IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.48　4-Chloroanilin (2003)

4-クロロアニリン

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2008

目　次

序 言
1.　要 約 ---------- 4
2.　物質の特定および物理的・化学的性質 ---------- 8
3.　分析方法 ---------- 9
4.　ヒトおよび環境の暴露源 ---------- 10
4.1　自然界での発生源
4.2　人為的発生源
4.3　用 途
4.4　全世界の推定放出量
5.　環境中の移動・分布・変換・蓄積 ---------- 14
5.1　媒体間の移動および分布
5.2　変 換
5.3　蓄 積
6.　環境中の濃度とヒトの暴露量 ---------- 18
6.1　環境中の濃度
6.2　ヒトの暴露量
6.2.1　作業環境
6.2.2　消費者の暴露量
7.　実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---------- 21
7.1　吸 収
7.2　分 布
7.3　代 謝
7.4　ヘモグロビンとの共有結合
7.5　排 泄
8.　実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ----------29
8.1　単回暴露
8.1.1　吸 入
8.1.2　経口・腹腔内・皮膚投与
8.2　刺激と感作
8.3　短期暴露
8.4　中期暴露
8.5　長期暴露と発がん性
8.5.1　長期暴露
8.5.2　発がん性

8.6　遺伝毒性および関連エンドポイント
8.6.1　*in vitro* 試験
8.6.2　*in vivo* 試験
8.7　生殖毒性
8.8　その他の毒性
8.9　毒性発現機序
9.　ヒトへの影響 ---------- 45
10.　実験室および自然界の生物への影響 ---------- 47
10.1　水生環境
10.2　陸生環境
11.　影響評価 ---------- 49
11.1　健康への影響評価
11.1.1　危険有害性の特定と暴露反応の評価
11.1.2　耐容摂取量または指針値の設定基準
11.1.3　リスクの総合判定例
11.1.4　ヒト健康影響評価における不確実性
11.2　環境への影響評価
11.2.1　地表水での影響評価
11.2.2　陸生種への影響評価
11.2.3　環境影響評価における不確実性
12.　国際機関によるこれまでの評価 ---------- 57

REFERENCES ---------- 58

APPENDIX 1　SOURCE DOCUMENTS ---------- 80
APPENDIX 2　CICAD PEER REVIEW ---------- 83
APPENDIX 3　CICAD FINAL REVIEW BOARD ---------- 84

国際化学物質安全性カード
4-クロロアニリン(ICSC0026) ---------- 87

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)
No.48　4-クロロアニリン
(4-Chloroaniline)

序 言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html
を参照

1. 要 約

4-クロロアニリン(p-クロロアニリン)に関する本 CICAD は、ドイツのハノーバーにあるフラウンホーファー毒性・エーロゾル研究所(Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research)によって作成された。環境関連既存化学物質に関するドイツ諮問委員会(German Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance) (BUA, 1995)、ドイツ MAK 委員会(German MAK Commission)(MAK, 1992)、および米国国家毒性プログラム(US National Toxicology Program) (NTP, 1989)により作られた報告書に基づくものである。これらの報告書作成後に公表された関連文献を確認するため、関連データベースについての網羅的な文献検索が 2001 年 3 月に行われた。Source Document(原資料)の作成およびピアレビューに関する情報を Appendix 1 に、本 CICAD のピアレビューに関する情報を Appendix 2 に記す。本 CICAD は 2001 年 10 月 29 日～11 月 1 日にカナダのオタワで開催された Final Review Board(最終検討委員会)で国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者を Appendix 3 に示す。国際化学物質安全性計画(IPCS)が作成した 4-クロロアニリンに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0026)(IPCS, 1999)も本 CICAD に転載する。

2、3、4(オルト、メタ、パラ)位で塩素化されたアニリンは、使用パターンが同じである。すべてのクロロアニリン異性体は血液毒性を有し、ラットとマウスに対し同じ毒性パターンを示すが、いずれの場合も 4-クロロアニリンがもっとも重篤な影響を及ぼす。4-クロロアニリンが遺伝毒性をさまざまな系で示す(下記参照)のに対し、2-および 3-クロロアニリンの試験結果は一貫しておらず、弱い遺伝毒性を示すかまったく示さない。それゆえ、本 CICAD は塩素化アニリンの中で毒性が最も強い 4-クロロアニリンのみに焦点を当てる。

4-クロロアニリン(以下 PCA と称す)(CAS 番号 : 106-47-8)は無色～わずかに琥珀色の結晶性固体で、軽い芳香臭を有する。水および一般的な有機溶剤に可溶で、中等度の蒸気圧と *n*-オクタノール／水分配係数を有する。光と空気の存在下および高温下で分解する。

PCA は、農薬、アゾ染料・顔料、化粧品、医薬品など多くの製品の製造中間体として使用される。そのため、PCA の製造加工、染色・印刷工業など多くの産業系発生源から、PCA が環境に放出されると考えられる。

PCA の主要環境標的コンパートメントは、その使用パターンから水圏であると予測される。たとえば、ライン川とその支流で測定された濃度はおおよそ 0.1～1 μg/L である。水圏では、光の影響下で速やかに分解される(測定半減期は 2～7 時間)。ヒドロキシラジカルとの反応による大気中での半減期は 3.9 時間と計算される。生分解に関する多数の試験によれば、好気的条件下の水中では本質的に生分解を受けやすいが、嫌気的条件下では著しい無機化は認められなかった。

フロイントリヒの吸着等温式に準じてさまざまな土壌タイプで測定された土壌吸着係数は、土壌吸着性がごく低いことを示している。大部分の実験において、土壌吸着性は有機物質の増加と pH 値の低下に伴って増大した。結果として、非生物的・生物的分解には不向きな条件下では、とくに有機物含有量が低く pH 値が高い土壌においては、土壌から地下水への PCA 浸出が起こる可能性がある。入手した生物濃縮実験データも、測定した *n*-オクタノール／水分配係数も、水生生物では PCA の生物蓄積が起こり得ないことを示している。

PCA は速やかに吸収されて代謝される。主要な代謝経路は次の通りである：a) *o*-位での C-ヒドロキシ化により 2-アミノ-5-クロロフェノールが生じ、次いで硫酸抱合を受け硫酸 2-アミノ-5-クロロフェニルになりそのまま排泄されるか、*N*-アセチル化を経て硫酸 *N*-アセチル-2-アミノ-5-クロロフェニルになり排泄される b) *N*-アセチル化により 4-クロロアセトアニリド(主として血中に検出)になり、さらに 4-クロログリコールアニリドを経て 4-クロロオキサニル酸(尿中に検出)になる、あるいは c) *N*-酸化によって 4-クロロフェニルヒドロキシアミンになり、さらに 4-クロロニトロソベンゼン(赤血球中に検出)になる。

PCA の反応性代謝物は、ヘモグロビンおよび肝・腎のタンパク質に共有結合する。ヒトでは、偶発的な暴露後に、ヘモグロビン付加体が暴露 30 分後という早期に検出され、3 時間で最高濃度になる。アセチル化の遅い人はアセチル化の速い人に比べて、ヘモグロビン付加体の形成能が高い。

ヒトや動物での排泄は主として尿を経由し、PCA とその抱合体が暴露 30 分後という早期に現れる。排泄はおもに最初の 24 時間に起こり、72 時間以内にほぼ完了する。

経口 LD_{50} は、ラットで 300～420 mg/kg 体重、マウスで 228～500 mg/kg 体重、モルモ

ットで 350 mg/kg 体重と報告されている。腹腔内・皮膚投与でも、ラット、ウサギ、ネコで同様の数値が得られている。ラットに対する LC_{50} は 2340 mg/m^3 であった。顕著な毒性作用はメトヘモグロビン生成である。 PCA はアニリンよりも強力にかつ速やかにメトヘモグロビンを誘発する。腎毒性および肝毒性も発現する。

PCA はウサギの皮膚に刺激性を示さず、眼に軽度の刺激性を示した。弱い感作性がいくつかの試験系で証明されている。

PCA への反復暴露は、チアノーゼおよびメトヘモグロビン血症を引き起こし、続いて血液・肝臓・脾臓・腎臓への影響が、血液学的パラメータの変化、脾腫大、脾臓・肝臓・腎臓への中等度ないし重篤なヘモジデリン沈着として現れ、部分的に髄外造血亢進を伴う。これらの影響は化合物による過度の溶血によるもので､再生性貧血の所見と一致している。メトヘモグロビン濃度の有意な上昇に対する PCA の最小毒性量(LOAEL、無影響量の NOEL は算定されず)は、13 週間強制経口暴露(5 日／週)ではラット 5 mg/kg 体重、マウス 7.5 mg/kg 体重、ならびに 26、52、78、103 週間の強制経口投与(5 日／週)ではラット 2 mg/kg 体重/日である。雄ラットでは脾臓の線維化が、雌ラットでは骨髄過形成が認められ、LOAEL はそれぞれ 2 mg/kg 体重/日と 6 mg/kg 体重/日であった(103 週間強制経口投与)。

PCA は雄ラットで発がん性を示し、アニリンおよびその関連物質に特有の、非常にまれな脾腫瘍(線維肉腫および骨肉腫)を誘発する。雌ラットでは、脾腫瘍の前がん状態が高率に出現する。雌雄ラットにおける副腎の褐色細胞腫の高い発生率は PCA 投与に関係すると考えられる。雄マウスでは、肝細胞がんと血管肉腫によって示されるように、ある程度の発がん性の証拠が認められた。

PCA は細胞形質転換試験で形質転換活性を示す。 さまざまな *in vitro* 遺伝毒性試験(たとえば、サルモネラ変異原性試験、マウスリンパ腫試験、染色体異常試験、姉妹染色分体交換誘発試験)の結果はときに相反するが、PCA は遺伝毒性を示す可能性がある。データが乏しいため、PCA の *in vivo* 遺伝毒性に関して何らかの結論を出すことはできない。

生殖毒性に関する試験は報告されていない。

PCA への職業暴露に関するヒトのデータは大部分が古い報告であり､製造時の偶発的暴露後の重篤な中毒に関するものである。症状は、メトヘモグロビン・スルフヘモグロビン濃度の上昇、チアノーゼ、貧血、酸素欠乏による変化などである。PCA はヘモグロビン付加体を形成する傾向が強く、この付加体の定量が PCA への職業暴露を受ける作業員のバ

イオモニタリングに用いられている。

2ヵ国の新生児集中治療室から、クロロヘキシジンの分解産物としてのPCAに暴露された未熟児の重篤なメトヘモグロビン血症についての報告がある。加湿剤として不注意に使用されたクロロヘキシジンが、新型の保育器で加熱され、分解してPCAが生成された。1件の報告では3人の新生児(メトヘモグロビン濃度は14.5～43.5%)が、別の報告では新生児415人中33人(8ヵ月のスクリーニング期間中メトヘモグロビン濃度は6.5～45.5%)がメトヘモグロビン陽性と判明した。 前向き臨床試験によって、未熟性、重度疾患、PCAへの暴露期間、NADH還元酵素不足が、メトヘモグロビン血症の原因となる可能性が明らかになった。

さまざまな水生生物に対するPCA毒性に関する妥当な試験結果から、PCAは水生環境において中等度から強い毒性を示すと判定される。淡水生物による長期試験でみられた最低の無影響濃度(NOEC)(オオミジンコ *Daphnia magna*、21日間NOEC 40.01 mg/L)は、1980年代と1990年代にライン川とその支流で測定された最高濃度の10倍値を示した。したがって、とくに底生種などの水生生物に対して起こりうるリスクは、とりわけ多量の粒子状物質が速やかな光無機化を阻害する水域では、完全に除外されることはない。しかし、試験された唯一の底生種は有意な感受性を示さず(48時間 EC_{50} 43 mg/L)、オオミジンコによる実験では試験液中の溶存フミン物質濃度の上昇に伴って毒性が有意に低下するのが認められたが、これはおそらくPCAの溶存フミン物質への吸着によるPCAのバイオアベイラビリティの低下によって引き起こされたと考えられる。さらに、水生種における生物濃縮性はきわめて低いと報告されている。したがって、得られたデータからは、水生生物のPCAへの暴露による有意なリスクは考えられない。

微生物と植物に関して入手できるデータは、陸生環境における PCA 毒性は中等度にとどまることを示している。報告されている影響と土壌中濃度の間には1000倍の安全幅がある。

いくつかの考えられる経路を介した PCA への消費者暴露を評価すると、衣服の通過率をわずか1%と想定しても、総暴露量は最高300 ng/kg体重/日になると考えられる。非腫瘍性影響(メトヘモグロビン血症)のみを考慮すると、考えられるヒト暴露量は耐容摂取量の計算値2 μg/kg体重/日と同一桁内である。高濃度のPCAへの偶発的な短時間暴露では、死に至る可能性が高い。

さらに懸念される影響は、発がん性とおそらくは皮膚感作性である。

消費者製品中に残留する PCA は、さらに低減、あるいは完全に除去すべきである。

2. 物質の特定および物理的･化学的性質

4-クロロアニリン(CAS No. 106-47-8)は、無色～わずかに琥珀色の結晶性固体で、軽い芳香臭を有するアニリン誘導体である。化学式は C_6H_6ClN、相対分子質量は 127.57 である。分子構造を Figure 1 に示す。IUPAC 名は 1-アミノ-4-クロロベンゼン(1-amino-4-chlorobenzene)、別名は PCA、*p*-クロロアニリン(*p*-chloroaniline)、1-クロロ-4-アミノベンゼン(1-chloro-4-aminobenzene)、4-クロロ-1-アミノベンゼン(4-chloro-1-aminobenzene)、4-クロロベンゼンアミン(4-chlorobenzenamine)、4-クロロアミノベンゼン(4-chloroaminobenzene)、4-クロロフェニルアミン(4-chlorophenylamine)である。製品の純度に左右されるが、融点は 69～73℃である。沸点は 232℃と報告されている(BUA, 1995)。

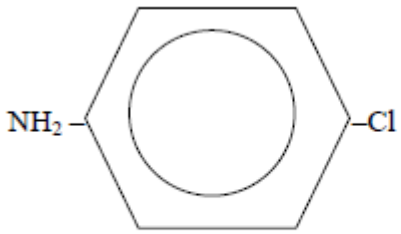

Figure 1: Molecular structure of 4-chloroaniline

水への溶解度は 2.6 g/L(20℃) (Scheunert, 1981)および 3.9 g/L(Kilzer et al., 1979)と報告されている。PCA は弱酸であるため、水中で解離する(実測 pK_a は 4.1～4.2[20℃]; BUA, 1995)。さらに、大部分の有機溶媒に容易に溶解する(BUA, 1995)。蒸気圧に関しては多くの測定データがあり、10℃では 0.5 Pa、20℃では 1.4～2.1 Pa である(BUA, 1995)。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)またはガスクロマトグラフィー(GC)による標準方法で測定した *n*-オクタノール／水分配係数は、それぞれ 1.83 および 2.05 である(Kishida & Otori, 1980; Kotzias, 1981; Garst & Wilson, 1984)。20℃での水への溶解度および蒸気圧から、PCA のヘンリー定数は約 0.1 Pa·m^3/mol(空気／水分配係数＝4.1 × 10^{-5})と計算される。

PCA は光と空気の存在下および高温下で分解する(分解温度 250～300℃; BUA, 1995)。強酸化剤と非常に激しく反応する可能性がある(Hommel, 1985)。光存在下での分解は直接的な光分解による。エタノール溶液中では、300 nm 付近に強い極大吸収を有する(濃度不

記載、吸収係数 log ε [グラフ表示から]=3.3; Kharkharov, 1954)。

大気中での PCA の変換係数[1](20°C、101.3 kPa)は以下の通りである：

1 mg/m^3 = 0.189 ppm
1 ppm = 5.30 mg/m^3

PCA のその他の物理化学的性質は、国際化学物質安全性カード(ICSC 0026)に転載する。

3. 分析方法

PCA はガスクロマトグラフィー(GC)あるいは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析する。GC(通常は毛管カラム)による分析は事前の誘導体化(ジアゾ化／アゾカップリング、臭素化)を組み合わせることが多い。 炎イオン化、リン-窒素、熱イオン化、電子捕捉型など一般的な検出器が用いられるが、電子捕捉型がもっとも高感度である。HPLC は通常逆相で用いられ、紫外線(UV)検出がもっとも重要である。光ダイオードアレイ検出器や電気化学検出器も用いられる。GC および HPLC では、PCA の同定に質量分析検出法が用いられる。薄層クロマトグラフ法(スクリーニング用)も報告されている(Ramachandran & Gupta, 1993 参照)。一般的な検出方法が、詳細にまとめられて BUA(1995)に記載されている。さらに、異性体の 2-クロロアニリン(2-chloroaniline)および 3-クロロアニリン(3-chloroaniline)で利用される分析方法(BUA, 1991)も、PCA の検出に用いられることがある。

PCA は、開始濃度を 50 mg/L とした 4 時間の試験で、実験用プラスチック数種に吸着する(シリコン 44%、軟質塩化ビニル 30%、ゴム 25%、酢酸ビニル 33%)ことがわかっている(Janicke, 1984)。このことは、PCA の分析測定における回収率と感度に影響を及ぼすと考えられる。

空気中の PCA を測定する方法は数少ない。職場での監視方法(GC および HPLC)についての報告はある。しかし、これらの方法の妥当性について、徹底的な検証はなされていない(BIA, 1992; OSHA, 1992)。検出限界は 1.1 mg/m^3 と報告されている(OSHA, 1992)。

[1] 国際(SI)単位で測定値を表示する WHO の方針に従い、CICAD シリーズでは大気中の気体化合物の濃度をすべて SI 単位で表示する。原著や原資料が SI 単位で表示した濃度は、そのまま引用する。原著や原資料が容積単位で表示した濃度は、上記の変換係数(20°C、101.3 kPa)を用いて変換を行う。有効数字は 2 桁とする。

水コンパートメント中の PCA を分析する方法は数多い(BUA, 1995; Holm et al., 1995; Börnick et al., 1996; Götz et al., 1998)。マイクロ抽出法も記載されている(Müller et al., 1997; Fattore et al., 1998)。とくに GC では、0.002 µg/L といった非常に低い検出限界を得ることができる。HPLC 法では、検出限界は 0.04～100 µg/L である。回収率は通常 100%に近い。また、廃水中の PCA を定量する方法もある(Riggin et al., 1983; Gurka, 1985; Onuska et al., 2000)。飲料水中の PCA を定量する有効なクロマトグラフィーはないが、地下水や地表水で用いられる方法が応用可能である。

土壌中の PCA の検出には、高感度の GC 法が報告されている(検出限界 1 µg/kg、回収率＞90%、Wegman et al., 1984)。

HPLC および GC 法を適切な濃縮法(たとえば酸加水分解)と組み合わせると、尿など生体試料中の PCA の定量に利用できる(Lores et al., 1980; Hargesheimer et al., 1981)。回収率 93～104%、検出限界＜5 µg/L が得られた(Lores et al., 1980)。

手洗い・洗口用製品、ならびに染色紙・織物などの消費者製品中で PCA を検出するための HPLC および GC 法がいくつかある(Kohlbecker, 1989; Gavlick, 1992; Gavlick & Davis, 1994; BGVV, 1996)。BGVV の方法(1996)は、染色織物・紙中の PCA 含量を規制するためのドイツの公定検出法である。回収率は約 97%、検出限界は 43 µg/kg までと報告されている。

4. ヒトおよび環境の暴露源

4.1 自然界での発生源

PCA の自然発生源はわかっていない。

4.2 人為的発生源

PCA は貴金属や貴金属硫化物の触媒存在下に、4-クロロニトロベンゼン(4-chloronitrobenzene)の低圧液相水素化によって生産される。金属酸化物の添加により脱ハロゲン化反応を回避できる。収率はおおよそ 98%である(Kahl et al., 2000)。ドイツの 2 社が、50～60℃、1000～10000 kPa で、トルエンあるいはイソプロパノールを溶媒として、連続式あるいはバッチ式で PCA を製造している。生成物は蒸留によって精製される。

触媒と溶媒をリアクターに再循環させる(BUA, 1995)。

1988 年の世界の年間生産量は 3500 トンであった(Srour, 1989)。最近の数字は不明である。1990 年には、おおよそ 1350 トンの PCA を旧ドイツ連邦共和国が製造し、そのうち 350 トンが輸出され、850 トンは製造会社によって加工された。フランスは PCA を経済協力開発機構(OECD)の高生産量化学物質点検プログラムに登録しており、それによると同国での生産量は年間≧1000 トンである(OECD, 1997)。1995 年の西ヨーロッパおよび日本における生産量は合計で 3000～3300 トンとされている。インドと中国でも、年間 800～1300 トンが生産される(Srour, 1996)。1991 年の米国での年間生産量は 45～450 トンと推計される(IARC, 1993)。最近のデータは入手できない。

4.3 用 途

PCA は中間体として、数種の尿素系除草剤・殺虫剤(モニュロン[monuron]、ジフルベンズロン[diflubenzuron]、モノリニュロン[monolinuron])、アゾ染料・顔料(Acid Red 119:1、Pigment Red 184、Pigment Orange 44)、医薬品および化粧品(クロロヘキシジン[chlorohexidine], トリクロカルバン[3,4,4'-トリクロロカルバニリド][triclocarban [3,4,4'-trichlorocarbanilid]、4-クロロフェノール[4-chlorophenol])の製造に用いられる(Srour, 1989; BUA, 1995; Herbst & Hunger, 1995; Hunger et al., 2000; IFOP, 2001)。1988 年に、世界年間生産量のおおよそ 65%が農薬に加工された(Srour, 1989)。1990 年ドイツでは、おおよそ 7.5%が染料前駆体、20%が化粧品中間体、60%が農薬中間体として用いられた。残り 12.5%の用途は明記されていない(BUA, 1995)。PCA の使用パターンに関する最近のデータは入手できない。

PCA 系アゾ染料・顔料は、とくに織物の染色および捺染に用いられる(Herbst & Hunger, 1995; Hunger et al., 2000)。トリクロカルバンは殺菌剤としてデオドラントソープ・スティック・スプレー・ロールオンに(Srour, 1995)、クロロヘキシジンは洗口液(BUA, 1995)やスプレー式消毒剤に用いられる。4-クロロフェノールは化粧品の抗菌剤としても European Inventory of Cosmetic Ingredients(欧州化粧品成分目録)に収載されている(EC, 2001)が、それを用いた製品についての情報はない。これらの製品には PCA が残留しているか、もしくは分解中に PCA が出現すると考えられる(§6 および§11 参照)。

PCA 系アゾ染料含有製品は、近年欧州連合(EU)によって販売および使用が禁止された(EC, 2000)。

4.4 全世界の推定放出量

PCA の全世界の放出量は、入手可能なデータでは推定できない。

ドイツの製造会社における PCA 製造による 1990 年の放出量は、各製造現場の大気中に製造トン当たり＜20 g (年間排出量登録限度 25 kg から算出)、地表水中に 13 g であった。PCA の年間廃棄量は製造トン当たり最大 400 g と推定される。これらの廃棄物は専用の社内焼却炉で処分される(BUA, 1995)。

ドイツの製造会社における PCA 加工からの 1990 年の放出量(年間加工量をおおよそ 1000 トンと想定)は、各製造現場の加工トン当たり大気中に＜25 g(年間排出量登録限度 25 kg から算出)、地表水中に 240 g(工場排水処理場での推定分解率は 85%)であった。PCA の年間排気量は加工トンあたり最大 695 g と推定される。これらの廃棄物は専用の社内焼却炉で処分される(BUA, 1995)。

米国における PCA の総放出量は、1995、1998、1999 年にそれぞれ 500、2814、212 kg と報告されている(US Toxics Release Inventory, 1999)。

ドイツにおける産業古紙の脱インク工程から採取した古紙および廃水中では、漂白工程前後に PCA(各 7 試料)は検出されなかった(検出限界は固体で 1 mg/kg、液体で 1 mg/L)(Hamm & Putz, 1997)。他の諸国あるいは産業(染色、印刷)からの放出量に関するデータは入手できない。

PCA が残留している、あるいは分解産物として PCA を生成する農薬の使用によって、PCA が水圏にさらに放出されると考えられる。人工池の土壌を覆う嫌気的水層と牧草地の水試料をともにジフルベンズロン(diflubenzuron)で処理したいくつかの室内実験で、適用後数日で PCA が 0.1～約 4 µg/L の濃度で検出された(Booth & Ferrell, 1977; Schaefer et al., 1980)。しかし、フィンランドでジフルベンズロンを野外条件下で森林地帯に使用した後、排水中および地下水中に PCA は検出されなかった(Mutanen et al., 1988)。

PCA は基本的には、染色繊物や印刷紙の使用により地表水に放出されると考えられる。ドイツの染料製品で、PCA 残留濃度＜100 mg/kg が報告されている(BUA, 1995)。染料製品からの放出量を、入手可能なデータから把握することはできない。しかし、上述のように、PCA 系アゾ染料の販売および使用は、近年 EC で禁止されている(EC, 2000)。

PCA が残留する医薬品や化粧品(クロロヘキシジン系の洗口液、トリクロカルバン含有石鹸など)の使用によって水圏に放出される PCA もまた、入手可能なデータでは定量でき

ない。残留含量は、クロロヘキシジン中で＜500 mg/kg(＜0.05%)[2]、トリクロカルバン中で＜100 mg/kg(＜0.01%)[3]との報告がある。クロロヘキシジン溶液が、熱帯地域の高温下で長期間(2 年間以上)保管された場合、あるいは不注意に加熱滅菌された場合、PCA 含量が 2000 mg/L(0.2%)に達することがある(Scott & Eccleston, 1967; Hjelt et al., 1995)。

1985 年には、工業プロセスに完全に起因する 6.1 トンのモノクロロアニリン(2-、3-、4-クロロアニリンの合計)が、ライン川に放出されたと推定される(IAWR, 1998)。

農薬(おもにフェニル尿素系)の適用は、土壌への PCA 放出の原因となりうる。モノリニュロンは PCA を平均 0.1%含むとされている。殺虫剤のジフルベンズロンならびに除草剤のモノリニュロン、ブツロン(buturon)、プロパニル(propanil)、クロロフェンプロップ-メチル(chlorofenprop-methyl)、ベンゾイルプロップメチル(benzoylpropmethyl）、クロラニフォルメタン(chloroaniformmethane)、クロロブロムロン(chlorobromuron)、ネブロン(neburon)、オキサジアゾン(oxadiazon)は、分解産物として PCA を放出する可能性があり、これは一部の殺虫剤(ジフルベンズロン、モノリニュロン)を放射標識して行なった室内実験で確認されている。しかし、報告されている濃度には大きなばらつきがある。3,4-ジクロロアニリン(3,4-dichloroaniline)から PCA が放出されるのは、嫌気的条件下においてのみである。好気的条件下では、中間体として PCA を合成することなく、完全な無機化が観察された(BUA, 1995)。概して実験室試験の結果は、ドイツにおける農地土壌中の PCA 濃度に関するフィールド調査によって裏付けられている。354 の土壌試料中 54 試料で、PCA が最高濃度 968 µg/kg (Lepschy & Müller, 1991)で検出された(§ 6.1 参照)。農薬使用によって放出された PCA の総量は、入手できるデータからは推計できない。ドイツでは、分解中に PCA が生じる可能性があるフェニル尿素系農薬は、今では市販されていない。

農薬の使用により、生物圏にも PCA が放出される可能性が考えられる。しかし、1984 年にフィンランドの森林地帯でジフルベンズロン処理を行った後、野生のキノコ・ブルーベリー・クランベリー中の PCA 濃度は検出限界の 10～20 µg/kg を下回っていた(Mutanen et al., 1988)。モノリニュロン処理した土壌で栽培したホウレンソウ、あるいは続いて栽培したカラシナやジャガイモでも、PCA は検出されなかった(Shuphan & Ebing, 1978)。対照的に、ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)の組織試料中では、人工池へのジフルベンズロン適用から 19 日後に、PCA が 0.9～1.3 µg/kg で検出された(検出限界 0.8 µg/kg、人工池のジフルベンズロン濃度計算値 200 µg/L; Schaefer et al., 1980)

[2] Unpublished data, Degussa-Hüls AG, Hanau, Germany, 2001.

[3] Unpublished data, Bayer AG, Leverkusen, Germany, 2001.

5. 環境中の移動・分布・変換・蓄積

5.1 媒体間の移動および分布

PCA の蒸気圧は中等度である(§2 参照)ことから、浮遊粒子への著しい吸着は考えられない。しかし、大気中に放出された PCA は湿性降下物(霧、雨、雪)に取り込まれ大気中から除去される。これに関する測定データは入手できない。

PCA の水への溶解度および蒸気圧に基づくヘンリー定数はおおよそ 0.1 Pa·m^3/mol(§2 参照)と計算され、水溶液からの揮発性は低いことが示唆される(Thomas, 1990)。1980 年の OECD ガイドライン草案(詳細不明、おそらくは 1980 年 2 月の Test Guideline for the Determination of the Volatility from Aqueous Solution[水溶液からの揮発性測定テストガイドライン])に準拠して測定した PCA の水中半減期は、水深 1 m・20℃で 151 日である(Scheunert, 1981)。この測定結果と使用パターン(§4 参照)から、水圏が PCA のおもな標的コンパートメントと予測される。

土壌からの気化率は、土壌のタイプおよび吸着能に左右されるが、適用した PCA 量の 0.11～3.65%であることがわかった(Fuchsbichler, 1977; Kilzer et al., 1979)。

5.2 変 換

OECD ガイドライン A-79.74 D (25 °C、pH 3、pH 7、pH 9)に準拠した測定により、PCA は加水分解安定性を示す(Lahaniatis, 1981)。これは、55 °C、pH 3、7、11 で半減期が約 3 年と測定されたことで確認されている(初期濃度 129 mg/L; Ekici et al., 2001)。

PCA の紫外線スペクトル(§2 参照)から、大気中および水中では本物質は直接光分解すると考えられる。しかし、大気に関する限り、おもな分解経路はヒドロキシラジカルとの反応である。この反応速度定数は閃光光分解／共鳴蛍光モデル実験で、$8.2 \pm 0.4 \times 10^{-11}$ cm^3/mol/秒と測定された(Wahner & Zetzsch, 1983)。計算値も同程度である(BUA, 1995)。ヒドロキシラジカルの平均濃度を 6×10^5 mol/cm^3(BUA, 1993)と仮定すると、対流圏での PCA の半減期は 3.9 時間と計算される。以上から、大気中での PCA の長距離移動はごくわずかであると想定される。

PCA 水溶液を波長＞290 nm の光(発光極大 360 nm)で照射すると、7.25 時間の半減期

(Kondo et al., 1988)、または 6 時間後の完全消失(Miller & Crosby, 1983)が観察された。主要分解物として 4-クロロニトロベンゼンおよび 4-クロロニトロソベンゼンが検出された。前者物質は照射時間 20 時間にわたって安定していた(Miller & Crosby, 1983)。さらに、殺菌した天然河川水を用いた照射モデル実験で、2 時間(夏季、25℃)および 4 時間(冬季、15℃)といった非常に短い半減期が測定された(Hwang et al., 1987)。これによって、水溶液中の PCA は直接光分解によって急速に分解すると結論できる。

PCA の生分解性試験が、さまざまな媒体において数多く実施されている。国際的に承認された標準手順に準じて好気的条件下で実施された試験を、Table 1 にまとめた。易生分解性試験(密閉容器内試験)では PCA の分解は認められなかったのに対して、大部分の本質的生分解性試験では＞60%の除去が観察された。しかし、本質的生分解性試験の 2 件の試験(Zahn-Wellens 法)では、消失の半分近くは吸着によると考えられた(Rott, 1981b; Haltrich, 1983)。スパイク試料を用いた非標準化試験では、濃度 25 g/L で適用した PCA の 14.5 および 23%は、5 日以内に活性汚泥によって無機化した(Rott et al., 1982; Freitag et al., 1985)。したがって、汚水処理中の非生物的除去には不向きな条件下で、PCA を汚泥施用農地土壌に適用することが可能と考えられる。

天然の地表水(富栄養池、河口)から採取した混合微生物を接種する非標準化実験で、PCA の有意な微生物分解はみられなかった。観察された消失は、光分解、気化、あるいは自動酸化によると考えられた(Lyons et al., 1985; Hwang et al., 1987)。つまり、地表水での生物的・非生物的除去には不向きな条件下では、PCA は底質粒子に吸着することが予想される。

数件の土壌微生物培養試験で、PCA 除去率は非順化微生物を用いた場合 0～17%であった(Alexander & Lustigman, 1966; Fuchsbichler, 1977; Bollag et al., 1978; Süß et al., 1978; Kloskowski et al., 1981a; Cheng et al., 1983)。培養物が除草剤プロファムですでに培養されている場合のみ 8 日間を超えるインキュベーション期間後に、50%を超える有意な除去が認められた(McClure, 1974)。

単子葉植物および双子葉植物の細胞浮遊培養液に PCA を加え、取込みおよび代謝を調べた試験で、Harms と Langebartels(1986a, b)はダイズ(13.5%)とコムギ(6.1%)の細胞抽出物中に相当量の極性代謝物が生成されるのを観察した。

Table 1: Elimination of PCA in standard biodegradation tests under aerobic conditions.[a]

Test	Concentration[b] (mg/litre)	Additional carbon source	Test duration (days)	Removal (%)	Remarks	Reference
Tests on ready biodegradability						
Closed bottle test	2	No	28	0		Rott (1981a)
			28	0–7		Haltrich (1983)
			30	0		Janicke & Hilge (1980)
Tests on inherent biodegradability						
Modified OECD screening test	17.5 DOC	No	28	10		Rott et al. (1982)
	20 DOC	No	28	9–80		Haltrich (1983)
Zahn-Wellens test	50–400 DOC	No	14	97		Wellens (1990)
			21	68	Adsorption 46% after 3 h	Rott (1981b)
			28	87	Adsorption 46% after 3 h	Haltrich (1983)
			28	78		
			28	29		
Modified SCAS test	20 TOC	Yes	17	>90		Marquart et al. (1984)
			34/31	>96		Scheubel (1984)
			17	100		Rott (1984)
			12	100		Fabig et al. (1984)
Confirmatory test	20	Yes	38	96.5	Lag phase: 10–16 days	Janicke & Hilge (1980)
			54	97		

[a] The data on methods were taken from Wagner (1988), insofar as they did not originate from the original studies.
[b] DOC = dissolved organic carbon; TOC = total organic carbon.

嫌気的条件下では、汚泥(US EPA, 1981; Wagner & Bräutigam, 1981)や帯水層の試料(Kuhn & Suflita, 1989)中に有意な生分解はみられなかった。

5.3 蓄 積

好気的条件下では、土壌に放出された PCA は、とくに多量の有機物質や粘土が存在し pH が低い場合、土壌粒子に共有結合することがある。しかし、さまざまな土壌タイプでフロイントリヒの吸着等温式で測定された土壌吸着係数は 1.5～50.4 内にあり、最高値は有機体炭素を最高量含有する土壌で測定されている(Fuchsbichler, 1977; van Bladel & Moreale, 1977; Müller-Wegener, 1982; Rippen et al., 1982; Quast, 1984; Scheubel, 1984; Gawlik et al., 1998)。ほとんどの実験において、土壌吸着性は有機物質の増加および pH 値の低下に伴って上昇した(Fuchsbichler, 1977; van Bladel & Moreale, 1977)。粘土画分への吸着はそれほど顕著ではなかった(Worobey & Webster, 1982)。結果として、非生物的・生物的分解には不向きな条件下では、とくに有機物含有量が低く pH が高い土壌では、土壌から地下水に PCA が浸出することが予想される。

Table 2: Bioaccumulation of PCA in aquatic species.[a]

Species	Exposure system	PCA concentration (µg/litre)	Accumulation factor based on fresh or dry weight[b]	Determination under equilibrium conditions	Reference
Activated sludge	Static	50	280 (fw)	n.s.	Freitag et al. (1985)
Activated sludge	n.s.	50	1300 (dw)	n.s.	Korte et al. (1978)
Green algae (*Chlorella fusca*)	Static	50	260 (fw)	n.s.	Geyer et al. (1981)
Green algae (*Chlorella fusca*)	Static	n.s.	240 (fw)	n.s.	Kotzias et al. (1980)
Green algae (*Chlorella fusca*)	Static	50	1200 (dw)	n.s.	Korte et al. (1978)
Golden orfe (*Leuciscus idus*)	Static	52	<10 (fw)	n.s.	Freitag et al. (1985)
Golden orfe (*Leuciscus idus*)	Static	52	<20 (fw)	n.s.	Korte et al. (1978)
Zebra fish (*Brachydanio rerio*)	Semistatic	1000 5000	7 (fw) 4 (fw)	yes	Ballhorn (1984)
Zebra fish (*Brachydanio rerio*)	Static	25.5	8.1 (fw)	yes	Kalsch et al. (1991)
Guppy (*Poecilia reticulata*)	Flow-through	198	13.4 (fw)	yes	De Wolf et al. (1994)

[a] n.s. = not specified.
[b] fw = fresh weight; dw = dry weight.

さまざまな水生種で測定された PCA の蓄積係数を Table 2 にまとめた。活性汚泥および緑藻クロレラ(*Chlorella fusca*)では、蓄積係数は生重量で 240～280、乾燥重量で最高 1300 と報告された。しかし、生分解性試験で観察された PCA の吸着挙動を考慮すれば、汚泥と緑藻類で得られた蓄積係数は、生物蓄積ではなく表面吸着によるものと考えられる。止水式および半止水式試験で測定された魚類の生物濃縮係数は、最高 5 mg/L の暴露濃度においてさえ 4～20 とかなり低かった。暴露媒体に加えられた溶存フミン物質は、オオミジンコでの PCA 生物濃縮に有意な影響を及ぼさなかった(Steinberg et al., 1993)。

実験に基づく生物濃縮データおよび *n*-オクタノール／水分配係数の測定値(1.83 および 2.05)から、水生生物では PCA は生物蓄積性を示さないことがわかる。

栽培植物が土壌から PCA を取り込むことが、複数の実験で明らかになっている(Fuchsbichler, 1977; Kloskowski et al., 1981a,b; Freitag et al., 1984; Harms & Langebartels, 1986a,b; Harms, 1996)。PCA は大部分が根に取り込まれた。芽への転流も検出され、その量は主として適用 PCA 濃度と暴露植物の成長段階によって異なっていた(Fuchsbichler, 1977)。単子葉植物(トウモロコシ、コムギ)の細胞浮遊培養液を用いた PCA 取込み試験で、Pawlizki と Pogany (1988)は残留 PCA およびその代謝物がおもにリグニンおよびペクチン画分中の細胞壁に結合することを認めた。双子葉植物(トマト)の細胞培

養では、デンブン、タンパク質、ペクチンの各画分中に検出された。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

外気および室内空気中の PCA 濃度に関するデータは入手できない。

ドイツおよびオランダ側のライン川とその支流の、1980 年代と 1990 年代における地表水中の PCA 濃度が、ドイツ化学諮問委員会(BUA, 1995)で精査された。濃度はおおよそ 0.1～1 µg/L であった。測定濃度は検出限界程度であり、経時的傾向はこのデータからは把握できない。日本では同時代、地表水の 128 試料中 9 試料で PCA が検出され、濃度は 0.024～0.39 µg/L と測定された(Office of Health Studies, 1985)。1992 年、エルベ川のハンブルグ港上流と下流の 2 ヵ所の試料採取地点では、0.002 µg/L の検出限界で PCA は検出されなかった(Götz et al., 1998)。1995 年、ライン川とそのおもな支流における PCA 濃度は検出限界の 0.5 µg/L 以下であった。エムシャー川では、1995 年に 0.84 µg/L の濃度が測定された(LUA, 1997)。その後のデータは入手できない。

1980 年代と 1990 年代に、ドイツの飲料水中に 0.007～0.013 µg/L の PCA が検出された(BUA, 1995)。最近のデータは入手できない。

1984 年にフィンランドで殺虫剤ジフルベンズロンを適用した後、地下水中に PCA は検出されなかった(検出限界 0.2 µg/L)(Mutanen et al., 1988)。一般廃棄物および医薬品製造廃棄物で埋め立てたデンマークの処分場直下の地下水で、PCA が＜10 µg/L(深さ 5.5 m)～50 µg/L(深さ 8.5 m)の濃度で検出された(Holm et al., 1995)。Holm ら(1995)は、PCA は医薬品製造廃棄物(サルファ剤など)から生じたと想定した。1995～96 年、イタリア・ミラノ付近の工業地域の 3 ヵ所の地下水で、濃度 0.01～0.06 µg/L の PCA が検出された(7 ヵ所のうち 4 ヵ所の井戸で陽性結果) (Fattore et al., 1998)。

ドイツの農地土壌測定プログラムで、フェニル尿素系除草剤の適用で生じた PCA をはじめとする分解産物の検出を行った(§ 4.4 も参照)ところ、以下の濃度が観察された(Lepschy & Müller, 1991) :

＜5 µg/kg (検出限界)	300 試料
5～10 µg/kg	18 試料

10～30 μg/kg	26 試料
30～50 μg/kg	6 試料
＞200 μg/kg	2 試料(最大 968 μg/kg)

フェニル尿素系除草剤を使用していない牧草地の上層土壌横断層で、最大濃度 30 μg/kg が検出された(BUA, 1995)。

1976 年、日本の底質の 121 試料中 39 試料で濃度 1～270 μg/kg の PCA が検出された(検出限界 0.5～1200 μg/kg、Office of Health Studies, 1985)。最近のデータは入手できない。

1976 年の日本の魚の 2 試料(詳細不明)で、PCA は検出されていない(検出限界 1000 μg/kg) (Office of Health Studies, 1985)。生物試料中で PCA の存在を検証した最近のデータは入手できない。

6.2 ヒトの暴露量

6.2.1 作業環境

作業環境での PCA 暴露が、製造・加工時および染色・印刷の工業過程中に起こる可能性がある。暴露は、PCA を含む粉じんを吸収するか、PCA それ自体にまたは PCA が残留する製品に直接接触することによる。

PCA 製造に関しては、Pacséri ら(1958)によって報告されたハンガリーの製造施設からの古い暴露データが多少あるだけで、1 施設の 2 ヵ所で測定した平均値は 58(範囲 37～89)および 63(範囲 46～70)mg/m^3 であった。最近のデータは入手できない。

PCA 加工に関しては、ロシアのモニュロン製造施設からの古いデータが多少あるだけで、濃度は 0.2～2.0 mg/m^3 であった(Levina et al., 1966)。吸入暴露に関する最近のデータは入手できない。

多くの米国の織物染色工場で、とくに計量・混合作業中に調査したところ、着色剤の濃度範囲は長期測定(8 時間加重平均)で 0.007～0.56 mg/m^3(織物計量者 24 人の個別試料採取、95 パーセンタイル 0.27 mg/m^3)であった(US EPA, 1990)。該当する染料および顔料中の PCA 含有量を＜100 mg/kg と想定する(§ 4.4 参照)と、これらの作業環境気中での PCA 濃度は 27 ng/m^3 を下回ると考えられる。吸入により 100%が体内に取り込まれ、8 時間吸入量をおおよそ 10 m^3、体重を 64 kg と想定すると、作業シフトごとの PCA 吸入摂取量は

＜4 ng/kg 体重/日と算定される。

作業環境別の PCA への皮膚暴露に関する、測定あるいは推定データは入手できない。

6.2.2 消費者の暴露量

PCA 系染料で染色・印刷した織物や紙、ならびに化粧・医薬品を使用することによって、一般住民は PCA に暴露すると考えられる。暴露は、市販用の製品中に残留する PCA から、あるいは製品使用中における PCA への分解から起こる可能性がある。経皮(衣服の着用、石鹸や洗口液の使用)、経口(幼児による衣服などのしゃぶり、洗口液の使用)、あるいは血流への直接侵入(スプレー式消毒剤中のクロロヘキシジンの分解産物を介する)による。

染色織物の着用による PCA への暴露量の推定は、英国政府化学者研究所(LGC)作成の推定値に基づいて行なう(LGC, 1998)。たとえば直接染料では、染料重量を 0.5 g/m^2、色濃度 4%での重量分率を 0.8、移行率を時間当たり 0.01%と想定し、さらに暴露時間を 1 日 10 時間、暴露表面を 1.7 m^2、染料の経皮浸透率を 1%、代謝によるアゾ染料の開裂度を 30%(Collier et al., 1993 による)と想定すると、PCA の経皮による体内取込み量は、27 ng/kg 体重/日と算定される(平均体重 64 kg; IPCS, 1994 参照)。染料の経皮浸透を 100%とすると、体内取込み量は 2.7 µg/kg 体重/日になると推定される。

染色した衣服を幼児がしゃぶると、PCA への経口暴露につながる可能性がある。たとえば直接染料(染色率と移行率の想定については上記参照)については、LGC(1998)に基づいて暴露量を推定できる。しゃぶりの時間を 1 日 6 時間、面積を 0.001 m^2、1 分間の回数を 5 回、1 回当たりの吸い込み回数を 3 回と想定すると、経口量はおおよそ 1 µg/kg 体重/日(アゾ開裂 1%)～130 µg/kg 体重/日(アゾ開裂 100%)になると算定される(幼児の体重 10 kg、LGC, 1998 による)。

その一方、捺染織物上でのアゾ化合物の代謝による PCA への皮膚・経口暴露は、顔料が使用されているためごくわずかである。このような水不溶性製品のバイオアベイラビリティは低いと想定される。したがって、残留 PCA からの暴露のみを検討すべきである。織物捺染用のペースト顔料は 25～50%の顔料を含んでいる(Koch & Nordmeyer, 2000)。織物捺染工程中の顔料適用に関するさらなるデータは得られないため、この発生源からの皮膚暴露量の推定は現時点では不可能である。

トリクロカルバン含有のデオドラント製品の使用(§4 参照)から、残留する PCA 濃度への皮膚暴露は次のように推定される。EU では、化粧品中へのトリクロカルバンの最大許

可量は 0.2%である(EC, 1999)。ドイツの製造会社によると、工業用のトリクロカルバンは 1 kg あたり PCA を＜100 mg 含んでいる[4]。これは、化粧品 1 kg につき PCA を最大でおおよそ 0.2 mg 含有することになる。たとえば、トリクロカルバン含有の回転塗布式制汗剤を 1 日 1 回塗布、1 回当たりの制汗剤の総量を 0.5 g(SCCNFP, 1999)、PCA の皮膚吸収を 100%と想定すると、体内取込み量は最大で 1.6 ng/kg 体重/日になる(平均体重 64 kg; IPCS, 1994 参照)。

クロロヘキシジン含有の洗口液の使用(§4 参照)から、経口および皮膚(粘膜を介する)暴露濃度が次のように推定される。EU では、クロロヘキシジンの化粧品への最大許可量は 0.3%である(EC, 1999)。ドイツの製造会社によると、クロロヘキシジンは 1 kg 中に PCA を＜500 mg 含有し[5]、結果として市販のクロロヘキシジン溶液は 1L 当たり PCA を最大でおおよそ 1.5 mg 含有することになる。クロロヘキシジン製剤(クロロヘキシジン含有量 0.2%)で、濃度 0.5～2.4 mg/L の PCA が検出されている。1 回につき 10 mL のクロロヘキシジン溶液を 1 日 2 回使用すると想定すれば、粘膜は 10～48 µg の PCA に暴露する(Kohlbecker, 1989)。おおよそ 30%のクロロヘキシジンが口腔に残留し、おおよそ 4%が飲み込まれる(Bonesvoll et al., 1974)。したがって、洗口液からの PCA 取込み量は 50～255 ng/kg 体重となる(平均体重 64 kg、IPCS, 1994 に基づく)。

化粧品中の 4-クロロフェノール使用に関するデータは入手できない(§4 参照)ため、残留するあるいは分解産物としての PCA に関する定量的な暴露評価をすることができない。

飲料水の塩素処理中に PCA が生じる可能性を示す証拠はある程度そろっている(Stiff & Wheatland, 1984)。1980 年代および 1990 年代にドイツで測定された飲料水中の濃度(§6.1 参照)に基づき、おおよそ 0.2～0.4 ng/kg 体重/日の体内取込み量が算定される(飲料水の 1 日摂取量 2L、平均体重 64 kg、IPCS, 1994)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較

7.1 吸 収

PCA は胃腸管から速やかに吸収される。アカゲザルに経鼻胃管挿管による投与後([^{14}C]PCA 20mg/kg 体重)、血漿中[^{14}C]濃度は 0.5～1 時間以内に最高値に達した(Ehlhardt

[4] Unpublished data, Degussa-Hüls AG, Hanau, Germany, 2001

[5] Unpublished data, Bayer AG, Leverkusen, German y, 2001.

& Howbert, 1991)。

ラットの急性毒性試験は、PCA が皮膚から容易に吸収されることを示す。LD_{50}（§8.1 参照; BUA, 1995)およびメトヘモグロビン濃度(Table 3 参照; Scott & Eccleston, 1967)は、経口、経皮、腹腔内投与で類似している。ラットでは、PCA の経皮取込み量は吸入取込み量より多いようである(§8.1 参照; Kondrashov, 1969b)。ヒトでは皮膚吸収も大きな役割を果たす(Linch, 1974)。

PCA の経皮吸収が、*in vivo* 微量透析法を用いて雌無毛ミュータントラットで調べられた。真皮および頸静脈から採取した透析液を HPLC で分析したところ、ともに PCA が検出された。局所適用後 3 時間で最高濃度に達し、徐々に低下しておおよそ 20 時間で半減し、PCA が皮膚を通過することがわかった(El Marbouh et al., 2000)。

これによって、無毛ラットの皮膚を用いた *in vitro* 試験で、PCA はほかの芳香族アミンよりはるかに多くラットの皮膚に浸透するという結果が確認された(Levillain et al., 1998)。ヒトの皮膚への浸透性は、別の *in vitro* 試験ですでに明らかになっている(Marty & Wepierre, 1979)。

7.2 分 布

ラットに[^{14}C]PCA 3 mg/kg 体重を単回静脈内投与したところ、大部分の放射能が投与後 15 分以内に以下の組織(投与量に対する比率)で検出された：肝臓(8%)、筋肉(34%)、脂肪(14%)、皮膚(12%)、血液(7%)、小腸と腎臓(各おおよそ 3%)。これらの組織内濃度は 72 時間以内に 0.5%未満にまで低下した。

全組織からは二相指数関数的に消失し、初期消失半減期は 1.5～4 時間であった(Perry et al., 1981; NTP, 1989)。赤血球および血漿中の放射能比は、2 時間後は 2：1、12 時間後は 20：1、2 日後は 74：1 で、PCA 代謝物が赤血球に急速に結合したことを示している。7 日後、放射能は赤血球中のみに検出された(投与量の 0.85～2.3%)。

雄 Fischer 344 ラットに[^{14}C]PCA 0.5 または 1.0 mmol/kg 体重を腹腔内投与後、放射能が血液、脾臓、腎臓、肝臓で測定された。低用量群では投与 3 時間後に、組織内濃度が肝臓、腎髄質、次いで脾臓で高値を示し(それぞれ 11.04、9.05、4.19 µmol/g 組織)、総投与量の 94%が肝臓に分布していた。投与量を 1.0 mmol/kg 体重へと 2 倍にすると、投与 3 時間後にこれらの組織内濃度が 65、83、50%上昇し 18.19、16.61、6.26 µmol/g 組織となったのに対して、総投与量に対する分布比率に低下がみられた(肝臓では 85%)。しかし、

Table 3: Methaemoglobin formation after a single dose of PCA.[a]

Species, strain, sex	Exposure	Dose, mg/kg body weight (mmol/kg body weight)	Time after administration	% methaemoglobin after PCA	% methaemoglobin after aniline	Remarks	Reference
Mouse n.g.	Intraperitoneal	63.8 (0.5)	10 min 30 min 90 min 150 min 96 h	61.5 65.7 36.7 9.3 3.6	11.2 16.6 4.8 1.0 0.6	Sulfhaemoglobin formation: PCA significantly ↑ from 24–96 h: 4.2–6.9%; aniline: no effect	Nomura (1975)
Wistar rat f	Oral, gavage	76.5 (0.6)	15 min 60 min 120 min 7 h	26 49.0 45 25	1.7		Birner & Neumann (1988)
Wistar rat n.g.	Oral	13 40 89 133	All 60–90 min	3.2 14.9 36.8 59.2		Cyanosis from 40 mg/kg body weight; **methaemoglobin** formation reversible within 18–48 h post-administration	Scott & Eccleston (1967)
	Dermal	13–40	All 60–90 min	Comparable to oral administration			
Wistar rat m	Intraperitoneal	1.28 (0.01)	5 h	10.0	15.1	No information on timepoint of maximal reaction	Watanabe et al. (1976)
Wistar rat m	Intraperitoneal	128 (1)	n.g.	4.9	1.9	**Methaemoglobin** of untreated control: 1.1%	Yoshida et al. (1989)
New Zealand White rabbit m	Intravenous	3.2 (0.025)	10 min (max)	3	<1		Smith et al. (1978)
Cat n.g.	Oral	8.0 (0.0625)	1 h 2 h 5 h 8 h	17.1 33.1 57.8 47.8	25.4 30.6 17.5 n.g.		McLean et al. (1969)
Cat m	Oral, gavage	10 50 100	3 h (max) n.g. n.g.	28 >70 >70		Heinz bodies: 10 mg/kg body weight: max 39% at 7 h; higher doses up to 100%; mortality: 50 mg/kg body weight 1/2, 100 mg/kg body weight 1/1	Bayer AG (1984)
Beagle dog n.g.	Oral	10		11–12		**Methaemoglobinaemia** and cyanosis after 1–2 h	Scott & Eccleston (1967)
Monkey n.g.	Oral	54		13.6		**Methaemoglobinaemia** and cyanosis after 1–2 h	Scott & Eccleston (1967)

[a] max = maximal reaction; n.g. = not given; f = female; m = male.

21 時間後には組織内分布は変化しており、組織内濃度は腎髄質でもっとも高く、次いで脾臓、肝臓の順であった(それぞれ 25.55、16.7、14.91 μmol/g 組織で、総投与量の 3.16、2.63、70%に相当)。腎臓では、髄質に比べて皮質の濃度が低かった。血漿中濃度は用量および投与後経過時間に応じて上昇する傾向がみられたが、赤血球中濃度の変化はわずかであった。腎皮質における細胞内分布試験では、細胞質に優先的に分布することが明らかになった。肝臓では、ミクロソーム画分と核画分にも注目すべき量が認められた。しかし、腎臓と肝臓ではミクロソーム・細胞質タンパク質と放射能の共有結合が明らかであったが、投与後経過時間や投与量の影響はほとんどみられなかった(Dial et al., 1998)。

7.3 代 謝

PCA は速やかに代謝される。主要な代謝経路は次のとおりである(Figure 2 参照):a) *o*-位での C-ヒドロキシ化により 2-アミノ-5-クロロフェノール(2-amino-5-chlorophenol)が生じ、次いで硫酸抱合を受け硫酸 2-アミノ-5-クロロフェニルになりそのまま排泄されるか、*N*-アセチル化を経て硫酸 *N*-アセチル-2-アミノ-5-クロロフェニル(*N*-acetyl-2-amino-5-chlorophenyl sulfate)になり排泄される。b) *N*-アセチル化により 4-クロロアセトアニリド(4-chloroacetanilide)(主として血中に検出)になり、さらに 4-クロログリコールアニリド(4-chloroglycolanilide)を経て 4-クロロオキサニル酸(4-chlorooxanilic acid)(尿中に検出)になる。あるいは c) *N*-酸化によって 4-クロロフェニルヒドロキシアミン(4-chlorophenyl-hydroxylamine)になり、さらに 4-クロロニトロソベンゼン(4-chloronitrosobenzene)(赤血球中に検出)になる。ラットに[^{14}C]PCA 3 mg/kg 体重を単回静脈内投与したところ、大部分の組織(脂肪組織と小腸を除く)中の PCA は二相指数関数的に消失し、初期半減期はおおよそ 8 分、後期半減期は 3～4 時間であった。しかし、血液、筋肉、脂肪、皮膚では、投与 1 時間後には他の測定時点に比較して濃度は上昇していた。PCA は速やかに *N*-アセチル化され、4-クロロアセトアニリドになる。この代謝物は筋肉、皮膚、脂肪、肝臓、血中で最高濃度を示すが、尿中には排泄されない。4-クロロアセトアニリドのみかけの半減期はおおよそ 10 分、消失半減期は 3 時間であった(NTP, 1989)。

^{14}C で標識した PCA 20 mg/kg 体重を、雄 Fischer ラット 3 匹と雌 C3H マウス 6 匹に胃内投与、ならびに雄アカゲザル 2 匹に経鼻胃管投与した並行試験で、24 時間後までの尿中主要排泄物は、硫酸 2-アミノ-5-クロロフェニル(ラット 54%、マウス 49%、サル 36%)、次いで 4-クロロオキサニル酸(11%、6.6%、1.0%)であった。親化合物が尿中放射能のそれぞれ 0.2%、1.7%、2.5%を占めた。尿中の微量代謝物は、硫酸 *N*-アセチル-2-アミノ-5-クロロフェニル(7.0、＜0.1、2.0%)と 4-クロログリコールアニリド(4-chloroglycolanilide)(＜1%)で、4-クロロアセトアニリドは検出されなかった。未知の代謝物が 22%、14%、14%を占めていた。総放射能は、0～24 時間尿でそれぞれ 80%、88%、

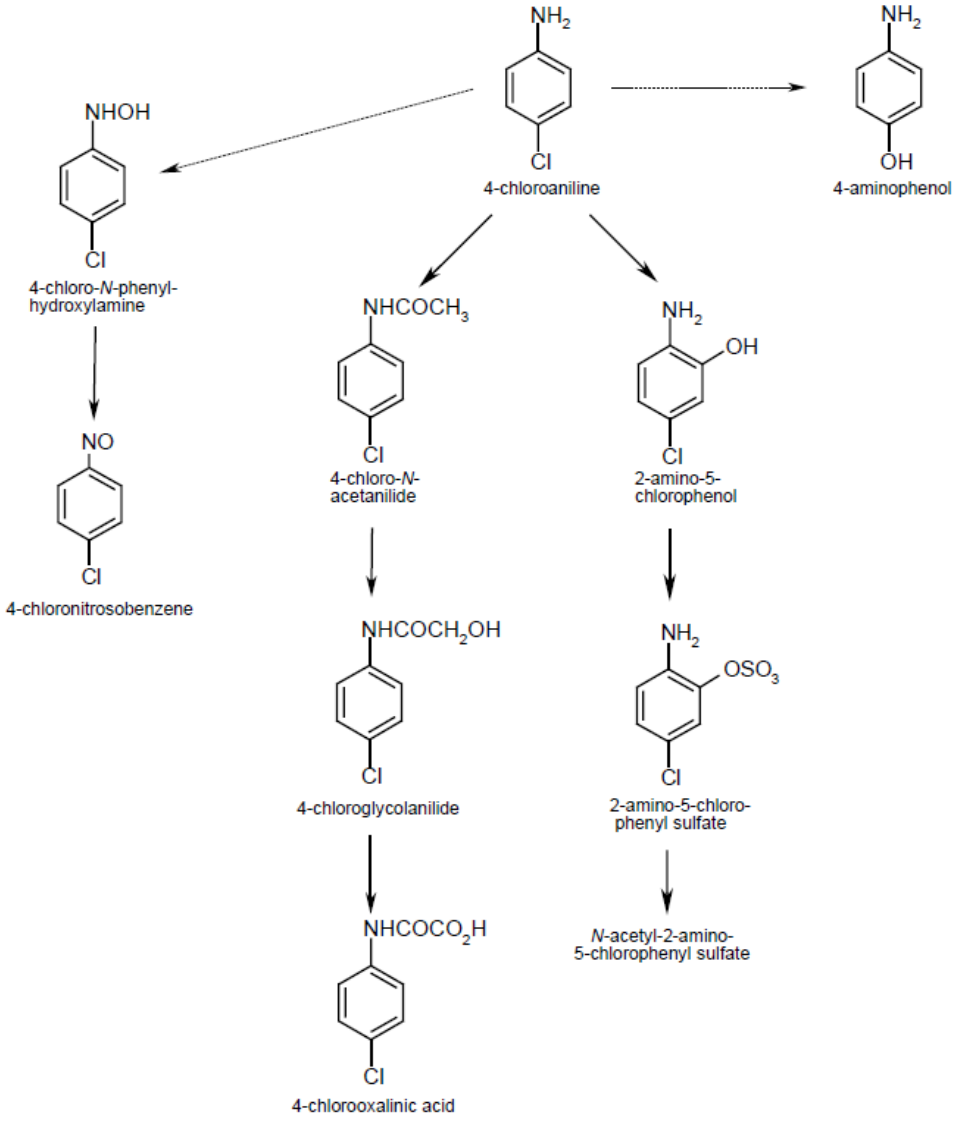

Figure 2: Scheme of metabolic pathways for 4-chloroaniline (MAK, 1992)

56%、糞中で 4、7、1%であった。サルでは放射能の 6%が 48～72 時間尿中に、5%が 72～96 時間尿中に検出されたが、ラットとマウスは 48 時間後以降注目すべき量の放射能を排泄しなかった。したがって、サルではマウスおよびラットよりはるかに長く PCA 代謝物が体内にとどまっていたことになる(Ehlhardt & Howbert, 1991)。

上記投与サルで別の検討を行った(Ehlhardt & Howbert, 1991)ところ、投与 1 時間後の循環血中主要代謝物は硫酸 2-アミノ-5-クロロフェニル(血漿中放射性炭素の 27%)であった。ラットで主要な血中代謝物であった 4-クロロアセトアニリド(Perry et al., 1981; NTP, 1989)は、サル血漿中ではより緩慢に現れ、投与 1 時間後には血中放射性標識物質の 26%

であったが、投与 24 時間後に血中主要代謝物(＞90%)となった(Ehlhardt & Howbert, 1991)。

^{14}C 標識 PCA あるいはその塩酸塩の体内動態を F344 ラット、雑種犬、A/J および Swiss Webster マウスで調べた(投与経路は不明)ところ、全血からの PCA クリアランスにおける初期消失定数は両系統マウスではイヌおよびラットの 10 倍値を示すことがわかった。マウスにおける PCA クリアランスは非常に速く、動態パラメータを算出できなかった(NTP, 1989)。

ウサギに PCA 100 mg/kg 体重を単回経口投与した初期の試験は、2-アミノ-5-クロロフェノールを尿中に検出したと報告している(Bray et al., 1956)。ウサギに 50 mg/kg 体重を単回腹腔内投与した試験で、24 時間尿中に 4-クロログリコールアニリドおよび 4-クロロオキサニル酸(これらの代謝物のみを分析)をいずれも投与量の 3%検出した。これらの代謝物は、本物質の直接投与によって明らかにされているように、一次代謝物 4-クロロアセトアニリドの生成物である(Kiese & Lenk, 1971)。ブタで行なった同様の試験(PCA 20～50 mg/kg 体重を腹腔内投与)では、尿中に 4-クロロオキサニル酸は検出されなかった(Kiese & Lenk, 1971)。

ヒトの急性 PCA 中毒症例(暴露状況や暴露量の詳細は不明)から、PCA(遊離型 0.5%、合計 62%)、2-アミノ-5-クロロフェノール(36%)、2,4-ジクロロアニリン(1.7%、他の試験では報告なし)が、尿中排泄物としてすべて遊離型および抱合型で検出された(HPLC 使用)(Yoshida et al., 1991)。2-アミノ-5-クロロフェノールおよび 2,4-ジクロロアニリンの二相性消失(両代謝物の半減期は初期相[T1]で 1.7 時間、第二相[T2]でそれぞれ 3.3 および 3.8 時間)は、PCA の二相性消失(総 PCA : 半減期は T1 で 2.4 時間、T2 で 4.5 時間)より速い。PCA と 2-アミノ-5-クロロフェノールは、3 日および 4 日目の尿中でもなお検出された(Yoshida et al., 1992a,b)。

イヌに 25 または 100 mg の PCA を単回静脈内投与した結果、血中に 4-クロロニトロソベンゼン(さらに 4-クロロフェニルヒドロキシアミン)が検出された(Kiese, 1963)。ヘモグロビン生成率、4-クロロニトロソベンゼン濃度、注射後の経過時間との関係は両用量で類似していた。

ラット肝ミクロソーム標本では、PCA は *N*-酸化を経て 4-クロロフェニルヒドロキシアミンおよび 4-クロロニトロソベンゼンになる(Ping Pan et al., 1979)。別の *in vitro* 試験で、ミクロソームのモノオキシゲナーゼのほかに、ヘモグロビン、プロスタグランジン合成酵素、脂質過酸化生成物もこの反応に関与している可能性が明らかになった(BUA, 1995)。

チトクロム P-450 依存性モノオキシゲナーゼ系によって触媒される可能性のある PCA の代謝反応のうち、代謝物の 2-アミノ-5-クロロフェノールおよびクロロフェニルヒドロキシアミンへの C2-および *N*-ヒドロキシ化が、*in vitro* で優位を占める(チトクロム P450 1 nmol あたりのみかけの最大反応速度 V_{max} はそれぞれ 0.54、2.93、4.35 nmol/分)。4-アミノフェノールへの C-ヒドロキシ化を伴う脱塩素化が果たす役割はあまり重要ではない(Cnubben et al., 1995)。

ラット肝での *N*-ヒドロキシ化経路は、肝臓が *N*-酸化代謝物を親化合物へと速やかに還元するため、アニリンにとって重要ではないことがわかった。しかし、赤血球では、4-フェニルヒドロキシアミン(4- phenylhydroxylamine)はオキシヘモグロビンによって速やかに酸化され、ニトロソベンゼンになるのと同時にメトヘモグロビンを生成する(Bus & Popp, 1987)。アニリン類似体である PCA では、赤血球毒性のメカニズムおよびパターンが類似すると考えられる(NTP, 1989)。放射能がラット赤血球に急速に結合したことに留意しなければならない(Perry et al., 1981)。

メトヘモグロビンは、哺乳動物赤血球中にある NADH-依存性メトヘモグロビン還元酵素のジアホラーゼによってヘモグロビンに還元される。この還元酵素の活性は、ラットおよびマウス赤血球中ではヒト赤血球中のそれぞれ 5 および 10 倍で(Smith, 1986)、ヒトがメトヘモグロビンによる影響を受けやすいことを示唆している。

7.4 ヘモグロビンとの共有結合

PCA の腎臓および肝臓タンパク質との共有結合(§ 7.2 参照、Dial et al., 1998)に加えて、ヘモグロビン付加体形成がラットと暴露したヒト双方で詳細に調べられた。

クロロあるいはメチル置換されたアニリン 12 種のうち、ヘモグロビンとの共有結合能がもっとも強いのは PCA であった。そのヘモグロビン結合指数は雌 Wistar ラット 569、雌 $B6C3F_1$ マウス 132(投与量：強制経口投与によりそれぞれ 0.6 および 1 mmol/kg 体重)であるのに対して、アニリンではそれぞれの結合指数は 22 および 2.2(投与量：それぞれ 0.47 および 2 mmol/kg 体重)であった(Birner & Neumann, 1987, 1988)。共有結合を引き起こす活性代謝物は 4-クロロニトロソベンゼンで、これが加水分解型のスルフィン酸アミド(sulfinic acid amid)付加体(全ヘモグロビン付加体の 93%)を形成する。ヘモグロビンおよび血漿タンパク質への共有結合指数の比率が 29.3 であることから、この付加体は主として赤血球で形成される(Neumann et al., 1993)。

PCA はヘモグロビンと共有結合することが、PCA およびアニリンに偶発的に暴露した

ヒト(暴露状況や暴露量についての情報なし)で、暴露 30 分後という早期に検出された。PCA のヘモグロビン付加体濃度は暴露 3 時間後に最高値を示し、これはメトヘモグロビン血症の時間的経過とも関連していた。一方、アニリンの付加体では最高濃度が得られたのは 16 時間後であった。両物質のヘモグロビン付加体は、暴露後 7 日目まで検出可能であったが、12 日以内に検出限界の 10 µg/L 以下に低下した(Lewalter & Korallus, 1985)。アニリンおよび PCA の合成・加工に従事する作業員(暴露量や暴露状況に関する情報なし、皮膚吸収説が有力)を喫煙習慣とアセチル化能でグループ分けし、バイオモニタリングを行なったところ、ヘモグロビン付加体濃度はほとんどの場合 PCA 作業員(22～26 人)のほうがアニリン作業員(45 人)より高かった。PCA では、ヘモグロビン付加体濃度は、喫煙者(平均 975 ng/L、範囲 500～1700 ng/L)と非喫煙者(平均 1340 ng/L、範囲 500～1500 ng/L)で有意差はみられなかった。しかし、アセチル化の遅い人は速い人に比べて、全員(1443 vs. 663 ng/L、P=0.0001)および喫煙者(1575 vs. 725 ng/L、P=0.0052)で有意に上昇していた。ヘモグロビン付加体濃度と尿中 PCA 排泄量の間に関連はみられなかった(§7.5 参照)(Riffelmann et al., 1995)。

7.5 排 泄

PCA の排泄は主として尿を経由する。[^{14}C]PCA 20 mg/kg 体重を投与したラットとマウス(胃内投与)ならびにサル(経鼻胃管による投与)における 24 時間以内のそれぞれの放射性炭素の排泄率は、尿中に 93、84、50～60%、糞中に 6.9、4.5、0.5～1.0%であった。排泄は 48 時間以内にラット(98%)、72 時間以内にマウス(89%、合計で 91%を回収)で完了したが、サルでは 3.1～5.8%といったかなりの量が投与 72～96 時間後も排泄されていた(Ehlhardt & Howbert, 1991)。

ラットに[^{14}C]PCA 0.3、3、30 mg/kg 体重を強制経口投与したところ、放射性炭素は投与量に関係なく 24 時間以内に 77%が尿中に、10%が糞中に排泄された。72 時間以内に排泄はほぼ完了した。したがって、30 mg/kg 体重までの投与量は代謝および排泄経路を飽和させなかったようである(Perry et al., 1981; NTP, 1989)。

雄 Fischer 344 ラットに[^{14}C]PCA 0.5 または 1.0 mmol/kg 体重を腹腔内投与したところ、排泄は主として尿を経由し(3 時間以内に投与量のそれぞれ 5.2 および 1.2%)、糞中排泄量はわずかであった(両投与量とも 0.01%)。24 時間以内に尿中排泄量は注入量の 30%に上昇した。経口投与に比べて排泄が遅れるのは、親化合物が体循環に入った後に肝で代謝されるためと論じられた(Dial et al., 1998)。

PCA およびアニリンに偶発的に暴露したヒト(暴露状況や暴露量についての情報なし)で、

遊離型や抱合型でのPCAおよびアニリンの尿中排泄は暴露30分後という早期に最高値に達した。暴露16時間後まで検出可能(PCA 50 μg/g クレアチニン、アニリン100 μg/g クレアチニン)であったが、3 日後には検出不能(＜10 μg/g)になった(Lewalter & Korallus, 1985)。

アニリンおよびPCAの合成や加工に従事する作業員22～26人(暴露量や暴露状況に関する情報なし、皮膚吸収説が有力)で、尿中 PCA 排泄量(遊離および抱合型)は喫煙者および非喫煙者で類似していたが、アセチル化が遅い人は速い人より多い傾向がみられた(有意な増加なし)。ヘモグロビン付加体濃度(§7.4 参照)と尿中排泄量に相関はみられなかった(Riffelmann et al., 1995)。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

8.1.1 吸 入

ラットの LC_{50}(4時間吸入、頭部暴露)はPCA 2340 mg/m³ (蒸気・エーロゾル混合物、呼吸性画分57～95%)(試験の詳細についてはTable 4 参照)と計算された(BUA, 1995)。

マウス、ネコ、シロネズミへのPCAの4時間吸入暴露により、赤血球中でハインツ小体の増加が観察された。増加がみられた最低用量はそれぞれ22.5、21.4、36 mg/m³であった(Kondrashov, 1969a)。シロネズミを吸入暴露した別の試験で、頭部あるいは背部(剃毛した皮膚)をPCA含有大気に暴露できる実験装置を用いたところ、赤血球中にハインツ小体の増加が認められた最低用量は“胴体のみ”22 mg/m³、頭部のみ36 mg/m³で、肺吸収より皮膚吸収で体内負荷量が増加することを示していた(Kondrashov, 1969b)。

8.1.2 経口・腹腔内・皮膚投与

LD_{50}の数値がBUA(1995)およびNTP(1998)にまとめて報告されている。経口 LD_{50}は、ラットで300～420 mg/kg体重、マウスで228～500 mg/kg体重、モルモットで350 mg/kg体重である。腹腔内・皮膚投与でも、ラット、ウサギ、ネコで同様の数値が得られている。毒性徴候は、興奮、振戦、痙攣、息切れなどである(BUA, 1995)。PCAへの短時間暴露後に、チアノーゼ、メトヘモグロビン血症、肝臓・腎臓での軽度の毒性変化が報告されてい

Table 4: Acute toxicity of PCA (for methaemoglobin induction, see Table 3).

Species	Exposure	Dose	Effects[a]	Remarks	Reference
Crl:CD rat m	Inhalation, head-only; 4-h exposure, post-observation 14 days	1690, 1810, 1920, 2101, 2380, 2660 mg/m^3; PCA vapour aerosol mixture: respirable fraction 57–95%	All concentrations: cyanosis and lethargy for up to 24 h; weight loss 7–23%; clouding of the cornea for up to 14 days; mortality: LC_{50} 2340 mg/m^3 (2200–2570 mg/m^3)	Other effects not further specified in review	Du Pont (1981)
Fischer 344 rat m	Intraperitoneal	51.2, 128, 191 mg/kg body weight (0.4, 1, 1.5 mmol/kg body weight)	From 128 mg/kg body weight: food and water intake ↓ from day 1 post-administration; haematuria, proteinuria 191 mg/kg body weight: BUN ↑; histopathology: hypertrophic alterations of tubular cells, lysosomal granules ↑	Urine volume: no uniform effect (↓ and ↑), possible correlation to water intake Kidney damage: effect of PCA > aniline	Rankin et al. (1986)
Fischer 344 rat m	Intraperitoneal; post-observation up to 48 h	191 mg/kg body weight (1.5 mmol/kg body weight)	Urine: volume significantly ↓ on days 0 and 1; urinary protein significantly ↓; BUN significantly ↑; no effect on kidney weight Kidney morphology: proximal tubules hypertrophic and filled with non-staining globules, distal tubules reduced cytoplasmic content; cortical capillaries filled with erythrocytes	Food and water intake nearly completely depressed on days 1 and 2	Rankin et al. (1996)
Fischer 344 rat m	Intraperitoneal	128, 191 mg/kg body weight (1–1.5 mmol/kg body weight)	Dose-dependent ↑ of ALT, BUN	Impairment of kidney and liver function within 24 h	Valentovic et al. (1993)
Fischer 344 rat m	Intraperitoneal	128 mg/kg body weight (1 mmol/kg body weight)	Urine: volume significantly ↑, creatinine no effect, NAG and γ-GTP significantly ↑ Plasma: no effect on urea nitrogen Histopathology: renal tubules mild swelling of epithelial cells (1/5)		Yoshida et al. (1989)

[a] ALT: alanine aminotransferase; BUN: blood urea nitrogen; γ-GTP: γ-glutamyltranspeptidase; NAG: *N*-acetyl-β-D-glucosaminidase.

る(Table 3 および Table 4 参照)。

マウス、ラット、ネコで証明されているように、PCA はアニリンより強力なメトヘモグロビン誘発物質である(Table 3 に試験結果をまとめた)。きわめて高濃度のメトヘモグロビン生成(60～70%)が、マウスに 64 mg/kg 体重を腹腔内投与 10 分後という早期に起こる(Nomura, 1975)。ラットへの経口および経皮投与、ならびに妊娠ラットへの投与後に、13～40 mg/kg 体重でメトヘモグロビンが 3～15%といった類似の濃度で誘発された。感受性は、ラットとサルでは同程度であるが、イヌでははるかに高かった(投与量はラットの場合の 16%でもメトヘモグロビン濃度は類似する)。全血を用いた *in vitro* アッセイでも、イヌがもっとも感受性の高い種であった(イヌ＞＞ヒトおよびサル＞ラット) (Scott & Eccleston, 1967)。ちなみに、メトヘモグロビンの有意な増加が強制経口投与による中期暴露で報告されており、LOAEL はラットで 5 mg/kg 体重、マウスで 7.5 mg/kg 体重であった(最低試験用量)(Table 5 参照; NTP, 1989)。

PCA 128～191 mg/kg 体重をラットに腹腔内投与後、尿量および尿・血液化学値の変化、ならびに軽度の形態学的変質から、腎毒性および肝毒性の可能性があることがわかった。しかし、これらの投与量は LD_{50} の 50%の範囲にあり、摂水量および摂餌量が大幅に低下したとの報告がある(詳細については Table 4 参照)。

8.2 刺激と感作

OECD ガイドラインに準拠した試験で、PCA はウサギの皮膚に刺激性を示さず、眼に軽度の刺激性を示した(グレード 1～2)。古い試験の報告では、ウサギおよびネコの炎症性皮膚反応とは異なり、ラット皮膚への刺激性は認められないとしているが、粘膜への影響を軽度から重度とみなしている(記載不十分なためデータの妥当性は限られる)(詳細については BUA, 1995 参照)。

モルモットを用いた試験が 3 通りの試験手順で行なわれ、PCA はマキシミゼーション試験では中等度の感作物質(50%陽性反応)、単回アジュバント注射試験では微弱な感作物質(30%陽性反応)、ドレイズ法(変法)では感作性なし(0%陽性反応) (Goodwin et al., 1981)と判定された。別のグループが、モルモットのマキシミゼーション試験(Magnusson & Kligman,1969)と局所リンパ節試験(Kimber et al., 1986)で、感作性を比較している。マキシミゼーション試験(担体：エタノール、PCA 0.3%による皮内感作、10.0%による局所感作、2.5%による誘発刺激)で 50～60%のモルモットが陽性反応を示し、PCA は中等度の感作性を示すと判定された。4 研究室で別個に行なわれた局所リンパ節試験(試験濃度 2.5、5.0、10.0%アセトン・オリーブ油[4：1])が感作能を有することを示したのは、1 研究室で

Table 5: Toxicity studies with repeated oral administration of PCA.[a]

Species, sex, number	Duration	Application, dose per day	Effects	Reference
Fischer 344 rat 5 m and 5 f/group	Exposure: 16 days, 5 days/week, 12 doses in total	Gavage (as 4-chloro-aniline hydrochloride in water) 0, 25, 50, 100, 200, 400 mg/kg body weight	Cyanosis: no dose level given From 25 mg/kg body weight: laboured breathing, splenic enlargement 100 mg/kg body weight: final body weight ↓ (m: 19%, f: 5%); histology 2/2 m and 2/2 f: sinusoidal congestion of the spleen, renal cortex: haemosiderosis From 200 mg/kg body weight: lethargy, survival ↓ 0/5 within 5 days	NTP (1989)
Fischer 344 rat 5 m and 5 f/group	Exposure: 4 weeks, 2 weeks post-observation	Diet 0, 7, 15, 30, 70, 150 mg/kg body weight[b]	Body weight gain: ↑ for all dosages (m > f), except ↓ for f in 70 mg/kg body weight group; no mortality From 70 mg/kg body weight: histology: enlarged spleens with plaque formation	NCI (1979)
Fischer 344 rat 10 m and 10 f/group	Exposure: 13 weeks, 5 days/week, 64–65 doses in total	Gavage (as 4-chloro-aniline hydrochloride in water) 0, 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg body weight	Survival: 10/10, except 80 mg/kg body weight: 9/10 f Final body weight: no effect, except 80 mg/kg body weight: body weight ↓ for m (–16%) Cyanosis at high dose levels (not further specified) From 5 mg/kg body weight: dose-dependent significant ↑ of spleen weight; histology: haemosiderosis of kidney and spleen, splenic congestion and haematopoiesis; haematology: haematocrit, haemoglobin, erythrocytes significantly ↓; **methaemoglobin** significantly ↑; only f: leukocytes and lymphocytes significantly ↑ From 10–20 mg/kg body weight: histology: haemosiderosis and haematopoiesis of liver; haematology: significant ↑ of segmented neutrophiles, mean corpuscular haemoglobin, mean corpuscular volume, nucleated erythrocytes 40 mg/kg body weight: also for m leukocytes and lymphocytes significantly ↑ 80 mg/kg body weight: only m: organ weights: brain and lung significantly ↓; only f: heart and kidney significantly ↑	Chhabra et al. (1986, 1990); NTP (1989)
Wistar rat 10 m and 10 f/group	3 months	Diet 0, 8, 20, 50 mg/kg body weight	Cyanosis 50 mg/kg body weight: haematology: Heinz bodies, reticulocytes ↑; histology: spleen, liver , lung, extramedullary haematopoiesis; erythroid hyperplasia of bone marrow; haemosiderosis of liver, spleen, kidney 8 and 20 mg/kg body weight: no effects observed	Scott & Eccleston (1967)
Albino rat n.g.	3 months	Gavage (in sunflower oil) 37 mg/kg body weight	Cyanosis, reduced movement Haematology: erythrocytes, haemoglobin significantly ↓; **methaemoglobin,** reticulocytes, polychromatic normoblasts significantly ↑ Urine: urobilin significantly ↑; spleen weight significantly ↑ Histology: dystrophic changes in liver and kidneys (information from review)	Khamuev (1967)
Fischer 344 rat 50 m and f/dose group; 20 m and f/control group	Exposure: 78 weeks, 24 weeks post-observation period	Diet 0, 15, 30 mg/kg body weight[c]	From 15 mg/kg body weight: histology: non-neoplastic proliferative and fibrotic splenic capsular and parenchymal lesions	NCI (1979)

Table 5 (contd)

Species, sex, number	Duration	Application, dose per day	Effects	Reference
Fischer 344 rat 50 m and 50 f/group	Exposure: 103 weeks, 5 days/week	Gavage (as 4-chloro-aniline hydrochloride in water) 0, 2, 6, 18 mg/kg body weight	Body weight gain: 4–6% ↓; survival in dose groups > control Evaluation of time-dependent haematological changes in blood samples: *After 26 weeks* Mild to moderate changes From 2 mg/kg body weight: ↑ of mean corpuscular volume, **methaemoglobin** From 6 mg/kg body weight: ↓ of haemoglobin, erythrocytes, haematocrit; ↑ of mean corpuscular haemoglobin From 18 mg/kg body weight: ↑ of nucleated erythrocytes, mean corpuscular haemoglobin concentration *After 52 weeks* Minimal to mild changes From 2 mg/kg body weight: ↑ of reticulocytes From 6 mg/kg body weight: ↑ of leukocytes, mean corpuscular volume, segmented neutrophiles, nucleated erythrocytes, **methaemoglobin**; ↓ of lymphocytes From 18 mg/kg body weight: ↓ of erythrocytes *After 78 weeks* Mild to moderate changes From 2 mg/kg body weight: ↑ of reticulocytes, **methaemoglobin** From 6 mg/kg body weight: ↓ of haemoglobin, haematocrit, erythrocytes; ↑ of leukocytes, mean corpuscular volume, nucleated erythrocytes, mean corpuscular haemoglobin *After 103 weeks' exposure followed by 11–14 days without* Only minimal changes *Data after necropsy at 103 weeks* From 2 mg/kg body weight: m only: splenic fibrosis From 6 mg/kg body weight: cyanosis (blue extremities); f only: histology: bone marrow: femoral hyperplasia, femoral reticular cell hyperplasia; anterior pituitary gland: cysts of pars distalis ↑ 18 mg/kg body weight: histology: spleen: fibrosis, fatty metaplasia; bone marrow: femoral hyperplasia ↑; m only: liver haemosiderosis; f only: adrenal medulla: hyperplasia ↑; for neoplastic changes, see Table 7	NTP (1989)
B6C3F1 mouse 5 m and 5 f/group	Exposure: 16 days, 5 days/week, 12 doses in total	Gavage (as 4-chloro-aniline hydrochloride in water) 0, 25, 50, 100, 200, 400 mg/kg body weight	Cyanosis: no dose level given No effect on body weight From 25 mg/kg body weight: survival ↓: m 4/5, 4/5, 4/5, 0/5, 0/5; f 3/5, 4/5, 3/5, 0/5, 0/5 100 mg/kg body weight: histology: 2/2 m and 2/2 f haemosiderosis of liver Kupffer cells, diffuse congestion of spleen	NTP (1989)

Table 5 (contd)

Species, sex, number	Duration	Application, dose per day	Effects	Reference
B6C3F1 mouse 5 m and 5 f/group	Exposure: 4 weeks, 2 weeks post-observation	Diet 0, 38, 82, 180, 380, 820, 1200, 1800, 2600 mg/kg body weight[d]	Body weight gain: slightly ↑ for all dosages Mortality: 1200 mg/kg body weight, 5/5, both m and f; 2600 mg/kg body weight, 4/5 m Histology: enlarged spleens: 1800 mg/kg body weight, 5/5 m; 2600 mg/kg body weight, 5/5 f	NCI (1979)
B6C3F1 mouse 10 m and 10 f/group	Exposure: 13 weeks, 5 days/week, 66–67 doses in total	Gavage (as 4-chloro-aniline hydrochloride in water) 0, 7.5, 15, 30, 60, 120 mg/kg body weight	Survival partly ↓ (7/10–10/10) due to pneumonia (Sendai virus infection); no effect on body weight From 7.5 mg/kg body weight: m spleen weight ↑; splenic haematopoiesis; haematology: f: haematocrit significantly ↓, m: **methaemoglobin** significantly ↑ From 15 mg/kg body weight: haematology: haematocrit, erythrocytes significantly ↓; **methaemoglobin**, mean corpuscular haemoglobin significantly ↑ From 30 mg/kg body weight: m: heart weight ↑, liver haemosiderosis, f: spleen weight ↑; mean corpuscular haemoglobin concentration significantly ↑ At 30 and 120 mg/kg body weight: Heinz bodies, polychromasia, poikilocytosis From 60 mg/kg body weight: m: lung weight ↑; f: liver and kidney haemosiderosis; haemoglobin significantly ↑ 120 mg/kg body weight: m: kidney haemosiderosis	Chhabra et al. (1986, 1990); NTP (1989)
B6C3F1 mouse 50 m and 50 f/dose group; 20 m and 20 f/control group	Exposure: 78 weeks, 13 weeks post-observation period	Diet 0, 380, 750 mg/kg body weight[d]	Moderate to heavy haemosiderosis of spleen, liver, kidney	NCI (1979)
B6C3F1 mouse 50 m and 50 f/group	Exposure: 103 weeks, 5 days/week	Gavage (as 4-chloro-aniline hydrochloride in water) 0, 3, 10, 30 mg/kg body weight	Body weight gain: up to 5% ↓ relative to control Survival unaffected except for significant ↓ for 10 mg/kg body weight males; no clinical signs of intoxication From 3 mg/kg body weight: f only: liver haematopoiesis ↑ 30 mg/kg body weight: haemosiderosis in liver (m: 50/50; f: 46/50) and kidney (f: 38/49) For neoplastic changes, see Table 8	NTP (1989)
Guinea-pig n.g.	7 months	Gavage (in sunflower oil) 0, 0.05, 0.5, 5 mg/kg body weight	From 0.5 mg/kg body weight: dystrophic changes of liver and kidneys No further effects found (information from review)	Khamuev (1967)
Beagle dog 4 m and 4 f/group	3 months	Diet 0, 5, 10, 15 mg/kg body weight	Cyanosis From 5 mg/kg body weight: haematology: haemoglobin, erythrocytes, and packed cell volume ↓; Heinz bodies, reticulocytes ↑; histology: spleen, liver, extramedullary haematopoiesis; erythroid hyperplasia of bone marrow; renal haemosiderosis	Scott & Eccleston (1967)

[a] f = female; m = male; n.g. = no further information.
[b] 1 ppm in diet corresponding to 0.1 mg/kg body weight.
[c] NTP (1989).
[d] 1 ppm in diet corresponding to 0.15 mg/kg body weight.

軽度陽性の結果が得られ、ほかの 2 研究室で濃度依存性の上昇が確認された(感作性を示唆する)ことによる。より高濃度での検査が可能であったならば陽性反応が得られたであろうと推測されたが、PCA の強い毒性によって濃度が制限された(Basketter & Scholes, 1992; Scholes et al., 1992)。別のマキシミゼーション試験では弱い感作性が報告された(BUA, 1995)。これらのデータから、PCA は皮膚感作物質であると考えられる。

8.3 短期暴露

ラットへの 2 週間の吸入暴露は、最低濃度の 12 mg/m^3 以上でメトヘモグロビン血症を誘発し溶血を増加させることが、赤血球数減少ならびに脾臓のヘモジデリン沈着および髄外造血亢進によって明らかであった。チアノーゼが 53 mg/m^3 以上で発現した(詳細は Table 6 参照; Du Pont, 1982)。

PCA 25～400 mg/kg 体重をラットおよびマウスに強制経口投与(16 日間に 12 回)したところ、チアノーゼ(100 mg/kg 体重以上)、中毒症状(25 mg/kg 体重以上)、ヘモジデリン沈着(100 mg/kg 体重以上)を引き起こした(Table 5 参照、NTP, 1989)。

8.4 中期暴露

PCA 0.15～15 mg/m^3 を 3～6 ヵ月間吸入したラットは、1.0 mg/m^3 以上で血液疾患を、1.5 mg/m^3 以上で軽度のメトヘモグロビン血症をきたした(詳細については Table 6 参照; Kondrashov, 1969b; Zvezdaj, 1970)。記載が不十分なこれらの試験からは、確かな無毒性濃度／量(NOAEC/NOAEL)は算出できない。

PCA によって変化が誘発される標的器官は、血液、肝臓、脾臓、腎臓である。血液学的パラメータの変化、脾腫大、脾臓・肝臓・腎臓への中等度～重度のヘモジデリン沈着が、部分的に髄外造血亢進を伴って現れ、PCA による過度の溶血を示している。これらの影響は、13 週間強制経口投与したラットでは 5 mg/kg 体重、マウスでは 7.5 mg/kg 体重といった最低試験用量以上で(詳細については Table 5 参照; Chhabra et al., 1986, 1990; NTP, 1989)、ならびにラットでは 50 mg/kg 体重/日、あるいはイヌでは 5 mg/kg 体重/日の給餌後(詳細については Table 5 参照; Scott & Eccleston, 1967)に報告されている。メトヘモグロビン濃度の有意な上昇が、ラットでは 5 mg/kg 体重以上(雄：0.59%、雌：1.35%、コントロール：0.08%、0.46%)、雄および雌マウスではそれぞれ 7.5 および 15 mg/kg 体重以上で認められた(NTP, 1989)。

8.5 長期暴露と発がん性

Table 6: Toxicity studies with repeated inhalation of PCA.[a]

Species, sex, number	Duration	Exposure concentration	Effects	Reference
Crl:CD rat 16 m/group	Exposure: 2 weeks, 5 days/week, 6 h/day, 2 weeks post-observation	0, 12, 53, 120 mg/m^3	From 12 mg/m^3: haematology: red blood cell count ↓ and **methaemoglobin** ↑ — both reversible; histology: spleen: extramedullary haematopoiesis, haemosiderosis From 53 mg/m^3: mild to moderate cyanosis 120 mg/m^3: body weight ↓; rattling noise on breathing; irreversible clouding of the cornea and alopecia (no further information available from review, for example, on type of exposure)	Du Pont (1982)
Rat (n.g.) 19/group	Exposure: 4 months, 6 days/week, 4 h/day, 1 month post-observation	0, 1.0, 9.5 mg/m^3	1.0 mg/m^3: after 4 months: severe aggression; haematology: haemoglobin, erythrocytes significantly ↓, irreversible after 1 month post-observation (no further information available from review, for example, on type of exposure, effects at high concentration)	Kondrashov (1969b)
Rat (n.g.)	Exposure: 3 months	0.15 mg/m^3	Concentrations analytically controlled No effect on body weight gain, organ weights 1.5 mg/m^3: **methaemoglobin** 4% (control 1.2%) after 2 months; no further effects 15 mg/m^3: **methaemoglobin** ↑ (up to 22% after 3 months); after 6 months: haemoglobin ↓, reticulocytes and Heinz bodies ↑, no effect on liver function; temporary disturbance of conditioned reflexes (no further information available from review, for example, on type of exposure)	Zvezdaj (1970)
	Exposure: 6 months	0, 1.5, 15 mg/m^3		
Cat (n.g.) 8/group	Exposure: 4 months, 6 days/week, 4 h/day, 1 month post-observation	0, 1.04, 6.9 mg/m^3	1.04 mg/m^3: from 2 months: significant ↑ of Heinz bodies, reversible after 1 month post-observation (no further information available from review, for example, on type of exposure, effects at high concentration)	Kondrashov (1969b)

[a] m = male; n.g. = not given.

8.5.1 長期暴露

時間依存性の血液学的変化が、4-クロロアニリン塩酸塩(投与量 2、6、18 mg/kg 体重)をラットに最高 103 週間強制混水投与して調べられた。軽微～中等度の時間依存性の変化が 23～78 週間後に認められた。これらの変化は、103 週間暴露したラットで 11～14 日以内に軽度へと可逆性を示したことから、PCA による血液への直接の影響は一過性であるとの結論が得られた。2 mg/kg 体重(LOAEL)によって影響を受けたもっとも感度の高いパラメータは、メトヘモグロビン濃度、網状赤血球数、平均赤血球容積であった。観察された変化は、赤血球量の減少に伴う再生性貧血の所見に一致する。メトヘモグロビン濃度の上昇は、ヘモグロビンの酸化ならびにその後の変性を介する溶血メカニズムを示している(詳細については Table 5 参照; NTP, 1989)。さらに、脾臓・肝臓・腎臓のヘモジデリン沈着は、過度の溶血を示している(NCI, 1979; NTP, 1989)。チアノーゼが 6 mg/kg 体重以上で報告された(NTP, 1989)。

PCA を 78 週間ラットに混餌投与して行った組織学的検査では、最低用量の 15 mg/kg 体重以上で脾臓に非腫瘍性の増殖性および線維性病変が認められた(詳細については、Table 5 参照; NCI, 1979)。強制経口試験で、脾臓の線維化が 2 mg/kg 体重(LOAEL)以上の雄ラットで観察された。骨髄の過形成が、雌ラットでは 6 mg/kg 体重以上、雄ラットでは 18 mg/kg 体重以上で報告された(詳細については Table 5 参照; NTP, 1989)。

8.5.2 発がん性

PCA の発がん性が、Fisher 344 ラットおよび B6C3F1 マウスの 78 週間給餌試験(375 および 750 mg/kg 体重; NCI, 1979)と 103 週間強制経口投与試験(2、6、18 mg/kg 体重; NTP, 1989; Chhabra et al., 1991)で検討された。NCI(1979)の試験で、投与した雄ラットにまれな脾腫瘍が認められたが、発がん性を示す証拠を得るには腫瘍の数は不十分と考えられた。さらに、PCA は飼料中での安定性が低く、目標とした濃度に満たない PCA が投与された可能性もある。NTP (1989)試験の詳細を、Table 7 および Table 8 に示す。

NTP(1989)試験で、雄ラットに対する PCA の発がん性が認められたのは、高用量群(18 mg/kg 体重)で脾臓肉腫、骨肉腫、血管肉腫の発生頻度が上昇したことによるが、用量反応関係は線形ではなかった。2 および 6 mg/kg 体重では、肉腫の発生頻度はわずかであった。線維肉腫に進む可能性のある潜在的な前腫瘍性病変として、脾臓の線維化が全用量群でみられた(Goodman et al., 1984; NTP, 1989)。雄ラットの過去症例比較試験(NTP, 1989)では、脾臓線維化の発生頻度は 12/299(平均 4%)で、最大発生頻度は 5/50(10%)であったこ

Table 7: Carcinogenicity studies with PCA in rats.[a]

		Incidence at following doses (mg/kg body weight)							
		Males				Females			
		0	2	6	18	0	2	6	18
Spleen	Fibrosis	3/49	11/50	12/50	41/50	1/50	2/50	3/50	42/50
Tumours	Fibroma	0/49	0/50	0/50	2/50				
	Fibrosarcoma[b] (1)	0/49	1/50	2/50	17/50[c]	0/50	0/50	1/50	0/50
	Osteosarcoma[b] (2)	0/49	0/50	1/50	19/50[c]	0/50	0/50	0/50	1/50
	Haemangiosarcoma[d] (3)	0/49	0/50	0/50	4/50				
	(1), (2), or (3)	0/49	1/50	3/50	36/50[c]				
Adrenal medulla	Hyperplasia	15/49	21/48	15/48	17/49	4/50	4/50	7/50	24/50
Tumours	Pheochromocytoma (4)	13/49	14/48	14/48	25/49[c]	2/50	3/50	1/50	6/50
	Malignant pheochromocytoma (5)	1/49	0/48	1/48	1/49				
	(4) or (5)	13/49	14/48	15/48	26/49[e]				
Haematopoietic system	Mononuclear cell leukaemia	21/49	3/50	2/50	3/50	10/50	2/50	1/50	1/50
Testis	Interstitial cell adenomas	36/49	44/46[e]	44/50	46/50[f]				

[a] Experimental details are as follows:

Reference:	NTP, 1989; Chhabra et al., 1991
Substance:	4-Chloroaniline hydrochloride, technical grade (purity 99.1%)
Species:	Fischer 344 rat: 50 m and 50 f/group
Administration route:	Oral, gavage (vehicle: water containing hydrogen chloride)
Dose:	0, 2, 6, 18 mg/kg body weight
Duration:	5 days/week, 103 weeks
Toxicity:	Body weight gain: 4–6% ↓ relative to control; survival in dose groups > control; from 6 mg/kg body weight: cyanosis (blue extremities); for further details, see Table 5
Remarks:	Clear evidence of carcinogenicity for male rats indicated by increased incidence of splenic sarcomas; possible association for induction of pheochromocytomas; equivocal evidence of carcinogenic activity for female rats indicated by uncommon sarcomas of the spleen and increased pheochromocytomas

[b] Historical incidence of all sarcomas (no fibrosarcomas or osteosarcomas observed): male rats: water vehicle 1/298 (0.3%); untreated control animals 8/1906 (0.4%); female rats: water vehicle 0/297; untreated control animals 1/1961 (0.05%).
[c] Significant in Fisher Exact Test and Cochran-Armitage test: $P < 0.001$.
[d] Historical incidence of haemangiosarcomas or haemangiomas (for all organs): water vehicle 2/300 (0.7%); untreated control animals 12/1936 (0.6%).
[e] Significant in Fisher Exact Test: $P < 0.01$.
[f] Significant in Fisher Exact Test: $P < 0.05$.

とに注目すべきである。これはコントロールと低用量群との間の潜在的な差を著しく縮めるものである。

雌では、脾腫瘍は中用量群と高用量群の各 1 匹のみで観察された。非常にまれな脾腫瘍の誘発は、アニリンおよびその構造的関連物質に特有な作用である。これは、おもに雄ラットで性特異的に起こり、非線形反応を示す。雌雄ラットで副腎の褐色細胞腫の発生頻度が上昇した(Table 7 参照)のは、PCA 投与に関係していた可能性がある。精巣でよくみられる間質細胞腺腫のわずかな増加は、PCA には関係しないと考えられた。単核細胞白血病の発生率が投与ラットで有意に低下した(NTP, 1989)。

マウスでは雌雄ともに、脾臓の線維肉腫や骨肉種は認められなかった(Table 8 参照)。雄マウスでは、肝細胞がんと血管肉腫が示すように、ある程度の発がん性の証拠が認められた。

Table 8: Carcinogenicity studies with PCA in mice.[a]

		Incidence at following doses (mg/kg body weight)							
		Males				Females			
Tumours		0	3	10	30	0	3	10	30
Liver	Adenoma	9/50	15/49	10/50	4/50				
	Carcinoma[b]	3/50	7/49	11/50[c]	17/50[d]				
	Adenoma or carcinoma[e]	11/50	21/49[c]	20/50[c]	21/50[c]	6/50	9/50	8/50	11/50
	Haemangiosarcoma	2/50	2/49	1/50	6/50				
Spleen	Haemangiosarcoma	3/50	2/49	0/50	5/50				
All sites	Haemangiosarcoma[f]	4/50	4/49	1/50	10/50				
Haematopoietic system	Malignant lymphomas	10/50	3/49	9/50	3/50	19/50	12/50	5/50	10/50

[a] Experimental details are as follows:

Reference:	NTP, 1989; Chhabra et al., 1991
Substance:	4-Chloroaniline hydrochloride, technical grade
Species:	B6C3F1 mouse: 50 m and 50 f/group
Administration route:	Oral, gavage (vehicle: water containing hydrogen chloride)
Dose:	0, 3, 10, 30 mg/kg body weight
Duration:	5 days/week, 103 weeks
Toxicity:	Body weight gain: up to 5% ↓ relative to control; survival unaffected except for significant ↓ for 10 mg/kg body weight males No clinical signs of intoxication
Remarks:	Some evidence of carcinogenicity for male mice indicated by hepatocellular tumours and haemangiosarcomas; no evidence of carcinogenicity for female mice

[b] Historical incidence of liver carcinomas: water vehicle 56/347 (16%); untreated control animals 379/2032 (19%).
[c] Significant in Fisher Exact Test: $P < 0.05$.
[d] Significant in Fisher Exact Test: $P < 0.001$.
[e] Historical incidence of liver adenomas and carcinomas: water vehicle 106/347 (31%); untreated control animals 609/2032 (30%).
[f] Historical incidence of haemangiosarcomas or haemangiomas (for all organs): water vehicle 11/350 (3%); untreated control animals 98/2040 (5%).

マウスの試験では、ほかの芳香族アミンでも明らかにされているように、肝腫瘍の誘発は PCA 暴露に関係していた。米国の国立がん研究所(NCI)／国家毒性計画(NTP)によって発がん能が検討されたいずれの芳香族アミンも、マウスで脾腫発生頻度を上昇させなかったが、肝腫瘍を誘発する頻度は高かった(NTP, 1989)。雌マウスでは発がん性の証拠は見つからなかった(NTP, 1989)。

NTP (1989)の発がん性に関する最終的な結論は、雄ラットでは明確な証拠あり、雌ラットでは証拠は不明確、雄マウスではある程度の証拠あり、雌マウスでは証拠なしとするものである。

A 系統マウスの肺腫瘍試験で、PCA は腫瘍発生作用を示さなかった。25、57.5、60 mg/kg 体重(担体トリカプリリン)を週 3 回 8 週間、各群雌雄各 10 匹のマウスに腹腔内投与したところ、低用量群の雄 1 匹のみに肺腺腫が発現した。雌の生存率は影響を受けなかったが、雄の生存率はそれぞれ 10/10、4/10、9/10 であった(Maronpot et al., 1986)。

8.6 遺伝毒性および関連エンドポイント

8.6.1 In vitro 試験

4-クロロアニリンの *in vitro* 遺伝毒性は、数多くの試験で検討されている(Table 9 に資料をまとめた)。これらの試験は細菌や哺乳類細胞を用いる潜在的変異原性ならびにラット初代肝細胞を用いる不定期 DNA 合成に焦点を当てているのに対して、単一試験のみが有糸分裂組換え、DNA 鎖切断誘発、染色体異常、姉妹染色分体交換など他のエンドポイントに注意を向けている。

サルモネラ菌を用いる多くの変異原性試験の結果には一貫性がみられない。しかし、S9 存在下では弱い変異原作用が繰り返しみられているが、これは試験条件の最適化によると推測される。単一試験で判明したのは、umu 試験や大腸菌(*Escherichia coli*)を用いた試験では変異原作用は認められず、出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)では有糸分裂組換えが起こらないことである。PCA は Pol A 試験で DNA 損傷を、アスペルギルス・ニデュランス(*Aspergillus nidulans*)で遺伝子突然変異を誘発した。しかし、数件のマウスリンパ腫試験では、代謝活性化の有無にかかわらず、PCA の変異原作用が一様に認められている。対照的に、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常および姉妹染色分体交換の誘発試験の結果、ならびにラット初代肝細胞を用いる DNA 修復誘発試験の結果もまた、研究室間で相反していた。総体的に、スクリーニングテストは変異原性の可能性を示している。

Rauscher 白血病ウイルスに感染させたラット胚細胞を用い、付着非依存性獲得を判定する形質転換試験で、PCA(14.5 および 19.0 µg/52000 細胞)は陽性と評価された(Traul et al., 1981)。0.01～100 µg/ml の同一試験濃度でシリアンハムスター胚細胞を用いて調べた PCA の形質転換活性に関し、ある作業部会が矛盾した試験結果を報告している。最初の詳細な報告では、形質転換コロニーはまったく見出されなかった(Pienta et al., 1977)。しかし、その後の報告では、試験した全濃度範囲で陽性との結論が出ている(Pienta & Kawalek, 1981)。研究室間の共同評価では、両研究室は C3H/10T½ 細胞形質転換試験において非細胞毒性濃度の 0.8～100 µg/ml で PCA が形質転換活性を有すると報告している(Dunkel et al., 1988)。

8.6.2 *In vivo* 試験

体細胞突然変異および有糸分裂組換えを検出するキイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)翅毛スポット試験で、PCA 7.84 mmol/L を 6 時間混餌投与した。PCA は

Table 9: *In vitro* genotoxicity of PCA.

Test system	Strain/cell type	Concentrations tested	Result[a]		Remarks	Reference
			–S9	+S9		
Salmonella mutagenicity test	*Salmonella typhimurium* TA 1538	50–100 µg/plate	–	–	Plate incorporation assay No information on cytotoxicity	Garner & Nutman (1977)
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1530, TA 1532, TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 1950, TA 1975, TA 1978, G 46	1–2000 µg/plate	–	–	Plate incorporation assay and fluctuation test in aerobic and anaerobic conditions No information on cytotoxicity	Gilbert et al. (1980)
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 98	33–5000 µg/plate	–	+	Plate incorporation assay Concentration-dependent effect from 666 µg/plate with Aroclor-induced rat and mouse S9	Dunkel & Simmon (1980)
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 98, TA 1538	0.3–5000 µg/plate	–	+	Plate incorporation assay; no cytotoxicity Parallel assays in four laboratories produced mainly positive results for TA 98 and TA 1538 with Aroclor-induced rat, mouse, and hamster S9	Dunkel et al. (1985); NTP (1989)
	S. typhimurium TA 100, TA 1535, TA 1537		–	–		
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 100	1–2000 µg/plate	n.t.	+	Plate incorporation assay; 90–100% survival	McGregor et al. (1984)
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 97, TA 100, TA 1535, TA 1537	10–3333 µg/plate	–	–	Preincubation assay; cytotoxicity from 1666 µg/plate Results from two laboratories: positive test result with TA 98 only in one laboratory with induced rat and hamster S9	Mortelmans et al. (1986)
	S. typhimurium TA 98	33–1666 µg/plate	–	+		
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 100	1–2000 µg/plate	n.t.	+	Plate incorporation assay; 90–100% survival	McGregor et al. (1984)
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535	0.1–1000 µg/plate	–	n.t.	Plate incorporation assay No information on cytotoxicity	Pai et al. (1985)
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 1535, TA 1538	250 µg/plate	–	–	Plate incorporation assay No information on cytotoxicity	Rosenkranz & Poirier (1979)
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538, C 3076, D 3052, G 46	–1000 µg/ml	–	–	Plate incorporation assay No information on cytotoxicity	Thompson et al. (1983)
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 98, TA 100	1–1000 µg/plate	–	–	Plate incorporation assay No information on cytotoxicity	Rashid et al. (1987)
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 100	Not given	n.t.	–	Plate incorporation assay No information on cytotoxicity	Zimmer et al. (1980)
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	–1000 µg/plate	–	–	Plate incorporation assay No information on cytotoxicity	Simmon (1979a)

Table 9 (contd)

Test system	Strain/cell type	Concentrations tested	Result[a] –S9	Result[a] +S9	Remarks	Reference
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	1000 µg/plate			Insufficient documentation of method and results	Seuferer et al. (1979)
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	10, 20, 50 µg/ml	–	–	Spot test	van der Bijl et al. (1984)
		100–5000 µg/plate	–	+	Plate incorporation assay: positive only for TA 98 in the presence of S9 from Aroclor 1254-induced rats	
Salmonella mutagenicity test	*S. typhimurium* TA 98	10–2000 µg/plate	–	+	Preincubation assay Inconsistent results from three laboratories: TA 98: –, +, (+); TA 100: –, (+) in the presence of induced rat and hamster S9	Zeiger (1990)
	S. typhimurium TA 100		–	(+)		
	S. typhimurium TA 97, TA 1535, TA 1537		–	–		
Umu-test	*S. typhimurium* TA 1535/pSK1002	100 µg/ml	–	–	Phenobarbital-induced S9 from rat	Ono et al. (1992)
Umu-test	*S. typhimurium* TA 1535/pSK1002	–800 µg/ml	–	–		Sakagami et al. (1988)
E. coli mutagenicity test	*Escherichia coli* WP2 uvrA	0.3–5000 µg/plate	–	–	Tested with rat, mouse, and hamster S9, no cytotoxicity	Dunkel et al. (1985)
E. coli mutagenicity test	*E. coli* WP2 uvrA	0.1–1000 µg/plate	–	n.t.	Plate incorporation assay	Pai et al. (1985)
	E. coli WP2 uvrA(P)	0.075–0.3 mmol/litre	–	n.t.	Fluctuation test	
E. coli mutagenicity test	*E. coli* WP2, WP2 uvrA–	–1000 µg/ml	–	–	Plate incorporation assay No information on cytotoxicity	Thompson et al. (1983)
Pol A test DNA damage	*E. coli* pol A^+, pol A^-	5 µg/ml	+	+	S9 from uninduced rats	Rosenkranz & Poirier (1979)
Mitotic recombination	*Saccharomyces cerevisiae* D3	2000 µg/ml	–	–	S9 from Aroclor 1254-induced rats 50% survival	Simmon (1979b)
Mutagenicity test in *Aspergillus nidulans*	*Aspergillus nidulans* auxotroph for methionine	200 µg/ml	+	n.t.	55% survival	Prasad (1970)
Mouse lymphoma mutagenicity assay	L5178Y mouse lymphoma cells	–500 µg/ml (–S9) –200 µg/ml (+S9)	+	+	Parallel tests in two laboratories	Caspary et al. (1988)
Mouse lymphoma mutagenicity assay	L5178Y mouse lymphoma cells	–500 µg/ml (–S9) 15–60 µg/ml (+S9)	(+)	(+)	Cytotoxicity at 60 µg/ml with S9 Very weakly positive responses	Mitchell et al. (1988)

Table 9 (contd)

Test system	Strain/cell type	Concentrations tested	Result[a] –S9	Result[a] +S9	Remarks	Reference
Mouse lymphoma mutagenicity assay	L5178Y mouse lymphoma cells	31–1000 µg/ml (–S9) 7.8–200 µg/ml (+S9)	+	+	Cytotoxicity from 400 µg/ml without S9 Weakly positive responses	Myhr & Caspary (1988)
Mouse lymphoma mutagenicity assay	L5178Y mouse lymphoma cells	31–1000 µg/ml (–S9) 7.8–400 µg/ml (+S9)	+	+	Parallel tests in two laboratories Cytotoxicity from 600 µg/ml without S9, from 150 µg/ml with S9	NTP (1989); Myhr et al. (1990)
Mouse lymphoma mutagenicity assay	L5178Y mouse lymphoma cells	0.5–2.5 mmol/litre	+	n.t.		Wangenheim & Bolcsfoldi (1988)
DNA strand breaks	L5178Y mouse lymphoma cells	0.5–3.0 mmol/litre	–	n.t.	20% relative toxicity at 3.0 mmol/litre	Garberg et al. (1988)
Chromosome aberration test	Chinese hamster ovary cells	400–1000 µg/ml 1.6–800 µg/ml	– +	+ –	Inconsistent results in parallel tests in two laboratories Cytotoxicity from 600 µg/ml without S9, from 800 µg/ml with S9	NTP (1989); Anderson et al. (1990)
Sister chromatid exchange	Chinese hamster ovary cells	16.7–1200 µg/ml 0.5–1600 µg/ml	+ (+)	+ –	Inconsistent results in parallel tests in two laboratories Cytotoxicity from 300–500 µg/ml without S9, from 1200 µg/ml with S9	NTP (1989); Anderson et al. (1990)
Unscheduled DNA synthesis	Primary rat hepatocytes	5–50 µg/ml	+	n.a.	Toxicity at 50 µg/ml	Williams et al. (1982)
Unscheduled DNA synthesis	Primary rat hepatocytes	0.5–1000 nmol/ml (0.08–160 µg/ml)	–	n.a.		Thompson et al. (1983)

[a] n.a. = not applicable; n.t. = not tested; + = positive; – = negative; (+) = weakly positive.

mei-9 交配種の修復機構保存型および欠損型の両幼虫で遺伝毒性を示し、点突然変異、染色体切断、有糸分裂組換えの誘発能を有することがわかった(Graf et al., 1990)。

CFLP マウスの骨髄を用いた小核試験で、最大耐量の 180 mg/kg 体重(トラガカント溶液に懸濁して単回強制経口投与)では、24～72 時間内で小核の出現頻度は有意に上昇しなかった(BUA, 1995)。別の試験で、リン酸緩衝生理食塩水に溶解した PCA 0、25、50、100、200、300 mg/kg 体重を B6C3F1 マウスに 24 時間に 3 回投与し、3 回目の投与 24 時間後に骨髄を採取した。最高用量(300 mg/kg 体重)での小核出現頻度は、対照値に比べて有意に高かった(P ＜0.001)[6]。

8.7 生殖毒性

PCA の生殖毒性試験も、決定的な証拠を示すアニリンの受胎能試験も報告されていない。

8.8 その他の毒性

未投与ラットの腎皮質切片を用いる *in vitro* 試験で、4-クロロアニリンは弱い腎毒性を示した。細胞機能変容が糖新生の減少(PCA 0.1 mmol/L で 27%、0.5～2 mmol/L で 42%)から推論されたが、明らかに細胞毒性(乳酸デヒドロゲナーゼ分泌亢進の欠如)は認められなかった(Hong et al., 2000)。

ヒツジ末梢血を用いる *in vitro* 試験系のリンパ球遊走阻止試験で、PCA は 0.1～1 mg/mL で細胞毒性を、0.001～0.01 mg/mL で免疫毒性を有することが明らかになった。免疫毒性に対する NOEC は 0.0001 mg/mL であった。免疫毒性作用は、リポ多糖体(B リンパ球のポリクローナル活性化物質)、コンカナバリン A、植物性血球凝集素(T リンパ球のポリクローナル活性化物質)の増殖刺激に反応する白血球の機能低下として検出された(Kačmár et al., 1995)。

8.9 毒性発現機序

アニリンおよびその関連物質を投与したラットに誘発される非常にまれな脾腫瘍は、脾病変の発症機序の究明につながった。脾臓の線維化が PCA の全投与群にみられた。Goodman ら(1984)の説によると、PCA などアニリン化合物やその反応性代謝物に結合したメトヘモグロビンは脾赤色髄で分解され、反応性代謝物が放出され、脾臓の間葉組織に

[6] NTP, unpublished report; personal communication to Final Review Board Meeting, 2001.

結合して線維化をもたらし、これが脾腫瘍形成へと進む。Bus & Popp (1987)は、脾腫瘍が赤血球毒性の結果として生じるとの考えを示した。損傷を受けた赤血球は脾臓によって捕捉され、血管うっ血、過形成、線維化、腫瘍を脾臓に引き起こす。

発がんメカニズムが遺伝毒性あるいは非遺伝毒性イベントを介するか否かということは、いまだ解決されていない。PCA は *in vitro* で遺伝毒性を示すが、その完全な発現は代謝に左右されると思われる。*in vivo* で1件の試験(小核試験)が陽性を示しているが、それは LD_{50} の範囲内にある用量レベルにおいてのみであった。

脾臓および肝臓の腫瘍に関するラットとマウスの種差は、PCA の代謝および体内動態の差による可能性がある。NTP (1989)の報告は、試験した 2 系統のマウス(A/J および Swiss Webster マウス)からの PCA クリアランスの初期消失定数が、雑種犬およびラットの 10 倍であると指摘している。マウスの PCA クリアランスは急速であるため動態パラメータを算出できない(Perry et al., 1981)。

アニリンについては、推定される反応性代謝物 *N*-フェニルヒドロキシアミン(*N*-phenylhydroxylamine)が、ラットではマウスに比べて高濃度であることがわかった。メトヘモグロビン還元酵素は、ラットよりマウスで高レベルに認められた。

9. ヒトへの影響

動物試験の結果(§ 8.1.2 参照)から、PCA がヒトでアニリンより強力なシアン化合物発生物質であることがわかる。皮膚吸収が中毒においては中心的な役割を果たす(Linch, 1974)。有害影響は、エタノールの併用によって強まる(BUA, 1995)。

PCA への職業暴露により、重篤な中毒症例 3 例が報告されている(Betke, 1926; Scotti & Tomasini, 1966; Faivre et al., 1971)。1 例(Betke, 1926)は死亡し、全 3 例で重篤なメトヘモグロビン血症が報告された。致死例では、高温の PCA が顔面と着衣上部に誤って吹き付けられた。1 例(Faivre et al., 1971)は粉末状 PCA を扱っていた。残りの 1 例(Scotti & Tomasini, 1966)も、同じく PCA を粉砕中に粉じんに暴露した。

記載が不十分な 1 件の調査で、PCA 44 mg/m^3 への吸入暴露が 1 分以内に“重篤な毒性症状”を示したのに対して、“中毒の徴候”は 22 mg/m^3 への長期吸入(詳細は不明)後に現れたと報告されている(Goldblatt, 1955)。ある PCA 生産工場の作業現場 2 ヵ所で、PCA の平均気中濃度は 58 mg/m^3(37～89 mg/m^3)および 63 mg/m^3(46～70 mg/m^3)であった。吸

入と同時に皮膚吸収が起こった結果、チアノーゼ、メトヘモグロビン・スルフヘモグロビン濃度の上昇、貧血(4 週間の作業中に作業員 6 人中 2 人)、急性中毒症状(6 人中 1 人、作業継続困難)が認められた(Pacséri et al., 1958)。4-クロロニトロベンゼンから PCA を生産する別の工場で、作業員 14 人にヘモグロビンの有意な減少とメトヘモグロビンの有意な増加がみられたが、PCA の気中濃度(数値は調査報告書に不記載)との相関はみられなかった(Monsanto, 1986)。

ちなみに、普段健康な人でもメトヘモグロビン濃度が 30%を超えると、疲労、頭痛、呼吸困難、頻脈をきたす可能性がある。濃度が 55%近くになると、嗜眠、昏迷、意識低下が起こる。これより高い濃度では、不整脈、循環障害、神経抑制を起こす可能性が高い。メトヘモグロビン濃度が 70%を超えると、ほとんどの場合死に至る(Coleman & Coleman, 1996)。

アムステルダムで報告された未熟児 3 人(妊娠期間 25～27 週)のチアノーゼおよびメトヘモグロビン血症(メトヘモグロビン 14.5～43.5%、通常濃度 2.3%以下)は、保育器内への PCA の混入(PCA 濃度については情報なし)によると報告された。加湿剤として不注意に使用されたグルコン酸クロロヘキシジン(chlorohexidine gluconate)(0.25 g/L)が、加熱により分解して PCA が生じた結果、PCA 含有蒸気の経皮吸収あるいは吸入による暴露が発生した(van der Vorst et al., 1990)。

コペンハーゲンの新生児集中治療室でも、新型の保育器に加湿剤として 0.02%クロロヘキシジン溶液を不注意に使用したことにより、ごく少量の PCA に暴露した未熟児が重篤なメトヘモグロビン血症を発症したとの別の報告があった。著者らは、生成されたすべての PCA を新生児が吸収したと仮定して、新生児への最大 PCA 暴露量は 0.3 mg/日になると推定した。8 ヵ月のスクリーニング期間中に、新生児 415 人中 33 人(8%)がメトヘモグロビン陽性と判明した(平均メトヘモグロビン濃度 19%、範囲 6.5～45.5%)。陽性例は、妊娠期間が 31 週以下では 40%、出生時体重が≦1000 g の 25 人中では 15 人(60%)であった。メトヘモグロビン陽性の全症例の発症時は、新生児が新型の保育器に入れられたときであった。

前向き臨床研究によって、未熟性、重度疾患、PCA への暴露期間、NADH 還元酵素の不足がメトヘモグロビン血症の原因となる可能性が明らかになった。新生児のヘモグロビンは成人のものより酸化されやすい上、未熟児の繊細な皮膚への浸透性は高いのである(Hjelt et al., 1995)。

PCA の代謝、ヘモグロビン付加体のバイオモニタリング、ヒトでの PCA の尿中排泄に

関するデータを、§7.3～7.5 に示した。

10. 実験室および自然界の生物への影響

10.1 水生環境

PCAの毒性試験は、全栄養段階の水生生物で数多く実施されている。もっとも感受性の高い種に対する実験結果をTable 10にまとめた。水生生物のそのほかの毒性データはBUA (1995)報告書に記載されている。無脊椎動物および魚類については短期および長期試験が公表されている。試験したすべての生物のうち、緑藻セネデスムス(*Scenedesmus subspicatus*)が短期の細胞増殖阻害試験で、オオミジンコ(*Daphnia magna*)が遊泳阻害試験で、もっとも感受性の高い淡水種であることがわかった。EC_{50}は、セネデスムスで2.1 mg/L、オオミジンコで0.31 mg/Lと算定された。セネデスムスの蛍光阻害試験で算出されたEC_{10}は報告された最低値であったが、試験方法の妥当性が検証されておらず結果の環境への関連性が疑わしいため信頼性に問題がある。オオミジンコを用いた唯一有効な長期試験で、繁殖を指標とした21日間無影響濃度(NOEC)は0.01 mg/Lであった(Kühn et al., 1988, 1989b)。ベイシュリンプ(エビジャコ科の一種)(*Crangon septemspinosa*)は、試験した海洋無脊椎動物2種では感受性が高いほうで、96時間致死限界濃度は12.5 mg/Lであった(McLeese et al., 1979)。淡水魚については、ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)で短期(96時間)のもっとも低いLC_{50}の2.4 mg/Lが算定された(Julin & Sanders, 1978)。長期暴露後に、ゼブラフィッシュ(*Brachydanio rerio*)で3週間NOECとして1.8 mg/Lが報告されている(BUA, 1995)。

さらに、PCA の長期暴露による成長および生殖への影響が、ゼブラフィッシュの 3 世代試験(流水式)で調べられた。F_0 世代は 0.04、0.2、1 mg/L で影響を受けなかったが、F_1 および F_2 世代は 5 週齢以上から 1 mg/L で腹部膨隆、脊柱変形、産卵数減少、受精率低下がみられた(Bresch et al., 1990)。同一試験で、Braunbeck ら(1990)は、PCA がゼブラフィッシュならびにニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)の肝細胞に及ぼす影響を調べた。両種に対し、0.2 および 1 mg/L の暴露は肝細胞の微細構造に有意な変化をもたらした。後にゼブラフィッシュを長期暴露(31 日間)した試験で、肝細胞が≧0.05 mg/L、鰓が≧0.5 mg/L で用量依存性の変化を示した。病的症状は肝臓、鰓ともに、再生期間の 14 日間以内でほとんど完全に消失した(Burkhardt-Holm et al., 1999)。

暴露媒体中の溶存フミン物質は、水生種への PCA 毒性に顕著な影響を与えることがある。Lee ら(1993)は、オオミジンコに対する細胞増殖阻害毒性(48 時間 EC_{50})は溶存フミン

Table 10: Aquatic toxicity of PCA.

Most sensitive species (test method)	End-point (effect)	Concentration (mg/litre)	Reference
Bacteria			
Bioluminescent bacterium *Photobacterium phosphoreum* (Inhibition of bioluminescence)	30-min EC_{10}	5.1	Ribo & Kaiser (1984)
Fungi			
Yeast *Pichia sp.* (Cell multiplication inhibition)	24-h EC_{50}	78.7	Kwasniewska & Kaiser (1984)
Protozoa			
Ciliated protozoan *Tetrahymena pyriformis* (Cell multiplication inhibition)	24-h EC_{50}	10	Yoshioka et al. (1985)
Algae			
Green alga *Scenedesmus subspicatus* (Cell multiplication inhibition)	168-h EC_{10} 168-h EC_{50}	0.02 2.1	Schmidt & Schnabl (1988); Schmidt (1989)
Scenedesmus subspicatus (Fluorescence inhibition)[a]	EC_{10} EC_{50}	0.003 1.14	Schmidt (1989)
Invertebrates			
Water flea *Daphnia magna* (Immobilization)	48-h EC_0 48-h EC_{50}	0.013 0.31	Kühn (1989); Kühn et al. (1989a)
Daphnia magna (Reproduction; semistatic)	21-day NOEC	0.01	Kühn et al. (1988); Kühn et al. (1989b)
Midge *Chironomus plumosus* larvae (Immobilization; static)	48-h EC_{50}	43	Julin & Sanders (1978)
Fish			
Bluegill *Lepomis macrochirus* (Static)	96-h LC_{50}	2.4	Julin & Sanders (1978)
Medaka *Oryzias latipes* (Larval growth; flow-through)	28-day MATC[b]	<2.25	Holcombe et al. (1995)
Zebra fish *Brachydanio rerio* (Mortality; other effects; flow-through)	3-week NOEC	1.8	Adolphi et al. (1984)

[a] Determination of fluorescence after a light pulse (0.5 s).
[b] Maximum acceptable toxicant concentration.

物質濃度の上昇に伴い有意に低下するのに対して、ゼブラフィッシュの LC_{50} は溶存フミン物質の存在下では影響を受けないことを認めた。複数の説がある中で、溶存フミン物質への PCA の吸着によるバイオアベイラビリティの低下に起因する可能性があると、著者らは述べている。

10.2 陸生環境

PCA が土壌微生物活性に及ぼす影響に関し、複数の実験が行なわれている。一般に、PCA は低毒性を示す。適用された試験手順のうち有効とされるものはなく、バイオアベイラビリティに大きく影響すると考えられる分解性および土壌粒子吸着性を検討した試験は 1 件しかなく、その結果を以下に要約する。Welp および Brümmer(1999)は、6 種の土壌タイプの上層土壌物質(A 層)中の天然の微生物相による三価の鉄の還元を指標とした 10%

有効用量(ED_{10})を、85～1000 mg/kg の範囲と算定した。著者らは、有効濃度と有機炭素量の密接な相関関係を認め、PCA のバイオアベイラビリティにおける吸着性および溶解性の重要性を強調した。算定された有効用量のばらつきは、吸着によって液相から有機化合物を離脱させる土壌粒子の能力差が主因であろうと結論づけた。

高等植物への PCA 毒性が、OECD ガイドライン 208 に準拠して、カラスムギ(*Avena sativa*)とカブ(*Brassica rapa*)で調査された。種子をさまざまな濃度の試験物質に暴露後、成長芽の生重量減少を指標とした 14 日間 EC_{50} は、カラスムギで 140 mg/kg 土壌、カブで 66.5 mg/kg 土壌と算出された(Scheunert, 1984)。

OECD テストガイドライン 207 に準拠して、PCA のシマミミズ(*Eisenia fetida*)に及ぼす有害作用が Viswanathan(1984)によって調べられた。人工土壌混合物中での暴露後、28 日間 LC_{50} は 540 mg/kg 乾土であった。ガイドラインに規定された試験動物の最低体重が 32%のテストで得られなかったため、試験の妥当性が損なわれた。さらに、ミミズ試験の環境への関連性が疑問視されるのは、適用した PCA のバイオアベイラビリティを決定する要因がまったく検討されていないからである。

陸生脊椎動物への PCA 毒性や PCA が生態系に及ぼす影響に関する有効な試験は報告されていない。

微生物および植物で報告されている結果は、陸生環境において PCA の毒性が低い可能性を示している。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と暴露反応の評価

げっ歯類への反復暴露は、チアノーゼおよびメトヘモグロビン血症を引き起こし、続いて血液・肝臓・脾臓・腎臓への影響が、血液学的パラメータの変化、脾腫大、脾臓・肝臓・腎臓への中等度ないし重度のヘモジデリン沈着として現れ、部分的に髄外造血亢進を伴う。これらの影響は、化合物誘発性の過度の溶血によるもので、再生性貧血の所見と一致している。メトヘモグロビン濃度の有意な上昇に対する LOAEL(最低試験用量、NOEL は算出されず)は、13 週間強制経口暴露ではラット 5 mg/kg 体重、マウス 7.5 mg/kg 体重、なら

びに 26～103 週間の強制経口投与ではラット 2 mg/kg 体重と報告されている。雄ラットでは脾臓の線維化が、雌ラットでは骨髄過形成が認められ、LOAEL はそれぞれ 2 mg/kg 体重/日と 6 mg/kg/体重/日(103 週間強制経口投与)であった(Table 5; NTP, 1989; Chhabra et al., 1991)。

代謝クリアランス率のみならず、重要な酵素(赤血球中の NADH-依存性メトヘモグロビン還元酵素など)量において種差があると考えられる。ラットおよびマウスの赤血球の酵素活性はヒト赤血球のそれぞれ 5 および 10 倍高く、ヒトがメトヘモグロビンによる影響を受けやすいことを示唆している。これはアニリンでも報告されており、急性メトヘモグロビン血症を発現させる経口量は、体重ベースで計算するとヒトではラットやイヌの 10～100 分の 1 と考えられる(EU, 2002)。しかし、利用できるデータが不十分なため、PCA に対する種差を定量的に把握することはできない。

ヒトの個人差については、PCA に職業的に暴露した作業員で行ったヘモグロビン付加体の調査で、アセチル化の遅い作業員は速い作業員に比べてヘモグロビン付加体濃度が有意に上昇していたと考えられる。(たとえば、欧州人の約 50%は、遺伝的に *N*-アセチル転移酵素の活性が低いことからアセチル化が遅く、PCA などの化合物への感受性が高くなっている。)

PCA への職業暴露によるヒトへの影響に関する乏しいデータは大部分がいくつかの古い報告であって、製造時の偶発的暴露後のチアノーゼやメトヘモグロビン血症の症状を呈した重篤な中毒に関するものである。暴露量あるいは体内負荷量が明らかにされていないため、用量影響関係を明らかにすることはできない。ヘモグロビン付加体が、PCA 暴露後に観察されており、この定量が PCA の合成・加工に携わる従業員のバイオモニタリングに用いられている。

不注意な処置によってクロロヘキシジンの分解産物である PCA に暴露した未熟児の報告がある。1 件の報告では新生児 3 人(メトヘモグロビン 14.5～43.5%)が、別の報告では 415 人中 33 人(メトヘモグロビン 6.5～45.5%、平均 19%、8 ヵ月のスクリーニング期間中)がメトヘモグロビン陽性と判明した。前向き臨床研究によって、未熟性、重度疾患、PCA 暴露時間、および NADH 還元酵素不足が、メトヘモグロビン血症の原因である可能性が明らかになった。新生児のヘモグロビンは成人のものより酸化されやすい上に、未熟児の繊細な皮膚への浸透性はより高い(§9 参照)。

PCA は雄ラットで発がん性を示し、アニリン(EU, 2002)およびその関連物質に特有で非常にまれな脾腫瘍(線維肉腫および骨肉種)を誘発する。NTP (1989)の試験で、雄ラットに

対する PCA の発がん性が認められたが、これは高用量(18 mg/kg 体重)群における脾臓肉腫、骨肉種、血管肉腫の発生頻度の上昇に基づいている。用量反応は非線形で、2 および 6 mg/kg 体重での肉腫の発生頻度はわずかであった。

雌ラットでは、脾腫瘍の前がん状態が高率に出現する。雌雄ラットでの副腎褐色細胞腫の発生頻度の上昇は PCA 投与に関係すると考えられる。

PCA は雄マウスで肝細胞腫瘍を誘発し、雌雄マウスで血管肉腫の発生頻度の軽微～顕著な増加を誘発した(Table 9; NTP, 1989; Chhabra et al., 1991)。

発がんメカニズムが遺伝毒性あるいは非遺伝毒性イベントを介するか否かということは、いまだ解決されていない。PCA は *in vitro* では遺伝毒性を示すが、その完全発現は代謝に左右されると考えられる。

PCA 暴露に関係するヒトでの発がん性に関するデータは報告されていない。

11.1.2 耐容摂取量または指針値の設定基準

利用できるデータは PCA が発がん物質であることを示しているため、暴露は可能な限り抑えねばならない。

非腫瘍性影響に対する耐容摂取量は、ラットおよびマウスにおけるメトヘモグロビン濃度の有意な上昇と、雄ラット脾臓の線維化に基づいている。

メトヘモグロビンの有意な増加を指標とした最小毒性量(LOAEL)(試験した最低用量、NOEL は算出されず)は、13 週間強制経口投与試験ではラット 5 mg/kg 体重、マウス 7.5 mg/kg 体重、ならびに 26～103 週間経口投与試験ではラット 2 mg/kg 体重/日と報告されている。

雄ラットで、試験した最低用量で脾臓の線維化が報告された(LOAEL 2 mg/kg 体重/日)。これはラットでメトヘモグロビン濃度の有意な上昇を指標とした LOAEL と同一用量である。NOEL は得られていない。

LOAEL の 2 mg/kg 体重/日に、不確実係数 10(NOEL ではなく LOAEL を用いた)×10(種間外挿)×10(個体差)を適用した場合、耐容摂取量(IPCS, 1994)の 2 μg/kg 体重/日が算出される。

未熟児(平均出生体重：約 1.2 kg)では、0.3 mg/日(0.25 mg/kg 体重/日に相当)の暴露(皮膚／吸入)によって、平均メトヘモグロビン濃度が 19%(6.5～45.5%)になった。したがって、NOAEL はこれよりはるかに低かったはずである。さらに、暴露期間は比較的短く、メトヘモグロビン陽性日数は 1～18 日間(平均 6 日間)であった。未熟児は健康な作業員に比べてはるかに大きな影響を受けやすいことは明らかである。第一に、新生児では NADH 還元酵素の還元能力は低く十分に発達していない。さらに、新生児のヘモグロビンは成人のものより酸化されやすく、未熟児の繊細な皮膚は浸透性がより高いのである。

11.1.3　リスクの総合判定例

PCA の製造・加工時、ならびに PCA 系アゾ染料・顔料を用いる印刷・染色作業において作業員は、吸入および皮膚接触を介して PCA に暴露する可能性がある。

製造時の作業環境における PCA 濃度に関し、リスク判定に利用できる最近のデータは入手できない。前述の古い数値の 58 および 63 mg/m^3 (毒性が発現)のみならず、0.2～2.0 mg/m^3 でさえも、PCA を製造加工するいずれの国においてももはや検出されないことが望まれる。

染色工場での、とくに計量・混合作業時の調査から、作業シフト中の PCA 吸入摂取量は＜4 ng/kg 体重/日と計算される(§ 6.2.1 参照)。

染色・印刷織物および紙、化粧品、薬品の使用から、消費者が PCA に暴露する可能性は大きい。市販の製品中に残留する PCA や製品使用中の加水分解または代謝的分解から、暴露が起こることがある。経皮(衣服着用、デオドラント製品や洗口液の使用)や経口(幼児による布などのしゃぶり、洗口液の使用)暴露が考えられる。

消費者の最大暴露の推定値(詳細は § 6.2.2 に記載)を Table 11 に示した。

さらに、幼児には、染色織物をしゃぶることで数 μg/kg 体重/日の範囲で経口暴露する可能性がある。各推定値それ自体は個々の暴露経路に対してリスクを量的に判定するには確実さに欠けるとはいえ、消費者はいくつかの可能な経路を介して暴露され、衣服の通過率をわずか 1%と想定しても、暴露濃度は合計で 0.1～0.3 μg/kg 体重/日になると考えられる。

非腫瘍性影響(メトヘモグロビン血症)のみを考慮すると、考えられるヒト暴露量は耐容摂取量の計算値 2 μg/kg 体重/日と同一桁内である(11.1.2 参照)。高濃度の PCA への偶発的

Table 11: Sample estimates of maximal consumer exposure.

Exposure	Estimate (ng/kg body weight per day)
Dyed textiles (containing certain azo dyes)	27[a]
Deodorant products (containing triclocarban)	16
Mouthwashes (containing chlorohexidine)	50–255
Total, assuming all possible consumer exposures	**Maximum 300**

[a] Assuming the dyed textiles are worn next to the skin 24 h/day and assuming 1% percutaneous penetration of the dye. If one assumes 100% penetration, the body dose is estimated at 2.7 µg/kg body weight per day.

暴露では、死に至る可能性が高い。

さらに懸念される影響は、発がん性とおそらくは皮膚感作性である。

11.1.4　ヒト健康影響評価における不確実性

PCA の職業暴露濃度あるいは一般住民の暴露に関して、信頼できるデータは見つかっていない。

そのため、PCA 製造作業員でリスク推定を行なうことはできなかった。未熟児のメトヘモグロビン血症が PCA 暴露の結果として報告されているが、新生児は健康な作業員より暴露をはるかに受けやすく、こうしたデータを用いて評価を行なうことは難しい。

メトヘモグロビン生成および脾臓線維化に対して、LOAEL ではなく NOAEL を算定するデータは入手できない。

PCA の生殖器官への影響は、データ不足のため評価することはできない。

11.2　環境への影響評価

11.2.1　地表水での影響評価

工業的用途により、殺虫剤、アゾ染料・顔料、化粧品の生産中間体として放出される PCA の主要環境標的コンパートメントは水圏である。

地表水中では、PCA は直接光分解によって急速に分解される(半減期 2～7 時間)のに対して、生分解はあまり重要ではないと考えられる。さまざまな微生物接種材料を用いた実験で観察された消失は、非生物的プロセス(光分解や吸着)に負うところが大きい。したがって、生物的・非生物的除去には不向きな条件下では、下水汚泥施用農地土壌への PCA の適用でみられるように、地表水中で PCA が底質粒子に吸着することが予想される。

入手した生物濃縮実験データも、測定した *n*-オクタノール／水分配係数も、水生生物では PCA の生物蓄積が起こり得ないことを示している。

水生環境に関するリスクの総合判定を行うには、(地方レベルまたは広域レベルの)予測環境濃度(PEC、実測またはモデル濃度に基づく)と、予測無影響濃度(PNEC)間の比率を求める(EC, 1996)。

さまざまな産業系発生源からの PCA 放出量を、利用できるデータから定量的に把握することはできない。しかし、最初の取組みとして、EU の中でもっとも工業化が進んだ地域の 1 つであるライン川とその支流地域で実測された濃度を、リスクの総合判定の基準として用いる。この地域での濃度範囲は 0.1～1 μg/L である。高いほうの値を PEC と考えた。

地表水の PNEC は、無影響濃度(NOEC)の最低有効値を適切な不確実係数で除して求める：

$$\begin{aligned} \text{PNEC} &= (10\ \mu g/L)/10 \\ &= 1\ \mu g/L \end{aligned}$$

- 10 μg/L はオオミジンコの長期試験から得られた NOEC の最低値である。光パルスによる蛍光阻害を指標として緑藻セネデスムスで求めたより低い EC_{10} の 3 μg/L は、リスク判定の目的にとって妥当かつ十分であるとはみなされない。

- 10 は不確実係数として選ばれた。EC(1996)によると、長期毒性の NOEC を 3 栄養段階にわたって少なくとも 3 種(たとえば、魚類、ミジンコ、藻類)から得る場合、この係数を用いることになる。

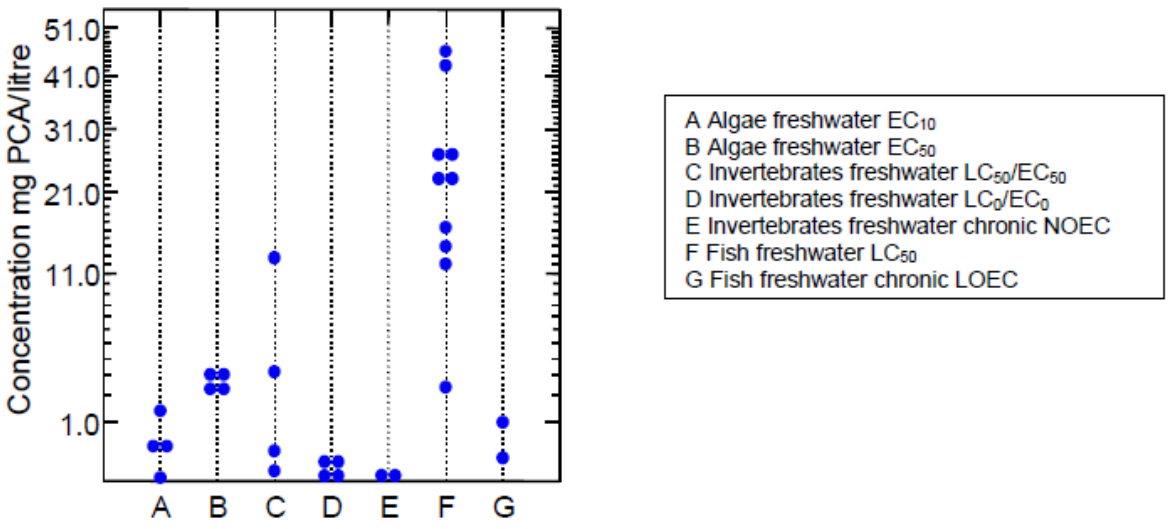

Figure 3: Plot of reported toxicity values for PCA in aquatic organisms.

したがって、ライン川とその支流で測定された PCA の最高濃度に基づくと、PEC/PNEC 比は 1 となる。EU 管轄領域では、この比が 1 未満か 1 である物質については、さらなる情報や試験も、あるいはすでに取られているリスク削減措置以外は必要とはされない。

短期および長期試験で、異なる栄養段階の水生種で測定された PCA の毒性値を、Figure 3 に示す。

少量の有機物を含む地表水へと放出された PCA は、急速な光分解を受けることが予想される。しかし、相当量の粒子状物質を含む水域では、光酸化は減少し、有機物質への吸着が増加する可能性がある。したがって、とくに底生種などの水生生物に対して起こりうるリスクを完全に除外することはできない。試験された唯一の底生種であるオオユスリカ(*Chironomus plumosus*)の幼虫は、有意な感受性を示さなかった(遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} は 43 mg/L)。しかし、用いた試験液は再構成水であり、高レベルの有機物を含んでいなかった。その上、オオミジンコの実験で、試験液中の溶存フミン物質濃度の上昇に伴う毒性の有意な低下がみられたが、これはおそらくは溶存フミン物質への吸着による PCA のバイオアベイラビリティの低下によると考えられる。しかも、水生種における生物蓄積性はきわめて低いと報告されている。したがって、報告されたデータからは、水生生物の PCA への暴露による有意なリスクは考えられない。

11.2.2　陸生種への影響評価

フェニル尿素系の除草剤や殺虫剤の使用は、PCA による農地土壌汚染につながる。ドイツ・ババリア州の農地土壌測定プログラムでは、約 15%の試料が陽性であると報告している。陽性試料中の濃度範囲は 5～50 μg/kg であった(BUA, 1995)。こうしたデータが世界の他地域の代表値となるかは判断できない。しかし、他データが不足していることから、これらのデータがリスク判定に用いられる。

農薬使用による生物相における PCA 濃度に関する測定データは、いささか矛盾している。PCA は、殺虫剤適用後の野生植物(キノコ類、ベリー類)および栽培植物(ホウレンソウ、カラシナ、ジャガイモ)では検出されなかったが、魚類の組織サンプルでは約 1 mg/kg の濃度で検出された。これは単一の所見であり、不確実性が高いことからリスクの総合判定を適切に行なうことはできない。

さまざまな土壌タイプで測定された土壌吸着係数は、土壌吸着性がごく低いことを示している。ほとんどの実験において、土壌吸着性は有機物含有量の増加と pH 値の低下に伴って増大した。結果として、非生物的および生物的分解には不向きな条件下では、とくに有機物含有量が少なく pH 値が高い土壌においては、土壌から地下水への PCA の浸出が起こると考えられる。

陸生コンパートメントでは、微生物活性、高等植物、ミミズに関する毒性試験が報告されている。いずれの試験も、量的なリスク判定の根拠としては適切ではないと考えられる。カブで報告された最小有効量は 66.5 mg/kg で、農地土壌(ドイツ・バーバリア州、上述)で測定された土壌中濃度をおおよそ 1000 倍上回っている。したがって、PCA は試験した陸生種に有意なリスクを及ぼさないと予想される。陸生脊椎動物への PCA 毒性に関する、あるいは生態系に PCA が及ぼす影響を調べた有効な試験は報告されていない。

11.2.3　環境影響評価における不確実性

水生種に対する PCA の影響について、毒性データセットは異なる栄養段階からのさまざまな種を対象としている。ほとんどの試験は質が高く、リスク判定の目的に適している。有機物に吸着された PCA に暴露する可能性のある底生種では、1 件の試験しか行われていない。しかし、この試験は、高レベルの粒子状物質が含まれていない再構成水を用いて行なわれている。陸生コンパートメントでは、報告されている毒性試験は量的なリスク判定には十分とは考えられない。

12. 国際機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関(IARC, 1993)は、4-クロロアニリンの発がん性については、ヒトでは証拠は不十分であるが、実験動物では十分な証拠があることから、グループ 2B(“ヒトに対して発がん性を示す可能性がある”)とした。

REFERENCES

Adolphi H, Müller H-G, Munk R, Neu H-J, Pagga U (1984) *14-Tage-Fischtest mit* Brachydanio rerio*. Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II ChemG.* Ludwigshafen, BASF AG (Forschungsbericht 106 04 011/03).

Alexander M, Lustigman BK (1966) Effect of chemical structure on microbial degradation of substituted benzenes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 14:410–413.

Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, Resnick MA, Gulati DK, Ivett JL, Loveday KS (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 16(Suppl. 18):55–137.

Ballhorn L (1984) Semistatischer Fischtest. In: Korte F, Freitag D, eds. *Überprüfung der Durchfühbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II des E. Chem. G.* Neuherberg, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München mbH, pp. 44–58 (Research Report 106 04 011/02).

Basketter DA, Scholes EW (1992) Comparison of the local lymph node assay with the guinea pig maximization test for the detection of a range of contact allergens. *Food and Chemical Toxicology*, 30:65–69.

Bayer AG (1984) *p-Chloroanilin, Untersuchungen zur akuten oralen Toxizität an der Katze. Einfluß auf Met-Hämoglobingehalt und Zahl der Heinz-Innenkörper im peripheren Blut*. Leverkusen, Bayer AG (unpublished report) [cited in BUA, 1995].

BGVV (1996) *Untersuchung von Bedarfsgegenständen. Nachweis der Verwendung verbotener Azofarbstoffe auf gefärbten, textile Bedarfsgegenständen. Amtliche Sammlung von Untersuchungsverfahren nach § 35 LMBG.* Berlin, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine.

Betke [initial not given] (1926) Jahresbericht des Gewerbemedizinalrats für den Aufsichtsbezirk Wiesbaden über das Geschäftsjahr 1922. *Veröffentlichungen aus dem Gebiete der Medizinalverwaltung*, 578:212–230.

BIA (1992) *BUA-Stoffdossier p-chloranilin - Schreiben vom 31.07.92.* Sankt Augustin, Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit.

Birner G, Neumann HG (1987) Biomonitoring of aromatic amines. Binding of substituted anilines to rat hemoglobin. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für Pharmakologie*, 335:R19 (Abstract No. 73).

Birner G, Neumann HG (1988) Biomonitoring of aromatic amines. II: Hemoglobin binding of some monocyclic aromatic amines. *Archives of Toxicology*, 62:110–115.

Bollag JM, Blattmann P, Laanio T (1978) Adsorption and transformation of four substituted anilines in soil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 26:1302–1306.

Bonesvoll P, Lökken P, Rölla G, Paus PN (1974) Retention of chlorhexidine in the human oral cavity after mouth rinses. *Archives of Oral Biology*, 19:209.

Booth GM, Ferrell D (1977) Degradation of dimilin by aquatic foodwebs. *Environmental Science Research*, 10:221–243.

Börnick H, Hultsch V, Grischek T, Lienig D, Worch E (1996) Aromatic amines in the Elbe river — determination and behaviour during drinking water treatment. *Vom Wasser*, 87:305–326.

Braunbeck T, Storch V, Bresch H (1990) Species-specific reaction of liver ultrastructure in zebrafish (*Brachydanio rerio*) and trout (*Salmo gairdneri*) after prolonged exposure to 4-chloroaniline. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 19:405–418.

Bray HG, James SP, Thorpe WV (1956) The metabolism of the monochloronitrobenzenes in the rabbit. *Biochemical Journal*, 64:38–44.

Bresch H, Beck H, Ehlermann D, Schlaszus H, Urbanek M (1990) A long-term toxicity test comprising reproduction and growth of zebrafish with 4-chloroaniline. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 19:419–427.

BUA (1991) *o-Chloranilin, m-Chloranilin*. Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe (BUA) der Gesellschaft Deutscher Chemiker. Weinheim, VCH, 269 pp. (BUA Report 57).

BUA (1993) *OH-radicals in the troposphere — Concentration level and consequences*. Weinheim, VCH, 163 pp. (BUA Report 100).

BUA (1995) *p-Chloroaniline*. Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe (BUA) der Gesellschaft Deutscher Chemiker. Weinheim, VCH, 171 pp. (BUA Report 153).

Burkhardt-Holm P, Oulmi Y, Schroeder A, Storch V, Braunbeck T (1999) Toxicity of 4-chloroaniline in early life stages of zebrafish (*Danio rerio*): II. Cytopathology and regeneration of liver and gills after prolonged exposure to waterborne 4-chloroaniline. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 37(1):85–102.

Bus JS, Popp JA (1987) Perspectives on the mechanism of action of the splenic toxicity of aniline and structurally-related compounds. *Food and Chemical Toxicology*, 25:619–626.

Caspary WJ, Datson DS, Myhr BC, Mitchell AD, Rudd CJ, Lee PS (1988) Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: interlaboratory reproducibility and assessment. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 12(Suppl. 13):195–229.

Cheng HH, Haider K, Harper SS (1983) Catechol and chlorocatechols in soil: degradation and extractability. *Soil Biology and Biochemistry*, 15:311–317.

Chhabra RS, Gerken DK, Wilson FD, Peters AC (1986) *p*-Chloroaniline subchronic toxicity studies in rats and mice. *Toxicology Letters*, 31:244 (Abstract P17-17).

Chhabra RS, Thompson M, Elwell MR, Gerken DK (1990) Toxicity of *p*-chloroaniline in rats and mice. *Food and Chemical Toxicology*, 28(10):717–722.

Chhabra RS, Huff JE, Haseman JK, Elwell MR (1991) Carcinogenicity of *p*-chloroaniline in rats and mice. *Food and Chemical Toxicology*, 29(2):119–124.

Cnubben NH, Vervoort J, Boersma MG, Rietjens IM (1995) The effect of varying halogen substituent patterns on the cytochrome P450 catalysed dehalogenation of 4-halogenated anilines to 4-aminophenol metabolites. *Biochemical Pharmacology*, 49(9):1235–1248.

Coleman MD, Coleman NA (1996) Drug-induced methaemoglobinaemia. *Drug Safety*, 14(6):394–405.

Collier SW, Storm JE, Bronaugh RL (1993) Reduction of azo dyes during *in vitro* percutaneous adsorption. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 118:73–79.

De Wolf W, Mast B, Yedema ESE, Seinen W, Hermens JLM (1994) Kinetics of 4-chloraniline in guppy, *Poecilia reticulata*. *Aquatic Toxicology*, 28(1/2):65–78.

Dial LD, Anestis DK, Kennedy SR, Rankin GO (1998) Tissue distribution, subcellular localization and covalent binding of 2-chloroaniline and 4-chloroaniline in Fischer 344 rats. *Toxicology*, 131(2–3):109–119.

Dunkel VC, Simmon VF (1980) Mutagenic activity of chemicals previously tested for carcinogenicity in the National Cancer Institute bioassay program. *IARC Scientific Publications*, 27:283–302.

Dunkel VC, Zeiger E, Brusick D, McCoy E, McGregor D, Mortelmans K, Rosenkranz HS, Simmon VF (1985) Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli. Environmental Mutagenesis*, 7(Suppl. 5):1–248.

Dunkel VC, Schechtman LM, Tu AS, Sivak A, Lubet RA, Cameron TP (1988) Intralaboratory evaluation of the C3H/1OT1/2 cell transformation assay. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 12:21–31.

Du Pont (1981) *Benzenamine, 4-chloro, inhalation median lethal concentration (LC_{50}).* Wilmington, DE, Du Pont (Report No. 14050; NTIS/OTS 84003A) [cited in BUA, 1995].

Du Pont (1982) *Benzenamine, 4-chloro, subacute inhalation study of p-chloroaniline in rats*. Wilmington, DE, Du Pont (Report No. 14050; NTIS/OTS 84003A) [cited in BUA, 1995].

EC (1996) *Technical guidance documents in support of the Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and the Commission Regulation (EC) 1488/94 on risk assessment for existing substances*. Ispra, European Chemicals Bureau.

EC (1999) *Cosmetics legislation. Cosmetic products. Volume 1*. Brussels, European Commission, DG III Enterprise.

EC (2000) *Amended proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending for the nineteenth time Council Directive 76/769/EEC relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (azocolourants).* Brussels, European Commission, 8 pp.

EC (2001) *Inventory of Cosmetics Ingredients (INCI)*. Brussels, European Commission, DG III Enterprise, at website http://dg3.eudra.org/F3/home.html.

Ehlhardt WJ, Howbert JJ (1991) Metabolism and disposition of *p*-chloraniline in rat, mouse and monkey. *Drug Metabolism and Disposition*, 19(2):366–369.

Ekici P, Leupold G, Parlar H (2001) Degradability of selected azo dye metabolites in activated sludge systems. *Chemosphere*, 44:721–728.

El Marbouh L, Arellano C, Philibert C, Evrard P, Poey J, Houin G (2000) *In vivo* study of percutaneous absorption of 4-chloroaniline using microdialysis in the rat. *Arzneimittelforschung*, 50(11):1033–1036.

EU (2002) *EU risk assessment report aniline, CAS-No. 62-53-3. Final draft of 13.02.2002.* Ispra, European Chemicals Bureau.

Fabig W, Bludau B, Görtz T, Rengshausen M (1984) Biodegradation. In: *Evaluation of test guidelines for environmental chemicals*. Schmallenberg-Grafschaft, Fraunhofer Institute of Environmental Chemistry and Ecotoxicology, pp. 71–88.

Faivre M, Armand J, Évreux JC, Duverneuil G, Colin C (1971) Méthhémoglobinémie toxique par des dérivés de l'aniline: parachloroaniline et paratoluidine. *Archives des Maladies Professionnelles de Medecine du Travail et de Sécurité Sociale*, 32:575–577.

Fattore E, Müller L, Davoli E, Castelli D, Benfenati E (1998) Industrial pollutants in ground waters from northern Milan. *Chemosphere*, 36(9):2007–2017.

Freitag D, Lay JP, Korte F (1984) Environmental hazard profile — test results as related to structures and translation into the environment. In: Kaiser KLE, ed. *QSAR in environmental toxicology*. Dordrecht, D. Reidel Publishing Company, pp. 111–136.

Freitag D, Ballhorn L, Geyer H, Korte F (1985) Environmental hazard profile of organic chemicals. An experimental method for the assessment of the behaviour of organic chemicals in the ecosphere by means of simple laboratory tests with ^{14}C labelled chemicals. *Chemosphere*, 14:1589–1616.

Fuchsbichler G (1977) *Sorptionsverhalten und Abbau von 4-Chloranilin und 3,4-Dichloranilin im Boden sowie deren Aufnahme in und Wirkung auf Kulturpflanzen.* München, Bayrische Landesanstalt für Bodenkultur und Pflanzenbau, 148 pp.

Garberg P, Akerblom EL, Bolcsfoldi G (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutation Research*, 203:155–176.

Garner RC, Nutman CA (1977) Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using *Salmonella typhimurium* TA 1538. *Mutation Research*, 44:9–19.

Garst JE, Wilson WC (1984) Accurate, wide-range, automated, high-performance liquid chromatographic method for the estimation of octanol/water partition coefficients. I: Effect of chromatographic conditions and procedure variables on

accuracy and reproducibility of the method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73:1616–1623.

Gavlick WK (1992) High-performance liquid chromatographic analysis of chlorhexidine and *p*-chloraniline using a specialty column and a photodiode-array detector. *Journal of Chromatography*, 623(2):375–380.

Gavlick WK, Davis PK (1994) Gas chromatographic determination of *p*-chloroaniline in a chlorhexidine digluconate-containing alcohol foam surgical scrub product. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists International*, 77(3):583–586.

Gawlik BM, Feicht EA, Karcher W, Kettrup A, Muntau H (1998) Application of the European reference soil set (eurosoils) to a HPLC-screening method for the estimation of soil adsorption coefficients of organic compounds. *Chemosphere*, 36(14):2903–2919.

Geyer H, Viswanathan R, Freitag D, Korte F (1981) Relationship between water solubility of organic chemicals and their bioaccumulation by the alga *Chlorella*. *Chemosphere*, 10:1307–1313.

Gilbert P, Saint-Ruf G, Poncelet F, Mercier M (1980) Genetic effects of chlorinated anilines and azobenzenes on *Salmonella typhimurium*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 9:533–541.

Goldblatt MW (1955) Research in industrial health in the chemical industry. *British Journal of Industrial Medicine*, 12:1–20.

Goodman DG, Ward JM, Reichardt WD (1984) Splenic fibrosis and sarcomas in F344 rats fed diets containing aniline hydrochloride, *p*-chloroaniline, azobenzene, *o*-toluidine hydrochloride, 4,4'-sulfonylaniline, or D&C Red No. 9. *Journal of the National Cancer Institute*, 73:265–273.

Goodwin BFJ, Crevel RWR, Johnson AW (1981) A comparison of three guinea-pig sensitization procedures for the detection of 19 reported human contact sensitizers. *Contact Dermatitis*, 7:248–258.

Götz R, Bauer OH, Friesel P, Roch K (1998) Organic trace compounds in the water of the river Elbe near Hamburg — part 1. *Chemosphere*, 36(9):2085–2101.

Graf U, Hall CB, van Schaik N (1990) On the use of excision repair defective cells in the wing somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 16:225–237.

Gurka DF (1985) Interim protocol for the automated analysis of semivolatile organic compounds by gas chromatography/Fourier transform infrared (GC/FT-IR) spectrometry. *Applied Spectroscopy*, 39:827–833.

Haltrich W (1983) Biotischer Abbau. In: *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Grundprüfung des Chem. G. - Berichteines Seminars vom 25. und 26. Februar 1982*. München, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH (GSF), pp. 124–138.

Hamm U, Putz HJ (1997) *Untersuchungen zur möglichen Bildung aromatischer Amine bei der reduktiven Altpapierbleiche / Aromatische Amine.* Darmstadt, Institut für Papierfabrikation, Technische Hochschule (INGEDE Projekt 4896 IfP).

Hargesheimer EE, Coutts RT, Pasutto FM (1981) Gas–liquid chromatographic determination of aniline metabolites of substituted urea and carbamate herbicides in aqueous solution. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 64:833–840.

Harms H (1996) Bioaccumulation and metabolic fate of sewage sludge derived organic xenobiotics in plants. *The Science of the Total Environment*, 185:83–92.

Harms H, Langebartels C (1986a) Pflanzliche Zellsuspensionskulturen als System zum Studium des Abbauverhaltens von Chemikalien in Pflanzen. In: *VDLUFA-Schriftenreihe 16, Kongreßband 1985 Gießen "Bodenbewirtschaftung, Bodenfruchtbarkeit, Bodenschutz."* Darmstadt, VDLUFA-Verlag, pp. 445–455.

Harms H, Langebartels C (1986b) Standardized plant cell suspension test systems for an ecotoxicologic evaluation of the metabolic fate of xenobiotics. *Plant Science*, 45:157–166.

Herbst W, Hunger K (1995) Disazopigmente. In: *Industrielle organische Pigmente. Herstellung, Eigenschaften, Anwendung. Zweite, vollständig überarbeitete Auflage*. Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH, pp. 244–269.

Hjelt K, Lund J, Scherling B, Bendixen S, Lundstrom S, Stovring S, Voldsgaard P, Linnet K (1995) Methaemoglobinaemia among neonates in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatrica*, 84:365–370.

Holcombe GW, Benoit DA, Hammermeister DE, Leonard EN, Johnson RD (1995) Acute and long-term effects of nine chemicals on the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 28(3):287–297.

Holm JV, Rügge K, Bjerg PL, Christensen TH (1995) Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the groundwater downgradient of a landfill (Grinsted, Denmark). *Environmental Science and Technology*, 29(5):1415–1420.

Hommel D (1985) *Handbuch der gefährlichen Güter*. Berlin, Springer-Verlag.

Hong SK, Anestis DK, Henderson TT, Rankin GO (2000) Haloaniline-induced *in vitro* nephrotoxicity: Effects of 4-haloanilines and 3,5-dihaloanilines. *Toxicology Letters*, 114(1–3):125–133.

Hunger K, Mischke P, Rieper W, Raue R (2000) Azo dyes. In: *Ullmanns's encyclopedia of industrial chemistry*, 6th ed. Weinheim, Wiley VCH Verlag.

Hwang HM, Hodson RE, Lee RF (1987) Degradation of aniline and chloroanilines by sunlight and microbes in estuarine water. *Water Research*, 21:309–316.

IARC (1993) Para-chloroaniline. In: *Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants; some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 305–321 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 57).

IAWR (1998) *Rheinbericht 1996–1998.* Jülich, Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet.

IFOP (2001) *List of azo dyes which can degrade to cancerogenic aromatic amines*. Frankfurt, German Trade Association for Dyes and Organic Pigments (IFOP), at website http://www.vci.de.

IPCS (1994) *Assessing human health risks of chemicals. Derivation of guidance values for health-based exposure limits*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170).

IPCS (1999) *International Chemical Safety Card — p-Chloroaniline*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0026).

Janicke W (1984) Sorbtionswirkungen von Kunststoffen auf organische Wasserinhaltstoffe. *Zeitschrift für Wasser- und Abwasser-Forschung*, 17:7–11.

Janicke W, Hilge G (1980) Messung der Bioelimination von Chloranilinen. *GWF-Wasser/Abwasser*, 121:131–135.

Julin AM, Sanders HO (1978) Toxicity of the IGR, diflubenzuron, to freshwater invertebrates and fishes. *Mosquito News*, 38:256–259.

Kačmár P, Pistl J, Mikula I (1995) The effect of *p*-chloroaniline on leucocytes of sheep peripheral blood under the migration-inhibition test conditions. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 17(3):577–584.

Kahl T, Schröder KW, Lawrence FR, Marshall WJ, Höke H, Jäckh R (2000) Aniline. In: *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, 6th ed. Weinheim, Wiley VCH Verlag.

Kalsch W, Nagel R, Urich K (1991) Uptake, elimination, and bioconcentration of ten anilines in zebrafish (*Brachydanio rerio*). *Chemosphere*, 22:351–363.

Khamuev GD (1967) The maximum possible concentration of *p*-chloroaniline and *m*-chloroaniline in water bodies. *Gigiena i Sanitariya*, 32:15–21 [cited in BUA, 1995].

Kharkharov AA (1954) Absorption spectra and the structure of molecules. Communication 2. Spectral investigations of alcoholic solutions of chloro derivates of aniline. *Izvestiya Akademii S S S R Otdelenie Tekhnicheskikh Nauk*, pp. 739–741.

Kiese M (1963) The effect of certain substituents upon the *N*-oxidation of aniline *in vivo*. *Naunyn Schmiedeberg's Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 244:387–404.

Kiese M, Lenk W (1971) Metabolites of 4-chloroaniline and chloroacetanilides produced by rabbits and pigs. *Biochemical Pharmacology*, 20:379–391.

Kilzer L, Scheunert I, Geyer H, Klein W, Korte F (1979) Laboratory screening of the volatilization rates of organic chemicals from water and soil. *Chemosphere*, 10:751–761.

Kimber I, Mitchell JA, Griffin AC (1986) Development of a murine local lymph node assay for the determination of sensitizing potential. *Food and Chemical Toxicology*, 24:585–586.

Kishida K, Otori T (1980) A quantitative study on the relationship between transcorneal permeability of drugs and their hydrophobicity. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 24:251–259.

Kloskowski R, Scheunert I, Klein W, Korte F (1981a) Laboratory screening of distribution, conversion and mineralization of chemicals in the soil–plant system and comparison to outdoor experimental data. *Chemosphere*, 10:1089–1100.

Kloskowski R, Scheunert I, Korte F (1981b) *Kurzzeit-Tests zur Verteilung und Umwandlung von Umweltchemikalien im System Pflanze-Boden und Vergleich der*

Ergebnisse mit Freilandversuchen. München, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, Institut für Ökologische Chemie, pp. 161–171 (GSF Report O 599).

Koch R, Nordmeyer JH (2000) Textile printing. In: *Ullmanns's encyclopedia of industrial chemistry*, 6th ed. Weinheim, Wiley VCH Verlag.

Kohlbecker G (1989) Toxic impurities in chlorhexidine digluconate. *Deutsche Zahnarztliche Zeitschrift*, 44:273–276.

Kondo M, Nishihara T, Shimamoto T, Ichikawa T, Fuji M (1988) Screening test for degradation of chemicals in water — degradation test by photoirradiation. *Eisei-Kagaku*, 34:41–47.

Kondrashov VA (1969a) The toxicology of chloraniline and aniline. *Trudy, Gosudarstvennyi Institut Prikladnoi Khimii*, 62:209–214.

Kondrashov VA (1969b) On the toxic action of chloraniline and aniline fumes on the organism through the intact skin exposed to them. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya*, 13:29–32 [cited in BUA, 1995].

Korte F, Freitag D, Geyer H, Klein W, Kraus AG, Lahaniatis E (1978) Ecotoxicologic profile analysis. A concept for establishing ecotoxicologic priority lists for chemicals. *Chemosphere*, 1:79–102.

Kotzias D (1981) Verteilungkoeffizient. In: *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Ausagekraft der Grundprüfung des E. Chem. G.* München, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF) München, pp. 115–121.

Kotzias D, Geyer H, Viswanathan R, Kraus A, Freitag D, Klein W, Korte F (1980) *An approach to the ecotoxicological evaluation of environmental chemicals*. Presented at the 9th International Congress of the European Association of Poison Control Centers and the European Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists, Thessaloniki, pp. 257–268.

Kuhn EP, Suflita JM (1989) Sequential reductive dehalogenation of chloroanilines by microorganisms from a methanogenic aquifer. *Environmental Science and Technology*, 23:848–852.

Kühn R (1989) Umweltchemikalien/Schadstoffwirkungen. Ergebnisse der Schadstoffwirkung von ausgewählten Stoffen (Aniline, Phenole, Aliphaten) gegen

Daphnia magna. In: *Chemikaliengesetz Heft 8, Prüfung und Bewertung von Stoffen auf ihre Umweltverträglichkeit.* Berlin, Umweltbundesamt, pp. 138–152.

Kühn R, Pattard M, Pernak K-D, Winter A (1988) *Schadstoffwirkungen von Umweltchemikalien im Daphnien- Reproduktionstest als Grundlage zur Bewertung der Umweltgefährlichkeit in aquatischen Systemen.* Prepared by Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes, Berlin, for Umweltbundesamt, 412 pp. (Report No. 10603052).

Kühn R, Pattard M, Pernak KD, Winter A (1989a) Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, phenols, aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. *Water Research*, 23:495–499.

Kühn R, Pattard M, Pernak KD, Winter A (1989b) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Research*, 23:501–510.

Kwasniewska K, Kaiser KLE (1984) Toxicities of selected chloroanilines to four strains of yeast. In: Kaiser KLE, ed. *QSAR environmental toxicology.* Dordrecht, Reidel Publishing Company, pp. 223–233.

Lahaniatis E (1981) Hydrolyse in pH-Abhängigkeit. In: *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Ausagekraft der Grundprüfung des E. Chem. G.* München, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF) München, pp. 127–130.

Lee SK, Freitag D, Steinberg C, Kettrup A, Kim YH (1993) Effects of dissolved humic materials on acute toxicity of some organic chemicals to aquatic organisms. *Water Research*, 27(2):199–204.

Lepschy J, Müller C (1991) *Das Bodenbeobachtungsprogramm der LPB, erste Untersuchungsergebnisse über organische Schadstoffe in Böden. Teil I: Herbizide – extrahierbare Anteile.* Schule und Beratung, Heft 1/91:III-9 – III-11.

Levillain F, Charasson V, El Marbouh L, Poey J, Houin G (1998) *In vitro* study of the percutaneous absorption of four aromatic amines using hairless rat skin. *Drug Research*, 48(9):948–951.

Levina MM, Kurando TB, Belyakov AA, Smirnova VG, Odlyzhko SL (1966) Questions of occupational hygiene and the status of employee health in the production of monuron. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya*, 11:54–56.

Lewalter J, Korallus U (1985) Blood protein conjugates and acetylation of aromatic amines. New findings on biological monitoring. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 56:179–196.

LGC (1998) *The risk of cancer caused by textiles and leather goods coloured with azo dyes. Final report.* Report prepared by Laboratory of the Government Chemist, London, for European Commission DG III.

Linch AC (1974) Biological monitoring for industrial exposure to cyanogenic aromatic nitro and amino compounds. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 35:426–432.

Lores EM, Meekins FC, Moseman RF (1980) Determination of halogenated anilines in urine by high-performance liquid chromatography with an electrochemical detector. *Journal of Chromatography*, 188:412–416.

LUA (1997) *Rheingütebericht NRW 1995.* Essen, Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen.

Lyons CD, Katz SE, Bartha R (1985) Persistence and mutagenic potential of herbicide-derived aniline residues in pond water. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 35:696–703.

Magnusson B, Kligman AM (1969) The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximisation test. *Journal of Investigative Dermatology*, 52:268–276.

MAK (1992) *p*-Chloroaniline. In: *Occupational toxicants: critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Volume 3.* Deutsche Forschungsgemeinschaft, Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Weinheim, VCH Publishers, pp. 45–61.

Maronpot RR, Shimkin MB, Witschi HP, Smith LH, Cline JM (1986) Strain A mouse pulmonary tumor test results for chemicals previously tested in the National Cancer Institute carcinogenicity tests. *Journal of the National Cancer Institute*, 76(6):1101–1112.

Marquart HW, Sewekow B, Hamburger B, Harzdorf C, Hellbusch HD (1984) *Umweltforschungsplan des Bundesministers des Innern, Umweltchemikalien, Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe 1 und 2 des ChemG - Teil II.* Leverkusen, Bayer-AG, pp. 1–128.

Marty J-P, Wepierre J (1979) Évaluation de la toxicité d'agents d'activité cosmétique cas du trichlorocarbanilide. *Labo-Pharma — Problèmes et Techniques*, 286:306–310.

McClure GW (1974) Degradation of anilide herbicides by propham-adapted microorganism. *Weed Science*, 22:323–329.

McGregor D, Prentice RD, McConville M, Lee YJ, Caspary WJ (1984) Reduced mutant yield at high doses in the *Salmonella* activation assay: The cause is not always toxicity. *Environmental Mutagenesis*, 6:545–557.

McLean S, Starmer GA, Thomas J (1969) Methaemoglobin formation by aromatic amines. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 21:441–450.

McLeese DW, Zitko V, Peterson MR (1979) Structure–lethality relationships for phenols, anilines and other aromatic compounds in shrimp and clams. *Chemosphere*, 8:53–57.

Miller GC, Crosby DG (1983) Photooxidation of 4-chloroaniline and *N*-(4-chlorophenyl)-benzenesulfonamide to nitroso- and nitro-products. *Chemosphere*, 12:1217–1228.

Mitchell AD, Rudd CJ, Caspary WJ (1988) Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 12(Suppl.13):37–101.

Monsanto (1986) *Evaluation of blood methemoglobin levels for workers involved in production of parachloroaniline.* St. Louis, MO, Monsanto Company, Department of Medicine and Environmental Health (Report No. MC 86-9055; NTIS/OTS 0510320) [cited in BUA, 1995].

Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E (1986) *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environmental Mutagenesis*, 8(S7):1–119.

Müller L, Fattore E, Benfenati E (1997) Determination of aromatic amines by solid-phase microextraction and gas chromatography–mass spectrometry in water samples, 1997. *Journal of Chromatography*, 791(1–2):221–230.

Müller-Wegener U (1982) Über die Adsorption umweltrelevanter Chemikalien in Böden. *Chemie Erde*, 41:175–181.

Mutanen R, Siltanen HT, Kuukka VP, Annila EA, Varama MM (1988) Residues of diflubenzuron and two of its metabolites in a forest ecosystem after control of the pine looper moth, *Bupalus piniarius* L. *Pesticide Science*, 23:131–140.

Myhr BC, Caspary WJ (1988) Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 12(Suppl.13):103–194.

Myhr BC, McGregor D, Bowers L, Riach C, Brown AG, Edwards I, McBride D, Martin R, Caspary WJ (1990) L5178Y mouse lymphoma cell mutation assay results with 41 compounds. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 16(Suppl.18):138–167.

NCI (1979) *Bioassay of p-chloroaniline for possible carcinogenicity, CAS No. 106-47-8.* Bethesda, MD, US National Cancer Institute, 88 pp. (NCI-CG-TR-189).

Neumann HG, Birner G, Kowallik P, Schütze D, Zwirner-Baier I (1993) Hemoglobin adducts of *N*-substituted aryl compounds in exposure control and risk assessment. *Environmental Health Perspectives*, 99:65–69.

Nomura A (1975) Studies on sulfhemoglobin formation by various drugs. *Folia Pharmacologica Japonica*, 71:351–365.

NTP (1989) *Toxicology and carcinogenesis studies of para-chloroaniline hydrochloride (CAS No. 20265-96-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies).* Research Triangle Park, NC, National Toxicology Program (NTP TR 351; NIH Publication No. 89-2806).

NTP (1998) *NTP technical report on comparative toxicity studies of o-, m-, and p-chloroaniline (CAS Nos. 95-51-2, 108-42-9, and 106-47-8) administered by gavage to F344/N rats and B6C3F1 mice.* Research Triangle Park, NC, National Toxicology Program (NIH Publication No. 98-3943).

OECD (1997) *The 1997 OECD list of high production volume chemicals*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development.

Office of Health Studies (1985) *Chemicals in the environment. Report on environmental survey and wildlife monitoring in F.Y. 1982 and 1983*. Tokyo, Environment Agency Japan, 9 pp.

Ono Y, Somiya I, Kawaguchi T (1992) Genotoxic evaluation on aromatic organochlorine compounds by using umu test. *Water Science and Technology*, 26(1–2):61–69.

Onuska FI, Terry KA, Maguire RJ (2000) Analysis of aromatic amines in industrial wastewater by capillary gas chromatography– mass spectrometry. *Water Quality Research Journal of Canada*, 35(2):245–261.

OSHA (1992) *Chemical sampling information, p-Chloroaniline*. Washington, DC, US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, at website http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_226936.html.

Pacséri I, Magos L, Batskor IA (1958) Threshold and toxic limits of some amino and nitro compounds. *Archives of Industrial Health*, 18:1–8.

Pai V, Bloomfield SF, Gorrod JW (1985) Mutagenicity of *N*-hydroxylamines and *N*-hydroxycarbamates towards strains of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research*, 151:201–207.

Pawlizki KH, Pogany E (1988) Charakterisierung zellwandgebundener Rückstände und ihr Verhalten im System Boden/Kulturpflanze. *Gesunde Pflanzen*, 40:390–395.

Perry DF, Carter DE, Sipes IG (1981) Distribution and excretion of ^{14}C-parachloroaniline in the rat. *Toxicologist*, 1:4.

Pienta RJ, Kawalek JC (1981) Transformation of hamster embryo cells by aromatic amines. *National Cancer Institute Monographs*, 58:243–251.

Pienta RJ, Poiley JA, Lebherz WB III (1977) Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable *in vitro* bioassay for identifying diverse carcinogens. *International Journal of Cancer*, 19:642–655.

Ping Pan H, Fouts JR, Devereux TR (1979) Hepatic microsomal *N*-hydroxylation of *p*-chloroaniline and *p*-chloro-*N*-methylaniline in red-winged blackbird compared with rat. *Xenobiotica*, 9(7):441–446.

Prasad I (1970) Mutagenic effects of the herbicide 3',4'-dichloropropionanilide and its degradation products. *Canadian Journal of Microbiology*, 16:369–372.

Quast I (1984) Adsorption/desorption. In: Ballhorn L, Freitag D, eds. *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II*

des E. Chem. G. Neuherberg, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München mbH, pp. 15–43.

Ramachandran KN, Gupta VK (1993) New analytical technique for the simultaneous determination of aromatic amines. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, 346(4):457.

Rankin GO, Yang DJ, Cressey-Veneziano K, Casto S, Wang RT, Brown PI (1986) *In vivo* and *in vitro* nephrotoxicity of aniline and its monochlorophenyl derivatives in the Fischer 344 rat. *Toxicology*, 38:269–283.

Rankin GO, Beers KW, Nicoll DW, Anestis DK, Hong SK, Hubbard JL, Ball JG, Valentovic MA, Brown PI (1996) Nephrotoxic potential of 2-amino-5-chlorophenol and 4-amino-3-chlorophenol in Fischer 344 rats: comparisons with 2- and 4-chloroaniline and 2- and 4-aminophenol. *Toxicology*, 108(1–2):109–123.

Rashid KA, Arjmand M, Sandermann H, Mumma RO (1987) Mutagenicity of chloroaniline/lignin metabolites in the *Salmonella*/microsome assay. *Journal of Environmental Science and Health*, B22(6):721–729.

Ribo JM, Kaiser KLE (1984) Toxicities of chloranilines to *Photobacterium phosphoreum* and their correlations with effects on other organisms and structural parameters. In: Kaiser KLE, ed. *QSAR environmental toxicology.* Dordrecht, Reidel Publishing Company, pp. 319–336.

Riffelmann M, Muller G, Schmieding W, Popp W, Norpoth K (1995) Biomonitoring of urinary aromatic amines and arylamine hemoglobin adducts in exposed workers and nonexposed control persons. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 68:36–43.

Riggin RM, Cole TF, Billits S (1983) Determination of aniline and substituted derivates in wastewater by gas and liquid chromatography. *Analytical Chemistry*, 55:1862–1869.

Rippen G, Ilgenstein M, Klöpffer W, Poremski HJ (1982) Screening of the adsorption behavior of new chemicals: Natural soils and model adsorbents. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 6:236–245.

Rosenkranz HS, Poirier LA (1979) Evaluation of the mutagenicity of DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *Journal of the National Cancer Institute*, 62(4):873–891.

Rott B (1981a) Closed bottle test (CBT). In: *Überprüfung der Durchfühbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Grundprüfung des E. Chem. G.* München, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF) München, pp. 276–284.

Rott B (1981b) Zahn-Wellens-Test (ZWT). In: *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Grundprüfung des E. Chem. G.* München, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF) München, pp. 263–275.

Rott B (1984) 21 Tage-Daphnientest. In: Ballhorn L, Freitag D, eds. *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekrsft der Stufe I und II des E. Chem. G.* Neuherberg, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München mbH, pp. 88–112.

Rott B, Viswanathan R, Freitag D, Korte F (1982) Vergleichende Untersuchung der Anwendbarkeit verschiedener Tests zur Überprüfung der Abbaubarkeit von Umweltchemikalien. *Chemosphere*, 11:531–538.

Sakagami Y, Yamazaki H, Ogasawara N, Yokoyama H, Ose Y, Sato T (1988) The evaluation of genotoxic activities of disinfectants and their metabolites by umu test. *Mutation Research*, 209:155–160.

SCCNFP (1999) *Notes of guidance for testing of cosmetic ingredients for their safety evaluation*. Brussels, The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers.

Schaefer CH, Colwell AE, Dupras EF (1980) The occurrence of *p*-chloroaniline and *p*-chlorophenylurea from the degradation of diflubenzuron in water and fish. In: *Proceedings Papers of the 48th Annual Conference of the California Mosquito Vector Control Association*. Fresno, CA, California Mosquito Vector Control Association, pp. 84–89.

Scheubel JB (1984) *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II des Chemikaliengesetzes (Teil III), Abschlußbericht.* Prepared by Chemische Werke Hüls AG, Abt. Umweltschutz, Marl, for Umweltbundesamt, 83 pp. (Report 10604011/05).

Scheunert I (1981) *Bestimmung der Votalität aus wäßriger Lösung*. In: *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der*

Grundprüfung des E. Chem. G. München, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF) München, pp. 165–241.

Scheunert I (1984) Wachstumstest mit höheren Pflanzen. In: Ballhorn L, Freitag D, eds. *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II des E. Chem. G.* Neuherberg, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München mbH, pp. 113–123,

Schmidt C (1989) Schadwirkung von Phenolen, Anilinen und Aliphaten auf Algen. In: *Chemikaliengesetz Heft 8, Prüfung und Bewertung von Stoffen auf ihre Umweltverträglichkeit.* Berlin, Umweltbundesamt, pp. 98–137.

Schmidt C, Schnabl H (1988) Stoffbezogene Struktur- Wirkungsbeziehungen bei Biotesten. *Vom Wasser*, 70:21–32.

Scholes EW, Basketter DA, Sarll AE, Kimber I, Evans CD, Miller K, Robbins MC, Harrison PTC, Waite SJ (1992) The local lymph node assay: results of a final inter-laboratory validation under field conditions. *Journal of Applied Toxicology*, 12(3):217–222.

Schuphan I, Ebing W (1978) Metabolism and balance studies of [^{14}C]monolinuron after use in spinach followed by cress and potato cultures. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 38:107–118.

Scott AI, Eccleston E (1967) Investigations of the general toxic and haematological effects of *para*-chloraniline in several species. *Proceedings of the European Society for the Study of Drug Toxicity*, 8:195–204.

Scotti P, Tomasini M (1966) Su di un caso di grave intossicazione acuta da parachloroanilina con intensa metemoglobinemia e con transitorie alterazioni elettrocardiografiche. *Medicina del Lavoro*, 51(1):662–666.

Seuferer SL, Braymer HD, Dunn JJ (1979) Metabolism of diflubenzuron by soil microorganisms and mutagenicity of the metabolites. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 10:174–180.

Simmon VF (1979a) *In vitro* mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. *Journal of the National Cancer Institute*, 62(4):893–900.

Simmon VF (1979b) *In vitro* assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with *Saccharomyces cerevisiae* D3. *Journal of the National Cancer Institute*, 62:901–909.

Smith MR, Damani LA, Disley LG, Gorrod JW, Marsden JT, Patterson LH, Rhenius ST (1978) Ferrihaemoglobin formation by *N*-oxidation products of certain compounds in the rabbit. In: Gorrod JW, ed. *Biological oxidation of nitrogen*. Amsterdam, Elsevier, pp. 363–368.

Smith RP (1986) Toxic responses of the blood. In: Klaassen CD, Amdur MO, Doull J, eds. *Casarett & Doull's toxicology — The basic science of poisons*, 3rd ed. New York, Macmillan, pp. 223–244.

Srour R (1989) *Aromatic intermediates and derivatives. p-Chloroaniline.* Chemical Consultant, Paris (formerly Bureau d'Études industrielles et de Coopération de L'Institute français de Pétrôle).

Srour R (1995) *Aromatic intermediates and derivatives. Trichlorocarbanilide.* Chemical Consultant, Paris (formerly Bureau d'Études industrielles et de Coopération de L'Institute français de Pétrôle).

Srour R (1996) *Aromatic intermediates and derivatives. p-Chloroaniline.* Chemical Consultant, Paris (formerly Bureau d'Études industrielles et de Coopération de L'Institute français de Pétrôle).

Steinberg CEW, Xu Y, Lee SK, Freitag D, Kettrup A (1993) Effect of dissolved humic material (DHM) on bioavailability of some organic xenobiotics to *Daphnia magna*. *Chemical Speciation and Bioavailability*, 5(1):1–9.

Stiff MJ, Wheatland AB (1984) *Study of discharges of chloroanilines and chloronitrobenzenes into the aquatic environment and the best technical means for the reduction of water pollution from such discharges.* Stevenage, Water Research Centre, pp. 29–52 (EEC Contract No. P.83.462).

Süß A, Fuchsbichler G, Eben C (1978) Abbau von Anilin, 4-Chloranilin und 3,4-Dichloranilin in verschiedenen Böden. *Zeitschrift für Pflanzenernahrung und Bodenkunde*, 141:57–66.

Thomas RG (1990) Volatilization from water. In: Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH, eds. *Handbook of chemical property estimation methods*. Washington, DC, American Chemical Society.

Thompson CZ, Hill LE, Epp JK, Probst GS (1983) The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. *Environmental Mutagenesis*, 5:803–811.

Traul KA, Takayama K, Kachevsky V, Hink RJ, Wolff JS (1981) A rapid *in vitro* assay for carcinogenicity of chemical substances in mammalian cells utilizing an attachment-independence endpoint. *Journal of Applied Toxicology*, 1:190–195.

US EPA (1981) *Development of tests for determining anaerobic biodegradation potential.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Department of Crop and Soil Science, 92 pp. (EPA-560/5-81-013; PB84-166495).

US EPA (1990) *Textile dye weighing monitoring study*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (EPA 560/5-90-009).

US Toxics Release Inventory (1999) *TRI database*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Toxics Release Inventory (TRI) Program, at website http://www.epa.gov/tri/.

Valentovic MA, Ball JG, Anestis D, Rankin GO (1993) Investigation of 4-chloroaniline toxicity in Fischer 344 (F344) rats. *Toxicologist*, 13(1):208.

van Bladel R, Moreale A (1977) Adsorption of herbicide-derived *p*-chloroaniline residues in soils: a predictive equation. *Journal of Soil Science*, 28:93–102.

van der Bijl P, Gelderblom WCA, Thiel PG (1984) On the mutagenicity of parachloroaniline, a breakdown product of chlorhexidine. *Journal of the Dental Association of South Africa*, 39:535–537.

van der Vorst MMJ, Tamminga P, Wijburg FA, Schutgens RBH (1990) Severe methaemoglobinaemia due to *para*-chloroaniline intoxication in premature neonates. *European Journal of Pediatrics*, 50:72–73.

Viswanathan R (1984) Regenwurmtest. In: Ballhorn L, Freitag D, eds. *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II des E. Chem. G.* Neuherberg, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München mbH, pp. 124–131.

Wagner R (1988) *Methoden zur Prüfung der biochemischen Abbaubarkeit chemischer Substanzen.* Weinheim (BRD), VCH Verlagsgesellschaft mbH.

Wagner R, Bräutigam HJ (1981) *Entwicklung und Erprobung einer Methode zur Untersuchung des Abbauverhaltens von organischen Substanzen unter anaeroben*

Milieubedingungen. Stuttgart, Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte- und Abfallwirtschaft, pp. 21–41 (Report No. 03 7221).

Wahner A, Zetzsch C (1983) Rate constants for the addition of OH to aromatics (benzene, *p*-chloroaniline, and *o*-, *m*-, and *p*-dichlorobenzene) and the unimolecular decay of the adduct. Kinetics into a quasi-equilibrium. *Journal of Physical Chemistry*, 87:4945–4951.

Wangenheim J, Bolcsfoldi G (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis*, 3(3):193–205.

Watanabe T, Ishihara N, Ikeda M (1976) Toxicity of and biological monitoring for 1,3-diamino-2,4,6-trinitrobenzene and other nitro-amino derivates of benzene and chlorobenzene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 37:157–168.

Wegman RCC, van den Broek HH, Hofstee AWM, Marsman JA (1984) Determination of triazines, organophosphorus containing pesticides and aromatic amines in soil samples. *Mededelingen van de Faculteit Landbouwwetenschappen, Rijksuniversiteit Gent*, 49/3b:1231–1239.

Wellens H (1990) Zur biologischen Abbaubarkeit mono- und disubstituierter Benzolderivate. *Zeitschrift für Wasser- und Abwasser-Forschung*, 23:85–98.

Welp G, Brümmer GW (1999) Effects of organic pollutants on soil microbial activity: the influence of sorption, solubility, and speciation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 43:83–90.

Williams GM, Laspia MF, Dunkel VC (1982) Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing of coded carcinogens and noncarcinogens. *Mutation Research*, 97:359–370.

Worobey BL, Webster GRB (1982) Pyrolytic release of tightly complexed 4-chloroaniline from soil and soil humic acids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 30:164–169.

Yoshida M, Yoshikawa H, Goto H, Hara I (1989) Evaluation of the nephrotoxicity of aromatic nitro-amino compounds by urinary enzyme activities. *Journal of Toxicological Sciences*, 14:257–268.

Yoshida T, Hirata M, Tabuchi T, Miyajima K (1991) Identification of urinary metabolites in a patient of acute poisoning by *p*-chloroaniline. *Japanese Journal of Industrial Health*, 33:501–508.

Yoshida T, Hirata M, Tabuchi T, Miyajima K (1992a) Excretion of *p*-chloroaniline metabolites into urine. *Japanese Journal of Industrial Health*, 34:3–9.

Yoshida T, Hirata M, Tabuchi T, Miyajima K, Andoh K (1992b) Amounts of urinary metabolites of *p*-chloroaniline and their half lives in a patient with acute poisoning. *Japanese Journal of Industrial Health*, 34:126–130.

Yoshioka Y, Ose Y, Sato T (1985) Testing for the toxicity of chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *The Science of the Total Environment*, 43:149–157.

Zeiger E (1990) Mutagenicity of 42 chemicals in *Salmonella*. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 16(Suppl. 18):32–54.

Zimmer D, Mazurek J, Petzhold G, Bhuyan BK (1980) Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. *Mutation Research*, 77:317–326.

Zvezdaj VI (1970) Die Toxikologie von isomeren (para- und meta-) Chloranilinen und die experimentelle Begründung der maximal zulässigen Konzentrationen dieser Verbindungen in der Luft von Arbeitsräumen. *Farmakologiya i Toksikologiya (Kiev)*, 5:145–148 [cited in BUA, 1995].

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENTS

BUA (1995) *p-Chloroaniline*. Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe (BUA) der Gesellschaft Deutscher Chemiker. Weinheim, VCH, 171 pp. (BUA Report 153)

For the BUA review process, the company that is in charge of writing the report (usually the largest producer in Germany) prepares a draft report using literature from an extensive literature search as well as internal company studies.

In this BUA report, the toxicological sections were prepared by Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie (BG Chemie, Toxicological Evaluation No. 9). The draft document is subject to a peer review in several readings of a working group consisting of representatives from government agencies, the scientific community, and industry.

The authors of this BUA report were Drs A. Boehncke, J. Kielhorn, G. Könnecker, C. Pohlenz-Michel, and I. Mangelsdorf of the Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Drug Research and Clinical Inhalation, Hanover, Germany.

The English version of the report was published in 1997.

MAK (1992) *p*-Chloroaniline. In: *Occupational toxicants: critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens, Vol. 3.* Deutsche Forschungsgemeinschaft, Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission). Weinheim, VCH Publishers, pp. 45–61

The scientific documents of the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) are based on critical evaluations of the available toxicological and occupational medical data from extensive literature searches and of well documented industrial data. The evaluation

documents involve a critical examination of the quality of the database, indicating inadequacy or doubtful validity of data and identification of data gaps. This critical evaluation and the classification of substances are the result of an extensive discussion process by the members of the Commission proceeding from a draft document prepared by members of the Commission, by ad hoc experts, or by the Scientific Secretariat of the Commission. Scientific expertise is guaranteed by the members of the Commission, consisting of experts from the scientific community, industry, and employers' associations.

NTP (1989) ***Toxicology and carcinogenesis studies of para-chloroaniline hydrochloride (CAS No. 20265-96-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies).*** **Research Triangle Park, NC, National Toxicology Program (NTP TR 351; NIH Publication No. 89-2806)**

The members of the Peer Review Panel who evaluated the draft Technical Report on *p*-chloroaniline hydrochloride on 8 April 1988 are listed below. Panel members serve as independent scientists, not as representatives of any institution, company, or governmental agency. In this capacity, Panel members have five major responsibilities: (a) to ascertain that all relevant literature data have been adequately cited and interpreted, (b) to determine if the design and conditions of the NTP studies were appropriate, (c) to ensure that the Technical Report presents the experimental results and conclusions fully and clearly, (d) to judge the significance of the experimental results by scientific criteria, and (e) to assess the evaluation of the evidence of carcinogenicity and other observed toxic responses.

National Toxicology Program Board of Scientific Counselors

Technical Reports Review Subcommittee

Robert A. Scala (Chair), Exxon Corporation, East Millstone, NJ

Michael A. Gallo (Principal Reviewer), Department of Environmental and Community Medicine, Rutgers Medical School, Piscataway, NJ

Frederica Perera, School of Public Health, Columbia University, New York, NY (unable to attend)

Ad Hoc Subcommittee Panel of Experts

John Ashby, Imperial Chemical Industries, PLC, Alderley Park, England

Charles C. Capen, Department of Veterinary Pathobiology, Ohio State University, Columbus, OH

Vernon M. Chinchilli, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA

Kim Hooper, Department of Health Services, State of California, Berkeley, CA

Donald H. Hughes (Principal Reviewer), Regulatory Services Division, The Procter and Gamble Company, Cincinnati, OH

William Lijinsky, Frederick Cancer Research Facility, Frederick, MD

Franklin E. Mirer, United Auto Workers, Detroit, MI (unable to attend)

James A. Popp, Chemical Industry Institute of Toxicology, Research Triangle Park, NC

Andrew Sivak (Principal Reviewer), Arthur D. Little, Inc., Cambridge, MA

APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on 4-chloroaniline was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

M. Baril, International Programme on Chemical Safety/Institut de Recherches en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Montreal, Quebec, Canada

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

R Cary, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

H. Galal-Gorchev, US Environmental Protection Agency, Washington DC, USA

H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

C. Hiremath, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

S. Humphreys, Food and Drug Administration, Washington, DC, USA

H. Nagy, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

H.G. Neumann, Würzberg University, Würzberg, Germany

D. Singh, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

E. Soderlund, National Institute of Public Health, Oslo, Norway

K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umvelt und Gesundheit, Neuherberg, Oberschleissheim, Germany

APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Ottawa, Canada,

29 October – 1 November 2001

Members

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr T. Chakrabarti, National Environmental Engineering Research Institute, Nehru Marg, India

Dr B.-H. Chen, School of Public Health, Fudan University (formerly Shanghai Medical University), Shanghai, China

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA (*teleconference participant*)

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA (*Chairman*)

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom (*Vice-Chairman*)

Dr O. Faroon, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Ms R. Gomes, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr M. Gulumian, National Centre for Occupational Health, Johannesburg, South Africa

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr A. Hirose, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom (*Co-Rapporteur*)

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany (*Co-Rapporteur*)

Dr S.-H. Lee, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Ms B. Meek, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr J.A. Menezes Filho, Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

Dr R. Rolecki, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr S.A. Soliman, Faculty of Agriculture, Alexandria University, Alexandria, Egypt

Dr M.H. Sweeney, Document Development Branch, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr J. Temmink, Department of Agrotechnology & Food Sciences, Wageningen University, Wageningen, The Netherlands

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Sydney, Australia

Representative of the European Union

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, DG Employment and Social Affairs, Luxembourg

Observers

Dr R.M. David, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA

Dr R.J. Golden, ToxLogic LC, Potomac, MD, USA

Mr J.W. Gorsuch, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA

Mr W. Gulledge, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Mr S.B. Hamilton, General Electric Company, Fairfield, CN, USA

Dr J.B. Silkworth, GE Corporate Research and Development, Schenectady, NY, USA

Dr W.M. Snellings, Union Carbide Corporation, Danbury, CN, USA

Dr E. Watson, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr T. Ehara, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P. Jenkins, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

国際化学物質安全性カード

p-クロロアニリン ICSC番号:0026

p-クロロアニリン
4-CHLOROANILINE
Chloroaminobenzene, p-
Chloroaniline, p-
C_6H_6ClN / $ClC_6H_4NH_2$
分子量:127.6

CAS登録番号:106-47-8
RTECS番号:BX0700000
ICSC番号:0026
国連番号:2018
EC番号:612-137-00-9

災害/暴露のタイプ	一次災害/急性症状	予防	応急処置/消火薬剤
火災	可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。	**裸火禁止。**	粉末消火薬剤、水噴霧、泡消火薬剤、二酸化炭素。
爆発			
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！作業環境管理を厳密に！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	紫色(チアノーゼ)の唇や爪、紫色(チアノーゼ)の皮膚、錯乱、痙攣、めまい、頭痛、吐き気、意識喪失。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	**吸収される可能性あり**！症状については「吸入」参照。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	「吸入」参照。	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を密閉式容器内に掃き入れる;湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・(特別個人用保護具:P3有毒粒子用フィルター付マスク) ・化学保護衣。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。**	・強酸化剤、食品や飼料から離しておく。	・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号:T, N R:45-23/24/25-43-50/53 S:53-45-60-61 Note:E ・国連危険物分類(UN Haz Class):6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group):II

重要データは次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

p-クロロアニリン ICSC番号:0026

重要データ

物理的状態; 外観:
特徴的な臭気のある、無色～黄色の結晶

物理的危険性:

化学的危険性:
燃焼すると分解して、有毒で腐食性のフューム(窒素酸化物、塩化水素など)を生じる。酸化剤と激しく反応する。

許容濃度:
TLVは設定されていない。

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入、経皮、経口摂取。

吸入の危険性:
拡散すると、空気が汚染されて急速に有害濃度に達する。

短期暴露の影響:
眼を刺激する。赤血球に影響を与え、赤血球を損傷、メトヘモグロビンを生成することがある。医学的な経過観察が必要である。これらの影響は遅れて現われることがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。脾臓に影響を与えることがある。実験動物では腫瘍が見つけられているが、人では不明である(「注」参照)。

物理的性質

・沸点:232℃
・融点:69～72.5℃
・比重(水=1):1.4
・水への溶解度:0.39 g/100 ml(20℃)
・蒸気圧:2 Pa(20℃)
・相対蒸気密度(空気=1):4.4
・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1):1.00(計算値)
・引火点:120～123℃(O.C.)
・発火温度:685℃
・log Pow (オクタノール/水分配係数):1.8

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が強い。
・環境中に残存するので、環境中に放出しないように強く勧告する。

注

・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・この物質により中毒を起こした場合は、特別の処置が必要である;指示のもとに適切な手段をとれるようにしておく。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)-61S2018

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。