

化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 37	官報公示 整理番号	3 - 129(化審法) 1 - 163(化学物質管理促進法)	CAS 番号	87 - 62 - 7
名 称	2,6-ジメチルアニリン 別名：o-キシリジン		構 造 式		
分子式	C ₈ H ₁₁ N		分子量	121.18	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99%以上 不純物 : 不明 添加剤または安定剤: 無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観: 無色液体 ²⁾ 融 点: 11 ^{2, 3)} 沸 点: 216 ^{2, 3)} 引 火 点: 92 ^{4, 6)} 発 火 点: 490 ³⁾ 爆発限界: 1.3-6.9 % ³⁾ 比 重: d ₄ ²⁰ 1.076 ²⁾ 蒸気密度: 4.18(空気 = 1) 蒸 気 圧: 18 Pa(0.135 mmHg) ^{3, 4)} 分配係数: log Pow ; 1.84(実測値)、1.81(計算値) ⁵⁾ 加水分解性: 加水分解を受けやすい化学結合なし ⁶⁾ 解離定数: 文献なし スペクトル: 主要マススペクトルフラグメント m/z 121(基準ピーク, 1.0)、106(0.60)、120(0.56) ⁷⁾ 吸脱着性: 土壌吸着係数 K _{oc} ; 31-381 ⁶⁾ 粒度分布: 該当せず 溶 解 性: 2,6-ジメチルアニリン/水 ; 13 g/L(20) ^{3, 4)} エタノール、ジエチルエーテルなどの有機溶媒に可溶 ⁴⁾ 換算係数: 1 ppm = 5.04 mg/m ³ (気体, 20) 1 mg/m ³ = 0.198 ppm					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成10年度 143 t (製造 143 t 輸入 0 t)⁸⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：染料・顔料原料、農薬原料¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

OECD テストガイドライン 302B(本質的分解試験：修正 Zahn-Wellens 試験)により 28 日間で 37%分解されたとの報告がある(試験濃度：201mg/L COD、種源：2つの工業排水処理場汚泥の混合物)³⁾。

土壤中において、6週間で 8.4%が二酸化炭素に分解されたとの報告がある⁶⁾。

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = 1.95×10^{-10} cm³/分子・sec(25)⁶⁾、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 1 ~ 2 時間と計算される。

2) 濃縮性

報告なし。

3) 環境分布・モニタリングデータ

報告なし。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間) : 影響指標	毒性区分* ⁹⁾
藻類	-		-	
甲殻類	-		-	
魚類	<i>Brachydanio rerio</i> ³⁾ (ゼブラフィッシュ) <i>Cyprinus carpio</i> ³⁾ (コイ) <i>Oryzias latipes</i> ³⁾ (ヒメダカ) <i>Carassius auratus</i> ^{3, 10)} (キンギョ)	143.3(96-h) 112(48-h) 125(48-h) 130(48-h)		分類基準外 分類基準外(暴露時間が異なる) 分類基準外(暴露時間が異なる) <推奨生物種以外>

* : OECD 分類基準に基づく区分

- : データなし

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{3, 4, 11, 12, 13)}

	マウス	ラット	ウサギ	ネコ
経口 LD ₅₀	630-1,310 mg/kg	630-2,050 mg/kg	1,070 mg/kg	>200 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	-	-

ラットに経口投与した実験(用量不明)で、チアノーゼ、嗜眠、死亡、脾臓の腫大、脾臓及び血液の暗色化がみられている⁶⁾。

ラットに 310、620、1,250、2,500、5,000 mg/kg を経口投与した実験で、310 mg/kg 以上で自発運動の低下、620 mg/kg 以上で腎臓髄質の赤色化、1,250 mg/kg 以上の群で呼吸困難、浅呼吸、胃粘膜の赤色化、死亡がみられている¹³⁾。

ラットに 215、316、681、1,000、1,470、2,150、3,160 mg/kg を経口投与した実験で、215 mg/kg 以上で自発運動の低下、衰弱、1,000 mg/kg 以上で死亡、3,160 mg/kg 群で眼瞼下垂、流涙、腎臓の斑点、肺の赤色化、肝臓及び腎臓の退色がみられている¹³⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの皮膚に 0.5 mL を 4 時間半閉塞適用した実験で、刺激性を示す³⁾。

ウサギの眼に 0.1 mL を適用した実験で、刺激性を示す³⁾。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

ラットに 157.5 mg/kg/day を 5、10、20 日間強制経口投与した実験で、20 日間投与で、脾臓の髄外造血亢進、ヘモジデリン沈着がみられている^{3, 11, 12, 14}。

ラットに 80、160、310、620、1,250 mg/kg/day を 5 日/週 × 2 週間強制経口投与した実験で、310 mg/kg/day 以上で体重の増加抑制、310 及び 620 mg/kg で白血球数の増加、有核赤血球数の増加、620 mg/kg/day 以上で死亡がみられ、1,250 mg/kg/day では全例死亡している^{3, 13}。

ラットに 400 mg/kg/day を 1 週間、500 mg/kg/day を 3 週間、合計 4 週間強制経口投与した実験で、体重の増加抑制、肝臓の絶対及び相対重量の増加、肝臓で小葉中心性の肝細胞腫大、グリコーゲンの減少、グルコース-6-ホスファターゼ活性の低下及び滑面小胞体の増加がみられ、アニリン水酸化酵素活性の上昇がみられている^{3, 6, 13, 15}。

ラットに 400-700 mg/kg/day を 4 週間強制経口投与した実験で、体重の増加抑制、ヘモグロビン濃度の低下、肝臓の腫大、ミクロソームのグルクロニルトランスフェラーゼ活性及びアニリン水酸化酵素活性の上昇がみられている¹²。

ラットに 1% を 3-6 か月間混餌投与した実験で、体重の増加抑制、貧血、肝臓の腫大、脾臓のうっ血がみられ、腎臓で瘢痕形成、尿細管の萎縮及び嚢胞状拡張、間質の線維症、慢性炎症、乳頭の水腫及び壊死がみられている^{3, 12}。

ラットに 20、40、80、160、310 mg/kg/day を 5 日/週 × 13 週間強制経口投与した実験で、40 mg/kg/day 以上で体重の増加抑制、白血球数の減少、160 mg/kg/day 以上で肝臓の相対重量の増加、ヘモグロビン濃度の低下、310 mg/kg/day で肝臓及び腎臓の脳に対する相対重量の増加、赤血球数の減少及びヘマトクリット値の低下がみられている^{3, 12, 13}。

ラットに 0.03、0.1、0.3% を 102 週間混餌投与した実験で、0.1% 以上の雌で体重の増加抑制、生存率の低下がみられ、鼻腔で粘膜上皮の過形成及び扁平上皮化生がみられている^{12, 13}。

イヌに 2、10、50 mg/kg/day を 4 週間強制経口投与した実験で、体重減少、高ビリルビン血症、低タンパク血症、肝臓の脂肪変性がみられている^{3, 12, 13}。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	突然復帰変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100: 363 µg/mL、 TA1535、TA1537: 1,815 µg/mL、S9(+/-) ¹²⁾	-
		ネズミチフス菌 TA100、S9(+), 167 µg/mL ¹²⁾ (3 機関の内 2 機関で弱い陽性、1 機関で陰性)	+ ^w
		ネズミチフス菌 TA100、1,000 µg/mL、S9(+) ¹²⁾	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、0.03-39 µmol、S9(+/-) ³⁾	-
		ネズミチフス菌 TA100、4.1-33 µmol、S9(+) ³⁾	-
		ネズミチフス菌 TA100、<8 µmol、S9(+/-) ³⁾ (TA98 で陰性)	+ ^w
		ネズミチフス菌 TA100、0.03-3 mg、S9(+/-) ³⁾ (TA98 で陰性)	+ ^w
		ネズミチフス菌 TA100、0.83 µmol、S9(+/-) ³⁾	-
		ネズミチフス菌 TA100 S9(+/-)、TA1535、S9(+) 10-9,900 µmol ³⁾ (TA97、TA98、TA1537 の S9(+/-)、TA1535 の S9(-) で陰性)	+
		マウスリンフォーマ 試験	L5178Y TK ^(+/-) 細胞 ¹²⁾
	L5178Y TK ^(+/-) 細胞、S9(+/-) ³⁾		+
	姉妹染色分体交換試 験	CHO 細胞、301 µg/mL ¹²⁾	+
		CHO 細胞、33-1,510 µg/mL、S9(+/-) ³⁾	+
染色体異常試験	CHO 細胞、1,200 µg/mL ¹²⁾	+	
	CHO 細胞、900-1,200 µg/mL、S9(+/-) ³⁾	+	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞、350 mg/kg、単回経口投 与 ¹²⁾	-
		ICR マウス骨髄細胞、375 mg/kg × 3 回、経口投 与 ¹²⁾	-
		ICR マウス骨髄細胞、87.5-350 mg/kg、単回強 制経口投与 ³⁾	-
		ICR マウス骨髄細胞 75、375 mg/kg/day × 1-3 回、強制経口投与 ³⁾	-
	不定期 DNA 合成試験	F344 ラット、40-850 mg/kg、強制経口投与 ³⁾	-
	DNA 結合試験	F344 ラット、4 mg/kg、単回腹腔内投与 ¹²⁾	+
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ、330 ppm、混餌投与 ³⁾	-
	DNA 合成抑制試験	マウス、200 mg/kg、単回強制経口投与 ³⁾	-

* - : 陰性 + : 陽性 +^w : 著者により弱い陽性と報告されている。

6) 発がん性

(1) 経胎盤及び経口投与

雌雄のSDラットに5週齢から、交配(16週齢)、分娩、離乳まで0.03、0.1、0.3%濃度で混餌投与し、得られた児(F₁)に離乳(21日齢)後から0.03、0.1、0.3%濃度(約12、40、120 mg/kg/day 相当量)で102週間混餌投与したNTPにおける実験で、F₁の0.3%濃度において雄で鼻腔の乳頭状腺腫、雌で鼻腔の腺腫、雌雄で鼻腔の癌腫、皮下の線維腫及び線維肉腫の発生率が有意に増加しているほか、雌雄で鼻腔の横紋筋肉腫、悪性混合腫瘍、雌で鼻腔の未分化肉腫の発生がみられている。また、雌では肝臓の肝細胞腺腫の発生率が用量相関的に増加している^{3, 4, 12, 13)}。

7) 生殖・発生毒性

報告なし。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

報告なし。

2) 慢性影響

報告なし。

3) 発がん性^{16, 17, 18)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
NTP		2000年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1999年)	グループ2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会 (2000年)	第2群B	ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられ、証拠が比較的十分でない物質。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{17, 18)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(2000年)	記載なし	-

7. 生体内運命

雄の Wistar ラットの腸管に本物質 10 mg を注入した実験では、吸収半減期は 14.4 分と短い^{3, 12)}。

ラットに ¹⁴C 標識した本物質 63 mg/kg/day を経口投与した実験では、単回の投与により本物質は速やかに吸収され、血液、肝臓、鼻腔などの組織中に分布している。投与 24 時間後における組織中濃度は僅かであるが、鼻腔組織中には肝臓の 2.5 倍の高濃度での残存が認められる。このときの主な排泄経路は尿中であり、このほか糞中及び呼気中への排泄も認められている。また、同用量を 10 日間反復経口投与した場合には、放射活性の蓄積が認められ、単回投与の場合と比較して 7-8 倍高い血中レベルを示す¹³⁾。

ヒト、モルモット、ラット及びイヌにおける本物質の代謝物は 4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルアニリンである⁶⁾。

雄の Osborne-Mendel ラットに本物質 200 mg/kg を経口投与した実験では、尿中の主要代謝物として 4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルアニリン、そのほかの代謝物として 3-メチル 2-アミノ安息香酸がみられている。また、この尿に酸を加えて加水分解すると未変化の本物質がみられており、尿中の N-抱合体の存在が示唆されている。F344 ラットに本物質 262.5 mg/kg/day を 10 日間経口投与した実験では、3-メチルコランスレンの前処置により 4-水酸化代謝物が増加しているが、フェノバルビタール処置では増加しない。また、同実験においてはそのほかの代謝物として N-2, 6-トリメチルアニリンがみられている。ビーグル犬に本物質 25 mg/kg/day を 10 日間経口投与した実験においても、尿中の主要代謝物は 4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルアニリンであり、このほかの尿中代謝物として 3-メチル 2-アミノ安息香酸及びそのグリシン抱合体のほか 2, 6-ジメチルニトロソベンゼンのグリシン抱合体がみられている。これらの結果から、本物質の代謝過程においては、反応性中間体として 2, 6-ジメチルニトロソベンゼン、2, 6-または 3, 5-ジメチル-4-イミノキノンが生成されることが示唆されている^{3, 12, 19)}。

本物質のヘモグロビンとの結合はそのほかの芳香族アミン類と比較して低いことが示されている¹²⁾。また、本物質と本物質の 2, 4-異性体のラット肝臓由来の DNA、RNA またはタンパク質に対する共有結合においては、2, 4-異性体の方が結合能が明らかに高い事が示されている³⁾。

ヒトにおける本物質の代謝に関する知見が喫煙者と非喫煙者の比較調査により得られており、喫煙者と比較して非喫煙者では高レベルの本物質のヘモグロビン付加体が検出されている。また、代謝により本物質が生じることが知られているリドカインを投与された患者の調査においても本物質のヘモグロビン付加体の増加が認められている。これらのことより、環境中及び医療行為による本物質への暴露経路が存在すること及びヒトにおいて本物質から N-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルアニリンへの代謝が起こり、これが赤血球に取り込まれ酸化されて 2, 6-ジメチルニトロソベンゼンとなり、ヘモグロビンとスルフィナミド付加体を形成することが示されている^{3, 12)}。

8. 分類(OECD 分類基準)⁹⁾

区分	分類*
急性毒性	カテゴリ-4(経口のデータによる)
水圏生態毒性	適用できるデータがないため分類できない

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリ-1に基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリ-1に基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質のヒトでの有害性に関する調査報告はないが、本物質を代謝物として生じるリドカインを投与された患者の調査結果から本物質のヘモグロビン付加体増加の報告がある。また、本物質は実験動物の腸管から比較的短時間に、ほぼ完全に吸収されることが示唆されている。実験動物において、本物質の刺激性と、反復投与では強制経口投与で肝臓、血液系への影響のほか、ラットへの混餌投与による長期暴露で鼻腔粘膜への影響がみられている。変異原性は *in vitro* の復帰突然変異試験で弱い陽性、培養細胞を用いた試験で陽性の報告があるが、*in vitro* 及び *in vivo* で DNA 結合試験で陽性の報告があるが、それ以外は陰性である。ヒトでの発がん性は報告がないが、実験動物では鼻腔の腺腫、癌腫、肉腫、悪性混合腫瘍の増加、肝細胞腺腫の増加が報告され、IARC ではヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質としてグループ 2B に分類されている。生殖・発生毒性に関する報告はない。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくい、濃縮性の報告はない。大気中では OH ラジカルの反応が関与しており、半減期は数時間と計算される。環境省のモニタリングデータはない。

2) 指摘事項

- (1) 本物質とヘモグロビンとの結合性が示されている。
- (2) ラットで鼻腔、肝臓の腫瘍発生がみられる。
- (3) 化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、排出量の管理が必要である。

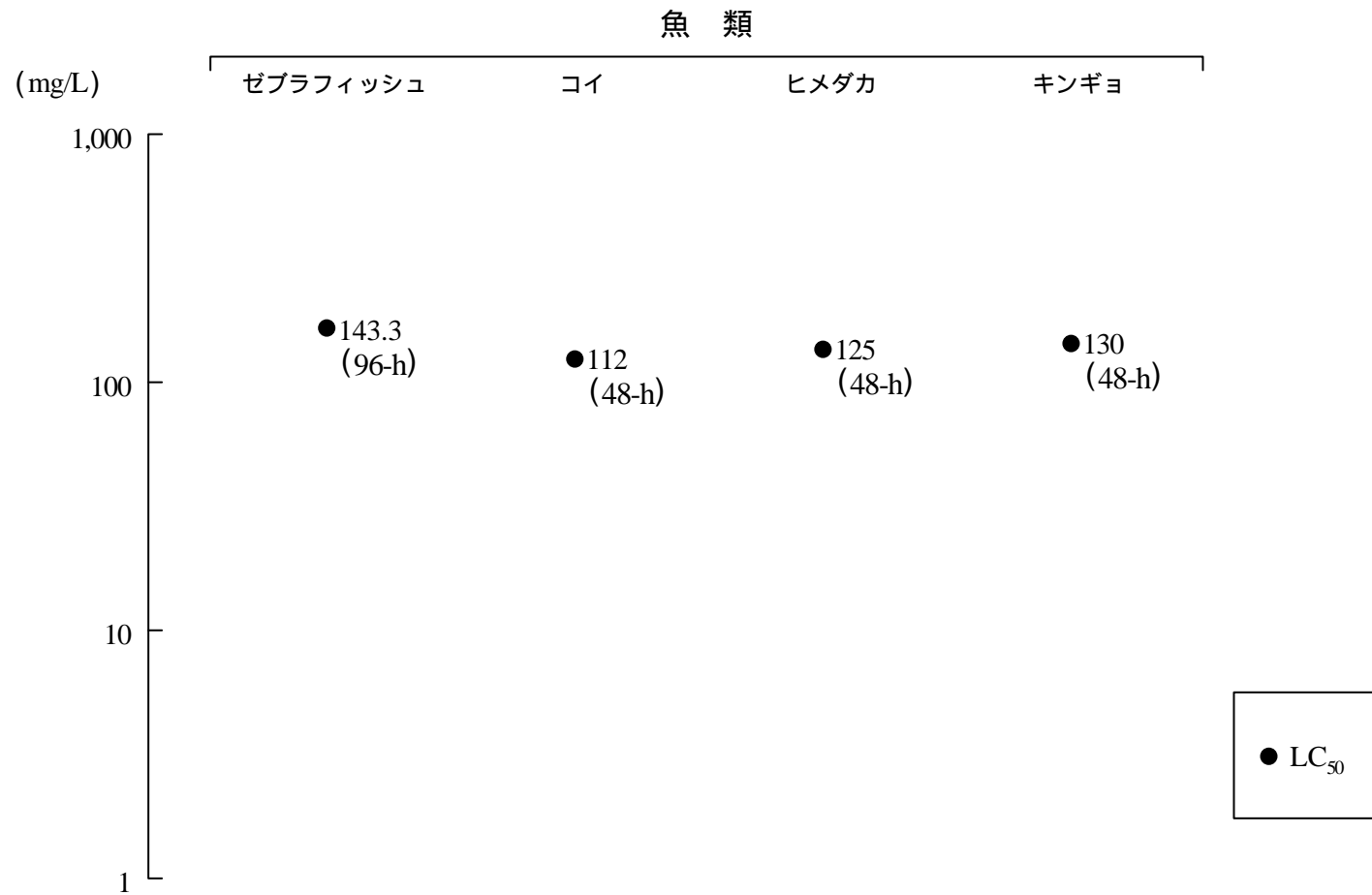
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2001).
- 2) 化学辞典, 東京化学同人(1994).
- 3) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Set, EU(2000).
- 4) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 5) Kow Win, Syracuse Research Corporation.
- 6) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 7) NIST Library of 54K Compounds.
- 8) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 9) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).
- 10) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 11) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 12) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **57**, 323-335(1993).
- 13) National Toxicology Program(NTP) Technical Report Series, **278**(1990).
- 14) Charles R. Short, Fundamental and Applied Toxicology, **3**, 285-292(1983).
- 15) G. Magnusson, Toxicology, **12**, 63-74(1979).
- 16) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 4 版(1999).
- 17) CGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 18) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **42**, 130-154(2000).
- 19) Charles R. Short, Toxicology, **57**, 45-58(1989).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).
- 2) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set, EU (2000).

ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)						文献			
			雄			雌						
			対照群	低用量群	高用量群	対照群	低用量群	高用量群				
ラット (SD)	経胎盤 及び経口 (混餌)	用量：0.03、0.1、0.3% 投与期間： F ₀ 5週齢からF ₁ の離乳まで F ₁ 離乳から102週間	鼻腔							1)-4)		
			乳頭状腺腫	0/56	0/56	2/56	10/56					
			腺腫					0/56	0/56		1/56	6/56
			癌腫	0/56	0/56	0/56	26/56	0/56	0/56		1/56	24/56
			横紋筋肉腫	0/56	0/56	0/56	2/56	0/56	0/56		0/56	2/56
			悪性混合腫瘍	0/56	0/56	0/56	1/56	0/56	0/56		0/56	1/56
			未分化肉腫					0/56	0/56		0/56	1/56
			皮下									
			線維腫及び線維肉腫	0/56	2/56	2/56	5/56	1/56	2/56		2/56	6/56
			肝臓									
肝細胞腺腫					0/56	1/56	2/56	4/55				

- 引用文献：1) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **57**(1993).
2) National Toxicology Program(NTP) Technical Report Series, **278**(1990).
3) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set, EU(2000).
4) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).

ほ乳動物毒性図(経口投与)

