

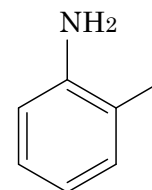
## 初期評価プロファイル (SIAP)

## o-トルイジン

物質名 : o-Toluidine

構造式 : C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N

CAS No. : 95-53-4



## SIAR 結論の要旨

## ヒトの健康

o-トルイジンは胃腸管から迅速に吸収され、迅速に分配、代謝され、主に尿から排泄される。皮膚及び気道からの吸収についての特別なトキシコキネティクスデータはないが、これらの投与経路からの吸収は急性毒性試験のデータにより示される。

ラット LC<sub>50</sub> は 852ppm/4 時間 (約 3827mg/m<sup>3</sup>/4 時間)、ラット経口 LD<sub>50</sub> は 750mg/kg 体重である。ウサギ経皮 LD<sub>50</sub> は限定された試験において 3250mg/kg 体重である。吸入または経口投与後の主要な症状はチアノーゼ、呼吸困難、嗜眠、または失神であった。o-トルイジンはメトヘモグロビンを形成する化学物質である；これはヒトと同様にラット及びネコにおいて示された。

o-トルイジンは 24 時間の半閉塞条件刺激性試験 (ウサギ、耳) で、ウサギの皮膚に刺激性はなく、24 時間の閉塞条件下の試験 (ウサギ、皮膚) で、中程度の刺激性がある。しかしながら、閉塞条件下の動物の 1/6 において 72 時間後に皮膚の壊死が生じた。o-トルイジンはウサギの眼に重篤な損傷を引き起こす。

o-トルイジンの感作性を評価する有効なデータは入手できない。

反復投与試験は o-トルイジンが赤血球に対して毒性を示し、メトヘモグロビンを形成する化学物質であることを示している。

亜急性混餌試験における 19.0%までのメトヘモグロビンレベルの上昇、同様に、亜慢性混餌試験および亜急性強制胃内投与により、骨髓に細胞質肥大を誘発する顕著な脾臓毒性が実証された。次の標的器官は肝臓及び腎臓 (ヘモジデリン沈着) 並びに膀胱(過形成)であった。血液学的所見に基づいて、NOAEL は導き出せなかったが、LOAEL (ラット、14 日混餌試験) は500ppm (雄及び雌についてそれぞれ、約 23.7 及び 25.5mg/kg 体重/日) である。

遺伝毒性試験結果は芳香族アミン類の典型である。o-トルイジンはバクテリア及び酵母の点突然変異試験で陰性結果と陽性結果を示した。哺乳類細胞系 (HPRT、TK、UDS) の試験結果も矛盾しており、プロトコールに依存しているようだ。しかしながら、陽性及び陰性結果は代謝活性化系の有無に無関係であった。*in vitro* 染色体異常試験において、o-トルイジンはいくつかの細胞系で陽性結果を生じ、ヒトのリンパ球 *in vitro* に

において小核を形成した。*in vivo* 染色体異常試験において、*o*-トルイジンはマウスの骨髄において陰性であった。*o*-トルイジンは腹腔内または経口投与後の *in vivo* マウス小核試験において小核を形成しなかった。しかしながら、*in vivo* のマウス SCE 試験及びラット UDS 試験では陽性結果を得た。*o*-トルイジンはキイロシユジョウバエの *in vivo* SLRL 試験で点突然変異を誘発しなかった。また、ショウジョウバエにおける信頼性が弱い陽性試験結果がいくつか得られている。全体として、*o*-トルイジンは *in vitro* の変異原活性と、*in vitro* 及び *in vivo* の染色体異常誘発活性の可能性を示した。

マウスへの経口投与後に *o*-トルイジンは血管腫、血管肉腫、並びに肝細胞がんまたは肝細胞腺腫を誘発し、それらの発生を増加した。ラットにおいて、経口投与は線維腫、肉腫、中皮腫、乳線維腺腫、並びに膀胱の移行上皮腺などの多数の臓器における腫瘍の発生を増加した。IARC は *o*-トルイジンをグループ 2A(おそらくヒトに発がん性がある)と分類した。

公開された文献において、*o*-トルイジンは作業者の膀胱腫瘍を引き起こす疑いがある。しかしながら、この所見は他のアリルアミン類への同時ばく露のために *o*-トルイジンが明らかに原因であるとすることはできない。生殖/発生毒性の有効な試験は入手できないが、*o*-トルイジンは遺伝毒性及び発がん性がある。そのために、EU 技術指導書に従って潜在的に生殖への毒性があると見做されるべきである。雄ラットにおける亜慢性混餌試験において、*o*-トルイジン塩酸塩は全身毒性用量において、細精管の変性、並びに睾丸の相対重量における有意な増加を導いた。非常に制限のある発生毒性試験において、胎仔の腎臓、卵巣、心臓、並びに肺に対する影響の説明がつけ難いと報告された。しかしながら、構造的類似の他の芳香族アミノまたはニトロ化合物のようなメトヘモグロビン形成活性のために、*o*-トルイジンは母性毒性の二次結果として、少なくとも発生毒性を示すと予想される。追加試験の結果は *o*-トルイジンの遺伝毒性及び発がん性のために、既に実施されている最も厳しいばく露管理基準に影響しないと思われるので、追加試験の正当な理由とはならない。

## 環境

*o*-トルイジンは大気及び光にばく露すると赤褐色になる明るい黄色の液体であり、融点は $\alpha$ 型で $-24.4^{\circ}\text{C}$ 、 $\beta$ 型で $-16.3^{\circ}\text{C}$ 、沸点は  $200.2^{\circ}\text{C}$ 、密度は  $0.9984\text{g/cm}^3(20^{\circ}\text{C})$ 、蒸気圧は $34.5\text{Pa}(25^{\circ}\text{C})$ である。測定値  $\log K_{ow}$  は 1.40 である。水溶解度は  $15.0\text{g/L}(25^{\circ}\text{C})$ 、解離定数は $4.44\text{-}4.45$ 、引火点は  $85^{\circ}\text{C}$ であり、自然着火温度は  $482^{\circ}\text{C}$ である。

大気中の *o*-トルイジンは光化学的に生成された OH ラジカルによって分解される。半減期は約 2.9 時間と算出される。

その化学構造に基づき、*o*-トルイジンは環境条件で加水分解しないと予想される。*o*-トルイジンは易生分解性である (MITI, OECD TG 301C: 28 日後の生分解率 65%、OECD TG 301A: 28 日後に 88-90%、OECD TG 301E: 28 日後に約 90%)。

Mackay フガシティーモデルレベル I に従って、*o*-トルイジンの主な標的区分は水系で 91.8% であり、次いで、大気の 7.8%である。測定及び算出されたヘンリー一定数 ( $0.20\text{-}0.25\text{Pa m}^3/\text{mol}(25^{\circ}\text{C})$ ) は地表水からの揮発性は低から中程度であることを示している。

o-トルイジンの入手可能な実験による生物濃縮係数 (BCF) は太平洋カキ (*Crassostrea gigas*) (BCF=3.8-5.4) または一般の湾のイガイ (*Mytilus edulis*) (BCF=3.5-4.9)における有意な濃縮性を示唆しない。オクタノール-水分配係数から算出された o-トルイジンの生物濃縮係数BCF=2.4 は、魚における低い生物蓄積性を追認している。

$K_{oc}$  値は PCKOCWINv.1.66 ( $K_{oc}=74$ ) 並びにアニリンの TGD 方程式 ( $K_{oc}=52$ ) で算出された。底質及び水の間での測定された分配係数 ( $K_d=0.013$ ) から、 $K_{oc}$  は 0.87 と算出された。これらの結果は o-トルイジンの土壌または底質の有機物相への低い吸着性を示唆している。しかしながら、土壌における o-トルイジンの吸着は粘土鉱物の結果が示すようにイオン-イオンの相互作用により強化される。

o-トルイジンの水生生物種に対する毒性に関して、魚、ミジンコ、並びに藻類の試験による信頼できる実験結果が入手できる。試験は標準的手段または類似の方法に従って実施された。

短期試験及び長期魚毒性試験からの最低影響値(設定濃度)は次の通りである：

<i>Leuciscus idus</i> :	96 時間 $LC_{50}=82.5\text{mg/L}$
<i>Poecilia reticulata</i> :	14 日間 $LC_{50}=81.3\text{mg/L}$
<i>Daphnia magna</i> :	48 時間 $EC_{50}=0.52\text{mg/L}$
<i>Daphnia magna</i> :	96 時間 $EC_{50}=0.249\text{mg/L}$
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> :	96 時間 $E_bC_{50}=55\text{mg/L}$
<i>Selenastrum capricornutu</i> :	72 時間 $E_rC_{50}=94.5\text{mg/L}$
	72 時間 $E_bC_{50}=30.9\text{mg/L}$

ミジンコ及び藻類への慢性毒性に関する信頼できる試験は同様に入手可能である：

<i>Daphnia magna</i> :	21 日間 $NOEC=0.0126\text{mg/L}$ (reproduction)
<i>Daphnia magna</i> :	21 日間 $LRCT^*=0.1\text{mg/L}$ (population growth)
	$NOEC=0.032\text{mg/L}$
<i>Selenastrum capricornutum</i> :	72 日間 $NOE_rC=31.0\text{mg/L}$
	72 日間 $NOE_bC=2.9\text{mg/L}$
<i>Microcystis aeruginosa</i> :	8日間 $EC_3=0.31\text{mg/L}$ (cell multiplication)
	$\cong NOEC$

*Daphnia magna* について導かれた最少 NOEC 値の 0.0126mg/L に基づいて、評価係数 50 を用いて水における予想無影響濃度(PNECaqua)0.252µg/L が算出できる。

(JETOC 註：\* LRCT : lowest rejected concentration tested)

## ばく露

o-トルイジンは工業的に o-ニトロトルエンの還元により製造される。2001 年に、o-トルイジンの世界の製造量は 11 企業により 59,000 トンであると推定される。o-トルイジンは除草剤、ゴム薬品、染料及び顔料中間体、樹脂硬化剤、殺菌剤中間体、製薬中間体などの化学合成の際の中間体である。圧倒的に多い用途は除草剤製造の中間体である。

o-トルイジンの直接の消費者用途は知られていない。o-トルイジンはデンマーク、フィンランド、ノルウェー、並びにスウェーデンの製品登録に工業用製品としてリストされている。消費者用途は登録されていない。スイスの製品登録はおそらく職業用途であろう 2 つの分析キットをリストしており、両者とも o-トルイジン濃度が約 0.1%である。分析物質は工業用途として登録されており、1%未満の o-トルイジン含有量である。約 10 件の工業用途用金属媒染剤があり、o-トルイジンレベルは<0.1%である。

EU において、分解により o-トルイジンを放出するアゾ染料の使用は織物及び他の消費者物品について許可されていない。よって、消費者製品からの放出による消費者ばく露及び環境ばく露は無視できるであろう。

担当国における 1 企業の 5 工場全てで、o-トルイジンは閉鎖系で製造及び加工されている。廃水処理工場からの排水の濃度は検出限界値 20µg/L 以下 (1 製造所)、25µg/L 以下 (1 加工所)、並びに 10µg/L(2 つの加工所)であった。担当国の 1 製造所について、トルイジン異性体の合計量のデータだけが入手できる。

o-トルイジンはある野菜、タバコの葉、並びに紅茶の香り中に発生する。o-トルイジンは(例えば、以前の弾薬置き場において)o-ニトロトルエンの生分解の中間体である。トルイジン(異性体は特定されないが、o-トルイジンは存在するようである)は石油の成分として検出される。oトルイジンは熱分解中に生成される。担当国の環境水において最近検出された o-トルイジンは 1997 年及び 1998 年においてライン川及びエルベ川においてであり、Schmilka のエルベ川で o-トルイジンの最高濃度が 0.1µg/L であった。

o-トルイジンの放出は 4µg/タバコまでであった。o-トルイジンは汚染された屋外大気中で検出された。屋内大気において o-トルイジン濃度と環境中のタバコの煙へのばく露との間に相関関係があった。

ドイツの作業環境において、o-トルイジンの技術ばく露限界値 (TRK) 0.5mg/m<sup>3</sup> が設定された。担当企業の製造及び加工場所で、作業者のばく露は十分にこの限界値以下である。

o-トルイジンのバイオモニタリングに関する報告がいくつか発表されている。作業者の尿中の o-トルイジン濃度及び血中ヘモグロビン付加体レベルは背景研究における一般集団よりも高かった。しかし、最近の試験ではそうではなかった。一般的に、喫煙者は非喫煙者よりも尿中の o-トルイジンレベル及び血中のヘモグロビン付加体のレベルが高い。o-トルイジンはヒトの母乳中でも検出された。

消費者は環境中のタバコの煙、いくつかの食品、並びにほかの煙に接触する製品により o-トルイジンにばく露される。タバコの煙はヒトにおける o-トルイジンの有力発生源である。

## 勧告と勧告の理論的根拠と勧告された追加研究の特徴

### ヒトの健康

本物質は現在のところ、追加研究の優先度が低い。本化学物質はヒトの健康有害性を示唆する特性を有している(急性毒性及び亜急性毒性、メトヘモグロビン形成、皮膚刺激性及び眼刺激性、遺伝毒性、発がん性、潜在的生殖毒性)。担当国により提出されたデータに基づいて (世界製造の約 17-60%の割合を占める 1 製造企業による製造について、また数カ国の職業モニタリングデータと共に OECD 数カ国における使用パターンについて)、ばく露は作業環境で管理され、消費者ばく露は無視できる。諸国は担当国によって提出されていないばく露シナリオも調査するよう要望するかもしれない。

## 環境

本物質は現在のところ、追加研究の優先度は低い。本化学物質は環境有害性を示唆する特性を有する。担当国によって提出されたデータに基づいて（世界生産の約 17-60%の割合を占める 1 製造企業による製造について、1 国からの地表水モニタリングデータと同様に OECD 数カ国における使用パターンについて）、環境へのばく露は低いと予想され、そのために、本化学物質は現在のところ、追加研究の優先度が低い。諸国は担当国によって提出されていないばく露シナリオを調査するよう要望するかもしれない。

### [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。