有　害　性　評　価　書

Ver. 1.0

No.134

***o*-クロロトルエン**

***o*-Chlorotoluene**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：**1-89**

CAS 登録番号：**95-49-8**

新エネルギー･産業技術総合開発機構

委託先　財団法人　化学物質評価研究機構

委託先　独立行政法人　製品評価技術基盤機構

目　　次

1.　化学物質の同定情報 1
1.1 物質名 1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 1
1.4 CAS 登録番号 1
1.5 構造式 1
1.6 分子式 1
1.7 分子量 1

2.　一般情報 1
2.1 別　名 1
2.2 純　度 1
2.3 不純物 1
2.4 添加剤または安定剤 1
2.5 現在の我が国における法規制 1

3.　物理化学的性状 2

4.　発生源情報 2
4.1 製造・輸入量等 2
4.2 用途情報 2
4.3 排出源情報 3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源 3
4.3.2 その他の排出源 3
4.4 環境媒体別排出量の推定 4
4.5 排出シナリオ 4

5.　環境中運命 4
5.1 大気中での安定性 4
5.2 水中での安定性 5
5.2.1 非生物的分解性 5
5.2.2 生分解性 5
5.2.3 下水処理による除去 5
5.3 環境水中での動態 5
5.4 生物濃縮性 5

6.　環境中の生物への影響 6
6.1 水生生物に対する影響 6
6.1.1 微生物に対する毒性 6
6.1.2 藻類に対する毒性 6
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 7
6.1.4 魚類に対する毒性 8
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 9
6.2 陸生生物に対する影響 9
6.2.1 微生物に対する毒性 9
6.2.2 植物に対する毒性 9
6.2.3 動物に対する毒性 9
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ) 10

7.　ヒト健康への影響 10
7.1 生体内運命 10
7.2 疫学調査及び事例 13
7.3 実験動物に対する毒性 13
7.3.1 急性毒性 13
7.3.2 刺激性及び腐食性 14
7.3.3 感作性 17
7.3.4 反復投与毒性 18
7.3.5 生殖・発生毒性 22
7.3.6 遺伝毒性 25
7.3.7 発がん性 26
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 26

文　献 29

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧 34

有害性評価書外部レビュア一覧 34

1. 化学物質の同定情報

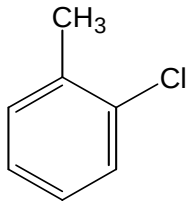
1.1　物質名　：*o*-クロロトルエン

1.2　化学物質審査規制法官報公示整理番号　：3-39

1.3　化学物質排出把握管理促進法政令号番号　：1-89

1.4　CAS登録番号　：95-49-8

1.5　構造式



1.6　分子式　：C_7H_7Cl

1.7　分子量　：126.59

2. 一般情報

2.1　別　名

2-クロロトルエン、1-クロロ-2-メチルベンゼン、*o*-クロロトルオール

2.2　純　度

99%以上 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3　不純物

p-クロロトルエン (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.4　添加剤または安定剤

無添加 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5　現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質
化学物質審査規制法：第三種監視化学物質
消防法：危険物第四類第二石油類
労働安全衛生法：危険物引火性の物
　　名称等を通知すべき危険物及び有害物
海洋汚染防止法：有害液体物質 Y 類 (クロロトルエン)
船舶安全法：引火性液体類
航空法：引火性液体
港則法：引火性液体類

3. 物理化学的性状

外　　観：無色液体　(IPCS, 2003)
融　　点：-35.6℃　(Merck, 2001)
沸　　点：159.0℃　(Merck, 2001)
引 火 点：43℃ (密閉式)　(IPCS, 2003)
発 火 点：データなし
爆発限界：1～12.6 vol % (空気中)　(IPCS, 2003)
比　　重：1.0826 (20℃/4℃)　(Merck, 2001)
蒸気密度：4.36 (空気 = 1、計算値)
蒸 気 圧：360 Pa (20℃)、670 Pa (30℃)　(Verschueren, 2001)
分配係数：ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow = 3.42 (測定値)、3.18 (推定値) (SRC:KowWin , 2006)
解離定数：解離基なし
スペクトル：主要マススペクトルフラグメント
m/z 91 (基準ピーク= 1.0)、126 (0.41)、89 (0.14)　(NIST, 1998)
吸脱着性：土壌吸着係数 Koc = 440 (推定値)　(SRC:PcKocWin, 2006)
溶 解 性：水：47 mg/L (20℃)　(Verschueren, 2001)
89 mg/L (25℃)　(Gangolli, 1999)
374 mg/L (25℃)　(Valvani et al., 1981)
アルコール、ベンゼン、クロロホルム：混和　(Merck, 2001)
ﾍﾝﾘｰ定数：362 Pa･m^3/mol (3.57×10^{-3} atm･m^3/mol) (25℃、測定値)　(SRC:HenryWin, 2006)
換算係数：(気相、20℃) 1 ppm = 5.27 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.190 ppm (計算値)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

o-クロロトルエンの 2000 年から 2002 年までの 3 年間の国内供給量を表 4-1 に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。2003 年以降の情報は得られていない。

表 4-1 *o*-クロロトルエンの製造・輸入量等 (トン)

年	2000	2001	2002
国内供給量	5,000	5,000	5,000

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.2 用途情報

o-クロロトルエンの用途及びその使用割合を表 4-2 に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。
o-クロロトルエンは、主に染料、添加剤、樹脂、農薬、医薬品の合成原料として使用される。

表 4-2　*o*-クロロトルエンの用途別使用量の割合

用途		割合（%）
合成原料	染料、添加剤、樹脂等	65
	農薬	20
	医薬品	15
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.3　排出源情報

4.3.1　化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 16 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省，環境省, 2006) (以下、2004 年度 PRTR データ) によると、*o*-クロロトルエンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 11 トン、公共用水域へ 88 kg 排出され、廃棄物として 47 トン移動している。土壌への排出及び下水道への移動はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a.　届出対象業種からの排出量と移動量

2004 年度 PRTR データに基づき、*o*-クロロトルエンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-3 に示す (経済産業省，環境省, 2006)。

届出対象業種からの *o*-クロロトルエンの排出または移動は、化学工業からのみで、大気へ 11 トン、公共用水域へ 88 kg 排出され、土壌への排出はない。また、廃棄物として 47 トン移動しており、下水道への移動はない。環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-3　*o*-クロロトルエンの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2004 年度実績) (トン/年)

業種名	排出量			移動量		排出計	割合（%）
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道		
化学工業	11	＜0.5	0	47	0	11	100

(経済産業省，環境省, 2006)
0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「＜0.5」と表記した。

4.3.2　その他の排出源

2004 年度 PRTR データで推計対象としている以外の *o*-クロロトルエンの排出源の情報については、調査した範囲では得られていない。

4.4　環境媒体別排出量の推定

各排出源における *o*-クロロトルエンの環境媒体別排出量を表 4-4 に示す (経済産業省, 環境省, 2006)。

o-クロロトルエンの環境媒体別排出量は、対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭、移動体のいずれからも排出が推計されていないことから､対象業種の環境媒体別の届出量とする。

以上のことから *o*-クロロトルエンは、1 年間に全国で大気へ 11 トン、公共用水域へ 88 kg 排出され、土壌への排出はない (経済産業省, 環境省, 2006)。

ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-4　*o*-クロロトルエンの環境媒体別排出量 (2004 年度実績) (トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	11	0.088	0

(経済産業省, 環境省, 2006)

また、公共用水域へ排出される届出排出量 88 kg については、すべて海域への排出として届け出られている (経済産業省, 2006)。

4.5　排出シナリオ

2002 年における *o*-クロロトルエンの国内供給量[1)] (表 4-1) 及び 2003 年度の製造段階における排出原単位 (日本化学工業会, 2005) から、*o*-クロロトルエンの製造段階での年間排出量は公共用水域へ 0.10 トンであり、大気及び土壌への排出はないと報告されている (製品評価技術基盤機構, 2007)。

o-クロロトルエンの使用段階での排出については､合成原料としての用途情報及び 2004 年度 PRTR データ等から判断して、その多くは化学工業からの大気への排出であると考えられる。

5. 環境中運命

5.1　大気中での安定性

a.　OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、*o*-クロロトルエンと OH ラジカルとの反応速度定数は 1.80×10^{-12} cm^3/分子/秒 (25℃、推定値) である (SRC:AopWin, 2006)。OH ラジカル濃度を 5×10^5～1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は 4～9 日と計算される。

b.　オゾンとの反応性

調査した範囲内では､*o*-クロロトルエンとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

---

1) 製造量が得られなかったため、国内供給量を用いた。

c.　硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、*o*-クロロトルエンと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

5.2　水中での安定性

5.2.1　非生物的分解性

o-クロロトルエンには、加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2　生分解性

o-クロロトルエンは、化学物質審査規制法に基づく好気的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 0%であり、難分解性と判定されている (通商産業省, 1979)。

この他に、海水を用いた *o*-クロロトルエン濃度が 2.3 mg/L、温度条件が 3～7℃での好気的生分解性試験があり、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での除去半減期は 12 日との報告もあるが、揮散による除去が著しかったとしている (Wakeham et al., 1983)。この試験では滅菌を行った対照試験は行われておらず、生分解による寄与がどの程度かは定かではない。

以上のことから、*o*-クロロトルエンは、好気的条件下では生分解され難いと推定される。

調査した範囲内では、*o*-クロロトルエンの嫌気的生分解性に関する報告は得られていない。

5.2.3　下水処理による除去

調査した範囲内では、*o*-クロロトルエンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3　環境水中での動態

o-クロロトルエンは、蒸気圧が 360 Pa (20℃)、水に対する溶解度が 47 mg/L (20℃)～374 mg/L (25℃) であり、ヘンリー定数が 362 Pa･m^3/mol (25℃) である (3 章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中への *o*-クロロトルエンの揮散性に関する報告があり、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 4 時間、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 5 日と推算されている (Lyman et al., 1990)。*o*-クロロトルエンの土壌吸着係数 Koc の値は 440 (3 章参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質には吸着されやすいと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に *o*-クロロトルエンが排出された場合は、水中の懸濁物質に吸着された一部は底質に移行するが、主に揮散により水中から除去されると推定される。

5.4　生物濃縮性

o-クロロトルエンは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 8 週間の濃縮性試験では、水中濃度が 0.3 mg/L 及び 0.03 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 42～87 及び 18～112 であり、

濃縮性がない、または低いと判定されている (通商産業省, 1979)。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

o-クロロトルエンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌や原生動物での毒性影響について報告されており、毒性の最小値は、細菌ではシュードモナスの増殖阻害を指標とした 16 時間毒性閾値 (EC_3) の 15mg/L (Bringmann and Kuhn, 1977)、原生動物では鞭毛虫類 (*Chilomonas paramaecium*) の増殖阻害を指標とした 48 時間毒性閾値 (EC_5) の 40 mg/L 超であった (Bringmann et al., 1980)。

表 6-1 *o*-クロロトルエンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg /L)	文献
細菌 *Pseudomonas putida* (ｼｭｰﾄﾞﾓﾅｽ)	25	16 時間毒性閾値 1)	増殖阻害	15 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977
原生動物 *Entosiphon sulcatum* (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 2)	増殖阻害	> 80 (n)	Bringmann, 1978
Uronema parduczi (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 2)	増殖阻害	> 80 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
Chilomonas paramaecium (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 2)	増殖阻害	> 40 (n)	Bringmann et al., 1980

(n): 設定濃度
1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC_3)、2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC_5)

6.1.2 藻類に対する毒性

o-クロロトルエンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム及びセネデスムスを用いた生長阻害試験について報告されている。セレナストラムを用いた試験でバイオマス及び生長速度により算出された 72 時間 EC_{50} は、それぞれ 9.19 mg/L、11.6 mg/L、72 時間 NOEC はともに 3.69 mg/L であった (環境省, 2001a)。この試験では助剤として界面活性剤 (HCO-40) が使われているが、水への溶解度以下の濃度で試験が行われており、また揮発性を考慮して閉鎖系で試験を実施した結果であること等の理由から、本評価書ではこの試験結果を評価できるものと判断した。また、セネデスムスを用いた試験でバイオマス及び生長速度により算出された 72 時間 EC_{50} は、ともに 100 mg/L 超、NOEC に相当する 72 時間 EC_{10} は、それぞれ 57 mg/L、100 mg/L 超であった (Kuhn and Pattard, 1990)。

なお、セネデスムス及び藍藻のミクロシスティスを用いた 8 日間毒性閾値 (EC_3) がともに 100 mg/L 超であった (Bringmann and Kuhn, 1977, 1978) との報告があるが、通常の生長阻害試験のエンドポイントではないため、有害性評価には用いない。

調査した範囲内では、海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-2　*o*-クロロトルエンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験方式	温度(℃)	エンドポイント		濃度(mg/L)	文献
淡水						
Selenastrum capricornutum[1)] (緑藻、ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)	OECD 201 GLP 止水 閉鎖系 助剤[2)]	23±2	72 時間 EC_{50} 24-48 時間 EC_{50} 24-72 時間 EC_{50} 0-72 時間 EC_{50}[3)] 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC[3)]	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度 生長速度 生長速度 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度 生長速度 生長速度	9.19 11.9 12.8 11.6 3.69 3.69 8.27 3.69 (m)[4)]	環境省, 2001a
Scenedesmus subspicatus[5)] (緑藻、ｾﾈﾃﾞｽﾑｽ)	DIN[6)] 38412-9 止水	24	72 時間 EC_{10} 72 時間 EC_{50} 72 時間 EC_{10} 72 時間 EC_{50}	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度 生長速度	57 > 100 > 100 > 100 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
Scenedesmus quadricauda (緑藻、ｾﾈﾃﾞｽﾑｽ)	止水	27	8 日間毒性閾値[7)]	生長阻害	> 100 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977, 1978
Microcystis aeruginosa (藍藻、ﾐｸﾛｼｽﾃｨｽ)	止水	27	8 日間毒性閾値[7)]	生長阻害	> 100 (n)	Bringmann & Kuhn, 1978

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 2-メトキシエタノール (25 mg/L) + HCO-40 (75mg/L)、3) 文献をもとに再計算した値、4) 暴露開始時の測定濃度をもとに算出した値、5) 現学名: *Desmodesmus subspicatus*、6) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut fur Normung) テストガイドライン、7) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC_3)

6.1.3　無脊椎動物に対する毒性

o-クロロトルエンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

急性毒性について、甲殻類のオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} は 0.700 mg/L (環境省, 2001b)、24 時間 EC_{50} は 20 mg/L (Kuhn et al., 1989) であった。前者の試験では界面活性剤が用いられているが、水への溶解度以下の濃度で試験が行われており、また揮発性も考慮されている等の理由から、本評価書ではこの試験結果を評価できるものと判断した。長期毒性として、オオミジンコの繁殖試験報告における繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の範囲は 0.14～0.313 mg/L であった (Kuhn et al., 1989; Springborn Bionomics, 1986; 環境省, 2001c)。また、繁殖試験で親の致死を指標とした 21 日間 NOEC が 0.08 mg/L という試験報告も得られている (Springborn Bionomics, 1986)。この報告は原著が入手できず、試験条件等の詳細は不明であるが、SIDS がキースタディとして評価しており (OECD/UNEP, 2001)、本評価書ではこの値を有害性評価に採用する。

調査した範囲内では、海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-3　*o*-クロロトルエンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	生後24時間以内	OECD 202 GLP 半止水 密閉 助剤 1)	20.0-20.3	人工調製水 2)	7.9-8.1	48時間 EC_{50} 遊泳阻害	0.700 (m)	環境省, 2001b
		DIN 3) 38412-II 止水	20	2.4 mmol/L	8.0±0.2	24時間 EC_{50} 遊泳阻害	20 (n)	Kuhn et al., 1989
		OECD 211 GLP 半止水 密閉 助剤 4)	19.7-20.5	205-250	7.2-8.3	21日間 EC_{50} 21日間 NOEC 繁殖	0.352 0.313 (m)	環境省, 2001c
		UBA 5) 半止水 閉鎖系	25	ND	8.0±0.2	21日間 NOEC 繁殖	0.14 (m)	Kuhn et al., 1989
	ND	流水 閉鎖系	ND	ND	ND	21日間 NOEC 繁殖 21日間 NOEC 親の致死	0.21 0.08 (m)	Springborn Bionomics, 1986

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態
1) 2-メトキシエタノール (2 mg/L) + HCO-40 (6 mg/L)、2) Elendt M4、3) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut fur Normung) テストガイドライン、4) 2-メトキシエタノール (2 mg/L) + HCO-60 (4 mg/L)、5) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン

6.1.4　魚類に対する毒性

o-クロロトルエンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

急性毒性としては、淡水魚ではメダカ、ニジマス及びゴールデンオルフェ、海水魚ではコイ科の一種 (*Abramis alburnus*) に対するデータがある。そのうち *o*-クロロトルエンの揮発性を考慮して流水または半止水式で試験を実施、あるいは測定濃度に基づき算出した 96 時間 LC_{50} の最小値はニジマスに対する 2.3 mg/L であった (EG & G, Bionomics, 1982a)。

長期毒性について、ファットヘッドミノーの初期生活段階毒性試験で、ふ化を指標とした 30 日間 NOEC は 2.9 mg/L、致死及び成長を指標とした 30 日間 NOEC は 1.4 mg/L であった (EG & G, Bionomics, 1982b)。

表 6-4　*o*-クロロトルエンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Oryzias latipes (ﾒﾀﾞｶ)	2.21 cm 0.148 g	OECD 203 GLP 半止水 密閉 助剤 1)	24±1	67	6.9-7.5	96 時間 LC_{50}	7.67 (a, n)	環境省, 2001d
	約 0.2 g	JIS 密閉 半止水	24±1	ND	ND	48 時間 LC_{50}	9.6 (n)	通商産業省, 1992
Oncorhynchus mykiss (ﾆｼﾞﾏｽ)	ND	U.S. EPA 流水	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	2.3 (m)	EG & G, Bionomics, 1982a
Leuciscus idus (ｺﾞｰﾙﾃﾞﾝｵﾙﾌｪ、ｺｲ科)	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC_{50}	78 (n)	Juhnke & Luedemann, 1978
Pimephales promelas (ﾌｧｯﾄﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ)	受精卵	OECD 210 流水	ND	ND	ND	30 日間 NOEC ふ化 30 日間 NOEC 致死、成長	2.9 1.4 (m)	EG & G, Bionomics, 1982b
海水								
Abramis alburnus (ｺｲ科の一種)	ND	止水	ND	塩分濃度: 7‰	ND	48 時間 LC_{50}	78 (n)	Bengtsson & Tarkpea, 1983

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、(n): 設定濃度、(m): 測定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態
1) 2-メトキシエタノール (25 mg/L) + HCO-40 (75 mg/L)

6.1.5　その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、*o*-クロロトルエンのその他の水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

6.2　陸生生物に対する影響

6.2.1　微生物に対する毒性

調査した範囲内では、*o*-クロロトルエンの微生物 (土壌中の細菌や菌類) に関する試験報告は得られていない。

6.2.2　植物に対する毒性

カラスムギ及びカブラの土壌試験について報告があり、生長阻害を指標とした 14 日間 EC_{50} はそれぞれ 89 mg/kg 乾土、1,000 mg/kg 乾土超であった (Bayer, 1986)。

6.2.3　動物に対する毒性

調査した範囲内では、*o*-クロロトルエンの動物に関する試験報告は得られていない。

6.3　環境中の生物への影響 (まとめ)

o-クロロトルエンの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。陸生生物については、植物の土壌試験に関する報告が得られている。水生生物の有害性評価に用いた試験報告は、*o*-クロロトルエンの揮発性を考慮して閉鎖系または密閉系、あるいは流水または半止水式で試験が実施されたものである。

微生物について、細菌ではシュードモナスの増殖阻害を指標とした 16 時間毒性閾値 (EC_3) が 15 mg/L、原生動物では鞭毛虫類 (*Chilomonas paramaecium*) の増殖阻害を指標とした 48 時間毒性閾値 (EC_5) が 40 mg/L 超であった。

淡水緑藻のセレナストラムの生長阻害試験での 72 時間 EC_{50} は 9.19 mg/L (バイオマス) 及び 11.6 mg/L (生長速度) であり、生長速度による算出値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。また、NOEC は同じ試験で 3.69 mg/L (バイオマス及び生長速度) であった。

無脊椎動物について、甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 EC_{50} (遊泳阻害) は 0.700 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性については、オオミジンコの繁殖試験で、繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 0.14 mg/L、親の致死を指標とした 21 日間 NOEC は 0.08 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性については、ニジマスに対する 96 時間 LC_{50} が 2.3 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性について、ファットヘッドミノーの初期生活段階毒性試験で、ふ化を指標とした 30 日間 NOEC は 2.9 mg/L、致死及び成長を指標とした 30 日間 NOEC は 1.4 mg/L であった。

陸生生物では、カラスムギ及びカブラの土壌試験について報告があり、生長阻害を指標とした 14 日間 EC_{50} はそれぞれ 89 mg/kg 乾土、1,000 mg/kg 乾土超であった。

以上から、*o*-クロロトルエンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC は、藻類では 3.69 mg/L、甲殻類では 0.08 mg/L、魚類では 1.4 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの親の致死を指標とした 21 日間 NOEC の 0.08 mg/L である。

7.　ヒト健康への影響

7.1　生体内運命

o-クロロトルエンの生体内運命の試験結果を表 7-1 に示す。

a.　吸収・分布・排泄

雌雄の SD ラットに[ベンゼン環-^{14}C] *o*-クロロトルエンの 1 mg/kg (媒体: コーン油) を単回強制経口投与した試験で、血漿中の放射能濃度は投与後 2 時間で最大となり、24 時間後には殆どゼロとなった。投与 4 日後には、体内残存放射能は 1%以下であった。放射能が残存した器官・組織は皮膚、腎臓、心臓周辺の脂肪組織、肺であった。投与 4 日後までに投与した放射能の大部分は排泄され、投与放射能の 85～92%が尿中に、5～8%が糞中に、1～4%が呼気中に排泄さ

れた。呼気中の揮発性放射能の 84%は未変化体の *o*-クロロトルエンであり、他は二酸化炭素であった (Quistad et al., 1983)。

b.　代謝

o-クロロトルエンの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

雌雄の SD ラットに [ベンゼン環-^{14}C] *o*-クロロトルエンの 1 mg/kg あるいは *o*-クロロトルエン 102 mg/kg (媒体: コーン油) を投与して、強制経口投与後 24 時間以内に採集した尿中の *o*-クロロトルエンの代謝物が検出された。尿中に検出された主な代謝物は、*o*-クロロ馬尿酸、*o*-クロロベンジルアルコール-β-グルクロニド、*N*-アセチル-*S*-((2-クロロフェニル)メチル)システインであった。これらは、24 時間以内の尿中に、放射能濃度にしてそれぞれ 20～23%、35～42%、21～28%が含まれていた。それぞれは、*o*-クロロ安息香酸のグリシン抱合体、*o*-クロロベンジルアルコールのグルクロン酸抱合体、*o*-クロロベンジルアルコールのグルタチオン抱合体由来のメルカプツール酸抱合体と推定された。雌雄の間で尿中代謝産物とその含有率に相違は認められなかった。また、投与後 1 時間での血漿中に主に *N*-アセチル-*S*-((2-クロロフェニル)メチル)システインと *o*-クロロベンジルアルコール-β-グルクロニド、その他の成分として *o*-クロロトルエン、*o*-クロロ安息香酸、*o*-クロロベンジルアルコールが検出され、それぞれ、血漿中の放射能の 38、25、4、10、2%に相当した (Quistad et al., 1983)。

以上の所見から、経口投与された *o*-クロロトルエンは消化管から速やかに吸収され、投与後 2 時間で血漿中濃度が最大となる。吸収された *o*-クロロトルエンは主に *o*-クロロ馬尿酸、*o*-クロロベンジルアルコールのβ-グルクロン酸抱合体、及びメルカプツール酸抱合体に代謝され、4 日間で大部分が排泄される。代謝物は主に尿中に排泄される。

表 7-1　*o*-クロロトルエンの生体内運命試験結果

動物種等	投与条件	投与量	結　　果	文　献
ラット SD 雌雄	[ベンゼン環-^{14}C] *o*-クロロトルエン (吸収・分布・排泄) または *o*-クロロトルエン (代謝) を単回強制経口投与	1 mg/kg 102 mg/kg (媒体: コーン油)	吸収: 血漿中放射能濃度は投与後 2 時間で最大、24 時間後には殆どゼロ 分布: 投与 4 日後、体内残存放射能は 1%以下。皮膚、腎臓、心臓周辺の脂肪組織、肺に放射能が残存 代謝: 投与 1 時間後の血漿中代謝物: 主に　血漿中含有率 (%) *N*-アセチル-*S*-((2-クロロフェニル)メチル)システイン　38 *o*-クロロベンジルアルコール-β-グルクロニド　25 その他の成分として *o*-クロロトルエン　4 *o*-クロロ安息香酸　10 *o*-クロロベンジルアルコール　2 投与 24 時間以内の尿中代謝物: 主に　尿中含有率 (%) *o*-クロロ馬尿酸　20-23	Quistad et al., 1983

動物種等	投与条件	投与量	結　　果	文　献
			o-クロロベンジルアルコール -β-グルクロニド　35-42 *N*-アセチル-*S*-((2-クロロフェニル) メチル)システイン　21-28 排泄: 投与 4 日間で大部分排泄 投与放射能あたりの 4 日間排泄量 尿中　85-92% 糞中　5-8% 呼気中　1-4% (呼気中の揮発性放射能の 84%は未変化体であり、他は二酸化炭素)	

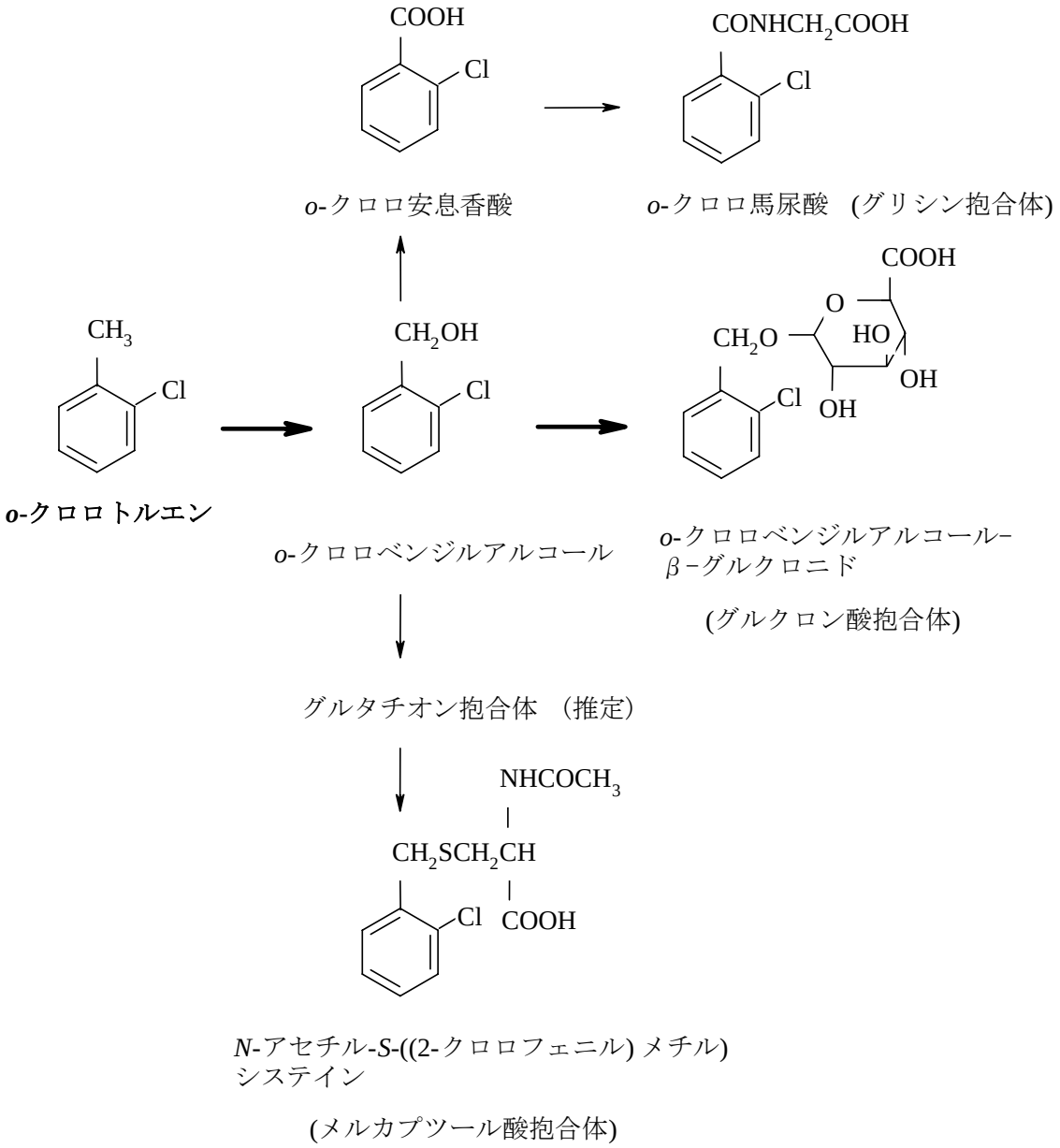


図 7-1　*o*-クロロトルエンの代謝経路

(Hooker Industrial & Specialty Chemicals, 1983; Quistad et al., 1983より作成)

7.2　疫学調査及び事例

a.　急性影響

ヒトは、75 ppm (395 mg/m^3) の *o*-クロロトルエンに暴露されると不快感を示し、200 ppm (1,050 mg/m^3) に数時間以上暴露されると毒性症状を、400 ppm (2,100 mg/m^3) に 60 分間暴露されると重度の毒性症状を示したという職業暴露に関する報告 (Goldblatt, 1955) があるが、詳細は不明である。

b.　慢性影響

数年間 *o*-クロロトルエンを取り扱った *o*-クロロトルエン製造工場の労働者に皮膚接触、吸入による皮膚刺激や中毒症状がみられなかったという報告がある (Hutchins, 1962) が、暴露濃度等は不明であり、信頼性は低い。

同様に、*o*-クロロトルエンに暴露された労働者に、皮膚炎や毒性症状は認められず、クロロベンゼンなど塩素化芳香族化合物の毒性からの類推で、最大許容濃度は 75～200 ppm とすべきであるという報告がある (Hopton, 1962)。

以上、ヒトに関する事例は、いずれも詳細なデータの記載がなく、信頼できる報告は得られなかった。

7.3　実験動物に対する毒性

7.3.1　急性毒性

o-クロロトルエンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す (GDCh BUA, 1992; OECD/UNEP, 2001)。

o-クロロトルエンの経口投与による LD_{50} はマウスでは 3,776～4,400 mg/kg (Arthur et al., 1974; Pis'ko et al., 1981) であり、ラットでは 3,031～3,860 mg/kg (Arthur et al., 1974; Thyssen and Kimmerle, 1976)、モルモットでは 3,000 mg/kg (Pis'ko et al., 1981) であった。吸入暴露による LC_{50} はマウスでは 20,583 mg/m^3 超 (1 時間) (Thyssen and Kimmerle, 1976) であり、ラットでは 37,517 mg/m^3 (4 時間) (Hazleton, 1972) であった。経皮投与による LD_{50} はラットで 1,083 mg/kg 超 (24 時間) (Thyssen and Kimmerle, 1976)、ウサギで 2,165 mg/kg 超 (24 時間)、モルモットで 10,835 mg/kg 超 (Arthur et al., 1974) であった。腹腔内投与による LD_{50} はラットでは 680～5,420 mg/kg であった (Barry, 1970)。

o-クロロトルエンのラットに対する経口投与では、雄に 2,500 mg/kg 以上、雌では 1,000 mg/kg 以上で投与後 10 日目まで呼吸困難と鎮静を伴う一般状態の悪化がみられ、呼吸困難は 14 日目まで続いた。14 日目の剖検では、肝臓の縮小、胃粘膜に限局性炎症、胃内容物に血液の混入が観察された (Thyssen and Kimmerle, 1976)。

o-クロロトルエンの雄ラットに対する 4 時間吸入暴露では、ラットは暴露期間中及びその後 2～4 日間、自発運動の低下、呼吸困難、腹式呼吸、眼や鼻からの滲出液、振戦、虚脱を示した。剖検では、肺と肝臓の表面に不均一な変色と肺表面に暗赤色巣がみられた (Hazleton, 1972)。

o-クロロトルエンの経皮投与では、1,083 mg/kg で背部皮膚に適用されたラットは呼吸困難など一般状態への影響がみられた (Thyssen and Kimmerle, 1976) が、ウサギでは 2,165 mg/kg でも全身毒性を示さなかった (Arthur et al., 1974)。

表 7-2　*o*-クロロトルエンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD_{50} (mg/kg)	3,776-4,400	3,227-3,464 (雄) 3,031-3,860 (雌)	ND	3,000
吸入 LC_{50} (mg/m^3)	＞20,583 (1 時間) (3,911 ppm)	37,517 (4 時間) (7,119 ppm)	ND	ND
経皮 LD_{50} (mg/kg)	ND	＞1,083 (24 時間)	＞2,165 (24 時間)	＞10,835
腹腔内 LD_{50} (mg/kg)	ND	680-1,350 (雄) 2,700-5,420 (雌)	ND	ND

ND: データなし

7.3.2　刺激性及び腐食性

o-クロロトルエンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-3 に示す。

a. 皮膚刺激性

ウサギの有傷及び無傷皮膚 (各 3 匹) に *o*-クロロトルエン 0.5 mL を 24 時間閉塞適用した皮膚刺激性試験で、適用 24 時間後に有傷及び無傷皮膚の適用部位に白色化と軽微から中等度の浮腫 (各 3/3 匹) がみられた。72 時間後には、有傷及び無傷皮膚の適用部位に白色化 (各 2/3 匹) と軽微から中等度の浮腫 (各 3/3 匹) が引き続いてみられた。1 週間後に、中程度の皮膚の落屑、適用部位の肥厚、表皮剥脱、瘢痕が観察された。したがって、*o*-クロロトルエンはウサギの皮膚に中等度の刺激性を示すと著者らは結論している (Hazleton Laboratories, 1966)。

ウサギの耳介に工業用 *o*-クロロトルエン 0.5 mL を浸み込ませたパッドを貼付し、綿製のパッチで覆って、1、2 時間あるいは 24 時間半閉塞適用した。1 時間適用では、軽微な紅斑が適用後 2 日間認められた。2 時間適用では、7 日間の観察期間中軽微な紅斑と表層壊死がみられた。また、24 時間適用では、重度の紅斑と耳介皮膚の壊死を生じ、適用後 6 日目でも軽微な紅斑と表層壊死が観察された (Thyssen and Kimmerle, 1976)。

ウサギの皮膚に *o*-クロロトルエン (純度 99.8%) を OECD テストガイドライン 404 に準拠して 4 時間、半閉塞適用した皮膚刺激性試験で、適用直後に浮腫はみられなかったが、軽微な紅斑が認められた。紅斑は 48 時間で 3/3 匹、72 時間で 2/3 匹、7 日目で 0/3 匹となり、7 日間で回復した (Bayer, 1988)。

b. 眼刺激性

3 匹のウサギの片方の眼に *o*-クロロトルエン 0.1 mL を適用した眼刺激性試験で、結膜に中等度の刺激性を示したが、適用後 5 日目には消失した。7 日目にフルオレセイン染色をしたが、角膜損傷は認められなかった (Hazleton Laboratories, 1966)。

3 匹のウサギの片方の眼に *o*-クロロトルエン 0.1 mL を適用した眼刺激性試験で、適用後 24 時間で 2 匹のウサギの眼に軽微な粘液性膿の分泌、残りの 1 匹の眼瞼周囲に発赤が認められた。

48 時間では眼は正常に回復した。したがって、*o*-クロロトルエンは眼刺激性を示すと著者らは結論している (Barry, 1970)。

雌雄各 3 匹のウサギの片方の眼に *o*-クロロトルエン 0.1 mL を適用した眼刺激性試験で、適用後 1 日目にすべてのウサギに角膜炎症が認められた。また、フルオレセイン染色をして角膜損傷を調べたところ、1 匹のウサギの眼の角膜表面の 10%が染色され、角膜損傷が認められたが、3 日目には消失していた。適用後 1 日目に認められた角膜炎症は適用後 7 日目には回復した。したがって、*o*-クロロトルエンは軽微な眼刺激性を示すと著者らは結論している (Arthur et al., 1974)。

2 匹のウサギの結膜のうに工業用 *o*-クロロトルエン 0.1 mL を適用した眼刺激性試験で、適用後 24 時間で結膜に軽微から中等度の発赤がみられたが、その後発赤は消失した。したがって、*o*-クロロトルエンは軽微な眼刺激性を示すと著者らは結論している (Thyssen and Kimmerle, 1976)。

OECD テストガイドライン 405 に準拠し、3 匹のウサギの結膜のうに *o*-クロロトルエン (純度 99.8%) 0.1 mL を適用した眼刺激性試験で、適用後 1 時間で 3 匹すべてに軽微な結膜腫張、流涙のわずかな増加を生じた。24 時間後に洗眼した時点で、2 匹のウサギに結膜血管のはっきりとした充血が認められたが、3 日間後では 1 匹だけで、7 日間後では、すべての眼刺激性の徴候は消失した。その結果、*o*-クロロトルエンは軽微な眼刺激性を有すると結論されている (Bayer, 1988)。

c. 呼吸器刺激性

雄の Swiss-Webster マウスに *o*-クロロトルエン蒸気 0、520、740、1,000 ppm を 30 分間吸入 (頭部) 暴露し、ボディプレチスモグラフ法を用いて呼吸数の時間変化を測定した試験で、520 ppm 以上で、暴露開始直後から呼吸数の急速な減少を示し、3 分間以内に最小値に達した。その後、徐々に増加し、暴露終了後 5 分間前後で正常の呼吸数に戻った。半数呼吸数量 (RD_{50}) は 650 ppm であった。これらの結果は、*o*-クロロトルエンが呼吸器刺激性を有することを示唆している (Stadler and Kennedy, 1996)。

ラットに *o*-クロロトルエンの設定濃度 0、14,000、175,000 ppm を 6 時間吸入暴露した結果、14,000 ppm で気道刺激性を示した。175,000 ppm の暴露では、1/3 匹が死亡、残りの 2/3 匹は生存したが、虚脱を示した (Eastman Kodak, 1984)。

以上の試験データから、*o*-クロロトルエンは皮膚刺激性及び軽微な眼刺激性を有する。また、呼吸器刺激性を示す可能性がある。

表 7-3　*o*-クロロトルエンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　果	文献
ウサギ 3 匹	皮膚一次刺激性 有傷及び無傷皮膚に閉塞適用	24 時間	0.5 mL	適用 24 時間後: 有傷及び無傷皮膚の適用部位に白色化と軽微から中等度の浮腫 (各 3/3 匹) 72 時間後:	Hazleton Laboratories, 1966

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　果	文献
				有傷及び無傷皮膚の適用部位に白色化 (各 2/3 匹) 軽微から中等度の浮腫 (各 3/3 匹) 1 週間後: 中程度の皮膚の落屑、適用部位の肥厚、表皮剥脱、瘢痕 結論: *o*-クロロトルエンは中等度の皮膚刺激性を示す	
ウサギ	皮膚一次刺激性 耳介皮膚に半閉塞適用	1、2 時間あるいは 24 時間	工業用 *o*-クロロトルエン 0.5 mL	1 時間適用: 適用後 2 日間軽微な紅斑 2 時間適用: 適用後 7 日間軽微な紅斑と表層壊死 24 時間適用: 重度の紅斑と耳介皮膚の壊死、適用後 6 日目でも軽微な紅斑と表層壊死	Thyssen & Kimmerle, 1976
ウサギ	皮膚一次刺激性 半閉塞適用 OECD 404 に準拠	4 時間	純度 99.8% 投与量不明	適用直後: 軽微な紅斑、浮腫なし 48 時間後: 紅斑　3/3 匹 72 時間後: 紅斑　2/3 匹 7 日目後:　紅斑　0/3 匹 と回復	Bayer, 1988
ウサギ 3 匹	眼刺激性		0.1 mL	適用後: 結膜に中等度の刺激性 5 日後:　刺激反応の消失 7 日後にフルオレセイン染色: 角膜損傷なし	Hazleton Laboratories, 1966
ウサギ 3 匹	眼刺激性		0.1 mL	適用 24 時間後: 軽微な粘液性膿の分泌 (2/3 匹) 眼瞼周囲に発赤 (1/3 匹) 48 時間後: 正常に回復 結論: *o*-クロロトルエンは眼刺激性を示す	Barry, 1970
ウサギ 雌雄 3 匹/性	眼刺激性		0.1 mL	適用後 1 日目: すべてのウサギに角膜の炎症。うち、1 匹の角膜表面の 10%がフルオレセインで染色 (角膜損傷あり) 3 日目:　角膜損傷の消失 7 日目: 炎症の回復 結論: *o*-クロロトルエンは軽微な眼刺激性を示す	Arthur et al., 1974
ウサギ 2 匹	眼刺激性		工業用 *o*-クロロトルエン 0.1 mL	適用 24 時間後: 結膜の軽微から中等度の発赤、その後発赤は消失 結論: *o*-クロロトルエンは軽微な眼刺激性を示す	Thyssen & Kimmerle, 1976
ウサギ 3 匹	眼刺激性 結膜のうに単回適用、24 時間後に洗眼 OECD 405 に準拠	24 時間 適用後 7 日間観察	純度 99.8% 0.1 mL	適用 1 時間後: 軽微な結膜腫張、流涙のわずかな増加　3/3 匹 24 時間後洗眼時: 結膜血管の充血 2/3 匹 3 日間後: 結膜血管の充血 1/3 匹 7 日間後: 刺激性徴候の消失	Bayer, 1988

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　果	文献
				結論: *o*-クロロトルエンは軽微な眼刺激性を有する	
マウス Swiss-Webster 雄	呼吸器刺激性 吸入（頭部）暴露	30 分間	蒸気 0、520、740、1,000 ppm	520 ppm 以上: 暴露後呼吸数の急速な減少、3 分間以内に最小。その後、徐々に増加、暴露終了 5 分前後で正常の呼吸数回復 半数呼吸数量 (RD_{50}) は 650 ppm 結論: *o*-クロロトルエンが呼吸器刺激性を有する	Stadler & Kennedy, 1996
ラット	呼吸器刺激性 吸入暴露	6 時間	0、14,000、175,000 ppm	14,000 ppm: 気道刺激性 175,000 ppm: 死亡　1/3 匹 生存、虚脱　2/3 匹	Eastman Kodak, 1984

7.3.3　感作性

o-クロロトルエンの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-4 に示す。

モルモットの皮膚に *o*-クロロトルエン 0、10、25% (媒体: 5%アラビアゴム水溶液) の 0.1 mL を 6 時間/日、3 日/週の頻度で、3 週間閉塞適用し、その後 10 日目に 0、10、25%の *o*-クロロトルエンで惹起した皮膚感作性試験で、10%での惹起後、軽度の紅斑及び浮腫、25%で重度の皮膚刺激性を示し、3/10 匹が死亡したが、感作性を示さなかった (Arthur, 1974)。

o-クロロトルエンのモルモットマキシマイゼーションテスト (GPMT) 法による皮膚感作性試験が、雄のモルモットに対して OECD テストガイドライン 406 に従って行われた。感作は、皮内注射あるいは皮膚適用で行われた。①5%の *o*-クロロトルエン 0.1 mL を皮内注射し、また、②予備試験で皮膚刺激性が認められなかったので、感作前に 10%のラウリル硫酸ナトリウム水溶液を皮膚適用し、その 24 時間後に、0、100%の *o*-クロロトルエンを 24 時間閉塞適用して感作した。それぞれ、感作 3 及び 2 週間後に①、②の各群のモルモットに 100%の *o*-クロロトルエンを 24 時間閉塞適用して惹起した。惹起開始 48、72 時間後、すべての処置群に皮膚反応は認められなかった。したがって、*o*-クロロトルエンは皮膚感作性を示していない (Bayer, 1991)。

以上から、*o*-クロロトルエンは皮膚感作性を有しないと考える。

表 7-4　*o*-クロロトルエンの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　果	文献
モルモット	皮膚感作性	感作: 3 週間閉塞適用 (6 時間/日、	感作: 0、10、25%の 0.1 mL	惹起後: 10%で軽度の紅斑及び浮腫 25%で重度の皮膚刺激	Arthur, 1974

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　果	文献
		3 日/週) 惹起: 感作後 10 日目に惹起	惹起: 0、10、25% (媒体: 5%アラビアゴム水溶液)	性、3/10 匹が死亡 結論: 感作性を示さない	
モルモット 雄	皮膚感作性 OECD 406 に準拠したモルモットマキシマイゼーションテスト(PGMT)法	感作: ① 皮内注射 ② 10% のラウリル硫酸ナトリウム水溶液を皮膚適用 24 時間後に 24 時間閉塞適用 惹起: 感作 3 及び 2 週間後に ①、②ともに 24 時間閉塞適用。 惹起開始 48、72 時間後に観察	① 感作: 0、5%の *o*-クロロトルエン (0.1 mL) 惹起: 100% ② 感作: 0、100% 惹起: 100%	惹起後: すべての処置群に皮膚反応なし 結論: 皮膚感作性を示さない	Bayer, 1991

7.3.4　反復投与毒性

o-クロロトルエンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-5 に示す。

a.　経口投与

雌雄のラット (7匹/群) に*o*-クロロトルエン0、270 mg/kg/日を14日間強制経口投与した試験で、270 mg/kg/日の投与群で胃に炎症と水腫、肝臓と腎臓に軽微な障害が認められた (Barry, 1970)。

雌雄のHarlanラットの離乳児 (20匹/群) に*o*-クロロトルエン0、20、80、320 mg/kg/日 (媒体: 5%アラビアゴム水溶液) を103～104日間強制経口投与した試験で、雄では、80 mg/kg/日群で尿素窒素量の増加、80 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、副腎の相対重量増加、320 mg/kg/日群で白血球数のわずかな増加とプロトロンビン時間の減少 (プロトロンビン時間一段法による血清凝固時間測定の結果)、心臓と精巣の相対重量増加が認められた。これらの器官の絶対重量に変化は認められなかった。一方、雌では、用量に依存した一般状態、生存率、血液生化学的及び病理組織学的検査で変化は認められなかった。したがって、NOELは体重増加抑制がみられない20 mg/kg/日であると、著者らは結論している (Gibson et al., 1974a)。本評価書では、雄の80 mg/kg/日以上の群での体重増加抑制を指標としてNOAELを20 mg/kg/日と判断する。

雌雄のBeagleイヌ (4匹/群) に*o*-クロロトルエン0、5、20、80 mg/kg/日 (媒体: 5%アラビアゴム水溶液) を充填したゼラチンカプセルを雄に96日間、雌に95日間強制経口投与した試験で、

雌雄ともに用量に依存した一般状態、生存率、血液生化学的及び病理組織学的検査で変化は認められなかったが、80 mg/kg/日群の1/4匹の雌に投与後10～17日間で3回の嘔吐と3週目に糞中に出血が認められた。また、2週間後に体重がおよそ1 kg減少したが、3～4週間で体重を回復した。1/4匹の雄では投与後1～2週間で体重がおよそ1 kg減少したが、3週間までに回復した。したがって、NOELは80 mg/kg/日以上であると、著者らは結論している (Gibson et al., 1974b)。

b. 吸入暴露

雌雄のラット (4匹/群) に*o*-クロロトルエン0、500、1,000、40,000 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で、3週間吸入暴露した試験で、1,000 ppm群で雌雄ともに鼻出血、音応答の低下、嗜眠、体重増加抑制がみられた。剖検では変化は認められなかった。病理組織学的検査で肺胞でのマクロファージのわずかな増加がみられた。40,000 ppm群では暴露開始後3分以内で全動物が死亡した (Barry, 1970)。これらの結果はNOAELが500 ppmであることを示唆しているが、被験動物数が4匹/群と少ないことから、NOAELを確定できないと考える。

雌雄のSDラット (10匹/群) に*o*-クロロトルエン0、4,000、7,700、11,400、15,300 mg/m^{3}を6時間/日の頻度で、14日間吸入 (全身) 暴露した試験で、4,000 mg/m^{3}以上の群で雌雄ともに用量に依存した摂水量の増加、さらに雄では体重増加抑制、ヘモグロビン濃度の増加、尿量増加、肝臓と腎臓の重量増加がみられた。7,700 mg/m^{3}以上の群で雌雄ともに用量に依存した流涎、流涙、脱毛、被毛の褐色化、運動失調、中枢神経系抑制、さらに雄では摂餌量の減少、脾臓重量の減少、雌では肝臓と腎臓の重量増加を生じた。11,400 mg/m^{3}以上の群で雌の脾臓重量の減少、15,300 mg/m^{3}群で雌に血中ナトリウム及び塩素濃度の減少、病理組織学的検査で小葉中心性肝細胞肥大が観察された。一方、*o*-クロロトルエンの急性毒性によって、11,400 mg/m^{3}で雌ラット1/10匹の死亡が、15,300 mg/m^{3}で雌雄ラット各1/10匹の死亡が認められた (Rose et al., 1983)。これらの結果から、NOAELは確定できず、本評価書では、この試験でのLOAELは最低用量の4,000 mg/m^{3}であると判断する。

雌雄のHarlanラット (10匹/群) に*o*-クロロトルエンのエアロゾル (粒径: 3～10 μm) 0、33,000、62,000 mg/m^{3}を1時間/日、5日/週の頻度で、3週間吸入 (頭部) 暴露した試験で、33,000 mg/m^{3}以上の群で雌雄に運動失調、雄に赤血球数の増加、雌に肝臓の相対重量の増加、62,000 mg/m^{3}群で雌雄に体重増加抑制、雌の1/10匹に赤血球及び白血球数の減少、2/10匹に尿素窒素量の増加がみられた。一方、33,000 mg/m^{3}群で雌の1/10匹が肺の機能障害を生じて死亡、62,000 mg/m^{3}群で雌雄各2/10匹が肺炎で死亡した。剖検で投与群の多くの生存例に、また対照群にも肺炎が観察されたが、病理組織学的検査では*o*-クロロトルエンによる変化は認められなかった。したがって、肺炎は*o*-クロロトルエンに起因していないと著者らは考察している (Arthur and Owen, 1974)。

雌のNZWウサギ (6匹/群) に*o*-クロロトルエン0、4,000、7,800、11,500、15,600 mg/m^{3}を6時間/日の頻度で、23日間吸入 (全身) 暴露した試験で、4,000 mg/m^{3}以上の群で用量に依存した体重増加抑制、摂餌量の減少、7,800 mg/m^{3}以上の群で用量に依存した流涎、呼吸数の増加がみられた。11,500 mg/m^{3}以上の群で流涙、脾臓重量の減少、15,600 mg/m^{3}群で体重減少がみられた。一方、対照群と11,500 mg/m^{3}群で各1/6匹が重度の呼吸障害で死亡した (Rose et al., 1983)。これらの結果から、NOAELは確定できず、本評価書では、LOAELが最低用量の4,000 mg/m^{3}であると

判断する。

c.　経皮投与

雌雄のNZWウサギ (4匹/群) の剪毛した無傷及び有傷の背部皮膚 (各2匹) に*o*-クロロトルエン0、0.1、0.3、1.0 mL/kg/日 (0、108、324、1,081 mg/kg/日) を5日/週の頻度で、4週間皮膚適用し、その後2週間の回復期間を設けた試験で、対照群の雌1/4匹 (無傷) に重度の下痢による死亡、0.3 mL/kg/日群の雄1/4匹 (無傷)、雌1/4匹 (有傷) の腸障害による死亡がみられたが、それ以外の用量群のウサギには、一般状態、血液学的検査、尿検査、器官重量、病理組織学的検査で変化はみられなかった。0.1 mL/kg/日以上の群では用量に依存して、雌雄動物において無傷・有傷適用にかかわらず適用部位の皮膚に中等度から重度の皮膚刺激反応が認められた。2週間の回復期間で、落屑した表皮が正常に戻った (Arthur and Harris, 1974)。これらの結果から、局所毒性である皮膚刺激がみられているが、最高用量まで全身毒性が認められていないので、全身毒性を指標としたNOAELは確定できない。しかし、最高用量がNOAELである可能性を考慮して、本評価書では、現時点でのNOAELを最高用量の1.0 mL/kg/日 (1,081 mg/kg/日) と考える。

以上のデータから、*o*-クロロトルエンの反復投与毒性の標的器官は肝臓、腎臓及び中枢神経系である。また、血液系に影響が認められるが僅少である。*o*-クロロトルエンは、経口経路ではラットに体重増加抑制、プロトロンビン時間の減少、胃の炎症と水腫を生じ、NOAELはラットにおける体重増加抑制を指標とした103～104日間投与の20 mg/kg/日である (Gibson et al., 1974a)。

吸入経路では雌雄のラットに流涎、流涙、運動失調、中枢神経系抑制、体重増加抑制、摂水量の増加、赤血球数の変化、雄では肝臓と腎臓の重量増加、雌に小葉中心性肝細胞肥大などの有害影響を示す。また、ウサギの雌に体重増加抑制、摂餌量の減少を生ずる。ラットへの14日間吸入暴露の最低用量で体重増加抑制が認められることから、NOAELは確定できず、現時点では暴露期間は短いが、LOAELは4,000 mg/m^{3}である (Rose et al., 1983)。今後長期の吸入暴露のNOAELを求める試験が必要であると考える。

経皮経路ではウサギにおいて局所毒性である皮膚刺激以外全身毒性は認められていない。最高用量まで全身毒性が認められていないので、全身毒性を指標とした経皮投与のNOAELは確定できないが、最高用量がNOAELである可能性を考慮して、現時点のNOAELは4週間投与の最高用量の1,081 mg/kg/日であるとみなす (Arthur and Harris, 1974)。

表 7-5　*o*-クロロトルエンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ラット 系統不明 雌雄 7 匹/群	強制経口投与	14 日間	0、270 mg/kg/日	270 mg/kg/日: 胃の炎症と水腫、肝臓と腎臓に軽微な障害	Barry, 1970
ラット Harlan 雌雄 離乳児 20 匹/群	強制経口投与	103-104 日間	0、20、80、320 mg/kg/日 (媒体: 5%アラビアゴム水溶液)	80 mg/kg/日: 雄: 尿素窒素量の増加 80 mg/kg/日以上: 雄: 体重増加抑制、副腎の相対重量増加	Gibson et al., 1974a

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
				320 mg/kg/日: 雄: 白血球数のわずかな増加、プロトロンビン時間の減少、心臓と精巣の相対重量増加、これらの器官の絶対重量に変化なし 雌: 用量に依存した一般状態、生存率、血液生化学的及び病理組織学的検査で変化なし NOEL: 20 mg/kg/日 NOAEL: 20 mg/kg/日 (本評価書の判断)	
イヌ Beagle 雌雄 10-14 月齢 4 匹/群	強制経口投与	雄: 96 日間; 雌: 95 日間	0、5、20、80 mg/kg/日 (媒体: 5%アラビアゴム水溶液) ゼラチンカプセルに充填して投与	80 mg/kg/日: 雌 1 匹に嘔吐と血便 雌雄:用量に依存した一般状態、生存率、血液生化学的及び病理組織学的検査で変化なし NOEL: 80 mg/kg/日以上	Gibson et al., 1974b
ラット 雌雄 4 匹/群	吸入暴露	3 週間 6 時間/日 5 日/週	0、500、1,000、40,000 ppm	1,000 ppm: 雌雄: 鼻出血、音応答の低下、嗜眠、体重増加抑制、肺胞でのマクロファージのわずかな増加 40,000 ppm: 暴露開始後 3 分以内で全匹死亡	Barry, 1970
ラット SD 雌雄 10 匹/群	吸入暴露 (全身)	14 日間 6 時間/日	0、4,000、7,700、11,400、15,300 mg/m^3	4,000 mg/m^3 以上: 雌雄: 摂水量の増加 雄: 体重増加抑制、ヘモグロビン濃度の増加、尿量増加、肝臓・腎臓の重量増加 7,700 mg/m^3 以上: 雌雄: 流涎、流涙、脱毛、被毛の褐色化、運動失調、中枢神経系抑制 雄: 摂餌量の減少、脾臓重量の減少 雌: 肝臓と腎臓の重量増加 11,400 mg/m^3 以上: 雌: 脾臓重量の減少 15,300 mg/m^3: 雌: 血中ナトリウム及び塩素濃度の減少、小葉中心性肝細胞の肥大 11,400 mg/m^3 群で雌の 1/10 匹、15,300 mg/m^3 群で雌雄の各 1/10 匹に急性毒性による死亡 LOAEL: 4,000 mg/m^3 (本評価書の判断)	Rose et al., 1983
ラット Harlan 雌雄 10 匹/群	吸入暴露 (頭部)	3 週間 1 時間/日 5 日/週	エアロゾル (粒径: 3-10 μm) 0、33,000、62,000 mg/m^3	33,000 mg/m^3 以上: 雌雄: 運動失調 雄: 赤血球数の増加 雌: 肝臓の相対重量の増加 62,000 mg/m^3: 雌雄: 体重増加抑制 各 2/10 匹が肺炎で死亡 生存例の多数に肺炎、但し病	Arthur & Owen, 1974

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
				理組織学的変化なし 雌: 赤血球及び白血球数の減少、尿素窒素量の増加 33,000 mg/m^3 群で雌の 1/10 匹に肺の機能障害による死亡、62,000 mg/m^3 群で雌雄の各 2/10 匹に肺炎による死亡	
ウサギ NZW 雌 6 匹/群	吸入暴露 (全身)	23 日間 6 時間/日	0、4,000、7,800、11,500 、 15,600 mg/m^3	4,000 mg/m^3 以上: 体重増加抑制、摂餌量の減少 7,800 mg/m^3 以上: 流涎、呼吸数の増加 11,500 mg/m^3 以上: 流涙、脾臓重量の減少 15,600 mg/m^3: 体重減少 対照群と 11,500 mg/m^3 群に各 1/6 匹の重度の呼吸障害による死亡 LOAEL: 4,000 mg/m^3 (本評価書の判断)	Rose et al., 1983
ウサギ NZW 雌雄 4 匹/群	経皮投与 剪毛した無傷・有傷の背部皮膚に適用 (各 2 匹)	4 週間 5 日/週 皮膚適用後、2 週間の回復期間	0、0.1、0.3、1.0 mL/kg/日 (0 、 108 、 324 、 1,081 mg/kg/日)	0.1 mL/kg/日以上: 適用部位に中等度から重度な皮膚刺激 (適用後 2 週間以内に回復) ただし、全身毒性なし 対照群の雌 1/4 匹 (無傷)の重度の下痢による死亡、0.3 mL/kg/日群の雄 1/4 匹 (無傷)、雌 1/4 匹 (有傷) の腸障害による死亡 NOAEL: 1.0 mL/kg/日(1,081 mg/kg/日) (本評価書の判断)	Arthur ＆ Harris, 1974

7.3.5　生殖・発生毒性

o-クロロトルエンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-6に示す。

a.　生殖毒性

調査した範囲内では、*o*-クロロトルエンの実験動物に対する生殖毒性に関する試験報告は得られていない。

b.　発生毒性

妊娠した雌の SD ラット (10～15 匹/群) に *o*-クロロトルエン蒸気 0、1,100、3,100、9,000 mg/m^3 を 6 時間/日で妊娠 6～19 日目に吸入暴露し、20 日目に帝王切開した試験で、1,100 mg/m^3 で児動物に短指症と短肢症の奇形併発 (1 例) が認められたが、3,100 mg/m^3 では児動物に骨格変異、奇形は認められなかった。3,100 mg/m^3 以上で母動物に用量に依存した運動失調、摂餌量減少、摂水量増加、体重増加抑制がみられたが、児動物に関する指標に変化はなかった。9,000 mg/m^3 で児動物の体重減少、母動物 4 匹からの児動物 6 匹に短指症 (そのうち 1 匹に短肢症併発)、そ

れらの肢末端の出血、骨格異常が認められた。これらの結果から、発生毒性に関して、3,100 mg/m^3 以下では *o*-クロロトルエンに依存した発生毒性を示す決定的な影響は認められなかったが、9,000 mg/m^3 で奇形を生じていると、著者らは結論している (Edwards et al., 1983a)。著者らの結論に対して、OECD SIDS は、著者らが示した背景データでは短指症、欠指症及び短肢症の自然発生率が非常に低い (母動物 2,189 匹からの児動物 12,209 匹中、短指症 3 匹 (そのうち短肢症 1 匹)、欠指症 3 匹 (そのうち短肢症 1 匹)、短肢症 1 匹) ことから、1,100 mg/m^3 で児動物 1 匹 (母動物 22 匹からの児動物 126 匹中) に短肢がみられたことは有意な変化とみなしている (OECD/UNEP, 2001)。本評価書では、この SIDS の見解に同意し、母動物毒性の NOAEL は 1,100 mg/m^3 であり、発生毒性の NOAEL は求められていないが、LOAEL は最低用量の 1,100 mg/m^3 であると判断する。

妊娠した雌の NZW ウサギ (16 匹/群) に *o*-クロロトルエン蒸気 0、1,500、4,000、10,000 mg/m^3 を 6 時間/日で、妊娠 6～28 日目吸入暴露し、29 日目に帝王切開した試験で、4,000 mg/m^3 以上で母動物に眼瞼下垂、摂餌量減少、体重増加抑制がみられた。10,000 mg/m^3 で母動物に流涙、流涎が認められた。すべての投与群で、同腹児数、着床率、児動物の体重には有意な差は認められなかった。投与群の児動物の 6 匹に椎骨欠損、水頭、心臓血管欠損、前肢の短指などの奇形 (1,500 mg/m^3 で 3 匹に椎骨欠損、1 匹に水頭、4,000 mg/m^3 で 1 匹に心臓血管欠損、10,000 mg/m^3 で 1 匹に小眼球、心臓欠陥、前肢の短指) が認められたが、用量に依存しなかった。すべての投与群に骨格異常、過剰肋骨及び過剰腰椎がみられたが、有意な差はなかった。母動物の死亡が、4,000 mg/m^3 で 2 匹、10,000 mg/m^3 で 4 匹みられ、剖検で肺疾患が観察されたが、暴露濃度との依存性は認められなかった。これらの奇形に関しては用量に依存していないこと、試験実施機関の背景データと同様な発生率であることから、奇形発生は暴露と関連する所見ではないと、著者らは結論している (Edwards et al., 1983b)。著者らの結論に対して、OECD SIDS は、著者らが示した背景データでは短指症及び欠指症の自然発生率が非常に低い (母動物 1,058 匹からの児動物 8,646 匹中、短指症が 2 匹、欠指症が 1 匹に発症) ことから、10,000 mg/m^3 で児動物 1 匹 (母動物 10 匹からの児動物 77 匹中) に短指がみられたことは有意な変化とみなしている (OECD/UNEP, 2001)。本評価書では、この SIDS の見解に同意し、母動物毒性の NOAEL は 1,500 mg/m^3 であり、発生毒性の NOAEL は 4,000 mg/m^3 であると判断する。

以上から、*o*-クロロトルエンの生殖毒性に関する試験報告は得られていないが、発生毒性に関して、*o*-クロロトルエンは、ラットでは運動失調、摂餌量減少、摂水量増加、体重増加抑制の母動物毒性を生じており、児動物では短肢症を発症し、体重減少、前肢または後肢の短肢、骨格異常の発生毒性を生じている。ウサギでは眼瞼下垂、摂餌量減少、体重増加抑制の母動物毒性を生じており、児動物に前肢の短指を生じている。したがって、発生毒性の N (L) OAEL に関して、短肢または短指の奇形を指標として、ラットでは LOAEL が 1,100 mg/m^3 であり (Edwards et al., 1983a)、ウサギでは NOAEL は 4,000 mg/m^3 である (Edwards et al., 1983b)。

表 7-6　*o*-クロロトルエンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ラット SD 妊娠雌 10-15 匹/群	吸入暴露	妊娠 6-19 日目 (6 時間/日) 20 日目に帝王切開	0、1,100、3,000、9,000 mg/m^3 (純度: 96.5 %)	1,100 mg/m^3: 児動物: 短肢の奇形 (1 匹) 3,100 mg/m^3: 児動物: 骨格変異及び奇形なし 3,100 mg/m^3 以上: 母動物: 用量に依存した運動失調、摂餌量減少、摂水量増加、体重増加抑制 ただし、児動物に関する指標に変化なし 9,000 mg/m^3: 児動物: 体重減少、前肢または後肢の短肢及び肢末端の出血、骨格異常 著者らの結論: 発生毒性に関して、3,100 mg/m^3 以下では *o*-クロロトルエンに関連した発生毒性を示す決定的な影響はなく、9,000 mg/m^3 で奇形が発生している。 本評価書の判断: OECD SIDS の見解と同様に、著者らが示した背景データでは短指症及び短肢症の発生率が非常に低いことから、1,100 mg/m^3 で児動物 1 匹 (母動物 22 匹からの児動物 126 匹中) に短肢がみられたことは有意な変化とみなす。 NOAEL: 母動物毒性: 1,100 mg/m^3 LOAEL: 発生毒性:　1,100 mg/m^3 (本評価書の判断)	Edwards et al., 1983a
ウサギ NZW 妊娠雌 16 匹/群	吸入暴露	妊娠 6-28 日目 (6 時間/日) 29 日目に帝王切開	0、1,500、4,000、10,000 mg/m^3 (純度: 96.5 %)	1,500 mg/m^3: 児動物: 椎骨欠損 (3 匹)、水頭 (1 匹) 4,000 mg/m^3: 母動物: 死亡 (2 匹) 児動物: 心臓血管欠損 (1 匹) 4,000 mg/m^3 以上: 母動物: 眼瞼下垂、摂餌量減少、体重増加抑制 10,000 mg/m^3: 母動物: 流涙、流涎、死亡 (4 匹) 児動物: 小眼球、心臓欠陥、前肢の短指 (1 匹) すべての投与群で、同腹児数、着床率、児動物の体重に有意差なし すべての投与群の児動物に骨格異常、過剰肋骨及び過剰腰椎がみられたが、有意な差なし	Edwards et al., 1983b

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
				著者らの結論: 奇形に関して用量に依存していないこと及び背景データと同様な発生率であることから、奇形発生は暴露と関連していない。 本評価書の判断: OECD SIDS の見解と同様に、著者らが示した背景データでは短指症及び短肢症の発生率が非常に低いことから、10,000 mg/m^3 で児動物 1 匹 (母動物 10 匹からの児動物 77 匹中) に短指がみられたことは有意な変化とみなす。 NOAEL: 母動物毒性: 1,500 mg/m^3 発生毒性: 4,000 mg/m^3 (本評価書の判断)	

7.3.6 遺伝毒性

o-クロロトルエンの遺伝毒性試験結果を表 7-7 に示す。

a. *in vitro* 試験結果

o-クロロトルエンは、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 を用いた復帰突然変異試験で、S9 の添加の有無にかかわらず陰性を示した (Brusick, 1982)。

o-クロロトルエンは、マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK$^+$/-株を用いた前進突然変異試験で、S9 添加条件下で陰性であった (Cifone and Balinas, 1985)。

o-クロロトルエンは、チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO 細胞) を用いた染色体異常試験で、S9 の添加の有無にかかわらず陰性であった (Galloway and Labowitz, 1982)。

ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 を用いた *umu* 試験で、S9 の添加の有無にかかわらず陰性であった (Ono et al., 1992)。

o-クロロトルエンは、マウス BALB/3T3 細胞を用いた細胞形質転換試験で、S9 添加の条件下で陰性であった (Rundell and Matthews, 1983)。

b. *in vivo* 試験結果

o-クロロトルエンは、SD ラットの骨髄細胞を用いた染色体異常試験で、すべての投与群で染色体の構造及び数的異常は観察されず、試験結果は陰性であった (Cimino and Labowitz, 1982)。

以上から、*o*-クロロトルエンは、*in vitro* 試験のネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験及び *umu* 試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験、マウス BALB/3T3 細胞を用いた細胞形質転換試験で、S9 処理の有無にかかわらず陰性、また、ラットの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験で陰性である。したがって、*o*-クロロトルエンは遺伝毒性を示さないと判断する。

表 7-7　*o*-クロロトルエンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					－S9	+S9	
in vitro	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 TA1538	プレート法	0.02-1.17 μL/plate (20-1,260 μg/plate)	－	－	Brusick, 1982
	前進突然変異	マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK^+/-株	前処理 37℃、4 時間	40-90 nL/mL (43-97 μg/mL)	ND	－	Cifone & Balinas, 1985
	染色体異常	CHO 細胞 1)	前処理 S9 (-): 37 ℃ 8.5-10 時間 S9 (+): 37℃2 時間	0.83-83.3 nL/mL (0.9-90 μg/mL)	－	－	Galloway & Labowitz, 1982
	umu	ネズミチフス菌 TA1535/pSK 1002	プレインキュベーション法	100 μg/mL	－	－	Ono et al., 1992
	細胞形質転換	マウス BALB/3T3 細胞	前処理 37℃、4 時間	138-1,375 nL/mL (149-1,490 μg/mL)	ND	－	Rundell & Matthews, 1983
in vivo	染色体異常	SD ラット 骨髄細胞	強制経口投与 単回投与後 6、24、48 時間 あるいは 5 日間投与後 6 時間で骨髄細胞を調製	0、30、100、300 mg/kg	－	－	Cimino & Labowitz, 1982

+: 陽性、 －: 陰性、 ND: データなし
1) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞

7.3.7　発がん性

調査した範囲内では、*o*-クロロトルエンの発がん性に関する試験報告は得られていない。

なお、国際機関等では *o*-クロロトルエンの発がん性を評価していない (ACGIH, 2006; IARC, 2006; U.S. EPA, 2006; U.S. NTP, 2005; 日本産業衛生学会, 2006)。

7.4　ヒト健康への影響 (まとめ)

o-クロロトルエンの生体内運命に関して、ヒトに関するデータはないが、実験動物に経口投与された *o*-クロロトルエンは消化管から速やかに吸収され、投与後 2 時間で血漿中濃度が最大となる。吸収された *o*-クロロトルエンは主に *o*-クロロ馬尿酸、*o*-クロロベンジルアルコールの β-グルクロン酸抱合体、メルカプツール酸抱合体に代謝され、4 日間で大部分が排泄される。代謝物は主に尿中に排泄される。

ヒトの急性影響に関して、75 ppm (395 mg/m^3) の *o*-クロロトルエンに暴露されると不快な症状を示し、200 ppm (1,050 mg/m^3) に数時間以上暴露されると毒性症状を、400 ppm (2,100 mg/m^3)

に 60 分間暴露されると重度な毒性症状を示したという職業暴露に関する報告がある。また、慢性影響に関して、*o*-クロロトルエン製造工場の労働者が数年間 *o*-クロロトルエンを取り扱ったが、皮膚接触、吸入による皮膚刺激や中毒症状を示さなかったという報告があるが、2 報告とも詳細は不明である。

実験動物の急性毒性に関して、*o*-クロロトルエンの経口投与による LD_{50} はマウスでは 3,776～4,400 mg/kg であり、ラットでは 3,031～3,860 mg/kg、モルモットでは 3,000 mg/kg である。吸入暴露による LC_{50} はマウスでは 20,583 mg/m^3 超 (1 時間) であり、ラットでは 37,517 mg/m^3 (4 時間) である。経皮投与による LD_{50} はラットで 1,083 mg/kg 超 (24 時間)、モルモットで 10,835 mg/kg 超、ウサギで 2,165 mg/kg 超 (24 時間) である。毒性症状としては、経口投与ではラットで呼吸困難と鎮静、肝臓の縮小、胃粘膜に限局性炎症、胃内容物に血液の混入がみられている。吸入暴露されたラットは自発運動低下、呼吸困難、腹部呼吸、眼や鼻からの滲出、振戦、虚脱を示し、肺と肝臓の表面に不均一な変色と肺表面に暗赤色巣がみられ、経皮投与ではラットで呼吸困難などの一般状態への影響がみられている。

刺激性及び腐食性に関して、*o*-クロロトルエンは皮膚刺激性及び軽微な眼刺激性を有する。また、呼吸器刺激性を示す可能性があるが、明確に有するという報告はない。

感作性に関して、*o*-クロロトルエンは皮膚感作性を有しない。

反復投与毒性に関して、*o*-クロロトルエンの反復投与毒性の標的器官は肝臓、腎臓及び中枢神経系である。また、血液系に影響が認められるが僅少である。*o*-クロロトルエンは、経口経路ではラットに体重増加抑制、プロトロンビン時間の減少、胃の炎症と水腫を生じ、NOAEL はラットにおける体重増加抑制を指標とした103～104日間投与の20 mg/kg/日である。吸入経路では雌雄のラットに流涎、流涙、運動失調、中枢神経系抑制、体重増加抑制、摂水量の増加、赤血球数の変化、雄では肝臓と腎臓の重量増加、雌に小葉中心性肝細胞肥大などの有害影響を示す。また、ウサギの雌に体重増加抑制、摂餌量の減少を生ずる。ラットへの14日間吸入暴露の最低用量で体重増加抑制が認められることから、NOAELは確定できず、現時点では暴露期間は短いが、LOAELは4,000 mg/m^{3}である。今後長期の吸入暴露のNOAELを求める試験が必要であると考える。経皮経路ではウサギにおいて局所毒性である皮膚刺激以外全身毒性は認められていない。最高用量まで全身毒性が認められていないので、全身毒性を指標とした経皮投与のNOAELは確定できないが、最高用量がNOAELである可能性を考慮して、現時点のNOAELは4週間投与の最高用量の1,081 mg/kg/日とする。

生殖・発生毒性に関して、*o*-クロロトルエンの生殖毒性に関する試験報告は得られていない。発生毒性に関して、*o*-クロロトルエンは、ラットでは運動失調、摂餌量減少、摂水量増加、体重増加抑制の母動物毒性を生じており、児動物では短肢症を発症し、体重減少、前肢または後肢の短肢の奇形、骨格異常の発生毒性を生じている。ウサギでは眼瞼下垂、摂餌量減少、体重増加抑制の母動物毒性を生じており、児動物に前肢の短指を生じている。発生毒性の N (L) OAEL に関して、短肢または短指の奇形を指標として、ラットでは LOAEL が 1,100 mg/m^3 であり、ウサギでは NOAEL は 4,000 mg/m^3 である。

遺伝毒性に関して、*o*-クロロトルエンは、*in vitro* 試験のネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験及び *umu* 試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験、マウス BALB/3T3 細胞を用いた細胞形質転換試験で、S9 処理の有無にかかわら

ず陰性、また、ラットの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験で陰性である。したがって、*o*-クロロトルエンは遺伝毒性を示さない。

発がん性に関して、調査した範囲内では、*o*-クロロトルエンの発がん性に関する試験報告は得られていない。なお、国際機関等では *o*-クロロトルエンの発がん性を評価していない。

文　　献　(文献検索時期：2006 年 4 月 [1])

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) TLVs and BEIs.

Arthur, B.H. (1974) The effects on the guinea pig from multiple dermal applications of *o*-chlorotoluene; a sensitization study. Lilly Research Laboratories, U.S. EPA, OTS0507354.

Arthur, B.H. and Harris, P.N. (1974) Subacute dermal toxicity of *o*-chlorotoluene to rabbits. Lilly Research Laboratories, U.S. EPA OTS 0507454.

Arthur, B.H. and Owen, N.V. (1974) Subacute inhalational toxicity of *o*-chlorotoluene to rats. Lilly Research Laboratories, U.S. EPA OTS 0507454.

Arthur, B.H., Gibson, W.R., Griffing, W.J. and Kehr, C.C. (1974) The effects on laboratory animals from single exposures to *o*-chlorotoluene. Lilly Research Laboratories, U.S. EPA OTS 0507454.

Barry, E.S. (1970) Toxicological report: *o*-chlorotoluene. Report No. HO/IH/T/768, ICI Ltd., unpublished report. (GDCh BUA, 1992; SIDS, 2001から引用)

Bayer (1986) Test on phytotoxicity of *o*-chlorotoluene (未発表). (SIDS, 2001 から引用)

Bayer (1988) Test on skin and eye irritation (rabbit) according to OECD 404 and 405. Report No.16899. (SIDS, 2001から引用)

Bayer (1991) Test on skin sensitization on guinea pig according to OECD 406. Report No. 20859. (SIDS, 2001から引用)

Bengtsson, B.E. and Tarkpea, M. (1983) The acute toxicity of some substances carried by ships. Mar. Pollut. Bull., **14**, 213-214.

Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Protozoa I. Bakterienfressende Flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **11**, 210-215.

Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 87-98.

Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und Grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. Vom Wasser, **50,** 45-60.

Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirukung wassergefahrdender Stoffe gegen Ptotozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **1**, 26-31.

Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **13**, 170-173.

Brusick, D.J. (1982) Mutagenicity evaluation of orthochlorotoluene in the Ames Salmonella/microsome plate test. Final Report, LBI Project No. 20988, Litton Bionetics, U.S. EPA, OTS 0507442.

Cifone, M.A. and Balinas, W.V. (1985) Mutagenicity evaluation of orthochlorotoluene (OCT) in the mouse lymphoma mutation assay. Final Report, LBI Project No. 20989, Litton Bionetics, U.S.

[1] データベースの検索を 2006 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

EPA, OTS 0509042.

Cimino, M.C. and Labowitz, H. (1982) Mutagenicity evaluation of orthochlorotoluene (OCT) in the rat bone marrow cytogenetic assay. Final Report, LBI Project No. 22174, Litton Bionetics, U.S. EPA, OTS 0507445.

E & G, Bionomics (1982a) Acute toxicity of *o*-chlorotoluene to rainbow trout (*Salmo gairdneri*). Toxicity test report submitted to Hooker Chemicals & Plastics Corporation, Niagara Falls, New York. Report No. BW-82-6-1204. EG & G, Bionomics, Wareham, Massachusetts, June 1982. (SIDS, 2001 から引用)

E & G, Bionomics (1982b) The toxicity of *o*-chlorotoluene to fathead minnow (*Pimephales promelas*) embryos and larvae. Toxicity test report submitted to Hooker Chemicals & Plastics Corporation, Niagara Falls, New York. Report No. BW-82-7-1235. EG & G, Bionomics, Wareham, Massachusetts, July 1982. (SIDS, 2001 から引用)

Eastman Kodak (1984) *o*-Chlorotoluene. Toxicity and health hazard summary, U.S. EPA, OTS 206564.

Edwards, J.A., Leeming, N.M., Clark, R., Clark, G.C. and Rose, P.K. (1983a) Effect of 2-chlorotoluene vapour on pregnancy of the rat. Huntingdon Research Centre, U.S. EPA, OTS 0507458.

Edwards, J.A., Leeming, N.M., Clark, R., Clark, G.C., Hardy, C.J. and Rose, P.K. (1983b) Effect of 2-chlorotoluene vapour on pregnancy of the New Zealand White rabbit. Huntingdon Research Centre, U.S. EPA, OTS 0507457.

Galloway, S.M. and Labowitz, H. (1982) Mutagenicity evaluation of orthochlorotoluene in the *in vitro* cytogenetic assay measuring chromosome aberration frequencies in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Final Report, LBI Project No. 20990, U.S. EPA, OTS 0507446.

Gangolli, S. (1999) The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge.

GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1992) Chlorotoluenes (Methylchlorobenzenes). BUA Report 38, S. Hirzel, Stuttgart.

Gibson, W.R., Gossett, F.O., Koenig, G.R. and Marroquin, F. (1974a) The toxicity of daily oral doses of *o*-chlorotoluene in the rat. Lilly Research Laboratories, U.S. EPA, OTS 0507454.

Gibson, W.R., Gossett, F.O., Koenig, G.R. and Marroquin, F. (1974b) The toxicity of daily oral doses of *o*-chlorotoluene in the dog. Lilly Research Laboratories, U.S. EPA, OTS 0507454.

Goldblatt, M.W. (1955) Research in industrial health in the chemical industry. Br. J. Ind. Med., **12**, 1-20.

Hazleton Laboratories (1966) *o*-Chlorotoluene. Acute inhalation exposure- rats, mice, guinea pigs; primary skin irritation-rabbits; acute eye irritation- rabbits, at the request of Hooker Chemicals and Plastics Corporation, U.S. EPA, OTS206449.

Hazleton Laboratories (1972) Acute vapor inhalation toxicity (LC_{50}) of orthochlorotoluene and orthodichlorobenzene in rats. In: Hooker Chemicals and Plastics Corporation: 2-Chlorotoluene proposal for voluntary testing program, unpublished report, December 22, 1981. (SIDS, 2001から引用)

Hooker Industrial & Specialty Chemicals (1983) Metabolism of 2-chlorotoluene. Identification of mercapturic acid metabolite. Occidental Chemical Corporation, U.S. EPA, OTS 0507456.

Hopton, A.W. (1962) Letter to E.E. Morrill, Jr., Occupational Health and Training Facility, Bureau of State Services, from Hooker Chemical Corporation (April 26, 1962). (ACGIH, 2001 から引用)

Hutchins, J.R. (1962) Letter to E.E. Morrill, Jr., Occupational Health and Training Facility, Bureau of State Services, Heyden Newport Chemical Corporation (April 27, 1962). (ACGIH, 2001 から引用)

IARC, International Agency for Research on Cancer (2006) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. (http://www.iarc.fr から引用)

IPCS, International Programme on Chemical Safety (2001) 2-Chlorotoluene (CAS No. 95-49-8). OECD Screening Information Data Set (SIDS) for High Production volume Chemicals. (http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/95498.pdf から引用)

IPCS, International Programme on Chemical Safety (2003) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm から引用)

Juhnke, I. and Luedemann, D. (1978) Results of the investigation of 200 chemical compounds for acute fish toxicity with the golden orfe test. Z.Wasser Abwasser Forsch., **11**, 161-164. (in German)

Kuhn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. Water Res., **24**, 31-38.

Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K. and Winter, A. (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. Water Res., **23**, 501-510.

Lyman, W.J. et al. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2006 から引用)

Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.

OECD/UNEP (2001) 2-Chlorotoluene (CAS No: 95-49-8). Screening Information Data Set (SIDS) (http://www.inchem.org/documents/sids/sids/95498.pdfから引用).

Ono, Y., Somiya, I. and Kawaguchi, T. (1992) Genotoxic evaluation on aromatic organochlorine compounds by using *umu* test. Wat. Sci. Tech., **26**, 61-69.

Pis'ko, G.T., Tolstopyatova, G. V., Belyanina, T. V., Borisova, E.V., Gudz, O.V., Zabara, A.M., Zel ' man, S.M., Kozachuk, S.Y. and Panchuk, A.S. (1981) Substantiation of maximum permissible concentrations of *o*- and *p*-chlorotoluenes in reservoir water. Gig. Sanit., **2**, 67-68. (in Russian) (GDCh BUA, 1992 から引用)

Quistad, G.B., Mulholland, K.M. and Jamieson, G.C. (1983) 2-Chlorotoluene metabolism by rats. J. Agric. Food Chem., **31**, 1158-1162.

Rose, P.H., Hardy, C.J., Clark, G.C., Street, A.E., Chanter, D.O., Fish, C.J., Prentlee, D.E. and Offer, J.M. (1983) 2-Chlorotoluene. A preliminary inhalation study in the rat and rabbit. Huntingdon

Research Centre, U.S. EPA, OTS 0537026.

Rundell, J.O. and Matthews, E.J. (1983) Evaluation of orthochlorotoluene in the *in vitro* transformation of BALB/3T3 cells assay with microsomal enzyme-mediated metabolic activation, Final Report, LBI Project No. 20992, Litton Bionetics, U.S. EPA, OTS 0507430.

Springborn Bionomics (1986) The chronic toxicity of *o*-chlorotoluene to *Daphnia magna* under flow-through conditions. Research report submitted to Occidental Chemical Corp., Report No. BW-86-9-2121; Study No. 10826.0885.6100. (SIDS, 2001 から引用)

SRC, Syracuse Research Corporation (2006) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2006) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2006) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2006) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

Stadler, J.C. and Kennedy, G.L., Jr. (1996) Evaluation of the sensory irritation potential of volatile organic chemicals from carpets-alone and in combination. Fd. Chem. Toxicol., **34**, 1125-1130.

Thyssen, J. and Kimmerle, C. (1976) 2-Chlortoluol. Akute Toxizitat, Untersuchung auf Haut- und Schleimhautreizung. Bayer AG, unveroffentlichter Berich Nr, 5799 vom 05.01. (GDCh BUA, 1992 から引用)

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2006) Integrated Risk Information System, U.S. EPA, National Library of Medicine. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS から引用)

U.S. NLM, National Library of Medicine (2006) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB から引用)

U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.

Valvani, S.C., Yalkowsky, S.H. and Roseman, T.J. (1981) Solubility and partitioning Ⅳ: Aqueous solubility and octanol-water partition coefficients of liquid nonelectrolytes. J. Pharm. Sci., **70**, 502-507.

Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.

Wakeham, S.G., Davis, A.C. and Karas, J.L. (1983) Mesocosm experiments to determine the fate and persistence of volatile organic compounds in coastal seawater. Environ. Sci. Technol., **17**, 611-617.

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集，経済産業省化学物質管理課監修，第一法規出版，東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

環境省 (2001a) *o*-クロロトルエンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験

(三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A000467-1G, 2001 年 5 月 31 日).
環境省 (2001b) *o*-クロロトルエンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B694G, A000467-2G, 2001 年 3 月 30 日).
環境省 (2001c) *o*-クロロトルエンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A000467-3G, 2001 年 3 月 30 日).
環境省 2001d) *o*-クロロトルエンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A000467-4G, 2001 年 3 月 30 日).
経済産業省 (2006) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第 11 条に基づく開示 (排出年度 : 平成 16 年度).
経済産業省, 環境省 (2006) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について〈排出年度 : 平成 16 年度〉 http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h16kohyo/shukeikekka.htm に記載あり).
製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構　委託事業).
製品評価技術基盤機構 (2007) 平成 18 年度 PRTR 対象物質の取扱い等に関する調査報告書
通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979 年 12 月 20 日), 3 省共同化学物質データベース. (http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do から引用)
通商産業省 (1992) *o*-クロロトルエン. 化審法既存化学物質安全点検データ集, 通商産業省基礎産業局化学品安全課 監修, 日本化学物質安全・情報センター. (http://www.safe.nite.go.jp/data/hazkizon/pk_kizon_data_result.home_data から引用).
日本化学工業協会 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について－2004 年度化学物質排出量調査結果－ (2003 年度実績).
日本産業衛生学会 (2006) 許容濃度等の勧告 (2006 年度). 産衛誌, **48**, 98-123.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月　峰夫
有害性評価担当者	
1.　化学物質の同定情報	林　浩次
2.　一般情報	林　浩次
3.　物理化学的性状	林　浩次
4.　発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5.　環境中運命	林　浩次
6.　生態影響評価	野坂　俊樹
7.　ヒト健康影響評価	浦谷　善彦

有害性評価書外部レビュア一覧

環境中の生物への影響 (6 章)

小林　邦男　九州大学

ヒト健康への影響 (7 章)

高橋　道人　昭和大学　薬学部

改訂記録

2007 年 3 月　Ver. 0.4　初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づき原案作成

2007 年 9 月　Ver.1.0　経済産業省 化学物質審議会審査部会

第 31 回安全評価管理小委員会審議了承