

CERI 有害性評価書

m-フェニレンジアミン

m-Phenylenediamine

CAS 登録番号 : 108-45-2

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構 (CERI) の責任において、原版である化学物質有害性評価書 (http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka) を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の下では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

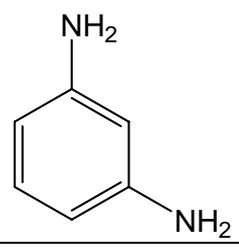
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	2
5.2.1 非生物的分解性.....	2
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	3
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	6
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	6
7. ヒト健康への影響.....	7
7.1 生体内運命.....	7
7.2 疫学調査及び事例.....	8
7.3 実験動物に対する毒性.....	9
7.3.1 急性毒性.....	9
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	10
7.3.3 感作性.....	10
7.3.4 反復投与毒性.....	10
7.3.5 生殖・発生毒性.....	12
7.3.6 遺伝毒性.....	13
7.3.7 発がん性.....	15
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	17
文 献.....	19

1. 化学物質の同定情報

物質名	<i>m</i> -フェニレンジアミン 1,3-ジアミノベンゼン 1,3-ベンゼンジアミン <i>m</i> -ジアミノベンゼン 3-アミノアニリン
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-264
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-185
CAS登録番号	108-45-2
構造式	
分子式	C ₆ H ₈ N ₂
分子量	108.14

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
化学物質審査規制法	指定化学物質 (第二種監視化学物質)
消防法	貯蔵等の届出を要する物質
毒劇物取締法	劇物 (フェニレンジアミンとその塩類)
労働安全衛生法	名称等を通知すべき有害物、変異原性が認められた既存化学物質
船舶安全法	毒物類
航空法	毒物

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	白色固体	IPCS, 2004
融点	62~63°C	Merck, 2001
沸点	284~287°C	Merck, 2001
引火点	187°C (密閉式)	IPCS, 2004
発火点	560°C	IPCS, 2004
爆発限界	データなし	
比重	1.139 (20°C/4°C)	有機合成化学協会:有機化合物辞典, 1985
蒸気密度	3.73 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	0.5 Pa (20°C)、130 Pa (100°C)	Verschuieren, 2001
分配係数	log Kow = -0.33 (測定値)、-0.39 (推定値)	SRC:KowWin, 2005

項目	特性値	出典
解離定数	pKa ₁ = 2.65 (25°C)、pKa ₂ = 4.88 (25°C)	Dean, 1999
土壌吸着係数	Koc = 73 (非解離状態での推定値)	SRC:PcKocWin, 2005
溶解性	水: 160 g/L (20°C)、351 g/L (25°C)	Verschueren, 2001
	ベンゼン、トルエン、キシレン: 易溶 メタノール、エタノール、クロロホルム: 可溶 四塩化炭素、エーテル: 難溶	EU:IUCLID, 2000
ヘンリー定数	9.65×10 ⁻⁶ Pa·m ³ /mol (25°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2005
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 4.50 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.222 ppm	計算値
その他	酸化されやすく、結晶は空気暴露により赤色に変色する	Merck, 2001

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1)

表 4-1 製造・輸入量 (トン)

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

出典：経済産業省 (2002,2003a,b,2004)

m-フェニレンジアミンは、染料 (アゾ染料、染毛剤、媒染剤)、顔色剤、ゴム添加剤、耐熱性ポリマーの合成原料、エポキシ樹脂の硬化剤として使用されている (製品評価技術基盤機構, 2006)。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	2.00×10 ⁻¹⁰ (25°C、推定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	1~2 時間
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

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

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

m-フェニレンジアミンは、加水分解を受けやすい化学結合がないので加水分解されない。太

陽光が照射する水中では、光化学的に生じたヒドロキシラジカルやペルオキシラジカルと *m*-フェニレンジアミンは反応し、分解半減期はそれぞれ 19 時間及び 30 時間との報告がある (Mill and Mabey, 1985)。

5.2.2 生分解性

m-フェニレンジアミンは、好氣的条件下では生分解され難いと推定される。嫌氣的条件下では生分解される可能性がある。

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	2	難分解性
全有機炭素 (TOC) 測定	0	
高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定	0	

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

出典：通商産業省 (1985) 通商産業公報 (1985 年 12 月 28 日)

表 5-3 その他の好氣的生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出典
下水処理場の活性汚泥由来の微生物を 20 日間馴化後、被試験物質を唯一の炭素源として添加したスクリーニング的な好氣的生分解性試験 (活性汚泥濃度：100 mg/L)	25～30 mg/L	5 日間	60% ^{注)} (吸光度) 注：親化合物の消失を示す	Pitter, 1976
被試験物質を唯一の炭素源とした混合培養試験 (未馴化の土壤微生物を用いた)	25 mg/L	64 日間	分解せず (UV)	Alexander et al., 1966
修正 Zahn-Wellens 試験 (廃水処理場の活性汚泥を用いた本質的生分解性試験)	不明	7 日間 14 日間 21 日間 28 日間	4% 4% 12% 14% (DOC)	Bayer, 1992

b 嫌氣的生分解性

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

5.3 環境水中での動態

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

散性は極めて低いと推定される。

m-フェニレンジアミンは、土壌吸着係数 (Koc) の値が 73 (3 章参照) であるので、非解離状態では水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。しかし、*m*-フェニレンジアミンは、解離定数 (pKa1 = 2.65、pKa2 = 4.88) (3 章参照) から、酸性の環境水中では、アミノ基の一部がプロトン付加体として存在し、腐植物質 (フミン物質) のカルボキシル基などと結合し、腐植物質などを多く含む懸濁物質及び底質には吸着される可能性がある。中性から塩基性の環境水中では、*m*-フェニレンジアミンのアミノ基は、非解離状態で存在していると推定される。

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

5.4 生物濃縮性 (表 5-4)

表 5-4 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果^{注)}

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	2	6	1.3~4.6	濃縮性がない、または低い
	0.2		1.6 未満~24	

注：揮発性物質用改良型培養瓶を用いて試験を実施

出典：通商産業省 (1985) 通商産業公報 (1985 年 12 月 28 日)

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

セレナストラムを用いた試験で、バイオマス及び生長速度によって算出した 72 時間 EC₅₀ はそれぞれ 18 mg/L、30 mg/L、72 時間 NOEC はそれぞれ 5.6 mg/L、10 mg/L であった (環境省, 2002a)。また、同じセレナストラムに対する 96 時間 EC₅₀ が 2.4 mg/L (バイオマス) であったとの報告もある (Stahl et al., 1990)。クロレラに対する 6 時間 EC₅₀ は 94.2 mg/L であった (Kramer, 1989)。

海産種についての試験報告は得られていない。

表 6-1 *m*-フェニレンジアミンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献		
淡水								
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セネストラム)	OECD 201 GLP 止水	23±2	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	18 39 27 30 5.6 18 18 10 (a, n)	環境省, 2002a		
			24-48 時間 EC ₅₀	バイオマス				
			48-72 時間 EC ₅₀	生長速度				
			0-72 時間 EC ₅₀ ²⁾	生長速度				
			72 時間 NOEC	バイオマス				
			24-48 時間 NOEC	生長速度				
			48-72 時間 NOEC	生長速度				
			0-72 時間 NOEC ²⁾	生長速度				
			96 時間 EC ₅₀	生長阻害			2.4 (n)	Stahl et al., 1990
			止水	バイオマス				
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水	36.5	6 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス 細胞数	94.2 94.2	Kramer, 1989		

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

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

急性毒性としては、遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ は 2.0~5.9 mg/L であり (Hutler, 1992; Stahl et al., 1990; 環境省, 2002b)、給餌条件下での遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ は 4.9 mg/L であった (Hutler, 1992)。

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

海産種についての試験報告は得られていない。

表 6-2 *m*-フェニレンジアミンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 止水	20±1	ND	8.0- 8.1	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	2.0 (a, n)	環境省, 2002b
		U.S. EPA 止水	20	87	7.1- 7.2	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害 ¹⁾	4.9 (m)	Hutler, 1992
		U.S. EPA 止水	20±1	80-83	8.0- 8.5	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	5.9 (n)	Stahl et al., 1990
長期毒性 淡水								

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ)	生後 24時間 以内	OECD 211 GLP 半止水	20±1	250~290	8.0- 8.1	21日間 LC ₅₀ 21日間 EC ₅₀ 21日間 NOEC 繁殖	1.1 0.62 0.20 (m)	環境省, 2002c
	ND	ND	ND	ND	ND	21日間 NOEC 繁殖	0.271 (m)	Bayer, 1993
	生後 24時間 以内	U.S. EPA 半止水	20	80	7.2- 7.4	21日間 NOEC 繁殖	0.05 (m)	Hutler, 1992

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

1) 給餌条件下

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

メダカに対する 48 時間 LC₅₀ は 500 mg/L 超であり、96 時間 LC₅₀ は 100 mg/L 超であった (環境省, 2002d; 通商産業省, 1992)。ファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ は 1,600 mg/L であった (Stahl et al., 1990)。

海水魚及び長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 6-3 *m*-フェニレンジアミンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	3.1 cm 0.32 g	U.S. EPA 止水	22±1	73-81	6.9- 7.9	96 時間 LC ₅₀	1,600 (n)	Stahl et al., 1990
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	平均 2.2 cm 0.16 g	OECD 203 GLP 半止水	24±1	56	7.4- 8.1	96 時間 LC ₅₀	>100 (a, n)	環境省, 2002d
	約 0.2 g	JIS 半止水	25±2	100-150	ND	48 時間 LC ₅₀	>500 (n)	通商産業省, 1992

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

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

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

藻類については、セテナストラムの生長阻害試験で生長速度によって算出した 72 時間 EC₅₀ は 30 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。同試験での 72 時間 NOEC は 10 mg/L (生長速度) であった。

無脊椎動物では、甲殻類のオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ が 2.0~5.9 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性に

については、オオミジンコの繁殖試験で 21 日間 NOEC は 0.05~0.20 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性については、メダカに対する 96 時間 LC₅₀ は 100 mg/L 超、ファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ は 1,600 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。長期毒性についての試験報告は得られていない。

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

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

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (図 7-1、表 7-1)

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

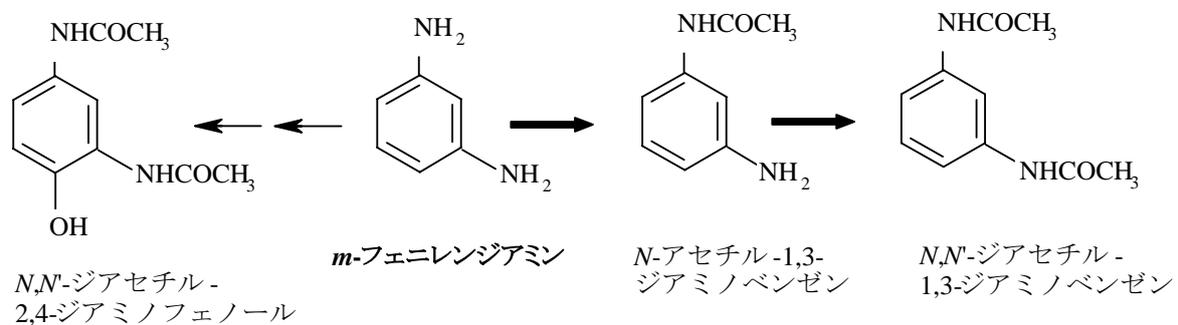


図 7-1 *m*-フェニレンジアミンの代謝経路 (GDCh BUA, 1998a から作成)

表 7-1 *m*-フェニレンジアミンの生体内運命

生物種	経路	試験条件	結果	文献												
ラット Wistar 雄 6 週齢 約 200 g 7 匹/群	経皮	4% ¹⁴ C- <i>m</i> -フェニレンジアミンの生理食塩水溶液又は 4% 過酸化水素 (H ₂ O ₂) 水溶液 (60 mg/匹) を剃毛した背部に 24 時間閉塞適用	<p><u>吸収</u></p> <p><i>m</i>-フェニレンジアミン(4%)の生理食塩水溶液における 24 時間皮膚吸収率は 18%、 皮膚吸収速度 28 μg/cm²/時 (計算値)</p> <p><i>m</i>-フェニレンジアミン(4%)の過酸化水素(4%)水溶液における 24 時間皮膚吸収率は 6.6%</p> <p><u>分布</u></p> <p>適用 24 時間後に、肝臓と腎臓の DNA 分画から ¹⁴C を検出。</p> <p><u>代謝</u></p> <p><u>血中及び尿中に検出:</u> N-アセチル-1,3-ジアミノベンゼン、 N,N'-ジアセチル-1,3-ジアミノベンゼン、 N,N'-ジアセチル-2,4-ジアミノフェノール</p> <p><u>排泄</u></p> <p>生理食塩水溶液適用後 24 時間で経皮吸収された放射能の 75% が尿及び糞中に排泄。</p> <p>経皮吸収放射能の 7 日間の排泄量 (%):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>溶媒</th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>体内</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>水</td> <td>80.7</td> <td>10.0</td> <td>9.3</td> </tr> <tr> <td>H₂O₂</td> <td>50.9</td> <td>43.0</td> <td>6.1</td> </tr> </tbody> </table>	溶媒	尿	糞	体内	水	80.7	10.0	9.3	H ₂ O ₂	50.9	43.0	6.1	Bisgaard & Lam, 1989; Lam & Bisgaard, 1989
溶媒	尿	糞	体内													
水	80.7	10.0	9.3													
H ₂ O ₂	50.9	43.0	6.1													
ラット Wistar 雄、250 g	<i>in vitro</i>	<i>m</i> -フェニレンジアミン 初代培養肝細胞	<p><u>代謝産物:</u> N-アセチル-1,3-ジアミノベンゼン、 N,N'-ジアセチル-1,3-ジアミノベンゼン、 N,N'-ジアセチル-2,4-ジアミノフェノール及びグルクロン酸抱合体他</p>	Bisgaard & Lam, 1989												
イヌ 雄 8-12 kg 5 匹/群	経皮	<i>m</i> -フェニレンジアミン塩酸塩/染毛剤混合液 1.5 g/25 mL を腹部皮膚に 3 時間開放適用	<p>適用後 2 時間で血中濃度が最大となる。 適用 3 時間後に洗浄除去。その後、3 時間で血中から消失。</p>	Kiese et al., 1968												

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-2)

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

表 7-2 *m*-フェニレンジアミンの疫学調査及び事例

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

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-3)

m-フェニレンジアミンのラットに対する経口投与の LD₅₀ は、204~650 mg/kg、経皮投与の LD₅₀ は 1,100 mg/kg である。*m*-フェニレンジアミン塩酸塩の経口投与の LD₅₀ は、マウスで 100~200 mg/kg、ラットでは 400~800 mg/kg である。

m-フェニレンジアミンの経口投与による急性影響として、ラットにけいれん、消化管の炎症、ネコ及びイヌにメトヘモグロビン生成、ネコにチアノーゼがみられている。また、*m*-フェニレンジアミン塩酸塩の経口投与による主な影響として、マウス、ラットでチアノーゼがみられている。

表 7-3 *m*-フェニレンジアミンの急性毒性試験結果

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

ND: データなし

出典: Bayer, 1979; Burnette et al., 1977; Eastman Kodak, 1968; Marhold, 1986

7.3.2 刺激性及び腐食性

m-フェニレンジアミンはウサギ、モルモットの皮膚に対して軽度の刺激性を示し、ウサギの眼に対して刺激性を示す (Scientific Associates, 1961; Thyssen, 1979)。

7.3.3 感作性

m-フェニレンジアミンは高用量でモルモットに対して皮膚感作性を示す。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-4)

m-フェニレンジアミンの反復投与毒性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験、マウスを用いた経皮投与試験、ラットを用いた皮下投与試験が行われており、主な標的機関は肝臓、腎臓及び血液系である。経口投与では体重増加抑制、肝臓の重量増加、経皮投与では肝臓及び腎臓に腫脹と退色、肝臓の脂肪変性、皮下投与では体重増加抑制、赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少、肝臓の小葉中心性肝細胞内脂肪滴の増加、腎臓に軽度なうっ血、糸球体の腫脹がみられている。

雌雄の B6C3F₁ マウスに *m*-フェニレンジアミンの 0、0.02、0.04% (雄: 0、19.8、38.2 mg/kg/日; 雌: 0、23.0、41.8 mg/kg/日相当) を 78 週間飲水投与した試験で、0.02%以上の群の雌雄に摂水量減少、雌に体重増加抑制及び肝臓及び脾臓の相対重量増加がみられた。0.04%群では、雌雄に皮膚、肝臓、脾臓、腎臓、骨髄が暗色化及びこれらの器官・組織に褐色色素を貪食したマクロファージの出現が認められ、雄に体重増加抑制及び脾臓の相対重量の増加がみられたことから (Amo et al., 1988)、本評価書では、この試験での LOAEL は 0.02% (19.8 mg/kg/日相当) であると判断する。

雌雄の SD (Him: OFA) ラットに *m*-フェニレンジアミン 0、2、6、18 mg/kg/日を 13 週間飲水投与した試験で、18 mg/kg/日群の雌雄に肝臓の絶対重量の増加及び肝細胞の核濃縮頻度の高値が、雌には腎臓の相対重量増加が認められたことから (Hofer and Hruby, 1983)、本評価書ではこの試験での NOAEL を 6 mg/kg/日であると判断する。

表 7-4 *m*-フェニレンジアミン及びその塩酸塩の反復投与毒性試験結果

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

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

1) GDCh BUA (1995) による換算値を示す。

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-5)

m-フェニレンジアミンの生殖・発生毒性については、ラットを用いた経口投与による発生毒性試験が行われている。

SD (Him:OFA) ラット (25 匹/群) の妊娠 6~15 日目に *m*-フェニレンジアミン 0、10、30、90 mg/kg/日を飲水投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した発生毒性試験で、30 mg/kg/日以上以上の群では母動物に摂餌量減少、体重増加抑制が認められた。90 mg/kg/日群では母動物に胎盤重量の減少や死亡率増加、胎児に死亡率増加、体重低値、骨化遅延及び胸骨骨化中心数の減少が認められたことから (Hruby et al., 1983)、本評価書では母動物毒性の NOAEL を 10 mg/kg/日、発生毒性の NOAEL を 30 mg/kg/日と判断する。

表 7-5 *m*-フェニレンジアミンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット SD (Him:OFA) 妊娠雌 25 匹/群	経口 (飲水)	妊娠 6-15 日 目 20 日目に帝 王切開	0、10、30、90 mg/kg/日	母動物 30 mg/kg/日以上: 摂餌量減少、体重増加抑制 90 mg/kg/日: 胎盤重量の減少、死亡率増加 児動物 90 mg/kg/日: 胎児の死亡率増加、体重低値、 骨化遅延、胸骨骨化中心数の減 少 NOAEL (母動物毒性): 10 mg/kg/日 NOAEL (発生毒性): 30 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Hruby et al., 1983
ラット SD 妊娠雌 7-9 匹/群	経口 (強制)	妊娠 6-15 日 目 20 日目に帝 王切開	溶媒: プロピレ ングリコール 0、45、90、180 mg/kg/日	母動物 180 mg/kg/日: 体重増加抑制 児動物 45 mg/kg/日以上: 胎児の体重及び性比、外表・内 部器官・骨格異常に有意差なし	Picciano et al., 1983

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-6)

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

表 7-6 *m*-フェニレンジアミンの遺伝毒性試験結果

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

1) +: 陽性、 -: 陰性、ND: データなし

2) CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL 細胞)

3) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO 細胞)

7.3.7 発がん性 (表 7-7、表 7-8)

m-フェニレンジアミン及びその塩酸塩の発がん性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験、マウスを用いた経皮投与試験、ラットを用いた皮下投与試験、ラットを用いた二段階発がん性試験が行われているが、発がん性及び発がんプロモーション作用はみられていない。

IARC は、*m*-フェニレンジアミンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

表 7-7 *m*-フェニレンジアミン及びその塩酸塩の発がん性試験結果

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

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

1) GDCh BUA (1995) による換算値を示す

表 7-8 *m*-フェニレンジアミンの国際機関等での発がん性評価

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

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

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

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

m-フェニレンジアミンの経口投与による LD₅₀ は、ラットで 204～650 mg/kg、経皮投与の LD₅₀ は、ラットで 1,100 mg/kg である。また、*m*-フェニレンジアミン塩酸塩の経口投与の LD₅₀ は、マウスで 100～200 mg/kg、ラットでは 400～800 mg/kg である。*m*-フェニレンジアミンの急性毒性の主な症状として、経口経路でラットにけいれん、消化管の炎症、ネコ及びイヌにメトヘモグロビン生成、ネコにチアノーゼがみられている。また、*m*-フェニレンジアミン塩酸塩の経口投与による影響として、マウス及びラットにチアノーゼがみられている。

m-フェニレンジアミンはウサギ、モルモットの皮膚に対して軽度の刺激性、ウサギの眼に対して刺激性を示す。

高用量でモルモットに対して皮膚感作性を示す。

反復投与毒性に関して、*m*-フェニレンジアミンの反復投与による主な標的器官は肝臓、腎臓及び血液系である。*m*-フェニレンジアミンは、経口投与によって、マウス及びラットに体重増加抑制、肝臓の重量増加を、経皮投与によって、マウスに肝臓及び腎臓に腫脹と退色、肝臓の脂肪変性を生ずる。経口投与の N(L)OAEL に関して、マウスでは LOAEL が 78 週間投与で 19.8 mg/kg/日、ラットでは NOAEL は 13 週間投与の 6 mg/kg/日である。

生殖・発生毒性に関して、*m*-フェニレンジアミンは、ラットに対して催奇形性を示さないが、母動物毒性がみられる用量で、児動物に対して胎児死亡率の増加、胎児体重の低値、骨化遅延の発生毒性を示す。ラットにおける母動物毒性の NOAEL は 10 mg/kg/日、発生毒性の NOAEL は 30 mg/kg/日である。

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

時点では *m*-フェニレンジアミンの遺伝毒性の有無は判断できない。

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

文 献 (文献検索時期 : 2002 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BEIs.
- Alexander, M. and Lustigman, B.K. (1966) Effect of chemical structure on microbial degradation of substituted benzenes. *J. Agr. Food Chem.*, **14**, 410-413. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Ames, B.N., Kammen, H.O. and Yamasaki, E. (1975) Hair dyes are mutagenic: Identification of a variety of mutagenic ingredients. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 2423-2427.
- Amo, H., Matsuyama, M., Amano, H., Yamada, C., Kawai, M., Miyata, N. and Nakadate, M. (1988) Carcinogenicity and toxicity study of *m*-phenylenediamine administered in the drinking-water to (C57BL/6×C3H/He)F₁ mice. *Fd. Chem. Toxic.*, **26**, 893-897.
- Assmann, N., Emmrich, M., Kampf, G. and Kaiser, M. (1997) Genotoxic activity of important nitrobenzenes and nitroanilines in the Ames test and their structure-activity relationship. *Mutat. Res.*, **395**, 139-144.
- Bayer (1975) Interne Versuchsprotokoll des Institutes für Umweltanalysen und Bewertungen zum Abbau von *m*-PDA: 1. Wachstumshemmtest mit *E.coli* und Pseud. fluoreszens. Leverkusen. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Bayer (1976) Internes Versuchsprotokoll des Institutes für Umweltanalysen und Bewertungen zum Abbau von *m*-PDA. Leverkusen. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Bayer (1979) Persönliche Mitteilung zur akuten Toxizität von 17 Stoffen. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Bayer (1990) Interne Versuchsprotokoll des Institutes für Umweltanalysen und Bewertungen zum *o*-PDA und *m*-PDA: Zellvermehrungs-Hemmtests mit *Pseudomonas putida*. Leverkusen. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Bayer (1992) Internes Versuchsprotokoll des Institutes für Umweltanalysen und Bewertungen zum Abbau der Phenylendiamine im Zahn-Wellens-Test. Leverkusen. (GDCh BUA, 1995 から)
- Bayer (1993) Unpublished study on the ecological behavior of *m*-phenylenediamine (pure pastilled) by the Institute for Environmental Analysis and Evaluations of the Bayer AG, Leverkusen. (GDCh BUA, 1998b 及び EU, 2000 から引用)
- Bisgaard, H.C. and Lam, H.R. (1989) In vitro and in vivo studies on the metabolism of 1,3-diaminobenzene: Comparison of metabolites formed by the perfused rat liver, primary rat hepatocyte cultures, hepatic rat microsomes and the whole rat. *Toxicol. In Vitro*, **3**, 167-174.
- Boye, B. (1905) Metaphenylenediamin als Antidiarrhoikum. *Zbl. Innere. Med.*, **26**, 113-118. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Burnett, C.M., Loehr, R. and Corbett, J.F. (1977) Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes. *J. Toxicol. Environ. Health*, **2**, 657-662. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Chen, F., Murata, M., Hiraku, Y., Yamashita, N., Oikawa, S. and Kawanishi, S. (1998) DNA damage induced by *m*-phenylenediamine and its derivative in the presence of copper ion. *Free Rad. Res.*, **29**, 197-205.
- Chung, K-T., Chen, S-C., Zhu, Y-Y., Wong, T.Y. and Stevens, S.E., Jr. (1997) Toxic effects of some benzamines on the growth of *Azotobacter vinelandii* and other bacteria. *Environ. Toxicol. Chem.*, **16**, 1366-1369.
- Clemmensen, S. and Lam, H.R. (1984) Mutagens in rat urine after dermal application of 1,3-diaminobenzene. *Mutat. Res.*, **138**, 137-143.
- Clemmensen, S., Lam, H.R. and Buchert, A. (1985) Mutagenic metabolites in rat urine after dermal exposure to 1,3-diaminobenzene. *Receptors and Targets for Toxic Substances*, **8**, 403-406.
- Dean, J.A. (1999) *Lange's Handbook of Chemistry*, 15th. ed., McGraw-Hill, Inc.
- Dossou, K.G., Sicard, C., Kalopissis, G., Reymond, D. and Schaefer, H. (1985) Method for assessment of experimental allergy in guinea pigs adapted to cosmetic ingredients. *Contact Dermat.*, **13**, 226-234.
- Eastman Kodak (1968) Toxicity and health hazard summary. *m*-phenylenediamine dihydrochloride. EPA OTS 84003A, NTIS OTS 0206567, Eastman Kodak, Rochester. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, Ver. 3.1.1.
- Frohberg, H. and Oettel, H. (1966) Method of testing for teratogenicity in mice. *Ind. Med. Surg.*, **35**, 113-120.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA) (1995) Phenylenediamines (1,2-Diaminobenzene, 1,3-diaminobenzene, 1,4-diaminobenzene). BUA Report 97 (June 1992), S. Hirzel, Stuttgart.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA) (1998a) 2,4-Toluylenediamine, 2,6-Toluylenediamine, BUA Report 192 (Aug., 1995), S. Hirzel, Stuttgart.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance

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

- (BUA) (1998b) Phenylenediamines. BUA Report 97 (June 1992), Supplementary Report IV (State: August 1996), S. Hirzel, Stuttgart.
- Hofer, H. and Hruby, R. (1983) Ninety-day oral toxicity of *m*-phenylenediamine in rats. E.I. DuPont de Nemores & Co., U.S. EPA/OPTS Public Files: Fiche No.OTS0528877, Doc. No. AR027-029.
- Holland, J.M., Gosslee, D.G., Gipson, L.C. and Whitaker, M.J. (1978) Epidermal carcinogenicity of bis (2,3-epoxycyclopentyl) ether, 2,2-bis (p-glycidylloxyphenyl) propane, and *m*-phenylenediamine in C3H and C57BL/6 inbred male and female mice. Natl. Techn. Inform. Service, ORNL-5375, S. 1-66. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Holland, J.M., Gosslee, D.G. and Williams, N.J. (1979) Epidermal carcinogenicity of bis (2,3-epoxycyclopentyl) ether, 2,2-bis (p-glycidylloxyphenyl) propane, and *m*-phenylenediamine in male and female C3H and C57BL/6 mice. Cancer Res., **39**, 1718-1725.
- Hood, R.D. and Miller, D.B. (1997) Maternally mediated effects on development. In: Hood, R.D. ed., Handbook of Developmental Toxicology, pp. 61-90, CRC Press, Boca Raton.
- Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. Eds. (1991) Handbook of Environmental Degradation Rates, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- Hruby, E., Hruby, R. and Hofer, H. (1983) Teratological studies with *m*-phenylenediamine in rats. E.I. DuPont de Nemores & Co., U.S. EPA/OPTS Public Files: Fiche No.OTS0528877, Doc. No. AR027-029.
- Hutler, D. (1992) Chronic toxicity of *m*-phenylenediamine to *Daphnia magna*. E.I. DuPont de Nemores & Co., U.S. EPA/OPTS Public Files: Fiche No.OTS0539812, Doc. No. 88-920002852.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, IARC. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Ishihara, M., Nogami, T., Itoh, M., Hosono, K., Kanto, H. and Nishimura, M. (1983) Basic studies on contact dermatitis due to hair colorings and cold permanent wave solutions. 香粧会誌 (J. Jp. Cosm. Sci. Soc.), **7**, 272-282.
- Ishihara, M., Nogami, T., Itoh, M. and Nishimura, M. (1985) Sensitization potency of dye intermediates and modifiers in guinea pigs. Hifu, **27**, 585-590.
- Ito, N., Tsuda, H., Tatematsu, M., Inoue, T., Tagawa, Y., Aoki, T., Uwagawa, S., Kagawa, M., Ogiso, T., Masui, T., Imaida, K., Fukushima, S. and Asamoto, M. (1988) Enhancing effect of various hepatocarcinogens on induction of preneoplastic glutathione S-transferase placental form positive foci in rats- an approach for a new medium-term bioassay system. Carcinogenesis, **9**, 387-394.
- Kami, H., Watanabe, T., Takemura, S., Kameda, Y. and Hirayama, T. (2000) Isolation and chemical-structural identification of a novel aromatic amine mutagen in an ozonized solution of *m*-phenylenediamine. Chem. Res. Toxicol., **13**, 165-169.
- Kemper, F.H. and Lupke, N.P. (1981) Kapitel I: *m*-Phenylendiamin. In: Toxikologische Charakterisierung von aromatischen Amino-, Hydroxi- und Nitroverbindungen. Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Kiese, M., Rachor, M. and Rauscher, E. (1968) The absorption of phenylenediamines through the skin of dogs. Toxicol. Appl. Pharmacol., **12**, 495-507.
- Kramer, C.R. (1989) Quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen für die Wachstumshemmung von autotrophen *Chlorella vulgaris*-Suspensionen durch substituierte Aniline und Anilinhydrochloride. Biochem. Physiol. Pflanzen, **184**, 461-469. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Lam, H.R. and Bisgaard, H.C. (1989) Percutaneous absorption, biotransformation, retention and excretion of 1,3-diaminobenzene in the rat. Fd. Chem. Toxic., **27**, 741-749.
- Loser, E. and Schmidt, W.M. (1984) *m*-Phenylendiamin: Untersuchungen zur akuten oralen Toxizität an der Katze, Einfluss auf Met-Haemoglobingehalt und Zahl der Heinz-Innenkörper im peripheren Blut. Untersuchung Bayer AG, S. 1-3. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. Chemosphere, **24**, 695-717.
- Malaney, G.W. (1960) Oxidative abilities of aniline-acclimated activated sludge. J. WPCF, **32**, 1300-1311. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Marhold, J.V. (1986) Prehled prumyslove toxikologie. Org. Latky. Svazek, **1**, 475-476. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Matsushima, T., Hayashi, M., Matsuoka, A., Ishidate, M., Jr., Miura, K.F., Shimizu, H., Suzuki, Y., Morimoto, K., Ogura, H., Mure, K., Koshi, K. and Sofuni, T. (1999) Validation study of the *in vitro* micronucleus test in a Chinese hamster lung cell line (CHL/IU). Mutagenesis, **14**, 569-580.
- Mayer, V.M. and Goin, C.J. (1980) Induction of mitotic recombination by certain hair-dye chemicals in *Saccharomyces*

- serevisiae*. Mutat. Res., **78**, 243-252.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mill, T. and Mabey, W. (1985) Environmental exposure from chemicals Vol. 1, 208-211, CRC Press, Boca Raton, FL. (U.S. NLM:HSDB, 2005 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Palmer, K.A., Denunzio, A. and Green, S. (1977) The mutagenic assay of some hair dye components, using the thymidine kinase locus of L5178Y mouse lymphoma cells. J. Environ. Pathol. Toxicol., **1**, 87-91.
- Picciano, J.C., Morris, W.E., Kwan, S. and Wolf, B.A. (1983) Evaluation of the teratogenic and mutagenic potential of the oxidative dyes, 4-chlororesorcinol, *m*-phenylenediamine, and pyrogallol. J. Am. Coll. Toxicol., **2**, 325-333.
- Pitter, P. (1976) Determination of biological degradability of organic substances. Wat. Res., **10**, 231-235.
- Orlov, N.S. (1974) Allergic cystitis of chemical etiology. Urol. Nefrol. (Moscow), **4**, 33-36.
- Owens, G.R. and Medsger, T.A. (1988) Systemic sclerosis secondary to occupational exposure. Am. J. Med., **85**, 114-116.
- Saruta, N., Yamaguchi, S. and Matsuoka, T. (1962) Sarcoma produced by subdermal administration of metaphenylenediamine and metaphenylenediamine hydrochloride. Kyushu J. Med. Sci., **13**, 175-179.
- Scientific Associates (1961) Toxicity tests on meta phenylene diamine distilled flakes. BC 34022, St. Louis, im Auftrag der Allied Corp., Morristown, EPA OTS 84003A, NTIS Dokument 878213697, 5 Seiten. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Shahin, M.M., Choppy, C. and Lequesne, N. (1985) Comparisons of mutation induction by six monocyclic aromatic amines in *Salmonella typhimurium* tester strains TA97, TA1537, and TA1538. Environ. Mutagen. **7**, 535-546. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Sheu, C.J.W. and Green, S. (1979) Dominant lethal assay of some hair-dye components in random-bred male rats. Mutat. Res., **68**, 85-98.
- Sofuni, T., Matsuoka, A., Sawada, M., Ishidate, M., Jr., Zeiger, E. and Shelby, M.D. (1990) A comparison of chromosome aberration induction by 25 compounds tested by two Chinese hamster cell (CHL and CHO) systems in culture. Mutat. Res., **241**, 175-213.
- Sontag, J.M. (1981) Carcinogenicity of substituted-benzenediamines (phenylenediamines) in rats and mice. J. Nat. Cancer Inst., **66**, 591-601.
- Spector, W.S. (1956) Acute toxicities of solids, liquids and gases to laboratory animals. In: Handbook of Toxicology, vol. 1, pp 232, W.B. Saunders Co., Philadelphia. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Stahl, R.G., Jr., Lieder, P.H. and Hutton, D.G. (1990) Relationship between aquatic toxicity and oxidative degradation of unsubstituted phenylenediamines. Environ. Tox. Chem., **9**, 485-488.
- Steinhoff, D. and Dycka, J. (1981) Vergleichende Kanzerogenese-versuch mit 2,4-toluylendiamin, 2,4/2,6-toluylendiamin 80/20, *m*-phenyldiamin, *o*-toluidin, p-toluidin, 4,4'-diaminodiphenylmethan, Benzidin Bei Subkutaner Applikation an Ratten. Bayer AG, Wuppertal. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Tanaka, N. and Katoh, M. (1979) Unscheduled DNA synthesis in the germ cells of male mice in vivo. Jp. J. Genet., **54**, 405-414.
- Thyssen, J. (1979) Untersuchung zur Haut- und Schleimhautverträglichkeit- *m*-phenyldiamin rein. Untersuchung Bayer AG, Wuppertal. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- U.S. EPA, United State Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, U.S. EPA, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2005) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, U.S. National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, NTP, 11th Report on Carcinogens.
- Verschuere, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Watanabe, T., Hirayama, T. and Fukui, S. (1989) Phenazine derivatives as the mutagenic reaction product from *o*- or *m*-phenylenediamine derivatives with hydrogen peroxide. Mutat. Res., **227**, 135-145.
- Weisburger, E.K., Russfield, A.B., Homburger, F., Weisburger, J.H., Boger, E., Van Dongen, C.G. and Chu, K.C. (1978) Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. J.

Environ. Pathol. Toxicol., 2, 325-356.

Yoshimi, N., Sugie, S., Iwata, H., Niwa, K., Mori, H., Hashida, C. and Shimizu, H. (1988) The genotoxicity of a variety of aniline derivatives in a DNA repair test with primary cultured rat hepatocytes. *Mutat. Res.*, **206**, 183-191.

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

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

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

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

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

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

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

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

経済産業省 (2003a) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 3 月 11 日.

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)

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

経済産業省 (2004) 告示第 421 号 (平成 15 年度 化学物質審査規制法 第二種監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 16 年 11 月 30 日.

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/nikanjisseki.pdf に記載あり)

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

経済産業省, 環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 14 年度)

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutodata.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2005a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 15 年度)

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14todokedegaisanshutodata.htm に記載あり).

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

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

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

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

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

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

有機合成化学協会編 (1985) 有機化合物辞典, 講談社, 東京.

CERI 有害性評価書 *m*-フェニレンジアミン

平成 19 年 8 月 20 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。