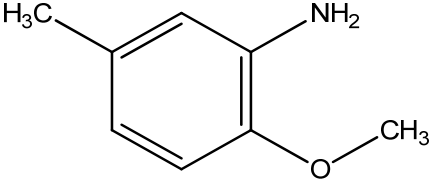


[11] 2-メトキシ-5-メチルアニリン

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-メトキシ-5-メチルアニリン
 (別の呼称：*p*-クレシジン、1-アミノ-2-メトキシ-5-メチルベンゼン、5-メチル-*o*-アニシジン、6-メトキシ-*m*-トルイジン)
 CAS 番号：120-71-8
 化審法官報公示整理番号：3-614 (メトキシトルイジン)
 化管法政令番号：1-451
 RTECS 番号：BZ6720000
 分子式：C₈H₁₁NO
 分子量：137.18
 換算係数：1ppm= 5.61 mg/m³(気体、25°C)
 構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、無色又は白色の固体である¹⁾。

融点	53°C ²⁾ 、52~54°C ³⁾ 、49.8°C (約 760 mmHg) ⁴⁾
沸点	235°C (760 mmHg) ^{2),3)}
密度	1.04 g/cm ³ (20°C) (計算値) ⁴⁾
蒸気圧	0.011 mmHg (=1.4 Pa) (25°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	1.74 ³⁾ 、1.65 (23°C、pH≒7) ⁴⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	3,000 mg/L (20°C、pH≒7) ⁴⁾

(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 (分解性が良好でないと判断される物質⁶⁾)
 分解率：BOD 0.7%、TOC (-)^{*}%, GC 0.7%
 (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)⁷⁾
 (備考：*分解度が負の値になったため (-) と表記した。)⁷⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $200 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸⁾ により計算)

半減期：0.32～3.2 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹⁾ と仮定し計算)

加水分解性

半減期：約 2.76 年 (pH=7.01、水温 25°C)⁴⁾

生物濃縮性 (濃縮性がない又は低いと判断される物質⁶⁾)

生物濃縮係数 (BCF)：

<2.5～4.6 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：2,000 $\mu\text{g/L}$)¹⁰⁾

*～<2.5 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：200 $\mu\text{g/L}$)¹⁰⁾

(備考：*検出せず。)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：74 (KOCWIN¹¹⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

メトキシトルイジン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¹²⁾。

表 1.1 メトキシトルイジンの製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}
年度	2015	2016	2017	2018	
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}	

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。

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

本物質の 2003 年、2004 年の生産量はそれぞれ 500t (推定)^{13),14)}である。

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 1t 以上 100 t 未満である¹⁵⁾。

② 用途

本物質は、エオサミン B、コクシニン B やジアミノファストバイオレット BBN など各種染料の原料として使われている¹⁾。

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¹⁶⁾。なお、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:451)に指定されている。

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:416)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。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我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曝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

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された 2018 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2018 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）					移動量（kg/年）	排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道		廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭			
全排出・移動量	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	0	-	0

業種等別排出量(割合)	総排出量の構成比(%)			
届出事業所無し				
	届出	届出外		
	0%	-		

本物質の 2018 年度における環境中への総排出量は 0 t であった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model³⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	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	11.3	0.0	0.0	0.1
水域	10.8	99.4	6.4	26.6
土壌	77.9	0.0	93.6	73.2
底質	0.1	0.5	0.0	0.1

注：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 2.3 に示す。

表 2.3 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	<0.0014	<0.0014	<0.0014	<0.0014	0.0014	0/14	全国	2018	4)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	<u><0.1</u>	<0.1	<0.1	<u><0.1</u>	0.1	0/18	大阪府	2018	5)
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<u><0.032</u>	<0.032	<0.032	<u>0.052</u>	0.032	1/3	茨城県、 愛知県、 大阪府	2005	6)
		<0.6	<0.6	<0.6	<0.6	0.6	0/5	全国	1985	7)
公共用水域・海水	μg/L	<u><0.032</u>	<0.032	<0.032	<u><0.032</u>	0.032	0/5	福岡県、 山口県	2005	6)
		<0.6	<0.6	<0.6	<0.6	0.6	0/4	東京都、 広島県	1985	7)
底質(公共用水域・淡水) μg/g		<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	0.006	0/2	大阪府、 和歌山県	2005	6)
		<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/5	全国	1985	7)
底質(公共用水域・海水) μg/g		<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	0.006	0/4	全国	2005	6)
		<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/4	東京都、 広島県	1985	7)
魚類(公共用水域・淡水) μg/g										
魚類(公共用水域・海水) μg/g										

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）

一般環境大気の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.4）。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 2.4 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	0.0014 µg/m³未満程度 (2018)	0.00042 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	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが概ね 0.032 µg/L 未満(2005)	過去のデータではあるが概ね 0.0013 µg/kg/day 未満
	食物	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	0.0014 µg/m³未満程度 (2018)	0.00042 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	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが概ね 0.052 µg/L(2005)	過去のデータではあるが概ね 0.0021 µg/kg/day
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
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。

吸入曝露については、表 2.4 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 0.0014 µg/m³ 未満程度となった。

表 2.5 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	< 0.00042	< 0.00042
	室内空気		
水 質	飲料水	参考値 ^{a)}	(< 0.004)
			(< 0.004)
	地下水		
	公共用水域・淡水	参考値 ^{b)}	(< 0.0013)
食 物			
土 壌			

注：1) 不等号 (<) 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

2) 括弧内の値は、調査時期や調査地域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

経口曝露については、表 2.5 に示すとおり飲料水、地下水、公共用水域・淡水、食物及び土壌の実測データが得られていないため、平均曝露量、予測最大曝露量ともに設定できなかった。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 µg/kg/day 未満程度となった。

また、過去のデータではあるが、公共用水域・淡水の実測データから求めた予測最大曝露量は概ね 0.0021 µg/kg/day となった。

一方、化管法に基づく 2018 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。

本物質は濃縮性がない又は低いと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(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 2.6 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) を設定できるデータは得られなかった。なお、過去のデータではあるが公共用水域の淡水域では概ね 0.052 µg/L、同海水域では概ね 0.032 µg/L 未満となった。

一方、化管法に基づく 2018 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが概ね 0.032 µg/L 未満 (2005)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが概ね 0.052 µg/L (2005)]
海 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが概ね 0.032 µg/L 未満 (2005)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが概ね 0.032 µg/L 未満 (2005)]

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

本物質の体内動態、代謝に関して、知見は得られなかった。

なお、本物質をラットの鼻腔上皮とともに培養するとホルムアルデヒドの生成がみられ¹⁾、その生成量は肝臓ホモジネートとともに培養した時よりも1.5倍多かった²⁾。本物質の発がん性試験では、鼻腔で腫瘍の発生が報告されているが³⁾、これは鼻腔で本物質から生成されたホルムアルデヒドによる影響であった可能性が考えられた^{1,2)}。

(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

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	1,450 mg/kg ⁴⁾
ラット	吸入	LC ₅₀	220 mg/m ³ (1hr) ⁵⁾
ラット	吸入	LC ₅₀	380 mg/m ³ (1hr) ⁵⁾

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質を吸入すると咳を生じ、眼に入ると発赤を生じる⁶⁾。

吸入曝露によるラットの急性毒性試験では、嗜眠、呼吸困難、流涙、紅涙、鼻漏、暗色尿、鎮静が曝露時にみられ、剖検では肺、胸腺からの出血があった⁵⁾。また、強制経口投与したマウスでは、メトヘモグロビンの有意な増加がみられた⁷⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、1、3%の濃度で餌に添加して 8 週間投与して実施した予備試験の結果、雄ラットの 3%群を除く曝露群で死亡率の増加がみられた³⁾。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.5、1%の濃度で餌に添加して 104 週間投与した結果、1%群の雄の体重は試験期間を通して一貫して低く、0.5%群の雄及び 0.5%以上の群の雌の体重も 2 年目は一貫して低かった。1%群の雌雄で生存率の有意な低下を認め、投与量と死亡率には有意な正の相関がみられた。雌雄の膀胱では、0.5%群で過形成と腫瘍の発生率増加がみられ、1%群では腫瘍の発生率は大きく増加したが、過形成は 1~2 匹にみられる程度であった。また、1%群の雌雄の鼻腔で過形成の発生率に増加がみられた³⁾。なお、投与量は雄で 0、198、396 mg/kg/day、雌で 0、245、491 mg/kg/day と見積もられた⁸⁾。この結果から、LOAEL を 0.5% (雄 198 mg/kg/day、雌 245 mg/kg/day) とする。

ウ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.5、1%の濃度で餌に添加して 104 週間投与を

計画した試験では、1%群の雌雄で体重減少などの強い毒性がみられ、22週から0、0.15、0.3%に減量して投与を継続したが、0.5→0.15%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、投与量と死亡率には有意な正の関連がみられ、1→0.3%群の雄は92週で全数死亡した。0.5→0.15%以上の群の雌雄では膀胱腫瘍の発生率が有意に高く、腫瘍によって圧迫された尿管の閉塞を原因とした水腎症が多くみられた。一方、膀胱腫瘍の発生がなかったマウスの膀胱では上皮過形成、核の濃染や不整を特徴とした異形成がみられた。この他に0.5→0.15%群の雌で骨髄線維症、脾臓萎縮の発生率増加がみられたが、用量依存性のない変化であった³⁾。なお、投与濃度の時間加重平均は雄で0、0.22、0.46%、雌で0、0.22、0.44%であり³⁾、投与量は雄で0、260、552 mg/kg/day、雌で0、281、563 mg/kg/dayと見積もられた⁸⁾。この結果から、LOAELを0.5→0.15%（雄260 mg/kg/day、雌281 mg/kg/day）とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各50匹を1群とし、0、0.5、1%の濃度で餌に添加して104週間投与した結果、1%群の雄で精細管変性の発生率に増加がみられた³⁾。

イ) B6C3F₁ マウス雌雄各50匹を1群とし、0、0.5、1%の濃度で餌に添加して21週間投与した後22週から0、0.15、0.3%に減量して合計で92～104週間投与した結果、0.5→0.15%群の雌の子宮で嚢胞性過形成の発生率に増加がみられたが、1→0.3%群の雌では1匹に認めただけであった³⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 1970年代にアメリカの産業界から寄せられた報告では、本物質を製造し、取り扱う工場の労働者で、本物質の曝露に関連した健康影響はみられなかった³⁾。

(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 (1987)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない
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	—
	NTP (1981)	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 (1991)	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 (1992)	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) 添加又は無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発した報告^{9,10)}がある一方で、S9 無添加では誘発しなかった報告¹¹⁾、S9 添加の有無にかかわらず誘発しなかった報告¹²⁾もあり、大腸菌では明瞭な結果が得られなかった⁹⁾。ラット肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成を誘発しなかった^{13,14)}が、S9 無添加のラッシュャー白血病ウイルスに感染させたラット胚細胞 (2FR450)¹⁵⁾、ウシパピローマウイルス DNA を感染させたマウス胚細胞 (C3H/10T1/2)¹⁶⁾で形質転換を誘発した。

in vivo 試験系では、経口投与したマウスの膀胱で DNA 傷害を誘発したが、肝臓や肺、腎臓、脳、骨髄、胃、大腸で誘発しなかった¹⁷⁾。経口投与、腹腔内投与したラットの肝臓、腎臓、脾臓、膀胱で DNA 一本鎖切断を誘発しなかった⁷⁾。経口投与^{7,18)}、腹腔内投与⁷⁾したマウスの骨髄細胞で小核を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.5、1%の濃度で餌に添加して 104 週間投与した結果、0.5%以上の群の雌雄の膀胱で移行上皮の癌や乳頭腫を含む膀胱腫瘍、1%群の雌雄の鼻腔で嗅神経芽細胞腫の発生率に有意な増加を認めた。なお、0.5%群の雄で肝臓腫瘍、精巣間細胞腫、雌で子宮内膜間質部ポリープ、副腎皮質腺腫の発生率に有意な増加がみられたが、1%群の発生率に有意な変化はなかった³⁾。その後、鼻腔の腫瘍を形態学的に再検討した結果、1%群の雄ではほぼすべてが腺癌、雌では腺癌が全体の 1/2、扁平上皮癌、腺腫又は乳頭腫が各 1/4 の割合であり、腺癌の分化度は低かった。一部の腺癌及び扁平上皮癌は嗅脳や大脳へ浸潤していた¹⁹⁾。なお、投与量は雄で 0、198、396 mg/kg/day、雌で 0、245、491 mg/kg/day と見積もられた⁸⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.5、1%の濃度で餌に添加して 104 週間の投与を計画した試験では、1%群の雌雄で体重減少などの強い毒性がみられ、22 週から 0.15、0.3%に減量して投与を継続したが、1→0.3%群の雄は 92 週で全数死亡した。0.5→0.15%以上の群の雌雄の膀胱で移行上皮癌+扁平上皮癌、雌で肝細胞癌、肝細胞癌+腺腫の発生率に有意な

増加を認めた。また、鼻腔で嗅神経芽細胞腫の発生はなかったが、本物質投与群の雄 2 匹で肉腫、1 匹で腺癌、雌 1 匹で扁平上皮癌がみられ³⁾、マウスの鼻腔腫瘍は極めてまれなことから、それらは投与に関連したものと考えられた。なお、投与量は雄で 0、260、552 mg/kg/day、雌で 0、281、563 mg/kg/day と見積もられた⁸⁾。

これらの結果から、NCI (1979) は、本物質は Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウスに対して発がん性を有すると結論した³⁾。

A/St マウス雌雄各 10 匹を 1 群として 0、25、50、100 mg/kg を 8 週間 (3 回/週) 腹腔内投与、A/J マウス雄 30 匹を 1 群として 0、120、300、600 mg/kg を 8 週間 (3 回/週) 腹腔内投与し、その後 16 週間飼育して肺腫瘍の発生を調べた試験では、いずれも肺腫瘍の発生率に有意な増加はなかった²⁰⁾。

カリフォルニア州 EPA (1992) は、雌の B6C3F₁ マウスの膀胱腫瘍の発生状況をもとに、スロープファクターを 0.15 (mg/kg/day)⁻¹ と算出した²¹⁾。

○ 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十分な知見が得られず、発がん性の有無について判断できない。しかし、ラット及びマウスを用いた経口投与の発がん性試験では、雌雄の膀胱で低用量群から用量依存的に腫瘍の発生を認めており、発がんリスクについてもリスク評価の対象とすることが必要と考えられたことから、発がんリスクについても検討する。

経口曝露の非発がん影響については、中・長期毒性イ) のラットの試験から得られた LOAEL 198 mg/kg/day (体重増加の抑制、膀胱の上皮過形成) を LOAEL であるために 10 で除した 20 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 20 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、雌マウスの試験結果 (膀胱腫瘍) から求めた 0.15 (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

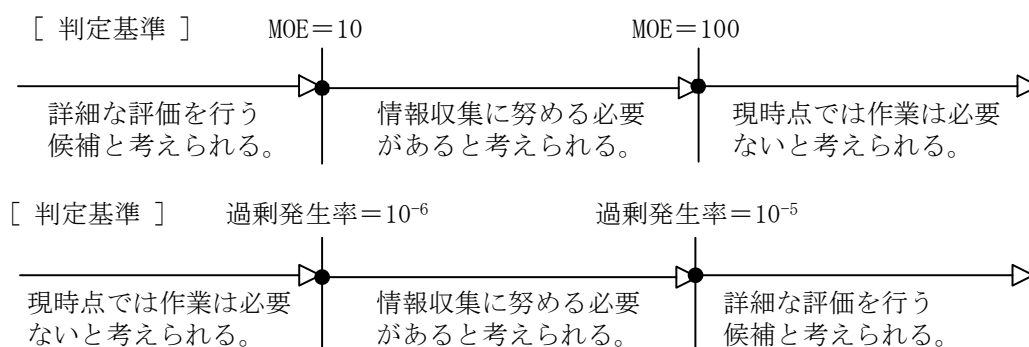
経口曝露については、曝露量が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

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	—	—	20 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	—	—			—

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	—	0.15 (mg/kg/day) ⁻¹	—	—	—
	公共用水域・淡水	—		—		—



しかし、限られた地域の飲料水のデータから算出した最大曝露量は 0.004 μg/kg/day 未満程度であったが、参考としてこれと無毒性量等 20 mg/kg/day 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、発がん性を考慮して 5 で除して算出した MOE (Margin of Exposure) は 100,000 超となり、スロープファクターの 0.15 (mg/kg/day)⁻¹ から算出したがん過剰発生率は 6.0×10⁷ 未満となる。また、過去のデータ (2005 年) ではあるが、公共用水域・淡水のデータから算出した最大曝露量 0.0021 μg/kg/day から算出すると MOE は 190,000、がん過剰発生率は 3.2×10⁷ となる。食物からの曝露量は得られていないが、環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えても MOE やがん過剰発生率が大きく変化することはないと考えられる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

○ 吸入曝露

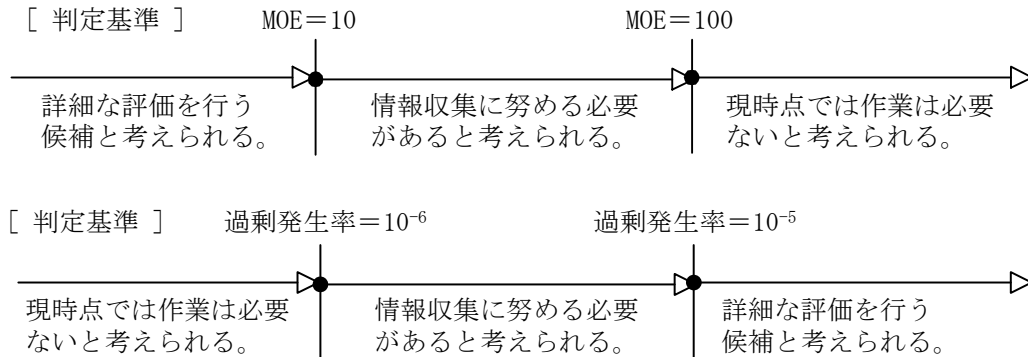
吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクが設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

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	0.0014 μg/m ³ 未満程度	0.0014 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	0.0014 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 67 mg/m³となるが、参考としてこれと予測最大曝露濃度の 0.0014 µg/m³未満程度から、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 5 で除して算出した MOE は 960,000 超となる。また、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 4.5×10⁻⁵ (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 6.3×10⁻⁸未満となる。

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			—	—	—	—	—	—	—	—
甲殻類 等			—	—	—	—	—	—	—	—
魚 類	○		12,270	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	4	D	C	2)-1
	○		170,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	TLm MOR	2	D	C	1)-2015001
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

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

LC₅₀(Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、TLm(Median Tolerance Limit)：半数生存限界濃度

影響内容

MOR (Mortality)：死亡

評価の結果、採用可能とされた知見は得られなかったため、参考として QSAR 予測値及び QSAR クラスを構成する参照物質の毒性値について整理した。

(2) QSAR 予測値等を用いた考察

初期評価において、予測無影響濃度 (PNEC) の導出は、原則として生態毒性に関する試験等によって得られた実験値を用いることとしており、QSAR（定量的構造活性相関）等による予測値の活用については、当面専門家判断による総合的な判定への根拠の一つとし、評価事例を積み重ねた後に、QSAR 等予測値の評価への扱いを再度検討することとしている。

本物質については、4. (1) において藻類等、甲殻類等及び魚類のいずれにおいても実験値から採用可能な知見が得られなかったため、藻類、甲殻類及び魚類について QSAR 等による毒性予測

を行い、考察を加えて総合的な評価の参考にすることとした。

1) QSAR 予測値

QSAR モデルとして、国内外の規制部局等で用いられており、利用実績の多い ECOSAR^{3)-1, 3)-2}、KATE^{3)-3, 3)-4}、TIMES³⁾⁻⁵ を用いることとした。これら 3 つのモデルは化学物質の特徴的な部分構造等に基づき複数の QSAR クラス（分類）を定義している。各 QSAR クラスには、部分構造等の定義に当てはまり、かつ生態毒性試験の実験結果（実験値）を有する既存の化学物質が参照物質として割り当てられている。そして、各 QSAR クラスにおいて、参照物質のデータを用いて、毒性値を被説明変数、主に log Kow を説明変数とした回帰分析による毒性予測を行っている。本検討においては、各モデルにおいて、本物質の部分構造により分類され、かつ適用領域内であると判定された QSAR クラスを考察の対象とした。

本物質の毒性予測値については、回帰式の当てはまりの良さを指標としての決定係数 (R^2) が 0.70 以上、かつ毒性試験データ数 (n) が 5 以上（以下、指標という。）の QSAR 式による予測値（表 4.2）を参考にすることとした。

表 4.2 QSAR を用いた毒性予測結果の概要（KOWWIN による推定値 logKow=1.70 を用いた予測）

生物群	急性	慢性	QSAR 予測値 [μg/L]	エンドポイント / 影響内容	QSAR モデル	QSAR クラス	統計値 R^2	統計値 n
藻類			—	—	—	—	—	—
甲殻類			—	—	—	—	—	—
魚類	○		31,436	LC ₅₀ MOR	ECOSAR1.11	Anilines (Unhindered)	0.71	49
	○		59,000	LC ₅₀ MOR	KATE2011	amines aromatic or phenols5	0.77	24
	○		91,000	LC ₅₀ MOR	KATE2020	CNOS_X amine aromatic lesstoxic	0.78	19

QSAR 予測値

予測値を算出するための定量的構造活性相関 (QSAR) プログラムとして、国内外の規制部局等で用いられており、利用実績の多い ECOSAR、KATE、TIMES を用いた。各 QSAR クラスの適用範囲外である場合や QSAR 式の R^2 が 0.70 未満の場合、n が 5 未満の場合、専門家判断により利用できないとされた場合には、それらの予測値は掲載していない。

エンドポイント

LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度

影響内容

MOR (Mortality) : 死亡

R^2 : QSAR 式の決定係数

n : 毒性試験データ数

① 藻類

藻類について、指標を満足する QSAR 式は得られなかった（表 4.2）。

② 甲殻類

甲殻類について、指標を満足する QSAR 式は得られなかった (表 4.2)。

③ 魚類

魚類の急性毒性について、指標を満足する QSAR 式より、予測値として 31,436~91,000 $\mu\text{g/L}$ が得られた (表 4.2)。慢性毒性については、指標を満足する QSAR 式が得られなかった (表 4.2)。

2) QSAR クラスを構成している参照物質とその毒性値

藻類、甲殻類の急性毒性・慢性毒性、及び魚類の慢性毒性においては、指標を満足する QSAR 式が得られなかったため、さらに、本物質 (2-メトキシ-5-メチルアニリン) と QSAR クラスを構成する参照物質との類似性と毒性情報、及び類似物質に対するこれまで初期評価を行った毒性値による考察を行った。

本物質が分類された QSAR クラスを構成する参照物質のうち、本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる、第 1 級アミン (-NH₂) がベンゼン環に直接付加した構造を持ち、本物質との log Kow の差が 1 以内 (log Kow=0.7~2.7) である参照物質の毒性値 (同じ参照物質に対して複数の毒性試験結果がある場合はその最小値)、及び初期評価において予測無影響濃度 (PNEC) の算出時に参照された毒性値を転載した (表 4.3~表 4.7)。これらの情報から、本物質の毒性の特徴について考察を行った。

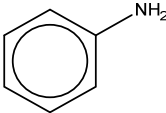
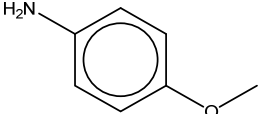
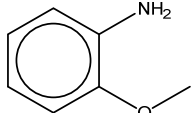
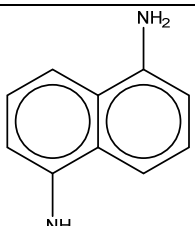
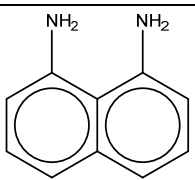
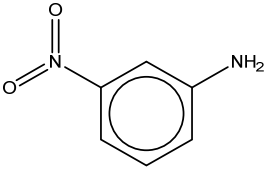
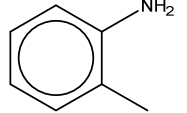
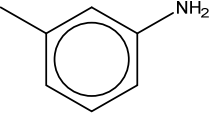
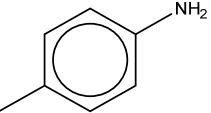
① 藻類

藻類の急性毒性について、QSAR クラスを構成している参照物質のうち、本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる、第 1 級アミン (-NH₂) がベンゼン環に直接付加した構造を持ち、本物質と logKow の差が 1 以内の物質は 28 物質であった (表 4.3)。これら参照物質個々の毒性値の信頼性が明らかでないことから、これまでの初期評価において PNEC 算出時に参照された毒性値、すなわち初期評価において信頼性評価を行った毒性値のみを用いることとした。上記 28 物質のうち、初期評価において PNEC 算出時に参照された毒性値を有する物質は 18 物質であった (表 4.3 太字箇所)。これら 18 物質の毒性値には非常に大きな幅があった(160~41,400 $\mu\text{g/L}$)。18 物質のうち、本物質 (2-メトキシ-5-メチルアニリン) とメトキシ基やメチル基がベンゼン環の同じ位置に直接付加した構造を持ち構造類似性が比較的高い 2,5-ジメチルアニリンや *o*-アニシジンの毒性値がそれぞれ 29,000、>30,000 $\mu\text{g/L}$ と比較的大きい一方で、同じ QSAR クラスの中でも、アミン以外の基が付加していない、あるいはハロゲン基が付加しているなど、構造的類似性が比較的低いと考えられるアニリンや 2-ナフチルアミン、3,4-ジクロロアニリンの毒性値はそれぞれ 160、500、450 $\mu\text{g/L}$ と比較的小さかった。しかしながら、これらの構造類似性が低いと考えられた物質群を別のクラスとして扱うための十分な根拠を得るためには、さらなる検討が必要と考えられた。そこで、本物質に対する考察では 18 物質を同じ物質群として扱い、カテゴリーアプローチにおけるリードアクロス (類推) の手法を参考にして、不等号を除いた上で幾何平均値を求めたところ、幾何平均値は 7,263 $\mu\text{g/L}$ であった。

藻類の慢性毒性について、QSAR クラスを構成している参照物質のうち、急性毒性の場合と同様に本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる物質を選択すると 27 物質であった (表 4.4)。その中で、初期評価において PNEC 算出時に参照された毒性値を有する物質は 19 物質であった

(表 4.4 太字箇所)。これら 19 物質の毒性値について、上記の急性毒性の場合と同様の理由から、リードアクロスの手法を参考に、不等号を除いた上で幾何平均値（最小値～最大値）を求めると 2,146 $\mu\text{g/L}$ (157~32,000 $\mu\text{g/L}$) であった。

表 4.3 藻類の急性毒性 QSAR クラスの参照物質 (log Kow=0.7~2.7) とその毒性値 [$\mu\text{g/L}$]

CAS 番号	物質名	logKow	藻類急性毒性			構造式
			QSAR クラス		『化学物質の環境リスク初期評価』で PNEC 算出時に参照された毒性値 (掲載巻)	
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
62-53-3	アニリン	1.1		110,000	160 (1 巻)	
104-94-9	<i>p</i> -アニシジン	1.2		13,000	11,600 (3 巻)	
90-04-0	<i>o</i> -アニシジン	1.2		21,000	>30,000 (19 巻)	
2243-62-1	1,5-ジアミノナフタレン	1.3		2,100	—	
479-27-6	1,8-ナフタレンジアミン	1.3		180	—	
99-09-2	<i>m</i> -ニトロアニリン	1.3/ 1.5		15,000	—	
95-53-4	<i>o</i> -トルイジン	1.4/ 1.6	120,000		3,900 (1 巻)	
108-44-1	<i>m</i> -トルイジン	1.6		1,600	—	
106-49-0	<i>p</i> -トルイジン	1.6		10,000	23,900 (5 巻)	

CAS 番号	物質名	logKow	藻類急性毒性			構造式
			QSAR クラス		『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
95-51-2	<i>o</i> -クロロアニリン	1.7		13,000	27,600 (9巻)	
106-47-8	<i>p</i> -クロロアニリン	1.7		1,500	3830 (5巻)	
108-42-9	<i>m</i> -クロロアニリン	1.7		10,000	16,900 (3巻)	
95-78-3	2,5-ジメチルアニリン	1.9/ 2.2	30,000		29,000 (8巻)	
51963-82-7	2,5-ジエトキシ-4-(4-モルホリニル)アニリン	2		7,400	—	
96-96-8	4-メトキシ-2-ニトロアニリン	2.1		12,000	—	
87-59-2	2,3-ジメチルアニリン	2.2	41,000		41,400 (7巻)	
101-80-4	4,4'-ジアミノジフェニルエーテル	2.2		28,000	21,700 (15巻)	
95-64-7	3,4-ジメチルアニリン	2.2		4,600	8,590 (7巻)	
101-77-9	4,4'-ジアミノジフェニルメタン	2.2		12,000	11,600 (10巻)	
108-69-0	3,5-ジメチルアニリン	2.2		22,000	29,100 (7巻)	

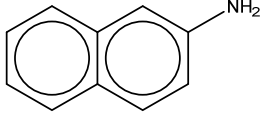
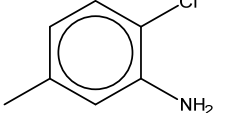
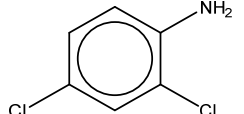
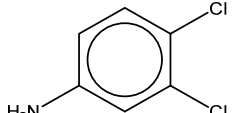
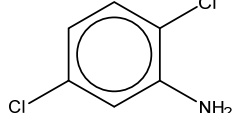
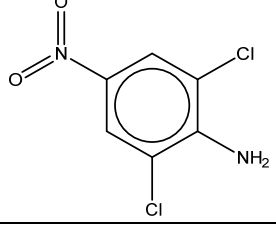
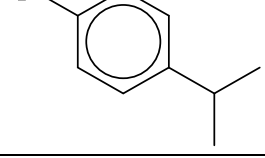
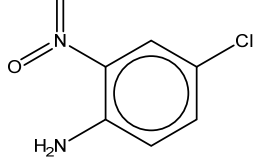
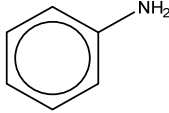
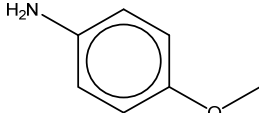
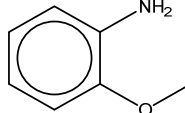
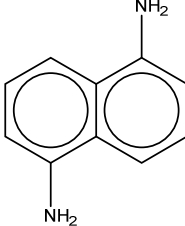
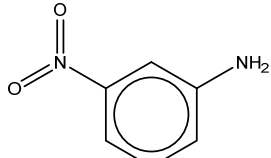
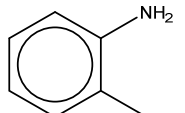
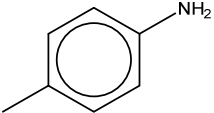
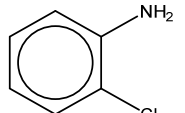
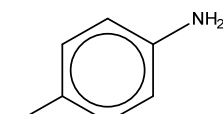
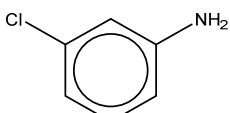
CAS 番号	物質名	logKow	藻類急性毒性			構造式
			QSAR クラス		『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
91-59-8	2-ナフチルアミン	2.3		430	500 (19 巻)	
95-81-8	2-クロロ-5-メチルアニリン	2.3	4,900	2,200	—	
554-00-7	2,4-ジクロロアニリン	2.4		4,800	3,380 (14 巻)	
95-76-1	3,4-ジクロロアニリン	2.4		2,700	450 (13 巻)	
95-82-9	2,5-ジクロロアニリン	2.4		3,800	5,940 (14 巻)	
99-30-9	2,6-ジクロロ-4-ニトロアニリン	2.4		1,300	—	
99-88-7	4-イソプロピルアニリン	2.5		18,000	—	
89-63-4	4-クロロ-2-ニトロアニリン	2.7		8,500	—	

表 4.4 藻類の慢性毒性 QSAR クラスの参照物質 (log Kow=0.7~2.7) とその毒性値 [µg/L]

CAS 番号	物質名	logKow	藻類慢性毒性		『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス			
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	ECOSAR v2.0 Anilines (Unhindered)		
62-53-3	アニリン	1.1		8,000	500 (1巻)	
104-94-9	<i>p</i> -アニシジン	1.2		2,300	2,350 (3巻)	
90-04-0	<i>o</i> -アニシジン	1.2	7,500	7,500	7,500 (19巻)	
2243-62-1	1,5-ジアミノナフタレン	1.3		340	—	
99-09-2	<i>m</i> -ニトロアニリン	1.3/ 1.5		6,300	—	
95-53-4	<i>o</i> -トルイジン	1.4/ 1.6	6,400		2,910 (1巻)	
106-49-0	<i>p</i> -トルイジン	1.6		3,100	3,120 (5巻)	
95-51-2	<i>o</i> -クロロアニリン	1.7		3,200	3,200 (9巻)	
106-47-8	<i>p</i> -クロロアニリン	1.7		320	320 (5巻)	
108-42-9	<i>m</i> -クロロアニリン	1.7		1,000	1,000(3巻)	

CAS 番号	物質名	logKow	藻類慢性毒性		『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス			
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	ECOSAR v2.0 Anilines (Unhindered)		
87-62-7	2,6-ジメチルアニリン	1.8/ 2.2	32,000		32,000 (7 巻)	
95-78-3	2,5-ジメチルアニリン	1.9/ 2.2	2,000		2,000 (8 巻)	
51963-82-7	2,5-ジエトキシ-4-(4-モルホリニル)アニリン	2		870	—	
96-96-8	4-メトキシ-2-ニトロアニリン	2.1		470	—	
87-59-2	2,3-ジメチルアニリン	2.2	4,300		4,320 (7 巻)	
101-80-4	4,4'-ジアミノジフェニルエーテル	2.2		3,900	<3,750 (15 巻)	
95-64-7	3,4-ジメチルアニリン	2.2		2,900	2,940 (7 巻)	
101-77-9	4,4'-ジアミノジフェニルメタン	2.2		930	1,830 (10 巻)	
108-69-0	3,5-ジメチルアニリン	2.2		5,800	5,800 (7 巻)	
91-59-8	2-ナフチルアミン	2.3		98	157 (19 巻)	

CAS 番号	物質名	logKow	藻類慢性毒性			構造式
			QSAR クラス		『化学物質の 環境リスク 初期評価』で PNEC 算出時 に参照された 毒性値 (掲載巻)	
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	ECOSAR v2.0 Anilines (Unhindered)		
95-81-8	2-クロロ-5-メチルアニリン	2.3	500	500	—	
554-00-7	2,4-ジクロロアニリン	2.4	2,000	310	2,040 (14 巻)	
95-76-1	3,4-ジクロロアニリン	2.4		630	1,250 (13 巻)	
95-82-9	2,5-ジクロロアニリン	2.4		640	1,890 (14 巻)	
99-30-9	2,6-ジクロロ-4-ニトロアニリン	2.4		120	—	
99-88-7	4-イソプロピルアニリン	2.5		1,100	—	
89-63-4	4-クロロ-2-ニトロアニリン	2.7		2,100	—	

② 甲殻類

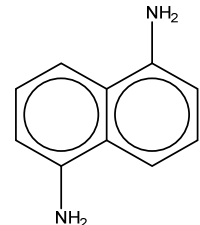
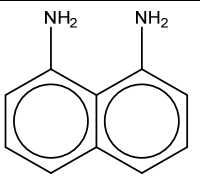
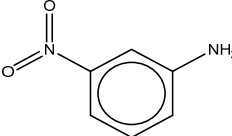
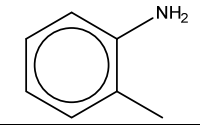
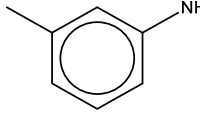
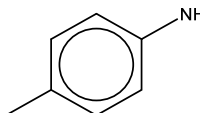
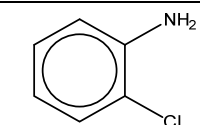
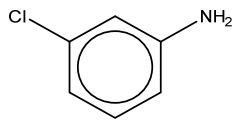
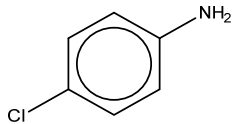
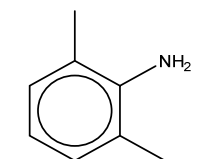
甲殻類の急性毒性について、QSAR クラスを構成している参照物質のうち、本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる、第1級アミン (-NH₂) がベンゼン環に直接付加した構造を持ち、本物質と log Kow の差が1以内の物質は39物質であった(表4.5)。これら参照物質個々の毒性値の信頼性が明らかでないことから、これまで初期評価を行った毒性値のみを用いることとした。上記39物質のうち、初期評価においてPNEC算出時に参照された毒性値を有する物質は21物質であった(表4.5太字箇所)。これら21物質の毒性値には非常に大きな幅があった(54~20,000 µg/L)。21物質のうち、本物質(2-メトキシ-5-メチルアニリン)との構造類似性が比較的高い2,5-ジメチ

ルアニリンや *o*-アニシジンの毒性値がそれぞれ 18,000、2,180 $\mu\text{g/L}$ と比較的大きい一方で、同じ QSAR クラスの中でも構造的類似性が比較的低いと考えられるアニリンや 2-ナフチルアミン、3,4-ジクロロアニリンの毒性値はそれぞれ 80、835、54 $\mu\text{g/L}$ と比較的小さかった。しかしながら、これらの構造類似性が低いと考えられた物質群を別のクラスとして扱うための十分な根拠を得るためには、さらなる検討が必要と考えられた。そこで、本物質に対する考察では 21 物質を同じ物質群として扱い、カテゴリーアプローチにおけるリードアクロスの手法を参考にして、不等号を除いた上で幾何平均値を求めたところ、幾何平均値は 1,225 $\mu\text{g/L}$ であった。

甲殻類の慢性毒性について、QSAR クラスを構成している参照物質のうち、急性毒性の場合と同様に本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる物質を選択すると 22 物質であった (表 4.6)。その中で、初期評価において PNEC 算出時に参照された毒性値を有する物質は 18 物質であった (表 4.6 太字箇所)。これら 18 物質の毒性値も非常に大きな幅があった (2.5~2,230 $\mu\text{g/L}$)。急性毒性と同様、本物質と構造類似性が高い 2,5-ジメチルアニリンや *o*-アニシジンの毒性値がそれぞれ 96、250 $\mu\text{g/L}$ と比較的大きい一方で、同じ QSAR クラスの中でも構造的類似性は低いと考えられるアニリンや 2-ナフチルアミン、3,4-ジクロロアニリンの毒性値はそれぞれ 4、14、2.5 $\mu\text{g/L}$ (18 物質の最小値) と比較的小さかった。上記の急性毒性の場合と同様の理由から、リードアクロスの手法を参考にして、不等号を除いた上で幾何平均値を求めると 22 $\mu\text{g/L}$ となった。

表 4.5 甲殻類の急性毒性 QSAR クラスの参照物質 (log Kow=0.7~2.7) とその毒性値 [$\mu\text{g/L}$]

CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類急性毒性				『化学物質の環境リスク初期評価』で PNEC 算出時に参照された毒性値 (掲載巻)	構造式
			QSAR クラス					
			KATE2011 Amines aromatic or phenols5	KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 CNOS_X amine aromatic lesstoxic	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
99-92-3	4-アミノアセトフェノン	0.8				5,000	—	
62-53-3	アニリン	1.1				100	80 (1 巻)	
104-94-9	<i>p</i> -アニシジン	1.2			4,100	1,900	180 (3 巻)	
90-04-0	<i>o</i> -アニシジン	1.2	23,000	23,000	23,000	23,000	2,180 (19 巻)	

CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類急性毒性				『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス					
			KATE2011 Amines aromatic or phenols5	KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 CNOS_X amine aromatic lesstoxic	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
2243-62-1	1,5-ジアミノナフタレン	1.3				3,800	—	
479-27-6	1,8-ナフタレンジアミン	1.3				170	—	
99-09-2	<i>m</i> -ニトロアニリン	1.3/ 1.5	9,100			980	—	
95-53-4	<i>o</i> -トルイジン	1.4/ 1.6	16,000	16,000	16,000		15,600 (1巻)	
108-44-1	<i>m</i> -トルイジン	1.6				150	730 (5巻)	
106-49-0	<i>p</i> -トルイジン	1.6			1,300	1,300	1,260 (5巻)	
95-51-2	<i>o</i> -クロロアニリン	1.7				1,800	450 (9巻)	
108-42-9	<i>m</i> -クロロアニリン	1.7				350	350 (3巻)	
106-47-8	<i>p</i> -クロロアニリン	1.7				310	314 (5巻)	
87-62-7	2,6-ジメチルアニリン	1.8/ 2.2	20,000	20,000	20,000		20,000 (7巻)	

CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類急性毒性				『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス					
			KATE2011 Amines aromatic or phenols5	KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 CNOS_X amine aromatic lesstoxic	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
95-78-3	2,5-ジメチルアニリン	1.9/ 2.2	18,000	18,000	18,000	18,000 (8巻)		
92-87-5	ベンジジン	1.9			600	—		
97-50-7	5-クロロ-2,4-ジメトキシアニリン	1.9			1,620	—		
98-16-8	3-アミノ-ベンゾトリフルオリド	2			2,700	—		
615-36-1	o-ブromoアニリン	2			3,000	—		
51963-82-7	2,5-ジエトキシ-4-(4-モルホリニル)アニリン	2		18,000	18,000	—		
589-16-2	p-エチルアニリン	2.1			2,000	—		
96-96-8	4-メトキシ-2-ニトロアニリン	2.1		4,400	4,400	—		
87-59-2	2,3-ジメチルアニリン	2.2		8,900	8,900	8,900 (7巻)		
101-80-4	4,4'-ジアミノジフェニルエーテル	2.2			990	920 (15巻)		
95-64-7	3,4-ジメチルアニリン	2.2			1,100	1,090 (7巻)		

CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類急性毒性				『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス					
			KATE2011 Amines aromatic or phenols5	KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 CNOS_X amine aromatic lesstoxic	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
101-77-9	4,4'-ジアミノジフェニルメタン	2.2				400	2,470 (10 巻)	
108-69-0	3,5-ジメチルアニリン	2.2			2,200	2,200	2,200 (7 巻)	
95-74-9	3-クロロ-4-メチルアニリン	2.3				620	—	
91-59-8	2-ナフチルアミン	2.3				840	835 (19 巻)	
95-81-8	2-クロロ-5-メチルアニリン	2.3		3,600	3,600	3,600	—	
134-20-3	2-アミノ安息香酸メチル	2.3				18,200	—	
554-00-7	2,4-ジクロロアニリン	2.4		4,200		2,700	500 (14 巻)	
608-31-1	2,6-ジクロロアニリン	2.4				1,400	—	
95-76-1	3,4-ジクロロアニリン	2.4				550	54 (13 巻)	
95-82-9	2,5-ジクロロアニリン	2.4				1,800	1,810 (14 巻)	

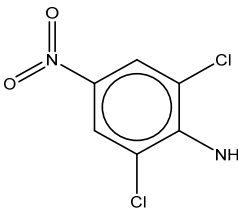
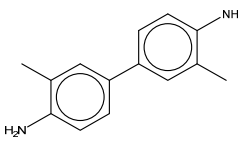
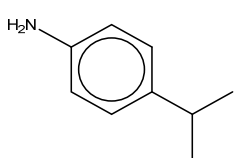
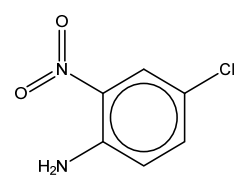
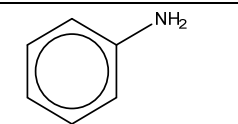
CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類急性毒性				『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス					
			KATE2011 Amines aromatic or phenols5	KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 CNOS_X amine aromatic lesstoxic	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
99-30-9	2,6-ジクロロ-4-ニトロアニリン	2.4				2,100	—	
119-93-7	o-トリジン	2.5	4,500				4,500 (17 巻)	
99-88-7	4-イソプロピルアニリン	2.5			1,500	1,500	—	
89-63-4	4-クロロ-2-ニトロアニリン	2.7				4,200	—	

表 4.6 甲殻類の慢性毒性 QSAR クラスの参照物質 (log Kow=0.7~2.7) とその毒性値 [μg/L]

CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類慢性毒性			『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス				
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 N_X amine aliphatic NH2=1	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
62-53-3	アニリン	1.1			6.3	4 (1 巻)	
90-04-0	o-アニシジン	1.2	250	250	250	250 (19 巻)	
104-94-9	p-アニシジン	1.2		130	130	125 (3 巻)	

CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類慢性毒性			『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス				
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 N_X amine aliphatic NH2=1	ECOSAR v2.0 Anilines (Unhindered)		
99-09-2	<i>m</i> -ニトロ アニリン	1.3/ 1.5		120	120	—	
95-53-4	<i>o</i> -トルイジ ン	1.4/ 1.6	13	13		12.6 (1 巻)	
108-44-1	<i>m</i> -トルイ ジン	1.6			10	—	
106-49-0	<i>p</i> -トルイジ ン	1.6		11	11	11.1 (5 巻)	
95-51-2	<i>o</i> -クロロア ニリン	1.7			32	32 (9 巻)	
108-42-9	<i>m</i> -クロロ アニリン	1.7			3.2	3.2 (3 巻)	
106-47-8	<i>p</i> -クロロア ニリン	1.7			3.2	3.2 (5 巻)	
95-78-3	2,5-ジメチ ルアニリ ン	1.9/ 2.2	96	96		96 (8 巻)	
87-59-2	2,3-ジメチ ルアニリ ン	2.2	91	91		100 (7 巻)	
87-62-7	2,6-ジメチ ルアニリ ン	2.2	2,200	2,200		2,230 (7 巻)	
95-64-7	3,4-ジメチ ルアニリ ン	2.2		9.5	9.5	9.5 (7 巻)	

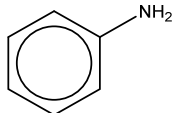
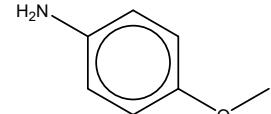
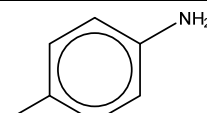
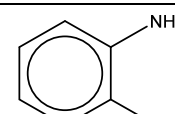
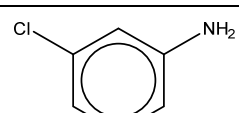
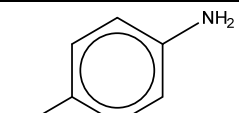
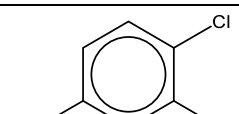
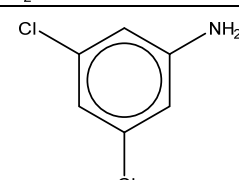
CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類慢性毒性			『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス				
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 N_X amine aliphatic NH2=1	ECOSAR v2.0 Anilines (Unhindered)		
101-77-9	4,4'-ジアミノジフェニルメタン	2.2			10	5.25 (10 巻)	
108-69-0	3,5-ジメチルアニリン	2.2		30	30	30 (7 巻)	
91-59-8	2-ナフチルアミン	2.3			14	14 (19 巻)	
95-81-8	2-クロロ-5-メチルアニリン	2.3	3	3	3	—	
554-00-7	2,4-ジクロロアニリン	2.4	16	16	16	5 (14 巻)	
95-76-1	3,4-ジクロロアニリン	2.4		5	5	2.5 (13 巻)	
95-82-9	2,5-ジクロロアニリン	2.4			32	32 (14 巻)	
99-88-7	4-イソプロピルアニリン	2.5		5.1	7	—	

③ 魚類

指標を満足する QSAR 式が得られなかった慢性毒性について、QSAR クラスを構成している参照物質のうち、本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる、第 1 級アミン (-NH₂) がベンゼン環に直接付加した構造を持ち、本物質と log Kow の差が 1 以内の物質は 8 物質であった (表 4.7)。これら参照物質個々の毒性値の信頼性が明らかでないことから、これまで初期評価を行った毒性値のみを用いた。上記 8 物質のうち、初期評価において PNEC 算出時に参照された毒性値を有する物質は 4 物質であった (表 4.7 太字箇所)。これら 4 物質の毒性値には非常に大きな幅があった (<2~1,900 µg/L)。藻類、甲殻類の場合とは異なり、魚類慢性においては本物質 (2-メトキシ

シ-5-メチルアニリン) との構造類似性が比較的高い 2,5-ジメチルアニリンや *o*-アニシジンのような化学物質の毒性情報は得られなかった。一方、藻類、甲殻類の場合と同様、QSAR クラスの中でも構造的類似性が比較的低いと考えられるアニリンや 3,4-ジクロロアニリンの毒性値はそれぞれ 430、<2 µg/L と比較的小さかった。しかしながら、これらの構造類似性が低いと考えられた物質群を別のクラスとして扱うための十分な根拠を得るためには、さらなる検討が必要と考えられた。そこで、本物質に対する考察では 4 物質を同じ物質群として扱い、カテゴリーアプローチにおけるリードアクロスの手法を参考にして、不等号を除いた上で幾何平均値を求めたところ、幾何平均値は 201 µg/L であった。

表 4.7 魚類の慢性毒性 QSAR クラスの参照物質 (log Kow=0.7~2.7) とその毒性値 [µg/L]

CAS 番号	物質名	logKow	魚類慢性毒性			構造式
			QSAR クラス		『化学物質の環境リスク初期評価』で PNEC 算出時に参照された毒性値 (掲載巻)	
			KATE2020 CNO_X unreactive (Fish chronic), excl. (CnosX w/o n+)	ECOSAR v2.0 Anilines (Unhindered)		
62-53-3	アニリン	1.1		569	430 (1 巻)	
104-94-9	<i>p</i> -アニシジン	1.2	560	819	—	
106-49-0	<i>p</i> -トルイジン	1.6	600	848	—	
95-51-2	<i>o</i> -クロロアニリン	1.7		2,700	1,900 (9 巻)	
108-42-9	<i>m</i> -クロロアニリン	1.7		1,000	1,000 (3 巻)	
106-47-8	<i>p</i> -クロロアニリン	1.7		141	—	
95-76-1	3,4-ジクロロアニリン	2.4		1.4	<2 (13 巻)	
626-43-7	3,5-ジクロロアニリン	2.4		320	—	

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

本物質については、本初期評価に採用可能な有害性情報が得られず、予測無影響濃度(PNEC)を設定できなかった。

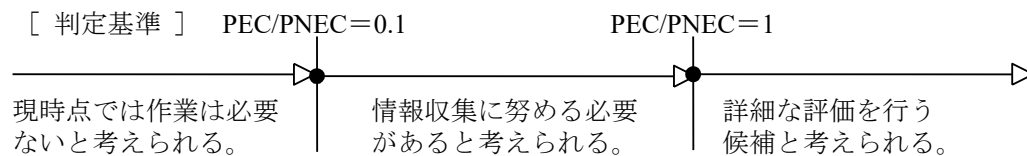
(4) 生態リスクの初期評価結果

本物質については、予測無影響濃度 (PNEC) を導出できず、予測環境中濃度 (PEC) も設定できなかったため、生態リスクの判定はできなかった。

表 4.8 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	データは得られなかった [過去のデータではあるが、 概ね0.032 µg/L未満 (2005)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 概ね0.052 µg/L (2005)]	—	—
公共用水域・海水	データは得られなかった [過去のデータではあるが、 概ね 0.032 µg/L 未満 (2005)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 概ね 0.032 µg/L 未満 (2005)]		—

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



初期評価に利用可能な藻類等、甲殻類等及び魚類の実験値が得られなかったため、藻類、甲殻類及び魚類に対する QSAR 等による毒性予測を、総合的判定への参考として試みた。

QSAR を用いた予測として、参考にすることとした QSAR 式の指標 (R^2 が 0.70 以上かつ n が 5 以上) を満足したのは魚類急性毒性の QSAR 式のみであり、QSAR 予測結果の最小値は 31,436 µg/L であった。この値は、信頼性の判定不可とされた魚類の実験値 (表 4.1) から得られた最小毒性値 12,270 µg/L と同程度であった。

QSAR 予測値を、仮に実験値と代替可能とした場合、魚類急性毒性予測値 31,436 µg/L を 1 生物群の信頼できる本物質の実験値が得られた場合と同じアセスメント係数 1,000 で除すると 31 µg/L となる。

次に、参考にすることとした指標を満足する QSAR 式を得ることができなかった藻類 (急性・慢性)、甲殻類 (急性・慢性) 及び魚類 (慢性) の毒性について、QSAR クラスを構成する参照物

質の類似性と毒性情報をもとに考察を行った。

3 生物群の QSAR クラスを構成する参照物質のうち、本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる、第 1 級アミン (-NH₂) がベンゼン環に直接付加した構造を持ち、本物質との log Kow の差が 1 以内の物質を選定した。これら参照物質個々の毒性値の信頼性が明らかでないことから、これまでの初期評価において信頼性評価を行った毒性値のみを用い、カテゴリーアプローチにおけるリードアクロス (類推) の手法を参考に類似物質群の毒性の幾何平均値を求めた。その結果、藻類と甲殻類の急性毒性はそれぞれ 7,263、1,225 µg/L、藻類、甲殻類、魚類の慢性毒性はそれぞれ、2,146、22、201 µg/L となり、甲殻類の慢性毒性値が最小値となることが推察された。甲殻類慢性毒性値の幾何平均値 22 µg/L を仮に 3 生物群の信頼できる本物質の知見が得られた場合と同じアセスメント係数 10 で除すると 2.2 µg/L となる。

曝露評価によると、化管法に基づく 2018 年度の環境中への総排出量は 0 kg であり、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。また、過去のデータではあるが、淡水域で概ね 0.052 µg/L、海水域で概ね 0.032 µg/L 未満という濃度が得られている。

QSAR 予測値の最小値をアセスメント係数で除した 31 µg/L と過去の環境中濃度との比は、淡水域で 0.002、海水域で 0.001 未満であった。

また、QSAR クラスを構成する類似参照物質の幾何平均値の最小値である甲殻類慢性毒性値 22 µg/L をアセスメント係数で除した 2.2 µg/L と、過去の環境中濃度との比は、淡水域で 0.02、海水域で 0.01 未満であった。

以上、QSAR 予測値等と過去の環境中濃度との比の試算は 0.1 未満であったものの、特に甲殻類慢性毒性において、類似物質として参照した物質の一部に毒性の比較的高い物質も存在し、既存の情報から総合的に PEC/PNEC 比が 0.1 以上となる可能性が十分に低いと判断することは難しい。そのため、総合的な判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

なお、本評価においては、指標を満たす QSAR 式が得られなかった場合について、試行的に QSAR クラスに使用されている参照物質を用いて毒性の考察を行った。類似物質等を利用した毒性値の推定手法については、QSAR 予測値を用いた推定手法とともに、今後さらに知見を重ねていく必要がある。

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) 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: 235.
- 4) European Chemicals Agency : Registered Substances, 6-methoxy-m-toluidine,
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14512/1>, 2020.4.21 現在).
- 5) ICSC (2005) : ICSC 1180. para-Cresidine.
- 6) 通産省公報 (1977.12.1).
- 7) 1-アミノ-2-メトキシ-5-メチルベンゼン (*p*-クレシジン) の分解度試験成績報告書,化審法デ
ータベース (J-CHECK) .
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) 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.
- 10) 1-アミノ-2-メトキシ-5-メチルベンゼンの濃縮度試験成績報告書,化審法データベース
(J-CHECK) .
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 12) 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).
- 13) 化学工業日報社(2005) : 14705 の化学商品.
- 14) 化学工業日報社(2006) : 14906 の化学商品.
- 15) 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>, 2008.11.06 現在).
- 16) 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) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 4) 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.
- 5) 大阪府 : 平成 30 年度大阪府水道水中微量有機物質調査結果.
- 6) 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.
- 7) 環境庁環境保健部保健調査室 (1986) : 昭和 60 年度化学物質環境汚染実態調査.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Dahl AR, Hadley WM. (1983): The relationship between nasal cancer and formaldehyde production by the action of nasal cytochrome P-450-dependent monooxygenase. *Toxicol Lett.* 18(Suppl. 1): 137.
- 2) Dahl AR. (1986): The role of nasal xenobiotic metabolism in toxicology. *Curr Top Pulm Pharmacol Toxicol.* 1: 143-164.
- 3) National Cancer Institute (1979): Bioassay of *p*-cresidine for possible carcinogenicity. CAS No. 120-71-8. NCI-CG-TR-142.
- 4) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 5) Huntingdon Research Center (1977): Determination of the one-hour LC₅₀ for *p*-cresidine (MASO). Project No. 63226-2. NTIS/OTS0571101.
- 6) IPCS (2005): International Chemical Safety Cards. 1180. *para*-Cresidine.
- 7) 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.
- 8) Gold LS, Sawyer CB, Magaw R, Backman GM, de Veciana M, Levinson R, Hooper NK, Havender WR, Bernstein L, Peto R, Pike MC, Ames BN. (1984): A carcinogenic potency database of the standardized results of animal bioassays. *Environ Health Perspect.* 58: 9-319.
- 9) 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.

- 10) Klopman G, Frierson MR, Rosenkranz HS. (1985): Computer analysis of toxicological data bases: mutagenicity of aromatic amines in *Salmonella* tester strains. *Environ Mutagen.* 7: 625-644.
- 11) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 11(Suppl. 12): 1-158.
- 12) Shimizu H, Takemura N. (1983): Mutagenicity of some aniline derivatives. *Proceedings of the 11th International Congress on Occupational Health in the Chemical Industry.* pp. 497-506. Cited in: 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.
- 13) 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.
- 14) Williams GM, Mori H, McQueen CA. (1989): Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat Res.* 221: 263-286.
- 15) Traul KA, Takayama K, Kachevsky V, Hink RJ, Wolff JS. (1981): A rapid *in vitro* assay for carcinogenicity of chemical substances in mammalian cells utilizing an attachment-independence endpoint. 2 - Assay validation. *J Appl Toxicol.* 1: 190-195.
- 16) Kowalski LA, Assi KP, Wee RK, Madden Z. (2001): *In vitro* prediction of carcinogenicity using a bovine papillomavirus DNA--carrying C3H/10T1/2 cell line (T1). II: Results from the testing of 100 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 37: 231-240.
- 17) 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.
- 18) Delker DA, Yano BL, Gollapudi BB. (2000): Evaluation of cytotoxicity, cell proliferation, and genotoxicity induced by *p*-cresidine in hetero- and nullizygous transgenic p53 mice. *Toxicol Sci.* 55: 361-369.
- 19) Reznik G, Reznik-Schüller HM, Hayden DW, Russfield A, Murthy AS. (1981): Morphology of nasal cavity neoplasms in F344 rats after chronic feeding of *p*-cresidine, and intermediate of dyes and pigments. *Anticancer Res.* 1: 279-286.
- 20) Maronpot RR, Shimkin MB, Witschi HP, Smith LH, Cline JM. (1986): Strain A mouse pulmonary tumor test results for chemicals previously tested in the National Cancer Institute carcinogenicity tests. *J Natl Cancer Inst.* 76: 1101-1112.
- 21) 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) その他

2015001 : 通商産業省 (1977) : 1-アミノ-2-メトキシ-5-メチルベンゼンの濃縮度試験成績報告書.

- 2) European Chemicals Agency : Registered Substances, 6-methoxy-m-toluidine,
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14512>, 2020.8.26 現在)
1. Short-term Toxicity to fish. 001 Supporting Experimental result. (1989).

3) QSAR モデル

1. U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v1.11.
2. U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.0.
3. 国立研究開発法人国立環境研究所 生態毒性予測システム KATE2011.
4. 国立研究開発法人国立環境研究所 生態毒性予測システム KATE2020.
5. Laboratory of Mathematical Chemistry, University "Prof. Dr. Asen Zlatarov, TIMES v2.27.15.