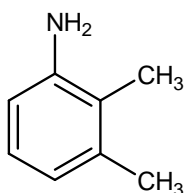


[6] 2,3-ジメチルアニリン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： 2,3-ジメチルアニリン
 (別の呼称：2,3-キシリジン)
 CAS 番号： 87-59-2
 化審法官報公示整理番号： 3-129 (ジアルキル(C=1~5)アニリン)
 化管法政令番号： 2-42 (改正後政令番号*：2-50)
 RTECS 番号： ZE8750000
 分子式： $C_8H_{11}N$
 分子量： 121.18
 換算係数： 1 ppm = 4.96 mg/m³ (気体、25)
 構造式：



*注：平成 21 年 10 月 1 日施行の改正政令における番号

(2) 物理化学的性状

本物質は液体である¹⁾。

融点	<-15 ²⁾ 、2.5 ^{3),4)}
沸点	221.5 (760 mmHg) ^{2),3)} 、221~222 ⁴⁾
密度	0.9931 g/cm ³ (20) ²⁾
蒸気圧	0.075 mmHg (=10 Pa) (25) ³⁾ 、 0.1 mmHg (=13Pa) (25) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.84 ⁵⁾ 、2.2 ⁴⁾
解離定数 (pKa)	4.70 (25) ³⁾
水溶性 (水溶解度)	1.4 × 10 ³ mg/L (25 、WSKOWWIN ⁶⁾ により計算)

(3) 環境運命に関する基本的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解
分解率：BOD 3%、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) ⁵⁾
化学分解性
<u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>
反応速度定数：200 × 10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ⁷⁾ により計算)
半減期：0.32 時間 ~ 3.2 時間 (OH ラジカル濃度を 3 × 10 ⁶ ~ 3 × 10 ⁵ 分子/cm ³ ⁸⁾ と仮定)

し計算)

加水分解性加水分解性の基を持たない⁹⁾。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¹⁰⁾）土壌吸着性土壌吸着定数(Koc)：120（PCKOCWIN¹¹⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

生産量・輸入量等

本物質の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¹²⁾。

本物質は1997年及び1998年当時、国内メーカー1社により製造されており生産量は400t/年、輸入量は50t/年とされている¹³⁾。

しかし、国内メーカーは2004年に本物質の生産を中止し、2005年以降の販売はないとされている¹⁴⁾。2005年頃の輸入量は30～40t/年とされている¹⁴⁾。

用途

本物質の主な用途は、解熱鎮痛消炎剤（メフェナム酸）の製造原料とされている¹⁴⁾。

(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:687）、第三種監視化学物質（通し番号:49）に指定されている。また、化学物質排出把握管理促進法（化管法）第二種指定化学物質（政令番号:42）に指定されている。なお、化管法対象物質見直し（平成21年10月1日施行）後においても同様（政令番号：50）である。このほか、キシリジン類は水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity モデル¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level Fugacity モデルによる媒体別分配割合（％）

媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度（kg/時間）	1,000	1,000	1,000	1,000（各々）
大気	21.8	0.0	0.0	0.0
水域	14.8	99.1	6.7	14.3
土壌	63.2	0.0	93.3	85.6
底質	0.1	0.9	0.1	0.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	<0.00076	<0.00076	<0.00076	<0.00076	0/1	川崎市 全国	1999	2)
		<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5		0/17	1990
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$								
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$								
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$								
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	0/10	全国	2003	4)
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$								
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	0/30	全国	2003	4)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/8	全国	1990	3)
	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	0.007	0/10	全国	2003	4)
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/10	全国	1990	3)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011 ^{a)}	0.011	0/8	全国	1990	3)
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0/10	全国	1990	3)
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/4	東京都、 大阪府、 茨城県	1990	3)
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/5	全国	1990	3)

注：a) 統一検出下限値未満の値として0.0016 $\mu\text{g/g}$ が得られている

(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)

一般環境大気及び地下水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った(表2.3)。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ15 m^3 、2L及び2,000gと仮定し、体重を50kgと仮定している。

表2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平 均	大気 一般環境大気	0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度(1990)(限られた地域で0.00076 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の報告がある(1999))	0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度(限られた地域で0.00023 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告がある)
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.007 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2003)	0.00028 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	0.007 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2003)	0.00028 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最 大 値	大気 一般環境大気	0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度(1990)(限られた地域で0.00076 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の報告がある(1999))	0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度(限られた地域で0.00023 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告がある)
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.007 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2003)	0.00028 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	0.007 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2003)	0.00028 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表2.4に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気から過去のデータとして 0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度となった。また、限られた地域（川崎市）のデータで 0.00076 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 0.00028 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度であった。本物質は、環境媒体から食物経路で摂取されるばく露によるリスクは小さいと考えられる。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大気	一般環境大気	0.15 {0.00023}	0.15 {0.00023}
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	0.00028	0.00028
	公共用水域・淡水	(0.00028)	(0.00028)
食物			
土壌			
経口ばく露量合計		0.00028	0.00028
総ばく露量		0.15028	0.15028

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す

2) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである

3) () 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない

4) { } 内の数字は、限られた地域の調査データから算出したものである

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域、海水域とも 0.007 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水域	平均	最大値
淡水	0.007 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2003)	0.007 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2003)
海水	0.007 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2003)	0.007 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2003)

注：淡水は、河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ジメチルアニリン (DMA) については各異性体に十分な知見がなかったことから、下記のように他の異性体の知見と合わせて記載した。

2,4-ジメチルアニリン (2,4-DMA)、2,6-ジメチルアニリン (2,6-DMA) をラットの小腸内に投与した実験では、2,4-DMA は 15.7 分、2,6-DMA は 14.4 分の半減期で消失したことから、共に小腸から速やかに吸収されると考えられた¹⁾。また、異性体混合物 (組成不明) を用いた一連の実験 (ウサギ、ネコ) では、経口、吸入、皮膚のいずれの経路からも直ぐに吸収された^{2,3)}。

¹⁴C でラベルした 2,6-DMA (¹⁴C-2,6-DMA) をラットに単回強制経口投与した結果、放射活性はすぐに吸収されて全身に広く分布し、大部分は尿中に排泄されたが、一部は糞や呼気中にもみられ、24 時間後の組織中残存量はわずかであった。10 日間の経口投与では放射活性の蓄積がみられ、赤血球、肝臓で最も高く、腎臓や鼻腔組織でも高かったが、その後の排泄は単回投与時よりも速かった⁴⁾。また、マウスに ¹⁴C-2,6-DMA、¹⁴C-3,5-DMA を静脈内投与した結果、血漿中の放射活性はともに 2 相性を示して消失し、その速度は 2,6-DMA の方が明らかに速かったが、24 時間の尿中排泄は 2,6-DMA で投与量の 25%、3,5-DMA で 45% であった⁵⁾。

³H-2,6-DMA をラットに静脈内投与し、低温ラジオグラフィ法で 30 分後の体内分布を調べた結果、最も高い放射活性 (主に未変化体) は脂肪組織、鼻腺にみられ、次いで腺胃、脳や脊髄にみられた。凍結乾燥切片のオートラジオグラムでは、最も高い放射活性 (主に代謝物) は鼻の嗅粘膜、鼻腺、上部消化管組織、腎臓、胃内容物、小腸、膀胱にみられ、結合組織も高かったが、鼻の呼吸粘膜、気管や気管支の粘膜、血液、肝臓では相対的に低く、脂肪組織、中枢神経系には放射活性はみられなかった。溶媒抽出した凍結乾燥切片では、鼻及び上部消化管の粘膜で放射活性 (主に結合体) が高く、気管や気管支の粘膜、血液、結合組織 (主に皮下)、腺胃の内容物で低く、これら以外の組織には放射活性はみられなかった。同様にして経口投与又は静脈内投与の 1 日後に放射活性の体内分布を調べたところ、鼻粘膜及び上部消化器官粘膜への著明な偏在がみられ、気管や気管支の粘膜、血液、結合組織でも低いレベルでみられたが、他の組織には放射活性はみられなかった⁶⁾。

2,4-DMA の主要な尿中代謝物はラットで *N*-アセチル-4-アミノ安息香酸、イヌで 6-ヒドロキシ-2,4-ジメチルアニリン、4-アミノ-3-メチル安息香酸であり、その他にも少量だが、ラットで 4-アミノ-3-メチル安息香酸、ラット及びイヌで 4-アミノ-3-メチル安息香酸のグリシン抱合体、*N*,2,4-トリメチルアニリンの排泄もあった^{7,8)}。また、代謝活性化系 (S9) 添加の *in vitro* 試験でごく少量の 2,4-ジメチルフェニルヒドロキシルアミン (2,4-DMA の 0.57% 相当、半減期約 20 分) が検出され、これを用いた変異原性試験の結果から、2,4-DMA が変異原性を示す原因物質と考えられた⁹⁾。

2,5-DMA では、ラットの主要な尿中代謝物は 4-ヒドロキシ-2,5-ジメチルアニリンであり、その他にも少量だが、4-メチル-2-アミノ安息香酸、4-メチル-3-アミノ安息香酸の排泄もあった¹⁰⁾。

2,6-DMA の主要な尿中代謝物はラット及びイヌで 4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルアニリンであり、2-アミノ-3-メチル安息香酸もイヌでは主要な代謝物であったが、ラットでは少量であった。こ

これらの他にも少量だが、ラット及びイヌで *N*,2,6-トリメチルアニリン、イヌで 2-アミノ-3-メチル安息香酸のグリシン抱合体、2,6-ジメチルニトロソベンゼンの排泄がみられた^{7,8)}。

3,4-DMA では、ラットの主要な尿中代謝物は *N*-アセチル-4-アミノ-2-メチル安息香酸、2-アミノ-4,5-ジメチルフェニルサルフェート、4-アミノ-2-メチル安息香酸のグルクロン酸抱合体であり、この他にも少量の 3,4-ジメチルスルファミン酸、3,4-ジメチルアセトアニリドであった¹¹⁾。

2,4-, 2,5-, 2,6-DMA を 4 週間投与したラットの肝臓では、グルクロニルトランスフェラーゼ量の増加は全群の雌雄でみられたが、ミクロソーム蛋白量の増加は 2,6-DMA 群の雌雄、チトクローム P-450 及びアニリン水酸化酵素活性の増加は 2,6-DMA 群の雄でみられなかった¹²⁾。また、ヒトの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験から、2,6-DMA は CYP2E1 又は CYP2A6 を介して 4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルアニリンへと代謝され、さらに非酵素的な酸化を受けて強い求電子体の 3,5-ジメチル-4-イミノキノンを生成する経路、CYP2A6 を介して 2,6-ジメチルフェニルヒドロキシルアミンへと代謝され、さらにアミノ基が抱合を受けて反応性エステルを生成した後に分解して反応性の高いナイトレニウムイオンとなり、4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルアニリンへと代謝される経路が 2,6-DMA の活性化経路として推定されている^{6,13)}。

ラットに 2,4-, 2,5-, 2,6-DMA 約 80 mg/kg を静脈内投与してメトヘモグロビン (MetHb) 濃度を調べた結果、2,4-DMA では 1 時間後、2,5-及び 2,6-DMA では 3 時間後に MetHb 濃度のピークがみられたが、MetHb 濃度は 2~4% の範囲内にあり、2,4-DMA > 2,5-DMA > 2,6-DMA の関係にあった¹⁴⁾。また、6 種類の異性体溶液 (121 mg/L) 中でラットの赤血球を 1 時間培養したところ、2,3-及び 2,6-DMA で MetHb 濃度の有意な増加がみられたが、2.6% を超えなかった。しかし、582 mg/kg の各異性体をラットに単回強制経口投与した試験では、1 時間後から 3,5-DMA で MetHb 濃度は有意に増加して 4 時間後にピーク (31.3%) となったが、他の異性体では MetHb 濃度の有意な増加はみられず、このうち最も高かった 2,6-DMA のピークでも 2.7% であった¹⁵⁾。

ヒトやラットのヘモグロビン (Hb)¹⁶⁻²⁰⁾、DNA^{5,6,21,22,23)} やタンパク⁶⁾ との付加体が認められており、ラットでの Hb との結合性は 3,5-DMA がアニリンと同程度で、他の異性体では相対的に低かったが¹⁸⁾、ヒト (非喫煙者) では 3,5-DMA は約 20 倍、2,6-DMA は約 5 倍、他の異性体よりも Hb 付加体が多かった¹⁷⁾。また、膀胱がん患者を対象とした症例 - 対照研究では、3,5-DMA を除いて喫煙者の症例群と対照群で Hb 付加体に有意な差はなかったが、非喫煙者では症例群の 2,3-DMA、2,4-DMA、2,6-DMA、3,5-DMA の Hb 付加体は対照群よりも有意に多く、ステップワイズ回帰分析の結果から、2,6-DMA 及び 3,5-DMA は膀胱がんリスクの独立予測因子の一つとして考えられた²⁰⁾。³H-2,6-DMA を用いたラット組織の *in vitro* 試験では、DNA 及びタンパクとの結合性はともに鼻の嗅粘膜で最も高く、DNA との結合性は嗅粘膜 > 鼻の呼吸粘膜 > 食道粘膜 > 頬粘膜 > 舌粘膜 > 前胃粘膜 > 肝臓の順、タンパクとの結合性は嗅粘膜 > 頬粘膜 > 呼吸粘膜 > 肝臓 > 舌粘膜 > 食道粘膜 > 前胃粘膜の順であった⁶⁾。¹⁴C-2,6-DMA、¹⁴C-3,5-DMA を静脈内投与したマウスの膀胱及び肝臓では、いずれも 2、4、8、16、24 時間後の全数から DNA 付加体が検出され、その量は 3,5-DMA > 2,6-DMA の関係にあったが、結腸や腎臓、肺、脾臓での DNA 付加体の検出頻度は低く、膀胱での DNA 付加体の半減期は 2,6-DMA で 8 時間、3,5-DMA で 15 時間、肝臓ではそれぞれ 10、21 時間であった⁵⁾。

これらの異性体はタバコの煙に含まれることから、喫煙はばく露源の一つであるが^{24,25)}、Hb 付加体は 2,4-DMA のみが喫煙者で有意に高く、2,6-DMA 及び 3,5-DMA は非喫煙者の方が高く、その他は同程度であったため、喫煙以外に主要なばく露源があると考えられている¹⁷⁾。また、

2,6-DMA 骨格を持つ局所麻酔薬のリドカイン^{19, 26, 27, 28)} やエチドカイン²⁹⁾、動物用の鎮静・鎮痛薬のキシラジン³⁰⁾ の代謝物として 2,6-DMA やその Hb 付加体が検出されている。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性

表 3.1 急性毒性³¹⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	933 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	836 mg/kg

本物質を高濃度にばく露すると、意識低下を起こし、MetHb を生成することがある。吸入すると眩暈や嗜眠、頭痛、吐き気を生じ、経口摂取すると唇や爪、皮膚のチアノ - ゼ、眩暈、嗜眠、頭痛、吐き気、意識喪失を生じる³²⁾。

中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラットの雌雄に 0、30、100、300、1,000 mg/kg/day を 2 週間強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の雌雄全数が死亡し、300 mg/kg/day 群で赤血球数、Hb 濃度及びヘマトクリット値の減少、総ビリルビン及び尿素窒素の増加、脾臓の腫大、脾臓及び肝臓、腎臓重量の増加など、100 mg/kg/day 群の雌で総ビリルビンの増加、脾臓の腫大及び重量増加がみられた³³⁾。

イ) Sprague-Dawley ラットの雌雄各 6 匹を 1 群とし、0、12、60、300 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、死亡及び一般状態の変化はみられなかったが、60 mg/kg/day 以上の群の雌、300 mg/kg/day 群の雄で軽度だが、有意な体重増加の抑制を認めた。60 mg/kg/day 以上の群の雌雄で Hb 濃度の減少、60 mg/kg/day 群の雌及び 300 mg/kg/day 群の雄で赤血球数及びヘマトクリット値の減少、MetHb の増加に有意差を認めた。また、300 mg/kg/day 群の雌雄で尿 pH の低下、ビリルビン及び潜血の増加、尿沈渣中の赤血球及び白血球の増加、飲水量及び尿量の増加と尿比重の減少、平均赤血球血色素濃度の減少、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、網赤血球率、白血球数の増加、総ビリルビン、尿素窒素及びカリウムの増加、雄で尿沈渣中の小円形上皮細胞の増加、 γ -GTP 及び間接ビリルビンの増加、雌で尿蛋白の増加、GPT、総コレステロール及びリン脂質の増加に有意差を認めた。脾臓、腎臓、肝臓及び骨髄の組織に有意な影響を認め、脾臓では、12 mg/kg/day 以上の群の雌及び 60 mg/kg/day 以上の群の雄で赤脾髄のヘモジデリン沈着の増強、300 mg/kg/day 群の雌雄で腫大、重量増加、髄外造血の亢進、雄でうっ血がみられた。腎臓では、300 mg/kg/day 群の雌雄で重量増加、腎乳頭壊死及び尿細管の拡張、皮質の細胞浸潤、雄で尿細管の好塩基性変化及び髄質内帯の石灰沈着、尿細管上皮の好酸性小体の増強がみられ、60 mg/kg/day 群の雄及び 300 mg/kg/day 群の雌では硝子円柱もみられた。肝臓では、60 mg/kg/day 以上の群の雌及び 300 mg/kg/day 群の雄で重量増加、300 mg/kg/day 群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大、胆管増生、クッパー細胞のヘモジデリン沈着、髄外造血亢進がみられ、60 mg/kg/day 以上の群の雌雄の骨髄では造血亢進がみられた。なお、14 日間の回復期間内に腎臓の変化

を除くほとんどの変化は消失または軽減傾向を示し、可逆性の変化と考えられた³³⁾。この結果から、LOAELを12 mg/kg/dayとする。

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

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

オ) 約220 mg/m³の異性体混合物をラット、マウス、ウサギ、ネコ、イヌ、サル、ニワトリに最長で44週間(7時間/日、5日/週)吸入させた結果、いずれの動物種でも死亡がみられたが、死亡率はネコ、イヌ、マウスで高く、ラット、ウサギ、サル、ニワトリで低かった。嘔吐や食欲減退、衰弱、努力性呼吸、黄疸がネコ、イヌでみられ、ラットでは赤血球数やHb濃度、ヘマトクリット値の有意な増加と網赤血球数の有意な減少がみられたが、イヌには有意な変化はなく、ウサギではヘマトクリット値に増加を認めただけであった。肝臓への影響はラット、マウス、ネコ、イヌ、サルで認めたが、ウサギ、ニワトリには肝臓への影響を示す明らかな変化はなかった。また、ネコ、イヌ、マウスでMetHbやハインツ小体の増加がみられ、それぞれ最高でMetHbは27、9、13%、ハインツ小体は76、0、40%であった³⁴⁾。

生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawleyラットの雌雄各6匹を1群とし、0、12、60、300 mg/kg/dayを28日間強制経口投与した結果、300 mg/kg/day群の雌で卵巣の絶対重量に有意な増加がみられたが、相対重量に有意差はなく、卵巣の組織にも影響はなかった。雄では精巣の重量や組織に影響はなかった³³⁾。

ヒトへの影響

ア) 臭気から、8 ppm(40 mg/m³)の異性体混合物は気付くが、2 ppm(10 mg/m³)では定か

でない³⁾。なお、異性体混合物の臭気閾値として0.024 mg/m³とした値が報告されている³⁵⁾。
 イ) ジメチルアニリン異性体混合物(混合比不明)の気体に対する職業ばく露の経験では、40 ppm(200 mg/m³)に60分間ばく露されると重度の中毒症状を引き起こし、10 ppm(50 mg/m³)でもばく露が長引けば疾病症状の原因となる。5 ppm(25 mg/m³)以上の濃度は労働環境として十分な条件ではない³⁶⁾。

(3) 発がん性

主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	-
EU	EU	-
USA	EPA	-
	ACGIH (1996)	A3 動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質(異性体混合物として)
	NTP	-
日本	日本産業衛生学会	-
ドイツ	DFG (1998)	3A ヒトの発がん性物質として証拠は不十分であるが、現行の許容濃度未満では発がん性が問題とならないと考えられる物質の候補(異性体混合物として)

発がん性の知見

遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系(S9)添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発したとした結果³⁷⁻⁴⁰⁾、S9添加でも誘発しなかったとした結果⁴¹⁻⁴³⁾が報告されており、S9添加の大腸菌でも遺伝子突然変異を誘発しなかった⁴⁰⁾。S9無添加の枯草菌でDNA傷害を誘発しなかった³⁷⁾。チャイニーズハムスター肺細胞(CHL/IU)では、S9無添加で染色体異常の誘発はみられなかったが、S9添加で染色体の構造異常が誘発され、染色体異常を誘発すると判断された⁴⁴⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したマウスの精巢でDNA合成阻害の誘発はみられなかった⁴⁵⁾。

実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

ヒトに関する発がん性の知見

カリフォルニア州で1987年1月から1996年4月30日までの間に膀胱がんと診断された患者298人、対照群308人を対象にして実施した症例-対照研究では、本物質のHb付加体は患者群で有意に多かった。また、喫煙状況でさらに群分けを行って比較したところ、採血時に非喫煙者であった患者群でもHb付加体が有意に多かったが、完全な非喫煙者、採血時の喫煙者ではHb付加体に有意差はみられなかった。次段階の検討として、年齢、性、過去2ヶ月の平均喫煙本数、教育レベル及び4-アミノビフェニルのHb付加体を共変量としてステップワイズ回帰分析を実施した結果、本物質は膀胱がんリスクの独立予測因子とは考えられなかった²⁰⁾。

(4) 健康リスクの評価

評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性に関する知見が得られているが、生殖・発生毒性については十分な知見が得られていない。また、発がん性についても十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性イ)のラットの試験から得られたLOAEL 12 mg/kg/day (脾臓のヘモジデリン沈着)をLOAELであることから10で除し、さらに試験期間が短いことから10で除した0.12 mg/kg/dayが信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定ができなかった。

健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	-	-	0.12 mg/kg/day ラット	-
	地下水	0.00028 µg/kg/day 未満程度	0.00028 µg/kg/day 未満程度		43,000 超

経口ばく露については、地下水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに0.00028 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等0.12 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43,000超となる。環境媒体から食物経路で摂取されるばく露によるリスクは小さいと推定されることから、そのばく露を加えてもMOEが大きく変化することはないと考えられる。

従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

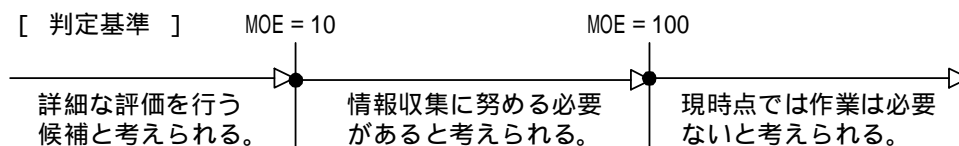
表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度 (0.00076 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度)	0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度 (0.00076 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度)	-	-	-
	室内空気	-	-	-	-	-

注:()内の数値は、全国レベルのデータでないものを用いた場合を示す。

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

なお、参考として吸収率を 100%と仮定し、経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性量等に換算すると 0.4 mg/m^3 となるが、これと一般環境大気中の予測最大ばく露濃度 0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度から MOE を算出すると 80 超になる。また、局所地域のデータとして報告のあったより直近の予測最大値 0.00076 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満を用いて算出した場合には MOE は 53,000 超となる。このため、本物質の一般環境大気の吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の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の可能性を確認したものを生物群(藻類、甲殻類、魚類及びその他)ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性 慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント / 影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		4,320	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)* ³
		4,600	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	3	A	B* ²	2)
		16,000* ²	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	A	B* ²	2)
		19,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (AUG)	2	B	B	1)-2997
		24,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-2997
		41,400	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)* ³
		44,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	2	B	B	1)-2997
		65,000* ¹	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-2997
甲殻類		91	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	C* ⁴	C* ⁴	2)
		100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	A	1)-847
		8,900	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
		10,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-847
魚類		>94,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
その他		327,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ GRO	2	B	B	4)- 2007003

毒性値(太字): PNEC 導出の際に参照した知見として本文中で言及したもの

毒性値(太字下線): PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A: 試験は信頼できる、B: 試験は条件付きで信頼できる、C: 試験の信頼性は低い、D: 信頼性の判定不可
E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

A: 毒性値は採用できる、B: 毒性値は条件付きで採用できる、C: 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₁₀ (10% Effective Concentration): 10% 影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、
IGC₅₀ (50% Growth Inhibitory Concentration): 半数生長阻害濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、
NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth): 生長、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 外挿値
- *2 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
- *3 文献2)をもとに、試験時の実測濃度(幾何平均値)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
- *4 繁殖阻害に関する NOEC において、親個体の死亡率が 50%になること、その他の濃度区における親個体の死亡率も濃度依存的でなく高いものもあることから、試験の信頼性、採用の可能性ともに「C」とした

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* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は、0、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6、10、22、46、100 mg/L (公比 2.2) であった。被験物質の実測濃度は、試験終了時において設定濃度の 65~91% であった。毒性値の算出には最高濃度区が除外され、実測濃度(試験開始時と終了時の幾何平均)が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 41,400 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 4,320 µg/L であった³⁾。なお、面積法による毒性値の中にはさらに小さいものもあったが、本初期評価では原則として生長速度から求めた値を採用している。

2) 甲殻類

環境省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* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式(蓋付き容器使用)で行われ、設定試験濃度は 0、1.0、1.8、3.2、5.6、10、18、32 mg/L (公比 1.8) であった。試験用水には脱塩素水道水(硬度 75 mg/L、CaCO₃ 換算)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 83~100% を維持していたが、毒性値の算出には実測濃度(試験開始時と終了時の算術平均)が用いられた。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 8,900 µg/L であった。

また、Kühn ら¹⁾⁻⁸⁴⁷ はドイツ連邦環境省提案の暫定方法(1984) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を行った。試験は半止水式(密閉容器使用、週 3 回換水)で行われ、設定試験濃度の範囲は 0.02~2.5 mg/L (公比 2) であった。試験用水には人工調製水(DIN, 1982) が用いられた。被験物質の実測濃度は設定濃度から 20% 以上減少したため、毒性値の算出には最小実測濃度が用いられた。繁殖阻害に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は 100 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。試験は半止水式(蓋付き容器使用、24 時間毎換水)で行われ、設定試験濃度は 0、10、13、18、24、32、42、56、75、100 mg/L (公比 1.3) であった。試験用水には脱塩素水道水(硬度 69 mg/L、CaCO₃ 換算)が用いられた。被験物質濃度の実測濃度は試験期間を通して 93~98% であったが、毒性値の算出には実測濃度(試験開始時と 24 時間

後の算術平均)が用いられた。96時間の半数致死濃度(LC₅₀)は94,000 µg/L超であった。

4) その他

Arnoldら⁴⁾⁻²⁰⁰⁷⁰⁰³はテトラヒメナ属 *Tetrahymena pyriformis* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試濃度区は対照区+5~10濃度区であった。試験培地にはプロテオース・ペプトン培地が用いられた。設定濃度に基づく48時間半数生長阻害濃度(IGC₅₀)は327,000 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	41,400 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害； 48時間 EC ₅₀	8,900 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96時間 LC ₅₀	94,000 µg/L 超
その他	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	生長阻害； 48時間 IGC ₅₀	327,000 µg/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8,900 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89 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	4,320 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害； 21日間 NOEC	100 µg/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100 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1 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1 µg/Lを採用する。

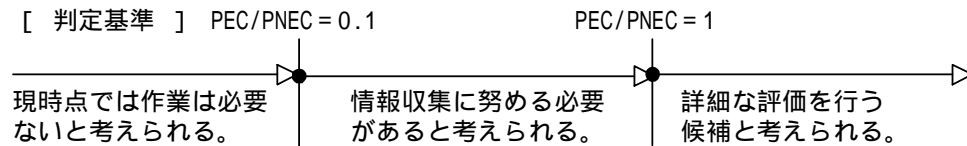
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	0.007 µg/L未満程度(2003)	0.007 µg/L未満程度(2003)	1 µg/L	<0.007
公共用水域・海水	0.007 µg/L未満程度(2003)	0.007 µg/L未満程度(2003)		<0.007

注：1) 水質中濃度の()内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域、海域とも $0.007 \mu\text{g/L}$ 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度（PEC）も、平均濃度と同様であった。

予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比は淡水域、海水域ともに 0.007 未満となるため、現時点では作業の必要はないと考えられる。

5 . 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 大木道則ら(1989)：化学大辞典 東京化学同人：531-532.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 95.
- 4) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 5) (独)製品評価技術基盤機構：既存化学物質安全性点検データ,
(http://www.safe.nite.go.jp/japan/kizon/KIZON_start_hazkizon.html, 2007.2.19 現在).
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.41.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 8) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 9) Lyman, W.J., Reehl, W.F., and Rosenblatt, D.H. (1990): Handbook of chemical property estimation methods: environmental behavior of organic compounds. American Chemical Society, Washington, D.C., USA. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2007.2.5 現在)].
- 10) 通産省公報(1990.12.28).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66.
- 12) 環境省 PRTR インフォメーション広場 第一種指定化学物質総括表,
(http://www.env.go.jp/chemi/prtr/archive/target_chemi/01.html, 2007.8.14 現在).
- 13) シーエムシー出版(1999)：ファインケミカルマーケットデータ'99(上巻)：32.
- 14) シーエムシー出版(2005)：2006年版 ファインケミカル年鑑：312-313.

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.20.
- 2) 菊地美加、浦木陽子、古塩英世、小塚義昭(2001)：川崎市における大気中化学物質環境汚染実態調査(1994年度～2000年度)．川崎市公害研究所年報. 28:43-46.
- 3) 環境庁環境保健部保健調査室(1991)：平成2年度化学物質環境汚染実態調査.
- 4) 環境省水環境部企画課(2005)：平成15年度要調査項目測定結果．

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Plá-Delfina, J.M., A. del Poso, A. Martín and J.L. Alvarez (1972): Absorption, distribution and elimination of aromatic amines: application of these pharmacokinetic parameters to chronic toxicity studies (Spanish). *Cienc. Ind. Farm.* 4: 47-53.
- 2) Treon, J.F. and W.B. Deichmann (1949): The comparative toxicity of xylidine and monomethyl-aniline when administered orally or intravenously to animals or applied upon their skin. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31: 1-20.
- 3) Treon, J.F., H.E. Sigmon, H. Wright, F.F. Heyroth and K.V. Kitzmiller (1950): The toxic properties of xylidine and monomethylaniline; II The comparative toxicity of xylidine ($C_6H_3[CH_3]_2NH_2$) and monomethylaniline ($C_6H_5N[H]CH_3$) inhaled as vapor in air by animals. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 1: 506-524.
- 4) Ethyl Corporation (1982): Unpublished Laboratory Report. Cited in: NTP (1990): Toxicology and carcinogenesis studies of 2,6-xylidine (2,6-dimethylaniline) (CAS No. 87-62-7) in Charles River CD rats (feed studies). TR-278.
- 5) Skipper, P.L., L.J. Trudel, T.W. Kensler, J.D. Groopman, P.A. Egner, R.G. Liberman, G.N. Wogan and S.R. Tannenbaum (2006): DNA adduct formation by 2,6-dimethyl-, 3,5-dimethyl-, and 3-ethylaniline *in vivo* in mice. *Chem. Res. Toxicol.* 19: 1086-1090.
- 6) Tydén, E., H. Tjälve and P. Larsson (2004): Metabolic activation of 2,6-xylidine in the nasal olfactory mucosa and the mucosa of the upper alimentary and respiratory tracts in rats. *Toxicol. Sci.* 81: 263-272.
- 7) Lindstrom, H.V. (1961): The metabolism of FD&C Red No. 1. I. The fate of 2,4-*meta*-xylidine in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 132: 306-310.
- 8) Short, C.R., M.L. Hardy and S.A. Barker (1989): The *in vivo* oxidative metabolism of 2,4- and 2,6-dimethylaniline in the dog and rat. *Toxicology.* 57: 45-58.
- 9) Nohmi, T., R. Miyata, K. Yoshikawa, M. Nakadate and M. Ishidate Jr. (1983): Metabolic activation of 2,4-xylidine and its mutagenic metabolite. *Biochem. Pharmacol.* 32: 735-738.
- 10) Lindstrom, H.V., W.H. Hansen, A.A. Nelson and O.G. Fitzhugh (1963): The metabolism of FD&C RED No. 1. II. The fate of 2,5-*para*-xylidine and 2,6-*meta*-xylidine in rats and observations on the toxicity of xylidine isomers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 142: 257-264.
- 11) Boyland, E. and P. Sims (1959): The biochemistry of aromatic amines. 6. The metabolism of 3:4-dimethylaniline in rats. *Biochem. J.* 73: 377-380.
- 12) Magnusson, G., S.K. Majeed, W.H. Down, R.M. Sacharin and W. Jorgeson (1979): Hepatic effects of xylidine isomers in rats. *Toxicology.* 12: 63-74.
- 13) Gan, J., P.L. Skipper and S.R. Tannenbaum (2001): Oxidation of 2,6-dimethylaniline by recombinant human cytochrome P450s and human liver microsomes. *Chem. Res. Toxicol.* 14: 672-677.
- 14) Lindstrom, H.V., W.C. Bowie, W.C. Wallace, A.A. Nelson and O.G. Fitzhugh (1969): The toxicity and metabolism of mesidine and pseudocumidine in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 167: 223-234.

- 15) Cauchon, D. and K. Krishnan (1997): *In vitro* and *in vivo* evaluations of the methaemoglobinaemic potential of xylidine isomers in the rat. *J. Appl. Toxicol.* 17: 397-404.
- 16) Birner, G. and H.G. Neumann (1988): Biomonitoring of aromatic amines II: Hemoglobin binding of some monocyclic aromatic amines. *Arch. Toxicol.* 62: 110-115.
- 17) Bryant, M.S., P. Vineis, P.L. Skipper and S.R. Tannenbaum (1988): Hemoglobin adducts of aromatic amines: associations with smoking status and type of tobacco. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85: 9788-9791.
- 18) Sabbioni, G. (1993): Hemoglobin binding of aromatic amines: molecular dosimetry and quantitative structure-activity relationships for *N*-oxidation. *Environ. Health Perspect.* 99: 213-216.
- 19) Bryant, M.S., H.F. Simmons, R.E. Harrell and J.A. Hinson (1994): 2,6-Dimethylaniline--hemoglobin adducts from lidocaine in humans. *Carcinogenesis.* 15: 2287-2290.
- 20) Gan, J., P.L. Skipper, M. Gago-Dominguez, K. Arakawa, R.K. Ross, M.C. Yu and S.R. Tannenbaum (2004): Alkylaniline-hemoglobin adducts and risk of non-smoking-related bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 96: 1425-1431.
- 21) Short, C.R., M. Joseph and M.L. Hardy (1989): Covalent binding of [¹⁴C]-2,6-dimethylaniline to DNA of rat liver and ethmoid turbinates. *J. Toxicol. Environ. Health.* 27: 85-94.
- 22) Gonçalves, L.L., F.A. Beland and M.M. Marques (2001): Synthesis, characterization, and comparative ³²P-postlabeling efficiencies of 2,6-dimethylaniline-DNA adducts. *Chem. Res. Toxicol.* 14: 165-174.
- 23) Duan, J.D., A.M. Jeffrey and G.M. Williams (2008): Assessment of the medicines lidocaine, prilocaine and their metabolites, 2,6-dimethylaniline and 2-methylaniline, for DNA adduct formation in rat tissues. *Drug. Metab. Dispos.* 36: 1470-1475.
- 24) Irvine, W.J. and M.J. Saxby (1969): Steam volatile amines of Latakia tobacco leaf. *Phytochem.* 8: 473-476.
- 25) Patrianakos, C. and D. Hoffmann (1979): Chemical studies on tobacco smoke LXIV. On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *J. Anal. Toxicol.* 3: 150-154.
- 26) Keenaghan, J.B. and R.N. Boyes (1972): The tissue distribution, metabolism and excretion of lidocaine in rats, guinea pigs, dogs and man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 180: 454-463.
- 27) Puente, N.W. and P.D. Josephy (2001): Analysis of the lidocaine metabolite 2,6-dimethylaniline in bovine and human milk. *J. Anal. Toxicol.* 25: 711-715.
- 28) Parker, R.J., J.M. Collins and J.M. Strong (1996): Identification of 2,6-xylidine as a major lidocaine metabolite in human liver slices. *Drug Metab. Dispos.* 24: 1167-1173.
- 29) Thomas, J., D. Morgan and J. Vine (1976): Metabolism of etidocaine in man. *Xenobiotica.* 6: 39-48.
- 30) Pütter, J. and G. Sagner (1973): Chemical studies to detect residues of xylazine hydrochloride. *Vet. Med. Rev.* 2: 145-159.
- 31) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.

- 32) IPCS (2007): International Chemical Safety Cards. 0451. 2,3-xylydine.
- 33) 化学物質点検推進連絡協議会 (1997): 2,3-ジメチルアニリンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告. 5: 133-146.
- 34) Svirbely, J.L., A.R. Monaco, W.C. Alford and V.B. Hauff (1947): The chronic toxicity of xylydine compared with that of aniline. A. The chronic toxicity of xylydine by inhalation. Natl. Inst. Health Bull. 188: 17-35.
- 35) Ruth, J.H. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 47: A142-A151.
- 36) Goldblatt, M.W. (1955): Research in industrial health in the chemical industry. Br. J. Ind. Med. 12: 1-20.
- 37) Nohmi, T., K. Yoshikawa, M. Nakadate, R. Miyata and M. Ishidate Jr. (1984): Mutations in *Salmonella typhimurium* and inactivation of *Bacillus subtilis* transforming DNA induced by phenylhydroxylamine derivatives. Mutat. Res. 136: 159-168.
- 38) Zeiger, E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor and K. Mortelmans (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 11(Suppl. 12): 1-158.
- 39) Zimmer, D., J. Mazurek, G. Petzold and B.K. Bhuyan (1980): Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. Mutat. Res. 77: 317-326.
- 40) 化学物質点検推進連絡協議会 (1997): 2,3-ジメチルアニリンの細菌を用いる復帰突然変異試験. 化学物質毒性試験報告. 5: 147-151.
- 41) Epler, J.L., T.K. Rao and M.R. Guerin (1979): Evaluation of feasibility of mutagenic testing of shale oil products and effluents. Environ. Health Perspect. 30: 179-184.
- 42) Florin, I., L. Rutberg, M. Curvall and C.R. Enzell (1980): Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. Toxicology. 15: 219-232.
- 43) Hartman, C.P., A.W. Andrews and K.T. Chung (1979): Production of a mutagen from ponceau 3R by a human intestinal anaerobe. Infect. Immun. 23: 686-689.
- 44) 化学物質点検推進連絡協議会 (1997): 2,3-ジメチルアニリンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. 化学物質毒性試験報告. 5: 153-156.
- 45) Seiler, J.P. (1977): Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. Mutat. Res. 46: 305-310.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

- 847 : Kühn, R., M. Pattard, K.D. 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.
- 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.

2) 環境省(2004) : 平成 15 年度 生態影響試験

- 3) (独)国立環境研究所(2007):平成 18 年度化学物質環境リスク評価検討調査(第 7 次とりまとめ等に係る調査)報告書
- 4) その他
2007003 : Arnold, L.M., D.T.Lin, and T.M.Schultz. (1990): QSAR for Methyl- and/or Chloro-Substituted Anilines and the Polar Narcosis Mechanism of Toxicity. Chemosphere.21:183-191.