

清涼飲料水評価書（案）

トルエン

2008年9月

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会

目次

・ 審議の経緯	・・・ 2
・ 食品安全委員会委員名簿	・・・ 2
・ 食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会 合同ワーキンググループ専門委員名簿	・・・ 2
・ 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿	・・・ 3
・ 要約	・・・ 4
I. 評価対象物質の概要	・・・ 5
1. 用途	・・・ 5
2. 一般名	・・・ 5
3. 化学名	・・・ 5
4. 分子式	・・・ 5
5. 分子量	・・・ 5
6. 構造式	・・・ 5
7. 物理化学的性状	・・・ 5
8. 現行規制等	・・・ 5
II. 安全性に係る知見の概要	・・・ 6
1. 毒性に関する科学的知見	・・・ 6
2. 国際機関等の評価	・・・ 17
3. 暴露状況	・・・ 19
III. 食品健康影響評価	・・・ 20
・ 本評価書で使用した略号一覧	・・・ 24
・ 参照	・・・ 25

<審議の経緯>

2003年7月1日	厚生労働大臣より清涼飲料水中のトルエンの規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2003年7月18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年7月3日	第5回汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ
2007年11月28日	第1回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008年7月18日	第2回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2008年9月2日	第4回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008年9月25日	第255回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*:2007年2月1日から
**:2007年4月1日から

<食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ
専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)	(2007年9月30日まで)
汚染物質専門調査会	汚染物質専門調査会
安藤 正典	安藤 正典
佐藤 洋（座長）	佐藤 洋（座長）
千葉 百子	千葉 百子
広瀬 明彦	広瀬 明彦
前川 昭彦	前川 昭彦
化学物質専門調査会	化学物質専門調査会
太田 敏博	太田 敏博
立松 正衛（座長代理）	渋谷 淳
廣瀬 雅雄	立松 正衛（座長代理）

<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>
(2007年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

阿部宏喜

安藤正典*

井口 弘

圓藤吟史*

圓藤陽子*

太田敏博*

大前和幸

奥田晴宏

香山不二雄

川村 孝

河野公一

佐々木久美子

渋谷 淳*

千葉百子**

津金昌一郎

遠山千春*

永沼 章

長谷川隆一**

広瀬明彦*

前川昭彦*

安井明美

鱒渕英機

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、トルエンの食品健康影響評価を行った。評価に供した試験成績は、急性毒性試験（ラット、ウサギ、モルモット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット）、遺伝毒性試験等である。

トルエンのヒトに対する健康影響として、中枢神経系障害が認められているが、いずれも高濃度の吸入暴露によるもので、経口暴露によるヒトに対する影響は報告されていない。一方、実験動物においても、中枢神経系への影響に関する知見が多く報告されており、神経毒性がトルエンの特徴的な毒性であると考えられた。また、明らかな遺伝毒性は認められず、発がん性についても認められなかった。IARCでは、グループ3に分類しており、ヒトに対する発がん性について分類できないと評価している。以上のことから、トルエンは、遺伝毒性及び発がん性はないと考えられ、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）を設定することが適切であると判断し、動物実験に基づいて健康影響を評価することとした。

ラットの13週間（週5日）強制経口投与試験において625 mg/kg 体重/日群では病理組織学的変化は認められなかったが、1,250 及び 2,500mg/kg 体重/日群では海馬体の歯状回及びアンモン角での神経細胞の壊死等の脳の神経病理学的影響が見られた。そこで、625 mg/kg 体重/日の平均1日投与量である446 mg/kg 体重/日をNOAELとして採用した。このNOAELを、種差10、個体差10、亜急性毒性10、毒性の重篤性〔病理組織学的な変化を伴う神経毒性〕3の不確実係数3,000で除し、トルエンのTDIとして149 µg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象物質の概要

1. 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 (参照 1)

* : 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。

2. 一般名

トルエン

3. 化学名

IUPAC

和名 : トルエン

英名 : toluene

CAS No. : 108-88-3

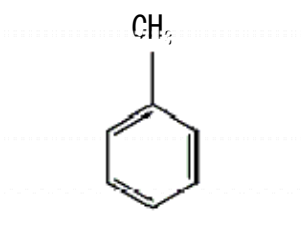
4. 分子式

C_7H_8

5. 分子量

92

6. 構造式



7. 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 (°C) : -95

沸点 (°C) : 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°C)) : 2.9

8. 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 (参照2) : 指針値 0.26mg/m³ 平均時間 1 週間

II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/IRIS のリスト、ATSDR の毒性学的プロフィール、IARC のモノグラフ等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (参照 3~8)。

1. 毒性に関する科学的知見

(1) 体内動態

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 (参照 9)。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 (参照 10)。

② 分布

ラット (参照 10) やマウス (参照 11) 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 (参照 9)。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 (参照 10)。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 (参照 11)。60mL^{*}のトルエンを摂取し 30 分後に死亡したヒトでは、摂取後の化合物は肝臓で最も濃度が高く、(胃を除

*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。

くと、) 続いて脾臓、脳、心臓、血液、脂肪の順であった (参照 12)。

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 σ 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 (参照 3,9)。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 (参照 13)、腎臓からは、馬尿酸として、60~70%が排泄される (参照 14)。

(2) 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 LD_{50} の範囲は 2.6~7.5 g/kg である (参照 5,15)。トルエンはウサギの皮膚に軽度~中等度の刺激性を示す (参照 16)。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 (参照 5)。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 (参照 16)。

② 亜急性毒性試験

a. 28日間亜急性毒性試験 (マウス)

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 : 検体摂取量 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) におけ、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、バニルルマンデリン酸 (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。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

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/日以上投与群で、VMA が 22 mg/kg 体重/日以上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 (参照 17)。

なお、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 (参照 3)。

表 1 マウス 28 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
飲水中濃度 100 mg/L 以上 (検体摂取量 22 mg/kg 体重/日)	線条体： DA、5-HT 及び VMA の増加 延髄： 5-HT の増加 中脳： VMA の増加
飲水中濃度 20 mg/L 以上 (検体摂取量 5 mg/kg 体重/日)	視床下部： NE、DA、5-HT 及び代謝物の増加 中脳： NE 及び 5-HT の増加

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 b.、d.) だけとしている (参照 5)。

b. 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

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。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

雄では最終体重が、2,500 mg/kg 体重/日投与群において、対照群に比較して 16%減少した。肝臓の比重量の増加が最も感受性が高く、雄では 1,250mg/kg 体重/日以上投与群、雌では最低用量の 312 mg/kg 体重/日以上投与群で増加が見られた (参照 15) 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 (参照 5)。雌雄において、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。また、雌雄において、2,500 mg/kg 体重/日以上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) が認められた (参照 15)。

* ATSDR では、マウスの試験における LOAEL5mg/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。

表2 マウス 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
5,000 mg/kg 体重/日	心筋変性	心筋変性
2,500 mg/kg 体重/日以上	体重減少、神経毒性を示す一般状態の変化	肝の比重量の増加
1,250 mg/kg 体重/日以上	肝の比重量の増加	
625 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	
312 mg/kg 体重/日		

c. 8 週間亜急性毒性試験（ラット）

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。投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

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（参照 18）。

なお、WHO では、NOAEL は決定できないとしている（参照 5）。

表3 ラット 8 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
1.0 mL/kg 体重/日 (検体摂取量： 876 mg/kg 体重/日)	外耳の有毛細胞の減少

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（参照 19,20）。

d. 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

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；週 7 日換算 0、223、446、893、1,786、3,571 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、膀胱については全ての投与群で行い、その他の各臓器については、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。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

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・比重量増加で、雄で 625 mg/kg 体重/日以上、雌で 1,250 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められた。一方、すべての投与群で、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ず、血液学的または血清化学的分析、尿検査においても異常は認められなかった。雌雄の 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（参照 15）。

なお、WHO では、NOEL を 312 mg/kg 体重/日、NOAEL を 625 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。また、EPA では、NOAEL 312（週 7 日換算 223 mg/kg 体重/日）としている（参照 6）。我が国の水質基準では、NOAEL を 625 mg/kg 体重/日としている。

表 4 ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
5,000 mg/kg 体重/日 (週 7 日換算 : 3,571 mg/kg 体重/日)	死亡	死亡
1,250 mg/kg 体重/日以上 (週 7 日換算 : 893 mg/kg 体重/日)	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	肝及び腎の絶対・比重量増加、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
625 mg/kg 体重/日以上 (週 7 日換算 : 446 mg/kg 体重/日)	肝及び腎の絶対・比重量増加	毒性所見なし
312 mg/kg 体重/日 (週 7 日換算 : 223 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 2 年間慢性毒性試験（ラット）

Van der Heijden らのレビューでは Fischer344 ラット（雌雄、各暴露群 120 匹）の 2 年間（1 日 6 時間、週 5 日）の吸入暴露試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

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（参照 5,9）。

表 5 ラット 2 年間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
380 mg/m ³ 以上	Ht 値の減少	Ht 値の減少
110 mg/m ³	毒性所見なし	毒性所見なし

b. 2 年間発がん性試験（マウス）

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）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。また、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（参照 15）。

c. 2 年間発がん性試験（マウス）

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

皮膚腫瘍の発生の増加が見られたが、統計的に有意ではなかった（参照 21）。

d. 2年間発がん性試験（ラット）

SD ラット（雌雄、各投与群 40～50 匹）におけるトルエン（0、500、800 mg/kg 体重/日）の 104 週間（週 4 日）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（参照 22）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（参照 3）。

e. 2年間発がん性試験（ラット）

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）の吸入暴露試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

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。

また、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が、高暴露群で有意に重症であった。また、雌雄において、嗅上皮の糜爛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（参照 15）。

表 6 ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
1,200 ppm	腎障害	腎障害
600 ppm 以上	嗅上皮の糜爛	嗅上皮の糜爛、鼻粘膜の炎症 嗅上皮の呼吸上皮への化生

f. 2年間発がん性試験（ラット）

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 1983：参照 4 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（参照 5）。

⑤ 生殖・発生毒性試験

a. 妊娠～授乳期発生毒性試験（マウス）

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の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 (なお、マウスの1日飲水量を5mLとすると、80 ppm 投与群は400 µg 摂取となる。妊娠マウスの体重を40gとすると、1日摂取量は10 mg/kg 体重/日に相当)。各投与群で認められた毒性所見を表7に示す。

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 : 80 または 400ppm に相当) 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が用量依存性は認められなかった。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 (参照 23)。

表7 マウス妊娠~授乳期生殖・発生毒性試験

投与群	児
400 ppm	オープンフィールド試験における馴化の減少
16 ppm 以上	回転棒試験における持続時間の低下 (用量依存なし)

※なお、1981年時点において、新生児のみへの投与では影響の見られなかったことについて、投稿論文作成中であるとしていたが、1981年以降現在までに著者らによる論文掲載は見当たらない。

b. 15週間生殖毒性試験 (ラット)

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 (参照 15)。

トルエンの吸入暴露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 (参照 3)。

c. 妊娠6~15日発生毒性試験 (ラット)

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。各投与群で認められた毒性所見を表8に示す。

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、奇形の発生は増加しなかった。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 (参照 24)。

なお、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 750 ppm (2,800 mg/m³) としている(参照 5)。

※本試験においては、最終報告書は提出されておらず、ドラフト版の引用であるが、参考のため、記載した。

表 8 ラット妊娠 6～15 日発生毒性試験

投与群	親	児
3,000 ppm	眼瞼閉鎖	体重の減少
1,500 ppm 以上		骨化遅延
750 ppm 以上	毒性所見なし	毒性所見なし
250 ppm		

d. 妊娠 7～20 日発生毒性試験 (ラット)

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。投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

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 (参照 25)。

表 9 ラット妊娠 7～20 日発生毒性試験

投与群	児
1,800 ppm	児の神経行動学的発達及び学習への有害影響

e. 妊娠 6～19 日または妊娠 6～21 日発生毒性試験 (ラット)

SD ラットにおけるトルエンの 520 mg/kg 体重/日 (参照 26)、650 mg/kg 体重/日 (参照 27)、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、著者らが、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。〕各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

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 (参照 26,27)。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 (参照 28)。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。しかし、著者らは、トルエンの影響は発育遅延で、神経膠や神経網の発育促進により回復する影響であると判断している（参照 29）。

表 10 ラット妊娠 6～19 日または妊娠 6～21 日発生毒性試験

投与群	児
650 mg/kg 体重/日	骨化遅延、脳の絶対重量減少、ミエリン化の減少、皮質におけるニューロンの数の減少、ニューロン生成の遅延、ニューロン移動の異常
520 mg/kg 体重/日以上	体重減少

f. 出生後 4～10 日発生毒性試験（ラット）

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。各投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

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タンパク質（GFAP: glial fibrillary acidic protein）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（参照 30）。

表 11 ラット出生後 4～10 日発生毒性試験

投与群	児
750 mg/kg 体重/日	脳のアストログリアのマーカータンパク質の減少
500 mg/kg 体重/日以上	脳の絶対重量の減少
250 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

⑥ 遺伝毒性試験

トルエンの *in vitro* 及び *in vivo* の試験結果を表 12, 13 に示す。

a. *in vitro* 試験

DNA 損傷試験、遺伝子変換試験、復帰突然変異試験、SCE 試験、染色体異常試験及び小核試験のいずれにおいても、遺伝毒性を示さなかった。

表12 トルエン *in vitro* 遺伝毒性

試験	対象	結果		著者
		代謝活性有	代謝活性無	
原核生物:				
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhmurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538	—	—	Bos et al. 1981 (参照3)
DNA 損傷試験	<i>S. typhmurium</i> TA1535/pSK1002	No date	—	Nakamura et al.1987 (参照3)
	<i>Escherichia coli</i> P3478	No date	—	Fluck et al.1976 (参照3)
真核生物:				
遺伝子変換試験	<i>Saccharomyces.cerevisiae</i> D4、D7	—	—	(参照9)
復帰突然変異試験	<i>S.cerevisiae</i> D7	—	—	
哺乳類細胞:				
SCE試験	ヒトリンパ球	No date	—	Gerner-Smidt and Friedrich 1978 (参照3)
染色体異常試験	ヒトリンパ球	No date	—	Gerner-Smidt and Friedrich 1978 (参照3)
小核試験	ヒトリンパ球	—	—	(参照31)

—: 陰性

b. *in vivo* 試験

染色体異常試験において、骨髄細胞に染色体異常誘発が報告されているが、ベンゼンの混入によることが考えられる(参照5)。労働者のリンパ球において、染色体異常試験の一部及び小核試験で陽性が示されている。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やコホートが小さいことなどからトルエンの影響によるものか否かは明確ではない(参照3)。

最近の試験では、トルエンは *in vitro*、*in vivo* とも、ヒトリンパ球に SCE を誘発せず(参照32)、*in vitro* においてヒトリンパ球に小核を誘発しなかった(参照31)。また、ATSDR 及び WHO において、トルエンが遺伝毒性を持つことは示されていないと結論づけている(参照3、4)。

表13 トルエン *in vivo* 遺伝毒性

試験	対象	結果	著者
染色体異常試験	ラット骨髄細胞	+	Dobrokhotov and Enikeev 1977 (参照3)
	ヒト末梢リンパ球	+	Bauchinger et al. 1982 (参照3)
	ヒト末梢リンパ球	—	Forni et al. 1971 (参照3)
	ヒト末梢リンパ球	—	Maki-Paakkenen et al.1980 (参照3)
	ヒト末梢リンパ球	+	Schmid et al. 1985 (参照3)
	ヒト末梢リンパ球	+	Nise et al.1991 (参照3)
	ヒト末梢リンパ球	+	Pelclova et al. 1990 (参照3)
優性致死突然変異試験	マウス精子	—	API 1981 (参照3)
DNA損傷試験	マウス末梢血液、骨髄、肝細胞	—	Plappert et al.1994 (参照3)
SCE試験	ヒト末梢リンパ球	—	Haglund et al. 1980 (参照3)
	ヒト末梢リンパ球	—	(参照32)
	ヒト末梢リンパ球	—	Schmid et al. 1985 (参照3)
小核試験	ヒト末梢リンパ球	+	Nise et al.1991 (参照3)

+ : 陽性、— : 陰性

(3) 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/m^3 で認められるが、 150 mg/m^3 では認められない（参照 5,9,33）。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（参照 5）。

一般的に、トルエン乱用者の症例報告は、いくつかの神経症状は慢性的なトルエン乱用が、脳の構造を持続的に変化させたことを示唆している。脳の白質の領域の変性は、乱用者の重度な持続的神経障害と関連している。乱用者は、繰り返し、高濃度（ $4,000-12,000 \text{ ppm}$ ）を吸入している（参照 3）。

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 SCE 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（参照 4,8）。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（参照 3,31,32）。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（参照 9）。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（参照 34）。

妊娠中にトルエンを過剰に吸入暴露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（参照 35）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、①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、②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、③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つた。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(参照 35)。

2. 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(参照 7,8)。

(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(参照5)

ラットの13週間の強制経口投与試験から得られたNOEL(参照15)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223 mg/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×亜急性試験及び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ーストリッピング(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 (参照 6)

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 13 週間ラット強制経口 投与試験 (NTP 1989 (=参照 17))	NOAEL: 312 mg/kg (換算値 223 mg/kg 体重/日) LOAEL: 625 mg/kg (換算値 446 mg/kg 体重/日)	1000 **	1	0.2 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 (参照 6)

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 (参照 1)

トルエンを発がん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、トルエンをグループ 3 (ヒトで発がん性ありとは分類できない) に分類した (参照 7)。

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、肝比重量の増加が、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 (参照 15)。

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。

表 14 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 (µg/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 (参照 15)	—	312 (週 7 日 換 算 223)	1000 10(種差)×10(個体差) ×10 (亜急性試験及び 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=参照 15)	312 (週 7 日 換 算 223)	625 (週 7 日 換 算 446)	1000 10(種差)×10(個体差) ×10 (亜急性試験結果 ^a 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 (参照 15)	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 (亜急性試験 ^b であ ることに対して発現す る神経毒性を考慮)	89.2

^a : EPA/IRIS (参照 6) では、亜慢性試験との記載

^b : 水質基準の見直しの際の評価 (参照 1) では、短期試験との記載

3. 暴露状況

平成 18 年度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 15) は、原水において、すべて水道法水質管理目標値 (0.2 mg/L) の 10%以下であった。一方、浄水においては、最高検出値が水質管理目標値の 10%超過～20%以下で 1 箇所みられたが、それ以外はすべて 10%以下であった。

表 15 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（参照 36）

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			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 (mg/L)	～ 0.040 (mg/L)	～ 0.060 (mg/L)	～ 0.080 (mg/L)	～ 0.100 (mg/L)	～ 0.120 (mg/L)	～ 0.140 (mg/L)	～ 0.160 (mg/L)	～ 0.180 (mg/L)	～ 0.200 (mg/L)	0.201 (mg/L) ～
原水	全体	1529	1529	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	451	451	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	142	142	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	784	784	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	152	152	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	1501	1500	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	329	329	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	97	97	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	769	769	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	305	304	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（平成 18 年度調査結果）

Ⅲ. 食品健康影響評価

トルエンのヒトに対する健康影響としては、慢性的なトルエン乱用による脳の白質領域の変性など脳の構造の持続的変化など中枢神経系障害が認められている。しかし、これらは、いずれも高濃度の吸入暴露によるもので、経口暴露によるヒトに対する影響は報告されていない。一方、実験動物においても、中枢神経系への影響に関する知見が多く報告されており、神経毒性がトルエンの特徴的な毒性であると考えられた。遺伝毒性に関しては、骨髄細胞に染色体異常誘発が報告されているが、これは、ベンゼンなどの有機溶媒の混入によると考えられた。その他の試験においては、明らかな遺伝毒性は認められなかった。また、発がん性は認められず、IARCでは、グループ 3 に分類しており、ヒトに対する発がん性について分類できないと評価している。以上のことから、トルエンは、遺伝毒性及び発がん性はないと考えられ、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）を設定することが適切であると判断し、動物実験に基づいて健康影響を評価することとした。

ラットの 13 週間（週 5 日）強制経口投与試験の 625 mg/kg 体重/日群で肝及び腎の絶対・比重量の増加が見られた。しかしながら、その上の用量群でも肝及び腎の病理組織学的変化は認められず有害影響とは判断しなかった。一方、1,250 及び 2,500mg/kg 体重/日群では海馬体の歯状回及びアンモン角での神経細胞の壊死等の脳の神経病理学的影響が見られた。そこで、この神経毒性病理学的変化の認められなかった 625 mg/kg 体重/日の平均 1 日投与量である 446 mg/kg 体重/日を NOAEL として採用した。この NOAEL を、種差 10、個体差 10、亜急性毒性 10、毒性の重篤性〔病理組織学的な変化を伴う神経毒性〕3 の不確実係数 3,000 で除し、トルエンの TDI として 149 µg/kg 体重/日と設定した。

TDI	149 µg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	13 週間
(投与方法)	強制経口投与
(NOAEL 設定根拠所見)	海馬体の歯状回及びアンモン角での神経細胞の壊死等の脳の神経病理学的影響
(NOAEL)	446 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	3,000 (個体差、種差各々 : 10、亜急性毒性試験 : 10、毒性の重篤性 [病理組織学的な変化を伴う神経毒性] : 3)

<参考>

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 2L 摂水した場合、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 149 µg/kg 体重/日の約 200 分の 1 である。

*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 16 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL mg/kg 体重/日	LOAEL mg/kg 体重/ 日	備考	
①	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)		
②	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	肝比重量の増加 (雌 312-) 病理学的変化なし。 心筋変性(5000)		雌 312(W) 〔週 7 日換算 223(W)〕	WHO の根拠論 文。 本評価では、肝 比重量の増加 を NOAEL と判 断	
			体重減少(2500) 痙攣反射,衰弱,把握反射,徐 呼吸,低体温,機能低下,運動 失調(2,500-)	1250 (E) 〔週 7 日換算 893〕	2500 (E) 〔週 7 日換算 1786〕		
③	ラット SD 雄	8 週間強制 経口投与 溶媒: コーンオイ ル	外耳の有毛細胞の減少(876)		876	WHO では、 “NOAEL を決 定できず” とし ている。	
④	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・比重量増加(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、 NOAEL : 312 としている。 EPA の根拠論 文 水道水水質基 準の根拠論文	
				312 (E) 〔週 7 日換算 223 (E)〕	625 (E)		
				625 (M) 〔週 7 日換算 446 (M)〕	1250 (M)		
⑤	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		
⑥	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)			
⑦	ラット 344/N 雌雄 60	2 年間 (1 日 6 時間、週 5 日) 吸入暴露	腎障害(1200ppm)、嗅上皮の 糜爛(雄 1200ppm、雌 600 ppm-)、鼻粘膜の炎症(雌 600ppm-)		600ppm (T)		
⑧	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- : 用量依存性なし)		16ppm		
⑨	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		生殖毒性見ら れず。	
⑩	ラット	妊娠 6~15 日目(1 日 6 時間)の吸入 暴露	親:目瞼閉鎖(750ppm) 胎児: 体重の減少(3000 ppm)、骨化遅延 (1500ppm-)	母毒性 〔NOEL : 250ppm(A)] 1500ppm(W)	750ppm(A)		
				発生毒性 〔NOEL : 750ppm(A)] 750ppm(W)	1500ppm		

⑪	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	
⑫	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	
⑬	ラット SD	出生後 4～ 10 腹腔内投 与 溶媒：コ ーンオイル	絶対脳重量の用量依存的減 少、体重減少(500-)、脳内アス トログリアのマーカール量減少 (750)	250	500	

亜：亜急性毒性試験 慢：慢性毒性試験及び発がん性試験 生：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：食品安全委員会

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
ATSDR	U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry
AUC	血中薬物濃度－時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
BMD L 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 P 4 5 0
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
IARC	International Agency for Research on Cancer
IRIS	Integrated Risk Information System
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
NOAEC	無毒性濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
SCE	姉妹染色分体交換
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

< 参照 >

- 1 厚生労働省: 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 2003
- 2 WHO: Air Quality Guidelines for Europe. Secound edition,Chapter3 Summary of the guidelines 2000
- 3 ATSDR: U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for toluene. Sep. 2000.
- 4 WHO: World Health Organization. Toluene. 1985; (Environmental Health Criteria. No. 52) Geneva.
- 5 WHO: World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition. Toluene 2003
- 6 U.S. EPA.(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> 1994
- 7 IARC International Agency for Research on Cancer: Re-evaluation of some organic chemicals,hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon, 1999; (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71).
- 8 IARC International Agency for Research on Cancer: Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting. Lyon, 1990; 79-123 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 47).
- 9 Van der Heijden C, Mulder H, De Vrijer Fl, Woutersen RA, Davis PB, Vink GJ et al.: Integrated criteria document toluene — effects. Appendix. Bilthoven, Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection. 1988; (Report no. 75847310).
- 10 Pyykkö K, Tähti H, Vapaatalo H: Toluene concentrations in various tissues of rats after inhalation and oral administration. Arch Toxicol 1977; 38 : 169-176
- 11 Bergman K: Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents. Scand J Work Environ Health,1979; 5 Suppl:263pp.
- 12 Ameno K, Fuke C, Ameno S, Kiri T, Sogo K, Ijiri I: A fatal case of oral ingestion of toluene. Forensic Sci Int 1989;41: 255-260
- 13 Cohr KH, Stokholm J: Toluene: a toxicologic review. Scand J Work Environ Health 1979; 5: 71-90
- 14 Veulemans H, Masschelein R: Experimental human exposure to toluene.III. Urinary hippuric acid excretion as a measure of individual solvent up take, Int Arch Occp Environ Health 1979; 43: 53-62
- 15 NTP: 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. 1990; (NTP Technical Report Series No. 371; NIH Publication No. 90-2826).
- 16 RTECS: 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.

- 17 Hsieh GC, Sharma RP, Parker RD et al.: Evaluation of toluene exposure via drinking water on levels of regional brain biogenic monoamines and their metabolites in CD-1 mice. *Ecotoxicol Environ Saf* 1990; 20: 175-184
- 18 Sullivan MJ, Rarey KE, Conolly RB: Ototoxicity of toluene in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 525-530
- 19 Campo P, Lataye R, Cossec B, Placidi V: Toluene-induced hearing loss; A mid-frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 129-140
- 20 Lataye R, Campo P: Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 373-382
- 21 Broddle WD, Dennis MW, Kitchen DN, Vernot EH: Chronic dermal studies of petroleum streams in mice. *Fund Appl Toxicol* 1996; 30: 47-54
- 22 Maltoni C, Ciliberti A, Pinto C, Soffritti M, Belpoggi F, Menarini L: 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* 1997; 837: 15-52
- 23 Kostas J, Hotchin J: Behavioral effects of low-level perinatal exposure to toluene in mice. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 1981; 3(4): 467-469
- 24 Huntingdon Research Centre Toluene- The effect on pregnancy of the rat (inhalation exposure). HRC Report no. APT 1991 2/91279.
- 25 Hougaard KS, Lund SP, Hass U, Simonsen L: Effects of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behaviour in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 241-250
- 26 Gospe SM Jr, Saeed DB, Zhou SS, Zeman FJ: The effects of high-dose toluene on embryonic development in the rat. *Pediatr Res* 1994; 36(6): 811-815
- 27 Gospe SM Jr, Zhou SS, Saeed DB, Zeman FJ: Development of a rat model of toluene-abuse embryopathy. *Pediatr Res* 1996; 40(1): 82-87
- 28 Gospe SM Jr, Zhou SS: Toluene abuse embryopathy: Longitudinal neurodevelopmental effects of prenatal exposure to toluene in rats. *Reprod Toxicol* 1998; 12(2):119-126
- 29 Gospe SM Jr, Zhou SS: Prenatal exposure to toluene results in abnormal neurogenesis and migration in rat somatosensory cortex. *Pediatr Res.*2000; 47(3):362-368
- 30 Burry M, Guizzetti M, Oberdoerster J, Costa LG: Developmental neurotoxicity of toluene: in vivo and in vitro effects on astroglial cells. *Dev Neurosci.* 2003; 25(1):14-19
- 31 Zarani F, Papazafiri P, Kappas A: Induction of micronuclei in human lymphocytes by organic solvents in vitro. *JEPTO.* 1990; 18: 21-28
- 32 Richer CL, Chakarabarti S, Senecal-Quevillon M, Duhr MA, Zhang XX, Tardiff R: Cytogenetic effects of low-level exposure to toluene, xylene and their mixture on human blood lymphocytes. *Int Arch Occup Environ Health.* 1993; 64: 581-585
- 33 Andersen I, Lundqvist RG, Mølhav L, Pendersen OF, Proctor DF, Væth M et al.: Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9: 405-418
- 34 Svensson BG, Nise G, Englander V, Attewll R, Skerfving S, Moller T: Death and tumours among rotogravure printers exposed to toluene. *Br J Ind Med* 1990; 47: 372-379
- 35 Bukowski JA: Review of the epidemiological evidence relating toluene to reproductive outcomes. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2001; 33(2):147-156 Review.

