

化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2001 - 31	官報公示 整理番号	3 - 185(化審法) 1 - 263(化学物質管理促進法)	CAS 番号	106 - 50 - 3
名 称	p-フェニレンジアミン 別名：p-ジアミノベンゼン		構 造 式		
分子式	C ₆ H ₈ N ₂		分子 量	108.14	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99%以上 不純物 : 水、p-ニトロアニリン 添加剤または安定剤：無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観：白色固体 ²⁾ 融 点：139-147 ²⁾ 沸 点：267 ²⁾ 引 火 点：156 (c.c.) ²⁾ 発 火 点：400 ²⁾ 爆発限界：1.5%(下限界)(空气中) ^{2, 3)} 比 重：d ₄ ²⁰ 1.1 ²⁾ 蒸気密度：3.73(空気 = 1) 蒸 気 圧：0.7 Pa(0.005 mmHg)(25 [°]) ⁴⁾ 、144 Pa(1.08 mmHg)(100 [°]) ²⁾ 分配係数：log Pow；-0.30(実測値)、-0.39(計算値) ⁵⁾ 加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし ⁶⁾ 解離定数：pKa = 6.16(25 [°]) ⁴⁾ スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 108(基準ピーク, 1.0)、80(0.82)、52(0.39) ⁷⁾ 吸脱着性：土壌吸着係数 K _{oc} ；0.58 ⁶⁾ 粒度分布：文献なし 溶 解 性：p-フェニレンジアミン/水；40 g/L(25 [°]) ²⁾ エーテル、エタノール、クロロホルムなどの有機溶媒に易溶 ⁸⁾ 換算係数：該当せず そ の 他：水中では重合する 水中での半減期 = 4 時間(25 [°]) ³⁾ 本物質は染毛剤の主剤に含まれており、酸化剤と混合して染毛に使用される 本物質の酸化生成物であるキノイミン類及び本物質等が頭皮及び毛髪に 接触する ⁹⁾					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 185 t (製造 0 t 輸入 185 t)¹⁰⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：加硫促進剤、アゾ染料原料、写真現像薬、分析試薬、染毛剤原料¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解¹¹⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
5%		

OECD テストガイドライン 302A(本質的分解性試験)による 27 日後の分解度は 0%との報告がある(試料濃度：15 mg/L)³⁾。

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = 1.764×10^{-10} cm³/分子・sec(25)で¹²⁾、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 1~2 時間と計算される。

水中での光分解

表層水中では、速度定数 = 1×10^4 L/mol・sec で、ペルオキシラジカル濃度を 1×10^{-9} M とした時の半減期は 1 日と推定されている⁶⁾。

2) 濃縮性

報告なし。

3) 環境分布・モニタリングデータ¹³⁾

実施 年 度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppm	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
53	0/24 - (5~20)	0/24 - (1.0~2.2)	調査データなし	調査データなし

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間) : 影響指標	毒性区分* ¹⁴⁾
藻類	<i>Selenasturum capricorutum</i> ³⁾ (セレナストラム)	/	0.28(96-h) : 増殖阻害	急性カテゴリー1に相当
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ³⁾ (オオミジンコ)	/	0.28(48-h) : 遊泳阻害	急性カテゴリー1に相当
魚類	<i>Pimephales Promelas</i> ³⁾ (ファットヘッドミノー)	0.06(96-h)	/	急性カテゴリー1に相当

* : OECD 分類基準値に基づく区分

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{15, 16, 17, 18)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	> 100 mg/kg	80-98 mg/kg	> 250 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	920 mg/m ³ (4 h)	-
経皮 LD ₅₀	-	-	> 5,000 mg/kg
皮下 LD ₅₀	> 140 mg/kg	> 170 mg/kg	> 200 mg/kg
静脈内 LD ₅₀	-	> 50 mg/kg	> 300 mg/kg
腹腔内 LD ₅₀	50 mg/kg	37 mg/kg	> 150 mg/kg

	モルモット	イヌ	ネコ
経口 LD ₅₀	145 mg/kg	-	> 100 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	-
皮下 LD ₅₀	-	> 100 mg/kg	-
静脈内 LD ₅₀	-	> 17 mg/kg	-

マウスに本物質 35、70 mg/kg を経口投与した実験で、投与後 24 及び 72 時間に 70 mg/kg で血中クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)及びアルドラーゼの増加がみられ、組織学的にも横紋筋融解が認められている¹⁹⁾。

ラットに本物質の塩酸塩を 3 mg/kg の用量で皮下投与した実験で、骨格筋に横紋筋融解、マクロファージの浸潤、カルシウム沈着を伴った壊死、中性脂肪の蓄積、筋小胞体の拡張などの変化が認められている^{15, 16)}。

ラットに本物質の塩酸塩 3 mg/kg を 12 時間の間隔で 2 回皮下投与した実験で、血中 CPK の増加が認められ、24 時間後に心筋細胞の融解が認められている^{15, 20)}。

ラットに本物質の塩酸塩 50-200 mg/kg を静脈内に点滴投与した実験で、循環不全がみら

れている^{15, 21)}。

雄ラットに本物質 10.8 mg/kg を腹腔内投与した実験で、5 時間後にメトヘモグロビン血症がみられている¹⁵⁾。

本物質の塩酸塩をラットに 190 mg/kg、ネコに 120 mg/kg の用量で腹腔内投与、あるいはラットに 120-150 mg/kg、モルモットに 350 mg/kg、ウサギに 200 mg/kg の用量で皮下投与した実験で、頭部及び頸部に浮腫がみられている¹⁵⁾。

モルモットの皮膚に本物質の 0.9% 溶液 0.1 mL を単回適用した実験で、24 時間以上に亘って中等度の浮腫を伴った一過性の角化亢進がみられている¹⁵⁾。

雌のビーグル犬に本物質 1-10 mg/kg を強制経口投与した実験では、メトヘモグロビン値に異常は認められていない¹⁵⁾。

イヌに本物質 50、80 及び 100 mg/kg を強制単回経口投与した実験で、顔面、四肢、及び外生殖器の顕著な浮腫、筋肉の硬直がみられ、血清 CPK がほぼ全例で顕著に増加していた。病理組織学的検査で骨格筋の壊死が認められている²²⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの眼に本物質の 2.5w/v% 溶液を適用した実験で、刺激性は認められていない¹⁸⁾。

ウサギの眼に本物質及び本物質を含む染毛剤を適用(詳細不明)した実験で中等度の結膜の炎症がみられたが、24 時間以内に回復している¹⁵⁾。

ウサギの正常あるいは擦過した皮膚に本物質の 2.5w/v% 溶液を適用した実験で、擦過皮膚で極めて軽度な浮腫がみられたが 72 時間後には消失している¹⁸⁾。

ウサギの皮膚に 50% の水懸濁液を 24 時間閉塞適用した実験で、中等度の刺激性がみられている²³⁾。

ウサギ、モルモット、マウス、ミニチュア豚、仔ブタ及びイヌにおいて本物質あるいは本物質を含む染毛剤の皮膚一次刺激性試験(適用条件等詳細不明)において、軽度から中等度の刺激性を有するが、ヒヒでは刺激性はないと報告されている^{15, 16)}。

3) 感作性

モルモットに本物質の 0.001-10% 濃度で感作及び惹起を行った実験で、56-100% の動物に感作性が認められている¹⁵⁾。

モルモットを本物質の 1% 濃度で感作し、0.25% あるいは 1% 濃度で惹起した guinea pig maximization 法で、全例で陽性反応がみられている^{16, 24, 25)}。

モルモットを本物質の塩酸塩を 2% 濃度で感作し、惹起した Buehler 法で、全例に陽性反応がみられている²⁶⁾。

マウスに本物質 5、10% 溶液で惹起した mouse ear swelling test (MEST) で、マウスの 67% に感作性が認められている²⁷⁾。

マウスに 2.5-10% 溶液の本物質を適用した local lymph node assay (LLNA) で、本物質が感作性ポテンシャルを有することが示されている^{28, 29)}。

マウスを用いた LLNA において本物質は陽性を示す^{16, 24, 30)}。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

B6C3F₁ マウスに本物質の 0.1-0.464% 溶液を 7 週間混餌投与した実験で異常は認められていない¹⁵⁾。

F344 ラットに本物質の 0.0681-0.316% 溶液を 7 週間混餌投与した実験で異常は認められていない¹⁵⁾。

F344 ラットに本物質の 0.05、0.1、0.2、0.4% 溶液を 12 週間混餌投与した実験で、0.2% 以上の群で体重増加抑制傾向、肝臓及び腎臓重量の増加が、0.4% 群で顕著な体重増加抑制、肝臓の脂肪変性、死亡例(雄 9 例、雌 1 例)がみられている^{15、31)}。

F344 ラットに本物質の 0.05、0.1% 溶液を 80 週間混餌投与した実験で、雌の 0.05% 以上で脾臓重量の減少、0.1% で体重増加抑制がみられている^{15、31)}。

ウサギに 10、20 mg/kg/day を 90 日間投与した実験(被験物質等 詳細不明)で、10 mg/kg/day 群に血清中のグロブリン及び総たん白質の増加、A/G 比の減少、20 mg/kg/day 群に血清中のグロブリンの増加、総たん白質及びアルブミンの減少、A/G 比の減少がみられている。病理組織学的には(20 mg/kg/day 群では 12-13 日間の投与で)心筋の筋線維の腫張及び横紋の消失、間質の水腫がみられている¹⁵⁾。

(2) 経皮投与

マウスの皮膚に本物質の 5、10% 溶液を 0.02 mL/匹で 2 回/週 × 生涯塗布した実験で、生存期間や臨床症状、体重、摂餌量に異常はみられず、塗布部位にも潰瘍や皮膚炎は認められていない¹⁵⁾。

モルモットの皮膚に本物質の 1.0w/v% 溶液を 0.1 mL/日 × 1-7 日間塗布した実験で、血清中の γ -グルクロナダーゼ、 γ -GTP、ALT 及び AST 活性の増加、肝臓の限局性肉芽腫様病変が認められている^{16、32)}。

ウサギの皮膚に本物質の 5、10% 溶液を 0.02 mL/匹で 2 回/週 × 85 週間塗布した実験で、異常はみられていない¹⁵⁾。

ウサギの剃毛後に擦過した腹部皮膚に 1.2% の濃度で本物質を含有する染毛剤(成分組成不明)を 1,000 mg/kg/day の用量で 5 回/週 × 13 週間、あるいは 10 g/匹/day(30 分間適用)で 1 回/2 週 × 14 週間塗布した実験で、剃毛皮膚への染毛剤の沈着によって皮膚に限局性の裂傷、痂皮形成、落屑、ならびに棘細胞増生や線維増殖症が認められている¹⁵⁾。

(3) 過酸化水素水との混合液の経皮投与

New Zealand White ウサギの剃毛した背部皮膚に、各々、1-4% の濃度で本物質を含有する 4 種類の染毛剤(付表 1)と 6% 過酸化水素水の等量混合液を 1 mL/kg で 2 回/週 × 13 週間塗布した実験で、血液及び尿検査、器官重量、病理組織学的検査に異常はみられていない^{33、34)}。

(4) 筋肉内投与

マウスに総投与量として本物質 67.7 mg/kg を 10 日間筋肉内投与した実験で、肝臓のカタラーゼ活性の増加、コハク酸脱水素酵素活性及びチトクローム酸化酵素活性の減少が認められている。一方、同じ総投与量を 20 日間投与した実験では肝臓のカタラーゼ活性の増加のみがみられている¹⁵⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果 ^{*a}
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、S9(-/+) 10、100、1,000、10,000 µg/plate プレート法及びプレインキュベーション 法 ¹⁷⁾	-
		ネズミチフス菌 TA1538、S9(+)、50、100 µg/plate (S9(-)で陰性) ^{16, 33)}	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、S9(-)、 1、30、100、300、1,000、3,000 µg/plate ³³⁾	-
		ネズミチフス菌 TA98NR、TA100NR、S9 (-/+)、1、10、30、100、300、1000、3000 µg/plate (TA98NR は S9(-)で、TA100NR は S9(+)で陰性) ¹⁷⁾	+
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、 TA1538、TA100、S9 (-/+)、プレート法、 1-1,000 µg/mL ⁶⁾	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA1538、S9(+)、 溶媒は DMSO または蒸留水、 25-250 µg/plate に調製し 0、1、2、4 時間 室温放置後に添加 ³⁵⁾	- (DMSO, 4 時間放 置は +)
		ネズミチフス菌 TA98、TA 1537、TA100、 TA1535、大腸菌 WP2 ^{uvrA} 、S9 (-/+)、 プレート法、10-5,000 µg/mL (TA98 は S9(-/+)で陽性、比活性 : 629) ³⁶⁾	+
	マウスリンフォーマ試 験	マウス L15178Y 細胞、S9(-/+) ¹⁵⁾	+
	染色体異常試験	CHO-K1 細胞、S9(-)、15、29、58、87 µg/mL ^{17, 37)}	+
		CHO 細胞、S9(-)、0.2-8 µg/mL (S9(+)で陽性、D20 : 0.0012 mg/mL) ³⁸⁾	+
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞 ^{6, 15, 16)}	+
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞、0.05-1.0 ng/mL ^{15, 39)}	-
形質転換試験	ラット胎児細胞 1.85 µg/plate ¹⁷⁾	+	
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	キイロショウジョウバエ、高純度の本物質 を使用 ^{15, 40)*b}	-
	小核試験	雄マウス、25-100 mg/kg、腹腔内投与、24、 48 及び 72 時間後の骨髄 ⁴¹⁾	-
		ラット、300 mg/kg、24 時間間隔で 2 回経 口投与 ³³⁾	-
	精子形態異常試験	雄マウス、5-100 mg/kg/day × 5 日間、腹腔 内投与、5 週後に精子頭部の異常の有無を 観察 ⁴²⁾	-

試験方法		試験条件	結果 ^{*a}
<i>in vivo</i>	コメット・アッセイ	マウス、投与量 LD ₅₀ 値の 1/2 を最大用量とし(詳細不明)、単回経口投与、3、8 及び 24 時間後に屠殺、8 臓器(肝臓、腎臓、骨髄など)の病理組織検査及びコメット・アッセイ ⁴³⁾	-
	優性致死試験	マウス、0.2%水溶液 ¹⁵⁾	-
	遺伝的転座試験	SD ラット雄 ^{15, 44)} *c	-

*a - : 陰性 + : 陽性

*b 但し、本物質の精製品 15.5 mM を 2-3 日給餌または 0-10 mM を注射

*c 本物質 2.2% を含有する染毛剤製品と 6% 過酸化水素水の等量混合液を投与

本物質に関する変異原性・遺伝毒性試験結果は、表にみられるように、*in vitro* 試験で陽性の報告が多い。特に、労働省(現厚生労働省)が既存点検として行った復帰変異試験及び染色体異常試験では、強い変異原性が認められている^{36, 38)}。一方、*in vivo* 試験の結果は全て陰性である。

In vitro の復帰変異原性試験(Ames 試験)に関して、以下の知見を追加する。

本物質及び本物質と過酸化水素水との混合物のネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験は数多く実施されており、代謝活性化系を含まない試験系では殆どの結果が陰性である。代謝活性化系では大部分の試験結果が陽性であり、特に過酸化水素との混合系で、本物質が酸化される場合には明らかな陽性を示している。酸化物で、本物質のトリマーである Bandowski's base が変異原物質であると示唆されている¹⁵⁾。

ネズミチフス菌 TA98 及び TA1538 を用いて代謝活性化を含む系で復帰突然変異原性試験において、本物質を水またはジメチルスルホキシド(DMSO)を溶媒として調製し(25-250 µg/plate)、調製直後、1、2 及び 4 時間室温放置後プレートに添加した。実験では、水溶液の場合には陰性であり、DMSO を溶媒とした場合も 2 時間放置まで陰性であったが、4 時間では陽性となった。この報告の著者は試験に際して、DMSO のような溶媒の使用と調製後時間がかなり経過した被験溶液の使用が試験結果に影響を及ぼすと主張しており(酸化物が生成し、陽性の結果となりやすい)、溶媒の使用と被験溶液の新鮮さに注意すべきであるとの意見を述べている³⁵⁾。

本物質 2、6 及び 20 mg/kg/day を 3 回/週 × 8 週間腹腔内投与したラットの尿でネズミチフス菌 TA1538 に対して変異原性は陰性であったと報告されている。本物質を 0.46-2.55% 含む染毛剤を使用していた女性 15 人の尿は TA1538 に対する Ames 試験で陰性を示した⁴⁵⁾。

6) 発がん性

(1) 経口投与

B6C3F₁ マウスに 本物質の 0.0625、0.125% 塩酸塩溶液を 103 週間混餌投与した NCI(米 国国立がん研究機関)の実験では、腫瘍発生率の増加はみられていない^{15, 33)}。

F344 ラットに本物質の 0.0625、0.125% 塩酸塩溶液を 103 週間混餌投与した NCI におけ

る実験では、腫瘍発生率の増加はみられていない¹⁵⁾。

F344 ラットに本物質の 0.05、0.1% 溶液を 80 週間混餌投与した実験では発がん性はみられていない^{15, 31)}。

(2) 経皮投与

Swiss-Webster マウスの背部皮膚に 1.5% の濃度で本物質を含有する 3 種類の染毛剤(付表 2)と 6% 過酸化水素水の等量混合液を 0.05 mL/匹で 1 回/週または 1 回/2 週 × 18 か月間塗布した実験で、全身性の毒性徴候はみられず、塗布部位の皮膚やその付属器にも組織学的な異常は認められず、発がん性もみられていない^{15, 33)}。

Swiss-Webster マウスの背部皮膚に各々、1-4% の濃度で本物質を含有する 4 種類の染毛剤(付表 1)と 6% 過酸化水素水の等量混合液を 0.025 mL/匹で 1 回/週 × 21-23 か月間塗布した実験で、生存率、体重、肝臓及び腎臓の相対重量に差異はみられず、発がん性もみられていない¹⁵⁾。

Swiss-Webster マウスの背部皮膚に 1.5% の濃度で本物質を含有する染毛剤(付表 3)と 6% 過酸化水素水の等量混合液を 0.025 mL/匹で 1 回/週 × 2 年間塗布した実験で、体重に影響はなく、発がん性もみられていない^{15, 46)}。

雌マウスの(系統不明)背部皮膚に本物質 5、10% 溶液を 0.02 mL/匹で 2 回/週 × 生涯塗布した実験で、腫瘍発生率の有意な増加はみられていない^{15, 47)}。

雌雄 Wistar ラットの背部皮膚に本物質の 5% 溶液と 6% 過酸化水素水の等量混合液を 0.5 mL/匹で 1 回/週 × 18 か月間塗布した実験で、雌で乳腺腫瘍の増加(5/10 匹、対照群 1/9 匹)がみられている^{15, 48)}。しかし、本試験で用いた 1 群の例数は 10 匹と、通常の発がん性試験(50 匹/性/群)に比べて極めて少ない。

2 世代繁殖試験における第 1 出産 F₁ 児から選抜した児動物(母動物は離乳時から児と同じ被験液を継続投与)に、離乳時から 2.0、3.0 及び 4.0% の本物質を含む染毛剤と 6% の過酸化水素水との等量混合物を 2 回/週 × 2 年間塗布した試験で、本物質投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられていない⁴⁹⁾。

雌ウサギ(系統不明、5 匹/群)の耳介に 5、10% 溶液を 0.02 mL/匹 × 2 回/週 × 85 週間塗布した実験では腫瘍の発生はみられていない^{15, 47)}。

(3) 皮下投与

雌雄 Wistar ラットに本物質の 5% 溶液と 6% 過酸化水素水の等量混合液を 0.1 mL/匹を 1 回/2 週 × 18 か月皮下投与した実験で、雌で乳腺腫瘍(4/7 匹)、子宮腫瘍(3/7 匹)、軟部組織の悪性及び良性腫瘍(4/7 匹)の増加がみられている(対照群 0/10 匹)^{15, 48)}。しかし、本試験も通常の発がん性試験に比べて 1 群の例数が極めて少ない。

(4) 経胎盤投与

マウス(系統不明)の妊娠 10-19 日目に本物質 30 mg/kg/day を強制経口投与し、出生児を生後 27 週及び 51 週目に屠殺した実験で、母動物及び F₁ 動物に腫瘍発生率の増加はみられていない(本物質投与群 31.2%、対照群 30.5%)¹⁵⁾。

(5) 新生児への腹腔内投与

マウス新生児(系統不明)に本物質 30 mg/kg/day を 5 日間腹腔内投与し、26 週目及び 52 週目に屠殺した実験で、リンパ腫及び肺胞腺腫を合わせた腫瘍発生率がわずかに増加して

いる(本物質投与群 30.1%、対照群 18.2%)¹⁵⁾。

(6) プロモーター試験

雄 F344 ラットに *N*-ニトロソジエチルアミン(DEN)200 mg/kg を腹腔内に単回投与後、本物質 110、330、1,000 ppm を 6 週間混餌投与した実験(全例について DEN 投与 3 週後に肝を部分切除している)で、本物質投与による α -GTP positive foci は増加せず、従ってプロモーション作用はみられなかった^{6, 15, 50)}。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

ラットに本物質 5-30 mg/kg/day を妊娠 6-15 日に強制経口投与し、母動物を妊娠 20 日に屠殺した実験で、30 mg/kg で母動物の死亡や摂餌量及び体重増加量の減少がみられたが、胎児に奇形は認められていない^{15, 16, 51)}。

(2) 経皮投与

SD 系雌ラットの剃毛した皮膚に、各々、1-4%の濃度で本物質を含有する 4 種類の染毛剤(附表 1)と 6%過酸化水素水の等量混合液を 2 mL/kg の用量で妊娠 1-19 日まで 3 日おきに塗布し、母動物を妊娠 20 日に屠殺した実験で、黄体数、着床数、生存胎児数、吸収胚数や胎児の軟部組織や骨に異常は認められていない^{15, 16, 33)}。

雄ラットの背部皮膚に 2.2%の本物質を含む染毛剤 0.5 mL を 2 回/週 × 10 週間塗布した後、無処置雌と交配させ F₁ を得た。F₁ 雄は 12 週齢時に無処置雌と交配させ、雌を妊娠 14-16 日に屠殺して F₂ 胎児を得た実験で、一腹児数、生存児数、着床数、吸収胚数は対照群と差異はなく、次世代の繁殖能に影響は認められていない⁴⁴⁾。

雌雄のラットに 2.0、3.0 及び 4.0%の本物質を含む染毛剤と 6%の過酸化水素水との等量混合物を 2 回/週、剃毛した背部、頸部に塗布した。塗布量は 0.2mL/匹から始め、週毎に 0.1 mL 増量し、0.5 mL/匹で固定した。この F₀ 雌雄動物同士を 100 日齢で交配し、F₀ への投与は交配及び妊娠期間並びに分娩後、第 1 出産 F₁ 児(F_{1a})の離乳までの保育期間を通して継続した。同様に、第 2 出産 F₁ 児(F_{1b})の雌雄も離乳時から投与を開始し、100 日齢で交配、妊娠、分娩、哺育、F₂ 離乳まで投与を継続し、同様のサイクルで F₂ 同士を交配させて F₂ の繁殖能まで調べた 2 世代繁殖試験において、いずれの世代の雌雄各群にも生存率、一般状態、体重増加、繁殖能、生殖に関連する諸パラメータについても本物質投与による影響は認められていない⁴⁹⁾。

6. ヒトへの影響

ヒトに対する急性及び慢性影響について、本物質単独による影響について記載した知見はない。ここでは、本物質を含む染毛剤で生じた事例を挙げることにする。

1) 急性影響

(眼への影響)

本物質を含む染毛剤の使用によって、眼瞼及び結膜の浮腫や流涙がみられ、稀に眼球運動の障害、一過性の角膜上皮の脱落や間質への細胞浸潤も認められている¹⁵⁾。

また、染毛剤を眉毛や睫毛に使用した例ではその症状がより重篤であり、眼球の痛みや焼灼感、その後、眼瞼の発赤と腫脹、結膜の水腫と充血が認められ、症例によっては角膜上皮のびらんや、虹彩炎、虹彩毛様体炎を生じ、重篤な場合には角膜潰瘍によって視覚障害や失明に陥ることもあるとされる^{15, 52, 53})。なお、角膜潰瘍から失明に至ったという報告は、1930年代当時のある化粧品を眉毛、睫毛の化粧用として用いた消費者で生じた重篤な眼障害例であり、1974年の総説において著者は、事例として1933-1937年の10症例報告を引用している⁵²)。

(骨格筋、腎臓への影響)

本物質を含む染毛剤を誤って、または故意に摂取した症例では、摂取直後から頸部、口唇、舌、咽頭及び喉頭の水腫、呼吸困難がみられ、その後、骨格筋の横紋筋融解やそれに続発する急性腎不全(尿細管壊死)が認められている。それに伴い、メトヘモグロビン血症や溶血を生じるとの報告もある^{15, 54, 55, 56, 57})。

本物質を含む染毛剤を誤ってコーヒーに入れ、摂取したモロッコ人男性で、上半身の浮腫、呼吸困難、無尿性の急性腎障害がみられている。また、摂取翌日には血中CPKは極めて高値を示し、組織学的にも筋組織に壊死が認められている^{56, 58})。

骨折の痛み止め用に妖術師から手製の「治療薬」として本物質(GC-MSで同定)を与えられた40才の健常イスラエル人男性で、典型的な横紋筋融解がみられている。本症例は本物質として約5gを経口摂取しており、摂取1時間後に呼吸困難、顔面と舌に重篤な水腫がみられ、血中のCPK、LDH及びアルドラーゼの増加やミオグロビン尿症を生じること報告されている。また、血中ALT、ASTの増加も認められている¹⁹)。

殺人目的で飲料に混入された本物質約3g相当を摂取させられた44才の健常日本人男性で、摂取直後に下肢、その後全身の骨格筋の筋硬直がみられ、広範な壊死を生じた。血液化学的検査ではCPK、LDH、AST及びALTが極めて高値を示し、褐色尿及び乏尿もみられている。患者の意識は時間の経過とともに回復傾向にあったが、摂取30時間後に突然に虚脱状態に陥り死亡した。剖検では腎臓の集合管及び遠位尿細管での顕著なミオグロビン円柱、尿細管上皮の広範な壊死が認められ、死因は横紋筋融解による急性腎不全であるとされている^{6, 59})。

自殺目的で本物質を含む染毛剤(成分組成不明)を摂取した18-35才の4人の症例で、摂取直後に急性の呼吸不全がみられ、その後、横紋筋融解症に続発した乏尿あるいは無尿を伴う急性腎不全を生じている^{6, 60})。

2) 慢性影響

(眼水晶体への影響)

本物質を含む染毛剤(Ursol)を1年以上染毛剤として使用し、眼の異常を訴えたインドの患者200人では、89%(178人)に水晶体の変化が認められ、うち46人が白内障、14人が若年性の老視であった。これらの変化の発現に染毛剤の使用期間や使用量との関連がみられた¹²)。しかし、対照群とした染毛剤使用経験のない200人は構成として性、年齢、人種を使用群と揃えたところがあるが、その詳細は不明である。なお、眼水晶体への影響に関する報告

はこの報告以外にみあたらない。

(全身影響)

本物質を含む市販の染毛剤(Ursol)を約1.5年間染毛用として使用していた51才の女性で肝臓及び脾臓の肥大がみられ、進行性の神経学的症状を呈した後に死亡している。本症例ではめまい、胃炎、二重視、無力症、落屑性の皮膚炎もみられている⁶¹⁾。また、同様の染毛剤を使用していた別の女性においても胃腸障害や神経症状が認められている。さらに5年以上に亘って本物質を含む染毛剤を職業上使用した女性ヘアドレッサーが黄疸と亜急性の肝萎縮により死亡したとの報告もなされている^{15,33)}。なお、これらは1932-1943年に報告されたものである。

(皮膚感作性、呼吸器への影響)

本物質は感作性を示し、湿疹様の皮膚炎を生じるとされている^{16,17)}。

本物質を用いたパッチテストがさまざまな被験者集団で実施されており、その多くは皮膚疾患を有する患者についてなされたもので、陽性率は1.1-84.6%と報告されている。また、本物質と過酸化水素水の混合液によるパッチテストの陽性率は15.4-100%であったとされる。なお、1例のみではあるが、ある被験者での光パッチテストでは陰性を示している¹⁵⁾。

ストックホルムにおいて1958-1961年の間に湿疹を発症した2,903症例について本物質の2%水溶液を用いたパッチテストが実施され、10.6%が陽性であったとの報告がある^{16,33)}。また、ブタペストでアレルギー性皮膚炎に罹患している691症例に対して実施されたパッチテストでは、6%が本物質に対して陽性反応を示したとされている³³⁾。

1990年以降に公表された比較的新しい研究のいくつかで、本物質によるパッチテストの陽性率は0.35-6.8%と報告されている^{62,63,64,65,66,67)}。

1955年以前の報告ではあるが、本物質または本物質を含む染毛剤に暴露された女性においてアレルギー性喘息がみられ、直接的な刺激によってしばしば喉頭及び咽頭の炎症を生じること示されている。また、同様の報告で、3か月から10年間にわたる暴露を受けた症例では極めて微量でも喘息発作を起こすとされている^{6,15)}。

3) 発がん性^{68,69,70)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
NTP		2000年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1987年) ⁷¹⁾	グループ3	ヒトに対する発がん性について分類できない物質。
ACGIH(2000年)	A4	ヒトへの発がん性物質として分類できない物質。
日本産業衛生学会	-	2001年現在発がん性について評価されていない。

ヘアドレッサーや美容師における膀胱癌、肺癌及び乳癌の発生頻度の増加を染毛剤の職業暴露と関連づけた報告がいくつかあるが、染毛剤の暴露と発がんリスクとの関係を論じ

た後年の総説の中で、これらの癌を含めて染毛剤には発がんの証拠はないと結論づけられている¹⁵⁾。

4) 許容濃度^{69, 70)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	0.1 mg/m ³	-
日本産業衛生学会(2001年)	0.1 mg/m ³	-

7. 生体内運命

モルモットの剃毛した皮膚に本物質を1%含有するエタノール溶液を適用した実験で、経皮吸収が認められている³²⁾。

イヌの皮膚に本物質を1.5g含むラウリル硫酸塩ゲル50mLを3時間開放適用、あるいはアルミ箔で覆って閉塞適用した実験で、各々、16mg、110mgが吸収され、最高血中濃度は0.15 µg/mL、0.5 µg/mLであった^{6, 33)}。なお、イヌの皮膚への適用直前に過酸化水素をゲルに加えることによって、本物質は血中及び尿中にほとんど検出されず、吸収量は顕著に減少することも報告されている¹⁹⁾。

ウサギに³Hで標識した本物質の塩酸塩を静脈内投与した実験で、血中濃度は二相性に低下し、その半減期は各々24分及び43.5時間とされている。また、経皮適用時にも速やかに吸収され、静注、経皮のいずれの投与経路においても吸収後は種々の組織へ広く分布し、静脈内投与12日後では組織中の放射活性はほとんど認められていない⁶⁾。

本物質は経口または皮下投与した場合、イヌ及びラットの尿中に未変化体として排泄される。また、イヌでは、*N,N'*-ジアセチル-*p*-フェニレンジアミンに代謝され尿中に排泄される^{6, 16, 33)}。一方、ヒト、サル及び多くの動物種では代謝により、*p*-ベンゾキノンを生産する⁶⁾。

本物質、ヒドロキノン、キノヒドロロン及びベンゾキノンを用いたモルモットの皮内感作試験から、ベンゾキノンの生成が本物質のアレルギー作用に重要な役割を演じていることが示唆されている⁶⁾。

8. 分類(OECD分類基準)

区分	分類 ^{*14)}
急性毒性	カテゴリ-3(経口及び吸入のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリ-1

*本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECDの急性毒性分類カテゴリ-に基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECDの急性毒性分類カテゴリ-に基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は、ヒトで眼への影響が報告され、実験動物でも皮膚、眼に対して軽度から中等度の刺激性を有する。また、動物実験結果から本物質が感作性を有することが示されており、ヒトでも皮膚、呼吸器への反復曝露によりアレルギー性皮膚炎や喘息を発症するとされる。実験動物で、経口、腹腔内投与等により強い急性毒性を示す。本物質の全身性影響として、実験動物では経口投与により骨格筋の壊死(横紋筋融解)を起こす。本物質または本物質を含む染毛剤を誤飲した(させられた)ヒトでは、横紋筋融解に次いで急性腎不全を生じ、重篤な例では死に至る。

変異原性・遺伝毒性では、*in vitro* 試験で強い陽性を示す報告がある。しかし、*in vivo* 試験では陽性の報告はない。

発がん性試験では、経口、経皮投与ともに、本物質単独投与による腫瘍発生率の増加はみられていない。疫学的にも本物質を含む染毛剤の使用や職業暴露による発がんリスクについて検討がなされているが、これらの染毛剤と発がんとの関連性は明らかではなく、本物質と発がんとの関連性の評価は困難とされている。なお、生殖・発生毒性試験で、胎児毒性及び催奇形性を示す報告はない。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくい、濃縮性の報告はない。大気中ではOHラジカルの反応が関与しており、半減期は数時間と計算される。環境省のモニタリングでは検出されることがない。水圏環境生物に対する急性毒性は非常に強い。

2) 指摘事項

- (1) 皮膚及び呼吸器系に対して感作性を示す。
- (2) 実験動物では、横紋筋融解がみられている。
- (3) *In vitro* で強い変異原性を示す。しかし、動物実験で明確な発がん性は確認されていない。
- (4) 水圏環境生物に対する急性毒性は非常に強い。
- (5) 化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、排出量の管理が必要である。

付表1 試験に使用した染毛剤の成分³⁴⁾

成分	含有量(%)			
	7401	7402	7406	P-21
<i>p</i> -Phenylenediamine	3.00	2.00	4.00	1.00
<i>p</i> -Toluenediamine sulfate	-	3.00	-	-
Resorcinol	1.70	1.70	-	-
2,4-Diaminoanisole sulfate	2.00	4.00	-	-
<i>m</i> -Aminophenol			0.70	
2-Nitro- <i>p</i> -phenylenediamine	1.10			
2-Amino-5-nitrophenol			0.50	
4-Chlororesorcinol			2.00	
2,4-Diaminophenol				0.20
2-Methylresorcinol				1.00
4-Amino-2-nitrophenol				0.30
Hydroquinone				0.20
Pyrogallol				0.40
tert-Butylhydroquinone				0.30
Sodium picramate				0.10
Oleic acid	5.00	5.00	5.00	15.00
Isopropanol	3.00	3.00	15.00	10.00
Sodium sulphite	0.20	0.20	0.20	0.10
Ammonia (29%)	6.00	6.00	6.00	9.00
Glycerine				-
Propylene glycol				5.00
Ascorbic acid				0.20
Lauric diethanolamine				2.00
Sodium lauryl sulfate				2.95
Sulfonated castor oil				4.00
Carbitol				5.00
Ethoxylated octyl phenol				6.00
Ethoxylated nonyl phenol				3.00
Ethoxylated cholesterol				1.00
Perfume				0.40

付表2 試験に使用した染毛剤の成分⁷²⁾

成 分	含有量 (%)		
	PP-7588	PP-7586	PP-7585
Oleic acid	5.00	5.00	5.00
Isopropanol	3.00	3.00	3.00
Sodium sulphite	0.20	0.20	0.20
Ammonia (29%)	6.00	6.00	6.00
2,5-Toluenediamine sulfate	3.00	3.00	3.00
<i>p</i> -Phenylenediamine	1.50	1.50	1.50
Resorcinol	0.40	0.40	0.40
2,4-Toluenediamine base	0.20	-	-
2,4-Diaminoanisol sulfate	-	0.38	-
<i>m</i> -Phenylenediamine base	-	-	0.17
Deionized water	80-70	80-70	80-70

付表3 試験に使用した染毛剤の成分⁴⁶⁾

成 分	含有量 (%)	
Dye complex		
2,5-Toluenediamine sulfate	3.00	
<i>p</i> -Phenylenediamine	1.50	
Resorcinol	0.40	
2,4-Toluenediamine	0.20	or 0.60
Base		
Oleic acid	5.00	
Isopropanol	3.00	
Sodium sulphite	0.20	
Ammonia (29%)	6.00	
Deionized water	80.70	or 80.30
Total	100.00	

参考資料

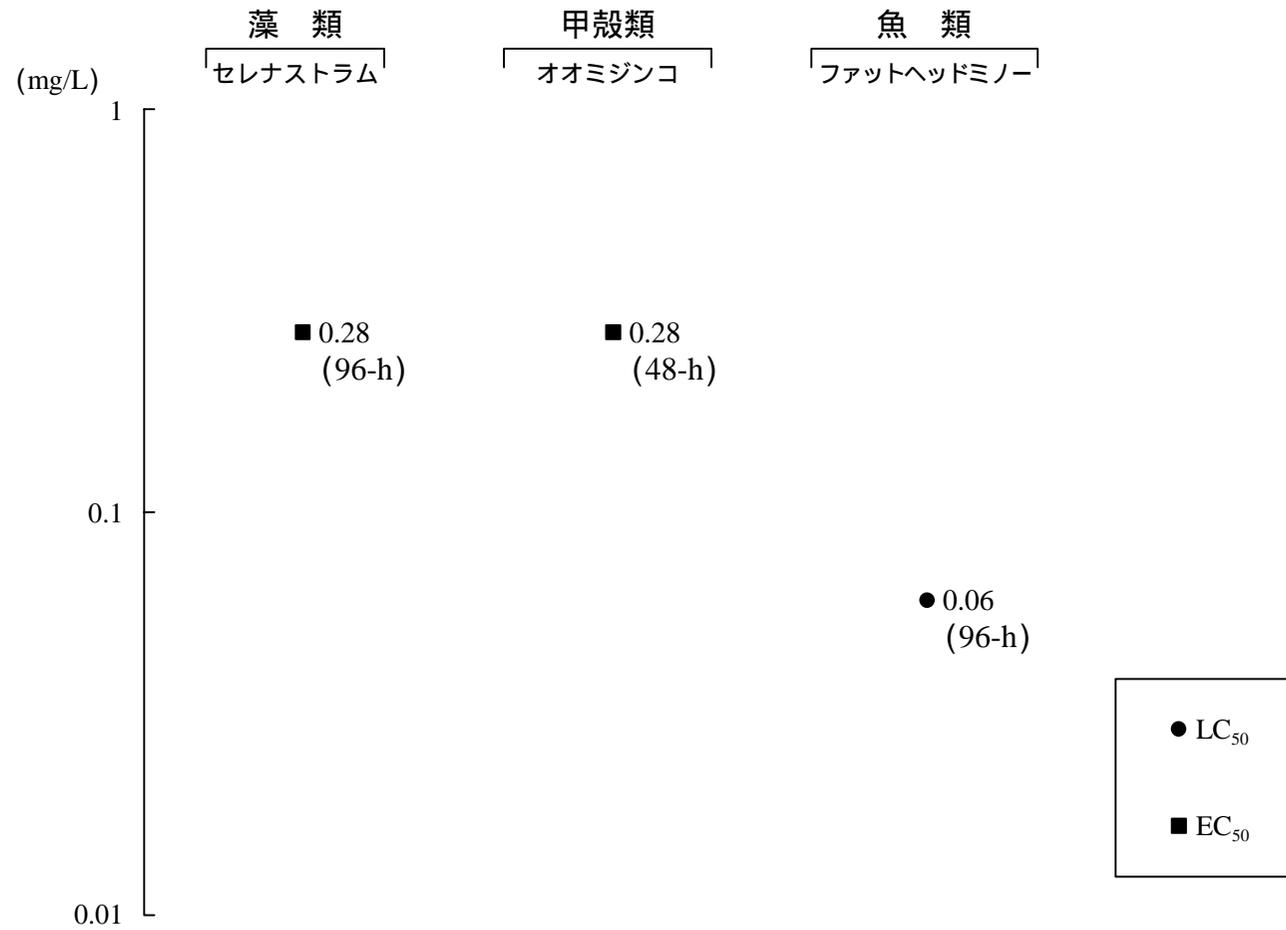
- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2000).
- 2) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 3) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set, EU(2000).
- 4) PhysProp Database Syracuse Research Corporation.
- 5) KowWin ver1.66(Syracuse Research Corporation).
- 6) Hazardous Substances Data Bank (HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 7) NIST Library of 54K Compounds.
- 8) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 9) ジョン F.コーベット, フレグランスジャーナル, No.24, 4-11(1977).
- 10) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 11) (財)化学物質評価研究機構, 化審法の既存化学物質安全性点検データ(2001).
- 12) AOPWIN ver1.86(Syracuse Research Corporation).
- 13) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1998).
- 14) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No.33(2001).
- 15) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1991).
- 16) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 17) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 18) Lloyd, G. K., Fd Cosmet. Toxicol., **15**, 607-610(1977).
- 19) Averbukh, Z., Human Toxicol., **8**, 345-348(1989).
- 20) Mascres, C. , Rev. Can Biol **33**(3), 175-183(1974).
- 21) Lecomte, J. , Bulletin de la Societe Royale des Sciences de Liege, **41**(5-6), 302-318(1972).
- 22) Yabe, K. et al., Res. Pract. Forens. Med., **34**, 109-115(1991).
- 23) Davies, R. E., J. Soc. Cosmet. Chem., **23**, 371-381(1972).
- 24) Kimver, I., Toxicology Letters, **55**, 203-213(1991).
- 25) Dossou, K. G., Arch. Toxicol., Suppl. **12**, 318-321(1988).
- 26) Buehler, E.V. et al., Curr. Probl. Derm., **14**, 39-58,(1985).
- 27) Gad, S. et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., **84**, 93-114(1986).
- 28) Basketter D. et al., Fd. Chem. Tox., **30**, 65-69(1992).
- 29) Basketter D. et al., Fd. Chem. Tox., **32**, 543-547(1994).
- 30) Gonnet, J.F. and Guillot, J.P., Curr. Probl. Derm., **14**, 220-247(1985).
- 31) Imaida, K., Toxicology Letters, **16**, 259-269(1983).
- 32) Mathur, A. K., J. Appl. Toxicol., **10**(5), 383-386(1990).
- 33) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **16** (1978).
- 34) Burnett. C., J. Toxicol Environ. Health, **1**, 1027-1040(1976).
- 35) Burnett C. et al., Mutat. Res., **103**, 1-4(1982).
- 36) 労働省 監修, 労働安全衛生法 有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性デー

- 夕集, JETOC 編・発行(1996).
- 37) Chung K.T. et al., Environ. Mol. Mutagen, **27**(1), 67-74(1996).
- 38) 労働省 監修, 労働安全衛生法 有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性データ集 補遺版, JETOC 編・発行(1997).
- 39) Williams G.M. et al., Mutat. Res., **97**(5), 359-379(1982).
- 40) Blijleven, W.G.H., Mutat. Res., **90**, 137-141(1981).
- 41) Soler-Niedziela L. et al., Mutat. Res., **259**, 43-48(1991).
- 42) Topharm J.C., Mutat. Res., **69**(1), 149-155(1980).
- 43) Sasaki Y.F. et al., Mutat. Res., **440**, 1-18(1999).
- 44) Burnett, C. et al., Fundam. Appl. Toxicol., **1**, 325-328(1981).
- 45) Burnett, C. et al., Fundam., Drug. Chem. Toxicol., **2**, 283-293(1979).
- 46) Giles, A. L. et al., J. Toxicol. Environ. Health, **1**, 433-440(1976).
- 47) Stenback, F.G. et al., Fd. Cosmet. Toxicol., **15**, 601-606(1977).
- 48) Rojanapo, W. et al., Carcinogenesis, **7**, 1997-2002(1986).
- 49) Burnett C.M. et al., Food Chem. Toxicol., **26**(5), 467-474(1988).
- 50) Hagiwara A. et al., Toxicol. Letter, **52**, 261-268(1990).
- 51) Re, T.A. et al., Fundam. Appl. Toxicol., **1**, 421-425(1981).
- 52) Grant, W.M., In: Toxicology of the Eye. 2nd ed., C.C. Thomas, Springfield, pp 817-818(1974).
- 53) Moran, C.T. et al., JAMA, **102**, 286-287(1934).
- 54) Suliman, S.M., Human Toxicol., **2**, 633-635(1983).
- 55) Chugh, K.S., J. Med., **13**, 131-137(1982).
- 56) Baud, F. et al., Lancet, **2**(8348): 514(August 27, 1983).
- 57) Baud, F. et al., J. Toxicol. Med., **4**(3), 279-283(1984).
- 58) Bouffard, Y., Journal de Toxicologie Medicale, **4**(3), 273-277(1984).
- 59) 斉藤一之ら, 日本法医学雑誌, **44**(5-6), 469-474(1990).
- 60) Bourquia A et al; La Presse Med, **17**(35), 1798-800(1988).
- 61) Davidson, C., Arch. Neurol. Psych., **49**, 254-265(1943).
- 62) Nethercott, J.R. et al., Am. J. Contact Dermatitis, **2**, 130-134(1991).
- 63) Vein, N.K. et al., Am. J. Contact Dermatitis, **4**, 189-192(1992).
- 64) Marks, J.G. et al., Am. J. Contact Dermatitis, **6**, 160-165(1995).
- 65) Uter, W. et al., Eur. J. Dermatol., **1**, 36-40(1998).
- 66) Armstrong, D.K.B. et al., Contact Dermatitis, **41**, 348-349(1999).
- 67) Sertoli, A., Am. J. Contact Dermatitis, **10**, 18-30(1999).
- 68) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第4版(1999).
- 69) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 70) 日本産業衛生学会, 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **43**, 95-119(2001).
- 71) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Suppl. **7**(1987).
- 72) Burnett C.M. et al., Food Chem. Toxicol., **13**(3), 353-357(1975).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Set, EU(2000).

ほ乳動物毒性図(経口投与)

