

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

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

2007 年 6 月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

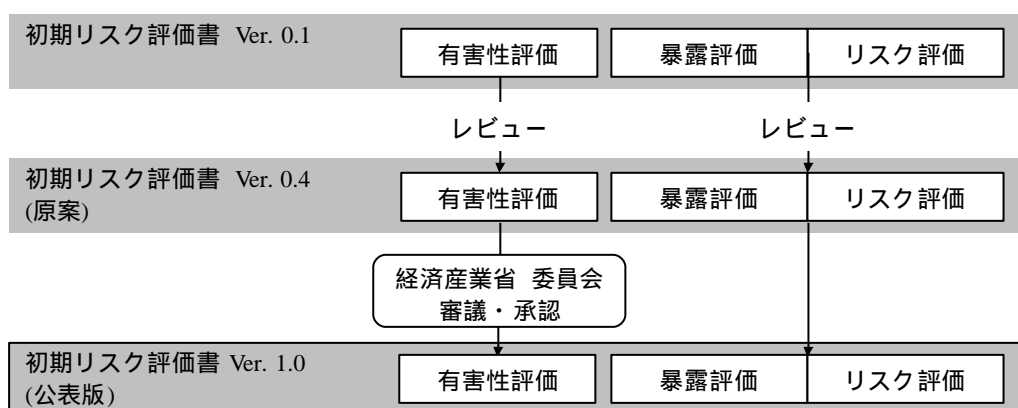
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、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の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 2.0」及び「作成マニュアル Ver. 2.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

p-トルイジンは白色固体であり、水溶解度は 6.5 g/L(15) である。

p-トルイジンの主な用途は、顔料の中間体原料であり、2002 年度の国内供給量は 700 トン弱であった。2003 年度の PRTR データによると、*p*-トルイジンは 1 年間に全国合計で、大気へ 91 kg、公共用水域へ 431 kg 排出され、土壌への排出はない。

p-トルイジンは、馴化を行った特定の好氣的条件では生分解されるが、嫌氣的条件では難分解性である。*p*-トルイジンが環境水中に排出された場合、大気に穏やかに揮散されるとともに生分解により除去されると推定される。土壌粒子等に吸着し底質に沈降した場合は嫌氣条件では難分解なので長期間分解しないと推定される。*p*-トルイジンの水生生物に対する濃縮性は低い。

p-トルイジンの濃度として、大気中、公共用水域中（河川、湖沼、海域）、及び地下水で測定されているが、食物中の濃度は調査した範囲では得られていない。

環境庁による 1985 年度の大気中濃度の調査において、*p*-トルイジンは不検出であり、調査年度が古いことから大気中濃度の測定結果の採用候補は求めなかった。一方、環境省による 2003 年度の公共用水域中濃度の調査では、すべての検体において不検出であった。調査年度が新しく測定地点も多いことから、検出限界の値の 1/2 である $2 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$ を公共用水域中濃度の測定結果の代表値とした。また、PRTR 排出量データと数理モデルを用いて *p*-トルイジンの大気中濃度の推定を行い、その結果の最大値は $1.1 \times 10^{-3} \mu\text{g/m}^3$ であった。2003 年度 PRTR 排出量データによると、河川への排出量は年間 1 kg 未満であることから無視できるとして、数理モデルによる河川水中濃度の推定は実施せず、河川水中濃度を $0 \mu\text{g/L}$ とした。

水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) として、2003 年度の公共用水域中濃度の測定結果より $2 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$ を用いた。

ヒトが *p*-トルイジンに暴露する経路としては、呼吸による大気からの吸入暴露、飲料水及び食物を摂取することによる経口暴露が主として考えられる。*p*-トルイジンの大気中濃度 ($1.1 \times 10^{-3} \mu\text{g/m}^3$:推定値)、飲料水中濃度の代用として地下水中濃度 ($2 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$:検出限界の値の 1/2)、魚体内濃度 ($0.026 \mu\text{g/kg}$:推定値) より、ヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量を $0.00044 \mu\text{g/kg/日}$ (吸入経路)、 $0.00014 \mu\text{g/kg/日}$ (経口経路) と推定した。

p-トルイジンの環境中の水生生物への有害性に関して、藻類、甲殻類及び魚類のいずれについても急性及び長期毒性試験結果が得られている。急性毒性試験の最小値は、甲殻類のオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} の 0.12 mg/L であった。長期毒性試験の最小値は、オオミジンコに対する繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.0111 mg/L であり、この値が得られた水生生物に対する毒性データのうち最小値であった。この値と EEC $2 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$ を用いて暴露マージン (MOE) を算出した結果、MOE は 5,600 で、この値はリスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 10 より大きく、現時点では *p*-トルイジンが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはない判断する。

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

p-トルイジンのヒトに対する毒性症状としては、吸入あるいは経皮の急性暴露によりチアノーゼ、メトヘモグロビン血症、血尿がみられる。

実験動物に対する反復投与毒性試験について、調査した範囲では吸入及び経口のいずれの経路においても、ヒト健康への影響のリスク評価に適切な反復投与毒性試験の報告は得られなかった。

p-トルイジンの生殖・発生毒性に関する報告は調査した範囲では得られなかった。

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ついては試験報告が得られていないことから、遺伝毒性の有無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。IARC では *p*-トルイジンの発がん性を評価していない。

p-トルイジンは、リスク評価に用いるための適切な毒性試験報告が得られていないため、現時点でヒト健康に対する影響について MOE は算出できない。

以上のことから、現時点の環境中濃度において、*p*-トルイジンは環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはない判断する。

また、*p*-トルイジンはヒト健康に対しリスク評価を行うための適切な毒性試験報告が得られなかったため、初期リスク評価を行うことはできなかった。今後、毒性試験報告が得られた時点で再度リスク評価を行うことが望ましい。

なお、*p*-トルイジンの遺伝毒性については明確に判断できないが、動物試験で発がん性が示唆されることから、引き続き情報を収集する必要がある。

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 生物濃縮係数	5

6.	暴露評価	5
6.1	環境中濃度	5
6.1.1	環境中濃度の測定結果	5
6.1.2	環境中濃度の推定	8
6.2	水生生物生息環境における推定環境濃度	9
6.3	ヒトへの暴露シナリオ	9
6.3.1	環境経由の暴露	9
6.3.2	消費者製品経由の暴露	10
6.4	ヒトの推定摂取量	10
7.	環境中の生物への影響	10
7.1	水生生物に対する影響	10
7.1.1	微生物に対する毒性	10
7.1.2	藻類に対する毒性	11
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	11
7.1.4	魚類に対する毒性	12
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	13
7.2	陸生生物に対する影響	13
7.2.1	微生物に対する毒性	13
7.2.2	植物に対する毒性	13
7.2.3	動物に対する毒性	13
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	14
8.	ヒト健康への影響	14
8.1	生体内運命	14
8.2	疫学調査及び事例	16
8.3	実験動物に対する毒性	16
8.3.1	急性毒性	16
8.3.2	刺激性及び腐食性	17
8.3.3	感作性	17
8.3.4	反復投与毒性	17
8.3.5	生殖・発生毒性	18
8.3.6	遺伝毒性	18
8.3.7	発がん性	20
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	21
9.	リスク評価	22
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	22
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	22

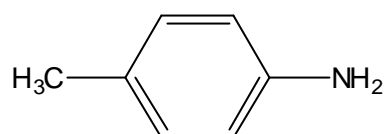
9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	22
9.1.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	23
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	23
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	23
9.2.1	リスク評価に用いるヒトの推定摂取量	24
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	24
9.2.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	24
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	24
9.3	まとめ	25
文 献	26

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	(Merck, 2001)
沸 点	: 200 ~ 201	(Merck, 2001)
引 火 点	: 87 (密閉式)	(NFPA, 2002)
発 火 点	: 482	(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 /4)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	: 3.69 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧	: 130 Pa (42)	(IPCS, 1999)
分 配 係 数	: オクタン-1/水分配係数 $\log K_{ow} = 1.39$ (測定値)、1.62 (推定値)	(SRC:KowWin, 2002)
解 離 定 数	: $pK_a = 5.08$ (25)	(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 $K_{oc} = 73$ (推定値)	(SRC:PoKoc Win, 2002)
溶 解 性	: 水 : 6.5 g/L (15)	(SRC:PhysProp, 2002)
	アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒 : 混和	(化学物質評価研究機構, 2003)
ハソリー定数	: $0.205 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($2.02 \times 10^{-6} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25 、測定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換 算 係 数	: (気相、20) $1 \text{ ppm} = 4.46 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、 $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0.224 \text{ ppm}$ (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 91 kg、公共用水域へ 431 kg、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 91 kg、公共用水域 431 kg 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、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 Sufllita, 1989) 及び下水中の 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) (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) (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 生物濃縮係数

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. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集・整理と、PRTR 排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路及び経口経路の推定摂取量を決定する。

6.1 環境中濃度

6.1.1 環境中濃度の測定結果

ここでは、環境中濃度に関する既存の測定報告についての調査を行い、その結果の概要を示すとともに、暴露評価に用いる濃度の採用候補を選定する。

a. 大気中の濃度

p-トルイジンの大気中濃度として、次のような報告結果が得られた。

環境庁による 1985 年度の化学物質環境調査結果を表 6-1に示す（環境庁, 1986）。この調査は一般環境中における残留状況を把握するために行っているものである。1985 年度は、都市部と山間部の差異及び季節変動をみるため、6 道県 12 地点の夏及び冬の 2 時点について調査されたが、*p*-トルイジンはいずれの検体からも不検出であった（検出限界 $2 \times 10^{-5} \sim 0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）。

表 6-1 *p*-トルイジンの大気中の濃度

調査年度	地点数		調査時期	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1985	都市部	6	夏期	0/18	nd	$2 \times 10^{-5} - 0.05$
			冬期	0/18	nd	
	山間部	6	夏期	0/18	nd	
			冬期	0/18	nd	

(環境庁, 1986)

nd: 不検出

上記の測定結果の調査年度が古いため、測定結果の採用候補は求めない。

b. 公共用水域中の濃度

p-トルイジンの公共用水域中の濃度として、次のような報告結果が得られた。

環境省による 2003 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果を表 6-2に示す（環境省, 2005）。この調査は、環境省が水環境中で一定の検出率を超えて検出されている物質、水環境を経由して人の健康や生態系に有害な影響を与える可能性がある物質等を要調査項目に選定し、その水環境中の存在状況を全国的に調査したものである。

この調査結果によると、*p*-トルイジンはいずれの検体からも不検出であった（検出限界 $4 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{L}$ ）。

表 6-2 *p*-トルイジンの公共用水域中の濃度 (1)

調査年度	水域	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
2003	河川	0/25	0/25	Nd	4×10^{-3}
	湖沼	0/5	0/5	Nd	
	海域	0/10	0/10	Nd	

(環境省, 2005)

nd: 不検出

また、*p*-トルイジンの公共用水域中濃度として、環境庁による 1998 年度の化学物質環境調査結果を表 6-3に示す（環境庁, 1999）。調査の結果、*p*-トルイジンはいずれの検体からも不検出であった（検出限界 $0.08 \sim 0.09 \mu\text{g}/\text{L}$ ）。

表 6-3 *p*-トルイジンの公共用水域中の濃度 (2)

調査年度	水域	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
1998	海域	0/13	0/39	nd	0.08-0.09

(環境庁, 1999)

nd: 不検出

以上の報告より、調査年度が新しく測定地点も多いことから、環境省の 2003 年度の測定結果を暴露評価に用いる公共用水域中濃度の採用候補とした。この測定結果では、すべての検体において不検出であったことから、採用候補は検出限界 $4 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$ の 1/2 の値である $2 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$ とした。

また、参考として環境庁による 1998 年度の *p*-トルイジンの水質測定地点のうち、1 地点を除く 12 地点において測定された底質中濃度を表 6-4 に示す (環境庁, 1999)。*p*-トルイジンは、いずれの検体からも不検出であった (検出限界 $2.3 \times 10^{-3} \sim 7 \times 10^{-3} \mu\text{g/g-dry}$)。

表 6-4 *p*-トルイジンの底質中の濃度

調査年度	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/g-dry}$)	検出限界 ($\mu\text{g/g-dry}$)
1998	0/12	0/36	nd	$2.3 \times 10^{-3} - 7 \times 10^{-3}$

(環境庁, 1999)

nd: 不検出

c. 飲料水中の濃度

p-トルイジンの水道水中濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られてなかった。

p-トルイジンの地下水中濃度として、環境省による 2003 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査では、いずれの検体においても *p*-トルイジンは不検出であった (検出限界 $4 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$) (環境省, 2005)。

表 6-5 *p*-トルイジンの地下水中の濃度

調査年度	水域	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
2003	地下水	0/10	0/10	Nd	4×10^{-3}

(環境省, 2005)

nd: 不検出

d. 食物中の濃度

p-トルイジンの食物中の濃度及び魚体内濃度に関する報告は調査した範囲内では得られなかった。

6.1.2 環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川の濃度の推定を行う。また食物に関する測定結果が得られなかったため、魚体内濃度の推定も行う。

a. 大気中濃度の推定

p-トルイジンの2003年度PRTR排出量データと広域大気拡散モデルAIST-ADMER Ver. 1.5 (産業技術総合研究所, 2005; 東野ら, 2003) を用いて、全国11地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) の大気中濃度を推定した。

大気への排出量分布の推定

届出データについては、事業所所在地を排出地点とし、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った (製品評価技術基盤機構, 2006)。

計算条件

p-トルイジンは、大気環境中ではガス状で存在すると考えられ (U.S.NLM:HSDB, 2005)、以下のように計算条件を設定した。

数理モデル	: AIST-ADMER Ver.1.5		
計算対象地域	: 全国 (11地域) 5 km × 5 kmメッシュ		
年間排出量	: 91 kg (4.4 参照)		
計算対象期間	: 1 年		
気象データ	: アメダス気象年報 2003 年 (気象業務支援センター, 2005)		
パラメータ	: 雨による洗浄比 ¹⁾	1.2 × 10 ⁴	
	: 大気中での分解係数 ²⁾	6.6 × 10 ⁻⁵	(1/s)
	: 大気からの乾性沈着速度 ³⁾	0	(m/s)
	: バックグラウンド濃度 ³⁾	0	(μg/m ³)

推定結果

各地域での推定値を表 6-6 に示す (製品評価技術基盤機構, 2006)。全国の年平均の最大値は、関東地域における $1.1 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

1) (雨による洗浄比) = 気体定数:8.314 (Pa・m³/mol/K) × 絶対温度:298 (K) ÷ ヘンリー定数:0.205 (Pa・m³/mol)
= 1.2×10^4 (ヘンリー定数は3参照)

2) (大気中での分解係数) = OHラジカルとの反応速度定数: 1.32×10^{-10} (cm³/分子/s) × OHラジカル濃度: 5×10^5 (分子/cm³)
= 6.6×10^{-5} (1/s) (反応速度定数及び濃度は5.1参照)

3) 乾性沈着速度及びバックグラウンド濃度に関する情報が得られなかったので0とした。

表 6-6 *p*-トルイジンの年平均大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
北海道	$< 10^{-9}$	$< 10^{-9}$
東北	$< 10^{-9}$	$< 10^{-9}$
北陸	$< 10^{-9}$	$< 10^{-9}$
関東	$< 10^{-9}$	1.1×10^{-3}
中部	$< 10^{-9}$	$< 10^{-9}$
東海	$< 10^{-9}$	$< 10^{-9}$
近畿	$< 10^{-9}$	$< 10^{-9}$
中国	$< 10^{-9}$	$< 10^{-9}$
四国	$< 10^{-9}$	$< 10^{-9}$
九州	$< 10^{-9}$	$< 10^{-9}$
沖縄	$< 10^{-9}$	$< 10^{-9}$

(製品評価技術基盤機構, 2006)

$10^{-9} \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の推定結果はすべて「 $< 10^{-9}$ 」と表記した

b. 河川水中濃度の推定

p-トルイジンは2003年度PRTR排出量データによると、河川への排出量は年間1 kg未満であり(4.4参照)、無視できると考えられるため、数理モデルによる河川水中濃度の推定はせず、 $0 \mu\text{g}/\text{L}$ とした。なお、本評価書では大気、土壌又は海域から河川への移動は考慮しない。

c. 魚体内濃度の推定

p-トルイジンの魚体内濃度は、海水に生息する魚の体内に濃縮されると仮定し、海水中濃度と生物濃縮係数(BCF)を乗じて魚体内濃度を推定する。海水中濃度は環境省の2003年度の測定結果を用いる。この測定結果ではすべての検体において不検出であったため、検出限界 $4 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{L}$ の1/2の値である $2 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{L}$ を*p*-トルイジンの海水中濃度とした。

計算条件及び推定結果

海水中濃度 : $2 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{L})$

生物濃縮係数 : 13 (L/kg) (5.4参照)

魚体内濃度 : $2 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{L}) \times 13 (\text{L}/\text{kg}) = 0.026 (\mu\text{g}/\text{kg})$

魚体内濃度の推定結果は $0.026 \mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境におけるEECとして測定結果の採用候補 $2 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{L}$ と推定結果 $0 \mu\text{g}/\text{L}$ を比較し、より大きい値である $2 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{L}$ とした(6.1.1b、6.1.2b参照)。

6.3 ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1 環境経由の暴露

p-トルイジンの環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸による吸入暴露と食物からの経口暴露

が主として考えられる。魚類以外の食物中濃度に関する測定結果が得られていないため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.3.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、*p*-トルイジンの消費者製品からの暴露はないものと考えられるので、本評価書では考慮しない(4. 参照)。

6.4 ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の大気吸入量を 20 m³/人/日、飲料水摂取量を 2 L/人/日、魚類の摂食量を 120 g/人/日とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取量推定に採用する大気中濃度は、測定結果と推定結果から決定する。ここでは測定データの調査年度が古いことから、推定結果の 1.1 × 10⁻³ μg/m³ を大気中濃度とした(6.1.1 a、6.1.2 a 参照)。

飲料水からの摂取量推定に採用する飲料水中濃度は、浄水に関する測定結果が入手できなかったため地下水中濃度で代用する。2003 年度の測定では、いずれの検体からも不検出であったことから、地下水中濃度は、この調査における検出限界の 1/2 の値である 2 × 10⁻³ μg/L とした(6.1.1 c 参照)。

魚類からの摂取量推定に採用する魚体内濃度は、魚体内濃度の推定結果から 0.026 μg/kg とした(6.1.2 c 参照)。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気からの摂取量} : 1.1 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 0.022 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{飲料水からの摂取量} : 2 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 4 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{魚類からの摂取量} : 0.026 (\mu\text{g}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人}/\text{日}) = 3.1 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

$$\text{吸入摂取量} : 0.022 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 4.4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{経口摂取量} : (4 \times 10^{-3} + 3.1 \times 10^{-3}) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 1.4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{合計摂取量} : 4.4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 1.4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 5.8 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 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 7-1 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 EC₅₀

の 99.7 mg/L であった (Nalecz-Jawecki and Sawicki, 1999)。

表 7-1 *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 ()	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

7.1.2 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 7-2 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 7-2 *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 ()	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	10.2	環境庁, 1996a
			24-48 時間 EC ₅₀	バ` 忒双	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` 忒双	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 NOEC²⁾	生長速度	6.25	

(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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 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 7-3 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ブ (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 7-3 *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 ()	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、 オオミジンコ)	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): 測定濃度太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 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 7-4 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ブ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 7-4 *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 ()	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> (ファットヘッド・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・スハット・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
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 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。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 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。

7.2.2 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。

7.2.3 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。

7.3 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。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

p-トルイジンの生体内運命の試験結果を表 8-1、動物における代謝経路を図 8-1 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 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

及びマウスの肝臓のミクロソーム分画を用いた実験で *p*-アミノ安息香酸が検出された (Hook and Smith, 1967)。この他ウサギでは、肝臓から調製したミクロソーム分画を用いた実験で、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が検出された (Daly et al., 1968)。

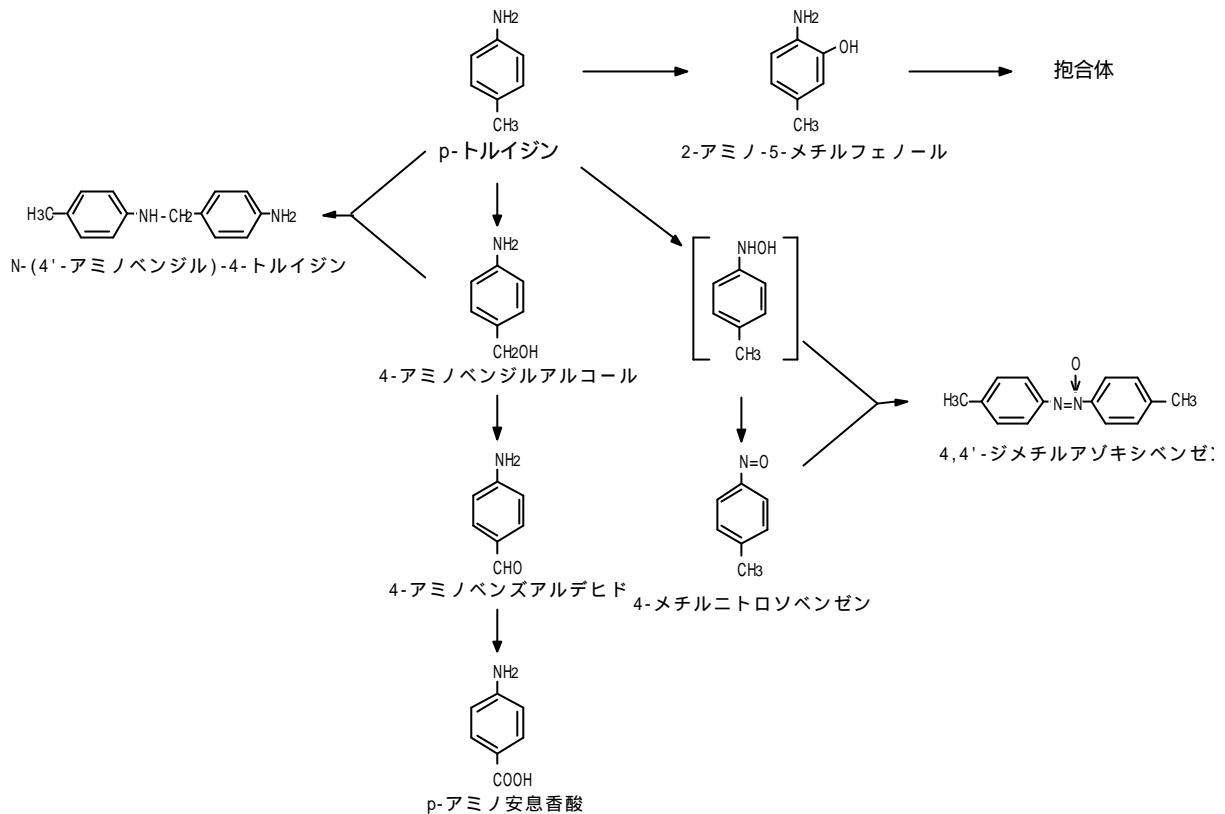


図 8-1 *p*-トルイジンの代謝経路 (Tyrakowska et al., 1993より作成)

表 8-1 *p*-トルイジンの生体内運命

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) オリーブ油	500 mg/kg ¹⁴ C-標識体を使用	<p>血漿中放射能: 最高濃度; およそ 55 μg/mL (未変化体換算) 最高濃度到達時間: 12 時間後 半減期: 12 - 15 時間</p> <p>72 時間後放射能分布 (血中濃度比): 脂肪 (2.6)、肝臓 (1.8)、皮膚 (1.8)、腎臓 (1.5)、脾臓 (0.86)、膀胱 (0.74)、肺 (0.50)、胃腸 (0.41)、心臓 (0.28)、骨髄 (0.14)、筋肉 (0.10)、脳 (0.09)、精巣 (0.09)</p> <p>排泄: 放射能の大半は尿中に排泄</p>	Brock et al., 1990

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 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

8.2 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。

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 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 8-2 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見られている (Phillips Petroleum, 1992)。

表 8-2 *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。

8.3.2 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)。

8.3.3 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)。

8.3.4 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 8-3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 8-3 *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

8.3.5 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。

8.3.6 遺伝毒性

p-トルイジンの遺伝毒性試験結果を表 8-4、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 8-5 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 8-4 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	
in vitro	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 μ g/plate	-	-	-	Garner & Nutman, 1977
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1536、TA1537、TA1538	プレート法	1,000 μ g/plate まで	-	-	-	Simmon, 1979a
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1538	プレート法	2.5 – 250 μ g/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 μ g/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 μ g/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 μ g	±	±	-	Miller et al., 1986
		ネズミチフス菌 TA102	プレート法	5,000 μ g/mL まで	-	-	-	Jung et al., 1992
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	スポット法	5,000 – 10,000 μ g	-	ND	-	Pai et al., 1978
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	液体培地法	13.4 – 53.6 μ g/mL	-	ND	-	Pai et al., 1985
	遺伝子変換試験	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	ND	1,000 μ g/mL	-	ND	-	Marquardt & Zimmermann, 1970
	DNA 修復試験	大腸菌 <i>polA</i>	ディスク法	250 μ g	-	-	-	Rosenkranz & Poirier, 1979
	DNA 損傷試験	CHL 細胞 V79	2 時間暴露	107 – 1,070 μ g/mL	ND	-	-	Zimmer et al., 1980
UDS 試験	ラット肝臓細胞	ND	0.05 – 107 μ g/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 μ g/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 μ g/mL	-	-	-	Simmon, 1979b	
in vivo	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 μ g/mL の濃度範囲で陽性。10.7 μ g/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 8-5 *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

8.3.7 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 8-6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 µL/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 8-7 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 8-6 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 <table border="1"> <tr> <td></td> <td>対照¹⁾</td> <td>低用量</td> <td>高用量</td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>3/18 (7/99)</td> <td>8/17^{*2)}</td> <td>9/18*</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>0/20 (1/102)</td> <td>2/21</td> <td>3/17^{*2)}</td> </tr> </table> *P < 0.025		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)}	Weisburger et al., 1978																
	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)}																														
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 <table border="1"> <tr> <td></td> <td>対照</td> <td>低用量</td> <td>高用量</td> </tr> <tr> <td>投与部位悪性腫瘍</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>6/30</td> <td>9/30</td> <td>8/30</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>1/30</td> <td>2/30</td> <td>5/30</td> </tr> <tr> <td>肝臓良性腫瘍</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>0/30</td> <td>0/30</td> <td>1/30</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>1/30</td> <td>1/30</td> <td>6/30</td> </tr> </table>		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
	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																														

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 8-7 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。

8.4 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

ピ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。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻類、甲殻類、魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した毒性試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、*p*-トルイジンの EEC として、利水目的類型 AA~C 水質基準点における河川水中濃度の測定結果と推定結果を比較し、より大きい値である測定結果の $2 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$ を採用した (6.2 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いる *p*-トルイジンの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示す。3 つの栄養段階 (藻類、甲殻類、魚類) のいずれについても長期毒性試験結果 (環境庁, 1996a,c,e) を用いた (7.参照)。

これらの結果から、*p*-トルイジンの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最小値である甲殻類のオオミジンコに対する繁殖阻害を指標とした 21 日間 NOEC

の 0.0111 mg/L (環境庁, 1996c) を採用した (表 7-3 参照)。

表 9-1 *p*-トルイジンの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (セレストラム)	0-72 時間 NOEC 生長阻害 (成長速度)	6.25	環境庁, 1996a
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オモジノコ)	21 日間 NOEC 繁殖阻害	0.0111	環境庁, 1996c
魚類	<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	21 日間 NOEC 致死	12.5	環境庁, 1996e

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

p-トルイジンの環境中の水生生物に対する MOE を、甲殻類の繁殖阻害を指標とした 21 日間 NOEC の 0.0111 mg/L と EEC 2×10^{-3} μ g/L を用いて、以下のように算出した。また、3 つの栄養段階からそれぞれ採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 11.1 (\mu\text{g/L}) / 2 \times 10^{-3} (\mu\text{g/L}) \\ &= 5,600 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

不確実係数積: 10

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

表 9-2に示すように、MOE 5,600 は不確実係数積 10 より大きく、*p*-トルイジンは現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表 9-2 *p*-トルイジンの環境中の生物に対するリスク評価結果

EEC (μ g/L)	NOEC (mg/L)	MOE	不確実係数積
河川水中濃度 (検出限界 1/2)	2×10^{-3}	0.0111	5,600
			10 ¹⁾

1) 室内試験 (10)

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。*p*-トルイジンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験データに関する不確

実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

p-トルイジンは、主に大気、飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの1日推定摂取量を表9-3に示す(6.4参照)。

吸入、経口及び全経路のヒト成人の体重1kgあたりの1日推定摂取量0.00044μg/kg/日、0.00014μg/kg/日、0.00058μg/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-3 *p*-トルイジンの1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に用いた採用濃度の種類	1日推定摂取量(μg/人/日)	体重1kgあたり1日推定摂取量(μg/kg/日)
吸入	大気	モデル推定値(AIST-ADMER)	0.022	0.00044
	飲料水	地下水中濃度(検出限界1/2)	0.004	0.00014
経口	食物(魚類)	海域中濃度(検出限界1/2)×生物濃縮係数	0.0031	
全経路(合計)			0.029	0.00058

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

p-トルイジンの反復投与毒性に関しては、ヒト健康への影響のリスク評価に必要な無毒性量を判断するための適切な反復投与毒性試験の報告は得られていない。

遺伝毒性については、*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ついては試験報告が得られていないため、遺伝毒性の有無に関して明確に判断することはできない。

また、発がん性については、マウスに*p*-トルイジン塩酸塩を混餌投与した試験では肝がん発生率の有意な増加がみられている。また、発がん性についてIARCでは*p*-トルイジンを評価していない。

なお、IPCS、EU、米国EPA、カナダ環境省・保健省、オーストラリア保健・高齢者担当省、我が国の環境省では*p*-トルイジンのリスク評価を実施していない。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

p-トルイジンは、ヒトに対して吸入及び経口経路からの摂取が推定されるが、いずれの経路についてもリスク評価に用いるための適切な毒性試験報告が得られていないため、MOEを算出できない。

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

p-トルイジンはリスク評価に用いるのに適した毒性試験報告が得られていないため、現時点でヒト健康に対する影響についてMOEは算出できない。

9.3 まとめ

p-トルイジンは、現時点では環境中の水生生物に対し悪影響を及ぼすことはないと判断する。

また、*p*-トルイジンはヒト健康に対しリスク評価を行うための適切な毒性試験報告が得られなかったため、MOEを算出できなかった。今後、毒性試験データが得られた時点で、再度リスク評価を行うことが望ましい。

また、*p*-トルイジンの遺伝毒性については明確に判断できないが、動物試験で発がん性が示唆されることから引き続き情報を収集する必要がある。

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 sheepshead 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 fathead minnows (*Pimephales promelas*), vol. 3. Center for Lake Superior Environmental Stud.,

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、ケース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。

- 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 (1986) 昭和 60 年度版 化学物質と環境

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).

環境庁 (1998) 平成 10 年 6 月 5 日 報道発表資料「水環境保全に向けた取組のための要調査項目リスト」について (<http://www.env.go.jp/water/chosa/index.html> に記載あり)

環境庁 (1999) 平成 11 年度版 化学物質と環境

環境省 (2005) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 15 年度調査) (<http://www.env.go.jp/water/chosa/index.html> から引用)

気象業務支援センター (2005) アメダス年報 (平成 15 年)

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).

経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成 12 年)

産業技術総合研究所 (2005) 産総研 - 曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)

(<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>)

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 (2006) 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 17 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).

統計情報研究開発センター (2004) 平成 13 年事業所・企業統計調査地域メッシュ統計

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.

日本地図センター (2004) 国土数値情報土地利用面積 (平成 1 年)

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル
(ADMER) の開発- 大気環境学会誌, 38 (2), 100 ~ 115

化学物質の初期リスク評価書

No.203 *p*-トルイジン

作成経緯

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	Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0に基づき4章 排出経路の推定改訂(データの更新)
2004年10月	有害性評価部分 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3月	Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0に基づき4章 排出経路の推定改訂(データの更新)
2006年4月	有害性評価部分の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について経済産業省・化学物質審議会管理部・審査部会 安全評価管理小委員会に報告
2007年6月	Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー 中西 準 子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

九州大学 名誉教授 小林 邦 男

ヒト健康への影響 (8章)

昭和大学 薬学部 高橋 道 人

初期リスク評価実施機関, リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構 星野 歳 三

野坂 俊 樹

林 浩 次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 小原 裕 子

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

住所 〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959