

(参考2)

有害性評価書

物質名：2-メトキシ-5-メチルアニリン

1. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：2-メトキシ-5-メチルアニリン

別 名：p-クレシジン

化 学 式：CH₃OC₆H₃(CH₃)NH₂

分 子 量：137.18

CAS 番号：120-71-8

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600号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁾

外 観：白色の結晶

凝固点：データなし

比重(水=1)：データなし

引火点：111℃

沸 点：235℃

発火点：450℃

初留点：データなし

爆発限界(容量%)：データなし

蒸留範囲：データなし

溶解性(水)：溶けにくい

蒸気圧：1.4 Pa (25℃)

オクタノール/水分配係数 log Pow：1.67

蒸気密度(空気=1)：データなし

換算係数：

1ppm=5.61mg/m³ (25℃)

融 点：51.5℃

1mg/m³=0.18ppm (25℃)

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性：可燃性である。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。

ウ 物理的危険性：情報なし

エ 化学的危険性：加熱すると分解し、窒素酸化物を含む有毒で刺激性のフュームを生じる。
強力な酸化剤と反応する。ある種のプラスチック、ゴム、被膜剤を侵す。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 ²⁾

生産量：0 トン(平成10年度)

輸入量：151 トン(平成10年度)

用 途：染料・顔料中間体

製造業者：情報なし

4. 健康影響

(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2-メトキシ-5-メチルアニリンの急性毒性試験結果を以下にまとめる。

吸入、LC50	マウス	ラット	ウサギ
経口、LD50	719 mg/kg ³⁾	1,450 mg/kg ³⁾	データなし
経皮、LD50	データなし	データなし	データなし
腹腔内LD50	データなし	データなし	データなし

健康影響

マウスに575 mg/kg を経口投与した実験で、メトヘモグロビン濃度の増加がみられている³⁾

イ 刺激性及び腐食性

ウサギの眼に100 mgを24時間適用した実験で、軽度の刺激性を示す⁷⁾。

ウサギの皮膚に500 mg を24時間適用した実験で、中等度の刺激性を示す⁷⁾。

ウ 感作性

報告なし。

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

報告なし。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

ラット及びマウスに0、1、3%の濃度で8週間混餌投与した結果、3%群の雌ラット及び雌雄のマウスで死亡（匹数不明）がみられた^{4)~6)}。

ラットに0、0.5、1%の濃度で104週間混餌投与した結果、0.5%以上の群で用量に依存した体重増加の抑制及び生存率の低下、膀胱及び鼻腔上皮の過形成がみられた^{4)~6)}。

マウスに0、0.22、0.44~0.46%の濃度で104週間（高濃度群の雄は92週間）混餌投与した結果、0.22%以上の群で試験期間を通した体重増加の抑制、用量に依存した生存率の低下がみられ、水腎症、子宮の嚢胞性過形成、脾臓の萎縮と細網細胞の過形成がみられた^{4)~6)}。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

報告なし。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

ラットに0、0.5、1%の濃度で104週間、マウスに0、0.22、0.44~0.46%の濃度で104週間（高濃度群の雄は92週間）混餌投与した結果、ラットでは1%群で精細管の変性、マウスでは0.22%群でのみ子宮内膜で嚢胞性過形成の発生率増加がみられた⁴⁾。

カ 遺伝毒性（変異原性）

In vitro試験

復帰突然変異試験において、ネズミチフス菌（サルモネラ菌）TA1537、TA98、TA100 株で代謝活性化法を用いた場合に陽性となった¹⁰。CHL細胞を用いた染色体異常試験では、6（処理時間）-18（回復時間）時間（0.8、1.0mg/ml、-S9）、20-0時間（0.1mg/ml）、48-0時間（0.2、0.4 mg/ml）で陽性となった¹⁰。ラット胚細胞を用いた形質転換試験では 31 μg/プレート濃度で、マウス線維芽細胞を用いた形質転換試験では 5mg/L/21 日投与で形質転換を認めた⁹。

In vivo試験

マウス赤血球を用いた小核試験では陰性であった^{11,12}。

マウスに 595mg/kgの 2-メトキシ-5-メチルアニリンを投与したところ、DNA損傷を確認した^{9,13}。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA1535 (S9+, -)	-
		ネズミチフス菌(S9+) TA98、TA100、TA1537 ¹⁰	+
		ネズミチフス菌(S9-) TA98、TA100、TA1537 ¹⁰	-
		大腸菌 WP2uvrA (S9+, -) ¹⁰	-
	形質転換試験	ラット胚細胞	+
	染色体異常試験	CHL細胞 (S9-)	+
In vivo	DNA 傷害試験	マウス (CD-1、8 週齢、雄)、経口投与、595 mg/kg、膀胱粘膜3	+
	小核試験	p53ノックアウトマウス	-

- : 陰性 + : 陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

吸入による発がん性および急性毒性に関するデータが報告されていないため、吸入ばく露による発がん性は評価できない。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

経口投与による実験動物における発がん性試験の報告がいくつかある。

6 週齢 B6C3F マウス雌雄各 50 匹/群を対象に、2-メトキシ-5-メチルアニリン混餌投与による発がん性試験を行った。対照は同マウス雌雄各 50 匹である。

投与量は、雌雄とも低用量（はじめの 21 週間 5000 mg/kg 食餌、続く 83 週間 1500 mg/kg 食餌）と高用量（はじめの 21 週間 10000 mg/kg 食餌、続く 83 週間 3000 mg/kg 食餌）を 2 年間投与した。ただし、高用量雄は、92 週間で投与終了した。投与全群で体重増加抑制がみられたほか、死亡率の増加が用量と相関してみられている。投与群において、用量依存性に膀胱扁平上皮がん（一部移行上皮がんを含む）が発生した (P<0.001)。発生率は雄では対照群 0/50 に対し、低用量群 40/42 (P<0.001)、高用量群 31/31 (P<0.001)、雌では対照群 0/45 に対し、低用量群 41/46 (P<0.001)、高用量群 44/46 (P<0.001)であった。肺と腹腔に複数の転移が認められた。少数であるが、膀胱肉

腫も認められた。

膀胱以外では、鼻腔内悪性腫瘍を認めた。発生率は雄で対照群 0/50 に対し、低用量群 2/47、高用量群 1/41、雌では対照群 0/47 に対し、低用量群 0/47、高用量群 1/48 であった。その他、雌のみで肝細胞がんおよび肝細胞腺腫も発生した。その頻度は、対照群 0/45 に対し、低用量群 14 (13 が肝細胞がん) /44(P<0.001)、高用量 6 (全例肝細胞がん) /40 (P=0.009) であった。低用量群に発生した肝細胞がん中 1 例が肺転移した(National Cancer Institute, 1979) ^{6),8),19)}。

マウスにおける 2-メトキシ-5-メチルアニリン経口投与の発がん性TDL₀は 355gm/kg/92weekと記載されている(National Cancer Institute,1979) ¹⁹⁾。

6 週齢Fischer 344 ラット、雌雄各 50 匹/群を対象とした発がん性試験も行われている。対照は同ラット雌雄各 50 匹である。投与量は、雌雄とも低用量(5000mg/kg食餌)と高用量(10000 mg/kg食餌)を 2 年間投与した。用量に相関した体重増加抑制のほか、0.5%群で膀胱の上皮細胞の過形成、1.0%で死亡率の増加がみられている。投与群において、用量依存的に膀胱の移行上皮がんが発生した。発生率は雄では対照群 0/48 に対し、低用量群 16/48、高用量群 41/47、雌では対照群 0/47 に対し、低用量群 31/49、高用量群 41/46 であった。その他、膀胱乳頭腫(良性)も発生した。頻度は雄で対照 0/48 に対し、低用量群 14/48、高用量群 3/47、雌では対照群 0/47 に対し、低用量群 6/49、高用量群 2/46 であった。少数であったが、平滑筋肉腫を認めた例もあった。腫瘍性病変以外では、悪性腫瘍を発生しなかった投与群のほとんどで膀胱上皮過形成を認めた。膀胱以外では、嗅神経芽細胞腫が発生した。発生率は雄で対照群 0/48 に対し低用量群 1/50、高用量群 21/47(P<0.001)、雌では対照群 0/50 に対し、低用量群 0/50、高用量群 11/49(P<0.001)であった。ごく少数ではあるが、その他の鼻腔悪性腫瘍、鼻上皮過形成も認めた。肝細胞がん、肝胆管がん、その他の肝腫瘍も雄で対照群 0/48 に対し、低用量群 13/49(P<0.001)、高用量群 2/46、雌で対照群 0/50 に比して、低用量群 4/48、高用量群 0/48 の頻度で発生した(National Cancer Institute,1979) ^{6) 8) 19)}。

ラットにおける 2-メトキシ-5-メチルアニリン経口投与の発がん性TDL₀は 364gm /kg/2yearと記載されている(National Cancer Institute,1979) ¹⁹⁾。

B6C3FマウスおよびFischer 344 ラット雌雄を対象とした長期混餌経口投与試験では、マウスで 0.5%2-メトキシ-5-メチルアニリン含有混餌、ラットで 1%2-メトキシ-5-メチルアニリン含有混餌程度の低用量でも、有意な体重増加抑制が認められた。さらに、長期混餌経口投与でラットにおける膀胱上皮過形成と鼻腔上皮過形成を認めた。また、マウスでは水腎症、子宮嚢胞性過形成、脾臓障害を認めた(National Cancer Institute,1979) ¹⁹⁾。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

本物質を取り扱う工場労働者の調査で、本物質に関連した影響はみられなかった¹⁵⁾ として情報がある。

ア 急性毒性

報告なし。

イ 刺激性及び腐食性

眼に入ると発赤、吸入すると咳を生じる¹⁴⁾。

ウ 感作性

報告なし。

- エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）
報告なし。
- オ 生殖・発生毒性。
報告なし。
- カ 遺伝毒性
報告なし。
- キ 発がん性
2-メトキシ-5-メチルアニリンへのばく露とヒト発癌の関係の十分な研究報告なし。¹⁶⁾

発がんの定量的リスク評価

California EPA¹⁷⁾ にユニットリスクとスロープファクターの記載がある。
(<http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB> 2/10/09 確認)

吸入Unit Risk = 4.30E-05 (μ g/m³)-1、Slope Factor = 1.50E-01 (mg/kg-day)⁻¹

発がん性分類

IARC	: 2B (ヒトに対する発がん性が疑われる) ⁶⁾
NTP 11 th	: R(ヒトに対して発がん性のあることが合理的に推定される物質) ⁸⁾
産業衛生学会	: 第2群B (人間に対しておそらく発がん性のあると考えられる物質) ¹⁸⁾
EU Annex I	: Carc. Cat. 2; R45 (がんを引き起こすことがある)
DFG MAK	: Carc. Cat. 2 ²⁰⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 設定なし
 日本産業衛生学会 : 設定なし
 DFG MAK : 設定なし

引用文献

- 1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:1180 (2005) IPCS
- 2) 化学物質評価研究機構: 化学物質安全性(ハザード)評価シート(2000)
- 3) J. Ashby, Mutation Research, 250, 115-133(1991).
- 4) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:1180 (2005) IPCS
- 5) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 6) IARC Monograph Vol.27 (1982), IARC
- 7) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 8) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition "p-Cresidine"
- 9) NIOSH : RTECS (CD版 2007-2)
- 10) 日本化学物質安全・情報センター、労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 補遺3版 (2005) p222-223.
- 11) Delker DA, Yano BL, Gollapudi BB. Toxicol Sci. 2000 Jun;55(2):361-9.
- 12) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 13) IPCS (2005): *para*-Cresidine. International Chemical Safety Cards. 1180

- 14) Compton, E.D., Group Director, Environmental Control, Chemicals, The Sherwin-Williams Company, Cleveland, Ohio. Letter to Dr. J. Donoso, The MITRE Corporation, METREK Division, McLean, Virginia, May 31, 1977. Cited in: NTP (1979): Bioassay of *p*-Cresidine for Possible Carcinogenicity (CAS No.120-71-8). TR-142.
- 15) IARC. 1987. Overall Evaluations of Carcinogenicity. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 440 p.
- 17) <http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB>
- 18) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 19) National Cancer Institute、Bioassay of *p*-Cresidine (CAS No.120-71-8) for Possible Carcinogenicity NCI Technical Report Series No.142 (1979)
- 20) ドイツ学術振興会(DFG) : MAK Value Documentations Vol.4 (1992) p135-139