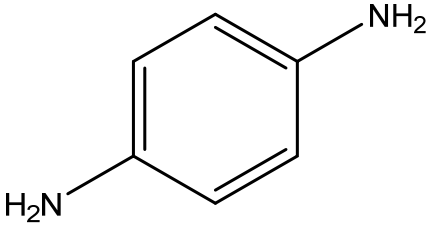


[12] *p*-フェニレンジアミン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： <i>p</i> -フェニレンジアミン (別の呼称：1,4-ベンゼンジアミン、1,4-ジアミノベンゼン、1,4-フェニレンジアミン、 <i>p</i> -ベンゼンジアミン、 <i>p</i> -ジアミノベンゼン)
CAS 番号：106-50-3
化審法官報公示整理番号：3-185 (フェニレンジアミン)、5-4998 (オキシデーションベース-10)
化管法政令番号：1-348 (フェニレンジアミン)
RTECS 番号：SS8050000
分子式：C ₆ H ₈ N ₂
分子量：108.14
換算係数：1 ppm = 4.42 mg/m ³ (気体、25°C)
構造式： 

(2) 物理化学的性状

本物質は常温で固体の白色の物質である¹⁾。

融点	140.3°C ²⁾ 、145~147°C ^{3),5)} 、140°C ⁶⁾ 、142°C ⁷⁾
沸点	267°C (760 mmHg) ^{2),5)} 、267°C ³⁾ 、267°C (昇華) ⁶⁾ 、274°C ⁷⁾
密度	726 g/L (22°C) (かさ密度) ⁷⁾ 、 0.47 g/ml (23°C) (かさ密度) ⁷⁾
蒸気圧	<1 mmHg (<133 Pa) (21°C) ⁶⁾ 、7.8×10 ⁻⁵ mmHg (=0.0104 Pa) (20°C) ⁷⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log K _{ow})	-0.30 ^{4),5)} 、-0.839 (21°C) (pH = 8.5) ⁷⁾ 、 -0.67 (23°C) (pH = 約 9.7) ⁷⁾
解離定数 (pK _a)	pK _{a1} = 6.31 (20°C) ²⁾ 、pK _{a2} = 2.97 (20°C) ²⁾ 、6.16 (25°C) ⁵⁾
水溶性 (水溶解度)	3.57×10 ⁴ mg/1,000g (24°C) ²⁾ 、3.7×10 ⁴ mg/L (23°C) ⁵⁾ 、 3.8×10 ⁴ mg/L (24°C) ⁶⁾ 、3.568×10 ⁴ mg/L (23.7°C) ⁸⁾ 、 4.520×10 ⁴ mg/L (25°C) ⁸⁾ 、3.1×10 ⁴ mg/L (20°C) (pH = 9.55 ~ 9.61) ⁷⁾ 、 3.4×10 ⁴ mg/L (20°C) (pH = 9.4) ⁷⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解（難分解性であると判断される物質⁹⁾）

分解率：BOD 5%

（試験期間：4週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L）¹⁰⁾

（備考：被験物質は水中で重合し不溶物を生成したため、TOC、HPLC は算出していない）¹⁰⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $180 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN¹¹⁾により計算）

半減期：0.36 ～ 3.6 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹²⁾と仮定し計算）

生物濃縮性（高濃縮性ではないと判断される物質⁹⁾）

生物濃縮係数(BCF)：

32（試験生物：コイ、試験期間：4週間、試験濃度：0.8 μg/L）¹³⁾

72（試験生物：コイ、試験期間：4週間、試験濃度：0.08 μg/L）¹³⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：34（KOCWIN¹⁴⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

フェニレンジアミンの化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁵⁾。

表 1.1 フェニレンジアミンの製造・輸入数量の推移

平成（年度）	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満
平成（年度）	26	27	28	29
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000

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

フェニレンジアミンの化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は 100 t 以上である¹⁶⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、アゾ染料の原料、染毛剤の原料、ゴム添加剤の原料など¹⁾のほか、

アミド繊維（パラ型）の原料¹⁷⁾である。

(5) 環境施策上の位置付け

フェニレンジアミンは化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：348）に指定されている。

フェニレンジアミンは、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

フェニレンジアミンは化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成29年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 29 年度）
（フェニレンジアミン）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	232	3,040	0	0	160	41,547	179	-	-	-	3,272	179	3,451

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)						
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	届出	届出外					
化学工業	0.9 (0.4%)	2,120 (69.7%)	0	0	160 (100%)	15,571 (37.5%)	179 (100%)					95%	5%
プラスチック製品製造業	231 (99.6%)	920 (30.3%)	0	0	0	25,226 (60.7%)							
下水道業													
窯業・土石製品製造業	0	0	0	0	0	450 (1.1%)							
ゴム製品製造業	0	0	0	0	0	300 (0.7%)							

フェニレンジアミンの平成29年度における環境中への総排出量は約3.5tとなり、そのうち届出排出量は約3.3tで全体の95%であった。届出排出量のうち約0.23tが大気、約3tが公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。この他に下水道への移動量が0.16t、廃棄物への移動量が約42tであった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種はプラスチック製品製造業であり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業（70%）、プラスチック製品製造業（30%）であった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	232
水域	3,219
土壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量(フェニレンジアミンとして)を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル⁴⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 29 年度に環境中及び公共用水域への排出量が最大であった愛媛県(公共用水域への排出量 2.1 t)、大気への排出量が最大であった新潟県(大気への排出量 0.21 t)とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	愛媛県	新潟県	愛媛県
大気	0.0	0.7	0.0
水域	99.6	96.4	99.6
土壌	0.0	1.5	0.0
底質	0.4	1.4	0.4

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	0.016	0/14	全国	2012	5)
公共用水域・海水	μg/L	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	0.016	0/8	全国	2012	5)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
底質(公共用水域・海水) µg/g									
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									

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

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の
人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15
m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃 度	一 日 曝 露 量	
平 均	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった	
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.016 µg/L 未満程度(2012)	データは得られなかった データは得られなかった 0.00064 µg/kg/day 未満程度	
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった	
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった	
	最 大 値	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
		水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.016 µg/L 未満程度(2012)	データは得られなかった データは得られなかった 0.00064 µg/kg/day 未満程度
食 物		データは得られなかった	データは得られなかった	
土 壤		データは得られなかった	データは得られなかった	

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

一方、化管法に基づく平成 29 年度の大気への届出排出量（フェニレンジアミンとして）をもとに、プルーム・パフモデル⁶⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.0028 µg/m³ となった。なお、当該推定に当たっては、化管法対象物質見直し前の届出排出量（平成 13～21

年度)において*p*-フェニレンジアミンの排出量(0 kgを含む)を届出ている事業所からの排出量のみを対象とし、フェニレンジアミンとしての届出排出量の全てが*p*-フェニレンジアミンであると仮定した。

表 2.6 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	≤0.00064	≤0.00064
食物			
土壌			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 不等号(<)を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

経口曝露量については、表 2.6 に示すとおり飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、経口曝露の予測最大曝露量を算定すると 0.00064 µg/kg/day 未満程度となった。

一方、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域・淡水への届出排出量(フェニレンジアミンとして)を全国河道構造データベース⁷⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.039 µg/L となった。推定した河川中濃度を用いて経口曝露量を算出すると 0.0016 µg/kg/day となった。なお、当該推定に当たっては、化管法対象物質見直し前の届出排出量(平成 13~21 年度)において*p*-フェニレンジアミンの排出量(0 kgを含む)を届出ている事業所からの排出量のみを対象とし、フェニレンジアミンとしての届出排出量の全てが*p*-フェニレンジアミンであると仮定した。

なお、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量^aを全国河道構造データベース⁷⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 1.0 µg/L となり、経口曝露量を算出すると 0.040 µg/kg/day となった。

本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、本物質の環境媒体からの食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定(水質に係る予測環境中濃度: PEC)

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度(PEC)を設定すると、公共用水域の淡水域、海水域ともに 0.016 µg/L 未満程度となった。

化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域・淡水への届出排出量(フェニレンジアミンとして)を全国河道構造データベース⁷⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定する

^a 公共用水域への排出量は、下水道への移動量から公共用水域への移行率を考慮して算出した。公共用水域への移行率は、本物質の化管法届出外排出量の推計で用いられている値(99.9%)³⁾をそのまま採用した。

と、最大で 0.039 $\mu\text{g/L}$ となった。なお、当該推定に当たっては、化管法対象物質見直し前の届出排出量（平成 13～21 年度）において *p*-フェニレンジアミンの排出量（0 kg を含む）を届出している事業所からの排出量のみを対象とし、フェニレンジアミンとしての届出排出量の全てが *p*-フェニレンジアミンであると仮定した。

なお、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量を全国河道構造データベース⁷⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 1.0 $\mu\text{g/L}$ となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.016 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2012)	0.016 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2012)
海 水	0.016 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2012)	0.016 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2012)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

ラット、マウスに ^{14}C でラベルした本物質 6.5、65 mg/kg を単回強制経口投与した結果、いずれも 72 時間で投与した放射活性の 62~87%が尿中に、14~33%が糞中に排泄され、尿中排泄量の大部分が 24 時間以内の排泄であった¹⁾。

また、ラット、マウスに ^{14}C でラベルした本物質 65 mg/kg を単回静脈内投与した結果、いずれも 72 時間で投与した放射活性の 68~86%が尿中に、10~19%が糞中に排泄され、尿中排泄量の大部分が 24 時間以内の排泄であった。胆管にカニューレ処置したラットへの 0.65、6.5、65 mg/kg の単回静脈内投与では、6 時間で投与した放射活性の 59.3%、38.5%、26.7%がそれぞれ胆汁中に排泄され、投与量の増加に伴う胆汁排泄割合の減少がみられた¹⁾。加えて、65 mg/kg の単回静脈内投与 15 分後の体内の放射活性は、ラット、マウスともに筋肉で最も高く、次いで皮膚、肝臓で高く検出されたが、その後急速に減少し、24 時間後の体内残留は投与量の 8~12% となった。しかし、24 時間以降の消失は緩慢で、72 時間後も投与量の 4~10% が体内に残留しており、その大部分が筋肉にあった¹⁾。

65 mg/kg を単回静脈内投与したラット、マウスの 24 時間後までの尿中からは、本物質の未変化体と 10 種類の代謝物（未同定）が検出された。このうち 4 種類はラットの主要な代謝物であり、雌雄で共通していたが、マウスの主要代謝物は雄で 4 種類、雌で 3 種類存在し、このうち雄の 3 種類と雌の 2 種類はラットと共通した主要代謝物であった。また、24 時間後までのラットの糞中からは未変化体と 1 種類の代謝物（尿中の少量代謝物）が検出されたが、マウスの糞中では未変化体しか検出されなかった。一方、6 時間後までのラットの胆汁中からは、未変化体と 8 種類の代謝物が検出され、このうち 1 種類はラット、マウスの糞尿中で不検出の代謝物であり、未変化体の割合はわずかであった。しかし、45 分~2 時間後の胆汁に限ってみると、未変化体が 25~40% を占めていた。さらに代謝物を加水分解した結果、3 種類の尿中代謝物と 1 種類の胆汁中代謝物は何らかの抱合体と考えられた¹⁾。

頭髪を約 2cm にカットした男性ボランティアに対し、 ^{14}C でラベルした本物質を 4% 含む通常量の染毛剤で施術した美容院の再現試験では、5 日間で使用した放射活性の 0.5% が尿中に排泄されたが、その大部分は 24 時間以内に排泄され、48 時間後には 5 日間の排出量にほぼ達していた。糞中には 4 日間で 0.04% が排泄され、5 日目は不検出であった。血漿中放射活性のピークは 2~6 時間後にみられ、半減期は約 8 時間であり、24 時間後には不検出となった²⁾。また、3 ヶ月以上頭髪のカットを制限した男女のボランティアに対し、 ^{14}C でラベルした本物質を 1、2% 含む染毛剤で施術した再現試験では、48 時間でそれぞれ 0.72%、0.88% の放射活性が尿中に排泄され、その大部分が 24 時間以内の排泄であった。血漿中放射活性のピークはともに 2 時間後にみられ、半減期は 7.8 時間であった。尿中からは未変化体、*N*-モノアセチル-*p*-フェニレンジアミン、*N,N'*-ジアセチル-*p*-フェニレンジアミンが検出されたが、主要な代謝物はジアセチル体であり、未変化体は 0~12 時間の尿中、モノアセチル体は 0~12、12~24 時間の尿中にわずかに含まれる程度であった。血漿中ではジアセチル体のみが検出された³⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁴⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	80 mg/kg
マウス	経口	LDLo	100 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	145 mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	250 mg/kg
ネコ	経口	LDLo	100 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	920 mg/m ³ (4hr)
ウサギ	経皮	LDLo	5,000 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼を刺激する。経口摂取すると腹痛、チアノーゼ、痙攣、嗜眠、息苦しさ、息切れ、嘔吐、脱力感を生じる。吸入すると咳、眩暈、頭痛、息苦しさを生じ、チアノーゼなどの経口摂取時の症状が生じることもある。皮膚に付くと発赤、眼に入ると充血、痛み、眼瞼の膨張、かすみ眼、視力喪失を生じることがある⁵⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10～11 匹を 1 群とし、0、0.05、0.1、0.2、0.4%の濃度で餌に混ぜて 12 週間投与した結果、0.4%群の雄 11 匹中 9 匹、雌 10 匹中 1 匹が死亡し、0.1%以上の群の雌雄で体重増加の明瞭な抑制を認めた。また、0.2%以上の群の雄及び 0.1%以上の群の雌で肝臓相対重量、0.2%以上の群の雄及び 0.4%群の雌で腎臓相対重量の明瞭な増加を認め、0.4%群の雌雄の肝臓で脂肪変性がみられたが、腎臓の組織学的変化は認められなかった⁶⁾。この結果から、NOAEL を 0.05% (25 mg/kg/day 程度) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、4、8、16 mg/kg/day を 90 日間連続強制経口投与した結果、各群において死亡や体重への影響はなかったが、16 mg/kg/day 群の雌雄で口腔周囲被毛湿潤、雌で会陰部被毛湿潤の発生率に有意な増加を認めた。なお、4、8、13 週目に実施した機能観察総合検査 (FOB) では一貫した結果が得られず、自発運動量や、神経系、骨格筋、眼への影響も認められなかった⁷⁾。この結果から、NOAEL を 8 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、2、4、8、16 mg/kg/day を 13 週間連続強制経口投与した結果、死亡例はなく、一般状態や体重、眼、血液、血液生化学、尿への影響もなかった。一方、8 mg/kg/day 以上の群の雄で肝臓相対重量、16 mg/kg/day 群の雄で肝臓絶対重量、8 mg/kg/day 以上の群の雌で腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。また、有意差はなかったものの、8 mg/kg/day 以上の群の雌の肝臓相対重量にも増加傾向がみられた。なお、2 mg/kg/day 以上の群の雄で甲状腺の絶対及び相対重量が有意に増加したが、その変化には用量依存性がなく、対照群 (雄) の甲状腺重量が異常に低かったことに起因する結果と考えられた。雌の甲状腺重量に変化はなかった。病理学的検査において、

投与に関連した変化は認められなかった⁸⁾。この結果から、NOAEL を 4 mg/kg/day とする。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 63～66 匹を 1 群とし、0、0.05、0.1%の濃度で餌に混ぜて 80 週間投与した結果、0.1%群の雌の体重は試験期間を通して低かったが、いずれの群も赤血球数や白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度に影響はなかった。0.05%以上の群の雌で脾臓の絶対重量に有意な減少がみられたが、相対重量には有意差がなく、組織学的変化も認められなかった。また、肝臓や腎臓の重量、組織にも影響はなかった⁶⁾。この結果から、NOAEL を 0.05% (25 mg/kg/day 程度) とする。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.0625、0.125%の濃度で餌に混ぜて 103 週間投与した結果、0.125%群の雌の体重は試験期間を通して低かったが、死亡率や一般状態に影響はなかった。また、組織の変性や増殖、炎症性の変化などの発生率にも有意な増加は認められなかった⁹⁾。この結果から、NOAEL を 0.0625% (31 mg/kg/day 程度、本物質換算 19 mg/kg/day) とする。

カ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.0625、0.125%の濃度で餌に混ぜて 103 週間投与した結果、死亡率や一般状態、体重に影響はなく、組織学的変化も認められなかった⁹⁾。この結果から、NOAEL を 0.125% (160 mg/kg/day 程度、本物質換算 97 mg/kg/day) 以上とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、5、10、15、20、30 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 群の 2 匹が死亡し、20 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めたが、妊娠数、黄体数、着床数、胎仔の生存数、性比、体重、吸収胚数に影響はなかった。また、胎仔の奇形や変異の発生率に有意な増加もなかった¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を母ラットで 15 mg/kg/day、胎仔で 30 mg/kg/day 以上とする。

イ) NMRI マウス雌 22 匹を 1 群とし、0、30 mg/kg/day を妊娠 10 日から妊娠 19 日まで強制経口投与し、出産後も飼育を継続した経胎盤曝露発がん性試験では、繁殖成績に影響はなく、母マウス及び仔の生存率や一般状態、体重にも影響はなかった¹¹⁾。この結果から、NOAEL を母マウス及び仔で 30 mg/kg/day 以上とする。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質は代表的な酸化型永久染毛剤の主成分であり、1924 年にイギリスで本物質を素手で取り扱っていた男性美容師が吐き気、上腹部から季肋部、肩の間の痛み、喉や胸の灼熱感による嚥下困難、深呼吸時の胸の激痛と窒息感などを訴えて病院を受診したのが最初の症例報告¹²⁾とされている。

イ) 本物質を含む染毛剤は安価で容易に入手できることから、アフリカやアジアでは自殺目的に使用した症例が多く報告されており、社会問題となっている。例えば、1992年から2002年の11年間にモロッコの中毒管理センターに報告された本物質の中毒患者は374人(男性86人、女性288人)であったが、このうち自殺目的が292人、事故が50人、殺人目的が9人、不明が23人であり、79人が死亡していた。また、摂取経路は経口が348人と最も多く、吸入が10人、経皮が2人、不明が14人であった¹³⁾。

ウ) 2015年4月から2016年9月の間に本物質を含む染毛剤を経口摂取してパキスタン南部の救急病棟に搬送された患者122人(腎臓又は心臓の既往症患者を除く)の調査では、自殺又は自傷目的の摂取が101人、摂取から病院に到着するまでの時間は中央値で6時間(30分~96時間)であった。病院到着時に最も多くみられた症状は頸部顔面浮腫(116人)で、これに伴う呼吸困難が104人、嚥下障害が88人にみられた。また、四肢の痛みが98人、暗色尿が95人、心頻拍が33人、胸痛が22人、動悸が11人、血圧低下が10人、乏尿が9人、失神が6人、痙攣が4人、無尿が2人にみられた。頸部顔面浮腫を発症するまでの時間(中央値)は2時間であり、95人で気管切開処置が必要であった。入院時の血液生化学検査から91人に横紋筋融解がみられ、腎不全を発症した37人のうち16人が血液透析を要し、31人が心筋炎と診断された。入院期間(中央値)は9.5日であり、6人の妊婦のうち1人が流産した。死亡者は34人で、死因は心室性不整脈が25人、腎不全が5人、誤嚥性肺炎が2人、窒息が2人であった¹⁴⁾。

エ) インドの調査では、本物質を含む染毛剤を50 mL以上経口摂取した16人の中毒患者のうち6人が急性腎不全を発症したが、50 mL未満の摂取であった15人に急性腎不全の発症はなかった¹⁵⁾。本物質の致死量は7~10 gの範囲内と推定している報告があるが¹⁶⁾、我が国で発生した本物質による殺人事件では約3 g(63 mg/kg)の経口投与であったと見積もられている¹⁷⁾。

オ) 現在又は過去に皮膚炎を起こしたことがある我が国の理・美容師を対象とした調査では、本物質の1%溶液を用いたパッチテストで理容師の8人中6人(75.0%)、美容師の43人中32人(74.4%)が陽性反応を示した。皮膚炎の重症度が軽~中等度の25人と重度の25人の2群で比較したところ、軽~中等度は25人中15人(60.0%)、重度は25人中23人(92.0%)に陽性反応がみられ、皮膚炎が重度である場合には高率で本物質に感作されていることが明らかとなった。また、本物質との交差反応がパラアミノベンゼン、赤色225号でみられた¹⁸⁾。

国内の皮膚科を受診した理・美容師30人のパッチテストでは、30人中28人(93.3%)が本物質の1%溶液に陽性反応を示した¹⁹⁾。

日本産業衛生学会は、本物質を皮膚感作性物質の第1群に分類している²⁰⁾。

カ) 本物質を含む染毛剤を製造する中国の工場の調査では、本物質への曝露がある労働者100人、非曝露の労働者24人に対して肺機能検査を含む健康診査と36項目の質問調査を実施した。その結果、曝露群の労働者では努力肺活量、1秒量、1秒率が有意に低く、体の痛み、

健康状態、活力、精神衛生に関する訴えが有意に多かった²¹⁾。また、高濃度曝露群（50人）では最高血圧、血清の肝機能及び腎機能の指標値が低濃度曝露群（50人）又は対照群に比べて有意に高かったが、いずれも正常範囲を逸脱するような変化ではなかった²²⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1987)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH (1995)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG (1992)	3 ヒトに対して発がん性があると懸念されるが、データ不足のために最終的な評価ができない物質

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、本物質又はその二塩酸塩は代謝活性化系（S9）無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発せず、S9 添加で誘発した報告があったが^{23~32)}、S9 添加の有無にかかわらず誘発しなかった報告^{25, 33~36)}もあり、その中には精製して純度を高めるとS9 添加でも誘発しなくなった報告があった²⁵⁾。大腸菌²⁶⁾、酵母³⁴⁾ではS9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9 無添加のネズミチフス菌でDNA 傷害を誘発しなかったが、S9 添加で誘発した³⁷⁾。マウスリンパ腫細胞（L5178Y）ではS9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかった報告³²⁾、誘発した報告^{38, 39)}があった。チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）ではS9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかった⁴⁰⁾。S9 無添加のイヌ腎臓尿細管上皮細胞（MDCK）⁴¹⁾、不死化ヒト尿路上皮細胞（SV-HUC-1）⁴²⁾、ヒト表皮角化細胞（HaCaT）⁴³⁾、ヒト末梢血リンパ球⁴⁴⁾でDNA 傷害を誘発した。S9 無添加のラット肝細胞（初代培養）で不定期DNA 合成を誘発しなかったが²⁶⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO-K1）で染色体異常を誘発した^{29, 30)}。チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）はS9 無添加で小核を誘発し、S9 添加で誘発しなかったが⁴⁰⁾、ヒト末梢血リンパ球はS9 添加の有無にかかわらず小核を誘発した³²⁾。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）で姉妹染色分体交換を誘発した²⁷⁾。

in vivo 試験系では、本物質又はその二塩酸塩は経口投与したショウジョウバエで体細胞突然変異を誘発し⁴⁵⁾、伴性劣性致死突然変異を誘発したが⁴⁶⁾、本物質を精製して純度を

高めて経口投与又は腹部注入した試験では伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった⁴⁷⁾。腹腔内投与したマウスで優性致死突然変異⁴⁸⁾、経口投与したラット⁴⁹⁾及び腹腔内投与したマウス⁵⁰⁾の骨髄細胞で小核、経口投与したラットの肝臓、胃でDNA傷害⁵¹⁾を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 63～66 匹を 1 群とし、0、0.05、0.1%の濃度で餌に混ぜて 80 週間投与した結果、腫瘍の発生率に有意な増加は認められなかった⁶⁾。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.0625、0.125%の濃度で餌に混ぜて 103 週間投与した結果、腫瘍の発生率に有意な増加は認められなかった⁹⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.0625、0.125%の濃度で餌に混ぜて 103 週間投与した結果、腫瘍の発生率に有意な増加は認められなかった⁹⁾。

NMRI マウス雌 22 匹を 1 群とし、0、30 mg/kg/day を妊娠 10 日から妊娠 19 日まで強制経口投与して出産させ、母マウスは 51 週まで、仔 (F₁) は雌雄各 95 匹に選抜して 137 週まで飼育した結果、腫瘍の発生率に有意な増加は認められなかった¹¹⁾。

Fischer 344 ラット雄 25 匹を 1 群とし、0、200 mg/kg の *N*-ニトロソジエチルアミンを腹腔内投与してイニシエートした 2 週間後から 0、0.011、0.033、0.1%の濃度で餌に混ぜた本物質の投与を開始した。3 週間後に 2/3 の部分肝切除を行い、計 6 週間投与した結果、肝臓の前がん病変の指標である γ -GTP 陽性細胞巢の数や面積に有意な変化はなく、本物質に肝腫瘍のプロモーション作用はないものと考えられた⁵²⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

女性の染毛剤利用者における膀胱がんの発症を検討した症例対照研究 11 報 (1977 年から 2006 年) とコホート研究 1 報 (2001 年) を用いた最新のメタアナリシスでは、染毛剤の使用と膀胱がんの間に関連はみられなかった⁵³⁾。

フィンランドで 2000 年から 2007 年に乳がんと診断された女性 6,567 人 (22～60 歳) と誕生年でマッチさせた対照群 21,598 人を対象とした症例対照研究では、出産経歴や初産年齢、乳がんの家族歴、ホルモン避妊具の使用、飲酒、肥満度などで調整した染毛剤利用者の乳がんオッズ比は 1.23 (95%CI: 1.11～1.36) と有意に高かった。また、1950 年以前に生まれた染毛剤利用者のオッズ比は 1.28 (95%CI: 1.10～1.48) でやや増加し、染毛剤の総利用回数とオッズ比の間には有意な増加傾向がみられた⁵⁴⁾。

1980 年から 2017 年に報告された染毛剤と乳がんの症例対照研究 8 報を用いた最新のメタアナリシスでは、染毛剤利用者の相対リスク比は 1.1465 (95%CI: 0.9962～1.3194) であったが、出版バイアス調整後の相対リスク比は 1.1885 (95%CI: 1.03228～1.36835) とわずかながら 95%CI の下限値は 1 を超え、乳がんの発症リスクを示した⁵⁵⁾。

しかし、本物質を含む染毛剤の半数以上から不純物として発がん物質 (IARC 分類 1) の 4-アミノピフェニル (4-ABP) が検出されている^{56, 57)}。4-ABP は、純度 99%の本物質からは不検出であったが、純度 97%の本物質からは検出されたことから、本物質は染毛剤の 4-ABP 汚染源の一つであり、染毛剤の発がん性には 4-ABP が関与している可能性が考えら

れた⁵⁶⁾。また、染毛剤利用者64人の母乳から採取した上皮細胞の調査では、18人から4-ABPのDNA付加体が検出され、染毛剤使用頻度との間に有意な関連があったことから⁵⁸⁾、染毛剤の発がん性に対する4-ABPの寄与が示唆された。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性ウ)に示したラットの試験から得られたNOAEL 4 mg/kg/day (肝臓及び腎臓の相対重量の増加)を慢性曝露への補正が必要なことから10で除した0.4 mg/kg/dayが信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

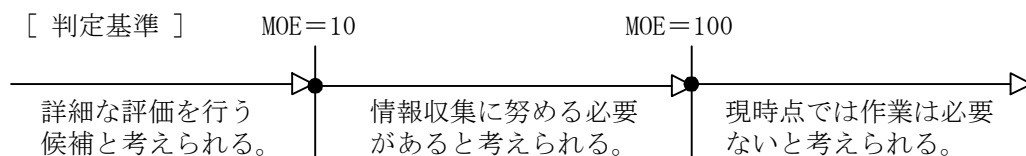
○ 経口曝露

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに0.00064 µg/kg/day未満程度であった。無毒性量等0.4 mg/kg/dayと予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために10で除して求めたMOE (Margin of Exposure)は63,000超となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOEの算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	0.4 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00064 µg/kg/day 未満程度	0.00064 µg/kg/day 未満程度		63,000 超



また、化管法に基づく平成29年度の公共用水域・淡水への届出排出量(フェニレンジアミンとして)をもとに推定した高排出事業所の排出先河川中濃度から算出した最大曝露量は0.0016 µg/kg/dayであったが、参考としてこれから算出したMOEは25,000となり、下水道への移動量を考慮した値0.040 µg/kg/dayを用いるとMOEは1,000となる。食物からの曝露量は得られていないが、環境媒体から食物経路で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露を加えてもMOEが大きく変化することはないと考えられる。

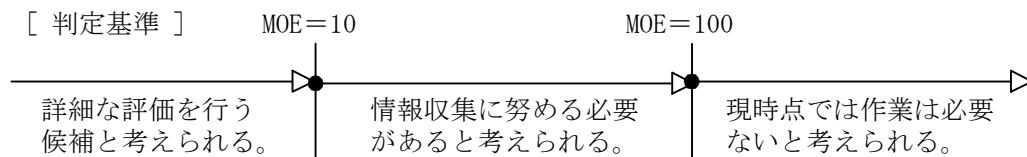
したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

○ 吸入曝露

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

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

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



しかし、吸収率を 100% と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 1.3 mg/m^3 となるが、参考としてこれと化管法に基づく平成 29 年度の大気への届出排出量 (フェニレンジアミンとして) をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度 (年平均値) の最大値 $0.0028 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 46,000 となる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

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

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	8	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	5)-2
		○	10*1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	3)
		○	<29	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	5)-1
		○	59	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	4	B	B	5)-3
	○		154	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	C	C	5)-3
	○		177 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	3)
	○		270	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	5)-1
	○		280	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	C	C	4)- 2011055
	○		478	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	5)-2
甲殻類 等		○	4.14	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	5)-8
		○	5.01	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	5)-7
		○	115*2	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	2)
	○		150	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	5)-4
	○		250	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	5)-6
	○		280	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	5)-5

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
甲殻類 等	○		280	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	C	C	4)- 2011055
	○		330	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類	○		28	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	C	C	5)-9
	○		57	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	C	C	5)-10
	○		60	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	C	C	4)- 2011055
	○		66	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)
その他	○		74,060	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ POP	60 時間	B	B	1)-10864

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

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

E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、IGC₅₀ (Median Growth Inhibitory Concentration) : 半数増殖阻害濃度、

LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

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

POP (Population Change) : 個体群の変化 (増殖)、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 文献 2) に基づき、試験時の実測濃度を用いて速度法により再計算した値

*2 文献に基づき再計算した値

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

1) 藻類等

環境省²⁾は、OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度は 0 (対照区)、0.010、0.022、0.046、0.10、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6 mg/L (公比 2.2) であった。被験物質の実測濃度 (試験開始時及び終了時の幾何平均値) は、<0.005 (対照区)、0.00447、0.00689、0.0102、0.0157、0.0238、0.0345、0.502、0.377、0.766 mg/L であった。試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 80~108%及び 0~3%であり、

毒性値の算出には実測濃度が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 177 µg/L であった³⁾。

また、OECD テストガイドライン No.201 に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験が実施された⁵⁾²⁾。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.010、0.022、0.046、0.10、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6 mg/L (公比 2.2) であった。被験物質の実測濃度は 0、0.005、0.008、0.014、0.026、0.050、0.090、0.169、0.628、1.26 mg/L であり、毒性値は実測濃度に基づき算出された。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、8 µg/L であった。

2) 甲殻類等

米国 EPA の試験方法 (EPA/OTS 797.1300) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験が、GLP 試験として実施された⁵⁾⁴⁾。試験は半止水式 (24 時間後換水) で実施され、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.010、0.026、0.075、0.21、0.60、1.74、5.0 mg/L (公比約 2.9) であった。試験用水には、地下水をファットヘッドミノーの水槽に通して濾過したもの (FFTW、硬度 77 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。試験溶液調製から 24 時間後の被験物質の実測濃度は、0 (対照区)、0.0045、0.013、0.051、0.092、0.16、0.21、0.57 mg/L であった。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 150 µg/L であった。

米国 EPA の試験方法 (EPA/OTS 797.1300) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験が、GLP 試験として実施された⁵⁾⁸⁾。試験は半止水式 (流速：約 9.3 mL/分) で実施され、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.365、1.22、4.05、13.5、45.0、150、500 µg/L (公比 3.3) であった。試験用水には、地下水をファットヘッドミノーの水槽に通して濾過したもの (FFTW、硬度 82~86 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度 (幾何平均値) は 0 (対照区)、<0.05、<0.1、0.589、4.14、20.0、105、403 µg/L であった。繁殖阻害に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 4.14 µg/L であった。

3) 魚類

環境省²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.10、0.13、0.18、0.24、0.32、0.42、0.56、0.75、1.0 mg/L (公比 1.3) であった。試験溶液の調製には、硬度 57 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度 (0、24 時間の時間加重平均値) は <0.005 (対照区)、0.043、0.055、0.080、0.112、0.143、0.188、0.271、0.372、0.483 mg/L であり、試験開始時及び 24 時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の 106~110%及び 11~17%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 66 µg/L であった。

4) その他の生物

Schultz と Applehans¹⁾⁻¹⁰⁸⁶⁴ は、筆者の既報 (1983) の方法によりテトラヒメナ属 *Tetrahymena pyriformis* の増殖阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区であった。試験培地には 2%プロテオースペプトン培地が用いられた。試験溶液の調製には、助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) が 0.75% (375 µL/50 mL) 以下の濃度で用いられ

た可能性がある。60 時間半数増殖阻害濃度 (IGC₅₀) は、設定濃度に基づき 74,060 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	177 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	150 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	66 µg/L
その他	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	60 時間 IGC ₅₀ (増殖阻害)	74,060 µg/L

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

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値 (魚類の 66 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.66 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	8 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	4.14 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群 (藻類等及び甲殻類等) の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、小さい方 (甲殻類等の 4.14 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.041 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 0.041 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、淡水域及び海水域において、平均濃度及び安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は 0.016 µg/L 未満程度であった。

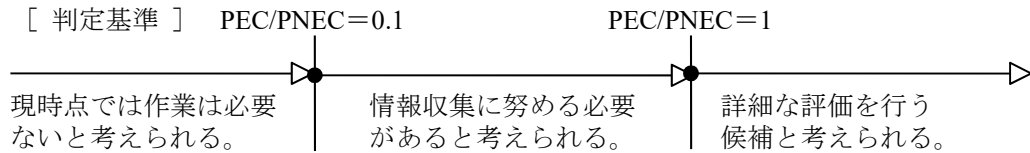
予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.4 未満となり、判定基準の区分をまたぐため、生態リスクの判定はできなかった。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.016 µg/L 未満程度 (2012)	0.016 µg/L 未満程度 (2012)	0.041 µg/L	<0.4
公共用水域・海水	0.016 µg/L未満程度 (2012)	0.016 µg/L未満程度 (2012)		<0.4

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



しかし、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域・淡水への届出排出量（フェニレンジアミンとして）を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で $0.039 \mu\text{g/L}$ であり、この値と PNEC の比は 0.9 となった。

また、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で $1.0 \mu\text{g/L}$ となり、この値と PNEC のとの比は 24 であった。

以上から、総合的な判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、排出量の多い発生源周辺の環境中濃度の情報を充実させる必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),
CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1354.
- 4) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 21.
- 5) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic
Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 174.
- 6) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th
Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons,
Inc. (CD-ROM).
- 7) European Chemical Agency : Information on Registered Substances, p-phenylenediamine,
(<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2019.05.22 現在).
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 268.
- 9) 経済産業公報(2002.11.8).
- 10) p-フェニレンジアミン (試料番号 K-196) の分解度試験報告書. 化審法データベース
(J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 12) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) :
Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington
DC, Lewis Publishers: xiv.
- 13) p-フェニレンジアミン (試料番号 K-196) のコイにおける濃縮度試験報告書. 化審法デー
タベース(J-CHECK).
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html,
2019.03.28 現在).
- 16) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物
質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合
(第4回)(2008) : 参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 17) 化学工業日報社 (2019) : 17019 の化学商品.

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2019) : 平成 29 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2019) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h29kohyo/shukeikekka_csv.html, 2019.03.05 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2019) : 平成 29 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細.
(<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH29/syosai.html>, 2019.03.05 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2020) : 平成 31 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2013) : 平成 24 年度化学物質環境実態調査.
- 6) 経済産業省 (2019) : 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry – Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.
- 7) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Ioannou YM, Matthews HB. (1985): *p*-Phenylenediamine dihydrochloride: comparative disposition in male and female rats and mice. J Toxicol Environ Health. 16: 299-313.
- 2) Hueber-Becker F, Nohynek GJ, Meuling WJ, Benech-Kieffer F, Toutain H. (2004): Human systemic exposure to a [¹⁴C]-*para*-phenylenediamine-containing oxidative hair dye and correlation with in vitro percutaneous absorption in human or pig skin. Food Chem Toxicol. 42: 1227-1236.
- 3) Nohynek GJ, Skare JA, Meuling WJA, Wehmeyer KR, de Bie ATHJ, Vaes WHJ, Dufour EK, Fautz R, Steiling W, Bramante M, Toutain H. (2015): Human systemic exposure to [¹⁴C]-*paraphenylenediamine*-containing oxidative hair dyes: absorption, kinetics, metabolism, excretion and safety assessment. Food Chem Toxicol. 81: 71-80.
- 4) RTECS[®]: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 5) IPCS (1997): International Chemical Safety Cards. 0805. *p*-Phenylenediamine.
- 6) Imaida K, Ishihara Y, Nishio O, Nakanishi K, Ito N. (1983): Carcinogenicity and toxicity tests on *p*-phenylenediamine in F344 rats. Toxicol Lett. 16: 259-269.
- 7) Lochry EA. (1992): Subchronic oral neurotoxicity study of H-18508 in rats. Du Pont HLR 854-91. NTIS/OTS0572976
- 8) Toxicol Laboratories, Limited. (1995): Paraphenylenediamine: 13 week oral (gavage) toxicity study in the rat. Volume I and II. (LRL/44/94). Ledbury, England. Cited in: US EPA (2016): Provisional peer-reviewed toxicity values for *p*-phenylenediamine (CASRN 106-50-3).
- 9) National Cancer Institute (1979): Bioassay *p*-phenylenediamine dihydrochloride for possible

- carcinogenicity. CAS No. 624-18-0. NCI-CG-TR-174.
- 10) Re TA, Loehr RF, Rodwell DE, D'Aleo CJ, Burnett CM. (1981): The absence of teratogenic hazard potential of *p*-phenylenediamine in Sprague-Dawley rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1: 421-425.
 - 11) Holmberg B, Kronevi T, Ackevi S, Ekner A. (1983): Carcinogenesis bioassay of *p*-phenylenediamine by peroral administration in pregnant mice (transplacental study). *Arbete och Hälsa.* 32: 1-44. Translated in: Du Pont (1992): Testing of the carcinogenic activity of *p*-phenylenediamine by peroral administration to pregnant mice (transplacental experiment) with cover letter dated 010793. NTIS/OTS0544844.
 - 12) Nott HW. (1924): Systemic poisoning by hair dye. *Br Med J.* 1: 421-422.
 - 13) Filali A, Semlali I, Ottaviano V, Furnari C, Corradini D, Soulaymani R. (2006): A retrospective study of acute systemic poisoning of paraphenylenediamine (Occidental Takawt) in Morocco. *Afr J Trad CAM.* 3: 142-149.
 - 14) Tanweer S, Saeed M, Zaidi S, Aslam W. (2018): Clinical profile and outcome of paraphenylene diamine poisoning. *J Coll Physicians Surg Pak.* 28: 374-377.
 - 15) Ramulu P, Amruth Rao P, Kanthi K, Paul K. (2016): A prospective study on clinical profile and incidence of acute kidney injury due to hair dye poisoning. *Int J Res Med Sci.* 4: 5277-5282.
 - 16) Singla S, Miglani S, Lal AK, Gupta P, Agarwal AK. (2005): Para-phenylenediamine(PPD) poisoning. *J Ind Ac Clin Med.* 6: 236-238.
 - 17) 齊藤一之, 矢部勝弘, 原正昭, 渡辺博司, 村井達哉, 古川俊隆(1990): 染毛剤 paraphenylenediamine による横紋筋融解の1剖検例. *日法医誌.* 44: 469-474.
 - 18) 独立行政法人 労働者健康福祉機構(2008): 「職業性皮膚障害の外的因子の特定に係る的確な診療法の研究・開発、普及」研究報告書.
 - 19) 西岡和恵 (2007): 理・美容師の皮膚障害. *J Environ Dermatol Cutan Allergol.* 1: 181-188.
 - 20) 日本産業衛生学会 (1998): 感作性物質の提案理由. *産衛誌:* 40: 181-186.
 - 21) Zhang M, Fan L, Liu BF, Lin J, Tang HJ, Zhu BL, Miao RM, Fang XL, Fang JY, Zhao SL, Zhang MB, Zeng Q. (2018): Effects of *p*-phenylenediamine on lung function and health-related quality of life of workers. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 36: 834-836. (in Chinese).
 - 22) Fan L, Zhang M, Liu BF, Liu J, Tang HJ, Zhu BL, Miao RM, Zhang MB, Fang XL, Fang JY, Zhao SL, Zeng Q, Gu Q. (2018): Effects of *p*-Phenylene diamine on liver and kidney functions of occupational exposed workers. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 36: 923-926. (in Chinese).
 - 23) Degawa M, Shoji Y, Masuko K, Hashimoto Y. (1979): Mutagenicity of metabolites of carcinogenic aminoazo dyes. *Cancer Lett.* 8: 71-76.
 - 24) Dunkel VC, Simmon VF. (1980): Mutagenic activity of chemicals previously tested for carcinogenicity in the National Cancer Institute bioassay program. *IARC Sci Publ.* 27: 283-301.
 - 25) Crebelli R, Conti L, Carere A, Zito R. (1981): Mutagenicity of commercial *p*-phenylenediamine and of an oxidation mixture of *p*-phenylenediamine and resorcinol in *Salmonella typhimurium* TA98. *Food Cosmet Toxicol.* 19: 79-84.

- 26) Thompson CZ, Hill LE, Epp JK, Probst GS. (1983): The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. *Environ Mutagen.* 5: 803-811.
- 27) Lee H, Perng LY, Shiow SJ, Chou MY, Chou MC, Lin JY. (1986): Induction of sister chromatid exchange in cultured Chinese hamster cells by short-term treatment with hair dye components. *J Chin Biochem Soc.* 15: 34-38.
- 28) Rojanapo W, Kupradinun P, Tepsuwan A, Chutimataewin S, Tanyakaset M. (1986): Carcinogenicity of an oxidation product of *p*-phenylenediamine. *Carcinogenesis.* 7: 1997-2002.
- 29) Chung KT, Murdock CA, Stevens SE Jr, Li YS, Wei CI, Huang TS, Chou MW. (1995): Mutagenicity and toxicity studies of *p*-phenylenediamine and its derivatives. *Toxicol Lett.* 81: 23-32.
- 30) Chung KT, Murdock CA, Zhou Y, Stevens SE Jr, Li YS, Wei CI, Fernando SY, Chou MW. (1996): Effects of the nitro-group on the mutagenicity and toxicity of some benzamines. *Environ Mol Mutagen.* 27: 67-74.
- 31) Aßmann N, Emmrich M, Kampf G, Kaiser M. (1997): Genotoxic activity of important nitrobenzenes and nitroanilines in the Ames test and their structure-activity relationship. *Mutat Res.* 395: 139-144.
- 32) Garrigue JL, Ballantyne M, Kumaravel T, Lloyd M, Nohynek GJ, Kirkland D, Toutain H. (2006): *In vitro* genotoxicity of *para*-phenylenediamine and its *N*-monoacetyl or *N,N'*-diacetyl metabolites. *Mutat Res.* 608: 58-71.
- 33) Ames BN, Kammen HO, Yamasaki E. (1975): Hair dyes are mutagenic: identification of a variety of mutagenic ingredients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 72: 2423-2427.
- 34) SRI (Stanford Research Institute). (1975). Tier I microbial mutagenesis studies for four E. I. du Pont de Nemours & Co. Chemicals. (EPA/OTS Doc #878220437). NTIS/OTS0215041.
- 35) Shahin MM, Andrillon P, Goetz N, Boré P, Bugaut A, Kalopissis G. (1979): Studies on the mutagenicity of *p*-phenylenediamine in *Salmonella typhimurium*. Presence of PCB's in rat-liver microsomal fraction induced by Aroclor. *Mutat Res.* 68: 327-336.
- 36) Gentile JM, Gentile GJ, Plewa MJ. (1987): Mutagenicity of selected aniline derivatives to *Salmonella* following plant activation and mammalian hepatic activation. *Mutat Res.* 188: 185-196.
- 37) Yasunaga K, Kiyonari A, Nakagawa M, Yoshikawa K. (2006): Different results of the *Salmonella* umu test between three isomers of phenylenediamine (PDA) derivatives. *Drug Chem Toxicol.* 29: 203-213.
- 38) Myhr BC, Caspary WJ. (1988): Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environ Mol Mutagen.* 12(Suppl. 13): 103-194.
- 39) Mitchell AD, Rudd CJ, Caspary WJ. (1988): Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environ Mol Mutagen.* 12(Suppl. 13): 37-101.
- 40) Oshiro Y, Piper CE, Balwierz PS, Soelter SG. (1991): Chinese hamster ovary cell assays for

- mutation and chromosome damage: data from non-carcinogens. *J Appl Toxicol*. 11: 167-177.
- 41) Chen SC, Chen CH, Tioh YL, Zhong PY, Lin YS, Chye SM. (2010): *Para*-phenylenediamine induced DNA damage and apoptosis through oxidative stress and enhanced caspase-8 and -9 activities in Mardin-Darby canine kidney cells. *Toxicol In Vitro*. 24: 1197-1202.
 - 42) Huang YC, Hung WC, Kang WY, Chen WT, Chai CY. (2007): *p*-Phenylenediamine induced DNA damage in SV-40 immortalized human uroepithelial cells and expression of mutant p53 and COX-2 proteins. *Toxicol Lett*. 170: 116-123.
 - 43) Zanoni TB, Hudari F, Munnia A, Peluso M, Godschalk RW, Zanoni MV, den Hartog GJ, Bast A, Barros SB, Maria-Engler SS, Hageman GJ, de Oliveira DP. (2015): The oxidation of *p*-phenylenediamine, an ingredient used for permanent hair dyeing purposes, leads to the formation of hydroxyl radicals: Oxidative stress and DNA damage in human immortalized keratinocytes. *Toxicol Lett*. 239: 194-204.
 - 44) Chye SM, Hseu YC, Liang SH, Chen CH, Chen SC. (2008): Single strand DNA breaks in human lymphocytes exposed to *para*-phenylenediamine and its derivatives. *Bull Environ Contam Toxicol*. 80: 58-62.
 - 45) Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, Marcos R. (1995): Genotoxicity testing of five compounds in three *Drosophila* short-term somatic assays. *Mutat Res*. 341: 161-167.
 - 46) Blijleven WG. (1977): Mutagenicity of four hair dyes in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res*. 48: 181-185.
 - 47) Blijleven WG. (1981): Re-evaluation of the mutagenic effects of the hair dye *p*-phenylenediamine (BASE) in the sex-linked recessive lethal test in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res*. 90: 137-141.
 - 48) Burnett C, Loehr R, Corbett J. (1977): Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes. *J Toxicol Environ Health*. 2: 657-662.
 - 49) Hossack DJ, Richardson JC. (1977): Examination of the potential mutagenicity of hair dye constituents using the micronucleus test. *Experientia*. 33: 377-378.
 - 50) Soler-Niedziela L, Shi X, Nath J, Ong T. (1991): Studies on three structurally related phenylenediamines with the mouse micronucleus assay system. *Mutat Res*. 259: 43-48.
 - 51) De Boeck M, van der Leede BJ, De Vliet K, Geys H, Vynckier A, Van Gompel J. (2015): Evaluation of *p*-phenylenediamine, *o*-phenylphenol sodium salt, and 2,4-diaminotoluene in the rat comet assay as part of the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM)-initiated international validation study of *in vivo* rat alkaline comet assay. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 786-788: 151-157.
 - 52) Hagiwara A, Tamano S, Shibata MA, Arai M, Tsuda H. (1990): Lack of modifying effects of *p*-phenylenediamine on induction of γ -glutamyl transpeptidase-positive foci in a medium-term bioassay system using F344 rats. *Toxicol Lett*. 52: 261-268.
 - 53) Kelsh MA, Alexander DD, Kalmes RM, Buffler PA. (2008): Personal use of hair dyes and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiologic data. *Cancer Causes Control*. 19: 549-558.
 - 54) Heikkinen S, Pitkaniemi J, Sarkeala T, Malila N, Koskenvuo M. (2015): Does Hair Dye Use Increase the Risk of Breast Cancer? A Population-Based Case-Control Study of Finnish Women.

PLoS One. 10(8):e0135190.

- 55) Gera R, Mokbel R, Igor I, Mokbel K. (2018): Does the use of hair dyes increase the risk of developing breast cancer? A meta-analysis and review of the literature. *Anticancer Res.* 38: 707-716.
- 56) Turesky RJ, Freeman JP, Holland RD, Nestorick DM, Miller DW, Ratnasinghe DL, Kadlubar FF. (2003): Identification of aminobiphenyl derivatives in commercial hair dyes. *Chem Res Toxicol.* 16: 1162-1173.
- 57) Akyüz M, Ata S. (2008): Determination of aromatic amines in hair dye and henna samples by ion-pair extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 47: 68-80.
- 58) Ambrosone CB, Abrams SM, Gorlewska-Roberts K, Kadlubar FF. (2007): Hair dye use, meat intake, and tobacco exposure and presence of carcinogen-DNA adducts in exfoliated breast ductal epithelial cells. *Arch Biochem Biophys.* 464: 169-175.

(4) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

10864 : Schultz, T.W., and F.M. Applehans (1985): Correlations for the Acute Toxicity of Multiple Nitrogen Substituted Aromatic Molecules. *Ecotoxicol.Environ.Saf.* 10:75-85.

2) 環境省 (2002) : 平成 13 年度生態影響試験

3) 国立環境研究所 (2019) : 平成 30 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

4) その他

2011055 : Stahl Jr., R.G., P.H. Lieder, and D.G. Hutton (1990): Relationship Between Aquatic Toxicity and Oxidative Degradation of Unsubstituted Phenylenediamines. *Environ.Toxicol.Chem.* 9(4):485-488.

5) European Chemicals Agency: Information on Registered substances, p-phenylenediamine., (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14562>, 2019.05.09 現在)

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 002 Weight of evidence Experimental result. (2013)
2. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 003 Weight of evidence Experimental result. (2002)
- 3 Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 004 Weight of evidence Experimental result. (1986)
4. Short-term toxicity to aquatic invertebrate. 004 Weight of evidence Experimental result. (1992)
5. Short-term toxicity to aquatic invertebrate. 005 Weight of evidence Experimental result. (1985)
6. Short-term toxicity to aquatic invertebrate. 006 Weight of evidence Experimental result. (1985)
7. Long-term toxicity to aquatic invertebrate. 001 Key Experimental result. (2013)
8. Long-term toxicity to aquatic invertebrate. 002 Supporting Experimental result. (1994)
9. Short-term toxicity to fish. 002 Supporting Experimental result. (1985)
10. Short-term toxicity to fish. 003 Supporting Experimental result. (1985)