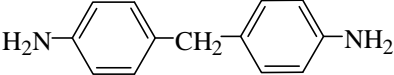


既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	97 - 11	官報公示 整理番号	4 - 40 (指定化学物質)	CAS 番号	101 - 77 - 9
名 称	4,4'-メチレンジアニリン		構 造 式		
	別名: <i>p, p'</i> -ジアミノジフェニルメタン、4,4'-ジアミノジフェニルメタン、4,4'-メチレンビスベンゼンアミン、MDA				
分子式	C ₁₃ H ₁₄ N ₂		分子 量	198.26	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾					
純 度 : 99 % 以上					
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					
添加剤又は安定剤 : 不明					
1. 物理・化学的性状データ					
外 観 : 淡黄色結晶 ²⁾					
融 点 : 92 ²⁾ 、93 ³⁾					
沸 点 : 398 ~ 399 (768 mmHg) ^{4, 5)}					
引 火 点 : 221 ^{2, 5)}					
発 火 点 : 文献なし					
爆発限界 : 文献なし					
比 重 : d ₄ ¹⁰⁰ 1.056 ⁵⁾					
蒸気密度 : 6.8(空気 = 1) ⁶⁾					
蒸 気 圧 : 1.6 Pa(0.012 mmHg)(100 ²⁾)、133 Pa(1 mmHg)(197 ⁵⁾)					
分配係数 : log Pow ; 1.59(実測値) ⁶⁾					
加水分解性 : 加水分解を受けやすい化学結合なし					
解離定数 : 解離基なし					
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) ⁷⁾					
吸脱着性 : 土壌吸着係数 K _{oc} = 24 ~ 419 ⁶⁾					
粒度分布 : 文献なし					
溶 解 性 : 4,4'-メチレンジアニリン / 水 ; 1 g/l (25 ^{2, 6)}) アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒と自由に混和。					
換算係数 : 1 ppm = 8.24 mg/m ³ (気体, 20 ²⁾) 1 mg/m ³ = 0.121 ppm					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成5年度 1,076 t(製造 1,074 t 輸入 2 t)⁸⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：ポリウレタン樹脂及び塗料の硬化剤¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁹⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4週間	100 mg/l	30 mg/l
BOD から算出した分解度		
0%		

OECDテストガイドライン302Bにより21日後に97%、302Cにより28日後に43%それぞれ分解されたとの報告がある。一方、OECDテストガイドライン303Aにより34日後に6.5%分解されたとの報告がある¹⁰⁾。

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = $3 \times 10^{-11} \text{cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ (25)¹⁰⁾、OH ラジカル濃度 = $5.0 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 6.1 ~ 13 時間と計算される。

2) 濃縮性

低濃縮⁹⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
4.5% (Av.)	6週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第1区	0.2 mg/l	3.0 ~ 14
第2区	0.02 mg/l	<3.1 ~ 15

3) 環境分布・モニタリングデータ¹¹⁾

実施 年度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
60	0/30 - (5)	0/24 - (1,000)	調査データなし	調査データなし

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/ℓ) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/ℓ) (暴露時間):影響指標	OECD 分類基準(案)
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹²⁾ (セテナストラム)	/	4.36(96-h):増殖阻害	(toxic)
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹²⁾ (オオミジンコ)	/	0.105(48-h):遊泳阻害	very toxic
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> ¹⁰⁾ (ニジマス)	39(96-h)	/	harmful
	<i>Oryzias latipes</i> ¹²⁾ (ヒメダカ)	50.8(96-h)	/	harmful

()内分類：OECD の分類基準値が適用できると仮定した時の分類

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{6, 13, 14, 15, 16)}

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀	745 mg/kg	347-830 mg/kg	620 mg/kg	260 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	-	-
皮下 LD ₅₀	-	200 mg/kg	-	-
腹腔内 LD ₅₀	74 mg/kg	193 mg/kg	-	-

ラットに経皮投与した実験で肝臓の腫大と壊死性肝管炎がみられ、さらに門脈周辺の肝細胞の壊死と腎臓の尿細管上皮細胞の壊死がみられている。

ネコに 100 mg/kg を単回投与した実験で網膜の杆状体、錐状体、外顆粒層の核の萎縮がみられている。

2) 刺激性・腐食性

モルモットの皮膚に本物質の2、20、200 mg/ml 溶液を適用した実験では刺激性は認められていない。

3) 感作性^{6, 17)}

モルモットの皮膚に本物質の2、20、200 mg/ml 溶液を0.05 ml 適用した実験では感作性は認められていない。

モルモットの気管に本物質の200 mg/ml 溶液を10、50 µl 含むエアロゾルを噴霧した感作性試験では、感作性は認められていない。

4) 反復投与毒性^{6, 15)}

(1) 経口投与

ラットに83 mg/kg/dayを12週間強制経口投与した実験で、肝臓の萎縮、脾臓のリンパ濾胞の過形成がみられている。ラットに38 mg/kg/dayを5日/週 × 17週間強制経口投与した実験で、肝硬変がみられている。ラットに20 mg/kg/dayを16週間強制経口投与した実験で、肝臓の胆管の増生がみられている。ラットに1,000 ppmを12週間混餌投与した実験で、肝臓の胆管の増生、oval cellの出現、炎症細胞浸潤、線維化、肝細胞の滑面小胞体の拡張がみられている。ラットに8、20、50、200、250、600 mg/kg/dayを10日間強制経口投与した実験で、肝臓において200 mg/kg/day以上で腫大、壊死性胆管炎、小葉周辺性の肝細胞壊死、肝細胞のグリコーゲン含量の減少、分裂像の増加がみられている。

(2) 吸入暴露

モルモットを440 ± 90 mg/m³(TWA)のエアロゾルに4時間/日 × 5日/週 × 2週間暴露した実験で、色素上皮細胞などの網膜を構成する細胞の変性がみられている。

5) 変異原性・遺伝毒性^{6, 13, 15, 18, 19)}

*In vitro*では、復帰突然変異試験において、TA98、TA100、TA1535において代謝活性化系を添加しない場合で陰性、代謝活性化系を添加した場合で陽性と報告されている。また、V79細胞を用いるDNA損傷試験の代謝活性化系を添加した場合で陽性、ラット肝細胞を用いる不定期DNA合成(UDS)試験においても陽性と報告されている。しかし、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いる染色体異常試験及び姉妹染色分体交換(SCE)試験では陰性と報告されている。

*In vivo*では、SDラットに腹腔内投与した肝臓のDNA損傷試験では、74 mg/kgで陽性と報告されている。さらに、Swissマウスを用いる骨髓細胞のSCE試験においても9、18 mg/kgで陽性と報告されている。

6) 発がん性¹⁵⁾

(1) 経口投与

米国NTPで実施したB6C3F₁マウスに150、300 ppmを103週間飲水投与した実験では、雌雄の300 ppm群で甲状腺の濾胞細胞腺腫の発生率が有意に増加し、雌では300 ppm群で甲状腺の濾胞細胞癌が2/50みられている。また、雄の150 ppm以上の群及び雌の300 ppm群で肝細胞癌、雌の300 ppm群で肝細胞腺腫の発生率が有意に増加している。

同様にNTPで実施したF344ラットに150、300 ppmを103週間飲水投与した実験では、雌雄の300 ppm群で甲状腺の濾胞細胞癌の発生率が有意に増加している。また、雄の150 ppm以上の群で肝細胞腺腫の発生率が有意に増加している。

7) 生殖・発生毒性¹⁵⁾

(1) 経口投与

報告なし。

(2) 吸入暴露

報告なし。

(3) その他

鶏卵に10 %の本物質を0.05 ml投与した実験で、孵化率が30 %に減少し、生存仔の90 %に奇形が発生している。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響^{6, 14, 15)}

0.5-1 ppmで呼吸器系に刺激性を示す。4 ppmでは眼に痛みを伴う刺激を与える。化学工場では洗浄作業に従事してした労務者にアレルギー性の皮膚反応が報告されている。

4,4'-メチレンジアニリンは肝毒性物質として知られている。

本物質で汚染された小麦粉を用いて焼か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。症状は強い右上腹部痛があり、2-3日後に悪寒を示し、黄疸と肝腫大がみられている。生化学検査では血清ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、ASTが著しく増加している。肝生検では門脈域の炎症と胆汁停滞が認められ、肝管炎は著しいが、肝細胞障害は軽度である。

また、エポキシ樹脂製造に従事した労働者においてみられた症状も上述したものとほぼ同様で、右上腹部痛、悪寒について黄疸がみられ、血清ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、ASTが上昇している。作業者は本物質に経皮的に接触する機会が多く、本物質の経皮吸収による影響が考えられる。

2) 慢性影響

報告なし。

3) 発がん性^{20, 21, 22)}

機関	分類	基準
EPA(1996年)	-	1996年現在発がん性について評価されていない。
EU(1996年)	カテゴリー2	ヒトに対して発がん性を示すとみなすべき物質。
NTP(1994年)		合理的に発がん性があることが懸念される物質。
IARC(1996年)	グループ2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH(1996年)	A3	動物に発がん性を示す物質。
日本産業衛生学会(1997年)	第2群B	ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられ、証拠が比較的十分でない物質。

4) 許容濃度^{21, 22)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1996年)	0.1 ppm(0.81 mg/m ³)	あり
日本産業衛生学会(1997年)	記載なし	-

7. 生体内運命⁶⁾

4, 4'-メチレンジアニリンの代謝物として尿中にモノアセチル-4, 4'-メチレンジアニリンが検出されているが、代謝の全容に関する報告はない。

8. 分類(OECD分類基準・案)

- ほ乳動物に対する急性毒性は、経口投与のマウス、ラット、ウサギ、モルモットでクラス4に分類される。
- 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類に対してはtoxicに該当する。甲殻類に対してはvery toxic、魚類に対してはharmfulに分類される。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

4, 4'-メチレンジアニリンのヒトに対する急性影響として呼吸器系や眼への刺激性、アレルギー性の皮膚炎が認められている。また、本物質は肝毒性物質として知られており、本物質を摂取した事故例やエポキシ樹脂製造工場の労働者において、右上腹部痛、悪寒、黄疸及び肝腫大が報告されている。肝生検では門脈域の炎症や肝管炎が観察されている。一方、実験動物においては、急性影響として肝腫大、壊死性肝管炎、さらに門脈周辺の肝細胞の壊死や腎臓の尿細管上皮細胞の壊死がみられている。また、慢性影響としては実験動物で肝臓の萎縮、肝臓の胆管の増殖、肝腫大、肝硬変、壊死性胆管炎及び脾臓のリンパ濾胞の過形成などが報告されている。 *In vitro*、*in vivo*の変異原性試験で陽性の報告があり、マウスとラットの甲状腺濾胞細胞や肝細胞の腺腫や癌の発生が認められ、IARCでは2Bと評

価されている。

本物質は環境中に放出された場合、物理化学的性状から考えて水圏及び底質中に分布するものと予想される。水圏では好氣的分解を受けにくい、魚類への濃縮性は低い。しかし、環境庁のモニタリングデータでは水質、底質及び魚類中のいずれからも検出されたことはない。本物質は蒸気圧は低いものの、対流圏大気中での半減期は6.1～13時間と計算され、主な分解機構はOHラジカルとの反応である。水圏環境生物に対する急性毒性は、OECD分類基準(案)では藻類に対してはtoxicに該当し、甲殻類に対してはvery toxic、魚類に対してはharmfulに分類される。

2) 指摘事項

- (1) ヒトで呼吸器や眼に対する刺激性がみられるほか、経皮吸収性によるアレルギー性の皮膚炎が報告されている。
- (2) 肝毒性物質として知られており、ヒト及び実験動物において特に胆管系への影響が報告されているほか、実験動物では肝細胞腺腫/癌が報告されている。
- (3) 肝臓以外の影響として、実験動物で腎臓、脾臓、網膜に対する影響がみられている。
- (4) 変異原性試験で陽性の報告があり、マウスとラットで甲状腺と肝臓に発がん性が認められ、ヒトで発がん性を示す可能性があると考えられる。
- (5) 現時点では水質及び底質中に検出されていないが、水圏環境生物に対する毒性が強いので引き続きモニタリングが必要である。

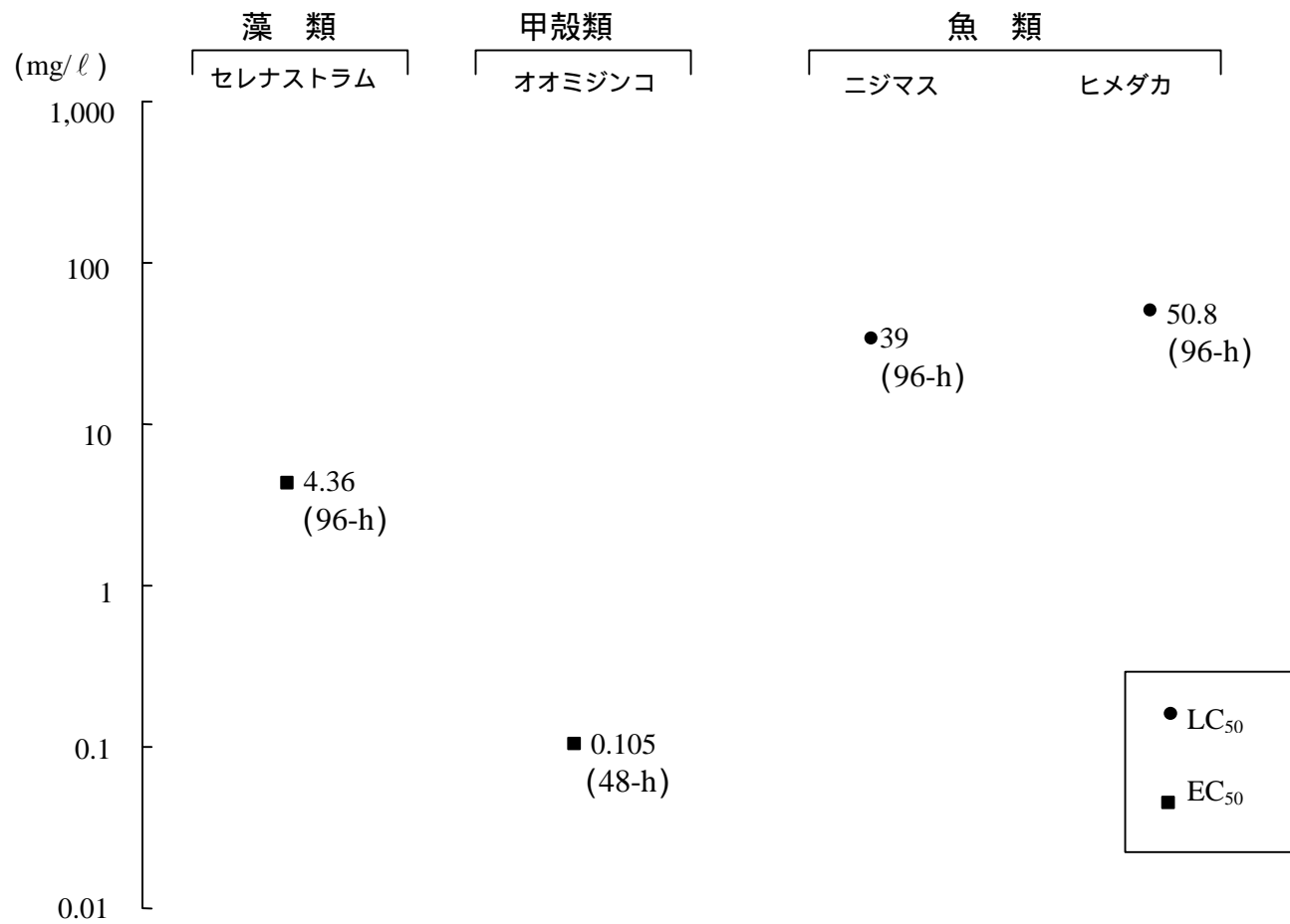
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1997).
- 2) IPCS, International Chemical Safety Cards(1992).
- 3) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1996).
- 4) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 5) Richardson, M. L. et. al., The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry(1992).
- 6) Hazardous Substances Data Bank(HSDS), U.S.National Library Medicine(1996).
- 7) NIST Library of 54K Compounds.
- 8) 平成5年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省.
- 9) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 10) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).
- 11) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1996).
- 12) 化学品検査協会、平成2年度通商産業省委託研究報告書(1991).
- 13) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1996).
- 14) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1991).
- 15) IARC, Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **39** (1986).
- 16) Environmental Health Perspectives, **101**(2), 130-133(1993).
- 17) Fundamental and Applied Toxicology, **9**, 645-658(1987).
- 18) Mutation Research., **239**, 133-142(1990).
- 19) Archives of Toxicology, **49**, 185-190(1982).
- 20) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第3版(1997).
- 21) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **39**, 129-149(1997).
- 22) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) 化学品検査協会,平成 2 年度通商産業省委託研究報告書 (1991).
- 2) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).

ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)						文献	
			雄			雌				
マウス (B6C3F ₁)	経口 (飲水)	用量: 150、300 ppm 投与期間: 103週間	(ppm)	0	150	300	0	150	300	1)
			甲状腺							
			濾胞細胞腺腫	0/47	3/49	16/49	0/50	1/47	13/50	
			肝臓							
			肝細胞腺腫				3/50	9/50	12/50	
			肝細胞癌	10/49	33/50	29/50	1/50	6/50	11/50	
ラット (F344)	経口 (飲水)	用量: 150、300 ppm 投与期間: 103週間	(ppm)	0	150	300	0	150	300	1)
			甲状腺							
			濾胞細胞癌	0/49	0/47	7/48	0/47	2/47	17/48	
			肝臓							
			腫瘍性結節	1/50	12/50	25/50	4/50	8/50	8/50	

引用文献

1) IARC, Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **39** (1986).

ほ乳動物毒性図(経口投与)

