

有害性評価書

物質名：アニリン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：アニリン

別 名：ベンゼンアミン、フェニルアミン、アミノベンゼン

化 学 式： C_6H_7N

分 子 量：93.1

CAS 番号：62-53-3

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 19 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：特徴的な臭気のある、無色の油状液体。 引火点 (C.C.)：70 °C

空気や光にばく露すると茶色になる。 発火点：615 °C

比重：1.02

爆発限界 (空気中)：1.2 ~ 11 vol%、

沸 点：184 °C

溶解性 (水)：3.4 g/100 ml (20°C)

蒸気圧：40 Pa (20°C)

オクタノール/水分配係数 log Pow : 0.94

蒸気密度 (空気=1)：3.2

換算係数：

1ppm = 3.81 mg/m³ (25°C)

融 点：-6 °C

1mg/m³ = 0.26 ppm (25°C)

嗅覚閾値：0.012~10 ppm (必ずしも不快ではない多少の刺激的な匂い)²¹⁾

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：70°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ 物理的危険性：情報なし

エ 化学的危険性：190°C以上で加熱すると分解し、有毒で腐食性のフェーム(アンモニア、窒素酸化物)、引火性の蒸気を生じる。弱塩基である。強酸化剤と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。強酸と激しく反応する。銅、銅合金を侵す。

3. 生産・輸入量/使用量/用途^{2), 3)}

生産量：334,986 トン (2011 年)

製造・輸入量：10 万~100 万トン

用 途：染料、媒染料、中間物(アニリンソルト、ジエチルアニリン、スルファニル酸、アセトアニリドなど)、メチレンジフェニルジイソシアネート、ゴム薬品(硫化促進剤)、医薬品(肺炎、化膿疾患、解熱剤)、有機合成、火薬原料(ヘキサミン、テトリール)、

33 キャラコなっ染染色、殺菌剤、ペイント、ワニス、香料調薬、写真薬用のハイドロ
34 キノンなどの原料、ペントースの検出試薬、鉄、クロム、鉛イオンなどの定量試薬
35 製造業者：住友化学、新日本理化、東ソー、三井化学

37 4. 健康影響

38 [体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）]

39 a. 吸収

40 アニリンは実験動物で経口、経皮、吸入のいずれの投与経路においても速やかに吸収され、
41 代謝物として尿、糞及び呼気中に排泄され、大部分は尿中に排泄される。ボランティアにアニ
42 リン 5～30 mg/m³ を全身蒸気ばく露した例では、呼吸器及び皮膚からの吸収速度は、それぞ
43 れ 2～11 mg/時間、3～11 mg/時間であった。経皮投与では、液体アニリン及びアニリン水溶
44 液において吸収速度に大きな差はみられなかった⁴⁾。

45 b. 分布

46 ラットに ¹⁴C-アニリン塩酸塩 100 mg/kg を単回経口投与した実験では、赤血球内にもっと
47 も高い放射能が認められ、次いで血漿、脾臓、腎臓、肝臓、肺、心臓、脳の順で認められた。
48 更に、ラットに ¹⁴C-アニリン塩酸塩 100 mg/kg を 10 日間反復経口投与した場合には、脾臓
49 の放射能が単回投与より 12.3 倍以上で、他の組織は 1.8～3.8 倍であった⁴⁾。

50 ラット及びマウスにアニリン 50、100 mg/kg/日を 7 日間反復経口投与後、8 日目に ¹⁴C-
51 アニリンをラットには 50 又は 250 mg/kg、マウスには 100 又は 500 mg/kg を経口投与した
52 実験では、24 時間以内にラットでは 89%、マウスでは 72%の放射能が尿中に排泄され、100
53 mg/kg/日を投与したラットでは、DNA と結合した ¹⁴C-アニリンが腎臓、大腸及び脾臓に高濃
54 度検出された⁴⁾。

55 妊娠ラットに ³H-アニリン 1.3 mg/kg を皮下投与した実験で、投与 1、2、4 時間後におい
56 て、胎児血漿の放射能が母動物血漿より高いことが認められ、また胎児の脳、心臓、肝臓にも
57 放射能が認められたことから胎盤通過性及び胎児移行性が示唆された。半減期は 1.5 時間で母
58 動物と同程度であった⁴⁾。

59 c. 代謝及び排泄

60 アニリンの代謝は N-アセチル化、芳香環の水酸化、N-水酸化と抱合又はこれらの反応の組
61 み合わせで行なわれる。主な排泄経路は尿中で、排泄された放射能の大部分は代謝物であった。
62 N-アセチル化は肝臓の N-アセチル転移酵素、芳香環の水酸化はシトクロム P-450 の関与が認
63 められた⁴⁾。

64 アニリン製造工場で 8 mg/m³ 以下の濃度にばく露されたヨーロッパ人従業員 14 人を対象
65 に行った調査では、就業後には、slow acetylator (遺伝的に N-アセチル転移酵素の活性が低い)
66 7 人でメトヘモグロビン、遊離型アニリン (ヘモグロビンと結合していないアニリン) の増加、
67 尿中アセトアニリドの減少が認められている (ヒトの場合アセチル化の速度により slow
68 acetylator と fast acetylator の 2 群に分けられる。ヨーロッパ人の約 50%が slow acetylator
69 であり、N-アセチル転移酵素の活性が低い)⁴⁾。

70 ヒトに経皮ばく露した実験では、尿中に p-アミノフェノールが排泄された。アニリンの半減
71 期は約 3.5 時間と報告されている。また、アニリン毒性影響の一つとしてメトヘモグロビン生

成があげられ、代謝物であるフェニルヒドロキシルアミンのニトロソベンゼンへの酸化に伴って、ヘモグロビンのヘム鉄 (2 価) が酸化 (3 価となる) されて、メトヘモグロビンを生成する⁴⁾。

ウサギに 160～500 mg/kg のアニリンを単回経口投与した実験では投与量の平均 70% が 3 日以内に代謝物 p-アミノフェノールとして尿中に排泄される。その他の尿中代謝物として p-アミノフェニルグルクロニド、アセトアミドフェニルグルクロニド、o-アミノフェノール、m-アミノフェノール、フェニル硫酸、アニリン-N-グルクロニド及びアセトアニリドなどが生成した⁴⁾。

イヌにアニリンを単回投与した実験では、アニリンの約 20% が 16 時間以内に、約 50% が 2 日以内に尿中へ代謝物として排泄された。代謝物としては o-アミノフェノール、p-アミノフェノール及びアニリン抱合体であった⁴⁾。

ヒツジ、ブタ、マウス及びラットに経口投与した実験では尿中への遊離のあるいは未変化体のアニリンの排泄はわずかで、大部分が硫酸抱合及びグルクロン酸抱合体として排泄された。尿中の代謝物としてはヒツジ、ブタおよびマウスでは N-アセチル-p-アミノフェノールグルクロン酸抱合体で、ラットでは N-アセチル-p-アミノフェニル硫酸抱合体が主要な代謝物であり、その他に o-及び p-アミノフェノールの O-抱合体、アセトアニリド、N-アセチル-p-アミノフェノールが排泄された⁴⁾。

アニリンの水酸化反応においても p-アミノフェノールと o-アミノフェノールの生成比が動物種により異なり、その生成比はラット (雄) 6.0、マウス 3.0、ウサギ 6.0 に対し、イヌ 0.5、ネコ 0.4 と水酸基の導入位置にも種差がみられた⁴⁾。

ラットの主代謝経路は硫酸抱合であるが、用量が増加するにつれて硫酸抱合が飽和され、新たに数種類の代謝物抱合体が排泄された。これは、高用量では主代謝過程が飽和されたためと考えられる。マウスでは用量の増加に伴う代謝経路の変化はみられなかった⁴⁾。

独)新エネルギー・産業技術総合開発機構：化学物質の初期リスク評価書 No.63 アニリン (2007) の 25 ページに、動物におけるアニリンの代謝経路が図示されている⁴⁾。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するアニリンの急性毒性試験結果を以下にまとめる²²⁾。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	175ppm/7H	250ppm/1H	情報なし
経口、LD ₅₀	464mg/kg 体重	250mg/kg 体重	情報なし
経皮、LD ₅₀		1,400mg/kg 体重	820mg/kg 体重
皮下、LD ₅₀	200mg/kg 体重	情報なし	情報なし
腹腔内 LD ₅₀	492mg/kg 体重	420mg/kg 体重	情報なし

イヌ (経口 LD₅₀: 195mg/kg 体重)、ネコ (経皮 LD₅₀ : 254 mg/kg 体重)

健康影響

・主影響は血液中におけるメトヘモグロビンの生成に起因するものであり、チアノーゼ、振戦、流涙、呼吸器症状などを生じる。ネコにアニリンを経口投与した実験では、投与約2 時間後より喘ぎ呼吸、チアノーゼがみられ、投与4 時間後以内に総ヘモグロビン中の80%以上でメトヘモグロビンの生成がみられた。また、その他の毒性影響としては、ラットにアニリンを経口投与した実験で胃からの出血、膀胱の拡張、回腸の炎症、ウサギに経皮投与した実験で過敏性のほか肝臓及び腎臓のうっ血（死亡例）なども報告されている⁴⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ウサギの皮膚にアニリン20 mg を24 時間適用した実験では、中等度の皮膚刺激性が報告されている⁴⁾。
- ・ウサギの眼にアニリン50 mg を適用した実験では、強度の角膜混濁、強度の結膜発赤及び浮腫がみられ、これらの反応は8 日後までに回復していない⁴⁾。
- ・ドレイズ法による眼刺激性試験では、ウサギの眼にアニリン（102 mg）0.1 mLを投与した。その結果、角膜混濁は2日以内に回復したが、結膜刺激は投与後2日以内に最も高度になり、96時間の観察期間中には回復しなかった。なお、ウサギの眼にアニリン20 mg を24時間適用した実験では、中等度の眼刺激性が報告されており、ウサギの眼にアニリン102 mg を適用した実験では強度の眼刺激性が報告されている⁴⁾。

ウ 感作性

- ・モルモットを用いた実験において、マキシマイゼーションテスト（皮内感作濃度1.5%、貼付感作濃度25%、貼付惹起濃度10%）では10 例中1 例に陽性反応が認められ、単回注射アジュバントテスト（皮内感作濃度1.5%、貼付惹起20%）では再惹起を行った（1 週間間隔で2 又は3回）際に10 例中5 例に反応がみられたとの報告がある⁴⁾。
- しかし、ドレイズの変法（皮内感作濃度2.5%、皮内惹起濃度1%）では皮膚感作性は陰性であったとされている⁴⁾。

エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・雄SD ラット(1群16匹)にアニリン0、17、45、87 ppm (0、65.8、174.2、336.7 mg/m³) を6 時間/日、5 日/週、2 週間吸入ばく露（鼻部）した実験では、17 ppm 以上で脾臓の腫大、ヘモジデリン沈着、髄外造血亢進、45 ppm 以上でメトヘモグロビン量、網状赤血球数、平均赤血球容積の増加、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度、赤芽球系骨髓細胞の減少、87 ppm で平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、尿量、リンパ球の増加、分節核好中球、血小板数の減少、肝臓の髄外造血亢進がみられ、ラットにおける2 週間鼻部ばく露時のLOAEL は17 ppm (65.8 mg/m³)と報告された⁴⁾。

経口投与

- ・経口投与毒性に関しては、雌雄F344 ラット(1群130匹)にアニリン塩酸塩0、10、30、100

mg/kg 体重/日 (アニリン0、7、22、72 mg/kg 体重/日に相当) を104 週間混餌投与した実験で、10 mg/kg以上の群で52週目以降に脾臓のヘモジデリン沈着、髄外造血亢進、30 mg/kg以上の群で脾臓の重量増加、髄外造血亢進、100 mg/kg群で死亡率の増加のほか、26 週目以降に脾臓の腫大、退色、慢性被膜炎、104 週目に脾臓で間質の過形成及び線維化、リンパ球減少、骨髓の造血亢進、腸間膜リンパ節、副腎及び肝臓のヘモジデリン沈着、肝臓の重量増加、卵巣の相対重量減少がみられ、ラット経口投与 (混餌) におけるLOAEL は10 mg/kg 体重/日(アニリン7 mg/kg 体重/日に相当) とされた⁴⁾。

[神経毒性]

- ・SD 系雄ラット(各群 6 匹)を用い、4 週齢のラットに 500, 750 または 1,000 mg/kg 体重、7 または 10 週齢のラットに 800 mg/kg 体重のアニリンを単回経口投与した。一般状態を 15 日間観察後、中枢および末梢神経組織の病理組織学的検査を行った。4 週齢ラットにおいて、1,000 mg/kg 体重群の 6 例中 2 例が、投与後 8～15 日目に麻痺性歩行または後肢麻痺を呈した。750 および 1,000 mg/kg 体重群の全例に脊髓白質の海綿状変化がみられ、1,000 mg/kg 体重群の 6 例中 3 例に脊髓 3 叉神経路橋および延髄の海綿状変化および軽度の末梢神経線維の変性が認められた。7 または 10 週齢ラットの 800mg/kg 体重群には神経症状、神経病変ともにみられなかった²³⁾。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- ・データなし。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・F344 雌ラットにアニリン塩酸塩 10、30、100 mg/kg 体重/日(アニリン 7、21、70 mg/kg 体重/日) を妊娠 7～20 日に強制経口投与した実験で、20 日 (帝王切開群) の 10 mg/kg/日以上之母動物で脾臓の相対重量増加、100 mg/kg 体重/日群之母動物で体重増加の抑制、メトヘモグロビンの増加、赤血球数減少、白血球数増加、平均赤血球容積増加、網状赤血球数増加等がみられている。帝王切開群の 10、30 mg/kg 体重/日群の F₁ に影響はみられなかったが、100mg/kg 体重/日群の F₁ では肝臓の相対重量増加、平均赤血球容積増加がみられた。胎児に死亡あるいは奇形の発生増加は認められなかった。分娩後 30 日 (解剖群) の 10、30 mg/kg 体重/日之母動物には影響が認められず、100mg/kg 体重/日群で脾臓の相対重量、メトヘモグロビン、平均赤血球容積の増加が認められた。分娩後 30 日 (解剖群) の 10、30 mg/kg 体重/日群の F₁ に影響はみられなかったが、100mg/kg 体重/日群の F₁ では、生後 0 日の平均赤血球容積の増加、生後 2 日の雌の体重減少がみられた。出産後にみられた胎児の毒性兆候は一過性で、分娩後 60 日後では異常はなかった。形態、発達、行動などに変化は認められなかった⁵⁾。ACGIH はこの試験では胎児致死性、催奇形性は認められなかったとしている⁶⁾。
- ・ラットにアニリン塩酸を 195 mg/kg 体重/日で皮下投与した試験で、母体にメトヘモグロビン血症 (25-42 %メトヘモグロビン)を誘導し、胎児には口蓋裂、心臓と肋骨の奇形と体

重減少が認められた。メチレンブルーを投与すると、心臓異常と口蓋裂の頻度が減少することから、著者はメトヘモグロビン形成により低酸素症による変化と考察した⁷⁾。

カ 遺伝毒性（変異原性）

- ・ *In vitro* 系では、細菌を用いた復帰突然変異試験で代謝活性化の有無に関わらず陰性と報告されている。培養細胞を用いる試験系では、遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ試験）において陽性と報告され、染色体異常試験及び姉妹染色分体交換（SCE）試験ともに陽性結果を示している⁴⁾。
- ・ 一方、*in vivo* 系では、マウス骨髄を用いた染色体異常試験で陰性と報告されている。陰性の報告一例を除き、マウスを用いた小核試験では、毒性が見られた用量でのみ小核が誘発され、ラットを用いた小核試験では陽性と報告されている。マウスを用いたSCE試験では弱い陽性結果を示した。また、*in vivo* でのDNA付加体及びDNA鎖切断が腎臓などでみられ、*iv vivo* 及び*in vitro* 試験での陽性結果を支持している⁴⁾。
- ・ アニリンの主要な代謝物の*p*-アミノフェノールは、マウスを用いた*in vivo* 小核試験で、骨髄細胞、肝細胞及び脾細胞に小核を誘発することが報告されており、アニリンの*in vivo* 系や代謝活性化系での陽性結果がアニリン代謝物による可能性が指摘されている⁴⁾。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果と文献
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 (代謝活性化－および＋) ⁴⁾	－
		ネズミチフス菌 TA102 (代謝活性化－および＋) ⁴⁾	－
	マウスリンフォーマ試験	L5178YTK ^{+/+} (代謝活性化－および＋) ⁴⁾	＋
	<i>umu</i> 試験	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 (代謝活性化－) ⁴⁾	－
	不定期DNA合成試験	初代ヒト肝細胞 0.01、0.1、1 mM ⁴⁾	－
		初代ラット肝細胞 0.001、0.01、0.1、1 mM ⁴⁾	－
	染色体異常試験	CHO細胞 (代謝活性化－) ⁴⁾	－
		(代謝活性化＋) ⁴⁾	＋
	姉妹染色分体交換試験	CHL細胞 (代謝活性化－および＋) ⁴⁾	＋
		ヒト正常二倍体線維芽細胞 ⁴⁾	＋
<i>In vivo</i>	DNA鎖切断	CHO細胞 (代謝活性化－および＋) ⁴⁾	＋
		マウスリンフォーマ (代謝活性化－) ⁴⁾	－
		(代謝活性化＋) ⁴⁾	－
<i>In vivo</i>	小核試験	CBA雄マウス骨髄細胞 腹腔内2回投与 ⁴⁾	＋
			(24時間)

		CRH雄マウス骨髓細胞 腹腔内 1 回投与 ⁴⁾	+
		雄マウス骨髓細胞 経口 1 回投与 ⁴⁾	+
			(24時間)
		雌雄マウス骨髓細胞 経口 1 回投与 ⁴⁾	—
		雄ラット骨髓細胞 経口 1 回投与 ⁴⁾	+
	染色体異常試験	マウス骨髓細胞 腹腔内 2 回投与 ⁴⁾	—
	姉妹染色分体交換試験	マウス骨髓細胞 腹腔内投与 ⁴⁾	+
			(weak)
	DNA鎖切断	マウス 腹腔内投与 300 mg/kg 体重 ⁴⁾	+
			(腎臓)
			— (肝臓)
	DNA結合試験および DNA付加体試験	雄ラット 腹腔内 1 回投与後、肝、腎、脾臓で検査 87 mg/kg 体重 ⁴⁾	+
		B6C3F1マウスおよびF344ラット 1 回投与後、腎、脾臓、腸、肝 250mg/kg体重 (ラット腎、脾臓、腸) ⁴⁾ (ラット肝、マウス組織) ⁴⁾	+
			—

— : 陰性 + : 陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

・ データなし。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

・ B6C3F1 マウス(雌雄各群50匹)にアニリン塩酸塩を0、0.6、1.2% (雄 : アニリン0、737、1,510 mg/kg 体重/日、雌 : アニリン0、733、1,560 mg/kg 体重/日に相当) で103 週間混餌投与した実験では、有意な腫瘍の増加はみられていない⁸⁾。

・ F344 ラット(雌雄各群50匹、対照群25匹)にアニリン塩酸塩を0、0.3、0.6% (アニリン0、174.4、360.5 mg/kg 体重/日に相当) で103 週間混餌投与した実験で、雄の全投与群で脾臓での血管肉腫(対照群:0/25、0.3%群: 19/50、0.6%群: 20/46)が有意に、高用量群で線維肉腫あるいは肉腫NOS(not otherwise specified; 特定不能の)(対照群:0/25、0.3%群: 7/50、0.6%群: 9/46) の発生率が有意に増加した。雄の高用量群で体腔内の複数の器官での線維肉腫あるいは肉腫NOS (対照群:0/25、0.3%群: 2/50、0.6%群: 9/48)の発生率が有意に増加した。雌では有意差はないものの、脾臓での線維肉腫あるいは肉腫NOS (対照群:0/23、0.3%群: 0/50、0.6%群: 3/50)、体腔内の複数の器官での線維肉腫あるいは肉腫NOS(対照群:0/24、0.3%群: 1/50、0.6%群: 4/50)が増加しており、これらは稀な腫瘍であることから、投与に関連した腫瘍発生と考えられた⁸⁾。

・ F344 ラット(雌雄各群130匹)にアニリン塩酸塩を0、10、30、100 mg/kg 体重/日 (アニリン0、7、22、72 mg/kg体重/日に相当) で104 週間経口投与(混餌) した実験では、統計処理

は行われていないが、雄の100 mg/kg 体重/日群の脾臓に間葉系肉腫(21/130)、血管肉腫(6/130)、線維肉腫(3/130)がみられ、対照群(いずれの腫瘍も0/123)に比較し発生率増加が観察された⁴⁾。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- ・メトヘモグロビンの生成が原因と考えられ、経口、吸入あるいは経皮ばく露時に、貧血、チアノーゼ、頭痛、めまい、意識障害（錯乱、昏睡）、痙攣、呼吸困難などの症状が血中のメトヘモグロビン量に依存してみられる⁴⁾。
- ・ボランティア20人に5～65 mg/人を3日間経口投与した臨床実験では、一人当たり5、15 mgではメトヘモグロビンの生成がみられないが、25 mg以上でメトヘモグロビンの生成が報告されている⁴⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・データなし。

ウ 感作性

- ・マキシマイゼーション試験でボランティア 25 人中 7 人に陽性反応が見られ、芳香族アミン化合物に感作性を示す 181 人中 24 人（13%）がアニリンに陽性反応を示した⁴⁾。
- ・皮膚科病院の患者のパッチテストでアニリンに対する反応率が 5.1-13%であったことが報告されている⁴⁾。

エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

- ・データなし。

[神経毒性]

アニリンばく露後の中枢神経系への影響は、メトヘモグロブリン血症による低酸素血症の二次効果である。アニリンばく露は、陶酔および頭痛のような中枢神経症状を起こす。連続したばく露は意識朦朧、運動失調および衰弱の症状を増加させる。これらの症状は、メトヘモグロブリン血症による低酸素血症の兆候と一致する²⁴⁾。

オ 生殖毒性

- ・データなし。

カ 遺伝毒性

- ・データなし。

キ 発がん性

- ・アニリンによるヒト腫瘍発生との関連性については、膀胱がんに関するものがほとんどであ

る。しかし、アニリン単体にばく露された報告例はなく、その多くは混在している化合物が不明であり、明らかなものについても、*o*-トルイジンなど発がん性の疑われる化合物の混在が認められている。そのため、アニリンの発がん性については不明確であるが、膀胱がんとの関連性については否定されていない⁴⁾。

発がんの定量的リスク評価

- ・ US EPA IRIS は経口試験より飲水ユニットリスクを $1.6 \times 10^{-7} \mu\text{g/L}$ としているが吸入試験からは算出していない⁹⁾。CAL/EPA はこの飲水ユニットリスクを引用している¹²⁾。
- ・ その他の文献ではアニリンについてのユニットリスクに関する報告はない^{10), 11), 13)}。

発がん性分類

IARC : 3¹⁴⁾
産衛学会 : 記載なし¹⁵⁾
EU CLP : Carc. 2¹⁶⁾
EPA : B2⁹⁾
NIOSH : Ca(発がん性物質)¹⁷⁾
ACGIH : A3⁶⁾
DFG : 4

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 2 ppm (7.6 mg/m³) (1980 年設定)、Skin (経皮吸収に注意) (1961 年設定)⁶⁾

勧告根拠 : 動物実験において、5 ppm ばく露で血中メトヘモグロビンの増加が認められ(2ppm では認められない)、ヒトで皮膚吸収が認められたこと、および構造的に類似のニトロベンゼンの TLV(1 ppm TWA)に基づいて勧告された。げっ歯類のアニリン塩酸塩の試験で脾臓およびその他の臓器に血管肉腫、線維肉腫、肉腫が報告されていることから A3 を付す。

日本産業衛生学会 : 1 ppm (3.8 mg/m³)、皮(経皮吸収に注意) 感作性分類 皮膚 1(暫定)(1988 : 提案年)¹⁵⁾

勧告根拠 : アニリンが労働者に対して発がん性を示すか否かについてはなお確定されていないがラットに対する発がん性は明らかにされているので、皮膚吸収を防止することを含めばく露を極力抑制する目的で当面許容濃度を 1 ppm とする¹⁸⁾。

DFG MAK : 2 ppm (7.7 mg/m³)、H (経皮吸収の危険性)、Sh (皮膚感作性)、
Pregnancy Risk C⁷⁾

勧告根拠 : 液体アニリンに皮膚接触しなければ、2 ppm では健康な労働者にメトヘモグロビン血症を起こさない。

299 NIOSH : Ca
 300 OSHA : 2 ppm (7.6 mg/m³)、Skin (経皮吸収に注意)¹⁹⁾
 301 UK : 1 ppm (4 mg/m³)、Sk (経皮吸収に注意)²⁰⁾
 302 AIHA : 情報なし²⁵⁾
 303
 304 引用文献
 305 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語/英語版 ICSC 番号 11 (2001)
 306 2) 化学工業日報社 : 16313 の化学商品 p671 (2013)
 307 3) 経済産業省 : 平成 20 年度製造・輸入量実態調査集計結果
 308 4) (独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 : 化学物質の初期リスク評価書 No.63 アニリ
 309 ン (2007)
 310 5) Price, C.J., Tyl, R.W., Marks, T.A., Paschke, L.L. and Ledoux, T.A., Jr.: Teratologic and
 311 postfatal evaluation of aniline hydrochloride in the Fisher 344 rat. Toxicol. Appl.
 312 Pharmacol., 77,465-478. (1985)
 313 6) ACGIH : Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices
 314 for Aniline. (2001)
 315 7) DFG : The MAK-Collection for Occupational Health and Safety Vol. 26. 55-106. (2011)
 316 8) National Cancer Institute : Bioassay of aniline hydrochloride for possible carcinogenicity.
 317 CAS No. 142-04-1, Technical Report Series No.130, National Cancer Institute (1978)
 318 9) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS), Aniline (2012)
 319 10) WHO : “Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition”,(2000)
 320 (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
 321 11) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005"
 322 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
 323 12) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated
 324 2011)
 325 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
 326 13) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines
 327 Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for
 328 derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage
 329 exposures. May 2009”(2009) (<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
 330 14) IARC : IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
 331 Supplement 7(1987)
 332 15) (社)日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 55 巻 (2013)
 333 16) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex
 334 VI to Regulation (EC) No 1272/2008
 335 (<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
 336 17) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
 337 (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)

- 338 18) (社)日本産業衛生学会：許容濃度の提案理由書、産業医学 30 巻 334-335 (1988)
- 339 19) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
- 340 (<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 341 20) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments December 2011)
- 342 (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 343 21) AEGL : Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 6
- 344 (2007)
- 345 (<http://www.nap.edu/catalog/12018.html>)
- 346 22) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)
- 347 (<http://www.cdc.gov/niosh-rtecs/BW657890.html>)
- 348 23) Okazaki Y., Yamashita K., Sudo M. et al. Neurotoxicity induced by a single oral dose of
- 349 aniline in rats. J Vet Med Sci.63: 539-46 (2001)
- 350 24) EPA : OPPT Chemical Fact Sheets Aniline Fact Sheet: Support Document (1994)
- 351 25) AIHA : Current AIHA WEEL Guides (2011)
- 352 (http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/weel/Documents/WEEL_Values20
- 353 10.pdf)
- 354

355
356
357

有害性総合評価表

物質名： アニリン

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 250ppm/1h 経口毒性：LD₅₀ = 250 mg/kg 体重 <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 175ppm/7h 経口毒性：LD₅₀ = 464mg/kg 体重 <u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = 調査した範囲では、報告は得られていない。 <u>健康影響</u> 主影響は血液中におけるメトヘモグロビンの生成に起因するものであり、チアノーゼ、振戦、流涙、呼吸器症状などを生じる。ネコにアニリンを経口投与した実験では、投与約 2 時間後より喘ぎ呼吸、チアノーゼがみられ、投与 4 時間後以内に総ヘモグロビン中の 80%以上でメトヘモグロビンの生成がみられた。また、その他の毒性影響としては、ラットにアニリンを経口投与した実験で胃からの出血、膀胱の拡張、回腸の炎症、ウサギに経皮投与した実験で過敏性のほか肝臓及び腎臓のうっ血（死亡例）なども報告されている。 ヒトへの影響は、経口、吸入あるいは経皮ばく露時に、貧血、チアノーゼ、頭痛、めまい、意識障害（錯乱、昏睡）、痙攣、呼吸困難などの症状が血中のメトヘモグロビン生成量に依存してみられる。ボランティア20人に5～65 mg/人を3 日間経口投与した臨床実験では、5および15 mg/人ではメトヘモグロビンの生成がみられないが、25 mg/ヒト以上の用量でメトヘモグロビンの生成が報告されている。
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり ウサギの皮膚にアニリン20mg を24時間適用した実験では、中等度の皮膚刺激性が報告されている。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり ウサギの眼にアニリン50mg を適用した実験では、強度の角膜混濁、強度の結膜発赤及び浮腫がみられ、これらの反応は8日後までに回復していない。 また、ウサギの眼に 102mg を適用した他の実験では、結膜の刺激性反応は 2 日後までにピークに達し、96 時間後までに回復しなかったが、角膜混濁は 48 時間後までに回復している。なお、ウサギの眼にアニリン 20 mg を 24 時間適用した実験では、中等

	度の眼刺激性が報告されており、ウサギの眼にアニリン 102 mg を適用した実験では強度の眼刺激性が報告されている。
ウ 感作性	皮膚感作性：あり モルモットを用いた実験において、マキシマイゼーションテスト（皮内感作濃度 1.5%、貼付感作濃度 25%、貼付惹起濃度 10%）では 10 例中 1 例に陽性反応が認められ、単回注射アジュバントテスト（皮内感作濃度 1.5%、貼付惹起 20%）では再惹起を行った（1 週間間隔で 2 又は 3 回）際に 10 例中 5 例に反応がみられたとの報告がある。 しかし、ドレイズの変法（皮内感作濃度 2.5%、皮内惹起濃度 1%）では皮膚感作性は陰性であったとされている。 呼吸器感作性：調査した範囲では、報告は得られていない。
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	LOAEL = 17ppm (65.8mg/m³) 根拠：吸入ばく露：雄 SD ラットにアニリン 0、17、45、87ppm (0、65.8、174.2、336.7 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、2 週間吸入ばく露(鼻部)した実験では、17ppm 以上で脾臓の腫大、ヘモジデリン沈着、髄外造血亢進、45ppm 以上でメトヘモグロビン量、網状赤血球数、平均赤血球容積の増加、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度、赤芽球系骨髓細胞の減少、87ppm で平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、尿量、リンパ球の増加、分節核好中球、血小板数の減少、肝臓の髄外造血亢進がみられ、ラットにおける 2 週間鼻部ばく露時の LOAEL 17 ppm (65.8mg/m³)と報告された。 不確実性係数 UF = 1000 根拠：種差 (10)、LOAEL より NOAEL の変換 (10)、試験期間 (10) 評価レベル = 0.01ppm (0.038mg/m³) 計算式： 17ppm (LOAEL)×6 時間/8 時間×5 日/5 日×1/1000= 0.01ppm LOAEL = 7 mg/kg 体重/日 経口投与：経口投与毒性に関しては、雌雄 F344 ラット(1 群 130 匹)にアニリン塩酸塩 0、10、30、100mg/kg 体重/日（アニリン 0、7、22、72mg/kg 体重/日に相当）を 104 週間混餌投与した実験で、10 mg/kg 体重/日以上で 52 週目以降に脾臓のヘモジデリン沈着、髄外造血亢進、30mg/kg 体重/日以上で脾臓の重量増加、髄外造血亢進、100mg/kg 体重/日で死亡率の増加のほか、26 週目以降に脾臓の腫大、退色、慢性被膜炎、104 週目に脾臓で間質の過形成及び線維化、リンパ球減少、骨髓の造血亢進、腸間膜リンパ節、副腎及び肝臓のヘモジデリン沈着、肝臓の重量増加、卵巣の相対重量減少がみられ、ラット経口投与（混餌）における LOAEL は 10mg/kg 体重/日(アニリン 7mg/kg 体重/日に相当)とされた。 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 (10)、LOAEL より NOAEL の変換 (10) 評価レベル = 0.4mg/m³ (0.1ppm)

	計算式：7mg/kg 体重/日 (LOAEL)×60kg/10m³×1/100= 0.4mg/m³ 【神経毒性】 アニリンばく露後の中枢神経系への影響は、メトヘモグロブリン血症による低酸素血症の二次効果である。ヒトにおいて、アニリンばく露は、陶酔および頭痛のような中枢神経症状を起こす。連続したばく露は意識朦朧、運動失調および衰弱の症状を増加させる。これらの症状は、メトヘモグロブリン血症による低酸素血症の兆候と一致する。 SD 系雄ラット(各群 6 匹)を用い、4 週齢のラットに 500, 750 または 1,000 mg/kg 体重、7 または 10 週齢のラットに 800 mg/kg 体重のアニリンを単回経口投与した。一般状態を 15 日間観察後、中枢および末梢神経組織の病理組織学的検査を行った。4 週齢ラットにおいて、1,000 mg/kg 体重群の 6 例中 2 例が、投与後 8～15 日目に麻痺性歩行または後肢麻痺を呈した。750 および 1,000 mg/kg 体重群の全例に脊髓白質の海綿状変化がみられ、1,000 mg/kg 体重群の 6 例中 3 例に脊髓 3 叉神経路橋および延髄の海綿状変化および軽度の末梢神経線維の変性が認められた。7 または 10 週齢ラットの 800mg/kg 体重群には神経症状、神経病変ともにみられなかった。
オ 生殖毒性	生殖毒性：あり NOAEL= 30mg/kg 体重/日 (アニリン 21mg/kg 体重/日に相当) F344 雌ラットにアニリン塩酸塩 10、30、100 mg/kg 体重/日(アニリン 7、21、70 mg/kg 体重/日)を妊娠 7～20 日に強制経口投与した実験で、20 日(帝王切開群)の 10 mg/kg 以上の群の母動物で脾臓の相対重量増加、100 mg/kg 体重/日の母動物で体重増加の抑制、メトヘモグロビンの増加、赤血球数減少、白血球数増加、平均赤血球容積増加、網状赤血球数増加等がみられている。帝王切開群の 10、30 mg/kg 体重/日群の F₁ に影響はみられなかったが、100mg/kg 体重/日群の F₁ では肝臓の相対重量増加、平均赤血球容積増加がみられた。胎児に死亡あるいは奇形の発生増加は認められなかった。 分娩後 30 日(解剖群)の 10、30 mg/kg 群の母動物には影響が認められず、100mg 群で脾臓の相対重量、メトヘモグロビン、平均赤血球容積の増加が認められたが、分娩後 30 日(解剖群)の 10、30 mg/kg 体重/日群の F₁ に影響はみられなかったが、100mg/kg 体重/日群の F₁ では、生後 0 日の平均赤血球容積の増加、生後 2 日の雌の体重減少がみられた。出産後にみられた胎児の毒性兆候は一過性で、分娩後 60 日後では異常はなかった。形態、発達、行動などに変化は認められなかった。 不確実係数(UF)= 10(種差) 評価レベル = 12.6 mg/m³ (3.3 ppm) 計算式：21 mg/kg 体重/日×60kg/10m³×1/10= 12.6 mg/m³
カ 遺伝毒性 (変異原性を)	遺伝毒性：あり 根拠：微生物を用いた復帰変異などは陰性であるが、哺乳動物での <i>in vivo</i>系で陽性が

含む)	多くみられており、アニリンには遺伝毒性ありと判断する。
キ 発がん性	発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある。 根拠：ACGIH はげっ歯類のアニリン塩酸塩を混餌投与した試験で脾臓及びその他の臓器に血管肉腫、線維肉腫、肉腫が報告されていることから 1996 年に A3 としている。また US EPA は同じ根拠で B2 としている。なお、IARC は 1987 年にグループ 3 とした後、見直していない。 閾値の有無：なし 根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果を根拠とする <u>閾値なしの場合</u> 吸入ばく露についてのユニットリスクの情報はない。 <参考><u>閾値ありの場合</u> LOAEL = 174.4 mg/kg 体重/日 根拠：雌雄F344 ラットにアニリンの塩酸塩を0、0.3、0.6%（アニリン0、174.4、360.5 mg/kg 体重/日に相当）で103 週間混餌投与した実験で、雄の全投与群で脾臓の血管肉腫の発生率が有意に増加した。 不確実性係数 UF = 1000 根拠：種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)、がんの重大性(10) 評価レベル = 1.05 mg/m³ (0.27 ppm) 計算式：174.4 mg/kg 体重/日×60kg/10m³×1/1000=1.05mg/m³
ク 神経毒性	神経毒性：あり アニリンばく露後の中枢神経系への影響は、メトヘモグロブリン血症による低酸素血症の二次効果である。ヒトにおいて、アニリンばく露は、陶酔および頭痛のような中枢神経症状を起こす。連続したばく露は意識朦朧、運動失調および衰弱の症状を増加させる。これらの症状は、メトヘモグロブリン血症による低酸素血症の兆候と一致する。 SD 系雄ラット(各群 6 匹)を用い、4 週齢のラットに 500, 750 または 1,000 mg/kg 体重、7 または 10 週齢のラットに 800 mg/kg 体重のアニリンを単回経口投与した。一般状態を 15 日間観察後、中枢および末梢神経組織の病理組織学的検査を行った。4 週齢ラットにおいて、1,000 mg/kg 体重群の 6 例中 2 例が、投与後 8～15 日目に麻痺性歩行または後肢麻痺を呈した。750 および 1,000 mg/kg 体重群の全例に脊髓白質の海綿状変化がみられ、1,000 mg/kg 体重群の 6 例中 3 例に脊髓 3 又神経路橋および延髄の海綿状変化および軽度の末梢神経線維の変性が認められた。7 または 10 週齢ラットの 800mg/kg 体重群には神経症状、神経病変ともにみられなかった。

コ 許容濃度の設定	ACGIH TWA : 2 ppm (7.6 mg/m³)、Skin(経皮吸収) STEL : 1986 年に 5 ppm が取り下げられた。 根拠(妥当性の評価) : 動物実験において、5ppm ばく露で血中メトヘモグロビンの増加が認められたこと (2ppm では認められない)、ヒトで皮膚吸収が認められたこと、および構造的に類似のニトロベンゼンの TLV(1 ppm TWA)に基づいて勧告された。 日本産業衛生学会 : 1 ppm (3.8 mg/m³) 経皮吸収 根拠(妥当性の評価) : アニリンが労働者に対して発がん性を示すか否かについてはなお確定されていないがラットに対する発がん性は明らかにされているので、皮膚吸収を防止することを含めばく露を極力抑制する目的で当面許容濃度を 1ppm とする。 DFG MAK : 2 ppm (7.6 mg/m³)、経皮吸収 根拠(妥当性の評価) : 液体アニリンに皮膚接触しなければ、2 ppm では健康な労働者にメトヘモグロビン血症を起こさない。 NIOSH : Ca(発がん性物質) OSHA : 2 ppm (7.6 mg/m³)、Skin (経皮吸収に注意) UK : 1 ppm (4 mg/m³)、Sk (経皮吸収に注意) AIHA : 情報なし
------------------	---