

## (参考2)

### 有害性評価書

物質名：2,4-ジアミノトルエン

#### 1. 化学物質の同定情報 <sup>1) 2)</sup>

名 称：2,4-ジアミノトルエン

別 名：2,4-トルエンジアミン、4-メチル-m-フェニレンジアミン

化 学 式： $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)_2$

分 子 量：122.17

CAS 番号：95-80-7

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211号

化管法 第2条第1種指定化学物質

化審法 第2条第2種監視化学物質

毒・劇物取締法 第2条別表第2号劇物

労働安全術:L法 施行令第18条の2 [名称等を通知すべき危険物及び有害物(MSDS対象物質)]

海洋汚染防IL法 施行令別表第1有害液体物質(Y類)

船舶安全法 危規則第2条危険物等級6.1再物(正6.1容器等級3)

航空法 施行規則第194条危険物等物(M等級3)

#### 2. 物理化学情報

##### (1) 物理的・化学的性状 <sup>1)</sup>

外観：無色の結晶。空気に暴露すると暗色 凝固点：データなし  
になる。

比重 (水=1)：データなし

引火点：149°C

沸 点：292°C

発火点：データなし

融 点：99°C

爆発限界 (容量%)：データなし

蒸留範囲：データなし

溶解性 (水)：よく溶ける。

蒸気圧：0.13 kPa (106.5°C)

オクタノール/水分配係数  $\log P_{ow}$ : 0.35

蒸気密度 (空気=1)：4.2

換算係数：

1ppm=5.00mg/m<sup>3</sup> (25°C)

1mg/m<sup>3</sup>=0.20ppm (25°C)

##### (2) 物理的・化学的危険性 <sup>1) 11)</sup>

ア 火災危険性：可燃性。

イ 爆発危険性：該当しない(爆発性、あるいは自己反応性に関する原子団を含まない)。

ウ 物理的危険性：情報なし。

エ 化学的危険性：燃焼すると分解し、有毒なフェーム(窒素酸化物)を生じる。

#### 3. 生産・輸入量/使用量/用途 <sup>2)</sup>

生産量：2005年 100ト (推定)

輸入量：情報なし

用途：TDI 原料、染料中間体

製造業者：三井化学、三井ポリウレタン

#### 4. 健康影響

##### (1) 実験動物に対する毒性

###### ア 急性毒性

###### 致死性

	マウス	ラット	イヌ	ウサギ
吸入、LC50	120-150mg/m <sup>3</sup> 時間不明 <sup>19)</sup>	>916mg/m <sup>3</sup> (4 時間) <sup>19)</sup>	データなし	データなし
経口、LD50	350mg/kg bw <sup>10)</sup>	160-400mg/kg bw <sup>10)</sup>	データなし	500mg/kg bw <sup>19)</sup>
皮下 LD50	データなし	280-320 mg/kg bw <sup>10)</sup>	365 mg/kg bw <sup>10)</sup>	データなし
経皮 LD50	データなし	1200 mg/kg bw <sup>10)</sup>	データなし	データなし
腹腔内 LD50	80-480 mg/kg bw <sup>10)</sup>	147-325 mg/kg bw <sup>10)</sup>	データなし	データなし

DFGMAKより<sup>10)</sup> CERI有害性評価書より<sup>19)</sup>

###### 健康影響

吸入によるLD50 はマウスで 120-150mg/m<sup>3</sup> (時間不明)、ラットでは 916mg/m<sup>3</sup>以上 (4 時間)である<sup>19)</sup>。経口投与によるLD50 はマウスで 350mg/kg bw<sup>10)</sup>、ラットでは 160-400mg/kg bw<sup>10)</sup>、ウサギでは、500mg/kg bwである。皮下投与によるLD50 はラットで 280-320 mg/kg bw、イヌで 365 mg/kg bwである<sup>10)</sup>。経皮投与によるラットのLD50 は 1200 mg/kg bwであった<sup>10)</sup>。腹腔内投与によるLD50 はマウスで 80-480 mg/kg bw、ラットで 147-325 mg/kg bwであった<sup>10)</sup>。

主な毒性症状は、投与経路にかかわらず鎮静、運動量低下、運動失調、振戦などの中枢神経抑制症状、下痢、多尿、チアノーゼ、黄疸である<sup>19)</sup>。

###### イ 刺激性及び腐食性

皮膚刺激性に関して、2,4-トルエンジアミンの刺激性はない、あるいは軽度であるという報告、OECDガイドラインに従って行った皮膚1次刺激試験で刺激性がなかったという報告がある。また、眼刺激性に関してOECDガイドライン 405 に従って行った 2,4-トルエンジアミンの眼刺激試験で刺激性はなかったという報告の他に、刺激性無しあるいは軽度であるという報告があることから、2,4-トルエンジアミンは皮膚及び眼刺激性を示さない、あるいは示したとしても軽度であると考えられる<sup>19)</sup>。

###### ウ 感作性

モルモットの皮膚に対する 2,4-トルエンジアミンの閉塞適用による感作性試験で陰性との報告がある。一方マキシマイゼーション試験では、10 匹中 5 匹に陽性の結果が得られ、2,4-トルエンジアミンは感作性を示した。ことから、2,4-トルエンジアミンが感作性を有するかは判断できない<sup>19)</sup>。

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

2,4-トルエンジアミンの反復投与毒性に関しては、マウス、ラットを用いた経口投与試験が行われているが、2,4-トルエンジアミンの吸入ばく露に関する試験報告は得られていない<sup>19)</sup>。

#### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

B6C3F<sub>1</sub> マウス 52 匹を 1 群とし、0、25、50、100 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 以上の群で血中尿素窒素の増加、多核白血球の減少、B 細胞数の増加、50 mg/kg/day 以上の群で ALT の上昇、リンパ球の増加、軽度～中程度の肝細胞壊死、100mg/kg/day 群で体重増加の抑制、肝臓の絶対及び相対重量の増加、脾臓細胞数の減少、T 細胞数の増加などに有意差を認めた。また、50 mg/kg/day 以上の群で脾臓マクロファージの食菌作用の阻害、ナチュラルキラー細胞活性の低下、100 mg/kg/day 群でヒツジ白血球に対する IgM や IgG 反応の低下、肺炎連鎖球菌やリステリア菌に対する宿主抵抗性の低下などを認め、本物質は肝臓に影響を及ぼすとともに、白血球の分化と成熟をかく乱して免疫系にも影響を及ぼすことが示された。この結果から、LOAEL は 25 mg/kg/day であった<sup>9)</sup>。

Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.025、0.05、0.1、0.2、0.3%の濃度で 7 週間混餌投与した結果、0.2%以上の群の雄の全数、0.2%群の雌 4 匹、0.3%群の雌の全数が死亡し、対照群の体重を 100%とした時の各群の体重は雄の 0.025、0.05、0.1%群で 96、82、59%、雌の 0.025、0.05、0.1、0.2%群で 91、93、80、61%であった。また、0.1%群の雌雄の肝臓で軽度の髄外造血と肝細胞の空胞化、胆管増生がみられた。この結果から、NOAEL は 0.025%（約 13 mg/kg/day）であった<sup>9)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.01、0.02、0.03、0.05、0.07、0.1%の濃度で 7 週間混餌投与した結果、0.1%群の雄 2 匹が死亡し、対照群の体重を 100%とした時の 0.01、0.02、0.03、0.05、0.07、0.1%群の体重は雄で 103、101、86、80、84、74%、雌で 103、93、87、85、79、76%であった。また、雄の 0.07%群、雌の 0.1%群で一般状態や組織所見に変化はなかった。この結果から、NOAEL は 0.02%（約 26 mg/kg/day）であった<sup>9)</sup>。

Sprague-Dawley ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、0.01、0.03%の濃度（0、5、15 mg/kg/day）で 10 週間混餌投与した結果、0.03%群では 4 週以降から体重増加がほとんど抑制され、投与期間中の体重増加は 27%低かった。また、0.03%群では肝臓の蒼白化もみられた。この結果から、NOAEL は 5 mg/kg/day であったとしている<sup>9)</sup>。

Wistar ラット雄 9～11 匹を 1 群とし、0、0.06、0.1%の濃度で 33～35 週間混餌投与した結果、0.06%以上の群では 8 週目頃から体重増加がほとんどなく、20 週目頃からは緩やかな体重減少がみられた。これに対して肝臓の絶対及び相対重量は用量に依存した増加を示し、0.1%群の絶対重量は約 2 倍、相対重量は約 5 倍で、対照群よりも重かった。また、肝臓では 0.06%以上の群で門脈周囲の細胞浸潤、脂肪変性、胆管線維症、結節性過形成、0.1%群で肝硬変がみられた。この結果から、LOAEL は 0.06%（約 30 mg/kg/day）であった<sup>9)</sup>。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0125、0.025%の濃度で 40 週間混餌投与したところ、過度の体重増加の抑制がみられたため、0.005、0.01%の濃度に下げたさらに 63 週間混餌投与した結果、0.005%以上の群の体重は 63 週以降も低いままで、生存率も有意な低下傾向にあり、雄の 0.01%群は 80 週までに全数が死亡した。また、0.005%以上の群でみられた慢

性腎病変は雌よりも雄で重く、0.005%以上の群の雄で続発性副甲状腺機能亢進、雌雄の肝臓で脂質代謝異常と散在性の脂肪変性から重度のび慢性中毒性変性に及ぶ広範な化学物質誘導性の形態的変化がみられた。なお、投与量の加重平均は雄で 3.2、7 mg/kg/day、雌で 3.95、8.55 mg/kg/day とされている。この結果から、LOAEL は 3.2 mg/kg/day であった<sup>9)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.01、0.02%の濃度 (0、13、26 mg/kg/day) で 101 週間混餌投与した結果、0.01%以上の群で雌の体重は試験期間を通して低かった。また、0.01%以上の群の雌雄の肝臓で過形成又は結節性過形成の発生率が増加したが、これらの過形成変化は対照群ではみられなかった。この結果から、LOAEL は 13 mg/kg/day であった<sup>9)</sup>。

## オ 生殖・発生毒性

### 吸入ばく露

文献無し

### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0125、0.025%の濃度で 40 週間、0、0.005、0.01%の濃度でさらに 63 週間混餌投与した結果、雌雄の生殖器に影響はなかった<sup>9)</sup>。

CD-1 マウス雌 50 匹を 1 群とし、0、150 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 14 日目まで強制経口投与した結果、150 mg/kg/day 群で 17 匹が死亡し、4 匹で死産、11 匹で全胚吸収がみられて出産率は有意に低く、体重増加の抑制や出生仔数の減少に有意差を認めたと、仔の生存率や体重には有意差はなかった<sup>15, 16)</sup>。この結果から、LOAEL は 150 mg/kg/day であった<sup>9)</sup>。

Sprague-Dawley ラット雄 8~10 匹を 1 群とし、0、0.01、0.03%の濃度 (0、5、15 mg/kg/day) で 10 週間混餌投与した結果、0.03%群で体重増加の有意な抑制、精巣上体と精細管の重量の有意な減少、精巣上体尾における精子数の有意な減少、血清テストステロン濃度の有意な低下を認めた。また、10 週間の投与後に 11 週間の回復期間を設けた実験でも 0.03%群の精巣上体と精巣精細管の重量、精子数は有意に減少したままで、血清テストステロン濃度も低かったが、血清黄体形成ホルモン濃度は有意に高かった<sup>17)</sup>。この結果から、NOAEL は 100ppm (5 mg/kg/day) であった<sup>9)</sup>。

Sprague-Dawley ラット雄 9 匹を 1 群とし、0、0.03%の濃度 (0、15 mg/kg/day) で 10 週間混餌投与した結果、0.03%群で体重増加の抑制、精巣上体重量及び精子数の減少に有意差を認め、セルトリ細胞の変性変化 (細胞質の腫脹、膜の破損、空胞化) がみられた。また、アンドロゲン結合タンパク質は血清、精巣で有意に高く、精巣上体では有意に低かった。さらに 0、0.06%の濃度で 3 週間混餌投与した実験では、1 週間後には体重増加の抑制、精巣上体重量及び精子数の減少に有意差がみられ、幾つかのセルトリ細胞では細胞質に小さな空胞がみられた。3 週間後には体重増加は対照群の約 20%、精子数は約 60%まで減少し、精巣上体の相対重量はわずかだが有意に増加し、精巣の絶対及び相対重量は 2 倍以上増加した。セルトリ細胞では空胞化などの微細な構造変化がみられた<sup>9)</sup>。

## カ 遺伝毒性 (変異原性)

ネズミチフス菌 (サルモネラ菌)、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞、マウスリンパ腫細胞や酵母で 2,4-ジアミノトルエンの変異原性が示され<sup>9)</sup>、また、ヒトの肝細胞がんセルラ

インにおいても変異原性が示されている<sup>18)</sup>。さらに、2,4-ジアミノトルエンは仔ウシ胸腺DNAに対してDNA付加体を形成し、ラット肝細胞のDNAに結合することが示されている<sup>9)</sup>。

ラットに2,4-ジアミノトルエンを経口投与した結果、小核細胞出現率に有意な上昇を認めなかったが、肝細胞の不定期DNA合成反応は陽性であった。さらに、ラットに2,4-ジアミノトルエンを腹腔内投与や混餌投与した結果、肝臓や乳腺組織のDNAに2,4-ジアミノトルエンが結合していることが示された<sup>9)</sup>。

*in vitro* 試験系では、ネズミチフス菌（サルモネラ菌）は代謝活性化系（S9）を添加した場合に突然変異を誘発し、マウスリンパ腫細胞（L5178Y）は無添加で、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞（AT3-2）ではS9添加の有無によらず遺伝子突然変異を誘発した<sup>9)</sup>。酵母ではS9添加で染色体欠失を誘発したが、CHO細胞ではS9添加の有無によらず染色体異常、姉妹染色分体交換の誘発がみられ、ヒト肝がん細胞（HepG2）でDNA傷害、不定期DNA合成、小核を誘発した<sup>9)</sup>。このほか、S9無添加の子ウシ胸腺やラットの肝細胞でDNA付加体の形成がみられた<sup>9)</sup>。

*in vivo* 試験系では、経口投与したラットの骨髄細胞で小核、経口投与又は腹腔内投与したマウスで優性致死を誘発しなかったが、経口投与したラットで不定期DNA合成トランスジェニックマウス（Big Blue）で、*lacI* 遺伝子の突然変異頻度の有意な増加を認めた<sup>9)</sup>。この他、経口投与又は腹腔内投与したラットの肝臓、乳腺でDNA付加体の形成がみられたが、リンパ球（T細胞）ではDNA付加体は検出されなかった<sup>9)</sup>。

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TA98 (S9+) <sup>19)</sup> 平山 1985	+
		ネズミチフス菌TA98 (S9-) <sup>19)</sup> 平山 1985	-
		ネズミチフス菌TA98 (S9+) <sup>19)</sup> George 1991	+
		ネズミチフス菌TA98 (S9-) <sup>19)</sup> George 1991	-
		ネズミチフス菌TA98 (S9+) <sup>20)</sup>	+
		ネズミチフス菌TA98 (S9-) <sup>20)</sup>	-
		ネズミチフス菌TA100 (S9+) <sup>19)</sup> 平山 1985	+
		ネズミチフス菌TA100 (S9-) <sup>19)</sup> 平山 1985	-
		ネズミチフス菌TA100 (S9+) <sup>20)</sup>	+
		ネズミチフス菌TA100 (S9-) <sup>20)</sup>	-
		ネズミチフス菌TA1535 (S9±) <sup>20)</sup>	-
		ネズミチフス菌TA1537 (S9+) <sup>20)</sup>	+
		ネズミチフス菌TA1537 (S9-) <sup>20)</sup>	-
		ネズミチフス菌TA1538 (S9+) <sup>19)</sup> Furlong 1987	+
		ネズミチフス菌TA1538 (S9-) <sup>19)</sup> Furlong 1987	-
大腸菌WP2uvrA (S9+, -) <sup>20)</sup>	-		

		酵母SR112 (S9+) <sup>19)</sup> Brennan 1997	+
		酵母SR112 (S9-) <sup>19)</sup> Brennan 1997	-
		マウスリンパ腫細胞L5178Y/tk(S9+) <sup>19)</sup> Coppinger 1984	-
		マウスリンパ腫細胞L5178Y/tk(S9-) <sup>19)</sup> Coppinger 1984	+
	DNA修復試験	CHO細胞 (S9+, -) <sup>19)</sup> Coppinger 1984	+
	突然変異試験	CHO細胞 (S9+, -) <sup>19)</sup> Coppinger 1984	+
	染色体異常試験	CHO細胞 (S9+, -) <sup>19)</sup> Loveday 1990	+
		CHL細胞 (S9+, -) <sup>20)</sup>	+
		CHL細胞 (S9+) <sup>20)</sup>	+
		CHL細胞 (S9-) <sup>20)</sup>	+
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 (S9+) <sup>19)</sup> Loveday 1990	+
		CHO細胞 (S9-) <sup>19)</sup> Loveday 1990	+
	不定期DNA合成試験	ラット初代培養肝細胞 <sup>21)</sup>	+
	形質転換試験	シリアンハムスター胎仔細胞 (S9-) <sup>21)</sup>	+
In vivo	小核試験	ラットF344骨髓細胞 <sup>19)</sup>	-
	優性致死試験	マウス <sup>19)</sup>	-
	姉妹染色分体交換試験	マウス骨髓細胞 腹腔内投与 <sup>21)</sup>	+
	染色体異常試験	ラット 腹腔内投与 <sup>21)</sup>	-
		ラット骨髓細胞 腹腔内投与 <sup>21)</sup>	-
	不定期DNA合成試験	ラットF344肝細胞 <sup>19)</sup>	+
		ラット肝細胞 <sup>21)</sup>	-

- : 陰性 + : 陽性

キ 発がん性

#### 吸入ばく露

- ・マウスやラットを用いた吸入ばく露による急性毒性試験の報告は認めるが<sup>9)</sup>、現時点で、動物実験による吸入ばく露による発がん実験は行われていない。

#### 経口投与/経皮投与・その他の経路等

- ・2,4-ジアミノトルエンはマウスとラットに発がん性を示す。

雌マウスにおいて2,4-ジアミノトルエンの長期経口投与によって肝細胞がんが発生する<sup>13)</sup>。雌雄のB6C3F<sub>1</sub>マウスに2,4-ジアミノトルエン0, 100, 200ppmを101週間経口(混餌)投与した試験で、100ppm以上投与した雌に肝細胞がんの有意な増加を認めた。また、100ppm以上投与した雌雄のマウスの体重抑制とリンパ腫や白血病の発生を認めた。

雄ラットにおいて2,4-ジアミノトルエンの長期経口投与によって皮下線維腫、肝細胞腺腫が発生し、雌ラットにおいて2,4-ジアミノトルエンの長期経口投与によって乳腺腺腫と乳がんが発生する<sup>13, 14)</sup>。雌雄のF344ラットに2,4-ジアミノトルエン0, 125, 250ppmを103週間経口(混

餌) 投与する試験で、投与 40 週間で著明な体重減少を認めたため、投与量をそれぞれ 0、50、100ppmに変更した。高用量群は生存率の減少のため、投与 80 週で死亡例も含めた腫瘍発生の検討を行った。一方、低用量群は投与 103 週まで投与した。投与量の時間平均は低用量群では雌雄で 79ppm、高用量群では、雄で 176ppm、雌で 171ppmと計算されている。雄では 79ppm以上で皮下線維腫が、176ppmで肝細胞腺腫が発生した。一方、雌では 79ppm以上で乳腺腺腫と乳がんが発生した。

ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、2 mg を週に約 1 回の頻度で背部に皮下投与を繰り返した結果、246 日 (28 回投与) までに 11 匹が死亡し、生き残った雄 4 匹、雌 5 匹では総投与回数は 29~44 回、生存日数は 297~452 日であった。246 日までに死亡した 11 匹には組織の変化はみられなかったが、生き残った 9 匹では 8~12 ヶ月の間に投与部位の皮下結合組織が肥厚して触診可能な硬さになり、その後、不規則な結節に変化した後は急速に致死性の大きな腫瘍へと進展した。これらの腫瘍は組織学的検査で肉腫と判断されたが、幾つかの肉腫では少なくともある程度は横紋筋肉腫であった可能性も唆された。内臓への転移はみられなかったが、肝臓で萎縮や充血、クッパー細胞の増加、脾臓で充血と硬化性萎縮、リンパ節でリンパ球の増殖がみられた<sup>9)</sup>。

Wistar ラット雄 9~11 匹を 1 群とし、0、0.06、0.1%の濃度で 33~35 週間混餌投与した結果、0.06%群の 7/11 匹、0.1%群の 9/9 匹で肝細胞がんの発生を認めた。また、雄 6 匹に 0.1%濃度で約 19 週間混餌投与した実験では腫瘍性結節と肝硬変がみられただけで肝細胞がんの発生はなかったが、32 週間混餌投与した実験では 6/6 匹に肝細胞がんの発生を認めた<sup>13)</sup>。Sprague-Dawley ラット雄 25 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.05、0.1%の濃度で 4 ヶ月間、その後、濃度を 0.025、0.05%に下げて 14 ヶ月間混餌投与した結果、0.025%以上の群で皮下線維腫、多発性腫瘍、0.05%群で肝細胞がんの発生率に有意な増加を認めた<sup>9)</sup>。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0125、0.025%の濃度で 40 週間、0、0.005、0.01%の濃度でさらに 63 週間混餌投与した結果 (加重平均で雄に 0、0.0079、0.0176%、雌に 0、0.0079、0.0171%)、雄では 0.0079%以上の群で皮下線維腫、0.0176%群で肝細胞がん又は腫瘍性結節の発生率に有意な増加を認めた。雌では 0.0079%群で乳腺がん、0.0079%以上の群で乳腺腺腫又はがんの発生率に有意な増加を認め、腺腫又はがんを含めた乳腺腫瘍の発生率も 0.0079%以上の群で有意に増加した<sup>13) 14)</sup>。また、雄では皮下線維腫、皮下脂肪腫、肝細胞がん又は腫瘍性結節、中皮腫、雌では皮下線維腫、肝細胞がん又は腫瘍性結節、乳腺腫瘍の発生率に有意な増加傾向がみられた<sup>9)</sup>。

CD-1 マウス雌雄各 25 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.05、0.1%の濃度で 18 ヶ月間混餌投与した結果、雄の 0.05%群で血管腫瘍、0.1%群で肝細胞がんの発生率に有意な増加を認めたが、雌では投与に関連した腫瘍は発生しなかった。B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.01、0.02%の濃度で 101 週間混餌投与した結果、雄では 0.01%群で細気管支-肺胞移行部のがん、雌では 0.01%群でリンパ腫又は白血病、0.01%以上の群で肝細胞がんの有意な増加を示し発生率に有意な増加を認めた。また、雌の肝細胞がんの発生率は傾向検定で有意であった。この結果から、雌の肝細胞がん、リンパ腫は雌マウスに対する本物質の発がん作用を示すものと考えられた<sup>9)</sup>。

## (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

## ア 急性毒性

肝臓や血液に影響を及ぼし、肝障害やメトヘモグロビン生成の原因となることがある。吸入すると咳や咽頭痛、チアノーゼ、頭痛、眩暈、吐き気、嘔吐、錯乱、痙攣、意識喪失、経口摂取ではさらに腹痛を生じ、眼や皮膚に付くと発赤や痛みを生じ、眼では重度の熱傷を起こすこともある<sup>9)</sup>。

事故例としては、本物質が充満しているボイラー付近で作業していた1名の労働者が不快感、嘔吐、顔面蒼白、心臓障害、胃腸障害を示し、2日後に死亡している<sup>21)</sup>。

## イ 刺激性及び腐食性

刺激性について一般的な記載のみで、具体的な記載は評価書にはなく、2,4-トルエンジアミンは皮膚及び眼刺激性を示さない、あるいは示したとしても軽度であると考えられる<sup>19,21)</sup>。

## ウ 感作性

反復又は長期間の接触により、皮膚が感作されることがある<sup>9)</sup>。また、*p*-フェニレンジアミンで感作した40名に本物質のパッチテストを行ったところ67.5%に陽性反応が認められている<sup>21)</sup>。

## 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）

本物質を製造するロシアの工場の調査では、労働者59人のうち、2人で頭痛、2人で過度の咳、2人で胃痛、4人で胸部痛の訴えがあったが、多くの労働者ではばく露に関連したどんな影響もみられなかった。なお、労働者は同時にジニトロトルエン、メタノール、*o*-ジクロロベンゼンにもばく露されていた<sup>9)</sup>。

## オ 生殖・発生毒性

本物質を含むトルエンジアミン（TDA）を製造するアメリカの3工場の男性労働者（50人程度）を対象とした一連の調査では、TDAにばく露された労働者で精子数及び大型精子比率の有意な減少、その妻で自然流産発生率の有意な増加が認められており、職場の大気中濃度は検出限界値未満～0.687 mg/m<sup>3</sup>であった。なお、同時にジニトロトルエン（DNT）のばく露も受けていたが、DNT濃度はNIOSHの基準値（1.5 mg/m<sup>3</sup>）以内であった<sup>9)</sup>。しかし、その後、規模を拡大して実施した追跡調査では、妻の流産発生率や精子の数や形態などへの影響はみられなかった<sup>9)</sup>。

## カ 遺伝毒性

報告無し

## キ 発がん性

アメリカの大規模化学工場の死亡率データファイルを用いた胆道がんの死亡比（PMR）調査では、9,253人の死亡のうち、5,671人の白人男性が1968年から1984年の間に死亡しており、このうち、4,049人（71%）が化学物質にばく露する作業に従事していた。胆道がんによる死亡は10人であり、その内訳は4人が胆嚢、3人がファーター膨大部、2人が肝内胆管、1人が管外胆管に発生したがん、平均年齢は65～74才であった。10人中7人が化学物質にばく露する作業に従事していたが、本物質を主とする芳香族アミン染料のばく露者は2人で、全米の男性人口をもと



に、年齢、性、人種等で調整したPMRには有意な上昇は認められなかった<sup>9)</sup>。

皮下乳房切除術による乳がん手術を行った37歳の女性では、その後、ポリウレタンで被覆した乳房インプラントを埋め込む乳房再建術を受けたが、術後21日目の尿検査で12.1 μg/Lの本物質（うち、遊離体7.4%）と4.5 μg/Lの2,6-体（遊離体5.8%）が検出され、7ヵ月後まで月1回の頻度で実施した検査でもほぼ同程度の濃度で尿中から検出された。再建術までの検査では本物質は未検出であったこと、尿中の本物質と2,6-体の比がポリウレタン原料中の比（本物質80%：2,6-体20%）とほぼ一致することから、インプラントを被覆するポリウレタンの分解によって生じたトルエンジイソシアネートが本物質に代謝され、吸収されたものと考えられた。また、41歳の女性の場合にも本物質や2,6-体が尿中から検出されたが、遊離体については未検出であった<sup>9)</sup>。

ポリウレタンで被覆された500gのインプラントを両乳房に10年間埋め込んだ場合を想定した生理学的薬物動態モデル（PBPKモデル）の検討から、本物質による発がんリスクは40万人に1人（ $2.5 \times 10^{-6}$  レベル）と報告されているが、この値は発がんリスクの上限を示しており、過去にメーカーやFDAによって実施された評価とも一致するもので、いずれの場合も、リスク評価ではインプラントによる有意な発がんリスクの上昇は予見されていないとしている<sup>9)</sup>。

### 発がんの定量的リスク評価

Unit riskはUS EPAで評価されておらず<sup>6)</sup>、Canada EPAやWHOでは評価対象に入っていない<sup>15, 16)</sup>。California EPAによれば以下のInhalation Unit Risk、Inhalation Slope Factor、Oral Slope Factorが評価されている<sup>17)</sup> (<http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB> 2/10/09 確認)。

Inhalation Unit Risk;  $1.1 \times 10^{-3}$  per mg/m<sup>3</sup>

Inhalation Slope Factor; 4.0 per mg/kg-day

Oral Slope Factor; 3.8 per mg/kg-day

### 発がん性分類

IARC : 2B（ヒトに対する発がん性が疑われる）<sup>4)</sup>

NTP 11<sup>th</sup> : 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）<sup>5)</sup>

産業衛生学会：第2群B（人間に対しておそらく発がん性のあると考えられる物質）<sup>7)</sup>

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 : 濃度設定なし。H : 経皮吸収注意、Sh : 皮膚感作性物質

DFGの提案理由

1994年に評価文書が出版されているが、発がん性の分類についての以下の記述のみ記載され経皮吸収、皮膚感作性についての評価はされていない。2,4-トルエンジアミンは動物実験の結果より発がん性があると考えねばならない。多数の短期試験の結果より遺伝毒性の証拠がある。ラットとマウスの試験より肝臓、乳腺の腫瘍、リンパ腫が、また皮下投与部位には肉腫がみられた。2,4-トルエンジアミンは第2類に分類される<sup>10)</sup>。

## 引用文献

- 1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:0582 (1997) IPCS
- 2) 化学工業日報社、15308 の化学商品 (2008)
- 3) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 4) IARC Monograph Vol.16 (1978), IARC
- 5) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition
- 6) <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris>
- 7) 「許容濃度の勧告 (2006 年度)」産業衛生雑誌 48 巻 p98
- 8) CCOHS, RTECS CD-ROM “toluene-2,4-diamine” (2007)
- 9) 化学物質評価研究機構 (CERI)・(独)製品評価技術基盤機構(NITE) :「環境リスク初期評価」6
- 10) ドイツ学術振興会(DFG) : MAK Value Documentations Vol.6 (1994) p339-352
- 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) Sontag JM: Carcinogenicity of substituted-benzenediamines (phenylenediamines) in rats and mice. J Natl Cancer Inst 66:591-602 (1981)
- 14) Cardy RH: Carcinogenicity and chronic toxicity of 2,4-toluenediamine in F344 rats. J Natl Cancer Inst 62:1107-16 (1979)
- 15) Canada EPA “First Priority Substances List Assessment Report” Health Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/exsd/ps11.htm>)
- 16) WHO “Air Quality Guidelines for Europe: Second Edition”, (2000)、WHO Regional Office for Europe (<http://www.euro.who.int/air/activities/20050223>)
- 17) <http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB>
- 18) Séverin I, Jondeau A, Dahbi L, Chagnon MC. : 2,4-Diaminotoluene (2,4-DAT)-induced DNA damage, DNA repair and micronucleus formation in the human hepatoma cell line HepG2. Toxicology. 213:138-46 (2005)
- 19) 化学物質評価研究機構・(独)製品評価技術基盤機構(NITE) :「有害性評価書」(2006)
- 20) 日本化学物質安全・情報センター、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 補遺版 (1997) p295-296, 549-550.
- 21) 化学物質評価研究機構 : 化学物質安全性(ハザード)評価シート(2000)