

既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	99 - 6	官報公示 整理番号	3 - 186	CAS 番号	106 - 49 - 0
名 称	4-メチルアニリン 別名： <i>p</i> -トルイジン、4-アミノトルエン、4-メチルベンゼンアミン、1-アミノ-4-メチルベンゼン		構 造 式		
分子式	C ₇ H ₉ N		分子 量	107.15	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99.0%以上 不純物 : 不明 添加剤又は安定剤: 無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観 : 白色固体 ²⁾ 融 点 : 44-45 ^{3, 4)} 沸 点 : 200-201 ^{3, 4)} 引 火 点 : 86 (c.c.) ³⁾ 発 火 点 : 482 ⁵⁾ 爆発限界 : 1.1-6.6% ⁵⁾ 比 重 : d ₄ ²⁰ 1.046 ^{3, 4)} 蒸気密度 : 3.69(空気 = 1) 蒸 気 圧 : 26 Pa(0.2 mmHg)(20) ⁶⁾ 、130 Pa(1 mmHg)(43) ⁶⁾ 分配係数 : log Pow ; 1.6(計算値) ⁶⁾ 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 = 5.07 ⁷⁾ スペクトル : 主要マススペクトルフラグメント m/z 106(基準ピーク, 1.0)、107(0.68)、77(0.14) ⁸⁾ 吸脱着性 : 土壌吸着係数 Koc = 323-508 ⁹⁾ 粒度分布 : 文献なし 溶 解 性 : 4-メチルアニリン/水 ; 11 g/l (20) ⁶⁾ アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒に混和。 換算係数 : 1 ppm = 4.45 mg/m ³ (気体, 20) 1 mg/m ³ = 0.224 ppm					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成8年度 1,107 t (製造 0 t 輸入 1,107 t)¹⁰⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：染料・有機顔料原料、農薬原料¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

良分解¹¹⁾(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		
97%、0%、0%		

試験期間	被験物質	活性汚泥
4 週間	30 mg/ℓ	100 mg/ℓ
TOC から算出した分解度		
98%、6%、1%		

- ・3種の土壤中、63日間で13.5%～15.9%が二酸化炭素に分解されたとの報告がある⁹⁾。
- ・工業廃水を処理している活性汚泥を植種源としたZahn-Wellens試験(OECDテストガイドライン302B)により8日間で94%分解されたとの報告がある⁶⁾。
- ・被験物質に馴化した微生物を植種源としてMITI法と類似の試験により約60%分解されたとの報告がある⁶⁾。

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OHラジカルとの反応性

対流圏大気中におけるOHラジカルとの反応の半減期は2.4時間と報告されている(詳細不明)⁹⁾。

2) 濃縮性

報告なし。

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
	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	11/68 0.032 ~ 0.18 (0.02 ~ 0.2)	35/68 0.7 ~ 90 (0.4 ~ 0.8)	調査データなし	調査データなし
60	調査データなし	調査データなし	調査データなし	大気 0/72 - (0.02 ~ 50 ng/m ³)

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	OECD 分類基準(案) ¹³⁾
藻類	-	/	-	
甲殻類	-	/	-	
魚類	<i>Pimephales promelas</i> ^{6,14)} (ファッドヘッドミノー) <i>Brachydanio rerio</i> ^{6,14)} (ゼブラフィッシュ) <i>Oryzias latipes</i> ^{6,14)} (ヒメダカ)	149(96-h) 137(48-h) 42(48-h)	/	分類適用基準外 (分類適用基準外) (harmful)

- : データなし

()内分類 : OECD の分類基準値が適用できると仮定した時の分類

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{6,9, 15, 16)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	330 - 794 mg/kg	336 - 794 mg/kg	270 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	>640 mg/m ³ (1h)	-
経皮 LD ₅₀	-	-	890 mg/kg
皮下 LD ₅₀	-	1,012 mg/kg	-
腹腔内 LD ₅₀	50 mg/kg	-	-

4-メチルアニリンは、2-メチルアニリン、3-メチルアニリンとの比較で毒性が強く、肝臓に対する毒性がみられる¹⁶⁾。

ネコに 27 mg/kg で静脈内に単回投与した実験ではメトヘモグロビン血症がみられる¹⁶⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの皮膚に 500 mg を 24 時間適用した実験で軽度から重度の刺激性を示す¹⁵⁾。ウサギの眼に 20 mg を 24 時間適用した実験で中等度の刺激性を示し、100 mg を適用した実験で重度の刺激性を示す¹⁵⁾。

ラットを 640 mg/m³ に 1 時間吸入暴露した実験では、眼及び上部気道に対して刺激性を示す¹⁶⁾。

3) 感作性

モルモットの皮膚に感作性を示す^{6,16)}。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

ラットに 13.8、66.8、125.7 mg/kg/day を 4 週間混餌投与した実験では、死亡及び毒性症状は観察されず、66.8 mg/kg/day 以上で肝臓の相対重量の増加、125.7 mg/kg/day で体重増加の抑制がみられ、NOAEL は 13.8 mg/kg とされている^{6,16)}。

(2) 腹腔内投与

ラットに 75 mg/kg/day を 3 日間投与した実験で、肝臓の P-450 含量の低下とアリルヒドロカーボン水酸化酵素及びアミノピリン脱メチル化酵素の活性の減少がみられ、エポキシドヒドロラーゼ及びグルタチオン-S-トランスフェラーゼ活性の上昇がみられている¹⁷⁾。

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 TA102 S9(+/-) ⁶⁾	-
		ネズミチフス菌 TA1538 S9(+/-) ⁶⁾	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA 100、TA 1535、 TA 1537、TA 1538、G46 大腸菌 C3076、D3052 S9(+/-) ^{6, 16)}	-
		ネズミチフス菌 TA 1535、TA 1538 S9(+/-) ⁶⁾	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA 100、TA 1535、 TA 1537、TA1538 S9(+/-) ⁶⁾	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA 100、TA 1535 S9(+) ⁶⁾	-
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA 104 S9(+) ⁶⁾	-
		ネズミチフス菌 TA 100 S9(+) ⁶⁾	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA 100 S9(+/-) ⁶⁾	-
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、 TA102、TA104、TA1535、TA1537、TA1538 S9(+/-) ⁶⁾	+
		大腸菌 WP2、WP2 $uvrA^-$ S9(+/-) ^{6, 16)}	-
		大腸菌 WP2、WP2 $uvrA^+$ ⁶⁾	-
		染色体異常試験	チャイニーズハムスターV79 細胞 ⁶⁾
		チャイニーズハムスターV79 細胞 S9(+) ⁶⁾	+
	DNA 傷害試験	大腸菌 $polA^+/polA^-$ ⁶⁾	-
大腸菌 $polA^+/polA^-$ 5 μ g/ml S9(+/-) ^{6, 16)}		-	
チャイニーズハムスターV79 細胞 10 mM S9(+) ^{6, 16)}		-	
ヒト肺細胞 ⁶⁾		+	
遺伝子組換え試験	酵母 D3、D4 S9(+/-) ^{6, 16)}	-	
不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞 50-500 nmole/m ℓ S9(+) ^{6, 16, 18)}	+	
<i>in vivo</i>	DNA 合成阻害	マウス精巣、経口投与、200 mg/kg ^{6, 16)}	+
	DNA 傷害試験	マウス肝臓、腎臓、腹腔内投与、35 mg/kg ¹⁶⁾	+

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

雌雄のCD-1マウスに4-メチルアニリン塩酸塩を1,000 ppm \times 6ヵ月+500 ppm \times 12ヵ月、あるいは2,000 ppm \times 6ヵ月+1,000 ppm \times 12ヵ月で混餌投与し、21ヵ月間観察した実験では、雄の両群及び雌の高用量群で肝細胞腺腫及び癌が有意に増加している¹⁶⁾。

雄の CD ラットに 4-メチルアニリン塩酸塩を 1,000 及び 2,000 ppm で 18 カ月混餌投与した実験では、腫瘍発生の増加はみられない¹⁶⁾。

(2) 経皮投与

雌のマウスに本物質の 20% ジオキサン溶液を一滴適用した 12 週間の試験では、皮膚の乳頭腫、癌の発生の増加はみられない¹⁶⁾。

(3) 皮下投与

SD ラットに 25、75 mg/kg を 1 回/週 × 24 カ月皮下投与し生涯観察した実験では、両群で肝細胞壊死が増加し、高用量では注射部位での悪性腫瘍と肝臓の良性腫瘍の発生がわずかに増加している¹⁶⁾。

7) 生殖・発生毒性

報告なし。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

ヒトでみられる毒性症状はメトヘモグロビン血症と血尿であり^{9, 16)}、アニリンと同様のチアノーゼ、めまい、頭痛などを起こすと考えられる⁹⁾。

40 ppm のメチルアニリン(異性体不明)に 60 分の暴露で重症の毒性症状がみられる¹⁶⁾。

金属製品製造作業者が 4-メチルアニリン中間物製造工程の還元反応釜の修理作業をして 2 名が異常を訴え、顔色はチアノーゼ様変化を呈している²⁾。

2) 慢性影響

本物質はヒトで感作性を示す⁶⁾。アニリンと同様に貧血、食欲不振、体重減少、皮膚の傷害などを引き起こすと考えられる⁹⁾。10 ppm 程度の濃度に長期間暴露されると毒性症状がみられる¹⁶⁾。

3) 発がん性^{19, 20, 21)}

機 関	分 類	基 準
EPA(1996 年)	—	1997 年現在発がん性について評価されていない。
EU(1996 年)	—	1997 年現在発がん性について評価されていない。
NTP(1994 年)	—	1997 年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1996 年)	—	1997 年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH(1997 年)	A3	動物に発がん性を示す物質。
日本産業衛生学会(1998 年)	—	1998 年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がんの報告はない。

4) 許容濃度^{20, 21)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1997年)	2 ppm(8.8 mg/m ³)	あり
日本産業衛生学会(1998年)	—	—

7. 生体内運命

本物質のダスト、フューム、蒸気は経皮あるいは吸入経路から容易に吸収される^{9, 16)}。

メチルアニリンの代謝は主に芳香環の水酸化とメチル基の酸化である。

イヌでは4-メチルアニリンの投与で *p*-アミノ安息香酸が排泄される²⁾。

ラットに 500 mg/kg を経口投与した場合、未変化体は尿中に約 2.5% が排泄され、主要な代謝物は 2-アミノ-5-メチルフェノールである^{9, 16, 22)}。

8. 分類(OECD 分類基準・案¹³⁾)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、経口投与ではマウス、ラット、ウサギでクラス 4、経皮投与ではウサギでクラス 3 に分類される。
- 2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類及び甲殻類に対しては分類基準を適用できるデータがない。魚類に対しては harmful ~ 分類基準適用外に分類される。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

ヒトにおいてメトヘモグロビン血症、血尿がみられる他、アニリンと同様にチアノーゼや貧血、めまい、頭痛などを起こすことが考えられており、感作性も報告されている。一方、実験動物においては、眼、皮膚、気道への刺激性、皮膚への感作性、肝臓への影響、メトヘモグロビン血症が報告されている。変異原性・遺伝毒性では *in vitro* では陽性、陰性がみられるものの *in vivo* では陽性の報告のみである。

発がん性に関しては悪性腫瘍、肝臓の良性腫瘍、4-メチルアニリン塩酸塩で肝細胞腺腫と腺癌の増加がみられている。本物質は環境中に放出された場合、大気中では OH ラジカルとの反応による半減期は数時間と報告されている。水圏では生分解される。環境庁のモニタリングデータでは水質及び底質中から検出されたことがある。

2) 指摘事項

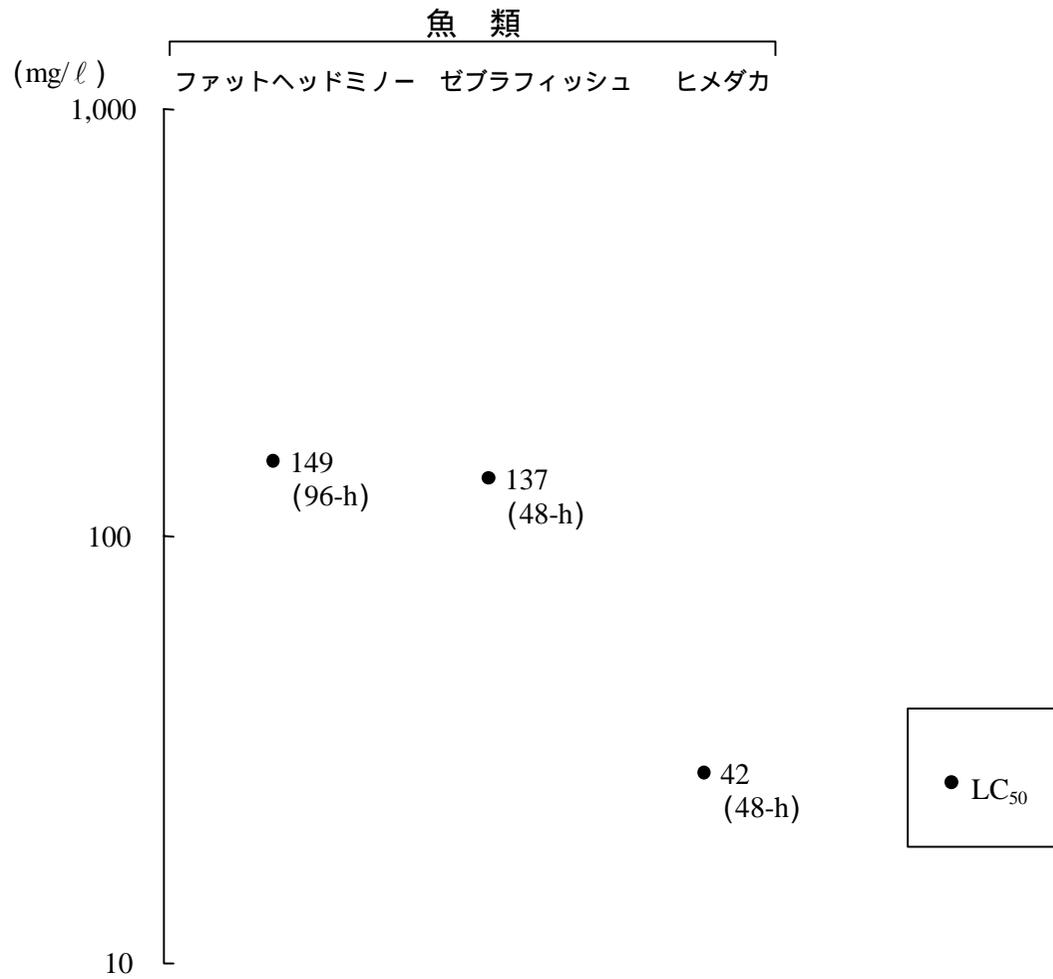
- (1) ヒトにおいてチアノーゼ、メトヘモグロビン血症、血尿、感作性が報告されている。
- (2) 変異原性・遺伝毒性の *in vitro*、*in vivo* 共に陽性の報告がみられる。
- (3) 実験動物では肝臓への影響が報告されている。

参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1999).
- 2) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1991).
- 3) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 4) 有機合成化学協会編, 有機化学物辞典, 講談社(1985).
- 5) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 6) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).
- 7) 化学辞典, 東京化学同人(1994).
- 8) NIST Library of 54K Compounds.
- 9) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S.National Library Medicine(1997).
- 10) 平成8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.
- 11) 化学品検査協会, 化審法の既存化学物質安全性点検データ(1998).
- 12) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1998).
- 13) OECD, Proposal for a Harmonized Classification System based on Acute Toxicity(1996).
- 14) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1996).
- 15) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1996).
- 16) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1991).
- 17) Gnojowski, J., Toxicology, **32**(4), 335-342(1984).
- 18) Christina Z. Tompson, Environmental Mutagenesis, **5**, 803-811(1983).
- 19) 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3版(1997).
- 20) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).
- 21) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **40**, 129-153(1998).
- 22) Kenneth L. Cheever, Toxicology and Applied Pharmacology, **56**, 361-369(1980).

別添資料

生態毒性図



引用文献

- 1) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).
- 2) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co(1996).