

[11] 3,5-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： 3,5-ジメチルアニリン

(別の呼称：3,5-キシリジン)

CAS 番号： 108-69-0

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：

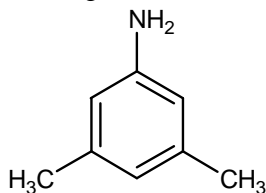
RTECS 番号： ZE9625000

分子式： $C_8H_{11}N$

分子量： 121.18

換算係数： 1 ppm = 4.96 mg/m³ (気体、25)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は液体である¹⁾。

融点	9.8 ^{2),3)}
沸点	220.5 (760 mmHg) ^{2),3)}
密度	0.9706 g/cm ³ (20) ²⁾
蒸気圧	0.128 mmHg (=18.4 Pa) (25 、MPBPWIN ⁴⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.83 ⁵⁾ 、2.21 ⁶⁾
解離定数 (pKa)	4.79 (19) ³⁾
水溶性 (水溶解度)	2.7 × 10 ³ mg/L (25 、WSKOWWIN ⁷⁾ 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 3%、TOC 3%、HPLC 0% (試験期間：4週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)⁵⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：200 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁸⁾により計算)

半減期：0.32 時間 ~ 3.2 時間 (OH ラジカル濃度を 3 × 10⁶ ~ 3 × 10⁵ 分子/cm³⁹⁾と仮定し計算)

加水分解性

加水分解性の基を持たない¹⁰⁾。

生物濃縮性（蓄積性がない又は低いと判断される化学物質¹¹⁾）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：120（PCKOCWIN¹²⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途**生産量・輸入量等**

本物質の生産量・輸入量等の情報は得られなかった。

用途

本物質の主な用途は、ピグメントレッド 149 合成の際の中間体とされている¹³⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質審査規制法第二種監視化学物質（通し番号:705）及び第三種監視化学物質（通し番号:87）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）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¹⁾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	20.2	0.0	0.0	0.0
水域	14.6	99.1	6.9	14.7
土壌	65.0	0.0	93.0	85.1
底質	0.1	0.8	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

(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	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	<0.0015	<0.0015	<0.0015	<0.0015	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	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	0/10	全国	2003	3)
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$								
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	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 $\mu\text{g/L}$	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	0.007	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 m^3 、 2 L 及び $2,000 \text{ g}$ と仮定し、体重を 50 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 $0.0015 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 $0.00045 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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	$0.007 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2003)	$0.00028 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	$0.007 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2003)	$0.00028 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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
最大値	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 $0.0015 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 $0.00045 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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	$0.007 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2003)	$0.00028 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	$0.007 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2003)	$0.00028 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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 $0.0015 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 $0.00028 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大 気	一般環境大気	{ 0.00045 }	{ 0.00045 }
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水	0.00028	0.00028
	公共用水域・淡水	(0.00028)	(0.00028)
食 物			
土 壤			
経口ばく露量合計		0.00028	0.00028
総ばく露量		0.00028	0.00028

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 $0.007 \mu\text{g}/\text{L}$ 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	$0.007 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2003)	$0.007 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2003)
海 水	$0.007 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2003)	$0.007 \mu\text{g}/\text{L}$ 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¹⁾。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^{2,3)}。

¹⁴C でラベルした 2,6-DMA (¹⁴C-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⁴⁾。また、マウスに ¹⁴C-2,6-DMA、¹⁴C-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⁵⁾。

³H-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⁶⁾。

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^{7,8)}。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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

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^{7,8)}。

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¹¹⁾。

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¹²⁾。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^{6,13)}。

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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。

ヒトやラットのヘモグロビン (Hb)¹⁶⁻²⁰⁾、DNA^{5,6,21,22,23)} やタンパク⁶⁾ 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¹⁸⁾、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¹⁷⁾。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²⁰⁾。³H-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⁶⁾。¹⁴C-2,6-DMA、¹⁴C-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⁵⁾。

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^{24,25)}、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¹⁷⁾。また、

2,6-DMA 骨格を持つ局所麻酔薬のリドカイン^{19, 26, 27, 28)} やエチドカイン²⁹⁾、動物用の鎮静・鎮痛薬のキシラジン³⁰⁾ 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³¹⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	707 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	421 mg/kg

本物質を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、皮膚のチアノーゼ、眩暈、嗜眠、頭痛、吐き気、意識喪失を生じる³²⁾。

中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄に 0、25、100、400 mg/kg/day を 2 週間強制経口投与した結果、100 mg/kg/day 以上の群の雌及び 400 mg/kg 群の雄で体重の増加抑制、摂餌量の減少を認め、100 mg/kg/day 以上の群の雌雄で貧血、脾臓重量の増加を認めた。また、400 mg/kg/day 群の雌雄で GOT、GPT、総ビリルビン及び脂質の増加と電解質の変動、肝臓及び腎臓重量の増加、雄で精巣重量の増加を認めた³³⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 6 匹を 1 群とし、0、10、60 および 360 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、一般状態の変化は 360 mg/kg/day 群に限られ、雌雄の多くでチアノーゼ、皮膚蒼白、流涎がみられ、雌の半数及び雄の少数では眼球突出やよろめき歩行もみられた。360 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の抑制、尿量の増加、ナトリウム、カリウム、クロール排泄量の増加、尿浸透圧及び比重の減少を認め、60 mg/kg/day 以上の群の雌雄で MetHb の増加、赤血球数、Hb 量、ヘマトクリット値の減少、網状赤血球率、白血球数、総ビリルビン、GOT、GPT、リン脂質、無機リンの増加、雄で好中球比の増加、カリウム、クロールの減少、雌で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、総コレステロール、カルシウムの増加を認めた。また、60 mg/kg/day 以上の群の雌雄で脾臓の絶対及び相対重量の増加、360 mg/kg/day 群の雌雄で甲状腺、肝臓、腎臓の絶対及び相対重量の増加を認め、60 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓及び脾臓のヘモジデリン沈着、脾臓の髄外造血、360 mg/kg/day 群の雌雄で腎臓のヘモジデリン沈着及び肝臓の髄外造血、60 mg/kg/day 以上の群の雄及び 360 mg/kg/day 群の雌で肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮の肥大、360 mg/kg/day 群の雌雄の腎臓で乳頭間質の壊死、雄の近位尿管上皮で硝子滴を認めた³³⁾。この結果から、NOAEL を 10 mg/kg/day/day とする。

ウ) 本物質の MetHb 生成能は他の異性体に比べて高く、単回投与の試験であったが、MetHb 濃度をエンドポイントとした NOAEL が検討されており、本物質固有の中・長期毒性に関する知見が少なかったことから、参考として下記に紹介した。

雄の Sprague-Dawley ラット 3 匹を 1 群とし、0、0.06、0.12、0.24、0.48、0.60 mmol/kg を静

脈内投与、0、0.24、0.48、0.72、0.96、1.2、1.8、2.4、4.8 mmol/kg を強制経口投与し、経時的に静脈血中の MetHb 濃度を測定した結果、MetHb 濃度の最高値は静脈内投与の場合に 28.9% (0.60 mmol/kg 投与の 2 時間後)、経口投与の場合に 32.7% (4.80 mmol/kg 投与の 3 時間後) で、静脈内投与では 0.12 mmol/kg 以上の群、経口投与では 1.2 mmol/kg 以上の群で MetHb 濃度は 5% を超えた。対照群の MetHb 濃度は 4.96% であったことと、5% の MetHb 濃度の臨床的有意性は無視できる程度のものであることから、NOAEL は静脈内投与で 0.06 mmol/kg (7.3 mg/kg)、経口投与で 0.96 mmol/kg (116 mg/kg) と考えられた。なお、静脈内投与と経口投与の LOAEL に 10 倍の差がみられたが、これは経口投与での低いバイオアベイラビリティ (生物学的利用能) に起因するものと考えられた³⁴⁾。

エ) 異性体混合物 (異性体比不明) 0.14 mL/kg/day (約 140 mg/kg/day) をウサギ 2 匹に 8 週間経口投与した結果、一般状態に影響はみられなかった²⁾。

オ) ウサギ 2~6 匹、モルモット 1~2 匹、ラット 2~5 匹、ネコ 1~3 匹を 1 群とし、85、244、291、640~692 mg/m³ の異性体混合物 (異性体比不明) を繰り返し吸入 (7 時間/回) させた結果、640~692 mg/m³ で 3/3 匹のネコが 4 回、2/4 匹のラットが 9 回、2/2 匹のモルモットが 25 回までのばく露で死亡したが、6/6 匹のウサギ、2/4 匹のラットは 50 回のばく露でも死亡しなかった。ラットは 291 mg/m³ でも 3/5 匹、モルモットは 244 mg/m³ でも 2/2 匹、ネコは 85 mg/m³ でも 2/2 匹が死亡したが、モルモット、ラットは 85 mg/m³ の 70 回ばく露、ウサギは 244 mg/m³ の 60 回ばく露でも死亡しなかった。また、ネコ 2 匹、サル 1 匹は 38 mg/m³ の 92 回ばく露でも死亡しなかった。中毒症状は 640~692 mg/m³ 群のネコで最も著明であり、チアノ - ゼや腹臥位、四肢の協調失調、流涙や流涎を認め、次いでラットのへばりや腹臥位、嗜眠などが目立ち、その他の動物種では粘膜刺激による症状がみられ、低濃度ではこれらの中毒症状はより軽度となったが、体重増加の抑制は低濃度でもほぼ半数の動物でみられた。MetHb 生成はネコでみられ、比較的軽度であったが、244 mg/m³ 群のネコで血液凝固時間の減少が著明であった。244 mg/m³ 又は 291 mg/m³ 群のウサギ、モルモット、ラットで心臓、肝臓、腎臓組織への中程度の影響がみられ、ネコでは 85 mg/m³ 群でも腹腔内で受動性鬱血や肝細胞の変性、壊死がみられたが、組織への影響を認めなかった濃度はウサギ、モルモット、ラットで 85 mg/m³、ネコ、サルで 38 mg/m³ であった³⁾。

カ) 約 220 mg/m³ の異性体混合物をラット、マウス、ウサギ、ネコ、イヌ、サル、ニワトリに最長で 44 週間 (7 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、いずれの動物種でも死亡がみられたが、死亡率はネコ、イヌ、マウスで高く、ラット、ウサギ、サル、ニワトリで低かった。嘔吐や食欲減退、衰弱、努力性呼吸、黄疸がネコ、イヌでみられ、ラットでは赤血球数や Hb 濃度、ヘマトクリット値の有意な増加と網赤血球数の有意な有意な減少がみられたが、イヌには有意な変化はなく、ウサギではヘマトクリット値に増加を認めただけであった。肝臓への影響はラット、マウス、ネコ、イヌ、サルで認めしたが、ウサギ、ニワトリには肝臓への影響を示す明らかな変化はなかった。また、ネコ、イヌ、マウスで MetHb やハイツ小体の増加がみられ、それぞれ最高で MetHb は 27、9、13%、ハイツ小体は 76、0、40% であった³⁵⁾。

生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 6 匹を 1 群とし、0、10、60 および 360 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、360 mg/kg/day 群の雄で精巣の絶対及び相対重量の有意な増加を認めたと、組織に影響はなかった。なお、360 mg/kg/day 投与の 14 日間回復試験群（雌雄各 6 匹）では雄 1 匹の精巣上で黄白色点がみられた部位に精子肉芽腫がみられたが、発生頻度が低く、他に関連する変化もないことから、投与に関連した影響ではないと考えられた³³⁾。

ヒトへの影響

ア) 臭気から、8 ppm (40 mg/m³) の異性体混合物は気付くが、2 ppm (10 mg/m³) では定かでない³⁾。なお、異性体混合物の臭気閾値として 0.024 mg/m³ とした値が報告されている³⁶⁾。
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/m³) 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/m³) でもばく露が長引けば疾病症状の原因となる。5 ppm (25 mg/m³) 以上の濃度は労働環境として十分な条件ではない³⁷⁾。

(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	-
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)	3A ヒトの発がん性物質として証拠は不十分であるが、現行の許容濃度未満では発がん性が問題とならないと考えられる物質の候補（異性体混合物として）

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³⁸⁾、S9 添加でも誘発しなかったとした結果^{39,40)} に分かれた。S9 無添加の枯草菌で DNA 傷害を誘発しなかったが⁴⁰⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL/IU)

では S9 添加の有無にかかわらず染色体構造異常の誘発がみられた⁴¹⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したマウスの精巣で DNA 合成阻害の誘発はみられなかった⁴²⁾。

実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

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く、喫煙状況でさらに群分けを行って比較しても患者群で Hb 付加体は有意に多かった。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 2,6-DMA とともに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。また、採血時の非喫煙者全員について Hb 付加体の四分位数から 4 群に分け、最も Hb 付加体が少なかった第 1 四分位群をベースに膀胱がんの相対リスクを求めると、第 2 四分位群は 1.1 (95%CI: 0.66 ~ 2.2)、第 3 四分位群は 1.8 (95%CI: 0.9 ~ 3.4)、第 4 四分位群は 3.1 (95%CI: 1.6 ~ 6.0) で有意な増加傾向 ($p < 0.001$) にあり、さらに喫煙年数や遺伝子多型などの他のリスク要因を追加して調整しても各群の相対リスクに大きな変化はなく、第 4 四分位群で有意に高かった²⁰⁾。

女性では毛染め剤の使用も膀胱がんのリスク要因と考えられることから、先ず、上記対象者を男女に分けて採血時の年齢と喫煙本数で調整して比較したところ、各異性体の中で本物質の Hb 付加体のみが女性で有意に多かった。このため、過去 2 ヶ月間の平均喫煙本数で調整して毛染め剤の使用状況による比較を行ったところ、毛染め剤常用者で本物質の Hb 付加体は未使用者に比べて多かったものの有意差はなかったが、女性に限定してみると毛染め剤常用者で有意に多かった²⁰⁾。

(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・長期毒性イ)のラットの試験から得られた NOAEL 10 mg/kg/day (脾臓の重量増加や髄外造血、肝臓のヘモジデリン沈着や肝細胞肥大など)を試験期間が短いことから 10 で除した 1 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、無毒性量等の設定ができなかった。

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	-	-	1 mg/kg/day	ラット	-
	地下水	0.00028 µg/kg/day 未満程度	0.00028 µg/kg/day 未満程度			360,000 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 0.00028 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 1 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 360,000 超となる。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)

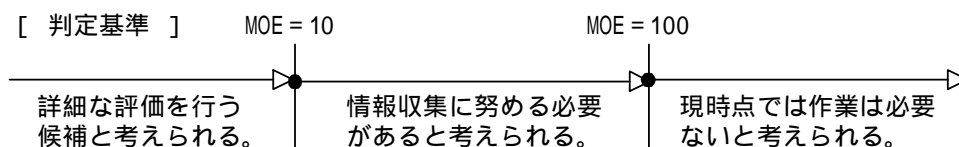
ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	(0.0015 µg/m ³ 未満)	(0.0015 µg/m ³ 未満)	-	-	-
	室内空気	-	-			-

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、無毒性量等が設定できず、全国レベルのデータも得られなかったため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、参考として吸収率を 100% と仮定し、経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性量等に換算すると 3.3 mg/m³ となるが、これと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予測最大値 0.0015 µg/m³ 未満を用いて算出した MOE は 220,000 超となる。

本物質の大気中での半減期は 0.32~3.2 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			5,800	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)* ²
			5,800	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	3	A	B* ¹	2)
			22,300* ¹	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	A	B* ¹	2)
			29,100	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)* ²
甲殻類			30	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
			2,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類			17,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	TLm MOR	2	B	B	1)-10132
			28,500	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	14	A	C	2)
			33,900	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
その他			-	-	-	-	-	-	-	-

毒性値(太字): PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

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、原著に当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

EC₅₀ (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度、TLm (Median Tolerance Limit): 半数生存限界濃度

影響内容

GRO (Growth): 生長、IMM (Immobilization): 遊泳阻害、MOR (Mortality): 死亡、REP (Reproduction): 繁殖、再生産

() 内: 毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve): 生長曲線下の面積により求める方法(面積法)

RATE: 生長速度より求める方法(速度法)

*¹ 原則として速度法から求めた値を採用しているため、採用の可能性は「B」としPNEC導出の根拠としては用いない

*² 文献2)をもとに、設定濃度を用いて速度法により0-48時間の毒性値を再計算したものを掲載

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) 藻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験には密閉容器が使用され、設定試験濃度は 0、2.00、3.40、5.80、10.0、17.0、29.0、50.0 mg/L (公比 1.7) であった。被験物質の実測濃度は、試験終了時においても設定濃度の 92~95% を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。0~48 時間の結果に基づき、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 29,100 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 5,800 µg/L であった³⁾。なお、面積法による毒性値の中にはさらに小さいものもあったが、本初期評価では原則として生長速度から求めた値を採用している。

2) 甲殻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.202(1984) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式 (テフロンシート被覆) で行われ、設定試験濃度は 0、1.00、1.30、1.70、2.30、3.00、5.50、13.0、30.0 mg/L (公比 1.3~2.4) であった。試験用水には硬度 63 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度は試験終了時においても 95~98% を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 2,200 µg/L であった。

また、環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No. 202 (1984) 及び No.211 (1997 年提案) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (テフロンシート被覆、週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度は 0、0.010、0.030、0.100、0.300、1.00 mg/L (公比 3.2) であった。試験用水には、硬度 63 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度は試験期間を通して 80~120% を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。繁殖阻害に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は 30 µg/L であった。

3) 魚類

Tonogai ら¹⁾⁻¹⁰⁾¹³² は日本工業規格 (JIS K0102, 1971) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、試験溶液の調製には試験用水として脱塩素水が、溶解しにくい場合は助剤としてエタノールが 0.5 mL/L の濃度で用いられた。48 時間半数生存限界濃度 (TLm) は 17,000 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

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害 ; 72 時間 EC ₅₀	29,100 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害 ; 48 時間 EC ₅₀	2,200 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	死亡 ; 48 時間 TLm	17,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類、甲殻類及び魚類）について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち最も小さい値（甲殻類の 2,200 $\mu\text{g/L}$ ）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 22 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害；72 時間 NOEC	5,800 $\mu\text{g/L}$
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害；21 日間 NOEC	30 $\mu\text{g/L}$

アセスメント係数：100 [2 生物群（藻類及び甲殻類）の信頼できる知見が得られたため]

2 つの毒性値の小さい方の値（甲殻類の 30 $\mu\text{g/L}$ ）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.3 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

本物質の PNEC としては甲殻類の慢性毒性値から得られた 0.3 $\mu\text{g/L}$ を採用する。

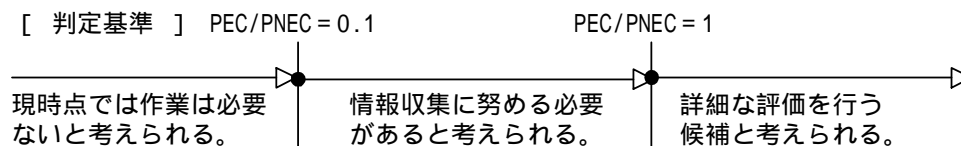
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	0.007 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2003)	0.007 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2003)	0.3 $\mu\text{g/L}$	<0.02
公共用水域・海水	0.007 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2003)	0.007 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2003)		

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、平均濃度で見ると淡水域、海水域とも 0.007 $\mu\text{g/L}$ 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 0.02 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, 86th 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: 189.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, MPBPWIN™ v.1.42.
- 5) (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, 2007.2.19 現在).
- 6) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.41.
- 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(1990.12.12).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66.
- 13) Ashford, R.D. (1994): Ashford's Dictionary of Industrial Chemicals. London, England: Wavelength, Publications Ltd. :958. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2007.2.5 現在)].

(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 ($C_6H_3[CH_3]_2NH_2$) 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-ethyl-aniline *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 [¹⁴C]-2,6-dimethylaniline to DNA of rat liver and ethmoid turbinates. *J. Toxicol. Environ. Health.* 27: 85-94.
- 22) Gonçalves, L.L., F.A. Beland and M.M. Marques (2001): Synthesis, characterization, and comparative ³²P-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-xylylidine 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. 1687. 3,5-xylylidine.
- 33) 化学物質点検推進連絡協議会(1997): 3,5-ジメチルアニリンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験. *化学物質毒性試験報告.* 5: 391-402.

- 34) Shardonofsky, S. and K. Krishnan (1997): Characterization of methemoglobinemia induced by 3,5-xylidine in rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 50: 595-604.
- 35) Svrbely, J.L., A.R. Monaco, W.C. Alford and V.B. Hauff (1947): The chronic toxicity of xylidine compared with that of aniline. A. The chronic toxicity of xylidine by inhalation. *Natl. Inst. Health Bull.* 188: 17-35.
- 36) Ruth, J.H. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47: A142-A151.
- 37) Goldblatt, M.W. (1955): Research in industrial health in the chemical industry. *Br. J. Ind. Med.* 12: 1-20.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 38) 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.
- 41) 化学物質点検推進連絡協議会(1997): 3,5-ジメチルアニリンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. *化学物質毒性試験報告.* 5: 403-405.
- 42) 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.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA「AQUIRE」

10132 : Tonogai, Y., S. Ogawa, Y. Ito, and M. Iwaida (1982): Actual Survey on TLm (Median Tolerance Limit) Values of Environmental Pollutants, Especially on Amines, Nitriles, Aromatic Nitrogen Compounds. *J.Toxicol.Sci.* 7(3):193-203.

2) 環境庁(1998) : 平成 9 年度 生態影響試験

3) (独)国立環境研究所(2007) : 平成 18 年度化学物質環境リスク評価検討調査(第 7 次とりまとめ等に係る調査) 報告書