

## (参考 1)

## 有害性総合評価表

物質名： 4-クロロ-2-メチルアニリン及びその塩

| 有害性の種類                                                            | 評 価 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                  |                                     |                       |    |   |                                                                   |  |  |  |                       |       |  |  |  |  |                                                                   |  |  |                                     |  |                                       |  |  |                                |  |                                                           |  |                                  |  |  |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|----|---|-------------------------------------------------------------------|--|--|--|-----------------------|-------|--|--|--|--|-------------------------------------------------------------------|--|--|-------------------------------------|--|---------------------------------------|--|--|--------------------------------|--|-----------------------------------------------------------|--|----------------------------------|--|--|
| ア 急性毒性                                                            | <p><u>致死性</u></p> <table><thead><tr><th></th><th>ラット</th><th>マウス</th><th>ネコ</th><th>他</th></tr></thead><tbody><tr><td>経口毒性：LD<sub>50</sub> = 729-1015mg/kg bw<br/>(塩酸塩では 1000 mg/kg bw)</td><td></td><td></td><td></td><td>トリ：種不明<br/>75 mg/kg bw</td></tr><tr><td>試験内容：</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>経皮毒性：LD<sub>50</sub> = 1800-2150mg/kg bw<br/>(塩酸塩では 2150mg/kg bw)</td><td></td><td></td><td>オス 935 mg/kg bw<br/>メス 1244 mg/kg bw</td><td></td></tr><tr><td>試験内容：ポリエチレングリコールに溶解し、剃毛した皮膚に 24 時間貼付。</td><td></td><td></td><td>油脂に 10%濃度で溶解したものを、剃毛した皮膚に連日塗布。</td><td></td></tr><tr><td>腹腔内毒性：LC<sub>50</sub> = オス 560mg/kg bw<br/>メス 700mg/kg bw</td><td></td><td>オス 680mg/kg bw<br/>メス 720mg/kg bw</td><td></td><td></td></tr></tbody></table> <p><u>健康影響</u></p> <p>ラットに対する経口投与と、24 時間経皮投与による急性毒性実験の結果が報告されている。両経路とも投与後 1～3 時間後に量依存的にチアノーゼ、眼球突出、涙腺分泌亢進、呼吸困難、意識障害、虚脱、強直性間代性痙攣などが出現し、一部死に至る。剖検所見は、死亡例も生存例もほぼ同様に、消化管拡張、肝細胞変性、腎虚血、脾腫を認めた。雌雄各 1 匹のネコの剃毛した皮膚に、4-クロロ-2-メチルアニリンと油脂を 4g : 4g で混じたものを連日塗布した。オスは塗布 3 日目で死亡、メスは 5 日目で死亡した。剖検で肝細胞変性、膀胱粘膜出血斑と膀胱内凝血塊を認めた。</p> |                                  | ラット                                 | マウス                   | ネコ | 他 | 経口毒性：LD <sub>50</sub> = 729-1015mg/kg bw<br>(塩酸塩では 1000 mg/kg bw) |  |  |  | トリ：種不明<br>75 mg/kg bw | 試験内容： |  |  |  |  | 経皮毒性：LD <sub>50</sub> = 1800-2150mg/kg bw<br>(塩酸塩では 2150mg/kg bw) |  |  | オス 935 mg/kg bw<br>メス 1244 mg/kg bw |  | 試験内容：ポリエチレングリコールに溶解し、剃毛した皮膚に 24 時間貼付。 |  |  | 油脂に 10%濃度で溶解したものを、剃毛した皮膚に連日塗布。 |  | 腹腔内毒性：LC <sub>50</sub> = オス 560mg/kg bw<br>メス 700mg/kg bw |  | オス 680mg/kg bw<br>メス 720mg/kg bw |  |  |
|                                                                   | ラット                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | マウス                              | ネコ                                  | 他                     |    |   |                                                                   |  |  |  |                       |       |  |  |  |  |                                                                   |  |  |                                     |  |                                       |  |  |                                |  |                                                           |  |                                  |  |  |
| 経口毒性：LD <sub>50</sub> = 729-1015mg/kg bw<br>(塩酸塩では 1000 mg/kg bw) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |                                     | トリ：種不明<br>75 mg/kg bw |    |   |                                                                   |  |  |  |                       |       |  |  |  |  |                                                                   |  |  |                                     |  |                                       |  |  |                                |  |                                                           |  |                                  |  |  |
| 試験内容：                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |                                     |                       |    |   |                                                                   |  |  |  |                       |       |  |  |  |  |                                                                   |  |  |                                     |  |                                       |  |  |                                |  |                                                           |  |                                  |  |  |
| 経皮毒性：LD <sub>50</sub> = 1800-2150mg/kg bw<br>(塩酸塩では 2150mg/kg bw) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  | オス 935 mg/kg bw<br>メス 1244 mg/kg bw |                       |    |   |                                                                   |  |  |  |                       |       |  |  |  |  |                                                                   |  |  |                                     |  |                                       |  |  |                                |  |                                                           |  |                                  |  |  |
| 試験内容：ポリエチレングリコールに溶解し、剃毛した皮膚に 24 時間貼付。                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  | 油脂に 10%濃度で溶解したものを、剃毛した皮膚に連日塗布。      |                       |    |   |                                                                   |  |  |  |                       |       |  |  |  |  |                                                                   |  |  |                                     |  |                                       |  |  |                                |  |                                                           |  |                                  |  |  |
| 腹腔内毒性：LC <sub>50</sub> = オス 560mg/kg bw<br>メス 700mg/kg bw         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | オス 680mg/kg bw<br>メス 720mg/kg bw |                                     |                       |    |   |                                                                   |  |  |  |                       |       |  |  |  |  |                                                                   |  |  |                                     |  |                                       |  |  |                                |  |                                                           |  |                                  |  |  |
| イ 刺激性/腐食性                                                         | <p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>根拠：Sachsse らの報告では、500, 100, 2000mg/kg bw の 4-クロロ-2-メチルアニリンを剃毛した背部皮膚に 24 時間添付しても局所刺激症状は認めなかった。同様の方法で 1000, 2150mg/kg bw の 4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩を添付した場合は、添付部位の僅かな発赤を認めた。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <p>根拠：Lehmann らの報告で、4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩末を 0.1 から 5mg/l air 濃度でネコに吸入させたところ、結膜炎、角膜混濁を認めた。また国際化学物質安全性カードにも眼の発赤、痛みが記載されている。</p> <p>その他：気道刺激性による咳も指摘されている。</p> <p>根拠：国際科学物質安全性カード</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |                                     |                       |    |   |                                                                   |  |  |  |                       |       |  |  |  |  |                                                                   |  |  |                                     |  |                                       |  |  |                                |  |                                                           |  |                                  |  |  |
| ウ 感作性                                                             | <p>皮膚感作性：報告なし</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                  |                                     |                       |    |   |                                                                   |  |  |  |                       |       |  |  |  |  |                                                                   |  |  |                                     |  |                                       |  |  |                                |  |                                                           |  |                                  |  |  |

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/発がん性は除く)</p> | <p>ヒトにおける反復曝露毒性を示した報告は認めない。実験動物では経口と皮下への反復投与の結果が報告されている。</p> <p>①吸入ばく露：ネコを対象とした 4-クロロ-2-メチルアニリン 0.06mg/l air 濃度で、1 日 8 時間、9 日間投与試験では、有害性が確認されなかったと報告されている(Lehmann ら)。</p> <p>②経口投与：ラット、マウスに対し、4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩を、750mg/kg, 1500mg/kg, 3000mg/kg, 6000mg/kg 食餌濃度で 60 日間経口投与した報告がある。メトヘモグロビン血症・貧血は、全群で認められ、評価レベルの設定は困難である(Suter ら)。</p> <p>ただし、ラット・マウスともに 3000mg/kg, 6000mg/kg 食餌群で、血中総タンパク濃度、オス ラット 6000mg/kg 食餌群で血尿を認めた。</p> <p>体重増加抑制と、剖検所見における肝脾腫、肝細胞空洞化、膀胱粘膜うっ血・膀胱粘膜移行上皮増殖は用量依存的に出現した(Suter ら)。</p> <p>③皮下投与：ネコに対する、2% 4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩溶液 50mg/kg bw を 1 日 5 回、5 日間皮下投与実験では、断頭後の剖検で、膀胱粘膜は浮腫、うっ血状、粘膜移行上皮欠損・変性を認めた(Folland、Kimbrough ら)。</p> <p>④腹腔内投与： 10mg/kg bw と 100mg/kg bw の 4-クロロ-2-メチルアニリンを腹腔内投与されたラットの肝細胞では、チトクローム P450 とグルタチオン-S-トランスフェラーゼ活性が上昇した(Leslie ら)。</p> <p>無毒性量等 (NOEL、NOAEL、LOAEL) に関する報告が認められないため、評価レベルの算出ができない。</p> |
| <p>オ 生殖・発生毒性</p>                 | <p>ヒトにおける生殖・発生毒性の報告は認めない。</p> <p>オス マウスにおける実験が 2 件報告されている。200mg/kg bw / 日の 4-クロロ-2-メチルアニリン 7 週間経口投与後、未投与のメスと交配した実験では胎児数、不妊傾向、発生異常にのいずれにおいても有意な所見を認めなかった(Lang ら)。</p> <p>4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩 110mg/kg bw ないし 330mg/kg bw 単回経口投与後、未投与メスマウスと交配した実験でも、胎児死亡に変化を認めていない(Fitz ら)。</p> <p>無毒性量等 (NOEL、NOAEL、LOAEL) に関する報告が認められないため、評価レベルの算出ができない。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>カ 遺伝毒性<br/>(変異原性を含む)</p>      | <p>遺伝毒性：あり、<br/>根拠：ヒトリンパ細胞での in vitro 染色体異常試験で陽性である。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>キ 発がん性</p>                    | <p>発がん性の有無：ヒトに対しておそらく発がん性がある。<br/>根拠： IARC 2A</p> <p>閾値の有無：閾値なし<br/>根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果の通り、in vitro 試験, in vivo 試験の両方において陽性結果が示されており、遺伝毒性があると判断できる。</p> <p>閾値がない場合<br/>ユニットリスク (UR) = <math>7.7 \times 10^{-5} (\mu \text{g}/\text{m}^3)^{-1} (*)</math><br/>RL(<math>10^{-4}</math>) = <math>1.3 \mu \text{g}/\text{m}^3</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | <p>計算式：</p> $RL(10^{-4}) = 10^{-4} / (7.7 \times 10^{-5} \mu\text{g}/\text{m}^3) = 10 / 7.7 = 1.3 \mu\text{g}/\text{m}^3 (1.3 \times 10^{-3} \text{mg}/\text{m}^3)$ <p>この値を基に労働補正（呼吸量：10/20×労働日数：240/360×労働年数：45/75 = 0.2）を行う。</p> <p>労働補正 <math>RL(10^{-4}) = 6.5 \times 10^{-3} \text{mg}/\text{m}^3</math></p> <p>計算式：労働補正 <math>RL(10^{-4}) = 1.3 / 0.2 = 6.5 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 6.5 \times 10^{-3} \text{mg}/\text{m}^3</math></p> <p>(*)Cal. EPA(Hot Spot) では、当該物質による吸入ばく露による過剰発がんのユニットリスクを、<math>7.7 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}</math>、スロープファクター値を <math>2.7 \times 10^{-1} (\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{day})^{-1}</math> としている。(2/23/09 確認) 発がん性のリスク評価は、マウスを対象とした経口投与実験の結果<sup>2) 4) 5) 8)</sup>を元に投与期間—発がん分析を用いて計算されている。ユニットリスクは、ヒト体重を 70kg、呼吸量を 20m<sup>3</sup>/日で計算してある。</p> |
| コ 許容濃度の設定 | <p>ACGIH TLV-TWA：未設定</p> <p>日本産業衛生学会：未設定</p> <p>DFG MAK： 設定できない “H” 経皮吸収に注意</p> <p>勧告要旨：ラットマウスを用いた複数の発がん性試験で、低濃度より悪性腫瘍が発生し、かつ遺伝毒性があるため。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |