

## 初期評価プロファイル (SIAP)

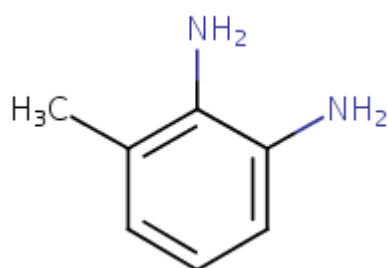
## o-TDAカテゴリー

(2,3-トルエンジアミン、3,4-トルエンジアミン、市販TDA混合物 (2,3-/3,4-TDA (40/60)))

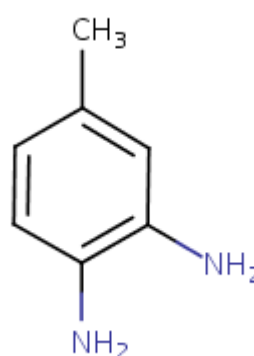
物質名 (CAS No.) : 2,3-Toluenediamine (2,3-TDA)(CAS No. 2687-25-4)

3,4-Toluenediamine (3,4-TDA) (CAS No. 496-72-0)

commercial TDA mixture (2,3/3,4-TDA (40/60)) (CAS No.25376-45-8, 26966-75-6)



Toluene-2,3-diamine



Toluene-3,4-diamine

## SIARの結論の要旨

## カテゴリー/類縁物質の理論的根拠

o-TDAカテゴリーは、2つの個別の化合物、すなわち 3,4-TDA (CAS No. 496-72-0) と2,3-TDA (CAS No. 2687-25-4)、およびこれらがそれぞれ60/40の割合の主要構成物質である市販混合物 (CAS No. 25376-45-8 および26966-75-6が市販のTDA混合物 (2,3/3,4-TDA (40/60))に適用される) から構成される。異性体の混合物 ((2,3/3,4-TDA (40/60))のみが購入可能である。生分解性、反復投与毒性および生殖毒性のエンドポイントに対処するために、次の担当物質の構造類似物質が用いられた: 2,4-トルエンジアミン(2,4-TDA; CAS No. 95-80-7、SIAM22で報告され、合意されている)。2,4-TDAは担当物質の構造異性体であり、トリル環上のアミン基の置換位置が異なっている; 物理化学的性状は同様であり; 環境運命も同様であり; 健康影響も同様である (急性毒性および遺伝毒性)。結果として、2,4-TDAから得られるデータを2,3-TDA、3,4-TDAおよび市販TDA混合物 (2,3/3,4-TDA (40/60))の読み取りに用いることができる。

CAS No.25376-45-8は、個々のTDA異性体 (m、o、p) 混合物の全てを示すために使われることを明記すべきである。この評価の状況において、担当の混合異性体のデータは、CAS No. 25376-45-8 および 26966-75-6の市販TDA混合物 2,3/3,4-TDA (40/60)である o-TDAのみからなる。m-TDA(CAS No.25376-45-8)の一式書類は、以前に作成され SIAM 22で提出されたが、m-TDA市販混合物 (2,4/2,6-TDA (80/20)の異性体混合物) のデータのみからなっていた。同じCAS No. (25376-45-8) で表された二つの異性体混合

物を区別するために、二つの別個の一式書類が作成された。

## ヒトの健康

市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))、2,3- および 3,4-TDAの代謝データは入手できない。構造的によく似た類縁物質の2,4-TDAのデータは入手可能である。トルエン-2,4-ジアミン (2,4-TDA) はほぼ完全に動物の胃腸管から吸収され、また皮膚からも良く吸収される (24時間ばく露で、サルは54%、ヒトは24%)。吸入による吸収についてのデータは入手されない。ラットで、経口または腹腔内投与で高い組織内濃度が肝臓と腎臓において測定された。心臓、肺、脾臓および精巣における濃度は顕著に低かった。マウスとラット間で、組織分布についての種差は無い。

ラット、ウサギ、およびモルモットにおいて、未変化の2,4-TDAが0.1~3%の濃度で尿により排泄された。2,4-TDAは、環の部分で主にアミノフェノールを形成して加水分解され (主経路)、そして更にN-アセチル化が生じる。ラットおよびマウスで、代謝物の排泄は主に尿を介して行われる。同様な結果が市販TDA混合物 (2,3/3,4-TDA (40/60))、2,3- および 3,4-TDAについて予期される。

市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))のラット経口LD<sub>50</sub> = 660 mg/kg bw ; 2,3-TDAのLD<sub>50</sub>値は812 mg/kg bwであった。市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60)) ばく露中の臨床徴候としては、自発活動の低下、眼瞼下垂、立毛および死亡があった。2,3-TDAのばく露は、ひだえり状の被毛、および極端な緩慢動作を含む臨床徴候を生じた。肉眼的剖検は、肺および腹部内臓のうっ血、斑模様の肝臓、および胃と腸への影響を明らかにした。市販TDA混合物 (2,3/3,4-TDA (40/60)) および2,3-TDA (ウサギ) の経皮LD<sub>50</sub>は それぞれ=> 5750 mg/kg bw (最高用量) および= 1120 mg/kg bwであった。

市販TDA混合物 (2,3/3,4-TDA (40/60))ばく露後に、弱/軽度の皮膚刺激性が予期される。市販TDA混合物 (2,3/3,4-TDA (40/60))ばく露後に、弱/軽度の眼刺激性が観察された。同様な影響が2,3-および3,4-TDAにも予期される。

反復投与試験は、市販TDA混合物 (2,3/3,4-TDA (40/60))、2,3-または3,4-TDAについて入手できなかった。構造的な類似性に基づき、SIAM 22で示された2,4-TDAから得られたデータが、このエンドポイントを補うために使われる。動物試験は、経餌による2,4-TDAばく露に関係する主要な毒性影響は肝臓毒性であることを示していた。短期試験において、影響は体重の低下と肝臓 (重量: 体重比) の増加と見なされた。長期試験において、肝臓毒性影響はラットの慢性腎臓疾患の進行を促進した、すなわち生存の著しい減少に寄与する一つの影響である。ラットの2年間混餌試験 (用量5.9および13 mg/kg bw/日、OECD TG 452) において、低用量5.9 mg/kg bw/日は、腎臓および肝臓に毒性影響を示し、肝臓 (雌雄ラット、雌マウス) および乳腺 (雌ラット) における腫瘍発生率を増加した (LOAEL)。全体のNOAELは明らかにされなかった。

*in vitro*で、3,4-TDAは、バクテリア変異原性試験およびほ乳動物変異原性試験においてポジティブであると考えられる。

*in vivo*の体細胞試験系 (マウス小核試験) で、腹腔内投与による市販TDA混合物 (2,3/3,4-TDA (40/60))の染色体異常誘発性の明確な示唆があった。腹腔内注入後、3,4-TDAは244 mg/kg bw以上の用量でマウスの骨

髓において染色体損傷を誘発した。DNA合成阻害が500 mg/kg bwを単回腹腔内注入されたマウスで観察された。入手可能なデータは、市販TDA混合物 (2,3/3,4-TDA (40/60))および3,4-TDAは遺伝毒性であるかもしれないことを示唆する。

市販TDA混合物 (2,3/3,4-TDA (40/60))、3,4-TDAおよび2,3-TDAについて、発がん性に関するデータは入手できない。2,4-TDAから得られる補足的データが、情報目的で提供される。2,4-TDAはOECD TG 453類似の長期動物試験で発がん性である。F344ラットにおいて、用量5.9および13 mg/kg bw/日の経口投与後に、肝臓腫瘍が両性で、および乳がんが雌で誘発される。2,4-TDAも、15および30 mg/kg bw/日の用量で肝細胞がんを誘発し、B6C3F1マウス雌に発がん性であった。25 mg/kg bw/日、2年間 (8.3および25 mg/kg bw/日) のSDラットへの皮下投与後に局所的肉腫が実証された。利用可能なデータは、市販TDA混合物 (2,3/3,4-TDA (40/60))、2,3-TDAおよび3,4-TDAは発がん性であるかもしれないことを示唆している。

生殖試験での影響は市販TDA混合物 (2,3/3,4-TDA (40/60))、2,3-TDAおよび3,4-TDAについて入手可能ではない。構造的によく似た類縁物質2,4-TDAから得られるデータがこのエンドポイントに対処するために使われる。ラット15ヶ月試験において、用量28 mg/kg bw/日 2,4-TDAで重篤な精子萎縮が見られた。用量が約5および15 mg/kg bw/日の雄ラットによる10週間摂餌試験で、精囊と精巣上体重量の著しい減少、血清テストステロンのレベル低下とセルトリ細胞の形態学的損傷、および血清LHの上昇に関連した精子形成の抑制 (66%)が15 mg/kg bw/日で観察された。精巣上体精子数の減少を引き起こすことから、5 mg/kg bw/日が生殖器官における影響のLOAELとして考えられる。NOAELは確定されなかった。

市販TDA混合物 (2,3/3,4-TDA (40/60))にばく露されたラットは、300 mg/kg bw/日で体重と体重増加の有意な減少を示した。100および300 mg/kg bw/日で不完全脊椎発生数の有意な増加と共に、300 mg/kg bw/日において胎仔体重も有意に減少した。胎仔は300 mg/kg bw/日で胸骨の欠損および頭蓋接合不完全 (incomplete skull closure) 発生率の増加を示した。腹部出血の発生が、10、100および300 mg/kg bw/日で増加した。NOAEL(母動物) = 100 mg/kg bw/日およびNOAEL(発生影響) = 30 mg/kg bw/日である。ウサギでは、100 mg/kg bw/日で、まぶたの腫れと赤化が報告されており、母動物では体重および体重増加が有意に減少した。100 mg/kg bw /dで全腹仔を再吸収した母動物の率は有意に増加し、胎仔の体重は有意に減少した。胎仔の生存は、100 mg/kg/dで著しく低下した。骨格および軟組織の検査は、試験群および対照群の間に有意な違いを明らかにしなかった。NOAEL(母動物) = 30 mg/kg bw/日およびNOAEL(発生影響) = 30 mg/kg bw/日である。これらのデータの結果、市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA(40/60))、2,3-TDAおよび3,4-TDAは生殖および発生毒性物質であると考えられる。

## 環境

市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))、2,3-TDAおよび3,4-TDAは、運送の際は個体として、しかし、移動に際しては、加熱し熔融状液体とされる。融点は、市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))、2,3-TDAおよび3,4-TDAは、それぞれ40~50 °C、63~64 °C、88.5~93 °Cの範囲である。沸点は、市販TDA混合物 (2,3/3,4-TDA (40/60))、2,3-TDAおよび3,4-TDAは、1013 hPa で、それぞれ> 250 °C、255 °Cおよび265 °Cである。蒸気圧は100 °Cで2.96 hPa (市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA(40/60))、および25 °Cで0.00074 hPa (2,3-TDA) と0.00084 hPa (3,4-TDA) であった。2,3-TDAの場合の測定蒸気圧値も入手可能であり、6.66 hPa (119 °C)、26.6 hPa (149 °C)、および133 hPa (198 °C) である。水溶解度および分配係数のモデル

推定は、市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))のような異性体混合物には適切ではない。しかし、2,3-TDA および3,4-TDAの推定は利用可能である。2,3-TDAおよび3,4-TDA双方の推定水溶解度は13.85 g/L (25 °C) である。2,3-TDAの推定分配係数は0.71 (25 °C) であるが、3,4-TDAの実測値は0.66 (25 °C) である。2,3- および3,4-TDA双方のヘンリー則定数はボンド法 (Bond Method) から $7.43 \times 10^{-10}$ と推定された。

2,3-および3,4-TDA双方のEPIWIN v3.12 での初期入力パラメーターに基づく光分解半減期は、全体のOH 速度定数が $200.1360 \times 10^{-12}$  (cm<sup>3</sup>/(molecule·sec))で、半減期0.6時間を示す。異性体混合物のモデル推定は適切ではない。

OECD TG 111に沿って、市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))の加水分解試験が試みられた。この試験の結果は、市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))が、異なるファクターにより影響を受けやすい緩衝水溶液中で、分解反応を示すことを結論づける (pH : 低いpHと酸化で分解速度が速くなる)。

大気、土壌、水の各媒体への負荷割合300 kg/時間と初期入力パラメーターを用いる、フガシティーモデル レベルⅢは、個々の成分について、以下の割合の分配を示す。2,3-TDA : 大気 = 0.0142 %、水 = 48 %、土壌 = 51.9 %、および底質 = 0.0928 % ; 3,4-TDA : 大気 = 0.0143 %、水 = 48.3 %、土壌 = 51.6 %、底質 = 0.0929 % 。フガシティーの推定は、市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))のような混合物には適用できない。

3,4-TDAの入手可能なデータは、この物質が易生分解性物質ではないことを示唆し(28日後の分解は0%)、更に2,4-TDAのデータにより裏付けられた。同様な知見が、市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))と2,3-TDAにも予期される。これらの物質は生物蓄積性であることは予期されない。2,3-TDAおよび3,4-TDAの推定BCFは3.16である。モデル推定は市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))には適切ではないが、BCF値は類似しているものと予期される。

魚(Brachydanio rerio)で、3,4-TDAの96-時間 LC<sub>50</sub> は 20 mg/Lであった。3,4-TDA および 2,3-TDAの ECOSAR v0.99の結果は予測 96 時間 LC<sub>50</sub> = 14.769 mg/L を示唆する。

市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))を用いた、*Daphnia magna* による急性水生無脊椎生物試験において、48 時間 EC<sub>50</sub> は 1.73 mg/L (設定濃度) である。分析は、上位3 試験濃度 (1、3、10 mg/L) のみについて行われた。上位2 濃度における回収は設定の+ 20 %以内であった。最低濃度 (1 mg/L) において、回収は設定濃度の60 %以内であった。ECOSAR v0.99hの結果は、3,4および2,3-TDAいずれも、予測48時間 LC<sub>50</sub> = 0.421 mg/Lであることを示す。水生植物生長阻害試験 (OECD TG 201) において、設定濃度に基づき、72 時間 EC<sub>50</sub>値が報告された : (E<sub>r</sub>C<sub>50</sub>) = 0.94 mg/Lおよび (E<sub>y</sub>C<sub>50</sub>) = 0.040 mg/L。しかし、試験濃度は試験終了までに著しく減少し、分析は上位3 濃度 (1、3、10 mg/L) についてのみ行われた。これら3濃度の記録された分析の回収から、通常の補正が全試験濃度について行われた。これに基づく72時間 EC<sub>50</sub>の測定値は :

(E<sub>r</sub>C<sub>50</sub>) = 0.38 mg/Lおよび (E<sub>y</sub>C<sub>50</sub>) = 0.021 mg/Lとなる。全試験濃度で影響が見られたので、NOECは決定できなかった。構造活性相関ツール、ECOSAR v0.99 h の結果は、3,4-および2,3-TDA双方とも、予測 96 時間 EC<sub>50</sub> = 0.134 mg/Lを示唆する。

## ばく露

2,3-TDAおよび3,4-TDAも含め、市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))の世界の製造量は入手できない。合衆国の製造量は100万から1000万ポンドの範囲であると推定される。市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))は閉鎖系で製造され、主にその場所で使われる。

製造の結果生じる製品のばく露の僅かな可能性は、製品の荷積みの間である。職場モニタリング記録は、職業ばく露レベルはAIHA（米国産業衛生学会）の勧告値以下に保たれていることを示す。市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))は、55ガロンの非回収ドラム、5000ガロンタンクローリ、5000ガロンISOコンテナおよび20000ガロンの鉄道タンク車によって入手できる。

消費者製品としての用途は知られていない。

通常用途の下で、市販TDA混合物(2,3/3,4-TDA (40/60))、2,3-TDAおよび3,4-TDAによる環境ばく露の僅かな可能性は、偶発的な流出か放出によるものであろう。

### 勧告および、勧告と追加の奨励作業の種類に関する理論的根拠

ヒトの健康：このカテゴリ中の化学物質は、追加作業の候補である。これらの化学物質はヒトの健康に対して有害性を示す特性（反復投与毒性（体重、肺、肝臓および腎臓）、遺伝毒性、発がん性、生殖および発生影響）を有する。加盟国は、ばく露評価および、示唆されるならリスク評価の実行を求められる。

環境：このカテゴリ中の化学物質は、追加作業の候補である。これらの化学物質は環境有害性を示す特性（水生無脊椎動物（水生無脊椎動物および藻類（ $<1$  mg/L）の急性毒性）を有する。加盟国は、ばく露評価および、示唆されるならリスクなら、リスク評価の実行を求められる。

#### [著作権および免責事項について]

##### [著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

##### [免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。