

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.1

No.58

o-クロロアニリン

o-Chloroaniline

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-71

CAS 登録番号：95-51-2

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

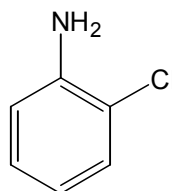
目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等	2
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源	3
4.3.2 その他の排出源	4
4.4 排出経路の推定	4
5. 環境中運命	4
5.1 大気中での安定性	4
5.2 水中での安定性	5
5.2.1 非生物的分解性	5
5.2.2 生分解性	5
5.2.3 下水処理による除去	5
5.3 環境水中での動態	5
5.4 生物濃縮性	6
6. 環境中の生物への影響	6

6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性	6
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性	8
6.1.4 魚類に対する毒性.....	9
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性	10
6.2 陸生生物に対する影響.....	10
6.2.1 微生物に対する毒性	10
6.2.2 植物に対する毒性.....	11
6.2.3 動物に対する毒性.....	11
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)	12
7. ヒト健康への影響.....	13
7.1 生体内運命	13
7.2 疫学調査及び事例.....	14
7.3 実験動物に対する毒性.....	14
7.3.1 急性毒性	14
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	15
7.3.3 感作性	16
7.3.4 反復投与毒性.....	16
7.3.5 生殖・発生毒性.....	18
7.3.6 遺伝毒性	19
7.3.7 発がん性	20
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	20
文 献	22
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧	31
有害性評価報告書外部レビュー一覧	31

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : *o*-クロロアニリン
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-194
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-71
1.4 CAS登録番号 : 95-51-2
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₆H₆ClN
1.7 分子量 : 127.57

2. 一般情報

2.1 別名

2-クロロベンゼンアミン

2.2 純度

99.5%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2003)

2.3 不純物

p-クロロアニリン

(化学物質評価研究機構, 2003)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2003)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法 : 第一種指定化学物質

化学物質審査規制法 : 指定化学物質 (第二種監視化学物質)

消防法 : 危険物第四類第三石油類

毒劇物取締法 : 劇物

船舶安全法 : 毒物類

航空法 : 毒物

港則法 : 毒物類

3. 物理化学的性状

外観	無色液体	(有機合成化学協会:有機化学物辞典, 1985)
融点	-1.94℃	(Merck, 2001)
沸点	208.84℃	(Merck, 2001)
引火点	108℃	(IPCS, 2000)
発火点	500℃	(IPCS, 2000)
爆発限界	データなし	
比重	1.2114 (22℃/4℃)	(Merck, 2001)
蒸気密度	4.40 (空気 = 1)	
蒸気圧	13 Pa (20℃)、36 Pa (30℃)、170 Pa (50℃)	(Verschueren, 2001)
分配係数	オクタノール/水分配係数 log Kow = 1.90 (測定値)、1.72 (推定値)	(SRC:KowWin, 2002)
解離定数	pKa = 2.64 (25℃)	(Dean, 1999)
スペクトル	主要マススペクトルフラグメント m/z 127 (基準ピーク = 1.0)、129 (0.32)、92 (0.17)	(NIST, 1998)
吸脱着性	土壌吸着係数 Koc = 74 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2002)
溶解性	水: 5.13、5.6 g/L (20℃)	(Verschueren, 2001)
	酸及び一般的な有機溶媒: 可溶	(Merck, 2001)
ヘンリー定数	0.546 Pa・m ³ /mol (5.39×10 ⁻⁶ atm・m ³ /mol) (25℃、推定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換算係数	(気相、20℃) 1 ppm = 5.31 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.188 ppm	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

o-クロロアニリンの2000年度、2001年度の製造・輸入量はそれぞれ3,581トン、1,754トンと報告されている(経済産業省, 2002, 2003)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

また、別途調査したところ、o-クロロアニリンの1997年から2001年までの5年間の製造・輸入量等は表4-1のように推定される。2001年度には国内製造分が全量輸入に切り替わった(製品評価技術基盤機構, 2003)。

表 4-1 o-クロロアニリンの製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	4,000	4,000	4,000	4,000	0
輸入量	—	—	—	—	4,000
国内供給量	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000

(製品評価技術基盤機構, 2003)

—: 情報なし

4.2 用途情報

o-クロロアニリンはそのほとんどが、ウレタンエラストマー用硬化剤である 3-3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの合成原料として使用される。その他、医薬、農薬の合成原料としても使用される（製品評価技術基盤機構, 2003）。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」（経済産業省、環境省, 2003）（以下、2001 年度 PRTR データ）によると、o-クロロアニリンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 23 kg、公共用水域へ 1 トン排出され、廃棄物として 51 トン、下水道に 2 トン移動している。土壌への排出はない。また、届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 1 トンの排出量が推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、o-クロロアニリンの対象業種別の環境媒体（大気、水域、土壌）への排出量と移動量を表 4-2 に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した（製品評価技術基盤機構, 2003）。

表 4-2 o-クロロアニリンの届出対象業種別の環境媒体への排出量等（トン/年）

業種名	届出					届出外			届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量		排出量(推計)1)				
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌	排出計 3)	割合 (%)
化学工業	<0.5	1	0	2	51	—	—	—	1	66
金属製品製造業	—	—	—	—	—	<0.5	<0.5	0	<0.5	22
高等教育機関	—	—	—	—	—	<0.5	<0.5	0	0	11
その他 2)	—	—	—	—	—	0	<0.5	0	<0.5	0.2
合計 3)	<0.5	1	0	2	51	<0.5	1	0	2	100

（製品評価技術基盤機構, 2003）

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

3) 四捨五入のため、表記上、合計があてない場合がある。

—: 届出なし又は推計されていない。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001 年度 PRTR データによると、静岡県の一事業所からの排出が全国総排出量の 65% を占めている。また、2001 年度には *o*-クロロアニリンの国内製造が全量輸入に切り替わったことなどから、製造段階からの排出量はなく、すべて合成原料としての使用段階からの排出と考えられる（製品評価技術基盤機構, 2003）。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データでは、*o*-クロロアニリンの非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない（経済産業省、環境省, 2003）。

4.3.2 その他の排出源

調査した範囲では、2001 年度 PRTR データで推計対象としている以外の *o*-クロロアニリンの排出源の情報は入手できなかった。

4.4 排出経路の推定

o-クロロアニリンは、2001 年度以降は全量が輸入され、合成樹脂原料等に使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、*o*-クロロアニリンを合成原料として使用する段階からの水域への排出と考えられる。

o-クロロアニリンの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 35 kg、水域へ 2 トン排出され、土壌への排出はないと推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、*o*-クロロアニリンの OH ラジカルとの反応速度定数が 3.1×10^{-11} cm³/分子/秒 (25℃、推定値) である (SRC:AopWin, 2002)。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 6 時間～0.5 日と計算される。

b. オゾンとの反応性

o-クロロアニリンとオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

o-クロロアニリンと硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

d. 直接光分解性

o-クロロアニリンには 292 nm に吸収極大があるので、大気中では直接光分解が起こる可能性があるとの報告がある (GDCh BUA, 1993)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

o-クロロアニリンは一般的な環境条件（常温、pH 5~9）では、加水分解反応は起こらないとの報告がある（GDCh BUA, 1993）。また、*o*-クロロアニリンは表層水中では、光分解及び光酸化分解を受けるとの報告がある（U.S.NLM:HSDB, 2003）。

5.2.2 生分解性

o-クロロアニリンは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 3% であり、難分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 0% で、吸光光度測定での分解率は 4% で、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 5% であった（通商産業省, 1977）。

OECD の易分解性試験法に基づく生分解性試験 (OECD, 1981a, b, c) において、BOD、二酸化炭素又は塩化物イオンの生成を指標とした結果では、*o*-クロロアニリンは、30 例中 7 例で 18% 以下~89% の分解度が得られたが、残る 23 例では分解が認められなかった（GDCh BUA, 1991）。微生物の植種量が少ない場合や事前に実験室で培養した活性汚泥を用いた場合には分解され難く、都市下水処理場の活性汚泥を用いた例においては分解が見られた（OECD, 1981a, b, c）。また、半連続式の活性汚泥試験（培養液にペプトン、グルコースを含む。暴気:23 時間/日）において、化学的酸素消費量 (COD) を指標として 98% 除去された例も報告されている（Pitter, 1976）。なお、この試験では吸着による除去分も含まれている。

試験前に*o*-クロロアニリン自体 (Worne, 1972)、あるいは*p*-クロロアニリン (Zeyer and Kearney, 1982) 又はアニリン (Helm and Reber, 1979) によって馴化した微生物によって*o*-クロロアニリンが分解されることが報告されている。

以上から、*o*-クロロアニリンは容易に生分解されないと推定されるが、馴化などの特定の条件下では生分解される可能性がある。

5.2.3 下水処理による除去

o-クロロアニリンの下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。

5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中への*o*-クロロアニリンの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 10 日間と推算される (Lyman et al., 1982)。*o*-クロロアニリンは、土壌吸着係数 K_{oc} の値 74 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び汚泥には吸着され難いと推定される。しかし、*o*-クロロアニリンは水中のフミン質と結合すると報告されている (Parris, 1980)。*o*-クロロアニリンについては、水への溶解度は 5.13 g/L (20°C) で、蒸気圧は 13 Pa (20°C) で、ヘンリー定数は 0.546 Pa·m³/mol (25°C) である (3 章参照)。

以上及び 5.2 から、環境水中に *o*-クロロアニリンが排出された場合は、水への溶解性から大部

分は水中に溶存し、容易には生分解されないと推定されるが、馴化などの特定の条件下では生分解される可能性がある。大気中への揮散による除去は主要ではないと推定される。

5.4 生物濃縮性

o-クロロアニリンは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 8 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 0.1 mg/L 及び 0.01 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 5.4~9.0 及び 14 未満~32 であり、濃縮性がない又は低いと判定されている (経済産業省, 1977)。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

o-クロロアニリンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1に示す。

細菌ではシュードモナス (*Pseudomonas putida*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、マイコバクテリウム (*Mycobacterium smegmatis*)、海洋性発光細菌 (*Photobacterium phosphoreum*)、活性汚泥、硝化細菌に対する毒性が、原生動物では繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) に対する毒性が報告されている。

細菌に対する最小毒性値は、海洋性発光細菌の発光阻害を指標とした 30 分間 EC10 の 0.67 mg/L であった (Hessisches Ministerium)。原生動物では繊毛虫類の増殖阻害を指標とした 24 時間 EC50 が 200 mg/L であった (Yoshioka et al., 1985)。

表 6-1 *o*-クロロアニリンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	25	16-18 時間毒性 閾値	増殖阻害	55	Bayer, 1986
<i>Escherichia coli</i> (大腸菌)	37	EC50	増殖阻害	281	Nendza, 1987
		24 時間 MIC (最小抑制濃度)	増殖阻害	727	
<i>Mycobacterium smegmatis</i> (マイコバクテリウム)	37	96 時間 MIC (最小抑制濃度)	増殖阻害	523	Nendza, 1987
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	30 分間 EC10	発光阻害 (マイクロト ックス試験)	0.67	Hessisches Ministerium
		30 分間 EC50		9.34	
		5 分間 EC50 15 分間 EC50 30 分間 EC50		14.3 15.0 15.7 (n)	Kaiser & Ribo, 1988; Ribo & Kaiser, 1984
		5 分間 EC50		16-17	
		15 分間 EC50		18.8	Reynolds et al., 1987
活性汚泥	22±2	16 時間 EC50	増殖阻害 (ハイマス) Alsop (細胞増殖阻害試 験)	91	Reynolds et al., 1987
				300	
	20±2	0.5 時間または 3 時間 EC50	呼吸阻害 (酸素消費)	42 >100	Reynolds et al., 1987

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
		3 時間 EC50	OECD テストガイドライン 209 (活性汚泥呼吸阻害試験)	593	al., 1987
		3 時間 EC50		1,000 (n)	Yoshioka et al., 1986a
	20	5 日間 EC50	呼吸阻害 (酸素消費) BOD 抑制試験 (UK Standing Committee of Analysis の標準法)	55	Reynolds et al., 1987
		5 日間 EC20		17	King & Painter, 1981
		5 日間 EC50 5 日間 EC80		367 7,760	
	20	7 日間 EC50	呼吸阻害 (酸素消費) Inhibition in repetitive die-away test	>27	Reynolds et al., 1987
	20	3 時間 EC20 3 時間 EC50 3 時間 EC80	呼吸阻害 (酸素消費) AFNOR inhibition test	316 630 1,260	King & Painter, 1981
		3 時間 EC20 3 時間 EC50 3 時間 EC80		354 67,600 >100,000	
		ND		EC50	
Nitrifying bacterial culture 硝化細菌	ND	EC50	NH3 消費阻害	0.8	Reynolds et al., 1987
原生動物 <i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	30	24 時間 EC50	増殖阻害	200 (n)	Yoshioka et al., 1985

ND: データなし、(n): 設定濃度

毒性閾値: "toxic threshold concentration", 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度;

MIC (最小抑制濃度): 細胞増殖が観察できなかった濃度

6.1.2 藻類に対する毒性

o-クロロアニリンの藻類に対する毒性試験結果を表6-2に示す。

淡水緑藻のセテナストラム、セネデスムス及びクロレラを用いた生長阻害試験が報告されている。セテナストラムでの 72 時間 EC50 は、12.7~54.4 mg/L (バイオマス及び生長速度)、セネデスムスでの 24~96 時間 EC50 は、生長速度による算出で 32~235 mg/L の範囲であった (Canton et al., 1985; Kuhn and Pattard, 1990; 環境省, 2001a)。また、クロレラでの 96 時間 EC50 は、生長速度による算出で 26 mg/L であった (環境省, 2001a)。

調査した範囲内では、海産種を用いた試験の報告は得られていない。

表 6-2 *o*-クロロアニリンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水	23±2	72 時間 EC50	生長阻害	12.7	環境省, 2001a
			24-48 時間 EC50	バイオマス	56.6	
			24-72 時間 EC50	生長速度	54.4	
			72 時間 NOEC	バイオマス	3.2	
			24-48 時間 NOEC	生長速度	32.0	
			24-72 時間 NOEC	生長速度	32.0	
					(m)	

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Scenedesmus pannonicus</i> (緑藻、セネデスムス)	OECD 201 止水	20±2	24-96 時間 EC50	生長阻害 生長速度	32 (n)	Canton et al., 1985
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスムス)	ND	27	168 時間 EC10 168 時間 EC50	生長阻害 バイオマス	3.9 58	Schmidt, 1989
	DIN2) 38412-9 止水	24±1	48 時間 EC10	生長阻害 バイオマス	15	Kuhn & Pattard, 1990
			72 時間 EC10		6.0	
			96 時間 EC10		8.7 (n)	
			48 時間 EC50		90	
	72 時間 EC50	40				
96 時間 EC50	35 (n)					
ND	ND	30 分間毒性閾値 EC10	蛍光阻害	16.8 1.68	Sayk & Schmidt, 1986; Schmidt, 1989; Schmidt & Schmidt, 1988; Schmidt & Schnabl, 1988	
		EC50		53.2	Sayk & Schmidt, 1986; Schmidt & Schmidt, 1988	
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	止水	25	96 時間 EC50	生長阻害 生長速度	26 (n)	Maas-Diepeveen & van Leeuwen, 1986

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

o-クロロアニリンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3に示す。

無脊椎動物に対する *o*-クロロアニリンの毒性については、淡水種のおオミジンコを用いた報告がある。48 時間 LC50 あるいは EC50 (遊泳阻害) は、0.13~1.99 mg/L の範囲であった。長期毒性としては、おオミジンコを用いた 21 日間繁殖試験について報告されており、そのうち信頼性が確認された試験の NOEC は 0.032 mg/L であった (Kuhn et al, 1989b; 環境省, 2001c)。

表 6-3 *o*-クロロアニリンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO3/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	6-24 時間 以内	DIN1) 38412-2 止水	20	ND	8± 0.2	24 時間 EC0 24 時間 EC50 24 時間 EC100 遊泳阻害	1.2 4.2 36 (n)	Kuhn et al., 1989a

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
						48 時間 EC0 48 時間 EC50 48 時間 EC100 遊泳阻害	0.3 1.8 4.7 (n)	
	生後 24 時間以内	OECD 202 GLP 止水	20±1	ND	8.0- 8.2	48 時間 EC50 48 時間 NOEC 遊泳阻害	1.99 1.00 (a, n)	環境省, 2001b, c
		OECD 211 GLP 半止水		236-260		7.3- 8.7	21 日間 LC50 21 日間 EC50 21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	
	6-24 時間 以内	止水	20±2	250	ND	24 時間 EC0 24 時間 EC50 遊泳阻害	1.4 6.0 (n)	Kuhn et al., 1989b
	24 時間	UBA2) 半止水	25±1	250	ND	21 日間 NOEC 繁殖	0.032 (a, n)	
	生後 24 時間以内	半止水	20	250	7.7- 7.8	48 時間 EC50 遊泳阻害	0.45 (m)	Pedersen et al., 1998
	6-24 時間 以内	止水	20±2	ND	ND	24 時間 EC0 24 時間 EC50 24 時間 EC100	4.4 11.5 35.4	Bayer, 1988
	生後 24 時間以内	OECD 202 止水	18-20	ND	ND	24 時間 EC50 遊泳阻害	0.46 (n)	Canton et al., 1985
	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC50	1.5 (n)	
	生後 24 時間以内	半止水	20	ND	ND	21 日間 LC100 21 日間 NOEC 繁殖	3.3 0.03	Bayer, 1987
		ND	20	ND	8.2	48 時間 LC50	0.13 (n)	Maas-Diepeveen & van Leeuwen, 1986

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、2) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン

6.1.4 魚類に対する毒性

o-クロロアニリンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4に示す。

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、ゼブラフィッシュ、ニジマス、メダカ及びグッピー等に関する急性毒性データ (48~96 時間) がある。96 時間 LC50 は 5.2~32 mg/L の範囲にあった。その中で最小値は、ゼブラフィッシュに対する 96 時間 LC50 の 5.2 mg/L であった (Zok et al., 1991)。

調査した範囲内では、海水魚に対する急性毒性及び魚類に対する長期毒性に関する報告は得られていない。

表 6-4 o-クロロアニリンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド・ミノ)	25 mm 36 日間	流水	25.7	41.4	7.64	96 時間 LC50	5.81 (m)	Brooke et al., 1984
	20 mm 105 mg 29 日間	流水	24.9	44.9	7.6	96 時間 LC50	5.68 (m)	Geiger et al., 1986
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	50±5 mm 3-6 か月齢	止水	22±2	180	7-8.5	96 時間 LC0	2	Bayer, 1986
	200-350 mg 3 か月齢	半止水	26.5±1	180	8.6± 0.3	96 時間 LC50	5.2 (m)	Zok et al., 1991
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	24 か月齢	半止水	16-21.5	ND	ND	48 時間 LC0 48 時間 LC100	14.5 121.5 (n)	Lysak et al., 1972
	0.6-1.0 kg	流水	11-11.5	43.32	7.71	24 時間 LC100	1.66 (m)	Bradbury et al., 1989
<i>Leuciscus idus</i> (コイ科の一種)	60±20 mm 3-12 か月齢	止水	20±1	ND	ND	48 時間 LC0 48 時間 LC40 48 時間 LC90	2 5 10	Bayer, 1986
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	ND	半止水	ND	ND	ND	48 時間 LC50	6.4 (n)	Yoshioka et al., 1986a, b
	体長 2.2 cm	OECD 203 GLP 半止水	24±1	26.5	7.4- 7.8	96 時間 LC50	7.34 (a, n)	環境省, 2001d
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2-3 か月齢	半止水 助剤	22±1	25	ND	14 日間 LC50	6.25 (n)	Konemann, 1981
	3-4 週間	止水	25	250	8.2	14 日間 LC50	6.3 (n)	Maas-Diepeveen & van Leeuwen, 1986
	20±10	OECD 203 ND	ND	ND	ND	96 時間 LC50	32 (n)	Canton et al., 1985

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、o-クロロアニリンのその他の水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

o-クロロアニリンの陸生微生物に対する毒性試験結果を表 6-5に示す。

毒性影響として、出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた増殖阻害試験が報告されている。生長速度に基づき算出した EC50 (増殖阻害) は、689 mg/L であった。一連の研究ではその他、細胞膜を介したプロトン及びプリン輸送に対する o-クロロアニリンの影響が調べられてお

り、ATP 合成酵素活性を指標としたプロトンの輸送能力の阻害を調べた *in vitro* 試験で EC50 が 1,314 mg/L、ヒポキサンチンの標識体の初期吸収率を指標としたプリンの輸送能力の阻害を調べた *in vivo* 試験で 10 分間 EC50 が 1,684 mg/L と報告されている (Casscorbi et al., 1989; Gies et al., 1989; Nendza and Seydel, 1988)。

表 6-5 *o*-クロロアニリンの陸生微生物に対する毒性試験結果

生物種	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (出芽酵母)	24 時間 EC20	増殖阻害 (バイオマス)	396	Casscorbi et al., 1989; Gies et al., 1989; Nendza & Seydel, 1988
	24 時間 EC50		702	
	24 時間 EC90		1,225	
	24 時間 EC20	増殖阻害 (生長速度)	345	
	24 時間 EC50		689	
	24 時間 EC90		1,327	

6.2.2 植物に対する毒性

o-クロロアニリンの陸生植物に対する毒性試験結果を表 6-6 に示す。

ソラマメの原形質体 (プロトプラスト) に対する光合成阻害試験で、試験条件及び暴露経路が不明であるが、リブローズ-2-リン酸カルボキシラーゼの活性阻害を指標とした 36 時間 EC50 が 549 mg/L と報告されている (Nendza and Seydel, 1988; Schmidt and Schnabl, 1988; Schnabl, 1989)。

表 6-6 *o*-クロロアニリンの陸生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Vicia faba</i> (ソラマメ)	ND	36 時間 EC10	光合成阻害(リブローズ -2-リン酸カルボキシラ ーゼ活性阻害)	153	Nendza & Seydel, 1988; Schmidt & Schnabl, 1988; Schnabl, 1989
		36 時間 EC20		204	
		36 時間 EC50		549	
		15-20 分間 EC10	光合成阻害(酸素生成阻 害)	7.5	
		15-20 分間 EC20		38.3	

ND: データなし

6.2.3 動物に対する毒性

o-クロロアニリンの鳥類に対する毒性試験結果を表 6-7 に示す。

3 種の野生種 (ハゴロモガラス、ホシムクドリ、ウズラ) を 2~6 週間順化後、18 時間の急性経口毒性試験で、ハゴロモガラス、ホシムクドリ、ウズラの 18 時間 LD50 はそれぞれ 100~562 mg/kg 餌、1,000 mg/kg 餌超、1,000 mg/kg 餌超であった (Schafer et al., 1983)。

表 6-7 *o*-クロロアニリンの鳥類に対する毒性試験結果

生物種	成長段階/試験条件	エンドポイント	濃度 (mg/kg 餌)	文献
<i>Agelaius phoeniceus</i> (ハゴロモガラス)	野外から採捕後、2-6 週間順化、プロピレン グリコールに溶解後、 混餌 1 回投与	18 時間 LD50	100-562	Schafer et al., 1983
<i>Sturnus vulgaris</i> (ホシムクドリ)		18 時間 LD50	>1,000	

生物種	成長段階／試験条件	エンドポイント	濃度 (mg/kg 餌)	文献
<i>Coturnix coturnix</i> (ウズラ)		18 時間 LD50	>1,000	

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

o-クロロアニリンの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害、繁殖などを指標に検討されたデータがある。

微生物に関しては、細菌や原生動物での毒性影響が報告されている。最小の毒性値は、細菌では海洋性発光細菌の発光阻害を指標とした 30 分間 EC10 の 0.67 mg/L、原生動物では繊毛虫類の増殖阻害を指標とした 24 時間 EC50 の 200 mg/L であった。

藻類の生長阻害試験では、セネデスマス、セテナストラム及びクロレラを用いた生長阻害試験の報告があり、セネデスマスでの 24~96 時間 EC50 は、生長速度による算出で 32~150 mg/L の範囲であった。またクロレラでの 96 時間 EC50 は、生長速度による算出で 26 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性としては、セテナストラムを用いた 72 時間 NOEC が 3.2 mg/L (バイオマス) と 32 mg/L (24~72 時間生長速度) であった。調査した範囲内で海産種を用いた試験の報告は得られていない。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種としてオオミジンコの報告があり、48 時間 LC50 あるいは EC50 (遊泳阻害) は、0.13~1.99 mg/L の範囲であり、48 時間 EC50 の最小値、0.13 mg/L は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性としては、オオミジンコを用いた繁殖試験の報告があり、21 日間 NOEC が 0.032 mg/L と報告されている。調査した範囲内で海産種を用いた試験の報告は得られていない。

魚類の 96 時間 LC50 は 5.2~32 mg/L の範囲にあり、その中で最小値は、ゼブラフィッシュに対する 96 時間 LC50 の 5.2 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。調査した範囲内では長期毒性に関する報告は得られていない。

その他、陸生生物に関しては、菌類、植物、鳥類の試験報告がある。出芽酵母を用いた増殖阻害試験の生長速度による算出で EC50 (増殖阻害) は、689 mg/L と報告されている。光合成阻害を指標としたソラマメの生長に対する試験で 36 時間 EC50 が 549 mg/L と報告されている。また陸生動物への毒性影響について、野外から採捕したハゴロモガラス、ホシムクドリ、ウズラの 18 時間 LD50 は 100~1,000 mg/kg 超であった。

以上から、o-クロロアニリンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類のオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.032 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

o-クロロアニリンの代謝経路を図7-1に示す。

調査した範囲内では、ヒト及び動物における*o*-クロロアニリンの吸収に関する報告は得られていないが、実験動物を用いた経口投与、吸入暴露及び経皮適用試験によって毒性影響がみられていることから、経口、吸入及び経皮経由で吸収されると考えられている (GDCh BUA, 1991)。

分布に関しては、雄のF344ラットに¹⁴Cで標識した*o*-クロロアニリン 63.8及び127.6 mg/kgを腹腔内投与した実験で、投与3時間後、主に肝臓、腎臓及び脾臓への蓄積が認められ、赤血球よりも血漿に強い放射活性がみられた (Dial et al., 1998)。

また、イヌに*o*-クロロアニリン 25 mg/kgを皮下投与した実験で、定量的変化は不明であるが、上昇した血中濃度が投与1時間以内に急激に低下したとの報告がある (Kiese, 1963)。

o-クロロアニリンの代謝は、芳香環の水酸化反応及び*N*-アセチル化反応と硫酸抱合及びグルクロン酸抱合の組み合わせによって行われることが明らかになってきた (Bray et al., 1956; Hong and Rankin, 1998; Ichikawa et al., 1969)。

雄のF344ラットに¹⁴Cで標識した*o*-クロロアニリン 127.6 mg/kgを腹腔内投与した実験で、投与24時間後の尿中から未変化体 (尿中放射能の16.9%)とその*N*-硫酸抱合体 (18.6%) 及び*N*-グルクロン酸抱合体 (8.6%) が検出された。その他4-アミノ-3-クロロフェノール (10.8%)とその*O*-硫酸抱合体 (31.6%) 及び*O*-グルクロン酸抱合体 (3.7%)、さらに微量の*N*-アセチル化生成物とその硫酸及びグルクロン酸抱合体が確認された (Hong and Rankin, 1998)。

雌ウサギに*o*-クロロアニリンを単回経口投与した実験で、24時間後加水分解処理した尿中から、代謝物として4-アミノ-3-クロロフェノールと微量の2-アミノ-3-クロロフェノールが検出された (Bray et al., 1956)。

雄Albinoウサギの肝臓、腎臓及び肺のミクロソーム、主としてシトクロムP-450オキシターゼ系による、*o*-クロロアニリンから4-アミノ-3-クロロフェノールへの*p*位水酸化反応活性を調べた実験で、肝臓の酵素活性が最も高く、肺及び腎臓の酵素活性は肝臓のそれぞれ約30%及び約10%であった (Ichikawa et al., 1969)。

排泄に関しては、雄のWistarラットに*o*-クロロアニリン12.7 mg/kgを腹腔内投与した実験で、投与5時間後の尿中からアミノ誘導体 (ジアゾ反応陽性物質) が検出され (物質の種類及び量の記載なし)、速やかに尿中に排泄されることが報告されている (Watanabe et al., 1976)。

また、雄のF344ラットに¹⁴Cで標識した*o*-クロロアニリン 127.6 mg/kgを腹腔内投与した前述の実験で、投与24時間後の尿中排泄物は投与量の53%で、糞中への排泄は1%未満であったと報告されている (Dial et al., 1998)。

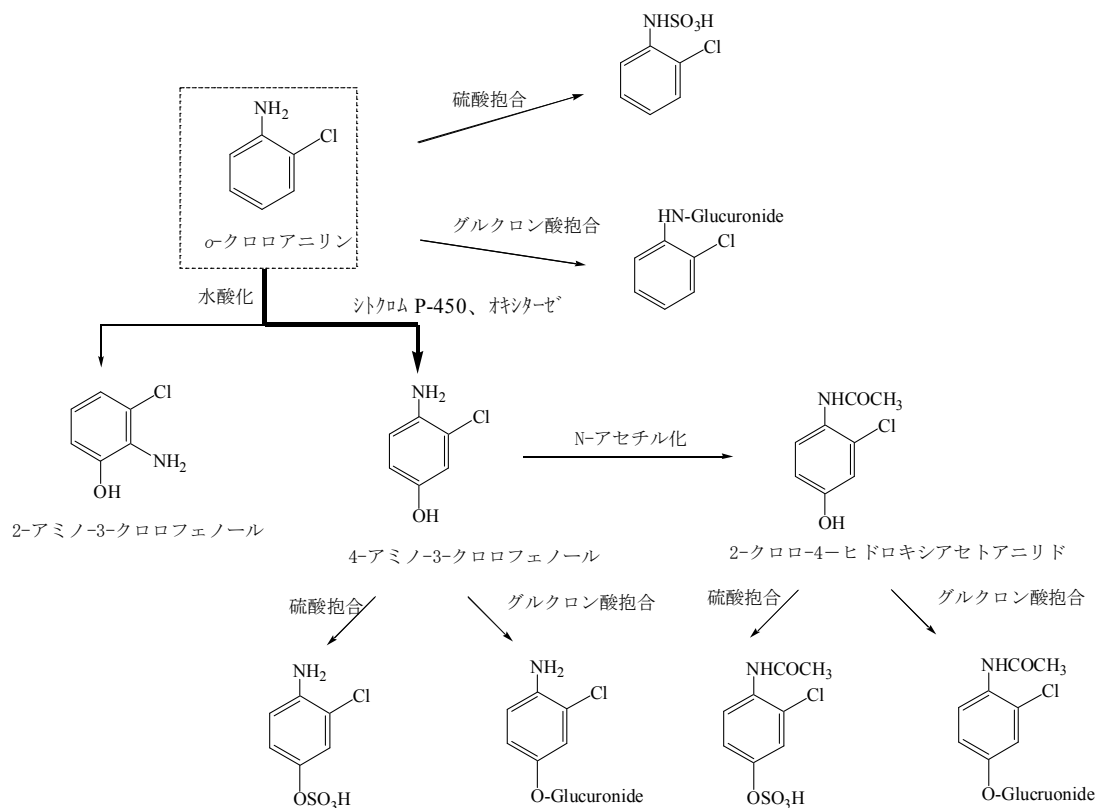


図 7-1 *o*-クロロアニリンの代謝経路 (Bray et al., 1956; Hong and Rankin, 1998; Ichikawa et al., 1969)

7.2 疫学調査及び事例

o-クロロアニリンのみに暴露したヒトの疫学調査及び事例は得られていないが、*o*-クロロアニリンの関与が示唆されている報告を以下に示す。

1961～1980年の間に英国において、ニトロ化合物やアミノ化合物に暴露された工場従業員325名のチアノーゼが報告されている。この内、60名以上がクロロアニリン (異性体については不明) によって誘発されたと推定されている。症例中87%に暴露期間中の頭痛、疲労、めまい、悪心が生じ、13%には暴露後にもみられた (Sekimpi et al., 1986)。

1956～1965年の間に米国で、*m*-クロロアニリン、*o*-クロロアニリンを含む20種類以上のニトロ化合物、アミノ化合物に暴露された187人の工場従業員に、チアノーゼ、貧血がみられ、主として経皮吸収によって生じたと推定されている (Linch et al., 1974)。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

o-クロロアニリンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-1に示す。

ラット及びマウスに対する経口、吸入及び経皮投与試験での主な症状として、メトヘモグロビンの生成によるチアノーゼ、呼吸困難、脱力、昏睡、振戦、痙攣等がみられている (Barme, 1927; Bomhard, 1988; Herbold, 1989; Kondrashov, 1969a, b; Loser, 1978; Martins, 1990; Nomura, 1975;

O'Neal, 1981; Watanabe et al., 1976)。

マウスに*o*-クロロアニリン256 mg/kgを経口投与した実験で、3日以内に死亡がみられ、生存例ではメトヘモグロビン濃度の増加がみられた。(Kondrashov, 1969a, b)。

ラットに*o*-クロロアニリン 1,000 mg/kgを経皮投与した実験で、チアノーゼ、暗褐色の胸水がみられた (Bomhard, 1988)。

マウス及びラットの他にも、ネコに*o*-クロロアニリン 10 mg/kgを経皮適用した実験及びイヌに*o*-クロロアニリン 25 mg/kgを静脈注射した実験で、血中のメトヘモグロビン濃度及び肝臓のハイツ小体の増加がみられた (Kiese, 1963; Kondrashov, 1969a, b)。

その他の毒性影響としては、ラットに致死量の*o*-クロロアニリンを吸入暴露した実験で、脾臓のうっ血及び胸水、病理組織学的には腎尿細管の変性と造血亢進がみられ (Snee, 1970)、ネコに*o*-クロロアニリン 305~310 mg/kgを投与した実験で、肝臓と腎臓の脂肪変性がみられた (Lehmann, 1933)。ラットに128 及び160 mg/kgを腹腔内投与した実験で、128 mg/kg以上で24時間後に乏尿、腎重量の減少、尿細管円柱の出現、尿素窒素及び血漿中ALT の増加、肝臓のうっ血及び小葉中心性肝細胞の変性がみられ、160 mg/kgで近位・遠位尿細管の変性がみられている (Valentovic, 1992)。

ラットに192 mg/kgを腹腔内投与した実験で、投与24時間後に摂餌量、摂水量及び尿量の減少、尿潜血がみられ、48時間後に尿素窒素の増加、近位・遠位尿細管の変性がみられている (Rankin, 1996)。

表 7-1 *o*-クロロアニリンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	ネコ
経口LD50 (mg/kg)	256	1,016	ND	ND
経皮LD50 (mg/kg)	ND	1,000	>200	222
吸入LC50 (mg/m ³)	ND	4,100-6,000 (4時間)	ND	ND

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

o-クロロアニリンの実験動物に対する刺激性試験結果を表 7-2 に示す。

OECDテストガイドライン404に準拠した皮膚刺激性試験で刺激性を示さなかった (Hofmann and Weigand, 1986a)。一方、OECDテストガイドライン405に準拠した眼刺激性試験及び眼結膜嚢に0.1 mLを適用した実験で、結膜の充血、角膜混濁等の症状が報告されている (Dashiell, 1982; Hofmann and Weigand, 1986b)。

表 7-2 *o*-クロロアニリンの刺激性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ	ND	24時間 48時間観察 OECDテストガイド ライン404	0.1 mL, 4時間	刺激性なし	Hofmann & Weigand, 1986a
ラット	経皮	24時間	2,000 mg/kg	刺激性なし	Bomhard, 1988

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
	閉塞系	48時間観察	原液		
ND	経皮 閉塞系	4時間 4、24、48時間観察	0.5 mL 予備試験	刺激性なし	Edward, 1973
ラット	経皮 吸入	ND	蒸気	皮膚及び肺に刺激がみられる 蒸気の濃度は等しかった。	Kondrashov, 1978
ウサギ ネコ	経皮	ND	100-900 mg/kg	皮膚炎 (15-20日で回復)	Kondrashov, 1969a
ウサギ	眼 OECDテスト ガイド ライン405		0.1 mL	結膜の充血、腫脹、角膜損傷 軽度の刺激あり、3-7日以内に 回復	Hofmann & Weigand, 1986b
ウサギ 2匹	眼 結膜囊	28時間観察	0.1 mL 原液	結膜、角膜及び虹彩に対する刺 激、角膜混濁	Dashiell, 1982
ウサギ	眼	ND	ND	化膿性結膜炎、5-10日の間に回 復	Kondrashov, 1969a

ND: データなし

7.3.3 感作性

モルモットを用いたマキシマイゼーション法で陰性であった (Diesing, 1990)。

7.3.4 反復投与毒性

o-クロロアニリンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-3に示す。

a. 経口投与

B6C3F1 マウスに *o*-クロロアニリン 0、10、20、40、80、160 mg/kg/日を 13 週間経口投与した実験で、雌雄の 10 mg/kg 以上にメトヘモグロビン濃度の増加、雄の 40 mg/kg 以上に脾臓重量の増加、雌の 80 mg/kg 以上に脾臓重量の増加、雌雄の 80 mg/kg 以上に脾臓の暗赤色化、脾臓及び骨髄での造血亢進、雌雄の 160 mg/kg にハインツ小体の増加、貧血がみられた (Eastin, 1992; Hejtmancik et al., 2002; U.S. NTP, 1998)。

F344 ラットに *o*-クロロアニリン 0、10、20、40、80、160 mg/kg/日を 13 週間経口投与した実験で、雌雄の 10 mg/kg 以上にメトヘモグロビン濃度の増加、雄の 40 mg/kg 以上に脾臓重量の増加、雌雄の 40 mg/kg 以上にチアノーゼ、振戦、雌の 80 mg/kg 以上に脾臓重量の増加、雌雄の 80 mg/kg 以上に脾臓及び骨髄での造血亢進、雌雄の 160 mg/kg に脾臓の暗赤色化、腎臓中ヘモジデリン沈着、ハインツ小体の増加、貧血がみられた (Eastin, 1992; Hejtmancik et al., 2002; U.S. NTP, 1998)。

b. 吸入暴露

ラットに *o*-クロロアニリン 0、10.4、71.6、164.1 ppm を 6 時間/日、5 日間吸入暴露した実験で、雄の 10.4 ppm 以上に脾臓中ヘモジデリン沈着、71.6 ppm 以上に脾臓充血、髄外造血、164.1 ppm に脾臓重量の増加、メトヘモグロビン濃度の増加が、雌の 10.4 ppm 以上に肝臓重量の減少、脾臓重量の増加、ハインツ小体の増加、ヘモグロビン濃度の減少、71.6 ppm 以上に脾臓中ヘモジ

デリン沈着、脾臓充血、髄外造血、網状赤血球数増加がみられた (Martin and Hartman, 1990)。

ラットに*o*-クロロアニリン0、237 ppmを4時間/日、5日間/週、2 週間吸入暴露した実験で、自発運動低下、眼球突出、振戦等の臨床症状や不規則呼吸がみられた (DuPont, 1970)。

ラットに*o*-クロロアニリン0、7.37、41.0、167.5 ppm (0、39、217、886 mg/m³) を6時間/日、5日間/週、4 週間吸入暴露した実験で、チアノーゼが41.0 ppm以上の雌及び167.5 ppmの雄にみられ、7.37 ppm以上の雌にメトヘモグロビン濃度の増加、ハインツ小体の増加が、7.37 ppm以上の雌雄に骨髄中の巨赤芽球、正染性赤芽球の増加が認められた。また、雌雄の167.5 ppmに、肝臓重量増加、肝臓中モノオキシゲナーゼ活性の増加等がみられた (Bayer, 1992)。本評価書では、7.37 ppm (39 mg/m³) をLOAELとする。なお、ドイツ化学会 (German Chemical Society) によれば、著者らは骨髄中の正染性赤芽球の変化に基づいてNOELを6.4 mg/m³と推算している (GDCh BUA, 1993)。しかし、推算に関する詳細な記載はない。

以上、*o*-クロロアニリンの反復投与毒性試験では主として血液系、脾臓等の造血系に影響が認められる。血液への影響としては、メトヘモグロビン形成に起因する溶血性貧血や、赤血球のハインツ小体の増加がみられ、それに伴う脾臓の重量増加及び暗赤色化、脾臓造血亢進等の脾臓機能亢進がみられている。

経口投与による反復投与毒性のLOAELは、B6C3F1マウス及びF344ラットを用いた13週間経口投与試験の血液系、造血系への影響を指標とした10 mg/kg/日である (Eastin, 1992; U.S. NTP, 1998)。

吸入暴露では、Wistarラットを用いた4週間吸入暴露試験の最低用量7.37 ppm (39 mg/m³) で雌雄に経口投与と同様な毒性影響がみられており、LOAELは7.37 ppm (39 mg/m³) である。

表 7-3 *o*-クロロアニリンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F1 雌雄 週齢不明 10匹/群	経口	13週間	0、10、20、40、80、 160 mg/kg/日	10 mg/kg 以上：メトヘモグロビン濃度の増加 40 mg/kg 以上：脾臓重量の増加 (雄のみ) 80 mg/kg 以上：脾臓重量の増加 (雌雄)、脾臓 の暗赤色化、脾臓及び骨髄で の造血亢進 160 mg/kg：ハインツ小体の増加、貧血 LOAEL：10 mg/kg/日	Eastin, 1992; Hejtmancik et al., 2002; U.S. NTP, 1998
ラット F344 雌雄 週齢不明 10匹/群	経口	13週間	0、10、20、40、80、 160 mg/kg/日	10 mg/kg 以上：メトヘモグロビン濃度の増加 40 mg/kg 以上：チアノーゼ、振戦、脾臓重量 の増加 (雄のみ) 80 mg/kg 以上：脾臓重量の増加 (雌雄)、脾臓 及び骨髄での造血亢進 160 mg/kg：脾臓の暗赤色化、腎臓中のヘモジ デリン、ハインツ小体の増加、貧 血 LOAEL：10 mg/kg/日	Eastin, 1992; U.S. NTP, 1998; Hejtmancik et al., 2002

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット 雌雄 週齢不明 10 匹/群	吸入暴露	5 日間、 6 時間/日	0、10.4、71.6、164.1 ppm (0、55、379、868 mg/m3)	雄 10.4 ppm 以上：脾臓中ヘモジデリン沈着 71.6 ppm 以上：脾臓充血、髄外造血 164.1 ppm：脾臓重量増加、メトヘモグロビン 濃度の増加 (3.3%) 雌 10.4 ppm 以上：肝臓重量の減少、脾臓重量の 増加、ハインツ小体の増加、 ヘモグロビン濃度の減少 71.6 ppm 以上：脾臓中ヘモジデリン沈着、脾 臓充血、髄外造血、網状赤血 球数増加	Martin & Hartman, 1990
ラット 雌雄 週齢不明 9-10 匹/群	吸入暴露	2 週間、 4 時間/日、 5 日/週	237 ppm (1,230 mg/m3)	自発運動低下、眼球突出、振戦、不規則呼吸	DuPont, 1970
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 10 匹/群	吸入暴露	4 週間 5 日間/週 6 時間/日	0、7.37、41.0、167.5 ppm (0、39、217、886 mg/m3)	雄 7.37 ppm：ハインツ小体の増加 7.37 ppm 以上：脾臓重量の増加、骨髄中の巨 赤芽球、正染性赤芽球の増加 41.0 ppm 以上：脾臓の暗赤色化、脾臓中ヘモ ジデリン沈着、脾臓充血、網状赤 血球球数の増加 167.5 ppm：体重増加抑制、肝臓重量の増加、 チアノーゼ、白血球数の減少、ハ インツ小体の増加、ヘマトクリッ ト値の減少、ヘモグロビン濃度の 減少、メトヘモグロビン濃度の増 加、肝臓中モノオキシゲナーゼ活 性の増加 雌 7.37 ppm 以上：ハインツ小体の増加、白血球 数の減少、ヘマトクリット値の減 少、メトヘモグロビン濃度の増 加、骨髄中の巨赤芽球、正染性 赤芽球の増加 41.0 ppm 以上：チアノーゼ、脾臓重量の増加、 脾臓の暗赤色化、脾臓中ヘモジ デリン沈着、脾臓充血、ヘモグ ロビン濃度の減少、網状赤血球 数の増加 167.5 ppm：振戦、肝臓重量の増加、総ビリル ビン、尿中ビリルビン及び肝臓中 モノオキシゲナーゼ活性の増加、 血清中のトリグリセライド、コレ ステロール及びコリンエステラ ーゼの減少 LOAEL：7.37 ppm (39 mg/kg/日) (本評価書の判断)	Bayer, 1992

7.3.5 生殖・発生毒性

ラットの妊娠 6～15 日目に 0、10、50、250 mg/kg/日を 10 日間経口投与した実験で、50 mg/kg/日以上の母動物に脾臓絶対重量増加がみられ、250 mg/kg/日で吸収胚増加、生存児数減少がみ

られた (Bayer, 1993)。

7.3.6 遺伝毒性

o-クロロアニリンの遺伝毒性試験結果を表 7-4に示す。

*in vitro*において、*o*-クロロアニリンはネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で代謝活性化系の添加、無添加に関わらず陰性を示した (Garner and Nutman, 1977; Miyata et al., 1981; Rosenkranz and Poirier, 1979; Simmon, 1979a; Sippel, 1973; Thompson et al., 1983; Zeiger et al, 1987; Zimmer et al., 1980)。その他、大腸菌を用いた復帰突然変異試験や出芽酵母を用いた遺伝子変換試験、ラットの肝細胞を用いた不定期DNA合成試験で陰性であった (Rosenkranz and Leifer, 1980; Simmon, 1979b; Thomson et al., 1983; U.S. NTP, 1988; Yoshimi et al., 1988)。

一方、麴菌の*Aspergillus nidulans*を用いた復帰突然変異試験及び 米国NTPで行われたマウスリンフォーマ試験では陽性であった (McGregor et al., 1984; Prasad, 1970; U.S. NTP, 1988)。その他、チャイニーズハムスター V79細胞は8-アザグアニン配座で耐性変異の増加がみられ、大腸菌を用いたDNA損傷試験ではDNAポリメラーゼ欠損株で陽性の結果が得られた (Kuroda, 1986; Leifer et al., 1981; Rosenkranz and Leifer, 1980; Rosenkranz and Poirier, 1979)。

*in vivo*においては、1,000 mg/kgを経口投与したNMRI-SPFマウスの小核試験で弱い陽性を示した (Herbold, 1989)。

以上、*in vitro* では細菌での復帰突然変異試験では陰性であるが、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験で陽性を示し、*in vivo* では小核試験において弱い陽性の報告があることから、*o*-クロロアニリンは遺伝毒性を有する可能性がある。

表 7-4 *o*-クロロアニリンの遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1538	ND	50 – 100 μ g/plate	–	–	Garner & Nutman, 1977
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA92、TA94	ND	30 – 3,000 μ g/plate	–	–	Miyata et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538、G46、 C3076、D3052	ND	1,000 μ g/plate (最高用量)	–	–	Thompson et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA97	ND	10 – 3,333 μ g/plate	–	–	Zeiger et al., 1987
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1538	ND	250 μ g/plate	–	–	Rosenkranz & Poirier, 1979
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	ND	1,000 μ g/plate (最高用量)	–	–	Simmon, 1979a
		ネズミチフス菌 TA100	ND	ND	ND	–	Zimmer et al., 1980

試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	ND	100 – 4,000 μ g/plate		–	–	Sippel, 1973
	大腸菌 WP2、WP2uvrA-	ND	1,000 μ g/plate (最高用量)		–	–	Rosenkranz & Leifer, 1980; Thompson et al., 1983; U.S. NTP, 1988
	麹菌 <i>Aspergillus nidulans</i> meth3	ND	200 μ g/mL		+(w)	ND	Prasad, 1970
遺伝子突然 変異試験	マウスリンフォーマ細 胞	ND	ND		+		McGregor et al., 1984 U.S. NTP, 1988
染色体異常 試験	チャイニーズハムスタ ー V79 細胞 8AG 抵抗性 OUA 抵抗性	ND	0.1 – 0.6 μ g/mL		+	ND	Kuroda, 1986
DNA 損傷試験	大腸菌 Pol A+/Pol A-	ND	20 μ g/plate (0.5 μ g/mL)		+	ND	Rosenkranz & Leifer, 1980
		ND	0.5 μ g/mL		+	ND	Rosenkranz & Poirier, 1979
		ND	ND		+	ND	Leifer et al., 1981
不定期 DNA 合成試験	ラット肝初代培養細胞	ND	0.06 – 128 μ g/mL		–		Thompson et al., 1983
		ND	0.127 – 127 μ g/mL		–		Yoshimi et al., 1988
姉妹染色分体 交換試験	チャイニーズハムスタ ー肺由来線維芽細胞 (CHL 細胞)	ND	125 μ g/mL		–	ND	Ishidate et al, 1988
遺伝子変換 試験	酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3	ND	0.2%		–	–	Simmon, 1979b
in vivo	小核試験	マウス NMRI	1,000 mg/kg		+(w)		Herbold, 1989
			500、1,000、1,500 mg/kg		+(w)		

ND: データなし; +: 陽性; -: 陰性; +(w): 弱陽性

7.3.7 発がん性

調査した範囲内では *o*-クロロアニリンの発がん性に関する試験報告は得られていない。国際機関等では *o*-クロロアニリンの発がん性を評価していない(ACGIH, 2002; IARC, 2002; U.S. EPA, 2002b; U.S. NTP, 2001; 日本産業衛生学会, 2002)。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

o-クロロアニリンは経口、吸入あるいは皮膚経由で吸収される。

o-クロロアニリンのみに暴露した疫学調査及び事例は得られていないが、*o*-クロロアニリン

を含むニトロ化合物やアミノ化合物に暴露された工場従業員に、チアノーゼ、貧血等の症状が報告されている。

o-クロロアニリンの代謝は、芳香環の水酸化反応及び*N*-アセチル化反応と硫酸抱合及びグルクロン酸抱合の組み合わせによって行われることが明らかになってきたが、情報は限られている。雌ウサギに*o*-クロロアニリンを単回経口投与した実験で、尿中から代謝物として4-アミノ-3-クロロフェノールと微量の2-アミノ-3-クロロフェノールが検出された。

o-クロロアニリンの動物実験で皮膚刺激性は認められていないが、眼刺激性が報告されている。

実験動物による*o*-クロロアニリンの経口投与による急性毒性試験のLD50はマウスで256 mg/kgである。

o-クロロアニリンの反復投与毒性は主として血液系及び脾臓等の造血系であり、血液系への影響としては、メトヘモグロビン形成に起因する溶血性貧血や、赤血球のハイנטツ小体の増加が、また、それに伴う脾臓の重量増加及び暗赤色化、脾臓の造血亢進等がみられている。B6C3F1マウス及びF344ラットを用いた13週間経口投与試験で10 mg/kg/日以上でメトヘモグロビン濃度の増加が、Wistarラットを用いた4週間吸入暴露試験で7.37 ppm (39 mg/m³) 以上で骨髄中の巨赤芽球、正染色赤芽球の増加がみられた。

生殖・発生毒性では、妊娠6～15日目までの10日間投与した実験で、母動物に影響を及ぼす投与量以上で、吸収胚増加、生存児数減少がみられたとの報告がある。

遺伝毒性については、*in vitro* では細菌での復帰突然変異試験では陰性であるが、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験で陽性を示し、*in vivo* では小核試験において弱い陽性の報告があることから、*o*-クロロアニリンは遺伝毒性を有する可能性がある。

発がん性については、ヒトでの疫学調査及び実験動物による発がん性試験の報告はない。国際機関等では*o*-クロロアニリンの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期：2002年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- Barne, B. (1927) Versuche mit subkutaner Injektion von Chlor-Anilinen und Chlor-toluidinen an der Katze. Inaugural-Dissertation, Würzburg. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Bayer (1986) Interne Untersuchungen der Bayer AG: Einsatz von *o*-Chloraniline im BSB-Test (biologischer Sauerstoffbedarf) mit Belebtschlamm, im Zellevermehrungshemmtest mit *Pseudomonas putida* und in Toxizitätstests mit Zebrabarblingen und Goldorfen (Werksverwaltung/Umweltschutz Leverkusen/Institut für Umweltanalyse und Bewertungen), unveröffentlicht. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Bayer (1987) Interne Untersuchungen der Bayer AG: Einsatz von *o*-Chloraniline im 21 Tage Reproduktionstest nach OECD Richtlinie 202 (Werksverwaltung/Umweltschutz Leverkusen/Institut für Umweltanalyse und Bewertungen), unveröffentlicht. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Bayer (1988) Interne Untersuchungen der Bayer AG: Einsatz von *o*-Chloraniline im Daphnien-Kurzzeitest (Werksverwaltung/Umweltschutz Leverkusen/Institut für Umweltanalyse und Bewertungen), unveröffentlicht. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Bayer (1992) *o*-Chloroaniline Subacute inhalationstoxizität an der Ratte. Unpublished study, Bayer AG Wuppertal, Report 20957. (GDCh BUA, 1993から引用)
- Bayer (1993) *o*-Chloroaniline-Untersuchungen auf embryotoxische Wirkungen an Ratten nach oraler Verabreichung. Unpublished study, Bayer AG Wuppertal, Report 22169. (GDCh BUA, 1993から引用)
- Bomhard, E (1988) *o*-Chloraniline. Untersuchungen zur akuten dermalen Toxizität an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten. Institute für Toxikologie, Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld, unveröffentlichte Untersuchung, Bericht Nr. 16851, 16 Seiten, 01.07. GDCh BUA, 1991から引用)
- Bradbury, S.P., Henry, T.R., Niemi, G.J., Carlson, R.W. and Snarski, V.M. (1989) Use of respiratory-cardiovascular responses of Rainbow trout (*Salmo gairdneri*) in identifying acute toxicity syndromes in fish: Part 3. Polar Narcotics. Environ. Toxicol. Chem., **8**, 247-261.
- Bray, H.G., James, S.P. and Thrope, W.V. (1956) The metabolism of the monochloronitrobenzenes in the rabbit. Biochem., **64**, 38-44. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Brooke, L.T., Call, D.J., Geiger, D.L. and Nortcott, C.E. (1984) Acute toxicity of organic chemicals to Fathead minnows (*Pimephela promelas*) vol.1. Center for lake superior environmental stud., Univ. of Wisconsin-superior, Superior, WI:414. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Canton, J.H., Slooff, W., Kool, H.J., Struys, J. Pouw, T.J.M., Wegman, R.C.C. and Piet, G.J. (1985)

¹⁾ データベースの検索を 2002 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- Toxicity biodegradability, and accumulation of a number of Cl/N-containing compounds for classification and establishing water quality criteria. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **5**, 123-131.
- Casscorbi, I., Rosick, E., Wiegner, B. and Gies, A. (1989) Schadwirkungen von Umweltchemikalien an biologischen Membranen. In: Umweltbundesamt (Hrsg.): Chemikaliengesetz Heft 8, Prüfung und Bewertung von Stoffen auf ihre Umweltgefährlichkeit, S. 165-178, 210, 211, Berlin. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Dashiell, O.L. (1982) Eye irritation test in rabbits. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, im Auftrag von DuPont Denemous & co Inc., Wilmington, USA, 26.01. NTIS Document OTS 84003A, Doc. I.D. 878220260, 4 Seiten. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- Dial, L.D., Anestis, D.K., Kennedy, S.R. and Rankin, G.O. (1998) Tissue distribution, subcellular localization and covalent binding of 2-chloroaniline and 4-chloroaniline in Fischer 344 rats. *Toxicology*, **131**, 109-119.
- Diesing, L. (1990) o-Chloroaniline, Untersuchungen auf haustsensibilisierende Wirkung bei Meerschweinchen (Maximierungstest nach Magnusson und Kligman). Fachbereich Toxikologie, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlichte Untersuchung, Bericht Nr. 19317, 27.07, 33 Seiten. (GDCh BUA, 1991から引用)
- DuPont (1970) Acute inhalation toxicity; Subacute inhalation toxicity. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, I Auftrag von Dupont Denemus & Co Inc., Wilimngton, USA, OTS 74003A, Doc.878220258.
- Eastin, W. (1992) o-Chloroaniline Draft abstract. National Institute of Health, Department of Health & Human Services, short report of November 24. (GDCh BUA, 1993から引用)
- Edward, D.F. (1973) Department of transportation skin corrosin test on rabbit skin. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, im Auftrag von duPont Denemours & Co Inc., Wilmington, USA, 19.11, NTIS Document OTS 84003A, Doc. I.D 878220254, 2 Seiten. (GDCh BUA, 1991から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1991) o-Chloroaniline, m-Chloroaniline. BUA Report No.57, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1993) Supplementary Report No.133, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Garner, R.C. and Nutman, C.A. (1977) Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using Salmonella typhimurium TA 1538, *Mutat Res.*, **44**, 9-19. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Geiger, D.L., Poirier, S.H., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1986) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol.3. Center for lake superior environmental stud, Univ. of wisconsin-superior, Superior, WI I:328. (US EPA, 2002aから引用)
- Gies, A., Pauli, W. and Benzing, M. (1989) Hefe als biologisches testsystem für okotoxikologische

- Untersuchungen. In: Umweltbundesamt (Hrsg.): Chemikaliengesetz Heft 8, Prüfung und Bewertung von Stoffen auf ihre Umweltgefährlichkeit, S. 153-164, 210, 211, Berlin. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Hejtmancik, M.R., Trela, B.A., Kurtz, P.J., Persing, R.L., Ryan, M.J., Yarrington, J.T. and Chhabra, R.S. (2002) Comparative gavage subchronic toxicity studies of o-chloroaniline and m-chloroaniline in F344 rats and B6C3F1 mice *Toxicol. Sci.*, **69**, 234-243.
- Helm, V. and Reber, H. (1979) Investigation on the regeneration of aniline-utilization in *Pseudomonas maltivorans* strain AN 1. *European J. Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **7**, 191-199. (GDCh BUA, 1993から引用)
- Herbold, B.A. (1989) o-Chloroaniline micronucleus test on the mouse to evaluate for clastogenic effects. Fachbereich Toxikologie, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlichte Untersuchung Bayer, Bericht-Nr. 177715, 43 Seiten, 15.02. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Hessisches Ministerium für Umwelt und Reaktorsicherheit: Bund/Länder Arbeitskreis "Qualitätsziele" 8BLAK. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Hofmann, T. and Weigand, W. (1986a) o-Chloroaniline. Prüfung auf Hautreizung am Kaninchen. Pharma Forschung Toxikologie, Hoechst AG, Frankfurt, unveröffentlichte Untersuchung, Bericht Nr. 86.0295, 11 Seiten, 11.03. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Hofmann, T. and Weigand, W. (1986b) o-Chloroaniline. Prüfung auf Augenreizung am Kaninchen. Pharma Forschung Toxikologie, Hoechst AG, Frankfurt, unveröffentlichte Untersuchung, Bericht Nr. 86.0239, 11, Seiten, 26.02. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Hong, S.K. and Rankin, G.O. (1998) Biotransformation of 2-chloroaniline in the Fischer 344 rat: identification of urinary metabolites, *Xenobiotica*, **28**, 985-994.
- Howard, P.H. (1989) *Hand Book of environmental fate and exposure data for organic chemicals*. Vol. I, Lewis Publishers Inc., Chelsea, Michigan, USA.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Ichikawa, Y., Yamano, T. and Fujishima, H. (1969) Relationship between the interconversion of Cytochrome P-450 and P-420 and its activities in hydroxylations and demethylations by P-450 oxidase systems. *Biochem. Biophys. Acta*, **171**, 32-46.
- Ishidate, M. Jr., Harnois, M.C. and Sofuni, T. (1988) A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures. *Mutat. Res.*, **195**, 151-213. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Kaiser, K.L.E. and Ribo (1988), J.M. Photobacterium phosphoreum toxicity bioassay. II. Toxicity data compilation. *Toxicity Assessment: An International Journal* **3**, 195-198, **207**, 235-237. (GDCh BUA, 1991から引用)

- Kiese, M. (1963) The effect of certain substituents upon the N-oxidation of aniline in vivo. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. U. Pharmacol., **244**, 387-404.
- King, E.F. and Painter, H.A. (1981) Assessment of toxicity of chemicals to activated sludge microorganisms. In H. Leclerc and D. Dive, (eds.), Acute Aquatic Ecotoxicological Test, 143-153. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Kondrashov, V.A. (1969a) On the toxic action of chloraniline and aniline fumes on the organism through the intact skin exposed to them. Gig. Tr. Prof. Zabol., **13**, 29-32.
- Kondrashov, V.A. (1969b) Toxicology of chloroanilines and aniline. Tr. Gos. Inst. Prikl. Khim., **62**, 209-214. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Kondrashov, V.A. (1978) Relative danger of topical and inhalation poisoning with fumes and gases of toxic substances. Gig. Tr. Prof. Zabol., 34-38. Zitiert in Chem. Abs. No. 184038q, 88, 191. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Konemann, H. (1981) Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. Toxicology, **19**, 209-221. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Kuhn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. Wat. Res., **24**, 31-38.
- Kuhn, R., Pattard, M.M Parnak, K.-D. and Winter, A. (1989a) Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, phenols, aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. Wat. Res., **23**, 495-499. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Kuhn, R., Pattard, M.M Parnak, K.-D. and Winter, A. (1989b) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. Wat. Res., **23**, 501-510.
- Kuroda, Y. (1986) Genetic and chemical factors affecting chemical mutagenesis in cultured mammalian cells. Basic Life Sci., **39**, 359-375.
- Lehmann, K.B. (1933) Studien über die Wirkung der Chloraniline und Chlortoluidine und des salzsauren 5-Chlor-2-Toluidins. Arch. Hyg. Bakt., **100**, 12-32. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Leifer, A., Yman, J. and Rosenkranz, H.S. (1981) Determination of genotoxic activity using DNA polymerase-deficient and proficient *E. Coli*. Short-Term Tests Chem. Carcinogen, 127-139.
- Linch, A.L. (1974) Biological monitoring for industrial exposure to cyanogenic aromatic nitro and amino compounds. Amer. Industr. Hyg. Ass. J., **35**, 426-32.
- Loser, E. (1978) Akute orale Toxizität. Institut für Toxikologie, Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld, unveröffentlichte Untersuchung, Bericht vom 23.10. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Lyman, W.J. et al (1982) Handbook of chemical property estimation methods. Environmental behavior of organic compounds. McGraw-Hill NY (Howard, 1989から引用)
- Lysak, A. and Marcinek, J. (1972) Multiple toxic effect of simultaneous action of some chemical substances on fish. Roczniki Nauk Rolniczych, **94**, 53-63. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Maas-Diepeveen, J.L. and van Leeuwen, C.J. (1986) Aquatic toxicity of aromatic nitro compounds and anilines to several freshwater species. Laboratory for ecotoxicology, Institute for Inland Water Management and Water Treatment, Report No86-42, 10. (US EPA, 2002aから引用)
- Martins, T. (1990) o-Chloraniline Akute inhalationstoxizität an der Ratte. Fachbereich Toxikologie,

- Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlichte Untersuchung, Berichts-Nr. 18653, 66 Seiten, 09.01. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Martins, T. and Hartman, E. (1990) o-Chloroaniline-Orientierende subakute Inhalationstoxizität an der Ratte/ Fachbereich Toxikologie, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlichte Untersuchung, Berichts-Nr. (GDCh BUA, 1991から引用)
- McGregor, D., Prestice, R.D., McConville, M., Lee, Y.J. and Caspary, W.J. (1984) Reduced mutant yield at high doses in the Salmonella/Activation Assay: The cause is not always toxicity. *Environ. Mutagen.*, **6**, 545-557.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Miyata, R., Nohmi, T., Yoshikawa, K. and Ishidate, M. Jr., (1981) Metabolic activation of p-nitrotoluene and trichloroethylene by rat-liver S9 or mouse liver S9 fractions in Salmonella typhimurium strains. *Bull. Nat. Inst. Hyg. Sci.*, **99**, 60-65. (GDCh BUA, 1991から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nendza, M. (1987) Toxizitätsbestimmungen von umweltrelevanten Chemikalien mit einem neuen biotestsystem, Ermittlung physikochemischer Eigenschaften und ableitung quantitativer struktur-Toxizitäts-Beziehungen unter Anwendung von Multiregressions- und Hauptkomponenten-Analyse. Dissertatin, Christian-albrechts-Universität zu Kiel, S. 1, 50-65, 138-143, Kiel. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Nendza, M. and Seydel, J.K. (1988) Multivariate data analysis of various biological test systems used for the quantification of ecotoxic compounds. *Quantitative Structure-Activity Relationship*, **7**, 165-174. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Nomura, A. (1975) Studies on sulfhemoglobin formation by various drugs. *Folia Pharmacol. Japan*, **71**, 351-365. (GDCh BUA, 1991から引用)
- OECD (Hrsg.) (1981a) OECD Guideline for Testing of Chemicals 301D "Ready Biodegradability : Closed Bottle Test", s.1-5, Paris, Zu beziehen bei : OECD, Publications Office, 2, rue Andre-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France (GDCh BUA, 1991から引用)
- OECD (Hrsg.) (1981b) OECD Guideline for Testing of Chemicals 301C "Ready Biodegradability : Modifiede MITI Test (I) ", s.1-5, Paris, Zu beziehen bei : OECD, Publications Office, 2, rue Andre-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France (GDCh BUA, 1991から引用)
- OECD (Hrsg.) (1981c) OECD Guideline for Testing of Chemicals 301E "Ready Biodegradability : Modifiede OECD Screening Test", s.1-5, Paris, Zu beziehen bei : OECD, Publications Office, 2, rue Andre-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France (GDCh BUA, 1991から引用)
- O'Neal, F.O. (1981) Inhalation median lethal concentration (LC50). Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, im Auftrag von DuPont Denemours & co Inc., Wilmington, USA, 08.06. NTIS Document OTS 84003A, Doc. I.D. 878220259, 4 Seiten. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Painter, H. A. (1985) Rig test of N.90: Inhibition of nitrification, persönliche Mitteilung. (GDCh BUA, 1991から引用)

- Parris, G.E. (1980) Covalent binding of aromatic amines to humates. 1. Reactions with carbonyls and quinones. *Environ. Sci. Technol.*, **14**, 1099-1105. (Howard, 1989から引用)
- Pedersen, F. Bjornestad, E., Vulpius, T. and Rasmussen, H.B. (1998) Immobilisation test of aniline compounds with the crustacean *daphnia magna*, Proj.No.303587, Report to the Danish EPA, Copenhagen, Denmark : 93p. (US EPA, 2002aから引用)
- Pitter, P. (1976) Determination of biological degradability of organic substances. *Water Research*, **10**, 231-235.
- Prasad, I. (1970) Mutagenic effects of the herbicide 3',4'-dichloropropionalide and its degradation products. *Canad. J. Microbiol.*, **16**, 369-372.
- Rankin, G.O., Beers, K.W., Nicoll, D.W., Anestis, D.K., Hong, S.K., Hubbard, J.L., Ball, J.G., Valentovic, M.A. and Brown, P.I. (1996) Nephrotoxic potential of 2-amino-5-chlorophenol and 4-amino-3-chlorophenol in Fischer 344 rat: comparisons with 2- and 4-chloroaniline and 2- and 4-aminophenol. *Toxicology*, **108**, 109-123.
- Reynolds, L., Blok, J., De Morsier, A., Gerike, P., Wellens, H. and Bontinck, W.J. (1987) Evaluation of the toxicity substances to be assessed for biodegradability. *Chemosphere* **16**, 2259-2277. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Ribo, J.M. and Kaiser, L.E. (1984) Toxicities of chloroanilines to photobacterium phosphoreum and their correlations with effects on other organisms and structural parameters. In: *QSAR in Environmental Toxicology*. S. 319-336, D. Reidel Publishing company, Dordrecht 1984. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Rosenkrantz, H.S. and Poirier, L.A. (1979) Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Natl. Cancer Inst.*, **62**, 873-892. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Rosenkranz, H.S. and Leifer, Z. (1980) Determining the DNA-modifying activity of chemicals using DNA-polymerase-deficient *Escherichia Col. hem. Mutagens*, **6**, 109-147.
- Sayk, F. and Schmidt, C. (1986) Algen-fluoreszenz-automat, eine computergesteuerte bioest-Me β apparatur. *Z. Wasser- und Abwasser-Forsch.* **19**, 12-184 (1986). (GDCh BUA, 1991 から引用)
- Schafer, E.W., Jr., Bowles, W.A., Jr. and Hurlbut, J. (1983) The acute oral toxicity, repellency and hazard potential of 998 chemicals to one or more species of wild and domestic birds. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **12**, 355-382.
- Schmidt, C (1989) Schadwirkung von Phenolen, Anilinen und aliphaten auf Algen. In: Umweltbundesamt (Hrsg.) *Chemikaliengesetz Heft 8, Prüfung und Bewertung von Stoffen auf ihr Umweltgefährlichkeit*, S. 98-110, 113, 114, Berlin. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Schmidt, C and Schnabl, H. (1988) Stoffbezogene Struktur-Wirkungsbeziehungen bei Biotesten. *Vom Wasser*, **70**, 21-32. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Schmidt, C. and Schmidt, K. (1988) Algentests in der Wassergutewirtschaft. 21. Essener Tagung, 1988, 27. Kurzbericht S. 27.1-27.3, Ges. Z. Förderung d. Siedlungswasserwirtschaft an der RWTH Aachen E.V., Aachen. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Schnabl, H. (1989) Ermittlung multivariater Struktur-Toxizitäts-Beziehungen umweltrelevanter

- Biotest-Systeme und Chemikalien-Klassen. Umweltforschungslien/Schadstoffwirkungen, Forschungsbericht Nr. 106 liengesetz Heft 8, Prufung und Bewertung von Stoffen auf ihre Umweltigefahrlichkeit, S. 77-86, 89, 96, Berlin. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Sekimpi, D.K.U. and Jones, R.D. (1986) Notification of industrial chemical cyanosis poisoning in the United Kingdom 1961-80. *British Journal of Industrial Medicine*, **43**, 272-279.
- Simmon, V. F. (1979a) In vitro mutagenicity assays of chemical carcinogens and related copounds with *Salmonella typhimurium*. *J. Natl. Cancer Ins.*, **62**, 893-899.
- Simmon, V. F. (1979b) In vitro assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with *Saccharomyces cerevisiae* D3. *J. Natl. Cancer. Inst.*, **62**, 901-909.
- Sippel, M.E. (1973) Mutagenic activity of bensenamine, 2-chloro in the *Salmonella*/Microsome assay. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Snee, D.A. (1970) Acute inhalation toxicity; Subacute inhalation toxicity. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, im Auftrag von Dupont Denemours & Co Inc., Wilmington, USA, 20.05.1970, NTIS Document OTS 84003A, Doc. I.D. 878220258, 5 Seiten.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- Thompson, Ch.Z., Hill, L.E., Epp, J.K., Orobst, G.S.(1983) The induction of bacterial mutation and hepatocyte inscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. *Environ. Mutagen.* **5**, 803-811. (GDCh BUA, 1991から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002a) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002b) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD.(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP (1998) Comparative toxicity studies of o-, m-, and p-chloroanilines administered by gavage to F344/N rats and B6C3F1 mice.
- U.S. NTP (1988) Annual Plan for Fiscal Year, seite 75. (GDCh BUA, 1991から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens. Revised January 2001.
- Valentovic, M.A., Ball, J.G., Anestis, D.K., Beers, K.W., Madan, E., Hubbard, J.L. and Rankin, G.O. (1992) Acute renal and hepatic toxicity of 2-haloanilines in Fischer 344 rats. *Toxicology*,

121-131.

- Verschuieren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Watanabe, T., Ishikawa, N. and Ikeda, M. (1976) Toxicity of and biological monitoring for 1,3-diamino-2,4,6-trinitrobenzene and other nitro-amino derivatives of benzene and chlorobenzene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **37**, 157-168.
- Worne, H.E. (1972) The activity of mutant microorganisms in the biological treatment of industrial waste. *Tijdschrift van het BECEWA*, **22**, 61-71 (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Yoshimi, N., Sugie, S., Iwata, H., Niwa, K, M. Mori, H., Hashida, C. and Shimizu, H. (1988) The genotoxicity of a variety of aniline derivatives in a DNA repair test with primary cultures rat hepatocytes. *Mutat. Res.*, **206**, 183-191. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Yoshioka, Y., Nagase, H., Ose, Y. and Sato, T. (1986a) Evaluation of the test method “activated sludge, respiration inhibition test” proposed by the OECD. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **12**, 206-212.
- Yoshioka, Y., Mizuno, T., Ose, Y. and Sato, T. (1986b) The estimation for toxicity of chemicals on fish by physico-chemical properties. *Chemosphere*, **15**, 195-203.
- Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T. (1985) Testing for the toxicity of chemicals with tetrahymena pyriformis. *Sci. Total Environ.*, **43**, 149-157.
- Zeiger, E., Anderson, B., Hawort, S., Lawlor, T., Mortelmans, K. and Spec, W. (1987) Salmonella mutagenicity tests:III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ. Mutagen. Suppl.*, **9**, 1-110, Tabelle 1. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Zeyer, J. and Kearney, P.C. (1982) Microbial degradation of para-chloroaniline as sole carbon and nitrogen source. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, **17**, 215-223 (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Zimmer, D., Mazurek, J., Petzold, G. and Bhuyan, B.K (1980) Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. *Mutat. Res.*, **77**, 317-326. (GDCh BUA, 1991 から引用)
- Zok, S., Gorge, G., Kalsch, W. and Nagel, R. (1991) Bioconcentration, metabolism and toxicity of substituted anilines in the Zebrafish (*Brachydanio rerio*). *Sci. Total. Environ.*, **109**, 411-421.

化学物質評価研究機構 (2003) 調査資料 (未公表).

環境省 (2001a) o-クロロアニリンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (クレハ分析センター, 試験番号: 2001-生 05, 2001 年 3 月 29 日).

環境省 (2001b) o-クロロアニリンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (クレハ分析センター, 試験番号: 2001-生 06, 2001 年 3 月 29 日).

環境省 (2001c) o-クロロアニリンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (クレハ分析センター, 試験番号: 2001-生 07, 2001 年 3 月 29 日).

環境省 (2001d) o-クロロアニリンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (クレハ分析センター, 試験番号: 2001-生 08, 2001 年 3 月 29 日).

経済産業省 (2002) 告示第 149 号 (官報、平成 14 年 3 月 29 日)

経済産業省 (2003) 平成 13 年度 化審法指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表、

経済産業省告示第 53 号. 経済産業省, 環境省 (2003) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度).

製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/

平成 14 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

通商産業省 (1977) 通商産業省公報 (1977 年 12 月 1 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理

情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-164.

有機合成化学協会編 (1985) 有機化学物辞典, 講談社, 東京.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	三浦 千明
6. 生態影響評価	石井 聡子
7. ヒト健康影響評価	石井 聡子

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

吉岡 義正 大分大学教育福祉科学部

ヒト健康への影響 (7章)

白井 智之 名古屋市立大学大学院医学研究科

改訂記録

2003年3月 原案作成

2004年2月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会
第18回安全評価管理小委員会審議了承

2004年9月 Ver.1.1 初期リスク評価書作成指針等の変更による修正、
新たな情報の追加

-