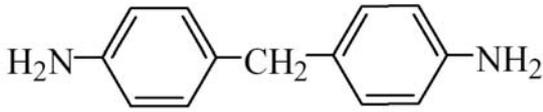


物質名	4,4'-メチレンジアニリン			DB-53	
別名	4,4'-ジアミノジフェニルメタン 4,4'-メチレンジアミン <i>p,p'</i> -ジアミノジフェニルメタン 4,4'-メチレンビスベンゼンアミン		構造式 		
	CAS番号	101-77-9			
	PRTR番号	第1種 340			
	化審法番号	4-40			
分子式	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	分子量	198.26		
沸点	398~399°C <sup>1)</sup>		融点	91.5~92°C <sup>1)</sup>	
蒸気圧	1 mmHg (197°C) <sup>2)</sup>		換算係数	1 ppm = 8.11 mg/m <sup>3</sup> (25°C)	
分配係数 (log P <sub>ow</sub> )	1.59 <sup>3)</sup>		水溶性	1.0 g/L (25°C) <sup>4)</sup>	
<b>急性毒性</b>					
	動物種	経路	致死量、中毒量等		
	マウス	経口	LD <sub>50</sub>	264 mg/kg <sup>5)</sup>	
	ラット	経口	LD <sub>50</sub>	517 mg/kg <sup>5)</sup>	
<b>中・長期毒性</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>ラットに0、0.008、0.04、0.08%の濃度で飲水に添加して3ヶ月間投与し、4週間の回復期間をおいた結果、0.04%以上の群の雌雄で体重増加の抑制、貧血、赤血球数の減少、血清中のALP、ALAT、ASAT、尿素、ビリルビン及びコレステロールの濃度上昇がみられ、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量及び網状赤血球数の増加に対応したヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下がみられた。また、0.04%以上の群の雄では総タンパク質濃度の上昇、カリウム濃度の低下がみられた。0.08%群では、雌雄で白血球数及び好中球分画の増加、プロトロンビン時間の延長、肝小葉周辺の線維症を伴う細胆管の過形成、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大及び腺組織のびまん性過形成がみられ、肝臓の傷害は現われなかったが、甲状腺濾胞上皮細胞に対するわずかな刺激がみられた。さらに、雌ではリンパ球分画が減少した。これらの結果から、LOAELは0.08%（雄で7.5 mg/kg/day、雌で8 mg/kg/day相当）であった<sup>6)</sup>。</li> <li>マウスに0、0.02、0.04、0.08、0.16、0.32%の濃度で飲水に添加して14日間投与した結果、0.08%以上の群で体重増加の抑制及び生存率低下がみられ、0.32%群で全数が死亡した。暴露に関連した血液成分の変化、組織の病理変化はみられなかった。これらの結果から、NOAELは0.04%（雄で77.6 mg/kg/day、雌で57 mg/kg/day相当）であった<sup>7)</sup>。</li> <li>ラットに0、0.0025、0.005、0.01、0.02、0.04、0.08%の濃度で飲水に添加して90日間投与した結果、0.02%以上の群の雌雄で飲水量の減少がみられ、0.04%以上の群の雌雄で胆管上皮過形成、腺腫性甲状腺腫がみられ、雄では甲状腺の濾胞上皮細胞過形成、雌では体重増加の抑制がみられた。また、0.08%群の雌雄で下垂体の好塩基性細胞肥大がみられ、雄では体重増加の抑制がみられた。これらの結果から、NOAELは0.01%（雄で7.1 mg/kg/day、雌で7.5 mg/kg/day相当）であった<sup>7)</sup>。</li> <li>マウスに0、0.0025、0.005、0.01、0.02、0.04%の濃度で飲水に添加して90日間投与した結果、</li> </ul>					

0.02%群の雄及び0.04%群の雌で体重増加の抑制がみられ、0.04%群の雌雄で胆管上皮過形成がみられた。これらの結果から、NOAELは0.01%（雄で11.4 mg/kg/day、雌で14.4 mg/kg/day相当）であった<sup>7)</sup>。

- ・ラットに本物質の塩酸塩を0、0.015、0.03%の濃度で飲水に添加して103週間投与した結果、0.015%以上の群で甲状腺の濾胞上皮細胞の嚢胞変性及び過形成の発生率に増加がみられ、0.03%群の雄で腎臓の石灰化がみられた<sup>7)</sup>。これらの結果から、LOAELは0.015%（雄で9 mg/kg/day、雌で10 mg/kg/day相当）であった。
- ・モルモットに0、440 mg/m<sup>3</sup>を2週間（4時間/日、5日/週）吸入させた後、皮膚及び気道への感作性を試験した結果、皮膚及び気道への刺激性、感作性はみられず、肝臓及び腎臓の変化もみられなかったが、網膜で光受容細胞及び色素上皮層の変性、肺で肉芽腫、肉芽腫性肺炎がみられた<sup>8)</sup>。これらの結果からLOAELは440 mg/m<sup>3</sup>（暴露状況で補正：52.4 mg/m<sup>3</sup>）であった。

### 生殖・発生毒性

- ・マウスに0、150 mg/kg/dayを、妊娠1日目から18日目まで混餌投与した結果、吸収胚、仔の奇形、体長・体重の変化等の影響はみられなかった<sup>9)</sup>。これらの結果から、NOAELは150 mg/kg/dayであった。

### ヒトへの影響

- ・1965年に英国エッピング地方で本物質に汚染された小麦粉から作ったパンを食べた84人で、数時間から2、3日以内に上腹部痛が起り、その後黄疸が現われ、血清中のビルビリニン、アルカリフォスフェターゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの濃度上昇がみられた。また、肝臓の生体組織検査では肝実質細胞及び胆管の傷害を認め、傷害は初期に炎症が現われ、その後肝小葉中心の胆汁うっ滞、肝細胞壊死及び変性へ進行した。死亡者はなく、全員が数週間以内に回復した<sup>10,11)</sup>。なお、暴露濃度は3 mg/kgと推定された<sup>12)</sup>。
- ・1966～1972年の間に絶縁体製造工場でエポキシ樹脂に粉状の本物質を混ぜる作業を行った若い男性労働者12人で黄疸を伴う発熱が現われ、本物質の経皮吸収によるものと推定された。発症時における本物質の作業場での気中濃度は0.81 mg/m<sup>3</sup>であった。また類似の症例では、別の工場で本物質を粉状にする作業を行った労働者が作業開始3日後に肝炎を発症した。これらの症例では、全員が発症後10週間以内に回復した<sup>13)</sup>。
- ・本物質を含むエポキシ樹脂を床に塗っていた労働者4人が急性肝炎を発症した。4人のうち2人が数ヶ月後に本物質に暴露して再び肝炎を発症し、うち1人で回復期間の長期化がみられた<sup>14)</sup>。
- ・1975～1984年に、8247人の患者（疾患不明）に本物質をパッチテストした結果、7.1～15%の患者が接触アレルギーを示した<sup>15)</sup>。
- ・本物質で汚染された工場の側溝を清掃した労働者で、顔、首、手首の広い範囲にかゆみのある丘疹状の小水疱性発疹が現われた<sup>16)</sup>。
- ・ポリウレタンの成形工場で、成形作業に従事した女性労働者2人の顔、首にかゆみのある丘疹状／小水疱性の発疹が現われ、工場で触媒として使用されている本物質及びメチレンビス（4-シクロヘキシルイソシアナート）でパッチテストした結果、陽性の反応が得られた<sup>17)</sup>。
- ・本物質4.1～8.1 mg/m<sup>3</sup>で呼吸器系が刺激され、32.4 mg/m<sup>3</sup>で眼に痛みのある刺激を生じる<sup>18)</sup>。

### 発がん性

IARCの発がん性評価：2B<sup>4)</sup>

実験動物では発がん性が認められるものの、ヒトでの発がん性に関しては十分な証拠がないため、IARCの評価では2B（ヒトに対して発がん性が有るかもしれない）に分類されている。

### 許容濃度

ACGIH <sup>18)</sup>	TLV-TWA 0.1 ppm (0.81 mg/m <sup>3</sup> )
日本産業衛生学会 <sup>19)</sup>	0.4 mg/m <sup>3</sup>

### 暫定無毒性量等の設定

経口暴露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた LOAEL 7.5 mg/kg/day（体重増加の抑制、貧血など）を採用し、LOAEL であるため 10 で除し、さらに試験期間が短いことから 10 で除した 0.075 mg/kg/day を暫定無毒性量等に設定する。

吸入暴露については、ヒトの許容濃度 0.4 mg/m<sup>3</sup>（肝障害）を採用し、暴露状況で補正した 0.08 mg/m<sup>3</sup> を暫定無毒性量等に設定する。

### 引用文献

- 1) The Merck Index, 13th Ed (2001): Merck and Co. Inc.
- 2) Upjohn Co. (1984): Material Safety Data Sheet: Polymethylene Polyphenylamine, Kalamazoo, MI
- 3) Hansch, C., A. Leo and D. Hoekman (1995): Exploring QSAR-Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. American Chemical Society.
- 4) IARC (1986): Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. 39: 348.
- 5) US National Insutitute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 6) CIBA-GEIGY (1982): 3 month toxicity study in rats (drinking water); TK 10504, GU Project No. 791743; GU 2 Toxicology (25.06.1982).
- 7) NTP (1983): Technical report on the carcinogenesis studies of 4,4'-methylenedianiline dihydrochloride (CAS No. 13552-44-8) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (drinking water studies). TR-248.
- 8) Leong, B.K.J., J.E. Lund, J.A. Groehn, J.K. Coombs, C.P. Sabatis, R.J. Weaver and R.L. Griffin. (1987): Retinopathy from inhaling 4,4'-methylenedianiline aerosols. Fundam. Appl. Toxicol. 9: 645-658.
- 9) Oettell, H. and H. Frohberg (1966): Bericht uber die prufung von phenylbase auf etwaige teratogene wirkung im futterungsversuch an der maus, XIV/5, BASF gewerbehygenisch-pharmakologisches institute.
- 10) Kopelman, H., M.H. Robertson, P.G. Sanders and I. Ash (1966): The epping jaundice. Brit. Med. J.i: 514-516.
- 11) Kopelman, H., P.J. Scheuer and R. Williams (1966): The liver lesion of the epping jaundice. Quart. J. Med. 35: 553.
- 12) Fairhurst, S. et al. (1993): 4,4'-Methylene dianiline, Criteria document for an occupational exposure limit, UK Health and Safety Executive. Cited in: EC(2001): EU Risk Assessment Report. 4,4'-methylenedianiline.
- 13) McGill, D.B., J.D. Motto (1974): An industrial outbreak of toxic hepatitis due to methylenedianiline. New Eng. J. Med. 291: 278-282.
- 14) Bastian, P.G. (1984): Occupational hepatitis caused by methylenedianiline. Med. J. Aust. 141: 533-535.
- 15) Gailhofer, G. and M. Ludvan (1987): Zur Änderung des Allergenspektrums bei Kontaktekzemen in den Jahren 1975-1984, Dermatosen. 35: 12-16.
- 16) Van Joost, Th., F. Heule and J. de Boer (1987): Sensitization to methylenedianiline and para-structures. Contact Dermatitis 16: 246-248.
- 17) Emmett, E.A. (1976): Allergic contact dermatitis in polyurethane plastic moulders. J. Occup. Med. 18: 802-804.
- 18) ACGIH (2001): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices.

19) 日本産業衛生学会編 (2000): 許容濃度提案理由書, 中央労働災害防止協会.