

## (参考2)

### 有害性評価書

#### 物質名：4,4'-メチレンジアニリン

#### 1. 化学物質の同定情報 <sup>1)</sup>

名 称：4,4'-メチレンジアニリン

別 名：p, p'-ジアミノジフェニルメタン、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、MDA

化 学 式：NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>

分 子 量：198.26

CAS 番号：101-77-9

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597号

#### 2. 物理化学情報

##### (1) 物理的・化学的性状 <sup>1), 15)</sup>

外観：特徴的な臭気のある無色～淡黄色の薄片	凝固点：データなし
密度：1.08g/cm <sup>3</sup> (96℃)	引火点 (C.C.)：220℃
沸 点：398～399℃ (102kPa)	発火点： 500℃超
初留点：データなし	爆発限界 (容量%)：データなし
蒸留範囲：データなし	溶解性 (水)：溶けにくい
蒸気圧：133 Pa (197℃)	オクタノール/水分配係数 log Pow:1.6
蒸気密度 (空気=1)：	換算係数：
融 点：91.5～92℃	1ppm=8.11 mg/m <sup>3</sup> (25℃)
	1mg/m <sup>3</sup> =0.12ppm (25℃)

##### (2) 物理的・化学的危険性 <sup>1)</sup>

- ア 火災危険性：可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。
- 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：加熱や燃焼により分解し、アニリン、窒素酸化物などの有毒なフェームを生じる。弱塩基である。強酸化剤と激しく反応する。

#### 3. 生産・輸入量／使用量／用途 <sup>15)</sup>

製造・輸入量：経済産業省平成16年度実績調査報告 百～1千ト未満<sup>9)</sup>

用 途：エポキシ樹脂の硬化剤、染料中間体

製造業者：保土谷化学工業 三井化学ポリウレタン

#### 4. 健康影響

##### (1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

## 致死性

実験動物に対する 4,4'-メチレンジアニリンの急性毒性試験結果を以下にまとめる。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	データなし	>0.85mg/l/4H <sup>7)</sup>	データなし
経口、LD50	264~745 mg/kg <sup>7,11)</sup>	100~830 mg/kg <sup>7,16)</sup>	620mg/kg <sup>7,16)</sup>
経皮、LD50	データなし	2080~3100 mg/kg以上 <sup>7)</sup>	200~1072 mg/kg <sup>16)</sup>
腹腔内 LD50	74~500 mg/kg <sup>7,8)</sup>	193~250 mg/kg <sup>8,16)</sup>	データなし

## 健康影響

ラットにLD<sub>50</sub>相当量を投与すると多量の血尿を伴う顕著な肝臓、腎臓障害、及び脾臓障害がみられた。ウサギに 500 mg/kg 単回経口投与すると血尿とともに、血糖値、血中尿素の増加がみられた。ネコは特に感受性が高く、100 mg/kg で死亡が高頻度にみられ、黄疸、ビリルビン貧血だけでなく肝臓障害、ハイツ小体を伴うメトヘモグロビン血症、高血糖、失明を起こす。腎臓障害による血尿、蛋白尿を起こし、視覚障害は 25mg/kg から、肝臓、腎臓障害は 10mg/kg から生じる<sup>11)</sup>。

## イ 刺激性及び腐食性

皮膚の刺激性試験は、ニュージーランド白色ウサギに 4,4'-メチレンジアニリンを 24 時間閉鎖適応しドレーズ法にて採点した。一次採点スコア(PII)は平均 0.4 で軽度の刺激性と判定された<sup>7)</sup>。

眼の刺激性試験は、ニュージーランド白色ウサギに 4,4'-メチレンジアニリンを点眼し、ドレーズ法にて採点した。24 時間後のスコアは 10.1/100 で軽度の刺激性と判定され、7 日後には回復しスコアは 0 となった<sup>7)</sup>。

## ウ 感作性

4,4'-メチレンジアニリンのエアロゾルをモルモット(albino , pigmented)に 0.44 mg/l 1 日 4 時間週 5 日 2 週間鼻部ばく露後、さらに 2 週間飼育し、4,4'-メチレンジアニリン 200mg/ml ポリエチレングリコール溶液を剃毛した背部に塗布し惹起したが感作は認められなかった<sup>11)</sup>。

通常の間皮投与によるモルモットを用いたMaximization法試験では 4,4'-メチレンジアニリンの感作性の有無について結果が分かれている<sup>7)</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

4,4'-メチレンジアニリンのエアロゾルをモルモット(albino , pigmented)に 0.44 mg/l 1 日 4 時間週 5 日 2 週間鼻部ばく露したが、一般状態に変化はみられなかった<sup>11)</sup>。

### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

雄ラットに 8 mg/kg の 4,4'-メチレンジアニリンを週 5 回 6 週間経口投与した実験では肝臓に一時的な変化が見られただけであった。10 日目には肝細胞分裂が増加し、6 日目には巨大核、核膜の高染色性を伴う肝細胞の肥大、胆管上皮に小胞様の核を伴う巨大細胞が認められた。投与終了後 2 週間後には対照群との差は認められなくなった。雄ラットに 4,4'-メチレンジアニリンを 3.2, 8, 20

mg/kg週 5 回 16 週間投与した実験では 3.2mg/kgでは影響はみられなかったが、8mg/kgでは核の増大と分裂の増加を伴う肝細胞腫脹がみられ、20mg/kgでは肝硬変、腺腫様の胆管過形成、増殖性結節が生じ明らかな肝毒性がみられ、120 例中 2 例に血管肉腫が発生した<sup>7)</sup>。

ラットに 50 mg/kgの 4,4'-メチレンジアニリンを週 5 回 6 ヶ月経口投与した実験ではほとんどすべてのラットに肝硬変が起こり、肝がんや肝腫瘍の発生もみられている。また、25 匹のラットに 25 mgの 4,4'-メチレンジアニリンを 5 ヶ月に 7 回皮下注射した結果でも肝硬変の発生が報告されている。ウィスターラットにMDA 1,000 ppm含有飼料を 8, 16, 24, 32, 40 週間与え、引き続き普通食を実験開始から 40 週まで与えた実験では、胆管の過形成と卵円細胞の門脈への浸潤がみられている。この変化は投与期間が長くなると強まり、24 週間より長期の投与では肝硬変が見られたが肝の腫瘍は発生していない。8 週間投与群では、普通食開始 24 週間後にほぼ正常な組織像に戻っている。<sup>13)</sup>

## オ 生殖・発生毒性

### 吸入ばく露

4,4'-メチレンジアニリンの吸入ばく露による生殖毒性の報告はない。

### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

Wistar ラットに 4,4'-メチレンジアニリンを 5 匹に妊娠 7 日から 20 日まで 300mg/kg、10 匹に妊娠 14 日から 20 日まで 50mg/kg経口投与した。妊娠 21 日目に母獣と胎児を屠殺し、肝臓を検査した。300mg/kg群の 1 腹では、6 例の無力または異常胎児がみられたが、母獣への毒性はみられなかった。50mg/kg群の母獣では肝臓の変色がみられ、病理組織学的検査により肝内胆管の増殖と門脈部では初期段階の線維化が生じていた。胎児では肝臓全体にびまん性に脂肪浸潤がみられ胆管と門脈部の区別が困難であった。<sup>7)</sup>

## カ 遺伝毒性 (変異原性)

### In vitro 試験

ネズミチフス菌 (サルモネラ菌) TA98, TA100, TA1535 を用いた復帰突然変異試験で、代謝活性化系を加えたときに陽性を示した。チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いた染色体異常試験でも、代謝活性化系を加えたときに陽性を示した。CHO細胞を用いた姉妹染色分体交換試験およびラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験でも弱い陽性を示した。また、マウスリンフォーマ前進突然変異試験では、代謝活性化系を加えないときに弱い陽性を示した<sup>10)</sup>。

### In vivo試験

ラットに腹腔内投与し、肝臓を用いたアルカリ溶出試験において陽性を示した。また、マウス骨髄および末梢血を用いた小核試験、ラット肝臓を用いたDNAアルキル化試験、マウス骨髄細胞を用いた姉妹染色分体交換試験において弱い陽性を示した。しかし、マウス・ラット肝臓を用いた不定期DNA合成試験では陰性であった<sup>10)</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TA100, TA98 (S9+) <sup>7)</sup>	+
	突然変異試験	酵母 (S9 +, -) <sup>11)</sup>	+
	染色体異常試験	ヒトリンパ細胞 <sup>7, 11)</sup>	-

	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ細胞 <sup>7)</sup>	—
In vivo	小核試験	マウス <sup>10)</sup>	+
	姉妹染色分体交換試験	マウス骨髄細胞 <sup>7, 11)</sup>	+
	DNA鎖切断試験	ラット肝細胞 <sup>11)</sup>	+
	不定期DNA合成試験	マウス・ラット肝臓 <sup>10)</sup>	—
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ <sup>11)</sup>	—

—：陰性 +：陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

情報なし

経口投与/経皮投与・その他の経路等

12週齢のB6C3F1マウス(雌雄各50匹)に4,4'-メチレンジアニリン(MDA)塩酸塩の、0%(0ppm)、0.015%(150ppm, (wt/vol)), 0.03%(300ppm)の濃度を103週間飲水投与した発がん試験で、300ppm群において雌雄ともに甲状腺ろ胞細胞腺腫が有意に増加していた(雄33%、雌26%：p<0.001)。一方、0.03%群の雌では、2匹に甲状腺ろ胞細胞がんが認められた。さらに、雌に肝細胞腺腫が対照群:6%、0.015%群:18%、0.03%群:24%発生し用量反応性を持って有意(p=0.01)に増加していた。また、雄の0.015%群(66%：p<0.001)、0.03%群(58%：p<0.001)および雌の0.03%群(22%：p=0.002)において肝細胞がんの有意な発生増加が見られた<sup>5)</sup>。

6週齢のFisher 344/Nラット(雌雄各50匹)に、MDA塩酸塩の、0%(0ppm)、0.015%(150ppm, (wt/vol)), 0.03%(300ppm)の濃度を103週間飲水投与した発がん試験で、雌雄の0.03%群に甲状腺ろ胞細胞がんの発生が有意に増加した(雄14.6%：p<0.012、雌35.4%：p<0.001)。また、雄の0.03%群に肝臓腫瘍結節の有意な発生率増加が見られた(50%：p<0.001)<sup>5)</sup>。

以上の結果から、F344ラットに対する経口投与によるLOAELは、150ppm(9mg/kg/日)である<sup>10)</sup>。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

1965年に英国のエッピング地方で、運搬中に容器から流出した4,4'-メチレンジアニリンで汚染された小麦粉で作られたパンを食べた84名に、黄疸が発生した。強い右上腹部痛が起こり、2~3日後に悪寒とともに黄疸と肝腫大がみられた。血液生化学的検査では、血清ビリルビン値、アルカリフォスファターゼ値の軽度上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値が顕著に上昇した。発症2~3週後の肝生検では、門脈域の炎症と胆汁うっ滞が認められ、胆管炎は著しいものの肝細胞の障害は軽度であった。パンに含まれていたMDAは0.26%と推定された<sup>8)</sup>。

28歳の男性が誤って数口の4,4'-メチレンジアニリン、炭酸カリウム、γブチラクトンを含む液体を飲み、心拍数、心電図の変化と視覚異常が記録された。2日後に入院しトランスアミナーゼ、ビリルビンの増加、3日目には顕著な心拍異常、多形性紅斑がみられたが2日以内に回復に向かった。血尿、糖尿を呈したが10日目まで血糖上昇は示さなかった。13日目に軽度の陣障害を示し、数週間続いた。4日目から視覚低下がみられ、はじめは視覚がぼけ、正確さが欠け、その後着色性網膜症を発症した。3週間には明暗の判別のみとなった。その後回復し3ヵ月後には視力は回復に向かった。眼検査の結果、網膜色素上皮の不全による、視野中心の消失、

色の判別、暗所適応不全であった。18ヵ月後の再検査でも完全な回復はみられなかった<sup>11)</sup>。

この他、急性中毒性肝炎の例として、エポキシ樹脂を壁に上塗りする作業従事者 300 名中 6 名に、また、4,4'-メチレンジアニリン袋積み作業に従事したアルバイト学生 2 名に中毒性肝炎が発症している<sup>8)</sup>。

#### イ 刺激性及び腐食性

本物質4.1～8.1 mg/m<sup>3</sup>で呼吸器系が刺激され、32.4 mg/m<sup>3</sup>で眼に痛みのある刺激を生じる<sup>17)</sup>。

#### ウ 感作性

プレポリマーとして、メチレンビス(4-シクロヘキシルシアネート)(MDI)、硬化剤として4,4'-メチレンジアニリンを原料としたポリウレタンの成形工場におけるアレルギー性接触皮膚炎 3 例の発症が報告されている。作業開始後 1-3 週間で、顔、首、前腕など衣服に覆われていない部分に発疹があらわれた。パッチテストは 2 例について行われ、MDI(1%)および4,4'-メチレンジアニリン(1%)のいずれも強陽性の結果であった。肝機能検査に異常はみられず、喘息も起こっていない。フード下での混合作業、手袋の装着、汚染衣服の交換などの衛生工学的改善が実施された後は皮膚炎の発生はない。工場でエピクロロヒドリンおよび4,4'-メチレンジアニリンをそれぞれ1 mg/kg、965g/kg含有する粉末を圧力水で清掃中に飛沫を浴びた作業者は作業終了後数時間後に顔、首、手首などにアレルギー性皮膚炎を発症した。パッチテストでは4,4'-メチレンジアニリン(0.05-1%)で強陽性を示したが、エピクロロヒドリンは陰性であった。ポリウレタン製のギプス包帯を作製し始めて 3 ヶ月後に、前腕、手指に皮膚炎が発生した例が報告されている。この症例では、休日や週末には皮膚炎が消失したり、軽快している。パッチテストでは、4,4'-メチレンジアニリン(0.5%)で強陽性を示したが、MDIや他のイソシアネートでは陰性であった。製造メーカーによると、硬化する前は4,4'-メチレンジアニリンではなくMDIしか存在しないはずとのことなので、MDIが加水分解して4,4'-メチレンジアニリンに変化していると推定された<sup>8)</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）

1966年～1972年の間に12名の4,4'-メチレンジアニリン取り扱い男子労働者(20～36歳)に上腹部痛、悪寒、高熱、および黄疸を主症状とした急性中毒性肝炎が発生した。80℃に暖められたエポキシ樹脂に粉状の4,4'-メチレンジアニリン(10%含有)やその他の原料の練り込み作業をしており、ばく露開始後1～2週間で発症した。気中濃度は0.1ppmで、布製の手袋を装着して取り扱っていたため経皮吸収による中毒と考えられた<sup>8)</sup>。

1～12年間エポキシ樹脂を用いて床張り作業をしていた作業員6名中4名に急性肝炎が発症した。このうち2名が、数ヶ月後に再び同じ作業をしたところ再び肝炎を発症し、1か月後でも肝腫大が見られ、治癒が長引いた<sup>8)</sup>。

#### オ 生殖・発生毒性

情報なし

#### カ 遺伝毒性

情報なし

## キ 発がん性

エポキシ樹脂とアミン硬化剤を用いた作業に従事していた従業員で、1968年～1980年の間に従事していた白人男性で死亡原因の明らかな502人を調査対象とした。4,4'-メチレンジアニリンばく露経験者179例のPMR分析で、大腸がん(観察値/期待値 7/3.1)、膀胱がん(観察値/期待値 3/0.80)、リンパ腫・細網肉腫(観察値/期待値 3/0.87)の有意な発生増加がみられ、PCMR(proportional cancer mortality ratio)分析では、膀胱がんの発生だけが有意な増加であった。調査時の工場内気中濃度は最高0.46mg/m<sup>3</sup>であった<sup>8)</sup>。

この他にも7日間から2.5か月間ばく露された従業員10人の内1人に、23年後に膀胱がんが発生したとの報告もある。いずれにしても発がんに関する報告は、他の物質との複合ばく露の可能性があり、4,4'-メチレンジアニリンと膀胱がんとの関連は明らかではない<sup>8)</sup>。

### 発がんの定量的リスク評価

ユニットリスクの情報はカリフォルニアEPAがある<sup>14)</sup>。

(<http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB> 2/10/09 確認)

吸入Unit Risk Factor:  $4.6 \times 10^{-4}(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$

### 発がん性分類

IARC	: グループ 2B (人に対する発がん性が疑われる) <sup>5)</sup>
NTP 11 <sup>th</sup>	: R(ヒトに対して発がん性であることが合理的に推定される物質) <sup>6)</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>
ACGIH	: A3 (動物発がん性物質であるが、ヒトの関連は不明) <sup>2)</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 : 0.1 ppm (0.81mg/m<sup>3</sup>), (2008) <sup>2)</sup>

#### ACGIH 勧告要旨 :

4,4'-メチレンジアニリン (MDA) への職業的ばく露についてのTLV-TWAとして 0.1 ppm (0.81mg/m<sup>3</sup>)を勧告する。この値は、黄疸、肝炎、肝硬変、及び腫瘍形成を含む肝臓への悪影響の可能性を最小限とする意図で設定した。MDAに対する皮膚接触とそれに続いて起きる経皮吸収が職業的ばく露の主な経路であり、この経路の全身毒性に対する関与がSkin注意書きを付記した理由である。SEN注意書き、又はTLV-STEL提案のための十分な情報は入手できなかった。MDAにばく露した労働者に発がんの報告がないことが明らかになった。いくつかの試験所で、いくつかのばく露経路のラットでの発がん性はかなり確実である。従って、MDAに対してA3 (動物発がん物質であるが、ヒトの関連は不明) の注意書きを付記した。

#### ACGIH TLV設定における有害性の評価について :

動物を用いた急性毒性試験では肝臓や腎臓への毒性作用が見られる。一方、ラットとマウスを用いた経口投与による発がん性試験では、300ppm(253.5mg/m<sup>3</sup>)群の雌雄に甲状腺ろ胞細胞腺種や甲

状腺上皮過形成が見られ、更に甲状腺のC細胞腺腫や甲状腺線形細胞がんが発生した。マウスでは副腎褐色細胞腫、悪性リンパ腫も量反応性を持って有意に増加していた。以上のことからNTPは4,4'-メチレンジアニリンが発がん物質であると認定した。

遺伝毒性に関しても、サルモネラ菌やマウスの骨髄細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では有意な増加を示した。しかし、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 試験では陰性であった。

ヒトでの事例では、4,4'-メチレンジアニリンで汚染されたパンを食べて黄疸となった事故、その他の職業的なばく露によるものでも、黄疸の出現があり、4,4'-メチレンジアニリンが肝障害を起こすこと、および皮膚吸収のあることが明らかである。

また、皮膚感作性のあることも報告されている。しかし、ヒトでのがんの発生に関する報告はいかなる場合(職業性、事故等)でも報告されていない。

4,4'-メチレンジアニリンによる作業環境ばく露による疾病の発生や死亡率に関する報告では、作業環境濃度が 0.03~0.4ppm の範囲であれば何ら問題ないとのことである。以上のことから、TLV-TWA 値は 0.1ppm とし、'皮膚'の注意書きを付ける事が提案された。また、発がん性に関しては、ヒトでは不明だが、動物では TLV 値より高い濃度で明らかに発がん性があるが、変異原性もあることから A3 とした。

日本産業衛生学会：0.4mg/m<sup>3</sup> (皮)<sup>8)</sup>

産衛学会勧告要旨：

4,4'-メチレンジアニリンの毒性として問題になるのは肝毒性、皮膚への感作性および発がん性である。職業的ばく露においては、気中濃度 0.1ppm で急性肝炎が発生しているが、経皮吸収の関与が多大であったとされている。

アレルギー性接触皮膚炎が報告されており、感作性物質として取り扱われるべきであると考えられる。

発がん性はラットおよびマウスにおいて確認されている。ヒトでは NIOSH の調査で膀胱がんによる死亡の増加が報告されているが、その証拠が十分とは言い難い。IARC はヒトの発がん性に関する報告はないとして 2B に分類している。

以上のことから、肝障害に対する許容濃度として 0.4mg/m<sup>3</sup>を提案する。皮膚吸収が大きいことから(皮)を付記するとともに、感作性物質と明記する。また、4,4'-メチレンジアニリンは発がん物質の第2群Bに分類されている。

産衛学会勧告設定における有害性の評価について：

4,4'-メチレンジアニリンは、齧歯類では明らかに発がん性が報告されているが、ヒトでの発がん性に関しては、膀胱がんの疑いがあるものの複合ばく露の疑いはぬぐい去れない。ヒトのばく露では肝毒性が明らかであり、また、皮膚感作性もある。

作業環境中の濃度に関する報告から、動物での発がん性の濃度よりはずっと低い 0.03~0.4ppm の範囲であれば何ら問題ない事から、TLV-TWA 値は 0.1ppm としている。

IARC は動物試験結果および変異原性結果から発がん性については 2B とし、日本産業衛生学会でも第2群Bとしている。いずれも皮膚感作性ありとしている。

- 1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:1111 (1999) IPCS
- 2) ACGIH, Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2008)、ACGIH
- 3) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
- 4) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 5) IARC Monograph Vol.39 (1986), IARC
- 6) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition “4,4'-methylenediamine and its Dihydrochloride salt”
- 7) European Commission, ECB : IUCLID Database “4,4'-methylenedianiline”
- 8) 日本産業衛生学会：許容濃度の提案理由、産業医学 37 巻 p296-299 (1995).
- 9) 経済産業省平成 13 年度製造・輸入実績調査
- 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) DFG : MAK Value Documentations Vol.7, (1996) p36-57
- 12) (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
- 13) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 14) <http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB>
- 15) 15308 の化学商品：化学工業日報社 (2008) p695
- 16) NIOSH : RTECS (CD 版：最新版)
- 17) 環境省：「化学物質の環境リスク評価」 第 3 巻 (2004) p941