

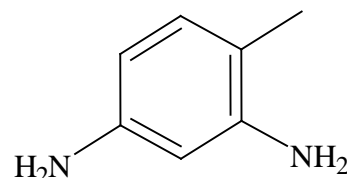
## 初期評価プロファイル (SIAP)

## トルエン-2,4-ジアミン

物質名 : Toluene-2,4-diamine

化学式 :  $C_7H_{10}N_2$ 

CAS No. : 95-80-7



## SIAR結論の要旨

## ヒト健康

トルエン-2,4-ジアミン(2,4-TDA)の吸入データが(急性と反復毒性)利用出来ないので、2,4TDA/2,6-TDAの80/20%混合物のデータが読み取り(read across)として使用された。

2,4-TDAは、動物では胃腸管からほとんど完全に吸収され、経皮で良く吸収される(24時間以上のばく露でサルでは54%、ヒトでは24%)。吸入による吸収のデータはない。ラットでは、経口と腹腔内投与後に肝臓と腎臓で組織最高濃度が測定された。心臓、肺、脾臓、精巣中の濃度は、かなり低かった。組織分布ではマウスとラットの種差はなかった。ラット、ウサギ、モルモットでは、構造に変化のない2,4-TDAが、0.1%から3%の濃度で尿中に排出された。2,4-TDAは主に環が水酸化されアミノフェノールの生成を経由(主経路)して、更にN-アセチル化が生じる。モノアセチル誘導体とジアセチル誘導体は、ラット、マウス、ウサギ、モルモットでは尿中の量が異なっているのが認められた。しかし、イヌでは、非常に僅かな量のモノアセチル誘導体だけが検出された。硫酸抱合体の排泄はラットとマウスの24時間尿中に認められたが、それに対してグルクロン酸抱合体は、ラットよりマウスにおいて高レベルであった。ラット、マウスでは、代謝物の排泄は主に尿経路で生じた。

2,4-TDAは、ラットとマウスで経口LD<sub>50</sub>値が73 mg/kg bwと350mg/kg bwの間の毒性であることがわかった。ラットの経皮LD<sub>50</sub>値は1200mg/kg bwであった。2,4-TDAの急性吸入毒性については動物およびヒトのデータはない。80%の2,4-TDAと20%の2,6-TDA(CASNo.25376-45-8)の混合物は、純粋な2,4-TDAと似た経口と経皮の急性毒性プロファイルを有する(ラット、マウス、ウサギ、ネコに対して50 mg/kg bwから500mg/kg bwの経口LD<sub>50</sub>値、およびラットに対して経皮LD<sub>50</sub>値463mg/kg bw)。よって、80/20混合物の試験結果を用いて、純粋な2,4-TDAの急性吸入毒性を評価した。約5.57mg/Lの2,4/2,6-TDA 80/20混合物に対する4時間の吸入ばく露後も、死亡は生じなかったが、全ての動物の健康状態は悪く観察された。

OECD TG404によるウサギを用いたDraize試験では2,4-TDAは皮膚刺激を引き起こさなかった。OECD TG405によるウサギを用いたDraize試験により点眼した後、この物質はわずかな結膜の赤化のみを示した。2,4-TDAを用いたMagnusson Kligman試験(OECD TG406に対応)では、最大でモルモットの100%が陽性反応を示した。ヒトのデータは、p-フェニレンジアミンに対する交叉感作性の可能性を示した。

動物試験は、2,4-TDAの食物摂取に伴う主な毒性影響は、肝臓毒性であることを示した。短期試験の影響は、体重減少と(肝臓：体重量)比の増加と特徴付けられた。長期毒性試験では、ラットにおいて肝臓の毒性影響が慢性腎臓病の進展を加速し、この影響は生残率の著しい減少をもたらした。ラットにおける2年間の混餌試験では(投与量5.9 mg/kg bw/日と13mg/kg bw/日、OECD TG452)、5.9mg/kg bw/日の低い用量で肝臓、腎臓の毒性影響と、肝臓(雄ラット、雌ラット、雌マウス)と乳腺(雌ラット)の腫瘍発生率の増加が示された(LOAEL)。総合的にNOAELは明らかにされなかった。限定的な試験計画である28日間吸入試験で、2,4/2,6-TDA混合物のNOAEL 9.5 mg/m<sup>3</sup>(約1mg/kg/bw/日)がラットの全身影響について得られた。83mg/m<sup>3</sup>(約9mg/kg/bw/日)の濃度で、体重増加の減少、肝臓、腎臓、甲状腺の相対的重量の増加、および相対的な白血球減少症が観察された。猫においては既に9.5mg/m<sup>3</sup>の濃度で、わずかなメトヘモグロビンの形成を引き起こした(2.1%)。41.6mg/m<sup>3</sup>(約4.5mg/kg/bw/日)の濃度で、重篤なメトヘモグロビン症(30%)、体重増加の抑制と肺、肝臓、腎臓に病理形態学的な所見を示した。

*In vitro* において2,4-TDAは標準的なAmes試験条件下(OECD TG471)において細菌に遺伝子変異を誘発した。OECD TG476に従って種々の細胞で行われた動物細胞変異原性試験は、陰性であった。培養哺乳動物細胞では、2,4-TDAは染色体異常(OECD TG473)とSCE(姉妹染色分体交換)(OECD TG479)を生じた。2,4-TDAはUDS(不定期DNA合成：OECD TG482)、DNA鎖切断、DNA付加物の誘発については陽性であった。一般的に、げっ歯類小核試験(*in vivo*)は骨髄、末梢血において陰性であった(OECD TG474)。ラットの1種(PVG)の弱い陽性影響は、高い急性毒性を示す用量に限られていた。しかし、他の*in vivo*試験では、一般的に弱い遺伝子毒性影響が観察された、即ち、遺伝子変異、UDS、DNA鎖切断およびDNA付加物がげっ歯類肝臓に観察された。2,4-TDAが胚細胞に対して遺伝的影響を有する懸念を排除すること出来ない。

2,4-TDAは、OECD TG453様の長期動物試験で発がん性である。F344ラットでは、肝臓腫瘍が両性で生じ、5.9 mg/kg bw/日と13mg/kg bw/日の用量で経口投与後に雌に乳腺腫瘍が生じた。2,4-TDAは、雌のB6C3F<sub>1</sub>マウスに対しても発がん性であり、15 mg/kg bw/日と30mg/kg bw/日の投与量で肝細胞がんを誘発した。局所的な肉腫が、SDラットに2年以上の25mg/kg bw/日の皮下投与(8.3 mg/kg bw/日、25mg/kg bw/日)の後に誘発した。

ラットにおける重篤な精巣萎縮が、28mg/kg bw/日の投与量の15ヶ月試験で認められた。精子形成阻害が、精嚢と副睾丸重量の有意な減少、血清テストステロンの減少を伴うセルトリ細胞の形態的損傷、および血清LH(黄体形成ホルモン)の上昇が、約5、15 mg/kg bw/日の用量レベルで行われた10週雄ラットの混餌試験において15 mg/kg bw/日で観察された。5mg/kg bw/日は、副睾丸精子の貯留の減少を引き起こすので、生殖器官の影響についての近似LOAELと考えられた。NOAELは、確定されなかった。

発生毒性の指標を評価することが出来る信頼性のあるデータはなかった。発生毒性の追加試験は必要ないと考えられる、というのは、この化学物質の遺伝毒性、発がん性を理由とするばく露削減対策の実施による作業リスクの低減が有効であることによる。種々のジアミノトルエン類についての生殖健康に関するヒト疫学的調査の結果は、2,4-TDAによる発生障害を評価するには決定的ではない。

## 環境

2,4-TDAは、無色透明の固体であり、沸点288°C、融点99°C、密度1.256g/cm<sup>3</sup>である。水溶解度は38g/L(25°C)、

蒸気圧は0.017Pa(25°C)、測定logK<sub>ow</sub>/は0.074(25°C)、Henry定数は $5.46 \times 10^{-5} \text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  であり、2,4-TDA の水からの顕著な蒸発は予期されない。

2,4-TDAは、易生分解性ではない。非馴化活性汚泥と2,4-TDAと2,6-TDAの80:20混合物を用いて行われた本質的生分解性に関するMITI-II試験では、28日後に4%のみの分解が観察された。しかし、非馴化活性汚泥を用いた修正Sturm試験 (OECD TG301B) では、2,4-TDA の生分解は36日以上で理論的二酸化炭素発生の51%に達した。TDAに馴化していると見られる活性汚泥として産業下水処理プラントからのスラッジで実施されたZahan-Wellens試験では、2,4-TDAについて6日後に100%の消失、2,6-TDAについては28日後に89%の消失を示した。それ故、両異性体は、馴化された活性汚泥によれば本質的に生分解される。

<sup>14</sup>CでラベルされたTDAを用いた土壌中の生分解性試験は、好気性の土壌と混合した後には生分解が直ちに開始することを示した。分解速度は、TDAがフミン物質と共有結合を形成した後に生分解が減速することを示した。TDAの生分解による半減期を計算することは不可能である (土壌有機物質と競合反応のため) が、有機物に共有結合したTDAは、フミン酸自身とほとんど同様に分解されると予想される。1000日の平均半減期が、フミン化TDAに対して推定され、他方、非結合TDAは、土壌中で急速に生分解される。

分子構造に基づき、TDAの加水分解は環境条件下では予想されない。UVスペクトル (2,4-TDAの $\lambda_{\text{max}}$ は295nm) は、水中で直接光分解が生じるかもしれないことを示唆している。29日(夏)から1年以上(冬)の範囲の半減期が推定された。しかし、実際の環境条件下では、半減期は推定半減期より少なくとも一桁以上大きいはずである、なぜなら、推定には混濁と吸着を考慮していないからである。

TDAの光酸化 (ヒドロキシラジカルとの反応) による空気中での推定半減期は、2時間 (2,4-TDA) である。この半減期は、推定対流圏内ヒドロキシラジカル濃度 ( $5 \times 10^5$ 分子/cm<sup>3</sup>) に基づいている。

放射性標識をした2,4-TDAを用いた実験では、本物質は土壌中で有機分画と共有結合を形成することが明らかになった。2,4-TDA に対してK<sub>oc</sub>値 9,763 L/kgが測定された。フガシチー (Mackay レベル1) モデルによれば、土壌 (64%) と底質 (32%) が標的コンパートメントとして同定された。魚類で測定された5以下と50以下というBCF値は、生物蓄積性について顕著な可能性を示唆しない。

魚類、無脊椎動物、藻類を用いたTDAの短期、長期試験が入手できる。短期試験の最小値は*Pagrus major* (海) (マダイ) LC<sub>50</sub> (96hr) =0.161mg/L(TDA 80:20)、*Daphnia magna* (オオミジンコ) EC<sub>50</sub> (48hr) =1.6mg/L(2,4-TDA)、*Selenastrum capricornutum*(緑藻) EC<sub>50</sub> (96hr) =9.54mg/L(2,4-TDA)である。*Danio rerio* (ゼブラフィッシュ) を用いた試験でTDA80:20の胎仔と袋嚢ステージに対する毒性が調べられ、行動異常を指標としてNOEC (10d) は3.61mg/Lであった。*Daphnia magna* (オオミジンコ) を用いた繁殖試験ではTDA80:20に対してNOEC (21-d)は0.282 mg/Lであった。

*Pagrus major*は他の魚種に比べて、2,4-TDAと異性体混合物に対して最も高い感受性を示した(影響値は、試験された他の魚種に比べ、1000倍以上低かった；*Pimephales promelas*(ファットヘッドミノー) (96hr) 1420 mg/L(流水、分析的モニタリング)、2,4-TDA；*Orizias latipes* (96hr) 912 mg/L(流水、分析的モニタリング)、2,4-TDA)。この高い感受性の理由は明らかではない。

PNEC<sub>aqua</sub>は、*Pagrus major*のLC<sub>50</sub>(96hr)に対して100の評価係数を用いることにより、PNEC 1.6µg/Lを得た。理由はこの短期試験において、入手した長期試験より低い影響値が見出されたからである。

底生の生物を用いた試験を利用することが出来る。影響値は：

<i>Chironomus riparius</i> (蚊の1種)：	NOEC(28d) 500mg/kg dw(TDA 80:20)
<i>Lumbriculus variegatus</i> (オヨギミミズの1種)：	NOEC(28d) 12.3mg/kg dw(TDA 80:20)

地上区域では植物とミミズを用いた短期試験が利用可能である。次の結果が得られた：

<i>Lactuca sativa</i> (アキノノゲシの1種) と <i>Avena sativa</i> ：	EC <sub>50</sub> (14d) = 320mg/kg dw；
<i>Eisenia fetida</i> (アラメの1種)：	LC <sub>50</sub> (14d) > 1000mg/kg dw

1000の評価係数を用いてPNEC<sub>soil</sub> 320µg/kg dw が導かれた。

## ばく露

EUにおけるTDA (2,4-と2,6-異性体の混合物(80:20) の工業製品) の全製造量は、1999/2000年で約280,000トン/年であった。さらに、年間約10,000トンが輸入された。輸出品に関する情報はない。よって、EUで扱われたTDAの全量は年間290,000トンに達する。

EUでは、TDAはほとんど例外なく化学工業でTDI (トルエンジイソシアナート) を製造するための中間体として用いられる。2,4-TDAは少量が染料に加工される。

環境への放出は、TDAの製造と染料への加工から生じる可能性がある。水を使わない工程であるためTDIへの加工中に廃水への放出はない。TDAから染料に加工する過程から環境放出が生じる可能性がある。TDIは水中では不安定でTDAとオリゴウレアになる。

拡散的放出が、ポリマー製品の使用または廃棄の際に、ポリウレタンまたはエポキシマトリクス中で化学的に反応したTDA又はTDI (加水分解後) から生じる可能性がある。微量の残存モノマーが移動と溶出により放出される可能性がある。製造とTDIへの加工中にTDAが顕著に大気へ放出されることは予期されない。ドイツでは年間10kgの放出が公表されており、他の場所でこの排気ガスは焼却される。TDIの湿気とのガス相反応に関する研究は、TDAが形成されないことを明らかにした。関連するTDAのばく露はTDI放出からは生じないと結論された。

消費者による2,4-TDAの直接的な使用を示すものはない。

## 勧告の根拠と理由、勧告された追加作業の性質

### ヒトの健康

この化学物質は追加作業の候補である。本化学物質は、ヒト健康に対して有害性 (急性および亜急性毒性、皮膚感作、遺伝子毒性、発がん性、生殖毒性) を示す特性を有する。

リスク評価は、EU既存物質規則の流れの中で行われた。ヒトの健康について、作業ばく露についての懸

念が確認された。作業場所の三つのTDAシナリオの全てに対して（製造とそれに続く化学中間体としての加工、2,4-TDAパステール(芳香剤)の製造、染料生産への2,4-TDAパステールの使用）変異原性と合わせた発がん性、および皮膚感作性が懸念された。十分な技術的および組織的な削減対策が、既にばく露を非常に低レベルにしている。ばく露評価、そしてもし必要なら作業施設でのリスク評価の実施に、他の加盟諸国を招請する。担当国により提示されたデータに基づいて、消費者のばく露は無視できると思われる。

皮膚感作のリスクは、小さいと考えられる。しかし、対応するリスクは定量化できず、除外出来ないので、皮膚感作に対する一般的な懸念が表明された。発がん性リスク評価は、定量的アプローチで行われた。さらに、この発がん性指標に対するリスク評価は、異なるリスク受容レベルを予測することによってなされた。異なる作業ばく露シナリオに対する特異的な結論は、選ばれるリスク受容レベルに決定的に左右される。この比較は、既にうまく実施されている対策以上の追加的なリスク削減対策の必要性和優先性を評価する上でリスク管理者に有益であろう。

## 環境

この化学物質は、追加的研究の候補である。

この化学物質は、環境に対する有害性（無脊椎動物に対する急性および慢性水生毒性、魚類 (*Pagrus major*) と藻類に対する急性毒性）を示唆する特性を有する。他の加盟国を環境ばく露評価と、必要であれば環境リスク評価実施へ招請する。

注：この化学物質に対するリスク評価は、EU規則793/93の流れの中でEUにおいて現在検討中である。リスクが、2,4-TDAを染料に加工する一般敵なシナリオ（廃水処理施設、表層水、底質）について特定された。

### [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。