疫学調査及び事例を表7-1に示す。

運搬中に容器から流出した 4,4'-メチレンジアニリンで汚染された小麦粉で作られたパンを食べたため、84 名の黄疸患者が発生した例が報告されている。その症状は強い右上腹部痛であり、2～3 日後に悪寒と共に黄疸と肝臓腫大がみられている。血液生化学的検査では血清ビリルビン、アルカリフォスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が著しく上昇している。肝生検では門脈域の炎症と胆汁うっ帯が認められ、胆管炎は著しいが、肝細胞の障害は軽度であった (Kopelman et al., 1966a,b)。

その他、4,4'-メチレンジアニリンのヒトでの経口、吸入、経皮経路による急性毒性症状として、黄疸を伴う急性肝炎がみられているが (Bastian, 1984; McGill and Motto, 1974; Tillmann et al., 1997)、心筋や網膜への障害もみられたとの報告がある (Brooks et al., 1979; Roy et al., 1985)。

4,4'-メチレンジアニリンがヒトに対して感作性物質であることを示唆する報告があり、皮膚炎の既往患者 8,247 人にパッチテストを行ったところ、7.1～15%の患者に 4,4'-メチレンジアニリンに対するアレルギーが認められた (Galihofer and Ludvan, 1987)。

その他、ポリウレタン成形プラントの女性従業員や、染毛剤による接触皮膚炎と診断された患者等へのパッチテストで 4,4'-メチレンジアニリンに対して陽性の結果が得られたとの報告がある (Angelini et al., 1985; Emmett, 1976; Romaguera et al., 1981)。

4,4'-メチレンジアニリンのヒトでの発がん性については、膀胱がん1件が発生した発電機工場の従業員197人対する調査で、膀胱がん及びその他のがんの発生率が全人口と比べて、統計的に有意な差がないと報告されている (Selden et al., 1992)。

また、エポキシ樹脂とアミン硬化剤を用いた仕事に従事していた従業員で、46人ががんで死亡し、大腸がん (観察値/期待値 7/3.1)、膀胱 (観察値/期待値 7/3.1)、リンパ肉腫・細網肉腫 (観察値/期待値 7/3.1) に死亡割合の増加がみられ、PMR (Proportinal Mortality Ratio) による分析では、膀胱がんのみ過剰発生がみられたとの報告がある (Liss and Chrostek, 1983)。さらに、7日間から2.5か月間暴露された従業員10人のうち1人に、23年後、膀胱がんが発生したと報告されている (Liss and Giurguis, 1994)。しかしこれらの報告は、他の物質との複合暴露の可能性があり、4,4'-メチレンジアニリンと膀胱がんとの関連は明らかでない (EU, 2001)。

表 7-1　4,4'-メチレンジアニリンの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
事例				
イングランド 84 人 1965 年	4,4'-MDAで汚染された小麦粉を用いて焼かれたパンを摂取	3 mg/kg	腹痛、黄疸、血清ビリルビン、ALP、ASTの上昇 肝生検では肝細胞・胆管損傷、胆汁うっ帯、肝細胞変性・壊死	Kopelman et al., 1966a,b
6 人の労働者 (男性) オーストラリア	エポキシ樹脂製床材を張る仕事に従事 経皮暴露	ND	4人が単回暴露で急性肝炎	Bastian, 1984
若い男性 12 人 1966-1972 年	エポキシ樹脂加工の際、粉末状4,4'-MDAを添加する工程 経皮暴露	ND	黄疸と発疹を伴う発熱	McGill & Motto, 1974

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
男性 5 人 女性 1 人 17-25 才	4,4'-MDA混入アルコール飲料を乱用	ND	腹部のせん痛、肝毒性に基づく症状、 全員同様の症状 急性黄疸は摂取2日以内に発生、 胆汁うっ帯を示す酵素が7日間経日的に上昇、 最大値800U/l (ALP)、380U/l (GGT) 5日目から7日目の間に全員発熱 (体温最高値40度)	Tillmann et al., 1997
青年	エアフィルタの不調が原因で、4,4'-MDAを含むほこりを経口、経皮、吸入により暴露	ND	暴露の翌朝、両腕に斑点、発疹、黄疸 心筋障害を示す心電図異常(1年後に正常)	Brooks et al., 1979
ND	カリウム炭酸塩とブチロラクトン中の未知量の4,4'-MDAを誤って服用	ND	心筋への影響(心電図変化、徐脈、低血圧)、黄疸 血清アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、血尿及び糖尿値上昇 眼網膜損傷	Roy et al., 1985
皮膚炎既往患者 8,247 人 1975-1984 年	ND	ND	パッチテストで4,4'-MDAに対して陽性(7.1-15%)	Galihofer & Ludvan, 1987
ポリウレタン成形プラント 女性 2 人	ND	ND	顔と頚部に掻痒性、丘疹性痒疹 パッチテストで4-cyclohexylisocyanateと4,4'-MDA(触媒として使用)に対して陽性	Emmett, 1976
染毛剤による接触皮膚炎と診断された患者 52 人	ND	ND	パッチテストで15人が4,4'-MDAに対して陽性	Angelini et al., 1985
患者 2,490 人	ND	ND	パッチテストで212人が4,4'-MDAに対して陽性 うち130人がp-phenylenediamineに対しても陽性	Romaguera et al., 1981
疫学調査				
発電機工場の労働者 197 人 1963-1968 年	4,4'-MDA濃度、暴露経路、暴露時間の記録なし 最終的な調査人数不明	ND	膀胱がん1件発生 膀胱がん及びその他のがんの発生率が全人口と比べて、統計的に有意な差がないと判断	Selden et al., 1992
従業員 白人男性 179 人の死因追跡調査	1か月以上、4,4'-MDAの潜在的暴露があるとみられるエポキシ樹脂とアミン硬化剤を用いた仕事に従事	ND	46人ががんで死亡。 死亡割合は、大腸がん（観察値/期待値　7/3.1）、膀胱　（観察値/期待値　7/3.1）、リンパ肉腫・細網肉腫（観察値/期待値　7/3.1）で増加。 PMR（Proportinal Mortality Ratio)による分析では、膀胱がんのみ過剰発生がみられた。	Liss & Chrostek, 1983
従業員 10 人	1967 - 1976年の間に7日間から2.5か月間暴露	吸入推定濃度 0.04 - 3.11 mg/m^3	急性黄疸が現れた後、全員作業から離脱 23年後、従業員の1人は膀胱がんと診断。芳香族アミンで誘発されたがんの平均潜伏期間はおよそ20年であるとみられる。	Liss & Giurguis, 1994

ND: データなし
4,4'-MDA : 4,4'-メチレンジアニリン;　ALP: アルカリフォスタファーゼ;
AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ;　GGT: γ-グルタミルトランスペプチターゼ

7.3　実験動物に対する毒性

7.3.1　急性毒性

4,4'-メチレンジアニリンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す (EU, 2001; GDCh BUA, 1993)。

経口投与での LD_{50} は、マウスで 745～1,000 mg/kg、ラットで 335～830 mg/kg であり、経皮経

路の急性毒性の LD_{50} は、それぞれ 100 mg/kg 超、750 mg/kg 超であった。

ラットに 4,4'-メチレンジアニリン 100 mg/kg 以上を経口投与した試験で、出血部位を伴う肝細胞の壊死がみられた (Bailie et al., 1993)。

表 7-2　4,4'-メチレンジアニリンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	モルモット	ウサギ
経口LD_{50} (mg/kg)	745-1,000	335-830	260	620
経皮LD_{50} (mg/kg)	>100	>750	ND	ND
吸入LC_{50}	ND	ND	ND	ND
皮下LD_{50} (mg/kg)	ND	200-230	ND	ND
腹腔内LD_{50} (mg/kg)	100-130	＞178	ND	ND

ND: データなし

7.3.2　刺激性及び腐食性

4,4'-メチレンジアニリンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-3 に示す。

ウサギの皮膚に対して刺激性なしまたは軽度の刺激性、眼に対して軽度の刺激性があるとの報告がある (I.I.I., 1978; Industrial BIO-TEST Laboratories, 1973)。

表 7-3　4,4'-メチレンジアニリンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ウサギ	剃毛、 無傷皮膚 閉塞	24時間 48時間 観察	0.5 g 水で湿らせた 4,4'-MDA	紅斑なし、浮腫なし	I.I.I., 1978
ウサギ	剃毛、 無傷皮膚 閉塞	24時間 48時間 観察	0.5 g 水で湿らせた 4,4'-MDA	軽度の紅斑あり、浮腫なし	Industrial BIO-TEST Laboratories, 1973
ウサギ	眼 結膜のう	ND	0.1 g	軽度の刺激あり、3-7日以内に回復	Industrial BIO-TEST Laboratories, 1973

4,4'-MDA : 4,4'-メチレンジアニリン

7.3.3　感作性

4,4'-メチレンジアニリンの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-4 に示す。

モルモットを用いたマキシマイゼーション (Maximization) 法等による皮膚感作性試験で陽性を示すとの報告があり (Allied Chem., 1978; EU, 2001; Tunstall Lab., 1975)、4,4'-メチレンジアニリンは皮膚感作性を有すると考えられる。

表 7-4　4,4'-メチレンジアニリンの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与量	結　　果	文献
モルモット 15匹/群	Maximization法	感作：2% 惹起：5% 4,4'-MDA水溶液	陽性 (動物数の20%)	EU, 2001
モルモット	Maximization法	5% 4,4'-MDA水溶液	陽性	Tunstall Lab., 1975
モルモット	ND	0.1% 4,4'-MDA水溶液 0.05 mL	陽性	Allied Chem., 1978
モルモット 9匹	Epicutaneous法	0.1% 4,4'-MDA水溶液 0.05 mL	陰性	Dow Chemical, 1954

4,4'-MDA : 4,4'-メチレンジアニリン、ND: データなし

7.3.4　反復投与毒性

4,4'-メチレンジアニリンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-5 に示す。

4,4'-メチレンジアニリンの反復投与毒性は、主に飲水と混餌投与による試験が行われている。

雌雄の$B6C3F_1$マウスに4,4'-メチレンジアニリン塩酸塩 0、25、50、100、200、400 ppm (雄：0、2.5、5.7、11.4、26.5、54.9 mg/kg/日；雌：0、3.5、7.6、14.4、25.9、52 mg/kg/日相当) を13週間飲水投与した試験で、200 ppm群以上の雄及び400 ppm群の雌に体重増加抑制、400 ppm群の雌雄に肝臓の胆管過形成が認められた (U.S. NTP, 1983)。

雌雄の$B6C3F_1$マウスに4,4'-メチレンジアニリン塩酸塩 0、150、300 ppm (雄 : 0、25、57 mg/kg/日；雌：0、19、43 mg/kg/日相当) を103週間飲水投与した試験で、150 ppm群以上の雌雄に腎症の発生率の増加、150 ppm群以上の雄、300 ppm群の雌に肝細胞変性、甲状腺ろ胞細胞過形成、300 ppm群の雌に腎乳頭鉱質沈着が認められた (U.S. NTP, 1983)。

雌雄のF344/Nラットに4,4'-メチレンジアニリン塩酸塩 0、50、100、200、400、800 ppm (雄：0、3.8、7.1、13.2、25.7、38.7 mg/kg/日；雌：0、3.7、7.1、12.7、20.4、44.4 mg/kg/日相当) を13週間飲水投与した試験で、200 ppm群以上の雌雄に摂水量減少、400 ppm群以上の雌に体重増加抑制、400 ppm群以上の雌雄に肝臓の胆管過形成、甲状腺ろ胞上皮細胞過形成、800 ppm群の雄に体重増加抑制、800 ppm群の雌雄に脳下垂体好塩基性細胞肥大が認められた。著者らはNOAELを100 ppmとしている (U.S. NTP, 1983)。

雌雄の F344/N ラットに 4,4'-メチレンジアニリン塩酸塩 0、150、300 ppm (雄 : 0、9、16 mg/kg/日；雌：0、10、19 mg/kg/日相当)を 103 週間飲水投与した発がん性試験で、150 ppm 以上の群の雌雄に脂肪肝、甲状腺ろ胞上皮細胞ののう腫及び過形成がみられた (U.S. NTP, 1983)。本評価書では、肝臓及び甲状腺の組織学的変化を指標として、4,4'-メチレンジアニリン投与の LOAEL は 150 ppm (9 mg/kg/日)と判断した。

雌雄の Tif:RAlf ラットに 4,4'-メチレンジアニリン 0、80、400、800 ppm (雄：0、7.5、23、31 mg/kg/日；雌：0、8、22、32 mg/kg/日相当) を 3 か月間飲水投与 (投与終了後 4 週間観察) した試験で、80 ppm 以上の群で雌雄に腎石灰化、甲状腺ろ胞上皮細胞に変性がみられた。400 ppm 以上の群の雌雄に摂餌量及び摂水量減少、体重増加抑制、貧血、血清 ALP、アラニンアミノト

ランスフェラーゼ (ALT)、AST、尿素窒素、胆汁色素及びコレステロール濃度の上昇 (投与終了時)、ALP、AST (雄のみ)、尿素は回復期間後さらに上昇、甲状腺ろ胞上皮細胞の巣状結節性過形成、800 ppm 群の雌雄に白血球増加、好中球増加、プロトロンビン時間延長、肝臓小胆管の過形成、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大がみられた (Ciba-Geigy, 1982)。EU は本研究の LOAEL を 80 ppm (7.5 mg/kg/日)と判断している (EU, 2001) が、原著が入手できず、本研究結果の信頼性を確認できなかったため、本評価書では本データより LOAEL を求めない。

雄の Wistar ラットに 4,4'-メチレンジアニリン 0、1,000 ppm (0、70 mg/kg/日相当) を含む飼料を 8～40 週間投与した試験で、投与群に肝細胞壊死、卵円形細胞増殖、胆管増生、線維化が、投与終了後に血清 ALP、γ-GTP の上昇がみられた (Fukushima et al., 1979)。

以上、マウス及びラットの試験結果より、その影響は、肝臓、腎臓、脾臓及び甲状腺に局在する傾向があった。肝臓への主な影響としてマウスでは肝細胞変性・壊死、胆管過形成が、ラットでは胆管過形成がみられた。甲状腺への主な影響はろ胞上皮細胞過形成・肥大である。経口経路に対する LOAEL は、F344 ラットに 4,4'-メチレンジアニリン塩酸塩を 103 週間飲水投与した試験で、150 ppm 以上の群の雌雄に脂肪肝、甲状腺ろ胞上皮細胞ののう腫及び過形成がみられたことから、本評価書では 150 ppm (9 mg/kg/日) と判断する。

表 7-5　4,4'-メチレンジアニリンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
マウス C3Hf/Bd 雌雄 週齢不明 9-10 匹/群	経皮	14 日間 5 日/週	10% (w/v)50 μl (100-150 mg/kg/日) メタノール又はアセトン溶液	メタノール溶液： 雌 4 例死亡 雄 1 例死亡 アセトン溶液： 雌 3 例死亡 雄 3 例死亡	Holland et al., 1987
マウス $B6C3F_1$ 雌雄 8 週齢 5 匹/群	飲水	14 日間	4,4'-MDA 塩酸塩 4,4'-MDA として、0、200、400、800、1,600、3,200 ppm (4,4'-MDA として、雄：0、31.8、77.6、135.6、170.4、100.8 mg/kg/日、雌：0、29.7、57、102、132、100.8 mg/kg/日)	800 ppm 以上： 体重増加抑制、生存率減少、摂水量減少(雌のみ) 1,600 ppm 以上： 摂水量減少 (雄) 3,200 ppm： 全例死亡	U.S. NTP, 1983
マウス $B6C3F_1$ 雌雄 8 週齢 10 匹/群	飲水	13 週間	4,4'-MDA 塩酸塩 4,4'-MDA として、0、25、50、100、200、400 ppm (4,4'-MDA として、雄：0、2.5、5.7、11.4、26.5、54.9 mg/kg/日、雌：0、3.5、7.6、14.4、25.9、52　mg/kg/日)	200 ppm 以上： 体重増加抑制 (雄) 400 ppm： 体重増加抑制 (雌)、胆管過形成 NOAEL：100 ppm (11.4 mg/kg/日)	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
マウス B6C3F$_1$ 雌雄 12 週齢 50 匹/群	飲水	103 週間	4,4'-MDA 塩酸塩 4,4'-MDA として、0、150、300 ppm (4,4'-MDA として、 雄：0、25、57 mg/kg/日、 雌：0、19、43 mg/kg/日)	雌雄 150 ppm 以上 腎症の発生率の増加 雄 150 ppm 以上、雌 300 ppm 肝細胞変性、甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 雌 300 ppm 腎乳頭鉱質沈着 LOAEL：150 ppm (19 mg/kg/日)	
ラット 雌雄 SD 週齢不明 10 匹/群	混餌	14 日間 5 日間/週	0、25、50 mg/kg/日	25 mg/kg： 肝臓重量増加 (雌)、総脂質低値、ALP 上昇 25 mg/kg： 線維形成を伴う胆管増生、肝臓の炎症、髄外造血による脾臓拡張、甲状腺ろ胞上皮細胞の過形成、腎尿細管上皮剥脱 50 mg/kg： 肝臓・腎臓・脾臓・甲状腺重量増加、貧血 (赤血球減少、ヘモグロビン、ヘマトクリット値低下、白血球増加)、血清中酵素 (ALT、ALP) 上昇、総タンパク増加、総脂質及び胆汁色素量増加、カルシウム量増加、無機リン量減少	BASF, 1977
ラット 雌雄 F344/N 10 週齢	飲水	14 日間	4,4'-MDA 塩酸塩 4,4'-MDA として、0、200、400、800、1,600、3,200 ppm (4,4'-MDA として、 雄：0、17.6、32.8、36.5、78.4、89.2 mg/kg/日、 雌：0、16.6、33.2、51.2、80、128 mg/kg/日)	200 ppm 以上： 摂水量減少、体重増加抑制 1,600 ppm 以上： 胃の噴門部にクレーター状の病巣	U.S. NTP, 1983
ラット 雌雄 F344/N 7 週齢 10 匹/群	飲水	13 週間	4,4'-MDA 塩酸塩 4,4'-MDA として、0、50、100、200、400、800 ppm (4,4'-MDA として、 雄：0、3.8、7.1、13.2、25.7、38.7 mg/kg/日、 雌：0、3.7、7.1、12.7、20.4、44.4 mg/kg/日)	200 ppm 以上： 摂水量減少 400 ppm 以上： 体重増加抑制 (雌)、胆管過形成、甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 800 ppm： 体重増加抑制 (雄)、脳下垂体好塩基性細胞肥大 NOAEL：100 ppm	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ラット Tif:RAlf (SPF) 雌雄 週齢不明 80 匹/群	飲水	3 か月間 20 匹/群には 4 週間の回復期間を設ける	0、80、400、800 ppm (雄 : 0、7.5、23、31 mg/kg/日、雌 : 0、8、22、32 mg/kg/日)	80 ppm 以上 : 腎石灰化、甲状腺ろ胞上皮細胞変性 400 ppm 以上 : 摂餌量及び摂水量減少、体重増加抑制、貧血、血清 ALP、ALT、AST、尿素窒素、胆汁色素及びコレステロール濃度の上昇 (投与終了時)、ALP、AST (雄のみ)、尿素は回復期間後さらに上昇、甲状腺ろ胞上皮細胞の巣状結節性過形成 800 ppm : 白血球増加、好中球増加、プロトロンビン時間延長、肝臓小胆管の過形成、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	Ciba-Geigy, 1982
ラット Wistar 雄 週齢不明 3-8 匹/群	混餌	8、16、24、32、40 週間 (8-32 週間投与した場合は各々の投与期間に対して 8-32 週間の回復期間あり)	0、1,000 ppm (0、70 mg/kg/日)	肝細胞壊死、卵円形細胞増殖、胆管増生、線維化、投与終了後に血清 ALP、γ-GTP の上昇	Fukushima et al., 1979
ラット 雌雄 F344/N 6 週齢	飲水	103 週間	4,4'-MDA 塩酸塩 4,4'-MDA として、0、150、300 ppm (4,4'-MDA として、雄 : 0、9、16 mg/kg/日、雌 : 0、10、19 mg/kg/日)	雌雄 150 ppm 以上 脂肪肝、甲状腺ろ胞上皮細胞ののう腫及び過形成 雄 300 ppm 腎臓鉱質沈着 LOAEL : 150 ppm (9 mg/kg/日) （本評価書の判断）	U.S. NTP, 1983

4,4'-MDA 塩酸塩: 4,4'-メチレンジアニリン塩酸塩 ALT:アラニンアミノトランスフェラーゼ, AST:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP:アルカリフォスフォターゼ

7.3.5　生殖・発生毒性

調査した範囲内では、4,4'-メチレンジアニリンの生殖・発生毒性に関する試験報告は得られていない。

7.3.6　遺伝毒性

4,4'-メチレンジアニリンの遺伝毒性試験結果を表7-6に示す。

4,4'-メチレンジアニリンは多くの*in vitro*及び*in vivo*試験で陽性あるいは弱い陽性を示す。

*in vitro*ではネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535を用いた復帰突然変異試験のS9を添加した系で、陽性が報告されている (BASF, 1977; Zeiger et al., 1988)。またチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験のS9を添加した系で陽性を示した (Gulati et al., 1989)。その他、ほ乳類培養細胞を用いた試験では、弱い陽性か、あるいは不明確な結果が得られている (Gulati et al., 1989; McGregor et al., 1988; Mori et al., 1988; Shaddock et al., 1989)。

*in vivo*では4,4'-メチレンジアニリンを腹腔内投与されたラットの肝細胞を用いたアルカリ溶出試験で陽性を示した (Parodi et al., 1981) ほか、腹腔内投与されたマウスの末梢血及び骨髄細

胞を用いた小核試験、腹腔内投与されたマウスの骨髄細胞を用いた姉妹染色分体交換試験及びラットの肝臓を用いたDNA結合試験においても弱い陽性を示した (Mirsalis et al., 1989; Morita et al, 1997; Parodi et al., 1983; Shelby et al., 1993)。一方、4,4'-メチレンジアニリンを経口投与されたラット及びマウスの肝臓を用いた不定期DNA合成試験では陰性を示した (Mirsalis et al., 1989)。

以上、4,4'-メチレンジアニリンはネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で陽性を示すほか、ほ乳動物の培養細胞を用いる多くの実験系や小核試験で陽性あるいは弱い陽性を示すことから、遺伝毒性を有すると判断する。

表 7-6　4,4'-メチレンジアニリンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
				最低　最高	−S9	+S9	
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA1535	プレインキュベーション法	ND	−	+	BASF, 1977; Zeiger et al., 1988
	マウスリンフォーマ 前進突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y(TK)	ND	ND	(+)		McGregor et al., 1988
	染色体異常試験	CHO 細胞	ND	500-1,000 μ g/ml (+S9)	(+)	+	Gulati et al., 1989
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	ND	16-160 μ g/ml (+S9) 160-1,600 μ g/ml (-S9)	(+)	(+)	Gulati et al., 1989
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	ND	ND	(+)		Mori et al., 1988; Shaddock et al., 1989
in vivo	小核試験	マウス (雄) 骨髄	腹腔内 3 回	9.3-37.0 mg/kg	(+)		Shelby et al., 1993
		マウス (雄) 末梢血	腹腔内 1～2 回	22.5-140 mg/kg	(+) [1)]		Morita et al, 1997
	アルカリ溶出試験	ラット 肝臓	腹腔内	74 mg/kg	+		Parodi et al., 1981
	DNA アルキル化試験	ラット 肝臓	腹腔内	1.1、23.1 mg/kg	(+)		Schutze et al., 1996
	不定期 DNA 合成試験	マウス、ラット 肝臓	経口	マウス 500 mg/kg ラット 350 mg/kg	− −		Mirsalis et al., 1989
	姉妹染色分体交換試験	マウス 骨髄細胞	腹腔内	9、18 mg/kg	(+)		Parodi et al., 1983

+: 陽性;　−: 陰性;　(+): 弱い陽性;　ND: データなし
CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞 1）本報告は 3 試験から成り、1 試験で弱い陽性、2 試験で陰性の結果が報告されている

7.3.7　発がん性

4,4'-メチレンジアニリンの実験動物に対する発がん性試験結果を表7-7に示す。

B6C3F$_1$マウスに4,4'-メチレンジアニリン塩酸塩 0、150、300 ppmを103週間飲水投与した発

がん性試験で、雌雄の300 ppm群に甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生率増加がみられ、雌では300 ppm群の2匹に甲状腺ろ胞細胞がんが認められた。また、雌の300 ppm群に肝細胞腺腫の発生率増加が、雄の150 ppm以上の群及び雌の300 ppm群に肝細胞がんの発生率増加がみられた(U.S. NTP, 1983)。

F344/Nラットに4,4'-メチレンジアニリン塩酸塩 0、150、300 ppmを103週間飲水投与した発がん性試験で、雌雄の300 ppm群に甲状腺ろ胞細胞がんの発生率増加が、雄の150 ppm以上の群に肝臓腫瘍性結節の発生率増加がみられた (U.S. NTP, 1983)。

以上、マウス及びラットに4,4'-メチレンジアニリン投与による甲状腺と肝臓の腫瘍が認められた。

なお、本試験の非腫瘍性変化として、マウスの雄150 ppm以上及び雌300 ppmとラットの雌雄の150 ppm以上に、甲状腺ろ胞細胞過形成や肝細胞変性等がみられており (7.3.4　反復投与毒性参照)、これらの甲状腺及び肝臓に対する細胞傷害が、腫瘍発生と関連することが考えられ、閾値の存在が示唆されたが(U.S. NTP, 1983)、EU (2001) は4,4'-メチレンジアニリンが数多くの試験で遺伝毒性を示すことから、閾値のない発がん物質であるとしている。

4,4'-メチレンジアニリンの国際機関等での4,4'-メチレンジアニリン発がん性評価を表7-8に示す。

IARCは、4,4'-メチレンジアニリンをグループ2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質）に分類している。

表 7-7　4,4'-メチレンジアニリンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果				文献
マウス B6C3F$_1$ 雌雄 12 週齢 50 匹/群	飲水	103 週間	4,4'-MDA 塩酸塩 4,4'-MDA として、0、150、300 ppm (4,4'-MDA として、雄：0、25、57 mg/kg/日、雌：0、19、43 mg/kg/日)		0 ppm	150 ppm	300 ppm	U.S. NTP, 1983
				雄： 甲状腺ろ胞細胞腺腫 甲状腺ろ胞細胞がん 肝細胞がん	 0/47 0/47 10/49	 3/49 0/49 33/50*	 16/49* 0/49 29/50*	
				雌： 甲状腺ろ胞細胞腺腫 甲状腺ろ胞細胞がん 肝細胞腺腫 肝細胞がん	 0/50 0/50 3/50 1/50	 1/47 0/47 9/50 6/50	 13/50* 2/50 12/50* 11/50*	
ラット 雌雄 F344/N 6 週齢 50 匹/群	飲水	103 週間	4,4'-MDA 塩酸塩 4,4'-MDA として、0、150、300 ppm (4,4'-MDA として、雄：0、9、16 mg/kg/日、雌：0、10、19 mg/kg/日)		0 ppm	150 ppm	300 ppm	
				雄： 甲状腺ろ胞細胞がん 肝臓腫瘍性結節	 0/49 1/50	 0/47 12/50*	 7/48 25/50*	
				雌： 甲状腺ろ胞細胞がん 肝臓腫瘍性結節	 0/47 4/50	 2/47 8/50	 17/48* 8/50	

4,4'-MDA 塩酸塩: 4,4'-メチレンジアニリン塩酸塩

*　$P < 0.05$

表 7-8　4,4'-メチレンジアニリンの国際機関等での4,4'-メチレンジアニリン発がん性評価

機関 /出典	分類	分類基準
IARC (2005)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質
ACGIH (2005)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質
日本産業衛生学会 (2005)	第 2 群 B	人間に対しおそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠が比較的十分でない物質
U.S. EPA (2005)	－	発がん性について評価されていない
U.S. NTP (2005)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質

7.4　ヒト健康への影響　(まとめ)

4,4'-メチレンジアニリンはヒトの消化管、皮膚、肺で吸収される。ラット等に4,4'-メチレンジアニリンを腹腔内投与すると24時間後、96時間後には肝臓、腎臓、脾臓及び甲状腺に高濃度に局在した。4,4'-メチレンジアニリンには2通りの経路、4,4'-メチレンジアニリンがアセチル化によって代謝され、尿中に排出される経路、及びモノオキシゲナーゼ系による*N*-ヒドロキシ-4,4'-メチレンジアニリンへの酸化経路がある。この反応によって生成する*N*-ヒドロキシ-メチレンジアニリン等の誘導体がヘモグロビンやDNAと結合し、毒性を発現することが示唆されている。ラットに^{14}C-4,4'-メチレンジアニリンを腹腔内投与した実験で、投与後96時間以内に67%の放射能が尿中に、31%が糞中に排泄された。

4,4'-メチレンジアニリンのヒトに対する主な急性影響として、黄疸を伴う急性肝炎がみられ、4,4'-メチレンジアニリンを摂取した事故例やエポキシ樹脂製造工場の作業者において、右上腹部痛、悪寒、黄疸及び肝臓腫大が報告されている。肝生検では門脈域の炎症や胆管炎が観察されている。アレルギー性の皮膚炎が認められている。また、ヒトの膀胱などでの発がん性については明らかでない。

4,4'-メチレンジアニリンの実験動物に対する急性毒性については、経口投与でのLD_{50}は、マウスで745～1,000、ラットで335～830 mg/kgである。ウサギの皮膚に対して刺激性なしまたは軽度の刺激性、眼に対して軽度の刺激性があるとの報告がある。

モルモットを用いたマキシマイゼーション法による皮膚感作性試験で陽性を示すとの報告があり、4,4'-メチレンジアニリンは皮膚感作性を有すると考えられる。

4,4'-メチレンジアニリンの反復投与毒性試験では、肝臓と甲状腺が標的器官であり、肝臓への主な影響としてマウスでは肝細胞変性・壊死、胆管過形成が、ラットでは胆管過形成がみられた。甲状腺への主な影響はろ胞上皮細胞過形成・肥大である。F344/N ラットに 4,4'-メチレンジアニリン塩酸塩を 103 週間飲水投与した試験で、150 ppm 以上の群の雌雄に脂肪肝、甲状腺ろ胞上皮細胞ののう腫及び過形成がみられたことから、経口経路に対する LOAEL は、150 ppm (9 mg/kg/日) である。

調査した範囲内では、生殖・発生毒性に関するデータは得られていない。

4,4'-メチレンジアニリンはネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で陽性を示すほか、ほ乳動物の培養細胞を用いる多くの実験系や小核試験で陽性あるいは弱い陽性を示すことから、遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性については、マウス及びラットを用いた発がん性試験において甲状腺ろ胞細胞や肝細胞の腺腫やがんの発生頻度の増加が認められている。

IARC は、4,4’-メチレンジアニリンをグループ 2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質）に分類している。

文　　献　(文献検索時期：2002 年 4 月[1])

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BEIs.

Allied Chem., (1978) Properties, applications and handling of 4,4'-methylenedianiline. Material safety Data Sheet. (GDCh BUA, 1993から引用)

Angelini, G., Vena, G.A., Giglo, G., Fiordalisi, F., and Meneghini, C.L. (1985) Contact dermatitis due to cosmetics. J. Appl. Cosmetol., **3**, 223-236. (EU, 2001から引用)

ATSDR (1998) Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicological profile for methylenedianiline.

Bailey, E. Brooks, A.G., Bird, I., Farmer, P.B. and Street, B. (1990) Monitoring exposure to 4,4'-Methylenedianiline by gas chromatography-mass spectrometry determination of adducts to hemoglobin. Anal. Biochem., **190**, 175-181. (EU, 2001から引用)

Bailie, M.B., Mullaney, T.P., and Roth, R.A. (1993) Characterization of acute 4,4'-Methylene dianiline hepatotoxicity in the rat. Environ. Health Perspect. **101**, 130-133. (EU, 2001から引用)

BASF (1994) Untersuchungen des Biologishen Abbaus von MDA als Reinsubstanz und des MDA-haltingen Abwasserteilstromes ER 07-10 im Zahn-Wellens-Test, report Nr. 003/01/94, 004/01/94.

BASF (1977) Abt. Toxikologie; unveröffentlichte Untersuchung XXIII/539 (07.01.1977). (EU, 2001から引用)

BASF (1988) Report on the study of the acute toxicity, unpublished report No 10F0621/875279. (EU, 2001から引用)

Bastian, P.G. (1984) Occupational hepatitis caused by methylenedianiline, Med. J. Aust., **141**, 533-535.

Bayer (1986) Report to International Isocyanates Institute, Project E-CE-41.

Bayer (1987) Test on Respiration Inhibition, Project 87240081 from 25.11.1987.

Bayer (1992) Untersuchungen zum ökologischen Verhalten von Phenylbase MDA 70, Prüfnummer: 281 A/91. (EU, 2001から引用)

Bringmann and Meinck (1964) Gesundheits-Ingenieur, **8**, 229-260.

Brooks, L.J. Neal, J.M., and Pieroni, D.R (1979) Acute Myocardiopathy Following Tripathway Exposure to Methylenedianiline, J. Amer. Med. Ass., **242**, 1527-1528. (EU, 2001から引用)

Ciba-Geigy (1982) 3 Month Toxicity Study in Rats (Drinking Water); TK 10504, GU Project No. 791743; GU 2 Toxicology (25.06.1982). (EU, 2001から引用)

Ciba Geigy (1985a) Project 85 07 29 Report on the Test for Ready Biodegradability of TK 10504 in the Modified Sturm (EU, 2001 から引用).

Ciba-Geigy (1985b) Project 85 07 31. Report on the Test for Acute Toxicity of TK 10504 to Algae. Summary Results (EU, 2001から引用).

Ciba-Geigy (1985c) Project 85 07 33. Report on the Test for Acute Toxicity of TK 10504 to Zebra Fish.

[1] データベースの検索を 2002 年 4 月、2005 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

Summary Results.
Ciba-Geigy (1985d) Project 85 07 32. Report on the Test for Acute Toxicity of TK 10504 to Rainbow Trout. Summary Result.
Ciba-Geigy (1996) DNA and haemoglobin binding of 4,4'methylenedianiline in the rat. Final report No. CB93/24, August 23, 1996. (EU, 2001から引用)
Cocker, J., Gristwood, W., and Wilson, H.K. (1986) Assessment of occupational exposure to 4,4'-diaminodiphenylmethane (methylene dianiline) by gas chromatography-mass spectrometry analysis of urine. Br. J. Ind. Med., **43**, 620-625. (ATSDRより引用)
Dow Chem. (1954) Results of skin sensitization tests with methylene dianiline (NTIS/OTIS 84003A, Doc I.D. 878213729; Date Received 29.06.1983). Dow Chem. Co. Midland. (GDCh BUA, 1993 から引用)
El-Hawari, M., Stoltz, M., Czarnecki, D. and Alm, P. (1986): Dermal absorption of 14C-labeled 4,4'-methylenedianiline (4,4'-MDA) in rats, guinea pigs, and monkeys (Report No. EPA-560/5-86/011; Order-No. PB86179819). Midwest Research Institute, Kansas City, USA. (EU, 2001から引用)
Emmett, E.A. (1976) Allergic Contact Dermatitis In Polyurethane Plastic Moulders, J. Occup. Med., **18**, 802-804. (EU, 2001から引用)
Endo, Y. and Hara, I. (1991; 1992) DNA-adduct Detection in Rats Administered with 4,4'-Methylenedianiline or 4,4'-Methylenebis (2-chloroaniline), Sangyo Igaku, **33**, 430-431 (1991); C.A., 116, 78261u (1992). (EU, 2001から引用)
EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, Ver. 3.1.1.(http://ecb.jrc.it/esis/から引用)
EU (2001) European Union Risk Assessment Report, 4,4'-methylenedianiline. European Commission Joint Research Centre.
Farmer, P.B. and Bailey, E. (1989) Protein-carcinogen adducts in human dosimetry, Arch. Toxicol., Suppl. **13**, 83-90. (EU, 2001から引用)
Fujiwara, K. (1981) (Institute of Community Medicine, University of Tsukuba, Japan). Report to III, Project FE-19-2-2.
Fujiwara, K. (1982) (Institute of Community Medicine, University of Tsukuba, Japan). Report to III, Project FE-E-26.
Fukushima, S., Shibata, M., Hibino, T., Yoshimura, T., Hirose, M. and Ito, N. (1979) Intrahepatic bile duct proliferation induced by 4,4'-Diaminodiphenylmethane in Rats, Toxicol. Appl. Pharmacol., **48**, 145-155. (EU, 2001から引用)
Gailhofer, G. and Ludvan, M. (1987) Zur aAnderung des Allergenspektrums bei Kontaktekzemen in den Jahren 1975-1984, Dermatosen, **35**, 12-16. (EU, 2001から引用)
Gangolli, S. (1999) The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
GDCh BUA, German Chemical Society-advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1993) 4, 4'-Methylenedianiline, BUA Report No.132.

Gulati, D.K., Witt, K., Anderson, B., Zeiger, E., and Shelby, M.D. (1989) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro* III: results with 27 chemicals, Environ. Mol. Mutagen., **13**, 133-193. (EU, 2001から引用)

Holland, J.M., Smith, L.H., Frome, E. Whitaker, M.J. and Gipson, L.C. (1987) Test of carcinogenicity in mouse skin: methylenediamine, gamma Glysidyloxytrimthyloxysilane, gamma aminopropyltriethoxysilane and mixture of *m*-phenylenediamine, methylenedianiline, and diglycidylether of Bisphenol-A. Govt reports announcements & index (GRA&I), Issue 23. (EU, 2001から引用)

Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. Eds. (1991) Handbook of Environmental Degradation Rates, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.

IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (http://www.iarc.fr から引用)

I.I.I. International Isocyanate Institute, Inc. (1978) Unpublished report Nr. MA-12-77-5 (08.09.1978). (EU, 2001から引用)

I.I.I. International Isocianate Institute (1986) Biological decomposition of MDA (TDA and MDA biodegradability) with cover letter dated 01-17-88. EPA. OTS. Dot. # 86-870000084. (ATSDR から引用).IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards.

Industrial BIO-TEST Laboratories, Inc. (1973) Report to CIBA-GEIGY Corporation. Acute Toxicity Studies with FA-56 and FA-57. Unpublished report Nr. IBT No. 601-03110 (24.04.1993). (EU, 2001から引用)

IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards.

IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm から引用)

Kaiser, K.L.E. and Palabrica, V.S (1991) *Photobacterium phosphoreum* toxicity data index. Water Poll. Res. J. Can. **26**, 361-431. (EU, 2001から引用)

Kajbaf, M., Sepai, O, Lamb, J.H. (1992) Identification of metabolites of 4,4'-diaminodiphenylmethane (methylene dianiline) using liquid chromatographic and mass spectrometric techniques. J. Chromatogr, B; Biomedical applications **583**, 63-76. (EU, 2001から引用)

Kopelman, H., Robertson, M.H., Sanders, P.G., and Ash, I. (1966a) The Epping Jaundice, Brit. Med. J., **1**, 514-516.

Kopelman, H. Scheuer, P.J. and Williams, R (1966b) The Liver Lesion of the Epping Jaundice, Quart. J. Med., New Series XXXV, 553-564.

Liss, G.M. and Chrostek, W. (1983) NIOSH Health Hazard Evaluation Report, HETA 82-146- 1388, Boeing Vertol Company. (EU, 2001から引用)

Liss, G.M. and Guirguis, S.S. (1994) Follow-up of a Group of Workers Intoxicated with 4,4'-Methylenedianiline, Am. J. Ind. Med., **26**, 117-124.

Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. Chemosphere, **24**, 695-717.

McGill, D.B. and Motto, J.D. (1974) An industrial outbreak of toxic hepatitis due to methylenedianiline, New Eng. J. Med., **291**, 278-282.

McGregor, D.B., Brown, A., Cattanach, P., Edwards, I., Mcbride, D. Riach, I. and Caspary, W.J. (1988) Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward Mutation assay: III. 72 coded chemicals, Environ. Mol. Mutagen., **12**, 85-154. (EU, 2001から引用)

Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc..

Mill, T. and Mabey, W. (1985) Environmental exposure from chemicals Vol. 1, 208-211, CRC Press, Boca Raton, FL. (U.S. NLM:HSDB, 2005 から引用)

Mirsalis, J.C., Tyson, C.K., Steinmetz, K.L., Loh, E.K., Hamilton, C.M., Bakke, J.P. and Spalding, J.W. (1989) Measurement of unscheduled DNA synthesis and s-Phase synthesis in rodent hepatocytes following in vivo treatment: testing of 24 compounds, Environ. Mol. Mutagen., **14**, 155-164.

Morgott, D.A. (1984) The *In Vivo* Biotransformation and Acute Hepatotoxicity of Methylenedianiline, Summary and Conclusions, Dissertation, The University of Michigan. (EU, 2001から引用)

Mori, H., Yoshimi, N., Sugie, S., Iwata, H., Mori, Y. and Hara, A. (1988) Genotoxicity of epoxy resin hardeners in the hepatocyte primary culture/DNA repair test, Mutat. Res., **204**, 683-688. (EU, 2001から引用)

Morita, T., Asano, N., Awogi, T., Sasaki, Y.F., Sato, S., Shimada, H., Sutou, S., Suzuki, T., Wakata, A., Sofuni, T. and Hayashi, M. (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups 1, 2A and 2B); The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS, Mutat. Res., **389**, 3-122. (EU, 2001から引用)

NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.

NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.

Parodi, S., Taningher, M., Russo, P., Pala, M., Tamaro, M., and Monti-Bragadin, C. (1981) DNA-damaging activity in vivo and bacterial mutagenicity of sixteen aromatic amines and azo-derivatives, as related quantitatively to carcinogenicity, Carcinogenesis, **2**, 1317-1326. (EU, 2001から引用)

Parodi, S., Zunino, A., Ottagio L., de Ferrari, M. and Santi L. (1983) Lack of correlation between the capability of inducing sister-chromatid exchanges in vivo and carcinogenic potency, for 16 aromatic amines and azo derivatives, Mutat. Res., **108**, 225-238. (EU, 2001から引用)

Robert, A., Ducos, P., and Francin, J.M. (1995) Determination of urinary 4,4'-methylenedianiline and its acetylated metabolites by solid-phase extraction and HPLC analysis with UV and electrochemical detection. Int. Arch. Occupat. Environment. Health, **68**, 44-51.

Romaguera, C., Garcia-Perez, A., Martin-Pascual, A., and Miranda, A. (1981) Diaminodiphenylmethane in standard patch tests, Contact Dermatitis, **7**, 347-348. (EU, 2001

から引用)

Roy, C.W., McSorley, P.D. and Syme, I.G. (1985) Methylene dianiline: a new toxic cause of visual failure with hepatitis. Human Toxicol., **4**, 61-66. (EU, 2001から引用)

Schafer, E.W., Bowles, W.A. and Hurlbut, J. (1983) The Acute Oral Toxicity, Repellency and Hazard Potential of 998 Chemicals to One or More Species of Wild and Domestic Birds. Arch. Environment Contam. Toxicol., 12, 355-382. (EU, 2001から引用)

Schutze, D., Sagelsdorff, P., Sepai, O., and Sabbioni, G. (1996) Synthesis and quantification of DNA adducts of 4,4-methylenedianiline. Chem. Res. Toxicol., **9**,1103-1112. (EU, 2001から引用)

Selden, A., Berg, P., Jakobsson, R. and de Laval, J. (1992) Methylene dianiline: assessment of exposure and cancer morbidity in power generator workers, Int. Arch. Occup. Environ. Health, **63**, 403-408.

Shaddock, J.G., Heflich, R.H., McMillan, D.C., Hinson, J.A. and Casciano, D.A. (1989) Pretreatment with mixed-function oxidase inducers increases the sensitivity of the hepatocytes/DNA repair assay, Environ. Mol. Mutagen., **13**, 281-288. (EU, 2001から引用)

Shelby, M.D., Erexson, G.L., Hook, G.J. and Tice, R.R. (1993) Evaluation of a three-Exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals, Environ. Mol. Mutagen., **21**, 160-179.

SRC, Syracuse Research Corporation (2005) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2005) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2005) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

Tillmann, H.L., van Pelt, F.N.A.M., Martz, W., Luecke, T., Welp, H., Dorries, F., Veuskens, A., Fischer, M., and Manns M.P. (1997) Accidental Intoxication with Methylene Dianiline p,p'-Diaminodiphenylmethane: Acute Liver Damage After Presumed Ecstasy Consumption. Clinical Toxicology, **35**, 35-40.

TNO (1992a) Institute of Environmental Sciences. Report R92/201 to III, Project E-CE-95. (EU, 2001 から引用)

TNO (1992b) Institute of Environmental Sciences. Report IMW-R92/188 to III, Project E-CE-96. (EU, 2001から引用)

Tunstall Lab (1975) Acute toxicology, skin and eye irritancy and skin sensitization potential of Ancamine D, NTIS/OTS 0511923, Doc I.D. 40-7561204, Tunstall Laboratory. (GDCh BUA, 1993から引用)

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS から引用).

U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2005) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB から引用)

U.S. NTP National Toxicology Program (1983) Technical Report on the Carcinogenesis Studies of

4,4'-Methylenedianiline Dihydrochloride (CAS No. 13552-44-8) in F344/N Rats and B6C3FI Mice (Drinking Water Studies), National Toxicology Program, NTP-81-143, NIH Publication No. 83-2504, NTP TR 248, U.S. Department of Health and Human Services.

U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens Revised January 2001.

Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.

Yakabe, Y. et al. (1993) CITI, Japan. Draft preliminary report to Ⅲ, Project 105-FE-ENV.

Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. and Mortelmans, K. (1988) Salmonella mutagenicity tests: IV. results from the testing of 300 chemicals, Environ. Mol. Mutagen., 11, Suppl. **12**, 1-158. (EU, 2001から引用)

化学工業日報社 (2005) 14705 の化学商品

化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性･リスク調査等報告書－PRTR 法指定化学物質の環境挙動･生態影響･健康影響－, 平成 12 年度通商産業省委託研究.

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

環境省 (2002a) 4,4'-メチレンビスベンゼンアミンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A010459-1, 2002 年 4 月 30 日).

環境省 (2002b) 4,4'-メチレンビスベンゼンアミンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A010459-2, 2002 年 9 月 30 日).

環境省 (2002c) 4,4'-メチレンビスベンゼンアミンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A010459-3, 2002 年 11 月 29 日).

環境省 (2002d) 4,4'-メチレンビスベンゼンアミンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A010459-4, 2002 年 6 月 28 日).

経済産業省, (1992): 通商産業省基礎産業局化学品安全課 監修, 化審法既存化学物質安全点検データ集; 日本化学物質安全・情報センター. (製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報, (http://www.nite.go.jp から引用)

経済産業省 (2002) 告示第 149 号 (平成 12 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報号外, 平成 14 年 3 月 29 日.

経済産業省 (2003a) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 3 月 11 日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)

経済産業省 (2003b) 告示第 386 号 (平成 14 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 11 月 27 日.

経済産業省 (2003) 平成 13 年度 化審法指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表,

経済産業省告示第 53 号.
経済産業省 (2004) 告示第 421 号 (平成 15 年度 化学物質審査規制法 第二種監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 16 年 11 月 30 日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/nikanjisseki.pdf に記載あり)
経済産業省 (2005) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第 11 条に基づく開示 (排出年度 : 平成 15 年度、平成 14 年度(修正版)).
経済産業省, 環境省 (2003) 平成 13 年度 PRTR データの概要－化学物質の排出量･移動量の集計結果.製品評価技術基盤機構 (2006) 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 17 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).
経済産業省, 環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について〈排出年度 : 平成 14 年度〉 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).
経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
経済産業省, 環境省 (2005a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について〈排出年度 : 平成 15 年度〉 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).
経済産業省, 環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
製品評価技術基盤機構 (2006) 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 17 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).
通商産業省 (1982) 通商産業公報 (1982 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (http://www.nite.go.jp から引用)
通商産業省 (1991) 平成 2 年度通商産業省委託研究 生態影響評価手法の検討､化学品検査協会.
通商産業省 (1992) 通商産業公報（1992 年 12 月 28 日）, 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_kizon_search.home から引用)
通商産業省 (1993) 平成 4 年度通商産業省委託研究 生態影響評価手法の検討､化学品検査協会.
通商産業省 (2000) 告示第 762 号 (平成 11 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 12 年 12 月 19 日.
日本化学工業協会 (2004) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について－2004 年度化学物質排出量調査結果－ (2003 年度実績)

日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005 年度), 産業衛生学雑誌, **47**, 150-177.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月　峰夫
有害性評価担当者	
1.　化学物質の同定情報	林　浩次
2.　一般情報	林　浩次
3.　物理化学的性状	林　浩次
4.　発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5.　環境中運命	林　浩次
6.　生態影響評価	石井　聡子 野坂　俊樹
7.　ヒト健康影響評価	石井　聡子

有害性評価書外部レビュア一覧

環境中の生物への影響

内田　直行　日本大学生物資源科学部

ヒト健康への影響

今井田　克己　香川医科大学病理学講座

改訂記録

2003 年 3 月　初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成

2006 年 3 月　初期リスク評価指針 ver.2.0 注)に基づく 4 章の改訂、及びデータの更新

2006 年 3 月　Ver.0.4　初期リスク評価指針 ver2.0 注)に基づく修正、及び新たな情報の追加

2006 年 10 月　Ver.1.0　経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第 27 回安全評価管理小委員会審議了承

2007 年 11 月　別名の一部を削除(正誤表参照)

注)「初期リスク評価作成指針」を平成 15 年度に「初期リスク評価指針 ver.1.0」を作成し直し、平成 16 年度に ver.2.0 に改訂した。

正誤表

修正日時：2007 年 11 月

頁・行	該当部分	修正後
1 頁 2.1 別　名	*p*, *p'*-メチレンジアニリン、4, 4'-ジアミノジフェニルメタン、4, 4'-メチレンビスベンゼンアミン、4, 4'-ジフェニルメタンアミン、ジアニリノメタン	*p*, *p'*-メチレンジアニリン、4, 4'-ジアミノジフェニルメタン、4, 4'-メチレンビスベンゼンアミン