

[7] *o*-クロロアニリン

本物質は、第3次とりまとめにおいて、環境リスク初期評価結果を公表しているが、環境実測データ及び生態毒性について新たな知見が得られ、評価の判定が変更となる可能性があったため、再度評価を行った。

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：*o*-クロロアニリン

(別の呼称：2-クロロアニリン、2-クロロベンゼンアミン)

CAS 番号：95-51-2

化審法官報公示整理番号：3-194 (クロロアニリン)

化管法政令番号*：1-89 (クロロアニリン)

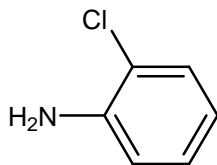
RTECS 番号：BX0525000

分子式：C₆H₆ClN

分子量：127.57

換算係数：1ppm=5.21mg/m³(気体、25℃)

構造式：



*注：化管法対象物質の見直し後の政令番号（平成21年10月1日施行）

(2) 物理化学的性状

本物質は、常温で無色透明の液体で、揮発性物質である¹⁾。

融点	-14℃ ²⁾
沸点	208.8℃ ²⁾
比重	1.2114 (22/4℃) ³⁾
蒸気圧	26.3mmHg(=35Pa) ⁴⁾ 、0.204mmHg(=27.2Pa) (25℃) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	1.90 ⁶⁾
解離定数 (pKa)	2.66 (25℃) ⁵⁾
水溶性 (水溶解度)	8.17g/L (25℃) ⁵⁾ 、3.765g/L (20℃) ⁷⁾

(3) 環境運命に関する基本的事項

o-クロロアニリンの分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解 (分解性が良好でないと判断される物質⁸⁾)

分解率：BOD 2.7%、TOC 0%、GC 4.7%、UV-VIS 3.5%、(試験期間：2週間、被験物質濃度：100mg/L、活性汚泥濃度：30mg/L)⁹⁾

OECD テストガイドライン 302B 試験 (Zahn-Wellens/EMPA) により 28 日間で 94% 分解されたとの報告がある (試験濃度：700mg/L)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： $31 \times 10^{-12} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (25°C、AOPWIN¹¹⁾により計算)

半減期：2.0～20 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{分子}/\text{cm}^3$ ¹²⁾と仮定し計算)

生物濃縮性 (濃縮性が無い又は低いと判断される物質⁸⁾)

生物濃縮係数 (BCF) :

5.4～9.0 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：0.1mg/L)⁹⁾、

<14 ～32 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：0.01mg/L)⁹⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：120 (KOCWIN により計算)¹³⁾

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の生産量¹⁴⁾、化審法に基づき公表された製造・輸入数量^{15),16)}の推移を表 1.1 に示す。「化学物質の製造・輸入に関する実態調査」によると、クロロアニリンとしての製造 (出荷) 及び輸入量は、平成 8 年度は 1,000～10,000t/年未満¹⁷⁾である。化学物質排出把握管理促進法 (化管法) におけるクロロアニリンとしての製造・輸入量区分は、100t 以上である¹⁸⁾。

なお、一般環境大気の実測データが得られた平成 2 年 (1990 年) の生産量は、500t (推定値)¹⁹⁾とされている。

表 1.1 生産量の推移

平成 (年)	12	13	14	15	16
生産量 (t) ^{a)}	500	500	500	500	500
製造・輸入数量 (t) ^{b)}	3,581	1,754	1,002	884	723
平成 (年)	17	18	19	20	21
生産量 (t) ^{a)}	500	500	500	500	500
製造・輸入数量 (t) ^{b)}	1,276	1,398	1,377	687	724

注：a) 推定値

b) 年度での集計値

c) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含んでいない値を示す

② 用途

本物質の主な用途は、ウレタン樹脂の硬化剤として利用される 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの原料である¹⁾。このほか、医薬品や農薬の原料でもある¹⁾。

(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：403) 及び第三種監視化学物質

(通し番号:16) に指定されている。クロロアニリンは化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：89）として指定されている。このほか、クロロアニリンは有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定され、クロロアニリン類は水環境保全に向けた取組のための要調査項目として選定されている。

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 20 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),3)}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い。

表 2.1 平成 20 年度 PRTR データによる排出量及び移動量

	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	18	440	0	0	69	12,018	0	-	-	-	458	0	458
業種等別排出量(割合)											総排出量の構成比(%)		
化学工業	18 (100%)	440 (100%)	0	0	69 (100%)	12,018 (100%)					届出	届出外	
下水道業							0				100%	0%	

本物質の平成 20 年度における環境中への総排出量は約 0.46t となり、ほとんどが届出排出量であった。届出排出量のうち 0.018t が大気へ、0.44t が公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。公共用水域への届出排出量の排出先は、全量 (0.44t) が海域であった。この他に下水道への移動量が 0.069t、廃棄物への移動量が 12t であった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

表 2.1 に示したように PRTR 公表データにおいて届出排出量は媒体別に報告され、その集計結果が公表されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていない。別途行われている届出外排出量の媒体別配分の推定結果¹⁾と届出排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	18
水域	440
土壌	0

(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⁴⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 20 年度に環境中、公共用水域及び大気への排出量が最大であった和歌山県 (公共用水域への排出量 0.44t、大気への排出量 0.017t) とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 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
	和歌山県	和歌山県	和歌山県
大気	0.1	0.1	0.1
水域	99.0	99.0	99.0
土壌	0.4	0.4	0.4
底質	0.5	0.5	0.5

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 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	0.15	0/17	全国	1990	5)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/50	全国	2003	6)
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/4	宮城県、 長野県、 高知県	2005	7) ^{c)}
		<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.06	0/3	東京都、 山梨県、 大阪府	2005	7) ^{d)}
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/10	全国	2002	8)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/15	全国	2001	9)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水 ^{e)}	μg/L	<0.02	<0.02	<0.02	0.22	0.02	1/48	全国	2005	7) ^{c)}
		<0.06	<0.06	<0.06	0.21	0.06	2/34	全国	2005	7) ^{d)}
		<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	0.025	0/19	全国	2003	10)
		<0.02	<0.02	<0.02	0.03	0.02	1/30	全国	2002	8)
		<0.02	<0.02	<0.02	0.21	0.02	1/65	全国	2000	9)
公共用水域・海水	μg/L	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/12	全国	2005	7) ^{c)}
		<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.06	0/7	全国	2005	7) ^{d)}
		<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	0.025	0/19	全国	2003	10)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/10	全国	2002	8)
		<0.02	<0.02	<0.02	0.07	0.02	1/11	全国	2000	9)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.001	0.0014	<0.001	0.013	0.001	2/14	全国	2002	8)
		<0.005	<0.005	<0.005	0.038	0.005	4/21	全国	1998	11)

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文 献
底質(公共用水域・海水)µg/g	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.001	1/10	全国	2002	8)
	<0.005	<0.005	<0.005	0.018	0.005	2/24	全国	1998	11)

- 注：a) 最大値または幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、ばく露の推定に用いた値を示す
b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す
c) 第一次調査結果
d) 第二次調査結果
e) 公共用水域・淡水において、過去には最大値として0.53 µg/L (1990)が検出されている⁵⁾

(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、地下水、公共用水域淡水及び食物の実測値を用いて、人に対するばく露量の推定を行った(表 2.5)。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 15m³、2L 及び 2,000g と仮定し、体重を 50kg と仮定している。

表 2.5 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	過去のデータではあるが 0.15µg/m ³ 未満程度(1990)	過去のデータではあるが 0.045µg/kg/day 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	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	概ね 0.06µg/L 未満(2005)	概ね 0.0024µg/kg/day 未満
	公共用水域・淡水	0.06µg/L 未満程度(2005)	0.0024µg/kg/day 未満程度
	食 物	0.005µg/g 未満程度(2003)	0.2µg/kg/day 未満程度
最 大 値	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
	大気		
	一般環境大気	過去のデータではあるが 0.15µg/m ³ 未満程度(1990)	過去のデータではあるが 0.045µg/kg/day 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	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	概ね 0.06µg/L 未満(2005)	概ね 0.0024µg/kg/day 未満
	公共用水域・淡水	0.22µg/L 程度(2005)	0.0088µg/kg/day 程度
食 物	0.005µg/g 未満程度(2003)	0.2µg/kg/day 未満程度	
土 壤	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 2.6 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。なお、過去のデータではあるが一般環境大気から 0.15 µg/m³ 未満程度となった。一般環境大気の測定結果は、10 年以上前のデータではあるが、本物質の生産量や輸入量の推移を踏まえると、濃度

は大幅に増加している可能性は低いと考えられる。一方、化管法に基づく平成 20 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル¹²⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.0040 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

経口ばく露の予測最大量は、地下水及び食物のデータより算定すると 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満、公共用水域淡水及び食物のデータから算定すると 0.0088 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度以上 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度であった。本物質の経口ばく露の予測最大ばく露量は、0.0088 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度以上 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度を採用する。魚類中濃度の推定値を用いて経口ばく露量を推定した結果、本物質は環境媒体から食物経由で摂取されるばく露量は少ないと考えられる。

表 2.6 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	(過去のデータではあるが <u>0.045</u>)	(過去のデータではあるが <u>0.045</u>)
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	<u>(0.0024)</u>	<u>(0.0024)</u>
	公共用水域・淡水	<u>0.0024</u>	0.0088
食物		<u>0.2</u>	<u>0.2</u>
土壌			
経口ばく露量合計		<u>0.2024</u>	0.0088+ <u>0.2</u>
総ばく露量		<u>0.2024</u>	0.0088+ <u>0.2</u>
	参考値 1	<u>0.2474</u>	0.0088+ <u>0.245</u>

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、ばく露量合計の算出に用いていない

3) 参考値 1 は、一般環境大気に過去のデータを用いた場合を示す

(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 2.7 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 0.22 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度、同海水域では 0.06 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水域	平均	最大値
淡水	0.06 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2005)	0.22 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2005)
海水	0.06 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2005)	0.06 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2005)

注：1) () 内の数値は測定年度を示す

2) 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 でラベルした本物質をラットに 0.5 mmol/kg 腹腔内投与した結果、投与 3 時間後には赤血球よりも血漿で強い放射活性がみられ、24 時間で放射活性の 53% が尿中に排泄され、糞中への排泄は 1% 未満であった。臓器では、主に肝臓に蓄積されていたが、蓄積濃度でみると、腎臓では肝臓と同等か、それ以上の濃度であった。細胞内分布では、細胞質ゾル分画で時間・用量に関係なく放射活性が最も高かった。また、肝臓及び腎臓で共有結合が認められ、肝ミクロソーム分画で最も多かった。本物質の放射活性は、同様にして腹腔内投与した *p*-クロロアニリンと比べて組織中でより早くピーク濃度に達して消失、排泄され、標的組織での共有結合も少なかったことから、この差が本物質に比べて *p*-クロロアニリンの毒性が強い要因の一つとして考えられた¹⁾。ラットに腹腔内投与した結果、5 時間後には尿中に未知の代謝物が検出されており²⁾、イヌに 25 mg/kg を静脈内投与した実験では、血中の本物質濃度は数分後の 11 µg/mL 超から 3 時間後には約 1 µg/mL にまで減少し、投与によって急速に形成されたメトヘモグロビン (45 分後で約 10%) は 4 時間以内にほぼ完全に消失³⁾ している。

ラット腹腔内投与での主要な代謝経路は *p* 位水酸化と硫酸抱合であり、主要な尿中代謝物は 4-アミノ-3-クロロフェノール硫酸エステルで尿中放射活性の 31.6% を占め、*N*-硫酸抱合体 (18.6%)、*N*-グルクロン酸抱合体 (8.6%)、4-アミノ-3-クロロフェノール (10.8%) 及びその *O*-グルクロン酸抱合体 (3.7%)、未変化体 (16.9%) も尿中にみられたが、*N*-アセチル化による代謝物はわずかにみられた程度であった⁴⁾。また、pH 8.0、37°C の条件下のウサギ肝ミクロソームで本物質は 1.36 nmol/min/mg protein の速度で *p* 位に水酸化を受け、肺及び腎臓では肝臓の酵素活性のそれぞれ約 30%、10% であったが、ウシの副腎皮質及び副腎髄質では水酸化を認めなかった⁵⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性⁶⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路		致死量、中毒量等
マウス	経口	LD ₅₀	256 mg/kg
ネコ	経皮	LD ₅₀	222 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	797 ppm [4,160 mg/m ³] (4hr)

注：() 内の時間はばく露時間を示す。

本物質は眼を刺激する。経口、吸入、経皮により吸収され、唇や爪、皮膚のチアノーゼ、眩暈、頭痛、息切れ、吐き気、嘔吐、脱力感、錯乱、意識喪失などの症状を引き起こす⁷⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344/N ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、20、40、80、160 mg/kg/day を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 以上の群で用量及び時間に依存した

メトヘモグロビン濃度の有意な増加を認めた。また、20 mg/kg/day 以上の群の雌及び 80 mg/kg/day 以上の群の雄で貧血、脾臓重量の増加、40 mg/kg/day 以上の群でチアノーゼ、80 mg/kg/day 群の雌の脾臓及び 160 mg/kg/day 群の脾臓、肝臓、腎皮質でヘモジデリン沈着、80 mg/kg/day 以上の群で振戦、脾臓及び骨髄での造血亢進、脾臓の肥大及び暗赤色化、160 mg/kg/day 群の雄で体重増加の抑制などに有意差を認め、同時に実施した他の異性体の結果と比べると、血液への影響の強さは p 体 $>$ m 体 $>$ 本物質の順であった^{8,9)}。この結果から、LOAEL は 10 mg/kg/day (ばく露状況で補正 : 7.1 mg/kg/day) であった。

イ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、20、40、80、160 mg/kg/day を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 以上の群で用量及び時間に依存したメトヘモグロビン濃度の有意な増加を認めた。また、40 mg/kg/day 以上の群の雌及び 160 mg/kg/day 群の雄の脾臓でヘモジデリン沈着、40 mg/kg/day 以上の群の雄及び 80 mg/kg/day 以上の群の雌で脾臓での造血亢進、80 mg/kg/day 以上の群で貧血、脾臓の肥大及び暗赤色化と絶対及び相対重量の増加、160 mg/kg/day 群の雌雄で振戦、雌で体重増加の抑制などに有意差を認め、同時に実施した他の異性体の結果と比べると、血液への影響の強さは p 体 $>$ m 体 $>$ 本物質の順であった^{8,9)}。この結果から、LOAEL は 10 mg/kg/day (ばく露状況で補正 : 7.1 mg/kg/day) であった。

なお、本物質の単回投与によるメトヘモグロビン誘発能を調べた実験では、Sprague-Dawley ラット雄 5 匹を 1 群とし、0、137、548 mg/kg をコーン油に添加して強制経口投与した結果、コーン油のみ投与の対照群で投与の 1、6 時間後のメトヘモグロビン濃度はそれぞれ 0.6~0.8%、1.0~1.5%であったが、137 mg/kg 群では 3.7%、4.2%、548 mg/kg 群では 15.2%、32.1%であり、137 mg/kg 群の 1 時間後を除いて対照群よりも有意に高い濃度であった¹⁰⁾。

ウ) CD ラット雄 6 匹に 1,230 mg/m³ を 2 週間 (4 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、死亡はみられなかったが、自発運動の低下、呼吸の乱れ、眼球突出、間欠性振戦及び運動過多 (1 匹のみ) がみられ、ばく露期間終了後及び 14 日の回復期間終了後の剖検では共に 3 匹中 2 匹で脾臓の拡大及び重量増加を認めた¹¹⁾。

エ) CD ラット雄 16 匹を 1 群とし、0、11、52、110 mg/m³ を 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、11 mg/m³ 以上の群で用量に依存したメトヘモグロビン濃度の有意な増加、52 mg/m³ 以上の群でチアノーゼ、赤血球数及びヘモグロビン濃度の有意な減少、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度の有意な増加、110 mg/m³ 群で白血球数の有意な増加、体重の有意な減少を認めた。また、11 mg/m³ 以上の群で用量に依存した脾臓の肥大、暗赤色化、ヘモジデリン沈着、鬱血及び相対重量の増加を認め、110 mg/m³ 群で肝臓のクップファー細胞及び腎臓の尿細管上皮でヘモジデリン沈着、心臓及び睾丸相対重量の増加、胸腺相対重量の減少を認めた¹²⁾。この結果から、LOAEL は 11 mg/m³ (ばく露状況で補正 : 2.0 mg/m³) であった。

オ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、39、217、886 mg/m³ を 4 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、39 mg/m³ 以上の群の雌及び 217 mg/m³ 以上の群の雄で赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少、メトヘモグロビン濃度、ハインツ小体及び網状赤血球の増加を用量に依存して認め、217 mg/m³ 以上の群の雌及び 886 mg/m³ 群の雌雄 (特に雌で強く) でチアノーゼ、振戦、運動及び反射障害、886 mg/m³ 群の雄で体重増加の抑制を認めた。また、39 mg/m³ 以上の群で脾臓重量、大赤芽球及び正赤芽球の用量に依存した

増加、 217 mg/m^3 以上の群の脾臓でヘモジデリン沈着、総ビリルビン、尿中ビリルビン及び肝臓中モノオキシゲナーゼの増加、血清中のトリグリセリド、コレステロール及びコリンエステラーゼの減少を認めた¹³⁾。この結果から、LOAELは 39 mg/m^3 （ばく露状況で補正： 7.0 mg/m^3 ）であった。

③ 生殖・発生毒性

- ア) Fischer 344/N ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、20、40、80、160 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、雄で睾丸及び副睾丸重量、精子数、精子の運動能力、雌で発情周期、発情期間への影響を認めなかった⁸⁾。
- イ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、20、40、80、160 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、160 mg/kg/day 群の雄で睾丸重量の有意な増加を認めたが、副睾丸重量、精子数、精子運動能力、雌で発情周期、発情期間への影響は認めなかった⁸⁾。
- ウ) WISW ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、10、50、250 mg/kg/day を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した結果、母ラットでは 50 mg/kg/day 以上の群で脾臓重量の増加、充血、髄外造血亢進、胎盤膜の壊死、250 mg/kg/day 群で投与後に振戦、体重増加の抑制、摂餌量の減少を認めた。また、250 mg/kg/day 群で吸収胚の有意な増加、胎仔生存率の有意な減少を認め、自然発生奇形の増加もみられた¹⁴⁾。この結果から、NOAEL は母ラットで 10 mg/kg/day、胎仔で 50 mg/kg/day であった。

④ ヒトへの影響

- ア) 本物質のばく露によりメトヘモグロビン血症を生じ、肝臓及び腎臓の障害を引き起こすこともある。また、メトヘモグロビン血症による全身性の低酸素状態は二次的に中枢神経系障害や心疾患の原因となることもある⁸⁾。
- イ) 1974 年から 1984 年の期間に、デュポン社の Chambers Works 工場で本物質のばく露により発生したメトヘモグロビン血症は 1974 年の 1 例だけであったが、*p* 体では 1974～1979 年にかけて 11 例あったと報告されている¹⁵⁾。なお、ばく露濃度の報告はなかった。
- ウ) 芳香族ニトロ化合物及び芳香族アミノ化合物にばく露された工場労働者でチアノーゼを発症した 187 人を対象にした 1956 年からの 10 年間の調査で、本物質は他の異性体とともに「毒性は最も強い」にランクされ、尿中濃度 1 mg/L が許容限界濃度と考えられた¹⁶⁾。

(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	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—

機 関 (年)		分 類
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

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、ネズミチフス菌で遺伝子突然変異^{17,18)}、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で染色体異常¹⁹⁾ を誘発せず、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79)²⁰⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)^{21,22)} では遺伝子突然変異を誘発した。また、大腸菌で DNA 傷害を誘発したが²³⁾、ラット初代培養肝細胞で DNA 傷害^{24,25)}、シリアンハムスター胚細胞 (SHE) で形質転換試験²⁶⁾ を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、マウス骨髄細胞で小核を誘発しなかった²⁷⁾。

○ 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

親の職業と子供の頭蓋内腫瘍との関連性を検討したケースコントロール調査 (110 症例、対照群 193 人) では、父親が従事する産業 (農業、建設、金属、食品及びタバコ) 及び職種 (農業、座業、輸送) と子供の頭蓋内腫瘍の過剰リスクに関連がみられ、特に高いオッズ比は 2.0~3.3 の範囲にあった。また、対照群の子供の父親に比べ、症例児の父親は芳香族アミノ化合物及び芳香族ニトロ化合物に関係のある業務であることが多かったが (オッズ比 3.4~4.4)、最大の過剰リスクは子供の生後にばく露を受けた父親でみられた。本物質に関しては、父親のばく露が子供の生後であった場合のオッズ比は 0.8 (信頼区間 0.4~1.7)、胎児期及び受胎前のオッズ比はそれぞれ 0.5、0.4 であった²⁸⁾。

(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及び生殖・発生毒性に関する知見が得られているが、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・長期毒性ア) のラット及びイ) のマウスの試験から得られた LOAEL 10 mg/kg/day (メトヘモグロビン濃度の増加) をばく露状況で補正して 7.1 mg/kg/day とし、LOAEL であるために 10 で除し、さらに試験期間が短いことから 10 で除した 0.071 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入ばく露については、中・長期毒性エ) のラットの試験から得られた LOAEL 11 mg/m³ (メトヘモグロビン濃度の増加) をばく露状況で補正して 2.0 mg/m³ とし、LOAEL であるた

めに 10 で除し、さらに試験期間が短いことから 10 で除した 0.02 mg/m^3 が信頼性のある最も低濃度の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

② リスク評価の結果

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 ・食物	—	—	0.071 mg/kg/day ラット マウス	—
	公共用水域・淡水 ・食物	0.2 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度	0.0088 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度以上 0.2 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度		36~810

経口ばく露については、公共用水域・淡水と食物を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は $0.2 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度、予測最大ばく露量は $0.0088 \mu\text{g/kg/day}$ 程度以上 $0.2 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度であった。無毒性量等 0.071 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 36~810 となる。

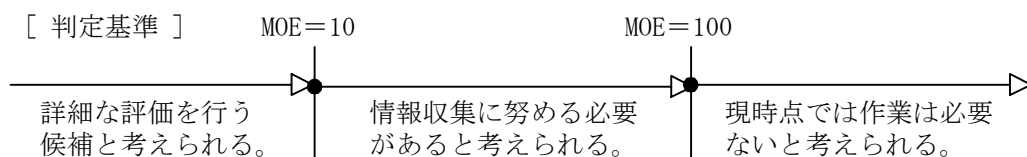
従って、環境中濃度の測定結果からは本物質の経口ばく露による健康リスクについて、リスクの判定はできない。しかし、化管法に基づく平成 20 年度の公共用水域への届出排出量はすべて海域への排出であること、魚類中濃度の測定値を用いた検討では、環境媒体から食物経路で摂取されるばく露量は少ないと考えられることから、本物質の経口ばく露による健康リスクの評価に向けて経口ばく露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	—	—	0.02 mg/m^3 ラット	—
	室内空気	—	—		—

吸入ばく露については、ばく露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、参考として一般環境大気中の最大値として過去に報告 (1990 年) のあった $0.15 \mu\text{g/m}^3$ 未満と無毒性量等 0.02 mg/m^3 から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 13 超となる。また、化管法に基づく平成 20 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度 (年平均値) の最大値は $0.0040 \mu\text{g/m}^3$ であったが、これから算出した MOE は 500 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		○	3,200	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	B* ¹	B* ¹	3)* ²
	○		18,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3	B	C	4)-2010207
			25,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO(RATE)	3	B	C	1)-2997
	○		27,600	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	B* ¹	B* ¹	3)* ²
	○		150,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	B	B	1)-2997
甲殻類		○	32	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)-1
		○	32	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP/ MOR	21	B	B	1)-847
	○		130	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	C	C	1)-5375
	○		450	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	1)-55961
	○		460	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-6629
	○		1,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)-2010206
	○		1,800	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-846
	○		1,990	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)-1
	○		6,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	D	C	1)-847
魚類		○	1,900	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ（胚）	NOEC MOR	40	A	A	2)-2
	○		5,130	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-15031
	○		5,230	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-5436
	○		7,340	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)-1
その他	○		140,000 * ³	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ POP	2	B	B	4)-2007003
	○		200,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ POP	1	B	C	1)-11258

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

EC₁₀ (10% Effective Concentration)：10%影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、

IGC₅₀ (Median Inhibitory Growth Concentration)：半数増殖阻害濃度、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（植物）、成長（動物）、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡、

POP (Population Changes)：個体群の変化、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 48～72時間の対照区における成長速度低下の理由が明らかでないため、試験の信頼性、採用の可能性とも「B」とした

*2 文献2)-1をもとに、試験時の設定濃度を用いて、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 設定濃度に基づき算出した48時間IGC₅₀値を初期濃度とする48時間後の濃度損失を考慮して算出した値

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⁾⁻¹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(対照区)、1.0、3.2、10、32、100 mg/L(公比3.2)であった。被験物質の実測濃度は、試験終了時においても設定濃度の85～91%であり、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27,600µg/L、無影響濃度(NOEC)は3,200µg/Lであった³⁾。なお、48～72時間の対照区における顕著な成長速度低下の理由が明らかでないため、試験の信頼性、採用の可能性とも「B」とした。

2) 甲殻類

Pedersenら¹⁾⁻⁵⁵⁹⁶¹は、米国EPAの試験方法(40.CFR Ch.1[7-1-92Edition]§797.1300)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時間後換水)で行われ、設定試験濃度区は0(対照区)、0.0625、0.125、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0mg/L(公比2.0)であった。試験用水にはISO試験水(硬度250mg/L、CaCO₃換算)が用いられた。回帰式により補間した被験物質の実測濃度は0.0125(対照区)、0.0226、0.0577、0.128、0.268、0.549、1.11、2.23mg/Lであった。実測濃度に基づく48時間半数影響濃度(EC₅₀)は450µg/Lであった。

また、環境省²⁾⁻¹はOECDテストガイドラインNo. 211(1998)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験をGLP試験として実施した。試験は半止水式(週3回換水)で行われ、設定試験濃度は0(対照区)、0.010、0.032、0.10、0.32、1.0 mg/L(公比3.2)であった。試験用水にはElendt M4飼育水が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水後と換水前にそれぞれ設定濃度の90～120%、89～110%を維持していたため、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。繁殖阻害(産仔数)に関する21日間無影響濃度(NOEC)は32µg/Lであった。

また、Kühn ら¹⁾⁻⁸⁴⁷はドイツ連邦環境庁提案の暫定方法(1984)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の 21 日間繁殖試験を実施した。試験は半止水式(週 3 回換水)で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、及び 0.001~3.16mg/L (希釈率 $\sqrt{10}$)であった。試験用水には、ドイツ工業規格(DIN-standard 38412, 1982)に従った人工調整水が用いられた。被験物質の実測濃度の減少は、試験期間を通して設定濃度の 20%以内であったため、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。繁殖阻害または死亡に関する 21 日間無影響濃度(NOEC)は 32 μ g/L であった。

3) 魚類

Broderius ら¹⁾⁻¹⁵⁰³¹は米国 ASTM の試験方法(E729-80, 1980)に準拠し、ファットヘッドミノ *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式(99%換水/2時間、または95%換水/4時間)で行われ、設定試験濃度区は、対照区及び4~5濃度区(公比1.25=希釈率0.8)であった。試験用水には砂ろ過スペリオル湖水(硬度45mg/L、CaCO₃換算)が用いられた。実測濃度に基づく96時間半数致死濃度(LC₅₀)は5,130 μ g/Lであった。

また、環境省²⁾⁻²はOECDテストガイドラインNo. 210(1992)及びOECDガイダンス文書No. 23(2000)に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の胚を用いて初期生活段階毒性試験をGLP試験として実施した。試験は流水式(12回換水/日)で行われ、設定試験濃度区は0(対照区)、0.250、0.500、1.00、2.00、4.00 mg/L(公比2.0)であった。試験用水には脱塩素水道水(硬度38.8mg/L、CaCO₃換算)が用いられた。被験物質の実測濃度(算術平均)は0(対照区)、0.223、0.457、0.933、1.90、3.87 mg/Lであった。ふ化後の死亡に関する40日間無影響濃度(NOEC)は、実測濃度に基づき1,900 μ g/Lであった。

4) その他

Arnold ら⁴⁾⁻²⁰⁰⁷⁰⁰³は、テトラヒメナ属 *Tetrahymena pyriformis* の増殖阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び5~10濃度区であった。試験培地としてプロテアーゼ・ペプトン培地(Schultz, 1983)が用いられた。設定濃度に基づく48時間半数増殖阻害濃度(IGC₅₀)は、156,000 μ g/Lと報告されているが、この濃度の48時間後の損失を考慮し、48時間IGC₅₀は140,000 μ g/Lとした。

(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	27,600 μ g/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害; 48時間 EC ₅₀	450 μ g/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	96時間 LC ₅₀	5,130 μ g/L
その他	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	増殖阻害; 48時間 IGC ₅₀	140,000 μ g/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 450 $\mu\text{g/L}$ ）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 4.5 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害；72 時間 NOEC	3,200 $\mu\text{g/L}$
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害；21 日間 NOEC	32 $\mu\text{g/L}$
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害／死亡；21 日間 NOEC	32 $\mu\text{g/L}$
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	死亡；40 日間 NOEC	1,900 $\mu\text{g/L}$

アセスメント係数：10 [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 32 $\mu\text{g/L}$ ）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 3.2 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

本物質の PNEC としては甲殻類の慢性毒性値から得られた 3.2 $\mu\text{g/L}$ を採用する。

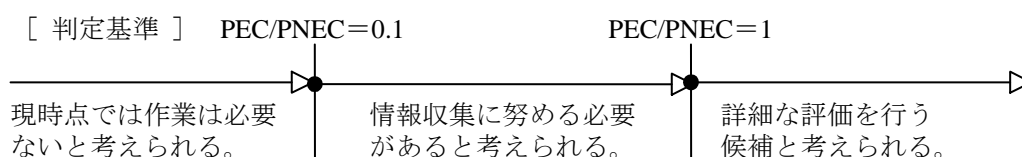
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度(PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.06 $\mu\text{g/L}$ 未満程度(2005)	0.22 $\mu\text{g/L}$ 程度(2005)	3.2 $\mu\text{g/L}$	0.07
公共用水域・海水	0.06 $\mu\text{g/L}$ 未満程度(2005)	0.06 $\mu\text{g/L}$ 未満程度(2005)		<0.02

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.06 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であり、定量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、淡水域で 0.22 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域では 0.06 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であった。

予測環境中濃度(PEC)と予測無影響濃度(PNEC)の比は、淡水域で 0.07、海水域では 0.02 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) 環境省(2009)：化学物質ファクトシート -2008 年度版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) LIDE, D.R., ed. (2002-2003) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 83rd ed., Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p. 3-21.
- 3) BUDAVARI, S., ed. (1996) *The Merck Index*, 12th ed., Whitehouse Station, Merck & Co.
- 4) PIACENTE, V., SCARDALA, P., FERRO, D., and GIGLI, R. (1985) Vaporization Study of o-, m-, and p-Chloroaniline by Torsion-Weighing Effusion Vapor Pressure Measurements, *J. Chem. Eng. Data*, **30**: 372-376.
- 5) 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, p. 124.
- 6) HANSCH, C., LEO, A., and HOEKMAN, D. (1995) *Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants*, Washington DC, ACS Professional Reference Book, p. 19.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) *Handbook of Aqueous Solubility Data*, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p. 244.
- 8) 通産省公報 (1977.11.30).
- 9) 厚生労働省, 経済産業省, 環境省：化審法データベース (J-CHECK).,
(<http://www.safe.nite.go.jp/jcheck>, 2010.10.23 現在).
- 10) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base), EU. [財団法人化学物質評価研究機構 (2000) 化学物質安全性 (ハザード) 評価シート]
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWINTM v1.92.
- 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, p. xiv.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWINTM v.2.00.
- 14) 化学工業日報社(2002)：14102 の化学商品;化学工業日報社(2003)：14303 の化学商品; 化学工業日報社(2004)：14504 の化学商品; 化学工業日報社(2005)：14705 の化学商品; 化学工業日報社(2006)：14906 の化学商品 ; 化学工業日報社(2007)：15107 の化学商品; 化学工業日報社(2008)：15308 の化学商品; 化学工業日報社(2009)：15509 の化学商品; 化学工業日報社(2010)：15710 の化学商品; 化学工業日報社(2011)：15911 の化学商品.
- 15) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)第二十三条第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合計した数量として公表された値.
- 16) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)第二十五条の二第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合計した数量として公表された値.
- 17) 通商産業省：平成 8 年度既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査.

- 18) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第4回)(2008)：参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報、(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 19) 化学工業日報社(1992)：11892 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 (2010)：平成20年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第11条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2010)：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/2008a/2008a3-1.csv>, 2010.3.9 現在).
- 3) 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 (2010)：平成20年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細。
(<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH19/syosai.html>, 2010.3.9 現在).
- 4) (独)国立環境研究所 (2011)：平成22年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書。(予定)
- 5) 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.
- 6) (財)日本食品分析センター (2003)：平成15年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書(環境省請負調査)。
- 7) 環境省水・大気環境局水環境課 (2007)：平成17年度要調査項目測定結果.
- 8) 環境省水環境部企画課 (2004)：平成14年度要調査項目測定結果.
- 9) 環境省水環境部水環境管理課 (2002)：平成12年度要調査項目測定結果.
- 10) 環境省環境保健部環境安全課 (2005)：平成15年度化学物質環境実態調査.
- 11) 環境庁環境保健部環境安全課 (1999)：平成10年度化学物質環境汚染実態調査.
- 12) 経済産業省(2006)：経済産業省一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) Dial, L.D., D.K. Anestis, S.R. Kennedy and G.O. Rankin (1998): Tissue distribution, subcellular localization and covalent binding of 2-chloroaniline and 4-chloroaniline in Fischer 344 rats. *Toxicology*. 131: 109-119.
- 2) Watanabe, T., N. Ishihara and M. Ikeda (1976): Toxicity of and biological monitoring for 1,3-diamino-2, 4, 6-trinitrobenzene and other nitro-amino derivatives of benzene and chlorobenzene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 37: 157-168.
- 3) Kiese, M. (1963): *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. U. Pharmak.* 244: 387-404. Cited in: EC IUCLID dataset year 2000 CD-ROM edition.

- 4) Hong, S.K. and G.O. Rankin (1998): Biotransformation of 2-chloroaniline in the Fischer 344 rat: identification of urinary metabolites. *Xenobiotica*. 28: 985-994.
- 5) Ichikawa, Y., T. Yamano and H. Fujishima (1969): Relationship between the interconversion of cytochrome P-450 and P-420 and its activities in hydroxylations and demethylations by P-450 oxidase systems. *Biochim. Biophys. Acta*. 171: 32-46.
- 6) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 7) IPCS (2000): 2-Chloroaniline. International Chemical Safety Cards. 0090.
- 8) NTP (1998): NTP technical report on comparative toxicity studies of *o*-, *m*-, and *p*-chloroanilines (CAS Nos. 95-51-2, 108-42-9; and 106-47-8) administered by gavage to F344/N rats and B6C3F₁ mice. TR-43.
- 9) Hejtmancik, M.R., B.A. Trela, P.J. Kurtz, R.L. Persing, M.J. Ryan, J.T. Yarrington and R.S. Chhabra (2002): Comparative gavage subchronic toxicity studies of *o*-chloroaniline and *m*-chloroaniline in F344 rats and B6C3F₁ mice. *Toxicol. Sci*. 69: 234-243.
- 10) SOCMA (1984): Methemoglobin inducing potential of various substituted anilines with cover letter dated 12/19/84. EPA Document #: 40-8476328. Microfiche Number: OTS0516828.
- 11) EI Dupont Denemours & Co. Inc. (1983): Acute inhalation toxicity. EPA Document #: 878220258. Microfiche Number: OTS0215025.
- 12) EI Dupont Denemours & Co. Inc. (1983): Subacute inhalation toxicity of *p*-chloroaniline in rats. EPA Document #: 878220265. Microfiche No. OTS0215025.
- 13) Bayer, A.G. (1992): Initial submission: toxicity studies of *o*-chloroaniline with cover letter dated 12/16/93 (Subchronic inhalation and embryotoxicity studies in German). EPA/OTS Doc #88-940000075. Microfiche No. OTS0556045.
- 14) Bayer, A.G. (1993): Report No. 22169, 5. 4. Cited in: EC IUCLID dataset year 2000 CD-ROM edition.
- 15) Lewis, T.E. (1984): Letter from DuPont DeNemours to EPA regarding the incidence of methemoglobinemia in employees. DuPont 5.11.1984. Cited in: EC IUCLID dataset year 2000 CD-ROM edition.
- 16) Linch, A.L. (1974): Biological monitoring for industrial exposure to cyanogenic aromatic nitro and amino compounds. *Am. Ind. Hyg Assoc. J*. 35: 426-432.
- 17) 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.
- 18) Ishidate, M. Jr, M.C. Harnois and T. Sofuni (1988): A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures. *Mutat. Res*. 195: 151-213.
- 19) Prasad, I. (1970): Mutagenic effects of the herbicide 3',4'-dichloropropionanilide and its degradation products. *Can. J. Microbiology*. 16: 369-372.
- 20) Kuroda, Y. (1986): Genetic and chemical factors affecting chemical mutagenesis in cultured mammalian cells. *Basic Life Sci*. 39: 359-375.

- 21) McGregor, D.B., R. Martin, P. Cattanach, I. Edwards, D. McBride and W.J. Caspary (1987): Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay to coded chemicals. I: Results for nine compounds. Environ. Mutagen. 9: 143-160.
- 22) McGregor D.B., A.G. Brown, S. Howgate, D. McBride, C. Riach and W.J. Caspary (1991): Responses of the L5178Y mouse Lymphoma cell forward mutation assay. V: 27 coded chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 17: 196-219.
- 23) 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.
- 24) Probst, G.S., RE. McMahon, L.E. Hill, C.Z. Thompson, J.K. Epp and S.B. Neal (1981): Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. Environ. Mutagen. 3: 11-32.
- 25) 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.
- 26) Pienta, R.J., J.A. Poiley and W.B. Leberherz 3rd. (1977): Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable *in vitro* bioassay for identifying diverse carcinogens. Int. J. Cancer. 19: 642-655.
- 27) Bayer AG (1989): Report No.17715, 15.2.1989. Cited in: EC IUCLID dataset year 2000 CD-ROM edition.
- 28) Wilkins J.R, III and T. Sinks (1990): Parental Occupation and Intracranial Neoplasms of Childhood: Results of a Case-Control Interview Study. Am. J. Epidemiol. 132: 275-291.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

- 789 : Bradbury, S.P., T.R. Henry, G.J. Niemi, R.W. Carlson, and V.M. Snarski (1989) : Use of Respiratory-Cardiovascular Responses of Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*) in Identifying Acute Toxicity Syndromes in Fish: Part 3. Polar Narcotics. Environ.Toxicol.Chem. 8(3):247-261.
- 846 : Kühn, R., M. Pattard, K. Pernak, and A. Winter (1989) : Results of the Harmful Effects of Selected Water Pollutants (Anilines, Phenols, Aliphatic Compounds) to *Daphnia magna*. Water Res. 23(4):495-499.
- 847 : Kühn, R., M. Pattard, K. Pernak, and A. Winter (1989) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to *Daphnia magna* in the 21 Day Reproduction Test. Water Res. 23(4):501-510.
- 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.
- 5375 : Maas-Diepeveen, J.L., and C.J. Van Leeuwen (1986): Aquatic Toxicity of Aromatic Nitro Compounds and Anilines to Several Freshwater Species. Laboratory for Ecotoxicology, Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment, Report No.86-42:10 p.

- 5436 : Zok, S., G. Gorge, W. Kalsch, and R. Nagel (1991) : Bioconcentration, Metabolism and Toxicity of Substituted Anilines in the Zebrafish (*Brachydanio rerio*). Sci.Total Environ. 109/110:411-421.
- 6629 : Canton, J.H., W. Slooff, H.J. Kool, J. Struys, T.J.M. Gouw, R.C.C. Wegman, and G.J. Piet (1985) : Toxicity, Biodegradability and Accumulation of a Number of Cl/N-Containing Compounds for Classification and Establishing Water Quality Criteria. Regul. Toxicol. Pharmacol. 5:123-131.
- 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.
- 15031 : Broderius, S.J., M.D. Kahl, and M.D. Hoglund (1995) : Use of Joint Toxic Response to Define the Primary Mode of Toxic Action for Diverse Industrial Organic Chemicals. Environ. Toxicol. Chem.14(9):1591-1605.
- 55961 : Pedersen, F., E. Bjornestad, T. Vulpius, and H.B. Rasmussen (1998): Immobilisation Test of Aniline Compounds with the Crustacean *Daphnia magna*. Proj.No.303587, Report to the Danish EPA, Copenhagen, Denmark :93 p.
- 2) 環境省データ
- 1 : 環境省(2001) : 平成 12 年度 生態影響試験
- 2 : 環境省(2006) : 平成 17 年度 生態影響試験
- 3) (独)国立環境研究所(2004) : 平成 15 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 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.
- 2010206: Abe, T., H. Saito, Y. Niikura, T. Shigeoka, and Y. Nakano (2001): Embryonic Development Assay with *Daphnia magna*: Application to Toxicity of Aniline Derivatives. Chemosphere 45(4/5) : 487-495.
- 2010207 : 上田成一、宮崎憲明、白井玄爾、山口道雄 (1994): 化学物質の魚類急性毒性および藻類生長阻害. 長崎県衛生公害研究所報 40 : 134-135.