

(参考2)

有害性評価書

物質名：4,4'-ジアミノジフェニルエーテル

1. 化学物質の同定情報 ⁶⁾

名 称：4,4'-ジアミノジフェニルエーテル

別 名：4,4'-オキシビスベンゼンアミン、4,4'-オキシジアニリン、ビス(4-アミノフェニル)
エーテル

化 学 式：C₁₂H₁₂N₂O

分 子 量：200.24

CAS 番号：101-80-4

労働安全衛生法施行令別表9(名称を通知すべき有害物)第208号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁸⁾

外 観：白色の粉末

凝固点：データなし

比 重 (水=1)：データなし

引火点：218℃

沸 点：350℃

爆発限界 (容量%)：データなし

融 点：186-187℃

溶解性 (水)：0.056g/100 ml(25℃ est.)

蒸留範囲：データなし

オクタノール/水分配係数 log Pow:2.22 (est.)

蒸気圧：0.00058 Pa (25℃, est)

換算係数：

1ppm=8.19 mg/m³ (25℃)

1mg/m³=0.12 ppm (25℃)

(2) 物理的・化学的危険性

ア 火災危険性：可燃性である。

イ 爆発危険性：情報なし

ウ 物理的危険性：情報なし

エ 化学的危険性：情報なし

3. 生産・輸入量/使用量/用途 ¹⁾

生産量：2006年 約3,000トン(推定)

輸入量：データなし

用 途：ポリイミド、ポリアミイミド、ポリアミド用原料、その他エポキシ樹脂、ウレタン
樹脂など高分子化合物などの高分子化合物の原料ならびに架橋剤。

製造業者：和歌山精化工業

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルの急性毒性試験結果を以下にまとめる。^{8,9)}

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	データなし	データなし	データなし
経口、LD50	685mg/kg	725～813mg/kg	650～700mg/kg
経皮、LD50	データなし	データなし	データなし
腹腔内 LD50	300mg/kg	365mg/kg	650mg/kg

イ 刺激性及び腐食性

4,4'-ジアミノジフェニルエーテルはラットの皮膚、ウサギの目に刺激性を示さなかったとしている。⁹⁾

ウ 感作性

雄モルモット 10 匹の剃毛した腹側部に 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを 0.01ml、10 日間に 4 回局部投与し 3 回目の投与日に Freund's アジュバントを、0.2 ml 皮下投与した。2 週間の休薬後 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを投与したところ、紅斑、浮腫が 6 例にみられた。⁹⁾

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

ラット 12 匹を 1 日 4 時間 4 ヶ月間毎日 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルに 5.5(4.8-6.2) mg/m³ばく露した。投与開始 2 ヶ月後、神経-筋肉刺激の閾値が上昇し、投与終了直前には血色素量が軽度低下した。組織学的変化、血液生化学的パラメータに変化はみられなかった。著者らは 5.5(4.8-6.2) mg/m³が 4,4'-ジアミノジフェニルエーテル 4 ヶ月間ばく露の閾値と結論付けている。⁹⁾

経口投与/経皮投与/その他の経路等

F 344 ラット及び B6C3F1 マウス（雄雌各 10 匹/群）に、4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを飼料に混入（0、300、600、1000 または 2000 mg/kg）し 90 日間投与した実験では濃度に依存した体重抑制が最低用量群を除いてみられ、ラットの 1000 及び 2000 mg/kg では死亡率の増加（40 - 70 %）が認められた。ラットのこれらの群では脱毛、麻痺、呼吸困難、チアノーゼがみられ、ラット、マウスとも嗜眠がみられた。ラットの 600 mg/kg 以上、マウスの 1000 mg/kg 以上の群では甲状腺の濾胞細胞の過形成、びまん性、実質性甲状腺腫、下垂体の過形成が発生した。ラット、マウスとも 1000 mg/kg 以上の群では下垂体の好塩基細胞は腺腫様増殖がみられ、ラットでのみ甲状腺刺激ホルモン分泌細胞がみられた。ラット、マウスとも最高用量で精巣における精細管の変性、前立腺と精囊の萎縮がみられた。さらにラットでは骨髄の発育不全、

腎臓での微結石がみられたが用量相関は認められなかった。ラット最高用量群の肝臓の小葉が明瞭化し、すい臓は透明なゼラチン状組織に埋没していた。NOAEL=300 mg/kg である⁹⁾。

オ 生殖・発生毒性

報告なし

カ 遺伝毒性 (変異原性)

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌(S9-) ¹⁵⁾	-
		ネズミチフス菌(S9+) TA98, TA100 ^{4, 15)}	+
		ネズミチフス菌(S9-) TA1537, TA100 ⁹⁾	+
		ネズミチフス菌(S9+) TA97, TA98, TA1535, TA100 ⁹⁾	+
	DNA修復試験	肝細胞 ¹⁶⁾	+
	DNA合成試験	ラット肝臓 ⁹⁾	-
	染色体異常試験	CHO細胞(S9+・-) ⁹⁾	+
		CHL細胞(S9+・-) ¹⁵⁾	+
姉妹染色分体交換試験	CHO細胞(S9+・-) ⁹⁾	+	
In vivo	小核試験	マウス ⁹⁾	-
	DNA鎖切断試験	マウス肝細胞 ⁹⁾	+・-
	DNA合成試験	ラット肝臓 ⁹⁾	-
		ラット肝臓 ⁹⁾	(+)

- : 陰性 + : 陽性 (+) : 弱陽性

本物質は国による変異原性試験の結果、強い変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。

キ 発がん性

吸入ばく露

4,4'-ジアミノジフェニルエーテルの発がんを評価するための動物実験での研究は、吸入ばく露による報告はない。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

- ・ 経口投与による研究はラットで4実験、マウスで2実験、皮下投与による研究はラットで2実験、マウスで1実験が報告されている。
- ・ F344ラット(雄雌各50匹/群)に、4,4'-ジアミノジフェニルエーテル(純度98.9%)を飼料に混入(0、200、400または500ppm)し104週間投与した実験では、肝細胞がん

- (雄：対照群 0/50、200 ppm群 4/50、400 ppm群 23/50、500 ppm 22/50、雌：対照群 0/50、200 ppm群 0/49、400ppm群 4/50、500 ppm 6/50) と肝臓の腫瘍性結節(雄：対照群 1/50、200 ppm群 9/50、400 ppm群 18/50、500 ppm群 17/50、雌：対照群 3/50、200 ppm群 0/49、400 ppm群 20/50、500 ppm群 11/50) の発生が雄雌とも用量依存性の増加を示し、雄の 200、400 および 500 ppm群ならびに雌の 400 と 500 ppm群の発生率は対照群に比べて高かった。また、甲状腺の濾胞細胞腺腫(雄：対照群 1/46、200 ppm群 1/47、400ppm群 8/46、500 ppm群 13/50、雌：対照群 0/49、200 ppm群 2/48、400群 17/48、500 ppm群 16/50) と濾胞細胞がん(雄：対照群 0/46、200 ppm群 5/47、400 ppm群 9/46、500 ppm群 15/50、雌：対照群 0/49、200 ppm群 2/48、400 ppm群 12/48、500 ppm群 7/50) の発生が雄雌とも用量依存性の増加を示し、雄雌とも 400 と 500 ppm群の発生率は対照群に比べ有意に高かった。^{4, 13)} これらの結果から、4,4'-ジアミノジフェニルエーテルはF344 ラットに対し発がん性を示すと著者は結論している。¹³⁾
- ・ 雄雌のSprague-Dawleyラットに、4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを飼料に混入 (0、200、または 400 ppm) し 2 年間投与した実験では、子宮がんの有意な増加が雌の 400 ppm群、精巣の間細胞腫瘍の有意な増加が雄の 200 と 400 ppm群に認められた。⁴⁾
 - ・ Sprague-Dawleyラット (雌 20 匹) に、4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを強制経口投与 (40 mg/匹を 3 日おきに 10 回) し、9 ヶ月目に解剖した実験では、腫瘍の発生増加は認められていない。IARC Working Groupは、この実験は実験期間が短いと指摘している。⁴⁾
 - ・ ラット (雄 15 匹、雌 33 匹) に 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを飼料に混入して 1.5 から 9 ヶ月投与した後、826 日目まで強制経口投与 (総投与量 4.12 g/匹) した実験では、最初の腫瘍の発生以後まで生存した 16 匹のうち 7 匹に 9 個の腫瘍(細網肉腫 3、精巣 2、腎臓、肝臓、神経、乳腺 各 1)の発生がみられた。⁴⁾ 著者は、この実験結果から 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルは発がん性が認められないとしている。¹⁴⁾ しかし、この実験は対照群を設けていない。
 - ・ B6C3F1 マウス (雄雌各 50 匹/群) に、4,4'-ジアミノジフェニルエーテル (純度 98.9%) を飼料に混入 (0、150、300 または 800 ppm) し 104 週間投与した実験では、ハーダー腺の腺腫 (雄：対照群 1/50、150 ppm群 17/50、300ppm群 13/49、800 ppm群 17/50、雌：対照群 2/50、150 ppm群 15/50、300 ppm群 14/50、800 ppm群 12/50) の発生が雄雌とも全ての投与群の発生率が対照群に比べ有意に高かった。また、雄の 150 ppm群に肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わせた発生 (対照群 29/50、150 ppm群 40/50、300 ppm群 34/49、800 ppm群 36/50) の有意な増加、雌の 800 ppm群に肝細胞腺腫 (対照群 4/50、150 ppm群 6/49、300 ppm群 9/48、800 ppm群 14/50) および肝細胞がん (対照群 4/50、150 ppm群 7/49、30 ppm群 6/48、800 ppm群 15/50) の有意な発生増加が認められた。さらに、甲状腺の濾胞細胞腺腫の有意な発生増加が雌の 800 ppm群に認められた (対照群 0/46、150 ppm群 0/43、300 ppm群 0/42、800 ppm群 7/48)。^{4, 13)} これらの結果から、4,4'-ジアミノジフェニルエーテルはB6C3F1 マウスに対し発がん性を示すと著者は結論している。¹³⁾
 - ・ CC57Wマウス (雄 16 匹、雌 24 匹) に 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを飼料に混入し

て6週間投与した後、強制経口投与（総投与量 440 mg/匹）し 472 日目まで観察した実験では、最初の腫瘍の発生以後まで生存した14匹のうち8匹に10個の腫瘍（リンパ腫 6、卵巣の血管肉腫 2、肺の腺腫 2）の発生がみられた。⁴⁾ 著者は、この実験結果から 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルは発がん性が認められないとしている。¹⁴⁾ しかし、IARC Working Groupは、この実験は対照群を設けていないと指摘している。⁴⁾

皮下投与

- Wistarラット（雄雌各 20 匹）に 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを 670 日目まで皮下投与（1回/週、100 から 300 mg/kg体重/回、総投与量 14.4 g/kg体重）し生涯観察した実験では、対照群（雄雌各 25 匹）には肝臓の腫瘍の発生がなかったが、投与群 40 匹のうち 10 匹に悪性の肝臓腫瘍、12 匹に良性の肝臓腫瘍が発生した。IARC Working Groupは、この実験は動物の性別、組織型、肝臓以外の腫瘍発生、投与スケジュールに関する記載がないと指摘している。⁴⁾
- ラット（雄 30 匹、雌 32 匹）に 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを皮下投与（週 1 回、25 mg/匹、総投与量 2 g/匹）し 949 日目まで観察した実験では、最初の腫瘍の発生以後まで生存した 39 匹のうち 7 匹に 7 個の腫瘍（リンパ腫、乳腺 各 2、細網肉腫、肝臓、腎臓 各 1）の発生がみられた。⁴⁾ 著者は、この実験結果から 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルは発がん性が認められないとしている。¹⁴⁾ IARC Working Groupは、この実験は対照群を設けていないと指摘している。⁴⁾
- CC57Wマウス（雄 15 匹、雌 18 匹）に 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを皮下投与（週 1 回、5 mg/匹、総投与量 175 mg/匹）し 316 日目まで観察した実験では、最初の腫瘍の発生以後まで生存した 9 匹のうち 3 匹に 3 個の腫瘍（リンパ腫 2、肺 1）の発生がみられた。⁴⁾ 著者は、この実験結果から 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルは発がん性が認められないとしている。¹⁴⁾ IARC Working Groupは、この実験は対照群を設けていないと指摘している。⁴⁾

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ヒトを対象とした研究は、症例報告、疫学研究とも見当たらない。⁴⁾

ア 急性毒性

報告なし

イ 刺激性及び腐食性

報告なし

ウ 感作性

報告なし

エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

報告なし

オ 生殖・発生毒性

報告なし

- カ 遺伝毒性
報告なし
- キ 発がん性
報告なし

発がんの定量的リスク評価

吸入ばく露でのユニットリスク ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹は、カリフォルニアEPAの資料に 4.00×10^{-5} と記載されている。(Cal.EPA「<http://oehha.ca.gov/risk/chemicalDB>」で確認した 2/23/09) 但し、この資料にはユニットリスクの数値を求めた根拠となる文献は記載されていない。¹⁷⁾

発がん性分類

- IARC : 2B (人に対する発がん性が疑われる物質)⁴⁾
NTP 11th : R(ヒトに対して発がん性のあることが合理的に推定される物質)⁵⁾

産業衛生学会 : 第2群B (ヒトに対しておそらく発がん性があると判断でき、証拠が比較的十分でない物質)⁶⁾

EU Annex I : Carc. Cat. 2; R45 (がんを引き起こすことがある)

DFG MAK : Carc. Cat. 2

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 設定なし

日本産業衛生学会 : 設定なし

DFG MAK : 設定なし

引用文献

- 1) 「15308の化学商品」化学工業日報社 (2008) p695
- 2) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 3) IARC Monograph Vol.16 (1978), IARC
- 4) IARC Monograph Vol.29 (1982), IARC
- 5) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition
- 6) 「許容濃度の勧告 (2006年度)」産業衛生雑誌 48巻 p98-
- 7) EC ECB, IUCLID Dataset “4,4'-methylenedi-o-toluidine” (2000)
- 8) CCOHS, RTECS CD-ROM “4,4'-oxidianiline” (2008)
- 9) ドイツ学術振興会(DFG) : MAK Value Documentations Vol.6 (1994) p277-286
- 10) 化学物質評価研究機構 (CERI) ・ (独)製品評価技術基盤機構(NITE) : 「有害性評価書」
- 11) (独)製品評価技術基盤機構(NITE) : GHS 関係省庁連絡会議モデル分類結果公表データ
- 12) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 13) National Cancer Institute, Bioassay of 4,4'-Oxydianiline for Possible Carcinogenicity . NCI-CG-TR-205, NTP-80-14, U.S. Department of Health and Human Services (1980)
- 14) Dzhioev FK (1975), On carcinogenic activity of 4,4'-diaminodiphenyl ether. Voprosy

Onkologii 21, 69-73.

- 15) 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集、労働省労働基準局安全衛生部化学物質調査課監修、社団法人日本化学物質安全・情報センター編集・発行（1996）
- 16) Mori H, Yoshimi N, Sugie S, Iwata H, Kawai K, Mashizu N and Shimizu H (1988), Genotoxicity of epoxy resin hardeners in the hepatocyte primary culture/DNA repair test. Mutation Research 204, 683-688.
- 17) OEHHA Cancer Potency List, California EPA (2006)
- 18) Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals