

有害性総合評価表

物質名： No.9 4-クロロ-2-メチルアニリンその塩

有害性の種類	評価結果				
<p>ア 急性毒性</p>	<p><u>致死性</u></p> <table border="0" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; text-align: center;">ラット</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">マウス</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">ネコ</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">他</td> </tr> </table> <p>経口毒性：LD₅₀ = 729-1015mg/kg bw (塩酸塩では 1000 mg/kg bw) トリ：種不明 75 mg/kg bw</p> <p>試験内容：</p> <p>経皮毒性：LD₅₀ = 1800-2150mg/kg bw オス 935 mg/kg bw メス 1244 mg/kg bw (塩酸塩では 2150mg/kg bw)</p> <p>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、剃毛した皮膚に連日塗布。</p> <p>腹腔内毒性：LC₅₀ = オス 560mg/kg bw オス 680mg/kg bw メス 700mg/kg bw メス 720mg/kg bw</p> <p>試験内容：</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> <p><u>健康影響</u> 報告なし</p>	ラット	マウス	ネコ	他
ラット	マウス	ネコ	他		
<p>イ 刺激性/腐食性</p>	<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>
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/発がん性は除く)	<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>
オ 生殖・発生毒性	<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、産児の大きさ、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遺伝的影響、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>
カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)	<p>遺伝毒性：あり、</p> <p>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>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：人で、おそらく発がん性がある。</p> <p>根拠：IARCで2Aである。</p>

	<p>閾値の有無：閾値なし 根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果の通り、<i>in vitro</i> 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 ユニットリスク (UR) = $7.7 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1} (*)$ $\text{RL}(10^{-4}) = 1.3 \times 10^{-4} \mu\text{g}/\text{m}^3$ 計算式： $\text{RL}(10^{-4}) = 10^{-4} / (7.7 \times 10^{-5} \mu\text{g}/\text{m}^3) = 10 / 7.7 = 1.3 \mu\text{g}/\text{m}^3 (1.3 \times 10^{-3} \text{mg}/\text{m}^3)$</p> <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。 労働補正 $\text{RL}(10^{-4}) = 6.5 \times 10^{-3} \text{mg}/\text{m}^3 (38 \times 10^{-3} \text{ppm})$ 計算式： 労働補正 $\text{RL}(10^{-4}) = 1.3 / 0.2 = 6.5 \mu\text{g}/\text{m}^3 (6.5 \times 10^{-3} \text{mg}/\text{m}^3, 38 \times 10^{-3} \text{ppm})$</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、$7.7\text{E-}5 (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$、スロープファクター値を $2.7\text{E-}1(\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{day})^{-1}$ としている。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^{2) 4) 5) 8)}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 20m³/日で計算してある。</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TLV-TWA：未設定 日本産業衛生学会：未設定 DFG MAK： 設定できない “H” 経皮吸収に注意 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>