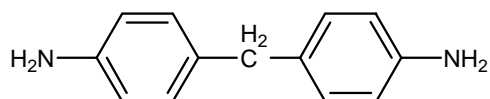


[ 22 ] 4,4'-メチレンジアニリン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： 4,4'-メチレンジアニリン  
 (別の呼称：4,4'-ジアミノジフェニルメタン)  
 CAS 番号：101-77-9  
 化審法官報公示整理番号：4-40  
 化管法政令番号：1-340 (改正後政令番号\*：1-446)  
 RTECS 番号：BY5425000  
 分子式：C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>  
 分子量：198.26  
 換算係数：1 ppm = 8.11 mg/m<sup>3</sup> (気体、25 )  
 構造式：



\*注：平成 21 年 10 月 1 日施行の改正政令における番号

(2) 物理化学的性状

本物質は結晶である<sup>1)</sup>。

融点	92.5 <sup>2)</sup> 、91.5~92 <sup>3)</sup> 、89.0 <sup>4)</sup> 、93 <sup>5)</sup>
沸点	398 (760 mmHg) <sup>2)</sup> 、398~399 (768 mmHg) <sup>3),4)</sup> 、398 <sup>5)</sup> 、399 <sup>5)</sup>
密度	1.05~1.08 g/cm <sup>3</sup> (100 ) <sup>5)</sup>
蒸気圧	2.15 × 10 <sup>-8</sup> mmHg (=2.87 × 10 <sup>-6</sup> Pa) (25 、外挿値) <sup>6)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.59 <sup>4),7)</sup> 、1.5 (25 ) <sup>5)</sup>
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.00 × 10 <sup>3</sup> mg/L(25 ) <sup>4)</sup> 、1.02 × 10 <sup>3</sup> mg/L(20 ) <sup>5)</sup>

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性	
好氣的分解	分解率：BOD 0%、HPLC 5%、TOC 0% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) <sup>8)</sup>
化学分解性	
OH ラジカルとの反応性 (大気中)	反応速度定数：30 × 10 <sup>-12</sup> cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (25 、測定値) <sup>4)</sup> 半減期：2.1 時間~21 時間 (OH ラジカル濃度を 3 × 10 <sup>6</sup> ~ 3 × 10 <sup>5</sup> 分子/cm <sup>3</sup> <sup>9)</sup> と仮定し計算)

**加水分解性**

加水分解性の基を持たない<sup>10)</sup>。

**生物濃縮性（濃縮性がない又は低いと判断される物質<sup>11)</sup>）**

生物濃縮係数(BCF)：

(3.0)～14（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：200 µg/L）<sup>8)</sup>

<3.1～(15)（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：20 µg/L）<sup>8)</sup>

**土壌吸着性**

土壌吸着定数(Koc)：7041<sup>11)</sup>

**(4) 製造輸入量及び用途****生産量・輸入量等**

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す<sup>12)</sup>。化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は、1,000t である。OECD に報告している本物質の生産量は、1,000～10,000t/年未満、輸入量は 1,000t/年未満である。

表 1.1 製造輸入数量の推移

平成(年度)	12	13	14	15
製造・輸入数量(t)	2,667	2,209	1,576	1,490
平成(年度)	16	17	18	19
製造・輸入数量(t)	1,903	1,519	1,798	1,776

注：製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含んでいない値を示す

**用 途**

本物質の主な用途は、合成樹脂（ポリウレタン）の主原料であるジフェニルメタンジイソシアネート(MDI)の原料、エポキシ樹脂の硬化剤の他、染料などの化学物質の原料である<sup>13)</sup>。

**(5) 環境施策上の位置付け**

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質（政令番号:340）に指定されている。なお、化管法対象物質の見直し（平成 21 年 10 月 1 日施行）後においても同様（政令番号:446）である。また、本物質は化学物質審査規制法第二種監視化学物質（通し番号:37）及び第三種監視化学物質（通し番号:105）に指定されている。このほか、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

## 2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成 18 年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2)</sup>から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量 (PRTR データ) の集計結果 (平成 18 年度)

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)						排出量 (kg/年)				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	0	0	0	0	0	12,093	-	-	-	-	0	-	0

業種等別排出量(割合)	排出量 (kg/年)						移動量 (kg/年)		総排出量の構成比(%)	
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	届出	届出外		
化学工業	0	0	0	0	0	8,845			0%	-
農薬	0	0	0	0	0	970				
						(73.1%)				
ゴム製品製造業	0	0	0	0	0	717				
						(5.9%)				
鉄道車両・同部分品製造業	0	0	0	0	0	671				
						(5.5%)				
プラスチック製品製造業	0	0	0	0	0	446				
						(3.7%)				
窯業・土石製品製造業	0	0	0	0	0	350				
						(2.9%)				
医療用機械器具・医療用品製造業	0	0	0	0	0	58				
						(0.5%)				
輸送用機械器具製造業	0	0	0	0	0	25				
						(0.2%)				
その他の製造業	0	0	0	0	0	11				
						(0.09%)				

本物質の平成 18 年度における環境中への総排出量は、0t であった。その他に廃棄物への移動量が 12t であった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity モデル<sup>3)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 Level Fugacity モデルによる媒体別分配割合 (%)

媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	0.0	0.0	0.0	0.0
水域	0.2	48.8	0.2	0.2
土壌	99.6	0.0	99.7	99.5
底質	0.2	51.2	0.2	0.3

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの

### (3) 各媒体中の存在量の概要

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で、安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.00002	<0.00002	<0.00002	<0.00002	0.00002	0/50	全国	2007	4)
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	0.04	0/15	全国	2000	5)
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	0.04	0/65	全国	2000	5)
		<0.57	<0.57	<0.57	<0.57	0.57	0/17	全国	1998	6)
		<0.57	<0.57	<0.57	<0.57	0.57	0/10	全国	1995	7)
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	0.04	0/11	全国	2000	5)
		<0.57	<0.57	<0.57	<0.57	0.57	0/19	全国	1998	6)
		<0.57	<0.57	<0.57	<0.57	0.57	0/13	全国	1995	7)
底質(公共用水域・淡水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.034	0.22	<0.02	1.7	0.02	7/15	全国	1998	6)
		<0.029	0.089	<0.029	0.71	0.029	2/10	全国	1995	7)
底質(公共用水域・海水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.02	0.053	<0.02	0.60	0.02	3/18	全国	1998	6)
		<0.029	0.040	<0.029	0.30	0.029	2/13	全国	1995	7)

注：検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す

## (4) 人に対するばく露量の推定(一日ばく露量の予測最大量)

地下水及び食物の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った(表2.4)。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ15 m<sup>3</sup>、2 L及び2,000 gと仮定し、体重を50 kgと仮定している。

表2.4 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平均	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.04 µg/L 未満程度 (2000)	0.0016 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.04 µg/L 未満程度 (2000)	0.0016 µg/kg/day 未満程度
	食物 土壌	0.00002 µg/g 未満程度 (2007) データは得られなかった	0.0008 µg/kg/day 未満程度 データは得られなかった
	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
地下水	0.04 µg/L 未満程度 (2000)	0.0016 µg/kg/day 未満程度	
公共用水域・淡水	0.04 µg/L 未満程度 (2000)	0.0016 µg/kg/day 未満程度	
食物 土壌	0.00002 µg/g 未満程度 (2007) データは得られなかった	0.0008 µg/kg/day 未満程度 データは得られなかった	

人の一日ばく露量の集計結果を表2.5に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度を設定できるデータは得られなかった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水と食物のデータから算定すると0.0024 µg/kg/day未満程度であった。

表2.5 人の一日ばく露量

媒体	平均ばく露量 (µg/kg/day)	予測最大ばく露量 (µg/kg/day)	
大気	一般環境大気		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.0016</u>	<u>0.0016</u>
	公共用水域・淡水	(0.0016)	(0.0016)
食物	<u>0.0008</u>	<u>0.0008</u>	
土壌			
経口ばく露量合計	<u>0.0024</u>	<u>0.0024</u>	
総ばく露量	<u>0.0024</u>	<u>0.0024</u>	

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満又は定量下限値未満」とされたものであることを示す

2) ( )内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない

## (5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域、海水域とも 0.04  $\mu\text{g/L}$  未満程度となった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.04 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2000)	0.04 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2000)
海 水	0.04 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2000)	0.04 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2000)

注：淡水は河川河口域を含む

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

$^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 25、50 mg/kg を胆管カニューレーション処置したラットに強制経口投与した結果、放射活性は 15 分後には胆汁中に現れて 15～45 分以内にピークに達し、その後急速に減少した。胆汁中の放射活性は雌の 25、50 mg/kg 群及び雄の 50 mg/kg 群ではほぼ同様の推移であったが、雄の 25 mg/kg 群ではピーク時の放射活性は有意に高く、約 2 倍多く胆汁中に排泄した。また、25 mg/kg 投与群の放射活性は肝臓では雄、血清、尿では雌が有意に高かった<sup>1)</sup>。

また、マウスに 200 mg/kg を腹腔内投与した結果、本物質は急速に吸収されて 10 分後には血液中でピークに達し、その後は 1 相性で減少して血液中の半減期は 3.2 時間であった<sup>2)</sup>。

ラット及びモルモットに 2 mg/kg を塗布し続けると、96 時間でラットは塗布した放射活性の 54% を吸収して尿中に 43%、糞中に 10% を排泄し、モルモットは 30% を吸収して尿中に 10%、糞中に 18% を排泄した。同様に 20 mg/kg の塗布ではラットは 6.6% を吸収して尿中に 4.8%、糞中に 1.3% を排泄し、モルモットは 7.5% を吸収して尿中に 2.8%、糞中に 3.6% を排泄し、ラットでは塗布量が増加しても吸収量はほぼ同じであったが、モルモットでは倍増した<sup>3)</sup>。また、ラット及びモルモットに 2 mg/kg を静脈内投与すると、96 時間でそれぞれ尿中に 67、35% を、糞中に 31、56% を排泄し、サルでは 168 時間で尿中に 84%、糞中に 9.8% を排泄した<sup>3)</sup>。ラット及びヒトの皮膚を用いた *in vitro* の皮膚透過試験では、ヒトの皮膚の方がより透過性が高いとした報告があったが<sup>4)</sup>、最近の報告ではラットとヒトの皮膚で有意な差はなく、平均で透過係数は  $1.8 \times 10^{-3}$  cm/h、遅延時間 (lag time) は 3.5 時間であった<sup>5)</sup>。

ヒトでは、ボランティア 5 人の皮膚に 0.75～2.25  $\mu\text{M}$  を 1 時間塗布した結果、約 28% (25～29%) が吸収され、血漿中で数時間後、尿中で 6～11 時間後にピーク濃度に達した後に 1 相性で減少し、半減期は血漿中で 9.2～19 時間、尿中で 4.6～11 時間であった。48 時間で吸収量の約 16% (2～26%) が尿中に排泄され、50 時間以内に尿中濃度はほぼ塗布前のレベルに戻ったが、血漿中では 50 時間後もまだ高いヒトもあった。アセチル化の遅いヒトで尿中の半減期が短く、両者には有意な関連があったが、血漿中半減期との間には有意な関連はなかった<sup>6)</sup>。また、労働者の調査では、吸入ばく露が主な場合には尿中の本物質濃度は勤務終了時の方が翌朝の勤務開始前よりも高く、経皮ばく露が主な場合には翌朝の方が尿中濃度は高かったことから、吸入ばく露に比べて経皮ばく露の方が吸収が緩慢であることの証拠と考えられた<sup>7,8)</sup>。

50 mg/kg を経口投与したラットの尿中から本物質 (MDA) 及び *N*-アセチル体 (AcMDA)、*N,N'*-ジアセチル体 (DAMDA) が検出され、72 時間で投与量の約 3% の排泄であったが、そのほとんどが 24 時間以内の排泄で、大半が AcMDA であった<sup>9)</sup>。ウサギの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝実験では、アゾ-体、アゾキシ-体、ニトロソ-体が検出されたが、ニトロソ-体については酵素反応による生成ではないと考えられた<sup>10)</sup>。

本物質にばく露された労働者でも尿中に MDA や AcMDA、DAMDA が排泄されており、主要な尿中代謝物は AcMDA であった<sup>8, 11, 12)</sup>。また、尿の加熱処理によって MDA や AcMDA が増加したことから、これらはグルクロン酸抱合体としても排泄されていると考えられた<sup>8, 13)</sup>。

ラット<sup>14, 15)</sup> やマウス<sup>16)</sup>、ヒト<sup>12, 14)</sup> で MDA や AcMDA のヘモグロビン (Hb) 付加体が検出

されており、ラットでは AcMDA の Hb 付加体の方が多いとした報告<sup>14)</sup>、MDA の Hb 付加体の方が多かったとした報告<sup>15)</sup>に分かれた。また、労働者の調査では個人ばく露モニターによる呼吸域の本物質検出率が 12%であったのに対し、MDA の Hb 付加体は 94%、AcMDA の Hb 付加体は 64%の労働者から検出された<sup>12)</sup>。また、DNA 付加体はラットの肝臓<sup>17,18)</sup>やヒトの皮膚<sup>5)</sup>で検出されたが、MDA や AcMDA をもとに合成した DNA 付加体とは異なっていた<sup>18)</sup>。

本物質のアセチル化は主に肝臓で *N*-アセチル転位酵素 2 (NAT2) に行われるが、NAT2 にはアセチル化の速いタイプと遅いタイプの遺伝子多型があり、毒性発現の頻度や強さに関連していることが知られている。このため、両タイプのラットに本物質を経口投与した実験では、アセチル化の速いタイプのラットの方で肝臓への毒性が強く現れた<sup>19)</sup>。また、本物質を経口投与したラットでは、グルタチオンの枯渇によって肝臓の傷害が増悪した<sup>20)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

### 急性毒性

表 3.1 急性毒性<sup>21)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ヒト	経口	TDL <sub>0</sub>	8.42 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	517 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	100 mg/kg
ラット	経口	TDL <sub>0</sub>	50 mg/kg
ラット	経口	TDL <sub>0</sub>	25 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	264 mg/kg
モルモット	経口	LD <sub>50</sub>	260 mg/kg
ウサギ	経口	LD <sub>50</sub>	620 mg/kg
イヌ	経口	LDL <sub>0</sub>	300 mg/kg
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	200 mg/kg

本物質は肝臓に影響を与え、肝臓傷害を起こすことがある。吸入すると腹痛や吐き気、嘔吐、発熱、悪寒を生じ、経口摂取では黄疸も現れることがある<sup>22)</sup>。本物質で汚染された小麦粉を焼いたパンによる集団食中毒では腹痛、発熱、黄疸が主症状としてみられており<sup>23)</sup>、本物質を取り扱っていた労働者で上腹部痛、高熱、悪寒、黄疸を主とした急性中毒性肝炎が頻発したが、これは本物質の吸入ばく露よりも、経皮吸収が主原因と考えられた<sup>24)</sup>。

### 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雄 6~8 匹を 1 群とし、0、0.1%の濃度で飲水に添加して 8、16、24、32、40 週間投与し、肝臓への影響を検討した結果、0.1%濃度ではいずれの投与期間の群でも体重の増加が抑制され、肝臓では胆管の増生、卵円形細胞の浸潤、線維化、肝細胞の空胞化変性及び壊死、胆管で  $\gamma$ -GTP 及びコハク酸脱水素酵素活性の上昇、肝細胞で酸性ホスファターゼ及びコハク酸脱水素酵素、グルコース-6-ホスファターゼ、アデノシン三リン酸加水分解酵素の酵素活性の上昇がみられた。なお、8~32 週の回復期間で体重増加の抑制は改善される傾向にあり、肝細胞の壊死は消失したが、肝臓組織の他の変性は残存していた<sup>25)</sup>。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.005、0.01、0.02、0.04、



0.08%の濃度で飲水に添加して13週間投与(本物質換算で雄0、3.8、7.1、13.2、25.7、38.7 mg/kg/day、雌0、3.7、7.1、12.7、20.4、44.4 mg/kg/day)した結果、0.02%以上の群で飲水量は10%以上少なく、0.04%以上の群の雌及び0.08%群の雄で体重増加の抑制がみられ、0.08%群では雌雄のほとんどに泌尿生殖口周辺の被毛の黄変があったが、死亡はなかった。組織への影響は0.04%以上の群でみられ、0.04、0.08%の各群で胆管の過形成が雄の4/10、10/10匹、雌の3/10、10/10匹、腺腫様甲状腺腫が雄の3/10、8/9匹、雌の1/10、10/10匹、甲状腺濾胞細胞の過形成が雄の5/10、1/9匹、雌の7/10、0/10匹、脳下垂体の好塩基性細胞肥大が雄の0/10、9/9匹、雌の0/10、5/9匹にあった<sup>26)</sup>。この結果から、NOAELを0.02%(雄13.2 mg/kg/day、雌12.7 mg/kg/day)とする。

ウ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各10匹を1群とし、本物質の塩酸塩を0、0.0025、0.005、0.01、0.02、0.04%の濃度で飲水に添加して13週間投与(本物質換算で雄0、2.5、5.7、11.4、26.5、54.9 mg/kg/day、雌0、3.5、7.6、14.4、25.9、52 mg/kg/day)した結果、0.02%以上の群の雄及び0.04%群の雌で体重増加の抑制がみられ、飲水量は0.02%以上の群の雌で7~8%対照群よりも少なかったが、雄の投与群では14~54%も多かった。0.04%群の雄5/10匹、雌4/10匹で軽度の胆管過形成を認め、腺腫様甲状腺腫は0.04%群の雌雄各1匹にみられた。なお、いずれの群にも死亡はなく、一般状態の変化もみられなかった<sup>26)</sup>。この結果から、NOAELを雄で0.01%(11.4 mg/kg/day)、雌で0.02%(25.9 mg/kg/day)とする。

エ) RAI ラット雌雄各80匹を1群とし、0、0.008、0.04、0.08%の濃度で飲水に添加して3ヶ月間投与した結果、0.04%以上の群の雌雄で著明な体重増加の抑制と摂餌量、飲水量の減少が一貫してみられ、貧血、ALPやGPT、GOT等の上昇もみられた。0.08%群では全数の肝臓で小葉周辺部に線維化を伴った中程度から著明な胆管の過形成を認め、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び著明なコロイド枯渇を伴った腺組織のび漫性過形成が雄のほぼ全数(18/20匹)、雌の全数にみられた。0.08%群に比べて程度は軽いものの同様の組織変化は0.04%群にもみられ、0.008%群では肝臓の病変はなかったが、雌雄各2/20匹の甲状腺濾胞上皮細胞で軽度の刺激作用がみられた。雌では腎臓の石灰化が対照群及び投与群の全数にみられ、雄でも0.04%以上の群のほとんどにみられたが、0.008%群の雄では1匹、対照群での発生はなかった。この他、絶対重量の減少や相対重量の増加を示した臓器があったが、これは体重増加の抑制に伴う変化と考えられた<sup>27)</sup>。この結果から、NOAELを0.008%(雄7.5 mg/kg/day、雌8 mg/kg/day)とする。

オ) Wistar ラット雌雄各10匹を1群とし、0、8.3、83 mg/kg/dayを12週間強制経口投与した結果、83 mg/kg/day群で肝臓及び腎臓は腫脹して重量は著明に増加し、全数の肝臓で門脈周囲に間質の過形成を伴った実質の萎縮がみられた<sup>28)</sup>。この結果から、NOAELを8.3 mg/kg/dayとする。

カ) Fischer 344 ラット雌雄各50匹を1群とし、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(本物質換算で雄0、9、16 mg/kg/day、雌0、10、19 mg/kg/day)した結果、0.03%群の雌で20週目から体重増加の抑制が継続してみられ、飲水量は0.015%以上の群の雄及び0.03%群の雌で10%以上少なかったが、一般状態や生存率に影響はなかった。0.015%以上の群の雌雄の肝臓で脂肪変性及び限局性細胞変性、雄の肝臓で腫脹、0.03%群の雌雄で胆管の炎症、雄の腎臓や雌の腎乳頭の石灰化、雌の甲状腺で濾胞性嚢胞及び濾胞上皮細胞過形成の発生率に増加がみられた<sup>26)</sup>。この結果から、LOAELを0.015%(雄

9 mg/kg/day、雌 10 mg/kg/day) とする。

キ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、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 (本物質換算で雄 0、25、57 mg/kg/day、雌 0、19、43 mg/kg/day) した結果、0.03% 群の雌雄の体重は試験期間を通して低く、投与群の雄の飲水量は対照群よりも多かったが、雌では 0.015% 群の飲水量は 10% 以上少なかった。雌雄の一般状態に影響はなかったが、0.03% 群の雄の生存率は有意に低かった。0.015% 以上の群の雌雄で腎症、雄で肝細胞変性、0.03% 群の雌雄の甲状腺で濾胞上皮細胞の過形成、腎乳頭の石灰化、雌の肝臓で炎症や肝細胞変性の発生率に増加がみられた<sup>26)</sup>。この結果から、LOAEL を 0.015% (雄 25 mg/kg/day、雌 19 mg/kg/day) とする。

ク) 雄のアルビノ Hartley 系モルモット及び有色雑種モルモット各 8 匹を 1 群として 0、440 mg/m<sup>3</sup> のエアロゾル (平均粒径 2.4 μm) を 2 週間 (4 時間/日、5 日/週) 鼻部のみにはばく露して吸入させ、その 2 週間後に 0、2、20、200 mg/mL を皮膚に塗布してチャレンジテストを行った後、200 mg/mL のエアロゾルを気管内に投与してチャレンジテスト (呼吸時気道内圧の測定) を行った結果、本物質による皮膚や呼吸器への刺激やアレルギー反応はみられなかった。体重の減少や体重増加の抑制が吸入ばく露期間の週の前半にみられたが、週の後半は回復傾向にあり、一般状態にも変化がなかったことから、体を固定し、鼻部のみで吸入させたことによるストレスが原因と考えられた。最終的 (ばく露期間終了後から 2~3 週間) に屠殺して眼、肺、肝臓、腎臓への影響を検討したところ、著明な変化は眼にみられ、ばく露群の全数で光受容細胞の変性と網膜の上皮細胞層の着色を認めたが、対照群での発生はなかった。また、ばく露群の肺で多巣性の肉芽腫及び軽度の肉芽腫性肺炎が 7/16、3/16 匹にみられたが、対照群での発生は各 1/8 匹であった。肝臓及び腎臓では、組織への影響はみられなかった<sup>29)</sup>。この結果から、LOAEL を 440 mg/m<sup>3</sup> (ばく露状況で補正: 52 mg/m<sup>3</sup>) とする。

#### 生殖・発生毒性

ア) 本物質の塩酸塩を Fischer 344 ラットに 0~0.08% の濃度で 13 週間飲水投与 (本物質換算 0~44.4 mg/kg/day) した試験、0~0.03% の濃度で 103 週間飲水投与 (同 0~19 mg/kg/day) した試験、B6C3F<sub>1</sub> マウスに 0~0.04% の濃度で 13 週間飲水投与 (同 0~54.9 mg/kg/day) した試験、0~0.03% の濃度で 103 週間飲水投与 (同 0~57 mg/kg/day) した試験ではいずれも雌雄の生殖器官に対する影響はなかった<sup>26)</sup>。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 30 匹を 1 群とし、本物質を 30.3% 含む製剤 (EMP IV) 0、40、80 mg/kg/day を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した結果、80 mg/kg/day 群の 2 匹が死亡し、ともに胚の吸収と血尿がみられ、うち 1 匹の胃及び肺で出血し、他の 1 匹の副腎は肥大して黒ずんでいた。40 mg/kg/day 以上の群で体重増加の抑制、80 mg/kg/day 群で一般状態の変化 (活動低下、被毛の粗剛、血尿、蒼白化、円背姿勢) がみられたが、胚や胎仔に影響はなく、奇形の発生増加もなかった<sup>30)</sup>。

また、Sprague-Dawley ラット雌 7~9 匹を 1 群とし、0、50、100 mg/kg/day の EMP IV を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した結果、100 mg/kg/day 群で 3/9 匹が死亡し、体重増加の抑制がみられたが、胚や胎仔に影響はなく、奇形の発生増加もなかった<sup>30)</sup>。

ウ) ニューージーランド白ウサギ雌 25~26 匹を 1 群とし、0、25、50 mg/kg/day の EMP IV を妊娠 6 日から 18 日まで強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 群の 1/25 匹、50 mg/kg/day 群の 4/26 匹が死亡した。50 mg/kg/day 群で吸収胚及び流産の発生率が増加したが、胚に対する毒性よりも、母ウサギに対する毒性の症状と考えられた。奇形の発生率は低用量の 25 mg/kg/day 群で増加したが、その発生率は自然発生率と同程度であった<sup>30)</sup>。

### ヒトへの影響

- ア) 1966~1971 年に本物質を取り扱っていた男性労働者 12 人(20~36 才)に上腹部痛や発熱、悪寒、黄疸を主な症状とした急性肝炎が発生した。これらの労働者のほとんどが新人で、83 に加熱したローラー内のエポキシ樹脂に粉状の本物質やその他の原料を練り込む作業に従事しており、作業開始後 1~2 週間で発症していた。気中濃度は初期の頃に 0.1 ppm であったが、労働者の手袋はいずれも布製であったことなどから、経皮吸収が主要なばく露経路と考えられた。なお、いずれも 7 週間以内に回復し、9 ヶ月から 5.5 年後に再検査した時には健康状態も良好で、慢性肝疾患の徴候もなかった<sup>24)</sup>。
- イ) 1972~1973 年に原子力発電所の壁をエポキシ樹脂でコーティングする作業に従事していた労働者 300 人のうち、6 人が急性肝炎を発症したが、全員が作業開始から 2 日~2 週間以内の発症であった。この作業では、液状のエポキシ樹脂に本物質を含んだ粉末を混合し、スプレーガン又は手作業で壁に塗布しており、標準的な安全対策はとられていたが、吸入、経口摂取、経皮吸入のいずれのばく露経路もあったと考えられた<sup>31)</sup>。
- ウ) 故障した換気フィルターを修理中の部屋で昼食や休憩をとり、本物質を含む高濃度の粉塵にばく露された労働者では、急性肝炎と心電図の異常がみられ、心電図が完全に回復したのは 1 年後であった<sup>32)</sup>。
- エ) 本物質を硬化剤としたエポキシ樹脂のフローリング敷設作業に従事していた労働者 6 人中 4 人に急性肝炎が発生したが、2~4 日で退院し、12 日で肝機能は正常に戻った。この 4 人はいずれも 1~12 年間エポキシ樹脂を使った作業に従事していた人達で、肝炎を発症しなかった 2 人は 1 週間前に雇用された人達であった。急性肝炎を発症した 4 人のうち 2 人が数ヵ月後に再び同じ作業をしたところ、再度、肝炎が発生し、1 ヶ月後も肝腫大は明らかで、治癒が遅れる傾向にあった<sup>33)</sup>。
- オ) プラスチックの成形工程に従事している労働では程度に差があったものの、54 人中 35 人に爪や手のひら、前腕部、顔の皮膚、毛髪の変色がみられたが、他の工程の労働者 11 人にはみられなかった。変色のあった部位は本物質が直接付着する可能性のある部位に限られ、血液や肝機能、心電図、胸部 X 線写真、泌尿器系の検査に異常はなかった<sup>34)</sup>。このため、これらの部位の変色は本物質の経皮ばく露を示す証拠と考えられたが<sup>34)</sup>、その後の研究で本物質とは関係ないと考えられた<sup>35)</sup>。
- カ) 1975 年から 1984 年に大学病院の皮膚科で 8,247 人の皮膚炎患者に実施したパッチテストの結果を傾向分析したところ、最も顕著な結果の一つに本物質に対する接触アレルギーの頻発があり、本物質の陽性反応は 7.1~15%の頻度でみられた<sup>36)</sup>。このため、本物質に対して陽性反応がみられた患者 202 人の年齢、性、職業、皮膚炎の種類や部位、発症期間、アレルゲン混合物を分析し、本物質に陰性反応の接触皮膚炎患者 3,397 人と比較した結果、

本物質で陽性反応がみられた患者の多くが *p*-アミノ化合物に対しても陽性反応を示しており、202人中39人が本物質のみに陽性反応を示したが、アレルゲンの原因は不明であった。また、本物質とアレルギーについて臨床的な関連性が判明したのは数人の患者だけであった<sup>37)</sup>。

キ) 1968年から1983年に湿疹のある皮膚炎患者8,230人中52人が毛染剤による接触皮膚炎と診断されたが、このうち15人が本物質のパッチテストで陽性反応を示した<sup>38)</sup>。

ク) 1980年に2,490人の皮膚炎患者に実施したパッチテストでは、212人が本物質に対して陽性反応を示したが、212人中130人が *p*-フェニレンジアミンに、88人がカインミックスに、62人がスルホンアミドに、10人がPPDミックスにも陽性反応を示した<sup>39)</sup>。また、1997年から1999年に接触皮膚炎の疑いのあった6,809人の患者に実施したパッチテストでは132人に本物質の陽性反応がみられ、皮膚炎のほとんどが手に局在していたが、本物質との関連を認めたのは31人だけであった。本物質に対する感作と *p*-フェニレンジアミンやディスパーズイエロー3、塩化コバルト、フラグランスミックス、ベンゾカイン、パラベンミックス、プリミンに対する感作との間には高く有意な関連がみられ、これらの感作の関連を明らかにすることが困難な理由の一つに、他のアレルゲンに対しても驚くほど高い頻度で陽性反応がみられることがあげられた<sup>40)</sup>。

### (3) 発がん性

主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類	
WHO	IARC (1987)	2B	ヒトに対して発がん性があるかもしれない。
EU	EU (2001)	2	ヒトに対して発がん性であるとみなされるべき物質
USA	EPA	-	
	ACGIH (1999)	A3	動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質。
	NTP (2005)	-	合理的にヒトに対して発がん性があることが懸念される物質。
日本	日本産業衛生学会 (1991)	第2群 B	人間に対して恐らく発がん性があると考えられる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質。
ドイツ	DFG (1987)	2	動物の発がん物質であり、ヒトの発がん物質でもあると考えられる。

発がん性の知見

遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 無添加ではネズミチフス菌の遺伝子突然変異を

誘発しなかったが、S9 添加では遺伝子突然変異を誘発した<sup>9, 41-44</sup>。酵母では S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発したとした報告<sup>45</sup>、誘発しなかったとした報告<sup>46</sup>に分かれた。ラット肝細胞（初代培養）で不定期 DNA 合成<sup>47</sup>を誘発したが、ヒト白血球で染色体異常及び染色分体異常を誘発しなかった<sup>45</sup>。S9 無添加のラット及びヒトの肝細胞、甲状腺細胞（初代培養）で DNA 傷害及び不定期 DNA 合成を誘発したが、同じ条件下でラットの腎臓、膀胱、脳の初代培養を試験しても DNA 傷害も不定期 DNA 合成も誘発しなかった<sup>48</sup>。

本物質の塩酸塩では、S9 添加のネズミチフス菌、S9 無添加のマウスリンパ腫細胞（L5178Y）で遺伝子突然変異を誘発し、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞では S9 添加の有無にかかわらず染色体異常、姉妹染色分体交換を誘発した<sup>49</sup>。また、S9 無添加のラットの肝細胞（初代培養）で不定期 DNA 合成を誘発した<sup>50, 51</sup>。

*in vivo* 試験系ではショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった<sup>45</sup>。腹腔内投与したラットの肝臓で DNA 傷害<sup>52</sup>、マウスの骨髄で姉妹染色分体交換<sup>53</sup>を誘発したが、経口投与したラット、マウスの肝臓で不定期 DNA 合成を誘発しなかった<sup>54</sup>。また、腹腔内投与したマウスの小核試験では初回の試験時に末梢血で小核の誘発がみられたが、その後繰り返した 2 回の試験では誘発がみられなかったことから、陽性・陰性の判定はできなかった<sup>55</sup>。

本物質の塩酸塩では、腹腔内投与したマウスの骨髄で小核を誘発した<sup>56</sup>。

なお、本物質を 30.3% 含む製剤（EMP-IV）を経口投与したラットで優性致死突然変異を誘発しなかった<sup>30</sup>。

#### 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雌 20 匹を 1 群とし、0、30 mg の本物質の塩酸塩を 3 日毎に 30 日間強制経口投与し、更に 9 ヶ月間飼育した結果、投与に関連した腫瘍の発生増加はみられなかった<sup>57</sup>。また、雌雄各 8 匹のラットを 1 群とし、1 匹当たり 20 mg を 8 ヶ月間に 4~5 回強制経口投与し、生涯にわたって飼育した結果、18 ヶ月後に 1 匹の雄で肝細胞癌及び血管腫様の腎腫瘍、24 ヶ月後に 1 匹の雌の子宮で腺癌の発生を認めた<sup>58</sup>。雌のビーグル犬 9 匹を 1 群とし、精製又は粗製の本物質 70 mg を週 3 回の頻度で約 4~7 年間経口投与（総摂取量 39.98~66.92 g/匹）しながら、2 年後から 15 ヶ月毎に膀胱鏡による検査を実施した結果、膀胱腫瘍の発生はみられなかった。また、すべてのイヌで肝臓組織の病変を認めたが、肝腫瘍の発生はなかった<sup>59</sup>。しかし、これらの試験では試験期間が短い、動物数が少ない、対照群の設定がないなどの問題があった。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、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（本物質換算で雄 0、9、16 mg/kg/day、雌 0、10、19 mg/kg/day）した結果、0.015% 以上の群の雄の肝臓で腫瘍性結節、0.03% 群の雄の甲状腺で濾胞上皮細胞癌、濾胞上皮細胞腺腫又は癌、雌の甲状腺で濾胞上皮細胞腺腫、濾胞上皮細胞腺腫又は癌、C 細胞腺腫、C 細胞腺腫又は癌の発生率に有意な増加を認め、いずれも発生率に有意な増加傾向もみられた。なお、雄では白血病の発生率に有意な減少傾向もみられた<sup>26, 60, 61</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、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（本物質換算で雄 0、25、57 mg/kg/day、雌 0、19、43 mg/kg/day）した結果、0.015%以上の群の雄の肝臓で肝細胞癌、雌の肝臓で肝細胞腺腫、肝細胞癌、雄の副腎で褐色細胞腫、雌で悪性リンパ腫、0.03%群の雌雄の甲状腺で濾胞上皮細胞腺腫、雌の肺で細気管支 - 肺胞移行部の腺腫の発生率に有意な増加を認め、いずれも発生率に有意な増加傾向もみられた。なお、雄では肺の細気管支 - 肺胞移行部の腺腫の発生率に有意な減少傾向がみられ、0.03%群の発生率は有意に低かった<sup>26, 60, 61)</sup>。

これらの結果から、本物質の塩酸塩は雌雄の Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウスに対して発がん性を有すると NTP（1983）は結論している。

Wistar ラット雌雄各 25 匹を 1 群とし、30～50 mg/kg を 1～3 週間に 1 回の頻度で 705 日間にわたって皮下投与（総投与量 1,410 mg/kg）した後、生涯にわたって飼育した結果、平均生存日数は投与群の雄で 970 日、雌で 1,060 日、対照群で 1,007 日であった。また、投与群で良性腫瘍及び悪性腫瘍の総発生数は 29、33 であったが、対照群での総発生数は 15、16 であった<sup>62)</sup>。

カリフォルニア州 EPA（2005）は、103 週間経口投与した雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスにみられた肝腫瘍の発生率をもとにスロープファクターを  $1.6 \times 10^0$  (mg/kg/day)<sup>-1</sup> と算出し、吸入換算したユニットリスクを  $4.6 \times 10^{-4}$  (μg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> としている<sup>63)</sup>。

#### ヒトに関する発がん性の知見

エポキシ樹脂の硬化剤として本物質などを使用しているアメリカのヘリコプター製造工場の健康影響調査では、1968 年から 1980 年の間に勤務歴のあった死亡例 552 例のうち、白人男性で死亡原因の明らかな 502 人を対象に全がん及び部位別のがんによる特定死因死亡比（PMR）を求めたところ、いずれのがんも PMR の有意な増加はなかった。しかし、10 年以上勤務し、本物質やエポキシ樹脂等のばく露がある職場での作業歴が 1 ヶ月以上あった 179 人では大腸がん（観察値/期待値：7/3.1）、膀胱がん（観察値/期待値：3/0.8）、リンパ肉腫及び細網肉腫（観察値/期待値：3/0.87）の PMR が有意に高かった。また、がんの死因死亡比（PCMR）を求めると膀胱がんの PCMR が有意に高く、この他にも膀胱がんについては生存者の中に 2 人の患者もいた。なお、調査時の本物質の気中濃度は最高で 4.6 mg/m<sup>3</sup> であったが、労働者は他にも化学物質のばく露を受けており、過去のばく露濃度はもっと高かったと考えられた<sup>64)</sup>。

本物質をエポキシ樹脂の硬化剤として使用しているスウェーデンの発電機器製造工場、1986 年以前に雇用された男性労働者 482 人（平均 42.9 才）、女性労働者 45 人を対象にした調査では、5 人の男性にがんの発生があったが、本物質の明らかなばく露群での発生はなく、ばく露の可能性があった群で 2 人、非ばく露群で 3 人の発生であり、全がんの標準化罹患率（SIR）にはいずれも有意はなかった。また、膀胱がんの発生が 1 人であったが、非ばく露群の労働者であった。女性では 2 人にがん（期待値 2.7）がみられたが、膀胱がんの発生はなかった。1987 年の調査時には本物質の気中濃度は最高でも 0.4 μg/m<sup>3</sup> と非常に低く、防護具の使用も考慮すると尿中濃度は低いと思われたが、尿試料を採取した 8 人で尿中濃度

は予想外に高く、経皮吸収が大きいと推定された。尿中濃度と *N*-アセチル転位酵素 2 の遺伝子多型との間に関連はなかった<sup>65)</sup>。

本物質を硬化剤として使用するカナダのエポキシコンクリート製造工場では、1967 年から 1976 年にかけて製造現場の労働者 11 人に急性の黄疸が現れ、腹痛や吐き気、嘔吐を伴い、3~5 週間の入院加療を要した。これらの労働者で黄疸が発生するまでの作業期間は 7 日から 2.5 ヶ月で、1971 年当時の気中濃度は 0.04~3.11 mg/m<sup>3</sup> であり、いずれも退院後は退職していた。これらの労働者のうち、氏名及び生年月日が判明している 10 人について生存を確認したところ、1991 年末の時点で 1 人が膀胱癌（乳頭状移行上皮癌）と診断されており、ばく露から 23 年後の発症であった。なお、これらの労働者で全がんの期待値は 0.64、膀胱がんの期待値は 0.05 であった<sup>66)</sup>。

1965 年にイギリスで発生した本物質の集団食中毒では、本物質で汚染されたパンを食べた 84 人（男性 28 人、女性 56 人）に腹痛、発熱、黄疸が主症状としてみられ、発症から 2~3 週間後の肝生検では実質細胞の障害がみられた<sup>23)</sup>。この 84 人について 2002 年末の所在を確認したところ、32 人が生存、1 人が海外移住、37 人が死亡、14 人が不明であったが、全死亡及び消化器系疾病による死亡、全がん及び肝臓がん、胆嚢がん、膀胱がんによる死亡のオッズ比にはいずれも有意な増加はみられなかった<sup>67)</sup>。

#### (4) 健康リスクの評価

##### 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性に関する知見が得られているが、生殖・発生毒性等については十分な知見が得られていない。また、ラット及びマウスでは発がん性の証拠が得られているが、ヒトについては十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性力)のラットの試験から得られた LOAEL 9 mg/kg/day (肝臓の脂肪変性や腫脹など)を LOAEL であるために 10 で除した 0.9 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、中・長期毒性ク)のモルモットの試験から得られた LOAEL 440 mg/m<sup>3</sup> (眼の光受容細胞の変性など)をばく露状況で補正して 52 mg/m<sup>3</sup> とし、試験期間が短いために 10 で除し、さらに LOAEL であるために 10 で除した 0.52 mg/m<sup>3</sup> が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

##### 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水 ・食物	-	-	0.9 mg/kg/day	ラット	-
	地下水 ・食物	0.0024 µg/kg/day 未満程度	0.0024 µg/kg/day 未満程度			7,500 超

経口ばく露については、地下水と食物を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量とともに 0.0024  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満程度であった。無毒性量等 0.9  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE ( Margin of Exposure ) は 7,500 超となる。

従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

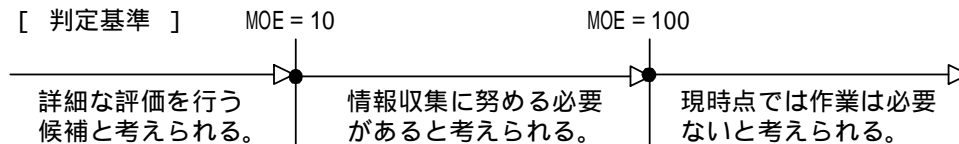
表 3.4 吸入ばく露による健康リスク ( MOE の算定 )

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	-	-	0.52 $\text{mg}/\text{m}^3$	モルモット	-
	室内空気	-	-			-

注：( ) 内の数値は、全国レベルのデータでないものを用いた場合を示す。

吸入ばく露については、ばく露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されているが、大気中での半減期は 2.1 ~ 21 時間であり、大気中に排出された場合でもほぼすべてが大気以外の媒体に分配されると予測され、環境中への総排出量は 0 t であった。このため、一般環境大気からの吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。





## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群(藻類、甲殻類、魚類及びその他)ごとに整理すると表4.1のとおりとなった。

表4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント / 影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類			930 <sup>*1</sup>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3	A	B <sup>*1</sup>	2)
			<b>1,830</b> <sup>*2</sup>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	3) <sup>*3</sup>
			5,340 <sup>*1</sup>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(AUG)	3	A	B <sup>*1</sup>	2)
			<b>11,600</b>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(RATE)	3	A	A	3) <sup>*3</sup>
			21,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	E	C	5)-1
甲殻類			<b>5.25</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
			150	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	NOEC REP	14	E	C	5)-2
			2,300	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1	E	C	5)-2
			<b>2,470</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	2)
魚類			<b>20,600</b>	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	2)
			32,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	2	E	C	5)-3
			39,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4 (止水式)	E	C	5)-4
			42,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4 (止水式)	E	C	5)-5
			53,000	<i>Leuciscus idus</i>	コイ科	LC <sub>50</sub> MOR	4 (止水式)	E	C	5)-6
			65,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4 (止水式)	E	C	5)-7
その他			-	-	-	-	-			-

毒性値(太字): PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値(太字下線): PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A: 試験は信頼できる、B: 試験は条件付きで信頼できる、C: 試験の信頼性は低い、D: 信頼性の判定不可  
E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

A: 毒性値は採用できる、B: 毒性値は条件付きで採用できる、C: 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、  
NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度

## 影響内容

GRO (Growth) : 生長、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産  
 ( ) 内 : 毒性値の算出方法  
 AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)  
 RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

- \*1 原則として速度法から求めた値を採用しているため採用の可能性は「B」とし、PNEC 導出の根拠としては用いない
- \*2 文献2) をもとに、本初期評価において判断した毒性値
- \*3 文献2) をもとに、試験時の実測濃度 (幾何平均値) を用いて速度法により 0-72 時間の毒性値を再計算したものを掲載

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

## 1) 藻類

環境省<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は 0、0.2、0.43、0.93、2、4.3、9.3、20 mg/L (公比 2.2) であった。被験物質の実測濃度は、試験終了時に設定濃度の 77~92% であった。毒性値の算出には実測濃度 (試験開始時と終了時の幾何平均) が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は 11,600 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 1,830 µg/L であった<sup>3)</sup>。なお、面積法による毒性値はこれらより小さかったが、本初期評価では原則として生長速度から求めた値を採用している。

## 2) 甲殻類

環境省<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No. 202(1984) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (テフロンシート被覆、24 時間換水) で行われ、設定試験濃度は 0、0.2、0.63、2、6.3、20、63、200 mg/L (公比 3.2) であった。試験用水には Elendt M4 飼育水が用いられた。被験物質の実測濃度は試験開始時、換水時においてそれぞれ設定濃度の 81~99%、90~98% であった。48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は設定濃度に基づき 2,470 µg/L であった。

また、環境省<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン 211(1998) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (テフロンシート被覆、24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度は 0、0.006、0.019、0.06、0.19、0.6 mg/L (公比 3.2) であった。試験用水には Elendt M4 飼育水 (硬度約 250 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水前に設定濃度の 73~99% であった。繁殖阻害に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度 (時間加重平均) に基づき 5.25µg/L であった。

## 3) 魚類

環境省<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No. 203 (1992) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (テフロンシート被覆、24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度は 0、14、23、37、61、100 mg/L (公比 1.6) であった。試験用水には、硬度 68 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水前においても設定濃度の 89~93% を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。96 時

間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は 20,600 µg/L であった。

## (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

### 急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害 ; 72 時間 EC <sub>50</sub>	11,600µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害 ; 48 時間 EC <sub>50</sub>	2,470µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	20,600µg/L

アセスメント係数 : 100 [ 3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) について信頼できる知見が得られたため ]

これらの毒性値のうち最も小さい値 (甲殻類の 2,470 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 25 µg/L が得られた。

### 慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害 ; 72 時間 NOEC	1,830µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害 ; 21 日間 NOEC	5.25µg/L

アセスメント係数 : 100 [ 2 生物群 (藻類及び甲殻類) の信頼できる知見が得られたため ]

2 つの毒性値の小さい方の値 (甲殻類の 5.25 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.053 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては甲殻類の慢性毒性値から得られた 0.053 µg/L を採用する。

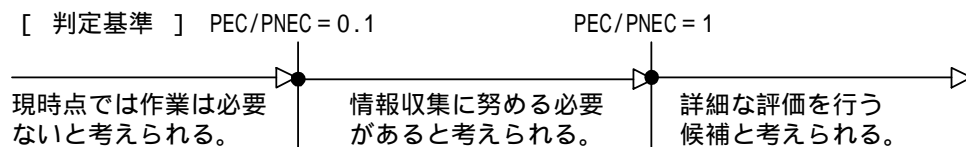
## (3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.04 µg/L未満程度 (2001)	0.04 µg/L未満程度 (2000)	0.053 µg/L	<0.8
公共用水域・海水	0.04 µg/L未満程度 (2001)	0.04 µg/L未満程度 (2000)		<0.8

注 : 1) 水質中濃度の ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.04 µg/L 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度(PEC)は、淡水域、海水域ともに平均濃度と同様であった。

予測環境中濃度(PEC)と予測無影響濃度(PNEC)の比は、淡水域、海水域とも 0.8 未満となるため、現時点では生態リスクの判定はできない。

本物質は主に合成樹脂原料等に用いられている。公共用水域への排出量は 0t であり、環境中への総排出量も 0t である。廃棄物への移動量は 12t であり、処理施設から環境中への排出は明らかではないが、化管法に基づく排出量や水質の実測データから水質に移行する可能性は低いと考えられる。したがって、本物質は水質からのばく露による水生生物の生態リスク初期評価に関して情報収集を行う必要性は低いと考えられる。

なお、用途の変更や新たな公共用水域濃度、公共用水域への排出量等から水生生物に対する生態リスクのおそれが考えられた場合には、情報の収集に向けて検討する必要があると考えられる。

## 5 . 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら(監訳)(1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 285.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86<sup>th</sup> Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2006): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14<sup>th</sup> Edition, Whitehouse Station, Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 154.
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4<sup>th</sup> Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) OECD High Production Volume Chemicals Program (2002): SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report.
- 7) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 110.
- 8) (独)製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ,  
([http://www.safe.nite.go.jp/japan/kizon/KIZON\\_start\\_hazkizon.html](http://www.safe.nite.go.jp/japan/kizon/KIZON_start_hazkizon.html), 2007.4.10 現在).
- 9) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 354-355.
- 11) 通産省公報(1982.12.28).
- 12) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)第二十三条第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合計した数量として公表された値.
- 13) 環境省(2008) : 化学物質ファクトシート - 2007 年度版 - ,  
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>)

## (2) ばく露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課(2008) : 平成 18 年度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) 第 11 条に基づき開示する個別事業所データ
- 2) (独)製品評価技術基盤機構 : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計 表 3-2 都道府県別.  
(<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2006a/2006a3-2.csv>).
- 3) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.20.

- 4) (財)日本食品分析センター(2008) : 平成 19 年度食事からの化学物質ばく露量に関する調査報告書.
- 5) 環境省水環境部水環境管理課(2002) : 平成 12 年度要調査項目測定結果.
- 6) 環境庁環境保健部環境安全課(1999) : 平成 10 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 7) 環境庁環境保健部環境安全課(1996) : 平成 7 年度化学物質環境汚染実態調査.

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Dugas, T.R., V. Santa Cruz, H. Liu and M.F. Kanz (2001): Evaluation of the gender differences in 4,4'-methylenedianiline toxicity, distribution, and effects on biliary parameters. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 62: 467-483.
- 2) Tortoreto, M., P. Catalani, M. Bianchi, C. Blonda, C. Pantarotto and S. Paglialunga (1983): Determination of 4,4'-diaminodiphenylmethane in blood by gas-liquid chromatography with electron-capture detection. *J. Chromatogr.* 262: 367-372.
- 3) El-Hawari, M., M. Stoltz, D. Czarnecki and P. Alm (1986): Dermal absorption of <sup>14</sup>C-labeled 4,4'-methylenedianiline (4,4'-MDA) in rats, guinea pigs, and monkeys. NTIS/PB86-179819.
- 4) Hotchkiss, S.A.M., P. Hewitt and J. Caldwell (1993): Percutaneous absorption of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) and 4,4'-methylenedianiline through rat and human skin *in vitro*. *Toxicol. In Vitro.* 7: 141-148.
- 5) Kenyon, S.H., J. Bhattacharyya, C.J. Benson and P.L. Carmichael (2004): Percutaneous penetration and genotoxicity of 4,4'-methylenedianiline through rat and human skin *in vitro*. *Toxicology.* 196: 65-75.
- 6) Brunmark, P., M. Bruze, S. Skerfving and G. Skarping (1995): Biomonitoring of 4,4'-methylene dianiline by measurement in hydrolysed urine and plasma after epicutaneous exposure in humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 67: 95-100.
- 7) Cocker, J., B.P. Nutley and H.K. Wilson (1994): A biological monitoring assessment of exposure to methylene dianiline in manufacturers and users. *Occup. Environ. Med.* 51: 519-522.
- 8) Cocker, J., W. Gristwood and H.K. Wilson (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.
- 9) Tanaka, K., T. Ino, T. Sawahata, S. Marui, H. Igaki and H. Yashima (1985): Mutagenicity of *N*-acetyl and *N,N*-diacetyl derivatives of 3 aromatic amines used as epoxy-resin hardeners. *Mutat. Res.* 143: 11-15.
- 10) Kajbaf, M., O. Sepai, J.H. Lamb and S. Naylor (1992): Identification of metabolites of 4,4'-diaminodiphenylmethane (methylene dianiline) using liquid chromatographic and mass spectrometric techniques. *J. Chromatogr.* 583: 63-76.
- 11) Robert, A., P. Ducos and J.M. Francin (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. Occup. Environ. Health.* 68: 44-51.

- 12) Schütze, D., O. Sepai, J. Lewalter, L. Miksche, D. Henschler and G. Sabbioni (1995): Biomonitoring of workers exposed to 4,4'-methylenedianiline or 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Carcinogenesis*. 16: 573-582.
- 13) Cocker, J., A.R. Boobis and D.S. Davies (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.
- 14) Bailey, E., A.G. Brooks, I. Bird, P.B. Farmer and B. Street (1990): Monitoring exposure to 4,4'-methylenedianiline by the gas chromatography-mass spectrometry determination of adducts to hemoglobin. *Anal. Biochem.* 190: 175-181.
- 15) Neumann, H.G., G. Birner, P. Kowallik, D. Schütze and I. Zwirner-Baier (1993): Hemoglobin adducts of *N*-substituted aryl compounds in exposure control and risk assessment. *Environ. Health Perspect.* 99: 65-69.
- 16) Kautiainen, A., C.A. Wachtmeister and L. Ehrenberg (1998): Characterization of hemoglobin adducts from a 4, 4'-methylenedianiline metabolite evidently produced by peroxidative oxidation *in vivo*. *Chem. Res. Toxicol.* 11: 614-621.
- 17) 圓藤陽子, 原一郎 (1991): メチレンジアニリンとメチレンビス(2-クロルアニリン)投与ラットにおける DNA 付加物の検出. *産業医学*. 33: 430-431.
- 18) Schütze, D., P. Sagelsdorff, O. Sepai and G. Sabbioni (1996): Synthesis and quantification of DNA adducts of 4,4'-methylenedianiline. *Chem. Res. Toxicol.* 9: 1103-1112.
- 19) Zhang, X., J.C. Lambert, M.A. Doll, J.M. Walraven, G.E. Arteel and D.W. Hein (2006): 4,4'-methylenedianiline-induced hepatotoxicity is modified by *N*-acetyltransferase 2 (NAT2) acetylator polymorphism in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 316: 289-294.
- 20) Kanz, M.F., T.R. Dugas, H. Liu and V.S. Cruz (2003): Glutathione depletion exacerbates methylenedianiline toxicity to biliary epithelial cells and hepatocytes in rats. *Toxicol. Sci.* 74: 447-456.
- 21) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 22) IPCS (1999): International Chemical Safety Cards. 1111. 4,4'-Methylenedianiline.
- 23) Kopelman, H., M.H. Robertson, P.G. Sanders and I. Ash (1966): The Epping jaundice. *Br. Med. J.* 1: 514-516.
- 24) McGill, D.B. and J.D. Motto (1974): An industrial outbreak of toxic hepatitis due to methylenedianiline. *N. Engl. J. Med.* 291: 278-282.
- 25) Fukushima, S., M. Shibata, T. Hibino, T. Yoshimura, M. Hirose and N. Ito (1979): Intrahepatic bile duct proliferation induced by 4,4'-diaminodiphenylmethane in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48: 145-155.
- 26) NTP (1983): Carcinogenesis studies of 4,4'-methylenedianiline dihydrochloride (CAS No. 13552-44-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). TR-248.
- 27) Ciba Geigy Ltd. (1982): 3 Months toxicity study in rats (drinking water). NTIS/OTS0206473.
- 28) Pludro, G., K. Karlowski, M. Mańkowska, H. Woggon and W.J. Uhde (1969): Toxicological and chemical studies of some epoxy resins and hardeners. I. Study of acute and subacute toxicity of

- phthalic acid anhydride, 4,4'-diaminodiphenylmethane and epoxy resin Epilox EG-34. Acta. Pol. Pharm. 26: 353-358. (in Polish).
- 29) Leong, B.K., J.E. Lund, J.A. Groehn, J.K. Coombs, C.P. Sabaitis, R.J. Weaver and R.L. Griffin (1987): Retinopathy from inhaling 4,4'-methylenedianiline aerosols. Fundam. Appl. Toxicol. 9: 645-658.
- 30) SRI International Institute (1985): Letter from the Department of Energy to USEPA regarding attached health studies reports on EMP materials and attached status report. NTIS/OTS0522505.
- 31) Williams, S.V., J.A. Bryan, J.R. Burk and F.S. Wolf (1974): Toxic hepatitis and methylenedianiline. N. Engl. J. Med. 291: 1256.
- 32) Brooks, L.J., J.M. Neale and D.R. Pieroni (1979): Acute myocardopathy following tripathway exposure to methylenedianiline. J. Am. Med. Assoc. 242: 1527-1528.
- 33) Bastian, P.G. (1984): Occupational hepatitis caused by methylenedianiline. Med. J. Aust. 141: 533-535.
- 34) Cohen, S.R. (1985): Yellow staining caused by 4,4'-methylenedianiline exposure. Occurrence among molded plastics workers. Arch. Dermatol. 121: 1022-1027.
- 35) Cohen, S.R. and P.M. Ross (1988): Yellow staining of skin among plastics workers. Arch. Dermatol. 124: 19-20.
- 36) Gailhofer, G. and M. Ludvan (1987): Change in the allergen spectrum in contact eczema 1975-1984. Derm. Beruf. Umwelt. 35: 12-16. (in German).
- 37) Gailhofer, G. and M. Ludvan (1989): The value of positive epicutaneous test reactions to 4,4'-diaminodiphenylmethane. Derm. Beruf. Umwelt. 37: 16-22. (in German).
- 38) Angelini, G., G.A. Vena, G. Giglio, F. Fiordalisi and C.L. Meneghini (1985): Contact dermatitis due to cosmetics. J. Appl. Cosmetol. 3: 223-236.
- 39) Romaguera, C., A. Garcia-Perez, A. Martin-Pascual and A. Miranda (1981): Diaminodiphenylmethane in standard patch tests. Contact Dermatitis. 7: 347-348.
- 40) Fortina, A.B., S. Piaserico, F. Larese, G.P. Recchia, M.T. Corradin, F. Gennaro, E. Carrabba and A. Peserico (2001): Diaminodiphenylmethane (DDM): frequency of sensitization, clinical relevance and concomitant positive reactions. Contact Dermatitis. 44: 283-288.
- 41) 清水英祐, 鈴木勇司, 鈴木孝之, 秋山巖, 崎谷寿子, 竹村望 (1982): エポキシ樹脂硬化剤の突然変異原性について. 産業医学. 24: 498-503.
- 42) McCarthy, D.J., R.F. Struck, T.W. Shih, W.J. Suling, D.L. Hill and S.E. Enke (1982): Disposition and metabolism of the carcinogen reduced Michler's ketone in rats. Cancer Res. 42: 3475-3479.
- 43) Messerly, E.A., J.E. Fekete, D.R. Wade and J.E. Sinsheimer (1987): Structure-mutagenicity relationships of benzidine analogues. Environ. Mol. Mutagen. 10: 263-274.
- 44) Zeiger, E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor and K. Mortelmans (1992): *Salmonella* mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 19(Suppl. 21): 2-141.
- 45) Ho, T., A.A. Haxdigree, F.W. Larimer, C.E. Nix, T.K. Rao, S.C. Tipton and J.L. Epler (1979): Comparative mutagenicity study of potentially carcinogenic industrial compounds. Environ. Mol. Mutagen. 1: 167-168.



- 46) Litton Bionetics, Inc (1976): Mutagenicity evaluation of BIO-75-136-CP-11707. Final report. NTIS/OTS0206353.
- 47) Mori, H., N. Yoshimi, S. Sugie, H. Iwata, K. Kawai, N. Mashizu and H. Shimizu (1988): Genotoxicity of epoxy resin hardeners in the hepatocyte primary culture/DNA repair test. *Mutat. Res.* 204: 683-688.
- 48) Martelli, A., R. Carrozzino, F. Mattioli and G. Brambilla (2002): DNA damage induced by 4,4'-methylenedianiline in primary cultures of hepatocytes and thyreocytes from rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 182: 219-225.
- 49) Gulati, D.K., K. Witt, B. Anderson, E. Zeiger and M.D. Shelby (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.
- 50) Mirsalis, J., K. Tyson, J. Beck, E. Loh, K. Steinmetz, C. Contreras, L. Austere, S. Martin and J. Spalding (1983): Induction of unscheduled dna synthesis (UDS) in hepatocytes following *in vitro* and *in vivo* treatment. *Environ. Mol. Mutagen.* 5: 482.
- 51) Shaddock, J.G., R.H. Heflich, D.C. McMillan, J.A. Hinson and D.A. Casciano (1989): Pretreatment with mixed-function oxidase inducers increases the sensitivity of the hepatocyte/DNA repair assay. *Environ. Mol. Mutagen.* 13: 281-288.
- 52) Parodi, S., M. Taningher, P. Russo, M. Pala, M. Tamaro and C. Monti-Bragadin (1981): DNA-damaging activity *in vivo* and bacterial mutagenicity of sixteen aromatic amines and azo-derivatives, as related quantitatively to their carcinogenicity. *Carcinogenesis.* 2: 1317-1326.
- 53) Parodi, S., A. Zunino, L. Ottaggio, M. De Ferrari and L. Santi (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.
- 54) Mirsalis, J.C., C.K. Tyson, K.L. Steinmetz, E.K. Loh, C.M. Hamilton, J.P. Bakke and J.W. Spalding (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.
- 55) Morita, T., N. Asano, T. Awogi, Y.F. Sasaki, S. Sato, H. Shimada, S. Sutou, T. Suzuki, A. Wakata, T. Sofuni and M. Hayashi (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. Collaborative Study of the Micronucleus Group Test. Mammalian Mutagenicity Study Group. *Mutat. Res.* 389: 3-122.
- 56) Shelby, M.D., G.L. Erexson, G.J. Hook and R.R. Tice (1993): Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 21: 160-179.
- 57) Griswold Jr., D.P., A.E. Casey, E.K. Weisburger and J.H. Weisburger (1968): The carcinogenicity of multiple intragastric doses of aromatic and heterocyclic nitro or amino derivatives in young female sprague-dawley rats. *Cancer Res.* 28: 924-933.
- 58) Schoental, R. (1968): Carcinogenic and chronic effects of 4,4'-diaminodiphenylmethane, an epoxyresin hardener. *Nature.* 219: 1162-1163.

- 59) Deichmann, W.B., W.E. MacDonald, M. Coplan, F. Woods and E. Blum (1978): Di(4-aminophenyl)-methane (MDA): 4-7 year dog feeding study. *Toxicology*. 11: 185-188.
- 60) Lamb, J.C., J.E. Huff, J.K. Haseman, A.S. Murthy and H. Lilja (1986): Carcinogenesis studies of 4,4'-methylenedianiline dihydrochloride given in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. *J. Toxicol. Environ. Health*. 18: 325-337.
- 61) Weisburger, E.K., A.S. Murthy, H.S. Lilja and J.C. Lamb, 4th. (1984): Neoplastic response of F344 rats and B6C3F<sub>1</sub> mice to the polymer and dyestuff intermediates 4,4'-methylenebis(*N,N*-dimethyl)-benzenamine, 4,4'-oxydianiline, and 4,4'-methylenedianiline. *J. Natl. Cancer Inst.* 72: 1457-1463.
- 62) Steinhoff, D. and E. Grundmann (1970): Carcinogenic effect of 4,4'-diaminodiphenylmethane and 2,4'-diaminodiphenylmethane. *Naturwissenschaften*. 57: 247-248. (in German).
- 63) California Environmental Protection Agency (2005): Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part II. Technical support document for describing available cancer potency factors.
- 64) Liss, G.M. and W. Chrostek (1983): Health Hazard Evaluation Report HETA 82-146-1388, Boeing Vertol Company, Philadelphia, Pennsylvania. NTIS/ PB85-179323.
- 65) Seldén, A., P. Berg, R. Jakobsson and J. de Laval (1992): Methylene dianiline: assessment of exposure and cancer morbidity in power generator workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 63: 403-408.
- 66) Liss, G.M. and S.S. Guirguis (1994): Follow-up of a group of workers intoxicated with 4,4'-methylenedianiline. *Am. J. Ind. Med.* 26: 117-124.
- 67) Nichols, L. (2004): The Epping Jaundice outbreak: mortality after 38 years of follow-up. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 77: 592-594.

#### (4) 生態リスクの初期評価

- 1) U.S.EPA「AQUIRE」；該当なし
- 2) 環境省(2002): 平成 13 年度 生態影響試験
- 3) (独)国立環境研究所(2007): 平成 18 年度化学物質環境リスク評価検討調査(第 7 次とりまとめ等に係る調査) 報告書
- 4) その他；該当なし
- 5) OECD High Production Volume Chemicals Program (2002) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, 4,4'-Methylenedianiline (MDA).
  - 1 : CIBA-GEIGY (1985c) : Project 85 07 31. Report on the Test for Acute Toxicity of TK 10504 to Algae. Summary Results.
  - 2 : Fujiwara, K. (1982) : (Institute of Community Medicine, University of Tsukuba, Japan). Report to III, Project FE-E-26.
  - 3 : MITI/CITI (1993) : Biodegradation and Bioaccumulation Data on Existing Chemicals Based on the CSCL, Japan(Extract: Communication to III, 1993).
  - 4 : CIBA-GEIGY (1985b) : Project 85 07 32. Report on the Test for Acute Toxicity of TK 10504 to Rainbow Trout. Summary Result.

- 5 : CIBA-GEIGY (1985a) : Project 85 07 33. Report on the Test for Acute Toxicity of TK 10504 to Zebra Fish. Summary Results.
- 6 : BASF AG (1988a) : Report on the Study of the Acute Toxicity, Unpublished Report No 10F0621/875279.
- 7 : Bayer AG (1986): Report to International Isocyanate Institute, Project E-CE-41.