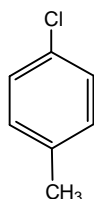


## [4] p-クロロトルエン

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名： p-クロロトルエン  
(別の呼称：4-クロロトルエン、1-クロロ-4-メチルベンゼン)  
CAS 番号：106-43-4  
化審法官報公示整理番号：3-39(クロロトルエン)  
化管法政令番号：  
RTECS 番号：XS9010000  
分子式：C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>Cl  
分子量：126.58  
換算係数：1 ppm = 5.18 mg/m<sup>3</sup> (気体、25 )  
構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質は無色の液体である<sup>1)</sup>。

融点	7.5 <sup>2),3),4)</sup> 、7.3~7.6 <sup>5)</sup>
沸点	162.4 (760 mmHg) <sup>2),3)</sup> 、162.4 <sup>4)</sup> 、162 <sup>5)</sup>
密度	1.0697 g/cm <sup>3</sup> (20 ) <sup>2)</sup>
蒸気圧	2.69 mmHg (=359 Pa) (25 ) <sup>3)</sup> 、 2.7 mmHg (=360 Pa) (20 ) <sup>5)</sup>
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	3.33 <sup>2),5),6)</sup>
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	106 mg/1000g (20 ) <sup>7)</sup> 、106 mg/L (20 ) <sup>5)</sup> 、 15~40 mg/L (20 ) <sup>5)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
<u>好氣的分解</u>
分解率：BOD 0% (試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) <sup>8)</sup>
(備考：揮散により、GCの測定はできなかった) <sup>8)</sup>
化学分解性
<u>OHラジカルとの反応性(大気中)</u>
反応速度定数：1.8 × 10 <sup>-12</sup> cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (AOPWIN <sup>9)</sup> により計算)

半減期：2.9～29日（OHラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm<sup>3</sup><sup>10)</sup>と仮定、1日を12時間として計算）

硝酸ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $>5 \times 10^{-17}$  cm<sup>3</sup>/(分子・sec)（測定値）<sup>11)</sup>

半減期： $<1.8$ 年（硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8$ 分子/cm<sup>3</sup><sup>12)</sup>と仮定して計算）

加水分解性

加水分解しない<sup>13)</sup>。

生物濃縮性（濃縮性が無いまたは低いと判断される物質<sup>14)</sup>）

生物濃縮係数(BCF)：

21.9～76.5（試験生物：コイ、試験期間：8週間、試験濃度：0.3 mg/L）<sup>8)</sup>

(14)～101.6（試験生物：コイ、試験期間：8週間、試験濃度：0.03 mg/L）<sup>8)</sup>

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：327.1 (loamy sand)<sup>15)</sup>、335.9 (sandy sand)<sup>15)</sup>、512.2 (sand)<sup>15)</sup>

(4) 製造輸入量及び用途

生産量・輸入量等

本物質の平成14年における生産量は4,500 t/年とされている<sup>15)</sup>。

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」によると、平成8年度及び平成10年度における製造（出荷）及び輸入量は、クロロトルエンとして1,000～10,000t未満/年である<sup>16),17)</sup>。

用途

本物質の主な用途は染料・農薬・医薬中間体とされている<sup>18)</sup>。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は水環境保全に向けた取組のため要調査項目として選定されている。

## 2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	98.2	12.2	9.9	16.0
水域	0.8	85.3	0.8	29.7
土壌	1.0	0.1	89.3	53.4
底質	0.0	2.4	0.0	0.8

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03 <sup>a)</sup>	0/8	全国	1989	2)
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$								
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$								
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$								
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/15	全国	2000	3)
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$								
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/65	全国	2000	3)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/11	全国	2000	3)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.001	0/14	全国	2002	4)
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.001	0/10	全国	2002	4)

注：a) 統一検出下限値未満の値として最大  $0.0042 \mu\text{g/m}^3$  が得られている

#### (4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

地下水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ  $15 \text{ m}^3$ 、 $2 \text{ L}$  及び  $2,000 \text{ g}$  と仮定し、体重を  $50 \text{ kg}$  と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平均	大気 一般環境大気 室内空気	評価に耐えるデータは得られなかった データは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった $0.01 \mu\text{g/L}$ 未満程度 (2000) $0.01 \mu\text{g/L}$ 未満程度 (2000)	データは得られなかった $0.0004 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 $0.0004 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	大気 一般環境大気 室内空気	評価に耐えるデータは得られなかった データは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった $0.01 \mu\text{g/L}$ 未満程度 (2000) $0.01 \mu\text{g/L}$ 未満程度 (2000)	データは得られなかった $0.0004 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 $0.0004 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度
最大値	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度を設定できるデータは得られなかった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水のデータから算定すると  $0.0004 \mu\text{g/kg/day}$  未満程度であった。本物質は、環境媒体から食物経路で摂取されるばく露によるリスクは小さいと考えられる。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 (µg/kg/day)	予測最大ばく露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.0004</u>	<u>0.0004</u>
	公共用水域・淡水	(0.0004)	(0.0004)
食物			
土壌			
経口ばく露量合計		0.0004	0.0004
総ばく露量		<u>0.0004</u>	<u>0.0004</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) ( ) 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない。

#### (5) 水生生物に対するばく露の推定 (水質に係る予測環境中濃度：PEC)

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度 (PEC) を設定すると、公共用水域の淡水域、海水域とも 0.01 µg/L 未満程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.01 µg/L 未満程度 (2000)	0.01 µg/L 未満程度 (2000)
海 水	0.01 µg/L 未満程度 (2000)	0.01 µg/L 未満程度 (2000)

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

本物質をウサギ、イヌに経口投与した結果、尿中代謝物としてウサギで p-クロロ安息香酸、イヌで p-クロロ馬尿酸がそれぞれ検出された<sup>1)</sup>。また、ウサギに 300 mg/kg を強制経口投与した結果、半日程度で投与量の 64～83% がエーテル可溶性の p-クロロ安息香酸誘導体として尿中に排泄されたが、エステル型グルクロニドは投与量の 1% と少なかった<sup>2,3)</sup>。

ラットに本物質 1,000 mg/kg を腹腔内投与し、1、4、12 時間後の血液、肺、肝臓での本物質濃度を調べた結果、本物質はいずれの場合も 1 時間後に検出され、血液、肺ではその後も少し増加して 4 時間後にピーク濃度を示したが、肝臓でのピーク濃度は 1 時間後にみられて 4 時間後には減少しており、12 時間後にはいずれの場合もわずかに検出できる程度の濃度となった。また、肺、肝臓のアリール炭化水素水酸化酵素 (AHH) 活性は投与の 1 時間後には有意に低く、4、12 時間後も阻害されたままで大きな変化はなく、0、500、1,000、1,500 mg/kg の腹腔内投与では、1 時間後の肺、肝臓での AHH 活性阻害は 1,000 mg/kg の投与で最大に達し、投与量をさらに増加 (1,500 mg/kg) させてもそれ以上の活性阻害はみられなかった。チトクローム P-450 (CYP) 量は 1,000 mg/kg 投与の 1 時間後に肺で有意 (41%) に、肝臓でわずか (12%) に減少し、肺の CYP2B1 活性は 50%、肝臓の CYP2B1/2B2 活性は 40% とそれぞれ有意に阻害されたが、CYP1A 活性は肺、肝臓のどちらでも変化がなかった<sup>4)</sup>。

吸入ばく露や経皮ばく露での情報は得られなかったが、下記に示すように急性毒性試験では経口ばく露の LD<sub>50</sub>、吸入ばく露の LC<sub>50</sub> が報告されており、経皮ばく露でも死亡はなかったものの毒性症状はみられていることから、本物質は経口ばく露や吸入ばく露では比較的容易に吸収され、経皮ばく露でもある程度は吸収されるものと思われる。

#### (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

##### 急性毒性

表 3.1 急性毒性

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	2,100 mg/kg <sup>5)</sup>
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	2,273 mg/kg (雄) <sup>6)</sup>
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	2,389 mg/kg (雌) <sup>6)</sup>
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,900 mg/kg <sup>7)</sup>
モルモット	経口	LD <sub>50</sub>	3,750 mg/kg <sup>8)</sup>
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	1,900 mg/kg <sup>8)</sup>
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	26,900 mg/m <sup>3</sup> <sup>9)</sup>
マウス	吸入	LC <sub>50</sub>	34,000 mg/m <sup>3</sup> (2hr) <sup>8)</sup>
ラット	経皮	LD <sub>50</sub>	>5,000 mg/kg <sup>6)</sup>
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	>2,000 mg/kg <sup>10)</sup>

注): ( ) 内の時間はばく露時間を示す。

本物質の液体を誤嚥して化学性肺炎を起こす可能性がある。眼に付くと発赤や痛み、皮膚では乾燥、発赤、痛みを生じる<sup>11)</sup>。

#### 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、50、200、800 mg/kg/day を 29 日間強制経口投与した結果、800 mg/kg/day 群の雄 2 匹、雌 1 匹が死亡し、一過性の流涎が雄 1 匹、雌 4 匹でみられ、雄の体重は試験期間を通して低かった。また、800 mg/kg/day 群で肝臓の絶対重量(雄)、相対重量(雌)の有意な増加を認め、雌 1 匹の肝臓で中程度の炎症性細胞や限局性浸潤、肝細胞の空胞化がみられた。この他にも、200 mg/kg/day 群の雄で血小板、雌で平均赤血球ヘモグロビン量の有意な減少がみられたが、いずれも正常範囲内に収まるものであった<sup>12)</sup>。この結果から、NOAEL は 200 mg/kg/day であった。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、200、600、1,800 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、1,800 mg/kg/day 群で雌雄各 8 匹が死亡し、投与後には虚脱、流涎、振戦が頻繁にみられ、600 mg/kg/day 群の雄及び 1,200 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。実験終了時には 1,800 mg/kg/day 群では生存率が低かったために統計検定をしなかったが、600 mg/kg/day 群で低体重あるいはストレスによると考えられる臓器重量の変化がみられた以外には、血液や尿、組織の検査に投与に関連した影響はなかった<sup>13,14)</sup>。

また、同様にして 0、50、200、800 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した結果、800 mg/kg/day 群の雄 4 匹、雌 2 匹が死亡し、活動性の低下や虚脱、易刺激性、振戦、鼻血、喘鳴、呼吸困難、多呼吸がみられた。800 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制がみられ、雌では体重増加に有意差はなかったものの実験終了時の体重は有意に低く、雄で ALP や血中尿素窒素、クレアチニン、ビリルビンの増加、雌雄で肝臓及び腎臓の相対重量、雌で副腎の絶対及び相対重量の増加などに有意差を認め、雌雄の肝臓で小葉中心部の肝細胞肥大、腎臓で尿細管上皮の変性や再生、間質の線維化、単核細胞浸潤を伴った進行性の慢性腎症、副腎で束状帯の過形成、腺胃で粘膜びらんなどがみられた<sup>13,14)</sup>。これらの結果から、NOAEL は 200 mg/kg/day であった。

ウ) ラット(系統等不明)に 0.01、0.1、1 mg/kg/day を 6 ヶ月間経口投与した結果、1 mg/kg/day 群でヘモグロビン濃度や赤血球数、白血球数の増加、好中球の食作用性の変化、肝機能障害、炭水化物代謝障害、脳でコリンエステラーゼ活性の上昇やアスパラギン酸、グルタミン酸濃度の増加、毛細管の充血や軽度の出血、脳細胞の核拡張と細胞質の腫脹、肝実質や尿細管上皮のジストロフィー、肺胞中隔の萎縮と断裂、肝臓及び肺の動脈壁で著明な体液過多と肥厚、腎小体束状帯で著明な狭窄などを認め、0.1 mg/kg/day 群でも程度こそ低い但这些の影響がみられたとした報告がある<sup>15,16)</sup>。これによると、他の報告に比べて異様に低い用量でも影響を生じることになるが、記載内容等は不十分で詳細は不明である。

エ) ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、100、300、1,000 mg/kg/day のモノクロロトルエン(*p*-体 48%、*o*-体 51%) を 90 日間強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群で 3 日後から流涎、7 週後から排尿亢進がみられ、40 日目の尿サンプルでアルブミン濃度の増加がみられた。また、300 mg/kg/day 以上の群の雌及び 1,000 mg/kg/day 群の雄で軽度の体重減少、雌雄でヘモグロビン濃度の増加と赤血球数及びヘマトクリット値の軽度の増加、雄で腎臓相対

重量の増加、雌で脾臓重量の減少がみられた。この結果から、NOELは100 mg/kg/dayであった<sup>17,18)</sup>。

オ) ビーグル犬雌雄4匹を1群とし、0、30、100、300 mg/kg/dayのモノクロロトルエン(p-体48%、o-体51%)を90日間強制経口投与した結果、300 mg/kg/day群の雄で軽度の体重増加の抑制がみられ、赤血球やヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値も軽度に減少したが、赤血球数等の変化は正常範囲に収まるものであった。その他、主要臓器の重量や組織に影響はなかった。この結果から、NOELは100 mg/kg/dayであった<sup>18,19)</sup>。

#### 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌雄各5匹を1群とし、0、50、200、800 mg/kg/dayを29日間<sup>12)</sup>、Sprague-Dawley ラット雌雄各10匹を1群とし、0、50、200、800 mg/kg/dayを90日間<sup>13,14)</sup> 強制経口投与した各実験で、精巣や卵巣などの生殖器官の重量や外観、組織に影響はみられなかった。これらの結果から、NOAELは800 mg/kg/dayであった。

イ) 雌ラット(系統等不明)に1,100、1,833 mg/kgを単回、55、550 mg/kg/dayを2ヵ月間、0、0.01、0.1、1 mg/kg/dayを6ヵ月間経口投与し、妊娠20日目に開腹して調べた結果、単回投与の両群で胚毒性がみられた。また、2ヵ月投与の550 mg/kg/day群で着床前胚損失(19.80 vs 対照群5.8)による胚死亡率(20.27 vs 8.7)の増加がみられ、胎仔の12.7%に肝臓肥大、47%に肝臓発育不全がみられたが、いずれの群にも、投与に関連した奇形の発生はなかった<sup>15,16)</sup>。

#### ヒトへの影響

ア) 本物質及びその異性体(o-体)の混合気体(混合比不明)に対する職業ばく露の経験では、400 ppm(2,106 mg/m<sup>3</sup>)に60分間ばく露されると重度の中毒症状を引き起こし、200 ppm(1,053 mg/m<sup>3</sup>)でもばく露が長引けば疾病症状の原因となる。75 ppm(395 mg/m<sup>3</sup>)以上の濃度は労働環境として十分な条件ではない<sup>20)</sup>。

イ) クロロトルエンは鼻や舌を刺すような刺激性の臭いがあり、臭気閾値は0.235 mg/m<sup>3</sup>と報告されている<sup>21)</sup>。

### (3) 発がん性

#### 主要な臓器による発がんの可能性の分類

国際的に主要な臓器での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表3.2に示すとおりである。

表3.2 主要な臓器による発がんの可能性の分類

機 関 ( 年 )		分 類
WHO	IARC	-
EU	EU	-
USA	EPA	-



	ACGIH	-
	NTP	-
日本	日本産業衛生学会	-
ドイツ	DFG	-

## 発がん性の知見

### 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、代謝活性化系（S9）添加の有無にかかわらずネズミチフス菌<sup>22-26</sup>、大腸菌<sup>22</sup>で遺伝子突然変異、酵母<sup>24</sup>で体細胞組換えを誘発しなかった。

*in vivo* 試験系では、単回腹腔内投与したマウス<sup>27</sup>で小核を誘発しなかった。また、雌ラットに1,100、1,833 mg/kgを単回、55、550 mg/kg/dayを2カ月間、0、0.01、0.1、1 mg/kg/dayを6カ月間経口投与した生殖・発生毒性試験のなかで行った遺伝子傷害性の評価では、単回投与群で染色体断片の形成に弱い増加傾向がみられた<sup>16</sup>。

### 実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

### ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

## (4) 健康リスクの評価

### 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性に関する知見が得られているが、生殖・発生毒性等については十分な知見が得られていない。また、発がん性についても十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性イ)のラットの試験から得られた NOAEL 200 mg/kg/day (体重増加の抑制、肝臓・腎臓の相対重量増加など)を試験期間が短いことから10で除した20 mg/kg/dayが信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定ができなかった。

## 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	-	-	20 mg/kg/day	ラット	-
	公共用水域・淡水	0.0004 µg/kg/day 未満程度	0.0004 µg/kg/day 未満程度			5,000,000 超

経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに 0.0004 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 20 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 5,000,000 超となる。環境媒体から食物経由で摂取される本物質のリスクは小さいと推定されることから、そのばく露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

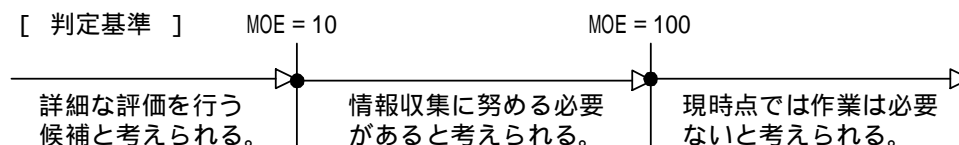
従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	-	-	-	-	-
	室内空気	-	-			-

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、ばく露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、参考として吸収率を 100% と仮定し、経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性量等に換算すると 67 mg/m<sup>3</sup> となり、これは異性体の o-クロロトルエンの無毒性量等 25 mg/m<sup>3</sup> (第 4 巻 124 ページ参照) と同程度であり、経口ばく露の無毒性量等についてみると本物質の 20 mg/kg/day に対して o-体は 2 mg/kg/day であった。モノクロロトルエンは主に中間原料として製造・消費されており、o-体/p-体の異性体比率は反応温度と触媒によって異なるが、0.66 ~ 3.3 の範囲にあるとされていることから<sup>28)</sup>、o-体と本物質 (p-体) の一般環境中濃度が大きく異なることはないものと考えられる。従って、o-体の MOE が 250,000 超であったことから、本物質の MOE も十分に大きいと推定できるため、吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて知見収集等を行う必要性は比較的低いと考えられる。



## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント / 影響内容	ばく露 期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類			430	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO ( RATE )	3	E	C	5)-1
			>960	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO ( RATE )	3	E	C	5)-1
			1,170 <sup>*2</sup>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO ( AUG )	3	B <sup>*1</sup>	B <sup>*1,2</sup>	2)
			<b>2,160</b>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO ( RATE )	3	B <sup>*1</sup>	B <sup>*1</sup>	3) <sup>*3</sup>
			4,910 <sup>*2</sup>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO ( AUG )	3	B <sup>*1</sup>	B <sup>*1,2</sup>	2)
			<b>6,110</b>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO ( RATE )	3	B <sup>*1</sup>	B <sup>*1</sup>	3) <sup>*3</sup>
甲殻類			318	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	16	C	C	4)- 2006089
			<b>322</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B <sup>*1</sup>	B <sup>*1</sup>	2)
			<b>1,650</b>	<i>Ceriodaphnia cf. dubia</i>	ニセネコゼミジン コ類	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	A	1)-18991
			1,960	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B <sup>*1</sup>	B <sup>*1</sup>	2)
			3,570	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	4)- 2007029
魚類			<b>801</b>	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B <sup>*1</sup>	B <sup>*1</sup>	2)
			<b>1,900</b>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (受精卵)	NOEC GRO・MOR	28	B	B	1)-3279
その他			111,000	<i>Spirostomum ambiguum</i>	スピロストムム科	LC <sub>50</sub> MOR	2	D	C	4)- 2007034

毒性値 (太字): PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線): PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A: 試験は信頼できる、B: 試験は条件付きで信頼できる、C: 試験の信頼性は低い、D: 信頼性の判定不可、E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

A: 毒性値は採用できる、B: 毒性値は条件付きで採用できる、C: 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度、

影響内容

GRO (Growth): 生長 (植物) 成長 (動物)、IMM (Immobilization): 遊泳阻害、MOR (Mortality): 死亡、

REP (Reproduction): 繁殖、再生産

( ) 内: 試験結果の算出法

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

- \*1 界面活性作用のある助剤を用いているため試験の信頼性、採用の可能性とも「B」とした
- \*2 原則として速度法から求めた値を採用しているため採用の可能性は「B」とし、PNEC 導出の根拠としては用いない
- \*3 文献2)をもとに、試験時の実測濃度(幾何平均値)を用いて0-48時間の毒性値を再計算したものを掲載

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度(PNEC)導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

### 1) 藻類

環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No.201(1984)に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は密閉系で行われ、設定試験濃度は 0、1.00、1.70、2.90、5.00、8.55、14.6、25.0 mg/L (公比 1.7) であった。試験溶液の調製には助剤として 2-メトキシエタノール 25 mg/L と界面活性作用のある硬化ひまし油(HCO-40)25 mg/L が用いられた。被験物質の実測濃度は試験開始時、終了時においてそれぞれ設定濃度の 51~64%、33~37%であり、毒性値の算出には実測濃度(試験開始時と終了時の幾何平均値)が用いられた。0~48 時間の結果に基づき、速度法による 72 時間半数影響濃度(EC<sub>50</sub>)は 6,110 µg/L、72 時間無影響濃度(NOEC)は 2,160 µg/L であった<sup>3)</sup>。界面活性作用のある助剤が用いられていたため、試験の信頼性、採用の可能性とも「B」とした。なお、面積法による毒性値はこれらより小さかったが、本初期評価では原則として生長速度から求めた値を採用している。

### 2) 甲殻類

Rose ら<sup>1)-18991</sup>は、米国 EPA の試験方法(EPA/600/4-90/027F, 1993)に基づく標準法(Warne, 1996)に準拠し、ニセネコゼミジンコ類 *Ceriodaphnia cf. dubia* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は密閉系・止水式で行われ、試験溶液の調製には、試験用水(硬度 65.2 mg/L as CaCO<sub>3</sub>)と助剤としてアセトンが用いられた。初期実測濃度に基づく 48 時間半数影響濃度(EC<sub>50</sub>)は 1,650 µg/L であった。

また、環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No. 211(1998)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は閉鎖系・半止水式(24 時間毎換水)で行われた。設定試験濃度は 0、0.060、0.160、0.420、1.10、3.00 mg/L (公比 2.7) であり、試験溶液の調製には試験用水として Elendet M4 飼育水が、助剤としてジメチルホルムアミド(DMF) 42 mg/L と界面活性作用のある硬化ひまし油(HCO-60) 18 mg/L が用いられた。被験物質の実測濃度は試験開始時、換水時においてそれぞれ設定濃度の 70~88%、58~74% であり、毒性値の算出には実測濃度(時間加重平均値)が用いられた。21 日間無影響濃度(NOEC)は 322 µg/L であった。界面活性作用のある助剤が用いられているため、試験の信頼性、採用の可能性とも「B」とした。

### 3) 魚類

環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No. 203(1992)に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は閉鎖系・半止水式(24 時間毎換水)で行わ

れ、設定試験濃度は0、1.00、2.00、4.00、8.00、16.0 mg/L (公比2.0)であった。試験溶液の調製には、試験用水として脱塩素水道水(硬度60 mg/L as CaCO<sub>3</sub>)が、助剤としてメチルセロソルブ64 mg/Lと界面活性作用のある硬化ひまし油(HCO-40)が32 mg/L用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時と24時間後(換水前)にそれぞれ設定濃度の86~96%、75~86%であり、毒性値の算出には実測濃度(試験開始時、24時間後の幾何平均値)が用いられた。96時間半数致死濃度(LC<sub>50</sub>)は801 µg/Lであった。界面活性作用のある助剤が用いられているため、試験の信頼性、採用の可能性とも「B」とした。

また、Van Leeuwenら<sup>1)-3279</sup>はゼブラフィッシュ *Danio rerio* (旧 *Brachydanio rerio*) の受精卵を用いて魚類初期生活段階毒性試験を実施した。試験は半止水式(週3回換水)で行われ、設定試験濃度区は対照区+7~8濃度区(公比1.8)であった。試験用水には再調整地下水(硬度210 mg/L as CaCO<sub>3</sub>)が用いられた。成長阻害・死亡に関する28日間無影響濃度(NOEC)は1,900 µg/Lであった。

## (2) 予測無影響濃度(PNEC)の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度(PNEC)を求めた。

### 急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害; 72時間 EC <sub>50</sub>	6,110 µg/L
甲殻類	<i>Ceriodaphnia cf. dubia</i>	遊泳阻害; 48時間 EC <sub>50</sub>	1,650 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96時間 LC <sub>50</sub>	801 µg/L

アセスメント係数: 100 [3生物群(藻類、甲殻類及び魚類)について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち最も小さい値(魚類の801 µg/L)をアセスメント係数100で除することにより、急性毒性値に基づくPNEC値8 µg/Lが得られた。

### 慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害; 72時間 NOEC	2,160 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害; 21日間 NOEC	322 µg/L
魚類	<i>Danio rerio</i>	成長阻害・死亡; 28日間 NOEC	1,900 µg/L

アセスメント係数: 10 [3生物群(藻類、甲殻類及び魚類)について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち最も小さい値(甲殻類の322 µg/L)をアセスメント係数10で除することにより、慢性毒性値に基づくPNEC値32 µg/Lが得られた。

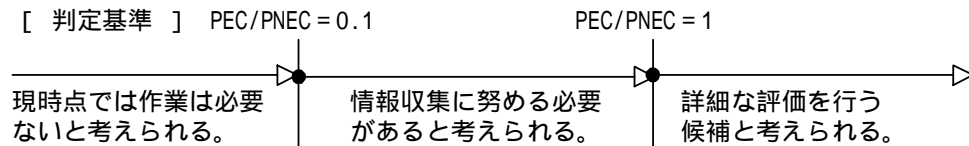
本物質のPNECとしては、魚類の急性毒性値から得られた8 µg/Lを採用する。

## (3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.01 µg/L未満程度 (2000)	0.01 µg/L未満程度 (2000)	8 µg/L	<0.001
公共用水域・海水	0.01 µg/L未満程度 (2000)	0.01 µg/L未満程度 (2000)		<0.001

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す  
 2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域、海水域ともに 0.01 µg/L 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域、海水域ともに平均濃度と同様であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は淡水域、海水域ともに 0.001 未満となるため、現時点では作業は必要ないと考えられる。

## 5 . 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら 監訳 (1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 214.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 173.
- 4) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co.,Inc. (CD-ROM).
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) Hansch, C., Leo, A., and Hoekman, D. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington D.C., ACS Professional Reference Book:29.
- 7) Hafkenschied. T.L. and Tomlinson, E (1981): Estimation of Aqueous Solubilities of Organic Non-Electrolytes Using Liquid Chromatographic Retention Data, *Journal of Chromatography* , **218** : 409-425.
- 8) 独立行政法人製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ, ([http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz\\_start.html](http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html), 2005.10.24 現在).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN<sup>TM</sup> v.1. 91.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite<sup>TM</sup> v.3.12.
- 12) Atkinson, R. and Carter, W. P. L. (1984) Kinetics and Mechanisms of the Gas-Phase Reactions of Ozone with Organic Compounds under Atmospheric Conditions. *Chem. Rev.*, **84**: 437-470.
- 13) Lyman, W.J. et al. (1990): Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behavior of Organic Compounds. American Chemical Society, Washington, D.C., USA. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2005.10.24 現在) ].
- 14) 通産省公報 (1979.12.20).
- 15) OECD High Production Volume Chemicals Program (2006): SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report.
- 16) 通商産業省 : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 8 年度実績)の確報値.
- 17) 通商産業省 : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 10 年度実績)の確報値.
- 18) 化学工業日報社 (2007) : 15107 の化学商品.

## (2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.12.
- 2) 環境庁環境保健部保健調査室 (1990): 平成元年度化学物質環境汚染実態調査.
- 3) 環境省水環境部水環境管理課 (2002): 平成 12 年度要調査項目測定結果.
- 4) 環境省水環境部企画課 (2004): 平成 14 年度要調査項目測定結果.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Hildebrandt, H. (1903): Ueber das Verhalten halogensubstituierter Toluole und der Amidobenzoensäuren im Organismus. Beitr. Chem. Physiol. Pathol. 3: 365-372. (in German).
- 2) Bray, H.G., W.V. Thorpe and K. White (1951): Kinetic studies of the metabolism of foreign organic compounds. 1. The formation of benzoic acid from benzamide, toluene, benzyl alcohol and benzaldehyde and its conjugation with glycine and glucuronic acid in the rabbit. Biochem. J. 48: 88-96.
- 3) Bray, H.G., B.G. Humphris, W.V. Thorpe, K. White and P.B. Wood (1955): Kinetic studies on the metabolism of foreign organic compounds. 6. Reactions of some nuclear-substituted benzoic acids, benzamides and toluenes in the rabbit. Biochem. J. 59: 162-167.
- 4) Zewdie, T., D.M. Silverman and A. Schatz (1997): Effects of *p*-chlorotoluene (PCT) on rat lung and liver benzo[a]pyrene metabolism and microsomal membrane structure and function. J. Toxicol. Environ. Health. 50: 159-172.
- 5) Springborn Institute for Bioresearch Inc. (1980): Acute oral toxicity (LD<sub>50</sub>) in rats. NTIS/OTS 0513162.
- 6) OECD (2006): Screening Information DataSets (SIDS) for High Production Volume Chemicals in IUCLID format. 4-chlorotoluene.
- 7) Hazelton Labs Inc. (1964): Acute oral dose range-rats. NTIS/OTS 0513161.
- 8) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 9) Koch, R. (1982): Molecular connectivity and acute toxicity of environmental pollutants. Chemosphere. 11: 925-931.
- 10) Springborn Institute for Bioresearch Inc. (1980): Dermal toxicity (LD<sub>50</sub>) in rabbits. NTIS/OTS 0513163.
- 11) IPCS (2001): International Chemical Safety Cards. 1386. 4-Chlorotoluene.
- 12) Bayer AG (1993): Subakute toxikologische Untersuchung an Wistar-Ratten (Verabreichung via Magensonde über 4 Wochen). Report No. 21980. Cited in: OECD (2006): Screening Information DataSets (SIDS) for High Production Volume Chemicals in IUCLID format. 4-chlorotoluene.
- 13) Terrill, J.B., M. Robinson, G.W. Wolfe and L.H. Billups (1990): Subacute and subchronic oral toxicity of *p*-chlorotoluene in rats. J. Am. Coll. Toxicol. 9: 487-495.



- 14) Terrill, J.B., M. Robinson, G.W. Wolfe and L. H. Billups (1990): Subacute and subchronic oral toxicity of *p*-chlorotoluene in the rat. NTIS/PB91-233379.
- 15) Tolstopiatova, G.V. and Z.I. Zholdakova (1980): Comparative hygienic characteristics of the chlorine derivatives of toluene as possible water pollutants. Gig. Sanit. 12: 64-66. (in Russian).
- 16) Pisko, G.T., G.V. Tolstopyatova, T.V. Belyanina, E.V. Borisova, O.V. Gudz, A.M. Zabara, S.M. Zelman, S.Y. Kozachuk and A.S. Panchuk (1982): Proposed maximum permissible concentrations of *o*-chloro toluene and *p*-chloro toluene in bodies of water. Gig. Sanit. (2): 67-68. (in Russian).
- 17) Industrial Bio-Test Labs Inc. (1977): 90-day subacute oral toxicity study with monochlorotoluene isomers in albino rats. NTIS/OTS 0513166.
- 18) Occidental Chemical Corp. (1983): Evaluation of subchronic toxicity data for monochlorotoluene. NTIS/OTS 0507456.
- 19) Industrial Bio-Test Labs Inc. (1977): 90-day subacute oral toxicity study with monochlorotoluene isomers (lot no s-75-1300) in beagle dogs. NTIS/OTS 0513167.
- 20) Goldblatt, M.W. (1955): Research in industrial health in the chemical industry. Br. J. Ind. Med. 12: 1-20.
- 21) Ruth, J.H. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. Am. Ind.Hyg. Assoc. J. 47: A142-A-151.
- 22) 労働省労働基準局安全衛生部化学物質調査課 (1996): 労働安全衛生法有害調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集, 日本化学物質安全・情報センター.
- 23) Zeiger, E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor and K. Mortelmans (1992): *Salmonella* mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 19 (Suppl. 21): 2-141.
- 24) Simmon, V.F., K. Kauhanen and R.G. Tardiff (1977): Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. Dev. Toxicol. Environ. Sci. 2: 249-258.
- 25) NTP (2006): *Salmonella* study overview of *p*-chlorotoluene.  
[http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp\\_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.overallresults&cas\\_no=106-43-4&endpointlist=SA](http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.overallresults&cas_no=106-43-4&endpointlist=SA)
- 26) Ono, Y., I. Somiya and T. Kawaguchi (1992): Genotoxic evaluation on aromatic organochlorine compounds by using umu test. Water Sci. Technol. 26: 61-69.
- 27) Bayer AG data (1992): *p*-Chlortoluene, Micronucleus test on the mouse. Report No. 21244, NTIS/OTS 0535638.
- 28) Rossberg, M., W. Lendle, G. Pfeleiderer, A. Tögel, E.-L. Dreher, E. Langer, H. Rassaerts, P. Kleinschmidt, H. Strack, R. Cook, U. Beck, K.-A. Lipper, T.R. Torkelson, E. Loeser, K. Beutel and T. Mann (2006): Chlorinated Hydrocarbons. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (2006 electronic release), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

#### (4) 生態リスクの初期評価

- 1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

- 18991 : Rose, R.M., M.St.J. Warne, and R.P. Lim (1998): Quantitative Structure-Activity Relationships and Volume Fraction Analysis for Nonpolar Narcotic Chemicals to the Australian Cladoceran *Ceriodaphnia cf. dubia*. Arch.Environ.Contam.Toxicol. 34(3):248-252.
- 3279 : Van Leeuwen, C.J., D.M.M. Adema, and J. Hermens (1990): Quantitative Structure-Activity Relationships for Fish Early Life Stage Toxicity. Aquat.Toxicol. 16(4):321-334.
- 2) : 環境庁(2000) : 平成 11 年度 生態影響試験
- 3) : (独)国立環境研究所 (2006) : 平成 17 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 4) - : その他
- 2006089 : Hermens,J., E. Broekhuizen, H. Canton and R. Wegman (1985): Quantitative Structure Activity Relationships and Mixture Toxicity Studies of Alcohols and Chlorohydrocarbons: Effects on Growth of *Daphnia magna*. Aquatic Toxicol. 6:209-217.
- 2007029 : Hermens, J., H. Canton, P. Janssen and R.D. Jong (1984): Quantitative Structure-Activity Relationships and Toxicity Studies of Mixtures of Chemicals with Anaesthetic Potency: Acute Lethal and Sublethal Toxicity to *Daphnia magna*. Aquatic Toxicol. 5(2):143-154.
- 2007034 : Nalecz-Jawecki, G and J. Sawicki (2002): A comparison of sensitivity of spirotox biotest with standard toxicity tests. Archives of Environmental Contamination and Toxicology. 42:389-395.
- 5) - : OECD High Production Volume Chemicals Program (2006) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, p-Chlorotoluene
- 1 : Bayer Industry Services (2004): Alga, growth inhibition test. Unpublished report no.1298A/04 Al.