

[1] *o*-アニシジン

本物質は、第2次とりまとめにおいて生態リスク初期評価結果が公表されているが、健康リスクとともに改めて初期評価を行った。

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： *o*-アニシジン

(別の呼称：2-アニシジン、*o*-メトキシアニリン、*o*-アミノアニソール)

CAS 番号：90-04-0

化審法官報公示整理番号：3-682 (アミノフェノールアルキル (C=1~2) エーテル)

化管法政令番号：1-17

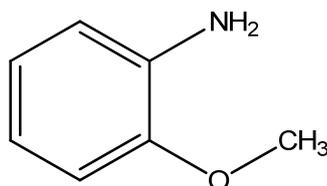
RTECS 番号：BZ5410000

分子式：C₇H₉NO

分子量：123.15

換算係数：1ppm= 5.04 mg/m³(気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は常温で薄黄色の液体で、揮発性物質である¹⁾。

融点	6.2°C ^{2),3)} 、5°C ⁴⁾ 、6°C ⁵⁾
沸点	221°C (760 mmHg) ²⁾ 、225°C (760 mmHg) ⁴⁾ 、 226.8°C (760 mmHg) ⁵⁾ 、224°C ³⁾
密度	1.0923 g/cm ³ (20°C) ²⁾ 、1.092 g/mL (20°C) ⁵⁾
蒸気圧	0.098 mmHg (=13 Pa) (25°C) ²⁾ 、 0.015 mmHg (=2 Pa) (20°C) ³⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	1.18 ^{3),4),6)} 、1.16 (23°C、pH≐7) ⁵⁾
解離定数 (pKa)	4.53 (25°C) ^{2),4)}
水溶性 (水溶解度)	1.26×10 ⁴ mg/1,000g (25°C) ²⁾ 、1.5×10 ⁴ mg/L (20°C、 pH=7) ³⁾ 、1.264×10 ⁴ mg/L (25°C) ⁷⁾ 、1.4×10 ⁴ mg/L (20°C、pH=7.7~9.3) ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基本的事項

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 (分解性が良好と判断される物質⁸⁾)

分解率：BOD 54.6% (平均値)、TOC 82.6% (平均値)、GC 90.4% (平均値)

(試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)⁹⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数 : $94 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹⁰) により計算)

半減期 : 0.68~6.8 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹¹) と仮定し計算)

加水分解性

環境条件下では加水分解しない¹²⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF) : 2.8 (BCFBAF¹³) により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 46 (KOCWIN¹⁴) により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の旧化審法に基づき公表された第二種監視化学物質としての 2009 年度の製造・輸入数量は 141 t である¹⁵⁾。なお、製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含んでいない値である。

アミノフェノールアルキル (C = 1~2) エーテルの化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁵⁾。

表 1.1 アミノフェノールアルキル (C = 1~2) エーテルの製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満				
年度	2015	2016	2017	2018	
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	

注 : a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含まない値を示す。

本物質の生産量の推移を表 1.2 に示す¹⁶⁾。

表 1.2 生産量の推移

年	2009	2010	2011	2012	2013
生産量 (t) ^{a)}	約 150				
年	2014	2015	2016	2017	2018
生産量 (t) ^{a)}	約 150				

注 : a) 推定値

また、本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は100t以上である¹⁷⁾。

② 用途

本物質は、各種染料の原料として使われている¹⁾。本物質を原料として作られる染料には、繊維染料などに用いられるファストレッド、オイルやワックスなど工業用製品の着色に使われるスーダンレッド、塗料に用いられるクロムファストイエローなどがある¹⁾。

なお、本物質を容易に生成するアゾ染料を含む家庭用品（おしめ、おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣等の繊維製品、下着、手袋、中衣、外衣等の革製品）は、家庭用品に含まれる物質の人健康影響の観点から、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律により2016年4月より販売・授与が禁止されている¹⁸⁾。規制対象家庭用品の規制対象部位は、通常の使用形態で直接肌に接触する部分のみ（例：コートの場合、襟元と袖口のみ）である。

(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第一種指定化学物質（政令番号：17）に指定されている。

本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成15年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号:1074）に指定されていた。アニシジン類（メトキシアニリン類）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たが、平成26年3月改訂の要調査項目リストから除外された。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	福井県	福井県	大阪府
大気	26.9	26.9	0.0
水域	16.5	16.5	98.1
土壌	56.4	56.4	0.1
底質	0.3	0.3	1.8

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 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³	<0.0016	<0.0016	<0.0016	<0.0016	0.0016	0/14	全国	2018	5)
		<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	0/17	全国	1990	6)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/18	大阪府	2018	7)
地下水	μg/L	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	0.015	0/10	全国	2003	8)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	0.013	0/11	全国	2012	9)
		<0.0098	<0.0098	<0.0098	<0.0098	0.0098	0/1	茨城県	2005	10)
		<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	0.015	0/30	全国	2003	8)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/7	全国	1990	11)
公共用水域・海水	μg/L	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	0.013	0/5	全国	2012	9)
		<0.0098	<0.0098	<0.0098	<0.0098	0.0098	0/2	三重県、 愛知県	2005	10)
		<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	0.015	0/10	全国	2003	8)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/9	全国	1990	11)
底質(公共用水域・淡水) μg/g		<0.0033	<0.0033	<0.0033	0.0033	0/1	石川県	2005	10)	
		<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/5	全国	1990	11)
底質(公共用水域・海水) μg/g		<0.0033	<0.0033	<0.0033	0.0033	0/2	三重県、 愛知県	2005	10)	
		<0.005	<0.005	<0.005	0.007	0.005	1/9	全国	1990	11)
魚類(公共用水域・淡水) μg/g		<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.002	0/8	全国	1990	11)
魚類(公共用水域・海水) μg/g		<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.002	0/10	全国	1990	11)

注：a) 最大値または幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。下線を付した数字は、

参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気及び公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日曝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 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	大気		
	一般環境大気	0.0016 µg/m³未満程度(2018)	0.00048 µg/kg/day 未満程度
	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	限られた地域で 0.1 µg/L 未満程度(2018)	限られた地域で 0.004 µg/kg/day 未満程度
	地下水	過去のデータではあるが 0.015 µg/L 未満程度(2003)	過去のデータではあるが 0.0006 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.013 µg/L 未満程度(2012)	0.00052 µg/kg/day 未満程度
	食物	データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが 0.002 µg/g 未満程度(1990))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが 0.003 µg/kg/day 未満程度)
	土壌	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		0.0016 µg/m³未満程度(2018)	0.00048 µg/kg/day 未満程度
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		限られた地域で 0.1 µg/L 未満程度(2018)	限られた地域で 0.004 µg/kg/day 未満程度
地下水		過去のデータではあるが 0.015 µg/L 未満程度(2003)	過去のデータではあるが 0.0006 µg/kg/day 未満程度
公共用水域・淡水		0.013 µg/L 未満程度(2012)	0.00052 µg/kg/day 未満程度
食物		データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが 0.002 µg/g 未満程度(1990))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが 0.003 µg/kg/day 未満程度)
土壌		データは得られなかった	データは得られなかった

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露濃度（曝露量）を示す。

2) 魚介類からの一日曝露量の推定には、国民健康・栄養調査報告¹²⁾の平均一日摂取量を用いている。

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに 0.0016 µg/m³未満程度となった。

一方、化管法に基づく 2018 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル¹³⁾

を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で $0.0012 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

表 2.6 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大気	一般環境大気	<0.00048	<0.00048
	室内空気		
水質	飲料水	参考値 ^{a)}	(<0.004)
			(<0.004)
	地下水	参考値 ^{b)}	(<0.0006)
			(<0.0006)
公共用水域・淡水		<u>≤0.00052</u>	<u>≤0.00052</u>
食物			
	参考値 (魚介類) ^{c)}	(<0.00005)	(<0.00005)
土壌			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

3) 括弧内の値は、調査媒体の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした調査結果に基づく曝露量

b) 過去 (10 年以上前) の調査結果に基づく曝露量

c) 水質実測データと生物濃縮係数 (BCF) から推定した魚類中濃度に基づく曝露量

経口曝露については、表 2.6 に示すとおり飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水のデータからのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量ともに $0.00052 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした飲料水の実測データから算出した経口曝露量の参考値は $0.004 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度となった。

また、食物のデータが得られていないため、参考として魚類中濃度と魚介類の一日摂取量により経口曝露量を推定する。過去の魚類中濃度の実測値は、検出下限値未満 ($0.002 \mu\text{g}/\text{g}$ 未満) であったため、直近の水質実測データ ($0.013 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度) と生物濃縮係 (BCF 2.8) より魚類中濃度を推定し、さらに魚介類の平均一日摂取量 ($65.1 \text{g}/\text{人}/\text{day}$) によって推定した食物からの経口曝露量は $0.00005 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度となった。これと公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量を加えると、 $0.0006 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度となった。

一方、化管法に基づく 2018 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があったため、下水道への移動量から推計した公共用水域^a への排出量を全国河道構造データベース¹⁴⁾ の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で $0.028 \mu\text{g}/\text{L}$ となり、経口曝露量を算出すると $0.0011 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。

(5) 水生生物に対する曝露の推定 (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曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 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では $0.013 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度、同海水域では概ね $0.013 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満となった。

^a 公共用水域への排出量は、下水道への移動量から公共用水域への移行率を考慮して算出した。公共用水域への移行率は、本物質の化管法届出外排出量の推計で用いられている値 (45%)³⁾ をそのまま採用した。

化管法に基づく 2018 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があったため、下水道への移動量から推計した公共用水域^aへの排出量を全国河道構造データベース¹⁴⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.028 µg/L となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.013 µg/L 未満程度 (2012)	0.013 µg/L 未満程度 (2012)
海 水	概ね 0.013 µg/L 未満 (2012)	概ね 0.013 µg/L 未満 (2012)

注：1) 環境中濃度での () 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。

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

本物質の吸収に関する試験結果は得られなかったが、毒性症状の発現状況から、経口、吸入、経皮のいずれの曝露経路でも吸収されると考えられる。

³H でラベルした本物質 10 mg/kg をラットに腹腔内投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 55% が尿中に、4% が糞中に排泄され、72 時間では 72% が尿中に、6% が糞中に排泄された。血漿中、赤血球中の放射活性は 2 相性で消失し、第 1 相及び第 2 相の半減期は血漿中で 1.5 時間及び 80 時間、赤血球中で 1.0 時間及び 116 時間であった。組織中の放射活性は腎臓、脂肪組織で 4 時間後、肝臓や脾臓、肺、脳、胃、坐骨神経、副腎、筋肉で 12 時間後に最も高く、脂肪組織以外では 72 時間後もピーク濃度の 1/2 超の放射活性があった。尿中代謝物は *N*-アセチル-2-メトキシアニリン (全体の約 97%)、*N*-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシアニリン (全体の約 1.5%)、未同定代謝物の 3 種類であったが、アミン基のアセチル化と芳香環の酸化による代謝経路が考えられた¹⁾。

本物質をラット及びウサギ²⁾、ヒト³⁾の肝マイクロソームとともに培養した試験では、*N*-(2-メトキシフェニル)ヒドロキシルアミンが検出されたが、これは *o*-ニトロアニソールの場合と一致する代謝物であった。

アニシジンの各異性体 0.0625 mmol/kg をネコに静脈内投与してメトヘモグロビン生成能を比較した試験では、各異性体投与後の生成能は *m*-体 > *p*-体 > *o*-体の順であり、*o*-体は *m*-体の約 1/2 であった。また、同用量のアニリン投与後のメトヘモグロビン生成能に比べて *o*-体は約 1/5 であった⁴⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁵⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	1,150 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	1,400 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	870 mg/kg

本物質は血液に影響を与え、メトヘモグロビンを生成することがある。経口、吸入、経皮により吸収され、唇や爪、皮膚のチアノーゼ、頭痛、眩暈、吐き気などの症状を引き起こす。眼に入ると充血、痛みを生じる⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、16、80、400 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、80 mg/kg/day 以上の群の雌雄で黄色尿がみられ、400 mg/kg/day 群の雌雄で流涎、うずくまり姿勢、歩行異常、腹部膨満が投与 15 日目からみられた。400 mg/kg/day 群の雄

で体重増加の有意な抑制、肝臓及び腎臓の相対重量の有意な増加、雌で肝臓相対重量の有意な増加、雌雄でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の有意な減少を認め、80 mg/kg/day 群の雌で赤血球数の有意な減少と肝臓相対重量の有意な増加もみられた。また、80 mg/kg/day 以上の群の雌雄の脾臓で腫大や暗色化、ヘモジデリン沈着、充血、髄外造血亢進、骨髄で造血亢進がみられた^{7,8)}。この結果から、NOAEL を 16 mg/kg/day とする。

イ) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.1、0.3、1、3% の濃度で餌に添加して 7 週間投与した結果、ラットでは各群で死亡はなかったが、1% 以上の群の雌雄で 10% を超える体重増加の抑制を認め、剖検では 1% 以上の群の全数で暗色化と表面顆粒状化を伴った脾臓の腫大（中程度）がみられた。マウスでは 0.3% 以上の群の雌雄で 10% を超える体重増加の抑制を認め、3% 群の雌 1 匹が死亡し、脾臓の暗色化と腫大は 1% 以上の群の雌雄でみられた⁹⁾。この結果から、NOAEL をラットで 0.3%（約 150 mg/kg/day、本物質換算で約 116 mg/kg/day）、マウスで 0.1%（約 130 mg/kg/day、本物質換算で約 100 mg/kg/day）とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 55 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.5、1% の濃度で餌に添加して 103 週間投与した結果、0.5% 以上の群の雌雄の体重は試験期間を通して一貫して低く、生存率の有意な低下がみられ、1% 群の雄は 88 週、雌は 83 週で全数死亡した。非腫瘍性病変の明瞭な増加はなかった⁹⁾。この結果から、LOAEL を 0.5%（約 250 mg/kg/day、本物質換算で約 193 mg/kg/day）とする。

エ) B6C3F₁ マウス雌雄各 55 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.25、0.5% の濃度で餌に添加して 103 週間投与した結果、生存率に有意な変化はなかったが、0.25% 以上の群の雌雄の体重は試験期間を通して一貫して低く、0.5% 群の雌雄で膀胱移行上皮の過形成の発生率に増加がみられた⁹⁾。この結果から、LOAEL を 0.25%（約 325 mg/kg/day、本物質換算で約 251 mg/kg/day）とする。

オ) *p*-アニシジンの知見ではあるが、マウス（系統等不明）に 0、10～30 mg/m³ を 1 ヶ月間（2 時間/日、6 日/週）吸入させた結果、10 mg/m³ 以上の群で神経の興奮性低下がみられ、さらに曝露を続けたところ、12 ヶ月後には慢性的な症状として貧血や網赤血球の増加がみられ、皮膚からも吸収された可能性があると考えられたとした報告¹⁰⁾があったが、詳細は不明であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 55 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.5、1% の濃度で餌に添加して 103 週間投与した結果、雌雄の生殖器に影響はなかった⁹⁾。また、B6C3F₁ マウス雌雄各 55 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.25、0.5% の濃度で餌に添加して 103 週間投与した結果、0.25% 以上の群の雌で子宮/子宮内膜の嚢胞性過形成の発生率に増加がみられた以外には、雌雄の生殖器に影響はなかった⁹⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 1954年に実施された *p*-アニシジン製造工場の調査では、労働者は平均で 8.6 mg/m^3 の *p*-ニトロクロロベンゼンに1時間、 2.3 mg/m^3 のニトロアニソールに3時間、 1.9 mg/m^3 の *p*-アニシジンに3.5時間の曝露があったが、貧血や慢性中毒症状の発生はなかった。しかし、メトヘモグロビンやスルフヘモグロビンの増加、ハイツ小体の形成がみられ、頭痛やめまいの訴え、チアノーゼも数人にみられた。吸入だけでなく、経皮吸収による可能性も考えられた¹¹⁾。本物質については記載のない混合曝露の知見であったが、原因物質を *p*-アニシジンと仮定し、8時間曝露の濃度に換算すると 0.83 mg/m^3 となることから、参考として *p*-体の LOAEL を 0.83 mg/m^3 (曝露状況で補正: 0.17 mg/m^3) とする。

イ) ACGIH (1964)¹²⁾ 及び日本産業衛生学会 (1996)¹³⁾ は、上記のヒトでの *p*-体の知見から、本物質の血液への影響は *p*-体より強いとは想定しがたいとして、本物質の労働現場での許容濃度を 0.5 mg/m^3 (血液影響) としている。

(3) 発がん性

① 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 (2020)	2A ヒトに対して恐らく発がん性がある
EU	EU (2008)	1B ヒトに対して発がん性があると推定される物質
USA	EPA	—
	ACGIH(1995)	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
	NTP (1983)	合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
日本	日本産業衛生学会 (1996)	第2 ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる群B 物質のうち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG (1995)	2 ヒトに対して発がん性があると考えられる物質

② 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) 無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかったが^{14~22)}、S9 添加では誘発した報告^{14, 15, 16)}、誘発しなかった報告^{17~21)}に分かれた。大腸菌では S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかった^{14, 19, 22)}。S9 添加のネズミチフス菌で DNA 傷害を誘発したが²³⁾、大腸菌では S9 添加で誘発せず、S9 無添加で誘発した²⁴⁾。S9 無添加の酵母で染色体内組換えを誘発した²⁵⁾。マウスリンパ腫 (L5178Y) では S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発し²⁶⁾、S9 添加で DNA

傷害を誘発した²⁷⁾。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常及び姉妹染色分体交換²⁸⁾、ヒト末梢血リンパ球で染色体異常²⁹⁾を誘発し、S9 無添加のシリアンハムスター胚細胞 (SHE) で細胞形質転換³⁰⁾を誘発したが、S9 無添加のラット肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成^{19, 31)}を誘発しなかった。このほか、本物質は、S9 無添加のマウス角化細胞 (3PC) で、ギャップ結合を介した細胞間コミュニケーションを阻害することが報告されており、発がんプロモーション活性を有することが示唆されている³²⁾。

in vivo 試験系では、大腸菌を接種したマウスを用いた宿主経路法では、腹腔内投与したマウスの血液、肝臓、腎臓で遺伝子突然変異を誘発したが、経口投与では誘発しなかった³³⁾。経口投与したラット及びマウスの骨髄細胞³⁴⁾、静脈内投与したマウスの骨髄細胞³⁴⁾、経口投与したラットの肝臓³⁴⁾で小核、経口投与したラットの肝臓³⁴⁾、腹腔内投与したラットの腎臓³⁵⁾で不定期 DNA 合成を誘発しなかった。経口投与又は腹腔内投与したラットの肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、膀胱、精巣³⁴⁾、胃³⁶⁾で DNA 傷害を誘発しなかったが、最高用量群の肝臓で誘発したとの報告³⁶⁾もあった。経口投与したマウスの膀胱、結腸で DNA 傷害³⁷⁾、精巣で DNA 合成阻害³⁸⁾を誘発した。なお、経口投与したマウスの膀胱、肝臓で DNA 付加体の形成はみられなかったが³⁹⁾、腹腔内投与したラットの膀胱、肝臓、腎臓、脾臓で DNA 付加体の形成がみられ、肝臓、腎臓、脾臓では 13 日後まで検出 (1 日後の約 10%) されたが、膀胱では 10 週間後も約 39%という高い割合で残存がみられた⁴⁰⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 55 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.5、1%の濃度で餌に添加して 103 週間投与した結果、0.5%以上の群の雌雄で生存率が有意に低下し、対照群の雌雄で膀胱腫瘍の発生はなかったが、0.5%以上の群の雌雄のほぼ全数で膀胱の移行上皮癌、移行上皮乳頭腫+癌の発生を認めた。また、0.5%以上の群の雄の甲状腺で濾胞細胞腺腫+濾胞腺腫+乳頭状濾胞腺腫、濾胞細胞癌を含む甲状腺の全腫瘍、1%群の雄の腎臓で移行上皮癌の発生率に有意な増加を認めた⁹⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 55 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.25、0.5%の濃度で餌に添加して 103 週間投与した結果、対照群の雌雄で膀胱腫瘍の発生はなかったが、0.5%群の雌雄の約 1/3 の膀胱で移行上皮癌の発生を認め、移行上皮乳頭腫+癌の発生は約半数にまで増加した⁹⁾。

これらの結果から、NCI (1978) は本物質の塩酸塩は Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウスの雌雄に対して発がん性を有すると結論した⁹⁾。

ラットの膀胱発がん物質である *N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン (BBN) を 0、0.05%の濃度で飲水に添加して雄の Fischer 344 ラットに 4 週間投与し、0、0.17%の濃度で餌に添加した本物質を 4 週間投与し、0.0425%に減量して 28 週間投与して膀胱腫瘍の発生を調べた二段階発がん試験では、BBN+0.17→0.0425%群 (16 匹) の 3 匹で乳頭腫、2 匹で癌の発生を認めたが、BBN+0%群 (13 匹) では腫瘍の発生はなかった。また、BBN 無添加の飲水を投与した 0.17→0.0425%群 (10 匹) でも腫瘍の発生はなかった。なお、乳頭状又は結節状の過形成の発生率は BBN+0%群と比べて BBN+0.17→0.0425%群で有意に高く、BBN 無添加の 0.17→0.0425%群では過形成の発生もなかった。この結果から、本

物質は膀胱がんのプロモーション作用を有する可能性が示唆された⁴¹⁾。

カリフォルニア州 EPA は本物質の塩酸塩を 103 週間投与した雄の Fischer 344 ラットにおける膀胱腫瘍の発生状況から、本物質のスロープファクターを $0.14 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出している⁴²⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 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。発がん性についてはヒトでは知見は得られていないが、発がんメカニズムの観点から、ヒトに対して恐らく発がん性があるとされている。

経口曝露の非発がん影響については、中・長期毒性ア) に示したラットの試験から得られた NOAEL 16 mg/kg/day (肝臓相対重量の増加、脾臓の重量増加や髄外造血亢進) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 1.6 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断できる。発がん性について閾値の存在を示唆した知見は得られなかったため、非発がん影響の 1.6 mg/kg/day を無毒性量等として設定する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のスロープファクターとして、雄ラットの試験結果 (膀胱腫瘍) から求めた $0.14 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を採用する。

一方、吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクの設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

○ 経口曝露

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに $0.00052 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度であった。無毒性量等 1.6 mg/kg/day と予測最大曝露量から、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、さらに発がん性を考慮して 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 31,000 超となる。また、発がん性については予測最大曝露量に対するがん過剰発生率をスロープファクターから求めると 7.3×10^{-8} 未満となる。

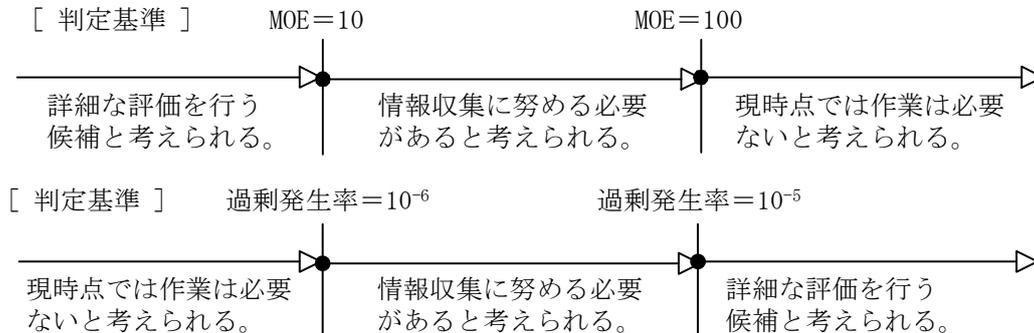
このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	1.6 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	$0.00052 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度	$0.00052 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度			31,000 超

表 3.4 経口曝露による健康リスク（がん過剰発生率及び EPI の算定）

曝露経路・媒体		予測最大曝露量	スロープ・ファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水	—	0.14 (mg/kg/day) ⁻¹	—	—	—
	公共用水域・淡水	0.00052 µg/kg/day 未満程度		7.3×10 ⁻⁸ 未満		—



また、限られた地域の飲料水データから算出した最大曝露量 0.004 µg/kg/day 未満程度から、参考として算出した MOE は 4,000 超、がん過剰発生率は 5.6×10⁻⁷ 未満となる。食物からの曝露量は得られていないが、公共用水域・淡水と魚類を摂取すると仮定した場合の最大曝露量 0.0006 µg/kg/day 未満程度から算出すると MOE は 27,000 超、がん過剰発生率は 8.4×10⁻⁸ 未満となる。さらに、化管法に基づく 2018 年度の下水道への移動量から推計した排出先河川中濃度から算出した最大曝露量は 0.0011 µg/kg/day であったが、参考としてこれから算出した MOE は 15,000、がん過剰発生率は 1.5×10⁻⁷ となる。

したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

○ 吸入曝露

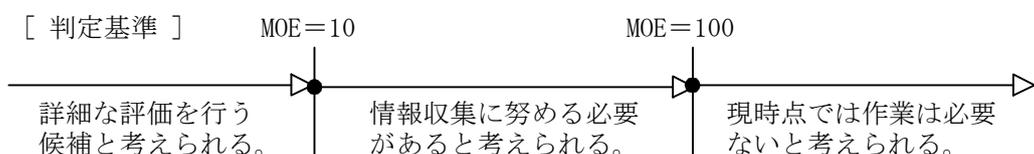
吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクが設定できず、健康リスクの判定はできなかつた。

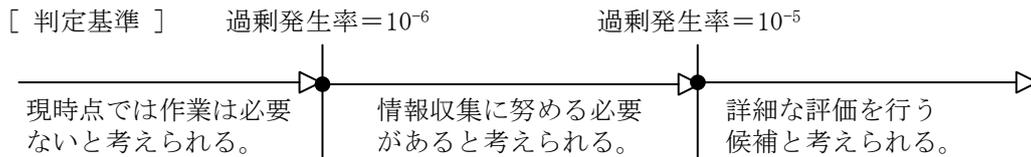
表 3.5 吸入曝露による健康リスク（MOE の算定）

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	0.0016 µg/m ³ 未満程度	0.0016 µg/m ³ 未満程度	—	—
	室内空気	—	—		—

表 3.6 吸入曝露による健康リスク（がん過剰発生率及び EPI の算定）

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	0.0016 µg/m ³ 未満程度	—	—	—	—
	室内空気	—		—		—





しかし、吸収率を100%と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると5.3 mg/m³となるが、参考としてヒトへの影響ア) に示した*p*-体のLOAEL 0.17 mg/m³を用いた方が安全側の評価となることから、参考としてこれと予測最大曝露濃度の0.0016 µg/m³未満程度から、LOAELであるために10で除し、さらに発がん性を考慮して10で除して算出したMOEは1,100超となる。発がん性については、参考としてスロープファクターを吸入換算すると4.2×10⁻⁵ (µg/m³)⁻¹となり、予測最大曝露濃度に対するがん過剰発生率を算出すると6.7×10⁻⁸未満となる。また、化管法に基づく2018年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度(年平均値)の最大値は0.0012 µg/m³であったが、参考としてこれから算出したMOEは1,400、がん過剰発生率は5.0×10⁻⁸となる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝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、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）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 ／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	7,500	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)
		○	10,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	4)-1
	○		12,000	<i>Desmodesmus pannonicus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	D	C	1)-6629
	○		>30,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		33,900	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	4)-1
甲殻類等		○	250	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		2,180	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)-2
	○		6,800	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	1)-6629
	○		22,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2)
魚類			>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	14	A	—	2)
	○		165,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-6629
	○		196,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
その他			—	—	—	—	—	—	—	

毒性値 (太字)：採用可能な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

—：採用の可能性は判断しない

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

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物) 又は成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、

REP (Reproduction) : 繁殖

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度から求める方法 (速度法)

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) 藻類等

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.938、1.88、3.75、7.50、15.0、30.0 mg/L (公比 2.0) であった。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 82.7~95.8%及び 81.9~87.0%であった。最高濃度区においても 50%を超える阻害は見られず、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 30,000 µg/L 超とされた³⁾。また、速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 7,500 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類等

OECD テストガイドライン No.202 に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験が、GLP 試験として実施された⁴⁾²⁾。試験は止水式 (曝気なし) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、1.25、2.50、5.00、10.0、20.0 mg/L (公比 2) であった。試験用水には、Directive 92/69/EEC Method C.2., Annex1 に従った、硬度 272 mg/L (CaCO₃ 換算) の調製水が用いられた。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 2,180 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) に準拠して、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 (週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.125、0.250、0.500、1.00、2.00 mg/L (公比 2.0) であった。試験用水には、硬度 55.6 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、0、11、16 日目の調製時及び換水後において設定濃度の 85.9~99.9%、2、14、18 日目の換水前において設定濃度の 82.8~107%であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 250 µg/L であった。

3) 魚類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (48 時間後換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、98.8、148、222、333、500 mg/L (公比 1.5) であった。試験用水には、硬度 55.6 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、試験開始時及び 48 時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の 97.9~98.6%及び 92.9~99.2%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 196,000 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、上記本文で示した最小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

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	30,000 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	2,180 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	196,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等及び魚類) 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 (甲殻類等の 2,180 µg/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 21 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	7,500 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	250 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群 (藻類等及び甲殻類等) 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 (甲殻類等の 250 µg/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 2.5 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 2.5 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

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で 0.013 µg/L 未満程度、海水域では概ね 0.013 µg/L 未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域で 0.013 µg/L 未満程度、海水域では概ね 0.013 µg/L 未満であった。

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 0.005 未満であった。

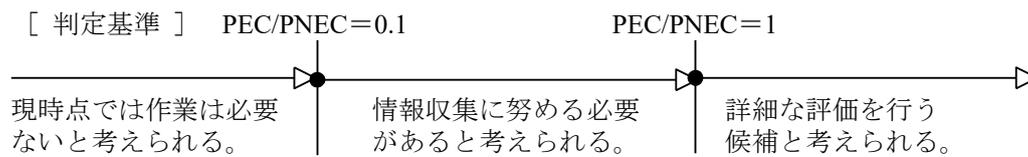
生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.013 µg/L 未満程度 (2012)	0.013 µg/L未満程度 (2012)	2.5 µg/L	<0.005
公共用水域・海水	概ね0.013 µg/L未満 (2012)	概ね0.013 µg/L未満 (2012)		<0.005

注：1) 水質中濃度の () 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



化管法に基づく 2018 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があったため、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で $0.028 \mu\text{g/L}$ であり、この濃度と PNEC との比は 0.01 となった。

したがって、総合的な判定としても、新たな情報を収集する必要性は低いと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省(2012) : 化学物質ファクトシート -2012年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 4) 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: 104.
- 5) European Chemicals Agency : Registered Substances, *o*-anisidine,
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13498>, 2020.04.21 現在).
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 32.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 406.
- 8) 通産省公報(1977.12.01).
- 9) 2-メトキシアニリン (*o*-アニシジン) の分解度試験成績報告書. 化審法データベース (J-CHECK) .
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 11) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 12) European Commission (2002): European Union Risk Assessment Report *O*-anisidine.2nd Priority List Volume 15.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 経済産業省 : 化学物質等の製造輸入数量
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2020.07.28 現在).
- 16) 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品 ; 化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品 ; 化学工業日報社(2013) : 16313 の化学商品 ; 化学工業日報社(2014) : 16514 の化学商品 ; 化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品 ; 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品 ; 化学工業日報社(2017) : 16817 の化学商品 ; 化学工業日報社(2018) : 16918 の化学商品 ; 化学工業日報社(2019) : 17019 の化学商品 ; 化学工業日報社(2020) : 17120 の化学商品.
- 17) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合

(第4回)(2008)：参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).

18) 厚生労働省(2016)：平成28年4月1日から家庭用品規制法における特定芳香族アミンを容易に生成するアゾ染料の規制が始まります。

(<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000114934.html>, 2020.08.26 現在).

(2) 曝露評価

1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2020)：平成30年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第11条に基づき開示する個別事業所データ。

2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2020)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,

(https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka_csv.html, 2020.03.19 現在).

3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2020)：平成30年度PRTR届出外排出量の推計方法の詳細。

(<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH30/syosai.html>, 2020.03.19 現在).

4) 国立環境研究所 (2021)：令和2年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書。

5) 環境省環境保健部環境安全課 (2019)：平成30年度化学物質環境実態調査。

6) 環境庁環境保健部保健調査室 (1991)：平成2年度化学物質環境汚染実態調査。

7) 大阪府：平成30年度大阪府水道水中微量有機物質調査について。

8) 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。

9) 環境省環境保健部環境安全課 (2013)：平成24年度化学物質環境実態調査。

10) 環境省環境保健部環境安全課 (2007)：平成17年度化学物質環境実態調査結果。

11) 環境庁環境保健部保健調査室 (1991)：平成2年度化学物質環境汚染実態調査。

12) 厚生労働省 (2020)：平成30年国民健康・栄養調査報告。

13) 経済産業省 (2019)：経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2。

14) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9。

(3) 健康リスクの初期評価

1) Sapota A, Czernski B, Jedrzejczak M. (2003): Tissue distribution, excretion and metabolism of *o*-anisidine in rats. *Int J Occup Med Environ Health*. 16: 351-357.

2) Rýdlová H, Miksanová M, Ryslavá H, Stiborová M. (2005): Carcinogenic pollutants *o*-nitroanisole and *o*-anisidine are substrates and inducers of cytochromes P450. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 149: 441-447.

3) Stiborová M, Miksanová M, Sulc M, Rýdlová H, Schmeiser HH, Frei E. (2005): Identification of a genotoxic mechanism for the carcinogenicity of the environmental pollutant and suspected

- human carcinogen *o*-anisidine. Int J Cancer. 116: 667-678.
- 4) McLean S, Starmer GA, Thomas J. (1969): Methaemoglobin formation by aromatic amines. J Pharm Pharmacol. 21: 441-450.
 - 5) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
 - 6) IPCS (2014): International Chemical Safety Cards. 0970. *o*-Anisidine.
 - 7) Hoechst AG (1990): *o*-Anisidin: Subakute orale Toxizität (28 Applikationen in 29 Tagen) an SPF Wistar-Ratten. Report No. 90.0132, unpublished. Cited in: DFG (1998): The MAK-collection for occupational health and safety. Volume 10. *o*-anisidine.
 - 8) Hoechst AG (1990): Cited in: European Chemicals Agency. Information on Registered substances, *o*-Anisidine.
(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/13498/7/6/2/?documentUUID=13deddf1-6b00-4dc1-84df-cfa78ac86fd0>. 2020.11.12 現在).
 - 9) National Cancer Institute (1978): Bioassay of *o*-anisidine hydrochloride for possible carcinogenicity. CAS No. 134-29-2. Technical Report Series No. 89.
 - 10) Zaeva GN, Fedorova VI. (1962): The inhalation effects of *p*-nitroanisole and *p*-aminoanisole. Toksikol Novykh Prom Kihm Veshchestv. 4: 91-108. (in Russian). Cited in: ACGIH (2001): Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Anisidine (*o*-, *p*-isomers).
 - 11) Pacseri I, Magos L, Batskor IA. (1958): Threshold and toxic limits of some amino and nitro compounds. AMA Arch Ind Health. 18: 1-8.
 - 12) ACGIH (2001): Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Anisidine (*o*-, *p*-isomers).
 - 13) 日本産業衛生学会(1996): 許容濃度の暫定値(1996)の提案理由, *o*-アニシジン. 産衛誌. 38: 192-193.
 - 14) Dunkel VC, Zeiger E, Brusick D, McCoy E, McGregor D, Mortelmans K, Rosenkranz HS, Simmon VF. (1985): Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. Environ Mutagen. 7(Suppl 5): 1-248.
 - 15) Thompson DC, Josephy PD, Chu JW, Eling TE. (1992): Enhanced mutagenicity of anisidine isomers in bacterial strains containing elevated *N*-acetyltransferase activity. Mutat Res. 279: 83-89.
 - 16) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. (1992): *Salmonella* mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. Environ Mol Mutagen. 19(Suppl 21): 2-141.
 - 17) Garner RC, Nutman CA. (1977): Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using *Salmonella typhimurium* TA 1538. Mutat Res. 44: 9-19.
 - 18) Ferretti JJ, Lu W, Liu MB. (1977): Mutagenicity of benzidine and related compounds employed in the detection of hemoglobin. Am J Clin Pathol. 67: 526-527.
 - 19) Thompson CZ, Hill LE, Epp JK, Probst GS. (1983): The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. Environ Mutagen. 5: 803-811.

- 20) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen.* 5(Suppl 1): 3-142.
- 21) Vito M, Esposito G, Vicari L, Lembo S, Imperatrice ML, De Marinis E. (1985): Mutagenic activity of chlorodimethylsulfide and some of its aniline derivatives. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 61: 917-923. (in Italian).
- 22) Watanabe K, Sakamoto K, Sasaki T. (1996): Comparisons on chemically-induced mutagenicity among four bacterial strains, *Salmonella typhimurium* TA102 and TA2638, and *Escherichia coli* WP2/pKM101 and WP2 *uvrA*/pKM101: collaborative study I. *Mutat Res.* 361: 143-155.
- 23) Oda Y, Yamazaki H, Watanabe M, Nohmi T, Shimada T. (1995): Development of high sensitive *umu* test system: rapid detection of genotoxicity of promutagenic aromatic amines by *Salmonella typhimurium* strain NM2009 possessing high *O*-acetyltransferase activity. *Mutat Res.* 334: 145-156.
- 24) Hellmér L, Bolcsfoldi G. (1992): An evaluation of the *E. coli* K-12 *uvrB/recA* DNA repair host-mediated assay. I. *In vitro* sensitivity of the bacteria to 61 compounds. *Mutat Res.* 272: 145-160.
- 25) Brennan RJ, Schiestl RH. (1999): The aromatic amine carcinogens *o*-toluidine and *o*-anisidine induce free radicals and intrachromosomal recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res.* 430: 37-45.
- 26) Wangenheim J, Bolcsfoldi G. (1988): Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis.* 3: 193-205.
- 27) Garberg P, Akerblom EL, Bolcsfoldi G. (1988): Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat Res.* 203: 155-176.
- 28) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E. (1987): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 10(Suppl 10): 1-175.
- 29) Ilichkina AG. (1985): Toxicological and hygienic characteristics of ortho- and para-anisidines. *Gig Sanit. Jun:* 77-78. (in Russian).
- 30) Kerckaert GA, LeBoeuf RA, Isfort RJ. (1998): Assessing the predictiveness of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for determining the rodent carcinogenic potential of single ring aromatic/nitroaromatic amine compounds. *Toxicol Sci.* 41: 189-197.
- 31) Yoshimi N, Sugie S, Iwata H, Niwa K, Mori H, Hashida C, Shimizu H. (1988): The genotoxicity of a variety of aniline derivatives in a DNA repair test with primary cultured rat hepatocytes. *Mutat Res.* 206: 183-191.
- 32) Jansen LA, Jongen WM. (1996): The use of initiated cells as a test system for the detection of inhibitors of gap junctional intercellular communication. *Carcinogenesis.* 17: 333-339.
- 33) Hellmér L, Bolcsfoldi G. (1992): An evaluation of the *E. coli* K-12 *uvrB/recA* DNA repair host-mediated assay. II. *In vivo* results for 36 compounds tested in the mouse. *Mutat Res.* 272: 161-173.

- 34) Ashby J, Lefevre PA, Tinwell H, Brunborg G, Schmezer P, Pool-Zobel B, Shanu-Wilson R, Holme JA, Soderlund EJ, Gulati D, Wojciechowski JP. (1991): The non-genotoxicity to rodents of the potent rodent bladder carcinogens *o*-anisidine and *p*-cresidine. *Mutat Res.* 250: 115-133.
- 35) Tyson CK, Mirsalis JC. (1985): Measurement of unscheduled DNA synthesis in rat kidney cells following *in vivo* treatment with genotoxic agents. *Environ Mutagen.* 7: 889-899.
- 36) Hobbs CA, Recio L, Streicker M, Boyle MH, Tanaka J, Shiga A, Witt KL. (2015): Comet assay evaluation of six chemicals of known genotoxic potential in rats. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 786-788: 172-181.
- 37) Sasaki YF, Nishidate E, Su YQ, Matsusaka N, Tsuda S, Susa N, Furukawa Y, Ueno S. (1998): Organ-specific genotoxicity of the potent rodent bladder carcinogens *o*-anisidine and *p*-cresidine. *Mutat Res.* 412: 155-160.
- 38) Seiler JP. (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.
- 39) Ashby J, Short JM, Jones NJ, Lefevre PA, Provost GS, Rogers BJ, Martin EA, Parry JM, Burnette K, Glickman BW, Tinwell H. (1994): Mutagenicity of *o*-anisidine to the bladder of *lacI*-transgenic B6C3F₁ mice: absence of ¹⁴C or ³²P bladder DNA adduction. *Carcinogenesis.* 15: 2291-2296.
- 40) Naiman K, Dracínský M, Hodek P, Martínková M, Schmeiser HH, Frei E, Stiborová M. (2012): Formation, persistence, and identification of DNA adducts formed by the carcinogenic environmental pollutant *o*-anisidine in rats. *Toxicol Sci.* 127: 348-359.
- 41) Ono S, Kurata Y, Shichino Y, Sano M, Fukushima S. (1992): Synergism of environmental carcinogens and promoters on bladder cancer development initiated by *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine in F344 rats. *Jpn J Cancer Res.* 83: 955-963.
- 42) California Environmental Protection Agency (1992): Expedited cancer potency values and proposed regulatory levels for certain proposition 65 carcinogens.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

6629 : Canton, J.H., W. Slooff, H.J. Kool, J. Struys, Th.J.M. Pouw, R.C.C. Wegman, and G.J. Piet (1985): Toxicity, Biodegradability and Accumulation of a Number of Cl/N-Containing Compounds for Classification and Establishing Water Quality Criteria. *Regul.Toxicol.Pharmacol.* 5:123-131.

2) 環境庁 (1997) : 平成 8 年度 生態影響試験

3) 国立環境研究所 (2015) : 平成 26 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

4) European Chemicals Agency : Registered Substances, *o*-anisidine,

(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/13498>, 2014.12.11 現在).

1. Exp Key Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria.001 (2010).

2. Exp Key Short-term toxicity to aquatic invertebrates.001 (2010).