

[6] 3,3'-ジメチルベンジジン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：3,3'-ジメチルベンジジン

(別の呼称：o-トリジン、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルビフェニル)

CAS 番号：119-93-7

化審法官報公示整理番号：9-882

化管法政令番号：1-231

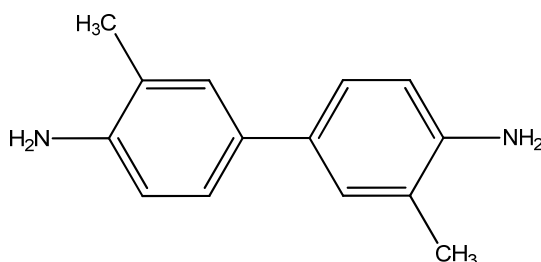
RTECS 番号：DD1225000

分子式：C₁₄H₁₆N₂

分子量：212.29

換算係数：1ppm= 8.68 mg/m³(気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、常温で無色の固体である¹⁾。

融点	131°C ²⁾ 、129~131°C ^{3), 4), 5)}
沸点	339°C (760 mmHg) ⁴⁾ 、200°C ⁵⁾
密度	1.0 g/cm ³ (20°C) ⁵⁾
蒸気圧	2.1 × 10 ⁻⁵ mmHg (=2.8 × 10 ⁻³ Pa) (25°C) (MPBVWIN ⁶⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	2.34 ^{4), 5), 7)}
解離定数 (pKa)	4.50 (25°C) ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	1.3 × 10 ³ mg/1,000 g (25°C) ²⁾ 、1.30 × 10 ³ mg/L (25°C) ^{4), 8)}

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
<u>好氣的分解</u>
分解率：BOD 3%、HPLC 6%
(試験期間：4週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁹⁾
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：190 × 10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ¹⁰⁾ により計算)

半減期： 0.34～3.4 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³ ¹¹⁾ と仮定し計算)

加水分解性

加水分解性の基を持たない ¹²⁾

生物濃縮性 (濃縮性がない又は低いと判断される化学物質 ¹³⁾)

生物濃縮係数 (BCF) :

4.8～34 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：200 μg/L) ¹⁴⁾

(10)～83 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：20 μg/L) ¹⁴⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 3,200 (KOCWIN ¹⁵⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す ¹⁶⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	19	20	21	22	23
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	804 ^{b)}	442 ^{b)}	524 ^{b)}	X ^{c),d)}	X ^{c),d)}
平成 (年度)	24	25	26	27	28
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	X ^{c),d)}	X ^{c),d)}	X ^{c),d)}	X ^{c),d)}	X ^{c),d)}

注：a) 平成 22 年度以降の製造・輸入数量の届出要領は、平成 21 年度までとは異なっている。

b) 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まない値を示す。

c) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含まない値を示す。

d) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

また、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 100 t 以上である ¹⁷⁾。

② 用途

本物質は、染料 (ナフトール AS-G、トルイレンオレンジ R、ベンゾブルー 3B など) の原料として使われたり、ポリウレタンやパッキング材料の原料として用いられる *o*-トリジンジイソシアネートの原料として使われている ¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、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：231) に指定され

ている。

本物質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ている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成15年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号:445）及び第三種監視化学物質（通し番号:115）に指定されていた。

2. 曝露評価

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曝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 28 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 28 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			
全排出・移動量	0	0	0	0	7	69	6	-	-	-	0	6	6

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
下水道業							6				届出	届出外
							(100%)				0%	100%
化学工業	0	0	0	0	7	69						
					(100%)	(100%)						

本物質の平成 28 年度における環境中への総排出量は 0.006 t となり、すべて届出外排出量であった。この他に下水道への移動量が 0.007 t、廃棄物への移動量が 0.069 t であり、移動量を届け出ている業種は、化学工業のみであった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出排出量は媒体別に報告されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分を届出排出量の割合をもとに行った。届出排出量と届出外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	0
水域	6
土壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model⁴⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大 気	水 域	土 壤	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	0.0	0.0	0.0	0.0
水 域	0.4	70.9	0.33	0.5
土 壤	99.5	0.6	99.5	99.2
底 質	0.1	28.5	0.1	0.2

注：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 2.4 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	検出率	調査地域	測定 年度	文 献	
一般環境大気	μg/m ³	<0.000076	<0.000076	<0.000076	<0.000076	0.000076	0/8	全国	2016	5)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.0016 <0.037	<0.0016 <0.037	<0.0016 <0.037	<0.0016 <0.037	0.0016 0.037	0/11 0/2	全国 愛知県、 大阪府	2012 2005	6) 7)
公共用水域・海水	μg/L	<0.0016 <0.037	<0.0016 <0.037	<0.0016 <0.037	<0.0016 <0.037	0.0016 0.037	0/3 0/4	神奈川県、 愛知県、 京都府 兵庫県、 福岡県	2012 2005	6) 7)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									
底質(公共用水域・海水)	μg/g									
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									
魚類(公共用水域・海水)	μg/g									

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、曝露の推定に用いた値を示す。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気及び公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量	
平均	大気 一般環境大気	0.000076 µg/m³ 未満程度(2016)	0.000023 µg/kg/day 未満程度	
		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	データは得られなかった	
		公共用水域・淡水	0.0016 µg/L 未満程度(2012)	0.000064 µg/kg/day 未満程度
		食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	
	最大値	大気 一般環境大気	0.000076 µg/m³ 未満程度(2016)	0.000023 µg/kg/day 未満程度
			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			データは得られなかった	
公共用水域・淡水			0.0016 µg/L 未満程度(2012)	0.000064 µg/kg/day 未満程度
食物			データは得られなかった	データは得られなかった
土壌		データは得られなかった	データは得られなかった	

注：1) **太字**は、リスク評価のために採用した曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに 0.000076 µg/m³ 未満程度となった。

化管法に基づく平成 28 年度の大気への届出排出量は 0kg のため、大気中濃度は推定しなかった。

表 2.6 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	<0.000023	<0.000023
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	≤0.000064	≤0.000064

媒体	平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
食物		
土壌		

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 不等号(<)を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

経口曝露量については、表 2.6 に示すとおり飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに **0.000064 µg/kg/day** 未満程度となった。一方、化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があったため、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量^aを全国河道構造データベース⁸⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で **0.052 µg/L** となり、経口曝露量を算出すると **0.0021 µg/kg/day** となった。

生物濃縮性は高くないため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（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曝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 **0.0016 µg/L** 未満程度となり、同海水域では概ね **0.0016 µg/L** 未満となった。

化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があったため、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量^aを全国河道構造データベース⁸⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で **0.052 µg/L** となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0016 µg/L 未満程度 (2012)	0.0016 µg/L 未満程度 (2012)
海 水	概ね 0.0016 µg/L 未満 (2012)	概ね 0.0016 µg/L 未満 (2012)

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。

^a 公共用水域への排出量は、下水道への移動量から公共用水域への移行率を考慮して算出した。公共用水域への移行率は、本物質の化管法届出外排出量の推計で用いられている値（93.1%）³⁾をそのまま採用した。

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

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 12 mg/kg を単回強制経口投与した結果、192 時間で投与した放射活性の 40% が尿中、59% が糞中に排泄され、それらのほとんどが 24 時間以内の排泄であった。糞中には *N,N'*-ジアセチル-3,3'-ジメチルベンジジン（ジアセチル体）として投与量の 6% が排泄されたが、そのすべてが 24 時間以内の排泄であった。尿中には投与量の 0.4% が未変化体、0.2% が *N*-アセチル-3,3'-ジメチルベンジジン（モノアセチル体）、2.1% がジアセチル体、0.4% がアルカリ加水分解性の抱合体として排泄されていたが、残りの放射活性はベンゼンやクロロホルムでは抽出できなかったことから、高い極性を持つことが示唆された。72 時間後の体内の放射活性は糞尿や消化管内容物を除くと肝臓で最も高く、次いで肺、胃、腎臓の順で高かった¹⁾。

ラットに本物質 50 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間の尿中から未変化の本物質とともにモノアセチル体、ジアセチル体が検出されたことから、*N*-アセチル化 → *N,N'*-ジアセチル化を経る代謝経路が示唆された²⁾。

イヌに本物質 70 mg/kg を腹腔内投与した結果、3 日間で尿中に投与量の 4% が未変化体、40% が代謝物（おそらく本物質の 5-エーテル硫酸）として排泄された³⁾。

ボランティア 1 人の手に本物質の塩酸塩 130 mg を 8 時間塗布した結果、24 時間の尿中から本物質の代謝物（未同定）が検出された⁴⁾。また、本物質を取り扱う労働者の調査では、経皮吸収は主要な曝露経路と考えられ^{4,5)}、尿中には未変化体、ジアセチル体、ヒドロキシアミノ化合物（おそらく 5-ヒドロキシ体）が排泄されており、同定はできなかったが少量のモノアセチル体の排泄も考えられた⁶⁾。

なお、本物質を原料としたアゾ染料は腸内細菌によって本物質に分解されるため^{7~11)}、そのアゾ染料のみを曝露したイヌやラット¹²⁾、労働者¹³⁾の尿中から本物質が検出されている。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性¹⁴⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等
イヌ	経口	LDLo 600 mg/kg

本物質は眼、鼻を刺激し、肝臓や腎臓に傷害を与えることがある¹⁵⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.06、0.125、0.25、0.5、0.75% の濃度で飲水に添加して 14 日間投与した結果、0.75% 群で雄の全数、雌 1 匹、0.5% 群で雄 1 匹が死亡した。0.06% 以上の群の雌及び 0.125% 以上の群の雄で体重増加の抑制を認め、最終体重は雄で 11~60%、雌で 6~61% も低く、0.25% 以上の群の雌雄では試験開始

時よりも低かった。著明な体重増加の抑制に伴う絶対重量の減少と相対重量の増加は種々の臓器にみられ、0.25%以上の群の雄及び0.5%以上の群の雌で肝細胞壊死、肝洞血管内皮の褐色色素沈着、0.25%以上の群の雌雄で腎症の増悪、骨髄細胞の萎縮を認めた。また、0.06%以上の群の雌雄の胸腺、脾臓、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節でリンパ組織の萎縮、副腎皮質細胞の壊死と空胞化、脾臓で腺房細胞の肥大が用量に依存してみられた¹⁶⁾。なお、飲水量から各群の本物質換算用量を求めると、雄で0、40、90、111、127 mg/kg/day (0.75%群は全数死亡のため、換算用量不明)、雌で0、47、75、139、150、189 mg/kg/day となった。この結果から、LOAELを0.06% (40 mg/kg/day) とする。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.03、0.05、0.1、0.2、0.4%の濃度で飲水に添加して 13 週間投与した結果、0.4%群の全数が 4 週までに死亡し、0.2%群の雄 4 匹、雌 3 匹が試験終了時まで死亡した。0.03%以上の群の雌雄で体重増加の抑制を認め、最終体重は雄で 12~48%、雌で 9~42%も低かった。種々の臓器で重量変化がみられたが、一貫した変化は 0.03%以上の群の雌の胸腺重量 (絶対及び相対) の変化のみであった。0.03%以上の群の雌及び0.2%以上の群の雄で肝細胞の褐色色素沈着、0.05%以上の群の雌及び0.2%群の雄で肝細胞壊死、0.05%以上の群の雌で腎症、0.2%以上の群の雌雄で胸腺や骨髄、脾臓、下顎リンパ節などの萎縮、0.2%以上の群の雄及び0.4%群の雌で脾臓腺房細胞の変性の発生率に有意な増加を認め、腎症の増悪は0.1%以上の群の雄でみられた。0.03%以上の群の雌でトリヨードサイロニン (T₃)、雌雄でサイロキシン (T₄) の有意な低下を認めたが、甲状腺刺激ホルモン (TSH) への影響はなかった¹⁶⁾。なお、飲水量から各群の本物質換算用量を求めると、雄で0、16、22、44、86 mg/kg/day、雌で0、18、27、50、101 mg/kg/day (0.4%群の雌雄は全数死亡のため、換算用量不明) となった。この結果から、LOAELを0.03% (16 mg/kg/day) とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.015%の濃度で飲水に添加して 9 ヶ月間投与した結果、0.015%群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量は有意に増加し、赤血球、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は有意に減少した。0.015%群の雄の肝臓で腫瘍性結節、肝細胞肥大、好塩基性変異肝細胞巣、脂肪変化、嚢胞変性の発生率に有意な増加を認め、0.015%群の雌の肝臓でも肝細胞肥大、脂肪変化の発生率は有意に高かった。また、0.015%群の雌雄の脾臓でリンパ組織の萎縮、雄の肺で肺胞上皮過形成の発生率に有意な増加を認めた。0.015%群の雌雄で T₄ の低下、TSH の上昇に有意な変化を認めたが、T₃ は雄で上昇、雌で低下した¹⁶⁾。

エ) Fischer 344 ラット雌雄を各 70、45、75、70 匹の 4 群に分け、本物質の二塩酸塩を 0、0.003、0.007、0.015%の濃度で飲水に添加して 2 年間投与する計画の試験では、0.007%以上の群の雌雄で生存率が著明に低下し、0.015%群の雄は 55 週までに全数が死亡 (主な死因は腫瘍) したことから、60~61 週で全試験を打ち切った。各群の最終体重は対照群に比べてそれぞれ雄で 97、92、73%、雌で 94、81、74%であった。肝臓では、0.003%以上の群の雌雄で好塩基性変異肝細胞巣、混合型変異肝細胞巣、0.003%以上の群の雄及び0.007%以上の群の雌で嚢胞変性、0.007%以上の群の雄及び0.003%以上の群の雌で好酸性変異肝細胞巣、造血細

胞の充進の発生率に有意な増加を認め、腎臓では、0.003%以上の群の雌雄で腎症の増悪（雌では発生率の増加も）がみられた。また、0.015%群の雄及び0.003%以上の群の雌でジンバル腺の過形成、0.003%以上の群の雌雄で肺胞上皮の過形成、0.015%群の雄の包皮腺の過形成、0.007%群の雌で陰核腺の過形成の発生率にも増加がみられた。なお、飲水量から求めた各群の本物質換算用量は雄で0、1.3、3.0、8.3 mg/kg/day、雌で0、2.2、5.1、9.6 mg/kg/dayであった¹⁶⁾。この結果から、LOAELを0.003%（雄1.3 mg/kg/day、雌2.2 mg/kg/day）とする。

オ) BALB/c マウス雌雄各120匹を1群とし、本物質の二塩酸塩を0、0.0005、0.0009、0.0018、0.0035、0.007、0.014%の濃度で飲水に添加して116週間投与しながら、13、26、39、52、78、116週に8~24匹/群を屠殺して本物質投与による影響を調べた試験では、各群の体重に影響はなく、臓器組織への影響もなかった¹⁷⁾。なお、0~4週、48~52週、100~104週の摂取量から各群の本物質換算用量を求めると、雄で0、0.4、0.8、1.5、2.8、6.0、11 mg/kg/day、雌で0、0.4、0.7、1.4、2.7、5.4、11 mg/kg/dayとなった。この結果から、NOAELを0.014%（11 mg/kg/day）以上とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各5匹を1群とし、本物質の二塩酸塩を0、0.06、0.125、0.25、0.5、0.75%の濃度で飲水に添加して14日間投与した結果、0.06%以上の群の雌及び0.125%以上の群の雄で剖検時の体重は有意に低く、0.25%以上の群の雄で精巣の絶対重量の有意な減少と相対重量の有意な増加を認め、0.06%以上の群の雄の精巣及び精巣上体で未成熟精子の増加がみられた。雌の生殖器の組織に影響はなかった¹⁶⁾。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各10匹を1群とし、本物質の二塩酸塩を0、0.03、0.05、0.1、0.2、0.4%の濃度で飲水に添加して13週間投与した結果、0.03%以上の群の雌雄で剖検時の体重は有意に低く、0.2%以上群の雄で精巣絶対重量の有意な減少、0.03%以上の群の雄で精巣相対重量の有意な増加を認め、0.1%以上の群の雄の精巣及び精巣上体で未成熟精子の増加がみられた。雌の生殖器の組織に影響はなかった¹⁶⁾。

ウ) BALB/c マウス雌雄各120匹を1群とし、本物質の二塩酸塩を0、0.0005、0.0009、0.0018、0.0035、0.007、0.014%の濃度で飲水に添加して116週間投与した結果、雌雄生殖器の重量や組織に影響はなかった¹⁷⁾。

エ) Wistar ラット雌10匹を1群とし、妊娠7日から妊娠9日に本物質の1%水溶液を皮下投与（30 mg/3日）した結果、妊娠状態への影響はなく、胎仔に奇形の発生もなかった¹⁸⁾。

オ) Wistar ラット雌5匹を1群とし、妊娠7日に0、55 mgの本物質を背部皮下に投与した結果、死亡や体重への影響はなく、胎仔の死亡率や体重、胎盤重量にも影響はなかった。また、胎仔に奇形の発生もなかった¹⁹⁾。

④ ヒトへの影響

ア) ヒトへの影響に関して、知見は得られなかった。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1987)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU (2008)	1B ヒトに対して発がん性であると推定される物質
USA	EPA (2008)	おそらくヒトに対して発がん性がある
	ACGIH (1995)	A3 動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質
	NTP (1983)	合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
日本	日本産業衛生学会 (1991)	第2 群 B ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG (1986)	2 ヒトに対して発がん性があると考えられる物質

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、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が^{2, 7, 20~25}、S9 無添加では誘発した報告²¹、誘発しなかった報告^{22, 23, 24}に分かれた。S9 添加の大腸菌で遺伝子突然変異²¹、ネズミチフス菌で DNA 傷害²⁶を誘発し、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) では S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発した^{27, 28}。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で姉妹染色分体交換及び染色体異常を誘発したが²⁹、ウサギの末梢血リンパ球では S9 無添加で姉妹染色分体交換を誘発し、S9 添加では誘発しなかった²³。S9 添加のヒト子宮頸癌細胞 (HeLa) で不定期 DNA 合成を誘発し³⁰、S9 添加の有無にかかわらずシリアンハムスター腎細胞 (BHK-21) で形質転換を誘発した³¹。

本物質の二塩酸塩は S9 添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発したが、S9 無添加では誘発しなかった³²。S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で姉妹染色分体交換及び染色体異常を誘発したが、S9 添加では誘発しなかった¹⁶。

in vivo 試験系では、経口投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発した³³。

本物質の二塩酸塩は経口投与したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発した

が、相互転座を誘発しなかった³⁴⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雌 20 匹に 50 mg/匹を 3 日毎に 10 回強制経口投与し、その後 9 ヶ月間飼育した結果、飼育期間終了時まで生存していた 16 匹中 3 匹で乳腺癌の発生を認めた。対照群では 127 匹中 3 匹で乳腺癌、1 匹で線維腺腫の発生であった³⁵⁾。

Fischer 344 ラット雌雄を各 70、45、75、70 匹の 4 群に分け、本物質の二塩酸塩を 0、0.003、0.007、0.015%の濃度で飲水に添加して 2 年間投与する計画の発がん性試験では、0.007%以上の群の雌雄で生存率が著明に低下し、0.015%群の雄は 55 週までに全数が死亡（主な死因は腫瘍）した。このため、60~61 週で全試験を打ち切ったが、多様な組織で腫瘍の発生率に有意な増加がみられた。皮膚では雄の 0.003%以上の群で基底細胞腺腫、基底細胞腺腫+癌、0.007%以上の群で角化棘細胞腫、皮脂腺腺腫、扁平上皮乳頭腫、扁平上皮癌、扁平上皮乳頭腫+癌、雌の 0.007%以上の群で基底細胞腺腫、基底細胞癌、基底細胞腺腫+癌、扁平上皮乳頭腫、扁平上皮乳頭腫+癌、0.015%群で扁平上皮癌の発生率に有意な増加を認めた。ジンバル腺では雄の 0.007%以上の群で腺腫、癌、腺腫+癌、雌の 0.003%以上の群で腺腫、腺腫+癌、0.007%以上の群で癌、雌の陰核腺では 0.003%以上の群で腺腫、癌、腺腫+癌、雄の包皮腺では 0.015%群で腺腫、腺腫+癌、肝臓では雄の 0.007%以上の群で腫瘍性結節、肝細胞癌、腫瘍性結節+肝細胞癌、雌の 0.007%以上の群で腫瘍性結節、腫瘍性結節+肝細胞癌、口腔では雄の 0.015%群で扁平上皮乳頭腫+癌、雌の 0.007%以上の群で扁平上皮乳頭腫、扁平上皮癌、扁平上皮乳頭腫+癌の発生率に有意な増加を認めた。また、小腸では 0.015%群の雌雄で腺癌、腺腫様ポリープ+腺癌、大腸では 0.007%以上の群の雌雄で腺腫様ポリープ、腺腫様ポリープ+腺癌、乳腺では 0.015%群の雌で腺癌、肺では雄の 0.007%以上の群で肺胞/細気管支腺腫+癌、0.015%群で肺胞/細気管支腺腫、雄の精巣及び精巣上体では 0.015%群で中皮腫の発生率が有意に高かった。なお、各群の本物質換算用量は雄で 0、1.3、3.0、8.3 mg/kg/day、雌で 0、2.2、5.1、9.6 mg/kg/day であった¹⁶⁾。NTP (1991) はこの結果から、Fischer 344 ラットの雌雄で明瞭な発がん性の証拠があると結論した¹⁶⁾。

BALB/c マウス雌雄各 120 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.0005、0.0009、0.0018、0.0035、0.007、0.014%の濃度で飲水に添加して 116 週間投与しながら、13、26、39、52、78、116 週に 8~24 匹/群を屠殺して本物質投与による影響を調べた試験では、雄で肺腺腫+癌の発生率が用量に依存して増加し、これが死因となって 0.0035%以上の群で生存期間の有意な短縮化を生じた以外には腫瘍の発生率に有意な増加はなかった。なお、各群の本物質換算用量を求めると、雄で 0、0.4、0.8、1.5、2.8、6.0、11 mg/kg/day、雌で 0、0.4、0.7、1.4、2.7、5.4、11 mg/kg/day となった¹⁷⁾。

Syrian Golden ハムスター雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.1%の濃度で餌に添加して生涯にわたって投与し、膀胱を中心に、肝臓、腎臓、副腎における腫瘍の発生を検討した。その結果、0.1%群の雌雄で有意ながんの発生はなく、膀胱組織にも影響はなかった³⁶⁾。

カリフォルニア州 EPA (2002) は、Fischer 344 ラットの雄における投与に関連した全腫瘍の発生状況をもとにスロープファクターを $16 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出し³⁷⁾、US EPA (2008) は雌の全腫瘍の発生状況をもとに $11 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出した³⁸⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

なお、膀胱腫瘍の発生増加を認めた染料工場の調査では、労働者は本物質以外にも複数のアミン類に曝露されており^{39,40,41)}、本物質の職業曝露自体ががんを引き起こすかどうかを示す正確なデータはないとされている⁴²⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性に関する知見が得られているが、生殖・発生毒性については十分な知見が得られていない。発がん性についてはヒトでは十分な知見が得られず、発がん性の有無について判断できない。しかし、ラットを用いた経口曝露の発がん性試験では、多様な臓器で最低用量群から用量依存的に有意な腫瘍の発生を認めており、発がん性についてもリスク評価の対象とすることが必要と考えられたことから、発がんリスクについても検討を実施する。

経口曝露の非発がん影響については、中・長期毒性エ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 1.3 mg/kg/day (体重増加の抑制、肝細胞の変性、肝臓の造血亢進、腎症の増悪) を LOAEL であるために 10 で除した 0.13 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断できる。発がん性について閾値の存在を示唆した知見は得られなかったため、非発がん影響の 0.13 mg/kg/day を無毒性量等として設定する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のスロープファクターとして、ラットの試験結果 (全腫瘍) から求めた $16 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を採用する。

一方、吸入曝露については、無毒性量等及びユニットリスクの設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	0.13 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.000064 µg/kg/day 未満程度	0.000064 µg/kg/day 未満程度			41,000 超

表 3.4 経口曝露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露量	スロープファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水	—	$16 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$	—	—	—
	公共用水域・淡水	0.000064 µg/kg/day 未満程度		1.0×10^{-6} 未満		—

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに 0.000064 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.13 mg/kg/day と予測最

大曝露量から、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41,000超となる。一方、発がん性については予測最大曝露量に対する過剰発生率をスロープファクターから求めると 1.0×10^{-6} 未満となる。しかし、化管法に基づく平成28年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、参考として下水道への移動量を考慮した経口曝露量 $0.0021 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ から算出したMOEは1,200、過剰発生率は 3.4×10^{-5} となり、参考値による過剰発生率は 10^{-6} を上回る。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えてもMOEや過剰発生率が大きく変化することはないと考えられる。

従って、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要があると考えられ、まずは下水道への移動を踏まえた公共用水域・淡水中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

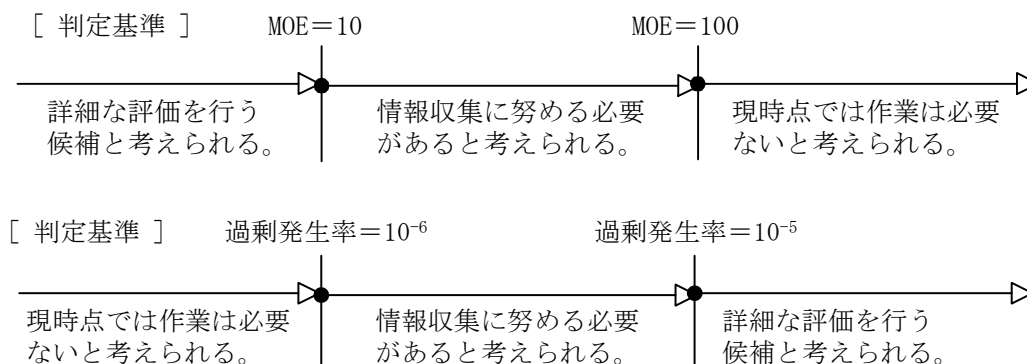
曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	0.000076 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.000076 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	—	—
	室内空気	—	—		—

表 3.6 吸入曝露による健康リスク (がん過剰発生率及びEPIの算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	0.000076 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	—	—	—	—
	室内空気	—		—		—

吸入曝露については、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、吸収率を100%と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると $0.43 \text{ mg}/\text{m}^3$ となるが、これと一般環境大気の予測最大曝露濃度 $0.000076 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度から、参考として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で除して算出したMOEは110,000超となる。一方、発がん性については、参考としてスロープファクターを吸入換算すると $4.8 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ となるが、予測最大曝露濃度に対する過剰発生率を算出すると 3.6×10^{-7} 未満となる。このため、本物質の一般環境大気の吸入曝露による健康リスクの評価に向けて吸入曝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、魚類及びその他の生物）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 /和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	450 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	3)
			2,100	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO(RATE)	3	B	—	1)-2997
	○		6,330 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	A	A	3)
	○		>8,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	B	B	1)-2997
甲殻類		○	160	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-847
		○	260	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		4,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類	○		13,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		56,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2	D	C	4)-2015005
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

急性/慢性：○印は該当する毒性値

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

—：採用の可能性は判断しない

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、

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）、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡、

REP (Reproduction)：繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 文献2)に基づき、試験時の実測濃度 (試験開始時及び終了時の幾何平均値) を用いて速度法により再計算した値

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⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠して、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)、0.32、0.56、1.0、1.8、3.2、5.6、10、18、32 mg/L (公比 1.8) であった。被験物質の実測濃度 (0、72 時間の幾何平均値) は、0.234、0.450、0.847、1.56、2.89、5.42、9.19、16.5、30.0mg/L であった³⁾。試験開始時及び終了時における実測濃度は、それぞれ設定濃度の 83~102%及び 64~91%であった。実測濃度に基づき、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 6,330 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 450 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類

環境省²⁾は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* に対する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 (対照区)、2.2、3.2、4.6、6.8、10、15、22、32、46、68 mg/L (公比 1.5) であった。試験用水には、硬度 80 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 87~96%及び 88~96%であった。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 4,500 µg/L であった。

また、Kühn ら¹⁾⁻⁸⁴⁷はドイツ連邦環境庁 (FEA) 提案の暫定方法 (1984) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を行った。試験は半止水式 (週 3 回換水、密閉容器使用) で行われ、設定試験濃度の範囲は、0.04~5.0 mg/L (公比 2) であった。試験用水にはドイツ工業規格 (DIN 38412 Part I, II, 1982) に従った人工調製水 (硬度 250 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、設定濃度より 20%以上減少しなかった。繁殖阻害 (繁殖率) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 160 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) に準拠して、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 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、7.5、10、13、18、24、32、42、56 mg/L (公比 1.3) であった。試験用水には、硬度 76 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 92~95%及び 94~99%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 13,000 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、上記本文で示した最小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>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	6,330 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	4,500 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	13,000 µg/L

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 4,500 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 45 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	450 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	160 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 (甲殻類の 160 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 1.6 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 1.6 µg/L を採用する。

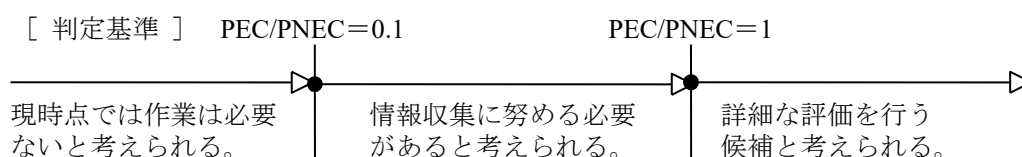
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	0.0016 µg/L 未満程度 (2012)	0.0016 µg/L 未満程度 (2012)	1.6 µg/L	<0.001
公共用水域・海水	概ね 0.0016 µg/L 未満 (2012)	概ね 0.0016 µg/L 未満 (2012)		<0.001

注：1) 水質中濃度の () 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で 0.0016 µg/L 未満程度、海水

域では概ね0.0016 µg/L未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域で0.0016 µg/L未満程度、海水域では概ね0.0016 µg/L未満であった。

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0.001未満であった。

また、化管法に基づく平成28年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があったため、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で0.052 µg/Lとなり、この値とPNECとの比は0.03であった。

したがって、本物質について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(2012) : 化学物質ファクトシート -2012年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),
CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry:1763.
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic
Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 232.
- 5) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th
Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons,
Inc. (CD-ROM).
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 122.
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press:1012.
- 9) 分解度試験報告書 3,3'-ジメチルベンジジン. 化審法データベース(J-CHECK).
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 11) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) :
Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington
DC, Lewis Publishers: xiv.
- 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: 458-459.
- 13) 通産省公報 (1984.12.28).
- 14) 濃縮度試験報告書 3,3'-ジメチルベンジジン. 化審法データベース(J-CHECK).
- 15) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 16) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html,
2018.05.15 現在).
- 17) 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).

(2) 曝露評価

- 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 (2018)：平成 28 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 (2018)：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.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h28kohyo/shukeikekka_csv.html, 2018.03.02 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 (2018)：平成 28 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細.
(<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH28/syosai.html>, 2018.03.02 現在).
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.11.
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2017)：平成 28 年度化学物質環境実態調査.
- 6) 環境省環境保健部環境安全課 (2013)：平成 24 年度化学物質環境実態調査.
- 7) 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.
- 8) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Bowman MC, Oller WL, Nony CR, Rowland KL, Billedeau SM. (1982): Metabolism and distribution of two ¹⁴C-benzidine-congener-based dyes in rats as determined by GC, HPLC, and radioassays. J Anal Toxicol. 6: 164-174.
- 2) Tanaka K, Mii T, Marui S, Matsubara I, Igaki H. (1982): Some aspects of metabolism and mutagenicity of *o*-tolidine and an *o*-tolidine-based azo dye. Ind Health. 20: 227-235.
- 3) Sciarini LJ, Meigs JW. (1961): Biotransformation of the benzidines. III. Studies on diorthotolidine, dianisidine, and dichlorobenzidine: 3, 3' disubstituted congeners of benzidine (4, 4'-diaminobiphenyl). Arch Environ Health. 2: 584-588.
- 4) Meigs JW, Brown RM, Sciarini LJ. (1951): A study of exposure to benzidine and substituted benzidines in a chemical plant: a preliminary report. AMA Arch Ind Hyg Occup Med. 4: 533-540.
- 5) Meigs JW, Sciarini LJ, Van Sandt WA. (1954): Skin penetration by diamines of the benzidine group. AMA Arch Ind Hyg Occup Med. 9: 122-132.
- 6) Dieteren HM. (1966): The biotransformation of *o*-tolidine. A qualitative investigation. Arch Environ Health. 12: 30-32.
- 7) Martin CN, Kennelly JC. (1981): Rat liver microsomal azoreductase activity on four azo dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine or 3,3'-dimethoxybenzidine. Carcinogenesis. 2: 307-312.

- 8) Cerniglia CE, Freeman JP, Franklin W, Pack LD. (1982): Metabolism of azo dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethyl-benzidine and 3,3'-dimethoxybenzidine to potentially carcinogenic aromatic amines by intestinal bacteria. *Carcinogenesis*. 3: 1255-1260.
- 9) Bos RP, Groenen MA, Theuws JL, Leijdekkers CM, Henderson PT. (1984): Metabolism of benzidine-based dyes and the appearance of mutagenic metabolites in urine of rats after oral or intraperitoneal administration. *Toxicology*. 31: 271-282.
- 10) Brown JP, Dietrich PS. (1983): Mutagenicity of selected sulfonated azo dyes in the Salmonella/microsome assay: use of aerobic and anaerobic activation procedures. *Mutat Res*. 116: 305-315.
- 11) Bos RP, van der Krieken W, Smeijsters L, Koopman JP, de Jonge HR, Theuws JL, Henderson PT. (1986): Internal exposure of rats to benzidine derived from orally administered benzidine-based dyes after intestinal azo reduction. *Toxicology*. 40: 207-213.
- 12) Lynn RK, Donielson DW, Ilias AM, Kennish JM, Wong K, Matthews HB. (1980): Metabolism of bisazobiphenyl dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine or 3,3'-dimethoxybenzidine to carcinogenic aromatic amines in the dog and rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 56: 248-258.
- 13) Boeniger M. (1980): Technical report: The carcinogenicity and metabolism of azo dyes, especially those derived from benzidine. NTIS/PB81-171027.
- 14) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 15) National Institute for Occupational Safety and Health (2007): NIOSH pocket guide to chemical hazards. o-Tolidine.
- 16) NTP (1991): Toxicology and carcinogenesis studies of 3,3'-dimethylbenzidine dihydrochloride (CAS No. 612-82-8) in F344/N rats (drinking water studies). TR-390.
- 17) Schieferstein GJ, Shinohara Y, Allen RR, Sheldon W, Greenman DL, Allaben WT. (1989): Carcinogenicity study of 3,3'-dimethylbenzidine dihydrochloride in BALB/c mice. *Food Chem Toxicol*. 27: 801-806.
- 18) Wilson JG. (1955): Teratogenic activity of several azo dyes chemically related to trypan blue. *Anat Rec*. 123: 313-333.
- 19) 江馬真, 川崎浩之進, 小川義之, 伊丹孝文, 加納晴三郎 (1984): 薬物の胎仔毒性に関する薬理学的研究. (VI)ラットにおける Trypan blue および関連化合物の催奇形作用について. *日薬理誌*. 83: 459-465.
- 20) Shimizu H, Takemura N. (1976): Mutagenicity and carcinogenicity of some aromatic amino and nitro compounds. *Jpn J Ind Health*. 18: 138-139.
- 21) Nishioka H, Ogasawara H. (1978): Mutagenicity testing for diphenyl derivatives in bacterial systems. *Mutat Res*. 54: 22.
- 22) Hartman CP, Fulk GE, Andrews AW. (1978): Azo reduction of trypan blue to a known carcinogen by a cell-free extract of a human intestinal anaerobe. *Mutat Res*. 58: 125-132.
- 23) Waalkens DH, Joosten HF, Yih TD, Hoekstra A. (1981): Mutagenicity studies with o-tolidine and 4,4'-tetramethyldiaminodiphenylmethane. *Mutat Res*. 89: 197-202.
- 24) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. (1983): *Salmonella* mutagenicity test

- results for 250 chemicals. *Environ Mutagen.* 5(Suppl 1): 1-142.
- 25) Reid TM, Wang CY, King CM, Morton KC. (1984): Mutagenicity of some benzidine congeners and their *N*-acetylated and *N,N'*-diacetylated derivatives in different strains of *Salmonella typhimurium*. *Environ Mutagen.* 6:145-151.
- 26) Oda Y, Yamazaki H, Watanabe M, Nohmi T, Shimada T. (1995): Development of high sensitive *umu* test system: rapid detection of genotoxicity of promutagenic aromatic amines by *Salmonella typhimurium* strain NM2009 possessing high *O*-acetyltransferase activity. *Mutat Res.* 334: 145-156.
- 27) Mitchell AD, Rudd CJ, Caspary WJ. (1988): Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environ Mol Mutagen.* 12(Suppl 13): 37-101.
- 28) Myhr BC, Caspary WJ. (1988): Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environ Mol Mutagen.* 12(Suppl 13): 103-194.
- 29) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E. (1987): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 10(Suppl 10): 1-175.
- 30) Martin CN, McDermid AC, Garner RC. (1978): Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis in HeLa cells. *Cancer Res.* 38: 2621-2627.
- 31) Styles JA. (1978): Mammalian cell transformation *in vitro*. Six tests for carcinogenicity. *Br J Cancer.* 37: 931-936.
- 32) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 11(Suppl. 12): 1-158.
- 33) Čihák R. (1979): Evaluation of benzidine by the micronucleus test. *Mutat Res.* 67:383-384.
- 34) Valencia R, Mason JM, Woodruff RC, Zimmering S. (1985): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen.* 7:325-348.
- 35) Griswold DP Jr, Casey AE, Weisburger EK, Weisburger JH. (1968): The carcinogenicity of multiple intragastric doses of aromatic and heterocyclic nitro or amino derivatives in young female Sprague-Dawley rats. *Cancer Res.* 28: 924-933.
- 36) Saffiotti U, Cefis F, Montesano R, Sellakumar AR. (1967): Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines. In: *Bladder Cancer: a symposium. 5th Inter-American Conference in Toxicology and Occupational Medicine.* pp. 129-135.
- 37) California EPA (2002): No significant risk level (NSRLS) for the proposition 65 carcinogens 3,3'-dimethylbenzidine and 3,3'-dimethylbenzidine dihydrochloride.
- 38) US EPA (2008): Provisional peer reviewed toxicity values for 3,3'-dimethylbenzidine (CASRN 119-93-7). Superfund Health Risk Technical Support Center. EPA/690/R-08/013F.

- 39) Rye WA, Woolrich PF, Zanes RP. (1970): Facts and myths concerning aromatic diamine curing agents. *J Occup Med.* 12: 211-215.
- 40) Macalpine JB. (1947): Papilloma of the renal pelvis in dye workers; two cases, one of which shows bilateral growths. *Br J Surg.* 35: 137-140.
- 41) Tsuchiya K, Okubo T, Ishizu S. (1975): An epidemiological study of occupational bladder tumours in the dye industry of Japan. *Br J Ind Med.* 32: 203-209.
- 42) NIOSH (1978): Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to *o*-tolidine. (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/1970/78-179.html> , 2015.3.9 現在) .

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

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 (2001) : 平成 12 年度 生態影響試験

3) 国立環境研究所 (2015) : 平成 26 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

4) その他

2015005 : 通商産業省 (1984) : 3,3'-ジメチルベンジジン (試料 No. K-577) の濃縮度試験報告書.