

許容濃度 (2024) の提案理由

2024年 5月22日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

アニリン
C₆H₅NH₂
CAS No. 62-53-3
許容濃度 1 ppm (3.8 mg/m³) (皮)
発がん性分類第 2 群 B,
感作性分類皮膚第 1 群,
生殖毒性分類第 2 群

発がん物質分類変更の提案理由

日本産業衛生学会では1988年にアニリンの提案理由書¹⁾において許容濃度を設定した。発がん分類については、設定はされていない。その後、膀胱がんに関する疫学及び症例報告やメカニズムに関する報告が公表されており、国際がん研究機関 (IARC)²⁾は2020年にグループ 3 から 2A に変更していることから、発がん分類、及び、許容濃度について検討をした。

1. IARC の発がん分類変更の理由

IARC モノグラフの第127巻では、2019年に変更した Preamble に基づいてアニリンの発がん性分類をグループ 3 から 2A へと変更している。つまり、疫学または動物実験からの強い証拠が新たに増加したことによってではなく、4-アミノビフェニル、2-ナフチルアミン、*o*-トルイジン等のヒトに対して発がん性があるとされている芳香族アミンとアニリンの構造、DNA 反応性代謝物の生成過程、及び、DNA との反応部位、遺伝毒性、動物実験での発がんの標的臓器が類似している点 (Mechanistic evidence: strong (a) mechanistic class) から分類を変更している。

2. 物理化学的性質ならびに用途

アニリンは精製直後には無色で特有の臭いを持つ油状の液体であって、日光に曝されるか空気と接触することにより次第に褐色を呈する。蒸気圧は低い (20°C, 0.6 mmHg) が、液体あるいは蒸気が皮膚に接触すると健康な皮膚を通して吸収されることが知られている³⁾

分子量93.13, 比重1.022, 融点-6.2°C, 沸点184.4°C, Log Pow 0.94, 水にわずかに溶ける。水に対する溶解度 3.5 g/100 g (20°C)。用途は、染料、媒染料、中間物、MDI (メチレンジフェニルジイソシアネート)、ゴム薬品、医薬品、有機合成、火薬原料、農薬原料などである⁴⁾。

3. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

アニリンは経皮, 経口, 吸入経路で吸収された後, チトクローム P450 (CYP) を介した代謝, 及び, N-アセチル転移酵素 (NAT) を介した代謝を受けることが, ヒト⁵⁾, 動物⁶⁾で共通して確認されており, いくつかの代謝物が同定されている。尿中アニリンの半減期は3.5時間⁷⁾

メトヘモグロビン (Met-Hb) の生成は, 主にアニリン代謝産物のフェニルヒドロキシルアミンにより, 赤血球内のヘモグロビンの 2 価の鉄イオンが酸化され 3 価の鉄イオンになることで起こる。

Met-Hb 形成の過程とは別に, アニリン代謝産物であるニトロソベンゼンは, グロビンの SH 基と共有結合しヘモグロビン付加体 (Hb 付加体) の形成に関与している。ヨーロッパ人の約50%は, NAT2の活性は低く (「遅いアセチル化体」), アニリンのアミノ基の N-アセチル化という主要な解毒経路は効率が悪く, ヘモグロビン付加体の増加をもたらす⁸⁾。

4. ヒトに対する影響

急性影響

古典的に確立されたアニリンの一般毒性としては Met-Hb 形成が最も主要な所見である⁹⁾。

Henderson and Haggard¹⁰⁾によれば, 高濃度曝露で酩酊, 極度のチアノーゼ, 昏睡, 呼吸不全による死亡, 低濃度の慢性曝露で慢性のチアノーゼ, 貧血, 筋力低下, 食欲低下, 膀胱の炎症が生じる。7-53 ppm 曝露が数時間継続する場合軽度の症状を呈すると推定される。

皮膚や呼吸器の保護具 (手袋や呼吸用マスク) は使用せず, アニリン製造業界の標準服を着用し, アセチル化表現型で速度の遅い型を選択した非喫煙志願者 4 名 (男性 2 名, 女性 2 名) のアニリン 2 ppm の 8 時間曝露 (4 時間を 2 回, 15分毎の休憩, 自転車エルゴメーターによる運動で換気量約 30 l/min の条件下) 研究で, 曝露開始 6 時間後に血中 Met-Hb は最大値 1.58%, 曝露開始 8 時間後に尿中アニリンは最大値 305.6 µg/l を示した。血中 Met-Hb は男性に比して, 女性がやや高値であった。同様の条件で, 非喫煙志願者 19 名 (男性 10 名, 女性 9 名, うちアセチル化速度の速い型 4 名) で, アニリン 2 ppm の 6 時間曝露 (3 時間を 2 回, 15分毎の休憩) し, 曝露開始後 48 時間まで, うち 8 名は 5 日間まで, 血中 Met-Hb, 尿中アニリンを測定した。それらの値は, 曝露時間の経過とともに増加した。最大値はともに曝露終了時の平均血中 Met-Hb 1.21 ± 0.29% (範囲 0.80-2.07%), 尿中アニリンの平均値 168.0 ± 51.8 µg/l (範囲 79.5-418.3 µg/l) で, 曝露終了後に, 血中 Met-Hb および尿中アニリンは急速に減少した。曝露終了 24 時間後, 平均血中 Met-Hb は 0.65 ± 0.18% と曝露前のレベル (0.72 ± 0.19%) に改善したが, 尿中アニリンは 17.0 ± 17.1 µg/l と軽度上昇 (曝露

前 $5.7 \pm 3.8 \mu\text{g/l}$ した。また、性差やアセチル化表現型で差はなく、血中 Met-Hb の推定生物学的半減期は約 18 時間であった¹¹⁾。

ヒト発がんに関する知見

アニリン単体曝露の研究ではないが、日本の膀胱がん罹患が集団発生した芳香族アミンを取り扱う染料・顔料中間体製造工場の 10 例の報告では、9 例が *o*-トルイジンとアニリン等に複合曝露し、アニリンの曝露期間は 3 ~ 21 年 (平均 13.6 年)、アニリンへの初回曝露から診断までの潜伏期間は 15 ~ 27 年 (平均 21.7 年) であった。9 例中 8 例が喫煙者であり、1 例はアニリン曝露が主体であった¹²⁾。同工場での標準化罹患比 (SIR) 研究では、各原体から製品製造までの 4 つの工程 (反応、ろ過/洗浄、乾燥/袋詰、蒸留) のそれぞれの従事年数及び従事頻度に基づいて累積代理曝露指標値を推定された。*o*-トルイジン、2,4-ジメチルアニリン等の複合曝露のアニリン非曝露者を基準として、診断日からの潜伏期間 0, 10, 15 年のアニリン累積代理曝露指標値と膀胱がんの SIR との間に量反応関係はなかったが、潜伏期間 5 年ではアニリン累積代理曝露指標値; 0 (アニリン非曝露者), $0 < - < 50$, $50 < 100$, $100 < 200$, $200 < 300$, 300 以上の各群の膀胱がんの SIR は, 0, 0, 111.6, 118.4, 183.7, 165.0 で量反応関係があった¹³⁾。

コホート研究で、アニリンを評価した研究は 2 つあり、*o*-トルイジン¹⁴⁾、ベンジジン¹⁵⁾等との複合曝露で、アニリン単体曝露の研究はなかった。

Case ら¹⁵⁾の英国の染料、アニリン製造工場のコホート研究では、2-ナフチルアミン、ベンジジン、オーラミンを除外したアニリン曝露群 (1,223 名) では一般集団と比較して膀胱がん罹患数 3 名 (期待値 0.83) と上昇を認めしたが、有意ではなかった。Sorahan ら¹⁴⁾の英国の化学製品工場でのコホート研究では、アニリン曝露のサブコホート群 (442 名) では、膀胱がんの死亡 8 名 (期待値 2.89)、罹患 15 名 (期待値 6.11) に関連があり、そのサブコホート群で混合曝露 (アニリン、2-メルカプトベンゾチアゾール、フェニル- β -ナフチルアミン、*o*-トルイジン) と従事期間との間に量反応関係があったが、4 物質への累積曝露の期間で調整後、その関係は消失した。

米国のゴム化学薬品製造工場のコホート研究では *o*-トルイジン、ニトロベンゼンとアニリンの混合曝露で膀胱がんとの関連があった¹⁶⁾。

疫学研究においては、Case ら¹⁵⁾の複合曝露の影響を最小にしたアニリン群で一般集団と比して膀胱がん罹患数がやや高いこと、症例シリーズ¹²⁾でアニリン曝露主体の罹患者の報告があり、SIR 研究¹³⁾のアニリン曝露群で潜伏期間 5 年のアニリン累積代理曝露指標値とアニリン非曝露者を基準とした膀胱がんの SIR との間に量反応関係を認めたことから、ヒトにおける発がん性が示唆される。

しかし、*o*-トルイジン、ベンジジン等の確立した発がん要因の複合曝露による影響を除外できず、アニリン単体の曝露影響として膀胱がんを評価できていないこと、及び、研究数が少ないことから、ヒトにおける証拠は不十分と考えられた。

5. 動物に対する影響

Oberst ら¹⁷⁾によれば 5 ppm のアニリン蒸気にラットを 6 か月間反復曝露 (26 週間, 6 時間/日, 5 日/週) した場合、血中メトヘモグロビン濃度の軽度-中等度の上昇、チアノーゼ以外に有意な変化を認めなかった。

急性影響

イヌはアリールアミン N-アセチルトランスフェラーゼが欠如しており、Met-Hb レダクターゼ活性はヒトよりも低い。ビーグル犬は Met-Hb に対して、「ゆっくりアセチル化」するヒトよりも感受性が高く、最も感受性の高い動物種である¹⁸⁾。

Jürgen Pauluhn (2002)¹⁹⁾は、ビーグル犬 (各群雄 2 匹、雌 2 匹) にアニリン蒸気 $155, 174 \text{ mg/m}^3$ を 4 時間吸入頭部曝露した結果、臨床徴候なし (3/8)、耳鼻咽喉部粘膜に軽度から中等度の一過性チアノーゼ (4/8)、その影響は曝露期間が長くなると増大する。自然流涎 (2/8) は曝露終了時に消失した。7 匹は曝露中止直後に臨床的に問題ない状態だが、1 匹 (174 mg/m^3 群) は曝露期間を通して著しい喘鳴 (過換気)、曝露日に口腔粘膜のチアノーゼを示した。Met-Hb 改善の半減期は 100 分。個々の Met-Hb 濃度と蛋白質付加体濃度との間に明確な関係はなかった。

Jürgen Pauluhn (2005)¹⁸⁾は、ビーグル犬 (各群雄 4 匹) にアニリン蒸気 $15.8-493.6 \text{ mg/m}^3$ を 4 時間吸入頭部曝露した結果、Met-Hb は、 30.3 mg/m^3 以上の 1 時間以上の曝露で有意な増加を認め、4 時間後に最大であった。0.8% Met-Hb の閾値濃度は、 23.6 mg/m^3 4 時間および 20.6 mg/m^3 8 時間曝露と推定された。

さらに、 241 mg/m^3 (雄 4 匹) で全身曝露による Met-Hb を評価し、吸入曝露量に経皮取り込みが加わることを確認した。

亜急性影響

Jürgen Pauluhn (2004)²⁰⁾は、雄 Wistar ラット (各群 30 匹) に、アニリン 0, 10, 30, 90, 270 mg/m^3 の 2 週間 (0 ~ 11 日, 6 時間/日, 週 5 日) 鼻部曝露し、曝露後 2 週間まで観察した。 90 mg/m^3 以上で濃度依存性の一過性のチアノーゼ、メトヘモグロビン血症、網状赤血球数の増加、ヘモグロビン濃度/ヘマトクリット/赤血球数の減少、赤血球の形態学的変化 (ハイנטツ小体)、脾臓への影響 (脾腫、ヘモジデリン蓄積、造血細胞増殖の増加) があった。 30 mg/m^3 以上で病理組織学的な脾臓の造血細胞の増殖を認めた。

動物発がんに関する知見

米国の National Cancer Institute の監修下に行われた F344 ラット及び B6C3F1 マウス雌雄各50匹(ラットの対照群のみ各25匹)を1群とし、アニリン塩酸塩を混入した飼料(ラット: 0, 0.3, 0.6%, マウス: 0, 0.6, 1.2%)を103週間投与した結果、ラットの雌雄では脾臓および体腔内器官に肉腫・線維肉腫(雄0/25, 5/50(10%), 18/48(38%); 雌0/24, 1/50(2%), 7/50(14%))の量反応関係のある増加を認め、さらに雄では血管肉腫(0/25, 19/50(38%), 21/48(44%))の増加を認めた。しかし、マウスでは腫瘍発生の有意な増加を認めなかった²¹⁾。

Goodman ら²²⁾は、NCI-NTP 研究の脾臓および腹膜肉腫の誘発は試験施設の背景データで発生が稀な腫瘍であること、他の芳香族アミンの投与でも同じタイプの腫瘍が発生することを報告した。

CD-F ラット(130匹/各群)にアニリン塩酸塩を2年混餌投与(0, 10, 30, 100 mg/kg 体重/日になるように飼料中濃度を調整)した結果、雄ラットで脾臓の間質性肉腫が中等量群(1/128), 高用量群(21/130)に観察された。脾臓の血管肉腫が高用量群の雄6匹に観察された²³⁾。動物実験では、1つの動物種(ラット)ではあるが、2つの独立した機関の適正な研究^{21, 23)}で、まれな腫瘍である肉腫・線維肉腫(脾臓や体腔内器官), 血管肉腫(脾臓)の量反応関係のある発生増加を認めることから十分な証拠と判断した。

6. 遺伝毒性

CYP-NAT 代謝を受け生成される N-アセトキシアニリンが DNA 付加体を形成することが *in vitro* 実験²⁴⁾で明らかになっているが、ヒトにおいてアニリンが DNA 付加体を形成することを示す根拠はない。動物では、放射性ラベルしたアニリンを用いた研究から、腎、肝、脾臓等の DNA と結合することが示唆されている^{25, 26)}が、アニリン-タンパク質、または、アニリン-RNA の結合が主であり、アニリン-DNA 付加体形成は少ないとされている²⁶⁾。

各種遺伝毒性試験の結果について、変異原性は、微生物を用いた遺伝子突然変異試験(Ames 試験)において、概して陰性判定であるが、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験(マウスリンフォーマ試験, HPRT アッセイ)では陽性結果が多い。ただし、アニリンの作用濃度が非常に高濃度領域である。DNA 損傷性は、培養細胞・動物を用いた試験(姉妹染色分体交換試験, 染色体異常試験, 小核試験, コメットアッセイ等)で、いずれの試験系においても、陰性・陽性判定が、おおよそ同程度に混在している²⁾。

活性酸素種によって生成される DNA 塩基酸化損傷

(8-OHdG: 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン)については、アニリンを作用した動物(雄ラット: 経口投与、または飲水投与)の脾臓において、一貫して誘導が認められている^{27, 28)}。また、酸化ストレス応答に関連する各種バイオマーカー: SOD 活性, 脂質酸化, GHS 量変化, 抗酸化関連遺伝子(NF- κ B 等), 炎症関連遺伝子(TNF α 等)の結果も、アニリン作用によって、動物脾臓に酸化ストレスがかかっていることに矛盾しない結果となっている²⁾。さらに、ラット脾臓における腫瘍形成に関連して、塩酸アニリン(0.5 mmol/kg/日, 30日間)の経口投与により、細胞増殖マーカー(PCNA, Ki67等タンパク質)の有意な増加が確認されている²⁹⁾。

以上、DNA 付加体は検出されず、酸化ストレスおよび細胞増殖は認められるものの発がんメカニズムの証拠としては特異性が低いと考え、また遺伝毒性(変異原性・DNA 損傷性)においては、陽性・陰性結果が混在している状況であることから、メカニズムからの証拠は限定的と考えられた。

7. 発生毒性

ヒトにおける報告はなかった。

F344雌ラット22~24匹を1群とし、0, 10, 30, 100 mg/kg/day のアニリン塩酸塩水溶液を妊娠7日~20日まで、又は妊娠7日~分娩(生後0日)まで強制経口投与した。妊娠20日に解剖した母ラットでは10 mg/kg/day から相対脾重量の有意な増加、100 mg/kg/day では体重増加量の低下、Met-Hb の増加、白血球数増加、赤血球数減少、平均赤血球容積増加、網状赤血球数増加、赤血球分布幅の増加を認めたが、対照群との間に妊娠率等に差はなかった。一方、100 mg/kg/day 投与の胎児(胎齢20日)は、相対肝重量の軽微な増加と平均赤血球容積の増加、赤血球分布幅の減少を認めたが、胚・胎児の致死性や催奇形性は認めなかった。アニリン投与の母ラットの同腹児では、出生後の相対脾重量の増加はなく、出生後の毒性徴候(体重減少、相対肝重量の増加)は一過性で、出生60日後に差はなかった³⁰⁾。

Wistar 雌ラット(各群12匹)に260 mg/kg/日のアニリン塩酸塩を対照群、妊娠6~8日, 9~11日, 12~14日, 15~17日に1日1回皮下投与した結果、胎児の心室中隔欠損の発生頻度は対照群1.3%, 妊娠6~8日4%, 9~11日3.6%, 12~14日21.7%, 15~17日7.9%で、12~14日投与群に心血管奇形(主に心室中隔欠損)を最も高頻度に認めた。それに従い、Wistar 雌ラット(各群5~12匹)に0, 195, 260, 325, 390 mg/kg/日のアニリン塩酸塩を妊娠12~14日まで、1日1回皮下投与した。投与5時間後の母体の平均 Met-Hb 濃度は、対照群0.7%, 195 mg/kg 体重/日以上で、それぞれ、25.1, 31.2, 32.2, 42.4% Met-Hb と上昇した。胎児は、対照群と比して、

195 mg/kg 体重/日以上で体重減少 (0, 195, 260, 325, 390, 260+メチレンブルー (MB) mg/kg/日; 雄児 4.54 ± 0.21, 4.15 ± 0.28, 3.57 ± 0.21, 3.70 ± 0.35, 3.27 ± 0.21, 3.75 ± 0.18 g; 雌児 4.23 ± 0.17, 3.96 ± 0.24, 3.32 ± 0.16, 3.50 ± 0.29, 2.98 ± 0.08, 3.56 ± 0.12 g), 心室中隔欠損 (0, 195, 260, 325, 390, 260+MB mg/kg/日; 1.3, 7.1, 21.7, 30.2, 42.2, 3.9%) の有意な増加を認めた. 390 mg/kg 体重/日で胎児死亡率 (0, 195, 260, 325, 390, 260+MB mg/kg/日; 10.8 ± 17.7, 3.8 ± 6.9, 13.1 ± 8.8, 19.8 ± 17.4, 77.0 ± 31.5, 10.6 ± 10.5%) が増加し, 平均生存胎児数の減少を認めた. アニリン塩酸塩 260 mg/kg 体重/日投与15分後に MB 投与で母体の Met-Hb 血症が改善し, 胎児の心室中隔欠損の発現頻度が減少したことから, 心室中隔欠損は母動物におけるメトヘモグロビン形成による低酸素症での変化と著者は考察した³¹⁾.

Wistar 雌ラット (各群 5 ~ 7 匹) に 520 mg/kg/日のアニリン塩酸塩を対照群, 妊娠14日, 15日, 16日に1回皮下投与した結果, 胎児の口蓋裂の発生数は対照群 0, 妊娠14日 0, 15日 35 (53.8%), 16日 0 で, 15日投与群にのみ口蓋裂を認めた. それに従い, Wistar 雌ラット (各群 5 ~ 7 匹) に 0, 260, 390, 520, 620 mg/kg/日のアニリン塩酸塩を妊娠15日に1回皮下投与した. 投与5時間後の母体の平均 Met-Hb 濃度は, 対照群 1.0%, 260 mg/kg 以上で, それぞれ, 25.2, 33.8, 34.9, 39.2% Met-Hb と上昇した. 胎児は, 対照群と比して, 260 mg/kg/日以上で体重減少 (0, 260, 390, 520, 620 mg/kg/日; 雌児 3.01 ± 0.20, 2.80 ± 0.15, 2.57 ± 0.19, 2.28 ± 0.23, 2.25 ± 0.24 g; 雌児 2.81 ± 0.22, 2.55 ± 0.16, 2.40 ± 0.24, 2.15 ± 0.06, 2.11 ± 0.20 g) を認めた. 390 mg/kg 以上で口蓋裂 (0, 260, 390, 520, 620 mg/kg/日; 0, 0, 9 (10.5%), 37 (53.2%), 39 (57.4%)) が増加し, 軽度の下顎後退症 (mandibular retrognathia) を認めた. アニリン塩酸塩 520 mg/kg 投与15分後に MB 投与で母体の Met-Hb 血症 (投与5時間後) が 30.4 ± 2.8% から 7.7 ± 2.6% へ改善し, 胎児の口蓋裂の発現頻度が 49 (58.3%) から 20 (21.2%) へ減少したことから, 口蓋裂は母動物におけるメトヘモグロビン形成による低酸素症での変化であると著者は考察した³²⁾.

ヒト H295R 細胞を 0.0001-1,000 μM のアニリンで処理し, ステロイド合成経路を分析した. アニリン曝露はプロゲステロン, 17-ヒドロキシプロゲステロンの濃度を上昇させ, CYP21 の活性が低下することを示唆した. また, C57BL/6JBomTac 雌マウス (各群10匹) に, 対照群, アニリン 31 mg/kg/日, 93 mg/kg/日を妊娠7日から分娩まで毎日強制経口投与した結果, 4~10週齢の雄児動物は, 対照群に比して高用量群 (93 mg/kg/日) で肛門性器間距離が短縮した. 体重あたりの精巣・精巣上体の大きさ, 精巣重量や精細管の精子形成には差がなかった³³⁾.

C57BL/6JBomTac 雌マウス (各群10匹) に, 対照群, アニリン 31 mg/kg/日, 93 mg/kg/日を妊娠7日から分娩まで毎日強制経口投与した結果, 7週齢の雌児は, 対照群と比して有意ではないが原始生殖細胞, 卵胞の減少の傾向がみられた. 対照群に比して, 生後4週の雌児は, 93 mg/kg/日で肛門性器間距離が短縮し, 6~10週の雌児, 31 mg/kg/日以上で肛門性器間距離が短縮した³⁴⁾.

8. 許容濃度の提案

許容濃度は, 血中 Met-Hb を影響とし, 2 ppm の8時間曝露の志願者研究¹¹⁾で, 曝露開始6時間後が血中 Met-Hb の最大値 1.58% で, かつ可逆性であること, また動物実験²⁰⁾の 10 mg/m³ (2.6 ppm) 亜慢性曝露で病理組織学的な脾臓の造血細胞の増殖を認めないことから, 現行の 1 ppm の勧告を維持する. また, 引き続き「皮」マークを付す. 但し, 液体あるいは蒸気のアニリンは, 皮膚に接触すると吸収されることから, 空气中濃度が許容濃度以下であれば血中 Met-Hb が生じないというわけではなく, 皮膚吸収に対する防御も必要である.

皮膚感作性分類については, とくに新たな知見の報告がないことから第1群を維持する.

発がん性分類は, 疫学研究において, ヒトにおける膀胱がんが示唆される¹³⁻¹⁵⁾が, o-トルイジン, ベンジジン等の確立した発がん要因の複合曝露による影響を除外できず¹³⁻¹⁵⁾, アニリン単体の曝露影響として膀胱がんを評価できていないこと^{13, 14)}, および, 研究数が少ないこと¹⁵⁾から, ヒトにおける証拠は不十分と考えられた. 動物実験でみられた腫瘍^{21, 23)}は, 疫学研究でみられた膀胱がんとは異なるが, 肉腫・線維肉腫 (脾臓や体腔内器官), 血管肉腫 (脾臓) の発生はヒトとの関連性を否定できる証拠がないため評価に利用し動物実験の証拠が十分であると考えられた. 発がんメカニズムの観点からは, アニリンがヒト, 動物, 細胞レベルでの DNA 付加体を形成することを強く主張することは難しい. また, 各種遺伝毒性試験においては, 遺伝毒性を有するとしても, その程度は弱いものと考えられた.

生殖毒性分類は, 妊娠中のアニリン塩酸塩の曝露により口蓋裂³²⁾や心室中隔欠損³¹⁾など明確な有害影響が認められている報告があることから, アニリンは「生殖毒性第2群」とする.

以上のことから, 皮膚感作性分類は第1群, 発がん性分類はヒトの疫学からの証拠は不十分, 動物発がんの証拠は十分, 発がんメカニズムからの証拠は限定的と考え, アニリンを第2群 B に分類すること, 生殖毒性は第2群に分類することを提案する.

9. 他機関の提案値

ACGIH TLV-TWA 2 ppm (1979), skin (1961),

A3, Animal carcinogen with unknown relevance to humans. (1996)
 BEI p-Aminophenol with hydrolysis in urine 50 mg/l (End pf shift) (2004)
 DFG MAK (1983) 2 ppm, Absorption through the skin; H (1981), Sensitization; Sh (2006)
 BAT value (2015) 500 μ g aniline (after hydrolysis)/l urine [end of exposure or end of shift]
 BLW (2015) 100 μ g aniline (released from haemoglobin conjugate)/l erythrocyte fraction of whole blood [after exposure for at least 3 months]
 IARC 2A (2020)

10. 勧告の履歴

2024年 許容濃度 1 ppm, 発がん性分類 第2群B, 感作性分類 皮膚第1群, 生殖毒性分類 第2群
 2012年 感作性分類 皮膚第1群
 1988年 許容濃度 1 ppm
 1961年 許容濃度 5 ppm

文 献

- 1) 日本産業衛生学会. 許容濃度の暫定値の提案理由書. 産業医学 1988;30:334-5.
- 2) IARC. Aniline and aniline hydrochloride. IARC MONOGRAPHS ON THE IDENTIFICATION OF CARCINOGENIC HAZARDS TO HUMANS 2021;127:109-242.
- 3) Dutkiewicz T. Aniline vapour absorption in men. Medycyna Pracy 1961;12:1-14.
- 4) 17221の化学商品2021年版. 化学工業日報社. 2021年1月28日.
- 5) Modick, Weiss, Dierkes, et al. Human metabolism and excretion kinetics of aniline after a single oral dose. Arch Toxicol 2016;90:1325-33.
- 6) Kao, Faulkner, Bridges. Metabolism of aniline in rats, pigs and sheep. Drug Metab Dispos 1978;6:549-55.
- 7) Piotrowski J, Pracov L. Aniline. 1972;24:94-97. MAK Value Documentation 2010b より引用.
- 8) Hartwig A. MAK Commission. Aniline. MAK Value Documentation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2019;4(1):1-19.
- 9) 石津澄子. E. 染料中間体中毒. 久保田重孝編. 職業病とその対策. 東京: 興生社, 1969;223-57.
- 10) Henderson Y. and Haggard H.W. Noxious Gases, 2nd ed. Reinhold, New York: 1943.
- 11) Käfferlein, Broding, Bünger, et al. Human exposure to airborne aniline and formation of methemoglobin: a contribution to occupational exposure limits. Arch Toxicol 2014;88:1419-26.
- 12) Nakano, Omae, Takebayashi, et al. An epidemic of bladder cancer: ten cases of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine. J Occup Health 2018;60:307-11.
- 13) Nakano, Shinagawa, Eitaki, et al. Risk of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine and other aromatic amines. Int Arch Occup Environ Health 2021;94:1427-39.
- 14) Sorahan. Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry. Occup Med 2008;58:496-501.
- 15) Case and Pearson. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. II. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. Br J Ind Med 1954;11:213-6.
- 16) Carreón, Hein, Hanley, et al. Bladder cancer incidence among workers exposed to o-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant. Occup Environ Med 2014;71:175-82.
- 17) Oberst FW, Hackley EB and Comstock CC. Chronic toxicity of aniline vapor (5ppm) by inhalation. Arch. Ind. Health 1956;13:379-84.
- 18) Pauluhn J. Concentration-dependence of aniline-induced methemoglobinemia in dogs: a derivation of an acute reference concentration. Toxicology 2005;214:140-50.
- 19) Pauluhn J. Aniline-induced methemoglobinemia in dogs: pitfalls of route-to-route extrapolations. Inhal Toxicol 2002;14:959-73.
- 20) Pauluhn J. Subacute inhalation toxicity of aniline in rats: analysis of time-dependence and concentration-dependence of hematotoxic and splenic effects. Toxicol Sci 2004;81:198-215.
- 21) National Cancer Institute. Bioassay of aniline hydrochloride for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser 1978;130:1-115.
- 22) Goodman, Ward and Reichardt. Splenic fibrosis and sarcomas in F344 rats fed diets containing aniline hydrochloride, 1-chloroaniline, azobenzene, o-toluidine hydrochloride, 4,4' sulfonyle dianiline, or D & C Red No. 9. J Natl Cancer Inst 1984;73:265-73.
- 23) United States Environmental Protection Agency. CIIT aniline hydrochloride study. 104-Week chronic toxicity study in rats: Aniline hydrochloride. Final report. Vols I and II. Prepared by Haskell Laboratory. National Technical Reports Library-National Technical Information Service (NTIS). Accession No. OTS00000721. [Online]. 1982 [cited 2023 Jul 3]; Available from: URL: <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/>
- 24) Králík A, Linhart I, Váňa L, et al. Identification of new DNA adducts of phenylnitrenium. Chem Res Toxicol 2015;28:1317-25.
- 25) Roberts JJ, Warwick GP. The covalent binding of metabolites of dimethylaminoazobenzene, beta-naphthylamine and aniline to nucleic acids in vivo. Int J Cancer 1966;1:179-96. IARC から引用.
- 26) McCarthy DJ, Waud WR, Struck RF, et al. Disposition and metabolism of aniline in Fischer 344 rats and C57BL/6 X C3H F1 mice. Cancer Res 1985;45:174-80.
- 27) Wu X, Kannan S, Ramanujam VM, et al. Iron release and oxida-

- tive DNA damage in splenic toxicity of aniline. *J Toxicol Environ Health A* 2005;68:657–66. (アブストラクトのみ)
- 28) Ma H, Wang J, Abdel-Rahman SZ, et al. Oxidative DNA damage and its repair in rat spleen following subchronic exposure to aniline. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;233:247–53.
- 29) Wang J, Wang G, Ma H, et al. Enhanced expression of cyclins and cyclin-dependent kinases in aniline-induced cell proliferation in rat spleen. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;250:213–20.
- 30) Price CJ, Tyl RW, Marks TA, Paschke LL, Ledoux TA and Reel JR. Teratologic and postnatal evaluation of aniline hydrochloride in the Fischer 344 rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 1985;77:465–78.
- 31) Matsumoto K, Matsumoto S, Fukuta K, et al. Cardiovascular malformations associated with maternal hypoxia due to methemoglobinemia in aniline hydrochloride-treated rats. *Congenit Anom (Kyoto)* 2001;41:118–23.
- 32) Matsumoto K, Seki N, Fukuta K, et al. Induction of cleft palate in aniline hydrochloride-treated rats: possible effect of maternal methemoglobinemic hypoxia. *Congenit Anom (Kyoto)* 2001;41:112–7.
- 33) Holm JB, Chalmey C, Modick H, et al. Aniline Is Rapidly Converted Into Paracetamol Impairing Male Reproductive Development. *Toxicol Sci* 2015;148:288–98.
- 34) Holm JB, Mazaud-Guittot S, Danneskiold-Samsøe NB, et al. Intrauterine Exposure to Paracetamol and Aniline Impairs Female Reproductive Development by Reducing Follicle Reserves and Fertility. *Toxicol Sci* 2016;150:178–89.

クロチアニジン
 $C_6H_8ClN_5O_2S$
[CAS No. 210880-92-5]
許容濃度 0.4 mg/m³
生殖毒性分類第3群

1. 物理化学的性質ならびに用途

クロチアニジンはネオニコチノイド系殺虫剤である。分子量：249.7，無色粉末，無臭，融点：176.8℃，蒸気圧： 1.3×10^{-10} Pa (25℃)，水溶解性：327 mg/l (20℃)，オクタノール／水分配係数：0.7 (25℃)，加水分解性半減期：1.5年 (25℃，緩衝液pH9)¹⁾。

2001年12月に非食用として，2002年4月に食用作物について農薬登録。特にチョウ目，カメムシ目，ハエ目，アザミウマ目などの害虫に効果があり，イネや大豆等の野菜栽培，芝に使用されるが，松くい虫防除や室内でのシロアリ駆除にも使用されている¹⁾。製品は粉剤，粒剤，水溶剤などが市販されており，広く散布に用いられる他，育苗箱処理，植穴処理，種子処理など，多様な処理方法が可能である。蒸気圧が低いため揮発性は低く，労働現場においてはビニールハウス等で散布を行う際の吸入が主な曝露であると考えられる。原体の国内生産量と輸入量は，それぞれ455.2 t，20.0 t (2018年)，162.9 t，48.5 t (2019年)，91.3 t，57.3 t (2020年)²⁾。

2. 吸収，分布，代謝，排泄および曝露状況

重水素標識したネオニコチノイド (アセタミプリド，クロチアニジン，ジノテフラン，イミダクロプリド) それぞれ5 μgの混合物を9人の健康成人に単回経口投与し，投与後連続4日間，24時間蓄尿試料を採取した。その後，12人の健康な成人を対象とした非重水素標識ネオニコチノイド2 μg投与試験を行い，実験モデルの検証を行った。24時間蓄尿は投与前日からのものと，投与後1日のものを実施した。また，スポット尿の採取を摂取から24時間毎に168時間後まで実施した。5 μg投与試験にて，クロチアニジンの排泄は1日目が最大で，その後排泄量は直線的に減少し，投与後96時間以内に摂取したうちの63.7%が未変化体で尿中に回収された。半減期は0.58日であった。2 μg投与試験にて，クロチアニジンの排泄量は1日目で最大となった³⁾。

8週齢の雄雌Wistarラットに，[ニトロイミノ-¹⁴C]-または[チアゾリル-2-¹⁴C]クロチアニジンを5 mg/kg (低用量) または250 mg/kg (高用量) で単回経口投与し，クロチアニジンの吸収，分布，排泄および代謝を調べた。経口投与した¹⁴Cは，投与後2時間以内に腎臓及び肝臓を中心に全組織・臓器に迅速かつ広範囲に分布したが，蓄積は認められず全組織・臓器から迅速かつほぼ完全に排泄された。経口投与された¹⁴Cは，投与後2日以内