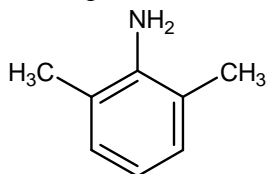


[9] 2,6-ジメチルアニリン

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： 2,6-ジメチルアニリン
 (別の呼称：2,6-キシリジン)
 CAS 番号： 87-62-7
 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： 1-163 (改正後政令番号*：1-215)
 RTECS 番号： ZE9275000
 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	11.2 ^{2),3)} 、10~12 ⁴⁾
沸点	215 (760 mmHg) ^{2),3)} 、214 (739 mmHg) ⁴⁾
密度	0.9842 g/cm ³ (20) ²⁾
蒸気圧	0.13 mmHg (=17Pa) (25) ³⁾ 、 0.125 mmHg(=16.7 Pa) (25) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.78 ⁵⁾ 、1.84 ⁶⁾
解離定数 (pKa)	3.89 (25) ²⁾ 、3.95 (25) ³⁾
水溶性 (水溶解度)	8.24 × 10 ³ mg/L (25) ^{3),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。

<p>生物分解性</p> <p><u>好氣的分解 (難分解性であると判断される物質⁷⁾)</u></p> <p>分解率：BOD 0%、TOC 1%、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⁾</p> <p>化学分解性</p> <p><u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u></p> <p>反応速度定数：160 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁸⁾により計算)</p> <p>半減期：0.40 時間~4.0 時間 (OH ラジカル濃度を 3 × 10⁶ ~ 3 × 10⁵ 分子/cm³⁹⁾と仮定し計算)</p>
--

加水分解性

加水分解性の基を持たない¹⁰⁾。

生物濃縮性（高濃縮性ではないと判断される物質⁷⁾）

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100tである¹²⁾。本物質の平成9年及び平成10年における生産量は30t/年、輸入量は150～200t/年とされている¹³⁾。本物質の平成8年から平成12年における販売数量は180～200t/年とされている¹⁴⁾。本物質の2005年頃の需要量は20～30t/年（医薬用、農薬用の合計）と推定されている¹⁵⁾。国内生産は2000年頃に中止され、20～30t/年が輸入されている¹⁵⁾。

用途

本物質の主な用途は染料、顔料、農薬や医薬品の原料である¹⁵⁾。

(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:797）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）第一種指定化学物質（政令番号:163）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:215）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 18 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量 (PRTR データ) の集計結果 (平成 18 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	2	0	0	0	0	0	37	-	-	-	-	2	-	2

業種等別排出量(割合)								総排出量の構成比(%)	
化学工業	2	0	0	0	0	0	0	届出	届出外
	(100%)							100%	-
医薬品製造業	0	0	0	0	0	0	37		
							(100%)		

本物質の平成 18 年度における環境中への総排出量は 0.002t となり、そのすべてが届出排出量であり、大気へ排出されるとしている。その他に廃棄物への移動量が 0.037t 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 18 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった広島県 (大気への排出量 0.002t) 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
	広島県	広島県	-
大気	6.4	6.4	-
水域	32.5	32.5	-
土壌	59.9	59.9	-
底質	1.3	1.3	-

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	測定年度	文献
一般環境大気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	<0.00054	<0.00054	<0.00054	<0.00054	0.00054	0/1	川崎市	1999	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 $\mu\text{g}/\text{L}$	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	0.004	0/10	全国	2003	6)
土壌 $\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水 $\mu\text{g}/\text{L}$	<0.021 <0.004	<0.021 <0.004	<0.021 <0.004	<0.021 0.017	0.021 0.004	0/1 1/30	石川県 全国	2005 2003	5) 6)
公共用水域・海水 $\mu\text{g}/\text{L}$	<0.021	<0.021	<0.021	<0.021	0.021	0/3	愛知県、 三重県、 兵庫県	2005	5)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	0.004	0/10	全国	2003	6)
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$									

(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)

地下水及び公共用水域淡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)。ここで公共用水域淡水のデータを用いたのは、地下水よりも公共用水域淡水で高濃度での検出があるためである。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
平均	大気		
	一般環境大気	データは得られなかった(限られた地域で $0.00054\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の報告がある(1999))	データは得られなかった(限られた地域で $0.00016\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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	$0.004\text{ }\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2003)	$0.00016\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	$0.004\text{ }\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2003)	$0.00016\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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
最 大 値	大気 一般環境大気	データは得られなかった(限られた地域で 0.00054 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の報告がある(1999))	データは得られなかった(限られた地域で 0.00016 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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	0.004 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2003)	0.00016 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	0.017 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2003)	0.00068 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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が、限られた地域(川崎市)のデータを用いた場合には 0.00054 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の報告がある。一方、化管法に基づく平成 18 年度の大気への届出排出量をもとに、ブルーム・パフモデル⁷⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.00055 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

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 0.00016 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度、公共用水域淡水のデータから算出すると 0.00068 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であった。本物質の経口ばく露の予測最大ばく露量は、0.00068 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度を採用する。

本物質は、環境媒体から食物経由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 2.5 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	{ 0.00016 }	{ 0.00016 }
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	(0.00016)	(0.00016)
	公共用水域・淡水	0.00016	0.00068
食物			
土壌			
経口ばく露量合計		0.00016	0.00068
総ばく露量		0.00016	0.00068

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) () 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、限られた地域における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では 0.017 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度、海水域では 0.004 $\mu\text{g}/\text{L}$ 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	0.004 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2003)	0.017 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2003)
海 水	0.004 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2003)	0.004 $\mu\text{g/L}$ 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	840 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	707 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、皮膚のチアノーゼ、眩暈、嗜眠、頭痛、吐き気、意識喪失を生じる³²⁾。

中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雄 30 匹を 1 群とし、0、158 mg/kg/day を 20 日間強制経口投与した結果、158 mg/kg/day 群の脾臓でヘモジデリン沈着の発生率に有意な増加を認めたと、体重や主要臓器の重量、組織に影響はなかった³³⁾。また、Fischer 344 ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、0.3%の濃度で 4 週間混餌投与した結果、一般状態や体重に影響はなく、剖検時の目視観察では鼻腔や主要臓器に特に異常はなかったが、0.3%群(約 215 mg/kg/day)の鼻腔では背側鼻道の嗅上皮内で嗅腺の萎縮を認め、さらに支持細胞や感覚細胞などの嗅上皮細胞の配列異常もみられた³⁴⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、400 mg/kg/day を 1 週間、その後 500 mg/kg/day に増量して 3 週間強制経口投与した結果、400 500 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加(有意差なし)がみられ、肝臓相対重量は有意に増加し、小葉中心域で肝細胞肥大の発生率も雌雄で有意に高かった。また、400 500 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓で肝細胞の壊死、滑面小胞体の増生、グリコ-ゲンの減少、グルコース-6-ホスファターゼ活性の低下などがみられた¹²⁾。また、Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、20、100、500 mg/kg/day (2 週間から 500 mg/kg/day を 700 mg/kg/day に増量)を 4 週間強制経口投与したところ、500 700 mg/kg/day 群では 4~5 日目に 2 匹が死亡し、雄で体重増加の抑制、雌雄で Hb 濃度及びヘマトクリット値の減少、肝臓の絶対及び相対重量に著明な増加を認め、肝細胞の限局性壊死が雌雄各 1 匹にみられた³⁵⁾。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、2、10、50、250 mg/kg/day を交尾前 14 日から雄は 42 日間、雌は哺育 4 日まで強制経口投与した結果、250 mg/kg/day 群の雌雄で投与直後に一過性の流涎や自発運動低下、眼瞼下垂がみられ、雌雄の自発運動低下及び眼瞼下垂、雌の流涎の発生率は有意に高かった。250 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、前後肢握力及び自発運動量の低下傾向がみられ、雌 3 匹が瀕死状態となって屠殺した。250 mg/kg/day 群の雌雄で MetHb 濃度の増加、雄で赤血球数及び Hb 濃度の減少、網状赤血球数の増加、平均赤血球容積の増加、平均赤血球血色素濃度の低下、無機リンの増

加、雌で GOT、総ビリルビン及び総コレステロールの増加に有意差を認め、250 mg/kg/day 群の雌雄で腎臓、雄で肝臓、脾臓、雌で甲状腺の相対重量が有意に増加し、雄の尿量は有意に多く、尿比重は有意に低かった。また、250 mg/kg/day 群の雄の肝臓で肝細胞肥大、雄の腎臓で近位尿細管上皮の硝子滴増加、雌の腎臓で乳頭壊死、雌雄の脾臓でヘモジデリン沈着の発生率に有意な増加を認め、雄で腎乳頭壊死、髓外造血亢進、雌で肝細胞肥大や尿細管のび慢性拡張などもみられた。50 mg/kg/day 群では、雌雄で投与初期の自発運動低下、肝臓の肝細胞肥大例(各 1/5 匹)、雌で総コレステロールの有意な増加がみられた³⁶⁾。この結果から、NOAEL を 10 mg/kg/day とする。

エ) ビーグル犬雌雄各 1 匹を 1 群とし、0、2、10、50 mg/kg/day をカプセルに入れて 4 週間経口投与した結果、10、50 mg/kg/day 群では投与の 0.5 ~ 4 時間後に嘔吐がみられ、その頻度は 50 mg/kg/day 群で高かった。また、50 mg/kg/day 群の一般状態は不良で、体重減少がみられた。10 mg/kg/day 群の雌及び 50 mg/kg/day 群の雌雄でプロムスルファレイン試験(肝排泄能力試験)によるプロムスルファレイン滞留率の増加を認め、50 mg/kg/day 群の雌雄で高ビリルビン血症及び低タンパク血症がみられた。また、肝臓は 10 mg/kg/day 以上の群で青白く、50 mg/kg/day 群で軽度に腫脹しており、軽度の脂肪変性が 2 mg/kg/day 群の雌雄、中程度の脂肪変性が 10 mg/kg/day 群の雌雄、重度の脂肪変性が 50 mg/kg/day 群の雌雄にみられた³⁵⁾。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、20、40、80、160、310 mg/kg/day を 13 週間強制経口投与(5日/週)した結果、310 mg/kg/day 群の雌雄の体重は 14 ~ 16%、雌の 40、160 mg/kg/day 群の体重は 4 ~ 5% 低く、雄の 160 mg/kg/day 以上の群及び雌の 310 mg/kg/day 群で肝臓相対重量、雌雄の 310 mg/kg/day 群で腎臓相対重量の有意な増加を認めた。160 mg/kg/day 以上の群の雌雄で Hb 濃度、310 mg/kg/day 群の雌雄でヘマトクリット値、雄で赤血球数の有意な減少を認めたが、貧血状態には至っていなかった。また、40 mg/kg/day 以上の群の雄で白血球数の減少、80 mg/kg/day 以上の群の雄でリンパ球の減少及び分節核球の増加に有意差を認めた以外にも、20 mg/kg/day 以上の群の雄で GOT 及び LDH が有意に低いなどの変化がみられたが、GOT などの変化の意義については不明であった。なお、鼻腔粘膜では軽度 ~ 中程度の炎症性変化を認めたが、対照群にも同程度のものがみられ、その他の組織にみられた雑多な炎症及び変性病変も投与に関連したものとは考えられなかった³⁷⁾。この結果から、NOAEL を 20 mg/kg/day(ばく露状況で補正: 14 mg/kg/day) とする。

カ) Osborne-Mendel ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.0375、0.075、0.25、0.5、1%の濃度で 6 ヶ月間混餌投与した結果、0.25%以上の群の雄及び 0.5%以上の群の雌で体重増加の有意な抑制、0.5%以上の群の雌雄で肝臓相対重量、0.25%以上の群の雄及び 1%群の雌で腎臓相対重量、1%群の雄及び 0.5%以上の群の雌で脾臓相対重量の有意な増加を認めた。2,4-DMA で認めたような肝組織や血液(貧血)への影響はほとんどなく、1%群の肝臓で小葉中心域の肝細胞がやや大きく、門脈周囲の肝細胞がやや小さかったくらいであったが、腎臓では 1%群で限局性の尿細管萎縮や間質の線維化、慢性炎症、浮腫、円柱の生成、乳頭の壊死などがみられ、2,4-DMA の場合よりもやや強く現れていた。この他には、1%群の脾臓で軽度の慢性的なうっ血がみられた¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 0.075% (約 38 mg/kg/day) とする。

キ) Sprague-Dawley ラット雄 28 匹、雌 56 匹を 1 群とし、5 週齢から 0、0.03、0.1、0.3%の濃

度で混餌投与して16週齢で交尾させ、妊娠、哺育中も混餌投与して得られた仔(F₁)で雌雄各56匹の1群を構成し、0、0.03、0.1、0.3%の濃度で102週間混餌投与した結果、0.1%以上の群の雌及び0.3%群の雄では試験期間を通して著明な体重増加の抑制(10%以上)を認め、0.03、0.1%群の雄及び0.03%群の雌でも5~9%の体重増加の抑制を認めた。摂餌量や一般状態に影響はなかったが、雄の生存率は0.3%群で有意に低く、0.1%群の生存率も低かった(P = 0.053)ため、雄の生存率は有意な低下傾向にあった。鼻腔では、雄の0.03%以上の群及び雌の0.1%以上の群で急性炎症(鼻炎)、0.3%群の雄で扁平上皮化生、雌で上皮過形成の発生率に有意な増加を認め、鼻炎は対照群にもみられたが、その発生率には明らかな用量依存性があった。この他には腎症や肺泡マクロファージの増加、脾臓のヘモジデリン沈着や髄外造血、肝臓の細胞変性巣、副腎の空胞化変性や過形成、子宮や卵巣の嚢胞変性などもみられたが、これらは老齢ラットに一般的に観察されるものであった。また、12ヵ月後の血液検査では雌の0.03%以上の群で赤血球数、0.1%以上の群でHb濃度及びヘマトクリット値が有意に低く、18ヵ月後の検査では雄の0.3%群で赤血球数及びHb濃度が低かったが、貧血と判断されるほどのものではなかった³⁷⁾。この結果から、LOAELを0.03%(15 mg/kg/day程度)とする。

生殖・発生毒性

- ア) Osborne-Mendel ラット雌雄各10匹を1群とし、0、0.0375、0.075、0.25、0.5、1%の濃度で6ヶ月間混餌投与した結果、1%群で精巣相対重量の有意な増加を認めた。しかし、一部のラットを用いて投与期間内(13週間後)に実施した精巣の組織検査で異常はみられなかった¹⁰⁾。
- イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各12匹を1群とし、0、2、10、50、250 mg/kg/dayを交尾前14日から雄は42日間、雌は哺育4日まで強制経口投与した結果、雄の生殖能に対する影響はみられなかったが、250 mg/kg/day群の雌で黄体数の減少傾向がみられ、着床数は有意に低かった。また、250 mg/kg/day群で総出産仔数は減少傾向にあり、哺育0日の生仔数は250 mg/kg/day群で有意に低かったが、仔の奇形や変異の発生率に増加はみられなかった³⁶⁾。この結果から、雄の生殖能に対するNOAELを250 mg/kg/day、雌の生殖能及び仔の発生に対するNOAELを50 mg/kg/dayとする。

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³⁷⁾。
- 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³⁸⁾。

(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 (1993)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU (2001)	3 ヒトに対する発がん性が懸念されるが、それについて評価を行うための有効な情報が十分ではない物質
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 (1995)	2B 人間に対して恐らく発がん性があると考えられる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG (1998)	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ると考えられる

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) を添加した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³⁹⁻⁴²⁾がある一方、誘発しなかったとした結果⁴³⁻⁴⁷⁾もあり、大腸菌でも遺伝子突然変異を誘発しなかった⁴²⁾。S9 無添加の枯草菌で DNA 傷害³⁹⁾を誘発しなかったが、S9 添加の有無にかかわらずマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異⁴⁸⁾、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で姉妹染色分体交換⁴⁹⁾、染色体異常^{49, 50)}、マウス線維芽細胞 (BALB/c3T3) で細胞形質転換⁵¹⁾を誘発した。なお、試験系の詳細は不明であるが、細胞形質転換、小核を誘発しなかったとした報告もあった⁴⁶⁾。

in vivo 試験系では、混餌投与又は注射したショウジョウバエで判性劣性致死突然変異^{52, 53)}、経口投与したラットの肝細胞で不定期 DNA 合成⁵⁴⁾、経口投与したマウスの骨髄で小核^{55, 56)}、経口投与したマウスの精巣で DNA 合成阻害を誘発しなかった⁵⁷⁾。

実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雄 28 匹、雌 56 匹を 1 群とし、5 週齢から 0、0.03、0.1、0.3% の濃度で混餌投与して 16 週齢で交尾させ、妊娠、哺育中も混餌投与して得られた仔 (F₁) で雌雄各 56 匹の 1 群を構成し、0、0.03、0.1、0.3% の濃度で 102 週間混餌投与した結果、0.3% 群の雄の鼻腔で乳頭状腺腫、癌、癌又は腺癌、腺腫又は腺癌・癌、雌の鼻腔で腺腫、癌、腺腫又は癌の発生率にそれぞれ有意な増加を認め、雄の 5/56 匹、雌の 7/56 匹では脳への転移もみられた。0.3% 群の鼻腔では横紋筋肉腫が雌雄各 2/56 匹みられ、極めて稀な腫瘍であり、鼻腔での発生例が文献になかったことから、本物質の投与に関連した腫瘍の発生と考えられた。また、0.3 群の雌雄の皮下組織で線維腫、線維腫又は線維肉腫、雌の肝臓で腺腫

(腫瘍結節)、腺腫(腫瘍結節)又は肝細胞癌、雌の副腎皮質で腺腫の発生率に有意な増加を認めた。雌では下垂体腺腫の発生率に有意な増加傾向がみられたが、発生率そのものに有意差はなかった。なお、経口投与によって鼻腔に腫瘍の発生を認めたことから、気化した本物質による影響も懸念されたが、体内分布等の知見からその可能性を考慮する必要はないと考えられた³⁷⁾。この結果から、本物質は雌雄のラットに対して明らかに発がん作用を有すると NTP (1990) は評価している。

鼻腔や肝臓などの腫瘍のイニシエーターである *N*-ビス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロソアミン (DHPN) を雄の Fischer 344 ラットに 0、2,400 mg/kg の用量で単回皮下注射し、さらに 2 群に分けて 1 週間後から 0、0.3% 濃度で本物質を 52 週間混餌投与して鼻腔組織を調べた試験では、DHPN 群 (20 匹)、DHPN+DMA 群 (30 匹)、DMA 群 (15 匹)、未処置群 (10 匹) の各群で体重や摂餌量に影響はなく、本物質の摂取量は DHPN+DMA 群で 164.8 mg/kg/day、DMA 群で 155.9 mg/kg/day であった。鼻腔では増殖性の病変として上皮過形成が DHPN 群の 90%、DHPN+DMA 群の 100%、未処置群の 40%、DMA 群の 67% にみられ、異形性巣は DHPN 群の 5%、DHPN+DMA 群の 33% にみられたが、未処置群及び DMA 群での発生はなく、DHPN+DMA 群で異形性巣の発生率は有意に高かった。また、DHPN 群の 20% で腺腫、5% で癌、DHPN+DMA 群の 27% で腺腫、33% で癌の発生がみられ、DHPN+DMA 群で癌の発生率は有意に増加したが、未処置群及び DMA 群で腫瘍の発生はなかった。これらの非腫瘍性及び腫瘍性の病変は専ら嗅粘膜にみられ、DHPN+DMA 群での上皮過形成、異形性巣又は癌の発生数は呼吸粘膜に比べて嗅粘膜で明らかに増加していた。これらの結果は、DHPN が鼻腔腫瘍のイニシエーターとして作用し、本物質が鼻腔の嗅粘膜における腫瘍プロモーターとして作用していたことを示すものであった⁵⁸⁾。

カリフォルニア州 EPA は、Sprague-Dawley ラットに対する 2 年間の混餌投与試験で雄の各群の鼻腔に認められた腫瘍(腺腫、腺癌、癌、横紋筋肉腫、悪性混合腫瘍の計)の発生率(0/56 匹、0/56 匹、2/56 匹、36/55 匹)、雄の各群の鼻腔に認められた腫瘍(腺腫、乳頭状腺腫、腺癌、横紋筋肉腫、悪性混合腫瘍、未分化肉腫の計)の発生率(0/55 匹、0/55 匹、2/56 匹、32/56 匹)にマルチステージモデルを適用し、ラットの平均的な寿命(104 週間)及びヒトとラットの体の大きさの違いを考慮して補正し、雄の結果からスロープファクターを 5.6×10^{-3} (mg/kg/day)⁻¹、雌の結果から 6.3×10^{-3} (mg/kg/day)⁻¹ と算出し、より感受性の高い雌の結果を本物質のスロープファクターとして採用している⁵⁹⁾。

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く、喫煙状況でさらに群分けを行って比較したところ、採血時の非喫煙者及び完全な非喫煙者の患者群でも Hb 付加体が有意に多かったが、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-アミノピフェニルの 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 3,5-DMA とともに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。また、採血時の非喫煙者全員について Hb 付加体の四分位数から 4 群に分け、最も Hb 付加体が少なかった第 1 四分位群をベースに膀胱がんの相対リスクを求めると、第 2 四分位群は 1.8 (95% CI: 0.99 ~ 3.4)、第 3 四分位群は 3.0 (95% CI: 1.5 ~ 6.0)、第 4 四分位群は 5.5 (95% CI: 2.8 ~ 10.7) で有意な増加傾向 ($p < 0.001$) にあり、さらに喫煙年数や遺伝子多型などの他のリスク要因を追加して調整した相対リスクは第 2 四分位群から有意な増加を示すようになった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及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られている。発がん性については動物実験で発がん性を示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は十分でなく、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 NOAEL 10 mg/kg/day (自発運動低下、肝細胞肥大)を試験期間が短いことから 10 で除した 1 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	-	-	1 mg/kg/day	ラット	-
	公共用水域・淡水	0.00016 µg/kg/day 未満程度	0.00068 µg/kg/day 程度			29,000

経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.00016 µg/kg/day 未満程度、予測最大ばく露量は 0.00068 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 1 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 29,000 となる。環境媒体から食物経由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	(0.00054 µg/m ³ 未満)	(0.00054 µg/m ³ 未満)	-	-	-
	室内空気	-	-			-

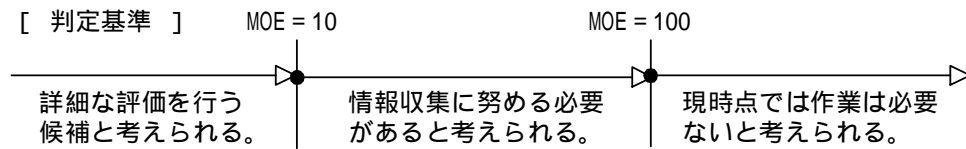
注：() 内の数値は、全国レベルのデータでないものを用いた場合を示す。

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、全国レベルのデータも得られなかったため、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 3.3 mg/m^3 となるが、これと局所地域のデータとして報告のあった一般環境大気中の予測最大値 $0.00054 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 未満を用いて算出したMOEは120,000超となる。

仮に、化管法に基づく届出排出量を用いて推定した大気中濃度 $0.00055 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ で試算するとMOEは120,000となる。

本物質の大気中での半減期は0.4～4.0時間であり、大気中に排出された場合でもほとんどが大気以外の媒体に分配されると予測されていることなどから、一般環境大気から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情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4 . 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、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			31,100*1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	3	A	B*1	2)
			32,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)*2
			55,600*1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	A	B*1	2)
			>100,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)*2
甲殻類			2,230	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
			20,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類			>97,900	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)*3
			112,000	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	LC ₅₀ MOR	2 (流水式)	B	C*4	1)-10786
			125,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2 (流水式)	B	C*4	1)-10786
			130,000	<i>Carassius auratus</i>	キンギョ	LC ₅₀ MOR	2 (流水式)	B	C*4	1)-10786
			130,400	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2 (止水式)	B	C*4	1)-10786
その他			-	-	-	-	-	-	-	-

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

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

EC₅₀ (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth): 生長、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、設定濃度を用いて速度法により 0-48 時間の毒性値を再計算したものを掲載

*3 限度試験(毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において毒性の有無を調べる試験)

*4 48 時間で仮死状態の個体が見られた

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*) を用いた生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験には密閉容器が使用され、設定試験濃度は 0、5.6、10、18、32、56、100 mg/L (公比 1.8) 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 93～94% を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。0～48 時間の結果に基づき、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 100,000 µg/L 超、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 32,000 µg/L であった³⁾。なお、面積法による毒性値はこれらより小さかったが、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* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0、10、18、32、56、100 mg/L (公比 1.8) であった。試験用水には Elendt M4 飼育水 (硬度 226～274mg/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設定濃度の 93～94% を維持していた。毒性値の算出には実測濃度 (試験開始時と終了時の幾何平均) が用いられ、48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 20,000 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 (密閉容器使用、週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度は 0、1.0、2.2、4.6、10、22 mg/L (公比 2.2) であった。試験用水には Elendt M4 飼育水 (硬度 242～264mg/L、CaCO₃ 換算) 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 96～103% を維持していた。毒性値の算出には実測濃度 (時間加重平均) が用いられ、繁殖阻害に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は 2,230 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 (48 時間換水) で行われ、限度試験 (設定濃度 100 mg/L) であった。試験用水には脱塩素水道水 (硬度 28 mg/L、CaCO₃ 換算) 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 95% を維持していた。毒性値の算出には実測濃度 (試験開始時と 48 時間後の幾何平均) が用いられ、96 時間の半数致死濃度 (LC₅₀) は 97,900 µg/L 超とされた。

(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	100,000μg/L 超
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害； 48時間 EC ₅₀	20,000μg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96時間 LC ₅₀	97,900μg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類、甲殻類及び魚類）について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち最も小さい値（甲殻類の 20,000 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 200 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	32,000 μg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害； 21 日間 NOEC	2,230 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 2,230 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 22 μg/L が得られた。

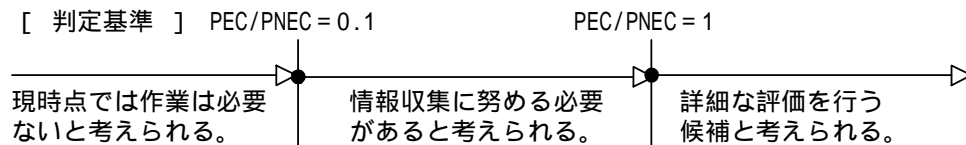
本物質の PNEC としては甲殻類の慢性毒性値から得られた 22 μg/L を採用する。

(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	0.004μg/L未満程度 (2003)	0.017μg/L程度 (2003)	22 μg/L	0.0008
公共用水域・海水	0.004μg/L未満程度 (2003)	0.004μg/L未満程度 (2003)		<0.0002

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、海水域とも 0.004 μg/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)は、淡水域で 0.017 μg/L 程度、海水域では 0.004 μg/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 0.0008、海水域では 0.0002 未満となるため、現時点では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) 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) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 45.
- 7) 経済産業公報(2002.3.26).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWINTM v.1.92.
- 9) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 238-239.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWINTM 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)：34.
- 14) (株)富士経済東京マーケティング本部ファインケミカルチーム(2000)：2000年農・医薬原料/中間体市場の展望と戦略：80.
- 15) 環境省(2008)：化学物質ファクトシート - 2007年度版 - ,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>)

(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(2008)：平成18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3-1 全国,
(<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2006a/2006a3-1.csv>).
- 3) (独)国立環境研究所(2009)：平成20年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書.

- 4) 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.
- 5) 環境省環境保健部環境安全課(2007)：平成17年度化学物質環境実態調査結果 .
- 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) 経済産業省(2006)：経済産業省 - 低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.2.03.

(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 xylydine 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 xylydine and monomethylaniline; II The comparative toxicity of xylydine ($C_6H_3[CH_3]_2NH_2$) 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-xylydine (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-xylydine 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*-xylydine 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-xylydine 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*-xylydine and 2,6-*meta*-xylydine in rats and observations on the toxicity of xylydine 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 xylydine 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 xylydine 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-xylylidine 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. 1519. 2,6-xylylidine.
- 33) Short, C.R., C. King, P.W. Sistrunk and K.M. Kerr (1983): Subacute toxicity of several ring-substituted dialkylanilines in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3: 285-292.
- 34) Yasuhara, K., H. Kobayashi, Y. Shimamura, T. Koujitani, H. Onodera, H. Takagi, M. Hirose and K. Mitsumori (2000): Toxicity and blood concentrations of xylazine and its metabolite, 2,6-dimethylaniline, in rats after single or continuous oral administrations. *J. Toxicol. Sci.* 25: 105-113.
- 35) Magnusson, G., N.O. Bodin and E. Hansson (1971): Hepatic changes in dogs and rats induced by xylylidine isomers. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A.* 79: 639-648.
- 36) 化学物質点検推進連絡協議会(2005): 2,6-ジメチルアニリンのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験 12: 35-53.
- 37) NTP (1990): Toxicology and carcinogenesis studies of 2,6-xylylidine (2,6-dimethylaniline) (CAS No. 87-62-7) in Charles River CD rats (feed studies). TR-278.
- 37) Ruth, J.H. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47: A142-A151.
- 38) Goldblatt, M.W. (1955): Research in industrial health in the chemical industry. *Br. J. Ind. Med.* 12: 1-20.
- 39) 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.
- 40) Kimmel, E.C., J.E. Casida and L.O. Ruzo (1986): Formamidin insecticides and chloroacetanilide herbicides: disubstituted anilines and nitrosobenzenes as mammalian metabolites and bacterial mutagens. *J. Agric. Food Chem.* 34: 157-161.
- 41) 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.
- 42) 化学物質点検推進連絡協議会(2005): 2,6-ジメチルアニリンの細菌を用いる復帰変異試験. 化学物質毒性試験報告. 12: 54-60.
- 43) 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.
- 44) 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.

- 45) 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.
- 46) Mulholland, A., T.G. Pullin and G.L. Ter Haar (1983): The mutagenicity of ring-substituted aniline compounds. *Environ. Mutag.* 5: 443.
- 47) Kugler-Steigmeier, M.E., U. Friederich, U. Graf, W.K. Lutz, P. Maier and C. Schlatter (1989): Genotoxicity of aniline derivatives in various short-term tests. *Mutat. Res.* 211: 279-289.
- 48) Rudd, C.J., A.D. Mitchell and J. Spalding (1983): L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay of coded chemicals incorporating analyses of the colony size distributions. *Environ. Mutag.* 5: 419.
- 49) Galloway, S.M., M.J. Armstrong, C. Reuben, S. Colman, B. Brown, C. Cannon, A.D. Bloom, F. Nakamura, M. Ahmed, S. Duk, J. Rimpou, B.H. Margolin, M.A. Resnick, B. Anderson and E. Zeiger (1987): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 10(Suppl. 10): 1-175.
- 50) 化学物質点検推進連絡協議会(2005): 2,6-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.* 12: 61-64.
- 51) Matthews, E.J.; J.W. Spalding and R.W. Tennant (1993): Transformation of BALB/c-3T3 cells: IV. Rank-ordered potency of 24 chemical responses detected in a sensitive new assay procedure. *Environ. Health Perspect.* 101(Suppl. 2): 319-345.
- 52) Zimmering, S., J.M. Mason and R. Valencia (1989): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. VII. Results of 22 coded compounds tested in larval feeding experiments. *Environ. Mol. Mutagen.* 14: 245-252.
- 53) Foureman, P., J.M. Mason, R. Valencia and S. Zimmering (1994): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the national toxicology-program. *Environ. Mol. Mutagen.* 23: 208-227.
- 54) Mirsalis, J.C., C.K. Tyson, K.L. Steinmetz, E.K. Loh, C.M. Hamilton, J.P. Bakke and J.W. Spalding (1989): Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following *in vivo* treatment: testing of 24 compounds. *Environ. Mol. Mutagen.* 14: 155-164.
- 55) Parton, J.W., G.S. Probst and M.L. Garriott (1988): The *in vivo* effect of 2,6-xylidine on induction of micronuclei in mouse bone marrow cells. *Mutat. Res.* 206: 281-283.
- 56) Parton, J.W., J.E. Beyers, M.L. Garriott and R.N. Tamura (1990): The evaluation of a multiple dosing protocol for the mouse bone-marrow micronucleus assay using benzidine and 2,6-xylidine. *Mutat. Res.* 234: 165-168.
- 57) 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.
- 58) Koujitani, T., K. Yasuhara, H. Kobayashi, A. Shimada, H. Onodera, H. Takagi, M. Hirose and K. Mitsumori (1999): Tumor-promoting activity of 2,6-dimethylaniline in a two-stage nasal carcinogenesis model in *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine-treated rats. *Cancer Lett.* 142: 161-171.

59) California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment (2002): No Significant Risk Level (NSRL) for the Proposition 65 Carcinogen 2,6-xylidine. OEHHA Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section, California Environmental Protection Agency.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA「AQUIRE」

10786 : Tonogai, Y., S. Ogawa, Y. Ito, and M. Iwaida (1983): Studies of the Syncopic Effect of Aniline Derivatives on Fish. I. The Problem Concerning the Determination of Median Lethal Concentration. J.Hyg.Chem./Eisei Kagaku 29(5):280-285.

2) 環境省(2003):平成14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