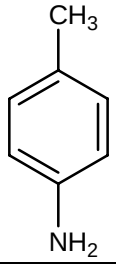
[20] *p*-トルイジン

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*-トルイジン
（別の呼称：1-アミノ-4-メチルベンゼン、*p*-アミノトルエン、4-アミノトルエン、4-メチルアニリン、*p*-メチルアニリン、4-トルイジン）
CAS 番号：106-49-0
化審法官報告示整理番号：3-186(トルイジンとして)
化管法政令番号：1-226
RTECS 番号：XU3150000
分子式：C_7H_9N
分子量：107.16
換算係数：1 ppm = 4.38 mg/m^3 (気体、25℃)
構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は白色の光沢ある針状または葉状晶である[1)]。

融点	43.6℃[2)]、44～45℃[3)]、45℃[4)]
沸点	200.4℃(760 mmHg)[2)]、 200～201℃[3)]、200.3℃[4)]
密度	0.9619 g/cm^3 (20℃)[2)]
蒸気圧	0.286 mmHg (=38.1 Pa) (25℃、外挿値)[5)]
分配係数(1-ｵｸﾀﾉｰﾙ/水) (logKow)	1.39[2),6)]、1.39 (pH=7.5)[7)]、1.445(pH=7.4、37℃)[8)]
解離定数(pKa)	5.08 (25℃)[2)]、5.10 (25℃)[3)]
水溶性(水溶解度)	7.35×10^4 mg/L (20℃)[3)]、7.4×10^3 mg/L (21℃)[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

好気的分解

分解率：BOD(NH_3) 32%（平均値）、TOC 35%（平均値）、HPLC 34%（平均値）（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）[9)]

（備考　逆転条件(開放系）試験結果（4 週間）は、分解度 TOC：34%、HPLC：35%であった。)

嫌気的分解

汚泥を用いた 53 日間の分解試験において、UV 吸光度に変化はなかったが、分解産物として 2-メチルホルムアルデヒド及び 4-メチルホルムアルデヒドが検出されたと報告されている[10)]。

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数：130×10^{-12} cm^3/(分子･sec)（AOPWIN[11]により計算）

半減期：0.49～4.9 時間（OH ラジカル濃度を 3×10^6～3×10^5 分子/cm^3 [12]と仮定して計算）

生物濃縮性（高濃縮性ではないと判断される物質[13]）

生物濃縮係数(BCF)：

< 1.3（試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：100 μg/L）[9]

< 13（試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：10 μg/L）[9]

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：158[14]～550[14]（幾何平均値[14]より集計：326）

(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 1,000～10,000t 未満とされている[15]。本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は 100t である。

トルイジン及びその誘導体並びにこれらの塩の合計値としての輸出量[16]･輸入量[16]の推移を表 1.1 に示す。

表 1.1 輸出量・輸入量の推移

平成（年）	7	8	9	10	11
輸出量（t） a),b),	430	340	317	326	268
輸入量（t） a)	3,840 c)	3,201 c)	4,073 c)	4,488 c)	4,773 b)
平成（年）	12	13	14	15	16
輸出量（t） a),b),	264	640	665	942	418
輸入量（t） a)	5,235 b)	5,455 b)	4,230 b)	5,827 b)	6,051 b)

注：a）普通貿易統計[少額貨物(1 品目が 20 万円以下)、見本品等を除く]品別国別表より集計
b）トルイジン及びその誘導体並びにこれらの塩の合計値を示す
c）*o*-トルイジンを除いたトルイジン及びその誘導体並びにこれらの塩の合計値を示す

② 用 途

本物質の主な用途は、有機合成原料、染料製造用の特殊溶剤とされている[17]。

（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:801）、第三種監視化学物質（通し番号:35）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:226）に指定されている。また、トルイジン類は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び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、届出外排出量非対象業種・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	531	320	0	0	14,801	16,385	0	－	－	－	851	0	851

業種別届出量（割合）

化学工業	531 (100%)	320 (100%)	0	0	14,801 (100%)	16,221 (99.0%)
石油製品･石炭製品製造業	0	0	0	0	0	164 (1.0%)

総排出量の構成比(%)	
届出	届出外
100%	0%

本物質の平成 16 年度における環境中への総排出量は、0.85t となり、すべて届出排出量であった。届出排出量のうち 0.53t が大気へ、0.32t が公共用水域へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。その他に下水道への移動量が 15t、廃棄物への移動量が 16t であった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

(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 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった茨城県（大気への排出量 0.44t、下水道への移動量 14.8t）と公共用水域への排出量が最大であった広島県（公共用水域への排出量 0.32t）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	大　気	公共用水域
	茨城県	茨城県	広島県
大　気	0.0	0.0	0.0
水　域	89.8	89.8	90.7
土　壌	0.9	0.9	0.7
底　質	9.3	9.3	8.5

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	μg/m^3	< 0.05	< 0.05	< 0.00002	< 0.05	0.00002～ 0.05	0/12	全国	1985～ 1986	4)
		< 0.00091	< 0.00091	< 0.00091	< 0.00091	0.00091	0/1	川崎市	1999	5)
室内空気	μg/m^3									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	< 0.006	< 0.006	< 0.006	< 0.006	0.006	0/10	全国	2003	6)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	< 0.006	< 0.006	< 0.006	< 0.006	0.006	0/30	全国	2003	6)
		< 0.09	< 0.09	< 0.09	< 0.09	0.09	0/6	全国	1998	7)
公共用水域・海水	μg/L	< 0.006	< 0.006	< 0.006	< 0.006	0.006	0/10	全国	2003	6)
		< 0.09	< 0.09	< 0.09	< 0.09	0.09	0/7	全国	1998	7)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	< 0.007	< 0.007	< 0.007	< 0.007	0.007	0/5	全国	1998	7)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	< 0.007	< 0.007	< 0.007	< 0.007	0.007	0/7	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 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
	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（限られた地域で 0.00091 μg/m^3 未満の報告がある（1999)）	評価に耐えるデータは得られなかった（限られた地域で 0.00027 μg/kg/day 未満の報告がある）
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
平			
	水質	データは得られなかった	データは得られなかった
	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	0.006 μg/L 未満程度（2003）	0.00024 μg/kg/day 未満程度
均	公共用水域・淡水	0.006 μg/L 未満程度（2003）	0.00024 μg/kg/day 未満程度
	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

	媒　体	濃　度	一　日　ば　く　露　量
	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（限られた地域で 0.00091 μg/m^3 未満の報告がある（1999)）	評価に耐えるデータは得られなかった（限られた地域で0.00027 μg/kg/day未満の報告がある）
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
最			
	水質		
大	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	0.006 μg/L 未満程度（2003）	0.00024 μg/kg/day 未満程度
値	公共用水域・淡水	0.006 μg/L 未満程度（2003）	0.00024 μg/kg/day 未満程度
	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

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が、限られた地域（川崎市）のデータを用いた場合には 0.00091 μg/m^3 未満の報告があった。

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 0.00024 μg/kg/day 未満程度であった。本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、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	{0.00027}	{0.00027}
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	0.00024	0.00024
	公共用水域・淡水	(0.00024)	(0.00024)
食物			
土壌			
経口ばく露量合計		0.00024	0.00024
総ばく露量		0.00024	0.00024

注：1）アンダーラインを付した値は、暴露量が「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
3）{　}内の数字は、限られた地域で実施された調査データから算出したものである

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 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、海水域ともに 0.006 μg/L 未満となった。

表 2.6　公共用水域濃度

水　域	平　　均	最　大　値
淡　水	0.006 μg/L 未満程度（2003）	0.006 μg/L 未満程度（2003）
海　水	0.006 μg/L 未満程度（2003）	0.006 μg/L 未満程度（2003）

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

^{14}C でラベルした *o*-体塩酸塩 50 mg/kg をラットに強制経口投与した結果、主要な排泄経路は尿中で、6 時間で投与した放射活性の 55%、24 時間で 92%、72 時間で 95%が尿中に排泄された。72 時間の尿中放射活性のうち、39%が未変化体、55%が 4-アミノ-3-メチルフェノールの抱合体であり、未変化体の 78%が 6 時間、4-アミノ-3-メチルフェノール抱合体の 83%が 12 時間で排泄されたものであった。また、*o*-、*m*-、*p*-体 500 mg/kg をラットに強制経口投与した結果、24 時間での未変化体の尿中排泄は *o*-体で 21%であったが、*m*-、*p*-体ではそれぞれ 2.5%と少なく、その後も未変化体の尿中排泄に有意な増加はなかった。なお、尿中代謝物の定量化はできなかったが、*m*-体では 4-アミノ-2-メチルフェノール及び 2-アミノ-4-メチルフェノール、*p*-体では 2-アミノ-5-メチルフェノールの各抱合体が検出されており、代謝には異性体間で大きな差はなく、芳香環が水酸化された後に抱合化を受けて排泄されることが示された [1)]。

^{14}C でラベルした *o*-、*p*-体 500 mg/kg をラットに強制経口投与した結果、血中の動態、組織分布、排泄には両異性体で微妙な差がみられただけであった。血中放射活性のピークは *o*-体で 24 時間後、*p*-体で 12 時間後にみられ、*o*-体の血中濃度時間曲線下面積（AUC）は *p*-体の約 1.8 倍あったが、ともに半減期は 12～15 時間で、放射活性のほとんどが尿中に排泄された。*o*-体では 72 時間後の血中放射活性は *p*-体よりも 2 倍高く、肝臓、脾臓、腎臓で高い放射活性がみられたが血中よりは低かった。*p*-体では肝臓、腎臓、皮膚及び皮下脂肪組織の放射活性は血中よりも高かったが、脂肪組織を除いて *o*-体の血中よりは低かった。また、両異性体ともに肝臓の RNA、DNA、タンパク質との結合は 24～48 時間後に最大となり、いずれも *p*-体でより高い結合性がみられた。このため、発がん性試験では *o*-体で陽性、*m*-、*p*-体で陰性の結果が報告されているが、トルイジンに関しては、発がん性の強さと DNA 等の生体高分子との結合の強さの間には直接的な関係はないものと考えられた [2)]。

ラットの尾に *o*-、*m*-、*p*-体を 0.25～1.25%の濃度で 6 時間塗布した結果、*m*-、*p*-体では容易に吸収されて用量に依存した血中濃度の増加がみられたが、*o*-体の血中濃度は低かった [3)]。

イヌに *o*-、*m*-、*p*-体の塩酸塩 111 mg/kg を静脈内投与した結果、各異性体の血中濃度は 2 相性の消失を示し、消失速度もほぼ同じであった。*o*-体の投与で血中のニトロソトルエンは未検出であったが、*m*-、*p*-体ではそれぞれに対応したニトロソトルエンが血中から検出され、*m*-ニトロソトルエンは 30 分後にピークを示してゆっくりと減少し、5 時間後にはピーク濃度の 1/3 となった。*p*-ニトロソトルエンでは、ピークは 5 分後に *m*-体の約 1/3 の濃度でみられ、2 時間後にはピーク濃度の半分となったが、以後の減少はより緩慢であった [4)]。

この他にも本物質の代謝物として、強制経口投与したラットで *p*-アミノ安息香酸、*p*-アミノ馬尿酸 [5)]、皮下投与したウサギの尿で *p*-トルイジン-*N*-β-D-グルクロン酸 [6)]、肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験ではラット、マウスで *p*-アミノ安息香酸 [7)]、ラットで *p*-ニトロソトルエン、4,4'-ジメチルアゾキシベンゼン、*N*-(4'-アミノベンジル)-4-トルイジン [8)]、ウサギで 4-ヒドロキシメチルアニリン、*p*-アミノベンズアルデヒド [9)] が検出されている。

ラットに *o*-、*m*-、*p*-体 75 mg/kg を 3 日間腹腔内投与し、肝臓、腎臓、肺の薬物代謝酵素を調べた結果、*o*-体では各臓器でアリール炭化水素水酸化酵素（AHH）活性が増加し、特に腎臓で

顕著で、肝臓の NADPH チトクローム c 還元酵素活性及びチトクローム b_5 含量も増加した。*m*-体では肝臓のグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ（GST）活性のみが増加し、*p*-体では肝臓の GST 及びエポキシド加水分解酵素活性は増加、AHH 及びアミノピリンメチル基分解酵素活性、チトクローム P-450 含量が減少し、これらの臓器での酵素誘導には異性体による相違がみられた[10]。

なお、13 種類の単環芳香族アミンをラットに強制経口投与してヘモグロビン付加体を測定し、その程度を結合指数として示すと 569（*p*-クロロアニリン）から 0.7（2,4,5-トリメチルアニリン）の範囲にあり、トルイジン（*o*-体 4.9、*m*-体 4.3、*p*-体 2.3）は相対的に低かった[11, 12]。

（2）一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性[13]

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}	336 mg/kg
マウス	経口	LD_{50}	330 mg/kg
ウサギ	経口	LD_{50}	270 mg/kg
ラット	吸入	LC_{50}	> 640 mg/m^3 (1 hr)
ウサギ	経皮	LD_{50}	890 mg/kg

注：（ ）内の時間はばく露時間を示す

本物質は眼、皮膚を刺激し、血液に影響を与えてメトヘモグロビンを生成することがあり、高濃度のばく露は腎臓や膀胱の障害の原因となることがある。吸入や経口摂取すると唇や爪、皮膚のチアノーゼ、錯乱、眩暈、頭痛、息苦しさ、吐き気、息切れ、意識喪失、脱力感を生じ、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、眼に付くと発赤や痛み、重度の化学熱傷を生じる[14]。

② 中・長期毒性

ア）ラット（系統等不明）雄 6 匹を 1 群とし、0、200 mg/kg/day を 2 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、1 週目に体重の著しい減少、2 週目には蒼白、衰弱、体重増加の抑制がみられたが、投与終了後にはこれらの症状は急速に回復した。しかし、投与終了の 12 日後に実施した剖検では、脾臓、腎臓、肝臓に障害がみられた[15]。

イ）ラット（系統不明）雄 10 匹を 1 群とし、0、0.0165、0.0825、0.165％の濃度（0、14、67、126 mg/kg/day 相当）で 4 週間混餌投与した結果、投与に関連した死亡や一般状態に毒性症状はみられず、剖検では主要臓器に病変もなかったが、0.0825％以上の群で肝臓相対重量の増加、0.165％群で体重増加の抑制を認めたとした報告[16]があった。

ウ）Wistar ラット雄 8 匹を 1 群とし、0、40、80、160 mg/kg/day を 3 ヶ月間混餌投与した結果、40 mg/kg/day 以上の群でメトヘモグロビン（MetHb）、肝臓でグルタチオン（GSH）及びチオバルビツール酸反応物質（TBARS）濃度の有意な増加、160 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制、GPT の有意な増加を認め、40 mg/kg/day 以上の群の MetHb は対照群に比べて 1 ヵ月後に 3.1～6.3 倍、3 ヵ月後には 4.6～9.4 倍高かった[17]。この結果から、LOAEL は 40 mg/kg/day であった。

エ）21 種類の芳香族アミン類に対する一連の発がん性試験の中で、Sprague-Dawley ラット雄 25 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.1、0.2%の濃度で 18 ヶ月間、あるいは CD-1 マウス雌雄各 25 匹を 1 群として 0、0.1、0.2%を 6 ヶ月間、その後 0、0.05、0.1%に変更して 12 ヶ月間混餌投与した結果が報告[18]されており、非発がん影響については投与に関連した非腫瘍性の変性や炎症性の病変に限って言及するとされているが、本物質でその記載はなかった。また、10%以上の体重増加の抑制か、投与による死亡がみられた場合には用量を減らすという実験計画であったことから、ラットではこのような影響はみられなかったが、マウスの雌雄では 6 ヶ月後までに 0.1%以上の濃度で体重増加の抑制か、死亡がみられていたことになる。

③　生殖・発生毒性

ア）Sprague-Dawley ラット雄 25 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.1、0.2%の濃度で 18 ヶ月間混餌投与した発がん性試験[18]では、生殖器官の非発がん影響についても検査の対象にしたとされているが、投与に関連した影響があったとした記載はなかった。

イ）マウス（系統不明）に *o*-、*m*-、*p*-体 200 mg/kg を単回経口投与した結果、*o*-、*p*-体では睾丸の DNA 合成に同程度の阻害（有意差あり）がみられたが、*m*-体で阻害はみられなかった[19]。

④　ヒトへの影響

ア）本物質の繰り返しばく露や持続性の接触により皮膚が感作されることがある[14]。

　トルイジン（異性体不明）はアニリンと同様の症状を生じ、チアノーゼはアニリンよりもやや軽いが、排尿痛や血色素尿はより強く現れ、体温の低下や貧血を起こす[20]。

イ）本物質を含む異性体混合物に対する職業暴露の経験では、40 ppm（176 mg/m^3）に 60 分間ばく露されると重度の中毒症状を引き起こし、10 ppm（44 mg/m^3）でもばく露が長引けば疾病症状の原因となる。5 ppm（22 mg/m^3）以上の濃度は労働環境として十分な条件ではない[21]。

ウ）イギリスでは 1961～1980 年の間に職業ばく露によるチアノーゼの届け出が 325 例（届け出件数として 317 件）あり、39 例が本物質によるものであった。このうち、発症時期が既知の 36 例中 34 例がばく露当日に発症しており、本物質やアニリン、クロロアニリンでは早期に症状が現れ、ニトロクロロベンゼンやニトロベンゼンではばく露日以降に症状が現れる傾向が多かった。なお、25 例の血液塗沫標本では 14 例に溶血像がみられ、そのうち 2 例が本物質のばく露によるものであった[22]。

エ）本物質は職業ばく露を受けていないヒトの血液、尿で検出されており、喫煙者と非喫煙者で量的な差はみられなかった[23, 24]。また、トルイジンのヘモグロビン付加体は芳香族アミン類の中でも相対的に高い濃度で検出されており、*o*-、*p*-体では非喫煙者よりも喫煙者で高い傾向がみられたが、*m*-体では喫煙の有無による差はほとんどなく、*o*-、*p*-体よりも高い濃度で検出される傾向にあった[25, 26, 27]。

オ）2002 年にイギリスで 55℃に加温した本物質の溶融貯蔵タンクのポンプ交換作業中に 31 t が漏洩する事故が発生した。幸いにも、漏洩事故対応時の作業員に傷害の発生はなかった

が、その後の浄化作業にあたった労働者 4 人が傷害を受け、そのうち 3 人は入院加療が必要であったと報告されているが [28]、具体的な傷害の内容についての記載はなかった。

(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	－	評価されていない。
EU	EU（2001 年）	3	ヒトに対して発がん性が懸念されるが、証拠が不十分な物質
USA	EPA	－	評価されていない。
	ACGIH（1996 年）	A3	動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質
	NTP	－	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（2004 年）	3B	ヒトの発がん性物質として証拠は不十分であり、現行の許容濃度との関係も不明な物質

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、ネズミチフス菌 [29, 30, 31, 32]、大腸菌で遺伝子突然変異 [29,33] 及び DNA 傷害 [31]、枯草菌で DNA 傷害 [34]、酵母で体細胞組換え [35, 36] 及び遺伝子変換 [37]、代謝活性化系存在下のチャイニーズハムスター肺細胞（V79）で DNA 一本鎖切断 [38] を誘発しなかったが、代謝活性化系存在下のラット肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発した [29]。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したマウスの肝臓及び腎臓で DNA 一本鎖切断 [39]、経口投与したマウスの睾丸で DNA 合成阻害 [19] がみられた。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雄 25 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.1、0.2%の濃度で 18 ヶ月間混餌投与し、その後 6 ヶ月間観察した結果、腫瘍の発生増加はみられなかった [18]。

また、CD-1 マウス雌雄各 25 匹を 1 群として 0、0.1、0.2%を 6 ヶ月間、その後 0、0.05、0.1%に変更して 12 ヶ月間混餌投与し、その後 3 ヶ月間観察した結果、雄の 0.1→0.05%群、0.2→0.1%群で肝細胞がんの発生率に有意な増加を認め、雌の 0.2→0.1%群でも肝腫瘍の増加（有意でない）がみられた [18]。

○ ヒトに関する発がん性の知見

本物質及び *o*-体を製造するロシアの工場の労働者 81 人（女性 19 人）の調査では、75 人に実施した膀胱鏡検査で 2 人に乳頭腫、数人に膀胱粘膜の変性がみられ、20 人がメトヘモグロビン血症と診断された。工場の *o*-体濃度は 0.7～28.6 mg/m^3（本物質濃度は記載なし）で、ほとんどの労働者が本物質及び *o*-体にばく露されており、膀胱乳頭腫と診断された 2 人のうち 1 人は両異性体に 23 年間ばく露されていたが、他の 1 人は本物質のみに 1 年 8 ヶ月間ばく露されただけであった。また、12～17 年間のばく露を受けた退職者を対象にした調査では、6 人に膀胱腫瘍（がん 4 人、乳頭腫 1 人、多発性乳頭腫 1 人）がみられた [40] と報告されている。

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

経口ばく露については、中・長期毒性ウ）のラットの試験から得られた LOAEL 40 mg/kg/day（メトヘモグロビン血症）を試験期間が短かったことから 10 で除し、LOAEL であるために 10 で除した 0.4 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、無毒性量等の設定はできなかった。

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	－	－	0.4 mg/kg/day	ラット	－
	地下水	0.00024 μg/kg/day 未満程度	0.00024 μg/kg/day 未満程度			170,000 超

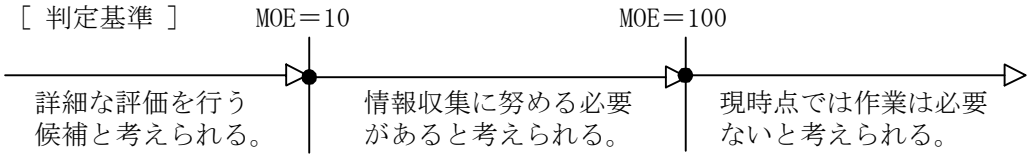
経口ばく露については、地下水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに 0.00024 μg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.4 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE（Margin of Exposure）は 170,000 超となる。なお、環境に由来する食物からのばく露量は少ないと推定されているため、食物からのばく露量によって MOE が大きく変化することはないと考えられる。

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	－	－	－	－	－
	室内空気	－	－			－

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、ばく露濃度も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 0.85 t で大気への排出割合は 62%を占めるが、本物質の大気中での半減期は 0.49～4.9 時間と推定され、環境中では大気以外の媒体にほとんどが分配されると予測されているため、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			67	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	IC_{10} GRO	14	C	C	1)-2710
			203	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	IC_{50} GRO	14	C	C	1)-2710
		○	**3,120**	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	3)[*2]
		○	3,120	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3	A	B[*1]	2)
	○		10,200[*1]	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO(AUG)	3	A	B[*1]	2)
	○		**23,900**	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO(RATE)	3	A	A	3)[*2]
甲殻類		○	**11.1**	*Daphnia magna*	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		**1,260**	*Daphnia magna*	オオミジンコ	EC_{50} IMM	2	B	A	2)
魚類	○		42,000	*Oryzias latipes*	メダカ	LC_{50} MOR	2	C	C	1)-10132
	○		**118,000**	*Oryzias latipes*	メダカ	LC_{50} MOR	4	A	A	2)
	○		171,000	*Pimephales promelas*	ファットヘッドミノー	LC_{50} MOR	4	A	A	1)-3217
その他	○		**99,700**	*Spirostomum ambiguum*	原生動物	EC_{50} DVP	2	B	A	1)-19880
	○		144,000	*Tetrahymena pyriformis*	テトラヒメナ属	IGC_{50} GRO	60 時間	B	B	1)-17313
	○		150,000	*Tetrahymena pyriformis*	テトラヒメナ属	EC_{50} GRO	1	C	C	1)-11258
	○		163,000	*Spirostomum ambiguum*	原生動物	LC_{50} MOR	2	B	A	1)-19880

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
　IC_{10}（10% Inhibition Concentration）： 10%阻害濃度、IC_{50}（Median Inhibition Concentration）： 半数阻害濃度、
　EC_{50}（Median Effective Concentration）：半数影響濃度、NOEC（No Observed Effect Concentration）：無影響濃度、
　LC_{50}（Median Lethal Concentration）：半数致死濃度、IGC_{50}（Median Growth Inhibition Concentration）：半数成長阻害濃度
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、DVP（Development）：発生（ここでは形態変化）
（ ）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

環境庁[2)]は OECD テストガイドライン No.201（1984）に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata*（旧 *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、3.12、6.25、12.5、25.0、50 mg/L（公比 2.0）であり、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 85.6～95.0%が維持されていた。毒性値の算出には設定濃度を用い、速度法による 72 時間半数影響濃度（EC_{50}）は 23,900 µg/L、72 時間無影響濃度（NOEC）は 3,120 µg/L であった[3)]。なお面積法による EC_{50} 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

環境庁[2)]は OECD テストガイドライン No.202（1984）に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式（24 時間換水）で行われ、設定試験濃度は 0、0.032、0.160、0.80、4.0、20、100、500 mg/L（公比 5.0）であった。試験用水には脱塩素水道水（硬度 35.5 mg/L as $CaCO_3$）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 85.5～97.4%であり、設定濃度に基づく 48 時間半数影響濃度（EC_{50}）は 1,260 µg/L であった。

また、環境庁[2)]は OECD テストガイドライン No.202（1984）に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は流水式（50mL／分）で行われ、設定試験濃度は 0、0.000412、0.00123、0.00370、0.0111、0.0333、0.10 mg/L（公比 3.0）であった。試験用水には脱塩素水道水（硬度 35.5 mg/L as $CaCO_3$）が用いられた。被験物質の実測濃度は常に設定濃度の 81.1～108 %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 11.1 µg/L であった。

3）魚類

環境庁[2)]は OECD テストガイドライン No.203（1992）に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式（24 時間毎換水）で行われ、設定試験濃度区は 0、59.3、88.9、133、200、300 mg/L（公比 1.5）であった。試験用水には脱塩素水道水（硬度 35.5 mg/L as $CaCO_3$）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 92.8～96.2%であり、設定濃度に基づく 96 時間半数影響濃度（LC_{50}）は 118,000 µg/L であった。

4）その他

Nalecz-Jawecki と Sawicki[1)19880]は、改良 Spirotox 標準法（1998）に準拠し、原生動物 *Spirostomum ambiguum* の急性毒性試験を行った。試験は密閉系・止水式で行われ、設定試験濃度区は 5 濃度区であった。試験用水として 64 倍希釈のタイロード液（硬度 2.8 mg/L as $CaCO_3$）が用いられた。形態変化に関する 48 時間半数影響濃度（EC_{50}）は設定濃度に基づき 99,700 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	*Pseudokirchneriella subcapitata*	生長阻害；72 時間 EC_{50}	23,900 μg/L
甲殻類	*Daphnia magna*	遊泳阻害；48 時間 EC_{50}	1,260 μg/L
魚類	*Oryzias latipes*	96 時間 LC_{50}	118,000 μg/L
その他	*Spirostomum ambiguum*	形態変化；48 時間 EC_{50}	99,700μg/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 1,260 μg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 13 μg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	*Pseudokirchneriella subcapitata*	生長阻害；72 時間 NOEC	3,120 μg/L
甲殻類	*Daphnia magna*	繁殖阻害；21 日間 NOEC	11.1 μg/L

アセスメント係数：100［2 生物群（甲殻類及び魚類）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（甲殻類の 11.1 μg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.11 μg/L が得られた。

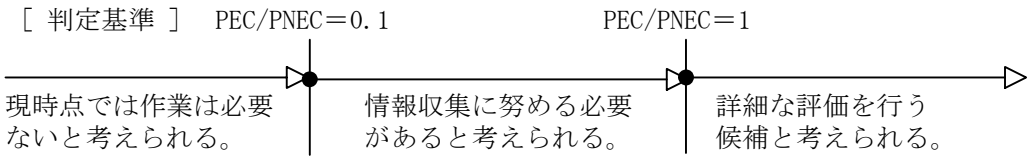
本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 0.11 μg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2　生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度（PEC）	PNEC	PEC/PNEC 比
公共用水域・淡水	0.006 μg/L 未満程度（2003）	0.006 μg/L 未満程度（2003）	0.11 μg/L	<0.05
公共用水域・海水	0.006 μg/L 未満程度（2003）	0.006 μg/L 未満程度（2003）		<0.05

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、平均濃度でみると淡水域、海水域ともに 0.006 μg/L 未満程度であり、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）は、淡水域、海水域ともに平均濃度と同様であった。

予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比は、淡水域、海水域ともに 0.05 未満となるため、現時点での作業は必要ないと考えられる。

５．引用文献等

（1）物質に関する基本的事項

1) 化学大辞典編集委員 (1963)：化学大辞典（縮刷版）6 共立出版：543-544.
2) Lide, D.R. ed. (2005): CRC Handbook of Chemistry and Physics, CD-ROM Version 2005, Boca Raton, CRC Press. (CD-ROM).
3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 174.
4) 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).
5) J. Chao et al. (1983): Vapor Pressure of Coal Chemicals, *J. Phys. Ref. Data*, **12**(4), 1033-1053.
6) Toshio Fujita et al. (1964): A New Substituent Constant, π, Derived from Partition Coefficients, *Journal of the American Chemical Society*, **86**: 5175-5180.
7) Hansch, C., Leo, A., and Hoekman, D. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington D.C., ACS Professional Reference Book: 32.
8) Kenichi Kishida, Toshifumi Otori (1980): A Quantitative Study on the Relationship between Transcorneal Permebility of Drugs and Their Hydrophobicity, *Japanese Journal of Opthalomogy*, **24**: 251-259.
9) (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）.
10) Hallas LE and Alexander M (1983): *Appl Environ Micorbiol*, **45**: 1234-1241. [Hazardous Substances Data Bank （http://toxnet.nlm.nih.gov/ ,2005.7.11 現在)].
11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.l.91.
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) 経済産業公報（2001.5.10）
14) 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: 787-788.
15) 財務省：貿易統計,(http://www.customs.go.jp/toukei/info/ , 2005.7.2 現在) .
16) 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).
17) 化学工業日報社 (2006)：14906 の化学商品.

(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 (1986)：昭和 61 年版化学物質と環境.
5) 菊地美加、浦木陽子、古塩英世、小塚義昭（2001)：川崎市における大気中化学物質環境汚染実態調査（1994 年度～2000 年度），川崎市公害研究所年報，28：43-46.
6) 環境省水環境部企画課 (2005)：平成 15 年度要調査項目測定結果.
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) 健康リスクの初期評価

1) Cheever, K.L., D.E. Richards and H.B. Plotnick (1980): Metabolism of *ortho*-, *meta*-, and *para*-toluidine in the adult male rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 56: 361-369.
2) Brock, W.J., S.G. Hundley and P.H. Lieder (1990): Hepatic macromolecular binding and tissue distribution of *ortho*- and *para*-toluidine in rats. Toxicol. Lett. 54: 317-325.
3) Senczuk, W., H. Rucinska and I. Zak (1984): Toxicodynamic properties of toluidines. Part IV. Dermal absorption of toluidines. Bromat. Chem. Toksykol. 17: 109-111.
4) Kiese, M. (1963): The effect of certain substituents upon the *N*-oxidation of aniline *in vivo*. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. U. Pharmak. 244: 387-404.
5) Senczuk, W. and H. Rucinska (1984): Toxicodynamic properties of toluidines. Part III. Urine elimination of toluidines and their metabolites. Bromat. Chem. Toksykol. 17: 57-62. (in Polish).
6) 黛 義信, 元池 一, 安達 隆一郎, 白井 陽一 (1960): 各種芳香族アミンのグルクロン酸形成能とその *N*-グルクロナイドの安定度との関係について. 生化学. 32: 279-284.
7) Hook, G. E. R. and J. N. Smith (1967): Oxidation of methyl groups by Grass Grubs and vertebrate liver enzymes. Biochem. J. 102: 504-510.
8) Tyrakowska, B., S. Boeren, B. Geurtsen and I.M.C.M. Rietjens (1993): Qualitative and quantitative influences of *ortho* chlorine substituents on the microsomal metabolism of 4-toluidines. Drug Metab. Dispos. 21: 508-519.
9) Daly, J. W., G. Guroff, S. Udenfriend and B. Witkop (1968): Hydroxylation of alkyl and halogen substituted anilines and acetanilides by microsomal hydroxylases. Biochem. Pharmacol. 17: 31-36.
10) Gnojkowski, J., W. Baer-Dubowska, D. Klimek and J. Chmiel (1984): Effect of toluidines on drug metabolizing enzymes in rat liver, kidney and lung. Toxicology. 32: 335-342.
11) Birner, G. and H.-G. Neumann (1987): Biomonitoring of aromatic amines. Binding of substituted anilines to rat hemoglobin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 335: R19.

12) Birner, G. And H.-G. Neumann (1988): Biomonitoring of aromatic amines II: Hemoglobin binding of some monocyclic aromatic amines. Arch. Toxicol. 62: 110-115.
13) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
14) IPCS (1995): *para*-Toluidine. International Chemical Safety Cards. 0343.
15) Haskell Laboratory (1949): Toxicity of compounds used in hydrogen production building. NTIS/OTS0555699.
16) Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. (1973): Toluidines. Data sheet No. 31-4/73. Northbrook, IL. Cited in: ACGIH (2001): *p*-Toluidine. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed.
17) Jodynis-Liebert, J. And H.A. Bennasir (2005): Effect of dietary fat on selected parameters of toxicity following 1- or 3-month exposure of rats to toluidine isomers. Int. J. Toxicol. 24: 365-376.
18) Weisburger, E.K., A.B. Russfield, F. Homburger, J.H. Weisburger, E. Boger, C.G. Van Dongen and K.C. Chu (1978): Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. J. Environ. Pathol. Toxicol. 2: 325-356.
19) Seiler, J.P. (1977): Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. Mutat. Res. 46: 305-310.
20) Smyth, H.F. (1931): The toxicity of certain benzene derivatives and related compounds. J. Ind. Hyg. Toxicol. 13: 87-96.
21) Goldblatt, M.W. (1955): Research in industrial health in the chemical industry. Br. J. Ind. Med. 12: 1-20.
22) Sekimpi, D.K. and R.D. Jones (1986): Notifications of industrial chemical cyanosis poisoning in the United Kingdom 1961-80. Br. J. Ind. Med. 43: 272-279.
23) El-Bayoumy, K., J.M. Donahue, S.S. Hecht and D. Hoffmann (1986): Identification and quantitative determination of aniline and toluidines in human urine. Cancer Res. 46: 6064-6067.
24) Schettgen, T., T. Weiss and J. Angerer (2001): Biological monitoring of phenmedipham: determination of *m*-toluidine in urine. Arch. Toxicol. 75: 145-149.
25) Bryant, M.S., P. Vineis, P.L. Skipper adn S.R. Tannenbaum (1988): Hemoglobin adducts of aromatic amines: Associations with smoking status and type of tabacco. Proc. Nat. Acad. Sci. 85: 9788-9791.
26) Skipper, P.L., M.S. Bryant and S.R. Tannenbaum (1988): Determination of human exposure to carcinogenic aromatic amines from hemoglobin adducts in slected population groups. Cited in: King, C.M., L.J. Romano and D. Schuetzle eds. Carcinogenic and mutagenic trsponses to aromatic amines and nitroarenes, Elsevier Science Publishing Co., Inc. New York, pp. 65-71.
27) Maclure, M., M.S. Bryant, P.L. Skipper and S.R. Tannenbaum (1990): Decline of hemoglobin adduct of 4-aminobiphenyl during withdrawal from smoking. Cancer Res. 50: 181-184.
28) The Health and Safety Executive (2002): COMAH. Major accidents notified to the European Commission. England, Wales and Scotland 2002 – 2003. Report of the Competent Authority.

29) 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.

30) 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.

31) Rosenkranz, H.S. and L.A. Poirier (1979): Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. J. Natl. Cancer Inst. 62: 873-892.

32) Simmon, V.F. (1979): *In vitro* mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. J. Natl. Cancer Inst. 62: 893-899.

33) Pai, V., S.F. Bloomfield, J. Jones and J.W. Gorrod (1978): Mutagenicity testing of nitrogenous compounds and their *N*-oxidized products using TRP＋ reversion in *E. coli*. Cited in: Gorrod, J.W. ed, Biological Oxidation of Nitrogen, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, pp375-382.

34) Nohmi, T., K. Yoshikawa, M. Nakadate, R. Miyata and M. Ishidate Jr. (1984): Mutations in *Salmonella typhimurium* and inactivation of *Bacillus subtilis* transforming DNA induced by phenylhydroxylamine derivatives. Mutat. Res. 136: 159-168.

35) Mayer, V.W. (1977): Induction of mitotic crossing over in *Saccharomyces* by *p*-toluidine. Mol. Gen. Genet. 151: 1-4.

36) 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.

37) Marquardt, H. and F.K. Zimmermann (1970): Die genetische Wirkung von aromatischen Aminen und ihren Derivaten: Induktion mitotischer Konversionen bei der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*. Z. Krebsforsch. 74: 412-433. (in German).

38) Zimmer, D., J. Mazurek, G. Petzold and B.K. Bhuyan (1980): Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. Mutat. Res. 77: 317-326.

39) Cesarone, C.F., C. Bolognesi and L. Santi (1982): Evaluation of damage to DNA after *in vivo* exposure to different classes of chemicals. Arch. Toxicol. suppl. 5: 355-359.

40) Khlebnikova, M.I., E.V. Gladkova, L.T. Kurenko, A.V. Pshenitsyn and B.M. Shalin (1970): Industrial hygiene and status of health of workers engaged in the production of *o*-toluidine. Gig. Tr. Prof. Zabol. 14: 7-10. (in Russian).

（4）生態リスクの初期評価

1)-：U.S.EPA「AQUIRE」

2710：Gaur, J.P. (1988) : Toxicity of Some Oil Constituents to *Pseudokirchneriella subcapitata*. Acta Hydrochim.Hydrobiol. 16(6):617-620.

3217：Geiger, D.L., L.T. Brooke, and D.J. Call (1990) : Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 5. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin, Superior, W I:332.

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.

17313 : Schultz, T.W., and B.A. Moulton (1984) : Structure-Activity Correlations of Selected Azaarenes, Aromatic Amines, and Nitroaromatics. In: K.L.E.Kaiser (Ed.), QSAR in Environmental Toxicology, Proc.of the Workshop held at McMaster University, Hamilton, Ont., Aug.16-18, 1983, D.Reidel Publ.Co., Dordrecht, Netherlands:337-357.

19880 : Nalecz-Jawecki, G., and J. Sawicki (1999) : Spirotox - A New Tool for Testing the Toxicity of Volatile Compounds. Chemosphere 38(14):3211-3218.

2) 環境庁 (1996)： 平成 7 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