

有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.1**

**No.63**

アニリン

**Aniline**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-15

**CAS 登録番号：62-53-3**

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.....	2
4.2 用途情報 .....	3
4.3 排出源情報 .....	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源 .....	3
4.3.2 その他の排出源.....	3
4.4 環境媒体別排出量の推定 .....	4
4.5 排出シナリオ.....	4
5. 環境中運命 .....	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性.....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性.....	5
5.2.3 下水処理による除去 .....	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性 .....	6

6. 環境中の生物への影響.....	6
6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性.....	6
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	8
6.1.4 魚類に対する毒性.....	10
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	12
6.2 陸生生物に対する影響.....	13
6.2.1 微生物に対する毒性.....	13
6.2.2 植物に対する毒性.....	13
6.2.3 動物に対する毒性.....	14
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	14
7. ヒト健康への影響.....	15
7.1 生体内運命.....	15
7.2 疫学調査及び事例.....	20
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.....	25
7.3.4 反復投与毒性.....	25
7.3.5 生殖・発生毒性.....	31
7.3.6 遺伝毒性.....	32
7.3.7 発がん性.....	35
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	38
文 献.....	40
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.....	52
有害性評価報告書外部レビュー一覧.....	52

## 1. 化学物質の同定情報

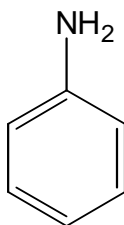
1.1 物質名 : アニリン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-105

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-15

1.4 CAS登録番号 : 62-53-3

1.5 構造式



1.6 分子式 : C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N

1.7 分子量 : 93.13

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

ベンゼンアミン、アミノベンゼン、フェニルアミン

### 2.2 純度

99.9%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.3 不純物

不明

### 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

消防法：危険物第四類第三石油類

毒劇物取締法：劇物

労働基準法：疾病化学物質

労働安全衛生法：名称等を通知すべき有害物

海洋汚染防止法：有害液体物質 C 類

船舶安全法：毒物類

航空法：毒物

港則法：毒物類

### 3. 物理化学的性状

外 観:	無色液体	(Merck, 2001)
融 点:	-6°C (凝固点)	(Merck, 2001)
沸 点:	184~186°C	(Merck, 2001)
引 火 点:	76°C (密閉式)	(Merck, 2001)
発 火 点:	615°C	(IPCS, 2001)
爆 発 限 界:	1.2~11vol% (空气中)	(IPCS, 2001)
比 重:	1.022 (20°C/20°C)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度:	3.21 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧:	40 Pa (20°C)	(IPCS, 2001)
分 配 係 数:	オクタノール/水分配係数 log Kow = 0.90 (測定値)、1.08 (推定値)	(SRC:KowWin, 2003)
解 離 定 数:	pKa = 4.60 (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 93 (基準ピーク = 1.0)、66 (0.32)、77 (0.15)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性:	土壌吸着係数 Koc = 45 (非解離状態での推定値)	(SRC:PcKocWin, 2003)
溶 解 性:	水: 36 g/L (25°C)	(SRC:PhysProp, 2002)
	アルコール、ベンゼン、クロロホルムなどの有機溶媒: 混和	(Merck, 2001)
ヘンリー定数:	0.205 Pa・m <sup>3</sup> /mol (2.02×10 <sup>-6</sup> atm・m <sup>3</sup> /mol) (25°C、測定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換 算 係 数:	(気相、20°C) 1 ppm = 3.87 mg/m <sup>3</sup> 、1 mg/m <sup>3</sup> = 0.258 ppm (計算値)	

### 4. 発生源情報

#### 4.1 製造・輸入量

アニリンの1999年から2003年までの5年間の製造量、輸入量等を表4-1に示す(経済産業省, 2004; 財務省, 2005)。2001年以降の輸出量については、調査した範囲内では得られなかった。

表 4-1 アニリンの製造・輸入量等 (トン)

年	1999	2000	2001	2002	2003
製造量	213,826	205,768	212,525	237,436	259,842
輸入量	9,772	16,249	16,265	16,198	16,378
輸出量	39,554	24,502	—	—	—
国内供給量 <sup>1)</sup>	182,742	205,834	—	—	—

(製造量、輸出量: 経済産業省, 2004、輸入量: 財務省, 2005)

1) 国内供給量 = 製造量 + 輸入量 - 輸出量 とした。

—: 情報なし

## 4.2 用途情報

アニリンは、主にウレタン原料のメチレンジフェニルジイソシアナート (MDI) の中間体である 4,4'-メチレンジアニリン (MDA) の合成原料として使用される。その他、染料、ゴム薬品、医薬品、農薬等の合成原料として使用される (製品評価技術基盤機構, 2003)。

## 4.3 排出源情報

### 4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 15 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, 2005a) (以下、2003 年度 PRTR データ) によると、アニリンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 3.5 トン、公共用水域へ 35 トン排出され、廃棄物として 439 トン、下水道に 6.8 トン移動している。また、土壌への排出はない。届出外排出量としては、対象業種の届出外事業者、非対象業種の届出外事業者、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

#### a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2003 年度 PRTR データに基づき、アニリンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-2 に示す (経済産業省, 環境省, 2005a,b)。

届出対象業種からのアニリンの排出量のうち、ほとんどがプラスチック製品製造業及び化学工業からの公共用水域への排出である。また、全体的に環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-2 アニリンの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2003年度実績)(トン/年)

業種名	排出量			移動量		排出計 <sup>1)</sup>	割合 (%)
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道		
プラスチック製品製造業	0.02	27	0	13	0	27	72
化学工業	3.2	8	0	426	6.8	11	27
倉庫業	0.24	0	0	0	0	0.24	1
ゴム製品製造業	0.03	0	0	0	0	0.03	0
石油製品・石炭製品製造業	0	0	0	0.05	0	0	0
合計 <sup>1)</sup>	3.5	35	0	439	6.8	39	100

(経済産業省, 環境省, 2005a,b)

1) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

#### 4.3.2 その他の排出源

アニリンは医薬品からの排出の可能性があるが、環境への排出率が不明という理由で 2003 年度の PRTR データでは推計の対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2005b)。医薬品から

の排出については、これ以上の詳細な情報は得られていない。

海外の報告書では、アニリンの排出源として以下のような事例が報告されている。

アニリンを原料とする農薬のフェニル尿素やフェニルカルバメート誘導体が、土壤中で微生物により分解され、アニリンが生成する (EU, 2004)。

アニリン自体はゴムの製造に用いられていないが、ゴム薬品 (スルフェンアミド系加硫促進助剤、グアニジン系加硫促進助剤等) の原料として使用されている。ゴム製品の使用中に、これらゴム薬品の反応によりアニリンを生成することが報告されている。このようにして生成したアニリンが、タイヤの摩耗や雨水による浸出により環境中へ排出される。ドイツにおけるタイヤの摩耗に伴うアニリンの排出は1年間に6トンと推定されている。(EU, 2004)。

また、産業廃棄汚泥を埋め立てた土壌表面に、*o*-クロロアニリンの光分解によってアニリンが生成したという報告がある (GDCh BUA, 1995)。

#### 4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるアニリンの環境媒体別排出量については、対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭、移動体のいずれからも排出が推計されていないことから、対象業種の届出量を環境媒体別の排出量とする。

以上のことからアニリンは、1年間に全国で大気へ3.5トン、公共用水域へ35トン排出され、土壌への排出はないと推定した (製品評価技術基盤機構, 2006)。

ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

また、公共用水域へ排出される届出排出量35トンのうち、排水の放流先が河川と届け出られている排出量は27トンであった (経済産業省, 2005)。

#### 4.5 排出シナリオ

2003年におけるアニリンの製造量 (表 4-1) 及びその製造段階における排出原単位 (日本化学工業協会, 2005) から、アニリンの製造段階での排出量は大気へ1トンであり、公共用水域及び土壌への排出はないと推定できる (製品評価技術基盤機構, 2006)。

また、アニリンの使用段階での排出については、主にプラスチック製品製造業や化学工業において合成原料として使用されているという用途情報及び2003年度PRTRデータ等から判断して、その多くはプラスチック製品製造業、化学工業からの公共用水域への排出が主たる排出経路と考えられる。

なお、農薬の生分解によるアニリンの生成や、タイヤ等のゴム製品からの環境中へ排出される可能性があるが、排出に関する定量的なデータが得られていないため、本評価書では考慮しない。

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性

#### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、アニリンと OH ラジカルとの反応速度定数が  $1.1 \times 10^{-10} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$  (25°C、測定値) である (SRC: AopWin, 2003)。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 2~4 時間と計算される。

#### b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、アニリンとオゾンとの反応速度定数が  $1.1 \times 10^{-18} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$  (25°C、測定値) である (SRC: AopWin, 2003)。オゾン濃度を  $7 \times 10^{11} \text{ 分子}/\text{cm}^3$  とした時の半減期は 10 日と計算される。

#### c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、アニリンと硝酸ラジカルとの反応速度定数が  $5.8 \times 10^{-16} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$  (25°C、測定値) である (SRC: AopWin, 2003)。硝酸ラジカル濃度を  $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9 \text{ 分子}/\text{cm}^3$  (10~100 ppt) とした時の半減期は 0.8~8 か月と計算される。

#### d. 直接光分解反応性

アニリンは 290 nm 以上の光を吸収するので、大気中では直接光分解される。アニリンの直接光分解の速度定数は  $0.32 \text{ 日}^{-1}$  であり、半減期は 2.1 日である (U.S. NLM:HSDB, 2003)。大気中では、太陽光の暴露により光分解されて、ヒドラゾベンゼン、4-アミノジフェニルアミン、2-アミノジフェニルアミン、ベンジジン及びアゾベンゼンを生じるとの報告がある (Gangolli, 1999)。

## 5.2 水中での安定性

### 5.2.1 非生物的分解性

アニリンの光分解半減期は、 $1 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$  (9.3 mg/L) の蒸留水溶液に 5 月の太陽光を照射した場合には 1 週間であるが、フミン酸を添加した場合や蒸留水の代わりに河川水を用いた場合には半減期は 4~8 時間に短縮されるとの報告がある (Zepp, 1981)。なお、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、水環境中では加水分解されない。

### 5.2.2 生分解性

アニリンは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 85% であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素濃度 (TOC) 測定での分解率は 99%、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 100% であった (通商産業省, 1993)。

アニリンは生分解性試験において微生物の活性度の指標として用いられており、OECD の生分解試験法に指定されている幾つかの試験においても、いずれも易分解性を示す結果が得られている (GDCh BUA, 1995; Gerike and Fischer, 1979)。また、河川水を微生物源として用いた生分



解性試験においては、河川の違いにより分解性に差がみられ、清澄な水域より汚濁が進行した水域の方が生分解が速いと報告されている (Bayer AG, 1992; Takubo et al., 1990; 近藤ら, 1988a,b)。

一方、嫌氣的分解による生分解性は低いと報告されており、都市下水及び工場排水を処理する下水処理場の一次消化汚泥を用いた生分解性試験では、60 日以上誘導期間を要し、発生したメタンと二酸化炭素の合計量は理論値の 6%であった (Battersby and Wilson, 1989)。また、下水を微生物源とした試験では、誘導期間は 28 日であり、53 日間では 10%分解した。生分解生成物は、アセトアニリドと 2-メチルキノリンであった (Hallas and Alexander, 1983)。

以上のことから、アニリンは、好氣的条件下では容易に生分解され、嫌氣的条件下では速度は遅いが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、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

ヘンリー一定数を基にした水中から大気中へのアニリンの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 12 日、また、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 131 日と見積もられている (Lyman et al., 1990)。アニリンの非解離状態での土壌吸着係数  $K_{oc}$  の値は 45 (3 章参照) であるが、解離定数  $pK_a$  が 4.60 (3 章参照) であることから、酸性に傾いた環境水中では部分的にプロトン付加体の状態で存在するので、懸濁物質及び底質汚泥には吸着されやすいと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果から、環境水中にアニリンが排出された場合、主に生分解により水中から除去され、大気中への揮散による除去は小さいと推定される。なお、日射量が多い場合には、表層水中での光分解による除去の可能性もある。

## 5.4 生物濃縮性

アニリンは、コイ科の一種 (*Leuciscus idus*) を用いた濃縮性試験で、水中濃度が  $55 \mu\text{g/L}$  における生物濃縮係数 (BCF) は 10 以下 (Freitag et al., 1982)、ゼブラフィッシュを用いた濃縮性試験で、水中濃度が  $0.2 \mu\text{g/L}$  における BCF は 2.6 (Zok et al., 1991) であり、生物濃縮性は低いと推定される。

## 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

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。

細菌や原生動物での毒性影響について報告されており、最小の毒性値は、細菌では活性汚泥の硝化阻害を指標とした 2 時間 NOEC の  $2 \text{ mg/L}$  (Bayer, 2000a)、原生動物では鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) 増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 ( $EC_5$ ) の  $24 \text{ mg/L}$  であった

(Bringmann, 1978)。

表 6-1 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> (シュート・モナス)	25	16時間毒性閾値 <sup>1)</sup>	増殖阻害	130 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976,1977
活性汚泥	20	10 分間 EC <sub>50</sub>	呼吸阻害	2,500 (n)	Mihara et al., 1991
	ND	2 時間 EC <sub>50</sub> 2 時間 NOEC	硝化阻害	7 2 (n)	Bayer, 2000a
<i>Nitrosomonas sp.</i> (アンモニア酸化細菌)	ND	2 時間 EC <sub>50</sub>	アンモニア消費阻害	< 1 (n)	Hockenbury & Grady, 1977
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	30 分間 EC <sub>50</sub>	発光阻害	70.6 (n)	Kaiser & Palabrica, 1991
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72時間毒性閾値 <sup>2)</sup>	増殖阻害	24 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20時間毒性閾値 <sup>2)</sup>	増殖阻害	91 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramaecium</i> (鞭毛虫類)	20	48時間毒性閾値 <sup>2)</sup>	増殖阻害	250 (n)	Bringmann et al, 1980
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	ND	48 時間 EC <sub>50</sub>	増殖阻害	53 (n)	Schultz et al., 1989

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)、2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC<sub>5</sub>)

### 6.1.2 藻類に対する毒性

アニリンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム、セネデスムス及びクロレラ、藍藻のミクロシスティスを用いた生長阻害試験について報告されている。48～96 時間の EC<sub>50</sub> (生長阻害) は、19～750 mg/L 超の範囲であった。このうち公定法で実施されて信頼できる値は、OECD テストガイドラインに準じ、GLP で実施したセレナストラムに対する 72 時間 EC<sub>50</sub> の 40.8 mg/L (バイオマス)、102 mg/L (生長速度)、U.S. EPA テストガイドラインに準じたセレナストラムに対する 96 時間 EC<sub>50</sub> の 19 mg/L (バイオマス)、OECD テストガイドラインに準じたクロレラに対する 72 時間 EC<sub>50</sub> の 175 mg/L (バイオマス) などである (Calamari, 1980; Ramos et al., 1999; 環境庁, 1997a)。このうち最小値としてはセレナストラムに対する 72 時間 EC<sub>50</sub> の 102 mg/L (生長速度) を採用する。

また、生長阻害を指標とした NOEC については、セレナストラム試験での 72 時間 NOEC が 11.1 mg/L (バイオマス及び生長速度)、96 時間 NOEC が 2 mg/L (バイオマス)、クロレラ試験での 72 時間 NOEC が 90 mg/L であった (Calamari, 1980; Ramos et al., 1999; 環境庁, 1997a)。この

うち最小値としてはセテナストラムに対する 72 時間 NOEC の 11.1 mg/L (生長速度) を採用する。  
調査した範囲内では、アニリンの海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-2 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	
<b>淡水</b>							
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水	22.3- 23.7	72 時間 EC <sub>50</sub> 24-48 時間 EC <sub>50</sub> 24-72 時間 EC <sub>50</sub> 0-72 時間 EC <sub>50</sub> <sup>2)</sup> 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC <sup>2)</sup>	生長阻害 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度	40.8 63.0 66.8 102 11.1 11.1 11.1 11.1 (a, n)	環境庁, 1997a	
	止水	22	7 日間 NOEC	生長阻害 バイオマス 生長速度	5 10 (n)		Adams et al., 1985
	U.S. EPA 止水	ND	96 時間 EC <sub>50</sub> 96 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス	19 2 (n)		Calamari et al., 1980
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セテナストラム)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 <sup>3)</sup>	生長阻害	8.3 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977	
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セテナストラム)	DIN <sup>4)</sup> 38412-9 止水	24	48 時間 EC <sub>10</sub> 48 時間 EC <sub>50</sub> 48 時間 EC <sub>10</sub> 48 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス バイオマス 生長速度 生長速度	22 68 48 > 750 (n)	Kuhn & Pattard, 1990	
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	OECD 201 止水	22	72 時間 EC <sub>50</sub> 72 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス	175 90 (n)	Ramos et al., 1999	
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシステス)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 <sup>3)</sup>	生長阻害	0.16 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976	

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、(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) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 文献をもとに再計算した値、3) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)、4) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

アニリンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対するアニリンの急性毒性については、淡水種としてオオミジンコ、ネコゼミジンコ、ヨコエビ、ネツタイシマカ、ユスリカ、貝類 (巻貝)、ナミウズムシ等を用いた報告が

ある。このうち特にオオミジンコは最も影響を受けやすく、48時間LC<sub>50</sub>は0.17~0.250 mg/L、EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は0.16~0.316 mg/Lの範囲であった。一方、ネツタイシマカ等の昆虫の幼生に対する48時間LC<sub>50</sub>は155~400 mg/Lであった (Slooff et al., 1983; Franco et al., 1984)。また、貝類に対する急性毒性では、ホタルヒダリマキガイに対する48時間LC<sub>50</sub>が219 mg/L超 (Holcombe et al., 1987)、モノアラガイ科の貝に対する96時間LC<sub>50</sub>が692 mg/L (Ramos et al., 1998)であったと報告されている。これらの結果から、昆虫類及び貝類ではオオミジンコと比較してアニリンに対して影響を受けにくいといえる。

長期毒性としては、オオミジンコとネコゼミジンコを用いた繁殖試験の報告があり、7~21日間でのNOECは0.004~0.339 mg/Lの範囲であった。これらのNOECは測定濃度に基づいて算出されており、信頼性は高い。このうち最小値は、オオミジンコでの21日間NOECの0.004 mg/Lであった (Kuhn et al., 1989b)。

海水種として甲殻類のベイシュリンプでの報告があり、96時間閾値 (0%死亡最高濃度と100%死亡最低濃度の幾何平均値) は29.4 mg/Lであった (McLeese et al., 1979)。

表 6-3 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 <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>								
<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	20.4- 20.5	ND	7.6- 7.8	48時間EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.316 (a, n)	環境庁, 1997b
		止水	19.4- 20.2	77	7.7- 7.9	48時間LC <sub>50</sub>	0.17 (n)	Gersich & Mayes, 1986
		流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	48時間LC <sub>50</sub>	0.250 (m)	Holcombe et al., 1987
		DIN <sup>1)</sup> 38412-2 止水	20	2.4 mmol/L	8.0± 0.2	48時間EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.3 (n)	Kuhn et al., 1989a
		半止水	20	250	8.0- 8.1	48時間EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.16 (m)	Pedersen et al., 1998
<i>Gammarus fasciatus</i> (甲殻類、ヨコエビ科)	ND	流水	18.0- 18.4	ND	7.4	96時間EC <sub>50</sub>	2.3 (m)	Boeri, 1989
<i>Aedes aegypti</i> (昆虫類、ネツタイシマカ)	3 齢幼虫	ND	26	ND	ND	48時間LC <sub>50</sub> 48時間NOLC <sup>2)</sup>	155 75 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Chironomus tentans</i> (昆虫類、ユスリカ科)	4 齢幼虫	止水	17	ND	7.8	48時間LC <sub>50</sub>	400 (n)	Franco et al., 1984

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Aplexa hypnorum</i> (貝類、ホタルヒタリマキガイ、カマキガイ科)	成体	流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	48 時間 LC <sub>50</sub>	> 219 (m)	Holcombe et al.1987
<i>Lymnaea stagnalis</i> (貝類、モノアラガイ科)	2-3 か月 814 mg	半止水	21-24	ND	6.6- 8.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	692 (m)	Ramos et al., 1998
<i>Dugesia japonica</i> (渦虫類、ナミウスミシ)	2 cm	半止水	20	ND	ND	7 日間 LC <sub>50</sub> 7 日間 EC <sub>50</sub> 成長	2.3 1.1 (n)	Yoshioka et al.1986
<b>急性毒性 海水</b>								
<i>Crangon septemspinosa</i> (甲殻類、ヘビシヨリンブ、エビシヤコ科)	6.4-8.3cm 2.4-4.5 g	半止水 助剤 <sup>3)</sup>	10	塩分濃度: 30‰	ND	96 時間閾値 <sup>4)</sup>	29.4 (m)	McLeese et al.1979
<b>長期毒性 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オシロコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 半止水	20.2- 20.7	ND	7.3 7.7	21 日間 NOEC 繁殖	0.00625 (a, n)	環境庁, 1997c
		半止水	19.0- 20.0	ND	7.8- 8.1	21 日間 NOEC 繁殖	0.339 (m)	Gersich & Milazzo, 1988
		UBA <sup>5)</sup> 半止水 閉鎖系	20	ND	8.0± 0.2	21 日間 NOEC 繁殖	0.004 (m)	Kuhn et al., 1989b
		半止水	23.0- 24.5	ND	8.0- 8.2	14 日間 NOEC 繁殖 14 日間 NOEC 致死	0.208 0.102 (m)	Gersich & Milazzo, 1990
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、ネオセシジノ属)	生後 6 時間 以内	半止水	25.2	42.8	7.8	7 日間 NOEC 繁殖	0.0081 (m)	Spehar, 1987

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) テストガイドライン、2) NOLC: 死亡の見られない濃度、  
3) エタノールあるいはジメチルスルホキシド、4) 0%死亡最高濃度と 100%死亡最低濃度の幾何平均値、  
5) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン

#### 6.1.4 魚類に対する毒性

アニリンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚としては、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノ、メダカ、ブルーギル、グッピー及びニジマスに対する急性毒性データがある。その 96 時間 LC<sub>50</sub> は 10.6~115 mg/L の範囲にあった。その中で最小値は、試験液中のアニリンの平均測定濃度で示したニジマスに対する 10.6

mg/L である (Abram and Sims, 1982)。

長期毒性としては、初期生活段階毒性試験においてゼブラフィッシュのふ化率、生存、成長を指標にした 28 日間 NOEC が 1.8 mg/L、ファットヘッドミノーのふ化率、生存、成長を指標にした 32 日間 NOEC が 0.39 mg/L、ニジマスの成長を指標とした 90 日間 NOEC が 4.0 mg/L であった (Russom and Broderius, 1991; Spehar, 1987; van Leeuwen et al., 1990)。また、メダカの 0～2 日齢を用い、成長を指標とした 28 日間 NOEC が 4.61 mg/L であったとの報告もある (Holcombe et al., 1995)。

その他、オオクチバス、キンギョ及びアメリカナマズを用いて受精卵からふ化 4 日目まで胚-ふ化仔魚期における LC<sub>50</sub> を異なる硬度の希釈水 (50 及び 200 mg CaCO<sub>3</sub>/L) で調べた報告がある。いずれの硬度でも毒性値に差はなく、オオクチバス、キンギョ及びアメリカナマズのふ化 4 日目の LC<sub>50</sub> は、それぞれ 7.1～11.8、4.6～5.5 及び 5.0～6.2 mg/L であった (Birge et al., 1979)。

アニリンの海水魚に関する試験報告としては、ヨーロピアンシーバスに対する 15 日間 LC<sub>50</sub> が 20 mg/L 超であった (Roche and Boge, 1996)。

表 6-4 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 <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	ND	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	32-33 (n)	Wellens, 1982
	3 か月 200-350 mg	半止水	26.5± 1	ND	8.6± 0.3	96 時間 LC <sub>50</sub>	57.5 (m)	Zok et al., 1991
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	ふ化後 24 時間 以内	U.S. EPA 流水	25±1	45.5±1	7.65 ±0.6	96 時間 LC <sub>50</sub> 7 日間 LC <sub>50</sub> 7 日間 NOEC 致死、成長	68.6 60.2 15.7 (m)	Marchini et al., 1992
	0.3 g	流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	77.9 (m)	Holcombe et al., 1987
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	約 0.2 g	OECD 203 GLP 流水	23.8- 24.7	ND	7.0- 7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	27.2 (a, n)	環境庁, 1997d
	約 0.2 g	OECD 204 GLP 流水	23.2- 24.0	ND	7.2- 7.5	14 日間 NOEC 致死	1.88 (a,n)	環境庁, 1997e
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2-3 か月齢 1.8 cm 69 mg	OECD 203 半止水	20-25	ND	7.1- 8.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	115 (m)	Ramos et al., 1998
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	1.1 g	流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	49.0 (m)	Holcombe et al., 1987
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	0.25 g 29±3 mm	流水	15	240-260	7.1- 7.7	96 時間 LC <sub>50</sub> 7 日間 LC <sub>50</sub>	10.6 8.2 (m)	Abram & Sims, 1982
	1.2-3.8 g 4.6-6.4 cm	流水	14.1- 16.5	86	7.6- 8.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	36.2 (m)	Hodson et al., 1984
	0.9 g	流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	40.5 (m)	Holcombe et al., 1987

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 海水</b>								
<i>Dicentrarchus labrax</i> (ヨーロッパアンシーバス、モロネ科)	80 g	半止水	15±1	塩分濃度: 0.5%	ND	15 日間 LC <sub>50</sub>	> 20 (n)	Roche & Boge, 1996
<b>長期毒性 淡水</b>								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	受精卵	半止水	24±2	210	7.4- 8.5	28 日間 NOEC ふ化、生存、 成長	1.8 (m)	van Leeuwen et al., 1990
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミニ)	24 時間 以内の 受精卵	流水	24.5	45.5	7.93	32 日間 NOEC ふ化、生存、 成長	0.39 (m)	Russom & Broderius, 1991
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	0-2 日齢	流水	25	45.8	7.88	28 日間 NOEC 致死 28 日間 NOEC 成長	4.61 < 4.61 (m)	Holcombe et al., 1995
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精卵	流水	10	ND	7.74	90 日間 NOEC 成長 90 日間 NOEC 致死	4.0  7.8 (m)	Spehar, 1987
<i>Micropterus salmoides</i> (オクチバス)	産卵後 1-2 時間 以内の卵	流水 閉鎖系	18.2- 25.8	46.9±3.4	7.7 ±0.1	3.5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 7.5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	32.7  11.8 (m)	Birge et al., 1979
				195.3±14.3	7.7 ±0.1	3.5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 7.5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	29.9  7.1 (m)	
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	産卵後 1-2 時間 以内の卵	流水 閉鎖系	18.2- 25.8	46.9±3.4	7.7 ±0.1	4 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 8 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	9.3  5.5 (m)	
				195.3±14.3	7.7 ±0.1	4 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 8 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	7.6  4.6 (m)	
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカマス)	産卵後 1-2 時間 以内の卵	流水 閉鎖系	25.9- 29.6	46.9±3.4	7.7 ±0.1	4.5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 8.5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	5.5  5.0 (m)	
				195.3±14.3	7.7 ±0.1	4.5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 8.5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	6.3  6.2 (m)	

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

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

アニリンの両生類に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

メキシコサンショウウオとアフリカツメガエル幼生を用いた報告がある。48 時間の LC<sub>50</sub> で

比較すると、440 と 560 mg/L であり、両者にほとんど差はない (Slooff and Baerselman, 1980; Sloof et al., 1983)。また、アフリカツメガエル幼生を用いて異なるステージで死亡と発育について調べられた。その結果、頭部や腹部に浮腫や水泡の形成がみられ、高濃度では成長が阻害された (Davis et al., 1981)。さらにアフリカツメガエルの胚を 1~40 mg/L のアニリンに暴露したときに幼生の発育に濃度依存的な遅延がみられたという報告もある (Dumpert, 1987)。

表 6-5 アニリンの両生類に対する毒性試験結果

生物種	生長段階/ 試験条件	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Ambystoma mexicanum</i> (メキシコサンショウウオ)	3-4 週齢 20℃	48 時間 LC <sub>50</sub>	440	Slooff & Baerselman, 1980; Sloof et al., 1983
		48 時間 NOLC	360	
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツメガエル)	3-4 週齢 20℃	48 時間 LC <sub>50</sub>	560	Slooff et al., 1983
		48 時間 NOLC	390	
	ステージ 10-11	96 時間 EC <sub>50</sub>	370	Davis et al., 1981
		120 時間 EC <sub>50</sub>	91	
ステージ 30-35	24 時間 EC <sub>50</sub>	1,620		
	96 時間 EC <sub>50</sub>	150		
ステージ 48-50	120 時間 EC <sub>50</sub>	95		

NOLC: no observed lethal concentration

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

菌類の孢子形成について *Aspergillus niger*、*A. oryzae*、*Trichoderma viride*、*Myrothecium verrucaria* 及び *Trichophyton mentagrophytes* を用いて影響を調べた結果、試験最高濃度 1,000 mg/L でも影響はみられなかった (Gershon et al., 1971)。

### 6.2.2 植物に対する毒性

アニリンの植物に対する毒性試験結果を表 6-6 に示す。

レタス種子を用いた土壌試験と水耕試験の結果、人工土壌試験での新芽の重量を指標とした生長阻害についての EC<sub>50</sub> は、32~56 mg/kg 乾土であり、水耕試験での EC<sub>50</sub> は、7.9~17 mg/L であった (Hulzebos et al., 1993)。



表 6-6 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>Lactuca sativa</i> (双子葉植物、レタス)	土壌試験: 土壌 (粘土 12-24%、 有機成分 1.4-1.8%、 pH 7.5、湿度 80%)	7日間 EC <sub>50</sub> 14日間 EC <sub>50</sub> 生長阻害	32-49 33-56 mg/kg 乾土	Hulzebos et al., 1993
	水耕試験: 週に 3回試験液を交 換	16日間 EC <sub>50</sub> 21日間 EC <sub>50</sub> 生長阻害	7.9 17	

### 6.2.3 動物に対する毒性

アニリンの鳥類に対する毒性試験結果を表 6-7 に示す。

鳥類について試験報告があり、4種の野生種（ハゴロモガラス、ホシムクドリ、ウズラ及びスズメ）を2～6週間順化後、18時間の急性毒性試験を行い、そのLD<sub>50</sub>は562～1,000 mg/kg 超であった(Schafer et al., 1983)。また、Korhonenらはニワトリ卵にアニリンを注入処理して死亡と形態異常を調べた。その結果、11日間のEC<sub>50</sub>は3.9 μmol/卵 (363.2 μg/卵)であり、処理した卵の50%が形態異常を示した (Korhonen et al., 1983)。

表 6-7 アニリンの鳥類に対する毒性試験結果

生物種	生長段階/ 試験条件	エンドポイント	濃度 (mg/kg)	文献
<i>Agelaius phoeniceus</i> (ハゴロモガラス)	野外から採捕後 2-6週間順化、 プロピレングリ コールに溶解後 混餌 1回投与	18時間 LD <sub>50</sub>	562	Schafer et al., 1983
<i>Sturnus vulgaris</i> (ホシムクドリ)			>1,000	
<i>Coturnix coturnix</i> (ウズラ)			750	
<i>Passer domesticus</i> (スズメ)			562	

### 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

アニリンの環境中の生物に対する毒性影響については、多くのデータがあり、致死、遊泳阻害、生長(成長)阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。

微生物に関しては、細菌や原生動物などの報告があり、最小の毒性値は、活性汚泥の硝化阻害を指標とした2時間 NOEC の 2 mg/L であった。

藻類の生長阻害試験では、セレナストラムに対する72時間 EC<sub>50</sub>の40.8 mg/L (バイオマス)、102 mg/L (生長速度)であり、生長速度による値はGHS急性毒性有害性区分に該当しない。また、長期毒性とされる生長阻害に関するNOECのうち最小値は、セレナストラムの72時間 NOEC の11.1 mg/L (生長速度) であった。海産種での試験報告は得られていない。

無脊椎動物に対する急性毒性は、甲殻類、昆虫類、貝類、渦虫類などの報告があり、このう

ち甲殻類のオオミジンコは他生物種より感受性が高いと考えられる。オオミジンコに対する毒性値は 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。長期毒性としては、オオミジンコとネコゼミジンコを用いた繁殖試験の報告があり、7~21 日間での NOEC は 0.004 ~0.339 mg/L の範囲であった。このうち最小値は、オオミジンコでの 21 日間 NOEC の 0.004 mg/L であった。海水種として甲殻類のベイシュリンプでの 96 時間閾値 (0%死亡最高濃度と 100%死亡最低濃度の幾何平均値) が 29.4 mg/L であったという報告がある。

魚類の急性毒性データは、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、メダカ、ブルーギル、グッピー及びニジマスに関する急性毒性データがある。その 96 時間 LC<sub>50</sub> は 10.6~115 mg/L の範囲にあり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。

長期毒性としては、ファットヘッドミノー、ニジマスなどを用いた初期生活段階毒性試験において致死、成長、ふ化等を指標にして調べられている。このうち最小値は、ファットヘッドミノーを用いてふ化率、生存、成長を指標にした 32 日間 NOEC が 0.39 mg/L であった。

さらにオオクチバス、キンギョ及びアメリカナマズを用いて受精卵からふ化 4 日目まで胚-ふ化仔魚期における LC<sub>50</sub> を異なる硬度の希釈水 (50 及び 200 mg CaCO<sub>3</sub>/L) で調べた報告がある。いずれの硬度でも毒性値に差はなく、オオクチバス、キンギョ及びアメリカナマズのふ化 4 日目の LC<sub>50</sub> はそれぞれ 7.1~11.8、4.6~5.5 及び 5.0~6.2 mg/L であった。海水魚に関する試験報告は、ヨーロピアンシーバスに対する 15 日間 LC<sub>50</sub> が 20 mg/L 超であった。

その他、両生類であるカエルやサンショウウオの幼生での 48 時間 LC<sub>50</sub> が 440~560 mg/L の報告がある。

陸生生物に関しては、菌類、植物、鳥類などの試験報告がある。7 種の菌類に対しては、1,000 mg/L でも影響がなかった。双子葉植物のレタスの生長に関する 7~14 日間 EC<sub>50</sub> は 32~56 mg/kg/乾土であった。野外から採捕した 4 種の鳥の 18 時間 LD<sub>50</sub> は 560~1,000 mg/kg 超であった。

以上から、アニリンの水生生物に対する急性毒性値は、甲殻類に対し 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。長期毒性についての NOEC は、藻類では 11.1 mg/L、甲殻類では 0.004 mg/L、魚類では 0.39 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 0.004 mg/L である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

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

アニリンは実験動物で経口、経皮、吸入のいずれの投与経路においても速やかに吸収され、代謝物として尿、糞及び呼気中に排泄され、大部分は尿中に排泄される。(Bus et al., 1978; Kao et al., 1978; Kim and Carlson, 1986; Roudabush et al., 1965)。

ボランティアにアニリン 5~30 mg/m<sup>3</sup> を全身蒸気暴露した例では、呼吸器及び皮膚からの吸収速度は、それぞれ 2~11 mg/時間、3~11 mg/時間であった (Dutkiewicz and Piotrowski, 1961)。

経皮投与では、液体アニリン及びアニリン水溶液において吸収速度に大きな差はみられなかった (Baranowska-Dutkiewicz, 1982)。

#### b. 分布

ラットに  $^{14}\text{C}$ -アニリン塩酸塩 100 mg/kg を単回経口投与した実験では、赤血球内にもっとも高い放射能が認められ、次いで血漿、脾臓、腎臓、肝臓、肺、心臓、脳の順で認められた (Bus and Sun, 1979)。更に、ラットに  $^{14}\text{C}$ -アニリン塩酸塩 100 mg/kg を 10 日間反復経口投与した場合には、脾臓の放射能が単回投与より 12.3 倍以上で、他の組織は 1.8~3.8 倍であった (Sun and Bus, 1980)。

ラット及びマウスにアニリン 50、100 mg/kg/日を 7 日間反復経口投与後、8 日目に  $^{14}\text{C}$ -アニリンをラットには 50 又は 250 mg/kg、マウスには 100 又は 500 mg/kg を経口投与した実験では、24 時間以内にラットでは 89%、マウスでは 72% の放射能が尿中に排泄され、100 mg/kg/日を投与したラットでは、DNA と結合した  $^{14}\text{C}$ -アニリンが腎臓、大腸及び脾臓に高濃度検出された (McCarthy et al., 1985)。

妊娠ラットに  $^3\text{H}$ -アニリン 1.3 mg/kg を皮下投与した実験で、投与 1、2、4 時間後において、胎児血漿の放射能が母動物血漿より高いことが認められ、また胎児の脳、心臓、肝臓にも放射能が認められたことから胎盤通過性及び胎児移行性が示唆された。半減期は 1.5 時間で母動物と同程度であった (Maickel and Snodgrass, 1973)。

#### c. 代謝及び排泄

アニリンの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

アニリンの代謝は *N*-アセチル化、芳香環の水酸化、*N*-水酸化と抱合又はこれらの反応の組み合わせで行なわれる。主な排泄経路は尿中で、排泄された放射能の大部分は代謝物であった。*N*-アセチル化は肝臓の *N*-アセチル転移酵素、芳香環の水酸化はシトクロム P-450 の関与が認められた (EU, 2004)。

アニリン製造工場で  $8 \text{ mg/m}^3$  以下の濃度に暴露されたヨーロッパ人従業員 14 人を対象に行った調査では、就業後には、slow acetylator (遺伝的に *N*-アセチル転移酵素の活性が低い) 7 人でメトヘモグロビン、遊離型アニリン (ヘモグロビンと結合していないアニリン) の増加、尿中アセトアニリドの減少が認められている (ヒトの場合アセチル化の速度により slow acetylator と fast acetylator の 2 群に分けられる。ヨーロッパ人の約 50% が slow acetylator であり、*N*-アセチル転移酵素の活性が低い) (Lewalter and Korallus, 1985)。

ヒトに経皮暴露した実験では、尿中に *p*-アミノフェノールが排泄された。アニリンの半減期は約 3.5 時間と報告されている (Piotrowski, 1972)。

また、アニリン毒性影響の一つとしてメトヘモグロビン生成があげられ、代謝物であるフェニルヒドロキシルアミンのニトロソベンゼンへの酸化に伴って、ヘモグロビンのヘム鉄 (2 価) が酸化 (3 価となる) されて、メトヘモグロビンを生成する (Lewalter and Korallus, 1985; Rapoport, 1983)。

ウサギに 160~500 mg/kg のアニリンを単回経口投与した実験では投与量の平均 70% が 3 日以内に代謝物 *p*-アミノフェノールとして尿中に排泄される。その他の尿中代謝物として *p*-アミノ

フェニルグルクロニド、アセトアミドフェニルグルクロニド、*o*-アミノフェノール、*m*-アミノフェノール、フェニル硫酸、アニリン-*N*-グルクロニド及びアセトアニリドなどが生成した (Parke, 1960)。

イヌにアニリンを単回投与した実験では、アニリンの約 20%が 16 時間以内に、約 50 %が 2 日以内に尿中へ代謝物として排泄された。代謝物としては *o*-アミノフェノール、*p*-アミノフェノール及びアニリン抱合体であった (Parke, 1960)。

ヒツジ、ブタ、マウス及びラットに経口投与した実験では尿中への遊離のあるいは未変化体のアニリンの排泄はわずかで、大部分が硫酸抱合及びグルクロン酸抱合体として排泄された。尿中の代謝物としてはヒツジ、ブタおよびマウスでは *N*-アセチル-*p*-アミノフェノールグルクロン酸抱合体で、ラットでは *N*-アセチル-*p*-アミノフェニル硫酸抱合体が主要な代謝物であり、その他に *o*-及び *p*-アミノフェノールの *O*-抱合体、アセトアニリド、*N*-アセチル-*p*-アミノフェノールが排泄された。

アニリンの水酸化反応においても *p*-アミノフェノールと *o*-アミノフェノールの生成比が動物種により異なり、その生成比はラット (雄) 6.0、マウス 3.0、ウサギ 6.0 に対し、イヌ 0.5、ネコ 0.4 と水酸基の導入位置にも種差がみられた (Parke, 1960)。

ラットの主代謝経路は硫酸抱合であるが、用量が増加するにつれて硫酸抱合が飽和され、新たに数種類の代謝物抱合体が排泄された。これは、高用量では主代謝過程が飽和されたためと考えられる。マウスでは用量の増加に伴う代謝経路の変化はみられなかった (Boyland et al., 1957,1963; Kao et al., 1978; McCarthy et al., 1985; Parke, 1960; Tomoda et al., 1977; Williams, 1959)。

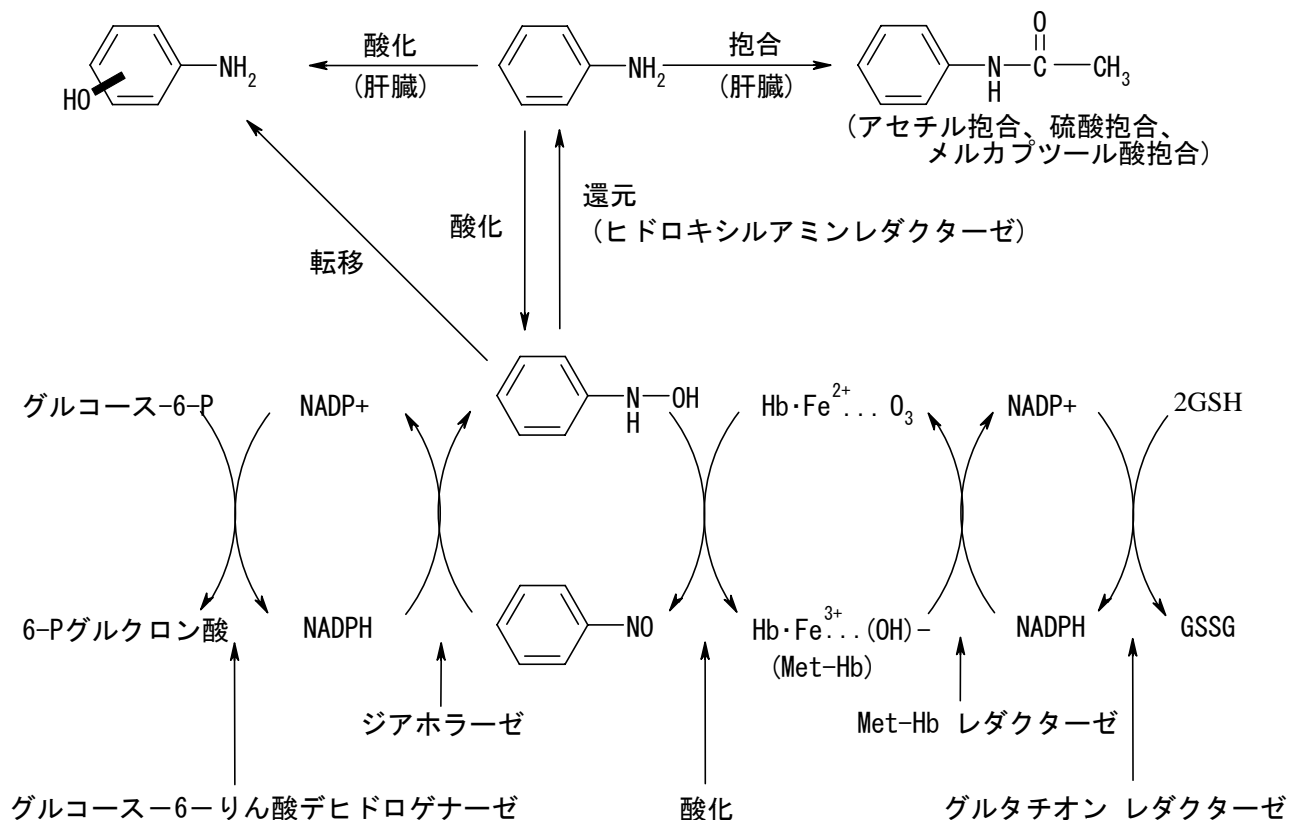


図 7-1 アニリンの代謝経路図 (出典 : Lewalter and Korallus, 1985)

表 7-1 アニリンの生体内運命

動物種等	投与条件	投与量	結果	文献
ラット	単回経口	<sup>14</sup> C-アニリン塩酸塩 10、30、100 mg/kg	吸収: 0.5、1、2 時間で最大となり、投与 24 時間で最高濃度の 2% 以下に減少 分布: すべての用量において高い濃度が腎臓で続いて肝臓、血漿、肺、心臓、脾臓そして脳の順であった 排泄: 投与 48 時間後、尿中に 10、30、100 mg/kg 用量で、それぞれ 96、91、77%	Bus et al., 1978
ラット雄	単回吸入 8,12 時間 / 日	100 ppm	吸収: メトヘモグロビン濃度は 8 時間までに定常状態に達した。半減期は 75 分と推定された。血液及び脂肪中のアニリン濃度は暴露期間が 12 時間に延長されても増加しなかった。	Kim & Carlson, 1986
妊娠ラット SD	単回皮下	<sup>3</sup> H-アニリン 1.3 mg/kg	吸収: 1、2、4 時間後、胎児の血漿濃度が母動物よりわずかに高かった。半減期は 1.5 時間。脳及び心臓、肝臓に認められた。	Maickel & Snodgrass, 1973
ボランティア	蒸気暴露 (全身)	5-30 mg/m <sup>3</sup>	吸収: 肺からの吸収が 2-11mg/時間、皮膚からの吸収が 3-11 mg/時間	Dutkiewicz & Piotrowski, 1961

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ND	経皮	液体アニリン アニリン 水溶液	吸収: 吸収速度に大きな差はなし	Baranowska-Dutkiewicz, 1982
ラット F344 雄	経口 1,10 日間	<sup>14</sup> C-アニリン塩酸塩 100 mg/kg	分布: 1 日投与では、赤血球に 25.2 μg/mL、血漿、脾臓、腎臓、肝臓、肺、心臓、脳に 0.4-4.0 μg/mL であった 10 日間反復投与後の脾臓では 12.3 倍増加、他の組織は 1.8-3.8 倍	Bus & Sun, 1979; Sun & Bus, 1980
ラット F344 マウス B6C3F <sub>1</sub>	反復経口 7 日間	1) 反復経口投与; 50、100 mg/kg  2) 体内動態試験 ラット; 50 又は 250 mg/kg マウス; 100 又は 500 mg/kg	分布: 100 mg/kg/日を投与したラットで、腎臓、大腸及び脾臓において <sup>14</sup> C で標識された DNA が高濃度検出 排泄: ラット 24 時間以内に 89% の放射能( <sup>14</sup> C-アニリン使用)尿中に排泄 マウス 24 時間以内に 72% の放射能( <sup>14</sup> C-アニリン使用)尿中に排泄	McCarthy et al., 1985
ラット (妊娠)	皮下投与	<sup>3</sup> H-アニリン 1.3 mg/kg	分布: 投与 1、2、4 時間後において、胎児血漿の放射能が母動物血漿より高い。胎児の脳、心臓、肝臓にも放射能が認められた。	Maickel & Snodgrass, 1973
ラット 5-6 週齢 ヒツジ 2-3 月齢 ブタ 2-3 月齢	単回経口	<sup>14</sup> C-アニリン 50 mg/kg	代謝: ヒツジ、ブタの主要な代謝物は <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -アミノフェノールグルクロン酸抱合体でヒツジで 60%、ブタで 66%。ラットは <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -アミノフェニル硫酸塩で 56% であった。他に <i>o</i> -及び <i>p</i> -アミノフェノール約 20%、アセトアニリド約 3%、 <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -アミノフェノール約 10% 検出 排泄: ラットで 24 時間以内に尿中に 96%、ヒツジで 80%、ブタで 56%、糞中に約 2%	Kao et al., 1978
アニリン製造工場のヨーロッパ人従業員、14 人 (7 人: slow acetylator、7 人: fast acetylator)	ND	8 mg/m <sup>3</sup> 以下	Fast acetylator メトヘモグロビン: 0.9% 尿中アセトアニリド: 340 μg/g クレアチニン 遊離型アニリン: 10 μg/L Slow acetylator メトヘモグロビン: 1.4% 尿中アセトアニリド: 30 μg/g クレアチニン 遊離型アニリン: 123 μg/L	Lewalter & Korallus, 1985
ヒト	経皮暴露	ND	排泄: <i>p</i> -アミノフェノールが排泄された。ヒトにおける半減期は 3.5 時間	Piotrowski, 1972
ウサギ	単回経口	<sup>14</sup> C-アニリン 160、200、250、500 mg/kg	排泄: 160-500 mg/kg のいずれの投与量においても 3-8 日の間に尿中に平均 70% が <i>p</i> -アミノフェノールとして排泄され、糞中に 0.7-1.5%、呼気中に 0.2% 未満、体内に 3-7% 残留	Parke, 1960
マウス・雄 ラット・雄雌 ウサギ・雌 モルモット・雌 ゴールデンハム	単回経口	<sup>2)</sup>	代謝: <i>o</i> -アミノフェノール 25%、 <i>p</i> -アミノフェノール 11%、アニリン抱合体 5%。 <i>o</i> -及び <i>p</i> -アミノフェノールの比はアレチネズミで 15 モルモット 11、ゴールデンハムスター 10、ウサギ 6.0、ラット(雄)6.0、ラット(雌)2.5、ニワトリ 4、マウ	Parke, 1960

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
スター・雌 イヌ・雌 ネコ・雌 ニワトリ・雌 フェレット・雌 アレチネズミ・雌			ス3、フェレット1、イヌ0.5、ネコ0.4となり動物種によって異なることが認められた 排泄: イヌでアニリンの約20%が16時間以内に、約50%が2日以内に尿中に排泄  2) 175、200 mg/kg: イヌ 250 mg/kg: アレチネズミ、モルモット、ゴールデンハムスター、ラット、マウス、フェレット 200 mg/kg: ネコ 50 mg/kg: ニワトリ 160-500 mg/kg: ウサギ	

ND:データなし

## 7.2 疫学調査及び事例

アニリンの疫学調査及び事例を表 7-2 に示す。

### a. 急性影響

アニリンの急性影響としては、頭痛、めまい、意識障害（錯乱、昏睡）、チアノーゼなどがみられる（Harrison, 1977; Jain et al., 1975）。その症状は総ヘモグロビン中に占めるメトヘモグロビンの量に依存し、メトヘモグロビン量が15%前後でチアノーゼがみられ、60%程度では嗜眠、昏睡状態になり、70~80%では死亡する場合が多い（後藤ら, 1994）。メトヘモグロビンは体内で比較的早く還元されることから、中毒発症後時間がたつと検出されないことが多い。スルフヘモグロビンが検出され、遅れてハイツ小体が出現し、著しい貧血を発現することもある（ACGIH, 1991; IARC, 1982; 後藤ら, 1994）。自殺目的でアニリン60 mLを経口摂取した事例では、4日目に死亡がみられたほか、メトヘモグロビンが摂取時85%、死亡時には27%検出され、*p*-アミノフェノールの平均排泄量は8.4 mg/時であったと報告されている。また、病理解剖の結果、心筋、肝臓及び腎臓の変性、肺及び脳の浮腫、延髄の出血がみられている（Janik-Kurylcio et al., 1973）。

ボランティア20人（男性:17人、女性:3人）を対象にアニリン5、15、25 mg/人を3日間、更にその中の数人に35、45、55、65 mg/人を3日間経口投与した臨床実験では、5、15 mg/人ではメトヘモグロビンの生成がみられないが、25 mg/人以上でメトヘモグロビンの増加がみられ、増加のピークは4時間以内（65 mg/人で2時間後に16.1%）であったほか、投与24時間後に実施した検査では45、65 mg/人で血清ビリルビンの軽度の増加がみられた。よってヒトの体重を60 kgと仮定すると、メトヘモグロビンの生成を指標とした本試験のNOAELは0.25 mg/kg/日となるとされている（Jenkins et al., 1972）。

職業的暴露における影響としては、軽度から中等度のチアノーゼ、ハイツ小体を伴う貧血、衰弱、頭痛、錯乱、痙攣、呼吸困難などが認められる（Fairhall, 1957）。

アニリン製造工場において従業員の多くにチアノーゼがみられており、頭痛、めまい、嚥下困難、悪心、嘔吐、胸部及び腹部の痛み又は痙攣、脱力、動悸、不整呼吸、縮瞳（光に対す

る反応性あり)、体温異常、呼気及び汗のアニリン臭、暗色尿などを伴うほか、重症時には肺浮腫、尿及び便の失禁などの症状も報告されている (Smyth, 1931)。

その他、アニリン (10~25%)、石油ベンジン (50~100%)、エチルアルコール (25~50%) を含む染料で染色された靴を履いてアニリンに接触した事例では、重度のメトヘモグロビン血症が報告されている (National Network of Vigilance, Control and Sanction of Chemical Products, 1999)。

#### **b. 感作性**

アニリンによるヒトへの感作性については、いくつかの報告事例がある。ボランティア 25 人を対象に実施したマキシマイゼーションテストで陽性反応がみられた (Kligman, 1966)。下肢の潰瘍及び皮膚炎を 6 か月以上罹患している 200 人を対象に実施したパッチテストでは、5%アニリン (ワセリン基剤) に対し 8 人で陽性反応がみられた (Ebner and Lindemayer, 1977)。ローマの皮膚科において実施された調査でも、パッチテストで陽性反応がみられた (Scarpa and Ferrea, 1966)。芳香族アミン化合物に対し感作性を示す 181 人を対象に実施したパッチテストでは、1%アニリン (軟膏を基剤、軟膏の組成不明) に対し 24 人で陽性反応がみられた (Dungemann and Borelli, 1966)。さらに、下肢にうっ血性皮膚炎を示す患者 306 人 (男性:187 人、女性:119 人) を対象に 63 種類の化学物質について実施したパッチテスト (ワセリン基剤) では、5%アニリンにおいて 8.8%で陽性反応がみられた (Angelini et al., 1975; Dungemann and Borelli, 1966)。

#### **c. 発がん**

アニリンによるヒト腫瘍発生との関連性については、膀胱がんに関するものがほとんどである (Case and Pearson, 1954; Case et al., 1954; Goldblatt, 1949; Kuchenbecker, 1920; Muller, 1949; Ott and Langner, 1983; Ruder et al., 1992; U.S. NIOSH Alert, 1990; Vigliani and Barsotti, 1962; Ward et al., 1991)。しかし、アニリン単体に暴露された報告例はなく、その多くは混在している化合物が不明であり (Case and Pearson, 1954; Case et al., 1954; Goldblatt, 1949; Kuchenbecker, 1920; Muller, 1949; Ott and Langner, 1983)、明らかなものについても、*o*-トルイジンなど発がん性の疑われる化合物の混在が認められている (Ruder et al., 1992; U.S. NIOSH Alert, 1990; Ward et al., 1991)。そのため、アニリンの発がん性については不明確であるが、膀胱がんとの関連性については否定されていない (EU, 2004)。

#### **d. まとめ**

アニリンは呼吸器及び皮膚から速やかに吸収される。ヒトに対する主な影響は、急性影響時におけるメトヘモグロビンの生成が原因と考えられ、ボランティアに 3 日間経口投与した臨床実験では、25 mg/人よりメトヘモグロビンの生成が報告されている。チアノーゼ、貧血のほか、頭痛、めまい、意識障害 (錯乱、昏睡)、痙れん、呼吸困難などの症状が血中のメトヘモグロビン量に依存してみられる。また、マキシマイゼーションテストあるいはパッチテストで皮膚感作性が認められている。発がん性については、アニリンとの関連性は不明確であるが、膀胱がんを誘発する可能性については否定されていない。



表 7-2 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
男子学生 (19歳)	単回経口	5-20 mL(ニトロベンゼン含む)	実験中、誤飲により意識消失、瞳孔散大、蒼白、動悸、呼気のアーモンド臭、呼吸困難、動脈血酸素ガス分圧の低下、メトヘモグロビン量の増加(65%以上)	Harrison, 1977
インド染料工場男性従業員 (21、45歳)	単回吸入	ND	21歳男性： めまい、昏睡、瞳孔収縮、チアノーゼ 45歳男性： めまい、錯乱、蒼白、チアノーゼ	Jain et al., 1975
自殺者、1人	単回経口	60 mL	4日目に死亡 メトヘモグロビンの形成 事故当時：85%、死亡時：27% <i>p</i> -アミノフェノールの平均排泄量：8.4 mg/時 病理解剖時の所見： 心筋、肝臓及び腎臓の変性、肺及び脳の浮腫、延髄の出血	Janik-Kurylcio et al., 1973
ボランティア 20人(男性：17人、女性：3人)	経口投与(3日間)	5、15、25、35、45、55、65 mg/人	25 mg/人以上：メトヘモグロビンの増加 65 mg/人：投与2時間以内にメトヘモグロビンが最高値を示し(投与3時間後には正常値)、他の投与量においては投与4時間後以内に最高値 各投与量におけるメトヘモグロビンの最高値： 25 mg/人： 2.46% 35 mg/人： 3.68% 45 mg/人： 7.08% 55 mg/人： 5.17% 65 mg/人： 16.1% 投与24時間後に実施した検査では45、65 mg/人で血清ビリルビンの軽度の増加がみられたが、他の血液学、血液化学、尿検査では変化はみられなかった	Jenkins et al., 1972
ND	ND	ND	軽度-中等度のチアノーゼ、ハインツ小体を伴う貧血、衰弱、頭痛、錯乱、痙攣、呼吸困難	Fairhall, 1957
アニリン製造工場従業員	ND	ND	従業員の多くにチアノーゼのほか以下の症状 頭痛、めまい、嚥下困難、悪心、嘔吐、胸部及び腹部の痛み又は痙攣、脱力、動悸、不整呼吸、瞳孔収縮(光に対する反応性あり)、体温異常、呼気及び汗のアニリン臭、暗色尿。重症時には肺浮腫、尿及び便の失禁	Smyth, 1931
ND	経皮(期間等は一切不明)	アニリン(10-25%)のほか以下の化学物質を含む石油ベンジン(50-100%)、エチルアルコール(25-50%)	アニリンを含む染料で染色された靴を履いてアニリンに接触した事例では、重度のメトヘモグロビン血症	National Network of Vigilance, Control and Sanction of Chemical Products, 1999
ボランティア 25人(18-50歳)	パッチテスト	10%	マキシマイゼーションテストで陽性反応	Kligman, 1966

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
下肢の潰瘍及び皮膚炎を6か月以上罹患(200人)	パッチテスト	5%(ワセリン基剤)	8人で陽性反応	Ebner & Lindemayer, 1977
ローマの皮膚科の患者 1956-1959年:781人 1959-1962年:868人 1962-1965年:1,438人	パッチテスト	10%	各調査年度で陽性反応のみられた事例は以下のとおり 1956-1959年: 102/781人(13%) 1959-1962年: 94/868人(10.6%) 1962-1965年: 73/1,438人(5.1%)	Scarpa & Ferrea, 1966
芳香族アミン化合物に対し感作性を示す人、181人	パッチテスト	1%(軟膏を基剤、軟膏の組成不明)	24人で陽性反応	Dungemann & Borelli, 1966
うっ血性皮膚炎を示す患者306人(男性:187人、女性:119人)	パッチテスト	5%(ワセリン基剤)	8.8%で陽性反応	Angelini et al., 1975; Dungemann & Borelli, 1966
染料又はゴム製品製造工場の従業員	ND(アニリンのほか他の芳香族アミン化合物を含む混合物に暴露)	ND	膀胱がんの増加	Goldblatt, 1949; Kuchenbecker, 1920; Muller, 1949;
アニリン及びo-トルイジンを取り扱う工場の従業員1,749人(1957年より調査を実施)	アニリンのほかにo-トルイジンにも暴露された	ND	1.暴露が明らかな従業員: 708/1,749人 膀胱がん発生件数: 7/708人 膀胱がんの発生率: 1.08 <sup>a)</sup> 2.暴露の可能性のある従業員: 288/1,749人 膀胱がん発生件数: 4/288人 膀胱がんの発生率: 1.09 <sup>a)</sup> 3.暴露の可能性のない従業員: 753/1,749人 膀胱がん発生件数: 2/753人 a)ニューヨーク州における膀胱がんの発生率に対する比率  暴露が明らかな従業員のうち喫煙歴のある従業員では、膀胱がんの発生率は6倍以上	Ruder et al., 1992; U.S. NIOSH Alert, 1990; Ward et al., 1991
イギリスの化学工場に6か月以上働いている男性従業員、4,622人(調査期間1910-1952年)	ND	ND	アニリン(ベンジジン、1-or 2-ナフチルアミン、マジエンタ、オーラミンは含まれず)に暴露された従業員1,233人中、膀胱がんによる死亡が1例報告	Case & Pearson, 1954; Case et al., 1954

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
イタリアの染料工場従業員、619人(調査期間 1931-1948年)	ND	ND	膀胱がん(乳頭腫)が1例	Vigliani & Barsotti, 1962
芳香族アミン染料(アニリンを材料とする)を製造する2つの工場の従業員、各139、48人(調査は1940-1975年に実施)	ND	ND	膀胱がんによる死亡はみられなかった	Ott & Langner, 1983

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

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 (BASF AG, 1971; Bayer AG, 1984)。

主影響は血液中におけるメトヘモグロビンの生成に起因するものであり、チアノーゼ、振戦、流涙、呼吸器障害などを生じる (BASF AG, 1971; Bayer AG, 1984; Bayer AG, 2000b; Bier and Oliveira, 1980; Du Pont de Nemours & Co., 1982; Jenkins et al., 1972; Khan, 1997)。ネコにアニリンを経口投与した実験では、投与約2時間後より喘ぎ呼吸、チアノーゼがみられ、投与4時間後以内に総ヘモグロビン中の80%以上でメトヘモグロビンの生成がみられた (BASF AG, 1971)。また、その他の毒性影響としては、ラットにアニリンを経口投与した実験で胃からの出血、膀胱の拡張、回腸の炎症 (Bier and Oliveira, 1980)、ウサギに経皮投与した実験で易刺激性のほか肝臓及び腎臓のうっ血 (死亡例) なども報告されている (Bio Fax Industrial Bio-Test Laboratories, 1969a)。

表 7-3 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 <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	440-930	ND	ND	51.1
吸入 LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> ) <sup>1)</sup>	ND	全身暴露:968-1,850/4時間 (250-478 ppm) 鼻部暴露:3,247/4時間 (839 ppm)	ND	ND	ND
経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	ND	820-1,540	1,290-2,150	254

ND: データなし、1) 1 ppm=3.87 mg/m<sup>3</sup> で計算

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

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。

ウサギの皮膚にアニリン 20 mg を 24 時間適用した実験では、中等度の皮膚刺激性が報告されている (Marhold, 1986)。

ウサギの眼にアニリン 50 mg を適用した実験では、強度の角膜混濁、強度の結膜発赤及び浮腫がみられ、これらの反応は 8 日後までに回復していない (BASF, 1972)。

また、ウサギの眼に 102 mg を適用した他の実験では、結膜の刺激性反応は 2 日後までにピークに達し、96 時間後までに回復しなかったが、角膜混濁は 48 時間後までに回復している (Sziza and Podhragyai, 1957)。なお、ウサギの眼にアニリン 20 mg を 24 時間適用した実験では、中等度の眼刺激性が報告されており (Marhold, 1986)、ウサギの眼にアニリン 102 mg を適用した実験では強度の眼刺激性が報告されている (Bio Fax Industrial Bio-Test Laboratories, 1969b)。

表 7-4 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	皮膚一次刺激性	24 時間	20 mg	中等度の皮膚刺激性	Marhold, 1986
	眼一次刺激性	ND	50 mg	強度の角膜混濁、強度の結膜発赤及び浮腫。これらの眼一次刺激性反応は 8 日後までには回復しなかった。また、8 日後に血管新生。	BASF, 1972
		ND	102 mg	結膜の刺激性反応は 2 日後までにピークに達し、96 時間後までには回復しなかった。一方、角膜混濁は 48 時間までに回復。	Sziza & Podhragyai, 1957
		24 時間	20 mg	中等度の眼刺激性	Marhold, 1986
		ND	102 mg	強度の眼刺激性	Bio Fax Industrial Bio-Test Laboratories, 1969b

ND : データなし

### 7.3.3 感作性

モルモットを用いた実験において、マキシマイゼーションテスト (皮内感作濃度 1.5%、貼付感作濃度 25%、貼付惹起濃度 10%) では 10 例中 1 例に陽性反応が認められ、単回注射アジュバントテスト<sup>1)</sup> (皮内感作濃度 1.5%、貼付惹起 20%) では再惹起を行った (1 週間間隔で 2 又は 3 回) 際に 10 例中 5 例に反応がみられたとの報告がある (Goodwin et al., 1981)。しかし、ドレイズの変法 (皮内感作濃度 2.5%、皮内惹起濃度 1%) では皮膚感作性は陰性であったとされている (Goodwin et al., 1981; Sziza and Podhragyai, 1957)。

1) 単回注射アジュバントテスト: フロイントの完全アジュバントで乳化した被験物質を皮内投与して感作後 14 日目から腹側部に薬物を閉塞貼付して惹起し、皮膚反応を観察する。

### 7.3.4 反復投与毒性

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 7-5 に示す。

アニリンの反復投与による毒性影響はヒトの場合と同様に主に造血系に対するものであり、

肝臓及び腎臓の変化を伴う場合もある。これらの影響は赤血球の障害を機序とした溶血性貧血が原因と考えられ、メトヘモグロビン及びハインツ小体の形成のほか、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少、網状赤血球数の増加、造血機能の亢進などがみられると共に、一般状態ではチアノーゼが認められる (BASF AG, 2001; Burgess et al., 1984a,b; CIIT, 1977; Gralla et al., 1979; Hagiwara et al., 1980; Khan et al., 1993,1995b,1997; Kim and Carlson, 1986; Oberst et al., 1956; Short et al., 1983; U.S. EPA, 1981)。また、障害を受けた赤血球は脾臓の赤脾髄で貪食され、脾臓の重量増加、うっ血、ヘモジデリン沈着、黒色化などを生じる (BASF AG, 2001; Burgess et al., 1984a,b; Gralla et al., 1979; Jenkins et al., 1972; Khan et al., 1993,1995b; NCI, 1978; Short et al., 1983; U.S. EPA, 1981)。更に、長期間の投与においては、脾臓で被膜炎、間質の過形成及び線維化などが観察されるほか、肝臓及び腎臓でヘモジデリン沈着がみられている (Gralla et al., 1979; Khan et al., 1993; NCI, 1978)。

アニリンの反復投与毒性に関する LOAEL 及び NOAEL については、以下の報告例が評価に値するものと考えられる。

経口投与毒性に関しては、雌雄 F344 ラットにアニリン塩酸塩 0、10、30、100 mg/kg/日 (アニリン 0、7、22、72 mg/kg/日に相当) を 104 週間混餌投与した実験で、10 mg/kg/日以上で 52 週目以降に脾臓のヘモジデリン沈着、髄外造血亢進、30 mg/kg/日以上で脾臓の重量増加、髄外造血亢進、100 mg/kg/日で死亡率の増加のほか、26 週目以降に脾臓の腫大、退色、慢性的被膜炎、104 週目に脾臓で間質の過形成及び線維化、リンパ球減少、骨髄の造血亢進、腸間膜リンパ節、副腎及び肝臓のヘモジデリン沈着、肝臓の重量増加、卵巣の相対重量減少がみられ、ラット経口投与 (混餌) における LOAEL は 10 mg/kg/日 (アニリン 7 mg/kg/日に相当) とされた (CIIT, 1982)。

また、吸入暴露毒性に関しては、雄 SD ラットにアニリン 0、17、45、87 ppm (0、65.8、174.2、336.7 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、2 週間吸入暴露 (鼻部) した実験では、17 ppm 以上で脾臓の腫大、ヘモジデリン沈着、髄外造血亢進、45 ppm 以上でメトヘモグロビン量、網状赤血球数、平均赤血球容積の増加、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度、赤芽球系骨髄細胞の減少、87 ppm で平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、尿量、リンパ球の増加、分節核好中球、血小板数の減少、肝臓の髄外造血亢進がみられ、ラットにおける 2 週間鼻部暴露時の LOAEL は 17 ppm (65.8 mg/m<sup>3</sup>) と報告された (U.S. EPA, 1981)。

以上から、NOAEL を求めることはできなかったが、経口投与における LOAEL は、ラットに 104 週間混餌投与した実験 (CIIT, 1982) で得られたアニリン塩酸塩として、10 mg/kg/日 (アニリン 7 mg/kg/日に相当) であり、吸入暴露における LOAEL は 2 週間吸入暴露 (鼻部) した実験 (U.S. EPA, 1981) で得られた 17 ppm (65.8 mg/m<sup>3</sup>) である。

表 7-5 アニリンの反復投与毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄	経口投与 (混餌)	8 週間	0、0.01、0.03、 0.3、1% <sup>1)</sup> (0、 10.8、32.4、324、 1,080 mg/kg/日 相当) アニリン塩酸 塩使用	0.03% (32.4 mg/kg/日)以上: 脾臓の腫大、黒色化	NCI, 1978
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄	経口投与 (混餌)	103 週間	0.6、1.2% (雄:737、1,510 mg/kg/日、 雌:733、1,560 mg/kg/日相当) アニリン塩酸 塩使用 (アニリンのみ に換算すると、 雄:534、1,093 mg/kg/日、 雌:531、1,129 mg/kg/日に相 当)	0.6%以上:胆管の炎症 1.2%:体重増加抑制	NCI, 1978
ラット SD 雄	経口投与 (飲水)	4 日間	0.25、0.5、1、2 mmol/kg (23、 46、93、186 mg/kg/日相当) アニリン塩酸 塩使用(アニリ ンのみ換算 すると、16.7、 33.3、67.3、134.7 mg/kg/日に相 当)	0.5 mmol/kg (46 mg/kg/日) 以上: 過酸化脂質、脾臓中の鉄含量の増加、 脾臓における赤脾髄の腫大 1 mmol/kg (93 mg/kg/日) 以上: ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値 の減少、脾臓の絶対・相対重量増加、 うっ血、食細胞内の鉄沈着の増加、髄 外造血亢進 2 mmol/kg (186 mg/kg): メトヘモグロビン、白血球数の増加、 赤血球数の減少 NOAEL;0.25 mmol/kg(23 mg/kg/日) LOAEL;0.5 mmol/kg(46 mg/kg/日)	Khan et al., 1997
ラット F344 雄	経口投与 (強制)	5、10、20 日間	0、110 mg/kg/日	110 mg/kg: 投与 5 日目以前に 4/22 例、投与 5-10 日目までに 2/22 例、投与 10-20 日目ま までに 2/22 例が死亡。投与後にチアノー ゼ、5 日目に体重増加抑制、20 日目に 脾臓の重量増加、中等度のうっ血、重 度のヘモジデリン沈着、中等度-重度の 髄外造血亢進、腎臓で軽度のヘモジデ リン沈着、骨髄で中等度-重度の造血亢 進。	Short et al, 1983
ラット Coworth Wistar	経口投与 (混餌)	13 日間	0、0.093% (0、 65.1 mg/kg/日相 当)	0.093% (65.1 mg/kg/日): 脾臓で重量増加、髄外造血亢進、頰洞 のうっ血、ヘモジデリン沈着、肝臓で 軽度の髄外造血亢進	Jenkins et al., 1972

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄	経口投与 (強制)	14 日間	0、0.7 mmol/kg/ 日 (65 mg/kg/ 日)	0.7 mmol/kg (65 mg/kg): 投与 1 日目にメトヘモグロビン、白血球数、IgA の増加、7 日目に AST、ALT の減少がみられたほか、脾臓において投与 1、7 日目に相対重量の増加、投与 1 日目にうっ血、ヘモジデリン沈着、全検査ポイント (詳細不明) で絶対重量の増加、鉄含量の高値	Khan et al., 1995b
ラット F344 雄	経口投与 (混餌)	7、28 日間 両期間とも投与開始 28-29 日目に検査を実施	0、6、17、57 mg/kg/日 アニリン塩酸 塩使用 (アニリンのみに換算すると、 0、4、12、41 mg/kg/日に相当)	7 日間投与 6 mg/kg 以上: ハイツ小体、ヘモグロビン付加体の増加 17 mg/kg 以上: 血小板数、ハイツ小体、血清鉄の増加、ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン濃度の減少がみられたほか、脾臓において絶対・相対重量の増加、軽度のうっ血 57 mg/kg: 網状赤血球数、メトヘモグロビン、トランスフェリン、総鉄結合能の増加、赤血球数の減少、赤血球の大小不同性、多染性、低色素性のほか、脾臓の腫大 28 日間投与 6 mg/kg 以上: ハイツ小体、ヘモグロビン付加物の増加のほか、脾臓において血管のうっ血 17 mg/kg 以上: 網状赤血球数、ハイツ小体、血清鉄、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量の増加、赤血球数、ヘモグロビン濃度の減少、赤血球数の低色素性のほか、脾臓の絶対・相対重量の増加 57 mg/kg: メトヘモグロビン、トランスフェリン、総鉄結合能、白血球数、赤芽球数の増加、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度の減少、赤血球の多染性のほか、脾臓において腫大、軽-中等度の多発性脾周囲炎、軽度の髄外造血亢進、軽度のヘモジデリン沈着	BASF AG, 2001
ラット F344 雌雄	経口投与 (混餌)	30 日間	0、30、100、300、 1,000 mg/kg/日 アニリン塩酸 塩使用 (アニリンのみに換算すると、 0、21.7、 72.4、217.2、724 mg/kg/日に相当)	30 mg/kg 以上: メトヘモグロビン、ハイツ小体、網状赤血球数の増加 100 mg/kg 以上: 脾臓及び肝臓の腫大、脾臓及び腎臓の退色 300 mg/kg 以上: チアノーゼ 1,000 mg/kg: 死亡が 10/20 例みられたほか、投与 24-27 日目に屠殺した生存例の雌では、体重増加抑制、摂餌量の減少、腎皮質の黒色化、腸間膜リンパ節の腫大	CIIT, 1977

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344 雌雄	経口投与 (混餌)	8週間	0、0.01、0.03、 0.3、1% (0、5、 15、151、504 mg/kg/日相当) アニリン塩酸 塩使用 (アニリ ンのみに換算 すると、0、3.6、 10.9、109.3、 364.9 mg/kg/日 に相当)	0.03% (15 mg/kg/日) 以上: 脾臓の腫大、黒色化 1% (504 mg/kg/日): 体重増加抑制	NCI, 1978
ラット SD 雄	経口投与 (飲水)	30、60、90 日間	0、600 ppm (0、 43 mg/kg/日相 当) アニリン塩酸 塩使用 (アニリ ンのみに換算 すると、0、31.1 mg/kg/日に相 当)	600 ppm (43 mg/kg/日): 全投与期間においてメトヘモグロビ ン、脾臓の相対重量の増加、赤血球数 の減少。その他、30日間投与では、白 血球数の増加、ヘモグロビン濃度、 AST、肝臓の相対重量の減少、60日間 投与では、平均赤血球容積、IgA、肝臓 の相対重量の増加、ASTの減少、90日 間投与では、平均赤血球ヘモグロビン 量、IgAの増加、ヘマトクリット値、 CD4+/CD8-ヘルパーT細胞の減少。ま た、投与期間の長さに関連して、類洞 内皮及び線維芽細胞の増殖による赤脾 髄の腫大、マクロファージ内のヘモジ デリン沈着の増加、赤脾髄周囲の線維 化。	Khan et al., 1993
ラット F344 雌雄	経口投与 (混餌)	1年間以上	10、30、100、 300、1,000 mg/kg/日 アニリン塩酸 塩使用 (アニリ ンのみに換算 すると、7.2、 21.7、72.4、 217.2、724 mg/kg/日に相 当)	10 mg/kg: 毒性影響が軽度と報告されているが詳 細不明 30 mg/kg 以上: メトヘモグロビン、ハインツ小体、網 状赤血球数、赤血球数の増加、赤芽球 系骨髄細胞の過形成、脾臓の腫大、皮 膜の肥厚、白脾髄の線維化、髄外造血 亢進	Gralla et al., 1979
ラット Wistar 雄	経口投与 (飲水)	80週間	0、0.03、0.06、 0.12% アニリン塩酸 塩使用	0.03%以上: 赤血球数、ヘモグロビン濃度の減少、 胆管の軽度-中等度 の増殖	Hagiwara et al., 1980
ラット F344	経口投与 (混餌)	103週間	0.3、0.6% (174.4、350.5 mg/kg/日相当) アニリン塩酸 塩使用 (アニリ ンのみに換算 すると、126.3、 253.8 mg/kg/日 に相当)	0.3% (174.4 mg/kg/日) 以上: 脾臓で皮膜の線維化、脂肪変性、腎臓 で尿細管のヘモジデリン沈着 0.6% (350.5 mg/kg/日): 肝臓でクッパー細胞のヘモジデリン沈 着	NCI, 1978
ラット F344 雌雄	経口投与 (混餌)	104週間	0、10、30、100 mg/kg/日 アニリン塩酸 塩使用(アニリ	10 mg/kg/日以上: 52週目以降に脾臓でヘモジデリン沈 着、髄外造血亢進 30 mg/kg/日以上:	CIIT, 1982



動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
			ンのみに換算すると0、7、22、72 mg/kg/日に相当)	脾臓重量の増加、髄外造血亢進。 100 mg/kg/日: 死亡率の増加のほか、26週目以降に脾臓の腫大、退色、慢性被膜炎、104週目に脾臓で間質の過形成及び線維化、リンパ球減少、骨髄の造血亢進、腸間膜リンパ節、副腎及び肝臓のヘモジデリン沈着、肝臓重量増加、卵巣の相対重量減少 LOAEL: 10 mg/kg/日(アニリン7 mg/kgに相当)	
ラット SD 雄	吸入暴露	4日間 12時間/日	10、30、50、150 ppm (38.7、116.1、193.5、580.5 mg/m <sup>3</sup> )	30 ppm (116.1 mg/m <sup>3</sup> ) 以上: メトヘモグロビンの増加、ヘマトクリット値の減少	Kim & Carlson, 1986
ラット SD 雄	吸入暴露	5日間 8時間/日	10、30、50、150 ppm (38.7、116.1、193.5、580.5 mg/m <sup>3</sup> )	30 ppm (116.1 mg/m <sup>3</sup> ) 以上: メトヘモグロビンの増加、ヘマトクリット値の減少	Kim & Carlson, 1986
ラット 雄	吸入暴露	2週間 3、6、12時間/日 5日/週 回復期間 14日間	0、10、30、90 ppm (0、38.7、116.1、348.3 mg/m <sup>3</sup> )	30 ppm (116.1 mg/m <sup>3</sup> ) 以上: メトヘモグロビン、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量の増加、脾臓のうっ血及びヘモジデリン沈着 90 ppmの平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量は、回復性なし	Burgess et al., 1984a,b
ラット SD 雄	吸入暴露 (鼻部)	2週間 6時間/日 5日/週 回復期間 13日間	0、17、45、87 ppm (0、65.8、174.2、336.7 mg/m <sup>3</sup> )	17 ppm (65.8 mg/m <sup>3</sup> ) 以上: 脾臓において腫大、ヘモジデリン沈着、髄外造血亢進、ヘモジデリン沈着については回復性なし 45 ppm (174.2 mg/m <sup>3</sup> ) 以上: メトヘモグロビン量、網状赤血球数、平均赤血球容積の増加、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度、赤芽球系骨髄細胞の減少。平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度の回復性なし。また、メトヘモグロビンは暴露5日目に最高値を示す。 87 ppm (336.7 mg/m <sup>3</sup> ): 平均赤血球ヘモグロビン量、尿量、リンパ球の増加、分節核好中球、血小板数の減少、肝臓の髄外造血亢進、赤血球数、赤芽球系骨髄細胞、血小板数の減少については、回復性なし LOAEL: 17 ppm (65.8 mg/m <sup>3</sup> )	U.S.EPA, 1981
ラット Wistar 雄	吸入暴露	26週間 6時間/日 5日/週	5 ppm (19.35 mg/m <sup>3</sup> )	5 ppm (19.35 mg/m <sup>3</sup> ): メトヘモグロビンの軽度-中等度の増加、チアノーゼ	Oberst et al., 1956
ラット SD 雌	皮下投与	7日間	50 mg/匹/日	ステロイド生成の減少、黄体及び副腎への脂肪蓄積	Hatakeyama et al., 1971; Horvath et al., 1971; Kovacs et al., 1971

1)餌中に含まれるアニリンまたはアニリン塩酸塩のパーセンテージを示す。

### 7.3.5 生殖・発生毒性

アニリンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-6 に示す。

雌 F344 ラットにアニリン塩酸塩 10、30、100 mg/kg/日 (アニリン 7、21、70 mg/kg/日) を妊娠 7～20 日目に強制経口投与した実験で、10 mg/kg/日以上の F<sub>0</sub> 動物で脾臓の相対重量増加、100 mg/kg/日の F<sub>0</sub> 動物でメトヘモグロビンの増加、赤血球数減少、網状赤血球数増加等がみられている。100 mg/kg/日の F<sub>1</sub> 胎児及び出生児では肝臓の相対重量増加、平均赤血球容積の増加がみられている。しかしながら 100 mg/kg/日で生殖及び発生毒性はみられていない (Price et al., 1985)。

表 7-6 アニリンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR	経口投与 (強制)	妊娠 6-13 日目	560 mg/kg/ 日	F <sub>0</sub> : 母動物死亡、体重減少 F <sub>1</sub> : 体重減少、増体重減少	Hardin et al.,1987; Piccirillo et al.,1983
ラット F344 雌	経口投与 (強制)	妊娠 7-20 日目	10、30、100 mg/kg/日 アニリン塩 酸塩使用 (アニリン に換算する と 7、21、 70 mg/kg/日 に相当)	妊娠 20 日目 (帝王切開群) F <sub>0</sub> : 10 mg/kg/日以上: 脾臓の相対重量増加 100 mg/kg/日: 絶対体重増加量減少、メトヘモグ ロビン増加、赤血球数減少、白血 球数増加、網状赤血球数増加、平 均赤血球容積増加  F <sub>1</sub> : 10、30mg/kg/日:影響なし 100 mg/kg/日: 肝臓の相対重量増加、平均赤血球 容積増加  分娩後 30 日目 (解剖群) F <sub>0</sub> : 10、30mg/kg/日: 影響なし 100 mg/kg/日: 脾臓の相対重量増加、メトヘモグ ロビン増加、平均赤血球容積増加 F <sub>1</sub> 出生児: 10、30 mg/kg/日: 影響なし 100 mg/kg/日: 生後 0 日目の平均赤血球容積の増 加、生後 2 日目の雌の体重減少	Price et al., 1985

### 7.3.6 遺伝毒性

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* 系では、細菌を用いた復帰突然変異試験で代謝活性化の有無に関わらず陰性と報告されている (Haworth et al., 1983; Jung, 1992)。培養細胞を用いる試験系では、遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ試験) において陽性と報告され (Amacher et al., 1980; McGregor et al., 1991; Mitchell et al., 1988; Wangenheim and Bolcsfoldi, 1988)、染色体異常試験 (Galloway et al., 1987; Ishidate, 1988) 及び姉妹染色分体交換 (SCE) 試験 (Galloway et al., 1987; Wilmer et al., 1981) とともに陽性結果を示している。

一方、*in vivo* 系では、マウス骨髄を用いた染色体異常試験で陰性と報告されている (Bayer AG, 2001b)、陰性の報告一例 (BG-Chemie, 1985) を除き、マウスを用いた小核試験で毒性を示す用量でのみ小核の誘発が認められ (Ashby et al., 1991; Westmoreland and Gatehouse, 1991)、ラットを用いた小核試験では陽性と報告されている (George et al., 1990)。ラットを用いた SCE 試験では弱い陽性結果を示した (Parodi et al., 1982)。また、*in vivo* での DNA 付加体 (McCarthy et al., 1985; Roberts and Warwick, 1966) 及び DNA 鎖切断 (Cesarone et al., 1982; Parodi et al., 1982) が腎臓などでみられ、*in vivo* 及び *in vitro* 試験での陽性結果を支持している。

以上により、微生物を用いた復帰変異などは陰性であるが、哺乳動物での *in vitro* 及び *in vivo* 系で陽性が多くみられており、アニリンが遺伝毒性を有する可能性は高い。

なお、アニリンの主要な代謝物の *p*-アミノフェノールは、マウスを用いた *in vivo* 小核試験で、骨髄細胞、肝細胞及び脾細胞に小核を誘発することが報告されており (Benning et al., 1994; Cluet et al., 1989; Wild et al., 1980)、アニリンの *in vivo* 系や代謝活性化系での陽性結果がアニリン代謝物による可能性が指摘されている (EU, 2004)。

表 7-7 アニリンの遺伝毒性試験結果

試験方法	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a), b)</sup> -S9 +S9	文献
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	ラット及びシリアンハムスターの S9	100、333、1,000、 3,333、6,666 ( $\mu$ g/plate)	— — — — — — — —	Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA102	Aroclor 1254 誘導 SD ラット肝 S9 10% S9mix	用量不記載	—	Jung, 1992
	マウスリンフオーマ試験	L5178YTK <sup>+/-</sup> マウスリンフオーマ	Aroclor 1254 誘導 SD ラット肝 S9	S9+: 0.5-5 (mM/L) S9-: 2.5-15.1 (mM/L)	+ (0.0001<P ≤ 0.001) + (0.001<P ≤ 0.01), (0.0001<P ≤ 0.001)	Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988
		L5178YTK <sup>+/-</sup> マウスリンフオーマ	Aroclor 1254 誘導 F344 雄ラット肝 S9。S9-、S9+とも試験を2回繰り返した。	S9-: 0.63-2.4 ( $\mu$ l/mL) S9+: 0.04-0.8 ( $\mu$ l/mL)	+ + (用量依存性あり)	Mitchell et al., 1988
		L5178YTK <sup>+/-</sup> マウスリンフオーマ	Aroclor 1254 誘導 F344 雄ラット肝 S9	S9-: 125-2400 ( $\mu$ g/mL) S9+: 62.5-2000 ( $\mu$ g/mL)	+ + (用量依存性あり)	McGregor et al., 1991
		L5178YTK <sup>+/-</sup> マウスリンフオーマ	Aroclor 1254 誘導 SD ラット肝 S9 3時間処理	1.18-11.83 (mM)	+ (P<0.01 で有意差あり、弱い陽性)	Amacher et al., 1980
		染色体異常試験	CHO 細胞	—	S9+: 500、1,600、5,000 ( $\mu$ g/mL) S9-: 160、500、1,600 ( $\mu$ g/mL)	+ (5000 $\mu$ g/mL) —
	CHL 細胞		—	1,000、2,000 ( $\mu$ g/mL)	+ +	Ishidate, 1988
	<i>umu</i> test	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002	—	~2100 ( $\mu$ g/mL)	—	Nakamura, 1987
	SCE 試験	ヒト正常二倍体線維芽細胞	アニリン塩酸塩で実施。シトクロム P-450、NADPH-シトクロム P-450 リダクターゼ非存在下	0.05、0.5、5、10 (mM)	+ (有意差は認められたが、わずかな増加)	Wilmer et al., 1981

試験方法	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a), b)</sup>		文献
					-S9	+S9	
	不 定 期 DNA 合成	CHO 細胞	①長時間の曝露 (26 時間) ②短時間の曝露 (2 時間)	50-500 ( $\mu$ g/mL) 4,000-5,000 ( $\mu$ g/mL)	+	+	Galloway et al., 1987
		初代ヒト肝細胞	—	0.01、0.1、1 (mM)	—	—	Butterworth et al., 1989
		初代ラット肝細胞	アニリン、 アニリン塩酸塩を使用。	0.001、0.01、0.1、1 (mM)	—	—	Yoshimi et al., 1988
	DNA 鎖切 断	マウスリンフ ーマ	—	S9-: 1.07、7.47、14、 21.5 (mM/L) S9+: 1.07、7.47、 10.7、21.5 (mM/L)	+	(21.5 mM/L)	Garberg et al., 1988
		マウスリンフ ーマ	—	—	—	—	Kozumbo et al., 1992
<i>in vivo</i>	小核試験	CBA 雄マウス 骨髄細胞	腹腔内 2 回投 与 (投与 6, 24, 48 時間後にサン プリング)	100-380 (mg/kg)	+	(380 mg/kg、 投与 24 時間 後サンプリ ング)	Ashby et al., 1991
		CRH 雄マウス 骨髄細胞	腹腔内 1 回投 与 (投与 24 時間 後にサンプリ ング)	380 (mg/kg)	+	(380 mg/kg、 P<0.05)	Westmoreland & Gatehouse, 1991
		雄マウス 骨髄細胞	経口 1 回投与 (投与 24-48 時 間後にサン プリング)	400-1,000 (mg/kg)	+	(1,000 mg/kg、 P<0.05、投与 24 時間後サ ンプリング)	
		雌雄マウス 骨髄細胞	経口 1 回投与 (投与 24、48、 72 時間後にサ ンプリング) 投与	610 (mg/kg)	—	—	BG-Chemie, 1985
		雄ラット 骨髄細胞	経口 1 回投与 (投与 24 時間 後にサンプリ ング)	215-500 (mg/kg)	+	(287 mg/kg)	George et al., 1990
			経口 1 回投与 (投与 48 時間 後にサンプリ ング)	215-500 (mg/kg)	+	(400 mg/kg)	
		マウス 骨髄細胞	経口投与	<i>p</i> -アミノフェノ ール 109-436(mg/kg)	+	(109-436 mg/kg)	Wild et al., 1980
		マウス (肝細胞)	腹腔内 1 回投 与	<i>p</i> -アミノフェノ ール 107-214(mg/kg)	+	(107-214mg/k g)	Cliet et al., 1989
		マウス (脾臓細胞)	経口投与	<i>p</i> -アミノフェノ ール 53-214(mg/kg)	+	(53-214 mg/kg)	Benning et al., 1994

試験方法	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a), b)</sup>		文献
					-S9	+S9	
	染色体異常試験	マウス骨髄細胞	腹腔内 2 回投与(投与 16、20、24 時間後にサンプリング)	220、300、380(mg/kg)	-		Bayer AG,2001b
	DNA 鎖切断	マウス	腹腔内投与	300 (mg/kg)	腎で陽性 肝で陰性		Cesarone et al., 1982
	DNA 結合試験	雄ラット	腹腔内 1 回投与。肝、腎、脾臓で調べた。	87 (mg/kg)	DNA、rRNA、タンパクとの結合性がわずかに認められた。		Roberts & Warwick,1966
		B6C3F <sub>1</sub> マウス及び F344 ラット	1 回投与	250 (mg/kg)	ラット腎・脾臓・腸で陽性、肝・マウス組織で陰性		McCarthy et al., 1985

+: 陽性、-: 陰性

- a) SCE 試験: 姉妹染色分体交換試験、  
CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞、  
CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺細胞、  
b) カッコ内は陽性反応が観察された用量

表 7-8 アニリンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

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

+: 陽性、-: 陰性、ND: データなし

### 7.3.7 発がん性

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。

アニリンの発がん性については古くから多くの実験が行われその結果が報告されているが、試験に用いたアニリンの純度が不明である、適切なガイドラインに従って試験が行われていないなど、試験方法に関する問題が指摘されており、発がん性の評価には不十分である (Berenblum and Bonser, 1937; Hagiwara et al., 1980; Hecht et al., 1983; White et al., 1948)。

米国国立がん研究所 (National Cancer Institute, NCI) で実施された雌雄 B6C3F<sub>1</sub> マウスにアニリンの塩酸塩を 0、0.6、1.2% (雄: アニリン 0、737、1,510 mg/kg/日、雌: アニリン 0、733、1,560 mg/kg/日に相当) で 103 週間混餌投与した実験では、有意な腫瘍の増加はみられていない (NCI, 1978)。

同じ NCI で実施された雌雄 F344 ラットにアニリンの塩酸塩を 0、0.3、0.6% (アニリン 0、174.4、360.5 mg/kg/日に相当) で 103 週間混餌投与した実験では、雄の全投与群で脾臓又は体腔内の複

数の器官での血管肉腫の発生率が有意に増加した。また、高用量群の脾臓又は体腔内の複数の器官での線維肉腫あるいは肉腫 NOS (分類不能肉腫) の発生率が雄では有意に、雌では有意差はないものの増加しており、これらは稀な腫瘍であることから、投与に関連した腫瘍発生と考えられた (NCI, 1978)。

米国化学工業毒性研究所 (Chemical Industry Institute of Toxicology, CIIT) で実施された雌雄 F344 ラットにアニリンの塩酸塩を 0、10、30、100 mg/kg/日 (アニリン 0、7、22、72 mg/kg/日に相当) で 104 週間経口投与(混餌)した実験では、統計処理は行われていないが、雄の高用量群で脾臓の肉腫 (間葉系肉腫、血管肉腫、線維肉腫) の発生率増加が観察された (CIIT, 1982)。

アニリンの国際機関等での発がん性評価結果を表 7-10 に示す。

アニリンの発がん性については、ヒトの場合、アニリンとの関連性が疑問視されているものの、膀胱がんを誘発する可能性については否定されておらず、証拠が不十分であるため、IARC は、アニリンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。しかしながら、実験動物ではラットに対して発がん性を示すことから U.S.EPA ではグループ B2 (動物での発がん性の十分な証拠があり、かつ、疫学研究から不十分な証拠、またはデータがない物質) と評価し、ACGIH では A3 (動物に発がん性を示す物質) として分類している。

表 7-9 アニリンの発がん性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄	経口投与 (混餌)	103 週間	アニリン塩酸塩 0、0.6、1.2% <sup>1)</sup> (雄: アニリン 0、737、1,510 mg/kg/日、 雌: アニリン 0、733、1,560 mg/kg/日に相当)	0.6%以上: 雌雄: 影響なし	NCI, 1978
ラット F344 雌雄	経口投与 (混餌)	103 週間	アニリン塩酸塩 0、0.3、0.6% <sup>1)</sup> (0、225、550 mg/kg/日) (アニリン 0、 174.4、360.5 mg/kg/日に相当)	0.3%: 雄: 脾臓及び体腔内の複数の器官で血管肉腫の発生率が有意に増加 雌: 影響なし 0.6%: 雄: 脾臓及び体腔内の複数の器官で血管肉腫、線維肉腫又は肉腫 NOS の発生率が有意に増加 雌: 脾臓及び体腔内の複数の器官で線維肉腫又は肉腫 NOS の発生率が増加(統計学的な有意差なし)	NCI, 1978

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果				文献
				雄 (%)	0	0.3	0.6	
				雄 (%)	0	0.3	0.6	
				脾臓の血管肉腫	0/25	19/50*	20/46*	
				体腔内器官の血管肉腫	0/25	0/50	1/48	
				脾臓の線維肉腫又は肉腫 NOS	0/25	7/50	9/46*	
				体腔内器官の線維肉腫又は肉腫 NOS	0/25	2/50	9/48*	
				脾臓又は体腔内器官の血管肉腫	0/25	19/50*	21/48*	
				脾臓又は体腔内器官の線維肉腫又は肉腫 NOS	0/25	5/50	18/48*	
				雌 (%)	0	0.3	0.6	
				脾臓の血管肉腫	0/23	1/50	2/50	
				体腔内器官の血管肉腫	0/24	0/50	0/50	
				脾臓の線維肉腫又は肉腫 NOS	0/23	0/50	3/50	
				体腔内器官の線維肉腫又は肉腫 NOS	0/24	1/50	4/50	
				脾臓又は体腔内器官の線維肉腫肉腫 NOS	0/24	1/50	7/50	
				*P<0.05 で対照群と有意差あり (Fisher exact test)				
ラット F344 雌雄 4-5 週 齢	経口投与 (混餌)	104 週 間	アニリン塩酸塩 0、10、30、100 mg/kg/日 (アニリン 0、7、22、72 mg/kg/日に相当)	10、30 mg/kg/日: 雌雄: 影響なし 100 mg/kg/日: 雄: 脾臓の肉腫(間葉系肉腫、血管肉腫、線維肉腫)の発生率が増加 雌: 影響なし				CIIT, 1982
				雄 (mg/kg/日)	0	10	30	100
				脾臓の線維肉腫	0/123	0/129	0/128	3/130
				脾臓の血管肉腫	0/123	0/129	0/128	6/130
				脾臓の間葉系肉腫	0/123	0/129	1/128	21/130
				雌 (mg/kg/日)	0	10	30	100
				脾臓の線維肉腫	0/129	0/129	0/130	0/130
				脾臓の血管肉腫	0/129	0/129	0/130	1/130
				脾臓の間葉系肉腫	0/129	0/129	0/130	0/130

1)餌中に含まれるアニリンまたはアニリン塩酸塩のパーセンテージを示す。



表 7-10 国際機関等でのアニリンの発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2005)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない
ACGIH (2005)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質
日本産業衛生学会 (2005)	—	発がん性について評価されていない
U.S. EPA (2005)	グループ B2	恐らくヒト発がん性物質。動物での発がん性の十分な証拠があり、かつ、疫学研究から不十分な証拠、またはデータがない物質
U.S.NTP (2005)	—	発がん性について評価されていない

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

アニリンは、気道、皮膚及び消化管から速やかに吸収される。吸収されたアニリンはほぼ全身に分布するが、ラットに経口投与した実験では、単回投与時は赤血球、反復投与時は脾臓に高濃度分布することが確認されている。また、妊娠ラットを用いた実験では、胎盤通過性及び胎児移行性を示唆する報告例もある。代謝は、*N*-アセチル化、芳香環の水酸化、*N*-水酸化と抱合又はこれらの競合経路により行われ、肝臓中の *N*-アセチル転移酵素及びシトクロム P-450 により触媒される。主な代謝物は *p*-アミノフェノールであり、一部は更にグルクロン酸あるいは硫酸抱合を受け尿中に排泄されるが、代謝物及び反応性については若干の種差がみられる。

ヒトに対する主な影響は、メトヘモグロビンの生成が原因と考えられ、経口、吸入あるいは経皮暴露時に、貧血、チアノーゼ、頭痛、めまい、意識障害 (錯乱、昏睡)、痙攣、呼吸困難などの症状が血中のメトヘモグロビン量に依存してみられる。ボランティアに 3 日間経口投与した臨床実験では、5、15 mg/人ではメトヘモグロビンの生成がみられないが、25 mg/人以上でメトヘモグロビンの生成が報告されている。

また、マキシマイゼーションテストあるいはパッチテストで皮膚感作性が認められている。

発がん性の疫学調査では、評価に値する報告例が少なく現在までのところ実証することは困難であるが、膀胱がんと関連性が疑われている。

実験動物に対する主な毒性影響もメトヘモグロビンの生成が原因と考えられる。経口投与による LD<sub>50</sub> はラットで 440~930 mg/kg、ネコで 51.1 mg/kg、吸入暴露の LC<sub>50</sub> はラットで 968~3,247 mg/m<sup>3</sup> (4 時間)、経皮投与の LD<sub>50</sub> はネコで 254 mg/kg、ウサギ及びモルモットで 820~2,150 mg/kg と報告されている。

実験動物に対する刺激性では、皮膚及び眼に中等度又は強度の刺激性がみられており、感作性についてもマキシマイゼーションテスト及び単回注射アジュバントテストで陽性反応が得られている。

反復投与毒性試験では、溶血性貧血を示唆する所見と共に、器質的変化として脾臓の重量増加、うっ血、ヘモジデリン沈着、黒色化、被膜炎、間質の過形成及び線維化、肝臓及び腎臓でヘモジデリン沈着がみられている。経口投与における NOAEL を求めることはできなかった。LOAEL は、ラットの 104 週間混餌投与試験より 7 mg/kg/日である。吸入暴露についても NOAEL を求めることはできなかった。LOAEL は、ラットの 2 週間吸入暴露試験より 17 ppm (65.8 mg/m<sup>3</sup>) である。

生殖・発生毒性試験では、妊娠ラットに強制経口投与した実験で母動物に溶血性貧血がみられているが、生殖毒性あるいは発生毒性はみられていない。

遺伝毒性では、*in vitro* 及び *in vivo* 試験の多くで陽性結果が得られており、染色体への障害を主体とする遺伝毒性を示すものと考えられる。また、マウスを用いた小核試験では *p*-アミノフェノールに対する陽性結果が得られており、遺伝毒性における代謝物の関与が指摘されている。発がん性については、混餌で投与したマウスで発がんの証拠はなかったが、ラットでは血管肉腫等の増加が報告されている。ヒトの場合、アニリンとの関連性は不明確であるが、膀胱がんを誘発する可能性については否定されておらず、証拠が不十分であるため、IARC は、アニリンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期: 2002 年 4 月<sup>1)</sup>)

- Abram, F.S.H. and Sims, I.R. (1982) The toxicity of aniline to rainbow trout. *Water Res.* **16**, 1309-1312.  
(EU, 2004 から引用)
- ACGIH (1991) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices.  
ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BEIs.
- Adams, N., Goulding, K.H. and Dobbs, A.J. (1985) Toxicity of eight water-soluble organic chemicals to *Selenastrum capricornutum*: A Study of Methods for Calculating Toxic Values Using Different. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **14**, 333-345. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Amacher, D.E., Paillet, S.C., Turner, G.N., Ray, V.A. and Salsburg, D. (1980) Point mutations at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. II. Test validation and interpretation. *Mutat. Res.*, **72**, 447-474. (EU, 2004 から引用)
- Angelini, G., Fantucco, F. and Meneghini, C.L. (1975) Contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis*, **1**, 84-87.
- Ashby, J., Vlachos, D.A. and Tinwell, H. (1991) Activity of aniline in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutat. Res.*, **263**, 115-117. (EU, 2004 から引用)
- Baranowska-Dutkiewicz, B. (1982) Skin absorption of aniline from aqueous solutions in man. *Toxicol. Lett.*, **10**, 367-372.
- BASF AG (1971) Unveroeffentlichte Untersuchung XXI/46 vom 11.03.1971. BASF AG, Abt. Toxikologie, Ludwigshafen.  
*BASF (1972) Anilin. Ergebnis der gewerbetoxikologischen vorprüfung, unpublished report. 14.3.1972.*
- BASF AG (2001) Aniline hydrochloride – Study on the mode of action in male Fisher 344 rats. Administration in the diet up to 4 weeks, Project No.99CO298/99044.
- Battersby and Wilson (1989) *Appl. Environ. Microbiol.* **55**, 433-439. (EU: 2004 から引用)
- Bayer AG (1984) Anilin. Untersuchungen zur akuten oralen Toxizität an der Katze. Einfluß auf Met-Hämoglobingehalt und Zahl der Heinz-Innenkörper im peripheren Blut, unpublished report., **23** (1), 1984.
- Bayer AG (1992) Kinetik des Bioabbaus von Phenolen und Anilinen unter umweltnahen Bedingungen (unveroeffentlich). Bayer AG Leverkusen. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Bayer AG (2000a) Inhibition of Nitrification by Aniline. Study Report of 25.05.2000. (EU, 2004 から引用)
- Bayer AG (2000b) Aniline, acute inhalation toxicity on dogs. Report No.: PH 29708, 23.03.2000.
- Bayer AG (2001b) Aniline hydrochloride: Mouse bone metaphase test, CTL/SM1059/Regulatory/Report, 26.07.2001. (EU, 2004 から引用)
- Berenblum, I., and Bonser, G.M. (1937) Experimental investigation of aniline cancer. *J. Ind. Hyg.* **19**, 86-92.
- Benning, V., Braul, D., Duvinage, C., Thybaud, V. and Melcion, C. (1994) Validation of the *in vivo* CD1

---

<sup>1)</sup>データベースの検索を2002年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2005年4月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- mouse splenocyte micronucleus test. *Mutagenesis*, **9**, 199-204. (EU, 2004 から引用)
- BG-Chemie (1985) Mouse micronucleus test on aniline. Toxicol. Laboratories Ltd., Bromyard Road, Herefordshire, UK, sponsored by Berfsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg, Germany. (EU, 2004 から引用)
- Bier, C.B. and Oliveira, P.H. (1980) Acute oral toxicity in albino rats administration test article. Research Laboratories Ltd., Montreal, Project-No.12085, **21** (3), 1980.
- Bio-Fax Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. (1969a) Aniline. Acute oral LD50 male Albino Rats. Acute eye irritation Albino Rabbits. Primary skin irritation Albino Rabbits. Acute dermal LD50 Albino Rabbits. Acute inhalation LC50 t=1 Hr. Male Albino Rats. Subacute feeding (28 days) Male Albino Rats.
- Bio-Fax Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. (1969b) Data Sheets. 1-5. (RTECS, 2002 から引用)
- Birge, W.J., Black, J.A., Hudson, J.E. and Bruser, D.M. (1979) Embryo-larval toxicity tests with organic compounds. In: L.L. Marking and R.A. Kimerle (Eds.), *Aquatic Toxicology and Hazard Assessment*, 2nd Symposium, ASTM STP 667, Philadelphia, PA:131-147.
- Boeri, R.L. (1989) Flow through acute toxicity of aniline to the freshwater amphipod, *Gammarus fasciatus* (Untersuchung im Auftrag der E. I. du Pont de Nemours & Co.). Enseco Inc., Massachusetts. (EU, 2004 から引用)
- Boyland, E., Manson, D. and Orr, S.F.D. (1957) The conversion of arylamines into arylsulphamic acids and arylamine-n-glucosiduronic acids. *Biochem. J.*, **65**, 417-423.
- Boyland, E., Manson, D. and Nery, R. (1963) Mercapturic acids as metabolites of aniline and 2-naphthylamine. *Biochem. J.*, **86**, 263-271.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1976) Vergleichende befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und blualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1977) [Threshold values for the harmful effect of water pollutants on bacteria (*Pseudomonas putida*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) in the cell reproduction inhibition test.] *Z Wasser Abwasser Forsch*, 10: 87-98 (in German).
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoa I. bakterienfressende flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen II. bakterienfressende ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kühn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. Saprozoische flagellaten. *Z Wasser Abwasser Forsch*, **13**, 170-173.
- Burgess, B.A., Pastoor, T.P. and Kennedy Jr., G.L. (1984a) Aniline induced methemoglobinemia and hemolysis as a function of exposure concentration and duration. *Toxicologist*, **5**, 64.
- Burgess, B.A., Pastoor, T.P. and Kennedy Jr., G.L. (1984b) Effects on aniline exposure primarily concentration-dependent. *Ind. Hyg. Mews – Rep.*, **27**, 3.

- Bus, J.S., Rickert, D.E., Nerton, R.M. and Gibson, J.E. (1978) The pharmacokinetics and metabolism of aniline hydrochloride in Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **45**, 256.
- Bus, J.S. and Sun, J.D. (1979) Accumulation and covalent binding of radioactivity in rat spleen after 14-aniline HCl administration. *Pharmacol.*, **21**, 221.
- Butterworth, B.E., Smith-Oliver, T., Earle, L., Loury, D.J., White, R.D., Doolittle, D.J., Working, P.K., Cattley, R.C., Jirtle, R., Michalopoulos, G. and Strom, S. (1989) Use of primary cultures of human hepatocytes in toxicology studies. *Cancer Res.*, **49**, 1075-1084. (EU, 2004 から引用)
- Calamari, D., Gasso, R.D. Galassi, S., Provini, A. and Vighi, M. (1980) Biodegradation and toxicity of selected amines on aquatic organisms. *Chemosphere*, **9**, 753-762.
- Case, R.A.M., Hosker, M.E., McDonald, D.B. and Pearson, J.T. (1954) Tumours of urinary bladder in workman engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. I. The role of aniline, benzidine, *alpha*-naphthylamine, and *beta*-naphthylamine. *Br. J. ind. Med.*, **11**, 75-104.
- Case, R.A.M. and Pearson, J.T. (1954) Tumours of urinary bladder in workman engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. II. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (Fuchsine) as possible causative agents. *Br. J. ind. Med.*, **11**, 213-216.
- Cesarone, C.F., Bolognesi, C. and Santi, L. (1982) Evaluation of damage to DNA after *in vivo* exposure to different classes of chemicals. *Arch. Toxicol.*, **5**, 355-359. (EU, 2004 から引用)
- CIIT (1977) Four week pilot study in rats, aniline hydrochloride, final report. Chem. Ind. Inst. Toxicol., Research Triangle Park, 22p.
- CIIT (1982) 104-week chronic toxicity study in rats. Aniline hydrochloride. Final report. Project no. 2010-101. Hazleton Laboratories America Inc., Virginia, USA.
- Cliet, I., Fournier, E., Melcion, C. and Cordier, A. (1989) *In vivo* micronucleus test using mouse hepatocytes. *Mutat. Res.*, **216**, 321-326. (EU, 2004 から引用)
- Davis, K.R., Schultz, T.W. and Dumont, J.N. (1981) Toxic and teratogenic effects of selected aromatic amines on embryos of the amphibian *Xenopus laevis*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **10**, 371-391. (EU, 2004 から引用)
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th. Edition, McGraw-Hill, Inc.
- Dumpert, K. (1987) Embryotoxic effects of environmental chemicals: tests with the south african clawed toad (*Xenopus laevis*). *Ecotox. Environ. Safety*, **13**, 324-338. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Dungemann, H. and Borelli, S. (1966) Untersuchungen zur Gruppenallergie bei aromatischen Amino-Verbindungen. *Berufsdermatosen.*, **14**, 281-295.
- Du Pont de Nemours & Co. (1982) Inhalation median lethal concentration (LD50) with cover letter. Haskell Laboratory, unpublished report 1.12.80-29.1.81. (EU, 2004 から引用)
- Dutkiewicz, T. and Piotrowski, J. (1961) Experimental investigations on the quantitative estimation of aniline absorption in man. *Pure Appl. Chem.*, **3**, 319-323.
- Ebner, H. and Lindemayer, H. (1977) Ulcus cruris und allergisches Kontaktekzem. *Wiener Klim.*

- Wochenschr., **6**, 184-188.
- EU, European Union (2004) European Union Risk Assessment Report, aniline. ECB, European Chemicals Bureau.
- Fairhall, L.T. (1957) Aniline. *Ind. Toxicol.*, 159-161.
- Franco, P.J., Daniels, K. L., Cushman, R.M. and Kazlow, G. A. (1984) Acute toxicity of a synthetic oil, aniline and phenol to laboratory and natural populations of chironomid (diptera) larvae. *Environ. Pollut. Ser. A Ecol. Biol.*, **34**, 321-331. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Freitag, D., Ballhorn, L., Geyer, H. and Korte F., (1982) Environmental hazard profile of organic chemicals. *Chemosphere*, **14**, 1589-1616. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpo, J., Margolin, B.H., Resnick, M.A., Anderson, B. and Zeiger, E. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in chinese hamster ovary cells. :Evaluation of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.*, **10**, 1-175. (EU, 2004 から引用)
- Gangolli, S. (1999) *The Dictionary of Substances and their Effects*, 2nd. Edition, The Royal Society of Chemistry.
- 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. (EU, 2004 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1995) Aniline, BUA Report No.171, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- George, E., Andrews, M. and Westmoreland, C. (1990) Effects of azobenzene and aniline in the rodent bone marrow micronucleus test. *Carcinogenesis*, **11**, 1551-1555. (EU, 2004 から引用)
- Gerike, P. and Fisher, W.K. (1979), A correlation study of biodegradability determinations with various chemicals in various tests. *Ecotox. Environ. Safety*, **3**, 159-173.(GDCh BUA, 1995 から引用)
- Gershon, H., McNeil, M.W., Parmegiani, R. and Godfrey, P. K. (1971) Antifungal activity of substituted nitrobenzenes and aniline. *Appl. Microbiol.*, **22**, 939-941. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Gersich, F.M. and Mayes, M.A. (1986) Acute toxicity tests with *Daphnia magna* Straus and *Pimephales promelas* Rafinesque in Support of National Pollutant Discharge Elimination Permit. *Water Res.*, **20**, b939-941.
- Gersich, F.M., and Milazzo, D.P. (1988) Chronic toxicity of aniline and 2,4- dichlorophenol to *Daphnia magna* Straus. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **40**, 1-7.
- Gersich, F.M., and Milazzo, D.P. (1990) Evaluation of a 14-day static renewal toxicity test with *Daphnia magna* Straus. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **19**, 72-76.
- Goldblatt, M.W. (1949) Vesical tumours induced by chemical compounds. *Brit. J. Ind. Med.*, **6**, 65-81.
- Goodwin, B.F.J., Crevel, R.W.R. and Johnson, A.W. (1981) Acomparison of three guinea-pig sensitization procedures for the detection of 19 reported human contact sensitizers. *Contact Derm.*, **7**, 248-258. (GDCh BUA, 1995 から引用)

- Gralla, E.J., Bus, J.S., Reno, F., Cushman, J.R. and Ulland, B.N. (1979) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **48**, A97.
- Hagiwara, A., Masayuki, A., Hirose, M., Nakanowatari, J.- I., Tsuda, H. and Ito, N. (1980) Chronic effects of norharman in rats treated with aniline. *Toxicol. Lett.*, **6**, 71-75.
- Hallas, L.E., Alexander, M. (1983) *Appl. Environ. Microbiol.* **45**, 1234-41. (U.S.NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Hardin, B.D., Schuler, R.L., Burg, J.R., Booth, G.M., Hazelden, K.P., MacKenzie, K.M., Piccirillo, V.J. and Smith, K.N. (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, **7**, 29-48.
- Harrison, M.R. (1977) Toxic methaemoglobinaemia. *Anaesthesia*, **32**, 270-272.
- Hatakeyama, S., Kovacs, K., Yeghiayan, E. and Blascheck, J.A. (1971) Aniline-induced changes in the corpora lutea of rats. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **109**, 469-476.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.*, Suppl. 1, 3-142. (EU, 2004 から引用)
- Hecht, S.S., El-Bayoumy, K., Rivenson, A. and Flala, E.S. (1983) Bioassay for carcinogenicity of 3,2-Dimethyl-4-nitrosobiphenyl, *o*-nitrosostoluene, nitrosobenzene and the corresponding amines in Syrian golden hamsters. *Cancer Letters*, 349-354.
- Hockenbury, M.R. and Grady, C.P.L.Jr. (1977) Inhibition of nitrification- effects of selected organic compounds. *J. Water Poll. Control. Fed.*, **49**, 768-777.
- Hodson, P.V., Dixon, D.G. and Kaiser, K.L.E. (1984) Measurement of median lethal dose as a rapid indication of contaminant toxicity to fish. *Environ. Toxicol. Chem.*, **3**, 243-254. (EU, 2004 から引用)
- Holcombe, G.W., Phipps, G.L., Sulaiman, A.H. and Hoffman, A.D. (1987) Simultaneous multiple species testing: Acute toxicity of 13 chemicals to 12 diverse freshwater amphibian, fish, and invertebrate families. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **16**, 697-710.
- 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.
- Horvath, E., Kovacs, K. and Yeghiayan, E. (1971) Histochemical study of the 'adrenocortical lipid hyperplasia' induced in rats by aniline. *Acta Histochem.*, **39**, 154-161.
- Hulzebos, E.M., Adema, D.M.M., Dirven-Van Breemen, E.M., Henzen, L., Van Dis, W.A., Herbold, H.A., Hoekstra, J.A. and Baerselman, R. (1993) Phytotoxicity studies with *Lactuca sativa* in soil and nutrient solution. *Environ. Toxicol. Chem.*, **12**, 1079-1094.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1982) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **27**, 39-62.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2001) ICSC, International Chemical Safety

- Cards, Geneva.  
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- IRIS (2000) Integrated risk information system, National Library of Medicine.  
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- Ishidate, M. (1988) Data book of chromosomal aberration test *in vitro* (revised edition). Elsevier, Amsterdam. (EU, 2004 から引用)
- Jain, S.M., Dilipkumar, B.S. and Kakrani, A.L. (1975) Aniline dye poisoning. J. Indian Med. Assoc., **65**, 51-52.
- Janik-Kurylcio, S., Dobrzanska, I. and Czuczwar, Z. (1973) Pol. Tyg. Lek. 28, 1241, cited in: Greim, H. (1994) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Anilin, 20. Lfg. (abgeschlossen: 26.06.1992). VCH VerlagsGmbH, Weinheim.
- Jenkins, F.P., Robinson, J.A., Gellatly, J.B.M. and Salmond, G.W.A. (1972) The no-effect dose of aniline in human subjects and a comparison of aniline toxicity in man and the rat. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **10**, 671-679.
- Jung, R. (1992) Collaborative study of mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat. Res.*, **278**, 265-270. (EU, 2004 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.
- Kao, J., Faulkner, J. and Bridges, J.W. (1978) Metabolism of aniline in rats, pigs and sheep. *Drug Metab. Dispos.*, **6**, 549-555.
- Khan, M.F., Kaphalia, B.S., Boor, P.J. and Ansari, G.A.S. (1993) Subchronic toxicity of aniline hydrochloride in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 368-374.
- Khan, M.F., Boor, P.J., Kaphalia, B.S., Alcock, N.W. and Ansari, G.A.S. (1995b) Hematopoietic toxicity of linoleic acid anilide: Importance of aniline. *Fund. Appl. Toxicol.*, **25**, 224-232.
- Khan, M.F., Boor, P.J., Alcock, N.W. and Ansari, G.A.S. (1997) Oxidative stress in the splenotoxicity of aniline. *Fund. Appl. Toxicol.*, **35**, 22-30.
- Kim, Y.C. and Carlson, G.P. (1986) The effect of an unusual workshift on chemical toxicity. *Fund. Appl. Toxicol.*, **7**, 144-152.
- Kligman, A.M. (1966) The identification of contact allergens by human assay. II. The maximization Test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J. Invest. Dermatol.*, **12**, 393-409.
- Korhonen, A., Hemminki, K. and Vainio, H. (1983) Toxicity of rubber chemicals towards three-day chicken embryos. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **9**, 115-119. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Kovacs, K., Blascheck, J.A., Yeghiayan, R., Hatakeyama, S. and Gardell, C. (1971) Adrenocortical lipid hyperplasia induced in rats by aniline. A histologic and electron microscopic study. *Am. J. Pathol.*, **62**, 17-34.
- Kozumbo, W.J., Agarwai, S. and Koren, H.S. (1992) Breakage and binding of DNA by reaction products of hypochlorous acid with aniline, 1-naphthylamine, or 1-naphthol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **115**, 107-115. (EU, 2004 から引用)



- Kuchenbecker, A. (1920) Über die Umwandlung aromatischer Amidoverbindungen im Tierkörper. Zentralbl. Gewerbehyg. Unfallverh., **8**, 69-72.
- Kühn, R., Pattard, M., Pernak, K. and Winter, A. (1989a) Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, phenols, aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. Water Res., **23**, 495-499.
- Kühn, R., Pattard, M., Pernak, K. and Winter, A. (1989b) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. Water Res., **23**, 501-510.
- Kühn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. Water Res., **24**, 31-38.
- Lewalter, J. and Korallus, U. (1985) Blood protein conjugates and acetylation of aromatic amines. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **56**, 179-196.
- Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behaviour of Organic Compounds. pp. 15-1 to 15-29, American Chemical Society, Washington, DC. (U.S.NLM: HSDB, 2003 から引用)
- Maickel, R.P. and Snodgrass, W.R. (1973) Physicochemical factors in maternal fetal distribution of drugs. Toxicol. Appl. Pharmacol., **26**, 218-230.
- Marchini, S., Tosato, M.L., Norberg-King, T.J., Hammermeister, D.E. and Hoglund, M. D. (1992) Lethal and sublethal toxicity of benzene derivatives to the fathead minnow, using a short-term test. Environ. Toxicol. Chem., **11**, 187-195.
- Marhold, J.P. (1986) Prehled Prumyslove Toxikologie; Organické Latky, Czechoslovakia, Avicenum. (RTECS, 2002 から引用)
- McCarthy, D.J., Waud, W.R., Struck, R.F. and Hill, D.L. (1985) Disposition and metabolism of aniline in Fischer 344 rats and C57BL/6×C3HF<sub>1</sub> mice. Cancer Res., **45**, 174-180. (EU, 2004 から引用)
- McGregor, D.B., Brown, A.G., Howgate, S., McBride, D., Riach, C. and Caspary, W.J. (1991) Responses of the L5178Y mouse lymphoma cell forward mutation assay. V: 27 coded chemicals. Environ. Mol. Mutag., **17**, 196-219. (EU, 2004 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, **8**, 53-57.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mihara, Y., Furusawa, N., Akiba, M., Ikeda, S., Saito, K., Shiroto, N. and Yokota, K. (1991) Method for estimating the toxicity of chemicals to activated sludge. II. A rapid determination and application of oxygen uptake rate by using oxygen electrode. Eisei Kagaku, **37**, 179-184. (EU, 2004 から引用)
- Mitchell, A.D., Rudd, C.J. and Caspary, W.J. (1988) Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: Interlaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. Environ. Molec. Mutag., **12**, Suppl 13, 37-101. (EU, 2004 から引用)
- Muller, A. (1949) Rückblick auf die gewerblichen Blasen- und Nierenschädigungen in der Basler Farbstoffindustrie. Schweiz. Med. Wchenschr., **79**, 445-450.
- Nakamura, S. (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella*

- typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.*, **192**, 239-246.  
(EU, 2004 から引用)
- National Network of Vigilance, Control and Sanction of Chemical Products (1999)  
23.12.1999/08.03.200.
- NCI (1978) Bioassay of aniline hydrochloride for possible carcinogenicity. CAS No. 142-04-1,  
Technical Report Series No.130 (NTIS PB-287539) National Cancer Institute Bethesda, USA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library,  
Gaithersburg, MD.
- Oberst, F.W., Hackley, E.B. and Comstock, C.C. (1956) Chronic toxicity of aniline vapor (5 ppm) by  
inhalation. *Arch. Ind. Health*, **13**, 379-384.
- Ott, M.G. and Langner, R.R. (1983) A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic  
dyes. *J. Occup. Med.*, **25**, 763-768.
- Parke, D.V. (1960) Studies in Detoxication. The metabolism of [<sup>14</sup>C]aniline in the rabbit and other  
animals. *Biochem. J.*, **77**, 493-503.
- Parodi, S., Sala, M., Russo, P., Zunino, A., Balbi, C., Albini, A., Velerio, F., Cimberle, M.R. and Santi,  
L. (1982) DNA damage in liver, kidney, bone marrow, and spleen of rats and mice treated with  
commercial and purified aniline as determined by alkaline elution assay and sister chromatid  
exchange induction. *Cancer Res.*, **42**, 2277-2283. (EU, 2004 から引用)
- Pederson, F., Bjornestad, E., Vulpius, T. and Rasmussen, H.B. (1998) Immobilisation test of aniline  
compounds with the crustacean *Daphnia magna*. Proj.No.303587, Report to the Danish EPA,  
Copenhagen, Denmark :93 p.
- Piccirillo, V.J., McCall, D.L., Lunchik, C., Plankenhorn, L. and Sexsmith, C. (1983) Screening for  
priority chemicals for reproductive hazards. Final report to U.S. NIOSH of contract 210-81-6010,  
Borriston Laboratories, Inc., Temple Hills, Md. January 1983. Ntis No. PB83-257-600.
- Piotrowski, J. (1972) *Pracov. Lék.*, 24: 94-97; zitiert in: Greim, H. (1994) *Toxikologisch  
-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Anilin*, 20. Lfg. (abgeschlossen: 26.06.1992).  
VCH VerlagsGmbH, 21 S.
- Price, C.J., Tyl, R.W., Marks, T.A., Paschke, L.L. and Ledoux, T.A., Jr. (1985): Teratologic and  
postfatal evaluation of aniline hydrochloride in the Fisher 344 rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **77**,  
465-478. (GDCh BUA, 1995、EU, 2004 から引用)
- Ramos, E.U., Vermeer, C., Vaes, W.H. J. and Hermens, J.L.M. (1998) Acute Toxicity of Polar Narcotics  
to Three Aquatic Species (*Daphnia magna*, *Poecilia reticulata* and *Lymnaea stagnalis*) and Its  
Relation to Hydrophobicity. *Chemosphere*, **37**, 633-650.
- Ramos, E.U., Vaes, W.H.J. Mayer, P. and Hermens, J.L.M. (1999) Algal growth inhibition of *Chlorella*  
*pyrenoidosa* by polar narcotic pollutants: toxic cell concentrations and QSAR modeling.  
*Aquat.Toxicol.*, **46**, 1-10.
- Rapoport, S.M. (1983) *Medizinische Biochemie*, Berlin, p.557.
- Roberts, J.J. and Warwick, G.P. (1966) The covalent binding of metabolites of  
dimethylaminoazobenzene,  $\beta$ -naphthylamine and aniline to nucleic acids *in vivo*. *Int. J. Cancer*,

- 1, 179-196. (EU, 2004 から引用)
- Roche, H., and Boge, G. (1996) Fish blood parameters as a potential tool for identification of stress caused by environmental factors and chemical intoxication. *Mar. Environ. Res.*, **41**, 27-43.
- Roudabush, R.L., Terhaar, C.J., Fasset, D.W. and Dziuba, S.P. (1965) Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbit and guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **7**, 559-565.
- RTECS (2002) Registry of toxic effects of chemical substances, National Institute of Occupational Safety and Health, U.S.A.
- Ruder, A.M., Ward, E.M., Roberts, D.R., Teass, A.W., Brown, K.K., Finferhut, M.A. and Stettler, L.E. (1992) Response of National Institute for Occupational Safety and Health to an occupational health risk from exposure to ortho-toluidine and aniline. *Scand. J. Work Environ. Health*, **18**, Suppl. 2, 82-4.
- Russom, C.L. and Broderius, S.J. (1991) A chronic aquatic toxicity database for development of predictive toxicology models for industrial organics chemicals. Deliverable No. 8477, PPA: L104/G/2013. US Environmental Protection Agency, Environmental Research Laboratory-Duluth, Duluth, Minnesota 55804. (EU, 2004 から引用)
- Scarpa, C. and Ferrea, E. (1966) Group variation in reactivity to common contact allergens. *Arch. Dermatol.*, **94**, 589-591.
- Schafer, E.W. Jr., Bowles, W.A. Jr. and Hurlbut, J. (1983) The acute oral toxicity, repellency, and hazard potential of 998 chemicals to one or more species of wild and domestic birds. *Arch. Environm. Contam. Toxicol.*, **12**, 355-382. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Schultz, T.W., Cajina-Quezada, M. and Wesley, S.K. (1989) Structure-toxicity relationships for mono alkyl- or halogen- substituted anilines. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **43**, 564-569. (EU, 2004 から引用)
- Short, C.R., King, C., Sistrunk, P.W. and Kerr, K.M. (1983) Subacute toxicity of several ringsubstituted dialkylanilines in the rat. *Fund. Appl. Toxicol.*, **3**, 285-292.
- Slooff, W. and Baerselman, R. (1980) Comparison of the usefulness of the Mexican axolotl (*Ambystoma mexicanum*) and the clawed toad (*Xenopus laevis*) in toxicological bioassays. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 439-443. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Slooff, W., Canton, J. H. and Hermens J.L.M. (1983) Comparison of the susceptibility of 22 freshwater species to 15 chemical compounds. I. (sub) acute toxicity tests. *Aquat. Toxicol.*, **4**, 113-128. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Smyth, H.F. (1931) The toxicity of certain benzene derivatives and related compounds. *J. Ind. Hyg.*, **13**, 87-96.
- Spehar, R.L. (1987) Memo to C. Stephan, U.S. EPA, June 24, 1987. Criteria Document Data. EPA, Duluth, MN (Memo to C. Stephan, EPA, Duluth, MN) :24 p. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, 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)
- Sun, J.D. and Bus, J.S. (1980) Comparison of covalent binding of <sup>14</sup>C-aniline HCl in red blood cells, spleen and liver of rats. *Pharmacol.*, **22**, 247.
- Sziza, M. and Podhragyai, L. (1957) Toxikologische Untersuchung einiger in der ungarischen Industrie zur Anwendung gelangenden aromatischen Amidverbindungen. *Arch. Gewerbepathol. U. Gewerbehyg.*, **15**, 447-456.
- Takubo, Y., Goonewardena, N., Kasai, S., Nasu, M., Nishihara, T. and Kondo, M. (1990) Aniline-degrading bacteria in river water. *Eisei Kagaku (衛生化学)*, **36**, 243 - 247.
- Tomoda, A., Yubisui, T., Ida, M., Kawachi, N. and Yonuyama, Y. (1977) *Experientia (Basel)*, **33**: 1276; zitiert in: Greim, H. (1994) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Anilin*, 20. Lfg. (abgeschlossen: 26.06.1992), VCH VerlagsGmbH, Weinheim, 21 S.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1981) Subacute inhalation toxicity study of aniline in rats. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Newark, Delaware. EPA/OTS; Doc #40+8376093 und EPA/OTS; Doc #40+8476183.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NIOSH Alert (1990) Request for assistance in preventing bladder cancer from exposure to *o*-toluidine and aniline. Cincinnati, OH: (1990): DHHS (U.S. NIOSH) Publication No. 90-116, pp. 1-12.
- U.S. NLM, 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 (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- van Leeuwen, C. J., Adema, D. M. M. and Hermens, J. (1990) Quantitative structure-activity relationships for fish early life stage toxicity. *Aquat.Toxicol.*, **16**, 321-334.
- Vigliani, E.C. and Barsotti, M. (1962) Environmental tumors of the bladder in some Italian dye-stuff factories. *Acta Unio. Int. Contra. Cancrum*, **18**, 669-675.
- Wangenheim, J. and Bolcsfoldi, G. (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis*, **3**, 193-205.(EU, 2004 から引用)
- Ward, E., Carpenter, A., Markowith, S., Roberts, D. and Halperin, W. (1991) Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. *J. Nat. Cancer Inst.*, **83**, 501-506.
- Wellens, H. (1982) Comparison of the sensitivity of *Brachydanio rerio* and *Leuciscus idus* by testing the fish toxicity of chemicals and wastewaters. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **15**, 49-52. (EU, 2004 から引用)
- Westmoreland, C. and Gatehouse, D.G. (1991) Effects of aniline hydrochloride in the mouse bone marrow micronucleus test after oral administration. *Carcinogenesis*, **12**, 1057-1059. (EU, 2004 か

ら引用)

- White, F.R., Eschenberenner, A.B. and White, J. (1948) Oral administration of *p*-aminodimethylaniline, aniline and *p*-aminoazobenzene and the development of tumors in rats. Univ. Int. Contra Cancrum Acta 6, 75-78.
- Wild, D., Eckhardt, K., Gocke, E. and King, M.T. (1980) Comparative results of short-term *in vitro* and *in vivo* mutagenicity tests obtained with selected environmental chemicals in: Norpoth, K. H., Carner, R. C., (Eds.). Short-term test systems for detecting carcinogens. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 170-178. (EU, 2004 から引用)
- Williams, R.T. (1959) Detoxification Mechanisms, 2nd ed., London, Chapman & Hall Ltd, PP., 430-432, 464-465.
- Wilmer, J.L., Kligerman, A.D. and Erexson, G.L. (1981) Sister chromatid exchange induction and cell cycle inhibition by aniline and its metabolites in human fibroblasts. Environ. Mutag., **3**, 627-639. (EU, 2004 から引用)
- Yoshimi, N., Sugie, S., Iwata, H., Niwa, K., Mori, H., Hashida, C. and Shimizu, H. (1988) The genotoxicity of a variety of aniline derivates in a DNA repair test with primary cultured rat hepatocytes. Mutat. Res., **206**, 183-191. (EU, 2004 から引用)
- Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T. (1986) Correlation of the five test methods to assess chemical toxicity and relation to physical properties. Ecotoxicol. Environ.Saf., **12**, 15-21.
- Zepp, R.G., Baughman, G.L. and Schlotzhauer, P.F. (1981) Chemosphere, **10**, 109-117.
- Zok, S., Gorge, G., Kalsch, W. and Nagel, R. (1991) Bioconcentration, metabolism and toxicity of substituted anilines in the zebrafish (*Brachydanio rerio*). Sci.Total Environ., **109/110**, 411-421. (EU, 2004 から引用)
- 化学物質評価研究機構編 (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\\_idx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)
- 環境庁 (1997a) アニリンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (化学品検査協会, 試験番号: 92751, 1997年3月28日).
- 環境庁 (1997b) 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 (化学品検査協会, 試験番号: 92752, 1997年3月28日).
- 環境庁 (1997c) アニリンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (化学品検査協会, 試験番号: 92753, 1997年5月15日).
- 環境庁 (1997d) アニリンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (化学品検査協会, 試験番号: 92754, 1997年3月28日).
- 環境庁 (1997e) アニリンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験-21日間 (化学品検査協会, 試験番号: 92755, 1997年4月25日).
- 経済産業省 (2003) 平成13年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査.
- 経済産業省 (2004) 平成15年化学工業統計年報
- 経済産業省 (2005) 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

- 律第11条に基づく開示 (排出年度：平成15年度、平成14年度(修正版)).
- 経済産業省, 環境省 (2005a) 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15年度)
- [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htm) に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2005b) 平成15年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) に記載あり).
- 後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994) 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版, 東京.
- 近藤雅臣, 西原力, 島本隆光, 越川富比古, 飯尾利弘, 沢村良二, 田中慶一 (1988a) 培養法による化学物質の生分解性テスト結果, 衛生化学, **34**, 188-195.
- 近藤雅臣, 西原力, 島本隆光, 渡部一仁, 藤井正美 (1988b) 水圏における化学物質分解性スクリーニングテスト法 — 迅速・簡易な微生物生分解性テスト法 (培養法)、衛生化学, **34**, 115-122.
- 財務省 (2005) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用).
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成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).
- 製品評価技術基盤機構 (2006) 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17年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 通商産業省 (1993) 通商産業省公報 (1993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 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2004年度化学物質排出量調査結果— (2003年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005年度), 産衛誌, **47**, 150-177.

## 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	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	東原 信彦 麻生 直

### 有害性評価報告書外部レビュー一覧

#### 環境中の生物への影響 (6章)

大嶋 雄治 九州大学大学院農学研究院

#### ヒト健康への影響 (7章)

中江 大 財団法人佐々木研究所病理部

### 改訂記録

2003年3月 初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成

2004年4月 初期リスク評価指針 ver.1.0<sup>注)</sup> に基づく4章の改訂、及びデータの更新

2004年10月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会  
第20回安全評価管理小委員会審議了承

2006年4月 Ver.1.1 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加  
(経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会に報告)

<sup>注)</sup> 「初期リスク評価作成指針」を平成15年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、ver.1.0とした。