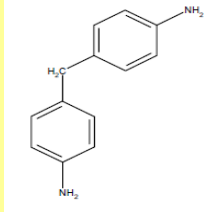
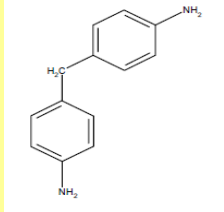


項目名	和訳結果(EU-RAR)	原文(EU-RAR)
-----	--------------	------------

1.01 物質情報

SUBSTANCE INFORMATION

CAS番号	101-77-9	101-77-9
物質名(日本語名)	4,4'-メチレンジアニリン	
物質名(英名)	Bis (4-aminophenyl)methane	Bis (4-aminophenyl)methane
別名等		
国内適用法令の番号		
国内適用法令物質名		
OECD/HPV名称	アニリン、4,4'-メチレンビスー	Aniline, 4,4'-methylenebis-
分子式	C ₁₃ H ₁₄ N ₂	C ₁₃ H ₁₄ N ₂
構造式		
備考	分子量: 198.3 g/mol	Molecular weight: 198.3 g/mol

1.02 安全性情報収集計画書/報告書作成者に関する情報

SPONSOR INFORMATION

機関名	OECD/HPVプログラム(SIAM10)により収集された情報。 (http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/)	OECD/HPV Program, SIDS Dossier, assessed at SIAM 10(15-17 March 2000) (http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/)
代表者名		
所在地及び連絡先		
担当者氏名		
担当者連絡先(住所)		
担当者連絡先(電話番号)		
担当者連絡先(メールアドレス)		
報告書作成日		
備考	スポンサー国:ドイツ	Sponsor Country: Germany

1.03 カテゴリー評価

DETAILS ON CHEMICAL CATEGORY

1.1 一般的な物質情報

GENERAL SUBSTANCE INFORMATION

物質のタイプ		
物質の色・におい・形状等の情報	無色～黄色、アミンに似た微臭、結晶性粉末	a colourless to yellowish crystalline powder with a faint amine-like odour
物理的状態(20°C、1013hPa)	結晶性粉末	Pure 4,4'-MDA is at 20 ° C and 1013 hPa a colourless to yellowish crystalline powder with a faint amine-like odour.
純度(重量/重量%)	≥ 98 % w/w	≥ 98 % w/w
出典		
備考		

1.2 不純物

IMPURITIES

CAS番号		
物質名称(IUPAC)		
国内適用法令の番号		
適用法令における名称		
含有率(%)		
出典	BUA, 1994	BUA, 1994
備考	工業用MDAは、トリアミン及び多核アミン(通称「ポリマー」)を様々な割合で含む異性体混合物の形を取っており、中間体として利用される。標準的な製剤は室温で液体であり、以下の成分を含む(BUA, 1994): 4,4'-MDA: 59- 61 % w/w *) MDA ポリマー: 約 36 % w/w 2,4'-MDA: 約 3.5 % w/w 2,2'-MDA: < 0.1 % w/w 水: < 300 ppm アニリン: < 100 ppm *)4,4'-MDAの含有量は製造方法によって異なるが、最も含有量の低いもので30～40%である。	Technical-grade MDA is used as an intermediate in the form of an isomer mixture with a varying content of tri- and polynuclear amines (so-called „polymers“). A typical standard product is liquid at room temperature and comprises the following (BUA, 1994): 4,4'-MDA: 59- 61 % w/w *) MDA polymers: approx. 36 % w/w 2,4'-MDA: approx. 3.5 % w/w 2,2'-MDA: < 0.1 % w/w water: < 300 ppm aniline: < 100 ppm *) Depending on the production process the content of 4,4'-MDA can vary, the minimum content produced has been 30- 40 %.

CAS番号		
物質名称(IUPAC)		
国内適用法令の番号		
適用法令における名称		
含有率(%)		
出典	BUA, 1994	BUA, 1994
備考	4,4'-MDAの純品も中間体として利用され、組成は以下の通りである(BUA, 1994)。 4,4'-MDA: ≥ 98 % w/w 2,4'-MDA 及び 2,2'-MDA: 最大 2 % w/w 4-アミノ-4'-メチルアミノジフェニルメタン: 微量 アニリン: 微量	Pure 4,4'-MDA is also used as an intermediate and has the following composition (BUA, 1994): 4,4'-MDA: ≥ 98 % w/w 2,4'-MDA and 2,2'-MDA: max. 2 % w/w 4-amino-4'-methylaninodiphenyl methane: traces aniline: traces

1.3 添加物
ADDITIVES

1.4 別名
SYNONYMS

物質名-1	4,4'-メチレンジアニリン	4,4'-Methylenedianiline
物質名-2	4,4'-ジアミノジフェニルメタン	4,4'-Diaminodiphenylmethane
物質名-3	4,4'-ジフェニルメタンジアミン	4,4'-Diphenylmethane diamine
物質名-4	4,4'-メチレンジベンゾールアミン	4,4'-Methylenedibenzolamine
物質名-5	4,4'-メチレンビスベンゼンアミン	4,4'-Methylenebisbenzeneamine
物質名-6	4-(4-アミノベンジル)アニリン	4-(4-Aminobenzyl)aniline
物質名-7	MDA	MDA
出典		
備考		

1.5 製造・輸入量
QUANTITY

製造・輸入量	MDAの加工産物であるMDI(メチレンジフェニルジイソシアネート)の西ヨーロッパでの製造量は、1993年に54万トンであった。これには、約43.2万トンのMDAが使用されたことになる。1980年のMDIの製造量及び加工量はそれぞれ26.7万トン、21.5万トンであり、ともに増加傾向にあることを示している(Frey, 1990; CEH, 1994)。	In Western Europe, 540,000 t MDI(Methylenediphenyldiisocyanate), the subsequent product of MDA, were manufactured in 1993. For this, in proportion about 432,000 t MDA were needed. The production and processing volumes have an increasing tendency. In 1980, 267,000 t MDI were produced and 215,000 t processed (Frey, 1990; CEH, 1994).
報告年		
出典		
備考		

製造・輸入量	EUの総輸出入量に関する情報は無い。	There are no informations about the total EU export and import volumes.
報告年		
出典		
備考		

1.6 用途情報
USE PATTERN

訳者注: 以下は、原本では2. GENERAL INFORMATION ON EXPOSUREの項に記載されているが、用途に関する記載であるためここに記載した。

主な用途情報	MDA(工業用)の総生産量の98%以上が、メチレンジフェニルジイソシアネート(MDI)の製造用中間体(UC=33, IC=3)として、しかも専ら同一施設で使用されている(BUA, 1994)。MDIはポリウレタンの加工原料として、西ヨーロッパでおよそ1,000の事業者によって使用されている(Frey, 1990)。	More than 98% of the total production volume of MDA, i.e. the technical-grade MDA, are used as an intermediate (UC = 33, IC = 3) for the production of Methylenediphenyldiisocyanate (MDI), exclusively at the same site (BUA, 1994). MDI is further processed to polyurethanes by almost 1000 users in Western Europe (Frey, 1990).
工業的用途		
用途分類		
出典		
備考		

主な用途情報	MDAの上記以外の用途として: ・エポキシ樹脂用硬化剤(UC=55, IC=11) ・接着剤に含まれる硬化剤(UC=2, IC=11) ・高性能ポリマーの製造中間体(UC=33, IC=11)(Ciba UK, IUCLID) ・4,4'-メチレンビス(シクロヘキサミン)の加工原料(UC=33, IC=3)(BASF, 1992a)。 これらのMDI以外の用途での使用量は、最大4,000トン/年と推定される(APME, 1995)。 実質的に、MDAを化学変換せずに直接使用するような用途はない(BUA, 1994)。	Further uses of MDA are: ・ hardener for epoxy resins (UC = 55, IC = 11) ・ hardener in adhesives (UC = 2, IC = 11) ・ intermediate in the manufacture of high-performance polymers (UC = 33, IC = 11) (Ciba UK, IUCLID) ・ processing to 4,4'-Methylenebis(cyclohexaneamine) (UC = 33, IC = 3) (BASF, 1992 a). The amount for these non-MDI uses is estimated to be maximum 4000 t/a (APME 1995). Actually there are no direct uses without chemical transformation (BUA, 1994).
工業的用途		
用途分類		
出典		
備考		

主な用途情報	デンマークでは175トン/年(デンマーク製品登録; 1995)、ノルウェーでは21トン/年(ノルウェー製品登録; 1995)、スウェーデンでは7トン/年(スウェーデン製品登録; 1992)が硬化剤、接着剤、塗料、ラッカー及びニスに使用されている。	In Denmark, 175 t/a are used in hardeners, adhesives, paint, lacquers and varnishes (Danish Product Register; 1995). 21 t/a are used in Norway (Norwegian Product Register; 1995) and 7 t/a in Sweden (Swedish Product Registry; 1992) in the same use categories.
工業的用途		
用途分類		
出典		
備考		

1.7 環境および人への暴露情報
SOURCES OF EXPOSURE

暴露に関する情報	これまでに得られている情報からは、特定の化学条件下(還元開裂)では、新たな届出物質Cartasol YellowからMDAが非意図的に放出される可能性が示唆されている。EU外からEU市場へのCartasol Yellowの輸入量は年間10トン以上である。同物質は、紙、皮革、筆記用インク、繊維用の染料として使用される。これ以外に、同物質の用途や、用途別のMDA放出率に関する定量的情報は得られていない。	There are information available, that from the notified new substance Cartasol Yellow under special chemical conditions (reductive cleavage) MDA may be liberated unintentionally. The quantity of the substance imported to the EU market from a Non-EU country amounts more than 10 tones/year. This substance may be used as a dye for paper, leather, writing inks, and textiles. No further quantitative information on the use of the substance nor on the liberation rate of MDA for the different applications is available.
出典		
備考		

暴露に関する情報	<p>アゾ染料 (MDA系)からは、体内の還元的条件下でアミン成分が非意図的に放出される可能性があるため、労働者全般について、同染料の摂取に関して考慮する必要がある。</p> <p>環境リスク評価については、MDAの放出は無視できる量であると推定された。</p>	<p>For workers in general the uptake of azodyes (based on MDA) has to be considered because the amine component could be unintentionally released by reductive conditions in the body.</p> <p>Concerning the environmental risk assessment the possibly released amounts of MDA are estimated to be negligible.</p>
出典		

暴露に関する情報	<p>環境への放出</p> <p>MDAは、塩酸の存在下、ホルムアルデヒドとアニリンとの反応により合成される。この縮合反応は、バッチ式反応器にて実施されるか、連続的プロセスとして実施され、反応生成物としてジアミノ化合物及びポリアミノ化合物の混合物が得られる。この反応生成物を過剰量の苛性ソーダで中和して静置すると、二相の混合物が得られる。このうち有機相を分離し、熱湯で洗浄後、蒸留する。回収した水は、洗浄工程での洗浄水として再利用され、未反応のアニリンは縮合反応工程で再利用される。一方、中和後の水相は、粗MDAの洗浄工程で用いた洗浄水と合わせてアニリンで洗浄され、溶解しているMDAが除去される。残った水相はさらに蒸留してアニリンを除去した後、下水管へ排水される (HMSO、1995)。洗浄水の量及びアニリン/水でのMDAの分配係数が不明なため、ここから排出量を算定することは出来ない。</p>	<p>Releases into the environment</p> <p>MDA is synthesized by reaction of formaldehyde and aniline in the presence of hydrochloric acid. The condensation reaction may be carried out in a batch reactor or, alternatively, as a continuous process. The reaction product is a mixture of diamino and polyamino compounds. It is neutralised with an excess of caustic soda and allowed to settle into a two layer mixture. The organic layer is separated, washed with hot water and distilled. The water recovered is recycled to provide the wash water for the washing stage. Unreacted aniline is recycled to the condensation reaction stage. The aqueous layer produced after neutralisation is combined with the aqueous washings from the crude MDA washing stage. This mixture is then washed with aniline to remove dissolved MDA. The remaining aqueous layer is distilled to remove aniline and then discharged into the sewer (HMSO, 1995). As the volume of the wash water and the partitioning of MDA in aniline/water is not known, the emissions can not be estimated on this basis.</p>
	<p>中和工程後、水相はMDAで飽和される。ポリアミンはジアミンよりもかなり溶解度が低く(4,4'-MDA: 1.25 g/l、3-core-MDA: 42.5 mg/l; 2.6.1参照、訳者注)、また同相が排水されるのはアニリン処理を経た後であることから、ポリアミンの排出量はジアミンの排出量よりもかなり少ないと考えられる。この廃水を監視した場合、検出されるのは常に4,4'-MDAのみとなる。ポリアミンが総排出量を大幅に増大させるとは考えにくいことから、暴露評価におけるポリアミンの排出の重要性は低いと考えられる。</p>	<p>After the neutralisation step, the water phase is saturated with MDA. As the polyamines are substantially less soluble than the diamine (4,4'-MDA: 1.25 g/l; 3-core-MDA: 42.5 mg/l; cf. 1.3), and this phase is finally discharged after aniline treatment, it can be concluded that polyamines are emitted in much lower amounts than diamines. If the waste water is monitored, always the 4,4'-MDA is detected only. It is unlikely that the polyamines will significantly raise the total emissions. Therefore, the emissions of polyamines are of less importance in the exposure assessment.</p>
	<p>MDAの98%以上がホスゲンとの反応を通じてメチレンジフェニルジイソシアネート (MDI) へと加工される。製品の品質低下を防ぐ観点から、洗浄水は出来る限り使用しないよう徹底されていることから、水中への放出量は少ないと予想される (HMSO、1995; Gilbert International Isocyanates、1996)。</p>	<p>More than 98% of the MDA are processed to methylenediphenyldiisocyanate (MDI) by reaction with phosgene. Releases to water are expected to be not significant, since any application of cleaning water is scrupulously avoided to prevent deleterious effects on product quality (HMSO, 1995; Gilbert International Isocyanates, 1996).</p>
	<p>製造されたMDAのうち、最大4000トン/年がMDI合成以外の用途で販売、使用されている (APME、1995)。</p>	<p>Maximum 4000 t/a of the produced MDA are sold and used for other applications than MDI synthesis (APME 1995).</p>
	<p>MDAの製造及びMDIへの加工中の大気中への放出は、環境リスク評価において重要でないと考えられる。</p>	<p>The releases into the atmosphere during production of MDA and processing to MDI are expected to be not significant for the environmental risk assessment.</p>
	<p>特定の条件下では、MDIの加水分解によりMDAが形成される場合がある。ただし、同反応はMDIと水との混合割合によって左右される。純粋なイソシアネートを水中に注入した場合の主な生成物はポリ尿素であるが、少量のMDIを大過剰の水と混合した場合はMDAが形成される (Hirzy、1985)。これらの結果は、Gilbert International Isocyanates (1996) によって確認されている。いずれせよ、MDIと水とがどのように反応するかは、反応条件によって異なってくる。一般に、ジイソシアネートを水に注入した場合は、主な生成物はポリ尿素であり、MDIはほとんどあるいはまったく検出されない。少量のMDIを大過剰の水と激しく混合攪拌した場合のみ、MDAが有意な量で形成されるが、必然的にその濃度は極めて低くなる (Gilbert International Isocyanates、1996)。ポリ尿素は装置に悪影響を及ぼすため、工業工程での洗浄水の使用は避けられている。</p>	<p>MDA can be formed by hydrolysis of MDI under certain conditions. However, this reaction is depending on the ratio of MDI/water mixing: If the pure isocyanate is spilled into water, polyurea is formed as the main product, while with small MDI amounts mixed with a great excess of water MDA will be formed (Hirzy, 1985). These results are confirmed by Gilbert International Isocyanates (1996): In any case the course of reaction of MDI with water depends on the reaction conditions. Generally if the diisocyanate is spilled into water polyurea is formed as the main product with no detectable or only trace amounts of MDA. Only when small amounts of MDI are vigorously mixed with a great excess of water is MDA formed in significant yield, and then of necessity at very low concentrations (Gilbert International Isocyanates, 1996). As polyurea would cause deleterious effects on the equipment, any application of cleaning water is avoided at the technical processes.</p>
	<p>それ以降の (MDI合成以外の) 用途に際しての大気中へのMDAの放出はほとんどない。</p>	<p>Releases of MDA into the atmosphere during the further (non-MDI) uses do not occur in significant amounts.</p>
	<p>ポリマー製品の使用あるいは廃棄時に、ポリウレタンやエポキシ基質中で化学反応したMDAやMDI (加水分解後) が拡散放出する可能性がある。微量の残存モノマーが移行や浸出によって放出される可能性がある。</p>	<p>Diffuse releases can occur from MDA or MDI (after hydrolysis) chemically reacted in polyurethane or epoxy matrices during use and disposal of polymer products. Trace amounts of residual monomers may be released via migration and leaching.</p>
出典		
備考		

訳者注: 原文では1.3)であるが、本編では2.6.1に掲載している。

(訳者注: 原文の「3.1 Environmental exposure」の内容のうち、「3.1.1 General discussion b) Degradation c) Distribution」は、本編「3. 環境運命と経路」の各項目に入力し、その他の部分は以下にまとめて入力。)

暴露に関する情報	<p>水コンパートメント</p> <p>水圏に対する利用できるモニタリングデータはない。</p>	<p>Aquatic compartment</p> <p>There are no monitoring data for the hydrosphere available.</p>
----------	---	--

	<p>Clocal の算定 / 一般的アプローチ: 製造及び加工</p> <p>「新規物質及び既存物質に関する技術指針」では、製造時の中間体の地表水への放出に関する一般的な暴露シナリオを提示している。このシナリオでは、MDAは排出係数0.3%で下水中に放出され、その後、廃水処理場(wwpt)で浄化される(SIMPLETREATモデルによる除去率41%)と想定している。大規模な製造施設ではMDAの全生産量または大部分がMDIに加工される。この反応での放出は予想されない(1.7 環境への放出 参照 訳者注)。</p> <p>55% MDAの1施設当たりの最大年間生産量を110,000 トンとして、TGDモデルにより以下のとおりClocal値を算出した:</p> <p>工業用MDAの製造量: 110,000 トン/年 4,4'-MDA含有率 55% ⇒ 60,500 トン/年 廃水への放出 (0.3%): 182 トン/年 廃水処理場による除去 (41%): 水圏への放出 = 107 トン/年 年間300日の製造: 水圏への放出 = 357 kg/日 河川流量 60 m³/s: Clocal = 69 μg/l</p>	<p>Estimation of Clocal / Generic approach: production and processing</p> <p>In the Technical Guidance Documents for New and Existing Substances, a generic exposure scenario for the release of intermediates into surface water during production is proposed. A release factor of 0.3% into the sewage and subsequent purification in a wwpt (41% elimination according to SIMPLETREAT) is assumed. At the largest sites the total production volume or the major part is processed to MDI. For this reaction no releases are expected (cf. 3.1.1).</p> <p>Using the highest single production quantity of yearly 110,000 t 55% MDA, the Clocal is estimated according to the TGD model:</p> <p>production volume of technical grade MDA: 110,000 t/a content 55% 4,4'-MDA ⇒ 60,500 t/a release into waste water (0.3%): 182 t/a elimination in stp (41%): release into hydrosphere = 107 t/a production during 300 d/a: release into hydrosphere = 357 kg/d river flow 60 m³/s: Clocal = 69 μg/l</p>																																																																																
	<p>Clocalの算定 / 施設固有アプローチ: 製造及び加工</p> <p>MDAの各製造・加工施設は特定可能であるため、MDA製造時及びMDIへの加工時のMDA排出は点源からの排出として評価する必要がある。</p> <p>すべての製造施設について、廃水を介したMDA排出に関する有効なデータが得られている。放流水中濃度及び下水流量からMDA排出量を算出した。</p> <p>Clocalの計算には、河川中での廃水の希釈が以下のとおり考慮される:</p> <p>Clocal = Ceff / D ここで D = Qriver / Qww</p> <p>Ceff: 廃水処理場放流水濃度。測定値の場合は、常に4,4'- MDAに基づくものである。</p> <p>D: 希釈係数 Qww: 下水流量 Qriver: 河川流量</p>	<p>Estimation of Clocal / Site-specific approach: production and processing</p> <p>The MDA emissions during production and processing to MDI have to be assessed as point source emissions as the single production/processing sites are identifiable.</p> <p>Valid data about the discharges via waste water are available for all production sites. The emission amounts are calculated from the effluent concentrations and the sewage flows.</p> <p>For calculating of the Clocal, the dilution of the waste water in the river is considered according to</p> <p>Clocal = Ceff / D with D = Qriver / Qww</p> <p>Ceff: concentration in wwpt effluent. If measurements are available, they are always related to 4,4'- MDA.</p> <p>D: dilution factor Qww: sewage flow Qriver: river flow</p>																																																																																
	<p>以下の表に、算定した排出量、Clocals 及び河川または河口に局所化されているこれらの場所の個別データを要約している:</p> <table><tr><th>企業</th><th>個別データ</th><th>Clocal [μ g/l]</th><th>排出量 [kg/年]</th></tr><tr><td>A</td><td>放流濃度、下水と河川流量</td><td>8.0.10⁻³</td><td>60</td></tr><tr><td>B</td><td>放流濃度、下水と河川流量</td><td>2.7.10⁻³</td><td>75</td></tr><tr><td>C</td><td>放流濃度、下水と河川流量</td><td>0.40</td><td>14</td></tr><tr><td>D</td><td>加工中止</td><td></td><td></td></tr><tr><td>E</td><td>放流濃度 (平均と90%タイル)、下水と河川流量</td><td>0.11</td><td>360</td></tr><tr><td>F</td><td>放流濃度、下水と河川流量</td><td>0.088</td><td>76</td></tr><tr><td>H</td><td>放流濃度、下水と河川流量</td><td>0.23</td><td>110</td></tr><tr><td>I</td><td>放流濃度、下水と河川流量</td><td>0.02</td><td>38</td></tr><tr><td>N</td><td>製造中止</td><td></td><td></td></tr></table>	企業	個別データ	Clocal [μ g/l]	排出量 [kg/年]	A	放流濃度、下水と河川流量	8.0.10 ⁻³	60	B	放流濃度、下水と河川流量	2.7.10 ⁻³	75	C	放流濃度、下水と河川流量	0.40	14	D	加工中止			E	放流濃度 (平均と90%タイル)、下水と河川流量	0.11	360	F	放流濃度、下水と河川流量	0.088	76	H	放流濃度、下水と河川流量	0.23	110	I	放流濃度、下水と河川流量	0.02	38	N	製造中止			<p>In the following table, the estimated emissions, Clocals and underlying specific data of these sites which are localized at rivers or river mouths are summarized:</p> <table><tr><th>Company</th><th>Specific Data</th><th>Clocal [μ g/l]</th><th>Emission [kg/a]</th></tr><tr><td>A</td><td>effluent concentration, sewage and river flow</td><td>8.0.10⁻³</td><td>60</td></tr><tr><td>B</td><td>effluent concentration, sewage and river flow</td><td>2.7.10⁻³</td><td>75</td></tr><tr><td>C</td><td>effluent concentration, sewage and river flow</td><td>0.40</td><td>14</td></tr><tr><td>D</td><td>processing stopped</td><td></td><td></td></tr><tr><td>E</td><td>effluent concentration (mean and 90%ile), sewage and river flow</td><td>0.11</td><td>360</td></tr><tr><td>F</td><td>effluent concentration, sewage and river flow</td><td>0.088</td><td>76</td></tr><tr><td>H</td><td>effluent concentration, sewage and river flow</td><td>0.23</td><td>110</td></tr><tr><td>I</td><td>effluent concentration, sewage and river flow</td><td>0.02</td><td>38</td></tr><tr><td>N</td><td>production stopped</td><td></td><td></td></tr></table>	Company	Specific Data	Clocal [μ g/l]	Emission [kg/a]	A	effluent concentration, sewage and river flow	8.0.10 ⁻³	60	B	effluent concentration, sewage and river flow	2.7.10 ⁻³	75	C	effluent concentration, sewage and river flow	0.40	14	D	processing stopped			E	effluent concentration (mean and 90%ile), sewage and river flow	0.11	360	F	effluent concentration, sewage and river flow	0.088	76	H	effluent concentration, sewage and river flow	0.23	110	I	effluent concentration, sewage and river flow	0.02	38	N	production stopped		
企業	個別データ	Clocal [μ g/l]	排出量 [kg/年]																																																																															
A	放流濃度、下水と河川流量	8.0.10 ⁻³	60																																																																															
B	放流濃度、下水と河川流量	2.7.10 ⁻³	75																																																																															
C	放流濃度、下水と河川流量	0.40	14																																																																															
D	加工中止																																																																																	
E	放流濃度 (平均と90%タイル)、下水と河川流量	0.11	360																																																																															
F	放流濃度、下水と河川流量	0.088	76																																																																															
H	放流濃度、下水と河川流量	0.23	110																																																																															
I	放流濃度、下水と河川流量	0.02	38																																																																															
N	製造中止																																																																																	
Company	Specific Data	Clocal [μ g/l]	Emission [kg/a]																																																																															
A	effluent concentration, sewage and river flow	8.0.10 ⁻³	60																																																																															
B	effluent concentration, sewage and river flow	2.7.10 ⁻³	75																																																																															
C	effluent concentration, sewage and river flow	0.40	14																																																																															
D	processing stopped																																																																																	
E	effluent concentration (mean and 90%ile), sewage and river flow	0.11	360																																																																															
F	effluent concentration, sewage and river flow	0.088	76																																																																															
H	effluent concentration, sewage and river flow	0.23	110																																																																															
I	effluent concentration, sewage and river flow	0.02	38																																																																															
N	production stopped																																																																																	
	<p>2ないし3施設からの放流水が流入する河川が2つある。このため、環境中濃度は1施設当たりの排出量から算出したClocal値よりも高くなる。このうち1つ目の河川沿いには施設Fと施設Hが隣接しているため、最悪の予測に基づいてClocal値を上乗せしている。2つ目の河川沿いには施設Aと施設Eが隣接しており、施設Cはこの小支流沿いにある。施設Cの排出量 (14 kg/年) は施設A (60 kg/年) 及び施設E (360 kg/年) に比べ少ないことから、暴露量の過剰評価を避けるために施設A及びEのClocal値のみを上乗せしている。</p> <table><tr><th>施設</th><th>Σ Clocal [μ g/l]</th></tr><tr><td>F, H</td><td>0.32</td></tr><tr><td>A, E</td><td>0.12</td></tr></table>	施設	Σ Clocal [μ g/l]	F, H	0.32	A, E	0.12	<p>There are two rivers which receive the effluents from 2 resp. 3 sites. This can lead to environmental concentrations which are higher than the Clocal figures calculated from single site emissions. At the first river, sites F and H are in close vicinity, so the Clocal figures are added as a worst case approach. At the second river, sites A and E are vicinal, and site C is located at a small tributary. As the emission volume of site C (14 kg/a) is relatively small compared with 60 (A) and 360 kg/a (E), only the Clocals of the sites A and E are added in order to prevent an overestimation of the exposure:</p> <table><tr><th>Sites</th><th>Σ Clocal [μ g/l]</th></tr><tr><td>F, H</td><td>0.32</td></tr><tr><td>A, E</td><td>0.12</td></tr></table>	Sites	Σ Clocal [μ g/l]	F, H	0.32	A, E	0.12																																																																				
施設	Σ Clocal [μ g/l]																																																																																	
F, H	0.32																																																																																	
A, E	0.12																																																																																	
Sites	Σ Clocal [μ g/l]																																																																																	
F, H	0.32																																																																																	
A, E	0.12																																																																																	

	<p>また、5つのMDA製造施設が海に面しており、廃水は河口域に排出される。これらのデータを以下の表に要約する:</p> <table><tr><th>企業</th><th>個別データ</th><th>Clocal [$\mu\text{g/l}$]</th><th>排出量 [kg/年]</th></tr><tr><td>G</td><td>放流濃度、下水流量、処理場なし</td><td>1.0</td><td>51</td></tr><tr><td>J</td><td>放流濃度、下水流量</td><td>0.047</td><td>144</td></tr><tr><td>K</td><td>放流濃度、下水流量</td><td>1.0</td><td>1,870</td></tr><tr><td>L</td><td>製造中止</td><td></td><td></td></tr><tr><td>M</td><td>放流濃度、下水流量</td><td>1.0</td><td>29</td></tr></table> <p>製造期間中の全 4,4'-MDA 排出量は、2,830 kg/年と算出される。</p>	企業	個別データ	Clocal [$\mu\text{g/l}$]	排出量 [kg/年]	G	放流濃度、下水流量、処理場なし	1.0	51	J	放流濃度、下水流量	0.047	144	K	放流濃度、下水流量	1.0	1,870	L	製造中止			M	放流濃度、下水流量	1.0	29	<p>5 MDA producers are located at the sea, the waste waters are emitted into the estuary. In the following table, these data are summarized:</p> <table><tr><th>Company</th><th>specific data</th><th>Clocal [$\mu\text{g/l}$]</th><th>Emission [kg/a]</th></tr><tr><td>G</td><td>effluent concentration, sewage flow, no wwtp</td><td>1.0</td><td>51</td></tr><tr><td>J</td><td>effluent concentration, sewage flow</td><td>0.047</td><td>144</td></tr><tr><td>K</td><td>effluent concentration, sewage flow</td><td>1.0</td><td>1,870</td></tr><tr><td>L</td><td>production stopped</td><td></td><td></td></tr><tr><td>M</td><td>effluent concentration, sewage flow</td><td>1.0</td><td>29</td></tr></table> <p>The total 4,4'-MDA emission volume during production is calculated to 2,830 kg/a.</p>	Company	specific data	Clocal [$\mu\text{g/l}$]	Emission [kg/a]	G	effluent concentration, sewage flow, no wwtp	1.0	51	J	effluent concentration, sewage flow	0.047	144	K	effluent concentration, sewage flow	1.0	1,870	L	production stopped			M	effluent concentration, sewage flow	1.0	29
企業	個別データ	Clocal [$\mu\text{g/l}$]	排出量 [kg/年]																																															
G	放流濃度、下水流量、処理場なし	1.0	51																																															
J	放流濃度、下水流量	0.047	144																																															
K	放流濃度、下水流量	1.0	1,870																																															
L	製造中止																																																	
M	放流濃度、下水流量	1.0	29																																															
Company	specific data	Clocal [$\mu\text{g/l}$]	Emission [kg/a]																																															
G	effluent concentration, sewage flow, no wwtp	1.0	51																																															
J	effluent concentration, sewage flow	0.047	144																																															
K	effluent concentration, sewage flow	1.0	1,870																																															
L	production stopped																																																	
M	effluent concentration, sewage flow	1.0	29																																															
	<p>備考:</p> <p><u>企業 G:</u> 深度20 mの沿岸から廃水管の端までの距離は2,000 mである。現地の規制当局は希釈係数1:1,400を承認しているが、この値がどのように算出されたものであるかは不明である。入手可能な情報を検討した結果、初期段階の希釈係数としては100が適切であると考えられる。</p> <p><u>企業 J:</u> 廃水処理場の放流水は冷却水流に流され、海へ流入する前にこの冷却水流中で105倍に希釈される。Clocal値の算出では、さらに海水での希釈(希釈係数1:10)を考慮している。</p>	<p>Remarks:</p> <p><u>Company G:</u> The end of the sewage pipe is in a distance of 2,000 m from the coast in a depth of 20 m. The local authority accepted a dilution factor of 1:1,400, however it is unknown how this value was derived. Considering the available information a dilution factor of 100 seems to be appropriate for an initial step.</p> <p><u>Company J:</u> The wwtp effluent is added to a cooling water stream where it is diluted 1:105 before entering the sea. For the Clocal calculation a further dilution with seawater of 1:10 is considered.</p>																																																
	<p><u>企業 K:</u> この廃水は、海につながり海水を含む工業用港に排出される。この港とこれに接続する運河での8回の測定によるMDA濃度は検出限界の1 $\mu\text{g/l}$未満であったため、これをClocal値として採用した。算出モデル(潮の干満を考慮)での算出の結果、希釈係数は運河への流入距離が7 mの場合1:10、500 mで1:100、8,000 mで1:5,000となる。</p> <p><u>企業 M:</u> 廃水管の端は深度18 mの場所に位置する。入手可能な情報を検討した結果、初期段階の希釈係数としては100が適切であると考えられる。</p>	<p><u>Company K:</u> The waste water is emitted into an industrial harbour which contains seawater and which has an open connection to the sea. In 8 measurements, the MDA concentration in the harbour and the connected canal was below the detection limit of 1 $\mu\text{g/l}$ which is chosen as Clocal. A model calculation (which considers the tides) results in dilution factors of 1:10 after 7 m canal length, 1:100 after 500 m and 1:5,000 after 8,000 m.</p> <p><u>Company M:</u> The end of the sewage pipe is in a depth of 18 m. Considering the available information a dilution factor of 100 seems to be appropriate for an initial step.</p>																																																
	<p><u>ポリウレタン製造におけるMDIの使用からの放出</u> 特定の条件下では、MDIの加水分解によりMDAが形成される場合があるため(1.7 環境への放出参照 訳者注)、MDIへの加工時(ポリウレタン製造時など)にMDAが放出されるのではないかと懸念が生じる。</p> <p>しかし、MDIによるポリウレタンの製造は基本的に無水工程であるため、微量のMDAが混入する廃水をもたらしことはない。また、ウレタンフォーム(PUR)製品は「洗浄」されない。一般に、設備の洗浄は主に、機械類から水を選けるためサンドブラストや有機溶剤を用いた機械的手順により行う。場合によっては、おそらく界面活性剤を含む温水での洗浄も想定される。この温水はMDIと接触しないが、高分子化合物であるポリウレタン及びポリウレアとは接触する。これらの高分子材料の加水分解によりMDAが形成されることはない。</p>	<p><u>Releases from use of MDI in polyurethane manufacturing</u> As MDA can be formed by hydrolysis of MDI under certain conditions (cf. 3.1.1.b), there is the question if there are MDA releases during MDI processing, e.g. during polyurethane production.</p> <p>Production of polyurethanes on a MDI-basis is essentially an anhydrous process not leading to waste waters that could be contaminated with traces of MDA. Also, PUR-products are not "washed". Generally, equipment cleaning is done predominantly using mechanical procedures, e.g. sand blasting or organic solvents in order to exclude any water from the machinery. Occasionally, sometimes may be cleaned with hot water, possibly containing tensides. This water will not be in contact with MDI, but with polymeric polyurethanes and polyureas, instead. These polymeric materials are not sources of MDA from hydrolysis.</p>																																																
	<p>汚れやオイル、染み、汚染などを除去するための作業所での洗浄には常に水(及び界面活性剤)が使用される。これらの染みや汚れがポリウレタンまたはポリウレアである可能性はあるが、通常MDIではない。作業所に未反応のMDAが存在していた場合でも、洗浄水に含まれる検出可能なMDAはppm単位の微量(局所で約10 ppmまで)であると考えられる。Hirzy (1985)は洗浄水経由で放出されるMDA量を、製造されるウレタンフォーム1トンあたり5 gと推定している。上記の説明に鑑みて、この値は今日の製造単位には当てはまらず、ポリウレタン製造施設から水コンパートメントへMDAが排出するケースは少ないと思われる。その場合にも、MDAの濃度及び絶対量とも無視できる程度(洗浄水中での希釈により、1 $\mu\text{g/l}$未満の微量が時折検出される程度)であると考えられる。</p>	<p>Work area washdowns are always done with water (and tensides) to remove dirt, oil, spots and stains. Again, these spots and stains may be polyurethanes or polyureas, but normally not MDI. In case there was unreacted MDI in the work area, the washdowns may contain detectable amounts of MDA in the lower ppm range (up to approximately 10 ppm, locally). Hirzy (1985) estimated the amount of MDA emitted via wash water to be 5 g/t PUR produced. In the light of explanations above this figure appears not to be applicable to today's production units. Instead, emissions of MDA from polyurethane manufacturing sites into the aquatic compartment may occur in a small number of cases. However, both their concentrations and their absolute masses can reasonably be considered as being negligible (i.e. occasionally occurring traces, certainly lower than 1 $\mu\text{g/l}$, due to the dilution in the wash water).</p>																																																
	<p><u>その他の用途からの放出(エポキシ硬化剤、接着剤用硬化剤、ポリマー用中間体)</u> この用途カテゴリーでは、純粋な4,4'-MDAが優先的に使用される。使用量は4000 トン/年と推定された。</p>	<p><u>Releases from further uses (epoxy hardener, hardener in adhesives, intermediate for polymers)</u> In this use categories, pure 4,4'-MDA is used in preference. The use amount was estimated to be 4000 t/a.</p>																																																

	<p>このカテゴリーでは一般に乾式工程が使用される。上記のいずれかの用途に使用されるシステム中にごく微量であっても水分が含まれていると、性能の低下が必至となる。これらの大半の用途では完全に「100%固形」のシステム、すなわち樹脂、硬化剤、粘度調整剤、賦形剤などが使用される。場合によっては（積層システムや表面塗装システムなど）、粘度を低下させるために有機溶剤が加えられることもあるが、この場合の溶剤としても水はまったく適していない。さらに、これらのシステムの加工に使用される器具（鋳型、マンドレルなど）を使用後に水で洗浄することはできない（水は加工されるシステムに作用しない溶剤であるため）。洗浄には常に有機溶剤が使用される。これらの溶剤は使用後に回収され、使用した溶剤を再生するためにリサイクルされるか、あるいは「最新式の」焼却炉で焼却処分される。以上のとおり、エポキシ樹脂の硬化剤としてのMDAのすべての用途では、技術上の理由から完全に無水工程とする必要がある。上述の条件や推論はまた、MDAをポリウレタンの共反応物として使用する場合や、ポリイミド・ビスマレイミドに使用する場合にも適用される（APME, 1995）。</p>	<p>Generally, dry processes are used. The presence of even trace amounts of water in systems used for any of the applications would inevitably impair performance. In the majority of the applications, totally “100% solids” systems are used, i.e. resin, hardener, viscosity modifier, fillers etc. In some cases (e.g. laminating and surface coating systems), organic solvents may be added in order to reduce viscosity. Water is totally unsuitable as a solvent in this cases. Similarly, equipment used in the processing of such systems (e.g. moulds, mandrels) can not be cleaned after use with water, because water is an ineffective solvent for the systems being processed. Cleaning is always performed with organic solvents, which are then collected and either recycled to recover used solvent, or burned in a “state of the art” incinerator. Thus in summary, all uses of MDA as a hardener for epoxy resins must for technical reasons be totally non-aqueous. The above conditions/reasoning also applies to the use of MDA as a coreactant for polyurethanes, and use in polyimides/bismaleimide (APME, 1995).</p>																																																																																				
	<p>これらの用途から水圏へ大量のMDAが放出されることは予想されないため、PECの算出は不要である。</p>	<p>As significant MDA releases into the hydrosphere from these uses are not expected, the calculation of a PEC is not necessary.</p>																																																																																				
	<p>ポリウレタン及びエポキシ樹脂からの放出 ポリウレタン及びエポキシ樹脂からの未反応MDAの溶出に関して、数件の試験が実施されている。ポリウレタンを47～48℃の温水中で抽出した試験では、2週間～6か月後でもMDAが検出されなかった。また、ポリウレタンフィルムをオートクレープ処理した試験では、溶出水中に最高で24 μg/lのMDAが検出された。しかし、抽出されたMDAはオートクレープによる熱処理時に形成されたものであった（Ernes & Hanshumaker, 1983）。</p> <p>MDAで硬化したエポキシ樹脂を用いた溶出試験では、0.11 μg/dm²までの量のMDAが定量された（Baumann & Marek, 1980）。エポキシ樹脂で加工した樽に接触する種々のワイン関連製品において、エポキシ1 kg当たり7.6 mgまでのMDAが溶出された（Larroque, 1988）。溶出されたMDAはこのように少量であるため、深刻な環境汚染源とはならない。</p>	<p>Releases from polyurethanes and epoxy resins Several tests on migration of unreacted MDA from polyurethanes and epoxy resins are available. In water extracts from polyurethanes at 47–48° C, no MDA was detected after 2 weeks resp. 6 months. After autoclaving of PU-films, up to 24 μg MDA/l were found in the elution water. The extracted MDA was just formed during the thermic treatment (Ernes & Hanshumaker, 1983).</p> <p>In a migration test with MDA-cured epoxy resins amounts up to 0.11 μg MDA/dm² were determined (Baumann & Marek, 1980). In different wine simulants which were in contact with epoxy resin barrels, up to 7.6 mg MDA/kg epoxyd migrated (Larroque, 1988). Because of the small amounts there will be no significant pollution of the environment.</p>																																																																																				
	<p>底質 MDAはフミン質に結合する性質があることから、底質中のMDA蓄積が予想される。K_{susp-water} 値177 m³・m⁻³及び上記で算出したC_{local water} 値より、C_{local sed} 値を以下のとおり算出した：</p> <table> <tr> <th>企業</th><th>C_{local water} [μg/l]</th><th>C_{local sed} [μg/kg ww]</th></tr> <tr><td>A</td><td>8.0 × 10⁻³</td><td>1.2</td></tr> <tr><td>B</td><td>2.7 × 10⁻³</td><td>0.42</td></tr> <tr><td>C</td><td>0.40</td><td>62</td></tr> <tr><td>E</td><td>0.11</td><td>17</td></tr> <tr><td>F</td><td>0.088</td><td>14</td></tr> <tr><td>H</td><td>0.23</td><td>35</td></tr> <tr><td>I</td><td>0.02</td><td>3.1</td></tr> <tr><td>J</td><td>0.047</td><td>7.2</td></tr> <tr><td>G</td><td>1.0</td><td>150</td></tr> <tr><td>K</td><td>1.0</td><td>150</td></tr> <tr><td>M</td><td>1.0</td><td>150</td></tr> <tr><td>Σ A, E</td><td>0.12</td><td>18</td></tr> <tr><td>Σ F, H</td><td>0.32</td><td>49</td></tr> </table> <p>ここで算出された濃度は4.4'-MDAに関するものであるが、底質中のMDAは常に有機物と共有結合している点に留意する必要がある。</p>	企業	C _{local water} [μg/l]	C _{local sed} [μg/kg ww]	A	8.0 × 10 ⁻³	1.2	B	2.7 × 10 ⁻³	0.42	C	0.40	62	E	0.11	17	F	0.088	14	H	0.23	35	I	0.02	3.1	J	0.047	7.2	G	1.0	150	K	1.0	150	M	1.0	150	Σ A, E	0.12	18	Σ F, H	0.32	49	<p>Sediments Because of the binding properties of MDA onto humic substances, an accumulation of the substance in sediments is expected. With a K_{susp-water} of 177 m³・m⁻³ and the C_{local water} values calculated above, the following C_{local sed} are calculated:</p> <table> <tr> <th>Company</th><th>C_{local water} [μg/l]</th><th>C_{local sed} [μg/kg ww]</th></tr> <tr><td>A</td><td>8.0.10⁻³</td><td>1.2</td></tr> <tr><td>B</td><td>2.7.10⁻³</td><td>0.42</td></tr> <tr><td>C</td><td>0.40</td><td>62</td></tr> <tr><td>E</td><td>0.11</td><td>17</td></tr> <tr><td>F</td><td>0.088</td><td>14</td></tr> <tr><td>H</td><td>0.23</td><td>35</td></tr> <tr><td>I</td><td>0.02</td><td>3.1</td></tr> <tr><td>J</td><td>0.047</td><td>7.2</td></tr> <tr><td>G</td><td>1.0</td><td>150</td></tr> <tr><td>K</td><td>1.0</td><td>150</td></tr> <tr><td>M</td><td>1.0</td><td>150</td></tr> <tr><td>Σ A, E</td><td>0.12</td><td>18</td></tr> <tr><td>Σ F, H</td><td>0.32</td><td>49</td></tr> </table> <p>It has to be kept in mind that in sediments MDA is always covalently bound onto the organic fraction, although the calculated concentrations are related to 4.4'-MDA.</p>	Company	C _{local water} [μg/l]	C _{local sed} [μg/kg ww]	A	8.0.10 ⁻³	1.2	B	2.7.10 ⁻³	0.42	C	0.40	62	E	0.11	17	F	0.088	14	H	0.23	35	I	0.02	3.1	J	0.047	7.2	G	1.0	150	K	1.0	150	M	1.0	150	Σ A, E	0.12	18	Σ F, H	0.32	49
企業	C _{local water} [μg/l]	C _{local sed} [μg/kg ww]																																																																																				
A	8.0 × 10 ⁻³	1.2																																																																																				
B	2.7 × 10 ⁻³	0.42																																																																																				
C	0.40	62																																																																																				
E	0.11	17																																																																																				
F	0.088	14																																																																																				
H	0.23	35																																																																																				
I	0.02	3.1																																																																																				
J	0.047	7.2																																																																																				
G	1.0	150																																																																																				
K	1.0	150																																																																																				
M	1.0	150																																																																																				
Σ A, E	0.12	18																																																																																				
Σ F, H	0.32	49																																																																																				
Company	C _{local water} [μg/l]	C _{local sed} [μg/kg ww]																																																																																				
A	8.0.10 ⁻³	1.2																																																																																				
B	2.7.10 ⁻³	0.42																																																																																				
C	0.40	62																																																																																				
E	0.11	17																																																																																				
F	0.088	14																																																																																				
H	0.23	35																																																																																				
I	0.02	3.1																																																																																				
J	0.047	7.2																																																																																				
G	1.0	150																																																																																				
K	1.0	150																																																																																				
M	1.0	150																																																																																				
Σ A, E	0.12	18																																																																																				
Σ F, H	0.32	49																																																																																				
出典																																																																																						
備考																																																																																						

訳者注：原本ではcf. 3.1.1. であるが、本編では、1.7 環境への放出に掲載している。

訳者注：原本ではcf. 3.1.1.b とあるが、3.1.1.aの誤記載と思われる。なお、本編では、1.7 環境への放出に掲載している。

暴露に関する情報	<p>大気</p> <p>製造及び加工 MDAの製造及びMDIへの加工は、通常は連続工程で実施されるため、大気中へのMDAの放出はほとんど発生しないと考えられる。</p> <p>ただし、ポリマー工業用のMDAを製造・販売している1社が、錠剤成型装置(pastillation unit)からの排出を報告している。装置からの排気は、大気中へ排出される前にフィルターにかけられる。モニタリング結果に基づき、MDAの排出量は80～140(◎ 100)mg/時間と推定された(Ciba-Geigy, 1997)。製造時間を1日24時間、年間300日とすると、排出量は720 g/年となる。</p>	<p>Atmosphere</p> <p>Production and processing The production of MDA and processing to MDI is generally carried out in continuous processes, and no significant MDA releases into the atmosphere are expected.</p> <p>However, one company which produces MDA for sale to the polymer industry reports emissions from the pastillation unit. The exhaust air is filtered prior to discharge to atmosphere. From monitoring results, the MDA emissions were estimated to 80–140 (◎ 100) mg/hour (Ciba-Geigy, 1997). Assuming production during 24h/d and 300 d/a, the emissions would be 720 g/a.</p>
----------	---	---

	<p>ポリマー工業における使用</p> <p>エポキシ樹脂への加工中に、作業現場の大气がMDAで汚染されたという報告がある(Boeniger, 1984; Boeniger & Phillips, 1984)。欧州内の工場については、排出データがなかった。年間1000トンのMDAを製造する米国内の工場について暴露評価が利用できる。同工場においてMDAの室内濃度を測定したところ(17か所)、$0.4 \sim 46.1 (\varnothing 9.5) \mu\text{g}/\text{m}^3$であった。1日で総大気量(60,000 m^3)が入れ替わるとすると、年間排出量は0.57 gと算出される。この計算では、排気がフィルターにかけられることは考慮に入れられていないため、実際のMDA放出量はこれより少ないと推測される。したがって、この値はワーストケースとして見なされるべきである(Ciba-Geigy, 1997)。</p>	<p>Use in polymer industry</p> <p>During processing to epoxy resins, a MDA contamination of the air at working places is reported (Boeniger, 1984; Boeniger & Phillips, 1984). There were no emission data submitted for European plants. For an American plant which processes 1000 t MDA per year, an exposure estimation is available. The room concentration of MDA was measured (17 values) to $0.4\text{--}46.1 (\varnothing 9.5) \mu\text{g}/\text{m}^3$. With a total air volume (60,000 m^3) removed during one day, the emission amount is calculated to 0.57 g/a. This calculation does not take into account that the exhausted air is filtered, which may reduce the MDA release, therefore it has to be regarded as a worst case estimation (Ciba-Geigy, 1997).</p>
	<p>「技術指針」が提唱する排出係数は0.075である。年間消費量1,000トン、年間製造日数300日の工場の場合、排出量は1年あたり75トン、1日あたりに換算すると250 kgとなる。上述の算定結果(年間排出量 0.57 g)に比べ、この値はあまりに高く非現実的であるため、本評価には採用しなかった。</p> <p>上述の米国の工場の例が他の工場にも適用可能か否かは不明であるが(製造法や製造する樹脂が異なる工場もある)、ポリマー工業からの排出については無視できるものと考えられる。</p>	<p>The Technical Guidance Documents propose a release factor of 0.075. For a plant with a consumption of 1000 t/a and a production period of 300 d/a, the emission would amount to 75 t/a or 250 kg/d. Compared with the 0.57 g/a calculated above, this value seems to be unrealistic high and is not used.</p> <p>Although the representatively of the American plant is not quite clear (other plants may apply other techniques and produce other resins), the emissions of the polymer industry seem to be negligible.</p>
出典		
備考		

暴露に関する情報	<p>陸地コンパートメント</p> <p>MDAの製造及び加工に際し、土壌中へのMDAの放出はほとんど発生しないと考えられる。管理型埋立処分場での廃ポリウレタン及び廃エポキシ樹脂の堆積中に、微量のMDAが排出される可能性がある。</p> <p>大気中への放出はほとんどないと考えられるため、それに伴う土壌への堆積も起こらないと推定される。</p> <p>下水汚泥への吸着についても無視できることから、汚泥を肥料として使用した場合にも農業用土壌へのMDAの放出はほとんどない。</p>	<p>Terrestrial compartment</p> <p>During production and processing of MDA, no significant releases into the soil are expected. Only trace amounts may be discharged during deposition of polyurethane and epoxy resin wastes on controlled landfills.</p> <p>As no significant releases into the atmosphere are to be expected, also a relevant deposition into soils will not occur.</p> <p>Adsorption onto sewage sludge is negligible, thus significant releases into agricultural soils due to the use of sludge as fertilizer will not occur.</p>																																																
	<p>地域暴露</p> <p>「技術指針」によれば、通常、環境リスク評価に必要な総PECを求める場合は、地域PEC及び局所PECを合計する方法が取られる。ただしMDAについては、以下の理由により、この方法は妥当ではない:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・水圏への放出の大部分は、広範囲に分散した点源が原因となっている。MDAの排出先は表層水のみであり、ある地点で排出されたMDAが他の地点へ到達する可能性は低い。したがって、すでに汚染されている環境へ製造者がMDAを排出することはないと推測されるため、水系リスク評価については局所PECのみを採用した。 ・MDA製造からの排出に比べ、MDI以外の用途に伴うMDAの放出は相対的に少なく、総環境中濃度にほとんど寄与しない。 <p>したがって、環境リスク評価では、水系PEC_{local}はC_{local}と同等とみなす。</p>	<p>Regional exposure</p> <p>According to the Technical Guidance Document, generally the regional and the local PECs have to be added to calculate the total PEC which is relevant for the environmental risk assessment. This method is not appropriate for MDA, because of the following reasons:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Point sources which are scattered over a large region cause the major releases into the hydrosphere. The substance is only emitted into surface waters, and it is unlikely that the emission of one site will reach a second source. Thus, it cannot be assumed that the producers are emitting into a pre-polluted environment. Therefore, only local PECs are taken for the aquatic risk assessment. ・ The MDA releases from non-MDI uses are relatively small related to the producers emissions. It will give no significant contribution to the total environmental concentrations. <p>Therefore, for the environmental risk assessment the aqueous PEC_{local} are equated with the C_{local}.</p>																																																
	<p>ただし、環境を経由したヒトの間接的暴露を推定する際の入力パラメータとして、地域PECを算定する必要がある。年間総排出量は、2,830 kgと推計された(1.7 水コンパートメント参照: 訳者注)。大陸及びEUの標準地域モデルにおける入力値は、それぞれ 2,550 kg/年 及び 283 kg/年であった。EUSESの出力値は、付録 IIに示した。以下に結果をまとめた:</p> <table> <tr> <th>コンパートメント</th><th>大陸濃度</th><th>地域濃度</th></tr> <tr> <td>表層水</td><td>$2.9 \cdot 10^{-3} \mu\text{g}/\text{l}$</td><td>$0.01 \mu\text{g}/\text{l}$</td></tr> <tr> <td>底質</td><td>$1.9 \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td><td>$6.4 \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td></tr> <tr> <td>大気</td><td>$1.3 \cdot 10^{-15} \mu\text{g}/\text{m}^3$</td><td>$4.6 \cdot 10^{-15} \mu\text{g}/\text{m}^3$</td></tr> <tr> <td>農業用土壌</td><td>$9.5 \cdot 10^{-9} \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td><td>$3.2 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td></tr> <tr> <td>農業用土壌、間隙水</td><td>$6.7 \cdot 10^{-11} \mu\text{g}/\text{l}$</td><td>$2.3 \cdot 10^{-10} \mu\text{g}/\text{l}$</td></tr> <tr> <td>工業用土壌</td><td>$3.5 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td><td>$1.2 \cdot 10^{-7} \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td></tr> <tr> <td>天然土壌</td><td>$3.5 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td><td>$1.2 \cdot 10^{-7} \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td></tr> </table>	コンパートメント	大陸濃度	地域濃度	表層水	$2.9 \cdot 10^{-3} \mu\text{g}/\text{l}$	$0.01 \mu\text{g}/\text{l}$	底質	$1.9 \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$6.4 \mu\text{g}/\text{kg dw}$	大気	$1.3 \cdot 10^{-15} \mu\text{g}/\text{m}^3$	$4.6 \cdot 10^{-15} \mu\text{g}/\text{m}^3$	農業用土壌	$9.5 \cdot 10^{-9} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$3.2 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	農業用土壌、間隙水	$6.7 \cdot 10^{-11} \mu\text{g}/\text{l}$	$2.3 \cdot 10^{-10} \mu\text{g}/\text{l}$	工業用土壌	$3.5 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$1.2 \cdot 10^{-7} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	天然土壌	$3.5 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$1.2 \cdot 10^{-7} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	<p>However, regional PECs should be calculated as input parameters for the indirect exposure of human via the environment. The total emissions were estimated to 2,830 kg/a (cf. 3.1.2.2). The input is 2,550 kg/a for the continental and 283 kg/a for the EU standard regional model. The EUSES output is given in Appendix I. The results are:</p> <table> <tr> <th>Compartment</th><th>Continental concentration</th><th>Regional concentration</th></tr> <tr> <td>Surface water</td><td>$2.9 \cdot 10^{-3} \mu\text{g}/\text{l}$</td><td>$0.01 \mu\text{g}/\text{l}$</td></tr> <tr> <td>Sediment</td><td>$1.9 \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td><td>$6.4 \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td></tr> <tr> <td>Atmosphere</td><td>$1.3 \cdot 10^{-15} \mu\text{g}/\text{m}^3$</td><td>$4.6 \cdot 10^{-15} \mu\text{g}/\text{m}^3$</td></tr> <tr> <td>Agric. soil</td><td>$9.5 \cdot 10^{-9} \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td><td>$3.2 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td></tr> <tr> <td>Agr. soil, pore water</td><td>$6.7 \cdot 10^{-11} \mu\text{g}/\text{l}$</td><td>$2.3 \cdot 10^{-10} \mu\text{g}/\text{l}$</td></tr> <tr> <td>Industr. soil</td><td>$3.5 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td><td>$1.2 \cdot 10^{-7} \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td></tr> <tr> <td>Nat. Soil</td><td>$3.5 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td><td>$1.2 \cdot 10^{-7} \mu\text{g}/\text{kg dw}$</td></tr> </table>	Compartment	Continental concentration	Regional concentration	Surface water	$2.9 \cdot 10^{-3} \mu\text{g}/\text{l}$	$0.01 \mu\text{g}/\text{l}$	Sediment	$1.9 \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$6.4 \mu\text{g}/\text{kg dw}$	Atmosphere	$1.3 \cdot 10^{-15} \mu\text{g}/\text{m}^3$	$4.6 \cdot 10^{-15} \mu\text{g}/\text{m}^3$	Agric. soil	$9.5 \cdot 10^{-9} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$3.2 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	Agr. soil, pore water	$6.7 \cdot 10^{-11} \mu\text{g}/\text{l}$	$2.3 \cdot 10^{-10} \mu\text{g}/\text{l}$	Industr. soil	$3.5 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$1.2 \cdot 10^{-7} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	Nat. Soil	$3.5 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$1.2 \cdot 10^{-7} \mu\text{g}/\text{kg dw}$
コンパートメント	大陸濃度	地域濃度																																																
表層水	$2.9 \cdot 10^{-3} \mu\text{g}/\text{l}$	$0.01 \mu\text{g}/\text{l}$																																																
底質	$1.9 \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$6.4 \mu\text{g}/\text{kg dw}$																																																
大気	$1.3 \cdot 10^{-15} \mu\text{g}/\text{m}^3$	$4.6 \cdot 10^{-15} \mu\text{g}/\text{m}^3$																																																
農業用土壌	$9.5 \cdot 10^{-9} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$3.2 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$																																																
農業用土壌、間隙水	$6.7 \cdot 10^{-11} \mu\text{g}/\text{l}$	$2.3 \cdot 10^{-10} \mu\text{g}/\text{l}$																																																
工業用土壌	$3.5 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$1.2 \cdot 10^{-7} \mu\text{g}/\text{kg dw}$																																																
天然土壌	$3.5 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$1.2 \cdot 10^{-7} \mu\text{g}/\text{kg dw}$																																																
Compartment	Continental concentration	Regional concentration																																																
Surface water	$2.9 \cdot 10^{-3} \mu\text{g}/\text{l}$	$0.01 \mu\text{g}/\text{l}$																																																
Sediment	$1.9 \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$6.4 \mu\text{g}/\text{kg dw}$																																																
Atmosphere	$1.3 \cdot 10^{-15} \mu\text{g}/\text{m}^3$	$4.6 \cdot 10^{-15} \mu\text{g}/\text{m}^3$																																																
Agric. soil	$9.5 \cdot 10^{-9} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$3.2 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$																																																
Agr. soil, pore water	$6.7 \cdot 10^{-11} \mu\text{g}/\text{l}$	$2.3 \cdot 10^{-10} \mu\text{g}/\text{l}$																																																
Industr. soil	$3.5 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$1.2 \cdot 10^{-7} \mu\text{g}/\text{kg dw}$																																																
Nat. Soil	$3.5 \cdot 10^{-8} \mu\text{g}/\text{kg dw}$	$1.2 \cdot 10^{-7} \mu\text{g}/\text{kg dw}$																																																
出典																																																		
備考																																																		

訳者注: 原本では3.1.2.2であるが、本編では、1.7 水コンパートメントに掲載している。

暴露に関する情報	食物連鎖に関連する特異的暴露のコンパートメントはない	Non compartment specific exposure relevant to the food chain
	水を介した魚類へのMDAの蓄積性は低いため、魚類から魚食性鳥類への暴露経路はあまり重要でないと考えられる。ただし、MDAと底質有機物との反応生成物は底質中に蓄積し、恐らく生物学的に利用可能であると推測される。底質から底質生息生物へ、さらに魚類や鳥類へという生物蓄積経路については、可能性を排除できない。	Because of the low accumulation of MDA in fish via water, the exposure route fish – fish eating bird is likely to be not relevant. However, the reaction product of MDA with sediment organics accumulates in sediments and is probably bioavailable. A biomagnification via the route sediment – sediment dwelling organisms – fish or bird can not be excluded.
出典		
備考		

1.8 追加情報

ADDITIONAL INFOMATION

既存分類	分類	Classification
	・(付属書 I に従う分類) T :発がん性 カテゴリー2 R 45 がんを引き起こすおそれがある Xn:有害性 R 20/21/22 吸入すると、皮膚と接触するとおよび飲み込むと有害性 R 48/20/21 有害性:吸入によるおよび皮膚接触による長期暴露により重度の健康障害の危険性 :感作性 R 43 皮膚と接触すると感作を引き起こすおそれがある N :危険性 R 51/53 水生生物に毒性、水生環境中で長期の悪影響を及ぼすおそれがある	・(Classification according to Annex I) T Carcinogenic Cat. 2 R 45 May cause cancer. Xn Harmful R 20/21/22 Harmful by inhalation, in contact with skin and if swallowed. R 48/20/21 Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure through inhalation and in contact with skin. Sensitizing R 43 May cause sensitization by skin contact. N Dangerous R 51/53 Toxic to aquatic organisms, may cause for the Environment long-term adverse effects in the aquatic environment.
	・(認可された分類) 1998年9月(環境)、1998年10月(ヒト健康)に危険物の分類と表示の委員会ワーキンググループにおいて分類の改訂が最終化された: T :毒性 R 39/23/24/25 毒性:吸入すると、皮膚と接触するとおよび飲み込むと非常に重度の不可逆的影響の危険性 :発がん性 カテゴリー2 R 45 がんを引き起こすおそれがある Xn:有害性 R 48/20/21/22 有害性:吸入による、皮膚接触によるおよび飲み込みによる長期暴露により重度の健康障害の危険性 :変異原性 カテゴリー3 R 40 不可逆的影響のリスクの可能性(訳者注) :感作性 R 43 皮膚と接触すると感作を引き起こすおそれがある N :危険性 R 51/53 水生生物に毒性、水生環境中で長期の悪影響を及ぼすおそれがある	・(adopted classification) Revision of classification was finalised in the Commission Working Groups on the Classification and Labelling of Dangerous Substances in September 1998 (environment) and in October 1998 (human health): T Toxic R 39/23/24/25 Toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation, in contact with skin and if swallowed Carcinogenic Cat. 2 R 45 May cause cancer. Xn Harmful R 48/20/21/22 Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure through inhalation, in contact with skin and if swallowed. Mutagenic Cat 3 R 40 Possible risks of irreversible effects. Sensitizing R 43 May cause sensitization by skin contact. N Dangerous R 51/53 Toxic to aquatic organisms, may cause for the Environment long-term adverse effects in the aquatic environment.
職業暴露限界		
廃棄方法		
文献調査の範囲と日付		
出典		
備考		

訳者注: 指令2001/59/ECの付属書IIIでは、R40は「Limited evidence of a carcinogenic effect.:発がん性作用の限られた証拠がある」と記載されている。

2. 物理化学的性状

PHYSICAL CHEMICAL DATA

2.1 融点

MELTING POINT

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
結果		
融点: °C	89°C	89°C
分解: °C		
昇華: °C		
結論		
注釈		
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Moore, 1978	Moore, 1978
備考		

2.2 沸点

BOILING POINT

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
結果		
沸点: °C	398 – 399 °C	398 – 399 °C
圧力	1013 hPa	1013 hPa

分解: °C		
結論		
注釈		
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Windholz, 1976	Windholz, 1976
備考		

2.3 密度 (比重)
DENSITY (RELATIVE DENSITY)

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
結果	1.056	1.056
タイプ		
温度 (°C)	100 °C	100 °C
注釈		
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Moore, 1978	Moore, 1978
備考		

2.4 蒸気圧
VAPOUR PRESSURE

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
結果		
蒸気圧	2.87×10^{-8} hPa	2.87×10^{-8} hPa
温度: °C	20 °C ¹⁾	20 °C ¹⁾
分解: °C		
結論		
注釈		
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Bayer AG, 1988	Bayer AG, 1988
備考	1) 63.5~117.2°Cで測定された実測値 (蒸気圧天秤)。20°Cの数値は、蒸気圧曲線から外挿して得た。	1) Experimental value (vapour pressure balance) measured in the range 63.5 °C-117.2 °C. The value at 20 °C was received by extrapolation from the vapour pressure curve.

2.5 分配係数(log Kow)
PARTITION COEFFICIENT

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
結果		
Log Kow	1.59	1.59
温度: °C		
結論		
注釈		
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Hansch & Leo, 1985	Hansch & Leo, 1985
備考		

2.6.1 水溶性 (解離定数を含む)
WATER SOLUBILITY & DISSOCIATION CONSTANT

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
結果		
水溶解度	1.25 g/l ³⁾	1.25 g/l ³⁾
温度: °C	20 °C	20 °C

pH		
pH測定時の物質濃度		
結論		
注釈		
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考	3) 工業用原体の水への溶解度(すなわち溶解した全ての物質の合計)は20°Cで1.55 g/l (4,4'-MDA=1372 mg/l, 2,4'-MDA=127 mg/l、三核MDA=42.5 mg/l; フラスコ法で測定、Bayer AG、1996a) 1372mg/lという数値は、工業用原体中の4,4'-MDAの水への溶解度。 1.25 g/lは、純品(純度>98%)を使用して得られた値であり、計算にはこの値を用いた。	3) The water solubility of the technical product, that means the sum of all solved substances, is 1.55 g/l at 20°C (4,4'-MDA = 1372 mg/l, 2,4'-MDA = 127 mg/l, trinuclear MDA = 42.5 mg/l; measured with the flask method, Bayer AG, 1996a). The value of 1372 mg/l is the result of the water solubility of the 4,4'-MDA in the technical grade substance. The value of 1.25 g/l was determined using the pure substance (purity > 98%) and was used for the calculations.
解離定数		
試験物質		
同一性		
方法		
温度: °C		
GLP		
試験条件		
試験を行った年		
結果		
結論		
注釈		
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Bayer AG, 1996a	Bayer AG, 1996a
備考		

2.6.2 表面張力 SURFACE TENSION

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
結果		
表面張力	69.5 mN/m ²⁾	69.5 mN/m ²⁾
温度: °C		
濃度: mg/L		
結論		
注釈		
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Bayer AG, 1995a	Bayer AG, 1995a
備考	2) 実測値(リング法)、試験水溶液濃度c=918.01 mg/l; T=20.1°C	2) Experimental value (ring method), concentration of the aqueous test solution c = 918.01 mg/l; T = 20.1°C

2.7 引火点(液体) FLASH POINT(LIQUIDS)

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
結果		
引火点: °C		
試験のタイプ		
結論	測定できない(固体)	not determined (solid)
注釈		
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Chemsafe, 1994	Chemsafe, 1994
備考		

2.8 自己燃焼性 (固体/気体) AUTO FLAMMABILITY(SOLIDS/GASES)

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		

結果		
自動発火点: °C		
圧力		
結論	自己燃焼性はない ⁴⁾	not flammable ⁴⁾
注釈		
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Chemsafe, 1994	Chemsafe, 1994
備考	4) 本物質の融点は89°Cであり、自己燃焼性はないと考えられるため、A.16に基づく試験は実施していない。	4) Test according A.16 not conducted, due to the melting point of 89°C an auto-flammability of the substance is not expected.

2.9 引火性

FLAMMABILITY

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
結果		
固体の場合		
引火性が高い		
気体の場合		
水との接触		
結論	引火性はない ⁵⁾	not flammable ⁵⁾
注釈		
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Chemsafe, 1994	Chemsafe, 1994
備考	5) 構造上の理由により、A.10、A.12及びA.13に基づく試験は実施していない。	5) Test according A.10, A.12 and A.13 not conducted because of structural reasons

2.10 爆発性

EXPLOSIVE PROPERTIES

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
結果		
火により爆発		
m-ジニトロベンゼンより摩擦に敏感		
m-ジニトロベンゼンより衝撃に敏感		
爆発性ない		
その他		
結論	爆発性はない	not explosive
注釈		
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Chemsafe, 1994	Chemsafe, 1994
備考		

2.11 酸化性

OXIDISING PROPERTIES

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
結果		
最大燃焼速度が参照混合物と同等かそれより高い		
予備試験で激しい反応		
非酸化性		
その他		
結論	酸化性はない	no oxidizing properties
注釈		
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Chemsafe, 1994	Chemsafe, 1994
備考		

2.12 酸化還元ポテンシャル
OXIDATION/REDUCTION POTENTIAL

2.13 その他の物理化学的性状に関する情報
ADDITIONAL INFORMATION

3. 環境運命と経路
ENVIRONMENTAL FATE AND PATHWAYS

3.1 安定性
STABILITY

3.1.1. 光分解

PHOTODEGRADATION

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
タイプ		
GLP		
試験を行った年		
光源と波長(nm)		
太陽光強度に基づいた相対強度		
物質のスペクトル		
試験条件		
結果		
物質濃度		
温度(°C)		
直接光分解		
半減期t1/2		
分解度(%)と時間		
量子収率 (%)		
間接光分解		
増感剤(タイプ)		
増感剤濃度		
速度定数		
半減期t1/2		
分解生成物		
結論		
注釈	<p>分解 水</p> <p>紫外線スペクトル(289 nmでI_{max})から、水中での直接光分解が生じる可能性が示唆している。水溶液中での光分解試験では、多色光下での直接光分解による量子収率は0.006であり、これに基づき半減期が算出された(Bayer, 1996b)。GC-SOLARプログラムによって算出された半減期は、夏期は3.0日、冬季は52日である(限界条件: 表面付近の純水、経度10°、緯度50°、晴天、典型的な大気中オゾン濃度)。</p>	<p>Degradation Water</p> <p>The UV-spectrum (I_{max} at 289 nm) indicates that direct photolysis in water may occur. In a test on photolytic degradation in aqueous solution, a quantum yield of 0.006 for direct photodegradation in polychromatic light was determined and half-lives were calculated (Bayer, 1996b).</p> <p>According to the GC-SOLAR program, the half-lives are 3.0 d in summer and 52 d in winter (marginal conditions: pure water from close to the surface, 10th degree of longitude, 50th degree of latitude, clear sky, typical ozone concentrations in the atmosphere).</p>
	Frank & Klöpfferのプログラムでは、半減期の平均値は最短が6月の4.0日、最長が12月の190日であった(限界条件: 表面付近の純水、停滞水、緯度50°での地理的及び気象条件、他の単分子または二分子排除プロセスの影響はなし)。	According to the Frank & Klöpffer program, the mean values of the half-lives range from 4.0 d in June to 190 d in December (marginal conditions: pure water from close to the surface, stagnant water, geographic and climatic conditions of 50th degree of latitude, no contribution of another mono- or bimolecular elimination process).
	Frank & Klöpfferのモデルの方が実際の環境条件に近いため、こちらの値の方が有効であるとも考えられるが、濁度や表層水の吸着については考慮されていない。これらの現象によって、実際の表層水での光分解活性ゾーンは表面のごく近くに限られている。水塊全体を考慮すると、実際の環境下での半減期は、計算値より1桁以上大きいと考えられる。したがって、暴露評価で用いる分解速度定数は 3.6×10^{-4} /日(DT50=1900日)とした。	As the model of Frank & Klöpffer is closer to real environmental conditions, the respective values seem to be more valid. However, dullness and adsorption of surface waters are not considered. Because of these effects, the photolytical active zone is only close to the surface of real surface waters. Considering the total water body, the real environmental half-lives should be at least one order of range higher than the calculated. Therefore a degradation rate constant of $3.6 \cdot 10^{-4} \text{ d}^{-1}$ (DT50 = 1900 d) is used in the exposure assessment.
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

3.1.2. 水中安定性(加水分解性)
STABILITY IN WATER

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
結果		
設定濃度		
実測濃度		
所定時間後の分解度(%)、pH、温度		
半減期		
分解生成物		

結論		
注釈	分子構造からは、環境条件下で加水分解は起こらないと推定される。	Based on the molecular structure, hydrolysis is not to be expected under environmental conditions.
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

3.1.3. 土壌中安定性
STABILITY IN SOIL

3.2. モニタリングデータ(環境)
MONITORING DATA(ENVIRONMENT)

3.3. 移動と分配
TRANSPORT AND DISTRIBUTION

3.3.1 環境区分間の移動
TRANSPORT BETWEEN ENVIRONMENTAL COMPARTMENTS

3.3.2 分配
DISTRIBUTION

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
媒体		
方法		
試験条件		
結果		
結論		
注釈	分配 MDAの主な放出先は水圏である。ヘンリー則定数を $4.4 \times 10^{-7} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ とすると、水からの揮発はほとんどないと予想される。	Distribution The major releases of MDA occur into the hydrosphere. With a Henry's law-constant of $4.4 \cdot 10^{-7} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ no significant volatilisation from water is expected.
	放射性標識した4,4'-MDAを用いた実験から、同物質が土壌中の有機画分と共有結合を形成することが判明した。シルトロームへのMDAの初期吸着は、好氣的条件下では4時間以内にほぼ完了する。一方、嫌氣的条件下では、7日目にもまだ吸着が進行しているように見受けられた。Koc値は、好氣的条件下では8時間後に4,848 l/kg、7日後に7,041 l/kgであり、嫌氣的条件下では8時間後に3,828 l/kg、7日後に10,729 l/kgであった。さらに、有機物を含まない鉱物との間で、表面吸着またはイオン交換が行われていた(III, 1996)。なお、「Koc」は間隙水と有機物との間での着目物質の分配を表す用語であるが、あくまでも当該物質が物理的に結合している場合に用いられるのであって、化学吸着が起こっている場合に適用するのは適切とは言えない。	Experiments with radiolabelled 4,4'-MDA revealed that the substance forms covalent bonds with the organic fraction in soils. Initial sorption of MDA in silt loam was nearly completed by 4 hours under aerobic conditions. Under anaerobic conditions, sorption appeared to still be proceeding at 7 days. The Koc values were determined to 4,848 l.kg ⁻¹ after 8 hours and 7,041 l.kg ⁻¹ after 7 days for aerobic conditions. The values for anaerobic conditions are 3,828 l.kg ⁻¹ and 10,729 l.kg ⁻¹ for 8 h and 7 d, respectively. Furthermore, surface adsorption or ion exchange processes were found with minerals without organic content (III, 1996). It should be kept in mind that the term "Koc" generally describes the distribution of a substance between the pore water and the organic matter when the substance is physically bound; if chemisorption occurs the use of this term is not quite correct.
	この化学結合効果は、EUの第1次優先物質リストに収載されたアニリン及び3,4-ジクロロアニリンにおいては既知の特性であり、これらの物質の環境リスク評価書で詳述されている。	The chemical binding effects are already well-known as a property of aniline and 3,4- dichloroaniline and are described in detail in the respective environmental risk assessment reports in the scope of the first EU priority list.
	様々なアニリン誘導体(トルイジン類、クロロアニリン類などMDA以外)について、フミン質抽出物やモデル物質との結合性に関する調査が実施されている。アミノ部位の反応相手は、フミン質に典型的に見られるアルデヒド基やケト基、キノイド系の二重結合であることが判明した(Parris, 1980)。このように反応相手が限定されているため、下水汚泥へのMDAの吸着は物理吸着のみとなるが、これについてはlog Pow値1.59に基づくTGDモデルによって説明される。	Investigations were carried out on the binding of different aniline derivatives (toluidines, chloroanilines, not MDA) with various humus extracts and model substances. Reaction partners of the amino moiety were found to be aldehyde or keto groups as well as double bonds of quinoid systems which are typically for humic substances (Parris, 1980). Because of the specificity of the reaction partners, chemisorption onto sewage sludge is not expected. The adsorption of MDA onto sludge should only be physisorption, which is described by the TGD models based on the log Pow of 1.59.
	K _{susp-water} 及びK _{sed-water} に関する実験値は入手していない。	There are no empirically determined values for K _{susp-water} and K _{sed-water} available.
	Kocを7,041 l/kgとし、TGDモデルにより算出された分配係数は以下の通りである: K _{psoil} 141 l/kg K _{soil-water} 211 m ³ ·m ⁻³ K _{psusp} 704 l/kg K _{suswater} 177 m ³ ·m ⁻³ K _{p_{sed}} 352 l/kg K _{sed-water} 177 m ³ ·m ⁻³	With a Koc of 7,041 l.kg ⁻¹ , the following distribution constants are calculated in accordance to the TGD models: K _{psoil} 141 l.kg ⁻¹ K _{soil-water} 211 m ³ ·m ⁻³ K _{psusp} 704 l.kg ⁻¹ K _{suswater} 177 m ³ ·m ⁻³ K _{p_{sed}} 352 l.kg ⁻¹ K _{sed-water} 177 m ³ ·m ⁻³
	河川水1リットルあたりの懸濁物質濃度を15 mgとすると、MDAの1%が粒子に結合することになる。	With a concentration of 15 mg suspended matter per liter river water, 1% of the MDA are particlebound.
	SIMPLETREATモデルにより算定された処理場における4,4'-MDAの運命は、以下の通りである: 生分解による除去 41% 放流水経由の排出 59%	The fate of 4,4'-MDA in treatment plants according to the SIMPLETREAT model is: elimination by biodegradation 41% emission via effluent 59%

信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

3.4 好気性生分解性

AEROBIC BIODEGRADATION

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
培養期間		
植種源		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
試験物質濃度		
汚泥濃度		
培養温度 °C		
対照物質および濃度(mg/L)		
分解度測定方法		
分解度算出方法		
結果		
最終分解度(%) 日目	(%)(日目)	(%)(日目)
分解速度-1		
分解速度-2		
分解速度-3		
分解速度-4		
分解生成物		
上記結果以外の分解度測定方法及びその結果		
対象物質の7, 14日目の分解度		
その他		
結論		
注釈	<p>分解水</p> <p>入手可能な生分解性試験は、すべて4,4'-MDA純品を用いて実施されている。</p> <p>生分解性試験の結果から、MDAは生分解され難いことは明確である。入手可能な3つの易分解性試験(OECD 301 B及び301 C)の結果では、28日後の分解率は0～19%であった。活性汚泥のEC₅₀が100 mg/l超であったことから、これらの試験に用いた物質濃度(10、20及び100 mg/l)が微生物に対する阻害活性を示したとは考えられない(Ciba Geigy, 1985; MITI, 1993; Yakabe, 1993; Bayer AG, 1986)。</p>	<p>Degradation Water</p> <p>All available biodegradation tests were performed with the pure 4,4'-MDA.</p> <p>As the biodegradation tests clearly show, MDA is not readily biodegradable. The three available tests on ready biodegradation (OECD 301 B and 301 C) indicate 0 to 19 % degradation after 28 days. The used substance concentration of 10, 20 and 100 mg/l could not have inhibiting activity on the microbial population, since the EC₅₀ for activated sludge was determined to > 100 mg/l (Ciba Geigy, 1985; MITI, 1993; Yakabe, 1993, Bayer AG, 1986).</p>
	<p>本質的生分解性に関しては、複数の試験が実施されている。主に都市下水に由来する活性汚泥を用いた修正MITI-II試験(OECD 302 C)では、28日後の分解率は43%であった(純度99.7%, Bayer Ag, 1986)。試験に使用した物質濃度30 mg/lは、微生物に対する阻害活性を示すには低すぎる濃度である。</p>	<p>Different tests on inherent biodegradation are available. A modified MITI-II-Test (OECD 302 C) with activated sludge from predominantly municipal source indicates 43 % degradation after 28 days (99.7 % purity, Bayer AG, 1986). The used substance concentration of 30 mg/l was too low to have inhibiting activity on the microbial population.</p>
	<p>産業廃水処理場由来の活性汚泥を用いた分解性試験(OECD 302 B,「本質的生分解性:修正Zahn-Wellens試験」)では、14日後及び21日後の分解率はそれぞれ95%及び97%であった(BASF, 1988)。試験に用いた物質濃度は389 mg/lであった。同試験の結果は、同じく産業廃水処理場由来の活性汚泥を用いて実施された別のZahn-Wellens試験(OECD 302 B)でも確認された。後者の試験では、3日後の分解率は70%以上であった(BASF, 1994)。</p>	<p>A degradation test with activated sludge from an industrial waste water treatment plant (OECD 302 B, "Inherent biodegradability: Modified Zahn-Wellens-Test") indicates 95 % degradation after 14 days and 97 % after 21 days (BASF, 1988). The substance concentration in this test was 389 mg/l. This study is confirmed by an other Zahn-Wellens-Test (OECD 302 B) performed also under the use of activated sludge from industrial wwtp. The results of this test indicates > 70 % degradation after 3 days (BASF, 1994).</p>
	<p>25日間馴化した混合植種源(2次処理水、ライン川水、庭園土壌の懸濁液)由来の活性汚泥を用いたCoupled Units試験(OECD 303 A, Ciba Geigy, 1986)では、34日後の生分解率はわずか6.5%であった。</p>	<p>A Coupled Units Test (OECD 303 A, Ciba Geigy, 1986) with activated sludge produced from a mixed inoculum (secondary effluent, Rhine-water, suspension of garden soil) with an adaptation phase of 25 days indicate only 6.5 % biodegradation after 34 days.</p>
	<p>これらの結果は、4,4'-MDAは生分解され難く、馴化した産業廃水処理由来の植種源を用いた場合のみ本質的生分解性の基準を満たすことを明らかに示している。Coupled Units試験の結果からは、25日間の馴化期間では不十分であると推測される。したがって、4,4'-MDAは産業廃水処理場でのみ本質的生分解性であると結論付けられる。主に都市下水または混合植種源に由来する活性汚泥を用いた試験結果からは、4,4'-MDAが都市廃水処理場において分解性を示すとは考え難い。</p> <p>入手可能な生分解性試験からは、同物質が環境条件下で生分解されると結論付けることは出来ない。</p>	<p>These results show very clearly that 4,4'-MDA is not readily biodegradable and fulfils the criteria stated for inherent biodegradation only if an adapted industrial inoculum is used. From the Coupled Units Test can be deduced that an adaptation time of 25 days is not sufficient. Therefore 4,4'-MDA has to be considered as inherently biodegradable in industrial wwtps only. Degradation in municipal wwtps can not be deduced from these results, as shown in the test with activated sludge from predominantly municipal or mixed source.</p> <p>On the basis of the available biodegradation tests it is not possible to conclude that the substance is biodegraded under environmental conditions.</p>
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		

出典		
引用文献		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
培養期間		
植種源		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
試験物質濃度		
汚泥濃度		
培養温度 °C		
対照物質および濃度(mg/L)		
分解度測定方法		
分解度算出方法		
結果		
最終分解度(%) 日目	(%)(日目)	(%)(日目)
分解速度-1		
分解速度-2		
分解速度-3		
分解速度-4		
分解生成物		
上記結果以外の分解度測定方法及びその結果		
対象物質の7, 14日目の分解度		
その他		
結論		
注釈	<p>分解 土壌</p> <p>土壌中の微生物によるMDAの分解については、¹⁴C炭素標識したMDAを用いて好氣的及び嫌氣的条件下で試験が実施されている(International Isocyanate Institute, 1996)。好氣的試験では、土壌との混合直後から生分解が始まり、アミンが土壌に結合するにつれて分解速度が低下していった。同試験での生分解率は、3日後で2.9%、7日後で9.1%、56日後で11.6%であった。培養期間の後半、一部の¹⁴CO₂が消失したため、210日後及び365日後の分解率は除外された。7日後及び56日後の分解率から、MDAがフミン質と共有結合を形成した後は生分解が停止したことが示唆された(3.3.2 分配参照; 訳者注)。残った結果から半減期を算出することは出来ないが、有機物に共有結合したMDAは、フミン酸自体とほぼ同様に分解されると推測される。3,4-ジクロロアニリンの試験結果と同じく、平均半減期は1000日と推定された(3.3.2 分配参照; 訳者注)。</p>	<p>Degradation Soil</p> <p>The microbial degradation of MDA in soil was investigated under aerobic and anaerobic conditions using carbon-¹⁴C labeled MDA (International Isocyanate Institute, 1996). The results show, that biodegradation started immediately after mixing with the aerobic soil. With the binding of the amine to soil the degradation rate decreased later. The test indicates biodegradation of 2.9% after 3 days, 9.1 % after 7 days and 11.6 % after 56 days. During the latter period of the incubation some of the ¹⁴CO₂ was lost, so the results for 210 and 365 days must be rejected. The degradation rates after 7 and 56 days indicate that biodegradation is disrupted after MDA had formed covalent bounds with humic substances (cf 3.1.1.c). From the remaining results it is not possible to calculate a half-life, but it can be assumed that MDA covalently bound to organic matter is degraded almost similar to the humic acids themselves. Analogously to the investigations for 3,4-dichloroaniline, a mean halflife of 1000 d can be assumed (cf. 3.1.1.c).</p>
	嫌氣的メタン生成条件下で73日間培養した後は、 ¹⁴ CH ₄ または ¹⁴ CO ₂ は回収されなかった(Gilbert International Isocyanates, 1996)。	Under anaerobic methanogen conditions no ¹⁴ CH ₄ or ¹⁴ CO ₂ was recovered after 73 days of incubation (Gilbert International Isocyanates, 1996).
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考	訳者注:原文では3.1.1.cであるが、本編では3.3.2分配に掲載している。	

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
培養期間		
植種源		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
試験物質濃度		
汚泥濃度		
培養温度 °C		
対照物質および濃度(mg/L)		
分解度測定方法		
分解度算出方法		
結果		
最終分解度(%) 日目	(%)(日目)	(%)(日目)
分解速度-1		
分解速度-2		
分解速度-3		
分解速度-4		
分解生成物		
上記結果以外の分解度測定方法及びその結果		
対象物質の7, 14日目の分解度		
その他		
結論		

注釈	分解 底質 底質中での4,4'-MDAの生分解性に関するデータは入手されていない。有酸素底質層については、土壌と同じ反応定数(1000日)を用いた。したがって、以後の暴露量の算定では、底質コンパートメントの半減期を10,000日とした。	Degradation Sediments There are no data available on biodegradation of 4,4'-MDA in sediments. For the oxic sediment layer, the same reaction constant (1000 d) as for soils is used. Thus, in the following exposure calculations a half-life of 10,000 d is assumed for the sediment compartment.
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
培養期間		
植種源		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
試験物質濃度		
汚泥濃度		
培養温度 °C		
対照物質および濃度(mg/L)		
分解度測定方法		
分解度算出方法		
結果		
最終分解度(%) 日目	(%)(日目)	(%)(日目)
分解速度-1		
分解速度-2		
分解速度-3		
分解速度-4		
分解生成物		
上記結果以外の分解度測定方法及びその結果		
対象物質の7, 14日目の分解度		
その他		
結論		
注釈	分解 大気 大気中での光化学的酸化分解性試験から、OHラジカルとの反応定数が得られており(Becker, 1987)、そこから算定された半減期は12.8時間であった($C_{OH}=5 \times 10^5$ molec/cm ³)。	Degradation Atmosphere In a test on photochemical-oxidative degradation in the atmosphere the reaction constant with hydroxyl radicals was determined (Becker, 1987), from this a half-life of 12.8 h can be calculated ($C_{OH} = 5.10^5$ molec/cm ³).
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
培養期間		
植種源		
GLP		
試験を行った年		
試験条件		
試験物質濃度		
汚泥濃度		
培養温度 °C		
対照物質および濃度(mg/L)		
分解度測定方法		
分解度算出方法		
結果		
最終分解度(%) 日目	(%)(日目)	(%)(日目)
分解速度-1		
分解速度-2		
分解速度-3		
分解速度-4		
分解生成物		
上記結果以外の分解度測定方法及びその結果		
対象物質の7, 14日目の分解度		
その他		
結論		

注釈	分解要約 以下の分解速度は詳細暴露評価に使用される: $k_{bio_{stp}} = 0.1 \text{ 時間}^{-1}$ $k_{bio_{water}} = 0$ $k_{photo_{water}} = 3.6 \cdot 10^{-4} \text{ 日}^{-1}$ $k_{deg_{water}} = 3.6 \cdot 10^{-4} \text{ 日}^{-1}$ $k_{bio_{sed}} = 6.9 \cdot 10^{-5} \text{ 日}^{-1}$ $k_{bio_{soil}} = 6.9 \cdot 10^{-4} \text{ 日}^{-1}$ $k_{deg_{air}} = 1.3 \text{ 日}^{-1}$	Degradation Summary The following degradation rates are used in the further exposure assessment: $k_{bio_{stp}} = 0.1 \text{ h}^{-1}$ $k_{bio_{water}} = 0$ $k_{photo_{water}} = 3.6 \cdot 10^{-4} \text{ d}^{-1}$ $k_{deg_{water}} = 3.6 \cdot 10^{-4} \text{ d}^{-1}$ $k_{bio_{sed}} = 6.9 \cdot 10^{-5} \text{ d}^{-1}$ $k_{bio_{soil}} = 6.9 \cdot 10^{-4} \text{ d}^{-1}$ $k_{deg_{air}} = 1.3 \text{ d}^{-1}$
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

3.5. BOD-5、CODまたはBOD-5／COD比
BOD-5、COD OR RATIO BOD-5/COD

3.6 生物濃縮性 BIOACCUMULATION

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
生物種		
暴露期間 (日)		
曝露濃度		
排泄期間		
GLP		
試験を行った年		
分析方法		
試験条件		
被験物質溶液		
対照物質		
対照物質名及び分析方法		
試験方式／実施		
結果		
死亡率／行動		
脂質含有量 (%)		
試験中の被験物質濃度		
濃縮係数 (BCF)		
取込／排泄定数		
排泄時間		
代謝物		
その他の観察		
結論		
注釈	濃縮性 コイを用いた6週間の生物濃縮性試験において、200及び20 $\mu\text{g/l}$ の試験濃度でのBCFがそれぞれ3～14及び3.1未満～15であった (MITI, 1993)。これらの値は、魚での生物濃縮性は低いことを示している。	Accumulation In a bioaccumulation test on carp BCFs of 3 – 14 resp. <3.1 – 15 were determined after 6 weeks at concentrations of 200 and 20 $\mu\text{g/l}$ (MITI, 1993). These values indicate a low bioaccumulation in fish.
	MDAとフミン酸との反応生成物の生物学的利用能については調査されていない。3,4-ジクロロアニリンを用いた実験では、底質を摂取する生物での生物濃縮性が非常に高かった。魚類でのBCFは4～45 l/kgであったが、底質に生息する生物でのBCFは最大800 l/kgであり、3,4-ジクロロアニリンとフミン酸との反応生成物が生物学的に利用可能であることが示された。	The bioavailability of the reaction product of MDA with humic acids was not examined. In experiments with 3,4-dichloroaniline an extraordinarily high bioaccumulation was found in organisms with sediment ingestion. While BCFs between 4 and 45 l/kg were determined for fish, values up to 800 l/kg for sediment dwelling organisms indicate that the reaction product of 3,4- dichloroaniline with humic acids is bioavailable.
	MDAも同様な性質を持つと考えられる。	We expect that MDA has similar properties.
信頼性スコア		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

項目名	和訳結果(EU-RAR)	原文(EU-RAR)
-----	--------------	------------

4-1 魚への急性毒性
ACUTE TOXICITY TO FISH

試験物質	4,4'- MDA	4,4'- MDA
同一性	DMF、純度 95.5～98 %	DMF, 95.5-98 % purity
方法		
GLP		
試験を行った年		
魚種、系統、供給者	<i>Brachydanio rerio</i>	<i>Brachydanio rerio</i>
エンドポイント		
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
結果の統計解析手法		
試験条件		
試験魚の月齢、体長、体重		
試験用水量あたりの魚体重		
参照物質での感受性試験結果		
じゅん化条件		
希釈水源		
希釈水の化学的性質		
試験溶液(及び保存溶液)とその調製法		
試験物質の溶液中での安定性		
溶解助剤/溶剤の種類とその濃度		
暴露容器		
暴露期間		
試験方式	止水	static
換水率/換水頻度		
連数、1連当たりの魚数		
影響が観察された少なくとも1濃度区及び対照区における水質		
試験温度範囲		
照明の状態		
平均測定濃度の計算方法		
結果		
設定濃度		
実測濃度		
生物学的影響観察		
累積死亡率の表		
統計的結果		
注釈		
対照区における死亡率		
異常反応		
その他の観察結果		
結論		
結果(96h-LC50)	96時間LC50 = 42.0 mg/l 設定濃度	96 h-LC50 = 42.0 mg/l nominal concentration
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Ciba-Geigy 1985a	Ciba-Geigy 1985a
備考	水生の脊椎動物に関しては短期試験の結果のみ入手可能である。急性毒性値(LC50)は 32 mg/l から 65 mg/l の範囲である。	Vertebrates: Only results from short-term tests are available. The acute effect concentrations (LC50) range from 32 mg/l to 65 mg/l.

試験物質	4,4'- MDA	4,4'- MDA
同一性	純度 99.7 %	99.7 % purity
方法		
GLP		
試験を行った年		
魚種、系統、供給者	<i>Brachydanio rerio</i>	<i>Brachydanio rerio</i>
エンドポイント		
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
結果の統計解析手法		
試験条件		
試験魚の月齢、体長、体重		
試験用水量あたりの魚体重		
参照物質での感受性試験結果		
じゅん化条件		
希釈水源		
希釈水の化学的性質		
試験溶液(及び保存溶液)とその調製法		
試験物質の溶液中での安定性		
溶解助剤/溶剤の種類とその濃度		
暴露容器		
暴露期間		
試験方式	止水	static
換水率/換水頻度		
連数、1連当たりの魚数		
影響が観察された少なくとも1濃度区及び対照区における水質		
試験温度範囲		
照明の状態		
平均測定濃度の計算方法		
結果		
設定濃度		
実測濃度		
生物学的影響観察		

累積死亡率の表		
統計的結果		
注釈		
対照区における死亡率		
異常反応		
その他の観察結果		
結論		
結果 (96h-LC50)	96時間LC50 = 65.0 mg/l 設定濃度	96 h-LC50 = 65.0 mg/l nominal concentration
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典	Bayer 1986	Bayer 1986
引用文献		
備考	水生の脊椎動物に関しては短期試験の結果のみ入手可能である。急性毒性値 (LC50) は 32 mg/l から 65 mg/l の範囲である。	Vertebrates: Only results from short-term tests are available. The acute effect concentrations (LC50) range from 32 mg/l to 65 mg/l.

試験物質	4,4'- MDA	4,4'- MDA
同一性	純度 96 %	96 % purity
方法		
GLP		
試験を行った年		
魚種、系統、供給者	<i>Leuciscus idus</i>	<i>Leuciscus idus</i>
エンドポイント		
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
結果の統計解析手法		
試験条件		
試験魚の月齢、体長、体重		
試験用水量あたりの魚体重		
参照物質での感受性試験結果		
じゅん化条件		
希釈水源		
希釈水の化学的性質		
試験溶液(及び保存溶液)とその調製法		
試験物質の溶液中での安定性		
溶解助剤/溶剤の種類とその濃度		
暴露容器		
暴露期間		
試験方式	止水	static
換水率/換水頻度		
連数、1連当たりの魚数		
影響が観察された少なくとも1濃度区及び対照区における水質		
試験温度範囲		
照明の状態		
平均測定濃度の計算方法		
結果		
設定濃度		
実測濃度		
生物学的影響観察		
累積死亡率の表		
統計的結果		
注釈		
対照区における死亡率		
異常反応		
その他の観察結果		
結論		
結果 (96h-LC50)	96時間LC50 = 53.0 mg/l 96時間NOEC = 10.0 mg/l 設定濃度	96 h-LC50 = 53.0 mg/l 96 h-NOEC = 10.0 mg/l nominal concentration
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	BASF 1988a	BASF 1988a
備考	水生の脊椎動物に関しては短期試験の結果のみ入手可能である。急性毒性値 (LC50) は 32 mg/l から 65 mg/l の範囲である。	Vertebrates: Only results from short-term tests are available. The acute effect concentrations (LC50) range from 32 mg/l to 65 mg/l.

試験物質	4,4'- MDA	4,4'- MDA
同一性		
方法		
GLP		
試験を行った年		
魚種、系統、供給者	<i>Oryzias latipes</i>	<i>Oryzias latipes</i>
エンドポイント		
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
結果の統計解析手法		
試験条件		
試験魚の月齢、体長、体重		
試験用水量あたりの魚体重		
参照物質での感受性試験結果		
じゅん化条件		
希釈水源		
希釈水の化学的性質		
試験溶液(及び保存溶液)とその調製法		
試験物質の溶液中での安定性		
溶解助剤/溶剤の種類とその濃度		

暴露容器		
暴露期間		
試験方式	止水／半止水	static/semi-static
換水率/換水頻度		
連数、1連当たりの魚数		
影響が観察された少なくとも1濃度区及び対照区における水質		
試験温度範囲		
照明の状態		
平均測定濃度の計算方法		
結果		
設定濃度		
実測濃度		
生物学的影響観察		
累積死亡率の表		
統計的結果		
注釈		
対照区における死亡率		
異常反応		
その他の観察結果		
結論		
結果 (96h-LC50)	48時間LC50 = 32.0 mg/l	48 h-LC50 = 32.0 mg/l
信頼性スコア		
ギースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	MITI 1993	MITI 1993
備考	水生の脊椎動物に関しては短期試験の結果のみ入手可能である。急性毒性値(LC50)は 32 mg/l から 65 mg/l の範囲である。	Vertebrates: Only results from short-term tests are available. The acute effect concentrations (LC50) range from 32 mg/l to 65 mg/l.

試験物質	4,4'- MDA	4,4'- MDA
同一性	DMF、純度 95.5～98 %	DMF, 95.5-98 % purity
方法		
GLP		
試験を行った年		
魚種、系統、供給者	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	<i>Oncorhynchus mykiss</i>
エンドポイント		
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
結果の統計解析手法		
試験条件		
試験魚の月齢、体長、体重		
試験用水量あたりの魚体重		
参照物質での感受性試験結果		
じゅん化条件		
希釈水源		
希釈水の化学的性質		
試験溶液(及び保存溶液)とその調製法		
試験物質の溶液中での安定性		
溶解助剤/溶剤の種類とその濃度		
暴露容器		
暴露期間		
試験方式	止水	static
換水率/換水頻度		
連数、1連当たりの魚数		
影響が観察された少なくとも1濃度区及び対照区における水質		
試験温度範囲		
照明の状態		
平均測定濃度の計算方法		
結果		
設定濃度		
実測濃度		
生物学的影響観察		
累積死亡率の表		
統計的結果		
注釈		
対照区における死亡率		
異常反応		
その他の観察結果		
結論		
結果 (96h-LC50)	96時間LC50 = 39.0 mg/l 設定濃度	96 h-LC50 = 39.0 mg/l nominal concentration
信頼性スコア		
ギースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Ciba-Geigy 1985b	Ciba-Geigy 1985b
備考	水生の脊椎動物に関しては短期試験の結果のみ入手可能である。急性毒性値(LC50)は 32 mg/l から 65 mg/l の範囲である。	Vertebrates: Only results from short-term tests are available. The acute effect concentrations (LC50) range from 32 mg/l to 65 mg/l.

4-2 水生無脊椎動物への急性毒性(例えばミジンコ)

ACUTE TOXICITY TO AQUATIC INVERTEBRATES (DAPHNIA)

試験物質	4,4'- MDA	4,4'- MDA
同一性	高純度	extra pure
方法		
GLP		
試験を行った年		
生物種、系統、供給者	<i>Moina macrocopa</i>	<i>Moina macrocopa</i>
エンドポイント		
試験物質の分析の有無		

試験物質の分析方法		
結果の統計解析手法		
試験条件		
試験生物の起源、前処理、繁殖方法		
参照物質での感受性試験結果		
試験開始時の時間齢		
希釈水源		
希釈水の化学的性質		
試験溶液(及び保存溶液)とその調製法		
試験物質の溶液中での安定性		
溶解助剤/溶剤の種類とその濃度		
暴露容器		
暴露期間		
試験方式	止水	static
連数、1連当たりの試験生物数		
対照区と影響が観察された少なくとも1濃度区における水質		
試験温度範囲		
照明の状態		
平均測定濃度の計算方法		
結果		
設定濃度		
実測濃度		
遊泳阻害数		
累積遊泳阻害数の表		
注釈	影響: 遊泳阻害	effect: immobilisation
対照区における反応は妥当か		
対照区における反応の妥当性の考察		
結論		
結果(48h-EC50)	24時間EC50 = 2.3 mg/l 設定濃度	24 h-EC50 = 2.3 mg/l nominal concentration
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Fujiwara 1982	Fujiwara 1982
備考		

4-3 水生植物への毒性(例えば藻類)

TOXICITY TO AQUATIC PLANTS e. g. ALGAE

試験物質	4,4'- MDA	4,4'- MDA
同一性	DMF、純度 95.5～98 %	DMF, 95.5-98 % purity
方法		
GLP		
試験を行った年		
生物種、系統、供給者	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	<i>Scenedesmus subspicatus</i>
エンドポイント		
毒性値算出に用いたデータの種類		
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
結果の統計解析手法		
試験条件		
試験施設での藻類継代培養方法		
藻類の前培養の方法及び状況		
参照物質での感受性試験結果		
希釈水源		
培地の化学的性質		
試験溶液(及び保存溶液)とその調製法		
試験物質の溶液中での安定性		
溶解助剤/溶剤の種類とその濃度		
暴露容器		
暴露期間		
試験方式		
連数		
各濃度区の少なくとも1連における試験開始時と終了時の水質		
試験温度範囲		
照明の状態		
平均測定濃度の計算方法		
結果		
設定濃度		
実測濃度		
細胞密度		
生長阻害率(%)		
各濃度区における生長曲線		
その他観察結果		
注釈	影響: 生長阻害	effect: growth inhibition
対照区での生長は妥当か		
対照区における反応の妥当性の考察		
結論		
結果(ErC50)	72時間EC50 = 21 mg/l 設定濃度	72 h-EC50 = 21 mg/l nominal concentration
結果(NOEC)		
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Ciba-Geigy 1985c	Ciba-Geigy 1985c
備考		

試験物質	工業用グレード MDA	technical-grade MDA
同一性		
方法		
GLP		
試験を行った年		
生物種、系統、供給者	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	<i>Scenedesmus subspicatus</i>
エンドポイント		
毒性値算出に用いたデータの種類		
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
結果の統計解析手法		
試験条件		
試験施設での藻類継代培養方法		
藻類の前培養の方法及び状況		
参照物質での感受性試験結果		
希釈水源		
培地の化学的性質		
試験溶液(及び保存溶液)とその調製法		
試験物質の溶液中での安定性		
溶解助剤/溶剤の種類とその濃度		
暴露容器		
暴露期間		
試験方式		
連数		
各濃度区の少なくとも1連における試験開始時と終了時の水質		
試験温度範囲		
照明の状態		
平均測定濃度の計算方法		
結果		
設定濃度		
実測濃度		
細胞密度		
生長阻害率(%)		
各濃度区における生長曲線		
その他観察結果		
注釈	影響: バイオマス	Effect: biomass
対照区での生長は妥当か		
対照区における反応の妥当性の考察		
結論		
結果(ErC50)	72時間EC10 = 2.4 mg/l 72時間EC50 = 9.8 mg/l 設定濃度	72 h-EC10 = 2.4 mg/l 72 h-EC50 = 9.8 mg/l nominal concentration
結果(NOEC)		
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Bayer AG, 1992b	Bayer AG, 1992b
備考		

試験物質	工業用グレード MDA	technical-grade MDA
同一性		
方法		
GLP		
試験を行った年		
生物種、系統、供給者	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	<i>Scenedesmus subspicatus</i>
エンドポイント		
毒性値算出に用いたデータの種類		
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
結果の統計解析手法		
試験条件		
試験施設での藻類継代培養方法		
藻類の前培養の方法及び状況		
参照物質での感受性試験結果		
希釈水源		
培地の化学的性質		
試験溶液(及び保存溶液)とその調製法		
試験物質の溶液中での安定性		
溶解助剤/溶剤の種類とその濃度		
暴露容器		
暴露期間		
試験方式		
連数		
各濃度区の少なくとも1連における試験開始時と終了時の水質		
試験温度範囲		
照明の状態		
平均測定濃度の計算方法		
結果		
設定濃度		
実測濃度		
細胞密度		
生長阻害率(%)		
各濃度区における生長曲線		
その他観察結果		
注釈	影響: 生長速度	Effect: growth rate
対照区での生長は妥当か		
対照区における反応の妥当性の考察		
結論		

結果 (ErC50)	72時間EC10 = 0.3 mg/l 72時間EC50 = 11.0 mg/l 設定濃度	72 h-EC10 = 0.3 mg/l 72 h-EC50 = 11.0 mg/l nominal concentration
結果 (NOEC)		
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Bayer AG, 1992b	Bayer AG, 1992b
備考		

4-4 微生物への毒性(例えばバクテリア)

TOXICITY TO MICROORGANISMS e. g. BACTERIA

試験物質	4,4'- MDA	4,4'- MDA
同一性	純度 99 %	99 % purity
方法		
試験の種類		
GLP		
試験を行った年		
生物種	<i>Photobacterium phosphoreum</i>	<i>Photobacterium phosphoreum</i>
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
暴露期間		
試験条件		
結果		
毒性値	30分間EC50 = 6.6 mg/l 設定濃度	30min-EC50 = 6.6 mg/l nominal concentration
注釈	影響: 阻害	effect: inhibition
結論		
結果 (EC50等)	30分間EC50 = 6.6 mg/l 設定濃度	30min-EC50 = 6.6 mg/l nominal concentration
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Kaiser 1991	Kaiser 1991
備考		

試験物質	4,4'- MDA	4,4'- MDA
同一性		
方法		
試験の種類		
GLP		
試験を行った年		
生物種	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
暴露期間		
試験条件		
結果		
毒性値	16時間TGK > 15.0 mg/l	16 h-TGK > 15.0 mg/l
注釈	影響: グルコース分解阻害	effect: inhibition of glucose degradation
結論		
結果 (EC50等)	16時間TGK > 15.0 mg/l	16 h-TGK > 15.0 mg/l
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Bringmann & Meinck 1964	Bringmann & Meinck 1964
備考		

試験物質	4,4'- MDA	4,4'- MDA
同一性	純度 明記されていない	purity not specified
方法		
試験の種類		
GLP		
試験を行った年		
生物種	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
暴露期間		
試験条件		
結果		
毒性値	10日間EC0 > 100.0 mg/l 設定濃度	10 d-EC0 > 100.0 mg/l nominal concentration
注釈	影響: 生長	effect: growth
結論		
結果 (EC50等)	10日間EC0 > 100.0 mg/l 設定濃度	10 d-EC0 > 100.0 mg/l nominal concentration
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Fujiwara 1981	Fujiwara 1981
備考		

試験物質	4,4'- MDA	4,4'- MDA
同一性		
方法	OECD 209	OECD 209
試験の種類		
GLP		
試験を行った年		
生物種	活性汚泥	Activated sludge

試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
暴露期間		
試験条件		
結果		
毒性値	3時間EC50 > 100 mg/l 設定濃度	3 h EC50 > 100 mg/l nominal concentration
注釈	影響: 呼吸阻害	effect: inhibition of respiration
結論		
結果(EC50等)	3時間EC50 > 100 mg/l 設定濃度	3 h EC50 > 100 mg/l nominal concentration
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Bayer AG,1987	Bayer AG,1987
備考		

4-5 水生生物への慢性毒性

CHRONIC TOXICITY TO AQUATIC ORGANISMS

A. 魚への慢性毒性

CHRONIC TOXICITY TO FISH

B. 水生無脊椎動物への慢性毒性

CHRONIC TOXICITY TO AQUATIC INVERTEBRATES

試験物質	4,4'-MDA	4,4'-MDA
同一性	高純度	extra pure
方法	OECDガイドライン202、パートIIに準拠して繁殖試験を実施した	The reproduction test was performed according OECD guidelines 202, part II
GLP		
試験を行った年		
試験生物種	<i>Moina macrocopa</i>	<i>Moina macrocopa</i>
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
エンドポイント		
結果の統計解析手法		
試験条件		
助剤使用の有無		
助剤の種類、濃度、助剤対照区の有無		
試験温度		
pH		
硬度		
試験生物の情報	試験開始時に24時間齢未満	at the beginning of the test less than 24 hours old
希釈水源		
希釈水の化学的性質		
試験溶液(及び保存溶液)とその調製法		
試験物質の溶液中での安定性		
溶解助剤/溶剤の種類とその濃度		
暴露期間		
暴露容器		
連数、1連当たりの試験生物数		
照明		
対照区と影響が観察された少なくとも1濃度区における水質		
平均測定濃度の計算方法		
結果		
設定濃度		
実測濃度		
実測濃度の詳細		
累積遊泳阻害数		
累積産仔数		
対照区における反応は妥当か		
生理的影響		
試験の妥当性		
注釈	影響: 繁殖 半止水、48時間ごとに換水	effect: reproduction semi-static, test solution renewed every 48 h
結論		
結果(EC50)		
結果(NOEC, LOEC)	14日間NOEC = 0.15 mg/l 設定濃度	14 d-NOEC = 0.15 mg/l nominal concentration
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Fujiwara 1982	Fujiwara 1982
備考	<i>Moina macrocopa</i> (STRAUS系統)はミジンコの一種である。 <i>Daphnia magna</i> との違いは、より世代時間が短いことである。よって、 <i>M. macrocopa</i> を用いることにより、MDAによるミジンコの3世代繁殖毒性試験を2週間で実施することができた。本試験はOECDガイドライン202、パートIIに準拠し、試験開始時点で24時間齢未満のミジンコを使用して実施した。餌として単細胞緑藻類を1日1回与えた。試験は半止水式とし、試験溶液は48時間ごとに交換した。2日ごとにF1世代の幼生を計数した。	<i>Moina macrocopa</i> STRAUS belongs to the daphnids. The difference is that <i>Moina macrocopa</i> has a shorter generation time than <i>Daphnia magna</i> . So, it is possible by using of <i>M. macrocopa</i> to examine the effects of MDA on the reproduction of daphnids in three generations within two weeks. The reproduction test was performed according OECD guidelines 202, part II using at the beginning of the test less than 24 hours old daphnids. The daphnids were fed once daily with unicellular green algae. Under this semi-static condition the test solutions were renewed every 48 hours. The newborn young of the F1 generation are counted every two days.

4-6 陸生生物への毒性
TOXICITY TO TERRESTRIAL ORGANISMS
A. 陸生植物への毒性
TOXICITY TO TERRESTRIAL PLANTS

試験物質	4,4'-MDA	4,4'-MDA
同一性	純度 >99.5 %	>99.5 % purity
方法		
試験の種類		
GLP		
試験を行った年		
種	<i>Avena sativa</i>	<i>Avena sativa</i>
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
エンドポイント		
暴露期間		
試験条件		
結果		
毒性値	(影響: 出芽) 17日間NOEC = 320.0 mg/kg 土壌(乾重量) (影響: 成育) 14日間EC50 = 353.0 mg/kg 土壌(乾重量) (影響: 成育) 14日間NOEC = 100.0 mg/kg 土壌(乾重量) (影響: 発芽14日後の生存) 14日間NOEC > 1000.0 mg/kg 土壌(乾重量) 設定濃度	(Effect: emergence) 17 d-NOEC = 320.0 mg/kg dw soil (Effect: growth) 14 d-EC50 = 353.0 mg/kg dw soil (Effect: growth) 14 d-NOEC = 100.0 mg/kg dw soil (Effect: survival, 14 d after germination) 14 d-NOEC > 1000.0 mg/kg dw soil nominal concentrations
注釈		
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	TNO 1992 b	TNO 1992 b
備考		

試験物質	4,4'-MDA	4,4'-MDA
同一性	純度 >99.5 %	>99.5 % purity
方法		
試験の種類		
GLP		
試験を行った年		
種	<i>Lactuca sativa</i>	<i>Lactuca sativa</i>
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
エンドポイント		
暴露期間		
試験条件		
結果		
毒性値	(影響: 出芽) 17日間NOEC = 100.0 mg/kg 土壌(乾重量) (影響: 成育) 14日間EC50 = 128.0 mg/kg 土壌(乾重量) (影響: 成育) 14日間NOEC = 10.0 mg/kg 土壌(乾重量) (影響: 発芽14日後の生存) 14日間NOEC > 1000.0 mg/kg 土壌(乾重量) 設定濃度	(Effect: emergence) 17 d-NOEC = 100.0 mg/kg dw soil (Effect: growth) 14 d-EC50 = 128.0 mg/kg dw soil (Effect: growth) 14 d-NOEC = 10.0 mg/kg dw soil (Effect: survival, 14 d after germination) 14 d-NOEC > 1000.0 mg/kg dw soil nominal concentrations
注釈		
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	TNO 1992 b	TNO 1992 b
備考		

B. 土壌生物への毒性
TOXICITY TO SOIL DWELLING ORGANISMS

試験物質	4,4'-MDA	4,4'-MDA
同一性		
方法		
試験の種類		
GLP		
試験を行った年		
種	<i>Eisenia fetida</i>	<i>Eisenia fetida</i>
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
エンドポイント		
暴露期間		
試験条件		
結果		
毒性値	14日間LC50 = 444.0 mg/kg 土壌(乾重量) 14日間NOEC = 32.0 mg/kg 土壌(乾重量)	14 d-LC50 = 444.0 mg/kg dw soil 14 d-NOEC = 32.0 mg/kg dw soil
注釈	影響: 体重増加	effect: weight increase
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

試験物質	4,4'-MDA	4,4'-MDA
同一性	純度 99.5%	99.5 % purity
方法		
試験の種類		
GLP		
試験を行った年		
種	<i>Eisenia fetida</i>	<i>Eisenia fetida</i>
試験物質の分析の有無		
試験物質の分析方法		
エンドポイント		
暴露期間		

試験条件		
結果		
毒性値	14日間NOEC = 56 mg/kg 土壌(乾重量)	14 d-NOEC = 56 mg/kg dw soil
注釈	設定濃度	nominal concentrations
信頼性スコア	影響: 行動および外観	effect: behavior and appearance
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	TNO 1992a	TNO 1992a
備考		

C. 他の非哺乳類陸生種(鳥類を含む)への毒性

TOXICITY TO OTHER NON-MAMMALIAN TERRESTRIAL SPECIES (INCLUDING AVIAN)

4-6-1底生生物への毒性

TOXICITY TO SEDIMENT DWELLING ORGANISMS

4-7 生物学的影響モニタリング(食物連鎖による蓄積を含む)

BIOLOGICAL EFFECTS MONITORING (INCLUDING BIOMAGNIFICATION)

試験物質		
同一性		
方法		
試験される種又はエコシステム	<i>Agelaius phoeniceus</i> (鳥類)	<i>Agelaius phoeniceus</i> (bird)
観察される影響		
試験を行った年		
試験条件		
結果		
結論	LC50 = 148 mg/kg 体重	LC50 = 148 mg/kg body weight
試験物質の分析		
環境条件に関する情報		
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献	Schafer et al. 1983	Schafer et al. 1983
備考	MDAの生物濃縮性は示されていないため、二次中毒に関する影響評価は不要である。	As there are no indications of a bioaccumulation potential for MDA, an effect assessment for secondary poisoning is not required.

試験物質		
同一性		
方法		
試験される種又はエコシステム		
観察される影響		
試験を行った年		
試験条件		
結果		
結論	水を介した魚類へのMDAの蓄積性は低いため、魚類から魚食性鳥類への暴露経路は重要ではないと考えられる。ただし、MDAと底質中の有機物との反応生成物は底質中に蓄積し、生物学的に利用可能と推測される。底質から底生生物へ、さらに魚類や鳥類へという生物蓄積経路については、可能性を排除できない。 実験データが得られていないため、この点については評価できない。	Because of the low accumulation of MDA in fish via water, the exposure route fish – fish eating bird is likely to be not relevant. However, the reaction product of MDA with sediment organics accumulates in sediments and is probably bioavailable. A biomagnification via the route sediment – sediment dwelling organisms – fish or bird can not be excluded. Because of missing experimental data, this issue can not be assessed.
試験物質の分析		
環境条件に関する情報		
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

4-8 生体内物質変換と動態

BIOTRANSFORMATION AND KINETICS

4-9 追加情報

ADDITIONAL INFORMATION

試験物質		
同一性		
方法		
結果		
結論	得られている試験情報の多くは純粋な4,4'-MDAIによるものであり、工業用グレードのMDAIに関するデータは限られている。水生生物に対する毒性試験結果で重要なものを、2種類のMDA製品を区別して、以下※に示す。 ※訳者注:本テンプレートでは上記 4-1～4-7	Most of the available tests were performed with the pure 4,4'-MDA. Limit data are available for the technical grade MDA. The most relevant results from toxicity tests with aquatic organisms are presented below, differentiating the two products.
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

試験物質		
同一性		
方法		
結果		
結論	<p>生態毒性試験の有効性を確認する上で、MDAの水中での光分解(3.1.1.b※参照)について考慮する必要がある。他のアニリン類での試験結果から類推すると、試験溶液は数日以内に安定性を失う。よって分析を行っていない試験は無効であると思われる。つまり、設定濃度に基づいて影響濃度を導いている試験については、有効と見なすべきではない。</p> <p>※訳者注:本テンプレートでは「3.1.1. 光分解」</p> <p>Ciba-Geigyによる一部の試験では分析を実施しているが、試験開始時よりも試験2、3日目の試験物質濃度が高くなっていたため、これらの試験の分析については、不成立とするべきである。しかし、調整時の濃度を影響濃度として設定しており、試験結果はこれに基づき計算されている。</p>	<p>By validating the ecotoxicological tests, the photolytical degradation of MDA in water (cf. 3.1.1.b) has to be considered. According to experience with other anilines, the test solution is not stable over a few days. Therefore it has to be assumed that tests without analytical control would be not valid. That means, that all tests using nominal concentrations as bases for the derivation of the effects data can not be taken as valid.</p> <p>In some tests of Ciba-Geigy an analysis was provided, but after 2 or 3 days the substance concentrations were found to be higher than at the beginning of the test; the analytical part of these tests have to be taken as not valid. However, the prepared concentrations are accepted as nominal effect concentrations, and the test results were calculated on this basis.</p>
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

試験物質		
同一性		
方法		
結果		
結論	<p>実験により水溶液中の4,4'-MDAは光分解されることが示されている(3.1.1.b※参照)。実際、Frank & Klöpfferが計算した半減期は最短で3日であった。無脊椎動物(<i>Moina macrocopa</i>)を用いた長期試験では、試験溶液の交換は48時間ごとに行ったため、交換前には濃度が37%低下していたことになる(ワーストケースを想定:分解速度はFrank & Klöpfferの推定値と同様とする)。これは、入手したすべての短期(96時間)試験でも試験溶液の濃度が60%低下していることを意味する。あらゆる試験ガイドラインの解釈では、20%を超える濃度の低下は無効と見なされる。</p> <p>※訳者注:本テンプレートでは「3.1.1. 光分解」</p> <p>試験手順は照明に関する記載が不十分であるため、実際の試験条件下での分解速度は不明である。したがって、この段階でワーストケースを想定するのは適切であると思われる。</p> <p>MDAに関する試験で入手可能なものではなく、いずれも分析を行っていないという事実を踏まえると、これらの試験は生態毒性を正確に決定するものではなく、用量決定試験としてのみ認められる。Ciba-Geigyが実施した<i>Brachydanio rerio</i>の試験(1985a)および<i>Scenedesmus subspicatus</i>の試験(1985c)では、分析を実施していたが、試験終了時の試験物質濃度が開始時より高くなっているケースもあったため、分析としては無効であると判断した。</p>	<p>As shown in a laboratory test, an aqueous solution of 4,4'-MDA can be photolytically degraded (cf. 3.1.1.b). In fact, calculation of the half-life according to Frank & Klöpffer shows a lowest half-life of 3 days. In the long-term invertebrate test (<i>Moina macrocopa</i>), solutions were replaced every 48 h, which means 37% loss of concentrations between renewal (worst-case assumption: the degradation rate is similar as estimated by Frank & Klöpffer). That also means for all available short-term test with duration times of 96 h a loss of concentration of 60%. The loss of concentration more than 20 % is not valid anymore in the understanding of all available test guidelines.</p> <p>We don't know the degradation rate under the real test conditions, as the test protocols give no sufficient information about the light conditions. Therefore, we feel that the worst-case-reflection is appropriate at this stage.</p> <p>Having in mind the facts, that none of the available tests for MDA were done under analytical control, the tests can only be accepted as range-finding tests, but not as a precise determination of the ecotoxicity. The two tests presented by Ciba-Geigy for <i>Brachydanio rerio</i> (1985a) and <i>Scenedesmus subspicatus</i> (1985c) were indeed performed with analytical control, but from our point of view the analytical part of these tests is not valid as the substance concentration was sometimes higher at the end of the test than at the beginning.</p>
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

試験物質		
同一性		
方法		
結果		
結論	<p>4,4'-MDAの $PNEC_{wwtp}$※の算出</p> <p>$PNEC_{wwtp}$の設定には、活性化汚泥を用いた試験の結果(3時間 $EC50 > 100$ mg/l)を使用する。TGDに従えば、<i>Pseudomonas fluorescens</i>の結果($TGK = NOEC = 15$ mg/l)及び<i>Photobacterium phosphoreum</i>の結果($EC50 = 6.6$ mg/l)を使用することはできず、また<i>Escherichia coli</i>による結果(10日間$EC50 > 100.0$ mg/l)は信頼性が低いと考えられる。</p> <p>アセスメント係数 $F = 100$ とすると、$PNEC$は以下の通り計算される。</p> <p>$PNEC_{wwtp} \geq 1$ mg/l</p> <p>※訳者注:下水処理施設におけるPNEC</p>	<p>Determination of $PNEC_{wwtp}$</p> <p>For the determination of $PNEC_{wwtp}$, the test result with activated sludge (3 h-$EC50 > 100$ mg/l) is used. The results with <i>Pseudomonas fluorescens</i> ($TGK = NOEC = 15$ mg/l) and with <i>Photobacterium phosphoreum</i> ($EC50 = 6.6$ mg/l) can not be used according to TGD and the test with <i>Escherichia coli</i> (10 d-$EC50 > 100.0$ mg/l) is considered as less relevant.</p> <p>With an assessment factor $F = 100$, the $PNEC$ is calculated as $PNEC_{wwtp} \geq 1$ mg/l</p>
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

試験物質		
同一性		
方法		
結果		

結論	<p>4,4'-MDAの PNEC_{aqua} の算出</p> <p>4,4'-MDAについては、三栄養段階の生物種で急性試験（有効な分析なし）の結果が得られている。最小の急性毒性値はミジンコ（一種 <i>Moina macrocopa</i> で記録された（24時間EC50値 = 2.3 mg/l）。<i>Moina macrocopa</i> は最も感受性の高かった生物種であり、長期毒性試験の結果も得られている（14日間 NOEC = 0.15 mg/l）。純粋な4,4'-MDAによるその他の長期試験結果は得られていないが、工業用グレードのMDAによる藻類のNOECを付加的に適用し、アセスメント係数 F = 50 とする。</p> <p>よって、PNEC_{aqua} = 150 μg/l / 50 = 3 μg/l</p> <p><i>Moina macrocopa</i>による長期試験は半止水式で実施し、48時間おきに試験溶液を交換したが、分析は行っていない。試験期間中のMDAの光分解のため、実際の影響濃度に基づくPNECはもっと低いと思われる。しかし、ミジンコは最も感受性の高い種であることが確認されており、アセスメント係数 50 を適用することでこの不正確さは補われるだろう。</p> <p><i>Moina macrocopa</i>の急性毒性試験結果を基に、アセスメント係数を 1000 としてPNECを算出すると、上述のPNEC_{aqua}と近似の値となる（2.3 μg/l）。</p>	<p>Determination of PNEC_{aqua} for the 4,4'-MDA</p> <p>For the 4,4'-MDA, results from acute tests with species from 3 trophic levels without valid analytical control are available. The lowest acute toxicity was recorded for the daphnid <i>Moina macrocopa</i> (24 h-EC50 = 2.3 mg/l). For the most sensitive species also a long-term study is available (<i>Moina macrocopa</i> 14 d-NOEC = 0.15 mg/l). Although, other results from long term tests with the pure 4,4'-MDA are not available, the assessment factor is set at F = 50, since the NOEC found for the algae with the technical grade product will be additionally used.</p> <p>Therefore: PNEC_{aqua} = 150 μg/l / 50 = 3 μg/l</p> <p>The long term tests with <i>Moina macrocopa</i> is a semi-static one done with a renewing of the test solution every 48 hour, but without analytical control. Because of the photodegradation of MDA during the test time, the PNEC based on effective concentrations should be lower. However, it is ensured that daphnids are the most sensitive species, and the application of an assessment factor of 50 will cover this uncertainty.</p> <p>The determination of the PNEC based on the acute test on <i>Moina</i> and an assessment factor of 1000 would lead to a similar result (2.3 μg/l).</p>
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

試験物質		
同一性		
方法		
結果		
結論	<p>4,4'-MDAの PNEC_{sed} の算出</p> <p>底生生物のデータは得られていないため、底質中のPNECは設定できない。MDAは底質中のフミン質に結合することから（3.1.1.c※参照）、平衡分配法は適用できない。底生生物は間隙水中に溶解したMDA及びフミン酸とMDAとの反応生成物のいずれにも暴露される。</p> <p>訳者注:本テンプレートでは「3.3.2 分配」</p> <p>その他のアニリン誘導体を用いた研究によると、フミン酸とアニリンの反応生成物は生物学的に利用可能である。MDAと同様に、4-クロロアニリン及び3,4-ジクロロアニリンも土壌や底質中のフミン質と共有結合を形成する。植物による取込み試験では、放射線標識したクロロアニリンを共有結合が形成されるまで土壌中で前培養し、次に種々の植物を植え付け、放射能を測定した。その結果、植物による放射能の取り込みが確認され、フミン質とアニリン誘導体との複合体が生物学的に利用可能であることが示された（Fuchsichler, 1978 a,b）。EU-RARの「3,4-ジクロロアニリン」の項ではこの点をさらに正確に詳述している。</p> <p>単一生物種による複数の試験および1件のマイクロゾム試験では、放射線標識した3,4-ジクロロアニリンの極度に高い生物濃縮性が認められた。この結果から、3,4-ジクロロアニリンとフミン酸との反応生成物は生物学的に利用可能であることが強く示唆される。MDAにも同様の性質があると推測する。</p> <p>底生生物に対する毒性を判定するには、前培養したMDAを用いた底生生物の繁殖試験が必要となる。</p>	<p>Determination of PNEC_{sed}</p> <p>A determination of a PNEC sediment is not possible, because there are no data with sediment dwelling organisms available. The equilibrium partitioning method is not applicable due to the binding of MDA to the humic substances of the sediment (cf. 3.1.1.c). Sediment organisms will be exposed both to MDA dissolved in the porewater and to the reaction product of MDA with humic acids.</p> <p>An investigation with other aniline derivatives indicates that the reaction product of anilines with humic acids could be bioavailable. Similar as MDA, 4-chloroaniline and 3,4-dichloroaniline form covalent bounds to the humic fraction of soils and sediments. In a plant-uptake test, radiolabelled chloroanilines were preincubated into soils until the covalent bounds had been formed. Then different plants were sowed and the radioactivity was measured. It was shown that radioactivity was taken up by the plants indicating that the complexes of the humic substances with aniline derivatives are bioavailable (Fuchsichler, 1978 a,b). This point is elaborated more precisely in the RAR „3,4-dichloroaniline“.</p> <p>In single species tests and a microcosm experiment, an extraordinary high bioaccumulation of radiolabelled 3,4-dichloroaniline was found. The tests give strong indication that the reaction product of 3,4-dichloroaniline with humic acids is bioavailable. We expect that MDA has similar properties.</p> <p>A reproduction test with sediment organisms with pre-incubated MDA is necessary to determine the toxicity to sediment organisms.</p>
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

試験物質		
同一性		
方法		
結果		
結論	<p>工業用グレード MDA に関する試験データ</p> <p>工業用製品（工業用グレードMDA 70 – フェニルベースMDA 70）については、藻類での設定濃度に基づく試験結果のみが得られている。</p> <p>工業用グレード MDA の PNEC_{aqua} の算出</p> <p>工業用グレードのMDAについて得られているデータは藻類に関する試験結果のみである。よって、わずかなデータで特定のPNECを算出することはできない。ポリアミンの有意な暴露は生じないことから（3.1.1項※参照）、工業用グレードMDAのPNEC算出は不要である。</p> <p>※訳者注:本テンプレートでは「1.7 環境および人への暴露情報」</p>	<p>Available effects data for technical-grade MDA</p> <p>For the technical product (technical-grade MDA 70 – phenylbase MDA 70), only test results based on nominal concentrations for algae are available.</p> <p>Determination of PNEC_{aqua} for the technical-grade MDA</p> <p>For the technical-grade MDA only tests on algae are available. So, it is not possible to derive a special PNEC on the basis of this few data. Because there is no significant exposure of the polyamine compounds (cf. 3.1.1) the derivation of a PNEC for the technical grade MDA is not necessary.</p>
信頼性スコア		

キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

試験物質		
同一性		
方法		
結果		
結論	<p>4,4'-MDAの $PNEC_{soil}$ の算出</p> <p>4,4'-MDAについて、二栄養段階の生物種(植物及びミミズ)を用いた短期試験で有効な結果が得られている。最小の急性毒性値は <i>Avena sativa</i> で記録された(14日間$EC50 = 128 \text{ mg/kg}$土壌、成育)。長期試験結果が得られていないため、アセスメント係数 $F = 1000$ とする。</p> <p>$PNEC_{soil} = 128 \text{ mg/kg} / 1000 = 128 \text{ } \mu\text{g/kg}$</p> <p>平衡分配法(TGD, eq. 56)を適用して、$PNEC_{soil}$ は $PNEC_{aquas}$ $3 \text{ } \mu\text{g/l}$ から $370 \text{ } \mu\text{g/kg}$と算出される。ただし、植物は間隙水中の「遊離」MDAと、フミン酸とMDAとの反応生成物(別々の化合物である)のいずれにも暴露することから、この方法はMDAの評価には適切ではない。後者については植物による取込みが予想されるが(上記参照)、本モデルでは考慮していない。</p>	<p>Determination of the $PNEC_{soil}$</p> <p>For the 4,4'-MDA valid results from short-term tests with species from 2 trophic levels (plants, earthworms) are available. The lowest acute toxicity was recorded for <i>Avena sativa</i> (14 d-$EC50 = 128 \text{ mg/kg}$ soil, growth). As results from long-term tests are not available, the assessment factor is set at $F = 1000$.</p> <p>$PNEC_{soil} = 128 \text{ mg/kg} / 1000 = 128 \text{ } \mu\text{g/kg}$</p> <p>Applying the equilibrium partitioning approach (TGD, eq. 56), a $PNEC_{soil}$ of $370 \text{ } \mu\text{g/kg}$ is calculated from a $PNEC_{aquas}$ of $3 \text{ } \mu\text{g/l}$. However, this approach is not appropriate for the MDA assessment as the plants are exposed both to „free“ MDA in the porewater and the reaction product of MDA with humic acids (which is a different compound!). The last is assumed to be taken up by the plant (see above), but not considered by the model.</p>
信頼性スコア		
キースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

試験物質																																																																																																								
同一性																																																																																																								
方法																																																																																																								
結果																																																																																																								
結論	<p>リスク評価 水圏</p> <p>表層水 MDA製造時の排出について、河川への排出地点又は河口におけるPEC/PNEC比を以下の表に示す($PNEC = 3 \text{ } \mu\text{g/l}$)。</p> <table> <tr> <th>製造会社</th><th>$PEC_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$</th><th>PEC / PNEC</th></tr> <tr> <td>全体</td><td>69</td><td>23</td></tr> <tr> <td>A</td><td>$8.0 \cdot 10^{-3}$</td><td>0.0027</td></tr> <tr> <td>B</td><td>$2.7 \cdot 10^{-3}$</td><td>0.0009</td></tr> <tr> <td>C</td><td>0.40</td><td>0.13</td></tr> <tr> <td>E</td><td>0.11</td><td>0.04</td></tr> <tr> <td>F</td><td>0.088</td><td>0.029</td></tr> <tr> <td>H</td><td>0.23</td><td>0.077</td></tr> <tr> <td>I</td><td>0.02</td><td>0.0067</td></tr> </table> <p>海洋への排出地点におけるPEC/PNEC比は以下の通りである:</p> <table> <tr> <th>製造会社</th><th>$PEC_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$</th><th>PEC / PNEC</th></tr> <tr> <td>G</td><td>1.0</td><td>0.028</td></tr> <tr> <td>J</td><td>0.047</td><td>0.016</td></tr> <tr> <td>K</td><td>1.0</td><td>0.33</td></tr> <tr> <td>M</td><td>1.0</td><td>0.022</td></tr> </table> <p>河川の汚染地点におけるPEC/PNEC比は以下の通りである:</p> <table> <tr> <th>地点</th><th>$\Sigma C_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$</th><th>PEC / PNEC</th></tr> <tr> <td>A, E</td><td>0.12</td><td>0.04</td></tr> <tr> <td>F, H</td><td>0.32</td><td>0.11</td></tr> </table> <p>この結果、PEC/PNEC比は全地点で明らかに1未満である。したがって、水生生物に対するリスクは無いと想定される。</p> <p>ポリウレタン製造時及びエポキシ硬化剤としてのMDA使用時に、有意な排出は無いと予想される。この場合のPEC/PNEC比はごく低いと考えられる。</p> <p>廃水処理施設 廃水処理施設での廃水中濃度は、最大でも$500 \text{ } \mu\text{g/l}$未満と報告されている。$PNEC_{wwtp}$ 1 mg/l(3.2.1※参照)と比べて、PEC/PNEC比は最大で0.5と算出される。この値から、下水汚泥に対する危険性は無いと想定される。 ※訳者注: 上記参照</p>	製造会社	$PEC_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$	PEC / PNEC	全体	69	23	A	$8.0 \cdot 10^{-3}$	0.0027	B	$2.7 \cdot 10^{-3}$	0.0009	C	0.40	0.13	E	0.11	0.04	F	0.088	0.029	H	0.23	0.077	I	0.02	0.0067	製造会社	$PEC_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$	PEC / PNEC	G	1.0	0.028	J	0.047	0.016	K	1.0	0.33	M	1.0	0.022	地点	$\Sigma C_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$	PEC / PNEC	A, E	0.12	0.04	F, H	0.32	0.11	<p>Risk characterisation Aquatic compartment</p> <p>Surface water The PEC/PNEC ratios for the MDA emissions during production for the sites emitting into rivers or river mouths are given in the following table ($PNEC = 3 \text{ } \mu\text{g/l}$):</p> <table> <tr> <th>Company</th><th>$PEC_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$</th><th>PEC / PNEC</th></tr> <tr> <td>Generic</td><td>69</td><td>23</td></tr> <tr> <td>A</td><td>$8.0 \cdot 10^{-3}$</td><td>0.0027</td></tr> <tr> <td>B</td><td>$2.7 \cdot 10^{-3}$</td><td>0.0009</td></tr> <tr> <td>C</td><td>0.40</td><td>0.13</td></tr> <tr> <td>E</td><td>0.11</td><td>0.04</td></tr> <tr> <td>F</td><td>0.088</td><td>0.029</td></tr> <tr> <td>H</td><td>0.23</td><td>0.077</td></tr> <tr> <td>I</td><td>0.02</td><td>0.0067</td></tr> </table> <p>The PEC/PNEC ratios for the sites emitting into the sea are:</p> <table> <tr> <th>Company</th><th>$PEC_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$</th><th>PEC / PNEC</th></tr> <tr> <td>G</td><td>1.0</td><td>0.028</td></tr> <tr> <td>J</td><td>0.047</td><td>0.016</td></tr> <tr> <td>K</td><td>1.0</td><td>0.33</td></tr> <tr> <td>M</td><td>1.0</td><td>0.022</td></tr> </table> <p>The PEC/PNEC ratios for the rivers polluted from several sites are:</p> <table> <tr> <th>Sites</th><th>$\Sigma C_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$</th><th>PEC / PNEC</th></tr> <tr> <td>A, E</td><td>0.12</td><td>0.04</td></tr> <tr> <td>F, H</td><td>0.32</td><td>0.11</td></tr> </table> <p>The result is that the PEC/PNEC ratios for all sites are clearly below 1. Thus, no risk to aquatic organisms is expected.</p> <p>During polyurethane manufacturing and the use of MDA as epoxy hardener, no significant releases are expected. The PEC/PNEC ratios are considered to be negligible.</p> <p>Sewage treatment plants The highest submitted wwtp effluent concentration is below $500 \text{ } \mu\text{g/l}$. Compared with the $PNEC_{wwtp}$ of 1 mg/l (cf. 3.2.1), a PEC/PNEC ratio of maximum 0.5 is derived. This value indicates that no hazard onto sewage sludge has to be expected.</p>	Company	$PEC_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$	PEC / PNEC	Generic	69	23	A	$8.0 \cdot 10^{-3}$	0.0027	B	$2.7 \cdot 10^{-3}$	0.0009	C	0.40	0.13	E	0.11	0.04	F	0.088	0.029	H	0.23	0.077	I	0.02	0.0067	Company	$PEC_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$	PEC / PNEC	G	1.0	0.028	J	0.047	0.016	K	1.0	0.33	M	1.0	0.022	Sites	$\Sigma C_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$	PEC / PNEC	A, E	0.12	0.04	F, H	0.32	0.11
製造会社	$PEC_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$	PEC / PNEC																																																																																																						
全体	69	23																																																																																																						
A	$8.0 \cdot 10^{-3}$	0.0027																																																																																																						
B	$2.7 \cdot 10^{-3}$	0.0009																																																																																																						
C	0.40	0.13																																																																																																						
E	0.11	0.04																																																																																																						
F	0.088	0.029																																																																																																						
H	0.23	0.077																																																																																																						
I	0.02	0.0067																																																																																																						
製造会社	$PEC_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$	PEC / PNEC																																																																																																						
G	1.0	0.028																																																																																																						
J	0.047	0.016																																																																																																						
K	1.0	0.33																																																																																																						
M	1.0	0.022																																																																																																						
地点	$\Sigma C_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$	PEC / PNEC																																																																																																						
A, E	0.12	0.04																																																																																																						
F, H	0.32	0.11																																																																																																						
Company	$PEC_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$	PEC / PNEC																																																																																																						
Generic	69	23																																																																																																						
A	$8.0 \cdot 10^{-3}$	0.0027																																																																																																						
B	$2.7 \cdot 10^{-3}$	0.0009																																																																																																						
C	0.40	0.13																																																																																																						
E	0.11	0.04																																																																																																						
F	0.088	0.029																																																																																																						
H	0.23	0.077																																																																																																						
I	0.02	0.0067																																																																																																						
Company	$PEC_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$	PEC / PNEC																																																																																																						
G	1.0	0.028																																																																																																						
J	0.047	0.016																																																																																																						
K	1.0	0.33																																																																																																						
M	1.0	0.022																																																																																																						
Sites	$\Sigma C_{local} [\text{ } \mu\text{g/l}]$	PEC / PNEC																																																																																																						
A, E	0.12	0.04																																																																																																						
F, H	0.32	0.11																																																																																																						

	底質 PNEC _{sed} 値が推定できないため、この小区画のリスク評価は不可能である。底生生物(<i>Lumbriculus variegatus</i>)にMDAを前培養する形式の毒性試験を実施する必要がある。	Sediment As no PNEC _{sed} could be estimated, a risk assessment for this sub-compartment is not possible. A test on sediment organisms (<i>Lumbriculus variegatus</i>) with pre-incubated MDA should be performed.
信頼性スコア		
ギースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

試験物質		
同一性		
方法		
結果		
結論	大気 データは得られていない リスク評価 大気 大気圏への有意な排出は無いと予想されるため、この区画に関する評価は不要である。	Atmosphere There are no data available Risk characterisation Atmosphere As no significant releases into the atmosphere are expected, an assessment for this compartment is not necessary.
信頼性スコア		
ギースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

試験物質		
同一性		
方法		
結果		
結論	リスク評価 陸地 土壌中への有意な排出は無いと予想されるため、この区画に関する評価は不要である。	Risk characterisation Terrestrial compartment As no significant releases into soils are expected, an assessment for this compartment is not necessary.
信頼性スコア		
ギースタディ		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献		
備考		

項目名	和訳結果 (EU-RAR)	原文 (EU-RAR)
5-1 トキシコキネティクス、代謝、分布 TOXICOKINETICS, METABOLISM, and DISTRIBUTION		
試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種		
試験動物: 系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒 (賦剤剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果	<p>固形物質としてのMDAは実質的に測定可能な蒸気圧を有さない。そのため、吸入暴露を引き起こす可能性があるのは粉塵粒子としてのみである。20°Cにおける水溶性(1.0-1.25 g/l)及び分配係数(log Pow)の1.59から、本物質の良好な生物学的利用性が示唆される。</p>	<p>The solid substance MDA has no practically measurable vapour pressure. Therefore, inhalative exposure can be anticipated only as dust particles. Water solubility (1.0-1.25 g/l) at 20° C and partition coefficient (log Pow) of 1.59 indicate good bioavailability of the substance.</p>
結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献 (元文献)		
備考		
試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種		
試験動物: 系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒 (賦剤剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果	<p>MDAは皮膚及び消化管から吸収される。</p> <p>MDAの経皮吸収を調査するため、Hotchkiss ら(1993)は完全厚のラット及びヒトの皮膚を用いたin vitro実験を行った。同実験ではフロースルーの拡散セルを用いて、非閉塞皮膚にMDAを局所適用(エタノールに溶解して、17.7 - 40.6 μg/cm²)した。72時間後、レセプター液へのMDAの吸収量はラット皮膚では適用量の 6.1 ± 2.0%、ヒト皮膚では同13.0 ± 4.3%に達した。皮膚を閉塞した場合、MDAの吸収量は有意に増加し、ラット及びヒトの皮膚でそれぞれ約13.3% 及び 33%に達した。各々の実験後、相当な残量(約23-58%)が皮膚に残存した。</p>	<p>MDA is absorbed via skin as well as from the gastrointestinal tract.</p> <p>To investigate the percutaneous absorption of MDA Hotchkiss et al. (1993) used full-thickness rat and human skin in vitro. In this study MDA was topically applied (17.7 - 40.6 μg/cm² in ethanol) to unoccluded skin, using a flow-through diffusion cell. After 72 hours the absorption into the receptor fluid reached 6.1 ± 2.0% for rat skin and 13.0 ± 4.3% for human skin related to applied dose. When the skin was occluded, the absorption of MDA was significantly enhanced reaching approx. 13.3% and 33% for rat and human skin, respectively. At the end of each experiment, considerable residual material remained with the skin (about 23-58%).</p>
結論		
結論		
信頼性		

信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	Hotchkiss et al. (1993)	Hotchkiss et al. (1993)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種		
試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦剤剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果	<p>El-Hawari ら (1986)は14C-MDAの低(2 mg/kg 体重)または高(20 mg/kg 体重)用量で局所処置した雄のラット、モルモット及びサルにおける試験を行った。ラットでは96時間の間に尿及び糞中に低用量の43%及び10%が回収された。組織中に2%が残存し、皮膚洗浄により投与量の25%が除去された。残り(26%)は皮膚の抽出及び可溶化により回収された。投与量に対する吸収率は用量が増大するにつれ減少したが、総吸収量(約0.225 mg/ラット)はいずれの用量投与後も同様であった。モルモットでは低用量の10%及び18%が尿及び糞中に排泄された。組織からは1%、皮膚洗浄液からは41%、及び適用部位からは29%が回収された。投与量に対する吸収率は高用量では減少したが、吸収量(mg/個体)は2倍になった(El-Hawari et al. 1986)。</p>	<p>El-Hawari et al. (1986) performed studies in male rats, guinea pigs and monkeys treated topically with a low (2 mg/kg bw) or high (20 mg/kg bw) dose of 14C-MDA. In rats, 43% and 10% of the low dose was recovered in urine and feces during a 96 hours period; 2% remained in tissues and skin washing removed 25% of dose. The remainder (26%) was recovered by skin extraction and solubilisation. The percentage of dose absorbed decreased by increasing the dose, but the total amount absorbed (approx. 0.225 mg/rat) was similar after both doses. In guinea pigs, 10% and 18% of the low dose was excreted in urine and feces; 1% was recovered in tissue, 41% in the skin wash and 29% from the application area. The percent of dose absorbed decreased following the high dose, but the amounts absorbed (in mg/animal) doubled (El-Hawari et al. 1986).</p>
結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(El-Hawari et al. 1986)	(El-Hawari et al. 1986)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種		
試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦剤剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果	<p>同じ著者ら(El-Hawari et al., 1986)により、静脈内投与後のMDAの分布も調査された。ラットでは、投与後96時間までに低用量(2 mg/kg 体重)の67%及び31%が尿及び糞中に回収された。サルでは放射能は投与(2 mg/kg 体重)後168時間までに主に尿中(85%)から検出された。しかし、モルモットでは96時間以内に投与量の35%及び57%が尿及び糞中に排泄された。</p>	<p>The disposition of MDA was also examined following i.v. administration by the same authors (El-Hawari et al., 1986). In rats, 67% and 31% of the low dose (2 mg/kg bw) was recovered in urine and feces by 96 h after dosing. In monkeys, the radioactivity occurred primarily in the urine (85%) by 168 h after dosing (2 mg/kg bw). In guinea pigs, however, 35% and 57% of the dose were eliminated in urine and feces, respectively, during 96 hours.</p>

結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(El-Hawari et al., 1986)	(El-Hawari et al., 1986)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種		
試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		

結果																																																																										
試験結果	Morgott (1984) は単回腹腔内投与したラット及びウサギで、14C-MDAのin vivoでの物質収支を調べた。雄ラット4匹及び各アセチル化表現型について1羽の雄ウサギにそれぞれ14C-MDAを30 mg/kg及び50 mg/kg投与した。尿及び糞中への放射能の排泄を毎日4日間追跡した。化合物は腹腔内経路で投与したため、糞中放射能量は胆汁排泄の示唆を与えた。結果は両種とも2日以内に放射能の大部分を排泄することを示す。ラットでは主な排泄経路は尿中(35.0%)よりも糞中(55.8%)であるのに対し、ウサギは表現型にかかわらず尿中に放射能の約80%を排泄する。ラット及びアセチル化遅行型ウサギからの放射能の総回収率はアセチル化速行型ウサギからの回収率よりも約10%低かった。	Morgott (1984) studied the in vivo mass balance of 14C-MDA in rats and rabbits given a single i.p. dose of the compound. Four male rats, and a male rabbit of each acetylator phenotype were administered 30 mg/kg and 50 mg/kg of 14C-MDA, respectively. The excretion of radioactivity into the urine and feces was followed daily for 4 days. Since the compound was administered by the intraperitoneal route, the amount of fecal radioactivity provided an indication of biliary excretion. The results show that both species excrete a majority of the radioactivity within two days. In the rat, the main route of excretion is the feces (55.8%) compared to urine (35.0%); whereas the rabbit, regardless of phenotype, excretes about 80% of the radiolabel in the urine. The total recovery of radioactivity from the rat and slow acetylator rabbit is about 10% less than the recovery from the fast acetylator rabbit.																																																																								
試験結果	アセチル化速行型及び遅行型ウサギ間の回収率のこの差はアセチル化速行型ウサギでは糞中排泄量が増大することと関係している。器官における残存放射能は24時間、96時間ともに肝臓、腎臓、脾臓及び甲状腺に局在する傾向がある。ラット(30 mg/kg)及びウサギ(50 mg/kg)に単回腹腔内投与後尿中に排泄された14C-MDAの“遊離体”及び抱合体代謝物の間の関係を表4.1.2.1にまとめた(Morgott, 1984)。	This difference in recovery between fast and slow acetylating rabbits is associated with the greater fecal excretion by the fast acetylator rabbit. The residual radioactivity in the organs tends to localize in the liver, kidney, spleen and thyroid at both 24 and 96 hours. The relationship between “free” and conjugated 14C-MDA metabolites excreted in the urine after the administration of a single i.p. dose to the rat (30 mg/kg) and rabbit (50 mg/kg) is shown in Table 4.1.2.1 (Morgott, 1984).																																																																								
試験結果	<table><tr><td colspan="4">表 4.1.2.1: ラット及びウサギに14C-MDA単回腹腔内投与後に尿中排泄された放射能代謝物の分画</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">尿中の相対放射能割合 (%)</td></tr><tr><td>分画</td><td>ラット (n=4)</td><td>アセチル化遅行型ウサギ (n=1)</td><td>アセチル化速行型ウサギ (n=1)</td></tr><tr><td>遊離体</td><td>60.4 ± 7.2</td><td>69.8</td><td>50.1</td></tr><tr><td>N-グルクロナイド</td><td>3.8 ± 0.8</td><td>13.9</td><td>25.8</td></tr><tr><td>O-グルクロナイド</td><td>1.7 ± 0.5</td><td>0.2</td><td>2.4</td></tr><tr><td>O-サルフェイト</td><td>1.2 ± 0.4</td><td>0.1</td><td>0.3</td></tr><tr><td>酸可溶画分</td><td>2.5 ± 0.9</td><td>0.9</td><td>2.5</td></tr><tr><td>合計</td><td>69.7 ± 6.4</td><td>84.9</td><td>81.1</td></tr></table>	表 4.1.2.1: ラット及びウサギに14C-MDA単回腹腔内投与後に尿中排泄された放射能代謝物の分画					尿中の相対放射能割合 (%)			分画	ラット (n=4)	アセチル化遅行型ウサギ (n=1)	アセチル化速行型ウサギ (n=1)	遊離体	60.4 ± 7.2	69.8	50.1	N-グルクロナイド	3.8 ± 0.8	13.9	25.8	O-グルクロナイド	1.7 ± 0.5	0.2	2.4	O-サルフェイト	1.2 ± 0.4	0.1	0.3	酸可溶画分	2.5 ± 0.9	0.9	2.5	合計	69.7 ± 6.4	84.9	81.1	<table><tr><td colspan="4">Table 4.1.2.1: Fractionation of the radioactive metabolites excreted in the urine after i.p. administration of 14C-MDA to rats and rabbits</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">Relative Percentage of Radioactivity in the Urine (%)</td></tr><tr><td>Fraction</td><td>Rat (n=4)</td><td>Slow Acetylator Rabbit (n=1)</td><td>Fast Acetylator Rabbit (n=1)</td></tr><tr><td>Free</td><td>60.4 ± 7.2</td><td>69.8</td><td>50.1</td></tr><tr><td>N-Glucuronides</td><td>3.8 ± 0.8</td><td>13.9</td><td>25.8</td></tr><tr><td>O-Glucuronides</td><td>1.7 ± 0.5</td><td>0.2</td><td>2.4</td></tr><tr><td>O-Sulfates</td><td>1.2 ± 0.4</td><td>0.1</td><td>0.3</td></tr><tr><td>Acid Labile</td><td>2.5 ± 0.9</td><td>0.9</td><td>2.5</td></tr><tr><td>Total</td><td>69.7 ± 6.4</td><td>84.9</td><td>81.1</td></tr></table>	Table 4.1.2.1: Fractionation of the radioactive metabolites excreted in the urine after i.p. administration of 14C-MDA to rats and rabbits					Relative Percentage of Radioactivity in the Urine (%)			Fraction	Rat (n=4)	Slow Acetylator Rabbit (n=1)	Fast Acetylator Rabbit (n=1)	Free	60.4 ± 7.2	69.8	50.1	N-Glucuronides	3.8 ± 0.8	13.9	25.8	O-Glucuronides	1.7 ± 0.5	0.2	2.4	O-Sulfates	1.2 ± 0.4	0.1	0.3	Acid Labile	2.5 ± 0.9	0.9	2.5	Total	69.7 ± 6.4	84.9	81.1
表 4.1.2.1: ラット及びウサギに14C-MDA単回腹腔内投与後に尿中排泄された放射能代謝物の分画																																																																										
	尿中の相対放射能割合 (%)																																																																									
分画	ラット (n=4)	アセチル化遅行型ウサギ (n=1)	アセチル化速行型ウサギ (n=1)																																																																							
遊離体	60.4 ± 7.2	69.8	50.1																																																																							
N-グルクロナイド	3.8 ± 0.8	13.9	25.8																																																																							
O-グルクロナイド	1.7 ± 0.5	0.2	2.4																																																																							
O-サルフェイト	1.2 ± 0.4	0.1	0.3																																																																							
酸可溶画分	2.5 ± 0.9	0.9	2.5																																																																							
合計	69.7 ± 6.4	84.9	81.1																																																																							
Table 4.1.2.1: Fractionation of the radioactive metabolites excreted in the urine after i.p. administration of 14C-MDA to rats and rabbits																																																																										
	Relative Percentage of Radioactivity in the Urine (%)																																																																									
Fraction	Rat (n=4)	Slow Acetylator Rabbit (n=1)	Fast Acetylator Rabbit (n=1)																																																																							
Free	60.4 ± 7.2	69.8	50.1																																																																							
N-Glucuronides	3.8 ± 0.8	13.9	25.8																																																																							
O-Glucuronides	1.7 ± 0.5	0.2	2.4																																																																							
O-Sulfates	1.2 ± 0.4	0.1	0.3																																																																							
Acid Labile	2.5 ± 0.9	0.9	2.5																																																																							
Total	69.7 ± 6.4	84.9	81.1																																																																							

結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Morgott, 1984)	(Morgott, 1984)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		

注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種		
試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦剤剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果	ラット(静脈内投与後)及びサル(El Hawari et al., 1986)及びウサギ(Morgott, 1984)ではMDA及びMDA代謝物はほとんど腎臓から排泄される。しかし、MDAの腹腔内投与後に、Morgott(1984)はラットでは糞を介した排泄が主経路であると報告した。	Renal excretion of MDA and its metabolites dominates in rats (after i.v. administration) and monkeys (El Hawari et al., 1986) and rabbits (Morgott, 1984). However, after i.p. administration of MDA Morgott (1984) reported for rats the excretion via the feces as main way.
結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(El Hawari et al., 1986)(Morgott, 1984)	(El Hawari et al., 1986)(Morgott, 1984)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種		
試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦剤剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果	また、Sprague-Dawley ラットに経口投与 (50 mg/kg 体重)したin vivo 試験で、N-アセチル-MDAが主代謝物と示された(Tanaka et al., 1985)。N,N-ジアセチル-MDA 及び遊離のMDAもごく僅かな量が尿中に検出された。	In a further in vivo study with oral application of MDA to Sprague-Dawley rats (50 mg/kg bw) Nacetyl-MDA has been shown being the major metabolite (Tanaka et al., 1985). Minor amounts of N,N-diacetyl-MDA and free MDA were also detected in the urine.
結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Tanaka et al., 1985)	(Tanaka et al., 1985)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種		

試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦剤剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果	MDAをSprague-Dawleyラットに単回腹腔内投与(30 mg/kg 体重)後、少なくとも17種の尿中代謝物が検出された(Morgott, 1984)。主に以下のアセチル化代謝物が同定された。N-アセチル-MDA、N,N-ジアセチル-MDA、N,N-ジアセチル-3-ヒドロキシ-MDA、N-アセチル-4,4'-ジアミノベンゾフェノン、及び N,N-ジアセチル-4,4'-ジアミノベンズヒドロール。	Upon a single i.p. administration of MDA to Sprague-Dawley rats (30 mg/kg bw) at least 17 urinary metabolites were found (Morgott, 1984). Mainly, the following acetylated metabolites have been identified: N-acetyl-MDA, N,N-diacetyl-MDA, N,N-diacetyl-3-hydroxy-MDA, N-acetyl-4,4'-diaminobenzophenone, and N,N-diacetyl-4,4'-diamino-benzhydrol.
結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Morgott, 1984)	(Morgott, 1984)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種		
試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦剤剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果	<p>ウサギの肝ミクロソームを用いてMDAのin vitro 代謝研究が行われた。次の3つの代謝物が検出された。アゾ-MDA、アゾキシ-MDA、及びニトロソ-MDA(4-ニトロソ-4'-アミノジフェニルメタン)。アゾ及びアゾキシ化合物は酵素的に産生されたが、ニトロソ化合物は非酵素的な過程を介して生成されたと考えられる。本研究ではMDAのヒドロキシルアミンは検出できなかった。しかしながら、二量体MDA代謝物のアゾ-MDA及びアゾキシ-MDAの生成には最初にヒドロキシルアミンが形成されることが必要条件であると考えられる。</p> <p>代謝の量的な側面における違いは不明であるが、MDAのin vivo 生体内変換経路にはN-アセチル化反応、中央のC-原子の酸化及びグルクロン酸塩及び硫酸塩への抱合が関与している。</p>	<p>In vitro metabolism of MDA was investigated using rabbit liver microsomes (Kajbaf et al., 1992). The following three metabolites were detected: azo-MDA, azoxy-MDA, and nitroso-MDA (4-nitroso-4'-aminodiphenylmethane). The azo and azoxy compounds were produced enzymatically, whereas the nitroso compound may have been formed via a non-enzymatic process. The hydroxylamine of MDA could not be detected in this study. However, its initial formation has to be supposed as prerequisite for the formation of the dimeric MDA metabolites azo- and azoxy- MDA.</p> <p>Although differences in the quantitative aspects of metabolism remains unelucidated, the in vivo biotransformation pathways of MDA involve N-acetylation reactions as well as an oxidation of the central C-atom and conjugation to glucuronides and sulfates.</p>
結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Kajbaf et al., 1992)	(Kajbaf et al., 1992)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		

方法／ガイドライン		
試験形態	巨大分子への結合	Binding to macromolecules
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種		
試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果	<p>ラットにおいて、MDAの単回経口または腹腔内投与24時間後にヘモグロビン付加体の用量依存的な増加が検出された(Farmer & Bailey, 1989; Bailey et al., 1990)。主としてモノアセチル化MDAがヘモグロビンと反応しているものと推定された。この結果に対して、単回経口投与後にMDAのヘモグロビンへの結合を研究したNeumann ら (1993)はモノアセチル化代謝物からよりも、母化合物に由来するヘモグロビン付加体が多いことを見出した。十分な研究報告ではないが、40 mg MDA/kg 体重を単回腹腔内投与後のラットの肝臓でDNA付加体が検出されたとの報告がある(Endo & Hara, 1991)。</p>	<p>24 hours after a single oral or i.p. administration of MDA a dose dependent increase of hemoglobinadducts could be detected in the rat (Farmer & Bailey, 1989; Bailey et al., 1990). Predominately the monoacetylated MDA seems to react with hemoglobin. In contrast to these results, Neumann et al. (1993) who investigated the binding of MDA to hemoglobin after a single oral administration found more hemoglobin-adducts derived from the parent compound than from the monoacetylated metabolite. In an insufficiently reported study DNA-adducts in the rat liver after a single i.p. injection of 40 mg MDA/kg b.w. were described (Endo & Hara, 1991).</p>
結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Farmer & Bailey, 1989; Bailey et al., 1990)(Neumann et al., 1993)(Endo & Hara, 1991)	(Farmer & Bailey, 1989; Bailey et al., 1990)(Neumann et al., 1993)(Endo & Hara, 1991)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態	巨大分子への結合	Binding to macromolecules
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種		
試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果	<p>Schütze ら (1996)の最近の研究ではMDAがラットでヘモグロビン及び肝臓DNAへの結合能を有することが確認された。0.2、2及び20 mg MDA/kg 体重の単回腹腔内注射後に、ヘモグロビン及びDNA付加体の用量依存的な増加が観察された。巨大分子g当たりの付加体ngで表すと、ヘモグロビン付加体の量は肝臓DNAへの結合よりも約10倍多かった。DNA付加体及びヘモグロビン付加体のレベルは少なくとも6日間までは持続した。</p>	<p>Recent investigations of Schütze et al (1996) confirmed the ability of MDA to bind to hemoglobin and liver-DNA in the rat. After a single i.p. injection of 0.2, 2 and 20 mg MDA/kg bw a dosedependent increase of Hb- and DNA-adducts was observed. Expressed in ng adduct/g macromolecule the amount of Hb adducts was ca. 10 times higher than the binding to the liver DNA. The DNA and Hb-adduct levels were persistent up to at least for 6 days.</p>
結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Schütze et al., 1996)	(Schütze et al., 1996)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種	ヒトのデータ	Human data
試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦形剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果	<p>作業現場での経験、及び経口摂取、例えばMDAに汚染されたパンの摂取、の影響に関する報告から、ヒトでは吸入、皮膚接触及び嚥下後にMDAの吸収が観察されている。暴露された作業者の尿中にはMDA及びN-アセチル-MDAの測定により腎からの排泄が証明されたが、MDAの代謝物が主であった。パッチテスト中に背部皮膚に48時間適用した33 mg MDA(0.5%ワセリン中)の約13%が57時間以内に尿中に回収された。尿サンプルの手の込んだ手続きにより、MDAとアセチル化MDAが検出された(Brunmark et al., 1992)。シフトの終わりと翌朝のシフト前の尿サンプル中のレベルから、代謝物の尿中排泄の生物学的半減期が9～14時間の間と推定された。</p>	<p>From experience in the workplace and reports concerning consequences of an oral intake, for example consumption of MDA-contaminated bread, the absorption of MDA after inhalation, skin contact, and swallowing in humans have been observed, too. In the urine of exposed workers a renal excretion was demonstrated by determination of MDA and N-Acetyl-MDA, while the metabolized MDA dominates. About 13 % of 33 mg MDA (0.5% in petrolatum) applied for 48 hours onto the back skin during patch testing were recovered in the urine within 57 hours. With the work-up procedure of the urine samples MDA and acetylated MDA could be detected (Brunmark et al., 1992). The biological half-time of excretion of these metabolites in urine can be estimated from levels in end-of-shift and next morning pre-shift urine samples to be between 9 and 14 hours.</p>
結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Brunmark et al., 1992)	(Brunmark et al., 1992)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種	ヒトのデータ	Human data
試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦形剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		

試験結果	これらの代謝物の排泄は吸入による暴露の場合に最も速く生じ、皮膚吸収ではこれより遅い排泄となる(Cokker et al., 1994)。これは英国の45工場でMDA暴露を調査した横断研究の結果である。尿サンプルは様々な活動に従事している411人の作業員から採取された。シフト後の尿サンプルの91%及びシフト前のサンプルの88%では総MDA濃度は50 nmol/mmol クレアチニン未満であった。MDAへの暴露が吸入(固形物または汚染したダスト)の場合に、シフト後の尿サンプルの方が翌日のシフト前に採取されたサンプルよりも高いMDA濃度であったことを示す証拠も得られた。経皮経路を介する暴露が主体である場合は、翌日のシフト前に採取された尿サンプルでは暴露当日のシフト後直後に採取された尿サンプルよりもMDA濃度は高い傾向があった。皮膚からMDAの相対的に高濃度の暴露を受けた作業員ではずっと遅い排泄が観察され、約48時間の半減期がみられた (Smith et al. 1990)。この例では皮膚吸収が律速段階になっていた可能性がある。	Excretion of these metabolites occurs fastest when exposure is via inhalation, dermal absorption will result in slower excretion (Cokker et al., 1994). This results from a cross sectional study in which exposure to MDA was assessed in 45 UK factories. Urine samples were collected from 411 workers engaged in various activities. 91% of postshift urine samples and 88% of preshift samples had less than 50 nmol total MDA/mmol creatinine. Some evidence was obtained which showed that when exposure to MDA was through inhalation (as solid material or contaminated dust), postshift urine samples had higher MDA concentrations than samples taken preshift the next day. When exposure was most likely to be through the dermal route, urine samples taken preshift next day tended to have higher MDA concentrations than urine samples collected immediately postshift on the day of exposure. Much slower excretion has been observed in workers with relative high exposures to MDA via the skin, where half lives of approximately 48 hours were seen (Smith et al. 1990). Dermal absorption might here have been the rate limiting step in this instance.
結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Cokker et al., 1994)(Smith et al., 1990)	(Cokker et al., 1994)(Smith et al., 1990)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種	ヒトのデータ	Human data
試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦形剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果	Robert ら (1995)はMDAIに暴露された63人の作業員からシフト後の尿中で安定な尿代謝物の生成を調べた。加水分解されていない尿サンプルでMDA、N-アセチル-MDA(MAMDA)、及びN,N'-ジアセチル-MDA(DAMDA)を測定し、アルカリ加水分解後の尿サンプルで総MDA量を測定した。それらの相対的な濃度(算術平均)は次の順で検出された。総MDA>MAMDA>MDA>DAMDA。MAMDAは総MDAの50%以上を占めるが、MDA及びDAMDAはそれぞれ15%未満及び3%未満であった。MDAの無毒化の経路の一つとされているアセチル化はヒトでは重要な代謝経路であることが確認され、基本的にはモノアセチル化した代謝物を通して代謝される。ただし、MAMDA/総MDAの比は個人間で大きく異なる(およそ0%~100%)ことが判明している。半減期は9~14時間とされた。	Robert et al. (1995) have investigated the formation of stable urinary metabolites in post-shift urine from 63 workers exposed to MDA. MDA, N-acetyl-MDA (MAMDA) and N,N'-diacetyl-MDA (DAMDA) were determined in non-hydrolyzed urine samples, and that of total MDA on urine samples after alkaline hydrolysis. Their relative concentrations (arithmetic means) were found to be in the following order: total MDA > MAMDA > MDA > DAMDA. While MAMDA represented more than 50% of total MDA, MDA and DAMDA were lower than 15% and 3% respectively. Acetylation of MDA, described as a possible way of detoxication, is confirmed to be an important metabolization route in humans, essentially through the monoacetylated metabolite. However, the individual ratio MAMDA/total MDA was found to vary widely (roughly from 0% to 100%). The half-life was found to be between 9 and 14 hours.
結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Robert et al., 1995)	(Robert et al., 1995)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		

方法の概略		
動物種	ヒトのデータ	Human data
試験動物: 系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒 (賦刑剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果	<p>同一著者による別の研究 (Robert et al., 1996) において、フランスの10工場の作業場で尿中MDA排泄レベルを測定することにより、MDAに対する暴露評価が行われた。133人の作業員から採取した368件のシフト後尿サンプルの分析により、フレーク状のMDAを扱う作業員では溶液状のMDAを扱う作業員よりMDAの尿中排泄がずっと多い(50 $\mu\text{g/l}$を超える割合は、それぞれ44%及び8%)ことが示された。フレーク状のMDAを用いる4工場での平均濃度は140 $\mu\text{g/l}$で、液状の剤型を用いる6工場の平均値は13 $\mu\text{g/l}$であり、範囲はそれぞれ58~197 $\mu\text{g/l}$ 及び <2~33 $\mu\text{g/l}$であった。</p>	<p>In a further study by the same authors (Robert et al., 1996) the exposure to MDA was assessed in workers in 10 French firms by measuring urinary MDA excretion levels. Analysis of 368 postshift urine samples collected from 133 workers reveals that urinary excretion of MDA is much higher in workers handling flaked MDA than in those handling MDA in solution (44% and 8% of values, respectively, in excess of 50 $\mu\text{g/l}$). The mean rates were 140 $\mu\text{g/l}$ for the four factories using flaked MDA and 13 $\mu\text{g/l}$ for the six factories using liquid formulations, with values ranging from 58 to 197 $\mu\text{g/l}$ and from <2 to 33 $\mu\text{g/l}$ respectively.</p>
結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献 (元文献)	(Robert et al., 1996)	(Robert et al., 1996)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種	ヒトのデータ	Human data
試験動物: 系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒 (賦刑剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果	<p>Brunmark ら(1995)は、パッチテスト技術を用いて、5人の健康なボランティアにイソプロパノールに溶解した0.75-2.25 μmol のMDAを1時間、経皮的に暴露した。暴露後にパッチ部分に残留したMDAの測定により、中央値で28% (25-29%の範囲) が吸収された。加水分解後にMDAを血漿中で測定したところ、最初にピークがみられ、パッチ除去後に減少した。MDAは加水分解した尿からも検出された。MDAの尿中排泄率暴露開始後6-11時間で最大となった。3用量で検討した2人の被験者の間では、尿中排泄量は暴露量に比例した。血漿及び尿中の消失半減期の中央値はそれぞれ13時間及び7時間であった。9回の暴露実験のうち8回で消失半減期は尿より血漿中で延長した。遅いアセチル化は尿中での短時間の消失半減期と関連性があるように思われた。48時間内に尿中に排泄された総MDA量の中央値は0.75 μmolに暴露した5人の被験者では33 nmolであり、吸収されたMDA量のおよそ16% (2%-26%の範囲) に相当する。</p>	<p>Brunmark et al. (1995) exposed five healthy volunteers dermally for 1 h to 0.75-2.25 μmol MDA dissolved in isopropanol, by use of a patch-test technique. Determination of MDA remaining in the patch units after exposure showed that a median of 28% (range 25-29%) was absorbed. After hydrolyzing MDA has been determined in plasma with an initial peak and a decline after removing the patch. MDA was also detected in hydrolyzed urine. The maximum rate of MDA excretion in urine was found 6-11 hours after the onset of exposure. Within two subjects studied at three doses, the urinary excretion was proportional to the exposure. The elimination half-lives in plasma and urine had medians at 13 and 7 hours, respectively. In eight out of nine exposures, the elimination half-life was longer in plasma than in urine. Slow acetylation seemed to be associated with short elimination half-life in urine. The median of total MDA amount excreted in urine during 48 hours, was 33 nmol for the five subjects exposed to 0.75 μmol, which corresponds to roughly 16% (range 2%-26%) of the absorbed dose.</p>
結論		
結論		
信頼性		

信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Brunmark et al., 1995)	(Brunmark et al., 1995)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態	生物学的モニタリング	Biological monitoring
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種	ヒトのデータ	Human data
試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦剤剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		

結果		
試験結果	<p>尿サンプルについてMDA及びアセチル化代謝物の分析に加えて、MDAのヘモグロビンへの結合能が生物学的モニタリングに用いられる(Bailey et al., 1990; Greim & Lehnert, 1994)。いずれの手法もあらゆる曝露経路を介して吸収されるMDAの体内量を推定するのに有効である。ただ、現在の曝露だけでなく、過去に受けた反復曝露も定量できる点で、ヘモグロビン付加体の測定のほうがMDAの尿中排泄のモニタリングより優っている (Greim & Lehnert, 1994)。</p>	<p>In addition to the analysis of urine samples for MDA and acetylated metabolites, the ability of MDA to bind to hemoglobin is used for biological monitoring (Bailey et al., 1990; Greim & Lehnert, 1994). Both methods give a useful estimate of the internal dose of MDA absorbed via all routes of exposure. Determination of the hemoglobin-adducts has the advantage over monitoring MDA excretion in the urine because not only the current exposure but repeated exposures dated back can be determined (Greim & Lehnert, 1994).</p>

結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Bailey et al., 1990)(Greim & Lehnert, 1994)	(Bailey et al., 1990)(Greim & Lehnert, 1994)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態	生物学的モニタリング	Biological monitoring
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種	ヒトのデータ	Human data
試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦剤剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		

結果		
----	--	--

試験結果	Schuetze ら (1995)は低レベルのMDAに暴露された作業者の生物モニタリングの結果について報告した。加水分解、抽出及び誘導体化後に付加体及び代謝物をガスクロマトグラフィー質量分析により分析した。MDAのHb付加体は33名のMDA作業者のうち31名で検出され、このうち20名からはMDA及びN-アセチルMDA(AcMDA)の両方が検出された。MDAに暴露された作業者の尿からは、MDAのみが検出された5例の例外を除き、全サンプルからMDA及びAcMDAがともに検出された。酸加水分解後の尿サンプルからは塩基加水分解後にみられるMDAとAcMDAの合計より約3倍高濃度のMDAが検出された。3名の例外を除き、MDAについては尿とHbからの検出量がよく相関していたが、AcMDAについては相関していなかった。1名の作業者ではMDAのHb付加体レベルは尿中レベルと比べて極めて低かった。	Schuetze et al. (1995) published the results of biomonitored workers exposed to low levels of MDA. Adducts and metabolites were analyzed by gas chromatography-mass spectrometry after hydrolysis, extraction and derivatization. Hb adducts of MDA were detected in 31 out of the 33 MDA workers and both MDA and N-acetyl-MDA (AcMDA) were found in 20 of these individuals. In the urine of workers exposed to MDA both MDA and AcMDA were found in all samples, with the exception of five where only MDA was detected. Acid hydrolysis of the urine samples yielded an approximately 3-fold higher concentration of MDA than the sum of MDA and AcMDA found after base hydrolysis. MDA but not AcMDA found in urine and in Hb correlate well, except for three outliers. In one worker the Hb adduct level of MDA was very low compared to the urine levels.
	2名の作業者ではHb付加体としてのMDAのレベルは極めて高かったが、尿代謝物としてのレベルは極めて低かった。前者のケースでは作業者は高レベルのMDAに最近になって暴露されたことが示唆される。後者のケースでは最近の暴露量は比較的低いと示唆される。個人用空気モニターを用いて監視した結果、MDAの空気中濃度は検出限界未満であったが、同報告で提示された方法では、全ての作業者においてMDA暴露を調べることが可能であった。	Two workers had very high levels of MDA as Hb adducts but very low levels as urine metabolites. The former case indicates that the workers were recently exposed to higher levels of MDA. The latter case suggests a relatively low recent exposure. The air levels of MDA, monitored using personal air monitors, were below the detection limit. It was possible, however, to determine exposure to MDA for all workers with the methods presented in this publication.
結論		
結論		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Schuetze et al., 1995)	(Schuetze et al., 1995)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験形態		
GLP適合		
試験をおこなった年		
方法の概略		
動物種		
試験動物:系統		
性別		
細胞株		
年齢		
体重		
試験動物数		
曝露経路		
溶媒(賦形剤)		
投与量		
統計手法		
実際に投与された量		
排泄経路		
採取体液		
採取組織		
代謝産物		
代謝産物 CAS No.		
結果		
試験結果		
結論		
結論	結論: 入手可能な情報を評価した結果、MDAは動物及びヒトで3つの摂取経路(経皮、経口、吸入)から吸収される。特にヒトでは吸収の定量的評価は困難である。体内での蓄積の証拠はない。MDA及びそのN-アセチル化代謝物は主として尿中に排泄される。N-アセチル化は明らかに無毒化の経路を代表しているが、一方、in vitro の研究から想定されるN-水酸化により潜在的に毒性のある中間体が生じる可能性が示唆された。尿中MDAの検出は現在の暴露に関する情報を与えるが、ヘモグロビンとの付加体形成の分析により累積暴露の生物学的モニタリングを行うことも可能である。	Conclusion: The evaluation of the available information shows, that MDA is absorbed by the three routes of intake (dermal, oral, inhalation) in animals and humans. Especially in humans a quantitative assessment of absorption is not possible. There is no evidence for accumulation in the body. MDA and its N-acetylated metabolites are mainly excreted in the urine. The N-acetylation apparently represents the detoxification pathway, whereas the N-hydroxylation being supposed from in vitro studies can lead to potentially toxic intermediates. Although the detection of MDA in the urine gives information on current exposure the formation of adducts with hemoglobin provides the opportunity for biological monitoring of cumulative exposures.
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

5-2 急性毒性
ACUTE TOXICITY
A. 急性経口毒性
ACUTE ORAL TOXICITY

試験物質名		
CAS番号		

純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
観察期間(日)		
その他の試験条件		
統計学的処理		
結果		
各用量群での死亡数		
臨床所見		
剖検所見		
その他	急性毒性に関する動物試験の大部分は純度の高いMDAでは実施されておらず、MDAを含む工業製品又は厳密に定義されていない試験物質で行われている。純度の高いMDAで実施された試験では、本物質は試験した動物種によって有害又は明らかに毒性があることが証明されている。マウス、モルモット及びウサギは経口適用後に中等度の毒性影響を示す (Fairhurst et al., 1993)。MDAのラットでの経口LD50は350-450 mg/kg 体重 の範囲にあることが分かっている(Bayer, 1974, and BASF, 1975)。肝臓及び腎臓への損傷が 100 mg/kg 以上の用量で生じる最も顕著な毒性影響であると報告されている。	Most of the animal tests on acute toxicity are not performed with pure MDA but with technical products containing MDA or with test substances not precisely defined. The tests performed with pure MDA demonstrate the substance to be harmful or clearly toxic depending on the animal species tested: Mice, guinea pigs, and rabbits exhibit moderate toxic effects after oral application of MDA (Fairhurst et al., 1993). The oral LD50 of MDA for rats is found in the range of 350-450 mg/kg body weight (Bayer, 1974, and BASF, 1975). Damage to the liver and kidneys has been reported to be the most prominent toxic effect occurring at doses of 100 mg/kg and above.
結論		
LD50値又はLC50値		
雌雄のLD50値又はLC50値の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Fairhurst et al., 1993)(Bayer, 1974, and BASF, 1975)	(Fairhurst et al., 1993)(Bayer, 1974, and BASF, 1975)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
観察期間(日)		
その他の試験条件		
統計学的処理		
結果		
各用量群での死亡数		
臨床所見		
剖検所見		

その他	経口的に投与したMDAの急性肝毒性はラットでは用量及び時間に依存した毒性で、多病巣性の細胆管炎性肝炎に分類され、傷害は肝小葉の門脈及び中間帯域に分布している。雄のSprague-Dawley 系ラットに 25-225 mg/kg 体重 (各 2 ml/kg の投与容量)の範囲の数用量を投与する前後で24時間絶食させた。投与24時間後に総胆管にカニューレを装着し、胆汁を30分間採取した。その後ラットを放血屠殺して血液を採取した。本物質の経口投与は肝障害の全てのマーカーの用量依存的な変化を生じた。毒性の閾値は25及び75 mg/kg の間にあった。メチレンジアニリンは血清ALT、胆汁の流れ、血清ビリルビン濃度、GGT活性、及び肝臓重量を含めて、測定した肝障害の全てのマーカーの付随的な変化を生じた。100 mg/kg の用量を投与した動物からの肝臓切片は、出血及び中等度の好中球浸潤を伴う肝細胞の壊死からなる多病巣性の病変を呈していた。	The acute hepatotoxicity of orally administered MDA was characterized in rats, indicating doseand time-related toxicity classed as multifocal, cholangiolitic hepatitis, the lesions of which are distributed in portal and midzonal regions of liver lobules. Male Sprague-Dawley rats were fasted for 24 hours before and after receiving several doses within 25-225 mg/kg body weight (2 ml/kg volume each). At 24 hours after treatment the common bile duct was cannulated, and bile was collected for 30 min. The rats were then exsanguined and blood collected. Oral administration of the substance caused a dose-dependent change in all markers of liver injury: The threshold for toxicity was between 25 and 75 mg/kg substance. Methylene dianiline caused concomitant changes in all markers of liver injury measured, including serum ALT, bile flow, serum bilirubin concentration, GGT activity, and liver weight. Liver sections from animals that received a dose of 100 mg/kg had multifocal lesions consisting of hepatocellular necrosis with hemorrhage and moderate neutrophil infiltration.
その他	壊死は門脈周囲の肝細胞の分節を含んでいたが、門脈路の周りには取り囲んでいなかった。しばしば、実質の傷害は肝小葉の中間帯域まで拡がっていた。門脈三管に関連した傷害は胆汁の好中球浸潤からなっていた。門脈の分節性壊死性脈管炎も顕著であった。メチレンジアニリンの肝毒性で同定される最も初期の変化は胆管壊死であり、肝傷害の組織学的なマーカーは16時間にわたり、重篤度が増加し続けた。コーン油担体の投与を受けた動物の肝臓の組織学的な分析は、明らかな障害のない正常な肝臓の組織を示した(Baillie et al., 1993)。	The necrosis involved segments of periportal hepatocytes but did not surround portal tracts. Frequently, the parenchymal insult extended into the midzonal regions of hepatic lobules. The lesions associated with the portal triad consisted of bile neutrophil infiltration. A segmental necrotizing vasculitis of the portal vein was also evident. The earliest change identified with the hepatotoxicity of methylene dianiline was bile ductular necrosis, and histologic markers of liver injury continued to increase in severity over the course of 16 hours. Histologic analysis of livers from animals receiving corn oil vehicle demonstrated normal hepatic histology with no apparent lesions (Baillie et al., 1993).
結論		
LD50値又はLC50値		
雌雄のLD50値又はLC50値の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Baillie et al., 1993)	(Baillie et al., 1993)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
観察期間(日)		
その他の試験条件		
統計学的処理		
結果		
各用量群での死亡数		
臨床所見		
剖検所見		
その他	ネコとイヌはMDAへの単回経口暴露に対してはラットよりも感受性が高いように思われる。簡潔に報告された試験において、25 mg/kg 体重 経口適用後に1/3のネコが死亡し、50 mg/kg 体重 のMDAの適用後に1/3のイヌが死亡した。肝臓及び腎臓の障害が10 mg/kg 以上で認められ、25-100 mg/kg の用量ではネコで網膜の萎縮による視覚障害が生じた(BASF AG, 1961)。	Cats and dogs appear to be more sensitive than rats to the effects of single oral exposure to MDA. In briefly reported studies, 1/3 cats died after oral application of 25 mg/kg body weight and 1/3 dogs died after application of 50 mg/kg body weight MDA. Liver and kidney damage was noted at 10 mg/kg and above, and doses of 25-100 mg/kg produced blindness due to retinal atrophy in cats (BASF AG, 1961).
結論		
LD50値又はLC50値		
雌雄のLD50値又はLC50値の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(BASF AG, 1961)	(BASF AG, 1961)
備考		

B. 急性吸入毒性

ACUTE INHALATION TOXICITY

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
観察期間(日)		
その他の試験条件		
統計学的処理		
結果		
各用量群での死亡数		
臨床所見		
剖検所見		
その他	ラットでの吸入LC50は室温でMDAの気中で可能な最高濃度を越えることが証明されている。7ミクロン未満の微粒子を66%含むダストに鼻部暴露により 0.837 mg/l を4時間、単回投与で18匹のラットに適用しても、死亡例は生じなかった。ラットは眼球突出、振戦、背中を丸めた体勢、及び被毛粗剛を示したが、2時間以内に回復した(CIBA-GEIGY, 1976)。吸入リスク試験において、200°Cに化合物の水浴を加熱してMDAで飽和させた空気3匹のラットを曝した。全てのラットは生存したが、剖検で肺及び精巣に中等度のうっ血がみられた(Dow Chemical Company, 1954a)。	The inhalative LC50 for rats is demonstrated to exceed the highest possible concentration of MDA in air at room temperature: No mortalities were caused by a 4-hour single dose of 0.837 mg/l applied to 18 rats, exposing only the snouts and nostrils to a dust containing 66% particles at < 7 micron. The rats showed exophthalmus, tremors, curved hunched body position, and ruffled fur, but recovered within 2 days (CIBA-GEIGY, 1976). In an inhalation risk test 3 rats were subjected to an atmosphere saturated with MDA by heating a bath of the compound to 200° C; all rats survived, showing moderate congestion of lungs and testes at necropsy (Dow Chemical Company, 1954a).
結論		
LD50値又はLC50値		
雌雄のLD50値又はLC50値の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(CIBA-GEIGY, 1976)(BASF AG, 1976)	(CIBA-GEIGY, 1976)(BASF AG, 1976)
備考		

C. 急性経皮毒性

ACUTE DERMAL TOXICITY

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
観察期間(日)		
その他の試験条件		
統計学的処理		
結果		
各用量群での死亡数		
臨床所見		
剖検所見		
その他	MDAの50%水溶液で2500 mg/kg 体重 を経皮適用しても、20匹のラットで死亡例は生じず、臨床症状もみられなかった。しかしながら、ジメチルスルフォキシド中でMDAの50%溶液を1000 mg/kg 適用したところ、7日以内に5/10例の雌ラットが死亡し、鈍感、過剰血涙及び黄疸が臨床症状として示された(BASF AG, 1976)。	Dermal application of 2500 mg/kg body weight of a 50% solution of MDA in water caused no mortalities and no clinical signs in 20 rats. But 1000 mg/kg of a 50% solution of MDA in dimethylsulfoxide killed 5/10 female rats within 7 days, demonstrating apathy, hyperchromodacryorrhea, and jaundice as clinical signs (BASF AG, 1976).
結論		
LD50値又はLC50値		
雌雄のLD50値又はLC50値の違い等		
注釈		

信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(BASF AG, 1976)	(BASF AG, 1976)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
観察期間(日)		
その他の試験条件		
統計学的処理		
結果		
各用量群での死亡数		
臨床所見		
剖検所見		
その他		
結論		
LD50値又はLC50値		
雌雄のLD50値又はLC50値の違い等		
注釈	ラットにおける急性毒性は、経口投与後には350-450 mg/kg 体重、及び経皮暴露後には1000 mg/kg 体重(担体はジメチルスルフォキシド)のLD50値が示されている。ラットでの吸入LC50は室温でMDAの気中での可能な最高濃度を超えることが証明されている。肝臓及び腎臓への障害がラットでの最も顕著な毒性影響であると報告されている。ネコ及びビヌはラットよりも感受性が高いように思われ、25-50 mg/kg 体重の経口適用後に死亡がみられ、肝臓及び腎臓の障害及び網膜の萎縮による視覚障害が最も重篤な影響である。	Acute toxicity in rats is demonstrated by LD50 values of 350-450 mg/kg bw after oral and 1000 mg/kg bw (vehicle dimethylsulfoxide) after dermal exposure; inhalation LC50 for rats is demonstrated exceeding the highest possible concentration of MDA in air at room temperature. Damage to the liver and kidneys has been reported to be the most prominent toxic effects in rats. Cats and dogs seem to be much more sensitive than rats with fatalities observed after oral application of 25-50 mg/kg bw, liver and kidney damage and blindness due to retinal atrophy being the most severe effects.
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

D. 急性毒性(その他の投与経路)
ACUTE TOXICITY, OTHER ROUTES

5-3 腐食性／刺激性
CORROSIVENESS/IRRITATION
A. 皮膚刺激／腐食
SKIN IRRITATION/CORROSION

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
pH		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
観察期間(日)		
その他の試験条件		
統計学的処理		
結果		
一次刺激スコア		
皮膚反応等		

その他	閉塞下で500 mg の湿らせたMDAを24時間適用後にパッチを除去後48時間までウサギの無傷の皮膚には浮腫も紅斑もみられなかった(International Isocyanate Institute, unpublished report 1978a)、もしくははごく軽度の紅斑反応しか観察されなかった(Intustrial BIO-TEST Laboratories, unpublished report 1973)。有傷の皮膚に適用した場合、反応の増強はほとんどみられなかった。	No oedema and no (International Isocyanate Institute, unpublishhed report 1978a) or only slight (Industrial BIO-TEST Laboratories, unpublished report 1973) erythema reactions were observed on intact rabbit skin up to 48 hours after patch removal following a 24-hour application of 500 mg moistened MDA under occlusion. Little enhancement of the reaction was seen with application to abraded skin.
結論		
皮膚刺激性		
皮膚腐食性		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(International Isocyanate Institute, unpublished report 1978a)(Industrial BIO-TEST Laboratories, unpublished report 1973)	(International Isocyanate Institute, unpublished report 1978a)(Industrial BIO-TEST Laboratories, unpublished report 1973)
備考		

B. 眼刺激／腐食

EYE IRRITATION/CORROSION

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
観察期間(日)		
その他の試験条件		
統計学的処理		
結果		
腐食		
刺激点数: 角膜		
刺激点数: 虹彩		
刺激点数: 結膜		
その他	結膜囊に100 mg のMDAを滴下後、ウサギでごく軽度の眼刺激性がみられた。この影響は本物質滴下後3-7日以内に回復した(Intustrial Biotest Laboratories, unpublished report 1973; International Isocyanate Institute, unpublished report 1978a)。	Only a mild eye reaction was observed in rabbits following instillation of 100 mg MDA into the conjunctival sac. The effects reversed within 3-7 days after instillation of the substance (Industrial Biotest Laboratories, unpublished report 1973; International Isocyanate Institute, unpublished report 1978a).
結論		
眼刺激性		
眼腐食性		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Industrial Biotest Laboratories, unpublished report 1973; International Isocyanate Institute, unpublished report 1978a)	(Industrial Biotest Laboratories, unpublished report 1973; International Isocyanate Institute, unpublished report 1978a)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
観察期間(日)		
その他の試験条件		
統計学的処理		
結果		
腐食		
刺激点数: 角膜		
刺激点数: 虹彩		
刺激点数: 結膜		

その他	MDAはウサギの皮膚及び眼に腐食性の影響を示さないことが証明された(Industrial BIO-Test Laboratories, unpublished report 1973; International Isocyanate Institute, unpublished report 1978b)。	MDA has proven to exhibit no corrosive effects on skin and eyes of rabbits (Industrial BIO-Test Laboratories, unpublished report 1973; International Isocyanate Institute, unpublished reports 1978b).
結論		
眼刺激性		
眼腐食性		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Industrial BIO-Test Laboratories, unpublished report 1973; International Isocyanate Institute, unpublished report 1978b)	(Industrial BIO-Test Laboratories, unpublished report 1973; International Isocyanate Institute, unpublished reports 1978b)
備考		

5-4 皮膚感作

SKIN SENSITISATION

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
観察期間(日)		
その他の試験条件		
統計学的処理		
結果		
試験結果		
その他	MDAがモルモットで遅延型接触性過敏症を生じる可能性がモルモットマキシマイゼーション試験で評価された。群当たり15匹の動物とし、それぞれの誘導期には5%濃度で、惹起には2%濃度を用いて試験を行った。試験群動物の3/15例(20%、軽度)が惹起時にMDAに対し皮膚反応を示した。	The potential of MDA to produce delayed contact hypersensitivity in guinea pig was evaluated with the Guinea Pig Maximisation Test. The study was performed with 15 animals per group and using a 5% concentration at each induction phase and a 2% concentration at challenge, 3/15 (20 %, mild) of the test group animals showed a skin reaction to MDA at challenge.
結論		
感作性		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
観察期間(日)		
その他の試験条件		
統計学的処理		
結果		
試験結果		

その他	用いた試験濃度はMDAの全身毒性(Thorgeirsson, 1978)をもとに選択した。Landsteiner-Draize 法を僅かに改変したモルモット皮膚の過剰感作性試験の結果は、試験群では注射部位の周囲のサイズの増加と発赤に基づき、陽性であると考えられた。この未検証の試験では、誘導期には合計10回の皮内注射を行い、その2週後に惹起中に1回の皮内注射を行った。濃度はポリエチレングリコール中0.1%MDAであった。投与群及び対照群のそれぞれで10匹の動物を用いた(Dunn, 1978)。	The test concentrations used were selected on the basis of the systemic toxicity of MDA (Thorgeirsson, 1978). Results from a guinea pig skin hypersensitization test, a slightly modified version of the Landsteiner-Draize technique, were considered to be positive on the basis of the increase of size and redness around the site of the injections in the test group. In this non validated test a total of 10 intradermal injections were made during the induction phase followed by one intradermal injection two weeks later during challenge. The concentration was 0.1% MDA in polyethyleneglycol. Ten animals were used in each the treated and control group (Dunn, 1978).
結論		
感作性		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Thorgeirsson, 1978)(Dunn, 1978)	(Thorgeirsson, 1978)(Dunn, 1978)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
観察期間(日)		
その他の試験条件		
統計学的処理		
結果		
試験結果		
その他	誘導期中はDowanol 50B中1%MDAを9回局所適及び”惹起”の投与を含むSternier 法の変法である”反復攻撃”を用いて、追加試験を行った。”反復攻撃”法によりモルモットの皮膚に試験した場合、MDAは9匹の試験動物の何れにも感作性反応を示さなかった。	A further study has been conducted using a ”repeated insult” technique, a modification of the Sternier technique involving nine topical applications of 1% MDA in Dowanol 50B during the induction phase and of a ”challenge”-dose. When tested on the skin of guinea pigs using a ”repeated insult” technique, MDA did not cause a sensitization reaction in any of the nine test animals (Dow Chemical Company, 1954b).
結論		
感作性		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Dow Chemical Company, 1954b)	(Dow Chemical Company, 1954b)
備考		

5-5 反復投与毒性

REPEATED DOSE TOXICITY

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等で、投与期間のデータ等がある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		

体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された用量反応性		
注釈	<p>信頼性あり(眼検査を欠くために制限付きで信頼性あり)と認めれた亜急性試験において、MDA(> 99%)を0、80、400、及び800 ppm(雄では約7.5、23及び31 mg/kg 体重/日、雌では約8、22及び32 mg/kg 体重/日 に相当)の用量で3ヶ月間飲料水に混ぜて、雌雄各80匹のラット(系統: Tif:RAIf (SPF))に投与した(Ciba-Geigy, 1982)。各用量群の雌雄各80匹中20匹は4週間の回復試験に用いた。投与及び回復期間終了後各用量群の雌雄各10匹で各種検査を行った。試験終了時に20匹、回復期間後に10匹を剖検した。投与53日に振戦及び衰弱を示した高用量群の雌1匹を屠殺した。400及び800ppmのMDAを摂取した雌雄ラットでは、試験期間中及び投与終了時に摂餌量、摂水量及び体重増加量の減少がみられた。摂水量及び摂餌量は回復期間中に正常に復したが、体重は回復期間中に回復しなかった。低用量群には臨床症状は観察されなかった。中及び高用量群では投与終了時及び回復期間後に貧血がみられた。</p>	<p>In a subchronic study which was accepted as valid (validity restricted by missing ophthalmology examination). MDA (> 99%) was administered in the drinking water for 3 months to 80 male rats and 80 female rats (strain: Tif:RAIf (SPF)) at doses of 0, 80, 400, and 800 ppm (equivalent to approximately 7.5, 23 and 31 mg/kg bw/d in males and 8, 22 and 32 mg/kg bw/d in females) (Ciba-Geigy, 1982). 20 out of 80 animals of each sex and each group were used for a 4-week recovery period. Laboratory investigations were carried out in 10 rats of each sex and group after completion of the treatment and after recovery period. An autopsy was done on 20 animals at the end of the test period and on 10 animals after recovery. One high dose female was sacrificed after the 53rd day of treatment with trembling and in a emaciated condition. Rats receiving 400 and 800 ppm MDA showed depressed food consumption, water consumption and body weight gain in males and females during the test period and at the end of the treatment. Water und food uptake normalised during recovery, whereas body weight did not recover in the recovery period. No clinical signs were observed in the low dose groups. Anemia was seen in males and females of the mid and high dose groups at the end of treatment and after recovery.</p>
注釈	<p>赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの低下、これに伴うMCVMCH及び網状赤血球数の増加が認められた。高用量群では白血球数は対照群に比べ高値を示し、投与終了時の高用量群の雌雄及び回復群の中及び高用量群の雄では好中球の相対比率は増加した。高用量群の雌では試験期間終了時にリンパ球比率の低下がみられた。高用量群の雌雄にプロトロンビン時間の延長が認められた。本試験ではメトヘモグロビンは測定されなかった。</p>	<p>The number of RBC was decreased, the concentrations of hemoglobin and hematokrit were reduced, in response to this MCV, MCH and the number of reticulocytes were elevated. In high dose animals, the number of leukocytes were higher than in control groups, the relative amount of neutrophils increased in high dose males and females at the end of treatment and in males of the mid and high dose groups of the recovery groups. High dose females had lower percentages of lymphocytes at the end of the test period. The prothrombin time was prolonged in high dose males and females of the high dose group. Methemoglobin levels were not determined in this study.</p>
注釈	<p>アルカリホスファターゼ、ALAT、ASAT、尿素、ビリルビン、コレステロールの血清中濃度の上昇が試験期間終了時に中及び高用量群の雌雄で観察された。回復後にはアルカリホスファターゼ、ASAT(雄のみ)及び尿素の濃度は依然上昇していた。投与終了時に中及び高用量群の雄では総蛋白が高濃度を示したが、その後、中及び高用量群の雌雄では回復終了時には低下した。カリウムのレベルは試験期間終了時に中及び高用量群の雄では減少したが、回復後に中及び高用量群の雌では増加した。尿検査には投与に関連した変化は認められなかった。</p>	<p>Elevated serum concentrations of alkaline phosphatase, ALAT, ASAT, urea, bilirubin, cholesterol were observed in males and females of the mid and high dose groups at the end of the test period. After recovery the concentrations of alkaline phosphatase, ASAT (males only) and urea remained still elevated. Total proteins had higher concentrations in males of the mid and high dose groups at the end of treatment and afterwards decreased at the end of recovery in males and females of the mid and high dose groups. Levels of potassium were decreased in mid and high dose males at the end of test period and increased in mid and high dose females after recovery. No treatment-related changes were observed in urinalysis.</p>
注釈	<p>中及び高用量群の雌雄では体重の低値に応じて、複数の器官の絶対重量は投与及び回復終了時に対照群より低値を示し、体重あるいは脳に対する相対器官重量比も影響を受けた。</p>	<p>Corresponding to the lower body weight in males and females of the mid and high dose group the absolute weights of several organs were lower than controls at the end of treatment and recovery influencing also the relative organ body or brain ratios.</p>
注釈	<p>800 ppm群では肝小葉の末梢部に初期線維症を伴う細胆管の過形成、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び顕著なコロイド枯渇を伴う腺組織のびまん性過形成が認められた。回復期間終了時に肝臓病変は持続していたが、甲状腺刺激性変化は軽減していた。雄3/10例及び雌2/10例のみが濾胞上皮の軽度刺激を呈していた。400 ppm MDA摂取群では同様な病理組織学的変化がより軽度にもみられた。回復後も肝臓病変は持続したが、甲状腺の変化は認められなかった。</p>	<p>Rats treated with 800 ppm developed a hyperplasia of small biliary ducts with initial fibrosis in the peripheral parts of the liver lobules, a hypertrophy of the thyroid follicular epithelial cells and diffuse hyperplasia of the glandular structures with marked colloid depletion. At the end of the recovery period the liver lesions persisted and the thyroid stimulation was much less pronounced. Only 3/10 males and 2/10 females showed slight stimulation of the follicular epithelium. Rats receiving 400 ppm MDA displayed similar histopathological changes of a less severe nature. After recovery liver lesions persisted, but no thyroid changes were noted.</p>

注釈	高用量群の雄1例及び中用量群の雌雄各1例で甲状腺に限局性結節性過形成がみられた。 80 ppm群では肝臓の病変は認められなかったが、甲状腺の濾胞上皮の軽度刺激が雄2/20例及び雌2/20例に観察された。 投与群及び対照群の雌全例で腎石灰症が顕著であったが、石灰化は中用量の雄全例及び高用量の雄の21/30例にみられた。80 ppm 群の雄1例及び対照群の雄全例では腎石灰化はみられなかった。本試験からはNOAELは求められなかった。LOAEL(甲状腺で病変が認められたため)は80 ppm(雄ラットでは7.5 mg/kg 体重/日、及び雌ラットでは 8 mg/kg 体重/日 に相当)である。	One male rat of the high dose group and one male and one female of the mid dose groups showed a focal nodular hyperplasia of the thyroid. In the 80 ppm group no liver lesions were noted, but a slight stimulation of the follicular epithelium in the thyroids was observed in 2/20 males and 2/20 females. Whereas nephrocalcinosis was evident in all females of treatment and control groups, mineralisation was seen in all males of the mid dose group and in 21 of 30 males of the high dose groups. One male of the 80 ppm group and none of the control males showed kidney mineralisation. A NOAEL could not be derived from this study. The LOAEL (due to the thyroid lesions observed) is 80 ppm (equiv. to 7.5 mg/kg bw/d in male rats and 8 mg/kg bw/d in female rats).
結論		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠	MDAの二塩酸塩を飲水に混ぜて14日及び90日、B6C3F1マウス及びF344/Nラットに与えた別の試験が行われた。	
雌雄のNOAEL(LOAEL)の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Ciba-Geigy, 1982)	(Ciba-Geigy, 1982)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等で、投与期間のデータ等がある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された量		
用量反応性		

注釈	MDAを二塩酸塩として飲水に混ぜて14日及び90日、B6C3F1マウス及びF344/N ラットに与えた別の試験が行われた (NTP, 1983)。14日試験では 0、200、400、800、1600、及び 3200 ppm (雄ラットでは約 0、17.6、32.8、36.5、78.4、89.2、及び雌ラットでは0、16.6、33.2、51.2、80、128 mg/kg 体重/日にほぼ相当、摂水量が雄では72%まで、雌では60%まで顕著に減少したことを考慮して、摂水量を100 g/kg 体重/日と仮定して計算した)。5匹/性/群のマウスにも同一濃度のMDAを飲料水に混ぜて与えた(雄マウスでは0、31.8、77.6、135.6、170.4、100.8 mg/kg 体重/日、雌マウスでは0、29.7、57、102、132、100.8 mg/kg 体重/日のほぼ相当、雌雄とも摂水量が79%まで低下したことを考慮して、摂水量を 150 g/kg 体重/日として計算した)。	Another study was performed in B6C3F1 mice and F344/N rats receiving MDA as the dihydrochloride in drinking water for 14 days resp. 90 days (NTP, 1983). In the 14-day study five rats/sex/group received 0, 200, 400, 800, 1600, and 3200 ppm (equivalent to approx. 0, 17.6, 32.8, 36.5, 78.4, 89.2 in male rats, and 0, 16.6, 33.2, 51.2, 80, 128 mg/kg bw/d in female rats, calculated on an assumed water uptake of 100 g/kg bw/d, taking into account the drastical reduce of water consume up to 72% in males and 60% in females). Five mice/sex/group received the same MDA concentrations in the drinking water (equivalent to approx. 0, 31.8, 77.6, 135.6, 170.4, 100.8 mg/kg bw/d in male mice, and 0, 29.7, 57, 102, 132, 100.8 mg/kg bw/d in female mice, calculated on an assumed water uptake of 150 g/kg bw/d, taking into account the reduced water consume up to 79% in both sexes).
注釈	摂水量はラットの全投与群及び1600 ppm 以上の雄マウス及び800 ppm 以上の雌マウスで低下した。平均体重増加量はラットでは全群で、マウスでは800 ppm 以上で用量相関的に減少した。1600または3200 ppm 群のラットの一部には胃の噴門部に黒い内容物を含むクレーター状の病巣が認められた。ラットでは早期死亡例は生じなかった。800 ppm 以上のマウスでは生存率が低下し、3200 ppm では全例が死亡したが、剖検では化合物に関連した病変は認められなかった。血液学検査、臨床化学検査及び病理組織学的検査はいずれの種でも行われなかった。NOAELはラットの試験では決定されなかったが、マウスでは400 ppm であった(雄では77.6 mg/kg 体重/日及び雌では 57 mg/kg 体重/日に相当)。	Water consumption was lowered in all dosed rat groups and in male mice that received 1600 ppm or more and in female mice at 800 ppm or higher. Mean body weight gain was depressed dose-related in all rat groups and in mice that received 800 ppm or more. In some rats receiving 1600 or 3200 ppm, crater-like foci with black content in the cardiac part of the stomach were noted. No premature deaths occurred in rats. Survival was reduced in some mice at 800 ppm or higher, all mice died at 3200 ppm. No compound-related lesions were identified in mice at necropsy. Hematology, clinical biochemistry and histopathological examinations were not performed in any species. A NOAEL was not determined in the rat study, whereas in mice the NOAEL was 400 ppm (equiv. to 77.6 mg/kg bw/d in males, resp. 57 mg/kg bw/d in females).
結論		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠		
雌雄のNOAEL(LOAEL)の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(NTP, 1983)	(NTP, 1983)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等で、投与期間のデータ等がある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		

実際に摂取された量 用量反応性		
注釈	90日間試験において、マウス10匹/性/群に0、25、50、100、200、及び400 ppm (雄マウスでは0、2.5、5.7、11.4、26.5、54.9 mg/kg 体重/日、雌マウスでは0、3.5、7.6、14.4、25.9、52 mg/kg 体重/日にほぼ相当)を投与した。また、ラット10匹/性/群には0、50、100、200、400、及び800 ppm (雄ラットでは0、3.8、7.1、13.2、25.7、38.7 mg/kg 体重/日、雌ラットでは0、3.7、7.1、12.7、20.4、44.4 mg/kg 体重/日にほぼ相当)。本試験には血液学及び臨床生化学のパラメータは含まれなかったが、対照群及び高用量群の動物について十分な病理組織学的検査が行われた。400 ppm 群のラットの肝臓、下垂体及び甲状腺、及び200 ppm 群のラットの肝臓及び甲状腺も組織学的に検査した。死亡例は生じなかった。800 ppm 群の雄ラット及び400 ppm 群の雌ラットでは平均最終体重は低下した。200 ppm MDA以上の雌雄のラットの群では摂水量は10%以上低下した。	In the 90-day studies 10 mice/sex/group were treated with 0, 25, 50, 100, 200, and 400 ppm (equiv. to approx. 0, 2.5, 5.7, 11.4, 26.5, 54.9 mg/kg bw/d for male mice, 0, 3.5, 7.6, 14.4, 25.9, 52 mg/kg bw/d for female mice) and 10 rats/sex/group received 0, 50, 100, 200, 400, and 800 ppm (equiv. to approx. 0, 3.8, 7.1, 13.2, 25.7, 38.7 mg/kg bw/d in male rats and 0, 3.7, 7.1, 12.7, 20.4, 44.4 mg/kg bw/d in female rats). This study did not include parameters of hematology and clinical biochemistry, but full histopathological examination of control animals and high dose animals was done. Liver, pituitary and thyroid of rats receiving 400 ppm, and liver and thyroid of rats receiving 200 ppm were also examined histologically. No animal died. The mean final body weight was depressed in male rats receiving 800 ppm and in female rats receiving 400 ppm. Water consumption was depressed 10% or more in both sexes of rats receiving 200 ppm MDA or more.
注釈	400 または800 ppm群のラットでは用量相関的に胆管の過形成及び腺腫性甲状腺腫が観察された。400 ppm 群の一部のラット及び800 ppm 群の雄ラットの1例に甲状腺濾胞の過形成が認められた。800 ppm 群の雄ラットの全例及び雌ラットの5/9例に下垂体の好塩基性過形成がみられた。マウスでは平均体重は雄(200 ppm)及び雌(400 ppm)で低下した。投与群の雄マウスの摂水量は対照群より多く、雌マウスでは対照群とほぼ同じであった。胆管の過形成が400 ppm 群の5/10例の雄マウス及び4/10例の雌マウスにみられた。腺腫性甲状腺腫は高用量群のラットで観察されたほど重度ではなかったが、高用量群の雄及び雌マウスの1例に観察された。両試験のNOAELは100 ppm (雄マウスでは11.4 mg/kg 体重/日、及び雌マウスでは14.4 mg/kg 体重/日に相当し、ラットではNOAELは雄で 7.1 mg/kg 体重/日、及び雌で 7.5 mg/kg 体重/日であった)とされた。	In a doserelated fashion in rats getting 400 or 800 ppm bile duct hyperplasia and an adenomatous goiter was observed. Some rats receiving 400 ppm and one male rate in the 800 ppm group developed thyroid follicular hyperplasia. In all male rats and 5/9 female rats getting 800 ppm a pituitary basophil hypertrophy was found. In mice, mean body weight was depressed in males (200 ppm) and in females (400 ppm). Water consumption of dosed male mice was greater than that in controls and in female mice it was comparable to controls. Bile duct hyperplasia was found in 5/10 male mice and in 4/10 female mice that received 400 ppm. Adenomatous goiters less severe than that observed in high dose rats were observed in one high dose male and female mouse. The NOAEL in both studies was identified to be 100 ppm (equivalent to 11.4 mg/kg bw/d in male mice and 14.4 mg/kg bw/d in female mice, the NOAEL in rats was 7.1 mg/kg bw/d in males and 7.5 mg/kg bw/d in females).
結論		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠		
雌雄のNOAEL(LOAEL)の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等で、投与期間のデータ等がある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		

剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された量		
用量反応性		
注釈	<p>14日間試験 (BASF 1977a)において、雌雄のSprague-Dawley系ラット各10匹に0、25 mg及び50 mg/kg 体重/日のMDAを5日/週で強制経口投与した。赤血球数の減少及びヘモグロビン及びヘマトクリットレベルの低下を伴う貧血及び白血球数の増加が高用量群の雌雄でみられた。この用量群のラットでは臨床化学検査で血清酵素(ALAT、アルカルホスファターゼ)、総蛋白(雄のみ)、総脂質及び総ビリルビンの増加が示された。カルシウムレベルは増加し、無機リンレベルは減少した。低用量では総脂質の低値及びアルカリホスファターゼ濃度の増加のみがみられた。高用量群の雌雄では肝臓、腎臓、脾臓及び甲状腺の器官重量(絶対/相対)の増加が示された。肝臓重量の平均値は25 mg の雌でも増加した。</p>	<p>In a 14-day study (BASF 1977a), 10 male and female Sprague-Dawley rats were treated by gavage with 0,25 mg and 50 mg/kg bw/d of MDA on 5 days/week. Anemia with decreased numbers of red blood cells and reduced levels of hemoglobin and hematokrit and increased numbers of leukocytes were registered in high dose males and females. In rats of this dose group clinical chemistry revealed an increase of serum enzymes (ALAT, alkaline phosphatase), total proteins (males only), total lipids and total bilirubin. Levels of calcium increased and anorganic phosphorus levels were decreased. Low dose animals had only lower values of total lipids and increased concentrations of alkaline phosphatases. High dose males and females showed elevated organ weights (abs/rel) of the liver, kidneys, spleen and thyroid. Mean liver weight was also increased in 25 mg-females.</p>
注釈	<p>雌では両用量群とも尿検査で影響がみられた。尿沈渣で遊離した腎細胞及び円柱上皮が認められた。病理組織学的には初期の線維症を伴う胆管増生及び肝臓の炎症性反応、髄外造血による脾臓の肥大、甲状腺上皮の過形成からなる軽度から中等度の病変が両投与群に認められた。腎尿細管のごく軽度の細胞剥離が対照群の雄3例、25 mg/kg の雄4例及び雌1例、及び50 mg/kg の雄6例及び雌1例に認められた。最低量の25 mg/kg が本試験のLOAELであり、NOAELは求められなかった。</p>	<p>Urinalysis yielded effects in females of both dose groups. Isolated renal cells and cylinder in the urinary sediment were evident. Histopathology showed dose related mild-moderate lesions in both dose groups consisting in proliferation of bile ducts with initial fibrosis and inflammatory reactions of the liver, enlargement of the spleen due to extramedullary hematopoiesis, hyperplasia of of the thyroid epithelium. Minimal renal tubular cell desquamation was evident in the kidneys of 3 control males, 4 males and 1 female at 25 mg/kg and 6 males and 1 female at 50 mg/kg. The low dose of 25 mg/kg represented the LOAEL of this study, a NOAEL was not derived.</p>
結論		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠		
雌雄のNOAEL(LOAEL)の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(BASF 1977a)	(BASF 1977a)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等で、投与期間のデータ等がある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		

剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された量		
用量反応性		
注釈	0または1000 ppm のMDA(≒70 mg/kg 体重/日)を含む飼料をを3-8匹/用量の群に8週間(プラス 8、16、及び 24 週間の回復期間)、16週間(プラス 8、16、及び 24 週間の回復期間)、24週間(プラス 8及び16週間の回復期間)、32週間(プラス8週間の回復期間)または40週間(回復群なし)投与した雄Wistarラットの肝臓を投与終了時及び回復期間終了時に検索した(Fukushima et al., 1979)。肝臓には胆管の増生、卵円形細胞の浸潤、線維症及び肝細胞の壊死がみられた。病変の重篤度は投与期間とともに次第に増加し、観察期間の延長に伴い回復性を示したが、完全な可逆性は得られなかった。	The livers of male Wistar rats fed in groups of 3-8 animals/dose with a diet containing 0 or 1000 ppm MDA (≒70 mg/kg bw/d) for 8 weeks (plus recovery of 8, 16, 24, 32 weeks), 16-weeks (plus recovery of 8, 16, and 24 weeks), 24 weeks (with recovery of 8 and 16-weeks), 32-weeks (plus 8 weeks of recovery) or 40 weeks (without recovery) were examined at the end of the treatment and recovery periods (Fukushima et al., 1979). A proliferation of bile ducts, oval cell infiltration, fibrosis and hepatocellular necrosis of the livers were seen. The hepatic parenchyma was replaced by proliferating bile ducts and portal cirrhosis developed. The severity of the lesions gradually increased with the treatment periods and regressed with prolongation of the observation time, but did not achieve complete reversibility.
注釈	病理組織学的には門脈周囲の胆管増生、卵円形細胞浸潤、肝細胞の巣状壊死及び脂肪性変化及び線維症がみられた。肝臓の病変は8週間投与後の軽度からより長期投与による顕著な重篤度まで徐々に増加を示し、病変は投与期間の終わりに最も顕著で、回復期間中に回復性を示した。40週間の投与で、肝実質は増生した胆管と門脈性肝硬変により置き換えられた。ASATの活性は8週及び16週の試験終了時のラットでは増加したが、回復後1週間以内に正常に復した。8週間投与終了時のみ、ALAT及びアルカリホスファターゼ活性の増加が全投与期間終了時にみられ、回復期間中にレベルは正常に戻る傾向を示した。	Histopathology revealed a periportal proliferation of bile ducts, oval cell infiltration, focal necrosis and fatty change of hepatocytes and fibrosis. Liver lesions showed a gradual increase from mild severity after 8 weeks of treatment to marked severity with longer treatment duration, the lesions were most prominent at the end of the treatment duration and showed regression during recovery time. At 40 weeks of treatment, the hepatic parenchyma was replaced by proliferating bile ducts and portal cirrhosis. The activity of ASAT was increased in rats at study termination at weeks 8, and 16, levels were normalized within one week of recovery. Only at the end of 8 weeks of treatment higher activities of ALAT and alkaline phosphatase were seen. Increased levels of gamma-glutamic transpeptidase was observed at the end of all treatment periods, levels showed a tendency to normalization during recovery.
結論		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠		
雌雄のNOAEL(LOAEL)の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Fukushima et al., 1979)	(Fukushima et al., 1979)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等で、投与期間のデータ等がある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		

尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された量		
用量反応性		
注釈	<p>肝臓及び甲状腺のMDAIに関連した毒性影響はF344ラット及びB6C3F1マウスにおける2年間試験でもみられた(NTP, 1983, 表4.1.2.8を参照)。飲料水中に150及び300 ppmのMDA(雄ラットでは9及び16 mg/kg 体重/日、及び雌ラットでは10及び19 mg/kg 体重/日、雄マウスでは25及び57 mg/kg 体重/日、及び雌マウスでは19及び43 mg/kg 体重/日に相当)を投与したラット及びマウスは非腫瘍性の肝臓の変化の頻度増加を示した。詳細不明の拡張(雄のみ)、脂肪性変態及び限局性細胞変化を含む非腫瘍性病変が投与終了時に各用量群(明確な用量相関なし)のラットに観察された。</p>	<p>MDA-related toxic effects in the liver and thyroid were also seen in 2-year studies on F344 rats and B6C3F1 mice (NTP, 1983, see Table in 4.1.2.8). Rats and mice treated with 150 and 300 ppm MDA in drinking water (equivalent to 9 and 16 mg/kg bw/d for male rats and 10 and 19 mg/kg bw/d for female rats, 25 and 57 mg/kg bw/d for male mice and 19 and 43 mg/kg bw/d for female mice) showed increased incidences of nonneoplastic liver changes. Nonneoplastic lesions observed at the end of treatment including unspecified dilatation (males only), fatty metamorphosis and focal cellular change were observed in rats of each dose groups (without a clear dose relationship).</p>
注釈	<p>肝細胞の変性が両用量群の雄マウスの大半及び高用量の雌の7/50例に認められた。ラットの甲状腺には嚢胞性及び過形成性濾胞細胞の変化の増加がみられ、濾胞細胞の過形成はマウスでみられた。両種において、甲状腺への影響は雌雄ラットの低用量群及び雄マウスの低用量群では対照群に比べて発現頻度に僅かな上昇がみられたが、それぞれの種の全高用量群では変化はもっと高頻度に生じた。腎臓の石灰化の頻度増加が高用量の雄ラットにみられた。雌雄マウスでは中及び高用量群で腎症の、及び高用量群で腎乳頭石灰化の発生頻度の対照群と比べての増加が観察された。</p>	<p>Liver cell degeneration was evident in most male mice of both dose groups and in 7/50 high dose females. An increase of cystic and hyperplastic follicular cell changes were seen in the thyroid of the rats, follicular cell hyperplasia occurred in mice. In both species thyroid effects were evident with a slightly elevated frequency in the low dose groups of male and female rats and of male mice compared to the control groups, alterations occurred more frequently in all high dose groups of each species. Mineralisation of the kidney was seen in increased incidences in high dose male rats. In male and female mice higher incidences of renal nephropathy in the mid and high dose groups and papillary mineralisation in high dose group than in controls were observed.</p>
注釈	<p>肝臓及び甲状腺の変化はラット及びマウスにおける他の試験で観察されたMDA関連性の影響と一致していた。肝臓及び甲状腺の変化には明確な用量相関性がなかった。しかしながら、これは変性/前がん病変と腫瘍の成長が同時または重複して進行するためと説明が可能である。肝臓への有害性影響から導かれる非腫瘍性病変のLOAELはラット及びマウスでは150 ppm(雄及び雌ラットではそれぞれ9及び10 mg/kg 体重/日、雄及び雌マウスではそれぞれ25及び19 mg/kg 体重/日に相当)と推定される。本試験ではNOAELは求められなかった。</p>	<p>Liver and thyroid changes were consistent to MDA-related effects observed in other studies in rats and mice. A clear dose relationship of the liver and thyroid changes was lacking. However this may be explainable due to simultaneous or overlapping processes of degeneration/preneoplastic changes and tumor growth. The LOAEL of nonneoplastic lesions, derived from toxic liver effects were estimated to be 150 ppm in rats and mice (equiv. to 9, resp. 10 mg/kg bw/d in male, resp. female rats, and 25 resp. 19 mg/kg bw/d in male, resp. female mice). A NOAEL was not estimated in this study.</p>
結論		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠		
雌雄のNOAEL(LOAEL)の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(NTP, 1983, see Table in 4.1.2.8)	(NTP, 1983, see Table in 4.1.2.8)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路	他の投与経路	Other application routes
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等で、投与期間のデータ等がある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		

体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の 発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重 篤度)		
血液学的所見(発生率、重 篤度)		
血液生化学的所見(発生 率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤 度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生 率、重篤度)		
実際に摂取された量		
用量反応性		
注釈	Leong ら (1987) は雄のアルビノハートレー系モルモット及び有色雑種モルモットでポリエチレングリコール200 (PEG) に溶解したMDA エアロゾルの吸入影響を調べた。本試験は呼吸器への有害性影響については信頼性に欠ける(僅かな器官しか検討していない。上部気道に関して病理組織検査を行っていない)。この14日間吸入試験(4時間/日、5日/週)ではMDA (0.44 mg/l) の影響が暴露した8匹の動物の眼に生じた(全動物の網膜には光受容細胞の内外節の変性及びメラニンとの相互作用によらない上皮細胞層の着色がみられている)。	Leong et al. (1987) investigated the effect of inhaled aerosols of MDA in polyethylene glycol 200 (PEG) solution in male guinea pigs of albino Hartley strain and pigmented guinea pigs of mixed variety. The study was not reliable with respect to toxic effects on the respiratory tract (only few organs were investigated, no histopathology on the upper respiratory tract). Although an effect of MDA (0.44 mg/l) occurred in this 14-day inhalation study (4 h/d, 5 d/wk) in the eyes of eight exposed animals (the retinas of all animals showed a degeneration of the inner and outer segments of the photoreceptor cells and the pigmented epithelial cell layer, not due to an interaction with melanin).
結論		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠		
雌雄のNOAEL(LOAEL)の違い等		
注釈	吸入及び経皮適用経路による反復投与試験で信頼性のある試験はない。	No valid repeated dose study with inhalation and dermal application route was available.
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Leong et al., 1987)	(Leong et al., 1987)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路	他の投与経路	Other application routes
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等 で、投与期間のデータ等が ある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の 発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重 篤度)		
血液学的所見(発生率、重 篤度)		
血液生化学的所見(発生 率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤 度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生 率、重篤度)		

実際に摂取された量 用量反応性		
注釈	最大耐用両を決定するために、Holland ら (1987) はメタノール溶液中の1-10%(w/v)のMDA溶液 50 μ l (約 100-150 mg/kg 体重/日に相当)に14日間経皮暴露(5日/週)後に雌4/9例及び雄1/9例のC3Hf/Bdマウスが死亡したと報告した。アセトンを溶媒にした場合には雌3/10例及び雄3/10例が2週間以内に死亡した。	To determine the maximum tolerated dose, Holland et al. (1987) reported that 4/9 female and 1/9 male C3Hf/Bd mice died after a 14-day dermal exposure (5 d/week) to 50 μ l of 1 10% (w/v, corresponding to approx. 100-150 mg/kg bw/d) MDA solution in methanol. when acetone was the solvent, 3/10 females and 3/10 males died within two weeks.
結論		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠		
雌雄のNOAEL(LOAEL)の違い等		
注釈	吸入及び経皮適用経路による反復投与試験で信頼性のある試験はない。	No valid repeated dose study with inhalation and dermal application route was available.
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Holland et al., 1987)	(Holland et al., 1987)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等で、投与期間のデータ等がある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された量 用量反応性		
注釈	非腫瘍性病変に関する要約: ラット及びマウスにおいて、MDAへの反復経口投与後の主要な標的器官は肝臓及び甲状腺である。主な影響はマウスでは25 mg/kg 体重/日 (150 ppm、2年間試験、NTP, 1983)以上の用量では肝細胞の変性、20.4 mg/kg 体重/日以上 (14日または90日試験、Ciba-Geigy, 1982, BASF, 1977a, NTP, 1983)のラットでは胆管の過形成及び52 mg/kg 体重/日 (400 ppm、90日試験、NTP, 1983)投与のマウスでは胆管の過形成であった。肝臓トランスアミナーゼ活性の増加が亜急性または亜慢性毒性試験(Ciba-Geigy, 1982, BASF, 1977a)において22 mg/kg 体重/以上の用量を投与したラットで観察された。ラットでは肝臓病変は完全には回復せず(Ciba-Geigy, 1982, Fukushima et al., 1979)、マウスでは肝臓影響の回復性に関するデータは得られなかった。ラット肝臓で観察された顕微鏡病変の程度は用量とともに増加すると報告された(90日試験、NTP, 1983, BASF, 1977a)。	Summary on nonneoplastic lesions: Primary target organs in rats and mice after repeated oral exposure to MDA are the liver and the thyroid. Main effects were liver cell degeneration in the mouse at doses from 25 mg/kg bw/d (150 ppm, 2-year study, NTP, 1983), bile duct hyperplasia in rats at 20.4 mg/kg bw/d or higher (14-d or 90-d studies, Ciba-Geigy, 1982, BASF, 1977a, NTP, 1983) and bile duct hyperplasia in mice receiving 52 mg/kg bw/d (400 ppm, 90-d study, NTP, 1983). Elevated liver transaminase activities were observed in rats which received doses of 22 mg/kg bw/d or higher in subacute or subchronic tests (Ciba-Geigy, 1982, BASF, 1977a). In rats, liver lesions were not or not fully reversible (Ciba-Geigy, 1982, Fukushima et al., 1979), no data on recovery of liver effects were available in mice. The severity of microscopic lesions observed in the rat liver were reported to increase with the dosage (90-d studies, NTP, 1983, BASF, 1977a).

注釈	甲状腺ではMDA投与の顕著な影響は7.5 mg/kg 体重/日 (90日試験、Ciba-Geigy, 1982) または 9 mg/kg 体重/日 (2年間試験、NTP, 1983)以上の用量で生じるコロイド枯渇を伴う濾胞細胞の過形成/肥大及びびまん性の腺組織の過形成であった。マウスでは、2年間試験(NTP, 1983)において、甲状腺濾胞細胞の過形成が25 mg/kg 体重/日以上を投与した雄及び43 mg/kg 体重/日を投与した雌でも観察された。腺腫性甲状腺腫が90日 (NTP, 1983) では54.9 mg/kg 体重/日の雄マウス及び 52 mg/kg 体重/日の雌マウスで観察された。	In the thyroid, the prominent effect of MDA treatment was follicular cell hyperplasia/hypertrophy and diffuse glandular hyperplasia with colloid depletion occurring at dose levels from 7.5 mg/kg bw/d (90-d study, Ciba-Geigy, 1982) or 9 mg/kg bw/d (2-year study; NTP, 1983). In mice, thyroid follicular cell hyperplasia was also observed in 2-year study (NTP, 1983) in males treated from 25 mg/kg bw/d and in females at 43 mg/kg bw/d. Adenomatous goiter was observed in a male mouse receiving 54.9 mg/kg bw/d and a female mouse receiving 52 mg/kg bw/d on 90 days (NTP, 1983).
注釈	長期試験(NTP, 1983)において、甲状腺病変を誘発する影響レベルを比較すると、ラットはマウスより感受性が高いようであり、ラットでは性差は特にみられないが、雄マウスは雌マウスより高い感受性を示した。2年間試験のラットでは肝臓影響について明らかな用量相関性はなかったが、肝障害に対する感受性はラットではマウスより高く、雄マウスは雌よりも感受性が高いように思われた。標的器官の感受性における類似性は甲状腺影響は肝臓への影響と関連している可能性があるという可能性が示唆される。	Comparing the effect levels inducing thyroid lesions in the long term studies (NTP, 1983), rats seem to be more sensitive than mice without any clear sex preference, and male mice showed a higher sensitivity than female mice. Although a dose-relationship was not obviously present for liver effects in rats of the 2-year study, sensitivity for liver damage seemed to be higher in rats than in mice and male mice were more sensitive than females. The similarities in the target organ sensitivity may lead to the assumption that the thyroid effects were possibly associated to the effects on the liver.
結論		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠		
雌雄のNOAEL(LOAEL)の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(NTP, 1983)(Ciba-Geigy, 1982)(BASF, 1977a)	(NTP, 1983)(Ciba-Geigy, 1982)(BASF, 1977a)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等で、投与期間のデータ等がある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された量		
用量反応性		

注釈	さらに、貧血により示された血液毒性影響及び脾臓の髄外造血は22 mg/kg 体重/日に相当するMDA濃度を与えたラットでの90日試験(Ciba-Geigy, 1982)で認められた。脾臓での造血の増加は14日間のラット試験(BASF, 1977a)で25 mg/kg 体重/日以上用量でも報告され、赤血球パラメータの低下がMDAの50 mg/kg 体重/日でみられた。貧血を示す顕微鏡的变化は入手可能なマウスの試験ではみられなかったが、赤血球パラメータは検査されていない。メトヘモグロビンレベルは引用した反復投与試験のいずれでも実施されていないが、MDAの単回経口投与、または皮膚にMDA溶液を8時間適用で4回適用を受けたネコでメトヘモグロビン血症がみられた(Hofmann et al., 1966, cited in BUA, 1994)。	Furthermore hemotoxic effects indicated by anemia and extramedullary hemopoiesis in the spleen were evident from 90-day studies in rats at MDA concentrations equivalent to 22 mg/kg bw/d (Ciba-Geigy, 1982). Increased splenic hemopoiesis was also reported in the 14-day rat study at dosages from 25 mg/kg bw/d (BASF, 1977a), depressed red cell parameters were seen at 50 mg/kg bw/d of MDA. Microscopic lesions indicating anemia was not found in the mouse studies available, red cell parameters were not examined. Methemoglobin levels were not examined in any of the repeated dose studies cited. However, methemoglobinemia was found in cats which received single oral MDA doses or 4 times 8-hours applications of MDA solutions on the dermis (Hofmann et al., 1966, cited in BUA, 1994).
結論		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠		
雌雄のNOAEL(LOAEL)の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Ciba-Geigy, 1982)(BASF, 1977a)(Hofmann et al., 1966, cited in BUA, 1994)	(Ciba-Geigy, 1982)(BASF, 1977a)(Hofmann et al., 1966, cited in BUA, 1994)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等で、投与期間のデータ等がある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された用量反応性		
注釈	MDAが腎毒性を有することを示唆した試験もある。強制経口投与されたラットの一部分に、MDAの亜急性投与に関連した軽度の腎臓及び尿の所見が得られたことが報告された(BASF, 1977a)。亜急性及び亜慢性の飲水試験の結果では腎毒性は示されなかったが、これは恐らく適用経路が異なるためと考えられる。長期試験では雄ラットの投与群では腎臓の石灰化が高頻度に見られた(Ciba-Geigy, 1982, NTP, 1983)。雌雄のマウスでは高頻度の腎症が両用量群で認められ、高頻度の腎乳頭石灰化作用が高用量群で生じた(NTP, 1983)。	Some studies gave indications that MDA has nephrotoxic properties. Mild renal and urinary findings in some rats treated by gavage administration were reported to be related to subacute MDA treatment (BASF, 1977a). Results from subacute and subchronic drinking water studies did not endorse nephrotoxicity, possibly due to the different application routes. In long term studies, there was a higher rate of kidney mineralisation in treated male rats (Ciba-Geigy, 1982, NTP, 1983). In male and female mice, a higher rate of nephropathy was registered in both dosed groups and a higher rate of papillary mineralisation did occur at the high dose level (NTP, 1983).
結論		

NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠		
雌雄のNOAEL(LOAEL)の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(BASF, 1977a)(Ciba-Geigy, 1982)(NTP, 1983)	(BASF, 1977a)(Ciba-Geigy, 1982)(NTP, 1983)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等で、投与期間のデータ等がある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された量		
用量反応性		
注釈	現時点で反復吸入暴露後の影響についての十分な試験は存在せず、吸入試験の試験手法に信頼性がない14日吸入試験においてモルモットに網膜の変性が報告された。MDAは反復経皮適用後の影響について検討されていない。	At present no adequate test on the effects after repeated inhalative exposure exists, in a 14-day inhalation study nonreliable to its inhalation testing procedures guinea pigs developed retina degeneration. MDA was not investigated to its effects after repeated dermal application.
結論		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠		
雌雄のNOAEL(LOAEL)の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		

投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等で、投与期間のデータ等がある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された量		
用量反応性		
注釈		
結論		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠	<p>NOAEL/LOAEL</p> <p>反復経口投与試験 - ラット</p> <p>反復経口投与後の最も高感度の有害(非腫瘍性)影響を示すLOAELは信頼性ありと認められたCiba-Geigy の試験(1982)から導かれ、雄では7.5 mg/kg 体重/日、雌では8 mg/kg 体重/日であった。このLOAELはラットでの2年間試験の非腫瘍性影響によるLOAEL(雄及び雌でそれぞれ9及び10 mg/kg 体重/日)のレベルに類似している。NTP試験では血液、臨床化学及び尿検査のパラメータ測定は実施されなかったが、長期試験による9 mg/kg 体重/日というLOAELは定量的リスクアセスメントに用いる値としては最適と考えられた。入手可能な試験からはラットのNOAELは求められなかった。</p>	<p>NOAEL/LOAEL</p> <p>Repeated dose oral studies - rat</p> <p>The LOAEL representing the most sensitive adverse (nonneoplastic) effect after repeated oral application was derived from the Ciba-Geigy study (1982) which was accepted as valid. It was 7.5 mg/kg bw/d in male rats and 8 mg/kg bw/d in female rats. This LOAEL is corresponding to the level of LOAEL from the 2-year study on rats on nonneoplastic effects (9, resp. 10 mg/kg bw/d in male, resp. female rats). Although the NTP-studies had not examined parameters of hematology, bioclinical chemistry and urinalysis, the LOAEL of 9 mg/kg bw/d from the long term study was considered to be the most appropriate value for quantitative risk assessment. From the studies available no NOAEL could be derived for the rat.</p>
雌雄のNOAEL(LOAEL)の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等で、投与期間のデータ等がある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		

摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された量		
用量反応性		
注釈		
結論		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠	NOAEL/LOAEL 反復経口投与試験－マウス マウスについてのMDAによる毒性影響のデータベースは僅かに飲水試験があるだけでラットのデータベースより少ない。NOAELは90日試験(NTP, 1983)より導かれ、雄マウスで11.4 mg/kg 体重/日、雌マウスで14.4 mg/kg 体重/日であった。	NOAEL/LOAEL Repeated dose oral studies – mouse The database of MDA-related toxic effects on mice was less than that in rat, because only few drinking water studies existed. A NOAEL can be derived from the 90-day study (NTP, 1983), which was 11.4 mg/kg bw/d in male mice and 14.4 mg/kg bw/d in female mice.
雌雄のNOAEL(LOAEL)の違い等		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
対照群に対する処理		
投与期間(日)(OECD422等で、投与期間のデータ等がある場合、最長投与期間)		
投与頻度		
回復期間(日)		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された量		
用量反応性		
注釈		
結論		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
NOAEL/LOAELの推定根拠		

雌雄のNOAEL(LOEL)の違い等		
注釈	<p>分類</p> <p>ラットの肝臓及び甲状腺の病変並びに貧血は経口90日試験では限度用量レベルの50 mg/kg 体重/日以下で生じた重篤な健康影響を示すものと考えられた。また、78 mg/kg 体重/日のMDAを14日間経口投与したマウスでの早期死亡例により、R 48/22 に該当する。</p> <p>反復投与により重篤な健康影響がみられたことから、MDAはリスク警句R48/20/21/22の”有害”に分類される。</p>	<p>Classification</p> <p>Rat liver and thyroid lesions as well as the anemia were considered to represent severe health effects which occurred below the critical dose level of 50 mg/kg bw/d for the oral 90-day test. Also, premature deaths in mice receiving oral doses from 78 mg/kg bw/d MDA for 14 days efforts the R 48/22.</p> <p>According to the severe health effects which occurred after repeated dose administration MDA is classified as “harmful”, risk phrase R48/20/21/22.</p>
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

5-6 *in vitro* 遺伝毒性
GENETIC TOXICITY IN VITRO

A. 遺伝子突然変異
GENE MUTATION

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
細胞株又は検定菌		
代謝活性化(S9)の有無		
試験条件	全ての遺伝毒性試験は純粋なMDA又はMDAジヒドロクロライド(工業等級のMDAではない)を用いて行われた。全ての報告(in vivo のSCEアッセイ以外)において、試験方法及びデータの記述は十分である。しかしながら、いくつかの知見では明らかな結論は得られていない。遺伝毒性データの全体像は表4.1.2.7にまとめた。	All genotoxicity tests were conducted with pure MDA or MDA dihydrochloride (not with technical-grade MDA). In all reports (except the SCE in vivo assay) test methodologies and description of data were adequate. However, some findings did not allow clear conclusions. An overview on genotoxicity data is given in Table 4.1.2.7.
結果		
細胞毒性		
代謝活性ありの場合		
代謝活性なしの場合		
変異原性		
代謝活性ありの場合		
代謝活性なしの場合		
注釈	S-9 mix 有りでは、細菌の突然変異試験はネズミチフス菌のTA100及びTA98の菌株で、3.0 ~ 333 ug/プレートの範囲の用量 (Zeiger ら, 1988; ラット及びハムスターの肝由来S-9 mix)、又は30 ug/プレート以上の用量 (BASF, 1977; ラット肝由来 S-9 mix)で用量依存的に陽性であった。S-9無しでは、両方の試験ともに陰性の結果が得られた。	With S-9 mix, bacterial mutation tests were positive in a dose-dependent manner in Salmonella typhimurium strains TA100 and TA98 in doses ranging from 3.0 to 333 ug/plate (Zeiger et al., 1988; rat and hamster liver S-9 mix) or in doses from 30 ug/plate upwards (BASF, 1977; rat liver S-9 mix). Without S-9 mix, negative results were observed in both studies.
結論		
遺伝子突然変異		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(BASF, 1977)	(BASF, 1977)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
細胞株又は検定菌		
代謝活性化(S9)の有無		
試験条件		
結果		
細胞毒性		
代謝活性ありの場合		
代謝活性なしの場合		
変異原性		
代謝活性ありの場合		
代謝活性なしの場合		

注釈	代謝活性化無しで行われたマウスリンフォーマ試験で、弱い陽性の結果が得られた(McGregor et al., 1988)。3回の実験が行われた。そのうちの2つで、試験した最高用量の500 μ g/ml 又は 700 μ g/ml で突然変異頻度の2-3倍の増加が誘導された。1000 μ g/ml は全体的に細胞毒性を示した。	In a mouse lymphoma assay which was done only without metabolic activation a weak positive result was obtained (McGregor et al., 1988). Three experiments were performed; in 2 of them 2- to 3-fold increases of mutant frequencies were induced by the highest tested doses of 500 μ g/ml or 700 μ g/ml; 1000 μ g/ml were totally cytotoxic.
結論		
遺伝子突然変異		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(McGregor et al., 1988)	(McGregor et al., 1988)
備考		

B. 染色体異常

CHROMOSOMAL ABBERATION

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
細胞株		
代謝活性化(S9)の有無		
試験条件		
結果		
細胞毒性		
代謝活性ありの場合		
代謝活性なしの場合		
染色体異常		
代謝活性ありの場合		
代謝活性なしの場合		
注釈	CHO細胞を用いた染色体異常試験はS-9 mix 有りで陽性、無しで不明瞭であった(Gulati et al., 1989)。S-9 mix 有りでは、2時間暴露で13.5時間～15.0時間でサンプリングするという3回の実験を行った。500 ～ 1000 μ g/ml の用量で、14.0%～85.0%の範囲の染色体異常の頻度が生じた。S-9 mix 無しでは、2時間暴露で15時間又は18時間後にサンプリングするという2回の実験を行った。1回目の試行では500 μ g/mlまでの用量で陰性であった。2回目の試行では、600 μ g/ml までの用量は陰性で、試験した最高用量の800 μ g/ml で異常頻度の15%の増加がみられた。細胞毒性のデータがないので、この所見は十分であるとは解釈できない。細胞遺伝学的な影響は強い細胞毒性影響を示す用量では制限される。	A chromosomal aberration test with CHO cells was positive with S-9 mix and equivocal without (Gulati et al., 1989). With S-9 mix, 3 experiments were performed with 2 h exposure and 13.5 h to 15.0 h sampling; in the dose range 500 to 1000 μ g/ml aberration frequencies ranging from 14.0% to 85.0% were induced. Without S-9 mix, 2 experiments were performed with 2 h exposure and 15 h or 18 h sampling; one trial was negative for doses up to 500 μ g/ml; in the second trial doses up to 600 μ g/ml were negative and an increased aberration frequency of 15 % was found for the highest tested dose of 800 μ g/ml. Since cytotoxicity data are lacking, the findings cannot be interpreted adequately. It seems that clastogenic effects were limited to doses with strong cytotoxic effects.
結論		
染色体異常		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Gulati et al., 1989)	(Gulati et al., 1989)
備考		

5-7 *in vivo* 遺伝毒性

GENETIC TOXICITY IN VIVO

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
投与経路		
試験期間		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
性別及び投与量別の結果		
遺伝毒性効果		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
統計的結果		

注釈	<p>in vivo での小核の誘導に対するMDAのポテンシャルに関する2つの研究において、高用量の腹腔内投与後に弱い影響が得られた。</p> <p>群当たり5匹のB6C3F1雄マウスを用いた骨髓実験において、9.3、18.5 又は 37.0 mg/kg の3用量では媒体陰性対照(0.17 及び 0.19 %)と比べて2倍未満 (0.23 ～ 0.35 %) の小核発現頻度の増加を生じた(Shelby et al., 1993)。投与群の動物での小核の発現頻度は記述された研究の中で試験された49化合物に対して得られた陰性対照の値の範囲内であった。</p>	<p>In two investigations on the potential of MDA for induction of micronuclei in vivo, weak effects were obtained after i.p.-administrations of high doses.</p> <p>In two bone marrow experiments with 5 male B6C3F1 mice per group, 3 daily doses of 9.3, 18.5 or 37.0 mg/kg led to increased micronucleus frequencies which were less than 2-fold (0.23 to 0.35 %) as compared to concurrent negative controls (0.17 and 0.19 %) (Shelby et al., 1993). Micronucleus frequencies in treated animals were within the range of negative control values obtained for the 49 chemicals which were tested in the described investigation.</p>
結論		
<i>in vivo</i> 遺伝毒性		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Shelby et al., 1993)	(Shelby et al., 1993)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
投与経路		
試験期間		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
性別及び投与量別の結果		
遺伝毒性効果		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
統計的結果		
注釈	<p>CD-1マウスの網状赤血球を用いた実験でも、弱い影響が得られた (Morita et al., 1997)。単回投与による2つの実験において、弱い用量依存的な増加が1つの実験(28 ～ 112 mg/kgの用量)でみられ、もう1つ(28 ～ 140 mg/kg)ではごく軽度の増加がみられた。22.8 ～ 90 mg/kg の範囲の2回の1日用量では陰性であった。全ての3つの実験では、最高用量はLD50値近傍であった。</p>	<p>In experiments with reticulocytes of CD-1 mice again weak effects were obtained (Morita et al., 1997). In two experiments with single treatment, a weak but dose-dependent increase was observed in one experiment (doses 28 to 112 mg/kg) and a marginal increase in the other (28 to 140 mg/kg). Two daily doses ranging from 22.8 to 90 mg/kg were negative. In all three experiments highest doses were near to LD50 values.</p>
結論		
<i>in vivo</i> 遺伝毒性		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Morita et al., 1997)	(Morita et al., 1997)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
投与経路		
試験期間		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
性別及び投与量別の結果		
遺伝毒性効果		

NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
統計的結果		
注釈	雄のFischer-344 ラット又は B6C3F1マウスからの肝細胞を用いた in vivo UDS試験では陰性であった(Mirsalis et al., 1989)。LD50までの終口(強制終口)用量を用いた(ラット、20、80、350 mg/kg; マウス、50、200、500、1000 mg/kg)。採取時間は投与2及び12時間後であった。	In vivo UDS tests with liver cells from male Fischer-344 rats or B6C3F1 mice were negative (Mirsalis et al., 1989). Oral doses (gavage) up to the LD50 range were used (rats, 20, 80, 350 mg/kg; mice, 50, 200, 500, 1000 mg/kg); sampling times were 2 and 12 h after treatment.
結論		
<i>in vivo</i> 遺伝毒性		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Mirsalis et al., 1989)	(Mirsalis et al., 1989)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
投与経路		
試験期間		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
性別及び投与量別の結果		
遺伝毒性効果		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
統計的結果		
注釈	雄のSwissマウスを用いた in vivo 骨髄SCE(姉妹染色分体交換)試験では、SCE頻度のごく僅かな増加が9及び18 mg/kg の腹腔内投与後に示された(Parodi et al., 1983)。SCE頻度の最大値は媒体陰性対照群の1.4倍であった。本調査は方法論的に不十分な点を含んでおり(群当たり15-20個の細胞を解析した3匹しか用いていない、毒性のデータがない)、'影響'は明確とはいえない。	In an in vivo bone marrow SCE test with male Swiss mice marginally increases in SCE frequencies were obtained after intraperitoneal administration of 9 and 18 mg/kg (Parodi et al., 1983). The maximum SCE frequency was 1.4-fold as compared to the concurrent negative control group. The investigation suffers from methodological insufficiencies (only 3 animals with 15 to 20 analysed cells per group, no toxicity data) and the 'effect' might well be unspecific.
結論		
<i>in vivo</i> 遺伝毒性		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Parodi et al., 1983)	(Parodi et al., 1983)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
投与経路		
試験期間		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
性別及び投与量別の結果		
遺伝毒性効果		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
統計的結果		

注釈	Sprague-Dawley系ラットの肝DNAを用いたin vivo アルカリ溶出アッセイは陽性の結果を導いた(Parodi et al., 1981)。LD50の用量の74 mg/kg (0.37 mmol/kg)を単回腹腔内注射した結果、投与4及び24時間後にDNA断片の明らかな増加が生じた。溶出はpH12.3で行ったので、DNAの単一鎖及び二重鎖の切断が主に検出された(アルカリに不安定な部位ではない)。	An in vivo alkaline elution assay with liver DNA from Sprague-Dawley rats led to a positive result (Parodi et al., 1981). Single intraperitoneal administrations of the LD50 dose 74 mg/kg (0.37 mmol/kg) induced clear increases in DNA fragmentation 4 h and 24 h after treatment. Since elution was run under pH 12.3, primarily single and double strand breaks in DNA were detected (not alkalilabile sites).
結論		
<i>in vivo</i> 遺伝毒性		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Parodi et al., 1981)	(Parodi et al., 1981)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
投与経路		
試験期間		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
性別及び投与量別の結果		
遺伝毒性効果		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
統計的結果		
注釈	MDAのDNA結合能を評価するために、放射標識した(3H)MDAを5.6及び116.5 μ mol/kg (1.1及び23.1 mg/kgに相当する; Schütze et al., 1996)の単回用量で6匹のWistar系雄ラットの群に腹腔内投与した。肝臓では、1.05(低用量)及び2.3(高用量)という比較的低い共有結合指数が決定された[CBI = (MDA 結合量 μ mol / DNA mol) / (MDA 適用量 mmol / kg 体重)]。	In order to evaluate the DNA-binding capacity of MDA, radiolabeled (3H)MDA was administered intraperitoneally to groups of 6 male Wistar rats at single doses of 5.6 and 116.5 μ mol/kg (corresponding to 1.1 and 23.1 mg/kg; Schütze et al., 1996). In the liver relatively low covalent binding indices of 1.05 (low dose) and 2.3 (high dose) were determined[CBI = (μ mol of MDA bound / mol of DNA) / (mmol of MDA applied / kg bodyweight)].
結論		
<i>in vivo</i> 遺伝毒性		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Schütze et al., 1996)	(Schütze et al., 1996)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
投与経路		
試験期間		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
性別及び投与量別の結果		
遺伝毒性効果		
NOAEL (NOEL)		
LOAEL (LOEL)		
統計的結果		
注釈		
結論		

<i>in vivo</i> 遺伝毒性		
注釈	MDAは細菌で遺伝子突然変異を生じる。外因性代謝系の存在下で、哺乳類の細胞培養ではMDAは染色体異常の誘発物質である。確定的ではない、あるいは弱い影響が他の細胞培養アッセイで得られた。	MDA induces gene mutations in bacteria. In mammalian cell cultures in the presence of an exogenous metabolism system, MDA is an inducer of chromosomal aberrations. Inconclusive or weak effects were obtained in other cell culture assays.
注釈	<i>in vivo</i> では、小核頻度の軽度の増加が高用量投与後のマウスでみられた。さらに、高用量のMDAはラットの肝細胞でDNAの断片化を生じた。SCEの誘発(マウス骨髄)及びDNA結合(ラット肝臓)に対して、弱い僅かな影響が得られた。 <i>In vivo</i> でのDNA修復(UDS試験)試験はラット及びマウスの肝臓で陰性であった。	<i>In vivo</i> , slight increases of micronuclei frequencies were found in mice after treatment to high doses. Furthermore, a high MDA dose led to DNA fragmentation in rat liver cells. Weak marginal effects were obtained for induction SCE (mouse bone marrow) and DNA binding (rat liver). <i>In vivo</i> DNA repair (UDS) tests were negative for livers of rats and mice.
注釈	MDAは潜在的な変異原性影響のためにヒトに対し懸念を生じる。 <i>In vivo</i> でのDNA断片化及び <i>in vitro</i> での染色体異常により支持される(ごく弱い陽性であるが) <i>in vivo</i> の小核試験からの証拠がある。一方、本物質をカテゴリ2に位置づけるべき十分な証拠は無い。従って、分類基準に従えば、MDAはカテゴリ3の変異原物質と分類される。	MDA causes concern for man owing to possible mutagenic effects. There is evidence from <i>in vivo</i> micronucleus tests (although only weakly positive) which is supported by the induction of DNA fragmentation <i>in vivo</i> and chromosomal aberrations <i>in vitro</i> . On the other hand, there is no sufficient evidence to place the substance in category 2. Therefore, according to the classification criteria MDA has been classified as category 3 mutagen.
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

5-8 発がん性

CARCINOGENICITY

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
処理頻度		
対照群と処理		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された量		
腫瘍発生までの時間		
用量反応性		
統計的結果		

注釈	F344ラット及びB6C3F1マウスを用いた2年間試験(NTP, 1983: Weisburger et al., 1984; Lamb et al., 1986)では、飲水に添加して投与したMDAの150及び300 ppm(雄ラットでは 9 及び 16 mg/kg 体重/日及び雌ラットでは 10 及び 19 mg/kg 体重/日、雄マウスでは 25 及び 58 mg/kg 体重/日 及び雌マウスでは 19 及び 43 mg/kg 体重/日)は明らかに発がん性があり、両種では甲状腺及び肝臓に腫瘍を生じた。生存率は全群で同様であった。高用量群の雌ラットでは対照群より平均体重は低値を示した。雌の低用量群または雄の投与群のいずれかでは体重への一貫した影響はみられなかった。低及び高用量群のラット1匹当たりの平均1日摂水量は雄では対照群の87%及び75%、雌では同93%及び82%であった。化合物投与に関連した臨床症状は観察されなかった。生存率には雌雄ラットのいずれの群間にも有意な差はみられなかった。	In two-year studies in F344 rats and B6C3F1 mice (NTP, 1983: Weisburger et al., 1984; Lamb et al., 1986) , 150 and 300 ppm MDA administered in drinking water (equiv. to 9 and 16 mg/kg bw/d for male rats and 10, resp. 19 mg/kg bw/d for female rats, 25, resp. 58 mg/kg bw/d for male mice, and 19, resp. 43 mg/kg bw/d for female mice) was clearly carcinogenic, producing thyroid and liver tumors in both species. Survival was comparable among all groups. High dose female rats had lower mean body weights than those of the controls. No consistent effects on body weights were identified in the low dose females or either in dosed group of males. The average daily water consumption per rat by low- and high dose rats was 87% and 75% that of the controls for males and 93% and 82% for females. No compound-related clinical signs were observed. No significant differences in survival were observed between any groups of either sex of rats.																																																																																																																																																																																																																																																												
注釈	ラットでは甲状腺濾胞細胞がんの頻度が高用量の雄では対照群と比べて有意に高値を示した(表 4.1.2.8A)。高用量の雌ラットでは濾胞細胞腺腫の頻度が対照群より有意に高値を示した。肝臓の腫瘍性結節が低及び高用量の雄では対照群より有意に高い頻度を示した。単発の胆管腺腫が高用量の雄ラットの1例にみられた。膀胱の移行上皮細胞の乳頭腫が低及び高用量の2/50及び1/50例にみられた。	In rats, the incidence of thyroid follicular cell carcinoma was significantly higher in high dose males than in controls (Table 4.1.2.8A). High dose female rats showed a significant higher rate of follicular cell adenomas than in the controls. Neoplastic nodules in the liver showed a significantly higher incidence in low and high dose males than in controls. One bile duct adenoma was found in one high dose male rat. Transitional cell papillomas of the urinary bladder were found in 2/50 low dose and 1/50 high dose rats.																																																																																																																																																																																																																																																												
注釈	マウスでは濾胞細胞腺腫の頻度が高用量の雌雄で有意であった(表 4.1.2.8B)。肝細胞癌が各用量群の雄及び高用量の雌では有意な高頻度で認められた。	In mice, the incidences of follicular cell adenomas gained significance in high dose males and females (Table 4.1.2.8B). Hepatocellular carcinomas were significantly higher in males of each dose group and in high dose females. Hepatocellular adenomas occurred with significant higher incidence in high dose females.																																																																																																																																																																																																																																																												
注釈	嚢胞性及び/又は過形成性濾胞の甲状腺病変が高用量の雌ラット及び雌雄マウスで増加した。各用量群のラット及びマウスでは肝臓に毒性影響が認められた。腎症の頻度の増加がマウスの両用量群で明らかで、高用量の雄ラットでは腎臓に石灰化が高頻度に見られた(4.1.2.6参照)。	Cystic and/or hyperplastic follicular thyroid lesions were increased in high dose female rats and mice of each sex. Rats and mice of each dose group showed toxic liver effects. An increased incidence of kidney nephropathy was evident in both dose groups in mice, high dose male rats showed a higher incidence of renal mineralisation (see 4.1.2.6).																																																																																																																																																																																																																																																												
注釈	<table><tr><td colspan="7">表 4.1.2.8A: 甲状腺及び肝臓の非腫瘍性及び腫瘍性病変を有するラットの数</td></tr><tr><td>性</td><td colspan="3">雄</td><td colspan="3">雌</td></tr><tr><td>用量 ppm</td><td>0</td><td>150</td><td>300</td><td>0</td><td>150</td><td>300</td></tr><tr><td colspan="7"><hr/></td></tr><tr><td colspan="7">甲状腺:</td></tr><tr><td>濾胞嚢</td><td>1/49</td><td>2/47</td><td>3/48</td><td>0/47</td><td>3/47</td><td>7/48</td></tr><tr><td>濾胞細胞過形成</td><td>1/49</td><td>2/47</td><td>3/48</td><td>1/47</td><td>3/47</td><td>8/48</td></tr><tr><td>濾胞細胞腺腫</td><td>1/49</td><td>4/47</td><td>3/48</td><td>0/47</td><td>2/47</td><td>17/48*</td></tr><tr><td>濾胞細胞がん</td><td>0/49</td><td>0/47</td><td>7/48*</td><td>0/47</td><td>2/47</td><td>2/48</td></tr><tr><td>C-細胞腺腫</td><td>0/49</td><td>0/47</td><td>0/48</td><td>0/47</td><td>3/47</td><td>6/48</td></tr><tr><td colspan="7"><hr/></td></tr><tr><td colspan="7">肝臓:</td></tr><tr><td>明記されていない拡張</td><td>1/50</td><td>6/50</td><td>10/50</td><td>7/50</td><td>20/50</td><td>11/50</td></tr><tr><td>脂肪性変態</td><td>14/50</td><td>28/50</td><td>33/50</td><td>5/50</td><td>17/50</td><td>10/50</td></tr><tr><td>巣状細胞変化</td><td>14/50</td><td>38/50</td><td>36/50</td><td>5/50</td><td>17/50</td><td>10/50</td></tr><tr><td>新生物結節</td><td>1/50</td><td>12/50*</td><td>25/50*</td><td>4/50</td><td>8/50</td><td>8/50</td></tr><tr><td colspan="7"><hr/></td></tr><tr><td colspan="7">* 腫瘍の頻度は統計的に有意差を示す。非腫瘍性病変は統計処理せず。</td></tr></table>	表 4.1.2.8A: 甲状腺及び肝臓の非腫瘍性及び腫瘍性病変を有するラットの数							性	雄			雌			用量 ppm	0	150	300	0	150	300	<hr/>							甲状腺:							濾胞嚢	1/49	2/47	3/48	0/47	3/47	7/48	濾胞細胞過形成	1/49	2/47	3/48	1/47	3/47	8/48	濾胞細胞腺腫	1/49	4/47	3/48	0/47	2/47	17/48*	濾胞細胞がん	0/49	0/47	7/48*	0/47	2/47	2/48	C-細胞腺腫	0/49	0/47	0/48	0/47	3/47	6/48	<hr/>							肝臓:							明記されていない拡張	1/50	6/50	10/50	7/50	20/50	11/50	脂肪性変態	14/50	28/50	33/50	5/50	17/50	10/50	巣状細胞変化	14/50	38/50	36/50	5/50	17/50	10/50	新生物結節	1/50	12/50*	25/50*	4/50	8/50	8/50	<hr/>							* 腫瘍の頻度は統計的に有意差を示す。非腫瘍性病変は統計処理せず。							<table><tr><td colspan="7">Table 4.1.2.8A: Number of rats with non-neoplastic and neoplastic lesions in the thyroid and liver</td></tr><tr><td>Sex</td><td colspan="3">Males</td><td colspan="3">Females</td></tr><tr><td>Dose in ppm</td><td>0</td><td>150</td><td>300</td><td>0</td><td>150</td><td>300</td></tr><tr><td colspan="7"><hr/></td></tr><tr><td colspan="7">Thyroid:</td></tr><tr><td>Follicular cysts</td><td>1/49</td><td>2/47</td><td>3/48</td><td>0/47</td><td>3/47</td><td>7/48</td></tr><tr><td>Follicular cell hyperplasia</td><td>1/49</td><td>2/47</td><td>3/48</td><td>1/47</td><td>3/47</td><td>8/48</td></tr><tr><td>Follicular cell adenoma</td><td>1/49</td><td>4/47</td><td>3/48</td><td>0/47</td><td>2/47</td><td>17/48*</td></tr><tr><td>Follicular cell carcinoma</td><td>0/49</td><td>0/47</td><td>7/48*</td><td>0/47</td><td>2/47</td><td>2/48</td></tr><tr><td>C-Cell adenoma</td><td>0/49</td><td>0/47</td><td>0/48</td><td>0/47</td><td>3/47</td><td>6/48</td></tr><tr><td colspan="7"><hr/></td></tr><tr><td colspan="7">Liver:</td></tr><tr><td>Unspecified dilatation</td><td>1/50</td><td>6/50</td><td>10/50</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Fatty metamorphosis</td><td>14/50</td><td>28/50</td><td>33/50</td><td>7/50</td><td>20/50</td><td>11/50</td></tr><tr><td>Focal cellular change</td><td>14/50</td><td>38/50</td><td>36/50</td><td>5/50</td><td>17/50</td><td>10/50</td></tr><tr><td>Neoplastic nodules</td><td>1/50</td><td>12/50*</td><td>25/50*</td><td>4/50</td><td>8/50</td><td>8/50</td></tr><tr><td colspan="7"><hr/></td></tr><tr><td colspan="7">*Tumor incidences indicated as statistically significant; no statistics available on the nonneoplastic lesion</td></tr></table>	Table 4.1.2.8A: Number of rats with non-neoplastic and neoplastic lesions in the thyroid and liver							Sex	Males			Females			Dose in ppm	0	150	300	0	150	300	<hr/>							Thyroid:							Follicular cysts	1/49	2/47	3/48	0/47	3/47	7/48	Follicular cell hyperplasia	1/49	2/47	3/48	1/47	3/47	8/48	Follicular cell adenoma	1/49	4/47	3/48	0/47	2/47	17/48*	Follicular cell carcinoma	0/49	0/47	7/48*	0/47	2/47	2/48	C-Cell adenoma	0/49	0/47	0/48	0/47	3/47	6/48	<hr/>							Liver:							Unspecified dilatation	1/50	6/50	10/50				Fatty metamorphosis	14/50	28/50	33/50	7/50	20/50	11/50	Focal cellular change	14/50	38/50	36/50	5/50	17/50	10/50	Neoplastic nodules	1/50	12/50*	25/50*	4/50	8/50	8/50	<hr/>							*Tumor incidences indicated as statistically significant; no statistics available on the nonneoplastic lesion						
表 4.1.2.8A: 甲状腺及び肝臓の非腫瘍性及び腫瘍性病変を有するラットの数																																																																																																																																																																																																																																																														
性	雄			雌																																																																																																																																																																																																																																																										
用量 ppm	0	150	300	0	150	300																																																																																																																																																																																																																																																								
<hr/>																																																																																																																																																																																																																																																														
甲状腺:																																																																																																																																																																																																																																																														
濾胞嚢	1/49	2/47	3/48	0/47	3/47	7/48																																																																																																																																																																																																																																																								
濾胞細胞過形成	1/49	2/47	3/48	1/47	3/47	8/48																																																																																																																																																																																																																																																								
濾胞細胞腺腫	1/49	4/47	3/48	0/47	2/47	17/48*																																																																																																																																																																																																																																																								
濾胞細胞がん	0/49	0/47	7/48*	0/47	2/47	2/48																																																																																																																																																																																																																																																								
C-細胞腺腫	0/49	0/47	0/48	0/47	3/47	6/48																																																																																																																																																																																																																																																								
<hr/>																																																																																																																																																																																																																																																														
肝臓:																																																																																																																																																																																																																																																														
明記されていない拡張	1/50	6/50	10/50	7/50	20/50	11/50																																																																																																																																																																																																																																																								
脂肪性変態	14/50	28/50	33/50	5/50	17/50	10/50																																																																																																																																																																																																																																																								
巣状細胞変化	14/50	38/50	36/50	5/50	17/50	10/50																																																																																																																																																																																																																																																								
新生物結節	1/50	12/50*	25/50*	4/50	8/50	8/50																																																																																																																																																																																																																																																								
<hr/>																																																																																																																																																																																																																																																														
* 腫瘍の頻度は統計的に有意差を示す。非腫瘍性病変は統計処理せず。																																																																																																																																																																																																																																																														
Table 4.1.2.8A: Number of rats with non-neoplastic and neoplastic lesions in the thyroid and liver																																																																																																																																																																																																																																																														
Sex	Males			Females																																																																																																																																																																																																																																																										
Dose in ppm	0	150	300	0	150	300																																																																																																																																																																																																																																																								
<hr/>																																																																																																																																																																																																																																																														
Thyroid:																																																																																																																																																																																																																																																														
Follicular cysts	1/49	2/47	3/48	0/47	3/47	7/48																																																																																																																																																																																																																																																								
Follicular cell hyperplasia	1/49	2/47	3/48	1/47	3/47	8/48																																																																																																																																																																																																																																																								
Follicular cell adenoma	1/49	4/47	3/48	0/47	2/47	17/48*																																																																																																																																																																																																																																																								
Follicular cell carcinoma	0/49	0/47	7/48*	0/47	2/47	2/48																																																																																																																																																																																																																																																								
C-Cell adenoma	0/49	0/47	0/48	0/47	3/47	6/48																																																																																																																																																																																																																																																								
<hr/>																																																																																																																																																																																																																																																														
Liver:																																																																																																																																																																																																																																																														
Unspecified dilatation	1/50	6/50	10/50																																																																																																																																																																																																																																																											
Fatty metamorphosis	14/50	28/50	33/50	7/50	20/50	11/50																																																																																																																																																																																																																																																								
Focal cellular change	14/50	38/50	36/50	5/50	17/50	10/50																																																																																																																																																																																																																																																								
Neoplastic nodules	1/50	12/50*	25/50*	4/50	8/50	8/50																																																																																																																																																																																																																																																								
<hr/>																																																																																																																																																																																																																																																														
*Tumor incidences indicated as statistically significant; no statistics available on the nonneoplastic lesion																																																																																																																																																																																																																																																														

注釈	表 4.1.2.8B: 甲状腺及び肝臓の非腫瘍性及び腫瘍性病変を有するマウスの数	Table 4.1.2.8B: Number of mice with non-neoplastic and neoplastic lesions in the thyroid and liver
	性 用量 ppm	Sex Dose in ppm
	雄 0 150 300	Males 0 150 300
	雌 0 150 300	Females 0 150 300
	甲状腺: 濾胞細胞過形成 濾胞細胞腺腫 濾胞細胞がん 肝臓: 肝細胞変性 肝細胞腺腫 肝細胞がん * 腫瘍の頻度は統計的な有意差を示す。非腫瘍性病変は統計処理せず。	Thyroid: Follicular cell hyperplasia Follicular cell adenoma Follicular cell carcinoma Liver: Liver cell degeneration Liver cell adenoma Liver cell carcinoma *Tumor incidences indicated as statistically significant; no statistics available on the nonneoplastic lesion
結論		
実験動物における発がん性の有無		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(NTP, 1983; Weisburger et al., 1984; Lamb et al., 1986)	(NTP, 1983; Weisburger et al., 1984; Lamb et al., 1986)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
処理頻度		
対照群と処理		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
眼科学的所見(発生率、重篤度)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された量		
腫瘍発生までの時間		
用量反応性		
統計的結果		
注釈	ラット及びマウスでにおいて発がん性に関する他の多くの試験が報告されているが、それらは十分な試験として実施されていない、あるいは報告が十分ではなかった(Steinhoff and Grundmann, 1970; Schoental, 1968; Griswold et al., 1968)。	A number of other studies on carcinogenicity in rats and mice have been reported, however they were not well performed or documented (Steinhoff and Grundmann, 1970; Schoental, 1968; Griswold et al., 1968).
結論		
実験動物における発がん性の有無		
注釈	MDAは実験動物では発がん性がある。ラット及びマウスの長期試験はMDAの経口投与が甲状腺及び肝臓の腫瘍と関連していることを示した。	MDA is carcinogenic in experimental animals. Longterm studies on rats and mice indicated that oral MDA treatment was associated with tumors of the thyroid and the liver.
信頼性		

信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Steinhoff and Grundmann, 1970; Schoental, 1968; Griswold et al., 1968)	(Steinhoff and Grundmann, 1970; Schoental, 1968; Griswold et al., 1968)
備考		

5-9 生殖・発生毒性(受胎能と発生毒性を含む)

REPRODUCTIVE TOXICITY(Including Fertility and Development Toxicity)

A. 受胎能

FERTILITY

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
試験期間		
交配前暴露期間		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
妊娠率(妊娠個体数/交配数)		
交尾前期間(交配までの日数及び交配までの性周期回数)		
妊娠期間(妊娠0日から起算)		
妊娠指数(生存胎仔数/着床痕数)		
哺乳所見		
性周期変動		
精子所見		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
着床数		
黄体数		
未熟卵胞数		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
実際に摂取された量		
用量反応性		
同腹仔数及び体重		
性比		
生存率(生後4日目生存仔数/総分娩仔数)		
離乳までの分娩後生存率		
新生仔所見(肉眼的な異常)		
生後発育及び発育率		
膣開口又は精巣下降(包皮分離)		
生殖器-肛門間距離などその他の観察事項		
臓器重量		
統計的結果		
注釈	繁殖障害: 利用可能なデータはない。	Fertility impairment: no data available
結論		
PIに対するNOAEL (NOEL)又はLOAEL (LOEL)		
F1に対するNOAEL (NOEL)又はLOAEL (LOEL)		
F2に対するNOAEL (NOEL)又はLOAEL (LOEL)		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン		
試験のタイプ		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
溶媒(担体)		
投与経路		
試験期間		
交配前暴露期間		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の 発現時期と持続時間)		
妊娠率(妊娠個体数/交配 数)		
交尾前期間(交配までの日 数及び交配までの性周期回 数)		
妊娠期間(妊娠0日から起 算)		
妊娠指数(生存胎仔数/着 床痕数)		
哺乳所見		
性周期変動		
精子所見		
血液学的所見(発生率、重 篤度)		
血液生化学的所見(発生 率、重篤度)		
尿検査所見(発生率、重篤 度)		
死亡数(率)、死亡時間		
剖検所見(発生率、重篤度)		
着床数		
黄体数		
未熟卵胞数		
臓器重量		
病理組織学的所見(発生 率、重篤度)		
実際に摂取された量		
用量反応性		
同腹仔数及び体重		
性比		
生存率(生後4日目生存仔 数/総分娩仔数)		
離乳までの分娩後生存率		
新生仔所見(肉眼的な異常)		
生後発育及び発育率		
膣開口又は精巣下降(包皮 分離)		
生殖器-肛門間距離などそ の他の観察事項		
臓器重量		
統計的結果		
注釈	<p>亜急性毒性(ラットにおける3ヶ月飲水投与試験、Ciba-Geigy, 1982) のデータも考慮に入れた。しかしながら、本試験では中及び高用量群で対照群の50%以下という重篤な体重減少及び顕著に減少した摂水量(物質摂取量に該当)の観点から、性腺に関する情報(例えば、重量低下)は生殖器官への潜在的な影響を評価する上で、特別な値とは考えがたい。</p> <p>生殖に関して、MDAの潜在的な毒性ポテンシャルに関しては十分な情報はない。</p>	<p>Data from a subchronic study (3 months drinking water study in rats, Ciba-Geigy, 1982) were also considered. However, in view of the fact of severely reduced body weight of less than 50% compared to the controls and of drastically reduced waterintake (resp. substance-intake) in the mid and higher dose groups in this study, informations concerning gonads (e.g. reduced weight) are not considered of special value for the evaluation of possible effects on reproductive organs.</p> <p>There is insufficient information on a possible toxic potential of MDA concerning reproduction.</p>
結論		
PIに対するNOAEL (NOEL)又はLOAEL (LOEL)		
F1に対するNOAEL (NOEL)又はLOAEL (LOEL)		
F2に対するNOAEL (NOEL)又はLOAEL (LOEL)		
注釈		
信頼性		

信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Ciba-Geigy, 1982)	(Ciba-Geigy, 1982)
備考		

B. 発生毒性

DEVELOPMENTAL TOXICITY

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注射		
方法		
方法／ガイドライン		
GLP適合		
試験を行った年		
試験系(種／系統)		
性別(雄:M、雌:F)		
投与量		
各用量群(性別)の動物数		
投与経路		
試験期間		
交配前暴露期間		
試験条件		
統計学的処理		
結果		
死亡数(率)、死亡時間		
用量あたり妊娠数		
流産数		
早期/後期吸収数		
着床数		
黄体数		
妊娠期間(妊娠0日から起算)		
体重、体重増加量		
摂餌量、飲水量		
臨床所見(重篤度、所見の発現時期と持続時間)		
血液学的所見(発生率、重篤度)		
血液生化学的所見(発生率、重篤度)		
剖検所見(発生率、重篤度)		
臓器重量(総子宮量への影響)		
病理組織学的所見(発生率、重篤度)		
同腹仔数及び体重		
生存数(生存胎仔数及び胎仔数)		
性比		
生存率(生後4日目生存仔数/総分娩仔数)		
生後発育		
分娩後生存率		
肉眼的異常(外表観察、内臓標本、骨格標本)		
実際に投与された量		
用量反応性		
統計的結果		
注射	発生毒性: 利用可能な信頼性のあるデータはない。	Developmental toxicity: no valid data available
結論		
PIに対するNOAEL (NOEL)又はLOAEL (LOEL)		
F1に対するNOAEL (NOEL)又はLOAEL (LOEL)		
F2に対するNOAEL (NOEL)又はLOAEL (LOEL)		
注射		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

5-10その他関連情報

OTHER RELEVANT INFORMATION

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注射		
方法		
方法／ガイドライン	変異原性	Mutagenicity
GLP適合		
試験を行った年		
試験条件		
結果		

結果	姉妹染色分体交換(SCE)の誘導試験はS9 mix の有り/無しの方でごく軽度の陽性であった。細胞毒性に関するデータは与えられていない(Gulati et al., 1989)。S-9 mix 有りでは、160 ~ 1600 μ g/ml の範囲の用量で2時間暴露、24時間サンプリングの条件で一つの実験が行われており、SCE頻度のごく僅かな増加がみられた。最大作用は陰性対照と比べて約1.3倍であった。S-9 mix 無しでは、2時間暴露での2つの実験が行われている。24時間サンプリングの最初の実験では、16 ~ 160 μ g/mlの範囲の用量に対してSCE頻度のごく僅かの増加がみられ、最大作用は陰性対照と比べて約1.4倍であった。サンプリングの時間を延長した2回目の実験でもごく軽度のSCE頻度の増加がみられた。	A test for induction of sister chromatid exchanges (SCE) was marginally positive with and without S-9 mix; data on cytotoxicity were not given (Gulati et al., 1989). With S-9 mix, one experiment was performed with 2 h exposure and 24 h sampling; in doses ranging from 160 to 1600 μ g/ml marginal increases of SCE frequencies were found; the maximum effect was ca. 1.3-fold as compared to the negative control. Without S-9 mix, two experiments were performed with 2 h exposure; in the first experiment with 24 h sampling, for doses ranging from 16 to 160 μ g/ml marginal increases of SCE frequencies were found, the maximum effect was ca. 1.4-fold as compared to the negative control; in a second experiment prolonged sampling times were included, again marginal increases of SCE frequencies were found.
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Gulati et al., 1989)	(Gulati et al., 1989)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
方法		
方法／ガイドライン	変異原性	Mutagenicity
GLP適合		
試験を行った年		
試験条件		
結果		
結果	ラットの初代肝細胞でのDNA切除-修復の誘導試験(不定期DNA合成、UDS)では、ラットの系統以外は同様な実験条件がオートラジオグラフィー法と正味の核の粒子の解析とともに用いられたが、矛盾する結果を導いた。Mori et al. (1988) は雄のACI/Nラット由来の肝細胞を用いた、1.0 ~ 100 μ mol/l (19.8 ~ 19800 μ g/ml) の範囲の用量に対して明確で用量相関性のある作用を報告した。1000 μ mol/l の用量は全体として細胞毒性があった。Shaddock et al. (1989) によると、100 μ g/mlまでの用量に対して、Sprague-Dawley ラット由来の肝細胞では無影響であった。より高用量は細胞毒性のために解析されなかった。Arochlor 又はフェノバルビトンで誘導されたラットの肝細胞では25 ~ 100 μ g/ml の用量で極めて弱い作用がみられた。	Tests for induction of DNA excision-repair (unscheduled DNA synthesis, UDS) in primary rat hepatocytes led to controversial findings, although - with the exception of rat strains - similar experimental conditions were used with an autoradiographic methodology and analysis of net nuclear grains. Mori et al. (1988) reported on a clear and dose-dependent effect for doses ranging from 1.0 to 100 μ mol/l (19.8 to 19800 μ g/ml) with hepatocytes from male ACI/N rats; a dose of 1000 μ mol/l was totally cytotoxic. According to Shaddock et al. (1989) there was no effect with hepatocytes from Sprague-Dawley rats for doses up to 100 μ g/ml; higher doses could not be analysed due to toxicity. With hepatocytes from rats which were induced by Aroclor or phenobarbitone very weak effects were observed for doses from 25 to 100 μ g/ml.
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Mori et al., 1988)(Shaddock et al., 1989)	(Mori et al., 1988)(Shaddock et al., 1989)
備考		

5-11 ヒト暴露の経験

EXPERIENCE WITH HUMAN EXPOSURE

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	急性毒性	Acute toxicity
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	MDA中毒で最も顕著な例はいわゆる"エッピング黄疸"であり、イギリスのエッピング地区に住んでいる84人が1965年にMDAで汚染した小麦粉で焼いたパンを食べて生じた病状を被った事例であった (Kopelman et al. 1966a, 1966b)。パンのサンプルについてのMDA含量の分析から、これらの人々が摂取したMDAの用量は約 3 mg/kg と推定された(Fairhurst et al., 1993)。	The most notable instance of MDA poisoning was the so called „Epping Jaundice“, in which 84 people living in the Epping area, England, in 1965 suffered ill effects caused by eating bread baked with a flour contaminated by MDA (Kopelman et al. 1966a, 1966b). From analysis of the MDA content of bread samples it has been estimated that the dose of MDA received by these individuals was about 3 mg/kg (Fairhurst et al., 1993).

注釈	症状はパンを食べて数時間から数日以内に現れた。症状は幾分は変動したが、大部分の症例では上腹部痛からなり、痛みと黄疸が引き続いて生じた。血清の臨床化学測定値はビリルビン、アリカリホスファターゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼのレベルの上昇を示した。肝臓の生検では実質及び胆汁の樹状構造の損傷が示された。早期に特徴的な病変は炎症で、後に小葉中心性の胆汁分泌停止及び肝細胞の壊死及び変性へと進行した。死亡例はなく、患者は全員数週間の間内に回復した。	Symptoms appeared within hours to a few days of eating the bread; they were somewhat variable, but in most cases comprised upper abdominal pain, followed by aches and jaundice. Serum clinical chemistry measurements indicated elevated levels of bilirubin, alkaline phosphatase and aspartate aminotransferase. Liver biopsy revealed damage to the parenchyma and the biliary tree. In the early stages the characteristic lesion was inflammation, which progressed later to centrilobular cholestasis and hepatocellular necrosis and degeneration. There were no fatalities, all patients recovering within a period of several weeks.
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Kopelman et al. 1966a, 1966b)(Fairhurst et al., 1993)	(Kopelman et al. 1966a, 1966b)(Fairhurst et al., 1993)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	急性毒性	Acute toxicity
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	1966年から1972年の間に、熱い円筒状の圧搾機の中でエポキシ樹脂形成に粉末のMDAを添加した12人の若い男性作業員で黄疸と発疹を伴った急性発熱病変が生じた。呼吸保護具の対策を前後で行った経験から、これらの症例では経皮吸収が主な暴露経路であることが示唆された。また別の症例報告がある。他の会社の従業員がフレーク状のMDAを粉砕することを引き受けた。このタイプの仕事を開始後3日以内に肝炎が生じた。これらの全症例では完全に回復し、発症後10週間以内に仕事に復帰した。9ヶ月から5.5年後に再検査した時、全員明らかに健康状態は良好であった(McGill and Motto, 1974)。	Between 1966 and 1972 acute febrile illness associated with jaundice and rash developed in 12 young male workers who added powdered MDA to an epoxy resin formulation in a hot roller mill. Experience before and after the provision of respiratory protection equipment suggested that percutaneous absorption was the primary route of exposure in these cases. A further case was also reported: an employee of another company contracted to pulverize the flake form of MDA. Hepatitis developed within 3 days of commencing this type of work. In all these cases the subjects appeared to make a complete recovery and returned to work within 10 weeks of the onset of symptoms. When re-examined 9 months to 5.5 years later, all were apparently in good health (McGill and Motto, 1974).
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(McGill and Motto, 1974)	(McGill and Motto, 1974)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	急性毒性	Acute toxicity
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	炭酸カリウム及びブチロラクトン中に含まれる量不明のMDA溶液を誤って飲んだという他の症例報告(Roy et al., 1985)において、心筋の影響(ECGの変化、徐脈、低血圧)が示された。さらに、血清のアミノトランスフェラーゼ及びビリルビンレベルの上昇を伴う黄疸、血尿及び糖尿が報告されている。眼に著しい持続性の網膜障害も認められた。	In another case report of accidental drinking of an unknown quantity of a solution of MDA in potassium carbonate and butyrolactone (Roy et al., 1985), myocardial effects (ECG changes, bradycardia, hypotension) were indicated. Furthermore, jaundice with elevated serum aminotransferase and bilirubin levels, haematuria and glycosuria were reported. The particular, persistent retinal damage in the eyes were also noted.
結論		
結論		
注釈		

信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Roy et al., 1985)	(Roy et al., 1985)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	急性毒性	Acute toxicity
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	さらにMDAによる急性経口中毒がTillmannら(1997)により報告されている。技術パーティーの6人の参加者(女性1名、男性5名、年齢17-25歳)がメチレンジオキシアμφエタミンの代わりに誤ってMDAをアルコール飲料に加えて飲んだ後に、重度の夜泣きの腹痛を示し、引き続いて肝毒性の症状を生じた。彼らは全員、同一の時間経緯で同様な臨床症状を示した。摂取後2日以内に急性黄疸が生じた。胆汁分泌停止を示す酵素は7日にわたりずっと上昇し、800 U/l (AP)及び 380 U/l (GGT) のピーク値に達したが、トランスアミナーゼは中等度上昇したままであった。5から7日の間に、患者は全員、1日発熱し、体温は40℃まで上昇した。溶血ないし感染性肝炎の証拠はなかった。毒性学的な分析の結果、調べた2つの尿抽出物のうちの1つで130 mg/l の濃度でMDAの存在が明らかになった。	A further acute oral intoxication with MDA is reported by Tillmann et al. (1997). Six participants of a technoparty (1 female, 5 males, ages 17-25) showed severe colicky abdominal pain and subsequently developed symptoms of hepatotoxicity after ingestion of an alcoholic beverage spiked erroneously with MDA instead of methylenedioxyamphetamine. All of them showed similar clinical symptoms, with an identical time course. Acute jaundice developed within 2 days after ingestion. Enzymes indicating cholestasis increased steadily over 7 days and reached peak values of 800 U/l (AP) and 380 U/l (GGT), whereas transaminases remained moderately elevated. Between days 5 and 7, all patients became febrile for one day, their body temperatures rising up to 40°C. There was no evidence for hemolysis or an infectious hepatitis. Toxicological analysis revealed the presence of MDA at a concentration of 130 mg/l in one of two urine extracts examined.
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Tillmann et al., 1997)	(Tillmann et al., 1997)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	急性毒性	Acute toxicity
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	オーストラリアの雑誌にはエポキシ樹脂をベースにした床に横たわって従事していた6人の作業者の症例が報告されている。これらの人の4人が単回暴露後に急性肝臓疾患を生じ、うち2人は数ヵ月後にMDAに再暴露されて再発した。再び、彼らは吐き気、筋肉痛、胸と腹部の痛みで影響を受け、暗色尿を呈した。肝機能検査は極めて異常な結果を与えた。これらの人の一人は14ヶ月後検査したとき、またさらに4ヶ月後に様々な症状を訴え、彼の肝臓は触知できた(Bastian, 1984)。作業者の皮膚を通してMDAの吸収に関するまた別の症例報告において、薬物投与と黄疸の程度は暴露の程度と明らかに関連していると言われた。同一工場内には11人の黄疸の症例がみられ、体への侵入の主な経路として皮膚吸入により1日～3週間に及ぶ暴露を受けた (Dunn and Guirguis, 1979)。	An Australian journal reports the case of 6 workmen engaged in laying an epoxy resin based floor: Four of these men developed an acute hepatic illness after a single exposure, in two of them recurring on re-exposure to MDA a few months later. Again they were most severely affected with nausea, myalgia, pain in the chest and abdomen, and showed dark urine. Liver function tests gave grossly abnormal results. One of these man, when examined after 14 months, and after a further 4 months, still complained of a variety of symptoms, and his liver was palpable (Bastian, 1984). In a further case report on absorption of MDA through the skin of workers, exhibition and severity of jaundice was said to be definitely related to the degree of exposure: There were 11 cases of jaundice within the same factory, exposure ranging from 1 day to 3 weeks with skin absorption as major route of entry into the body (Dunn and Guirguis, 1979).
結論		
結論		
注釈		
信頼性		

信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Bastian, 1984) (Dunn and Guirguis, 1979)	(Bastian, 1984) (Dunn and Guirguis, 1979)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	急性毒性	Acute toxicity
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	最後の症例では若い男性が空気フィルターの不調により、MDAの経口、経皮及び吸入吸収によるMDAのダストに急性暴露を受けた。翌朝、彼は激しい臍の上の痛みと袖のレベルまで両腕を回っている斑状の発疹を生じた。彼は黄疸と心筋障害を示唆する心電図の異常を示し、影響は両方ともMDA暴露により生じたものであった。3ヵ月後、臨床的に無症候性の患者は依然として心筋障害が残留しているという心電図上の証拠が得られ、1年後に心電図は正常になった (Brooks et al., 1979)。	In a last case a young man suffered an acute exposure to MDA dust with oral, dermal, and inhalative absorption of the substance due to an air filter malfunction: The next morning he had severe supraumbilical pain, and pruritic macular rash encircling both forearms up to sleeve level. He exhibited jaundice and electrocardiogram abnormalities suggesting myocardial injury, both effects resulting from the MDA exposure. After 3 months the clinical asymptomatic patient still gave ECG evidence of myocardial residua, and after 1 year the ECG was normal (Brooks et al., 1979).
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Brooks et al., 1979)	(Brooks et al., 1979)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	急性毒性	Acute toxicity
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈		
結論		
結論		
注釈	MDAによるヒトの急性中毒は経口、経皮及び吸入暴露後に黄疸(“エッピング黄疸”)を生じることが報告されている。急性肝疾患に加えて、心筋への影響及び持続的な網膜損傷の症例が報告されている。ヒトの急性中毒はヒトでは死亡例を生じなかった。	Acute intoxication of humans with MDA is reported after oral, dermal and inhalation exposure, leading to jaundice (“Epping Jaundice”). In addition to acute hepatic illness, in some cases myocardial effects and persistent retinal damage were reported. Acute intoxication of humans did not cause any mortality in humans.
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	刺激性	Irritation
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		

相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	ヒトの皮膚及び眼への局所刺激性影響に関して、利用可能データはない。	Data on local irritating effects to skin and eyes of humans are not available.
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	刺激性	Irritation
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈		
結論		
結論		
注釈	MDAIにより生じる局所刺激に関するヒトのデータはない。本物質はウサギの皮膚に軽度の刺激性、及びウサギの眼に軽度から中等度の刺激性を示すが、3-7日以内に回復する。EUの規制によれば、MDAは局所刺激の性質によって分類されていない。	Human data on local irritation caused by MDA are not available. The substance causes slight irritation to the skin and mild to moderate irritation to the eyes of rabbits reversible within 3-7 days. According to EU legislation, MDA is not to be classified because of local irritation pro-perties.
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報	腐食性	Corrosivity
研究デザイン		
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	ヒトの皮膚及び眼への腐食性影響に関して、利用可能なデータはない。	Data on corrosive effects to skin and eyes of humans are not available.
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	腐食性	Corrosivity
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		

研究提供者等		
注釈		
結論		
結論		
注釈	MDAにより生じる局所刺激、又は腐食性に関するヒトのデータはない。本物質はウサギの皮膚に軽度の刺激性、及びウサギの眼に軽度から中等度の刺激性を示す。EUの規制によれば、MDAは局所腐食性の性質によって分類されていない。	Human data on local irritation or corrosion caused by MDA are not available. The substance causes slight irritation to the skin and mild to moderate irritation to the eyes of rabbits. According to EU legislation, MDA is not to be classified because of local corrosive properties.
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	感作性	Sensitisation
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	MDAはヒトで皮膚感作性を生じるという確かな証拠がある。交差感作性を示す群(バラ体に暴露された群の感受性)に対する反応を含めて、多数のヒトが皮膚感作性試験でMDAによる感作で陽性の皮膚反応を示すことが示されてきた。1975年から1984年までに標準的なパッチテストで試験された8247人の患者から、MDAに対して7.1-15%の接触アレルギーが示された(Gailhofer and Ludvan, 1987)。	There is convincing evidence that MDA can cause skin sensitization in humans. A considerable number of individuals have been shown to exhibit a positive skin reaction on challenge with MDA in skin sensitization tests, including reaction to cross-sensitizing groups (para-group sensitivity). From 8247 patients tested in the years from 1975 to 1984 in standard patch test showed 7.1-15 % contact allergy to MDA (Gailhofer and Ludvan, 1987).
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Gailhofer and Ludvan, 1987)	(Gailhofer and Ludvan, 1987)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	感作性	Sensitisation
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	他の試験において、Gailhofer and Ludvan, (1989) は0.5%MDAに対するパッチテストの陽性反応の意義を検討した。202人のMDA陽性患者のデータを年齢、性別及び職業、湿疹のタイプ、部位及び持続時間、及び組み合わせたアレルゲンに関して評価した。結果はMDAに対し陰性反応を有する3397人の連続した選別していない接触性皮膚炎患者の結果と比較した。Van Joost et al. (1987)は、MDAを含む化学工場で排水路を清掃していた男の人で、MDAにより生じた皮膚反応の症例を報告した。彼は顔、首及び手首を含む中毒性／アレルギー性の外観を有する赤く、かゆい、丘疹及び水疱性の発疹を生じた。幅広い反応スペクトルが得られ、明らかに交差感作性の群に属していた(バラ体に暴露された群の感受性)。	In an other study Gailhofer and Ludvan, (1989) examined the significance of positive patch test reactions to 0.5% MDA. Data of 202 MDA-positive patients concerning age, sex and profession, type, localisation and duration of eczema and combined allergens were evaluated. The results were compared with those of 3397 consecutive, unselected, contact dermatitis patients with negative reactions to MDA. Van Joost et al. (1987) reported a case of skin reaction induced by MDA in a man who cleaned a gutter in a chemical plant which contained MDA. He developed an extensive red, itchy, papular, and vesicular eruption, with a toxic/allergic appearance involving the face, neck and wrists. A broad spectrum of reactions was obtained, apparently based on cross-sensitizing groups (para-group sensitivity).

注釈	MDAの全ての試験濃度で陽性反応が示された。Emmet (1976)は小さなポリウレタンの成型工場に従事する2人の女性がポリウレタンのプラスチックを成型した際に、顔と首に広範な痒性の丘疹、及び/又は水疱性の発疹を生じた症例を報告した。パッチテストではメチレンビス(4-シクロヘキシリソシアネート)をベースにしたプレポリマー及び触媒として用いられたMDAに対しても陽性反応を示した。	All test concentrations of MDA revealed a positive reaction. Emmet (1976) reported a case of two women employed in a small polyurethane moulding plant who developed extensive pruritic, papular, and/or vesicular eruption on face and neck, when moulding polyurethan plastic. Patch tests gave positive reactions to prepolymers based on methylene bis (4-cyclohexylisocyanate), and also to MDA which was used as a catalyst.
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Gailhofer and Ludvan, 1989)(Van Joost et al., 1987)(Emmet, 1976)	(Gailhofer and Ludvan, 1989)(Van Joost et al., 1987)(Emmet, 1976)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	感作性	Sensitisation
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	接触性皮膚炎の患者の多数がMDAに感作されたことがパッチテストで示された。毛髪の化粧品による一次接触性皮膚炎が湿疹性皮膚炎を有する8230人の患者のうち52人で診断された。パッチテスト陽性が34症例得られ、このうち15例はMDAでパッチテスト陽性であった。残りの18症例は接触刺激による例と考えられた(Angelini et al., 1985)。	Patch testing indicated that a large number of patients with contact dermatitis were sensitized to MDA. Primary contact dermatitis due to hair cosmetics was diagnosed in 52 from a total of 8230 patients with eczematous dermatitis. Positive patch tests were obtained in 34 cases, of which 15 were positiv patch-tested with MDA. The remaining 18 cases were considered as likely instances of contact irritation (Angelini et al., 1985).
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Angelini et al., 1985)	(Angelini et al., 1985)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	感作性	Sensitisation
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	試験した2490人の患者のうち、212人でMDAパッチテストに対する陽性反応が得られ、このうち、130人はp-フェニレンジアミンに対しても陽性であった(Romaguera et al., 1981)。他の試験において、標準的なパッチテスト後に、いくつかの共通した接触アレルゲンによる高頻度の感作性を示した。手に皮膚炎のある362人の患者にMDAでパッチテストした結果、17人が本物質に陽性反応を示した(Agrup, 1968)。	Of 2490 patients tested, 212 gave a positive result to an MDA patch test, and 130 of these were also positive to p-phenylenediamine (Romaguera et al., 1981). In an other investigation revealed a high incidence of sensitization with several common contact allergens, after standard patch tests. When 362 patients with hand dermatitis were patch-tested with MDA, 17 gave positive reaction to the substance (Agrup, 1968).
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Romaguera et al., 1981)(Agrup, 1968)	(Romaguera et al., 1981)(Agrup, 1968)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	感作性	Sensitisation
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	接触性皮膚炎のある445人の患者のうち、13人(2.9%)がMDAに対して陽性反応を示した (De Agostini et al., 1987)。共同研究において、MDAが6つの欧州の病院で試験された。合計で2772人の患者が白色ワセリン中1%MDAでパッチテストされた。136人の患者(4.9%)が陽性反応を示した(Breit, 1969)。	From 445 patients with contact dermatitis gave 13 (2.9 %) a positive reaction to MDA (De Agostini et al., 1987). In a joint study MDA was tested at six European clinics. A total of 2772 patients were patch-tested with 1% MDA in white petrolatum. 136 patients (4.9 %) showed positive reactions (Breit, 1969).
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(De Agostini et al., 1987)(Breit, 1969)	(De Agostini et al., 1987)(Breit, 1969)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	感作性	Sensitisation
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	1988年にイタリアのアレルギーセンターの576人の患者で標準的なシリーズの試験が行われた。MDAに対して22人(3.8%)でパッチテストで陽性反応が認められた。MDAはニッケル、コバルト及びジクロム酸カリウムについて4番目に多いアレルギー抗原である (Massone et al., 1990)。8つの皮膚科の病院からの4140人の患者がパッチテストを受けた。感作性が試験した人の47%にみられた。接触性皮膚炎を有する患者の3.3%がMDAとのパッチテストで陽性を示した(Schnuch et al., 1993)。	In 1988, 576 consecutive patients of the Allergology Center in Italy were tested with the standard series: 22 (3.8 %) positive patch-test results to MDA were noted. MDA was the fourth most common allergen after nickel, cobalt and potassium dichromate (Massone et al., 1990). 4140 patients from eight skin hospitals were patch tested. A sensitization was found in 47 % of the people tested. 3.3 % of 4140 patients with contact dermatitis gave positive patch tests with MDA (Schnuch et al., 1993).
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Massone et al., 1990)(Schnuch et al., 1993)	(Massone et al., 1990)(Schnuch et al., 1993)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	感作性	Sensitisation
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		

注釈	MDAを含む絶縁体材料を扱う作業者が光パッチテストで診断中にMDAに対して明らかな皮膚に光感受性を生じたのが観察されたという1例の症例報告がある。戸外で電話線の柱に登って作業する、皮膚4型の39歳の電話サービス据付業者が紅斑性、かい痒性皮膚炎を生じた。これは夏の月に彼の覆っていない腕と前腕に生じたが、手袋で覆っていた手には生じなかった。そして、彼が仕事をしない時は消失した。光テストにより紅斑の最小用量は減少を示し、紫外線に対しては異常反応も紅斑も生じなかった。光パッチテストはMDAに対して陽性であった (Le Vine, 1983)。	There is a single case report of a worker handling an MDA-containing insulating material who developed an apparent skin photosensitivity to MDA, observed during diagnostic photopatchtesting. A 39-year-old telephone service installer, skin type IV, who works outdoors climbing telephone poles, developed an erythematous, pruritic dermatitis. This occurred on his uncovered arms and forearms, but not on his hands which were covered by gloves, in the summer month, and cleared when he was not working. Phototesting revealed a decreased minimal erythema dose, and no abnormal reaction or erythema to UVA. Photopatch tests were positive for MDA (Le Vine, 1983).
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Le Vine, 1983)	(Le Vine, 1983)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	感作性	Sensitisation
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈		
結論		
結論		
注釈	皮膚感作性に関する動物のデータはMDAの皮膚感作性に関して決定的な証拠を与えていない。しかしながら、ヒトでのデータに基づいて、MDAは皮膚感作性物質であるという確定的な証拠がある。MDAはパラ体を暴露された群に対して交差反応性も示す。ヒトのデータに基づき、MDAは”感作性物質”として既に分類され、R43で表示されている(皮膚接触により恐らく感作性を生じる)。	Animal data on skin sensitization do not result in conclusive evidence on the skin sensitization potential of MDA. However, based on the data on humans there is convincing evidence that MDA is a skin sensitizer. MDA also demonstrates cross-reactions to para-groups. Based on human data MDA is already classified as “sensitizing” and labeled with R 43 (may cause sensitization by skin contact).
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	反復投与毒性	Repeated dose toxicity
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	ヒトへの反復暴露による毒性影響に関するある程度信頼性のある入手可能な情報は殆どない。Bastian (1984) は急性肝障害を引き起こした作業場でMDAによる急性中毒例4症例を報告した。このうち2人は数ヵ月後に再暴露により病気を再発したが、再回復期間は延長した。	Little information with limited validity is available on the toxic effect after repeated exposure to humans. Bastian (1984) reported four cases of acute intoxications with MDA in workers resulting in an acute hepatic illness. In two of these men the illness recurred on re-exposure a few months later and their reconvalescence period was prolonged.
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	反復投与毒性	Repeated dose toxicity
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	Williams ら (1974) から編者への手紙の中で、MDA暴露に関連した臨床的な肝炎が報告された。工場建設現場で表面の塗装としてエポキシ樹脂を使用していた300人のうち6例で血清中トランスアミナーゼ及びビリルビンの上昇が示された。液状のエポキシドをメチレンジアニリンを含む乾燥粉末と混合した(これ以上の詳細記述はない)。	Clinical hepatitis related to MDA exposure was reported in a letter to the editor from Williams et al. (1974). Six cases out of 300 men who applied epoxy resins as a surface coat at a plant construction site showed elevated serum transaminases and bilirubin. The liquid epoxide was mixed with a dry powder containing methylenedianiline (no further details available).
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	発がん性	Carcinogenicity
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	ヒトでの発がん性に関するデータは質的に制限がある(例えば、交絡因子についてのデータなし、また、他の物質への暴露についてのデータがない)。 スエーデンでの後ろ向き研究で、Selden ら (1992) は1963～1968年にMDAに暴露された197名の電力会社従業員の健康状態を調査しようとした。MDAの濃度も暴露経路及び暴露時間も登録されなかった。最終的に調査された人の数も不明である。この群で膀胱がんが1症例にみられたが、がん全体及び膀胱がんの発生リスクは全人口に比べて統計学的に有意に高いとはいえないと彼らは結論付けた。	Data on the carcinogenic potency in humans are of limited quality (e.g. no data on confounding factors, no data on exposure to other substances). In a Swedish retrospective study Selden et al., (1992) tried to investigate the state of health of 197 power generator workers, who were exposed to MDA between 1963 and 1968. Neither the concentration of MDA nor the exposure route and time of exposure was registered. The number of the finally examined persons was not mentioned. Although one case of bladder cancer occurred in this group, they concluded that there was no statistically significant evidence of an increased overall or bladder cancer risk compared to the total population.
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Selden et al., 1992)	(Selden et al., 1992)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	発がん性	Carcinogenicity
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		

相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	<p>Liss and Giurguis (1994) は1967～1976年に7日から2.5ヶ月の間MDAIに暴露された10人の作業者の集団を追跡した。吸入したと思われる濃度は0.04–3.11 mg/m3の範囲であった。急性黄疸を発症して作業者が工場を辞めた後、作業者のうち1名で中毒後23年たって膀胱がんが診断された。芳香族アミン誘発性のがんの平均潜伏期間は約20年とされていたので、MDAIに職業的に暴露された他の人でも膀胱がんの発現が確認されていること、また、動物実験データをもとに、彼らは本調査で得られた知見はMDAIはヒトで発がん性があるとの可能性に重みを与えるものであると結論した。</p>	<p>Liss and Giurguis (1994) followed a group of 10 workers exposed to MDA for 7 days to 2.5 months between 1967 and 1976. The concentration supposed to be inhaled ranged from 0.04–3.11 mg/m3. After developing an acute jaundice the workers left the factory, 23 years after intoxication in one of the workers bladder cancer was diagnosed. For the average latency period for aromatic amineinduced cancers has been suggested to be about 20 years, occurrence of bladder cancer has been observed in other persons occupationally exposed to MDA, and because of animal datas they concluded, that these finding adds weight to the suggestion that MDA is carcinogenic in humans.</p>
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Liss and Giurguis, 1994)	(Liss and Giurguis, 1994)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	発がん性	Carcinogenicity
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	<p>米国の労働安全衛生研究所(NIOSH)の指示により、Liss and Chrostek (1983)はかつてMDAへの潜在暴露のある区域で1ヶ月以上従事したエポキシ樹脂及びアミン硬化剤に暴露した可能性のある従業員の間で、179人の白人男性の死亡の追跡調査を行った。この集団の46人が悪性腫瘍で死亡した。これらの人の間で特定死因死亡比を求めると、大腸がん、膀胱がん、リンパ肉腫及び細網肉腫による死亡率が全人口と比べて統計的に有意に高くなっていた。また、がんの死因死亡比を解析すると、膀胱がんのみが有意に高いことが判明した。これらの知見に基づき、NIOSHは現在または過去にMDAへの潜在暴露のある区域での作業経験と膀胱がんとの間には関連性が疑われると指摘している。</p>	<p>On instruction of the U.S. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) Liss and Chrostek (1983) conducted a follow-up investigation of 179 white male deaths among employees with potential exposure to epoxy resins and amine hardeners who had ever worked for more than 1 month in areas with potential exposure to MDA. 46 persons of this group died with malign neoplasms. The proportional mortality rate amongst these persons revealed a statistically significant excess for cancer of large intestine, cancer of bladder, lymphosarcoma and reticulo-sarcoma compared to the whole population. In a proportional cancer mortality ratio analysis only the excess of bladder cancer remained significantly elevated. On the basis of these findings NIOSH suggests an association between bladder cancer and work in areas with past or present potential exposure to MDA.</p>
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Liss and Chrostek, 1983)	(Liss and Chrostek, 1983)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	発がん性	Carcinogenicity
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		

注釈	要約 ヒトの反復暴露後の影響について記載している信頼性に制限のある様々な報告により、MDAへの暴露のある区域での作業と膀胱がんとの間の関連性が示された。	Summary Various reports of limited reliability describing effects after repeated exposures of humans showed a coincidence of bladder cancers and work in areas with exposure to MDA.
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	発がん性 作用メカニズムに関する考察	Carcinogenicity Considerations on the mechanism of action
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	MDAは明らかに甲状腺の機能に影響を与え、甲状腺機能低下をもたらす。摂餌量低下、体重増加量の低値、赤血球、リンパ球、及び凝固パラメータへの影響など生じた有害影響の中には二次反応として説明できるものもある。しかしながら、MDAが非腫瘍性及び腫瘍性病変を生じるメカニズムは未だに不明である。現時点では甲状腺及び下垂体ホルモンの状態に関するデータはない。甲状腺影響以外に、肝臓腫瘍発生のメカニズムも不明のままである。非遺伝毒性的なメカニズムとしては細胞傷害が示唆されるが、まだ証明されていない。従って、動物を用いた発がん性試験の結果及び遺伝毒性試験結果及びラットとマウスの肝臓及び甲状腺腫瘍の発現は慢性的な組織障害(肝臓)または組織刺激(甲状腺)による影響であるという証拠が現時点で得られていないことを併せ考えると、遺伝毒性的なメカニズムが関与していると推測せざるを得ない。	MDA obviously influences the function of the thyroid gland resulting in hypothyroidism. Some of the induced adverse effects, e.g. the depressed food consumption, lower body weight gain, effects on red cells, lymphocytes, and clotting parameters were explainable as secondary responses. However, the mechanisms by which MDA produced the nonneoplastic and neoplastic lesions are still unknown. At present, there are no data on the thyroid and pituitary hormone status. Besides of the thyroid effects, the mechanism of liver tumor development remains unclear, too. Cell injury may give indications on a nongenotoxic mechanism, however it is still unproved. Therefore, based on the results of carcinogenicity studies in animals and the results of genotoxicity studies and in absence of evidence that the appearance of thyroid and liver tumors in rats and mice is a consequence of chronic tissue-damaging (liver) or tissue-stimulation (thyroid) effects for the moment it has to be assumed that a genotoxic mechanism is involved.
注釈	MDA誘発腫瘍が雌雄のラット及びマウスの肝臓及び甲状腺にみられた。この一致により甲状腺腫瘍は理論的に肝臓腫瘍と関連するという仮説が導かれる。現在まで甲状腺における腫瘍増殖の病理学的メカニズムは研究されていない。肝細胞のミクロソームの酵素を誘導し、グルクロン酸抱合の増加及び二次的な甲状腺の慢性刺激を引き起こすなどMDAが間接的に甲状腺に作用するかどうか、あるいはMDAが直接的に濾胞細胞に作用するかどうかは不明である。現時点では種特異的な現象の理由を説明するデータはない。肝臓における細胞傷害後の腫瘍誘発は非遺伝毒性的な作用メカニズムを示唆しているとも解釈できるが、一方ではin vitro 及びin vivo で遺伝毒性陽性のデータがある。従って、各標的器官における腫瘍反応について遺伝毒性的なメカニズムも排除できない。	MDA induced tumors were observed in livers and in thyroid of male and female rats and mice. This coincidence may lead to an assumption that theoretically thyroid tumors may be associated to liver tumors. Until now the pathomechanism of tumor growth in the thyroid is not investigated. It is not known whether MDA acts indirectly on the thyroid, e.g. inducing microsomal enzymes of the liver cell resulting in an increased glucuronidation and a secondary chronic stimulation of the thyroid, or whether MDA may act directly on the follicular cell. At present there are no data which give reasons for a species specific phenomenon. Tumor induction after cell injury in the liver may be interpreted to give indication for a nongenotoxic mechanism of action. On the other hand there are positive genotoxic data in vitro and in vivo. Therefore a genotoxic mechanism can not be excluded for the tumor response of each target organ.
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	発がん性 作用メカニズムに関する考察	Carcinogenicity Considerations on the mechanism of action
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		

測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	<p>現在までに種特異的なメカニズムを推定する理由を与えるデータはない。腫瘍の型を考慮すると甲状腺濾胞の腺腫/がん及び肝細胞の腺腫/がんラット、マウス及びヒトで同様の細胞形態及び増殖パターンで生じる腫瘍である。ラットにおける自然発生甲状腺腫瘍は稀で、濾胞細胞の腺腫またはがんの発生頻度は1%以下であることが未処置の雌雄F344ラットで報告されている(Boorman and Elwell, 1996)。B6C3F1マウスの甲状腺濾胞腺腫(≤1%)及び濾胞がん(≤0.5%)の自然発生腫瘍頻度も低い(Heath, 1996)ことが知られている。MDAの発がん性試験で対照群のマウスの甲状腺には腫瘍は観察されなかった。</p>	<p>At present there are no data which give reasons to assume a species specific mechanism. Considering the tumor types, thyroid follicular adenomas/carcinomas and liver cell adenomas/carcinomas are tumors which occur in rats, mice and man with similar cellular morphology and growth pattern. Spontaneous thyroid tumors in rats were infrequent, incidences ≤ 1% for follicular cell adenomas or carcinomas were reported for untreated male and female F344 rats (Boorman and Elwell, 1996). None of the rat control groups of this study had thyroid follicular tumors except one out of 49 males with a follicular cell adenoma. Also, it is known that B6C3F1 mice have low spontaneous rates of thyroid follicular adenomas (≤1%) and of follicular carcinomas (≤ 0.5%) (Heath, 1996). No tumor was observed in the thyroid of the control mice of the carcinogenicity study on MDA.</p>
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(Boorman and Elwell, 1996)(Heath, 1996)	(Boorman and Elwell, 1996)(Heath, 1996)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	発がん性 作用メカニズムに関する考察	Carcinogenicity Considerations on the mechanism of action
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	<p>一般的に甲状腺における化学発癌はヒトの健康リスク評価において重要であるとされている。化学物質誘発性の甲状腺ホルモン応答において、げっ歯類はヒトより感受性が高いということを主張するには、種に関連した定量的な差異についてもっと研究すべきである。甲状腺ホルモンの恒常性に対する攪乱に関する特異的なデータはMDAを暴露したラット、マウスあるいは他の種については既知ではないので、リスク評価では保守的な立場を取るべきである。相当するヒトのデータがないからといって、動物試験の陽性結果を否定するわけにはいかない。MDAはラット及びマウスでは甲状腺腫瘍を生じ、ヒトの甲状腺に対しても発癌の危険性を生じる可能性がある。同様にラットにおける肝臓腫瘍及び(腫瘍の自然発生頻度がやや高い程度から低い程度まであったため)マウスにおける肝臓腫瘍もヒトに対する関連性の可能性を有することが示唆される。2種のげっ歯類の所見の一致は発がん性の妥当性を仮定する上で裏づけとなる根拠を与える。</p>	<p>In general, chemical induced thyroid carcinogenesis are considered to have relevance for the risk evaluation on human health. Species-related quantitative differences in substance-induced thyroid hormonal responses should be well investigated to claim that rodents are more sensitive than humans. As no specific data on disturbances on thyroid hormone homeostasis were known for MDA exposed rats, mice or other species, risk assessment should be based on a conservative position. The absence of equivalent human data is not suitable to negate positive animal findings. MDA induces thyroid tumors in rats and mice and may also pose a carcinogenic hazard for the human thyroid. Similarly, liver tumors in rats and (because of higher spontaneous tumor rates to lower extent) also liver tumors in mice were considered to have potential relevance for humans. The consistency of findings between two rodent species is an additional argument to postulate a relevant carcinogenic potential.</p>
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	発がん性 作用メカニズムに関する考察	Carcinogenicity Considerations on the mechanism of action
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		

統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	低用量の2例と高用量の1例のラットで膀胱腫瘍が認められたラットの発がん性試験 (NTP, 1983) から、これらの腫瘍がMDA投与に関連したものであるということを確実に排除することはできない。膀胱の移行上皮細胞の乳頭腫は未処置動物では極めて稀であると報告されている。膀胱腫瘍の頻度は用量相関を示さなかったが、当該試験の対照群には1例もみられなかった。ヒトのデータは膀胱がんはMDAの職業暴露と関連があるという示唆を示したが、ヒトのデータからは明確な結論は導き出せない。ラットのデータと併せてMDAが膀胱腫瘍を生じると結論するには生物学的妥当性は不十分である。	From the cancer study in rats (NTP, 1983), where 2 low dose and 1 high dose rat developed bladder tumors, it can not surely be excluded that these tumors were associated to MDA-treatment: bladder transitional cell papillomas were reported to be vary rare in untreated animals. The incidence of bladder tumors did not show dose relationship, and there were no cases in the control groups of the study. Human data have led to a suggestion that bladder cancer may be associated to occupational MDA-exposure, but no clear conclusion could be drawn from human data. Together with the rat data, biological plausibility was not sufficient to conclude that MDA induce bladder tumors.
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)	(NTP, 1983)	(NTP, 1983)
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	発がん性 作用メカニズムに関する考察	Carcinogenicity Considerations on the mechanism of action
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	もう一つの極めてまれな腫瘍である胆管の腺腫がNTPの発がん性試験で高用量の1/50例のラットにみられた。発現頻度は極めて低いが、著者らはMDA投与との関連性を考察した。この腫瘍はNTP バイオアッセイプログラムの中で同一系統の対照群ラット3633匹中で全く観察されず、胆管の過形成は同腫瘍の前がん病変に相当するも考えられる。	Another extremely rare tumor, a bile duct adenoma was observed in 1/50 high dose rat of the NTP cancer study. Although the incidence is very low, the authors discussed a possible association to the MDA treatment. This tumor was not observed in 3 633 control rats of this strain in the NTP Bioassay Program and the bile duct hyperplasia may be discussed as the corresponding preneoplasia.
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	発がん性 結論	Carcinogenicity Conclusion
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈		
結論		
結論		

注釈	MDAは実験動物で発がん性を示す。ラット及びマウスでの長期試験はMDAの経口投与が甲状腺及び肝臓の腫瘍と関連していることを示した。 動物実験データからMDAのヒトでの発がん性が懸念される。ヒトの暴露に関する報告による結果ではヒトでは発がん性の明らかな証拠は示されなかった。67/548/EEC指令に従ってヒトでの発がん性の評価を正当化するには利用可能なデータが不十分であるが、カテゴリ2の発がん分類は保証される。	MDA is carcinogenic in experimental animals. Longterm studies on rats and mice indicated that oral MDA treatment was associated with tumors of the thyroid and the liver. From animal data there is a concern on a carcinogenic potential of MDA in humans. The results from the reports on human exposure did not show clearly the presence of a carcinogenic activity in humans. The available data are not sufficiently to justify the evaluation as an human carcinogen according to the criteria of the Directive 67/548/EEC. However, they warrant the classification of a carcinogen of category 2.
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

試験物質名		
CAS番号		
純度等		
注釈		
製造／加工／使用情報		
研究デザイン	生殖毒性	Toxicity for reproduction
仮説検証		
データ収集方法		
被験者の説明		
暴露期間		
測定又は評価曝露データ		
結果		
統計的結果		
発病頻度		
相関		
分布		
研究提供者等		
注釈	利用できるデータ無し	no data available
結論		
結論		
注釈		
信頼性		
信頼性の判断根拠		
出典		
引用文献(元文献)		
備考		

6 参考文献(以下に欄を追加の上、一文献について一行にて一覧を記載)

文献番号(半角数字: 自動的に半角になります)	詳 細(OECD方式での記入をお願いします。下の記入例参照。)
	Agrup, G. (1968): Sensitization induced by patch testing. Br. J. Dermatol., 80, 631-634
	Angelini, G., Vena, G.A., Giglio, G., Fiordalisi, F., Meneghini, C.L. (1985): Contact dermatitis due to cosmetics. J. Appl Cosmetol., 3, 223-236
	APME (1995): Letter from 13.11.1995
	ATSDR (1996): Toxicological profile for Methylenedianiline. (Draft for Public Comment). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (August 1996)
	Bailey, E. et al. (1990): Monitoring Exposure to 4,4'-Methylenedianiline by Gas Chromatography-Mass Spectrometry Determination of Adducts to Hemoglobin. Anal. Biochem., 190, 175-181
	Bailie, M.B., Mullaney, T.P., Roth, R.A. (1993): Characterization of acute 4,4'-Methylene dianiline hepatotoxicity in the rat. Environmental Health Perspectives 101, 130-133
	BASF (1994): Untersuchung des biologischen Abbaus von MDA als Reinsubstanz. TUU-003-0194
	BASF AG (1961): Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut; 4,4'-Diaminodiphenyl-methan (= "Phenylbase"). Unpublished report Nr. IX/286 and XI/53 (17.08.1961)
	BASF AG (1975): Medizinisch-Biologische Forschungslaboratorien. Gewerbehygiene und Toxikologie; Bericht über die Prüfung der akuten oralen Toxizität von 4,4'-Diaminodiphenylmethan-Schuppen (= Epoxyhärter B 250 = Phenylbase) an der Ratte. Unpublished reports Nr. XXIII/539 (02.03.1975)
	BASF AG (1976): Medizinisch-Biologische Forschungslaboratorien. Gewerbehygiene und Toxikologie; Bericht über die Prüfung der akuten dermalen Toxizität von Phenylbase in 50 %iger wäßriger Anreibung sowie in 50 %iger Lösung in Dimethylsulfoxid an der Ratte. Unpublished reports Nr. XXVI/175 and XXVI/190 (30.04.1976)
	BASF AG (1977a): Abt. Toxikologie; unveröffentlichte Untersuchung XXIII/539(07.01.1977)
	BASF AG (1977b): Abt. Toxikologie; unveröffentlichte Untersuchung 77/207 (14.12.1977)
	BASF AG (1988a): Report on the study of the acute toxicity, unpublished report No 10F0621/875279
	BASF AG (1988b): Abt. Toxikologie; unpublished report, (87/621), 17.03.1988
	BASF AG (1990): Sicherheitsdatenblatt, 4,4'-Diaminodiphenylmethan Granulat (Stand 09/90)
	BASF AG (1992a): Letter from 22.6.1992
	BASF AG (1992b): Letter from 3.11.1992
	BASF AG (1994): Untersuchungen des Biologischen Abbaus von MDA als Reinsubstanz und des MDA-haltigen Abwasserteilstromes ER 07-10 im Zahn-Wellens-Test, report Nr. 003/01/94, 004/01/94
	BASF AG (1995a): Letter to Dr. Benda, Bayer AG, 13.3.1995
	BASF AG (1995b): Statement by BASF AG from 3.7.1995
	BASF AG (1996): Statement by BASF AG from 26.8.1996
	Bastian, P.G. (1984): Occupational hepatitis caused by methylenedianiline, Med. J. Aust., 141, 533-535
	BAU (1994): Amtliche Mitteilungen der Bundesanstalt für Arbeitsschutz; Neue Stoffe am Arbeitsplatz: Ein Bewertungskonzept
	BAuA (1997): Verzeichnis von Luftgrenzwerten und krebserzeugenden, erbgutverändernden oder fortpflanzungsgefährdenden Stoffen, Stand: Herbst 1997; Rn 5, Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Wirtschaftsverlag NW
	Baumann & Marek (1980): Bestimmung migrierter aromatischer Amine in Lebensmittelsimulantien. Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg., 71 (1980), 468-483.
	Baumann, W., Muth, A. (1997): Farben und Lacke; Springer-Verlag
	Baumann, W., Muth, A. (1997a): Farben und Lacke; p. 1557; Springer-Verlag
	Bayer AG (1974): Institut für Toxikologie; Akute Toxizität von MDA und TDA. Unpublished report Nr. 24550 (28.06.1974)
	Bayer AG (1986): Report to International Isocyanates Institute, Project E-CE-41
	Bayer AG (1987): Test on Respiration Inhibition, Project 87240081 from 25.11.1987
	Bayer AG (1988): Prüfbericht zur Dampfdruckbestimmung von Phenylbase vom 09.03.1988
	Bayer AG (1992a): Interne Angaben zum BUA -Stoffdossier 4,4'-Diaminodiphenylmethan (unpublished). Bayer AG, Leverkusen
	Bayer AG (1992b): Untersuchungen zum ökologischen Verhalten von Phenylbase MDA 70, Prüfnummer: 281 A/91
	Bayer AG (1995a): Prüfbericht zur Bestimmung der Oberflächenspannung vom 21.07.1995
	Bayer AG (1995b): Statements by Bayer AG from 1.2.1995 and 15.2.1995
	Bayer AG (1996a): GLP-Bericht zur Wasserlöslichkeit der Phenylbase MDA 58 vom 28.03.1996
	Bayer AG (1996b): Determination of the Quantum Yield and Assessment of the Environmental Half-life of the direct Photodegradation of 4,4'-Diaminodiphenylamine in Water, Report HPO-143 from 7.11.1996
	BBA (1995): Long-term toxicity test with <i>Chironomus riparius</i> : Development and validation of a new test system
	Becker et.al (1987): The reactions of OH radicals with toluene diisocyanate, toluenediamine, and methylene dianiline under simulated atmospheric conditions. International Isocyanate Institute, Inc., New Jersey
	BG Chemie (1997), 4,4'-Diaminodiphenylmethan, Measurement data of the workers compensation funds from 22.12.1997
	Biethan, U. et al (1979): Lacke und Lösemittel; S.42-46, Verlag Chemie, Weinheim-New York
	Boeniger & Phillips (1984): Industrial hygiene survey report no. IWS-143-10. NIOSH, Cincinnati
	Boeniger (1984): Industrial hygiene walk-through survey report no. IWS-143-17. NIOSH, Cincinnati
	Boorman, G.A., Elwell, M.R. (1996): Follicular cell hyperplasia, adenoma, and carcinoma, thyroid, rat. In: Jones TC, Capen CC, Mohr U (eds) Endocrine system. Sec. Edition. Springer, Berlin, pp 245-254
	Breit, R. (1969): Subject: Diaminodiphenylmethane, Contact Dermatitis Newsletter, 5, 93-94
	Bringmann & Meinck (1964): Gesundheits-Ingenieur 8, 229-260
	Brochhagen (1989): Isocyanates; in: Hutzinger (ed.), The Handbook of Environmental Chemistry
	Brooks, L.J. et al. (1979): Acute Myocardiopathy Following Tripathway Exposure to Methylenedianiline, J. Amer. Med. Ass., 242, 1527-1528
	Brunmark, P. et al. (1992): Determination of 4,4'-methylenedianiline in hydrolysed human urine by micro liquid chromatography with ultraviolet detection, J. Chromat., 579, 350-354
	Brunmark, P., Bruze, M., Skerfving, S., Skarping, G. (1995): Biomonitoring of 4,4'-methylene dianiline by measurement in hydrolysed urine and plasma after epicutaneous exposure in humans. Int. Arch. Occup. Environ Health, Vol. 67, 95-100

BUA (1994): Report No. 132; 4,4'-Methylenedianilin, S. Hirzel Wissenschaftliche Verlagsges.
CEH (1994): Marketing Research Report Diisocyanates and Polyisocyanates, March 1994
CHEMSAFE (1994): national data base for safety data of the Physikalisch-Technischen Bundesanstalt, Braunschweig, established by expert judgement
CIBA-GEIGY (1976): Acute inhalation toxicity in the rat of TK 10504. Unpublished report Nr. Siss 5372 (30.03.1976)
CIBA-GEIGY (1982): 3 Month Toxicity Study in Rats (Drinking Water); TK 10504, GU Project No. 791743; GU 2 Toxicology (25.06.1982)
CIBA-GEIGY (1985): Project 85 07 29. Report on the Test for Ready Biodegradability of TK 10504 in the Modified Sturm.
CIBA-GEIGY (1985a): Project 85 07 33. Report on the Test for Acute Toxicity of TK 10504 to Zebra Fish. Summary Results
CIBA-GEIGY (1985b): Project 85 07 32. Report on the Test for Acute Toxicity of TK 10504 to Rainbow Trout. Summary Result
CIBA-GEIGY (1985c): Project 85 07 31. Report on the Test for Acute Toxicity of TK 10504 to Algae. Summary Results
CIBA-GEIGY (1986): Project 86 06 30. Report on the Bioelimination Test of TK 10504 in the Simulation Test-Aerobic Sewage OECD Coupled Units Test 303A
CIBA-GEIGY (1995): Statement by Ciba-Geigy AG from 24.2.1995
CIBA-GEIGY (1997): Statements by Ciba-Geigy AG from 7. and 8.1.1997
Cocker, J., Nutley, B.P., Wilson, H.K. (1994): A biological monitoring assessment of exposure to methylene dianiline in manufacturers and users. <i>Occup. Environ. Med.</i> , 51, 519-522
De Agostini, F. et al. (1987): Considerazioni Epidemiologiche Sulla Dermatite Allergica Da Contatto Da Diaminodifenilmethano, <i>Dermatologia</i> , LXXX, 34-38
DECOS: Dutch expert committee on occupational standards (1995): Calculating cancer risk. No. 1995/06 WGD, The Hague Directive 89/656/EEC: Council Directive 89/656/EEC of 30th November 1989 on the minimum health and safety requirements for the use by workers of personal protective equipment at the workplace
Directive 90/394/EEC: Council Directive 90/394/EEC of 28th July 1990 on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens at work
DOW (1995): Statements by DOW Deutschland from 27.1.1995 and 10.10.1995
DOW (1996): Statements by DOW Deutschland from 13.2.1996
Dow Chemical Company (1954a): Biochemical Research Department, Results of Range Finding Tests on Methylene Dianiline. Unpublished report Nr. T27.2-5-3
Dow Chemical Company (1954b): Results of Skin Sensitization Tests with Methylene Dianiline, Biochemical Research Department (17.12.1954)
Du Pont Co. (1974): NTIS/OTS 215026; Doc. I.D. 878220288; Date Received (03.12.1982)
Du Pont Co. (1976): NTIS/OTS 215026; Doc. I.D. 878220290; Date Received (03.12.1982)
Dunn, B.J. (1978): Guinea Pig Skin Hypersensitization Test, Methylene Dianiline, Allied Chemical Corporation (18.09.1978)
Dunn, G.W., Guirguis, S.S. (1979): p,p'-Methylene Dianiline (MDA) as an Occupational Health Problem, A Suggested Time-Weighted Average Exposure Level and Medical Program, <i>Arh.hig.rada toksikol.</i> , 30, Suppl. 639-645
Dybing, E., Sanner, T., Roelfzema, H., Kroese, D. and Tennant, R. W. (1997): T25: A simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. <i>Pharmacology and Toxicology</i> , 80, 272-279
ECETOC (1995): Assessment factors in human health risk assessment, TR No. 68
El-Hawari, M., Stoltz, M., Czarnecki, D., Alm, P. (1986): Dermal absorption of ¹⁴ C-labeled 4,4'-methylenedianiline (4,4'-MDA) in rats, guinea pigs, and monkeys (Report No. EPA-560/5-86/011; Order-No. PB86179819). Midwest Research Institute, Kansas City, USA
Emmett, E.A. (1976): Allergic Contact Dermatitis In Polyurethane Plastic Moulders, <i>J. Occup.Med.</i> , 18, 802-804
Endo, Y., Hara, I. (1991; 1992): DNA-adduct Detection in Rats Administered with 4,4'-Methylenedianiline or 4,4'-Methylenebis (2-chloroaniline), <i>Sangyo Igaku</i> , 33, 430-431 (1991); <i>C.A.</i> , 116, 78261u (1992)
EPA (1992) "Dermal Exposure Assessment: Principles and Applications; Interim Report", US EPA(Washington, DC), EPA/600/8-91/011B
Ernes & Hanshumaker (1983): Determination of extractable methylenebis-(aniline) in polyurethane films by liquid chromatography. <i>Anal. Chem.</i> , 55, 408-409
Fairhurst, S. et al. (1993): 4,4'-Methylene Dianiline, Criteria document for an occupational exposure limit, UK Health and Safety Executive
Farmer, P.B., Bailey, E. (1989): Protein-Carcinogen Adducts in Human Dosimetry, <i>Arch. Toxicol.</i> , Suppl. 13, 83-90
Frey et al. (1990): CEH Marketing Research Report: Polyurethane Foams. SRI International
Fuchsichler et al. (1978a): <i>Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz</i> , 85, 298-307
Fuchsichler et al. (1978b): <i>Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz</i> , 85, 404-412
Fujiwara, K. (1981): (Institute of Community Medicine, University of Tsukuba, Japan). Report to III, Project FE-19-2-2
Fujiwara, K. (1982): (Institute of Community Medicine, University of Tsukuba, Japan). Report to III, Project FE-E-26
Fukushima, S., Shibata, M., Hibino, T., et al. (1979): Intrahepatic Bile Duct roliferation Induced by 4,4'-Diaminodiphenylmethane in Rats, <i>Toxicol. Appl. Pharmacol.</i> , 48, 145-155
Gailhofer, G., Ludvan, M. (1987): Zur Änderung des Allergenspektrums bei Kontaktekzemen in den Jahren 1975-1984, <i>Dermatosen</i> , 35, 12-16
Gailhofer, G., Ludvan, M. (1989): Zur Wertigkeit positiver Epikutantestreaktionen auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan, <i>Dermatosen</i> , 37, 16-22
Gilbert International Isocyanates (1995): Letter from 25.9.1995
Gilbert International Isocyanates (1996): Statement to MDA releases from 2.12.1996
Gilbert International Isocyanates (1997): Statement to MDA releases from 6.1.1997, 27.1.1997 and 28.1.1997
Gold et al. (1989): <i>Environmental Health Perspectives</i> Vol. 79, 259 - 279
Goldschmidt, A., Hantschke, B., Knappe, E., Vock, G.-F. (1984): <i>Glasureit-Handbuch Lacke und Farben der BASF Farben + Fasern AG</i> ; S. 74, Curt R. Vincentz Verlag, Hannover
Greim, H., Lehnert, G. (1994): BAT-Werte und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Stoffe, <i>Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen</i> , Bd. 1, 1-12

	Griswold, D.P. et al. (1968): The Carcinogenicity of Multiple Intra-gastric Doses of Aromatic and Heterocyclic Nitro or Amino Derivatives in Young Female Sprague-Dawley Rats, <i>Cancer Research</i> , 28, 924-933
	Gulati, D.K. et al. (1989): Chromosome Aberration and Sister Chromatid Exchange Tests in Chinese Hamster Ovary Cells In Vitro III: Results with 27 Chemicals, <i>Environ. Mol. Mutagen.</i> , 13, 133-193
	Hansch, C. and Leo, A.J. (1985): MedChem Project issue no. 26. Pomona College, Claremont, CA.
	Heath, J.E. (1996): Adenoma and carcinoma, thyroid follicular cell, mouse. In: Jones TC, Capen CC, Mohr U (eds) <i>Endocrine system. Sec. Edition. Springer, Berlin</i> , pp. 254-261
	Hirzy et al. (1985): Risk assessment for 4,4'-Methylenedianiline. Office of toxic substances, US Environmental Protection Agency, 2.2.1985
	HMSO (1995): "Di-isocyanate Manufacture", Chief Inspector's Guidance to Inspector:
	Hotchkiss, S. A. M., Hewitt, P., Caldwell, J. (1993): Percutaneous absorption of 4,4'-methylenebis-(2-chloroaniline) and 4,4', -methylene dianiline through rat and human skin in vitro. <i>Toxicol. In Vitro</i> 7, 141-148
	HSE (1997): EH40/97, Occupational Exposure Limits 1997
	IARC (1986): 4,4'-Methylenedianiline and its Dihydrochloride, IARC Monographs Lyon, France, 39, 347-365 ILO (1994): Occupational Exposure Limits for Airborne Toxic Substances, Data base, International Labour Office, Genf
	Industrial BIO-TEST Laboratories, Inc. (1973): Report to CIBA-GEIGY Corporation. Acute Toxicity Studies with FA-56 and FA-57. Unpublished report Nr. IBT No. 601-03110 (24.04.1993)
	International Isocyanate Institute (1996): Sorption and microbial degradation of Toluenediamines and Methylenedianiline in soil under aerobic and anaerobic conditions, Projekt number 116-AMENV.
	International Isocyanate Institute, Inc. (1978a): Unpublished report Nr. MA-12-77-5 (08.09.1978)
	International Isocyanate Institute, Inc. (1978b): Unpublished report Nr. MA-12-77-6 (14.09.1978)
	Kaiser, K.L.E. and Palabrica, V.S (1991): Photobacterium Phosphoreum Toxicity Data Index. <i>Water Poll.Res.J.Can.</i> 26(3), 361-431
	Kajbaf, M., Sepai, O, Lamb, J.H. (1992): Identification of metabolites of 4,4'-diaminodiphenylmethane (methylene dianiline) using liquid chromatographic and mass spectrometric techniques. <i>J. Chromatography, Biomedical Applications</i> 583, 63-76
	Kopelman, H. et al. (1966a): The Epping Jaundice, <i>Brit. Med. J.</i> , 1, 514-516
	Kopelman, H. et al. (1966b): The Liver Lesion of the Epping Jaundice, <i>Quart. J. Med.</i> , New Series XXXV, 553-564
	Lamb, J.C. et al. (1986): Carcinogenesis Studies of 4,4'-Methylenedianiline Dihydrochloride Given in Drinking Water to F344/N Rats and B6C3F1 Mice, <i>J. Toxicol. Environ. Health</i> , 18, 325-337
	Larroque et al. (1988): Méthodes de dosage des monomères résiduels des résines époxydiques dans les simulants du vin. <i>J. Chromatogr.</i> , 445, 107-117.
	Layer, W.R. (1991): Methylenedianilin, in: Kirk-Othmer, <i>Encyclopedia of Chemical Technology</i> , 4th ed., Vol.2, pp.461-473
	Leong, B.K.J. et al. (1987): Retinopathy from Inhaling 4,4'-Methylenedianiline Aerosols, <i>Fundam. Appl. Toxicol.</i> 9, 645-658
	LeVine, M.J. (1983): Occupational photosensitivity to diaminodiphenylmethane, <i>Contact Dermatitis</i> , 9, 488-490
	Liss, G.M., Chrostek, W. (1983): NIOSH Health Hazard Evaluation Report, HETA 82-146-1388, Boeing Vertol Company
	Liss, G.M., Guirguis, S.S. (1994): Follow-up of a Group of Workers Intoxicated with 4,4'-Methylenedianiline, <i>Am. J. Ind. Med.</i> , 26, 117-124
	Massone, L., Anonide, A., Borghi, S., Isola, V. (1990): Significato clinico di test epicutanei positive al diaminodifenilmetano, <i>Folia Allergol. Immunol. Clin.</i> , 37, 259-262
	McGill, D.B., Motto, J.D. (1974): An Industrial Outbreak of Toxic Hepatitis due to Methylenedianiline, <i>New Eng. J.</i>
	McGregor, D.B. et al. (1988): Responses of the L5178Y tk+/tk- Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay: III. 72 Coded Chemicals, <i>Environ. Mol. Mutagen.</i> , 12, 85-154
	Merck (1989): The Merck Index. Merck & Co., Inc. Rahway, N.J. USA, p. 469
	Mirsalis, J.C. et al. (1989): Measurement of Unscheduled DNA Synthesis and S-Phase Synthesis in Rodent Hepatocytes Following In Vivo Treatment: Testing of 24 Compounds, <i>Environ. Mol. Mutagen.</i> , 14, 155-164
	MITI/CITI (1993): Biodegradation and Bioaccumulation Data on Existing Chemicals based on the CSCL, Japan (Extract: Communication to III, 1993).
	Moore, W.M. (1978): Methylenedianiline. Cited in Kirk-Othmer <i>Encyclopedia of Chemical Technology</i> , 3rd ed. New York; Interscience Publishers. 2, p. 338
	Morgott, D.A. (1984): The In Vivo Biotransformation and Acute Hepatotoxicity of Methylenedianiline, Summary and Conclusions, Dissertation, The University of Michigan
	Mori, H. et al. (1988): Genotoxicity of epoxy resin hardeners in the hepatocyte primary culture/DNA repair test, <i>Mut. Res.</i> , 204, 683-688
	Morita, T., Asano, N., Awogi, T., Sasaki, Y.F., Sato, S., Shimada, H., Sutou, S., Suzuki, T., Wakata, A., Sofuni, T., Hayashi, M. (1997): Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups 1, 2A and 2B): The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS, <i>Mutation Research</i> 389, 3-122
	Neumann, H.G. et al. (1993): <i>Environmental Health Perspectives</i> , 99, 65-69
	NTP (1983): Technical Report on the Carcinogenesis Studies of 4,4'-Methylenedianiline Dihydrochloride (CAS No. 13552-44-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies), National Toxicology Program, NTP-81-143, NIH Publication No. 83-2504, NTP TR 248, U.S. Department of Health and Human Services
	Parodi, S. et al. (1981): DNA-damaging activity in vivo and bacterial mutagenicity of sixteen aromatic amines and azo-derivatives, as related quantitatively to carcinogenicity, <i>Carcinogenesis</i> , 2, 1317-1326
	Parodi, S., Zunino, A., Ottagio L., de Ferrari, M. and Santi L. (1983): Lack of correlation between the capability of inducing sister-chromatid exchanges in vivo and carcinogenic potency, for 16 aromatic amines and azo derivatives, <i>Mutation Res.</i> 108, 225-238
	Popendorf, W. J., Leffingwell, J. T., (1982): Regulating OP Pesticide Residues for Farmworker Protection; <i>Residue Review</i> , 82, 156-157, New York
	Robert, A., Ducos, P., Francin, J.M. (1995): Determination of urinary 4,4'-methylenedianiline and its acetylated metabolites by solid-phase extraction and HPLC analysis with UV and electrochemical detection. <i>Int. Arch. Occupat. Environment</i> . Health 68, 44-51
	Robert, A., Ducos, P., Francin, J.M. (1996): Assessment of occupational exposure to 4,4'-methylenedianiline (MDA) in France. <i>Cahiers de notes documentaires</i> , 467-474
	Romaguera, C., Garcia-Perez, A., Martin-Pascual, A., Miranda, A. (1981): Diaminodiphenylmethane in standard patch tests, <i>Contact Dermatitis</i> , 7, 347-348

	Roy, C.W., et al. (1985): Methylene dianiline: a new toxic cause of visual failure with hepatitis. <i>Human Toxicol.</i> 4, 61-66.
	SACMA, Suppliers of Advanced Composite Materials Association (1991): Safe Handling of Advanced Composite Materials; July 1991, Arlington
	Schafer, E.W. et al. (1983): The Acute Oral Toxicity, Repellency and Hazard Potential of 998 Chemicals to One or More Species of Wild and Domestic Birds. <i>Arch Environment Contam Toxicol.</i> , 12, 355-382
	Schnuch, A. et al. (1993): Epikutantestung mit der Standardserie. Erste Ergebnisse des Projektes Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), <i>Dermatosen</i> , 41, 60-70
	Schoental, R. (1968): Pathological Lesions, Including Tumours, in Rats after 4,4'-Diaminodiphenylmethane and gamma-Butyrolactone. <i>Israel J. Med. Sci.</i> , 4, 1146-1158
	Schütze, D., Sagelsdorff, P., Sepai, O., Sabbioni, G. (1996): Synthesis and quantification of DNA adducts of 4,4-methylenedianiline. <i>Chem. Res. Toxicol.</i> , 9, 1103-1112
	Schütze, D., Sepai, O., Lewalter, J., et al. (1995): Biomonitoring of workers exposed to 4,4-methylenedianiline of 4,4-methylenediphenyl diisocyanate. <i>Carcinogenesis</i> 16, 573-582
	Selden, A. et al. (1992): Methylene dianiline: assessment of exposure and cancer morbidity in power generator workers, <i>Int. Arch. Occup. Environ. Health</i> , 63, 403-408
	Shaddock, J.G., Heflich, R.H., McMillan, D.C., Hinson, J.A. and Casciano, D.A. (1989): Pretreatment with mixed-function oxidase inducers increases the sensitivity of the hepatocytes/DNA repair assay, <i>Environ. Mol. Mutagen.</i> 13, 281-288
	Shelby, M.D. et al. (1993): Evaluation of a Three-Exposure Mouse Bone Marrow Micronucleus Protocol: Results with 49 Chemicals. <i>Environ. Mol. Mutagen.</i> , 21, 160-179
	Shintani, H., Nakamura, A. (1991): Formation of 4,4'-methylenedianiline in polyurethane potting materials by either gamma-ray or autoclave sterilization. <i>J. Biomed. Mater. Res.</i> 25, 1275-1286
	Smith et al. (1990): WHO Occupational Health in the chemical industry, Copenhagen, Denmark, 181-188
	SRI (1994): Directory of Chemical Producers
	Steinhoff, D., Grundmann, E. (1970): Zur cancerogenen Wirkung von 4,4'-Diaminodiphenylmethan und 2,4'-Diaminodiphenylmethan. <i>Naturwissenschaften</i> , 57, 247-248
	Tanaka, K. et al. (1985): Mutagenicity of N-acetyl and N,N'-diacetyl derivatives of 3 aromatic amines used as epoxy-resin hardeners. <i>Mutat. Res.</i> , 143, 11-15
	The Netherlands (1997): comments on occupational exposure. Letter from 05.06.1997
	Thorgeirsson, A. (1978): Sensitization Capacity of Epoxy Resin Hardeners in the Guinea Pig, <i>Acta Dermatoven (Stockholm)</i> , 58, 332-336
	Tillmann, H.L., van Pelt, F.N.A.M., Martz, W., Luecke, T., Welp, H., Dörries, F., Veuskens, A., Fischer, M., Manns M.P. (1997): Accidental Intoxication with Methylene Dianiline p,p'-Diaminodiphenylmethane: Acute Liver Damage After Presumed Ecstasy Consumption. <i>Clinical Toxicology</i> 35, 35-40
	TNO (1992a): Institute of Environmental Sciences. Report IMW-R92/188 to III; Project E-CE-96
	TNO (1992b): Institute of Environmental Sciences. Report R92/201 to III, Project E-CE-95
	Tortoreto, M., Catalani, P., Bianchi, M., Blonda, C., Pantarotto, C., & Pagliarunga, S. (1983): Determination of 4,4'-diaminodiphenylmethane in blood by gas-liquid chromatography with electron-capture detection. <i>J. Chromatogr.</i> , 262, 367-372
	TRK-Wert Begründung Nr.24 (1989), BArb.Bl., 10, S.61; Erläuterung s. Ergebnisniederschrift der 7. Sitzung des UA V des AGS (1989))
	Van Joost, Th. et al. (1987): Sensitization to methylenedianiline and para-structures, <i>Contact Dermatitis</i> , 16, 246-248
	Weisburger, E.K. (1984): Neoplastic Response of F344 Rats and B6C3F1 Mice to the Polymer and Dyestuffs Intermediates 4,4'-Methylenebis (N,N-dimethyl)-benzeneamine, 4,4'-Oxydianiline, and 4,4'-Methylenedianiline, <i>J. Natl. Cancer Inst.</i> 72, 1457-1463
	Williams, S.V., Bryan, J.A., Burk, J.R., Wolf, F.S. (1974): Toxic hepatitis and methylenedianiline. <i>New Engl. J. Med.</i> 291, 1256
	Windholz M. (1976): cited in Merck Index, 9th ed. Merck & Co., Inc. Rahway, N.J. USA, p. 469
	Woods, G. (1982): Flexible Polyurethane Foams - Chemistry and Technology; Applied Science Publishers LTD, England
	Yakabe et al. (1993): CITI, Japan. Draft preliminary report to III, Project 105-FE-ENV
	Zeiger, E. et al. (1988): Salmonella Mutagenicity Tests: IV. Results from the Testing of 300 Chemicals, <i>Environ. Mol. Mutagen.</i> , 11, Suppl. 12, 1-158