

o-フェニレンジアミン  
 $C_6H_4(NH_2)_2$   
 [CAS No. 95-54-5]  
 許容濃度 0.1 mg/m<sup>3</sup>  
 感(皮)第1群

許容濃度の提案理由

1999(H. 11)年

## 1. 物理化学的性質

o-フェニレンジアミンは分子量108.14-108.16の茶色の葉状結晶で、融点102~103℃、沸点256~258℃、水にごく少量溶ける(<1 mg/l)。アルコール、エーテル、クロロフォルムには易溶である。

## 2. 用途

染料の中間体、かび防止剤、皮および毛染め、写真現像剤、実験試薬、として用いられる。

## 3. 急性毒性

LD <sub>50</sub> : ラット	660~1284 mg/kg (経口) <sup>1-3)</sup>
	516 mg/kg (腹腔) <sup>1)</sup>
塩酸塩	290 mg/kg (腹腔) <sup>3)</sup>
	5000 mg/kg (経皮) <sup>1,4)</sup>
マウス	331~450 mg/kg (経口) <sup>2)</sup>
モルモット	360 mg/kg (経口) <sup>2)</sup>
ウサギ	5000 mg/kg (経皮) <sup>1,4)</sup>

急性毒性の症状は一般状態の悪化、呼吸の抑制、振戦、痙攣、流涎、興奮と報告されている。病理所見で肝の黄色化、脾臓と腎臓の青色化が認められた<sup>5)</sup>。約10 mg/kgの腹腔投与でラットで10.8%のメトヘモグロビンを観察した<sup>5)</sup>。100~200 mg/kgの静脈内投与で循環抑制が認められたが、末梢血管の平滑筋の弛緩によるものと報告されている<sup>6)</sup>。軽度の皮膚刺激性と中程度の眼刺激作用が報告されている<sup>1)</sup>。

## 4. 亜急性毒性

0.8 mg/kgをラットに投与したところ、赤血球数の減少とALP, aldolase, ALT, ASTの上昇が認められた<sup>2)</sup>。

1% o-フェニレンジアミンを含有する毛染め剤を、使用直前に等量の6%過酸化水素と混合しウサギ(6匹、各性毎)の皮膚に、1 ml/kgの用量で週2回13週にわたり塗付した<sup>7)</sup>。13週終了後、組織検索(塗布部分および非塗布部分の皮膚、リンパ節、脾、胃、小腸、肝、筋、腎、心、脳など合計25の組織)と生化学検査(血糖、尿酸窒素、アルカリフォスファターゼ、SGOT, Ht, Hb, RBC, WBC, Met-Hb)が行われた。その結果、雄のウサギでMet-Hbが処理群で高い(2.86±0.94%, n=6, 対照群では、1.42±1.11%)以外、対照との差は認められなかった。また、塗布部分および非塗布部分の皮膚においても病理変化は認められなかった。一方、同様の実験条件下では、p-フェニレンジアミンでは塗布部分の病理的検索で皮膚に軽度の肥厚を認めた。

## 5. 慢性毒性および催腫瘍性

18か月にわたり、o-フェニレンジアミン塩酸塩を含む飼料でラット、マウスを飼育した<sup>3)</sup>。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18ヵ月飼育し、0.4%群では5/16に肝腫瘍が発生した。0.2%では0/14, また対照群では0/14であった。また、マウスでは(雄雌25匹ずつ)、最初の5ヵ月は0.4, 0.8%で飼育したがその後は0.8, 1.6%に変更され18ヵ月まで飼育した。その結果、雄マウスでは1.6%群で3/14, 0.8%群で5/17, 対照0/14, 雌では1.6%群で6/15, 0.8%群で8/18, 対照群で1/15の頻度で肝腫瘍の発症をみた。

## 6. 生殖毒性および催奇形性

1% o-フェニレンジアミンを含有する毛染め剤を使用直前に等量の6%過酸化水素で混和し妊娠ラットの背中に、2 ml/kgの用量で妊娠1, 4, 7, 10, 13, 16, 19日塗布した<sup>7)</sup>。妊娠20日に屠殺した。その結果催奇形性胎児毒性は証明されなかった。

## 7. 遺伝子毒性

*Salmonella typhimurium*を用いた系でS9添加により変異原性が出るということが証明されている<sup>8-13)</sup>。過酸化水素による影響を検討した報告では<sup>9, 10)</sup>変異原性は軽度増加する。また、3つの異性体を検討したものでは、変異原性はm-フェニレンジアミン<sup>11)</sup>と同程度と報告されている。

ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験<sup>13, 14)</sup>では、陽性である。さらにmouse lymphoma L5178Yを用いた検討でも突然変異を誘発した。

ヒトのリンパ球を使った染色体異常誘発試験では陽性である<sup>15)</sup>。さらにマウスのin vivoにおける染色体への影響を骨髓細胞で検討したところ陽性であった。これらはS期によらず染色体異常を誘発していた。

マウス、チャイニーズハムスター、モルモットを用い小核試験<sup>16)</sup>を行ったところ、マウスで108 mg/kg(経口, 腹腔)、チャイニーズハムスターで216 mg/kg(腹腔)、モルモットで108 mg/kg(腹腔)陽性となった。

妊娠中の胎児における体毛の突然変異<sup>17)</sup>を検討した。妊娠10の母獣の腹腔に196 mg/kg投与し、仔の毛色の突然変異率は上昇しなかった。

## 8. 諸外国の勧告値

ACGIH<sup>18)</sup>では0.1 mg/m<sup>3</sup>(A3: Confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans)を勧告している。またドイツ<sup>19)</sup>では感作性物質(Sh), 催腫瘍性(3)に分類されているが勧告値は提案されていない。1999年の現在では、IARCにより催腫瘍性は評価されていない。

## 9. 提案

o-フェニレンジアミンで問題とすべき有害性は、肝腫瘍の発症と、p-フェニレンジアミンとの構造上の類似性から感作性である。

急性毒性については、多くの指標からp-フェニレンジアミンよりも毒性が低いものと考えられる。さらにWeisburger et al. (1978)<sup>3)</sup>によって報告されている肝腫瘍については、実験終了時に生存した動物数が少ないこと、用量反応関連が認められないなどの問題点があり、実験結果の信頼性が低い。哺乳動物を用いた遺伝子毒性

の検索で陽性であるが、変異原性は *m*-フェニレンジアミンと同程度である。また感作性および刺激性については十分な情報はなく、構造上の類似性から *p*-フェニレンジアミンと同程度と考えるのが妥当であろう。

以上、*p*-フェニレンジアミンの許容濃度を参考に、 $0.1 \text{ mg/m}^3$ 、皮膚感作性物質第1群を提案する。

#### 文 献

- 1) Flucke W, Klummerle G. Orthamin (1, 2-Diaminobenzol) Gewerbetoxikologische untersucheng. Bayer AG, Wuppertal, Germany 1976; Octorber: Bayer Report No. 6450.
- 2) Galuchke A, Manenko AK, et al. Hygienic basis for the maximum allowable concentration of *o*-phenylenediamine and methylicyanocarbamate diamers in bodies of water. *Gig Sanit* 1985; 6: 78-9.
- 3) Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, et al. Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J Environ Pathol Toxicol* 1978; 2: 325-56.
- 4) Burnett C, Loehr R, Corbett J. Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes. *J Toxicol Environ Health* 1977; 2: 657-62.
- 5) Watanabe T, Ishihara N, Ikeda M. Toxicity of and biological monitoring for 1,3-diamino-2,4,6-trinitrobenzene and other nitro-amino derivatives of benzene and chlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1976; 37: 157-68.
- 6) Tainter ML, James M. The pharmacological activity of ortho-phenylenediamine. *Arch Int Pharmacodyn* 1930; 36: 140-51.
- 7) Burnett C, Goldenthal EL, Harris SB, et al. Teratology and percutaneous studies on hair dyes. *J Toxicol Environ Health* 1976; 1: 1027-40.
- 8) Voogd CE, van der Stel JJ, Jacobs JA. On the mutagenic action of some enzyme immunoassay substrates. *J Immunol Methods* 1980; 36: 55-61.
- 9) Ames BN, Kammen HO, Yamasaki E. Hair dyes are mutagenic: identification of a variety of mutagenic ingredients. *Proc Natl Acad Sci [USA]* 1975; 72: 2423-7.
- 10) Venitt S, Seale CE. Mutagenicity and possible carcinogenicity of hair dye colourants and constituents. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France 1976; IARC Scientific Publication No.13: Environmental Pollution and Carcinogenic Risks, pp. 262-72.
- 11) Garmer R C, Nutman C A. Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using *Salmonella Typhimurium* TA1538. *Mutat Res* 1979; 44: 9-19.
- 12) Gentile JM, Gentile GJK, Plewa MJ. The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA Synthesis by monosubstituted anilines. *Mutat Res* 1987; 188: 185-96.
- 13) Thompson CZ, Hill LE, Epp SM, Probst GS. The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA Synthesis by monosubstituted anilines. *Environ Mutagen* 1981; 5: 803-11.
- 14) Thompson CZ, Probst GS, Epp JK, et al. Evaluation of monosubstituted anilines in three short-term tests for mutagenesis: comparison with NCI bioassay data. *Environ Mutagen* 1981; 3: 319-20.
- 15) Sbrana I, Loprieno N. The cytogenetic effects of *o*-phenylenediamine in mammalian and human cells. *Mutat Res* 1985; 14: 318.
- 16) Wild D, King MT, Eckhardt K. Cytogenetic effect of ortho-phenylenediamine in the mouse, Chinese hamster, and guinea pig and of derivatives, evaluated by the micronucleus test. *Arch Toxicol* 1980; 43: 249-55.
- 17) Gocke E, Wild D, Eckhardt K, King MT. Mutagenicity studies with the mouse spot test. *Mutat Res* 1983; 117: 201-12.
- 18) ACGIH. 1998 TLVs and BEI. Threshold limit values for chemical substances and physical agents. ACGIH. 1998.
- 19) Deutsche Forschungsgemeinschaft. Maximum concentrations at the workplace working materials 1998. Weinheim Verlag Chemie GmbH. 1998.

(産衛誌41巻138頁)

資料出所 日本産業衛生学会提案理由書(1999)