

[10] *p*-クロロアニリン

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：*p*-クロロアニリン

(別の呼称：4-クロロアニリン)

CAS 番号：106-47-8

化審法官報告示整理番号：3-194(クロルアニリンとして)

化管法政令番号：1-72

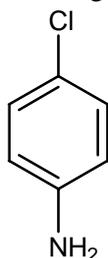
RTECS 番号：BX0700000

分子式： C_6H_6ClN

分子量：127.57

換算係数：1 ppm = 5.22 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は白色あるいは淡黄色の固体である¹⁾。

融点	70.5°C ²⁾ 、72.5°C ^{3),4)} 、70°C ⁵⁾ 、72°C ⁵⁾
沸点	232°C(760 mmHg) ²⁾ 、232°C ^{3),4),5)} 、231°C ⁵⁾
密度	1.429 g/cm ³ (19°C) ²⁾
蒸気圧	0.027 mmHg(=3.6 Pa) (26°C、外挿値) ⁶⁾ 、 0.015 mmHg(=2.0 Pa) (20°C) ⁵⁾ 、 0.05 mmHg (=7 Pa) (30°C) ⁵⁾
1-オクタノール/水分配係数(logKow)	1.88 ⁷⁾ 、1.825 ⁸⁾ 、1.83 ^{4),9)}
解離定数(pKa)	3.98 (25°C) ^{2),4)}
水溶性(水溶解度)	3.9 × 10 ³ mg/L (20~25°C) ¹⁰⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率：BOD 0%、TOC 0%、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)⁷⁾

嫌氣的分解

消化汚泥を用いた分解試験において、1 ヶ月間でも無機化は起こらなかったと報告されている¹¹⁾。

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $83.0 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (25°C、測定値)⁴⁾

半減期：0.77～7.7 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹²⁾と仮定して計算)

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¹³⁾)

生物濃縮係数(BCF)：

8.1±0.34 (試験生物：ゼブラフィッシュ)¹⁴⁾、

< 20 (試験生物：コイ科の一種(Golden orfe)、試験期間：3 日間)¹⁵⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：91.2¹⁶⁾～5,500¹⁶⁾ (幾何平均値¹⁶⁾より集計：500)

(4) 製造輸入量等及び用途

① 生産量・輸入量等

「化学物質の製造・輸入に関する実態調査」によると、本物質の平成 13 年度における製造 (出荷) 及び輸入量は 10～100t 未満である¹⁷⁾。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 10t である。

② 用途

本物質の主な用途は合成原料とされている¹⁸⁾。

(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:404)、第三種監視化学物質 (通し番号:17) 及び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:72) に指定されている。また、クロロ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、平成16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（平成16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	移動体			
全排出・移動量	0	1,500	0	0	80	775	-	-	-	-	1,500	-	1,500

業種別届出量（割合）							総排出量の構成比(%)	
農業製造業	0	200 (13.3%)	0	0	0	0	届出	届出外
化学工業	0	1,300 (86.7%)	0	0	80 (100%)	775 (100%)	100%	-

本物質の平成16年度における環境中への総排出量は、1.5tとなり、そのうちすべてが届出排出量であった。届出排出量のうちすべてが公共用水域へ排出されるとしている。その他に下水道への移動量が0.08t、廃棄物への移動量が0.78tであった。届出排出量の主な排出源は、化学工業（87%）であった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を、表2.1に示した環境中への排出量と下水道への移動量を基に、USES3.0をベースに日本固有のパラメータを組み込んだMackay-Type Level III多媒体モデル³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成16年度に環境中及び公共用水域への排出量が最大であった兵庫県（公共用水域への排出量1.3t）とした。予測結果を表2.2に示す。

表 2.2 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	公共用水域	大気
	兵庫県	兵庫県	—
大気	0.0	0.0	—
水域	83.0	83.0	—
土壌	3.0	3.0	—
底質	13.9	13.9	—

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 2.3 に示す。

表 2.3 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	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	< 0.25	< 0.25	< 0.25	< 0.25	0.25	0/17	全国	1990	4)
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	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.02	0/10	全国	2002	5)
		< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.02	0/15	全国	2001	6)
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.02	0/30	全国	2002~2003	5)
		< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.06	0.02	5/65	全国	2001	6)
		< 0.07	< 0.07	< 0.07	< 0.07	0.07	0/20	全国	1998~1999	7)
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.02	0/10	全国	2002	5)
		< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.02	0/11	全国	2001	6)
		< 0.07	< 0.07	< 0.07	< 0.07	0.07	0/25	全国	1998	7)
底質(公共用水域・淡水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	< 0.001	0.002	< 0.001	0.020	0.001	2/14	全国	2002~2003	5)
		< 0.005	< 0.005	< 0.005	0.016	0.005	4/21	全国	1998	7)
底質(公共用水域・海水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.002	0.001	1/10	全国	2002	5)
		< 0.005	< 0.005	< 0.005	0.013	0.005	5/24	全国	1998	7)

(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 2.4）。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 2.4 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	大気 一般環境大気	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった
	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
均	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	$0.02 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2003)	$0.0008 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	$0.02 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2003)	$0.0008 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度

	媒体	濃度	一日ばく露量
	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 室内空気	評価に耐えるデータは得られなかった データは得られなかった	評価に耐える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 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった 0.02µg/L 未満程度 (2003) 0.06µg/L 程度 (2001)	データは得られなかった 0.0008µg/kg/day 未満程度 0.0024µg/kg/day 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 2.5 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。

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 0.0008 µg/kg/day 未満程度であった。本物質は生物濃縮性が低いと判断されていることから、環境媒体から食物経由で摂取されるばく露量は小さいと考えられる。

表 2.5 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 (µg/kg/day)	予測最大ばく露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	0.0008	0.0008
	公共用水域・淡水	(0.0008)	(0.0024)
食物			
土壌			
経口ばく露量合計		0.0008	0.0008
総ばく露量		0.0008	0.0008

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出(定量)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

(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 2.6 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）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.06 µg/L 程度、同海水域では 0.02 µg/L 未満程度となった。

表 2.6 公共用水域濃度

水域	平均	最大値
淡水	0.02µg/L 未満程度 (2003)	0.06µg/L 程度 (2001)
海水	0.02µg/L 未満程度 (2002)	0.02µg/L 未満程度 (2002)

注：1) () 内の数値は測定年を示す

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

本物質は消化管、皮膚から速やかに吸収される。また、吸入によっても吸収されるが、ラットでは肺からの吸収は経皮吸収よりしにくい¹⁾とした報告がある。

¹⁴Cでラベルした本物質 0.3、3、30 mg/kg を塩酸塩としてラットに強制経口投与したところ、投与量による放射活性の排泄パターンに差はみられず、尿及び糞中への放射活性の排泄は24時間で平均74%、10%、7日間で平均84%、11%で、ほとんどが尿中へ排泄されたが、7日後も血中の血球分画に1~2%の放射活性が残留していた。また、ラットに3 mg/kg を静脈内投与したところ、大部分の組織で放射活性は15分以内にピークとなり、投与量の34%が筋肉、12~14%が脂肪組織、皮膚、7~8%が肝臓、血中、3%が小腸、腎臓に分布していたが、4時間で尿中に60%、6時間で胆汁中に25%、8時間で尿及び糞中に90%が排泄され、半減期は第1相8分、第2相3~4時間（小腸、脂肪組織は23~29時間）であった。また、中間代謝物の4-クロロアセトアニリドは放射活性と類似した分布を示したが尿中への排泄はなく、第1相の半減期は約10分、第2相の半減期は3時間であった²⁾。

¹⁴Cでラベルした本物質 20 mg/kg を塩酸塩としてラット、マウス、アカゲザルに強制経口投与したところ、それぞれ24時間で放射活性の87%、80%、55%が尿中へ、6.9%、4.5%、0.8%が糞中に排泄され、24~72時間の排泄は尿中へ2.9%、3.4%、22%、糞中へは1.4%、0.7%、0.2%であったが、ラットで48時間、マウスでは72時間以降に尿中放射活性が未検出となったのに対し、サルでは72~96時間でも4.5%が尿中から検出された。24時間までの尿中で主要な代謝物は2-アミノ-5-クロロフェニル硫酸（それぞれ54%、49%、36%）で、本物質は0.2~2.5%と少なく、中間代謝物の4-クロロアセトアニリドは未検出であった。また、サルの血漿中濃度の検討では、本物質及び放射活性は1時間後にピークを示した後に急速に減少し、ピーク時放射活性の5%が本物質、26%が4-クロロアセトアニリド、27%が2-アミノ-5-クロロフェニル硫酸であり、本物質は4時間後には消失したが、4-クロロアセトアニリドは4~8時間後にピークに達し、24時間後には血漿中代謝物の90%以上を占めた³⁾。

本物質を30%含むメタノール溶液40 µLをヘアレスラットの背部皮膚に適用し、マイクロダイアリシス（微小透析）手法で24時間の経皮吸収を検討したところ、血中濃度のピークは本物質で3.3時間後、4-クロロアセトアニリドで4.7時間後にみられ、半減期はそれぞれ18.9時間、4.9時間、AUC（血中濃度時間曲線下面積）は309 ng・hr/mL、553 ng・hr/mLであった⁴⁾。また、ヘアレスラットの皮膚を用いた *in vitro* 試験（2 mg/cm²）でも高い透過性がみられた⁵⁾。

本物質の主要な代謝経路として、①*o*-位炭素の水酸化、②*N*-アセチル化、③*N*-酸化の経路が考えられており⁶⁾、①では2-アミノ-5-クロロフェノール^{7,8,9)} → 2-アミノ-5-クロロフェニル硫酸 → *N*-アセチル-2-アミノ-5-クロロフェニル硫酸^{3,8)}へ、②では4-クロロアセトアニリド → 4-クロログリコールアニリド^{3,10)} → 4-クロロオキサニル酸^{3,10)}へ、③では4-クロロフェニルヒドロキシルアミン^{9,11,12)} → 4-クロロニトロソベンゼンへ^{11,12,13)}と代謝され、*N*-酸化はチトクローム *P*-450 を介して進行する^{14,15,16)}。この他にも脱塩素による4-アミノフェノール^{13,17)}の生成が認められている。ヒトでは、本物質の急性中毒患者の尿から本物質、2-アミノ-5-クロロフェノール、2,4-ジクロロアニリン、4-クロロホルムアニリド、極微量の4-クロロアセトアニリド

及び4-クロロ-2-ヒドロキシアセトアニリドが検出されており¹⁸⁾、本物質の約62%、2-アミノ-5-クロロフェノールの約36%が抱合体であり、それぞれ4日後、3日後の尿にも、排泄されていた¹⁹⁾。

本物質（代謝物）はヘモグロビン（Hb）やタンパク質等との共有結合能が高く、メトヘモグロビン（MetHb）形成能も高い^{20,21)}。類似物質のアニリンでは、代謝物質の*N*-フェニルヒドロキシルアミンがオキシヘモグロビン（HbO₂）によって酸化され、ニトロソベンゼンに代謝される際にMetHbが同時生成されることが示されており^{22,23)}、本物質についても同種のメカニズムが考えられている²⁾。MetHbはMetHb還元酵素によってHbに還元されるが、酵素活性には大きな種差がみられ、ヒトではラットの1/5、マウスの1/9.5とした報告もある²⁴⁾。また、*o*-体では本物質に比べて組織中でより早くピーク濃度に達して消失、排泄され、腎臓、肝臓での共有結合も少なかったことが、本物質の毒性が*o*-体よりも強い要因の一つとされている²¹⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性²⁵⁾

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	300 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	100 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	350 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	2,340 mg/m ³ (4 hr)
マウス	吸入	LC ₁₂	250 mg/m ³ (6 hr)
ラット	経皮	LD ₅₀	3,200 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	360 mg/kg
ネコ	経皮	LD ₅₀	239 mg/kg

注：（ ）内の時間はばく露時間を示す

本物質は眼を刺激し、赤血球の損傷やメトヘモグロビン生成を起こすことがある。吸入や経口摂取すると唇や爪、皮膚のチアノーゼ、錯乱、痙攣、眩暈、頭痛、吐き気、意識喪失を生じ、皮膚に付くと吸収されて同様の症状を生じる可能性があり、眼に付くと発赤、痛みを生じる²⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各10匹を1群とし、0、5、10、20、40、80 mg/kg/day を塩酸塩として13週間強制経口投与（5日/週）した結果、80 mg/kg/day の雌1匹が死亡し、体重は雄で16%、雌で4%低く、5 mg/kg/day 以上の群の雌及び20 mg/kg/day 以上の群の雄で用量に依存した脾臓重量の有意な増加（雄のみ5 mg/kg/day 群との対比）を認め、5 mg/kg/day 以上の群の雌雄でMetHb濃度の増加、ヘマトクリット値、Hb濃度、赤血球数の減少、雌で平均血球容積、白血球、リンパ球の増加、10 mg/kg/day 以上の群の雄で有核赤血球、雌で好中球の増加などに有意差を認めた。また、5 mg/kg/day 以上の群の雌雄の脾臓でうっ血、造血細胞増殖、雄でヘモジデリン沈着、5 mg/kg/day 以上の群の雄及び10 mg/kg/day 以上の群の雌の骨髄で赤血球系細胞の過形成、腎臓皮質でヘモジデリン沈着、10 mg/kg/day 以上の群の雌雄の肝臓で造血細胞増殖、20 mg/kg/day 以上の群の雄及び10 mg/kg/day 以上の群

の雌の肝臓でクッパー細胞のヘモジデリン沈着などの発生に有意な増加を認めた^{2, 27)}。この結果から、LOAELは5 mg/kg/day (ばく露状況で補正: 3.6 mg/kg/day)であった。なお、同様にして実施した*o*-、*m*-体との比較では、本物質の毒性が最も強く、次いで*m*-体であった²⁷⁾。

イ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、7.5、15、30、60、120 mg/kg/day を塩酸塩として 13 週間強制経口投与 (5 日/週) した結果、7.5 mg/kg/day 以上の群の雄及び 30 mg/kg/day 以上の群の雌で用量に依存した脾臓重量の有意な増加を認め、7.5 mg/kg/day 以上の群の雄で MetHb 濃度の増加、雌でヘマトクリット値の減少、15 mg/kg/day 以上の群の雌雄で赤血球数の減少、雄でヘマトクリット値の減少、雌で MetHb 濃度の増加などに有意差を認めた。また、7.5 mg/kg/day 以上の群の雌雄の脾臓で造血細胞増殖及びヘモジデリン沈着、60 mg/kg/day 以上の群の雌雄の肝臓、雌の腎臓皮質でヘモジデリン沈着、120 mg/kg/day 群の雌雄の骨髄で赤血球系細胞の過形成、雄の腎臓皮質でヘモジデリン沈着の発生に有意な増加を認めた^{2, 27)}。この結果から、LOAELは7.5 mg/kg/day (ばく露状況で補正: 5.4 mg/kg/day)であった。なお、同様にして実施した*o*-、*m*-体との比較では、本物質の毒性が最も強く、次いで*m*-体であった²⁷⁾。

ウ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、8、20、50 mg/kg/day を 3 ヶ月間混餌投与した結果、50 mg/kg/day 群でハイツ小体、網状赤血球の増加、脾臓、肝臓、肺で髄外造血、骨髄で過形成、脾臓、肝臓、腎臓でヘモジデリン沈着の発生に増加を認めた。また、ビーグル犬雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、5、10、15 mg/kg/day を 3 ヶ月間混餌投与した結果、5 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した赤血球数、Hb 濃度、ヘマトクリット値の減少とハイツ小体及び網状赤血球の増加、脾臓、肝臓で髄外造血、骨髄で過形成、脾臓、肝臓で赤血球の破壊、腎臓でヘモジデリン沈着の発生に増加を認めた²⁸⁾。この結果から、ラットで NOAELは20 mg/kg/day、イヌで LOAELは5 mg/kg/day であった。

エ) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0、0.025、0.05%、マウスに 0、0.25、0.5% の濃度で餌に添加して 78 週間投与した結果、ラットでは、雄で投与量と死亡率の間に有意な関連がみられ、0.025% 以上の群の雌雄の脾臓で線維増多の発生率が増加し、0.05% では脂肪変性を伴うものもみられた。マウスでは、0.25% 以上の群の雌雄で体重は 20~30% 程度低く、脾臓、肝臓、腎臓でヘモジデリン沈着、雌の脾臓で骨化生の発生率に増加を認めた²⁹⁾。この結果から、LOAELはラットで 0.025% (13 mg/kg/day 程度)、マウスで 0.25% (330 mg/kg/day 程度) であった。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、2、6、18 mg/kg/day を塩酸塩として 103 週間強制経口投与 (5 日/週) した結果、6 mg/kg/day 以上の群の雄及び 18 mg/kg/day 群の雌でチアノーゼがみられ、18 mg/kg/day 群の体重はやや低い傾向にあった。6、12、18、24 ヶ月後の血液検査では、投与期間によるバラツキがあったものの、2~6 mg/kg/day 以上の群でヘマトクリット値、赤血球数の減少、白血球数、平均血球容積、MetHb 濃度、網状赤血球、血小板の増加、6~18 mg/kg/day 群で Hb の減少、好中球、リンパ球、有核赤血球の増加などに有意な変化を認めた。また、2 mg/kg/day 以上の群の雄及び 18 mg/kg/day 群の雌の脾臓で線維増多、6 mg/kg/day 以上の群の雌雄の脾臓で脂肪変性、雌の骨髄で過形成、脳下垂体前葉で嚢胞、18 mg/kg/day 群の雄の肝臓でヘモジデリン沈着、骨髄で過形成、雌の副腎髄質で過形成の発生増加を認めた。また、B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、3、

10、30 mg/kg/day を塩酸塩として 103 週間強制経口投与（5 日/週）した結果、3 mg/kg/day 以上の群の雌の肝臓で造血細胞増殖、30 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓、雌の腎臓でヘモジデリン沈着の発生増加を認めた²⁾。この結果から、LOAEL はラットで 2 mg/kg/day（ばく露状況で補正：1.4 mg/kg/day）、マウスで 3 mg/kg/day（ばく露状況で補正：2.1 mg/kg/day）であった。なお、マウスでは、血液への影響は検討されていない。

カ) Sprague-Dawley ラット雄 16 匹を 1 群とし、0、11、52、115 mg/m³ を 2 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、11 mg/m³ 以上の群で用量に依存した MetHb 濃度の増加及び Hb 濃度の減少と脾臓の相対重量増加及び髄外造血、52 mg/m³ 以上の群でチアノーゼ、脾臓でヘモジデリン沈着、115 mg/m³ 群で体重の有意な減少、軽～中程度の角膜混濁、呼吸時のラ音、脱毛、血小板の有意な減少、白血球、大赤血球及び多染性血球の増加、肝臓、腎臓でヘモジデリン沈着の増加などを認めた³⁰⁾。この結果から、LOAEL は 11 mg/m³（ばく露状況で補正：2 mg/m³）であった。

キ) ラット（系統等不明）19 匹を 1 群とし、0、1、9.5 mg/m³ を 4 ヶ月間（4 時間/日、6 日/週）吸入させた結果、1 mg/m³ 群で激しい攻撃性、Hb 濃度、赤血球数の有意な減少を認めた¹⁾とした報告がある。また、ラット（系統等不明）に 0、1.5、15 mg/m³ を 6 ヶ月間吸入させた結果、1.5 mg/m³ 以上の群で用量に依存した MetHb 濃度の増加、15 mg/m³ 群でハイנטツ小体、網状赤血球の増加を認めた³¹⁾とした報告もあるが、ともに詳細は不明である。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雄各 10 匹を 1 群とし、ラットに 0、5、10、20、40、80 mg/kg/day、マウスに 0、7.5、15、30、60、120 mg/kg/day をそれぞれ塩酸塩として 13 週間強制経口投与（5 日/週）した試験で、マウスの睾丸重量に影響はみられなかった²⁾。この結果から、NOAEL はラットで 80～120 mg/kg/day（ばく露状況で補正：57～86 mg/kg/day）であった。

イ) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0、2、6、18 mg/kg/day、マウスに 0、3、10、30 mg/kg/day をそれぞれ塩酸塩として 103 週間強制経口投与（5 日/週）した試験で、ラット及びマウスの睾丸、副睾丸、精囊、卵巣、子宮などの生殖器官の組織に影響はみられなかった²⁾。この結果から、NOAEL はラットで 18～30 mg/kg/day（ばく露状況で補正：13～21 mg/kg/day）であった。

④ ヒトへの影響

ア) チアノーゼを起こす芳香族ニトロ化合物及び芳香族アミノ化合物にばく露された労働者の生物学的モニタリングの検討の中で、本物質の常温での蒸気圧を考慮すると、気中濃度は有害な影響が生じるレベルよりも低いとされている³²⁾。

イ) 44 mg/m³ では 1 分のばく露で重度の毒性影響が生じ、22 mg/m³ でもばく露が少し長引くと疾病症状が現れることがある³³⁾。

ウ) 本物質及びその硫酸塩を主な不純物として含む硫酸廃液の配管清掃中に、床に溜まった廃液で濡れた皮靴・靴下を介して作業終了までの約 6.5 時間ばく露された 57 才の男性労働者では、作業終了の約 2 時間前頃から両腕の灼熱と圧迫感、胸部圧迫感、深い疲労感を感じ

じ始め、作業終了後は血の気が引き、どんよりとした目で眩暈を訴えていた。その後、病院への搬送時には呼吸抑制、痙攣がみられ、心室性頻脈、抗不整脈剤及び昇圧剤の処置を要するほどの血圧低下で酸素吸入を施された。MetHb 濃度は約 70%、心電図は虚血性の所見を示しており、メトヘモグロビン血症に対するメチレンブルーの処置によって MetHb 濃度は数時間内に約 25%にまで低下した。翌日には状態も安定して酸素吸入は外され、8 日後に退院したが、酵素検査で、非 Q 波性の心筋梗塞であったことが確認された³⁴⁾。

なお、MetHb 濃度が 30%を超えると疲労、頭痛、呼吸困難、吐き気、頻脈、55%に近づくると意識低下、嗜眠、人事不省を生じ、より高濃度では不整脈、循環障害、神経系の抑制を生じる恐れがあり、70%を超えると通常の場合は死に至る³⁵⁾。

エ) オランダの大学病院で新型の保育器を使用していた未熟児 3 人に重度のチアノーゼが突発的に発生し、メトヘモグロビン血症 (MetHb 濃度: 14.5%、43.5%、34%。未熟児での正常範囲は 2.3%未満) と診断された事例では、保育器の加湿液として蒸留水の代わりに、手指や皮膚、患部等の消毒に頻用されるグルコン酸クロルヘキシジン溶液 (0.025 g/100 mL) が不注意で使用されており、加湿液を室温で気化させる従来型に対し、新型では 100°C に加熱した後にホットプレート上で気化させるものであった。クロルヘキシジンは自然分解で本物質を生成し、過熱すると分解は促進されるため、保育器に残った加湿液を分析したところ、高濃度の本物質が検出され、加熱によって気化した本物質の経皮及び吸入による中毒と判明した³⁶⁾。同様の事例はコペンハーゲンの病院でも報告されている³⁷⁾。

オ) *p*-クロロニトロベンゼン (PCNB) から本物質を製造する作業に従事していた時間労働者 14 人 (本物質の個人ばく露濃度 (時間荷重平均) の平均: 48.7~396.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) の調査では、最低 48 時間以上の休暇後と 12 時間/日×3 日間勤務後に測定した MetHb 濃度はともに正常範囲にあったが、勤務後の MetHb 濃度は有意に高く、Hb 濃度は有意に低かった。しかし、年齢等でマッチさせた非ばく露の対照群 21 人でも、週末の MetHb 濃度は低かったものの有意に増加していたため、ばく露群での MetHb 増加要因の一つとして作業に無関連のものも考えられた。また、ばく露群では MetHb 濃度と本物質や PCNB 濃度の間に有意な相関が認められたが、一時的に飛び抜けて高いばく露を受けたことのある 1 人を除外すると、有意な相関はなくなった。なお、ばく露群で有症所見の労働者はみられなかった³⁸⁾。

カ) 本物質製造工場の調査では、2ヶ所で測定した本物質濃度は 63 mg/m^3 (37~89 mg/m^3)、58 mg/m^3 (46~70 mg/m^3) と高く、チアノーゼが共通した所見としてみられ、MetHb 濃度、スルフメトヘモグロビン濃度は同時期に調査した他のニトロ/アミノ化合物製造工場の中で最も高く、4 週間の作業中に労働者 6 人中 2 人が貧血となり、1 人が中毒のために作業困難となっていた。なお、経皮吸収が十分に考えられる環境であり、気中濃度の評価が困難であったため、吸入・経皮の寄与割合については不明であった³⁹⁾。

(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 (1993 年)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU (1998 年)	2 ヒトに対して発がん性であるとみなされるべき物質
USA	EPA	— 評価されていない
	ACGIH	— 評価されていない
	NTP	— 評価されていない
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない
ドイツ	DFG (2000 年)	2 動物の発がん性物質であり、ヒトの発がん性物質でもありと考えられる

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、代謝活性化系の有無に係らずネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかった報告^{2, 40, 41, 42, 43)}が多くみられるが、代謝活性化系としてアルコールを投与したラットの肝ミクロソームを用いた場合に遺伝子突然変異の誘発が報告されている^{2, 42, 44, 45)}。また、大腸菌で遺伝子突然変異^{46, 47, 48)}、酵母で体細胞組換え⁴⁹⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で DNA 鎖切断⁵⁰⁾を誘発しなかったが、糸状菌で遺伝子突然変異⁵¹⁾、大腸菌で DNA 傷害⁵²⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異^{2, 53, 54)}、Rauscher 白血病ウイルスに感染したラット胚細胞 (2FR₄₅₀)⁵⁵⁾で形質転換を誘発した。チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞での染色体異常及び姉妹染色分体交換^{2, 56)}、シリアンゴールデンハムスター胚細胞での形質転換^{57, 58)}、ラット肝細胞での不定期 DNA 合成^{43, 59)}では陽性及び陰性の結果に分かれた。

in vivo 試験系では、ショウジョウバエで体細胞突然変異⁶⁰⁾、マウスの骨髄細胞では最高用量で小核⁶¹⁾を誘発した。

○ 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 群として、0、0.025、0.05%の濃度で 78 週間混餌投与した結果、雄の脾臓で投与に関連した間葉性腫瘍（線維腫、線維肉腫、血管肉腫、骨肉腫、その他不特定の肉腫）の発生に有意な増加傾向がみられ、0.05%群の発生率は有意であった。雌では有意な増加を示す腫瘍はなかった^{29, 62)}。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、2、6、18 mg/kg/day を 103 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、雄の副腎で褐色細胞腫（わずかだが悪性腫瘍を含む）の発生に有意な増加傾向がみられ、18 mg/kg/day 群の副腎で褐色細胞腫、脾臓で間葉性腫瘍（線維肉腫、骨肉腫及び血管肉腫）の発生率に有意な増加を認め、脾臓ではこの他にも線維腫の増加もみられた。雌では有意な増加を示す腫瘍はなかった^{2, 63)}。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、3、10、30 mg/kg/day を 103 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、雄では肝細胞がんの発生に有意な増加傾向がみられ、3 mg/kg/day 以上の群で肝細胞腺腫及びがん、10 mg/kg/day 以上の群で肝細胞がんの発生率に有意な増加

を認め、30 mg/kg/day 群では肝臓及び脾臓で血管肉腫の発生増加がみられた。雌では有意な増加を示す腫瘍はなかった^{2,63)}。

なお、脾臓の腫瘍発生メカニズムとして、*N*-酸化の代謝物と結合した赤血球が、脾臓で破壊されることにより、赤血球から分離した反応性のある代謝物が脾臓の間葉組織と結合して過形成や線維増多が起これ、これが腫瘍に進行するのではないかと推定されているが^{2,23)}、脾臓で代謝物の DNA や RNA との付加体も検出されている⁶⁴⁾ ことから、遺伝子傷害性との関連も否定できない²⁾ とされており、腫瘍発生メカニズムは特定されていない。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関する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は得られていない。また、実験動物では発がん性を示す証拠が複数あったが、ヒトでは知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については明らかでない。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・長期毒性オ) のラットの試験から得られた LOAEL 2 mg/kg/day (赤血球数などの減少、脾臓の線維増多) をばく露状況で補正して 1.4 mg/kg/day とし、LOAEL であることから 10 で除した 0.14 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入ばく露については、中・長期毒性カ) のラットの試験から得られた LOAEL 11 mg/m³ (MetHb 濃度の増加、脾臓の相対重量増加、髄外造血) をばく露状況で補正して 2 mg/m³ とし、LOAEL であることから 10 で除し、さらに試験期間が短かったことから 10 で除した 0.02 mg/m³ が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	0.14 mg/kg/day	ラット
	地下水	0.0008 µg/kg/day 未満程度	0.0008 µg/kg/day 未満程度		

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 0.0008 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.14 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、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 3,500 超となる。なお、環境に起因する食物經由

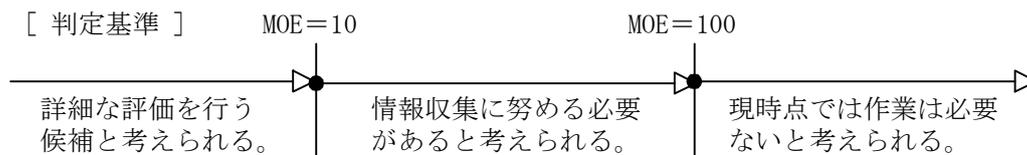
のばく露量は少ないと推定されているため、そのばく露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

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	—	—	0.02 mg/m ³	ラット	—
	室内空気	—	—			—

吸入ばく露については、ばく露濃度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。なお、本物質の環境中への総排出量（届出排出量）は 1.5 t ですべてが公共用水域に排出されており、その後も環境中でほとんどが水域に分配されると予測され、大気中での半減期も 0.77～7.7 時間と推定されていることなどから、本物質の一般環境大気からのばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の知見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		○	320	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	3)* ²
		○	320* ¹	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3	A	B* ¹	2)
			1,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO(RATE)	3	B	B	1)-2997
	○		1,450* ¹	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3	A	B* ¹	2)
	○		3,830	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	A	A	3)* ²
	○		6,300	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	B	B	1)-2997
甲殻類		○	3.2	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
		○	10	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	1)-847
		○	13.5	<i>Daphnia carinata</i>	ミジンコ属	NOEC REP	14	B	B	1)-14118
	○		314	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
	○		1,350	<i>Daphnia carinata</i>	ミジンコ属	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-14118
	○		3,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-707
	○		13,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-847
魚類		○	200	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	NOEC GRO	56	A	C	1)-341
		○	200	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	NOEC GRO	56	A	C	1)-341
		○	<2,250	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	MATC GRO	28	A	C	1)-14908
	○		2,400	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-939
	○		5,820	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		11,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-3485
	○		12,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-939
	○		14,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-939
	○		16,300	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-11597
	○		23,000	<i>Ictalurus punctatus</i>	チャネルキャット トフィッシュ	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-939

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.
魚類	○		28,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	TLm MOR	2	B	B	1)-10132
	○		32,500	<i>Pimephales promelas</i>	フアットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-15031
	○		34,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-5436
	○		37,700	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-14908
その他	○		10,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ GRO	1	B	C	1)-11258
			15,100	<i>Mya arenaria</i>	オオノガイ	LT MOR	29 時間	B	C	1)-5810
	○		43,000	<i>Chironomus plumosus</i>	ユスリカ属	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-939
	○		100,000	<i>Brachionus rubens</i>	アカツボワムシ	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-11954

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

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、EC₁₀ (10% Effective Concentration): 10% 影響濃度、
NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、
TLm (Median Tolerance Concentration): 半数致死濃度、LT (Lethal Threshold): 致死閾値、
MATC (Maximum Allowable Toxic Concentration): 最大許容濃度

影響内容

GRO (Growth): 生長 (植物)、成長 (動物)、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、試験時の設定濃度を用いて速度法により 0-72 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

環境省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 *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、0.032、0.10、0.32、1.0、3.2、10、32 mg/L (公比 3.2) 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 92~109% が維持されており、毒性値の算出には設定濃度を用いた。速度法による 72 時間半数半数影響濃度 (EC₅₀) は 3,830 μg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 320 μg/L であった³⁾。なお、面積法による EC₅₀ 値はこれより低かったが、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

環境省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*

を用いた急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われた。設定試験濃度は 0、0.10、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6、10、22 mg/L (公比 2.2) であり、試験用水には Elendet M4 飼育水が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験終了時においても設定濃度の 93~97% が維持されており、設定濃度に基づく 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 314 µg/L であった。

また環境省²⁾は OECD テストガイドライン No.211 (1998) 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 (週 3 回換水) で行われた。設定試験濃度は 0、0.0032、0.010、0.032、0.10、0.32 mg/L (公比 3.2) であり、試験用水には Elendet M4 飼育水が用いられた。被験物質の実測濃度は換水前においても設定濃度の 82~110% が維持されており、設定濃度に基づく 21 日間無影響濃度 (NOEC) は 3.2 µg/L であった。

3) 魚類

環境省²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。この試験は半止水式 (48 時間換水) で行われ、設定試験濃度は 0、1.0、1.8、3.2、5.6、10 mg/L (公比 1.8) であった。試験用水には脱塩素水道水 (硬度 26.5mg/L as CaCO₃) が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水前においても設定濃度の 85~93% が維持されており、設定濃度に基づく 96 時間の半数致死濃度 (LC₅₀) は 5,820 µg/L であった。

4) その他

Julin と Sanders¹⁾⁻⁹³⁹ は米国 EPA の試験法 (EPA-660/3-75-009, 1975) に準拠し、ユスリカ属 *Chironomus plumosus* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われた。試験溶液の調製には試験用水として人工調製水 (硬度 40mg/L as CaCO₃) が、助剤としてアセトンが用いられた。設定濃度に基づく 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 43,000 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	3,830µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害 ; 48 時間 EC ₅₀	314µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	5,820µg/L
その他	<i>Chironomus plumosus</i>	遊泳阻害 ; 48 時間 EC ₅₀	43,000µg/L

アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類、甲殻類、魚類) 及びその他の生物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その他の生物を除いた最も小さい値 (甲殻類の 314 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 として 3.1 µg/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	320 μ g/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害 ; 21 日間 NOEC	3.2 μ 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 3.2 μ 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 0.032 μ 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 0.032 μ g/L を採用する。

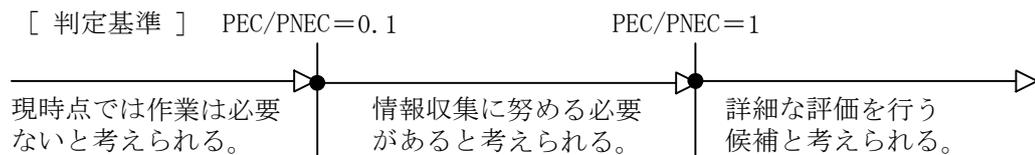
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	0.02 μ g/L未満程度 (2003)	0.06 μ g/L程度 (2001)	0.032	2
公共用水域・海水	0.02 μ g/L未満程度 (2003)	0.02 μ g/L未満程度 (2003)	μ g/L	<0.6

注 : 1) 水質中濃度の () 内の数値は測定年を示す

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、海水域ともに 0.02 μ g/L 未満であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域では 0.06 μ g/L 程度、海水域では 0.02 μ g/L 未満程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は淡水域では 2、海水域では 0.6 未満となり詳細な評価を行う候補と考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら 監訳 (1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 209.
- 2) Lide, D.R. ed. (2005): CRC Handbook of Chemistry and Physics, CD-ROM Version 2005, Boca Raton, CRC Press. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., 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: 174.
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) V. Piacente et al. (1985): Vaporization Study of *o*-,*m*-, and *p*- Chloroaniline by Torsion-Weighing Effusion Vapor Pressure Measurements , *Journal of Chemical and Engineering Data*, **30**(4): 372-376.
- 7) (独)製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ,
(http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html, 2005.7.12 現在) .
- 8) Kenichi KISHIDA and Toshifumi OTORI (1980): A Quantitative Study on the Relationship Between Transcorneal Permeability of Drugs and Their Hydrophobicity, *Jpn. J. Ophthalmol.*, **24**: 251-259.
- 9) Jack De Bruijn et al. (1989): Determination of Octanol / Water Partition Coefficients for Hydrophobic Organic Chemicals with the "Slow-Stirring" Method, *Environmental toxicology and chemistry*, **8**: 499-512.
- 10) L. KILZERL et al. (1979): Laboratory Screening of the Volatilization Rates of Organic Chemicals, *Chemosphere*, **10**: 751-761.
- 11) Shelton DR and Tiedje JM (1981): Development of Tests for Determining Anaerobic Biodegradation Potential USEPA 560/5-81-013:92. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/> ,2005.7.11 現在)].
- 12) 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.
- 13) 通産省公報 (1990.12.28) .
- 14) S. Zok et al. (1991): Bioconcentration, Metabolism and Toxicity of Substituted Anilines in the Zebrafish (*Brachydanio rerio*), *The Science of the Total Environment*, **109/110**: 411-421.
- 15) F. Korte et al. (1978): Ecotoxicologic profile analysis, *Chemosphere*, **7**(1): 79-102.
- 16) Mackay, D., Shiu, W.Y., and MA, K.C. ed. (1995): Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Vol. IV, Oxygen, Nitrogen, and Sulfur Containing Compounds, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 776-779.

- 17) 経済産業省 (2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値,http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.2 現在).
- 18) 環境省 (2005) : PRTR データを読み解くための市民ガイドブック 化学物質による環境リスクを減らすために 平成 15 年度集計結果から,
(<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/archive/guidebook.html>,2005.10.12 現在).

(2) ばく露評価

- 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(2006) : 平成 16 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) (独)製品評価技術基盤機構 : 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 3-2 都道府県別,
(<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2004a/2004a3-2.csv>).
- 3) (独)国立環境研究所 (2004) : 平成 15 年度新規化学物質挙動追跡調査報告書.
- 4) 環境庁環境保健部保健調査室 (1991) : 平成 3 年版化学物質と環境.
- 5) 環境省水環境部企画課 (2004) : 平成 14 年度要調査項目測定結果.
- 6) 環境省水環境部水環境管理課 (2002) : 平成 12 年度要調査項目測定結果.
- 7) 環境庁環境保健部環境安全課 (1999) : 平成 11 年版化学物質と環境.

(3) 健康リスク初期評価

- 1) Kondrashov, V.A. (1969): On the toxic action of chloraniline and aniline fumes on the organism through the intact skin exposed to them. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 13: 29-32. (in Russian).
- 2) NTP (1989): Toxicology and carcinogenesis studies of para-chloroaniline hydrochloride (CAS No. 20265-96-7) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). TR-351.
- 3) Ehlhardt, W.J. and J.J. Howbert (1991): Metabolism and disposition of *p*-chloroaniline in rat, mouse, and monkey. *Drug Metab. Dispos.* 19: 366-369.
- 4) El Marbouh, L., C. Arellano, C. Philibert, P. Evrard, J. Poey and G. Houin (2000): *In vivo* study of percutaneous absorption of 4-chloroaniline using microdialysis in the rat. *Arzneimittelforschung.* 50: 1033-1036.
- 5) Levillain, F., V. Charasson, L. El Marbouh, J. Poey and G. Houin (1998): *In vitro* study of the percutaneous absorption of four aromatic amines using hairless rat skin. *Arzneimittelforschung.* 48: 948-951.
- 6) IPCS (2003): 4-chloroaniline. Concise International Chemical Assessment Document. 48.
- 7) Bray, H.G., S.P. James and W.V. Thorpe (1956): The metabolism of the monochloronitrobenzenes in the rabbit. *Biochem. J.* 64: 38-44.
- 8) Elson, L.A., F. Goulden and F.L. Warren (1958): The metabolism of aromatic amines in relation to carcinogenesis. *Br. J. Cancer.* 12: 108-115.
- 9) Lenk, W. and H. Sterzl (1984): Peroxidase activity of oxyhaemoglobin *in vitro*. *Xenobiotica.* 14: 581-588.

- 10) Kiese, M. and W. Lenk (1971): Metabolites of 4-chloroaniline and chloroacetanilides produced by rabbits and pigs. *Biochem. Pharmacol.* 20: 379-391.
- 11) Kiese, M. (1963): The effect of certain substituents upon the *N*-oxidation of aniline *in vivo*. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 244: 387-404.
- 12) Pan, H.P., J.R. Fouts and T.R. Devereux (1979): Hepatic microsomal *N*-hydroxylation of *p*-chloroaniline and *p*-chloro-*N*-methylaniline in red-winged blackbird compared with rat. *Xenobiotica.* 9: 441-446.
- 13) Cnubben, N.H., J. Vervoort, M.G. Boersma and I.M. Rietjens (1995): The effect of varying halogen substituent patterns on the cytochrome P450 catalysed dehalogenation of 4-halogenated anilines to 4-aminophenol metabolites. *Biochem. Pharmacol.* 49: 1235-1248.
- 14) Liu, Z. and M.R. Franklin (1984): Cytochrome P-450 metabolic - Intermediate complex formation from *p*-aminobenzoic acid esters and other arylamines. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 9: 155-159.
- 15) Hlavica, P. (1984): On the function of cytochrome b5 in the cytochrome P-450-dependent oxygenase system. *Arch. Biochem. Biophys.* 228: 600-608.
- 16) Golly, I. and P. Hlavica (1987) Regulative mechanisms in NADH- and NADPH-supported *N*-oxidation of 4-chloroaniline catalyzed by cytochrome b5-enriched rabbit liver microsomal fractions. *Biochim. Biophys. Acta.* 913: 219-227
- 17) Ichikawa, Y., T. Yamano and H. Fujishima (1969): Relationship between the interconversion of cytochrome P-450 and P-420 and its activities in hydroxylations and demethylations by P-450 oxidase systems. *Biochim. Biophys. Acta.* 171: 32-46.
- 18) 吉田俊明, 平田衛, 田淵武夫, 宮島啓子 (1991): *p*-クロロアニリン急性中毒患者における尿中代謝物の同定. *産業医学.* 33: 501-508.
- 19) 吉田俊明, 平田衛, 田淵武夫, 宮島啓子, 安藤剛 (1991): 急性中毒患者における *p*-クロロアニリン代謝物の尿中排泄量とその半減期. *産業医学.* 34: 126-130.
- 20) Birner, G. and H.G. Neumann (1988): Biomonitoring of aromatic amines. II: Hemoglobin binding of some monocyclic aromatic amines. *Arch. Toxicol.* 62: 110-115.
- 21) Dial, L.D., D.K. Anestis, S.R. Kennedy and G.O. Rankin (1998): Tissue distribution, subcellular localization and covalent binding of 2-chloroaniline and 4-chloroaniline in Fischer 344 rats. *Toxicology.* 131(2-3): 109-119.
- 22) Eyer, P., H. Kampffmeyer, H. Maister and E. Rosch-Oehme (1980): Biotransformation of nitrosobenzene, phenylhydroxylamine, and aniline in the isolated perfused rat liver. *Xenobiotica.* 10: 499-516.
- 23) Bus, J.S. and J.A. Popp (1987): Perspectives on the mechanism of action of the splenic toxicity of aniline and structurally-related compounds. *Food Chem. Toxicol.* 25: 619-626.
- 24) Smith, R.P. (1986): Toxic responses of the blood. Cited in: Klaassen, C.D., M.O. Amdur and J. Doull eds. *Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons.* 3rd ed. New York, Macmillan, pp. 223-244.
- 25) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.

- 26) IPCS (2001): 4-Chloroaniline. International Chemical Safety Cards. 0026.
- 27) NTP (1998): NTP technical report on comparative toxicity studies of *o*-, *m*- *p*-chloroaniline (CAS No. 95-51-2, 108-42-9, 106-47-8). Administered by gavage to F344/N rats and B6C3F₁ mice. TOX-43.
- 28) Scott, A.I. and E. Eccleston (1967): Investigations of the general toxic and haematological effects of *para*-chloroaniline in several species. Proc. Europ. Soc. Study Drug Tox. 8: 195-204.
- 29) NCI (1979): Bioassay of *p*-chloroaniline for possible carcinogenicity. CAS No. 106-47-8. TR-189.
- 30) E.I. du Pont de Nemours and Co., Inc. (1982): Subacute inhalation toxicity study of *p*-chloroaniline in rats. NTIS/OTS 84003A.
- 31) Zvezdaj, V.I. (1970): Toxicology of isomeric (*para*-, *meta*-) chloroaniline and the experimental reason of the maximum allowable concentrations in workrooms. Farmakol. Toksikol. 5: 145-148. (in Russian).
- 32) Linch, A.C. (1974): Biological monitoring for industrial exposure to cyanogenic aromatic nitro and amino compounds. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 35: 426-432.
- 33) Goldblatt, M.W. (1955): Research in industrial health in the chemical industry. Brit. J. Ind. Med. 12: 1-20.
- 34) Ciba-Geigy Corporation (1993): Support: Corection regarding submission of notice of human exposure to 4-chloroaniline and 4-chloroaniline sulfate impurity with cover letter dated 102192. NTIS/OTS 0571970.
- 35) Coleman, M.D. and N.A. Coleman (1996): Drug-induced methaemoglobinaemia. Drug Safety. 14: 394-405.
- 36) Van der Vorst, M.M.J., P. Tamminga, F.A. Wijburg and R.B.H. Schutgens (1990): Severe methaemoglobinaemia due to *para*-chloroaniline intoxication in premature neonates. Europ. J. Pediatr. 50: 73.
- 37) Hjelt, K., J.T. Lund, B. Scherling, S. Bendixen, K. Lundstrom, S. Stovring, P. Voldsgaard and K. Linnet (1995): Methaemoglobinaemia among neonates in a neonatal intensive care unit. Acta. Paediatr. 84: 365-370.
- 38) Monsanto Company (1986): Evaluation of blood methemoglobin levels for workers involved in production of *parachloroaniline* (Final report) with cover letter dated 042586. NTIS/OTS 0510320.
- 39) Pacséri, I., L. Magos and I.A. Bátskor (1958): Threshold and toxic limits of some amino and nitro compounds. Arch. Ind. Health. 18: 1-8.
- 40) Garner, R.C. and C.A. Nutman (1977): Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using *Salmonella typhimurium* TA1538. Mutat. Res. 44: 9-19.
- 41) Gilbert, P., G. Saint-Ruf, F. Poncelet and M. Mercier (1980): Genetic effects of chlorinated anilines and azobenzenes on *Salmonella typhimurium*. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 9: 533-541.
- 42) Mortelmans, K., S. Haworth, T. Lawlor, W. Speck, B. Tainer and E. Zeiger (1986): *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. Environ. Mutag. 8(Suppl. 7): 1-119.

- 43) Thompson, C.Z., L.E. Hill, J.K. Epp and G.S. Probst (1983): The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. *Environ. Mutagen.* 5: 803-811.
- 44) Dunkel, V.C. and V.F. Simmon (1980): Mutagenic activity of chemicals previously tested for carcinogenicity in the National Cancer Institute bioassay program. IARC Scientific Publications, 27:283-302.
- 45) McGregor, D., R.D. Prentice, M. McConville, Y.J. Lee and W.J. Caspary (1984): Reduced mutant yield at high doses in the *Salmonella*/activation assay: The cause is not always toxicity. *Environ. Mutagen.* 6: 545-557.
- 46) Dunkel, V.C., E. Zeiger, D. Brusick, E. McCoy, D. McGregor, K. Mortelmans, H.S. Rosenkranz and V.F. Simmon (1985): Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Environ. Mutagen.* 7:1-248.
- 47) Pai, V., S.F. Bloomfield and J.W. Gorrod (1985): Mutagenicity of N-hydroxyl-amines and N-hydroxycarbamates towards strains of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 151: 201-207.
- 48) Thompson, C.Z., L.E. Hill, J.K. Epp and G.S. Probst (1983): The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. *Environ. Mutagen.* 5: 803-811.
- 49) Simmon, V.F. (1979): *In vitro* assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with *Saccharomyces cerevisiae* D3. *J. Natl. Cancer Inst.* 62:901-909.
- 50) Garberg, P., E.L. Akerblom and G. Bolcsfoldi (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.
- 51) Prasad, I. (1970): Mutagenic effects of the herbicide 3',4'-dichloro-propionanilide and its degradation products. *Can. J. Microbiol.* 16: 369-372.
- 52) Rosenkranz, H.S. and L.A. Poirier (1979): Evaluation of the mutagenicity of DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in micro-bial systems. *J. Natl. Cancer Inst.* 62: 873-891.
- 53) Caspary, W.J., D.S. Datson, B.C. Myhr, A.D. Mitchell, C.J. Rudd and P.S. Lee (1988): Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: interlaboratory reproducibility and assessment. *Environ. Mol. Mutagen.* 12(Suppl. 13): 195-229.
- 54) Myhr, B.C. and W.J. Caspary (1988): Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environ. Mol. Mutagen.* 12(Suppl.13): 103-194.
- 55) Traul, K.A., K. Takayama, V. Kachevsky, R.J. Hink and J.S. Wolff (1981): A rapid *in vitro* assay for carcinogenicity of chemical substances in mammalian cells utilizing an attachment-independence endpoint. *J. Appl. Toxicol.* 1: 190-195.

- 56) Anderson, B.E., E. Zeiger, M.D. Shelby, M.A. Resnick, D.K. Gulati, J.L. Ivett and K.S. Loveday (1990): Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 16: 55-137.
- 57) Pienta, R.J., J.A. Poiley and W.B. Leberherz III (1977): Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable *in vitro* bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int. J. Cancer.* 19: 642-655.
- 58) Pienta, R.J. and J.C. Kawalek (1981): Transformation of hamster embryo cells by aromatic amines. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 58: 243-251.
- 59) Williams, G.M., M.F. Laspia and V.C. Dunkel (1982): Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing of coded carcinogens and noncarcinogens. *Mutat. Res.* 97: 359-370.
- 60) Graf, U., C.B. Hall and N. van Schaik (1990): On the use of excision repair defective cells in the wing somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. *Environ. Mol. Mutagen.* 16: 225-237.
- 61) NTP データベースよりデータを手入(http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm)
- 62) Goodman, D.G., J.M. Ward and W.D. Reichardt (1984): Splenic fibrosis and sarcomas in F344 rats fed diets containing aniline hydrochloride, *p*-chloroaniline, azobenzene, *o*-toluidine hydrochloride, 4,4'-sulfonyl-aniline, or D&C Red No. 9. *J. Natl. Cancer Inst.* 73: 265-273.
- 63) Chhabra, R.S., J.E. Huff, J.K. Haseman and M.R. Elwell (1991): Carcinogenicity of *p*-chloroaniline in rats and mice. *Food Chem. Toxicol.* 29: 119-124.
- 64) McCarthy, D.J., W.R. Waud, R.F. Struck and D.L. Hill (1985): Disposition and metabolism of aniline in Fischer 344 rats and C57BL/6 X C3H F₁ mice. *Cancer Res.* 45: 174-180.

(4) 生態リスクの初期評価

1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

341 : Bresch, H. (1991): Early Life-Stage Test in Zebrafish Versus a Growth Test in Rainbow Trout to Evaluate Toxic Effects. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 46:641-648.

707 : Bringmann, G., and R. Kuhn (1982) : Results of Toxic Action of Water Pollutants on *Daphnia magna* Straus Tested by an Improved Standardized Procedure. *Z. Wasser-Abwasser-Forsch.* 15(1):1-6.

847 : Kühn, R., M. Pattard, K. Pernak, and A. Winter (1989) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to *Daphnia magna* in the 21 Day Reproduction Test. *Water Res.* 23(4):501-510.

939 : Julin, A.M., and H.O. Sanders (1978) : Toxicity of the IGR, Diflubenzuron, to Freshwater Invertebrates and Fishes. *Mosq. News* 38(2):256-259.

2997 : Kühn, R., and M. Pattard (1990) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to Green Algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.* 24(1):31-38.

- 3485 : Hermens, J.L.M., S.P. Bradbury, and S.J. Broderius (1990) : Influence of Cytochrome P450 Mixed-Function Oxidase Induction on the Acute Toxicity to Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*) of Primary Aromatic Amines. *Ecotoxicol.Environ.Saf.* 20(2):156-166.
- 5436 : Zok, S., G. Gorge, W. Kalsch, and R. Nagel (1991) : Bioconcentration, Metabolism and Toxicity of Substituted Anilines in the Zebrafish (*Brachydanio rerio*). *Sci.Total Environ.* 109/110:411-421.
- 5810 : McLeese, D.W., V. Zitko, and M.R. Peterson (1979) : Structure-Lethality Relationships for Phenols, Anilines and Other Aromatic Compounds in Shrimp and Clams. *Chemosphere* 8(2):53-57.
- 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.
- 11258 : Yoshioka, Y., Y. Ose, and T. Sato (1985) : Testing for the Toxicity of Chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *Sci.Total Environ.* 43(1-2):149-157.
- 11597 : Hodson, P.V. (1985) : A Comparison of the Acute Toxicity of Chemicals to Fish, Rats and Mice. *J.Appl.Toxicol.* 5(4):220-226.
- 11954 : Halbach, U., M. Siebert, M. Westermayer, and C. Wissel (1983) : Population Ecology of Rotifers As a Bioassay Tool for Ecotoxicological Tests in Aquatic Environments. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 7(5):484-513.
- 14118 : Hattori, M., K. Senoo, S. Harada, Y. Ishizu, and M. Goto (1984) : The Daphnia Reproduction Test of Some Environmental Chemicals. *Aquat.Ecol.Chem./Seitai Kagaku* 6(4):23-27.
- 14908 : Holcombe, G.W., D.A. Benoit, D.E. Hammermeister, E.N. Leonard, and R.D. Johnson (1995) : Acute and Long-Term Effects of Nine Chemicals on the Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). *Arch.Environ.Contam.Toxicol.* 28(3):287-297.
- 15031 : Broderius, S.J., M.D. Kahl, and M.D. Hoglund (1995) : Use of Joint Toxic Response to Define the Primary Mode of Toxic Action for Diverse Industrial Organic Chemicals. *Environ.Toxicol.Chem.* 14(9):1591-1605.
- 2) 環境省 (2001) : 平成 12 年度 生態影響試験
- 3) (独)国立環境研究所 (2005) : 平成 16 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書