

[2] *p*-アミノフェノール

本物質は、第3次とりまとめにおいて生態リスク初期評価結果を公表した。今回、健康リスク初期評価の実施に併せて、改めて生態リスクについても初期評価を行った。

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：*p*-アミノフェノール

(別の呼称：4-アミノフェノール、C.I.オキシデーションベース-6、4-ヒドロキシアニリン)

CAS 番号：123-30-8

化審法官報公示整理番号：3-675 (アミノフェノール)、5-3026 (オキシデーションベース-6)

化管法政令番号：1-23

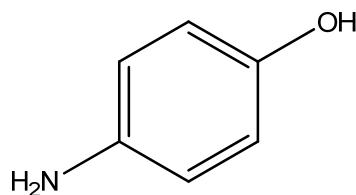
RTECS 番号：SJ5075000

分子式：C₆H₇NO

分子量：109.13

換算係数：1 ppm = 4.46 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色板状結晶である¹⁾。

融点	186°C ^{2),3),4)} 、189.6~190.2°C ³⁾ 、184°C (分解) ⁶⁾
沸点	284°C (760 mmHg)(分解) ³⁾ 、284°C (760 mmHg) ⁴⁾ 、284°C (昇華) ⁶⁾
密度	1.290 g/cm ³ (α form) ⁹⁾ 、1.287g/cm ³ (20°C) ¹⁰⁾
蒸気圧	0.0750 mmHg (=10.0 Pa)(20°C) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.04 (pH=7.4) ⁵⁾ 、0.04 ^{4),6)} 、約-0.09 (pH=約 7.5)(25°C) ¹⁰⁾
解離定数 (pKa)	pKa ₁ =5.48 (25°C) ²⁾ 、pKa ₂ =10.30 (25°C) ²⁾ 、10.46 ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	1.55×10 ⁴ mg/1,000 g (20°C) ²⁾ 、6.5×10 ³ mg/1,000 g (24°C) ³⁾ 、1.60×10 ⁴ mg/L (20°C) ⁴⁾ 、1.575×10 ⁴ mg/L (20°C) 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

分解率：BOD 6%、TOC*、HPLC*

(試験期間：28日間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)¹¹⁾

(備考：水系、汚泥系ともに試験途中で着色し、褐色の不溶物を析出した。終了時の LC 分析より本体は完全に消失し、分子量 1,000~4,000 (ポリスチレン換算) の物質となった。)

(備考：*不溶物が生成したため算出せず)

嫌氣的分解

生分解は観察されなかった (試験期間：8週間、活性汚泥濃度：10%)¹²⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $74 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹³⁾により計算)

半減期：0.87~8.7時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ と仮定¹⁴⁾して計算)

加水分解性

環境中で加水分解性の基をもたない⁹⁾。

生物濃縮性 (高濃縮性ではないと判断される物質¹⁵⁾)

生物濃縮係数(BCF)：

10~39 (試験生物：コイ、試験期間：8週間、試験濃度：1.5 µg/L)¹⁶⁾

15~46 (試験生物：コイ、試験期間：8週間、試験濃度：0.15 µg/L)¹⁶⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：90 (KOCWIN¹⁷⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

アミノフェノール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¹⁸⁾。

表 1.1 アミノフェノールの製造・輸入数量の推移

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

アミノフェノールの「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¹⁹⁾。

表 1.2 アミノフェノールの製造（出荷）及び輸入量

平成（年度）	13	16	19
製造（出荷）及び 輸入量（t） ^{a)}	— ^{b)}	1,000～10,000 未満	100～1,000 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。

本物質の生産量の推移を表 1.3 に示す²⁰⁾。

表 1.3 本物質の生産量の推移

平成（年）	18	19	20	21	22
生産量（t）	400	400	400	400	400
平成（年）	23	24	25	26	27
生産量（t）	50	50	50	50	50

なお、平成 16 年（2004 年）の生産量は 400 t とされている²¹⁾。

本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は 100 t 以上である²²⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、医薬中間体（アセトアミノフェン・解熱鎮痛剤）、硫化染料の中間体、ゴム用老化防止剤、毛皮用酸化染料、写真現像薬とされている²³⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号:23）に指定されている。

アミノフェノール類は、生態影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第三種監視化学物質（通し番号：202）に指定されていた。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成27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 27 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	0	1	0	0	77	714	64	-	-	-	1	64	65

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
下水道業							64				届出	届出外
化学工業	0	1	0	0	77	431	(100%)				2%	98%
医薬品製造業	0	0	0	0	0	283						

本物質の平成 27 年度における環境中への総排出量は 0.065 t となり、そのうち届出排出量は 0.001 t でほとんどが届出外排出量であった。届出排出量はすべて公共用水域へ排出されるとしている。この他に下水道への移動量が 0.077 t、廃棄物への移動量が約 0.71 t であった。届出排出量の主な排出源は、化学工業であった。

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	0
水域	65
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 27 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知県（公共用水域への排出量 0.052 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	公共用水域
	愛知県	愛知県
大気	0.0	0.0
水域	96.3	96.3
土壌	0.6	0.6
底質	3.1	3.1

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 ^{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	<0.009	<0.009	<0.009	0.012	0.009	1/3	群馬県、 石川県、 静岡県	2008	5)
		<0.8	<0.8	<0.8	<0.8	0.8	0/1	大阪府	1986	6)
公共用水域・海水	μg/L	<0.02	0.02	<0.02	0.03	0.02	1/2	愛知県、 兵庫県	2004	7)
		<0.8	<0.8	<0.8	<0.8	0.8	0/8	全国	1986	6)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	0/1	大阪府	1986	6)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	0/8	愛知県、 岡山県、 福岡県	1986	6)

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
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、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 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	概ね 0.009 µg/L 未満 (2008)	概ね 0.00036 µg/kg/day 未満
最 大 値	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
	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	概ね 0.012 µg/L (2008)	概ね 0.00048 µg/kg/day	
	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**は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

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。

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	<0.00036

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
食物			
土壌			
経口曝露量合計	公共用水域・淡水	<0.00036	0.00048
総曝露量	公共用水域・淡水	<0.00036	0.00048

注：1) **太字**の数字は、リスク評価に用いた曝露量を示す。

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。

経口曝露の予測最大曝露量は、表 2.6 に示すとおり、公共用水域・淡水のデータから算出すると概ね 0.00048 µg/kg/day であった。一方、化管法に基づく平成 27 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁸⁾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 0.0082 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 0.00033 µg/kg/day となった。なお、下水道への移動量が公共用水域への排出量を大きく上回っていたため、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⁸⁾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 0.79 µg/L となり、経口曝露量を算出すると 0.032 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。

(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・淡水域で概ね 0.012 µg/L となった。なお海水域では設定できるデータは得られなかったが、過去のデータにおいて 0.033 µg/L の報告がある。

化管法に基づく平成 27 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁸⁾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 0.0082 µg/L となった。なお、下水道への移動量が公共用水域への排出量を大きく上回っていたため、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⁸⁾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 0.79 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	概ね 0.009 µg/L 未満(2008)	概ね 0.012 µg/L(2008)
海水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.02 µg/L 未満の報告がある(2004)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.033 µg/L の報告がある(2004)]

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。

^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 (100%) ³⁾をそのまま採用した。

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

ウサギに本物質 1 g を単回強制経口投与して尿中代謝物を調べた結果、投与量の 2% が本物質の未変化体、25% がアセトアミドフェノール、8% がアミノフェニル硫酸塩、4% がアセトアミドフェニル硫酸塩、45% がアミノフェニルグルクロニド、16% がアセトアミドフェニルグルクロニドであった¹⁾。採尿期間の報告はなかったが、合計が 100% になるため、投与した全量が消化管から吸収されることを示す結果であった。

ヘアレスラットの背部 (10 cm²) に ¹⁴C でラベルした本物質 15、75、375 μg/cm² を塗布し、30 分後に塗布部を洗浄して除去した結果、4 日間で投与した放射活性の 0.93~6.7% が尿中に、0.53~3.5% が糞中に排泄され、排泄量には用量依存性があった。糞尿中に排泄された放射活性と皮膚や内臓、体部に残存した放射活性から 15、75、375 μg/cm² 群の吸収量 (率) を算出すると、1.73、5.67、6.37 μg/cm² (11.5、7.6、1.7%) であった²⁾。

ラットの背部に ¹⁴C でラベルした本物質 12.5 mg/kg を 24 時間塗布した結果、塗布から 30 分後には血漿中に放射活性がみられ、4 時間後にピーク (30 分後の約 3 倍) となって減少し、8 時間後に 2 時間後と同程度、24 時間後に 30 分後と同程度となり、半減期は 5.95 時間であった。血漿中に本物質はなかったが、2、4、8 時間後の血漿中からは 3 種類の代謝物が検出され、血漿中放射活性の 0~17.7% (M1)、27.6~45.0% (M2)、46.9~70% (M3) を占め、M2 はアセトアミノフェンと同定された。また、M1 はアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合体と考えられ、M3 についてはアセトアミノフェンの硫酸抱合体である可能性が考えられた³⁾。

ヒトではボランティアの前腕腹側部 (2.5 cm²) に ¹⁴C でラベルした本物質 2~4 μg/cm² を 24 時間塗布し、7 日間採尿して調べた結果、皮膚からの吸収量は 6.0~8.1% と見積もられた⁴⁾。

(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

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	375 mg/kg ⁵⁾
ラット	経口	LD ₅₀	671 mg/kg ⁶⁾
ウサギ	経口	LD ₅₀	10,000 mg/kg ⁷⁾
ラット	吸入	LC ₅₀	>5,900 mg/m ³ (4 hr) ⁵⁾
ラット	経皮	LD ₅₀	>5,000 mg/kg ⁵⁾
ウサギ	経皮	LD ₅₀	>8,000 mg/kg ⁵⁾

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。

なお、本物質を経口投与したラットで嗜眠、立毛がみられた⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 3 匹を 1 群とし、0、100、500、1,000 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した用量設定の予備試験では、1,000 mg/kg/day 群で雄 2 匹、雌 1 匹が死亡し、流涎、体重増加の抑制、前胃粘膜のびらん又は潰瘍を認めた。500 mg/kg/day 群では体重増加の抑制、肝臓及び腎臓の相対重量増加、腎臓の皮髄境界部の退色を認めた⁸⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 6 匹を 1 群とし、0、4、20、100、500 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、500 mg/kg/day 群の雄 1 匹が死亡し、腎臓に広範な近位尿細管上皮の凝固壊死を認めたことから、これが死因と考えられた。500 mg/kg/day 群の雄で 1 匹に自発運動量の低下、7 日後に体重増加の有意な抑制を認め、以後の体重も試験期間を通して低かった。500 mg/kg/day 群の雌雄で赤血球数、雌でヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の有意な減少、雄で平均赤血球ヘモグロビン量、雌で網赤血球数の有意な増加を認め、100 mg/kg/day 以上の群の雌雄で褐色尿、100 mg/kg/day 以上の群の雌及び 500 mg/kg/day 群の雄で尿沈渣中の上皮細胞の増加、500 mg/kg/day 群の雌で尿比重の増加に有意差を認めた。500 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓、腎臓、雌で脾臓の相対重量に有意な増加を認め、雌では 100 mg/kg/day 以上の群で腎臓、500 mg/kg/day 群で肝臓の絶対重量も有意に増加した。100 mg/kg/day 以上の群の雌及び 500 mg/kg/day 群の雄の腎臓で好塩基性尿細管、500 mg/kg/day 群の雌の脾臓で髄外造血亢進、ヘモジデリン沈着の発生率に有意な増加を認めた⁸⁾。この結果から、NOAEL を 20 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、20、100、500 mg/kg/day を交尾前 14 日から雄は 45 日間、雌は交尾、妊娠期間を通して哺育 3 日まで 40~60 日間強制経口投与した結果、500 mg/kg/day 群で雄 4 匹、雌 2 匹が死亡した。100 mg/kg/day 以上の群の雌雄の全数で褐色尿、500 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、雄で精巣及び精巣上体の絶対及び相対重量の有意な減少を認めた。500 mg/kg/day 群の雄の脾臓でヘモジデリン沈着、精巣でセルトリ細胞の空胞化、精母細胞の変性/壊死などの発生率に有意な増加を認め、500 mg/kg/day 群の雄の腎臓では軽度の好塩基性尿細管、タンパク円柱、顆粒円柱がみられ、近位尿細管上皮細胞に硝子滴を認めた 3 匹で実施した α_{2u} -グロブリンの免疫染色結果は陽性であった。なお、500 mg/kg/day 群で死亡した雌雄の腎臓ではタンパク円柱や好塩基性尿細管がみられ、このうち雄 4 匹、雌 1 匹では中等度から重度の尿細管壊死がみられた⁹⁾。この結果から、NOAEL を 20 mg/kg/day とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雄 40 匹、雌 45 匹を 1 群とし、0、0.07、0.2、0.7%の濃度（0、35、100、350 mg/kg/day 程度）で餌に混ぜて 27 週間投与した結果、0.7%群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、13 週後の検査時に 0.7%群の雌で赤血球数及びヘモグロビン濃度の有意な減少がみられた。13、27 週後に 0.7%群の雌雄で肝臓、腎臓、生殖腺の相対重量の有意な増加、0.07%以上の群の雌雄で用量に依存した腎症の発生率と重症度の増加を認めた¹⁰⁾。この結果から、LOAEL を 0.07%（35 mg/kg/day）とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、30、100 mg/kg/day を 13 週間（7 日/週）強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 以上の群のほぼ全数で黄色から褐色の尿、100 mg/kg/day 群の雌 3 匹で流涎がみられ、10 mg/kg/day 以上の各群の雌で体重増加の有意な抑制（-16%、-12%、-19%）を認めたが、用量に依存した変化ではなかった。軽度から著明な腎症が 30 mg/kg/day 群の雄 5 匹、雌 2 匹、100 mg/kg/day 群の雄 9 匹、雌 10 匹にみられ、尿細管上皮の変性/壊死や剥脱、尿細管の拡張や基底膜の露出、好塩基性尿細管によって特徴づけられる変化であった^{11,12)}。この結果から、NOAEL を 10 mg/kg/day とする。

カ) Sprague-Dawley ラット雄 12 匹を 1 群とし、0、0.087%の濃度（0、43.5 mg/kg/day 程度）で餌に添加して 9 ヶ月間投与した結果、肝臓の組織に影響はなかった¹³⁾。

キ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、2、5、12、30 mg/kg/day を 101 週間（7 日/週）強制経口投与した結果、10 週間後から 30 mg/kg/day 群のほぼ全数でオレンジ色の尿を認めたが、尿の着色は本物質又は代謝物によるものと考えられた。30 mg/kg/day 群の雌で生存率がやや低かった以外には、体重や血液、臓器重量、組織に影響はなかった^{12,14)}。この結果から、NOAEL を 30 mg/kg/day 以上とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌 12～13 匹を 1 群とし、0、100、333、667、1,000 mg/kg を妊娠 11 日に強制経口投与した結果、1,000 mg/kg 群で 24 時間後、667 mg/kg 以上の群で 72 時間後の体重増加に有意な抑制を認め、667 mg/kg 以上の群で周産期死亡の有意な増加を認めた。また、667 mg/kg 以上の群で生後 1 日、6 日の仔の体重は有意に低く、667 mg/kg 群の仔の 50%、1,000 mg/kg 群の仔の 37.5%に後肢の麻痺、短尾や曲尾がみられた¹⁵⁾。この結果から、母ラット及び仔で NOAEL を 333 mg/kg とする。

イ) Syrian Golden ハムスター雌 2～3 匹を 1 群とし、0、100、200 mg/kg を妊娠 8 日に強制経口投与した結果、吸収胚の発生率に増加はみられず、胎仔に奇形の発生もなかった。しかし、妊娠 8 日に腹腔内投与又は静脈内投与した 100 mg/kg 以上の群では奇形の発生率に有意な増加がみられ、毒性発現には投与経路の違いによる差がみられた¹⁶⁾。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、20、100、500 mg/kg/day を交尾前 14 日から雄は 45 日間、雌は交尾、妊娠期間を通して哺育 3 日まで 40～60 日間強制経口投与した結果、500 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、雄の精巣で精母細胞及び精子細胞の減少、精巣上体で精子数の減少、管腔内の生殖細胞残渣などの発生率に有意な増加を認めた。発情回数や発情周期に影響はなかったが、500 mg/kg/day 群の雌 4 匹で性周期が停止した。また、500 mg/kg/day 群では妊娠期間が有意に延長し、分娩及び哺育行動の不良が全数でみられた。交尾所要日数や交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率及び出産率に影響はなかったが、500 mg/kg/day 群で死産率の有意な増加と出生率の有意な減少、仔の 4 日生存率の有意な減少を認め、生後 0 日及び 4 日の体重は有意に低かった。仔の性比や奇

形の発生率に影響はなかった^{9, 17)}。この結果から、母ラット及び仔で NOAEL を 100 mg/kg/day とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌 20 匹を 1 群とし、0、0.07、0.2、0.7%の濃度 (0、35、100、350 mg/kg/day 程度) で餌に混ぜて 13 週間投与した後に未処置の雄と交尾させ、妊娠 20 日に屠殺した試験では、妊娠 0 日の体重は 0.2%以上の群で有意に低く、0.7%群では妊娠 20 日まで有意に低いままであった。妊娠匹数は 0.2%以上の群で有意に増加したが、吸収胚の総数及び吸収胚を認めた母ラット数は 0.7%群で有意に増加した。胎仔では、0.7%群の体重は有意に低く、0.2%以上の群で痕跡状過剰肋骨、胸骨分節の骨化遅延の発生率に有意な増加を認めた¹⁰⁾。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 0.07% (35 mg/kg/day) とする。

④ ヒトへの影響

ア) 昭和 49 年から昭和 59 年までの 10 年間に経験した理・美容師の職業性皮膚炎の患者 32 名のうち、8 名で実施した本物質のパッチテストの結果、2 名が陽性の反応を示した¹⁸⁾。

イ) 昭和 58 年までに 21 施設の皮膚科を受診した患者 408 名のうち、372 名で実施した本物質のパッチテストの結果、11 名が陽性の反応を示し、うち 10 名は *p*-フェニレンジアミン、*p*-トルエンジアミン、*o*-アミノフェノールのいずれかにも陽性反応を示した¹⁹⁾。

ウ) 昭和 57 年から昭和 61 年に手の皮膚炎で受診した美容師 17 名のうち、4 名で実施した本物質のパッチテストの結果、1 名が陽性の反応を示した²⁰⁾。

(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	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

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) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかったが²¹⁻²⁹⁾、S9 無添加の大腸菌で遺伝子突然変異を誘発した³⁰⁾。S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発したが^{31,32,33)}、S9 添加、無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で遺伝子突然変異を誘発しなかった^{32,33,34)}。S9 添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で染色体異常試験の結果は疑陽性であったが³⁵⁾、S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL)³⁵⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)³³⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)³³⁾ で染色体異常を誘発した。S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で姉妹染色分体交換を誘発したが³⁶⁾、ヒト線維芽細胞 (GM3468, 継代培養) で姉妹染色分体交換³⁷⁾、ラット肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成²⁴⁾ を誘発しなかった。S9 添加の大腸菌で DNA 傷害を誘発しなかったが^{25,38)}、S9 無添加の大腸菌^{25,38)}、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)³³⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)³³⁾ で DNA 傷害を誘発した。一方、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) では S9 添加で DNA 傷害を誘発し、S9 無添加で誘発しなかった報告³⁹⁾ もあった。

in vivo 試験系では、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たが⁴⁰⁾、経口投与又は腹部注入したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異⁴⁰⁾、経口投与したラットで優性致死突然変異を誘発しなかった¹⁰⁾。経口投与したマウスの骨髄細胞⁴¹⁾、脾細胞⁴²⁾、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞^{43,44)}、肝細胞⁴⁵⁾ で小核を誘発したが、経口投与したラットの骨髄細胞で小核を誘発しなかった⁴⁶⁾。なお、経口投与したトランスジェニックマウス (MutaMouse) の肝臓で遺伝子突然変異を誘発しなかった⁴⁷⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雄 12 匹を 1 群とし、0、0.087%の濃度 (0、43.5 mg/kg/day 程度) で餌に添加して 9 ヶ月間投与した結果、肝臓に腫瘍の発生はなかった¹³⁾。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、2、5、12、30 mg/kg/day を 101 週間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった^{12,14)}。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、本物質を 1%含む毛染め剤 0、0.5 mL をラットの背部皮膚 (直径 2.54 cm) に 2 年間塗布 (2 回/週) した結果、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった⁴⁸⁾。

Swiss Webster マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質を 1%含む毛染め剤 0、0.025 mL をラットの背部皮膚 (~1 cm²) に 21 ヶ月間塗布 (1 回/週) した結果、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった⁴⁹⁾。また、Swiss Webster マウス雌雄各 60 匹を 1 群とし、本物質を 1.5%含む毛染め剤 0、0.005 mL をラットの背部皮膚に 20 ヶ月間塗布 (1 回/週) した結果、0.005 mL 群の雌で悪性リンパ腫の発生率に有意な増加がみられたが、同時に実施した他の対照群との比較では有意差はなく、有意差を認めた対照群の発生率 (12%) が過去の試験での対照群の発生率 (33%) より低かったことが原因と考えられた⁵⁰⁾。

○ 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・長期毒性オ) に示した 13 週間投与のラットの知見から得られた NOAEL 10 mg/kg/day (腎症) が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、中・長期毒性キ) に示した 101 週間投与のラットの知見から得られた NOAEL が 30 mg/kg/day 以上 (最高用量群で影響なし) であったことを考慮すると、慢性曝露への補正は不要と考えられ、10 mg/kg/day 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	—	—	10 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	概ね 0.00036 µg/kg/day 未満	概ね 0.00048 µg/kg/day			2,100,000

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、平均曝露量は概ね 0.00036 µg/kg/day 未満、予測最大曝露量は概ね 0.00048 µg/kg/day であった。無毒性量等 10 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 2,100,000 となる。また、化管法に基づく平成 27 年度の公共用水域・淡水への届出排出量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 0.00033 µg/kg/day であったが、参考としてこれから算出した MOE は 3,000,000 となり、下水道への移動量を考慮した値 0.032µg/kg/day を用いても MOE は 31,000 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。

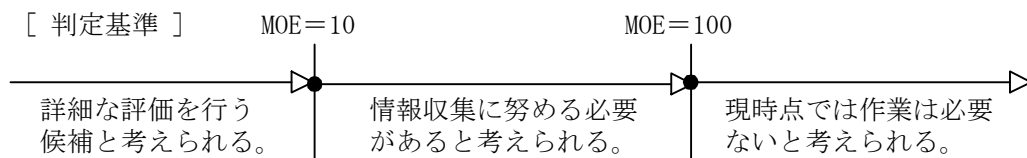
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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、化管法に基づく平成 27 年度の環境中への総排出量は 0.065 t であったが、大気への排出は 0 t であり、媒体別分配割合の予測結果では大気への分配はほとんどなかった。このため、本物質の一般環境大気からの吸入曝露による健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、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		○	25 *1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	3)
	○		100 *1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	3)
甲殻類		○	54.9	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	C	2)-1
	○		96 *2	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2)-1
	○		240	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-846
魚類		○	64	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ (胚)	NOEC GRO	41	A	A	2)-2
	○		502	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	4)- 2017062
			>788	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	14	B	—	2)-1
	○		925	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-1
	○		1,200	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-11597
その他		○	50	<i>Tetrahymena thermophila</i>	テトラヒメナ属	NOEC POP	2	D	C	1)-56367
	○		310	<i>Tetrahymena thermophila</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ POP	2	D	C	1)-56367

急性/慢性：○印は該当する毒性値

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、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) 又は成長 (動物)、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)-1 に基づき、試験時の実測濃度 (試験開始時及び終了時の幾何平均値) を用いて速度法により再計算した値

*2 文献 2)-1 に基づき、試験時の実測濃度 (試験開始時及び換水時の幾何平均値) を用いて再計算した値

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

環境庁²⁾⁻¹は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠して、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) 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、助剤対照区)、0.0625、0.125、0.250、0.500、1.00 mg/L (公比 2.0) であった。試験溶液の調製には、助剤として 0.1 mL/L のジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。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 (対照区、助剤対照区)、0.0253、0.0369、0.0520、0.0738、0.105 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 92.9~101%及び定量限界以下であり、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 100 µg/L、速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は 25 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類

環境庁²⁾⁻¹は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠して、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。試験は半止水式 (24 時間後換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.0953、0.171、0.309、0.556、1.00 mg/L (公比 1.8) であった。試験溶液の調製には、硬度 55.6 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が試験用水として用いられた。被験物質の実測濃度 (試験開始時及び換水時の幾何平均値) は<0.00567 (対照区)、0.017、0.065、0.089、0.149、0.054 mg/L であり、試験開始時及び 24 時間後の換水時において、それぞれ設定濃度の 103~106%及び検出下限値未満~14.0%であった。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 96 µg/L であった。

3) 魚類

通商産業省⁴⁾⁻²⁰¹⁷⁰⁶²は日本工業規格の試験方法 (JIS K 0102-1993) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間後換水) で行われ、試験用水には脱塩素水道水が用いられた。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 502 µg/L であった。

また、環境省²⁾⁻²は OECD テストガイドライン No.210 (1992) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes*

の胚を用いて魚類初期生活段階毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は流水式（約 25 倍容量換水/日）で行われた。設定試験濃度は、0（対照区、助剤対照区）、0.10、0.22、0.46、1.0、2.2 mg/L（公比 2.2）であった。試験溶液の調製には、試験用水として硬度 63.1 mg/L の脱塩素水道水が、助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) 100 µL/L が用いられた。被験物質の実測濃度（0、7、14、21、28、35、41 日目の算術平均値）は、<0.01（対照区、助剤対照区）、0.064、0.13、0.28、0.55、1.3 mg/L であり、試験を通して設定濃度の 50~75%であった。成長阻害（体重）に関する 41 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 64 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	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ （生長阻害）	100 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ （遊泳阻害）	96 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	48 時間 LC ₅₀	502 µg/L

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 96 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 0.96 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC（生長阻害）	25 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	41 日間 NOEC（成長阻害）	64 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群（藻類及び魚類）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、小さい方の値（藻類の 25 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 0.25 µg/L が得られた。

本評価における PNEC としては、藻類の慢性毒性値より得られた 0.25 µg/L を採用する。

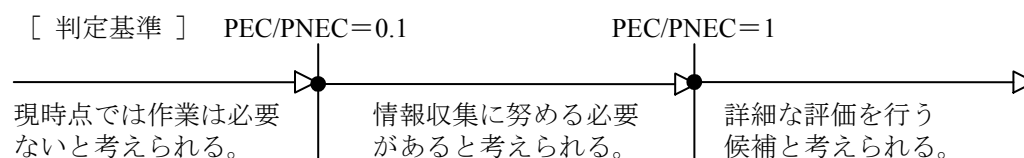
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	概ね 0.009 µg/L 未満 (2008)	概ね 0.012µg/L (2008)	0.25 µg/L	0.05
公共用水域・海水	データは得られなかった [過去のデータではあるが0.02 µg/L 未満の報告がある(2004)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが0.033 µg/L の報告がある(2004)]		—

注：1) 環境中濃度の()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で概ね 0.009 µg/L 未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で概ね 0.012 µg/L であった。海水域では PEC を設定できるデータが得られなかった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.05 であった。海水域ではリスクの判定ができなかった。

過去のデータではあるが、海水域で 0.033 µg/L の報告があり、その値と PNEC との比は 0.13 である。また、化管法に基づく平成 27 年度の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水中濃度を推定すると、最大で 0.79 µg/L となり、PNEC よりも高濃度の地点が存在する可能性も考えられる。

したがって、本物質については情報収集に努める必要があり、排出源を踏まえた環境中濃度を充実す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) 化学大辞典編集委員(1963) : 化学大辞典 (縮刷版) 6 共立出版 : 290.
- 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: 82.
- 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: 244.
- 5) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 20.
- 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) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p.261.
- 8) Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 5th Ed, John Wiley & Sons VOL.2, 625.
- 9) OECD High Production Volume Chemicals Program (2010) : SIDS Initial Assessment Report, *P*-AMINOPHENOL.
- 10) European Chemicals Agency : Information on Registered substances, 4-aminophenol (<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2017.10.06 現在).
- 11) 分解度試験報告書 4-アミノフェノール (被験物質番号 K-191) .化審法データベース (J-CHECK).
- 12) SHELTON, D.R. and TIEDJE, J.M. (1981) Development of Tests for Determining Anaerobic Biodegradation Potential. East Lansing, MI: Mich. State Univ., Dept Crop Soil Sci., USEPA 560/5-81-013 (NTIS PB84-166495).
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 14) 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.
- 15) 通産省公報 (1997.12.26) .
- 16) 4-アミノフェノール (被験物質番号 K-191) のコイにおける濃縮度試験. 化審法データベース(J-CHECK).
- 17) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 18) 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, 2017.06.09 現在).
- 19) 経済産業省 (2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.02 現

- 在). ; 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/jittaichousa/kakuhou18.html,
 2007.04.06 現在). ; 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, 2009.12.28 現在).
- 20) 化学工業日報社(2008) : 15308 の化学商品 ; 化学工業日報社(2009) : 15509 の化学商品 ; 化学工業日報社(2010) : 15710 の化学商品 ; 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品 ; 化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品 ; 化学工業日報社(2013) : 16313 の化学商品 ; 化学工業日報社(2014) : 16514 の化学商品 ; 化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品 ; 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品 ; 化学工業日報社(2017) : 16817 の化学商品.
- 21) 化学工業日報社(2006) : 14906 の化学商品.
- 22) 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>, 2008.11.06 現在).
- 23) 化学工業日報社(2017) : 16817 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 (2017) : 平成 27 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 (2017) : 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/h27kohyo/shukeikekka_csv.html,
 2017.03.03 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 (2017) : 平成 27 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/todokedegaiH27/syosai.html>, 2017.03.03 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2018) : 平成 29 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 (2010) : 平成 20 年度化学物質環境実態調査.
- 6) 環境庁環境保健部保健調査室 (1987) : 昭和 61 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 7) 環境省環境保健部環境安全課 (2006) : 平成 16 年度化学物質環境実態調査.
- 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) Bray HG, Clowes RC, Thorpe WV. (1952): The metabolism of aminophenols, *o*-formamidophenol, benzoxazole, 2-methyl- and 2-phenyl-benzoxazoles and benzoxazolone in the rabbit. *Biochem J.* 51: 70-78.
- 2) Tsomi V, Kalopissis G. (1982): Cutaneous penetration of some hairdyes in the hairless rat. *Toxicol Eur Res.* 4: 119-127.
- 3) Dressler WE, Appelqvist T. (2006): Plasma/blood pharmacokinetics and metabolism after dermal exposure to para-aminophenol or para-phenylenediamine. *Food Chem Toxicol.* 44: 371-379.
- 4) Bucks DAW, Guy RH, Maibach HI. (1989/1990): Percutaneous penetration and mass balance accountability: technique and implications for dermatology. *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol.* 9: 439-451.
- 5) BG RCI (1995): Toxicological evaluations. No. 27 b. *p*-Aminophenol. (in German).
- 6) Lloyd GK, Liggett MP, Kynoch SR, Davies RE. (1977): Assessment of the acute toxicity and potential irritancy of hair dye constituents. *Food Cosmet Toxicol.* 15: 607-610.
- 7) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 8) 化学物質点検推進連絡協議会(1997): 4-アミノフェノールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告. 5: 447-462.
- 9) 株式会社パナファーム・ラボラトリーズ: 4-アミノフェノールのラットを用いる経口投与簡易生殖試験. Study No. P041490. 最終報告書.
(http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF123-30-8c.pdf, 2017.12.5 現在).
- 10) Burnett CM, Re TA, Rodriguez S, Loehr RF, Dressler WE. (1989): The toxicity of *p*-aminophenol in the Sprague-Dawley rat: effects on growth, reproduction and foetal development. *Food Chem Toxicol.* 27: 691-698.
- 11) Centre International de Toxicologie (1995): 13-Week toxicity study by oral route (gavage) in rats. Report No. 11328 TCR (CIES 1 94002). Cited in: Scientific Committee on Consumer Safety (2011): Opinion on *p*-Aminophenol. COLIPA n° A16.
- 12) European Chemicals Agency: 4-aminophenol,.
(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/13807>, 2017.12.14 現在)
- 13) Miller JA, Miller EC. (1948): The carcinogenicity of certain derivatives of *p*-dimethylaminoazobenzene in the rat. *J Exp Med.* 87: 139-156.
- 14) Centre International de Toxicologie (1998): *p*-Aminophenol. Potential carcinogenic effects by oral route (gavage) in rats. Report No. 11902 TCR (95/2/023). Cited in: Scientific Committee on Consumer Safety (2011): Opinion on *p*-Aminophenol. COLIPA n° A16.
- 15) Kavlock RJ. (1990): Structure-activity relationships in the developmental toxicity of substituted phenols: in vivo effects. *Teratology.* 41: 43-59.
- 16) Rutkowski JV, Ferm VH. (1982): Comparison of the teratogenic effects of the isomeric forms of aminophenol in the Syrian golden hamster. *Toxicol Appl Pharmacol.* 63: 264-269.

- 17) Harada T, Kimura E, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E, Ema M. (2008): Reproductive and developmental toxicity screening study of 4-aminophenol in rats. *Drug Chem Toxicol.* 31: 473-486.
- 18) 永木公美, 松村雅示, 東禹彦 (1985): 理・美容師の手の職業性皮膚炎. *皮膚.* 27: 823-830.
- 19) パッチテスト研究班 (1985): ヘアダイのパッチテスト成績及び黒皮症患者の推移. *皮膚.* 27: 764-769.
- 20) Matsunaga K, Hosokawa K, Suzuki M, Arima Y, Hayakawa R. (1988): Occupational allergic contact dermatitis in beauticians. *Contact Dermatitis.* 18: 94-96.
- 21) Garner RC, Nutman CA. (1977): Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using *Salmonella typhimurium* TA 1538. *Mutat Res.* 44: 9-19.
- 22) Degawa M, Shoji Y, Masuko K, Hashimoto Y. (1979): Mutagenicity of metabolites of carcinogenic aminoazo dyes. *Cancer Lett.* 8: 71-76.
- 23) LaVoie E, Tulley L, Fow E, Hoffmann D. (1979): Mutagenicity of aminophenyl and nitrophenyl ethers, sulfides, and disulfides. *Mutat Res.* 67: 123-131.
- 24) 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.
- 25) De Flora S, Zanicchi P, Camoirano A, Bennicelli C, Badolati GS. (1984): Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat Res.* 133: 161-198.
- 26) 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.
- 27) 渡辺徹志, 楠本雅典, 石原美代, 奥村仁美, 高瀬みか, 脇坂博恵美, 平山晃久 (1991): *m*-Phenylenediamine の過酸化水素処理物の変異原性におよぼす染毛剤成分の修飾効果. *衛生化学.* 37: 512-521.
- 28) 化学物質点検推進連絡協議会(1997): 4-アミノフェノールの細菌を用いる復帰突然変異試験. *化学物質毒性試験報告.*5: 463-470..
- 29) Tomiyama S, Takahashi Y, Yaguchi K, Onodera S. (2008): Chlorination byproducts of epoxy resin hardener and mutagenic assay of their products. *J Health Sci.* 54: 17-22.
- 30) Yoshida R, Oikawa S, Ogawa Y, Miyakoshi Y, Ooida M, Asanuma K, Shimizu H. (1998): Mutagenicity of *p*-aminophenol in *E. coli* WP2*uvrA*/pKM101 and its relevance to oxidative DNA damage. *Mutat Res.* 415: 139-150.
- 31) Oberly TJ, Bewsey BJ, Probst GS. (1984): An evaluation of the L5178Y TK^{+/+} mouse lymphoma forward mutation assay using 42 chemicals. *Mutat Res.* 125: 291-306.
- 32) Oberly TJ, Michaelis KC, Rexroat MA, Bewsey BJ, Garriott ML. (1993): A comparison of the CHO/HGPRT⁺ and the L5178Y/TK^{+/+} mutation assays using suspension treatment and soft agar cloning: results for 10 chemicals. *Cell Biol Toxicol.* 9: 243-257.
- 33) Majeska JB, Holden HE. (1995): Genotoxic effects of *p*-aminophenol in Chinese hamster ovary and mouse lymphoma cells: results of a multiple endpoint test. *Environ Mol Mutagen.* 26: 163-170.

- 34) Oberly TJ, Rexroat MA, Bewsey BJ, Richardson KK, Michaelis KC. (1990): An evaluation of the CHO/HGPRT mutation assay involving suspension cultures and soft agar cloning: results for 33 chemicals. *Environ Mol Mutagen*. 16: 260-271.
- 35) 化学物質点検推進連絡協議会(1997): 4-アミノフェノールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. *化学物質毒性試験報告*.5: 471-474.
- 36) Holme JA, Hongslo JK, Bjørnstad C, Harvison PJ, Nelson SD. (1988): Toxic effects of paracetamol and related structures in V79 Chinese hamster cells. *Mutagenesis*. 3: 51-56.
- 37) Wilmer JL, Kligerman AD, Erexson GL. (1981): Sister chromatid exchange induction and cell cycle inhibition by aniline and its metabolites in human fibroblasts. *Environ Mutagen*. 3: 627-638.
- 38) Hellmér L, Bolcsfoldi G. (1992): An evaluation of the *E. coli* K-12 *uvrB/recA* DNA repair host-mediated assay. I. *In vitro* sensitivity of the bacteria to 61 compounds. *Mutat Res*. 272: 145-160.
- 39) Garberg P, Åkerblom EL, Bolcsfoldi G. (1988): Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat Res*. 203: 155-176.
- 40) Eiche A, Bexell G, Sandelin K. (1990): Genotoxicity of *p*-aminophenol in somatic and germ line cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res*. 240: 87-92.
- 41) 株式会社ボゾリサーチセンター: 4-アミノフェノールのマウスを用いた小核試験. 試験番号: M-1252. 最終報告書.
(http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF123-30-8g.pdf, 2017.12.5 現在).
- 42) Benning V, Brault D, Duvinage C, Thybaud V, Melcion C. (1994): Validation of the *in vivo* CD1 mouse splenocyte micronucleus test. *Mutagenesis*. 9: 199-204.
- 43) Wild D, Eckhardt K, Gocke E, King MT. (1980): Comparative results of short-term *in vitro* and *in vivo* mutagenicity tests obtained with selected environmental chemicals. In: Norpoth KH. ed. *Short-Term Test Systems for Detecting Carcinogens*. pp.170-178.
- 44) Sicardi SM, Martiarena JL, Iglesias MT. (1991): Mutagenic and analgesic activities of aniline derivatives. *J Pharm Sci*. 80: 761-764.
- 45) Cllet I, Fournier E, Melcion C, Cordier A. (1989): *In vivo* micronucleus test using mouse hepatocytes. *Mutat Res*. 216: 321-326.
- 46) Hossack DJ, Richardson JC. (1977): Examination of the potential mutagenicity of hair dye constituents using the micronucleus test. *Experientia*. 33: 377-378.
- 47) Thybaud V, Brault D. (1996): Lack of induction of gene mutations in MutaTMMouse transgenic mice liver seven days after treatment by two promutagens, 4-aminobiphenyl and 4-aminophenol. *Mutat Res*. 360: 286.
- 48) Burnett CM, Goldenthal EI. (1988): Multigeneration reproduction and carcinogenicity studies in Sprague-Dawley rats exposed topically to oxidative hair-colouring formulations containing *p*-phenylenediamine and other aromatic amines. *Food Chem Toxicol*. 26: 467-474.
- 49) Burnett C, Jacobs MM, Seppala A, Shubik P. (1980): Evaluation of the toxicity and carcinogenicity of hair dyes. *J Toxicol Environ Health*. 6: 247-257.

- 50) Jacobs MM, Burnett CM, Penicnak AJ, Herrera JA, Morris WE, Shubik P, Apaja M, Granroth G. (1984): Evaluation of the toxicity and carcinogenicity of hair dyes in Swiss mice. *Drug Chem Toxicol.* 7: 573-586.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

846 : Kühn, R., M. Pattard, K.D. Pernak, and A. Winter (1989): Results of the Harmful Effects of Selected Water Pollutants (Anilines, Phenols, Aliphatic Compounds) to *Daphnia magna*. *Water Res.* 23(4):495-499.

11597 : Hodson, P.V. (1985): A Comparison of the Acute Toxicity of Chemicals to Fish, Rats and Mice. *J.Appl.Toxicol.* 5(4):220-226.

56367 : Pauli, W., S. Berger, S. Schmitz, and et al. (1993): Validation of Toxicological Endpoints with *Tetrahymena*. Membrane Functions, Chemotaxis, Cell Rotation in Electric Fields (Validierung Toxikologischer Prüfparameter an Tetrahymena: Membranfunktionen, Chemotaxis, Rotation im Elektrischen Drehfeld), UFOPLAN Ref. No.106 03 083, Report No. UBA-FB 93-074, Berlin: 62 p

2) 環境省（庁）データ

1. 環境庁 (1987) : 平成 8 年度 生態影響試験

2. 環境省 (2001) : 平成 12 年度 生態影響試験

3) 国立環境研究所 (2017) : 平成 28 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

2017062 : 通商産業省 (1997) : 4-アミノフェノール (被験物質番号 K-191) の濃縮度試験