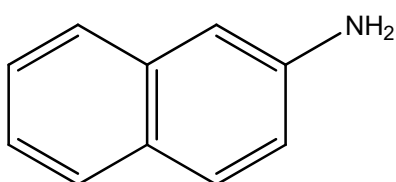


[6] 2-ナフチルアミン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：2-ナフチルアミン
(別の呼称：β-ナフチルアミン)
CAS 番号：91-59-8
化審法官報公示整理番号：
化管法政令番号：
RTECS 番号：QM2100000
分子式：C₁₀H₉N
分子量：143.19
換算係数：1ppm= 5.86 mg/m³(気体、25°C)
構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、白色ないし赤色の光沢のある葉状晶である¹⁾。

融点	110°C ²⁾ 、111~113°C ^{3),4)}
沸点	306.2°C (760 mmHg) ²⁾ 、306°C ³⁾ 、 306°C (760 mmHg) ⁴⁾
密度	1.6414 g/cm ³ (98°C) ²⁾
蒸気圧	2.56 × 10 ⁻⁴ mmHg (=0.0341 Pa) (25°C) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	2.28 ^{4),5)}
解離定数 (pKa)	4.16 (25°C) ^{2),4)}
水溶性 (水溶解度)	189 mg/1,000g(20°C) ²⁾ 、189 mg/L ⁶⁾

(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>
本物質の生分解性の情報は得られなかったため、1-ナフチルアミンの分解率を以下に示す。
分解率：BOD 0%、LC 3%
(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) ⁷⁾
化学分解性
<u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>
反応速度定数：200 × 10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ⁸⁾ により計算)

半減期：0.32～3.2 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³⁹⁾と仮定し計算）

加水分解性

加水分解性の基を持たない¹⁰⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：15 (BCFBAF¹¹⁾により計算)

生物濃縮係数 (BCF)：1-ナフチルアミンの生物濃縮係数(BCF)を以下に示す。

13～26 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：0.2 mg/L)¹²⁾

(12)～(15) (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：0.02 mg/L)¹²⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：2,500 (KOCWIN¹³⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質及びその塩は、労働安全衛生法において 1 重量%を超えて含有する物は原則として製造、輸入、使用等が禁止されている。

本物質はたばこ煙中に含まれており、たばこに含まれる化学物質の燃焼により生成する¹⁴⁾。

② 用途

本物質はアゾ染料中間体として使用されていた¹⁵⁾。

なお、本物質を容易に生成するアゾ染料を含む家庭用品（おしめ、おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣等の繊維製品、下着、手袋、中衣、外衣等の革製品）は、家庭用品に含まれる物質の人健康影響の観点から、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律により 2016 年 4 月より販売・授与が禁止されている¹⁶⁾。規制対象家庭用品の規制対象部位は、通常の使用形態で直接肌に接触する部分のみ（例：コートの場合、襟元と袖口のみ）である。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質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、我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及び下水道への移動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	1.3	0.0	0.0	0.1
水 域	2.8	87.5	0.2	17
土 壤	95.5	0.0	99.7	80.5
底 質	0.4	12.5	0.0	2.4

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 ^{b)}	検出率	調査地域	測定 年度	文 献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	<u><0.00085</u>	<0.00085	<0.00085	<u><0.00085</u>	0.00085	0/14	全国	2018	2)
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<u><0.1</u>	<0.1	<0.1	<u><0.1</u>	0.1	0/18	大阪府	2018	3)
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<u><0.1</u>	<0.1	<0.1	<u><0.1</u>	0.1	0/7	全国	2006	4)
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									

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 ^{b)}	検出率	調査地域	測定 年度	文 献
公共用水域・淡水 μg/L	<u><0.1</u>	<0.1	<0.1	<u><0.1</u>	0.1	0/54	全国	2006	4)
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/6	全国	1983	5)
公共用水域・海水 μg/L	<u><0.1</u>	<0.1	<0.1	<u><0.1</u>	0.1	0/17	全国	2006	4)
	<0.1	<0.1	<0.02	<0.1	0.02~0.1	0/10	全国	1983	5)
底質(公共用水域・淡水) μg/g	<0.0007	<0.0007	<0.0003	<0.0007	0.0003~ 0.0007	0/12	全国	1985	6)
	<0.03	<0.03	<0.01	<0.03	0.01~ 0.03	0/6	全国	1983	5)
底質(公共用水域・海水) μg/g	<0.0007	<0.0007	<0.0003	0.0046	0.0003~ 0.0007	3/26	全国	1985	6)
	<0.04	<0.04	<0.0015	0.0055	0.0015~ 0.04	1/10	全国	1983	5)
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。下線を付した数字は、参考値として曝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。

(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	0.00085 μg/m³ 未満程度 (2018)	0.00026 μg/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	限られた地域で 0.1 μg/L 未満程度(2018)	限られた地域で 0.004 μg/kg/day 未満程度
	地下水	過去のデータではあるが 0.1 μg/L 未満程度(2006)	過去のデータではあるが 0.004 μg/kg/day 未満程度
最 大 値	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが 0.1 μg/L 未満程度(2006)	過去のデータではあるが 0.004 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 壤	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	0.00085 μg/m³ 未満程度 (2018)	0.00026 μg/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		

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
最 大 値	飲料水	限られた地域で0.1µg/L未満程度(2018)	限られた地域で0.004 µg/kg/day未満程度
	地下水	過去のデータではあるが0.1 µg/L未満程度(2006)	過去のデータではあるが0.004 µg/kg/day未満程度
	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが0.1 µg/L未満程度(2006)	過去のデータではあるが0.004 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 壤	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**の数値は、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0.00085 µg/m³未満程度となった。

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	< 0.00026	< 0.00026
	室内空気		
水 質	飲料水	参考値 ^{a)}	(< 0.004)
		参考値 ^{b)}	(< 0.004)
	地下水	参考値 ^{b)}	(< 0.004)
		参考値 ^{b)}	(< 0.004)
公共用水域・淡水	参考値 ^{b)}	(< 0.004)	
	参考値 ^{b)}	(< 0.004)	
食 物			
土 壤			

注：1) 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。

2) 括弧内の値は、調査時期や調査地域の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした調査結果に基づく曝露量

b) 過去（10年以上前）の調査結果に基づく曝露量

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、公共用水域・淡水、食物及び土壌の実測データが得られていないため、平均曝露量、予測最大曝露量ともに設定できなかった。なお、限られた地域を調査対象とした飲料水の実測データから算出した経口曝露量の参考値は0.004 µg/kg/day未満程度となった。

また、過去のデータではあるが地下水、公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量はともに0.004 µg/kg/day未満程度となった。

(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）を設定できるデータは得られな

った。なお、過去のデータではあるが、公共用水域の淡水域、同海水域ともに 0.1 µg/L 未満程度であった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.1 µg/L 未満程度 (2006)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.1 µg/L 未満程度 (2006)]
海 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.1 µg/L 未満程度 (2006)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.1 µg/L 未満程度 (2006)]

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 1.25 mg を腹腔内投与した結果、3 日間で投与した放射活性の 60～65% が尿中に、25～30% が糞中に排泄されたが、その大部分は 1 日後までの排泄であり、10～14 日後の排泄は 0.1%/日未満であった。また、胆管を結紮したラットでは尿中の放射活性が増加し、糞中の放射活性が減少したことから、本物質又は代謝物が腸肝循環することが示された。呼気中への $^{14}\text{CO}_2$ の排泄はなかった。腎臓、膀胱、大腿骨では 10 週後も検出可能なレベルの放射活性がみられたが、29 週後にはほぼバックグラウンドレベルとなった¹⁾。

ウサギに ^{14}C でラベルした本物質 1 mg を腹腔内投与した結果、1 日間で投与した放射活性の 82% が尿中に、8% が糞中に排泄され、尿中への排泄は投与後 2 時間で 50% を超えたことから、2 時間で 22% であった上記ラットの試験結果と比べて尿中排泄は速やかであった。また、ウサギでも腸肝循環がみられたが、その量はラットに比べて少なかった²⁾。

^{14}C でラベルした本物質 0.1 mg をマウスに、1.5 mg をモルモットに、6 mg をイヌに腹腔内投与した結果、2 日間でマウスは投与した放射活性の 71～81% を尿中に、9～17% を糞中に、モルモットは 64～87% を尿中に、5～11% を糞中に、イヌは 74～86% を尿中に、1～3% を糞中に排泄した。また、ラット及びイヌの背部に塗布した結果、1 時間後には検出可能なレベルの放射活性が血液中にみられた³⁾。

本物質を投与したラット、ウサギ、イヌ、サルで 20 種類を超える代謝物が特定されており、それらの比率は動物種によって異なるが、2-アミノ-1-ナフチル硫酸塩が主要な尿中代謝物であった^{4,5)}。

本物質はチトクローム P-450 (CYP1A2) を介した *N*-水酸化を受け⁶⁾、引き続いて水酸基の硫酸又はグルクロン酸との抱合、アミノ基の酢酸塩又は硫酸塩、グルクロン酸との抱合を受ける。また、本物質は膀胱のプロスタグランジン H 合成酵素のような過酸化酵素によって *N*-酸化や芳香環の酸化を受け、アレーン酸化物を生成する^{7,8)}。*N*-水酸化を受けた中間代謝物は 2-アミノ-1-ナフトールや硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体を生成したり、DNA 付加体を生成する⁹⁾。また、DNA 付加体はプロスタグランジン H 合成酵素によっても生成され、2-イミノ-1-ナフトキノン中間体からも生成される⁸⁾。

(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¹⁰⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀ 727 mg/kg

本物質は気道、皮膚を刺激し、血液に影響を与えてメトヘモグロビンを生成することがある。膀胱に影響を与え、炎症、血尿を生じることがある。吸入や経口摂取すると唇や爪、皮膚のチアノーゼ、錯乱、眩暈、痙攣、頭痛、吐き気、意識喪失を生じる。皮膚からも吸収されてこれらの症状を生じる可能性がある¹¹⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌 20 匹を 1 群とし、0、300 mg/kg/day を 57 週間 (1 日/週) 強制経口投与し、100 週まで飼育した結果、300 mg/kg/day 群の 18 匹中 8 匹で膀胱の移行上皮過形成を認めたが、そのうち 4 匹では膀胱腫瘍の発生もみられた¹²⁾。

イ) BALB/c マウス雌 20 匹を 1 群とし、0、0.2%の濃度で餌に添加して 40 週間投与し、その後 15 週間飼育した結果、0.2%群の膀胱でび漫性の移行上皮過形成を 16 匹中 6 匹で認めたが、対照群 (17 匹) での発生はなかった。また、肝臓では 0.2%群の 7 匹で胆管線維症、14 匹で過形成結節、10 匹で肝細胞腺腫の発生もみられた¹³⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) 生殖・発生毒性に関して、知見は得られなかった。

④ ヒトへの影響

ア) ジョージア州の本物質製造工場で 1940 年から 1972 年に雇用された男性労働者 1,314 人の調査では、1992 年末までに 504 人が死亡しており、アメリカの男性人口から求めた標準化死亡比 (SMR) は血液凝固障害や紫斑病などの血液疾患で 8.3 (95%CI: 1.0~30.0)、アルコール中毒で 2.7 (95%CI: 1.2~5.1)、虚血性心疾患で 1.3 (95%CI: 1.1~1.5)、脳血管疾患で 2.2 (95%CI: 1.6~2.9)、塵肺などの呼吸器疾患で 2.4 (95%CI: 1.4~3.8)、肝硬変で 2.3 (95%CI: 1.5~3.4)と有意に高かった。なお、工場ではベンジジンを含む他の芳香族アミンの使用もあった¹⁴⁾。

イ) 本物質を製造・使用するペンシルベニア州の工場で 1940 年から 1981 年に雇用された男性労働者 374 人の調査では、1998 年末までに 74 人が死亡しており、同州の男性人口から求めた SMR は肝硬変 (4 人、SMR 5.7, 95%CI: 1.5~14.5) が有意に高かったが、アメリカの男性人口から求めた SMR 3.2 (95%CI: 0.9~8.2)には有意差がなかった¹⁵⁾。

(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)	1 ヒトに対して発がん性を示す物質
EU	EU (2008)	1A ヒトに対して発がん性を示すことが知られている物質
USA	EPA	—
	ACGIH (1962)	A1 ヒトへの発がん性が確認された物質
	NTP (1980)	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 (1981)	第1群 ヒトに対して発がん性があると判断できる物質
ドイツ	DFG (1970)	1 ヒトに対してがんを引き起こす物質

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) 無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発せず、S9 添加で誘発したが^{16~30)}、誘発の程度は S9 調製に用いた動物種や組織によって大きく変化した^{16, 26, 27, 29)}。S9 添加の大腸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^{25, 31, 32)}。大腸菌では S9 添加の有無にかかわらず DNA 傷害を誘発した報告³³⁾、しなかった報告³⁴⁾、S9 添加でのみ誘発した報告³⁵⁾があったが、枯草菌では S9 添加の有無にかかわらず DNA 傷害を誘発した³⁶⁾。酵母では S9 添加で異数性³⁷⁾、遺伝子変換³⁸⁾を誘発したが、S9 無添加では誘発しなかった^{37, 38)}。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) で遺伝子突然変異を誘発した報告³⁹⁾、誘発しなかった報告⁴⁰⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で誘発しなかった報告²⁸⁾があり、S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発したが、S9 添加では誘発しなかった報告⁴¹⁾、S9 添加のヒト肺線維芽細胞 (HSC172) で遺伝子突然変異を誘発したが、無添加では誘発しなかった報告⁴²⁾もあった。S9 添加又は無添加のシリアンハムスター腎細胞 (BHK-21) で細胞形質転換を誘発した^{43, 44)}。S9 添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常を誘発し、無添加で誘発しなかったが⁴⁵⁾、S9 無添加のラット肝細胞 (RL₁) では染色体異常を誘発した⁴⁶⁾。S9 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を誘発したが、S9 無添加で誘発しなかった^{45, 47, 48)}。S9 添加、無添加のヒト子宮頸癌細胞 (HeLa)⁴⁹⁾、S9 添加のヒト線維芽細胞 (初代培養)⁵⁰⁾、ヒト線維芽細胞 (WI-38)⁵¹⁾で不定期 DNA 合成を誘発したが、S9 無添加のヒト線維芽細胞 (WI-38)⁵¹⁾で誘発しなかった。仔ウシ胸腺 DNA では S9 添加で DNA 付加体を生成し、S9 無添加で DNA 傷害を誘発した⁵²⁾。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したマウスの仔 (F₁) で体細胞突然変異⁵³⁾、ラットの肝臓で DNA 傷害を誘発したが⁵⁴⁾、マウスの骨髄細胞で姉妹染色分体交換⁵⁵⁾を誘発しなかった。腹腔内投与又は経口投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発した報告^{56, 57, 58)}、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発しなかった報告^{59, 60)}があった。大腸菌を接種したマウスを用いた宿主経路試験では、腹腔内投与したマウスの腎臓、精巣で DNA 傷害を誘発したが、血液や肝臓、肺では誘発しなかった⁶¹⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Wistar ラット雌 25 匹に 300 mg/kg/day を 1 年間（1 日/週）強制経口投与し、その後 1 年間飼育した結果、17 匹中 5 匹（5/17 匹）に膀胱腫瘍の発生を認め、最も早い発生は 57 週であった。対照群（50 匹）では膀胱腫瘍の発生はなかった⁶²⁾。

Wistar ラット雌 20 匹を 1 群とし、0、300 mg/kg/day を 57 週間（1 日/週）強制経口投与し、100 週まで飼育した結果、300 mg/kg/day 群の 8/18 匹の膀胱で移行上皮過形成を認め、そのうちの 4 匹で膀胱腫瘍（移行上皮癌に類似）の発生を認めたが、対照群での発生はなかった¹²⁾。

IF マウス雄 13 匹、雌 12 匹に 400 mg/kg/day を 72 週間（2 日/週）強制経口投与した結果、雌雄各 5 匹の肝臓で胆管腫の発生を認めたが、対照群（雄 6 匹、雌 5 匹）での発生はなかった。また、CBA マウス雄 9 匹、雌 14 匹に 240 mg/kg/day を 89 週間（2 日/週）強制経口投与した結果、雄の 6 匹、雌の 7 匹の肝臓で肝細胞癌の発生を認めたが、対照群（雌雄各 7 匹）での発生はなかった⁶³⁾。

BALB/c マウス雌 20 匹を 1 群とし、0、0.2%の濃度で餌に添加して 40 週間投与し、その後 15 週間飼育した結果、0.2%群の肝臓では 16 匹中 14 匹で過形成性結節、10 匹で腺腫、3 匹で肝細胞癌、7 匹で胆管線維症の発生を認めたが、対照群（17 匹）の肝臓でそれら病変の発生はなかった。また、膀胱腫瘍の発生はどちらの群にもなかった¹³⁾。

A/J マウス雌雄各 16 匹を 1 群とし、0、25 mg/kg/day を 8 週間（3 日/週）強制経口投与し、その後 15 週間飼育して肺腫瘍の発生を調べた結果、25 mg/kg/day 群の雄で発生率は有意に高かった⁶⁴⁾。

Syrian Golden ハムスター雄 29 匹、雌 30 匹を 1 群とし、0、10 mg/匹を 40 週間（2 回/週）強制経口投与し、その後自然死するまで飼育した結果、膀胱に腫瘍の発生はなく、その他の発がん作用もみられなかった。また、雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.1、1%の濃度で餌に添加して生涯にわたって投与した結果、0.1%群では雌 1 匹の膀胱上皮に増殖性病変がみられたが、乳頭腫様過形成と判定されるものであり、その他の発がん作用もみられなかった。しかし、1%群では雄の 10/23 匹、雌の 8/16 匹で膀胱腫瘍（ほぼすべてが典型的な移行上皮癌）の発生を認め、そのうち雄は 45 週、雌は 49 週に死亡したものの発生が最も早かった。なお、1%群では雌雄各 1 匹で肝細胞癌の発生もみられたが、膀胱腫瘍以外の発生状況は自然発生の範囲内であった⁶⁵⁾。

雑種犬雌 4 匹に 29～33 mg/kg/day を 2 年間混餌投与し、その後死亡又は瀕死となって屠殺するまで飼育した結果、4 匹すべてで投与開始から 9～18 ヶ月後の生検で膀胱腫瘍の発生を認めた。4 匹中 3 匹で病理組織学的検査を実施したところ、膀胱腫瘍は移行上皮癌であり、2 匹で肺、1 匹で腎臓への転移もみられた⁶⁶⁾。

ビーグル犬雌雄 5～10 匹を 1 群とし、6.25、12.5、25、50 mg/kg/day をゼラチンカプセルに入れて 2～26 ヶ月間（6 日/週）経口投与し、経時的に屠殺しながら、投与開始から最大 30 ヶ月間飼育した結果、各群の膀胱で浸潤性移行上皮癌が 2/9、2/10、5/10、2/5 匹、浸潤性扁平上皮癌が 1/9、2/10、3/10、2/5 匹、乳頭状癌が 0/9、1/10、3/10、4/5 匹にみられたが、対照群（4 匹）での発生はなかった⁶⁷⁾。

雌イヌ（系統不明）20 匹に 500～600 mg/day を毎日強制経口投与した結果、20～26 ヶ月

後に全数で膀胱癌の発生を認め、血尿も全数でみられた⁶⁸⁾。

アカゲザル雌雄 24 匹に 6.25~400 mg/kg/day を 60 ヶ月間 (6 日/週) 強制経口投与した試験では、試験途中で低用量群は投与量を増やし、高用量群は減らして実施した。その結果、12 匹で膀胱腫瘍の発生を認め、その内訳は 6.25→12.5 mg/kg/day 群及び 50 mg/kg/day 群の各 1 匹で乳頭状癌、200 又は 200→100 mg/kg/day 群の 7 匹で移行上皮癌又は上皮内癌、50 mg/kg/day 群の 1 匹で乳頭腫、200→100 mg/kg/day 群の 2 匹で乳頭状腺腫であったが、対照群 (3 匹) では膀胱腫瘍の発生はなかった。なお、200 mg/kg/day を 33 ヶ月経口投与後に瀕死となって屠殺した雄の移行上皮癌の発生確認が最も早かった⁶⁹⁾。

カリフォルニア州 EPA (1992) は、アカゲザルの膀胱腫瘍の発生状況をもとに、スロープファクターを $1.8 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出した⁷⁰⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

イギリスの化学産業界では、1952 年 2 月 1 日までに 455 人の労働者が膀胱がんを発症しており、このうち、本物質のみの曝露であった労働者 59 人についてみると、26 人が膀胱がんによって死亡しており、曝露開始から平均で 16 年後であった。同国の男性人口から求めた期待値は 0.3 人であったことから、膀胱がんで死亡した労働者の数は有意に多かった⁷¹⁾。

本物質及びベンジジンを製造するオハイオ州の化学工場に 1938~1939 年に雇用された男性労働者 639 人の調査では、1965 年末までに 170 人が死亡しており、これらの物質に曝露された白人労働者 14 人が膀胱がんで死亡していた。これは 10 万人当たり 78 人の死亡となるが、同州の白人人口から求めた期待値 4.4 人を大きく上回っていた。なお、これらの物質に非曝露であった労働者の群で膀胱がんの発生はなかった⁷²⁾。

1952 年に操業を開始したニュージャージー州の染料・樹脂製造工場の調査では、オハイオ州の別工場で本物質及びベンジジンの製造に従事していた元労働者 89 人が含まれていた。この 89 人についてみると、1985 年末までに 40 人が死亡していたが、アメリカの白人男性人口から求めた全死亡の SMR 0.18 (95%CI: 0.76~1.46) と有意な増加はなかった。しかし、全がん死亡者数 17 人の SMR は 2.0 (95%CI: 1.2~3.2) と有意に高く、これは膀胱がん (3 人)、腎臓がん (2 人)、中枢神経系がん (2 人) の死亡の SMR が有意に高いことによるものであった⁷³⁾。

本物質及びベンジジンを製造・使用する大阪市内の 2 工場で 1945 年以降に初めて曝露を受け、1970 年末に生存が確認された男性労働者 794 人の調査で、1986 年末で観察終了した。全死亡者数は 84 人、尿路系腫瘍死亡数は 10 人で、大阪府人口から求めた尿路系腫瘍の SMR 12.2 は有意に高かった。しかし、本物質のみの曝露であった労働者 91 人では、全死亡者数は 19 人であり、全死亡やがん種別の SMR に有意差はなかった。観察死亡数が少なく統計学的有意差を認めていないが、尿路系腫瘍 (2 人、SMR 11.8) のみが 2.0 以上の SMR となった⁷⁴⁾。

ポーランドのゴム製品製造工場で 1945 年から 1973 年に 3 ヶ月以上雇用された男性労働者 6,978 人の調査では、1985 年末で観察終了し、全がん死亡者数は 299 人、同国の男性人口から求めた全がん (299 人、SMR 1.1)、胆嚢がん (12 人、SMR 4.4)、気管・気管支・肺がん (101 人、SMR 1.4) の死亡者は有意に多かった。膀胱がん (10 人) の SMR は 1.2 で有意差はなかったが、本物質が使用されていた時期 (1945 年から 1953 年) に雇用された労

働者に限定（平均潜伏期間 23 年）すると、膀胱がん（6 人）の SMR は 2.8 と有意に高くなった⁷⁵⁾。

モスクワのアニリン染料製造工場では 1930 年から 1975 年の間に本物質又はベンジジンに 1 ヶ月以上曝露された男性労働者 514 人、女性労働者 287 人の調査では、1989 年末までに男性 19 人、女性 5 人が膀胱がんを発症しており、モスクワの人口から求めた標準化罹患比 (SIR) は男性で 10.8、女性で 21.0 であり、いずれも有意に高かった。本物質の製造は 1930 年から開始し 1951 年に終了したことから、1951 年以前に雇用された労働者では、膀胱がん罹患患者数 9 人、SIR 18.9 (95%CI: 8.6~35.9) と有意に高く、また作業年数の増加に伴う SIR の上昇がみられた。一方、1951 年以降に雇用された労働者では膀胱がんリスクの低下がみられたものの、一般集団よりは高かった⁷⁶⁾。

日本の染料工場では 1935 年から 1988 年に本物質に曝露された男性労働者 95 人の調査では、1992 年末までの全死亡者数は 20 人、全がん死亡者数は 11 人、日本の男性人口から求めた全死亡、全がん死亡の SMR は 0.6 (95%CI: 0.4~0.9)、1.1 (95%CI: 0.6~2.0) と有意差はなかった。しかし、死因別にみると、本物質の製造に従事した労働者で泌尿器がん 3 人の SMR 24.4 (95%CI: 5.0~71.4)、膀胱がん 3 人の SMR 48.4 (95%CI: 10.0~141.5) は有意に高かった。肝臓がんや肺がんでも SMR の上昇はみられたが、有意差はなかった。一方、本物質を使用していた労働者では、泌尿器がん、膀胱がんの発生はなかった⁷⁷⁾。

ジョージア州の本物質製造工場では 1940 年から 1972 年に雇用された男性労働者 1,314 人の調査では、1992 年末までに 504 人が死亡しており、アメリカの男性人口から求めた SMR は肺がん (41 人、SMR 1.7, 95%CI: 1.2~2.3)、前立腺がん (11 人、SMR 2.1, 95%CI: 1.1~3.8) で有意に高かったが、同州の男性人口から求めた SMR は肺がん (SMR 1.4, 95%CI: 1.02~1.97) のみが有意に高かった。膀胱がん (3 人) のアメリカの男性人口から求めた SMR は 2.4 (95%CI: 0.5~7.0)、同州の男性人口から求めた SMR 2.4 (95%CI: 0.5~7.1)、ともに有意でなかったが、死亡診断書の原死因欄以外に膀胱がんの記載があった 5 人を含めると、膀胱がん 8 人の SMR は 5.6 (95%CI: 2.4~11.1) と有意に高くなった。なお、1979 年末の前回調査時点でみられた食道がんの SMR の有意な上昇は再確認できなかった¹⁴⁾。

本物質を製造・使用するペンシルベニア州の工場では 1940 年から 1981 年（同期間本物質製造、使用）に雇用された男性労働者 374 人の調査では、1998 年末までに 74 人が死亡しており、同州の男性人口から求めた SMR は呼吸器がん (12 人、SMR 3.9, 95%CI: 2.0~6.8)、膀胱がん (4 人、SMR 16.8, 95%CI: 4.6~43.1) で有意に高かった。また、本物質の高曝露群に限ってみると、3 人が膀胱がんによって死亡しており、SMR は 26.8 (95%CI: 5.5~78.3) とさらに上昇した¹⁵⁾。

イギリスのゴム製造工場では、本物質を不純物として含む酸化防止剤を 1949 年末まで使用していたことから、1946~1949 年に雇用された男性労働者 2,090 人をリスク群、1950~1960 年に雇用された男性労働者 3,038 人を非曝露群として調査した。その結果、1995 年末までにリスク群の 58 人、非曝露群の 39 人で膀胱がんの発生を認め、同国の男性人口から求めた SIR はリスク群で 1.7 (95%CI: 1.3~2.2)、非曝露群で 1.0 (95%CI: 0.72~1.4) であり、リスク群で有意に高かった。一方、膀胱がんによる死亡はリスク群で 16 人、非曝露群で 15 人であり、SMR については、0.97 (95%CI: 0.55~1.57)、0.94 (95%CI: 0.53~1.56) と、どちらの群にも有意差はなかった⁷⁸⁾。

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、生物群（藻類等、甲殻類等、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.
藻類等		○	157	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	2)
	○		500	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	A	A	2)
甲殻類 等		○	14	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	1)
	○		835	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	1)
魚類	○		3,890	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

毒性値 (太字)：採用可能な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、

REP (Reproduction)：繁殖

毒性値の算出方法

RATE：生長速度から求める方法 (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) 藻類等

環境省¹⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Raphidocelis 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、助剤対照区)、0.0939、0.207、0.455、1.00、2.20 mg/L (公比2.2) であった。試験溶液の調製には、助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) が 100 µL/L の濃度で用いられた。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 102~106%及び 28.4~54.1%であった。毒性値の算出には実測濃度 (試験開始時及び終了時の幾何平均値) が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 500 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 157 µg/L であった²⁾。

2) 甲殻類等

環境省¹⁾は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を、GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.156、0.313、0.625、1.25、2.50、5.00 mg/L (公比2.0) であった。試験溶液の調製には、試験用水として脱塩素水道水が、助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) が 100µL/L の濃度で用いられた。試験溶液の硬度は、38.6~40.0 mg/L (CaCO₃ 換算) であった。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、曝露開始時及び曝露終了時においてそれぞれ、設定濃度の 102~106%及び 94.1~106%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 835 µg/L であった。

また、環境省¹⁾は OECD テストガイドライン No.211 (1998) に準拠して、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 (毎日換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.00391、0.00781、0.0156、0.0313、0.0625 mg/L (公比2.0) であった。試験用水の調製には、十分にエアレーションし、温度調節した脱塩素水道水が用いられ、助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) が 100 µL/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度は、0、7、14 日目の調製時及び換水後において設定濃度の 93.7~104%であり、1、8、15 日目の換水前において設定濃度の 73.6~93.0%であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度 (時間加重平均値) に基づき 14 µg/L であった。

3) 魚類

環境省¹⁾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 (48 時間後換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、1.59、2.07、2.69、3.5、4.55、5.92、7.69、10.0 mg/L (公比1.3) であった。試験溶液の調製には、十分にエアレーションし、温度調節した、硬度 46.9mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられ、助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) が 100 µL/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度は、試験溶液調製時及び 48 時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の 92~103%及び 90.6~98.0%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度 (時間加重平均値) に基づき 3,890 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

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	500 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	835 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	3,890 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等及び魚類）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（藻類等の 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 5 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	157 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	14 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群（藻類等及び甲殻類等）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（甲殻類等の 14 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 0.14 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 0.14 µg/L を採用する。

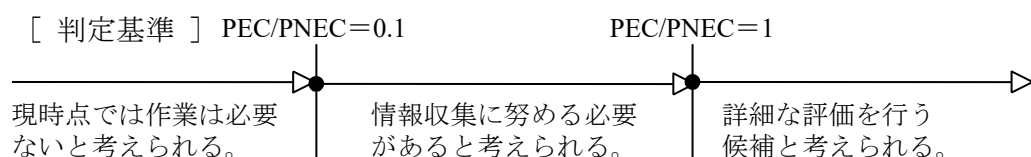
(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られなかったため、生態リスクの判定はできなかった。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.1 µg/L 未満程度 (2006)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.1 µg/L 未満程度 (2006)]	0.14 µg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.1 µg/L 未満程度 (2006)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.1 µg/L 未満程度 (2006)]		—

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



なお、過去のデータではあるが、本物質の公共用水域・淡水及び公共用水域・海水ともに 0.1 µg/L 未満程度の報告があり、この値と PNEC との比は 0.7 未満となった。

したがって、総合的な判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、環境中への排出量等の把握に努め、必要に応じて検出下限値を下げて環境中濃度に関する情報を充実させる必要があると考えられる。また、魚類の慢性毒性値に関する情報収集に努める必要があると考えられる。

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 : 501.
- 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.1191.
- 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: 109.
- 5) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 68.
- 6) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 655.
- 7) 分解度試験報告書 (1-ナフチルアミン) .化審法データベース (J-CHECK) .
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) 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.
- 10) 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: 264-265.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 12) 濃縮度試験報告書 (1-ナフチルアミン) . 化審法データベース (J-CHECK) .
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 14) 喫煙の健康影響に関する検討会編 (2016) 喫煙と健康 喫煙の健康影響に関する検討会報告書 (<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000135586.html>, 2020.07.21 現在) .
- 15) 化学工業日報社 (2018) : 実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年度版.
- 16) 厚生労働省(2016) : 平成 28 年 4 月 1 日から家庭用品規制法における特定芳香族アミンを容易に生成するアゾ染料の規制が始まります。
(<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000114934.html>, 2020.08.26 現在).

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2019) : 平成 30 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 大阪府 : 平成 30 年度大阪府水道水中微量有機物質調査について.
- 4) 環境省水・大気環境局水環境課 (2008) : 平成 18 年度要調査項目測定結果.
- 5) 環境庁環境保健部保健調査室 (1984) : 昭和 58 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 6) 環境庁環境保健部保健調査室 (1986) : 昭和 60 年度化学物質環境汚染実態調査.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Henson AF, Somerville AR, Farquharson ME, Goldblatt MW. (1954): Metabolism of bladder carcinogens; the metabolic path of 2-[8-¹⁴C]naphthylamine in the rat. *Biochem J.* 58: 383-389.
- 2) Somerville AR, Henson AF, Cooke ME, Farquharson ME, Goldblatt MW. (1956): Metabolism of bladder carcinogens. 2. The metabolic path of 2-[8-¹⁴C] naphthylamine in the rabbit and in the rat. *Biochem J.* 63: 290-294.
- 3) Goldblatt MW, Henson AF, Somerville AR. (1960): Metabolism of bladder carcinogens. 3. The metabolic path of 2-[8-¹⁴C]naphthylamine in several animal species. *Biochem J.* 77: 511-516.
- 4) Boyland E. (1958): The biochemistry of cancer of the bladder. *Br Med Bull.* 14: 153-158.
- 5) Boyland E, Manson D. (1966): The biochemistry of aromatic amines. The metabolism of 2-naphthylamine and 2-naphthylhydroxylamine derivatives. *Biochem J.* 101: 84-102.
- 6) Butler MA, Iwasaki M, Guengerich FP, Kadlubar FF. (1989): Human cytochrome P-450PA (P-450IA2), the phenacetin *O*-deethylase, is primarily responsible for the hepatic 3-demethylation of caffeine and *N*-oxidation of carcinogenic arylamines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 86: 7696-7700.
- 7) Wise RW, Zenser TV, Kadlubar FF, Davis BB. (1984): Metabolic activation of carcinogenic aromatic amines by dog bladder and kidney prostaglandin H synthase. *Cancer Res.* 44: 1893-1897.
- 8) Yamazoe Y, Miller DW, Weis CC, Dooley KL, Zenser TV, Beland FA, Kadlubar FF. (1985): DNA adducts formed by ring-oxidation of the carcinogen 2-naphthylamine with prostaglandin H synthase *in vitro* and in the dog urothelium *in vivo*. *Carcinogenesis.* 6: 1379-1387.
- 9) Beland FA, Beranek DT, Dooley KL, Heflich RH, Kadlubar FF. (1983): Arylamine-DNA adducts *in vitro* and *in vivo*: their role in bacterial mutagenesis and urinary bladder carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 49: 125-134.
- 10) RTECS[®]: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 11) IPCS (2016): International Chemical Safety Cards. 0610. 2-Naphthylamine.
- 12) Hicks RM, Wright R, Wakefield JS. (1982): The induction of rat bladder cancer by 2-naphthylamine. *Br J Cancer.* 46: 646-661.
- 13) Yoshida M, Numoto S, Otsuka H. (1979): Histopathological changes induced in the urinary bladder and liver of female BALB/c mice treated simultaneously with 2-naphthylamine and cyclophosphamide. *Gann.* 70: 645-652.
- 14) Axtell CD, Ward EM, McCabe GP, Schulte PA, Stern FB, Glickman LT. (1998): Underlying and multiple cause mortality in a cohort of workers exposed to aromatic amines. *Am J Ind Med.* 34: 506-511.
- 15) Cassidy LD, Youk AO, Marsh GM. (2003): The Drake Health Registry Study: cause-specific mortality experience of workers potentially exposed to beta-naphthylamine. *Am J Ind Med.* 44: 282-290.

- 16) Baker RS, Bonin AM, Stupans I, Holder GM. (1980): Comparison of rat and guinea pig as sources of the S9 fraction in the *Salmonella*/mammalian microsome mutagenicity test. *Mutat Res.* 71: 43-52.
- 17) Garner RC, Welch A, Pickering C. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *Progr Mutat Res.* 1: 280-284.
- 18) Hubbard SA, Green MHL, Bridges BA, Wain AJ, Bridges JW. (1981): Fluctuation test with S9 and hepatocyte activation. *Progr Mutat Res.* 1: 361-370.
- 19) Ichinotsubo D, Mower H, Mandel M. (1981): Mutagen testing of a series of paired compounds with the Ames *Salmonella* testing system. *Progr Mutat Res.* 1: 298-301.
- 20) MacDonald DJ. (1981): *Salmonella*/microsome tests on 42 coded chemicals. *Progr Mutat Res.* 1: 285-297.
- 21) Nagao M, Takahashi Y. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *Progr Mutat Res.* 1: 302-313.
- 22) Richold M, Jones E. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *Progr Mutat Res.* 1: 314-322.
- 23) Rowland I, Severn B. (1981): Mutagenicity of carcinogens and noncarcinogens in the *Salmonella*/microsome test. *Progr Mutat Res.* 1: 323-332.
- 24) Simmon VF, Shepherd GF. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *Progr Mutat Res.* 1: 333-342.
- 25) Venitt S, Crofton-Sleigh C. (1981): Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Progr Mutat Res.* 1: 351-360.
- 26) Bock-Hennig BS, Ullrich D, Bock KW. (1982): Activating and inactivating reactions controlling 2-naphthylamine mutagenicity. *Arch Toxicol.* 50: 259-266.
- 27) Hix C, Oglesby L, MacNair P, Sieg M, Langenbach R. (1983): Bovine bladder and liver cell and homogenate-mediated mutagenesis of *Salmonella typhimurium* with aromatic amines. *Carcinogenesis.* 4: 1401-1407.
- 28) Oglesby LA, Hix C, Snow L, MacNair P, Seig M, Langenbach R. (1983): Bovine bladder urothelial cell activation of carcinogens to metabolites mutagenic to Chinese hamster V79 cells and *Salmonella typhimurium*. *Cancer Res.* 43: 5194-5199.
- 29) Phillipson CE, Ioannides C. (1983): Activation of aromatic amines to mutagens by various animal species including man. *Mutat Res.* 124: 325-336.
- 30) Flückiger-Isler S, Baumeister M, Braun K, Gervais V, Hasler-Nguyen N, Reimann R, Van Gompel J, Wunderlich HG, Engelhardt G. (2004): Assessment of the performance of the Ames IITM assay: a collaborative study with 19 coded compounds. *Mutat Res.* 558: 181-197.
- 31) Matsushima T, Takamoto Y, Shirai A, Sawamura M, Sugimura T. (1981): Reverse mutation test on 42 coded compounds with the *E. coli* WP2 system. *Progr Mutat Res.* 1: 387-395.
- 32) Mohn GR, Vogels-Bouter S, van der Horst-van der Zon J. (1981): Studies on the mutagenic activity of 20 coded compounds in liquid tests using the multipurpose strain *Escherichia coli* K-12/343/113 and derivatives. *Progr Mutat Res.* 1: 396-413.

- 33) Tweats DJ. (1981): Activity of 42 coded compounds in a differential killing test using *Escherichia coli* strains WP2, WP67 (*uvrA polA*), and CM871 (*uvrA lexA recA*). *Progr Mutat Res.* 1: 199–209.
- 34) Ichinotsubo D, Mower H, Mandel M. (1981): Testing of a series of paired compounds (carcinogen and noncarcinogenic structural analog) by DNA repair-deficient *E. coli* strains. *Progr Mutat Res.* 1: 195–198.
- 35) Green MHL. (1981): A differential killing test using an improved repair-deficient strain of *Escherichia coli*. *Progr Mutat Res.* 1: 183–194.
- 36) Kada T. (1981): The DNA-damaging activity of 42 coded compounds in the rec-assay. *Progr Mutat Res.* 1: 175–182.
- 37) Parry JM, Sharp DC. (1981): Induction of mitotic aneuploidy in the yeast strain D6 by 42 coded compounds. *Progr Mutat Res.* 1: 468–480.
- 38) Zimmermann FK, Scheel I. (1981): Induction of mitotic gene conversion in strain D7 of *Saccharomyces cerevisiae* by 42 coded chemicals. *Progr Mutat Res.* 1: 481–490.
- 39) Gupta RS, Singh B. (1982): Mutagenic responses of five independent genetic loci in CHO cells to a variety of mutagens. Development and characteristics of a mutagen screening system based on selection for multiple drug-resistant markers. *Mutat Res.* 94: 449–466.
- 40) Carver JH, Salazar EP, Knize MG, Wandres DL. (1981): Mutation induction at multiple gene loci in Chinese hamster ovary cells: The genetic activity of 15 coded carcinogens and noncarcinogens. *Progr Mutat Res.* 1: 594–601.
- 41) Jotz MM, Mitchell AD. (1981): Effects of 20 coded chemicals on the forward mutation frequency at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. *Progr Mutat Res.* 1: 580–593.
- 42) Gupta RS, Goldstein S. (1981): Mutagen testing in the human fibroblast diphtheria toxin resistance (HF Dip^r) system. *Progr Mutat Res.* 1: 614–625.
- 43) Daniel MR, Dehnel JM. (1981): Cell transformation test with baby hamster kidney cells. *Progr Mutat Res.* 1: 626–637.
- 44) Styles JA. (1981): Activity of 42 coded compounds in the BHK-21 cell transformation test. *Progr Mutat Res.* 1: 638–646.
- 45) Natarajan AT, van Kesteren-van Leeuwen AC. (1981): Mutagenic activity of 20 coded compounds in chromosome aberrations/sister chromatid exchanges assay using Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Progr Mutat Res.* 1: 551–559.
- 46) Dean BJ. (1981): Activity of 27 coded compounds in the RL₁ chromosome assay. *Progr Mutat Res.* 1: 570–579.
- 47) Evans EL, Mitchell AD. (1981): Effects of 20 coded chemicals on sister chromatid exchange frequencies in cultured Chinese hamster cells. *Progr Mutat Res.* 1: 538–550.
- 48) Perry PE, Thomson EJ. (1981): Evaluation of the sister chromatid exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens. *Progr Mutat Res.* 1: 560–569.
- 49) Martin CN, McDermid AC. (1981): Testing of 42 coded compounds for their ability to induce unscheduled DNA repair synthesis in HeLa cells. *Progr Mutat Res.* 1: 533–537.
- 50) Agrelo C, Amos H. (1981): DNA repair in human fibroblasts. *Progr Mutat Res.* 1: 528–532.

- 51) Robinson DE, Mitchell AD. (1981): Unscheduled DNA synthesis response of human fibroblasts, WI-38 cells, to 20 coded chemicals. *Progr Mutat Res.* 1: 517-527.
- 52) Adams SP, Laws GM, Storer RD, DeLuca JG, Nichols WW. (1996): Detection of DNA damage induced by human carcinogens in acellular assays: potential application for determining genotoxic mechanisms. *Mutat Res.* 368: 235-248.
- 53) Chauhan PS, Neuhäuser-Klaus A, Ehling UH. (1983): Induction of presumed somatic gene mutations in mice by 2-naphthylamine. *Mutat Res.* 121: 267-272.
- 54) Parodi S, Taningher M, Russo P, Pala M, Tamaro M, Monti-Bragadin C. (1981): DNA-damaging activity *in vivo* and bacterial mutagenicity of sixteen aromatic amines and azo-derivatives, as related quantitatively to their carcinogenicity. *Carcinogenesis.* 2: 1317-1326.
- 55) Paika IJ, Beauchesne MT, Randall M, Schreck RR, Latt SA. (1981): *In vivo* SCE analysis of 20 coded compounds. *Progr Mutat Res.* 1: 673-681.
- 56) Kirkhart B. (1981): Micronucleus test on 21 compounds. *Progr Mutat Res.* 1: 698-704.
- 57) Mirkova E, Ashby J. (1988): Activity of the human carcinogens benzidine and 2-naphthylamine in male mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutagenesis.* 3: 437-439.
- 58) Mirkova E. (1990): Activity of the human carcinogens benzidine and 2-naphthylamine in triple- and single-dose mouse bone marrow micronucleus assays: results for a combined test protocol. *Mutat Res.* 234: 161-163.
- 59) Tsuchimoto T, Matter BE. (1981): Activity of coded compounds in the micronucleus test. *Progr Mutat Res.* 1: 705-711.
- 60) Salamone MF, Heddle JA, Katz M. (1981): Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. *Progr Mutat Res.* 1: 686-697.
- 61) Hellmér L, Bolcsfoldi G. (1992): An evaluation of the *E. coli* K-12 *uvrB/recA* DNA repair host-mediated assay. II. *In vivo* results for 36 compounds tested in the mouse. *Mutat Res.* 272: 161-173.
- 62) Hicks RM, Chowaniec J. (1977): The importance of synergy between weak carcinogens in the induction of bladder cancer in experimental animals and humans. *Cancer Res.* 37: 2943-2949.
- 63) Bonser GM, Clayson DB, Jull JW, Pyrah LN. (1952): The carcinogenic properties of 2-amino-1-naphthol hydrochloride and its parent amine 2-naphthylamine. *Br J Cancer.* 6: 412-424.
- 64) Stoner GD, Conran PB, Greisiger EA, Stober J, Morgan M, Pereira MA. (1986): Comparison of two routes of chemical administration on the lung adenoma response in strain A/J mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 82: 19-31.
- 65) 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.
- 66) Harrison LH, Cox CE, Banks KW, Boyce WH. (1969): Distant metastases from beta-naphthylamine induced vesical tumors in dogs. *J Urol.* 102: 586-589.
- 67) Conzelman GM Jr, Moulton JE. (1972): Dose-response relationships of the bladder tumorigen 2-naphthylamine: a study in beagle dogs. *J Natl Cancer Inst.* 49: 193-205.

- 68) Rigotti E, Fontana D, Negri GL, Palestro G, Randone DF, Borgno M. (1977): Results of hyperthermia on the bladder carcinomas of the dog. *J Urol Nephrol.* 83: 175-184. (in French).
- 69) Conzelman GM Jr, Moulton JE, Flanders LE 3rd, Springer K, Crout DW. (1969): Induction of transitional cell carcinomas of the urinary bladder in monkeys fed 2-naphthylamine. *J Natl Cancer Inst.* 42: 825-836.
- 70) California Environmental Protection Agency (1992): Expedited cancer potency values and proposed regulatory levels for certain proposition 65 carcinogens.
- 71) Case RA, Hosker ME, McDonald DB, Pearson JT. (1954): Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine. *Br J Ind Med.* 11: 75-104.
- 72) Mancuso TF, el-Attar AA. (1967): Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. *J Occup Med.* 9: 277-285.
- 73) Delzell E, Macaluso M, Cole P. (1989): A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant. *J Occup Med.* 31: 273-278.
- 74) 森永謙二, 由谷聰至, 原一郎 (1990): ベンジジンおよびβナフチルアミン曝露者における癌死亡についての疫学調査. *日衛誌.* 45: 909-918.
- 75) Szeszenia-Dabrowska N, Wilczyńska U, Kaczmarek T, Szymczak W. (1991): Cancer mortality among male workers in the Polish rubber industry. *Pol J Occup Med Environ Health.* 4: 149-157.
- 76) Bulbulyan MA, Figgs LW, Zahm SH, Savitskaya T, Goldfarb A, Astashevsky S, Zaridze D. (1995): Cancer incidence and mortality among beta-naphthylamine and benzidine dye workers in Moscow. *Int J Epidemiol.* 24: 266-275.
- 77) 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.
- 78) Veys CA. (2004): Bladder tumours in rubber workers: a factory study 1946-1995. *Occup Med.* 54: 322-329.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境省 (2003) : 平成 14 年度 生態影響試験
- 2) 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