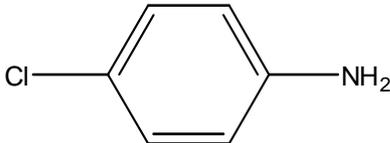


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 30	官報公示 整理番号	3 - 194(化審法：指定化学物質) 1 - 72(化学物質管理促進法)	CAS 番号	106 - 47 - 8
名 称	p-クロロアニリン 別名：4-クロロアニリン		構 造 式		
分子式	C ₆ H ₆ ClN		分子 量	127.57	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99.5%以上 不純物 : o-クロロアニリン 添加剤または安定剤：無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観：無色固体 ^{2, 3)} 融 点：72.5 ^{3, 4, 5)} 沸 点：232 ^{3, 4, 5)} 引 火 点：>104 (o.c.) ^{3, 6)} 発 火 点：685 ²⁾ 爆発限界：文献なし 比 重：d ₄ ⁷⁷ 1.169 ^{3, 4)} 蒸気密度：4.40(空気 = 1) 蒸 気 圧：2.0 Pa(0.015 mmHg)(20) ⁶⁾ 分配係数：log Pow ; 1.83(実測値)、1.72(計算値) ⁷⁾ 加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし 解離定数：pKa = 3.982 ³⁾ 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) ⁸⁾ 吸脱着性：土壌吸着係数 K _{oc} ; 230-469 ³⁾ 粒度分布：文献なし 溶 解 性：p-クロロアニリン/水 ; 1 g/L(21) ⁶⁾ エタノール、エーテル、アセトンなどの有機溶媒に易溶 ⁴⁾ 換算係数：該当せず					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 23 t (製造 0 t 輸入 23 t)⁹⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：染料中間体、医薬原料、農薬原料、樹脂架橋剤¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解¹⁰⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
0 %		

2 種の土壤中、16 週間でそれぞれ 9.0%、8.4%が無機化されたとの報告がある(濃度：1 mg/kg)¹¹⁾。別の文献で、4 種の土壤中、16 週間で 12.3～17.2%が無機化されたと報告されている¹¹⁾。

嫌氣的

排水処理場の嫌気汚泥中 4 週間では全く無機化されなかったとの報告がある(汚泥濃度：10%、濃度：88.6 mg/L、温度：35)¹¹⁾。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

OH ラジカルとの速度定数として、 $4.0 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ (27)、及び $8.2 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ (21)が報告されている¹¹⁾。対流圏大気中での速度定数 = $4.0 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ で、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 5～10 時間と計算される。

水中での光分解

波長 290 nm 以上(最大波長：310 nm)の光を初期濃度約 51 mg/L の水溶液に照射した時、6 時間で p-クロロアニリン濃度は検出限界以下まで低下し、光酸化反応生成物として 4-クロロニトロベンゼン及び 4-クロロニトロソベンゼンが検出され、酸素が存在しない場合には 4, 4'-ジクロロアゾベンゼンのみが検出されたことが報告されている¹¹⁾。

2) 濃縮性

以下の濃縮倍率が報告されている¹¹⁾。

緑藻(*Chlorella fusca*)：260、240、1,200

ウグイ(*Leuciscus idus*)：< 20

ゼブラフィッシュ(*Branchydanio rerio*)：7、4、8.1

3) 環境分布・モニタリングデータ¹²⁾

実施年度(昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他 ng/m ³
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
51	9/128 0.024 ~ 0.39 (0.02 ~ 100)	39/121 1 ~ 270 (0.5 ~ 1200)	0/2 - (1.0)	調査データなし
(平) 2	0/54 - (0.05)	15/42 8.9 ~ 50 (8.0)	0/57 - (0.005)	大気 0/51 - (250)
(平) 10	0/135 - (0.07)	24/135 5.3 ~ 20 (5.0)	調査データなし	調査データなし

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間) : 影響指標	毒性区分* ¹³⁾
藻類	<i>Scenedesmus subspicatus</i> ^{11, 14)} (セネデスムス)	/	2.2(72-h) : 増殖阻害	急性カテゴリー2に相当
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ^{11, 14)} (オオミジンコ)	/	0.31(48-h) : 遊泳阻害	急性カテゴリー1に相当
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i> ^{11, 14)} (ブルーギル) <i>Oncorhynchus mykiss</i> ^{11, 14)} (ニジマス) <i>Pimephales promelas</i> ¹⁴⁾ (ファットヘッドミノー)	2.4(96-h) 11(96-h) 12(96-h)	/	急性カテゴリー2に相当 急性カテゴリー3に相当 急性カテゴリー3に相当

* : OECD 分類基準に基づく区分

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{3, 11)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	228-500 mg/kg	200-480 mg/kg	-
吸入 LC ₅₀	-	0.44 ppm(4h)	-
経皮 LD ₅₀	-	335-3,200 mg/kg	360 mg/kg

腹腔内 LD ₅₀	-	420 mg/kg	-
	モルモット	ネコ	
経口 LD ₅₀	350 mg/kg	-	
吸入 LC ₅₀	-	-	
経皮 LD ₅₀	-	200-300 mg/kg	
皮下 LD ₅₀	-	<125 mg/kg	

マウスに本物質の塩酸塩 82 mg/kg を腹腔内投与した実験で、血中のメトヘモグロビン濃度及びスルフヘモグロビン濃度の増加がみられる¹¹⁾。

ラットに 3-30 mg/匹を経口投与した実験で、用量依存的な血中のメトヘモグロビン濃度の増加、チアノーゼがみられている¹¹⁾。

ラットに 51、128、191 mg/kg を腹腔内投与した実験で、191 mg/kg 群に尿量の減少、血尿、蛋白尿、尿素窒素増加がみられている¹¹⁾。

ラットに 128 mg/kg を腹腔内投与した実験で、尿中 *N*-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ(NAG)活性、γ-GTP 活性の上昇、血中のメトヘモグロビン濃度上昇、尿細管の腫脹がみられている¹¹⁾。

ウサギに本物質の塩酸塩 4 mg/kg を腹腔内投与した実験で、血中のメトヘモグロビン濃度の増加がみられている¹¹⁾。

ネコに 10、50、100 mg/kg を経口投与した実験で、血中のメトヘモグロビン濃度の増加とハイツ小体がみられ、50 mg/kg 群以上で死亡がみられている¹¹⁾。

イヌに約 5-10 mg/kg、サルに 30-60 mg/kg を経口投与した実験で、いずれも用量依存的な血中のメトヘモグロビンの増加、チアノーゼがみられている¹¹⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの眼に 0.25 mg または 5.8 mg を適用した実験で、強度の刺激性を示す^{6,11)}。

ウサギの皮膚に 500 mg を 24 時間適用した実験で、中等度の刺激性を示す^{6,11)}。

3) 感作性

モルモットを用いた Maximization 法で感作性を示し、マウスを用いた Local lymph node assay では陰性と報告されている¹¹⁾。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

Wistar ラットに 77 mg/kg/day を、F344 ラットに 5-80 mg/kg/day を、B6C3F₁ マウスに 7.5-120 mg/kg/day をそれぞれ 5 日/週 × 13 週間経口投与した実験で、いずれの動物においても重度のメトヘモグロビン血症がみられており、F344 ラットや B6C3F₁ マウスの実験で用量依存的なヘモグロビン濃度の減少及び脾臓重量の増加、溶血性貧血、肝臓及び脾臓での髓外造血亢進がみられている^{3,6,11,15)}。

Wistar ラットに 8、20、50 mg/kg/day を 3 か月間経口投与した実験で、50 mg/kg/day 群

においてハイツ小体及び網状赤血球がみられ、組織学的には肝臓及び脾臓での髄外造血亢進、骨髄細胞の増生、腎臓でのヘモジデリン沈着がみられている¹¹⁾。

ビーグル犬に 5、10、15 mg/kg/day を 3 か月間強制経口投与した実験で、5 mg/kg/day 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、網状赤血球及びハイツ小体が用量依存的にみられている。また、15 mg/kg/day 群では重度の溶血による死亡例がみられている。組織学的には肝臓及び脾臓での髄外造血亢進、骨髄細胞の増生、腎臓でのヘモジデリン沈着がみられている¹¹⁾。

(2) 吸入暴露

ラットを 0.2、1.8 ppm(1.04、9.5 mg/m³)、ネコを 0.2、1.3 ppm(1.04、6.9 mg/m³)に 4 時間/日×6 日/週×4 か月間暴露した実験で、ネコでは 1.3 ppm で 1 か月後からハイツ小体が見られ、ラットでは 4 か月後から攻撃性と軽度の貧血がみられている¹¹⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA92、TA94、TA98、TA100 TA1535、TA1537、S9(+/-)、30-3,000 µg/plate ¹⁶⁾	-
		ネズミチフス菌 TA92、TA94、TA98、TA100 TA1535、TA1537、TA1538、G46、S9(+/-)、 1,000 µg/plate ¹¹⁾	-
		ネズミチフス菌 TA98、S9(+)、666 µg/plate ¹¹⁾	+
		ネズミチフス菌 TA100、S9(+)、600-1,000 µg/plate ¹¹⁾	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538、S9(+/-)、500 µg/mL ¹⁵⁾	-
		ネズミチフス菌 TA98、S9(+)、500-1,667 µg/mL (TA100、TA1535、TA1537、TA1538 S9(+/-)、TA98 S9(-) で陰性) ¹⁵⁾	+
		ネズミチフス菌 TA98、S9(+)、333-1,667 µg/mL (TA100、TA1535、TA1537 S9(+/-)、TA98 S9(-)で陰 性) ¹⁵⁾	+
		大腸菌 WP2、WP2 _{uvrA} ⁻ 、WP2 _{uvrA} (P)、 WP2 _{uvrA} 1,000 µg/plate ¹¹⁾	-
	マウスリンフォーマ試 験	L5178Y 細胞、S9(+/-)、16 µg/mL ¹⁵⁾	+
		L5178Y 細胞、S9(+/-)、25 µg/mL ¹⁵⁾	+
染色体異常試験	CHO 細胞、S9(+/-)、500 µg/mL ¹⁵⁾	+	
	ヒトリンパ球、20-100 µg/mL ¹⁷⁾	+	
姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞、S9(+/-)、16.7 µg/mL ¹¹⁾	+	

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成試験	初代培養ラット肝細胞、0.1-5 µg/mL ¹¹⁾	+
	形質転換試験	シリアンハムスター胎児細胞、S9(-)、100 µg/mL ¹⁵⁾	-
		シリアンハムスター胎児細胞、S9(-)、0.01 µg/mL ¹⁵⁾	+
<i>in vivo</i>	小核試験	CFLP マウス、180 mg/kg 経口投与、骨髓細胞 ¹¹⁾	-
	翅毛スポット試験	ショウジョウバエ、7.84 mM、混餌投与 ¹¹⁾	+

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

NCI で実施された雌雄 B6C3F₁ マウスに 2,500、5,000 mg/kg/day を 78 週間混餌投与した実験で、皮下組織、脾臓、肝臓、腎臓に血管肉腫が用量相関性に増加している^{3, 6, 11, 15, 18)}。

また、雌雄 B6C3F₁ マウスに 3、10、30 mg/kg/day を 103 週間強制経口投与した実験で、雄の肝細胞癌が用量相関的に増加し、さらに、肝細胞腺腫/癌の発生も増加している。雄で副腎の褐色細胞腫(良性、悪性)も増加している^{3, 6, 11, 15)}。

雌雄 F344 ラットに 250、500 mg/kg/day を 78 週間混餌投与した実験で、脾臓と脾膜での線維腫、線維肉腫、血管肉腫、骨肉腫の他、分類不能の肉腫(肉腫(NOS))が増加している^{6, 11, 15, 18, 19, 20)}。

また、雌雄 F344 ラットに 2、6、18 mg/kg/day を 103 週間強制経口投与した実験で、雄の脾臓で線維肉腫、血管肉腫、骨肉腫、肉腫(NOS)が増加している^{3, 6, 11, 16)}。

7) 生殖・発生毒性

(1) 吸入暴露

ラットを本物質の蒸気 450 ppm に 10 週間暴露した実験で、生殖能に異常はみられていない⁶⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

事故例として、作業中に顔面と衣服の上から本物質に暴露され意識不明、呼吸困難、チアノーゼを示し、32 時間後に死亡し、血液の暗赤色化を示した例が報告されている。また、34 才の作業員が前腕と手掌に暴露を受け、暴露後 3 時間で無気力、傾眠、頭痛、めまい、耳鳴り、呼吸困難、胸の痛み、チアノーゼを示していた。その時点での血中のメトヘモグロビンは 70%であったが、ビタミン C とメチレンブルーの静脈内注射により次第に減少し回復した。本物質の暴露により 8 ppm では、1 分後にメトヘモグロビン血症、チアノーゼ等の中毒症状が発現する⁶⁾。

3 人の未熟児が本物質に暴露された報告では、保育器に湿気を与えるため使用した蒸留水に chlorohexidine gluconate が混入し、その分解物である p-クロロアニリンが発生したため本物質に暴露されたものであり、血中のメトヘモグロビン濃度がそれぞれ 14.5、34、43.5%であったと報告されている^{11, 15)}。

2) 慢性影響

本物質の生産工場で 6 人の労働者が 4 週間の作業中 11、12 ppm の p-クロロアニリンに暴露され、4 人に貧血がみられており、メトヘモグロビンは 1.6 から 2.8 g/100mL である¹¹⁾。

3) 発がん性^{21, 22, 23)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
EU(1998 年)	カテゴリー2	ヒトに対して発がん性を示すとみなすべき物質。
NTP		2000 年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1999 年)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会(2000 年)	第 2 群 B	ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられ、証拠が比較的十分にない物質。

信頼できる報告はない。

4) 許容濃度^{22, 23)}

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

7. 生体内運命

雌マウス、雄ラット、雄アカゲザルに ¹⁴C で標識した本物質の塩酸塩 20 mg/kg を単回強制経口投与した実験ではいずれの動物種でも速やかな吸収、排泄がみられ、排泄は主として尿中であることが示されている。投与 24 及び 72 時間後までに尿中排泄された放射活性はマウスで投与量の 80 及び 83.4%、ラットで 87 及び 89.9%であり、アカゲザルでは投与 24 時間後、2 日後、4 日後でそれぞれ 55、71、81%である。また、糞中への排泄は投与 4 日後までにマウスで 5.2%、ラットで 8.3%、アカゲザルでは 1.2%である^{11, 15)}。

本物質の代謝はベンゼン環の水酸化及び N-水酸化と、続いてそれらの抱合反応がみられている。マウス、ラット、アカゲザルに経口投与した前述の実験での尿中代謝物は、それぞれの動物において 2-アミノ-5-クロロフェノール (投与量の 49、54、36%)、シュウ酸 p-クロロアニリド(6.6、11、1%)、未同定化合物(22、14、14%)であり、未変化体はわずか(1.7、0.2、2.5%)である^{11, 15)}。

イヌに 25、100 mg/kg を単回静脈内投与した実験では血中に p-クロロニトロソベンゼンがみられている¹¹⁾。

本物質はヘモグロビンと結合することが示されており、尿中及び糞中にほとんどが排泄された時点においても赤血球中への蓄積がみられている。

ラットに ¹⁴C で標識した本物質 0.3、3、30 mg/kg を単回強制経口投与した実験では、投与 1 週間後までには尿中に投与量の約 87%、糞中に約 11% が排泄されているが、赤血球中に 0.9-2.3% の放射活性がみられている^{11, 15)}。

また、ラットに ¹⁴C で標識した本物質 3 mg/kg を単回静脈内投与した実験で、放射活性の赤血球/血漿の比は 2 : 1(2 時間後)、20 : 1(12 時間後)、74 : 1(2 日後)であり、赤血球中への蓄積がみられている^{11, 15)}。

ラットに本物質 77 mg/kg を単回強制経口投与した実験では、本物質とヘモグロビンとの結合がみられており、N-水酸化代謝物が赤血球中で p-クロロニトロソベンゼンに酸化されてヘモグロビンとスルフィンアミド付加物を形成することが示唆されている¹⁵⁾。

本物質のヒトでの代謝については、急性中毒を示した患者の例で、2-アミノ-5-クロロフェノールとその抱合体が主な尿中代謝物としてみられている¹⁵⁾。

8. 分類(OECD 分類基準)

区 分	分 類* ¹³⁾
急性毒性	カテゴリー1(吸入のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリー1(甲殻類のデータによる)

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

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

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

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質の吸収は速く、動物実験では血中のヘモグロビンと結合することが示されている。ヒトの事故例の症状として傾眠、頭痛、めまい、耳鳴り、呼吸困難、胸の痛み、チアノーゼ及びメトヘモグロビン血症がみられ、死亡した例もある。実験動物では刺激性、感作性の報告がある。反復投与ではメトヘモグロビン血症、肝臓、脾臓での髓外造血の亢進、骨髓細胞の増生がみられている。変異原性試験では *in vitro*、*in vivo* 共に陽性の報告がみられている。ヒトでの発がん性について有用な報告はないが、実験動物では線維肉腫、血管肉腫、骨肉腫、肝細胞癌、褐色細胞腫などの増加が報告されており、IARC ではヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質としてグループ 2B に分類されている。生殖・発生毒性では異常がみられた報告はない。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくい、濃縮性は低い。大気中では OH ラジカルの反応が関与しており、半減期は数時間と計算される。環境省のモニタリングでは水質及び底質から検出されたことがある。水圏環境生物に対する急性毒性は強い。

2) 指摘事項

- (1) ヒトに対して急性中毒によりメトヘモグロビン血症及びチアノーゼを引き起こす。
- (2) 実験動物において眼及び皮膚に対する刺激性、皮膚感作性を有する。
- (3) 実験動物で腫瘍発生がみられる。
- (4) 化審法の指定化学物質及び化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、環境モニタリングを継続すると共にリスク管理をより一層徹底する必要がある。

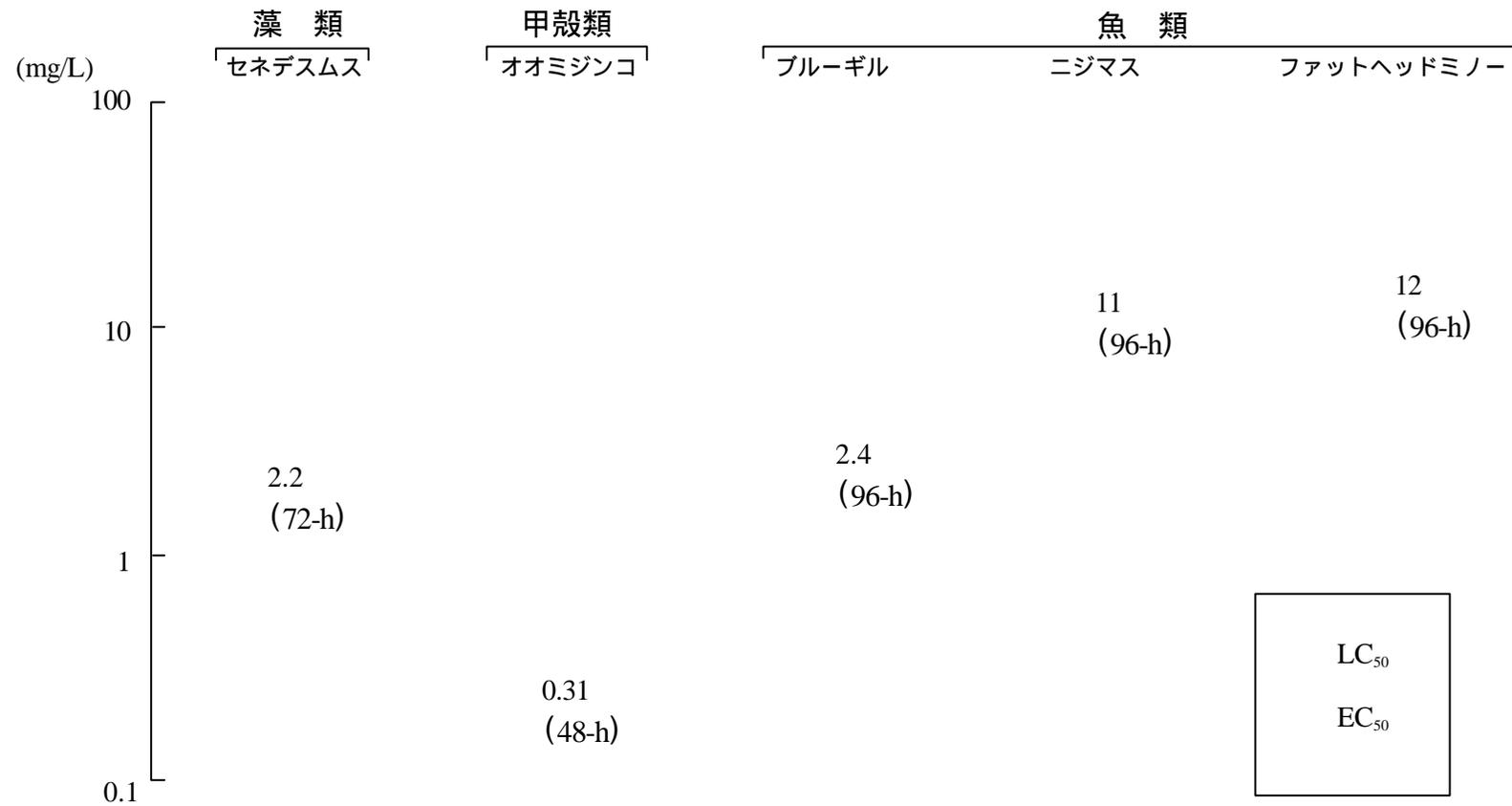
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2001).
- 2) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 3) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 4) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 5) 化学辞典, 東京化学同人(1994).
- 6) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 7) KowWin., Syracuse Research Corporation.
- 8) NIST Library of 54K Compounds.
- 9) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 10) (財)化学物質評価研究機構、化審法の既存化学物質安全性点検データ(1989).
- 11) BUA Report, **153**(1993).
- 12) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1999).
- 13) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).
- 14) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 15) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **57**(1993).
- 16) 宮田ルミ子, 衛生試験所報告, **99**, 60-68(1981).
- 17) L. Vassileva, Parachloraniline Effect on Human Chromosomes in vitro, Med. Biol. Probl, **5**, 243-247(1977).
- 18) National Toxicology Program(NTP)Technical Report Series, **189**(1979).
- 19) Integrated Risk Information System(IRIS), U.S. Environmental Protection Agency(1998).
- 20) D. G. Goodman, JNCI, **73**(1), 265-273(1984).
- 21) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 4 版(1999).
- 22) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 23) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **42**, 130-154(2000).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).
- 2) BUA Report, 153 (1993).

