

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.0

No.79

p-クロロアニリン

***p*-Chloroaniline**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-72

CAS 登録番号：106-47-8

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	2
4.3 排出源情報	2
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	2
4.3.2 その他の排出源.....	3
4.4 排出経路の推定.....	3
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.....	4
5.2.1 非生物的分解性.....	4
5.2.2 生分解性.....	4
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	5
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	6
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性	7
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	11
6.2 陸生生物に対する影響	11
6.2.1 微生物に対する毒性	11
6.2.2 植物に対する毒性	12
6.2.3 動物に対する毒性	13
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	13
7. ヒト健康への影響.....	14
7.1 生体内運命	14
7.2 疫学調査及び事例	22
7.3 実験動物に対する毒性	24
7.3.1 急性毒性.....	24
7.3.2 刺激性及び腐食性	25
7.3.3 感作性	26
7.3.4 反復投与毒性.....	27
7.3.5 生殖・発生毒性.....	32
7.3.6 遺伝毒性.....	32
7.3.7 発がん性.....	36
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)	39
文 献	41
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	54
有害性評価報告書外部レビュー一覧	54

1. 化学物質の同定情報

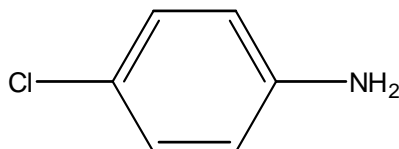
1.1 物質名 : *p*-クロロアニリン

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番号 : 1-72

1.4 CAS登録番号 : 106-47-8

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

4-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, 2002)

2.3 不純物

o-クロロベンゼンアミン (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

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, 2002)

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)

労働安全衛生法 : 名称等を通知すべき有害物

船舶安全法 : 毒物類

航空法 : 毒物

港則法 : 毒物類

参考 : 水質汚濁防止法の排水基準では、*p*-クロロアニリンとしての規定はないが、窒素含有率を規定している。

3. 物理化学的性状

外 観	: 無色～黄色固体	(IPCS, 2002)
融 点	: 72.5°C	(Merck, 2001)
沸 点	: 232°C	(Merck, 2001)
引 火 点	: 120～123°C (密閉式)	(IPCS, 2002)
発 火 点	: 685°C	(IPCS, 2002)
爆 発 限 界	: データなし	
比 重	: 1.169 (77°C/4°C)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	: 4.40 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧	: 2.0 Pa (20°C)、6.7 Pa (30°C)	(Verschuieren, 2001)
分 配 係 数	: オクタノール/水分配係数 log Kow = 1.88 (測定値) 1.83 (測定値)、1.72 (推定値)	(通商産業省, 1990) (SRC:KowWin, 2003)
解 離 定 数	: pKa = 3.99 (25°C)	(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 (0.31)、65 (0.23)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性	: 土壌吸着係数 Koc = 73 (非解離状態での推定値)	(SRC:PcKocWin, 2003)
溶 解 性	: 水 : 3.9 g/L (25°C) アルコール、エーテル、アセトン、二硫化炭素 : 混和	(SRC:PhysProp, 2002) (Merck, 2001)
ヘンリー定数	: 0.118 Pa・m ³ /mol (1.16×10 ⁻⁶ atm・m ³ /mol) (25°C、推定値)	(SRC:HenryWin, 2003)
換 算 係 数	: (気相、20°C) 1 ppm = 5.30 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.189 ppm (計算値)	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

p-クロロアニリンの2001年度の製造・輸入量は10～100トンの範囲と公表されている(経済産業省, 2003)。

4.2 用途情報

p-クロロアニリンの用途としては染料中間体、医薬原料、農薬原料、樹脂架橋剤があげられる(化学物質評価研究機構, 2002)。

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, 2003a) (以下、2001年度PRTRデータ)によると、*p*-クロロアニリンは1年間に全国合計で届出事業者から公共用水域へ2トン排出され、大気及び土壌への排出、下水道及び廃棄物への移動はない。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68kg排出されたと推計されている。

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、*p*-クロロアニリンの対象業種別の環境媒体（大気、公共用水域、土壌）への排出量と移動量を表 4-1 に示す。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、公共用水域、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, 2004）。

表 4-1 *p*-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	公共用水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用水域	土壌	排出計	割合 (%)
化学工業	0	2	0	0	0	—	—	—	2	97
電気機械器具製造業	—	—	—	—	—	0	<0.5	0	<0.5	3
飲料・たばこ・飼料製造業	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0
高等教育機関	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0
合計	0	2	0	0	0	0	<0.5	0	2	100

（製品評価技術基盤機構, 2004）

1) 大気、公共用水域、土壌への配分を届出データと同じと仮定し、推計した。

—：届出又は推定されていない。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、調査した範囲内では、*p*-クロロアニリンの国内での具体的な製造量が得られなかったため、*p*-クロロアニリンの製造段階における排出量は推定できなかった（製品評価技術基盤機構, 2004）。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

p-クロロアニリンの非対象業種、家庭及び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, 2003b）。

4.3.2 その他の排出源

アゾ染料から分解により *p*-クロロアニリンを含むアミン類の発生する可能性があるという報告がある（染料および有機顔料製造会社生態学毒物学協会）。しかし、これらの詳細についての情報は調査した範囲では得られていない。

4.4 排出経路の推定

p-クロロアニリンは、具体的な用途毎の使用量は不明である。アゾ染料から分解による *p*-クロロアニリンを含むアミン類の発生量については定量的データが得られていないため、排出量としては考慮しない。

p-クロロアニリンの放出シナリオとして、PRTR データから 1 年間に全国で、公共用水域へ 2 トンの排出があると推定した。

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、*p*-クロロアニリンと OH ラジカルとの反応速度定数が $4.3 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 4~9 時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、*p*-クロロアニリンとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、*p*-クロロアニリンと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

d. 直接光分解性

p-クロロアニリンは 290 nm 以上の光を吸収するので、太陽光の照射により光分解される可能性があり、光分解生成物は *p*-クロロニトロベンゼンと *p*-クロロニトロソベンゼンが考えられる (U.S.NLM:HSDB, 2002)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

p-クロロアニリンを濃度 $25 \mu\text{g}/\text{L}$ で添加した河口付近の表層水をフラスコに入れて夏季 (温度は約 25°C) 屋外に放置した実験では、一次分解 (親化合物としての分解) の半減期は 1 時間で、完全分解 (二酸化炭素、水、無機化合物までの分解) の半減期は 8 日であった。表層水の代わりに蒸留水を用いた実験では、一次分解の半減期は 1 時間で、完全分解の半減期は 24 日であった。フラスコを遮光した場合には、完全分解の半減期は 578 日であった (Hwang et al., 1987)。このことから、一般的な水環境の表層水中では、太陽光の照射による光分解反応の可能性が示唆される。なお、*p*-クロロアニリンには加水分解を受けやすい化学結合はないので、一般的な水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

p-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 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定で分解率は 0% であり、難分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定及び高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定においても分解率は 0% であった (通商産業省, 1990)。

OECD テストガイドラインによる好氣的生分解性試験に関する次の報告がある。301D (Closed Bottle 試験) では、2 mg/L の *p*-クロロアニリンは、試験期間 28 日間で、BOD 測定による分解率は 0%であった (Rott, 1981a)。一方、301E (修正 OECD スクリーニング試験) では、溶存有機炭素 (DOC) として 20 mg/L の *p*-クロロアニリンは、試験期間 28 日間で、9~80%が分解し (Haltrich, 1983)、302B (Zahn-Wellens 試験) では、試験期間 21 日間で DOC として 68%が分解した (Rott, 1981b)。これらの試験においては、*p*-クロロアニリンの一部は汚泥に吸着されるとしている (GDCh BUA, 1993)。活性汚泥を用いた好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 20 mg/L、温度 25°C、試験期間 6 時間で、ガスクロマトグラフ (GC) 測定による分解率は 23%であったとの報告 (Baird et al., 1977)、20 日間馴化した下水処理施設由来の活性汚泥を用いた好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 200 mg/L、試験期間 5 日間で、化学的酸素消費量 (COD) 測定での分解率は 96.5%であったとの報告 (Pitter, 1976) もある。

化学工業地帯の汽水域の底質を用いた嫌氣的生分解性試験では、*p*-クロロアニリン濃度 4 μ mol/L、室温の条件で、13 日の誘導期間後に脱ハロゲン反応が起こり、一次反応速度定数は 0.0030 日^{-1} 、親化合物からの脱ハロゲン反応の半減期は 231 日、生成物はアニリンであった (Susarla et al., 1998)。排水処理場由来の嫌氣性汚泥を用いた嫌氣的生分解性試験では、*p*-クロロアニリン濃度 88.6 mg/L、汚泥濃度 10%、温度 35°C、試験期間 4 週間の条件で、全く無機化されなかったとの報告もある (Shelton and Tiedje, 1981)。

以上のことから、*p*-クロロアニリンは生分解され難いが、馴化などの条件が調べば生分解されると推定される。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、*p*-クロロアニリンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

p-クロロアニリンの蒸気圧は 2.0 Pa (20°C)、水に対する溶解度は 3.9 g/L (25°C)であり、ヘンリー一定数は 0.118 Pa \cdot m³/mol (25°C) であるので (3 章参照)、水中から大気への揮散は大きくないと推定される。*p*-クロロアニリンの土壌吸着係数 K_{oc} の値は 73 (3 章参照) であり、解離定数 pK_a が 3.99 (3 章参照) であるので、一般的な環境水中ではアミノ基へのプロトン付加はほとんど考えられず、フミン物質のカルボキシル基などと強く結合すると考えられないので、懸濁物質及び底質汚泥には吸着され難いと推定される。一方、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での揮散の半減期は 36 日と見積もられている (Lyman, 1982)。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に *p*-クロロアニリンが排出された場合は、揮発及び生分解による除去は小さいと考えられる。しかし、表層水中では、光分解による除去の可能性がある。

5.4 生物濃縮性

p-クロロアニリンの生物濃縮係数 (BCF) の測定値は、コイ科の一種 (*Leuciscus idus*) で 20 未満 (Korte et al., 1978)、ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) で 7 及び 4 (Ballhorn, 1984)、8.1 (Kalsch et al.,

1991) などの値が報告されている。

p-クロロアニリンのオクタノール/水分配係数 log Kow は 1.88 (3 章参照) であることから、化学物質審査規制法では、濃縮性がない又は低いと判定されている (通商産業省, 1990)。なお、*p*-クロロアニリンの BCF は log Kow が 1.88 であることから 5.6 と計算される (SRC: BcfWin, 2005)。

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

p-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、海洋性発光細菌、大腸菌、マイコバクテリウムの増殖阻害等に関する報告がある。海洋性発光細菌 (*Photobacterium phosphoreum*) の発光阻害を指標とした 5 分間 EC₅₀ は 3.2 mg/L (Kaiser and Parabrica, 1991) であった。菌類では、酵母 3 種に対する増殖阻害を指標とした 24 時間 EC₅₀ が 79~127.6 mg/L (Kwasniewska and Kaiser, 1984)、原生動物では、繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) の増殖阻害を指標とした 24 時間 EC₅₀ が 10 mg/L と報告されている (Yoshioka et al., 1985)。

表 6-1 *p*-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 pH 7	EC ₁₀	増殖阻害	72 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15 pH 5-8	5 分間 EC ₅₀	発光阻害 (マイクロトックス試験)	3.2 (n)	Kaiser & Parabrica, 1991
<i>Escherichia coli</i> ATCC 11775 (大腸菌)	37 pH 6.8-	24 時間 MIC ¹⁾ 24 時間 IC ₅₀	増殖阻害	370 382.7 (n)	Nendza, 1987 Nendza & Seydel, 1988
<i>Mycobacterium smegmatis</i> M 169 (マイコバクテリウム)	7.27	96 時間 MIC ¹⁾	増殖阻害	65 (n)	
菌類 <i>Rhodotorula rubra</i>	22	24 時間 EC ₅₀	増殖阻害	109.0 (n)	Kwasniewska & Kaiser, 1984
<i>Pichia</i> sp.				79 (n)	
<i>Rhodotorula</i> sp. (酵母)				127.6 (n)	
原生動物 <i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	30	24 時間 EC ₅₀	増殖阻害	10 (n)	Yoshioka et al., 1985

(n): 設定濃度

1) 細胞増殖が観察できなかった濃度(最小生育阻止濃度)

6.1.2 藻類に対する毒性

p-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 (セレナストラム、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。セテナストラムを用いてバイオマス及び生長速度により算出した 72 時間 EC₅₀ はそれぞれ 1.45 mg/L、3.96 mg/L であった (環境省, 2001a)。セネデスムスでの 48~96 時間 EC₅₀ (生長阻害) は 2.2~8.0 mg/L の範囲であった (Geyer, 1984; Kuhn and Pattard, 1990)。

長期毒性とされる NOEC は、セテナストラムを用いた 72 時間の試験で 0.32 mg/L (バイオマス及び生長速度) であった (環境省, 2001a)。また、セネデスムスを用いた試験では NOEC と同等とされる 72~96 時間 EC₁₀ が 0.4 mg/L という報告がある (Geyer, 1984; Kuhn and Pattard, 1990)。なお、セネデスムスを用いた流水試験で、168 時間 EC₁₀ が 0.02 mg/L であったという報告 (Schmidt, 1989) もあるが、原著を入手できないため、試験条件の詳細、OECD テストガイドラインなどの公定法 (止水式試験) との違い等が確認できない。

表 6-2 p-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> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水	23±2	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	1.45	環境省, 2001a
			24-48 時間 EC ₅₀	生長速度	4.65	
			24-72 時間 EC ₅₀	生長速度	2.91	
			0-72 時間 EC ₅₀ ²⁾	生長速度	3.96	
			72 時間 NOEC	バイオマス	0.32	
			24-48 時間 NOEC	生長速度	1.0	
			24-72 時間 NOEC	生長速度	1.0	
			0-72 時間 NOEC ²⁾	生長速度	0.32	
					(a, n)	
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスムス)	流水	27	168 時間 EC ₁₀	生長阻害	0.02	Schmidt, 1989
			168 時間 EC ₅₀		2.1	
	DIN ³⁾ 38412-9 止水	21-25	48 時間 EC ₁₀	生長阻害	0.4	Kuhn & Pattard, 1990
			72 時間 EC ₁₀		0.4	
			96 時間 EC ₁₀		1.4	
			48 時間 EC ₅₀		8.0	
		72 時間 EC ₅₀	2.2			
		96 時間 EC ₅₀	2.8			
					(n)	
	UBA ⁴⁾ 止水	22±2	96 時間 EC ₁₀	生長阻害	0.4	Geyer, 1984
			96 時間 EC ₅₀		2.4	
					(n)	
<i>Chlorella zofingiensis</i> 211-14b (緑藻、クロレラ)	ND	25	48 時間 EC ₂₃	クロロフ イル合成 阻害	25	Irmer et al., 1985
			7 日間 EC ₂₄		12.8	
					(n)	

(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、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 文献をもとに再計算した値、3) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) ガイドライン、4) ドイツ連邦環境庁 (Umweltbundesamt) ガイドライン

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

p-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。

淡水種について、オオミジンコ、アカツボウムシ、オオユスリカを用いた試験報告がある。

オオミジンコの遊泳阻害を指標とした 24 時間 EC₅₀ は 3.2~13 mg/L であり、48 時間 EC₅₀ は

0.31 mg/L であった (Bringmann and Kuhn, 1982; Kuhn, 1989; Kuhn et al., 1989a; 環境省, 2001b)。

長期毒性としては、OECD 及び UBA (ドイツ連邦環境庁) テストガイドラインに準拠したオオミジンコを用いた繁殖試験が 2 件報告されている。繁殖を指標とした 21 日間 NOEC はそれぞれ 0.0032 mg/L (環境省, 2001c)、0.01 mg/L (Kuhn et al., 1989b) であった。二つの試験で NOEC が異なる原因は、水温の違いも要因の一つとして考えられる。

海水種のベイシュリンプ、オオノガイの致死閾値濃度 (死亡率 0%の濃度と 1 つ上の濃度の幾何平均) は、それぞれ 12.5 mg/L (96 時間観察)、15.1 mg/L (29 時間観察) であった (McLeese et al., 1979)。

表 6-3 p-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 CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間以内	OECD 202 GLP 止水	23±2	200-300	7.9- 8.3	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	4.34 0.31 (a,n)	環境省, 2001b
		DIN ¹⁾ 38412-2 止水	20	ND	8.0± 0.2	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	13 0.31 (n)	Kuhn, 1989 Kuhn et al., 1989a
		ND	20	ND 2.5 mmol/L	8.0± 0.2	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	3.2 (n)	Bringmann and Kuhn, 1982
<i>Brachionus rubens</i> (輪虫類、アカツ ホヅミ)	ND	半止水 閉鎖系	25	ND	ND	24 時間 LC ₅₀	100 (n)	Halbach et al., 1983
<i>Chironomus plumosus</i> (昆虫類、オオ スリカ)	ND	止水	22	40	7.2	48 時間 EC ₅₀ 運動停止	43 (n)	Julin & Sanders, 1978
急性毒性 海水								
<i>Crangon septemspinosa</i> (甲殻類、ベイ シュリンプ、エビ シヤコ科)	6.4-8.3 cm 2.4-4.5 g	半止水 助剤 ²⁾	10	塩分濃度; 3%	ND	96 時間閾値 ³⁾	12.5 (m)	McLeese et al., 1979
	5 cm	半止水 助剤 ²⁾	4	塩分濃度; 3%	ND	29 時間閾値 ³⁾	15.1 (m)	

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
長期毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 材シジロ)	生後 24 時間以内	OECD 211 GLP 半止水	20±1	233-252	7.5- 8.3	21 日間 LC ₅₀ 親の死亡 21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	0.067 0.010 0.0032 0.010 (a, n)	環境省, 2001c
	生後 24 時間 以内	UBA ³⁾ 半止水 閉鎖系	25±1	ND	8± 0.2	21 日間 NOEC 繁殖	0.01 (a, n)	Kuhn et al.,1989b

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、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) ガイドライン、2) エタノールあるいはジメチルスルホキシド、3) 死亡率 0%の濃度と 1 つ上の濃度の幾何平均、4) ドイツ連邦環境庁 (Umweltbundesamt) ガイドライン

6.1.4 魚類に対する毒性

p-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、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、ヒメダカ、グッピー、ブルーギル、ニジマス及びゴールドンオルフェに関する急性毒性データ (24~96 時間) がある。96 時間 LC₅₀ は 2.4~37.7 mg/L の範囲にあり (Broderious et al., 1995; Geiger et al., 1988; Hodson, 1985; Holcombe et al., 1995; Julin and Sanders, 1978; 環境省, 2001d)、最小値は、ブルーギルに対する 96 時間 LC₅₀ の 2.4 mg/L であった (Julin and Sanders, 1978)。

長期毒性として、ゼブラフィッシュに *p*-クロロアニリン 0.04、0.2、1.0 mg/L を 3 世代暴露した実験で、F₁ 世代では 暴露開始後 17 週間で致死、成長、行動及び繁殖について影響はみられなかったが、F₂ (23~28 週間暴露)、F₃ (20~31 週間暴露) 世代では全暴露濃度区で産卵数及び受精率の有意な減少が認められたため、F₂、F₃ 世代の繁殖を指標とした LOEC は 0.04 mg/L であると考えられた (Bresch et al., 1990)。ふ化後 0~3 日齢のメダカを 28 日間暴露したときの致死を指標とした NOEC は 8.23 mg/L、成長を指標とした LOEC は 2.25 mg/L であった (Holcombe et al., 1995)。さらにニジマス稚魚の 56 日間試験で成長を指標とした NOEC が 0.2 mg/L であったという報告もある (Bresch, 1991)。

調査した範囲内では、*p*-クロロアニリンの海水魚に関する試験報告は得られていない。

表 6-4 *p*-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
急性毒性 淡水								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	ND	UBA ¹⁾ 止水	23± 1	200	7.8	48 時間 LC ₅₀	46 (n)	Spieser, 1981
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミ)	ND	U.S. EPA 止水	22	40	7.2	96 時間 LC ₅₀	12 (n)	Julin & Sanders, 1978

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
-)	34 日齢 19.7 mm 0.106 g	流水	24.5	44.3	7.7	96 時間 LC ₅₀	30.6 (m)	Geiger et al., 1988
	26-34 日 齢	流水	25	45	7.8	96 時間 LC ₅₀	32.5 (m)	Broderious et al., 1995
<i>Oryzias latipes</i> (ヒメダカ)	2 cm 0.2 g	JIS 止水	ND	25	ND	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	43.0 28.0 (n)	Tonogai et al., 1982
	28-43 日 齢 18-71 mg	流水	25±1	38.0-52.0	7.3- 8.9	96 時間 LC ₅₀	37.7 (m)	Holcombe et al., 1995
	2.2 cm 0.16 g	OECD 203 GLP 半止水	24 ±1	31	6.7- 7.8	96 時間 LC ₅₀	5.82 (a, n)	環境省, 2001d
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2-3 か月 齢	半止水 閉鎖系	22±1	25	ND	14 日間 LC ₅₀	26 (n)	Konemann, 1981
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	ND	U.S. EPA 止水	22	40	7.2	96 時間 LC ₅₀	2.4 (n)	Julin & Sanders, 1978
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	半止水 閉鎖系	16-2 1.5	ND	7.8	24 時間 LC ₀ 24 時間 LC ₁₀₀	11 33 (n)	Lysak & Marcinek, 1972
	ND	U.S. EPA 止水	12	40	7.2	96 時間 LC ₅₀	14 (n)	Julin & Sanders, 1978
	ND	流水	11.0- 11.5	43	7.7 ± 0.12	24 時間 LC ₁₀₀	22.4 (m)	Bradbury et al., 1989
	ND	流水	15	ND	7.8	96 時間 LC ₅₀	16.3 (n)	Hodson, 1985
<i>Leuciscus idus</i> (コールテノンオルフ エ、コイ科)	ND	止水	20± 1	ND	8± 0.5	48 時間 LC ₀ 48 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₁₀₀	21 23 25 (n)	Knie et al., 1983
長期毒性 淡水								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	F ₀ : 成魚 (約2か月 齢)	流水	25.8- 26.4	ND	7.2- 7.4	17 週間 NOEC F ₀ における繁 殖、成長、行動	> 1.0 (a, n)	Bresch et al., 1990
	F ₁ : F ₀ 暴 露 22 週 目の産卵 個体					23-28 週間 LOEC F ₁ における繁殖 (産卵数、受精 率)	0.04 (a, n)	
	F ₂ : F ₁ 暴 露 32 週 目の産卵 個体					20-31 週間 LOEC F ₂ における繁殖 (産卵数、受精 率)	0.04 (a, n)	
	ND	UBA ¹⁾ 流水	ND	ND	ND	3 週間 NOEC 致死	1.8	Adolphi et al., 1984
<i>Oryzias latipes</i> (ヒメダカ)	0-3 日齢	流水	25±1	38.0-52.0	7.3- 8.9	28 日間 NOEC 致死 28 日間 LOEC 成長	8.23 2.25 (m)	Holcombe et al., 1995

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
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	1-3 g 稚魚	流水	15- 17	360	7.4	56 日間 NOEC 成長	0.2 (m)	Bresch, 1991

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

1) ドイツ連邦環境庁 (Umweltbundesamt) ガイドライン

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の胚期から幼生期に *p*-クロロアニリンを 0.001~100 mg/L の濃度で 90 日間暴露した試験 (暴露温度: 22±0.5°C) で、胚期に 1 mg/L の濃度で暴露開始した群では幼生の発生にわずかな遅延がみられ、10 mg/L では発生の遅延は顕著であった。100 mg/L では 3 週間以内に全個体死亡した (Dumpert, 1987)。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

p-クロロアニリンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた増殖阻害試験が報告されている。生長速度による増殖阻害の 24 時間 EC₅₀ は、357.2 mg/kg、バイオマスによる増殖阻害の 24 時間 EC₅₀ は 446.5 mg/kg である (Cascorbi et al., 1989)。

土壌微生物 (グラム陰性、桿形成菌) の硝酸から亜酸化窒素への還元作用に対する影響を調べた試験では、最高濃度 200 mg/L 乾土での影響はみられていない (Bollag and Nash, 1974)。

また、土壌微生物による三価の鉄の還元阻害に関する EC₅₀ は 725~1,000 mg/kg 乾土 (Welp and Brummer, 1988) であり、300~500 mg/kg 乾土 の濃度では 4 時間後の酸素消費量を約 50% 阻害する (Semus and Ottow, 1985)。

表 6-5 *p*-クロロアニリンの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/kg)	文献
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (酵母)	増殖阻害 (生長速度)	24 時間 EC ₂₀	114.8	Cascorbi et al., 1989
		24 時間 EC ₅₀	357.2	
		24 時間 EC ₉₀	893.0	
	増殖阻害 (バイオマス)	24 時間 EC ₂₀	153.1	446.5
24 時間 EC ₅₀	446.5			
土壌微生物 (グラム陰性、桿形成菌)	70 mg/L の硝酸態窒素の脱窒素への影響(阻害)	脱窒素阻害濃度	>200mg/L	Bollag & Nash, 1974
硝酸還元作用(亜酸化窒素まで)	50,100,200 mg/L (エタノールに溶解)	いずれの濃度で影響なし		
土壌微生物(A-層生息)	嫌気条件 20°C、pH 3.5-7.8 三価の鉄の還元阻害	5 日間 EC ₁₀ 5 日間 EC ₅₀	85-100 725-1,000	Welp & Brummer, 1988

生物種	エンドポイント		濃度 (mg/kg)	文献
土壌微生物(腐植を含むローム質砂土)	酸素消費量測定(炭素の鉱質化) 暴露濃度範囲: 10-1,000 mg/kg 乾土	4 時間後酸素消費量: 影響なし 約 30% 阻害 約 50% 阻害	100 200 300~500	Semus & Ottow, 1985
	脱水素酵素活性測定 暴露濃度範囲: 10-1,000 mg/kg 乾土	4 時間後酸素消費量: 約 20% 阻害	10~400	
土壌微生物(ローム質土壌: pH7-7.4 に生息)	硝化作用 暴露濃度範囲: 最高 100 mg/kg 乾土 0.1 mgN/mL の硫酸 又は硝酸ナトリウム 溶液を添加	硝化作用完了(100%) 対照: 10 日後 100mg/kg 区: 22 日 後 硝化作用阻害: 影響なし 2 週間後 45% 阻害	5 40	Thompson & Corke, 1969
土壌微生物-各種土壌(Ap-層)生息	暴露濃度: 2、20、200 mg/kg 土壌			Zelles et al., 1985
	ATP 含有量	2 及び 20 mg/kg 土壌で増加、200 mg/kg 土壌で減少		
	CO ₂ 生産量	全濃度で増加		
	フルオレッセイン 2-酢酸塩(FDA)の加水分解	全濃度で最初の 1 週目には増加、その後減少(48 週目は対照値より低値)		

6.2.2 植物に対する毒性

p-クロロアニリンの植物に対する毒性試験結果を表 6-6 に示す。

カラスムギ及びカブを用いた地上部植物体重量の減少を指標とした 14 日間 EC₅₀ はそれぞれ 140 mg/kg 乾土、66.5 mg/kg 乾土であった (Scheunert, 1984)。カラスノエンドウを用いた、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 EC₂₀ は 38.3 mg/L であった (Schnabl, 1989, 1990)。

この他、トマトを用いた生長阻害、根萎凋、若芽生長停止に関する報告、カラスムギ、ナツコムギ、ハクランの発芽から生育に関する影響に関する報告 (Fuchsbichler, 1977) がある。

表 6-6 *p*-クロロアニリンの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>Avena sativa</i> (カラスムギ) <i>Brassica rapa</i> (カブ)	OECD 208	14 日間 EC ₅₀	地上部植物体重量 減少	140 mg/kg 乾土	Scheunert, 1984
				66.5 mg/kg 乾土	
<i>Vicia faba</i> (カラスノエンドウ)	ND	36 時間 EC ₁₀	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)	12.8	Schnabl, 1989, 1990
		36 時間 EC ₂₀		38.3	
<i>Lycopersicon esculentum</i> (トマト)	灌水濃度 5、10、15、 20、25、50、	生長阻害(開花以後に生長せず)		25	Fuchsbichler, 1977
		根萎凋、若芽生長停止		50	

生物種	試験条件	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Avena sativa</i> (カラスミギ)	100 mg/ 150 mL 水	正常(発芽、根と若芽の変形及び種子腐敗なし)	1-25	
<i>Triticum aestivum</i> (ナツコムギ)	6-8 葉期 1 回散布			
<i>Brassica napus</i> (ハクワン)				

ND: データなし

6.2.3 動物に対する毒性

p-クロロアニリンの動物に対する毒性として、シマミミズ (*Eisenia fetida*、体重 300~600mg) による OECD テストガイドライン (207) に準拠した急性毒性試験が報告されている。シマミミズに *p*-クロロアニリン 340~510 mg/kg 乾土 (人工土壌) を用い 4 週間暴露し、皮膚湿潤性及び粘液分泌の増加が観察され、LC₅₀ は 540 mg/kg 乾土であった (Viswanathan, 1984)。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

p-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、致死、遊泳阻害、生長阻害、繁殖等を指標に検討した試験報告がある。

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、最小値は細菌では海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) の発光阻害を指標とした 5 分間 EC₅₀ が 3.2 mg/L、原生動物では絨毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) の増殖阻害を指標とした 24 時間 EC₅₀ が 10 mg/L であった。

藻類では、緑藻を用いた生長阻害試験報告があり、セネデスマスでの 48~96 時間の EC₅₀ (生長阻害) は 2.2~8.0 mg/L、セレナストラムを用いてバイオマスにより算出した 72 時間 EC₅₀ は 1.45 mg/L、生長速度により算出した 72 時間 EC₅₀ は 3.96 mg/L であり、生長速度により算出した値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性とされる NOEC は、セレナストラムを用いた 72 時間の試験で 0.32 mg/L (バイオマス及び生長速度) であった。

無脊椎動物に対する急性毒性試験は、淡水種としてオオミジンコによる報告があり、遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ は 0.31 mg/L であり、この値は 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、オオミジンコを用いた 21 日間繁殖試験の NOEC は 0.0032mg/L であった。

魚類については、淡水魚 (ブルーギル、ファットヘッドミノー、ゼブラフィッシュ、ニジマス、ゴールデンオルフェ、メダカ及びグッピー) の 96 時間 LC₅₀ は 2.4~37.7 mg/L で、ブルーギルに対する最小値 2.4 mg/L は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性として、ゼブラフィッシュの 3 世代繁殖試験で、F₁ 世代は 0.04~1.0 mg/L で影響はみられなかったが、F₂、F₃ 世代では、全暴露濃度区で産卵数の減少や受精率の低下が認められ、LOEC は 0.04 mg/L であった。

その他の水生生物についてはアフリカツメガエルの胚期からの暴露試験で、1~10 mg/L で幼生の発生遅延がみられた。

陸生生物として、菌類 (酵母、土壌微生物)、植物、ミミズに関する試験報告がある。

酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)の増殖阻害試験で、生長速度による増殖阻害の EC₅₀は 357.2 mg/kg、バイオマスによる増殖阻害の EC₅₀は、446.5 mg/kg であり、土壤微生物 (グラム陰性、桿形成菌) の硝酸還元作用に対する影響は最高濃度 200 mg/L 乾土でも影響はみられていない。土壤微生物による三価鉄の還元阻害の EC₅₀は 725~1,000 mg/kg 乾土であった。

陸生植物に対しては、地上部の重量減少を指標としたカラスムギの EC₅₀は 140 mg/kg 乾土、カブでは 66.5mg/kg 乾土であり、カラスノエンドウを用いたリブローズ-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 EC₂₀は 38.3 mg/L であった。

以上から、*p*-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。長期毒性の NOEC あるい LOEC は、藻類では 0.32 mg/L、甲殻類では 0.0032 mg/L、魚類では 0.04 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.0032 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

p-クロロアニリンの生体内運命の試験結果を表 7-1 に示す。

a. 吸収

雄アカゲザル (2 匹) に ¹⁴C-*p*-クロロアニリン塩酸塩 (純度 98%) 20 mg/kg を胃内 (鼻から挿管) に単回投与し、投与前及び投与 5 分~24 時間後までの血漿中の ¹⁴C 濃度を測定した実験で、投与 1 時間後に最高濃度(20.4mg/L-eq (当量)) に達し、*p*-クロロアニリンは消化管から吸収されやすいことが示された (Ehlhardt and Howbert, 1991)。

雌ヘアレスラットの皮膚に *p*-クロロアニリンを塗布した後、真皮及び頸静脈血から微小透析法により採取した透析液中の *p*-クロロアニリンを、高速液体クロマトグラフ で微量分析した実験で、*p*-クロロアニリンは塗布 3 時間後に最高濃度に達し、約 20 時間の半減期で徐々に消失した (El Marbough et al., 2000)。

¹⁴C-*p*-クロロアニリン 0.027 mCi/mg をポリエチレングリコール 400 とワセリンの混合物を基剤 (混合比率不明) として、26.5 μg/g 基剤 の濃度で 24 時間ヒトの皮膚 (腹部) に接触させて透過性を検討した実験で、無傷皮膚での透過は 1.7 ng/cm²であったのに対し、粘着テープで角質層を剥離した有傷皮膚では 148 ng/cm²であった (Marty and Weipierre, 1979)。

b. 分布

雄 F344 ラットに ¹⁴C-*p*-クロロアニリン 64、128 mg/kg を腹腔内投与し、肝臓、腎臓髄質及び脾臓の組織重量あたりの放射能を測定した実験で、総投与量に対する分布比率は 3 時間後に 64 mg/kg 群では、それぞれ、94、3、2%であり、128mg/kg 群では、それぞれ 85、2、2%であった。24 時間後の 128mg/kg 群の分布比率はそれぞれ 70、3、3%であった (Dial et al., 1998)。

F344 ラットに ¹⁴C-*p*-クロロアニリン 3.0 mg/kg を単回静脈内投与した実験で、投与 15 分後、

肝臓、筋肉、脂肪、皮膚及び血液において、投与量の後それぞれ 8、34、14、12、7%の放射能が検出された。組織及び血液からの消失半減期は二相性を示し、第一相では 1.5~4 時間にあり、8 時間後には投与量の約 90%が組織及び血液から消失した (U.S.NTP, 1989)。

赤血球に取り込まれた *p*-クロロアニリンはヘモグロビンと付加体を形成することが知られている (Lewalter and Korallus, 1985)。

雌 Wistar ラットに *p*-クロロアニリン 77 mg/kg、B6C3F₁ マウスに 128 mg/kg を単回経口投与し、ヘモグロビンとの結合を調べた実験で、24 時間後の結合指数 (HBI: (mmol *p*-クロロアニリン/mol Hb)/(mmol *p*-クロロアニリン/kg 体重)) は最高値を示し、ラットは 569、マウスは 132 であり、種差が認められた (Birner and Neumann 1987, 1988)。また、ラットに 1.8 mg/kg を単回経口投与し、HBI を測定した実験で、24 時間後の HBI は 162 であった (Neumann et al., 1993)。

ヘモグロビンとの付加体を作る主要な活性代謝物は *p*-クロロニトロソベンゼンであり、全ヘモグロビン付加体の 93%が *p*-クロロニトロソベンゼンとタンパクとで形成する亜硫酸アミド誘導体であった (Neumann et al., 1993)。

c. 代謝

ヒトの *p*-クロロアニリンによる急性中毒の際に尿中から検出される主要代謝物は、*p*-クロロアニリンとその抱合体 (尿中への総排泄量の 62%) 及び 2-アミノ-5-クロロフェノールとその抱合体 (36%) で、2,4-ジクロロアニリン (1.7%) 及び未変化体 (<0.5%) は少量であった。*p*-クロロアニリン抱合体、2-アミノ-5-クロロフェノール、2,4-ジクロロアニリンの半減期 を測定した結果、第 1 相 (急速相) ではそれぞれ 2.4、1.7、1.7 時間、第 2 相 (緩速相) では 4.5、3.3、3.8 時間であった (Yoshida et al., 1991, 1992a,b)。なお、2,4-ジクロロアニリンは実験動物の尿中には検出されていない。

ラットに *p*-クロロアニリン 80 mg/kg を単回腹腔内投与した実験で、24 時間後の尿中にグルクロン酸塩はなく、2-アミノ-5-クロロフェノールの硫酸抱合体が主要代謝物であった (Elson et al., 1958)。

雄アカゲザル (2 匹) に ¹⁴C-*p*-クロロアニリン塩酸塩 (純度 98%) 20 mg/kg を胃内 (鼻からの挿管) に単回投与し、静脈血及び血漿中の ¹⁴C 濃度を測定した実験で、血漿中全放射能は投与 1 時間後に最高に達し、また未変化体 (*p*-クロロアニリン) の血漿中濃度も投与 1 時間後に最高 (t_{max}) に達するが、この時すでに全放射能の約 50%が代謝されており、未変化体は間もなく消失した (半減期: 約 1 時間)。1 時間後の主要代謝物は 2-アミノ-5-クロロフェニル硫酸 (循環血中全放射能の約 27%) 及び *p*-クロロ-*N*-アセトアニリド (同、約 26%) で、24 時間後には *p*-クロロ-*N*-アセトアニリドが循環血中の全放射能の 90%以上を占めた (Ehlhardt and Howbert, 1991)。

また、雄 C3H マウス、雄 F344 ラット、雄アカゲザルに ¹⁴C-*p*-クロロアニリン塩酸塩 (純度 98%) 20 mg/kg を単回経口投与して尿、糞中に排泄される代謝物を調べた。24 時間後までに尿中排泄された主要代謝物は、2-アミノ-5-クロロフェニル硫酸、*p*-クロロオキサニル酸である。2-アミノ-5-クロロフェニル硫酸はマウス、ラット及びアカゲザルでそれぞれ尿中 ¹⁴C の 49、54、36%を占め、*p*-クロロオキサニル酸はそれぞれ 6.6、11、1.0%、未変化体はそれぞれ 1.7、0.2、2.5%を占めていた。微量の代謝物としては、*N*-アセチル-2-アミノ-5-クロロフェニル硫酸 (それぞれ尿中 ¹⁴C の 0.1 未満、7.0、2.0%)、*p*-クロログリコールアニリド (いずれも尿中 ¹⁴C の 0.1%

未満) が検出されたが、*p*-クロロ-*N*-アセトアニリドは検出されなかった (Ehlhardt and Howbert, 1991)。

ウサギに *p*-クロロアニリン 50 mg/kg を単回腹腔内投与した実験で、尿中に *p*-クロログリコールアニリド及び *p*-クロロオキサニル酸 (*p*-クロロシュウ酸モノアニリド)をいずれも投与量の3%検出した。また、50 mg/kg を6回 (1回/週) 反復投与した実験では、*p*-クロログリコールアニリド及び *p*-クロロオキサニル酸を投与量のそれぞれ17,8%検出した (Kiese and Lenk, 1971)。

ウサギに *p*-クロロアニリン 100 mg/kg を単回経口投与した実験で、24時間後の尿中に2-アミノ-5-クロロフェノールを検出した (Bray et al., 1956)。また、ウサギに *p*-クロロアニリン (用量不明) を経口投与後、尿成分の酸加水分解により、2-アミノ-5-クロロフェノールが検出された (Elson et al., 1948)。

ウサギに *p*-クロロアニリン 78 mg/kg を静脈内投与し、尿中に投与量の0.4%の *N*-ヒドロキシル誘導体が検出され、またイヌに *p*-クロロアニリン 39 mg/kg を静脈内投与し、尿中に投与量の0.04%の *N*-水酸化誘導体が検出された。なお、胆汁中には *N*-水酸化誘導体の排泄はなかった (von Jagow et al., 1966)。

その他、イヌに *p*-クロロアニリン 25、100 mg/kg を単回静脈内投与した実験で、血中に *p*-クロロニトロソベンゼンを検出し (Kiese, 1963)、ブタに *p*-クロロアニリン 20 mg/kg を用量で単回腹腔内投与した実験で、尿中に投与量の8.6%の *p*-クロログリコールアニリドを検出したが、*p*-クロロ-シュウ酸アニリドは認められず、毒性発現量の50 mg/kg の投与でも同様の結果であった (Kiese and Lenk, 1971)。

以上の *p*-クロロアニリンの *in vivo* 代謝実験結果を支持する *in vitro* 代謝実験の報告を以下に示す。

in vitro 実験で、*p*-クロロアニリンはラット肝ミクロソーム (Ping Pan et al., 1979)、ウサギ肝ミクロソーム (Daly et al., 1968; Ichikawa et al., 1969) 及びフェノバルビタール処理ウサギの肝ミクロソーム (Lenk and Sterzl, 1981, 1984) によって代謝され、それぞれ *p*-クロロ-*N*-フェニルヒドロキシルアミン (*N*-水酸化)、*p*-アミノフェノール (*C*-水酸化) 及び *p*-クロロ-*N*-フェニルヒドロキシルアミン・2-アミノ-5-クロロフェノールを生成した。

ミクロソームのみでなくヘモグロビンでも、わずかではあるが *p*-クロロアニリンの *N*-及び *C*-酸化が行われ、この過程にはペルオキシダーゼが重要な働きをしている (Corbett and Corbett, 1985; Golly and Hlavica, 1983a,b)。また、脂質酸化 (Golly and Hlavica, 1984; Golly et al., 1984) が *p*-クロロアニリンの *N*-酸化に関与していることも報告されている。

in vitro 実験では、*p*-クロロアニリンはマウス、ラット、モルモット及びウサギの肝ミクロソームのグルタチオン欠乏を惹き起こすが、ラットでは他の動物種に比べて明らかにその程度は弱い (Aikawa et al., 1978)。

p-クロロアニリンの動物における代謝経路を図7-1に示す。

p-クロロアニリンは主に次の3経路で代謝される (IPCS, 2003)。

(1) *o* 位の水酸化 (*C*-水酸化) が行われ、2-アミノ-5-クロロフェノールができ、その後硫酸-抱合を受け、2-アミノ-5-クロロフェニル硫酸を生じそのまま尿中排泄されるか、*N*-アセチル化を経て、*N*-アセチル-2-アミノ-5-クロロフェニル硫酸に到る経路

(2) *N*-アセチル化により、*p*-クロロ-*N*-アセトアニリド (主に血中に存在) が生成し、これが酸化を受け、*p*-クロログリコールアニリドを経て *p*-クロロオキサニル酸 (尿中代謝物) を形成する経路

(3) *N*-水酸化により *p*-クロロ-*N*-フェニル-ヒドロキシルアミンを経て *p*-クロロニトロソベンゼン (赤血球中の代謝物) を形成する経路

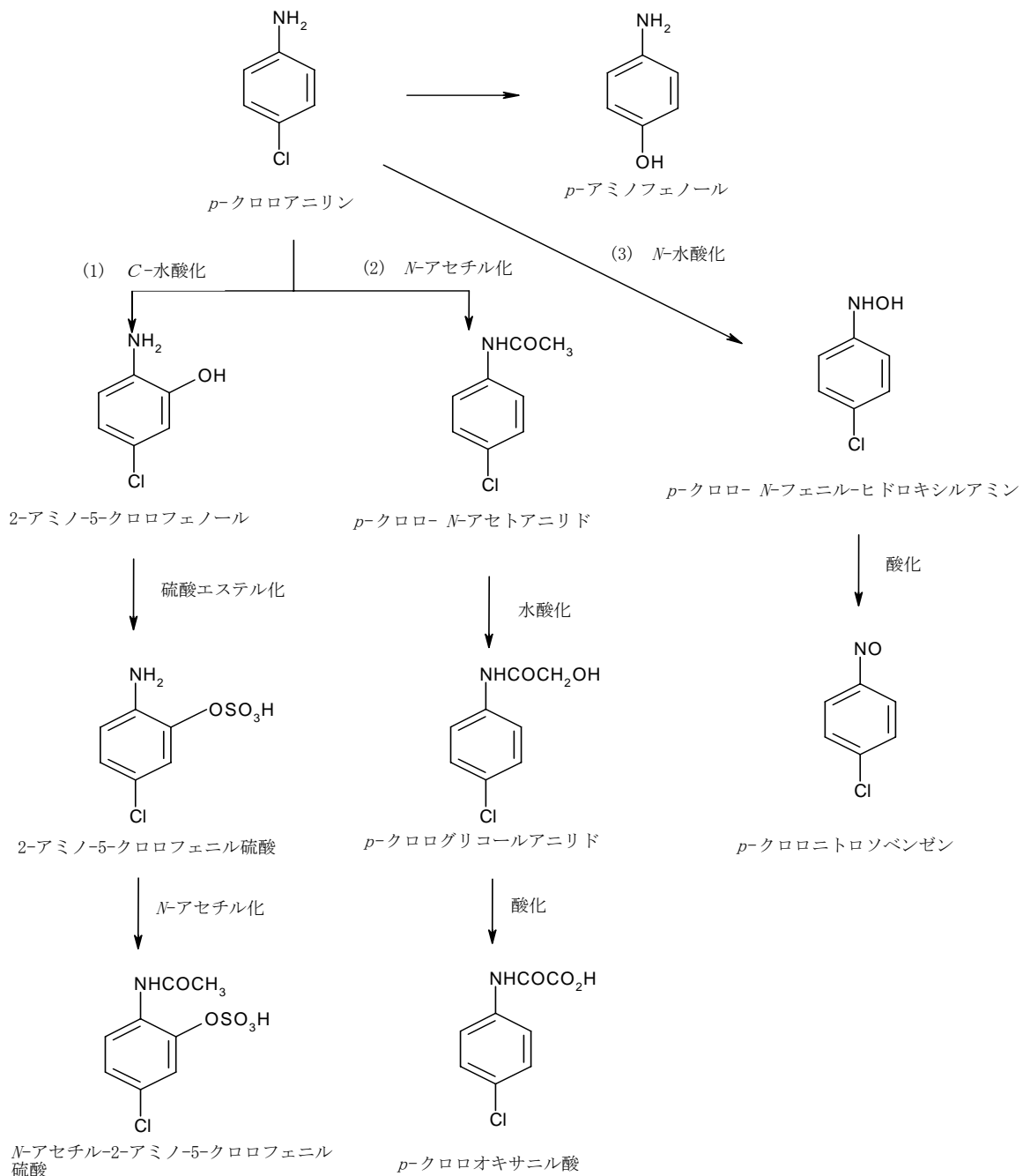


図 7-1 *p*-クロロアニリンの代謝経路 (IPCS, 2003を改変)

d. 排泄

雄 C3H マウス、雄 F344 ラット、雄アカゲザルに ^{14}C -*p*-クロロアニリン塩酸塩 (純度 98%) 20 mg/kg を単回経口投与して尿及び糞中への排泄を調べた。尿中に排泄された ^{14}C の比率は、24、72 時間後にはマウスでそれぞれ投与量の 80、83.4%、ラットでそれぞれ 87、89.9%であり、アカゲザルでは 24、48、96 時間後の尿中への排泄率はそれぞれ 55、71、81%であった。糞中への 96 時間後の排泄率は、マウス、ラット及びアカゲザルでそれぞれ 5.2、8.3、1.2%であった (Ehlhardt and Howbert, 1991)。

F344 ラットに ^{14}C -*p*-クロロアニリン 0.3、3.0、30 mg/kg を単回経口投与した実験で、放射能は 24 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与量の 81、10%、7 日目までにそれぞれ 87、11% が排泄された。7 日目の赤血球中の放射能は全投与量の 0.9~2.3%であった。その他の組織残留は 1%未満であった (Perry et al., 1981; U.S.NTP, 1989)。

雄 F344 ラットに ^{14}C -*p*-クロロアニリン 64、128 mg/kg を腹腔内投与した実験で、 ^{14}C は 3 時間後までに尿中にそれぞれ投与量の 5.2、1.2%が、糞中にはいずれも 0.01%が排泄された。24 時間後までに尿中には投与量の 30%が排泄された (Dial et al., 1998)。

以上のように、*p*-クロロアニリンの消化管からの吸収は速やかであり、皮膚からの吸収も認められた。吸収された *p*-クロロアニリンは速やかに肝臓、腎臓、脾臓、血中に分布し、量的には殆どが肝臓に分布する。血中の *p*-クロロアニリンは赤血球中のヘモグロビンと結合して残留するが、その他では速やかに消失し、赤血球以外の組織残留はほとんど認められない。*p*-クロロアニリンは *C*-水酸化、*N*-アセチル化、*N*-水酸化を経て硫酸エステル化・酸化等により、2-アミノ-5-クロロフェニル硫酸、*N*-アセチル-2-アミノ-5-クロロフェニル硫酸、*p*-クロロオキサニル酸、*p*-クロロニトロソベンゼン等が形成される。経口投与された *p*-クロロアニリンは主に尿中及び糞中に速やかに排泄される。

表 7-1 *p*-クロロアニリンの生体内運命

動物種等	試験法/投与方法	結 果	文献
吸収			
アカゲザル 雄 2匹	胃内投与(経鼻挿管)(単回) 純度 98% ^{14}C - <i>p</i> -クロロアニリン塩酸塩 20 mg/kg 血漿濃度測定: 投与前、 投与後: 5,10,30分及び1, 2, 4, 8, 12, 24時間	血漿中全放射能最高濃度到達: 投与後 0.5~1 時間 (160 μM -eq ---早い吸収性を示す) <i>p</i> -クロロアニリン最高濃度: 1時間後、比率は全放射能の約50%。間もなく非検出 ($t_{1/2}$ (半減期): 約1時間) 赤血球中:24 時間以内に吸収を確認	Ehlhardt & Howbert, 1991
ラット ヘアレス 雌	<i>p</i> -クロロアニリンを皮膚に塗布後、皮膚透過性を真皮及び頸静脈微小透析法による透析液の測定(HPLC)	<i>p</i> -クロロアニリン濃度(真皮/頸静脈の透析液いずれも) 最高濃度(C_{max}): 3 時間 半減期($t_{1/2}$): 約 20 時間 <i>p</i> -クロロアニリンは皮膚を透過し徐々に消失	El Marbough et al., 2000
ヒト皮膚(外科的切除腹部皮膚)	皮膚透過性 ^{14}C - <i>p</i> -クロロアニリン標化化合物 (^{14}C : 0.027mCi/mg)	26.5 $\mu\text{g/g}$ (ポリエチレングリコール400), 24時間接触後透過率: 正常皮膚 : 1.7ng/cm ² 有傷皮膚 ¹⁾ : 148 ng/cm ² ¹⁾ : 粘着テープによる角質層の剥離	Marty & Weipierre, 1979

動物種等	試験法/投与方法	結 果	文献
分布			
ラット F344雄	腹腔内投与 64、128 mg/kg ¹⁴ C- <i>p</i> -クロロアニリン 血液、脾臓、腎臓、肝臓の放射能測定	64 mg/kg群: 3時間後: 組織濃度: 肝臓:1.4、腎臓髄質:1.2、脾臓:0.5mg/g組織 総投与量に対する分布比率: 肝臓: 94、腎臓髄質: 3、脾臓: 2% 128 mg/kg群: 3時間後: 組織濃度: 肝臓: 2.3、腎臓髄質:2.1、脾臓: 0.8mg/g組織、 総投与量に対する分布比率: 肝臓: 85%、腎臓髄質: 2、脾臓: 2% (64 mg/kg投与群に比べ肝臓の総投与量に対する分布比率減少) 24時間後: 組織濃度: 肝臓: 1.9、腎臓髄質:3.3、脾臓: 2.1mg/g組織、 総投与量に対する分布比率: 肝臓: 70%、腎臓髄質: 3、脾臓: 3% 腎臓: 皮質への分布は髄質より少 血漿: 用量、投与後時間経過で濃度増加 赤血球: 用量、投与後時間経過による増減なし 腎臓皮質尿細管細胞では細胞質に局在 肝臓ではミクロソームと核の分画に局在 腎臓と肝臓でミクロソーム/細胞質タンパクと <i>p</i> -クロロアニリンの共有結合(用量、投与後時間経過との依存性なし)	Dial et al., 1998
ラット (F344)	単回静脈内投与 3.0mg/kg ¹⁴ C- <i>p</i> -クロロアニリン	組織内濃度 投与 15 分後: 肝臓、筋肉、脂肪、皮膚、血液に ¹⁴ C 投与量の 8、34、14、12、7% 投与 72 時間後: いずれも検出限界以下 (0.5%) 組織及び血液からの消失: 2 相性を示す。 第一相: 1.5~4時間	U.S.NTP, 1989
ヒト 事故による 暴露	<i>p</i> -クロロアニリンとアニリンに暴露(暴露条件不明)	ヘモグロビンと共有(covalent)結合形成を確認 30分以内に確認、3時間後に最高値、メトヘモグロビン血症と関連 暴露16時間後アニリン結合物の最高値を示した <i>p</i> -クロロアニリン/アニリンとヘモグロビン結合物は暴露7日まで確認	Lewalter & Korallus, 1985
ラット Wistar雌	<i>p</i> -クロロアニリンを含む 13種の単環芳香族アミンを単回経口投与 77mg/kg	24時間後ヘモグロビン結合指数(HBI): 569 アニリン(用量: 0.47 mM/kg)のHBI: 22 <i>p</i> -クロロアニリンの HBI: 13 種単環芳香族アミン中で最高値.	Birner and Neumann, 1987, 1988
マウス B6C3F ₁	<i>p</i> -クロロアニリンを含む 13種の単環芳香族アミンを単回経口投与 128 mg/kg	ラットと同様な結果; ヘモグロビン結合指数: 132 (ラットの約 1/4)	
ラット	単回経口投与 1.8mg/kg ヘモグロビン結合指数 (HBI)の測定	24時間後HBI: 162 <i>p</i> -クロロニトロソベンゼン (代謝物) がタンパクと亜硫酸アミド付加結合物形成、 亜硫酸アミド付加結合物/全付加結合物比率: ヘモグロビン: の93%、血漿: 24% 各種芳香族アミン類のうち <i>p</i> -クロロアニリンの HBI 値が最高 (29.3)	Neumann et al., 1993

動物種等	試験法/投与方法	結 果	文献
ラット/マウス	赤血球中にNADH依存のメトヘモグロビン還元酵素 (reductase/diaphorase) の存在、これによりメトヘモグロビンはヘモグロビンに還元。 ヒト: メトヘモグロビン還元酵素の活性: ラットの1/5、マウスの1/10(ヒトはラット・マウスよりメトヘモグロビンによる影響を受けやすい)		Smith, 1986
代謝、排泄			
ヒトの <i>p</i> -クロロアニリン急性中毒	ND	尿中主要代謝物は <i>p</i> -クロロアニリンとその抱合体、2-アミノ-5-クロロフェノールとその抱合体で、2,4-ジクロロアニリン及び遊離 <i>p</i> -クロロアニリンは少量 抱合体及び遊離 <i>p</i> -クロロアニリン、2-アミノ-5-クロロフェノール、2,4-ジクロロアニリンの $t_{1/2}$: 急速相: それぞれ2.4、1.7、1.7時間、 緩速相: それぞれ4.5、3.3、3.8時間。 対総排泄量比率 抱合体及び遊離 <i>p</i> -クロロアニリン: 62% 2-アミノ-5-クロロフェノール: 36% 2,4-ジクロロアニリン: 1%	Yoshida et al., 1992a, 1992b
ラット	腹腔内投与 (単回) 落花生油に混合) 80mg/kg	24時間尿中: 2-アミノ-5-クロロフェノールの硫酸抱合体(代謝物)検出、硫酸エーテルの増加、グルクロン酸塩検出されず 2-アミノ-5-クロロフェノールの硫酸抱合体を主要代謝物と推定	Elson et al., 1958
アカゲザル雄 2匹	胃内投与(経鼻挿管) (単回) 純度 98% ^{14}C - <i>p</i> -クロロアニリン塩酸塩 20 mg/kg 血漿濃度測定: 投与前、 投与後: 5,10,30分及び1, 2, 4, 8, 12, 24時間	投与 1 時間後循環血中主要代謝物: <i>p</i> -クロロ- <i>N</i> -アセトアニリド(全放射能の約 26%) 2-アミノ-5-クロロ-フェニル硫酸(全放射能の約 27%) (投与 24 時間後には <i>p</i> -クロロ- <i>N</i> -アセトアニリドが全放射能の 90%以上を占める) 最高血漿中放射能時(投与 1 時間後): <i>p</i> -クロロアニリン、 <i>p</i> -クロロ- <i>N</i> -アセトアニリド、2-アミノ-5-クロロ-フェニル硫酸の合計放射能は循環血漿中全放射能の 59% <i>p</i> -クロロアニリンは血漿中主要代謝物である <i>p</i> -クロロ- <i>N</i> -アセトアニリドとともに速やかに代謝される。	Ehlhardt & Howbert, 1991
ウサギ	腹腔内投与(単回) 50mg/kg 腹腔内投与(1回/週、6回) 50mg/kg	尿中: <i>p</i> -クロロ-グリコール酸アニリド(投与量の3%)、 <i>p</i> -クロロ-シュウ酸アニリド(投与量の3%)検出 尿中: <i>p</i> -クロロ-グリコール酸アニリド(投与量の17%)、 <i>p</i> -クロロ-シュウ酸アニリド(投与量の8%)検出	Kiese & Lenk, 1971
ブタ	腹腔内投与 (単回) 20 mg/kg 50 mg/kg (毒性量)	尿中: <i>p</i> -クロログリコール酸アニリド(投与量の8.6%)、 <i>p</i> -クロロ-シュウ酸アニリドは未検出 同様の結果	
ウサギ	経口投与 (単回) 100mg/kg	24 時間尿中: 2-アミノ-5-クロロフェノール (代謝物) 検出	Bray et al., 1956
ウサギ	経口投与(単回) 投与量不明	尿加水分解物中: 2-アミノ-5-クロロフェノール (代謝物)検出	Elson et al., 1948
ウサギ	静脈内投与 78mg/kg	尿中に <i>N</i> -ヒドロキシルアミン 0.4%(対投与量) 検出 胆汁中に <i>N</i> -水酸化誘導体は検出されず	von Jagow et al., 1966
イヌ	静脈内投与 39mg/kg	尿中に <i>N</i> -水酸化I誘導体 0.04%(対投与量)を検出、胆汁中には <i>N</i> -水酸化誘導体は検出されず	

動物種等	試験法/投与方法	結 果	文献																																																																																	
イヌ	静脈内投与(単回) 25 又は 100mg/kg	血中: <i>p</i> -クロロ-ニトロソベンゼン検出	Kiese, 1963																																																																																	
ラット肝ミ クロソーム	ND	<i>N</i> -水酸化により <i>p</i> -クロロ- <i>N</i> -フェニル-ヒドロキ シルアミンの生成を確認	Ping Pan et al., 1979																																																																																	
ウサギ肝ミ クロソーム	ND	一部の <i>p</i> -クロロアニリンの芳香環は <i>C</i> -水酸化さ れ、 <i>p</i> -アミノフェノールを生成。	Daly et al., 1968; Ichikawa et al., 1969																																																																																	
ウサギ肝ミ クロソーム	フェノバルビタール処理 肝臓	一部の <i>p</i> -クロロアニリンのアミノ基:水酸化さ れ、 <i>p</i> -クロロ- <i>N</i> -フェニル-ヒドロキシルアミン 及び2-ヒドロキシ-4-クロロアニリンを生成.	Lenk & Sterzl, 1981,1984																																																																																	
ミクロソ ム/ヘモグロ ビン	ND	ごく少量の <i>N</i> -及び <i>C</i> -酸化が行われ、これらの酸 化にはペルオキシダーゼが作用	Corbett & Corbett. 1985; Golly & Hlavica 1983a, 1983b																																																																																	
ND	ND	脂質過酸化には <i>p</i> -クロロアニリンの <i>N</i> -酸化が必 要	Golly & Hlavica 1984; Golly et al., 1984																																																																																	
ND	ND	マウス、ラット、モルモット、ウサギの肝ミク ロソームのグルタチオン欠乏を惹起。ラット はこの作用は他種に比べ弱し	Aikawa et al., 1978																																																																																	
マウス C3H 雄2匹 ラット (F344) 雄3匹 アカゲザル 雄 2匹	マウス、ラット: 経口投与(強制) アカゲザル: 胃内投与(経鼻挿管) 単回20 mg/kg 純度98% ¹⁴ C- <i>p</i> -クロロアニリン塩酸塩	<table border="1" data-bbox="336 994 887 1391"> <thead> <tr> <th colspan="5">尿中排泄 全投与放射能(%)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>24 時 間</th> <th>48 時 間</th> <th>72 時 間</th> <th>96 時 間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>80%</td> <td>ND</td> <td>83.4</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>87</td> <td>ND</td> <td>89.9</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>アカゲザ ル</td> <td>55</td> <td>71</td> <td>ND</td> <td>81</td> </tr> <tr> <th colspan="5">糞中排泄 全投与放射能(%)</th> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>4.5</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>5.2</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>6.9</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>8.3</td> </tr> <tr> <td>アカゲザ ル</td> <td>0.8</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>1.2</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="336 1424 1161 1688"> <thead> <tr> <th colspan="4">尿中主要代謝物等(投与放射能に対する%)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>マウス</th> <th>ラット</th> <th>アカゲザル</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2-アミノ 5-クロロフェニル硫酸</td> <td>49</td> <td>54</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td><i>p</i>-クロロ-オキサニル酸</td> <td>6.6</td> <td>11</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>未同定代謝物</td> <td>22</td> <td>14</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>未変化体</td> <td>1.7</td> <td>0.2</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>24 時間尿排泄 (未変化体, 未同定代謝 物を含む全代謝物)</td> <td>80</td> <td>88</td> <td>56</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="906 1066 1169 1223"> <tr> <td>回収率(尿、糞、ケージ 洗浄液の合計、%):</td> <td></td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>91</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>101</td> </tr> <tr> <td>アカゲザル</td> <td>82</td> </tr> </table>	尿中排泄 全投与放射能(%)						24 時 間	48 時 間	72 時 間	96 時 間	マウス	80%	ND	83.4	ND	ラット	87	ND	89.9	ND	アカゲザ ル	55	71	ND	81	糞中排泄 全投与放射能(%)					マウス	4.5	ND	ND	5.2	ラット	6.9	ND	ND	8.3	アカゲザ ル	0.8	ND	ND	1.2	尿中主要代謝物等(投与放射能に対する%)					マウス	ラット	アカゲザル	2-アミノ 5-クロロフェニル硫酸	49	54	36	<i>p</i> -クロロ-オキサニル酸	6.6	11	1.0	未同定代謝物	22	14	14	未変化体	1.7	0.2	2.5	24 時間尿排泄 (未変化体, 未同定代謝 物を含む全代謝物)	80	88	56	回収率(尿、糞、ケージ 洗浄液の合計、%):		マウス	91	ラット	101	アカゲザル	82	Ehlhardt & Howbert, 1991
尿中排泄 全投与放射能(%)																																																																																				
	24 時 間	48 時 間	72 時 間	96 時 間																																																																																
マウス	80%	ND	83.4	ND																																																																																
ラット	87	ND	89.9	ND																																																																																
アカゲザ ル	55	71	ND	81																																																																																
糞中排泄 全投与放射能(%)																																																																																				
マウス	4.5	ND	ND	5.2																																																																																
ラット	6.9	ND	ND	8.3																																																																																
アカゲザ ル	0.8	ND	ND	1.2																																																																																
尿中主要代謝物等(投与放射能に対する%)																																																																																				
	マウス	ラット	アカゲザル																																																																																	
2-アミノ 5-クロロフェニル硫酸	49	54	36																																																																																	
<i>p</i> -クロロ-オキサニル酸	6.6	11	1.0																																																																																	
未同定代謝物	22	14	14																																																																																	
未変化体	1.7	0.2	2.5																																																																																	
24 時間尿排泄 (未変化体, 未同定代謝 物を含む全代謝物)	80	88	56																																																																																	
回収率(尿、糞、ケージ 洗浄液の合計、%):																																																																																				
マウス	91																																																																																			
ラット	101																																																																																			
アカゲザル	82																																																																																			
ラット (F344)	経口投与(単回) 0.3、3.0、30mg/kg ¹⁴ C- <i>p</i> -クロロアニリン	全投与放射能(%排泄) 24 時間後: 尿中 81% 糞中 10% 168 時間(累積): 尿中 87% 糞中 11% 168 時間以後: 赤血球に全投与放射能の 0.9~ 2.3%が用量に依存して分布 その他の組織への分布: 投与放射能の 1%以 下	Perry et al., 1981; U.S.NTP, 1989																																																																																	

動物種等	試験法/投与方法	結 果	文献
ラット 雄 (F344)	腹腔内投与 64、128 mg/kg ¹⁴ C- <i>p</i> -クロロアニリン	3 時間後まで: 尿中: 投与量の 5.2、1.2%、 糞中: いずれも投与量の 0.01%を排泄 24 時間後まで: 尿中: いずれも投与量の 30%を排泄、 経口投与の場合と比較し排泄は遅い	Dial et al., 1998

ND: データなし

7.2 疫学調査及び事例

p-クロロアニリンの疫学調査及び事例を表7-2に示す。

産業医による*p*-クロロアニリンの急性中毒例の報告で、顔と上部の衣類に高温の蒸気として暴露された労働者に、意識喪失、昏睡、あえぎ呼吸がみられ、顔と口唇粘膜はチアノーゼを示した。静脈血の褐色化及び粘性増加がみられ、分光分析でメトヘモグロビンによる吸収が確認され、事故32時間後に死亡した (Betke, 1926)。

34歳の労働者は前腕と手に*p*-クロロアニリン粉末が付着し、3時間後に脱力感、眠気、頭痛、めまい、耳鳴り、呼吸困難、胸骨裏面の疼痛を訴えた。主に爪と唇にチアノーゼが観察された。そのときのメトヘモグロビン濃度は70%であり、ビタミンCとメチレンブルーの投与療法によりメトヘモグロビン濃度は13%になりさらに5%に低下し退院した (Faivre et al., 1971)。

p-クロロアニリン生産工場での6人が被曝し、その時の*p*-クロロアニリンの平均気中濃度は63 (範囲:37~89) および58 (範囲:46~70) mg/m³であった。共通症状としてチアノーゼがみられ、メトヘモグロビン濃度は1.6~2.8 g/100mL血液で、他の工場の労働者の濃度より高値を示した。またスルフヘモグロビン濃度は0.5 g/100mL血液であった。4週間周期の生産作業で、6人中2人には貧血が発現した。そのうちの1人は急性中毒症状が発現した。この中毒は、吸入経路以外に皮膚吸収の経路も加わったためと考えられた (Pacseri et al., 1958)。

1961~1980年に英国において、ニトロ化合物やアミノ化合物に暴露された工場従業員 (暴露総数の記載なし) 中、325人にチアノーゼが発生し、この内、60人以上がクロロアニリン (異性体については不明) に起因したものと推定された。チアノーゼの発症例の87%には暴露期間中に頭痛、疲労、めまい、悪心が生じ、さらにそのうちの13%には暴露後も症状がみられた (Sekimpi et al., 1986)。

1956~1965年に米国で、*m*-クロロアニリン、*p*-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、メトヘモグロビン血症、チアノーゼ、貧血がみられ、経路は主として経皮吸収によると推定された (Gosselin et al., 1984; Linch et al., 1974)。

p-クロロアニリンにより急性中毒症状を呈したヒトで、*p*-クロロアニリン-赤血球結合物の生成量はメトヘモグロビン濃度に相関し、赤血球中の *p*-クロロアニリン-ヘモグロビン付加体は中毒後 3 時間に最高に達し、7 日後まで検出された。しかし、3 日以後は *p*-クロロアニリン又はその代謝物は尿中からは検出されなかった (Lewalter and Korallus, 1985)。

加湿剤であるグルコン酸クロルヘキシジンが新生児保育器内で分解して生じた *p*-クロロアニリンへに新生児が暴露される事故が発生し、新生児の血中メトヘモグロビン濃度が最高 43.5%

(正常値<2.3%) まで上昇した(Hjelt et al., 1995; van der Vorst et al., 1990)。

なお、NADH に依存してメトヘモグロビンをヘモグロビンに還元 (ヘモグロビンの 3 価の鉄を 2 価に還元) するメトヘモグロビン還元酵素 (reductase/diaphorase) の活性は、ヒトではラットの 1/5、マウスの 1/10 であり、ラット・マウスに比べヒトはメトヘモグロビン生成による毒性影響を受けやすいとの報告がある (Smith, 1986)。

以上から、*p*-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、メトヘモグロビン血症が報告され、死に至る急性中毒の症例では意識喪失、昏睡がみられ、その他の中毒例で呼吸困難、神経系の抑制等がみられている。

表 7-2 *p*-クロロアニリンの疫学調査及び事例

対象集団性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
事故	職業暴露 高温の <i>p</i> -クロロアニリンを顔面及び上部衣類に噴霧	ND	昏睡状態、あえぎ呼吸、顔、口唇粘膜灰青色化 静脈血の粘性増加、褐色化、分光分析でメトヘモグロビンバンド確認、事故 32 時間後重篤なメトヘモグロビン血症で死亡	Betke, 1926
事故	職業暴露 <i>p</i> -クロロアニリン粉末	ND	3 時間後: 脱力感、眠気、頭痛、めまい、耳鳴り、呼吸困難、胸骨後の痛感、爪・唇チアノーゼ、メトヘモグロビン濃度:70% ビタミンCとメチレンブルー投与療法でメトヘモグロビン濃度13%、その後5%に低下、退院	Faivre et al., 1971
事故 工場従業員	<i>p</i> -クロロアニリン製造工場 職業暴露	2 か所の平均濃度 58mg/m ³ (37-89 mg/m ³) 63mg/m ³ (46-70 mg/m ³) の吸入と皮膚吸収	チアノーゼ、メトヘモグロビン血症、スルフヘモグロビン血症 4 週間以内に貧血: 2/6 人 急性中毒症(作業継続困難): 1/6人	Pacseri et al., 1958
事故 工場従業員	1961~1980 年英国、 職業暴露 ニトロ化合物・アミノ化合物に暴露	60 人以上はクロロアニリン (異性体については不明)への暴露と推定	325 人: チアノーゼ症例の 87%: 暴露期間中の頭痛、疲労、めまい、悪心 症例の 13%: 暴露後も同症状を認める	Sekimpi et al., 1986
事故 工場従業員	1956~1965 年の間(米国) 職業暴露 <i>m</i> -クロロアニリン、アミノ化合物、ニトロ化合物 <i>p</i> -クロロアニリン等 20 種類以上への暴露:187 人	ND	メトヘモグロビン血症、チアノーゼ、貧血の発生 推定主吸収経路: 経皮 <i>p</i> -クロロアニリンのヒトに対する毒性: アニリンとその誘導体より強し	Gosselin et al., 1984; Linch et al., 1974

対象集団性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
事故 急性中毒	ND	ND	<i>p</i> -クロロアニリンと赤血球との結合はメトヘモグロビン濃度に相関 中毒後 30 分-7 日後に検出 <i>p</i> -クロロアニリンまたは代謝物の尿中排泄 16 時間後までに消失	Lewalter & Korallus, 1985
事故 新生児集中看護	新生児保育器内での暴露 加湿剤(グルコン酸クロルヘキシジン、0.02%)の取り扱い過誤	0.3mg/日の暴露と算定(新生児に発生、 <i>p</i> -クロロアニリンを全て吸収したと仮定) [グルコン酸クロルヘキシジンは分解し <i>p</i> -クロロアニリンを生成]	監視期間(8 か月)中の集中看護新生児の 8% (33/415)がメトヘモグロビン陽性 --- 平均濃度 19% (6.5-45.5%)、胎児期間が 31 週間以下の新生児の 40%がメトヘモグロビン陽性	Hjelt et al., 1995
事故 未熟児(25-27 週齢) 3 人	新生児保育器内での暴露 加湿剤 (グルコン酸クロルヘキシジン、0.25g/L) 取り扱い過誤	暴露濃度不明 [グルコン酸クロルヘキシジンは分解し <i>p</i> -クロロアニリンを生成]	チアノーゼ、メトヘモグロビン血症(14.5-43.5%) (未熟児のメトヘモグロビン通常濃度: 2.3%以下)	van der Vorst et al., 1990
事故	ND	ND	メトヘモグロビン濃度 30%以上: 疲労感、頭痛、呼吸困難、嘔吐感、頻呼吸 55%以上: 昏睡、意識喪失、心拍動不全、循環障害、神経系抑制 70%以上: 死亡	Coleman & Coleman, 1996

ND: データなし

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

p-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 7-3 に示す(Du Pont, 1981; Elson et al., 1948; Khamuev, 1965; Kondrashov, 1969a; Korte and Greim, 1981; Lehmann, 1933; Marty and Weipierre, 1979; Matrka et al., 1978; Smyth et al., 1962; Sziza and Podhragyai, 1957)。

経口投与の LD₅₀ は、マウスで 228~500 mg/kg (Elson et al., 1948; Khamuev, 1965; Kondrashov, 1969a)、ラットで 300~425 mg/kg (Korte. and Greim, 1981; Marty and Weipierre; 1979; Matrka, et al., 1978)、モルモットで 350 mg/kg (Khamuev, 1965)で大きな種差はみられない。経皮投与ではラットで 335 mg/kg、ウサギで 360 mg/kg、ネコで 200~300 mg/kg であり、経口投与の LD₅₀ と同程度の値が得られた。

ラットに *p*-クロロアニリン 191.3 mg/kg を腹腔内に単回投与した試験で、腎臓障害がみとめられ、尿量の減少、血尿、タンパク尿、血中尿素窒素量の増加、腎皮質の *p*-アミノ馬尿酸蓄積量の減少を伴っていた (Rankin et al., 1986)。

雄 Wistar ラットに *p*-クロロアニリン 127.6~191.4 mg/kg (1,2-プロパンジオールに溶解) を腹腔内に単回投与した試験で、24 時間までのアラニンアミノトランスフェラーゼ活性、血中尿素窒素

量の用量依存的な増加がみられ、*p*-クロロアニリンの肝臓と腎臓の機能障害を示唆した (Valentovic et al., 1993)。

p-クロロアニリンの急性的な暴露によりメトヘモグロビンが形成され、おもな症状はチアノーゼであった (Birner and Neuman 1988; McLean et al., 1969; Nomura, 1975; Smith et al., 1977)。

ネコ (24週齢、5匹) に、*p*-クロロアニリン (塩酸塩) 8 mg/kg を単回経口投与、血中メトヘモグロビン濃度 (%)は1、2、3、4、5時間後ではそれぞれ17.1、33.1、46.4、53.8、57.8と経時的に上昇を示し、8時間後には47.8%に減少した。アニリンを同様に投与した場合、1、2、3、4、5時間後ではそれぞれ、25.4、30.6、28.0、24.8、17.5%であった (McLean et al., 1969)。

また、*p*-クロロアニリンの4時間吸入暴露によりハイツ小体の増加がみられ、その閾値濃度は、ラットでは36~37 mg/m³、マウスでは22.5 mg/m³、ネコでは21.4 mg/m³であった (Kondrashov, 1969a)。

雄ネコに*p*-クロロアニリンを経口単回投与した実験で、10mg/kgでは、メトヘモグロビンは3時間後に最大濃度の28%に達し、ハイツ小体含有の赤血球比率は7時間後に39%となった。50mg/kgではメトヘモグロビン濃度は70%以上で、ハイツ小体含有率は100%であり、100mg/kgでは30時間後に死亡した。(Bayer, 1984)。

表 7-3 *p*-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	モルモット	ネコ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	228-500	300-425	ND	350	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	335	360	ND	200-300
吸入 LC ₅₀ (ppm)	ND	442 (4時間)	ND	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	420	ND	ND	ND
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND	ND	<125

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

p-クロロアニリンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表7-4に示す。

OECDテストガイドライン31.12.1979に準拠したウサギを用いた皮膚刺激性/腐食性試験では刺激性を示さなかった (Korte and Greim, 1981)。この他、不完全な報告として、ウサギ及びネコに100~900mg/kgの用量で皮膚適用により皮膚炎が観察され、15~20日後に回復したとする報告 (Kondrashov, 1969b) がある。

眼に対しては、OECDテストガイドラインに準拠した刺激性/腐食性試験で、ウサギの眼の結膜のうに100 mgを適用し、結膜の軽度の発赤及び浮腫がみられたが角膜・虹彩には影響はなかった (Korte and Greim, 1981)た。一方、ウサギの眼の結膜のうに50 mgを適用し、角結膜炎が生じたとする報告 (Kondrashov, 1969b)、眼に重度炎症を認めた報告 (Smyth et al., 1962) がある。

以上から *p*-クロロアニリンは皮膚には刺激性はなく、眼には刺激性を示す。

表 7-4 *p*-クロロアニリンの刺激性及び腐食性試験結果

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 白色ロシア系 2.2-2.8kg 雌雄 6匹	OECD 31.12.1979 皮膚刺激性	4時間	0.5g	暴露終了時、24、48、72、 96時間後：各時点刺激性無 し	Korte & Greim, 1981
ウサギ、ネコ	皮膚刺激性	ND	100-900 mg/kg	皮膚炎 (15-20日後回復)	Kondrashov, 1969b
ウサギ 白色ロシア系 雄 6匹	OECD 31.12.1979 (結膜のう適用)	ND	100 mg	結膜：軽度発赤、腫脹 角膜及び虹彩：影響無し	Korte & Greim, 1981
ウサギ	眼刺激性(結 膜のう適用)	点眼(洗浄の 有無不明)	50 mg	角膜・結膜：重度角結膜炎 5-10日後回復	Kondrashov, 1969b
ウサギ	眼刺激性	ND	5 μ L	重度炎症	Smyth et al., 1962

ND: データなし

7.3.3 感作性

p-クロロアニリンの実験動物に対する感作性試験結果を表7-5に示す。

モルモットを用いたドレイズ法による感作性試験では陰性 (Goodwin et al., 1981; Sziza and Podhragyai, 1957) であったものの、複数のマキシマイゼーション試験では陽性 (Basketter and Scholes, 1992; Goodwin et al., 1981; Scholes et al., 1992) を示した。

以上から *p*-クロロアニリンは皮膚感作性を示す化合物と考えられる。

表 7-5 *p*-クロロアニリンの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
モルモット	マキシマイゼーション試験 単回アジュバント注射試験 ドレイズ法(変法)		ND	陽性 (感作率: 50%) 陽性 (感作率: 30%) 陰性 (感作率: 0%)	Goodwin et al., 1981
モルモット	ドレイズ法			陰性	Sziza & Podhragyai, 1957
モルモット Dunkin Hurtley系 300-350g	マキシマイゼーション試験(MK 法) 溶媒: エタノール		感作: 0.3%溶液 表皮内感作: 10%溶液 惹起投与: 2.5%溶液	陽性 (感作率: 50-60%)	Basketter & Scholes, 1992; Scholes et al., 1992
ウサギ 白色ロシア 系 雌雄 2.2-2.8kg 6匹	OECD 31.12.1979 皮膚	ND	ND	陽性	Korte & Greim, 1981

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス CBA-/CA 8-12週齢	感作誘発投与後、 ³ Hメチルチミジン ³ を静注し、局在リンパ節への取り込み(判定基準: 対照値の3倍で陽性)。		ND	陰性	Basketter & Scholes, 1992; Scholes et al., 1992

ND: データなし

7.3.4 反復投与毒性

p-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 7-6 に示す。

a. 経口投与

B6C3F₁ マウスに *p*-クロロアニリン塩酸塩 0、25、50、100、200、400 mg/kg (*p*-クロロアニリンとして 0、19.4、38.9、77.8、155.5、311.1 mg/kg) を 5 日/週、16 日間経口投与した試験で、100 mg/kg 群の生存した雌雄各 2/2 匹に肝クッパー細胞にび慢性ヘモジデリン沈着、脾臓のび慢性うっ血がみられ、100 mg/kg 以上の群では主要症状としてチアノーゼがみられた。25 mg/kg 以上の投与群で死亡例がみられ、200 mg/kg 以上の投与群では全動物が死亡 (大部分は投与開始 7 日以内) した (U.S. NTP, 1989)。

マウスに LD₅₀ の 1/5 量として *p*-クロロアニリン 46 mg/kg を 6 日/週、5 週間経口投与した試験で、ハインツ小体の増加 (51.4%、対照 1%)、血球中メトヘモグロビン含有量の増加 (13.8%、対照 1.6%)、脾臓相対重量の増加 (11.39 g/kg、対照 3.95 g/kg) を認めた (Kondrashov, 1969a)。

雌雄の B6C3F₁ マウス *p*-クロロアニリン塩酸塩 (純度 99.1%) 0、7.5、15、30、60、120mg/kg (*p*-クロロアニリンとして 0、5.8、11.7、23.3、46.7、93.3 mg/kg) を 13 週間経口投与した試験で、7.5 mg/kg 以上で、雌雄いずれにも脾臓重量の増加、メトヘモグロビン血症及び溶血性貧血、脾臓・腎臓・肝臓にメトヘモグロビン血症及び溶血性貧血に起因する変化がみられた (Chhabra et al., 1986, 1990; U.S.NTP, 1989)。

B6C3F₁ マウスに *p*-クロロアニリン塩酸塩 0、3、10、30 mg/kg (*p*-クロロアニリンとして 0、2.3、7.8、23.3 mg/kg) を 5 日/週、103 週間経口投与した発がん性試験で、3 mg/kg 群以上の雌で肝臓髓外造血、10 mg/kg 群の雄で生存率の低下、30 mg/kg 群で雌雄の体重が投与期間を通じて対照の 95%程度に増加抑制、肝臓及び腎臓のヘモジデリン沈着がみられた (Chhabra et al., 1986, 1990; U.S.NTP, 1989)。本評価書は 3 mg/kg 以上で雌の肝臓に髓外造血がみられたことによりこの試験の LOAEL は 3 mg/kg (*p*-クロロアニリンとして 2.3 mg/kg) と判断した。

雌雄の F344 ラットに *p*-クロロアニリン塩酸塩 0、25、50、100、200、400 mg/kg (*p*-クロロアニリンとして 0、19.4、38.9、77.8、155.5、311.1 mg/kg) を 5 日/週、16 日間経口投与した試験で、25、50 mg/kg 群に呼吸困難、100 mg/kg 群に体重増加の抑制、四肢先端部と眼のチアノーゼ、嗜眠状態、脾洞のうっ血、皮質尿細管上皮へのヘモジデリン沈着 (雌雄各 2/2 匹) が、25、50、100 mg/kg 群で脾臓の腫張がみられた。200 mg/kg 以上の投与群では自発運動量が減少し 5 日以内全例が死亡した (U.S.NTP, 1989)。

雌雄の Wistar ラットに *p*-クロロアニリン 0、8、20、50 mg/kg を 3 か月間 (投与頻度不明) 経口投与した試験で、8、20 mg/kg 群では *p*-クロロアニリンの影響はみられず、50 mg/kg 群にハ

インツ小体の増加 (20/100 個赤血球)、網状赤血球の増加 (2%以上)、ヘマトクリット値の減少、脾臓及び肝臓での髓外造血亢進、骨髓過形成、腎臓のヘモジデリン沈着がみられたが、ヘモグロビン量、赤血球数に影響はみられなかった (Scott and Eccleston, 1967)。

雌雄の F344 ラットに *p*-クロロアニリン塩酸塩 (純度 99.1%) 0、5、10、20、40、80 mg/kg (*p*-クロロアニリンとして 0、3.9、7.8、15.6、31.1、62.2 mg/kg) を 5 日/週、13 週間経口投与した試験で、脾臓の重量増加 (雄: 5mg/kg 群と比較し、20mg/kg 群以上で有意、雌: 対照群と比較して 5 mg/kg 群以上で有意) が認められた。この他に、5mg/kg 以上の群で、雌雄にヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度・赤血球数いずれも有意な減少、メトヘモグロビン濃度の増加、溶血性貧血を示す脾臓・腎臓・骨髓の病理組織学的変化、雌に白血球数・リンパ球数・平均赤血球容積の有意な増加がみられた。10mg/kg 以上の群で、雌雄に平均赤血球ヘモグロビン量の有意な増加、溶血性貧血を示す肝臓の病理組織学的変化、雄に平均赤血球ヘモグロビン濃度・平均赤血球容積の有意な増加、雌に分節好中球数・有核赤血球数の有意な増加がみられた。20mg/kg 以上で、雌に平均赤血球ヘモグロビン濃度の有意な増加が、また、40mg/kg 以上の群で、雄に白血球数・リンパ球数の有意な増加が、80 mg/kg 群で、雌雄に体重の減少 (雄:対照群の 16%:減、雌: 対照群の 4%減)、雌の 1 匹の死亡がみられた (Chhabra et al., 1986, 1990; U.S.NTP, 1989)。本評価書では、血液系への影響を指標として LOAEL は 5 mg/kg (*p*-クロロアニリンとして 3.9 mg/kg) と判断した。

F344 ラットに *p*-クロロアニリン塩酸塩 0、2、6、18 mg/kg (*p*-クロロアニリンとして 0、1.6、4.7、14.0 mg/kg) を 5 日/週、103 週間経口投与した試験では、2 mg/kg 以上の雄で脾臓線維化、18 mg/kg 群の雌で脾臓の線維化、副腎髓質の過形成、骨髓の過形成、肝臓のヘモジデリン沈着、18 mg/kg 群の雌雄で脾臓脂肪細胞の浸潤がみられた (Chhabra et al., 1986, 1990; U.S. NTP, 1989)。本評価書では、2 mg/kg 以上の投与群で 雄の脾臓に線維化がみられたことからこの試験の LOAEL は 2 mg/kg (*p*-クロロアニリンとしてとして 1.6 mg/kg) と判断した。

雌雄のイヌ (ビーグル) に *p*-クロロアニリン 0、5、10、15 mg/kg を 3 か月間 (投与頻度不明) 経口投与した試験で、5 mg/kg 群以上でヘモグロビン濃度・赤血球数・ヘマトクリット値の減少、網状赤血球数・ハインツ小体の増加がみられ、脾臓、肝臓で髓外造血がみられた。15 mg/kg 群では 1 匹が死亡した (Scott and Eccleston, 1967)。

b. 吸入暴露

SD ラットに *p*-クロロアニリン 0、2.2、10、22.2 ppm (0、11.7、56.8、117.9 mg/m³) を、6 時間/日、5 日/週、14 日間吸入暴露した試験で、暴露期間中に 10ppm 以上の群で軽度～中等度のチアノーゼ、角膜混濁、脱毛、体重の減少、呼吸の喘鳴音が認められ、暴露期間終了時の検査では 2.2ppm 以上の群で脾臓のヘモジデリン沈着及び髓外造血の亢進、赤血球数の減少、メトヘモグロビン血症、貧血がみられたが脾臓の髓外造血以外はその後回復期間に回復した (DuPont, 1982)。本評価書では、LOAEL を 2.2 ppm (11.7 mg/m³) と判断した。

以下に示す報告はいずれも暴露方法に関する詳細は不明である。

ラットに *p*-クロロアニリン 0、0.19、1.8 ppm (1.0、9.5 mg/m³) を 4 時間/日、6 日/週、4 か月間吸入暴露した試験で 0.19 ppm 群で、軽度の貧血 (ヘモグロビン濃度の低下、赤血球数の減少) が認められた (Kondrashov, 1969a)。

ラットに *p*-クロロアニリン 0.028 ppm (0.15mg/m³) を 6 日/週 (1 日あたりの暴露時間不明)、3 か月間吸入暴露して *p*-クロロアニリンの影響はみられなかった。また 0.28、2.84ppm 群 (1.5、15 mg/m³) を 6 日/週、6 か月間吸入暴露した場合は、0.28 ppm 群 では投与開始 2~3 か月後 メトヘモグロビン濃度が 4% (対照 1.2%) になり、2.84 ppm 群では投与開始 3~4 か月後、メトヘモグロビン濃度最高値 (22%) になった。試験終了時 (6 か月後) にはヘモグロビン濃度は減少し、ハイツ小体は 15%、網状赤血球は 10%以上 (対照 2%) となり、尿中コプロポルフィリンは増加し、ウロビリニン量は 0.75mg (対照 0.1mg) に増加した。体重、器官比重量への影響は両暴露濃度群で認められなかった (Zvezdaj, 1970)。

ネコに *p*-クロロアニリン 0、0.19、1.3 ppm (0、1.0、6.9mg/m³) を 4 時間/日、6 日/週、4 か月間吸入暴露した試験では 0.19ppm (1.0 mg/m³) 群でハイツ小体が増加した (2 か月後: 5.3%、3 か月後: 9%、4 か月後: 11.7%) が、投与期間終了 1 か月後には検出されなかった。1.8 ppm (9.5 mg/m³) では同様にハイツ小体が増加したが、投与期間終了 2 か月後には検出されなかった (Kondrashov, 1969a)。

以上から、*p*-クロロアニリンの反復投与経口毒性試験では主として血液系への影響が認められ、赤血球にメトヘモグロビン形成・ハイツ小体の増加、脾臓の重量増加・髓外造血亢進等がみられ、溶血性貧血、脾臓・肝臓・腎臓のヘモジデリンの沈着が観察された。F344 ラットを用いた 103 週間投与発がん性試験で 1.6 mg/kg から脾臓で線維化がみられたことから、経口投与による *p*-クロロアニリンの LOAEL は 1.6 mg/kg である。

吸入暴露でも血液系への影響が認められ、ラットを用いた 14 日間暴露試験で最低濃度の 2.2ppm 以上で、脾臓のヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進がみられたことから、吸入暴露による LOAEL は 2.2 ppm (11.7 mg/m³) である。

表 7-6 *p*-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 B6C3F ₁ 雌雄 8 週齢 5 匹/群	経口 (強制) <i>p</i> -クロロ アニ リン塩 酸塩	16 日間 5 日/週 (12 回/16 日)	0、25、50、100、200、 400 mg/kg (<i>p</i> -クロロアニリンと して 0、19.4、38.9、 77.8、155.5、311.1 mg/kg)	25 mg/kg 以上の群: 死亡例あり 100 mg/kg 群: 生存例(雌雄各 2/2 匹)に肝クッ パー細胞にび慢性ヘモジデリン沈着、脾臓 のび慢性うっ血 100 mg/kg 以上: 雌雄:チアノーゼ 200 mg/kg 群以上: 雌雄: 全動物死亡 (大部分 は 7 日以内)	U.S. NTP, 1989
マウス 7 匹	経口 (強制)	5 週間 6 日/週	46mg/kg (LD ₅₀ の 1/5)	試験終了時: ハイツ小体の増加(51.4%, 対 照 1%)、赤血球中メトヘモグロビン含有量 増加(13.8%, 対照 1.6%)、脾臓相対重量増加 (11.39g/kg, 対照 3.95 g/kg) 以上有意 (P<0.01)	Kondrashov, 1969a

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F ₁ 9週齢 10匹/群	経口 (強制) p-クロロアニリン塩酸塩	13週間 5日/週	0、7.5、15、30、60、120 mg/kg (p-クロロアニリンとして0、5.8、11.7、23.3、46.7、93.3 mg/kg)	用量依存的な影響(最低用量まで): 脾臓重量増加、メトヘモグロビン血症及び溶血性貧血、脾臓・腎臓・肝臓に変化(メトヘモグロビン血症及び溶血性貧血による) 死亡: 120 mg/kg 群雄2匹、60 mg/kg 群雌3匹、30mg/kg 群雌1匹、対照雌1(死因: センダイウイルス性肺炎) この試験では使用動物はセンダイウイルス抗体価の上昇を示した	Chhabra et al., 1986, 1990; U.S. NTP, 1989
マウス B6C3F ₁ 7週齢 50匹/群	経口 (強制) p-クロロアニリン塩酸塩 純度99.1%	103週間 5日/週 (発がん性試験)	0、3、10、30 mg/kg (p-クロロアニリンとして0、2.3、7.8、23.3 mg/kg)	3mg/kg 以上: 雌 肝臓髓外造血 10 mg/kg 群: 生存率: 雄で低下(その他の影響無し (IPCS, 2003)) 30 mg/kg 群: 雌雄の体重、投与期間を通じ対照の95%程度(増加抑制)。ヘモジデリン沈着 肝臓(雄 50/50、雌 46/50) 腎臓(雌 38/49) LOAEL: 3 mg/kg (p-クロロアニリンとして 2.3 mg/kg) (本評価書の判断)。雌肝臓に髓外造血	Chhabra et al., 1986, 1990; U.S. NTP, 1989
ラット F344 雌雄 7週齢 5匹/群	経口 (強制) p-クロロアニリン塩酸塩	16日間 5日/週 12回/16日	0、25、50、100、200、400 mg/kg (p-クロロアニリンとして0、19.4、38.9、77.8、155.5、311.1 mg/kg)	25、50 mg/kg 群: 呼吸困難 100 mg/kg 群: 体重増加の抑制(最終体重の対照群との比、雄: 19%低、雌: 5%低) チアノーゼ(四肢先端と眼)、嗜眠状態、脾洞のうっ血、ヘモジデリン沈着(皮質尿細管上皮: 雌雄各2/2匹) 25、50、100 mg/kg 群: 脾臓の腫脹 200、400 mg/kg 群: 不活発、全例死亡(5日以内)	U.S. NTP, 1989
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 10匹/群	経口	3か月 投与頻度不明	0、8、20、50 mg/kg	8、20 mg/kg 群: 影響無し 50 mg/kg 群: ハインツ小体の増加(20/100 赤血球)、網状赤血球の増加(2%以上)、ヘマトクリット値の減少、脾臓及び肝臓での髓外造血亢進、骨髄過形成、腎臓にヘモジデリン沈着、ヘモグロビン量、赤血球数に影響無し。他の器官の病理学的変化無し	Scotti & Eccleston, 1967
ラット F344 雌雄 7週齢 10匹/群	経口 (強制) p-クロロアニリン塩酸塩 純度99.1%	13週間 5日/週	0、5、10、20、40、80 mg/kg (p-クロロアニリンとして0、3.9、7.8、15.6、31.1、62.2 mg/kg)	脾臓重量増加 (雄: 5mg/kg と比較し 20mg/kg 群以上で有意、雌: 対照群と比較して 5 mg/kg 群以上で有意)、 5mg/kg 以上: 雌雄: ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度・赤血球数いずれも有意な減少、メトヘモグロビン濃度の増加、溶血性貧血を示す脾臓・腎臓・骨髄の病理組織学的変化 雌: 白血球数・リンパ球数・平均赤血球容積の有意な増加、 10mg/kg 以上: 雌雄: 平均赤血球ヘモグロビン量の有意な増加、溶血性貧血を示す肝臓の病理組織学的変化 雄: 平均赤血球ヘモグロビン濃度・平均赤血球容積の有意な増加 雌: 分節好中球数・有核赤血球数の有意な増加、 20mg/kg 以上: 雌: 平均赤血球ヘモグロビン濃度の有意な	Chhabra et al., 1986, 1990; U.S. NTP, 1989

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献						
				増加 40mg/kg 以上: 雄: 白血球数・リンパ球数の有意な増加 80 mg/kg 群: 雌雄: 体重の減少 (雄:対照群の 16%:減、 雌: 対照群の 4%減)、 雌 1 匹死亡 LOAEL: 5mg/kg (<i>p</i> -クロロアニリンとして 3.9 mg/kg) (本評価書の判断)							
ラット F 344 雌雄 8 週齢 49 又は 50 匹/群	経口 (強制) <i>p</i> -クロ ロアニ リン塩 酸塩 純度 99.1%	103 週間 5 日/週	0、2、6、18 mg/kg (<i>p</i> -クロロアニリンと して 0、1.6、4.7、14.0 mg/kg)		Chhabra et al., 1986, 1990; U.S. NTP, 1989						
		発がん性試験の非腫瘍性変化									
			雄			雌					
		投与量 mg/kg	0	2		6	18	0	2	6	18
		脾臓線維化	3/49 1)	11/50		12/50	41/50	1/50	2/50	3/50	42/50
		脾臓脂肪細胞の浸潤 (fatty metaplasia)	0/49	0/50		0/50	24/50	0/50	0/50	0/50	11/50
		副腎髄質 過形成	15/49	21/48		15/48	17/48	4/50	4/50	7/50	24/50
骨髄過形成	26/49	36/50	35/49	46/50	11/50	12/48	21/50	37/48			
肝臓ヘモジ デリン沈着	1/49	0/50	0/49	26/49	0/50	0/50	0/50	1/50			
1) 発生個体数/検査動物数											
LOAEL: 2 mg/kg (<i>p</i> -クロロアニリンとして 1.6 mg/kg) (本評価書の判断)。雄脾臓 の線維化											
イヌ ビーグル 雌雄 4 匹/群	経口 (強制)	3 か月	0、5、10、15 mg/kg	5mg/kg 以上: ヘモグロビン濃度、赤血球数、 ヘマトクリット値の減少、網状赤血球数、 ハインツ小体の増加、脾臓、肝臓での髄外 造血 15 mg/kg 群: 1 匹死亡(性別不明)	Scott & Eccleston, 1967						
ラット SD 雌雄 (230-267g)	吸入	14 日間 6 時間/日 5 日/週 暴露期間 終了後 14 日間の観 察	0、2.2、10、22.2 ppm (0、11.7、53.0、117.7 mg/m ³ 相当)	2.2 ppm 群以上: 脾臓ヘモジデリン沈着及び 髄外造血亢進 10 ppm 群以上: 暴露期間中、暴露直後: 軽度 ~中等度のチアノーゼ、角膜混濁、脱毛、 体重の減少、呼吸音喘鳴、 濃度依存的な赤血球数の減少メトヘモグ ロビン血症、貧血(回復または回復傾向)。 LOAEL: 2.2 ppm (11.7 mg/m ³)(本評価書の判 断)	Du Pont, 1982						
ラット 19 匹/群	吸入	4 か月 4 時間/日 6 日/週	0.19、1.8 ppm (1.0、 9.5 mg/m ³)	0.19 ppm 群 : 4 か月後、軽度の貧血(ヘモグ ロビン:10.23g% (対照: 12.1 g%)、赤血球数: 6.1×10 ⁶ /μL (対照: 6.59×10 ⁶ /μL) LOAEL: 0.19 ppm (1.0 mg/m ³)	Kondrashov, 1969a						
ラット	吸入	3 か月 暴露時間/ 日不明 6 日/週	0、0.028 ppm (0、0.15 mg/m ³ 相当) 暴露濃度測定実施	体重増加、器官重量に影響なし	Zvezdaj, 1970						

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
		6か月 暴露時間/ 日不明 6日/週	0、0.28、2.84ppm (0、1.5、15 mg/m ³ 相当) 濃度測定実施	体重増加、器官重量への影響無し 0.28 ppm群: 投与開始2-3か月後 メトヘモグロビン濃度 4%(対照 1.2%) 2.84ppm群: メトヘモグロビン濃度: 投与開始3~4か月後に最高(22%)、6か月後低下 ハイツ小体: 15%、6ヵ月後網状赤血球比率: 10%以上(対照 2%)、16時間尿中(コプロポルフィリン: 増加、ウロビリリン: 0.75mg以上(対照 0.1mg)、肝機能正常、一時的条件反射阻害(4か月後正常)	
ネコ 8匹/群	吸入	4か月 4時間/日 6日/週	0、0.19、1.3ppm (0、1.0、6.9 mg/m ³ 相当)	0.19 ppm群: ハイツ小体増加 (2か月後: 5.3%、3か月後: 9%、4か月後: 11.7%) 投与期間終了1か月後: ハイツ小体不検出 1.8 ppm群: 同様にハイツ小体増加(投与期間終了2か月後不検出)	Kondrashov, 1969a

ND: データなし

7.3.5 生殖・発生毒性

調査した範囲内では、*p*-クロロアニリンの実験動物に対する生殖・発生毒性に関する試験報告は得られていない。

7.3.6 遺伝毒性

p-クロロアニリンの遺伝毒性試験結果を表 7-7、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-8 に示す。

in vitro

a. 突然変異

p-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はS9添加で弱い陽性 (Dunkel et al., 1985; Mortelmans et al., 1986; Van der Bijl et al., 1984; Zeiger, 1990) を示したが、S9添加の有無にかかわらず陰性とした報告 (Garner and Nutman, 1977; Gilbert et al., 1980; Pai et al., 1985; Rashid et al., 1987; Rosenkranz and Poirier, 1979; Simmon, 1979a; Thompson et al., 1983; Zimmer et al., 1980) もある。

大腸菌を用いた復帰突然変異試験で陰性 (Dunkel et al., 1985; Pai et al., 1985; Thompson et al., 1983) であったが、麴カビ *Aspergillus nidulans* を用いた復帰突然変異試験では陽性 (Prasad, 1970) を示した。

マウスリンフォーマ試験では陽性であった (Caspary et al., 1988; Mitchell et al., 1988; Myhr and Caspary, 1988; Myhr et al., 1990; U.S. NTP, 1989; Wangenheim and Bolcsfoldi, 1988)。

酵母 *Saccharomyces cerevisiae* D3 を用いた遺伝子変換試験で 2 mg/mL の処理で S9 添加の有無にかかわらず陰性を示した (Simmon, 1979b)。

b. 染色体異常

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験で、S9 添加で陽性を示した (Anderson et al., 1990; U.S. NTP, 1989)。

c. DNA 損傷性

ネズミチフス菌を用いた *umu* テストで陰性を示したが (Ono et al., 1992; Sakagami et al., 1988)、大腸菌を用いた DNA 損傷試験では陽性であった (Rosenkranz and Poirier, 1979)。

マウスリンパ腫細胞を用いた DNA 損傷試験 (DNA 一本鎖切断) (Garberg et al., 1988)、ラット肝培養細胞を用いた DNA 修復試験 (Korte and Greim, 1981) では陽性であった。

ラットの肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験では、陽性 (Williams et al., 1982) と陰性 (Thompson et al., 1983) の報告がみられた。

CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で、S9 の添加の有無にかかわらず陽性を示した (Anderson et al., 1990; U.S. NTP, 1989)。

d. その他

げっ歯類の胚細胞を用いた形質転換試験では多く陽性を示した (Dunkel et al., 1988; Pienta and Kawalek, 1981; Traul et al., 1981)。

in vivo

a. 突然変異

ショウジョウバエの3日齢幼虫に1mg/mLを6時間経口 (混餌) 投与した体細胞突然変異試験で、陽性を示した (Graf et al., 1990)。

b. 染色体異常

B6C3F₁マウスに25、50、100、200、300 mg/kgを各3回投与した小核試験で、300 mg/kgの用量で陽性を示した (U.S. NTP, 未発表) が、CFLPマウスに最大耐量 (180mg/kg) を投与した結果、陰性 (TLL, 1986, 1987) との報告もある。

以上のように、細菌を用いた復帰突然変異試験の多くは陰性であったが、培養細胞を用いた復帰突然変異試験やDNA損傷性を調べる試験では陽性の結果が多くみられ、マウスリンフォーマ試験、姉妹染色分体交換試験では陽性であり、小核試験でも陽性の報告がみられた。従って、*p*-クロロアニリンは遺伝毒性を有すると判断する。

表 7-7 *p*-クロロアニリンの遺伝毒性試験結果

	試験名	試験材料	処理条件	用 量	結 果		文 献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1538	プレート法	50-100 μ g/plate	-	-	Garner & Nutman, 1977
		ネズミチフス菌 TA100	プレート法	1 - 2,000 μ g/plate	ND	+	McGregor et al., 1984
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1530、 TA1532、TA1535、 TA1537、TA1538、 TA1950、TA1975、 TA1978、G46	好氣的、嫌氣的条件でのプレート法	1 - 2,000 μ g/plate	-	-	Gilbert et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA98、TA1538	プレート法	0.3 - 5,000 μ g/plate	-	+	Dunkel et al., 1985;

試験名	試験材料	処理条件	用 量	結 果		文 献
				-S9	+S9	
	TA100, TA1535, TA1537			-	-	U.S. NTP, 1989
	ネズミチフス菌 TA97, TA100, TA1535, TA1537	プレインキュベーション法	10 - 3,333 μ g/plate	-	-	Mortelmans et al., 1986
	TA98		33 - 1,666 μ g/plate	-	+	
	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, C3076, D3052, G46	プレート法	ND -1,000 μ g/plate	-	-	Thompson et al., 1983
	ネズミチフス菌 TA98, TA100	プレート法	1 - 1,000 μ g/plate	-	-	Rashid et al., 1987
	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	プレート法	ND - 1,000 μ g/plate	-	-	Simmon, 1979a
	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	スポット試験	10, 20, 50	-	-	Van der Bijl et al., 1984
		プレート法	100 - 5,000 μ g/plate	-	+	
	ネズミチフス菌 TA98	プレインキュベーション法	10 - 2,000 μ g/plate	-	+	Zeiger, 1990
	TA100			-	(+)	
	TA97, TA1535, TA1537			-	-	
	ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA100	OECD 31.12.1979	ND	-	-	Korte & Greim, 1981
	ネズミチフス菌 TA100	プレート法	ND	ND	-	Zimmer et al., 1980
	大腸菌 WP2 uvrA	ND	0.3 - 5,000 μ g/plate	-	-	Dunkel et al., 1985
	大腸菌 WP2 uvrA	プレート法	0.1 - 1,000 μ g/plate	-	ND	Pai et al., 1985
	大腸菌 WP2 uvrA (P)	彷徨試験	9.6-38.3 mg/L	-	ND	
	大腸菌 WP2 WP2 uvrA-	プレート法	ND-1,000 μ g/mL	-	-	Thompson et al., 1983
	麹黴 <i>Aspergillus nidulans</i>	ND	200 μ g/mL	+	ND	Prasad, 1970
遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	ND	ND-500	+	ND	Caspary et al., 1988
			ND-200 μ g/mL	ND	+	
		ND	ND-500	(+)	ND	Mitchell et al., 1988
			15-60 μ g/mL	ND	(+)	
		ND	31-1,000	(+)	ND	Myhr & Caspary, 1988
			7.8-200 μ g/mL	ND	(+)	
ND	31-1,000	(+)	ND	Myhr et al., 1990; U.S. NTP, 1989		
				細胞毒性濃度 >400 μ g/mL		
				細胞毒性濃度 >600 μ g/mL		

試験名	試験材料	処理条件	用 量	結 果		文 献
				-S9	+S9	
			7.8-400 μ g/mL	ND	(+) 細胞毒性濃度 >150 μ g/mL	
		ND	63.8-319 mg/L	+	ND	Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988
遺伝子変換 試験	酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3	ND	2 mg/mL	-	-	Simmon, 1979b
染色体異常 試験	CHO 細胞	ND	400 - 1,000	-	+	Anderson et al., 1990; U.S. NTP,1989
			細胞毒性濃度 -S9: >600 +S9: 1,000			
			1.6 - 800 μ g/mL	(+)	-	
			細胞毒性濃度 -S9: >600 +S9: >800 μ g/mL			
姉妹染色分 体交換試験	CHO 細胞	ND	16.7-1,200 μ g/mL	+	+	Anderson et al., 1990; U.S. NTP, 1989
			細胞毒性 (μ g/mL) -S9: >500 +S9: 1,200			
			0.5-1,600 μ g/mL	(+)	-	
			細胞毒性 (μ g/mL) -S9: >300 +S9: 1,600 μ g/mL			
<i>umu</i> テスト	ネズミチフス菌 TA1535/pSK 1002	ND	100 μ g/mL	-	-	Ono et al., 1992
		ND	ND-800 μ g/mL	-	-	Sakagami et al., 1988
DNA 損傷試 験	大腸菌 Pol A+ / Pol A-	ND	5 μ g/mL	+	+	Rosenkranz & Poirier, 1979
DNA 一本鎖 切断	マウスリンパ腫細胞	ND	64.7-388 mg/L	+	ND	Garberg et al., 1988
DNA 修復試 験	ラット肝培養細胞	ND	6.4-127.6 mg/L	+	ND	Korte & Greim, 1981
不定期 DNA 合成試験	ラット肝初代培養細胞	ND	5 - 50 μ g/mL	+	ND	Williams et al., 1982
		ND	0.08-160 mg/L	-	ND	Thompson et al., 1983
形質転換試 験	ラット胚細胞 2FR ₄ 50	ND	5.2×10 ⁻⁴ 細胞あ たり 19.0 μ g		+	Traul et al., 1981
	シリアンハムスター胚 細胞	ND	0.01、1、10、 100 μ g/mL		-	Pienta et al., 1977
		ND			+	Pienta & Kawalek, 1981
	マウス胚細胞 C3H/10T1/2	ND	0.8、4、20、 100 μ g/mL		+	Dunkel et al., 1988
		1000 μ g/mLで				

	試験名	試験材料	処理条件 細胞毒性	用 量	結 果		文 献
					-S9	+S9	
				30、100、300、 1,000 μ g/mL	+	細胞毒性濃度 1,000 μ g/mL	
		マウス胚細胞 BALB/C3T3	ND	ND	-		U.S. NTP, 1983
<i>in vivo</i>	体細胞突然 変異	ショウジョウバエ trans-TT 異型接合遺伝子 3日齢幼虫	6時間混餌投与	1mg/mL	+	翅のスポット の増加	Graf et al., 1990
	小核試験	マウス CFLP 雌雄5匹	1回経口投与 投与後24、48、 72時間に骨髄 塗抹標本作製	180mg/kg (最 大耐量)	-		TLL, 1986, 1987
		マウス B6C3F ₁	投与経路不明 24時間間隔で3 回投与 24時間後に骨 髄を採取	0、25、50、 100、200、300 mg/kg	+	300 mg/kg	U.S. NTP (未 公表, IPCS, 2003 から引 用)

+: 陽性、-: 陰性、(+): 弱い陽性、ND: データなし

CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

表 7-8 *p*-クロロアニリンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常	その他
バクテリア	+/-	+/-	ND	ND
糸状菌/酵母/植物	ND	+	ND	-
昆虫	ND	+	ND	ND
培養細胞	+	+	+	+
哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	ND	ND	+	ND

+: 陽性、-: 陰性、+/-: 判断できない、ND: データなし

7.3.7 発がん性

p-クロロアニリンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-9 に示す。

雌雄 B6C3F₁ マウス (7 週齢、50 匹/群) に *p*-クロロアニリン塩酸塩 (純度: 99.1%) 0、3、10、30 mg/kg (*p*-クロロアニリンとして 0、2.3、7.8、23.3 mg/kg) を 5 日/週、103 週間強制経口投与した試験で、肝細胞腺腫/がんが、対照群から順に雄でそれぞれ 11/50、21/49、20/50、21/50 匹及び肝臓血管肉腫が雄でそれぞれ 4/50、4/49、1/50、10/50 匹の頻度で観察された。雌ではこの所見はみられなかった。著者は、*p*-クロロアニリンは雄マウスには明確な発がん性を示す証拠が得られたが、雌マウスには発がん性は示す証拠はないとしている (Chhabra et al., 1991; U.S. NTP, 1989)。

雌雄 F344 ラット (各 50 匹/群) に *p*-クロロアニリンを 0、250、500 ppm 含む飼料を 78 週間

投与し、その後 24 週間観察した試験で、雌で体重増加の軽度の抑制がみられたが、生存率では影響はなかった。さらに、雄の 500ppm 群で脾臓に線維腫 6/50 匹、肉腫 4/50 匹 (背景データでの発現率: いずれも 0/360) がみられた。著者は、雄にみられた脾臓の稀少腫瘍の発生は *p*-クロロアニリンに起因すると思われるが、発がんの証拠としては十分ではないとしている (U.S. NCI, 1979)。また、雌雄 B6C3F₁ マウス (50 匹/群) に *p*-クロロアニリンを 0、2,500、5,000 ppm 含む飼料を 78 週間投与しその後 13 週間観察した試験でもラットと同様な結果であった (U.S. NCI, 1979)。U.S. NTP (1989) は、試験終了後に判明した *p*-クロロアニリンの飼料中安定性が低いことを根拠に、これらの試験 (U.S. NCI, 1979) は発がん性を判断するためには不適切であるとしている。

雌雄 F344 ラット (8 週齢、50 匹/群) に *p*-クロロアニリン塩酸塩 (純度: 99.1%) 0、2、6、18mg/kg (*p*-クロロアニリンとして 0、1.6、4.7、14.0 mg/kg) を 5 日/週、103 週間強制経口投与した試験で、脾臓の肉腫 (線維肉腫、骨肉腫、血管肉腫) が用量依存的に発現した (雄: 対照群から順にそれぞれ 0/49、1/50、3/50、38/50; 雌: 0/50、0/50、1/50、1/50)。副腎褐色細胞腫が高用量群でやや増加した (雄: 13/49、14/48、15/48、26/49; 雌: 2/50、3/50、1/50、6/50)。また、雌雄投与群で単核球性白血病の減少がみられた。これらの試験結果から著者は *p*-クロロアニリンは雄ラットに対し明確な発がん性を示し、雌ラットに対する発がん性は不明確としている (Chhabra et al., 1991; U.S. NTP, 1989)。

なお、B6C3F₁ マウスで雄に肝細胞腺腫・肝細胞がんが発生したことは明らかな性差を示すものであるがこの機作を説明する報告はない。

以上から、雄のマウスに対して 3 mg/kg (*p*-クロロアニリンとして 2.3 mg/kg) 以上の経口投与で肝細胞腺腫/がんが発生し、雄のラットに対して 18 mg/kg (*p*-クロロアニリンとして 14 mg/kg) の経口投与で、脾臓に線維肉腫・骨肉種・血管肉腫、雌雄の副腎に褐色細胞腫が発生した。

p-クロロアニリンの国際機関等での発がん性評価を表 7-10 に示す。

IARC は、*p*-クロロアニリンをグループ 2B (ヒトに対して発がん性のある可能性がある物質) に分類している。

日本産業衛生学会は人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で証拠が比較的十分でない物質 (第 2 群 B) とした。

表 7-9 *p*-クロロアニリンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献																			
マウス B6C3F ₁ 雌雄 50 匹/群	経口 (混餌)	78 週間投与 その後 13 週 間観察	0、2500、5000 ppm <i>p</i> -クロロアニリンの飼料中の安定性が低いことが試験終了後に判明した(投与量が設定用量に達せず、発がん性を判断するためには不適切 ^{a)})	2500ppm 群以上: 雌雄で体重増加抑制顕著(最終体重: 対照雄 42g 雌 37g に対し 8~10g 低値)、生存率: 対照とほぼ同等 病理所見 雌雄で脾臓、腎臓の血管腫、血管肉腫の増加(統計学的有意差無し) 脾臓に非腫瘍性増殖性病変、慢性的炎症所見(統計学的有意差無し) 脾臓でがん多発 (<i>p</i> -クロロアニリンによる発がんの証拠は不十分)(著者)	U.S. NCI, 1979																			
マウス B6C3F ₁ 7 週齢 50 匹/群	経口 (強制) <i>p</i> -クロロアニリン塩酸塩 純度 99.1%	103 週間 5 日/週	0、3、10、30 mg/kg (<i>p</i> -クロロアニリンとして 0、2.3、7.8、23.3 mg/kg)	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"><i>p</i>-クロロアニリン塩酸塩</th> <th colspan="4">雄(mg/kg)</th> </tr> <tr> <th>対照</th> <th>3</th> <th>10</th> <th>30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝細胞腺腫/がん</td> <td>11/50</td> <td>21/49</td> <td>20/50</td> <td>21/50</td> </tr> <tr> <td>肝臓血管肉腫</td> <td>4/50</td> <td>4/49</td> <td>1/50</td> <td>10/50</td> </tr> </tbody> </table> 雄マウス: 発がん性を有する証拠あり 雌マウス: 発がん性の証拠なし(著者)	<i>p</i> -クロロアニリン塩酸塩	雄(mg/kg)				対照	3	10	30	肝細胞腺腫/がん	11/50	21/49	20/50	21/50	肝臓血管肉腫	4/50	4/49	1/50	10/50	Chhabra et al., 1991; U.S. NTP, 1989;
<i>p</i> -クロロアニリン塩酸塩	雄(mg/kg)																							
	対照	3	10	30																				
肝細胞腺腫/がん	11/50	21/49	20/50	21/50																				
肝臓血管肉腫	4/50	4/49	1/50	10/50																				
ラット F 344 雌雄 50 匹/群	経口 (混餌)	78 週間投与 その後 24 週 間観察	0、250、500 ppm <i>p</i> -クロロアニリンの飼料中の低安定性が試験終了後に判明(投与量は設定用量に達せず、発がん性を判断するためには不適切 ^{a)})	500 ppm 群: 40 週以後雌で体重増加の軽度の抑制、雄で生存数のわずかな減少 全試験期間生存率: 対照: 18/20、250ppm 群:46/50、500ppm 群: 38/50 病理所見 脾臓(雄 500ppm 群): 線維腫 6/50 匹、肉腫 4/50 (背景データでの発現率: 0/360) 雄の脾臓の腫瘍は <i>p</i> -クロロアニリンに起因すると思われるが、発がんの証拠としては不十分(著者)	U.S. NCI, 1979																			
ラット F 344 8 週齢 雌雄 49、50 匹/群	経口 (強制) <i>p</i> -クロロアニリン塩酸塩 純度 99.1%	103 週間 5 日/週	0、2、6、18 mg/kg (<i>p</i> -クロロアニリンとして 0、1.6、4.7、14.0 mg/kg)	18mg/kg 群: 生存率上昇(単核球性白血病発生率の低下と関連-著者の考察)	Chhabra et al., 1991; U.S. NTP, 1989																			

動物種等	投与方法	投与期間	投与量		結果				文献	
			雄 mg/kg				雌 mg/kg			
			0	2	6	18	0	2	6	18
			0 a)	1	3	38	0	0	1	1
			13 a)	14 b)	15 b)	26 a)	2	3	1	6
			21 a)	3	2	3	10	2	1	1
<p>この他に雄の 6 mg/kg 群以上で脾臓肉腫の転移病巣がみられた a): 検査総数 49 匹 b): 検査総数 48 匹 無印: 検査総数 50 匹 背景データ: 脾臓結合織肉腫(splenic connective tissue sarcomas): 雄 1/298 雌 0/297、 血管肉腫(hemangiosarcomas): 雄 0/300 雌 1/297</p> <p><i>p</i>-クロロアニリンは雄ラットに明確な発がん性、雌ラットでは発がん性は不明確(著者)</p>										

a) U.S. NTP (1989) による

表 7-10 国際機関等での*p*-クロロアニリンの発がん性評価

機関 / 出典	分類	分類基準
IARC (2003)	2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質。
ACGIH (2003)	—	評価されていない。
日本産業衛生学会 (2003)	第2群B	ヒトに対しおそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (2003)	—	評価されていない。
U.S. NTP (2002)	—	評価されていない。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

p-クロロアニリンは消化管からの速やかに吸収され、皮膚からの吸収も認められる。吸収された後には速やかに肝臓、腎臓、脾臓、血中に分布する。赤血球にはヘモグロビンと強く結合するが、その他の組織から速やかに消失する。*p*-クロロアニリンはC-水酸化、N-アセチル化、N-水酸化を経て硫酸エステル化・酸化により代謝される。経口投与された*p*-クロロアニリンは主に尿中及び糞中に速やかに排泄される。

p-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、メトヘモグロビン血症が報告され、高濃度の暴露で昏睡、意識喪失、心拍動不全、循環障害、神経系の抑制がみられる。

実験動物を用いた*p*-クロロアニリンの経口急性毒性のLD₅₀はマウスで228~500 mg/kg、ラットで300~425 mg/kgの範囲であり、経皮投与毒性のLD₅₀はラット、ウサギ、ネコで約300 mg/kgである。また、経皮適用で皮膚炎が生じたとする報告がある一方、皮膚への刺激性はないとの報告もみられる。また、眼に対しては結膜に発赤、浮腫を生じるなど刺激性を持つと考えられる。モルモットやウサギでは*p*-クロロアニリンの感作性は陽性である。

p-クロロアニリンの標的は赤血球であり、メトヘモグロビン形成に起因する溶血性貧血や、赤血球中におけるハインツ小体の増加、これらに伴う脾臓の重量増加及び暗赤色化、脾臓や肝

臓の髄外造血亢進等がみられる。

p-クロロアニリンの反復投与毒性では経口投与試験で、主として血液・造血系への影響が認められ、赤血球にメトヘモグロビン形成、ハインツ小体の増加、脾臓の重量増加、肝臓及び脾臓の髄外造血亢進等がみられ、溶血性貧血、脾臓・肝臓・腎臓にヘモジデリンの沈着が観察された。F344 ラットを用いた 103 週間経口投与性試験で、1.6 mg/kg/日で脾臓で線維化がみられたことから、経口に対する LOAEL は 1.6 mg/kg/日である。吸入暴露では、ラット及びネコに 4 か月間暴露した試験で、血液系への影響が認められ、ラットではヘモグロビン濃度の低下・赤血球数の減少を含む軽度の貧血、ネコではハインツ小体の増加が報告された。ラットを用いた 14 日間暴露試験で 2.2ppm 以上で、脾臓のヘモジデリン沈着及び髄外造血亢進がみられたことから、吸入暴露による LOAEL は 2.2 ppm (11.7 mg/m³) である。

遺伝毒性では、培養細胞を用いたDNA損傷性を調べる試験では陽性の結果が多くみられ、マウスリンフォーマ試験、姉妹染色分体交換試験では陽性であり、小核試験でも陽性の報告がみられた。従って、*p*-クロロアニリンは遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性では、2年間経口投与性試験で、雄ラットに対して脾臓に肉腫（繊維肉腫、骨肉腫、血管肉腫）、雌雄の副腎に褐色細胞腫を発現し、雄のマウスに対して肝細胞腺腫またはがん、肝臓血管肉腫を発現することから、*p*-クロロアニリンはラット・マウスに対し発がん性を示す。IARCは、*p*-クロロアニリンをグループ2B（ヒトに対して発がん性のある可能性がある物質）に分類している。

文 献 (文献検索時期: 2003 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. (2001), Supplement 2002 and 2003, Cincinnati, OH.
- Adolphi, H., Muueller, H-G., Munk, R., Neu, H-J., and Pagga, U. (1984) 14-Tage-Fischttest mit *Brachydanio rerio*. Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II ChemG. Ludwigshafen, BASF AG (Forschungsbericht 106 04 011/03). (IPCS, 2003 から引用)
- Aikawa, K., Satoh, T., Kobayashi, K. and Kitagawa, H. (1978) Glutathion depletion by aniline analogs *in vitro* associated with liver microsomal cytochrome P-450. Jap. J. Pharmacol., **28**, 699-705. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Anderson, B.E., Zeiger, E., Shelby, M.D., Resnick, M.A., Gulati, D.K., Ivett, J.L. and Loveday, K.S. (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. Environ. Mol. Mutagen., **16** (Suppl. 18), 55-137. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Baird, R., Carmona, L. and Jenkins, R.L. (1977) Behavior of benziden and aromatic amines in aerobic waste water treatment. J. Water Pollut. Control Fed., **49**, 1609-1615.
- Ballhorn, L. (1984) Semistatischer Fischttest. In: Korte, F., Freitag, D., eds. Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II des E. Chem. G. Neuherberg, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München mbH, pp.44-58 (Research Report 106 04 011/02). (IPCS, 2003 から引用)
- Basketter, D.A. and Scholes, E.W. (1992) Comparison of the local lymph node assay with the guinea pig maximization test for the detection of a range of contact allergens. Food and Chemical Toxicology, **30**, 65-69.
- Bayer (1984) *p*-Chloroanilin, Untersuchungen zur akuten oralen Toxizität an der Katze. Einfluß auf Met-Hämoglobingehalt und Zahl der Heinz-Innenkörper im peripheren Blut. Leverkusen, Bayer AG (unpublished report). (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Betke, [initial not given] (1926) Jahresbericht des Gewerbemedizinal-rats für den Aufsichtsbezirk Wiesbaden über das Geschäftsjahr 1922. Veröffentlichungen aus dem Gebiete der Medizinalverwaltung, **578**, 212-230. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Birner, G. and Neumann, H.G. (1987) Biomonitoring of aromatic amines, binding of substituted anilines to rat hemoglobin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., **335**, R.19. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Birner, G. and Neumann, H.G. (1988) Biomonitoring of aromatic amines II: Hemoglobin binding of some monocyclic aromatic anilines. Arch. Toxicol., **62**, 110-115. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Bollag, J.-M. and Nash, C.L. (1974) Effect of chemical structure of phenylureas and anilines on the

¹⁾ データベースの検索を 2003 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。

- denitrification processes. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 12, 241-248. (IPCS, 2003 から引用)
- Bradbury, S.P., Henry, T.R., Niemi, G.J., Carlson, R.W.A. and Snarski, V.M. (1989) Use of respiratory-cardiovascular responses of rainbowtrout (*Salmo gairdneri*) in identifying acute toxicity syndromes in fish. –Part 3: Polar narcotics. Environ. Toxicol. Chem., 8, 247-261. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Braunbeck, T., Storch, V. and Bresch., H. (1990) Species-specific reaction of liver ultrastructure in zebrafish (*Brachydanio rerio*) and trout (*Salmo gairdneri*) after prolonged exposure to 4-chloroaniline. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 19, 405-418.
- Bray, H.G., James, S.P. and Thrope, W.V. (1956) The metabolism of the monochloronitrobenzenes in the rabbit. Biochemistry, 64, 38-44. (GDCh BUA, 1993 から引用) (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Bresch, H., Beck, H., Ehlermann, D., Schlaszus, H. and Urbanek, M. (1990) A long-term toxicity test comprising reproduction and growth of zebrafish with 4-chloroaniline. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 19, 419-427.
- Bresch, H. (1991) Early life-stage test in zebrafish versus a growth test rainbow trout to evaluate toxic effects. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 46, 641-648.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. Vom Wasser, 50, 45-60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten Testverfahren. Z. Wasser Abwasser Forsch., 15, 1-6.
- Broderious, S.J., Kahl, M.D. and Hoglund, M.D. (1995) Use of joint toxic response to define the primary mode of toxic action for diverse industrial organic chemicals. Environ. Toxicol. Chem., 14, 1591-1605.
- Burkhardt-Holm, P., Oulmi, Y., Schroeder, A., Storch, V. and Braunbeck, T. (1999) Toxicity of 4-chloroaniline in early life stages of zebrafish (*Danio rerio*): II. cytopathology and regeneration of liver and gills after prolonged exposure to waterborne 4-chloroaniline. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 37, 85-102.
- Cascorbi, 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, 1993 から引用)
- Caspary, W.J., Datson, D.S., Myhr, B.C., Mitchell, A.D., Rudd, C.J. and Lee, P.S. (1988) Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: interlaboratory reproducibility and assessment. Environ. Mol. Mutagen., 12 (Suppl. 13), 195-229. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Chhabra, R.S., Gerken, D.K., Wilson, F.D. and Peters, A.C. (1986) *p*-Chloroaniline subchronic toxicity studies in rats and mice. Toxicol. Lett., 31, 244. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)

- Chhabra, R.S., Thompson, M., Elwell, M.R. and Gerken, D.K. (1990) Toxicity of *p*-chloroaniline in rats and mice. *Fd. Chem. Toxicol.*, **28**, 717-722. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Chhabra, R.S., Huff, J.E., Haseman, J.K., Elwell, M.R. and Peters, A.C (1991) Carcinogenicity of *p*-chloroaniline in rats and mice. *Fd. Chem. Toxicol.*, **29**, 119-124. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Coleman, M.D. and Coleman, N.A. (1996) Drug-induced methaemoglobinaemia. *Drug Saf.*, **14**, 394-405. (IPCS, 2003 から引用)
- Corbett, M.D. and Corbett, B.R. (1985) Enzymatic N-oxidation of 4-nitroaniline. *Enzymatic Arch.*, **1**, 115-120. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Daly, I.W., Guroff, G., Udenfriend, S. and Witkop, B. (1968) Hydroxylation of alkyl and halogen substituted amines and acetanilides by microsomal hydroxylases. *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 31-36. (GDCh BUA, 1993 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. (IPCS, 2003 から引用)
- Dumpert, K. (1987) Embryotoxic effects of environmental chemicals: test with the South African clawed toad (*Xenopus leavis*). *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **13**, 324-338. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Dunkel, V.C., Zeiger, E., Brusick, D., McCoy, E., McGregor, D., Mortelmans, K., Rosenkranz, H.S. and Simmon, V.F. (1985) Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Environ. Mutagen.*, **7** (Suppl. 5), 1-248. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Dunkel, V.C., Schechtman, L.M., Tu, A.S., Sivak, A., Lubet, R.A. and Cameron, T.P. (1988) Intralaboratory evaluation of the C3H/10T1/2 cell transformation assay. *Environ. Mol. Mutagen.*, **12**, 21-31. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Du Pont (1982) Benzenamine, 4-chloro, subacute inhalation study of *p*-chloroaniline in rats. Wilmington, DE, Du Pont 14050; NTIS/OTS 84003A. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Ehlhardt, W.J. and Howbert, J.J. (1991) Metabolism and disposition of *p*-chloroaniline in rat, mouse, and monkey. *Drug Metab. Disp.*, **19**, 366-369. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- El Marbouh, L., Arellano, C., Philibert, C., Evrard, P., Poey, J. and Houin, G. (2000) *In vivo* study of percutaneous absorption of 4-chloroaniline using microdialysis in the rat. *Arzneim. -Forsch.*, **50**, 1033-1036. (IPCS, 2003 から引用)
- Elson, L.A., Goulden, F. and Warren, M.M. (1958) The metabolism of aromatic amines in relation to carcinogenesis. *Br. J. Cancer*, **12**, 108-115. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Faivre, M., Armand, J., EEvreux, J.C., Duverneuil, G. and Colin, C. (1971) Methemoglobinémie toxique par des dérivés de lTM aniline: parachloroaniline et paratoluidine. *Archives des Maladies Professionnelles de Médecine du Travail et de Sécurité Sociale*, **32**, 575-577. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)

- Fuchsbichler, G. (1977) Sorptionsverhalten und Abbau von 4-Chloranilin und 3,4-Dichloranilin im Boden sowie deren Aufnahme in und Wirkung auf Kulturpflanzen. Bayerische Landesanstalt für Bodenkultur und Pflanzenbau, München (Dissertation). (IPCS, 2003 から引用)
- Garberg, P., Akerblom, E.L. and Bolcsfoldi, G. (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat. Res.*, **203**, 155-176. (IPCS, 2003 ;GDCh BUA, 1993 から引用)
- 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. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1993) *p*-Chloroaniline. BUA Report No.153, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Geiger, D.L., Call, D.J. and Brooke, L.T. (1988) Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 4. Center for Lake Superior Environmental Study, Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI I:355. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Geyer, H., Viswanathan, R., Freitag, D. and Korte, F. (1981) Relationship between water solubility of organic chemicals and their bioaccumulation by the alga *Chlorella*. *Chemosphere*, **10**, 1307-1313. (IPCS, 2003 から引用)
- Geyer, H. (1984) Algentest. In: Korte, F. and Freitag, D. (Hrsg.) Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II des E. Chem. G. Gesellschaft für Strahlen – und Umweltforschung München mbH, Neuherberg, 80-87. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Gilbert, P., Saint-Ruf, G., Poncelet, F. and Mercier, M. (1980) Genetic effects of chlorinated anilines and azobenzenes on *Salmonella typhimurium*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **9**, 533-541. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Golly, I. and Hlavica, P. (1983a) Mechanism of extrahepatic bioactivation of aromatic amines: the role of hemoglobin in the N-oxidation of 4-chloroaniline. In: Rydstrom, J., Montelius, J. and Bengtsson, M. (eds.) Extrahepatic drug metabolism and chemical carcinogenesis. 235-236, Elsevier Sciences Publishers B.V. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Golly, I. and Hlavica, P. (1983b) The role of hemoglobin in the N-oxidation of 4-chloroaniline. *Biophys. Acta*, **760**, 69-76. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Golly, I. and Hlavica, P. (1984) The role of lipid peroxidation in the N-oxidation of 4-chloroaniline. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **325**, R15. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Golly, I., Hlavica, P. and Wolf, J. (1984) The role of lipid peroxidation in the N-oxidation of 4-chloroaniline. *Biochem. J.*, **224**, 415-421. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Goodwin, B.F.J., Crevel, R.W.R. and Johnson, A.W. (1981) A comparison of three guinea-pig sensitization procedures for the detection of 19 reported human contact sensitizers. *Contact Dermatitis*, **7**, 248-258. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Gosselin, R.E., Smith, R.P., Hodge, H.C. and Braddock, J.E. (1984) Clinical toxicology of commercial products. 5th ed., 11-208, Williams and Wilkins, Baltimore/London. (GDCh BUA, 1993 から引用)

- 用)
- Graf, U., Hall, C.B. and van Schaik, N. (1990) On the use of excision repair defective cells in the wing somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. Environ. Mol. Mutagen., **16**, 225-237. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Halbach, U., Siebert, M., Westermeyer, M. and Wwissel, C. (1983) Population ecology of rotifers as a bioassay tool for Ecotoxicological tests in aquatic environments. Ecotoxicol. Environ. Saf., **7**, 484-513. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Haltrich, W. (1983) Biotischer Abbau. Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Grundprüfung des E. Chem. G. Bericht eines Seminars vom 25. und 26. Februar 1982. Gesellschaft für Strahlen und Umweltforschung mbH (GSF), München, 124-138. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Hjelt, K., Lund, J., Scherling, B., Bendixen, S., Lundstrom, S., Stovring, S., Voldsgaard, P. and Linnet, K. (1995) Methaemoglobinaemia among neonates in a neonatal intensive care unit. Acta Paediatrica, **84**, 365-370. (IPCS, 2003 から引用)
- Hodson, P.V. (1985) A comparison of the acute toxicity of chemicals to fish, rats and mice. J. Appl. Toxicol., **5**, 220-226. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Holcombe, G.W., Benoit, D.A., Hammermeister, D.E., Leonard, E.N. and Johnson, R.D. (1995) Acute and Long-Term Effects of Nine Chemicals on the Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). Arch. Environ. Contam. Toxicol. **28**, 287-297.
- Hwang, H.M., Hodson, R.E. and Lee, R.E. (1987) Degradation of aniline and chloroanilines by sunlight and microbes in estuarine water, Water Res., **21**, 309-316. (IPCS, 2003 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) *para*-CHLOROANILINE. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol57/16-chan.htm> から引用).
- Ichikawa, Y., Yamamoto, 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 oxydase systems. Biochem. Biophys. Acta, **171**, 32-46. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2003) 4-Chloroanilin, Concise International Chemical Assessment Document, 48, WHO, Geneva.
- Irmer, U., Heuer, K. and Weber, A. (1985) Effects of various organic chemicals on the regreening of red colored *Chlorella zofingiensis*. Ecotoxicol. Environ. Saf., **9**, 121-133. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Julin, A.M., and Sanders, H.O. (1978) Toxicity of the IGR, diflubenzuron, to freshwater invertebrates and fishes. Mosquito News, **38**, 256-259. (AQUIRE から引用)
- Kaiser, K.L.E. and Palabrica, V.S. (1991) *Photobacterium phosphoreum* Toxicity Data Index. Water

- poll.Res. J. Canada, **26**, 361-431.
- Kalsch, W., Nagel, R. and Urich, K. (1991) Uptake, elimination, and bioconcentration of ten anilines in zebrafish (*Brachydanio rerio*). Chemosphere, **22**, 351-363. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Khamuev, G.D. (1965) Chlorinated aniline and their sanitary-toxicological characteristics. Khim. Faktory Vnesh. Sredy Ikh Gig. Znach., 108-110. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Khamuev, G.D. (1967) The maximum possible concentration of *p*-chloroaniline and *m*-chloroaniline in water bodies. Gigiena I Sanitariya, **32**, 15-21. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Kiese, M. and Lenk, W. (1971) Metabolites of 4-chloroaniline and chloroacetanilides produced by rabbits and pigs. Biochem. Pharmacol., **20**, 379-391. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Knie, J., Halke, A., Junke, I. and Schiller, W. (1983) Ergebnisse der Untersuchungen von chemischen Stoffen mit vier Biotests. Dtsch. Gewaesserkd. Mitt., **27**, 77-79. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Kondrashov, V.A. (1969a) The toxicology of chloroanilines and aniline. Tr. Gos. Inst. Prikl. Khim., **62**, 209-214. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Kondrashov, V.A. (1969b) On the toxic action of chloroaniline and aniline fumes on the organism through the intact skin exposed to them. Gig. Tr. Prof. Zabol., **13**, 29-32. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Konemann, H. (1981) Quantitative structure-activity relationship in fish toxicity studies. Toxicology, **19**, 209-221.
- Korte, F., Freitag, D., Geyer, H., Klein, W., Kraus, A.G. and Lahaniatis, E. (1978) Ecotoxicologic profile analysis. A concept for establishing ecotoxicologic priority lists for chemicals. Chemosphere, **1**, 79-102. (IPCS, 2003 から引用)
- Korte, F. and Greim, H. (1981) In: umweltforschungsplan des Bundesministeriums des innem Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Grundprüfung des E. Chem. G. On behalf of the German Federal Office of the Environment (Umweltbundesamt) (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Kotzias, D., Geyer, H., Viswanathan, R., Kraus, A., Freitag, D., Klein, W., Korte, F. (1980) An approach to the ecotoxicological evaluation of environmental chemicals. Presented at the 9th International Congress of the European Association of Poison Control Centers and the European Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists, Thessaloniki, pp.257-268. (IPCS, 2003 から引用)
- Kuhn, R. (1989) Umweltchemikalien/Schadstoffwirkungen. Ergebnisse der Schadstoffwirkung von ausgewählten Stoffen (Aniline, Phenole, Aliphaten) gegen *Daphnia magna*. In: Chemikaliengesetz Heft 8, Prüfung und Bewertung von Stoffen auf ihre Umweltverträglichkeit. Berlin, Umweltbundesamt, pp. 138-152. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- 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.
- 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.
- 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.
- Kwasniewska, K. and Kaiser, K.L.E. (1984) Toxicities of selected chloroanilines to four strains of yeast. In: Kaiser K.L.E., ed. *QSAR in environmental toxicology*. Dordrecht, Reidel, pp.223-233. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Lehmann, K.B. (1933) Studien uber di Wirkung der Chloraniline und Chlortoluidine und des salzsauren 5-Chlor-2-Toluidins. *Arch. Hyg. Bakt.*, **100**, 12-31. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Lenk, W. and Sterzl, H. (1981) The effect of an additional Cl-atom in 3'-position on the biotransformation *in vitro* of 4-chloropropionanilide and 4-chloroaniline and on the formation of ferrihemoglobin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **316**, R9. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Lenk, W. and Sterzl, H. (1984) Peroxidase activity of oxyhaemoglobin. *Xenobiotica*, **14**, 581-588. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Lewalter, J. and Korallus, U. (1985) Blood protein conjugates and acetylation of aromatic amines. New findings on biological monitoring. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **56**, 179-196. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Linch, A.L. (1974) Biological monitoring for industrial exposure to cyanogenic aromatic nitro and amino compounds. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **35**, 426-432. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Lyman, W.J. (1982) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods Environ. Behavior of Organic Compounds*, McGraw-Hill, New York, pp. 15-1-15-34. (U.S. NLM: HSDB, 2002 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, 1993 から引用)
- Marty, J.P. and Weipierre, J. (1979) Evaluation de la toxicite d'activite cosmetique cas du trichlorocarbanilide. *Labo-Pharma-Problems et Technique*, **27**, 306-310. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Matrka, M., Rambousek, V. and Zverina, Z. (1978) Toxicity of *p*-substituted derivatives of aniline in experimental rats. *Ceskoslovenska Hygiena*, **23**, 168-172. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- McGregor, D., Prentice, 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. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- McLean, S., Starmer, G.A. and Thomas, J. (1969) Methaemoglobin formation by aromatic amines. *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 441-450. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- McLeese, D.W., Zitko, V., and Peterson, M.R. (1979) Structure-lethality relationships for phenols, anilines and other aromatic compounds in shrimp and clams. *Chemosphere*, **2**, 53-57. (IPCS, 2003 から引用)
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

- Messner, B., Bendt, J. and Baum, I. (1979) Changes in fatty acid and cholesterol synthesis in rat liver slices due to aromatic amines formed during the degradation of some herbicides. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **21**, 831-836. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Mitchell, A.D., Rudd, C.J. and Caspary, W.J. (1988) Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay, intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environ. Mol. Mutagen.*, **12** (Suppl.13), 37-101. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B. and Zeiger, E. (1986) Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagen.*, **8** (S7), 1-119. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Myhr, B.C. and Caspary, W.J. (1988) Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environ. Mol. Mutagen.*, **12** (Suppl.13), 103-194. (IPCS, 2003 及び GDCh BUA, 1993 から引用)
- Myhr, B.C., McGregor, D., Bowers, L., Riach, C., Brown, A.G., Edwards, I., McBride, D., Martin, R. and Caspary, W.J. (1990) L5178Y mouse lymphoma cell mutation assay results with 41 compounds. *Environ. Mol. Mutagen.*, **16** (Suppl.18), 138-167. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Nendza, M. (1987) Toxizitätsbestimmungen von umweltrelevanten Chemikalien mit einem neuen biotestsystem, Ermittlung physikochemischer Eigenschaften und ableitung quantitativer struktur-Toxizitäts-Bziehungen unter Anwendung von Multiregressions- und Hauptkomponenten-Analyse. Dissertatin, Christian-albrechts-Universitat zu Kiel, S. **1**, 50-65, 138-143. (GDCh BUA, 1993 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. *Quantitive Structure-Activity Relationship*, **7**, 165-174. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Neumann, H.G. Birner, G., Kowallic, P., Schutze, D. and Zwirner-Bair, I. (1993) Hemoglobin adducts of N-substituted aryl compounds in exposure control and risk assessment. *Environ. Health Perspect.*, **99**, 65-69. (IPCS, 2003 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nomura, A. (1975) Studies on sulfhemoglobin formation by various drugs. *Folia Pharmacologica Japonica*, **71**, 351-365. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Ono, Y., Somiya, I. and Kawaguchi, T. (1992) Genotoxic evaluation on aromatic organochlorine compounds by using umu test. *Water Sci. Technol.*, **26**, 61-69. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Pacseri, I., Magos, L. and Batskor, I.A. (1958) Threshold and toxic limits of some amino and nitro compounds. *Arch. Ind. Health*, **18**, 1-8. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Pai, V., Bloomfield, S.F. and Gorrod, J.W. (1985) Mutagenicity of N-hydroxyl- amines and N-hydroxycarbamates towards strains of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Mutat.*

- Res., **151**, 201-207. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Perry, D.F., Carter, D.E. and Sipes, I.G. (1981) Distribution and excretion of ¹⁴C-parachloroaniline in the rat. *Toxicologist*, **1**,14. (GDCh)
- Pienta, R.J., Poiley, J.A. and Lebherz, W.B. III (1977) Morphological transformation of early passage bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int. J. Cancer*, **19**, 642-655. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Pienta, R.J. and Kawalek, J.C. (1981) Transformation of hamster embryo cells by aromatic amines. *National Cancer Institute Monographs*, **58**, 243-251. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Ping Pan, H., Fouts, J.R. and Devereux, T.R. (1979) Hepatic microsomal N-hydroxylation of *p*-chloroaniline and *p*-chloro-N-methylaniline in red-winged blackbird compared with rat. *Xenobiotica*, **9**, 441-446. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Pitter, P. (1976) Determination of biological degradability of organic substances. *Water Res.*, **10**, 231-235. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Prasad, I. (1970) Mutagenic effects of the herbicide 3',4'-dichloro-propionanilide and its degradation products. *Can. J. Microbiol.*, **16**, 369-372. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Rankin, G.O., Yang, D.J., Cressey-Vnezvani, K., Casto, S., Wang, R.T. and Brown, P.I. (1986) *In vivo* and *in vitro* nephrotoxicity of aniline and its monochlorophenyl derivatives in the Fischer 344 rat. *Toxicology*, **38**, 269-283. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Rashid, K.A., Arjmand, M., Sandermann, H. and Mumma, R.O. (1987) Mutagenicity of chloroaniline/lignin metabolites in the Salmonella/microsome assay. *J. Environ. Sci. Health, Part B*, **22**, 721-729. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Rosenkranz, H.S. and Poirier, L.A. (1979) Evaluation of the mutagenicity of DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems., **62**, 873-891. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Rott, B. (1981a) Closed bottle test (CBT). In: Korte, F. and Greim, H. (Hrsg.) *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Grundprüfung des E. Chem. G. Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF), München*, 276-284. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Rott, B. (1981b) Zahn-Wellens-Test (ZWT). In: Korte, F. and Greim, H. (Hrsg.) *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Grundprüfung des E. Chem. G. Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF), München*, 263-275. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Sakagami, Y., Yamazaki, H., Ogasawara, N., Yokoyama, H., Ose, Y. and Sato, T. (1988) The evaluation of genotoxic activities of disinfectants and their metabolites by *umu* test. *Mutat. Res.*, **209**, 155-160. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Scheunert, I. (1984) Wachstummung mit höheren Pflanzen. In: Korte, F. and Freitag, D. (Hrsg.) *Überprüfung der Durchführbarkeit von prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II des E. Chem. G. Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München mbH, Neuherberg*, 113-123. (IPCS, 2003 から引用)

- Schmidt, C. (1989) Schadwirkung von Phenolen, Anilinen und Aliphaten auf Algen. In: Chemikaliengesetz Heft 8, Prüfung und Bewertung von Stoffen auf ihre Umweltverträglichkeit. Berlin, Umweltbundesamt, pp. 98-137. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Schnabl, H. (1989) Ermittlung multivariater Struktur-Toxizitäts-Beziehungen umweltrelevanter Biotest-Systeme und Chmikalien-Klassen. Umweltforschungslien/Schadstoffwirkungen, Forschungsbericht Nr. 106 liengesetz Heft 8, Prüfung und Bewertung von Stoffen auf ihre Umweltgefährlichkeit, S. 77-86, 89, 96, Berlin. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Schnabl, H. (1990) Personliche Mitteilung an die Bayer AG von 14.08.1990. Institut für landwirtschaftliche Botanik der universityat Bonn. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Scholes, E.W., Basketter, D.A., Sarll, A.E., Kimber, I., Evans, C.D., Miller, K., Robbins, M.C., Harrison, P.T.C. and Waite, S.J. (1992) The local lymph node assay: results of a final inter-laboratory validation under field conditions. *Journal of Applied Toxicology*, **12**, 217-222.
- Scott, A.I. and Eccleston, E. (1967) Investigations of the general toxic and haematological effects of para-chloraniline in several species. *Proc. Eur. Soc. Study Drug Toxicity*, **8**, 195-204. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- Sekimpi, D.K. and Jones, R.D. (1986) Notifications of industrial chemical cyanosis poisoning in the United Kingdom 1961-80. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 272-279.
- Semus, S. and Ottow, J.C.G. (1985) Einfluss verschiedener Chloraniline (Hervizidmetaboliten) auf die Dehydrogenaseaktivitat und Kohlenstoffmineralisierung eines humushaltigen lehmigen sandes. *Landwirtsch. Forschung*, **38**, 173-179. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Shelton, D.R. and Tiedje, J.M. (1981) Development of test for determining anaerobic biodegradation potential (U.S. EPA 560/5-81-013) Department of Crop and Soil Science, Michigan State University. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Simmon, V.F. (1979a) *In vitro* mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. *Journal of the National Cancer Institute*, **62**, 893-900. (IPCS, 2003 から引用)
- Simmon, V.F. (1979b) *In vitro* assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with *Saccharomyces cerevisiae* D3. *Journal of the National Cancer Institute*, **62**, 901-909. (IPCS, 2003 から引用)
- Smith et al. (1977) (GDCh BUA の文献引用不完全; 詳細不明)
- Smith, R.P. (1986) Toxic responses of the blood. In: Casarett & Doull's toxicology — The basic science of poisons, 3rd ed. (Klaassen, C.D., Amdur, M.O. and Doull. J., Eds.) pp. 223-244, Macmillan, New York. (IPCS, 2003 から引用)
- Smyth, H.F., Jr, Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C. and Striegel, J.A. (1962) Range-finding toxicity data: list VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **23**, 95-107. 詳細不明 BUA から引用詳細不明
- Spieser, O.H. (1981) In: Korte, F. and Greim, H. (Hrsg.) Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der aussagekraft der Grund prüfung des E. Chem. G. Gesellschaft Für Strahlen- und Umweltforschung (GSF) Munchen, 242-251. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse,

- NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) 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)
- Susarla, S., Yonezawa, Y. and Masunaga, S. (1998) Reductive transformations of halogenated aromatics in anaerobic estuarine sediment: kinetics, products and pathways. *Wat. Res.*, **3**, 639-648.
- Sziza and Podhragayai, (1957) 詳細不明 (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Thompson, C.Z., Hill, L.E., Epp, J.K. and Probst, G.S. (1983) The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. *Environ. Mutagen.*, **5**, 803-811. (IPCS, 2003 から引用)
- Thompson, F.R. and Corke, C.T. (1969) Persistence and effects of some chlorinated anilines on nitrification in soil. *Can. J. Microbiol.*, **15**, 791-796. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- TLL, (1986) (GDCh BUA, 1993 の文献引用不完全; 詳細不明).
- TLL, (1987) (GDCh BUA, 1993 の文献引用不完全; 詳細不明).
- Tonogai, Y., Ogawa, S., Ito, Y. and Iwaida, M. (1982) Actual survey on TLm (median tolerance limit) values of environmental pollutants, especially on amines, nitriles aromatic nitrogen compounds and artificial dye. *J. Toxicol. Sci.*, **7**, 193-203.
- Traul, K.A., Takayama, K., Kachevsky, V., Hink, R.J. and Wolff, J.S. (1981) A rapid *in vitro* assay for carcinogenicity of chemical substances in mammalian cells utilizing an attachment-independence endpoint. *J. Appl. Toxicol.*, **1**, 190-195. (IPCS, 2003 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NCI, National Cancer Institute (1979) Bioassay of *p*-chloroaniline for possible carcinogenicity, CAS No. 106-47-8. Bethesda, MD, US National Cancer Institute, 88 pp. (NCI-CG-TR-189). (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1989) Toxicology and carcinogenesis studies of *p*-chloroanilinehydrochloride (CAS No. 20265-96-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP Technical Report No. 351, U.S. Department of Health and Human Services. (IPCS, 2003; GDCh BUA, 1993 から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1983) NTP Technical Bulletin, No. 9. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- U.S. NTP (2001) unpublished data (IPCS, 2003 から引用)

- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Valentovic, M.A., Ball, J.G., Anestis, D. and Rankin, G.O. (1993) Investigation of 4-chloroaniline toxicity in Fischer 344 (F344) rats. *Toxicologist*, **13**, 208. (IPCS, 2003 から引用)
- Van der Bijl, P., Gelderblom, W.C.A. and Thiel, P.G. (1984) On the mutagenicity of parachloroaniline, a breakdown product of chlorhexidine. *J. Dent. Assoc. S. Afr.*, **39**, 535-537. (IPCS, 2003 から引用)
- van der Vorst, M.M.J., Tamminga, P., Wijburg, F.A., and Schutgens, R.B.H. (1990) Severe methaemoglobinaemia due to para-chloroaniline intoxication in premature neonates. *Eur. J. Pediatr.*, **50**, 72-73. (IPCS, 2003 から引用)
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic chemicals, 4th ed., Van John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Viswanathan, R. (1984) Regenwurmtest. In: Ballhorn L, Freitag D, eds. Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II des E. Chem. G. Neuberger, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München mbH, pp. 124-131. (IPCS, 2003 から引用)
- von Jagow R, Kiese M. and Renner, G. (1966) Urinary excretion of n-hydroxy derivatives of some aromatic amines by rabbits, guinea pigs, and dogs. *Biochem. Pharmacol.*, **15**, 1899-1910.
- Wangenheim, J. and Bolcsfoldi, G. (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis*, **3**, 193-205. (IPCS, 2003 から引用)
- Welp, G. and Brummer, G.W. (1988) Ermittlung des Non-Effect-Levels und weiterer Toxizitätskennwerte von Umweltchemikalien für verschiedene Boden mit Hilfe eines Mikroorganismen-tests Forschungsbericht (037276). Institut für Bodenkunde der Universität Bonn, 27-55. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Williams, G.M., Laspia, M.F. and Dunkel, V.C. (1982) Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing of coded carcinogens and noncarcinogens. *Mutat. Res.*, **97**, 359-370. (IPCS, 2003 から引用)
- Yoshida, T., Hirata, M., Tabuchi, T. and Miyajima, K. (1991) Identification of urinary metabolites in a patient of acute poisoning by *p*-chloroaniline. *J. Occup. Health*, **33**, 501-8. (IPCS, 2003 から引用)
- Yoshida, T., Hirata, M., Tabuchi, T., Miyajima, K. and Andoh, K. (1992a) Amounts of urinary metabolites of *p*-chloroaniline and their half lives in a patient with acute poisoning. *J. Occup. Health*, **34**, 126-130. (IPCS, 2003 から引用)
- Yoshida, T., Tabuchi, T. and Andoh, K. (1992b) Identification of urinary metabolites of human subjects acutely poisoned by *p*-chloronitrobenzene. *Xenobiotica*, **22**, 1459-1470.
- 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. (1990) Mutagenicity of 42 chemicals in Salmonella. *Environ. Mol. Mutagen.*, **16** (Suppl. 18), 32-54. (IPCS, 2003 から引用)
- Zelles, L., Scheunert, I. and Korte, F. (1985) Side effects of some pesticides on non-target soil

- microorganisms. J. Environ. Sci. Health, **20**, 457-488. (IPCS, 2003 から引用)
- Zimmer, D., Mazurek, J., Petzhold, G. and Bhuyan, B.K. (1980) Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. Mutat. Res., **77**, 317-326. (IPCS, 2003 から引用)
- Zvezdaj, V.I. (1970) Die Toxikologie von isomeren (para und meta) chloranilinen und die experimentelle Begründung der maximal zulässigen Konzentrationen dieser Verbindungen in der Luft von Arbeitstraumen. Farmakologiya i. Toksikologiya (Kiev), **5**, 145-148. (IPCS, 2003 から引用)
- 化学物質評価研究機構 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 環境省 (2001a) *p*-クロロアニリンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (クレハ分析センター, 試験番号: No. 2000-生 09, 2001 年 3 月 29 日).
- 環境省 (2001b) *p*-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: No. 2000-生 10, 2001 年 3 月 29 日).
- 環境省 (2001c) *p*-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: No. 2000-生 11, 2001 年 3 月 29 日).
- 環境省(2001d) *p*-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: No. 2000-生 12, 2001 年 3 月 29 日).
- 経済産業省 (2003) 告示第53号 (平成13年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成15年3月11日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 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).
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 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 15 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).
- 染料および有機顔料製造会社生態毒物学協会 (http://www.etad.com/JP/information_6.html).
- 通商産業省 (1990) 通商産業公報 (1990 年 12 月 28 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).
- 日本化学工業協会 (2002) PRTR 対象物質 簡易評価システム version2.0
- 日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003 年度), 産衛誌, **45**, 147-171.

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 林 浩次
6. 生態影響評価	清水 康資 野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	清水 康資

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 (7章)

山本 義和 神戸女学院大学人間科学部

ヒト健康への影響 (8章)

堤 雅弘 奈良県立医科大学腫瘍病理学教室

改訂記録

2004年3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき原案作成

2005年9月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第23回安全評価管理小委員会審議了承

2008年2月 有害性部分の見直しに伴う語句の修正 (正誤表参照)

正誤表

修正日時：2008年2月

頁・行	該当部分	修正後
28 頁 7.3.4 反復投与 毒性 a. 経口投与	18 mg/kg 群の雌雄で脂肪細胞の湿潤が みられた	18 mg/kg 群の雌雄で脾臓脂肪細胞の湿潤 がみられた (31 頁、表 7-6 の関連部分も修正)
32 頁 表 7-6 結果 3 段	LOAEL: 0.19 ppm (1.0 mg/m ³) (本評価 書の判断)	LOAEL: 0.19 ppm (1.0 mg/m ³)