

火災危険性：きわめて引火性が高い。加熱すると破裂の危険を伴う圧力上昇が起こる。

爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

物理的危険性：この蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある；遠距離引火の可能性はある。

化学的危険性：塩基、酸、金属塩化物の影響下で激しく重合することがあり、火災または爆発の危険を伴う。塩素、アンモニア、強酸化剤、酸と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

備考

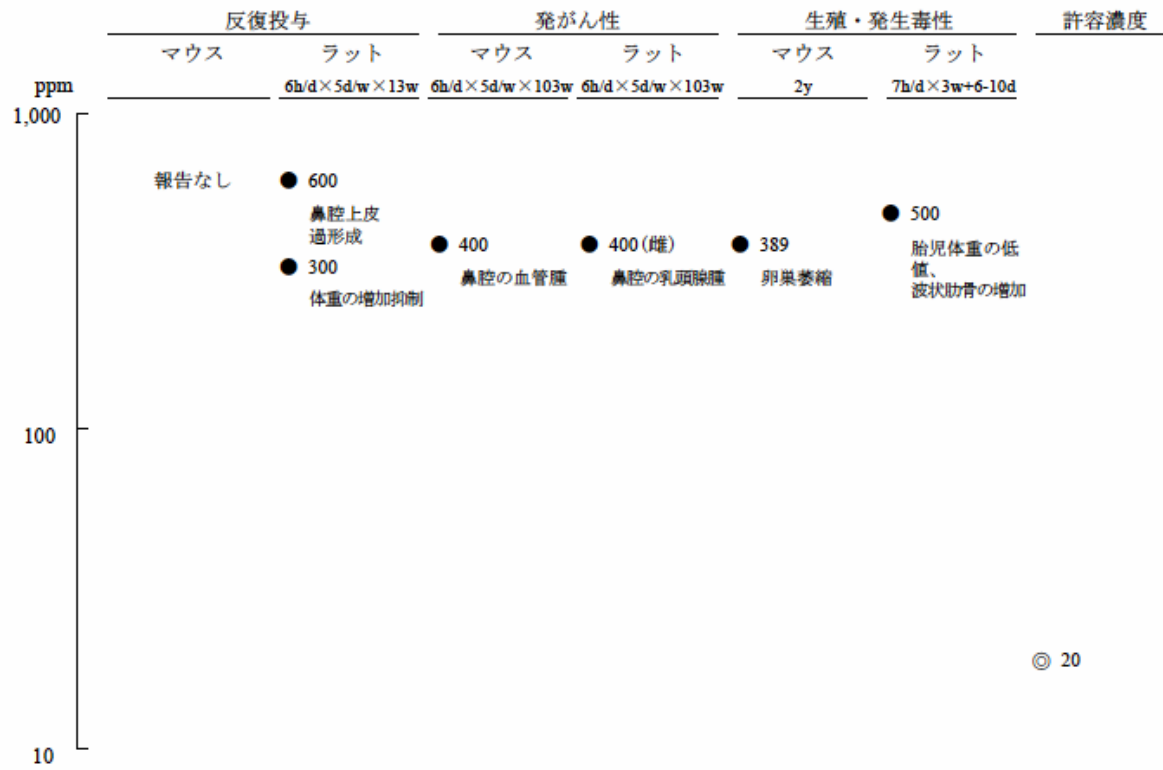
この有害性評価書は、政府機関がすでに評価、発行した有害性評価書（既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI））を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

- 1) 14705 の化学商品（2005）、化学工業日報社
- 2) 既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI）
- 3) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2004）、ACGIH
- 4) 許容濃度の勧告（2004年度）日本産業衛生学 46 巻、日本産業衛生学会
- 5) IARC Monograph Vol.60(1994)
- 6) プロピレンオキシドのラットを用いた吸入による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験報告書（2003）、中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター
- 7) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版、第3集(1997)、IPCS
- 8) European Communities (2002) European Union Risk Assessment Report Methyloxirane (CAS No: 75-56-9) RISK ASSESSMENT.
- 9) Reuzel PGJ, and Kuper CF (1982). Chronic (28 month) inhalation toxicity/carcinogenicity study of 1,2-propylene oxide in rats. Report no. V 82.215/280853. CIVO Institutes TNO, Zeist, NL.
- 10) US EPA (1994) Integrated Risk Information System Propylene oxide (CASRN 75-56-9)
- 11) Kuper, C.F., P.G.J. Reuzel, V.J. Feron and H. Verschuuren. 1988. Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of propylene oxide in Wistar rats. Food Chem. Toxicol. 26(2): 159-167.
- 12) OECD(2001) : SIDS Initial Assessment Meeting, SIAP
- 13) IARC Monograph Vol.60(1994)
- 14) Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors、OEHHA（2002）、California EPA
- 15) NTP TR-267 Toxicology and Carcinogenesis Studies of Propylene Oxide in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Inhalation Studies（1985）)
- 16) Documentation of TLVs and BEIs (2001), ACGIH
- 17) 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 2 版（2000）、JETOC
18. 平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」（冊子の pdf 版） 平成 17 年度 環境省
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>

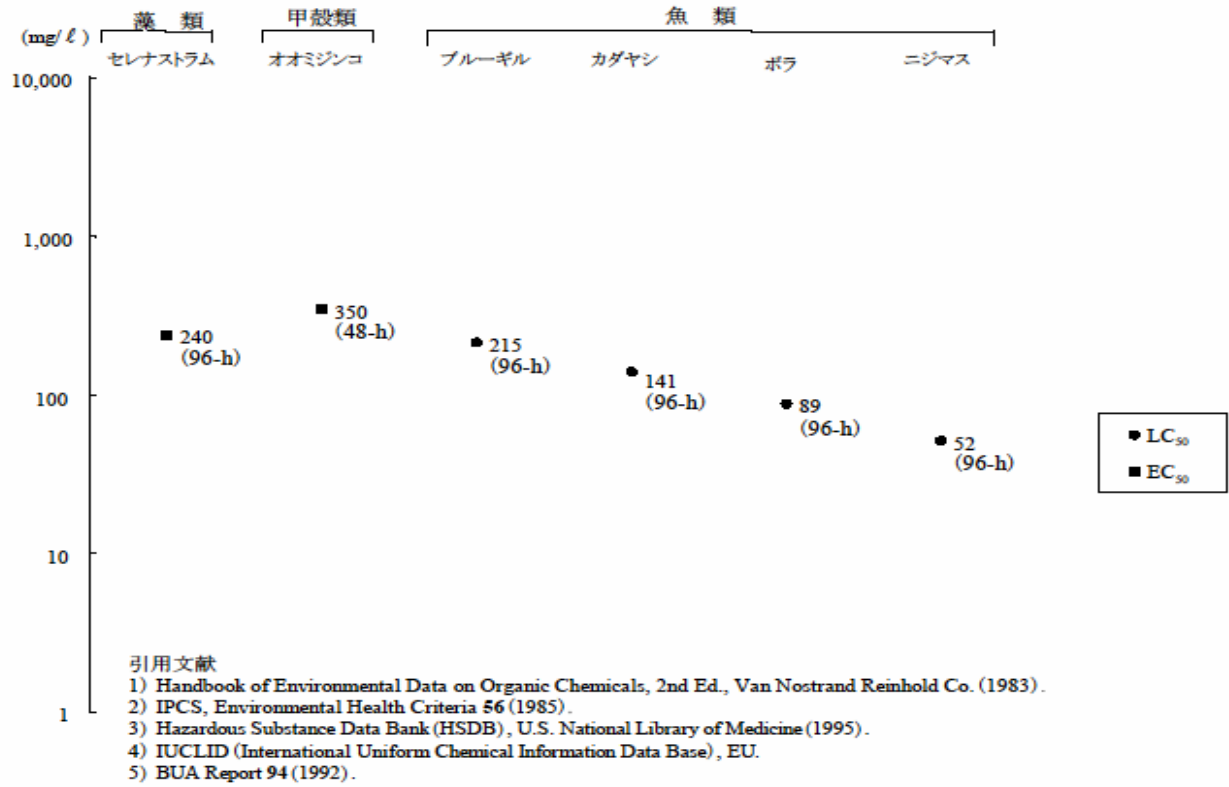
参考資料 2)

ほ乳動物毒性図(吸入暴露)



© 20

生態毒性図



有害性評価書

物質名： 4,4'-ジアミノジフェニルエーテル

37. 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

38. 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°C

沸 点： 350°C

発火点： °C

融 点： 186-187°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)： 0.056g/100 ml (25°C est.)

蒸気圧： 0.00058 Pa (25°C, est)

オクタノール/水分配係数 log Pow: 2.22 (est.)

蒸気密度 (空気=1)：

換算係数：

1ppm=8.19 mg/m³@25°C

1mg/m³=0.12 ppm@25°C

(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：

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：

39. 生産・輸入量/使用量/用途 ¹⁾

生産量： 2005 年 約 2,000 トン (推定)

輸入量：

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

40. 発がん性データ

(1) 動物への影響

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。しかし、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。

経口投与

- 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 (200、400 または 500 ppm) 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 群 23/50、500 ppm 22/50、雌: 対照群 0/50、200 ppm 群 0/49、400 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 群 18/50、500 ppm 17/50、雌: 対照群 3/50、200 ppm 群 0/49、400 群 20/50、500 ppm 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、400 群 8/46、500 ppm 13/50、雌: 対照群 0/49、200 ppm 群 2/48、400 群 17/48、500 ppm 16/50) と濾胞細胞がん (雄: 対照群 0/46、200 ppm 群 5/47、400 群 9/46、500 ppm 15/50、雌: 対照群 0/49、200 ppm 群 2/48、400 群 12/48、500 ppm 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 (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 (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、300 群 13/49、800 ppm 17/50、雌: 対照群 2/50、150 ppm 群 15/50、300 群 14/50、800 ppm 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 群 34/49、800 ppm 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 群 9/48、800 ppm 14/50) および肝細胞がん (対照群 4/50、150 ppm 群 7/49、300 群 6/48、800 ppm 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 群 0/42、800 ppm 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

- 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⁾

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- 労働安全衛生法第 57 条 4 の規定に基づき実施した「安衛法変異原性評価」では、4,4'-ジアミノジフェニルエーテルは微生物を用いる変異原性試験においてネズミチフス菌TA98 とTA100 に対してS9 による代謝活性化系の存在下において変異原性を示し、また、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験においてチャイニーズハムスター肺細胞にS9 による代謝活性化の有る場合、無い場合とも染色体異常誘発性を示し、「変異原性が認められた化学物質」とされている。¹⁵⁾
- 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルは、ネズミチフス菌（TA98、TA100）に対して、代謝活性化系の存在下において 50 から 500 µg/プレートの濃度で突然変異性を示す。⁴⁾
- 初代培養肝細胞を用いたDNA修復試験で 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルは不定期DNA合成を誘発した。¹⁶⁾

(4) 発がん性分類

- IARC : 2B（ヒトに対しておそらく発がん性のあると考えられる物質）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（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）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

GHSモデル分類：区分2（発がんのおそれの疑い）

（分類の根拠）：IARCで2Bに、日本産業衛生学会で2Bに分類されていることより区分2に分類した。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定：人に対する発がん性が疑われる

ヒト：ヒトでの発がん性を示すデータはない。

動物：ラットに経口投与した実験で良性と悪性の肝細胞腫瘍および甲状腺濾胞細胞腫瘍の発生、皮下投与した実験で良性と悪性の肝細胞腫瘍の発生がみられたことが報告されている。また、マウスに経口投与した実験で良性と悪性の肝細胞腫瘍およびハーダー腺の腺腫の発生がみられたことが報告されている。これらの結果から、4,4'-ジアミノジフェニルエーテルの発がん性に関する動物実験での証拠は十分であると考えられる。⁴⁾

(2) 閾値の有無判定：閾値なし

根拠：代謝活性条件下でネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA98 と TA100 に対して変異原性を示す。また、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験においてチャイニーズハムスター肺細胞にS9による代謝活性化の有る場合、無い場合とも染色体異常誘発性を示す。初代培養肝細胞を用いたDNA修復試験でも不定期DNA合成を誘発し、DNA損傷作用があると考えられる。

(3) 閾値なしの場合の評価

$$UR=4.00 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

$$RL(10^{-4})=2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3 (2.5 \times 10^{-3} \text{mg}/\text{m}^3, 3.0 \times 10^{-4} \text{ppm})$$

根拠：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。ただし、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⁾

なお、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量 $10\text{m}^3/\text{日}$ 、ばく露日数 $240 \text{日}/\text{年}$ 、労働年数 45年 ）に基づいて換算すれば以下となる。

$$\text{労働補正RL} (10^{-4}) = \text{RL} (10^{-4}) / (10/20 \times 240/360 \times 45/75)$$

$$= 2.5 / 0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 12.5 \mu\text{g}/\text{m}^3 (1.3 \times 10^{-2} \text{mg}/\text{m}^3, 1.5 \times 10^{-3} \text{ppm})$$

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価（参考）

根拠：吸入ばく露による報告がないため、経口投与と皮下投与による動物実験の中で最も低用量で発がんがみられた報告を用いて推定した。すなわち、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して投与した2つの実験で、それぞれの実験の最低濃度群である200 ppm群で腫瘍（1つの実験は肝臓、1つの実験は精巣）の発生増加が認められたことが報告されており^{4, 13)}、これらの報告の投与用量を基に評価レベルを算定した。飼料中の

濃度 200 ppmは、「動物実験での飼料中濃度から体重当りの簡易用量換算表」に従って計算すると、若齢ラットで 20 mg/kg体重/日、老齢ラットで 10 mg/kg体重/日の投与用量に相当する。この経口投与の用量を、呼吸量 10m³/日、体重 60kgとして吸入ばく露での気中濃度に換算すると、20 mg/kg体重/日は 20 mg/kg/日×60kg÷10m³/日=120 mg/m³(14 ppm)、10 mg/kg体重/日は 10 mg/kg/日×60kg÷10m³/日=60 mg/m³(7ppm)となる。従って、LOAEL=7~14 ppmと推定する。

不確実性係数 UF =1000 (種差 10, 発がんの重要性 10, LOAEL10) として評価レベルを計算すると

計算：評価レベル =7~14×1/1000=0.007~0.014 ppm(0.06~0.12 mg/m³) となる。

評価レベル 0.007~0.014 ppm(0.06~0.12 mg/m³) --- 参考値

6, 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

- 18) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)
- 19) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 20) IARC Monograph Vol.16 (1978), IARC
- 21) IARC Monograph Vol.29 (1982), IARC
- 22) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition
- 23) 「許容濃度の勧告 (2006年度)」産業衛生雑誌 48巻 p98-
- 24) EC ECB, IUCLID Dataset “4,4'-methylenedi-o-toluidine” (2000)
- 25) CCOHS, RTECS CD-ROM “4,4'-oxidianiline” (2007)
- 26) DFG : MAK Value Documentations
- 27) 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」
- 28) (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
- 29) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 30) 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)
- 31) Dzhioev FK (1975), On carcinogenic activity of 4,4'-diaminodiphenyl ether. Voprosy Onkologii 21, 69-73.
- 32) 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年)
- 33) 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.
- 34) OEHHA Cancer Potency List, California EPA (2006)
- 35) Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals

有害性評価書

物質名： 4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン

41. 化学物質の同定情報 ^{1),5)}

名称： 4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン

別名： 4,4'-メチレンビス (2-メチルアニリン)

4,4'-メチレンジオ-トルイジン

化学式： $C_{15}H_{18}N_2$

分子量： 226.32

CAS 番号： 838-88-0

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 210 号

42. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ⁵⁾

外観： 灰白色粒状結晶又は粉末

引火点： 220°C

比重 (密度)： Bulk 400-500kg/m³

発火点： 455°C

沸点： 230-235°C

爆発限界 (容量%)： データなし

融点、凝固点： 155°C

溶解性： 0.016g/L 水(23.7°C)

蒸留範囲： データなし

蒸気圧： 16 Pa (180°C)

オクターブ水分配係数 $\log Pow$: 2.417(23.7°C)

蒸気密度 (空気=1)：

換算係数：

1ppm=9.26 mg/m³@25°C

1mg/m³=0.11 ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性

ア 火災危険性：

イ 爆発危険性：

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：

43. 生産・輸入量/使用量/用途 ¹⁾

生産量：

輸入量： 2005 年 5 トン (推定)

用途： エポキシ樹脂、ウレタン樹脂硬化剤

製造業者： BASF ジャパン (輸入)

44. 発がん性データ

(1) 動物への影響

吸入ばく露

4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン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。しかし、経口投与による研究はラットで3実験、イヌで1実験が報告されている。

- ・ラット(雄24匹)に、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンを5回/週、10ヶ月間強制経口投与(総投与量10.2g/kg体重)した実験では、検査した動物23匹のうち18匹に悪性の肝臓腫瘍、2匹に良性の肝臓腫瘍、また、12匹に皮下腫瘍(主に線維腫)が投与開始から487日の間に観察された。しかし、この実験は対照群を設けていない。¹⁾
- ・ラット(雄雌各50匹)に、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンを飼料に混入(200ppm)し約1年間投与した実験では、肺、肝臓および皮膚の腫瘍が発生した。対照群の雄雌各50匹にはこれらの腫瘍の発生はなかった。¹⁾
- ・ラット(雄25匹)に、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンを約180日間強制経口投与(50mg/kg体重)した実験では、投与した動物に肝臓、肺、乳腺および皮膚の腫瘍が発生した。¹⁾
- ・ビーグル犬(雌6匹)に、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンをカプセルに入れ7年間経口投与(100mg/日、3回/週で6週間、5回/週で5週間、その後、50mg/日、5回/週で7年目まで投与)した実験では、5.2年から7年生存した3匹のうち3匹に肝細胞がん、2匹に肺腫瘍が発生した。対照群の動物(雌6匹、8.3から9年で解剖)には、肝臓腫瘍や肺腫瘍の発生はなかった。この結果から、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンはイヌに対して発がん性が有ると考察している。¹²⁾

(2) ヒトへの影響

- ・1922年から1970年間に雇用された染料労働者906人に関するイタリアでのコホート研究は、膀胱がんによる過剰死亡(観察値36、期待値1.2)があることを示した。ニューフクシン(new fuchsin)とサフラニンT製造業に雇用されていた53人の労働者のうち、5人が膀胱がんで死亡した(期待値0.08)。最小雇用期間は12年であった。死亡者5人のうち3人は、フクシンとサフラニンT製造の前駆物質として使用するオルソ-トルイジンと4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンの合成に従事していた。³⁾

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- ・4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンは、ネズミチフス菌(TA98、TA100)に対して、代謝活性化系の存在下において突然変異性を示す。⁶⁾

(4) 発がん性分類

IARC : 2B (ヒトに対しておそらく発がん性のあると考えられる物質)³⁾

MAK : Cat.2 (動物実験の結果からヒトに発がん性を持つと考えられる物質)⁴⁾

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

GHS モデル分類 : 区分2 (発がんのおそれの疑い)

(分類の根拠) : EUでカテゴリー2 (区分1B相当) としているが、IARCの判定2Bを採って「区分2」とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定：：人に対する発がん性が疑われる

ヒト：染料労働者に関するイタリアでのコホート研究は、①染料労働者に膀胱がんによる過剰死亡があり、②4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンを含む染料前駆物質の合成に従事していた労働者に膀胱がんによる死亡があったことを報告している。しかし、ヒトを対象とした研究による 4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン単独での発がん性の証拠は不十分であると考えられている。³⁾

動物：ラットとイヌに経口投与して発がん性を検索した実験があり、両動物種とも肝細胞がんが高頻度に発生し、また、ラットに肺、乳腺および皮膚の腫瘍、イヌに肺の腫瘍の発生もみられたことが報告されている。これらの結果から、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンの発がん性に関する動物実験での証拠は十分であると考えられる。³⁾

(2) 閾値の有無判定：閾値なし

根拠：代謝活性条件下でネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA98 と TA100 に対して変異原性を示す。

(3) 閾値なしの場合の評価

$$UR = 2.60 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

$$RL (10^{-4}) = 0.38 \mu\text{g}/\text{m}^3 (3.8 \times 10^{-4} \text{ mg}/\text{m}^3, 4.2 \times 10^{-5} \text{ ppm})$$

根拠：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 2.60×10^{-4} と記載されている。ただし、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。¹³⁾

なお、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量 $10\text{m}^3/\text{日}$ 、ばく露日数 240 日/年、労働年数 45 年）に基づいて換算すれば以下となる。

$$\begin{aligned} \text{労働補正RL} (10^{-4}) &= RL (10^{-4}) / (10/20 \times 240/360 \times 45/75) \\ &= 0.38 / 0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 1.9 \mu\text{g}/\text{m}^3 (1.9 \times 10^{-3} \text{ mg}/\text{m}^3, 2.1 \times 10^{-4} \text{ ppm}) \end{aligned}$$

(4) 仮に閾値ありとした場合の評価

情報が不十分であるためもとめない。

6. 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

引用文献

- 36) 「15107の化学商品」化学工業日報社（2007年）
- 37) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 38) IARC Monograph Suppl.7 (1987), IARC
- 39) DFG List of MAK and BAT Values 2005
- 40) European Commission, ECB, IUCLID Dataset “4,4'-Methylen-di-o-toluene” (2000)
- 41) EC ECB, IUCLID Dataset “4,4'-methylen-di-o-toluidine” (2000)
- 42) CCOHS, RTECS CD-ROM “Aniline, 4,4'-methylen-bis(methyl)” (2007)
- 43) DFG : MAK Value Documentations
- 44) (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

- 45) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 46) IARC Monograph Vol.4 (1973), IARC
- 47) Stula EF, Barnes JR, Sherman H, Reinhardt CF and Zapp JA Jr. (1978), Liver and lung tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis(2-methylaniline). J Environmental Pathology and Toxicology 1, 339-356.
- 48) OEHHA Cancer Potency List, California EPA (2006)

有害性評価書

物質名： 2,4-ジアミノトルエン

45. 化学物質の同定情報 ¹⁾

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：CH₃C₆H₃(NH₂)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

46. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁾

外観：無色の結晶。空気に暴露すると暗色になる。凝固点： °C

比重 (水=1)：

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 Pow:0.35

蒸気密度 (空気=1)：4.2

換算係数：

1ppm=5.00mg/m³@25°C

1mg/m³=0.20ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性：可燃性。

イ 爆発危険性：

ウ 物理的危険性：

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。

47. 生産・輸入量/使用量/用途 ²⁾

生産量：2005年 100トン (推定)

輸入量：

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

48. 発がん性データ

(1) 動物への影響

吸入ばく露

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

経口投与

- 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¹³⁾。雌雄のB6C3F₁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、肝細胞腺腫を発生し、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を発生する^{13, 14)}。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以上で皮下繊維腫が、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。

(2) ヒトへの影響

- 疫学的にジアミノトルエンの男性への生殖能への影響があるという報告もあるが、結論に達してはいない⁹⁾。2,4-ジアミノトルエンはヒトの肝細胞癌セルラインに変異原性があるという報告があるが¹⁸⁾、現時点で、疫学的にヒトで 2,4-ジアミノトルエンは発癌性があることを報告した研究はない。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- ネズミチフス菌、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⁹⁾、また、ヒトの肝細胞癌セルラインにおいても変異原性が示されている¹⁸⁾。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⁹⁾。

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。また、雄マウスに 2,4-ジアミノトルエンを経口投与や腹腔内投与して、精子の形態や雌への胚着床率や胚吸収率を検討し、明らかな異常は認めなかった。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⁹⁾。

2,4-ジアミノトルエンはマウスに対して母体毒性を示すが、発生毒性を示さない。しかし、2,4-ジアミノトルエンは雄ラットの受精能力を低下させ、雄ラットの受精能を指標としたNOAELは 100ppm（5mg/kg/day）と評価されている⁹⁾。

(4) 発がん性分類

- IARC : 2B（ヒトに対しておそらく発がん性のあると考えられる物質）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（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）⁷⁾
- 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

GHS モデル分類 : 区分 2 (発がんのおそれの疑い)

(分類の根拠) : NTP (2005) で R、IARC (1987) で 2B に分類されていることから、
区分 2 とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定 : 人に対する発がん性が疑われる

ヒトでは発癌性を示す報告はないが、2,4-ジアミノトルエンの経口投与により、マウスとラットに肝細胞癌や乳癌などの発癌することが示されている。

(2) 閾値の有無判定 : 閾値なし

菌、培養細胞、酵母を使用した in vitro の研究で、遺伝毒性を示し、培養細胞を使用した研究で DNA 結合性を示している。

(3) 閾値なしの場合の評価

Unit riskはUS EPAで評価されておらず³⁶⁾、Canada EPAやWHOでは評価対象に入っていない¹⁵⁾
¹⁶⁾。California EPAによれば次のInhalation Unit Risk、Inhalation Slope Factor、Oral Slope Factorが評価されている¹⁷⁾。

Inhalation Unit Risk; 1.1×10^{-3} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Inhalation Slope Factor; 4.0 per mg/kg-day

Oral Slope Factor; 3.8 per mg/kg-day

Inhalation Unit Riskから生涯過剰発がんリスクレベル[RL(10^{-4})]は 9.1×10^{-5} mg/ m^3 と計算できる。

労働補正後のRL(10^{-4})に対応する濃度

労働補正RL(10^{-4})= RL(10^{-4})/(10/20×240/360×45/75)= 4.6×10^{-4} mg/ m^3 (9.2×10^{-5} ppm)

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価 (参考)

マウスの混餌経口摂取による発癌の LOAEL は 100ppm、ラットの混餌経口摂取による発癌の LOAEL は 79ppm であった。

6. 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 : MAK Value Documentations Vol.VI339-352 (中災防に原本なし)

MAK 勧告要旨 : MAK Value Documentations 原本がない

担当委員レビュー : MAK Value Documentations 原本がない

引用文献

49) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:0582 (1997年) IPCS

- 50) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)
- 51) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 52) IARC Monograph Vol.16 (1978), IARC
- 53) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition
- 54) ES EPA, Integrated Risk Information System “2,4-Diaminotoluene”. (1987)
- 55) 「許容濃度の勧告 (2006年度)」産業衛生雑誌 48巻 p98
- 56) CCOHS, RTECS CD-ROM “toluene-2,4-diamine” (2007)
- 57) 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」
- 58) DFG : MAK Value Documentations
- 59) (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
- 60) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 61) Sontag JM: Carcinogenicity of substituted-benzenediamines (phenylenediamines) in rats and mice. [J Natl Cancer Inst](#) 66:591-602 (1981)
- 62) [Cardy RH](#): Carcinogenicity and chronic toxicity of 2,4-toluenediamine in F344 rats. [J Natl Cancer Inst](#) 62:1107-16 (1979)
- 63) Canada EPA “First Priority Substances List Assessment Report” Health Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/exsd/psl1.htm>)
- 64) WHO “Air Quality Guidelines for Europe: Second Edition”, (2000)、WHO Regional Office for Europe (<http://www.euro.who.int/air/activities/20050223>)
- 65) Toxicity Criteria Database 06/12/07, California EPA (<http://www.oehha.ca.gov/risk/pdf/TCDB061207cas.pdf>)
- 66) [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)

有害性評価書

物質名：2,4-ジニトロトルエン

49. 化学物質の同定情報¹⁾

名称：2,4-ジニトロトルエン

別名：1-メチル-2,4-ジニトロベンゼン、2,4-DNT

化学式： $C_6H_3CH_3(NO_2)_2$

分子量：182.13

CAS番号：121-14-2

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272号

50. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：特徴的な臭気のある黄色の結晶

凝固点：情報なし

比重(密度)：1.52g/cm³

引火点：169℃

沸点：>250℃(分解する)

発火点：情報なし

初留点：情報なし

爆発限界(容量%)：～vol%、

蒸留範囲：情報なし

溶解性(水)：非常に溶けにくい

蒸気圧：0.02 Pa (25℃)

オクターブ/水分配係数 log Pow:1.98

蒸気密度(空気=1)：6.28

換算係数：

融点：71℃

1ppm=7.45mg/m³@25℃

1mg/m³=0.13ppm@25℃

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：可燃性である。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。多くの物質と接触すると爆発の危険性がある。

ウ 物理的危険性：粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

エ 化学的危険性：加熱すると、爆発することがある。空気がなくても加熱すると分解して窒素酸化物などの有毒で腐食性のフェームを生じる。還元剤、強塩基、酸化剤と反応し、爆発の危険をもたらす。

51. 生産・輸入量/使用量/用途²⁾

生産量：2005年 1,000ト(推定)

輸入量：

用途：有機合成および染料(m-ニトロアニリン、m-フェニレンジアミンの原料)

製造業者：シラド化学

52. 発がん性データ

(1) 動物への影響

吸入ばく露