

[7] 3,3'-ジメトキシベンジジン

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'-ジメトキシベンジジン

(別の呼称：o-ジアニシジン、3,3'-ジメトキシ-4,4'-ジアミノビフェニル)

CAS 番号：119-90-4

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

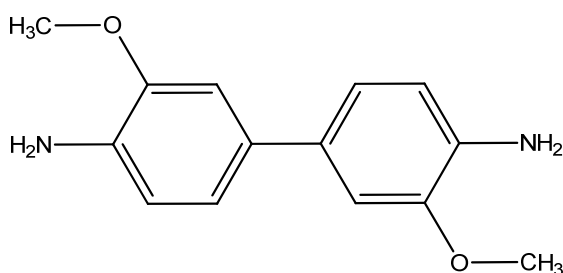
RTECS 番号：DD0875000

分子式：C₁₄H₁₆N₂O₂

分子量：244.29

換算係数：1ppm=9.99 mg/m³(気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、無色の結晶である¹⁾。

融点	137℃ ^{2),5)} 、137~138℃ ^{3),4)}
沸点	356℃ (760 mmHg) ⁴⁾
密度	
蒸気圧	7.1×10 ⁻⁶ mmHg (=9.5×10 ⁻⁴ Pa) (25℃) (MPBVPWINにより計算) ⁶⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	1.81 ⁴⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	60 mg/1,000 g (25℃) ²⁾ 、60 mg/L (25℃) ^{4),7)}

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解
生分解性は低い (MITI 法) ⁸⁾
嫌氣的分解
分解率：100% (試験期間：6週間、被験物質濃度：100 mg/L) ⁹⁾
化学分解性
OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $130 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹⁰) により計算)

半減期：0.49～4.9 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ 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

生物濃縮係数 (BCF)：7.3 (BCFBAF¹³) により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：510 (KOCWIN¹⁴) により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の生産量の推移を表 1.1 に示す¹⁵⁾。市販品の一部は硫酸塩とされている¹⁶⁾。

表 1.1 生産量の推移

平成 (年)	17	18	19	20	21
生産量 (t) ^{a)}	約 200	約 200	約 200	約 200	約 200
平成 (年)	22	23	24	25	26
生産量 (t) ^{a)}	約 200	約 200	約 200	約 200	約 200

注：a) 推定値

② 用途

本物質の主な用途は、医薬・染料 (ファーストブルーB ベース) の中間体とされている¹⁶⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

アニシジン類 (メトキシアニリン類) は、水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されていたが、平成 26 年 3 月改訂の要調査項目リストから除外された。

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

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

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level 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	2.2	95.8	2.0	3.6
土 壤	97.7	0.5	98.0	96.3
底 質	0.1	3.7	0.1	0.1

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 2.2 に示す。

表 2.2 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								
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								

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
公共用水域・淡水 μg/L	<0.0021	<0.0021	<0.0021	<0.0021	0.0021	0/5	全国	2008	2)
公共用水域・海水 μg/L	<0.0021	<0.0021	<0.0021	<0.0021	0.0021	0/1	静岡県	2008	2)
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）

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 2.3）。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、飲水量及び食事量をそれぞれ 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 2.3 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	データは得られなかった	データは得られなかった
	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	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	概ね 0.0021 μg/L 未満(2008)	概ね 0.000084 μg/kg/day 未満
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最 大 値	大 気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	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	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	概ね 0.0021 μg/L 未満(2008)	概ね 0.000084 μg/kg/day 未満
	食 物 土 壤	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

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 2.3 に示すとおり一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

表 2.4 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		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	≤0.000084	≤0.000084
食 物			
土 壤			

注：1) **太字**の数字は、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 2.4 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概ね 0.000084 µg/kg/day 未満となった。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、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 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では概ね 0.0021 µg/L 未満となった。海水域の PEC は、評価に耐えるデータが得られず設定できなかった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	概ね 0.0021 µg/L 未満 (2008)	概ね 0.0021 µg/L 未満 (2008)
海 水	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった

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。

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 35% が尿中、52% 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'-ジメトキシベンジジン（ジアセチル体）として投与量の 1.5% が排泄され、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 1.2% が未変化体、0.4% が *N*-アセチル-3,3'-ジメトキシベンジジン（モノアセチル体）、0.9% がジアセチル体、1.6% 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、次いで膀胱、腎臓の順で高かった¹⁾。

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 1.08 mg/kg を単回強制経口投与した結果、72 時間で投与した放射活性の 35% が尿中、52% 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。投与量を 50 倍に増やしても糞尿中への排泄割合に変化はなく、呼気中への放射活性の排泄もなかった。尿中放射活性の 90% 以上が代謝物であり、未変化体は 3~9%、モノアセチル体は 5% 以下であった。また、静脈内投与では、72 時間で投与した放射活性の 71% が胆汁中に排泄されたが、その約 95% が 12 時間までの排泄であり、胆汁中放射活性の 6.5% が未変化体、2.8% がモノアセチル体であった²⁾。

主な代謝経路は *N*-アセチル化、水酸化、*O*-脱メチル化、グルクロン酸抱合のいずれかであり、アセチル体、ジアセチル体のほかに、ヒドロキシアセチル体、*O*-デメチル体、アセチル-*O*-デメチル体、ジアセチル-*O*-デメチル体、ジアセチル-*O*-ジデメチル体が尿中代謝物として検出されたが、酵素による加水分解によっても 60% 超の尿中放射活性が抽出できなかった²⁾。

ラットの背部 (5~6 cm²) に本物質 1 mg/kg を 24 時間塗布した結果、1 時間後には塗布した放射活性の 0.46% が血中に、0.39% が肝臓に、0.03% が尿中にみられ、1、8、24 時間で約 3、4、28% が吸収された。24 時間後には 12% が尿中に、9% が糞中に排泄され、腸を除くと肝臓の放射活性が最も高かった³⁾。

イヌに本物質 70 mg/kg を腹腔内投与した結果、3 日間の尿中には投与量の 0.4% が未変化体、5% が代謝物（おそらく本物質の 5-エーテル硫酸）として含まれていた⁴⁾。

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た^{5,6)}。

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⁾ 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¹³⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	1,920 mg/kg
イヌ	経口	LDLo	600 mg/kg

本物質を吸入すると咳を生じ、眼に入ると発赤を生じる¹⁴⁾。

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、0.02、0.035、0.07、0.15、0.45%の濃度で飲水に添加して 14 日間投与した結果、0.15%群の雌雄で体重増加の軽度抑制がみられ、0.45%群では雌雄の最終体重は実験開始時よりも低かった。0.02%以上の群の雄及び 0.15%以上の群の雌で肝臓相対重量、0.035%以上の群の雄及び 0.15%以上の群の雌で腎臓相対重量の有意な増加、雌の 0.45%群で胸腺相対重量の有意な減少を認め、0.45%群の雌雄で脾臓リンパ球の減少、雄で胸腺リンパ球の減少、雌雄で骨髄細胞の減少がみられた¹⁵⁾。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、14、22、44、78、98 mg/kg/day、雌で 0、15、24、47、109、164 mg/kg/day となった。この結果から、LOAEL を 0.02% (14 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、0.017、0.033、0.063、0.125、0.25%濃度で飲水に添加して 13 週間投与した結果、0.125%以上の群の雄及び 0.25%群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、0.017%以上の群の雄及び 0.125%以上の群の雌で肝臓相対重量、0.063%以上の群の雄及び 0.033%以上の群の雌で腎臓相対重量の有意な増加がみられた。0.25%群の雄で白血球及びリンパ球の有意な増加、0.063%以上の群の雄及び 0.25%群の雌で分葉核好中球の有意な増加がみられ、0.017%以上の群の雄でサイロキシシン (T₄)、0.033%以上の群の雌で T₄、トリヨードサイロニン (T₃) は有意に低かったが、雌雄の甲状腺刺激ホルモン (TSH) 濃度に有意差はなかった。0.25%群の雌で慢性腎症の発生率増加、雄でその増悪、0.125%以上の群の雌雄の全数で甲状腺濾胞細胞の黄褐色色素沈着 (リポフスチン陽性) がみられた。なお、飲水量から求めた各群の本物質投与量は雄で 0、13、22、39、70、120 mg/kg/day、雌で 0、24、49、60、103、187 mg/kg/day であった^{15, 16)}。この結果から、LOAEL を 0.017% (13 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、0.033%の濃度で飲水に添加して 9 ヶ月間投与して実施した発がん性試験の予備試験では、0.033%群の雌雄で肝臓及び腎臓の相対重量の有意な増加、血清の T₃ 及び T₄ 濃度の有意な減少を認め、雄では赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値が減少したことから軽度の貧血が示唆された¹⁵⁾。

エ) Fischer 344 ラット雌雄を各 60、45、75、60 匹の 4 群に分け、本物質の二塩酸塩を 0、0.008、0.017、0.033%の濃度で飲水に添加して 21 ヶ月間投与した結果、0.008%以上の群の雌雄で体重増加の抑制を認め、生存率は有意に低下し、0.017%群の雄は 93 週、0.033%群の雌は 89 週までに全数死亡した。肝臓では 0.008%以上の群の雌雄で造血亢進、0.008%以上の群の雄及び 0.017%以上の群の雌で好酸性変異肝細胞巣、壊死、0.008%以上の群の雄で嚢胞様変性、小葉中心性変性、0.017%以上の群の雄で再生、0.033%群の雄で空胞化、雌で明細胞性変異肝細胞巣の発生率に有意な増加を認めた。また、0.008%以上の群の雌雄の脾臓で

造血亢進、ジンバル腺の過形成、雄で心房（心臓）の血栓、包皮腺の拡張と過形成の発生率に有意な増加を認め、0.017%以上の群の雄及び0.033%群の雌の肺で組織球細胞浸潤の発生率に増加がみられた。なお、飲水量から求めた各群の本物質換算用量は雄で0、4.6、9.2、16 mg/kg/day、雌で0、5.4、11、18 mg/kg/dayであった¹⁵⁾。この結果から、LOAELを0.008% (4.6 mg/kg/day) とする。

オ) BALB/c マウス雌雄各 840 匹を 7 群に分け、本物質の二塩酸塩を 0、0.002、0.004、0.008、0.016、0.0315、0.063%の濃度で飲水に添加して 112 週間投与しながら、13、26、39、52、78、112 週に 5~24 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、0.063%群の雌雄で 11~13%の体重増加の抑制が 48~52 週にみられた以外には、投与に関連した死亡や器官組織への影響はなかった。なお、0.063%群では飲水に対する嗜好性の低下によると思われる飲水量の低下がみられていたことから、体重増加の抑制は飲水量の低下によるものであり、本物質によって誘発された毒性によるものではない可能性も考えられた¹⁷⁾。この結果から、NOAELは0.0315%となるが、体重や飲水量等の報告がなかったことから、用量の算出はできなかった。

③ 生殖・発生毒性

ア) 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、0.017、0.033、0.063、0.125、0.25%の濃度で飲水に添加して 13 週間投与した結果、0.125%以上の群で精巣相対重量の有意な増加を認めたが、雌雄生殖器の組織に影響はなかった¹⁵⁾。

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が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	—
	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、本物質は代謝活性化系 (S9) 添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発し^{2,7, 18~25)}、S9 無添加でも誘発したが^{19~22)}、誘発しなかった報告^{2, 25)}もあった。S9 無添加の大腸菌で DNA 傷害を誘発しなかったが²⁶⁾、S9 添加で誘発した¹⁹⁾。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を誘発したが、染色体異常は誘発しなかった²⁷⁾。S9 添加のヒト子宮頸癌細胞 (HeLa) で不定期 DNA 合成²⁸⁾、S9 無添加の肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成²⁰⁾、ラットの肝細胞 (初代培養) で小核²⁹⁾、ラット及びヒトの肝細胞 (初代培養)、ヒトの膀胱粘膜細胞 (初代培養) で DNA 傷害²⁹⁾を誘発した。S9 添加のヒト肺細胞 (WI-38) 及びシリアンハムスター腎細胞 (BHK-21) で形質転換を誘発したが、S9 無添加では誘発しなかった³⁰⁾。

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^{22, 31, 32)}、S9 添加の有無にかかわらずマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発した^{33, 34)}。

in vivo 試験系では、経口投与^{35, 36)}又は腹部注入³⁵⁾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なかったが、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で染色体異常²⁵⁾を誘発した。経口投与したラットの肝細胞で DNA 傷害を誘発しなかったが、膀胱粘膜細胞で DNA 傷害を誘発した²⁹⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

ラット雌雄 (系統不明) 42 匹を 1 群とし、0、30 mg/匹を 3 週間 (3 回/週) 強制経口投与したところ、生存率が低下したことから 15 mg/匹に減量してさらに 13 ヶ月間投与した後に 4 ヶ月間飼育した。その結果、30 mg/匹群で生存していた 18 匹中 2 匹でジンバル腺腫瘍、1 匹で乳腺線維腺腫、1 匹で卵巣腫瘍の発生を認めたが、対照群にはこれらの腫瘍の発生はなかった³⁷⁾。

Fischer 344 ラット雌雄各 3 匹に 0.1、0.3、1、3、30 mg/匹、雄 14 匹、雌 15 匹に 10 mg/匹を 52 週間 (週 5 回) 強制経口投与し、さらに 6 ヶ月間飼育した。その結果、広範な部位 (精巣、乳腺、ジンバル腺、消化管、皮膚、膀胱、子宮、下垂体、脂肪組織) に腫瘍の発生がみられ、0.1~30 mg/匹群でジンバル腺、皮膚、乳腺、消化管に腫瘍の発生を認めたラットの割合は対照群 (雄 237 匹、雌 238 匹) に比べて明らかに多かった³⁸⁾。

Fischer 344 ラット雌雄を各 60、45、75、60 匹の 4 群に分け、本物質の二塩酸塩を 0、0.008、0.017、0.033%で飲水に添加して 21 ヶ月間投与した結果、雌雄の広範な部位に腫瘍の発生を認めた。雄では、0.008%以上の群の小腸で腺癌、ジンバル腺で腺腫、癌、腺腫+癌、口腔 (口蓋又は舌) で扁平上皮乳頭腫、扁平上皮乳頭腫+癌、皮膚の基底細胞で腺腫、腺腫+癌、腺腫+癌+皮脂腺腫+皮脂腺癌、皮膚の扁平上皮細胞で乳頭腫、癌、乳頭腫+癌、0.017%以上の群の肝臓で腫瘍性結節、腫瘍性結節+肝細胞癌、大腸で腺腫様ポリープ+腺癌、包皮腺で癌、腺腫+癌の発生率は有意に高かった。雌では、0.008%以上の群のジンバル腺で腺腫、癌、腺腫+癌、陰核腺で癌、腺腫+癌、0.017%以上の群の乳腺で腺癌、0.033%

群の大腸で腺腫様ポリープ+腺癌の発生率は有意に高かった。また、有意差はなかったものの、雄の中皮腫、脳の星状細胞腫、雌の皮膚や口腔、大腸、肝臓、子宮/頸部の腫瘍も投与に関連したものと考えられた。なお、各群の本物質換算用量は雄で0、4.6、9.2、16 mg/kg/day、雌で0、5.4、11、18 mg/kg/dayであった¹⁵⁾。NTP (1990)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¹⁵⁾。

BALB/c マウス雌雄各 840 匹を 7 群に分け、本物質の二塩酸塩を 0、0.002、0.004、0.008、0.016、0.0315、0.063%の濃度で飲水に添加して 112 週間投与しながら、13、26、39、52、78、112 週に 5~24 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、投与に関連した腫瘍の発生増加はみられなかった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、144 週に死亡した 0.1%群の雄 1 匹で膀胱に小さな移行上皮癌の発生を認めた以外には膀胱に腫瘍の発生はなく、組織への影響もなかった。また、肝臓等にも腫瘍の発生増加はなかった。しかし、膀胱腫瘍はハムスターでは稀な腫瘍であることから、投与に関連した腫瘍の発生と考えられた³⁹⁾。

カリフォルニア州 EPA (2002) は飲水投与した雄の Fischer 344 ラット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 $4.8 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出し⁴⁰⁾、US EPA (2008) は雄の悪性腫瘍の発生状況をもとにスロープファクターを $1.6 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出した⁴¹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

日本の染料工場で 1935 年から 1988 年の間に雇用され、ベンジジン、 α -ナフチルアミン、 β -ナフチルアミン、本物質のいずれかに曝露された労働者 442 人（うち女性 5 人）のコホート調査では、本物質の曝露は 3 人、ベンジジンと本物質の曝露は 13 人、 β -ナフチルアミンと本物質の曝露は 1 人、 α -ナフチルアミンと本物質の曝露は 2 人とわずかであった。本物質に関連した曝露群では、 β -ナフチルアミンと本物質に曝露された群の 1 人がリュウマチ熱で死亡し、ベンジジンと本物質に曝露された群の 1 人が膀胱癌を発症してただけであった⁴²⁾。

アメリカの化学工場で 1965 年から 1989 年の間に雇用された労働者 698 人のコホートでは、1965 年中頃までにベンジジンの製造は終了しており、本物質関連ではジクロロベンジジン、本物質、3,3'-ジメチルベンジジンの各生産量が 9 : 4 : 1 の割合であった。1993 年末までに男性 23 人、女性 4 人ががんを発症しており、このうち膀胱がんを発症した男性 7 人の全員がこれらの物質に曝露されており、標準化罹患比 (SIR) は 8.3 (95%CI: 3.3~17.1) と有意に高かったが、7 人はいずれも現在又は過去の喫煙者であり、喫煙者集団に限ってみると SIR が大きく増加したことから、喫煙も関与していた可能性が示唆された。なお、精巣がんの SIR も有意に高かったが、非曝露群での発生であり、女性労働者では乳がんの SIR も高かったが、有意差はなかった⁴³⁾。

(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 4.6 mg/kg/day (肝臓及び脾臓の造血亢進、肝細胞の変性や壊死など) を LOAEL であるために 10 で除した 0.46 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 0.46 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 $4.8 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 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	—	—	0.46 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	概ね 0.000084 µg/kg/day 未満	概ね 0.000084 µg/kg/day 未満			110,000 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	—	$4.8 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$	—	—	—
	公共用水域・淡水	概ね 0.000084 µg/kg/day 未満		4.0×10^{-7} 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概ね 0.000084 µg/kg/day 未満であった。無毒性量等 0.46 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 110,000 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 4.0×10^{-7} 未満となる。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。

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		○	<u>577</u>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	1)
	○		13,800	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	1)
甲殻類	○		6,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	1)
魚類	○		25,800	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)
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

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

毒性値の算出方法

RATE：生長速度より求める方法 (速度法)

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¹⁾は、「新規化学物質等に係る試験の方法について(化審法テストガイドライン)」(2011)

に準拠して、緑藻類*Pseudokirchneriella subcapitata* 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)、0.0644、0.157、0.471、1.27、3.46、9.27、25.0 mg/L (公比 約2.7) であった。被験物質の実測濃度 (試験開始時及び終了時の幾何平均値) は、<0.0026 (対照区)、0.0606、0.175、0.577、1.58、4.12、11.2、29.6 mg/Lであった。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115~137%及び77~121%であり、毒性値の算出には実測濃度が用いられた。速度法による72時間半数影響濃度 (EC₅₀) は13,800 µg/L、速度法による72時間無影響濃度 (NOEC) は577 µg/Lであった。

2) 甲殻類

環境省¹⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について (化審法テストガイドライン) 」(2011) に準拠して、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 (対照区)、3.52、6.82、13.9、24.2、55.0 mg/L (公比 約2.0) であった。試験にはElendt M4培地 (硬度 約245 mg/L、CaCO₃換算) が用いられた。被験物質の実測濃度 (0、48時間後の算術平均値) は、<0.0026 (対照区)、3.65、7.53、15.0、24.8、55.4 mg/Lであり、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105~112% 及び96~109%であった。遊泳阻害に関する48時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 6,100 µg/Lであった。

3) 魚類

環境省¹⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について (化審法テストガイドライン) 」(2011) 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 (48時間後換水) で行われ、設定試験濃度は0 (対照区)、3.32、6.53、14.0、27.5、55.0 mg/L (公比 約2.0) であった。試験用水には、硬度60 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 (0、48、96時間後の算術平均値) は、<0.0026 (対照区)、3.84、7.61、15.4、29.8、54.0 mg/Lであった。試験開始時及び換水後の実測濃度は設定濃度の104~124%、換水前及び試験終了時には、設定濃度の86~114%であった。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき25,800 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)	13,800 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	6,100 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	25,800 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 6,100 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 61 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* 72 時間 NOEC (生長阻害) 577 µg/L

アセスメント係数：100 [1 生物群 (藻類) の信頼できる知見が得られたため]

得られた毒性値 (藻類の 577 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 5.7 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類の慢性毒性値から得られた 5.7 µg/L を採用する。

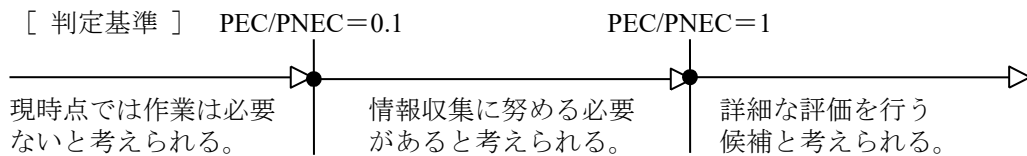
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	概ね 0.0021 µg/L 未満 (2008)	概ね 0.0021 µg/L 未満 (2008)	5.7 µg/L	<0.0004
公共用水域・海水	評価に耐えるデータは 得られなかった	評価に耐えるデータは 得られなかった		—

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概ね 0.0021 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、淡水域で概ね 0.0021 µg/L 未満であった。海水域では PEC を設定できるデータが得られなかった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.0004 未満である。海水域においては、1 地点で 0.0021 µg/L 未満の報告があり、この濃度と PNEC との比は 0.0004 未満である。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) 越後谷悦郎ら(監訳)(1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 283.
- 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:541.
- 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) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press:1012.
- 8) Kawasaki M (1980) : Experiences with the test scheme under the chemical control law of Japan: An approach to structure—activity correlations. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 4(4): 444-454.
- 9) Brown D, Hamburger B (1987) : The degradation of dyestuffs: Part III - Investigations of their ultimate degradability. *Chemosphere* 16(7):1539-1553.
- 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: 456-457.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 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.;化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品.;化学工業日報社(2013) : 16313 の化学商品;化学工業日報社(2014) : 16514 の化学商品;化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品;化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品.
- 16) 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™v.4.11.

2) 環境省環境保健部環境安全課 (2010): 平成 20 年度化学物質環境実態調査.

(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) Rodgers RM, Garvie-Gould C, Scott KF, Milam DF, Lynn RK. (1983): Metabolism, distribution, and excretion of the carcinogenic aromatic amine, 3,3'-dimethoxybenzidine in the rat. Formation of mutagenic urinary and biliary metabolites. *Drug Metab Dispos.* 11: 293-300.
- 3) Shah PV, Guthrie FE. (1983): Dermal absorption of benzidine derivatives in rats. *Bull Environ Contam Toxicol.* 31: 73-78.
- 4) Sciarini LJ, Meigs JW. (1961): Biotransformation of the benzidines. III. Studies on diorthotolidine, dianisidine, and dichloro-benzidine: 3,3' disubstituted congeners of benzidine (4, 4'-diaminobiphenyl). *Arch Environ Health.* 2: 584-588.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 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) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.

- 14) IPCS (2005): International Chemical Safety Cards. 1582. o-Dianisidine.
- 15) NTP (1990): Toxicology and carcinogenesis studies of 3,3'-dimethoxybenzidine dihydrochloride (CAS No. 20325-40-0) in F344/N rats (drinking water studies). TR-372.
- 16) Morgan DL, Jameson CW, Mennear JH, Ulland BM, Lemen JK. (1989): Thirteen-week toxicity studies of 3,3'-dimethoxybenzidine and C.I. Direct Blue 15 in the Fischer 344 rat. Toxicology. 59: 297-309.
- 17) Schieferstein GJ, Sheldon WG, Allen RR, Greenman DL, Allaben WT. (1990): Oncogenic evaluation of 3,3'-dimethoxybenzidine dihydrochloride in BALB/c mice. J Am Coll Toxicol. 9: 71-77.
- 18) Anderson D, Styles JA. (1978): The bacterial mutation test. Six tests for carcinogenicity. Br J Cancer. 37: 924-930.
- 19) Nishioka H, Ogasawara H. (1978): Mutagenicity testing for diphenyl derivatives in bacterial systems. Mutat Res. 54: 22
- 20) Probst GS, McMahan RE, Hill LE, Thompson CZ, Epp JK, Neal SB. (1981): Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: A comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. Environ Mutagen. 3: 11-32.
- 21) 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.
- 22) Messerly EA, Fekete JE, Wade DR, Sinsheimer JE. (1987): Structure-mutagenicity relationships of benzidine analogues. Environ Mol Mutagen. 10: 263-274.
- 23) 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.
- 24) Sariaslani FS, Stahl RG Jr. (1990): Activation of promutagenic chemicals by *Streptomyces griseus* containing cytochrome P-450soy. Biochem Biophys Res Commun. 166: 743-749.
- 25) You Z, Brezzell MD, Das SK, Espadas-Torre MC, Hooberman BH, Sinsheimer JE. (1993): *ortho*-Substituent effects on the *in vitro* and *in vivo* genotoxicity of benzidine derivatives. Mutat Res. 319: 19-30.
- 26) Fluck ER, Poirier LA, Ruelius HW. (1976): Evaluation of a DNA polymerase-deficient mutant of *E. coli* for the rapid detection of carcinogens. Chem Biol Interact. 15: 219-231.
- 27) Galloway SM, Bloom AD, Resnick M, Margolin BH, Nakamura F, Archer P, Zeiger E. (1985): Development of a standard protocol for *in vitro* cytogenetic testing with Chinese hamster ovary cells: comparison of results for 22 compounds in two laboratories. Environ Mutagen. 7:1-51.
- 28) 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.
- 29) Martelli A, Robbiano L, Carrozzino R, Puglia CP, Mattioli F, Angiola M, Brambilla G. (2000): DNA damage induced by 3,3'-dimethoxybenzidine in liver and urinary bladder cells of rats and humans. Toxicol Sci. 53: 71-76.
- 30) Styles JA. (1978): Mammalian cell transformation *in vitro*. Six tests for carcinogenicity. Br J

- Cancer. 37: 931-936.
- 31) Gregory AR, Elliott J, Kluge P. (1981): Ames testing of Direct Black 38 parallels carcinogenicity testing. *J Appl Toxicol.* 1: 308-313.
 - 32) Prival MJ, Bell SJ, Mitchell VD, Peiperl MD, Vaughan VL. (1984): Mutagenicity of benzidine and benzidine-congener dyes and selected monoazo dyes in a modified Salmonella assay. *Mutat Res.* 136: 33-47.
 - 33) 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.
 - 34) 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.
 - 35) Yoon JS, Mason JM, Valencia R, Woodruff RC, Zimmering S. (1985): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen.* 7: 349-367.
 - 36) Zimmering S, Mason JM, Valencia R. (1989): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. VII. Results of 22 coded compounds tested in larval feeding experiments. *Environ Mol Mutagen.* 14: 245-251.
 - 37) Pliss GB. (1965): On the carcinogenic properties of *o*-toluidine and dianisidine. *Gig Tr Prof Zabol.* 9: 18-22. (in Russian). Cited in: IARC (2010): IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 99. Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures.
 - 38) Hadidian Z, Fredrickson TN, Weisburger EK, Weisburger JH, Glass RM, Mantel N. (1968): Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines, and purine antimetabolites. *J Natl Cancer Inst.* 41: 985-1036.
 - 39) 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.
 - 40) California EPA (2002): No significant risk level (NSRLS) for the proposition 65 carcinogens 3,3'-dimethoxybenzidine and 3,3'-dimethoxybenzidine dihydrochloride.
 - 41) US EPA (2008): Provisional peer-reviewed toxicity values for 3,3'-dimethoxybenzidine (CASRN 119-90-4). Superfund Health Risk Technical Support Center. EPA/690/R-13/008F.
 - 42) Naito S, Tanaka K, Koga H, Kotoh S, Hirohata T, Kumazawa J. (1995): Cancer occurrence among dyestuff workers exposed to aromatic amines. A long term follow-up study. *Cancer.* 76: 1445-1452.
 - 43) Ouellet-Hellstrom R, Rench JD. (1996): Bladder cancer incidence in arylamine workers. *J Occup Environ Med.* 38: 1239-1247.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境省 (2017) : 平成 28 年度 生態影響試験