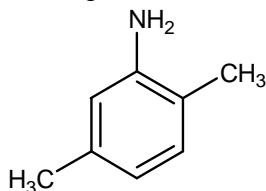


[8] 2,5-ジメチルアニリン

1 . 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：2,5-ジメチルアニリン
 (別の呼称：2,5-キシリジン)
 CAS 番号：95-78-3
 化審法官報公示整理番号：3-129 (ジアルキル(C=1~5)アニリン)
 化管法政令番号：
 RTECS 番号：ZE9100000
 分子式 : C₈H₁₁N
 分子量：121.18
 換算係数：1 ppm = 4.96 mg/m³ (気体、25)
 構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は平板状晶である¹⁾。

融点	15.5 ^{2), 3), 4)}
沸点	214 (760 mmHg) ^{2), 3)} 、217 ⁴⁾
密度	0.9790 g/cm ³ (21) ²⁾
蒸気圧	0.15 mmHg (=20Pa) (20) ³⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.83 (pH=7.4) ⁵⁾ 、1.83 ³⁾ 、2.2 ⁴⁾
解離定数 (pKa)	4.53 (25) ³⁾
水溶性 (水溶解度)	5.6 × 10 ³ mg/L (12) ³⁾

(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

分解率：BOD 0%、TOC 0%、HPLC 0% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、
 活性汚泥濃度：30 mg/L)⁶⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：200 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁷⁾により計算)

半減期：0.32 時間 ~ 3.2 時間 (OH ラジカル濃度を 3 × 10⁶ ~ 3 × 10⁵ 分子/cm³⁸⁾と仮定
 し計算)

加水分解性

加水分解性の基を持たない⁹⁾。

生物濃縮性（蓄積性がない又は低いと判断される化学物質¹⁰⁾）

生物濃縮係数(BCF)：

1.5～3.2（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：1 mg/L）⁶⁾

<3.8（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：0.1 mg/L）⁶⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：120（PCKOCWIN¹¹⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途**生産量・輸入量等**

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」によると、ジアルキル(C=1～5)アニリンとして平成16年度における製造（出荷）及び輸入量は1,000～10,000t/年未満である¹²⁾。

用途

本物質の主な用途は、染料の原料とされている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

キシリジン類は水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化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移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity モデル¹⁾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 Fugacity モデルによる媒体別分配割合（％）

媒体	大気	水域	土壌	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	12.8	0.0	0.0	0.0
水域	12.4	99.1	7.0	14.6
土壌	74.8	0.0	92.9	85.3
底質	0.1	0.9	0.1	0.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	<0.0007	<0.0007	<0.0007	<0.0007	0/1	川崎市	1999	2)
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$								
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$								
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$								
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	0/10	全国	2003	3)
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$								
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	0/30	全国	2003	3)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	0.004	0/10	全国	2003	3)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

(4) 人に対するばく露量の推定(一日ばく露量の予測最大量)

地下水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った(表 2.3)。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m^3 、 2 L 及び $2,000 \text{ g}$ と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平 均	大気 一般環境大気	データは得られなかった(限られた地域 で $0.0007 \mu\text{g/m}^3$ 未満の報告がある (1999))	データは得られなかった(限られた地域 で $0.00021 \mu\text{g/kg/day}$ 未満の報告がある)
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	$0.004 \mu\text{g/L}$ 未満程度(2003)	$0.00016 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	$0.004 \mu\text{g/L}$ 未満程度(2003)	$0.00016 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最 大 値	大気 一般環境大気	データは得られなかった(限られた地域 で $0.0007 \mu\text{g/m}^3$ 未満の報告がある (1999))	データは得られなかった(限られた地域 で $0.00021 \mu\text{g/kg/day}$ 未満の報告がある)
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	$0.004 \mu\text{g/L}$ 未満程度(2003)	$0.00016 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	$0.004 \mu\text{g/L}$ 未満程度(2003)	$0.00016 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度を設定できるデータは得られなかったが、限られた地域(川崎市)のデータを用いた場合には $0.0007 \mu\text{g/m}^3$ 未満の報告がある。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水のデータから算定すると $0.00016 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度であった。本物質は、環境媒体から食物経路で摂取されるばく露によるリスクは小さいと考えられる。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 (µg/kg/day)	予測最大ばく露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	{ 0.00021 }	{ 0.00021 }
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水	0.00016	0.00016
	公共用水域・淡水	(0.00016)	(0.00016)
食 物			
土 壤			
経口ばく露量合計		0.00016	0.00016
総ばく露量		0.00016	0.00016

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す

2) () 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない

3) { } 内の数字は、限られた地域における調査データから算出したものである

(5) 水生生物に対するばく露の推定 (水質に係る予測環境中濃度：PEC)

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 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、海水域とも 0.004 µg/L 未満程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.004 µg/L 未満程度 (2003)	0.004 µg/L 未満程度 (2003)
海 水	0.004 µg/L 未満程度 (2003)	0.004 µg/L 未満程度 (2003)

注：淡水は、河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ジメチルアニリン (DMA) については各異性体に十分な知見がなかったことから、下記のように他の異性体の知見と合わせて記載した。

2,4-ジメチルアニリン (2,4-DMA)、2,6-ジメチルアニリン (2,6-DMA) をラットの小腸内に投与した実験では、2,4-DMA は 15.7 分、2,6-DMA は 14.4 分の半減期で消失したことから、共に小腸から速やかに吸収されると考えられた¹⁾。また、異性体混合物 (組成不明) を用いた一連の実験 (ウサギ、ネコ) では、経口、吸入、皮膚のいずれの経路からも直ぐに吸収された^{2,3)}。

¹⁴C でラベルした 2,6-DMA (¹⁴C-2,6-DMA) をラットに単回強制経口投与した結果、放射活性はすぐに吸収されて全身に広く分布し、大部分は尿中に排泄されたが、一部は糞や呼気中にもみられ、24 時間後の組織中残存量はわずかであった。10 日間の経口投与では放射活性の蓄積がみられ、赤血球、肝臓で最も高く、腎臓や鼻腔組織でも高かったが、その後の排泄は単回投与時よりも速かった⁴⁾。また、マウスに ¹⁴C-2,6-DMA、¹⁴C-3,5-DMA を静脈内投与した結果、血漿中の放射活性はともに 2 相性を示して消失し、その速度は 2,6-DMA の方が明らかに速かったが、24 時間の尿中排泄は 2,6-DMA で投与量の 25%、3,5-DMA で 45% であった⁵⁾。

³H-2,6-DMA をラットに静脈内投与し、低温ラジオグラフィ法で 30 分後の体内分布を調べた結果、最も高い放射活性 (主に未変化体) は脂肪組織、鼻腺にみられ、次いで腺胃、脳や脊髄にみられた。凍結乾燥切片のオートラジオグラムでは、最も高い放射活性 (主に代謝物) は鼻の嗅粘膜、鼻腺、上部消化管組織、腎臓、胃内容物、小腸、膀胱にみられ、結合組織も高かったが、鼻の呼吸粘膜、気管や気管支の粘膜、血液、肝臓では相対的に低く、脂肪組織、中枢神経系には放射活性はみられなかった。溶媒抽出した凍結乾燥切片では、鼻及び上部消化管の粘膜で放射活性 (主に結合体) が高く、気管や気管支の粘膜、血液、結合組織 (主に皮下)、腺胃の内容物で低く、これら以外の組織には放射活性はみられなかった。同様にして経口投与又は静脈内投与の 1 日後に放射活性の体内分布を調べたところ、鼻粘膜及び上部消化器官粘膜への著明な偏在がみられ、気管や気管支の粘膜、血液、結合組織でも低いレベルでみられたが、他の組織には放射活性はみられなかった⁶⁾。

2,4-DMA の主要な尿中代謝物はラットで *N*-アセチル-4-アミノ安息香酸、イヌで 6-ヒドロキシ-2,4-ジメチルアニリン、4-アミノ-3-メチル安息香酸であり、その他にも少量だが、ラットで 4-アミノ-3-メチル安息香酸、ラット及びイヌで 4-アミノ-3-メチル安息香酸のグリシン抱合体、*N*,2,4-トリメチルアニリンの排泄もあった^{7,8)}。また、代謝活性化系 (S9) 添加の *in vitro* 試験でごく少量の 2,4-ジメチルフェニルヒドロキシルアミン (2,4-DMA の 0.57% 相当、半減期約 20 分) が検出され、これを用いた変異原性試験の結果から、2,4-DMA が変異原性を示す原因物質と考えられた⁹⁾。

2,5-DMA では、ラットの主要な尿中代謝物は 4-ヒドロキシ-2,5-ジメチルアニリンであり、その他にも少量だが、4-メチル-2-アミノ安息香酸、4-メチル-3-アミノ安息香酸の排泄もあった¹⁰⁾。

2,6-DMA の主要な尿中代謝物はラット及びイヌで 4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルアニリンであり、2-アミノ-3-メチル安息香酸もイヌでは主要な代謝物であったが、ラットでは少量であった。こ

これらの他にも少量だが、ラット及びイヌで *N*,2,6-トリメチルアニリン、イヌで 2-アミノ-3-メチル安息香酸のグリシン抱合体、2,6-ジメチルニトロソベンゼンの排泄がみられた^{7,8)}。

3,4-DMA では、ラットの主要な尿中代謝物は *N*-アセチル-4-アミノ-2-メチル安息香酸、2-アミノ-4,5-ジメチルフェニルサルフェート、4-アミノ-2-メチル安息香酸のグルクロン酸抱合体であり、この他にも少量の 3,4-ジメチルスルファミン酸、3,4-ジメチルアセトアニリドであった¹¹⁾。

2,4-, 2,5-, 2,6-DMA を 4 週間投与したラットの肝臓では、グルクロニルトランスフェラーゼ量の増加は全群の雌雄でみられたが、ミクロソーム蛋白量の増加は 2,6-DMA 群の雌雄、チトクローム P-450 及びアニリン水酸化酵素活性の増加は 2,6-DMA 群の雄でみられなかった¹²⁾。また、ヒトの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験から、2,6-DMA は CYP2E1 又は CYP2A6 を介して 4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルアニリンへと代謝され、さらに非酵素的な酸化を受けて強い求電子体の 3,5-ジメチル-4-イミノキノンを生成する経路、CYP2A6 を介して 2,6-ジメチルフェニルヒドロキシルアミンへと代謝され、さらにアミノ基が抱合を受けて反応性エステルを生成した後に分解して反応性の高いナイトレニウムイオンとなり、4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルアニリンへと代謝される経路が 2,6-DMA の活性化経路として推定されている^{6,13)}。

ラットに 2,4-, 2,5-, 2,6-DMA 約 80 mg/kg を静脈内投与してメトヘモグロビン (MetHb) 濃度を調べた結果、2,4-DMA では 1 時間後、2,5-及び 2,6-DMA では 3 時間後に MetHb 濃度のピークがみられたが、MetHb 濃度は 2~4% の範囲内にあり、2,4-DMA > 2,5-DMA > 2,6-DMA の関係にあった¹⁴⁾。また、6 種類の異性体溶液 (121 mg/L) 中でラットの赤血球を 1 時間培養したところ、2,3-及び 2,6-DMA で MetHb 濃度の有意な増加がみられたが、2.6% を超えなかった。しかし、582 mg/kg の各異性体をラットに単回強制経口投与した試験では、1 時間後から 3,5-DMA で MetHb 濃度は有意に増加して 4 時間後にピーク (31.3%) となったが、他の異性体では MetHb 濃度の有意な増加はみられず、このうち最も高かった 2,6-DMA のピークでも 2.7% であった¹⁵⁾。

ヒトやラットのヘモグロビン (Hb)¹⁶⁻²⁰⁾、DNA^{5,6,21,22,23)} やタンパク⁶⁾ との付加体が認められており、ラットでの Hb との結合性は 3,5-DMA がアニリンと同程度で、他の異性体では相対的に低かったが¹⁸⁾、ヒト (非喫煙者) では 3,5-DMA は約 20 倍、2,6-DMA は約 5 倍、他の異性体よりも Hb 付加体が多かった¹⁷⁾。また、膀胱がん患者を対象とした症例 - 対照研究では、3,5-DMA を除いて喫煙者の症例群と対照群で Hb 付加体に有意な差はなかったが、非喫煙者では症例群の 2,3-DMA、2,4-DMA、2,6-DMA、3,5-DMA の Hb 付加体は対照群よりも有意に多く、ステップワイズ回帰分析の結果から、2,6-DMA 及び 3,5-DMA は膀胱がんリスクの独立予測因子の一つとして考えられた²⁰⁾。³H-2,6-DMA を用いたラット組織の *in vitro* 試験では、DNA 及びタンパクとの結合性はともに鼻の嗅粘膜で最も高く、DNA との結合性は嗅粘膜 > 鼻の呼吸粘膜 > 食道粘膜 > 頬粘膜 > 舌粘膜 > 前胃粘膜 > 肝臓の順、タンパクとの結合性は嗅粘膜 > 頬粘膜 > 呼吸粘膜 > 肝臓 > 舌粘膜 > 食道粘膜 > 前胃粘膜の順であった⁶⁾。¹⁴C-2,6-DMA、¹⁴C-3,5-DMA を静脈内投与したマウスの膀胱及び肝臓では、いずれも 2、4、8、16、24 時間後の全数から DNA 付加体が検出され、その量は 3,5-DMA > 2,6-DMA の関係にあったが、結腸や腎臓、肺、脾臓での DNA 付加体の検出頻度は低く、膀胱での DNA 付加体の半減期は 2,6-DMA で 8 時間、3,5-DMA で 15 時間、肝臓ではそれぞれ 10、21 時間であった⁵⁾。

これらの異性体はタバコの煙に含まれることから、喫煙はばく露源の一つであるが^{24,25)}、Hb 付加体は 2,4-DMA のみが喫煙者で有意に高く、2,6-DMA 及び 3,5-DMA は非喫煙者の方が高く、その他は同程度であったため、喫煙以外に主要なばく露源があると考えられている¹⁷⁾。また、

2,6-DMA 骨格を持つ局所麻酔薬のリドカイン^{19, 26, 27, 28)} やエチドカイン²⁹⁾、動物用の鎮静・鎮痛薬のキシラジン³⁰⁾ の代謝物として 2,6-DMA やその Hb 付加体が検出されている。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性

表 3.1 急性毒性³¹⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	1,120 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	841 mg/kg

本物質を高濃度にばく露すると、意識低下を起こし、MetHb を生成することがある。吸入すると眩暈や嗜眠、頭痛、吐き気を生じ、経口摂取すると唇や爪、皮膚のチアノーゼ、眩暈、嗜眠、頭痛、吐き気、意識喪失を生じる³²⁾。

中・長期毒性

- ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、400 mg/kg/day を 1 週間、その後 500 mg/kg/day に増量して 3 週間強制経口投与した結果、投与群の雌雄で体重増加の抑制がみられたが、有意差はなかった。しかし、投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量、雌で相対重量の有意な増加を認め、門脈周囲及び小葉中心領域での肝細胞拡大の発生率は雌雄で有意に高かった。また、投与群の雌雄の肝臓で肝細胞の壊死、滑面小胞体の増生、グリコゲン³³⁾の減少などがみられ、雄のグルコース-6-ホスファターゼ活性は有意に低かった¹²⁾。
- イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、20、100、500 mg/kg/day (2 週間から 500 mg/kg/day を 700 mg/kg/day に増量)を 4 週間強制経口投与した結果、500 700 mg/kg/day 群の 1 匹が 25 日目に死亡し、同群の雄で体重増加の抑制、雌雄で Hb 濃度及びヘマトクリット値の減少を認めた。また、500 700 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量に著明な増加を認め、肝臓の脂肪変性が雌 1 匹にみられた³³⁾。
- ウ) ビーグル犬雌雄各 1 匹を 1 群とし、0、2、10、50 mg/kg/day をカプセルに入れて 4 週間経口投与した結果、10、50 mg/kg/day 群では投与の 0.5～4 時間後に嘔吐がみられ、その頻度は 50 mg/kg/day 群でより高く、50 mg/kg/day 群の一般状態は不良で、体重減少がみられた。50 mg/kg/day 群でプロムスルファレイン試験(肝排泄能力試験)によるプロムスルファレイン滞留率の増加を認め、1 匹で高ビリルビン血症及び低タンパク血症がみられた。また、肝臓は 10 mg/kg/day 以上の群で青白く、50 mg/kg/day 群で軽度に腫脹し、中程度の脂肪変性が 10 mg/kg/day 群の雄、軽～重度の脂肪変性が 50 mg/kg/day 群の雌雄にみられた³³⁾。この結果から、NOAEL を 2 mg/kg/day とする。

生殖・発生毒性

情報は得られなかった。

ヒトへの影響

- ア) 臭気から、8 ppm (40 mg/m³) の異性体混合物は気付くが、2 ppm (10 mg/m³) では定かでない³⁾。なお、異性体混合物の臭気閾値として0.024 mg/m³とした値が報告されている³⁴⁾。
- イ) ジメチルアニリン異性体混合物(混合比不明)の気体に対する職業ばく露の経験では、40 ppm (200 mg/m³) に60分間ばく露されると重度の中毒症状を引き起こし、10 ppm (50 mg/m³) でもばく露が長引けば疾病症状の原因となる。5 ppm (25 mg/m³) 以上の濃度は労働環境として十分な条件ではない³⁵⁾。

(3) 発がん性

主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1987)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない
EU	EU	-
USA	EPA	-
	ACGIH (1996)	A3 動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質(異性体混合物として)
	NTP	-
日本	日本産業衛生学会	-
ドイツ	DFG (1998)	3A ヒトの発がん性物質として証拠は不十分であるが、現行の許容濃度未満では発がん性が問題とならないと考えられる物質の候補(異性体混合物として)

発がん性の知見

遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系(S9)を添加したネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発したとした結果が多かったが³⁶⁻³⁹⁾、S9の添加でも誘発しなかったとした結果もあり^{40, 41)}、S9無添加の枯草菌でDNA傷害を誘発しなかった³⁸⁾。ラットの初代肝細胞で不定期DNA合成を誘発したが⁴²⁾、チャイニーズハムスター肺細胞(V79)でDNA傷害を誘発しなかった³⁷⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したマウスの精巣でDNA合成阻害の誘発がみられた⁴³⁾。

実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雄 25 匹、HaM/ICR マウス雌雄各 25 匹を 1 群とし、ラットには本物質の塩酸塩を 0、0.6、1.2%の濃度で 5 ヶ月間混餌投与した後に 0、0.3、0.6%に減量して 13 ヶ月間混餌投与し、さらに 6 ヶ月間飼育した。マウスは 0、0.6、1.2%の濃度で 18 ヶ月

間混餌投与した後に3ヶ月間飼育した。その結果、雄ラットでは皮下の線維腫及び線維肉腫が対照群の8/17匹 (pooled controlで18/111匹)、0.6-0.3%群の7/17匹、1.2-0.6%群の9/17匹にみられ、試験時の対照群との間に有意差はなかったが、pooled controlとの間には有意な差があった。また、雄マウスでは血管腫瘍がそれぞれ2/16匹 (5/99匹)、5/18匹、7/19匹に、肝腫瘍が1/16匹 (7/99匹)、4/18匹、1/19匹に、雌マウスでは肝腫瘍がそれぞれ0/13匹 (1/102匹)、5/16匹、2/20匹にみられ、0.6%以上の群の雄の血管腫瘍はpooled controlとの間でのみ有意差があった。一方、0.6%群の雌の肝腫瘍は試験時の対照群及びpooled controlとの間で有意差があったが、その発生状況には用量依存性がなかった⁴⁴⁾。

Sprague-Dawleyラット雄50匹を1群として2年間混餌投与した結果、投与群で肝癌が発生し、24%に皮下の線維腫又は線維肉腫の発生 (対照群は16%) がみられたとした概要報告があったが⁴⁵⁾、その後の論文報告はなく、詳細は不明であった。

ヒトに関する発がん性の知見

カリフォルニア州で1987年1月から1996年4月30日までの間に膀胱がんと診断された患者298人、対照群308人を対象にして実施した症例-対照研究では、本物質のHb付加体濃度に有意な差はみられなかった。また、喫煙状況でさらに群分けを行って比較しても有意差はみられなかった²⁰⁾。

(4) 健康リスクの評価

評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性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。また、発がん性についても十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性ウ)のイヌの試験から得られたNOAEL 2 mg/kg/day (肝臓の脂肪変性)を試験期間が短いことから10で除した0.2 mg/kg/dayが信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定ができなかった。

健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOEの算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	-	-	0.2 mg/kg/day	イヌ	-
	地下水	0.00016 µg/kg/day 未満程度	0.00016 µg/kg/day 未満程度			130,000 超

経口ばく露については、地下水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに0.00016 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等0.2 mg/kg/dayと予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために10で除して求めたMOE (Margin of

Exposure) は 130,000 超となる。環境媒体から食物経路で摂取されるばく露によるリスクは小さいと推定されることから、そのばく露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

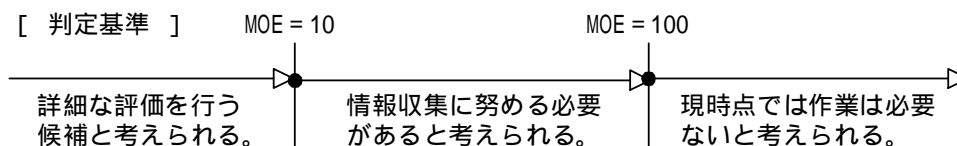
ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	(0.0007 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満)	(0.0007 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満)	-	-	-
	室内空気	-	-	-	-	-

注:()内の数値は、全国レベルのデータでないものを用いた場合を示す。

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、全国レベルのデータも得られなかったため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、参考として吸収率を 100% と仮定し、経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性量等に換算すると 0.67 mg/m^3 となるが、これと局所地域のデータとして報告のあった一般環境大気中の予測最大値 0.0007 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満を用いて算出した MOE は 96,000 超となる。

本物質の大気中での半減期は 0.32 ~ 3.2 時間であり、大気中に排出された場合でもほとんどが大気以外の媒体に分配されると予測されていることなどから、一般環境大気からの吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4 . 生態リスクの初期評価

本物質については、水生生物に対する毒性値に関して十分に適切な知見が得られなかったため、次回以降にとりまとめることとした。

5 . 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 大木道則ら(1989)：化学大辞典 東京化学同人：531-532.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 126.
- 4) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 5) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 45.
- 6) (独)製品評価技術基盤機構：既存化学物質安全性点検データ,
(http://www.safe.nite.go.jp/japan/kizon/KIZON_start_hazkizon.html, 2007.2.19 現在).
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWINTM v.1.92.
- 8) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 9) Lyman, W.J., Reehl, W.F., and Rosenblatt, D.H. (1990): Handbook of chemical property estimation methods: environmental behavior of organic compounds. American Chemical Society, Washington, D.C., USA. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2007.2.5 現在)].
- 10) 通産省公報(1990.12.28).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWINTM v.1.66.
- 12) 経済産業省 (2007)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 16 年度実績)の確報値 ,(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaihou/kakuhou18.html, 2007.4.6 現在).

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI SuiteTM v.3.20.
- 2) 菊地美加、浦木陽子、古塩英世、小塚義昭 (2001)：川崎市における大気中化学物質環境汚染実態調査 (1994 年度～2000 年度)：川崎市公害研究所年報. 28:43-46.
- 3) 環境省水環境部企画課(2005)：平成 15 年度要調査項目測定結果 .

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Plá-Delfina, J.M., A. del Poso, A. Martín and J.L. Alvarez (1972): Absorption, distribution and elimination of aromatic amines: application of these pharmacokinetic parameters to chronic toxicity studies (Spanish). Cienc. Ind. Farm. 4: 47-53.

- 2) Treon, J.F. and W.B. Deichmann (1949): The comparative toxicity of xylidine and monomethyl-aniline when administered orally or intravenously to animals or applied upon their skin. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31: 1-20.
- 3) Treon, J.F., H.E. Sigmon, H. Wright, F.F. Heyroth and K.V. Kitzmiller (1950): The toxic properties of xylidine and monomethylaniline; II The comparative toxicity of xylidine ($C_6H_3[CH_3]_2NH_2$) and monomethylaniline ($C_6H_5N[H]CH_3$) inhaled as vapor in air by animals. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 1: 506-524.
- 4) Ethyl Corporation (1982): Unpublished Laboratory Report. Cited in: NTP (1990): Toxicology and carcinogenesis studies of 2,6-xylidine (2,6-dimethylaniline) (CAS No. 87-62-7) in Charles River CD rats (feed studies). TR-278.
- 5) Skipper, P.L., L.J. Trudel, T.W. Kensler, J.D. Groopman, P.A. Egner, R.G. Liberman, G.N. Wogan and S.R. Tannenbaum (2006): DNA adduct formation by 2,6-dimethyl-, 3,5-dimethyl-, and 3-ethyl-aniline *in vivo* in mice. *Chem. Res. Toxicol.* 19: 1086-1090.
- 6) Tydén, E., H. Tjälve and P. Larsson (2004): Metabolic activation of 2,6-xylidine in the nasal olfactory mucosa and the mucosa of the upper alimentary and respiratory tracts in rats. *Toxicol. Sci.* 81: 263-272.
- 7) Lindstrom, H.V. (1961): The metabolism of FD&C Red No. 1. I. The fate of 2,4-*meta*-xylidine in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 132: 306-310.
- 8) Short, C.R., M.L. Hardy and S.A. Barker (1989): The *in vivo* oxidative metabolism of 2,4- and 2,6-dimethylaniline in the dog and rat. *Toxicology.* 57: 45-58.
- 9) Nohmi, T., R. Miyata, K. Yoshikawa, M. Nakadate and M. Ishidate, Jr. (1983): Metabolic activation of 2,4-xylidine and its mutagenic metabolite. *Biochem. Pharmacol.* 32: 735-738.
- 10) Lindstrom, H.V., W.H. Hansen, A.A. Nelson and O.G. Fitzhugh (1963): The metabolism of FD&C RED No. 1. II. The fate of 2,5-*para*-xylidine and 2,6-*meta*-xylidine in rats and observations on the toxicity of xylidine isomers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 142: 257-264.
- 11) Boyland, E. and P. Sims (1959): The biochemistry of aromatic amines. 6. The metabolism of 3:4-dimethylaniline in rats. *Biochem. J.* 73: 377-380.
- 12) Magnusson, G., S.K. Majeed, W.H. Down, R.M. Sacharin and W. Jorgeson (1979): Hepatic effects of xylidine isomers in rats. *Toxicology.* 12: 63-74.
- 13) Gan, J., P.L. Skipper and S.R. Tannenbaum (2001): Oxidation of 2,6-dimethylaniline by recombinant human cytochrome P450s and human liver microsomes. *Chem. Res. Toxicol.* 14: 672-677.
- 14) Lindstrom, H.V., W.C. Bowie, W.C. Wallace, A.A. Nelson and O.G. Fitzhugh (1969): The toxicity and metabolism of mesidine and pseudocumidine in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 167: 223-234.
- 15) Cauchon, D. and K. Krishnan (1997): *In vitro* and *in vivo* evaluations of the methaemoglobinaemic potential of xylidine isomers in the rat. *J. Appl. Toxicol.* 17: 397-404.
- 16) Birner, G. and H.G. Neumann (1988): Biomonitoring of aromatic amines II: Hemoglobin binding of some monocyclic aromatic amines. *Arch. Toxicol.* 62: 110-115.

- 17) Bryant, M.S., P. Vineis, P.L. Skipper and S.R. Tannenbaum (1988): Hemoglobin adducts of aromatic amines: associations with smoking status and type of tobacco. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85: 9788-9791.
- 18) Sabbioni, G. (1993): Hemoglobin binding of aromatic amines: molecular dosimetry and quantitative structure-activity relationships for *N*-oxidation. *Environ. Health Perspect.* 99: 213-216.
- 19) Bryant, M.S., H.F. Simmons, R.E. Harrell and J.A. Hinson (1994): 2,6-Dimethylaniline--hemoglobin adducts from lidocaine in humans. *Carcinogenesis.* 15: 2287-2290.
- 20) Gan, J., P.L. Skipper, M. Gago-Dominguez, K. Arakawa, R.K. Ross and M.C. Yu S.R. Tannenbaum (2004): Alkylaniline-hemoglobin adducts and risk of non-smoking-related bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 96: 1425-1431.
- 21) Short, C.R., M. Joseph and M.L. Hardy (1989): Covalent binding of [¹⁴C]-2,6-dimethylaniline to DNA of rat liver and ethmoid turbinates. *J. Toxicol. Environ. Health.* 27: 85-94.
- 22) Gonçalves, L.L., F.A. Beland and M.M. Marques (2001): Synthesis, characterization, and comparative ³²P-postlabeling efficiencies of 2,6-dimethylaniline-DNA adducts. *Chem. Res. Toxicol.* 14: 165-174.
- 23) Duan, J.D., A.M. Jeffrey and G.M. Williams (2008): Assessment of the medicines lidocaine, prilocaine and their metabolites, 2,6-dimethylaniline and 2-methylaniline, for DNA adduct formation in rat tissues. *Drug. Metab. Dispos.* 36: 1470-1475.
- 24) Irvine, W.J. and M.J. Saxby (1969): Steam volatile amines of Latakia tobacco leaf. *Phytochem.* 8: 473-476.
- 25) Patrianakos, C. and D. Hoffmann (1979): Chemical studies on tobacco smoke LXIV. On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *J. Anal. Toxicol.* 3: 150-154.
- 26) Keenaghan, J.B. and R.N. Boyes (1972): The tissue distribution, metabolism and excretion of lidocaine in rats, guinea pigs, dogs and man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 180: 454-463.
- 27) Puente, N.W. and P.D. Josephy (2001): Analysis of the lidocaine metabolite 2,6-dimethylaniline in bovine and human milk. *J. Anal. Toxicol.* 25: 711-715.
- 28) Parker, R.J., J.M. Collins and J.M. Strong (1996): Identification of 2,6-xylidine as a major lidocaine metabolite in human liver slices. *Drug Metab. Dispos.* 24: 1167-1173.
- 29) Thomas, J., D. Morgan and J. Vine (1976): Metabolism of etidocaine in man. *Xenobiotica.* 6: 39-48.
- 30) Pütter, J. and G. Sagner (1973): Chemical studies to detect residues of xylazine hydrochloride. *Vet. Med. Rev.* 2: 145-159.
- 31) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 32) IPCS (2007): International Chemical Safety Cards. 1686. 2,5-xylidine.
- 33) Magnusson, G., N.O. Bodin and E. Hansson (1971): Hepatic changes in dogs and rats induced by xylidine isomers. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A.* 79: 639-648.

- 34) Ruth, J.H. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47: A142-A151.
- 35) Goldblatt, M.W. (1955): Research in industrial health in the chemical industry. *Br. J. Ind. Med.* 12: 1-20.
- 36) Epler, J.L., T.K. Rao and M.R. Guerin (1979): Evaluation of feasibility of mutagenic testing of shale oil products and effluents. *Environ. Health Perspect.* 30: 179-184.
- 37) Zimmer, D., J. Mazurek, G. Petzold and B.K. Bhuyan (1980): Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. *Mutat. Res.* 77: 317-326.
- 38) Nohmi, T., K. Yoshikawa, M. Nakadate, R. Miyata and M. Ishidate, Jr. (1984): Mutations in *Salmonella typhimurium* and inactivation of *Bacillus subtilis* transforming DNA induced by phenylhydroxylamine derivatives. *Mutat. Res.* 136: 159-168.
- 39) Zeiger, E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor and K. Mortelmans (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 11(Suppl. 12): 1-158.
- 40) Hartman, C.P., A.W. Andrews and K.T. Chung (1979): Production of a mutagen from ponceau 3R by a human intestinal anaerobe. *Infect. Immun.* 23: 686-689.
- 41) Florin, I., L. Rutberg, M. Curvall and C.R. Enzell (1980): Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology.* 15: 219-232.
- 42) Williams, G.W., H. Mori and C.A. McQueen (1989): Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat. Res.* 221: 263-286.
- 43) Seiler, J.P. (1977): Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat. Res.* 46: 305-310.
- 44) Weisburger, E.K., A.B. Russfield, F. Homburger, J.H. Weisburger, E. Boger, C.G. Van Dongen and K.C. Chu (1978): Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2: 325-356.
- 45) Russfield, A.B., E. Boger, F. Homburger, E.K. Weisburger and J.H. Weisburger (1973): Effect of structure of 7 methyl anilines on toxicity and on incidence of subcutaneous and liver tumors in Charles River rats. *Fed. Proc.* 32: 833.