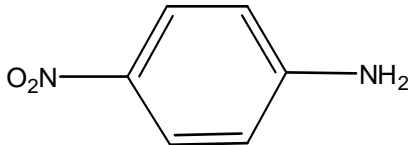


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 27	官報公示 整理番号	3 392(化審法：指定化学物質) 1 234(化学物質管理促進法)	CAS 番号	100 - 01 - 6
名 称	p-ニトロアニリン 別名：p-アミノニトロベンゼン		構 造 式		
分 子 式	C ₆ H ₆ N ₂ O ₂		分 子 量	138.12	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99%以上 不純物 : o-ニトロアニリン、p-ニトロクロロベンゼン 添加剤または安定剤：無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観：黄色固体 ^{2, 3)} 融 点：146 ²⁾ 沸 点：332 ^{2,3)} 引 火 点：199 ³⁾ 発 火 点：510 ³⁾ 爆発限界：文献なし 比 重：d ₄ ²⁰ 1.424 ⁴⁾ 蒸気密度：4.76(空気 = 1) 蒸 気 圧：0.2 kPa(1.5 mmHg)(20) ³⁾ 分配係数：log Pow ; 1.39(実測値)、1.26(計算値) ⁵⁾ 加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし 解離定数：pKa ; 1.01、2.05 ⁶⁾ スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 138(基準ピーク, 1.0)、92(0.50)、108(0.33) ⁷⁾ 吸脱着性：土壌吸着係数 Koc ; 52 - 117 ⁶⁾ 粒度分布：文献なし 溶 解 性：p-ニトロアニリン/水 ; 0.8 g/L (18.5) ^{2,3)} ベンゼン、メタノール、エタノール、エーテルなどの有機溶媒に可溶 ^{2, 8)} 換算係数：該当せず					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 38 t (製造 0 t 輸入 38 t)⁹⁾

放出・暴露量：文献なし

用 途：染料中間体¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁴⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
0 %		

OECD テストガイドライン 302B(ZAHN-WELLENS/EMPA 試験)により 14 日間で 95% 以上が分解されたとの報告がある(濃度：499 mg/L COD)¹⁰⁾。

嫌氣的

報告なし

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中の速度定数 = 3.4×10^{-11} cm³/分子・sec で^{10, 11)}、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 6 ~ 11 時間と計算される。

2) 濃縮性

低濃縮⁴⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
-	6 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第 1 区	0.5 mg/L	2.9 ~ 3.6
第 2 区	0.05 mg/L	< 10

3) 環境分布・モニタリングデータ¹²⁾

実施年度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
53	0/24 - (0.7~1)	0/15 - (20~33)	調査データなし	調査データなし
(平) 2	0/66 - (1.5)	0/66 - (180)	0/63 - (0.062)	調査データなし

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間) : 影響指標	毒性区分* ¹³⁾
藻類	-		-	
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ^{10, 14)} (オオミジンコ)		25(24-h) : 遊泳阻害	急性カテゴリー3に相当(暴露時間が異なる)
魚類	<i>Brachydanio rerio</i> ^{10,14)} (ゼブラフィッシュ)	87.6(96-h)		急性カテゴリー3に相当
	<i>Pimephales promelas</i> ¹⁴⁾ (ファットヘッドミノー)	125(96-h)		分類基準外
	<i>Oryzias latipes</i> ¹⁴⁾ (ヒメダカ)	50(48-h)		急性カテゴリー3に相当(暴露時間が異なる)

* : OECD 分類基準に基づく区分

- : データなし

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{15, 16, 17)}

	マウス	ラット	モルモット
経口 LD ₅₀	450-810 mg/kg	450-3,250 mg/kg	450-810 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	>500 mg/kg
腹腔内 LD ₅₀	250 mg/kg	-	-
筋肉内 LD ₅₀	800 mg/kg	-	-

モルモットに 450 mg/kg を経口投与した実験で、傾眠、痙攣がみられている¹⁶⁾。
イヌに 15 mg/kg を静脈内投与した実験で、メトヘモグロビンの形成がみられている^{6, 17)}。
ラットに 14 mg/kg を腹腔内投与した実験で、メトヘモグロビンの形成がみられている¹⁷⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの耳介内側に 24 時間半閉塞適用した実験で、刺激性はみられていない¹⁷⁾。
ウサギの眼に 50 µg を適用した実験で、刺激性はみられていない¹⁷⁾。

3) 感作性

モルモットの皮膚に本物質の 2% 液 500 mg で 24 時間 × 4 回の感作を行い、最終感作の 2 週間後に 0.1-2% 液を用いて惹起を行った実験で、感作性はみられていない¹⁷⁾。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

マウスに 10、30、100、300、1,000 mg/kg/day を 5 日間/週 × 2 週間経口投与した実験で、1,000 mg/kg/day で投与 4 日目までに全例が死亡し、10 mg/kg/day 以上でメトヘモグロビン濃度の増加、100 mg/kg/day 以上で赤血球数の減少、網状赤血球数の増加、ハインツ小体形成、脾臓の髄外造血亢進、肝臓のクッパー細胞におけるヘモジデリン色素沈着がみられている^{6, 18)}。

マウスに 1、3、10、30、100 mg/kg/day を 5 日間/週 × 13 週間経口投与した実験で、30 mg/kg/day 以上でメトヘモグロビン濃度の増加、赤血球数、ヘマトクリット値の減少、赤血球のハインツ小体形成、有核赤血球、網状赤血球数の増加、脾臓、肝臓の絶対・相対重量増加、脾臓の髄外造血亢進、ヘモジデリン色素沈着、肝臓のクッパー細胞におけるヘモジデリン色素沈着がみられている¹⁹⁾。

マウスに 3、30、100 mg/kg/day を 5 日間/週 × 103 週間経口投与した実験で、30 mg/kg/day 以上でメトヘモグロビン濃度、スルフヘモグロビン濃度、網状赤血球数の増加、脾臓のうっ血、髄外造血亢進、ヘモジデリン色素沈着、肝臓のクッパー細胞におけるヘモジデリン色素沈着、骨髄の過形成、100 mg/kg/day でヘマトクリット値、赤血球数の減少がみられている¹⁹⁾。

マウスに 0-9 mg/kg/day を 2 年間経口投与した実験で、9 mg/kg/day でメトヘモグロビン濃度の増加、脾臓重量の増加がみられている¹⁵⁾。

ラットに 3、10、30 mg/kg/day を 90 日間経口投与した実験で、用量に依存したメトヘモグロビン濃度の増加、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の減少、赤血球数、網状赤血球数の増加、全投与群で脾臓の髄外造血亢進、ヘモジデリン色素沈着、うっ血、赤脾髄の空胞化がみられている¹⁷⁾。

ラットに 0.25、1.5、9 mg/kg/day を 2 年間経口投与した実験で、1.5 mg/kg/day 以上でメトヘモグロビン濃度の増加、赤血球数の減少がみられている¹⁸⁾。

(2) 吸入暴露

ラットを 5、15、45 mg/m³ に 6 時間/日 × 5 日/週 × 4 週間吸入暴露した実験で、用量に依存したメトヘモグロビン濃度の増加、全投与群で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の減少、脾臓の重量増加、ヘモジデリン色素沈着、髄外造血亢進がみられている¹⁹⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、S9(+/-) ^{11, 19)}	-
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、S9(+)、プレートインキュベーション法 ¹⁹⁾	+
		ネズミチフス菌、TA98、TA1538、S9(+/-) ^{11, 19)}	+
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> 、WP2 <i>uvrA</i> (P)、WP2、5-10 µg/plate または 0.3 mmol/L ¹⁸⁾	-
	染色体異常試験	CHO 細胞、S9(+) ^{6, 18, 19)}	+
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞、S9(+) ¹⁹⁾	+
		CHO 細胞、1,600 mg/L ¹⁶⁾	+
	マウスリンフォーマ試験	L5178Y TK ^{+/+} 細胞、S9(-) ¹⁹⁾ (S9(+))で陰性)	+
DNA 修復試験	枯草菌、5 mg/disc ^{16, 18)}	+	
<i>in vivo</i>	不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞 ^{18, 19)}	-
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ、注射または混餌投与 ¹⁹⁾	-

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

NTP で実施した雌雄の B6C3F₁ マウスに 3、30、100 mg/kg/day を 5 日/週 × 103 週間強制経口投与した実験で、雄の 100 mg/kg/day で肝臓で血管肉腫の発生率の増加傾向がみられている(有意差なし)^{6, 15, 16, 18, 19)}。

ラットに 0.25、1.5、9 mg/kg/day を 2 年間強制経口投与した実験で、雌雄とも発がん性はみられていない^{6, 15, 18)}。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

雄マウスに 1-100 mg/kg/day を経口投与した実験で精子運動能の低下、精巣上体の相対重量増加がみられている¹⁵⁾。

マウスに 1,200 mg/kg/day を妊娠 6-13 日に経口投与した実験で、母動物の体重減少及び

死亡、出生時生存児数の減少、生存率の低下がみられている^{6, 15)}。

マウスに 1,200 mg/kg/day を妊娠 7-14 日に経口投与した実験で、母動物の体重増加抑制、死亡、妊娠期間の延長、出生時生存児数の低下、出生児の一腹毎の体重と匹数の減少、生存率の低下がみられたほか、1 匹で四肢の欠損がみられている¹⁷⁾。

ラットに 0.25、1.5、9 mg/kg/day を 14 週間経口投与した二世世代繁殖試験で、F₀ 世代の 9 mg/kg 群で母動物の妊娠率低下がみられているが、他の影響はみられていない^{6, 18, 19)}。

ラットに 25、250 mg/kg/day を妊娠 6-19 日に経口投与した実験で、吸収胚数の増加、胎児体重の減少がみられている。250 mg/kg 群では骨格及び内臓奇形がみられている⁶⁾。

ラットに 25、85、250 mg/kg/day を妊娠 6-19 日に経口投与した実験で、85 mg/kg 以上の群で母動物の被毛の汚れ、脾臓重量増加及び脾臓の暗色化、表面粗造、胎児の体重減少、250 mg/kg 群で母動物の体重増加量減少、吸収胚数増加、胎児の化骨変異の増加、外表、内臓又は骨格奇形(短又は曲尾、腎臓及び膀胱の欠損、肋骨癒合)がみられている^{6, 18, 19)}。

ウサギに 15、75、125 mg/kg/day を妊娠 7-19 日に経口投与した実験で、75 mg/kg 以上の群で胎児に無胆嚢がみられている⁶⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

本物質の中毒の主な症状として頭痛、顔面の紅潮、呼吸困難、嘔吐、めまいがみられる¹⁷⁾。清掃中に本物質の粉末の暴露をうけ、重篤な中毒症状を呈した造船所の労働者で一時的な意識消失や黄疸、発熱、頻脈、アルブミン尿、血尿がみられている。

本物質を含有したクレヨンを食べた子供でメトヘモグロビン血症を主症状とした中毒症状がみられている^{6, 17)}。

2) 慢性影響

過度の暴露を慢性的に受けた例では肝臓の障害を引き起こす可能性があることが報告されている¹⁷⁾

3) 発がん性^{20, 21, 22)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
NTP	/	2000 年現在発がん性について評価されていない。
IARC	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH(2000 年)	A4	ヒトへの発がん性物質として分類できない物質。
日本産業衛生学会	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{21, 22)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	3 mg/m ³	あり
日本産業衛生学会(1999年)	3 mg/m ³	あり

7. 生体内運命

本物質は経皮吸収され、粉塵又は蒸気は吸入経路によっても吸収される^{6, 15)}。

ヒトの腹部皮膚組織に¹⁴C標識した本物質のアセトン溶液を4 µg/cm²の用量で24時間暴露した実験では、暴露量の48.0%が皮膚に浸透し、初期の2時間の浸透速度が最も速かった。また、同じ条件で、サルの腹部皮膚には*in vitro*で62.2%が浸透し、*in vivo*では76.2%が吸収されている¹⁷⁾。

雄のF344/Nラットに¹⁴C標識した本物質0.276または13.8 mg/kgを単回経口投与または1.38 mg/kgを単回静脈内投与した実験では、上記いずれの場合にも投与後速やかに組織中に分布している。投与後2時間以内に約75-80%の放射活性が組織中から消失し、7時間以内に約5%となる。いずれの組織にも蓄積はみられていない。投与された放射活性の75-81%が尿中へ、約13%が糞中へ排泄されている。組織からの放射活性の消失は急速に起こり、半減期0.5-1時間及び16.6-72.7時間の二相性の消失過程を示している。最も消失速度が遅いのは皮膚である。胆管にカニューレを挿入したラットに静脈内投与すると、投与後4時間以内に投与した放射活性の約19%が胆汁中に排泄されており、このことは腸肝循環の存在を示唆している。また、尿中には計7種の代謝物の存在が示唆されている^{6, 17, 19)}。

雄ラットに¹⁴C標識した本物質約20 mg/kgを経口又は腹腔内投与し、24時間おきに3日間採尿した実験では、いずれの投与経路でも24時間以内に約80%の放射活性が尿中に排泄され、糞中にはごく僅かしかみられていない。尿中には加水分解後、14%が親化合物として、26%がp-フェニレンジアミンとして、43%が2-アミノ-5-ニトロフェノールとして検出された。これらの代謝物は主として硫酸抱合体として存在している^{6, 17, 19)}。

ウサギ、モルモット、ハムスター、ラット及びマウスのいずれの肝ミクロソームでも本物質のN-水酸化が起こる¹⁷⁾。N-水酸化により生成されたN-ヒドロキシ-4-ニトロアニリンはさらに2-アミノ-5-ニトロフェノールへと代謝されるものと考えられている¹⁷⁾。雄のCox-Swissマウス由来の肝ミクロソームに本物質1.2 mmolを添加し、NADPH₂産生系とともに30分間インキュベートした実験では、2-アミノ-5-ニトロフェノール(83%)及びN-ヒドロキシ-4-ニトロアニリン(17%)が代謝物として検出されている¹⁷⁾。一方、ラットの肝ミクロソーム及びNADPH₂産生系とともに0.5 mmolの本物質をインキュベートした実験では、2-アミノ-5-ニトロフェノールが検出されているが、N-水酸化誘導体は認められていない¹⁷⁾。

8. 分類(OECD 分類基準)

区分	分類* ¹³⁾
急性毒性	カテゴリ-4(経口のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリ-3(魚類のデータによる)

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は皮膚及び呼吸器から急速に吸収されるものの、そのほとんどは尿及び糞中に比較的速く排泄され、組織の蓄積性は低い。ヒト及び実験動物が本物質に暴露されるとメトヘモグロビン血症を生じ、高濃度あるいは長期間の暴露によって溶血がおこる。本物質の変異原性・遺伝毒性については陽性の報告がある。しかし、発がん性についての評価は行われていない。生殖・発生毒性試験において母動物に毒性がみられる用量で催奇形性が報告されている。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくい、水圏環境生物への濃縮性は低い。大気中ではOHラジカルの反応が関与しており、半減期は1日以内と計算される。環境庁のモニタリングでは検出されることがない。水圏環境生物に対する急性毒性は甲殻類及び魚類で弱い。

2) 指摘事項

- (1) 皮膚及び呼吸器からの吸収が速い。
- (2) ヒト及び実験動物で、メトヘモグロビン血症が報告されている。
- (3) 化審法の指定化学物質及び化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、環境モニタリングを継続すると共にリスク管理をより一層徹底する必要がある。

平成 12 年 11 月作成

平成 14 年 3 月改訂

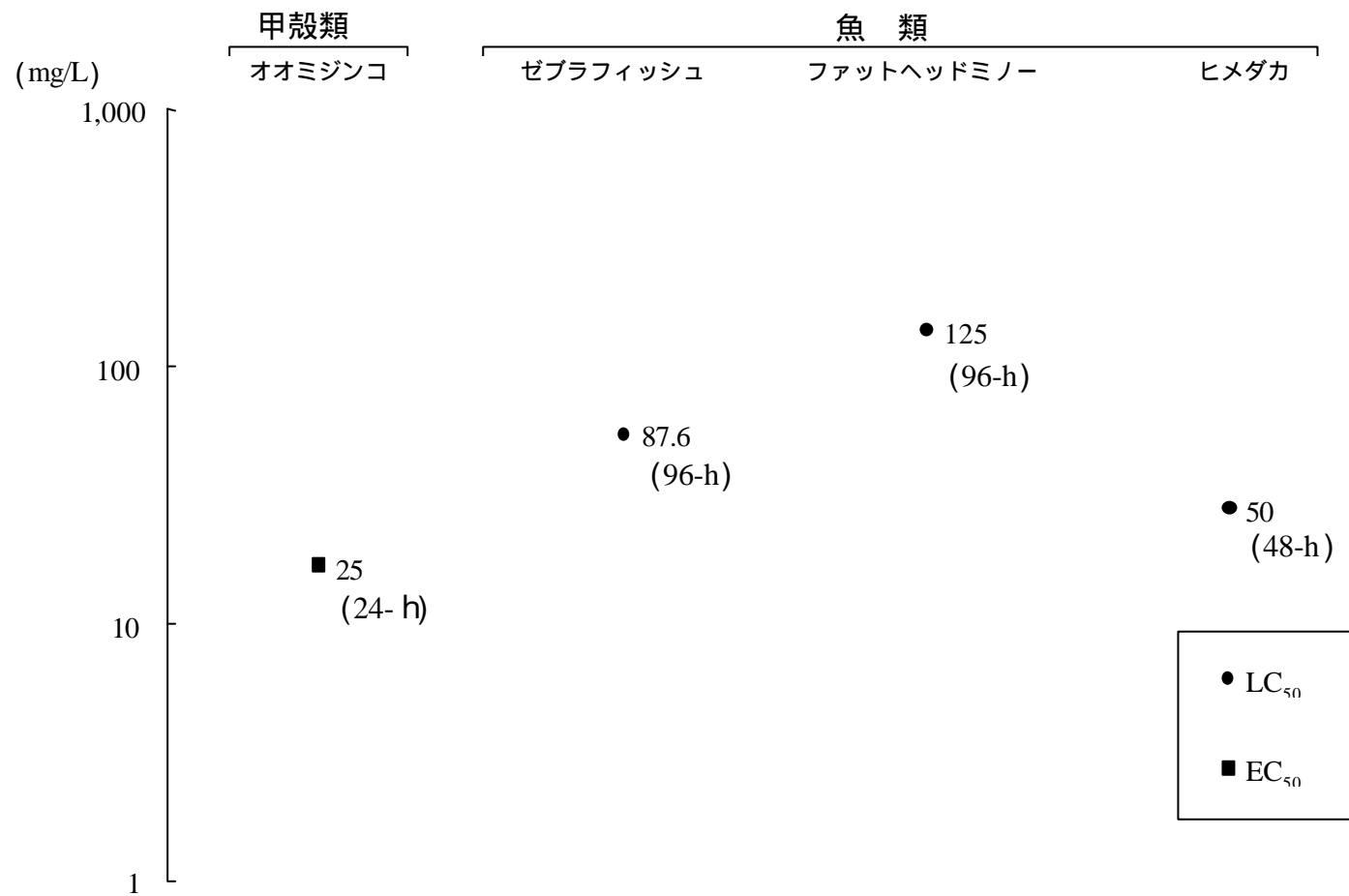
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2000).
- 2) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996). 化学辞典, 東京化学同人(1994).
- 3) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 4) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 5) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 6) Hazardous Substances Data Bank(HSDS), U.S.National Library of Medicine(1998).
- 7) NIST Library of 54K Compounds.
- 8) 化学辞典, 東京化学同人(1994).
- 9) 平成10年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 10) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Sheet, EU(1995).
- 11) BUA Report, **19**(1987).
- 12) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1999).
- 13) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).
- 14) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 15) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. ed., Royal Society of Chemistry(1999).
- 16) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 17) BUA Report, **19**(1987).
- 18) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1991).
- 19) National Toxicology Program(NTP)Technical Report Series, **418**(1993).
- 20) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第4版(1999).
- 21) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 22) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **41**, 96-158(1999).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).
- 2) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).

