

[14] 4,4'-メチレンジアニリン

本物質は、第7次とりまとめにおいて、環境リスク初期評価結果を公表しているが、新たに得られた環境実測データにより、評価の判定が変更となる可能性があったため、再度評価を行った。

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*：1-446

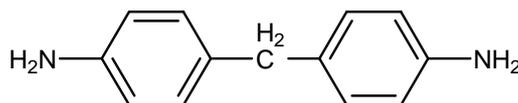
RTECS 番号：BY5425000

分子式：C₁₃H₁₄N₂

分子量：198.26

換算係数：1 ppm = 8.11 mg/m³ (気体、25°C)

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

本物質は常温で淡黄色の固体である¹⁾。

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

(3) 環境運命に関する基本的事項

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)⁸⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $2.0 \times 10^{-10} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)⁴⁾

半減期：0.32 時間～3.2 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹⁾ と仮定し計算)

加水分解性

加水分解性の基を持たない¹⁰⁾

生物濃縮性 (濃縮性がない又は低いと判断される物質¹¹⁾)

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 $\mu\text{g/L}$)⁸⁾

<3.1～(15) (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：20 $\mu\text{g/L}$)⁸⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：7,041⁶⁾

(4) 製造輸入量及び用途

① 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^{12),13)}。

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、100 t 以上である¹⁴⁾。

OECD に報告している本物質の生産量は、1,000～10,000 t/年未満、輸入量は 1,000 t/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	16
製造・輸入数量(t) ^{a)}	2,667	2,209	1,576	1,490	1,903
平成(年度)	17	18	19	20	21
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,519	1,798	1,776	1,513	1,121

注：a) 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

本物質は、ジフェニルメタンジイソシアネート (CAS 番号 101-68-8) の加水分解により生成する¹⁵⁾。

② 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¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質審査規制法優先評価化学物質 (通し番号:72)、及び化学物質排出把握管理

促進法第一種指定化学物質（政令番号:446）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 21 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾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 21 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	7,929	677	-	-	-	0	677	677

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
電気機械器具製造業	0	0	0	0	0	240 (3.0%)	677 (100%)				届出	届出外
化学工業	0	0	0	0	0	4,958 (62.5%)					0%	100%
プラスチック製品製造業	0	0	0	0	0	1,667 (21.0%)						
鉄道車両・同部分品製造業	0	0	0	0	0	529 (6.7%)						
窯業・土石製品製造業	0	0	0	0	0	400 (5.0%)						
医療用機械器具・医療用品製造業	0	0	0	0	0	88 (1.1%)						
ゴム製品製造業	0	0	0	0	0	47 (0.6%)						

本物質の平成 21 年度における環境中への総排出量は、0.68 t となり、ほとんどが届出外排出量であった。その他に廃棄物への移動量が 7.9 t 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下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity モデル³⁾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 III 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

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文 献	
一般環境大気	μg/m ³	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	0.016	0/19	全国	2010	4)
室内空気	μg/m ³									
食 物	μg/g	<0.00002	<0.00002	<0.00002	<0.00002	0.00002	0/50	全国	2007	5)
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	0.04	0/15	全国	2000	6)
土 壤	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.0012	0.0014	<0.0012	0.0098	0.0012	6/18	全国	2008	7)
		<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	0.04	0/65	全国	2000	6)
		<0.57	<0.57	<0.57	<0.57	0.57	0/17	全国	1998	8)
		<0.57	<0.57	<0.57	<0.57	0.57	0/10	全国	1995	9)
公共用水域・海水	μg/L	<0.0012	0.0018	<0.0012	0.011	0.0012	2/10	全国	2008	7)
		<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	0.04	0/11	全国	2000	6)
		<0.57	<0.57	<0.57	<0.57	0.57	0/19	全国	1998	8)
		<0.57	<0.57	<0.57	<0.57	0.57	0/13	全国	1995	9)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.034	0.22	<0.02	1.7	0.02	7/15	全国	1998	8)
		<0.029	0.089	<0.029	0.71	0.029	2/10	全国	1995	9)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.02	0.053	<0.02	0.60	0.02	3/18	全国	1998	8)
		<0.029	0.040	<0.029	0.30	0.029	2/13	全国	1995	9)

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、ばく露の推定に用いた値を示す

b) 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）

一般環境大気、公共用水域淡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、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、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	0.016 µg/m ³ 未満程度 (2010)	0.0048 µg/kg/day 未満程度
	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	過去のデータではあるが 0.04 µg/L 未満程度 (2000)	過去のデータではあるが 0.0016 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.0012 µg/L 未満程度 (2008)	0.000048 µg/kg/day 未満程度
	食物	0.00002 µg/g 未満程度 (2007)	0.0008 µg/kg/day 未満程度
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	大気		
	一般環境大気	0.016 µg/m ³ 未満程度 (2010)	0.0048 µg/kg/day 未満程度
	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	過去のデータではあるが 0.04 µg/L 未満程度 (2000)	過去のデータではあるが 0.0016 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.0098 µg/L 程度 (2008)	0.00039 µg/kg/day 程度
	食物	0.00002 µg/g 未満程度 (2007)	0.0008 µg/kg/day 未満程度
	土壌	データは得られなかった	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は、一般環境大気から 0.016 µg/m³ 未満程度となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域と食物のデータから算定すると 0.00039µg/kg/day 程度以上 0.0012 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	<u>0.0048</u>
	室内空気	
水質	飲料水	
	地下水	(過去のデータではあるが <u>0.0016</u>)
	公共用水域・淡水	<u>0.000048</u>
食物	<u>0.0008</u>	<u>0.0008</u>
土壌		
経口ばく露量合計	<u>0.000848</u>	0.00039+ <u>0.0008</u>
総ばく露量	<u>0.005648</u>	0.00039+ <u>0.0056</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

3) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである

(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では 0.0098 µg/L 程度、海水域では 0.011 µg/L 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	0.0012 µg/L 未満程度 (2008)	0.0098 µg/L 程度 (2008)
海 水	0.0012µg/L 未満程度 (2008)	0.011 µg/L 程度 (2008)

注：1) () 内の数値は測定年度を示す

2) 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}C でラベルした本物質 25、50 mg/kg を胆管カニュ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¹⁾。

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 分後には血液中にピークに達し、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²⁾。

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³⁾。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³⁾。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⁴⁾、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 1.8×10^{-3} cm/h、遅延時間 (lag time) は 3.5 時間であった⁵⁾。

ヒトでは、ボランティア 5 人の皮膚に 0.75～2.25 μM 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⁶⁾。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^{7,8)}。

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⁹⁾。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¹⁰⁾。

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^{8, 11, 12)}。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^{8, 13)}。

ラット^{14, 15)} やマウス¹⁶⁾、ヒト^{12, 14)} 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 付加体の方が多量とした報告¹⁴⁾、MDA の Hb 付加体の

方が多かったとした報告¹⁵⁾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¹²⁾。また、DNA付加体はラットの肝臓^{17,18)}やヒトの皮膚⁵⁾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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。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²⁰⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性²¹⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ヒト	経口	TDL ₀	8.42 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	517 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	100 mg/kg
ラット	経口	TDL ₀	50 mg/kg
ラット	経口	TDL ₀	25 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	264 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	260 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	620 mg/kg
イヌ	経口	LDL ₀	300 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	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²²⁾。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²³⁾、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²⁴⁾。

② 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 γ -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²⁵⁾。

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²⁶⁾。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) B6C3F₁ 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²⁶⁾。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慢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²⁷⁾。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²⁸⁾。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²⁶⁾。この結果から、LOAEL を 0.015% (雄 9 mg/kg/day、雌 10 mg/kg/day) とする。

キ) B6C3F₁ 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²⁶⁾。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/m³ 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（呼気時気道内圧の測定）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²⁹⁾。この結果から、LOAEL を 440 mg/m³（ばく露状況で補正：52 mg/m³）とする。

③ 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、B6C3F₁ 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に対する影響はなかった²⁶⁾。

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³⁰⁾。

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³⁰⁾。

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³⁰⁾。

④ 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²⁴⁾。

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³¹⁾。

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³²⁾。

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人が数ヶ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³³⁾。

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、毛髪の黄変がみられたが、他の工程の労働者11人にはみられなかった。黄変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³⁴⁾。このため、これらの部位の黄変は本物質の経皮ばく露を示す証拠と考えられたが³⁴⁾、その後の研究で本物質とは関係ないと考えられた³⁵⁾。

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³⁶⁾。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³⁷⁾。

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³⁸⁾。

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³⁹⁾。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プレイイエロー3、塩化コバルト、フラグランスマックス、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ても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⁴⁰⁾。

(3) 発がん性

① 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。

② 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^{9, 41~44)}。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⁴⁵⁾、誘発しなかったとした報告⁴⁶⁾に

分かれた。ラット肝細胞（初代培養）で不定期 DNA 合成⁴⁷⁾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⁴⁵⁾。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⁴⁸⁾。

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⁴⁹⁾。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^{50,51)}。

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⁴⁵⁾。腹腔内投与したラットの肝臓で DNA 傷害⁵²⁾、マウスの骨髄で姉妹染色分体交換⁵³⁾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⁵⁴⁾。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⁵⁵⁾。

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⁵⁶⁾。

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³⁰⁾。

○ 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⁵⁷⁾。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⁵⁸⁾。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、全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⁵⁹⁾。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^{26, 60, 61)}。

B6C3F₁ 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^{26, 60, 61)}。

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 B6C3F₁ 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⁶²⁾。

カリフォルニア州 EPA (2005) は、103 週間経口投与した雄の B6C3F₁ 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 1.6×10^0 (mg/kg/day)⁻¹ と算出し、吸入換算したユニットリスクを 4.6×10^{-4} (µg/m³)⁻¹ としている⁶³⁾。

○ 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/m³ 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⁶⁴⁾。

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/m³ 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⁶⁵⁾。

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/m³ 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⁶⁶⁾。

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²³⁾。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⁶⁷⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 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・長期毒性カ) 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/m³（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/m³ 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/m³ 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。

② 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	—
	公共用水域・ 淡水・食物	0.00085 µg/kg/day 未満程度	0.00039 µg/kg/day 程度以上 0.0012 µg/kg/day 未満程度			15,000～ 46,000

経口ばく露については、公共用水域・淡水と食物を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.00085 µg/kg/day 未満程度、予測最大ばく露量は 0.00039 µg/kg/day 程度以上 0.0012 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.9 mg/kg/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 15,000~46,000 となる。

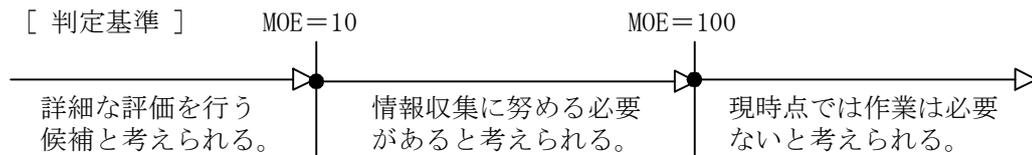
従って、得られたばく露データからは本物質の経口ばく露による健康リスクについて現時点では作業は必要ないと考えられるが、他の化学物質が水中で分解され、本物質を生成する可能性が考えられるため、ばく露情報の充実に努める必要があると考えられる。

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	0.016 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.016 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.52 mg/m^3	モルモット	650 超
	室内空気	—	—			—

吸入ばく露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均ばく露濃度、予測最大ばく露濃度はともに 0.016 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度であった。予測最大ばく露濃度と無毒性量等 0.52 mg/m^3 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 は 650 超となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入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。



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		○	1,830 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3) ^{*2}
	○		11,600	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3) ^{*2}
	○		21,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	D ^{*3}	C ^{*3}	5)-1
甲殻類		○	5.25	<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	D ^{*3}	C ^{*3}	5)-2
	○		2,300	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	D ^{*3}	C ^{*3}	5)-2
	○		2,470	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類	○		20,600	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		32,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2	D	C	4)- 2011054
	○		39,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D ^{*3}	C ^{*3}	5)-3
	○		42,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D ^{*3}	C ^{*3}	5)-4
	○		53,000	<i>Leuciscus idus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D ^{*3}	C ^{*3}	5)-5
	○		65,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D ^{*3}	C ^{*3}	5)-6
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

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (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

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

- *1 文献 2) をもとに、本初期評価において判断した毒性値
- *2 文献 2) をもとに、試験時の実測濃度 (幾何平均値) を用いて、速度法による 0-72 時間の毒性値を再計算したものを掲載している
- *3 原著は非公表のため、IUCLID の記述に基づき判定した

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²⁾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 (対照区)、0.200、0.430、0.930、2.00、4.30、9.30、20.0 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% であり、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値) が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 11,600 µg/L、72 時間無影響濃度(NOEC)は 1,830 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類

環境省²⁾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(24 時間後換水、テフロンシートで水面を被覆)で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.200、0.630、2.00、6.30、20.0、63.0、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、換水前においても設定濃度の 90~98% を維持していた。48 時間半数影響濃度(EC₅₀)は、設定濃度に基づき 2,470 µg/L であった。

また、環境省²⁾は OECD テストガイドライン No. 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 (毎日換水、テフロンシートで水面を被覆) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.00600、0.0190、0.0600、0.190、0.600 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、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水時 (0、7、14 日目) 及び換水前(1、8、15 日目) において、それぞれ設定濃度の 91~103%、及び 73~99% であった。毒性値の算出には実測濃度 (時間加重平均値) が用いられた。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度(NOEC) は、5.25 µg/L であった。

3) 魚類

環境省²⁾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(24 時間毎換水、テフロンシートで水面を被覆)で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、14.0、23.0、37.0、61.0、100 mg/L (公比 1.6) であった。試験用水には、硬度 68 mg/L (CaCO₃ 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(24 時間後)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(LC₅₀)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>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	11,600 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	2,470 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	20,600 µg/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>	72 時間 NOEC (生長阻害)	1,830 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	5.25 µg/L

魚類の慢性毒性値は得られていないが、急性毒性値から、3 生物群の中で甲殻類が最も感受性の高い種であることが考えられたため、3 生物群全てについての慢性毒性値が得られた場合のアセスメント係数 10 を適用する。

得られた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 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.53 µg/L が得られた。

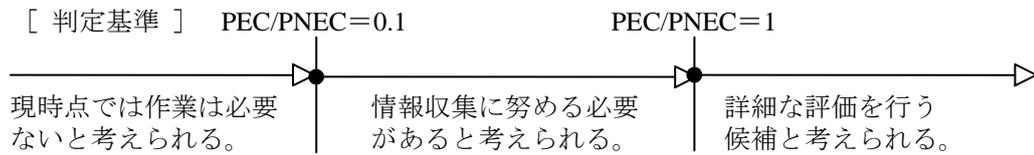
本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 0.53 µg/L を採用する。

(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	0.0012 µg/L未満程度 (2008)	0.0098 µg/L程度 (2008)	0.53 µg/L	0.02
公共用水域・海水	0.0012 µg/L未満程度 (2008)	0.011 µg/L程度 (2008)		0.02

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、平均濃度でみると淡水域、海水域ともに $0.0012 \mu\text{g/L}$ 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、淡水域で $0.0098 \mu\text{g/L}$ 程度、海水では $0.011 \mu\text{g/L}$ 程度であった。

予測環境中濃度(PEC)と予測無影響濃度(PNEC)の比は、淡水域、海水域ともに 0.02 となるため、現時点では作業の必要はないと考えられたが、他の化学物質が水中で分解し、本物質を生成する可能性が考えられるため、ばく露情報の充実に努め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) 環境省 (2011): 化学物質ファクトシート -2011年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th 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. 14th 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, 4th 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) 厚生労働省, 経済産業省, 環境省: 化審法データベース (J-CHECK).
(<http://www.safe.nite.go.jp/jcheck>, 2011.9.30 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) 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)第二十五条の二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.
- 14) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第4回)(2008): 参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 15) IPCS (2000): Concise International Chemical Assessment Document 27. Diphenylmethane diisocyanate (MDI).

(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 (2011)：平成 21 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) 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 (2011)：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 3-1 全国,
(<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2009a/2009a3-1.csv>, 2011.2.24 現在)。
- 3) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.00
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2010)：平成 21 年度化学物質環境実態調査。
- 5) (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。
- 6) 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。
- 7) 環境省環境保健部環境安全課 (2010)：平成 20 年度化学物質環境実態調査。
- 8) 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。
- 9) 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 ¹⁴C-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) RTECS® (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) database. (2011.12.15 現在).
- 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 B6C3F₁ 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
 - 2011054 : 経済産業省(通商産業省) (1993): 4,4'-ジアミノジフェニルメタン (被験物質番号 K-584) のコイにおける濃縮度試験.
- 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 : CIBA-GEIGY (1985b) : Project 85 07 32. Report on the Test for Acute Toxicity of TK 10504 to Rainbow Trout. Summary Result.
 - 4 : CIBA-GEIGY (1985a) : Project 85 07 33. Report on the Test for Acute Toxicity of TK 10504 to Zebra Fish. Summary Results.
 - 5 : BASF AG (1988a) : Report on the Study of the Acute Toxicity, Unpublished Report No 10F0621/875279.
 - 6 : Bayer AG (1986): Report to International Isocyanate Institute, Project E-CE-41.