平成 30 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：3-クロロアニリン

CAS No.：108-42-9

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部

平成 31 年 3 月

要　約

3-クロロアニリンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は、ラット経口で雌 約 353 mg/kg （GHS 区分 4）、ラット経皮で雌 1000 <LD_{50}< 2000 mg/kg（GHS 区分 4）、ラット吸入で 0.793 mg/L/4H（ミスト、GHS 区分 3）であった。3-クロロアニリンの急性毒性値は、吸入において劇物に相当する。一方、3-クロロアニリンは、皮膚および眼において劇物に該当しない。以上より、3-クロロアニリンは劇物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、国連危険物輸送分類とは整合せず、また、GESTIS による GHS 分類とはごく一部整合したのみであるが、試験データを詳細に検討した上で毒劇物指定の基準と比較すると妥当なものと判断される。

1.　目的

本報告書の目的は、3-クロロアニリンについて、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

情報・文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を評価した。

情報・文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベース、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 20 の情報源を調査した。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- International Chemical Safety Cards (ICSC)：IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性、毒性を含む総合簡易情報[日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013)：CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006)：Merck and Company, Inc.による化学物質事典

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- ChemID：US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]。
- GESTIS：ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp] あるいは [http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]
- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)：US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB)：NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- ACGIH　Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2010 版)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD)：IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書 [http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]
- EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EU による化学物質のリスク評価書[ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing Substances Regulation (ESR), http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation]
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECDの化学物質初期評価報告書 [http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx、 http://www.inchem.org/pages/sids.html 、あるいはhttp://www.inchem.org/]
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍 [http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]
- REACH Document (REACH)：各企業により作成された REACH（欧州の化学物質規制制度）用登録提出文書 [http://echa.europa.eu/information-on-chemicals あるいは

http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances]

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC)：IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）: OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004, 12th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む） [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、18th ed, 2013)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/1files_e.html]
- EU C&L Inventory database (EUCL)：ECHA の化学物質分類・表示情報（Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類）提供システム [http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database]

3. 結果

認められた各資料を本報告書に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、3-クロロアニリンの国際的評価文書等は MAK および REACH が認められた。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC (資料 1)	：あり	・ CICAD	：なし
・ CRC (資料 2)	：あり	・ EURAR	：なし
・ Merck (資料 3)	：あり	・ SIDS	：なし
・ ChemID (資料 4)	：あり	・ MAK (資料 8)	：あり
・ GESTIS (資料 5)	：あり	・ REACH (資料 9)	：あり
・ RTECS (資料 6)	：あり	・ PATTY (資料 10)	：あり
・ HSDB (資料 7)	：あり	・ TDG (資料 11)	：あり
・ ACGIH	：なし	・ EUCL (資料 12)	：あり
・ ATSDR	：なし		

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名： 3-クロロアニリン、1-アミノ-3-クロロベンゼン、3-クロロベンゼンアミン、m-クロロアニリン

英名： 3-Chloroaniline, 1-Amino-3-chlorobenzene, 3-Chlorobenzeneamine, m-Chloroaniline

3.1.2. 物質登録番号

CAS：108-42-9

UN TDG：2019

EC (Index)：203-581-0（612-010-00-8）

3.1.3. 物性

分子式：C_6H_6ClN（資料 1）

分子量：127.6（資料 1）

構造式：図 1（資料 4）

外観：淡黄色の液体（資料 1）

密度：1.22 g/cm^3（資料 5）

沸点：―（230℃で分解する）（資料 1）

融点：－10℃（資料 1）

引火点：118℃ (c.c)（資料 1）

蒸気圧：9 Pa (20℃)（資料 1）

相対蒸気密度（空気＝1）：4.4（資料 1）

水への溶解性：0.6 g/100 mL（20℃）（資料 1）

オクタノール/水分配係数 (Log P)：1.9（資料 1）

その他への溶解性：クロロホルム、(混和：エタノール、エーテル類、アセトン、ベン

ゼン）（資料 2）

安定性・反応性：強酸化剤、酸、クロロギ酸エステル類、酸無水物類、酸塩化物類と激しく反応する（資料 5）。

換算係数：1 ml/m³ (ppm) = 5.30 mg/m³, 1 mg/m³ = 0.189 ppm （1 気圧、20℃）（資料 5）

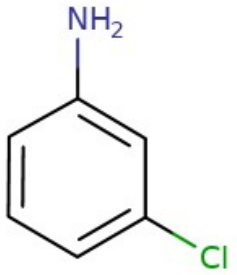

図 1

3.1.4. 用途

農薬、医薬品、染料の中間体として用いられる。

3.1.5. 3-クロロアニリンの異性体

CAS 108-42-9 で規定される本物質は、クロロアニリンと称される物質の異性体の 1 つである。本物質以外の異性体は、CAS 95-51-2 で規定される 2-クロロアニリンおよび CAS 106-47-8 で規定される 4-クロロアニリンである。

3.2. 急性毒性に関する情報

ChemID (資料 4)、GESTIS (資料 5)、RTECS (資料 6)、HSDB (資料 7)、MAK (資料 8)、 REACH (資料 9)、PATTY（資料 10）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	256 mg/kg	1
マウス	経口	334 mg/kg	2
ラット	経皮	250 mg/kg	3
ラット	吸入	150 ppm/4H (⇒ 0.795 mg/L/4H) #1	4
マウス	吸入	550 mg/m³/4H (= 0.550 mg/L/4H) #1	3

#1： 3-クロロアニリンの蒸気圧は 9 Pa (20℃)であることから、飽和蒸気濃度は $10^6 \times 0.009$ kPa/101 kPa = 89.1 ppm (= 0.472 mg/L)と計算される。したがって、4 時間曝露値は、ミストと推察される。

3.2.2. GESTIS（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	256 mg/kg	1
ラット	経皮	250 mg/kg	5
ラット	経皮	250 <LD_{50}< 2000 mg/kg	6
ラット	吸入	780 mg/m³/4H (= 0.780 mg/L/4H) #1	6
マウス	吸入	550 mg/m³/4H (= 0.550 mg/L/4H) #1	6

#1：3.2.1 項参照。

3.2.3. RTECS（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	256 mg/kg	1
マウス	経口	334 mg/kg	2
ラット	経皮	250 mg/kg	3
ラット	吸入	150 ppm/4H (⇒ 0.795 mg/L/4H) #1	4
マウス	吸入	550 mg/m³/4H (= 0.550 mg/L/4H) #1	3

#1：3.2.1 項参照。

3.2.4. HSDB（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	256 mg/kg	7
マウス	経口	344 mg/kg	7
ラット	経皮	250 mg/kg	7
ラット	吸入	500－800 mg/cu m (m³)/4H (= 0.5－0.8 mg/L/4H) #1	資料 10
マウス	吸入	550 mg/m³/4H (= 0.550 mg/L/4H) #1	7

#1：3.2.1 項参照。

3.2.5. MAK （資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1104 mg/kg	8
マウス	経口	1104 mg/kg	8
マウス	経口	334 mg/kg	2

3.2.6. REACH（資料 9）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	256 mg/kg	1
ラット	経口	雄 約 400 mg/kg[#1]、 雌 約 353 mg/kg [#1]	9
ラット	経口	880 mg/kg	10
ラット	経口	雄 880 mg/kg 雌 1034 mg/kg	8
ラット	経口	LD_0 50 mg/kg (⇒ LD_{50} >50 mg/kg) [#2]	11
マウス	経口	334 mg/kg	2
マウス	経口	1100 mg/kg	8
マウス	経口	368 mg/kg	3
ウサギ	経皮	LD_0 200 mg/kg (⇒ LD_{50} >200 mg/kg) [#3]	11
ラット	経皮	雄 約 2000 mg/kg [#4] 雌 1000 <LD50< 2000 mg/kg [#4]	9
ラット	経皮	250 mg/kg	3
ラット	吸入	500－800 mg/cu m (m^3)/4H [#5] (= 0.5－0.8 mg/L/4H) [#5]	資料 10
ラット	吸入	150 ppm/4H (⇒ 0.793 mg/L/4H) [#6]	12
ラット	吸入	LC_0 2 mg/L/H (⇒ LC_{50} >2 mg/L/H) (⇒ LC_{50} >0.5 mg/L/4H) [#7]	11
マウス	吸入	550 mg/m^3/4H (= 0.550 mg/L/4H) [#8]	3

#1：1 群雌雄各 5 例を用い、ポリエチレングリコールを媒体にして本物質を 100、250、312、400、500 および 1000 mg/kg の用量で投与し 14 日間観察した。試験は 84/449/EWG に従い、GLP にて実施した。LD_{50} 値は、雄 400 mg/kg、雌 353 mg/kg と算出された。

#2：10 例を用い、ピーナツオイルを媒体にして本物質を 50 mg/kg の用量で胃管を用いて投与し観察した。死亡例のスコアは適用後 48 時間以上生存した動物に基づいて算出された。LD_0 値は、50 mg/kg と算出された。LD_{50} 値は、＞50 mg/kg であると推察された。

#3：10 例を用い、本物質を 200 mg/kg の用量で適用し観察した。死亡例のスコアは、適用後 48 時間以上生存した動物に基づいて算出された。LD_0 値は、200 mg/kg と算出された。LD_{50} 値は、＞200 mg/kg であると推察された。

#4：1 群雌雄各 5 例を用い、ポリエチレングリコールを媒体にして本物質を 1000 および 2000 mg/kg の用量で 24 時間閉塞適用し、洗浄後 14 日間観察した。試験は 84/449/EWG に従い、GLP にて実施した。LD_{50} 値は、雄 2000 mg/kg、雌 1000 <LD_{50}< 2000 mg/kg と算出された。

#5：3.2.1 項参照

#6：雄 10 例を用い、本物質を 142、159、175、228 および 387 ppm (751.2、841.1、925.7、1206.1 および 2047.2 mg/m^3)の実測濃度で 4 時間曝露し（蒸気/エアロゾルによる頭部曝露）、14 日間観察した。LC_{50} 値は、150 ppm (793 mg/m^3 = 0.793 mg/L)と算出された。飽和蒸気濃度から今回の試験はミスト曝露と推察されること、エアロゾル（ミスト）は蒸気を含む場合があることからミスト曝露とした。

#7： 10 例に本物質を 2 mg/L の濃度で 1 時間曝露し（蒸気による曝露）、観察した。LC_0 値は、0.5 mg/L/4H と算出された。LC_{50} 値は>0.5 mg/L/4H と推察された。

#8：3.2.1 項参照。

3.2.7. PATTY （資料 10）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット マウス	経口 経皮	200～1000 mg/kg	13
ラット	吸入	500－800 mg/m³/4H (= 0.5－0.8 mg/L/4H) #1	13

#1：3.2.1 項参照。

3.2.8. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 108-42-9 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する新たな情報得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. GESTIS（資料 5）

OECD TG 404 に従い実施されたウサギ皮膚試験によると、3-クロロアニリンは皮膚に対して軽度刺激性であると判断された（文献 6）。

OECD TG 405 に従い実施されたウサギ眼試験によると、本物質は軽度から中等度の刺激性を結膜および角膜に引き起こしたが、完全に回復した。よって、本物質は眼に対して軽度から中等度の刺激性であると判断された（文献 6）。

3.3.2. HSDB（資料 7）

3-クロロアニリンは、皮膚および粘膜に対して刺激性である（資料 10）。

3.3.3. MAK（資料 8）

100－900 mg/kg の 3-クロロアニリンをウサギおよびネコ皮膚に適用した（詳細不明）。3～5 日後、一部の試験動物の皮膚に炎症が認められた。炎症は、15～20 日後に回復した（文献 2）。

一滴の 3-クロロアニリンをウサギ眼の結膜嚢に適用した（詳細不明）。化膿性結膜炎を引き起こしたが、5～10 日以内に回復した（文献 2）。

3.3.4. REACH（資料 9）

- 皮膚

3-クロロアニリンを半閉塞適用した場合の皮膚刺激性（一次刺激指数）を QSAR Toolbox version 2.3 を使用して調べた。求められた一次刺激指数は、1.74 であった。本物質はウサギ

皮膚に対して軽度刺激性であると判断された（文献 14）。

無希釈の 3-クロロアニリン 0.5 mL を雄 3 例のウサギ皮膚に 4 時間、半閉塞適用した。試験は、OECD TG 404 に従い、GLP で実施された。 適用後、1、2、3 および 7 日間の時点における発赤および浮腫のスコアを採点した。発赤および浮腫の平均スコア（24、48 および 72 時間）はそれぞれ 0.9、0.7（各最大値 4）であった。発赤および浮腫の平均スコアは、それぞれ 7 日以内、72 時間以内に完全回復した。よって、軽度刺激性ありと判断された（文献 15）。

3-クロロアニリン 0.5 mL を 6 例のウサギ背部皮膚に 4 時間、閉塞適用した。洗浄後、24 および 48 時間の時点における腐食性を調べた。腐食性は 0/6 例であった。（文献 16）。

- 眼

3-クロロアニリンをウサギ眼に適用した。試験は、OECD TG 405 に従い実施した。適用後、角膜混濁および結膜スコアを調べた。角膜混濁および結膜に対して、軽度から中等度の刺激性を示したが、完全に回復した。よって、本物質は、眼に対して軽度から中等度の刺激性があると判断された（資料 5）。

3-クロロアニリン 100 µL を 3 例のウサギ眼の結膜嚢に適用し（片眼ずつ：本物質、対照）、24 時間後に洗浄し、14 日間観察した。試験は、OECD TG 405 に従い、GLP で実施した。適用後の角膜混濁、虹彩、結膜および結膜浮腫の平均スコア（24、48 および 72 時間）はそれぞれ、1/4、0/2、2/3 および 0.9/4 であった。それぞれ、7、14 日以内には全て回復した。本物質は、眼に対して軽度から中等度の刺激性があると判断された（文献 15）。

無希釈の 3-クロロアニリン 0.1 mL を 2 例のウサギ右眼の結膜嚢に 20 秒適用した。適用後、1 例は眼を洗浄し、もう 1 例は洗浄しなかった。適用後 1、4 時間、1、2、3、7、14 および 22 日目の時点において、角膜、虹彩、結膜を観察した。洗浄無しのウサギ眼は、血管新生を伴う軽度から中等度の角膜混濁、中等度の虹彩炎、重度の結膜炎になった。虹彩炎および結膜炎は、14 日以内に回復した。中等度の角膜混濁および血管新生はわずかに存在し 22 日目まで続いた。一方、洗浄有のウサギ眼は、ごく軽度から軽度の角膜混濁、中等度の虹彩炎、大量流出を伴った中等度の結膜炎になった。虹彩炎および結膜炎は、14 日以内に正常になった。軽度な角膜混濁はわずかに存在すし 22 日目まで続いた（文献 12）。

無希釈の 3-クロロアニリン 10 µL を雄 2 例のウサギ右眼の結膜嚢に 20 秒適用した。適用後、1 例は眼を洗浄し、もう 1 例は洗浄しなかった。適用後 1、4 時間、1、2、3、7 および 14 日目の時点において、角膜、虹彩、結膜を観察した。洗浄無しのウサギ眼は、一過性の軽度の角膜混濁、中等度の虹彩炎、大量流出を伴った中等度の結膜炎になった。一方、洗浄有のウサギ眼は、軽度の角膜混濁、中等度の結膜炎になった。洗浄無しでは、14 日で、洗浄有では 3 日で正常になった（文献 12）。

3.3.5. PATTY（資料 10）

3-クロロアニリンは皮膚および粘膜に対して刺激性がある。（文献 13）。

3.3.6 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 108-42-9 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する新たな情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- 国連危険物輸送分類（資料 11）
  2019 (CHLOROANILINES, LIQUID)、Class 6.1（毒物）、Packing group（容器等級）II
- EU CLP GHS 調和分類（資料 5）
  本物質についての調和分類はなされていない。なお、GESTIS（資料 5）には、以下の GHS 分類が記載されている。
  Acute Tox.3（oral, H301 : toxic if swallowed）、Acute Tox.3（dermal, H311 : Toxic in contact with skin）、Acute Tox.3（inhalation, H331 : Toxic if inhaled）

4. 代謝および毒性機序

3-クロロアニリン 150 mg/kg をラットの胃内に投与したら 24 時間後の尿中に、代謝物が認められた。認められた代謝物は、3-クロロアニリンに水酸基が付加した代謝物（2-アミノ-4-クロロフェノール、4-アミノ-2-クロロフェノール）および、これらがアセチル化、アセチル抱合された代謝物(3-クロロ-6-ヒドロキシアセトアニリド、3-クロロ-4-ヒドロキシアセトアニリド)である。3–クロロフェニルヒドロキシアミンは認められなかった。投与後、より長い間隔をおくと、代謝物は認められなかった（資料 8)。

3-クロロアニリン 100 mg/kg をウサギに経口投与した。24 時間後に回収された尿中には、代謝物として 2-アミノ-4-クロロフェノール、4-アミノ-2-クロロフェノールの遊離体および抱合体が認められた（資料 8)。

ウサギ肝臓ミクロソームを用いた In vitro 試験によると、4-アミノ-2-クロロフェノールは、3-クロロアニリンの代謝産物であることが示された（資料 8)。

5. 毒物劇物判定基準

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ､ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物：ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24､48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または 虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性	刺激性	軽度刺激性

	（不可逆的損傷）	（可逆的損傷）	（可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷（不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

6. 有害性評価

以下に、得られた 3-クロロアニリンの急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源 (資料番号)	文献	GHS 分類
ラット	経口	256 mg/kg	ChemID (4), GESTIS (5) RTECS (6), HSDB (7) REACH (9)	1	区分 3
ラット	経口	1104 mg/kg	MAK (8)	8	区分 4
ラット	経口	雄 約 400 mg/kg 雌 約 353 mg/kg	REACH (9)	9	区分 4
ラット	経口	880 mg/kg	REACH (9)	10	区分 4
ラット	経口	雄 880 mg/kg 雌 1034 mg/kg	REACH (9)	8	区分 4
ラット	経口	LD_0 50 mg/kg (⇒LD_{50} >50 mg/kg)	REACH (9)	11	区分 2 超
マウス	経口	334 mg/kg	ChemID (4), RTECS (6) HSDB (7), REACH (9)	2,7	区分 4
マウス	経口	1104、1100 mg/kg	MAK (8), REACH (9)	8	区分 4
マウス	経口	368 mg/kg	REACH (9)	3	区分 4
ウサギ	経皮	LD_0 200 mg/kg (⇒LD_{50} >200 mg/kg)	REACH (9)	11	区分 2 超
ラット	経皮	250 mg/kg	ChemID (4), GESTIS (5) RTECS (6), HSDB (7) REACH (9)	3,5,7	区分 3
ラット	経皮	250 <LD50< 2000 mg/kg	GESTIS (5)	6	区分 3
ラット	経皮	雄 約 2000 mg/kg 雌 1000 <LD_{50}< 2000 mg/kg	REACH (9)	9	区分 4
ラット	吸入（ミスト）	0.793 (0.795) mg/L/4H*	ChemID (4), RTECS (6) REACH (9)	4,12	区分 3

ラット	吸入（ミスト）	0.780 mg/L/4H	GESTIS (5)	6	区分 3
ラット	吸入（ミスト）	0.5－0.8 mg/L/4H	HSDB (7), REACH (9) PATTY (10)	13 資料 10	区分 2/3
ラット	吸入（蒸気）	LC_{50} >2 mg/L/H (⇒LC_{50} >0.5 mg/L/4H)	REACH (9)	11	区分 1 超
マウス	吸入（ミスト）	0.550 mg/L/4H	ChemID (4), GESTIS (5) RTECS (6), HSDB (7) REACH (9)	3,6 7	区分 3

*：0.793 mg/L/4H に統一

6.1. 経口投与

3-クロロアニリンの急性経口毒性試験による LD_{50} 値はラット 6 件、マウス 3 件が認められた（文献 1,2,3,7,8,910,11）。ラットの LD_{50} 値 256 mg/kg（文献 1）（GHS 区分 3）は、試験内容が不明であり妥当性や信頼性も評価が出来ないので、代表値とすることは妥当でない。一方、ラットの LD_{50} 値 雄 約 400 mg/kg、雌 約 353 mg/kg（文献 9）の値について、ガイドラインに従い、GLP にて実施されていること、試験内容（動物数、投与量、試験期間）がある程度明らかであること、雄よりも雌の方が本物質に対して毒性が強く出ることから、雌 約 353 mg/kg の値を代表値とすることは妥当である。

以上より、3-クロロアニリンのラット経口投与による LD_{50} 値は雌 約 353 mg/kg（GHS 区分 4）であり、毒劇物に該当しない。

6.2. 経皮投与

3-クロロアニリンの急性経皮毒性試験による LD_{50} 値はウサギ 1 件、ラット 3 件が認められた（文献 3,5,6,7,9,11）。ウサギの LD_{50} 値>200 mg/kg（文献 11）は GHS 区分 2 超であり、GHS 区分を判断できないので、ラットのデータから代表値を採用する。最低値の 250 mg/kg（文献 3,5,7）（GHS 区分 3）は、試験内容が不明であり妥当性や信頼性も評価が出来ないので、代表値とすることは妥当でない。一方、雄 約 2000 mg/kg、雌 1000 <LD_{50}< 2000 mg/kg の値について（文献 9）、ガイドラインに従い、GLP にて実施されていること、試験内容（動物数、投与量、試験期間）がある程度明らかであること、雄よりも雌の方が本物質に対して毒性が強く出ることから、雌 1000 <LD_{50}< 2000 mg/kg の値を代表値とすることは妥当である。

以上より、3-クロロアニリンのラット経皮投与による LD_{50} 値は雌 1000 <LD_{50}< 2000 mg/kg（GHS 区分 4）であり、毒劇物に該当しない。

6.3. 吸入投与

3-クロロアニリンの急性吸入毒性試験による LC_{50} 値はラットの 4 件、マウスの 1 件が認められた（文献 3,6,7,11,13）。ラット LC_{50} 値 0.780 mg/L/4H（文献 6）は、試験内容が不明であり妥当性や信頼性も評価が出来ないことから代表値とすることは妥当でない。一方、0.793 mg/L/4H（文献 4,12）は、動物数、曝露量、試験期間などの試験条件が明らかであるので、代表値とすることは妥当である。

以上より、3-クロロアニリンのラット吸入曝露試験による LC_{50} 値は 0.793 mg/L/4H（ミスト、GHS 区分 3）であり、劇物に該当する。

6.4. 皮膚刺激性

OECD TG 404 に従い実施されたウサギ皮膚試験によると、3-クロロアニリンはウサギ皮膚に対して軽度刺激性であると判断された（文献 6）。また、OECD TG 404 に従い、GLP で実施されたウサギ急性皮膚刺激性試験によれば、3-クロロアニリンをウサギ皮膚に 4 時間、半閉塞適用したら、発赤および浮腫の平均スコアはそれぞれ 0.9、0.7（各最大値 4）であった。発赤および浮腫の平均スコアは、それぞれ 7 日以内、72 時間以内に完全回復した（文献 15）。

本知見は、GHS 区分 3 となる軽度刺激性（可逆的損傷）を示すものであり、眼刺激性の観点から、3-クロロアニリンは劇物に該当しない。

6.5. 眼刺激性

OECD TG 405 に従い、GLP で実施したウサギ眼試験によると、3-クロロアニリン 100 μL をウサギ眼に適用した結果、角膜混濁、虹彩、結膜および結膜浮腫の平均スコアはそれぞれ、1/4、0/2、2/3 および 0.9/4 であった。それぞれの平均スコアは、7 日および 14 日以内に完全に回復した。本物質は、眼に対して軽度から中等度の刺激性があると判断された（文献 15）。

本知見は、GHS 区分 2A となる刺激性（可逆的損傷）を示すものであり、眼刺激性の観点から、3-クロロアニリンは劇物に該当しない。

6.6. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、3-クロロアニリンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で雌約 353 mg/kg（GHS 区分 4）、経皮で雌 $1000 < LD_{50} < 2000$ mg/kg（GHS 区分 4）、吸入で 0.793 mg/L/4H（ミスト、GHS 区分 3）と判断された。3-クロロアニリンは、国連危険物輸送分類では UN 2019 (CHLOROANILINES, LIQUID)、Class 6.1（毒物）、Packing group（容器等級）II が適用されている。毒物による容器等級 II の判定基準は、経口 LD_{50} 値 5～50 mg/kg、経皮 LD_{50} 値 50～200 mg/kg、吸入 LC_{50} 値は粉塵/ミストでは 0.2～2.0 mg/L である。また、本物

質は CLP に収載されていないため EU GHS 調和分類はなされていないが、GESTIS では、急性毒性の GHS 分類を経口、経皮、吸入に対し区分 3 としている。3-クロロアニリンについて認められた知見は、国連危険物輸送分類とは整合しなかった。これは、クロロアニリンとして一括で国連番号が付与されており、本物質以外(オルト、パラ)の試験データに基づいて分類された可能性があるので今回評価と整合しなかったと考えられる。一方、GESTIS の GHS 分類では吸入毒性について整合したが、経口毒性と経皮毒性について相違が認められた。今回は、ガイドライン準拠で得られた LD_{50} 値を採用し、より低値の LD_{50} 値（経口 256 mg/kg、経皮 250 mg/kg）は試験内容不明の為、不採用にした。しかし、GESTIS の GHS 分類ではこれらの LD_{50} 値を採用した可能性があるので、今回評価と整合しなかったと考えられる。

以上より、今回の評価における急性吸入毒性に基づく 3-クロロアニリンの劇物指定は、国連危険物輸送分類とは整合せず、また、GESTIS による GHS 分類とはごく一部整合したのみであるが、試験データを詳細に検討した上で毒劇物指定の基準と比較すると妥当なものと判断される。

7. 結論

- 3-クロロアニリンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：雌 約 353 mg/kg（GHS 区分 4）、ラット経皮：雌 1000 <LD_{50}< 2000 mg/kg（GHS 区分 4）、ラット吸入：0.793 mg/L/4H（ミスト、GHS 区分 3）。
- 3-クロロアニリンの急性毒性値は、吸入において劇物に相当する。
- 3-クロロアニリンは、皮膚および眼において劇物に該当しない。
- 以上より、3-クロロアニリンは劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「3-クロロアニリンの毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案）」を参考資料 1 にとりまとめた。

8. 文献

以下の各文献は、各情報源からの 2 次引用。

1. Experimental data on justification of the maximum permissible concentration of metachloraniline in bodies of water, Mal'kova VB. Gig Sanit. 1966 Dec;31(12):6-10
2. On the toxic action of chloroaniline and aniline fumes on the organism through the intact skin exposed to them, Kondrashov VA, 1969, Gig Tr Prof Zabol 13, 29-32 (1969).
3. Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals Under Single Exposure, Izmerov, N.F., et al., Moscow, Centre of International Projects, GKNT, 1982, Vol. -, Pg.34, 1982.
4. National Technical Information Service. Vol.OTS0555316,
5. Toxicological Data, compiled by the National Institute of Health (NIH), USA, selected and distributed by Technical Database Services (TDS), New York, 2009
6. BUA Stoffbericht 57: o/m-Chloranilin; VCH 02/91

7. Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 728
8. Khamuev, G.D. (1965) Chlorinated aniline and their sanitary-toxicological characteristics. Khim. Faktory Vnesh. Sredy Ikh Gig. Znach., 108-110（Chemical Abstracts, 66, 1236r, 1967 から引用）
9. study report, Unnamed, 1989.
10. Toxicity of and biological monitoring for 1,3-diamino-2,4,6-tribenzene and other nitro-amino derivatives of benzene and chlorobenzene, Watanabe t, Ishihara N, Ikeda M, 1976, Int Arch Occup Environ Hlth 37, 157-168 (1976).
11. secondary source, Unnamed, 1957.
12. secondary source, Unnamed, 1981.
13. L. Rehn, Tumors of the bladder among fuchsin workrs.Arch. llklin. Chir. 1, 588-600 (1895)
14. QSAR Toolbox 2.3.0.1132 prediction for "Primary Irritation Index" read across evaluation for 108-42-9, Sustainability Support Services, 2012,
15. study report, Unnamed, 1988.
16. study report, Unnamed, 1973.

9. 別添

- 参考資料 1
- 資料 1～12

以上