

[5] 4,4'-ジアミノジフェニルエーテル

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：4,4'-ジアミノジフェニルエーテル

(別の呼称：4,4'-オキシジアニリン)

CAS 番号：101-80-4

化審法官報公示整理番号：3-854

化管法政令番号：1-143

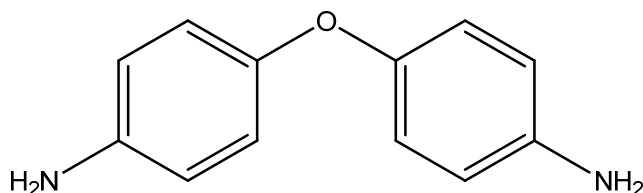
RTECS 番号：BY7900000

分子式：C₁₂H₁₂N₂O

分子量：200.24

換算係数：1ppm= 8.19 mg/m³(気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、常温常圧で結晶状の白色固体である¹⁾。

融点	192.2°C ²⁾ 、186~187°C ³⁾ 、191.5°C ¹⁾
沸点	>300°C (760 mmHg) ²⁾ 、350°C (760 mmHg) ³⁾ 、396.8°C (731 mmHg) ¹⁾
密度	1.3 g/cm ³ (20°C) ¹⁾
蒸気圧	0.98 mmHg (=130 Pa) (25°C) ¹⁾ 、0.68 mmHg (=90 Pa) (20°C) ¹⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	1.36 (pH=7.4) ⁴⁾ 、0.72 ⁵⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	48 mg/L (20°C、pH=6.49~6.71) ¹⁾ 、57 mg/L (脱塩素水道水) ⁶⁾ 、47 mg/L (Elendt M4 培地) ⁶⁾ 、53 mg/L (藻類試験培地) ⁶⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性	
好氣的分解	
分解率：7.6% (試験法：OECD TG 301 D、試験期間：28日、試験濃度：2 mg/L) ¹⁾	
化学分解性	
OH ラジカルとの反応性 (大気中)	
反応速度定数：200×10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ⁷⁾ により計算)	
半減期：0.32~3.2 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10 ⁶ ~3×10 ⁵ 分子/cm ³ ⁸⁾ と仮定し)	

計算)

加水分解性pH7、pH9 では安定と考えられる¹⁾半減期：844 時間 (25°C、pH4)¹⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：3.7 (BCFBAF⁹⁾ により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：45 (25°C)¹⁾、450 (KOCWIN¹⁰⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹¹⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	22	23	24	25	26
製造・輸入数量(t)	3,000	3,000	3,000	3,000	X ^{b)}

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含まない値を示す。

b) 届出事業者が2社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

本物質の生産量の推移を表 1.2 に示す¹²⁾。

表 1.2 生産量の推移

平成(年)	17	18	19	20	21
生産量(t) ^{a)}	約2,000	約3,000	約3,000	約3,000	約3,000
平成(年)	22	23	24	25	26
生産量(t) ^{a)}	約3,000	約3,000	約3,000	約3,000	約3,000

注：a) 推定値

また、本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は100t以上である¹³⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、ポリイミド、ポリアミドイミド、ポリアミド用原料、その他エポキシ、ウレタンなど高分子化合物の原料ならびに架橋剤とされている¹⁴⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：143）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された平成 26 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 26 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	0	0	0	0	0	103,382	-	-	-	-	0	-	0

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)	
化学工業	0	0	0	0	0	92,250 (89.2%)		
プラスチック製品 製造業	0	0	0	0	0	11,130 (10.8%)		
電気機械器具製造業	0	0	0	0	0	2 (0.002%)		
							届出	届出外
							0%	-

本物質の平成 26 年度における環境中への総排出量は 0 t であった。この他に廃棄物への移動量が約 103 t であった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model³⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合（%）

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度（kg/時間）	1,000	1,000	1,000	1,000（各々）
大気	99.2	1.0	6.1	3.2
水域	0.6	98.5	4.7	79.4
土壌	0.1	0.0	89.2	17.1
底質	0.0	0.4	0.0	0.3

注：環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認さ

れた調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献	
一般環境大気	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.0032	<0.0032	<0.0032	<0.0032	0.0032	0/7	全国	2008	4)
公共用水域・海水	μg/L	<0.0032	<0.0032	<0.0032	<0.0032	0.0032	0/4	全国	2008	4)
底質(公共用水域・淡水) μg/g	<0.0020	0.0024	<0.0020	0.012	0.0020	1/8	全国	2010	5)	
底質(公共用水域・海水) μg/g	<0.0020	<0.0020	<0.0020	0.0031	0.0020	1/5	全国	2010	5)	
魚類(公共用水域・淡水) μg/g										
魚類(公共用水域・海水) μg/g										

注：a) 最大値または幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.4）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃 度	一 日 曝 露 量
平	大 気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
均	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.0032 μg/L 未満程度 (2008)	0.00013 μg/kg/day 未満程度
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壌	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
最 大 値	大 気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.0032 µg/L 未満程度 (2008)	0.00013 µg/kg/day 未満程度
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

吸入曝露の予測最大曝露濃度を設定できるデータは得られなかった。

表 2.5 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>0.00013</u>	<u>0.00013</u>
食 物			
土 壤			
経口曝露量合計		<u>0.00013</u>	<u>0.00013</u>
総曝露量		<u>0.00013</u>	<u>0.00013</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、曝露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

経口曝露の予測最大曝露量は、表 2.5 に示すとおり、公共用水域・淡水のデータから算定すると 0.00013 µg/kg/day 未満程度となった。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.0032 µg/L 未満程度となり、同海水域では概ね 0.0032 µg/L 未満となった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0032 µg/L 未満程度 (2008)	0.0032 µg/L 未満程度 (2008)
海 水	概ね 0.0032 µg/L 未満 (2008)	概ね 0.0032 µg/L 未満 (2008)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ラットに本物質 50 mg/kg を単回強制経口投与した結果、72 時間で投与量の 2% が未変化体、2% が *N*-アセチル-4,4'-オキシジアニリン (*N*-ODA)、12% が *N,N'*-ジアセチル-4,4'-オキシジアニリン (*N,N'*-ODA) として尿中に排泄された¹⁾。

ラットに ¹⁴C でラベルした本物質 0.5、200 mg/kg を単回強制経口投与した結果、0.5 mg/kg 群では 48 時間で投与した放射活性の 35% が尿中、29% が糞中に排泄され、200 mg/kg 群では 28% が尿中、13% が糞中に排泄されたが、0~12、12~24、24~48 時間の尿中排泄は 0.5 mg/kg 群では 10.7%、11.2%、13.4% とほぼ同程度であったのに対し、200 mg/kg 群では 3.6%、7.6%、16.9% であった。また、24 時間での糞中への排泄は 0.5 mg/kg 群で 19% 超であったのに対し、200 mg/kg 群ではわずか 6% であった。0.5 mg/kg 群では尿中放射活性の 53% が *N,N'*-ODA、4% が *N*-ODA であり、12 時間以降の尿中で *N*-ODA は不検出であった。200 mg/kg 群では 24 時間までの尿中放射活性の 21% が *N,N'*-ODA、14% が *N*-ODA であり、0~12、12~24 時間の *N*-ODA 排泄は同程度であった²⁾。

ラットの背部 (2×3 cm) に ¹⁴C でラベルした本物質 1 mg を 6 時間塗布した結果、約 7.3% が吸収された。24 時間で吸収量の約 3% が尿中に排泄され、87% が塗布部位に残留していた。体内の放射活性は肝臓で最も高く、次いで腎臓で高く、脳、脂肪組織で最も低かった²⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性³⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	813 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	725 mg/kg
ラット	経口	LD ₁₆	570 mg/kg
ラット	経口	LDLo	950 mg/kg
ラット	経口	LDLo	1,500 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	685 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	650 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	700 mg/kg
ウサギ	経皮	LD	> 5,000 mg/kg

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。

本物質はモルモットの皮膚を刺激しないが、ウサギの眼を軽度に刺激し、経口投与したラットでメトヘモグロビン血症が報告されている³⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.03、0.06、0.1、0.2%

の濃度で餌に添加して13週間投与した結果、0.06%以上の群のラット及びマウスで体重増加の抑制、0.1%以上の群のラット及びマウスで嗜眠、ラットで脱毛、呼吸困難、チアノーゼを認めた。雌ラットの死亡率は雄の約2倍高く、0.1%群の4/10匹、0.2%群の7/10匹が死亡した。ラットでは、0.03%以上の群の雌及び0.06%以上の群の雄で甲状腺濾胞細胞の過形成、0.06%以上の群の雌雄で甲状腺腫、下垂体の過形成、腎臓の鉍質沈着による結石症、骨髄の形成不全がほぼ全数にみられ、0.1%群では骨髄の過形成もほぼ全数にみられた。マウスでは各群に死亡はなかったが、0.06%以上の群の雌雄のほぼ全数で甲状腺濾胞細胞の過形成がみられ、0.1%以上の群の雌雄で甲状腺腫、0.1%以上の群の雌及び0.2%群の雄で下垂体の過形成の発生率に増加がみられた^{4,5)}。この結果から、ラットでLOAELを0.03% (15 mg/kg/day)、マウスでNOAELを0.03% (39 mg/kg/day) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各60匹を1群とし、0、0.02、0.04%の濃度で餌に添加して23ヶ月間投与した結果、0.02%以上の群の雄及び0.04%群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、0.04%群では雄の生存率が有意に低かったが、雌の生存率は有意に高かった。雄では0.02%以上の群でヘモグロビン濃度、0.04%群で赤血球、好酸球比、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度の有意な減少を認め、雌でも0.04%群で好酸球比の有意な減少がみられた。0.02%以上の群の雄で心臓、脾臓、肝臓、脳の相対重量、0.04%群の雌で肝臓、腎臓、脳の相対重量が有意に低かった。0.02%以上の群の雌雄で用量依存性の肝疾患（巣状の血管拡張や肝細胞変性）、0.04%群の雌雄でび慢性の網膜変性の発生率に有意な増加を認め、重度の網膜変性は白内障を伴う場合が多かった^{6,7)}。この結果から、LOAELを0.02% (10 mg/kg/day) とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各50匹を1群とし、0、0.02、0.04、0.05%の濃度で餌に添加して103週間投与した結果、0.02%以上の群の雌雄で体重増加の抑制を認め、0.05%群の雌では全数で努力性呼吸がみられ、生存率は有意に低かった。投与に関連した組織への影響を甲状腺及び腎臓で認め、甲状腺では0.04%以上の群の雌雄で濾胞の過形成、0.04%群の雌雄で濾胞嚢胞、腎臓では0.02%以上の群の雌及び0.04%以上の群の雄で鉍質沈着、0.04%以上の群の雌雄で腎盂上皮の過形成の発生率増加がみられた⁵⁾。この結果から、LOAELを0.02% (10 mg/kg/day) とする。

エ) B6C3F₁ マウス雌雄各50匹を1群とし、0、0.015、0.03、0.08%の濃度で餌に添加して103週間投与した結果、0.015%以上の群の雌雄で用量に依存した体重増加の抑制を認め、眼の分泌物や混濁、腫れの発生率増加がみられた。投与に関連した組織への影響を甲状腺で認め、0.08%群の雌雄で濾胞細胞過形成の発生率に有意な増加を認めた⁵⁾。この結果から、LOAELを0.015% (20 mg/kg/day) とする。

オ) ラット（雌雄等不明）12匹を1群とし、0、5.5 mg/m³を4ヶ月間（4時間/日）吸入させた結果、2ヶ月後の5.5 mg/m³群で神経筋刺激閾値の有意な上昇を認め、4ヶ月後の5.5 mg/m³群でヘモグロビン濃度の軽度減少傾向がみられたが、血液生化学、内臓の重量や組織に影響はなかったことから、5.5 mg/m³はラットの長期間曝露における閾値と考えられるとした

報告があったが⁸⁾、詳細は不明であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.03、0.06、0.1、0.2% の濃度で餌に添加して 13 週間投与した結果、ラットでは 0.03% 以上の群の雄で精巣の変性、0.06% 以上の群の雄で前立腺の萎縮、0.1% 以上の群の雄で精囊の萎縮をほぼ全数で認め、マウスでも 0.1% 以上の群の雄のほぼ全数で精巣の変性を認めた^{4,5)}。

イ) Fischer 344 ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、0.001、0.01、0.04% の濃度で餌に添加して 90 日間投与して生殖器及び膀胱への影響を調べた結果、死亡や行動、体重への影響はなかったが、0.04% 群で精巣の絶対重量に有意な減少がみられた。しかし、外観や組織に影響はなく、減少もわずかであったことから、その生物学的な意義については不明であった⁹⁾。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.02、0.04% の濃度で餌に添加して 23 ヶ月間投与した結果、0.02% 群の雄の精巣で動脈炎、巣状の間質細胞過形成の発生率に有意な増加を認めたが、0.04% 群の雄では有意な増加はなかった^{6,7)}。

エ) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.02、0.04、0.05% の濃度で餌に添加してラットに、0、0.015、0.03、0.08% の濃度で餌に添加してマウスに 103 週間投与した結果、雌雄の生殖器に影響はなかった⁵⁾。

オ) Sprague-Dawley ラット雌 22 匹を 1 群とし、0、3、10、30 mg/kg/day を妊娠 6 日から 20 日まで強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認め、脱毛や被毛の汚れもみられた。胎仔では 30 mg/kg/day 群で低体重、骨格変異（過剰肋）の増加に有意差を認め、6 匹で肝臓の蒼白化もみられた。なお、3、10 mg/kg/day 群の胎仔の体重も有意に低かったが、その変化はわずかであり、用量依存性もなく、発生毒性を示唆する所見もなかったことから、投与に関連した影響ではないと考えられた。また、投与に関連した奇形の発生もなかった¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 10 mg/kg/day とする。

カ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.001、0.01、0.04% の濃度で餌に添加して 90 日間投与した後に投与群の雄と未処置の雌、投与群の雌と未処置の雄、投与群の雄と雌、未処置の雄と雌をそれぞれ交尾させ、得られた仔（F₁）の離乳後に再度同様にして親（F₀）を交尾させて実施した 1 世代試験では、死亡や行動への影響はなかったが、0.04% 群の雌（F₀ 及び F₁）で体重増加の抑制、同腹仔数の減少を認めた。なお、受胎率や出産率、出生率、仔の生存率等に影響はなく、雄の生殖器官への影響もなかった⁹⁾。この結果から、NOAEL を雄で 0.04%（20 mg/kg/day）、母ラット及び仔で 0.01%（5 mg/kg/day）とする。

④ ヒトへの影響

ア) ヒトへの影響に関して、知見は得られなかった。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1987)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU (2008)	2 ヒトに対して発がん性であるとみなされるべき物質
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP (1989)	合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
日本	日本産業衛生学会 (1991)	第 2 ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物 群 B 質のうち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG (1987)	2 ヒトに対して発がん性があると考えられる物質

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発し^{1, 11~16}、S9 無添加でも誘発したとする報告もある^{15, 16}。また、本物質が代謝された際に生じる *N*-モノアセチル化代謝物は S9 添加でネズミチフス菌に突然変異を誘発したが、*N,N'*-ジアセチル化代謝物では誘発しなかったという報告がある¹⁾。マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) では、S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発した^{15, 17}。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で染色体異常、姉妹染色分体交換を誘発した^{15, 18}。S9 無添加のラット肝細胞 (初代培養) では、不定期 DNA 合成を誘発した報告¹⁹⁾ と誘発しなかった報告¹⁵⁾に分かれた。また、本物質は S9 無添加のシリアンハムスター胚細胞 (SHE) (初代培養)、SA7/SHE 細胞、Rauscher 白血病ウイルスを感染させたラット胚細胞 (RLV)、マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3) で形質転換を誘発した¹⁵⁾。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したマウスの骨髄多染性赤血球で小核を誘発したが²⁰⁾、経口投与したマウス及びラットの肝細胞で不定期 DNA 合成^{15, 21)}、ショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった²²⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雌 20 匹に 150 mg/匹を単回強制経口投与して 6 ヶ月間飼育した結果、少なくとも 30 日以上生存した 18 匹中の 1 匹で腎臓に管状癌の発生を認めた以外には腫瘍の発生はなかった²³⁾。また、Sprague-Dawley ラット雌 10 匹に 30 mg/匹、20 匹に 40 mg/匹を 3 日毎に 10 回投与し、9 ヶ月まで飼育した結果、少なくとも 45 日以上生存した 30 mg/匹群の 10 匹、40 mg/匹群の 11 匹で腫瘍の発生はなかった²⁴⁾。

Wistar ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、100~300 mg/kg を週に 1 回から数週に 1 回の

頻度で 670 日間皮下投与（総投与量 14.4 g/kg）した結果、平均生存日数は対照群の 907 日に対し、投与群は 860 日であった。対照群の 13/50 匹、投与群の 22/40 匹で悪性腫瘍の発生を認め、対照群の肝臓で腫瘍の発生はなかったが、投与群の肝臓では 10/40 匹に悪性腫瘍、12/40 匹に良性腫瘍の発生があった²⁵⁾。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.02、0.04%の濃度で餌に添加して 23 ヶ月間投与した結果、0.04%群の雌で子宮癌の発生率に有意な増加を認めた。また、0.02%以上の群の雄にみられた精巣間細胞腫瘍の発生率は有意ではなかったが、死亡時期及び腫瘍発生時期で調整すると 0.02%以上の群で有意であった^{6,7)}。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.02、0.04、0.05%の濃度で餌に添加して 103 週間投与した結果、肝臓では 0.02%以上の群の雄及び 0.04%以上の群の雌で腺腫（腫瘍性結節）、腺腫（腫瘍性結節）+肝細胞癌、0.04%以上の群の雄及び 0.05%群の雌で肝細胞癌、甲状腺では 0.02%以上の群の雄及び 0.04%以上の群の雌で濾胞細胞癌、0.04%以上の群の雌雄で濾胞細胞腺腫、濾胞細胞腺腫+癌の発生率に有意な増加を認めた。しかし、0.02%以上の群の雄で白血病、白血病+リンパ腫、雌で乳腺の線維腺腫、0.05%群の雌で白血病+リンパ腫、下垂体腺腫、子宮内膜間質ポリープ、子宮内膜間質ポリープ+肉腫の発生率は有意に低かった^{5,26,27)}。甲状腺濾胞性腫瘍を認めたラットの脳下垂体では TSH 抗体陽性細胞の増加がみられ、脳下垂体-甲状腺系の変化が示唆されたが、脳下垂体-甲状腺系の恒常性障害は脳下垂体や甲状腺の腫瘍発生原因となることがあるため、甲状腺腫瘍についてはアンバランスなホルモンによる可能性が考えられた²⁷⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.015、0.03、0.08%の濃度で餌に添加して 103 週間投与した結果、0.015%以上の群の雌雄でハーダー腺腺腫、0.03%以上の群の雄で血管腫、0.08%群の雄で下垂体腺腫、雌で肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝細胞腺腫+癌、甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率に有意な増加を認めた。しかし、0.08%群の雄で肺胞/細気管支腺腫、肺胞/細気管支腺腫+癌、雌でリンパ腫、雌雄で悪性リンパ腫の発生率は有意に低かった^{5,26)}。

これらの結果から、本物質は Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウスの雌雄に対して発がん性を有すると NCI (1980) は結論した⁵⁾。

カリフォルニア州 EPA (1992) は、雄の Fischer 344 ラットの肝腫瘍の発生状況をもとに、スロープファクターを $0.14 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出した²⁸⁾。

一方、乳腺腫瘍を自然発生したマウス 4 匹及び肉腫を移植した Dilute Brown マウス 5 匹を 1 群とし、半数致死量の 1/4 量（本物質の場合 5 mg/匹）を 14 日間に 12 回強制経口投与して腫瘍の成長を調べた結果、本物質は乳腺腫瘍及び肉腫に対して成長阻害作用を示し、その作用は投与終了後も 2~3 週間持続した²⁹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られている。発がん性については動物実験で発がん性を示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は十分でなく、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性イ)及びウ)のラットの試験から得られた LOAEL 10 mg/kg/day (体重増加の抑制、ヘモグロビン濃度の減少、肝疾患)を LOAEL であるために 10 で除した 1.0 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	1.0 mg/kg/day	ラット
	公共用水域・淡水	0.00013 µg/kg/day 未満程度	0.00013 µg/kg/day 未満程度		

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに 0.00013 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 1.0 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 150,000 超となる。環境媒体から食物経路で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

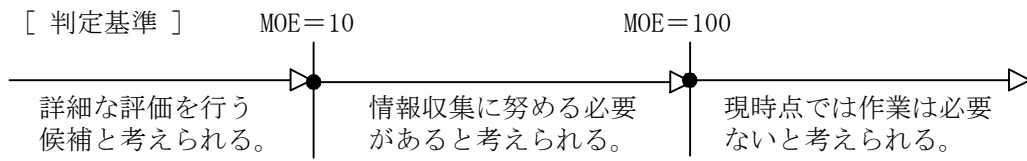
表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—
	室内空気	—	—		—

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、曝露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、本物質の平成 26 年度における環境中への総排出量は 0 t であり、本物質の蒸気圧の報告値には大きな違いがみられるものの、蒸気圧は高くはなく、大気中の半減期も数時間と短いことから、水域での検出例を考慮すると、大気中濃度が問題になることはないと考えられる。このため、本物質の一般環境大気からの曝露による健康リスクの評価に向けて吸入曝

露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると、表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	<3,750	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)-1
		○	3,900	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	1)
	○		21,700	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)-1
	○		28,100	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	1)
甲殻類	○		920	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	2)-2
	○		990	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)
魚類	○		>52,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値（太字）：採用可能な知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない、

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

影響内容

GRO (Growth)：生長（植物）、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡

毒性値の算出方法

RATE：生長速度から求める方法（速度法）

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

EUの試験方法 (C.3, Algal Inhibition test) に準拠して、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験が実施された²⁾¹。設定試験濃度は0(対照区)、3.75、7.5、15、30、60 mg/L (公比2.0) であった。試験培地には、pH7.49に調整したAAP培地が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の91~95%及び79~91%であった。毒性値の算出には設定濃度が用いられた。速度法による72時間半数影響濃度 (EC₅₀) は21,700 µg/L、72時間無影響濃度 (NOEC) は3,750 µg/L未満であった。

2) 甲殻類

米国EPAの試験方法と同等の方法 (EPA OPPTS 850.1010) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性毒性試験が実施された²⁾²。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は0 (対照区、助剤対照区)、0.15、0.31、0.62、1.25、2.5、5 mg/L (公比2) であった。試験溶液の調製にはジメチルホルムアミド (DMF) が助剤として用いられた。試験用水には、蒸留脱イオン水により硬度60 mg/L程度に希釈された地下水が用いられた。48時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき920 µg/Lであった。

3) 魚類

環境省¹⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について(化審法テストガイドライン)」(2006)に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式(24時間毎換水)で行われ、設定試験濃度は0(対照区)、5.7、10、18、32、57 mg/L(公比1.8)であった。試験用水には、硬度52 mg/L (CaCO₃換算)の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度(時間加重平均値)は<0.02(対照区)、5.14、9.34、16.5、29.0、52.0 mg/Lであり、換水前においても設定濃度の97~103%を維持していた。最高濃度区においても50%以上の死亡が見られず、96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき52,000 µg/L超とされた。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72時間 EC ₅₀ (生長阻害)	21,700 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48時間 LC ₅₀	920 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96時間 LC ₅₀	52,000 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3生物群(藻類、甲殻類及び魚類)について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値(甲殻類の920 µg/L)をアセスメント係数100で除することにより、急性毒性値に基づくPNEC値9.2 µg/Lが得られた。

慢性毒性値

藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* 72時間 NOEC (生長阻害) 3,750 µg/L 未満

アセスメント係数: 100 [1生物群(藻類)の信頼できる知見が得られたため]

得られた毒性値(藻類の3,750 µg/L 未満)をアセスメント係数100で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 37 µg/L 未満が得られた。

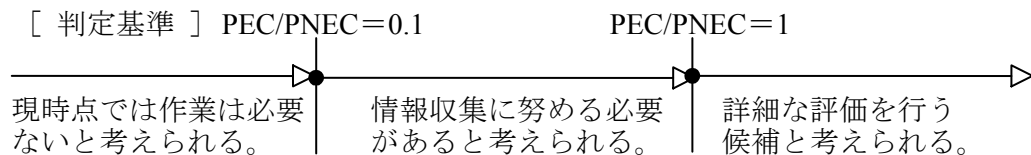
本物質の PNEC としては、確定値である甲殻類の急性毒性値から得られた 9.2 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0032 µg/L 未満程度 (2008)	0.0032 µg/L 未満程度 (2008)	9.2 µg/L	<0.0003
公共用水域・海水	概ね 0.0032 µg/L 未満 (2008)	概ね 0.0032 µg/L 未満 (2008)		<0.0003

注: 1) 水質中濃度の () の数値は測定年度を示す
2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で 0.0032 µg/L 未満程度、海水域では概ね 0.0032 µg/L 未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域で 0.0032 µg/L 未満程度、海水域では概ね 0.0032 µg/L 未満であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.0003 未満であり、本物質について現時点では作業の必要はないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) European Chemicals Agency : Information on Registered Substances, 4,4'-oxydianiline (<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>, 2016.6.3 現在).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 154.
- 4) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 99.
- 5) European Chemicals Agency : Information on Registered Substances, 4,4'-oxydianiline .
- 6) 環境省(2007) : 平成 18 年度 生態影響試験.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 8) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 11) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2016.6.29 現在).
- 12) 化学工業日報社(2007) : 15107 の化学商品 ; 化学工業日報社(2008) : 15308 の化学商品 ; 化学工業日報社(2009) : 15509 の化学商品 ; 化学工業日報社(2010) : 15710 の化学商品 ; 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品 ; 化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品 ; 化学工業日報社(2013) : 16313 の化学商品 ; 化学工業日報社(2014) : 16514 の化学商品 ; 化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品 ; 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品.
- 13) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回) (2008) : 参考資料 2 追加候補物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 14) 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品.

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2016) : 平成 26 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2016) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・

移動体)別の集計表 3-1 全国,

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h26kohyo/shukeikekka_csv.html, 2016.3.4 現在).

- 3) U.S. Environmental Protection Agency, EPI SuiteTMv.4.11.
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2010): 平成 20 年度化学物質環境実態調査.
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2011): 平成 22 年度化学物質環境実態調査.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Tanaka K, Ino T, Sawahata T, Marui S, Igaki H, Yashima H. (1985): Mutagenicity of *N*-acetyl and *N,N'*-diacetyl derivatives of 3 aromatic amines used as epoxy-resin hardeners. *Mutat Res.* 143: 11-15.
- 2) European Chemicals Agency: Registered substances. 4,4'-Oxydianiline. Basic toxicokinetics (1994). (<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>, 2016.12.12 現在).
- 3) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 4) Hayden DW, Wade GG, Handler AH. (1978): The goitrogenic effect of 4,4'-oxydianiline in rats and mice. *Vet Pathol.* 15: 649-662.
- 5) National Cancer Institute (1980): Bioassay of 4,4'-oxydianiline for possible carcinogenicity. CAS No. 101-80-4. NCI-CG-TR-205.
- 6) DuPont Co. (1978): Unpublished Data. Haskell Laboratory Report No. 294-78. Cited in: DuPont Co. (2005): Robust summary and test plan for 4,4'-oxydianiline.
- 7) Kaplan AM, Smith LW, Barnes JR, Stula EF. (1980): Long-term feeding study with 4,4'-oxydianiline (ODA) in rats. Nineteenth annual meeting. *Toxicol Appl Pharmacol Suppl.* A140.
- 8) Lapik AS, Makarenko AA, Zimina LN. (1968): Toxicologic characteristics of 4,4'-diaminodiphenyl ether. *Gig. Sanit.* 33: 137-138.
- 9) DuPont Co. (1982): Unpublished Data. Haskell Laboratory Report No. 411-82. Cited in: DuPont Co. (2005): Robust summary and test plan for 4,4'-oxydianiline.
- 10) DuPont Co. (2003): Unpublished Data. Haskell Laboratory Report No. DuPont-11358. Cited in: DuPont Co. (2005): Robust summary and test plan for 4,4'-oxydianiline.
- 11) Lavoie E, Tulley L, Fow E, Hoffmann D. (1979): Mutagenicity of aminophenyl and nitrophenyl ethers, sulfides, and disulfides. *Mutat Res.* 67: 123-131.
- 12) 林和夫,小池直子, 益頭尚典, 茂澤健一,坂場秀行,清水英佑(1987):Fluctuation test によるエポキシ樹脂硬化剤の変異原性についての検討.産業医学. 29:480-485.
- 13) 清水英佑,鈴木勇司,鈴木孝之,秋山巖,崎谷寿子,武村望. (1982):エポキシ樹脂硬化剤の変異原性について.産業医学. 24:498-503.
- 14) 清水英佑,竹村 望(1976):芳香族アミノおよびニトロ化合物の変異性と発がん性についての検討,産業医学. 18: 138-139.

- 15) Tennant RW, Stasiewicz S, Spalding JW. (1986): Comparison of multiple parameters of rodent carcinogenicity and *in vitro* genetic toxicity. *Environ Mutagen.* 8: 205-227.
- 16) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 11(Suppl 12): 1-157.
- 17) McGregor DB, Brown A, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ. (1988): Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 12: 85-154.
- 18) Gulati DK, Witt K, Anderson B, Zeiger E, Shelby MD. (1989): Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*. III: Results with 27 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 13: 133-193.
- 19) Mori H, Yoshimi N, Sugie S, Iwata H, Kawai K, Mashizu N, Shimizu H. (1988): Genotoxicity of epoxy resin hardeners in the hepatocyte primary culture/DNA repair test. *Mutat Res.* 204: 683-688.
- 20) Shelby MD, Erexson GL, Hook GJ, Tice RR. (1993): Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 21: 160-179.
- 21) Mirsalis JC, Tyson CK, Steinmetz KL, Loh EK, Hamilton CM, Bakke JP, Spalding JW. (1989): Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following *in vivo* treatment: testing of 24 compounds. *Environ Mol Mutagen.* 14: 155-164.
- 22) Foureman P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. (1994): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ Mol Mutagen.* 23: 208-227.
- 23) Griswold DP Jr, Casey AE, Weisburger EK, Weisburger JH, Schabel FM Jr. (1966): On the carcinogenicity of a single intragastric dose of hydrocarbons, nitrosamines, aromatic amines, dyes, coumarins, and miscellaneous chemicals in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Res.* 26: 619-625.
- 24) Griswold DP Jr, Casey AE, Weisburger EK, Weisburger JH. (1968): The carcinogenicity of multiple intragastric doses of aromatic and heterocyclic nitro or amino derivatives in young female Sprague-Dawley rats. *Cancer Res.* 28: 924-933.
- 25) Steinhoff D. (1977): Cancerogenic effect of 4,4'-diamino-diphenylether in rats. *Naturwissenschaften.* 64: 394. (in German).
- 26) Weisburger EK, Murthy AS, Lilja HS, Lamb JC 4th. (1984): Neoplastic response of F344 rats and B6C3F₁ mice to the polymer and dyestuff intermediates 4,4'-methylenebis(N,N-dimethyl)-benzenamine, 4,4'-oxydianiline, and 4,4'-methylenedianiline. *J Natl Cancer Inst.* 72: 1457-1463.
- 27) Murthy AS, Russfield AB, Snow GJ. (1985): Effect of 4,4'-oxydianiline on the thyroid and pituitary glands of F344 rats: a morphologic study with the use of the immunoperoxidase method. *J Natl Cancer Inst.* 74: 203-208.
- 28) California Environmental Protection Agency (1992): Exposed cancer potency values and proposed regulatory levels for certain proposition 65 carcinogens.

29) Boyland E. (1946): Experiments on the chemotherapy of cancer: 6. The effect of aromatic bases. Biochem J. 40: 55-58.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境省 (2007) : 平成 18 年度 生態影響試験
- 2) European Chemicals Agency : Information on Registered Substance, 4,4'-oxydianiline (<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>, 2016.6.10 現在)
 1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria (2003).
 2. Exp Key Short-term toxicity to aquatic invertebrates 001 (1986).