

リスク評価書（案）

No. 73（詳細）

オルトーフエニレンジアミン (o-Phenylenediamine)

目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	10
別添2 有害性評価書	14
別添3 ばく露作業報告集計表	略
別添4 測定分析法	略

〇〇〇〇年〇月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

1 1 物理化学的性質

2 (1) 化学物質の基本情報

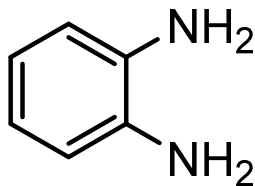
3 名 称：オルト-フェニレンジアミン

4 別 名：1,2-ジアミノベンゼン、1,2-フェニレンジアミン、o-ジアミノベンゼン
5 1,2-ベンゼンジアミン、o-アミノアニリン

6 化学式：C₆H₄(NH₂)₂

7 分子量：108.16

8 構造式：



10 CAS番号：95-54-5

11 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

12 化学物質による健康障害防止指針(がん原性指針)対象物質

13

14 (2) 物理的・化学的性状

外観：茶～黄色の結晶。光にはく露	引火点(C.C.)：156℃
すると暗色になる。	爆発限界(空气中)：1.5 vol % (下限)
比重(水=1)：1.270	溶解性(水)：0.4 g/100 ml (35℃)
沸点：256～258℃	オクターブ水分配係数 log Pow：0.15
蒸気圧：0.0013 kPa (20℃)	(計算値)
蒸気密度(空気=1)：3.73	換算係数：-
融点：103～104℃	
嗅覚閾値：-	

15

16 (3) 物理的・化学的危険性(ICSC 2018)

17 ア 火災危険性：可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

18 イ 爆発危険性：空气中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。

19 ウ 物理的危険性：粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性はある。

20 エ 化学的危険性：燃焼すると分解する。窒素酸化物などの有毒なフェームを生じる。

21

22 (4) 製造・輸入量、用途等

23 製造・輸入量：1,000t未満(経産省 2019)

24 用途：防錆剤、ゴム薬、医薬、顔料、アゾ染料、白毛染料、ゴム加硫促進剤、
25 写真現像薬原料(化工日 2013)

26 製造業者：-(化工日 2013)

27 輸入：デュポン(E.I.デュポン) (化工日 2013)

28

29 2 有害性評価の結果（別添1及び別添2参照）

30 （1）発がん性

31 ○ヒトに対する発がん性が疑われる。

32 根拠： オルト-フェニレンジアミン二塩酸塩の2年間の飲水投与によって、F344/DuCrj(
33 Fischer)ラットでは、雌雄とも肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生増加、雄の膀胱に移
34 行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生増加が認められた。Crj:BDF1マウスでは、雄
35 に肝細胞腺腫の発生増加、雌に肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生増加、雌雄の胆嚢に
36 乳頭状腺腫の発生増加が認められた。

37

38 （各評価区分）

39 IARC：2B（2019：提案年）（IARC 2020）

40 産衛学会：2B（2019：提案年）（産衛 2019）

41 EU Annex VI：Table 3.1: Carc. Cat. 2、Table 3.2: Carc. 3（EU CLP 2008）

42 NTP 12th：情報なし（NTP2016）

43 ACGIH：A3（1996：設定年）（ACGIH 2020）

44 DFG：3B（1995：設定年）（DFG 2019）

45

46 閾値の有無：なし

47 根拠：遺伝毒性があると考えられるため（（2）の遺伝毒性の項参照）

48

49 発がん性の定量的リスク評価

50 閾値無しの場合

51 ・ユニットリスクに関する情報無し。

52 ・リスクレベルの算出

53 厚生労働省の「化学物質による健康障害防止措置に係る検討会」において、オル
54 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るラットでの発がん
55 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トとして、吸
56 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リスク 10^{-4} レベルに相
57 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（2010）。

58

59 （2）発がん性以外の有害性

60 ○急性毒性

61 マウス

62 吸入：LC₅₀ = 56 mg/m³(1h)

63 経口：LD₅₀ = 331 mg/kg体重

64 経皮：LD₅₀ = データなし

65

66 ラット

67 吸入：LC₅₀ = 56 mg/m³(1h)

68 経口：LD₅₀ = 510 mg/kg体重

69 経皮：LD₅₀ = > 5,000 mg/kg体重

70

71 ウサギ

72 吸入：LC₅₀ = データなし

73 経口：LD₅₀ = データなし

74 経皮：LD₅₀ = > 3,000 mg/kg体重

75

76 健康影響

77 ・ 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
78 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
79 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
80 ンの形成がみられる。ウサギ、ネコ及びイヌに100-200 mg/kg以上を静脈内投与した
81 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
82 によるものと報告されている。

83

84 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

85 根拠： ウサギの皮膚に4時間500mgを半閉塞適用した実験で軽度の刺激性を示す。ラ
86 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
87 みられている。

88

89 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

90 根拠： 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。

91

92 ○皮膚感作性：あり

93 根拠：

94 ・動物試験(モルモット)で感作性が認められた。

95 ・ヒトで皮膚炎の発症、皮膚感作性が示されている。

96

97 ○呼吸器感作性：調査した範囲で情報なし

98

99 ○反復投与毒性：

100 NOAEL = 18 mg/kg 体重/日

101 根拠： ラット(種：F344/DuCrj；6週齢；雌雄50匹)に雄は0、500、1,000、2,000 ppm
102 (オルトーフエニレンジアミン換算：0、22、42、86 mg/kg体重/日)、雌は0、250、
103 500、1,000 ppm (オルトーフエニレンジアミン換算：0、18、33、58 mg/kg体重/
104 日)のオルトーフエニレンジアミン塩酸塩を2年間(104週)飲水投与した。投与終了
105 後の生存率は、対照群と比べ、変化はみられなかったが、体重と摂水量は雄の全
106 投与群、雌の500 ppm群以上の群で低値を示した。摂餌量は、雄の2,000 ppm群、
107 雌の1,000 ppm群で全投与期間、雄の1,000 ppm群と500 ppm群で投与期間初期及
108 び終期に低値を示した。肝臓の好塩基性細胞巢の発生が雄の1,000 ppm群以上の

109 群と雌の全投与群で増加した。血液生化学検査の変化 (GOT、GPT、 γ -GTPの上昇
110) が観察された。膀胱の移行性上皮過形成の発生が雄の2,000 ppm群で増加した。
111 その他、腎臓では雌雄に乳頭壊死、乳頭の鉍質沈着、腎盂上皮過形成の発生が、
112 鼻腔に嗅上皮のエオジン好性変化の発生が増加した。雌の250 ppm群で見られた
113 肝臓の好塩基性細胞巣と腎臓の腎盂上皮過形成の増加を所見としてLOAELは
114 250 ppm (オルトフェニレンジアミン換算：18 mg/kg体重/日)と考えられた
115 (JBRC 2003)。

116 不確実係数：UF = 1,000

117 根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)、がんの重大性(10)

118 評価レベル = 0.11 mg/m³

119 経口投与(飲水)から吸入ばく露に換算

120 計算式：18 mg/kg×60 kg/10 m³60kg/10m³×1/1,000 = 0.11 mg/m³

121

122 ○生殖毒性：判断できない

123 根拠： 調査した範囲内では、ヒトでの報告は得られていない。又、動物実験では経口
124 投与や腹腔内投与での報告はあるが詳細は不明であり、吸入ばく露での報告もな
125 いことから、生殖毒性は判断できない。

126

127 ○遺伝毒性 (変異原性を含む)：あり

128 根拠： 本物質は、*in vitro* 試験系では、復帰突然変異試験、不定期 DNA 合成試験、染
129 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
130 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、
131 *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ことから、
132 遺伝毒性ありと判断する。

133

134 生殖細胞変異原性：誘発する可能性がある。

135 根拠： NMRI マウス(雄 6 匹/群)に 100、200 又は 400 mg/kg のオルトフェニレン
136 ジアミンを腹腔内投与し、14 時間後に細胞を採取し、DNA 量分布を測定した
137 実験では、200 mg/kg 以上の群で 2 倍体の精子が有意に増加した(MAK 1999)。
138 又、*In vivo* では小核試験で陽性であり、*in vitro* では哺乳類培養細胞の染色体
139 異常試験及び細菌の復帰突然変異試験の多くで陽性である(産衛 2019) (環境
140 省 2014)。

141

142 ○神経毒性：判断できない

143 根拠： ヒトでの神経毒性を示す報告は得られていない。実験動物では、SD ラット雄
144 6 匹を 1 群とし、0、83 mg/m³ を 10 日 (4 時間/日) 吸入させた結果、83 mg/m³
145 群で軽微な不規則呼吸、音に対する反応の低下、顔を引っ掻く行動、体重増加の
146 抑制、接触に対する反応亢進がみられた。しかし、剖検や組織検査で異常はなく、
147 体重増加の抑制も 14 日間の回復期間にはみられなかった(環境省 2014)。又、ラッ
148 トの単回経口投与試験において、本物質 500~2,000 mg/kg の用量で、一般状態悪

149 化、興奮、抑うつ、呼吸困難、振戦、痙攣、麻痺が認められた(MAK 1999)。

150

151 (3) 許容濃度等

152 ○ACGIH TLV-TWA : 0.1 mg/m³ (1991 : 設定年)

153 ○日本産業衛生学会 : 0.1 mg/m³ (1999 : 提案年) 、皮膚感作性物質第3群 (2012 : 提案年)

154 ○DFG MAK : 設定なし、Sh (皮膚感作の危険性)

155 (NIOSH、OSHA、UK、AIHAは情報なし)

156

157 (4) 評価値

158 ○一次評価値 : 9.6×10⁻³ mg/m³

159 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るラットでの発が
160 ん性試験の結果から算出した生涯過剰発がんリスク 10⁻⁴レベルに相当するばく露濃度を
161 9.6×10⁻³ mg/m³と算定しており ((1) 参照) 、この値をがん原性指針における作業環
162 境測定の結果の評価の指標の一つとしていることから、それを一次評価値とした。

163

164 ※ 一次評価値 : 労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合に、
165 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

166

167 ○二次評価値 : 0.1 mg/m³ (0.022 ppm)

168 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) はオルト-フェニレンジアミンによる造血機能障
169 害を最小限とするため0.1 mg/m³を勧告しており、また、日本産業衛生学会は、パラ-フ
170 ェニレンジアミンとの構造上の類似性を踏まえ、同物質の許容濃度 (皮膚の感作、眼症
171 状を基に0.1 mg/m³を設定) を参考に0.1 mg/m³を勧告していることから、この値を二次
172 評価値とした。

173

174 ※ 二次評価値 : 労働者が勤労生涯を通じて当該物質にばく露した場合にも、当該ばく露
175 に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測される濃度で、
176 これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づき、原則とし
177 て日本産業衛生学会の許容濃度又は ACGIH のばく露限界値を採用している。

178

179 3 ばく露実態評価 ※ばく露評価小検討会での議論を踏まえて修正予定

180 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況 (詳細を別添 3 に添付)

181 平成 24 年におけるオルト-フェニレンジアミンの有害物ばく露作業報告については、6 事業
182 場から計 6 作業について報告があり、対象物質の用途は主に「他の製剤等の原料として利用」
183 であった。

184 対象物質の年間製造・取扱量は、「500 kg 未満」が 17%、「1 t 以上 10 t 未満」が 17%、
185 「10 t 以上 100 t 未満」が 17%、「100 t 以上 1,000 t 未満」が 33%、「1,000t 以上」が 17%
186 で、作業 1 回当たりの製造・取扱量は、「1 kg 未満または 1 l 未満」が 17%、「1 kg 以上 1 t
187 未満または 1 l 以上 1 kl 未満」が 50%、「1 t 以上または 1 kl 以上」が 33%であった。

188 また、当該作業従事労働者数は、「5 人未満」が 67%、「5 人以上 10 人未満」が 33%であ

189 った。

190 さらに、1日当たりの作業時間は、「15分/日未満」が17%、「15分/日以上30分/日未満」
191 が33%、「30分/日以上1時間/日未満」が33%、「5時間/日以上」が17%で、すべての作業
192 で局所排気装置が設置されていた。

193

194 (2) ばく露実態調査結果

195 有害物ばく露作業報告のあった3事業場を選定してばく露実態調査を実施した。

196 対象作業場においては、製造・取扱い作業に従事する4人について個人ばく露測定を行うとともに、
197 3単位作業場所について作業環境測定のア測定、8地点についてスポット測定を実施した。個人ばく
198 露測定結果については、ガイドラインに基づき、8時間加重平均濃度(8時間TWA)を算定した。

199 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

200 ・サンプリング：硫酸含浸ガラス繊維ろ紙

201 ・分析法：高速液体クロマトグラフ法

202 ○対象事業場における作業の概要

203 対象事業場におけるオルト-フェニレンジアミンの主な用途は「オルト-フェニレンジアミ
204 ンを含有する製剤を製造するために原料として使用」であった。

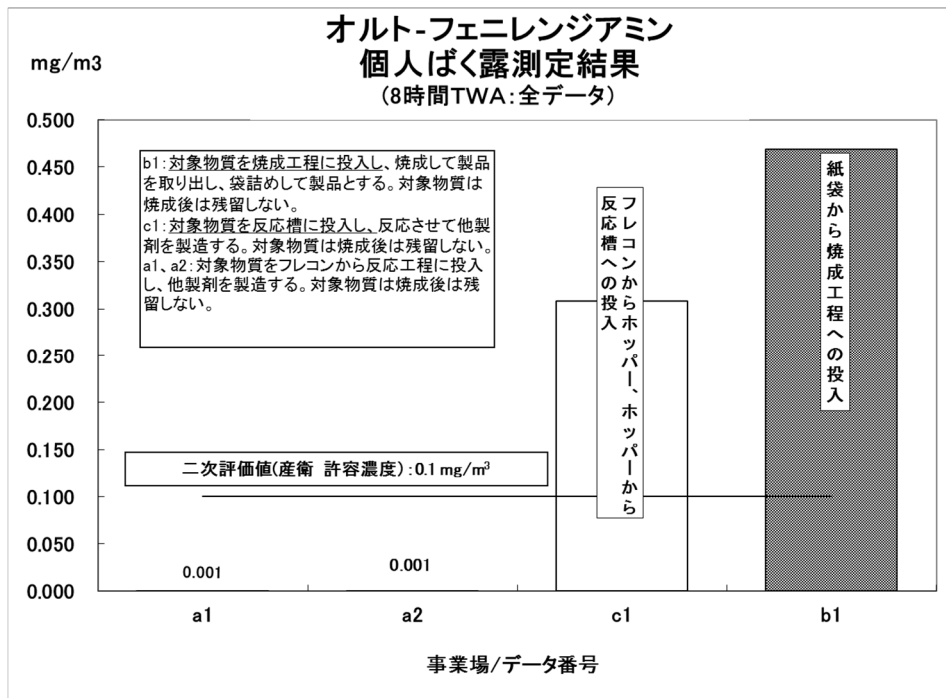
205 オルト-フェニレンジアミンのばく露の可能性のある主な作業は、「反応釜等への投入」、
206 「加熱時の攪拌」等であった。

207 また、作業環境については、91%の作業は屋内で行われ、ばく露防止対策については70%の
208 作業で局所排気装置が設置され、すべての作業で呼吸用保護具(有機ガス用18%、アンモニア用
209 45%、亜硫酸ガス用36%)が使用されていた。

210 ○測定結果

211 測定は4人の労働者に対して実施し、個人ばく露測定の結果、8時間TWAの最大値は
212 0.469 mg/m^3 であった。データ数が少なく、コルモゴロフ・スミルノフの正規性検定が実
213 施できず、信頼率90%の区間推定上側限界値の推定は行えなかった。このことから、最大
214 ばく露量は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又は最大測定値の高い
215 方の値を最大値とする）に準拠し、 0.469 mg/m^3 となった。

216



217 この最大 ばく露量 0.469 mg/m³は、二次評価値 (0.1 mg/m³) を上回っており、また、個人最大 ばく露量を示した反応釜への投入、攪拌作業のスポット測定結果では、二次評価値の
218
219 10 倍以上の値を示した。
220

221
222 4 リスクの判定及び今後の対応

223 以上より、オルト-フェニレンジアミンの製造・取扱事業場においては、二次評価値を上回るばく露が見られたことから、さらに詳細なリスク評価を行い、ばく露の高かった要因等を
224
225 明らかにする必要があります。

226 その際には、二次評価値を上回るばく露量が確認された作業（投入、攪拌）等について、当該作業工程に共通した問題かをより詳細に分析するとともに、実態調査を行った作業以外に高いばく露の可能性
227
228 があるかどうかを確認する必要があります。

229 また、詳細なリスク評価の実施に関わらず、当該物質はヒトに対して発がんの可能性のある物質であり、事業者は当該作業に従事する労働者等を対象として自主的なリスク管理を行うこと
230
231 が必要と考える。

232
233 ばく露実態調査集計表

	対象事業場数	個人ばく露測定結果、mg/m ³				スポット測定結果、mg/m ³			作業環境測定結果 (A測定準拠)、mg/m ³		
		測定数	平均 (※1)	8時間TWAの平均 (※2)	最大 (※3)	単位作業場所数	平均 (※4)	最大値 (※3)	単位作業場所数	平均 (※5)	最大値 (※3)
オルト-フェニレンジアミン											
2. ばく露作業報告対象有害物含有する製剤その他の物の製造を目的とした原料としての使用	3	4	<0.028	<0.019	0.469	8	<0.057	1.506	3	<0.022	0.506
計	3	4	<0.028	<0.019	0.469	8	<0.057	1.506	3	<0.022	0.506

集計上の注: 定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量(測定時間×流速)により有効桁数が異なるが集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した(1以上は有効数字3桁)

- ※1: 測定値の幾何平均値
- ※2: 8時間TWAの幾何平均値
- ※3: 個人ばく露測定結果においては、8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す
- ※4: 短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均
- ※5: 単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均

234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256

別添1 有害性総合評価表

物質名：オルトーフエニレンジアミン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p>マウス 吸入：LC₅₀ = 56 mg/m³(1h) 経口：LD₅₀ = 331 mg/kg 体重 経皮：LD₅₀ = データなし</p> <p>ラット 吸入：LC₅₀ = 56 mg/m³(1h) 経口：LD₅₀ = 510 mg/kg 体重 経皮：LD₅₀ = >5,000 mg/kg 体重</p> <p>ウサギ 吸入：LC₅₀ = データなし 経口：LD₅₀ = データなし 経皮：LD₅₀ = >3,000 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <p>・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、ネコ及びイヌに 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>
イ 刺激性/腐食性	<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： あり</p> <p>・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>
ウ 感作性	<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>

有害性の種類	評価結果
	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。
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は別途記載)	LOAEL = 18 mg/kg 体重/日 根拠：ラット(種：F344/DuCrj；6週齢；雌雄50匹)に雄は0、500、1,000、2,000 ppm(オルトフェニレンジアミン換算：0、22、42、86 mg/kg 体重/日)、雌は0、250、500、1,000 ppm(オルトフェニレンジアミン換算：0、18、33、58 mg/kg 体重/日)のオルトフェニレンジアミン塩酸塩を2年間(104週)飲水投与した。投与終了後の生存率は、対照群と比べ、変化はみられなかったが、体重と摂水量は雄の全投与群、雌の500 ppm 群以上の群で低値を示した。摂餌量は、雄の2,000 ppm 群、雌の1,000 ppm 群で全投与期間、雄の1,000 ppm 群と500 ppm 群で投与期間初期及び終期に低値を示した。肝臓の好塩基性細胞巢の発生が雄の1,000 ppm 群以上の群と雌の全投与群で増加した。血液生化学検査の変化(GOT、GPT、 γ -GTPの上昇)が観察された。膀胱の移行性上皮過形成の発生が雄の2,000 ppm 群で増加した。その他、腎臓では雌雄に乳頭壊死、乳頭の鈣質沈着、腎盂上皮過形成の発生が、鼻腔に嗅上皮のエオジン好性変化の発生が増加した。雌の250 ppm 群で見られた肝臓の好塩基性細胞巢と腎臓の腎盂上皮過形成の増加を所見としてLOAELは250 ppm(オルトフェニレンジアミン換算：18 mg/kg 体重/日)と考えられた。 不確実係数：UF = 1,000 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 = 0.11 mg/m ³ 経口投与(飲水)から吸入ばく露に換算 計算式：18 mg/kg × 60kg/10m ³ × 1/1,000 = 0.11 mg/m ³
オ 生殖毒性	生殖毒性：判断できない 根拠：調査した範囲内では、ヒトでの報告は得られていない。又、動物実験では経口投与や腹腔内投与での報告はあるが詳細は不明であり、吸入ばく露での報告もないことから、生殖毒性は判断できない。
カ 遺伝毒性	遺伝毒性：あり 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及び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。

有害性の種類	評価結果
	<p>生殖細胞変異原性：誘発する可能性がある。</p> <p>根拠：NMRI マウス(雄 6 匹/群)に 100、200 又は 400 mg/kg のオルト-フェニレンジアミンを腹腔内投与し、14 時間後に細胞を採取し、DNA 量分布を測定した実験では、200 mg/kg 以上の群で 2 倍体の精子が有意に増加した。又、<i>In vivo</i> では小核試験で陽性であり、<i>in vitro</i> では哺乳類培養細胞の染色体異常試験及び細菌の復帰突然変異試験の多くで陽性である。</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：o-フェニレンジアミン二塩酸塩の 2 年間の飲水投与によって、F344/DuCrj(Fischer) ラットでは、雌雄とも肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生増加、雄の膀胱に移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生増加が認められた。Crj:BDF₁ マウスでは、雄に肝細胞腺腫の発生増加、雌に肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生増加、雌雄の胆嚢に乳頭状腺腫の発生増加が認められた。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 厚生労働省の「化学物質による健康障害防止措置に係わる検討会」で、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（作業環境測定指標値）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リスク 10^{-4} レベルに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。
ク 神経毒性	<p>神経毒性：判断できない</p> <p>根拠：ヒトでの神経毒性を示す報告は得られていない。実験動物では、SD ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、83 mg/m³ を 10 日（4 時間/日）吸入させた結果、83 mg/m³ 群で軽微な不規則呼吸、音に対する反応の低下、顔を引っ掻く行動、体重増加の抑制、接触に対する反応亢進がみられた。しかし、剖検や組織検査で異常はなく、体重増加の抑制も 14 日間の回復期間にはみられなかった。又、ラットの単回経口投与試験において、本物質 500～2,000 mg/kg の用量で、一般状態悪化、興奮、抑うつ、呼吸困難、振戦、痙攣、麻痺が認められた。</p>

有害性の種類	評価結果
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH</p> <p>TLV-TWA : 0.1 mg/m³ (1991 : 設定年)</p> <p>根拠 : オルトー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 0.1mg/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</p> <p>許容濃度 : 0.1 mg/m³ (1999 : 提案年)、皮膚感作性物質第 3 群 (2012 : 提案年)</p> <p>根拠 : オルトーフェニレンジアミンの許容濃度はパラーフェニレンジアミンの許容濃度を参考に 0.1mg/m³ を提案する。オルトー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、パラー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、多くの指標からパラー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。Weisburger et al. (Weisburger EK 1978) 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すくないこと、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、変異原性はメターフェニレンジアミンと同程度である。構造上の類似性からパラーフェニレンジアミンと同程度と考えるのが多動であろう。</p> <p>DFG MAK</p> <p>MAK 値は設定なし、Sh (皮膚感作の危険性)</p> <p>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>

別添2 有害性評価書

物質名：オルトーフエニレンジアミン

1. 化学物質の同定情報

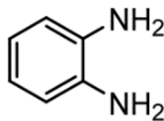
名称：オルトーフエニレンジアミン (o-Phenylenediamine)

別名：1,2-ジアミノベンゼン、1,2-フェニレンジアミン、o-ジアミノベンゼン

1,2-ベンゼンジアミン、o-アミノアニリン、1,2-Benzenediamine

1,2-Phenylenediamine、2-Aminoaniline、o-Diaminobenzene (NITE CHRIP)

化学式：C₆H₄(NH₂)₂



(NITE CHRIP)

分子量：108.16 (ICSC 2018)

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. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 (ICSC 2018) (MAK 1999) (産衛 1999)

外観：茶～黄色の結晶。光にばく露すると 暗色になる。	引火点(C.C.)：156 °C 爆発限界(空気中)：1.5 vol% (下限)
比重(水=1)：1.270	溶解性(水)：0.4 g/100 ml(35°C)
沸点：256～258 °C	オクタノール/水分配係数 log Pow：0.15 (計算値)
蒸気密度(空気=1)：3.73	換算係数：—
融点：103～104 °C	
嗅覚閾値：—	

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2018)

- ア 火災危険性：可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフュ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：燃焼すると分解する。窒素酸化物などの有毒なフュームを生じる。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2013) (経産省 2019)

製造・輸入量：1,000 t

用途：農薬、防錆剤、ゴム薬、医薬、顔料、アゾ染料、白毛染料、ゴム加硫促進剤、写真現像薬原料

製造業者：—

36 輸入：デュポン(E.I.デュポン)

37

38 4. 健康影響

39 【体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)】 (MAK 1999)

40 ・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情報は少ない。

41

42 吸収

43 ・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。オルト
44 ー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質層
45 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を示し
46 ている。

47

48 代謝

49 ・本物質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の類似から N-酸化代謝物を
50 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れた遺伝毒性陽性の反応物質が、
51 モノオキシゲナーゼ依存性に生成されることは、N-酸化代謝物あるいは環の加水分解代謝物の生
52 成を示している。

53

54 (1) 実験動物に対する毒性

55 ア 急性毒性

56 致死性

57 ・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 (NIOSH
58 2010)。

	ラット	マウス	ウサギ
吸入、LC ₅₀	56 mg/m ³ (1h)	56 mg/m ³ (1h)	—
経口、LD ₅₀	510 mg/kg 体重	331 mg/kg 体重	—
経皮、LD ₅₀	>5000 mg/kg	—	>3,000 mg/kg
腹腔内 LD ₅₀	—	245 mg/kg	—

59 健康影響 (MAK 1992) (ACGIH 2001) (産衛 1999)

60 ・動物における急性毒性の症状は、一般状態の悪化、呼吸の抑制、振戦、痙攣、流涎、興奮と報
61 告されている。

62 ・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がみられてい
63 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
64 サギ、ネコ及びビヌに 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
65 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。

66

67 イ 刺激性及び腐食性 (ACGIH 2001)

68 ・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。ウサギの眼に
69 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。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。

ウ 感作性 (MAK 1999)

- ・雌雄のモルモットにオルトーフエニレンジアミン 0.002%水溶液をフロイントアジュバントとともに2日おきに3回表皮塗布、又は5日目に1回皮内注射により感作誘導した。16日目にオルトーフエニレンジアミン 0.001%溶液を表皮に塗布したことにより、表皮塗布群の30%、皮内注射群の75%に感作性が認められた。
- ・モルモットの表皮に1%オルトーフエニレンジアミンを2週間に6回、48時間閉鎖貼付し、2週間後に0.1-1%オルトーフエニレンジアミンを48時間閉鎖貼付することにより、80-100%に感作性が誘発された。

エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

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

- ・オルトーフエニレンジアミン 0.8 mg/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 (ACGIH 2001)。
- ・F344/DuCrj ラット(雌雄各 10 匹/群)に、オルトーフエニレンジアミン二塩酸塩を飲水中濃度 0 (対照群)、250、500、1,000、2,000 及び 3,000 ppm に調整して自由摂取により 13 週間投与した。3,000 ppm 及び 2,000 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状過形成)、ハーダー腺(雌雄とも炎症)に影響が認められた。1,000 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/日)と考えられた (JBRC 2003)。
- ・F344/DuCrj ラット(6 週齢；雌雄 50 匹)に雄は 0、500、1,000、2,000 ppm(オルトーフエニレンジアミン換算：0、22、42、86 mg/kg 体重/日)、雌は 0、250、500、1,000 ppm(オルトーフエニレンジアミン換算：0、18、33、58 mg/kg 体重/日)のオルトーフエニレンジアミン塩酸塩を2年間(104 週)飲水投与した。投与終了後の生存率は、対照群と比べ、変化はみられなかったが、体重と摂水量は雄の全投与群、雌の 500 ppm 群以上の群で低値を示した。摂餌量は、雄の 2,000 ppm 群、雌の 1,000 ppm 群で全投与期間、雄の 1,000 ppm 群と 500 ppm 群で投与期間初期及び終期に低値を示した。肝臓の好塩基性細胞巢の発生が雄の 1,000 ppm 群以上の群と雌の全投与群で増加した。血液生化学検査の変化 (GOT、GPT、 γ -GTP の上昇)が雌の 1,000 ppm 群で観察された。膀胱の移行性上皮過形成の発生が雄の 2,000 ppm 群で増加した。その他、腎臓では雌雄に乳頭壊

109 死 (雄の 2,000 ppm 群、雌の 1,000 ppm 群)、乳頭の鈣質沈着 (雄の 2,000 ppm 群と 500 ppm 群、
110 雌の 1,000 ppm 群)、腎盂上皮過形成の発生 (雄の 2,000 ppm 群と雌の全投与群)が、鼻腔に嗅上
111 皮のエオジン好性変化の増加あるいは増強 (雌の 1,000 ppm 以上の群と雌の 250 ppm 以上の
112 群)がみられた。雌の 250 ppm 群で見られた肝臓の好塩基性細胞巣と腎臓の腎盂上皮過形成の
113 増加を所見として LOAEL は 250 ppm(オルトフェニレンジアミン換算：18 mg/kg 体重/日)と
114 考えられた (JBRC 2003)。

115 • 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
116 照群)、500、1,000、2,000、4,000 及び 5,000 ppm に調整して自由摂取により 13 週間投与した。
117 5,000 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
118 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
119 の変化)、腎臓(雄：臓器実重量と体重比の高値)、肝臓 (雄：臓器重量体重比の高値、雌：血液
120 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
121 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
122 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
123 系(雌雄)、腎臓(雌)への影響をエンドポイントとして、500 ppm (雄： 50-80 mg/kg/日、雌： 82-
124 103 mg/kg/日)と考えられた (JBRC 2004)。

125 • Crj:BDF₁ マウス (6 週齢；雌雄各 50 匹)に、雄は 0、500、1,000、2,000 ppm(オルトフェニレン
126 ジアミン換算：0、46、94、177 mg/kg 体重/日)、雌は 0、1,000、2,000、4,000 ppm(オルトフェ
127 ニレンジアミン換算：0、106、200、391 mg/kg 体重/日)のオルトフェニレンジアミン塩酸塩
128 を 2 年間(104 週)飲水投与した。生存率は、対照群と比べ、雌でやや高値を示し、体重と摂餌量
129 の低値は、雌雄とも全投与群にみられたが、雌の中投与 (2,000 ppm)群以上の群では投与後期に
130 対照群とほぼ同じ値まで回復した。肝臓の好塩基性細胞巣及び明細胞性細胞巣の発生が雌の
131 4,000 ppm 群で増加した。血液生化学検査の変化 (ALP, GPT の上昇)が観察された。その他、鼻
132 腔、鼻咽頭及び腎臓にオルトフェニレンジアミン塩酸塩の投与による影響と考えられる変化
133 がみられた。鼻腔において、呼吸上皮のエオジン好性変化の増加(雄の 2,000 ppm 群と雌の全投
134 与群)、嗅上皮のエオジン好性変化の増加(雌の 4,000 ppm 群)、腺の呼吸上皮化生の増加 (雌の
135 2,000 ppm 以上の群)増強がみられた。又、鼻咽頭において、エオジン好性変化の増加(雌の 4,000
136 ppm 群)がみられた。これらの変化は、投与濃度に対応しており、投与による影響と考えた。腎
137 臓への影響として、雌の投与群に肉眼的に水腎症が多く観察され、組織学的検査でも雌の水腎
138 症の増加が全投与群で認められた。又、その原因と考えられる炎症性ポリープの発生が雌の全
139 投与群で認められた。一般的に、マウスでみられる水腎症は、先天的な素因による自然発生病
140 変であるが、投与群での増加が明らかであるため、水腎症と炎症性ポリープはいずれも投与に
141 による影響が考えられた (JBRC 2004)。

142

143 経皮投与/その他の経路等

144 • 調査した範囲内では、報告は得られていない。

145

146 オ 生殖毒性

147 吸入ばく露

148 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

149

150 経口投与/経皮投与/その他の経路等

151 ・ラットに 0.8 mg/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いう
152 報告があるが、詳細は不明である (ACGIH 2001)。

153 ・オルトーフエニレンジアミンを 1%含む毛染剤を使用前に等量の 6%過酸化水素と混和し、2
154 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 20 日に屠殺
155 した結果、黄体数、着床数、生存胎児数、吸収胚数に有意な影響はなく、奇形の発生もなかつ
156 た (ACGIH 2001) (産衛 1999)。

157 ・C57Bl/6JHan×T マウス (総数 399 匹)に 108、216 mg/kg のオルトーフエニレンジアミンを妊娠
158 10 日に腹腔内投与したマウススポット試験では、108 mg/kg 群では 27 匹、216 mg/kg 群では 120
159 匹の雌が出産した。2 用量群の合計出産雌 147/399 匹から計算された投与用量は 196 mg/kg で
160 あった。合計した出産率 (37%、対照群 60-68%)、及び 1 腹出産児数 (4.0 匹、対照群 5.1 匹)は
161 有意に減少した。出生後、離乳までに 1 腹児数は離乳までさらに減少 (2.9 匹、対照群 4.8 匹)し
162 た (MAK 1999)。

163 ・NMRI マウス(雄 6 匹/群)に 100、200 又は 400 mg/kg のオルトーフエニレンジアミンを腹腔内投
164 与し、14 時間後に細胞を採取し、DNA 量分布を測定した実験では、200 mg/kg 以上の群で 2 倍
165 体の精子が有意に増加した (MAK 1999)。

166

167 カ 遺伝毒性 (変異原性) (MAK 1999) (ACGIH 2001) (産衛 1999)

168 ・*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ずれでも
169 (S9+)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。一方、*in vivo* 試験
170 系でも小核試験及び 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	+

- : 陰性 + : 陽性 ? : どちらとも言えない。

171 ・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「安衛法変
172 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)であった (中災防
173 1993)。

174 ・本物質は労働安全衛生法に基づく有害性調査の結果、変異原性が認められ、「強い変異原性が
175 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」対象物質である。

176

177 生殖細胞変異原性

178 ・NMRI マウス(雄 6 匹/群)に 100、200 又は 400 mg/kg のオルトーフエニレンジアミンを腹腔内投
179 与し、14 時間後に細胞を採取し、DNA 量分布を測定した実験では、200 mg/kg 以上の群で 2 倍
180 体の精子が有意に増加した (MAK 1999)。

181 *In vivo* では小核試験で陽性である。*In vitro* では哺乳類培養細胞の染色体異常試験及び細菌の
182 復帰突然変異試験の多くで陽性である (産衛 2019) (環境省 2014)。

183

184 キ 発がん性

185 吸入ばく露

186 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

187

188 経口投与/経皮投与・その他の経路等 (JBRC 2003)

189 ・F344/DuCrj ラット(6 週齢；雌雄 50 匹)に雄は 0、500、1,000、2,000 ppm(オルトーフエニレンジ
190 アミン換算：0、22、42、86 mg/kg 体重/日)、雌は 0、250、500、1,000 ppm(オルトーフエニレン
191 ジアミン換算：0、18、33、58 mg/kg 体重/日)のオルトーフエニレンジアミン塩酸塩を 2 年間(104
192 週)の飲水投与をした。投与終了後の生存率(生存数/試験数)は、雄は 82% (41/50)、72% (36/50)、
193 84% (42/50)、84% (42/50)、雌は、82% (41/50)、76% (38/50)、88% (44/50)、82% (41/50)であった。

194 投与終了後の体重影響は、雄は全投与群に、雌は 500 及び 1,000 ppm 群に体重減少が認められ
195 た。腫瘍性病変については、肝細胞腺腫の発生率(発生数/試験数)が、雄は 6% (3/50)、4% (2/50)、
196 24% (12/50)、30% (15/50)、雌は 2% (1/50)、6% (3/50)、30% (15/50)、72% (36/50)と観察され、肝
197 細胞癌の発生率(発生数/試験数)が、雄は 2% (1/50)、2% (1/50)、12% (6/50)、20% (10/50)、雌は
198 0% (0/50)、0% (0/50)、8% (4/50)、36% (18/50)と高投与群 (雄 2,000 ppm、雌 1,000 ppm) にて増
199 加傾向を示し、肝細胞腺腫又は肝細胞癌の発生率(発生数/試験数)が、雄は 8% (4/50)、6% (3/50)、
200 32% (16/50)、44% (22/50)、雌は 2% (1/50)、6% (3/50)、38% (19/50)、88% (44/50)と雌雄ともに中
201 投与群と高投与群 (雄 1,000 及び 2,000 ppm、雌 500 及び 1,000 ppm) にて増加傾向を示した。

202 雄に限定されたが、膀胱の移行上皮乳頭腫 2% (1/50)、0% (0/50)、0% (0/50)、12% (6/50)、移行
203 上皮癌 2% (1/50)、0% (0/50)、0% (0/50)、8% (4/50)、及び移行上皮乳頭腫又は移行上皮癌 4%
204 (2/50)、0% (0/50)、0% (0/50)、20% (10/50)に腫瘍性病変の陽性傾向が認められ、2,000 ppm 群に
205 おける移行上皮乳頭腫又は移行上皮癌の発生率は、ヒストリカルデータ 0.4%(0-2% ; 6/1498)に
206 比しても増加傾向を示した。雄は、甲状腺の濾胞細胞腺腫 0% (0/50)、2% (1/50)、0% (0/50)、8%
207 (4/50)にヒストリカルデータ 0.8%(0-4% ; 13/1493)に比して増加傾向を示した。結果を表 1 に示
208 す (JBRC 2004) (IARC 2020)。

209 ・Crj:BDF₁ マウス(6 週齢；雌雄 50 匹)に雄は 0、500、1,000、2,000 ppm(オルトーフエニレンジアミ
210 ン換算：0、46、94、177 mg/kg 体重/日)、雌は 0、1,000、2,000、4,000 ppm(オルトーフエニレン
211 ジアミン換算：0、106、200、391 mg/kg 体重/日)のオルトーフエニレンジアミン塩酸塩を 2 年間
212 (104 週)の飲水投与をした。投与終了後の生存率(生存数/試験数)は、雄は 76% (38/50)、76% (38/50)、
213 84% (42/50)、78% (39/50)、雌は、48% (24/50)、58% (29/50)、56% (28/50)、68% (34/50)であった。
214 投与終了後の体重影響は、雌雄ともに全投与群に体重減少が認められた。腫瘍性病変については、
215 肝細胞腺腫の発生率(発生数/試験数)が、雄は 24% (12/50)、50% (25/50)、68% (34/50)、70% (35/50)、
216 雌は 12% (6/50)、44% (22/50)、46% (23/50)、68% (34/50)とすべての投与群で増加した。肝細胞腺

217 腫又は肝細胞癌の発生率 (発生数/試験数)が、雄は 36%(18/50)、58%(29/50)、78%(39/50)、76%
 218 (38/50)と投与量に依存して増加傾向を示し、雌は 12%(6/50)、46%(23/50)、62%(31/50)、82%
 219 (41/50)と投与量に依存して増加傾向を示した。結果を表 2 に示す (JBRC 2004) (IARC 2020)。
 220 ・ CD ラット(6-8 週齢 ; 雄 25 匹(無作為グループ))に 0、2,000、4,000 ppm(オルトーフエニレンジ
 221 アミン換算 : 不詳)のオルトーフエニレンジアミン塩酸塩を 18 ヶ月間混餌投与し、終了後の 6
 222 ヶ月間は対照飼料を投与した。6 ヶ月齢以上を剖検して、その数は 16、14、16 匹であった。ヒ
 223 ストリカルデータとして 111 匹がプールされた。腫瘍性病変については、肝細胞癌の発生率が、
 224 0%; 1.8% (0/16; 2/111)、0% (0/14)、31% (5/16)と高投与群にて増加傾向を示した。結果を表 3 に
 225 示す (IARC 2020)。
 226 ・ 白色 CD-1 マウス (6-8 週齢 ; 雌雄 25 匹(無作為グループ))に投与初期 5 ヶ月間は 0、4,000、8,000
 227 ppm、その後 13 ヶ月間は 0、8,000、16,000 ppm(オルトーフエニレンジアミン換算・時間平均 :
 228 0、6,872、13,743 mg/kg 飼料)のオルトーフエニレンジアミン塩酸塩を 18 ヶ月間の混餌投与し、
 229 終了後の 3 ヶ月間は対照飼料を投与した。6 ヶ月齢以上を剖検して、その数は雄 14、17、14 匹、
 230 雌 15、18、15 匹であった。ヒストリカルデータとして雄 99 匹、雌 102 匹がプールされた。腫
 231 瘍性病変については、肝細胞癌の発生率が、雄は 0%; 7.1% (0/14; 7/99)、30% (5/17)、22% (3/14)、
 232 雌は 6.7%; 0.98% (1/15; 1/102)、34% (6/18)、40% (6/15)と観察され、雄低投与群と雌低投与群と
 233 雌高投与群で増加傾向を示した。結果を表 4 に示す (IARC 2020)。

表 1. オルトーフエニレンジアミン二塩酸塩のがん原性試験における主な腫瘍発生 (JBRC 2004)
 (ラット 雄 : 104 週間経口投与)

	投与濃度 (ppm)		0	500	1,000	2,000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性 腫瘍	肝臓	肝細胞線腫	3	2	12*	15**	↑↑	↑↑
	脾臓	脾島腺腫	7	3	1*	1*		↓
	膀胱	移行上皮乳頭腫	1	0	0	0	↑↑	↑↑
	甲状腺	濾胞状腺腫	0	1	0	4	↑↑	↑
	精巣	間細胞腫	37	39	45	43		
	下垂体	腺腫	25	20	10**	13*		↓↓
悪性 腫瘍	肝臓	肝細胞癌	1	1	6	10**	↑↑	↑↑
	膀胱	移行上皮癌	1	0	0	4	↑↑	↑↑
	甲状腺	濾胞状腺癌	1	0	1	1		
	腹膜	中皮腫	0	3	4	0		
	肝臓	肝細胞線腫+肝細胞 癌	4	3	16**	22**	↑↑	↑↑
	膀胱	移行上皮乳頭腫-移 行上皮乳頭癌	2	0	0	10*	↑↑	↑↑
	甲状腺	濾胞状腺腫+濾胞状 腺癌	1	1	1	5	↑	↑

検定結果については生物学的意義を考慮して記載した。

*: $p \leq 0.05$ で有意、

** : $p \leq 0.01$ で有意

(Fischer 検定)

↑: $p \leq 0.05$ で有意増加、

↑↑: $p \leq 0.01$ で有意増加

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓: $p \leq 0.05$ で有意減少、

↓↓: $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

(ラット 雌 : 104 週間経口投与)

	投与濃度 (ppm)		0	250	500	1,000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	肝臓	肝細胞線腫	1	3	15**	36**	↑↑	↑↑
	膀胱	移行上皮乳頭腫	1	0	1	1		
	下垂体	腺腫	23	9**	14*	11**		↓
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	8	8	9	4		
	乳腺	繊維腺腫	5	6	6	1		
悪性腫瘍	肝臓	肝細胞癌	0	0	4	18**	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞線腫+肝細胞癌	1	3	19**	44**	↑↑	↑↑

検定結果については生物学的意義を考慮して記載した。

*: $p \leq 0.05$ で有意、

** : $p \leq 0.01$ で有意

(Fischer 検定)

↑: $p \leq 0.05$ で有意増加、

↑↑: $p \leq 0.01$ で有意増加

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓: $p \leq 0.05$ で有意減少、

↓↓: $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

表 2. オルトーフエニレンジアミン二塩酸塩のがん原性試験における主な腫瘍発生 (JBRC 2004)

(マウス 雄 : 104 週間経口投与)

	投与濃度 (ppm)		0	500	1,000	2,000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	5	4	5	2		
	肝臓	肝細胞線腫	12	25**	34**	35**	↑↑	↑↑
		血管腫	6	4	1	0*		↓↓
	胆嚢	乳頭状腺腫	0	3	4	5*	↑	↑
	全臓器	血管腫	7	5	3	1*		↓
悪性腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	9	4	5	5		
	肝臓	肝細胞癌	6	9	12	10		
	肝臓	肝細胞線腫+肝細胞癌	18	29*	39**	38**	↑↑	↑↑

検定結果については生物学的意義を考慮して記載した。

*: $p \leq 0.05$ で有意、

** : $p \leq 0.01$ で有意

(Fischer 検定)

↑: $p \leq 0.05$ で有意増加、

↑↑: $p \leq 0.01$ で有意増加

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓: $p \leq 0.05$ で有意減少、

↓↓: $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

(マウス 雌 : 104 週間経口投与)

	投与濃度 (ppm)		0	1,000	2,000	4,000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	肝臓	肝細胞線腫	6	22**	23**	34*	↑↑	↑↑
	胆嚢	乳頭状腺腫	0	1	5*	3		
	下垂体	腺腫	6	3	1	1		↓
	子宮	内膜間質性ポリープ	3	0	0	0		↓
悪性腫瘍	肝臓	肝細胞癌	1	4	11**	17**	↑↑	↑↑
	リンパ節	悪性リンパ腫	22	16	6**	3**		↓↓
	子宮	組織球性肉腫	9	18*	10	10		

	全臓器	悪性リンパ腫	23	17	7**	4**		↓↓
	肝臓	肝細胞線腫+肝細胞癌	6	23**	31*	41**	↑↑	↑↑

検定結果については生物学的意義を考慮して記載した。

*: $p \leq 0.05$ で有意、

** : $p \leq 0.01$ で有意

(Fischer 検定)

↑: $p \leq 0.05$ で有意増加、

↑↑: $p \leq 0.01$ で有意増加

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓: $p \leq 0.05$ で有意減少、

↓↓: $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

表 3. オルトーフェニレンジアミン二塩酸塩のラットによる発がん性試験結果 (IARC 2020)

		18ヶ月投与、 後6ヶ月対照食	投与用量 (mg/kg 飼料)	0	2,000	4,000
ラット 雄	肝臓	肝細胞癌	検査動物数	25 111(pooled controls)	25	25
			発生数(発生率)	0/16 (0%) 2/111 (1.8%)	0/14 (0%)	5/16 (32%)*

* : $P < 0.025$ (vs concurrent or pooled controls) (Fischer 検定)

表 4. オルトーフェニレンジアミン二塩酸塩のマウスによる発がん性試験結果 (IARC 2020)

		18ヶ月投与、後3ヶ月対 照食	投与用量 (mg/kg 飼料) (時間加重平均)	0	6,872 4,000(5ヶ月) 8,000(13ヶ月)	13,743 8,000(5ヶ月) 16,000(13ヶ月)
マウス 雄	肝臓	肝細胞癌	検査動物数	25 99 (pooled controls)	25	25
			発生数(発生率)	0/14 (0%) 7/99 (7.1%)	5/17 (30%)*	3/14 (22%)
マウス 雌	肝臓	肝細胞癌	検査動物数	25 102 (pooled controls)	25	25
			発生数(発生率)	1/15 (6.7%) 1/102 (0.98%)	6/18 (34%)**	6/15 (40%)*

* : $P < 0.025$ (vs concurrent or pooled controls) (Fischer 検定) 、 ** : $P < 0.025$ (vs pooled controls) (Fischer 検定)

234 ク 神経毒性

235 吸入ばく露

236 ・ Sprague-Dawley ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、83 mg/m³ を 10 日 (4 時間/日) 吸入させ
237 た結果、83 mg/m³ 群で軽微な不規則呼吸、音に対する反応の低下、顔を引っ掻く行動、体重
238 増加の抑制、接触に対する反応亢進がみられた。しかし、剖検や組織検査で異常はなく、体重
239 増加の抑制も 14 日間の回復期間にはみられなかった (環境省 2014)。

240

241 経口投与/経皮投与/その他の経路等

242 ・ラットの単回経口投与試験において、本物質 500~2,000 mg/kg の用量で、一般状態悪化、興奮、
243 抑うつ、呼吸困難、振戦、痙攣、麻痺が認められた (MAK 1999)。

244

245 (2) ヒトへの影響(疫学調査及び事例)

246 ア 急性毒性

247 ・本物質はヒトの腹部皮膚における *in vitro* 試験において表皮を浸透する能力を示したが、ヒト

248 への毒性は知られていない (MAK 1992)。

249

250 イ 刺激性及び腐食性

251 ・アルコール、ラノリン又はワセリン中 1-10%のオルト-フェニレンジアミンの 24 時間塗布によ
252 り、刺激性は認められなかった (MAK 1999)。

253

254 ウ 感作性

255 ・オルト-フェニレンジアミンに数週間ばく露した化学者で皮膚炎が発症し、皮膚感作性が示され
256 た (産衛 2012)。

257

258 エ 反復ばく露毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

259 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

260

261 オ 生殖毒性。

262 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

263

264 カ 遺伝毒性

265 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

266

267 生殖細胞変異原性

268 ・調査した範囲内では、情報はない。

269

270 キ 発がん性

271 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

272

273 発がんの定量的リスク評価

274 ・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かった
275 (IRIS) (WHO/AQG・E 2,000) (WHO/AQG・E 2005)。

276 ・F344/DuCrj(Fischer)ラットにオルト-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
277 により 104 週間投与した試験における雌の肝臓の良性腫瘍 (肝細胞腺腫)、悪性腫瘍 (肝細胞癌)
278 発生の合計をエンドポイントとして、米国環境保護庁(US EPA) の発がんリスクアセスメント
279 法 (EPA 2005)により求めた生涯過剰発がんレベル 10^{-4} に対応する生涯ばく露濃度は、 9.6×10^{-3}
280 mg/m^3 と報告されている。飲水試験における動物からヒトへの換算について、下式によりヒト
281 相当被懸物質摂取量 HED を求め、この HED よりスロープファクターを算出し、 10^{-4} に対応す
282 る摂取量を求め、これを吸入経路のばく露濃度に換算した (厚労省 2010)。

283
$$\text{HED (mg/kg 体重/日)} = \text{被懸物質摂取量 (mg/kg 体重}_{\text{Animal}}) \times (\text{体重}_{\text{Animal}}/\text{体重}_{\text{Human}})^{1/4}$$

284

285 発がん性分類

286 IARC : 2B (2019 : 提案年) (IARC 2020)

287 根拠：IARC 2020 は、ヒトに対する発がん性の証拠は不十分という評価と、動物に対する発がん
288 性の証拠は「十分」と評価した。理由として、オルトーフエニレンジアミン二塩酸塩の 2
289 年間の飲水投与によって、F344/DuCrj(Fischer)ラットでは、雌雄とも肝細胞腺腫及び肝細胞
290 癌の発生増加、雄の膀胱に移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生増加が明らかな証拠であ
291 ると考えられた。Crj:BDF₁マウスでは、雄に肝細胞腺腫の発生増加、雌に肝細胞腺腫及び
292 肝細胞癌の発生増加、雌雄の胆嚢に乳頭状腺腫の発生増加が明らかな証拠であると考えら
293 れた。

294
295 産衛学会：2B (2019：提案年) (産衛 2019)
296 EU Annex VI：Table 3.1: Carc. Cat. 2、Table 3.2: Carc. 3 (EU CLP 2008)
297 NTP RoC 14th：設定なし (NTP2016)
298 ACGIH：A3(1996：設定年) (ACGIH 2020)
299 DFG：3B (1995：設定年) (DFG 2019)

300

301 ク 神経毒性

302 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

303

304 (3) 許容濃度の設定

305 ACGIH TLV-TWA：0.1 mg/m³ (1991：設定年)

306 根拠：オルトーフエニレンジアミンへの職業ばく露について TLV-TWA として 0.1mg/m³ を勧告す
307 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
308 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:動物実験では発が
309 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 (ACGIH 2001)。

310

311 日本産業衛生学会：0.1 mg/m³ (1999：提案年)、皮膚感作性物質第3群 (2012：提案年)

312 根拠：オルトーフエニレンジアミンの許容濃度はパラーフエニレンジアミンの許容濃度を参考に
313 0.1mg/m³ を提案する。オルトーフエニレンジアミンで問題とすべき有害性は、肝腫瘍の発
314 症と、パラーフエ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
315 ては、多くの指標からパラーフエニレンジアミンよりも毒性が低いものと考えられる。
316 Weisburger et al. (Weisburger EK 1978)によって報告されている肝腫瘍については、実験終了
317 時に生存した動物数がすくないこと、用量反応関連が認められないなどの問題点があり、
318 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
319 はメターフェニレンジアミンと同程度である。構造上の類似性からパラーフエニレンジア
320 ミンと同程度と考えるのが妥当であろう (産衛 1999)。

321

322 DFG MAK：MAK 値は設定なし、Sh (皮膚感作の危険性)

323 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 (MAK
324 1999)。NIOSH(NIOSH)、OSHA(OSHA)、UK(UK 2005)、AIHA(AIHA 2013)において、許容濃度
325 に関する情報は得られなかった。

326

327

最終改訂日：令和2年10月30日

引用文献

- (ACGIH 2001) ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for o-Phenylenediamine.(2001)
- (ACGIH 2015) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation (CD-ROM 2015)
- (AIHA 2013) Workplace Environmental Exposure Levels, 2011 WEEL Values(2013)
<http://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/2011WEELValues.pdf>
- (DFG 2012) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2012)
- (EPA 2005) US EPA : Guidance for Carcinogen Risk Assessment. Risk Assessment Forum. EPA/630?P-03/001B. Washington DC, US EPA (2005)
- (EU CLP 2008) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>
- (IARC 2020) Some Nitrobenzenes and Other Industrial Chemicals IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 123
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Nitrobenzenes-And-Other-Industrial-Chemicals-2020>
- (ICSC 2018) 国際化学物質安全性カード (ICSC)日本語版 オルトーフエニレンジアミン
ICSC 番号 1441 (2018)
https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=1441&p_version=2
- (IRIS) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA
- (JBRC 2003) 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ーフエニレンジアミン二塩酸塩(2003)
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_report.htm
- (MAK 1999) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 6. 301 – 309 (1994)、Vol.13. 215 – 235 (1999).
http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html
- (NIOSH 2010) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- (NIOSH) NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>
- (NTP2016) National Toxicology Program (NTP):14th Report on Carcinogens (2016)
(<https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html>)
- (OSHA) 1988 OSHA PEL Project Documentation
<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>
- (UK 2005) EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments Oct. '07)
<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>
- (Weisburger EK 1978) Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, Weisburger JH, Boger E, Van Dongen CG, Chu KC. Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. J Environ Pathol Toxicol.2: 325-56.(1978)
- (WHO/AQG・E 2,000) WHO: Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition (2,000)
<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>
- (WHO/AQG・G 2005) WHO: Air Quality Guidelines-global update (2005)
http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf
- (化工日 2013) 化学工業日報社: 16313 の化学商品(2013 年)
- (環境省 2014) 環境省：「化学物質の環境リスク評価 (第 12 巻)」o-フェニレンジアミン(2014)
<https://www.env.go.jp/chemi/report/h26-01/pdf/chpt1/1-2-2-09.pdf>
- (経産省 2019) 一般化学物質の製造・輸入数量実績(平成 29 年度) 官報公示整理番号 3-185 (平成 31 年 3 月 28 日)
https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/volume/general/volume_general_h29.pdf
- (厚労省 2010) 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)
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852,000000sjxp.html>
- (産衛 1999) 日本産業衛生学会：許容濃度等の提案理由、産業衛生学雑誌 41 巻 138-139(1999)
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_04_002/OEL_95545.pdf

- (産衛 2012) 日本産業衛生学会：許容濃度等の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号(2012)
http://joh.sanei.or.jp/j/J/54/J54_5.html
- (産衛 2019) 日本産業衛生学会：許容濃度等の勧告、産業衛生学雑誌 61 巻 5 号(2019)
<https://www.sanei.or.jp/images/contents/309/kyoyou.pdf>
- (中災防 1993) 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 年度労働安全衛生に関する調査研究. 2, 185－191.(1993)