

有害性評価書

物質名：オルト-フェニレンジアミン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：オルト-フェニレンジアミン (o-Phenylenediamine)

別 名：オルト-ジアミノベンゼン、1,2-ベンゼンジアミン、2-アミノアニリン

化 学 式：C₆H₄(NH₂)₂

分 子 量：108.16

CAS 番号：95-54-5

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 472 号

化学物質による健康障害防止指针对象物質 (2012)

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：茶～黄色の結晶。光にばく露すると
暗色になる。

比重 (水=1)：1.270²⁶⁾

沸 点：256～258 °C

蒸気密度 (空気=1)：3.73

融 点：103～104 °C

引火点 (C.C.)：156 °C

爆発限界 (空气中)：1.5 vol % (下限)

溶解性 (水)：0.4 g/100 ml (35°C)

オクタノール/水分配係数 log Pow：0.15
(計算値)

換算係数：¹⁷⁾

1ppm = 4.49 mg/m³

1mg/m³ = 0.223 mg/m³ (ppm)

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：可燃性である。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。

ウ 物理的危険性：粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

エ 化学的危険性：燃焼すると分解し、有毒なフェーム (窒素酸化物など) を生じる。

3. 生産・輸入量/使用量/用途^{2), 3)}

製造・輸入量：1,000 トン未満 (平成 23 年度)

用 途：農薬、防錆剤、ゴム薬、医薬、顔料

製造業者：デュポン (E.I.デュポン) (輸入)

4. 健康影響

[体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)]

ヒトの腹部の皮膚を用いた *in vitro* の研究で、皮膚浸透に閾値があることが示されている。オ

32 オルト-フェニレンジアミンは、おそらく皮膚の成分と結合し、結合部位における飽和後にのみ角
 33 質層と表皮を透過することができる。透過定数は、0.45 mm/時間で、表皮の透過率が低いこと
 34 を示している。オルト-フェニレンジアミンの代謝あるいは毒物動態学に関する更なる情報はな
 35 い。オルト-フェニレンジアミンはメトヘモグロビン生成物質であるため、他の芳香族アミンと
 36 の類似から N-酸化代謝物を生成すると考えられる。サルモネラの変異原性試験においてみら
 37 れた遺伝毒性陽性の反応物質が、モノオキシゲナーゼ依存性に生成されることは、N-酸化代謝
 38 物あるいは環の加水分解代謝物の生成を示している¹⁷⁾。

39

40 (1) 実験動物に対する毒性

41 ア 急性毒性

42 致死性

43 実験動物に対するオルト-フェニレンジアミンの急性毒性試験結果を以下にまとめる⁴⁾。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	56 mg/m ³ (1h)	56 mg/m ³ (1h)	データなし
経口、LD ₅₀	331 mg/kg 体重	510 mg/kg 体重	データなし
経皮、LD ₅₀	データなし	>5000 mg/kg	>3000 mg/kg
腹腔内 LD ₅₀	245 mg/kg	290 mg/kg	データなし

44

45 健康影響^{17),22), 25)}

46 ・ ばく露ラットに 10.8 mg/kg を腹腔内投与した実験で、10.8%のメトヘモグロビンの形成
 47 がみられている。ネコに経口投与した実験では 25-50 mg/kg 以上でメトヘモグロビンの
 48 形成がみられる。ウサギ、ネコおよびイヌに 100-200 mg/kg 以上を静脈内投与した実験
 49 で、循環器系の抑制がみられており、これは心機能の抑制及び血管平滑筋の弛緩による
 50 ものと報告されている。

51

52 イ 刺激性及び腐食性

53 ・ ウサギの皮膚に 24 時間 500 mg を半閉塞適用した実験で軽度の刺激性を示す。ウサギ
 54 の眼に 0.1ml 又は 100mg を適用した実験で中等度の刺激性を示す。ラットに経口投与
 55 した実験で胃への刺激性、吸入ばく露した実験で鼻への刺激性がみられている²²⁾。

56

57 ウ 感作性

58 ・ 雌雄のモルモットにオルト-フェニレンジアミン 0.002 %水溶液をフロイントアジュバ
 59 ントとともに 2 日おきに 3 回表皮塗布、または 5 日に 1 回皮内注射により感作誘導した。
 60 16 日にオルト-フェニレンジアミン 0.001 %溶液を表皮に塗布したことにより、表皮塗
 61 布群の 30%、皮内注射群の 75 %に感作性が認められた¹⁷⁾。

62 ・ モルモットの表皮に 1 %オルト-フェニレンジアミンを 2 週間に 6 回、48 時間閉鎖貼付
 63 し、2 週間後に 0.1-1 %オルト-フェニレンジアミンを 48 時間閉鎖貼付することにより、
 64 80-100%に感作性が誘発された¹⁷⁾。

65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102

エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

経口投与

- ・ 0.8mg/kg をラットに 8 週間投与したところ(投与経路、性別、匹数、系統は記載なし)、赤血球数の減少と ALP、aldolase、ALT、AST の上昇が認められた²²⁾。
- ・ F344/DuCrjラット(雌雄各10匹/群)Cに、オルト-フェニレンジアミン二塩酸塩を飲水中濃度0(対照群)、250、500、1000、2000及び3000 ppmに調整して自由摂取により13週間投与した。3000 ppm及び2000 ppm群では、雌雄とも摂水量、摂餌量の減少、体重増加の抑制がみられ、血液系(雌雄とも血液学的パラメーターの変化)、腎臓(雌雄とも乳頭の変性と尿素窒素の増加、雄では腎臓の好酸体の程度の低下)、鼻腔(雌雄とも嗅上皮の壊死と嗅腺の管拡張)、膀胱(雄で移行上皮の単純過形成と結節上過形成)、ハーダー腺(雌雄とも炎症)に影響が認められた。1000 ppm群では、雌雄とも摂水量の低下、軽度の摂餌量の低下、体重増加の抑制が認められ、血液系、腎臓、鼻腔、膀胱、ハーダー腺への影響が認められた。500 ppmでは雌雄とも摂水量の低下、雌で体重増加の軽度抑制が認められたが、250 ppmでは被験物質投与による影響は認められなかった。本試験のNOAELは、雄のハーダー腺(炎症)をエンドポイントとして、500 ppm(雄 : 0.025-0.049 g/kg/day)と考えられた²⁸⁾。
- ・ Crj:BDF₁マウス(雌雄各10匹/群)に、オルト-フェニレンジアミン二塩酸塩を飲水中濃度0(対照群)、500、1000、2000、4000及び5000 ppmに調整して自由摂取により13週間投与した。5000 ppmでは、雌雄とも顕著な摂水量の低下、摂餌量の低下、体重増加の抑制が認められたが、雌では軽度であった。被験物質投与の影響として、血液系(雌雄とも血液学的パラメーターの変化)、腎臓(雄 : 臓器実重量と体重比の高値)、肝臓(雄 : 臓器重量と体重比の高値、雌 : 血液生化学的パラメーターの変化、臓器実重量と体重比の高値)が認められた。摂水量と摂餌量の低下、体重増加の抑制、血液系、腎臓、肝臓への影響は投与量が少ないほど軽度となり、500 ppm群では被験物質投与によると考えられる影響は認められなかった。本試験のNOAELは、血液系(雌雄)、腎臓(雌)への影響をエンドポイントとして、500 ppm (雄 : 0.050-0.080 g/kg/day、雌 : 0.082-0.103 g/kg/day)と考えられた²⁸⁾。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・ ラットに 0.8mg/kg を投与した実験(匹数、系統の記載なし)で、胎児への影響を認めたと

- 103 いう報告があるが、詳細は不明である²²⁾。
- 104 ・ オルト-フェニレンジアミンを 1%含む毛染剤を使用前に等量の 6%過酸化水素と混和し、
- 105 2 ml/kg の用量で妊娠 1、4、7、10、13、16、19 日の雌ラットの背中に塗布し、妊娠
- 106 20 日に屠殺した結果、黄体数、着床数、生存胎児数、吸収胚・胎児数に影響はなく、催
- 107 奇形性もなかった^{22), 25)}。
- 108 ・ マウスに 200 または 400 mg/kg を腹腔内投与した実験では、2 倍体の精子が有意に増加
- 109 している¹⁷⁾。

110

111 カ 遺伝毒性 (変異原性)^{17), 22), 25)}

- 112 ・ *In vitro* 試験系では、復帰突然変異試験、不定期 DNA 合成試験、染色体異常試験のい
- 113 ずれでも S9(+)²³⁾ではほとんどが陽性を示したが、S9(-)ではほとんどが陰性であった。一
- 114 方、*in vivo* 試験系でも小核試験および DNA 合成阻害試験で陽性を示している。

試験方法	使用細胞種・動物種	結果	
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA97、 TA1538 S9(-)	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA97、 TA1538 S9(+)	+
		E. coli WP2、WP2uvrA S9(-/+)	-/-
	不定期DNA合成試験	ラット初代培養肝細胞 S9(+)	+
	染色体異常試験	CHL細胞 S9(-)	+
ヒトリンパ球 S9(+)		+	
<i>In vivo</i>	小核試験	NMRIマウス、チャイニーズハムスター、 モルモット	+
	DNA合成阻害試験	マウス精巣	+

116 - : 陰性 + : 陽性

- 117 ・ 日本バイオアッセイ研究センターが実施した安衛法第 57 条 4 の規定に基づく「安衛法
- 118 変異原性評価」で復帰突然変異試験の最大比活性値は 3.5×10^3 (TA98, S9 あり)であり、
- 119 培養細胞を用いた染色体異常試験の D_{20} 値は 0.0016 mg/mL であった²³⁾。

120

121 キ 発がん性

122 吸入ばく露

- 123 ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

124

125 経口投与/経皮投与・その他の経路等

- 126 ・ 18 ヶ月にわたり、オルト-フェニレンジアミン塩酸塩を含む飼料でラット、マウスを飼育
- 127 した。CD (SD)ラットを用いた検討では、25 匹の雄ラットを 0.2、0.4 %含有する飼料で
- 128 18 ヶ月飼育し、0.4 %群では 5/16 に肝細胞がんが発生した。0.2 %群では 0/14、また対照

129 群では 0/14 であった。また、CD-1 (ICR)マウスでは、(雌雄 25 匹ずつ)、最初の 5 ヶ月は
 130 0.4、0.8 %で飼育したがその後は 0.8、1.6 %に変更され 18 ヶ月まで飼育した。その結果、
 131 雄マウスでは、1.6 %群で 3/14、0.8 %群で 5/17、対照 0/14。雌マウスでは、1.6 %群で
 132 6/15、0.8 %群で 6/18、対照 1/15 の頻度で肝細胞がんの発症をみた²⁷⁾。

133 ・ F344/DuCrj(Fischer)ラット(6 週齢)及び Crj:BDF1 マウス(6 週齢)を用い、それぞれ雌雄
 134 各群 50 匹、4 群の構成とし、合わせてラット 400 匹、マウス 400 匹を使用した。
 135 オルト-フェニレンジアミン二塩酸塩の濃度をラットでは雄は 0 ppm (対照群)、500 ppm、
 136 1000 ppm、2000 ppm とし、雌は 0 ppm (対照群)、250 ppm、500 ppm、1000 ppm と
 137 し、マウスでは雄は 0 ppm (対照群)、500 ppm、1000 ppm、2000 ppm とし、雌は 0 ppm
 138 (対照群)、1000 ppm、2000 ppm、4000 ppm となるように飲水に混ぜ、自由摂取させ
 139 た。投与濃度は 13 週間の予備試験結果に基づいて決定した。投与期間は 104 週間 (2 年
 140 間)とした。ラットでは、投与群の生存率は対照群と比べ変化はみられなかった。体重及
 141 び摂水量は、雄の全投与群及び雌の 500 ppm 以上の投与群で低値を示した。摂餌量は雄
 142 の全投与群、雌の 1000 ppm 群で低値を示した。雄の 1000 ppm 群(12/50 匹)、2000 ppm
 143 群(15/50 匹)、雌の 500 ppm 群(15/50 匹)、1000 ppm 群(36/50 匹)で肝細胞腺腫の発生増
 144 加が、雄の 2000 ppm 群(10/50 匹)、雌の 1000 ppm 群(18/50 匹)で肝細胞がんの発生増加
 145 が認められた。また、雄 2000 ppm 群の膀胱に移行上皮乳頭種 (6/50 匹)と移行上皮がん
 146 (4/50 匹)の発生増加が認められた。その他、腎臓では雌雄に乳頭壊死、乳頭鉍質沈着、
 147 腎盂上皮の過形成、鼻腔に嗅上皮のエオジン好性変化の増強が認められ、投与によるもの
 148 と考えられた。雌の最低投与濃度である 250 ppm で肝臓の塩基性小増殖巣と腎臓の腎盂
 149 上皮の過形成の増加が認められたため、無毒性量は求められず、最小毒性量は 250 ppm
 150 (雌 : 0.014-0.034 g/kg/day)と考えられた。腎臓の腎盂上皮の過形成の BMD₁₀は 148 ppm
 151 となった。
 152 マウスでは、投与群の生存率は対照群に比べ雌でやや高値を示した。体重、摂水量及び摂
 153 餌量の低値が雌雄の全投与群でみられた。雌雄のすべての投与群で肝細胞腺腫の発生増加
 154 が認められ、雌の 2000 pm 群以上では肝細胞癌の発生率が増加した。また、雌雄の 2000
 155 ppm 群以上で胆嚢の乳頭状腺腫の発生が認められた。その他、鼻腔、鼻咽頭及び腎臓に
 156 投与による影響を示す変化がみられた。雄の肝細胞腺腫の BMD₁₀は 134 ppm、胆嚢の乳
 157 頭状腺腫の BMD₁₀は 1014 ppm となった²⁸⁾。

158

159 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

160 ア 急性毒性

161 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

162 イ 刺激性及び腐食性

163 ・アルコール、ラノリンまたはワセリン中 1-10%のオルト-フェニレンジアミンの 24 時間塗
 164 布により、刺激性は認められなかった¹⁷⁾。

165 ウ 感作性

166 ・オルト-フェニレンジアミンに数週間ばく露した化学者に皮膚炎が発症し、皮膚感作性が示

167 された。日本産業衛生学会は、パラ-フェニルジアミンとの構造上の類似性から皮膚感作性
168 物質第 3 群を提案している（2012 年度から）^{12,17,25)}。

169

170 エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

171 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

172

173 オ 生殖毒性

174 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

175

176 カ 遺伝毒性

177 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

178

179 キ 発がん性

180 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

181

182 発がんの定量的リスク評価

183 ・US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot からはユニットリスクに関する情報は得られな
184 かった。（'13/07/08 確認）^{5), 6), 7), 8), 10)}

185

186 ・参考までに、厚生労働省は「化学物質による健康障害防止措置に係わる検討会」の資料で、
187 オルト-フェニレンジアミンの「がん原性試験から算定した評価参考値（作業環境測定 の指
188 針値）について」で、オルト-フェニレンジアミン二塩酸塩を混合した飲水の自由摂取によ
189 るラットでの発がん性試験の結果における雌の肝臓の良性、悪性腫瘍の合計をエンドポイン
190 トとして、吸入ばく露濃度に換算した閾値のない評価での生涯過剰発がん 1×10^{-4} レベルに
191 相当するばく露濃度を $9.6 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ と算定している²⁹⁾。

192

193 発がん性分類

194 IARC：設定なし¹¹⁾

195 産衛学会：設定なし¹²⁾

196 EUCLP：Carc. Cat. 2¹³⁾

197 NTP 12th：設定なし¹⁴⁾

198 ACGIH：A3¹⁵⁾

199 DFG：3B¹⁶⁾

200

201 (3) 許容濃度の設定

202 ACGIH TLV-TWA：0.1 mg/m³ (1996：設定年)²²⁾

203 勧告根拠：オルト-フェニレンジアミンへの職業ばく露について TLV-TWA として 0.1 mg/m³

204 を勧告する。この値は造血機能障害を最小限とするため設定する。雄のラット、雌雄のマウ

205 スの実験にて、肝細胞がんの発生が認められこれを根拠に発がん性分類を「A3:動物実験では
206 発がん性が確認されたが、ヒトの発がん性との関連が未知の物質」とした²²⁾。

207
208 日本産業衛生学会：0.1 mg/m³(1999：設定年)、皮膚感作性物質第3群(2012：設定年)¹²⁾
209 勧告根拠：オルト-フェニレンジアミンへの職業ばく露について許容濃度として0.1mg/m³を
210 勧告する。この値は、*p*-フェニレンジアミンの許容濃度を参考に、設定された。感作性およ
211 び刺激性については十分な情報はないが、*para*-フェニレンジアミンとの構造上の類似性から
212 皮膚感作性物質第1群「①ばく露状況、接触性皮膚炎症状およびパッチテスト(皮膚貼付試
213 験)との関連性を明確に示した疫学研究があり、かつ、②皮膚炎症状とパッチテストとの関
214 係を検討した症例研究が異なる研究機関から報告されていること。実施されたパッチテスト
215 は、対照を設けた適切な方法のものであること。」を提案する²⁵⁾。
216 (なお、日本産業衛生学会の許容濃度勧告2012年度から皮膚感作性物質第3群「動物実験な
217 どにより人間に対して感作性が懸念される物質」に分類されている。) ¹²⁾

218
219 DFG MAK：MAK値は設定なし、Sh(皮膚感作の危険性)¹⁷⁾
220 勧告根拠：動物試験(モルモット)で感作性が認められたので皮膚感作の危険性Shを付す¹⁷⁾。
221 上記以外の機関(NIOSH、OSHA、UK、AIHA)^{18),19),20),21)}において、許容濃度に関する情
222 報は得られなかった。

223
224 引用文献

- 225 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語 ICSC 番号 1441 (2002年)
226 2) 化学工業日報社: 16313の化学商品(2013年)
227 3) 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成23年実績)結果報告
228 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD版(2010))
229 5) IRIS Cancer Unit Risk Values, US EPA
230 (<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
231 6) WHO "Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition" ,(2000)
232 (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
233 7) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005
234 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
235 8) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated 2011)
236 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
237 9) US EPA : Guidance for Carcinogen Risk Assessment. Risk Assessment Forum.
238 EPA/630?P-03/001B. Washington DC, US EPA (2005)
239 10) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines
240 Part II "Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for
241 derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage
242 exposures.May 2009"(2009)

- 243 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- 244 11) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
- 245 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 246 12) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 (2012)
- 247 13) European Commission Joint research Centre：Details on Substances Classified in Annex
- 248 VI to Regulation (EC) No 1272/2008
- 249 (<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 250 14) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP 12th Report
- 251 (<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>)
- 252 15) ACGIH：TLVs and BELs (Booklet 2012)
- 253 16) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2012)
- 254 17) DFG：Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and
- 255 Classification of Carcinogens” Vol. 6. 301－309 (1994)、Vol.13. 215－235 (1999).
- 256 (http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 257 18) NIOSH：NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
- 258 (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 259 19) OSHA：1988 OSHA PEL Project Documentation
- 260 (<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 261 20) UK：EH40/2005 Table-1: List of WEL (as consolidated with amendments Oct. '07)
- 262 (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 263 21) AIHA：Workplace Environmental Exposure Levels, 2011 WEEL Values (2013)
- 264 ([http://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/2011W](http://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/2011WEELValues.pdf)
- 265 EELValues.pdf)
- 266 22) ACGIH：ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure
- 267 Indices for o-Phenylenediamine. (2001)
- 268 23) 中央労働災害防止協会：既存化学物質に係る変異原性の評価に関する調査研究 平成4年度
- 269 労働安全衛生に関する調査研究. 2, 185－191.(1993)
- 270 24) European Chemicals Bureau：International Uniform Chemical Information Database
- 271 (IUCLID) (2000)
- 272 (<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/index.php?PGM=dat>)
- 273 25) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の提案理由書、産業衛生学雑誌 41 巻 138-139 (1999)
- 274 26) 安全性 DB：化学物質安全性データブック(改訂増補版) (1997)
- 275 27) Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, Weisburger JH, Boger E, Van Dongen CG,
- 276 Chu KC. Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for
- 277 long-term toxicity or carcinogenicity. J Environ Pathol Toxicol.2: 325-56.(1978)
- 278 28) 日本バイオアッセイ研究センター：厚生労働省委託 がん原性試験の報告書オルト・フェニレ
- 279 ンジアミン二塩酸塩(2003)
- 280 (http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_report.htm)

- 281 29) 平成 21 年度化学物質の健康障害防止措置に係る検討会 第 3 回 (2010 年 6 月 23 日)
- 282 [\(http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000s1xp.html\)](http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000s1xp.html)
- 283

284
285
286

有害性総合評価表

物質名：オルト-フェニレンジアミン

有害性の種類	評価結果
<p>ア 急性毒性</p>	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 56 mg/m³(1h) 経口毒性：LD₅₀ = 510 mg/kg 体重</p> <p>マウス 吸入毒性：LC₅₀ = 56 mg/m³(1h) 経口毒性：LD₅₀ = 331 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = データなし</p> <p><u>健康影響</u> ラットに経口投与した実験で胃への刺激性、吸入ばく露した実験で鼻への刺激性がみられている。ラットに 10.8 mg/kg を腹腔内投与した実験で、メトヘモグロビンの形成がみられている。ネコに経口投与した実験では 25-50 mg/kg 以上でメトヘモグロビンの形成がみられる。ウサギ、ネコおよびイヌに 100-200 mg/kg 以上を静脈内投与した実験で、循環器系の抑制がみられており、これは心機能の抑制及び血管平滑筋の弛緩によるものと報告されている。</p>
<p>イ 刺激性/腐食性</p>	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>ウサギの皮膚に 4 時間 500 mg を半閉塞適用した実験で軽度の刺激性を示す。ラットに経口投与した実験で胃への刺激性、吸入ばく露した実験で鼻への刺激性がみられている。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性： ウサギの眼に 0.1 ml 又は 100 mg を適用した実験で中等度の刺激性を示す。</p>
<p>ウ 感作性</p>	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>動物試験（モルモット）で感作性が認められた。</p> <p>ヒトで皮膚炎の発症、皮膚感作性が示されている。</p> <p>呼吸器感作性： 調査した範囲内では、報告は得られていない。</p>
<p>エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)</p>	<p>参考：経口投与試験の結果を吸入ばく露に換算した。</p> <p>NOAEL = 33 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：F344/DuCrj ラット(雌雄各 10 匹/群)に、オルト-フェニレンジアミン二塩酸塩を飲水中濃度 0(対照群)、250、500、1000、2000 及び 3000 ppm に調整して</p>

	<p>自由摂取により 13 週間投与した。雌雄とも摂水量、摂餌量の減少、体重増加の抑制がみられ、血液系、腎臓、鼻腔、膀胱、ハーダー腺への影響が認められた。250 ppm では被験物質投与による影響は認められず、NOAEL は、雄のハーダー腺(炎症)をエンドポイントとして、500 ppm(雄：0.025-0.049 g/kg/day、全期間平均 33 mg/kg/day)と考えられた。塩酸塩からフリーへ換算(108.16/181.08)すると 20 mg/kg/day となる。</p> <p>不確実係数：UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 12 mg/m³ 経口投与(飲水)から吸入ばく露に換算 計算式：20 mg/kg × 60kg/10m³ × 1/10(種差) = 12 mg/m³</p>
オ 生殖毒性	<p>評価できない</p> <p>根拠：・調査した範囲内では、吸入ばく露での報告は得られていない。 経口投与での報告はあるが詳細不明。</p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	<p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：本物質は、<i>in vitro</i> 試験系では、復帰突然変異試験、不定期 DNA 合成試験、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験 (SCE) のいずれでも陽性を示し、特にネズミチフス菌 TA98 では比活性値が、3.5×10^3 と強い変異原性を示している。一方、<i>in vivo</i> 試験系でも小核試験および DNA 合成阻害試験で陽性を示していることから、遺伝毒性ありと判断する。</p> <p>オルト-フェニレンジアミンは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試験の結果、変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>根拠：ACGIH は A3、DFG は 3B に分類している。</p> <p>閾値の有無：なし</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果を根拠とする</p> <p><u>閾値なしの場合</u></p> <p>・US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot にユニットリスクに関する情報は得られなかった。(13/10/21 確認)</p> <p><u>参考：閾値ありの場合</u></p> <p>LOAEL = 500 ppm 飲水</p> <p>根拠：Crj:BDF1 マウス(6 週齢)を用い、雌雄各群 50 匹、4 群の構成とし、合わせてマウス 400 匹を使用した。オルト-フェニレンジアミン二塩酸塩の濃度を雄は 0、</p>

	<p>500、1000、2000 ppm とし、雌は 0、1000、2000、4000 ppm となるように飲水に混ぜ、自由摂取させた。雄の肝腫瘍は 500 ppm 群以上、雌の肝腫瘍は 1000 ppm 群以上での発生増加が認められた。</p> <p>不確実性係数 UF = 1000 根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10) がんの重大性(10) 評価レベル = 0.50 mg/ m³ 計算式:GHS 分類ガイダンスの表より換算すると 500 ppm 飲水は 係数 0.2 を乗じて 100 mg/kg 体重、さらにオルト-フェニレンジアミン二塩酸塩とフリー体の分子量比(108.16 /181.08=0.60)を乗じて 60 mg/kg 体重となる。 $60 \text{ mg/kg 体重} \times 60 \text{ kg} / 10 \text{ m}^3 \times 7/5 \times 1/1000 = 0.50 \text{ mg/ m}^3$</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TWA : 0.1 mg/m³ (0.023 ppm) 根拠： オルト-フェニレンジアミンへの職業ばく露について TLV-TWA として 0.1 mg/m³ を勧告する。この値は造血機能障害を最小限とするため設定する。雄のラット、雌雄のマウスの実験にて、肝で悪性腫瘍発生が認められこれを根拠に発がん性分類を「A3:動物実験では発がん性が確認されたが、ヒトの発がん性との関連が未知の物質」とした。</p> <p>日本産業衛生学会 許容濃度：0.1 mg/m³ (0.023 ppm)、皮膚感作性物質第 1 群 (1999：設定年) 根拠：<u>オルト-フェニレンジアミンへの職業ばく露について許容濃度として 0.1mg/m³ を勧告する。この値は、p-フェニレンジアミンの許容濃度（皮膚の感作、眼症状をもとに 0.1 mg/m³ を設定）を参考に、設定された。感作性および刺激性については十分な情報はないが、パラ-フェニレンジアミンとの構造上の類似性から皮膚感作性物質第 1 群「①ばく露状況、接触性皮膚炎症状およびパッチテスト（皮膚貼付試験）との関連性を明確に示した疫学研究があり、かつ、②皮膚炎症状とパッチテストとの関係を検討した症例研究が異なる研究機関から報告されていること。実施されたパッチテストは、対照を設けた適切な方法のものであること。」を提案する。</u>なお、日本産業衛生学会の許容濃度勧告 2010 年度²⁹⁾ では「感作性物質(暫定)」を勧告しオルト-フェニレンジアミンは新に設けられた皮膚感作性物質第 3 群「動物実験などにより人間に対して感作性が懸念される物質」に分類されている。</p> <p>DFG MAK MAK 値は設定なし、Sh (皮膚感作の危険性) 根拠：動物試験 (モルモット) 感作性が認められたので皮膚感作の危険性 Sh を付す。</p>

