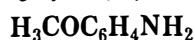


## o-アニシジン



[CAS No. 29191-52-4]

0.1 ppm (0.5 mg/m<sup>3</sup>), 第2群B, (皮)

許容濃度の提案理由 1996(H. 8)年

### 1. 物性<sup>1)</sup>

別名: o-アミノアニソール, o-メトキシアニリン,  
o-Aminoanisole, o-Methoxyaniline,  
2-Methoxybenzenamine

薄黄色の液体で、空気に曝すと褐色味を帯びる。分子量 123.16, 融点 5°C, 沸点 225°C, 希酸および有機溶剤に可溶, 水に不溶。

### 2. 主な用途<sup>1)</sup>

1991年における国内生産量は約400トン。その主な用途はファーストレッドBBベースなど、染料の中間物。

### 3. 吸収, 代謝, 排泄

ラット肝 microsome を用いた *in vitro* 実験では O-dealkylation が起こっている<sup>2)</sup>。

類似物質である 2-methyl-4-aminoaniline や 3-amino-4-methoxyaniline などの経皮吸収実験結果より、o-アニシジンにおいても経皮吸収のあることが十分推察される<sup>3)</sup>。

### 4. 動物における毒性情報

#### (1) 急性毒性<sup>4)</sup>

LD<sub>50</sub>: ラット経口 2,000 mg/kg

マウス経口 1,400 mg/kg

ウサギ経口 870 mg/kg

690 mg/kg の o-アニシジンを1回経口投与したとき、CBA マウスでは投与後3~48時間の間、Alpk: APfSD ラットでは24時間後にメトヘモグロビンの有意な上昇が観察された<sup>5)</sup>。

#### (2) 亜急性および慢性毒性

亜急性・慢性毒性としては血液変化、貧血および腎毒性がみられている<sup>6)</sup>。

NCI が予備実験としてラットおよびマウス雌雄各5匹に o-アニシジン塩酸塩を 1,000, 3,000, 10,000, 30,000 ppm の濃度で飼料に混ぜて7週間摂取させた結果では、10,000 および 30,000 ppm 群では、いずれの動物種においても体重低下と脾腫がみられ、雌ラットはすべて死亡している<sup>7)</sup>。

o-アニシジン塩酸塩を飼料に混ぜて F 344 ラット (0, 5,000, 10,000 ppm) または B 6 C 3 F<sub>1</sub> マウス (0, 2,500, 5,000 ppm) に 103 週投与した実験では、ラットにおいて強い毒性が見られ、投与開始後 90 週までに高濃度群の全動物は死亡した<sup>7)</sup>。ラットにおいては、水腎症 (♂; 0 ppm 0/53, 5,000 ppm 2/55, 10,000 ppm 3/53; ♀; 0 ppm 0/52, 5,000 ppm 7/52, 10,000 ppm 14/54), 腎乳頭壊死 (♂; 0 ppm 0/53, 5,000 ppm 5/55, 10,000 ppm 3/53; ♀; 0 ppm 0/52, 5,000 ppm 6/52, 10,000 ppm 20/54) の発生が投与量に比例して増加する傾向がみられ、雌マウスにおいて

は子宮内膜の過形成 (0 ppm 15/54, 2,500 ppm 36/51, 5,000 ppm 39/50) の発生増加が見られたが、これらは通常観察されるもので投与物質に由来するものとは考えないと結論されている。

#### (3) 発がん性<sup>7)</sup>

o-アニシジン塩酸塩を飼料に混ぜて F 344 ラット (0, 5,000, 10,000 ppm) または B 6 C 3 F<sub>1</sub> マウス (0, 2,500, 5,000 ppm) に 103 週投与した実験ではラットに膀胱がん、腎盂がんおよび甲状腺腫瘍が見られ、マウスでは膀胱がんが見られた<sup>7)</sup>。雄ラットでは膀胱がん (0 ppm 0/51, 5,000 ppm 52/54, 10,000 ppm 52/52), 腎盂がん (0 ppm 0/53, 5,000 ppm 3/55, 10,000 ppm 7/53) および甲状腺腫/腺がん (0 ppm 0/53, 5,000 ppm 7/40, 10,000 ppm 6/40) の発生が投与量に比例して有意に増加していた。腎盂がんの見られたラットはすべて膀胱の移行上皮がんを発生していた。雌ラットでは、膀胱がん (0 ppm 0/49, 5,000 ppm 46/49, 10,000 ppm 50/51) の有意な発生増加が見られたが、甲状腺腫瘍と腎盂がんの発生増加は見られなかった。マウスでは雌雄とも膀胱がん (♂; 0 ppm 0/48, 2,500 ppm 2/55, 5,000 ppm 22/53; ♀; 0 ppm 0/50, 2,500 ppm 1/51, 5,000 ppm 22/50) の有意な発生増加が見られた。

#### 5. 変異原性, 遺伝毒性, その他

サルモネラ菌 (TA 1538, TA 98, TA 100) においては、S 9 (+) の時 333 μg/plate 以上の濃度で変異原性が見られている<sup>6)</sup>。

200 mg/kg または 500 mg/kg のアニシジンを投与されたラットの腎では不定期 DNA 合成は起こらなかった<sup>8)</sup>。

CBA マウスに 690 mg/kg の o-アニシジンを経口および腹腔内投与した場合、いずれにおいても骨髄の小核形成は観察されなかった<sup>5)</sup>。ラットに 690 mg/kg までの o-アニシジンを経口投与した場合は、骨髄と肝の小核形成、肝、腎、脾、膀胱における DNA 一本鎖切断、および肝の不定期 DNA 合成のいずれも観察されなかった<sup>5)</sup>。

#### 6. ヒトにおける情報

##### 1) 急性中毒

報告は見当たらない。

##### 2) 慢性毒性

長期曝露における報告は見当たらない。

##### 3) 発がん性

報告は見当たらない。

#### 7. 諸外国における規制値または勧告値

米国 ACGIH は p- および o-アニシジンを一括し、許容濃度として 0.1 ppm (0.5 mg/m<sup>3</sup>) を設定し (皮) を付記している<sup>9)</sup>。ドイツ DFG は MAK 0.1 ppm (0.5 mg/m<sup>3</sup>) と曝露限界 (30 分間平均値が MAK の 2 倍) を設定し (皮) を付記している<sup>10)</sup>。

IARC は 2 B 群に分類している<sup>6)</sup>。

#### 8. 提案

o-アニシジンの毒性として問題になるのは発がん性と

血液毒性である。

発がん性はラット及びマウスにおいて確認され<sup>7)</sup>、IARCはo-アニシジンをも2Bに分類している<sup>9)</sup>ことから、ヒトでの発がん性が推定できる。血液毒性はp-アニシジンより強いとは想定しがたいが、発がん性を考慮してできる限り低い濃度に維持する必要がある。以上のことから、o-アニシジンを第2群Bに分類し、許容濃度として0.1 ppm (0.5 mg/m<sup>3</sup>) (皮)を提案する。

#### 文 献

- 1) アニシジン. In: 12093の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 1993: 530.
- 2) Schmidt HL, Möller MR, Weber N. Ier den einfluss von Substituenten auf die mikrosomale Entalkylierung aromatischer N-, O- und S-Alkylverbindungen. Biochem Pharmacol 1973; 22: 2989-2996.
- 3) Van Duuren BL. Carcinogenicity of hair dye components. J Environ Pathol Toxicol 1980; 3: 237-251.
- 4) NIOSH. O-ANISIDINE. In: RTECS. Hamilton: Canadian Centre for Occupational Health and Safety, 1994.
- 5) Ashby J, Lefevre PA, Timwell H, et al. The non-genotoxicity to rodents of the potent rodent bladder carcinogens o-anisidine and p-cresidine. Mutation Res 1991; 250: 115-133.
- 6) IARC. ortho- and para-ANISIDINE and their HYDROCHLORIDES. In: IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans, some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds and inorganic fluorides used in drinking water and dental preparations. vol 27. Lyon: IARC, 1982: 63-80.
- 7) NCI. Bioassay of o-anisidine hydrochloride for possible carcinogenicity. Bethesda: National Institute of Health, DHEW Publication No. (NIH) 78-1339, 1978.
- 8) Tyson CK, Mirsalis C. Measurement of unscheduled DNA synthesis in rat kidney cells following in vivo treatment with genotoxic agents. Environ Mutat 1985; 7: 889-899.
- 9) ACGIH. Anisidine (o-, p-isomers). In: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices (6th ed.). Cincinnati: ACGIH, 1991: 71-75.
- 10) DFG. List of MAK and BAT values 1993. Weinheim: VCH, 1993.

(産衛誌38巻192頁)