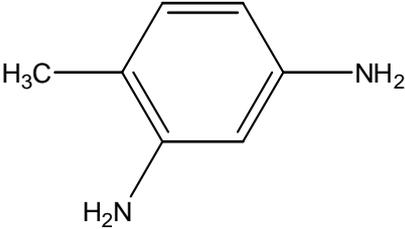


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 8	官報公示 整理番号	3 - 126(化審法：指定化学物質) 1 - 228(化学物質管理促進法)	CAS 番号	95 - 80 - 7
名 称	2,4-トルエンジアミン 別名：2,4-ジアミノトルエン		構 造 式		
分子式	C ₇ H ₁₀ N ₂		分子 量	122.17	
<p>市場で流通している商品(代表例)¹⁾</p> <p>純 度 : 99%以上</p> <p>不純物 : 2,3-トルエンジアミン、3,4-トルエンジアミン</p> <p>添加剤または安定剤：無添加</p>					
<p>1. 物理・化学的性状データ</p> <p>外 観：無色固体²⁾</p> <p>融 点：99²⁾</p> <p>沸 点：292²⁾</p> <p>引 火 点：149²⁾</p> <p>発 火 点：文献なし</p> <p>爆発限界：文献なし</p> <p>比 重：d₄¹⁰⁰ 1.042、d₄¹⁵⁰ 1.007、d₄¹⁸⁰ 0.986³⁾</p> <p>蒸気密度：4.21(空気 = 1)</p> <p>蒸 気 圧：0.13 kPa(0.98 mmHg)(106.5²⁾)</p> <p>分配係数：log Pow；0.14(実測値)、0.14(計算値)⁴⁾</p> <p>加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし</p> <p>解離定数：解離基なし</p> <p>スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 121(基準ピーク, 1.0)、122(0.94)、94(0.17)⁵⁾</p> <p>吸脱着性：文献なし</p> <p>粒度分布：文献なし</p> <p>溶 解 性：2,4-トルエンジアミン/水；7.74 g/L⁶⁾ エタノール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒に可溶⁷⁾</p> <p>換算係数：該当せず</p>					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 1,082 t (製造 1,082 t 輸入 0 t)⁸⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：染料・顔料中間物(約 2/3)、樹脂硬化剤(約 1/3)¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁹⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
0%		

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = 1.9×10^{-11} cm³/分子・sec(25)^{で³⁾}、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 1~2 日と計算される。

2) 濃縮性

低濃縮⁹⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
-	6 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第 1 区	0.3 mg/L	< 5
第 2 区	0.03 mg/L	< 50

3) 環境分布・モニタリングデータ¹⁰⁾

実施 年 度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他 ng/m ³
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
53	0/24 - (2~5)	0/24 - (1,000~2,200)	調査データなし	調査データなし
(平) 2	調査データなし	調査データなし	調査データなし	大気 0/51 - (270)

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)：影響指標	毒性区分* ¹¹⁾
藻類	-	/	-	
甲殻類	-	-	-	
魚類	<i>Oryzias latipes</i> ¹²⁾ (ヒメダカ) <i>Pimephales promelas</i> ^{12, 13)} (ファットヘッドミノー)	912(96-h) 1,420(96-h)	/	分類基準外 分類基準外

* : OECD 分類基準に基づく区分

- : データなし

本物質は光化学反応により変化物が生成され、魚類に対する毒性が強まるとの報告がある¹⁴⁾。

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性³⁾

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	350 mg/kg	73-300 mg/kg	-
吸入 LC ₅₀	24-30 ppm	>180 ppm	-
経皮 LD ₅₀	-	1,200 mg/kg	-
腹腔内 LD ₅₀	480 mg/kg	147-325 mg/kg	500 mg/kg
皮下 LD ₅₀	-	298 mg/kg	-

投与経路に関らず、鎮静作用、あえぎ呼吸、下痢などを含む一般状態の悪化、多尿がみられる³⁾。

ほ乳類に経口又は非経口経路で投与した実験で、主に肝臓と腎臓の変化がみられ、このほか消化管漿膜下の点状出血、胃潰瘍、胸水、腹水、脳水腫、心膜水腫、副腎の腫大、肺の充血及び水腫がみられている³⁾。

本物質は、メトヘモグロビンを形成する。ネコに 10 mg/kg を投与した実験で、赤血球の浸透圧抵抗性の減少、ハインツ小体の増加がみられている³⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの眼に 100 mg を適用した実験で中等度の刺激性を示し、ウサギの皮膚に 500 mg を 24 時間適用した実験で軽度の刺激性を示す^{7, 15, 16)}。

3) 感作性

モルモットを用いたマキシマイゼーション法で弱い感作性が認められている³⁾。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

雌マウスに本物質を 14 日間経口投与した実験で、25 mg/kg/day 以上で肝障害(血液生化学的パラメーターの変化)と免疫毒性変化(免疫学的パラメーターへの影響)がみられ、100 mg/kg/day で肝重量の増加がみられている。免疫毒性は、白血球の分化と成熟の阻害によるものと報告されている³⁾。

マウスに本物質を 7 週間混餌投与した実験で、0.03%(45 mg/kg/day)以上で体重減少、0.1%以上の群で死亡率の増加がみられ、0.02%(30 mg/kg/day)では影響はみられていない³⁾。

マウス及びラットに本物質 15、30 mg/kg/day(0.01、0.02%)を 101 週間混餌投与した実験で、共に対照群との間に生存率の差はみられなかったが、雌の両群と雄の 30 mg/kg/day で体重増加抑制がみられ、肝臓で肝細胞の肥大がみられている³⁾。

ラットに本物質 30 mg/kg/day(0.06%)を 1-3 週間混餌投与した実験で、体重増加の抑制と精巣への影響が観察されている³⁾。

ラットに本物質を 7 週間混餌投与した実験で、0.05%(38 mg/kg/day)以上で体重減少、0.1%以上の群で肝障害と髄外造血の亢進、0.2%以上の群で死亡率の増加がみられ、0.025%(19 mg/kg/day)では影響はみられていない³⁾。

ラットに 4-10 週間混餌投与した実験で、15 mg/kg/day(0.03%)以上で体重増加の抑制がみられ、精巣の変化が 5 mg/kg/day(0.01%)以上で認められている³⁾。

ラットに本物質 9、18 mg/kg/day(0.0125、0.025%)を 40 週間混餌投与後、投与量を減少させそれぞれ 5.9、13 mg/kg/day(0.005、0.01%)を 63 週間混餌投与した実験で、両群ともに生存率の低下と病理組織学的検査で用量に 관련된腎障害、肝臓のびまん性の脂肪変性がみられ、さらに、二次性上皮小体機能亢進症の発生がみられている^{3, 16)}。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538、S9(+/-)、<5,000 µg/plate ⁶⁾ (TA98、TA100、TA1537、TA1538 の S9(+))で陽性)	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538、S9(+/-)、<1,000 µg/plate ⁶⁾ (TA1538 の S9(+))で陽性)	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、S9(+/-) 5-1,000 µg/plate ¹⁶⁾	-
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538、S9(+/-)、<500 µg/plate ⁶⁾ (S9(+))で陽性)	+
	突然変異試験	V79 細胞(HPRT)、S9(+/-)、41-366 µg/mL ³⁾	-
		CHO 細胞(HPRT)、S9(+/-)、2,000-6,000 µg/mL ³⁾	-
		CHO 細胞(TK)、S9(+/-)、2,000-6,000 µg/mL ³⁾	-
		マウスリンフォーマ細胞(HPRT)、S9(+/-) 58.5-1,000 µg/mL ³⁾	-
	染色体異常試験	CHO 細胞、S9(+/-)、13.7-4,920 µg/mL ³⁾ (S9(+/-))とも陽性)	+
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞、S9(+/-)、4.68-4,680 µg/mL ³⁾ (S9(+/-))とも陽性)	+
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞、1.22-122 µg/mL ³⁾	+
	形質転換試験	シリアンハムスター胎児細胞、S9(-) ⁶⁾ 、 10、15、22、33、50 µg/mL	+
	<i>in vivo</i>	小核試験	ラット骨髓細胞、経口投与、50、100、150 mg/kg ³⁾
染色体異常試験		ラット、腹腔内投与、10、50、250 mg/kg ³⁾	-
		ラット骨髓細胞、腹腔内投与、2 × 40 mg/kg ²⁾	-
姉妹染色分体交換試験		マウス骨髓細胞、腹腔内投与、9、18mg/kg ³⁾	+
優性致死試験		マウス、腹腔または混餌投与、2 × 40 mg/kg ^{2, 3)}	-
不定期 DNA 合成試験		ラット肝細胞、経口投与、150、300 mg/kg ³⁾ (150 mg/kg で陽性)	+
	ラット肝細胞、経口投与、150 mg/kg ³⁾	-	

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

B6C3F₁ マウスに本物質 15、30 mg/kg/day (0.01、0.02%) を 101 週間混餌投与した実験で、雌の両群共に肝細胞癌の発生率が有意に増加している^{3, 6, 16)}。

F344 ラットに本物質 9、18 mg/kg/day (0.0125、0.025%) を 40 週間投与後、投与量を減少させそれぞれ 5.9、13 mg/kg/day (0.005、0.01%) を 63 週間混餌投与した実験で、雌雄に肝細胞腺腫/癌の発生率が用量に相関して増加し、雌では乳腺の腺腫/腺癌が有意に増加している^{3, 6, 16)}。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

マウスに本物質 2,350 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 13 日目までの 8 日間強制経口投与した実験で、母動物の 2% に死亡がみられたが、胎児に毒性や奇形はみられていない⁷⁾。

ラットに本物質 30 mg/kg/day (0.06%) を 1 週間または 3 週間混餌投与した実験で、1 週間投与では精巣上体での精子数の減少、精巣上体重量の減少がみられ、3 週間投与では精巣上体での精子数の減少と、液の貯留を伴った精巣重量の著しい増加、精巣上体重量の増加がみられ、セルトリ細胞の著明な変化がみられている¹⁷⁾。

雄ラットに本物質 15、30 mg/kg/day (0.03、0.06%) を 10 週間混餌投与した実験で、15 mg/kg/day 以上において体重増加が抑制され、精巣上体の精子数減少、セルトリ細胞の形態変化がみられたほか、血清テストステロン値が低下し、血清 LH 値が増加している^{3, 6, 16)}。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

本物質は肝毒性があり、脂肪肝を起こす¹⁸⁾。また、刺激性があり、皮膚では皮膚炎、蕁麻疹、水疱を発生させ^{16, 18)}、眼では角結膜炎や眼瞼炎、角膜白濁化、さらには失明がみられている^{6, 16)}。呼吸器に対しては咳、呼吸困難が報告されている¹⁶⁾。一方、*p*-フェニレンジアミンで感作した 40 名に本物質のパッチテストを行ったところ、被験者の 67.5% に陽性反応が認められている³⁾。事故例としては、本物質が充満しているボイラー付近で作業していた 1 名の労働者が不快感、嘔吐、顔面蒼白、心臓障害、胃腸障害を示し、2 日後に死亡している³⁾。

2) 慢性影響

報告なし。

3) 発がん性^{19, 20, 21)}

機関	分類	基準
EPA	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
EU(1998年)	カテゴリー2	ヒトに対して発がん性を示すとみなすべき物質。
NTP(2000年)		合理的に発がん性があることが懸念される物質。
IARC(1999年)	グループ2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会(1999年)	第2群B	ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられ、証拠が比較的十分でない物質。

ヒトでの発がんに関する報告はない。

4) 許容濃度^{20, 21)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(1999年)	記載なし	-

7. 生体内運命

本物質は経口、吸入、経皮のいずれでも吸収される³⁾。放射標識した本物質 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ をヒトの上腕に適用した実験では、適用 5 日後までに 12.7% が尿中に回収され、経皮吸収されることが示されている²²⁾。

生体内への分布は速やかである¹⁶⁾。本物質の塩酸塩をマウスに 0.667 mg/kg 単回腹腔内投与した実験では、投与後 30 分では腎臓、生殖腺、精巣上体、肺、筋肉、血液で高濃度の分布が認められ、2 時間後には肝臓で最も多くみられている¹⁶⁾。

本物質は、動物実験でわずかししか未変化体が排泄されないことから、ほとんどは生体内変化を受けると考えられる³⁾。実験動物では、ベンゼン環の水酸化及び *N*-アセチル化がみられ、またジアミノ安息香酸類がみられている^{3, 16)}。ラットに 77 mg/kg を単回腹腔内投与した実験では、24 時間以内に投与量の 64.9% が代謝物あるいはその抱合体として尿及び糞中に排泄されており、尿中の主要な代謝物は 4-アセチルアミノ-2-アミノトルエン、2,4-ジアセチルアミノトルエン、4-アセチルアミノ-2-アミノ安息香酸である。一方、マウスではメチル基の酸化による安息香酸への変化が主要な反応であり、4-アセチルアミノ-2-アミノ安息香酸、4-アセチルアミノ-2-アミノトルエン、2,4-ジアセチルアミノ安息香酸が主としてみられる¹⁶⁾。

In vitro の実験で種々の動物種及び臓器由来のサイトゾルでは、*N*-アセチル化は主として肝臓で起こり、明らかな種差及び性差がみられている³⁾。*N*-アセチル化はハムスターで最も高く、次いでモルモット、ウサギ、マウス、ラットの順であるが、ヒトでは *N*-アセチル化代謝物はわずかししか認められず、またイヌでは全く認められていない。またマウスでは雌が、ラットでは雄が高くみられている³⁾。

本物質の代謝物であるヒドロキシルアミン類及びアミノフェノール類は本物質の毒性に関わっていると考えられ、ラット、ウサギ、モルモットの実験では、メトヘモグロビン濃度と尿中に代謝されたアミノフェノールの量に相関がみられている¹⁶⁾。

本物質は生体内の巨大分子と共有結合することが認められている^{3, 16)}。経口投与後では肝臓、乳腺に DNA 付加体が認められ、また、腎臓、肺でも低用量であるが認められており、腫瘍が発生する臓器との一致がみられる³⁾。また、気管内投与では肺、精巣、筋肉組織で DNA 付加体がみられている³⁾。In vitro の実験ではラット S9 mix 存在下では、DNA のグアニンと共有結合した付加体が 3 種類認められ、そのうちの 1 つ(86%)は *p*-アミノ基を通して DNA と共有結合し、またもう 1 つ(5.6%)は *o*-アミノ基を通して結合している³⁾。本物質との共有結合は肝臓、腎臓中のミクロゾームタンパク、血液中のヘモグロビン及び血漿タンパクでも認められている³⁾。

本物質の排泄はマウスとラットの実験で、主に尿中に排泄されることが示されており、ラットよりマウスのほうが速やかであり、いずれも尿中排泄は投与後 48 時間でほぼ終了する³⁾。ラットに経口投与した実験では、3 mg/kg では尿中排泄の半減期は 4.6 時間であり、60 mg/kg では 8 時間である³⁾。

8. 分類(OECD 分類基準)

区分	分類* ¹¹⁾
急性毒性	カテゴリ-3(経口のデータによる)
水圏生態毒性	適用できるデータがないため分類できない

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリーに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリーに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は眼、皮膚に刺激性を示すほか、呼吸器及び肝障害を起こす。事故で本物質に暴露された例では、嘔吐、顔面蒼白、心臓及び胃腸障害を起こし、2 日後に死亡している。また、本物質のパッチテストで被験者の 67.5%に *p*-フェニレンジアミンと交差感作性を示している。実験動物では、単回投与でメトヘモグロビンの形成がみられ、反復投与で肝臓及び腎臓障害、髄外造血の亢進、免疫毒性、精巣への影響が報告されている。変異原性は *in vitro*、*in vivo* とも陽性の報告があり、マウス、ラットで肝細胞腺腫/癌、ラットで乳腺の腺腫/腺癌が発生していることから、ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質と考えられているが、疫学的証拠はない。生殖・発生毒性については、実験動物で、精子形成の

抑制、セルトリ細胞の形態変化などが報告されている。

本物質は環境中に放出された場合、大気中では OH ラジカルとの反応が関与しており、半減期は2時間以内と計算される。水圏では生分解されにくい、濃縮性は低い。環境庁のモニタリングでは、環境中から検出されたことがない。

2) 指摘事項

- (1) ヒトで眼、皮膚に対する刺激性と感作性が認められている。
- (2) ヒトへの急性暴露で呼吸器、肝臓、心臓及び胃腸障害を起こす。
- (3) 実験動物で肝臓及び腎臓障害、メトヘモグロビンの形成、髄外造血の亢進、免疫毒性、精巣への影響が報告されている。
- (4) 実験動物で肝細胞腺腫/癌、乳腺の腺腫/腺癌が発生している。
- (5) 実験動物で精子形成の抑制、セルトリ細胞の形態変化などが報告されている。
- (6) 化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、排出量の管理が必要である。

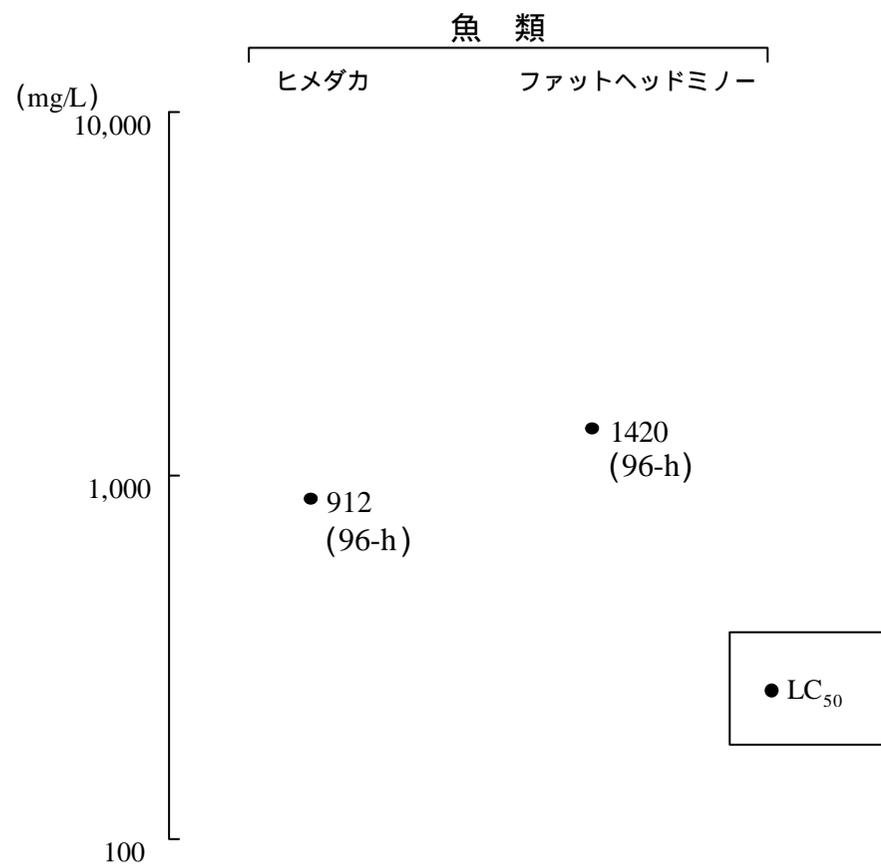
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2000).
- 2) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 3) BUA Report ,192(1995).
- 4) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 5) NIST Library of 54K Compounds
- 6) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 7) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 8) 平成10年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 9) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 10) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1999).
- 11) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).
- 12) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 13) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Sheet, EU(1996).
- 14) 日本水産学会, 平成4年度春季大会予稿集(1992).
- 15) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 16) IPCS, Environmental Health Criteria, 74(1987).
- 17) Santosh K. Varma, Journal of Toxicology and Environmental Health, 25, 435-451(1988).
- 18) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1994).
- 19) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第4版(1999).
- 20) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 21) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, 41, 96-158(1999).
- 22) Francis N. Marzulli, Journal of Toxicology and Environmental Health, 1, 509-530(1978).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 2) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S.National Library of Medicine(1998).

