

# CERI 有害性評価書

*o*-クロロアニリン

*o*-Chloroaniline

CAS 登録番号 : 95-51-2

<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。

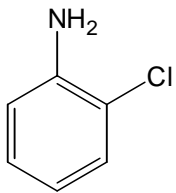
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

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.....	2
5.2.1 非生物的分解性.....	2
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	3
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.....	6
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	7
7. ヒト健康への影響.....	7
7.1 生体内運命.....	7
7.2 疫学調査及び事例.....	8
7.3 実験動物に対する毒性.....	8
7.3.1 急性毒性.....	8
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	9
7.3.3 感作性.....	10
7.3.4 反復投与毒性.....	10
7.3.5 生殖・発生毒性.....	12
7.3.6 遺伝毒性.....	12
7.3.7 発がん性.....	14
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	14
文 献.....	16

## 1. 化学物質の同定情報

物質名	<i>o</i> -クロロアニリン 2-クロロベンゼンアミン
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-71
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-194
CAS登録番号	95-51-2
構造式	
分子式	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ClN
分子量	127.57

## 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
化学物質審査規制法	指定化学物質 (第二種監視化学物質)
消防法	危険物第四類第三石油類
毒劇物取締法	劇物
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	有機合成化学協会:有機化学物辞典, 1985
融点	-1.94°C	Merck, 2001
沸点	208.84°C	Merck, 2001
引火点	108°C	IPCS, 2000
発火点	500°C	IPCS, 2000
爆発限界	データなし	
比重	1.2114 (22°C/4°C)	Merck, 2001
蒸気密度	4.40 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	13 Pa (20°C)、36 Pa (30°C)、170 Pa (50°C)	Verschueren, 2001
分配係数	log Kow = 1.90 (測定値)、1.72 (推定値)	SRC:KowWin, 2002
解離定数	pKa = 2.64 (25°C)	Dean, 1999
土壌吸着係数	Koc = 74 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2002
溶解性	水 : 5.13、5.6 g/L (20°C)	Verschueren, 2001

	酸及び一般的な有機溶媒：可溶	Merck, 2001
ヘンリー定数	0.546 Pa・m <sup>3</sup> /mol (25°C、推定値)	SRC:PhysProp, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 5.31 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.188 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	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	4,000	4,000	4,000	4,000	0
輸入量	データなし	データなし	データなし	データなし	4,000
国内供給量	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000

出典：製品評価技術基盤機構 (2003)

*o*-クロロアニリンは主に、ウレタンエラストマー用硬化剤である 3-3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの合成原料として使用される。その他、医薬、農薬の合成原料としても使用される (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 <sup>3</sup> /分子/秒)	濃度 (分子/cm <sup>3</sup> )	半減期
OH ラジカル	3.1×10 <sup>-11</sup> (25°C、推定値)	5×10 <sup>5</sup> ~1×10 <sup>6</sup>	6 時間~0.5 日
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

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

292 nm に吸収極大があるので、大気中では直接光分解が起こる可能性があるとの報告がある (GDCh BUA, 1993)。

##### 5.2 水中での安定性

###### 5.2.1 非生物的分解性

一般的な環境条件 (常温、pH 5~9) では、加水分解反応は起こらないとの報告がある (GDCh BUA, 1993)。また、表層水中では、光分解及び光酸化分解を受けるとの報告がある (U.S.NLM:HSDB, 2003)。

## 5.2.2 生分解性

### 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	3	難分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	5	
全有機炭素 (TOC) 測定	0	
吸光光度測定	4	

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 (1977) 通商産業公報 (1977年12月1日)

OECDの易分解性試験法に基づく生分解性試験 (OECD, 1981a, b, c) において、BOD、二酸化炭素又は塩化物イオンの生成量の測定による分解率は、30例中7例で18%以下～89%であったが、残る23例では分解が認められなかった (GDCh BUA, 1991)。微生物の植種量が少ない場合や事前に実験室で培養した活性汚泥を用いた場合には分解され難く、都市下水処理場の活性汚泥を用いた例においては分解が見られた (OECD, 1981a, b, c)。また、半連続式の活性汚泥試験 (培養液にペプトン、グルコースを含む。暴気：23時間/日) において、化学的酸素消費量 (COD) 測定による分解率は98%であった例も報告されている (Pitter, 1976)。なお、この試験では吸着による除去分も含まれている。

*o*-クロロアニリン (Worne, 1972)、あるいは *p*-クロロアニリン (Zeyer and Kearney, 1982) 又はアニリン (Helm and Reber, 1979) によって馴化した微生物を用いると生分解されることが報告されている。

### b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

以上のことから、*o*-クロロアニリンは容易に生分解されないと推定されるが、馴化などの特定の条件下では生分解される可能性がある。

## 5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中への揮散については、水深1 m、流速1 m/秒、風速3 m/秒のモデル河川での半減期は10日と推算される (Lyman et al., 1982)。土壌吸着係数  $K_{oc}$  の値74から、水中の懸濁物質及び汚泥には吸着され難いと推定される。しかし、水中の腐植物質 (フミン質) と結合すると報告されている (Parris, 1980)。水に対する溶解度は5.13 g/L (20°C)、蒸気圧は13 Pa (20°C)、ヘンリー定数は0.546 Pa·m<sup>3</sup>/mol (25°C) である。

以上のことなどから、環境水中に *o*-クロロアニリンが排出された場合は、水に対する溶解性から大部分は水中に溶存する。容易には生分解されないと推定されるが、馴化などの特定の条件下では生分解される可能性がある。大気中への揮散による除去は主要ではないと推定される。

## 5.4 生物濃縮性 (表 5-3)

表 5-3 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	0.1	8	5.4~9.0	濃縮性がない 又は低い
	0.01		14 未満~32	

出典：通商産業省 (1977) 通商産業公報 (1977 年 12 月 1 日)

## 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)

淡水緑藻のセテナストラム、セネデスムス及びクロレラを用いた生長阻害試験が報告されている。セテナストラムでの 72 時間 EC<sub>50</sub> は、12.7~54.4 mg/L (バイオマス及び生長速度)、セネデスムスでの 24~96 時間 EC<sub>50</sub> は、生長速度による算出で 32~235 mg/L の範囲であった (Canton et al., 1985; Kuhn and Pattard, 1990; 環境省, 2001a)。また、クロレラでの 96 時間 EC<sub>50</sub> は、生長速度による算出で 26 mg/L であった (環境省, 2001a)。

調査した範囲内では、海産種を用いた試験の報告は得られていない。

表 6-1 o-クロロアニリンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水	23±2	72 時間 EC <sub>50</sub> 24-48 時間 EC <sub>50</sub> 24-72 時間 EC <sub>50</sub> 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC	生長阻害	12.7 56.6 54.4 3.2 32.0 32.0 (m)	環境省, 2001a
				バイオマス		
				生長速度		
				生長速度		
				バイオマス		
				生長速度		
				生長速度		
<i>Scenedesmus pannonicus</i> (緑藻、セネデスムス)	OECD 201 止水	20±2	24-96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	32 (n)	Canton et al., 1985
				生長速度		
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスムス)	ND	27	168 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	58	Schmidt, 1989
				バイオマス		
	DIN2) 38412-9 止水	24±1	48 時間 EC <sub>50</sub> 72 時間 EC <sub>50</sub> 96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	90 40 35 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
				バイオマス		
				生長阻害		
48 時間 EC <sub>50</sub> 72 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 生長速度	235 150 (n)				
			生長速度			

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	止水	25	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 生長速度	26 (n)	Maas-Diepeveen & van Leeuwen, 1986

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 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)

無脊椎動物に対する *o*-クロロアニリンの毒性については、淡水種のおオミジンコを用いた報告がある。48 時間 LC<sub>50</sub>あるいは EC<sub>50</sub>(遊泳阻害) は、0.13~1.99 mg/L の範囲であった。長期毒性としては、おオミジンコを用いた 21 日間繁殖試験について報告されており、そのうち信頼性が確認された試験の NOEC は 0.032 mg/L であった (Kuhn et al, 1989b; 環境省, 2001c)。

表 6-2 *o*-クロロアニリンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia mna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	6-24 時間 以内	DIN <sup>1)</sup> 38412-2 止水	20	ND	8± 0.2	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	4.2 (n)	Kuhn et al., 1989a
						48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	1.8 (n)	
	生後 24 時間以内	OECD 202 GLP 止水	20±1	ND	8.0- 8.2	48 時間 EC <sub>50</sub> 48 時間 NOEC 遊泳阻害	1.99 1.00 (a, n)	環境省, 2001b, c
						OECD 211 GLP 半止水	236-260	
	6-24 時間 以内	止水	20±2	250	ND	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	6.0 (n)	Kuhn et al., 1989b
	24 時間	UBA <sup>2)</sup> 半止水	25±1	250	ND	21 日間 NOEC 繁殖	0.032 (a, n)	
	生後 24 時間以内	半止水	20	250	7.7- 7.8	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.45 (m)	Pedersen et al., 1998
	6-24 時間 以内	止水	20±2	ND	ND	24 時間 EC <sub>50</sub>	11.5	Bayer, 1988
	生後 24 時間以内	OECD 202 止水	18-20	ND	ND	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.46 (n)	Canton et al., 1985
	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	1.5 (n)	
生後 24 時間以内	半止水	20	ND	ND	21 日間 NOEC 繁殖	0.03	Bayer, 1987	



生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
		ND	20	ND	8.2	48 時間 LC <sub>50</sub>	0.13 (n)	Maas-Diepeveen & van Leeuwen, 1986

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

1) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、2) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン

### 6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、ゼブラフィッシュ、メダカ及びグッピー等に関する急性毒性データ (48~96 時間) がある。96 時間 LC<sub>50</sub> は 5.2~32 mg/L の範囲にあった。その中で最小値は、ゼブラフィッシュに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 5.2 mg/L であった (Zok et al., 1991)。

調査した範囲内では、海水魚に対する急性毒性及び魚類に対する長期毒性に関する報告は得られていない。

表 6-3 o-クロロアニリンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	25 mm 36 日間	流水	25.7	41.4	7.64	96 時間 LC <sub>50</sub>	5.81 (m)	Brooke et al, 1984
	20 mm 105 mg 29 日間	流水	24.9	44.9	7.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	5.68 (m)	Geiger et al., 1986
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	200-350 mg 3 か月齢	半止水	26.5±1	180	8.6±0.3	96 時間 LC <sub>50</sub>	5.2 (m)	Zok et al., 1991
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	ND	半止水	ND	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	6.4 (n)	Yoshioka et al., 1986a, b
	体長 2.2 cm	OECD 203 GLP 半止水	24±1	26.5	7.4- 7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	7.34 (a, n)	環境省, 2001d
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2-3 か月齢	半止水 助剤	22±1	25	ND	14 日間 LC <sub>50</sub>	6.25 (n)	Konemann, 1981
	3-4 週間	止水	25	250	8.2	14 日間 LC <sub>50</sub>	6.3 (n)	Maas-Diepeveen & van Leeuwen, 1986
	20±10	OECD 203 ND	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	32 (n)	Canton et al., 1985

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

## 6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

*o*-クロロアニリンの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害、繁殖などを指標に検討されたデータがある。

藻類の生長阻害試験では、セネデスマスでの24～96時間EC<sub>50</sub>は、生長速度による算出で32～150 mg/Lの範囲であった。またクロレラでの96時間EC<sub>50</sub>は、生長速度による算出で26 mg/Lであり、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、セレナストラムを用いた72時間NOECが3.2 mg/L(バイオマス)と32 mg/L(24～72時間生長速度)であった。調査した範囲内で海産種を用いた試験の報告は得られていない。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種としてオオミジンコの報告があり、48時間LC<sub>50</sub>あるいはEC<sub>50</sub>(遊泳阻害)は、0.13～1.99 mg/Lの範囲であり、48時間EC<sub>50</sub>の最小値、0.13 mg/L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、オオミジンコを用いた繁殖試験の報告があり、21日間NOECが0.032 mg/Lと報告されている。調査した範囲内で海産種を用いた試験の報告は得られていない。

魚類の96時間LC<sub>50</sub>は5.2～32 mg/Lの範囲にあり、その中で最小値は、ゼブラフィッシュに対する96時間LC<sub>50</sub>の5.2 mg/Lであった。この値はGHS急性毒性有害性区分IIに相当し、強い有害性を示す。調査した範囲内では長期毒性に関する報告は得られていない。

以上から、*o*-クロロアニリンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類に対して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。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類のオオミジンコの繁殖を指標とした21日間NOECの0.032 mg/Lである。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命 (図 7-1)

調査した範囲内では、ヒト及び動物における*o*-クロロアニリンの吸収に関する報告は得られていないが、実験動物を用いた経口投与、吸入暴露及び経皮適用試験によって毒性影響がみられていることから、経口、吸入及び経皮経由で吸収されると考えられている (GDCh BUA, 1991)。

分布に関しては、ラットに<sup>14</sup>Cで標識した*o*-クロロアニリンを腹腔内投与した実験で、投与3時間後、主に肝臓、腎臓及び脾臓への蓄積が認められ、赤血球よりも血漿に強い放射活性がみられた (Dial et al., 1998)。

また、イヌに*o*-クロロアニリン皮下投与した実験で、上昇した*o*-クロロアニリン血中濃度が投与1時間以内に急激に低下したとの報告がある (Kiese, 1963)。

*o*-クロロアニリンの代謝は、芳香環の水酸化反応及び*N*-アセチル化反応と硫酸抱合及びグルクロン酸抱合の組み合わせによって行われている (Bray et al., 1956; Hong and Rankin, 1998; Ichikawa et al., 1969)。

排泄に関しては、ラットに*o*-クロロアニリンを腹腔内投与した実験で、投与5時間後の尿中からアミノ誘導体 (ジアゾ反応陽性物質) が検出され、速やかに尿中に排泄され (Watanabe et al.,

1976)、投与24時間後の尿中排泄物は投与量の53%で、糞中への排泄はほとんどなかったと報告されている (Dial et al., 1998)。

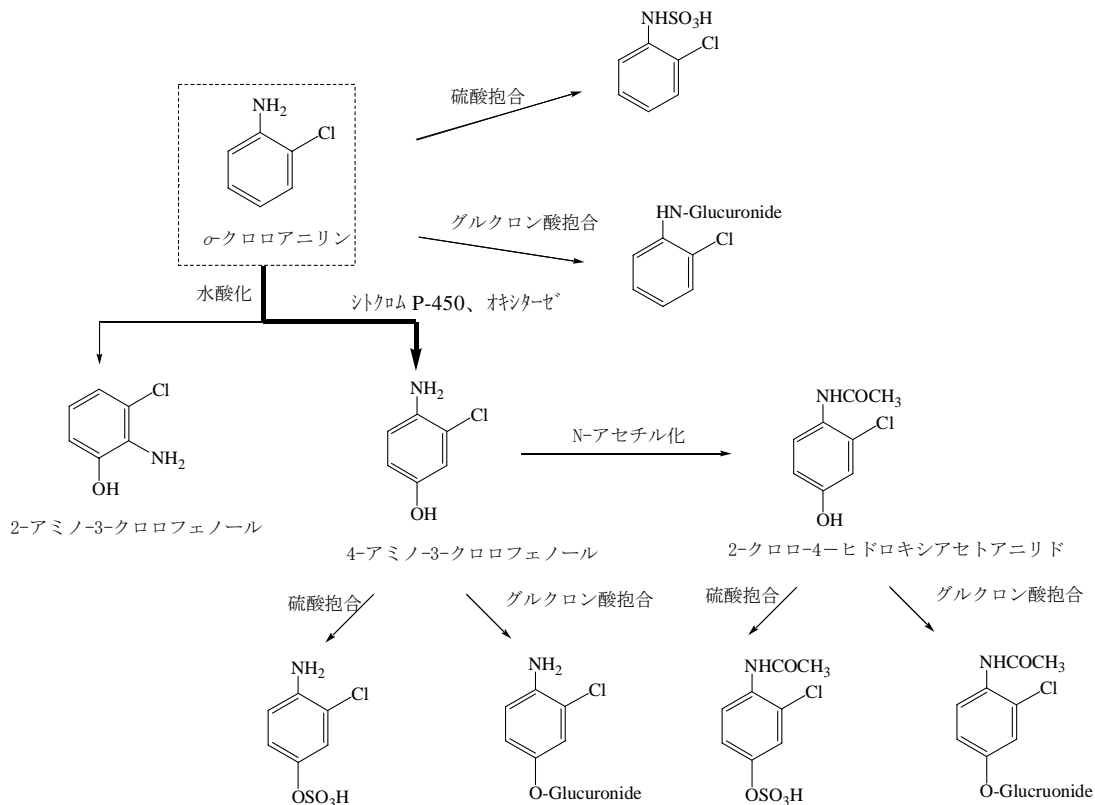


図 7-1 *o*-クロロアニリンの代謝経路 (Bray et al., 1956; Hong and Rankin, 1998; Ichikawa et al., 1969)

## 7.2 疫学調査及び事例

*o*-クロロアニリンのみに暴露したヒトの疫学調査及び事例は得られていないが、*o*-クロロアニリンの関与が示唆されている報告を以下に示す。

英国において、ニトロ化合物やアミノ化合物に暴露された工場従業員にチアノーゼが報告されているが、この内、クロロアニリン (異性体については不明) によって誘発されたものがあると推定されている。この症例では暴露期間中の頭痛、疲労、めまい、悪心が生じ、暴露後にもみられた (Sekimpi et al., 1986)。

米国で、*m*-クロロアニリン、*o*-クロロアニリンを含む20種類以上のニトロ化合物、アミノ化合物に暴露された工場従業員に、チアノーゼ、貧血がみられ、主として経皮吸収によって生じたと推定されている (Linch et al., 1974)。

## 7.3 実験動物に対する毒性

### 7.3.1 急性毒性 (表 7-1)

実験動物による*o*-クロロアニリンの経口投与による急性毒性試験のLD<sub>50</sub>はマウスで256

mg/kgである。ラット及びマウスに対する経口、吸入及び経皮投与試験での主な症状として、メトヘモグロビンの生成によるチアノーゼ、呼吸困難、脱力、昏睡、振戦、痙攣等がみられている (Barme, 1927; Bomhard, 1988; Herbold, 1989; Kondrashov, 1969a, b; Loser, 1978; Martins, 1990; Nomura, 1975; O'Neal, 1981; Watanabe et al., 1976)。

表 7-1 o-クロロアニリンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	ネコ
経口LD50 (mg/kg)	256	1,016	ND	ND
経皮LD50 (mg/kg)	ND	1,000	>200	222
吸入LC50 (mg/m <sup>3</sup> )	ND	4,100-6,000 (4時間)	ND	ND

ND: データなし

出典 : Barme, 1927; Bomhard, 1988; Herbold, 1989; Kondrashov, 1969a, b; Loser, 1978; Martins, 1990; Nomura, 1975; O'Neal, 1981; Watanabe et al., 1976

### 7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-2)

OECDテストガイドライン404に準拠した皮膚刺激性試験で刺激性を示さなかった (Hofmann and Weigand, 1986a)。一方、OECDテストガイドライン405に準拠した眼刺激性試験及び眼結膜嚢に0.1 mLを適用した実験で、結膜の充血、角膜混濁等の症状が報告されている (Dashiell, 1982; Hofmann and Weigand, 1986b)。

表 7-2 *o*-クロロアニリンの刺激性試験結果

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	ND	24時間 48時間観察 OECDテストガイド ライン404	0.1 mL、4時間	刺激性なし	Hofmann & Weigand, 1986a
ラット	経皮 閉塞系	24時間 48時間観察	2,000 mg/kg 原液	刺激性なし	Bomhard, 1988
ND	経皮 閉塞系	4時間 4、24、48時間観察	0.5 mL 予備試験	刺激性なし	Edward, 1973
ラット	経皮 吸入	ND	蒸気	皮膚及び肺に刺激がみられる 蒸気の濃度は等しかった。	Kondrashov, 1978
ウサギ ネコ	経皮	ND	100-900 mg/kg	皮膚炎 (15-20日で回復)	Kondrashov, 1969a
ウサギ	眼 OECDテス トガイド ライン405		0.1 mL	結膜の充血、腫脹、角膜損傷 軽度の刺激あり、3-7日以内に 回復	Hofmann & Weigand, 1986b
ウサギ 2匹	眼 結膜嚢	28時間観察	0.1 mL 原液	結膜、角膜及び虹彩に対する刺 激、角膜混濁	Dashiell, 1982
ウサギ	眼	ND	ND	化膿性結膜炎、5-10日の間に回 復	Kondrashov, 1969a

ND: データなし

### 7.3.3 感作性

モルモットを用いたマキシマイゼーション法で陰性であった (Diesing, 1990)。

### 7.3.4 反復投与毒性 (表 7-3)

*o*-クロロアニリンの反復投与毒性試験では主として血液系、脾臓等の造血系に影響が認められる。血液への影響としては、メトヘモグロビン形成に起因する溶血性貧血や、赤血球のハイנטツ小体の増加がみられ、それに伴う脾臓の重量増加及び暗赤色化、脾臓造血亢進等の脾機能亢進がみられている。以下に重要なデータを記載する。

B6C3F<sub>1</sub> マウスに *o*-クロロアニリン 0、10、20、40、80、160 mg/kg/日を 13 週間経口投与した実験で、雌雄の 10 mg/kg 以上にメトヘモグロビン濃度の増加、雄の 40 mg/kg 以上に脾臓重量の増加、雌の 80 mg/kg 以上に脾臓重量の増加、雌雄の 80 mg/kg 以上に脾臓の暗赤色化、脾臓及び骨髄での造血亢進、雌雄の 160 mg/kg にハイנטツ小体の増加、貧血がみられた (Eastin, 1992; Hejtmancik et al., 2002; U.S. NTP, 1998)。

F344 ラットに *o*-クロロアニリン 0、10、20、40、80、160 mg/kg/日を 13 週間経口投与した実験で、雌雄の 10 mg/kg 以上にメトヘモグロビン濃度の増加、雄の 40 mg/kg 以上に脾臓重量の増加、雌雄の 40 mg/kg 以上にチアノーゼ、振戦、雌の 80 mg/kg 以上に脾臓重量の増加、雌雄の 80 mg/kg 以上に脾臓及び骨髄での造血亢進、雌雄の 160 mg/kg に脾臓の暗赤色化、腎臓中へモジデリン沈着、ハイנטツ小体の増加、貧血がみられた (Eastin, 1992; Hejtmancik et al., 2002; U.S. NTP, 1998)。

ラットに *o*-クロロアニリン 0、7.37、41.0、167.5 ppm (0、39、217、886 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日間/週、4 週間吸入暴露した実験で、チアノーゼが 41.0 ppm 以上の雌及び 167.5 ppm の雄にみられ、7.37 ppm 以上の雌にメトヘモグロビン濃度の増加、ハインツ小体の増加が、7.37 ppm 以上の雌雄に骨髓中の巨赤芽球、正染性赤芽球の増加が認められた。また、雌雄の 167.5 ppm に、肝臓重量増加、肝臓中モノオキシゲナーゼ活性の増加等がみられた (Bayer, 1992)。本評価書では、7.37 ppm (39 mg/m<sup>3</sup>) を LOAEL とする。なお、ドイツ化学会 (German Chemical Society) によれば、著者らは骨髓中の正染性赤芽球の変化に基づいて NOEL を 6.4 mg/m<sup>3</sup> と推算している (GDCh BUA, 1993)。しかし、推算に関する詳細な記載はない。

よって、経口投与による反復投与毒性の LOAEL は、B6C3F<sub>1</sub> マウス及び F344 ラットを用いた 13 週間経口投与試験の血液系、造血系への影響を指標とした 10 mg/kg/日である (Eastin, 1992; U.S. NTP, 1998)。吸入暴露では、Wistar ラットを用いた 4 週間吸入暴露試験の最低用量 7.37 ppm (39 mg/m<sup>3</sup>) で雌雄に経口投与と同様な毒性影響がみられており、LOAEL は 7.37 ppm (39 mg/m<sup>3</sup>) である (Bayer, 1992)。

表 7-3 *o*-クロロアニリンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 週齢不明 10 匹/群	経口	13 週間	0、10、20、40、80、 160 mg/kg/日	10 mg/kg 以上：メトヘモグロビン濃度の増加 40 mg/kg 以上：脾臓重量の増加 (雄のみ) 80 mg/kg 以上：脾臓重量の増加 (雌雄)、脾臓 の暗赤色化、脾臓及び骨髓で の造血充進 160 mg/kg：ハインツ小体の増加、貧血 LOAEL：10 mg/kg/日	Eastin, 1992; Hejtmancik et al., 2002; U.S. NTP, 1998
ラット F344 雌雄 週齢不明 10 匹/群	経口	13 週間	0、10、20、40、80、 160 mg/kg/日	10 mg/kg 以上：メトヘモグロビン濃度の増加 40 mg/kg 以上：チアノーゼ、振戦、脾臓重量 の増加 (雄のみ) 80 mg/kg 以上：脾臓重量の増加 (雌雄)、脾臓 及び骨髓での造血充進 160 mg/kg：脾臓の暗赤色化、腎臓中のヘモジ デリン、ハインツ小体の増加、貧 血 LOAEL：10 mg/kg/日	Eastin, 1992; U.S. NTP, 1998; Hejtmancik et al., 2002
ラット 雌雄 週齢不明 10 匹/群	吸入暴露	5 日間、 6 時間/日	0、10.4、71.6、164.1 ppm (0、55、379、868 mg/m <sup>3</sup> )	雄 10.4 ppm 以上：脾臓中ヘモジデリン沈着 71.6 ppm 以上：脾臓充血、髄外造血 164.1 ppm：脾臓重量増加、メトヘモグロビン 濃度の増加 (3.3%) 雌 10.4 ppm 以上：肝臓重量の減少、脾臓重量の 増加、ハインツ小体の増加、 ヘモグロビン濃度の減少 71.6 ppm 以上：脾臓中ヘモジデリン沈着、脾 臓充血、髄外造血、網状赤血 球数増加	Martin & Hartman, 1990

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット 雌雄 週齢不明 9-10 匹/群	吸入暴露	2 週間、 4 時間/日、 5 日/週	237 ppm (1,230 mg/m <sup>3</sup> )	自発運動低下、眼球突出、振戦、不規則呼吸	DuPont, 1970
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 10 匹/群	吸入暴露	4 週間 5 日間/週 6 時間/日	0、7.37、41.0、167.5 ppm (0、39、217、886 mg/m <sup>3</sup> )	雄 7.37 ppm : ハイנטツ小体の増加 7.37 ppm 以上 : 脾臓重量の増加、骨髄中の巨赤芽球、正染性赤芽球の増加 41.0 ppm 以上 : 脾臓の暗赤色化、脾臓中ヘモジデリン沈着、脾臓充血、網状赤血球球数の増加 167.5 ppm : 体重増加抑制、肝臓重量の増加、チアノーゼ、白血球数の減少、ハイנטツ小体の増加、ヘマトクリット値の減少、ヘモグロビン濃度の減少、メトヘモグロビン濃度の増加、肝臓中モノオキシゲナーゼ活性の増加  雌 7.37 ppm 以上 : ハイנטツ小体の増加、白血球数の減少、ヘマトクリット値の減少、メトヘモグロビン濃度の増加、骨髄中の巨赤芽球、正染性赤芽球の増加 41.0 ppm 以上 : チアノーゼ、脾臓重量の増加、脾臓の暗赤色化、脾臓中ヘモジデリン沈着、脾臓充血、ヘモグロビン濃度の減少、網状赤血球数の増加 167.5 ppm : 振戦、肝臓重量の増加、総ビリルビン、尿中ビリルビン及び肝臓中モノオキシゲナーゼ活性の増加、血清中のトリグリセライド、コレステロール及びコリンエステラーゼの減少  LOAEL : 7.37 ppm (39 mg/kg/日) (本評価書の判断)	Bayer, 1992

### 7.3.5 生殖・発生毒性

ラットの妊娠 6～15 日目に 0、10、50、250 mg/kg/日を 10 日間経口投与した実験で、50 mg/kg/日以上之母動物に脾臓絶対重量増加がみられ、250 mg/kg/日で吸収胚増加、生存児数減少がみられた (Bayer, 1993)。

### 7.3.6 遺伝毒性 (表 7-4)

*in vitro*では細菌での復帰突然変異試験では陰性であるが、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験で陽性を示し、*in vivo*では小核試験において弱い陽性の報告があることから、*o*-クロロアニリンは遺伝毒性を有する可能性がある。

表 7-4 o-クロロアニリンの遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1538	ND	50 – 100 $\mu$ g/plate	–	–	Garner & Nutman, 1977
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA92、TA94	ND	30 – 3,000 $\mu$ g/plate	–	–	Miyata et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、G46、C3076、D3052	ND	1,000 $\mu$ g/plate (最高用量)	–	–	Thompson et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA97	ND	10 – 3,333 $\mu$ g/plate	–	–	Zeiger et al., 1987
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1538	ND	250 $\mu$ g/plate	–	–	Rosenkranz & Poirier, 1979
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	ND	1,000 $\mu$ g/plate (最高用量)	–	–	Simmon, 1979a
		ネズミチフス菌 TA100	ND	ND	ND	–	Zimmer et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	ND	100 – 4,000 $\mu$ g/plate	–	–	Sippel, 1973
		大腸菌 WP2、WP2uvrA-	ND	1,000 $\mu$ g/plate (最高用量)	–	–	Rosenkranz & Leifer, 1980; Thompson et al., 1983; U.S. NTP, 1988
		麹菌 <i>Aspergillus nidulans</i> meth3	ND	200 $\mu$ g/mL	+(w)	ND	Prasad, 1970
		遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞	ND	ND	+	
染色体異常試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 8AG 抵抗性 OUA 抵抗性	ND	0.1 – 0.6 $\mu$ g/mL	+ –	ND ND	Kuroda, 1986	
DNA 損傷試験	大腸菌 Pol A+/Pol A-	ND	20 $\mu$ g/plate (0.5 $\mu$ g/mL)	+	ND	Rosenkranz & Leifer, 1980	
		ND	0.5 $\mu$ g/mL	+	ND	Rosenkranz & Poirier, 1979	
		ND	ND	+	ND	Leifer et al., 1981	
不定期 DNA 合成試験	ラット肝初代培養細胞	ND	0.06 – 128 $\mu$ g/mL	–		Thompson et al., 1983	
		ND	0.127 – 127 $\mu$ g/mL	–		Yoshimi et al., 1988	
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL 細胞)	ND	125 $\mu$ g/mL	–	ND	Ishidate et al., 1988	



試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
遺伝子変換試験	酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3	ND	0.2%		-	-	Simmon, 1979b
in vivo	小核試験	ND	1,000 mg/kg		+(w)		Herbold, 1989
			500、1,000、1,500 mg/kg		+(w)		

ND: データなし; +: 陽性; -: 陰性; +(w): 弱陽性

### 7.3.7 発がん性

調査した範囲内では *o*-クロロアニリンの発がん性に関する試験報告は得られていない。国際機関等では *o*-クロロアニリンの発がん性を評価していない。

## 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

*o*-クロロアニリンは経口、吸入あるいは皮膚経由で吸収される。

*o*-クロロアニリンのみに暴露した疫学調査及び事例は得られていないが、*o*-クロロアニリンを含むニトロ化合物やアミノ化合物に暴露された工場従業員に、チアノーゼ、貧血等の症状が報告されている。

*o*-クロロアニリンの代謝は、芳香環の水酸化反応及び*N*-アセチル化反応と硫酸抱合及びグルクロン酸抱合の組み合わせによって行われることが明らかになってきたが、情報は限られている。雌ウサギに*o*-クロロアニリンを単回経口投与した実験で、尿中から代謝物として4-アミノ-3-クロロフェノールと微量の2-アミノ-3-クロロフェノールが検出された。

*o*-クロロアニリンの動物実験で皮膚刺激性は認められていないが、眼刺激性が報告されている。

実験動物による*o*-クロロアニリンの経口投与による急性毒性試験のLD<sub>50</sub>はマウスで256 mg/kgである。ラット及びマウスに対する経口、吸入及び経皮投与試験での主な症状として、メトヘモグロビンの生成によるチアノーゼ、呼吸困難、脱力、昏睡、振戦、痙攣等がみられている。

OECDテストガイドライン404に準拠した皮膚刺激性試験で刺激性を示さなかった。一方、OECDテストガイドライン405に準拠した眼刺激性試験及び眼結膜嚢に0.1 mLを適用した実験で、結膜の充血、角膜混濁等の症状が報告されている。

モルモットを用いたマキシマイゼーション法で陰性であった。

*o*-クロロアニリンの反復投与毒性は主として血液系及び脾臓等の造血系であり、血液系への影響としては、メトヘモグロビン形成に起因する溶血性貧血や、赤血球のハイנטツ小体の増加が、また、それに伴う脾臓の重量増加及び暗赤色化、脾臓の造血亢進等がみられている。B6C3F<sub>1</sub>マウス及びF344ラットを用いた13週間経口投与試験で10 mg/kg/日以上でメトヘモグロビン濃度の増加が、Wistarラットを用いた4週間吸入暴露試験で7.37 ppm (39 mg/m<sup>3</sup>) 以上で骨髄中の巨赤芽球、正染色赤芽球の増加がみられた。

生殖・発生毒性では、妊娠6～15日目までの10日間投与した実験で、母動物に影響を及ぼす投与量以上で、吸収胚増加、生存児数減少がみられたとの報告がある。

遺伝毒性については、*in vitro*では細菌での復帰突然変異試験では陰性であるが、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験で陽性を示し、*in vivo*では小核試験において弱い陽性の報告があることから、*o*-クロロアニリンは遺伝毒性を有する可能性がある。

発がん性については、ヒトでの疫学調査及び実験動物による発がん性試験の報告はない。国際機関等では*o*-クロロアニリンの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期：2002年4月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- Barme, B. (1927) Versuche mit subkutaner Injektion von Chlor-Anilinen und Chlor-toluidine an der Katze. Inaugural-Dissertation, Würzburg. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Bayer (1986) Interne Untersuchungen der Bayer AG: Einsatz von *o*-Chloraniline im BSB-Test (biologischer Sauerstoffbedarf) mit Belebtschlamm, im Zellevermehrungshemmtest mit *Pseudomonas putida* und in Toxizitätstests mit Zebrabarblingen und Goldorfen (Werksverwaltung/Umweltschutz Leverkusen/Institut für Umweltanalyse und Bewertungen), unveröffentlicht. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Bayer (1987) Interne Untersuchungen der Bayer AG: Einsatz von *o*-Chloraniline im 21 Tage Reproduktionstest nach OECD Richtlinie 202 (Werksverwaltung/Umweltschutz Leverkusen/Institut für Umweltanalyse und Bewertungen), unveröffentlicht. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Bayer (1988) Interne Untersuchungen der Bayer AG: Einsatz von *o*-Chloraniline im Daphnien-Kurzzeitest (Werksverwaltung/Umweltschutz Leverkusen/Institut für Umweltanalyse und Bewertungen), unveröffentlicht. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Bayer (1992) *o*-Chloroaniline Subacute inhalationstoxizität an der Ratte. Unpublished study, Bayer AG Wuppertal, Report 20957. (GDCh BUA, 1993から引用)
- Bayer (1993) *o*-Chloroaniline-Untersuchungen auf embryotoxische Wirkungen an Ratten nach oraler Verabreichung. Unpublished study, Bayer AG Wuppertal, Report 22169. (GDCh BUA, 1993から引用)
- Bomhard, E (1988) *o*-Chloraniline. Untersuchungen zur akuten dermalen Toxizität an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten. Institute für Toxikologie, Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld, unveröffentlichte Untersuchung, Bericht Nr. 16851, 16 Seiten, 01.07. GDCh BUA, 1991から引用)
- Bradbury, S.P., Henry, T.R., Niemi, G.J., Carlson, R.W. and Snarski, V.M. (1989) Use of respiratory-cardiovascular responses of Rainbow trout (*Salmo gairdneri*) in identifying acute toxicity syndromes in fish: Part 3. Polar Narcotics. *Environ. Toxicol. Chem.*, **8**, 247-261.
- Bray, H.G., James, S.P. and Thrope, W.V. (1956) the metabolism of the monochloronitrobenzenes in the rabbit. *Biochem.*, **64**, 38-44. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Brooke, L.T., Call, D.J., Geiger, D.L. and Nortcott, C.E. (1984) Acute toxicity of organic chemicals to Fathead minnow (*Pimephales promelas*) vol.1. Center for lake superior environmental stud., Univ. of Wisconsin-superior, Superior, WI:414. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Canton, J.H., Slooff, W., Kool, H.J., Struys, J. Pouw, T.J.M., Wegman, R.C.C. and Piet, G.J. (1985) Toxicity biodegradability, and accumulation of a number of Cl/N-containing compounds for classification and establishing water quality criteria. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **5**, 123-131.
- Casscorbi, I., Rosick, E., Wiegner, B. and Gies, A. (1989) Schädwirkungen von Umweltschadstoffen an biologischen Membranen. In: Umweltbundesamt (Hrsg.): Chemikaliengesetz Heft 8, Prüfung und Bewertung von Stoffen auf ihre Umweltgefährlichkeit, S. 165-178, 210, 211, Berlin. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Dashiell, O.L. (1982) Eye irritation test in rabbits. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, im Auftrag von DuPont Denemous & Co Inc., Wilmington, USA, 26.01. NTIS Document OTS 84003A, Doc. I.D. 878220260, 4 Seiten. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- Dial, L.D., Anestis, D.K., Kennedy, S.R. and Rankin, G.O. (1998) Tissue distribution, subcellular localization and covalent binding of 2-chloroaniline and 4-chloroaniline in Fischer 344 rats. *Toxicology*, **131**, 109-119.
- Diesing, L. (1990) *o*-Chloraniline, Untersuchungen auf hautsensibilisierende Wirkung bei Meerschweinchen (Maximierungstest nach Magnusson und Kligman). Fachbereich Toxikologie, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlichte Untersuchung, Bericht Nr. 19317, 27.07, 33 Seiten. (GDCh BUA, 1991から引用)
- DuPont (1970) Acute inhalation toxicity; Subacute inhalation toxicity. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, I Auftrag von Dupont Denemous & Co Inc., Wilmington, USA, OTS 74003A, Doc.878220258.
- Eastin, W. (1992) *o*-Chloroaniline Draft abstract. National Institute of Health, Department of Health & Human Services, short report of November 24. (GDCh BUA, 1993から引用)
- Edward, D.F. (1973) Department of transportation skin corrosion test on rabbit skin. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, im Auftrag von duPont Denemours & Co Inc., Wilmington, USA, 19.11, NTIS Document OTS 84003A, Doc. I.D 878220254, 2 Seiten. (GDCh BUA, 1991から引用)

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2002 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 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。

- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1991) *o*-Chloroaniline, *m*-Chloroaniline. BUA Report No.57, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1993) Supplementary Report No.133, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Garner, R.C. and Nutman, C.A. (1977) Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using *Salmonella typhimurium* TA 1538, *Mutat. Res.*, **44**, 9-19. (GDCh BUA, 1991 から引用)
- Geiger, D.L., Poirier, S.H., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1986) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol.3. Center for lake superior environmental stud, Univ. of wisconsin-superior, Superior, WI I:328. (US EPA, 2002aから引用)
- Gies, A., Pauli, W. and Benzing. M. (1989) Hefe als biologisches testsystem fur okotoxikologische Untersuchungen. In: Umweltbundesamt (Hrsg.): Chemikaliengesetz Heft 8, Prufung und Bewertung von stoffen auf ihre Umweltgefahrlichkeit, S. 153-164, 210, 211, Berlin. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Hejtmancik, M.R., Trela, B.A., Kurtz, P.J., Persing, R.L., Ryan, M.J., Yarrington, J.T. and Chhabra, R.S. (2002) Comparative gavage subchronic toxicity studies of *o*-chloroaniline and *m*-chloroaniline in F344 rats and B6C3F1 mice *Toxicol. Sci.*, **69**, 234-243.
- Helm, V. and Reber, H. (1979) Investigation on the reguration of aniline-utilization in *Pseudomonas maltivorans* strain AN 1. *European J. Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **7**, 191-199.(GDCh BUA, 1993 から引用)
- Herbold, B.A. (1989) *o*-Chloroaniline micronucleus test on the mouse to evaluated for clastogenic effects. Fachbereich Toxikologie, Bayer AG, Wuppertal, unveroffentlichte Untersuchung Bayer, Bericht-Nr. 177715, 43 Seiten, 15.02. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Hessisches Ministerium fur umwelt und Reaktorsicherheit: Bund/Lander Arbeitskreis "Qualitatszile" 8BLAK. (GDCh BUA,1991から引用)
- Hofmann, T. and Weigand, W. (1986a) *o*-Chloraniline. Prufung auf Hautreizung am Kaninchen. Pharma Forschung Toxikologie, Hoechst AG, Frankfurt, unveroffentlichte Untersuchung, Bericht Nr. 86.0295, 11 Seiten, 11.03. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Hofmann, T. and Weigand, W. (1986b) *o*-Chloraniline. Prufung auf Augenreizung am Kaninchen. Pharma Forschung Toxikologie, Hoechst AG, Frankfurt, unveroffentlichte Untersuchung, Bericht Nr. 86.0239, 11, Seiten, 26.02. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Hong, S.K. and Rankin, G.O. (1998) Biotransformation of 2-chloroaniline in the Fischer 344 rat: identification of urinary metabolites, *Xenobioica*, **28**, 985-994.
- Howard, P.H.(1989) Hand Book of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Vol. I , Lewis Publishers Inc., Chelsea, Michigan, USA.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Ichikawa, Y., Yamano, T. and Fujishima, H. (1969) Relationship between the interconversion of Cytochrome P-450 and P-420 and its activities in hydroxylations and demethylations by P-450 oxidase systems. *Biochem. Biophys. Acta*, **171**, 32-46.
- Ishidate, M. Jr., Harnois, M.C. and Sofuni, T. (1988) A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures. *Mutat. Res.*, **195**, 151-213. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Kaiser, K.L.E. and Ribo (1988), J.M. *Photobacterium phosphoreum* toxicity bioassay. II. Toxicity data complication. *Toxicity Assessment: An International Journal* **3**, 195-198, **207**, 235-237. (GDCh BUA,1991から引用)
- Kiese, M. (1963) The effect of certain substituents upon the N-oxidation of aniline in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. U. Pharmed.*, **244**, 387-404.
- King, E.F. and Painter, H.A. (1981) Assessment of toxicity of chemicals to activated sludge microorganisms. In H.Leclerc and D. dive, (eds.), *Acute Aquatic Ecotoxicological Test*, 143-153. (GDCh BUA,1991から引用)
- Kondrashov, V.A. (1969a) On the toxic action of chloraniline and aniline fumes on the organism through the intact skin exposed to them. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **13**, 29-32.
- Kondrashov, V.A. (1969b) Toxicology of chloroanilines and aniline. *Tr. Gos. Inst. Prikl. Khim.*, **62**, 209-214. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Kondrashov, V.A. (1978) Relative danger of topical and inhalation poisoning with fumes and gases of toxic substances. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 34-38. Zitiert in *Chem. Abs.* No. 184038q, 88, 191. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Konemann, H. (1981) Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. *Toxicology*, **19**, 209-221. (GDCh BUA,1991から引用)
- Kuhn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. *Wat. Res.*, **24**, 31-38.

- Kuhn, R., Pattard, M.M Parnak, K.-D. and Winter, A. (1989a) Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, phenols, aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. *Wat. Res.*, **23**, 495-499. (GDCh BUA,1991から引用)
- Kuhn, R., Pattard, M.M Parnak, K.-D. and Winter, A. (1989b) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test.. *Wat. Res.*, **23**, 501-510.
- Kuroda, Y. (1986) Genetic and chmicalfactors affecting chemical mutagenesis in cultured mammalian cells. *Basic Life Sci.*, **39**, 359-375.
- Lehmann, K.B. (1933) Studien uber die Wirkung der Chloraniline und Chlortoluidine und des salzsauren 5-Chlor-2-Toluidins. *Arch. Hyg. Bakt.*, **100**, 12-32. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Leifer, A., Yman, J. and Rosenkranz, H.S. (1981) Determination of genotoxic activity using DNA polymerase-deficient and proficient *E. Coli*. *Short-Term Tests Cem. Carcinogen*, 127-139.
- Linch, A.L. (1974) Biological monitoring for industrial exposure to cyanogenic aromatic nitro and amino compounds. *Amer. Industr. Hyg. Ass. J.*, **35**, 426-32.
- Loser, E. (1978) Akute orale toxisitat. Institut fur Toxikologie, Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld, unveroffentlichte Untersuchung, Bericht vom 23.10. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Lyman, W.J. et al (1982) Handbook of chemical property estimation methods. Environmental behavior of organic compounds. McGraw-Hill NY (Howard, 1989 から引用)
- Lysak, A. and Marcinek, J. (1972) Multiple toxic effect of simultaneous action of some chemical substances on fish. *Roczniki Nauk Rolniczych*, **94**, 53-63. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Maas-Diepeveen, J.L. and van Leeuwen, C.J. (1986) Aquatic toxicity of aromatic nitro compounds abd anikines to several freshwater species. Laboratory for ecotoxicology, Institute fo Inland Water Management and Water Treatment, Report No86-42, 10. (US EPA, 2002aから引用)
- Martins, T. (1990) o-Chloraniline Akute inhalationstoxizitat an der ratte. Fahbereich Toxikologie, Bayer AG, Wuppertal, unveroffentlichte Untersuchung, Berichts-Nr. 18653, 66 Seiten, 09.01. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Martins, T. and Hartman, E. (1990) o-Chloroaniline-Orientierende subakute Inhalationstoxiziat an der Ratte/ Fachebereich Toxikologie, Bayer AG, Wuppertal, unveroffentlichte Untersuchng, Berichts-Nr. (GDCh BUA, 1991から引用)
- McGregor, D., Prestice, R.D., McConville, M., Lee, Y.J. and Caspary, W.J. (1984) Reduced mutant yield at high doses in the Salmonella/Activation Assay: The cause in not always toxicity. *Environ. Mutagen.*, **6**, 545-557.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Miyata, R., Nohmi, T., Yoshikawa, K. and Ishidate, M. Jr., (1981) Metabolic activation of p-nitrotoluene and trichlororhylene by rat-liver S9 or mouse liver S9 fractions in *Salmonella typhimurium* strains. *Bull. Nat. Inst. Hyg. Sci.*, **99**, 60-65. (GDCh BUA, 1991から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nendza, M. (1987) Toxizitatsbestimmungen von umweltrelevanten Chemikalien mit einem neuen biotestsystem, Ermittlung physikochemischer Eigenschaften und ableitung quantitativer struktur-Toxizitats-Beziehungen unter Anwendung von Multiregressions- und Hauptkomponenten-Analyse. Dissertatin, Christian-albrechts-Universitat zu Kiel, S. 1, 50-65, 138-143, Kiel. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Nendza, M. and Seydel, J.K. (1988) Multivariate data analysis of various biological test systems used for the quantification of ecotoxic compounds. *Quantitive Structure-Activity Rerationship*, **7**, 165-174. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Nomura, A. (1975) Studies on sulfhemoglobin formation by various drugs. *Folia Phramacol. Japan*, **71**, 351-365. (GDCh BUA, 1991 から引用)
- OECD (Hrsg.) (1981a) OECD Guidline for Testing of Chemicals 301D "Ready Biodegradability : Closed Bottle Test", s.1-5, Paris, Zu beziehene bei : OECD, Publications Office, 2, rue Andre-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France. (GDCh BUA, 1991 から引用)
- OECD (Hrsg.) (1981b) OECD Guidline for Testing of Chemicals 301C "Ready Biodegradability : Modifide MITI Test ( I ) ", s.1-5, Paris, Zu beziehene bei : OECD, Publications Office, 2, rue Andre-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France. (GDCh BUA, 1991 から引用)
- OECD (Hrsg.) (1981c) OECD Guidline for Testing of Chemicals 301E "Ready Biodegradability : Modifide OECD Screening Test", s.1-5, Paris, Zu beziehene bei : OECD, Publications Office, 2, rue Andre-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France. (GDCh BUA, 1991 から引用)
- O'Neal, F.O. (1981) Inhalation median lethal concenration (LC50). Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, im Auftrag von DuPont Denemours & co Inc., Wilmington, USA, 08.06. NTIS Document OTS 84003A, Doc. I.D. 878220259, 4 Seiten. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Painter, H. A. (1985) Rig test of N.90: Inhabition of nitrification, persolische Mitetilung. (GDCh BUA,1991から引用)
- Parris, G.E. (1980) Covalent binding of aromatic amines to humates. 1. Reactions with carbonyls and quinones. *Environ.*

- Sci. Technol., **14**, 1099-1105. (Howard, 1989から引用)
- Pedersen, F. Bjomestad, 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 : 93p. (US EPA, 2002aから引用)
- Pitter, P. (1976) Determination of biological degradability of organic substances. Water Research, **10**, 231-235.
- Prasad, I. (1970) Mutagenic effects of the herbicide 3',4'-dichloropropionalide and its degradation products. Canad. J. Microbiol., **16**, 369-372.
- Rankin, G.O., Beers, K.W., Nicoll, D.W., Anestis, D.K., Hong, S.K., Hubbard, J.L., Ball, J.G., Valentovic, M.A. and Brown, P.I. (1996) Nephrotoxic potential of 2-amino-5-chlorophenol and 4-amino-3-chlorophenol in Fischer 344 rat: comparisons with 2- and 4-chloroaniline and 2- and 4-aminophenol. Toxicology, **108**, 109-123.
- Reynolds, L., Blok, J., De Morsier, A., Gerike, P., Wellens, H. and Bontinck, W.J. (1987) Evaluation of the toxicity substances to be assessed for biodegradability. Chemosphere **16**, 2259-2277. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Ribo, J.M. and Kaiser, L.E. (1984) Toxicities of chloroanilines to photobacterium phosphoreum and tejir correlations with effects on other organisms and structural parameters. In: QSAR in Environmental Toxicology. S. 319-336, D. Reidel Publishing company, Dordrecht 1984. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Rosenkrantz, H.S. and Poirier, L.A. (1979) Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. J. Natl. Cancer Inst., **62**, 873-892. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Rosenkranz, H.S. and Leifer, Z. (1980) Determining the DNA-modifying activity of chemicals using DNA-polymerase-deficient Escherichia Col. hem. Mutagens, **6**, 109-147.
- Sayk, F. and Schmidt, C. (1986) Algen-fluoreszenz-automat, eine computergesteuerte bioest-Me $\beta$  apparatur. Z. Wasser- und Abwasser-Forsh. **19**, 12-184 (1986). (GDCh BUA, 1991 から引用)
- 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. Environ. Contam. Toxicol., **12**, 355-382.
- Schmidt, C (1989) Schadwirkung von Phenolen, Anilinen und aliphaten auf Algen. In: Umweltbundesamt (Hrsg.) Chemikaliengesetz Heft 8, Prufung und Bewertung von Stoffen auf ihr Umweltigefahrlichkeit, S. 98-110, 113, 114, Berlin. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Schmidt, C and Schnabl, H. (1988) Stoffbezogene Struktur-Wirkungsbeziehungen bei Biotesten. Vom Wasser, **70**, 21-32. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Schmidt, C. and Schmidt, K. (1988) Algentests in der Wassergutewirtschaft. 21. Essener Tagung, 1988, 27. Kurzbericht S. 27.1-27.3, Ges. Z. Forderung d. Siedlungswasserwirtschaft an der RWTH Aachen E.V., Aachen. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Schnabl, H. (1989) Ermittlung multivariater Struktur-Toxizitäts-Beziehungen umweltrelevanter Biotest-Systeme und Chemikalien-Klassen. Umweltforschungslien/Schadstoffwirkungen, Forschungsbericht Nr. 106 liengesetz Heft 8, Prufung und Bewertung von Stoffen auf ihre Umweltigefahrlichkeit, S. 77-86, 89, 96, Berlin. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Sekimpi, D.K.U. and Jones, R.D. (1986) Notification of industrial chemical cyanosis poisoning in the United Kingdom 1961-80. British Journal of Industrial Medicine, **43**, 272-279.
- Simmon, V. F. (1979a) In vitro mutagenicity assays of chemical carcinogens and related copounds with Salmonella typhimurium. J. Natl. Cancer Ins., **62**, 893-899.
- Simmon, V. F. (1979b) In vitro assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with Saccharomyces cerevisiae D3. J. Natl. Cancer. Inst., **62**, 901-909.
- Sippel, M.E. (1973) Mutagenic activity of bensenamine, 2-chloro in the Salmonella/Microsome assay. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Snee, D.A. (1970) Acute inhalation toxicity; Subacute inhalation toxicity. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, im Auftrag von Dupont Denemours & Co Inc., Wilmington, USA, 20.05.1970, NTIS Document OTS 84003A, Doc. I.D. 878220258, 5 Seiten.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) 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)
- Thompson, Ch.Z., Hill, L.E., Epp, J.K., Orobst, G.S.(1983) The induction of bacterial mutation and hepatocyte inscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. Environ. Mutagen. **5**, 803-811. (GDCh BUA, 1991から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002a) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)

- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002b) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP (1998) Comparative toxicity studies of o-, m-, and p-chloroanilines administered by gavage to F344/N rats and B6C3F1 mice.
- U.S. NTP (1988) Annual Plan for Fiscal Year, seite 75. (GDCh BUA, 1991から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens. Revised January 2001.
- Valentovic, M.A., Ball, J.G., Anestis, D.K., Beers, K.W., Madan, E., Hubbard, J.L. and Rankin, G.O. (1992) Acute renal and hepatic toxicity of 2-haloanilines in Fischer 344 rats. *Toxicology*, 121-131.
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Watanabe, T., Ishikawa, N. and Ikeda, M. (1976) Toxicity of and biological monitoring for 1,3-diamino-2,4,6-trinitrobenzene and other nitro-amino derivatives of benzene and chlorobenzene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **37**, 157-168.
- Worne, H.E. (1972) The activity of mutant microorganisms in the biological treatment of industrial waste. *Tijdschrift van het BECEWA*, **22**, 61-71 (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Yoshimi, N., Sugie, S., Iwata, H., Niwa, K, M. Mori, H., Hashida, C. and Shimizu, H. (1988) The genotoxicity of a variety of aniline derivates in a DNA repair test with primary cultures rat hepatocytes. *Mutat. Res.*, **206**, 183-191. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Yoshioka, Y., Nagase, H., Ose, Y. and Sato, T. (1986a) Evaluation of the test method “activated sludge, respiration inhibition test” proposed by the OECD. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **12**, 206-212.
- Yoshioka, Y., Mizuno, T., Ose, Y. and Sato, T. (1986b) The estimation for toxicity of chemicals on fish by physico-chemical properties. *Chemosphere*, **15**, 195-203.
- Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T. (1985) Testing for the toxicity of chemicals with tetrahymena pyriformis. *Sci. Total Environ.*, **43**, 149-157.
- Zeiger, E., Anderson, B., Hawort, S., Lawlor, T., Mortelmans, K. and Spec, W. (1987) Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the teting of 255 chemicals. *Environ. Mutagen. Suppl.*, **9**, 1-110, Tabelle 1. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Zeyer, J. and Kearney, P.C. (1982) Microbial degradation of para-chloroaniline as sole carbon and nitrogen source. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, **17**, 215-223 (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Zimmer, D., Mazurek, J., Petzold, G. and Bhuyan, B.K (1980) Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. *Mutat. Res.*, **77**, 317-326. (GDCh BUA, 1991から引用)
- Zok, S., Gorge, G., Kalsch, W. and Nagel, R. (1991) Bioconcentration, metabolism and toxicity of substituted anilines in the Zebrafish (*Brachydario rerio*). *Sci. Total. Environ.*, **109**, 411-421.

化学物質評価研究機構 (2003) 調査資料 (未公表).

環境省 (2001a) o-クロロアニリンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (クレハ分析センター, 試験番号: 2001-生 05, 2001年3月29日).

環境省 (2001b) o-クロロ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 (クレハ分析センター, 試験番号: 2001-生 06, 2001年3月29日).

環境省 (2001c) o-クロロアニリンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (クレハ分析センター, 試験番号: 2001-生 07, 2001年3月29日).

環境省 (2001d) o-クロロアニリンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (クレハ分析センター, 試験番号: 2001-生 08, 2001年3月29日).

経済産業省 (2002) 告示第 149 号 (官報, 平成 14 年 3 月 29 日).

経済産業省 (2003) 平成 13 年度 化審法指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表, 経済産業省告示第 53 号. 経済産業省, 環境省 (2003) 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 13 年度).

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 14 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 (1977) 通商産業省公報 (1977 年 12 月 1 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)

日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-164.

有機合成化学協会編 (1985) 有機化学物辞典, 講談社, 東京.

## CERI 有害性評価書 *o*-クロロアニリン

---

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。