

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 202

o-トルイジン

***o*-Toluidine**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-225

CAS 登録番号：95-53-4

2008年3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・産業技術総合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。

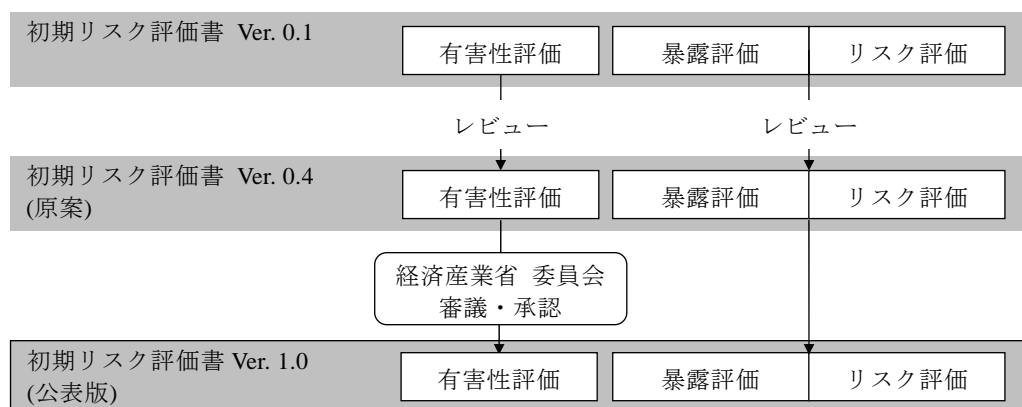
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

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

o-トルイジンは淡黄色の液体で、空気と光に触れると赤褐色に変色する。水溶解度は 16.6 g/L (25°C) である。

o-トルイジンの主な用途は、染料・顔料の中間体原料であり、2003 年度の製造・輸入量は約 1,000 トンであった。2002 年度の PRTR データによると、*o*-トルイジンは 1 年間に全国合計で、大気へ 5 トン、公共用水域へ 191 kg 排出され、土壌への排出はないと推定される。環境への主たる排出経路は、*o*-トルイジンの製造に伴う大気への排出であると考えられる。

o-トルイジンが大気環境中に排出された場合は、直接光分解される可能性がある。

o-トルイジンは、馴化を行った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。*o*-トルイジンが環境水中に排出された場合、緩やかな大気への揮散や、生分解により除去されることもあるが、土着粒子等に吸着し底質に沈降した場合は、長期間生分解されない。また、*o*-トルイジンの水生生物への濃縮性は低いと推定される。

o-トルイジンの濃度として、大気、公共用水域 (河川、湖沼、海域)、地下水、食物中で測定されているが、飲料水中の濃度は調査した範囲では入手できなかった。

1985 年度の大気中濃度及び 1999 年度 of 食物中濃度の調査において、*o*-トルイジンは不検出であった。一方、2003 年度の公共用水域中濃度の調査においては、河川 3 地点、海域 7 地点で検出され、海域の最大検出値は 0.012 μ g/L、河川の 95 パーセンタイルは 0.0056 μ g/L であった。また、PRTR 排出量データと数理モデルを用いて *o*-トルイジンの大気中濃度の推定を行った結果、全国の年平均の最大値は 0.056 μ g/m³ であった。河川への排出は無視できるため、河川水中濃度の推定は行わなかった。

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、河川の利水目的類型 AA~C 水質基準点の 95 パーセンタイルである 0.0056 μ g/L を用いた。

ヒトが *o*-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。*o*-トルイジンの大気中濃度 (0.056 μ g/m³: 推定値)、地下水中濃度 (0.0015 μ g/L: 検出限界の値の 1/2)、食物中濃度 (0.005 μ g/g: 検出限界の値の 1/2) より、ヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量を 0.022 μ g/kg/日 (吸入経路)、0.20 μ g/kg/日 (経口経路) と推定した。

o-トルイジンの環境中の水生生物への有害性に関しては、藻類、甲殻類及び魚類のうち、藻類及び甲殻類については急性及び長期毒性試験結果が、魚類については急性及び延長毒性試験結果が得られた。急性毒性試験の最小値は、藻類であるセネデスマスに対する生長阻害 (バイオマス) を指標とした 96 時間 EC₅₀ の 3.7 mg/L であった。長期毒性試験の最小値は、甲殻類である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 0.0126 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 0.0056 μ g/L を用いて暴露マージン (MOE) を算出した結果 MOE は 2,300 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 50 より大きく、現時点では *o*-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と判断する。

o-トルイジンは、呼吸器や皮膚などから吸収され、吸収された後、速やかに芳香環の水酸化、*N*-酸化、*N*-アセチル化などの反応を受け、様々な代謝体を生じ、代謝生成物の大半は硫酸及びグルクロン酸抱合体として尿中に排出される。

o-トルイジンのヒトに対する毒性症状としてはメトヘモグロビン血症と血尿があり、吸入あるいは経皮の急性暴露によりチアノーゼを起し、頭痛、疲労、めまい、悪心症状がみられる。

一方、実験動物に対する反復投与毒性試験では、経口経路において、体重増加抑制、脾臓への影響（うっ血、ヘモジデリン沈着、髄外造血など）等がみられている。これらの試験は、発がん性試験の予備試験に相当する試験であり、検査項目、用量設定が不十分ではあるが、最も低用量から体重増加抑制がみられた。ラットに *o*-トルイジン塩酸塩を 7 週間経口（混餌）投与した試験における LOAEL 1,000 ppm (*o*-トルイジンとしての換算値 74.6 mg/kg/日相当) をリスク評価に用いた。吸入経路では、調査した範囲では毒性試験報告は得られなかった。

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。

遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* で DNA 傷害性が、*in vitro* で染色体異常誘発性が認められるが、突然変異性及び *in vivo* での染色体異常誘発性は陰性であり、明確には判断できない。発がん性については、ヒトで疫学調査が多く実施され、*o*-トルイジンの暴露と膀胱がんとの関連性が疑われているが、いずれも他の化学物質との複合暴露下での解析であるため、判断することはできない。動物実験では、マウス及びラットを用いた試験で、肝臓腫瘍、膀胱上皮がん、精巣上体中皮腫、多くの組織で血管腫瘍、乳腺線維腺腫、皮下の肉腫、線維肉腫、及び骨肉腫などの発生が認められている。なお、肝臓腫瘍及び膀胱腫瘍の発生率増加には *N*-酸化代謝体の関与が示唆されている。*o*-トルイジンは IARC の評価ではグループ 2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある）に分類されている。

ヒトの推定摂取量と実験動物の反復投与毒性試験より得られた無毒性量を用いて、経口経路及び吸入経路と経口経路の合計摂取量に対する MOE を算出した。その結果、MOE は 370,000（経口経路）、340,000（吸入経路と経口経路の合計）であり、いずれも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 10,000 より大きく、*o*-トルイジンは現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

以上のことから、現時点の環境中濃度において、*o*-トルイジンは環境中の水生生物及びヒト健康影響に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ただし、*o*-トルイジンは遺伝毒性を有する発がん物質の可能性のあることから、遺伝毒性及び発がん性についてさらに情報収集が必要である。

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	3
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.....	4
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	5
5.1 大気中での安定性.....	5
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.....	6
5.3 環境中分布推定	6
5.4 環境水中での動態.....	6
5.5 生物濃縮性	7

6.	暴露評価	7
6.1	環境中濃度	7
6.1.1	環境中濃度の測定結果	7
6.1.2	環境中濃度の推定	9
6.2	水生生物生息環境における推定環境濃度	11
6.3	ヒトへの暴露シナリオ	11
6.3.1	環境経由の暴露	11
6.3.2	消費者製品経由の暴露	11
6.4	ヒトの推定摂取量	11
7.	環境中の生物への影響	12
7.1	水生生物に対する影響	12
7.1.1	微生物に対する毒性	12
7.1.2	藻類に対する毒性	12
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	13
7.1.4	魚類に対する毒性	14
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	15
7.2	陸生生物に対する影響	15
7.2.1	微生物に対する毒性	15
7.2.2	植物に対する毒性	15
7.2.3	動物に対する毒性	15
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	15
8.	ヒト健康への影響	16
8.1	生体内運命	16
8.2	疫学調査及び事例	18
8.3	実験動物に対する毒性	23
8.3.1	急性毒性	23
8.3.2	刺激性及び腐食性	23
8.3.3	感作性	23
8.3.4	反復投与毒性	23
8.3.5	生殖・発生毒性	25
8.3.6	遺伝毒性	25
8.3.7	発がん性	35
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	39
9.	リスク評価	40
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	40
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	40

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	40
9.1.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	40
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	41
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	41
9.2.1	リスク評価に用いるヒトの推定摂取量	41
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	41
9.2.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	42
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	43
9.3	まとめ	43
文 献	44

1. 化学物質の同定情報

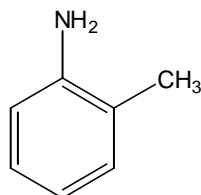
1.1 物質名 : *o*-トルイジン

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番号 : 1-225
号

1.4 CAS登録番号 : 95-53-4

1.5 構造式



1.6 分子式 : C₇H₉N

1.7 分子量 : 107.16

2. 一般情報

2.1 別名

2-メチルアニリン、2-アミノトルエン、2-メチルベンゼンアミン、1-アミノ-2-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 (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)

消防法：危険物第四類第三石油類

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

海洋汚染防止法：有害液体物質 C 類

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:	淡黄色液体	(Merck, 2001)
融 点:	-16.3°C	(SRC:PhysProp, 2002)
沸 点:	200~202°C	(Merck, 2001)
引 火 点:	85°C (密閉式)	(NFPA, 2002)
発 火 点:	482°C	(IPCS, 1999; NFPA, 2002)
爆 発 限 界:	1.5 vol% (下限界、空气中)	(IPCS, 1999; NFPA, 2002)
比 重:	1.008 (20°C/20°C)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度:	3.69 (空気=1)	
蒸 気 圧:	0.2 kPa (20°C)	(IPCS, 1999)
分 配 係 数:	オクタン-1/水分配係数 log Kow=1.34 (測定値) 1.62 (推定値)	(通商産業省, 2000) (SRC:KowWin, 2002)
解 離 定 数:	pKa=4.45 (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)、77 (0.17)、79 (0.13)、53 (0.10) (NIST, 1998)	
吸 脱 着 性:	土壌吸着係数 Koc=74 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2002)
溶 解 性:	水: 16.6 g/L (25°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, 2002)
ヘンリー定数:	0.201 Pa·m ³ /mol (1.98×10 ⁻⁶ atm·m ³ /mol) (25°C、測定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換 算 係 数:	(気相、20°C) 1 ppm=4.46mg/m ³ 、1 mg/m ³ =0.224 ppm	
そ の 他:	空気と光により赤褐色に変色する	(Merck, 2001)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

o-トルイジンの2000年度から2003年度までの製造量、輸入量は表4-1の通りである(経済産業省, 2002,2003a,b,2004)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

表4-1 o-トルイジンの製造・輸入量等 (トン)

年度	2000	2001	2002	2003
製造・輸入量	515	1,434	557	1,002

(経済産業省,2002,2003a,b,2004)

4.2 用途情報

o-トルイジンは9割が染料・顔料の中間体原料として使用されている。また、その他にはエポキシ樹脂硬化剤の原料としても使用されている（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14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，2004a）（以下、「2002年度PRTRデータ」という。）によると、*o*-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5トン、公共用水域へ191kg排出され、土壌への排出はない。また、廃棄物として394トン、下水道に20トン移動している。届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から1kgの排出量が推計されている。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

2002年度PRTRデータに基づき、*o*-トルイジンの届出対象業種別の排出量と移動量を表4-2に示した（経済産業省，環境省，2004a,b）。

届出対象業種からの*o*-トルイジンの排出量のほとんどは、化学工業から大気への排出である。また、環境中への排出量より、むしろ廃棄物、下水道への移動量のほうが多い。

表4-2 *o*-トルイジンの届出対象業種別の排出量及び移動量（2002年度実績）(トン/年)

業種名	届出					届出外 排出量 (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 ²⁾	割合 (%)
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道			
化学工業	5	<0.5	0	394	20	—	5	100
その他 ¹⁾	—	—	—	—	—	<0.5	<0.5	0
合計 ²⁾	5	<0.5	0	394	20	<0.5	5	100

（経済産業省，環境省，2004a,b）

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

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。

—：届出なし又は推計されていない。

2002年度PRTRデータにおける対象業種の届出外事業者からの排出量は1kgと推計されている（経済産業省，環境省，2004a）。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2002年度PRTRデータでは、*o*-トルイジンの非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない（経済産業省，環境省，2004b）。

4.3.2 その他の排出源

2002年度PRTRデータで推計対象としている以外の o -トルイジンの排出源として、たばこの煙があり、たばこの主流煙中に $0.16\mu\text{g}/\text{本}$ 、副流煙中に $3\mu\text{g}/\text{本}$ の o -トルイジンが含まれる(健康・体力づくり事業財団, 2004)。2002年度のたばこの全国販売本数は312,600百万本であり(経済産業省, 環境省, 2004b)、副流煙中の o -トルイジンが全量大気へ排出されると仮定すると、1年間に全国で約1トンの o -トルイジンが排出される。

また、染料中間体原料として使用された o -トルイジンが繊維製品中に残留するという報告、また o -トルイジンの自然発生源として、紅茶、セロリやニンジンなどの一部の生鮮野菜に含まれるという報告があるが(IARC, 2000)、詳細は不明である。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源における o -トルイジンの環境媒体別排出量を表4-3に整理した(経済産業省, 環境省, 2004a,b)。その際、2002年度PRTRデータに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量1kgについては、ごく少量のため無視できると考えた。

以上のことから、 o -トルイジンは1年間に全国で、大気へ5トン、公共用水域へ191kg排出され、土壌への排出はないと推定した。ここでは、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 4-3 o -トルイジンの環境媒体別排出量 (2002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	5	<0.5	0
合計	5	<0.5	0

(経済産業省, 環境省, 2004a,b)

0.5トン未満の排出量は「<0.5」と表記した。

また、公共用水域への排出量のうち、届出排出量については排水の放流先が河川と届け出られている排出を河川への排出とすると、河川への排出量は1kgとなる。

4.5 排出シナリオ

o -トルイジンの製造段階の排出量を推定するデータとして、日本化学工業協会による化学物質排出量調査がある。この調査は、日本化学工業協会加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象として実施されており、環境への排出量・移動量について、製造段階と使用段階とに分けて把握されている。2002年度の実績調査によると、 o -トルイジンと p -トルイジンを合わせた製造段階での排出量は大気へ4トン、公共用水域1トンであり、土壌への排出はないと報告されている(日本化学工業協会, 2003)。

2002年度PRTRデータによると、 p -トルイジンの大気への排出量は少なく、主として公共用水域へ排出されることから(経済産業省, 環境省, 2004a,b)、日本化学工業協会の調査のうち、大気への排出量4トンは o -トルイジン、公共用水域への排出量は p -トルイジンであると推定で

きる。よって、*o*-トルイジンの主たる排出経路は製造段階から大気への排出であると考えられる。

また、たばこの煙には *o*-トルイジンが含まれ、喫煙により大気へ排出される。

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*-トルイジンと OH ラジカルとの反応速度定数が 1.32×10^{-10} cm³/分子/秒 (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2002)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ 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

o-トルイジンとオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

o-トルイジンと硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

d. 直接光分解性及び酸化反応性

o-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 (U.S.NLM:HSDB, 2002)。また、*o*-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、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

o-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、一般的な水環境中では加水分解されない。しかし、*o*-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

o-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 5% であり、難分解であると判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 1%、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 0% であった (通商産業省, 2000)。

o-トルイジンの BOD 測定での分解率は、下水を用いた試験では 5 日間で 56% (Heukelekian and Rand, 1955)、アニリンに馴化した活性汚泥を用いた試験では 8 日間で 100% であった (Malaney, 1960)。また、*o*-トルイジンの分解率は、活性汚泥を用いた試験では 5 日間で 97.7% との報告

もある (Pitter, 1976)。

一方、嫌氣的条件下では、汚泥を用いた 10 か月間処理で *o*-トルイジンは分解されなかった (Kuhn and Sufliya, 1989)。

以上から、*o*-トルイジンは、馴化を行った特定の好氣的条件下では生分解され、嫌氣的条件下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

o-トルイジンの下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。

5.3 環境中分布推定

o-トルイジンが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に達した状態、すなわち、大気、水域、土壌及び底質間の移動、系外への移動・分解などによる減少が釣り合った後に残存している *o*-トルイジンの環境中での分布をフガシティモデル・レベルIII (Mackay et al., 1992) により推定した (表 5-1)。なお、環境への排出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に排出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

o-トルイジンが大気に排出された場合は大気、水域、土壌に分布し、水域に排出された場合は主として水域に分布し、また、土壌に排出された場合は土壌に約 8 割、水域に約 2 割分布するものと推定される。

表 5-1 *o*-トルイジンのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布推定結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 排出)	34.0	32.6	33.3	0.2
シナリオ 2 (水域中に 100% 排出)	0.0	99.5	0.0	0.5
シナリオ 3 (土壌中に 100% 排出)	0.0	17.8	82.1	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001)

四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

5.4 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 *o*-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 11 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 130 日間と見積られている (Lyman et al., 1990)。

o-トルイジンは、水への溶解度は 16.6 g/L (25°C、3 章参照) と大きく、土壌吸着係数 K_{oc} は 74 (3 章参照) と大きくないが、解離定数 pK_a が 4.45 (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。

以上及び 5.2 より、環境水中に *o*-トルイジンが排出された場合は、緩やかな大気中への揮散や馴化などの条件が調べれ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。

5.5 生物濃縮性

o-トルイジンについては、化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験が実施されていない。しかし、*o*-トルイジンのオクタノール/水分配係数 $\log Kow$ は 1.34 であることから、高濃縮性ではないと判定されている（通商産業省, 2000）。

なお、 $\log Kow$ の値 1.34 から計算された *o*-トルイジンの生物濃縮係数 (BCF) は 2.1 である (SRC: BcfWin, 2002)。

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

o-トルイジンの大気中濃度として、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、*o*-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 $5 \times 10^{-5} \sim 0.15 \mu g/m^3$ ）。

表 6-1 *o*-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 ($\mu g/m^3$)	検出限界 ($\mu g/m^3$)
1985	都市部	6	夏期	0/18	nd	$5 \times 10^{-5} - 0.15$
			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

ここでは、上記の測定結果の調査年度が古いため、暴露評価には用いない。

b. 公共用水域中の濃度

o-トルイジンの公共用水域中の濃度として、環境省による 2003 年度の水環境中の要調査項目

存在状況調査結果を表 6-2 に示す (環境省, 2004)。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 (環境庁, 1998)。

この調査結果によると、河川より採取された 3 検体、海域より採取された 7 検体から *o*-トルイジンは検出され、最大検出値は海域における $0.012 \mu\text{g/L}$ であった。河川の利水目的類型 AA～C 水質基準点での測定値の 95 パーセンタイル値を求めると $0.0056 \mu\text{g/L}$ となる。なお、不検出の検体については、検出限界の値の 1/2 として 95 パーセンタイルを算出した。

表 6-2 *o*-トルイジンの公共用水域中の濃度 (1)

調査年度	水域類型		地点数	検出数/検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	95 パーセンタイル ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
2003	河川	AA-C	19	2/19	nd - 0.011	0.0056	0.003
		D,E,無指定	6	1/6	nd - 0.006	0.0049	
	湖沼		5	0/5	nd		
	海域		10	7/10	nd - 0.012	0.0093	

(環境省, 2004)

nd: 不検出

1) 不検出検体は検出限界の値の 1/2 として 95 パーセンタイルを算出。

2) 水域については、2002 年度の調査地点 (国立環境研究所, 2004) を参考に類型分けした。

また、*o*-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、*o*-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 $8 \times 10^{-5} \mu\text{g/L}$)。

表 6-3 *o*-トルイジンの公共用水域中の濃度 (2)

調査年度	水域類型		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	河川	AA-C	0/4	0/12	nd	8×10^{-5}
		D, E, 無指定	0/2	0/6	nd	
	湖沼		—	—	—	
	海域		0/7	0/21	nd	

(環境庁, 1999)

nd: 不検出

—: データなし

1) 水域については、2002 年度の調査地点 (国立環境研究所, 2004) を参考に類型分けした。

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 年度の測定結果より算出した 95 パーセンタイルの $0.0056 \mu\text{g/L}$ を暴露評価に用いる河川水中濃度の採用候補とした。

同調査では、*o*-トルイジンの水質測定地点のうち、1 地点を除く 12 地点において底質中濃度を測定しており、参考としてあげておく。12 地点のうち、3 地点で採取した 7 検体から検出さ

れ、最大検出値は $0.0074 \mu\text{g/g-dry}$ であった (検出限界 $0.0043 \mu\text{g/g-dry}$)。

表 6-4 *o*-トルイジンの底質中の濃度

調査年度	検出地点数 /測定地点数	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	3/12	7/36	nd - 0.0074	0.0043

(環境庁,1999)

nd: 不検出

c. 飲料水中の濃度

o-トルイジンの水道水中濃度の測定結果は、調査した範囲内では入手できなかったため、ここでは地下水中濃度を用いる。*o*-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結果がある (環境省, 2004)。この調査によると、10 地点から採取された 10 検体いずれにおいても *o*-トルイジンは不検出であった (検出限界 $0.003 \mu\text{g/L}$)。

d. 食物中の濃度

o-トルイジンの食物中濃度として、環境庁による 1999 年度の食事からの化学物質暴露量に関する調査がある。この調査は一世帯の任意の連続 3 日間の朝食、昼食、夕食等を陰膳方式で採取し、全国 9 地域の各 5 世帯の計 45 試料を分析し、食物中の化学物質の暴露状況を把握することを目的としたものである (日本食品分析センター, 2000)。

この調査結果によると、*o*-トルイジンの食物中の濃度は、調査した 45 全試料いずれにおいても不検出であった (検出限界 $0.01 \mu\text{g/g}$)。

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、河川の濃度及び魚体内濃度の推定を行う。

a. 大気中濃度の推定

o-トルイジンの 2002 年度 PRTR 排出量データと広域大気拡散モデル AIST-ADMER ver. 1.01 (産業技術総合研究所, 2003; 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、排出地点が特定できない推計値 (対象業種届出外、非対象業種、家庭、移動体からの排出) については、各種統計データを利用し、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, 2005)。

以下に排出量分布の推定に利用した主なデータを示す。

届出外排出量 : 事業所数及び従業員数 (統計情報研究開発センター, 2004a)
 業種別製品出荷額 (経済産業調査会, 2004)
 非対象業種 : 国土数値情報 土地利用面積 (日本地図センター, 2004)

計算条件

数理モデル : AIST-ADMER1.01
 計算対象地域 : 全国 (11地域) 5 km×5 kmメッシュ
 年間排出量 : 5トン (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 2002 年 (気象業務支援センター, 2004)
 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)
 大気からの沈着係数 0 (m/s)
 バックグラウンド濃度 0 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

推定結果

各地域での推定値を表 6-5 に示す (製品評価技術基盤機構, 2005)。全国の年平均の最大値は、九州地域における $0.056 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-5 o-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 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
北海道	6.6×10^{-13}	3.0×10^{-8}	2.1×10^{-10}
東北	4.8×10^{-11}	5.8×10^{-8}	1.3×10^{-9}
北陸	2.4×10^{-11}	5.0×10^{-8}	2.3×10^{-9}
関東	4.6×10^{-10}	1.5×10^{-2}	4.9×10^{-7}
中部	1.9×10^{-10}	1.4×10^{-3}	2.1×10^{-8}
東海	3.8×10^{-11}	3.2×10^{-7}	4.7×10^{-9}
近畿	9.4×10^{-11}	6.1×10^{-4}	1.2×10^{-7}
中国	3.7×10^{-11}	1.5×10^{-5}	2.0×10^{-9}
四国	2.2×10^{-12}	6.4×10^{-5}	7.6×10^{-9}
九州	0	5.6×10^{-2}	3.1×10^{-6}
沖縄	0	0	0

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

b. 河川水中濃度の推定

2002年度PRTR排出量データによると、o-トルイジンの河川への排出量は1 kg/年であり (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行わない。なお、

¹⁾ (雨による洗浄比)=気体定数: $8.314 (\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}/\text{K}) \times$ 絶対温度: $298 (\text{K}) \div$ ヘンリー定数: $0.201 (\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol})$
 $= 1.2 \times 10^4$ (3.参照)

²⁾ (大気中での分解係数)=OHラジカルとの反応速度: $1.32 \times 10^{-10} (\text{cm}^3/\text{分子}/\text{s}) \times$ OHラジカル濃度: $5 \times 10^5 (\text{分子}/\text{cm}^3)$
 $= 6.6 \times 10^{-5} (1/\text{s})$ (5.1 参照)

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。

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 EEC を公共用水域中の測定結果と河川水中濃度の推定結果から決定する。ここでは、数理モデルによる河川水中濃度の推定を行わなかったことから、2003 年度の環境省の調査における河川の利水目的類型 AA～C 水質基準点における濃度の 95 パーセンタイルである $0.0056 \mu\text{g/L}$ とした (6.1.1 b、6.1.2 b 参照)。

6.3 ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1 環境経由の暴露

o-トルイジンの環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸からの吸入暴露と食物からの経口暴露が主として考えられる。

6.3.2 消費者製品経由の暴露

o-トルイジンは、染料の中間体原料として使用されることから、繊維製品中に *o*-トルイジンが残留する可能性があるが、詳細は不明である (4.3.2 参照)。また、たばこの煙に *o*-トルイジンが $0.16 \mu\text{g/本}$ (主流煙)、 $3 \mu\text{g/本}$ (副流煙) 程度含まれるが (4.3.2 参照)、喫煙は個人の嗜好等に左右されるなど、多くの不確定要素を含むことから、別途リスク評価を行うことが望ましいと考え、本評価書では考慮しない。

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、成人の空気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人/日}$ 、飲料水摂取量を 2 L/人/日 、食物の摂食量を $2,000 \text{ g/人/日}$ 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、推定結果を優先し、大気中濃度を $0.056 \mu\text{g/m}^3$ 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測定結果が得られなかったため、地下水中濃度を用いた。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値の 1/2 である $0.0015 \mu\text{g/L}$ とした (6.1.1 c 参照)。

食物からの摂取量推定に採用する食物中濃度は、食物中濃度の測定において、いずれの検体からも不検出であったため、この調査における検出限界の値の 1/2 である $0.005 \mu\text{g/g}$ とした (6.1.1 d 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。

大気からの摂取量: $0.056 (\mu\text{g/m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人/日}) = 1.1 (\mu\text{g/人/日})$

飲料水からの摂取量: $0.0015 (\mu\text{g/L}) \times 2 (\text{L/人/日}) = 0.0030 (\mu\text{g/人/日})$

食物からの摂取量: $0.005 (\mu\text{g/g}) \times 2,000 (\text{g/人/日}) = 10 (\mu\text{g/人/日})$

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。

吸入摂取量: $1.1 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.022 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

経口摂取量: $(10 + 0.0030) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.20 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

合計摂取量: $0.022 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 0.2 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.22 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

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

o-トルイジンの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 示す。

原生動物での毒性影響が報告されており、半数影響濃度の最小値は繊毛虫類の増殖阻害を指標とした 24 時間 EC₅₀ の 520 mg/L であった (Yoshioka et al., 1985)。

表 7-1 *o*-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	3,709	Nalecz-Jawecki & Sawicki, 1999
<i>Spirostomum ambiguum</i> (鞭毛虫類)	25	48 時間 LC ₅₀	致死	5,414	Nalecz-Jawecki & Sawicki, 1999
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	30	24 時間 EC ₅₀	増殖阻害	520	Yoshioka et al., 1985

7.1.2 藻類に対する毒性

o-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、セネデスムス及びクロレラを用いた試験の報告がある。半数影響濃度の最小値はセネデスムスの生長阻害を指標とした 96 時間 EC₅₀ の 3.7 mg/L (バイオマス) であった (Kuhn and Pattard, 1990)。長期毒性の NOEC は、セテナストラムの 72 時間生長阻害試験で 2.91 mg/L (バイオマス) であった (環境庁, 1996a)。

表 7-2 o-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 72 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス バイオマス	30.9 2.91	環境庁, 1996a	
			24-48 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 NOEC	生長速度 生長速度	> 150 2.91		
			24-72 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 NOEC	生長速度 生長速度	94.5 31.0 (a, n)		
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスマス)	止水	24±1	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	3.7 (n)		Kuhn & Pattard, 1990
<i>Scenedesmus obliquus</i> (緑藻、セネデスマス)	止水	20±1	48 時間 EC ₅₀	生長阻害 生長速度	490		Xing et al., 2001
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	55	Maas-Diepeveen & van Leeuwen, 1986	

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

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

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

o-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 o-トルイジンの急性毒性については、淡水甲殻類のオオミジンコ及びヨコエビを用いた試験の報告がある。最小の毒性値はオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 15.6 mg/L であった (環境庁, 1996b)。

長期毒性については、オオミジンコを用いた 21 日間の繁殖阻害試験の報告があり、NOEC は 0.0126 mg/L であった (環境庁, 1996c)。

調査した範囲内では、海水種の無脊椎動物に関する報告は得られていない。

表 7-3 o-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、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	止水	20	286	7.6 - 7.7	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	9 - 50 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	止水	20 - 22	286	7.6 - 7.7	24 時間 LC ₅₀	26 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b

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
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウ)	生後 24時間 以内	OECD 202 半止水	20±1	35.5	7.86 – 8.00	48時間 EC ₅₀ 48時間 NOEC 遊泳阻害	15.6 1.48 (a, n)	環境庁, 1996b
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウ)	生後 24時間 以内	OECD 202 流水	20±1	35.5	7.37 – 7.73	21日間 EC ₅₀ 21日間 NOEC 繁殖阻害	0.0658 0.0126 (a, n)	環境庁, 1996c
<i>Elasmopus pectinicus</i> (甲殻類、 ヨコヅナ科)	成魚	半止水	23± 1.7	ND	ND	96時間 LC ₅₀	> 40	Lee & Nicol, 1978

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、
(n): 設定濃度
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

o-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、メダカ、キンギョ及びコイに関する急性毒性データがある。最小の毒性値はコイに対する 48 時間 LC₅₀ の 78.5 mg/L であった (外海ら, 1983)。

長期毒性に関しては、メダカを用いた 21 日間の試験が行われ、致死を指標とした NOEC は 50 mg/L であった (環境庁, 1996e)。

調査した範囲内では、海水魚に関する報告は得られていない。

表 7-4 o-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>Oryzias latipes</i> (メダカ)	3 cm 0.3 g	止水	15	ND	6-7	48 時間 LC ₅₀	102.7 (n)	外海ら, 1983
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	3 cm 0.3 g	流水	15	ND	6-7	48 時間 LC ₅₀	100 (n)	外海ら, 1983
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.79 cm 0.0866 g	OECD 203 半止水	24±1	35.5	7.40 – 7.74	96 時間 LC ₅₀	151 (a, n)	環境庁, 1996d
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.85 cm 0.0936 g	OECD 204 流水	24±1	35.5	7.20 – 7.74	21 日間 LC ₅₀ 21 日間 NOEC 致死	>100 50 (a, n)	環境庁, 1996e
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	5 cm 2.5 g	流水	15	ND	6-7	48 時間 LC ₅₀	124 (n)	外海ら, 1983
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	10 cm 16.5 g	流水	15	ND	6-7	48 時間 LC ₅₀	78.5 (n)	外海ら, 1983

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、
(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、その他の水生生物に関する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、微生物（土壌中の細菌や菌類等）に関する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、植物に関する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、動物に関する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)

o-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、増殖阻害、形態異常などを指標として検討されている。

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、最小の毒性値は繊毛虫類の増殖阻害を指標とした 24 時間 EC₅₀ の 520 mg/L である。

藻類については、最小の急性毒性値はセネデスムスの生長阻害 (バイオマス) を指標とした 96 時間 EC₅₀ の 3.7 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。また、長期毒性としては、セレナストラムの生長阻害 (バイオマス) に対する 72 時間 NOEC の 2.91 mg/L である。

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 15.6 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、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.0126 mg/L である。

魚類については、最小の急性毒性値はコイに対する 48 時間 LC₅₀ の 78.5 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 50 mg/L である。

以上から、*o*-トルイジンの水生生物に対する急性毒性については、藻類に対し GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類のオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.0126 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

o-トルイジンの生体内運命に関する試験結果を表 8-1 に、推定される代謝経路を図 8-1 に示す。

ヒトにおいて *o*-トルイジンは粉塵、ヒュームあるいは蒸気として呼吸器から吸入、吸収されるが、皮膚からも吸収されると言われている (ILO, 1971)。

雄の SD ラットに *o*-[芳香環- ^{14}C]トルイジン 500 mg/kg を強制経口投与した試験で、血漿中の放射能は 24 時間後に最高濃度 (*o*-トルイジン換算で約 85 $\mu\text{g/mL}$) に達し、その後 12~15 時間の半減期で減少した。72 時間後に放射能は、脾臓、腎臓及び肝臓に比較的高濃度で分布したが、いずれも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 F344 ラットに *o*-[メチル- ^{14}C]トルイジン塩酸塩 400 mg/kg を皮下投与した試験で、48 時間後の放射能の肝臓、腎臓、肺、脾臓、大腸及び膀胱への分布は、それぞれ、投与量の 0.33%、0.06%、0.02%、0.04%、0.005%、0.02% であり、極めて低かった。投与後 24 時間以内に投与放射能の 56%、2.3% 及び 1% が、それぞれ、尿中、糞中及び呼気中 (二酸化炭素) に排泄された。48 時間以内では約 83.9%、3.3% 及び 1.4% であった。投与後 24 時間以内の尿中代謝物の大半 (約 90%) は、4-アミノ-5-メチルフェノール、*N*-アセチル-4-アミノ-5-メチルフェノール及び 2-アミノ-3-メチルフェノールの硫酸抱合体 (それぞれ、投与放射能の 27.8%、8.5% 及び 2.1% 相当)、4-アミノ-5-メチルフェノール及び *N*-アセチル-4-アミノ-5-メチルフェノールのグルクロン酸抱合体 (それぞれ、投与放射能の 2.6% 及び 2.8% 相当) などの抱合体であった。尿中には、また、エーテル抽出性代謝物 (投与放射能の約 6.9% 相当) として、未変化体 (5.1%)、2,2'-ジメチルアゾキシベンゼン (0.2%)、*o*-ニトロソトルエン (0.1% 以下)、*N*-アセチル-*o*-トルイジン (0.2%)、*N*-アセチル-2-アミノベンジルアルコール (0.3%)、4-アミノ-5-メチルフェノール (0.06%)、*N*-アセチル-4-メチル-5-アミノフェノール (0.3%)、*o*-アミノ安息香酸 (0.3%) 及び *N*-アセチル-*o*-アミノ安息香酸 (0.3%) が検出された (Son et al., 1980)。

雄の SD ラットに *o*-[メチル- ^{14}C]トルイジン塩酸塩 50 mg/kg を経口投与した試験で、投与後 6、12、24 及び 72 時間後までに、それぞれ、投与放射能の 54.82%、85.55%、92.12% 及び 94.73% が尿中に排泄された。6 時間後までの尿中には、投与放射能の 29.16% 及び 17.66% 相当がそれぞれ未変化体及び 4-アミノ-5-メチルフェノールの抱合体として排泄され、未変化体が多かった。その後は抱合体の排泄の割合が次第に増加し、72 時間後までの尿中では、未変化体が 37.40% であるのに対し、4-アミノ-5-メチルフェノールの抱合体は 51.66% と多かった。*o*-トルイジン 500 mg/kg を経口投与した試験では、24 時間後までに投与量の 21.2% が未変化体として尿中に排泄された (Cheever et al., 1980)。

雄の F344 ラットに ^{14}C -*o*-トルイジン 88 mg/kg を皮下投与した試験で、6 時間後までに投与放射能の 3.61% 及び 0.11% が、それぞれ、未変化体及び *N*-ヒドロキシ-*o*-トルイジンとして尿中排泄された (Kulkarni et al., 1983)。

以上に述べたように、*o*-トルイジンは吸収された後速やかに芳香環水酸化、*N*-酸化、*N*-アセチル化などの反応を受け、様々な代謝体を生ずる。代謝体の大半は硫酸及びグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。

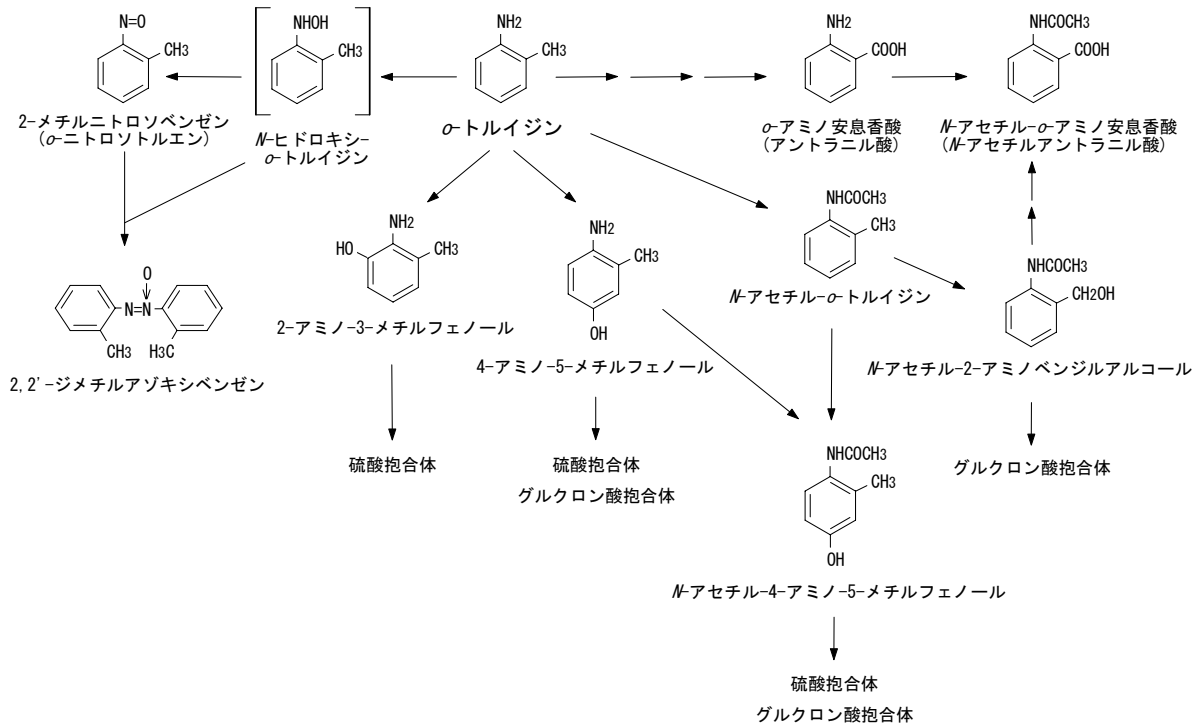


図 8-1 o-トルイジンの代謝経路 (Son et al., 1980)

表 8-1 o-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 [芳香環- ¹⁴ C]標識 体	血漿中放射能: 最高濃度 (未変化体換算); 約 85 μg/mL 最高濃度到達時間; 24 時間後 半減期; 12 - 15 時間 72 時間後放射能分布 (血中濃度比): 脾臓 (0.85)、腎臓 (0.76)、肝臓 (0.72)、脂 肪 (0.31)、肺 (0.30)、心臓 (0.21)、皮膚 (0.19)、膀胱 (0.16)、胃腸 (0.12)、骨髄 (0.10)、筋肉 (0.07)、脳 (0.07)、精巣 (0.04) 排泄: 放射能の大半は尿中排泄 (詳細不明)	Brock et al., 1990
ラット F344 雄	皮下 生理食塩水	400 mg/kg [メチル- ¹⁴ C]標識体 (塩酸塩)	放射能分布 (投与量比): 48 時間後; 肝臓 (0.33%)、腎臓 (0.06%)、 肺 (0.02%)、脾臓 (0.04%)、大腸 (0.005%)、 膀胱 (0.02%) 排泄 (投与放射能比): 24 時間後; 尿 (56%)、糞 (2.3%)、呼気中 二酸化炭素 (1%) 48 時間後; 尿 (83.9%)、糞 (3.3%)、呼気中 二酸化炭素 (1.4%) 24 時間以内尿中排泄物 (投与放射能比): 酸抱合体 (51%); 4-アミノ-5-メチルフェノ ール硫酸 (27.8%)、N-アセチル-4-アミノ-5-	Son et al., 1980

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献																								
			メチルフェノール硫酸 (8.5%) 及び 2-アミノ-3-メチルフェノール硫酸 (2.1%)、4-アミノ-5-メチルフェノールグルクロン酸 (2.6%)、 <i>N</i> -アセチル-4-アミノ-5-メチルフェノールグルクロン酸 (2.8%) 及び <i>N</i> -アセチル-2-アミノベンジルグルクロン酸 (1.3%)、未同定代謝体 (5.9%) エーテル抽出性化合物; 未変化体 (5.1%)、2,2'-ジメチルアゾキシベンゼン (0.2%)、 <i>o</i> -ニトロソトルエン (0.1%以下)、 <i>N</i> -アセチル- <i>o</i> -トルイジン (0.2%)、 <i>N</i> -アセチル-2-アミノベンジルアルコール (0.3%)、4-アミノ-5-メチルフェノール (0.06%)、 <i>N</i> -アセチル-4-アミノ-5-メチルフェノール (0.3%)、 <i>o</i> -アミノ安息香酸 (0.3%)、 <i>N</i> -アセチル- <i>o</i> -アミノ安息香酸(0.3%)																									
ラット SD 雄 4、9 匹/群	経口	50 ¹⁾ 、500 mg/kg	尿中排泄 (投与放射能比): <u>50 mg/kg;</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th>時間</th> <th>放射能</th> <th>未変化体</th> <th>抱合体²⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>54.82%</td> <td>29.16%</td> <td>17.66%</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>85.55%</td> <td>34.63%</td> <td>42.65%</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>92.12%</td> <td>36.36%</td> <td>49.73%</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>93.67%</td> <td>37.25%</td> <td>50.85%</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>94.73%</td> <td>37.40%</td> <td>51.66%</td> </tr> </tbody> </table> 500 mg/kg; 24 時間後までに投与量の 21.2%相当の未変化体が尿中に排泄 塩酸加水分解物として 4-アミノ-5-メチルフェノールを検出	時間	放射能	未変化体	抱合体 ²⁾	6	54.82%	29.16%	17.66%	12	85.55%	34.63%	42.65%	24	92.12%	36.36%	49.73%	48	93.67%	37.25%	50.85%	72	94.73%	37.40%	51.66%	Cheever et al., 1980
時間	放射能	未変化体	抱合体 ²⁾																									
6	54.82%	29.16%	17.66%																									
12	85.55%	34.63%	42.65%																									
24	92.12%	36.36%	49.73%																									
48	93.67%	37.25%	50.85%																									
72	94.73%	37.40%	51.66%																									
ラット F344 雄	皮下	88 mg/kg	6 時間後までの尿中排泄物: 未変化体、3.61% <i>N</i> -ヒドロキシ- <i>o</i> -トルイジン、0.11%	Kulkarni et al., 1983																								

1) [メチル-¹⁴C]標識体 (塩酸塩)

2) 4-アミノ-5-メチルフェノールの抱合体

8.2 疫学調査及び事例

o-トルイジンのヒトでの疫学調査及び事例を表 8-2 に示す。

a. 急性毒性

ヒトでの *o*-トルイジンの毒性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 年から 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、10 例以上が *o*-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る 6 例中、5 例では暴露当日に、1 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 *o*-トルイジン 26.8 mg/kg を静脈内投与し、1 時間間隔で 5 時間後まで採血した試験で、総ヘモグロビンの 57.1~64.5%に相当するメトヘモグロビンの形成が認められており (McLean et al, 1969)、ヒトにおけるチアノーゼや血尿も *o*-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毒性症状が認められ、さらに長時間の暴露では大気中濃度 10 ppm でも毒性症状を起こしたと報告されている (Goldblatt, 1955)。なお、具体的な毒性症状については記述がなく、詳細は明らかではなかった。

b. 発がん性

o-トルイジンの発がん性に関しては、すでに IARC において数回にわたり評価されている (IARC, 1978, 1982, 2000)。調査した範囲内では、IARC で評価された報告以外に追加すべき報告はない。

o-トルイジン及び *o*-アミノアゾトルエンを原料として *p*-トルエンジアミンを製造する工場労働者 50 人中 3 人が膀胱がんを発症した (Conso and Pontal, 1982)。

イタリアの染料工場で 1922 年から 1970 年の間に従事したことのある男性労働者 906 人を対象とした疫学調査で、*o*-トルイジンを含む複数の化学物質に暴露されたオーラミン-T 及びフクシン製造従事者の膀胱がんの死亡率は 5/53 例 (標準化死亡比 SMR、62.5) であり、有意に高かった (Rubino et al., 1982)。しかし、本調査では複数の化学物質への暴露が認められているので *o*-トルイジン暴露と膀胱がんとの関連について評価するのは困難であった (IARC, 2000)。

ドイツの 4-クロロ-*o*-トルイジン製造工場で 1929 年から 1982 年の間に従事したことのある男性労働者 335 人を対象に疫学調査が行われた。この内 116 人は作業環境が改善された 1970 年以前の採用者であった。1967 年から 1986 年の間に 8/335 例が膀胱がんになったが、全員、作業環境改善前 (1970 年以前) の採用者であった。1970 年以前に採用された労働者 116 人を母集団とすると、1986 年時点での膀胱がん発症の期待値は 0.11 であり、それと比較すると膀胱がん標準化罹患比 (SIR) は $8/0.11=72.7$ となった (Stasik, 1988)。しかし、本調査では複数の化学物質への暴露が認められているので *o*-トルイジン暴露と膀胱がんとの関連について評価するのは困難であった (IARC, 2000)。

米国ゴム化学品製造工場で 1946 年から 1988 年の間に従事したことのある労働者 1,749 人 (男性 1,643 人、女性 106 人) を対象に行われた疫学調査で、1973 年から 1988 年の膀胱がんの発生率は *o*-トルイジン及びアニリンに確実に混合暴露された労働者群では 7/708 例 (標準化罹患比 SIR、6.48)、この内 10 年以上暴露された労働者群に限ると 6/73 例 (SIR、27.2)、暴露された可能性のある労働者群では 4/288 例 (SIR、3.66)、暴露された可能性のない労働者群では 2/753 例 (SIR、1.39) であり、確実に暴露された労働者群で膀胱がんの発生率が有意に高かった (Ward et al., 1991)。一方、膀胱がんによる死亡率に関しては、*o*-トルイジン及びアニリン暴露との関連は認められなかった (Prince et al., 2000)。当該工場では 1990 年に尿及び血液検査が行われたが、*o*-トルイジン及びアニリンの尿中濃度及び血液中ヘモグロビン付加体量 (体内暴露量の指標) はともに *o*-トルイジン及びアニリンに確実に混合暴露された群では対照群に比べ有意に高かった (Ward and Dankovic, 1991; Ward et al., 1996)。この暴露群では、非常に強い膀胱がん発がん物質であることが知られている 4-アミノビフェニル (4-ABP) (IARC, 1972, 1987) への暴露の可能性も考えられた。そこで、4-ABP についても検査が行われたが、4-ABP のヘモグロビン付加体量に有意差は認められなかった。*o*-トルイジンへの暴露量はアニリンよりも多く、アニリンは

ヒト及び実験動物で膀胱がんを起こすことが知られていない (IARC, 1987) ことから、*o*-トルイジンへの暴露が膀胱がん発生率の増加に関連すると示唆された (Ward et al., 1996)。しかし、IARC は米国ゴム化学品製造工場での膀胱がんに関するこれらの報告について、発がん性情報に関して知られていない他の化学物質 (企業秘密の化学物質を含む) への暴露の可能性も排除できないとの見解を示している (IARC, 2000)。

英国ゴム化学品製造工場で 1955 年から 1984 年の間に 6 か月以上従事したことのある男性労働者 2,160 人を対象に行われた疫学調査で、1955 年から 1996 年の膀胱がん死亡率は *o*-トルイジン、アニリン、2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT)、あるいはフェニル-β-ナフチルアミン (PBN) に暴露された労働者で 9/605 例 (SMR, 2.8) であった。*o*-トルイジン暴露の膀胱がんによる死亡率は 3/53 例 (SMR, 15.89)、膀胱がんの発生率は 3/53 例 (SIR, 7.0) であり、他の化学物質への暴露に比べ高い傾向がみられた (Sorahan et al., 2000)。しかし、母集団が小さいこと、他の化学物質への暴露も認められていることから、*o*-トルイジンへの暴露と膀胱がんとを関連づけるのは困難であった (IARC, 2000; Sorahan et al., 2000)。

米国の芳香族アミン系染料製造工場で 1940 年から 1958 年の間に従事したことのある労働者 275 人を対象に疫学調査が行われた。この内、*o*-トルイジン暴露の可能性のあるブロモインジゴ/チオインジゴの製造に従事した労働者数は 117 人であった。1940 年から 1975 年の間に対象者 23/275 例ががんで死亡したが、膀胱がんでの死亡者は 1 人もいなかった (期待値、1.2)。なお、1948 年に測定した *o*-トルイジンの工場内大気中濃度は 0.5ppm (2.19 mg/m³ 相当) 未満であった (Ott and Langner, 1983)。本調査では対象暴露者数が少ないので、*o*-トルイジン暴露と膀胱がんの因果関係なしと結論するのは困難であった (IARC, 2000)。

表 8-2 *o*-トルイジンのヒトでの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
英国 (1961 - 1980 年暴露事故)	ニトロ化合物やアミノ化合物への職業暴露 急性影響	チアノーゼの届け出が 325 例あり この内、10 例以上が <i>o</i> -トルイジン暴露と推定 発症時期が明らかな 5/6 例は暴露当日に、1/6 例は暴露日以降に、頭痛、疲労、めまい、あるいは悪心	Sekimpi and Jones, 1986
不明	大気中のトルイジン (<i>o</i> -、 <i>m</i> -、 <i>p</i> -体の混合) に暴露	40 ppm では、60 分間暴露で重度の毒性症状 さらに長時間の暴露では 10 ppm でも毒性症状	Goldblatt, 1955
<i>p</i> -トルエンジ アミン製造工 場労働者 50 人	<i>o</i> -トルイジン及び <i>o</i> -アミノア ゾトルエンを原料として使 用	3/50 例で膀胱がんを発症	Conso & Pontal, 1982

対象集団 性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
イタリア染料 工場男性労働 者 906 人 (1922 - 1970 年に従事歴あ り)	オーラミン-T 及びフクシン 製造従事者 (53 人): <i>o</i> -トルイ ジンの他、トルエン、 <i>o</i> -ニト ロトルエン、あるいは 4,4'- メチレンビスにも暴露	疫学 (死因) 調査: 追跡期間; 1946 - 1976 年 追跡率; 95.8% (868 人) 死亡者総数; 260 人 (標準化死亡比 SMR、1.5) 膀胱がん; 36 人 (SMR、29.3) オーラミン-T 及びフクシン製造 従事者では 5/53 例 (SMR、62.5)	Rubino et al., 1982
ドイツ 4-クロ ロ- <i>o</i> -トルイジ ン製造工場男 性労働者 335 人 (1929 - 1982 年に従 事) 116 人は 1970 年以前から従 事	<i>o</i> -トルイジンの他、 <i>N</i> -アセチ ル- <i>o</i> -トルイジン、4-クロロ- <i>o</i> - トルイジン、6-クロロ- <i>o</i> -トル イジンにも暴露 4-クロロ- <i>o</i> -トルイジン暴露 が主要 1970 年に作業環境改善	疫学調査: 追跡期間; 1967 - 1986 年 死亡者総数; 19 人 がん死亡者数; 5 人 (SMR、1.4) 膀胱がん発がん数; 8 人 ¹⁾ (標準化罹患比 SIR、 72.7 ²⁾)	Stasik, 1988
米国ゴム化学 品製造工場労 働者 1,749 人 (男性 1,643 人、女性 106 人) (1946 - 1988 年に従 事)	抗酸化剤製造工程 (1957 年 開始) で <i>o</i> -トルイジン/アニ リンに混合暴露 ヒドロキノン、トルエン、二 硫化炭素、硫黄、ベンゾチア ゾール、4-アミノピフェニル (4-ABP) 及び企業秘密化学 物質への暴露の可能性あり	疫学調査: 追跡期間; 1973 - 1988 年 膀胱がん発がん率; 全対象者、13/1,749 例 (SIR、3.60) 確実に暴露、7/708 例 (SIR、6.48) 暴露可能性あり、4/288 例 (SIR、3.66) 暴露可能性なし、2/753 例 (SIR、1.39) 10 年以上暴露、6/73 例 (SIR、27.2)	Ward et al., 1991
同上	同上	疫学調査: 追跡期間; 1957 - 1994 年 がん死亡率; 確実に暴露、17/708 例 (SMR、1.1) 暴露可能性あり 13/291 例 (SMR、0.91) 暴露可能性なし、19/750 例 (SMR、0.95) 膀胱がん死亡率; 確実に暴露、1/708 例 暴露可能性あり、0/291 例 暴露可能性なし、1/750 例	Prince et al., 2000

対象集団 性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
米国ゴム化学 品製造工場労働者 73人(暴露群 ³⁾ 、46人； 対照群、27人)	抗酸化剤製造工程(1957年開始)でo-トルイジン/アニリンに暴露 ヒドロキノン、トルエン、二硫化炭素、硫黄、ベンゾチアゾール、4-アミノピフェニル(4-ABP)及び企業秘密化学物質への暴露の可能性あり 大気中濃度: o-トルイジン; 412 µg/m ³ アニリン; 187 µg/m ³ 4-ABP; < 1 ppm (< 4.38 mg/m ³)	尿検査及び血液検査(1990年実施) 尿検査(µg/L): o-トルイジン アニリン 暴露群 98.7 29.8 対照群 2.8 3.9 血液検査(ヘモグロビン付加体量)(pg/g): o-トルイジン アニリン 4-ABP 暴露群 40,830 17,441 81.7 対照群 3,515 3,163 74.5	Ward & Dankovic, 1991; Ward et al., 1996
英国ゴム化学 品製造工場男性労働者 2,160人(暴露群605人) (1955-1984年に6か月以上従事)	暴露群(605名): o-トルイジン; 53人 アニリン; 385人 2-メルカプトベンゾチアゾール(MBT); 357人 フェニル-β-ナフチルアミン(PBN); 94人	疫学調査: 死亡追跡期間; 1955-1996年 発がん追跡期間; 1971-1992年 膀胱がん死亡率; 9/605例(SMR, 2.8) o-トルイジン暴露、3/53例(SMR, 15.89) 膀胱がん発がん率; 30/605例 o-トルイジン暴露、3/53例 ⁴⁾ (SIR, 7.0)	Sorahan et al., 2000
米国芳香族アミン系染料製造工場労働者 275人(1940-1958年に従事歴あり)	o-トルイジン大気中濃度: <0.5ppm(<2.19 mg/m ³ 相当) (1948年測定) ブロモインジゴ/チオインジゴ製造従事者数: 117人 (o-トルイジンの他、4-クロロ-o-トルイジン、4-クロロアセチル-o-トルイジンに暴露)	疫学(死因)調査: 追跡期間; 1940-1975年 死亡者総数; 98人 がん死亡者数; 23人(SMR, 1.3) 膀胱がん; 0人(期待値、1.2)	Ott & Langner, 1983

1) 全員、1970年以前に採用

2) 1970年以前に採用された労働者116人を母集団とすると、1986年時点での膀胱癌発症の期待値は0.11であり、それと比較すると8/0.11=72.7となる。

3) o-トルイジン及びアニリンに確実に混合暴露されている。

4) 3人ともアニリン、MBT、PBNにも暴露

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

o-トルイジンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-3 に示す (Jacobson, 1972; Lindstrom et al., 1969; Lunkin, 1967; Smyth et al., 1962; Weisburger et al., 1978)。経口投与での最小のLD₅₀はマウスで 515 mg/kg、経皮投与でのLD₅₀はウサギで 3,250 mg/kgであった。

o-トルイジンの毒性症状として、嗜眠の他、チアノーゼ、メトヘモグロビン血症、網赤血球増多、貧血及び脾臓の腫脹などの造血系への影響がみられている (Jacobson, 1972; Lunkin, 1967; 野村, 1977)。

ラットに *o*-トルイジンの高濃度蒸気 (濃度不明) を吸入暴露した試験で、最高 8 時間の暴露で死亡はみられなかった (Smyth et al., 1962)。

表 8-3 *o*-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)	515	670 - 940 2,217 (塩酸塩) ¹⁾	843
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³)	ND	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	3,250
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	135 (雄) (塩酸塩) ¹⁾ 85 (雌) (塩酸塩) ¹⁾	123 (雄) (塩酸塩) ¹⁾ 185 (雌) (塩酸塩) ¹⁾	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 *o*-トルイジン 10 mg (原液で 0.01 mL) を適用した試験で、軽度の皮膚刺激性が認められた (Smyth et al., 1962)。

ウサギの眼に *o*-トルイジンを適用した試験で、眼刺激性が認められた (Smyth et al., 1962)。

8.3.3 感作性

調査した範囲内では、実験動物に対する感作性に関する報告はない。

8.3.4 反復投与毒性

o-トルイジンの反復投与毒性試験結果を表 8-4 に示す。

調査した範囲内では、NOAEL、LOAEL 等を推定することが可能な反復投与毒性試験の報告はない。以下に記述する試験は、いずれも発がん性試験の予備試験に相当する試験で通常の反復投与毒性試験の検査項目をカバーしていない、あるいは用量設定が不十分など、不完全な試験である。

雌雄の B6C3F₁ マウスに *o*-トルイジン塩酸塩 0、3,100、6,200、8,000、10,000、12,500、20,000、25,000、50,000 ppm (*o*-トルイジンとして 0、347、694、895、1,120、1,400、2,240、2,800、5,600

mg/kg/日相当) を7週間混餌投与した試験で、用量依存性の体重増加抑制、50,000 ppm 群の雌雄で脾臓にリポフスチンの沈着が認められた (NCI, 1979)。

雌雄の B6C3F₁ マウスに *o*-トルイジン塩酸塩 0、1,000、3,000 ppm (*o*-トルイジンとして 0、112、336 mg/kg/日相当) を103週間混餌投与した発がん性試験で、18週以降、用量依存性の体重増加抑制が認められた (NCI, 1979)。

雄の F344 ラットに *o*-トルイジン 0、225 mg/kg/日を5、10または20日間強制経口投与した試験で、体重の低値、脾臓重量の増加が認められた。病理組織学的所見として、脾臓のうっ血、髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着と骨髄の細胞増多が認められた (Short et al., 1983)。これら造血系への影響は、アニリンと共通にみられるヘモグロビン酸化によるものと考えられる。

雌雄の F344 ラットに *o*-トルイジン塩酸塩 0、1,000、2,000、3,000、4,000、6,000、6,200、12,500、25,000、50,000 ppm (*o*-トルイジンとして 0、74.6、149、224、298、448、463、933、1,865、3,730 mg/kg/日相当) を7週間混餌投与した試験で、用量依存性の体重増加抑制、12,500 ppm の雌雄で腎臓及び脾臓に色素沈着が認められた。50,000 ppm では、雄の4/5例、雌の3/5例が死亡した (NCI, 1979)。

雌雄のラットに *o*-トルイジン 1,500 ppm (150 mg/kg/日相当) を64日間、その後は750 ppm (75 mg/kg/日相当) を91日目まで混餌投与した試験で、体重減少と膀胱上皮の角化、化生及び乳頭腫症が認められ、全例が死亡した (Ekman and Strombeck, 1949)。

雌雄の F344 ラットに *o*-トルイジン塩酸塩 0、3,000、6,000 ppm (*o*-トルイジンとして 0、112、224 mg/kg/日相当) を104週間混餌投与した発がん性試験で、非腫瘍性変化として用量依存性の体重増加抑制、3,000 ppm 以上の群で膀胱上皮の過形成及び脾臓の間葉組織における増殖性変化 (被膜及び実質の線維化を含む) が認められた (NCI, 1979)。

表 8-4 *o*-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	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各5匹/群	経口 (混餌)	7週間 その後1 週間基礎 飼料	0、3,100、6,200、8,000、 10,000、12,500、20,000、 25,000、50,000 ppm (<i>o</i> -トルイジンとして0、 347、694、895、1,120、 1,400、2,240、2,800、5,600 mg/kg/日相当) 塩酸塩使用	用量依存性の体重増加抑制 (雌雄) 50,000 ppm：脾臓赤脾髄の色素 (リポフスチ ン) 沈着 (雌雄)	NCI, 1979
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各50匹/群 対照群、各 20匹	経口 (混餌)	103週間 (雄の 3000 ppmのみ 102週間)	0、1,000、3,000 ppm (<i>o</i> -トルイジンとして0、 112、336 mg/kg/日相当) 塩酸塩使用	18週以降、用量依存性の体重増加抑制	NCI, 1979
ラット F344 雄 10匹/群	経口 (強制)	5、10、20 日	0、225 mg/kg/日	225 mg/kg/日： 体重の低値 脾臓重量増加 脾臓のうっ血、髄外造血亢進及びヘモジデ リン沈着、骨髄の細胞増多	Short et al., 1983
ラット F344 雌雄 各5匹/群 雌80-95g 雄90-105 g	経口 (混餌)	7週間	0、1,000、2,000、3,000、 4,000、6,000、6,200、 12,500、25,000、50,000 ppm (<i>o</i> -トルイジンとし て0、74.6、149、224、298、 448、463、933、1,865、3,730 mg/kg/日相当) 塩酸塩使用	用量依存性の体重増加抑制 (雌雄) 12,500 ppm：腎臓及び脾臓の色素沈着 (雌 雄) 50,000 ppm：雄4/5例、雌3/5例死亡	NCI, 1979
ラット 雌雄 各6匹/群 76g	経口 (混餌) 合成飼 料	91日間	1 - 64日目：1,500 ppm 65日目以降：750 ppm (各々150、75 mg/kg/日相 当)	91日目までに全例死亡 体重減少 膀胱上皮の変化 (角化、化生、乳頭腫症)	Ekman & Strombeck, 1949
ラット F344 雌雄 50匹/群 対 照群、20匹 /群	経口 (混餌)	104週間	0、3,000、6,000 ppm (<i>o</i> -トルイジンとして0、 112、224 mg/kg/日相当) 塩酸塩使用	用量依存性の体重増加抑制 3,000 ppm以上： 脾臓の間葉組織における増殖性変化 (被膜 及び実質の線維化を含む)、膀胱上皮の過形 成	NCI, 1979

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

調査した範囲内では、実験動物に対する生殖・発生毒性に関する報告はない。

8.3.6 遺伝毒性

o-トルイジンの遺伝毒性試験結果を表 8-5 に、そのまとめを表 8-6 に示す。

a. DNA 損傷性

バクテリアを用いる試験では、ネズミチフス菌での SOS 修復試験及び大腸菌での DNA 修復試験で、陽性とする報告 (Rosenkranz and Poirier, 1979; Thomson, 1981) と陰性とする報告がある (Green, 1981; Nakamura et al., 1987; Rosenkranz et al., 1981; Tweats, 1981)。一方、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた DNA 修復試験では、S9 添加の有無に関わらず、300 μ g/mL で陽性であった (Sharp and Parry, 1981a)。

ほ乳動物細胞を用いる *in vitro* の試験では、DNA 損傷試験の多くで陽性であったが (Bradley, 1985; Douglas et al., 1985; Lakhansky and Hendrickx, 1985; Zimmer et al., 1980)、肝臓細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験のほとんどで陰性であった (Glauert et al., 1985; Kornbrust and Barfknecht, 1984; Probst and Hill, 1985; Thompson et al., 1983; Williams et al., 1985)。しかし、チャイニーズハムスター細胞 (Douglas et al., 1985; Gulati et al., 1985; Lane et al., 1985; Natarajan et al., 1985; Perry and Thomson, 1981; van Went, 1985)、ラット肝臓細胞 (Priston and Dean, 1985) 及びヒトリンパ球 (Lindahl-Kiessling et al., 1989; Obe et al., 1985) を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験の多くで陽性であった。

in vivo の DNA 損傷試験では、マウスに 100 mg/kg を腹腔内投与した後の肝臓及び腎臓細胞 (Cesarone et al., 1982)、600 mg/kg を経口投与した後の肝臓、腎臓、胃、大腸、膀胱、肺、脳及び骨髄細胞 (Sasaki et al., 1999) で陽性であった。また、*in vivo* の SCE 試験においても、マウスに 200 mg/kg (Neal and Probst, 1983) 及び 600 mg/kg (McFee et al., 1989) を投与 (経路不明) した後の骨髄細胞で陽性であった。

b. 突然変異性

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験及び前進突然変異試験では、S9 添加の有無に関わらず、ほとんどの試験で陰性であった (Baker and Bonin, 1981, 1985; Brooks and Dean, 1981; De France et al., 1986; Dorado and Pueyo, 1988; Falck et al., 1985; Ferreti et al., 1977; Florin et al., 1980; Garner and Nutman, 1977; Gatehouse, 1981; Gupta et al., 1989; Jung et al., 1992; Kawalek et al., 1983; Lee et al., 1993; Liber, 1985; MacDonald, 1981; Matsushima et al., 1985; McCann et al., 1975; Miller et al., 1986; Mueller et al., 1993; Nagao et al., 1977; Nagao and Takahashi, 1981; Nakai et al., 1994; Rexroat and Probst, 1985; Richold and Jones, 1981; Rosenkranz and Poirier, 1979; Rowland and Severn, 1981; Simmon, 1979a; Skopek et al., 1981; Sugimura et al., 1982; Tanaka et al., 1980; Thompson et al., 1983; Zeiger and Haworth, 1985)。なお、ネズミチフス菌を用いて *o*-トルイジンの様々な仮想代謝体の復帰突然変異性を調べた試験で、*N*-ヒドロキシ-*o*-トルイジン及び *o*-ニトロソトルエンが S9 を添加した場合にのみ陽性を示したと報告されている (Gupta et al., 1987)。

麹菌 (*Aspergillus nidulans*) を用いた前進突然変異試験で陰性であり (Carere et al., 1985)、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた遺伝子変換試験の多くで陰性であった (Arni, 1985; Brooks et al., 1985; Carls and Schiestl, 1994; Inge-Vechtomov et al., 1985; Jagannath et al., 1981; Mehta and von Borstel, 1981; Parry and Eckardt, 1985; Sharp and Parry, 1981b; Zimmermann and Scheel, 1981)。

動物培養細胞を用いる試験では、チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 及び肺由来 (CHL) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験で、S9 添加の有無に関わらず、陰性であり (Fox and

Delow, 1985; Kuroda et al., 1985; Kuroki and Munakata, 1985; Zdzienicka and Simons, 1985)、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ試験) の多くでも、S9 添加の有無に関わらず、陰性であった (Amacher and Turner, 1985; Garner and Campbell, 1985; Knaap and Langebroek, 1985; Myhr et al., 1985; Oberly et al., 1985; Styles et al., 1985)。

c. 染色体異常

酵母 (*S. cerevisiae*) を用いた染色体異常試験では陽性とする報告 (Parry and Sharp, 1981) と陰性とする報告 (Zimmermann et al., 1985) がある。

動物培養細胞を用いる染色体異常試験では、チャイニーズハムスター細胞 (Danford, 1985; Gulati et al., 1985; Ishidate and Sofumi, 1985; Natarajan et al., 1985; Palitti et al., 1985) 及びラット肝臓細胞 (Priston and Dean, 1985) を用いた試験の多くで陽性であった。

動物培養細胞を用いる小核試験では、ヒトリンパ球に $214 \mu\text{g/mL}$ を投与した試験で、S9 の無添加条件でのみ、陽性であった (Vian et al., 1993)。一方、CHO 細胞に $1,070 \mu\text{g/mL}$ を投与した試験では、S9 添加の有無に関わらず、陰性であった (Douglas et al., 1985)。

in vivo の染色体異常試験では、 $214 \mu\text{g/mL}$ を給餌したショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) で陽性であったが (Vogel, 1985)、マウスに 300mg/kg を腹腔内投与した後の骨髓細胞では陰性であった (McFee et al., 1989)。

in vivo の小核試験では、マウスに 160mg/kg を 2 回 (Tsuchimoto and Matter, 1981)、 300mg/kg を 1 回 (McFee et al., 1989)、 338mg/kg を 2 回 (Salamone et al., 1981) 腹腔内投与した試験のいずれにおいても陰性であった。

d. その他

麹菌 (*A. nidulans*) の遺伝子交差試験 (Carere et al., 1985) 及び酵母 (*S. cerevisiae*) の体細胞組換え試験 (Simmon, 1979b) で陰性であった。

動物培養細胞を用いた細胞形質転換試験の多くで陽性であった (Barrett and Lamb, 1985; Hatch and Anderson, 1985; Kerckaert et al., 1998; Lawrence and McGregor, 1985; Matthews et al., 1985 and 1993; Nesnow et al., 1985; Sanner and Rivedal, 1985; Styles, 1981; Suk and Humphreys, 1985; Zdzienicka et al., 1985)。

in vivo では、マウスに 400mg/kg を 5 日間腹腔内投与した試験で、精子頭部異常の誘発は認められなかった (Topham, 1980)。

以上に述べたように、*o*-トルイジンの DNA 傷害性に関しては、酵母を用いた DNA 修復試験、動物細胞を用いた DNA 損傷試験及び SCE 試験で陽性であるが、肝細胞を用いた UDS 試験では陰性である。*in vivo* では、マウスを用いた DNA 損傷試験及び SCE 試験のいずれにおいても陽性である。突然変異性に関しては、バクテリアを用いた復帰突然変異試験及び前進突然変異試験で、S9 添加の有無に関わらず、陰性である。なお、代謝体の *N*-ヒドロキシ-*o*-トルイジン及び *o*-ニトロソトルエンが S9 を添加した場合にのみ陽性を示したとの報告がある。麹菌の前進変異試験及び酵母の遺伝子変換試験、また、動物培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験においても、S9 添加の有無に関わらず、陰性である。染色体異常誘発性に関しては、酵母及び動物細

胞を用いた染色体異常試験及び動物細胞を用いた小核試験で陽性の報告が多いが、*in vivo* では、マウスを用いた染色体異常試験及び小核試験で陰性である。

表 8-5 *o*-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
				(LED/HID) ¹⁾	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	SOS 修復試験	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002	ND	2,500 μg/mL	ND	+	Thomson, 1981
		ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002	ND	1,670 μg/mL	-	-	Nakamura et al., 1987
	DNA 修復試験	大腸菌 <i>polA</i>	ディスク法	20 μL/disc	+	ND	Rosenkranz & Poirier, 1979
		大腸菌 <i>polA</i> /W3110-P3478	ND	250 μg/plate	-	-	Rosenkranz et al., 1981
		大腸菌 <i>rec</i>	ND	2,500 μg/mL	ND	-	Green, 1981
		大腸菌 <i>rec</i>	ND	1,000 μg/mL	-	-	Tweats, 1981
		酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	ND	300 μg/mL	+	+	Sharp & Parry, 1981a
	DNA 損傷試験	チャイニーズハムスター 肺由来 (CHL) 細胞 V79	2 時間暴露	1,070 μg/mL	-	-	Zimmer et al., 1980
		チャイニーズハムスター 卵巣由来 (CHO) 細胞	ND	4,280 μg/mL	+	+	Douglas et al., 1985
		CHO 細胞	ND	2,140 μg/mL	-	(+)	Lakhanisky & Hendrickx, 1985
		ラット肝臓細胞	ND	319 μg/mL	+	ND	Bradley, 1985
	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	シリアンハムスター肝臓 細胞	ND	10.7 μg/mL	-	ND	Kornbrust & Barfknecht, 1984
		ラット肝臓細胞	ND	54 μg/mL	-	ND	Thompson et al., 1983
		ラット肝臓細胞	ND	10.7 μg/mL	-	-	Kornbrust & Barfknecht, 1984
		ラット肝臓細胞	ND	53.5 μg/mL	-	-	Probst & Hill, 1985
		ラット肝臓細胞	ND	10 μg/mL	-	-	Williams et al., 1985
		ラット肝臓細胞	ND	10 μg/mL	-	-	Williams et al., 1985

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
			(LED/HID) ¹⁾	-S9	+S9	
	ラット肝臓細胞	ND	0.1-2,144 μ g/mL ²⁾	+		Glauert et al., 1985
姉妹染色分 体交換 (SCE)試験	チャイニーズハムスター 細胞	ND	300 μ g/mL	+	-	Perry & Thomson, 1981
	CHO 細胞	ND	1,070 μ g/mL	-	-	Douglas et al., 1985
	チャイニーズハムスター 細胞	ND	50 μ g/mL	+	+	Gulati et al., 1985
	チャイニーズハムスター 細胞	ND	500 μ g/mL	+	-	Lane et al., 1985
	チャイニーズハムスター 細胞	ND	2,140 μ g/mL	-	-	Natarajan et al., 1985
	チャイニーズハムスター 細胞	ND	268 μ g/mL	+	+	van Went, 1985
	ラット肝臓細胞	ND	21.8 μ g/mL	+	ND	Priston & Dean, 1985
	ヒトリンパ球	ND	600 μ g/mL	ND	-	Obe et al., 1985
	ヒトリンパ球	ND	21.4 μ g/mL	+	ND	Lindahl-Kiessli ng et al., 1989
	復帰突然変 異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537	ND	10,000 μ g/plate	-	-
ネズミチフス菌 TA1538		プレート法	100 μ g/plate	-	-	Garner & Nutman, 1977
ネズミチフス菌 TA1538		ND	100 μ g/plate	-	-	Ferreti et al., 1977
ネズミチフス菌 TA98		プレート法	200 μ g/plate	ND	-	Nagao et al., 1977
ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1536、TA1537、TA1538		プレート法	1,000 μ g/plate	-	-	Simmon, 1979a
ネズミチフス菌 TA1535、TA1538		プレート法	250 μ g/plate	-	-	Rosenkranz & Poirier, 1979
ネズミチフス菌 TA98、TA100		プレート法	3,216 μ g/plate	-	-	Florin et al., 1980

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
			(LED/HID) ¹⁾	-S9	+S9	
	ネズミチフス菌 TA98、TA100	ND	1,000 μ g/plate	-	-	Tanaka et al., 1980
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	ND	10 μ L/plate	-	-	Baker & Bonin, 1981
	ネズミチフス菌 TA92、TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538	ND	2,000 μ g/plate	-	-	Brooks & Dean, 1981
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1537	ND	5,000 μ g/plate	-	-	MacDonald, 1981
	ネズミチフス菌 TA98、TA199、TA1537	ND	1,000 μ g/plate	-	-	Nagao & Takahashi, 1981
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	ND	10,000 μ g/plate	-	-	Richold & Jones, 1981
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	ND	2,000 μ g/plate	-	-	Rowland & Severn, 1981
	ネズミチフス菌 TA98、TA1535、TA1537	ND	300 μ g/mL	-	-	Gatehouse, 1981
	ネズミチフス菌 TA1538	ND	10 μ g/mL	-	+ ³⁾	Gatehouse, 1981
	ネズミチフス菌 TA100	ND	200 μ g/plate	ND	-	Sugimura et al., 1982
	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	-	-	Thompson et al., 1983
	ネズミチフス菌 TA98	ND	2.5 μ g/plate	ND	+	Kawalek et al., 1983
	ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA102	プレート法	10,000 μ g/plate	-	-	Baker & Bonin, 1985

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献	
			(LED/HID) ¹⁾	-S9	+S9		
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	ND	1,000 μ g/mL	—	—	Falck et al., 1985	
	ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA102	ND	2,000 μ g/plate	—	—	Matsushima et al., 1985	
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	プレート法	5,000 μ g/plate	—	—	Rexroat & Probst, 1985	
	ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、 TA1535	プレインキュ ベーション法	2,000 μ g/plate	—	+ ⁴⁾	Zeiger & Haworth, 1985	
	ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA104	スポット法	3 μ L	±	±	Miller et al., 1986	
	ネズミチフス菌 TA98	プレインキュ ベーション法	0-107 μ g/plate ²⁾		+	De France et al., 1986	
	ネズミチフス菌 TA98	プレインキュ ベーション法	50 μ g/plate		—	Gupta et al., 1989	
	ネズミチフス菌 TA102	プレート法	5,000 μ g/plate	—	—	Jung et al., 1992	
	ネズミチフス菌 TA102	プレート法	5,000 μ g/plate		—	Mueller et al., 1993	
	ネズミチフス菌 TA98	プレインキュ ベーション法	5,000 μ g/plate		—	Lee et al., 1993	
	ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	プレインキュ ベーション法	5,000 μ g/plate	—	—	Nakai et al., 1994	
	大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	ND	1,000 μ g/mL	—	—	Gatehouse, 1981	
	大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	ND	1,000 μ g/mL	—	—	Falck et al., 1985	
	前進突然変 異試験	ネズミチフス菌 TM677	ND	500 μ g/mL	ND	—	Skopek et al., 1981
		ネズミチフス菌 TM677	ND	500 μ g/mL	—	—	Liber, 1985
ネズミチフス菌 BA13		ND	480 μ g/plate	ND	+	Dorado & Pueyo, 1988	

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
			(LED/HID) ¹⁾	-S9	+S9	
	麹菌 (<i>Aspergillus nidulans</i>)	ND	504 μg/mL	-	ND	Carere et al., 1985
遺伝子変換 試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>)	ND	333 μg/plate	-	-	Jagannath et al., 1981
	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>)	ND	50 μg/mL	+	ND	Sharp & Parry, 1981b
	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>)	ND	2 μL/mL	ND	-	Zimmermann & Scheel, 1981
	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>)	ND	500 μg/mL	-	-	Arni, 1985
	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>)	ND	2,000 μg/mL	-	-	Brooks et al., 1985
	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>)	ND	1,000 μg/mL	-	-	Inge-Vechtomo v et al., 1985
	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>) D7-144	ND	500 μg/mL	-	-	Parry & Eckardt, 1985
	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>) D7-144	ND	378 μg/mL	-	+ ⁵⁾	Mehta & von Borstel, 1981
	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>)	ND	1,000 μg/mL	+	+	Carls & Schiestl, 1994
	遺伝子突然 変異試験	CHO 細胞	ND	500 μg/mL	-	-
CHL 細胞 V79		ND	2,000 μg/mL	-	- ⁶⁾	Fox & Delow, 1985
CHL 細胞 V79		リプレート 法	500 μg/mL	(+)	- ⁷⁾	Kuroda et al., 1985
CHL 細胞 V79		ND	535 μg/mL	-	-	Kuroki & Munakata, 1985
マウスリン フォーマ試 験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	サスペン ジョン/プレ ート法	800 μg/mL	-	-	Amacher & Turner, 1985
	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	ND	1.3 μL/mL	-	-	Knaap & Langebroek, 1985
	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	ND	300 μg/mL	+	ND	Myhr et al., 1985

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
			(LED/HID) ¹⁾	-S9	+S9	
	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	ND	500 μg/mL	-	-	Oberly et al., 1985
	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	サスペンジ ョン/プレ- ート法	1,004 μg/mL	-	-	Styles et al., 1985
	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	ND	200 μg/mL	-	+	Garner & Campbell, 1985
染色体異常 試験 (異数 性)	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>)	ND	50 μg/mL	+	+	Parry & Sharp, 1981
	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>)	ND	1.5 μL/mL	-	ND	Zimmermann et al., 1985
染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 肝臓線維芽細胞 CH1-L	ND	12 μg/mL	+	ND	Danford, 1985
	チャイニーズハムスター 細胞	ND	250 μg/mL	+	+	Gulati et al., 1985
	チャイニーズハムスター 細胞	ND	1,000 μg/mL	-	+	Ishidate & Sofumi, 1985
	チャイニーズハムスター 細胞	ND	2,140 μg/mL	-	-	Natarajan et al., 1985
	チャイニーズハムスター 細胞	ND	300 μg/mL	-	(+)	Palitti et al., 1985
	チャイニーズハムスター 肝臓線維芽細胞 CH1-L	ND	60 μg/mL	+	ND	Danford, 1985
	ラット肝臓細胞	ND	700 μg/mL	+	ND	Priston & Dean, 1985
小核試験	CHO 細胞	ND	1,070 μg/mL	-	-	Douglas et al., 1985
	ヒトリンパ球	ND	214 μg/mL	+	-	Vian et al., 1993
遺伝子交差 試験	麹菌 (<i>A. nidulans</i>)	ND	2,520 μg/mL	-	ND	Carere et al., 1985
体細胞組換 え試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>) D3	プレインキ ュベ-シ ョン法	8,000 μg/mL	-	-	Simmon, 1979b
細胞形質転 換試験	シリアンハムスター胚細 胞	ND	1 μg/mL	+	ND	Barrett & Lamb, 1985

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
			(LED/HID) ¹⁾	-S9	+S9	
	シリアンハムスター胚細胞	ND	100 μg/mL	+	ND	Sanner & Rivedal, 1985
	シリアンハムスター胚細胞	ND	965 μg/mL	(+)	ND	Hatch & Anderson, 1985
	シリアンハムスター胚細胞	ND	750 μg/mL	+	ND	Kerckaert et al., 1998
	ハムスター腎臓細胞 BHK-21	ND	25 μg/mL	ND	+	Styles, 1981
	CHO 細胞	ND	500 μg/mL	-	-	Zdzienicka et al., 1985
	マウス細胞 C3H/10T1/2	ND	600 μg/mL	-	(+)	Lawrence & McGregor, 1985
	マウス細胞 C3H/10T1/2	ND	500 μg/mL	+	ND	Nesnow et al., 1985
	マウス細胞 BALB/c3T3	ND	150 μg/mL	-	+ ⁸⁾	Matthews et al., 1985
	マウス細胞 BALB/c3T3	ND	126 μg/mL	+	ND	Matthews et al., 1993
	ラット胚細胞	ND	10 μg/mL	(+)	ND	Suk & Humphreys, 1985
<i>in vivo</i>	DNA 損傷試験	ICR マウス 肝臓及び腎臓細胞	腹腔内 4 時間暴露	100 mg/kg	+	Cesarone et al., 1982
		ddY マウス 肝臓、腎臓、胃、大腸、膀胱、肺、脳及び骨髄細胞	強制経口 3、8、24 時間 暴露	600 mg/kg	+	Sasaki et al., 1999
	姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	B6C3F ₁ マウス 骨髄細胞	ND	200 mg/kg	(+)	Neal & Probst, 1983
		B6C3F ₁ マウス 骨髄細胞	ND	600 mg/kg	+	McFee et al., 1989
	染色体異常試験	ショウジョウバエ (<i>Drosophila melanogaster</i>)	混餌	214 μg/mL	+	Vogel, 1985
		B6C3F ₁ マウス 骨髄細胞	腹腔内、単回	300 mg/kg	-	McFee et al., 1989
小核試験	B6C3F ₁ マウス	腹腔内、2 回	338 mg/kg	-	Salamone et al., 1981	

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
				(LED/HID) ¹⁾	-S9	+S9	
		ICR マウス	腹腔内、2回	160 mg/kg	—		Tsuchimoto & Matter, 1981
		B6C3F ₁ マウス 骨髄細胞	腹腔内、単回	300 mg/kg	—		McFee et al., 1989
	精子頭部異常試験	(CBA×BALB/c)F ₁ マウス 精子	腹腔内、5日間	400 mg/kg	—		Topham, 1980

ND: データなし、+: 陽性、-: 陰性、(+): 弱陽性

- 1) 結果が陽性の場合には LED: 最小作用量 Lowest effective dose、陰性の場合には HID: 最大無作用量 Highest ineffective dose を示す
- 2) 試験濃度範囲
- 3) フェノバルビタール処理ラットの S9 で陽性
- 4) TA100 ではハムスターS9 添加で陽性、ラット S9 添加で陰性
- 5) YEPD 培地で陽性
- 6) 最高用量 1,000 μ g/mL
- 7) 最高用量 500 μ g/mL
- 8) X 腺照射肝細胞との共培養による活性化

表 8-6 *o*-トルイジンの遺伝毒性 (まとめ)

	突然変異性	DNA 損傷性	染色体異常	その他
バクテリア	—	+、—	ND	ND
カビ/酵母/植物	—	+	+、—	遺伝子交差試験: — 体細胞組換え試験: —
昆虫	ND	ND	+	ND
培養細胞	—	+、—	+、—	形質転換試験: +
哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	ND	+	—	精子頭部異常試験: —
ヒト	ND	ND	ND	ND

ND: データなし

8.3.7 発がん性

o-トルイジンの発がん性に関する試験結果を 表 8-7 に、国際機関等での発がん性評価を 表 8-8 に示す。

以下に記述する試験成績はいずれも IARC のモノグラフ (IARC, 2000) で本物質の発がん性評価に用いられている試験の報告であり、それらをもとに *o*-トルイジンは動物実験では発がん性ありとの十分な証拠があると、IARC は結論づけている。

雌雄の B6C3F₁ マウス (各 50 匹/群、対照群は各 20 匹) に *o*-トルイジン塩酸塩 0、1,000、3,000 ppm (*o*-トルイジンとして 0、112、336 mg/kg/日相当) を 102~103 週間混餌投与した試験で、雌

では肝細胞腺腫及び肝細胞がん、雄では腹腔内臓器の血管腫及び血管肉腫発生率の有意な増加が認められた (NCI, 1979)。

雌雄の ICR マウス (各 25 匹/群) に *o*-トルイジン塩酸塩 0、16,000、32,000 ppm (*o*-トルイジンとして 0、1,790、3,580 mg/kg/日相当) を 3 か月間、続いて各々の群に 0、8,000、16,000 ppm (*o*-トルイジンとして 0、895、1,790 mg/kg/日相当) を 15 か月間混餌投与した試験で、腹腔内臓器で血管腫及び血管肉腫の有意な増加が認められた (Weisburger et al., 1978)。

雌雄の F344 ラット (各 50 匹/群、対照群は各 20 匹) に *o*-トルイジン塩酸塩 0、3,000、6,000 ppm (*o*-トルイジンとして 0、112、224 mg/kg/日相当) を 101~104 週間混餌投与した試験で、雌雄の多臓器で肉腫、線維肉腫、血管肉腫及び骨肉腫発生率の有意な増加が認められた。さらに、雌では脾臓で肉腫、血管肉腫及び骨肉腫、膀胱で移行上皮がん、乳腺で線維腺腫、雄では皮下組織で線維腫、精巣鞘膜を含む多くの組織で中皮腫発生率の有意な増加が認められた (NCI, 1979)。

雄の SD ラット (25 匹/群) に *o*-トルイジン塩酸塩 0、8,000、16,000 ppm (*o*-トルイジンとして 0、298、597 mg/kg/日相当) を 3 か月間、続いて各々の群に 0、4,000、8,000 ppm (*o*-トルイジンとして 0、149、298 mg/kg/日相当) を 15 か月間混餌投与した試験で、投与群で皮下組織の線維腫及び線維肉腫の有意な増加が認められた。また、統計的有意差はなかったが、膀胱移行上皮がん発生率の増加が認められた。なお、膀胱移行上皮がんと線維腫ないしは線維肉腫との併発、皮下腫瘍と下垂体ないしは副腎の腺腫との併発がみられ、高用量群では背景データに対してのみ有意差が認められた (Weisburger et al., 1978)。

雄の F344 ラット (30 匹/群) に *o*-トルイジン塩酸塩 4,000 ppm (*o*-トルイジンとして 149 mg/kg/日相当) または *N*-酸化代謝体の *o*-ニトロソトルエン 3,380 ppm (いずれの場合も 0.028 mol/kg) を 72 週間混餌投与した発がんメカニズム試験で、*o*-トルイジン塩酸塩投与群では皮膚線維腫、脾臓線維腫、乳腺線維腺腫、及び腹腔内肉腫の有意な増加が認められた。一方、*o*-ニトロソトルエン投与群では、皮膚線維腫、脾臓線維腫、肝細胞がん及び膀胱乳頭腫の有意な増加がみられた。以上の事実から、肝細胞がん及び膀胱乳頭腫の誘発には *N*-酸化が重要であることが示唆された (Hecht et al., 1982)。

雄の F344 ラット (投与群 20 匹、対照群 10 匹) に *o*-トルイジン塩酸塩 0、5,000 ppm (*o*-トルイジンとして 0、187 mg/kg/日相当) を 13 週間混餌投与し、さらに 13 週間観察を続けた試験で、投与群 2/20 例で精巣上体中皮腫の発生が認められた (NTP, 1996)。

雌雄のハムスター (各 15 匹/群) に *o*-トルイジンを 204 mg/kg/回、1 回/週で 52 週間皮下投与した試験で、雌雄ともに生存期間の短縮がみられたが、腫瘍 (種類不明) の発生率に有意差は認められなかった (Hecht et al., 1983)。IARC は本試験について、発がん性試験としては使用動物数及び投与量が少なく、投与期間も短か過ぎると指摘している (IARC, 2000)。

IARC (2002) はグループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある)、ACGIH (2002) は 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 (2002) は第 2 群 A (人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質。証拠がより十分な物質)、NTP (2002) は R (合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質) に分類している。

表 8-7 o-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 B6C3F ₁ 雌雄 各 50 匹/ 群 対照群各 20 匹	経口 (混餌)	103 週間 (雄の 3000 ppm のみ 102 週間)	0、1,000、3,000 ppm (o-トルイジ ンとして 0、112、 336 mg/kg/日相 当;) 塩酸塩を使用	腫瘍発生率 <hr/> 対照 低用量 高用量 肝細胞腺腫/がん 雌 0/20 4/49 13/50* 血管腫瘍 ¹⁾ 雄 1/19 2/50 12/50* *有意差あり	NCI, 1979
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	3 か月間: 0、 16,000、32,000 ppm (o-トルイジ ンとして 0、 1,790、3,580 mg/kg/日相当) 15 か月間: 0、 8,000、16,000 ppm (o-トルイジンと して 0、895、1,790 mg/kg/日相当) 塩酸塩を使用	6 か月以上生存した個体のみ検査 腹腔内臓器の血管腫瘍発生率 ²⁾ <hr/> 対照 低用量 高用量 雄 0/14 5/14* 9/11* 雌 0/15 5/18* 9/21* *有意差あり	Weisburger et al., 1978
ラット F344 雌雄 各 50 匹/ 群 対照群 各 20 匹	経口 (混餌)	104 週間 (雄 6,000 ppm 群は 全例死亡 のため 101 週間 で終了)	0、3,000、6,000 ppm (o-トルイジ ンとして 0、112、 224 mg/kg/日相 当) 塩酸塩を使用	腫瘍発生率 <hr/> 対照 低用量 高用量 多臓器で肉腫、線維肉腫、血管肉腫、骨肉腫 雄 0/20 15/50* 37/49* 雌 0/20 3/50 21/49* 脾臓で肉腫、血管肉腫、骨肉腫 雌 0/20 9/49* 12/49* 膀胱移行上皮がん 雌 0/20 9/45* 22/47* 皮下線維腫 雄 0/20 28/50* 27/49* 乳腺線維腺腫 雌 6/20 20/50 35/49* 多臓器及び精巣鞘膜の中皮腫 雄 0/20 17/50* 9/49* *有意差あり	NCI, 1979
ラット SD 雄 25 匹/群	経口 (混餌)	18 か月間 観察期 間、24 か 月間	3 か月間: 0、 8,000、16,000 ppm (o-トルイジンと して 0、298、597 mg/kg/日相当) 15 か月間: 0、	6 か月以上生存した個体のみ検査 腫瘍発生率 <hr/> 対照 ³⁾ 低用量 高用量	Weisburger et al., 1978

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
			4,000、8,000 ppm (o-トルイジンとして0、149、298 mg/kg/日相当) 塩酸塩を使用	皮下の線維腫、線維肉腫 0/16 (18/111) 18/23* 21/24* 膀胱移行上皮がん 0/16 (5/111) 3/23 4/24 多発腫瘍 ⁴⁾ 3/16 (14/111) 6/23 8/24* ⁵⁾ *有意差あり	
ラット F344 雄 30匹/群	経口 (混餌)	72週間 観察期間、93週間	0、4,000 ppm (o-トルイジンとして0、149 mg/kg/日相当) 塩酸塩を使用	腫瘍発生率 対照群 投与群 o-NT ⁶⁾ 皮膚線維腫 1/27 25/30* 19/29* 脾臓線維腫 0/27 10/30* 14/29* 乳腺線維腺腫 0/27 11/30* 3/29 腹腔内肉腫 0/27 9/30* 5/29* 肝細胞がん 1/27 2/30 18/29* 膀胱乳頭腫 0/27 3/30 15/29* *有意差あり	Hecht et al., 1982
ラット F344 雄 20匹/群 (対照群 10匹)	経口 (混餌)	13週間 観察期間、26週間	0、5,000 ppm (o-トルイジン0、187 mg/kg/日相当; CERI換算) 塩酸塩を使用	精巣上体中皮腫: 対照群、0/10 投与群、2/20	NTP, 1996
シリアンハムスター 雌雄 各15匹/群	皮下	1回/週 52週間	204 mg/kg/回	腫瘍 (種類不明) 発生率に有意差なし	Hecht et al., 1983

1) 腹腔内臓器の血管肉腫及び血管腫

2) 血管肉腫及び血管腫

3) 括弧内は背景データ

4) 膀胱移行上皮がんと線維腫ないしは線維肉腫との併発、皮下腫瘍と下垂体ないしは副腎の腺腫との併発

5) 背景データに対してのみ有意

6) o-ニトロソトルエン (3,380 ppm) 投与群

表 8-8 国際機関等での発がん性評価

機関 / 出典	分類	分類基準
IARC (2002)	グループ 2A	ヒトに対して恐らく発がん性がある。
ACGIH (2002)	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 (2002)	第 2 群 A	人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質。証拠がより十分な物質。
U.S. EPA (2002b)	—	2002 年現在、評価されていない。
NTP (2002)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質。

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

o-トルイジンは吸収された後速やかに芳香環水酸化、*N*-酸化、*N*-アセチル化などの反応を受け、様々な代謝体を生ずる。代謝体の大半は硫酸及びグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。

ヒトにおいては、吸入あるいは経皮での急性暴露によりチアノーゼを起し、頭痛、疲労、めまい、悪心症状がみられる。

o-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 515 mg/kg、経皮投与での LD₅₀ はウサギで 3,250 mg/kg である。毒性症状としては、嗜眠の他、チアノーゼ、メトヘモグロビン血症、網赤血球増多、貧血、脾臓の腫脹などの造血系への影響がみられる。

o-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。

o-トルイジンの感作性に関する報告はない。

o-トルイジンのマウス及びラットでの経口投与による反復投与毒性試験では、体重増加抑制、脾臓への影響（うっ血、ヘモジデリン沈着、髄外造血など）等がみられているが、NOAELあるいはLOAEL等の推定が可能な報告はない。

o-トルイジンの生殖・発生毒性に関する報告はない。

遺伝毒性に関しては、*in vitro* 及び *in vivo* で DNA 傷害性が、*in vitro* で染色体異常誘発性が認められるが、突然変異性及び *in vivo* での染色体異常誘発性は陰性である。なお、*N*-酸化代謝体が代謝活性化条件下で突然変異性を示すとの報告もある。

発がん性に関しては、マウス及びラットに *o*-トルイジンを混餌投与した試験で、肝臓腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞がん）、膀胱上皮がん、精巣上体中皮腫、多くの組織で血管腫瘍（血管腫及び血管肉腫）、乳腺線維腺腫、皮下の肉腫、線維肉腫、及び骨肉腫などの発生が認められている。なお、肝臓腫瘍及び膀胱腫瘍の発生率増加には *N*-酸化代謝体の関与が示唆されている。ヒトでは疫学調査が多く実施され、*o*-トルイジン暴露と膀胱がんとの関連性が疑われている。しかし、いずれも他の化学物質との複合暴露下での解析であるため、他の膀胱がん発がん性化学物質との同時暴露の可能性を完全には排除することはできない。IARC は *o*-トルイジンをグループ 2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある）に分類している。

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、*o*-トルイジンの EEC として、環境省による 2003 年度の公共用水域の調査結果より、利水目的類型 AA～C 水質基準点における濃度の 95 パーセンタイルである 0.0056 μg/L を用いた（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 *o*-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）のうち藻類、甲殻類については長期毒性試験結果（環境庁, 1996 a,c）を、魚類については延長毒性試験結果を用いた（環境庁, 1996e）。

これらの結果から、*o*-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、最も低濃度から影響のみられた甲殻類である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 0.0126 mg/L（環境庁, 1996e）を採用した（表 7-3 参照）。

表 9-1 *o*-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)	72 時間 NOEC 生長阻害 (ハ ^イ マス)	2.91	環境庁, 1996a
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	21 日間 NOEC 繁殖阻害	0.0126	環境庁, 1996c
魚類	<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	21 日間 NOEC 致死	50	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

o-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 0.0126 mg/L と EEC 0.0056 μg/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。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 12.6 (\mu \text{g/L}) / 0.0056 (\mu \text{g/L}) \\ &= 2,300 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を評価するための不確実係数 (10)
 2つの栄養段階から3つの栄養段階を評価するための不確実係数 (5)
 不確実係数積: 50

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 2,300 は不確実係数積 50 より大きく、*o*-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 *o*-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
0.0056	0.0126	2,300	50 ¹⁾

1) 室内試験 (10)×2 生物種の長期毒性試験(5)

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

o-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

o-トルイジンは、主に大気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 (6.5 参照)。吸入、経口及び全経路のヒト成人の体重 1 kg あたりの1日推定摂取量 0.022 μ g/kg/日、0.20 μ g/kg/日、0.22 μ g/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-3 *o*-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濃度	1日推定摂取量 (μ g/人/日)	体重 1 kg あたり 1日推定摂取量 (μ g/kg/日)
吸入	大気	モデル推定値 (AIST-ADMER)	1.1	0.022
経口	飲料水	地下水中濃度 (検出限界の 1/2)	0.0030	0.20
	食物	食物中濃度 (検出限界の 1/2)	10	
全経路 (合計)			11	0.22

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ヒトでの *o*-トルイジンの毒性症状はメトヘモグロビン血症と血尿である。*o*-トルイジンに吸入あるいは経皮経路で急性暴露すると、チアノーゼを起し、頭痛、疲労、めまい、悪心症状がみられる。

実験動物に対する経口投与による反復投与毒性については、調査したいずれの試験も発がん

性試験の予備試験に相当するものであり、通常の反復投与毒性試験の検査項目のすべてを実施していない、あるいは用量設定が不十分などの問題がある。しかし、脾臓への影響（うっ血、ヘモジデリン沈着、髄外造血など）や用量依存性の体重増加抑制などの影響がみられていることから、ここではラットに *o*-トルイジンの塩酸塩を 7 週間経口（混餌）投与した試験（NCI, 1979）における最低投与量の 1,000 ppm（*o*-トルイジンとしての換算値 74.6 mg/kg/日相当）を LOAEL とした（表 8-4 参照）。なお、吸入経路における反復投与毒性試験は調査した範囲内では、入手できなかった。

遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* で DNA 傷害性が、*in vitro* で染色体異常誘発性が認められるが、突然変異性及び *in vivo* での染色体異常誘発性は陰性であることから、明確には判断できない。

発がん性については、ヒトでは疫学調査が多く実施され、*o*-トルイジンの暴露と膀胱がんとの関連性が疑われている。しかし、いずれも他の化学物質との複合暴露下での解析であるため、他の膀胱がん発がん性化学物質との同時暴露の可能性を完全には排除することはできない。動物実験では、マウス及びラットに *o*-トルイジンを混餌投与した試験で、肝臓腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞がん）、膀胱上皮がん、精巣上体中皮腫、多くの組織で血管腫瘍（血管腫及び血管肉腫）、乳腺線維腺腫、皮下の肉腫、線維肉腫、及び骨肉腫などの発生が認められている。なお、肝臓腫瘍及び膀胱腫瘍の発生率増加には *N*-酸化代謝体の関与が示唆されている。*o*-トルイジンは IARC の評価ではグループ 2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある）に分類されている。

なお、我が国の環境省による *o*-トルイジンの発がん性に関するリスク評価では、閾値、ユニットリスクなどの知見を得ることができないことから、現時点ではリスクの判定はできないとしている（環境省, 2003）。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

o-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されることが推定されるが、吸入経路で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、ここでは経口投与試験から得られた LOAEL を用いて、経口経路及び吸入経路と経口経路の合計摂取量に対する MOE を算出した。

a. 反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

a-1. 経口経路

ラットの 7 週間の経口（混餌）投与試験の LOAEL 1,000ppm（*o*-トルイジンとしての換算値 74.6 mg/kg/日相当）を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 74,600 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.20 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 370,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (10)

不確実係数積: 10,000

a-2. 吸入と経口経路の合計

経口経路の LOAEL 1,000ppm (*o*-トルイジンとしての換算値 74.6 mg/kg/日相当) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日合計推定摂取量} \\ &= 74,600 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.22 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 340,000 \end{aligned}$$

この場合、不確実係数積は、経口経路での 10,000 とした。

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-4 に示すように、経口経路の推定摂取量、及び吸入経路と経口経路の合計推定摂取量に対する MOE はそれぞれ 370,000 及び 340,000 であり、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 10,000 より大きく、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表 9-4 *o*-トルイジンのヒト健康に対するリスク評価結果

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu \text{ g/kg/日}$)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.022	— ¹⁾	— ²⁾	— ²⁾
経口	0.20	74.6 ³⁾	370,000	10,000 ⁴⁾
全経路 (合計)	0.22	74.6 ⁵⁾	340,000	10,000 ⁵⁾

- 1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験報告は得られていない。
- 2) 算出せず。
- 3) LOAEL を用いた。
- 4) 種差(10)×個人差 (10)×LOAEL の使用(10)×試験期間 (10)
- 5) 経口経路での LOAEL、不確実係数積を用いた。

9.3 まとめ

現時点で、*o*-トルイジンは環境中の水生生物及びヒト健康影響に対し悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ただし、*o*-トルイジンは遺伝毒性を有する発がん物質の可能性のあることから、遺伝毒性及び発がん性についてさらに情報収集が必要である。

文 献 (文献検索時期 : 2002 年 4 月 ¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. (2002) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.
- Amacher, D.E. and Turner, G.N. (1985) Tests for gene mutational activity in the L5178Y/TK assay system. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 487-496. (IARC, 2000 から引用)
- Arni, P. (1985) Induction of various genetic effects in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* strain D7. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 217-224. (IARC, 2000 から引用)
- Baker, R.S.U. and Bonin, A.M. (1981) Study of 42 coded compounds with the *Salmonella*/mammalian microsome assay. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 249-260. (IARC, 2000 から引用)
- Baker, R.S.U. and Bonin, A.M. (1985) Tests with the *Salmonella* plate-incorporation assay. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 177-180. (IARC, 2000 から引用)
- Barrett, J.C. and Lamb, P.W. (1985) Tests with the Syrian hamster embryo cell transformation assay. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 623-628. (IARC, 2000 から引用)
- Bradley, M.O. (1985) Measurement of DNA single-strand breaks by alkaline elution in rat hepatocytes. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 353-357. (IARC, 2000 から引用)
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) The effects of water pollutants on *Daphnia magna*. Z. Wasser-Abwasser-Forsch., **10**, 161-166. (in German)
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Results of toxic action of water pollutants on *Daphnia magna* Straus tested by an improved standardized procedure. Z. Wasser-Abwasser-Forsch., **15**, 1-6. (in German)
- 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.

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。

- Brooks, T.M. and Dean, B.J. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay with preincubation. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 261-270. (IARC, 2000 から引用)
- Brooks, T.M., Gonzales, L.P., Calvert, R. and Parry, J.M. (1985) The induction of mitotic gene conversion in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* strain JD1. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 225-228. (IARC, 2000 から引用)
- Carere, A., Conti, G., Conti, L. and Crebelli, R. (1985) Assays in *Aspergillus nidulans* for the induction of forward-mutation in haploid strain 35 and for mitotic nondisjunction, haploidization and crossing-over in diploid strain P1. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 307-312. (IARC, 2000 から引用)
- Carls, N. and Schiestl, R.H. (1994) Evaluation of the yeast DEL assay with 10 compounds selected by the International Program on Chemical Safety for the evaluation of short-term tests for carcinogens. *Mutat. Res.*, **320**, 293-303. (IARC, 2000 から引用)
- 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.*, **5** (Suppl.), 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.
- Conso, F. and Pontal, P. (1982) Urinary bladder amino-tumours. Possible role of occupational exposure to *o*-toluidine and *o*-aminoazotoluene. *Arch. Mal. Prof.*, **43**, 273-319. (in French) (IARC, 2000 から引用)
- Danford, N. (1985) Tests for chromosome aberrations and aneuploidy in the Chinese hamster fibroblast cell line CH1-L. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 397-411. (IARC, 2000 から引用)
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- De France, B.F., Carter, M.H. and Josephy, P.D. (1986) Comparative metabolism and mutagenicity of azo and hydrazone dyes in the Ames test. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 165-169.
- Dorado, G. and Pueyo, C. (1988) L-Arabinose resistance test with *Salmonella typhimurium* as a primary tool for carcinogen screening. *Cancer Res.*, **48**, 907-912. (IARC, 2000 から引用)
- Douglas, G.R., Blakey, D.H., Liu-Lee, V.W., Bell, R.D.L. and Bayley, J.M. (1985) Alkaline sucrose sedimentation, sister-chromatid exchange and micronucleus assays in CHO cells. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens.

- Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 359-366. (IARC, 2000 から引用)
- Ekman, B. and Strombeck, J.P. (1949) The effect of some split products of 2,3'-azatoluene on the urinary bladder in the rat and their excretion on various diets. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, **26**, 447-471.
- Falck, K., Partanen, P., Sorsa, M., Suovaniemi, O. and Vainio, H. (1985) Mutascreen, an automated bacterial mutagenicity assay. *Mutat. Res.*, **150**, 119-125. (IARC, 2000 から引用)
- Ferreti, J.J., Lu, W. and Liu, M.-B. (1977) Mutagenicity of benzidine and related compounds employed in the detection of hemoglobin. *Am. J. Clin. Pathol.*, **67**, 526-527. (IARC, 2000 から引用)
- 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.
- Fox, M. and Delow, G.F. (1985) Tests for mutagenicity activity at the HGPRT locus in Chinese hamster V79 cells in culture. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro assays*, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 517-523. (IARC, 2000 から引用)
- Garner, R.C. and Campbell, J. (1985) Tests for the induction of mutations to ouabain or 6-thioguanine resistance in mouse lymphoma L5178Y cells. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro assays*, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 525-529. (IARC, 2000 から引用)
- 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.
- Gatehouse, D. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the 'Microtiter' fluctuation test. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program*, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 376-386. (IARC, 2000 から引用)
- Glauert, H.P., Kennan, W.S., Sattler, G.L. and Pitot, H.C. (1985) Assays to measure the induction of unscheduled DNA synthesis in cultured hepatocytes. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro assays*, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 371-373. (IARC, 2000 から引用)
- Goldblatt, M.W. (1955) Research in industrial health in the chemical industry. *Br. J. Ind. Med.*, **12**, 1-20.
- Green, M.H.L. (1981) A differential killing test using an improved repair-deficient strain of *Escherichia coli*. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program*, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 183-194. (IARC, 2000 から引用)
- Gulati, D.K., Sabharwal, P.S. and Shelby, M.D. (1985) Tests for the induction of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells. In:

- Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 413-426. (IARC, 2000 から引用)
- Gupta, R.L., Gupta, A.K., Pathak, D.P. and Juneja, T.R. (1987) Mutagenic studies of *ortho*-toluidine and its potential metabolites. *Ind. J. Exp. Biol.*, **25**, 618-622.
- Gupta, R.L., Kaur, I.P., Gupta, A.K., Pathak, D.P. and Juneja, T.R. (1989) Effect of norharman on the mutagenicity of toluidine metabolites. *Toxicol. Lett.*, **48**, 75-81.
- Hatch, G.G. and Anderson, T.M. (1985) Assays for enhanced DNA viral transformation of primary Syrian hamster embryo (SHE) cells. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 629-638. (IARC, 2000 から引用)
- Hecht, S.S., El-Bayoumy, K., Rivenson, A. and Fiala, E. (1982) Comparative carcinogenicity of *o*-toluidine hydrochloride and *o*-nitrosotoluene in F-344 rats. *Cancer Lett.*, **16**, 103-108.
- Hecht, S.S., El-Bayoumy, K., Rivenson, A. and Fiala, E.S. (1983) Bioassay for carcinogenicity of 3,2'-dimethyl-4-nitrosobiphenyl, *o*-nitrosotoluene, nitrosobenzene and the corresponding amines in Syrian golden hamsters. *Cancer Lett.*, **20**, 349-354.
- Heukelekian, H. and Rand, M.C. (1955) *J. Water Pollut. Contr. Assoc.*, **29**, 1040-1053. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1972) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 1, Some inorganic substances, chlorinated hydrocarbons, aromatic amines, *N*-nitroso compounds and natural products, IARC Press, Lyon, pp. 74-79. (IARC, 2000 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1978) *ortho*-Toluidine (hydrochloride). IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **16**, 349-366.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1982) *ortho*-Toluidine and *ortho*-toluidine hydrochloride. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **27**, 155-175.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1987) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volume 1 to 42, IARC Press, Lyon. (IARC, 2000 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2000) *ortho*-Toluidine. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **77**, 267-322.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- ILO, International Labour Office (1971) Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, Vol. 1, McGraw-Hill, New York, p. 96. (IARC, 2000 から引用)
- Inge-Vechtormov, S.G., Pavlov, Y.I., Noskov, V.N., Repnevskaya, M.V., Karpova, T.S., Khromov-Borisov, N.N., Chekuolene, J. and Chitavichus, D. (1985) Tests for genetic activity in the yeast

- Saccharomyces cerevisiae*: study of forward and reverse mutation, mitotic recombination and illegitimate mating induction. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 243-255. (IARC, 2000 から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Ishidate, M., Jr. and Sofumi, T. (1985) The *in vitro* chromosomal aberration test using Chinese hamster lung (CHL) fibroblast cells in culture. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 427-432. (IARC, 2000 から引用)
- Jacobson, K. (1972) Acute oral toxicity of mono- and di-alkyl ring-substituted derivatives of aniline. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **22**, 153-154.
- Jagannath, D.R., Vultaggio, D.M. and Brusick, D.J. (1981) Genetic activity of 42 coded compounds in the mitotic gene conversion assay using *Saccharomyces cerevisiae* strain D4. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 456-467. (IARC, 2000 から引用)
- Jung, R., Engelhart, G., Herbolt, B., Jaeckh, R. and Mueller, W. (1992) Collaborative study of mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat. Res.*, **278**, 265-270.
- Kawalek, J.C., Hallmark, R.K. and Andrews, A.W. (1983) Effect of lithocholic acid on the mutagenicity of some substituted aromatic amines. *J. Natl. Cancer Inst.*, **71**, 293-298. (IARC, 2000 から引用)
- Kerckaert, G.A., LeBoeuf, R.A. and Isfort, R.J. (1998) Assessing the predictiveness of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for determining the rodent carcinogenic potential of single ring aromatic/nitroaromatic amine compounds. *Toxicol. Sci.*, **41**, 189-197. (IARC, 2000 から引用)
- Knaap, A.G.A.C. and Langebroek, P.B. (1985) Assays for the induction of gene mutations at the thymidine kinase locus and the hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase locus in L5178Y mouse lymphoma cells in culture. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 531-536. (IARC, 2000 から引用)
- Kornbrust, D.J. and Barfknecht, T.R. (1984) Comparison of 7 azo dyes and their azo reduction products in the rat and hamster hepatocyte primary culture/DNA-repair assays. *Mutat. Res.*, **136**, 255-266. (IARC, 2000 から引用)
- Kuhn, E.P. and Suflita, J.M. (1989) *Haz Waste Haz. Mat.*, **6**, 121-133. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- 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.
- Kulkarni, B., Fiala, E.S. and Weisburger, J.H. (1983) Estimation of *N*-hydroxy-*o*-toluidine, a urinary metabolite of *o*-toluidine and *o*-nitrosotoluene, by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Carcinogenesis*, **4**, 1275-1279.
- Kuroda, Y., Yokoiyama, A. and Kada, T. (1985) Assays for the induction of mutations to 6-thioguanine resistance in Chinese hamster V79 cells in culture. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research*, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 537-542. (IARC, 2000 から引用)
- Kuroki, T. and Munakata, K. (1985) Assays for the induction of mutations to ouabain resistance in V79 Chinese hamster cells in culture with cell- or microsome-mediated metabolic activation. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research*, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 543-545. (IARC, 2000 から引用)
- Lakhanisky, T. and Hendrickx, B. (1985) Induction of DNA single-strand breaks in CHO cells in culture. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research*, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 367-370. (IARC, 2000 から引用)
- Lane, A.M., Phillips, B.J. and Anderson, D. (1985) Tests for the induction of sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research*, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 451-455. (IARC, 2000 から引用)
- Lawrence, N. and McGregor, D.B. (1985) Assays for the induction of morphological transformation in C3H/10T1/2 cells in culture with and without S9-mediated metabolic activation. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research*, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 651-658. (IARC, 2000 から引用)
- Lee, H.K., Kim, Y.H., Casciano, D.A. and Roh, J.K. (1993) Studies on the potential genotoxicity of methapyrilene hydrochloride in *Salmonella typhimurium* reversion assay, mutation induction (AS52/XGPRT system) and chromosomal aberration test in AS52 and CHO-K1-BH4 cells. *Environ. Mutagens Carcinog.*, **13**, 101-112.
- Lee, W.Y. and Nicol, J.A.C. (1978) Individual and combined toxicity of some petroleum aromatics to the marine amphipod *Elasmopus pecteniscus*. *Marine Biol.*, **48**, 215-222.
- Liber, H.L. (1985) Mutation tests with *Salmonella* using 8-azaguanine resistance as the genetic marker. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research*, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 213-216. (IARC, 2000 から引用)
- Lindahl-Kiessling, K., Karlberg, I. and Olofsson, A.-M. (1989) Induction of sister-chromatid exchanges

- by direct and indirect mutagens in human lymphocytes, co-cultured with intact rat liver cells. Effect of enzyme induction and preservation of the liver cells by freezing in liquid nitrogen. *Mutat. Res.*, **211**, 77-87. (IARC, 2000 から引用)
- Lindstrom, H.V., Bowie, W.C., Wallace, W.C., Nelson, A.A. and Fitzhugh, O.G. (1969) The toxicity and metabolism of mesidine and pseudocumidine in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **167**, 223-234.
- Lunkin, V.N. (1967) Information for the hygienic establishment of the maximum allowable concentration of *para*- and *ortho*-toluidines in inland waters. *Ref. Zh. Otd. Vyp. Farmakol. Khimioter. Sredstva. Toksikol.*, No. 12.54.1096. (IARC, 1978,1982 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)
- Maas-Diepeveen, J.L. and Van Leeuwen, C.J. (1986) Aquatic toxicity of aromatic nitro compounds and anilines to several freshwater species. Laboratory for Ecotoxicology, Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment, Report N0. 86-42. (in Dutch) (U.S. EPA, 2002a から引用)
- MacDonald, D.J. (1981) *Salmonella*/microsome tests on 42 coded chemicals. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research*, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 285-297. (IARC, 2000 から引用)
- Malaney, G.W. (1960) *J. Water Pollut. Control Fed.*, **32**, 1300-1311. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Matsushima, T., Muramatsu, M. and Haresaku, M. (1985) Mutation tests on *Salmonella typhimurium* by the preincubation method. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research*, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 181-186. (IARC, 2000 から引用)
- Matthews, E.J., DelBalzo, T. and Rundell, J.O. (1985) Assays for morphological transformation and mutation to ouabain resistance of Balb/c-3T3 cells in culture. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research*, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 639-650. (IARC, 2000 から引用)
- Matthews, E.J., Spalding, J.W. and Tennant, R.W. (1993) Transformation of BALB/c-3T3 cells: V. Transformation responses of 168 chemicals compared with mutagenicity in *Salmonella* and carcinogenicity in rodent bioassays. *Environ. Health Perspect. Suppl.*, **101**, 347-482.
- McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E. and Ames, B.N. (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**, 5135-5139. (IARC, 2000 から引用)
- McFee, A.F., Jauhar, P.P., Lowe, K.W., MacGregor, J.T. and Wehr, C.M. (1989) Assays of three carcinogen/non-carcinogen chemical pairs for *in vivo* induction of chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei. *Environ. Mol. Mutagen.*, **14**, 107-220. (IARC, 2000 から引用)

- McLean, S., Starmer, G.A. and Thomas, J. (1969) Methaemoglobin formation by aromatic amines. *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 441-450.
- Mehta, R.D. and von Borstel, R.C. (1981) Mutagenic activity of 42 encoded compounds in the haploid yeast reversion assay, strain XV185-14C. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program*, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 414-423. (IARC, 2000 から引用)
- 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.
- Mueller, W., Engelhart, G., Herbold, B., Jaekch, R. and Jung, R. (1993) Evaluation of mutagenicity testing with *Salmonella typhimurium* TA102 in three different laboratories. *Environ. Health Perspect.*, **101**, 33-36.
- Myhr, B., Bowers, L. and Caspary, W.J. (1985) Assays for the induction of gene mutations at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells in culture. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro assays*, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 555-568. (IARC, 2000 から引用)
- Nagao, M. and Takahashi, Y. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program*, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 302-313. (IARC, 2000 から引用)
- Nagao, M., Yahagi, T., Honda, M., Seino, Y., Matsushima, T. and Sugimura, T. (1977) Demonstration of mutagenicity of aniline and *o*-toluidine by norharman. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.*, **53**, 34-37. (IARC, 2000 から引用)
- Nakai, Y., Hirabayashi, K., Takahashi, Y., Miura, D., Kasahara, Y., Morita, K. and Izawa, Y. (1994) The genetic toxicology of *o*-toluidine with special reference to its non-carcinogenicity *in vivo*. *Mamm. Mutagen. Study Group Commun.*, **2**, 99-108.
- Nakamura, S.-I., Oda, Y., Shimada, Y., Oki, I. and Sugimoto, K. (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.*, **192**, 239-246. (IARC, 2000 から引用)
- Nalecz-Jawecki, G. and Sawicki, J. (1999) Spirotox - a new tool for testing the toxicity of volatile compounds. *Chemosphere*, **38**, 3211-3218.
- Natarajan, A.T., Bussmann, C.J.M., van Kesteren-van Leeuwen, A.C., Meijers, M. and van Rijn, J.L.S. (1985) Tests for chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro assays*, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 433-437. (IARC, 2000 から引用)

- NCI, National Cancer Institute (1979) Bioassay of *o*-Toluidine Hydrochloride for Possible Carcinogenicity (Tech. Rep. Series No.153; DHEW Publ. No. (NIH) 79-1709), Bethesda, MD.
- Neal, S.B. and Probst, G.S. (1983) Chemically-induced sister-chromatid exchange *in vivo* in bone marrow of Chinese hamsters. An evaluation of 24 compounds. *Mutat. Res.*, **113**, 33-43. (IARC, 2000 から引用)
- Nesnow, S., Curtis, G. and Garland, H. (1985) Tests with the C3H/10T1/2 clone 8 morphological transformation bioassay. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research*, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 651-658. (IARC, 2000 から引用)
- 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.
- NTP, National Toxicology Program (1996) NTP Technical Report on Comparative Toxicity and Carcinogenicity Studies of *o*-Nitrotoluene and *o*-Toluidine Hydrochloride (CAS No. 88-72-2 and 636-21-5) Administered in Feed to Male F344/N Rats (NTP Toxicity Report Series No. 44; NIH Publ. No. 96-3936) Research Triangle Park, NC. (IARC, 2000 から引用)
- NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Obe, G., Hille, A., Jonas, R., Schmidt, S. and Thenhaus, U. (1985) Tests for the induction of sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes in culture. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research*, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 439-442. (IARC, 2000 から引用)
- Oberly, T.J., Bewsey, B.J. and Probst, G.S. (1985) Tests for the induction of forward mutation at the thymidine kinase locus of L5178Y mouse lymphoma cells in culture. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research*, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 569-582. (IARC, 2000 から引用)
- Ott, M.G. and Langner, R.R. (1983) A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic dyes. *J. Occup. Med.*, **25**, 763-768.
- Palitti, F., Fiore, M., De Salvia, R., Tanzarella, C., Ricordy, R., Forster, R., Mosesso, P., Astolfi, S. and Loprieno, N. (1985) Tests for the induction of chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research*, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 443-450. (IARC, 2000 から引用)
- Parry, J.M. and Eckardt, F. (1985) The detection of mitotic gene conversion, point mutation and mitotic

- segregation using the yeast *Saccharomyces cerevisiae* strain D7. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 261-269. (IARC, 2000 から引用)
- Parry, J.M. and Sharp, D.C. (1981) Induction of mitotic aneuploidy in the yeast strain D6 by 42 coded compounds. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 468-480. (IARC, 2000 から引用)
- Perry, P.E. and Thomson, E.J. (1981) Evaluation of the sister chromatid exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 560-569. (IARC, 2000 から引用)
- Pitter, P. (1976) Water Res., **10**, 231-235. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Prince, M.M., Ward, E.M., Ruder, A.M., Salvan, A. and Roberts, D.R. (2000) Mortality among rubber chemical manufacturing workers. Am. J. Ind. Med., **37**, 590-598.
- Priston, R.A.J. and Dean, B.J. (1985) Tests for the induction of chromosome aberrations, polyploidy and sister-chromatid exchanges in rat liver (RL₄) cells. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 387-395. (IARC, 2000 から引用)
- Probst, G.S. and Hill, L.E. (1985) Tests for the induction of DNA-repair synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 381-386. (IARC, 2000 から引用)
- Rexroat, M.A. and Probst, G.S. (1985) Mutation tests with *Salmonella* using the plate-incorporation assay (Chapter 14). In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 201-212. (IARC, 2000 から引用)
- Richold, M. and Jones, E. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 314-322. (IARC, 2000 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.
- Rosenkranz, H.S., Hyman, J. and Leifer, Z. (1981) DNA polymerase deficient assay. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests

- for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 210-218. (IARC, 2000 から引用)
- Rowland, I. and Severn, B. (1981) Mutagenicity of carcinogens and noncarcinogens in the *Salmonella*/microsome test. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 323-332. (IARC, 2000 から引用)
- Rubino, G.F., Scansetti, G., Piolatto, G. and Pira, E. (1982) The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of *o*-toluidine and 4,4'-methylene bis(2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. Environ. Res., **27**, 241-254.
- Salamone, M.F., Heddle, J.A. and Kate, M. (1981) Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 686-697. (IARC, 2000 から引用)
- Sanner, T. and Rivedal, E. (1985) Tests with the Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation assay. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 665-671. (IARC, 2000 から引用)
- Sasaki, Y.F., Fujikawa, K., Ishida, K., Kawamura, N., Nishikawa, Y., Ohta, S., Satoh, M., Madarame, H., Ueno, S., Susa, N., Matsusaka, N. and Tsuda, S. (1999) The alkaline single cell gel electrophoresis assay with mouse multiple organs: results with 30 aromatic amines evaluated by the IARC and U.S. NTP. Mutat. Res., **440**, 1-18.
- Scott, T.S., Munn, A. and Smagghe, 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. (IARC, 2000 から引用)
- Sharp, D.C. and Parry, J.M. (1981a) Use of repair-deficient strains of yeast to assay the activity of 40 coded compounds. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 502-516. (IARC, 2000 から引用)
- Sharp, D.C. and Parry, J.M. (1981b) Induction of mitotic gene conversion by 41 coded compounds using the yeast culture JD1 (Chapter 44). In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 491-501. (IARC, 2000 から引用)
- Short, C.R., King, C., Sistrunk, P.W. and Kerr, K.M. (1983) Subacute toxicity of several ring-substituted dialkylanilines in the rat. Fundam. Appl. Toxicol., **3**, 285-292.
- 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.
- Skopek, T.R., Andon, B.M., Kaden, D.A. and Thilly, W.G. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds using 8-azaguanine resistance as a genetic marker in *Salmonella typhimurium*. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 371-375. (IARC, 2000 から引用)
- Smyth, H., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C. and Striegel, J.A. (1962) Range-finding toxicity data-List VI. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **23**, 95-107.
- Son, O.S., Everett, D.W. and Fiala, E.S. (1980) Metabolism of *o*-[methyl-¹⁴C]toluidine in the F344 rat. Xenobiotica, **10**, 457-468.
- Sorahan, T., Hamilton, L. and Jackson, J.R. (2000) A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-*beta*-naphthylamine and *o*-toluidine. Occup. Environ. Med., **57**, 106-115.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, 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)
- Stasik, M.J. (1988) Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-*o*-toluidine cohort. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **60**, 21-24. (IARC, 2000 から引用)
- Styles, J.A. (1981) Activity of 42 coded compounds in the BHK-21 cell transformation test. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 638-646. (IARC, 2000 から引用)
- Styles, J.A., Clay, P. and Cross, M.F. (1985) Assays for the induction of gene mutations at the thymidine kinase and the Na⁺/K⁺ ATPase loci in two different mouse lymphoma cell lines in culture. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 587-596. (IARC, 2000 から引用)
- Sugimura, T., Nagao, M. and Wakabayashi, K. (1982) Metabolic aspects of the comutagenic action of norharman. Adv. Exp. Med. Biol., **136B**, 1011-1025. (IARC, 2000 から引用)
- Suk, W.A. and Humphreys, J.E. (1985) Assay for the carcinogenicity of chemical agents using

- enhancement of anchorage-independent survival of retrovirus-infected Fischer rat embryo cells. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 673-683. (IARC, 2000 から引用)
- Tanaka, K., Marui, S. and Mii, T. (1980) Mutagenicity of extracts of urine from rats treated with aromatic amines. *Mutat. Res.*, **79**, 73-176. (IARC, 2000 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.
- Thomson, J.A. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the lambda induction assay. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 224-235. (IARC, 2000 から引用)
- Topham, J.C. (1980) Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutat. Res.*, **74**, 379-387. (IARC, 2000 から引用)
- Tsuchimoto and Matter, B.E. (1981) Activity of coded compounds in the micronucleus test. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 705-711. (IARC, 2000 から引用)
- Tweats, D.J. (1981) Activity of 42 coded compounds in a differential killing test using *Escherichia coli* strains WP2, WP67 (*uvrA polA*), and CM871 (*uvrA lexA recA*). In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 199-209. (IARC, 2000 から引用)
- U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2002a) ECOTOX Database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2002b) Integrated Risk Information System, 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 (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- van Went, G.F. (1985) The test for sister-chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells in culture. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 469-477. (IARC, 2000 から引用)
- Vian, L., Bichet, N. and Gouy, D. (1993) The *in vitro* micronucleus test on isolated human lymphocytes. *Mutat. Res.*, **291**, 93-102. (IARC, 2000 から引用)
- Vogel, E.W. (1985) The *Drosophila* somatic recombination and mutation assay (SRM) using the *white-coral* somatic eye color system. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme

- on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 313-317. (IARC, 2000 から引用)
- Ward, E. and Dankovic, D.A. (1991) Bladder cancer in workers exposed to aniline (Letter to the Editor) *J. Natl. Cancer Inst.*, **83**, 1507-1508.
- Ward, E., Carpenter, A., Markowitz, S., Roberts, D. and Halperin, W. (1991) Excess number of bladder cancers in workers exposed to *ortho*-toluidine and aniline. *J. Natl. Cancer Inst.*, **83**, 501-506.
- Ward, E.M., Sabbioni, G., DeBord, D.G., Teass, A.W., Brown, K.K., Talaska, G.G., Roberts, D.R., Ruder, A.M. and Streicher, R.P. (1996) Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *J. Natl. Cancer Inst.*, **88**, 1046-1052.
- 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.
- Williams, G.M., Tong, C. and Ved Brat, S. (1985) Tests with the rat hepatocyte primary culture/DNA-repair test. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro assays*, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 341-345. (IARC, 2000 から引用)
- 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.
- Zdzienicka, M.Z. and Simons, J.W.I.M. (1985) Assays for the induction of mutations to 6-thioguanine and ouabain resistance in Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro assays*, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 583-586. (IARC, 2000 から引用)
- Zdzienicka, M.Z., de Kok, A.J. and Simons, J.W.I.M. (1985) Assays for the induction of cell transformation in Chinese hamster ovary (CHO) cells and in Syrian hamster embryo (SHE) cells. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro assays*, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 685-688. (IARC, 2000 から引用)
- Zeiger, E. and Haworth, S. (1985) Tests with a preincubation modification of the *Salmonella*/microsome assay. In: Ashby, J. et al., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro assays*, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 187-199. (IARC, 2000 から引用)
- 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.
- Zimmermann, F.K. and Scheel, I. (1981) Induction of mitotic gene conversion in strain D7 of

- Saccharomyces cerevisiae* by 42 coded chemicals. In: de Serres, F.J. and Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 481-490. (IARC, 2000 から引用)
- Zimmermann, F.K., Heinisch, J. and Scheel, I. (1985) Tests for the induction of mitotic aneuploidy in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* strain D61.M. In: Ashby, J. et al., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on *in vitro* assays, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 235-242. (IARC, 2000 から引用)
- IARC (2000) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Some Industrial Chemicals, Volume 77
- 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.
(http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm,http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 化学物質評価研究機構 (2003) 調査資料 (未公表).
- 環境省 (2003) 化学物質の環境リスク評価 第2巻
- 環境省 (2004) 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)
- 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, *o*-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:91531, 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, *o*-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:91532, 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, *o*-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:91533, 1996年4月30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, *o*-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:91534, 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, *o*-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:91535, 1996年3月28日).
- 環境庁 (1986) 昭和61年版 化学物質と環境
- 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
- 環境庁 (1999) 平成11年版 化学物質と環境

気象業務支援センター (2004) アメダス年報 (平成 14 年)

経済産業省 (2002) 告示第 149 号 (平成 12 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報号外, 平成 14 年 3 月 29 日.

経済産業省 (2003) 平成 14 年度 化審法指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表, 経済産業省告示第 386 号.

経済産業省 (2003a) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定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 15 年 3 月 11 日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)

経済産業省 (2003b) 告示第 386 号 (平成 14 年度 化学物質審査規制法 指定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 15 年 11 月 27 日.

経済産業省 (2004) 告示第 421 号 (平成 15 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), 官報号外, 平成 16 年 11 月 30 日.

経済産業省, 環境省 (2004a) 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 14 年度) (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm から引用).

経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutu_data.htm から引用).

経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成 12 年)

健康・体力づくり事業財団 (2004) たばこと健康 厚生労働省の最新たばこ情報 (<http://www.health-net.or.jp/tobacco/risk/rs120000.html> から引用)

国立環境研究所 (2004) 環境データベース/公共用水域水質マスターファイル (2002 年度調査) (<http://www-gis.nies.go.jp/datadownload/datatop.html>).

産業技術総合研究所 (2003) 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/>から引用).

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 (2005) 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16年度研究報告書.

外海泰秀, 小川俊次郎, 伊藤誉志男, 慶田雅洋 (1983) アニリン系化合物による魚の仮死現象 (I) 魚類による半数致死試験実施上の問題点. 衛生化学, **29**, 280-285.

通商産業省 (2000) 通商産業省公報 (2000 年 3 月 17 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).

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

統計情報研究開発センター (2004b) 平成 12 年国勢調査に関する地域メッシュ統計

日本化学工業協会 (2003) (社) 日本化学工業協会のレスポンスブル・ケアによる PRTR の実施

- について－2003年度化学物質排出量調査結果－(2002年度実績).
- 日本産業衛生学会(2002)許容濃度等の勧告、産業衛生学雑誌, **4**, 140-164.
- 日本食品分析センター(2000)平成11年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書(環境庁委託報告書)
- 日本地図センター(2004)国土数値情報土地利用面積(平成元年)
- 野村彰(1977)諸種薬物による Sulfhemoglobin 形成に関する研究(第2報). 日薬理誌, **73**, 423-435.
- 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.202 o-トルイジン

作成経緯

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会・審査部
会 第20回安全評価管理小委員会 審議了承
2005年3月 リスク評価部分原案作成
2008年3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 林 浩 次

星 野 歳 三

野 坂 俊 樹

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 伊 藤 愛

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
