

CERI 有害性評価書

アニリン

Aniline

CAS 登録番号 : 62-53-3

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書（http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka）を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

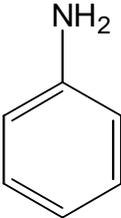
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

| | |
|---------------------------|----|
| 1. 化学物質の同定情報..... | 1 |
| 2. 我が国における法規制..... | 1 |
| 3. 物理化学的性状..... | 1 |
| 4. 製造輸入量・用途情報..... | 2 |
| 5. 環境中運命..... | 2 |
| 5.1 大気中での安定性..... | 2 |
| 5.2 水中での安定性..... | 3 |
| 5.2.1 非生物的分解性..... | 3 |
| 5.2.2 生分解性..... | 3 |
| 5.3 環境水中での動態..... | 4 |
| 5.4 生物濃縮性..... | 4 |
| 6. 環境中の生物への影響..... | 4 |
| 6.1 水生生物に対する影響..... | 4 |
| 6.1.1 藻類に対する毒性..... | 4 |
| 6.1.2 無脊椎動物に対する毒性..... | 5 |
| 6.1.3 魚類に対する毒性..... | 7 |
| 6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)..... | 9 |
| 7. ヒト健康への影響..... | 10 |
| 7.1 生体内運命..... | 10 |
| 7.2 疫学調査及び事例..... | 12 |
| 7.3 実験動物に対する毒性..... | 15 |
| 7.3.1 急性毒性..... | 15 |
| 7.3.2 刺激性及び腐食性..... | 15 |
| 7.3.3 感作性..... | 16 |
| 7.3.4 反復投与毒性..... | 16 |
| 7.3.5 生殖・発生毒性..... | 21 |
| 7.3.6 遺伝毒性..... | 22 |
| 7.3.7 発がん性..... | 24 |
| 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)..... | 26 |
| 文 献..... | 28 |

1. 化学物質の同定情報

| | |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 物質名 | アニリン ベンゼンアミン、アミノベンゼン、 フェニルアミン |
| 化学物質排出把握管理促進法 | 政令号番号 1-15 |
| 化学物質審査規制法 | 官報公示整理番号 3-105 |
| CAS登録番号 | 62-53-3 |
| 構造式 |  |
| 分子式 | C ₆ H ₇ N |
| 分子量 | 93.13 |

2. 我が国における法規制

| 法律名 | 項目 |
|---------------|--------------|
| 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

| 項目 | 特性値 | 出典 |
|------|-------------------|-------------|
| 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 |

| 項目 | 特性値 | 出典 |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 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 |
| 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 ³ /mol (25°C、測定値) | SRC:PhysProp, 2002 |
| 換算係数 (気相、20°C) | 1 ppm = 3.87 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.258 ppm | 計算値 |

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1)

表 4-1 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 | 情報なし | 情報なし | 情報なし |
| 国内供給量 ^{注)} | 182,742 | 205,834 | 情報なし | 情報なし | 情報なし |

注: 国内供給量 = 製造量 + 輸入量 - 輸出量

出典: 経済産業省 (2004)、財務省 (2005)

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)。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

| 対象 | 反応速度定数 (cm ³ /分子/秒) | 濃度 (分子/cm ³) | 半減期 |
|---------|----------------------------------|------------------------------------------|----------|
| OH ラジカル | 1.1×10 ⁻¹⁰ (25°C、測定値) | 5×10 ⁵ ~1×10 ⁶ | 2~4 時間 |
| オゾン | 1.1×10 ⁻¹⁸ (25°C、測定値) | 7×10 ¹¹ | 10 日 |
| 硝酸ラジカル | 5.8×10 ⁻¹⁶ (25°C、測定値) | 2.4×10 ⁸ ~2.4×10 ⁹ | 0.8~8 か月 |

出典: SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

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。直接光分解の速度定数は 0.32 日⁻¹であり、半減期は 2.1 日である (U.S. NLM:HSDB, 2003)。

大気中での光分解生成物としては、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が報告されている (Gangolli, 1999)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

アニリンは、加水分解を受けやすい化学結合がないので、水環境中では加水分解されない。

アニリンの光分解半減期は、 1×10^{-5} 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)。

5.2.2 生分解性

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。

a 好氣的生分解性 (表 5-2)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

| 分解率の測定法 | 分解率 (%) | 判定結果 |
|---------------------|---------|------|
| 生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定 | 85 | 良分解性 |
| ガスクロマトグラフ (GC) 測定 | 100 | |
| 全有機炭素 (TOC) 測定 | 99 | |

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

出典：通商産業省 (1993) 通商産業公報 (1993年12月28日)

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)。

b 嫌氣的生分解性 (表 5-3)

表 5-3 嫌氣的生分解性試験結果

| 試験方法 | 被試験物質濃度 | 試験期間 | 分解率 | 出典 |
|---------------------------------------|---------|------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 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 | 不明 | 不明 (60日以上 の誘導期間) | 6% (CH ₄ 、 CO ₂ の 合計量) | Battersby & Wilson, 1989 |
| 下水を微生物源とした試験 | 不明 | 53日 (誘導期間 は28日) | 10% ^{注)} | Hallas & Alexander, 1983 |

注：生分解生成物は、アセトアニリドと2-メチルキノリン

5.3 環境水中での動態

アニリンは、水に対する溶解度が 36 g/L (25°C)、蒸気圧が 40 Pa (20°C)、ヘンリー定数が 0.205 Pa・m³/mol (25°C) である (3 章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのアニリンの揮散による消失半減期は、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川では 12 日、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水では 131 日と推算される (Lyman et al., 1990)。

非解離状態でのアニリンの土壌吸着係数 (Koc) の値は 45 (3 章参照) であるが、解離定数 pKa 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 (表 5-4)

アニリンの水生生物への濃縮性は低いと推定される。

表 5-4 濃縮性試験結果

| 生物種 | 濃度 (μ g/L) | 試験期間 (日) | 生物濃縮係数 (BCF) | 出典 |
|-------------------------------------|--------------------|-------------|-----------------|----------------------|
| コイ科の一種 (<i>Leuciscus idus</i>) | 55 | 不明 | 10 以下 | Freitag et al., 1982 |
| ゼブラフィッシュ | 0.2 | 不明 | 2.6 | Zok et al., 1991 |

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 藻類に対する毒性 (表 6-1)

アニリンの藻類に対する毒性のうち、48~96 時間の EC₅₀ (生長障害) 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、セテナストラムに対する 72 時間 EC₅₀ の 40.8 mg/L (バイオマス)、102 mg/L (生長速度)、セテナストラムに対する 96 時間 EC₅₀ の 19 mg/L (バイオマス)、クロレラに対する 72 時間 EC₅₀ 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テナストラムに対する 72 時間 EC₅₀ の 102 mg/L (生長速度) を採用する。

また、生長障害を指標とした NOEC については、セテ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 6-1 アニリンの藻類に対する毒性試験結果

| 生物種 | 試験法/ 方式 | 温度 (°C) | エンドポイント | 濃度 (mg/L) | 文献 | | |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 淡水 | | | | | | | |
| <i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム) | OECD 201 GLP 止水 | 22.3- 23.7 | 72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 0-72 時間 EC ₅₀ ²⁾ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC ²⁾ | 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 (a, n) | 40.8 63.0 66.8 102 11.1 11.1 11.1 11.1 | 環境庁, 1997a | |
| | 止水 | 22 | 7 日間 NOEC | 生長阻害 バイオマス 生長速度 (n) | 5 10 | | Adams et al.,1985 |
| | U.S. EPA 止水 | ND | 96 時間 EC ₅₀ 96 時間 NOEC | 生長阻害 バイオマス (n) | 19 2 | | Calamari et al., 1980 |
| <i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスマス) | DIN ³⁾ 38412-9 止水 | 24 | 48 時間 EC ₁₀ 48 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₁₀ 48 時間 EC ₅₀ | 生長阻害 バイオマス バイオマス 生長速度 生長速度 (n) | 22 68 48 > 750 | Kuhn & Pattard, 1990 | |
| <i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ) | OECD 201 止水 | 22 | 72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC | 生長阻害 バイオマス (n) | 175 90 | Ramos et al., 1999 | |

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

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 文献をもとに再計算した値、3) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

アニリンの無脊椎動物に対する急性毒性については、特にオオミジンコは最も影響を受けやすく、48 時間 LC₅₀ は 0.17~0.250 mg/L、EC₅₀ (遊泳阻害) は 0.16~0.316 mg/L の範囲であった。

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 6-2 アニリンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

| 生物種 | 大きさ/ 成長段階 | 試験法/ 方式 | 温度 (°C) | 硬度 (mg CaCO ₃ /L) | pH | エンドポイント | 濃度 (mg/L) | 文献 |
|---------------------------------------------|------------------------|------------------------------------|---------------|---------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 急性毒性 淡水 | | | | | | | | |
| <i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オシロイソウ科) | 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 ₅₀ 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 ₅₀ | 0.17 (n) | Gersich & Mayes, 1986 |
| | | 流水 | 17.2± 0.5 | 40.8-47.6 | 6.8- 7.8 | 48 時間 LC ₅₀ | 0.250 (m) | Holcombe et al., 1987 |
| | | DIN ¹⁾ 38412-2 止水 | 20 | 2.4 mmol/L | 8.0± 0.2 | 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害 | 0.3 (n) | Kuhn et al., 1989a |
| | | 半止水 | 20 | 250 | 8.0- 8.1 | 48 時間 EC ₅₀ 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 ₅₀ | 2.3 (m) | Boeri, 1989 |
| 急性毒性 海水 | | | | | | | | |
| <i>Crangon septemspinosa</i> (甲殻類、ヘビエビ科) | 6.4-8.3cm 2.4-4.5 g | 半止水 助剤 ²⁾ | 10 | 塩分濃度: 30‰ | ND | 96 時間閾値 ³⁾ | 29.4 (m) | McLeese et al.1979 |
| 長期毒性 淡水 | | | | | | | | |
| <i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オシロイソウ科) | 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 ⁴⁾ 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、オシロイソウ科属) | 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) エタノールあるいはジメチルスルホキシド、3) 0%死亡最高濃度と 100%死亡最低濃度の幾何平均値、4) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テ

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

アニリンの魚類に対する急性毒性のうち、96 時間 LC₅₀ は 10.6~115 mg/L の範囲にあった。その中の最小値は、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 LC₅₀ を異なる硬度の希釈水 (50 及び 200 mg CaCO₃/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 LC₅₀ 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 LC₅₀ が 20 mg/L 超であった (Roche and Boge, 1996)。

表 6-3 アニリンの魚類に対する毒性試験結果

| 生物種 | 大きさ/ 成長段階 | 試験法/ 方式 | 温度 (°C) | 硬度 (mg CaCO ₃ /L) | pH | エンドポイント | 濃度 (mg/L) | 文献 |
|----------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------|---------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 急性毒性 淡水 | | | | | | | | |
| <i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ) | ND | 止水 | ND | ND | ND | 96 時間 LC ₅₀ | 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 ₅₀ | 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 ₅₀ 7 日間 LC ₅₀ 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 ₅₀ | 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 ₅₀ | 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 ₅₀ | 115 (m) | Ramos et al., 1998 |

| 生物種 | 大きさ/ 成長段階 | 試験法/ 方式 | 温度 (°C) | 硬度 (mg CaCO ₃ /L) | pH | エンドポイント | 濃度 (mg/L) | 文献 |
|--------------------------------------------------|-------------------------|------------|---------------|---------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <i>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 ₅₀ | 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 ₅₀ 7 日間 LC ₅₀ | 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 ₅₀ | 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 ₅₀ | 40.5 (m) | Holcombe et al., 1987 |
| 急性毒性 海水 | | | | | | | | |
| <i>Dicentrarchus labrax</i> (ヨーロッパアサギハス、モロネ科) | 80 g | 半止水 | 15±1 | 塩分濃度: 0.5% | ND | 15 日間 LC ₅₀ | > 20 (n) | Roche & Boge, 1996 |
| 長期毒性 淡水 | | | | | | | | |
| <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> (フアットヘッドミニ) | 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 | 4.0 | Spehar, 1987 |
| | | | | | | 90 日間 NOEC 致死 | 7.8 (m) | |
| <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 ₅₀ (ふ化 0 日目) 7.5 日間 LC ₅₀ (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 ₅₀ (ふ化 0 日目) 7.5 日間 LC ₅₀ (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 ₅₀ (ふ化 0 日目) 8 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目) | 9.3 5.5 (m) | |
| | | | | 195.3±14.3 | 7.7 ±0.1 | 4 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 8 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目) | 7.6 4.6 (m) | |
| <i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナマス) | 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 ₅₀ (ふ化 0 日目) 8.5 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目) | 5.5 5.0 (m) | |

| 生物種 | 大きさ/ 成長段階 | 試験法/ 方式 | 温度 (°C) | 硬度 (mg CaCO ₃ /L) | pH | エンドポイント | 濃度 (mg/L) | 文献 |
|-----|--------------|------------|------------|---------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----|
| | | | | 195.3±14.3 | 7.7 ±0.1 | 4.5 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 8.5 日間 LC ₅₀ (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

6.2 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。

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 EC₅₀ が 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。

無脊椎動物では、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。

魚類では、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 LC₅₀ 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 LC₅₀ を異なる硬度の希釈水 (50 及び 200 mg CaCO₃/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 LC₅₀ 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 LC₅₀ が 20 mg/L 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 (表 7-1、図 7-1)

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。妊娠ラットを用いた実験から、胎盤通過性及び胎児移行性が示唆されている。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、大部分が尿中に排泄される。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。代謝物及び反応性については、若干の種差がみられる。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。

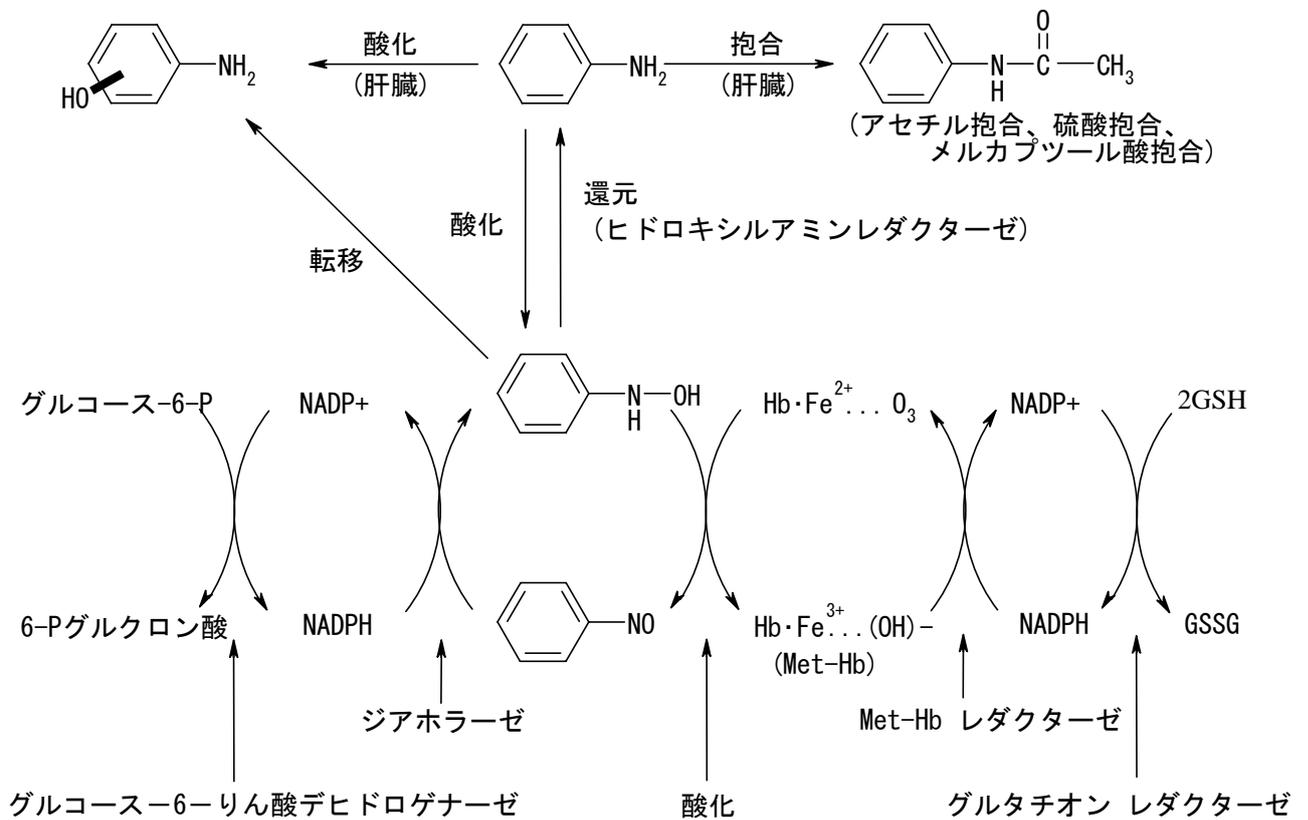


図 7-1 アニリンの代謝経路図 (出典 : Lewalter and Korallus, 1985)

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 | ¹⁴ 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 | ³ 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 ³ | 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 |
| 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 | ¹⁴ 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 ₁ | 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 ¹⁴ 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(¹⁴ 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(¹⁴ 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 | ³ 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 | ¹⁴ 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 | ND | 8 mg/m ³ 以 | Fast acetylator | Lewalter & |

| 動物種等 | 投与条件 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 場のヨーロッパ 人従業員、14人 (7人：slow acetylator、 7人：fast acetylator) | | 下 | 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 | 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 | ¹⁴ 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 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 | 単回 経口 | ²⁾ | 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 | Parke, 1960 |

ND:データなし

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-2)

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、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。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% p-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 |

| 対象集団 性別・人数 | 暴露状況 | 暴露量 | 結果 | 文献 |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 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 |
| 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: 94/886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 ^{a)} 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 ^{a)} 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で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 |
| イタリアの染料工場従業員、619人(調査期間1931-1948) | ND | ND | 膀胱がん(乳頭腫)が1例 | Vigliani & Barsotti, 1962 |

| 対象集団 性別・人数 | 暴露状況 | 暴露量 | 結果 | 文献 |
|---------------------------------------------------------------|------|-----|-------------------|---------------------|
| 年) | | | | |
| 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 (表 7-3)

経口投与でのLD₅₀は、ラットで440~930 mg/kg、ネコで51.1 mg/kg、吸入暴露でのLC₅₀(4時間)は、ラットで968~3,247 mg/m³(250~839 ppm)、経皮投与でのLD₅₀は、ウサギで820~1,540 mg/kg、モルモットで1,290~2,150 mg/kg、ネコで254 mg/kgであった。

主な毒性症状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。

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 ₅₀ (mg/kg) | ND | 440-930 | ND | ND | 51.1 |
| 吸入LC ₅₀ (mg/m ³) ¹⁾ | 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 ₅₀ (mg/kg) | ND | ND | 820-1,540 | 1,290-2,150 | 254 |

ND: データなし、1) 1 ppm=3.87 mg/m³で計算

出典: BASF AG, 1971; Bayer AG, 1984

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-4)

皮膚及び眼に中等度又は強度の刺激性がみられる。

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 |

| 動物種等 | 試験法 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|------|-------------|-------|--------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| | | 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 & Podhragyal, 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では再惹起を行った際に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 Podhragyal, 1957)。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-5)

アニリンの反復投与毒性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験、ラットを用いた吸入暴露試験、皮下投与試験が行われている。

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、骨髓の造血亢進、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 (CIIT, 1982)、この値を経口投与による LOAEL と判断する。

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/m³) 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、赤芽球系骨髓細胞の減少、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/m³) と報告され、(U.S. EPA, 1981) この値を吸入暴露による LOAEL と判断する。

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 ₁ 雌雄 | 経口投与 (混餌) | 8 週間 | 0、0.01、0.03、 0.3、1% ¹⁾ (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 ₁ 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、髓 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 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 髓外造血亢進、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 Cworth 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、髓外造血亢進、類洞 のうっ血、ヘモジデリン沈着、肝臓で 軽度の髓外造血亢進 | Jenkins et al., 1972 |
| 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 | Khan et al., 1995b |

| 動物種等 | 試験法 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文献 |
|-------------------|--------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| | | | | 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 | |
| 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、ヘモグロビン付加体の増加のほか、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 |

| 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) | 104 週間 | 0、10、30、100 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、7、22、 72 mg/kg/日に 相当) | 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: 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、骨髓の造血亢進、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) | CIIT, 1982 |
| 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 ³) | 30 ppm (116.1 mg/m ³) 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 ³) | 30 ppm (116.1 mg/m ³) 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 ³) | 30 ppm (116.1 mg/m ³) 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 ³) | 17 ppm (65.8 mg/m ³) 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 ³) 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 系骨髓細胞の減少。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 ³): 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、赤芽球系骨髓細胞、血小板数の 減少については、回復性なし LOAEL : 17 ppm (65.8 mg/m ³) | 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 ³) | 5 ppm (19.35 mg/m ³): 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 |

| 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 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 (表 7-6)

アニリンの生殖・発生毒性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験が行われている。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 F₀ 動物で脾臓の相対重量増加、100 mg/kg/日の F₀ 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 F₁ 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 ₀ : 母動物死亡、体重減少 F ₁ : 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 ₀ : 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 ₁ : 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 ₀ : 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 | Price et al., 1985 |

| 動物種等 | 試験法 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文献 |
|------|-------------|------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| | | | | ロビン増加、平均赤血球容積増加 F ₁ 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 | |

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-7)

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; Clivet 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 ^{a), b)} | | 文献 | |
|-----------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| | | | | | -S9 | +S9 | | |
| <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 (μ 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 ンフォー マ試験 | L5178YTK ^{+/-} マ ウスリンフォー 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 \leq 0.001) + | (0.001 < P \leq 0.01), (0.0001 < P \leq 0.001) | Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988 |
| | | L5178YTK ^{+/-} マ ウスリンフォー 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 (μ l/mL) S9+: 0.04-0.8 (μ l/mL) | + | + | (用量依存性 あり) | |
| | L5178YTK ^{+/-} マ ウスリンフォー マ | Aroclor 1254 誘導 F344 雄 ラット肝 S9 | S9-: 125-2400 (μ g/mL) S9+: 62.5-2000 (μ g/mL) | + | + | (用量依存性 あり) | McGregor et al., 1991 | |

| 試験方法 | 試験系 | 試験材料 | 処理条件 | 用量 | 結果 ^{a), b)} | | 文献 |
|---------|------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----|--------------------------------|
| | | | | | -S9 | +S9 | |
| | | L5178YTK ^{+/+} 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) | | + | Amacher et al., 1980 |
| | 染色体異常試験 | CHO 細胞 | — | S9+: 500、1,600、5,000 (μ g/mL) S9-: 160、500、1,600 (μ g/mL) | | + | Galloway et al., 1987 |
| | | CHL 細胞 | — | 1,000、2,000 (μ g/mL) | | + | Ishidate, 1988 |
| | umu test | ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 | — | ~2100 (μ 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) | | + | Wilmer et al., 1981 |
| | | 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 (μ g/mL) 4,000-5,000 (μ g/mL) | | + | Galloway et al., 1987 |
| | 不定期 DNA 合成 | 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 | マウスリンフオーマ | — | S9-: 1.07、7.47、14、21.5 (mM/L) S9+: 1.07、7.47、10.7、21.5 (mM/L) | | + | Garberg et al., 1988 |
| | | マウスリンフオーマ | — | — | | — | Kozumbo et al., 1992 |
| in vivo | 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) | | + | 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) | | + | 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) | | + | |

| 試験方法 | 試験系 | 試験材料 | 処理条件 | 用量 | 結果 ^{a), b)} | | 文献 |
|------|-------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| | | | | | -S9 | +S9 | |
| | | 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 |
| | 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 ₁ 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

7.3.7 発がん性 (表 7-8、表 7-9)

アニリンの発がん性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験が行われている。

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腹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腹腔内の複数の

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)。

IARC では、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。

表 7-8 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 ₁ 雌雄 | 経口投与 (混餌) | 103 週間 | アニリン塩酸塩 0、0.6、1.2% ¹⁾ (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% ¹⁾ (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 | |
| | | | | 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 | |

| 動物種等 | 試験法 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文献 |
|---------------------|-------------|---------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| | | | | 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 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 | CIIT, 1982 |

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 7-9 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。妊娠ラットを用いた実験から、胎盤通過性及び胎児移行性が示唆されている。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、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。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、膀胱がんとの関連性が疑われている。

実験動物に対する主な毒性症状は、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。経口投与での LD₅₀ は、ラットで 440~930 mg/kg、ネコで 51.1 mg/kg、吸入暴露での LC₅₀ (4 時間) は、ラットで 968~3,247 mg/m³ (250~839 ppm)、経皮投与での LD₅₀ は、ウサギで 820~1,540 mg/kg、モルモットで 1,290~2,150 mg/kg、ネコで 254 mg/kg である。

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/m³) 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¹⁾)

- 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 (unveroeffentlicht). 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 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 Berufsgenossenschaft 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.

¹⁾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。

- 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 ptotozoen 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, McGaw-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) A comparison 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 Amidverbindungen 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; Organicke 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×C3HF₁ 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. *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., Shioto, 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 [¹⁴C]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. Léč.*, 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, β -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 ^{14}C -aniline HCl in red blood cells, spleen and liver of rats. *Pharmacol.*, **22**, 247.
- Sziza, M. and Podhrygai, 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 derivatives 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/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm, 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 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/todokedegaisanshutodata.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) 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.

CERI 有害性評価書 アニリン

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。