

我が国におけるオルトートルイジンの製造・取扱状況等

1 我が国におけるオルトートルイジンの製造・取扱状況

特徴的な臭気のある無色の液体で、アゾ系及び硫化系染料、有機合成、溶剤等に使用される。

有害性については、IARCにおいて、発がん性・グループ1「ヒトに対して発がん性がある」と評価。米国のゴム添加工場での1749人を対象としたコホート調査等で膀胱がんを起こす十分な証拠があるとされた。動物実験においても十分な証拠が認められた。その他眼に対する重篤な損傷性、遺伝毒性も認められた。

日本産業衛生学会では、当初、発がん性を第2群Aとしていたが、2016年には、ヒトに対して発がん性があるとして第1群に改訂している。

生産量等については、平成27年度現在でオルトートルイジンを製造・取り扱っている27事業場について、全国の労働基準監督署が調査・把握している結果をとりまとめたところ、事業場におけるオルトートルイジンの主な用途は、「他の製剤等の原料としての使用」であった。

年間の製造・取扱量は、「500kg未満」15%、「500kg以上1t未満」11%、「1t以上10t未満」44%、「10t以上100t未満」15%、「100t以上」15%であり、製造・取扱作業の従事者数は、「5人未満」41%、「5人以上10人未満」30%、「10人以上20人未満」15%、「20人以上」15%であった。

また、オルトートルイジンを取り扱う作業は、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」70%、「サンプリング、分析、試験又は研究の業務」19%、「充填または袋詰め作業」11%であり、発散抑制装置、保護具の使用状況（複数回答可）は、「密閉化施設」28%、「局所排気装置」14%、「呼吸用保護具」28%、「保護衣等」30%であった。（別添1、2参照。）

2 オルトートルイジンを取り使う業務への従事状況

オルトートルイジンを取り使う業務に関する特殊健康診断を実施したとして、全国の労働基準監督署に届出のあった労働者は1,008人（平成29年）となっている。

なお、この中には、現在、オルトートルイジンを取り使う業務に従事している労働者に加え、過去にオルトートルイジンを取り扱う業務に従事した事業場で現在はオルトートルイジンを取り扱わない業務に従事している労働者も含まれている。

3 独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所による福井県の化学工場における膀胱がん発症に係る調査結果の概要

- (1) 独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所が過去の取扱状況について関係者に聞き取りした結果、オルトートルイジンを含む有機溶剤でゴム手袋を洗浄し繰り返し使用することは多くの労働者が行っていたこと、夏場は半袖の化学防護性のない一般的な服装で作業していたこと、作業の過程でオルトートルイジンを含む有機溶剤で作業着が濡れることがしばしばあったこと、作業着が濡れた直後にシャワー等で体を洗い流さなかったこと、一部の作業について直接手指でオルトートルイジンに触れていた等、オルトートルイジンに皮膚接触する機会があったものと推察された。

また、事業場では、20年近くにわたり有機溶剤に関して労働者の尿中代謝物測定を実施するとともに作業環境測定を実施しており、それらの結果から、当時は有機溶剤に関し、呼吸器からのばく露（経気道ばく露）を含めたばく露レベルが高かったことが推察された。このため、オルトートルイジンについても、皮膚からのばく露だけでなく、経気道ばく露があったことが推察された。

- (2) オルトートルイジンの取扱いに係る作業の再現において、作業環境測定や個人ばく露測定を実施したところ、許容濃度と比べて十分小さい濃度であったことから、オルトートルイジンの経気道ばく露は少ないと推察された。

また、製品（粉体）については、保護具の着用状況等から、体内に取り込んだ量（経気道、経口）は小さいと推察された。

さらに、オルトートルイジン以外の芳香族アミンについては、呼吸器から吸い込む量（経気道ばく露）は少ないと推察された。

- (3) 聞き取りや作業方法等の確認により、原料としてのオルトートルイジンの仕込み作業、製品の洗浄作業、乾燥機への投入作業等において経皮吸収の危険性が確認された。

- (4) 過去の作業を再現した調査に参加した多くの作業員について、就業前と就業後にそれぞれ尿中代謝物を検査した結果、オルトートルイジンが増加しており、ゴム手袋に付着していたオルトートルイジンの量と就業前後の労働者の尿中のオルトートルイジンの増加量に関連が見られた。

- (5) 作業に使用したゴム手袋をオルトートルイジンを含む有機溶剤で洗浄し、再度使用することを繰り返し行ったため、内側がオルトートルイジンに汚染されたゴム手袋を通じオルトートルイジンに皮膚接触し、長期間にわたり労働者の皮膚から吸収（経皮ばく露）していたことが示唆された。

有害性情報

オルトトルイジン

物質名	化学式 構造式	物理化学的性状	生産量等 用途	重視すべき有害性 ①発がん性」	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p><名称、別名、CAS No.> 名称： オルトトルイジン (o-Toluidine)</p> <p>別名： 2-アミノトルエン 2-メチルアニリン</p> <p>CAS番号：95-53-4</p>	<p><化学式> 分子式：C₇H₉N 示性式：CH₃(NH₂)C₆H₄</p> <p>構造式：</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>分子量：107.15 換算係数：</p>	<p><外観、沸点、融点、蒸気圧等> 外観：特徴的な臭気のある、無色の液体。空気や光に暴露すると帯赤茶色になる。</p> <p>比重(水=1)：1.01 沸点：200°C 蒸気圧：34.5 Pa (25°C) 蒸気密度(空気=1)：3.7 融点：-16°C (α型) -24.4°C (β型) 引火点：85°C 水溶解度：1.62 g/100 mL (20°C) logPow：1.43</p>	<p><生産量、輸入量、用途> 製造・輸入量：840トン (2014年)</p> <p>用途：アゾ系および硫化系染料、有機合成、溶剤、サッカリン</p>	<p>発がん性：ヒトに対して発がん性がある 根拠： ・IARC: グループ1 (ヒトに対する発がん性の十分な証拠がある) (2012年設定) アメリカのゴム添加剤製造工場の1749人を対象としたコホート調査等でヒトで膀胱がんを起こす十分な証拠があり、実験動物(マウス、ラット)でも発がん性の十分な証拠がある。発がんには代謝活性化、DNA付加物形成、DNA損傷が関係する。 ・ACGIH: A3 (動物で発がん性が確認されているが、ヒトとの関連は不明)(1996年設定) ・日本産業衛生学会: 第2群A (ヒトに対しておそらく発がん性があるが、証拠は十分でない) (2001年提案) 2016年、第1群(ヒトに対して発がん性がある)に改訂提案。 ・DFG: カテゴリー1 (ヒトに対して発がん性がある) (2006年 設定)</p>	<p>○眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠：ウサギで強い眼刺激と角膜の腐食が報告されている。ヒトでは情報なし。 ○皮膚感受性、呼吸器感受性：報告なし</p> <p>○生殖毒性：判断できない 根拠：現行の基準に照らして妥当な試験報告はない。</p> <p>○神経毒性：なし 根拠：頭痛、疲労、めまい、悪心などの症状は血中メトヘモグロビン濃度の上昇に伴い認められる症状であり、神経毒性の根拠としなかった。</p> <p>○遺伝毒性：あり 根拠：<i>in vitro</i>では、細菌による変異原性試験については、条件により+または-の報告があるが、染色体異常、小核および異数性については陽性であり、<i>in vivo</i>では、ラットで末梢血赤血球に小核を、肝細胞にDNA結合を誘起し、マウスでは骨髄細胞に姉妹染色分体交換を起こす。</p>
<p>閾値の有無：なし 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p>○反復投与毒性に関するデータ LOAEL=500 ppm (試料中濃度) (雄 23.7 mg/kg 雌 25.5 mg/kg 体重/日に相当) 根拠：Fischerラット(雌雄各5匹/群)にo-トルイジンを経口投与した。雄の6000ppm群、雌の3000および6000 ppm群で膀胱上皮細胞の増殖がみられ、すべての投与群でメトヘモグロビン生成の増加がみられた(対照 0.5%、雄 4.2, 10.7, 14.9%、雌 6.2, 14.5, 19.0%) (OECD SIDS 2004)。</p> <p>不確実係数 UF = 500 根拠：LOAEL→NOAEL (10)、種差 (10)、試験期間 (5) 経口→吸入への換算 60 kg/10m³</p> <p>評価レベル = 0.06 ppm (0.28 mg/m³) 計算式：23.7 X 1/500 X 60/10 = 0.28 mg/m³</p> <p>○閾値がない場合の発がん性 (参考) CalEPAがNTP TR153(ラット雄、0.1%、0.3% 混餌投与、101-104週間)から吸入ユニットリスクを5.1X10⁻⁵ per μg/m³としているが、Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Valuesには収載していない。IRISもRfCを求めていないため、参考とした。</p> <p>RL(10⁻⁴) = 2 μg/m³ (0.00046 ppm) 計算式：10⁻⁴/(5.1X10⁻⁵) = 1.96 μg/m³</p>		<p>許容濃度等</p>	<p>(参考)評価値</p>		
		<p>・ACGIH: TWA 2 ppm (8.8 mg/m³)、Skin (1982年 設定) 根拠：o-トルイジンへの職業ばく露に対するTLV-TWAとして、アニリンとの類似性および間接的にニトロベンゼンとの類似性により、2 ppmを勧告する。この値は、主としてメトヘモグロビン血症を、また、皮膚、眼、腎臓および膀胱の刺激を防止するために設定される。o-トルイジンは皮膚吸収が大きく、全身に健康影響を及ぼすと報告されていることから、Skinの表記を指定する。 o-トルイジンは、メトヘモグロビン誘起物質の一つとしてBEI (ヘモグロビンの1.5%)が勧告されている。</p> <p>・日本産業衛生学会：1 ppm (4.4 mg/m³)、経皮吸収 (1991年 提案) 日本産業衛生学会ではすでに、o-トルイジンについて、発がん物質第2群Aに分類している。したがって、許容濃度はできるだけ低濃度に保つこととしてもよいが、アニリンの許容濃度が現行1 ppmであること、また、実際的な管理面を考慮して、許容濃度1 ppm、4.4 mg/m³、皮膚吸収注意(皮)を付して提案する。</p> <p>・DFG MAK：-, H (1986年 設定、2007年 追補)、BAR 0.2 μg o-トルイジン(加水分解後)/L 尿 (2009年 設定) o-トルイジンは実験動物で発がん性を示し、ラットで膀胱がんがみられている。コホート調査ではo-トルイジンにばく露した労働者で膀胱がんの発現率が有意に高く、発がん性はカテゴリー1に分類される。o-トルイジンは他の芳香族アミンと同様に皮膚に容易に浸透し、皮膚保護クリームの使用により皮膚浸透はさらに高くなる。o-トルイジンは安全なばく露レベルが算定できない発がん物質である。ほんの少量が経皮吸収されても発がんリスクの増加を考慮すべきであり、記号表示H(経皮吸収)は保持する。 o-トルイジンは、ヒトおよび動物で遺伝毒性のある代謝物に代謝される。ラット13週反復投与試験で、精細管の変性、精巣相対重量の増加がみられた。o-トルイジンは、<i>in vitro</i>で染色体異常、小核および異数性を誘導し、<i>in vivo</i>では、ラットで末梢血赤血球に小核を、肝細胞にDNA結合を起こし、マウスでは骨髄細胞に姉妹染色分体交換を起こす。これらのデータから、生殖細胞変異原性はカテゴリー3Aとする。 生物学的モニタリング：BAR(Biologische Arbeitsstoffe Referenzwerte) 0.2 μg o-トルイジン(加水分解後)/L 尿。</p> <p>・NIOSH: Ca [skin] ・OSHA: PEL 5 ppm, Skin ・UK WEEL: TWA 0.2 ppm, Sk</p>	<p>○二次評価値 (健康障害防止措置の規制等が必要か否かの指標)</p> <p>二次評価値：1 ppm</p> <p>(理由) 日本産業医学会が勧告している許容濃度を二次評価値とした。</p>		

オルトートルイジンの製造・取扱状況

作業の種類	用途												事業場数	年間製造・取扱い量						ばく露作業従事者数				発散抑制措置、保護具の使用状況 (複数回答可)				
	①対象物の製造	②他の製剤等の原料として使用	③触媒又は添加剤として使用	④溶剤、希釈又は溶媒として使用	⑤洗浄を目的とした使用	⑥表面処理又は防錆を目的とした使用	⑦顔料、染料、塗料又は印刷インキとして使用	⑧除草、殺菌、剥離等を目的とした使用	⑨試験分析用の試薬として使用	⑩接着を目的とした使用	⑪建材の原料として使用	⑫その他(注1)		①500kg未満	②500kg以上1t未満	③1t以上10t未満	④10t以上100t未満	⑤100t以上1000t未満	⑥1000t以上	①5人未満	②5人以上10人未満	③10人以上20人未満	④20人以上	①密閉化設備	②局所排気装置	③呼吸用保護具	⑤保護衣等	
33 計量、配合、注入、投入又は小分けの作業		19										19	2	3	6	4	4		7	7	4	1	14	7	15	16		
34 サンプルング、分析、試験又は研究の業務								1			4	5	2		3				2			3	4	3	3	4		
35 充填または袋詰め作業											3	3			3				2	1			3	1	3	3		
合計 (%表示は全作業における割合)		19						1			7	27	15%	11%	44%	15%	15%		41%	30%	15%	15%	28%	14%	28%	30%		

平成27年度現在でオルトートルイジンを製造・取扱っている事業場について、有害物ばく露作業報告、PRTR制度による届出情報、労働基準監督署が独自に把握している情報などから、全国の労働基準監督署が確認を行った結果の報告を基に集計を行ったもの
 (注1) 副生成物として製造、輸送など