

## [7] 2,4-ジメチルアニリン

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名： 2,4-ジメチルアニリン

(別の呼称： 2,4-キシリジン)

CAS 番号： 95-68-1

化審法官報公示整理番号： 3-129 (ジアルキル(C=1~5)アニリン)

化管法政令番号：(改正後政令番号\*： 1-214)

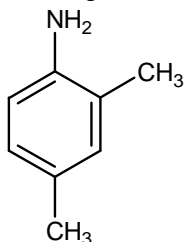
RTECS 番号： ZE8925000

分子式：  $C_8H_{11}N$

分子量： 121.18

換算係数： 1 ppm = 4.96 mg/m<sup>3</sup> (気体、25 )

構造式：



\*注：平成 21 年 10 月 1 日施行の改正政令における番号

#### (2) 物理化学的性状

本物質は液体である<sup>1)</sup>。

融点	-14.3 <sup>2),3)</sup>
沸点	214 (760 mmHg) <sup>2),3)</sup> 、218 <sup>4)</sup>
密度	0.9723 g/cm <sup>3</sup> (20 ) <sup>2)</sup>
蒸気圧	0.133 mmHg (=17.7 Pa) (25 ) <sup>3)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.68 (pH=7.5) <sup>5)</sup>
解離定数 (pKa)	4.89 (25 ) <sup>3)</sup>
水溶性 (水溶解度)	3.7 × 10 <sup>3</sup> mg/L (25 、WSKOWWIN <sup>6)</sup> により計算)

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解
分解率：BOD 0%、TOC 1%、HPLC 0% (試験期間：2 週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L) <sup>7)</sup>
化学分解性
<u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>
反応速度定数：160 × 10 <sup>-12</sup> cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (AOPWIN <sup>8)</sup> により計算)
半減期：0.40 時間 ~ 4.0 時間 (OH ラジカル濃度を 3 × 10 <sup>6</sup> ~ 3 × 10 <sup>5</sup> 分子/cm <sup>3</sup> <sup>9)</sup> と仮定し計算)

**加水分解性**

加水分解性の基を持たない<sup>10)</sup>。

**生物濃縮性（濃縮性が無い又は低いと判断される物質<sup>11)</sup>）**

生物濃縮係数(BCF)：

2.2～4.3（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：1 mg/L）<sup>7)</sup>

<10（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：0.1 mg/L）<sup>7)</sup>

**土壌吸着性**

土壌吸着定数(Koc)：120（PCKOCWIN<sup>12)</sup>により計算）

**(4) 製造輸入量及び用途****生産量・輸入量等**

本物質の平成9年から平成18年における生産量(混合)は250t/年(推定)とされている<sup>13)</sup>。

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」によると、ジアルキル(C=1～5)アニリンとして平成16年度における製造(出荷)及び輸入量は1,000～10,000t/年未満である<sup>14)</sup>。

**用途**

本物質の主な用途は、染料及び顔料中間体とされている<sup>15)</sup>。

**(5) 環境施策上の位置付け**

本物質は化学物質排出把握管理促進法(化管法)の対象物質見直し(平成21年10月1日施行)により、新たに第一種指定化学物質(政令番号:214)に指定されている。また、キシリジン類は水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

## 2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）の対象物質見直し前においては第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity モデル<sup>1)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level Fugacity モデルによる媒体別分配割合（％）

媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度（kg/時間）	1,000	1,000	1,000	1,000（各々）
大気	16.4	0.0	0.0	0.0
水域	13.4	99.1	6.9	14.6
土壌	70.0	0.0	93.0	85.3
底質	0.1	0.9	0.1	0.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	<0.00087	<0.00087	<0.00087	<0.00087	0/1	川崎市	1999	2)
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$								
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$								
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$								
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	0/10	全国	2003	3)
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$								
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	0/30	全国	2003	3)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	0.008	0/10	全国	2003	3)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

## (4) 人に対するばく露量の推定(一日ばく露量の予測最大量)

地下水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った(表 2.3)。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ  $15 \text{ m}^3$ 、 $2 \text{ L}$  及び  $2,000 \text{ g}$  と仮定し、体重を  $50 \text{ kg}$  と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平均	大気 一般環境大気	データは得られなかった(限られた地域で $0.00087 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の報告がある(1999))	データは得られなかった(限られた地域で $0.00026 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告がある)
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	$0.008 \mu\text{g/L}$ 未満程度(2003)	$0.00032 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	$0.008 \mu\text{g/L}$ 未満程度(2003)	$0.00032 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
最大値	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	大気 一般環境大気	データは得られなかった(限られた地域で $0.00087 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の報告がある(1999))	データは得られなかった(限られた地域で $0.00026 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告がある)
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	$0.008 \mu\text{g/L}$ 未満程度(2003)	$0.00032 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
公共用水域・淡水	$0.008 \mu\text{g/L}$ 未満程度(2003)	$0.00032 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度	
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度を設定できるデータは得られなかったが、限られた地域(川崎市)のデータを用いた場合には  $0.00087 \mu\text{g}/\text{m}^3$  未満の報告がある。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水のデータから算定すると  $0.00032 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満程度であった。本物質は、環境媒体から食物経路で摂取されるばく露によるリスクは小さいと考えられる。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 (μg/kg/day)	予測最大ばく露量 (μg/kg/day)
大気	一般環境大気	{ <u>0.00026</u> }	{ <u>0.00026</u> }
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.00032</u>	<u>0.00032</u>
	公共用水域・淡水	( <u>0.00032</u> )	( <u>0.00032</u> )
食物			
土壌			
経口ばく露量合計		<u>0.00032</u>	<u>0.00032</u>
総ばく露量		<u>0.00032</u>	<u>0.00032</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す

2) ( ) 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない

3) { } 内の数字は、限られた地域における調査データから算出したものである

#### (5) 水生生物に対するばく露の推定 (水質に係る予測環境中濃度：PEC)

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度 (PEC) を設定すると、公共用水域の淡水域、海水域とも 0.008 μg/L 未満程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水域	平均	最大値
淡水	0.008 μg/L 未満程度 (2003)	0.008 μg/L 未満程度 (2003)
海水	0.008 μg/L 未満程度 (2003)	0.008 μg/L 未満程度 (2003)

注：淡水は、河川河口域を含む

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

ジメチルアニリン (DMA) については各異性体に十分な知見がなかったことから、下記のように他の異性体の知見と合わせて記載した。

2,4-ジメチルアニリン (2,4-DMA)、2,6-ジメチルアニリン (2,6-DMA) をラットの小腸内に投与した実験では、2,4-DMA は 15.7 分、2,6-DMA は 14.4 分の半減期で消失したことから、共に小腸から速やかに吸収されると考えられた<sup>1)</sup>。また、異性体混合物 (組成不明) を用いた一連の実験 (ウサギ、ネコ) では、経口、吸入、皮膚のいずれの経路からも直ぐに吸収された<sup>2,3)</sup>。

<sup>14</sup>C でラベルした 2,6-DMA (<sup>14</sup>C-2,6-DMA) をラットに単回強制経口投与した結果、放射活性はすぐに吸収されて全身に広く分布し、大部分は尿中に排泄されたが、一部は糞や呼気中にもみられ、24 時間後の組織中残存量はわずかであった。10 日間の経口投与では放射活性の蓄積がみられ、赤血球、肝臓で最も高く、腎臓や鼻腔組織でも高かったが、その後の排泄は単回投与時よりも速かった<sup>4)</sup>。また、マウスに <sup>14</sup>C-2,6-DMA、<sup>14</sup>C-3,5-DMA を静脈内投与した結果、血漿中の放射活性はともに 2 相性を示して消失し、その速度は 2,6-DMA の方が明らかに速かったが、24 時間の尿中排泄は 2,6-DMA で投与量の 25%、3,5-DMA で 45% であった<sup>5)</sup>。

<sup>3</sup>H-2,6-DMA をラットに静脈内投与し、低温ラジオグラフィ法で 30 分後の体内分布を調べた結果、最も高い放射活性 (主に未変化体) は脂肪組織、鼻腺にみられ、次いで腺胃、脳や脊髄にみられた。凍結乾燥切片のオートラジオグラムでは、最も高い放射活性 (主に代謝物) は鼻の嗅粘膜、鼻腺、上部消化管組織、腎臓、胃内容物、小腸、膀胱にみられ、結合組織も高かったが、鼻の呼吸粘膜、気管や気管支の粘膜、血液、肝臓では相対的に低く、脂肪組織、中枢神経系には放射活性はみられなかった。溶媒抽出した凍結乾燥切片では、鼻及び上部消化管の粘膜で放射活性 (主に結合体) が高く、気管や気管支の粘膜、血液、結合組織 (主に皮下)、腺胃の内容物で低く、これら以外の組織には放射活性はみられなかった。同様にして経口投与又は静脈内投与の 1 日後に放射活性の体内分布を調べたところ、鼻粘膜及び上部消化器官粘膜への著明な偏在がみられ、気管や気管支の粘膜、血液、結合組織でも低いレベルでみられたが、他の組織には放射活性はみられなかった<sup>6)</sup>。

2,4-DMA の主要な尿中代謝物はラットで *N*-アセチル-4-アミノ安息香酸、イヌで 6-ヒドロキシ-2,4-ジメチルアニリン、4-アミノ-3-メチル安息香酸であり、その他にも少量だが、ラットで 4-アミノ-3-メチル安息香酸、ラット及びイヌで 4-アミノ-3-メチル安息香酸のグリシン抱合体、*N*,2,4-トリメチルアニリンの排泄もあった<sup>7,8)</sup>。また、代謝活性化系 (S9) 添加の *in vitro* 試験でごく少量の 2,4-ジメチルフェニルヒドロキシルアミン (2,4-DMA の 0.57% 相当、半減期約 20 分) が検出され、これを用いた変異原性試験の結果から、2,4-DMA が変異原性を示す原因物質と考えられた<sup>9)</sup>。

2,5-DMA では、ラットの主要な尿中代謝物は 4-ヒドロキシ-2,5-ジメチルアニリンであり、その他にも少量だが、4-メチル-2-アミノ安息香酸、4-メチル-3-アミノ安息香酸の排泄もあった<sup>10)</sup>。

2,6-DMA の主要な尿中代謝物はラット及びイヌで 4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルアニリンであり、2-アミノ-3-メチル安息香酸もイヌでは主要な代謝物であったが、ラットでは少量であった。こ

これらの他にも少量だが、ラット及びイヌで *N*,2,6-トリメチルアニリン、イヌで 2-アミノ-3-メチル安息香酸のグリシン抱合体、2,6-ジメチルニトロソベンゼンの排泄がみられた<sup>7,8)</sup>。

3,4-DMA では、ラットの主要な尿中代謝物は *N*-アセチル-4-アミノ-2-メチル安息香酸、2-アミノ-4,5-ジメチルフェニルサルフェート、4-アミノ-2-メチル安息香酸のグルクロン酸抱合体であり、この他にも少量の 3,4-ジメチルスルファミン酸、3,4-ジメチルアセトアニリドであった<sup>11)</sup>。

2,4-, 2,5-, 2,6-DMA を 4 週間投与したラットの肝臓では、グルクロニルトランスフェラーゼ量の増加は全群の雌雄でみられたが、ミクロソーム蛋白量の増加は 2,6-DMA 群の雌雄、チトクローム P-450 及びアニリン水酸化酵素活性の増加は 2,6-DMA 群の雄でみられなかった<sup>12)</sup>。また、ヒトの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験から、2,6-DMA は CYP2E1 又は CYP2A6 を介して 4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルアニリンへと代謝され、さらに非酵素的な酸化を受けて強い求電子体の 3,5-ジメチル-4-イミノキノンを生成する経路、CYP2A6 を介して 2,6-ジメチルフェニルヒドロキシルアミンへと代謝され、さらにアミノ基が抱合を受けて反応性エステルを生成した後に分解して反応性の高いナイトレニウムイオンとなり、4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルアニリンへと代謝される経路が 2,6-DMA の活性化経路として推定されている<sup>6,13)</sup>。

ラットに 2,4-, 2,5-, 2,6-DMA 約 80 mg/kg を静脈内投与してメトヘモグロビン (MetHb) 濃度を調べた結果、2,4-DMA では 1 時間後、2,5-及び 2,6-DMA では 3 時間後に MetHb 濃度のピークがみられたが、MetHb 濃度は 2~4% の範囲内にあり、2,4-DMA > 2,5-DMA > 2,6-DMA の関係にあった<sup>14)</sup>。また、6 種類の異性体溶液 (121 mg/L) 中でラットの赤血球を 1 時間培養したところ、2,3-及び 2,6-DMA で MetHb 濃度の有意な増加がみられたが、2.6% を超えなかった。しかし、582 mg/kg の各異性体をラットに単回強制経口投与した試験では、1 時間後から 3,5-DMA で MetHb 濃度は有意に増加して 4 時間後にピーク (31.3%) となったが、他の異性体では MetHb 濃度の有意な増加はみられず、このうち最も高かった 2,6-DMA のピークでも 2.7% であった<sup>15)</sup>。

ヒトやラットのヘモグロビン (Hb)<sup>16-20)</sup>、DNA<sup>5,6,21,22,23)</sup> やタンパク<sup>6)</sup> との付加体が認められており、ラットでの Hb との結合性は 3,5-DMA がアニリンと同程度で、他の異性体では相対的に低かったが<sup>18)</sup>、ヒト (非喫煙者) では 3,5-DMA は約 20 倍、2,6-DMA は約 5 倍、他の異性体よりも Hb 付加体が多かった<sup>17)</sup>。また、膀胱がん患者を対象とした症例 - 対照研究では、3,5-DMA を除いて喫煙者の症例群と対照群で Hb 付加体に有意な差はなかったが、非喫煙者では症例群の 2,3-DMA、2,4-DMA、2,6-DMA、3,5-DMA の Hb 付加体は対照群よりも有意に多く、ステップワイズ回帰分析の結果から、2,6-DMA 及び 3,5-DMA は膀胱がんリスクの独立予測因子の一つとして考えられた<sup>20)</sup>。<sup>3</sup>H-2,6-DMA を用いたラット組織の *in vitro* 試験では、DNA 及びタンパクとの結合性はともに鼻の嗅粘膜で最も高く、DNA との結合性は嗅粘膜 > 鼻の呼吸粘膜 > 食道粘膜 > 頬粘膜 > 舌粘膜 > 前胃粘膜 > 肝臓の順、タンパクとの結合性は嗅粘膜 > 頬粘膜 > 呼吸粘膜 > 肝臓 > 舌粘膜 > 食道粘膜 > 前胃粘膜の順であった<sup>6)</sup>。<sup>14</sup>C-2,6-DMA、<sup>14</sup>C-3,5-DMA を静脈内投与したマウスの膀胱及び肝臓では、いずれも 2、4、8、16、24 時間後の全数から DNA 付加体が検出され、その量は 3,5-DMA > 2,6-DMA の関係にあったが、結腸や腎臓、肺、脾臓での DNA 付加体の検出頻度は低く、膀胱での DNA 付加体の半減期は 2,6-DMA で 8 時間、3,5-DMA で 15 時間、肝臓ではそれぞれ 10、21 時間であった<sup>5)</sup>。

これらの異性体はタバコの煙に含まれることから、喫煙はばく露源の一つであるが<sup>24,25)</sup>、Hb 付加体は 2,4-DMA のみが喫煙者で有意に高く、2,6-DMA 及び 3,5-DMA は非喫煙者の方が高く、その他は同程度であったため、喫煙以外に主要なばく露源があると考えられている<sup>17)</sup>。また、

2,6-DMA 骨格を持つ局所麻酔薬のリドカイン<sup>19, 26, 27, 28)</sup> やエチドカイン<sup>29)</sup>、動物用の鎮静・鎮痛薬のキシラジン<sup>30)</sup> の代謝物として 2,6-DMA やその Hb 付加体が検出されている。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

### 急性毒性

表 3.1 急性毒性<sup>31)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	467 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	250
マウス	吸入	LC <sub>50</sub>	149 ppm[739 mg/m <sup>3</sup> ] (7hr)

注：( ) 内の時間はばく露時間を示す。

本物質は眼を刺激し、皮膚も軽度に刺激する。高濃度にばく露すると、意識低下を起こし、MetHb を生成することがある。吸入すると眩暈や嗜眠、頭痛、吐き気を生じ、経口摂取すると唇や爪、皮膚のチアノ - ゼ、眩暈、嗜眠、頭痛、吐き気、意識喪失、皮膚に付くと発赤、眼に入ると発赤、痛みを生じる<sup>32)</sup>。

### 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雄 30 匹を 1 群とし、0、117 mg/kg/day を 20 日間強制経口投与した結果、投与群では 5 日後には体重増加の有意な抑制、10 日後には肝臓及び腎臓重量の有意な増加がみられるようになった。また、投与群では 5 日後の肝臓で混濁腫脹及び壊死、細葉周囲結合組織の増殖及び壊死、20 日後の肝臓で小葉周囲の空胞化変性の発生率に有意な増加を認め、胆管の増生などもみられたが、その他の組織に影響はなかった<sup>33)</sup>。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、400 mg/kg/day を 1 週間、その後 500 mg/kg/day に増量して 3 週間強制経口投与した結果、投与群の雄で体重増加の有意な抑制、雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。雌雄の肝臓で肝細胞の肥大がみられ、特に雌の門脈周囲及び小葉中心領域では有意な発生率であった。また、投与群の雌雄の肝臓で肝細胞の壊死、滑面小胞体の増生、空胞化、細絨毛の消失や壊死に関連した毛細胆管の拡張、クッパー細胞の着色、グリコ - ゲンの減少などがみられ、雄のグルコース-6-ホスファターゼ活性は有意に低かった<sup>12)</sup>。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、20、100、500 mg/kg/day (2 週後から 500 mg/kg/day を 700 mg/kg/day に増量) を 4 週間強制経口投与した結果、500 700 mg/kg/day 群の 6 匹が 6~25 日目に死亡し、同群の雌雄で体重増加の抑制、Hb 濃度及びヘマトクリット値の減少を認めた。また、20 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量に著明な増加を認め、500 700 mg/kg/day 群では全数の肝臓で肝細胞の壊死や空胞化がみられ、軽度の胆管増生も同群でみられた<sup>34)</sup>。この結果から、LOAEL を 20 mg/kg/day とする。

エ) Osborne-Mendel ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.0375、0.075、0.25、0.5、1% の濃度で 6 ヶ月間混餌投与した結果、0.25% 以上の群で体重増加の有意な抑制、0.0375% 以上の群で用量に依存した標的赤血球性貧血の発生率増加がみられ、0.0375% 以上の群で肝臓及び腎臓相対重量、0.5% 以上の群で脾臓相対重量の有意な増加を認めた。主に 1% 群の肝臓で胆



管線維症、胆管増生、肝細胞の壊死や過形成、腎臓で限局性の尿細管萎縮や間質の線維化、慢性炎症、浮腫、円柱の生成、乳頭の壊死などがみられ、前胃には軽度の角質増殖が0.0375%以上の群でみられた<sup>10)</sup>。この結果から、LOAELを0.0375% (約19 mg/kg/day)とする。

オ) ビーグル犬雌雄各1匹を1群とし、0、2、10、50 mg/kg/dayをカプセルに入れて4週間経口投与した結果、10、50 mg/kg/day群では投与の0.5~4時間後に嘔吐がみられ、その頻度は50 mg/kg/day群で高かった。また、50 mg/kg/day群の一般状態は不良で、体重減少がみられた。50 mg/kg/day群の肝臓は青白くて軽度に腫脹し、肝臓の排泄能力を調べるプロムスルファレイン試験ではプロムスルファレインの滞留率の増加を認め、軽度の脂肪変性もみられた<sup>34)</sup>。この結果から、NOAELを2 mg/kg/dayとする。

カ) Wistar ラット雌雄各5匹を1群とし、0、30、100、300 mg/m<sup>3</sup>を28日間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、100 mg/m<sup>3</sup>以上の群で明らかな刺激作用(閉眼や鼻を拭う動作、呼吸数の低下)と摂餌量の低下を伴う用量に依存した体重増加の抑制を認め、さらに300 mg/m<sup>3</sup>群では飲水量が増加し、ばく露後には嗜眠が毎回みられたが、30 mg/m<sup>3</sup>群では閉眼とごく軽微な体重増加の抑制が雄にみられたただけであった。100 mg/m<sup>3</sup>以上の群で血小板の有意な増加を認めたが、骨髄の塗抹標本に異常はみられなかった。30 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雄及び300 mg/m<sup>3</sup>群の雌でGPTの有意な上昇、300 mg/m<sup>3</sup>群の雌雄でGGT及びビリルビンの有意な増加を認め、コレステロール及びカルシウムも30 mg/m<sup>3</sup>以上の群で増加がみられた。雌雄の肝臓重量は100 mg/m<sup>3</sup>以上の群で有意に増加し、300 mg/m<sup>3</sup>群の雌では腎臓重量も軽度に増加した。100 mg/m<sup>3</sup>以上の群の肝細胞で軽度のび慢性腫脹、300 mg/m<sup>3</sup>群で肝細胞の壊死、脾臓で軽度の髄外造血亢進がみられたが、30 mg/m<sup>3</sup>群の組織に影響はなかった<sup>35,36)</sup>。著者は30 mg/m<sup>3</sup>群での影響はごく軽微なもので、毒性学的な意義は疑わしいことから、NOELは30 mg/m<sup>3</sup>(暴露状況で補正:5.4 mg/m<sup>3</sup>)としているが、ここではこれをNOAELとする。

#### 生殖・発生毒性

ア) Osborne-Mendel ラット雌雄各10匹を1群とし、0、0.0375、0.075、0.25、0.5、1%の濃度で6ヶ月間混餌投与した結果、0.25%以上の群で精巣相対重量の有意な増加を認めた。しかし、一部のラットを用いて投与期間内(13週間後)に実施した精巣の組織検査では異常はみられなかった<sup>10)</sup>。

#### ヒトへの影響

ア) 臭気から、8 ppm(40 mg/m<sup>3</sup>)の異性体混合物は気付くが、2 ppm(10 mg/m<sup>3</sup>)では定かでない<sup>3)</sup>。なお、異性体混合物の臭気閾値として0.024 mg/m<sup>3</sup>とした値が報告されている<sup>37)</sup>。

イ) ジメチルアニリン異性体混合物(混合比不明)の気体に対する職業ばく露の経験では、40 ppm(200 mg/m<sup>3</sup>)に60分間ばく露されると重度の中毒症状を引き起こし、10 ppm(50 mg/m<sup>3</sup>)でもばく露が長引けば疾病症状の原因となる。5 ppm(25 mg/m<sup>3</sup>)以上の濃度は労働環境として十分な条件ではない<sup>38)</sup>。

## (3) 発がん性

## 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1987)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない
EU	EU	-
USA	EPA	-
	ACGIH (1996)	A3 動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質 (異性体混合物として)
	NTP	-
日本	日本産業衛生学会	-
ドイツ	DFG (1998)	2 動物の発がん性物質であり、ヒトの発がん性物質でもあると考えられる

## 発がん性の知見

## 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) を添加したネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発したとした結果が多かったが<sup>39-44)</sup>、S9 添加でも誘発しなかったとした結果もあった<sup>40, 44, 45)</sup>。また、ネズミチフス菌 (TA100) での遺伝子突然変異の誘発は S9 とともにリトコール酸 (胆汁酸の一つ) を添加することで阻害された<sup>46)</sup>。S9 無添加の枯草菌で DNA 傷害<sup>42)</sup>、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で染色体異常<sup>47)</sup> を誘発しなかったが、S9 添加の CHO 細胞では染色体異常<sup>47)</sup> を誘発し、ラットの初代肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発したが<sup>48, 49)</sup>、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で DNA 傷害を誘発しなかった<sup>40)</sup>。

*in vivo* 試験系では、経口投与したマウスの精巣で DNA 合成阻害の誘発がみられた<sup>50)</sup>。

## 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雄 25 匹、HaM/ICR マウス雌雄各 25 匹を 1 群とし、ラットには本物質の塩酸塩を 0、0.2、0.4% の濃度で 3 ヶ月間混餌投与した後に 0、0.025、0.05% に減量して 2 ヶ月間混餌投与し、さらに 0、0.05、0.1% に増量して 13 ヶ月間混餌投与した後に 6 ヶ月間飼育した。マウスは 0、0.0125、0.025% の濃度で 18 ヶ月間混餌投与した後に 3 ヶ月間飼育した。その結果、雄のラット及びマウスでは投与に関連した腫瘍の発生はなかった。雌のマウスでは肺腫瘍が対照群の 5/22 匹 (pooled control で 32/102 匹)、0.0125% 群の 5/18 匹、0.025% 群の 11/19 匹に、肝腫瘍がそれぞれ 0/13 匹 (1/102 匹)、5/16 匹、2/20 匹にみられ、0.025% 群の肺腫瘍、0.0125% 群の肝腫瘍の発生率は有意に高かった<sup>51)</sup>。

Sprague-Dawley ラット雄 50 匹を 1 群として 2 年間混餌投与した結果、投与群の 39% に皮

下の線維腫及び線維肉腫が発生（対照群は 16%）し、肝癌の発生もみられたとした概要報告があったが<sup>52)</sup>、その後の論文報告はなく、詳細は不明であった。

#### ヒトに関する発がん性の知見

カリフォルニア州で 1987 年 1 月から 1996 年 4 月 30 日までの間に膀胱がんと診断された患者 298 人、対照群 308 人を対象にして実施した症例 - 対照研究では、本物質の Hb 付加体は患者群で有意に多かった。また、喫煙状況でさらに群分けを行って比較したところ、採血時に非喫煙者であった患者群でも Hb 付加体が有意に多かったが、完全な非喫煙者、採血時の喫煙者では Hb 付加体に有意差はみられなかった。次段階の検討として、年齢、性、過去 2 ヶ月の平均喫煙本数、教育レベル及び 4-アミノピフェニルの Hb 付加体を共変量としてステップワイズ回帰分析を実施した結果、本物質は膀胱がんリスクの独立予測因子とは考えられなかった<sup>20)</sup>。

#### (4) 健康リスクの評価

##### 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性に関する知見が得られているが、生殖・発生毒性については十分な知見が得られていない。また、発がん性についても十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性ウ)のラットの試験から得られた LOAEL 20 mg/kg/day（肝臓重量の増加）を LOAEL であることから 10 で除し、さらに試験期間が短いことから 10 で除した 0.2 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、中・長期毒性カ)のラットの試験から得られた NOAEL 30 mg/m<sup>3</sup>（肝臓重量の増加、肝細胞のび慢性腫脹）をばく露状況で補正して 5.4 mg/m<sup>3</sup> とし、試験期間が短いことから 10 で除した 0.54 mg/m<sup>3</sup> が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

##### 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク（MOE の算定）

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	-	-	0.2 mg/kg/day	ラット	-
	地下水	0.00032 µg/kg/day 未満程度	0.00032 µg/kg/day 未満程度			63,000 超

経口ばく露については、地下水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに 0.00032 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.2 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 63,000 超となる。環境媒体から食物経由で摂取されるばく露によるリスクは小

さいと推定されることから、そのばく露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

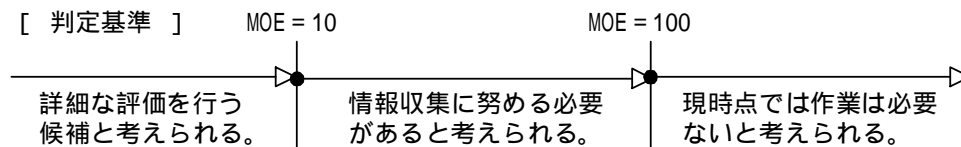
ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	(0.00087 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満)	(0.00087 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満)	0.54 $\text{mg}/\text{m}^3$	ラット	(62,000 超)
	室内空気	-	-			-

注：( )内の数値は、全国レベルのデータでないものを用いた場合を示す。

吸入ばく露については、全国レベルのデータが得られず、健康リスクの判定はできなかった。

なお、局所地域のデータとして報告のあった一般環境大気中の濃度についてみると、予測最大値は0.00087  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  未満であり、参考としてこれと無毒性量等 0.54  $\text{mg}/\text{m}^3$  から、動物実験結果より設定された知見であるために10で除して算出したMOEは62,000超となる。

本物質の大気中での半減期は0.4～4.0時間であり、大気中に排出された場合でもほとんどが大気以外の媒体に分配されると予測されていることなどから、一般環境大気からの吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。



## 4 . 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群(藻類、甲殻類、魚類及びその他)ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント / 影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類			5,000	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	緑藻類	TT GRO	7	C	C	1)-5303
甲殻類			<u>9,900</u>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-846
			16,000 ~ 650,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1	C	C	1)-707
			25,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	1	B	B	1)-5718
魚類			-	-	-	-	-	-	-	-
その他			9,800	<i>Entosiphon sulcatum</i>	エントシフォン属	TT POP	3	B	C	1)-5303

毒性値(太字): PNEC 導出の際に参照した知見として本文中で言及したもの

毒性値(太字下線): PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A: 試験は信頼できる、B: 試験は条件付きで信頼できる、C: 試験の信頼性は低い、D: 信頼性の判定不可  
E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

A: 毒性値は採用できる、B: 毒性値は条件付きで採用できる、C: 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、

TT (Toxicity Threshold): 増殖阻害閾値

影響内容

GRO (Growth): 生長、IMM (Immobilization): 遊泳阻害、MOR (Mortality): 死亡、

POP (Population Changes): 個体群の変化

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度(PNEC)導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

## 1) 甲殻類

Kühn ら<sup>1)-846</sup> はドイツ連邦規格(DIN38412, Part , 1982)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を行った。試験は止水式で行われ、試験濃度区は毒性を示さない最高濃度(EC<sub>0</sub>)と全個体に影響を及ぼす最低濃度(EC<sub>100</sub>)の間に3~4濃度区(公比2)、半数影響濃度(EC<sub>50</sub>)の上下に1濃度区以上(公比2)が設定された。48時間半数影響濃度(EC<sub>50</sub>)は9,900 μg/Lであった。

## (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

甲殻類 *Daphnia magna* 遊泳阻害； 48 時間 EC<sub>50</sub> 9,900 µg/L

アセスメント係数：1,000 [ 1 生物群 ( 甲殻類 ) の信頼できる知見が得られたため ]

得られた毒性値 ( 甲殻類の 9,900µg/L ) をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 9.9 µg/L が得られた。

慢性毒性については信頼できる知見が得られなかったため、本物質の PNEC としては甲殻類の急性毒性値から得られた 9.9 µg/L を採用する。

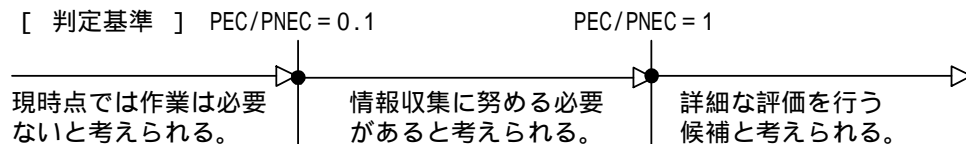
## (3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.008 µg/L未満程度 (2003)	0.008 µg/L未満程度 (2003)	9.9 µg/L	<0.0008
公共用水域・海水	0.008 µg/L未満程度 (2003)	0.008 µg/L未満程度 (2003)		<0.0008

注：1) 水質中濃度の ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域、海水域ともに 0.008 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も平均濃度と同様であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は淡水域、海水域ともに 0.0008 未満となるため、現時点では作業の必要はないと考えられる。

## 5 . 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 大木道則ら(1989)：化学大辞典 東京化学同人：531-532.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86<sup>th</sup> Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 125.
- 4) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4<sup>th</sup> Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 5) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 45.
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.41.
- 7) (独)製品評価技術基盤機構：既存化学物質安全性点検データ,  
([http://www.safe.nite.go.jp/japan/kizon/KIZON\\_start\\_hazkizon.html](http://www.safe.nite.go.jp/japan/kizon/KIZON_start_hazkizon.html), 2007.2.19 現在).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) Lyman, W.J., Reehl, W.F., and Rosenblatt, D.H. (1990): Handbook of chemical property estimation methods: environmental behavior of organic compounds. American Chemical Society, Washington, D.C., USA. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2007.2.5 現在)].
- 11) 通産省公報(1978.12.12).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66.
- 13) 化学工業日報社(1999)：13599 の化学商品; 化学工業日報社(2000)：13700 の化学商品; 化学工業日報社(2001)：13901 の化学商品; 化学工業日報社(2002)：14102 の化学商品; 化学工業日報社(2003)：14303 の化学商品; 化学工業日報社(2004)：14504 の化学商品; 化学工業日報社(2005)：14705 の化学商品; 化学工業日報社(2006)：14906 の化学商品; 化学工業日報社(2007)：15107 の化学商品; 化学工業日報社(2008)：15308 の化学商品.
- 14) 経済産業省 (2007)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 16 年度実績)の確報値 ,([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/jittaihou/kakuhou18.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaihou/kakuhou18.html), 2007.4.6 現在).
- 15) 化学工業日報社(2008)：15308 の化学商品.

## (2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.20.

- 2) 菊地美加、浦木陽子、古塩英世、小塚義昭 (2001) : 川崎市における大気中化学物質環境汚染実態調査(1994年度～2000年度) . 川崎市公害研究所年報. 28:43-46.
- 3) 環境省水環境部企画課(2005) : 平成 15 年度要調査項目測定結果.

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Plá-Delfina, J.M., A. del Poso, A. Martín and J.L. Alvarez (1972): Absorption, distribution and elimination of aromatic amines: application of these pharmacokinetic parameters to chronic toxicity studies (Spanish). *Cienc. Ind. Farm.* 4: 47-53.
- 2) Treon, J.F. and W.B. Deichmann (1949): The comparative toxicity of xylidine and monomethyl-aniline when administered orally or intravenously to animals or applied upon their skin. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31: 1-20.
- 3) Treon, J.F., H.E. Sigmon, H. Wright, F.F. Heyroth and K.V. Kitzmiller (1950): The toxic properties of xylidine and monomethylaniline; II The comparative toxicity of xylidine ( $C_6H_5[CH_3]_2NH_2$ ) and monomethylaniline ( $C_6H_5N[H]CH_3$ ) inhaled as vapor in air by animals. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 1: 506-524.
- 4) Ethyl Corporation (1982): Unpublished Laboratory Report. Cited in: NTP (1990): Toxicology and carcinogenesis studies of 2,6-xylidine (2,6-dimethylaniline) (CAS No. 87-62-7) in Charles River CD rats (feed studies). TR-278.
- 5) Skipper, P.L., L.J. Trudel, T.W. Kensler, J.D. Groopman, P.A. Egner, R.G. Liberman, G.N. Wogan and S.R. Tannenbaum (2006): DNA adduct formation by 2,6-dimethyl-, 3,5-dimethyl-, and 3-ethylaniline *in vivo* in mice. *Chem. Res. Toxicol.* 19: 1086-1090.
- 6) Tydén, E., H. Tjälve and P. Larsson (2004): Metabolic activation of 2,6-xylidine in the nasal olfactory mucosa and the mucosa of the upper alimentary and respiratory tracts in rats. *Toxicol. Sci.* 81: 263-272.
- 7) Lindstrom, H.V. (1961): The metabolism of FD&C Red No. 1. I. The fate of 2,4-*meta*-xylidine in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 132: 306-310.
- 8) Short, C.R., M.L. Hardy and S.A. Barker (1989): The *in vivo* oxidative metabolism of 2,4- and 2,6-dimethylaniline in the dog and rat. *Toxicology.* 57: 45-58.
- 9) Nohmi, T., R. Miyata, K. Yoshikawa, M. Nakadate and M. Ishidate, Jr. (1983): Metabolic activation of 2,4-xylidine and its mutagenic metabolite. *Biochem. Pharmacol.* 32: 735-738.
- 10) Lindstrom, H.V., W.H. Hansen, A.A. Nelson and O.G. Fitzhugh (1963): The metabolism of FD&C RED No. 1. II. The fate of 2,5-*para*-xylidine and 2,6-*meta*-xylidine in rats and observations on the toxicity of xylidine isomers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 142: 257-264.
- 11) Boyland, E. and P. Sims (1959): The biochemistry of aromatic amines. 6. The metabolism of 3:4-dimethylaniline in rats. *Biochem. J.* 73: 377-380.
- 12) Magnusson, G., S.K. Majeed, W.H. Down, R.M. Sacharin and W. Jorgeson (1979): Hepatic effects of xylidine isomers in rats. *Toxicology.* 12: 63-74.



- 13) Gan, J., P.L. Skipper and S.R. Tannenbaum (2001): Oxidation of 2,6-dimethylaniline by recombinant human cytochrome P450s and human liver microsomes. *Chem. Res. Toxicol.* 14: 672-677.
- 14) Lindstrom, H.V., W.C. Bowie, W.C. Wallace, A.A. Nelson and O.G. Fitzhugh (1969): The toxicity and metabolism of mesidine and pseudocumidine in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 167: 223-234.
- 15) Cauchon, D. and K. Krishnan (1997): *In vitro* and *in vivo* evaluations of the methaemoglobinaemic potential of xylidine isomers in the rat. *J. Appl. Toxicol.* 17: 397-404.
- 16) Birner, G. and H.G. Neumann (1988): Biomonitoring of aromatic amines II: Hemoglobin binding of some monocyclic aromatic amines. *Arch. Toxicol.* 62: 110-115.
- 17) Bryant, M.S., P. Vineis, P.L. Skipper and S.R. Tannenbaum (1988): Hemoglobin adducts of aromatic amines: associations with smoking status and type of tobacco. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85: 9788-9791.
- 18) Sabbioni, G. (1993): Hemoglobin binding of aromatic amines: molecular dosimetry and quantitative structure-activity relationships for *N*-oxidation. *Environ. Health Perspect.* 99: 213-216.
- 19) Bryant, M.S., H.F. Simmons, R.E. Harrell and J.A. Hinson (1994): 2,6-Dimethylaniline--hemoglobin adducts from lidocaine in humans. *Carcinogenesis.* 15: 2287-2290.
- 20) Gan, J., P.L. Skipper, M. Gago-Dominguez, K. Arakawa, R.K. Ross, M.C. Yu and S.R. Tannenbaum (2004): Alkylaniline-hemoglobin adducts and risk of non-smoking-related bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 96: 1425-1431.
- 21) Short, C.R., M. Joseph and M.L. Hardy (1989): Covalent binding of [<sup>14</sup>C]-2,6-dimethylaniline to DNA of rat liver and ethmoid turbinate. *J. Toxicol. Environ. Health.* 27: 85-94.
- 22) Gonçalves, L.L., F.A. Beland and M.M. Marques (2001): Synthesis, characterization, and comparative <sup>32</sup>P-postlabeling efficiencies of 2,6-dimethylaniline-DNA adducts. *Chem. Res. Toxicol.* 14: 165-174.
- 23) Duan, J.D., A.M. Jeffrey and G.M. Williams (2008): Assessment of the medicines lidocaine, prilocaine and their metabolites, 2,6-dimethylaniline and 2-methylaniline, for DNA adduct formation in rat tissues. *Drug. Metab. Dispos.* 36: 1470-1475.
- 24) Irvine, W.J. and M.J. Saxby (1969): Steam volatile amines of Latakia tobacco leaf. *Phytochem.* 8: 473-476.
- 25) Patrianakos, C. and D. Hoffmann (1979): Chemical studies on tobacco smoke LXIV. On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *J. Anal. Toxicol.* 3: 150-154.
- 26) Keenaghan, J.B. and R.N. Boyes (1972): The tissue distribution, metabolism and excretion of lidocaine in rats, guinea pigs, dogs and man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 180: 454-463.
- 27) Puente, N.W. and P.D. Josephy (2001): Analysis of the lidocaine metabolite 2,6-dimethylaniline in bovine and human milk. *J. Anal. Toxicol.* 25: 711-715.
- 28) Parker, R.J., J.M. Collins and J.M. Strong (1996): Identification of 2,6-xylidine as a major lidocaine metabolite in human liver slices. *Drug Metab. Dispos.* 24: 1167-1173.

- 29) Thomas, J., D. Morgan and J. Vine (1976): Metabolism of etidocaine in man. *Xenobiotica*. 6: 39-48.
- 30) Pütter, J. and G. Sagner (1973): Chemical studies to detect residues of xylazine hydrochloride. *Vet. Med. Rev.* 2: 145-159.
- 31) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 32) IPCS (2007): International Chemical Safety Cards. 1562. 2,4-xylidine.
- 33) Short, C.R., C. King, P.W. Sistrunk and K.M. Kerr (1983): Subacute toxicity of several ring-substituted dialkylanilines in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3: 285-292.
- 34) Magnusson, G., N.O. Bodin and E. Hansson (1971): Hepatic changes in dogs and rats induced by xylidine isomers. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A.* 79: 639-648.
- 35) Huntingdon Research Centre, Ltd., England (1990): 2,4-xylidine, 28-day inhalation toxicity study in the rat. Unpublished report No. BGH 6/881372. Cited in: BG Chemie (1993): Evaluations. No. 8.
- 36) Huntingdon Research Centre, Ltd. (1991): 2,4-xylidine, 28-day inhalation toxicity study in the rat. Unpublished report No. BGH 6/881372, amendment No. 1. Cited in: BG Chemie (1993): Evaluations. No. 8.
- 37) Ruth, J.H. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47: A142-A151.
- 38) Goldblatt, M.W. (1955): Research in industrial health in the chemical industry. *Br. J. Ind. Med.* 12: 1-20.
- 39) Hartman, C.P., A.W. Andrews and K.T. Chung (1979): Production of a mutagen from ponceau 3R by a human intestinal anaerobe. *Infect. Immun.* 23: 686-689.
- 40) Zimmer, D., J. Mazurek, G. Petzold and B.K. Bhuyan (1980): Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. *Mutat. Res.* 77: 317-326.
- 41) Chung, K.T., G.E. Fulk and A.W. Andrews (1981): Mutagenicity testing of some commonly used dyes. *Appl. Environ. Microbiol.* 42: 641-648.
- 42) Nohmi, T., K. Yoshikawa, M. Nakadate, R. Miyata and M. Ishidate, Jr. (1984): Mutations in *Salmonella typhimurium* and inactivation of *Bacillus subtilis* transforming DNA induced by phenylhydroxylamine derivatives. *Mutat. Res.* 136: 159-168.
- 43) Kimmel, E.C., J.E. Casida and L.O. Ruzo (1986): Formamidin insecticides and chloroacetanilide herbicides: disubstituted anilines and nitrosobenzenes as mammalian metabolites and bacterial mutagens. *J. Agric. Food Chem.* 34: 157-161.
- 44) Zeiger, E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor and K. Mortelmans (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 11(Suppl. 12): 1-158.
- 45) Epler, J.L., T.K. Rao and M.R. Guerin (1979): Evaluation of feasibility of mutagenic testing of shale oil products and effluents. *Environ. Health Perspect.* 30: 179-184.
- 46) Kawalek, J.C., R.K. Hallmark and A.W. Andrews (1983): Effect of lithocholic acid on the mutagenicity of some substituted aromatic amines. *J. Natl. Cancer Inst.* 71: 293-298.

- 47) Cytotest Cell Research GmbH & Co. KG (1991): Chromosome aberration assay in Chinese hamster ovary (CHO) cells *in vitro* with 2,4-xylydine (2,4-xylydine asymmetrisch rein A). Unpublished report, CCR project 222906. Cited in: BG Chemie (1993): Evaluations. No. 8.
- 48) Yoshimi, N., S. Sugie, H. Iwata, K. Niwa, H. Mori, C. Hashida and H. Shimizu (1988): The genotoxicity of a variety of aniline derivatives in a DNA repair test with primary cultured rat hepatocytes. *Mutat. Res.* 206: 183-191.
- 49) Williams, G.W., H. Mori and C.A. McQueen (1989): Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat. Res.* 221: 263-286.
- 50) Seiler, J.P. (1977): Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat. Res.* 46: 305-310.
- 51) Weisburger, E.K., A.B. Russfield, F. Homburger, J.H. Weisburger, E. Boger, C.G. Van Dongen and K.C. Chu (1978): Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2: 325-356.
- 52) Russfield, A.B., E. Boger, F. Homburger, E.K. Weisburger and J.H. Weisburger (1973): Effect of structure of 7 methyl anilines on toxicity and on incidence of subcutaneous and liver tumors in Charles River rats. *Fed. Proc.* 32: 833.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) U.S.EPA 「AQUIRE」

- 707 : Bringmann, G., and R. Kühn (1982): Results of Toxic Action of Water Pollutants on *Daphnia magna* Straus Tested by an Improved Standardized Procedure. *Z.Wasser-Abwasser-Forsch.* 15(1):1-6.
- 846 : Kühn, R., M. Pattard, K.D. Pernak, and A. Winter (1989): Results of the Harmful Effects of Selected Water Pollutants (Anilines, Phenols, Aliphatic Compounds) to *Daphnia magna*. *Water Res.* 23(4):495-499.
- 5303 : Bringmann, G., and R. Kühn (1980): Comparison of the Toxicity Thresholds of Water Pollutants to Bacteria, Algae, and Protozoa in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.* 14(3):231-241.
- 5718 : Bringmann, G., and R. Kühn (1977): The Effects of Water Pollutants on *Daphnia magna* (Befunde der Schädigung Wassergefährdender Stoffe Gegen *Daphnia magna*). *Z.Wasser-Abwasser-Forsch.* 10(5):161-166.