有　害　性　評　価　書

Ver. 1.0

No.54

***m*-**フェニレンジアミン

***m*-Phenylenediamine**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：**1-264**

CAS 登録番号：**108-45-2**

新エネルギー･産業技術総合開発機構

委託先　財団法人　化学物質評価研究機構

委託先　独立行政法人　製品評価技術基盤機構

目　　次

1.　化学物質の同定情報 1
1.1 物質名 1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 1
1.4 CAS 登録番号 1
1.5 構造式 1
1.6 分子式 1
1.7 分子量 1

2.　一般情報 1
2.1 別　名 1
2.2 純　度 1
2.3 不純物 1
2.4 添加剤又は安定剤 1
2.5 現在の我が国における法規制 1

3.　物理化学的性状 2

4.　発生源情報 2
4.1 製造・輸入量等 2
4.2 用途情報 2
4.3 排出源情報 3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源 3
4.3.2 その他の排出源 3
4.4 環境媒体別排出量の推定 3
4.5 排出シナリオ 4

5.　環境中運命 4
5.1 大気中での安定性 4
5.2 水中での安定性 5
5.2.1 非生物的分解性 5
5.2.2 生分解性 5
5.2.3 下水処理による除去 5
5.3 環境水中での動態 5
5.4 生物濃縮性 6

6.　環境中の生物への影響 6
6.1 水生生物に対する影響 6
6.1.1 微生物に対する毒性 6
6.1.2 藻類に対する毒性 7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 7
6.1.4 魚類に対する毒性 8
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 9
6.2 陸生生物に対する影響 9
6.2.1 微生物に対する毒性 9
6.2.2 植物に対する毒性 9
6.2.3 動物に対する毒性 9
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ) 9

7.　ヒト健康への影響 10
7.1 生体内運命 10
7.2 疫学調査及び事例 13
7.3 実験動物に対する毒性 14
7.3.1 急性毒性 14
7.3.2 刺激性及び腐食性 15
7.3.3 感作性 15
7.3.4 反復投与毒性 16
7.3.5 生殖・発生毒性 19
7.3.6 遺伝毒性 21
7.3.7 発がん性 24
7.4 ヒト健康への影響　(まとめ) 27

文　　献 29

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧 36

有害性評価書外部レビュア一覧 36

1. 化学物質の同定情報

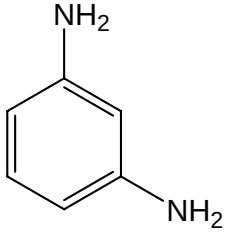
1.1　物質名　：*m*-フェニレンジアミン

1.2　化学物質審査規制法官報公示整理番号　：3-185

1.3　化学物質排出把握管理促進法政令号番号　：1-264

1.4　CAS登録番号　：108-45-2

1.5　構造式



1.6　分子式　：$C_6H_8N_2$

1.7　分子量　：108.14

2. 一般情報

2.1　別　名

1,3-ジアミノベンゼン、1,3-ベンゼンジアミン、*m*-ジアミノベンゼン、3-アミノアニリン

2.2　純　度

99.8%以上 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3　不純物

o-フェニレンジアミン (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.4　添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5　現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：指定化学物質 (第二種監視化学物質)

消防法：貯蔵等の届出を要する物質

毒劇物取締法：劇物 (フェニレンジアミンとその塩類)

労働安全衛生法：名称等を通知すべき有害物、変異原性が認められた既存化学物質

船舶安全法：毒物類

航空法：毒物

3. 物理化学的性状

外　　観：白色固体　(IPCS, 2004)

融　　点：62～63℃　(Merck, 2001)

沸　　点：284～287℃　(Merck, 2001)

引 火 点：187℃ (密閉式)　(IPCS, 2004)

発 火 点：560℃　(IPCS, 2004)

爆 発 限 界：データなし

比　　重：1.139 (20℃/4℃)　(有機合成化学協会:有機化合物辞典, 1985)

蒸 気 密 度：3.73 (空気 = 1、計算値)

蒸 気 圧：0.5 Pa (20℃)、130 Pa (100℃)　(Verschueren, 2001)

分 配 係 数:ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow = -0.33 (測定値)、-0.39 (推定値) (SRC:KowWin, 2005)

解 離 定 数：pKa_1 = 2.65 (25℃)、pKa_2 = 4.88 (25℃)　(Dean, 1999)

スペクトル：主要マススペクトルフラグメント

m/z 108 (基準ピーク= 1.0)、80 (0.39)　(NIST, 1998)

吸 脱 着 性：土壌吸着係数 Koc = 73 (非解離状態での推定値)　(SRC:PcKocWin, 2005)

溶 解 性：水：160 g/L (20℃)、351 g/L (25℃)　(Verschueren, 2001)

ベンゼン、トルエン、キシレン：易溶

メタノール、エタノール、クロロホルム：可溶

四塩化炭素、エーテル：難溶　(EU:IUCLID, 2000)

ﾍﾝﾘｰ定 数: 9.65×10^{-6} Pa･m^3/mol (9.53×10^{-11} atm･m^3/mol) (25℃、測定値)

(SRC:HenryWin, 2005)

換 算 係 数：(気相、20℃) 1 ppm = 4.50 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.222 ppm (計算値)

そ の 他：酸化されやすく、結晶は空気暴露により赤色に変色する　(Merck, 2001)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

m-フェニレンジアミンの 2000 年から 2003 年までの 4 年間の製造量及び輸入量の合計量を表 4-1 に示す (経済産業省, 2002,2003a,b,2004)。

表 4-1 *m*-フェニレンジアミンの製造・輸入量 (トン)

年	2000	2001	2002	2003
製造・輸入量	1,004	1,136	1,064	976

(経済産業省, 2002,2003a,b,2004)

4.2 用途情報

m-フェニレンジアミンは、染料の合成原料 (アゾ染料、染毛剤、媒染剤)、顕色剤の原料、ゴム添加剤の原料、耐熱性ポリマーの原料、エポキシ樹脂の硬化剤として使用されている (製品

評価技術基盤機構, 2006)。

4.3　排出源情報

4.3.1　化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 15 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2005a) (以下、2003 年度 PRTR データ) によると、*m*-フェニレンジアミンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 361 kg 排出され、廃棄物として 662 kg、下水道に 93 kg 移動している。公共用水域への排出、土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 1 トンの排出量が推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a.　届出対象業種からの排出量と移動量

2003 年度 PRTR データに基づき、*m*-フェニレンジアミンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-2 に示す (経済産業省, 環境省, 2005a,b)。

表 4-2　*m*-フェニレンジアミンの届出対象業種別の排出量及び移動量
(2003年度実績)(トン/年)

業種名	届出					届出外	届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量（推計）	排出計 1)	割合 (%)
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道			
電気機械器具製造業	＜0.5	0	0	＜0.5	0	1	1	77
その他の製造業	＜0.5	0	0	0	0	－	＜0.5	23
化学工業	0	0	0	1	＜0.5	－	0	0
合計 1)	＜0.5	0	0	1	＜0.5	1	2	100

(経済産業省, 環境省, 2005a,b)
1) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「＜0.5」と表記した。
－: 届出なし又は推計されていない。

4.3.2　その他の排出源

2002 年度 PRTR データで推計対象としている以外の *m*-フェニレンジアミンの排出源としては、染毛剤の第 1 液のカップラー注) (*m*-フェニレンジアミン、*m*-アミノフェノール) (日本中毒情報センター, 2005) に含まれており、染毛時に未反応の *m*-フェニレンジアミンが水域へ排出される可能性が考えられるが、定量的な値は不明である。

注) カップラー: 単独では発色せず、染料中間体と重合反応を起こして発色する染料

4.4　環境媒体別排出量の推定

各排出源における *m*-フェニレンジアミンの環境媒体別排出量を表 4-3 に示す (製品評価技術

基盤機構, 2006)。

その際、2003 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。

ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-3　*m*-フェニレンジアミンの環境媒体別排出量 (2003年度実績)(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	＜0.5	0	0
対象業種届出外 1)	1	0	0
合計	2	0	0

(製品評価技術基盤機構, 2006)

1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。0.5 トン未満の排出量はすべて「＜0.5」と表記した。

4.5　排出シナリオ

2003年度の *m*-フェニレンジアミンの製造段階における排出原単位 (日本化学工業協会, 2005) から、*m*-フェニレンジアミンの製造段階での排出はないものと推定される (製品評価技術基盤機構, 2006)。

用途情報からは、主な排出経路は合成原料として使用される工程からの大気への排出と考えられる。また 2003 年度 PRTR データからは、主な排出業種は電気機械器具製造業となっている。これらから、主な排出経路は、電気機械製造業で、使用される工程からの大気への排出と考えられる。なお、染毛剤からの排出量は調査した範囲内では入手できなかったため、考慮しない。

5. 環境中運命

5.1　大気中での安定性

a.　OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、*m*-フェニレンジアミンと OH ラジカルとの反応速度定数は 2.00×10^{-10} cm^3/分子/秒 (25℃、推定値) である (SRC:AopWin, 2005)。OH ラジカル濃度を 5×10^5～1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は 1～2 時間と計算される。

b.　オゾンとの反応性

調査した範囲内では、*m*-フェニレンジアミンのオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c.　硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、*m*-フェニレンジアミンの硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

d.　直接光分解性

m-フェニレンジアミンは太陽光を吸収するので、大気環境中では直接光分解される可能性がある (US.NLM:HSDB, 2005)。

5.2　水中での安定性

5.2.1　非生物的分解性

m-フェニレンジアミンは、加水分解を受けやすい化学結合はないので加水分解されない。太陽光が照射する水中では、光化学的に生じたヒドロキシラジカルやペルオキシラジカルと *m*-フェニレンジアミンは反応し、分解半減期はそれぞれ 19 時間及び 30 時間との報告がある (Mill and Mabey, 1985)。

5.2.2　生分解性

m-フェニレンジアミンは、化学物質審査規制法に基づく好気的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 2%であり、難分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定及び、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率はそれぞれ 0%であった (通商産業省, 1985)。下水処理場の活性汚泥由来の微生物を 20 日間馴化後、*m*-フェニレンジアミンを唯一の炭素源として添加したスクリーニング的な好気的生分解性試験では、*m*-フェニレンジアミンは、濃度 25～30 mg/L、活性汚泥濃度 100 mg/L、試験期間 5 日間の条件において、光度測定での変化率 (親化合物の消失を示す) が 60%であった (Pitter, 1976)。また、未馴化の土壌微生物を用い、*m*-フェニレンジアミンを唯一の炭素源とした混合培養試験では、*m*-フェニレンジアミンは、濃度 25 mg/L、試験期間 64 日間の条件において、紫外線 (UV) 吸収スペクトル測定では分解が認められなかった (Alexander et al., 1966)。

一方、廃水処理場の活性汚泥を用いた本質的生分解性試験である修正 Zahn-Wellens 試験では、*m*-フェニレンジアミンは、溶存有機炭素 (DOC) 測定での分解率が 7 日、14 日、21 日、28 日間の条件において、それぞれ 4%、4%、12%、14%であった (Bayer, 1992)。

その他、*m*-フェニレンジアミンの生分解性に関する総説があり、未馴化の微生物を用いた分解半減期は、嫌気的な条件下では 28～112 日とされている (Howard et al., 1991)。

以上のことから、*m*-フェニレンジアミンは生分解され難いと推定されるが、馴化などの条件がととのえば生分解される可能性がある。

5.2.3　下水処理による除去

調査した範囲内では、*m*-フェニレンジアミンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3　環境水中での動態

m-フェニレンジアミンは、蒸気圧が 0.5 Pa (20℃)、水に対する溶解度が 160 g/L (20℃)であり、ヘンリー定数が 9.65×10^{-6} Pa･m^3/mol (25℃) であるので (3 章参照)、水中から大気への揮散性は

極めて低いと推定される。*m*-フェニレンジアミンは、土壌吸着係数 (Koc) の値は 73 (3 章参照) であり、非解離状態では水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。しかし、*m*-フェニレンジアミンは、解離定数 ($pKa_1 = 2.65$、$pKa_2 = 4.88$) (3 章参照) から、酸性の環境水中では、アミノ基の一部分がプロトン付加体として存在し、腐植物質 (フミン物質) のカルボキシル基などと強く結合し、腐植物質などを多く含む懸濁物質及び底質には吸着される可能性がある。中性から塩基性の環境水中では、*m*-フェニレンジアミンのアミノ基は、非解離状態で存在していると推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に *m*-フェニレンジアミンが排出された場合は、水中の懸濁物質及び底質に、酸性の環境水中では吸着され、中性から塩基性の環境水中では吸着され難いと推定される。揮散による除去はほとんどなく、容易には生分解されないが、馴化などの特定の条件がととのった場合には、生分解による除去の可能性がある。

5.4　生物濃縮性

m-フェニレンジアミンは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 2 mg/L 及び 0.2 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 1.3～4.6 及び 1.6 未満～24 であり、濃縮性がない、または低いと判定されている (通商産業省, 1985)。

6. 環境中の生物への影響

6.1　水生生物に対する影響

6.1.1　微生物に対する毒性

m-フェニレンジアミンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

増殖阻害を指標とした 16～20 時間 NOEC は、大腸菌で 10 mg/L、シュードモナス (*Pseudomonas flurorescens*) で 100 mg/L であった (Bayer, 1975)。他種のシュードモナス (*P. putida*) に対する酸素消費阻害を指標とした 3 時間 NOEC は 1,000 mg/L、増殖阻害を指標とした 18 時間 NOEC は 10,000 mg/L であったという報告がある (Bayer, 1990)。ただし、両報告とも未発表データのため、試験条件などは確認できない。

表 6-1　*m*-フェニレンジアミンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 *Eschericia coli* (大腸菌)	ND	16-20 時間 NOEC	増殖阻害	10	Bayer, 1975
Pseudomonas fluorescens (ｼｭｰﾄﾞﾓﾅｽ)	ND	16-20 時間 NOEC	増殖阻害	100	Bayer, 1975
Pseudomonas putida (ｼｭｰﾄﾞﾓﾅｽ)	ND	18 時間 NOEC	増殖阻害	10,000	Bayer, 1990
		3 時間 NOEC	酸素消費阻害	1,000	

ND: データなし

6.1.2　藻類に対する毒性

m-フェニレンジアミンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム及びクロレラに対する生長阻害が調べられている。セレナストラムを用いた試験で、バイオマス及び生長速度によって算出した 72 時間 EC_{50} はそれぞれ 18 mg/L、30 mg/L、72 時間 NOEC はそれぞれ 5.6 mg/L、10 mg/L であった (環境省, 2002a)。また、同じセレナストラムに対する 96 時間 EC_{50} が 2.4 mg/L (バイオマス) であったとの報告もある (Stahl et al., 1990)。クロレラに対する 6 時間 EC_{50} は 94.2 mg/L であった (Kramer, 1989)。

海産種についての試験報告は得られていない。

表 6-2　*m*-フェニレンジアミンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/方式	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
Selenastrum capricornutum[1)] (緑藻、ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)	OECD 201 GLP 止水	23±2		生長阻害		環境省, 2002a
			72 時間 EC_{50}	ﾊﾞｲｵﾏｽ	18	
			24-48 時間 EC_{50}	生長速度	39	
			48-72 時間 EC_{50}	生長速度	27	
			0-72 時間 EC_{50}[2)]	生長速度	30	
			72 時間 NOEC	ﾊﾞｲｵﾏｽ	5.6	
			24-48 時間 NOEC	生長速度	18	
			48-72 時間 NOEC	生長速度	18	
			0-72 時間 NOEC[2)]	生長速度	10 (a, n)	
	U.S. EPA 止水	20±1	96 時間 EC_{50}	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ	2.4 (n)	Stahl et al., 1990
Chlorella vulgaris (緑藻、ｸﾛﾚﾗ)	止水	36.5	6 時間 EC_{50}	生長阻害		Kramer, 1989
				ﾊﾞｲｵﾏｽ	94.2	
				細胞数	94.2	

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、(n): 設定濃度
1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 文献をもとに再計算した値

6.1.3　無脊椎動物に対する毒性

m-フェニレンジアミンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

甲殻類のオオミジンコを用いた急性及び長期毒性が検討されている。

急性毒性としては、遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} は 2.0～5.9 mg/L であり (Hutler, 1992; Stahl et al., 1990; 環境省, 2002b)、給餌条件下での遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} は 4.9 mg/L であった (Hutler, 1992)。

長期毒性としては、オオミジンコの繁殖試験で繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 0.20 mg/L (環境省, 2002c) や 0.05 mg/L (Hutler, 1992) であるとの信頼性の高い報告がある。他に、同じオオミジンコでの繁殖試験で 21 日間 NOEC が 0.271 mg/L であったという報告もあるが (Bayer, 1993)、未発表データであり、試験条件などは確認できない。

海産種についての試験報告は得られていない。

表 6-3　*m*-フェニレンジアミンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
急性毒性　淡水								
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	生後24時間以内	OECD 202 GLP 止水	20±1	ND	8.0-8.1	48時間 EC_{50} 遊泳阻害	2.0 (a, n)	環境省, 2002b
		U.S. EPA 止水	20	87	7.1-7.2	48時間 EC_{50} 遊泳阻害 1)	4.9 (m)	Hutler, 1992
		U.S. EPA 止水	20±1	80-83	8.0-8.5	48時間 EC_{50} 遊泳阻害	5.9 (n)	Stahl et al., 1990
長期毒性　淡水								
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	生後24時間以内	OECD 211 GLP 半止水	20±1	250～290	8.0-8.1	21日間 LC_{50} 21日間 EC_{50} 21日間 NOEC 繁殖	1.1 0.62 0.20 (m)	環境省, 2002c
	ND	ND	ND	ND	ND	21日間 NOEC 繁殖	0.271 (m)	Bayer, 1993
	生後24時間以内	U.S. EPA 半止水	20	80	7.2-7.4	21日間 NOEC 繁殖	0.05 (m)	Hutler, 1992

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度
1) 給餌条件下

6.1.4　魚類に対する毒性

m-フェニレンジアミンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚類のメダカ、ファットヘッドミノーに対する急性毒性が報告されている。メダカに対する 48 時間 LC_{50} は 500 mg/L 超であり、96 時間 LC_{50} は 100 mg/L 超であった (環境省, 2002d; 通商産業省, 1992)。ファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC_{50} は 1,600 mg/L であった (Stahl et al., 1990)。

海水魚及び長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 6-4　*m*-フェニレンジアミンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/生長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Pimephales promelas (ﾌｧｯﾄﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ)	3.1 cm 0.32 g	U.S. EPA 止水	22±1	73-81	6.9-7.9	96時間 LC_{50}	1,600 (n)	Stahl et al., 1990
Oryzias latipes (ﾒﾀﾞｶ)	平均 2.2 cm 0.16 g	OECD 203 GLP 半止水	24±1	56	7.4-8.1	96時間 LC_{50}	>100 (a, n)	環境省, 2002d
	約 0.2 g	JIS 半止水	25±2	100-150	ND	48時間 LC_{50}	>500 (n)	通商産業省, 1992

ND: データなし、(n): 設定濃度、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示

6.1.5　その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、*m*-フェニレンジアミンのその他の水生生物 (両生類) に関する試験報告は得られていない。

6.2　陸生生物に対する影響

6.2.1　微生物に対する毒性

m-フェニレンジアミンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

土壌中に棲む好気性窒素固定菌であるアゾトバクターの増殖に対する *m*-フェニレンジアミンの毒性を調べた試験で、液体培地中でのアゾトバクターの増殖は、*m*-フェニレンジアミン 3 mg/L の存在下で 48 時間まで阻害されなかった (Chung et al., 1997)。

表 6-5　*m*-フェニレンジアミンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 *Azotobacter vinelandii* (好気性窒素固定菌)	32	48 時間 NOEC	増殖阻害	3	Chung et al., 1997

6.2.2　植物に対する毒性

調査した範囲内では、*m*-フェニレンジアミンの植物に関する試験報告は得られていない。

6.2.3　動物に対する毒性

調査した範囲内では、*m*-フェニレンジアミンの動物に関する試験報告は得られていない。

6.3　環境中の生物への影響 (まとめ)

m-フェニレンジアミンの環境中の生物への影響については、生長阻害、遊泳阻害、繁殖、致死などを指標に検討が行われている。

微生物については、大腸菌、シュードモナスの増殖阻害に対する NOEC は、10～10,000 mg/L であり、細菌種によって毒性の強さが異なることが示唆される。

藻類については、セレナストラムの生長阻害試験で生長速度によって算出した 72 時間 EC_{50} は 30 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。同試験での 72 時間 NOEC は 10 mg/L (生長速度) であった。

無脊椎動物では、甲殻類のオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} が 2.0～5.9 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性については、オオミジンコの繁殖試験で 21 日間 NOEC は 0.05～0.20 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性については、メダカに対する 96 時間 LC_{50} は 100 mg/L 超、ファットヘ

ッドミノーに対する 96 時間 LC_{50} は 1,600 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。長期毒性についての試験報告は得られていない。

陸生生物については、土壌細菌のアゾトバクターの増殖は 3 mg/L では 48 時間まで阻害されないことが示されたが、増殖阻害の EC_{50} は算出されていない。

以上から、*m*-フェニレンジアミンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC は、藻類では 10 mg/L、甲殻類では 0.05 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物での最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.05 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

m-フェニレンジアミンの生体内運命の試験結果を表 7-1、動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

a. 吸収

m-フェニレンジアミンがヒトの染毛剤として用いられる場合には、*m*-フェニレンジアミンの吸収経路は経皮経路である。また、*m*-フェニレンジアミンを合成原料として使用する工程中に飛散し、呼吸による吸入暴露も起こりうるが、ヒトの経皮及び吸入暴露による吸収の定量的なデータはない。主に、実験動物を用いた経皮吸収が調べられている。

雄の Wistar ラットの剪毛した背部に、^{14}C-*m*-フェニレンジアミンの 4%溶液 (0.9%生理食塩水中) 1.5 mL を 24 時間閉塞適用し、尿及び糞中、体内の放射能が測定された。*m*-フェニレンジアミンは 24 時間で適用量の 18%が経皮吸収され、その皮膚吸収速度は 28 μ g/cm^2/時であると計算された。一方、4%過酸化水素水に溶解した ^{14}C-*m*-フェニレンジアミンの 4%溶液を適用したところ、24 時間以内に経皮吸収された放射能量は適用放射能の 6.6%であった (Bisgaad and Lam, 1989; Lam and Bisgaad, 1989)。

雄のイヌの腹部に *m*-フェニレンジアミン塩酸塩 (注) 1.5 g を含む染毛剤混合液 25 mL を直接皮膚適用した実験で、適用 2 時間後に *m*-フェニレンジアミンの血中濃度が最大となった。適用 3 時間後に洗浄・除去したところ、その 3 時間後に血中濃度は検出限界以下となった。*m*-フェニレンジアミンによるメトヘモグロビン生成量の時間変化から、適用開始後 6 時間で適用量の 4%が経皮吸収されたと報告されている (Kiese et al., 1968)。

経口投与による *m*-フェニレンジアミンの吸収に関する研究の報告はないが、経口投与による急性毒性、反復投与毒性試験から、経口投与後に体内に吸収されることが間接的に示されている。

(注) *m*-フェニレンジアミン塩酸塩は、白色ないし淡赤色の結晶性固体であり、常温で水に容易に溶解する (Merck, 2001)。

b.　分布

m-フェニレンジアミンの組織分布に関する網羅的な結果報告は得られていないが、限定された組織での DNA 付加体形成の報告がある。^{14}C-*m*-フェニレンジアミン 60 mg (溶媒: 0.9%生理食塩水) を雄 Wistar ラットに皮膚適用した後、放射能が肝臓及び腎臓の DNA 分画から検出された。この結果は、*m*-フェニレンジアミンあるいはその代謝物が肝臓及び腎臓に分布することを示している (Lam and Bisgaad, 1989)。

c.　代謝

m-フェニレンジアミンをラットに皮膚適用した後、血中及び尿中に *N*-アセチル体の *N* -アセチル-1,3-ジアミノベンゼン、*N, N'*-ジアセチル-1,3-ジアミノベンゼン、*N, N'*-ジアセチル-2,4-ジアミノフェノールが検出されたが、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体は見出されなかった (Lam and Bisgaad, 1989)。

一方、ラットの初代培養肝細胞を用いて、*m*-フェニレンジアミンの *in vitro* での代謝を調べたところ、*N* -アセチル体の代謝物に加えて、グルクロン酸抱合体及び未同定の代謝物が検出された (Bisgaad and Lam, 1989)。

以上の結果、ラットの初代培養肝細胞を用いた *in vitro* の代謝実験ではグルクロン酸抱合体が検出されているが、ラットの血中及び尿中にグルクロン酸抱合体が見出されていないので、肝臓で生成したグルクロン酸抱合体は更に代謝されることを示している。

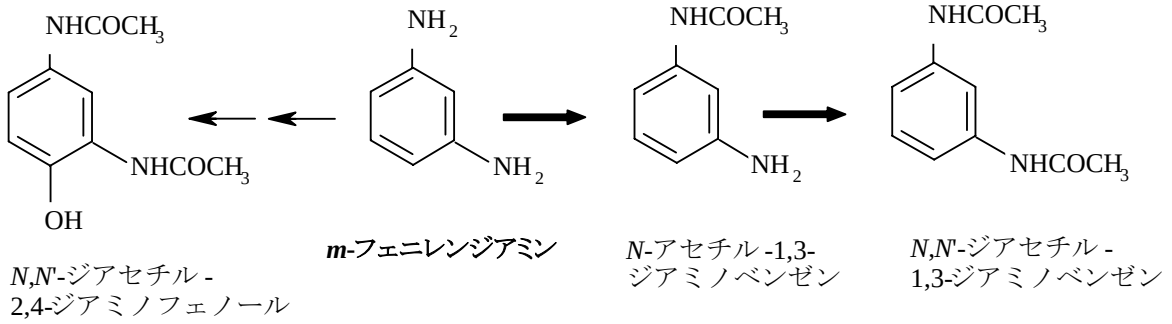


図 7-1　*m*-フェニレンジアミンの代謝経路 (GDCh BUA, 1998a から作成)

d.　排泄

^{14}C-*m*-フェニレンジアミン 60 mg (溶媒: 0.9%生理食塩水) をラットの皮膚に 24 時間閉塞適用し、洗浄した後、尿及び糞中に排泄された放射能が測定された。24 時間で適用量の 18%が経皮吸収され、皮膚表面に 0.92%が吸着していた。2 日間で吸収された放射能の 69%が尿中に、糞中に 6%が検出された。7 日間で吸収された放射能の 80.7%が尿中に、10.0%が糞中に排泄され、残りの 9.3%は体内に留まった (Lam and Bisgaad, 1989)。

また、*m*-フェニレンジアミンは過酸化水素によって酸化されて、発色し、赤色に変色する (3 章参照)。過酸化水素の効果を調べるために、^{14}C-*m*-フェニレンジアミンの 4%過酸化水素水溶

液を皮膚適用した上述と同様な実験で、放射能は 24 時間で適用量の 6.6%が吸収され、皮膚表面に 1.5%が留まった。7 日間で吸収された放射能の 50.9%が尿中に、43.0%が糞中に排泄され、体内残存量は 6.1%であった (Lam and Bisgaad, 1989)。

以上から、*m*-フェニレンジアミンのヒトによる経皮吸収のデータはないが、ラットでは 24 時間閉塞適用で *m*-フェニレンジアミンの適用量の 18%が経皮吸収される。吸収された *m*-フェニレンジアミンは肝臓及び腎臓に分布する。肝臓で代謝され、N-アセチル体を生ずる。*m*-フェニレンジアミンの主な排泄先は尿中であり、少量が糞中に排泄される。

表 7-1　*m*-フェニレンジアミンの生体内運命

生物種	経路	試験条件	結果	文献
ラット Wistar 雄 6 週齢 約 200 g 7 匹/群	経皮	4% ^{14}C- *m*-フェニレンジアミンの生理食塩水溶液又は 4% 過酸化水素 (H_2O_2) 水溶液 (60 mg/匹) を剃毛した背部に 24 時間閉塞適用	<u>吸収</u> *m*-フェニレンジアミン(4%)の生理食塩水溶液における 24 時間皮膚吸収率は 18%、 皮膚吸収速度　28 μg/cm^2/時 (計算値) *m*-フェニレンジアミン(4%)の過酸化水素(4%)水溶液における 24 時間皮膚吸収率は 6.6% <u>分布</u> 適用 24 時間後に、肝臓と腎臓の DNA 分画から ^{14}C を検出。 <u>代謝</u> <u>血中及び尿中に検出</u>: *N*-アセチル-1,3-ジアミノベンゼン、*N,N'*-ジアセチル-1,3-ジアミノベンゼン、*N,N'*-ジアセチル-2,4-ジアミノフェノール <u>排泄</u> 生理食塩水溶液適用後 24 時間で経皮吸収された放射能の 75%が尿及び糞中に排泄。 経皮吸収放射能の 7 日間の排泄量 (%): <u>溶媒　尿　糞　体内</u> 水　80.7　10.0　9.3 H_2O_2　50.9　43.0　6.1	Bisgaad & Lam, 1989; Lam & Bisgaad, 1989
ラット Wistar 雄、250 g	*in vitro*	*m*-フェニレンジアミン 初代培養肝細胞	<u>代謝産物</u>: *N*-アセチル-1,3-ジアミノベンゼン、*N,N'*-ジアセチル-1,3-ジアミノベンゼン、*N,N'*-ジアセチル-2,4-ジアミノフェノール及びグルクロン酸抱合体他	Bisgaad & Lam, 1989
イヌ 雄 8-12 kg 5 匹/群	経皮	*m*-フェニレンジアミン塩酸塩/染毛剤混合液 1.5 g/25 mL を腹部皮膚に 3 時間開放適用	適用後 2 時間で血中濃度が最大となる。適用 3 時間後に洗浄除去。その後、3 時間で血中から消失。	Kiese et al., 1968

7.2　疫学調査及び事例

m-フェニレンジアミンの疫学調査及び事例を表 7-2 に示す。

20 世紀初頭、*m*-フェニレンジアミンは下痢止め薬として用いられ、成人に対して 50～300 mg/回、子供に対して 10～30 mg/回が処方されたが、褐色尿以外の目立った副作用はなかった (Boye, 1905)。

旧ソ連の *m*-フェニレンジアミン製造工場で、30～50 歳代の労働者 112 人 (男性 68 人、女性 44 人) が、1～2 mg/m^3 の *m*-フェニレンジアミンに 5～10 年間暴露された。そのうちの 15 人が排尿障害を訴えた。*m*-フェニレンジアミンを用いたスクラッチテストで、112 人中 9 人がアレルギー陽性反応を示した。陽性反応を示した人の膀胱内視鏡検査で膀胱三角部及び頚部に粘膜の水腫、ポリープ性腫脹が観察され、9 人とも好酸球尿症と診断された。また、尿中に 0.003～0.40 mg/L の *m*-フェニレンジアミンが検出された (Orlov, 1974)。

m-フェニレンジアミンを主成分とするアミン類に暴露された化学工場労働者男性 2 人が全身性硬化症を患ったという報告がある。2 人は米国のレーヨン製造工場の同じ施設で作業に従事し、2 人の勤務期間中に同一施設で作業勤務した労働者は他に 20 人、合わせて 22 人だけであった。発症した 2 人のうち、1 人 (39 歳) は主に *m*-フェニレンジアミンの輸送作業に 3 年間従事していた。その間、3 回の流出事故と 1 回の吸入暴露事故にあった。診察の結果、両手の腫脹、両手、前腕外側の皮膚肥厚及び色素沈着、胸部 X 線検査で軽度の炎症を伴う肺線維症が認められた。もう 1 人 (59 歳) は同じ化学会社で 29 年間化学物質取扱い作業に関わっており、その間、*m*-フェニレンジアミンを主成分とするアミン類等の化学物質に暴露された。その後現場監督として同じアミン類と新たに四塩化ケイ素に暴露された。通算して 32 年目に胸やけを伴う逆流性食道炎を発病し、その 1 か月後に両手の腫脹と発赤を生じた。さらに、7 か月後に呼吸困難と足の浮腫が始まった。これらの所見から、全身性硬化症と診断された。著者らは、当該工場施設では *m*-フェニレンジアミンが共通して最も多く使われたという患者の化学物質の暴露状況から、*m*-フェニレンジアミン暴露が主な発病原因と推測している (Owens and Medsger, 1988)。

染毛剤を用いて湿疹を患った日本人女性患者 19 人に対して、*m*-フェニレンジアミンのパッチテストを行ったところ、濃度 0.1%適用では 21%が、1%適用では 53%の人が陽性反応を示した (Ishihara et al., 1985)。

以上から、ヒトが *m*-フェニレンジアミンに長期間暴露されると、排尿障害、好酸球尿症を生じ、全身性硬化症を生ずる可能性がある。また、*m*-フェニレンジアミンを含む染毛剤の使用でアレルギー性接触皮膚炎を起こす可能性が示唆されている。

表 7-2　*m*-フェニレンジアミンの疫学調査及び事例

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結　果	文　献
m-フェニレンジアミン製造工場労働者 112 人 30-50 歳代	5-10 年間 1-2 mg/m^3	排尿障害の訴え　15 人(13.4%) アレルギー性陽性反応　9 人(8%): 膀胱内視鏡検査で、膀胱粘膜の水腫、ポリープ状腫脹 9 人が好酸球尿症と診断 尿中 *m*-フェニレンジアミン濃度: 0.003-0.40 mg/L	Orlov, 1974
アミン製造工場労働者 2 人 (39 歳、59 歳)	39 歳の労働者: 3 年間に 3 回の流出事故と 1 回の吸入暴露 59 歳の労働者: 29 年間化学物質取扱い作業中、*m*-フェニレンジアミンを主成分とするアミン類等の化学物質に暴露	39 歳の労働者: 診察の結果、両手の腫脹、両手、前腕外側の皮膚肥厚及び色素沈着、胸部 X 線検査で軽度の炎症を伴う肺線維症 59 歳の労働者: 通算して 32 年目に胸やけを伴う逆流性食道炎を発病し、その 1 か月後に両手の腫脹と発赤を生じた。さらに、7 か月後に呼吸困難と足の浮腫 2 人の診断結果: 全身性硬化症に罹患	Owens & Medsger, 1988
染毛剤使用による湿疹女性患者 (19 人)	染毛剤使用	*m*-フェニレンジアミンのパッチテストの結果、0.1%適用で患者の 21%が、1%適用で 53%が陽性反応	Ishihara et al., 1985

7.3　実験動物に対する毒性

7.3.1　急性毒性

m-フェニレンジアミンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3 に示す。

m-フェニレンジアミンのラットに対する経口投与による LD_{50} は、204～650 mg/kg であり (Burnette et al., 1977; Marhold, 1986)、経皮適用の LD_{50} は 1,100 mg/kg であった (Bayer, 1979)。*m*-フェニレンジアミン塩酸塩の経口投与の LD_{50} は、マウスでは 100～200 mg/kg、ラットでは 400～800 mg/kg であった (Eastman Kodak, 1968)。

m-フェニレンジアミンの経口投与による急性影響として、ラットではけいれん、消化管の炎症 (Scientific Associates, 1961)、ウサギでは消化管の炎症、肝臓の変色 (Scientific Associates, 1961)、ネコではチアノーゼ、食欲不振、呼吸障害、鎮静、けいれん、メトヘモグロビンの生成 (Loser and Schmidt, 1984)、イヌでは経皮投与でメトヘモグロビンの生成がみられた (Kiese et al., 1968)。

雄のネコに 0、10、25 mg/kg の *m*-フェニレンジアミンを経口投与した試験で、10 mg/kg 以上で血中メトヘモグロビン濃度が上昇し、7 時間後に最大となった。ヘモグロビン量に対するメトヘモグロビン量の割合は、10 mg/kg 投与で 22%、25 mg/kg で 34%であった (Loser and Schmidt, 1984)。

また、*m*-フェニレンジアミン塩酸塩投与による主な変化は、経口投与されたマウス、ラットではチアノーゼであった (Eastman Kodak, 1968)。

表 7-3　*m*-フェニレンジアミンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット
経口 LD_{50} (mg/kg)	100-200 (*m*-フェニレンジアミン二塩酸)	204-650 400-800 (*m*-フェニレンジアミン二塩酸)
吸入 LC_{50} (mg/m^3)	ND	ND
経皮 LD_{50} (mg/kg)	ND	1,100
皮下 LD_{50} (mg/kg)	90 120 (*m*-フェニレンジアミン二塩酸)	152
腹腔内 LD_{50} (mg/kg)	50-100 (*m*-フェニレンジアミン二塩酸)	283 200-325 (*m*-フェニレンジアミン二塩酸)

ND: データなし

7.3.2　刺激性及び腐食性

m-フェニレンジアミン 500 mg/匹をウサギの耳介に 24 時間閉塞適用した試験で、刺激性を示さなかった (Thyssen, 1979)。また、ウサギの無傷及び有傷皮膚に 2.5%水溶液を適用した皮膚刺激性試験で、皮膚反応が認められなかった (Kemper and Lupke, 1981)。適用量は不明だが、無傷、有傷皮膚への皮膚刺激性試験で、軽微な紅斑と浮腫を生じ、24 時間後に回復するなど軽微な刺激性を示したという報告もある (Scientific Associates, 1961)。

Hartley モルモットに 0.1～10%の *m*-フェニレンジアミン/白色ワセリン混合物を 48 時間閉塞皮膚適用した皮膚刺激性試験で、0.1～5%で変化はなかったが、10%適用で 44% (4/9 匹) に皮膚刺激反応が認められた (Ishihara et al., 1985)。

ウサギの眼に 2.5%水溶液を 10 秒間適用した眼刺激性試験で、刺激反応は認められなかった (Kemper and Lupke, 1981) が、20%水溶液を 0.1 mL (20 mg 相当) 点眼した試験で、結膜の発赤と角膜の混濁が認められ、7 日以内に回復した (Scientific Associates, 1961)。しかし、50 mg を適用した試験では、角膜の混濁を示し、7 日以内には回復しなかった (Thyssen, 1979)。

以上の結果、*m*-フェニレンジアミンはウサギ、モルモットに対して軽度の皮膚一次刺激性を示し、ウサギに眼刺激性を示した。

7.3.3　感作性

m-フェニレンジアミンの皮膚感作性試験が雌雄の Hartley モルモットに対して行われた。フロイントの完全アジュバンド 0.2 mL をモルモットの後肢の足のうらに注射し、0.18 mM (0.002%) *m*-フェニレンジアミン水溶液 0.5 mL (0.01 mg) を剪毛した肩部皮膚に隔日で 3 回開放適用して感作、又は *m*-フェニレンジアミン/アジュバンド (1:1) のエマルジョンを足裏に 1 回注射して感作した。皮膚適用又は注射終了後、12 日目に 0.09 mM (0.001%) *m*-フェニレンジアミン 10 μL を腰部に皮膚適用して惹起した。その結果、24、48 時間後の皮膚反応はいずれも陰性であった (Dossou et al., 1985)。

一方、1% *m*-フェニレンジアミン/白色ワセリン混合物 (*m*-フェニレンジアミン 50 mg 相当) をモルモットの頸部皮膚に 48 時間閉塞適用し、週 3 回、2 週間繰り返して感作した。その 2 週間後に 0.1%及び 1% *m*-フェニレンジアミン/白色ワセリン混合物をモルモットの腹側部皮膚に 48 時間閉塞適用して惹起した結果、24、48 時間後の皮膚反応は 0.1%適用では認められなかったが、1%適用では 10%の動物に認められた (Ishihara et al., 1985)。

以上の結果から、*m*-フェニレンジアミンは高用量でモルモットに対して皮膚感作性を示す。

7.3.4　反復投与毒性

m-フェニレンジアミン及びその塩酸塩の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-4 に示す。

a.　*m*-フェニレンジアミン

B6C3F$_1$ マウスの雌雄に *m*-フェニレンジアミンの 0、0.02、0.04% (雄: 0、19.8、38.2 mg/kg/日; 雌: 0、23.0、41.8 mg/kg/日相当) を 78 週間飲水投与した。0.02%以上の群で、雌雄ともに摂水量は減少し、雌に体重増加抑制及び肝臓及び脾臓の相対重量増加が観察された。0.04%群では、雌雄の皮膚、肝臓、脾臓、腎臓、骨髄が暗色化した。これらの器官･組織に褐色色素を貪食したマクロファージの出現が認められた。また、雄に体重増加抑制及び脾臓の相対重量の増加がみられた (Amo et al., 1988)。本評価書では、最低用量の 0.02%で有害性影響が認められるので、この試験での LOAEL は 0.02%（19.8 mg/kg/日相当）であると判断する。

SD (Him: OFA) ラットの雌雄に *m*-フェニレンジアミンの 0、10、30、100 mg/kg/日を 4 週間飲水投与した予備試験で、30 mg/kg/日以上の群で鎮静が、100 mg/kg/日群で体重増加の抑制がみられた。本試験では雌雄 (20 匹/群) に 0、2、6、18 mg/kg/日を 13 週間飲水投与した。その結果、すべての投与群で血液学的変化は認められなかったが、18 mg/kg/日群の雌雄に肝臓の絶対重量の増加及び肝細胞の核濃縮頻度の高値が、雌には腎臓の相対重量増加が認められた (Hofer and Hruby, 1983)。本評価書では、18 mg/kg/日で肝臓、腎臓に影響が認められるので、この試験での NOAEL は 6 mg/kg/日であると判断する。

C57BL/6 マウスの雌雄に 0、1.1、5.7 mg/匹/回 (0、57、285 mg/kg/日相当: GDCh BUA 換算) の *m*-フェニレンジアミンを 1 回/日、5 日/週の頻度で剃毛した背部皮膚に 2 週間皮膚適用した試験で、5.7 mg/匹/回群に、鎮静、脱水症状、褐色尿、死亡が観察された。剖検により肝臓及び腎臓の腫脹と退色がみられ、病理組織学的に肝臓の脂肪変性が認められた (Holland et al., 1978)。したがって、NOAEL は 1.1 mg/匹/回 (57 mg/kg/日相当) であると考えられるが、この結果は未公表データであり、信頼性が確認できないため、本評価書では NOAEL と判断しない。

C57BL/6 マウスの雌雄 (20 匹/群) に 0、0.4、2%溶液 (溶媒: アセトン) 50 μL/回 (0、10、50 mg/kg/日相当: GDCh BUA 換算) を 1 回/日、3 日/週の頻度で 2 年間経皮投与した試験において、一般状態に変化は認められなかったが、雄では用量に依存して死亡率が増加した (Holland et al., 1979)。しかし、雌の死亡率に用量依存性が認められないことに加えて、雌雄の死因の推定についての記載がないので、この結果は評価できないと考える。

Wistar ラット (雌雄不詳、5 匹/群) に *m*-フェニレンジアミン 0、9 mg/kg/日 (LD$_{50}$ の 1/10 に相当) を隔日に 17 か月間皮下投与した試験で、9 mg/kg/日群では体重増加の抑制 (投与 9 か月目以降)、赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少がみられた。病理学的検査で、肝臓には小葉中心静脈のうっ血、グリソン鞘の細胞浸潤、小葉中心性肝細胞内脂肪滴の増加、クッパー細胞内色素顆粒の増加、脾臓には静脈洞の血液量増加、ヘモジデリン及び色素の沈着、腎臓には軽度なうっ血、糸球体の腫脹、尿細管腔内の硝子円柱、肺には気管支と血管周囲の細胞浸潤、間質組織増殖、肺胞の拡張が認められた (Saruta et al., 1962)。

雌雄の SD ラットに 0、8.33、25 mg/kg/日の *m*-フェニレンジアミンを週 1 日、2 年間皮下投与した結果、8.33 mg/kg/日以上の群で体重増加の抑制、肝細胞の壊死がみられた (Steinhoff and Dycka, 1981)。

b. *m*-フェニレンジアミン塩酸塩

ICR マウスの雌雄に *m*-フェニレンジアミン塩酸塩 0、0.2、0.4% (0、300、600 mg/kg/日: GDCh BUA 換算) を含む飼料を 18 か月間経口投与した試験で、0.2%以上の群で死亡の増加、0.4%群で体重増加抑制が認められた (GDCh BUA, 1995; Sontag, 1981)。しかし、最低用量を含む 0.2%以上の群で死亡が増加していることから、N(L)OAEL を求める試験結果は得られていないと考える。

SD ラットの雄に *m*-フェニレンジアミン塩酸塩 0、0.1、0.2% (0、75、150 mg/kg/日相当: GDCh BUA 換算) の 18 か月間混餌投与した試験で、0.2%群においても、死亡率、一般状態に変化が認められなかった (GDCh BUA, 1995; Sontag, 1981)。この試験では最高用量の 0.2% (150 mg/kg/日) まで影響は認められていないので、NOAEL は求められていないと判断する。

Wistar ラットに *m*-フェニレンジアミン塩酸塩の 0、24 mg/kg/日 (LD_{50} の 1/5 に相当) を隔日に 5 か月間皮下投与した試験で、24 mg/kg/日群で体重増加抑制、ヘモグロビン濃度及び赤血球・白血球数の減少がみられ、脾臓には静脈洞の血液量増加、ヘモジデリン及び色素の沈着、腎臓には軽度なうっ血、糸球体の腫脹、尿細管腔内の硝子円柱、肺には気管支と血管周囲の細胞浸潤、間質組織増殖、肺胞の拡張が観察された (Saruta et al., 1962)。

以上の結果、*m*-フェニレンジアミンの反復投与による主な標的器官は肝臓、腎臓及び血液系である。*m*-フェニレンジアミンは、経口投与によって、マウス及びラットに体重増加抑制、肝臓の重量増加を、経皮投与によって、マウスに肝臓及び腎臓に腫脹と退色、肝臓の脂肪変性を生ずる。皮下投与によって、ラットに体重増加抑制、赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少、肝臓の小葉中心性肝細胞内脂肪滴の増加、腎臓に軽度なうっ血、糸球体の腫脹を生ずる。経口投与の N(L)OAEL に関して、マウスでは LOAEL が 78 週間投与で 19.8 mg/kg/日 (Amo et al., 1988)、ラットでは NOAEL は 13 週間投与の 6 mg/kg/日である (Hofer and Hruby, 1983)。経皮投与の NOAEL に関して、試験結果は未公表データであり、信頼性が確認できないため、NOAEL を設定しない。また、*m*-フェニレンジアミン塩酸塩の経口投与において、ラットに対して最高用量の 0.2% (150 mg/kg/日) まで影響は認められていないので、NOAEL は求められていない (Sontag, 1981)。したがって、*m*-フェニレンジアミン塩酸塩の反復投与毒性はラットに対して *m*-フェニレンジアミンより弱いことを示唆している。

表 7-4　*m*-フェニレンジアミン及びその塩酸塩の反復投与毒性試験結果

動物種等	投与経路	投与期間	投与量	結　果	文献
***m*-フェニレンジアミン**					
マウス B6C3F$_1$ 雌雄 6 週齢 50-59 匹/群	経口 (飲水)	78 週間	0、0.02、0.04% (雄: 0、19.8、38.2 mg/kg/日; 雌: 0、23.0、41.8 mg/kg/日相当)	0.02%以上: 雌雄: 摂水量の減少 雌: 体重増加抑制、肝臓及び脾臓の相対重量増加 0.04%: 雌雄: 皮膚、肝臓、脾臓、腎臓、骨髄の暗色化と褐色色素を貪食したマクロファージの出現 雄: 体重増加抑制、脾臓の相対重量増加 LOAEL: 0.02% (19.8 mg/kg/日相当) （本評価書の判断）	Amo et al., 1988
ラット SD (Him: OFA) 雌雄 20 匹/群 (13 週間試験)	経口 (飲水)	4 週間	0、10、30、100 mg/kg/日	30 mg/kg/日以上: 雌雄: 鎮静 100 mg/kg/日: 雌雄: 体重増加抑制	Hofer & Hruby, 1983
		13 週間	0、2、6、18 mg/kg/日	18 mg/kg/日: 雌雄: 肝臓の絶対重量増加、核濃縮頻度の高値 雌: 腎臓の相対重量増加 NOAEL: 6 mg/kg/日 （本評価書の判断）	
マウス C57BL/6 雌雄 10-12 週齢 10 匹/群	経皮	2 週間 (1 回/日、5 日/週)	0、1.1、5.7 mg/匹/日 (0、57、285 mg/kg/日相当 [1)])	5.7 mg/匹/日: 鎮静、脱水、褐色尿、死亡、 肝臓及び腎臓の腫脹と退色、肝臓の脂肪変性	GDCh BUA, 1995; Holland et al., 1978
マウス C57BL/6 雌雄 10-12 週齢 20 匹/群	経皮	2 年間 (1 回/日、3 日/週)	0、0.4、2%溶液 (溶媒: アセトン) 50 μL/回 (0、10、50 mg/kg/日相当 [1)])	死亡率の変化を除いて、一般状態など対照群と差なし 用量 (mg/匹/回) / 死亡率 (%) 雄 / 雌 0 / 0 / 25 0.2 / 10 / 35 1 / 35 / 10	GDCh BUA, 1995; Holland et al., 1979

動物種等	投与経路	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雌雄不詳 5 匹/群	皮下	17 か月間 (隔日)	0、9 mg/kg/日	9 mg/kg/日: 体重増加抑制、赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少 肝臓: 小葉中心静脈のうっ血、グリソン鞘の細胞浸潤、小葉中心性肝細胞内脂肪滴の増加、クッパー細胞内色素顆粒の増加 脾臓: 静脈洞の血液量増加及びヘモジデリンと色素沈着 腎臓: 軽度なうっ血、糸球体の腫脹、尿細管腔内の硝子円柱 肺: 気管支と血管周囲の細胞浸潤、間質組織増殖、肺胞拡張	Saruta et al., 1962
ラット SD 雌雄 30 匹/群	皮下	2 年間 (1 日/週)	0、8.33、25 mg/kg/日	8.33 mg/kg/日以上: 体重増加抑制、肝細胞壊死	Steinhoff & Dycka, 1981
***m*-フェニレンジアミン塩酸塩**					
マウス ICR 雌雄 25 匹/群	経口 (混餌)	18 か月間	塩酸塩 0、0.2、0.4% (0、300、600 mg/kg/日相当 [1)])	0.2%以上: 死亡の増加 0.4%: 体重増加抑制	GDCh BUA, 1995; Sontag, 1981
ラット SD 雄 25 匹/群	経口 (混餌)	18 か月間	塩酸塩 0、0.1、0.2% (0、75、150 mg/kg/日相当 [1)])	0.1%以上: 死亡率、一般状態に対照群と差なし	GDCh BUA, 1995; Sontag, 1981
ラット Wistar 雌雄不詳 5 匹/群	皮下	5 か月間 (隔日)	塩酸塩 0、24 mg/kg/日	24 mg/kg/日: 体重増加抑制、ヘモグロビン濃度及び赤血球・白血球数の減少 脾臓: 静脈洞の血液量増加及びヘモジデリンと色素沈着 腎臓:軽度なうっ血、糸球体の腫脹、尿細管腔内の硝子円柱 肺: 気管支と血管周囲の細胞浸潤、間質組織増殖、肺胞拡張	Saruta et al., 1962

1) GDCh BUA (1995) による換算値を示す.

7.3.5 生殖・発生毒性

m-フェニレンジアミンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-5 に示す。

SD (Him:OFA) ラット (25 匹/群) の妊娠 6～15 日目に *m*-フェニレンジアミン 0、10、30、90 mg/kg/日を飲水投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した発生毒性試験で、30 mg/kg/日以上の群では

母動物に摂餌量減少、体重増加抑制が認められた。90 mg/kg/日群では母動物に胎盤重量の減少や死亡率増加、胎児に死亡率増加、体重低値、骨化遅延及び胸骨骨化中心数の減少が認められた。この結果から、著者らは、マウスの報告例 (Frohberg and Oettel, 1966) を引用して、*m*-フェニレンジアミンは胎児毒性を示すが、この胎児毒性は母動物からの栄養供給不足に起因すると考察している (Hruby et al., 1983)。しかし、著者らは、ラットにおいて母動物毒性があるから発生毒性ではないという実験的証拠を示していない。この母動物毒性と発生毒性の関係については有無の両方の報告があり、一概に結論できないという見解が示されている (Hood and Miller)。したがって、本評価書では、胎児毒性が母動物毒性に起因するといった確証がないことを考慮し、骨化遅延及び胸骨骨化中心数の減少の変異に加えて胎児死亡率の増加、体重の低値をも生じていることをもって、*m*-フェニレンジアミンは発生毒性を有すると判断し、ラットにおける発生毒性の NOAEL は 30 mg/kg/日であると考える。

SD ラットの妊娠 6～15 日目に *m*-フェニレンジアミンのプロピレングリコール溶液 0、45、90、180 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した発生毒性試験で、180 mg/kg/日投与群の母動物に体重増加抑制が認められたが、いずれの投与群においても、胎児死亡率、胎児の体重及び性比、胎児の外表、内部器官、骨格異常出現率に対照群と比べて有意差はなかった (Picciano et al., 1983)。

以上の結果、*m*-フェニレンジアミンは、ラットに対して催奇形性を示さないが、母動物毒性がみられる用量で胎児への影響を生ずる (Hruby et al., 1983)。30 mg/kg/日以上で母動物に摂餌量減少、体重増加抑制、90 mg/kg/日で胎盤重量の減少や死亡率増加を生ずるとともに、児動物に対して胎児の死亡率増加、体重低値、骨化遅延の発生毒性を示す。したがって、ラットにおける母動物毒性の NOAEL は 10 mg/kg/日、発生毒性の NOAEL は 30 mg/kg/日である。

表 7-5　*m*-フェニレンジアミンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット SD (Him:OFA) 妊娠雌 25 匹/群	経口 (飲水)	妊娠 6-15 日目 20 日目に帝王切開	0、10、30、90 mg/kg/日	<u>母動物</u> 30 mg/kg/日以上: 摂餌量減少、体重増加抑制 90 mg/kg/日: 胎盤重量の減少、死亡率増加 <u>児動物</u> 90 mg/kg/日: 胎児の死亡率増加、体重低値、骨化遅延、胸骨骨化中心数の減少 NOAEL (母動物毒性): 10 mg/kg/日 NOAEL (発生毒性): 30 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Hruby et al., 1983

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット SD 妊娠雌 7-9 匹/群	経口 (強制)	妊娠 6-15 日目 20 日目に帝王切開	溶媒: プロピレングリコール 0、45、90、180 mg/kg/日	母動物 180 mg/kg/日: 体重増加抑制 児動物 45 mg/kg/日以上: 胎児の体重及び性比、外表･内部器官･骨格異常に有意差なし	Picciano et al., 1983

7.3.6 遺伝毒性

m-フェニレンジアミンの遺伝毒性試験結果を表 7-6 に示す。

a. *in vitro* 試験

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で、S9 無添加条件下で陰性であったが、S9 添加条件下では陽性となった (Ames et al., 1975; Assmann et al., 1997; Shahin et al., 1985)。他に、S9 無添加でも弱い陽性を示したという報告もある (Picciano et al., 1983)。

マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験では S9 無添加で陽性であったが (Palmer et al., 1977)、酵母の遺伝子組換え試験では S9 添加の有無に関わらず陰性であった (Mayer and Goin, 1980)。

染色体異常試験で、チャイニーズハムスター肺線維芽 CHL 細胞 (CHL 細胞) では S9 添加の有無に関わらず陽性であったが、チャイニーズハムスター卵巣線維芽 CHO 細胞 (CHO 細胞) では無添加で陽性、S9 添加で陰性であった (Sofuni et al., 1990)。CHL 細胞を用いた小核試験では、S9 添加の有無に関わらず陽性であったが (Matsushima et al., 1999)、ラット肝臓の初代培養細胞の不定期 DNA 合成試験では S9 無添加で陰性であった (Yoshimi et al., 1988)。

m-フェニレンジアミンの DNA 損傷が、変異原性と発がん性を示す 4-メトキシ- *m*-フェニレンジアミンと比較して調べられた。ヒトがん遺伝子 c-Ha-*ras*-1 あるいは p53 がん抑制遺伝子の DNA 断片を用いて、$CuCl_2$ 20 μM 存在下 37℃、2 時間処理で DNA 切断を調べたところ、4-メトキシ- *m*-フェニレンジアミンは 50～500 μM で部位特異的に切断したが、*m*-フェニレンジアミンは DNA を切断しなかった。また、児ウシ胸腺 DNA を用いて、酸化的 DNA 損傷を示す 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OH-dG) の生成を DNA 切断実験と同じ条件下で比較したところ、4-メトキシ- *m*-フェニレンジアミンは 8-OH-dG を生成したが、*m*-フェニレンジアミンは 8-OH-dG を生成せず、酸化的 DNA 損傷を示さなかった。この DNA 損傷の有無が両物質の発がん性の有無に関与しているのであろうと、著者らは考察している (Chen et al., 1998)。

b. *in vivo* 試験

Holzman ラットの雄に純度 99%以上の *m*-フェニレンジアミン水溶液を 0、25、50、100 mg/kg/日の用量で週 3 日、10 週間腹腔内投与した優性致死試験で、陰性であった (Sheu and Green, 1979)。

雄の C57BL/6J×DBA/2 (B6D2F1) マウスに *m*-フェニレンジアミン 0、50、100 mg/kg を腹腔内投与し、2 時間～12 日間後に生殖細胞での不定期 DNA 合成を調べた試験で、陰性であった

(Tanaka and Katoh, 1979)。

c. その他の研究

尿中に検出される *m*-フェニレンジアミン代謝産物の変異原性が、ネズミチフス菌 TA98 を用いた復帰突然変異試験で調べられた。*m*-フェニレンジアミンを経皮投与されたラットの尿は、S9 添加された場合に変異原性を示した (Clemmensen and Lam, 1984)。尿から分画された *N*,*N*'-ジアセチル-1,3-ジアミノベンゼンは S9 無添加で変異原性を示したが、*N*-アセチル-1,3-ジアミノベンゼン、*N*,*N*'-ジアセチル-2,4-ジアミノフェノールは示さなかった (Clemmensen et al., 1985)。

m-フェニレンジアミンの過酸化水素水による酸化処理の効果が調べられた。過酸化水素水処理した後、S9 を添加するとネズミチフス菌 TA98 の復帰変異率が上昇した。高い変異原性をもつ *m*-フェニレンジアミンの酸化物は 2,7-ジアミノフェナジンであると同定された (Watanabe et al., 1989)。

m-フェニレンジアミンを廃棄処分する際のオゾン処理の安全性を確かめるために、*m*-フェニレンジアミンのオゾン処理物の変異原性が調べられた。*m*-フェニレンジアミン水溶液 (溶媒: 0.01M リン酸緩衝液、pH10.7) にオゾンを 20 分間通気した後、7 種の反応生成物が分画された。ネズミチフス菌 TA98 株を用いて、各画分による復帰突然変異が調べられ、そのうちの 1 画分に強い変異原性が検出された。その生成物は、2-アミノ-5-[(3-アミノフェニル)アミノ]-4-[(3-アミノフェニル)イミノ]-2,5-シクロヘキサジエン-1-オン (PDT-1) であると同定された。この PDT-1 に S9 を添加すると、変異原性を失った。*m*-フェニレンジアミンのオゾン処理は変異原性物質を生ずることを示している (Kami et al., 2000)。

以上の結果、*m*-フェニレンジアミンは、*in vitro* では突然変異、染色体異常及び小核試験で陽性を示すが、*in vivo* では優性致死及び不定期 DNA 試験で陰性である。したがって、現時点で得られたデータからは *m*-フェニレンジアミンの遺伝毒性の有無は判断できない。

表 7-6　*m*-フェニレンジアミンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 1)	文献
in vitro	復帰突然変異試験		プレインキュベーション法	最低　最高	-S9　+S9	Ames et al., 1975
		ネズミチフス菌 TA1538		10-100 μg/plate	－　＋	
		ネズミチフス菌 TA97 TA1537 TA1538	プレインキュベーション法	50-500 μg/plate	ND　＋ ND　＋ ND　＋	Shahin et al., 1985
		ネズミチフス菌 TA98 TA100	プレインキュベーション法	68-1,078 μg/plate	－　＋ －　－	Assmann et al., 1997
		ネズミチフス菌 TA98 TA1538	プレインキュベーション法	20-1,000 μg/plate	＋　＋ ＋　－	Picciano et al., 1983
	前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y/tk+	プレインキュベーション法	25-100 μg/mL	＋　ND	Palmer et al., 1977
	染色体異常試験	CHL 細胞 2) CHO 細胞 3)	インキュベーション法	15-250 246.5-5,000 μg/mL	＋　＋ ＋　－	Sofuni et al., 1990
		CHL 細胞	インキュベーション法	4-16 μg/mL	＋　ND	Matsushima et al., 1999
	遺伝子組換え試験	酵母 *Saccaromyces cerevisiae D3*	プレインキュベーション法	500 μg/mL	－　－	Mayer & Goin, 1980
	小核試験	CHL 細胞	インキュベーション法	4-16 16-1,000 μg/mL	＋　ND ND　＋	Matsushima et al., 1999
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	インキュベーション法	0.1-10 μg/mL	－　ND	Yoshimi et al., 1988
	DNA 切断試験	ヒトがん原遺伝子 c-Ha-*ras*-1 あるいは p53 がん抑制遺伝子の DNA 断片	20 μM $CuCl_2$ 存在下 37℃、2 時間反応	50-500 μM (5.4-54 μg/mL)	－　ND	Chen et al., 1998
	酸化的 DNA 損傷試験	児ウシ胸腺 DNA 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンの生成の有無で判定	20 μM $CuCl_2$ 存在下 37℃、2 時間反応	50-500 μM (5.4-54 μg/mL)	－　ND	
in vivo	優性致死試験	ラット Holzman	腹腔内 3 日/週、10 週間	0、25、50、100 mg/kg/日	－	Sheu & Green, 1979
	不定期 DNA 合成試験	マウス C57BL/6J× DBA/2 雄、生殖細胞	腹腔内 2 時間-12 日間	0、50、100 mg/kg	－	Tanaka & Katoh, 1979

1) ＋: 陽性、 －: 陰性、ND: データなし
2) CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽 CHL 細胞、
3) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽 CHO 細胞

7.3.7　発がん性

m-フェニレンジアミン及びその塩酸塩の実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-7 に示す。

B6C3F$_1$ マウスの雌雄に *m*-フェニレンジアミン 0、0.02、0.04% (雄: 0、19.8、38.2 mg/kg/日; 雌: 0、23.0、41.8 mg/kg/日相当) を含む水を 78 週間飲水投与し、83～85 週目に病理組織学的検査を行った。肝細胞腫瘍、悪性リンパ腫、肺腺腫などの腫瘍が対照群を含むすべての投与群に観察されたが、投与に関連した有意な発生率の増加は認められなかった。反対に肝細胞腫瘍発生率の有意な減少が 0.02、0.04%投与群の雌雄に、また肺腺腫の発生率の減少が 0.04%群の雄に認められた (Amo et al., 1988)。

ICR マウスの雌雄に *m*-フェニレンジアミン塩酸塩 0、0.2、0.4% (0、300、600 mg/kg/日相当: GDCh BUA 換算) を含む飼料を 18 か月間経口投与し、21 か月目に剖検を行った試験 (米国国立がん研究所委託試験) で、すべての投与群で腫瘍の増加は認められなかったと報告されているが、詳細なデータは示されていない (Sontag, 1981; Weisburger et al., 1978)。

SD ラットの雄に *m*-フェニレンジアミン塩酸塩 0、0.1、0.2% (0、75、150 mg/kg/日相当:GDCh BUA 換算) を含む飼料を 18 か月間経口投与し、24 か月目に剖検した試験 (米国国立がん研究所委託試験) で、すべての投与群で腫瘍の増加は認められなかったと報告されているが、詳細なデータは示されていない (Sontag, 1981; Weisburger et al., 1978)。

C57BL/6 マウスの雌雄の剃毛した背部に *m*-フェニレンジアミン 0、0.4、2%を含むアセトン溶液 50 μL (0、0.6、3 mg/週相当: 0、10、50 mg/kg/日相当: GDCh BUA 換算) を 3 回/週の頻度で 2 年間皮膚適用した。死亡率は、雄で用量に依存して 0、10、35%と増加したが、雌では 25、35、10%と用量に依存せず、高い死亡率を示した。病理組織学観察の結果、雌雄ともに表皮、肺、肝臓、腎臓、膀胱及び卵巣などに腫瘍発生率の増加は認められなかった (Holland et al., 1979)。

Wistar ラットの背部皮下に *m*-フェニレンジアミン水溶液 0、9 mg (17 か月間)、18 mg (5 か月間)/kg/日を隔日に投与した試験で、投与 11 か月目に 9 mg/kg/日群に注射部位の皮下に線維肉腫が 1 匹 (5 匹中) に生じたが、18 mg/kg/日群には生じなかった。同様に、*m*-フェニレンジアミン塩酸塩水溶液 0、12 mg (17 か月間)、24 mg (5 か月間)/kg/日を隔日に皮下投与した試験で、高用量の 24 mg/kg/日群に注射部位の皮下に線維肉腫が 1 匹 (5 匹中) 観察された (Saruta et al., 1962)。この試験では動物数が 1 群 5 匹と少なく、試験系も不完全なことから発がん性試験として評価できない。

SD ラットの雌雄に *m*-フェニレンジアミン 0、8.33、25 mg/kg/日を 1 日/週で 2 年間皮下投与した試験で、8.33 mg/kg/日以上の群に雌雄の注射部位に限局された腫瘍が認められた。しかし、老齢期の対照群でも生じており、*m*-フェニレンジアミンによる腫瘍発生であるとはみなしがたいと、著者らは考察している (Steinhoff and Dycka, 1981)。

m-フェニレンジアミンのプロモーション作用を調べるために、ジエチルニトロソアミンで前処理した雄の F344 ラットに、*m*-フェニレンジアミンを 0、1,000 ppm (67 mg/kg/日相当: GDCh BUA 換算) で 6 週間混餌投与した二段階発がん性試験において、対照群と比べて肝臓の前がん病巣の増加は観察されなかった (Ito et al., 1988)。

以上の結果から、*m*-フェニレンジアミンは、実験動物に対して発がん性及び発がんプロモーション作用を示さないと考える。

m-フェニレンジアミンの国際機関等での発がん性評価を表 7-8 に示す。

IARC は、*m*-フェニレンジアミンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質)、ACGIH は A4 (ヒトに対して発がん性が分類できない物質) に分類している (ACGIH, 2005; IARC, 2005; U.S. EPA, 2005; U.S. NTP, 2005; 日本産業衛生学会, 2005)。

表 7-7　*m*-フェニレンジアミン及びその塩酸塩の発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F$_1$ 雌雄 50-59 匹/群	飲水	78 週間	0、0.02、0.04% (雄: 0、19.8、38.2 mg/kg/日; 雌: 0、23.0、41.8 mg/kg/日相当)	83-85 週目に病理組織学的検査 雄: 投与量 (%) 0 / 0.02 / 0.04 肝細胞腫瘍 20/50 7/50* 3/56* 悪性リンパ腫 4/50 3/50 1/56 肺腺腫 8/50 3/50 1/56* その他の腫瘍 3/50 1/50 3/56 雌: 投与量 (%) 0 / 0.02 / 0.04 肝細胞腫瘍 3/50 0/50* 0/59* 悪性リンパ腫 11/50 6/50 7/59 肺腺腫 4/50 2/50 2/59 その他の腫瘍 4/50 5/50 7/59 (注) *: 腫瘍発生抑制が有意であることを意味する。	Amo et al., 1988
マウス ICR 雌雄 6-8 週齢 25 匹/群	混餌	18 か月間 (78 週間)	*m*-フェニレンジアミン塩酸塩 0、0.2、0.4% (0、300、600 mg/kg/日相当 [1)])	0.2%以上: 雌雄: 腫瘍の増加なし	Sontag, 1981; Weisburger et al., 1978
ラット SD 雄 6-8 週齢 25 匹/群	混餌	18 か月間 (78 週間)	*m*-フェニレンジアミン塩酸塩 0、0.1、0.2% (0、75、150 mg/kg/日相当 [1)])	0.1%以上: 雄: 腫瘍の増加なし	Sontag, 1981; Weisburger et al., 1978

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス C57BL/6 雌雄 10-12 週齢 20 匹/群	経皮	2 年間 (3 日/週)	アセトン溶液 0、0.4、2%の 50 μL (0、0.6、3 mg/週相当: 0、10、50 mg/kg/日相当 [1)])	雄: 投与量 (mg/週) 0 / 0.6 / 3 死亡率(%) 0 / 10 / 35 腫瘍 表皮 0/20 / 0/20 / 0/20 肺 1/20 / 0/20 / 0/20 肝臓 1/20 / 2/20 / 0/20 腎臓 0/20 / 0/20 / 0/20 膀胱 0/20 / 0/20 / 0/20 雌: 投与量 (mg/週) 0 / 0.6 / 3 死亡率(%) 25 / 35 / 10 腫瘍 表皮 0/20 / 0/20 / 0/20 肺 0/20 / 1/20 / 0/20 肝臓 3/20 / 1/20 / 0/20 腎臓 0/20 / 0/20 / 0/20 膀胱 0/20 / 0/20 / 0/20 卵巣 2/20 / 0/20 / 0/20	Holland et al., 1979
ラット Wistar 雌雄不詳 5 匹/群	皮下	5、17 か月間 (隔日)	水溶液 0、9mg (17 か月間)、18mg (5 か月間) /kg/日	投与量 (mg/kg/日) 0 / 9 / 18 投与期間(月間) 5、17 / 17 / 5 線維肉腫 0/5 / 1/5 / 0/5	Saruta et al., 1962
		5、17 か月間 (隔日)	塩酸塩水溶液 0、12mg (17 か月間)、24mg (5 か月間) /kg/日	投与量 (mg/kg/日) 0 / 12 / 24 投与期間(月間) 5、17 / 17 / 5 線維肉腫 0/5 / 0/5 / 1/5	
ラット SD 雌雄 30 匹/群	皮下	2 年間 (1 日/週)	0、8.33、25 mg/kg/日	雄: 投与量 (mg/kg/日) 0 / 8.33 / 25 腫瘍 9/30 / 10/30 / 16/30 雌: 投与量 (mg/kg/日) 0 / 8.33 / 25 腫瘍 1/30 / 4/30 / 7/30	Steinhoff & Dycka, 1981
ラット F344 雄	混餌	二段階発がん性試験 ジエチルニトロソアミン前処理後、6 週間	0、1,000 ppm (67 mg/kg/日相当 [1)])	67 mg/kg/日: 肝臓の前がん病巣の増加なし	Ito et al., 1988

1) GDCh BUA (1995) による換算値を示す

表 7-8　*m*-フェニレンジアミンの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分　類	分　類　基　準
IARC (2005)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない物質。
ACGIH (2005)	A4	ヒトに対して発がん性が分類できない物質。
日本産業衛生学会 (2005)	－	評価されていない。

機関/出典	分　類	分　類　基　準
U.S. EPA (2005)	－	評価されていない。
U.S. NTP (2005)	－	評価されていない。

7.4　ヒト健康への影響　(まとめ)

m-フェニレンジアミンの生体内運命に関して、ヒトによる経皮吸収のデータはないが、実験動物を用いた経皮吸収試験結果がある。ラットでは 24 時間閉塞適用で *m*-フェニレンジアミンの適用量の 18%が経皮吸収される。吸収された *m*-フェニレンジアミンは主に肝臓、腎臓に分布し、肝臓で代謝されて、N-アセチル体を生ずる。*m*-フェニレンジアミンの主な排泄先は尿中であり、少量が糞中に排泄される。

疫学調査及び事例の結果から、ヒトが *m*-フェニレンジアミンに長期間暴露されると、排尿障害、好酸球尿症を生じ、全身性硬化症を生ずる可能性がある。また、*m*-フェニレンジアミンを含む染毛剤の使用でアレルギー性接触皮膚炎を起こす可能性が示唆されている。

以下、*m*-フェニレンジアミンの実験動物に対する影響を記す。急性毒性に関して、*m*-フェニレンジアミンは、経口経路でラットにけいれん、消化管の炎症、ネコ及びイヌにメトヘモグロビン生成、ネコにチアノーゼを生ずる。また、*m*-フェニレンジアミン塩酸塩の経口投与では、マウス、ラットにチアノーゼを生ずる。ラットでは、*m*-フェニレンジアミンの経口投与による LD_{50} は 204～650 mg/kg であり、経皮適用による LD_{50} は 1,100 mg/kg である。

m-フェニレンジアミンはウサギ、モルモットに軽度の皮膚一次刺激性、ウサギに眼刺激性を示し、モルモットに高用量で皮膚感作性を示す。

反復投与毒性に関して、*m*-フェニレンジアミンの反復投与による主な標的器官は肝臓、腎臓及び血液系である。*m*-フェニレンジアミンは、経口投与によって、マウス及びラットに体重増加抑制、肝臓の重量増加を、経皮投与によって、マウスに肝臓及び腎臓に腫脹と退色、肝臓の脂肪変性を生ずる。皮下投与によって、ラットに体重増加抑制、赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少、肝臓の小葉中心性肝細胞内脂肪滴の増加、腎臓に軽度なうっ血、糸球体の腫脹を生ずる。経口投与の N(L)OAEL に関して、マウスでは LOAEL が 78 週間投与で 19.8 mg/kg/日、ラットでは NOAEL は 13 週間投与の 6 mg/kg/日である。経皮投与の NOAEL に関して、試験結果は未公表データであり、信頼性が確認できないため、NOAEL を設定しない。また、*m*-フェニレンジアミン塩酸塩の経口投与において、ラットに対して最高用量の 0.2% (150 mg/kg/日) まで影響は認められていないので、NOAEL は求められていない。したがって、*m*-フェニレンジアミン塩酸塩の反復投与毒性はラットに対して *m*-フェニレンジアミンより弱いことを示唆している。

生殖・発生毒性に関して、*m*-フェニレンジアミンは、ラットに対して催奇形性を示さないが、母動物毒性がみられる用量で胎児への影響を生ずる。母動物に摂餌量減少、体重増加抑制、胎盤重量の減少や死亡率増加を生ずるとともに、児動物に対して胎児死亡率の増加、胎児体重の低値、骨化遅延の発生毒性を示す。30 mg/kg/日以上で母動物毒性が、90 mg/kg/日以上で児動物に発生毒性が認められるので、ラットにおける母動物毒性の NOAEL は 10 mg/kg/日、発生毒性の NOAEL は 30 mg/kg/日である。

遺伝毒性に関して、*m*-フェニレンジアミンは、*in vitro* では突然変異、染色体異常及び小核試験で陽性を示すが、*in vivo* では優性致死及び不定期 DNA 試験で陰性である。したがって、現時点では *m*-フェニレンジアミンの遺伝毒性の有無は判断できない。

発がん性に関して、マウス、ラットの経皮及び経口投与試験とラットを用いた二段階発がん性試験の結果から、*m*-フェニレンジアミンは、実験動物に対して発がん性及び発がんプロモーション作用を示さないと考える。なお、IARC は、*m*-フェニレンジアミンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

文　　献　(文献検索時期：2002 年 4 月[1])

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BEIs.

Alexander, M. and Lustigman, B.K. (1966) Effect of chemical structure on microbial degradation of substituted benzenes. J. Agr. Food Chem., **14**, 410-413. (GDCh BUA,1995 から引用)

Ames, B.N., Kammen, H.O. and Yamasaki, E. (1975) Hair dyes are mutagenic: Identification of a variety of mutagenic ingredients. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **72**, 2423-2427.

Amo, H., Matsuyama, M., Amano, H., Yamada, C., Kawai, M., Miyata, N. and Nakadate, M. (1988) Carcinogenicity and toxicity study of *m*-phenylenediamine administered in the drinking-water to (C57BL/6×C3H/He)F_1 mice. Fd. Chem. Toxic., **26**, 893-897.

Assmann, N., Emmrich, M., Kampf, G. and Kaiser, M. (1997) Genotoxic activity of important nitrobenzenes and nitroanilines in the Ames test and their structure-activity relationship. Mutat. Res., **395**, 139-144.

Bayer (1975) Interne Versuchsprotokoll des Institutes fur Umweltanalysen und Bewertungen zum Abbau von *m*-PDA: 1. Wachstumshemmtest mit E.coli und Pseud. fluoreszens. Leverkusen. (GDCh BUA, 1995 から引用)

Bayer (1976) Internes Versuchsprotokoll des Institutes fur Umweltanalysen und Bewertungen zum Abbau von *m*-PDA. Leverkusen. (GDCh BUA, 1995 から引用)

Bayer (1979) Personlishe Mitteilung zur akuten Toxizitat von 17 Stoffen. (GDCh BUA, 1995 から引用)

Bayer (1990) Interne Versuchsprotokoll des Institutes fur Umweltanalysen und Bewertungen zum *o*-PDA und *m*-PDA: Zellvermehrungs-Hemmtests mit Pseudomonas putida. Leverkusen. (GDCh BUA, 1995 から引用)

Bayer (1992) Internes Versuchsprotokoll des Institutes fur Umweltanalysen und Bewertungen zum Abbau der Phenylendiamine im Zahn-Wellens-Test. Leverkusen. (GDCh BUA, 1995 から)

Bayer (1993) Unpublished study on the ecological behavior of *m*-phenylenediamine (pure pastillated) by the Institute for Environmental Analysis and Evaluations of the Bayer AG, Leverkusen. (GDCh BUA, 1998b 及び EU, 2000 から引用)

Bisgaard, H.C. and Lam, H.R. (1989) In vitro and in vivo studies on the metabolism of 1,3-diaminobenzene: Comparison of metabolites formed by the perfused rat liver, primary rat hepatocyte cultures, hepatic rat microsomes and the whole rat. Toxicol. In Vitro, **3**, 167-174.

Boye, B. (1905) Metaphenylendiamin als Antidiarrhoikum. Zbl. Innere. Med., **26**, 113-118. (GDCh BUA, 1995 から引用)

Burnett, C.M., Loehr, R. and Corbett, J.F. (1977) Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes. J. Toxicol. Environ. Health, 2, 657-662. (GDCh BUA, 1995 から引用)

Chen, F., Murata, M., Hiraku, Y., Yamashita, N., Oikawa, S. and Kawanishi, S. (1998) DNA damage induced by *m*-phenylenediamine and its derivative in the presence of copper ion. Free Rad. Res., **29**, 197-205.

[1] データベースの検索を 2002 年 4 月、2005 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

Chung, K-T., Chen, S-C., Zhu, Y-Y., Wong, T.Y. and Stevens, S.E., Jr. (1997) Toxic effects of some benzamines on the growth of *Azotobacter vinelandii* and other bacteria. Environ. Toxicol. Chem., **16**, 1366-1369.

Clemmensen, S. and Lam, H.R. (1984) Mutagens in rat urine after dermal application of 1,3-diaminobenzene. Mutat. Res., **138**, 137-143.

Clemmensen, S., Lam., H.R. and Buchert, A. (1985) Mutagenic metabolites in rat urine after dermal exposure to 1,3-diaminobenzene. Receptors and Targets for Toxic Substances, **8**, 403-406.

Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th. ed., McGaw-Hill, Inc.

Dossou, K.G., Sicard, C., Kalopissis, G., Reymond, D. and Schaefer, H. (1985) Method for assessment of experimental allergy in guinea pigs adapted to cosmetic ingreidients. Contact Dermat., **13**, 226-234.

Eastman Kodak (1968) Toxicity and health hazard summary. *m*-phenylenediamine dihydrochloride. EPA OTS 84003A, NTIS OTS 0206567, Eastman Kodak, Rochester. (GDCh BUA, 1995 から引用)

EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Informaton Database, Ver. 3.1.1.

Frohberg, H. and Oettel, H. (1966) Method of testing for teratogenicity in mice. Ind. Med. Surg., **35**, 113-120.

GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA) (1995) Phenylenediamines (1,2-Diaminobenzene, 1,3-diaminobenzene, 1,4-diaminobenzene). BUA Report 97 (June 1992), S. Hirzel, Stuttgart.

GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA) (1998a) 2,4-Toluylenediamine, 2,6-Toluylenediamine, BUA Report 192 (Aug., 1995), S. Hirzel, Stuttgart.

GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA) (1998b) Phenylenediamines. BUA Report 97 (June 1992), Supplementary Report IV (State: August 1996), S. Hirzel, Stuttgart..

Hofer, H. and Hruby, R. (1983) Ninety-day oral toxicity of *m*-phenylenediamine in rats. E.I. DuPont de Nemores & Co., U.S. EPA/OPTS Public Files: Fiche No.OTS0528877, Doc. No. AR027-029.

Holland, J.M., Gosslee, D.G., Gipson, L.C. and Whitaker, M.J. (1978) Epidermal carcinogenicity of bis (2,3-epoxycyclopentyl) ether, 2,2-bis (p-glycidyloxyphenyl) propane, and *m*-phenylenediamine in C3H and C57BL/6 inbred male and female mice. Natl. Techn. Inform. Service, ORNL-5375, S. 1-66. (GDCh BUA, 1995 から引用)

Holland, J.M., Gosslee, D.G. and Williams, N.J. (1979) Epidermal carcinogenicity of bis (2,3-epoxycyclopentyl) ether, 2,2-bis (p-glycidyloxyphenyl) propane, and *m*-phenylenediamine in male and female C3H and C57BL/6 mice. Cancer Res., **39**, 1718-1725.

Hood, R.D. and Miller, D.B. (1997) Maternally mediated effects on development. In: Hood, R.D. ed., Handbook of Developmental Toxicology, pp. 61-90, CRC Press, Boca Raton.

Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. Eds. (1991) Handbook of Environmental Degradation Rates, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.

Hruby, E., Hruby, R. and Hofer, H. (1983) Teratological studies with *m*-phenylenediamine in rats. E.I.

DuPont de Nemores & Co., U.S. EPA/OPTS Public Files: Fiche No.OTS0528877, Doc. No. AR027-029.

Hutler, D. (1992) Chronic toxicity of *m*-phenylenediamine to *Daphnia magna*. E.I. DuPont de Nemores & Co., U.S. EPA/OPTS Public Files: Fiche No.OTS0539812, Doc. No. 88-920002852.

IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, IARC. (http://www.iarc.fr から引用)

IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety Cards,Geneva. (http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm から引用)

Ishihara, M., Nogami, T., Itoh, M., Hosono, K., Kanto, H. and Nishimura, M. (1983) Basic studies on contact dermatitis due to hair colorings and cold permanent wave solutions. 香粧会誌 (J. Jp. Cosm. Sci. Soc.), **7**, 272-282.

Ishihara, M., Nogami, T., Itoh, M. and Nishimura, M. (1985) Sensitization potency of dye intermediates and modifiers in guinea pigs. Hifu, **27**, 585-590.

Ito, N., Tsuda, H., Tatematsu, M., Inoue, T., Tagawa, Y., Aoki, T., Uwagawa, S., Kagawa, M., Ogiso, T., Masui, T., Imaida, K., Fukushima, S. and Asamoto, M. (1988) Enhancing effect of various hepatocarcinogens on induction of preneoplastic glutathione S-transferase placental form positive foci in rats- an approach for a new medium-term bioassay system. Carcinogenesis, **9**, 387-394.

Kami, H., Watanabe, T., Takemura, S., Kameda, Y. and Hirayama, T. (2000) Isolation and chemical-structural identification of a novel aromatic amine mutagen in an ozonized solution of *m*-phenylenediamine. Chem. Res. Toxicol., **13**,165-169.

Kemper, F.H. and Lupke, N.P. (1981) Kapitel I: *m*-Phenylendiamin. In: Toxikologische Charakterisierung von aromatischen Amino-, Hydroxi- und Nitroverbindungen. Institut fur Pharmakologie und Toxikologie der Westfalischen Wilhelms-Universitat Munster. (GDCh BUA, 1995 から引用)

Kiese, M., Rachor, M. and Rauscher, E. (1968) The absorption of phenylenediamines through the skin of dogs. Toxicol. Appl. Pharmacol., **12**, 495-507.

Kramer, C.R. (1989) Quantitative Struktur-Aktivitats-Beziehungen fur die Wachstumshemmung von autotrophen Chlorella vulgaris-Suspensionen durch substituierte Aniline und Anilinhydrochloride. Biochem. Physiol. Pflanzen, **184**, 461-469. (GDCh BUA, 1995 から引用)

Lam, H.R. and Bisgaard, H.C. (1989) Percutaneous absorption, biotransformation, retention and excretion of 1,3-diaminobenzene in the rat. Fd. Chem. Toxic., **27**, 741-749.

Loser, E. and Schmidt, W.M. (1984) *m*-Phenylendiamin: Untersuchungen zur akuten oralen Toxizitat an der Katze, Einfluss auf Met-Haemoglobingenhalt und Zahl der Heinz-Innenkorper im peripheren Blut. Untersuchung Bayer AG, S. 1-3. (GDCh BUA, 1995 から引用)

Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. Chemosphere, **24**, 695-717.

Malaney, G.W. (1960) Oxidative abilities of aniline-acclimated activated sludge. J. WPCF, **32**, 1300-1311. (GDCh BUA, 1995 から引用)

Marhold, J.V. (1986) Prehled prumyslove toxikologie. Org. Latky. Svazek, **1**, 475-476. (GDCh BUA, 1995 から引用)

Matsushima, T., Hayashi, M., Matsuoka, A., Ishidate, M., Jr., Miura, K.F., Shimizu, H., Suzuki, Y., Morimoto, K., Ogura, H., Mure, K., Koshi, K. and Sofuni, T. (1999) Validation study of the *in vitro* micronucleus test in a Chinese hamster lung cell line (CHL/IU). Mutagenesis, **14**, 569-580.

Mayer, V.M. and Goin, C.J. (1980) Induction of mitotic recombination by certain hair-dye chemicals in *Saccharomyces serevisiae*. Mutat. Res., **78**, 243-252.

Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

Mill, T. and Mabey, W. (1985) Environmental exposure from chemicals Vol. 1, 208-211, CRC Press, Boca Raton, FL. (U.S. NLM:HSDB, 2005 から引用)

NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.

Palmer, K.A., Denunzio, A. and Green, S. (1977) The mutagenic assay of some hair dye components, using the thymidine kinase locus of L5178Y mouse lymphoma cells. J. Environ. Pathol. Toxicol., **1**, 87-91.

Picciano, J.C., Morris, W.E., Kwan, S. and Wolf, B.A. (1983) Evaluation of the teratogenic and mutagenic potential of the oxidative dyes, 4-chlororesorcinol, *m*-phenylenediamine, and pyrogallol. J. Am. Coll. Toxicol., **2**, 325-333.

Pitter, P. (1976) Determination of biological degradability of organic substances. Wat. Res., **10**, 231-235.

Orlov, N.S. (1974) Allergic cystitis of chemical etiology. Urol. Nefrol. (Moscow), **4**, 33-36.

Owens, G.R. and Medsger, T.A. (1988) Systemic sclerosis secondary to occupational exposure. Am. J. Med., **85**, 114-116.

Saruta, N., Yamaguchi, S. and Matsuoka, T. (1962) Sarcoma produced by subdermal administration of metaphenylenediamine and metaphenylenediamine hydrochloride. Kyushu J. Med. Sci., **13**, 175-179.

Scientific Associates (1961) Toxicity tests on meta phenylene diamine distilled flakes. BC 34022, St. Louis, im Auftrag der Allied Corp., Morristown, EPA OTS 84003A, NTIS Dokument 878213697, 5 Seiten. (GDCh BUA, 1995 から引用)

Shahin, M.M., Chopy, C. and Lequesne, N. (1985) Comparisons of mutation induction by six monocyclic aromatic amines in *Salmonella typhimurium* tester strains TA97, TA1537, and TA1538. Environ. Mutagen. **7**, 535-546. (GDCh BUA,1995 から引用)

Sheu, C.J.W. and Green, S. (1979) Dominant lethal assay of some hair-dye components in random-bred male rats. Mutat. Res., **68**, 85-98.

Sofuni, T., Matsuoka, A., Sawada, M., Ishidate, M., Jr., Zeiger, E. and Shelby, M.D. (1990) A comparison of chromosome aberration induction by 25 compounds tested by two Chinese hamster cell (CHL and CHO) systems in culture. Mutat. Res., **241**, 175-213.

Sontag, J.M. (1981) Carcinogenicity of substituted-benzenediamines (phenylenediamines) in rats and mice. J. Nat. Cancer Inst., **66**, 591-601.

Spector, W.S. (1956) Acute toxicities of solids, liquids and gases to laboratory animals. In: Handbook of Toxicology, vol. 1, pp 232, W.B. Saundes Co., Philadelphia. (GDCh BUA, 1995 から引用)

SRC, Syracuse Research Corporation (2005) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2005) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2005) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2005) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

Stahl, R.G., Jr., Lieder, P.H. and Hutton, D.G. (1990) Relationship between aquatic toxicity and oxidative degradation of unsubstituted phenylenediamines. Environ. Tox. Chem., **9**, 485-488.

Steinhoff, D. and Dycka, J. (1981) Vergleichende Kanzerogenese-versuch mit 2,4-toluylendiamin, 2,4/2,6-toluylendiamin 80/20, *m*-phenylendiamin, *o*-toluidin, p-toluidin, 4,4'-diaminodiphenylmethan, Benzidin Bei Subkutaner Applikation an Ratten. Bayer AG, Wuppertal. (GDCh BUA, 1995 から引用)

Tanaka, N. and Katoh, M. (1979) Unscheduled DNA synthesis in the germ cells of male mice in vivo. Jp. J. Genet., **54**, 405-414.

Thyssen, J. (1979) Untersuchung zur Haut- und Schleimhautvertraglichkeit- *m*-phenylendiamin rein. Untersuchung Bayer AG, Wuppertal. (GDCh BUA, 1995 から引用)

U.S. EPA, United State Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, U.S. EPA, National Library of Medicine. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS から引用)

U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2005) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB から引用)

U.S. NTP, U.S. National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, NTP, 11th Report on Carcinogens.

Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.

Watanabe, T., Hirayama, T. and Fukui, S. (1989) Phenazine derivatives as the mutagenic reaction product from *o*- or *m*-phenylenediamine derivatives with hydrogen peroxide. Mutat. Res., **227**, 135-145.

Weisburger, E.K., Russfield, A.B., Homburger, F., Weisburger, J.H., Boger, E., Van Dongen, C.G. and Chu, K.C. (1978) Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. J. Environ. Pathol. Toxicol., **2**, 325-356.

Yoshimi, N., Sugie, S., Iwata, H., Niwa, K., Mori, H., Hashida, C. and Shimizu, H. (1988) The genotoxicity of a variety of aniline derivatives in a DNA repair test with primary cultured rat

hepatocytes. Mutat. Res., **206**, 183-191.

化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性･リスク調査等報告書－PRTR 法指定化学物質の環境挙動･生態影響･健康影響－, 平成 12 年度通商産業省委託研究.

化学物質評価研究機構 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京.(http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

環境省 (2002a) 最終報告書: *m*-Phenylenediamine の藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (住化テクノサービス, 試験番号: 0114EAI, 2002 年 3 月 29 日).

環境省 (2002b) 最終報告書: *m*-Phenylenediamine のオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (住化テクノサービス, 試験番号: 0114EDI, 2002 年 3 月 29 日).

環境省 (2002c) 最終報告書: *m*-Phenylenediamine のオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (住化テクノサービス, 試験番号: 0114EDR, 2002 年 3 月 29 日).

環境省 (2002d) 最終報告書: *m*-Phenylenediamine のヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (住化テクノサービス, 試験番号: 0114EFA, 2002 年 3 月 29 日).

経済産業省 (2002) 告示第 149 号 (平成 12 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報号外, 平成 14 年 3 月 29 日.

経済産業省 (2003) 平成 13 年度 化審法指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表, 経済産業省告示第 53 号.

経済産業省 (2003a) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 3 月 11 日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)

経済産業省 (2003b) 告示第 386 号 (平成 14 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 11 月 27 日.

経済産業省 (2004) 告示第 421 号 (平成 15 年度 化学物質審査規制法 第二種監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 16 年 11 月 30 日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/nikanjisseki.pdf に記載あり)

経済産業省, 環境省 (2003) 平成 13 年度 PRTR データの概要―化学物質の排出量・移動量の集計結果.

経済産業省, 環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について〈排出年度：平成 14 年度〉(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2005a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について〈排出年度：平成 15 年度〉(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).

製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 17 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構　委託事業).

通商産業省 (1985) 通商産業公報 (1985 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (http://www.nite.go.jp から引用)

通商産業省 (1992) 通商産業公報（1992 年 12 月 28 日）, 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_kizon_search.home から引用)

日本化学工業協会 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について－2004 年度化学物質排出量調査結果－ (2003 年度実績)

日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005 年度), 産衛誌, **47**, 150-177.

日本中毒情報センター (2005) 中毒情報データベース,染毛剤 (ヘアダイ、ヘアカラー) (http://www.j-poison-ic.or.jp/tebiki.nsf/SchHyodai/B1CFEC1ABC6883CE492567DE002B8976/$FILE/M70158.pdf に記載あり)

有機合成化学協会編 (1985) 有機化合物辞典, 講談社, 東京.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月　峰夫
有害性評価担当者	
1.　化学物質の同定情報	林　浩次
2.　一般情報	林　浩次
3.　物理化学的性状	林　浩次
4.　発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5.　環境中運命	林　浩次
6.　生態影響評価	野坂　俊樹
7.　ヒト健康影響評価	浦谷　善彦

有害性評価書外部レビュア一覧

環境中の生物への影響（6 章）

内田　直行　　日本大学生物資源科学部

ヒト健康への影響（7 章）

今井田　克己　　香川医科大学病理学講座

改訂記録

2003 年 3 月　初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成

2006 年 3 月　初期リスク評価指針 ver.2.0 注)に基づく 4 章の改訂、及びデータの更新

2006 年 3 月　Ver.0.4　初期リスク評価指針 ver2.0 注)に基づく修正、及び新たな情報の追加

2007 年 3 月　Ver.1.0　経済産業省 化学物質審議会審査部会

第 29 回安全評価管理小委員会審議了承

注)「初期リスク評価作成指針」を平成 15 年度に「初期リスク評価指針 ver.1.0」を作成し直し、平成 16 年度に ver.2.0 に改訂した。