

CERI 有害性評価書

4,4'-メチレンジアニリン

4,4'-Methylenedianiline

CAS 登録番号 : 101-77-9

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書（http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka）を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

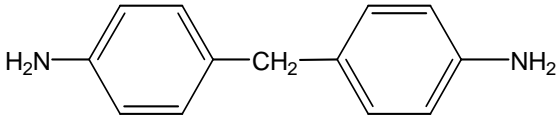
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	2
5.2.1 非生物的分解性.....	2
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	3
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	6
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	6
7. ヒト健康への影響.....	7
7.1 生体内運命.....	7
7.2 疫学調査及び事例.....	9
7.3 実験動物に対する毒性.....	10
7.3.1 急性毒性.....	10
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	10
7.3.3 感作性.....	11
7.3.4 反復投与毒性.....	11
7.3.5 生殖・発生毒性.....	14
7.3.6 遺伝毒性.....	14
7.3.7 発がん性.....	14
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	15
文 献.....	17

1. 化学物質の同定情報

物質名	4,4'-メチレンジアニリン <i>p, p'</i> -メチレンジアニリン、4, 4'-ジアミノジフェニルメタン、4, 4'-メチレンビスベンゼンアミン、4, 4'-ジフェニルメタンアミン、ジアニリノメタン
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-340
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 4-40
CAS登録番号	101-77-9
構造式	
分子式	C ₁₃ H ₁₄ N ₂
分子量	198.26

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
化学物質審査規制法	指定化学物質 (第二種監視化学物質)
労働基本法	疾病化学物質
労働安全衛生法	名称等を通知すべき有害物
航空法	毒物
港則法	毒物類

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	無色～淡黄色固体	IPCS, 2004
融点	91.5～92℃	Merck, 2001
沸点	398～399℃	Merck, 2001
引火点	220℃(密閉式)	IPCS, 2004 ; NFPA, 2002
発火点	500℃超	EU:IUCLID, 2000
爆発限界	データなし	
比重	1.056 (100℃/4℃)	Gangolli, 1999
蒸気密度	6.83 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	2.8 × 10 ⁻⁶ Pa (20℃)	GDCh BUA, 1993
	0.39 Pa (100℃)、1.2 kPa (232℃)、 2.0 kPa (250℃)	Verschueren, 2001
分配係数	log Kow = 1.59 (測定値) 2.18 (推定値)	SRC:KowWin, 2005
解離定数	pKa ₁ = 5.2、pKa ₂ = 4.0 (18℃、水中)	GDCh BUA, 1993
土壌吸着係数	Koc = 24～419 (推定値)	U.S.NLM:HSDB, 2005

項目	特性値	出典
	86 (推定値)	GDCh BUA, 1993
溶解性	水：1.02 g/L (20℃)	Verschueren, 2001
	アルコール、ベンゼン、エーテルなどの有機溶媒：易溶	Merck, 2001
ヘンリー定数	$6.07 \times 10^{-6} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25℃、推定値)	SRC:HenryWin, 2005
換算係数 (気相、20℃)	1 ppm = 8.45 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.121 ppm	計算値

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1)

表 4-1 製造・輸入量等 (トン)

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

出典：経済産業省 (2002,2003a,b,2004)、通商産業省 (2000)

4,4'-メチレンジアニリンは、主に 4,4'-メチレンビス (フェニルイソシアナート) (MDI) 及びポリメチレンポリフェニルポリイソシアナート (ポリメリック MDI) の合成原料として使用されている (製品評価技術基盤機構, 2006)。その他にエポキシ樹脂及びポリウレタン樹脂の硬化剤としての用途が報告されている (化学工業日報社, 2005; 化学物質評価研究機構, 2002)。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	2.00×10^{-10} (25℃、推定値)	$5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$	1~2 時間
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC:AopWin, 2005 (反応速度定数)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

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

5.2.2 生分解性

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

a 好氣的生分解性（表 5-2、表 5-3）

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	0	難分解性
全有機炭素 (TOC) 測定	0	
高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定	5	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：4 週間

出典：通商産業省（1982）通商産業公報（1982 年 12 月 28 日）

表 5-3 その他の好氣的生分解性試験結果

試験方法	被験物質濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	分解率 (%)	出典
都市下水処理場の活性汚泥を用いた好氣的な本質的生分解性試験 (OECD テストガイドライン 302C) (活性汚泥濃度 100 mg/L)	30	4	43 (BOD)	EU:IUCLID, 2000
活性汚泥を用いた修正 Strum 試験 (OECD テストガイドライン 301B)	10	4	10 (CO ₂)	EU:IUCLID, 2000
	20	4	2 (CO ₂)	

b 嫌氣的生分解性

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

5.3 環境水中での動態

4,4'-メチレンジアニリンの蒸気圧は 2.8×10^{-6} Pa (20°C)、水に対する溶解度は 1.02 g/L (20°C) であり、ヘンリー定数は 6.07×10^{-6} Pa・m³/mol (25°C) であるので (3 章参照)、水中から大気への揮散性は極めて低いと推定される。4,4'-メチレンジアニリンの土壌吸着係数 (K_{oc}) の値は、24～419 との報告がある (3 章参照)。4,4'-メチレンジアニリンの解離定数から (3 章参照)、酸性の環境水中ではアミノ基の一部が解離してプロトン付加体として存在し、腐植物質のカルボキシル基などと結合する可能性がある。

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

5.4 生物濃縮性 (表 5-4)

表 5-4 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	0.2	6	3.0~14	濃縮性がない、 または低い
	0.02		3.1 未満~15	

出典：通商産業省 (1982) 通商産業公報 (1982 年 12 月 28 日)

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

淡水緑藻のセテナストラムとセネデスムスを用いた生長阻害試験が報告されている。セテナストラムを用いた生長阻害試験での 72 時間 EC₅₀ は 5.34 mg/L (バイオマス) 及び 12.6 mg/L (生長速度) であり、NOEC は 0.930 mg/L (バイオマス) 及び 2.00 mg/L (生長速度) であった (環境省, 2002a)。同じセテナストラムの 96 時間 EC₅₀ は 4.36 mg/L (バイオマス) 及び 28.0 mg/L (生長速度) であった (通商産業省, 1991)。セネデスムスに対する 72 時間 EC₅₀ は 9.8 mg/L (バイオマス) 及び 11.0 mg/L (生長速度) であり、同じ試験で長期毒性の指標となる NOEC に相当する生長阻害の EC₁₀ が 0.3 mg/L (生長速度) 及び 2.4 mg/L (バイオマス) と報告されている (Bayer, 1992)。なお、本報告は未公開の企業データであるため、原著が入手不可能であるが、EU では、信頼性のあるデータとして評価していることから、本評価書では信頼性の確認されたデータとして判断する。

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

表 6-1 4,4'-メチレンジアニリンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水	22.4- 23.2	72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 0-72 時間 EC ₅₀ ²⁾ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC ²⁾	生長阻害 バイオマス	5.34	環境省, 2002a
				生長速度	13.5	
				生長速度	14.4	
				生長速度	12.6	
				バイオマス	0.930	
				生長速度	9.30	
				生長速度	9.30	
				生長速度	2.00	
				(a, n)		
	OECD 203 止水	23±2	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	4.36	通商産業省, 1991
				生長速度	28.0	
				(a, n)		

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Scenedesmus subspicatus</i> ³⁾ (緑藻、セネデスムス)	止水	ND	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	9.8	Bayer, 1992
				バイオマス		
	工業製品 MDA-70	72 時間 EC ₁₀	生長速度	2.4		
			バイオマス			
			生長速度	0.3		

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

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 文献をもとに再計算した値、3) 現学名: *Desmodesmus subspicatus*

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

淡水甲殻類のオオミジンコとタマミジンコを用いた急性毒性及び繁殖試験が行われている。遊泳阻害を指標とした急性毒性は、オオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ が 2.47 mg/L 及び 0.105 mg/L、タマミジンコに対する 24 時間 EC₅₀ が 2.3 mg/L であった (Fujiwara, 1982; 環境省, 2002b; 通商産業省, 1991)。また、長期毒性としては、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.00525 mg/L 及び 0.0125 mg/L、タマミジンコの繁殖を指標とした 14 日間試験の NOEC が 0.15 mg/L と報告されている (Fujiwara, 1982; 環境省, 2002c; 通商産業省, 1993)。

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

表 6-2 4,4'-メチレンジアニリンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
淡水									
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202	19.9- 20.4	人工調製 水(>200)	7.9- 8.2	48 時間 EC ₅₀	2.47	環境省, 2002b	
		GLP 止水 密閉				48 時間 NOEC 遊泳阻害			(a, n)
		OECD 211	20.1- 20.4	250-260	7.3- 8.3	21 日間 LC ₅₀	0.0291		
		GLP 半止水 密閉				21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖			0.0149 0.00525 0.0182 (m)
OECD 202	20± 1	100-150	7.7- 7.8	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.105	通商産業 省, 1991			
止水				(a, n)					
OECD 202	20± 1	100-150	7.7- 8.4		21 日間 LC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖		0.0214 0.0125 (a, n)	通商産業 省, 1993	
半止水				(a, n)					
<i>Moina macrocopa</i> (甲殻類、 タマミジンコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202	20		ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害		2.3 (n)
		半止水		14 日間 NOEC 繁殖			0.15 (n)		

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

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚であるゼブラフィッシュ、ニジマス、メダカなどを用いた 48~96 時間急性毒性データが報告されている。それらの LC₅₀ の範囲は 20.6~65.4 mg/L にあり、最小値はメダカに対する 96 時間 LC₅₀ の 20.6 mg/L であった (環境省, 2002d)。調査した範囲内では、4,4'-メチレンジアニリンの海水魚や長期毒性に関する試験報告は得られていない。

表 6-3 4,4'-メチレンジアニリンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	24 mm 0.15 g	OECD 203 止水 助剤 ¹⁾ 工業製品 TK10504 95.5-98%	23±1	180	7.9- 8.2	96 時間 LC ₅₀	42 (m)	Ciba-Geigy, 1985c
	30±5 mm	OECD 203 止水 純度 99.7%	23±2	267	6.3- 7.0	96 時間 LC ₅₀	65.4 (n)	Bayer, 1986
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2.4 cm 0.22 g	OECD 203 GLP 半止水 密閉	23.1 24.5	68	6.8- 7.5	96 時間 LC ₅₀	20.6 (a, n)	環境省, 2002d
	2±1 cm	OECD 203 半止水	24±1	100-150	7.7- 8.0	96 時間 LC ₅₀	50.8 (a, n)	通商産業省, 1991
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	53 mm 1.4 g	OECD 203 止水 助剤 ¹⁾ 工業製品 TK10504 95.5-98%	15±1	172	8.0- 8.2	96 時間 LC ₅₀	39 (n)	Ciba-Geigy, 1985d
<i>Leuciscus idus</i> (コールテンオルフ エ、コイ科)	ND	DIN ²⁾ 38412-15 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	50 (m)	BASF, 1988

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、

(m) 測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) ジメチルホルムアミド (950 mg/L)、2) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

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

藻類の生長阻害に関しては、淡水緑藻のセレナストラムの 72 時間 EC₅₀ は 5.34 mg/L (バイオマス) 及び 12.6 mg/L (生長速度)、96 時間 EC₅₀ は 4.36 mg/L (バイオマス) 及び 28.0 mg/L (生長速度)、セネデスマスの 72 時間 EC₅₀ は 9.8 mg/L (バイオマス) 及び 11.0 mg/L (生長速度) であった。それぞれ生長速度によって算出された値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性

を示す。また、セネデスマスの試験で生長阻害を指標とした NOEC に相当する EC₁₀ が 0.3 mg/L (生長速度) 及び 2.4 mg/L (バイオマス) と報告されている。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ が 0.105 mg/L、タマミジンコに対する 24 時間 EC₅₀ が 2.3 mg/L であった。オオミジンコに対する値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性については、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.00525 mg/L、タマミジンコの繁殖を指標とした 14 日間 NOEC が 0.15 mg/L であった。

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

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

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

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (図 7-1)

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

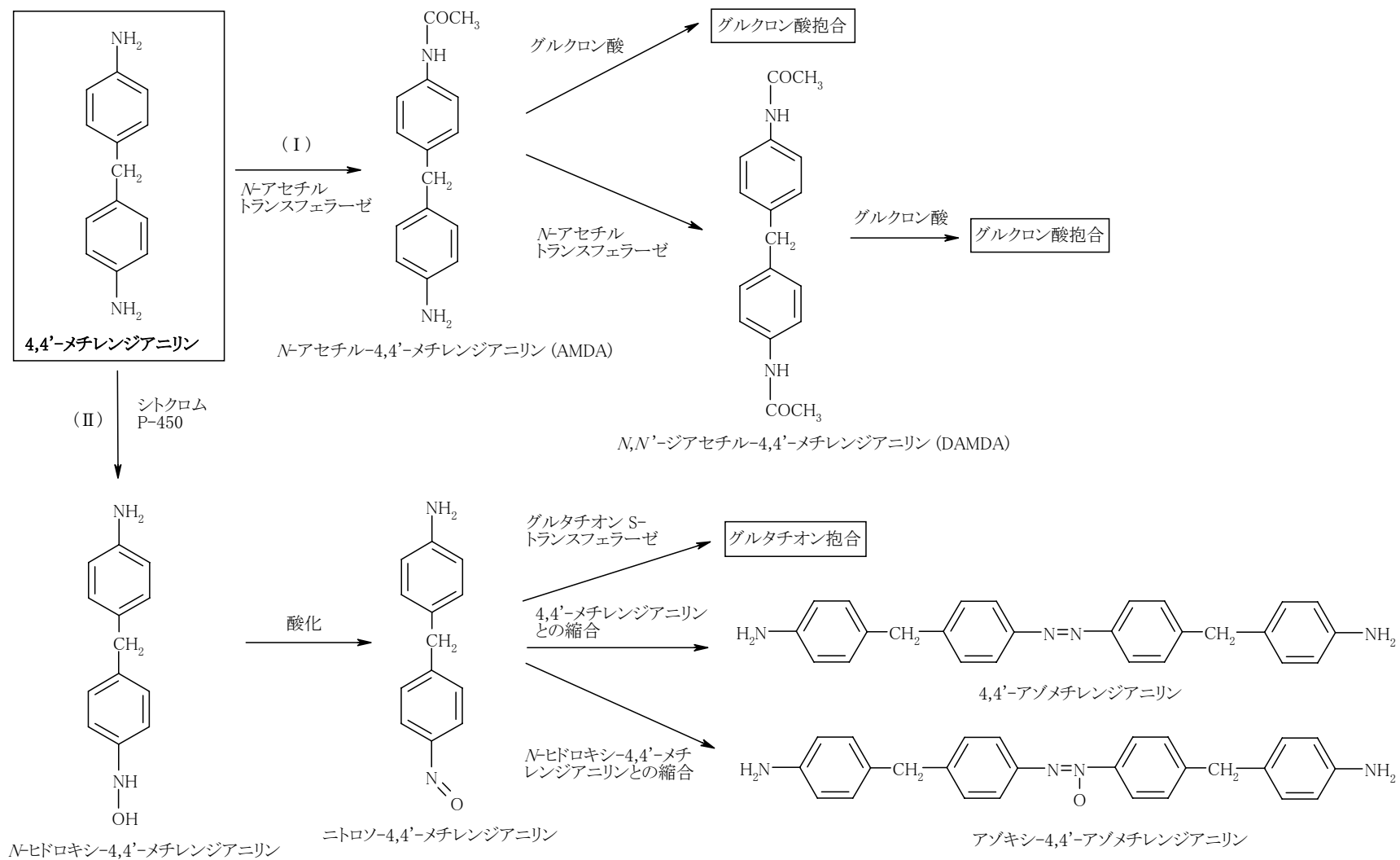


図 7-1 4,4'-メチレンジアニンの代謝経路 (出典: ATSDR, 1998)

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1)

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

表 7-1 4,4'-メチレンジアニリンの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
事例				
イングランド 84人 1965年	4,4'-MDAで汚染された小麦粉を用いて焼かれたパンを摂取	3 mg/kg	腹痛、黄疸、血清ビリルビン、ALP、ASTの上昇 肝生検では肝細胞・胆管損傷、胆汁うっ滞、肝細胞変性・壊死	Kopelman et al., 1966a,b
6人の労働者 (男性) オーストラリア	エポキシ樹脂製床材を張る仕事に従事 経皮暴露	ND	4人が単回暴露で急性肝炎	Bastian, 1984
若い男性 12人 1966-1972年	エポキシ樹脂加工の際、粉末状4,4'-MDAを添加する工程 経皮暴露	ND	黄疸と発疹を伴う発熱	McGill & Motto, 1974
男性5人 女性1人 17-25才	4,4'-MDA混入アルコール飲料を乱用	ND	腹部のせん痛、肝毒性に基づく症状、全員同様の症状 急性黄疸は摂取2日以内に発生、胆汁うっ滞を示す酵素が7日間経目的に上昇、最大値800U/l (ALP)、380U/l (GGT) 5日目から7日目の間に全員発熱 (体温最高値40度)	Tillmann et al., 1997
青年	エアフィルタの不調が原因で、4,4'-MDAを含むほこりを経口、経皮、吸入により暴露	ND	暴露の翌朝、両腕に斑点、発疹、黄疸 心筋障害を示す心電図異常(1年後に正常)	Brooks et al., 1979
ND	カリウム炭酸塩とブチロラクトン中の未知量の4,4'-MDAを誤って服用	ND	心筋への影響(心電図変化、徐脈、低血圧)、黄疸 血清アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、血尿及び糖尿値上昇 眼網膜損傷	Roy et al., 1985
皮膚炎既往患者 8,247人 1975-1984年	ND	ND	パッチテストで4,4'-MDAに対して陽性(7.1-15%)	Galihofer & Ludvan, 1987
ポリウレタン成形プラント 女性2人	ND	ND	顔と頸部に掻痒性、丘疹性痒疹 パッチテストで4-cyclohexylisocyanateと4,4'-MDA(触媒として使用)に対して陽性	Emmett, 1976
染毛剤による接触皮膚炎と診断された患者 52人	ND	ND	パッチテストで15人が4,4'-MDAに対して陽性	Angelini et al., 1985
患者 2,490人	ND	ND	パッチテストで212人が4,4'-MDAに対して陽性 うち130人がp-phenylenediamineに対しても陽性	Romaguera et al., 1981
疫学調査				

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
発電機工場の労働者 197 人 1963-1968 年	4,4'-MDA濃度、暴露経路、暴露時間の記録なし 最終的な調査人数不明	ND	膀胱がん1件発生 膀胱がん及びその他のがんの発生率が全人口と比べて、統計的に有意な差がないと判断	Selden et al., 1992
従業員 白人男性 179 人の死因追跡調査	1か月以上、4,4'-MDAの潜在的暴露があるとみられるエポキシ樹脂とアミン硬化剤を用いた仕事に従事	ND	46人ががんで死亡。 死亡割合は、大腸がん（観察値/期待値 7/3.1）、膀胱（観察値/期待値 7/3.1）、リンパ肉腫・細網肉腫（観察値/期待値 7/3.1）で増加。 PMR (Proportional Mortality Ratio)による分析では、膀胱がんのみ過剰発生がみられた。	Liss & Chrostek, 1983
従業員 10 人	1967 - 1976年の間に7日間から2.5か月間暴露	吸入推定濃度 0.04 - 3.11 mg/m ³	急性黄疸が現れた後、全員作業から離脱 23年後、従業員の1人は膀胱がんと診断。芳香族アミンで誘発されたがんの平均潜伏期間はおよそ20年であるとみられる。	Liss & Giurguis, 1994

ND: データなし

4,4'-MDA: 4,4'-メチレンジアニリン; ALP: アルカリフォスタファラーゼ;

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; GGT: γ -グルタミルトランスペプチターゼ

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-2)

経口投与での LD₅₀ は、マウスで 745~1,000 mg/kg、ラットで 335~830 mg/kg、モルモットで 260 mg/kg、ウサギでは 620 mg/kg である。経皮投与での LD₅₀ は、マウスで 100 mg/kg 超、ラットでは 750 mg/kg 超である。

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

表 7-2 4,4'-メチレンジアニリンの急性毒性試験結果

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

ND: データなし

出典: EU, 2001; GDCh BUA, 1993

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-3)

ウサギの皮膚に対して刺激性なしまたは軽度の刺激性、眼に対しては軽度の刺激性がみられている。

表 7-3 4,4'-メチレンジアニリンの刺激性及び腐食性試験結果

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

4,4'-MDA : 4,4'-メチレンジアニリン

7.3.3 感作性 (表 7-4)

モルモットを用いたマキシマイゼーション (Maximization) 法等による皮膚感作性試験で陽性の結果が得られている。

表 7-4 4,4'-メチレンジアニリンの感作性試験結果

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

4,4'-MDA : 4,4'-メチレンジアニリン、ND: データなし

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-5)

4,4'-メチレンジアニリンの反復投与毒性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験と、マウスを用いた経皮投与試験が行われており、その影響は、肝臓、腎臓、脾臓及び甲状腺に局在する傾向がみられる。肝臓への主な影響として、マウスで肝細胞変性・壊死、胆管過形成が、ラットでは胆管過形成がみられている。甲状腺への主な影響はろ胞上皮細胞過形成・肥大である。

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

表 7-5 4,4'-メチレンジアニリンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス C3Hf/Bd 雌雄 週齢不明 9-10 匹/ 群	経皮投与	14 日間 5 日/週	10% (w/v)50 μ l (100-150 mg/kg/日) メタノール又はアセト ン溶液	メタノール溶液： 雌 4 例死亡 雄 1 例死亡 アセトン溶液： 雌 3 例死亡 雄 3 例死亡	Holland et al., 1987
マウス B6C3F ₁ 雌雄 8 週齢 5 匹/群	経口投与 (飲水)	14 日間	4,4'-MDA 塩酸塩 4,4'-MDA として、0、 200、400、800、1,600、 3,200 ppm (4,4'-MDA として、 雄：0、31.8、77.6、135.6、 170.4、100.8 mg/kg/日、 雌：0、29.7、57、102、 132、100.8 mg/kg/日)	800 ppm 以上： 体重増加抑制、生存率減少、摂水量減 少(雌のみ) 1,600 ppm 以上： 摂水量減少 (雄) 3,200 ppm： 全例死亡	U.S. NTP, 1983
マウス B6C3F ₁ 雌雄 8 週齢 10 匹/群	経口投与 (飲水)	13 週間	4,4'-MDA 塩酸塩 4,4'-MDA として、0、25、 50、100、200、400 ppm (4,4'-MDA として、 雄：0、2.5、5.7、11.4、 26.5、54.9 mg/kg/日、 雌：0、3.5、7.6、14.4、 25.9、52 mg/kg/日)	200 ppm 以上： 体重増加抑制 (雄) 400 ppm： 体重増加抑制 (雌)、胆管過形成 NOAEL：100 ppm (11.4 mg/kg/日)	
マウス B6C3F ₁ 雌雄 12 週齢 50 匹/群	経口投与 (飲水)	103 週間	4,4'-MDA 塩酸塩 4,4'-MDA として、0、 150、300 ppm (4,4'-MDA として、 雄：0、25、57 mg/kg/日、 雌：0、19、43 mg/kg/日)	雌雄 150 ppm 以上 腎症の発生率の増加 雄 150 ppm 以上、雌 300 ppm 肝細胞変性、甲状腺ろ胞上皮細胞過形 成 雌 300 ppm 腎乳頭鉍質沈着 LOAEL：150 ppm (19 mg/kg/日)	
ラット 雌雄 SD 週齢不明 10 匹/群	経口投与 (混餌)	14 日間 5 日間/週	0、25、50 mg/kg/日	25 mg/kg： 肝臓重量増加 (雌)、総脂質低値、ALP 上昇 25 mg/kg： 線維形成を伴う胆管増生、肝臓の炎 症、髄外造血による脾臓拡張、甲状腺 ろ胞上皮細胞の過形成、腎尿細管上皮 剥脱 50 mg/kg： 肝臓・腎臓・脾臓・甲状腺重量増加、 貧血 (赤血球減少、ヘモグロビン、ヘ マトクリット値低下、白血球増加)、 血清中酵素 (ALT、ALP) 上昇、総タ ンパク増加、総脂質及び胆汁色素量増 加、カルシウム量増加、無機リン量減 少	BASF, 1977

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット 雌雄 F344/N 10 週齢	経口投与 (飲水)	14 日間	4,4'-MDA 塩酸塩 4,4'-MDA として、0、 200、400、800、1,600、 3,200 ppm (4,4'-MDA として、 雄：0、17.6、32.8、36.5、 78.4、89.2 mg/kg/日、 雌：0、16.6、33.2、51.2、 80、128 mg/kg/日)	200 ppm 以上： 摂水量減少、体重増加抑制 1,600 ppm 以上： 胃の噴門部にクレーター状の病巣	U.S. NTP, 1983
ラット 雌雄 F344/N 7 週齢 10 匹/群	経口投与 (飲水)	13 週間	4,4'-MDA 塩酸塩 4,4'-MDA として、0、50、 100、200、400、800 ppm (4,4'-MDA として、 雄：0、3.8、7.1、13.2、 25.7、38.7 mg/kg/日、 雌：0、3.7、7.1、12.7、 20.4、44.4 mg/kg/日)	200 ppm 以上： 摂水量減少 400 ppm 以上： 体重増加抑制 (雌)、胆管過形成、 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 800 ppm： 体重増加抑制 (雄)、脳下垂体好塩基 性細胞肥大 NOAEL：100 ppm	
ラット Tif:RAIf (SPF) 雌雄 週齢不明 80 匹/群	経口投与 (飲水)	3 か月間 20 匹/群に は4週間 の回復期 間を設け る	0、80、400、800 ppm (雄：0、7.5、23、31 mg/kg/ 日、雌：0、8、22、32 mg/kg/ 日)	80 ppm 以上： 腎石灰化、甲状腺ろ胞上皮細胞変性 400 ppm 以上：摂餌量及び摂水量減少、 体重増加抑制、貧血、血清 ALP、ALT、 AST、尿素窒素、胆汁色素及びコレス テロール濃度の上昇 (投与終了時)、 ALP、AST (雄のみ)、尿素は回復期間 後さらに上昇、甲状腺ろ胞上皮細胞の 巣状結節性過形成 800 ppm： 白血球増加、好中球増加、プロトロン ビン時間延長、肝臓小胆管の過形成、 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	Ciba-Geigy, 1982
ラット Wistar 雄 週齢不明 3-8 匹/群	経口投与 (混餌)	8、16、24、 32、40 週間 (8-32 週間 投与した場 合は各々の 投与期間に 対して8-32 週間の回復 期間あり)	0、1,000 ppm (0、70 mg/kg/日)	肝細胞壊死、卵円形細胞増殖、胆管増生、 線維化、投与終了後に血清 ALP、 γ -GTP の上昇	Fukushima et al., 1979
ラット 雌雄 F344/N 6 週齢	経口投与 (飲水)	103 週間	4,4'-MDA 塩酸塩 4,4'-MDA として、0、 150、300 ppm (4,4'-MDA として、 雄：0、9、16 mg/kg/日、 雌：0、10、19 mg/kg/日)	雌雄 150 ppm 以上 脂肪肝、甲状腺ろ胞上皮細胞のう腫 及び過形成 雄 300 ppm 腎臓鉍質沈着 LOAEL：150 ppm (9 mg/kg/日) (本評価書の判断)	U.S. NTP, 1983

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

7.3.5 生殖・発生毒性

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

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-6)

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

表 7-6 4,4'-メチレンジアニリンの遺伝毒性試験結果

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

+: 陽性; -: 陰性; (+): 弱い陽性; ND: データなし

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

7.3.7 発がん性 (表 7-7、表 7-8)

4,4'-メチレンジアニリンの発がん性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験が行われており、甲状腺と肝臓の腫瘍が認められている。

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

表 7-7 4,4'-メチレンジアニリンの発がん性試験結果

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

4,4'-MDA 塩酸塩: 4,4'-メチレンジアニリン塩酸塩

* P < 0.05

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

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

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

4,4'-メチレンジアニリンはヒトの消化管、皮膚、肺で吸収される。ラット等に4,4'-メチレンジアニリンを腹腔内投与すると24時間後、96時間後には肝臓、腎臓、脾臓及び甲状腺に高濃度に局在した。4,4'-メチレンジアニリンには2通りの経路、4,4'-メチレンジアニリンがアセチル化によって代謝され、尿中に排出される経路、及びモノオキシゲナーゼ系によるN-ヒドロキシ-4,4'-メチレンジアニリンへの酸化経路がある。この反応によって生成するN-ヒドロキシ-メチ

レンジアニリン等の誘導体がヘモグロビンやDNAと結合し、毒性を発現することが示唆されている。ラットに¹⁴C-4,4'-メチレンジアニリンを腹腔内投与した実験で、投与後96時間以内に67%の放射能が尿中に、31%が糞中に排泄された。

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

4,4'-メチレンジアニリンの実験動物に対する急性毒性については、経口投与でのLD₅₀は、マウスで745~1,000、ラットでは335~830 mg/kgである。

刺激性・腐食性については、ウサギの皮膚に対して刺激性なしまたは軽度の刺激性、眼に対しては軽度の刺激性がみられている。

感作性については、モルモットを用いたマキシマイゼーション法による皮膚感作性試験で陽性を示している。

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

調査した範囲内では、生殖・発生毒性に関するデータは得られていない。

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

発がん性については、マウス及びラットを用いた発がん性試験において甲状腺ろ胞細胞や肝細胞の腺腫やがんの発生頻度の増加が認められている。IARC は、4,4'-メチレンジアニリンをグループ 2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質）に分類している。

文 献 (文献検索時期：2002年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BEIs.
- Allied Chem., (1978) Properties, applications and handling of 4,4'-methylenedianiline. Material safety Data Sheet. (GDCh BUA, 1993から引用)
- Angelini, G., Vena, G.A., Giglio, G., Fiordalisi, F., and Meneghini, C.L. (1985) Contact dermatitis due to cosmetics. *J. Appl. Cosmetol.*, **3**, 223-236. (EU, 2001から引用)
- ATSDR (1998) Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicological profile for methylenedianiline.
- Bailey, E. Brooks, A.G., Bird, I., Farner, P.B. and Street, B. (1990) Monitoring exposure to 4,4'-Methylenedianiline by gas chromatography-mass spectrometry determination of adducts to hemoglobin. *Anal. Biochem.*, **190**, 175-181. (EU, 2001から引用)
- Bailie, M.B., Mullaney, T.P., and Roth, R.A. (1993) Characterization of acute 4,4'-Methylene dianiline hepatotoxicity in the rat. *Environ. Health Perspect.* **101**, 130-133. (EU, 2001から引用)
- BASF (1994) Untersuchungen des Biologischen Abbaus von MDA als Reinsubstanz und des MDA-haltigen Abwasserteilstromes ER 07-10 im Zahn-Wellens-Test, report Nr. 003/01/94, 004/01/94.
- BASF (1977) Abt. Toxikologie; unveröffentlichte Untersuchung XXIII/539 (07.01.1977). (EU, 2001から引用)
- BASF (1988) Report on the study of the acute toxicity, unpublished report No 10F0621/875279. (EU, 2001から引用)
- Bastian, P.G. (1984) Occupational hepatitis caused by methylenedianiline, *Med. J. Aust.*, **141**, 533-535.
- Bayer (1986) Report to International Isocyanates Institute, Project E-CE-41.
- Bayer (1987) Test on Respiration Inhibition, Project 87240081 from 25.11.1987.
- Bayer (1992) Untersuchungen zum ökologischen Verhalten von Phenylbase MDA 70, Prüfnummer: 281 A/91. (EU, 2001から引用)
- Bringmann and Meinck (1964) *Gesundheits-Ingenieur*, **8**, 229-260.
- Brooks, L.J. Neal, J.M., and Pieroni, D.R. (1979) Acute Myocardiopathy Following Tripathway Exposure to Methylenedianiline, *J. Amer. Med. Ass.*, **242**, 1527-1528. (EU, 2001から引用)
- Ciba-Geigy (1982) 3 Month Toxicity Study in Rats (Drinking Water); TK 10504, GU Project No. 791743; GU 2 Toxicology (25.06.1982). (EU, 2001から引用)
- Ciba Geigy (1985a) Project 85 07 29 Report on the Test for Ready Biodegradability of TK 10504 in the Modified Sturm (EU, 2001 から引用).
- Ciba-Geigy (1985b) Project 85 07 31. Report on the Test for Acute Toxicity of TK 10504 to Algae. Summary Results (EU, 2001から引用).
- Ciba-Geigy (1985c) Project 85 07 33. Report on the Test for Acute Toxicity of TK 10504 to Zebra Fish. Summary Results.
- Ciba-Geigy (1985d) Project 85 07 32. Report on the Test for Acute Toxicity of TK 10504 to Rainbow Trout. Summary Result.
- Ciba-Geigy (1996) DNA and haemoglobin binding of 4,4'-methylenedianiline in the rat. Final report No. CB93/24, August 23, 1996. (EU, 2001から引用)
- Cocker, J., Girstwood, W., and Wilson, H.K. (1986) Assessment of occupational exposure to 4,4'-diaminodiphenylmethane (methylene dianiline) by gas chromatography-mass spectrometry analysis of urine. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 620-625. (ATSDRより引用)
- Dow Chem. (1954) Results of skin sensitization tests with methylene dianiline (NTIS/OTIS 84003A, Doc I.D. 878213729; Date Received 29.06.1983). Dow Chem. Co. Midland. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- El-Hawari, M., Stoltz, M., Czarnecki, D. and Alm, P. (1986): Dermal absorption of ¹⁴C-labeled 4,4'-methylenedianiline (4,4'-MDA) in rats, guinea pigs, and monkeys (Report No. EPA- 560/5-86/011; Order-No. PB86179819). Midwest Research Institute, Kansas City, USA. (EU, 2001から引用)
- Emmett, E.A. (1976) Allergic Contact Dermatitis In Polyurethane Plastic Moulders, *J. Occup. Med.*, **18**, 802-804. (EU, 2001から引用)
- Endo, Y. and Hara, I. (1991; 1992) DNA-adduct Detection in Rats Administered with 4,4'-Methylenedianiline or 4,4'-Methylenebis (2-chloroaniline), *Sangyo Igaku*, **33**, 430-431 (1991); *C.A.*, **116**, 78261u (1992). (EU, 2001から引用)
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, Ver. 3.1.1.(<http://ecb.jrc.it/esis/>から引用)

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

- EU (2001) European Union Risk Assessment Report, 4,4'-methylenedianiline. European Commission Joint Research Centre.
- Farmer, P.B. and Bailey, E. (1989) Protein-carcinogen adducts in human dosimetry, Arch. Toxicol., Suppl. **13**, 83-90. (EU, 2001から引用)
- Fujiwara, K. (1981) (Institute of Community Medicine, University of Tsukuba, Japan). Report to III, Project FE-19-2-2.
- Fujiwara, K. (1982) (Institute of Community Medicine, University of Tsukuba, Japan). Report to III, Project FE-E-26.
- Fukushima, S., Shibata, M., Hibino, T., Yoshimura, T., Hirose, M. and Ito, N. (1979) Intrahepatic bile duct proliferation induced by 4,4'-Diaminodiphenylmethane in Rats, Toxicol. Appl. Pharmacol., **48**, 145-155. (EU, 2001から引用)
- Gailhofer, G. and Ludvan, M. (1987) Zur Änderung des Allergenspektrums bei Kontaktekzemen in den Jahren 1975-1984, Dermatosen, **35**, 12-16. (EU, 2001から引用)
- Gangolli, S. (1999) The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- GDCh BUA, German Chemical Society-advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1993) 4, 4'-Methylenedianiline, BUA Report No.132.
- Gulati, D.K., Witt, K., Anderson, B., Zeiger, E., and Shelby, M.D. (1989) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in chinese hamster ovary cells in vitro III: results with 27 chemicals, Environ. Mol. Mutagen., **13**, 133-193. (EU, 2001から引用)
- Holland, J.M., Smith, L.H., Frome, E. Whitaker, M.J. and Gipson, L.C. (1987) Test of carcinogenicity in mouse skin: methylenedianiline, gamma Glusidyloxytrimethylsilylamine, gamma aminopropyltriethoxysilane and mixture of M-phenylenedianiline, methylenedianiline, and diglycidylether of Bisphenol-A. Govt reports announcements & index (GRA&I), Issue 23. (EU, 2001から引用)
- Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. Eds. (1991) Handbook of Environmental Degradation Rates, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- I.I.I. International Isocyanate Institute, Inc. (1978) Unpublished report Nr. MA-12-77-5 (08.09.1978). (EU, 2001から引用)
- I.I.I. International Isocyanate Institute (1986) Biological decomposition of MDA (TDA and MDA biodegradability) with cover letter dated 01-17-88. EPA. OTS. Dot. # 86-870000084. (ATSDR から引用).IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards.
- Industrial BIO-TEST Laboratories, Inc. (1973) Report to CIBA-GEIGY Corporation. Acute Toxicity Studies with FA-56 and FA-57. Unpublished report Nr. IBT No. 601-03110 (24.04.1993). (EU, 2001から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Kaiser, K.L.E. and Palabrica, V.S (1991) Photobacterium phosphoreum toxicity data index. Water Poll. Res. J. Can. **26**, 361-431. (EU, 2001から引用)
- Kajbaf, M., Sepai, O, Lamb, J.H. (1992) Identification of metabolites of 4,4'-diaminodiphenylmethane (methylenedianiline) using liquid chromatographic and mass spectrometric techniques. J. Chromatogr. B; Biomedical applications **583**, 63-76. (EU, 2001から引用)
- Kopelman, H. Robertson, M.H. and Sanders, P.G. et.al. (1966a) The Epping Jaundice, Brit. Med. J., **1**, 514-51.
- Kopelman, H. Scheuer, P.J. and Williams, R (1966b) The Liver Lesion of the Epping Jaundice, Quart. J. Med., New Series XXXV, 553-564.
- Liss, G.M. and Chrostek, W. (1983) NIOSH Health Hazard Evaluation Report, HETA 82-146- 1388, Boeing Vertol Company. (EU, 2001から引用)
- Liss, G.M. and Guirguis, S.S. (1994) Follow-up of a Group of Workers Intoxicated with 4,4'-Methylenedianiline, Am. J. Ind. Med., **26**, 117-124.
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. Chemosphere, **24**, 695-717.
- McGill, D.B. and Motto, J.D. (1974) An industrial outbreak of toxic hepatitis due to methylenedianiline, New Eng. J. Med., **291**, 278-282.
- McGregor, D.B., Brown, A., Cattanaach, P., Edwards, I., McBride, D. Riach, I. and Caspary, W.J. (1988) Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward Mutation assay: III. 72 coded chemicals, Environ. Mol. Mutagen., **12**, 85-154. (EU, 2001から引用)

- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc..
- Mill, T. and Mabey, W. (1985) Environmental exposure from chemicals Vol. 1, 208-211, CRC Press, Boca Raton, FL. (U.S. NLM:HSDB, 2005 から引用)
- Mirsalis, J.C., Tyson, C.K., Steinmetz, K.L., Loh, E.K., Hamilton, C.M., Bakke, J.P. and Spalding, J.W. (1989) Measurement of unscheduled DNA synthesis and s-Phase synthesis in rodent hepatocytes following in vivo treatment: testing of 24 compounds, Environ. Mol. Mutagen., **14**, 155-164.
- Morgott, D.A. (1984) The In Vivo Biotransformation and Acute Hepatotoxicity of Methylenedianiline, Summary and Conclusions, Dissertation, The University of Michigan. (EU, 2001から引用)
- Mori, H., Yoshimi, N., Sugie, S., Iwata, H., Mori, Y. and Hara, A. (1988) Genotoxicity of epoxy resin hardeners in the hepatocyte primary culture/DNA repair test, Mutat. Res., **204**, 683-688. (EU, 2001から引用)
- Morita, T., Asano, N., Awogi, T., Sasaki, Y.F., Sato, S., Shimada, H., Sutou, S., Suzuki, T., Wakata, A., Sofuni, T. and Hayashi, M. (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups 1, 2A and 2B); The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS, Mutat. Res., **389**, 3-122. (EU, 2001から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Parodi, S., Taningher, M., Russo, P., Pala, M., Tamaro, M., and Monti-Bragadin, C. (1981) DNA-damaging activity in vivo and bacterial mutagenicity of sixteen aromatic amines and azo-derivatives, as related quantitatively to carcinogenicity, Carcinogenesis, **2**, 1317-1326. (EU, 2001から引用)
- Parodi, S., Zunino, A., Ottagio L., de Ferrari, M. and Santi L. (1983) Lack of correlation between the capability of inducing sister-chromatid exchanges in vivo and carcinogenic potency, for 16 aromatic amines and azo derivatives, Mutat. Res., **108**, 225-238. (EU, 2001から引用)
- Robert, A., Ducos, P., and Francin, J.M. (1995) Determination of urinary 4,4'-methylenedianiline and its acetylated metabolites by solid-phase extraction and HPLC analysis with UV and electrochemical detection. Int. Arch. Occupat. Environment. Health, **68**, 44-51.
- Romaguera, C., Garcia-Perez, A., Martin-Pascual, A., and Miranda, A. (1981) Diaminodiphenylmethane in standard patch tests, Contact Dermatitis, **7**, 347-348. (EU, 2001から引用)
- Roy, C.W., McSorelry, P.D. and Syme, I.G. (1985) Methylene dianiline: a new toxic cause of visual failure with hepatitis. Human Toxicol., **4**, 61-66. (EU, 2001から引用)
- Schafer, E.W., Bowles, W.A. and Hurlbut, J. (1983) The Acute Oral Toxicity, Repellency and Hazard Potential of 998 Chemicals to One or More Species of Wild and Domestic Birds. Arch.Environment Contam.Toxicol., **12**, 355-382. (EU, 2001から引用)
- Schutze, D., Sagelsdorff, P., Sepai, O., and Sabbioni, G. (1996) Synthesis and quantification of DNA adducts of 4,4-methylenedianiline. Chem. Res. Toxicol., **9**, 1103-1112. (EU, 2001から引用)
- Selden, A., Berg, P., Jakobsson, R. and de Laval, J. (1992) Methylene dianiline: assessment of exposure and cancer morbidity in power generator workers, Int. Arch. Occup. Environ. Health, **63**, 403-408.
- Shaddock, J.G., Heflich, R.H., McMillan, D.C., Hinson, J.A. and Casciano, D.A. (1989) Pretreatment with mixed-function oxidase inducers increases the sensitivity of the hepatocytes/DNA repair assay, Environ. Mol. Mutagen., **13**, 281-288. (EU, 2001から引用)
- Shelby, M.D., Erexson, G.L., Hook, G.J. and Tice, R.R. (1993) Evaluation of a three-Exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals, Environ. Mol. Mutagen., **21**, 160-179.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Tillmann, H.L., van Pelt, F.N.A.M., Martz, W., Luecke, T., Welp, H., Dörries, F., Veuskens, A., Fischer, M., and Manns M.P. (1997) Accidental Intoxication with Methylene Dianiline p,p'- Diaminodiphenylmethane: Acute Liver Damage After Presumed Ecstasy Consumption. Clinical Toxicology, **35**, 35-40.
- TNO (1992a) Institute of Environmental Sciences. Report R92/201 to III, Project E-CE-95. (EU, 2001から引用)
- TNO (1992b) Institute of Environmental Sciences. Report IMW-R92/188 to III, Project E-CE-96. (EU, 2001から引用)
- Tunstall Lab (1975) Acute toxicology, skin and eye irritancy and skin sensitization potential of Ancamine D, NTIS/OTS 0511923, Doc I.D. 40-7561204, Tunstall Laboratory. (GDCh BUA, 1993から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).

- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2005) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP National Toxicology Program (1983) Technical Report on the Carcinogenesis Studies of 4,4'-Methylenedianiline Dihydrochloride (CAS No. 13552-44-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies), National Toxicology Program, NTP-81-143, NIH Publication No. 83-2504, NTP TR 248, U.S. Department of Health and Human Services.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Yakabe, Y. et al. (1993) CITI, Japan. Draft preliminary report to III, Project 105-FE-ENV.
- Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. and Mortelmans, K. (1988) Salmonella mutagenicity tests: IV. results from the testing of 300 chemicals, Environ. Mol. Mutagen., 11, Suppl. 12, 1-158. (EU, 2001から引用)

化学工業日報社 (2005) 14705 の化学商品

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

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_ind4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

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

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

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

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

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

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

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

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

経済産業省 (2003) 平成 13 年度 化審法指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表, 経済産業省告示第 53 号.

経済産業省 (2004) 告示第 421 号 (平成 15 年度 化学物質審査規制法 第二種監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 16 年 11 月 30 日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/nikanjisseki.pdf に記載あり)

経済産業省 (2005) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第 11 条に基づく開示 (排出年度: 平成 15 年度、平成 14 年度(修正版)).

経済産業省, 環境省 (2003) 平成 13 年度 PRTR データの概要－化学物質の排出量・移動量の集計結果.製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 17 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

経済産業省, 環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 14 年度) (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2005a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について

〈 排 出 年 度 : 平 成 15 年 度 〉

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省、環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).

製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 17 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

通商産業省 (1982) 通商産業公報 (1982 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報.
(<http://www.nite.go.jp> から引用)

通商産業省 (1991) 平成 2 年度通商産業省委託研究 生態影響評価手法の検討、化学品検査協会.

通商産業省 (1992) 通商産業公報 (1992 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報.
(http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_kizon_search.home から引用)

通商産業省 (1993) 平成 4 年度通商産業省委託研究 生態影響評価手法の検討、化学品検査協会.

通商産業省 (2000) 告示第 762 号 (平成 11 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 12 年 12 月 19 日.

日本化学工業協会 (2004) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2004 年度化学物質排出量調査結果— (2003 年度実績)

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

CERI 有害性評価書 4,4'-メチレンジアニリン

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。