

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 番号 3 8 トルエン (案)

1. 当該化学物質の概要

1. 物質特定情報

名称	トルエン
CAS No.	108-88-3
分子式	$C_6H_5CH_3/C_7H_8$
分子量	92

2. 物理化学的性状

物理的性状	特徴的な臭気のある、無色の液体
融点 ()	-95
沸点 ()	111
比重 (水=1)	0.87
水への溶解性	溶けない
水オクタノール分配係数 (log Pow)	2.69
蒸気圧 (kPa (20))	2.9

3. 主たる用途

染料、香料、火薬、有機顔料等の合成原料及びベンゼン原料として使用。

線量、香料、火薬 (TNT)、有機顔料、合成クレゾール、甘味料、漂白剤、TDI (ポリウレタン原料)、テレフタル酸、合成繊維、可塑剤などの合成原料、ベンゼン及びキシレン原料、石油精製、医薬品、塗料*・インキ溶剤 (13901) (厚生労働省 2003²⁷)

* : 水道管内面塗装等により水道水への混入要因の一つとなる。

4. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質管理目標 (mg/L): 0.2

環境基準値 (mg/L): なし

その他基準 (mg/L):

労働安全衛生法: 作業環境評価基準 50ppm

(2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L): 0.7 (第3版)

EU (mg/L): なし

US EPA (mg/L): 1 (Maximum Contaminant Level)

欧州大気質ガイドライン (2000^{23b}): 指針値 0.26mg/m³ 平均時間 1 週間

・ 毒性に関する科学的知見

1. 体内動態及び代謝

(1) 吸収

ヒトでは、経口摂取後のトルエンはすべて消化管から吸収されると考えられる (Van der Heijden et al. 1988²³)。雄ラットに放射性同位元素で標識したトルエン 100 μ L (ピーナッツ油 400 μ L 中) を胃に挿入した実験において、最高血中濃度は投与 2 時間後にみられた (Pyykko et al. 1977^{18a})。

(2) 分布

ラット (Pyykko et al. 1977^{18a}) やマウス (Bergman et al. 1979^{2b}) の実験において、トルエンは体内に迅速に分布し、組織への分布は吸入暴露でも経口投与でも同程度であると示されている (Van der Heijden et al. 1988²³)。放射標識したトルエン 100 μ L (ピーナッツ油 400 μ L 中) をラットに経口投与した 2 時間後の各臓器の濃度は、脂肪組織で最も高く、続いて胃、肝臓、腎臓、骨髄の順であった。ラットにトルエン (20ppm) を 10 分間吸入暴露させた試験では、1、2 及び 12 時間後において、最も高い濃度は、脂肪組織でみられた (Pyykko et al. 1977^{18a})。マウスに放射標識したトルエン (6.04 μ L) を吸入暴露した試験では、8 時間後の各臓器の濃度は、腎臓で最も高く、(血液を除くと、) 続いて脂肪組織、脾臓、肝臓の順であった (Bergman et al. 1979^{2b})。60mL のトルエンを摂取し 30 分後に死亡

トルエン 60mL の摂取量は、密度 (0.876 kg/L) から換算すると 525.6g となり、さらに被爆者の体重 83.5kg を考慮すると、6295 mg/kg に相当する。

したヒトでは、摂取後の化合物は肝臓で最も濃度が高く、(胃を除くと、)続いて脾臓、脳、心臓、血液、脂肪の順であった (Ameno et al. 1989^{1a})。

(3) 代謝・排泄

トルエンはヒト及び動物において、肝臓のミクロソーム mixed-function oxidase 系によりベンジルアルコールに迅速に転換され、続いて安息香酸となってグリシンまたはグルクロン酸と抱合し、馬尿酸またはグルクロン酸ベンゾイルとして尿中に排泄される。また、少量ではあるが *o*-クレゾール及び *p*-クレゾールに代謝される。肺では、吸収されたトルエンの一部が変化せずに排泄される (ATSDR 2000^{2a}, Van der Heijden et al. 1988²³)。ヒトにおいて、吸収されたトルエンの 15~20%は、肺から排泄され (Cohr and Stockholm 1979^{6a})。腎臓からは、馬尿酸として、60~70%が排泄される (Veulemans and Masschelein 1979^{23a})。

2. ヒトへの影響

入手可能なデータは、すべてがトルエンの吸入暴露に関するものである。急性暴露で最もよく見られる影響は、中枢神経系の障害及び粘膜に対する刺激性である。最も感受性の高い影響は疲労と嗜眠で、375 mg/m³ で認められるが、150 mg/m³ では認められない (Andersen et al 1983², Van der Heijden et al. 1988²³, WHO 2003²⁵)。トルエンの長期暴露による毒性影響も基本的に同じである (WHO 2003²⁵)。

トルエンに職業暴露されたヒトの末梢リンパ球で染色体異常または姉妹染色分体交換の頻度が上昇するかどうかを調べた試験では明確な結果は得られていない (IARC 1990¹⁵, WHO EHC 1985²⁴)。最近の研究では *in vitro* または *in vivo* で暴露したヒトリンパ球における染色体異常誘発性の証拠は見られていない (Richer et al. 1993¹⁹, Zarani et al. 1999²⁶)。ヒトの集団がトルエンだけに暴露した場合のがん発生に関する疫学的研究はない (Van der Heijden et al. 1988²³)。1925年から1985年までの期間にトルエンに暴露した輪転グラビア印刷工に関する研究 (測定結果によれば、1940年代及び1950年代にはトルエン濃度が450 ppmだったが、1980年代中頃にはその濃度が30 ppmに低下した) では、がんの一貫した増加を示さなかった (Svensson et al. 1990²¹)。

妊娠中にトルエンを乱用した母親の子供に先天性奇形が生じることが報告されているが、

この場合の暴露量は極めて高いものである。Bukowski (2001³) はより低い濃度での影響の有無を明らかにするために、トルエンの職業暴露による生殖への影響を調べた疫学的研究 (自然流産 : 6 件、先天性奇形 : 2 件、受精 / 受胎能低下 : 3 件) のレビューを行った。自然流産に関する研究は 1 件を除いて母親の暴露によるもので、5 件の高暴露グループに自然流産の増加を報告しており、統計学的に有意な関連を報告しているものは 3 件であった。先天性奇形に関する研究はいずれも奇形の増加を報告していたが、統計学的に有意であったのは、1 件であった。受精 / 受胎能に関する研究は、母親が暴露を受けている場合に受精 / 受胎能の低下を報告していたが、暴露量との間に用量 - 依存性を認めていない研究もあり、統計学的に有意であったのは 1 件のみであった。

Bukowski はこれらの疫学的研究のバイアス (被験者の選択バイアス、記憶バイアス、交絡) 及び統計学的限界について検討した。その結果、受精 / 受胎能に関する研究はトルエンの健康影響について有用な情報を示していない、先天性奇形との間に統計学的に有意な関連を示している研究では他の化学物質への同時暴露があるため、限定的な情報しか与えない、自然流産に関する研究では、母親の暴露と自然流産の増加に有意な関連を報告している研究が 2 件あり、うち 1 件では、暴露濃度は 50 ppm 以上であることが示唆されていたが、選択バイアスの存在は否定できなかった。全体として、これらの疫学的研究は「仮説を作る」レベルのものであり、因果関係や影響濃度を示すものではないと結論している (Bukowski 2001³)。

3 . 実験動物等への影響

(1) 急性毒性試験

トルエンの急性経口毒性において、幼若から成獣ラットの LD₅₀ の範囲は 2.6 ~ 7.5 g/kg である (NTP 1990¹⁷、WHO 2003²⁵)。トルエンはウサギの皮膚に軽度 ~ 中等度の刺激性を示す (RTECS 2004^{19a})。モルモットを用いた最近の試験では、100%のトルエンは皮膚刺激性を示したが、50%溶液では刺激性を示さなかった。この試験では、Maximisation test (EU ガイドライン B6) を用いて皮膚感作性の評価も行い、トルエンは皮膚感作性物質ではなかった (WHO 2003²⁵)。ウサギの眼にトルエンを直接点眼したところ、軽度の刺激性を示した (RTECS 2004^{19a})。

(2) 短期毒性試験

1) ラット (8 週間、強制経口投与)

Sprague-Dawley ラット (雄) におけるトルエン (1.0 mL/kg 体重/日:トルエンの密度 0.876kg/L から、876 mg/kg 体重/日相当、溶媒:コーンオイル) の 8 週間の強制経口投与試験を行った。投与群では、聴器毒性が報告され、外耳の有毛細胞の減少が認められた (Sullivan et al. 1997²⁰)。NOAEL は決定できなかった (WHO 2003²⁵)。

吸入暴露による多数の試験では、ラットにおける蝸牛の病変及び聴力低下が報告されている (Campo et al. 1997⁶、Lataye et al. 1997¹⁶)。

トルエンの短期試験のほとんどは吸入暴露試験である。経口投与の試験はあまり実施されておらず、WHO は評価に用いるのはトルエンの吸入慢性毒性試験の予備的試験として実施されたラット及びマウスにおけるそれぞれ 1 試験(以下 2)、3))だけとしている (WHO 2003²⁵)。

2) ラット (13 週間、強制経口投与)

F344 ラット (雌雄各投与群 10 匹) におけるトルエン (0、312、625、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンオイル) の 13 週間 (週 5 日) の強制経口投与試験を行った。病理組織学的検査は、脳、腎臓、肝臓、膀胱においては、全ての投与群で行い、その他の各臓器においては、0、2,500、5,000 mg/kg 体重/日投与群及び投与終了前に死亡した全ての動物について詳細に行った。5,000 mg/kg 体重/日投与群のすべての動物が投与 1 週目で死亡した。最も感受性の高い影響は肝臓及び腎臓の絶対・相対重量増加で、雄で 625 mg/kg 体重/日以上、雌で 1,250 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で認められた。病理組織学的検査において、硝子滴腎症の増加は認められなかった。1,250 及び 2,500 mg/kg 体重/日投与群では、海馬体の歯状回及びアンモン角における神経細胞の壊死等の脳の神経病理学的影響が認められた (NTP 1990¹⁷)。

3) マウス (13 週間、強制経口投与)

B6C3F₁ マウス (雌雄各投与群 10 匹) におけるトルエン (0、312、625、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンオイル) の 13 週間 (週 5 日) の強制経口投与試験を行った。病理組織学的検査は、脳、腎臓、肝臓、膀胱においては、全ての投与群で行い、

その他の各臓器においては、0、2,500、5,000 mg/kg 体重/日投与群及び投与終了前に死亡した全ての動物について詳細に行った。最終体重は、2,500 mg/kg 体重/日投与群において、対照群より、16%減少した。肝臓の相対重量の増加が最も感受性の高い影響であった。雌では最低用量の 312 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で肝臓の相対重量の増加が見られた (NTP 1990¹⁷) が、病理組織学的な変化はなく、適応反応である可能性が高い (WHO 2003²⁵)。雌雄において、2,500 mg/kg 体重/日以上以上の投与群では神経毒性を示す一般状態の変化 (痙攣反射 [subconvulsive jerking]、衰弱、把握反射、徐呼吸、低体温、機能低下、運動失調の臨床徴候) が認められ、5,000 mg/kg 体重/日投与群の数匹の動物に心筋変性が認められた (NTP 1990¹⁷)。

4) マウス (28 日間、飲水投与)

CD-1 マウス (雄、各投与群 5 匹) におけるトルエン (0、20、100、500 mg/L : 実質用量 0、5、22、105 mg/kg 体重/日) の 28 日間の飲水投与試験を行った。投与後、マウスの脳を 6 つの部分 (視床下部、延髄、小脳、線条体、大脳皮質、中脳) にわけ、各部分のノルエピネフリン (NE)、ドーパミン (DA)、セロトニン (5-HT) レベル及びそれぞれの代謝物である、バニリルマンデリン酸 (VMA)、ホモバニリン酸 (HVA)、5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) レベルを調べた。視床下部においては、いずれの用量レベルでも NE、DA、5-HT レベルが有意に増加しており、22 mg/kg 体重/日で最も顕著であった。代謝物のレベルにも同様の傾向が認められた。線条体では、22 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、DA、5-HT 及び VMA レベルが有意に増加していた。延髄では、5-HT が 22 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で有意に増加しており、NE、VMA、5-HIAA レベルは 22 mg/kg 体重/日投与群でのみ有意な増加を示した。中脳では、NE、5-HT が 5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、VMA が 22 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で増加していた。この試験において、発育、死亡率、体重に有害な影響はなく、さらに他の臨床症状においても毒性は、認められなかった (Hsieh et al. 1990^{13a})。

ATSDR は、この試験の LOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断し、ATSDR 短期試験の中期経口暴露の最小リスクレベル (minimal risk level, MRL) の設定に用いている (ATSDR 2000^{2a})。

ATSDR では、マウスの試験における LOAEL 5mg/kg 体重/日に不確実係数 300 (LOAEL を用いたことに 3、種差・個体差に各々 10) を適用し、MLR (minimal risk level) を 0.02 mg/kg 体重/日としている。

(3) 長期毒性試験

1) ラット(24ヶ月、吸入暴露)

Van der Heijdenらのレビューでは Fischer344 ラット(雌雄各暴露群 120匹)の24ヶ月の吸入暴露試験(1日6時間、週5日暴露)を行った。対照群と比較して暴露群に認められた唯一の有意な変化は、血液中のHt値(赤血球容積率)の減少であり、380及び1100 mg/m³暴露群では観察されたが、110 mg/m³暴露群では観察されなかったとしている(Van der Heijden et al. 1988²³、WHO 2003²⁵)。

2) ラット(2年間、吸入暴露)

F344/Nラット(雌雄各暴露群 60匹)におけるトルエン(0、600、1,200 ppm)の2年間(1日6時間、週5日暴露)の吸入暴露試験を行った。雌雄において、対照群を含むほとんど全ての動物で腎障害が認められ、障害の程度は暴露群がわずかに高かった。また、雌雄において、嗅上皮の糜爛(雄:0/50,3/50,8/49、雌:2/49,11/50,10/50)及び呼吸上皮の変性が認められ、さらに雌においては、鼻粘膜の炎症(雌:27/49,42/50,41/50)及び、嗅上皮の呼吸上皮への化生の有意な影響が認められた。その他トルエン暴露に起因する非腫瘍性病変の有意な増加は報告されていない(NTP 1990¹⁷)。

3) マウス(2年間、吸入暴露)

B6C3F₁マウス(雌雄、各暴露群 60匹)におけるトルエン(0、120、600、1,200 ppm)の2年間(1日6時間、週5日暴露)の吸入暴露試験を行った。トルエン暴露に起因する非腫瘍性病変の有意な増加は報告されていない(NTP 1990¹⁷)。

(4) 生殖・発生毒性試験

1) ラット(15週間、吸入暴露)

F344ラット(雌雄各暴露群 10匹)におけるトルエン(0、100、625、1,250、2,500、3,000 ppm)15週間(1日6時間、週5日、計65回暴露)の吸入暴露試験を行った。精子の形態検査結果にも膣の塗抹細胞検査結果(発情周期)にも影響は生じなかった(NTP 1990¹⁷)。

トルエンの吸入経路におけるラットでの試験では、トルエンの交配や受精に対する影響を示す証拠は得られていない(ATSDR 2000^{2a})。

2) ラット (妊娠 6~15 日、吸入暴露)

トルエンの吸入暴露による発生毒性を調べるために、標準ガイドラインでの最高濃度である 3,000 ppm までの吸入発生毒性試験を行った。ラット (雌) におけるトルエン (0、250、750、1,500、3,000 ppm) の妊娠 6~15 日 (1 日 6 時間) の吸入暴露試験を行った。750 ppm 以上の暴露群の母獣に眼瞼閉鎖等がみられた。また、児においては、3,000 ppm 暴露群に、胎児体重の減少が認められ、1,500 ppm 以上の暴露群に骨化遅延が認められたが、奇形は増加しなかった。この試験における母動物毒性の NOEL は 250 ppm、発生毒性については 750 ppm であった (HRC 1991¹⁴)。

WHO では、この試験における NOAEC を母動物毒性については 1,500 ppm (5,600 mg/m³)、発生毒性については 750ppm (2,800 mg/m³) としている (WHO 2003²⁵)。

本試験においては、ファイナルレポートはでておらず、ドラフト版の引用であるが、参考のため、記載した。

3) ラット (妊娠 7~20 日、吸入暴露)

OECD 試験ガイドライン 426 [ドラフト] に従い、ラットにおけるトルエン (1,800 ppm) の妊娠 7~20 日目の 1 日 6 時間、吸入暴露試験を行った。その結果、児の神経行動学的発達及び学習に有害な影響をもたらした (Hougaard 1999¹³)。

4) ラット (妊娠 6~19 日または妊娠 6~21 日、強制経口投与)

SD ラットにおけるトルエンの (520 mg/kg 体重/日 (Gospe et al. 1994^{11c})、650 mg/kg 体重/日 (Gospe et al. 1996^{11b})、溶媒: コーンオイル) の妊娠 6~19 日目の強制経口投与試験において、胎児への影響を調べる一連の研究を実施した。〔注: 520 mg/kg の用量は、トルエン乱用者の 3,290 ppm の吸入暴露後の血中濃度から設定された。650 mg/kg (ヒト吸入暴露 4,168 ppm 相当) は、Gospe らが、より影響が明確に現れうる用量として設定したものである。〕520 及び 650 mg/kg 体重/日投与群に胎児の有意な体重減少、650 mg/kg 体重/日投与群で骨化遅延、脳の絶対重量減少が認められた (Gospe et al. 1994^{11c}、Gospe et al. 1996^{11b})。同じ研究者らが生後 21 日まで追跡研究を行ったところ、これらの影響の殆どは出生後 21 日までに回復したが、出生後 21 日において前脳におけるミエリン化の減少が認められた (Gospe & Zhou 1998^{11a})。また、SD ラット (18 匹) の妊娠 6~21 日にトルエ

ン (650 mg/kg 体重/日) を同様に強制経口投与し、一腹あたり雌雄 2 匹ずつの出生児の神経発達を出生後 21 日に病理組織学的に調べたところ、トルエンに子宮内暴露された出生児では皮質におけるニューロンの数が有意に減少しており、ニューロン生成の遅延、及びニューロン移動の異常が認められた (Gospe & Zhou 2000¹¹)。

5) ラット (出生後 4~10 日、腹腔内投与)

SD ラットの新生児におけるトルエン (250、500、750 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の出生後 4~10 日間の腹腔内投与試験において、11 日目に脳を摘出し、グリア細胞への影響を調べた。脳の絶対重量はトルエンの用量に依存して減少し、500 mg/kg 体重/日以上の投与群で有意であった。しかし、体重も減少したため、脳重量の体重比は異ならなかった。750 mg/kg 体重/日投与群の脳ではアストログリアのマーカー蛋白 (GFAP: glial fibrillary acidic protein) の量が有意に減少していた。*in vitro* の試験によりこの減少は、トルエンがアストログリアの増殖を阻害するためであることが示唆された (Burry et al. 2003⁴)。

6) マウス (妊娠~授乳期、飲水投与)

Nya:NYLAR マウス (雌、各投与群 12 匹) におけるトルエン (16、80、400 ppm) の妊娠から授乳期における飲水投与試験を行った。新生児には、離乳後も同濃度のトルエンを含む飲料水を与え、行動学的試験を行った。400 ppm 投与群ではオープンフィールド試験における馴化の減少が認められた。この影響は、ゴマ油に溶解したトルエン (14.4 または 72 mg/kg) の単回腹腔内投与では認められなかった。生後 45~55 日に行った回転棒試験での持続時間は全ての投与群で低下していた。母動物の飲水量、児の死亡率、開眼・開耳、及び平面立ち直り反応にはトルエンの影響は認められなかった (Kostas & Hotchin 1981^{15a})。

(5) 遺伝毒性試験

トルエンの遺伝毒性試験結果を表 1, 2 (ATSDR 2000^{2a}、Van der Heijden et al. 1988²³) に示す。

1) *in vitro* 試験

トルエンは、いくつかの *in vitro* の試験 (細菌、酵母、哺乳類培養細胞) が行われており、これらの試験で、遺伝毒性を示さなかった (WHO 2003²⁵)。

2) *in vivo* 試験

in vivo 試験では相反する結果が報告されている。ある試験では、ラットの骨髄細胞に染色体異常が観察されたが、その他の試験では観察されなかった。これは、おそらくベンゼンの混入があったためと考えられる (WHO 2003²⁵)。

労働者のリンパ球において、染色分体切断・小核・姉妹染色分体交換の誘発の増加等が報告されている (Bauchinger et al.1982、Nise et al.1991、Pelclova et al.1990、Schmid et al.1985:ATSDRから引用)。しかし、これらの研究は、他の有機溶媒が同時に暴露されている可能性、小さいコホート、歴史的暴露のモニタリングの不足によりトルエンの影響かどうか明確ではない (ATSDR 2000^{2a})。

最近の試験では、トルエンは *in vitro* でも *in vivo* でもヒトリンパ球に姉妹染色分体交換を誘発しなかった (Richer et al.1993¹⁹)。また、*in vitro* でヒトリンパ球に小核を誘発しなかった (Zarani et al. 1999²⁶)。ATSDR 及び WHO において、トルエンが遺伝毒性を持つことは証明されていないと結論されている (ATSDR 2000^{2a}、WHO EHC 1985²⁴)。

(6) 発がん性試験

1) ラット (104 週間、経口投与)

SD ラット (雌雄各投与群 40~50 匹) におけるトルエン (500、800 mg/kg 体重/日) の 104 週間の経口投与試験を行った。全投与群で悪性腫瘍の増加、雌の低用量群に乳腺腫瘍、雄の高用量及び雌の低用量群に頭部の癌、雄の高用量及び雌の投与群にリンパ腫及び白血病が認められた (Maltoni et al. 1997^{16a}) が、いずれも用量依存的でなく、この試験の信頼性は低いと判断された (ATSDR 2000^{2a})。

2) ラット (2 年間、吸入暴露)

F344/N ラット (雌雄各暴露群 60 匹) におけるトルエン (0、600、1,200 ppm) の 2 年間 (1 日 6 時間、週 5 日間) の吸入暴露試験を行った。最高濃度の 1,200 ppm においても発がん影響の証拠は認められなかった (NTP 1990¹⁷)。

3) ラット (24 ヶ月、吸入暴露)

F344 ラットにおけるトルエン (113、375、1,125 mg/m³) の2年間 (1日6時間、週5日間) の吸入暴露試験を行った。肺、肝等に腫瘍が見られたが、対照群と同等数であり、腫瘍の増加は認められなかった (Gibson&Hardisty 1983 : WHO EHC 1985²⁴ から引用)。

また、いくつかの特殊な発がん性試験でも同じ結果が得られたが、これらの試験はすべて、試験デザインが非常に限られたものであった (WHO 2003²⁵)。

4) マウス (2年間、吸入暴露)

B6C3F₁ マウス (雌雄各暴露群 60匹) におけるトルエン (0、120、600、1,200 ppm) の2年間 (1日6時間、週5日間) の吸入暴露試験を行った。1,200 ppm までの濃度で発がん影響の証拠は認められなかった (NTP 1990¹⁷)。

5) マウス (24ヶ月、経皮投与)

C3H/HeJ マウス (雄) におけるトルエン (純トルエン 50 µL) の2年間 (週2回) の塗布による経皮発がん性試験を行った。皮膚の刺激が生じ、わずかな皮膚腫瘍の増加が見られたが、統計的に有意ではなかった (Broddle et al. 1996⁵)。

・国際機関等の評価

1. International Agency for Research on Cancer (IARC)

グループ3: ヒトに対する発がん性について分類できない。

トルエンは、ヒト及び実験動物での発がん性を示す証拠は不十分である (IARC 1990¹⁵、1999^{14a})。

2. Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and Evaluations

評価書なし。

3. WHO 飲料水水質ガイドライン 第3版 (WHO 2003²⁵)

ラットの13週間の強制経口投与試験から得られた NOEL (NTP 1990¹⁷) は、312 mg/kg 体

重/日(週5日投与)であった。この用量は、同時に行われたマウスを用いた試験では極めて小さい影響を示した。マウスでわずかに見られた肝毒性に関する LOAEL の 312 mg/kg 体重/日(週7日投与換算で 223mg/kg 体重/日)を用い、不確実係数 1000(個体差及び種差についての係数 100×短期試験及び NOAEL の代わりに LOAEL を用いたことについての係数 10)を適用すると、TDI は 223 µg/kg 体重/日となる。

第2版ガイドライン値設定根拠と同様の内容。

〔参考〕TDI の 10%を飲料水に割り当てると、700 µg/L(端数処理値)というガイドライン値が得られる。しかしながら、この値は水中での臭気閾値として報告されている最低値である 24 µg/L を上回ることに注意すべきである。

〔飲料水の管理〕エアレーション及びエアストリップング(曝気及び抜気処理)は、トルエン除去に有効な方法であるが、活性炭の使用または紫外線と過酸化水素の併用でもトルエンは除去される。

4. 米国環境保護庁 (US EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS) (U.S. EPA)

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスドース(経口 RfD)として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口暴露によるリスクについての情報を提供している。

(1) 経口 RfD (U.S. EPA 1994²²)

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
肝及び腎重量の変化	NOAEL: 312 mg/kg (換算値 223 mg/kg 体重/日)	1000 **	1	0.2 mg/kg 体重/日
13 週間ラット強制経口投与試験 (NTP 1989 (=1990 ¹⁷))	LOAEL: 625 mg/kg (換算値 446 mg/kg 体重/日)			

* 換算: 週5日投与のため週7日相当に換算

** 個体差及び種差、亜慢性試験結果から慢性影響への外挿、生殖・発生毒性試験データが限られていることについての不確実係数として 1000。

(2) 発がん性 (U.S. EPA 1994²²)

トルエンについてのヒトの発がんデータがないこと、動物実験のデータが不十分である

こと、大多数の遺伝毒性試験において陽性でないことから、“D”(分類できない)に分類された。

5. 我が国における水質基準の見直しの際の評価(厚生労働省 2003²⁷)

利用可能な知見からは、トルエンを発癌誘発物質とする知見は得られていない。*in vitro*系の遺伝毒性試験結果からは遺伝毒性を示さないと考えられる。IARC では、トルエンを Group3(ヒトで発がん性ありとは分類できない)に分類した(IARC 1999^{14a})。

雌雄 F344 ラット及び B6C3F1 マウスに 312、625、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重/日で週 5 日、13 週混餌投与した。ラットでは、625 mg/kg 体重以上で肝臓及び腎臓重量の増加が認められ、1,250 mg/kg 体重以上で、脳の海馬の歯状回とアンモン角での神経細胞の壊死及び小脳顆粒細胞層の壊死が認められた。一方、マウスも高用量で脳への神経毒性は認められ、肝相対重量の増加が、312 mg/kg 体重で認められた。しかし、肝臓では組織学的変化を伴っていない、これらのことからラット及びマウスに対する NOAEL は 625 mg/kg 体重であると考えられた(NTP 1990¹⁷)。

発がん性を示す知見が認められていないことより、TDI 法により評価値を算定することが妥当であると考えられた。NOAEL:625 mg/kg を週 5 日投与で補正した後、不確実係数 5000(個体差・種間差:100、組織学的変化を伴う神経毒性に対して:10、短期間試験であることに対しては発現する神経毒性を考慮し:5)を適用して TDI は 89.2 µg/kg 体重/日と求められる。TDI の飲料水に対する寄与率を 10%とし、体重 50kg のヒトが 1 日 2L 飲むと仮定すると、評価値は 0.2 mg/L と算定される、とした。

・ 食品健康影響評価

WHO 飲料水水質ガイドライン(第 3 版)、我が国の水質基準見直しの際の評価等に基づき、当該物質に係る食品健康影響評価を行った。

評価に供したデータは、ヒトへの健康影響として、吸入暴露、職業暴露等であり、実験動物試験として、急性毒性試験(ラット、ウサギ、モルモット)、短期毒性試験(ラット、マウス)、長期毒性試験(ラット、マウス)、生殖・発生毒性試験(ラット、マウス)、遺伝毒性試験、発がん性試験(ラット、マウス)等である。各試験における NOAEL 等を表 4 に示した。

1. 有害性の評価

(1) 有害性の確認

1) ヒトへの影響

入手可能なデータは、事実上すべてがトルエンの吸入暴露に関するものである。急性暴露でよく見られる影響は、中枢神経系の障害（疲労、嗜眠等）及び粘膜に対する刺激性である。トルエンの長期暴露による毒性影響も基本的に同じである。

トルエンに職業暴露されたヒトの末梢リンパ球で染色体異常または姉妹染色分体交換試験では明確な結果は得られておらず、最近の研究では暴露したヒトリンパ球における染色体異常誘発性の証拠は見られていない。ヒトの集団がトルエンだけに暴露した場合のがん発生に関する疫学的研究はなく、トルエンに暴露した輪転グラビア印刷工に関する研究では、がんの一貫した増加を示さなかった。

妊娠中にトルエンを乱用した母親の子供に先天性奇形が生じることが報告されているが、この場合の暴露量は極めて高いものである。より低い濃度での影響の有無を明らかにするために、トルエンの職業暴露による生殖への影響を調べた疫学的研究のレビューによると、これらの疫学的研究は「仮説を作る」レベルのものであり、因果関係や影響濃度を示すものではないと結論している。

2) 実験動物等への影響

急性毒性試験

ラットにおけるトルエンの経口 LD₅₀ は、2.6~7.5 g/kg 体重と判断できる。

短期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの NOAEL は、13 週間（週 5 日）の強制経口投与で得られた肝及び腎の絶対・相対重量増加をエンドポイントとし 312 mg/kg 体重/日（週 7 日換算：223 mg/kg 体重/日）と判断できる。また、マウスにおいては、28 日間の飲水投与で脳内における 5-HT の増加等が 5 mg/kg 体重/日投与群で認められたが、各投与群 5 匹と検体数が少ない上、測定レベルの変化であり、形態的な影響・症状等の影響が検討されていないことから、危険因子として神経毒性を考慮すべきだが、マウスの短期試験に関する LOAEL とするのは適当ではないと判断した。また、WHO 飲料水水質ガイドライン（第 3 版）、EPA の評価機関でも用いられていない。よって、マウスの短期毒性に関する LOAEL

は、13 週間（週 5 日）の強制経口投与で得られた肝臓の相対重量の増加をエンドポイントとした 312 mg/kg 体重/日（週 7 日換算：223 mg/kg 体重/日）と判断できる。

長期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの NOAEL は、2 年間（週 5 日）の吸入暴露で得られた Ht 値の減少をエンドポイントとした 110 mg/m³ と判断できる。マウスの NOAEL は、2 年間（週 5 日）の吸入暴露において、非腫瘍性の有意な影響はなく、1,200 ppm と判断できる。なお、経口暴露における知見はない。

生殖・発生毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの NOAEL は、出生後 4～10 日の腹腔内投与で得られた、脳の絶対重量の減少をエンドポイントとした 250 mg/kg 体重/日と判断でき、経口投与においては、LOAEL として、妊娠 6～19 日目の投与における胎児の体重減少をエンドポイントとした 520 mg/kg 体重/日と判断できる。

遺伝毒性試験、発がん性試験

現時点で入手可能な知見から、トルエンは、*in vitro* の試験系において、遺伝毒性を示さなかった。*in vivo* の試験系では相反する結果が報告されている。いくつかの陽性の結果については、ベンゼンなどの有機溶媒の混入等によると考えられ、最近の試験では、トルエンは *in vitro* でも *in vivo* でもヒトリンパ球に姉妹染色分体交換を誘発しなかった。また、*in vitro* では小核を誘発しなかった。

発がん性に関して、現時点で入手可能な知見から、発がん性を示す証拠は得られなかった。国際機関においても、発がん性を有すると評価している機関はない。

以上のことから、トルエンは、遺伝毒性発がん性物質とは考えられない。

(2) 用量反応評価

各評価機関において、根拠論文を NTP の 13 週間の強制経口投与試験（表 4 ）としているが、NOAEL、LOAEL 値の採用方法は様々である。

WHO の評価では、マウスで認められた肝毒性を最も鋭敏なエンドポイントとして、LOAEL を 312 mg/kg 体重/日とし、TDI を設定している。一方、EPA では、マウスで認められた肝毒性を最も鋭敏なエンドポイントとせず、TDI 設定には、ラットで認められた肝・腎重量変化を最も鋭敏なエンドポイントとし、NOAEL を 312 mg/kg 体重/日としている。また我が国の水質基準の見直しの際の評価においては、神経毒性を最も鋭敏なエンドポイントとし、

NOAEL 625 mg/kg 体重/日を設定している。

マウスにおける相対肝重量の増加（かつ絶対肝重量では用量相関性なし）については、病理学的変化を伴わず、WHO においても TDI 設定の根拠としてはいるが適応反応である可能性が高いとしている。一方、ラットにおいては、同じく病理学的変化は認められなかったが、肝・腎ともに絶対及び相対重量の増加が認められた。また、高用量でみられた神経毒性においても、病理組織学的変化も認められている。以上のことより、マウスよりもラットの影響を採用する方が適当と判断し、EPA と同様に、ラットの 13 週間の経口投与試験で得られた肝・腎における絶対及び相対重量の増加を最も鋭敏なエンドポイントとして、NOAEL 312 mg/kg 体重/日と判断できる。週 5 日投与の試験であることから、週 7 日換算すると、223 mg/kg 体重/日となる。

我が国の水質基準の見直しの際の評価においては、ラット、マウスともに、625 mg/kg 体重/日投与群では、重量変化のみの影響で、病理学的変化を伴わなかった事を留意し、両動物における神経毒性を最も鋭敏なエンドポイントとして、NOAEL を 625 mg/kg 体重/日と判断し、不確実係数においては、5000 [10(種差) × 10(個体差) × 10(組織学的変化を伴う神経毒性に関して) × 5(短期試験であることに対して発現する神経毒性を考慮)] を採用している。しかし、ラット、マウスの両動物にみられた肝・腎における絶対及び相対重量の増加の事象も、軽視できないことから、肝・腎における重量変化を TDI 設定の根拠とできると判断した。

不確実係数については、個体差、種差について、各々 10、その他の因子として、) 13 週間の短期試験であること、) ラットの 13 週間試験 (表 4) において、神経系に病理組織学的変化が、また、マウスの 13 週間試験 (表 4) において、病理組織学的変化は認められなかったが、神経症状がそれぞれ高用量で認められていること、) 発生毒性が、いくつかの試験において認められていることへの懸念が考えられる。しかし、) については、高用量でのみ認められた症状であること、) については、症状としては弱い症状であること等から、) の短期試験であることについてのみ 10 を加えると判断した。

(3) TDI の設定

1) NOAEL : 223 mg/kg 体重/日

<根拠>ラットを用いた 13 週間の経口投与試験における肝・腎の絶対及び相対重量の増加。

2) 不確実係数として 1000

(個体差、種差各々 : 10、短期試験 : 10)

3) 以上を適用して、TDI = 223 µg/kg 体重/日

2 . 暴露状況

平成 16 年の水質管理目標設定項目等基準化検討調査におけるトルエンの水道水の検出状況 (表 5) は、原水及び浄水において、すべて水道法水質管理目標値 (0.2mg/L) の 10% 以下であった。

水質管理目標値の 10% である濃度 0.02 mg/L の水を体重 53.3^{*}kg の人が 1 日あたり 2 L 摂取した場合、1 日あたり体重 1kg の摂取量は、0.75 µg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 223 µg/kg 体重/日の 297 分の 1 である。

. まとめ

物質名 : トルエン

耐容一日摂取量 : 223 µg/kg 体重/日

根拠 ラットを用いた 13 週間の経口投与試験 (NTP 1990¹⁷) における肝・腎の絶対及び相対重量の増加。

NOAEL 223 mg/kg 体重/日

不確実係数 1000

^{*}国民栄養の現状 - 平成 10 年、11 年、12 年国民栄養調査結果 - 健康・栄養情報研究会編、2000 年、2001 年、2002 年 (平成 10 年、11 年、12 年の 3 ヶ年の平均体重)

表1. トルエン *in vitro* 遺伝毒性 (ATSDR 2000^{2a}, Van der Heijden et al. 1988²³)

試験系	指標	結果		著者
		代謝活性有	代謝活性無	
原核生物:				
サルモネラ菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	遺伝子突然変異	-	-	Bos et al. 1981
サルモネラ菌 (TA1535/pSK1002)	DNA損傷	No date	-	Nakamura et al.1987
サルモネラ菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537)	遺伝子突然変異	-	-	NTP 1990
大腸菌 (P3478)	DNA損傷	No date	-	Fluck et al.1976
真核生物:				
酵母 (D4、D7)	遺伝子変換	-	-	Van der Heijden et al. 1988 ²³ から引用。
酵母 (D7)	復帰突然変異	-	-	
哺乳類細胞:				
ヒトリンパ球	姉妹染色分体交換、染色体異常	No date	-	Gerner-Smidt and Friedrich 1978
ヒトリンパ球	姉妹染色分体交換、染色体異常	No date	-	NTP 1990

: 陰性

表2. トルエン *in vivo* 遺伝毒性 (ATSDR 2000^{2a})

試験系	エンドポイント	結果	著者
哺乳類細胞:			
ラット	染色体異常/骨髓細胞	+	Dobrokhotov and Enikeev 1977
マウス	優性致死突然変異/精子	-	API 1981
	DNA損傷/骨髓,肝細胞	-	Plappert et al.1994
ヒト	染色体異常/末梢リンパ球	+	Bauchinger et al. 1982
	染色体異常/末梢リンパ球	-	Forni et al. 1971
	姉妹染色分体交換/末梢リンパ球	-	Haglund et al. 1980
	染色体異常/末梢リンパ球	-	Maki-Paakkenen et al.1980
	小核と染色体切断/末梢リンパ球	+	Nise et al.1991
	染色体切断/末梢リンパ球	+	Pelclova et al. 1990
	姉妹染色分体交換/末梢リンパ球	-	Richer et al. 1993 ¹⁹
	染色体異常/末梢リンパ球	+	Schmid et al. 1985
姉妹染色分体交換/末梢リンパ球	-		

+: 陽性、 -: 陰性

表3 WHO等によるトルエンのTDIリスク評価

	根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI (μ g/kg 体重/日)
WHO/DWGL 第3版	マウスの13週間の強制経口投与試験 肝毒性 (NTP 1990 ¹⁷)	-	312 (週7日換算 223)	1000 10(種差)×10(個体差)×10(短期試験及びLOAEL採用に対して)	223
EPA/IRIS	ラットの13週間の強制経口投与試験 肝及び腎重量の変化 (NTP 1989=1990 ¹⁷)	312 (週7日換算 223)	625 (週7日換算 446)	1000 10(種差)×10(個体差)×10(亜慢性試験結果及び生殖・発生毒性試験データが限られていることについて)	200
水道水	ラットの13週間の強制経口投与試験 脳の海馬の歯状回とアンモン角での神経細胞の壊死及び小脳顆粒細胞層の壊死、さらにマウスにおける脳への神経毒性 (NTP 1990 ¹⁷)	625 (週7日換算 446)	-	5000 10(種差)×10(個体差)×10(組織学的変化を伴う神経毒性に関して)×5(短期試験であることに対して発現する神経毒性を考慮)	89.2

表4 各試験におけるNOEL等

番号	動物種・系統性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOEL mg/kg 体重/ 日	LOAEL mg/kg 体重/ 日	備考
短	ラットSD雄	8週間強制経口投与 溶媒：コーンオイル	聴器毒性、外耳の有毛細胞の減少(876)		876	WHOでは、“NOELを決定できず”としている。
	ラットF344雌雄10	13週間(週5日)強制経口投与 溶媒：コーンオイル	1週目内死亡(5000)、肝及び腎の絶対・相対重量増加(雄625-、雌1250-)、海馬体の歯状回及びアンモン角における神経細胞の壊死等(1250、2500)	625(W) 〔NOEL : 312(W)〕		WHOにおいて、ガイドライン値設定時では、NOEL:312としている。
				312(E) 〔週7日換算223(E)〕	625(E)	EPAの根拠論文
				625(M) 〔週7日換算446(M)〕	1250(M)	水質基準の根拠論文
	マウスB6C3F1雌雄10	13週間(週5日)強制経口投与 溶媒：コーンオイル	相対肝重量の増加(雌312-) 病理学的変化なし。		雌312(W) 〔週7日換算223(W)〕	WHOの根拠論文。
			体重減少	1250(E)	2500(E)	
	マウスCD雄5	28日間飲水投与	脳内におけるNE, DA, 5-HT等の増加		5(T)	
長	ラットF344雌雄120	2年間(1日6時間、週5日)吸入暴露	Ht値の減少(380mg/m ³ -)	110mg/m ³	380mg/m ³	
	ラット344/N雌雄60	2年間(1日6時間、週5日)吸入暴露	嗅上皮の糜爛(雄1200ppm、雌600ppm-)、鼻粘膜の炎症(雌600ppm-)		600ppm(T)	
	マウスB6C3F1雌雄60	2年間(1日6時間、週5日)吸入暴露	非腫瘍性の有意な影響なし。	1200ppm(T)		
生	ラットF344雌雄10	15週間(1日6時間、週5日)吸入暴露	精子の形態検査、膣の細胞検査に異常なし	3000ppm		生殖・発生毒性見られず。
	ラット	妊娠6~15日目(1日6時間)の吸入暴露	胎児体重の減少、骨化遅延	母毒性 〔NOEL : 250ppm(A)〕 1500ppm(W) 発生毒性 〔NOEL : 750ppm(A)〕 750ppm(W)	750ppm(A)	
	ラット	妊娠7~20日(1日6時間)吸入暴露	神経行動学的発達及び学習に有害な影響		1800ppm	
	ラットSD	妊娠6~19日または、6~21日強制経口 溶媒：コーンオイル	胎児の体重減少(520-)、骨化遅延・脳重量減少(650)、ミエリン化の減少、皮質におけるニューロンの減少・生成の遅延、ニューロン移動の異常(650)		520	

ラット SD	出生後 4 ~ 10 腹腔内投 与 溶媒：コ -オイル	絶対脳重量の用量依存的減 少、体重減少(500-)、脳内ア トグリアのマーカ量減少(750)	250	500	
マウス	妊娠及び授 乳期 飲水 投与	オープンフィールド試験に おける馴化の減少(400ppm)、 回転棒試験における持続時 間の低下(16ppm-)		16ppm	

短：短期毒性試験 長：長期毒性試験 生殖：生殖・発生毒性試験

A：著者 W：WHO E：US EPA M：厚生労働省 T：ATSDR 無印：WG

表 5 水質管理目標設定項目等基準化検討調査（原水・浄水）での検出状況²⁸

年度	浄水 / 原水の別	水源種別	測定 地点 数	目標値に対する度数分布表（上段：% 下段：mg/L）										
				10%以下	10%超 過 20% 以下	20%超 過 30% 以下	30%超 過 40% 以下	40%超 過 50% 以下	50%超 過 60% 以下	60%超 過 70% 以下	70%超 過 80% 以下	80%超 過 90% 以下	90%超 過 100%以 下	100%超 過
				~ 0.020	~ 0.040	~ 0.060	~ 0.080	~ 0.100	~ 0.120	~ 0.140	~ 0.160	~ 0.180	~ 0.200	0.201 ~
H16	原水	全体	1144	1144	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	412	412	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	110	110	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	620	620	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	全体	864	864	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	294	294	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム湖沼	92	92	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	450	450	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	28	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AP、ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
AUC	血中薬物濃度 - 時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
BMDL ₁₀	10%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
COHb	一酸化炭素ヘモグロビン
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロムP450
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T _{1/2}	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

参考文献

-
- 1 ^{38W3-37} Al-Rekabi H, Sojak L, Kminiak M. 1996. Purgeable aromatic hydrocarbons in water and sediments from the river Morava catchment (Slovakia). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 56: 90-97.
- 1a Ameno K et al.1989 A fatal case of oral ingestion of toluene. *Forensic Sci Int* 41:255-260
- 2 ^{38W3-22} Andersen I et al. 1983. Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scandinavian journal of work, environment and health*. 9:405-418.
- 2a ^{38TP} ATSDR. 2000. U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for toluene. Sep. 2000.
- 2b Bergman K 1979. Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents. *Scand J Work Environ Health*,5Suppl:263pp.
- 3 ^{38N-C68} Bukowski JA. 2001. Review of the epidemiological evidence relating toluene to reproductive outcomes. *Regul Toxicol Pharmacol*. 33(2):147-156. Review.
- 4 ^{38N-C24} Burry M, Guizzetti M, Oberdoerster J, Costa LG. 2003. Developmental neurotoxicity of toluene: in vivo and in vitro effects on astroglial cells. *Dev Neurosci*. 25(1):14-19.
- 5 ^{38W3-31} Broddle WD, Dennis MW, Kitchen DN, Vernot EH. 1996. Chronic dermal studies of petroleum streams in mice. *Fundamental and Applied Toxicology*. 30: 47-54.
- 6 ^{38W3-27} Campo P, Lataye R, Cossec B, Placidi V. 1997. Toluene-induced hearing loss; A mid-frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicology and Teratology*. 19: 129-140.
- 6a Cohr KH & Stokholm J.1979. Toluene: a toxicologic review. *Scand J Work Environ Health*,5:71-90
- 7 ^{38W3-35} Davis JW, Madsen S. 1996. Factors affecting the biodegradation of toluene in soil. *Chemosphere*. 33: 107-130.
- 8 ^{38W3-23} Exxon 1988. Primary dermal irritation in the rabbit. Exxon Biomedical Sciences. Project number 225904.
- 9 ^{38W3-25} Exxon 1995. Ocular irritation study in the rabbit without eyewash with toluene (compliant with OECD test guideline 405). Exxon Biomedical Sciences. Project number 191813.
- 10 ^{38W3-38} Gomez-Belinchon JI, Grimalt JO. 1991. Volatile organic compounds in two polluted rivers in Barcelona (Catalonia, Spain). *Water Research*. 25: 577-589.
- 11 ^{38N-C88} Gospe SM Jr and Zhou SS. 2000. Prenatal exposure to toluene results in abnormal neurogenesis and migration in rat somatosensory cortex. *Pediatr Res*. 47(3):362-368.
- 11a ^{38TP-1} Gospe SM Jr and Zhou SS. 1998. Toluene abuse embryopathy: Longitudinal neurodevelopmental effects of prenatal exposure to toluene in rats. *Reprod Toxicol* 12(2):119-126.

- 11b^{38TP-1a} Gospe SM Jr, Zhou SS, Saeed DB et al. 1996. Development of a rat model of toluene-abuse embryopathy. *Pediatric Research* 40(1): 82-87.
- 11c^{38TP-1b} Gospe SM Jr, Saeed DB, Zhou SS et al. 1994. The effects of high-dose toluene on embryonic development in the rat. *Pediatric Research* 36(6): 811-815.
- 12^{38W3-36} Haag F, Reinhard M, McCarty PL. 1991. Degradation of toluene and p-xylene in anaerobic microcosms: Evidence for sulfate as a terminal electron acceptor. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 10: 1379-1389.
- 13^{38W3-34} Hougaard KS, Lund SP, Hass U, Simonsen L. 1999. Effects of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behaviour in rats. *Neurotoxicology and Teratology*. 21: 241-250.
- 13a^{38TP-2} Hsieh GC, Sharma RP, Parker RD et al. 1990. Evaluation of toluene exposure via drinking water on levels of regional brain biogenic monoamines and their metabolites in CD-1 mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 20: 175-184.
- 14^{38W3-33} Huntingdon Research Centre 1991. Toluene- The effect on pregnancy of the rat (inhalation exposure). HRC Report no. APT 2/91279.
- 14a IARC 1999. International Agency for Research on Cancer. Re-evaluation of *some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide*. Lyon, (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71).
- 15^{38W3-1} IARC 1990. International Agency for Research on Cancer. *Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting*. Lyon, 79-123 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 47).
- 15a^{38E52-1} Kostas J, Hotchin J. 1981. Behavioral effects of low-level perinatal exposure to toluene in mice. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 3(4): 467-469.
- 16^{38W3-28} Lataye R, Campo P. 1997. Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicology and Teratology*. 19: 373-382.
- 16a^{38TP-3} Maltoni C, Ciliberti A, Pinto C et al. 1997. Results of long-term experimental carcinogenicity studies of the effects of gasoline, correlated fuels, and major gasoline aromatics on rats. *Ann N Y Acad Sci* 837:15-52.
- 17^{38W3-21} NTP 1990. National Toxicology Program. *Toxicology and carcinogenesis studies of toluene (CAS no. 108-88-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies)*. US Department of Health and Human Services. (NTP Technical Report Series No. 371; NIH Publication No. 90-2826).
- 18^{38W3-24} NOTOX 1996. Assessment of contact hypersensitivity to toluene in the albino guinea pig (maximization test). NOTOX project 179911. NOTOX BV, s' Hertogenbosch, The Netherlands.
- 18a Pykko K et al. 1977. Toluene concentrations in various tissues of rats after inhalation and oral administration. *Arch Toxicol* 38 : 169-176
- 19^{38W3-29} Richer CL, Chakarabarti S, Senecal-Quevillon M, Duhr MA, Zhang XX, Tardiff R. 1993. Cytogenetic effects of low-level exposure to toluene, xylene and their mixture on human blood lymphocytes. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 64: 581-585.
- 19a RTECS. 2004. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. CHEM-BANK

- CD. Licenced by U.S. Government Public Health Service to MDL Information Systems, Inc. Croner CCH Group Ltd. March 2004.
- 20 ^{38W3-26} Sullivan MJ, Rarey KE, Conolly RB. 1997. Ototoxicity of toluene in rats. *Neurotoxicology and Teratology*. 19: 525-530.
- 21 ^{38W3-32} Svensson BG, Nise G, Englander V, Attewll R, Skerfving S, Moller T. 1990. Death and tumours among rotogravure printers exposed to toluene. *British Journal of Industrial Medicine*. 47: 372-379.
- 22 ^{38I} U.S. EPA. 1994. U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). Toluene (CASRN 108-88-3), Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 04/01/1994, Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 02/01/1994. Available online at <http://www.epa.gov/iris/subst/0118.htm>
- 23 ^{38W3-3} Van der Heijden C et al. 1988. *Integrated criteria document toluene — effects. Appendix*. Bilthoven, Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection. (Report no. 75847310).
- 23a Veulemans H&Masschelein R 1979. Experimental human exposure to toluene. . Urinary hippuric acid excretion as a measure of individual solvent up take, *Int Arch Occp Environ Health* 43:53-62
- 23b WHO : Air Quality Guidelines for Europe. Secound edition,Chapter3 Summary of the guidelines 2000
- 24 ^{38W3-12} WHO 1985. World Health Organization. *Toluene*. (Environmental Health Criteria. No. 52) Geneva.
- 25 ^{38W3} WHO 2003. World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition. Draft documents on chemicals. Toluene (chemical draft 2003/35). Geneva
- 26 ^{38W3-30} Zarani F, Papazafiri P, Kappas A. 1990. Induction of micronuclei in human lymphocytes by organic solvents in vitro. *JEPTO*. 18: 21-28.
- 27 厚生労働省. 2003. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成15年4月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会
- 28 厚生労働省 平成 16 年度水質管理目標設定項目等基準化検討調査