

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.1

No. 203

p-トルイジン

***p*-Toluidine**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-226

CAS 登録番号：106-49-0

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

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 添加剤又は安定剤.....	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	3
4.5 排出シナリオ.....	3
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.....	4
5.2.1 非生物的分解性.....	4
5.2.2 生分解性.....	4
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.....	5
6.1 水生生物に対する影響.....	5
6.1.1 微生物に対する毒性.....	5
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.....	6
6.1.4 魚類に対する毒性.....	7
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	8
6.2 陸生生物に対する影響.....	8
6.2.1 微生物に対する毒性.....	8
6.2.2 植物に対する毒性.....	8
6.2.3 動物に対する毒性.....	8
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	9
7. ヒト健康への影響.....	9
7.1 生体内運命.....	9
7.2 疫学調査及び事例.....	11
7.3 実験動物に対する毒性.....	11
7.3.1 急性毒性.....	11
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	12
7.3.3 感作性.....	12
7.3.4 反復投与毒性.....	12
7.3.5 生殖・発生毒性.....	13
7.3.6 遺伝毒性.....	13
7.3.7 発がん性.....	15
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	16
文 献.....	18
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.....	23
有害性評価書外部レビュー一覧.....	23

1. 化学物質の同定情報

トルイジンには3種の異性体が存在している。化学物質排出把握管理促進法では *o*-体 (政令号番号: 1-225) 及び *p*-体 (政令号番号: 1-226) は指定されているが、*m*-体は指定されていない。

1.1 物質名 : *p*-トルイジン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-186

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-226

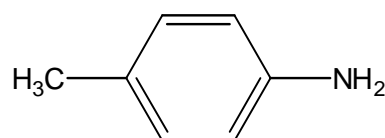
1.4 CAS登録番号 : 106-49-0 (*p*-体)^{注)}

注: トルイジンは、メチル基の位置の違いにより3種の異性体が存在し、それぞれCAS登録番号が異なる。

95-53-4 (*o*-体)

108-44-1 (*m*-体)

1.5 構造式



1.6 分子式 : C₇H₉N

1.7 分子量 : 107.15

2. 一般情報

2.1 別名

4-メチルアニリン、4-アミノトルエン、4-メチルベンゼンアミン、1-アミノ-4-メチルベンゼン

2.2 純度

99.0%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2003)

2.3 不純物

m-トルイジン、*o*-トルイジン (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2003)

2.4 添加剤又は安定剤

酸化防止剤 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2003)

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: 指定化学物質 (第二種監視化学物質)

毒劇物取締法: 劇物

労働安全衛生法: 名称等を通知すべき有害物

船舶安全法：毒物類 (液体、固体)

航空法：毒物 (液体、固体)

港則法：毒物類

3. 物理化学的性状

外 観	: 白色固体	(U.S. NLM:HSDB, 2002)
融 点	: 44~45°C	(Merck, 2001)
沸 点	: 200~201°C	(Merck, 2001)
引 火 点	: 87°C (密閉式)	(NFPA, 2002)
発 火 点	: 482°C	(IPCS, 1999; NFPA, 2002)
爆 発 限 界	: 1.1~6.6 vol% (空气中)	(IPCS, 1999; NFPA, 2002)
比 重	: 1.046 (20°C/4°C)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	: 3.69 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧	: 130 Pa (42°C)	(IPCS, 1999)
分 配 係 数	: オクタン-1/水分配係数 log Kow = 1.39 (測定値)、1.62 (推定値)	(SRC:KowWin, 2002)
解 離 定 数	: pKa = 5.08 (25°C)	(Dean, 1999)
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント m/z 106 (基準ピーク = 1.0)、107 (0.68)、77 (0.14)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性	: 土壌吸着係数 Koc = 73 (推定値)	(SRC:PoKocWin, 2002)
溶 解 性	: 水 : 6.5 g/L (15°C) アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒 : 混和	(SRC:PhysProp, 2002) (化学物質評価研究機構, 2003)
ヘンリー定数	: 0.205 Pa・m ³ /mol (2.02×10 ⁻⁶ atm・m ³ /mol) (25°C、測定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換 算 係 数	: (気相、20°C) 1 ppm = 4.46 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.224 ppm (計算値)	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

2004年度の製造・輸入量は1,617トンと報告されている(経済産業省, 2005a)。

また、別途調査したところ、*p*-トルイジンの2002年の国内供給量は700トン弱であった。1998年以降、供給量は毎年減少し、5年間で半減している(製品評価技術基盤機構, 2004)。

4.2 用途情報

p-トルイジンは9割が顔料の中間体の合成原料として使用されている。その他に農薬の合成原料として使用されている(製品評価技術基盤機構, 2006)。

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 15 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, 2005) (以下、2003 年度 PRTR データ) によると、*p*-トルイジンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 91 kg、公共用水域へ 431 kg 排出され、廃棄物として 53 トン、下水道に 5 トン移動している。土壌への排出はない。また、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

2003 年度 PRTR データに基づき、*p*-トルイジンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-1 に示す (経済産業省, 環境省, 2005)。

届出対象業種からの *p*-トルイジンの排出量の全てが化学工業からの排出である。また、環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量の方が多い。

表 4-1 *p*-トルイジンの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2003年度実績)(トン/年)

業種名	排出量			移動量		排出量合計	
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道	排出計	割合 (%)
化学工業	0.09	0.43	0	52	4.6	0.52	100
石油製品・石炭製品製造業	0	0	0	1.0	0	0	0
合計 ¹⁾	0.09	0.43	0	53	4.6	0.52	100

(経済産業省, 環境省, 2005)

10 トン以上は整数表記とした。

4.3.2 その他の排出源

調査した範囲では、*p*-トルイジンのその他の排出源の情報は得られていない。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源における *p*-トルイジンの環境媒体別排出量については、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、対象業種の届出量を環境媒体別の排出量とする。以上のことから大気へ 91kg、公共用水域へ 431kg、土壌への排出はないと推定した(製品評価技術基盤機構, 2006)。

また、公共用水域への排出量 431 kg のうち河川への排出量は 1 kg 未満であり、ほとんどは海域へ排出されている (経済産業省, 2005b)。

4.5 排出シナリオ

用途情報及び 2003 年度 PRTR データから判断して、化学工業において *p*-トルイジンを合成原料として使用する工程からの排出が考えられるが、2003 年度の PRTR データによると、

p-トルイジンの排出量は、大気 91kg、公共用水域 431kg であり、環境への排出は少ない。

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、*p*-トルイジンと OH ラジカルとの反応速度定数が $1.32 \times 10^{-10} \text{cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2002)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 1~3 時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、*p*-トルイジンとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、*p*-トルイジ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。

d. 直接光分解性及び酸化反応性

p-トルイジンは、290 nm 以上の光を吸収するので、大気環境中では直接光分解される可能性が示唆されるが、313 nm と 365 nm の波長での実験では、直接光分解は起らなかったとの報告がある (U.S.NLM:HSDB, 2002)。しかし、*p*-トルイジンは芳香族アミンであり、大気中で酸化される可能性があり、かつ電子供与性のメチル基が存在するので酸化反応が促進される (U.S.NLM:HSDB, 2002)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

p-トルイジンには、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。しかし、*p*-トルイジンは芳香族アミンであり、土壌や粘土が触媒するフリーラジカルによる酸化反応が起る可能性がある (U.S.NLM:HSDB, 2002)。

5.2.2 生分解性

p-トルイジンは、化学物質審査規制法に基づく好氣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 32% であり、難分解性と判定されている。なお、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 34% であり (経済産業省, 2001)、用いた微生物は未馴化である。

これとは別の BOD 測定での分解率は、下水を用いた試験では 5 日間で 64% (Heukelekian and Rand, 1955)、アニリンで馴化した活性汚泥を用いた試験では 8 日間で 64% であった (Malaney, 1960)。また、別の活性汚泥を用いた試験では、化学的酸素消費量 (COD) 測定での分解率は 5 日間で 97.7% (Pitter, 1976)、下水中で培養した試験では、測定紫外線 (UV) 吸収スペクトル測

定での分解率は、10 日間で 90%、14 日間で 100%であった (Hallas and Alexander, 1983)。

一方、嫌氣的条件下では、汚泥を用いた 10 か月間処理 (Kuhn and Suflita, 1989) 及び下水中で 53 日間培養 (Hallas and Alexander, 1983) で *p*-トルイジンは分解されなかった。

以上のことから、*p*-トルイジンは、馴化などの条件が調った好氣的条件では生分解されるが、嫌氣的条件では生分解され難いと考えられる。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、*p*-トルイジ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

ヘンリー一定数を基にした水中から大気中への *p*-トルイジンの揮散については、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 13 日間で、また、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 140 日間と見積られている (Lyman et al., 1990)。

p-トルイジンは水への溶解度は 6.5 g/L (15°C) (3 章参照) で、土壌吸着係数 K_{oc} は 73 (3 章参照) と大きくないが、解離定数 pK_a が 5.08 (25°C) (3 章参照) であり、一般的な水環境中では一部はプロトン付加体として存在し、土壌粒子表面に結合されると考えられる。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に *p*-トルイジンが排出された場合は、緩やかに大気中へ揮散する。馴化などの条件が調べば生分解により除去されると推定される。なお、土壌粒子等に吸着したものは底質に沈降し嫌氣的条件下では長期間生分解されないと推定される。

5.4 生物濃縮性

p-トルイジンは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 4 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 100 μ g/L 及び 10 μ g/L における濃縮倍率はそれぞれ 1.3 未満及び 13 未満であり、高濃縮性ではないと判定されている (経済産業省, 2001)。

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

p-トルイジンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

原生動物では鞭毛虫類 (*Spirostomum ambiguum*) 及び繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) への毒性が報告されている。

最小の毒性値は、鞭毛虫類 (*Spirostomum ambiguum*) の形態異常を指標とした 48 時間 EC_{50} の 99.7 mg/L であった (Nalecz-Jawecki and Sawicki, 1999)。

表 6-1 *p*-トルイジンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
原生動物 <i>Spirostomum ambiguum</i> (鞭毛虫類)	25	48 時間 EC ₅₀	形態異常	99.7	Nalecz-Jawecki & Sawicki, 1999
<i>Spirostomum ambiguum</i> (鞭毛虫類)	25	48 時間 LC ₅₀	致死	163	Nalecz-Jawecki & Sawicki, 1999
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	28	60 時間 EC ₅₀	増殖阻害	144	Schultz & Moulton, 1984
	27	48 時間 EC ₅₀	増殖阻害	102	Schultz et al., 1989
	ND	48 時間 EC ₅₀	増殖阻害	120	Bearden & Schultz, 1997
	30	24 時間 EC ₅₀	増殖阻害	150	Yoshioka et al., 1985

ND: データなし

6.1.2 藻類に対する毒性

p-トルイジンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセテナストラムを用いた生長阻害試験の報告があり、72 時間 EC₅₀ は 10.2 mg/L (バイオマス) 及び 20.3 mg/L (生長速度) であった。また、72 時間 NOEC は 3.12 mg/L (バイオマス) 及び 6.25 mg/L (生長速度) であった (環境庁, 1996a)。

表 6-2 *p*-トルイジンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水	23±2	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	10.2	環境庁, 1996a
			24-48 時間 EC ₅₀	生長速度	14.6	
			24-72 時間 EC ₅₀	生長速度	14.8	
			0-72 時間 EC ₅₀ ²⁾	生長速度	20.3	
			72 時間 NOEC	バイオマス	3.12	
			24-48 時間 NOEC	生長速度	6.25	
			24-72 時間 NOEC	生長速度	6.25	
			0-72 時間 NOEC ²⁾	生長速度	6.25	
			(a, n)			

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*, 2) 文献をもとに再計算した値

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

p-トルイジンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対する毒性については、オオミジンコ (淡水種) 及びミシッドシュリンプ (海水種) を用いた試験報告がある。

オオミジンコに対する急性毒性の最小値は、遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 0.12 mg/L であった (Pedersen et al., 1998)。また、長期毒性については繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.0111 mg/L であった (環境庁, 1996c)。

ミシッドシュリンプに対する急性毒性は、96 時間 LC₅₀ が 1.5 mg/L であった (First Mississippi, 1996b)。なお、海水種に対する長期毒性に関する報告は得られていない。

表 6-3 *p*-トルイジ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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 ミシッドシュリンプ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 半止水	20±1	35.5	7.60- 7.84	48 時間 EC ₅₀ 48 時間 NOEC 遊泳阻害	1.26 0.0320 (a, n)	環境庁, 1996b
		U.S. EPA 半止水	20±1	250±25	7.8 ± 0.1	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.12 (m)	Pedersen et al., 1998
		OECD 202 流水	20±1	35.5	7.28- 7.69	21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	0.0208 0.0111 (a, n)	環境庁, 1996c
海水								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミシッドシュリンプ)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 止水	23-25	塩分濃度: 21-22‰	7.6- 7.9	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 NOEC	1.5 0.63 (m)	First Mississippi, 1996b

(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、(m): 測定濃度

6.1.4 魚類に対する毒性

p-トルイジンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、メダカ、コイに関する急性毒性データ (48~96 時間) がある。その中で最小値は、メダカに対する 48 時間 LC₅₀ の 42 mg/L であった (Tonogai et al., 1982)。

長期毒性に関しては、メダカについての試験報告がある。21 日間の致死を指標とした 21 日間 NOEC は 12.5 mg/L であった (環境庁, 1996e)。

海水魚としてはシープスヘッドミノーに関する急性毒性データがあり、96 時間 LC₅₀ は 60 mg/L であった (First Mississippi, 1996a)。なお、海水種に対する長期毒性に関する報告は得られていない。

表 6-4 p-トルイジ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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッド [®] ミノ)	30-35 日齢	流水	25	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	172	Schultz et al., 1989
	1.92 cm 0.098 g	流水	24.1	48.1	7.75	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 行動	149 137 (m)	Geiger et al., 1986
	27-33 日齢 1.82 cm 0.092 g	流水	22.1	42	7.3	96 時間 LC ₅₀	171 (m)	Geiger et al., 1990
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2 cm 0.2 g	止水	25	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	42 (n)	Tonogai et al., 1982
	1.75 cm 0.0843 g	OECD 203 半止水	24±1	35.5	7.27- 8.05	96 時間 LC ₅₀	118 (a, n)	環境庁, 1996d
	1.87 cm 0.0996 g	OECD 204 流水	24±1	35.5	7.32- 7.72	21 日間 LC ₅₀ 21 日間 NOEC 致死	80.1 12.5 (a, n)	環境庁, 1996e
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	11.6 cm 23.8 g	半止水	15-18	ND	7.0- 7.7	96 時間 LC ₅₀	132	Xing et al., 2001
海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シーフ [®] スヘッド [®] ミノ)	16 mm 0.10 g	U.S. EPA 半止水	21-23	塩分濃度: 22‰	7.5- 7.8	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 NOEC 致死、行動	60 24	First Mississippi, 1996a

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、
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

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、p-トルイジンのその他水生生物 (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、p-トルイジンの微生物 (土壌中の細菌や菌類等) 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

調査した範囲内では、p-トルイジンの植物に関する試験報告は得られていない。

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、p-トルイジ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)

p-トルイジ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、繁殖阻害、形態異常などを指標として評価されている。

微生物については、原生動物への毒性影響が報告されており、最小の毒性値は鞭毛虫類 (*Spirostomum ambiguum*) の形態異常を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 99.7 mg/L であった。

藻類に対する急性毒性については、セレナストラムの生長阻害を指標とし、生長速度で算出した 72 時間 EC₅₀ は 20.3 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。また、セレナストラムの生長阻害についての 72 時間 NOEC は 6.25 mg/L であった。

無脊椎動物については、最小の急性毒性値は甲殻類のオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 0.12 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。長期毒性としては、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.0111 mg/L であった。

魚類については、最小の急性毒性値はメダカに対する 48 時間 LC₅₀ の 42 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性としては、メダカの致死を指標とした 21 日間 NOEC の 12.5 mg/L であった。

以上から、*p*-トルイジ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 6.25 mg/L、甲殻類では 0.0111 mg/L、魚類では 12.5 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繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.0111 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

p-トルイジンの生体内運命の試験結果を表 7-1、動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

雄の SD ラットに ¹⁴C-*p*-トルイジン 500 mg/kg を強制経口投与した試験で、血漿中の放射能濃度は 12 時間後に最高濃度 (*p*-トルイジン換算で約 55 μg/mL) に達し、その後 12~15 時間の半減期で減少した。72 時間後には、血中濃度に比べ、脂肪組織で 2.6 倍、肝臓及び皮膚組織で 1.8 倍、腎臓で 1.5 倍の放射能が検出されたが、他の組織では血中濃度よりも低かった。また、放射能の大半は尿中に排泄された (Brock et al., 1990)。

雄の SD ラットに *p*-トルイジン 500 mg/kg を強制経口投与した試験で、24 時間後までの尿を塩酸処理し、抱合体を加水分解すると 2-アミノ-5-メチルフェノールが検出された。また、尿中には投与量比で 2.5% 相当の未変化体が検出された (Cheever et al., 1980)。

以上の結果から、*p*-トルイジンの主要代謝経路として芳香環水酸化及びその抱合化が考えられる。

なお、Wistar ラットの肝臓のミクロソーム分画に *p*-トルイジン (最終濃度 1 mM) を添加し、37°C で 10 分間反応させた実験で、4-メチルニトロソベンゼン、4,4'-ジメチルアゾキシベンゼン及び *N*-(4'-アミノベンジル)-4-トルイジンが検出された (Tyrakowska et al., 1993)。また、ラット

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雄 4匹/群	経口 (強制)	500 mg/kg	24 時間尿: 塩酸加水分解物として 2-アミノ-5-メ チルフェノールを検出 投与量比で 2.5%の未変化体を検出	Cheever et al., 1980
<i>in vitro</i> 試験				
ラット Wistar	肝臓ミクロソーム分画に <i>p</i> -トルイジ ン (最終濃度 1 mM) を添加し、37°C で 10 分間反応 代謝物を HPLC で分析		4-メチルニトロソベンゼン、4,4'-ジメチ ルアゾキシベンゼン、 <i>N</i> -(4'-アミノベン ジル)-4-トルイジンを検出	Tyrakowska et al., 1993
ラット、 マウス	肝臓ミクロソーム分画		<i>p</i> -アミノ安息香酸を検出	Hook & Smith, 1967
ウサギ	肝臓ミクロソーム分画		4-アミノベンジルアルコール及び 4-アミ ノベンズアルデヒドを検出	Daly et al., 1968

7.2 疫学調査及び事例

ヒトでの *p*-トルイジンの中毒症状はメトヘモグロビン血症と血尿である (Scott et al., 1983)。

英国において、1961～1980 年の間に、ニトロ化合物やアミノ化合物への急性職業暴露 (吸入あるいは経皮) によるチアノーゼの届け出が 325 例あった。この内、約 40 例が *p*-トルイジンへの暴露によるものと推定された。発症時期が明らかな 36 例中、34 例では暴露当日に、2 例では暴露日以降に、頭痛、疲労、めまい、あるいは悪心が認められた (Sekimpi and Jones, 1986)。なお、ネコ (24 週齢以上) に *p*-トルイジン 27 mg/kg を静脈内投与した試験で、メトヘモグロビン血症が認められており (McLean et al., 1969)、ヒトにおけるチアノーゼや血尿も *p*-トルイジンによるヘモグロビン酸化作用によるものと考えられる。

また、大気中濃度 40 ppm のトルイジン (*o*-、*m*-、*p*-体の混合) に 60 分間暴露されたヒトで重度の中毒症状が認められ、さらに長時間の暴露では大気中濃度 10 ppm でも中毒症状を起こしたと報告されている (Goldblatt, 1955) が、中毒症状については具体的な記述がなく、詳細は明らかではなかった。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

p-トルイジ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 (Bayer, 1981; Industrial Bio-Test Laboratories, 1973; Phillips Petroleum, 1992; U.S. NIOSH, 2002; Vasilenko and Zvezdai, 1981; Weisburger et al., 1978)。経口投与での最小の LD₅₀ はマウスで 330 mg/kg、経皮投与での LD₅₀ はウサギで 890 mg/kg であった。

毒性症状として、ラットに強制経口投与した試験で自発運動の低下、摂餌低下及びチアノーゼ、ラットに *p*-トルイジン 173 ppm を 1 時間吸入暴露した試験で、鼻炎及び流涙、ウサギに経皮投与した試験で、死亡直前には、自発運動の低下、筋力低下、けいれん及び異常発声がみられている (Phillips Petroleum, 1992)。

表 7-2 *p*-トルイジンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口LD ₅₀ (mg/kg)	330 – 794	656 – 760 966 (塩酸塩) ¹⁾	ND
吸入LC ₅₀ (mg/m ³)	ND	ND	ND
経皮LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	890
腹腔内LD ₅₀ (mg/kg)	50 300 (雄) (塩酸塩) ¹⁾ 327 (雌) (塩酸塩) ¹⁾	293 (雄) (塩酸塩) ¹⁾ 199 (雌) (塩酸塩) ¹⁾	ND
皮下LD ₅₀ (mg/kg)	ND	1,012	ND

ND: データなし

1) 塩酸塩を使用。値は *o*-トルイジンへの換算値。

7.3.2 刺激性及び腐食性

ウサギの皮膚に *p*-トルイジン 500 mg を 24 時間適用した試験で、中等度～重度の刺激性が認められた (Marhold, 1986; Phillips Petroleum, 1992)。

ウサギの眼に *p*-トルイジン 20 mg を適用した試験で、中等度の刺激性 (Marhold, 1986)、100 mg を適用した試験で、重度の刺激性が認められた (Phillips Petroleum, 1992)。

7.3.3 感作性

モルモットに *p*-トルイジン 10 mg (*p*-トルイジンを 2% 含むワセリン 0.5 g) を隔日で 4 回皮膚適用して感作し、最終感作の 2 週間後に *p*-トルイジン 0.5～10 mg (*p*-トルイジンを 0.1～2% 含むワセリン 0.5 g) で惹起したビューラー (Buehler) 法による皮膚感作性試験で、0.5 mg では皮膚反応はみられなかったが、2.5、5 及び 10 mg では、それぞれ、4/10、6/10 及び 8/10 例で紅斑が認められ、陽性と判定された (Kleniewska and Maibach, 1980)。

7.3.4 反復投与毒性

p-トルイジンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-3に示す。

雄のラット (系統及び週齢不明) に *p*-トルイジン 0、165、825、1,650 ppm (0、13.8、66.8、125.7 mg/kg/日相当) を 4 週間混餌投与した試験で、825 ppm 以上で肝臓の相対重量増加、1,650 ppm で体重増加抑制が認められた。死亡、毒性症状、剖検による病変はみられなかったと報告されているが、詳細は不明である (Phillips Petroleum, 1992)。

SDラットに *p*-トルイジンを 0、25、75 mg/kg/回、1回/週の頻度で 24 か月間皮下投与した発がん性試験で、非腫瘍性変化として 25 mg/kg/回以上で体重増加の抑制及び肝臓壊死が認められたと報告されている (Bayer, 1981)。しかし、この試験は長期毒性を評価するための検査項目が十分ではなく *p*-トルイジンの有害性を評価するには適当ではない。

表 7-3 *p*-トルイジ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 雄 10 匹/群	経口 (混餌)	4 週間	0、165、825、1,650 ppm (0、13.8、66.8、125.7 mg/kg/日相当)	825 ppm 以上: 肝臓相対重量増加 1,650 ppm: 体重増加抑制	Phillips Petroleum, 1992
ラット SD 性別不明 30 匹/群	皮下 ピーナツ ツ油	24 か月間	0、25、75 mg/kg/回 1 回/週	25 mg/kg/回以上: 体重増加抑制 肝臓壊死	Bayer, 1981

7.3.5 生殖・発生毒性

調査した範囲内では、*p*-トルイジンの生殖・発生毒性に関する試験報告は得られていない。

7.3.6 遺伝毒性

p-トルイジンの遺伝毒性試験結果を表 7-4、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-5 に示す。

突然変異性については、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験では、S9 添加の有無に関わらず、陰性の報告が多い (Florin et al., 1980; Garner and Nutman, 1977; Jung et al., 1992; Miller et al., 1986; Nohmi et al., 1984; Pai et al., 1978 and 1985; Rosenkranz and Poirier, 1979; Simmon, 1979a; Thompson et al., 1983; Zimmer et al., 1980)。また、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた遺伝子変換試験で、1,000 μ g/mL の濃度まで陰性であった (Marquardt and Zimmermann, 1970)。

DNA 損傷性については、大腸菌での DNA 修復試験で、S9 の有無に関わらず、陰性であった (Rosenkranz and Poirier, 1979)。動物細胞を用いる試験では、ラット肝臓細胞を用いて 0.05~107 μ g/mL の濃度で行われた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験で、5.4~54 μ g/mL の濃度範囲で陽性 (10.7 μ g/mL で最も強い陽性) であったが (Thompson et al., 1983)、チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞を用いた DNA 損傷試験では、S9 の添加条件下、最高 1,070 μ g/mL で陰性であった (Zimmer et al., 1980)。*in vivo* の DNA の単鎖切断を指標とした DNA 損傷試験では、マウスに 35 mg/kg を腹腔内投与した後の肝臓細胞及び腎臓細胞で陽性であった (Cesarone et al., 1982)。

その他の試験として、酵母 (*S. cerevisiae*) を用いた体細胞組換え試験で、S9 添加の有無に関わらず、最高 5,000 μ g/mL の濃度まで陰性であった (Mayer, 1977; Simmon, 1979b)。

以上、*p*-トルイジンは *in vitro* の UDS 試験及び *in vivo* の DNA 損傷試験で陽性との報告があるが、突然変異性は陰性であり、染色体異常誘発性に関して不明であることから、遺伝毒性については明確には判断できない。

表 7-4 p-トルイジ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
				最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1538	プレート法	50 - 100 μg/plate		-	-	Garner & Nutman, 1977
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1536、TA1537、TA1538	プレート法	1,000 μg/plate まで		-	-	Simmon, 1979a
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1538	プレート法	2.5 - 250 μg/plate		-	-	Rosenkranz & Poirier, 1979
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1537	プレート法	ND		ND	-	Zimmer et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537	プレート法	3.2 - 3,216 μg/plate		-	-	Florin et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、G46、C3076、D3052 大腸菌 WP2、WP2 <i>uvrA</i>	プレート法	1,000 μg/mL まで		-	-	Thompson et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98、TA100	プレインキュベーション法	ND		-	+	Nohmi et al., 1984
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA104	プレート法	3,000 μg		±	±	Miller et al., 1986
		ネズミチフス菌 TA102	プレート法	5,000 μg/mL まで		-	-	Jung et al., 1992
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	スポット法	5,000 - 10,000 μg		-	ND	Pai et al., 1978
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	液体培地法	13.4 - 53.6 μg/mL		-	ND	Pai et al., 1985
	遺伝子変換試験	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	ND	1,000 μg/mL		-	ND	Marquardt & Zimmermann, 1970
	DNA 修復試験	大腸菌 <i>polA</i>	ディスク法	250 μg		-	-	Rosenkranz & Poirier, 1979
	DNA 損傷試験	CHL 細胞 V79	2 時間暴露	107 - 1,070 μg/mL		ND	-	Zimmer et al., 1980
UDS 試験	ラット肝臓細胞	ND	0.05 - 107 μg/mL		+ ¹⁾		Thompson et al., 1983	
体細胞組換え試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>) D3	プレインキュベーション法	1,000 μg/mL		-	ND	Mayer, 1977	
	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>) D3	プレインキュベーション法	5,000 μg/mL		-	-	Simmon, 1979b	
<i>in vivo</i>	DNA 損傷試験	ICR マウス 腎臓及び肝臓細胞	腹腔内 4 時間暴露	35 mg/kg		+		Cesarone et al., 1982

+: 陽性、-: 陰性、±: 判定困難、ND: データなし、

1) 5.4~54 μg/mL の濃度範囲で陽性。10.7 μg/mL で最も強い陽性。

2) CHL 細胞 ; チャイニーズハムスター肺細胞

表 7-5 *p*-トルイジンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常	その他
バクテリア	—	—	ND	ND
カビ/酵母/植物	ND	—	ND	体細胞組換え試験: —
昆虫	ND	ND	ND	ND
培養細胞	+, —	ND	ND	ND
哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	+	ND	ND	ND
ヒト	ND	ND	ND	ND

+: 陽性、—: 陰性、ND: データなし

7.3.7 発がん性

p-トルイジンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-6に示す。

雌雄の ICR マウス (1 群各 25 匹) に *p*-トルイジン塩酸塩 0、1,000、2,000 ppm (0、112、224 mg/kg/日相当) を 6 か月間、その後 0、500、1,000 ppm (0、56、112 mg/kg/日相当) を 12 か月間混餌投与した試験で、雄の全投与群及び雌の高用量群で肝がん発生率の有意な増加が認められた (Weisburger et al., 1978)。

雄の SD ラット (1 群 25 匹) に *p*-トルイジン塩酸塩 0、1,000、2,000 ppm (0、37、75 mg/kg/日相当) を 18 か月間混餌投与した試験で、腫瘍発生率の有意な増加はみられなかった (Weisburger et al., 1978)。

雌の Sutter マウス (1 群 32 匹) の皮膚に *p*-トルイジンの 20% ジオキサン溶液を一滴/回 (約 25 μ L/回)、2 回/週の頻度で 12 週間適用した試験で、陽性対照 (フェノール及び 2-クロロフェノール) では皮膚乳頭腫及び皮膚がんの発生が認められたが、*p*-トルイジンではこれらの腫瘍の発生はみられなかった (Boutwell and Bosch, 1959)。しかし、本試験は投与期間が短く、本物質の経皮適用による発がん性を否定する試験としては不十分な試験である。

雌雄の SD ラット (1 群各 30 匹) に *p*-トルイジンを 0、25、75 mg/kg/回、1 回/週で 24 か月間皮下投与した試験で、高用量群で投与部位の悪性腫瘍及び肝臓の良性腫瘍発生率のわずかな増加が認められた (Bayer AG, 1981)。しかし、これら腫瘍の発生率増加の統計学的な有意性については不明である上、投与部位の悪性腫瘍発生率の増加は皮下投与という物理的的刺激による可能性もあるため、発がん性を評価するのは困難である。

p-トルイジンの国際機関等での発がん性評価を表 7-7 に示す。

IARC では *p*-トルイジンの発がん性を評価していない。

表 7-6 p-トルイジンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 雌雄 各 25 匹/ 群	経口 (混餌)	18 か月間 観察期間 21 か月間	6 か月間: 0、1,000、 2,000 ppm (0、112、224 mg/kg/日相当) 12 か月間: 0、500、 1,000 ppm (0、56、112 mg/kg/日相当) 塩酸塩を使用	肝がん発生率 対照 ¹⁾ 低用量 高用量 雄 3/18 (7/99) 8/17* ²⁾ 9/18* 雌 0/20 (1/102) 2/21 3/17* ²⁾ *P < 0.025	Weisburger et al., 1978
ラット SD 雄 25 匹/群	経口 (混餌)	18 か月間 観察期間 24 か月間	0、1,000、2,000 ppm (0、37、75 mg/kg/日 相当) 塩酸塩を使用	腫瘍発生: 有意な増加なし	Weisburger et al., 1978
マウス Sutter 雌 32 匹/群	皮膚 20% ジオ キサン溶 液	12 週間 2 回/週	1 滴/回 (約 25 μL/回)	皮膚乳頭腫及び皮膚がん発生なし 陽性対照 (フェノール及び 2-クロロフ ェノール) では皮膚乳頭腫及び皮膚が んの発生あり	Boutwell & Bosch, 1959
ラット SD 雌雄 各 30 匹/ 群	皮下 ピーナツ ツ油	24 か月間 1 回/週	0、25、75 mg/kg/回	投与部位の悪性腫瘍及び肝臓の良性 腫瘍発生率のわずかな増加 腫瘍発生率 対照 低用量 高用量 投与部位悪性腫瘍 雄 6/30 9/30 8/30 雌 1/30 2/30 5/30 肝臓良性腫瘍 雄 0/30 0/30 1/30 雌 1/30 1/30 6/30	Bayer AG., 1981

1) 括弧内は背景データ

2) 背景データに対してのみ有意

表 7-7 p-トルイジンの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2005)	—	評価されていない。
ACGIH (2005)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質
日本産業衛生学会 (2005)	—	評価されていない。
U.S. EPA (2005)	—	評価されていない。
U.S. NTP (2005)	—	評価されていない。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

p-トルイジンに職業で吸入あるいは経皮により急性暴露され、チアノーゼ、メトヘモグロビン血症、血尿を起こした事例が報告されている。なお、ネコを用いたメカニズム試験で、メトヘモグロビン血症が認められており、ヒトにおけるチアノーゼは p-トルイジンによるヘモグロ

ベン酸化作用によるものと考えられる。

p-トルイジンの実験動物に対する急性毒性に関しては、経口投与での最小の LD₅₀ はマウスで 330 mg/kg、経皮投与での LD₅₀ はウサギで 890 mg/kg である。毒性症状としては自発運動の低下、摂餌低下、チアノーゼ、筋力低下、けいれん及び異常発声がみられる。

p-トルイジンは実験動物の皮膚及び眼に対して刺激性を示す。感作性は、ビューラー (Buehler) 法に準じた皮膚感作性試験で陽性である。

p-トルイジンの反復投与毒性に関しては、ラットの反復経口投与試験で、体重増加抑制及び肝臓相対重量の増加がみられたという報告があるが、詳細は明らかではなく、NOAEL あるいは LOAEL を得ることはできなかった。なお、吸入あるいは経皮による反復投与毒性試験の報告は得られていない。

p-トルイジンの生殖・発生毒性試験に関する報告は得られていない。

p-トルイジンの遺伝毒性に関しては、*in vitro* の UDS 試験及び *in vivo* の DNA 損傷性試験で陽性との報告があるが、突然変異性は陰性であり、染色体異常誘発性に関して不明であることから、遺伝毒性については明確に判断できない。

p-トルイジンの発がん性に関しては、マウスに混餌投与した試験で肝がん発生率の有意な増加がみられている。なお、ラットに皮下投与した試験で投与部位の悪性腫瘍発生率のわずかな増加がみられているが、発生率増加の統計学的有意性は不明である上、皮下投与という物理的な刺激による発がんとの関連性も明確ではないため、発がん性の評価に用いることはできない。

IARC では *p*-トルイジンの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期：2002年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. (2001) *p*-Toluidine. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BELs.
- Bayer (1981) Vergleichende Kanzerogenese-Versuche mit 2,4-Toluyldiamin, 2,4/2,6-Toluyldiamin 8/20, *m*-Phenylendiamin, *o*-Toluidin, *p*-Toluidin, 4,4'-Diaminodiphenylamin, Benzidin bei subkutaner Applikation an Ratten. Unpublished Report No. 10682, Bayer AG, D-5600, Wuppertal, Germany. (ACGIH, 2001; Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1992 から引用)
- Bearden, A.P. and Schultz, T.W. (1997) Structure-activity relationships for *Pimephales* and *Tetrahymena*: a mechanism of action approach. *Environ. Toxicol. Chem.*, **16**, 1311-1317.
- Boutwell, R.K. and Bosch, D.K. (1959) The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin. *Cancer Res.*, **19**, 413-424.
- Brock, W.J., Hundley, S.G. and Lieder, P.H. (1990) Hepatic macromolecular binding and tissue distribution of *ortho*- and *para*-toluidine in rats. *Toxicol. Lett.*, **54**, 317-325.
- Cesarone, C.F., Bolognesi, C. and Santi, L. (1982) Evaluation of damage to DNA after *in vivo* exposure to different classes of chemicals. *Arch. Toxicol.*, suppl. **5**, 355-359.
- Cheever, K.L., Richards, D.E. and Plotnick, H.B. (1980) Metabolism of *ortho*-, *meta*-, and *para*-toluidine in the adult male rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **56**, 361-369.
- Daly, J.W., Guroff, G., Udenfriend, S. and Witkop, B. (1968) *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 31. (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1992 から引用)
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th edition, McGraw-Hill, Inc.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (1992) Occupational Toxicants-Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, **3**, 323-330.
- First Mississippi (1996a) *Para* toluidine - acute toxicity to sheephead minnow (*Cyprinodon variegatus*) under static renewal conditions with cover letter dated 01/04/96 conducted by Springborn Laboratories, Inc., SLI Report #95-12-6269. (EPA ID No. 86960000263; NTIS OTS0572924).
- First Mississippi (1996b) *Para* toluidine - acute toxicity to mysids (*Mysidopsis bahia*) under static conditions with cover letter dated 01/04/96 conducted by Springborn Laboratories, Inc., SLI Report #95-12-6261. (EPA ID No. 86960000264; NTIS OTS0572925).
- Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M. and Enzell, C.R. (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*, **18**, 219-232.
- Garner, R.C. and Nutman, C.A. (1977) Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using *Salmonella typhimurium* TA1538. *Mutat. Res.*, **44**, 9-19.
- Geiger, D.L., Poirier, S.H., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1986) Acute toxicities of organic chemicals to

¹⁾データベースの検索を2002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。また、2005年4月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- fathead minnows (*Pimephales promelas*), vol. 3. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI:332.
- Geiger, D.L., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1990) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), vol. 5. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI:332. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Goldblatt, M.W. (1955) Research in industrial health in the chemical industry. Br. J. Ind. Med., **12**, 1-20.
- Hallas, L.E. and Alexander, M. (1983) Microbial transformation of nitroaromatic compounds in sewage effluent. Appl. Environ. Microbiol., **45**, 1234-1241.
- Heukelekian, H. and Rand, M.C. (1955) J. Water Pollut. Contr. Assoc., **29**, 1040-1053. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Hook, G.E.R. and Smith, J.N. (1967) Biochem. J., **102**, 504. (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1992 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC monograph on the evaluation of carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- Industrial Bio-Test Laboratories (1973) Toluidines. Data Sheet No. 31-4/73. Northbrook, IL. (ACGIH, 2001から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Jung, R., Engelhart, G., Herbolt, B., Jackh, R. and Mueller, W. (1992) Collaborative study of mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102. Mutat. Res., **278**, 265-270.
- Kleniewska, D. and Maibach, H. (1980) Allergenicity of aminobenzene compounds: structure function relationships. Dermatosen, Beruf, Umwelt, **28**, 11-13.
- Kuhn, E.P. and Suflita, J.M. (1989) Haz. Waste Haz. Mat., **6**, 121-133. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Lyman, W.J. et al. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Amer. Chem. Soc., Washington, D.C., pp. 15-1 to 15-29. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Malaney, G.W. (1960) J. Water Pollut. Control Fed., **32**, 1300-1311. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Marhold, J. (1986) Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky. Avicenum, Prague, Czechoslovakia. (U.S. NIOSH, 2002 から引用)
- Marquardt, H. and Zimmermann, F.K. (1970) Die genetische Wirkung von aromatischen Amininen und ihren Derivaten: Induktion mitotischer Konversionen bei der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*. Z. Krebsforsch., **74**, 412-433.
- Mayer, V.W. (1977) Induction of mitotic crossing over in *Saccharomyces* by *p*-toluidine. Mol. Gen. Genet., **151**, 1-4.
- McLean, S., Starmer, G.A. and Thomas, J. (1969) Methaemoglobin formation by aromatic amines. J. Pharm. Pharmac., **21**, 441-450.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

- Miller, E.G., Washington, V.H., Bowles, W.H. and Zimmermann, E.R. (1986) Mutagenic potential of some chemical components of dental materials. *Dental Materials*, **2**, 163-165.
- Nalecz-Jawecki, G. and Sawicki, J. (1999) Spirotox - a new tool for testing the toxicity of volatile compounds. *Chemosphere*, **38**, 3211-3218.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) *NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library*, Gaithersburg, MD.
- Nohmi, T., Yoshikawa, K., Nakadate, M., Miyata, R. and Ishidate, M., Jr. (1984) Mutations in *Salmonella typhimurium* and inactivation of *Bacillus subtilis* transforming DNA induced by phenylhydroxylamine derivatives. *Mutat. Res.*, **136**, 159-168.
- NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Pai, V., Bloomfield, S.F., Jones, J. and Gorrod, J.W. (1978) Mutagenicity testing of nitrogenous compounds and their *N*-oxidized products using TRP⁺ reversion in *E. coli*. In: Gorrod, J.W. ed, *Biological Oxidation of Nitrogen*, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, pp. 375-382.
- Pai, V., Bloomfield, S.F. and Gorrod, J.W. (1985) Mutagenicity of *N*-hydroxylamines and *N*-hydroxycarbamates towards strains of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, **151**, 201-207.
- Pedersen, F., Bjornestad, E., Vulpius, T. and Rasmussen, H.B. (1998) Immobilization test of aniline compounds with the Crustacean *Daphnia magna*. Project. No. 303587, Report to the Danish EPA, Copenhagen, Denmark.
- Phillips Petroleum (1992) Initial submission: letter from Phillips Petroleum Co. to USEPA regarding toxicity studies of *p*-toluidine with attachments and cover letter dated 08/24/92. (EPA-88-920009003; NTIS OTS0555319).
- Pitter, P. (1976) *Water Res.*, **10**, 231-235. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Rosenkranz, H.S. and Poirier, L.A. (1979) Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Natl. Cancer Inst.*, **62**, 873-892.
- Schultz, T.W. and Moulton, B.A. (1984) Structure-activity correlations of selected azaarenes, aromatic amines, and nitroaromatics. In: Kaiser, K.L.E. ed, *QSAR in Environmental Toxicology*, D. Reidel Publishing Company, pp. 337-357.
- Schultz, T.W., Dawson, D.A. and Lin, D.T. (1989) Comparative toxicity of selected nitrogen-containing aromatic compounds in the *Tetrahymena pyriformis* and *Pimephales promelas* test systems. *Chemosphere*, **18**, 2283-2291.
- Scott, T.S., Munn, A. and Smaghe, G. (1983) Amines, aromatic. In: Parmeggiani, L. ed., *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, 3rd ed., International Labour Office, Geneva, Vol. 1, pp. 141-147.
- Sekimpi, D.K. and Jones, R.D. (1986) Notifications of industrial chemical cyanosis poisoning in the

- United Kingdom 1961-80. Br. J. Ind. Med., **43**, 272-279.
- Simmon, V.F. (1979a) *In vitro* mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. J. Natl. Cancer Inst., **62**, 893-899.
- Simmon, V.F. (1979b) *In vitro* assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with *Saccharomyces cerevisiae* D3. J. Natl. Cancer Inst., **62**, 901-909.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY.
(<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Thompson, C.Z., Hill, L.E., Epp, J.K. and Probst, G.S. (1983) The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. Environ. Mutagen., **5**, 803-811.
- Tonogai, Y., Ogawa, S., Ito, Y. and Iwaida, M. (1982) Actual survey on TLM (median tolerance limit) values of environmental pollutants, especially on amines, nitriles, aromatic nitrogen compounds and artificial dyes. J. Toxicol. Sci., **7**, 193-203.
- Tyrakowska, B., Boeren, S., Geurtsen, B. and Rietjens, I.M.C.M. (1993) Qualitative and quantitative influences of *ortho* chlorine substituents on the microsomal metabolism of 4-toluidines. Drug Metab. Dispos., **21**, 508-519.
- U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2002a) ECOTOX Database.
(<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NIOSH, U.S. National Institute for Occupational Safety and Health (2002) RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank.
(<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.
- Vasilenko, N.M. and Zvezdai, V.I. (1981) Gig. Tr. prof. Zabol., **25**, 50. (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1992から引用)
- Weisburger, E.K., Russfield, A.B., Homburger, F., Weisburger, J.H., Boger, E., van Dongen, C.G. and Chu, K.C. (1978) Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. J. Environ. Pathol. Toxicol., **2**, 325-356.
- Xing, Y., Guanghua, L. and Yuanhui, Z. (2001) QSAR study for the toxicity of anilines and phenols to aquatic organisms. Chem. J. on Internet (国際網上化学学報), **3**, 15. [online computer file].

Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T. (1985) Testing for the toxicity of chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *Sci. Total Environ.*, **43**, 149-157.

Zimmer, D., Mazurek, J., Petzold, G. and Bhuyan, B.K. (1980) Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. *Mutat. Res.*, **77**, 317-326.

化学工業日報社 (2005) 14705 の化学商品

化学物質評価研究機構 (2003) 調査資料 (未公表).

環境庁 (1996a) 平成 7 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, *p*-トルイジンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 ((財) 化学品検査協会, 試験番号:91526, 1996年3月28日).

環境庁 (1996b) 平成 7 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, *p*-トルイジンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 ((財) 化学品検査協会, 試験番号:91527, 1996年3月28日).

環境庁 (1996c) 平成 7 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, *p*-トルイジンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 ((財) 化学品検査協会, 試験番号:91528, 1996年3月28日).

環境庁 (1996d) 平成 7 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, *p*-トルイジンのメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 ((財) 化学品検査協会, 試験番号:91529, 1996年3月28日).

環境庁 (1996e) 平成7年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, *p*-トルイジンのメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験—21日間 ((財) 化学品検査協会, 試験番号:91530, 1996年3月28日).

経済産業省 (2001) 経済産業省公報 (2001年5月10日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp>から引用)

経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値

経済産業省 (2005a) 告示第288号 (平成16年度 化学物質審査規制法 第二種監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成17年11月8日.

経済産業省 (2005b) 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15年度、平成14年度(修正版)).

経済産業省, 環境省 (2005) 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 15 年度) (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htm に記載あり).

日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005 年度), 産衛誌, **47**, 150-177.

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	星野 歳三 野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	星野 歳三

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

小林 邦男 九州大学 名誉教授

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

- 2003年 3月 初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成
- 2004年 7月 初期リスク評価指針 ver.1.0^{注)} に基づく 4章の改訂、及びデータの更新
- 2004年 10月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会
第 20 回安全評価管理小委員会審議了承
- 2006年 4月 Ver.1.1 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加
(経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会に報告)

^{注)} 「初期リスク評価作成指針」を平成 15 年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、ver.1.0 とした。