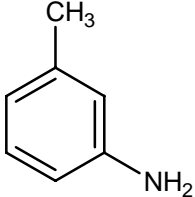


[19] *m*-トルイジン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： <i>m</i> -トルイジン (別の呼称：3-アミノトルエン) CAS 番号：108-44-1 化審法官報告示整理番号：3-186(トルイジンとして) 化管法政令番号： RTECS 番号：XU2800000 分子式：C ₇ H ₉ N 分子量：107.16 換算係数：1 ppm = 4.38 mg/m ³ (気体、25°C) 構造式：	
--	---

(2) 物理化学的性状

本物質は無色の液体である¹⁾。

融点	-31.3°C ²⁾ 、<-50°C ³⁾ 、-50°C ⁴⁾ 、-32°C ⁵⁾
沸点	203.3°C(760 mmHg) ²⁾ 、203~204°C ^{3),4)} 、203°C ⁵⁾
密度	0.9889 g/cm ³ (20°C) ²⁾
蒸気圧	0.303 mmHg (=40.4 Pa) (25°C) ⁴⁾ 、 0.2 mmHg (=30 Pa) (20°C) ⁵⁾
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	1.53 ⁶⁾ 、1.40 ^{2),5),7)} 、1.43 ⁵⁾
解離定数(pKa)	4.71(25°C) ²⁾ 、4.69(25°C) ⁴⁾
水溶性(水溶解度)	1.50×10 ⁴ mg/L (20°C) ⁸⁾ 、1.2×10 ⁴ mg/L (20°C) ⁵⁾ 、 1.7×10 ⁴ mg/L (25°C) ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性 <u>好氣的分解</u> 分解率：BOD 0%、TOC 2%、HPLC 3% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、 活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁶⁾ 化学分解性 <u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u> 反応速度定数：200×10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ⁹⁾ により計算) 半減期：0.32~3.2 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10 ⁶ ~3×10 ⁵ 分子/cm ³ ¹⁰⁾ と仮定し て計算)

加水分解性

安定 (pH=7 及び 9、25°C、測定値) ¹¹⁾生物濃縮性 (蓄積性がない又は低いと判断される化学物質 ¹²⁾)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Kom) : 25.7¹³⁾

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

トルイジン及びその誘導体並びにこれらの塩の合計値としての輸出力¹⁴⁾・輸入量¹⁴⁾の推移を表 1.1 に示す。

表 1.1 輸出力・輸入量の推移

平成 (年)	7	8	9	10	11
輸出力 (t) ^{a),b)}	430	340	317	326	268
輸入量 (t) ^{a)}	3,840 ^{c)}	3,201 ^{c)}	4,073 ^{c)}	4,488 ^{c)}	4,773 ^{b)}
平成 (年)	12	13	14	15	16
輸出力 (t) ^{a),b)}	264	640	665	942	418
輸入量 (t) ^{a)}	5,235 ^{b)}	5,455 ^{b)}	4,230 ^{b)}	5,827 ^{b)}	6,051 ^{b)}

注：a) 普通貿易統計[少額貨物(1品目が20万円以下)、見本品等を除く]品別国別表より集計

b) トルイジン及びその誘導体並びにこれらの塩の合計値を示す

c) *o*-トルイジンを除いたトルイジン及びその誘導体並びにこれらの塩の合計値を示す

② 用途

本物質の主な用途は、有機化学薬品の合成原料、おもにポリアゾ染料の中間体とされている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質審査規制法第二種監視化学物質 (通し番号:706) に指定されている。また、トルイジン類は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity モデル¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity モデルによる媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	12.6	0.0	0.0	0.0
水域	15.6	99.4	10.6	21.0
土壌	71.7	0.0	89.3	78.8
底質	0.1	0.6	0.1	0.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献
一般環境大気	μg/m ³ < 0.1 < 0.00086	< 0.1 < 0.00086	< 0.00002 < 0.00086	< 0.1 < 0.00086	0.00002~0.1 0.00086	0/12 0/1	全国 川崎市	1985~1986 1999	2) 3)
室内空気	μg/m ³								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L < 0.006	< 0.006	< 0.006	< 0.006	0.006	0/10	全国	2003	4)
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L < 0.006 < 0.2	< 0.006 < 0.2	< 0.006 < 0.2	< 0.006 < 0.2	0.006 0.2	0/30 0/6	全国 全国	2003 1998	4) 5)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	< 0.006	< 0.006	< 0.006	< 0.006	0.006	0/10	全国	2003	4)
	< 0.2	< 0.2	< 0.2	< 0.2	0.2	0/7	全国	1998	5)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/6	全国	1998	5)
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/7	全国	1998	5)

(4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

地下水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m^3 、 2 L 及び $2,000 \text{ g}$ と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平 均	大気 一般環境大気	評価に耐えるデータは得られなかった (限られた地域で $0.00086 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の 報告がある (1999))	評価に耐えるデータは得られなかった (限られた地域で $0.00026 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満 の報告がある)
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	$0.006 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2003)	$0.00024 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	$0.006 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2003)	$0.00024 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最 大 値	大気 一般環境大気	評価に耐えるデータは得られなかった (限られた地域で $0.00086 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の 報告がある (1999))	評価に耐えるデータは得られなかった (限られた地域で $0.00026 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満 の報告がある)
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	$0.006 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2003)	$0.00024 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	$0.006 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2003)	$0.00024 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度を設定できるデータは得られなかったが、限られた地域（川崎市）のデータを用いた場合には $0.00086 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の報告があった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水のデータから算定すると $0.00024 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度であった。本物質は蓄積性が低いと判断されているため、環境媒体から食物経路で摂取されるばく露量は小さいと考えられる。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 (μg/kg/day)	予測最大ばく露量 (μg/kg/day)
大気	一般環境大気	{0.00026}	{0.00026}
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	0.00024	0.00024
	公共用水域・淡水	(0.00024)	(0.00024)
食物			
土壌			
経口ばく露量合計		0.00024	0.00024
総ばく露量		0.00024	0.00024

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出(定量)下限値未満」とされたものであることを示す

2) ()内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない

3) { }内の数字は、限られた地域で実施された調査データから算出したものである

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。

水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域、海水域ともに 0.006 μg/L 未満程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.006 μg/L 未満程度 (2003)	0.006 μg/L 未満程度 (2003)
海 水	0.006 μg/L 未満程度 (2003)	0.006 μg/L 未満程度 (2003)

注：1) ()内の数値は測定年を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

¹⁴Cでラベルした *o*-体塩酸塩 50 mg/kg をラットに強制経口投与した結果、主要な排泄経路は尿中で、6 時間で投与した放射活性の 55%、24 時間で 92%、72 時間で 95%が尿中に排泄された。72 時間の尿中放射活性のうち、39%が未変化体、55%が 4-アミノ-3-メチルフェノールの抱合体であり、未変化体の 78%が 6 時間、4-アミノ-3-メチルフェノール抱合体の 83%が 12 時間で排泄されたものであった。また、*o*-、*m*-、*p*-体 500 mg/kg をラットに強制経口投与した結果、24 時間での未変化体の尿中排泄は *o*-体で 21%であったが、*m*-、*p*-体ではそれぞれ 2.5%と少なく、その後も未変化体の尿中排泄に有意な増加はなかった。なお、尿中代謝物の定量化はできなかったが、*m*-体では 4-アミノ-2-メチルフェノール及び 2-アミノ-4-メチルフェノール、*p*-体では 2-アミノ-5-メチルフェノールの各抱合体が検出されており、代謝には異性体間で大きな差はなく、芳香環が水酸化された後に抱合化を受けて排泄されることが示された¹⁾。

ラットの尾に *o*-、*m*-、*p*-体を 0.25~1.25%の濃度で 6 時間塗布した結果、*m*-、*p*-体では容易に吸収されて用量に依存した血中濃度の増加がみられたが、*o*-体の血中濃度は低かった²⁾。

イヌに *o*-、*m*-、*p*-体の塩酸塩 111 mg/kg を静脈内投与した結果、各異性体の血中濃度は 2 相性の消失を示し、消失速度もほぼ同じであった。*o*-体の投与で血中のニトロソトルエンは未検出であったが、*m*-、*p*-体ではそれぞれに対応したニトロソトルエンが血中から検出され、*m*-ニトロソトルエンは 30 分後にピークを示してゆっくりと減少し、5 時間後にはピーク濃度の 1/3 となった。*p*-ニトロソトルエンでは、ピークは 5 分後に *m*-体の約 1/3 の濃度でみられ、2 時間後にはピーク濃度の半分となったが、以後の減少はより緩慢であった³⁾。

この他にも本物質の代謝物として、経口投与したラットの尿で *m*-アミノ安息香酸⁴⁾、ウサギの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で 4-アミノ-2-メチルフェノール⁵⁾ が検出されている。

ラットに *o*-、*m*-、*p*-体 75 mg/kg を 3 日間腹腔内投与し、肝臓、腎臓、肺の薬物代謝酵素を調べた結果、*o*-体では各臓器でアリアル炭化水素水酸化酵素 (AHH) 活性が増加し、特に腎臓で顕著で、肝臓の NADPH チトクローム c 還元酵素活性及びチトクローム b₅ 含量も増加した。*m*-体では肝臓のグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) 活性のみが増加し、*p*-体では肝臓の GST 及びエポキシド加水分解酵素活性は増加、AHH 及びアミノピリンメチル基分解酵素活性、チトクローム P-450 含量が減少し、これらの臓器での酵素誘導には異性体による相違がみられた⁶⁾。

なお、13 種類の単環芳香族アミンをラットに強制経口投与してヘモグロビン付加体を測定し、その程度を結合指数として示すと 569 (*p*-クロロアニリン) から 0.7 (2,4,5-トリメチルアニリン) の範囲にあり、トルイジン (*o*-体 4.9、*m*-体 4.3、*p*-体 2.3) は相対的に低かった^{7,8)}。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性⁹⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	450 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	740 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	750 mg/kg
ネコ	経口	LD ₅₀	> 50 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	3,250 mg/kg

本物質は眼、皮膚を刺激し、血液に影響を与えてメトヘモグロビンを生成することがあり、高濃度のばく露は腎臓や膀胱の障害の原因となることがある。吸入や経口摂取すると唇や爪、皮膚のチアノーゼ、眩暈、頭痛、息苦しさ、息切れ、脱力感を生じ、皮膚に付くと吸収されて同様の症状を生じる可能性があり、眼に付くと発赤や痛みを生じる¹⁰⁾。

② 中・長期毒性

- ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、100、200、400 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、100 mg/kg/day 以上の群で大球性貧血、腎臓及び脾臓相対重量の増加、肝臓及び脾臓の色素沈着及び髄外造血の亢進、褐色尿、200 mg/kg/day 以上の群で体重増加の抑制、尿細管上皮の色素沈着及び好酸性小滴などの有意な影響を認めた¹¹⁾。この結果から、LOAEL は 100 mg/kg/day であった。
- イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 13 匹を 1 群とし、交尾前 2 週から 0、30、100、300 mg/kg/day を雄には 42 日間、雌には哺育 3 日目まで強制経口投与した結果、100 mg/kg/day 以上の群で流涎、大球性貧血、肝臓及び脾臓の色素沈着及び髄外造血の亢進、尿細管上皮の色素沈着及び好酸性小滴、再生尿細管の増加、褐色尿、300 mg/kg/day 群で体重増加の抑制、活動性の低下、小葉中心部肝細胞で軽度の腫脹、A/G 比及び GOT の増加などの有意な影響を認めた。また、30 mg/kg/day 群でみられた脾臓の色素沈着及び髄外造血の程度は対照群より強度であり、雌の 2 例では腎臓の病変（近位尿細管上皮細胞の空胞化、壊死、髄質の再生尿細管など）もみられた¹¹⁾。この結果から、LOAEL は 30 mg/kg/day であった。
- ウ) ラット（系統等不明）に 0、280 mg/kg/day を 90 日間（3 日/週）強制経口投与した結果、280 mg/kg/day 群で体重増加の抑制、脾臓重量の増加、貧血（酸化ヘモグロビン及び赤血球数の減少）、スルホン化ヘモグロビン量の増加、ハインツ小体の出現などを認めた¹²⁾。この結果から、LOAEL は 280 mg/kg/day（ばく露状況で補正：120 mg/kg/day）であった。
- エ) Wistar ラット雄 8 匹を 1 群とし、0、40、80、160 mg/kg/day を 3 ヶ月間混餌投与した結果、40 mg/kg/day 以上の群の肝臓でグルタチオン（GSH）及びチオバルビツール酸反応物質（TBARS）濃度、80 mg/kg/day 以上の群でメトヘモグロビン（MetHb）、160 mg/kg/day 群で血中尿素窒素の有意な増加を認めた。なお、同時に実施した *o*-、*p*-体では投与期間の増加とともに MetHb 濃度は大きく増加したが、本物質の場合には 1、3 ヶ月後の MetHb 濃度は同程度であった¹³⁾。この結果から、LOAEL は 40 mg/kg/day であった。
- オ) 21 種類の芳香族アミン類に対する一連の発がん性試験の中で、Sprague-Dawley ラット雄 25 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.8、1.6% の濃度で 3 ヶ月間混餌投与した後に 0、0.4、0.8% に変更して 15 ヶ月間、あるいは CD-1 マウス雌雄各 25 匹を 1 群として 0、1.6、3.2% を 5 ヶ月間、その後雄では 0、0.4、0.8% に、雌では 0、0.8、1.6% に変更して 13 ヶ月間混餌投与した結果が報告¹⁴⁾ されており、非発がん影響については投与に関連した非腫瘍

性の変性や炎症性の病変に限って言及するとされているが、本物質でその記載はなかった。また、10%以上の体重増加の抑制か、投与による死亡がみられた場合には用量を減らすという実験計画であったことから、ラットでは0.8%以上で3ヶ月後までに、マウスでは1.6%以上で5ヶ月後までに体重増加の抑制か、死亡がみられ、マウスでは雌よりも雄で強い影響がみられていたことになる。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 13 匹を 1 群とし、交尾前 2 週から 0、30、100、300 mg/kg/day を雄には 42 日間、雌には哺育 3 日目まで強制経口投与した結果、雌雄の交尾及び受胎能力や胚の着床に対する影響はみられず、分娩状態にも異常はなかったものの、100 mg/kg/day 群の 2/10、300 mg/kg/day 群の 11/11 で早期全胚吸収がみられ、300 mg/kg/day 群の出産率は 0%であった。また、分娩後に哺育活動を行わず、半数以上の出生仔が死亡した匹数は 30 mg/kg/day 群で 2/11、100 mg/kg/day 群で 3/10 であり、仔の体重も低い傾向を認め、哺育機能が障害される可能性も示唆された。しかし、投与に関連した外表及び内臓の異常はなかった¹¹⁾。この結果から、LOAEL は 30 mg/kg/day であった。

イ) マウス（系統不明）に *o*-、*m*-、*p*-体 200 mg/kg を単回経口投与した結果、*o*-、*p*-体では睾丸の DNA 合成に同程度の阻害（有意差あり）がみられたが、*m*-体で阻害はみられなかった¹⁵⁾。

ウ) Sprague-Dawley ラット雄 25 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.8、1.6%の濃度で 3 ヶ月、その後 0、0.4、0.8%に変更して 15 ヶ月間混餌投与した発がん性試験¹⁴⁾では、生殖器官の非発がん影響についても検査の対象にしたとされているが、投与に関連した影響があったとした記載はなかった。

④ ヒトへの影響

ア) トルイジン（異性体不明）はアニリンと同様の症状を生じ、チアノーゼはアニリンよりもやや軽いが、排尿痛や血色素尿はより強く現れ、体温の低下や貧血を起こす¹⁶⁾。

イ) 本物質を含む異性体混合物に対する職業ばく露の経験では、40 ppm (176 mg/m³) に 60 分間ばく露されると重度の中毒症状を引き起こし、10 ppm (44 mg/m³) でもばく露が長引けば疾病症状の原因となる。5 ppm (22 mg/m³) 以上の濃度は労働環境として十分な条件ではない¹⁷⁾。

ウ) 本物質は職業ばく露を受けていないヒトの血液、尿で検出されており、喫煙者と非喫煙者で量的な差はみられなかった^{18,19)}。また、トルイジンのヘモグロビン付加体は芳香族アミン類の中でも相対的に高い濃度で検出されており、*o*-、*p*-体では非喫煙者よりも喫煙者で高い傾向がみられたが、*m*-体では喫煙の有無による差はほとんどなく、*o*-、*p*-体よりも高い濃度で検出される傾向にあった^{20,21,22)}。このため、職業ばく露や喫煙の他にも *m*-体のばく露源があるものと考えられ、その一つとして食品に残留した農薬（フェンメディファムなど）の代謝が指摘されている¹⁹⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	— 評価されていない
EU	EU	— 評価されていない
USA	EPA	— 評価されていない
	ACGIH (1996 年)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない
	NTP	— 評価されていない
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない
ドイツ	DFG	— 評価されていない

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌^{23, 24, 25, 26, 27)}、大腸菌²⁶⁾で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL/IU) で染色体異常²⁸⁾、枯草菌で DNA 傷害²⁹⁾、ラット肝細胞で不定期 DNA 合成²⁶⁾を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、経口投与したマウスの睾丸¹⁵⁾、腹腔内投与した離乳前のマウスの腎臓及び肝臓³⁰⁾で DNA 合成阻害はみられず、腹腔内投与したマウスで姉妹染色分体交換を誘発しなかった^{31, 32)}との報告がある。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雄 25 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.8、1.6%の濃度で 3 ヶ月間混餌投与した後に 0、0.4、0.8%に変更して 15 ヶ月間投与し、その後 6 ヶ月間観察した結果、腫瘍の発生増加はみられなかった¹⁴⁾。

また、CD-1 マウス雌雄各 25 匹を 1 群として 0、1.6、3.2%を 5 ヶ月間、その後雄では 0、0.4、0.8%に、雌では 0、0.8、1.6%に変更して 13 ヶ月間混餌投与し、その後 3 ヶ月間観察した結果、雄の 1.6→0.8%群でのみ、肝腫瘍の増加 (有意でない) がみられた¹⁴⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関する知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性イ) のラットの試験から得られた LOAEL 30 mg/kg/day (脾臓の色素沈着及び髄外造血など) を LOAEL であるために 10 で除し、さらに試験期間が短かったことから 10 で除した 0.3 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定はできなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	0.3 mg/kg/day	ラット	—
	地下水	0.00024 µg/kg/day 未満程度	0.00024 µg/kg/day 未満程度			130,000 超

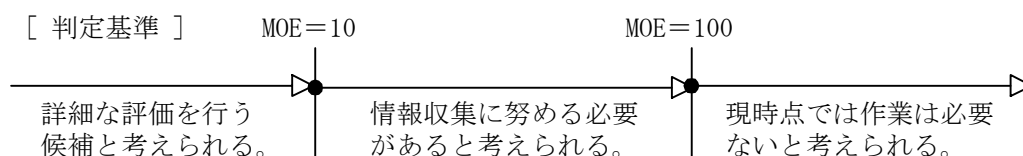
経口ばく露については、地下水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに 0.00024 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.3 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 130,000 超となる。なお、環境に由来する食物からのばく露量は少ないと推定されているため、食物からのばく露量によって MOE が大きく変化することはないと考えられる。

従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、ばく露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。なお、本物質の環境中への排出量は得られていないが、本物質の大気中での半減期は 0.32~3.2 時間と推定され、環境中では大気以外の媒体にほとんどが分配されると予測されているため、本物質の一般環境大気からのばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の知見収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント /影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
甲殻類	○		730	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-5675
魚類	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
その他	○		278,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ GRO	60 時間	B	B	1)-17313
	○		370,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ GRO	1	C	C	1)-11258
	○		463,000	<i>Spirostomum ambiguum</i>	原生動物	EC ₅₀ DVP	2	B	B	1)-19880
	○		680,000	<i>Spirostomum ambiguum</i>	原生動物	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-19880

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₅₀（Median Effective Concentration）：半数影響濃度、LC₅₀（Median Lethal Concentration）：半数致死濃度、

IGC₅₀（Median Inhibition Growth Concentration）：半数成長阻害濃度

影響内容

GRO（Growth）：成長、MOR（Mortality）：死亡、DVP（Development）：発生

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度（PNEC）導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 甲殻類

Hermens ら¹⁾⁻⁵⁶⁷⁵ はオランダ NEN の試験方法（concept NEN 6501；6502, 1980）と Canton らの方法（1975）に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、試験濃度は公比 3.2 に設定された。試験用水にはオランダ標準水（Dutch Standard Water、硬度約 1 mmol/L）が用いられた。実測濃度に基づく 48 時間半数致死濃度（LC₅₀）は 730 µg/L であった。

2) その他

Schultz と Moulton¹⁾⁻¹⁷³¹³ はテトラヒメナ属 *Tetrahymena pyriformis* を用いて個体群成長阻害試験を行った。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区の他に 5 濃度区であった。試験溶液の調製には、助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) が 300 μL / 50mL 以下の濃度で用いられた。60 時間半数成長阻害濃度 (IGC₅₀) は 278,000 $\mu\text{g/L}$ であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 LC ₅₀	730 $\mu\text{g/L}$
その他	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	成長阻害 ; 60 時間 IGC ₅₀	278,000 $\mu\text{g/L}$
アセスメント係数 : 1,000 [1 生物群 (甲殻類) 及びその他の生物の信頼できる知見が得られたため]			

その他の生物を除き、甲殻類の 730 $\mu\text{g/L}$ をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.73 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

慢性毒性値については信頼できる知見が得られなかったため、本物質の PNEC としては、甲殻類の急性毒性値から得られた 0.73 $\mu\text{g/L}$ を採用する。

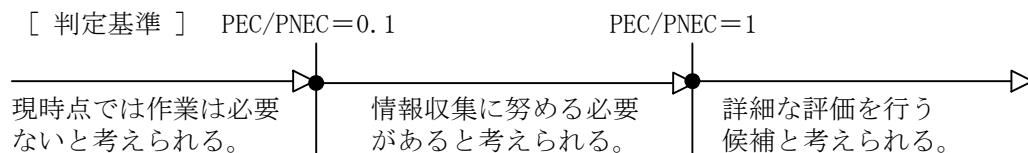
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.006 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2003)	0.006 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2003)	0.73	<0.008
公共用水域・海水	0.006 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2003)	0.006 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2003)	$\mu\text{g/L}$	<0.008

注 : 1) 水質中濃度の () 内の数値は測定年を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.006 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域、海水域ともに平均濃度と同様であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.008 未満となるため、現時点では作業は必要ないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員(1963) : 化学大辞典 (縮刷版) 6 共立出版 : 543-544.
- 2) Lide, D.R. ed. (2005): CRC Handbook of Chemistry and Physics, CD-ROM Version 2005, Boca Raton, CRC Press. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 187.
- 5) Verschuere, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) (独)製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ, (http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html, 2005.7.12 現在) .
- 7) Toshio Fujita et al. (1964): A New Substituent Constant, π , Derived from Partition Coefficients, *Journal of the American Chemical Society*, **86**: 5175-5180.
- 8) Cray T. Chiou et al. (1982): Partitioning of Organic Compounds in Octanol-Water systems, *Environmental Science & Technology*, **16**: 4-10.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) OECD High Production Volume Chemicals Program (2003): SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report.
- 12) 通産省公報 (1991.12.27) .
- 13) Geoffrey G. Briggs (1981): Theoretical and Experimental Relationships between Soil Adsorption, Octanol-Water Partition Coefficients, Water Solubilities, Bioconcentration Factors, and the Parachor, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **29**(5): 1050-1059.
- 14) 財務省 : 貿易統計, (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2005.9.6 現在).

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.12.
- 2) 環境庁環境保健部保健調査室 (1986) : 昭和 61 年版化学物質と環境.
- 3) 菊地美加、浦木陽子、古塩英世、小塚義昭 (2001) : 川崎市における大気中化学物質環境汚染実態調査 (1994 年度~2000 年度) , 川崎市公害研究所年報, 28 : 43-46.
- 4) 環境省水環境部企画課 (2005) : 平成 15 年度要調査項目測定結果.
- 5) 環境庁環境保健部環境安全課 (1998) : 平成 10 年版化学物質と環境.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Cheever, K.L., D.E. Richards and H.B. Plotnick (1980): Metabolism of *ortho*-, *meta*-, and *para*-toluidine in the adult male rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56: 361-369.
- 2) Senczuk, W., H. Rucinska and I. Zak (1984): Toxicodynamic properties of toluidines. Part IV. Dermal absorption of toluidines. *Bromat. Chem. Toksykol.* 17: 109-111.
- 3) Kiese, M. (1963): The effect of certain substituents upon the *N*-oxidation of aniline *in vivo*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. U. Pharmak.* 244: 387-404.
- 4) Ekman, B. and J.P. Strombeck (1947): Demonstration of tumorigenic decomposition products of 2,3'-azotoluene. *Acta Physiol. Stand.* 14: 44-50.
- 5) Ichikawa, Y., T. Yamano and H. Fujushima (1969): Relationship between the interconversion of cytochrome P-450 and P-420 and its activities in hydroxylations and demethylations by P-450 oxidase systems. *Biochem. Biophys. Acta.* 171: 32-46.
- 6) Gnojowski, J., W. Baer-Dubowska, D. Klimek and J. Chmiel (1984): Effect of toluidines on drug metabolizing enzymes in rat liver, kidney and lung. *Toxicology.* 32: 335-342.
- 7) Birner, G. and H.-G. Neumann (1987): Biomonitoring of aromatic amines. Binding of substituted anilines to rat hemoglobin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 335: R19.
- 8) Birner, G. And H.-G. Neumann (1988): Biomonitoring of aromatic amines II: Hemoglobin binding of some monocyclic aromatic amines. *Arch. Toxicol.* 62: 110-115.
- 9) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 10) IPCS (1995): *para*-Toluidine. *International Chemical Safety Cards.* 0343.
- 11) 化学物質点検推進連絡協議会 (1995): *m*-トルイジンのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験. *化学物質毒性試験報告.* 2: 83-97.
- 12) Vasilenko, N.M. et al. (1977) : Deposited Doc. ISS Viniti. 4035-4077. Cited in: EC IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Dataset year 2000 CD-ROM edition.
- 13) Jodynis-Liebert, J. and H.A. Bennisir (2005): Effect of dietary fat on selected parameters of toxicity following 1- or 3-month exposure of rats to toluidine isomers. *Int. J. Toxicol.* 24: 365-376.
- 14) Weisburger, E.K., A.B. Russfield, F. Homburger, J.H. Weisburger, E. Boger, C.G. Van Dongen and K.C. Chu (1978): Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2: 325-356.
- 15) Seiler, J.P. (1977): Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat. Res.* 46: 305-310.
- 16) Smyth, H.F. (1931): The toxicity of certain benzene derivatives and related compounds. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 13: 87-96.
- 17) Goldblatt, M.W. (1955): Research in industrial health in the chemical industry. *Br. J. Ind. Med.* 12: 1-20.
- 18) El-Bayoumy, K., J.M. Donahue, S.S. Hecht and D. Hoffmann (1986): Identification and quantitative determination of aniline and toluidines in human urine. *Cancer Res.* 46: 6064-6067.

- 19) Schettgen, T., T. Weiss and J. Angerer (2001): Biological monitoring of phenmedipham: determination of *m*-toluidine in urine. Arch. Toxicol. 75: 145-149.
- 20) Bryant, M.S., P. Vineis, P.L. Skipper and S.R. Tannenbaum (1988): Hemoglobin adducts of aromatic amines: Associations with smoking status and type of tobacco. Proc. Nat. Acad. Sci. 85: 9788-9791.
- 21) Skipper, P.L., M.S. Bryant and S.R. Tannenbaum (1988): Determination of human exposure to carcinogenic aromatic amines from hemoglobin adducts in selected population groups. Cited in: King, C.M., L.J. Romano and D. Schuetzle eds. Carcinogenic and mutagenic responses to aromatic amines and nitroarenes, Elsevier Science Publishing Co., Inc. New York, pp. 65-71.
- 22) Maclure, M., M.S. Bryant, P.L. Skipper and S.R. Tannenbaum (1990): Decline of hemoglobin adduct of 4-aminobiphenyl during withdrawal from smoking. Cancer Res. 50: 181-184.
- 23) Garner, R.C. and C.A. Nutman (1977): Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using *Salmonella typhimurium* TA 1538. Mutat. Res. 44: 9-19.
- 24) Florin, I., L. Rutberg, M. Curvall and C.R. Enzell (1980): Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. Toxicology. 15: 219-232.
- 25) Mori, Y., H. Nagai, T. Hori, T. Niwa, K. Toyoshi A. Koda, K. Kawada and A. Ojima (1981): Tumorigenicity of 3'-hydroxymethyl, 3'-formyl, and 3'-carboxy derivatives of 4-(dimethylamino)azobenzene in rat liver. Gann. 72:160-165.
- 26) Thompson, C.Z., L.E. Hill, J.K. Epp and G.S. Probst (1983): The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. Environ. Mutagen. 5: 803-811.
- 27) 化学物質点検推進連絡協議会 (2002): *m*-トルイジンの細菌を用いる復帰突然変異試験. 化学物質毒性試験報告. 9: 197-199.
- 28) 化学物質点検推進連絡協議会 (1995): *m*-トルイジンのチャイニーズハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. 化学物質毒性試験報告. 2: 99-102.
- 29) Nohmi, T., K. Yoshikawa, M. Nakadate, R. Miyata and M. Ishidate Jr. (1984): Mutations in *Salmonella typhimurium* and inactivation of *Bacillus subtilis* transforming DNA induced by phenylhydroxylamine derivatives. Mutat. Res. 136: 159-168.
- 30) Amlacher, E. and C. Rudolph (1981): The thymidine incorporation inhibiting screening system (TSS) to test carcinogenic substances (a nuclear DNA synthesis suppressive short term test). Arch. Geschwulstforsch. 51: 605-610.
- 31) Gorecka-Turska, D., et al. (1983): Bromat. Chem. Toksykol. XVI 1: 37-42. (in Russian). Cited in: OECD (2003): *m*-toluidine. Screening Information Datasets(SIDS) for High Production Volume Chemicals in IUCLID format.
- 32) Vasil'eva, L.N. et al. (1985): Gig. Tr. Prof. Zabol., 16-19. (in Russian). Cited in: OECD (2003): *m*-toluidine. Screening Information Datasets(SIDS) for High Production Volume Chemicals in IUCLID format.

(4) 生態リスクの初期評価

1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

5675 : Hermens, J., H. Canton, N. Steyger, and R. Wegman (1984): Joint Effects of a Mixture of 14 Chemicals on Mortality and Inhibition of Reproduction of *Daphnia magna*. *Aquat.Toxicol.* 5(4):315-322.

11258 : Yoshioka, Y., Y. Ose, and T. Sato (1985): Testing for the Toxicity of Chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *Sci.Total Environ.* 43(1-2):149-157.

17313 : Schultz, T.W., and B.A. Moulton (1984): Structure-Activity Correlations of Selected Azaarenes, Aromatic Amines, and Nitro Aromatics. In: K.L.E.Kaiser (Ed.), *QSAR in Environmental Toxicology*, Proc.of the Workshop held at McMaster University, Hamilton, Ont., Aug.16-18, 1983, D.Reidel Publ.Co., Dordrecht, Netherlands :337-357.

19880 : Nalecz-Jawecki, G., and J. Sawicki (1999): Spirotox - A New Tool for Testing the Toxicity of Volatile Compounds. *Chemosphere* 38(14):3211-3218.