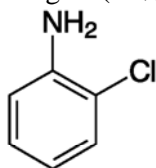


## [9] o-クロロアニリン

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名： o-クロロアニリン  
(別の呼称：2-クロロアニリン、2-クロロベンゼンアミン)  
CAS 番号：95-51-2  
化審法官報告示整理番号：3-194  
化管法政令番号：1-71  
RTECS 番号：BX0525000  
分子式：C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>ClN  
分子量：127.57  
換算係数：1ppm=5.21mg/m<sup>3</sup>(気体、25°C)  
構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質はこはく色の液体で、アミン臭があり、空気に接触すると着色する<sup>1)</sup>。

融点	-14°C <sup>2)</sup>
沸点	208.8°C <sup>2)</sup>
比重	1.2114 (22/4°C) <sup>3)</sup>
蒸気圧	35Pa(25°C) <sup>4)</sup> 、0.204mmHg(=2.72×10 <sup>1</sup> Pa) (25°C) <sup>5)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	1.90 <sup>6)</sup>
解離定数 (pKa)	2.66 (25°C) <sup>5)</sup>
水溶性 (水溶解度)	8.17g/L (25°C) <sup>5)</sup> 、3.765g/L (20°C) <sup>7)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

o-クロロアニリンの分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性 <u>好氣的分解</u> (分解性が良好でないと判断される物質 <sup>8)</sup> ) 分解率：BOD 3%、TOC 0%、吸光 4%、GC 5% (試験期間：2週間、被験物質濃度：100mg/L、活性汚泥濃度：30mg/L) <sup>9)</sup> OECD テストガイドライン 302B 試験 (Zahn-Wellens/EMPA) により 28 日間で 94% 分解されたとの報告がある (試験濃度：700mg/L) <sup>10)</sup>
化学分解性 <u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u> 反応速度定数：3.14×10 <sup>-11</sup> cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (25°C、AOPWIN <sup>11)</sup> により計算) 半減期：2.0～20 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10 <sup>6</sup> ～3×10 <sup>5</sup> 分子/cm <sup>3</sup> <sup>12)</sup> と仮定して計算)
生物濃縮性 (濃縮性が無い又は低いと判断される物質 <sup>8)</sup> ) 生物濃縮係数 (BCF)：5.4～9.0 (試験期間：8週間、試験濃度：0.1mg/L) <sup>9)</sup> 、<14 ～32 (試

験期間：8週間、試験濃度：0.01mg/L) <sup>9)</sup>
--------------------------------------

#### (4) 製造輸入量及び用途

##### ① 生産量・輸入量等

化審法の第二種監視化学物質として届出られた製造・輸入数量は、3,581t(平成12年)、1,754t(平成13年)である。また、OECDに報告している生産量は1,000～10,000t、化学物質排出把握管理促進法(化管法)の製造・輸入量区分は1,000tである。

##### ② 用途

本物質の主な用途は、ナフトール AB-BT、ASS などの中間体、3-ヒドロキシジフェニレンオキシドの出発原料、医薬、農薬中間原料、樹脂架橋剤とされている<sup>13)</sup>。

#### (5) 環境施策上の位置付け

化学物質審査規制法第二種監視化学物質(通し番号：403)及び化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質(政令番号：71)として指定されているほか、水質汚濁に係る要調査項目として選定されている。

## 2. 暴露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には一般環境等からの暴露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

o-クロロアニリンは化学物質排出把握管理促進法（化管法）の第一種指定化学物質である。同法に基づき集計された平成 13 年度の届出排出量・移動量及び届出外排出量を表 2.1 に示す。

表 2.1 平成 13 年度 PRTR データによる排出量及び移動量

	届出					届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）			
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）	排出量（kg/年）				届出 排出量	届出外 排出量	合計	
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	事業所外	対象業種	非対象業種	家庭				移動体
全排出・移動量	23	1323	0	0	2070	51284	682				1346	682	2028

業種別届出量(割合)

化学工業	23 (100%)	1323 (100%)	0	0	2070 (100%)	51284 (100%)
------	--------------	----------------	---	---	----------------	-----------------

総排出量の構成比 (%)	
届出	届出外
66	34

本物質の平成 13 年度における環境中への総排出量は、2 t と報告されており、そのうち届出排出量は 1 t で全体の 66% であった。届出排出量のうち 0.02 t が大気へ、1 t が公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。その他に下水道への移動量が 2 t 届け出られている。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

表 2.1 に示したように PRTR 公表データにおいて届出排出量は媒体別に報告され、その集計結果が公表されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていない。別途行われている届出外排出量の媒体別配分の推定結果<sup>1)</sup>と届出排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

		推定排出量(kg)
大	気	34
水	域	1,972
土	壌	0

## (2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を PRTR データ活用環境リスク評価支援システム（改良版）を用いて予測した<sup>2)</sup>。予測の対象地域は、平成 13 年度環境中への推定排出量が最大であった静岡県（大気への排出量 0.002 t、水域への排出量 1 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

		分配割合 (%)
大	気	0.4
水	域	97.3
土	壤	0.6
底	質	1.7

(注) 環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

## (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。各媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体		幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	0.15	0/17	全国	1990	3
室内空気	μg/m <sup>3</sup>									
食物	μg/g	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/50	全国	2003	4
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/15	全国	2001	5
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.02	<0.02	<0.02	0.21	0.02	1/65	全国	2001	5
		<0.09	<0.09	<0.09	<0.09	0.09	0/22	全国	1998	6
公共用水域・海水	μg/L	<0.02	<0.02	<0.02	0.07	0.02	1/11	全国	2001	5
		<0.09	<0.09	<0.09	<0.09	0.09	0/26	全国	1998	6
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.005	<0.005	<0.005	0.038	0.005	4/21	全国	1998	6
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.005	<0.005	<0.005	0.018	0.005	2/24	全国	1998	6

## (4) 人に対する暴露量の推定（一日暴露量の予測最大量）

一般環境大気、地下水及び食物の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日暴露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15m<sup>3</sup>、2L 及び 2,000g と仮定し、体重を 50kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日暴露量

	媒 体	濃 度	一 日 暴 露 量
平 均	大気 一般環境大気	0.15µg/m <sup>3</sup> 未満(1990)	0.045µg/kg/day 未満
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.02µg/L 未満(2001)	0.0008µg/kg/day 未満
	公共用水域・淡水	0.02µg/L 未満(2001)	0.0008µg/kg/day 未満
	食 物	0.005µg/g 未満(2003)	0.2µg/kg/day 未満
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
	大気 一般環境大気	0.15µg/m <sup>3</sup> 未満(1990)	0.045µg/kg/day 未満
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
地下水	0.02µg/L 未満(2001)	0.0008µg/kg/day 未満	
公共用水域・淡水	0.21µg/L 程度(2001)	0.0084µg/kg/day 程度	
食 物	0.005µg/g 未満(2003)	0.2µg/kg/day 未満	
土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった	

人の一日暴露量の集計結果を表 2.6 に示す。吸入暴露の一日暴露量の予測最大量は、一般環境大気の濃度に終日暴露されるという前提では 0.045µg/kg/day 未満（濃度としては 0.15µg/m<sup>3</sup> 未満）であった。

経口暴露による一日暴露量の予測最大量は、地下水及び食物のデータより算定すると 0.2µg/kg/day 未満であった。なお、媒体別分配割合予測結果等から、本物質の土壌からの暴露量は少ないと推定される。

総暴露量を一般環境大気及び地下水、食物データから推定すると、一日暴露量の予測最大量は 0.25µg/kg/day 未満であった。

表 2.6 人の一日暴露量

大気	一般環境大気	平均暴露量 (μg/kg/day)	予測最大暴露量 (μg/kg/day)
		室内空気	
水質	飲料水		
	地下水	0.0008	0.0008
	公共用水域・淡水	(0.0008)	(0.0084)
食物		0.2	0.2
土壌			
経口暴露量合計		0.2008	0.2008
総暴露量 <sup>注2)</sup>		0.2458	0.2458

注：1) アンダーラインを付した値は、暴露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) ( ) 内の数字は、経口暴露量合計の算出に用いていない。

#### (5) 水生生物に対する暴露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する暴露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.21μg/L 程度、同海水域では 0.07μg/L 程度となった。

表 2.7 公共用水域濃度

媒体	平均	最大値
水質		
公共用水域・淡水	0.02μg/L 未満(2001)	0.21μg/L 程度(2001)
公共用水域・海水	0.02μg/L 未満(2001)	0.07μg/L 程度(2001)

注)：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

$^{14}\text{C}$  でラベルした本物質をラットに 0.5 mmol/kg 腹腔内投与した結果、投与 3 時間後には赤血球よりも血漿で強い放射活性がみられ、24 時間で放射活性の 53% が尿中に排泄され、糞中への排泄は 1% 未満であった。臓器では、主に肝臓に蓄積されていたが、蓄積濃度でみると、腎臓では肝臓と同等か、それ以上の濃度であった。細胞内分布では、細胞質ゾル分画で時間・用量に関係なく放射活性が最も高かった。また、肝臓及び腎臓で共有結合が認められ、肝ミクロソーム分画で最も多かった。本物質の放射活性は、同様にして腹腔内投与した *p*-クロロアニリンと比べて組織中でより早くピーク濃度に達して消失、排泄され、標的組織での共有結合も少なかったことから、この差が本物質に比べて *p*-クロロアニリンの毒性が強い要因の一つとして考えられた<sup>1)</sup>。ラットに腹腔内投与した結果、5 時間後には尿中に未知の代謝物が検出されており<sup>2)</sup>、イヌに 25 mg/kg を静脈内投与した実験では、血中の本物質濃度は数分後の 11 µg/mL 超から 3 時間後には約 1 µg/mL にまで減少し、投与によって急速に形成されたメトヘモグロビン (45 分後で約 10%) は 4 時間以内にほぼ完全に消失<sup>3)</sup> している。

ラット腹腔内投与での主要な代謝経路は *p* 位水酸化と硫酸抱合であり、主要な尿中代謝物は 4-アミノ-3-クロロフェノール硫酸エステルで尿中放射活性の 31.6% を占め、N-硫酸抱合体 (18.6%)、N-グルクロン酸抱合体 (8.6%)、4-アミノ-3-クロロフェノール (10.8%) 及びその O-グルクロン酸抱合体 (3.7%)、未変化体 (16.9%) も尿中にみられたが、N-アセチル化による代謝物はわずかにみられた程度であった<sup>4)</sup>。また、pH 8.0、37°C の条件下のウサギ肝ミクロソームで本物質は 1.36 nmol/min/mg protein の速度で *p* 位に水酸化を受け、肺及び腎臓では肝臓の酵素活性のそれぞれ約 30%、10% であったが、ウシの副腎皮質及び副腎髄質では水酸化を認めなかった<sup>5)</sup>。

#### (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

##### ① 急性毒性<sup>6)</sup>

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	256 mg/kg
ネコ	経皮	LD <sub>50</sub>	222 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	797 ppm [4,160 mg/m <sup>3</sup> ] (4hr)

注：( ) 内の時間は暴露時間を示す。

本物質は眼を刺激する。経口、吸入、経皮により吸収され、唇や爪、皮膚のチアノーゼ、眩暈、頭痛、息切れ、吐き気、嘔吐、脱力感、錯乱、意識喪失などの症状を引き起こす<sup>7)</sup>。

##### ② 中・長期毒性

ア) Fischer 344/N ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、20、40、80、160 mg/kg/day を 13

週間（5日/週）強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 以上の群で用量及び時間に依存したメトヘモグロビン濃度の有意な増加を認めた。また、20 mg/kg/day 以上の群の雌及び 80 mg/kg/day 以上の群の雄で貧血、脾臓重量の増加、40 mg/kg/day 以上の群でチアノーゼ、80 mg/kg/day 群の雌の脾臓及び 160 mg/kg/day 群の脾臓、肝臓、腎皮質でヘモジデリン沈着、80 mg/kg/day 以上の群で振戦、脾臓及び骨髄での造血亢進、脾臓の肥大及び暗赤色化、160 mg/kg/day 群の雄で体重増加の抑制などに有意差を認め、同時に実施した他の異性体の結果と比べると、血液への影響の強さは  $p$  体  $>$   $m$  体  $>$  本物質の順であった<sup>8,9)</sup>。この結果から、LOAEL は 10 mg/kg/day（暴露状況で補正：7.1 mg/kg/day）であった。

イ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、20、40、80、160 mg/kg/day を 13 週間（5日/週）強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 以上の群で用量及び時間に依存したメトヘモグロビン濃度の有意な増加を認めた。また、40 mg/kg/day 以上の群の雌及び 160 mg/kg/day 群の雄の脾臓でヘモジデリン沈着、40 mg/kg/day 以上の群の雄及び 80 mg/kg/day 以上の群の雌で脾臓での造血亢進、80 mg/kg/day 以上の群で貧血、脾臓の肥大及び暗赤色化と絶対及び相対重量の増加、160 mg/kg/day 群の雌雄で振戦、雌で体重増加の抑制などなどに有意差を認め、同時に実施した他の異性体の結果と比べると、血液への影響の強さは  $p$  体  $>$   $m$  体  $>$  本物質の順であった<sup>8,9)</sup>。この結果から、LOAEL は 10 mg/kg/day（暴露状況で補正：7.1 mg/kg/day）であった。

なお、本物質の単回投与によるメトヘモグロビン誘発能を調べた実験では、Sprague-Dawley ラット雄 5 匹を 1 群とし、0、137、548 mg/kg をコーン油に添加して強制経口投与した結果、コーン油のみ投与の対照群で投与の 1、6 時間後のメトヘモグロビン濃度はそれぞれ 0.6～0.8%、1.0～1.5% であったが、137 mg/kg 群では 3.7%、4.2%、548 mg/kg 群では 15.2%、32.1% であり、137 mg/kg 群の 1 時間後を除いて対照群よりも有意に高い濃度であった<sup>10)</sup>。

ウ) CD ラット雄 6 匹に 1,230 mg/m<sup>3</sup> を 2 週間（4 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、死亡はみられなかったが、自発運動の低下、呼吸の乱れ、眼球突出、間欠性振戦及び運動過多（1 匹のみ）がみられ、暴露期間終了後及び 14 日の回復期間終了後の剖検では共に 3 匹中 2 匹で脾臓の拡大及び重量増加を認めた<sup>11)</sup>。

エ) CD ラット雄 16 匹を 1 群とし、0、11、52、110 mg/m<sup>3</sup> を 2 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、11 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で用量に依存したメトヘモグロビン濃度の有意な増加、52 mg/m<sup>3</sup> 以上の群でチアノーゼ、赤血球数及びヘモグロビン濃度の有意な減少、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度の有意な増加、110 mg/m<sup>3</sup> 群で白血球数の有意な増加、体重の有意な減少を認めた。また、11 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で用量に依存した脾臓の肥大、暗赤色化、ヘモジデリン沈着、鬱血及び相対重量の増加を認め、110 mg/m<sup>3</sup> 群で肝臓のクップファー細胞及び腎臓の尿細管上皮でヘモジデリン沈着、心臓及び睪丸相対重量の増加、胸腺相対重量の減少を認めた<sup>12)</sup>。この結果から、LOAEL は 11 mg/m<sup>3</sup>（暴露状況で補正：2.0 mg/m<sup>3</sup>）であった。

オ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、39、217、886 mg/m<sup>3</sup> を 4 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、39 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌及び 217 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雄で赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少、メトヘモグロビン濃度、ハインツ小体及び網状赤血球の増加を用量に依存して認め、217 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌及び 886 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄（特に雌で強く）でチアノーゼ、振戦、運動及び反射障害、886 mg/m<sup>3</sup> 群の雄で体重増加の抑制



を認めた。また、39 mg/m<sup>3</sup>以上の群で脾臓重量、大赤芽球及び正赤芽球の用量に依存した増加、217 mg/m<sup>3</sup>以上の群の脾臓でヘモジデリン沈着、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の増加、血清中のトリグリセリド、コレステロール及びコリンエステラーゼの減少を認めた<sup>13)</sup>。この結果から、LOAELは39 mg/m<sup>3</sup>（暴露状況で補正：7.0 mg/m<sup>3</sup>）であった。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344/N ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、20、40、80、160 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、雄で睾丸及び副睾丸重量、精子数、精子の運動能力、雌で発情周期、発情期間への影響を認めなかった<sup>8)</sup>。

イ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、20、40、80、160 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、160 mg/kg/day 群の雄で睾丸重量の有意な増加を認めたが、副睾丸重量、精子数、精子運動能力、雌で発情周期、発情期間への影響は認めなかった<sup>8)</sup>。

ウ) WISW ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、10、50、250 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、母ラットでは 50 mg/kg/day 以上の群で脾臓重量の増加、充血、髄外造血亢進、胎盤膜の壊死、250 mg/kg/day 群で投与後に振戦、体重増加の抑制、摂餌量の減少を認めた。また、250 mg/kg/day 群で吸収胚の有意な増加、胎仔生存率の有意な減少を認め、自然発生奇形の増加もみられた<sup>14)</sup>。この結果から、NOAEL は母ラットで 10 mg/kg/day、胎仔で 50 mg/kg/day であった。

### ④ ヒトへの影響

ア) 本物質の暴露によりメトヘモグロビン血症を生じ、肝臓及び腎臓の障害を引き起こすこともある。また、メトヘモグロビン血症による全身性の低酸素状態は二次的に中枢神経系障害や心疾患の原因となることもある<sup>8)</sup>。

イ) 1974 年から 1984 年の期間に、デュポン社の Chambers Works 工場で本物質の暴露により発生したメトヘモグロビン血症は 1974 年の 1 例だけであったが、p 体では 1974～1979 年にかけて 11 例あったと報告されている<sup>15)</sup>。なお、暴露濃度の報告はなかった。

ウ) 芳香族ニトロ化合物及び芳香族アミノ化合物に暴露された工場労働者でチアノーゼを発症した 187 人を対象にした 1956 年からの 10 年間の調査で、本物質は他の異性体とともに「毒性は最も強い」にランクされ、尿中濃度 1 mg/L が許容限界濃度と考えられた<sup>16)</sup>。

## (3) 発がん性

### ① 主要な機関による発がん性の評価

国際的に主要な機関による本物質の発がん性の評価については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による対象物質の発がん性評価一覧

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	— 評価されていない。
EU	EU	— 評価されていない。
USA	EPA	— 評価されていない。

	ACGIH	— 評価されていない。
	NTP	— 評価されていない。
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない。
ドイツ	DFG	— 評価されていない。

## ② 発がん性の知見

### ○ 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、ネズミチフス菌で遺伝子突然変異<sup>17,18)</sup>、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で染色体異常<sup>19)</sup>を誘発せず、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79)<sup>20)</sup>、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)<sup>21,22)</sup>では遺伝子突然変異を誘発した。また、大腸菌で DNA 傷害を誘発したが<sup>23)</sup>、ラット初代培養肝細胞で DNA 傷害<sup>24,25)</sup>、シリアンハムスター胚細胞 (SHE) で形質転換試験<sup>26)</sup>を誘発しなかった。

*in vivo* 試験系では、マウス骨髄細胞で小核を誘発しなかった<sup>27)</sup>。

### ○ 実験動物に関する発がん性の知見

実験動物に関する発がん性の知見は得られなかった。

### ○ ヒトに関する発がん性の知見

親の職業と子供の頭蓋内腫瘍との関連性を検討したケースコントロール調査 (110 症例、対照群 193 人) では、父親が従事する産業 (農業、建設、金属、食品及びタバコ) 及び職種 (農業、座業、輸送) と子供の頭蓋内腫瘍の過剰リスクに関連がみられ、特に高いオッズ比は 2.0~3.3 の範囲にあった。また、対照群の子供の父親に比べ、症例児の父親は芳香族アミノ化合物及び芳香族ニトロ化合物に関係のある業務であることが多かったが (オッズ比 3.4~4.4)、最大の過剰リスクは子供の生後に暴露を受けた父親でみられた。本物質に関しては、父親の暴露が子供の生後であった場合のオッズ比は 0.8 (信頼区間 0.4~1.7)、胎児期及び受胎前のオッズ比はそれぞれ 0.5、0.4 であった<sup>28)</sup>。

## (4) 健康リスクの評価

### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口暴露については、中・長期毒性ア) のラット及びイ) のマウスの試験から得られた LOAEL 10 mg/kg/day (メトヘモグロビン濃度の増加) を暴露状況で補正して 7.1 mg/kg/day とし、LOAEL であるために 10 で除し、さらに試験期間が短いことから 10 で除した 0.071 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入暴露については、中・長期毒性エ) のラットの試験から得られた LOAEL 11 mg/m<sup>3</sup> (メ

トヘモグロビン濃度の増加) を暴露状況で補正して  $2.0 \text{ mg/m}^3$  とし、LOAEL であるために 10 で除し、さらに試験期間が短いことから 10 で除した  $0.02 \text{ mg/m}^3$  が信頼性のある最も低濃度の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

## ② リスク評価の結果

表 3.3 経口暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露量	予測最大暴露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水・ 食物	—	—	0.071 mg/kg/day	ラット マウス	—
	地下水・ 食物	0.2 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満	0.2 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満			36 超

経口暴露については、地下水・食物を摂取すると仮定した場合、平均暴露量、予測最大暴露量はともに  $0.2 \mu\text{g/kg/day}$  未満であった。無毒性量等  $0.071 \text{ mg/kg/day}$  と予測最大暴露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 36 超となる。

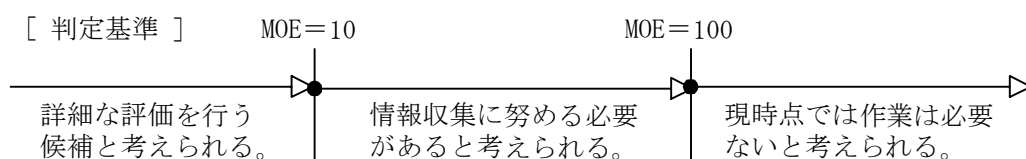
従って、本物質の経口暴露による健康リスクについては、リスクの判定はできない。本物質は難分解性かつ低濃縮性であるが、環境中では主として水域に分配されると予測されており、MOE の値からは検出下限値を下げて測定した場合には情報収集に努める必要があるとされる可能性も考えられるため、PRTR 排出量の推移を見守るとともに、検出下限値の見直しを含め暴露量の把握の必要性について検討する必要があると考えられる。

表 3.4 吸入暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露濃度	予測最大暴露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.15 $\mu\text{g/m}^3$ 未満	0.15 $\mu\text{g/m}^3$ 未満	0.02 $\text{mg/m}^3$	ラット	13 超
	室内空気	—	—			—

吸入暴露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均暴露濃度、予測最大暴露濃度ともに  $0.15 \mu\text{g/m}^3$  であった。無毒性量等  $0.02 \text{ mg/m}^3$  と予測最大暴露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 13 超となる。

従って、本物質の吸入暴露による健康リスクについては、リスクの判定はできない。MOE の値からは検出下限値を下げて測定した場合には情報収集に努める必要があるとされる可能性も考えられるが、本物質が大気中に分配される可能性は低いと予測されているため、一般環境大気からの暴露による健康リスクの評価に向けて知見の収集等を行う必要性は低いと考えられる。



#### 4. 生態リスクの初期評価

生態リスクの初期評価として、水生生物に対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

##### (1) 生態毒性の概要

本物質の水生生物に対する影響濃度に関する知見の収集を行い、その信頼性を確認したもののについて生物群、毒性分類別に整理すると表 4.1 のとおりとなる。

表 4.1 生態毒性の概要

生物種	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント /影響内容	暴露期間 [日]	信頼性			Ref. No.
								a	b	c	
藻類		○	3,200	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3		○		2)
		○	<b>3,200</b>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)*	3		○		2)
	○		12,700	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(AUG)	3		○		2)
	○		<b>28,000</b>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(RATE)*	3		○		2)
甲殻類	○		35,000	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> BMS	4	○			1)-2997
		○	<b>32</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	○			2)
		○	<b>32</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	○			1)-847
	○		460	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2		○		1)-6629
	○		1,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2		○		1)-6629
	○		<b>1,800</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	○			1)-846
	○		1,990	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	○			2)
	○		6,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1			○	1)-847
魚類	○		1,660	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	NR MOR	17.3 時間			○	1)-789
	○		<b>5,200</b>	<i>Brachydanio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4	○			1)-5436
	○		5,650	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノー	LC <sub>50</sub> MOR	4	○			1)-15031
	○		7,340	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	○			2)
その他	○		200,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ 属	EC <sub>50</sub> GRO	1			○	1)-11258

太字の毒性値は、PNEC 算出の際に参照した知見として本文で言及したものの、下線を付した毒性値は PNEC 算出の根拠として採用されたものを示す。

信頼性) a : 毒性値は信頼できる値である、b : ある程度信頼できる値である、c : 毒性値の信頼性は低いあるいは不明  
エンドポイント) EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、NR (Not Reported) : 記載無し

影響内容) BMS (Biomass) : 生物量、GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

( ) 内) 試験結果の算出法: AUG (Area Under Growth Curve) 生長曲線下の面積により求めた結果、RATE 生長速度より求めた結果

\*) : 試験時の設定濃度を用いて、0-48 時間の毒性値を算出<sup>3)</sup>

なお文献 2) の藻類生長阻害試験については、データのばらつきが大きいため毒性値の信頼性を b とした。

##### (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて、信頼できる知見のうち生物群ごとに値の

最も低いものを整理し、そのうち最も低い値に対して情報量に応じたアセスメント係数を適用することにより、予測無影響濃度（PNEC）を求めた。

急性毒性値については、藻類では *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する生長阻害の 72 時間半数影響濃度（EC<sub>50</sub>）が 28,000 µg/L、甲殻類では *Daphnia magna* に対する遊泳阻害の 48 時間半数影響濃度（EC<sub>50</sub>）が 1,800 µg/L、魚類では *Brachydanio rerio* に対する 96 時間半数致死濃度（LC<sub>50</sub>）が 5,200 µg/L であった。急性毒性値について 3 生物群（藻類、甲殻類及び魚類）の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として 100 を用いることとし、上記の毒性値のうちもっとも小さい値（甲殻類の 1,800µg/L）にこれを適用することにより、急性毒性値による PNEC として 18 µg/L が得られた。

慢性毒性値については、藻類では *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する生長阻害の速度法による 72 時間無影響濃度（NOEC）が 3,200 µg/L、甲殻類では *Daphnia magna* に対する繁殖阻害の 21 日間無影響濃度（NOEC）が 32 µg/L であった。慢性毒性値について 2 生物群（藻類及び甲殻類）の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として 100 を用いることとし、上記の毒性値のうちもっとも小さい値（甲殻類の 32 µg/L）にこれを適用することにより、慢性毒性値による PNEC として 0.32 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値をアセスメント係数 100 で除した 0.32 µg/L を採用する。

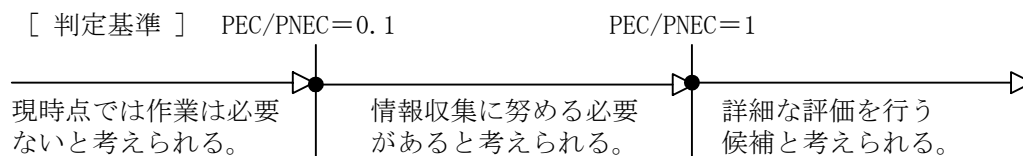
### (3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

媒体		平均濃度	最大値濃度（PEC）	PNEC	PEC/ PNEC 比
水質	公共用水域・淡水	0.02µg/L未満（2001）	0.21µg/L程度(2001)	0.32 µg/L	0.66
	公共用水域・海水	0.02µg/L未満（2001）	0.07µg/L程度（2001）		0.21

注)：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.02µg/L 未満であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度（PEC）は、淡水域は 0.21µg/L 程度、海水域では 0.07µg/L 程度であった。

予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比は、淡水域で 0.66、海水域では 0.21 となるため、情報収集に努める必要があると考えられる。本物質については、魚類の慢性毒性試験を実施し、アセスメント係数を下げた上で再度評価を行うことが望ましいと考えられる。

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 朝倉書店 (1986) : 実用化学辞典
- 2) LIDE, D.R., ed. (2002-2003) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 83rd ed., Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p. 3-21.
- 3) BUDAVARI, S., ed. (1996) *The Merck Index*, 12th ed., Whitehouse Station, Merck & Co.
- 4) PIACENTE, V., SCARDALA, P., FERRO, D., and GIGLI, R. (1985) Vaporization Study of o-, m-, and p-Chloroaniline by Torsion-Weighing Effusion Vapor Pressure Measurements, *J. Chem. Eng. Data*, **30**: 372-376.
- 5) HOWARD, P.H. and MEYLAN, W.M., ed. (1997) *Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals*, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers, p. 124.
- 6) HANSCH, C., LEO, A., and HOEKMAN, D. (1995) *Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants*, Washington DC, ACS Professional Reference Book, p. 19.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) *Handbook of Aqueous Solubility Data*, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p. 244.
- 8) 通産省公報 (1977.12.1)
- 9) 製品評価技術基盤機構, 既存化学物質安全性点検データ 0141
- 10) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base), EU. [財団法人化学物質評価研究機構 (2000) 化学物質安全性 (ハザード) 評価シート]
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v1.91
- 12) HOWARD, P.H., BOETHLING, R.S., JARVIS, W.F., MEYLAN, W.M., and MICHALENKO, E.M. ed. (1991) *Handbook of Environmental Degradation Rates*, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers, p. xiv.
- 13) 化学工業日報社(2003) : 14303 の化学商品

## (2) 暴露評価

- 1) 環境省環境リスク評価室、(社) 環境情報科学センター(2003) : PRTR データ活用環境リスク評価支援システム 2.0
- 2) (独) 国立環境研究所 (2004) : 平成 15 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 3) 環境庁環境保健部保健調査室 (1991) : 平成 3 年版化学物質と環境
- 4) (財) 日本食品分析センター (2003) : 平成 15 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境省請負調査)
- 5) 環境省水環境部水環境管理課 (2002) : 平成 12 年度要調査項目測定結果
- 6) 環境庁環境保健部環境安全課 (1999) : 平成 11 年版化学物質と環境

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Dial, L.D., D.K. Anestis, S.R. Kennedy and G.O. Rankin (1998): Tissue distribution, subcellular localization and covalent binding of 2-chloroaniline and 4-chloroaniline in Fischer 344 rats. *Toxicology*. 131: 109-119.

- 2) Watanabe, T., N. Ishihara and M. Ikeda (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.
- 3) Kiese, M. (1963): *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. U. Pharmak.* 244: 387-404. Cited in: EC IUCLID dataset year 2000 CD-ROM edition.
- 4) Hong, S.K. and G.O. Rankin (1998): Biotransformation of 2-chloroaniline in the Fischer 344 rat: identification of urinary metabolites. *Xenobiotica.* 28: 985-994.
- 5) Ichikawa, Y., T. Yamano and H. Fujishima (1969): Relationship between the interconversion of cytochrome P-450 and P-420 and its activities in hydroxylations and demethylations by P-450 oxidase systems. *Biochim. Biophys. Acta.* 171: 32-46.
- 6) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 7) IPCS (2000): 2-Chloroaniline. International Chemical Safety Cards. 0090.
- 8) NTP (1998): NTP technical report on comparative toxicity studies of *o*-, *m*-, and *p*-chloroanilines (CAS Nos. 95-51-2, 108-42-9; and 106-47-8) administered by gavage to F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. TR-43.
- 9) Hejtmancik, M.R., B.A. Trela, P.J. Kurtz, R.L. Persing, M.J. Ryan, J.T. Yarrington and R.S. Chhabra (2002): Comparative gavage subchronic toxicity studies of *o*-chloroaniline and *m*-chloroaniline in F344 rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. *Toxicol. Sci.* 69: 234-243.
- 10) SOCMA (1984): Methemoglobin inducing potential of various substituted anilines with cover letter dated 12/19/84. EPA Document #: 40-8476328. Microfiche Number: OTS0516828.
- 11) EI Dupont Denemours & Co. Inc. (1983): Acute inhalation toxicity. EPA Document #: 878220258. Microfiche Number: OTS0215025.
- 12) EI Dupont Denemours & Co. Inc. (1983): Subacute inhalation toxicity of *p*-chloroaniline in rats. EPA Document #: 878220265. Microfiche No. OTS0215025.
- 13) Bayer, A.G. (1992): Initial submission: toxicity studies of *o*-chloroaniline with cover letter dated 12/16/93 (Subchronic inhalation and embryotoxicity studies in German). EPA/OTS Doc #88-940000075. Microfiche No. OTS0556045.
- 14) Bayer, A.G. (1993): Report No. 22169, 5. 4. Cited in: EC IUCLID dataset year 2000 CD-ROM edition.
- 15) Lewis, T.E. (1984): Letter from DuPont DeNemours to EPA regarding the incidence of methemoglobinemia in employees. DuPont 5.11.1984. Cited in: EC IUCLID dataset year 2000 CD-ROM edition.
- 16) Linch, A.L. (1974): Biological monitoring for industrial exposure to cyanogenic aromatic nitro and amino compounds. *Am. Ind. Hyg Assoc. J.* 35: 426-432.
- 17) Zimmer, D, J. Mazurek, G. Petzold and B.K. Bhuyan (1980): Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. *Mutat. Res.* 77: 317-326.
- 18) Ishidate, M. Jr, M.C. Harnois and T. Sofuni (1988): A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures. *Mutat. Res.* 195: 151-213.

- 19) Prasad, I. (1970): Mutagenic effects of the herbicide 3',4'-dichloropropionanilide and its degradation products. *Can. J. Microbiology*. 16: 369-372.
- 20) Kuroda, Y. (1986): Genetic and chemical factors affecting chemical mutagenesis in cultured mammalian cells. *Basic Life Sci.* 39: 359-375.
- 21) McGregor, D.B., R. Martin, P. Cattanaach, I. Edwards, D. McBride and W.J. Caspary (1987): Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay to coded chemicals. I: Results for nine compounds. *Environ. Mutagen.* 9: 143-160.
- 22) McGregor D.B., A.G. Brown, S. Howgate, D. McBride, C. Riach and W.J. Caspary (1991): Responses of the L5178Y mouse Lymphoma cell forward mutation assay. V: 27 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 17: 196-219.
- 23) Rosenkranz, H.S. and L.A. Poirier (1979): Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Natl. Cancer Inst.* 62: 873-892.
- 24) Probst, G.S., RE. McMahon, L.E. Hill, C.Z. Thompson, J.K. Epp and S.B. Neal (1981): Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ. Mutagen.* 3: 11-32.
- 25) Thompson, C.Z., L.E. Hill, J.K. Epp and G.S. Probst (1983): The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. *Environ. Mutagen.* 5: 803-811.
- 26) Pienta, R.J., J.A. Poiley and W.B. Leberz 3rd. (1977): Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable *in vitro* bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int. J. Cancer.* 19: 642-655.
- 27) Bayer AG (1989): Report No.17715, 15.2.1989. Cited in: EC IUCLID dataset year 2000 CD-ROM edition.
- 28) Wilkins J.R, III and T. Sinks (1990): Parental Occupation and Intracranial Neoplasms of Childhood: Results of a Case-Control Interview Study. *Am. J. Epidemiol.* 132: 275-291.
- (4) 生態リスクの初期評価
- 1)- U.S.EPA 「AQUIRE」
- 789 : Bradbury, S.P., T.R. Henry, G.J. Niemi, R.W. Carlson, and V.M. Snarski (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(3):247-261.
- 846 : Kuhn, R., M. Pattard, K. Pernak, and A. Winter (1989) : Results of the Harmful Effects of Selected Water Pollutants (Anilines, Phenols, Aliphatic Compounds) to *Daphnia magna*. *Water Res.* 23(4):495-499.
- 847 : Kuhn, R., M. Pattard, K. Pernak, and A. Winter (1989) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to *Daphnia magna* in the 21 Day Reproduction Test. *Water Res.* 23(4):501-510.
- 2997 : Kuhn, R., and M. Pattard (1990) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to Green Algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.* 24(1):31-38.



- 5436 : Zok, S., G. Gorge, W. Kalsch, and R. Nagel (1991) : Bioconcentration, Metabolism and Toxicity of Substituted Anilines in the Zebrafish (*Brachydanio rerio*). *Sci.Total Environ.* 109/110:411-421.
- 6629 : Canton, J.H., W. Slooff, H.J. Kool, J. Struys, T.J.M. Gouw, R.C.C. Wegman, and G.J. Piet (1985) : Toxicity, Biodegradability and Accumulation of a Number of Cl/N-Containing Compounds for Classification and Establishing Water Quality Criteria. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 5:123-131.
- 11258 : Yoshioka, Y., Y. Ose, and T. Sato (1985) : Testing for the Toxicity of Chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *Sci.Total Environ.* 43(1-2):149-157.
- 15031 : Broderius, S.J., M.D. Kahl, and M.D. Hoglund (1995) : Use of Joint Toxic Response to Define the Primary Mode of Toxic Action for Diverse Industrial Organic Chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.*14(9):1591-1605.
- 2) 環境省 (2001) : 平成 12 年度 生態影響試験実施事業報告
- 3) (独) 国立環境研究所 (2004) : 平成 15 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書