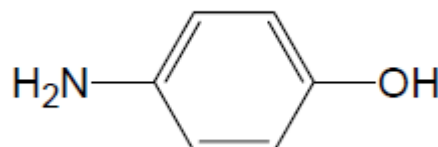


## 初期評価プロファイル (SIAP)

## p-アミノフェノール

物質名 : p-Aminophenol

CAS No. : 123-30-8



## SIARの結論の要旨

## 物理的-化学的性状

p-アミノフェノールは、白または赤みがかった黄色い結晶性個体で、水溶解性が15.7 g/L (20 °C) である。融点および沸点は、それぞれ187.5 °Cおよび284 °C (分解点) である。オクタノール・水分配係数 (Log K<sub>ow</sub>) は、0.04 (pH7.4) である。p-アミノフェノールの推定蒸気圧は0.00436 Pa (25 °C) である。

p-アミノフェノールは水酸基とアミノ基の二つの官能基がある両性の物質である。解離定数 pK<sub>a1</sub> = 5.48、pK<sub>a2</sub> = 10.30は、pH値6 ~9の環境中では、p-アミノフェノールは主に中性種として存在することを示す。

## ヒトの健康

ウサギへの経口投与後に、p-アミノフェノールの100%が吸収される。ウサギでは、この物質は尿中に排泄される。p-アミノフェノールを皮下投与したラットで、アミノフェノール抱合体、およびアセトアミノフェノールとその抱合体が尿中の主要な代謝産物であった。p-アミノフェノールの経皮吸収は、それぞれラットおよびヒトで塗布量の11%と6-8%である。

経口LD<sub>50</sub>値はラットの両性について671 mg/kg bwであった。p-アミノフェノールは、嗜眠、逆毛と唾液腺の浮腫性の腫脹を引き起こした。急性の吸入と経皮の試験について信頼できる情報はない；しかし、二次文献中で吸入LC<sub>50</sub>値は5.91 mg/Lを超えていること、また経皮LD<sub>50</sub>値は5000 mg/kg bwを超えていることが報告されている。

皮膚への刺激性影響は標準的なガイドラインに従って試験された。p-アミノフェノールはウサギの皮膚をわずかに刺激した。それは一匹のウサギで塗布後24時間で無傷および擦過部位の両方で軽い浮腫を誘発し、72時間以内に回復した（一次刺激スコアは8の内の0.2であった）。p-アミノフェノールはウサギの眼をわずかに刺激したが、角膜混濁は引き起こさなかった。ウサギにおいて、すべての傷害は、滴下処置後2日以内に消失した。動物における気道刺激性に関する実験データは利用できなかった。

モルモットのパッチテストで、p-アミノフェノールは皮膚感作性について陽性の結果を示した。各種のヒト皮膚感作性試験は、理容師/床屋においてp-アミノフェノールの陽性の結果を示した。

p-アミノフェノールの反復ばく露毒性は3件の試験で調査された。OECD TG 407に基づいて、ラットの反復ばく露経口毒性試験において、6匹/性/用量に被験物質0、4、20、100、500 mg/kg bw/日 を28日間に渡り胃管強制投与し、14日間を回復期とした。腎臓障害による死亡例が、500 mg/kg bw/日で雄1匹に観察された。貧血様所見が500 mg/kg bw/日で両性に観察された。褐色の尿が100および500 mg/kg bw/日で両性に検出された。髄外造血の増加が雄1匹および雌5匹（雌2匹は回復期群）にあり、雌5匹に脾臓のヘモジデリン色素の増加があった（雌6匹は回復期群）。腎臓の好塩基性尿細管が100 mg/kg bw/日間で雄1匹と雌4匹に、500 mg/kg bw/日で雄4匹（雄3匹は回復期群）と全ての雌に観察された。更に100および500 mg/kg bw/日で雌の絶対的腎臓重量に、500 mg/kg bw/日で両性の相対的腎臓重量に顕著な増加があった。優位な増加が、相対的脾臓重量において500 mg/kg bw/日の雌で、また絶対的およびまたは相対的肝臓重量において500mg/kgbw/日の両性でも観察された。絶対的脳重量が100および500 mg/kg bw/日の回復期群の雌で顕著に増加した。これらの結果から、反復ばく露経口毒性のNOAELは20 mg/kg bw/日と考えられた。

OECD TG 421に従っている、ラットにおける生殖・発生毒性スクリーニング試験で、被験物質を0、20、100、500 mg/kg bw/日、40—60日間に渡り、胃管強制投与（12匹/性/用量）した。500 mg/kg bw/日で雄4匹、雌2匹が死亡した。これらの死亡した動物で、腎尿細管壊死、好塩基性尿細管またはタンパク質キャストなどを含む腎臓の病理学的な変化が観察された。生存動物では、体重増加抑制と摂餌量の減少、および褐色尿が観察された。組織病理学的変化が、腎臓（好塩基性細管、タンパク質円柱、顆粒円柱）および脾臓（赤脾髄におけるヘモジデリン沈着、髄外造血）に両性とも観察された。雄では、組織病理学的変化および睾丸と副睾丸の絶対重量や相対重量の減少のような精巣毒性が、ばく露に関連する影響を示唆した。これらの所見は500 mg/kg bw/日間の雌雄の群で観察され；両性の褐色尿と雌における摂餌量の減少も100 mg/kg bw/日に見いだされた。これらの影響に基づいて、反復ばく露経口毒性のNOAELは20 mg/kg bw/日であると考えられた。

ラットにおける反復ばく露摂餌試験で、用量当り雄40匹、雌45匹のラットに飼料中濃度0、0.07、0.2、0.7%のp-アミノフェノールを最高6ヶ月間（0、47、133、467 mg/kg bw/日に相当）ばく露した。体重増加抑制が両性において467 mg/kg bw/日群で観察された。RBCとヘモグロビンの減少が13週目に467 mg/kg bw/日群の雌に観察された。組織病理学検査で、ネフローゼが47 mg/kg bw/日群の両性に13週目に観察された。これらの結果から、用量47 mg/kg bw/日が両性のLOAELであると考えられた。

OECD TG 471、472に従っている *Salmonella typhimurium* の複数の菌株と *Escherichia coli* を用いたバクテリア復帰突然変異試験では、p-アミノフェノールは代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。OECD TG 473に従っているチャイニーズハムスター肺細胞（CHL/IU）を用いる *in vitro* 染色体異常試験は代謝活性化系の有無にかかわらず陽性であった。OECD TG 474に従っている雄マウスを用いた *in vivo* 小核試験は陽性であった。雄ラットを未処置の雌と交配させた *in vivo* 優性致死突然変異試験は陰性であった。多くの *in vitro*、*in vivo* の報告により、遺伝毒性に関してあいまいな結果があるが、TG 473、TG 474の試験における陽性結果に基づき、p-アミノフェノールは *in vivo*、および *in vitro* において遺伝子毒性（染色体異常誘発性）であると考えられる。

p-アミノフェノールの発がん性に関する信頼のあるデータは無い。

p-アミノフェノールの生殖毒性は、ラットにおける生殖・発生毒性スクリーニング試験（OECD TG 421）で良く研究されている。この試験ではp-アミノフェノール 0、20、100、500 mg/kg bw/日（12匹/性/用量）を、40-60日間に渡り胃管強制投与した。500 mg/kg bw/日で両性に死亡例が認められた（雄4匹、雌2匹）。組織病理学検査は、500 mg/kg/日で精巣中の精母細胞、精子細胞の減少、セルトリ細胞の空胞形成、精母細胞の変性/壊死、および副睾丸内腔中の精子数の減少および生殖細胞の壊死組織片を明らかにした。しかし、これらの変化は、交配インデックス、生殖能インデックスあるいは交尾間隔インデックスに影響を及ぼさないことから明らかなように、雄の生殖行為に影響しなかった。発情の終了、妊娠期間の長期化、出産率の減少、死産仔数の増加、仔の体重の低下、PND4における仔の生存可能性の低下が500 mg/kg bw/日で観察された。500 mg/kg bw/日で発情が止まったことと、妊娠期間が延びたことから、生殖毒性のNOAELは、100 mg/kg bw/日と考えられた。そして、500 mg/kg bw/日でも出産率の減少、死産仔数の増加、仔の体重の低下、PND4における仔の生存可能性の低下に基づき、発生毒性のNOAELは100 mg/kg bw/日と考えられた。しかし、これらの影響は、有意な全身毒性/母獣毒性が観察された高用量で観察された。

ラットにおける摂餌による発生毒性試験で、25匹の雌ラットに餌料中濃度0、0.07、0.2、0.7%のp-アミノフェノールを13週間に渡り与えた（約0、47、133、467 mg/kg bw/日相当）。それから、それらのラットを未処置の雄と交配した。妊娠した雌に、再度p-アミノフェノールが含まれている餌料を妊娠20日まで与え、屠殺した。133、467 mg/kg bw/日の用量群で、妊娠0日の母獣の体重は対照群よりも低かった。妊娠0日～20日まで、467 mg/kg bw/日群で母獣の体重増加は抑制された。用量-相関性の着床後胚損失が133および467 mg/kg bw/日群で母獣毒性を伴って観察された。胎仔に毒性学的に明確な奇形は観察されなかったが、133および467 mg/kg bw/日群で母獣毒性の結果として、多くの変異が増加した（第14痕跡肋骨、第5または第6胸骨分節の未骨化）。第14痕跡肋骨の発生率は背景対照と同じ程度であり、第14肋骨の変異の増加は最高用量群においてのみ有意であった。133 mg/kg bw/日以上群で母獣の体重減少に基づき、母獣毒性のNOAELは47 mg/kg bw/日と考えられたが、生殖機能に関する有害影響は観察されなかった。母獣毒性の二次的影響と考えられる、133および467 mg/kg bw/日における着床後消失に基づき、発生毒性のNOAELは、47 mg/kg bw/日と考えられた。

p-アミノフェノールはヒトの健康に有害性を示すことがある（皮膚刺激性/感作性、反復投与毒性、遺伝毒性）。OECD HPV化学品プログラムが目的とするヒトの健康有害性を特徴付けるために、適切なスクリーニングレベルのデータが利用可能である。

## 環境

大気中で、p-アミノフェノールはヒドロキシラジカルにより分解されると予測される。大気中のヒドロキシラジカルとの反応による間接的光酸化についての推定半減期 0.144日と速度定数  $74.2 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{molecule}\cdot\text{sec}$  がAOPWINにより得られる。

p-アミノフェノールは太陽光に対して不安定であり、太陽光へのばく露により紫色に変わる。p-アミノフェノールは環境中のUVスペクトルの294nm  $\lambda \text{ max}$ での吸収を有し、光による直接光分解が生じることがある。また、p-アミノフェノールは空気存在下で急速な酸化が進むと予期される。p-アミノフェノールは、加水分解性の官能基がないので、加水分解されない。しかし、p-アミノフェノールは水中での酸化プロセスにより水中では安定でないと予期される。アミノフェノールの酸化プロセスは、着色した高分子キノイド構造の

形成に導かれることが知られている。水中半減期は、純水中 100 mg/L (pH 7, 25 °C) で7.67日、および脱塩素水中 1mg/L (pH 7.3-7.6, 24 °C) で7.23時間と報告されている。この後者の値は、最も環境に関連性がある値と思われる。しかし、2つのこれらの半減期の信頼性および関連性について幾分かの不確かさがある。

OECDガイドライン301Cと同等の手法に基づく4週間の培養の後の活性汚泥による試験結果は、BODで6%の分解を示した。培養期間の後には、p-アミノフェノールは検出されず、重合物が検出された。BIOWIN推定は、p-アミノフェノールは易生分解性ではないと予測する。これらの結果によると、p-アミノフェノールは易生分解性ではないと考えられる。

p-アミノフェノールを濃度1.5µg/Lおよび0.15µg/Lで8週間ばく露したところ、コイを用いたOECDガイドライン305Cに基づき実施された試験で、生物濃縮性係数 10-46が得られた。BCFBAFWINで、LogK<sub>ow</sub> 0.04を用いて、生物濃縮性係数 3.2が推定された。これらの結果は、p-アミノフェノールの水生生物における生物濃縮性が低いことを示した。LogK<sub>oc</sub> 1.96は土壌での蓄積性が低いことを示す。

フガシティーレベルⅢによる推定は、p-アミノフェノールは水系に放出されたら、主に水コンパートメントに分布する (99.5%) ことを示す。ヘンリー定数  $2.01 \times 10^{-5}$  Pa.m<sup>3</sup>/mole (25 °C) は、p-アミノフェノールの水表面からの蒸発能が低いと予期されることを示唆している。

以下の急性毒性および慢性毒性試験結果が水生生物種について確定された。1mg/Lで観察された半減期に鑑み、生物種は親化合物と分解生成物の両方にばく露されている可能性がある。

魚類 [ <i>Oryzias latipes</i> ]:	96 時間 LC <sub>50</sub> = 0.93 mg/L (測定値)
無脊椎動物 [ <i>Daphnia magna</i> ]:	48 時間 EC <sub>50</sub> = 0.098 mg/L (測定値)
藻類 [ <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> ]:	72 時間 E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> = 0.15 mg/L (測定値; 生長速度)
	72 時間 E <sub>b</sub> C <sub>50</sub> = 0.11 mg/L (測定値; バイオマス)
魚類 [ <i>Oryzias latipes</i> ]:	41 日間 NOEC = 0.064 mg/L (測定値, 生長)
無脊椎動物 [ <i>Daphnia magna</i> ]:	21 日間 NOEC = 0.055 mg/L (測定値)
藻類 [ <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> ]:	72 時間 NOEC = 0.036 mg/L (測定値; 生長速度)
	72 時間 NOEC = 0.036 mg/L (測定値; バイオマス)

p-アミノフェノールは環境有害性を示す特性を有する (急性水生毒性値は魚、無脊椎動物および藻類に対して1 mg/L未満、慢性水生毒性値は魚、無脊椎動物、藻類に対して0.1 mg/L未満、および易生分解性ではない)。しかしながら、本物質は生物蓄積性は低い。OECD HPV化学品プログラムが目的とする環境への有害性を特徴付けるための適切なスクリーニングレベルのデータが利用可能である。

## ばく露

p-アミノフェノールの日本における製造は2007年に約400トンであった。o-, m-, p-異性体を区別しなければ、アミノフェノールの製造および輸入量は、日本において2004年会計年度に、1000-10000トンであると報告された。米国におけるp-アミノフェノールの製造量は、US-EPAにより提供されるIUR情報によれば、2006年に500000~百万ポンドの範囲内であった。p-アミノフェノールの世界中の製造量は入手できなかった。p-アミノフェノールは硫酸中でニトロベンゼンの電解還元によって製造される、またはp-ニトロフェノール

の鉄くずと塩酸による還元で製造される。

p-アミノフェノールは日本において、硫化染料、ゴム用酸化防止剤、写真の現像液の中間体として使われている。この物質は、医薬品の中間体、木材の色付け、材木のバラ様の部分色付け、および毛皮や羽毛のための染料にも使用される。p-アミノフェノールは酸化ヘアダイで顕色剤として使用される。

p-アミノフェノールは15.7g/L (20°C) の高い水溶解性、0.00436 Pa (25°C) の低い蒸気圧を有しているので、もし、p-アミノフェノールが産業工程で放出されるとすると、水コンパートメントが主要な標的であると考えられる。日本において、製造と加工の工程でどの程度のp-アミノフェノールが放出されるかの詳細な情報は入手できなかった。しかし、工業用アミノフェノールのほとんどの製造は、その後の化学合成の中間体として主に使われるので現場で行われる。p-アミノフェノールは易生分解性ではないので、環境中への放出の可能性はあるかもしれない。

1986年度に日本の環境省によって行われた化学物質の全国的な環境調査は、9箇所の異なる場所における環境表層水中にp-アミノフェノールが検知されなかったことを示した（検出限界 0.8 µg/L）。この調査は、9箇所の異なる場所における底質でもp-アミノフェノールを検知しなかったことを示した（検出限界 0.05 µg/乾質量g）。2004年度に同じ調査が行われ、p-アミノフェノールは、1箇所の環境表層水中で0.02–0.05 µg/Lのレベルで検知された。

ほこりの吸入と皮膚接触による職業ばく露は可能性がある。p-アミノフェノールがヘアダイの成分として使用されることから、直接的な消費者ばく露は生じる。

#### [著作権および免責事項について]

##### [著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

##### [免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。