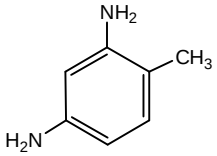
［13］2,4-トルエンジアミン

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： 2,4-トルエンジアミン
（別の呼称：2,4-ジアミノトルエン、4-メチルフェニレン-1,3-ジアミン）
CAS 番号：95-80-7
化審法官報公示整理番号：3-126(ジアミノトルエン)
化管法政令番号：1-228
RTECS番号：XS9625000
分子式：$C_7H_{10}N_2$
分子量：122.17
換算係数：1 ppm = 5.00 mg/m^3 (気体、25℃)
構造式：



（2）物理化学的性状

本物質は常温で無色の固体である[1)]。

融点	99℃[2)]、97～99℃[3),4)]
沸点	292℃ (760 mmHg)[2)]、283～285℃(760 mmHg)[3)]、283～285℃[4)]
密度	1.045 g/cm^3 (100℃、液体)[5)]
蒸気圧	1.70×10^{-4} mmHg (=0.0227 Pa) (25℃)[3)]
分配係数(1-ｵｸﾀﾉｰﾙ/水) (log Kow)	0.14 (pH=7.4)[6)]、0.14[7)]
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	約 3.5×10^4 mg/L (20℃)[8)]、 3.78×10^4 mg/L (20℃)[8)]、4.07×10^4 mg/L (25℃)[8)]、 約 5.0×10^4 mg/L (25℃)[8)]

（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>好気的分解</u>（分解性が良好でないと判断される物質[9)]）
分解率：BOD 0%、TOC 3.0%、GC 7.9%（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）[10)]

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：192×10^{-12} cm^3/(分子･sec)（測定値、25℃）[3)]
半減期：0.33～3.3 時間（OH ラジカル濃度を 3×10^6～3×10^5 分子/cm^3 [11)]と仮定して計算）

加水分解性
加水分解性の基を持たない[12]。

生物濃縮性（濃縮性が無い又は低いと判断される物質[9]）
生物濃縮係数(BCF)：
<5（試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：0.3 mg/L）[10]
<50（試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：0.03 mg/L）[10]

土壌吸着性
土壌吸着定数(Koc)：120（PCKOCWIN[13]により計算）

（4）製造輸入量及び用途

①　生産量・輸入量等

本物質の化審法の第二種監視化学物質として届出られた製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す[14]。化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造･輸入量区分は 1,000t である[15]。

表 1.1　製造・輸入数量の推移

平成(年度)	11	12	13	14	15	16	17	18
製造・輸入数量(t)	1,002	874	635	682	55,387	60,640	60,661	65,826

注：製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含んでいない値を示す

②　用　途

本物質の主な用途は、大部分がトルエンジイソシアネートの原料であり、その他に染料や顔料の原料として使われている[1]。

（5）環境施策上の位置付け

本物質は水道水質要検討項目が設定されている。また、化学物質審査規制法第二種監視化学物質（通し番号：124）及び化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：228）として指定されているほか、水環境保全に向けた取組のための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

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成 17 年度の届出排出量[1)]、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体[2)]から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1　化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 17 年度）

	届出						届出外　(国による推計)				総排出量　(kg/年)		
	排出量　(kg/年)				移動量　(kg/年)		排出量　(kg/年)				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出･移動量	90	0	0	0	4,705	154,543	-	-	-	-	90	-	90

業種等別排出量(割合)											総排出量の構成比(%)	
											届出	届出外
化学工業	90 (100%)	0	0	0	4,705 (100%)	154,543 (100%)					100%	-

本物質の平成 17 年度における環境中への総排出量は、0.09t となり、すべて届出排出量であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。この他に下水道への移動量が 4.7t、廃棄物への移動量が約 150t であった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を、表 2.1 に示した環境中への排出量と下水道への移動量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル[3)]を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 17 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった茨城県（大気への排出量 0.09t、下水道への移動量 4.7t）とした。予測結果を表 2.2 に示す。

表 2.2　媒体別分配割合の予測結果

媒　体	分配割合(%) 上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	茨城県	茨城県	―
大　気	0.0	0.0	―
水　域	96.1	96.1	―
土　壌	0.0	0.0	―
底　質	3.9	3.9	―

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

（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 2.3 に示す。

表 2.3　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	μg/m^3	< 0.27	< 0.27	< 0.27	< 0.27	0.27	0/17	全国	1990	4)
室内空気	μg/m^3									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.02	0/15	全国	2000	5)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.0059	<0.0059	<0.0059	<0.0059	0.0059	0/1	茨城県	2005	6)
		< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.23	0.02	3/65	全国	2000	5)
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/17	全国	1999	7)
公共用水域・海水	μg/L	<0.0059	<0.0059	<0.0059	<0.0059	0.0059	0/3	香川県、北九州市	2005	6)
		< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.02	0/11	全国	2000	5)
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/19	全国	1999	7)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.00078	<0.00078	<0.00078	0.00098	0.00078	1/2	大阪府、和歌山県	2005	6)
		<0.003	<0.003	<0.003	0.011	0.003	1/17	全国	1999	7)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.00078	<0.00078	<0.00078	<0.00078	0.00078	0/4	全国	2005	6)
		<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.003	0/18	全国	1999	7)

（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 2.4）。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 m^3、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4　各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒　体	濃　度	一日ばく露量
	大気		
	一般環境大気	評価に耐える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
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
平			
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
均	地下水	0.02μg/L 未満程度（2000）	0.0008μg/kg/day 未満程度

	媒　　体	濃　　度	一　日　ば　く　露　量
	公共用水域・淡水	0.02μg/L 未満程度（2000）	0.0008μg/kg/day 未満程度
	食　物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土　壌	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	評価に耐える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
最	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
大	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
値	地下水	0.02μg/L 未満程度（2000）	0.0008μg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.23μg/L 程度（2000）	0.0092μg/kg/day 程度
	食　物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土　壌	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 2.5 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 0.0008 μg/kg/day 未満程度であった。本物質は、環境媒体から食物経由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 2.5　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	0.0008	0.0008
	公共用水域・淡水	（0.0008）	（0.0092）
食物			
土壌			
経口ばく露量合計		0.0008	0.0008
総ばく露量		0.0008	0.0008

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 2.6 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では 0.23 μg/L 程度、海水域は 0.02 μg/L 未満程度となった。

表 2.6　公共用水域濃度

水　域	平　　均	最　大　値
淡 水	0.02 μg/L 未満程度（2000）	0.23 μg/L 程度（2000）
海 水	0.02 μg/L 未満程度（2000）	0.02 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

本物質は消化管や皮膚から容易に吸収される。

ラットに ^{14}C でラベルした 3、60 mg/kg を強制経口投与した結果、48 時間で投与した放射活性の 64～65%が尿中に、23～31%が糞中に排泄され、体内から 2.2～4.6%、ケージの洗浄水から 0.2～0.5%が回収された。3 mg/kg を静脈内投与した場合には、48 時間で尿中に 73%、糞中に 20%が排泄され、体内から 2.1%、洗浄水から 0.4%が回収され、経口投与に比べて尿中の排泄割合はやや多い傾向にあったが、排泄パターンは投与経路や投与量にかかわらずほぼ同じで、経口投与では良く吸収されることが示された。また、尿中排泄の半減期は 60 mg/kg の経口投与で 8 時間、3 mg/kg の経口投与及び静脈内投与で 4.6 時間であった [1)]。

ラット、マウスに ^{14}C でラベルした 77 mg/kg を腹腔内投与した結果、1 時間後には血中で放射活性のピークと腎臓、肝臓で高い放射活性がみられた。マウスでは 24 時間で投与量の 92%が尿糞中（尿中 90%）に排泄されたが、ラットでは 81%（尿中 74%）とやや少なく、このため、マウスに比べて 24 時間後の放射活性はラットの肝臓で 2.9 倍、腎臓で 6.6 倍高かった [2)]。

マウスに ^{14}C でラベルした本物質の二塩酸塩 0.667 mg/kg を腹腔内投与した結果、24 時間で放射活性の 52%が尿中に、22%が糞中に排泄され、主要な排泄経路は尿中であったが、最初の 1 時間で投与量の約 50%が尿中に排泄され、残りの 23 時間では 2～4%が尿中に排泄されたに過ぎなかった。また、呼気中には 24 時間で投与量の 1.25%が排泄された。最も放射活性の高かった臓器は肝臓と腎臓であり、消化管でも高い放射活性がみられた。肝臓、腎臓、血液からの放射活性の排泄は 2 相性であり、第 2 相の半減期はそれぞれ 11.7、9.1、12.6 時間であった [3)]。

^{14}C でラベルした本物質 4 μg/cm^2 をサルの腹部、男性ボランティアの前腕部の 3～15 cm^2 に 24 時間塗布した結果、尿中への放射活性の排泄ピークはサルでは 8～12 時間後、ヒトでは 4～8 時間後にみられ、24 時間でサルは 54%、ヒトでは 24%が吸収された [4)]。

ラット、マウスに 77 mg/kg を腹腔内投与した結果、主な尿中代謝物はラットで 4-アセチルアミノ-2-アミノトルエン、2,4-ジアセチルアミノトルエン、4-アセチルアミノ-2-アミノ安息香酸、マウスでは 4-アセチルアミノ-2-アミノ安息香酸、4-アセチルアミノ-2-アミノトルエン、2,4-ジアセチルアミノ安息香酸であり、この他に硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体もあった [2)]。また、ラット、ウサギ、モルモットに 50 mg/kg を強制経口投与した結果、これらの動物に共通した主要な尿中代謝物は 5-ヒドロキシ-2,4-ジアミノトルエンであった。ラットでは 6 種類のフェノール体（投与量の 57%）と少なくとも 3 種類のグルクロン酸抱合体（34%）、少量の未変化体（1.3%）が尿中から検出され、主なフェノール体は 4-アセチルアミノ-2-アミノ-3-ヒドロキシトルエンであり、次いで 4-アセチルアミノ-2-アミノ-5-ヒドロキシトルエン、5-ヒドロキシ-2,4-ジアミノトルエンで、この他に、3-ヒドロキシ-2,4-ジアミノトルエン、6-ヒドロ

キシ-2,4-ジアミノトルエンの 5 種類が同定された。また、血中のメトヘモグロビン量が尿中の全アミノフェノール量の変動と一致し、投与の 6～12 時間後に最大となり、その後徐々に減少した[5)]。

種々の動物の肝細胞質を用いた実験から、アセチル化は本物質の *p*-アミノ基で選択的に生じることが示されており、*N*-アセチル転位酵素活性はハムスターで最も高く、モルモット、ウサギ、マウス、ラットの順で続き、ヒトではわずかで、イヌでは活性はみられなかった[6)]。

本物質はトルエンジイソシアネート（TDI）やそれを原料としたポリウレタンフォームの代謝（分解）物として知られており、TDI に慢性的にばく露された労働者の調査では、血漿中の本物質の半減期は平均 21 日（14～34 日）で、ボランティアに短時間ばく露した時よりも 2 倍長かった。尿中への本物質の排泄は 2 相性であったが、第 1 相はより最近のばく露と関係し、より緩慢な第 2 相は TDI 付加体からの本物質放出と関係があるように思われた[7)]。

（2）一般毒性及び生殖・発生毒性

①　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_{50}	73 mg/kg[8)]
ラット	経口	LD_{50}	136 mg/kg[8)]
ラット	経口	LD_{50}	230 mg/kg[8)]
ラット	経口	LD_{50}	179～212 mg/kg[8)]
ラット	経口	LD	500 mg/kg[8)]
マウス	経口	LD_{50}	380 mg/kg[8)]
ウサギ	経口	LD_{50}	約 500 mg/kg[8)]
ウサギ	経皮	LD_{50}	>5,750 mg/kg[8)]

本物質は眼、皮膚、気道を刺激し、加温した液体の場合には重度の皮膚熱傷を起こすことがある。肝臓や血液に影響を及ぼし、肝障害やメトヘモグロビン生成の原因となることがある。吸入すると咳や咽頭痛、チアノーゼ、頭痛、眩暈、吐き気、嘔吐、錯乱、痙攣、意識喪失、経口摂取ではさらに腹痛を生じ、眼や皮膚に付くと発赤や痛みを生じ、眼では重度の熱傷を起こすこともある[9)]。

②　中・長期毒性

ア）$B6C3F_1$ マウス 52 匹を 1 群とし、0、25、50、100 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 以上の群で血中尿素窒素の増加、多核白血球の減少、B 細胞数の増加、50 mg/kg/day 以上の群で GPT の上昇、リンパ球の増加、軽度～中程度の肝細胞壊死、100 mg/kg/day 群で体重増加の抑制、肝臓の絶対及び相対重量の増加、脾臓細胞数の減少、T 細胞数の増加などに有意差を認めた。また、50 mg/kg/day 以上の群で脾臓マクロファージの食菌作用の阻害、ナチュラルキラー細胞活性の低下、100 mg/kg/day 群でヒツジ白血球に対する IgM や IgG 反応の低下、肺炎連鎖球菌やリステリア菌に対する宿主抵抗性の低下などを認め、本物質は肝臓に影響を及ぼすとともに、白血球の分化と成熟をかく乱して免疫系にも影響を及ぼすことが示された[10)]。この結果から、LOAEL は 25 mg/kg/day であった。

イ）Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.025、0.05、0.1、0.2、0.3%の濃度で 7 週間混餌投与した結果、0.2%以上の群の雄の全数、0.2%群の雌 4 匹、0.3%群の雌の全数が死亡し、対照群の体重を 100%とした時の各群の体重は雄の 0.025、0.05、0.1%群で 96、82、59%、雌の 0.025、0.05、0.1、0.2%群で 91、93、80、61%であった。また、0.1%群の雌雄の肝臓で軽度の髄外造血と肝細胞の空胞化、胆管増生がみられた[11)]。この結果から、NOAEL は 0.025%（約 13 mg/kg/day）であった。

ウ）B6C3F$_1$ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.01、0.02、0.03、0.05、0.07、0.1%の濃度で 7 週間混餌投与した結果、0.1%群の雄 2 匹が死亡し、対照群の体重を 100%とした時の 0.01、0.02、0.03、0.05、0.07、0.1%群の体重は雄で 103、101、86、80、84、74%、雌で 103、93、87、85、79、76%であった。また、雄の 0.07%群、雌の 0.1%群で一般状態や組織所見に変化はなかった[11)]。この結果から、NOAEL は 0.02%（約 26 mg/kg/day）であった。

エ）Sprague-Dawley ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、0.01、0.03%の濃度（0、5、15 mg/kg/day）で 10 週間混餌投与した結果、0.03%群では 4 週以降から体重増加がほとんど抑制され、投与期間中の体重増加は 27%低かった。また、0.03%群では肝臓の蒼白化もみられた[12)]。この結果から、NOAEL は 5 mg/kg/day であった。

オ）Wistar ラット雄 9～11 匹を 1 群とし、0、0.06、0.1%の濃度で 33～35 週間混餌投与した結果、0.06%以上の群では 8 週目頃から体重増加がほとんどなく、20 週目頃からは緩やかな体重減少がみられた。これに対して肝臓の絶対及び相対重量は用量に依存した増加を示し、0.1%群の絶対重量は約 2 倍、相対重量は約 5 倍、対照群よりも重かった。また、肝臓では 0.06%以上の群で門脈周囲の細胞浸潤、脂肪変性、胆管線維症、結節性過形成、0.1%群で肝硬変がみられた[13)]。この結果から、LOAEL は 0.06%（約 30 mg/kg/day）であった。

カ）Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0125、0.025%の濃度で 40 週間混餌投与したところ、過度の体重増加の抑制がみられたため、0.005、0.01%の濃度に下げてさらに 63 週間混餌投与した結果、0.005%以上の群の体重は 63 週以降も低いままで、生存率も有意な低下傾向にあり、雄の 0.01%群は 80 週までに全数が死亡した。また、0.005%以上の群でみられた慢性腎疾患は雌よりも雄で症状が重く、0.005%以上の群の雄で続発性副甲状腺機能亢進、雌雄の肝臓で脂質代謝異常と散在性の脂肪変性から重度のび漫性中毒性変性に及ぶ広範な化学物質誘導性の形態的変化がみられた[11)]。

なお、投与量の加重平均は雄で 3.2、7 mg/kg/day、雌で 3.95、8.55 mg/kg/day とされている[14)]。この結果から、LOAEL は 3.2 mg/kg/day であった。

キ）B6C3F$_1$ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.01、0.02%の濃度（0、13、26 mg/kg/day）で 101 週間混餌投与した結果、0.01%以上の群で雌の体重は試験期間を通して低かった。また、0.01%以上の群の雌雄の肝臓で過形成又は結節性過形成の発生率が増加したが、これらの過形成変化は対照群ではみられなかった[11)]。この結果から、LOAEL は 13 mg/kg/day であった。

③　生殖・発生毒性

ア）Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0125、0.025%の濃度で 40 週間、0、0.005、0.01%の濃度でさらに 63 週間混餌投与した結果、雌雄の生殖器に影響はなかった[11)]。

イ）CD-1 マウス雌 50 匹を 1 群とし、0、150 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 14 日目まで強制経口投与した結果、150 mg/kg/day 群で 17 匹が死亡し、4 匹で死産、11 匹で全胚吸収がみられて出産率は有意に低く、体重増加の抑制や出生仔数の減少に有意差を認めたが、仔の生存率や体重には有意差はなかった[15, 16]。この結果から、LOAEL は 150 mg/kg/day であった。

ウ）Sprague-Dawley ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、0.01、0.03%の濃度（0、5、15 mg/kg/day）で 10 週間混餌投与し、未処置の雌各 4 匹と 2 週間交尾させた結果、0.03%群で交尾率及び受胎率の有意な減少、精細管及び精巣上体尾における精子数の減少を認めた[12]。この結果から、NOAEL は 0.01%（5 mg/kg/day）であった。

エ）Sprague-Dawley ラット雄 8～10 匹を 1 群とし、0、0.01、0.03%の濃度（0、5、15 mg/kg/day）で 10 週間混餌投与した結果、0.03%群で体重増加の有意な抑制、精巣上体と精細管の重量の有意な減少、精巣上体尾における精子数の有意な減少、血清テストステロン濃度の有意な低下を認めた。また、10 週間の投与後に 11 週間の回復期間を設けた実験でも 0.03%群の精巣上体と精細管の重量、精子数は有意に減少したままで、血清テストステロン濃度も低かったが、血清黄体形成ホルモン濃度は有意に高かった[17]。この結果から、NOAEL は 0.01%（5 mg/kg/day）であった。

オ）Sprague-Dawley ラット雄 9 匹を 1 群とし、0、0.03%の濃度（0、15 mg/kg/day）で 10 週間混餌投与した結果、0.03%群で体重増加の抑制、精巣上体重量及び精子数の減少に有意差を認め、セルトリ細胞の変性変化（細胞質の腫脹、膜の破損、空胞化）がみられた。また、アンドロゲン結合タンパク質は血清、精巣で有意に高く、精巣上体では有意に低かった。

　さらに 0、0.06%の濃度で 3 週間混餌投与した実験では、1 週間後には体重増加の抑制、精巣上体重量及び精子数の減少に有意差がみられ、幾つかのセルトリ細胞では細胞質に小さな空胞がみられた。3 週間後には体重増加は対照群の約 20%、精子数は約 60%まで減少し、精巣上体の相対重量はわずかだが有意に増加し、精巣の絶対及び相対重量は 2 倍以上増加した。セルトリ細胞では空胞化などの微細な構造変化がみられた[18]。

④　ヒトへの影響

ア）反復又は長期間の接触により、皮膚が感作されることがある[9]。

イ）本物質を製造するロシアの工場の調査では、労働者 59 人のうち、2 人で頭痛、2 人で過度の咳、2 人で胃痛、４人で胸部痛の訴えがあったが、多くの労働者ではばく露に関連したどんな影響もみられなかった。なお、労働者は他にもジニトロトルエン、メタノール、*o*-ジクロロベンゼンにもばく露されていた[19]。

ウ）本物質を含むトルエンジアミン（TDA）を製造するアメリカの 3 工場の男性労働者（50 人程度）を対象とした一連の調査では、TDA にばく露された労働者で精子数及び大型精子比率の有意な減少、その妻で自然流産発生率の有意な増加が認められており、職場の大気中濃度は検出限界値未満～0.687 mg/m^3 であった。なお、同時にジニトロトルエン（DNT）のばく露も受けていたが、DNT 濃度は NIOSH の基準値（1.5 mg/m^3）以内であった[20, 21, 22]。

　しかし、その後、規模を拡大して実施した追跡調査では、妻の流産発生率や精子の数や形態などへの影響はみられなかった[23]。

エ）作業時に喘鳴と息切れの症状を訴えていたポリウレタンばく露労働者 12 人を対象に実施

した気管支誘発試験では、全員がトルエンジイソシアネートに反応したが、TDA（1.3 mg/m^3 又は 3.2 mg/m^3）には誰も反応を示さなかった[24]。

(3) 発がん性

①主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関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　主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関（年）		分　類	
WHO	IARC (1987 年)	2B	ヒトに対して発がん性があるかもしれない。
EU	EU (2000 年)	2	ヒトに対して発がん性があるとみなされるべき物質。
USA	EPA	－	
	ACGIH	－	
	NTP (2005 年)	－	合理的にヒトに対して発がん性があることが懸念される物質。
日本	日本産業衛生学会 (1991 年)	第 2 群 B	人間に対して恐らく発がん性があると考えられる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質。
ドイツ	DFG (2005 年)	2	動物の発がん物質であり、ヒトの発がん物質でもあると考えられる。

② 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、ネズミチフス菌は代謝活性化系（S9）を添加した場合に突然変異を誘発し[25, 26, 27]、マウスリンパ腫細胞（L5178Y）は無添加で、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞（AT3-2）では S9 添加の有無によらず遺伝子突然変異を誘発した[28]。酵母では S9 添加で染色体欠失を誘発したが[29]、CHO 細胞では S9 添加の有無によらず染色体異常、姉妹染色分体交換の誘発がみられ[30]、ヒト肝癌細胞（HepG2）で DNA 傷害、不定期 DNA 合成、小核を誘発した[31]。このほか、S9 無添加の子ウシ胸腺[32]やラットの肝細胞[26]で DNA 付加体の形成がみられた。

in vivo 試験系では、経口投与したラットの骨髄細胞で小核[27]、経口投与又は腹腔内投与したマウスで優性致死[33]を誘発しなかったが、経口投与したラットで不定期 DNA 合成[27]トランスジェニックマウス（Big Blue）で、*lac*I 遺伝子の突然変異頻度の有意な増加を認めた[34]。この他、経口投与又は腹腔内投与したラットの肝臓、乳腺で DNA 付加体の形成がみられたが[35, 36, 37]、リンパ球（T 細胞）では DNA 付加体は検出されなかった[36]。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、2 mg を週に約 1 回の頻度で背部に皮下投与を繰り返した結果、246 日（28 回投与）までに 11 匹が死亡し、生き残った雄 4 匹、雌 5 匹では総投与回数

は 29～44 回、生存日数は 297～452 日であった。246 日までに死亡した 11 匹には組織の変化はみられなかったが、生き残った 9 匹では 8～12 ヵ月の間に投与部位の皮下結合組織が肥厚して触診可能な硬さになり、その後、不規則な結節に変化した後は急速に致死性の大きな腫瘍へと進展した。これらの腫瘍は組織学的検査で肉腫と判断されたが、幾つかの肉腫では少なくともある程度は横紋筋肉腫であった可能性も示唆された。内臓への転移はみられなかったが、肝臓で萎縮や充血、クッパー細胞の増加、脾臓で充血と硬化性萎縮、リンパ節でリンパ球の増殖がみられた [38)]。

Wistar ラット雄 9～11 匹を 1 群とし、0、0.06、0.1%の濃度で 33～35 週間混餌投与した結果、0.06%群の 7/11 匹、0.1%群の 9/9 匹で肝細胞癌の発生を認めた。また、雄 6 匹に 0.1%濃度で約 19 週間混餌投与した実験では腫瘍性結節と肝硬変がみられただけで肝細胞癌の発生はなかったが、32 週間混餌投与した実験では 6/6 匹に肝細胞癌の発生を認めた [13)]。

Sprague-Dawley ラット雄 25 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.05、0.1%の濃度で 4 ヵ月間、その後、濃度を 0.025、0.05%に下げて 14 ヵ月間混餌投与した結果、0.025%以上の群で皮下線維腫、多発性腫瘍、0.05%群で肝細胞癌の発生率に有意な増加を認めた [39)]。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0125、0.025%の濃度で 40 週間、0、0.005、0.01%の濃度でさらに 63 週間混餌投与した結果（加重平均で雄に 0、0.0079、0.0176%、雌に 0、0.0079、0.0171%）、雄では 0.0079%以上の群で皮下線維腫、0.0176%群で肝細胞癌又は腫瘍性結節の発生率に有意な増加を認めた。雌では 0.0079%群で乳腺癌、0.0079%以上の群で乳腺腺腫又は癌の発生率に有意な増加を認め、腺腫又は癌を含めた乳腺腫瘍の発生率も 0.0079%以上の群で有意に増加した。また、雄では皮下線維腫、皮下脂肪腫、肝細胞癌又は腫瘍性結節、中皮腫、雌では皮下線維腫、肝細胞癌又は腫瘍性結節、乳腺腫瘍の発生率に有意な増加傾向がみられた。この結果から、雌雄の肝細胞癌又は腫瘍性結節、雌の乳腺腫瘍はラットに対する本物質の発がん作用を示すものと考えられた [11, 40)]。

CD-1 マウス雌雄各 25 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.05、0.1%の濃度で 18 ヵ月間混餌投与した結果、雄の 0.05%群で血管腫瘍、0.1%群で肝細胞癌の発生率に有意な増加を認めたが、雌では投与に関連した腫瘍は発生しなかった [39)]。

B6C3F$_1$ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.01、0.02%の濃度で 101 週間混餌投与した結果、雄では 0.01%群で細気管支－肺胞移行部の癌、雌では 0.01%群でリンパ腫又は白血病、0.01%以上の群で肝細胞癌の発生率に有意な増加を認めた。また、雌の肝細胞癌の発生率には有意な増加傾向もみられた。この結果から、雌の肝細胞癌、リンパ腫は雌マウスに対する本物質の発がん作用を示すものと考えられた [11)]。

カリフォルニア州 EPA は雌の Fischer 344 ラットでみられた乳腺腫瘍の発生率（下記参照）をもとに求めた 4.0×10^{0} (mg/kg/day)$^{-1}$ をスロープファクターに、これを吸入換算して算出した 1.1×10^{-3} (mg/m^{3})$^{-1}$ をユニットリスクに設定している [41)]。

0%群	（0 mg/kg/day）	0/20 匹
0.0079%群	（3.95 mg/kg/day）	11/50 匹
0.0171%群	（8.55 mg/kg/day）	14/50 匹

○ ヒトに関する発がん性の知見

アメリカの大規模化学工場の死亡率データファイルを用いた胆道がんの死亡比（PMR）調査では、9,253 人の死亡のうち、5,671 人の白人男性が 1968 年から 1984 年の間に死亡しており、このうち、4,049 人（71%）が化学物質にばく露される作業に従事していた。胆道がんによる死亡は 10 人であり、その内訳は 4 人が胆嚢、3 人がファーター膨大部、2 人が肝内胆管、1 人が管外胆管に発生したがんで、平均年齢は 65～74 才であった。10 人中 7 人が化学物質にばく露される作業に従事していたが、本物質を主とする芳香族アミン染料のばく露者は 2 人で、全米の男性人口をもとに、年齢、性、人種等で調整した PMR には有意な上昇は認められなかった[42)]。

皮下乳房切除術による乳癌手術を行った 37 才の女性では、その後、ポリウレタンで被覆した乳房インプラントを埋め込む乳房再建術を受けたが、術後 21 日目の尿検査で 12.1 μg/L の本物質（うち、遊離体 7.4%）と 4.5 μg/L の 2,6-体（遊離体 5.8%）が検出され、7 ヵ月後まで月 1 回の頻度で実施した検査でもほぼ同程度の濃度で尿中から検出された。再建術までの検査では本物質は未検出であったこと、尿中の本物質と 2,6-体の比がポリウレタン原料中の比（本物質 80%：2,6-体 20%）とほぼ一致することから、インプラントを被覆するポリウレタンの分解によって生じたトルエンジイソシアネートが本物質に代謝され、吸収されたものと考えられた。また、41 才の女性の場合にも本物質や 2,6-体が尿中から検出されたが、遊離体については未検出であった[43, 44)]。

ポリウレタンで被覆された 500 g のインプラントを両乳房に 10 年間埋め込んだ場合を想定した生理学的薬物動態モデル（PBPK モデル）の検討から、本物質による発がんリスクは 40 万人に 1 人（2.5×10^{-6} レベル）と報告されているが[45)]、この値は発がんリスクの上限を示しており、過去にメーカーや FDA によって実施された評価とも一致するもので、いずれの場合も、リスク評価ではインプラントによる有意な発がんリスクの上昇は予見されていないとしている[46)]。

（4）健康リスクの評価

① 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及び生殖・発生毒性に関する知見が得られており、動物実験では発がん性が認められているが、ヒトでの発がん性については十分な知見が得られておらず、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･長期毒性カ）のラットの試験から得られた LOAEL 3.2 mg/kg/day（体重増加の抑制、慢性腎疾患、肝細胞の変性）を LOAEL であるために 10 で除した 0.32 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

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。

② 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	－	－	0.32 mg/kg/day	ラット	－
	地下水	0.0008 μg/kg/day 未満程度	0.0008 μg/kg/day 未満程度			8,000 超

経口ばく露については、地下水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量及び予測最大ばく露量はともに 0.0008 μg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.32 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、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE（Margin of Exposure）は 8,000 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。

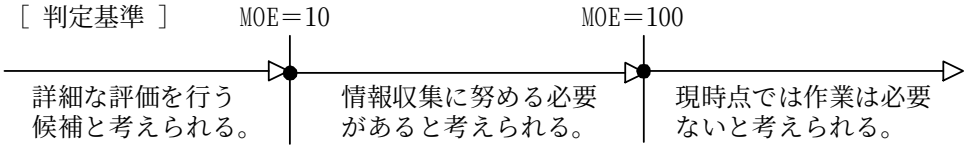
従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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、本物質の大気中への排出量は 0.09 t であり、蒸気圧は低く、大気中での半減期は 0.33～3.3 時間で、媒体別分配割合ではほとんど大気には分配されないと予測されている。このため、本物質の一般環境大気からのばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の知見収集等を行う必要性は低いと考えられる。



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		○	**1,000**	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	3) *3
		○	1,000	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3	A	B*2	2)
	○		8,600*2	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO(AUG)	3	A	B*2	2)
	○		9,540	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} POP	4	D	C	1)-20068
	○		**18,400**	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO(RATE)	3	A	A	3) *3
甲殻類		○	**<u>520</u>**	*Daphnia magna*	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		**15,000**	*Daphnia magna*	オオミジンコ	EC_{50} IMM	2	A	A	2)
魚 類		○	**<40,300*1**	*Oryzias latipes*	メダカ（0-3 日仔魚）	NOEC GRO	28	B	B	1)-14908
	○		**>100,000**	*Oryzias latipes*	メダカ	LC_{50} MOR	4	A	A	2) *4
	○		912,000	*Oryzias latipes*	メダカ	LC_{50} MOR	4	A	A	1)-14908
	○		1,420,000	*Pimephales promelas*	ファットヘッドミノー	LC_{50} MOR	4	B	B	1)-3217
その他			―	―	―	―	―	―	―	―

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
<u>毒性値</u>（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_{50}（Median Effective Concentration）：半数影響濃度、LC_{50}（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、POP（Population change）：個体群の変化
（　）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　文献 1)-14908 中の結果表から算出した値
*2　原則として速度法から求めた値を採用しているため、採用の可能性を「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、最高濃度区を除いた試験時の設定濃度を用いて速度法により 0-72 時間の毒性値を再計算したものを掲載
*4　限度試験（毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において毒性の有無を調べる試験）

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

環境省[2)]は OECD テストガイドライン No. 201（1984）に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* を用いた生長阻害試験を 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、0.46、1.0、2.2、4.6、10、22、46、100 mg/L（公比 2.2）であった。被験物質の実測濃度は、試験終了時においても設定値の 91～96%を維持していた。速度法による 72 時間半数影響濃度（EC_{50}）は設定濃度に基づき 18,400 µg/L、無影響濃度（NOEC）は 1,000 µg/L であった[3)]。なお、面積法による毒性値の中にはさらに小さいものもあったが、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

環境省[2)]は OECD テストガイドライン No. 202（1984）に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0、2.2、4.6、10、22、46、100、220、460 mg/L（公比 2.2）であった。試験用水として脱塩素水道水（硬度 76 mg/L as $CaCO_3$）が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時と終了時においてそれぞれ設定濃度の 91～98%、91～99%であった。48 時間半数影響濃度（EC_{50}）は設定濃度に基づき 15,000 µg/L であった。

また、環境省[2)]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。試験は半止水式（48 時間毎換水）で行われ、設定試験濃度は 0、0.18、0.32、0.56、1.0、1.8、3.2 mg/L（公比 1.8）であった。試験用水として脱塩素水道水（硬度 78～81 mg/L as $CaCO_3$）が用いられた。被験物質の実測濃度は換水前において設定濃度の 71～106%であり、毒性値の算出には実測濃度（21 日間の時間加重平均値）が用いられた。21 日間無影響濃度（NOEC）は 520 µg/L であった。

3）魚類

環境省[2)]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。試験は半止水式（24 時間毎換水）で行われ、限度試験（設定試験濃度 100 mg/L）であった。試験用水には脱塩素水道水（硬度 71 mg/L as $CaCO_3$）が用いられた。被験物質ばく露によるメダカの死亡率は 0%、対照区の死亡率も 0%であった。被験物質の実測濃度は換水前（24 時間後）においても設定値の 97%が維持されており、96 時間半数致死濃度（LC_{50}）は設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

また、Holcombe ら[1)-14908]は 0～3 日齢のメダカ *Oryzias latipes* の仔魚を用いて 28 日間仔魚毒性試験を実施した。試験は流水式（流速 25 mL／分、2.8 時間毎 90%換水）で行われ、設定試験濃度区は対照区＋5 濃度区（公比 2）であった。試験用水としてスペリオル湖水（硬度 45.8 mg/L as $CaCO_3$）が用いられた。被験物質の平均実測濃度は 0.7 未満、40.3、68.8、131、263、

551 mg/L であった。成長阻害に関する 28 日間無影響濃度（NOEC）は 40,300 μg/L 未満であった。

（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、上記本文で示した最小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	*Pseudokirchneriella subcapitata*	生長阻害；72 時間 EC_{50}	18,400 μg/L
甲殻類	*Daphnia magna*	遊泳阻害；48 時間 EC_{50}	15,000 μg/L
魚類	*Oryzias latipes*	96 時間 LC_{50}	100,000 μg/L 超

アセスメント係数：100［3 生物群（藻類、甲殻類及び魚類）の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 15,000 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 150 μg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	*Pseudokirchneriella subcapitata*	生長阻害；72 時間 NOEC	1,000 μg/L
甲殻類	*Daphnia magna*	繁殖阻害；21 日間 NOEC	520 μg/L
魚類	*Oryzias latipes*	成長阻害；28 日間 NOEC	40,300 μg/L 未満

アセスメント係数：10［3 生物群（藻類、甲殻類及び魚類）の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 520 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 52 μg/L が得られた。

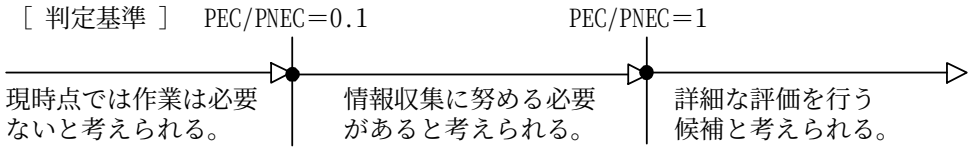
本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 52 μg/L を採用する。

（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	0.02μg/L未満程度(2000)	0.23μg/L程度 (2000)	52 μg/L	0.004
公共用水域・海水	0.02μg/L未満程度 (2000)	0.02μg/L未満程度 (2000)		<0.0004

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 0.02 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、淡水域では 0.23 μg/L 程度、海水域では 0.02 μg/L 未満程度であった。

予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比は淡水域では 0.004、海水域では 0.0004 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) 環境省(2007)：化学物質ファクトシート －2006 年度版－ (http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html, 2007.11.2 現在).
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: 126.
4) 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).
5) IPCS (1998): International Chemical Safety Cards. 0582. 2,4-Toluenediamine.
6) Hansch, C., Leo, A., and Hoekman, D. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington D.C., ACS Professional Reference Book: 33.
7) Debnath, A.K. et al. (1992): A QSAR Investigation of the Role of Hydrophobicity in Regulating Mutagenicity in the Ames Test: 1. Mutagenicity of Aromatic and Heteroaromatic Amines in Salmonella typhimurium TA98 and TA100, *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 19: 37-52.
8) European Chemicals Bureau (2000): IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set.
9) 通産省公報 (1977.11.30)
10) 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, 2005.10.21 現在).
11) 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.
12) 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: 302-303.
13) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.l.66.
14) 経済産業省(通商産業省)　化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法)第二十三条第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合計した数量として公表された値.
15) 環境省　PRTR インフォメーション広場　第一種指定化学物質総括表, (http://www.env.go.jp/chemi/prtr/archive/target_chemi/01.html, 2007.8.14 現在).

（2）ばく露評価

1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2007)：平成 17 年度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)第１１条に基づき開示する個別事業所データ
2) (独)製品評価技術基盤機構：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果　算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計　表 3-2 都道府県別 (http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2005a/2005a3-2.csv)
3) (独)国立環境研究所 (2008)：平成 19 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書(予定)
4) 環境庁環境保健部保健調査室 (1991) : 平成 2 年度化学物質環境汚染実態調査.
5) 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
6) 環境省環境保健部環境安全課 (2007) : 平成 17 年度化学物質環境実態調査結果.
7) 環境省環境保健部環境安全課 (2001) : 平成 11 年度化学物質環境汚染実態調査.

（3）健康リスクの初期評価

1) Timchalk, C., F.A. Smith and M.J. Bartels (1994): Route-dependent comparative metabolism of [^{14}C]toluene 2,4-diisocyanate and [^{14}C]toluene 2,4-diamine in Fischer 344 rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 124: 181-190.
2) Grantham, P.H., L. Mohan, T. Benjamin, P.P. Roller, J.R. Miller and E.K. Weisburger (1979): Comparison of the metabolism of 2,4-toluenediamine in rats and mice. J. Environ. Pathol. Toxicol. 3: 149-166.
3) Unger, P.D., A.J. Salerno, W.C. Ness and M.A. Friedman (1980): Tissue distribution and excretion of 2,4-[^{14}C]toluenediamine in the mouse. J. Toxicol. Environ. Health. 6: 107-114.
4) Marzulli, F.N., D.M. Anjo and H.I. Maibach (1981): *In vivo* skin penetration studies of 2,4-toluenediamine, 2,4-diaminoanisole, 2-nitro-*p*-phenylenediamine, *p*-dioxane and *N*-nitrosodiethanolamine in cosmetics. Food Cosmet. Toxicol. 19: 743-747.
5) Waring, R.H. and A.E. Pheasant (1976): Some phenolic metabolites of 2, 4-diaminotoluene in the rabbit, rat and guinea-pig. Xenobiotica. 6: 257-262.
6) Glinsukon, T., T. Benjamin, P.H. Grantham, E.K. Weisburger and P.P. Roller (1975): Enzymic *N*-acetylation of 2,4-toluenediamine by liver cytosols from various species. Xenobiotica. 5: 475-484.
7) Lind, P., M. Dalene, G. Skarping and L. Hagmar (1996): Toxicokinetics of 2,4- and 2,6-toluenediamine in hydrolysed urine and plasma after occupational exposure to 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate. Occup. Environ. Med. 53: 94-99.
8) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Dataset year 2000 CD-ROM edition.
9) IPCS (1997): International Chemical Safety Cards. 0582. 2,4-Toluendiamine.
10) Burns, L.A., S.G. Bradley, K.L. White, J.A. McCay, B.A. Fuchs, M. Stern, R.D. Brow, D.L. Musgrove, M.P. Holsapple, M.I. Luster and A.E. Munson (1994): Immunotoxicity of 2,4-diaminotoluene in female B6C3F$_1$ mice. Drug Chem. Toxicol. 17: 401-436.

11) NCI (1979): Bioassay of 2,4-diaminotoluene for possible carcinogenicity. CAS No. 95-80-7. NCI-CG-TR-162.

12) Thysen, B., S.K. Varma and E. Bloch (1985): Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 1. Effect on male fertility. J. Toxicol. Environ. Health. 16: 753-761.

13) Ito, N., Y. Hiasa, Y. Konishi and M. Marugami (1969): The development of carcinoma in liver of rats treated with *m*-toluylenediamine and the synergistic and antagonistic effects with other chemicals. Cancer Res. 29: 1137-1145.

14) Gold, L., C. Sawyer, R. Magaw, G. Backman, M. de Veciana, R. Levinson, N. Hooper, W. Havender, L. Bernstein, R. Peto, M. Pike and B. Ames (1984): A Carcinogenic potency database of the standardized results of animal bioassays. Environ. Health Perspect. 58: 9-319.

15) Bioassay Systems Corporation (1983): Determination of the Reproductive Effects in Mice of Nine Selected Chemicals. NTIS/OTS 0000240-0.

16) Hardin, B.D., R.L. Schuler, J.R. Burg, G.M. Booth, K.P. Hazelden, K.M. MacKenzie, V.J. Piccirillo and K.N. Smith (1987): Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. Teratog. Carcinog. Mutagen. 7: 29-48.

17) Thysen, B., E. Bloch and S.K. Varma (1985): Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 2. Spermatogenic and hormonal effects. J. Toxicol. Environ. Health. 16: 763-769.

18) Varma, S.K., E. Bloch, B. Gondos, V. Rossi, G.L. Gunsalus and B. Thysen (1988): Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 3. Effects on androgen-binding protein levels, selected seminiferous tubule characteristics, and spermatogenesis. J. Toxicol. Environ. Health. 25: 435-451.

19) Dilatova, V.S., AIa. Tubina, Z.V. Sharonova, I.A. Golova and V.I. Filina (1970): Hygienic working conditions and status of health of workers engaged in the production of toluilenediamine. Gig. Sanit. 35: 26-30. (in Russian).

20) Ahrenholz, S.H. and C.R. Meyer (1980): Health hazard evaluation report: Olin Chemical Company, Brandenburg, KY. HETA 79-113-728. NTIS/PB-81-167-819/A02.

21) NIOSH (1981): Health hazard evalution interim report #1 (HETA 81-118) for Mobay Chemical Corporation. News Martinsville, West Virginia. NTIS/OTS 0528961.

22) Ahrenholz, S.H. and C.R. Meyer (1982): Health hazard evaluation report: Olin (formerly Allied) Chemical Co. Moundsville, WV. Cincinnati, OH. HETA 81-295-1155. NTIS/PB-84-150-465/A03.

23) Hamill, P.V., E. Steinberger, R.J. Levine, L.J. Rodriguez-Rigau, S. Lemeshow and J.S. Avrunin (1982): The epidemiologic assessment of male reproductive hazard from occupational exposure to TDA and DNT. J. Occup. Med. 24: 985-993.

24) Candura, F. and G. Moscato (1984): Do amines induce occupational asthma in workers manufacturing polyurethane foams? Br. J. Ind. Med. 41: 552-553.

25) 平山晃久, 小野真由美, 内山和美, 野原基司, 福井昭三 (1985): ECD-GC を用いるポリウレタンフォーム中の 2,4-及び 2,6-Diaminotoluene の分析及びこれらの化合物の *Salmonella typhimurium* 株を用いた変異原性試験について. 衛生化学. 31: 113-118.

26) Furlong, B.B., R.P. Weaver and J.A. Goldstein (1987): Covalent binding to DNA and mutagenicity of 2,4-diaminotoluene metabolites produced by isolated hepatocytes and 9000 g supernatant from Fischer 344 rats. Carcinogenesis. 8: 247-251.

27) George, E. and C. Westmoreland (1991): Evaluation of the *in vivo* genotoxicity of the structural analogues 2,6-diaminotoluene and 2,4-diaminotoluene using the rat micronucleus test and rat liver UDS assay. Carcinogenesis. 12: 2233-2237.

28) Coppinger, W.J., S.A. Brennan, J.H. Carver and E.D. Thompson (1984): Locus specificity of mutagenicity of 2,4-diaminotoluene in both L5178Y mouse lymphoma and AT3-2 Chinese hamster ovary cells. Mutat. Res. 135: 115-123.

29) Brennan, R.J. and R.H. Schiestl (1997): Diaminotoluenes induce intrachromosomal recombination and free radicals in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutat. Res. 381: 251-258.

30) Loveday, K.S., B.E. Anderson, M.A. Resnick and E. Zeiger (1990): Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*. V: Results with 46 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 16: 272-303.

31) Severin, I., A. Jondeau, L. Dahbi and M.C. Chagnon (2005): 2,4-Diaminotoluene (2,4-DAT)-induced DNA damage, DNA repair and micronucleus formation in the human hepatoma cell line HepG2. Toxicology. 213: 138-146.

32) Citro, G., R. Galati, A. Verdina, S. Marini, R. Zito and B. Giardina (1993): Activation of 2,4-diaminotoluene to proximate carcinogens *in vitro*, and assay of DNA adducts. Xenobiotica. 23: 317-325.

33) Soares, E.R. and L.F. Lock (1980): Lack of an indication of mutagenic effects of dinitrotoluenes and diaminotoluenes in mice. Environ. Mutagen. 2: 111-124.

34) Hayward, J.J., B.S. Shane, K.R. Tindall and M.L. Cunningham (1995): Differential *in vivo* mutagenicity of the carcinogen/non-carcinogen pair 2,4- and 2,6-diaminotoluene. Carcinogenesis. 16: 2429-2433.

35) La, D.K. and J.R. Froines (1992): ^{32}P-postlabelling analysis of DNA adducts from Fischer-344 rats administered 2,4-diaminotoluene. Chem. Biol. Interact. 83: 121-134.

36) Delclos, K.B., B. Blaydes, R.H. Heflich and B.A. Smith (1996): Assessment of DNA adducts and the frequency of 6-thioguanine resistant T-lymphocytes in F344 rats fed 2,4-toluenediamine or implanted with a toluenediisocyanate-containing polyester polyurethane foam. Mutat. Res. 367: 210-218.

37) Taningher, M., M. Peluso, S. Parodi, G.M. Ledda-Columbano and A. Columbano (1995): Genotoxic and non-genotoxic activities of 2,4- and 2,6-diaminotoluene, as evaluated in Fischer-344 rat liver. Toxicology. 99: 1-10.

38) Umeda, M. (1955): Production of rat sarcoma by injections of propylene glycol solution of *m*-toluylenediamine. Gan. 46: 597-604.

39) Weisburger, E.K., A.B. Russfield, F. Homburger, J.H. Weisburger, E. Boger, C.G. Van Dongen and K.C. Chu (1978): Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. J. Environ. Pathol. Toxicol. 2: 325-356.

40) Cardy, R.H. (1979): Carcinogenicity and chronic toxicity of 2,4-toluenediamine in F344 rats. J. Natl. Cancer Inst. 62: 1107-1116.
41) California Environmental Protection Agency (2005): Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part II. Technical support document for describing available cancer potency factors.
42) Brandt-Rauf, P.W. and J.A. Hathaway (1986): Biliary tract cancer in the chemical industry: a proportional mortality study. Br. J. Ind. Med. 43: 716-717.
43) Chan, S.C., D.C. Birdsell and C.Y. Gradeen (1991): Urinary excretion of free toluenediamines in a patient with polyurethane-covered breast implants. Clin. Chem. 37: 2143-2145.
44) Chan, S.C., D.C. Birdsell and C.Y. Gradeen (1991): Detection of toluenediamines in the urine of a patient with polyurethane-covered breast implants. Clin. Chem. 37: 756-758.
45) Luu, H.M., J.C. Hutter and H.F. Bushar (1998): A physiologically based pharmacokinetic model for 2,4-toluenediamine leached from polyurethane foam-covered breast implants. Environ. Health Perspect. 106: 393-400.
46) Luu, H.M. (1998): Response. Environ. Health Perspect. 106: A527.

（4）生態リスクの初期評価

1)-：U.S.EPA「AQUIRE」
3217：Geiger, D.L., L.T. Brooke, and D.J. Call (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 p.
14908：Holcombe,G.W.,D.A.Benoit,D.E.Hammermeister,E..N.Leonard, and R.D.Jonson (1995): Acute and Long-Term Effects of Nine Chemicals on the Japanese Medaka (*Oryzias latipes*) Arch. Environ. Contam. Toxicol. 28(3): 287-297.
20068：Dodard, S.G., A.Y. Renoux, J. Hawari, G. Ampleman, S. Thiboutot, and G.I. Sunahara (1999): Ecotoxicity Characterization of Dinitrotoluenes and Some of Their Reduced Metabolites. Chemosphere 38(9):2071-2079.
2)：環境省 (2002)： 平成 13 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