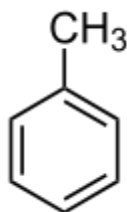


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

優先評価化学物質のリスク評価（一次）
人健康影響に係る評価Ⅱ
有害性情報の詳細資料

トルエン

優先評価化学物質通し番号 46



令和3年9月

厚生労働省

27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70

目 次

有害性評価（人健康影響）	1
1. 有害性評価に関する国内外の評価	1
1-1. 非発がん影響	1
(1) 経口	1
(2) 吸入	4
1-2. 発がん影響	7
(1) 発がん性分類	7
(2) 発がん性の定量的評価	8
1-3. 国内の他法令による規制値等	8
2. 一般毒性	8
2-1. 経口	8
(1) ヒト	8
(2) 実験動物	9
2-2. 吸入	10
(1) ヒト	10
(2) 実験動物	12
3. 生殖発生毒性	13
3-1. 経口	13
(1) ヒト	13
(2) 実験動物	13
3-2. 吸入	14
(1) ヒト	14
(2) 実験動物	15
4. 変異原性（遺伝毒性）	16
5. 発がん性	22
5-1. 経口	23
(1) ヒト	23
(2) 実験動物	23
5-2. 吸入	23
(1) ヒト	23
(2) 実験動物	24
6. その他の有害性に関する情報	24
6-1. 生体内運命（体内動態）	24
(1) ヒト	25
(2) 実験動物	26
6-2. 急性毒性	26
(1) ヒト	26
(2) 実験動物	26
6-3. 刺激性・腐食性及び感作性	27
(1) ヒト	27
(2) 実験動物	27
7. 作用機序	28
8. 有害性評価値の導出	29

71	9. 参照文献.....	31
72	9-1. 国内外の評価書・試験報告書.....	31
73	9-2. 文献.....	33
74	9-3. 不確実係数に関する資料.....	38
75		

76 有害性評価（人健康影響）

77 はじめに

78 トルエン（CAS 番号 108-88-3、分子量 92.13）の人健康に関する有害性評価の優先度を検
79 討するため 2010 年実施されたスクリーニング評価において、人健康影響の有害性クラス「2」、
80 暴露クラス「1」と評価されたことから、優先度「高」と判定され、2011 年 4 月 1 日にトル
81 エンは優先評価化学物質（通し番号 46）に指定された。その後、2018 年 3 月 22 日に実施さ
82 れたリスク評価（一次）評価Ⅰの優先順位付けの結果を踏まえ、詳細なリスク評価としてリ
83 スク評価（一次）評価Ⅱを実施することとなった。

84 国内外の評価機関による既存の評価書等及び新しい知見を調査し、参照に挙げた資料を用
85 いてトルエンの有害性評価を実施した。新しい知見の調査範囲については、有害性情報の包
86 括的レビューが行われた国際機関の評価書のうち、最新のものであった ATSDR の発表年
87 ある 2017 年を起点とし、ここから 2 年遡り、2015 年から 2019 年 12 月現在までに公表され
88 た文献を対象に、PubMed 等のデータベースを活用した文献調査を行ったが、本評価書に追
89 記すべき文献は見出さなかった。

90

91 トルエンの吸入濃度の単位換算係数は $1 \text{ mg/m}^3 = 0.261 \text{ ppm}$ 、 $1 \text{ ppm} = 3.83^1 \text{ mg/m}^3$ （1 気圧
92 20°C 、ただし、引用文献中に吸入濃度の換算値の記載がある場合は、引用元の記載を優先）、
93 を用いた。

94

95 1. 有害性評価に関する国内外の評価

96 国内外の各機関が実施した中・長期暴露による非発がん影響及び発がん影響に関する定量
97 的評価（有害性評価値の根拠及び導出方法等）、生殖発生毒性、変異原性及び発がん影響に関
98 する定性的評価について、その概要を以下にまとめた。

99 入手できた情報のうち、毒性データの包括的レビューによる定量的評価が実施された評価
100 書の中で、最も新しいものは ATSDR² (2017) の評価書であった。国内では（独）製品評価
101 技術基盤機構（NITE³）の初期リスク評価書（2006）、産業技術総合研究所（産総研）の詳細リ
102 スク評価書（2005）であった。トルエンの各種評価値には変遷や再検証も見られるので、国
103 際機関 WHO⁴（2000、2001、2003）をはじめ、NTP⁵（1990）以降での主な評価書の評価を加え
104 た。

105

106 1-1. 非発がん影響

107 (1) 経口

108 経口暴露による非発がん影響について定量的評価を行っていたのは、表 1 に示す食品安全
109 委員会（食安委 2008）、厚生省水道基準（2011）、EPA IRIS⁶（2005）、環境省 初期リスク評価

¹ 吸入濃度の単位換算係数 = 分子量 92.13 ÷ 24.04 ÷ 3.83 mg/m³

² Agency for Toxic Substances and Disease Registry

³ National Institute of Technology and Evaluation

⁴ World Health Organization

⁵ National Toxicology Program

⁶ Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System

110 (2002)、環境省 水質汚濁に係る人の健康の保護に関する環境基準等の見直しについて (2004)、
 111 WHO/GDWQ⁷ (TDI 発出は 2003、評価書は 2011)、NITE の初期リスク評価書 (2006)、HC
 112 GCDWQ⁸ (2014) 及び US EPA/WQC⁹ (2015) であった。

113 このうち、HC GCDWQ (2014) 及び EPA/WQC (2015)は、ヒトの吸入暴露の無毒性量
 114 (NOAEL¹⁰) を経口換算することで、評価値を求めていた。

115

116 表 1 トルエンの経口経路の非発がん影響に関する国内外の定量的評価結果

評価機関・ 評価書・発 表年	根拠データ	エンドポイント	NOAEL/ LOAEL	評価値	備考
食安委 (2008)	ラット 13 週間 強制経口投与試 験 NTP (1990)	大脳 (海馬体の 歯状回及びアン モン角) 神経細 胞壊死	NOAEL : 625 mg/kg/day	TDI = 0.149 mg/kg/day	UF 3,000 (種差 : 10、 個体差 : 10、 試験期間 : 10、 影響の重大性 : 3)
厚労省 水道基準 (2011)	同上	同上	同上	同上	水道管理目標評価 値 : 0.4 mg/L (UF 3,000 寄与率 : 10%)
EPA IRIS (2005)	同上	雄ラットの腎臓 重量の増加	BMDL : 238 mg/kg/day	RfD = 0.08 mg/kg/day	UF 3,000 (種差 10、個体差 10、試験期間 10、 情報不足 3)
環境省 初期リスク 評価 (2002)	同上	雄ラットの肝臓 及び腎臓重量の 増加	NOAEL : 312 mg/kg/day (週 5 日投与) 換算 NOAEL: 223 mg/kg/day	無毒性量等= 22 mg/kg/day	UF 10 (試験期間 10) 1 日予測最大暴露量 (飲料水経由) 0.0024 µg/kg/day MOE: 920,000
WHO/GDW Q (TDI 発出 は 2003、評 価書は 2011)	マウス 13 週間 強制経口投与試 験 NTP (1990)	雌マウスの肝臓 相対重量の増加	LOAEL : 312 mg/kg/day (週 5 日投与) 換算 LOAEL: 223 mg/kg/day	TDI = 0.223 mg/kg/day	UF 1,000 (種差 10、個体差 10、試験期間と LOAEL 使用で 10)
環境省 水質汚濁に 係る人の健 康の保護に 関する環境 基準等の見 直しについ て (2004)	同上	同上	同上	同上	UF 1,000 (短期実 験、LOAEL 使用を 考慮)、TDI に対す る水の寄与率 10%、 体重 50 kg、飲用水 量 2 L/day として、 要監視項目指針値を 0.6 mg/L と設定
NITE (2006)	同上	同上	同上	設定せず	連続暴露濃度への換 算 LOAEL = 220 mg/kg/day 1 日推定経口摂取 量 : 8.8 µg/kg/day MOE = 25,000

⁷ World Health Organization / Guidelines for Drinking-Water Quality

⁸ Health Canada, Guidelines for Canadian Drinking Water Quality

⁹ Economic Partnership Agreement / Water Quality Criteria

¹⁰ No Observed Adverse Effect Level

HC GCDWQ (2014) 及び US EPA /WQC (2015)	ヒト職業暴露の疫学調査及び追跡調査 Seeber et al. (2004, 2005)	ヒト吸入神経学的影響 (色覚) (脳認知機能)	NOAEL : 98 mg/m ³ (26 ppm) 経口換算値 : 0.097 mg/kg/day	TDI (HC), RfD (EPA) = 0.0097 mg/kg/day	経路間換算 UF 10 (個人差 : 10)
---------------------------------------	--	-------------------------	---	--	------------------------

117

118 食安委 (2008) 及び厚労省水道基準 (2011) では、NTP(1990) によるラット 13 週間強制経
 119 口投与試験 (投与量 : 0、312、625、1,250、2,500 及び 5,000 mg/kg/day、5 日/週、10 匹/群)
 120 の大脳 (海馬体の歯状回及びアンモン角) での神経細胞の壊死をエンドポイントとして、
 121 NOAEL を 625 mg/kg/day (1 日平均投与量換算値 [以下換算値] 446 mg/kg/day¹¹) と設定し
 122 ている。

123

124 食安委 (2008) では、換算値 446 mg/kg/day に不確実係数 (UF¹²) 3,000 (個体差 10、種差 10、
 125 試験期間 10、影響の重大性 [大脳神経細胞壊死] 3) を適用して耐容一日摂取量 (TDI¹³) を
 126 0.149 mg/kg/day と算出している。

127 厚労省水道基準 (2011) は、食安委 (2008) の評価内容を採用し、TDI=0.149 mg/kg/day (UF
 128 3,000) 寄与率 10%から求めた水道管理目標評価値を 0.4 mg/L に緩和した。(2003 年の水道管
 129 理目標評価値は、TDI = 0.0892 mg/kg/day (UF 5,000) 寄与率 10%から求めた 0.2 mg/L であっ
 130 た。)

131

132 EPA IRIS (2005) では、雄ラットの腎臓重量の増加データからベンチマークドーズ (BMD¹⁴)
 133 法により、BMDL¹⁵ 238 mg/kg/day を算出し、UF 3,000 (種差 10、個体差 10、試験期間 10、
 134 情報不足 3) を適用して参照用量 (RfD¹⁶) を 0.08 mg/kg/day と算出している。

135 環境省 (2002) では、雄ラットの肝臓と腎臓の相対重量の増加をエンドポイントとして、
 136 NOAEL 312 mg/kg/day の換算値 223 mg/kg/day¹⁷に対して、試験期間が 13 週間と短いことか
 137 ら 10 で除した 22 mg/kg/day を無毒性量等として設定している。トルエンの経口暴露 (飲料
 138 水経由) によるヒト体重 1kg 当たりの 1 日暴露量の予測最大量 0.0024 µg/kg/day 未満から求
 139 めた暴露幅 (MOE¹⁸) は 920,000 を超えるため、経口暴露による健康リスクについては現時点
 140 では作業は必要ないとしている。

141

142 WHO/GDWQ (TDI 発出は 2003、評価書は 2011)、環境省 水質汚濁に係る人の健康の保護
 143 に関する環境基準等の見直しについて (2004) 及び NITE (2006) は、NTP (1990) によるマウ
 144 ス 13 週間強制経口投与試験 (投与量 : 0、312、625、1,250、2,500 及び 5,000 mg/kg/day、5 日
 145 /週、10 匹/群) の肝臓相対重量の増加に対する最小毒性量 (LOAEL¹⁹) 312 mg/kg/day を設定し
 146 ている。

147 WHO/GDWQ (2011)では、週 7 日換算値 223 mg/kg/day に対して UF 1,000 (種差 10、個体差
 148 10、試験期間と LOAEL 使用を併せて 10) を適用し TDI を 0.223 mg/kg/day と算出している。

149 環境省 水質汚濁に係る人の健康の保護に関する環境基準等の見直し (2004) のなかで、UF

¹¹ 換算値 = 625 mg/kg/day x 5 日 ÷ 7 日 = 446 mg/kg/day¹⁷

¹² Uncertainty Factor

¹³ Tolerable Daily Intake

¹⁴ BenchMark Dose

¹⁵ Benchmark Dose Lower Confidence Limit

¹⁶ Reference Dose

¹⁷ 換算値 = 312 mg/kg/day x 5 日 ÷ 7 日 = 223 mg/kg/day

¹⁸ Margin Of Exposure

¹⁹ Lowest Observed Adverse Effect Level

150 1,000 (短期実験、LOAEL 使用を考慮)、週 5 日投与の考慮から、TDI を 0.223 mg/kg/day と
 151 し、TDI に対する水の寄与率 10%、体重 50 kg、飲用水量 2 L/day として、要監視項目指針
 152 値を 0.6 mg/L と設定している。

153 NITE (2006) では、LOAEL 312 mg/kg/day の週 7 日換算値を 220 mg/kg/day として、トルエン
 154 のヒト体重 1kg 当たりの 1 日推定経口摂取量 8.8 µg/kg/day から求めた MOE は 25,000 と算
 155 出している。

156 HC GCDWQ (2014) 及び US-EPA/WQC (2015) は、吸入経路によるヒト職業暴露の疫学調
 157 査及び追跡調査 (Seeber et al. 2004、2005) の NOAEL を 26 ppm (98 mg/m³) と判断し、それを
 158 基に経口経路への換算値 0.097 mg/kg/day に UF (個人差 10) を適用した 0.0097 mg/kg/day を
 159 経口暴露の TDI (HC GCDWQ) あるいは RfD (US-EPA/WQC) に設定している。

160
 161 ATSDR (2017) は、長期 (1 年間以上) の影響を評価するための適切なデータが無いとして、
 162 長期経口暴露での最小リスクレベル (MRL²⁰) は示していない。(短期 MRL は 0.8 mg/kg、中
 163 期 MRL は 0.2 mg/kg/day と評価している。)

164
 165 (2) 吸入

166 吸入暴露による非発がん影響について定量的評価を行っていたのは、表 2 に示す DFG
 167 MAK²¹ (1996、2002)、日本産業衛生学会 (産衛学会 1994、2013a)、厚労省室内濃度指針 (2000)、
 168 環境省 初期リスク評価 (2002)、WHO AQG²² (2000)、ATSDR (2017)、ACGIH²³ (2007)、EPA
 169 IRIS (2005)、産総研の詳細リスク評価書 (2005)、CEPA²⁴ (1992) 及び NITE の初期リスク評
 170 価書 (2006)であった。

171 これらのうち多くの機関は、ヒト疫学研究をキースタディとして採用していたが、NITE
 172 (2006) では、動物試験をキースタディとしていた。

173

174 **表 2 トルエンの吸入経路の非発がん影響に関する国内外の定量的評価結果**

評価機関・評 価書・発表年	根拠データ	エンドポイン ト	NOAEL / LOAEL	評価値	備考
DFG MAK (1996、2002)	ヒト職業暴露の 疫学調査及び追 跡調査 Foo (1990) Echeverria (1989)	神経行動学的 検査	LOAEL : 287 mg/m ³ (75 ppm)	MAK 値= 50 ppm	1993 年に設定し た MAK 50 ppm を維持
産衛学会 (1994、2013a)	同上	同上	LOAEL : 50 - 80 ppm	許容濃度 50 ppm (188 mg/m ³)	2013 年の再評価 で 50 ppm を維持

²⁰ Minimal Risk Levels

²¹ Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK=Maximum Workplace Concentration)

²² World Health Organization Air Quality Guidelines

²³ American Conference of Governmental Industrial Hygienists

²⁴ Canadian Environmental Protection Act

評価機関・評価書・発表年	根拠データ	エンドポイント	NOAEL / LOAEL	評価値	備考
厚労省 室内濃度指針 (2000)	ヒト職業暴露の疫学調査及び追跡調査 Foo (1990) 及び生殖に関する職業暴露調査 Ng et al. (1992a)	神経行動学的検査 及び生殖発生影響 (自然流産率)	LOAEL : 88 ppm (332 mg/m ³)	室内濃度に関する指針値 0.07 ppm (0.260 mg/m ³)	連続暴露濃度に換算= 332 x (8h x 5d) / (24h x 7d) = 79 mg/m ³ UF: 300 (LOAEL : 10、個人差 : 10、影響の重大性 : 3)
環境省 初期 リスク評価 (2002)	ヒト職業暴露の疫学調査及び追跡調査 Foo (1990)	神経行動機能への影響	LOAEL : 332 mg/m ³ 換算 NOAEL: 79 mg/m ³	無毒性量等= 7.9 mg/m ³	連続暴露濃度に換算= 332 x (8h x 5d) / (24h x 7d) = 79 mg/m ³ LOAEL のため 10 で除して無毒性量等を算出
WHO AQG (2000)	ヒト職業暴露の疫学調査及び追跡調査 Foo (1990)	神経行動学的検査	同上	Guideline value 0.07 ppm (0.260 mg/m ³)	同上
ATSDR (2017)	ヒト職業暴露の疫学調査及び追跡調査 Schäper, Seeber et al. (2003~2008)	脳神経学的検査 (色覚、聴力、神経行動)	NOAEL : 45 ppm	MRL = 1 ppm (3.8 mg/m ³)	連続暴露濃度への換算値= 45 x (8h x 5d) / (24h x 7d) = 10 ppm UF (個人差 : 10)
ACGIH (2007)	ヒト職業暴露の疫学調査及び追跡調査 Campagna (2001) Cavalleri (2000) Ng et al. (1992a)	色覚異常生殖発生影響 (自然流産率)	設定せず	TLV-TWA = 20 ppm (75 mg/m ³)	自然流産の防止も兼ねて 50 ppm から 20 ppm への改訂
EPA IRIS (2005)	ヒト疫学調査 Nakatsuka (1992) Zavalic (1998) Eller (1999) Neubert. (2001)	神経系影響 (色覚異常、神経生理学的検査など)	NOAEL average ^{a)} : 34 ppm (128 mg/m ³) LOAELs: 81-132 ppm	RfC = 1.3 ppm (5 mg/m ³)	連続暴露濃度への換算 = 128 x 8 時間呼吸量(10/20 m ³ /day) x 5/7d = 46 mg/m ³ UF (個人差 : 10)
産総研 (2005)	ヒト疫学調査 Zavalic (1998)	神経系影響 色覚異常	NOAEL : 32 ppm (120 mg/m ³) LOAEL: 132 ppm	参照値= 0.75 ppm (2.9 mg/m ³)	連続暴露濃度への換算= 120 x (8h x 5d) / (24h x 7d) = 29 mg/m ³ UF (個人差 : 10)
CEPA (1992)	ボランティア暴露調査 Andersen (1983)	呼吸器刺激性 神経系症状	NOEL : 40 ppm (150 mg/m ³) LOAEL: 100 ppm	TDC = 1 ppm (3.75 mg/m ³)	連続暴露濃度に換算= 40 x 6/24h = 10 ppm UF (個人差 : 10)
NITE (2006)	ラットによる 2 年間吸入暴露試験 NTP (1990)、Gibson and Hardisty (1983)	嗅上皮の変性、腎症の重症度の増加	NOAEL : 300 ppm (1,125 mg/m ³)	設定せず	体重及び連続暴露濃度に換算したNOAEL ^{b)} = 160 mg/kg/day 1日推定吸入摂取量 : 0.11 mg/kg/day MOE = 1,500

175 a) EPA IRIS に引用された文献のうち、NOAEL を求めた文献は、Nakatsuka (1992): 44~48 ppm, Zavalic (1998):

176 32 ppm, Eller (1999) : 20 ppm, Neubert (2001) : 39 ppm の 4 文献で、NOAEL average は 34 ppm
177 b) 換算式 = $1125 \text{ mg/m}^3 \times 0.26 \text{ (m}^3/\text{日呼吸量)} \times 6.5 \text{ (h)} / 24 \text{ (h)} \times 5 \text{ (日)} / 7 \text{ (日)} \times 1.0 \text{ (吸収率)} / 0.35 \text{ (kg}$
178 体重) = 160 mg/kg/day
179

180 DFG MAK (1996) には、Foo et al. (1990) 及び Echeverria et al. (1989) によるヒト職業暴露
181 の疫学調査において 287 mg/m^3 (75 ppm) で神経行動学的検査に影響が認められることから、
182 1993 年に最大現場濃度 (MAK) を 50 ppm に設定したことが記載され、その後の DFG MAK
183 (2002) の再評価においても 50 ppm を維持している。
184

185 産衛学会 (1994、2013a) は、DFG MAK と同様に Foo et al. (1990) 他 の結果において 50~80
186 ppm で中枢神経機能への影響が認められることから、1994 年に許容濃度を 50 ppm (188 mg/m^3)
187 と設定した。なお、2013 年の再評価においても 50 ppm から 20 ppm へ変更の必要はないと
188 結論し、許容濃度 50 ppm (188 mg/m^3) を維持している。
189

190 厚労省室内濃度指針 (2000) は、ヒトの暴露に関する研究報告がより重要と考えられるこ
191 とから、Foo et al. (1990) による神経行動学的検査結果、さらに Ng et al. (1992a) の自然流産
192 率の増加をもとに LOAEL を 88 ppm (332 mg/m^3) と設定し、連続暴露濃度換算値 21 ppm (79
193 mg/m^3) に、UF 300 (個人差 10、LOAEL 使用 10、影響の重大性 [中枢神経及び生殖発生毒
194 性] 3) を適用した 0.07 ppm (0.260 mg/m^3) を室内濃度に関する指針値とした。
195

196 環境省 初期リスク評価 (2002) は、Foo et al. (1990) による神経行動機能への影響をもとに
197 LOAEL を 332 mg/m^3 と設定し、連続暴露濃度換算値 79 mg/m^3 を LOAEL であることから 10
198 で除した 7.9 mg/m^3 を無毒性量等として算出した。
199

200 WHO AQG (2000) は、Foo et al (1990) の職業暴露の神経行動学的検査の LOAEL 332 mg/m^3
201 (88 ppm) を根拠として、同様に、ガイドライン値を 0.26 mg/m^3 とし、それによって自然流産
202 への影響からも守られるとしている。
203

204 ATSDR (2017) は、同じ研究グループである Schäper, Seeber et al. (2003~2008) の研究報告
205 から、ヒト職業暴露の疫学調査・追跡調査の脳神経学的影響 (色覚異常、聴力及び神経行動
206 など) の NOAEL を 45 ppm とし、連続暴露濃度に換算した値 10 ppm に個人差 10 を適用し
207 た 1 ppm (3.8 mg/m^3) を慢性吸入暴露の MRL としている。
208

209 ACGIH (2007) は、Campagna et al. (2001) 及び Cavalleri et al (2000) による男性作業者に
210 よる色覚異常調査結果 (50 ppm 以下でも色覚異常あり) に加えて Ng et al. (1992a) による女性
211 作業員 (88 ppm) の自然流産率の増加を考慮して、時間荷重平均濃度 (TLV-TWA²⁵) を 50
212 ppm から 20 ppm (75 mg/m^3) に改訂している。
213

214 EPA IRIS (2005) は、ヒト疫学調査をレビューして、Nakatsuka et al. (1992), Zavalic et al. (1998)、
215 Eller et al. (1999) 及び Neubert et al. (2001) が報告した各 NOAEL 値から平均 NOAEL 値 128
216 mg/m^3 (34 ppm) を求め、連続暴露濃度に換算した値 46 mg/m^3 に個人差 10 を適用して、参照
217 濃度 (RfC²⁶) を 5 mg/m^3 (1.3 ppm) と算出している。

²⁵ Threshold Limit Value-Time-Weighted Average

²⁶ Reference Concentration

218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235

産総研/NEDO²⁷ (2005) は、Zavalic et al. (1998) の色覚異常による NOAEL を 120 mg/m³ (32 ppm) とし、連続暴露濃度換算値 29 mg/m³ に、個人差 10 を適用した 2.9 mg/m³ (0.75 ppm) を評価値としている。

CEPA (1992) は、Andersen et al. (1983) によるヒトボランティア調査 (1 日 6 時間、4 日間暴露) にて刺激性と神経症状 (頭痛、目眩あるいは酔い) が 100 ppm (375 mg/m³) で見られ、40 ppm (150 mg/m³) が NOAEL であったことから、連続暴露濃度換算値 10 ppm (37.5 mg/m³) に、UF 10 (個人差) を適用した 1 ppm (3.75 mg/m³) を耐容一日暴露濃度 (TDC²⁸) としている。

NITE (2006) は、ヒトのデータは、短期暴露の疫学研究が多く、長期暴露の暴露データが不明確であることを理由に動物データを用いている。2 年間のラット吸入暴露試験 (NTP 1990 及び Gibson and Hardisty 1983、暴露時間 6.5 時間/日、頻度 5 日/週) の嗅上皮の変性及び腎症の重症度増加を指標とした NOAEL 300 ppm (1,125 mg/m³) から、体重 1kg 当たりの連続暴露濃度への換算値 160 mg/kg/day を NOAEL としている。なお、トルエンのヒト体重 1kg 当たりの 1 日推定吸入摂取量が 0.11 mg/kg/day であることから、MOE は 1,500 と算出された。

1-2. 発がん影響

(1) 発がん性分類

主な評価機関による発がん性分類及び定性評価の概要を表 3 に示す。

IARC²⁹ (1999) は、これまでに報告された職業吸入暴露によるトルエンの発がん性の結果には一貫性がなく、発がん性を有すると結論するには証拠不十分であるとした。また、吸入暴露によるラット及びマウスのがん原性試験では発がん性は認められなかったとして、分類を Group 3 (ヒト発がん性について分類できない) としている。

NTP (1990) は、ラット及びマウスを用いたトルエンの 2 年間吸入暴露試験で発がん性は認められなかったと報告している。

ACGIH (2007) 及び EPA IRIS (2005) は、NTP (1990) の結果を以て、分類をそれぞれ Group A4 (ACGIH: ヒト発がん性因子として分類できない) 及び Group D (EPA IRIS: ヒト発がん性について分類できない) としている。

EU RAR³⁰ (2003) は、入手可能なデータから、トルエンが発がん性を有すると結論付けられないとしている。

表 3 主な機関によるトルエンの発がん性分類

機関 (発表年)	評価物質名	分類	分類基準
IARC (1999)	トルエン	3	ヒト発がん性について分類できない
NTP (1990)	トルエン	—	発がん性因子としての証拠がない
ACGIH (2007)	トルエン	A4	ヒト発がん性因子として分類できない
EPA IRIS (2005)	トルエン	D	ヒト発がん性について分類できない

²⁷ New Energy and Industrial Technology Development Organization

²⁸ Tolerable Daily Concentration

²⁹ International Agency for Research on Cancer

³⁰ European Union Risk Assessment Report

EU RAR (2003)	トルエン	—	発がん性を有すると結論付けられない
---------------	------	---	-------------------

252
253
254
255
256

(2) 発がん性の定量的評価

トルエンの経口及び吸入暴露による発がん影響について、評価値を導出している評価機関はなかった。

257 1-3. 国内の他法令による規制値等

258 国内の一般環境、労働環境等における大気や水の基準値、指針値及び勧告値等の主な規制
259 値について、表 4 にまとめた。

260
261

表 4 トルエンの国内の他法令による規制値

法令	規制値
大気汚染防止法	大気基準：設定されていない 有害大気汚染物質/優先取組（中環審第 9 次答申の 141）
水質汚濁防止法	排水基準：設定されていない 指定物質（政令第 3 条の 3 第 25 号） 人健康保護に係る要監視項目指針値 公共用水域 0.6 mg/L 以下 地下水 0.6 mg/L 以下
水道法	水質基準：設定されていない 水質管理目標値：0.4 mg/L 以下
室内濃度指針値	260 µg/m ³ (0.07 ppm)
労働安全衛生法	管理濃度：20 ppm

262

263 2. 一般毒性

264 国内外の主要な評価書における一般毒性の情報について、評価値導出の根拠となったキー
265 スタディ³¹を収集し、その概要を以下にまとめた。

266

267 2-1. 経口

268 経口暴露に関しては、ヒト慢性影響に関する情報はなかったが、ラットあるいはマウスを
269 用いた 13 週間（既存の最長期間）経口投与試験では、大脳神経細胞壊死、肝臓、腎臓及び脳
270 重量増加などが報告されている。

271

272 (1) ヒト

273 トルエンの経口暴露によるヒトの非発がん影響に関する情報は、誤飲などによる急性期の
274 毒性が報告されている（1-6-2 急性毒性を参照）が、中・長期経口暴露による情報は得ら
275 れなかった。

276

³¹ キースタディとは、各機関の評価書において、定量的評価の根拠とされたものを指す。

277 (2) 実験動物

278 食安委 (2008)、厚生省水道基準 (2011)、EPA IRIS (2005) 及び環境省 (2002) は、下記の
 279 NTP (1990) が実施したラット 13 週間強制経口投与試験をキースタディに採用した (表 1 参
 280 照)。

281 F344/N ラット (各 10 例/群/性) にトルエンを 0 (対照群)、312、625、1,250、2,500、5,000
 282 mg/kg/day の用量にて 13 週間強制経口投与 (5 日/週) した。その結果、一般状態観察では、
 283 2,500 mg/kg 以上群では、状態悪化・死亡に先立ち、衰弱、自発運動減少、運動失調、立毛、
 284 流涙、流涎あるいは震戦が見られた。5,000 mg/kg 群の雌雄は 1 週間以内に全例が死亡し、
 285 2,500 mg/kg 群では雌 1 例、雄 8 例が死亡した (死亡週：表 6 脚注参照) が、1,250 mg/kg 以
 286 下の群は全例が生存した。2,500 mg/kg 群の雄の投与期間終了時体重は、対照群に比較して
 287 19% 低値を示した。それ以外の暴露群の体重値は対照群と同等であった。雄では 625、1,250
 288 及び 2,500 mg/kg 群の肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加、1,250 及び 2,500 mg/kg 群で
 289 大脳神経細胞壊死 (海馬体の歯状回及びアンモン角での神経細胞の壊死) が、また、雌では
 290 1,250 及び 2,500 mg/kg 群の肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加、2,500 mg/kg 群で大脳神
 291 経細胞壊死 (同部位) が見られた (表 5, 6)。なお、雌雄ともに、血液検査、血清生化学検
 292 査、尿検査及び病理組織学的検査 (肝臓及び腎臓含む) で毒性学的に有意な変化は認められ
 293 なかったと報告した (NTP 1990)。なお、EU RAR (2003) では、本試験でみられた肝臓及び腎
 294 臓の重量変化は、トルエン暴露に対する代謝活動に関連した適応反応であり、毒性学的に重
 295 要ではないとしている。しかし、血清生化学検査結果の LDH³²、BUN³³ に有意な変化はなか
 296 ったが、肝障害や腎障害の一般的な指標である AST³⁴、ALT³⁵、ALP³⁶、ビリルビン、クレアチ
 297 ニンなどが測定されていないことから、これらの臓器重量変化を適応反応と断定できないた
 298 め、本評価では毒性として扱うこととした。

300 表 5 ラット 13 週間試験 (NTP 1990) における肝臓及び腎臓重量

	対照群	312	625	1,250	2,500 mg/kg/day
雄 例数	10	10	10	10	2
剖検時体重(g)	315±6.2	328±5.8	329±5.8	321±6.4	238±7.5
肝臓絶対重量(mg)	10,490±360	11,310±300	11,850±390*	14,400±480**	14,130±1,220*
肝臓相対重量	33.3±0.81	34.5±0.68	35.9±0.68*	45.0±1.69**	59.4±3.28**
右腎臓絶対重量(mg)	1,084±14	1,159±34	1,213±39*	1,292±34**	1,227±114*
右腎臓相対重量	3.5±0.06	3.5±0.07	3.7±0.06*	4.0±0.06**	5.1±0.32**
雌 例数	10	10	10	10	9
剖検時体重(g)	183±3.2	182±3.5	175±3.8	181±2.7	180±3.4
肝臓絶対重量(mg)	5,596±112	5,822±177	5,730±225	6,780±162**	8,918±335**
肝臓相対重量	30.7±0.67	31.9±0.46	32.7±0.87	37.5±0.68**	49.6±1.53**
右腎臓絶対重量(mg)	686±12	676±19	652±36	733±18*	803±26**
右腎臓相対重量	3.8±0.08	3.7±0.07	3.7±0.17	4.1±0.08**	4.5±0.12**

301 *p < 0.05、**p < 0.01 (Dunn's test or Shirley's test)

302
 303
 304
 305

³² lactate dehydrogenase
³³ blood urea nitrogen
³⁴ aspartate aminotransferase
³⁵ alanine aminotransferase
³⁶ alkaline phosphatase

306

表 6 ラット 13 週間試験 (NTP 1990) における大脳神経細胞壊死の発生頻度

	対照群	312	625	1,250	2,500	5,000 mg/kg/day
雄	0/10	0/10	0/10	6/10**	8/10**(8/10 dead #)	0/10 (all dead §)
雌	0/10	0/10	0/10	0/10	7/10**(1/10 dead §)	0/10 (all dead §)

307

: 2,500 mg/kg 群の雄 8 例は、それぞれ、投与開始 3, 3, 6, 7, 7, 8, 8, 10 週目に死亡

308

§ : 2,500 mg/kg 群の雌 1 例及び 5,000 mg/kg 群の全例は、投与開始 1 週間以内に死亡

309

**p < 0.01 (Fisher exact test)

310

311 WHO/GDWQ (2011) は、下記の NTP (1990) が実施したマウス 13 週間強制経口投与試験を
312 キースタディに採用した (表 1 参照)。

313 B6C3F1 マウス (各 10 例/群/性) にトルエンを 0 (対照群)、312、625、1,250、2,500 及び
314 5,000 mg/kg/day の用量にて 13 週間強制経口投与 (5 日/週) した。その結果、2,500 及び 5,000
315 mg/kg 群では痙攣反射、衰弱、把握反射、徐呼吸、低体温、活動低下、運動失調が観察され、
316 5,000 mg/kg 群の雌雄は投与開始 1 週間以内に全例が死亡し、2,500 mg/kg 群は雌雄ともに 4/10
317 例が死亡 (雄 : 2, 2, 9, 12 週目、雌 : 1, 8, 8, 10 週目) した。1,250 mg/kg 群では、雌の 1/10 例
318 が死亡 (9 週目) したが、1,250 mg/kg 群の雄及び 625 mg/kg 以下の群では雌雄ともに全例が
319 生存した。1,250 mg/kg 以下の群の体重増加は、対照群と同等であった。雄では 1,250 及び
320 2,500 mg/kg 群で肝臓及び脳の相対重量の増加が見られた。雌では 1,250 mg/kg 以上群にて明
321 らかな³⁷、312 及び 625 mg/kg 群では僅かな³⁸肝臓の相対重量の増加が見られた。5000 mg/kg
322 群の雄 3 例、雌 2 例に心筋線維の変性が見られたが、その他の群では、雌雄ともに、血液検
323 査、血清生化学検査、尿検査及び肝臓、脳を含むその他の臓器の病理組織学的検査で毒性学
324 的に有意な変化は認められなかった (NTP 1990)。WHO/GDWQ (2011) は、雌に見られた肝臓
325 の相対重量の増加を根拠に本試験の LOAEL を 312 mg/kg/day としている。

326

327 2-2. 吸入

328 吸入暴露に関しては、ヒトの職業暴露の疫学研究で、主として、中枢神経系への影響 (神
329 経行動学的影響及び視聴覚への影響) などが見られている。実験動物では、中枢神経系への
330 影響の他に体重増加抑制、腎臓及び鼻腔などへの影響が報告されている。

331

332 (1) ヒト

333 ATSDR (2017) では、同一研究グループである Seeber et al. 及び Schäper et al. (2003-2008) の
334 職業暴露疫学研究をキースタディとしている (表 2 参照)。

335 ドイツの写真印刷従業員 (14 事業所、平均雇用期間 13.4 年) の職業履歴、トルエン暴露量
336 から、高暴露群 (印刷工、n=106-181) と、低暴露群 (最終加工工、n=86-152) のそれぞれの
337 平均 TWA レベルは、45 ppm と 9 ppm (Schäper et al., 2003, 2008)、45 ppm と 9 ppm (Seeber et
338 al., 2004, 2005)、43 ppm と 9 ppm (Schäper et al., 2004) と算出され、神経学的影響 (聴覚、色
339 覚及び脳認知機能など) を比較した結果、いずれも、高暴露群と低暴露群に有意な差は認め
340 られなかったと報告した。これらの成績から、ATSDR (2017) は、45 ppm のトルエン暴露では
341 神経学的影響は起きないとして、NOAEL を 45 ppm と報告した (Seeber et al. 2004, 2005;
342 Schäper et al. 2003, 2004, 2008)。なお、トルエンの暴露量は、Bleecker et al. (1991) が報告した

³⁷ Dunn's test or Shirley's test P<0.01

³⁸ Dunn's test or Shirley's test P<0.05

343 生涯加重平均暴露量 (LWAE³⁹) を求める方法により計算した。すなわち、測定した各職域に
344 おける暴露レベルと各調査対象者の作業時間の積を合計して、生涯労働時間における個人の
345 累積暴露量 (CE) を求め、暴露ゾーンで働いた総日数で割ることにより、1 日の就労時間
346 における生涯加重平均暴露量 (LWAE=平均 TWA レベル) を算出している。

347
348 DFG MAK (1996)、産衛学会 (1994)、厚労省室内濃度指針 (2000) 及び WHO AQG (2000) で
349 は、Foo et al. (1990) の職業暴露疫学研究をキースタディとしている (表 2 参照)。

350 シンガポールの電子機器組立工場において、トルエンを含有する接着剤を使用して作業に
351 従事していた 30 人の女性労働者を対象に、8 種類の神経行動機能検査を行った。1 日 8 時間
352 の作業中にトルエンに暴露されていた女性労働者 (88 ppm (332 mg/m³)、平均作業従事年数 5.7
353 年) で、臨床症状は認められなかったが、対照群の 30 人の女性労働者 (13 ppm (50 mg/m³)、
354 平均作業従事年数 2.5 年) に比べて、手作業の器用さ、視覚機能、言語記憶などの 6 種類の
355 検査結果が統計学的に有意に劣っていたことから、神経行動機能に対する LOAEL は 88 ppm
356 (332 mg/m³) と報告した (Foo et al. 1990)。

357 厚労省室内濃度指針 (2000) の評価書では、上記疫学研究に Ng et al. (1992a) の女性労働者
358 を対象とした生殖への影響調査結果を加えて評価している。(Ng et al. (1992a) は、自然流産
359 率増加の LOAEL を、上記 LOAEL と同じ 88 ppm (332 mg/m³) と報告している。詳細は、1-
360 3-2 生殖発生毒性 吸入 (1) ヒトの項を参照)

361
362 ACGIH (2007) では、Campagna et al. (2001)、Cavalleri et al. (2000) 及び Ng et al. (1992a) の
363 職業暴露疫学研究をキースタディとしている (表 2 参照)。

364 Campagna et al. (2001) は、トルエンと他の炭化水素溶剤に暴露されたグラビア印刷業男性
365 従業員 125 人を、高暴露群 (36 ppm (136 mg/m³)、72 人、暴露経験平均 18 年)、低暴露群 (8.5
366 ppm (32 mg/m³)、34 人、暴露経験平均 19 年)、対照群として非暴露群 (19 人) に分け、色覚
367 異常検査を実施したところ、両暴露群に有意な異常の増加を認めたと報告した。また、
368 Cavalleri et al. (2000) も、ゴム生産工場で働くトルエン暴露群 (42 ppm、33 人、平均 9.8 年)
369 は、対照群 (16 人) に比較して色覚異常検査で有意な異常の増加を認めたと報告した。これ
370 ら 2 つの疫学研究から、TLV-TWA 50 ppm (188 mg/m³) 以下でも色覚異常が現れること、ま
371 た、Ng et al. (1992a) の自然流産率増加の LOAEL が 88 ppm であったとの報告を根拠に ACGIH
372 は 2007 年に TLV-TWA 値を 50 ppm から 20 ppm に改定している。

373
374 EPA IRIS (2005) では、以下の Nakatsuka (1992)、Zavalic (1998)、Eller (1999) 及び Neubert
375 (2001) の 4 つの職業暴露疫学研究結果から NOAEL の平均値 34 ppm (128 mg/m³) を求め RfC
376 1.3 ppm (5 mg/m³) を算出している (表 2 参照)。

377 Nakatsuka et al. (1992) は、主にトルエンを扱う溶剤労働者暴露群 (男性 ; 44 ppm、63 人、
378 女性 ; 48 ppm、111 人) 及び対照群 (男性 48 人、女性 72 人、暴露群との年齢層を調整) に
379 対して色覚異常検査 (Lanthony 新法及び石原法) を実施したが、暴露群に有意な色覚異常は
380 認められなかったことから NOAEL を 44-48 ppm (169 mg/m³) と報告した。

381 Zavalic et al. (1998) は、高暴露群 (グラビア印刷労働者、132 ppm、37 人、平均 18 年)、低
382 暴露群 (靴底を貼り付ける労働者、32 ppm、46 人、16 年)、対照群 (90 人) に対する色覚異
383 常検査 (Lanthony D-15 法) で、高暴露群で色覚異常指数 (CCI) が有意に増加したが、低暴
384 露群では有意差は見られなかったことから NOAEL を 32 ppm (123 mg/m³)、LOAEL を 132

³⁹ lifetime-weighted average exposure

385 ppm (506 mg/m³) と報告した。

386 Eller et al. (1999) は、グラビア印刷労働者の高暴露群 (>100 ppm、49人、12年以上)、低
387 暴露群 (20 ppm、30人、1~12年) 及び対照群 (19人) に対して、神経心理学的及び神経学
388 的検査を実施した。その結果、高暴露群は対照群に比較して有意に劣った結果が得られたが、
389 低暴露群では有意差は見られなかったため、NOAELを20 ppm (77 mg/m³)、LOAELを>100
390 ppm (>383 mg/m³) と報告した。

391 Neubert et al. (2001) は、グラビア印刷工場労働者を血中トルエンのレベルで4群に別け、
392 暴露I群 (6 ppm、316人)、同II群 (20 ppm、535人)、同III群 (39 ppm、308人)、同IV群 (81
393 ppm、65人) 及び対照群 (内部48人、外部109人) に対する神経運動及び神経生理学的検査
394 を実施した。このうち、IV群の点滅刺激融合閾値 (critical flicker fusion frequency) が低下した
395 ことから、NOAELを39 ppm (115 mg/m³)、LOAELを81 ppm (310 mg/m³) と報告した。

396

397 産総研 (2005) は、上記の Zavalic et al. (1998) の疫学研究をキースタディとして、NOAEL
398 を32 ppm (123 mg/m³) とし、参照値を0.75 ppm (2.9 mg/m³) と報告している (表2参照)。

399

400 CEPA (1992) は、以下 Andersen et al. (1983) のボランティア暴露調査をキースタディとし
401 TDCを1 ppm (3.75 mg/m³) と算出している (表2参照)。

402 英国のボランティア16人に1日6時間、4日間連続で、気中トルエン40 ppm (153 mg/m³)
403 あるいは100 ppm (383 mg/m³) の濃度で暴露を行った結果、100 ppm群で眼・鼻刺激に加え、
404 頭痛、目眩あるいは酔いが見られた。40 ppm群では100 ppmで見られた刺激や神経影響によ
405 る自覚症状はなかったことから無影響量 (NOEL) を40 ppm、LOAELを100 ppmと報告して
406 いる (Andersen et al. 1983)。

407

408 (2) 実験動物

409 NITE (2006)では、以下のNTP (1990) 及びGibson and Hardisty (1983) が実施したラットの
410 2年間吸入暴露試験をキースタディとしている (表2参照)。

411 雌雄F344ラット (60匹/群/性) にトルエン0 (対照群)、600 ppm (2,250 mg/m³) 及び1,200
412 ppm (4,500 mg/m³) を6.5時間/日、5日/週の頻度で全身吸入暴露し、15か月目に雌雄各10匹、
413 2年目に残りの動物への影響を検査した試験では、2年間暴露の600 ppm以上の群の雌雄で
414 鼻腔の嗅上皮の糜爛と呼吸上皮の変性が見られ、雌で鼻粘膜の炎症、嗅上皮の糜爛及び嗅上
415 皮の化生が見られた。1,200 ppm群の雌雄では体重減少または増加抑制が見られた。また、雌
416 雄で用量依存的に腎症の重症度が増加し、1,200 ppmでは有意な増加が見られたと報告した
417 (NTP 1990)。

418 一方、雌雄F344ラット (120匹/群) にトルエン0、30 ppm (112 mg/m³)、100 ppm (375 mg/m³)
419 及び300 ppm (1,125 mg/m³) を6時間/日、5日/週の頻度で2年間全身吸入暴露させた試験で
420 は、最高用量である300 ppm群まで、病理組織学的検査を含めて、トルエンに起因したと思
421 われる変化は認められなかったと報告されている (Gibson and Hardisty 1983)。

422 NITE (2006)では、上記NTP (1990) 及びGibson & Hardisty (1983) の2試験の結果から
423 NOAELを300 ppmと設定し、1日推定吸入摂取量に対するMOEを算出している。

424 NTP (1990) では、マウスを用いた2年間の吸入暴露試験を報告している。雌雄B6C3F1マ
425 ウス (60匹/群/性) にトルエン0、120 ppm (460 mg/m³)、600 ppm (2,300 mg/m³) 及び1,200 ppm
426 (4,600 mg/m³)を6.5時間/日、5日/週 の頻度で全身吸入暴露し、15か月目に雌の各群10例
427 を、2年目に雌雄の残りの動物を検査した。15か月目の雌の検査では、暴露群の体重、血液

428 学的パラメーター、臓器重量にトルエンによる影響は見られなかったが、病理組織学的検査
429 では 1,200 ppm 群の 4/10 例(雌)に気管支上皮の過形成が認められた。2年目の検査では 1,200
430 ppm 群の雌の体重が対照群に比較してわずかに低かった。生存数は、雄 (17/60、22/60、16/60
431 及び 19/60 例)、雌 (30/50、33/50、24/50 及び 32/50 例) で、いずれの暴露群においても対照
432 群との間で生存率に有意差はなかったが、雄のすべての群で生存率が低かった。これは泌尿
433 生殖器系への感染症が原因と考えられた。その他、トルエン暴露に起因すると思われる変化
434 は認められなかった (NTP 1990)。
435

436 3. 生殖発生毒性

437 国内外の主要な評価書における生殖発生毒性の情報について、その概要を以下にまとめた。
438

439 なお、トルエンは、ヒト及び動物において、高暴露の吸入で出生時体重の低下、出生後の
440 発達遅延などを引き起こすとして、EU RAR (2003) の分類では生殖カテゴリー3、R63 (胎児
441 に有害であるリスクの可能性がある⁴⁰) に、また、産衛学会 (2013b) では、生殖毒性第1群
442 に分類されている。
443

444 3-1. 経口

445 トルエンの経口暴露によるヒト生殖発生毒性及び動物の生殖毒性に関する情報はなかつ
446 た。妊娠動物にトルエンを経口暴露した試験の情報は得られたが、催奇形性、発達障害など
447 は見られず、発生毒性は示唆されなかった。
448

449 (1) ヒト

450 トルエンの経口暴露によるヒトの生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。
451

452 (2) 実験動物

453 NITE (2006) は、発生毒性に関して、以下の試験結果から、トルエンには催奇形性を含む発
454 生毒性はない可能性が高いとしている。

455 ICR/SIM マウスの妊娠 8~12 日にトルエンを強制経口投与した試験 (Seidenberg et al. 1986)
456 では、1800 mg/kg/day の用量まで、また、ICR マウスの妊娠 6~13 日に強制経口投与した試験
457 (Hardin 1987) では、3000 mg/kg/day の用量まで、胎児毒性及び催奇形性は見られなかった。
458 また、SD ラットの妊娠 6~19 日に強制経口投与した試験 (Gospe et al. 1994) では、520
459 mg/kg/day で母動物の体重増加抑制及び器官重量の減少、胎児体重の減少が見られたが、奇形
460 を含む他の異常は見られなかった。さらに、Nya マウスの妊娠、授乳及び離乳 55 日まで、ト
461 ルエンを飲水投与した試験 (Kostas et al. 1981) では、400 ppm (72 mg/kg/day に相当) まで、
462 成長、生存率、発達指標及び回転棒検査において用量に依存した変化は認められなかった。
463 なお、ICR マウスの妊娠 6-15 日にトルエンを強制経口投与した試験 (Nawrot et al. 1979) で
464 は、430 mg/kg/day で胎児体重の低値及び 870 mg/kg/day で奇形 (口蓋裂) の増加が認められ

⁴⁰ GHS に基づく現行の EU CLP 調和分類は、「生殖毒性区分 2 (ヒトに対する生殖毒性が疑われる物質)、
H301d (胎児への悪影響のおそれの疑い) となっている。

(参照: <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/30426>)

465 たと報告したが、NITE (2006) は、本試験結果は要約のみで詳細なデータが不明なことから
466 評価に使用できないとしている。

467
468 NIOSH (1983) は、マウスの妊娠 7-14 日にトルエン 2,350 mg/kg/day を強制経口投与し、対
469 照群と比較した結果、生存児数、死亡児数及び新生児体重増加などに影響は見られなかった
470 と報告している。

471
472 ATSDR (2017)では、上記 Seidenberg et al. (1986) の試験及び NIOSH⁴¹ (1983) の試験を引用
473 し、トルエンは強制経口投与では発生毒性を示さないとしている。

474

475 3-2. 吸入

476 トルエンの吸入暴露によるヒトへの影響として、自然流産率の増加を示唆する報告がある。
477 動物では、吸入暴露によって器官形成及び受胎能に影響は見られないが、高暴露で雄性生
478 殖器に対する生殖毒性がみられるほか、母動物の体重増加抑制を起こす高暴露では、胎児及
479 び新生児の発達遅延、学習障害などの発生毒性が報告されている。

480

481 (1) ヒト

482 産衛学会 (2013b)、厚労省 室内濃度指針 (2000)、EU RAR (2003)、ATSDR (2017)、ACGIH
483 (2007)及び WHO AQG (2000) では、トルエンは吸入暴露により自然流産率を増加させるとの
484 Ng et al. (1992a) の報告を取り上げている。

485 Ng et al. (1992a) は、シンガポールの電子機器組立工場において、トルエンを含有する接着
486 剤を使用して作業に従事している女性労働者 (平均 88 ppm、範囲 50~150 ppm、55 名)、別
487 部門の女性内部対照群 (13 ppm、範囲 0~25 ppm、31 名) 及び出産前後に健康診断を受けた外
488 部対照群 (190 名) を対象に、自然流産の回数について調査した。トルエン暴露の女性労働者
489 (平均作業従事年数 10.0 年、合計妊娠回数 105 回) の自然流産率 (12.4%) は、内部対照群
490 (9.7 年、合計妊娠回数 68 回) の自然流産率 (2.9%) 及び外部対照群 (合計妊娠回数 444 回)
491 の自然流産率 (4.5%) に比べて高かった。以上の結果から、自然流産率増加の LOAEL は 88
492 ppm (332 mg/m³) と報告した。なお、Ng et al. (1992a) によるトルエンの暴露量は、Foo et al.
493 (1988, 1990)、Ng et al. (1992b) の文献に記載されているとあるが、引用元の文献には、平均 88
494 ppm (範囲 50~150 ppm) の出処を示す記載は確認できず、暴露量を十分に確認することがで
495 きなかった。

496 この Ng et al. (1992a) の報告は、アンケート調査のため正確性を欠く可能性があること、内
497 部及び外部対照群の自然流産率が一般の報告より低かったことなどから、ATSDR (2017)では、
498 信頼性が低く、更なるデータが必要と指摘している。しかし、EU RAR (2003) では、Ng らに
499 直接ヒアリングし調査内容の精度を確認した上で、自然流産増加は、トルエンのヒトの発生
500 毒性のリスク判定に重要な知見と捉えている。また、厚労省室内濃度指針 (2000) は Ng et al.
501 (1992a)疫学研究をキースタディの 1 つに採用している。さらに、ACGIH (2007) の TLV-TWA
502 の改定 (50 ppm から 20 ppm) は、色覚異常に加え Ng et al. (1992a)の知見を考慮した結果で
503 あった。

504

⁴¹ The National Institute for Occupational Safety and Health

505 また、EU RAR (2003)、ATSDR (2017) などでは、妊娠中にトルエンまたはその他の有機
506 溶剤を意図的に大量吸入した女性から生まれた子供に、胎児アルコール症候群と類似した先
507 天異常の報告が多数あることから、妊娠中の高濃度トルエン暴露は、胎児に有毒であると報
508 告している。

509

510 (2) 実験動物

511 産衛学会 (2013b)、NITE (2006) 及び ATSDR (2017) は、Roberts et al. (2003) の 2 世代生殖
512 発生試験をキースタディに採用している。

513 SD ラットの 2 世代生殖発生試験では、親世代 (F0) 及び第 1 世代 (F1) に対し、交配前 80
514 日間及び交配後 15 日にわたり、トルエン 0、100 ppm (375 mg/m³)、500 ppm (1,875 mg/m³) 及
515 び 2,000 ppm (7,500 mg/m³) を 6 時間/日、週 7 日間の頻度で全身吸入暴露させた。その結果、
516 2,000 ppm 暴露群では、胎児、出生児の体重増加抑制及び骨格変異が認められたが、いずれ
517 の暴露群においても、妊孕性や繁殖能力あるいは授乳期間の仔動物の行動などに影響は見ら
518 れず、NOAEL は 500 ppm (1,875 mg/m³) と報告した (Roberts et al. 2003)。

519 また、EU RAR (2003)、産衛学会 (2013b)、ATSDR (2017) 及び厚労省室内濃度指針 (2000)
520 は、Ono et al. (1996) のラットの生殖能力に対する影響を見る試験をキースタディとしてい
521 る。

522 SD ラットの雄には交配前 60 日間及び交配後 30 日間、雌には交配前 14 日間及び妊娠 7 日
523 目までトルエン 0、600 ppm (2,250 mg/m³) 及び 2,000 ppm (7,500 mg/m³) を 6 時間/日の頻度で
524 全身吸入暴露させて、生殖発生学的検査を実施した。その結果、2,000 ppm 群の雄では精巢上
525 体の重量や精子数の減少が見られた。同用量群の母動物では交尾行動や受胎能に異常は見ら
526 れなかったが、母動物の体重の増加抑制と、その影響と思われる胎児死亡率の増加及び死亡
527 胎児のいる母動物数の増加が見られた。本試験の NOAEL は 600 ppm (2,250 mg/m³) と評価さ
528 れた (Ono et al. 1996)。

529 以上の 2 つの試験成績から、ラットにトルエンを吸入暴露させると、交尾行動及び妊孕性
530 などには影響は見られなかったが、高暴露で精巢上体の重量や精子数の減少が見られたたこ
531 ことから、トルエンの雄性生殖器に対する生殖毒性が示唆される。

532

533 EU RAR (2003)、ATSDR (2017) 及び厚労省室内濃度指針 (2000) では、妊娠ラットの器官
534 形成期にトルエンを吸入暴露させた Ono et al. (1995) の試験をキースタディとしている。

535 SD ラット (20 匹/群) の妊娠 7~17 日目にトルエン 0、600 ppm (2,250 mg/m³) 及び 2,000
536 ppm (7,500 mg/m³) を 6 時間/日の頻度で全身吸入暴露させた。妊娠 20 日目に帝王切開を実
537 施して、黄体数、着床数、胎児死亡・生存数、性比及び催奇形性などを検査した。2000 ppm
538 群では、母動物及び仔動物の体重増加抑制、胎児死亡率の増加及び成長遅延などが見られた
539 が、いずれの胎児にも外表、内臓及び骨格に異常は見られず、仔動物の行動試験にも異常は
540 見られなかった。本試験の NOAEL は 600 ppm (2,250 mg/m³) と評価された (Ono et al. 1995)。

541 ATSDR (2017)では、さらに、Thiel and Chahoud (1997) の試験も評価している。

542 Wistar ラット (対照群 38 匹、暴露群 23~29 匹/群) の妊娠 9 日目から 21 日目までトルエン
543 0、300 ppm (1,125 mg/m³)、600 ppm (2,250 mg/m³)、1,000 ppm (3,750 mg/m³) 及び 1,200 ppm (4,500
544 mg/m³) を 6 時間/日 全身吸入暴露させた。1,200 ppm 群では母動物及び仔動物の体重増加抑
545 制、身体の発達 (切歯萌出、眼瞼開裂及び膈開口) 遅延が見られたが、出生児の各種反射運
546 動、運動協調機能、学習能力、交配及び生殖能力などは対照群との間に差は認められなかつ
547 た。この結果から、トルエンを 1200 ppm まで胎および胎児発達後期に暴露しても、仔動物の

548 行動に悪影響を与えないと報告している (Thiel and Chahoud 1997)。

549

550 NITE (2006)は、Shigeta et al. (1986) の試験を取り上げ、Wistar ラットの妊娠 13 日~出生後
551 48 日にトルエン 100 及び 500 ppm を 7 時間/日の頻度で全身吸入暴露させたところ 100 ppm
552 以上の群で一過性の学習障害が認められたため、発生毒性に対する LOAEL は 100 ppm (377
553 mg/m³) と報告した (Shigeta et al. 1986)。

554

555 このように、Ono et al. (1995)、Ono et al. (1996)、Thiel and Chahoud (1997) 及び Shigeta et al.
556 (1986) らの報告から、トルエンは、全身吸入暴露により、器官形成や受胎能などには毒性を
557 示さないが、高暴露で精巣上体の重量や精子数の減少といった雄性生殖器に対する生殖毒性
558 を示す。母動物に体重増加抑制を示す用量では、胎児、新生児に発達遅延、学習障害などの
559 発生毒性を示すが、これらは栄養障害によるものと考えられている (ATSDR 2017) 。

560

561 なお、EU RAR (2003) では、妊娠 7~20 日目の 8 例の妊娠ウサギに、トルエン 1,000 mg/m³
562 (266 ppm) を 24 時間/日暴露した結果、2 例の母ウサギが死亡し、2 例で全胚の吸収、4 例で
563 流産が見られたとの報告がある (Ungvary and Tatrai, 1985) が、死亡例が見られるほどの高用
564 量であるため、トルエン暴露による流産と結論づけられないと報告している。

565

566 4. 変異原性 (遺伝毒性)

567 最新の評価書である ATSDR (2017) は、トルエンに遺伝毒性があるとする決定的な証拠は
568 ないとしている。ヒト職業暴露調査は、コホートサイズが小さいこと (15-45 人/群)、ヒスト
569 リカルモニタリングデータが不足していること、いくつかの疫学研究では他剤との混合暴露
570 や喫煙による影響があることから、結果は不明瞭とした。また、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性
571 試験の大半は陰性の結果であったと報告した。

572 EU RAR (2003) も、ヒトモニタリングデータは他の遺伝毒性を有する化合物との混合暴露
573 などのため、不明瞭な結果しか得られていないとして、トルエン単独では *in vitro* 及び *in vivo*
574 試験条件下で遺伝毒性を示さないと結論した。

575 OECD SIDS⁴² (2001) は、*in vitro* および *in vivo* の遺伝毒性試験結果から、変異原性はない
576 と評価した。

577 IARC (1999) は、ヒト職業暴露において、染色体異常、小核及び DNA 鎖切断などが散見さ
578 れ、*in vitro* あるいは *in vivo* 試験でも類例があるとしたが、遺伝毒性の結論は記載してい
579 ない。

580 NTP (1990) は、*in vitro* 試験のうち、細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) で陰性、
581 L5178Y 細胞を用いる遺伝子突然変異試験で陽性、染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試
582 験 (SCE⁴³) で陰性と報告した。

583

584 最新評価書 (ATSDR 2017) あるいは複数評価書 (IARC 1999、EU RAR 2003 を含む) の表
585 中に記載されたデータを *in vitro* 試験 (表 7) 及び *in vivo* 試験 (表 8) に、さらに、ヒトのト
586 ルエン暴露前後の採血サンプルによる *ex vivo* 試験 (表 9) に分けて表記した。

587

588

⁴² Organisation for Economic Co-operation and Development Screening Information DataSet

⁴³ Sister Chromatid Exchange

表 7 主な *in vitro* 遺伝毒性試験

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 a)、 b)		文献 (引用元の評価書)
				-S9	+S9	
細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98 ,100 UTH8413、UTH8414	直接法(-S9)、代謝活性化法(+S9)	50~2,000 µg/plate	-	-	Connor et al., 1985 (ATSDR 2017、NITE 2006、EU RAR 2003、IARC 1999)
	TA100,98,1535, 1537,1538	直接法、代謝活性化法	100~2,000 µg/plate	-	-	Bos et al., 1981 (ATSDR 2017、NITE 2006、IARC 1999)
	TA100,98,1535, 1537,1538	直接法、代謝活性化法	2,150 µg/plate	-	-	Nestmann et al., 1980 (ATSDR 2017、NITE 2006、IARC 1999)
	TA100,98,1535, 1537	直接法、代謝活性化法 (ラット、ハムスター-S9)	10~1,000 µg/plate	-	-	Haworth et al., 1983 (ATSDR 2017、NTP 1990、IARC 1999)
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y <i>tk+/-</i> 細胞	直接法、代謝活性化法	31.25~500 µg/mL (-S9) 6.25~250 µg/mL (+S9)	+(200 µg/mL)	+(200 µg/mL)	McGregor et al., 1988 (NITE 2006、EU RAR 2003、IARC 1999、NTP 1990)
染色体異常試験	CHO 細胞	直接法、代謝活性化法	50~1,600 µg/mL	-	-	NTP 1990
	ヒトリンパ球	直接法	15.2~1,520 µg/mL	-	ND	Gerner-Smidt and Friedrich, 1978 (ATSDR 2017、NITE 2006)
小核試験	ヒト AHH-1 細胞、MCL-5 細胞、h2E1 細胞	直接法、サイトカラシン B 添加	0.01~5 mM	+	ND	Doherty et al., 1996 (IARC 1999、NITE 2006)
	ヒトリンパ球	直接法、代謝活性化法	9.2~184 µg/mL	-	-	Zarani et al., 1999 (ATSDR 2017、NITE 2006、EU RAR 2003)
DNA 損傷性試験	ヒトリンパ球 (SCE)	直接法	15.2~1,520 µg/mL	-	ND	Gerner -Smith and Friedrich 1978 (ATSDR 2017)
	ヒトリンパ球 (SCE)	直接法	50~2,500 µM	-	ND	Richer et al, 1993 (IARC 1999、NITE 2006)
	CHO 細胞 (SCE)	直接法、代謝活性化法	16~5,000 µg/mL	-	-	NTP 1990
	ヒト 2 倍体線維芽細胞	直接法	276 µg/mL	-	ND	Snyder and Matheson, 1985 (NITE 2006、EU RAR 2003、IARC 1999)

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 a), b)		文献 (引用元の評価書)
				-S9	+S9	
	ラット肝細胞 (DNA 鎖切 断:アルカリ溶 出法)	直接法	0.03, 0.3, 3 mM	+	ND	Sina et al., 1983 (NITE 2006、 EU RAR 2003、 IARC 1999)
	ヒト HL-60 細胞 (コメッ トアッセイ)	直接法	1.14, 2.74 mM	+	ND	Sarma et al., 2011 (ATSDR 2017)
細胞形質 転換試験	シリアンハム スター SA7 細胞	直接法	1,000 µg/mL	-	ND	Casto et al., 1981 (NITE 2006、 IARC 1999)

590 a) - : 陰性、+ : 陽性、ND : 試験せず

591
592 主な *In vitro* 遺伝毒性試験において、細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性であったが、
593 L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活性化の有無に関わらず 200 µg/mL 以
594 上で陽性を示した (McGregor et al. 1988)。しかし、著者らは、培地中でのトルエンの溶解性
595 の問題から最終的な結論は出せないと報告している。染色体異常試験及び SCE 試験では陰性
596 であった。ヒト細胞を用いた小核試験では陽性の結果が得られているが、いずれの細胞もト
597 ルエン濃度が 1~5 mM と比較的高用量での小核誘発であった (Doherty et al. 1996)。DNA 鎖切
598 断を検出するアルカリ溶出法で陽性の結果との報告があるが (Sina et al. 1983)、トルエン処
599 理した肝細胞の生存率が低いこと、DNA 鎖切断の増加は対照群の背景データの範囲内である
600 ことから EU RAR (2003) では結論を陰性としている。

601
602

表 8 主な *in vivo* 遺伝毒性試験

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 a)	文献 (引用元の評価書)
染色体 異常試験	SD ラット (骨髓細胞)	腹腔内投与	108.75, 217.5, 435 mg/kg	EU RAR : - IARC : +	Roh et al., 1987 (NITE 2006、 EU RAR 2003、 IARC 1999)
	CD-1 マウス (骨髓細胞)	強制経口投与	860 mg/kgx1 回、 2 回	-	Gad-el-Karim et al., 1984 (NITE 2006、 EU RAR 2003、 IARC 1999)
	雄 Wister ラット (骨髓細胞)	吸入 4 時間/日、 5 日/週、16 週間	6, 51 mg/m ³ (1.5, 13 ppm)	-	Aristov et al., 1981 (NITE 2006、 IARC 1999)
小核試験	マウス (骨髓細胞)	吸入 6 時間/日、8 日間	383 mg/m ³ (100 ppm)	-	Bird et al., 2010 (ATSDR 2017)
	マウス (骨髓細胞)	吸入 6 時間/日 x8 日 (15 日間)	192, 383 mg/m ³ (50, 100 ppm)	-	Wetmore et al., 2008 (ATSDR 2017)
	SD ラット (骨髓細胞)	腹腔内投与	108.75, 217.5, 435 mg/kg	EU RAR : - IARC : +	Roh et al., 1987 (EU-RAR 2003、 IARC 1999)
	雄 NMRI マウス (骨髓細胞)	腹腔内投与	104, 218, 322, 435 mg/kg、2 回	EU RAR : - IARC : +	Mohtashamipur et al., 1987 (EU RAR 2003、 IARC 1999)

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}	文献 (引用元の評価書)
	雄 NMRI、 B6C3F1 マウス (骨髄細胞)	腹腔内投与	104, 218, 322, 435 mg/kg、2回	EU RAR : - IARC : +	Mohtashamipur et al., 1985 (EU RAR 2003、 IARC 1999)
	NMRI マウス (骨髄細胞)	経口投与	860 mg/kg x1 回、 2回	-	Gad-el-Karim et al., 1984 (EU RAR 2003、 IARC 1999)
優性致死 試験	雄マウス	吸入 6時間/日、5日/ 週、8週間	1,532 mg/m ³ (400 ppm)	-	API 1981 (ATSDR 2017)
	雄 SHR マウス	経口	不詳	-	Feldt et al., 1985 (NITE 2006、 IARC 1999)
	雄 CD-1 マウス	吸入 6時間/日、 5日/週、8週間； その後雌と交配	383, 1,532 mg/m ³ (100, 400 ppm)	-	Brusick and Mazursky 1981 (NITE 2006、 EU RAR 2003)
DNA 損傷試験	ラット (リンパ球、 損傷と修復)	吸入 15分 x2回/日、 6週間	11,490 mg/m ³ (3,000 ppm) (塗料成分中の トルエンとして)	-	Martinez-Alfaro et al., 2010 (ATSDR 2017)
	マウス (血液、骨 髄、肝臓)、 (コメットア ッセイ)	吸入 6時間/日、 5日/週、8週間	1,915 mg/m ³ (500 ppm)	-	Plappert et al., 1994 (ATSDR 2017、 NITE 2006、 EU RAR 2003、 IARC 1999)
	雄 DBA/2 マウス (SCE)	腹腔内投与	1,700, 3,000 mg/kg	-	Tice et al., 1982 (NITE 2006、 IARC 1999)
	雄 Wister ラット (SCE)	吸入 6時間/日、 5日/週、15週間	1,125 mg/m ³ (300 ppm)	-	Donner et al., 1981 (NITE 2006)
精子形態 異常試験	マウス (精子細胞、 頭部異形)	不詳	900 mg/kg	-	Topham 1980 (IARC 1999)

a) - : 陰性、+ : 陽性

603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616

主な *in vivo* 遺伝毒性試験において、ラットにトルエン (108.75、217.5 及び 435 mg/kg) を腹腔内投与した染色体異常試験及び小核試験 (Roh et al. 1987) では、IARC (1999) の評価では陽性、EU RAR (2003) の評価では陰性であった。EU RAR (2003) のコメントでは、染色体異常試験ではどの処理群でも染色体異常の増加は見られず、小核試験では中用量で僅かな陽性を認めたが陽性判定には至らないとしている。経口投与や吸入暴露による染色体異常試験は陰性であった。また、雄 B6C3F1 及び NMRI マウスにトルエン (104、218、322 及び 435 mg/kg) を腹腔内投与し、骨髄細胞で実施した小核試験 (Montashamipur et al. 1985, 1987) では、IARC (1999) の評価では陽性、EU RAR (2003) の評価では陰性であった。EU RAR (2003) のコメントでは、僅かな小核出現率の増加を認めたが背景対照群データの範囲内であることから陰性と判定したとしている。吸入や経口投与によるマウス小核試験は陰性の結果であった。その他の *in vivo* 試験、すなわち DNA 損傷性試験 (コメットアッセイ、SCE)、優性致死試験及び精子形態異常試験は、陰性の結果であった。

表9 主なヒト *ex vivo* 遺伝毒性試験

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}	文献 (引用元の評価書)
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	職業暴露 (グラビア印刷)	30~1,550 mg/m ³ (8~410 ppm)	+	Pelclova et al., 2000 (NITE 2006、ATSDR 2017)
	ヒト末梢血リンパ球	職業暴露 (グラビア印刷、13年間)	390~4,380 mg/m ³ (104~1,170 ppm)	+	Pelclova et al., 1990 (ATSDR 2017、NITE 2006、IARC 1999)
	ヒト末梢血リンパ球	職業暴露 (印刷工、退職後4ヶ月~2年経過)	766~1,149 mg/m ³ (200~300 ppm)	+	Schmid et al., 1985 (ATSDR 2017、NITE 2006)
	ヒト末梢血リンパ球	職業暴露 (男性印刷工16年以上)	766~1,149 mg/m ³ (200~300 ppm)	+	Bauchinger et al., 1982 (ATSDR 2017、NITE 2006)
	ヒト末梢血リンパ球	職業暴露 (印刷工、3~35年)	27~93 mg/m ³ (7~112 ppm) (ベンゼン混入0.05%未満)	-	Maki-Paakkannen et al., 1980 (ATSDR 2017、NITE 2006)
	ヒト末梢血リンパ球	職業暴露 (印刷工、3~35年)	766 mg/m ³ (200 ppm)	-	Forni et al., 1971 (ATSDR 2017、NITE 2006)
	ヒト末梢血	職業暴露 (女性靴工、13.4~17.7年)	14~309 mg/m ³ (4~81 ppm)	-	Karacic et al., 1995 (NITE 2006)
	ヒト末梢血リンパ球	職業暴露 (男性印刷工)	150 mg/m ³ (40 ppm)	+	Nise et al., 1991 (ATSDR 2017、NITE 2006)
	ヒト末梢血リンパ球	職業暴露 (塗料工)	1-334 mg/m ³ (0.3~87 ppm) (混合溶剤 1~1,257 mg/m ³)	-	Haglund et al., 1980 (ATSDR 2017)
	ヒト末梢血リンパ球	職業暴露 (化学工場、印刷工、1.6~26年間)	100~200 mg/m ³ (383~766 ppm)	+	Funes-Craviono et al., 1977 (NITE 2006)
小核試験	ヒト頬粘膜細胞	職業暴露 (塗料工、混合溶剤)	暴露量不明	-	Moro et al., 2012 (ATSDR 2017)
	ヒト頬粘膜細胞	職業暴露 (靴工、接着剤中混合溶剤)、 他要因解析法	32 mg/m ³ (8 ppm)	+	Gonzalez-Yebra et al., 2009 (ATSDR 2017)
	ヒト末梢血リンパ球、 頬粘膜細胞	職業暴露 (靴工、接着剤中混合溶剤)	暴露量不明	-	Heuser et al., 2005 (ATSDR 2017)
	ヒト末梢血リンパ球、 頬粘膜細胞	職業暴露 (靴工、接着剤中混合溶剤)	暴露量不明	-	Heuser et al., 2007 (ATSDR 2017)

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 a)	文献 (引用元の評価書)
	ヒト末梢血リンパ球	職業暴露 (靴工、混合溶剤)	76~236 mg/m ³ (20~63 ppm)	+	Pitarque et al., 2002 (ATSDR 2017)
	ヒト末梢血リンパ球	職業暴露 (男性印刷工、 主にトルエン)	150 mg/m ³ (40 ppm)	+	Nise et al., 1991 (ATSDR 2017、 NITE 2006)
DNA 損傷 性試験	ヒト末梢血 (コメットアッセイ)	職業暴露 (塗料工、混合溶剤)	暴露量不明	+	Moro et al., 2012 (ATSDR 2017)
	ヒト末梢血 (全血) (コメットアッセイ)	職業暴露 (靴工、 接着剤中混合溶剤)	暴露量不明	+	Heuser et al., 2005 (ATSDR 2017)
	ヒト末梢血 (白血球) (コメットアッセイ)	職業暴露 (靴工、 接着剤中混合溶剤)	暴露量不明	+	Heuser et al., 2007 (ATSDR 2017)
	ヒト末梢血 (コメットアッセイ)	乱用者 (喫煙者/禁煙者)	暴露量不明、 尿中馬尿酸、オルト クレゾールの対照群 比はそれぞれ 73 倍、 1,582 倍	+/- (喫煙者 /禁煙 者)	Cok et al., 2004 (ATSDR 2017)
	ヒト末梢血 (コメットアッセイ)	職業暴露 (靴工)	96~412 mg/m ³ (28~121 ppm)	-	Pitarque et al., 1999 (ATSDR 2017、 NITE 2006)
	ヒト末梢血リンパ球 (SCE)	職業暴露 (印刷工 18.9 年間)	141~328 mg/m ³ (38~87 ppm) 平均 252 mg/m ³ (67 ppm) トルエン純度 99.8%	+	Hammer et al., 1998 (ATSDR 2017、 NITE 2006)
	ヒト末梢血リンパ球 (SCE)	職業暴露 (印刷工 3~35 年)	27~93 mg/m ³ (7~112 ppm) (ベンゼン混入 0.05%未満)	-	Maki- Paakkannen et al., 1980 (ATSDR 2017、 NITE 2006)
	ヒト末梢血リンパ球 (SCE)	職業暴露 (塗料工)	気中濃度は不明、 尿中馬尿酸は対照 群比 2.5 倍	+	Priya et al., 2015 (ATSDR 2017)
	ヒト末梢血リンパ球 (SCE)	職業暴露 (靴工)	76~236 mg/m ³ (20~63 ppm)	-	Pitarque et al., 2002 (ATSDR 2017)
	ヒト末梢血リンパ球 (SCE)	職業暴露 (女性靴工、 平均 13.4~17.7 年)	14~309 mg/m ³ (4~81 ppm)	-	Karacic., 1995 (NITE 2006)
	ヒト末梢血リンパ球 (SCE)	ボランティア暴露 (7 時間/日 x 3 日、 2 週間以内の任意日)	192 mg/m ³ (50 ppm)	-	Richer et al., 1993 (ATSDR 2017)
	ヒト末梢血リンパ球 (SCE)	職業暴露 (印刷工 退職後 4 ヶ月 ~2 年経過)	766~1,149 mg/m ³ (200~300 ppm)	-	Schmid et al., 1985 (ATSDR 2017)

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}	文献 (引用元の評価書)
	ヒト 末梢血リンパ球 (SCE)	職業暴露 (男性印刷工 16 年以 上)	766~1,149 mg/m ³ (200~300 ppm)	+	Bauchinger et al., 1982 (NITE 2006、 ATSDR 2017)
	ヒト 末梢血リンパ球 (SCE)	職業暴露 (塗料工)	1~334 mg/m ³ (0.3~87 ppm) (混合溶剤 1~1,257 mg/m ³)	-	Haglund et al., 1980 (ATSDR 2017)

a) - : 陰性、+ : 陽性、

618
619

主なヒト *ex vivo* 試験では、染色体異常、小核誘発及び DNA 損傷性を指標とした試験においてそれぞれ一致しない結果が得られている。

622

ヒト職業暴露後の採血による末梢血リンパ球に対する染色体異常試験では 10 試験中 4 試験で陰性の結果が報告されているが、6 試験 (Pelclova et al. 1990, 2000、Schmid et al. 1985、Bauchinger et al. 1982、Nise et al. 1991 及び Funes-Craviono et al. 1977) では陽性結果が報告されている。ただし、いずれの陽性例もインクミスト飛散による他剤との混合暴露あるいは喫煙による影響の可能性を排除できないと NITE (2006) はコメントしている。

628

また、小核試験では 6 試験中 3 試験で陰性の結果が報告されているが、3 試験 (Gonzalez-Yebra et al. 2009、Pitarque et al. 2002 及び Nise et al. 1991) で陽性結果が報告されている。ただし、ATSDR (2017) は、いずれの陽性例についても、トルエンのみによって小核が誘導されているとは考えていないとしている。

632

DNA 損傷性試験では 14 試験中 8 試験で陰性の結果が報告されているが、6 試験 (Moro et al. 2012、Heuser et al. 2005, 2007、Hammer et al. 1998、Priya et al. 2015 及び Bauchinger et al. 1982) では陽性結果が報告されている。EU RAR (2003) は、これらのヒト職業暴露の結果は、インクや他の溶剤及び環境中の種々の遺伝毒性物質の混合暴露の可能性を排除できないとしている。

637

上記の結果の相違は、職業暴露の場合、他剤との混合暴露や喫煙などの要因も関係していることが指摘されている (NITE 2006、ATSDR 2017)。

640

以上をまとめると、トルエンは *in vitro* 並びに *in vivo* の多くの試験で陰性の結果を示すこと、また、ヒト *ex vivo* の試験では、遺伝毒性を示す確かな証拠が得られていないことを考慮すれば、トルエンはヒトに対して遺伝毒性を示さないといえる。

644

645 5. 発がん性

646

トルエンのヒト経口暴露による発がん性に関する情報は見出さなかった。経口暴露によるラットがん原性試験結果の報告があるが、信頼性が乏しいとされている。

648

吸入暴露によるヒトの疫学研究が行われてきたが、トルエン暴露と発がん性は証明されていない。吸入暴露によるラット及びマウスのがん原性試験の報告があるが、発がん性は認められていない。

650
651

652 5-1. 経口

653 (1) ヒト

654 トルエンの経口暴露によるヒトの発がん性に関する情報は見出さなかった。

655

656 (2) 実験動物

657 ATSDR (2017) では、以下の Maltoni et al. (1997) のがん原性試験を引用しているが、その
658 結果は、いずれも用量依存性がなく、信頼性が乏しいと報告した。

659 SD ラット (各群 40~50 例/性) を用いた 104 週経口投与試験では、トルエンを 0、500 及び
660 800 mg/kg/day の用量で 4 日/週 強制経口投与した。その結果、500 mg/kg 群の雌に乳腺腫瘍、
661 リンパ腫及び白血病が、800 mg/kg 群の雄に頭部がん、リンパ腫及び白血病が、800 mg/kg 群
662 の雌にリンパ腫と白血病が観察されたと報告した (Maltoni et al. 1997)。

663

664 5-2. 吸入

665 (1) ヒト

666 ATSDR (2017) 及び EU RAR (2003) では、Wiebelt et al. (1999) の報告をキースタディとし
667 て、発がん性は認められなかったと報告している。

668 1960 年から 1992 年まで続いた西独グラビア印刷業での男性 6,830 人 (就業期間: 最低 1 年
669 以上) について、がん発生と死亡のコホート調査を実施し、印刷工程群 (暴露濃度: 1985 年
670 以降 100 ppm (383 mg/m³) 未満、1960 年から 1985 年までは 200 ppm (766 mg/m³) 未満)、工
671 程準備群 (30 ppm (115 mg/m³) 未満) 及び最終工程群 (30 ppm (115 mg/m³) 未満) の 3 群に
672 分けて全発がん総数、特定組織別発がん数との相関性を調査した結果、それらの発がん数に
673 増加は認められなかったと報告した (Wiebelt et al. 1999)。

674

675 IARC (1999) は、以下の 2 つの疫学研究をキースタディとし、発がん性は認められなかつ
676 たと報告している。

677 1930 年代から続く米国靴製造業で (暴露濃度: 10~72 ppm (38~276 mg/m³))、男女 7,814
678 人について調査したところ、肺がん和大腸がんの過剰発生リスクが観察された。しかし、喫
679 煙との関連や他の化学物質 (2 ブタノン、アセトン、ヘキサン) もトルエンと同等な濃度で存
680 在していたと報告した (Walker et al. 1993)。

681 1925 年から 1985 年まで少なくとも 3 か月以上就業 (暴露濃度: 1940 年代までは 450 ppm
682 (1,724 mg/m³)、1980 年代半ばまでは 30 ppm (115 mg/m³)) したスウェーデンの印刷業労働者
683 1,020 人の調査を行った結果、気道がん、胃がん、大腸がんにおいて、死亡率と罹患率に過剰
684 リスクが観察された。しかし、5 年以上の暴露経験者に限定したところ、相対リスクの増加
685 や累積トルエン用量との関連は見られなかったと報告した (Svensson et al. 1990)。

686

687 EPA IRIS (2005) では、上記 Wiebelt et al. (1999) 及び Svensson et al. (1990) の報告に加え
688 て、以下の Anttila (1998) の成績も加えて、発がん性は認められなかったと報告している。

689 トルエン、スチレンまたはキシレンへの職業的暴露による 5301 人の労働者のコホート分
690 析を実施したが、癌の発生率とトルエン暴露に関連性は見られなかった (Anttila 1998)。

691

692 (2) 実験動物

693 NTP (1990)、EU RAR (2003) 及び IARC (1999) は、以下の Gibson and Hardisty (1983) と U.S.
694 NTP (1990) のがん原性試験をキースタディとして、発がん性は認めなかったと報告している。

695 F344 ラット (各群 120 例/性) を用いて、トルエン 0, 30 ppm (113 mg/m³)、100 ppm (375
696 mg/m³) 及び 300 ppm (1,125 mg/m³) の 2 年間 (1 日 6 時間、週 5 日間) の全身吸入暴露試験
697 を行った。その結果、トルエン暴露に起因した非腫瘍変化及び腫瘍発生の増加は認められな
698 かったと報告した (Gibson and Hardisty 1983)。

699 雌雄ラット (F344/N) を用いたがん原性試験では、トルエン 0、600 ppm (2,260 mg/m³) 及
700 び 1,200 ppm (4,520 mg/m³)、6.5 時間/日、5 日/週 の 2 年間の全身吸入暴露試験を行った。そ
701 の結果、生存数は、雄 (30/50、28/50 及び 22/50 例)、雌 (33/50、35/50 及び 30/50 例) であっ
702 た。非腫瘍影響として鼻粘膜の炎症、嗅上皮の浸食、嗅上皮化成などが見られたが、トルエン
703 暴露に起因した腫瘍発生の増加は見られなかったと報告した (NTP 1990)。

704 雌雄 B6C3F1 マウス (60 匹/群/性) にトルエン 0、120 ppm (460 mg/m³)、600 ppm (2,300
705 mg/m³) 及び 1,200 ppm (4,600 mg/m³) を 6.5 時間/日、5 日/週 の頻度で全身吸入暴露試験を行
706 った。その結果、生存数は、雄 (17/60、22/60、16/60 及び 19/60 例)、雌 (30/50、33/50、24/50
707 及び 32/50 例) で、雄のすべての群で生存率が低かった。また、1,200 ppm 群の雌の体重が対
708 照群と比較してわずかに低かった。なお、トルエン暴露に起因した腫瘍発生の増加は見られ
709 なかったと報告した (NTP 1990)。

710

711 EPA IRIS (2005) 及び ACGIH (2007) では、NTP (1990) のラット及びマウスのがん原性試
712 験をキースタディとして、発がん性は認めなかったと報告している。

713

714

715 6. その他の有害性に関する情報

716 6-1. 生体内運命 (体内動態)

717 ATSDR (2017) では、トルエンの体内動態に関するデータをレビューし、以下のように報
718 告した。ヒトにおけるトルエンの代謝経路を図 1-1 に示す (ATSDR 2017)。

719

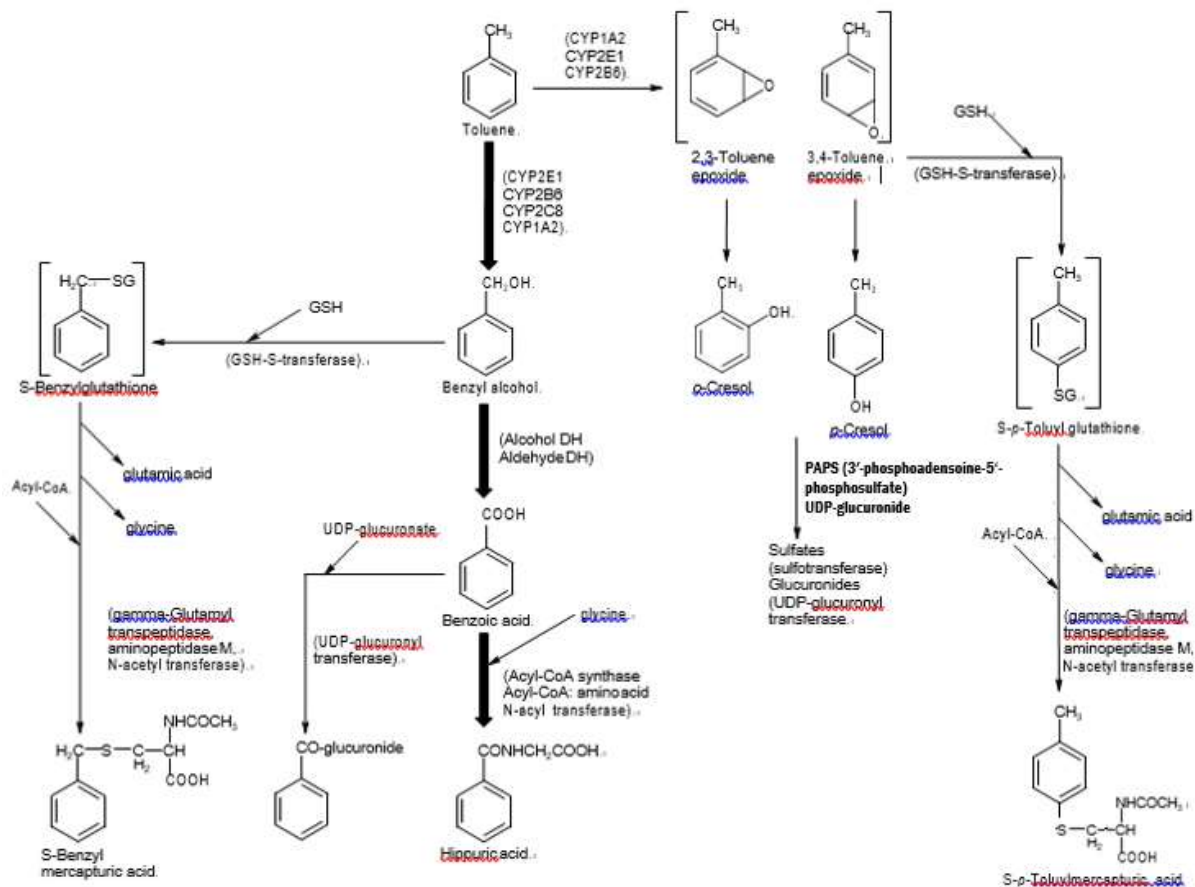


図 1-1 ヒトでのトルエンの代謝経路 (ATSDR 2017, 一部修正)

(1) ヒト

ボランティアによる研究では、トルエンは呼吸器からの吸収は早く、胃腸管及び皮膚に起因する吸収は早くはないと示された。ヒトでの主な代謝ステップは、(ベンジルアルコールへの)側鎖ヒドロキシル化反応(触媒は主としてチトクロム P-450 (CYP) 酵素 CYP2E1)に引き続く安息香酸への酸化反応である。安息香酸の大半は、グリシンとの抱合体となり馬尿酸を生成するが、少量は UDP-グルクロン酸との抱合体となりアシルグルクロン酸抱合体を生成する。ボランティアとヒト肝ミクロソームに関する研究では、吸収したトルエンの極少量(1~5%)は、CYP1A2、CYP2B6またはCYP2E1によりオルト-またはパラ-クレゾールに変換され、硫酸塩またはグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。吸入により吸収したトルエンのおよそ75~80%までは尿中の馬尿酸として勘定される。残りの吸収されたトルエンは、そのままの形で呼気及び尿に排泄され、少量の代謝物抱合体は尿中に排泄される。吸入により吸収されたトルエン濃度の血液、呼気、脂肪細胞または尿中の動態速度データの分析によると、吸収されたトルエンの大半は速やかに体外に排出され、(脂肪細胞に蓄えられた)少量は徐々に排出される。例えば、職業暴露者の排出速度は三相排出モデルにより、血中トルエンでは半減期は9分、2時間及び90時間が、脂肪中のトルエンでは単相平均排出半減期は79時間と示されている。ボランティアによる4時間約50 ppm (192 mg/m³) 吸入暴露では、尿中のトルエン濃度は二相減衰が観察され、半減期は0.88及び12.9時間であった(ATSDR 2017)。

742 (2) 実験動物

743 実験動物による研究ではヒトと同様に、トルエンは呼吸器からの吸収は早く、胃腸管及び
744 皮膚からの吸収は早くはないと示された。

745 吸入あるいは経口暴露の実験動物による研究では、吸収されたトルエンは全身に広く分布
746 しているが、特に脂肪細胞、脳、骨髄、肝臓及び腎臓に分布していた。吸収されたトルエン
747 は妊娠動物そして発生胎児と同様に分布している。実験動物への主な代謝ステップはヒトと
748 同様に（ベンジルアルコールへの）側鎖ヒドロキシル化反応（触媒は主として CYP2E1）に
749 引き続く安息香酸への酸化反応である。ラットではヒトと同様に、吸入により吸収したトル
750 エンのおおよそ 75~80%までが尿中に馬尿酸として検出される (ATSDR 2017)。

751 また、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
752 血中濃度の約 75%に相当すること、また、トルエンは脂質に富む乳汁中にも分布することが
753 報告されている (EU RAR 2003)。

754

755 6-2. 急性毒性

756 (1) ヒト

757 トルエンは、ヒトにおいて、事故やシンナーの意図的な吸引など、急性暴露時の毒性とし
758 て、化学火傷及び急性腎障害による死亡、血尿、腎臓尿管細管性アシドーシス、腹痛、吐き気
759 などの症状及びリンパ球数の異常などが報告されている。また、職業暴露による影響とし
760 て、腹痛、吐き気、めまい、刺激性などの自覚症状及び血圧の低下が報告されている。加え
761 て、ボランティアによる暴露実験では、中枢神経系症状、記憶力の低下、めまいなどの自覚
762 症状及び眼の反射障害などが報告されている (NITE 2006、ATSDR 2017)。

763

764 暴露量に関して、経口摂取（約 625 mg/kg）後、30 分以内で死亡したヒトの例でも中枢神
765 経機能障害が明らかであったと報告している (ATSDR 2017)。

766 ヒトへの急性吸入暴露の影響として 50 ppm 以上で神経行動のテストに影響が現れること
767 (ATSDR 2017)、さらに 75 ppm (285 mg/m³) 以上で頭痛、めまいを含む中毒の自覚症状、呼
768 吸器への刺激、眠気あるいは神経生理学的機能不全を引き起こすことが知られており、ヒト
769 での急性吸入暴露の NOAEL は 40 ppm (150 mg/m³) としている (NITE 2006)。

770 また、室内濃度の測定結果において、新築住宅などで高濃度のトルエンが検出される場合
771 もあることから、急性または短期間の高濃度暴露により健康リスクを生じる可能性があるの
772 で注意を要するとしている (NITE 2006)。

773

774 (2) 実験動物

775 NITE (2006) は、ラットによる吸入試験で生じた急性影響としては、粘膜刺激、落ち着きの
776 欠如、呼吸の増加、運動失調、認知機能障害、平衡機能の乱れ、オペラント課題テストの応
777 答頻度の変化及び神経伝達物質の変化などが見られたとしている。

778

779 ATSDR (2017) では、経口投与によるラットの LD₅₀ は 5,500~7,400 mg/kg、ラットへの 5,200
780 mg/kg 単回経口投与では、肝臓において肝細胞の変性、単核細胞浸潤、アポトーシスの増加、
781 血清検査で AST 及び ALT の増加が見られたとしている。また、吸入暴露（7 時間）によるマ
782 ウスの LC₅₀ は 5,320 ppm、ラットへの短期間吸入暴露では 100 ppm 以上で運動協調性及び反

783 射反応に影響、500 ppm 以上で自発運動の増加、125~4,000 ppm で学習及び/または記憶障害、
784 1,500~2,000 ppm で体重減少が見られたとしている。また、ラットでは 1,000 ppm 以上の急性
785 吸入暴露後に動物の聴力損失が観察されたとしている。

786

787 ACGIH (2007) では、経口投与によるラットの LD₅₀ 値は 2,600~7,530 mg/kg、吸入暴露によ
788 るラットの LC₅₀ 値は、1 時間暴露で 26,700 ppm、2~2.5 時間暴露で 12,200 ppm、4 時間暴露で
789 4,000 ppm、マウスの LC₅₀ 値は 6~7 時間暴露で 5,300~6,700 ppm、ウサギの LC₅₀ は 2.3 時間暴
790 露で 40,000 ppm、F344 ラットに 1 日 8 時間、少なくとも 3 日間 1,400~2,000 ppm 暴露すると、
791 高頻度に聴力障害（回復性あり）が認められたとしている。

792

793 6-3. 刺激性・腐食性及び感作性

794 (1) ヒト

795 皮膚刺激性：

796 EU RAR (2003) は、データそのものはないが、トルエンは皮膚に対する脱脂作用があるた
797 め、繰り返し暴露すると、接触性皮膚炎が発症する可能性があるとしている。

798

799 眼刺激性：

800 EU RAR (2003) によると、気中トルエン暴露によるヒトへの眼刺激性について、ボランテ
801 ィア 16 人にトルエン濃度 0、10 ppm (38 mg/m³)、40 ppm (153 mg/m³) 及び 100 ppm (383 mg/m³)
802 を 6 時間暴露させた研究 (Andersen et al. 1983) で、最大濃度の 100 ppm で暴露開始から暴露
803 継続期間中、目や鼻への刺激性が指摘されていること、また、ボランテ
804 ィア 42 人に 75 ppm (281 mg/m³) を 7 時間、気中暴露させた研究 (Echeverria et al. 1989) でも、僅かな眼刺激が報
805 告されているとしている。

806

807 (2) 実験動物

808 皮膚刺激性：

809 EU RAR (2003) は、ウサギへの皮膚刺激性は軽度から中程度と報告されており、トルエン
810 は皮膚刺激性物質に分類されている (R38 皮膚刺激性)。

811

812 眼刺激性：

813 EU RAR (2003) は、ウサギへの眼刺激性はごく軽度であるため、眼刺激性物質には分類
814 されないとしている。

815

816 気道刺激性：

817 EU RAR (2003) は、高暴露下で呼吸に影響があり、マウスへの呼吸数を 50% 低下させ
818 る値 RD₅₀ は 3,357~5,300 ppm (12,857~20,300 mg/m³) としている。

819

820 感作性：

821 EU RAR (2003) は、モルモットへの皮膚感作性について、その証拠はなかったとしてい
822 る。

823

824 7. 作用機序

825 トルエンは、1-6-1 生体内運命（体内動態）に記載したように、暴露後、速やかに吸収
826 され全身に広く分布するが、特に脂質中に分布しやすく、脂肪組織、脳、骨髄、肝臓及び腎
827 臓などに多く分布する。体内に吸収されたトルエンは、肝臓及び腎臓により、代謝、排泄さ
828 れるが、高用量を経口暴露した動物では、これらの臓器に負荷がかかることにより臓器重量
829 の増加が惹起されたと考えられる。また、動物への吸入暴露では、暴露経路にあたる鼻腔へ
830 の刺激性により病理組織学的変化（鼻粘膜の炎症、嗅上皮の浸食、嗅上皮化成など）が惹起
831 されたと考えられる。

832

833 トルエンの短期間・高暴露では、中枢神経系以外に、1-6-2 急性毒性、1-6-3 刺激性・
834 腐食性及び感作性に記載した種々の器官・臓器において毒性が報告されているが、毒作用メ
835 カニズムの研究は、主に、人の健康に重篤な作用をもたらす中枢神経系を中心に研究がなさ
836 れている。

837

838 トルエンは脂質親和性が高いことから、その毒性発現メカニズムは、細胞脂質二重膜及び
839 細胞膜機能タンパクへの作用、脂質損傷・酸化ストレス・アポトーシスを介した脳組織への
840 直接的な損傷作用、神経伝達物質の合成・放出・分解、受容体結合への作用、視床下部-下垂
841 体-副腎軸の破綻作用、神経炎症性変化惹起作用などが提唱されている (ATSDR 2017)。

842

843 このうち、メカニズムが十分に理解されているわけではないが、中・長期暴露による自覚
844 的神経症状発現の増加、神経行動テストのパフォーマンス障害、聴覚・視覚障害・色覚喪失
845 などの毒性は、トルエンと脳神経細胞の膜タンパク質・リン脂質との相互作用が繰り返され
846 ることにより、神経伝達物質の合成・分解に関与する酵素活性が変化し、脳内の特定の部位
847 の神経伝達物質のレベルが変化するという仮説、また、神経伝達物質の膜受容体への結合を
848 変化させることにより神経学的影響が引き起こされるという仮説が考えられている
849 (ATSDR 2017)。

850 それらを示唆する報告例として、トルエンを吸入暴露させたラットでは、さまざまな脳領
851 域でグルタミン酸、タウリン、ドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニン、アセチルコリ
852 ンなどの神経伝達物質の量が増加したとの報告 (Rea et al. 1984、Aikawa 1997)、また、トルエ
853 ン誘発性の N-メチル d-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体結合の阻害が、トルエン暴露後に起
854 こる協調運動障害および記憶障害に関与している可能性があるとの指摘 (Lo et al. 2009) な
855 どが報告されている (HC GCDWQ 2014、ATSDR 2017)。

856

857 なお、トルエンによる中枢神経系に対する毒性は、ラットへのフェノバルビタール前処理
858 でトルエンの単回腹腔内投与による昏睡状態からの回復時間が短縮されたこと (Ikeda et al.
859 1971)、また、エタノール前処理によるトルエン代謝阻害でトルエン誘発性聴力障害の増強を
860 もたらしたこと (Campo et al. 1998) から、代謝物ではなく、トルエン自体が中枢神経作用の
861 原因物質である可能性が高いとされている (EPA IRIS 2005)。

862

863 また、中枢神経系への影響以外に、動物を用いた生殖発生毒性では、高濃度吸入暴露によ
864 り胎児、新生児に体重低値、身体発達遅延、学習障害などの発生毒性が見られたが、いずれ
865 も母動物の体重増加抑制を伴う用量で見られていることから、栄養障害が胎児、新生児の発
866 達に影響を与えたものと考えられる (ATSDR 2017)。

867 なお、職業暴露での自然流産率の増加 (Ng et al. 1992a)、トルエンの神経内分泌系への影響
868 の可能性、高暴露でのラット精巣上体の重量減少と精子数減少 (Ono et al. 1996) は前述の酸
869 化ストレス・アポトーシスの可能性などが議論されているが、いずれもデータ数が少なく、
870 他の要因との区別が出来ていないため、作用機序に関する明確な結論は得られていない
871 (ATSDR 2017)。
872

873 8. 有害性評価値の導出

874 トルエンは、明らかな変異原性 (遺伝毒性) は示さず、経口、吸入経路ともに、発がん性
875 を示す信頼性のあるデータは得られていない。したがって、本評価では、経口、吸入ともに
876 非発がん影響に基づき、有害性評価値を導出することとした。
877

878 経口経路に関して、トルエンのヒトに対する長期経口暴露及び生殖発生毒性の報告は見当
879 たらない。ラットの 13 週間強制経口投与試験 (NTP 1990) では、比較的低用量から、肝臓、
880 腎臓重量の増加が認められ、高用量では全身状態悪化・死亡に先立ち、衰弱、自発運動減少、
881 運動失調、立毛、流涙、流涎あるいは震戦が見られ、中枢神経系への影響として大脳神経細
882 胞の壊死が見られた。これらの変化は、トルエンによる特徴的な毒性であると考えられた。
883 なお、生殖発生毒性に関して、生殖毒性試験は見当たらなかった。発生毒性試験においては、
884 催奇形性、発達障害などは見られず、発生毒性は示唆されなかった。マウスの 13 週間強制経
885 口投与試験 (NTP 1990) でも肝臓重量の増加は見られたが、腎臓重量の増加及び大脳神経細
886 胞の壊死は認められなかった。以上のことから、本評価におけるトルエンの経口暴露による
887 有害性評価は、感受性の高いラットの 13 週間経口投与試験 (NTP 1990) をキースタディに選
888 定し、エンドポイント (① 肝臓・腎臓重量の増加、及び ② 大脳神経細胞の壊死) ごとに、
889 有害性評価値を導出した。

890 ① 肝臓、腎臓の重量増加をエンドポイントとした場合、有害性評価値は、有意な重量増加
891 が見られない用量 312 mg/kg/day (週 5 回投与) を NOAEL と設定し、平均 1 日投与量への換
892 算値 223 mg/kg/day⁴⁴を、種差 10、個体差 10、試験期間 10 の不確実係数⁴⁵ (UF) 1,000 で除し
893 た 0.223 mg/kg/day となる。

894 ② 中枢神経系への影響 (1,250 mg/kg/day 以上群で大脳神経細胞の壊死) をエンドポイント
895 とした場合、有害性評価値は、本試験 (週 5 回投与) 結果から、大脳神経細胞壊死が見られ
896 ない用量 625 mg/kg/day を NOAEL と設定し、平均 1 日投与量への換算値 446 mg/kg/day⁴⁶を、

⁴⁴ 312 mg/kg/day x 5 日 ÷ 7 日 = 223 mg/kg/day

⁴⁵ 有害性評価 II では、評価 I までとは異なり、個別に精査してキースタディを選定し、対象となる化学物質の特性に応じて不確実性係数の設定やベンチマークドーズ法の適用等、個別の判断を行う①。内外の評価機関において、各々の不確実係数が採用されている②。食品、飲料水、大気などの基準値に関わる WHO 等の国際的な評価機関において、その健康評価値の導出に使用されている種差、個体差、試験期間の不足、LOAEL 使用、影響の重大性に対する不確実係数は、それぞれ 10 が用いられていることを踏まえ、本評価書では 10 を用いることとする。

13 週間試験 (亜慢性試験) 使用の際の UF : 試験期間に関しては、スクリーニング評価や REACH においてデフォルトとして 2 が採用されているが、デフォルト値で 2 を採用した根拠となる論文 (Kalberlah et al. 2002) ③などにおいても、過去の事例の統計学的比率の分布の 90%タイル値や 95%タイル値は、10~20 前後となっており、トルエンの亜慢性暴露と慢性暴露の感受性の比が、過去の事例に見られる平均的な違いが適切であるという証拠が得られないので、統計学的な解析による比率の分布を考慮して基本的な UF 値の 10 を採用することが適切であると考えられた。なお、EPA (2002)④、環境省 化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン (2010)⑤では 10 が使用されている。(①~⑤は、9. 参考文献 9-3 不確実係数に関する資料に記載した。)

⁴⁶ 625 mg/kg/day x 5 日 ÷ 7 日 = 446 mg/kg/day

897 種差 10、個体差 10、影響の重大性（中枢神経系への影響）10⁴⁷の不確実係数 1,000 で除し
898 た 0.446 mg/kg/day となる。なお、経口暴露では 13 週間を超える信頼性のある長期経口投与
899 試験は存在しないが、吸入暴露によるラットの 2 つの 2 年間発がん試験（経口換算用量⁴⁸：
900 Gibson and Hardisty (1983) の試験：0, 15, 50, 149 mg/kg/day、NTP (1990) の試験：0, 325, 650
901 mg/kg/day) において、大脳神経細胞の壊死は認められなかったことから、この変化は、トル
902 エンの高暴露で確認される変化であり、長期間、低暴露量では誘発されないと考えられたこ
903 とから、試験期間の不足に関する UF は適用しなかった。

904 以上、2 つのエンドポイントから求めた評価値のうち、より安全性に配慮した 0.223
905 mg/kg/day を本評価における有害性評価値として採用した（表 10 参照）。

906

907 吸入経路に関しては、ヒトの職業暴露の疫学研究では、主に中枢神経系への影響（神経行
908 動的影響及び視聴覚への影響）や、自然流産率の増加を示す報告がある。

909 また、動物における急性暴露では、落ち着きの欠如、呼吸の増加、運動失調、認知機能障
910 害、平衡機能の乱れなどの中枢神経系への影響が見られるが、一般毒性試験では、体重増加
911 抑制、腎臓及び鼻腔などへの影響がみられ、ヒトとは異なっている。生殖発生毒性試験では、
912 精巣上体の重量や精子数の減少といった雄性生殖器への毒性影響が高暴露で、胎児及び新生
913 児の発達遅延、学習障害などの発生毒性が、母動物の体重増加抑制を起こす高暴露で報告さ
914 れている。

915

916 これらの報告に基づき検討した結果、トルエンの吸入暴露によるヒト有害性評価は、ヒト
917 とは異なる影響の誘発が観察された動物実験のデータではなく、ヒトへの暴露に関する疫学
918 研究報告をもとに、エンドポイント（中枢神経系への影響、及び自然流産率の増加）ごとに、
919 有害性評価値を導出することを考えた。しかし、Ng et al. (1992a) が報告した自然流産率の増
920 加に関しては、アンケート調査のため正確性を欠く可能性があること、内部及び外部対照群
921 の自然流産率が一般の報告より低かったことなどから、更なるデータが必要と考えられるこ
922 と（ATSDR 2017）、また、トルエンの暴露量を十分に確認できなかったことから、本評価では、
923 自然流産の増加は、トルエンの重大な毒性影響として捉えるが、本報告を有害性評価値の導
924 出には用いないこととした。

925 トルエンの中枢神経系への影響をエンドポイントとして有害性評価値を算出するため、神
926 経行動学的影響及び視聴覚への影響など幅広く検査項目として取り入れた以下のトルエン
927 の単体暴露に関する 2 つの報告を検討した。

928 Seeber et al. 及び Schäper et al. (2003-2008) は、暴露群 (45 ppm) 及び対照群 (9 ppm) にお
929 いてトルエンによる中枢神経系への影響（聴覚、色覚及び脳認知機能への影響）に有意な差
930 は認められなかったことから NOAEL を 45 ppm と報告した。

931 また、Foo et al. (1990) は、8 種類の神経行動機能検査のうち手作業の器用さ、視覚機能、
932 言語記憶など 6 種類の検査で、暴露群 (88 ppm) は対照群 (13 ppm) に比し有意に劣っていた
933 ことから、LOAEL を 88 ppm と報告した。

934 本評価では NOAEL (45 ppm) が得られた Seeber 及び Schäper et al. (2003-2008) の疫学研究
935 を有害性評価値導出のためのキースタディとして妥当であると判断した。その結果、トルエ

⁴⁷ 中枢神経系への影響として見られた大脳神経細胞壊死は、肝細胞などの再生可能な細胞への影響でなく、その影響が回復性が見込めない障害によるものであることから、発がん性に対して適用している影響の重大性に適用されている不確実係数と同様の 10 を採用することが適切であると考えられた。

⁴⁸ ラット経口用量換算＝吸入暴露用量(mg/m³) x 0.26 (m³/day) x 暴露時間 (6 or 6.5 h)/24 h x 5 日 ÷ 7 日 ÷ 0.35 kg (ラット 1 日呼吸量：0.26 m³/day、ラット体重：0.35 kg)

936 ンの吸入暴露による有害性評価値は、本 NOAEL (45 ppm) から連続暴露量への換算値 10.7
 937 ppm⁴⁹を基点として個人差 10、影響の重大性（中枢神経系への影響）10⁵⁰の不確実係数 100
 938 で除した 0.1 ppm (0.383 mg/m³) となる。この値は、ヒト体重 50kg、呼吸量 20 m³/day とした
 939 ときの 1 日摂取量は 0.153 mg/kg/day⁵¹に相当する（表 10 参照）。

940 なお、得られたトルエンの吸入暴露による有害性評価値 0.1 ppm (0.383 mg/m³) は、Ng et al.
 941 (1992a) が報告した女性労働者におけるトルエン暴露量（平均 88 ppm、範囲 50~150 ppm）の
 942 1/500~1/1500 であるため、自然流産の発生率増加を防ぐための安全マージンが確保されて
 943 いると考えられる。

945 本評価における経口及び吸入経路の有害性評価値の根拠としたエンドポイントはともに、
 946 トルエンが全身に吸収されることによって発現する毒性であることが考えられるが、各暴露
 947 経路の根拠データが動物実験とヒト疫学で異なり、さらに標的臓器や発生機序も異なってい
 948 る。従って、両暴露経路におけるリスク比を合算するための毒性学的根拠が乏しいことから、
 949 本評価書におけるリスク推計は、暴露経路別に行うことが妥当であると考えられた。

表 10 トルエンの有害性評価値のまとめ

暴露経路	有害性評価値	根拠データ及び導出方法
経口	0.223 mg/kg/day	ラットの 13 週間経口投与試験 (NTP 1990) をキースタ ディに選定し、肝臓及び腎臓重量の増加が見られない 用量 312 mg/kg/day を NOAEL と設定し、平均 1 日投与 量への換算値 223 mg/kg/day を、種差 10、個体差 10、 試験期間 10 の不確実係数 (UF) 1,000 で除した 0.223 mg/kg/day をトルエンの経口暴露による有害性評価値 として算出した。
吸入	0.1 ppm (0.383 mg/m ³) (1 日摂取量 0.153 mg/kg/day に相当)	職業暴露の疫学研究から、Seeber 及び Schäper et al. (2003-2008) の疫学研究をキースタディに選定し、神経 学的影響（聴覚、色覚及び脳認知機能など）を指標とし た NOAEL 45 ppm から連続暴露量への換算値 10.7 ppm を、個人差 10、影響の重大性（中枢神経系への影響） 10 の不確実係数 100 で除した 0.1 ppm (0.383 mg/m ³) を トルエンの吸入暴露による有害性評価値として算出し た。

952 9. 参考文献

953 9-1. 国内外の評価書・試験報告書

ACGIH (2007) American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Documentation of the threshold limit values for chemical substances and biological exposure indices, 7th Edition: Toluene

⁴⁹ 45 ppm x 5 日 ÷ 7 日 x 8h ÷ 24h = 10.7 ppm

⁵⁰ 神経学的影響（聴覚、色覚及び脳認知機能）は、生活の質に対する大きな影響であると共に、動物実験の結果から推定されるように高用量暴露では神経細胞の障害に至る影響と同質のものであると考えられるため、影響の重大性 10 を採用することが適切であると考えられた。

⁵¹ 0.383 mg/m³ × 20 m³/day × 吸収率 1.0 ÷ 50 kg = 0.153 mg/kg/day (ヒト 1 日呼吸量 20 m³/day、体重 50 kg)

- ATSDR (2017) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service/Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicological Profile for Toluene
<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp56.pdf>
- CEPA (1992) Government of Canada (Health and Welfare Canada, Environment Canada) Canadian Environmental Protection Act, Priority Substances List Assessment Report No.4 Toluene
https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl1-lsp1/toluene/toluene-eng.pdf
- DFG MAK (1996) Deutsche Forschungsgemeinschaft, German Research Foundation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Toluene [MAK Value Documentation, 1996]
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb10888e0007>
- DFG MAK (2002) Deutsche Forschungsgemeinschaft, German Research Foundation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Toluol [MAK Value Documentation in German language, 2002]
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb10888d0034>
- EPA IRIS (2005) U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System. Toxicological review of Toluene (CAS No. 108-88-3) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0118tr.pdf
- EU/RAR (2003) Information from the Existing Substances Regulation (ESR), European Union Risk Assessment Report (RAR), PL-2 Vol.30, Toluene
<https://echa.europa.eu/documents/10162/24a34bd6-55cd-4e28-ae24-5bae281bf3c2>
- HC GCDWQ (2014) Health Canada, Water and Air Quality Bureau: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – Toluene, Ethylbenzene and the Xylenes
<https://www.canada.ca/content/dam/canada/health-canada/migration/healthy-canadians/publications/healthy-living-vie-saine/water-toluene-eau/alt/water-toluene-eau-eng.pdf>
- IARC (1999) International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, Vol. 71, Toluene
<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono71-36.pdf>
- NITE (2006) (独)製品評価技術基盤機構 (NITE) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No.87 トルエン
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/227riskdoc.pdf
- OECD SIDS (2001) OECD Existing Chemicals Database, SIDS Initial Assessment Profile, Toluene (SIAM 11, 23-26 January 2001)
<https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=78848f77-7cae-4745-a30e-8eb6ec7a4df7>
- U.S. EPA/WQC (2015) U.S. EPA, Office of Water, Office of Science and Technology/National Recommended Water Quality Criteria, EPA 820-R-15-064: Update of Human Health Ambient Water Quality Criteria: Toluene
<https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OW-2014-0135-0226>
- NTP (1990) U. S. Department of Health and Human Services/National Toxicology Program (NTP), Technical Report Series No. 371, Toxicology and Carcinogenesis Studies of Toluene (CAS NO. 108-88-3) in F344/N rats and B6C3Fi mice (Inhalation Studies)
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr371.pdf
- WHO/AQG (2000) WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, WHO Regional Publications, European Series, No. 91, Air Quality Guidelines for Europe 2nd Edition, Part II. Evaluation of Risks to Human Health, 5.14 Toluene
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf
- WHO Guidelines for drinking-water quality. 4th edition, 12.1 Chemical contaminants in drinking-water, toluene
https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng.pdf
- 環境省 (2002) 環境省環境リスク評価室化学物質の環境リスク初期評価 第1巻 [24] トルエン
<http://www.env.go.jp/chemi/report/h14-05/chap01/03/24.pdf>
- 環境省 (1971) 水質汚濁防止法施行令 <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=346CO0000000188>
- 環境省 (2004) 水質汚濁に係る人の健康の保護に関する環境基準等の見直しについて (第1次答申)
<https://www.env.go.jp/council/toshin/t090-h1510.html>
- 環境省 (2020) 人健康保護に係る要監視項目指針値 <http://www.env.go.jp/water/impure/item.html>
- 厚労省 (2003) 厚生科学審議会 (生活環境水道部会水質管理専門委員会)水質基準の見直しにおける検討概要 (平成15年4月) トルエン
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/moku08.pdf>
- 厚労省 (2019) 室内空気中化学物質の室内濃度指針値について
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3866&dataType=1&pageNo=1

- 厚労省(2000) シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会
 (別添1) トルエン、キシレン及びパラジクロロベンゼンの室内濃度に関する指針値
https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/1206/h0629-2_a_13.html
- 厚労省 (2011) 厚生労働省健康局水道課水道水質管理室水質基準省令の改正等について (1)「トルエン」
 の目標値の変更
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/suishitsu23.html>
- 厚労省 水質基準項目と基準値
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/kijunchi.html>
- 厚労省 作業環境測定対象物質の管理濃度・許容濃度等一覧
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000w7bi-att/2r9852000000w7nq.pdf>
- 産衛学会 (1994) 日本産業衛生学会 許容濃度暫定値 (1994) の提案理由書 トルエン 産業医学 36 巻
 261-264 頁 (1994)
https://www.jstage.jst.go.jp/article/joh1959/36/4/36_4_261/article/-char/ja
- 産衛学会 (1999a) 日本産業衛生学会 皮膚吸収物質の提案理由 トルエン 産業衛生学雑誌 41 巻 153 頁
<http://joh.sanei.or.jp/j/index.html>
- 産衛学会 (1999b) 日本産業衛生学会 生物学的許容値の提案理由 トルエン 産業衛生学雑誌 41 巻 147
 頁
<http://joh.sanei.or.jp/j/index.html>
- 産衛学会 (2013a) 日本産業衛生学会 許容濃度暫定値の提案理由 トルエン 産業衛生学雑誌 55 巻 221-
 225 頁 (2013)
<http://joh.sanei.or.jp/j/index.html>
- 産衛学会 (2013b) 日本産業衛生学会 生殖毒性物質の分類提案理由 トルエン 産業衛生学雑誌 55 巻
 257-258 頁 (2013)
https://www.sanei.or.jp/images/contents/290/Toluene_reproductive_toxicity.pdf
- 産衛学会 (2019) 日本産業衛生学会 許容濃度等の勧告 (2019 年度) 産業衛生学雑誌 61 巻 170-202 頁
 (2019)
<https://www.sanei.or.jp/images/contents/309/kyoyou.pdf>
- 産総研 (2005) 国立研究開発法人産業技術総合研究所産業技術総合研究所 化学物質リスク管理研究セン
 ター詳細リスク評価書シリーズ3 トルエン
<https://unit.aist.go.jp/riss/crm/mainmenu/1-7.html>
- 食安委 (2008) 内閣府食品安全委員会清涼飲料水評価書 トルエン (府食第 1194 号、平成 20 年 11 月 6
 日)
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-toluene.pdf>

954

955 9-2. 文献

- 956 Aikawa H, Yoshida T, Shigeta S. Changes in the amounts of neurotransmitters released from the
 957 striatum and spontaneous motor activity in rats exposed to high doses of toluene.
 958 Environmental health and preventive medicine. 1997;1(4):171-177.
- 959 Andersen I, Lundqvist GR, Molhave L, Pedersen OF, Proctor DF, Vaeth M, Wyon DP. Human
 960 response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. Scandinavian journal of
 961 work, environment & health. 1983;9(5):405-418.
- 962 Anttila A, Pukkala E, Riala R, Sallmen M, Hemminki K. Cancer incidence among Finnish workers
 963 exposed to aromatic hydrocarbons. International archives of occupational and
 964 environmental health. 1998;71(3):187-193.
- 965 Aristov VN, Red'kin Iu V, Bruskin ZZ, Ogleznev GA. [Experimental data on the mutagenic action
 966 of toluene, isopropanol and sulfur dioxide]. Gigiena truda i professional'nye zabolevaniia.
 967 1981(7):33-36.
- 968 Bird MG, Wetmore BA, Letinski DJ, Nicolich M, Chen M, Schnatter AR, Whitman FT Influence
 969 of toluene co-exposure on the metabolism and genotoxicity of benzene in mice using

970 continuous and intermittent exposures. *Chemico-biological interactions*. 2010;184(1-
971 2):233-239.

972 Bleecker ML, Bolla KI, Agnew J, Schwartz BS, Ford DP. Neurobehavioral Effects of Chronic
973 Exposure to Low Levels of Organic Solvents. *American Journal of Industrial Medicine*
974 1991;19:715-728

975 Bos RP, Brouns RM, van Doorn R, Theuws JL, Henderson PT. Non-mutagenicity of toluene, o-, m-
976 and p-xylene, o-methylbenzylalcohol and o-methylbenzylsulfate in the Ames assay.
977 *Mutation research*. 1981;88(3):273-279.

978 Brusick DJ, Mazursky, S. Mutagenicity Evaluation of Toluene. Mouse Dominant Lethal Assay.
979 Litton Bionetics Inc., 1981.

980 Campagna D, Stengel B, Mergler D, Limasset JC, Diebold F, Michard D, Huel G. Color vision and
981 occupational toluene exposure. *Neurotoxicology and teratology*. 2001;23(5):473-480.

982 Campo P, Lataye R, Cossec B, Villette V, Roure M, Barthelemy C. Combined effects of
983 simultaneous exposure to toluene and ethanol on auditory function in rats. *Neurotoxicology*
984 and teratology. 1998;20(3):321-332.

985 Cavalleri A, Gobba F, Nicali E, Fiocchi V. Dose-related color vision impairment in toluene-exposed
986 workers. *Archives of environmental health*. 2000;55(6):399-404.

987 Cok I, Sardas S, Kadioglu E, Ozcagli E. Assessment of DNA damage in glue sniffers by use of the
988 alkaline comet assay. *Mutation research*. 2004;557(2):131-136.

989 Connor TH, Theiss JC, Hanna HA, Monteith DK, Matney TS. Genotoxicity of organic chemicals
990 frequently found in the air of mobile homes. *Toxicology letters*. 1985;25(1):33-40.

991 Doherty AT, Ellard S, Parry EM, Parry JM. An investigation into the activation and deactivation of
992 chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells.
993 *Mutagenesis*. 1996;11(3):247-274.

994 Donner M, Husgafvel-Pursiainen J, Maki-Paakkanen J, Sorsa M, Vainio H. Genetic effects in vivo
995 exposure to toluene. *Mutation Res* 1981;85:293-294.

996 Echeverria D, Fine L, Langolf G, Schork A, Sampaio C. Acute neurobehavioural effects of toluene.
997 *British journal of industrial medicine*. 1989;46(7):483-495.

998 Eller N, Netterstrom B, Laursen P. Risk of chronic effects on the central nervous system at low
999 toluene exposure. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 1999;49(6):389-395.

1000 Feldt EG, Zhurkov VS. Study of the mutagenic effects of benzene and toluene in the mammalian
1001 somatic and germ cells (Abstract). . *Mutat Res*. 1985;147:294.

1002 Foo SC, Phoon WO and Khoo NY. Toluene in Blood after Exposure to Toluene. *Ind- Hyg. Assoc. J.*
1003 1988;49(5):255-258

1004 Foo SC, Jeyaratnam J, Koh D. Chronic neurobehavioural effects of toluene. *British journal of*
1005 *industrial medicine*. 1990;47(7):480-484.

1006 Forni A. Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. *Archives of*
1007 *environmental health*. 1971;22(3):373-378.

1008 Gad-El-Karim MM, Harper BL, Legator MS. Modifications in the myeloclastogenic effect of
1009 benzene in mice with toluene, phenobarbital, 3-methylcholanthrene, Aroclor 1254 and
1010 SKF-525A. *Mutation research*. 1984;135(3):225-243.

1011 Gerner-Smidt P, Friedrich U. The mutagenic effect of benzene, toluene and xylene studied by the
1012 SCE technique. *Mutation research*. 1978;58(2-3):313-316.

1013 Gibson JE, Hardisty JF. Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fischer-
1014 344 rats. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology.*
1015 1983;3(4):315-319.

1016 Gonzalez-Yebra AL, Kornhauser C, Barbosa-Sabanero G, Perez-Luque EL, Wrobel K, Wrobel K.
1017 Exposure to organic solvents and cytogenetic damage in exfoliated cells of the buccal
1018 mucosa from shoe workers. *International archives of occupational and environmental*
1019 *health.* 2009;82(3):373-380.

1020 Gospe SM, Jr., Saeed DB, Zhou SS, Zeman FJ. The effects of high-dose toluene on embryonic
1021 development in the rat. *Pediatric research.* 1994;36(6):811-815.

1022 Haglund U, Lundberg I, Zech L. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Swedish
1023 paint industry workers. *Scandinavian journal of work, environment & health.*
1024 1980;6(4):291-298.

1025 Hammer KD, Mayer N, Pfeiffer EH. Sister chromatid exchanges in rotogravure printing plant
1026 workers. *International archives of occupational and environmental health.* 1998;71(2):138-
1027 142.

1028 Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith,
1029 KN. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogenesis,*
1030 *carcinogenesis, and mutagenesis.* 1987;7(1):29-48.

1031 Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. Salmonella mutagenicity test results for
1032 250 chemicals. *Environmental mutagenesis.* 1983;5 Suppl 1:1-142.

1033 Heuser VD, de Andrade VM, da Silva J, Erdtmann B. Comparison of genetic damage in Brazilian
1034 footwear-workers exposed to solvent-based or water-based adhesive. *Mutation research.*
1035 2005;583(1):85-94.

1036 Heuser VD, Erdtmann B, Kvitko K, Rohr P, da Silva J. Evaluation of genetic damage in Brazilian
1037 footwear-workers: biomarkers of exposure, effect, and susceptibility. *Toxicology.*
1038 2007;232(3):235-247.

1039 Ikeda M, Otsuji H. Phenobarbital-induced protection against toxicity of toluene and benzene in the
1040 rat. *Toxicology and applied pharmacology.* 1971;20(1):30-43.

1041 Karacic V, Skender L, Bosner-Cucancic B, Bogadi-Sare A. Possible genotoxicity in low level
1042 benzene exposure. *American journal of industrial medicine.* 1995;27(3):379-388.

1043 Kostas J, Hotchin J. Behavioral effects of low-level perinatal exposure to toluene in mice.
1044 *Neurobehavioral toxicology and teratology.* 1981;3(4):467-469.

1045 Lo PS, Wu CY, Sue HZ, Chen HH. Acute neurobehavioral effects of toluene: involvement of
1046 dopamine and NMDA receptors. *Toxicology.* 2009;265(1-2):34-40.

1047 Maki-Paakkanen J, Husgafvel-Pursiainen K, Kalliomaki PL, Tuominen J, Sorsa M. Toluene-exposed
1048 workers and chromosome aberrations. *Journal of toxicology and environmental health.*
1049 1980;6(4):775-781.

1050 Maltoni C, Ciliberti A, Pinto C, Soffritti M, Belpoggi F, Menarini L. Results of long-term
1051 experimental carcinogenicity studies of the effects of gasoline, correlated fuels, and major
1052 gasoline aromatics on rats. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1997;837:15-
1053 52.

1054 Martinez-Alfaro M, Carabez-Trejo A, Gallegos-Corona MA, Pedraza-Aboytes G, Hernandez-Chan
1055 NG, Leo-Amador GE. Thinner inhalation effects on oxidative stress and DNA repair in a
1056 rat model of abuse. *Journal of applied toxicology : JAT.* 2010;30(3):226-232.

1057 McGregor DB, Brown A, Cattanach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ. Responses of
1058 the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals.
1059 Environmental and molecular mutagenesis. 1988;12(1):85-154.

1060 Mohtashampur E, Norpoth K, Woelke U, Huber P. Effects of ethylbenzene, toluene, and xylene on
1061 the induction of micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice. Archives
1062 of toxicology. 1985;58(2):106-109.

1063 Mohtashampur E, Strater H, Triebel R, Norpoth K. Effects of pretreatment of male NMRI mice with
1064 enzyme inducers or inhibitors on clastogenicity of toluene. Archives of toxicology.
1065 1987;60(6):460-463.

1066 Moro AM, Brucker N, Charao M, Bulcão R, Freitas F, Baierle M, Nascimento S, Valentini J, Cassini
1067 C, Salvador M, Linden R, Thiesen F, Buffon A, Moresco R, Garcia SC. Evaluation of
1068 genotoxicity and oxidative damage in painters exposed to low levels of toluene. Mutation
1069 research. 2012;746(1):42-48.

1070 Nakatsuka H, Watanabe T, Takeuchi Y, Hisanaga N, Shibata E, Suzuki H, Huang MY, Chen Z, Qu
1071 QS, Ikeda M. Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene
1072 or tetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. International
1073 archives of occupational and environmental health. 1992;64(2):113-117.

1074 Nawrot PS. Embryofetal toxicity and teratogenicity of benzene and toluene in the mouse. Teratology.
1075 1979;19:41A.

1076 Nestmann ER, Lee EG, Matula TI, Douglas GR, Mueller JC. Mutagenicity of constituents identified
1077 in pulp and paper mill effluents using the Salmonella/mammalian-microsome assay.
1078 Mutation research. 1980;79(3):203-212.

1079 Neubert D, Gericke C, Hanke B, Beckmann G, Baltes M, Kühl K, Bochert G, Hartmann J.
1080 Multicenter field trial on possible health effects of toluene. II. Cross-sectional evaluation
1081 of acute low-level exposure. Toxicology. 2001;168(2):159-183.

1082 Ng TP, Foo SC, Yoong T. Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. British
1083 journal of industrial medicine. 1992a;49(11):804-808.

1084 Ng TP, Foo SC, Yoong T. Menstrual function in workers exposed to toluene. British journal of
1085 industrial medicine. 1992b;49(11):799-803.

1086 Nise G, Hogstedt B, Bratt I, Skerfving S. Cytogenetic effects in rotogravure printers exposed to
1087 toluene (and benzene). Mutation research. 1991;261(3):217-223.

1088 Ono A, Sekita K, Ogawa Y, Hirose A, Suzuki S, Saito M, Naito K, Kaneko T, Furuya T, Kawashima
1089 K, Yasuhara K, Matsumoto K, Tanaka S, Inoue T, Kurokawa Y. Reproductive and
1090 developmental toxicity studies of toluene. II. Effects of inhalation exposure on fertility in
1091 rats. Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official organ of the
1092 International Society for Environmental Toxicology and Cancer. 1996;15(1):9-20.

1093 Ono A, Sekita K, Ohno K, Hirose A, Ogawa Y, Saito M, Naito K, Kaneko T, Furuya T, Matsumoto
1094 K, Tanaka S, Kurokawa Y. Reproductive and developmental toxicity studies of toluene. I.
1095 Teratogenicity study of inhalation exposure in pregnant rats. The Journal of toxicological
1096 sciences. 1995;20(2):109-134.

1097 Pelcova D, Cerna M, Pastorkova A, Vrbíková V, Procházka B, Hurychová D, Dlasková Z,
1098 Hornychová M. Study of the genotoxicity of toluene. Archives of environmental health.
1099 2000;55(4):268-273.

1100 Pelclova D, Rossner P, Pickova J. Chromosome aberrations in rotogravure printing plant workers.
1101 Mutation research. 1990;245(4):299-303.

1102 Pitarque M, Vaglenov A, Nosko M, Hirvonen A, Norppa H, Creus A, Marcos R. Evaluation of DNA
1103 damage by the Comet assay in shoe workers exposed to toluene and other organic solvents.
1104 Mutation research. 1999;441(1):115-127.

1105 Pitarque M, Vaglenov A, Nosko M, Pavlova S, Petkova V, Hirvonen A, Creus A, Norppa H, Marcos
1106 R. Sister chromatid exchanges and micronuclei in peripheral lymphocytes of shoe factory
1107 workers exposed to solvents. Environmental health perspectives. 2002;110(4):399-404.

1108 Plappert U, Barthel E, Seidel HJ. Reduction of benzene toxicity by toluene. Environmental and
1109 molecular mutagenesis. 1994;24(4):283-292.

1110 Priya K, Yadav A, Kumar N, Gulati S, Aggarwal N, Gupta R. Association of Polymorphisms of
1111 Phase I Metabolizing Genes with Sister Chromatid Exchanges in Occupational Workers
1112 Exposed to Toluene Used in Paint Thinners. Genetics research international.
1113 2015;2015:630296.

1114 Rea TM, Nash JF, Zabik JE, Born GS, Kessler WV. Effects of toluene inhalation on brain biogenic
1115 amines in the rat. Toxicology. 1984;31(2):143-150.

1116 Richer CL, Chakrabarti S, Senecal-Quevillon M, Duhr MA, Zhang XX, Tardif R. Cytogenetic effects
1117 of low-level exposure to toluene, xylene, and their mixture on human blood lymphocytes.
1118 International archives of occupational and environmental health. 1993;64(8):581-585.

1119 Roberts LG, Bevans AC, Schreiner CA. Developmental and reproductive toxicity evaluation of
1120 toluene vapor in the rat. I. Reproductive toxicity. Reproductive toxicology (Elmsford, NY).
1121 2003;17(6):649-658.

1122 Roh J, Moon YH, Kim KY. The cytogenetic effects of benzene and toluene on bone marrow cells in
1123 rats. Yonsei medical journal. 1987;28(4):297-309.

1124 Sarma SN, Kim YJ, Song M, Ryu JC. Induction of apoptosis in human leukemia cells through the
1125 production of reactive oxygen species and activation of HMOX1 and Noxa by benzene,
1126 toluene, and o-xylene. Toxicology. 2011;280(3):109-117.

1127 Schäper M, Demes P, Kiesswetter E, Zupanic M, Seeber A. Colour vision and occupational toluene
1128 exposure: results of repeated examinations. Toxicology letters. 2004;151(1):193-202.

1129 Schäper M, Demes P, Zupanic M, Blaszkewicz M, Seeber A. Occupational toluene exposure and
1130 auditory function: results from a follow-up study. The Annals of occupational hygiene.
1131 2003;47(6):493-502.

1132 Schäper M, Seeber A, van Thriel C. The effects of toluene plus noise on hearing thresholds: an
1133 evaluation based on repeated measurements in the German printing industry. International
1134 journal of occupational medicine and environmental health. 2008;21(3):191-200.

1135 Schmid E, Bauchinger M, Hauf R. Chromosome changes with time in lymphocytes after
1136 occupational exposure to toluene. Mutation research. 1985;142(1-2):37-39.

1137 Seeber A, Demes P, Kiesswetter E, Schäper M, van Thriel C, Zupanic M. Changes of
1138 neurobehavioral and sensory functions due to toluene exposure below 50ppm?
1139 Environmental toxicology and pharmacology. 2005;19(3):635-643.

1140 Seeber A, Schäper M, Zupanic M, Blaszkewicz M, Demes P, Kiesswetter E, van Thriel C. Toluene
1141 exposure below 50 ppm and cognitive function: a follow-up study with four repeated
1142 measurements in rotogravure printing plants. International archives of occupational and
1143 environmental health. 2004;77(1):1-9.

- 1144 Seidenberg JM, Anderson DG, Becker RA. Validation of an in vivo developmental toxicity screen
1145 in the mouse. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis*. 1986;6(5):361-374.
- 1146 Shigeta S, Misawa T, Aikawa H, Momotani H, Yoshida T, Suzuki K. [Effects of low level toluene
1147 exposure during the developing stage of the brain on learning in high avoider rats]. *Sangyo*
1148 *igaku Japanese journal of industrial health*. 1986;28(6):445-454.
- 1149 Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO. Evaluation of the alkaline elution/rat
1150 hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutation research*.
1151 1983;113(5):357-391.
- 1152 Snyder RD, Matheson DW. Nick translation--a new assay for monitoring DNA damage and repair
1153 in cultured human fibroblasts. *Environmental mutagenesis*. 1985;7(3):267-279.
- 1154 Svensson BG, Nise G, Englander V, Attewell R, Skerfving S, Moller T. Deaths and tumours among
1155 rotogravure printers exposed to toluene. *British journal of industrial medicine*.
1156 1990;47(6):372-379.
- 1157 Thiel R, Chahoud I. Postnatal development and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene
1158 exposure. *Archives of toxicology*. 1997;71(4):258-265.
- 1159 Tice RR, Vogt TF, Costa DL. Cytogenetic Effects of Inhaled Benzene in Murine Bone Marrow. In:
1160 Tice RR, Costa DL, Schaich KM, eds. *Genotoxic Effects of Airborne Agents*. Boston, MA:
1161 Springer US; 1982:257-275.
- 1162 Topham JC. Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian
1163 mutagens rather than carcinogens? *Mutation research*. 1980;74(5):379-387.
- 1164 Ungvary G; Tatrai E: On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats
1165 and rabbits. *Arch Toxicol Suppl*. 1985; 8:425-430.
- 1166 Walker JT, Bloom TF, Stern FB, Okun AH, Fingerhut MA, Halperin WE. Mortality of workers
1167 employed in shoe manufacturing. *Scandinavian journal of work, environment & health*.
1168 1993;19(2):89-95.
- 1169 Wetmore BA, Struve MF, Gao P, Sharma S, Allison N, Roberts KC, Letinski DJ, Nicolich MJ, Bird
1170 MG, Dorman DC. Genotoxicity of intermittent co-exposure to benzene and toluene in male
1171 CD-1 mice. *Chemico-biological interactions*. 2008;173(3):166-178.
- 1172 Wiebelt H, Becker N. Mortality in a cohort of toluene exposed employees (rotogravure printing plant
1173 workers). *Journal of occupational and environmental medicine*. 1999;41(12):1134-1139.
- 1174 Zarani F, Papazafiri P, Kappas A. Induction of micronuclei in human lymphocytes by organic
1175 solvents in vitro. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official*
1176 *organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*.
1177 1999;18(1):21-28.
- 1178 Zavalic M, Mandic Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D. Quantitative assessment of color vision
1179 impairment in workers exposed to toluene. *American journal of industrial medicine*.
1180 1998;33(3):297-304.
- 1181
- 1182 9-3. 不確実係数に関する資料
- 1183 ①優先評価化学物質のリスク評価手法について【改訂第2版】平成31年3月 厚生労働省 経
1184 済産業省 環境省
1185 [https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/riskassess.](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/riskassess.pdf)
1186 [pdf](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/riskassess.pdf)

- 1187 ②化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンスⅡ.人健康影響に関
1188 する有害性評価 Ver. 1.1 平成 30 年 1 月 厚生労働省・経済産業省・環境省
1189 https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/02_tech_guidance_ii_hitoyuugaisei_v_1_1.pdf
1190
1191 ③Kalberlah F, Föst U, Schneider K. Time extrapolation and interspecies extrapolation for locally
1192 acting substances in case of limited toxicological data. Ann Occup Hyg. 2002; Mar;46(2):175-
1193 185.
1194 <https://academic.oup.com/annweh/article-pdf/46/2/175/316364/mef014.pdf>
1195 ④A REVIEW OF THE REFERENCE DOSE AND REFERENCE CONCENTRATION PROCESSES
1196 <https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-12/documents/rfd-final.pdf>
1197 ⑤化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン（平成 26 年 12 月版）
1198 <http://www.env.go.jp/chemi/report/h28-01/pdf/chpt1/1-2-1.pdf>
1199
1200