

[13] *m*-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>m</i> -フェニレンジアミン (別の呼称：1,3-ベンゼンジアミン、1,3-ジアミノベンゼン、1,3-フェニレンジアミン、 <i>m</i> -ベンゼンジアミン、 <i>m</i> -ジアミノベンゼン、MPD) CAS 番号： 108-45-2 化審法官報公示整理番号： 3-185 (フェニレンジアミン) 化管法政令番号：1-348 (フェニレンジアミン) RTECS 番号：SS7700000 分子式：C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> 分子量： 108.14 換算係数：1 ppm = 4.42 mg/m <sup>3</sup> (気体、25°C) 構造式：

(2) 物理化学的性状

本物質は常温で白色の固体である<sup>1)</sup>。

融点	65.5°C <sup>2)</sup> 、62~63°C <sup>3)</sup> 、62.8°C <sup>4)</sup> 、63°C <sup>5)</sup> 、64°C <sup>5)</sup>
沸点	282°C (760mmHg) <sup>2)</sup> 、284~287°C <sup>3)</sup> 、 282~284°C (760mmHg) <sup>4)</sup> 、282°C <sup>5)</sup> 、284°C <sup>5)</sup>
密度	1.0096 g/cm <sup>3</sup> (58°C) <sup>2)</sup> 、1.139 g/cm <sup>3</sup> <sup>3)</sup>
蒸気圧	4×10 <sup>-3</sup> mmHg (=0.5 Pa) (20°C) <sup>5)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-0.33 (pH=7.4) <sup>6)</sup> 、-0.33 <sup>4)</sup>
解離定数 (pKa)	pKa <sub>1</sub> =5.11(20°C) <sup>2)</sup> 、pKa <sub>2</sub> =2.50(20°C) <sup>2)</sup> 、4.98 <sup>4)</sup>
水溶性 (水溶解度)	3.48×10 <sup>4</sup> mg/1000g (20°C) <sup>2)</sup> 、2.38×10 <sup>5</sup> mg/L (20°C) <sup>4)</sup> 、 3.51×10 <sup>5</sup> mg/L (25°C) <sup>5)</sup> 、2.69×10 <sup>5</sup> mg/L (24°C) <sup>5)</sup> 、 3.57×10 <sup>5</sup> mg/L (25°C) <sup>5)</sup>

(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 <u>好氣的分解</u> 分解率：BOD 2%、TOC 0%、HPLC 0% (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) <sup>7)</sup>  化学分解性 <u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u> 反応速度定数：200×10 <sup>-12</sup> cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (AOPWIN <sup>8)</sup> により計算) 半減期：0.32~3.2 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10 <sup>6</sup> ~3×10 <sup>5</sup> 分子/cm <sup>3</sup> ) <sup>9)</sup> と仮定し計
--

算)
加水分解性
データなし <sup>10)</sup>
生物濃縮性（濃縮性がない又は低いと判断される化学物質 <sup>11)</sup> ）
生物濃縮係数(BCF)：
1.3～4.6（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：2 mg/L） <sup>12)</sup>
<1.6～24（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：0.2 mg/L） <sup>12)</sup>
土壌吸着性
土壌吸着定数(Koc)：34（KOCWIN <sup>13)</sup> により計算）

#### (4) 製造輸入量及び用途

##### ① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す<sup>14),15),16),17),18)</sup>。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	15	16	17	18	19
製造・輸入数量(t)	976 <sup>b)</sup>	1,213 <sup>b)</sup>	1,145 <sup>b)</sup>	1,296 <sup>b)</sup>	1,386 <sup>b)</sup>
平成(年度)	20	21	22	23	24
製造・輸入数量(t)	1,321 <sup>b)</sup>	835 <sup>b)</sup>	1,322 <sup>c)</sup>	1,538 <sup>c)</sup>	998 <sup>c)</sup>

注：a) 平成 22 年度以降の製造・輸入数量の届出要領は、平成 21 年度までとは異なっている。

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

c) 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。

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.2 に示す<sup>19),20)</sup>。

表 1.2 製造（出荷）及び輸入量

平成(年度)	13	16	19
製造（出荷）及び輸入量 <sup>a)</sup>	— <sup>b)</sup>	1,000～10,000 t /年未満	1,000～10,000 t /年未満

注：a) 化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1 物質 1 トン以上の製造又は輸入をした者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。

b) 公表されていない。

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<sup>21)</sup>。

##### ② 用途

本物質は、染料（アゾ染料、染毛剤、媒染剤）、ゴム添加剤の原料、高機能繊維や耐熱性ポリマーの原料として使われるほか、エポキシ樹脂の硬化剤などとして使われている<sup>1)</sup>。

#### (5) 環境施策上の位置付け

本物質は、人健康影響の観点から化学物質審査規制法優先評価化学物質（通し番号:55）に指定されている。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、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

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24年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2),3)</sup> 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 24 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	112	3,149	0	0	2,120	36,668	1,826	-	-	-	3,260	1,826	5,086

業種等別排出量(割合)								届出外（国による推計）				総排出量の構成比(%)	
業種	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	排出量	対象業種	非対象業種	家庭	移動体	届出	届出外
化学工業	2 (1.3%)	3,149 (100%)	0	0	220 (10.4%)	11,468 (31.3%)	1,826 (100%)					64%	36%
下水道業													
プラスチック製品製造業	110 (98.7%)	0	0	0	1,900 (89.6%)	24,900 (67.9%)							
窯業・土石製品製造業	0	0	0	0	0 (0.8%)	300							

フェニレンジアミンの平成 24 年度における環境中への総排出量は、約 5.1 t となり、そのうち届出排出量は約 3.3 t で全体の 64% であった。届出排出量のうち約 0.11 t が大気へ、約 3.1 t 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約 2.1 t、廃棄物への移動量が約 37 t 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（99%）であり、公共用水域へ排出している業種は化学工業のみであった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出排出量は媒体別に報告されているが、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	112
水域	4,975
土壌	0

### (2) 媒体別分配割合の予測

フェニレンジアミンの環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に 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<sup>4)</sup> を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 24 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（大気への排出量 0.0001 t 未満、公共用水域への排出量 3.1 t）及び大気への排出量が最大であった滋賀県（大気への排出量 0.11 t、公共用水域への排出量 1.7 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	滋賀県	愛媛県
大気	0.0	0.0	0.0
水域	98.3	98.3	98.3
土壌	0.1	0.1	0.1
底質	1.6	1.6	1.6

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 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	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 <sup>3</sup>									
室内空気	μg/m <sup>3</sup>									
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	<u>&lt;0.01</u>	<0.01	<0.01	<u>&lt;0.01</u>	0.01	0/14	全国	2012	5)
公共用水域・海水	μg/L	<u>&lt;0.01</u>	<0.01	<0.01	<u>&lt;0.01</u>	0.01	0/8	全国	2012	5)
		<0.45	<0.45	<0.45	<0.45	0.45	0/4	福岡県、 山口県	2005	6)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									
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、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、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	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.01 µg/L 未満程度 (2012)	0.0004 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	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.01 µg/L 未満程度 (2012)	0.0004 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

人の一日曝露量の集計結果を表 2.6 に示す。

吸入曝露の予測最大曝露濃度を設定できるデータは得られなかった。一方、化管法に基づく平成 24 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<sup>7)</sup>を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.021 µg/m<sup>3</sup>となった。

経口曝露の予測最大曝露量は、公共用水域・淡水のデータから算定すると 0.0004 µg/kg/day 未満程度となった。一方、化管法に基づく平成 24 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<sup>8)</sup>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 0.041 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。

生物濃縮性は高くないため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

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	<u>0.0004</u>	<u>0.0004</u>
食 物			
土 壤			
経口曝露量合計		<u>0.0004</u>	<u>0.0004</u>
総曝露量		<u>0.0004</u>	<u>0.0004</u>

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

#### (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、同海水域ともに 0.01 μg/L 未満程度となった。

化管法に基づく平成 24 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<sup>8)</sup> 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 0.041 μg/L となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.01 μg/L 未満程度 (2012)	0.01 μg/L 未満程度 (2012)
海 水	0.01 μg/L 未満程度 (2012)	0.01 μg/L 未満程度 (2012)

注：1) ( ) 内の数値は測定年度を示す。

2) 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

本物質 1.5 g を含む二塩酸塩入りゲルをイヌの腹部皮膚 (20×25 cm) に 3 時間塗布した結果、本物質の血液中濃度は 2 時間後にほぼ平衡に達したが、塗布から 1 時間後には既にその約 85% が血液中にあった。3 時間経過後に塗布部を良く洗浄したところ、血液中の本物質濃度は急速に減少し、3 時間後には不検出となった。また、血液中では塗布後 3 時間を経過した頃からメトヘモグロビン濃度の増加がみられ、本物質の血液中濃度、本物質の二塩酸塩を静脈内投与 (6 mg/kg) した時の血液中メトヘモグロビン濃度から、塗布量の 4% が吸収されたと考えられた<sup>1)</sup>。

ラットの背部に <sup>14</sup>C でラベルした本物質 240 mg/kg を 24 時間塗布した結果、24 時間で塗布量の 18% が吸収され、吸収量の 8.5% が尿中に、0.25% が糞中に排泄された<sup>2)</sup>。また、本物質 60 mg を含む水溶液 1.5 mL をラットの背部 (4×4 cm) に 24 時間塗布した結果、7 日間で塗布した放射活性の 14.4% が尿中に、1.8% が糞中に排泄され、塗布部の皮膚に 0.9%、体内に 1.7% が残留していた。同様にして 4% の過酸化水素水に添加して塗布した場合には、7 日間で 3.3% が尿中に、2.8% が糞中に排泄され、塗布部の皮膚に 1.5%、体内に 0.4% が残留していたが、血液中にはいずれの場合も残留はみられなかった。また、水溶液で塗布した場合の本物質の透過速度を求めると、0.26 μmol/cm<sup>2</sup>/hr であった<sup>3)</sup>。

本物質を皮膚塗布したラットの尿中から、*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、*N,N'*-ジアセチル-1,3-ジアミノベンゼンのアセチル体代謝物が検出され、他にも未同定の代謝物ピークが 2 つ検出されたが、グルクロン酸抱合体は検出されなかった。また、ラットに本物質を腹腔内投与して肝灌流を 30 分間実施した結果、尿中でみられた 3 種類のアセチル体代謝物が灌流液中に検出された。初代肝細胞を用いた *in vitro* の代謝試験では、3 種類のアセチル体代謝物の他にも、グルクロン酸抱合体を含む代謝物が検出された。一方、ラットの肝ミクロソームを用いた場合には、いずれの代謝物も検出されなかった<sup>2)</sup>。本物質の水溶液を塗布したラットが 7 日間に尿中に排泄した放射活性のうち、49% がアセチル体の代謝物であったことから、アセチル化が主要な代謝経路と考えられた<sup>3)</sup>。

本物質はウサギに 1,3-ジニトロベンゼンを経口投与したときの主要な尿中代謝物の一つであり、2,4-ジアミノフェノールへと代謝される経路が推定されている<sup>4)</sup>。

#### (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<sup>5)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	280 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	67.7 mg/kg
モルモット	経口	LD <sub>50</sub>	450 mg/kg
ネコ	経口	LDLo	300 mg/kg
ウサギ	経口	LD <sub>50</sub>	437 mg/kg
ウサギ	経皮	LDLo	1,500 mg/kg



本物質は眼、皮膚を刺激する。腎臓、血液に影響を与え、腎不全を生じ、メトヘモグロビンを生成することがある。吸入や経口摂取すると、唇や爪、皮膚のチアノーゼ、錯乱、痙攣、眩暈、吐き気、意識喪失を生じ、皮膚に付くと発赤、眼に入ると発赤や痛みを生じる<sup>6)</sup>。

## ② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラットに 0、10、30、100 mg/kg/day を 4 週間強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 以上の群で鎮静、100 mg/kg/day 群で体重増加の抑制、ヘモグロビン濃度の増加を認めた。このため、雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、2、6、18 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した結果、18 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓で絶対及び相対重量の増加と肝細胞の核凝縮、雌で腎臓相対重量の増加に有意差を認めた<sup>7)</sup>。この結果から、NOAEL を 6 mg/kg/day とする。

イ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50～59 匹を 1 群とし、0、0.02、0.04%の濃度で飲水に添加して 78 週間投与（雄 0、23.0、41.8 mg/kg/day、雌 0、19.8、38.2 mg/kg/day）した結果、0.02%以上の群の雌で肝臓及び脾臓の相対重量の有意な増加を認め、0.04%群の雌雄で体重増加の有意な抑制、雄で脾臓相対重量、雌で腎臓相対重量の有意な増加がみられた。また、0.04%群の皮膚や肝臓、脾臓、腎臓、骨髄では暗色化と褐色色素を貪食したマクロファージの集簇がみられ、肺では細気管支壁にびまん性の色素沈着がみられたが、組織への毒性学的な影響はなかった。また、骨髄や脾臓では細胞密度や細胞成分の割合に変化はなく、巨核球の分布も正常であった<sup>8)</sup>。この結果から、LOAEL を 0.02%（19.8 mg/kg/day）とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0064、0.016、0.04%の濃度で本物質の二塩酸塩を 104 週間飲水投与（雄 0、3.6、9.0、20.4 mg/kg/day、雌 0、5.3、12.8、25.0 mg/kg/day）した結果、0.04%群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、0.016%群の雄でも 70 週から体重増加の有意な抑制がみられた。また、0.04%群の雌雄で血液中の尿素、クレアチン、カリウムが有意な増加を示し、アルブミンは有意に減少した。0.04%群の雌の腎臓で慢性腎症、鼻腔で上皮の変性がみられた<sup>9, 10, 11)</sup>。この結果から、NOAEL を 0.0064%（3.6 mg/kg/day、本物質換算 2.2 mg/kg/day）とする。

エ) BDF<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.002、0.006、0.018%の濃度で本物質の二塩酸塩を 104 週間飲水投与（雄 0、2.0、6.2、18.7 mg/kg/day、雌 0、2.8、8.6、24.9 mg/kg/day）した結果、生存率や体重、血液等に影響はなかった<sup>9, 10, 11)</sup>。この結果から、NOAEL を 0.018%（雄 18.7 mg/kg/day、本物質換算 11.2 mg/kg/day、雌 24.9 mg/kg/day、本物質換算 14.9 mg/kg/day）以上とする。

## ③ 生殖・発生毒性

ア) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50～59 匹を 1 群とし、0、0.02、0.04%の濃度で飲水に添加して 78 週間投与（雄 0、23.0、41.8 mg/kg/day、雌 0、19.8、38.2 mg/kg/day）した試験<sup>8)</sup>、Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0064、0.016、0.04%の濃度で本物質の二塩酸塩を 104 週間飲水投与した試験<sup>11)</sup>、BDF<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.002、0.006、0.018%の濃度で本物質の二塩酸塩を 104 週間飲水投与した試験<sup>11)</sup> では、いずれも雌雄の生殖器に影響はなかった。

- イ) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、10、30、90 mg/kg/day を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制、90 mg/kg/day 群で胎盤重量の減少、吸収胚の増加、生存胎仔数の減少、胎仔の低体重に有意差を認めしたが、黄体数や着床数、性比等に影響はなかった。90 mg/kg/day 群では軽度の変異や奇形のあった胎仔の割合が有意に高かったが、個別の所見で見ると、胸骨の骨化遅延に有意差を認めただけであった。なお、90 mg/kg/day 群では 6 匹の死亡がみられたが、本物質による影響ではないと考えられた<sup>12)</sup>。この結果から、NOAEL を母ラットで 10 mg/kg/day、胎仔で 30 mg/kg/day とする。
- ウ) Sprague-Dawley ラット雌 7~9 匹を 1 群とし、0、45、90、180 mg/kg/day を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した結果、180 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認めた以外には、着床数や吸収胚数、胎仔の性比や体重に影響はなく、外表系や内臓系、骨格系の奇形や変異の発生率にも有意な差はなかった<sup>13)</sup>。この結果から、NOAEL を母ラットで 90 mg/kg/day、胎仔で 180 mg/kg/day 以上とする。

#### ④ ヒトへの影響

- ア) ロシアの工場では本物質の製造工程で本物質に曝露した労働者の調査では、年齢は 30~50 歳、潜在的な曝露期間は 5~10 年であり、全体の 13.4%に当たる労働者が排尿障害を訴えていた。即時型アレルギーの検出法であるスクラッチ試験では 8%の労働者が本物質に対して陽性であり、これらの労働者は好酸球尿症を示し、尿からは 0.003~0.4 mg/L の本物質が検出された。また、膀胱鏡検査では陽性反応を示した労働者の膀胱三角部及び頸部で粘膜の浮腫、ポリープ状の隆起物、好酸球浸潤がみられた<sup>14)</sup>。
- イ) アメリカの大規模化学工場では化学物質の荷卸し・輸送部門で働き始めた労働者（39 歳）が 1 ヶ月の間に 3 回、本物質の流出事故に遭遇し、その約 2 年後に手のレイノー現象や腫脹、手及び前腕部の色素過剰症を発症した。さらに約 3 ヶ月後に本物質を吸入曝露する事故に遭遇したところ、湿咳、疲労、息切れを突然発症し、来院時には爪周囲の紅斑や指の腫れ、指及び前腕（背側）皮膚の肥厚や過剰な色素沈着がみられた。胸部 X 線検査では肺線維症と一致する間質の変化がみられ、肺機能検査の結果は予測肺活量を大きく下回っており、開胸的肺生検で軽微な炎症を伴った肺線維症を認めたことから全身性強皮症と診断された<sup>15)</sup>。
- 同部門では、同じ時期に他の 1 人の労働者（59 歳）にも同様の症状が現れており、同時期に同部門で従事していた労働者 22 人中 2 人にみられたこと、主に本物質を取り扱っていたこと、本物質の曝露事故後にみられたことから、最も可能性のある原因物質として本物質が考えられた<sup>15)</sup>。
- ウ) 本物質（10%）のアルコール溶液を皮膚（1~5 cm<sup>2</sup>）に塗布した試験では、軽度の灼熱感と痒み感が生じた<sup>16)</sup>。
- エ) 20 世紀の初頭に、本物質は下痢止め剤として使用されており、1 回当たり成人で 50~300 mg、子供で 10~30 mg の服用で中毒症状は現れなかったとされている<sup>17)</sup>。

### (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 (2008)	3B ヒトの発がん性物質としての証拠は不十分であり、現行の許容濃度との関係も不明な物質

#### ② 発がん性の知見

##### ○ 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発し<sup>13, 18~23</sup>、S9 無添加では誘発した報告<sup>13, 21, 22</sup>と誘発しなかった報告<sup>18, 19, 22, 23</sup>があった。S9 無添加の大腸菌<sup>24</sup>、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異<sup>25</sup>、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で小核<sup>26</sup>、S9 添加・無添加の CHL 及び S9 添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常<sup>27</sup>を誘発したが、S9 添加の有無にかかわらず酵母で体細胞組換えを誘発しなかった<sup>28</sup>。また、S9 無添加のラット初代肝細胞で不定期 DNA 合成<sup>29</sup>、ヒトがん遺伝子 (c-Ha-ras-1) 及び p53 がん抑制遺伝子の DNA 鎖切断<sup>30</sup>、子牛胸腺 DNA の酸化的 DNA 損傷<sup>30</sup>を誘発しなかった。

*in vivo* 試験系では、腹腔内投与したラットで優性致死突然変異<sup>31, 32</sup>、マウスの精母細胞で不定期 DNA 合成<sup>33</sup>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 50 匹を 1 群とし、0、0.0064、0.016、0.04%の濃度で本物質の二塩酸塩を 104 週間飲水投与 (雄 0、3.6、9.0、20.4 mg/kg/day、雌 0、5.3、12.8、25.0 mg/kg/day) した結果、雌雄で腫瘍の発生率に有意な増加はなかった<sup>9, 10, 11</sup>。

Sprague-Dawley ラット雄 25 匹を 1 群とし、0、0.1、0.2%の濃度で本物質の二塩酸塩を餌に添加して 18 ヶ月間投与した結果、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった<sup>34, 35</sup>。

CD-1 マウス雌雄各 25 匹を 1 群とし、0、0.2、0.4%の濃度で本物質の二塩酸塩を餌に添加して 18 ヶ月間投与した結果、雌雄で腫瘍の発生率に有意な増加はなかった<sup>34, 35</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50~59 匹を 1 群とし、0、0.02、0.04%の濃度で飲水に添加して 78 週間投与 (雄 0、23.0、41.8 mg/kg/day、雌 0、19.8、38.2 mg/kg/day) した結果、雌雄で腫瘍

の発生率に有意な増加はなかった。なお、雌雄の 0.02%以上の群で肝細胞腫瘍、雄の 0.04%群で肺腺腫の発生率が有意に低かった<sup>8)</sup>。

BDF<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.002、0.006、0.018%の濃度で本物質の二塩酸塩を 104 週間飲水投与（雄 0、2.0、6.2、18.7 mg/kg/day、雌 0、2.8、8.6、24.9 mg/kg/day）した結果、雌雄で腫瘍の発生率に有意な増加はなかった<sup>9,10,11)</sup>。

C57BL/6 マウス雌雄各 40 匹及び C3H マウス雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.2、1 mg を背部に 24 ヶ月間（3 回/週）塗布した結果、いずれの系統も塗布部位に腫瘍の発生はなく、肝臓や腎臓、肺などの主要組織でも発生率に有意な増加はなかった<sup>36)</sup>。

Wistar-King ラット 5 匹（雌雄不明）を 1 群とし、本物質 9 mg/kg、本物質の二塩酸塩 12 mg/kg の皮下投与（1 回/2 日）を背部に繰り返した結果、11 ヶ月後に本物質（9 mg/kg）投与群の 1 匹で投与部位に肉腫の発生を認めた。また、同様にして本物質 18 mg/kg、本物質の二塩酸塩 24 mg/kg を投与した結果、5 ヶ月後に本物質の二塩酸塩（24 mg/kg）投与群の 1 匹で背部の投与部位に線維肉腫の発生がみられた。対照群（無処置、溶媒のみ投与）を含むその他の群では腫瘍の発生はなかった<sup>37)</sup>。

Fischer 344 ラット雄 18~19 匹を 1 群とし、0、200 mg/kg のジエチルニトロソアミンを腹腔内投与し、2 週間後から 0、0.1%の濃度で本物質を 1 週間混餌投与した後に 2/3 の部分肝切除し、さらに 5 週間混餌投与した結果、肝臓の前がん病変の指標である GST-P 陽性細胞巢の数や面積に有意な変動はなく<sup>38)</sup>、本物質に肝腫瘍プロモーション作用はないものと考えられた。

## ○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

## (4) 健康リスクの評価

### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、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) のラットの試験から得られた NOAEL 0.0064% (3.6 mg/kg/day、本物質換算 2.2 mg/kg/day。体重増加の抑制) が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

## ② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	2.2 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0004 µg/kg/day 未満程度	0.0004 µg/kg/day 未満程度			550,000 超

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 0.0004 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 2.2 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 550,000 超となる。また、化管法に基づく平成 24 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 であり、これから参考として MOE を算出すると 140,000 となる。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

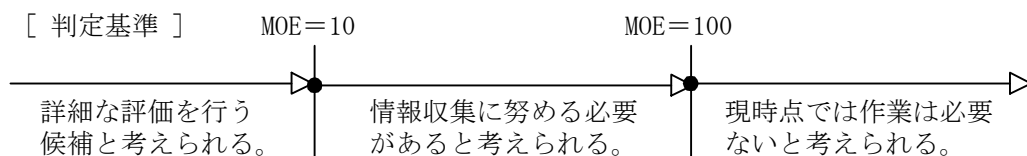
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

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

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

なお、参考として吸収率を 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 7.3 mg/m<sup>3</sup> となるが、これと化管法に基づく平成 24 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 0.021 µg/m<sup>3</sup> 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 35,000 となる。このため、本物質の一般環境大気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、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）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		○	<b>915</b>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	4	B	B	4)-1
	○		<b>2,400</b>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	4	B	B	3)-2011055
	○		5,630	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	4	B	B	4)-1
		○	10,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)* <sup>1</sup>
	○		29,800	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	2)* <sup>1</sup>
甲殻類		○	<b>50</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	3)-2011198
		○	200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)
	○		<b>2,000</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)
	○		4,600	<i>Gammarus fasciatus</i>	ヨコエビ属	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	4)-2
	○		4,900	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	3)-2011198
	○		5,900	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	3)-2011055
魚類	○		<b>&gt;100,000<sup>*2</sup></b>	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	1)
	○		≥500,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	2	D	C	3)-2011199
	○		512,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	4)-3
	○		1,600,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノー	LC <sub>50</sub> MOR	4	C	C	3)-2011055
その他		—	—	—	—	—	—	—	—	

**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

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (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）又は成長（動物）、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡、  
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 1) をもとに、上位 2 濃度区を除き、実測濃度（幾何平均値）を用いて、速度法により再計算した毒性値を掲載

\*2 限度試験（毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において毒性の有無を調べる試験）より得られた値

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

Stahl ら<sup>3)-2011055</sup> は、米国 EPA の試験方法 (Fed. Reg. 50:39252-39516, 1985) に従って、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度区は 5 濃度区であり、試験培地には Bristol 培地（硬度約 50 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算）が用いられた。96 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 2,400 µg/L であった。

また、米国 APHA の試験方法 (1985) 及び米国 EPA の試験方法 (1977)、米国 ASTM の試験方法 (1985) に従って、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験が実施された<sup>4)-1</sup>。試験には密閉容器が用いられた。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.1、0.5、1.0、5.0、10 mg/L であり、試験培地には Bristol 培地（硬度約 50 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算）が用いられた。被験物質の対照区以外の実測濃度は、試験開始時において 0.08、0.43、0.84、5.43、9.88 mg/L、試験終了時には 0.06、0.30、0.99、4.73、9.72 mg/L であった。対照区の実測濃度は検出下限値未満であった。毒性値の算出には、実測濃度（試験開始時及び終了時の算術平均値）が用いられた。速度法による 96 時間無影響濃度 (NOEC) は 915 µg/L であった。

## 2) 甲殻類

環境省<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No. 202 (1984) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式で行なわれ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.46、1.0、2.2、4.6、10 mg/L (公比 2.2) であった。試験用水には Elendt M4 培地 が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時に、それぞれ設定濃度の 100～107% 及び 93～104% を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は 2,000 µg/L であった。

また、Hutler<sup>3)-2011198</sup> はオオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (週 3 回換水) で行われた。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.1、0.2、0.4、0.75、1.5、3 mg/L (公比約 2) であった。試験用水として硬度 80 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の地下水を濾過し、通気後に用いた。被験物質の平均実測濃度は、0 (対照区)、0.05、0.09、0.29、0.74、2.01 mg/L であった。繁

殖阻害（累積産仔数）に関する 21 日間無影響濃度（NOEC）は、実測濃度に基づき 50 µg/L であった。

### 3) 魚類

環境省<sup>2)</sup>は、OECD テストガイドライン No. 203 (1992) に準拠し、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 (48 時間後換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、100 mg/L (限度試験) であった。試験用水には脱塩素水道水 (硬度 56 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水前においても設定濃度の 110% であり、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。被験物質曝露による死亡は観察されず、96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は 100,000 µg/L 超とされた。

#### (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

##### 急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	96 時間 EC <sub>50</sub>	(生長阻害)	2,400 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub>	(遊泳阻害)	2,000 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>		100,000 µg/L 超

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

これらの毒性値のうち最も小さい値（甲殻類の 2,000 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 20 µg/L が得られた。

##### 慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	96 時間 NOEC	(生長阻害)	915 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC	(繁殖阻害)	50 µg/L

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

2 つの毒性値の小さい方（甲殻類の 50 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 0.5 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては甲殻類の慢性毒性値から得られた 0.5 µg/L を採用する。



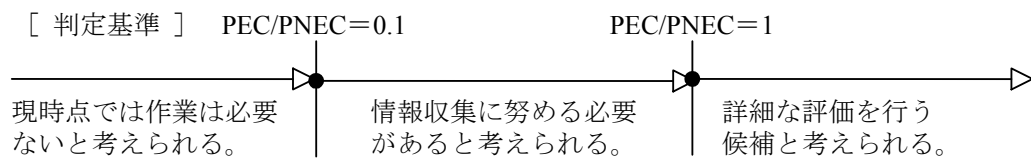
## (3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.3 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.01 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2012)	0.01 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2012)	0.5 $\mu\text{g/L}$	<0.02
公共用水域・海水	0.01 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2012)	0.01 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2012)		<0.02

注：1) 水質中濃度の ( ) 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



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.01  $\mu\text{g/L}$  未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域、海水域ともに平均濃度と同様に 0.01  $\mu\text{g/L}$  未満程度であり、検出下限値未満であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.02 未満となる。また、化管法に基づく届出排出量 (フェニレンジアミンとして) を用いて希釈のみを考慮して推定した河川中濃度も最大で 0.041  $\mu\text{g/L}$  であり、PNEC との比は 0.1 よりも小さな値となる。

したがって、現時点では作業の必要はないと考えられる。

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 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.
- 4) 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: 187.
- 5) 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).
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,  
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 21.
- 7) 分解度試験報告書 (*m*-フェニレンジアミン) .
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) 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.
- 10) Howard, P.H. et al. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton,  
London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 404-405.
- 11) 通産省公報(1985.12.28).
- 12) *m*-フェニレンジアミン(被験物質 No.K-195)のコイによる濃縮度試験報告書.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 14) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)第二  
十三条第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合計し  
た数量として公表された値.
- 15) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)第二  
十五条の二第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合  
計した数量として公表された値.
- 16) 経済産業省(2012) : 一般化学物質等の製造・輸入数量(22年度実績)について,  
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/H22jisseki-matome-ver2.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseki-matome-ver2.html), 2012.3.30 現在).
- 17) 経済産業省(2013) : 一般化学物質等の製造・輸入数量(23年度実績)について,  
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/H23jisseki-matome.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23jisseki-matome.html), 2013.3.25 現在).

- 18) 経済産業省(2014)：一般化学物質等の製造・輸入数量（24年度実績）について、([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/H24jisseki-matome.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H24jisseki-matome.html), 2014.3.7 現在).
- 19) 経済産業省 (2007)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査（平成16年度実績）の確報値、([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/jittaihou/kakuhou18.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaihou/kakuhou18.html), 2007.4.6 現在).
- 20) 経済産業省 (2009)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査（平成19年度実績）の確報値、([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/kakuhou19.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html), 2009.12.28 現在).
- 21) 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).

## (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 (2014)：平成24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 (2014)：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.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2012a/2012a3-1.csv>, 2014.3.26 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 (2014)：平成24年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細。  
(<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH24/syosai.html>, 2014.3.26 現在).
- 4) (独)国立環境研究所 (2015)：平成26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) 環境省環境保健部環境安全課 (2007)：平成17年度化学物質環境実態調査.
- 7) 経済産業省 (2012)：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.3.02.
- 8) 鈴木規之ら (2003)：環境動態モデル用河道構造データベース. 国立環境研究所研究報告第179号 R-179 (CD)-2003.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Kiese M, Rachor M, Rauscher E. (1968): The absorption of some phenylenediamines through the skin of dogs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 12: 495-507.
- 2) Bisgaard HC, Lam HR. (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.

- 3) Lam HR, Bisgaard HC. (1989): Percutaneous absorption, biotransformation, retention and excretion of 1,3-diaminobenzene in the rat. *Food Chem Toxicol.* 27: 741-749.
- 4) Rickert DE. (1987): Metabolism of nitroaromatic compounds. *Drug Metab Rev.* 18: 23-53.
- 5) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 6) IPCS (1999): International Chemical Safety Cards. 1302. *m*-phenylenediamine.
- 7) Austrian Seibersdorf Research Center (1982): Ninety-day oral toxicity of *m*-phenylenediamine on rats. Report No. 4155. NTIS/OTS0206445.
- 8) Amo H, Matsuyama M, Amano H, Yamada C, Kawai M, Miyata N, Nakadate M. (1988): Carcinogenicity and toxicity study of *m*-phenylenediamine administered in the drinking-water to (C57BL/6 x C3H/He)F<sub>1</sub> mice. *Food Chem Toxicol.* 26: 893-897.
- 9) Nozaki K. (1991): Japan Industrial Safety and Health Assoc. preliminary report from 7.10.1991. Cited in: EC (2000): IUCLID Dataset. Year 2000 CD-ROM edition.
- 10) 日本バイオアッセイ研究センター (1988): *m*-フェニレンジアミン・二塩酸塩の経口投与によるがん原性試験結果の概要.  
(<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/bio/gan/ankgd15.htm>, 2014.12.8 現在)
- 11) 日本バイオアッセイ研究センター (1988): *m*-フェニレンジアミン二塩酸塩のラット及びマウスを用いた経口によるがん原性試験結果報告書.
- 12) Austrian Seibersdorf Research Center (1981): Teratological studies with *m*-phenylenediamine on rats. Report No. 4132. NTIS/OTS0206461.
- 13) Picciano JC, Morris WE, Kwan S, Wolf BA. (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.
- 14) Orlov NS. (1974): Allergic cystitis of chemical etiology. *Urol Nefrol.* 39: 33-36. (in Russian). Cited in: IARC (1978): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 16. Some aromatic amines and related nitro compounds - Hair dyes, colouring agents and miscellaneous industrial chemicals.
- 15) Owens GR, Medsger TA. (1988): Systemic sclerosis secondary to occupational exposure. *Am J Med.* 85: 114-116.
- 16) Hanzlik PJ. (1923): The pharmacology of some phenylenediamines. *J Ind Hyg.* 4: 386-409.
- 17) Boye B. (1905): Metaphenylenediamin als Antidiarrhoikum. *Zbl. Innere. Med.* 26: 113-118. Cited in: EC (2000): IUCLID Dataset. Year 2000 CD-ROM edition.
- 18) 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.
- 19) de Giovanni-Donnelly R. (1981): The comparative response of *Salmonella typhimurium* strains TA1538, TA98 and TA100 to various hair-dye components. *Mutat Res.* 91: 21-25.
- 20) Shahin MM, Chopy C, 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.

- 21) 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.
- 22) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 11(Suppl. 12): 1-158.
- 23) 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.
- 24) Rossman TG, Molina M, Meyer L, Boone P, Klein CB, Wang Z, Li F, Lin WC, Kinney PL. (1991): Performance of 133 compounds in the lambda prophage induction endpoint of the Microscreen assay and a comparison with *S. typhimurium* mutagenicity and rodent carcinogenicity assays. *Mutat Res.* 260: 349-367.
- 25) Palmer KA, Denunzio A, Green S. (1978): 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.
- 26) Matsushima T, Hayashi M, Matsuoka A, Ishidate M Jr, Miura KF, Shimizu H, Suzuki Y, Morimoto K, Ogura H, Mure K, Koshi K, Sofuni T. (1999): Validation study of the *in vitro* micronucleus test in a Chinese hamster lung cell line (CHL/IU). *Mutagenesis.* 14: 569-580.
- 27) Sofuni T, Matsuoka A, Sawada M, Ishidate M Jr, Zeiger E, Shelby MD. (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.
- 28) Mayer VW, Goin CJ. (1980): Induction of mitotic recombination by certain hair-dye chemicals in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res.* 78: 243-252.
- 29) Yoshimi N, Sugie S, Iwata H, Niwa K, Mori H, Hashida C, 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.
- 30) Chen F, Murata M, Hiraku Y, Yamashita N, Oikawa S, Kawanishi S. (1998): DNA damage induced by *m*-phenylenediamine and its derivative in the presence of copper ion. *Free Radic Res.* 29: 197-205.
- 31) Burnett C, Loehr R, Corbett J. (1977): Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes. *J Toxicol Environ Health.* 2: 657-662.
- 32) Sheu CJ, Green S. (1979): Dominant lethal assay of some hair-dye components in random-bred male rats. *Mutat Res.* 68: 85-98.
- 33) Tanaka N, Katoh M. (1979): Unscheduled DNA synthesis in the germ cells of male mice *in vivo*. *Japan J Genetics.* 54: 405-414.
- 34) Sontag JM. (1981): Carcinogenicity of substituted-benzenediamines (phenylenediamines) in rats and mice. *J Natl Cancer Inst.* 66: 591-602.
- 35) Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, Weisburger JH, Boger E, Van Dongen CG, Chu KC. (1978): Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J Environ Pathol Toxicol.* 2: 325-356.

- 36) Holland JM, Gosslee DG, Williams NJ. (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.
- 37) Saruta N, Yamaguchi S, Matsuoka T. (1962): Sarcoma produced by subdermal administration of metaphenylenediamine and metaphenylenediamine hydrochloride. *Kyushu J Med Sci.* 13: 175-179.
- 38) Ito N, Tsuda H, Tatematsu M, Inoue T, Tagawa Y, Aoki T, Uwagawa S, Kagawa M, Ogiso T, Masui T, Imaida K, Fukusima S, 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.

#### (4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境省(2002)：平成 13 年度 生態影響試験
- 2) (独)国立環境研究所(2012)：平成 23 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書
- 3) 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.
  - 2011198 : 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.
  - 2011199 : 通商産業省：*m*-フェニレンジアミン（被験物質 No.K-195）のコイによる濃縮度試験成績報告書.
- 4) European Chemical Agency : Information on Registered Substances, *m*-Phenylenediamine.
  1. Exp Key Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria.001. (1986)  
([http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-abd20f18-e36b-3946-e044-00144f67d249/AGGR-4bac9a3e-5b86-41bf-9aff-1ca95fb0ccea\\_DISS-abd20f18-e36b-3946-e044-00144f67d249.html#AGGR-4bac9a3e-5b86-41bf-9aff-1ca95fb0ccea](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-abd20f18-e36b-3946-e044-00144f67d249/AGGR-4bac9a3e-5b86-41bf-9aff-1ca95fb0ccea_DISS-abd20f18-e36b-3946-e044-00144f67d249.html#AGGR-4bac9a3e-5b86-41bf-9aff-1ca95fb0ccea), 2014.11.17 現在)
  2. Exp Key Short-term toxicity to aquatic invertebrates.001. (1990)  
([http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-abd20f18-e36b-3946-e044-00144f67d249/AGGR-f3e5c5ad-a146-4e4e-9bc2-9bd261cd1399\\_DISS-abd20f18-e36b-3946-e044-00144f67d249.html#AGGR-f3e5c5ad-a146-4e4e-9bc2-9bd261cd1399](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-abd20f18-e36b-3946-e044-00144f67d249/AGGR-f3e5c5ad-a146-4e4e-9bc2-9bd261cd1399_DISS-abd20f18-e36b-3946-e044-00144f67d249.html#AGGR-f3e5c5ad-a146-4e4e-9bc2-9bd261cd1399), 2014.11.17 現在)
  3. Exp Key Short-term toxicity to fish.001. (1990)  
([http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-abd20f18-e36b-3946-e044-00144f67d249/AGGR-1214012e-b904-4f11-8d45-f137a2a513bc\\_DISS-abd20f18-e36b-3946-e044-00144f67d249.html#AGGR-1214012e-b904-4f11-8d45-f137a2a513bc](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-abd20f18-e36b-3946-e044-00144f67d249/AGGR-1214012e-b904-4f11-8d45-f137a2a513bc_DISS-abd20f18-e36b-3946-e044-00144f67d249.html#AGGR-1214012e-b904-4f11-8d45-f137a2a513bc), 2014.11.17 現在)