

CERI 有害性評価書

トルエン

Toluene

CAS 登録番号：108-88-3

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書（http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka）を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

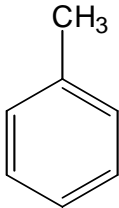
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.2.3 下水処理による除去.....	4
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	5
6. 環境中の生物への影響.....	5
6.1 水生生物に対する影響.....	5
6.1.1 藻類に対する毒性.....	5
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	6
6.1.3 魚類に対する毒性.....	8
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	10
7. ヒト健康への影響.....	11
7.1 生体内運命.....	11
7.2 疫学調査及び事例.....	12
7.3 実験動物に対する毒性.....	20
7.3.1 急性毒性.....	20
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	21
7.3.3 感作性.....	22
7.3.4 反復投与毒性.....	22
7.3.5 生殖・発生毒性.....	27
7.3.6 遺伝毒性.....	31
7.3.7 発がん性.....	34
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	36
文 献.....	39

1. 化学物質の同定情報

物質名	トルエン メチルベンゼン、トルオール、 フェニルメタン
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-227
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-2
CAS登録番号	108-88-3
構造式	
分子式	C ₇ H ₈
分子量	92.14

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
消防法	危険物第四類第一石油類
毒劇物取締法	劇物
労働基準法	疾病化学物質
労働安全衛生法	危険物引火性の物、名称等を表示すべき有害物、 名称等を通知すべき有害物、第二種有機溶剤、管 理濃度 50 ppm
海洋汚染防止法	有害液体物質 C 類
船舶安全法	引火性液体類
航空法	引火性液体
港則法	引火性液体類
悪臭防止法	特定悪臭物質 基準範囲：10～60 ppm ^{注)}

注：基準範囲内で都道府県知事が地域の実情に応じて定める。

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	無色液体	U.S.NLM:HSDB, 2003
融点	-95℃	Merck, 2001
沸点	110.6℃	Merck, 2001
引火点	4℃ (密閉式)	IPCS, 2002 ; NFPA, 2002
発火点	480℃	IPCS, 2002 ; NFPA, 2002
爆発限界	1.1～7.1 vol % (空気中)	IPCS, 2002 ; NFPA, 2002

項目	特性値	出典
比重	0.866 (20°C/4°C)	Merck, 2001
蒸気密度	3.18 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	1.3 kPa (6.4°C)、2.9 kPa (20°C)、 5.3 kPa (31°C)	Verschuieren, 2001
分配係数	log Kow = 2.73 (測定値)、2.54 (推定値)	SRC:KowWin, 2003
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc = 270 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2003
溶解性	水 : 526 mg/L (25°C)	SRC: PhysProp, 2002
	アルコール、アセトンなどの有機溶媒 : 混和	Merck, 2001
ヘンリー定数	673 Pa・m ³ /mol (25°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2003
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 3.83 mg/m ³	計算値
	1 mg/m ³ = 0.261 ppm	

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2、表 4-3)

表 4-1 製造・輸入量等^{注)} (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	1,418,694	1,349,480	1,487,986	1,489,011	1,422,658
輸入量	204,642	154,810	45,550	127,873	83,686
輸出量	321	1,331	15,375	10,907	51,927
国内供給量	1,623,015	1,502,959	1,518,161	1,605,977	1,454,417

注：原油から蒸留されるトルエンの量は含むが、原油中のトルエン含有量は含まない。

出典：通商産業省 (1998-2000)、経済産業省 (2001,2002)、財務省 (2003)

表 4-2 燃料油中の量

燃料油名	燃料油の内需量 (2002 年度)		燃料油中のトルエン	
	(kL)	(トン)	平均含有率 (wt%)	推定含有量 (トン)
プレミアムガソリン	59,917,000	9,100,000 ^{注1,注2)}	20.8	1,900,000
レギュラーガソリン		36,000,000 ^{注1,注2)}		
灯油	30,626,000	25,000,000 ^{注1)}	0.1	25,000
軽油	39,498,000	33,000,000 ^{注1)}	0.03	9,900

注 1：容量 (kL) と重量 (トン) の換算には次の換算係数を採用 (石油連盟, 2004)

ガソリン ; 0.76 (トン/kL)、灯油 ; 0.80 (トン/kL)、軽油 ; 0.84 (トン/kL)

注 2：プレミアムガソリンとレギュラーガソリンの内需量の比を 1:4 と仮定

出典：石油連盟 (2004)、経済産業省、環境省 (2004)

2002 年度の燃料油の内需量 (石油連盟, 2004) を基に、プレミアムガソリンとレギュラーガソリンの内需比を 1:4 と仮定し、トルエンの平均含有量 (経済産業省、環境省, 2004) を用いて推定した燃料油に含まれるトルエンの量は、2002 年度では約 5,200,000 トンであった。

表 4-3 用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
合成原料	ベンゼン及びキシレン (脱アルキル・不均一化)	16
	トルエンジイソシアネート	10
	合成クレゾール	4
	その他 (フェノール及びその他合成原料)	25
添加剤	ガソリン用	25
溶剤	各種樹脂の溶解・希釈溶剤、 各種塗料・インクへの配合及び生産過程の洗浄溶剤の一部、 各種塗料用希釈溶剤 (シンナー)、接着剤	20
合計		100

出典：製品評価技術基盤機構 (2003)

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	5.96×10^{-12} (25°C、測定値)	$5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$	1~3 日
オゾン	1.35×10^{-20} (25°C、測定値)	7×10^{11}	2 年
硝酸ラジカル	6.80×10^{-17} (25°C、測定値)	$2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9$	0.1~1 年

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

トルエンは 280 nm 以上の光を吸収しない (Howard et al., 1991) ので、大気環境中では直接光分解されないと考えられる。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

トルエンは、加水分解を受けやすい化学結合がないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

トルエンは好氣的条件下及び嫌氣的条件下で生分解されると推定される。

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果^{注)}

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	100	良分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	100	

注：揮発性物質用改良型培養瓶を用いて試験を実施。

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2週間

出典：通商産業省 (1980) 通商産業公報 (1980年12月25日)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出典
都市下水由来の微生物を用いた試験	10 mg/L	20 日	80% (BOD)	Price et al., 1974

トルエンの生分解性に関する総説があり、好氣的な条件下での分解半減期は、4日 (Capel and Larson, 1995 ; Howard et al., 1991 ; Mackay et al., 1992) ~22日 (Howard et al., 1991 ; Mackay et al., 1992) としている。

b 嫌氣的生分解性

トルエンの生分解性に関する総説があり、嫌氣的な条件下での分解半減期は、56日 (Capel and Larson, 1995 ; Howard et al., 1991 ; Mackay et al., 1992) ~210日 (Howard et al., 1991 ; Mackay et al., 1992) としている。

5.2.3 下水処理による除去

活性汚泥暴気槽において、流入したトルエンは、濃度の98.6%が生分解、1.2%が大気中への揮散により除去されたとの報告がある (Melcer et al., 1992)。

5.3 環境水中での動態

トルエンは、水に対する溶解度が526 mg/L (25°C)、蒸気圧が2.9 kPa (20°C)、ヘンリー定数が673 Pa・m³/mol (25°C) である (3章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのトルエンの揮散による消失半減期は、水深1 m、流速1 m/秒、風速3 m/秒のモデル河川では1時間、水深1 m、流速0.05 m/秒、風速0.5 m/秒のモデル湖水では4日と推算される (Lyman et al., 1990)。

トルエンは、土壌吸着係数 (Koc) の値が270 (3章参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質に吸着され難いと推定される。

以上のこと及び5.2の結果より、環境水中にトルエンが排出された場合は、水中の懸濁物質及び底質汚泥に吸着され難く、揮散及び生分解により除去されると推定される。

5.4 生物濃縮性 (表 5-3)

トルエンの水生生物への濃縮性は低いと推定される。

表 5-3 濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (日)	生物濃縮係数 (BCF)	出典
ウナギ	50	10	13	Ogata and Miyake, 1978
ゴールデンオルフェ	0.05	3	90	Freitag et al., 1985

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

トルエンの藻類に対する毒性のうち、セテナストラムの 72 時間 EC₅₀ は 12.5 mg/L であった (Galassi et al., 1988)。また、72 時間 NOEC は 9.71 mg/L (バイオマス) 及び 22.2 mg/L (生長速度) との報告もあるが、この試験では助剤として界面活性剤を用いている (環境庁, 1997c)。セネデスマスの 48 時間 EC₅₀ は 160 mg/L (バイオマス) 及び 125 mg/L (生長速度)、NOEC に相当する EC₁₀ は 50 mg/L (バイオマス) 及び 39 mg/L (生長速度) であった (Kuhn and Pattard, 1990)。

海産種では、スケルトネマの 72 時間 NOEC が 10 mg/L であった (Heijden et al., 1988)。

表 6-1 トルエ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 止水 閉鎖系	21-25	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 12.5 (m)	Galassi et al., 1988	
	OECD 201 GLP 止水 閉鎖系 助剤 ²⁾	22.8- 23.1	72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 0-72 時間 EC ₅₀ ³⁾ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC ³⁾	生長阻害 バイオマス 27.4 生長速度 41.8 生長速度 43.3 生長速度 44.1 バイオマス 9.71 生長速度 22.2 生長速度 34.4 生長速度 22.2 (m)	環境庁, 1997c	
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスマス)	DIN ⁴⁾ 38412-9 止水 閉鎖系	24	48 時間 EC ₁₀	生長阻害 バイオマス	Kuhn & Pattard, 1990	
			48 時間 EC ₅₀	バイオマス		50
			48 時間 EC ₁₀	生長速度		160
			48 時間 EC ₅₀	生長速度		39
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水 閉鎖系	19	3 時間 EC ₅₀	光合成阻害	Hutchinson et al., 1980	
						200 (n)

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Chlamydomonas augulosa</i> (緑藻、クラミトモナ ス)	止水 閉鎖系	19	3 時間 EC ₅₀	光合成阻害	134 (n)	
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケトネマ)	止水 閉鎖系	ND	72 時間 NOEC	生長阻害	10 (n)	Heijden et al., 1988

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 硬化ヒマシ油(HCO-30)、3) 文献を元に再計算した値、4) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

トルエンの無脊椎動物に対する急性毒性のうち、トルエンの揮発性を考慮し測定濃度を用い、または閉鎖系にて毒性値を算出したミジンコ類の試験報告では、48 時間 LC₅₀ が 3.78 mg/L (Niederlehner et al., 1998)、24~48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) が 4.13~14.9 mg/L (Hermens et al., 1984; Tosato et al., 1991; 環境庁, 1997a) であった。なお、環境庁の報告では助剤として界面活性剤が使用されている。その他、信頼性の高いデータとしてヨコエビの 96 時間 EC₅₀ が 5.70 mg/L であった (Brooke et al., 1986)。

海産種としてカニやエビ等甲殻類の試験報告があり、そのうち最小値はベイシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ の 3.5 mg/L であった (Benvill and Korn, 1977)。

長期毒性としては、オオミジンコとネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*) を用いた繁殖試験の報告があり、7~21 日間での NOEC は 0.74~1.17 mg/L の範囲であった (Kuhn et al., 1989; Niederlehner et al., 1998; 環境庁, 1997a)。これらの NOEC は揮発性を考慮し、毒性値が測定濃度に基づいて算出されており、信頼性は高い。このうち最小値は、ネコゼミジンコ属の一種 (*C. dubia*) での 7 日間 NOEC の 0.74 mg/L であった (Niederlehner et al., 1998)。

表 6-2 トルエ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
急性毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 半止水 密閉 助剤 ¹⁾	19.3- 21.2	65	7.7- 8.0	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	4.13 (m)	環境庁, 1997a
		止水	20	130	8.2	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	7 (m)	Tosato et al., 1991
		止水	22±1	約 100	ND	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	14.9 (a, n)	Hermens et al., 1984
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネセミシコ属の 一種)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 半止水 閉鎖系	ND	68.3	7.6	48 時間 LC ₅₀	3.78 (m)	Niederlehner et al., 1998
<i>Gammarus pseudolimnaeus</i> (甲殻類、 ヨコエビ科の一 種)	成体 9 mm 0.017 g	流水	19.6- 20.5	50.1-52.1	6.95- 7.12	96 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	5.70 (m)	Brooke et al., 1986
急性毒性 海水								
<i>Cancer magister</i> (甲殻類、アメリ カイソウガニ)	ゾエア	流水	13	塩分濃度: 19-34‰	ND	96 時間 LC ₅₀	28 (m)	Caldwell et al., 1977
<i>Palaemonetes pugio</i> (甲殻類、 グラスシュリンプ、テ ナガエビ科)	成体	APHA ⁴⁾ 止水	20	塩分濃度: 15‰	ND	24 時間 LC ₅₀	20.2 (n)	Potera, 1975
				塩分濃度: 25‰			17.2 (n)	
<i>Nitocra spinipes</i> (甲殻類、ソコシ コ目の一種)	ND	APHA ⁴⁾ 止水	20	塩分濃度: 15‰	ND	24 時間 LC ₅₀	24.2 (n)	
				塩分濃度: 25‰			74.2 (n)	
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、 フラインシュリンプ)	12 mm	止水 閉鎖系	24.5	ND	ND	24 時間 LC ₅₀	33 (n)	Price et al., 1977
<i>Crangon franciscorum</i> (甲殻類、 ヘイシュリンプ、 エビシヤコ科)	1.8 g	止水	16	塩分濃度: 25‰	ND	96 時間 LC ₅₀	3.5 (m)	Benvill & Korn, 1977
長期毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 半止水 助剤 ²⁾	19.4- 20.8	65	7.4 8.1	21 日間 NOEC 繁殖	1.17 (m)	環境庁, 1997a

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
		UBA ³⁾ 半止水 閉鎖系	25	ND	8.0 ±0.2	21 日間 NOEC 繁殖	1.0 (m)	Kuhn et al., 1989
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネセミシノ属の 一種)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 半止水 閉鎖系	25±1	68.3	7.6	7 日間 LC ₅₀ 7 日間 EC ₅₀ 7 日間 NOEC 繁殖	3.41 3.22 0.74 (m)	Niederlehner et al., 1998

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、

(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態、
密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) 2-メトキシエタノール+硬化ヒマシ油 (HCO-30)、2) DMF+硬化ヒマシ油 (HCO-60)、3) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン、4) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

トルエンの魚類に対する急性毒性のうち、揮発性を考慮して流水又は半止水式で試験を実施、あるいは測定濃度に基づき算出した 96 時間 LC₅₀ は 5.5~63 mg/L の範囲にあり (Brenniman et al., 1976; Brooke et al., 1986; Devlin et al., 1982; Galassi et al., 1988; Geiger et al., 1990; Marchini et al., 1992; Moles et al., 1981)、最小値はギンザケに対する 5.5 mg/L であった (Moles et al., 1981)。

長期毒性としては、ファットヘッドミノーを用いた初期生活段階毒性試験での成長を指標とした 32 日間 NOEC が 4 mg/L (Devlin et al., 1982)、ニジマス受精卵からふ化 4 日目までの 27 日間 LC₁₀ が 0.0029 mg/L (Black et al., 1982) であった。Wrc (1991) はこのニジマスの試験結果について影響が強すぎるとしてその再現性を調べたところ、2 回の試験で得られた 27 日間 NOEC はそれぞれ 1.4 及び 4.7 mg/L であり、再現性はなく、その違いの明確な理由も得られなかった (EU, 2003; Wrc, 1991)。

その他、ギンザケの成長を指標とした 40 日間 NOEC が 1.4 mg/L (Moles et al., 1981)、キンギョの 30 日間 LC₅₀ が 14.6 mg/L (Brenniman et al., 1976) であった。また、長期毒性ではないが、メダカの摂餌低下を指標とした 14 日間 NOEC が 0.72 mg/L であったとの報告もあるが、この試験では助剤として界面活性剤を用いている (環境庁, 1997e)。

海水魚に関しては、シープスヘッドミノー、カラフトマス及びストライプトバスに対する試験報告があり、カラフトマスでの水温の違い (4、8 及び 12°C) による毒性値の変動を調べた結果、96 時間 LC₅₀ が 6.41~8.09 mg/L であった (Korn et al., 1979)。長期毒性としては、シープスヘッドミノーを用いた初期生活段階毒性試験でのふ化率とふ化後 28 日の致死を指標とした NOEC が 3.2 mg/L であった (Ward et al., 1981)。

表 6-3 トルエ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
急性毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノー)	胚	U.S. EPA 流水	25	80	8.3	96 時間 LC ₅₀ (4 回実施の平均値)	63 (m)	Devlin et al., 1982
	1 日 齢						29 (m)	
	30 日 齢						26 (m)	
	30-31 日 齢 16.5 mm 67 mg	U.S. EPA 流水	25.5	46.7	7.6	96 時間 LC ₅₀	31.7 (m)	Geiger et al., 1990
	ふ化後 24 時間 以内	U.S. EPA 流水	25±1	45.5±1	7.6 5±0 .6	96 時間 LC ₅₀ 7 日間 LC ₅₀ 7 日間 NOEC 致死、成長	17.03 9.39 5.44 (m)	Marchini et al., 1992
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.91 cm 0.116 g	OECD 203 GLP 半止水 密閉 助剤 ¹⁾	23.2- 24.1	61	7.3- 7.8	96 時間 LC ₅₀	25.4 (m)	環境庁, 1997d
	1.75 cm 0.089 g	OECD 204 GLP 流水 密閉 助剤 ¹⁾	23.7- 24.4	61	7.3- 7.7	14 日間 LC ₅₀ 14 日間 NOEC 摂餌低下	10.5 0.72 (m)	環境庁, 1997e
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2.0±1.0 cm	OECD 203 半止水 閉鎖系	21±1	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	28.2 (m)	Galassi et al., 1988
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	0.32-1.2 g	U.S. EPA 止水	21-23	32-34	6.7- 7.8	96 時間 LC ₅₀	13 (n)	Buccafusco et al., 1981
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	5.0±1.0 cm	OECD 203 半止水 閉鎖系	12±1	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	5.8 (m)	Galassi et al., 1988
	54 mm 2.187 g	流水	13.9- 14.3	54.5-56.1	6.9 5- 6.9 9	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	6.78 6.78 (m)	Brooke et al., 1986
	39.2 mm 1.26 g	止水	12.0	43	7.0- 7.4	96 時間 LC ₅₀	15.5 (n)	Horne & Oblad, 1983
<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キンサケ)	平均 1 g	流水	7.6- 10.4	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	5.5 (m)	Moles et al., 1981
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	13-20 cm 20-80 g	流水	17-19	80	7.0 ± 0.3	96 時間 LC ₅₀	22.8 (m)	Brenniman et al., 1976

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
急性毒性 海水								
<i>Cyprinodon variegates</i> (シーブ・スヘッド・ミノ)	20 日以下 齢	流水	29±1	塩分濃度: 20-30‰	ND	96 時間 LC ₅₀	13 (m)	Ward et al., 1981
<i>Oncorhynchus gorbusha</i> (カラフトマス)	3.5 cm 0.35 g	止水	4	塩分濃度: 26-28‰	ND	96 時間 LC ₅₀	6.41 (m)	Korn et al., 1979
			8				7.63 (m)	
			12				8.09 (m)	
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプトマス)	稚魚 6.0 g	止水	16	塩分濃度: 25‰	ND	96 時間 LC ₅₀	6.3 (m)	Benvill & Korn, 1977
長期毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッド・ミノ)	胚	U.S. EPA 流水	25	45	7.6	32 日間 NOEC 32 日間 LOEC 成長	4 6 (m)	Devlin et al., 1982
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 30 分以内 の卵	流水 閉鎖系	14.3± 0.2	106.3±1.2	7.8± 0.02	23 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 27 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目) 27 日間 LC ₁₀ (ふ化 4 日目)	0.03 0.02 0.0029 (m)	Black et al., 1982
	受精後 30 分以内 の卵	流水	ND	ND	ND	27 日間 NOEC	①1.4 ②4.7 (m)	
<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キンサケ)	平均 1 g	流水	7.6- 10.4	ND	ND	40 日間 NOEC 成長	1.4 (m)	Moles et al., 1981
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	13-20 cm 20-80 g	流水	17-19	80	7.0± 0.3	30 日間 LC ₅₀	14.6 (m)	Brenniman et al., 1976
長期毒性 海水								
<i>Cyprinodon variegates</i> (シーブ・スヘッド・ミノ)	受精後 4 時間以 内の卵	流水	29±1	塩分濃度: 20-30‰	7.8- 8.5	28 日間 LOEC 28 日間 NOEC ふ化率、ふ化後 28 日での致死	7.7 3.2 (m)	Ward et al, 1981

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) メチルセロソルブ+硬化ヒマシ油 (HCO-30)

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

トルエンの環境中の生物に対する毒性影響については、多くのデータがあり、致死、遊泳阻害、生長 (成長) 阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。トルエンは揮発性が高いことから、水生生物に関して信頼性の高いデータは試験を流水や閉鎖系の半止水式で実施したもの、

あるいは測定した被験物質濃度に基づき毒性値を算出したものである。

藻類の生長阻害試験では、セレナストラムでの 72 時間 EC₅₀ は 12.5 mg/L であった。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。セネデスムス (*Scenedesmus subspicatus*) では、48 時間の EC₅₀ は 160 mg/L (バイオマス) 及び 125 mg/L (生長速度)、NOEC に相当する EC₁₀ は 50 mg/L (バイオマス) 及び 39 mg/L (生長速度) であった。海産種では、スケルトネマの 72 時間 NOEC が 10 mg/L であった。

無脊椎動物に対する急性毒性では、淡水種として甲殻類のミジンコ類ではネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*) の 48 時間 LC₅₀ が 3.78 mg/L、またヨコエビの 96 時間 EC₅₀ が 5.70 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

長期毒性としては、オオミジンコとネコゼミジンコ属の一種 (*C. dubia*) を用いた 7~21 日間繁殖試験での NOEC の範囲は 0.74~1.17 mg/L であった。このうち最小値は、ネコゼミジンコでの 7 日間 NOEC の 0.74 mg/L であった。海産種の最小値はベイシュリンプの 96 時間 LC₅₀ の 3.5 mg/L であった。

魚類では、ファットヘッドミノー、メダカ、グッピー、ブルーギル、ニジマス、ギンザケ及びキンギョに対する急性毒性データがあり、96 時間 LC₅₀ は 5.5~63 mg/L の範囲にあった。そのうち最小値はギンザケに対する 5.5 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

長期毒性としては、淡水魚ではファットヘッドミノーを用いた初期生活段階毒性試験での成長を指標にした 32 日間 NOEC が 4 mg/L、ギンザケの成長を指標とした 40 日間 NOEC が 1.4 mg/L、キンギョの 30 日間 LC₅₀ が 14.6 mg/L 等の報告がある。

海水魚に関しては、カラフトマスでの 96 時間 LC₅₀ が 6.41~8.09 mg/L であった。長期毒性としては、シープスヘッドミノーを用いた初期生活段階毒性試験でのふ化率とふ化後 28 日の致死を指標とした NOEC が 3.2 mg/L であった。

以上から、トルエンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性の NOEC は、藻類では 10 mg/L、甲殻類では 0.74 mg/L、魚類では 1.4 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるネコゼミジンコ属の一種 (*C. dubia*) の繁殖を指標とした 7 日間 NOEC の 0.74 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (図 7-1)

トルエンは、経口経路で殆んど完全に消化管から吸収される。吸入経路では、吸入したトルエンの約 50% が吸収される。液体トルエンの皮膚への暴露では、皮膚からの吸収が認められているが、トルエン蒸気の皮膚暴露による吸収は少ない。

吸収されたトルエンは、脂質中に分布しやすく、脂肪組織を含む脳や肝臓などの脂質中に分

布し、これらの組織中のトルエン濃度は血中濃度より高い。トルエンは容易に胎盤を通過し、ラットでは胎児の血中トルエン濃度は、母動物の血中濃度の約 74%に相当すると報告されている。また、トルエンは乳汁中にも分布する。

吸収されたトルエンの約 20%が呼気中に未変化体として排泄される。残りは肝臓で P450 により代謝され、ベンジルアルコール及びベンズアルデヒドを経て安息香酸を生成する。安息香酸はグリシンと抱合し、馬尿酸になり、尿中に排泄される。安息香酸の量が多く、グリシンが不足する場合は安息香酸はグルクロン酸と抱合し、ベンズイルグルクロニドとして尿中に排泄される。また、吸収されたトルエンの約 1%は芳香環の酸化を受け、*o*-、*m*-、*p*-クレゾールを生成し、それぞれグルクロン酸又は硫酸抱合体として尿中に排泄される。

ヒト体内からの消失の半減期は 3 日以内であり、血液からは脂肪組織より速やかである。

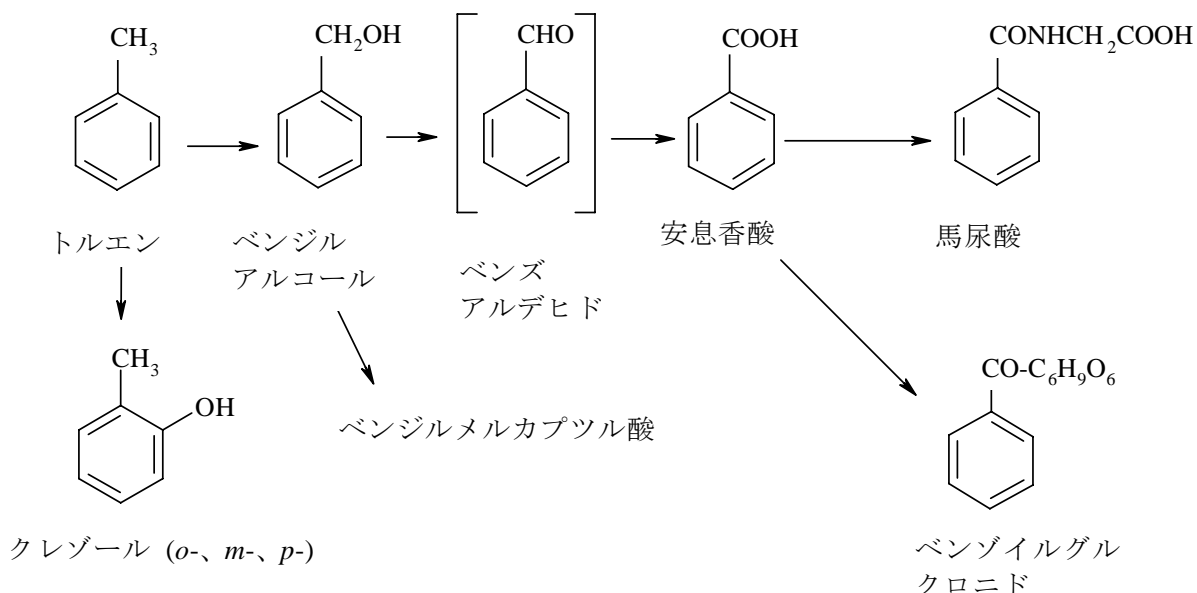


図 7-1 トルエンの主な代謝経路 (IARC, 1999を改変)

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1)

トルエンの短時間暴露により頭痛、めまいを含む中毒症状、呼吸器への刺激、眠気や作業試験成績の低下などがみられ、LOAEL は 281 mg/m^3 (75 ppm) (Echeverria et al., 1989)、NOAEL は 150 mg/m^3 (40 ppm) (Andersen et al., 1983) としている。

吸引による中毒では、神経系の障害の他に腎障害、肝障害、血液障害がみられ、重篤な場合には死亡することもある。また、妊婦の中毒例では次世代への影響も疑われている。神経系の障害は、回復性がみとめられるが、しばしばトルエンの吸引を止めた後でも続くことが判明している。職業暴露では、神経系への影響に関する報告が多く、これらでは神経行動機能障害、色覚障害、聴覚障害などがみられている。他に肝臓、血液、心血管系への影響も報告されてい

るが、その程度はきわめて軽度である。また、トルエン暴露により流産の危険が増加することを示唆する報告もある。遺伝毒性については、ほとんどの報告で、遺伝毒性を示さないとしている。

表 7-1 トルエン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
ボランティアへの短時間暴露でみられた影響				
ボランティア 15人	吸入暴露 1時間	472-588 mg/m ³ (126-157 ppm)	視覚障害（眼振反射）がみられた	Hyden et al., 1983
ボランティア 12人	吸入暴露 4.5時間	300 mg/m ³ (80 ppm)	作業試験で異常なし 頭痛、刺激、脈拍数減少	Iregren et al., 1986
男子大学院生 8人	吸入暴露 4時間	80 ppm (300 mg/m ³)	選択反応時間、選択過誤回数、単純反応時間 (simple reaction time)、視覚探索行動、ビジュアル アナログ (visual analogues)異常なし	Cherry et al., 1983
ボランティア 20人	吸入暴露 4時間	98 ppm (368 mg/m ³)	精神運動試験、指叩き試験、反応時間、追跡回転 試験(pursuit rotor test)に異常なし	Winneke et al., 1976
ボランティア 16人	吸入暴露 6時間/日	0、37.5、150、 375 mg/m ³ (0、 10、40、100 ppm)	作業試験(performance test)で異常なし 375 mg/m ³ ; 頭痛、めまいを含む中毒症状 NOAEL=150 mg/m ³ (40 ppm)	Andersen et al., 1983
エタノール、エ チルアセテート 及びエトキシア ルコールにトル エンを少量含む 溶剤に9~25年 間職業暴露され ていた印刷作業 者(①群と②群) この印刷作業 者と同じ人数、性 別、年齢、教育 レベル、喫煙歴 の上記の溶剤に 暴露されていな い者を(③群と ④群)	吸入暴露 6.5時間 (溶剤作業 者の①群と 非溶剤作業 者の③群)	375 g/m ³ (100 ppm)	①、③暴露群 10の作業試験で異常なし 器用さ(manual dexterity)、色の識別、視覚認知の 異常 不快感、悪臭感、不安感、眠気を含む中毒症状、 目、鼻腔、喉の刺激	Baelum et al., 1985
大学生 42人 米国	吸入暴露 7時間/日、3 日間	0、281、562 mg/m ³ (0、75、 150 ppm)	数字記憶(digit span)、図形記憶(pattern memory)、 図形認識、図形-数字関連付け検査(symbol digit)、 one hole test で異常 頭痛、鼻腔の刺激 用量依存的な睡眠時間の増加 LOAEL=281 mg/m ³ (75 ppm)	Echeverria et al., 1989

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
男性 32 人、女性 39 人	吸入暴露 7 時間	以下の 3 群に 分類① 清浄空気暴露 群、②トルエ ン 100 ppm (375 mg/m ³) を 7 時間一定 に暴露した 群、③様々な 濃度のトルエ ンを暴露した 群 (7 時間を 30 分間隔で 14 回に分け、初 めの 5 分間ま でに 300 ppm (1,125 mg/m ³) まで濃度を上 げ、次に定常 濃度として 50 ppm (188 mg/m ³) を約 15 分間暴露 し、全暴露期 間の平均時間 荷重平均値 (TWA) が 100 ppm となるよ うにした)	咽喉と呼吸器の刺激、頭痛、めまい	Baelum et al., 1990
若い健康な被験 者	6 時間	0、10、40、100 ppm(0、37.5、 150、375 mg/m ³)	100 ppm 暴露群： 眼の刺激	Andersen et al., 1983
大学生 42 人	7 時間/日 3 日間	0、281、562 mg/m ³ (0、75、 150 ppm)	眼の刺激	Echeverria et al., 1989
中毒でみられた影響				
男性 22 歳 日本		トルエンを 65%含む塗料 を自宅浴室の 壁面に塗って 吸引	無意識となり、急性の腎臓障害 (酸性尿、尿中の ミオグロビンの増加、クレアチニンクリアランス の低下、血清クレアチニンレベルの上昇など)と 化学火傷で死亡	Shibata et al., 1994
塗装工場で働く 作業員 49 歳 イスラエル		トルエン (100%) 入り の容器が破裂 してトルエン を浴びる	体表の 10%に化学火傷を負い、無意識となる、こ の例ではアシドーシス、ミオグロビン尿などがみ られ急性の腎臓障害と診断される	Reisin et al., 1975
女性 19 歳 日本		トルエンを 67%含むシン ナーを吸引	四肢不全麻痺、腎臓尿細管性アシドーシス、副腎 出血がみられ死亡	Kamijo et al., 1998

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
女性 21 歳	少なくとも 5 年間以上を 吸引	トルエン (100%)	体重減少、無気力、虚弱、可逆性の腎臓尿管性 アシドーシス	Fischerman & Oster, 1979
男性 31 歳 米国		トルエンを含 む溶剤を吸引	協調運動能低下、疲労感、可逆性の腎臓尿管性 アシドーシス	Weinstein et al., 1985
白人男性 23 歳 米国	5 年間吸引		腹痛、血尿、可逆性の腎臓尿管性アシドーシス	Kroeger et al., 1980
男性 23 歳 米国	3 年間吸引	トルエンを 吸引	麻痺で入院、可逆性の腎臓尿管性アシドーシス	Taher et al., 1974
男性 22 歳 米国	9 年間吸引	トルエンを 99% 含むシン ナーを 9 年間 吸引	腹痛、吐き気、嘔吐、熱、反応性の低下、可逆性 の代謝性アシドーシス、タンパク質、BUN 及 びクレアチニンの増加	Bennett & Forman, 1980
男性 20 歳	9 か月間、1 ないし 2 回/ 週吸引	トルエンを 16.5% 含む溶 剤	倦怠、嗜眠、嘔吐、吐き気、貧尿がみられ、腎臓 の生検において尿管の変性、炎症	Russ et al., 1981
男児 11 歳ないし 15 歳 米国	18 か月間な いし 4 年間 吸引	トルエンを含 む接着剤	血尿	Massengale et al., 1963
成人 25 人 米国		トルエンを含 む塗料を吸引	虚弱、腹痛、めまい、昏睡、頭痛、四肢不全麻痺、 歩行障害、低カルシウム血症、低リン酸塩血症、 アシドーシスなど	Streicher et al., 1981
トルエン中毒者 24 人 カナダ			24 人中 13 人で血清アルカリホスファターゼ (ALP) 活性が、7 人で血清アスパラギン酸アミ ノトランスフェラーゼ (AST) 活性が上昇、これ らの酵素活性はトルエンの吸入を中止して 2 週 間後には正常値に回復	Fornazzari et al., 1983
トルエン中毒者 24 人 カナダ カナダ 15-34 歳(平均 23 ±4.4 歳)	1 年間以上毎 日繰り返し 吸引		振戦、運動障害、記憶障害、味覚の低下などの神 経系の障害のほかに、8 人にリンパ球数の異常 (5 人はリンパ球減少、3 人はリンパ球増加)、3 人 (うち女性 2 人) に正球性-正色素性貧血	Fornazzari et al., 1983
トルエンの長期 吸引妊婦			早産、児に小頭、耳介低位、小鼻、低い鼻梁など 胎児性アルコール症候群に類似の顔貌、成長障害 や多動など	Donald et al., 1991; Filley et al., 2004; Wilkins-Haug, 1997

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
職業暴露での影響				
輪転グラビア印刷作業 22人	12年間以上	50-80 ppm (8時間時間荷重平均)、それ以前5年間でしばしば1,000 ppm以上	倦怠感、不安、憂鬱感、易刺激性などの高率発生	Larsen & Leira, 1988
輪転グラビア印刷工場の作業員 30人 33-61(平均 50)才 対照：トルエン非暴露者 72人 27-69(平均 47)才	平均 29年間	11-44 ppm、それ以前5年間でしばしば300 mg/m ³ 以上	神経衰弱症状、心理学的検査で低い成績	Orbaek & Nise, 1989
電子製品組み立て工場女性労働者 30人	ND	88 ppm(330 mg/m ³) 平均5-7年	器用さ、言語記憶、視覚認知能の低下	Foo et al., 1990
有機溶剤を使用する職場8社のトルエン使用者を含む労働者 56名(男性：43名、女性：13名)) 21~59歳 日本		100 ppm未満/日トルエン暴露量	平衡機能検査(ロンベルグ検査、マン検査、単脚直立検査、足踏検査)、重心動揺検査を実施した結果、総軌道長、外周面積、ロンベルグ率などで、40-50歳代でトルエン暴露濃度との間に有意な相関有るが、20-30歳代ではみられず、	多田, 1999
グラビア印刷工場働く男性労働者 98人 デンマーク		(①19名：溶剤非暴露群、②30名：トルエンTWA<20 ppmの13年間未満暴露群、③49名：トルエンを12年間以上暴露群(37%が100 ppm以上に10年間以上暴露)	①と②で差はみられなかったが、③で集中力及び記憶力の低下、疲労、視覚性の空間認知機能、学習能及び言語認識力の低下	Eller et al., 1999

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
グラビア印刷工場 で働く男性労働者 (平均 41.4 歳) 43 人 対照としてオフ セット印刷工場 労働者 (平均 41.5 歳) 31 人 フィンランド	平均暴露期 間 22 年間	トルエン暴露 濃度 : 60-185 (平均 117) ppm	(て心理バッテリーテスト (言語記憶力テスト、視 覚認知能力テスト、視覚記憶力テスト、知覚運動 速度テスト、神経運動能力テスト、手の動きの制 御能力テスト) を実施した結果、トルエン暴露群 で視覚認知能力が有意に低下し、視覚記憶力及び 手の動きの制御能力が若干低下	Hanninen et al., 1987
電気機器工場 で働くトルエン暴 露の労働者(平 均 25.6 歳)、 29 人 対照はトルエン 暴露のない労働 者 (平均 25.1 歳) 29 人 シンガポール	トルエン暴 露期間 : 1-13 (平均 4.9) 年 間、	平均血中トル エン濃度 : 1.25 µg/ml) 対照群 : 平均 血中トルエン 濃度 : 0.16 µg/ml	神経行動バッテリーテスト (論理記憶テスト、数 字記憶テスト、視覚再現テスト、ペントン視覚記 名力テスト、軌跡作成テスト、記号数字感覚様相 テスト、溝つき釘さし盤テスト) を実施した結 果、トルエン暴露群で数字記憶テスト、軌跡作成 テスト、記号数字感覚様相テスト、溝つき釘さし 盤テストにおいて有意に低下し、神経行動機能の 障害有り	Boey et al., 1997
靴底接着職人 41 人 グラビア印刷労働 者 32 人	靴底接着職 人:16 年間 グラビア印 刷労働者:18 年間	靴底接着職人: 平均 32 ppm (121 mg/m ³ ; 範囲 11.3-49.3 ppm) グラビア印刷 労働者:平均 132 ppm (498 mg/m ³ ; 範囲 66-250 ppm)	色覚を 15 色のパネルを、基準となる色に近いも のから順に並べてゆく色覚検査 (Lanthony D-15 test) を行い、グラビア印刷労働者で対照及び靴底 接着職人と比較し色覚異常指数の高値。靴底接着 職人では、アルコールの非飲用労働者で、対照と 比較し色覚異常指数の上昇 LOAEL=32 ppm (ATSDR, 2000)	Zavalic et al., 1998
ゴム製造工場 で働く労働者 (平均年齢 36.7 歳) 33 人 対照は他の工場 から選ばれたト ルエンや他の溶 剤に暴露されて いないもの (平 均年齢 33.5 歳) 16 人 イタリア	平均暴露期 間 9.8 年間、	労働時間終了 時尿中トルエ ン平均濃度 : 63 µg/L	色覚検査 (Lanthony D-15 test) を実施し、結果を色 彩混合インデックスと贈号混合インデックスと して求めた。その結果、トルエン暴露群で両イン デックスとも有意な差がみられ、非自覚的な色覚 が低下	Cavalleri et al., 2000

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
印刷工場で働く労働者 (平均年齢 42.3 歳、 49 人 59 人の対照者 (平均年齢 43 歳、 平均雇用期間 20.6 年間) クロアチア	平均暴露期 間 21.4 年間	労働環境での 平均トルエン 濃度：40-60 ppm	視覚誘発電位 (VEP)を調査した結果、トルエン暴露群で VEP の N75、P100、N145 のすべての波形で振幅が有意に大きくなり、P100 の潜時が有意に延長し、視覚伝導路部位での伝導性が低下	Vrca et al., 1995
印刷工場で働く労働者 (平均年齢 42.3 歳、 49 人 59 人の対照者 (平均年齢 43 歳、 平均雇用期間 20.6 年間) クロアチア	平均暴露期 間 21.4 年間	労働環境での 平均トルエン 濃度：40-60 ppm	脳幹視覚誘発電位 (BAEP)を調査した結果、トルエン暴露群ですべての波の潜時が有意に延長し、すべての波の振幅が有意に小さく、聴覚伝導路の髄外部及び髄部に影響有り	Vrca et al., 1996
印刷業労働者	ND	① 騒音 (88-97dB) に暴露された群、② 騒音 (88-98dB) とトルエン 75-600 ppm 両者に暴露された群、③ トルエン 10-70 ppm を含む有機溶媒混合物に暴露された群、対照群の 4 群	①、②、③いずれの群も対照群に比べて難聴と聴力反射の遅延の発生率が増加し、その程度は②>③>①	Morata et al., 1993
男性印刷業労働者(1年間以上勤務) 124 人	ND	トルエン 0.14-919 mg/m ³ 、エタノール 0.25-1,240 mg/m ³ 、酢酸エチル 1.1-2,635 mg/m ³ 、騒音 71-93 dB(A)	聴力検査の結果、49%の労働者に難聴 トルエン濃度との間に相関性なし	Morata et al., 1997
職業暴露されていた男性 59 人	1-5 年; 22 人 6-10 年; 18 人 10 年以上; 19 人、	ND	血清の AST 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の上昇はみられず。	Waldron et al., 1982
トルエンに暴露されていた労働者 47 人	ND	300 mg/m ³ (80 ppm)以下	血清 ALP 活性の増加	Svensson et al., 1992

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
トルエンを含む有機溶媒を使用し、靴の革づけ作業を行っていた女性 38人 平均20.7歳 同じ工場に勤務しているが有機溶剤に暴露されていない対照群 16人 日本	平均3年間	15-100 ppm	血液密度、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値と白血球数に違いはみられなかった。しかし、末梢血中の好中球のMommensen中毒性顆粒 (Mommensen toxic granule) の出現頻度がトルエン暴露群で増加	Matsushita et al., 1975
印刷作業 325人	20年間	平均 375 mg/m ³ (100 ppm)	トルエン濃度の増加に相関した軽度の収縮期血圧の上昇 その中の133人について6週間暴露を中止し、暴露中止前後の収縮期血圧を比較すると、暴露中止後で収縮期血圧の低下	Morck et al., 1985
電子機器組立工場労働者 暴露群：①女性労働者55人(妊娠105回) ②同じ工場働く女性労働者31人(妊娠68回) 対照群：外部の女性労働者190人(妊娠444回) シンガポール	暴露群：①平均10年間 ②平均9.7年間	暴露群：①TWAで平均88 ppm(範囲50-150 ppm)(高暴露群)、 ②TWAで平均13 ppm(範囲0-25 ppm)(低暴露群)	対照群(2.9%)及び②低トルエン暴露群(4.5%)比べ①高トルエン暴露群(12.4%)で流産の割合の高値	Ng et al., 1992
輪転グラビア印刷工場労働者(21-50歳) 32人 フィンランド	3-35年間	7-112 ppm(ベンゼンの混入0.05%未満)	末梢血リンパ球での染色体異常及び姉妹染色分体交換の増加なし	Maki-Paakkanen et al., 1980
靴工場の労働者女性 83人(38+45人) 対照群：35人 クロアチア	38人：平均13.4年間(2-31年間) 45人：平均17.7年間(1-33年間)	38人：13.88-308.63 mg/m ³ 45人：42.38-184.88 mg/m ³	末梢血における染色体異常及び姉妹染色分体交換について、トルエン暴露による影響なし	Karacic, 1995
靴職人の女性(平均38歳) 34人 ブルガリア	平均12年間	96.0-412.3 mg/m ³ (28-121 ppm)	コメントアッセイで末梢血リンパ球にDNA損傷なし	Pitarque et al., 1999
グラビア印刷工(42人、平均39歳) チェコ	13年間	104-1,170 ppm	末梢血リンパ球で染色体異常の増加喫煙習慣に関し対照群と十分に対合していない上、インクによる影響を排除できず	Pelclova et al., 1990

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
グラビア印刷工 27人 ドイツ		200-300 ppm 血液の採取時 はトルエン暴 露後最低4か 月-5年間経過	トルエン暴露後2年間まで末梢血リンパ球で染 色体異常の増加	Schmid et al., 1985
輪転グラビア印 刷工場 労働者 男性(32-60歳) 20人 ドイツ	16年間以上	200-300 ppm (750-1,130 mg/m ³)	末梢血リンパ球で、染色体異常、姉妹染色分体交 換の増加 姉妹染色分体交換は、喫煙者で増加し、喫煙者で もトルエン暴露でさらに増加 トルエン暴露と喫煙に相乗効果	Bauchinger et al., 1982
輪転グラビア印 刷工場 労働者、29-60 歳 24人 イタリア	3-15年間	平均 200 ppm (750 mg/m ³)	末梢血リンパ球での染色体異常の増加なし	Forni et al., 1971
化学工場と輪転 グラビア印刷工 場 労働者(73人、 23-54歳)、未暴 露の労働者49 人 スウェーデン	1.6-26年間	平均 100-200 ppm (377-750 mg/m ³)	末梢血リンパ球で染色体異常の増加 対照群について詳細記述なし 喫煙習慣について考慮されず	Funes-Cravio no et al., 1977
輪転グラビア印 刷労働者 男性 21人	ND	150 mg/m ³ (血中トルエン 濃度: 1.6 μM/L)	末梢血リンパ球で小核の増加 対照群の年齢及び喫煙習慣が適切に対合せず	Nise et al., 1991
印刷工場労働者 42人 22-60歳	18.9年間	141-328 mg/m ³ (38-87 ppm)、 トルエン純度 99.8%	末梢血リンパ球において、濃度依存依存性の姉妹 染色分体交換の増加 喫煙とトルエン暴露の間に顕著な相乗効果あり インクミストによる影響を排除できず	Hammer et al., 1998

ND: データなし

ALP: アルカリホスファターゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノト
ランスフェラーゼ

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-2)

経口経路での LD₅₀ は、ラットで 2,600~7,530 mg/kg であった。吸入経路での LC₅₀ はマウス
で 6,797 ppm (6 時間、26,033 mg/m³) ないし 5,208~5,320 ppm (7 時間、19,950~20,379 mg/m³)、
ラットで 13,055 ppm (6 時間、50,000 mg/m³) ないし 11,945 ppm (6.5 時間、45,750 mg/m³) であ
った。経皮投与での LD₅₀ はラットで 1,640 (雌)~18,090 mg/kg、ウサギで 12,000~14,100 mg/kg
であった。

主な毒性症状は、経口投与では自発運動の増加、流涙、流涎、吸入暴露では粘膜の刺激、協
調不全を伴う運動失調、瞳孔散大、興奮性、角膜反射の消失、握力低下、正向反射の消失、睡

眠パターンの異常、条件回避反応の低下、麻痺などが報告されている。他に、ヘマトクリット値及び血糖値の増加、血漿中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性の増加が報告されている。

表 7-2 トルエ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)	ND	2,600-7,530	ND
吸入 LC ₅₀ (ppm)	6,797 (6 時間、26,033 mg/m ³) 5,208-5,320 (7 時間、19,950-20,379 mg/m ³)	13,055 (6 時間、50,000 mg/m ³) 11,945 (6.5 時間、45,750 mg/m ³)	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	1,640(雌) -18,090	12,000-14,100
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	225-2,159	1,330-1,700	1,640
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	1,960	ND

ND: データなし

出展 : Bonnet et al., 1979; Cameron et al., 1938; Kimura et al., 1971; Smyth et al., 1969; Svirbely et al., 1943; Withey and Hall, 1975; Wolf et al., 1956

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-3)

OECDテストガイドラインに準拠した皮膚及び眼一次刺激性試験で軽度の刺激が見られている他、多くの試験で中等度の刺激性を示した。

表 7-3 トルエンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ NZW 雄 6 匹	Draize 法 OECD ガイ ドライン 404 皮膚刺激性	4 時間	0.5 mL	軽度の刺激	Guillot et al., 1982a
ウサギ NZW 7 匹	Draize 法 皮膚刺激性 7 日間観察	4 時間 半閉塞	0.5 mL	除去 45 分後、24、48、72 時間後 7 日後に観察 中等度の刺激	Exxon, 1988
ウサギ	眼刺激性	ND	ND	軽度の刺激	Hazleton Labs., 1962; MB Research Labs., 1975; Wolf et al., 1956
	眼刺激	ND	ND	40%液 中等度の刺激	Carpenter and Smyth, 1946
	眼刺激性	ND	0.05 mL	中等度の刺激(重い損傷)	Smyth et al., 1969
	眼刺激性	ND	0.1 mL	軽度の刺激	Hazleton Labs., 1962
	眼刺激性	ND	0.1 mL	軽度の刺激	MB Reseach Labs., 1975

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ 雄 6匹	眼刺激性	ND	0.1 mL	軽度の刺激 (同様の実験; 適用後 4-30 秒洗浄 で刺激なし)	Guillot et al., 1982b
ウサギ NZW 雄 4 匹 雌 2 匹	OECD ガイ ドライン 405 GLP 眼刺激性	1 時間	0.1 mL	軽度の刺激(発赤、浮腫、分泌物)	Exxon, 1995
ウサギ JW	眼刺激性	1 時間	0.1 mL	中等度～重度の刺激	Sugai et al., 1990

ND:データなし

7.3.3 感作性 (表 7-4)

モルモットを用いたビューラー法で陰性の結果が報告されている。

表 7-4 トルエンの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
モルモット Himalayan 雌 30匹	ビューラ法 (EU ガイドラ イン B6 Skin sensitization)	ND	皮内感作: 10% 惹起 (感作2週間 後): 25、50%	陰性 (1/20匹で紅斑)	NOTOX, 1996

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-5)

トルエンの反復投与毒性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験、マウス、ラット、モルモットを用いた吸入暴露試験が行われており、経口投与では、マウスに肝臓の重量増加、けいれん、運動失調、脳のノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニン、及びそれらの代謝物の濃度の増加などが、ラットに、運動失調、流涎、振戦、肝臓の重量増加、脳の重量減少や組織学的変化、腎臓の尿細管上皮にも傷害がみられた。吸入暴露では、ラットに肝臓等の重量増加、鼻腔や海馬の組織学的変化、神経伝達物質の変動、認知機能への影響、聴覚障害が見られ、聴覚障害はモルモットでもみられた。

雌雄B6C3F₁マウス (10匹/群) にトルエン0、312、625、1,250、2,500、5,000 mg/kg/日を13週間強制経口投与した試験で、5,000 mg/kg/日群のすべての動物が投与開始後1週以内で死亡した。1,250 mg/kg/日群では雌1匹、2,500 mg/kg/日群では雌雄各4匹が試験終了までに死亡した。312 mg/kg/日の雌で肝臓の絶対及び相対重量が増加し、625 mg/kg/日以上で肝臓の重量が増加した。1,250、2,500 mg/kg/日の雄で、肝臓重量の増加がみられた。2,500 mg/kg/日群の雄の最終体重が減少していた。2,500 mg/kg/日の動物では呼吸緩徐、体温低下、自発運動低下、握り反射障害、運動失調、けいれん、虚脱がみられた。5,000 mg/kg/日の雄では脳と精巣の相対重量、腎臓の絶対重量が増加した。また、この群では心筋の変性もみられた (Huff, 1990)。312 mg/kg/日の雌での影響は、組織学的変化がなく、肝臓重量増加は代謝活性化酵素の増加と解釈されており、

625 mg/kg/日での肝臓の相対重量増加は雌のみである。1,250 mg/kg/日で死亡、肝臓の相対重量増加が雌雄でみられることから、NOAELは625 mg/kg/日とされている (EU, 2003)。しかしながら、本評価書では312 mg/kg/日の雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられたため、LOAELを312 mg/kg/日と判断する。

雌雄F344ラット (120匹/群) にトルエン0、112、375、1,125 mg/m³ (0、30、100、300 ppm) を6時間/日、5日/週、2年間吸入暴露した試験で、雄の全暴露群に体重増加がみられた。血液学的検査及び尿検査では、100、300 ppmの雌ラットで24か月目にヘマトクリット値が減少しており、300 ppm群でのみ平均赤血球ヘモグロビン濃度が増加した(Gibson and Hardistry, 1983)ことから、NOAELは300 ppmとされており (EU, 2003)、この値を本評価書のNOAELと判断する。

表 7-5 トルエンの反復投与毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雄	経口 (飲 水) 投与	28 日間	0、5、22、105 mg/kg/日	5 mg/kg/日以上: 視床下部のノルエピネフリン(NE)、ド ーパミン(DA)、セロトニン(5-HT)の濃度 の増加。用量依存性なし 22 mg/kg/日: 延髄の NE、バニルマンデル酸(VMA)、 5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA) 濃度の増加 22 mg/kg/日以上: 線条体の VMA、DA、5-HT 濃度、延髄 の 5-HT 濃度の増加	Hsieh et al., 1990
マウス B6C3F ₁ 雌雄 10匹/群	強制経口 投与	13 週間	0、312、625、 1,250、2,500、 5,000 mg/kg/日	312 mg/kg/日: 雌; 肝臓の絶対・相対重量増加 625 mg/kg/日: 雌; 肝臓の相対重量増加 1,250 mg/kg/日: 雄; 肝臓の相対重量増加 雌; 1 匹死亡、肝臓の相対重量増加 2,500 mg/kg/日: 雌雄; 実験終了までに 4 匹死亡 呼吸緩徐、体温低下、自発運動低 下、握り反射傷害、運動失調、 けいれん、虚脱 雄; 肝臓の相対重量増加 体重の低値 雌; 肝臓の絶対・相対重量の増加 5,000 mg/kg/日: 雌雄; 全匹死亡 雄; 脳、精巣の相対重量増加、腎臓の絶対 重量増加、心筋変性 LOAEL=312 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Huff, 1990
ラット F344 雌雄 10匹/群	強制経口 投与	13 週間 5 日/週	0、312、625、 1,250、2,500、 5,000 mg/kg/日	625 mg/kg/日: 雄; 肝臓、腎臓の絶対・相対重量増加 1,250 mg/kg/日: 雌雄; 腎臓の絶対・相対重量増加、海馬 の歯状回、アンモン角での神経細	Huff, 1990

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				胞の壊死、顆粒細胞層に壊死、石灰沈着 雄; 肝臓の絶対・相対重量増加 雌; 肝臓、心臓の絶対・相対重量増加 2,500 mg/kg/日: 雌雄; 活動低下、立毛、流涙、流涎、虚脱、肝臓、腎臓の絶対・相対重量の増加、脳の絶対重量の減少、海馬の歯状回、アンモン角での神経細胞の壊死 雄; 8 匹死亡 体重低値、心臓の相対重量増加、膀胱筋層の出血 雌; 1 匹死亡 心臓の絶対・相対重量増加 5,000 mg/kg/日: 雌雄; 全匹死亡 腎臓の絶対・相対重量増加、膀胱筋層の出血 NOAEL: 312 mg/kg/日 (本評価書の判断)	
マウス B6C3F ₁ 雌雄 10匹/群	吸入暴露	14 週間 6.5 時間/日 5 日/週	0、100、625、 1,250、2,500、 3,000 ppm (0、 375、2,344、 4,688、9,375 mg/m ³)	100 ppm 以上: 雌; 肺の相対重量増加 625 ppm 以上: 雌; 1 匹死亡 (625、1,250 ppm) 雌雄; 肝臓の重量増加 1,250 ppm 以上: 雌; 腎臓の相対重量増加 2,500 ppm: 呼吸困難 雄; 小葉中心性肝細胞肥大 雌; 7 匹死亡 3,000 ppm: 呼吸困難 雄; 小葉中心性肝細胞肥大 雄 6 匹、雌 10 匹死亡	Huff, 1990
マウス B6C3F ₁ 雌雄 60匹/群	吸入暴露	2 年間 6.5 時間/日 5 日/週	0、120、600、 1,200 ppm (0、 450、2,250、 4,500 mg/m ³)	1,200 ppm: 雌; 体重の増加抑制	Huff, 1990
ラット SD 雄 8-12匹/ 群(21日 齢)	吸入暴露	2 週間 16 時間/日 5 日間/週、 騒音を 4 週間 10 時間/日 7 日間/週	1,000 ppm(3,750 mg/m ³)	暴露直後 (63 日齢)、3 か月齢、6 か月齢に測定し、トルエンに続いて騒音に暴露されたラットの聴力減少は、両因子単独の合計の影響より大	Johnson et al., 1988
ラット 雄 生後1-2 日目 7匹/群	吸入暴露	28 日間、 12 時間/日	0、100、500 ppm (0、375、 1,875 mg/m ³)	100 ppm: 海馬歯状回の顆粒細胞層の縮小、28 日目から 120 日目まで暴露せず、120 日目屠殺動物では、歯状回の構成成分に影響はみられず、海馬での影響は一過性 500 ppm:	Slomianka et al., 1990; 1992

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				海馬顆粒細胞に銀親和性細胞の出現、歯状回の交連線維領域の容積の縮小	
ラット SD 雄 一回目; 各群14 匹、二回 目;16匹 /群	吸入暴露	4週間 6時間/日 5日間/週	0、80 ppm (300 mg/m ³)	モリス水迷路による学習能検査でトルエン暴露群に回避潜時、遊泳距離の増加、アポモルフィン誘導自発運動の増加、ドーパミンレセプター量増加、D2アゴニスト親和力の減少、血清プロラクチン濃度の増加	von Euler et al., 1993;1994
ラット	吸入暴露	5週間、14 時間/日、7 日間/週	0、1,200 ppm(0、4,500 mg/m ³)	条件回避反応検査で音(20 kHz)に対する反応の著しい低下(暴露直後、2か月後)、12 kHz以上で反応障害(2.5か月後)	Pryor et al., 1983; Rebert et al., 1983
ラット F344	吸入暴露	3日-16週 間	4,000 ppm×4 時間 2,000 ppm×8 時間 1,500 ppm×3 日間(14時間/ 日) 2,000 ppm×3 日間(8時間/ 日) 1,000 ppm×2 週間(14時間/ 日) 400、700 ppm ×16週間(14 時間/日)	4,000 ppmを4時間、もしくは2,000 ppmを8時間暴露した場合、聴覚に影響なし 1,500 ppmを14時間/日、3日間、もしくは2,000 ppmを8時間/日、3日間暴露した場合、聴覚障害あり 1,000 ppmを14時間/日、2週間暴露した場合、聴力障害あり 400、700 ppmでは、16週間の暴露でも聴覚に影響なし 聴覚障害は、比較的強度の暴露スケジュールの時のみ	Pryor et al., 1984 EU, 2003
ラット F344/N 雌雄 10匹/群	吸入暴露	15週間 6.5時間/日 5日/週	0、100、625、 1,250、2,500、 3,000 ppm (0、 375、2,344、 4,688、9,375 mg/m ³)	1,250 ppm以上: 雌雄; 腎臓の相対重量増加 雌: 白血球数の減少 雄; 肝臓の相対重量増加 2,500 ppm以上: 雌雄; 体重増加抑制、運動失調、脳、心臓、肺の相対重量増加、血漿のコリンエステラーゼ活性の低下 雄; 精巣の相対重量増加 雌; 肝臓の重量増加 3,000 ppm: 雄; 8匹死亡	Huff, 1990
ラット 36匹/群	吸入暴露	6か月間 6時間/日 5日/週 暴露後2 か月の休 止期間	0、500、1,500 ppm (0、1,875、 5,625 mg/m ³)	500 ppm以上: ノルアドレナリン、ドーパミン、5-ヒドロキシトリプタミンの量の脳の様々な部位での変化、核周囲部と核容積の増加 1,500 ppm: 海馬重量の用量依存的減少	Ladefoged et al., 1991
ラット	吸入暴露	4週間、 6か月間	0、1,000 mg/m ³ (0、267 ppm、 雌雄: 6時間/ 日、5日/週、6 か月間)、0、	3,000 ppm:肝臓の相対重量増加 全群で小葉中心部位における滑面小胞体の増加、粗面小胞体の膨化 高濃度暴露群で肝細胞の小葉中心性肥大、	Ungvary et al., 1980

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
			1,500、3,000、 6,000 mg/m ³ (0、400、800、 1,600 ppm、 雄：8 時間/日、 4 週間)、3,500、 mg/m ³ (933 ppm、雄：6 時 間/日、7 日/週、 6 か月間)		
ラット SD 雌雄	吸入暴露	8、17、26 週間 6 時間/日 5 日/週	0、100、1,500 ppm (0、375、 5,625 mg/m ³)	100 ppm: 雌; ヘモグロビン量、ヘマトクリット値 の上昇 (13 週目)、血液凝固時間の短 縮、血清 ALT 活性の上昇 (26 週目) 1,500 ppm: 乾性ラッセル音の発生率増加、肛門生 殖器周囲被毛汚染 雌; 血糖値の低下 (26 週目) 雄; タンパク尿 (13 週目)、体重増加	Bio/dynamics Inc., 1980
ラット Wistar 雄 36匹/群	吸入暴露	6 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、500、1,500 ppm (0、1,875、 5,625 mg/m ³)	500 ppm 以上: 脾臓、脳の相対重量増加 1,500 ppm: 腎臓の相対重量増加	Ladefoged et al., 1991
ラット F344 雌雄 120匹/群	吸入暴露	2 年間 6 時間/日 5 日/週	0、112、375、 1,125 mg/m ³ (0、30、100、 300 ppm)	30 ppm 以上: 雄; 体重増加 100 ppm 以上: 雌; ヘマトクリット値の減少 300 ppm: 雌; 平均赤血球ヘモグロビン濃度の増 加 NOAEL: 300 ppm (本評価書の判断)	Gibson & Hardistry, 1983
ラット F344 雌雄 60匹/群	吸入暴露	2 年間 6.5 時間/日 5 日/週	0、600、1,200 ppm (0、2,250、 4,500 mg/m ³) 15 か月目に 0、 600、1,200 ppm の雌雄各 10 匹、2 年目 に残りの動物 を検査	15 か月間暴露: 600 ppm 群; 雌雄の鼻腔で嗅上皮と呼吸上皮に変 性、呼吸上皮の杯細胞の過形成が増加 600 ppm 群;以上 慢性炎症の発生率と重症度が雌の暴露 群で増加 2 年間暴露: 600 ppm 群;以上 雌雄で鼻腔の嗅上皮のびらんと呼吸上 皮の変性、雌で鼻粘膜の炎症と嗅上皮の 化生 1,200 ppm 群; 雌雄で体重の減少又は増加抑制、 雌雄で用量依存的に腎症の重症度が増 加し、1,200 ppm で有意な増加	Huff, 1990
モルモッ ト 32匹	吸入暴露	4 週間 8 時間/日 5 日/週	0、250、500、 1,000 ppm	250 ppm 以上: DPOAE 幅の減少(5 日後)、 暴露中止 3 日後回復 500 ppm: 蝸牛の中間振動領域のコハク酸 脱水素酵素の活性低下	EU, 2003

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雄	皮下投与	7日間	0、1,500 又は 1,700 mg/kg/日	8、12、16、20kHz で聴力障害	Pryor & Howd, 1986

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-6)

トルエンの生殖毒性については、ラットを用いた反復吸入暴露/二世世代繁殖毒性試験が、発生毒性については、マウス、ラットを用いた反復経口投与毒性試験、マウス、ラットを用いた反復吸入暴露毒性試験、ラットを用いた皮下投与毒性試験が行われている。雌雄SDラットを用い、トルエン0、100、500、2,000 ppm (0、375、1,875、7,500 mg/m³) を6時間/日、7日間/週吸入暴露した二世世代繁殖毒性試験を行った。なお、2,000 ppm 群は雌雄暴露の他に、暴露した雄と非暴露の雌との交配群 (雄暴露群)、暴露した雌と非暴露の雄との交配群 (雌暴露群) を設けた。その結果、100、500 ppm群に異常はみられず、2,000 ppm投与群において、雌雄暴露群の母動物を妊娠20日目に帝王切開したF₁胎児に体重増加抑制がみられた。雌雄暴露群及び雌暴露群-雄非暴露群から得られたF₁とF₂出生児に体重増加抑制がみられたが、雄暴露群-雌非暴露群から得られたF₁とF₂出生児に異常はみられなかった。なお、いずれの暴露群の母動物においても毒性影響はみられていない。F₁、F₂世代の雌雄暴露群及び雌暴露群のNOAELを500 ppm (1,875 mg/m³) としている (Roberts et al., 2003)。

ラットの妊娠 13 日目～出生後 48 日目にトルエン 0、100、500 ppm (0、377、1,885 mg/m³) を 7 時間/日吸入暴露した児の学習検査とした試験で、回避学習検査において 100 ppm 以上の雄児において一過性の学習障害がみられた他、500 ppm の雌で体重の低値がみられており (Shigeta et al., 1986)、本評価書では LOAEL を 100 ppm (377 mg/m³) と判断する。

表 7-6 トルエンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄	吸入暴露 (全身)	2世代繁殖試験 F ₀ : 交配前80日間、 交配中15日間、 6時間/日、7日間 /週 交配後の母動物 は妊娠1-20日 目、授乳5-21日 目に上記と同一 条件で暴露 F ₁ : 離乳後80日間暴 露、最短100日齢 で交配；交配 前、交配中、妊 娠、授乳中上記 と同一条件で暴 露	F ₀ 、F ₁ : 0、100、500、2,000 ppm (0、375、 1,875、7,500 mg/m ³) 2,000 ppm 群に は雌雄暴露の他 に、暴露雄と非暴 露の雌との交配 群 (雄暴露群)、暴 露雌と非暴露の 雄との交配群 (雌暴露群) を設 けた。	2,000 ppm F ₀ 世代: 雌雄暴露群: 妊娠20日目に帝王切開 F ₁ 世代: 雌雄暴露群: 胎児の体重増加抑制、出生児の体重 増加抑制 雌暴露群: 出生児の体重増加抑制 雄暴露群: 異常なし F ₂ 世代: 雌雄暴露群: 出生児の体重増加抑制 雌暴露群: 出生児の体重増加抑制 雄暴露群: 異常なし NOAEL: 500 ppm (1,875 mg/m ³) (本評価書の判断)	Roberts et al., 2003
マウス ICR/SIM 雌 30匹/群	強制経口 投与	妊娠8-12日目	0、1,800 mg/kg/日	胎児毒性、催奇形性なし	Seidenberg & Becker, 1987; Seidenberg et al., 1986
マウス ICR 雌 50匹/群	強制経口 投与	妊娠6-13日目	0、2,350 mg/kg/日	F ₀ 世代: 2,350 mg/kg/日; 死亡 (母動物、1/50匹) 胎児毒性、催奇形性なし	Hardin et al., 1987
マウス ICR 雌 46-49匹/群	強制経口 投与	妊娠6-13日目	0、3,000 mg/kg/日	F ₀ 世代: 3,000 mg/kg/日; 死亡 (母動物、3/49匹) 胎児毒性、催奇形性なし	Hardin et al., 1987
マウス Nya 雌 12匹/群	経口投与 (飲水)	妊娠及び授乳中 (母動物)、 離乳から試験終 了時(離乳55日 後)まで (出生 児)	0、16、80、400 mg/L	F ₁ 世代: 400 mg/L; 飲水量、成長、生存率、発達 指標の出現率、回転棒検査において用 量依存性の変化なし	Kostas & Hotchin, 1981

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 雌	強制経口 投与	妊娠6-15日目、 12-15日目	0、260、430、870 mg/kg/日（妊娠 6-15日目） 870 mg/kg/日（妊 娠12-15日目）	F ₀ 世代: 妊娠12-15日目投与群 870 mg/kg/日 母動物の体重増加抑制 妊娠6-15日目投与群 異常なし F ₁ 世代: 妊娠12-15日目投与群 異常なし 妊娠6-15日目投与群 260 mg/kg/日以上; 死亡胎児の増加 430 mg/kg/日以上; 胎児体重低値 870 mg/kg/日 胎児口蓋裂の増加	Nawrot & Staples, 1979
ラット SD 雌	強制経口 投与	妊娠6-19日目	520 mg/kg/日	F ₀ 世代: 520 mg/kg/日; 体重増加抑制、器官重量減少 F ₁ 世代: 520 mg/kg/日; 体重減少 LOAEL : 520 mg/kg/日（本評価書の判 断）	Gospe et al., 1994
マウス 雌	吸入暴露	妊娠6-13日目、 24時間/日	500 mg/m ³	催奇形性なし	Hudak & Ungvary, 1978
マウス ICR 雌 18匹 : 375 mg/m ³ 群 14匹 : 3,750 mg/m ³ 群 15匹 : 対照 群	吸入暴露	妊娠1-17日目、 6時間/日	0、375、3,750 mg/m ³	F ₁ 世代: 3,750 mg/m ³ : 胎児の死亡、過剰肋骨の発生率の軽 微な増加	Shigeta et al., 1982
ラット CFY 雌	吸入暴露	妊娠1-8日目、 9-14日目、9-21 日目 24時間/日	6,000 mg/m ³	F ₀ 世代: 9-14日目: 胚・胎児死亡率増加 9-21日目: 胎児数、胎盤重量の減少、骨 化遅延 胎児毒性あり、催奇形性なし	Hudak et al., 1977

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット CFY 雌 9-19 匹/群	吸入暴露	妊娠 1-8 日目、 9-14 日目、1-21 日目 8-24時間/日	0、1,000、1,500 mg/m ³ (純品)	F ₀ 世代: 1,500 mg/m ³ (24時間、1-8 日目投与); 死亡 1,500 mg/m ³ (24時間、9-14 日目投与); 死亡 F ₁ 世代: 1,000 mg/m ³ (8時間、1-21 日目投与); 骨化遅延の増加 1,500 mg/m ³ (24時間、9-14 日目投与); 無尾、胸骨癒合、過剰肋骨、胎児体 重の低値	Hudak & Ungvary, 1978
ラット CFY 雌 20-22 匹/群	吸入暴露	妊娠7-14日目、 24時間/日	0、1,000 mg/m ³	F ₁ 世代: 1,000 mg/m ³ ; 過剰肋骨の増加 母動物に毒性なし	Tatrai et al., 1980
ラット 雌 Wistar 系の 電撃高回 避動物 母動物; 3 匹/群 児動物; 対照群: 雄 9 匹、雌 8 匹 100 ppm 雄 16 匹、 雌 7 匹 500 ppm 雄 14 匹、 雌 9 匹	吸入暴露	妊娠 13 日目 - 出 生後 48 日目 7時間/日 回避学習検査は 生後 49 日目、 100、150 日目か ら各 10 日間、60 分/回/日実施	0、100、500 ppm (0、377、1,885 mg/m ³)	F ₁ 世代: 100 ppm 以上; 生後 49 日目からの回避学習検査で雄 児に学習障害 500 ppm; 雌で体重の低値 LOAEL : 100 ppm (377 mg/m ³) (本評価 書の判断)	Shigeta et al., 1986
ラット SD 雌 11 匹/群	吸入暴露	妊娠7-17日目 6時間/日	0、600、2,000 ppm (0、2,260、7,540 mg/m ³)	F ₀ 世代: 2,000 ppm; 体重増加抑制 F ₁ 世代: 2,000 ppm; 胎児の死亡率増加、発育遅延、出生 児の体重増加抑制、外表、内臓、骨格 検査、出生児の行動試験において異常 なし	Ono et al., 1995
ラット Wistar 雌 23-38 匹/群	吸入暴露	妊娠9-21日目、 6時間/日	0、300、600、 1,000、1,200 ppm (0、1,125、2,250、 3,750、4,500 mg/m ³)	F ₀ 世代: 1,000 ppm 以上; 体重増加抑制 F ₁ 世代: 1,000 ppm 以上; 出生児の体重低値、腔開口日齢の遅 延 1,200 ppm; 死亡率の増加、一過性の切歯萌出の遅 延	Thiel & Chahoud, 1997

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雌 7-13 匹/群	吸入暴露	妊娠7日目-出生 後18日目、 6時間/日	0、1,200 ppm (0、4,500 mg/m ³)	F ₁ 世代: 1,200 ppm; 体重の増加抑制、反射反応の遅延、自 発運動量の増加、学習障害	Hass et al., 1999
ラット Wistar 5 匹 : 100 ppm 群 7 匹 : 500 ppm 群 7 匹 : 対照 群	吸入暴露	生後 1-28日目 12時間/日	0、100、500 ppm	100 ppm:以上 : 海馬顆粒層の厚みの減少 500 ppm: 海馬の顆粒細胞の変性	Slomianka et al., 1990
ウサギ NZW 雌 8-60 匹/群	吸入暴露	妊娠7-20日目、 24時間/日	0、500、1,000 mg/m ³	F ₀ 世代: 500 mg/m ³ ; 流産 (1/10匹) 1,000 mg/m ³ ; 死亡 (1/8匹、流産、胎児 死亡) F ₁ 世代: 500 mg/m ³ 以上; 胎児毒性、催奇形性なし	Ungvary & Tatrai, 1985
ラット Wistar 雌 7-8匹/群	皮下投与	妊娠14-20日目	1,200 mg/kg/日	F ₁ 世代: 1,200 mg/kg/日; 体重の増加抑制	da Silva et al., 1990

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-7)

トルエンはバクテリア、ほ乳動物細胞及びヒトリンパ球を用いた多くの *in vitro* 試験で、遺伝毒性を誘発しない。しかし、ヒトの細胞を用いた試験で数次的染色体異常及び小核を誘発した。*in vivo* 試験では、1970年代にソ連邦で行われた3つの染色体異常試験で陽性の結果が得られているが、これら結果は、いずれも混入したベンゼンによる可能性が示唆されている。ベンゼンを除去したトルエンを用いた最近の研究では、トルエンは、マウス及びラットの骨髄に生物学的意味のある小核及び染色体異常を誘発させず、マウスの末梢血、骨髄及び肝臓に DNA 損傷を誘発させないことが報告されている。また、最近のヒトでの疫学研究あるいはボランティアによる研究でもトルエンは DNA 損傷を誘発しないことが示唆されている。これらの結果から、トルエンが遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられる。

表 7-7 トルエ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 ¹⁾ -S9 +S9	文献
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	プレインキューベ ーション法 ラット、ハムス ターS9	10-1,000 μ g/plate(純品)	— —	Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	プレート法	10-5,000 μ g/mL	— —	Spanggord et al., 1982

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾ -S9 +S9	文献	
	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	プレート法 ラット S9	100-2,000 μ g/mL	- -	Bos et al., 1981	
	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	ND	87-8,700 μ g/plate	- -	U.S.EPA, 1980	
	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	プレート法、ラ ット S9	2,150 μ g/mL	- -	Nestmann et al., 1980	
	ネズミチフス菌 TA98, TA100, UTH8413, UTH8414	プレート法、ラ ット S9	50-2,000 μ g/mL(99%)	- -	Connor et al., 1985	
	ネズミチフス菌 TA1535, PSK1002	ND	ND	- ND	Nakamura et al., 1987	
	大腸菌 WP2	ND	87-8,700 μ g/plate	- -	U.S.EPA, 1980	
	大腸菌 P3478	ND	ND	- ND	Fluck et al., 1976	
	前進突然変異試験	酵母 D7	ND	4,350 μ g/plate	- -	U.S.EPA, 1980
		マウスリンフォ ーマ L5178Y <i>tk</i> ^{+/+}	ND	31.25-500 μ g/mL(-S9) 6.25-200 μ g/mL(+ラット S9)	+ + (高用量で 陽性)	McGregor et al., 1988
	染色体異常試験	CHO 細胞 ²⁾	ND	16-1,600 μ g/mL(-S9) 50-5,000 μ g/mL(+S9)	- -	Huff, 1990
		ヒト AHH-1 細胞	ND	460 μ g/mL	(+) ND 数的異常	Doherty et al., 1996
		ヒト MCL-5 細胞	ND	460 μ g/mL	(+) ND 数的異常	Doherty et al., 1996
		ヒト h2E1 細胞	ND	184 μ g/mL	+ ND 数的異常	Doherty et al., 1996
		ヒトリンパ球	ND	1,500 μ g/mL	- ND	Germer-Smi dt & Friedrich, 1978
ヒトリンパ球		ND	ND	- ND	U.S. NTP, 1990	
小核試験	ヒト AHH-1 細胞	ND	460 μ g/mL	(+) ND	Doherty et al., 1996	
	ヒト MCL-5 細胞	ND	9.2 μ g/mL	+ ND	Doherty et al., 1996	
	ヒト h2E1 細胞	ND	9.2 μ g/mL	+ ND	Doherty et al., 1996	
	ヒトリンパ球	ラット S9	0.1-2.0 mM	- -	Zarani et al., 1999	
姉妹染色分体交 換試験	CHO 細胞 ²⁾	ND	16-1,600 μ g/mL(-S9) 50-5,000 μ g/mL(+S9)	- -	Huff, 1990	

試験系		試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾ -S9 +S9	文献
		CHO 細胞 ²⁾	ND	117-348 μ g/mL(-S9) 108-1,740 μ g/mL(+S9)	- -	U.S.EPA, 1980
		ヒトリンパ球	ND	15.2-1,520 μ g/mL	- ND	Gener-Smidt & Friedrich, 1978
		ヒトリンパ球	ND	ND	- ND	U.S. NTP, 1990
		ヒトリンパ球	ND	92 μ g/mL	- ND	Richer et al., 1993
	DNA 損傷性試験	大腸菌 <i>polA, rec</i>	ラット S9	400,000-600,000 μ g/mL	- -	McCarroll et al., 1981a, b
		枯草菌 <i>rec^{+/-}</i>	ラット S9	133,333-200,000 μ g/mL	- -	McCarroll et al., 1981a, b
		ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 (<i>umu</i> 試験)	ND	100 μ g/mL(純品)	- -	Nakamura et al., 1987
		ラット(DNA 鎖切断) (肝臓)	ND	0.03-3 mM	+ ND (対照の背景データの範囲内)	Sina et al., 1983
		ヒト細胞(DNA 修復)	ND	276 μ g/mL	- ND	Snyder & Matheson, 1985
		細胞形質転換試験	シリアンハムスターSA7細胞	ND	1,000 μ g/mL	- ND
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	混餌投与	13,000 ppm	-	Rodriguez-Arnaiz & Villalobos-Pietrini, 1985
	染色体異常試験	ショウジョウバエ	混餌投与	8,700 ppm	+ 数的異常	Rodriguez-Arnaiz & Villalobos-Pietrini, 1985
		雌雄 ICR マウス (各 5 匹/群) (骨髄)	経口投与(24 時間内に 2 回投与)	860、1,720 mg/kg (純度 99%)	-	Gad-El-Karim et al., 1984
		雄ラット (5 匹) (骨髄)	皮下投与 12 日間	800 mg/kg/日 (純度不明)	+ (ベンゼンの混入)	Dobrokhoto v, 1972
		ラット(6 匹) (骨髄)	皮下投与 12 日間	1,000 mg/kg/日 (純度不明)	+ (ベンゼンの混入)	Lyapkalo, 1973
		雄ラット (骨髄)	吸入暴露 16 週間 (4 時間/日、5 日/週)	610 mg/m ³	+ (ベンゼンの混入)	Dobrokhoto v & Enikeev, 1976
		雄ラット (骨髄)	吸入暴露 16 週間 (4 時間/日、5 日/週)	5.4、50.7 mg/m ³	-	Aristov et al., 1981
		雄 Wistar ラット (骨髄)	吸入暴露 15 週間 (6 時間/日、5 日/週)	1,125 mg/m ³	-	Donner et al., 1981

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾ -S9 +S9	文献	
小核試験	雄SDラット (各5匹)(骨髄)	腹腔内投与2回	108.75、220、440 mg/kg	+(最高用量でのみ陽性、詳細不明)	Roh et al., 1987	
	雄ラット (各5匹)(骨髄)	腹腔内投与5日間	22、71、214 mg/kg/日(純品)	-	Litton Bionetics Inc., 1978	
	雌雄ICRマウス (各5匹/群)(骨髄)	経口投与(24時間内に2回投与)	860、1,720 mg/kg (純度99%)	-	Gad-El-Karim et al., 1984	
	雄NMRIマウス (各5匹)(骨髄)	経口投与(24時間間隔で2回投与)	104-435 mg/kg (純度99%)	+(対照の背景データの範囲内)	Mohtashami pur et al., 1985	
	雄B6C3F ₁ マウス (各5匹)(骨髄)	腹腔内投与(24時間間隔で2回投与)	104-435 mg/kg (純度99%)	+(対照の背景データの範囲内)	Mohtashami pur et al., 1987	
	雌Swissマウス (各8匹)	腹腔内投与(24時間内に2回投与)	250、500、1,000 mg/kg	-	Kirkhart, 1980	
	雄SDラット (各5匹)(骨髄)	腹腔内投与2回	108.75、220、440 mg/kg	(+)(非常に弱い陽性)	Roh et al., 1987	
	優性致死試験	雄SHRマウス	経口投与	ND	-	Feldt et al., 1985
		雄ICRマウス	吸入暴露8週間(6時間/日、5日/週)	375、1,500 mg/m ³ (100、400 ppm)	-	Brusick & Mazursky, 1981; Litton Bionetics Inc., 1981
	相互転座試験	ショウジョウバエ	混餌投与	13,000 ppm	-	Rodriguez-Arnaiz & Villalobos-Pietrini, 1985
	コメットアッセイ	雌BDF ₁ マウス(血液、肝臓、骨髄細胞)	吸入暴露8週間(6時間/日、5日/週)	500 ppm	-	Plappert et al., 1994
	姉妹染色分体交換試験	雄DBAマウス	腹腔内投与	1,700、3,000 mg/kg	-	Tice et al., 1981
		雄Wistarラット(骨髄)	吸入暴露15週間(6時間/日、5日/週)	1,125 mg/m ³ (300 ppm)	-	Donner et al., 1981

1)+: 陽性、-: 陰性、(+): 弱い陽性、ND: データなし

2) CHO細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

7.3.7 発がん性 (表 7-8、表 7-9、表 7-10)

トルエンの実験動物に対する発がん性については、ラットを用いた経口投与試験、マウス、ラットを用いた吸入暴露試験、マウスを用いた経皮投与試験、マウスを用いたプロモーション試験が行われており、経口投与によるラットの発がん試験で腫瘍の発生がみられているが、信頼性は低く評価することはできない。一方、マウス及びラットの吸入暴露試験やマウスの経皮

投与試験において腫瘍発生率の増加はみられなかった。吸入経路や皮膚経路での発がん性はみられなかったが、経口経路で評価に足る試験がないことから、現時点ではトルエンの実験動物に対する発がん性については結論づけることはできないと考える。

IARC は、トルエンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

表 7-8 トルエンの発がん性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄 7 週齢 40-50 匹/ 群	強制経口 投与	104 週間 4-5 日/週	0、500 mg/kg/日 純度98.34%	雄 (mg/kg/日) 0 500 胸腺腫 0/45 1/37 造血器系腫瘍. 3/45 2/37 (分母は58週齢時の生存数) 悪性腫瘍 11/45 18/40 (分母は33週齢時の生存数) 雌 (mg/kg/日) 0 500 胸腺腫 0/49 2/40 造血器系腫瘍. 1/49 5/40 (分母は58週齢時の生存数) 悪性腫瘍 10/49 21/40 (分母は33週齢時の生存数)	Maltoni et al., 1983, 1985
ラット 雌雄	強制経口 投与	104 週間	0、500、800 mg/kg/日	投与群で用量依存性のない乳腺腫瘍、頭部の腫瘍 (詳細不明)、リンパ腫、白血病。これ以上の情報なし	Maltoni et al., 1997
マウス B6C3F ₁ 雌雄 9-10 週齢 60 匹/群	吸入暴露 (全身)	104 週間、 6.5 時間/ 日、5 日/ 週	0、120、600、 1,200 ppm (雌雄: 0、450、2,260、 4,520 mg/m ³) 純度99%以上	すべての投与群に非腫瘍性及び腫瘍性病変の発生率の増加なし	U.S. NTP, 1990
ラット F344 雌雄 7 週齢 120 匹/群	吸入暴露	24 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、30、100、300 ppm (雌雄: 0、113、377、1,131 mg/m ³) 純度99.98%以上	すべての投与群に腫瘍発生率の増加なし	Gibson & Hardisty, 1983
ラット F344 雌雄 6-7 週齢 60 匹/群	吸入暴露 (全身)	103 週間 6.5 時間/ 日 5 日/週	0、600、1,200 ppm (雌雄: 0、2,260、4,520 mg/m ³) 純度99%以上	すべての投与群に腫瘍発生率の増加なし	U.S. NTP, 1990
マウス C3H 雄 6-10週齢 50匹	経皮投与	83 週間 (死亡する まで)、 3回/週	21.7 mg/回	皮膚腫瘍の発生なし	McKee & Lewis, 1987

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス C3H 雄 6-10週齢 50匹	経皮投与	77 週 間 (死亡する まで)、 3回/週	21.7 mg/回	皮膚乳頭腫1例	McKee et al., 1986
マウス C3H 雄 6-8週齢 350匹	経皮投与	73-120 週 間、2 回/ 週	50 mg/回	皮膚腫瘍3/350例	Blackburn et al., 1986
マウス 30匹	経皮投与	72 週間、2 回/週	16-20 μ L/回	皮膚乳頭腫 (1/30)、皮膚がん (2/30) トルエンに起因した皮膚腫瘍はみられず	Lijinsky & Garcia, 1972
マウス 雄 50匹	経皮投与	24 か月間 (死亡する まで)、 2 回/週	50 μ L/回、純品	トルエン適用部位に線維肉腫 (1/50)、扁平上皮 がん (3/50)、非適用部位に線維腫 (2/50)	Broddle et al., 1996

表 7-9 トルエンのプロモーション試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス Swiss 35匹	経皮投与	不明	不明	DMBA+トルエン: 皮膚乳頭腫 (5/35) トルエン: 皮膚腫瘍 (1/14) トルエンに起因した皮膚腫瘍はみられず	Frei & Kingsley, 1968

表 7-10 トルエンの国際機関等での発がん性評価

機 関/出 典	分 類	分 類 基 準
IARC (2003)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない物質。
ACGIH (2003)	A4	ヒトに対して発がん性が分類できない物質。
日本産業衛生学会 (2003)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2003b)	D	ヒト発がん性に関して分類できない物質。
U.S. NTP (2002)	—	発がん性について評価されていない。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

トルエンは、吸入暴露により速やかに吸収される。ヒトでは吸入したトルエンの約 50%が吸収され、経口経路ではほぼ完全に消化管から吸収される。液体トルエンは、皮膚からの吸収が認められている。トルエンは種々の組織に分布するが、脂肪組織や脳や肝臓などの脂質中に分布しやすい。トルエンは胎盤を通過し、乳汁中にも分布する。ヒト組織からの消失半減期は 3 日以内である。吸収されたトルエンの約 20%が呼気中に排泄され、残りは肝臓で P450 により

代謝され、ベンジルアルコール及びベンズアルデヒドを経由して安息香酸になり、グリシンと抱合して尿中に排泄される。

ヒトでは、トルエンの短時間暴露により頭痛、めまいを含む中毒症状、呼吸器への刺激や作業試験成績の低下などを惹起し、LOAELは 281 mg/m^3 (75 ppm)、NOAELは 150 mg/m^3 (40 ppm)とされている。吸引による中毒では、神経系障害の他に、腎障害、肝障害、血液障害がみられ、重篤な場合には死亡することもある。また、妊婦の例では次世代への影響も疑われている。神経系障害は、回復性を示すが、しばしば意図的吸引を止めた後も継続する。職業暴露では、神経系への影響に関する報告が多い。遺伝毒性については、ほとんどの報告で遺伝毒性を示さないとしている。

実験動物を用いたトルエンの急性毒性については、経口投与のLD₅₀は、ラットで2,600～7,530 mg/kg、吸入暴露のLC₅₀は、マウスで5,208～6,797 ppm (6～7時間)、ラットで11,945～13,055 ppm (6～6.5時間)、経皮投与のLD₅₀はラットで1,640～18,090 mg/kg、ウサギで12,000～14,100 mg/kgである。主な毒性症状は、自発運動の増加、流涙、流涎、吸入暴露では粘膜の刺激、協調不全を伴う運動失調、瞳孔散大、興奮性、角膜反射の消失、握力低下、正向反射の消失、睡眠パターンの異常、条件回避反応の低下、麻痺などの他、ヘマトクリット値及び血糖値の増加、血漿中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性の増加が報告されている。

刺激性については、ウサギの眼、皮膚に軽度から中等度の刺激性を示す。皮膚感作性については、モルモットにおいて陰性である。

反復投与毒性については、トルエンの主な標的器官は、中枢神経系である。経口投与では、マウスに肝臓の重量増加、けいれん、運動失調、脳のノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニン濃度の増加などがみられ、ラットでは、肝臓の重量増加、運動失調、振戦、脳の重量減少や、組織学的変化、腎臓の尿細管上皮の傷害がみられている。吸入暴露では、ラットに肝臓等の重量増加、鼻腔や海馬の組織学的変化、神経伝達物質の変動、認知機能への影響が示された他、聴覚障害がみられている。経口投与では、マウスでの13週間投与試験でみられた肝臓の重量増加を指標としてLOAELは 312 mg/kg/日 と判断した。吸入暴露では、ラットを用いた2年間の暴露試験でトルエン暴露による異常がみられなかったことから、NOAELは 300 ppm ($1,125 \text{ mg/m}^3$)である。

生殖・発生毒性については、生殖毒性としては、ラットの吸入暴露による二世世代繁殖毒性試験で児に体重増加抑制がみられたが、生殖能への影響がないことから、NOAELは 500 ppm ($1,875 \text{ mg/m}^3$)である。発生毒性については、経口投与では、催奇形性はない可能性が強い。吸入経路ではラットにおいて高濃度で無尾や胸骨癒合、学習障害などがみられた。ラットの妊娠中～出生後の暴露で児に学習障害、生後の暴露で児の海馬顆粒層の厚みが減少したことから、本評価書ではLOAELは 100 ppm (377 mg/m^3)と判断する。

遺伝毒性については、トルエンは多くの *in vitro* 試験で陰性であり、*in vivo* 試験でもげっ歯類の小核試験や染色体異常試験、DNA 損傷試験において異常を示さないことが報告されている。また、ヒトでの疫学研究やボランティアによる研究でも DNA 損傷を誘起しないことから、ト

ルエンは遺伝毒性を示す可能性は低い。

発がん性については、げっ歯類の吸入暴露試験や経皮投与試験で腫瘍発生率は増加していないが、経口経路で評価に足る試験がないことから、現時点ではトルエンの発がん性については結論づけることはできない。IARCは、トルエンをグループ3(ヒトに対する発がん性については分類できない物質)に分類している。

文 献 (文献検索時期：2003年4月¹⁾)

- Abou-El-Makarem, M.M., Millburn, P., Smith, R.L. and Williams, R.T. (1967) Biliary excretion of foreign compounds. Benzene and its derivatives in the rat. *Biochem. J.*, **105**, 1269-1274. (EU, 2003;IARC 47, 1989 から引用)
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. (2001) Supplement 2002 and 2003, Cincinnati, OH.
- Andersen, I., Lundqvist, G.R., Molhave, L., Pedersen, O.F., Proctor, D.F., Vaeth, M. and Wyon, D.P. (1983) Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **9**, 405-418.
- Aristov, V.N., Redkin, Ju. V., Bruskin, Z.Z. and Ogelznev, G.A. (1981) Experimental data on the mutagenic action of toluene, isopropanol and sulfur dioxide. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 33-36. (IARC 71, 1999 から引用)
- Astrand, I. (1975) Uptake of solvents in the blood and tissues of man. A review. *Scand. J. Work Environ. Health*, **1**, 199-218. (EU, 2003 から引用)
- Astrand, I., Ehrner-Samuel, H., Kilbom, A. and Ovrum, P. (1972) Toluene exposure. I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise. *Work Environ. Health*, **9**, 119-130. ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2000) Toxicological profile for toluene, Atlanta, GA.(<http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html> から引用)
- Baelum, J., Andersen, I., Lundqvist, G.R., Molhave, L., Pedersen, O.F., Vaeth, M. and Wyon, D.P. (1985) Response of solvent-exposed printers and unexposed controls to six-hour toluene exposure. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **11**, 271-280.
- Baelum, J., Lundqvist, G.R., Molhave, L. and Andersen, N.T. (1990) Human response to varying concentrations of toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **62**, 65-71. (U.S.EPA, 2003b から引用)
- Baelum, J., Molhave, L., Hansen, S.H. and Dossing, M. (1993) Hepatic metabolism of toluene after gastrointestinal uptake in humans. *Scand. J. Work Environ. Health*, **19**, 55-62. Bauchinger, M., Schmid, E., Dresch, J., Kolin-Gerresheim, J., Hauf, R. and Suhr, E. (1982) Chromosome changes in lymphocytes after occupational exposure to toluene. *Mutat. Res.*, **102**, 439-445.
- Benignus, V.A., Muller, K.E., Barton, C.N. and Bittikofer, J.A. (1981) Toluene levels in blood and brain of rats during and after respiratory exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **61**, 326-334. (IPCS, 1986;EU, 2003 から引用)
- Benignus, V.A., Muller, K.E., Graham, J.A. and Barton, C.N. (1984) Toluene levels in blood and brain of rats as a function of toluene level in inspired air. *Environ. Res.*, **33**, 39-46. (ATSDR, 2000;EU, 2003 から引用)
- Bennett, R.H. and Forman, H.R. (1980) Hypokalemic periodic paralysis in chronic toluene exposure. *Arch. Neurol.*, **37**, 673.
- Benville, P.E. Jr. and Korn, S. (1977) The acute toxicity of six monocyclic aromatic crude oil components to striped bass (*Morone saxatilis*) and bay shrimp (*Crangon franciscorum*). *Calif. Fish Game*, **63**, 204-209.
- Bergman, K. (1979) Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents. *Scand. J. Work Environ. Health*, **5** (Suppl. 1), 1- 263. (IPCS, 1986 から引用)
- Bergman, K. (1983) Application and results of whole-body autoradiography in distribution studies of organic solvents. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, **12**, 59-118. (EU, 2003 から引用)
- Berry, W.O. and Brammer, J.D. (1977) Toxicity of water-soluble gasoline fractions to fourth-instar larvae of the mosquito, *Aedes aegypti* L. *Environ. Pollut.*, **13**, 229-234. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Bio/dynamics Inc. (1980) A 26 week inhalation toxicity study of toluene in the rat. Project No.78-7234. (EU, 2003 から引用)
- Black, J. A., Birge, W. J., McDonnell, W. E., Westerman, A. G., Ramey, B. A. and Bruser, D. M. (1982) The aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians. Lexington, Kentucky, University of Kentucky, Water Resources Research Institute, 61 pp (Research Report No. 133).
- Blackburn, G.R., Deitch, R.A., Schreiner, C.A. and MacKerer, C.R. (1986) Predicting carcinogenicity of petroleum distillation fractions using a modified *Salmonella* mutagenicity assay. *Cell Biol. Toxicol.*, **2**, 63-84. (IARC 47, 1989 から引用)
- Blum, D.J.W. and Speece, R.E. (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. *Research Journal WPCF*, **63**, 198-207.
- Bobra, A.M., Shiu, W.Y. and Mackay, D. (1983) A predictive correlation for the acute toxicity of hydrocarbons and chlorinated hydrocarbons to the water flea (*Daphnia magna*). *Chemosphere*, **12**, 1121-1129.
- Bonnet, P., Raoult, G. and Gradiski, D. (1979) Concentrations lethales 50 des principaux hydrocarbures aromatiques. *Arch. Mal. Med. Trav. Secur. Soc.*, **40**, 805-810. (IPCS, 1986 から引用)
- Bos, R.P., Brouns, R.M.E., Van Doorn, R., Theuws, J.L.G. and Henderson, P.T. (1981) Non-mutagenicity of toluene, *o*-, *m*-, and *p*-xylene, *o*-methylbenzyl alcohol, and *o*-methylbenzyl sulfate in the Ames assay. *Mutat. Res.*, **88**, 273-279. (ATSDR, 2000;IPCS, 1986;IARC 71, 1999 から引用)
- Boey, K. W., Foo, S. C. and Jeyaratnam, J. (1997) Effects of occupational exposure to toluene: A neuropsychological study on workers in Singapore. *Ann. Acad. Med. Singapore*, **26**, 184-187.
- Brenniman, G., Hartung, R. and Weber, W. J. Jr. (1976) A continuous flow bioassay method to evaluate the effects of

¹⁾ データベースの検索を 2003 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。

- outboard motor exhausts and selected aromatic toxicants on fish. *Water Res.*, **10**, 165-169.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und blualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoa I. bakterienfressende flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen blualgen (*Microcystis aeruginosa*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. *Vom Wasser*, **50**, 45-60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen II. bakterienfressende ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. Saprozoische flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **13**, 170-173.
- Broddle, W.D., Dennis, M.W., Kitchen, D.N. and Vernet, E.H. (1996) Chronic dermal studies of petroleum streams in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **30**, 47-54. (EU, 2003 から引用)
- Brooke, L.T., Call, D.J., Poirier, S.H. and Harting, S.L. (1986) Toxicity of toluene to several freshwater species. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI (Report to Battelle Memorial Research Institute, Columbus, OH) :10 p.
- Brugnone, F., Perbellini, L., Apostoli, P., Locatelli, M. and Mariotto, P. (1983) Decline of blood and alveolar toluene concentration following two accidental human poisonings. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **53**, 157-165. (EU, 2003 から引用)
- Brusick, D.J. and Mazursky, S. (1981) Mutagenicity evaluation of toluene. Mouse dominant lethal assay. Litton Bionetics Inc., Kensington, Maryland. (EU, 2003 から引用)
- Buccafusco, R.J., Ells, S.J. and LeBlanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **26**, 446-452.
- Caldwell, R.S., Caldarone, E.M. and Mallon, M.H. (1977) Effects of a seawater-soluble fraction of cook inlet crude oil and its major aromatic components on larval stages of the dungeness crab, *Cancer magister*. In: Wolfe, D.A. (Ed.) *Fate and Effects of Petroleum Hydrocarbons in Marine Ecosystems and Organisms*, Pergamon Press, NY :210-220. (EU, 2003; U.S. EPA, 2003a から引用)
- Cameron, G.R., Paterson, J.L.H., de Saram, G.S.W. and Thomas, J.C. (1938) The toxicity of some methyl derivatives of benzene with special reference to pseudocumene and heavy coal-tar naphtha. *J. Pathol. Bacteriol.*, **46**, 95-107. (IARC 47, 1989 から引用)
- Capel, P.D. and Larson, S.J. (1995) A chemodynamic approach for estimating losses of target organic chemicals from water during sample holding time. *Chemosphere*, **30**, 1097-1107.
- Carlsson, A. (1982) Exposure to toluene: Uptake, distribution and elimination in man. *Scand. J. Work Environ. Health*, **8**, 43-55. (ATSDR, 2000; EU, 2003 から引用)
- Carlsson, A. and Lindqvist, T. (1977) Exposure of animals and man to toluene. *Scand. J. Work Environ. Health*, **3**, 135-143.
- Carlsson, A. and Ljungquist, E. (1982) Exposure to toluene: Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand. J. Work Environ. Health*, **8**, 56-62. (ATSDR, 2000; EU, 2003; IARC 47, 1989 から引用)
- Carpenter, C.P. and Smyth, H.F. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Ophthalmol.*, **29**, 1363-1372. (ATSDR, 2000 から引用)
- Casto, B.C. (1981) Chemical-viral interactions: enhancement of viral transformation by chemical carcinogens. In: Stich, H.F. & San, R.H.C. eds, *Short-term Tests for Chemical Carcinogens*, Berlin, Springer-Verlag, pp. 350-361. (IARC 71, 1999 から引用)
- Cavalleri, A., Nicali, E., Flocchi, V. and Gobba, F. (2000) Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. *Arch. Environ. Health*, **55**, 399-404.
- Cherry, N., Johnston, J.D., Venables, H., Waldron, H.A., Buck, L. and MacKay, C.J. (1983) The effects of toluene and alcohol on psychomotor performance. *Ergonomics*, **26**, 1081-1087.
- Connor, T.H., Theiss, J.C., Hanna, H.A., Monteith, D.K. and Matney, T.S. (1985) Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol. Lett.*, **25**, 33-40. (ATSDR, 2000; EU, 2003; IARC 71, 1999 から引用)
- da Silva, V.A., Malheiros, L.R., Figueiredo, L.F.H., Sa-Rego, M.M. and Paumgarten, F.J.R. (1991) Neurobehavioral development of rats exposed to toluene through maternal milk. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, **24**, 1239-1243. (EU, 2003 から引用)
- da Silva, V.A., Malheiros, L.R., Paumgarten, F.J.R., Sa-Rego, M.M., Riul, T.R. and Golovattei, M.A.R. (1990) Developmental toxicity of in utero exposure to toluene on malnourished and well nourished rats. *Toxicology*, **64**, 155-168.
- De Rooij, B.M., Commandeur, J.M. and Vermeulen, N.E. (1998) Mercapturic acids as biomarkers of exposure to electrophilic chemicals: applications to environmental and industrial chemicals. *Biomarkers*, **3**, 239-303.
- Devlin, E.W., Brammer, J.D. and Puyear, R.L. (1982) Acute toxicity of toluene to three age groups of fathead minnows

- (*Pimephales promelas*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., **29**, 12-17.
- Dobrokhotov, V.B. (1972) The mutagenic influence of benzene and toluene under experimental conditions. Gig. I. Sanit., **37**, 36-39. (in Russian) (IPCS, 1986; IARC 71, 1999 から引用)
- Dobrokhotov, V.B. and Enikeev, M.I. (1976) Mutagenic effect of benzene, toluene, and a mixture of these hydrocarbons in a chronic experiment. Gig. I. Sanit., **2**, 32-34 (in Russian). (IPCS, 1986 から引用)
- Doherty, A.T., Ellard, S., Parry, E.M. and Parry, J.M. (1996) An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. Mutagenesis, **11**, 247-274. (IARC 71, 1999 から引用)
- Donald, J.M., Hooper, K. and Hopenhayn-Rich, C. (1991) Reproductive and developmental toxicity of toluene: A Review. Environm. Health Perspect., **94**, 237-244.
- Donner, M., Husgafvel-Pursiainen, K., Maki-Paakkanen, J., Sorsa, M. and Vainio, H. (1981) Genetic effects of in vivo exposure to toluene. Mutat. Res., **85**, 293-294. (EU: IUCLID, 2003; IPCS, 1986 から引用)
- Echeverria, D., Fine, L., Langolf, G., Schork, A. and Sampaio, C. (1989) Acute neurobehavioural effects of toluene. Br. J. Ind. Med., **46**, 483-495. Egle, J.L. and Gochberg, B.J. (1976) Respiratory retention of inhaled toluene and benzene in the dog. J. Toxicol. Environ. Health, **1**, 531-538. (EU, 2003; IARC 47, 1989 から引用)
- EI Masry, A.M., Smith, J.N., Williams, R.T. (1956) Studies in detoxication. 69. The metabolism of alkyl-benzenes: n-propyl-benzene and n-butyl-benzene with further observations on ethyl-benzene. Biochem. J., **64**, 50-56. (EU, 2003 から引用)
- Eller, N., Netterstrom, B. and Laursen, P. (1999) Risk of chronic effects on the central nervous system at low toluene exposure. Occup. Med., **49**, 389-395.
- EU, European Union Bureau (2003) European Union Risk Assessment Report, toluene. ECB, European Chemicals Bureau. (<http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/Risk-Assessment/REPORT/toluenereport032.pdf> から引用)
- Exxon (1988) Primary dermal irritation study in the rabbit. Exxon Biomedical Sciences. Project Number 225904. (EU, 2003 から引用)
- Exxon (1995) Ocular Irritation Study in the Rabbit without Eyewash with Toluene (compliant with OECD test guideline 405. Exxon Biomedical Sciences. Project Number 191813. (EU, 2003 から引用)
- Feldt, E.G., Zhurkov, V.S. and Sysin, A.N. (1985) Study of the mutagenic effects of benzene and toluene in the mammalian somatic and germ cells (Abstract). Mutat. Res., **147**, 294. (IARC 71, 1999 から引用)
- Ferrando, M.D. and Andreu-Moliner, E. (1992) Acute toxicity of toluene, hexane, xylene, and benzene to the rotifers *Brachionus calyciflorus* and *Brachionus plicatilis*. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **49**, 266-271. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Fischman, C.M. and Oster, J.R. (1979) Toxic effects of toluene: A new cause of high anion gap metabolic acidosis. J. Am. Med. Ass., **241**, 1713-1715.
- Fluck, E.R., Poirier, L.A. and Ruelius, H.W. (1976) Evaluation of a DNA polymerase-deficient mutant of *E. coli* for rapid detection of carcinogens. Chem. Biol. Interact., **15**, 219-231. (ATSDR, 2000 から引用)
- Foo, S.C., Jeyaratnam, J. and Koh, D. (1990) Chronic neurobehavioural effects of toluene. Br. J. Ind. Med., **47**, 480-484. (EU, 2003 から引用)
- Fornazzari, L., Wilkinson, D.A., Kapur, B.M. and Carlen, P.L. (1983) Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. Acta Neurol. Scand., **67**, 319-329. Forni, A., Pacifico, E. and Limonta, A. (1971) Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. Arch. Environ. Health, **22**, 373-378. (ATSDR, 2000; EU, 2003; IARC 47, 1989 から引用)
- Frei, J.V. and Kingsley, W.F. (1968) Observations on chemically-induced regressing tumours of mouse epidermis. J. Natl. Cancer Inst., **41**, 1307-1313. (IPCS, 1986; IARC 47, 1989 から引用)
- Freitag, D., Ballhorn, L., Geyer, H. and Korte, F. (1985) Environmental hazard profile of organic chemicals. An experimental method for the assessment of the behaviour of organic chemicals in the ecosphere by means of simple laboratory tests with ¹⁴C labelled chemicals. Chemosphere, **14**, 1589-1616.
- Funes-Craviono, F., Zapata-Gayon, C., Kolmodin-Hedman, B., Lambert, B., Lindsten, J., Norberg, E., Nordenskjold, M., Olin, R. and Swensson, A. (1977) Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange in workers in chemical laboratories and a rototyping factory and in children of women laboratory workers. Lancet., **2**, 322-325. (EU, 2003; IARC 47, 1989 から引用)
- Gad-El-Karim, M.M., Harper, B.L. and Legator, M.S. (1984) Modifications in the myeloclastogenic effect of benzene in mice with toluene, phenobarbital, 3-methylcholanthrene, Aroclor 1254, and SKF-525A. Mutat. Res., **135**, 225-243. (IPCS, 1986; IARC 71, 1999 から引用)
- Galassi, S., Mingazzini, M., Vigano, L., Cesareo, D. and M.L. Tosato (1988) Approaches to modeling toxic responses of aquatic organisms to aromatic hydrocarbons. Ecotoxicol. Environ. Saf., **16**, 158-169.
- Geiger, D.L., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1990) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 5. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI I:332.
- Gerner-Smidt, P. and Friedrich, U. (1978) The mutagenic effect of benzene, toluene and xylene studied by the SCE technique. Mutat. Res., **55**, 313-316. (ATSDR, 2000; EU, 2003; IARC 71, 1999 から引用)
- Ghantous, H. and Danielsson, B.R.G. (1986) Placental transfer and distribution of toluene, xylene and benzene and their

- metabolites during gestation in mice. *Biol. Res. Pregnancy. Perinatol.*, **7**, 98-105. (ATSDR, 2000; EU, 2003; IARC 47, 1989 から引用)
- Gibson, J.E. and Hardisty, J.E. (1983) Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fischer-344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **3**, 315-319. (IPCS, 1986; EU, 2003; IARC 47, 1989 から引用)
- Gospe, S.M. Jr., Saeed, D.B., Zhou, S.S. and Zeman, F.J. (1994) The effects of high-dose toluene on embryonic development in the rat. *Pediat. Res.*, **36**, 811-815.
- Greenberg, M. M. (1997) The central nervous system and exposure to toluene: A risk characterization. *Environ. Res.*, **72**, 1-7.
- Guillot, J.P., Gonnet, J.F., Clement, C., Caillard, L. and Truhaut, R. (1982a) Evaluation of the cutaneous-irritation potential of 56 compounds. *Fd. Chem. Toxic.*, **20**, 563-572. (EU, 2003; EU: IUCLID, 2003 から引用)
- Guillot, J.P., Gonnet, J.F., Clement, C., Caillard, L. and Truhaut, R. (1982b) Evaluation of the ocular-irritation potential of 56 compounds. *Fd. Chem. Toxic.*, **20**, 573-582. (EU, 2003 から引用)
- Gut, I. (1983) Influence of frequently-used industrial solvents and monomers of plastics on xenobiotic metabolism. *Zbl. Pharm.*, **122**, 1139-1162. (IPCS, 1986 から引用)
- Hammer, K.D., Mayer, N. and Pfeiffer, E.H. (1998) Sister chromatid exchange in rotogravure printing plant workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **71**, 138-142.
- Hanninen, H., Antti-Poika, M. and Savolainen, P. (1987) Psychological performance, toluene exposure and alcohol consumption in rotogravure printers. *Int. Arch. Environ. Health*, **59**, 475-483.
- Hardin, B.D., Schuler, R.L., Burg, J.R., Booth, G.M., Hazelden, K.R., MacKenzie, K.M., Piccirillo, V.J. and Smith, K.N. (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog. Carcinog. Mutagenesis*, **7**, 29-48. (IARC 47, 1989 から引用)
- Hass, U., Lund, S.P., Hougaard, K.S. and Simonsen, L. (1999) Developmental neurotoxicity after toluene inhalation exposure in rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, **21**, 349-357.
- Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. Eds. (1991) *Handbook of Environmental Degradation Rates*, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.*, **5** suppl. 1, 3-142. (EU, 2003; EU: IUCLID, 2003; IARC 71, 1999 から引用)
- Hazleton Laboratories. (1962) Acute eye application - albino rabbits. ESSO Research and Engineering Company. Falls Church VA. (ATSDR, 2000 から引用)
- Heijden, C.A. van der, Mulder, H.C.M., de Vrijer, F., Woutersen, R.A., Davis, P.B., Vink, G.J., Heijna-Merkus, E., Janssen, P.J.C.M., Canton, J.H. and van Gestel, C.A.M. (1988) Integrated criteria document toluene effects. Appendix to report 758473010, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands. (EU, 2003 から引用)
- Hermens, J., Canton, H., Janssen, P. and Jong, R.D. (1984) Quantitative structure-activity relationships and toxicity studies of mixtures of chemicals with anaesthetic potency: acute lethal and sublethal toxicity to *Daphnia magna*. *Aquat. Toxicol.*, **5**, 143-154.
- Hermens, J., Busser, P., Leeuwangh, P. and Musch, A. (1985) Quantitative structure-activity relationships and mixture toxicity of organic chemicals in *Photobacterium phosphoreum*: the Microtox test. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **9**, 17-25. (EU, 2003 から引用)
- Horne, J.D., and Oblad, B.R. (1983) Aquatic toxicity studies of six priority pollutants. Rep.No.4380, NUS Corp., Houston Environ.Center, Houston, TX:99 p./ Appendix A, Horne, J.D., Swirsky, M.A., Hollister, T.A., Oblad, B.R. and Kennedy, J.H. (eds.), *Acute Toxicity Studies of Five Priority Pollutants*, NUS Corp.Rep.No.4398, Houston, TX :47 p. (U.S. EPA, 2003aから引用)
- Hsieh, G.C., Sharma, R.P., Parker, R.D. and Coulombe, R. A. Jr. (1990) Evaluation of toluene exposure via drinking water on levels of regional brain biogenic monoamines and their metabolites in CD-1 mice. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **20**, 175-184. (ATSDR, 2000 から引用)
- Hudak, A., Rodics, K., Stuber, I. and Ungvary, G.Y. (1977) The effects of toluene inhalation on pregnant CFY rats and their offspring. *Munkavedelem*, **23** (Suppl. 1-3), 25-30 (Report No. TR-83-0061). (IPCS, 1986 から引用)
- Hudak, A. and Ungvary, G. (1978) Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. *Toxicology*, **11**, 55-63. (IPCS, 1986; IARC 47, 1989 から引用)
- Huff, J. (1990) *Toxicology and Carcinogenesis Studies of Toluene (CAS no. 108-88-3) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Inhalation studies)*. U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, Technical Report Series No. 371.
- Hulzebos, E.M., Adema, D.M.M., Dirven-Van Breemen, E.M., Henzen, L., Van Dis, W.A., Herbold, H.A., Hoekstra, J.A. and Baerselman, R. (1993) Phytotoxicity studies with *Lactuca sativa* in soil and nutrient solution. *Environ. Toxicol. Chem.*, **12**, 1079-1094.
- Hutchinson, T. C., Hellebust, J. A., Tam, D., Mascarenhas, R. A. and Shiu, W. Y. (1980) The correlation of the toxicity to algae of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons with their physical-chemical properties. *Environ. Sci. Res.*, **16**, 577-586.
- Hyden, D., Larsby, B., Andersson, H., Odkvist, L.M., Liedgren, S.R.C. and Tham, R. (1983) Impairment of visuo-vestibular interaction in humans exposed to toluene. *ORL (Karger)*, **45**, 262-269. (EU, 2003 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1989) Some organic solvents, resin monomers and related

- compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting. Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Monograph No.47, Lyon, France.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Monograph No.71, Lyon, France.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1986) Toluene. World Health Organization (WHO), Environmental Health Criteria 52, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/>から引用)
- Iregren, A., Akerstedt, T., Olson, B.A. and Gamberale, F. (1986) Experimental exposure to toluene in combination with ethanol intake. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **12**, 128-136. (EU, 2003 から引用)
- Johnson, A.C., Juntunen, L., Nylen, P., Borg, E. and Høglund, G. (1988) Effect of interaction between noise and toluene on auditory function in the rat. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, **105**, 56-63. (Johnson, A.C., Nylen, P., Borg, E. and Høglund, G. (1990) Sequence of exposure to noise and toluene can determine loss of auditory sensitivity in the rat. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, **109**, 34-40. (EU, 2003 から引用)
- Kamijo, Y., Soma, K., Hasegawa, I. and Ohwada, T. (1998) Fatal bilateral adrenal hemorrhage following acute toluene poisoning: a case report. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **36**, 365-368.
- Karacic, V., Skender, L., Bosner-Cucancic, B., Bogadi-Sare, A. (1995) Possible genotoxicity in low level benzene exposure. *Am. J. Ind. Med.*, **27**, 379-388.
- Kimura, E.T., Ebert, D.M. and Dodge, P.W. (1971) Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **19**, 699-704. (IPCS, 1986 から引用)
- Kirkhart, B. (1980) Micronucleus test on toluene. Research Triangle Park, North Carolina, U.S. Environmental Protection Agency (Prepared by SRI International, Menlo Park, California, Contract No. 68-02-2947). (IPCS, 1986 から引用)
- Kishi, R., Harabuchi, I., Ikeda, T., Yokota, H. and Miyake, H. (1988) Neurobehavioural effects and pharmacokinetics of toluene in rats and their relevance to man. *Br. J. Ind. Med.*, **45**, 396-408. (EU, 2003 から引用)
- Korn, S., Moles, D.A. and Rice, S.D. (1979) Effects of temperature on the median tolerance limit of pink salmon and shrimp exposed to toluene, naphthalene, and cook inlet crude oil. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **21**, 521-525. (EU, 2003; U.S. EPA, 2003a から引用)
- Kostas, J. and Hotchin, J. (1981) Behavioral effects of low-level perinatal exposure to toluene in mice. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **3**, 467-469. Kroeger, R.M., Moore, R.J., Lehman, T.H., Giesy, J.D. and Skeeters, C.E. (1980) Recurrent urinary calculi associated with toluene sniffing. *J. Urol.*, **123**, 89-91.
- Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K. and Winter, A. (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res.*, **23**, 501-510.
- 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.
- Ladefoged, O., Strange, P., Møller, A., Lam, H.R., Ostergaard, G., Larsen, J.J. and Arlien-Søborg, P. (1991) Irreversible effects in rats of toluene (inhalation) exposure for six months. *Pharmacol. Toxicol.*, **68**, 384-390.
- Larsen, F. and Leira, H.L. (1988) Organic brain syndrome and long-term exposure to toluene: A clinical, psychiatric study of vocationally active printing workers. *J. Occup. Med.*, **30**, 875-878.
- Lijinsky, W. and Garcia, H. (1972) Skin carcinogenesis tests of hydrogenated derivatives of anthracene and other polynuclear hydrocarbons. *Z. Krebsforsch.*, **77**, 226-230. (IPCS, 1986; IARC 47, 1989 から引用)
- Litton Bionetics Inc. (1978) Teratology study in rats. Toluene, Kensington, Maryland, Litton Bionetics, Inc., 17 pp. (Final Report submitted to the American Petroleum Institute, Washington DC, January 1978) (LBI Project No. 20698-4). (IPCS, 1986 から引用)
- Litton Bionetics Inc. (1981) Mutagenicity evaluation of toluene. Mouse dominant lethal assay, Kensington, Maryland, Litton Bionetics, Inc., 15 pp. (Final Report submitted to the American Petroleum Institute, Washington DC, January 1981) (LBI Project No. 21141-05). (IPCS, 1986 から引用)
- Lof, A., Hjeltn, E.W., Colmsjö, A., Lundmark, B.-O., Norström, A. and Sato, A. (1993) Toxicokinetics of toluene and urinary excretion of hippuric acid after human exposure to ²H₈-toluene. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 55-59. (ATSDR, 2000; EU, 2003; IARC 71, 1999 から引用)
- Lyapkalo, A.A. (1973) Genetic activity of benzene and toluene. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **17**, 24-28. (in Russian) (IPCS, 1986; IARC 71, 1999 から引用)
- Lyman, W.J. et al (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Amer. Chem. Soc., pp. 15-1 to 15-29, Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2002 から引用)
- Mackay, D., Shiu, W.Y. and Ma, K.C. (1992) Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Vol. 1 - Monoaromatic Hydrocarbons, Chlorobenzenes, and PCBs., Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- Maki-Paakkanen, J., Husgafvel-Pursiainen, K., Kalliomaki, P.L., Tuominen, J. and Sorsa, M. (1980) Toluene-exposed workers and chromosome aberrations. *J. Toxicol. Environ. Health*, **6**, 775-781.
- Maltoni, C., Ciliberti, A., Pinto, C., Soffritti, M., Belpoggi, F. and Menarini, L. (1997) Results of long-term experimental carcinogenicity studies of the effects of gasoline, correlated fuels, and major gasoline aromatics

- on rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **837**, 15-52. (ATSDR, 2000 から引用)
- Maltoni, C., Conti, B. and Cotti, G. (1983) Benzene: a multipotential carcinogen. Results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Am. J. Ind. Med.*, **4**, 589-630. (IARC, 1989; IPCS, 1986; EU, 2003 から引用)
- Maltoni, C., Conti, B., Cotti, G. and Belpoggi, F. (1985) Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: current results and ongoing research. *Am. J. Ind. Med.*, **7**, 415-446. (IARC, 1989; IPCS, 1986; EU, 2003 から引用)
- Marchini, S., Tosato, M.L., Norberg-King, T.J., Hammermeister, D.E. and Hoglund, M. D. (1992) Lethal and sublethal toxicity of benzene derivatives to the fathead minnow, using a short-term test. *Environ. Toxicol. Chem.*, **11**, 187-195.
- Massengale, O.N., Glaser, H.H., LeLievre, R.E., Dodds, M.J.B. and Klock, M.E. (1963) Physical and psychologic factors in glue sniffing. *New Engl. J. Med.*, **269**, 1340-1344. Matsushita, T., Arimatsu, Y., Ueda, A., Satoh, K. and Nomura, S. (1975) Hematological and neuro-muscular response of workers exposed to low concentration of toluene vapor. *Ind. Health*, **13**, 115-121.
- Matsushita, T., Arimatsu, Y., Ueda, A., Satoh, K. and Nomura, S. (1975) Hematological and neuro-muscular response of workers exposed to low concentration of toluene vapor. *Ind. Health*, **13**, 115-121.
- MB Research Laboratories, Inc. (1975) Report on primary renal irritation in rabbits. Mobil, Project No. MB750-956. McCarrol, N.E., Keech, B.H. and Piper, C.E. (1981a) A microsuspension adaptation of the *Bacillus subtilis* "rec" assay. *Environ. Mutagenesis*, **3**, 607-616. (EU, 2003; IARC, 1999 から引用)
- McCarrol, N.E., Piper, C.E. and Keech, B.H. (1981b) An *E. coli* microsuspension assay for the detection of DNA damage induced by direct-acting agents and promutagens. *Environ. Mutagenesis*, **3**, 429-444. (EU, 2003; IARC, 1999 から引用)
- McGregor, D.B., Braun, A., Cattanaach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C. and Caspary, W.J. (1988) Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutag.*, **12**, 85-154. (EU: IUCLID, 2003; IARC, 1999 から引用)
- McKee, R.H. and Lewis, S.C. (1987) Evaluation of the dermal carcinogenic potential of liquids produced from the Cold Lake heavy oil deposits of Northeast Alberta. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **65**, 1793-1797. (IARC, 1989 から引用)
- McKee, R.H., Stubblefield, W.A., Lewis, S.C., Scala, R.A., Simon, G.S. and DePass, L.R. (1986) Evaluation of the dermal carcinogenic potential of tar sands bitumen-derived liquids. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **7**, 228-235. (IARC, 1989 から引用)
- McWilliams, M.L., Chen, G.D. and Fechter, L.D. (2000) Low level toluene disrupts auditory function in guinea pigs. Submitted to *Toxicology and Applied Pharmacology*. (EU, 2003 から引用)
- Melcer, H., Bell, J. and Thompson, D. (1992) Predicting the fate of volatile organic compounds in municipal waste water treatment plants. *Wat. Sci. Tech.*, **25**, 383-389.
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mohtashamipur, E., Norpoth, K., Woelke, U. and Huber, P. (1985) Effects of ethylbenzene, toluene, and xylene on the induction of micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice. *Arch. Toxicol.*, **58**, 106-109. (EU, 2003; IARC, 1999 から引用)
- Mohtashamipur, E., Strater, H., Triebel, R. and Norpoth, K. (1987) Effects of pretreatment of male NMRI mice with enzyme inducers or inhibitors on clastogenicity of toluene. *Arch. Toxicol.*, **60**, 460-463. (EU, 2003; IARC, 1999 から引用)
- Moles, A., Bates, S., Rice, S.D. and Korn, S. (1981) Reduced growth of coho salmon fry exposed to two petroleum components, toluene and naphthalene, in fresh water. *Trans. Am. Fish.Soc.*, **110**, 430-436.
- Morata, T.C., Dunn, D.E., Kretschmer, L.W., Lemasters, G.K. and Keith, R.W. (1993) Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scand. J. Work Environ. Health*, **19**, 245-254.
- Morata, T.C., Fiorini, A.C., Fischer, F.M., Colacioppo, S., Wallingford, K.M., Krieg, E.F., Dunn, D.E., Gozzoli, L., Padrao, M.A. and Cesar, L.G. (1997) Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, **23**, 289-298.
- Morck, H.I., Winkel, P. and Gyntelberg, F. (1985) *Helbredseffekter af toluenudsaetelse*. Arbejdsmiljøfondet, Copenhagen, 54 pp. (EU, 2003 から引用)
- Moss, A.H., Gabow, P.A., Kaehny, W.D., Goodman, S.I., Haut, L.L. and Haussler, M.R. (1980) Fanconi's syndrome and distal renal tubular acidosis after glue sniffing. *Ann. Intern. Med.*, **92**, 69-70. (EU, 2003 から引用)
- Nakamura, S., Oda, Y., Shimada, T., Oki, I. and Sugimoto, K. (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK 1002: examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.*, **192**, 239-246. (EU, 2003; IARC, 1999 から引用)
- Nawrot, P.S. and Staples, R.E. (1979) Embryo-fetal toxicity and teratogenicity of benzene and toluene in the mouse. *Teratology*, **19**, 41A (abstract).
- Nestmann, E.R., Lee, E.G.H., Matula, T.I., Douglas, G.R. and Mueller, J.C. (1980) Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the *Salmonella/mammalian*-microsome assay. *Mutat. Res.*, **79**, 203-212. (ATSDR, 2000; IPCS, 1986; IARC, 1999 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.

- Ng, T.P., Foo, S.C. and Yoong, T. (1992) Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *British J. Ind. Med.*, **49**, 804-808.
- Niederlehner, B.R., Cairns, J. and Smith, E. P. (1998) Modeling acute and chronic toxicity of nonpolar narcotic chemicals and mixtures to *Ceriodaphnia dubia*. *Ectotoxicol. Environ. Saf.*, **39**, 136-146.
- Nirmalakhandan, N., Arulgnanendran, V., Monsin, M., Sun, B. and Cadena, F. (1994) Toxicity of mixtures of organic chemicals to microorganisms. *Water Res.*, **28**, 543-551. (EU, 2003 から引用)
- Nise, G., Attewell, R., Skerfving, S. and Orbaek, P. (1989) Elimination of toluene from venous blood and adipose tissue after occupational exposure. *Br. J. Ind. Med.*, **46**, 407-411. (EU, 2003 から引用)
- Nise, G., Hogstedt, B., Bratt, I. and Skerfving, S. (1991) Cytogenetic effects in rotogravure workers exposed to toluene (and benzene). *Mutat. Res.*, **261**, 217-223.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nomiyama, K. and Nomiyama, H. (1974) Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **32**, 75-83. (EU, 2003 から引用)
- Nordic Study Group on the Health Risk of Chromosome Damage (1990) A Nordic database on somatic chromosome damage. *Mutat. Res.*, **241**, 325-337. (EU, 2003 から引用)
- NOTOX (1996) Assessment of contact hypersensitivity to toluene in the albino guinea pig (maximization-test). NOTOX BV, NOTOX Project 179911, s' Hertogenbosch, The Netherlands. (EU, 2003 から引用)
- O'Brian, E.T., Yeoman, W.B. and Hobby, J.A.E. (1971) Hepatorenal damage from toluene in a "glue sniffer". *Br. Med. J.*, **2**, 29-30. (EU, 2003 から引用)
- Ogata, M. and Miyake, Y. (1978) Disappearance of aromatic hydrocarbons and organic sulfur compounds from fish flesh reared in crude oil suspension. *Water Res.*, **12**, 1041-1044.
- Ono, A., Sekita, K., Ohno, K., Hirose, A., Ogawa, Y., Saito, M., Naito, K., Kaneko, T., Furuya, T., Matsumoto, K., Tanaka, S. and Kurokawa, Y. (1995) Reproductive and developmental toxicity of toluene. I. Teratogenicity study of inhalation exposure in pregnant rats. *J. Toxicol. Sci.*, **20**, 109-134.
- Orbaek, P. and Nise, G. (1989) Neurasthenic complaints and psychometric function of toluene-exposed rotogravure printers. *Am. J. Ind. Med.*, **16**, 67-77.
- Overcash, M.R., Weber, J.B. and Miles, M.L. (1982) Behavior of organic priority pollutants in the terrestrial systems: Di-n-butyl phthalate ester, toluene, and 2,4-dinitrophenol. Water Resources Research Institute of the University of North Carolina. Report No. 171. (EU, 2003 から引用)
- Patel, R. and Benjamin, J. (1986) Renal disease associated with toluene inhalation. *Clin. Toxicol.*, **24**, 213-223. (EU, 2003 から引用)
- Paterson, S.C. and Sarvesvaran, R. (1983) Plastic bag death: A toluene fatality. *Med. Sci. Law.*, **23**, 64-66. Pelclova, D., Rossner, P. and Pickova, J. (1990) Chromosome aberrations in rotogravure printing plant workers. *Mutat. Res.*, **245**, 299-303.
- Pellizzari, E.D., Hartwell, T.D., Haris, B.S.H., Waddell, R.D., Whitaker, D.A. and Erickson, M.D. (1982) Purgeable organic compounds in mother's milk. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **28**, 322-328. (ATSDR, 2000 から引用)
- Pellizzari, E.D., Hartwell, T.D., Harris, B.S.3rd., Waddell, R.D., Whitaker, D.A. and Erickson, M.D. (1982) Purgeable organic compounds in mother's milk. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **28**(3), 322-328.
- Piotrowski, J. (1967) Quantitative estimate of the absorption of toluene in people (In Polish with English summary). *Med. Pracy*, **18**, 213-223. (EU, 2003 から引用)
- Pitarque, M., Vaglenov, A., Nosko, M., Hirvonen, A., Norrpa, H., Creus, A. and Marcos, R. (1999) Evaluation of DNA damage by the Comet assay in shoe workers exposed to toluene and other organic solvents. *Mutat. Res.*, **441**, 115-127.
- Plappert, U., Barthel, E. and Seidel, H.J. (1994) Reduction of benzene toxicity by toluene. *Environ. Mol. Mutagen.*, **24**, 283-292. (ATSDR, 2000; EU, 2003; IARC, 1999 から引用)
- Potera, G.T. (1975) The Effects of Benzene, Toluene and Ethylbenzene on Several Important Members of the Estuarine Ecosystem. Ph.D.Thesis, Lehigh University, Bethlehem, PA:108. (EU, 2003; U.S. EPA, 2003a から引用)
- Price, K.S., Waggy, G.T., and Conway, R.A. (1974) Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *J. Water Pollut. Contr. Fed.*, **46**, 63-77.
- Pryor, G.T. and Howd, R.A. (1986) Toluene-induced ototoxicity by subcutaneous administration. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **8**, 103-104.
- Pryor, G.T., Dickinson, J., Howd, R.A. and Rebert, C.S. (1983) Transient cognitive deficits and high-frequency hearing loss in weanling rats exposed to toluene. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **5**, 53-57. (EU, 2003 から引用)
- Pryor, G.T., Rebert, C.S., Dickinson, J. and Feeney, E.M. (1984) Factors affecting toluene induced ototoxicity in rats. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **6**, 223-238.
- Pyykko, K., Tahti, H. and Vapaatalo, H. (1977) Toluene concentrations in various tissues of rats after inhalation and oral administration. *Arch. Toxicol.*, **38**, 169-176. (ATSDR, 2000; EU, 2003 から引用)
- Rebert, C.S., Sorenson, S.S., Howd, R.A. and Pryor, G.T. (1983) Toluene-induced hearing loss in rats evidenced by the brainstem auditory-evoked response. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **5**, 59-62. (EU, 2003 から引用)
- Rees, D.C., Wood, R.W., McCormick, J.P. and Cox, C. (1985) Toxicokinetics of toluene in the rat. *Scand. J. Work Environ. Health*, **11**, 301-306. (EU, 2003 から引用)

- Richer, C.L., Chakrabarti, S., Senecal-Quevillon, M., Duhr, M.A., Zhang, X.X. and Tardif, R. (1993) Cytogenetic effects of low-level exposure to toluene, xylene, and their mixture on human blood lymphocytes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **64**, 581-585. (ATSDR, 2000; EU, 2003; IARC, 1999; U.S.NTP, 1990 から引用)
- Riihimaki, V. and Pfaffli, P. (1978) Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4**, 73-85. (EU, 2003 から引用)
- Roberts, L.G., Bevans, A.C. and Schreiner, C.A. (2003) Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat. I. Reproductive toxicity. *Reproductive Toxicology*, **17**, 649-658.
- Rodriguez-Arnaiz, R. and Villalobos-Pietrini, R. (1985) Genetic effects of thinner, benzene and toluene in *Drosophila melanogaster*. 2. Sex linked recessive lethal mutations and translocations. II-III. *Contam. Amb.*, **1**, 45-49. (EU, 2003; IARC, 1999 から引用)
- Roghair, C.J., Buijze, A., Yedema, E.S.E. and Hermens, J.L.M. (1994) A QSAR for base-line toxicity to the midge *Chironomus riparius*. *Chemosphere*, **28**, 989-997.
- Roh, J., Moon, Y.H. and Kirr, K.Y. (1987) The cytogenic effects of benzene and toluene on bone marrow cells in rats. *Yonsei Med. J.*, **28**, 297-309. (IARC, 1999 から引用)
- Russ, G., Clarkson, A.R., Woodroffe, A.J., Seymour, A.E. and Cheng, I.K.P. (1981) Renal failure from glue sniffing. *Med. J. Aust.*, **2**, 121-123.
- Sato, A. and Nakajima, T. (1978) Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. *Br. J. Ind. Med.*, **35**, 43-49. (EU, 2003 から引用)
- Sato, A., Nakajima, T., Fujiwara, Y. and Hirose, K. (1974) Pharmacokinetics of benzene and toluene. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **33**, 169-182. (EU, 2003 から引用)
- Savolainen, H. (1978) Distribution and nervous system binding of intraperitoneally-injected toluene. *Acta. Pharmacol. Toxicol.*, **43**, 78-80. (IPCS, 1986 から引用)
- Schmid, E., Bauchinger, M. and Hauf, R. (1985) Chromosome changes with time in lymphocytes after occupational exposure to toluene. *Mutat. Res.*, **142**, 37-39.
- Schultz, T.W., Bryant, S.E. and Kissei, T.S. (1996) Toxicological assessment in *Tetrahymena* of intermediates in aerobic microbial transformation of toluene and *p*-xylene. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **56**, 129-134. (U.S. EPA, 2003a; EU, 2003 から引用)
- Seidenberg, J.M. and Becker, R.A. (1987) A summary of the results of 55 chemicals screened for developmental toxicity in mice. *Teratog. Carcinog. Mutagenesis*, **7**, 17-28. (IARC, 1989 から引用)
- Seidenberg, J.M., Anderson, D.G. and Becker, R.A. (1986) Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. *Teratog. Carcinog. Mutagenesis*, **6**, 361-374. (IARC, 1989 から引用)
- Sherwood, R.J. (1976) Ostwald solubility coefficients of some industrially important substances. *Br. J. Ind. Med.*, **33**, 106-107. (EU, 2003 から引用)
- Shibata, K., Yoshita Y. and Matsumoto, H. (1994) Extensive chemical burns from toluene. *Am. J. Emerg. Med.*, **12**, 353-355.
- Shigeta, S., Aikawa, H. and Misawa, T. (1982) Effects of maternal exposure to toluene during pregnancy on mouse embryos and fetuses. *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, **7**, 265-270.
- Shigeta, S., Misawa, T., Aikawa, H., Momotani, H., Yoshida, T. and Suzuki, K. (1986) Effects of low level toluene exposure during the developing stage of the brain on learning in high avoidance rats. *Jpn. J. ind. Health*, **28**, 445-454.
- Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I. and Bradley, M.O. (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat. Res.*, **113**, 357-391. (EU, 2003; IARC, 1999 から引用)
- Slomianka, L., Edelfors, S., Ravn-Jonsen, A., Rungby, J., Danscher, G. and West, M.J. (1990) The effect of low-level toluene exposure on the developing hippocampal region of the rat: Histological evidence and volumetric findings. *Toxicology*, **62**, 189-202.
- Smith, J.N., Smithies, R.H. and Williams, R.T. (1954) Studies in detoxication. 55. The metabolism of alkylbenzenes. (a) Glucuronic acid excretion following the administration of alkylbenzenes. (b) Elimination of toluene in the expired air of rabbits. *Biochem. J.*, **56**, 317-320. (EU, 2003 から引用)
- Smyth, H.F. Jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C., Striegel, J.A. and Nycum, J.S. (1969) Range-finding toxicity data: List VII. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **30**, 470-476. (IPCS, 1986; EU, 2003 から引用)
- Snyder, R.D. and Matheson, D.W. (1985) Nick translation—a new assay for monitoring DNA damage and repair in cultured human fibroblasts. *Environ. Mutagen.*, **7**, 267-279. (EU, 2003 から引用)
- Spanggord, R.J., Mortelmans, K.E., Griffin, A.F. and Simmon, V.F. (1982) Mutagenicity in *Salmonella typhimurium* and structure-activity relationships of wastewater components emanating from the manufacture of trinitrotoluene. *Environ. Mutagen.*, **4**, 163-179. (IARC, 1999 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) 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)

- Streicher, H.Z., Gabow, P.A., Moss, A.H., Kono, D. and Kaehny, W.D. (1981) Syndromes of toluene sniffing in adults. *Ann. Intern. Med.*, **94**, 758-762.
- Sugai, S., Murata, K., Kitagaki, T. and Tomita, I. (1990) Studies on the eye irritation caused by chemicals in rabbits - 1. A quantitative structure-activity relationships approach to primary eye irritation of chemicals in rabbits. *J. Tox. Sci.*, **15**, 245-262. (EU, 2003 から引用)
- Svensson, B.G., Nise, G., Erfurth, E.M. and Olsson, H. (1992) Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *Br. J. Ind. Med.*, **49**, 402-408.
- Svirbely, J.L., Dunn, R.C. and Von Oettingen, W.F. (1943) The acute toxicity of vapours of certain solvents containing appreciable amounts of benzene and toluene. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **25**, 366-373. (IPCS, 1986 から引用)
- Taher, S.M., Anderson, R.J., McCartney, R., Popovtzer, M.M. and Schrier, R.W. (1974) Renal tubular acidosis associated with toluene "sniffing". *New Engl. J. Med.*, **290**, 765-768.
- Tahti, H., Aaran, R.K. and Vapaatalo, H. (1983) An inhalation method for testing the toxicity of volatile compounds in small laboratory animals. A study on short-term and long-term toluene inhalation in rats. *Exp. Clin. Pharmacol.*, **5**, 667-671. (ATSDR, 2000 から引用)
- Tatrai, E., Rodics, K. and Ungvary, G. (1980) Embryotoxic effects of simultaneously applied exposure of benzene and toluene. *Folia Morphol.*, **28**, 286-289.
- Thiel, R. and Chahoud, I. (1997) Postnatal development and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene exposure. *Arch. Toxicol.*, **71**, 258-265. Tice, R.R., Vogt, T.F. and Costa, D.L. (1981) *Env. Sci. Res.*, **25**, 257-275. (EU: IUCLID, 2003 から引用)
- Tosato, M.L., Vigano, L. Skagerberg, B. and Clement, S. (1991) A new strategy for ranking chemical hazards. framework and application. *Environ.Sci.Technol.*, **25**, 695-702.
- Ungvary, G. and Tatrai, E. (1985) On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch. Toxicol., Suppl.* **8**, 425-430. (IPCS, 1986;IARC, 1989 から引用)
- Ungvary, G., Manyai, S., Tatrai, E., Szeberenyi, S., Cseh, R.J., Molnar, J. and Folly, G. (1980) Effect of toluene inhalation on the liver of rats - dependence on sex, dose and exposure time. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, **24**, 242-252.
- Ungvary, G.Y. (1984) The possible contribution of industrial chemicals (organic solvents) to the incidence of congenital defects caused by teratogenic drugs and consumer goods. An experimental study. In: Brent, T. and Klingberg, N. ed. *Prevention of physical and mental congenital defects. Part A. The scope of the problem*, New York, A.R. Liss Inc. (IPCS, 1986; EU, 2003 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1980) Exposure assessments of priority pollutants: toluene. In: Little, A.D. ed. *Storet water quality information system*, Washington DC. (IPCS, 1986 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003a) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003b) 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, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1990) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Toluene (CAS no. 108-88-3) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Inhalation studies). U.S. Department of Health and Human Services, Technical Report Series No. 371. PB90-256371.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Veulemans, H. and Masschelein, R. (1978) Experimental human exposure to toluene. II. Toluene in venous blood during and after exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **42**, 105-117. (EU, 2003 から引用)
- Vrca, A., Karacic, V., Bozicevic, D., Bozиков, V. and Malinar, M. (1996) Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations to toluene. *Am. J. Ind. Med.*, **30**, 52-66.
- Vrca, A., Bozicevic, D., Karacic, V., Fuchs, R., Prionic-Majic, D. and Malinar, M. (1995) Visual evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Arch. Toxicol.*, **69**, 337-340.
- von Euler, G., Ogren, S.O., Eneroth, P., Fuxe, K. and Gustafsson, J.A. (1994) Persistent effects of 80 ppm toluene on dopamine-regulated locomotor activity and prolactin secretion in the male rat. *Neurotoxicology*, **15**, 621-24. (EU, 2003 から引用)
- von Euler, G., Ogren, S.O., Li, X.M., Fuxe, K. and Gustafsson, J.A. (1993) Persistent effects of subchronic toluene exposure on spatial learning and memory, dopamine-mediated locomotor activity and dopamine D₂ agonist binding in the rat. *Toxicology*, **77**, 223-232.
- Waldron, H.A., Cherry, N. and Venables, H. (1982) Solvent exposure and liver function. *Lancet*, **2**, 1276.
- Ward, G.S., Parrish, P.R. and Rigby, R.A. (1981) Early life stage toxicity tests with a saltwater fish: Effects of eight chemicals on survival, growth, and development of sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). *J. Toxicol. Environ. Health*, **8**, 225-240.
- Weinstein, S., Scottolini, A.G. and Bhagavan, N.V. (1985) Low neutrophil alkaline phosphatase in renal tubular acidosis with hypophosphatemia after toluene sniffing. *Clin. Chem.*, **31**, 330-331.
- Will, A.M. and McLaren, E.H. (1981) Reversible renal damage due to glue sniffing. *Br. Med. J.*, **283**, 525-526. (EU, 2003 から引用)

- Wilkins-Haug, L. (1997) Teratogen update: Toluene. *Teratology*, **55**, 145-151.
- Winneke, G., Kramer, U. and Kastka, J. (1976) Zur Beeinflussung psychomotorischer Leistungen durch Alkohol und durch verschiedene Lösungsmitteldämpfe. In: Horváth, M. (ed.) *Adverse effects of environmental chemical and psychotropic drugs*. Vol. 2. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam. (EU, 2003 から引用)
- Withey, R.J. and Hall, J.W. (1975) The joint toxic action of perchloroethylene with benzene or toluene in rats. *Toxicology*, **4**, 5-15. (EU, 2003 から引用)
- Woiwode, W. and Drysch, K. (1981) Experimental exposure to toluene: further consideration of cresol formation in man. *Br. J. Ind. Med.*, **38**, 194-197. (EU, 2003 から引用)
- Woiwode, W., Wodarz, R., Drysch, K. and Weichardt, H. (1979) Metabolism of toluene in man: Gas-chromatographic determination of *o*-, *m*- and *p*-cresol in urine. *Arch. Toxicol.*, **43**, 93-98. (EU, 2003 から引用)
- Wolf, M.A., Rowe, V.K., McCollister, D.D., Hollingsworth, R.L. and Oyen, F. (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *Arch. Ind. Health*, **14**, 387-398. (ATSDR, 2000; EU, 2003 から引用)
- Wrc (1991) The effect of toluene on early life stages of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Report No. DoE 2943. UK. (EU, 2003 から引用)
- Zahlsen, K., Eide, I., Nilsen, A.M. and Nilsen, O.G. (1992) Inhalation kinetics of C6 to C10 aliphatic, aromatic and naphthenic hydrocarbons in rat after repeated exposures. *Pharm. Toxicol.*, **71**, 144-149. (EU, 2003 から引用)
- Zarani, F., Papazafiri, P. and Kappas, A. (1999) Induction of micronuclei in human lymphocytes by organic solvents in vitro. *JEPTO*, **18**, 21-28. (EU, 2003 から引用)
- Zavalic, M., Mandic, Z., Turk, R., Bogadi-Sare, A. and Plavec, D. (1998) Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *Am. J. Ind. Med.*, **33**, 297-304. (ATSDR, 2000 から引用)
- 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, 東京. (http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり).
- 環境庁 (1997a) トルエンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B694G, 1997年3月31日).
- 環境庁 (1997b) トルエンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B707G, 1997年4月30日).
- 環境庁 (1997c) トルエンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B681G, 1997年3月31日).
- 環境庁 (1997d) トルエンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B720G, 1997年3月31日).
- 環境庁 (1997e) トルエンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験-21日間 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B733G, 1997年3月31日).
- 経済産業省 (2001) 平成12年度化学工業統計年報.
- 経済産業省 (2002) 平成13年度化学工業統計年報.
- 経済産業省 (2002) 平成14年度化学工業統計年報.
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成13年度実績) の確報値. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用)
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 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13年度).
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成13年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutodata.htm に記載あり)
- 経済産業省, 環境省 (2004) PRTR 排出量等算出マニュアル 第3版 第III部 資料編.
- 財務省 (2003) 貿易統計. (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> から引用)
- 室内空気対策研究会 (2002) 実態調査分科会, 平成13年度実態調査報告書. (<http://www.ibec.or.jp/room-air/page.html> から引用)
- 多田千春 (1999) 職業性トルエン曝露の平衡機能に及ぼす影響 - 重心動揺検査による検討-. 信州医誌, **47**, 139-153.
- 重化学工業通信社 (2001) 化学品ハンドブック 2001年版.
- 瀬戸博, 斎藤育江 (2002) 化学物質による室内空気汚染の実態とその健康影響, 東京都衛研年報, **53**, 179-190.
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 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14年度研究報告書.
- 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.
- 石油連盟 (2004) 石油統計情報, 換算係数一覧. (<http://www.paj.gr.jp/html/statis/kansan.html> から引用)
- 通商産業省 (1980) 通商産業省公報 1980年12月25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)

通商産業省 (1998) 平成 9 年度化学工業統計年報.

通商産業省 (1999) 平成 10 年度化学工業統計年報.

通商産業省 (2000) 平成 11 年度化学工業統計年報.

日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2002 年度化学物質排出量調査結果— (2001 年度実績).

日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003 年度), 産衛誌, **45**, 147-171.

CERI 有害性評価書 トルエン

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 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 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。