

(参考 1)

有害性総合評価表

物質名：4,4'-メチレンジアニリン

有害性の種類	評 価 結 果										
ア 急性毒性	<u>致死性</u>										
	<table><tr><td></td><td>ラット</td><td>マウス</td><td>ウサギ</td><td>他</td></tr><tr><td>吸入毒性：LC₅₀</td><td>>0.85mg/l/4H</td><td>データなし</td><td>データなし</td><td></td></tr></table>		ラット	マウス	ウサギ	他	吸入毒性：LC ₅₀	>0.85mg/l/4H	データなし	データなし	
		ラット	マウス	ウサギ	他						
	吸入毒性：LC ₅₀	>0.85mg/l/4H	データなし	データなし							
	経口毒性：LD ₅₀ = 100～830 mg/kg 264～745 mg/kg 620mg/kg										
試験内容：											
経皮毒性：LD ₅₀ = 2080～3100 mg/kg以上 データなし 200～1072 mg/kg											
	<u>健康影響</u>										
	<u>実験動物への影響</u>										
	ラットにLD ₅₀ 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 で死亡が高頻度に見られ、黄疸、ビリルビン貧血だけでなく肝臓障害、ハインツ小体を伴うメトヘモグロビン貧血、高血糖、不可逆的失明を起こす。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 ¹⁾ 。										
	<u>ヒトへの影響</u>										
	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 ⁸⁾ 。										
	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 ⁸⁾ 。										
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり 根拠：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 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠：ヒトに 32.4 mg/m ³ で眼に痛みのある刺激を生じる										
ウ 感作性	皮膚感作性：あり 根拠：日本産業衛生学会、許容濃度の提案理由でヒトでの感作症例を 3 報記載し、「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と考えられる」と評価している。										

	呼吸器感作性：報告なし
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	無毒性量等 ヒトにおける LOAEL=0.1 ppm があるが、皮膚吸収が大きく評価値に使用できない。 無毒性量等 (NOAEL) =3.2mg/kg 根拠：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た。120 例中 2 例に血管肉腫が発生した⁷⁾。不確実性係数 UF = 100 根拠：種差、LOAEL からの変換各 10。試験の期間 16 週間についての UF は不要と考える。 評価レベル = $1.9 \times 10^{-1} \text{ mg/m}^3$ ($2.3 \times 10^{-2} \text{ ppm}$) 計算式：$3.2\text{mg/kg} \times 60\text{kg}/10(\text{m}^3/\text{日}) \times 1/(100) = 0.192 \text{ mg/m}^3$
オ 生殖・発生毒性	無毒性量等は求まらない 根拠：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、妊娠 21 日目に母獣と胎児を屠殺し、肝臓を検査した試験があるが、使用匹数が少ないこと、器官形成期に投与した実験群では投与量が 1 用量であること。妊娠 14-20 日の投与では催奇形性に関する評価はできないことなどから、上記の試験は評価に値しない。
カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)	(遺伝毒性の評価例) 遺伝毒性：あり 根拠：<i>In vitro</i>では、一部に陰性の結果を示す報告があるものの、ほとんどの試験で陽性の結果を示す。ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験では代謝活性化法の有無に関わらず陽性を示し、その他酵母細菌を用いる突然変異試験でも陽性である。<i>In vivo</i>では、一部に陰性の結果を示す報告があるものの、多くの試験で陽性の結果を示す。マウスの骨髄細胞では、小核は誘発し、SCE の誘発及び DNA 鎖切断がみられている。ラット、マウス肝臓の DNA 合成試験、ショウジョウバエの劣性致死試験では陰性と報告されている。
キ 発がん性	発がん性の有無：ヒトに対する発がん性が疑われる。 根拠：IARC 2B (参考：EU 2) 閾値の有無：閾値なし 根拠：遺伝毒性があるため。 閾値がない場合 ユニットリスク = $4.6 \times 10^{-4} (\mu \text{ g/m}^3)^{-1}$ 根拠：ユニットリスクの情報はカリフォルニアEPAの推定値に基く¹⁴⁾。 RL (10^{-4}) = $0.217 \mu \text{ g/m}^3$ (0.000026ppm) 労働補正RL (10^{-4}) = $1.1 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ ($1.3 \times 10^{-4} \text{ ppm}$) 計算式：$0.217/(240/360 \times 10/20 \times 45/75) = 1.1 \mu \text{ g/m}^3$ (0.00013ppm) 参考：閾値がある場合 無毒性量等 (LOAEL) = 9 mg/kg day (ラット経口)¹⁰⁾ 根拠：ラットに 103 週間飲水投与し、150ppm以上の群の雌雄に甲状腺ろ胞細胞がんの有意な発生増加が見られたこと⁵⁾。

	不確実性係数 UF =1000 根拠：(種差 10, 発がんの重要性 10, LOAEL から NOAEL への変換 10) 評価レベル = $1.4 \times 10^{-1} \text{ mg/m}^3$ ($1.6 \times 10^{-2} \text{ ppm}$) 計算式：$9(\text{mg/kg/日}) \times 60\text{kg}/10(\text{m}^3/\text{日}) \times 1/(10001/(45/75))$ $= 0.135 \text{ mg/m}^3$
コ 許容濃度の設定	ACGIH TWA：0.1 ppm (0.81mg/m³)、経皮吸収性 根拠：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/m³)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。 日本産業衛生学会 TWA：0.4mg/m³ (皮) 感作性 根拠：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。