

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

(案)

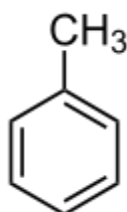
優先評価化学物質のリスク評価（一次）

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7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	7
1-3. 国内の他法令による規制値等	7
2. 一般毒性	8
2-1. 経口	8
(1) ヒト	8
(2) 実験動物	8
2-2. 吸入	10
(1) ヒト	10
(2) 実験動物	12
3. 生殖発生毒性	12
3-1. 経口	13
(1) ヒト	13
(2) 実験動物	13
3-2. 吸入	13
(1) ヒト	14
(2) 実験動物	14
4. 変異原性（遺伝毒性）	15
5. 発がん性	22
5-1. 経口	22
(1) ヒト	22
(2) 実験動物	22
5-2. 吸入	22
(1) ヒト	22
(2) 実験動物	23
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	24
(2) 実験動物	25
6-2. 急性毒性	25
(1) ヒト	25
(2) 実験動物	26
6-3. 刺激性・腐食性及び感作性	26
(1) ヒト	26
(2) 実験動物	26
7. 作用機序	27
8. 有害性評価値の導出	28

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		

75 有害性評価（人健康影響）

76 はじめに

77 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
78 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」、
79 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
80 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
81 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
82 スク評価（一次）評価Ⅱを実施することとなった。

83 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
84 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
85 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
86 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
87 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
88 記すべき文献は見出さなかった。

89

90 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
91 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）、
92 を用いた。

93

94 1. 有害性評価に関する国内外の評価

95 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
96 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
97 する定性的評価について、その概要を以下にまとめた。

98 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
99 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
100 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
101 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
102 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
103 た。

104

105 1-1. 非発がん影響

106 (1) 経口

107 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
108 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

109 (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)、
 110 WHO/GDWQ⁷ (TDI 発出は 2003、評価書は 2011)、NITE の初期リスク評価書 (2006)、HC
 111 GCDWQ⁸ (2014) 及び US EPA/WQC⁹ (2015) であった。

112 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
 113 (NOAEL¹⁰) を経口換算することで、評価値を求めていた。

114

115 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)
---------------------------------------	--	-------------------------	---	--	------------------------

116

117 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
 118 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)
 119 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、
 120 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
 121 ている。

122

123 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、
 124 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
 125 0.149 mg/kg/day と算出している。

126 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
 127 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
 128 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
 129 た。)

130

131 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ス (BMD¹⁴)
 132 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、
 133 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。

134 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、
 135 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
 136 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
 137 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
 138 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
 139 では作業は必要ないとしている。

140

141 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
 142 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
 143 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
 144 /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
 145 ている。

146 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
 147 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。

148 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

149 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
 150 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
 151 値を 0.6 mg/L と設定している。

152 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
 153 ンのヒト体重 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
 154 出している。

155 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
 156 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
 157 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
 158 経口暴露の TDI (HC GCDWQ) あるいは RfD (US-EPA/WQC) に設定している。

159
 160 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、
 161 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
 162 期 MRL は 0.2 mg/kg/day と評価している。)

163
 164 (2) 吸入

165 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
 166 MAK²¹ (2002)、日本産業衛生学会 (産衛学会 2013)、厚労省室内濃度指針 (2000)、WHO AQG²²
 167 (2000)、ATSDR (2017)、ACGIH²³ (2007)、EPA IRIS (2005)、産総研の詳細リスク評価書 (2005)、
 168 CEPA²⁴ (1992) 及び NITE の初期リスク評価書 (2006)であった。

169 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
 170 (2006) では、動物試験をキースタディとしていた。

171

172 **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 (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	2002 年の再評価 で 1993 の 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
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. (1992)	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)

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
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. (1992)	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 (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

173 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):
174 32 ppm, Eller (1999) : 20 ppm, Neubert (2001) : 39 ppm の 4 文献で、NOAEL average は 34 ppm

175 b) 換算式 = 1125 mg/m³ x 0.26 (m³/日呼吸量) x 6.5 (h) / 24 (h) x 5 (日) / 7 (日) x 1.0 (吸収率) / 0.35 (kg
176 体重) = 160 mg/kg/day

177

178 DFG MAK (2002) は、Foo et al. (1990) 及び Echeverria et al. (1989) によるヒト職業暴露の
179 疫学調査において 287 mg/m³ (75 ppm) で神経行動学的検査に影響が認められることから、
180 1993年に最大現場濃度 (MAK) を 50 ppm と設定した。その後の 2002年の再評価においても
181 50 ppm を維持している。

182

183 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
184 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/m³)

185 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
186 結論し、許容濃度50 ppm (188 mg/m³)を維持している。

187
188 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
189 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. (1992)の自然流産率
190 の増加をもとにLOAELを88 ppm (332 mg/m³)と設定し、連続暴露濃度換算値21 ppm (79
191 mg/m³)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
192 性〕3)を適用した0.07 ppm (0.260 mg/m³)を室内濃度に関する指針値とした。

193 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/m³
194 (88 ppm)を根拠として、同様に、ガイドライン値を0.26 mg/m³とし、それによって自然流産
195 への影響からも守られるとしている。

196
197 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
198 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
199 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
200 た1 ppm (3.8 mg/m³)を慢性吸入暴露のMRLとしている。

201
202 ACGIH (2007)は、Campagna et al. (2001)及びCavalleri et al (2000)による男性作業者に
203 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. (1992)による女性作
204 業者(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 ppm
205 から20 ppm (75 mg/m³)に改訂している。

206
207 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)、
208 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
209 mg/m³ (34 ppm)を求め、連続暴露濃度に換算した値46 mg/m³に個人差10を適用して、参照
210 濃度(RfC²⁶)を5 mg/m³ (1.3 ppm)と算出している。

211
212 産総研/NEDO²⁷ (2005)は、Zavalic et al. (1998)の色覚異常によるNOAELを120 mg/m³ (32
213 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
214 評価値としている。

215
216 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
217 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、
218 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)
219 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
220 る。

221 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
222 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
223 1990及びGibson 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
224 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

²⁵ Threshold Limit Value-Time-Weighted Average

²⁶ Reference Concentration

²⁷ New Energy and Industrial Technology Development Organization

²⁸ Tolerable Daily Concentration

225 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
226 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。
227

228 1-2. 発がん影響

229 (1) 発がん性分類

230 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。
231

232 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
233 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
234 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
235 を Group 3 (ヒト発がん性について分類できない) としている。

236 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
237 められなかったと報告している。

238 ACGIH (2007) 及び EPA IRIS (2005) は、NTP (1990) の結果を以て、分類をそれぞれ Group
239 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
240 性について分類できない) としている。

241 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
242 れないとしている。

243 **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
U.S. 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
EU RAR (2003)	トルエン	—	発がん性を有すると結論付けられない

244

245 (2) 発がん性の定量的評価

246 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
247 はなかった。
248

249 1-3. 国内の他法令による規制値等

250 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
251 値について、表 4 にまとめた。
252
253

²⁹ International Agency for Research on Cancer

³⁰ European Union Risk Assessment Report

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

255

256 2. 一般毒性

257 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スタディ³¹を収集し、その概要を以下にまとめた。

258

259

260 2-1. 経口

261 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、腎臓及び脳重量増加などが報告されている。

262

263

264

265

(1) ヒト

266 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れなかった。

267

268

269

270

(2) 実験動物

271 食安委（2008）、厚労省水道基準（2011）、EPA IRIS（2005）及び環境省（2002）は、下記の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1参照）。

272

273

274

275

276

277

278

279

280

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 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、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、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、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

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。

282 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
 283 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
 284 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
 285 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
 286 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
 287 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
 288 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
 289 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
 290 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
 291 め、本評価では毒性として扱うこととした。

292
293 **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**

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

295
296 **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 §)

297 # : 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

298 § : 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

299 **p < 0.01 (Fisher exact test)

300
301 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
 302 キースタディに採用した（表 1 参照）。

303 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
 304 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
 305 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、
 306 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
 307 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

32 lactate dehydrogenase

33 blood urea nitrogen

34 aspartate aminotransferase

35 alanine aminotransferase

36 alkaline phosphatase

308 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
309 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
310 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
311 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
312 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
313 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
314 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
315 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。
316

317 2-2. 吸入

318 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
319 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
320 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。

321

322 (1) ヒト

323 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
324 職業暴露疫学研究をキースタディとしている（表 2 参照）。

325 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
326 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
327 平均 TWA レベルは、45 ppm と 9 ppm (Schäper et al., 2003, 2008)、45 ppm と 9 ppm (Seeber et
328 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
329 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
330 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
331 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
332 ; Schäper et al. 2003, 2004, 2008)。
333

334 DFG MAK (2002)、産衛学会 (1994)、厚労省室内濃度指針 (2000) 及び WHO AQG (2000) で
335 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）。

336 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
337 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
338 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
339 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)、
340 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
341 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
342 (332 mg/m³) と報告した (Foo et al. 1990)。

343 なお、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. (1992) の女性
344 労働者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. (1992) は、自然
345 流産率増加の LOAEL を、上記 LOAEL と同じ 88 ppm (332 mg/m³) と報告している。詳細は、
346 1-3-2 生殖発生毒性 吸入 (1) ヒトの項を参照)
347

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

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

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

350 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
351 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
352 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
353 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、
354 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)
355 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
356 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
357 た、Ng et al. (1992) 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
358 は 2007 年に TLV-TWA 値を 50 ppm から 20 ppm に改定している。

359
360 EPA IRIS (2005) では、以下の Nakatsuka (1992)、Zavalic (1998)、Eller (1999) 及び Neubert
361 (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
362 1.3 ppm (5 mg/m³) を算出している (表 2 参照)。

363 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、
364 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
365 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
366 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。

367 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
368 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
369 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
370 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
371 ppm (506 mg/m³) と報告した。

372 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
373 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
374 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、
375 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
376 ppm (>383 mg/m³) と報告した。

377 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、
378 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
379 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
380 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
381 ことから、NOAEL を 39 ppm (115 mg/m³)、LOAEL を 81 ppm (310 mg/m³) と報告した。

382
383 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
384 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)。

385
386 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
387 TDC を 1 ppm (3.75 mg/m³) と算出している (表 2 参照)。

388 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)
389 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、
390 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
391 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

392 いる (Andersen et al. 1983)。

393

394 (2) 実験動物

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

397 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
398 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、
399 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
400 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
401 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
402 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
403 (NTP 1990)。

404 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)
405 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
406 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
407 われる変化は認められなかったと報告されている (Gibson 1983)。

408 NITE (2006)では、上記 NTP (1990) 及び Gibson (1983) の2試験の結果から NOAEL を 300
409 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。

410 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
411 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
412 (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
413 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、曝露群の体重、血液
414 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
415 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
416 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
417 及び 19/60 例)、雌 (30/50、33/50、24/50 及び 32/50 例) で、いずれの曝露群においても対照
418 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
419 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
420 は認められなかった (NTP 1990)。

421

422 3. 生殖発生毒性

423 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。

424

425 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
426 発達遅延などを引き起こすとして、EURAR (2003) の分類では生殖カテゴリー3、R63 (胎児
427 に有害であるリスクの可能性がある³⁹⁾) に、また、産衛学会 (2013b) では、生殖毒性第1群
428 に分類されている。

429

³⁹ 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>)

430 3-1. 経口

431 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
432 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
433 は見られず、発生毒性は示唆されなかった。

434

435 (1) ヒト

436 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。

437

438 (2) 実験動物

439 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
440 生毒性はない可能性が高いとしている。

441 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)
442 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
443 (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。
444 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
445 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
446 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
447 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、
448 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。
449 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
450 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
451 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
452 評価に使用できないとしている。

453

454 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
455 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
456 と報告している。

457

458 ATSDR (2017)では、上記 Seidenberg et al. (1986) の試験及び NIOSH⁴⁰ (1983) の試験を引用
459 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。

460

461 3-2. 吸入

462 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。
463 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
464 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
465 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。

466

⁴⁰ The National Institute for Occupational Safety and Health

467 (1) ヒト

468 産衛学会 (2013b)、厚労省 室内濃度指針 (2000)、EU RAR (2003)、ATSDR (2017)、ACGIH
469 (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
470 Ng et al. (1992) の報告を取り上げている。

471 Ng et al. (1992) 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
472 剤を使用して作業に従事している女性労働者 (88 ppm、範囲 50~150 ppm、55 名)、別部門の
473 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部対照
474 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 (平均
475 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 (9.7 年、
476 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) の自然流
477 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 ppm (332
478 mg/m³) と報告した (Ng et al. 1992) 。

479 この Ng et al.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、内部及び
480 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、信頼
481 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 et al. に
482 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
483 毒性のリスク判定に重要な知見と捉えており、DFG MAK (2002)、OECD SIDS (2001) 及び
484 WHO AQG (2000) でも同様のコメントがなされている。また、厚労省室内濃度指針 (2000) は
485 Ng et al.の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-
486 TWA の改定 (50 ppm から 20 ppm) は、色覚異常に加え Ng et al.の知見を考慮した結果であ
487 った。

488

489 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
490 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
491 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
492 告している。

493

494 (2) 実験動物

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

497 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
498 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
499 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、
500 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
501 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
502 れず、NOAEL は 500 ppm (1,875mg/m³) と報告した (Roberts et al. 2003)。

503 また、EU RAR (2003)、産衛学会 (2013b)、ATSDR (2017) 及び厚労省室内濃度指針 (2000)
504 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
505 る。

506 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
507 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
508 全身吸入暴露させて、生殖発生的検査を実施した。その結果、2,000 ppm 群の雄では精巣上
509 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

510 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
511 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
512 れた(Ono et al. 1996)。

513 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
514 などには影響は見られなかったが、高暴露で精巣上体の重量や精子数の減少が見られたたこ
515 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。

516

517 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
518 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。

519 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
520 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
521 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
522 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
523 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
524 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)。

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

526 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
527 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
528 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
529 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
530 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
531 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
532 行動に悪影響を与えないと報告している (Thiel and Chahoud 1997)。

533

534 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
535 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
536 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
537 mg/m³) と報告した (Shigeta et al. 1986)。

538

539 このように、Ono et al. (1995)、Ono et al. (1996)、Thiel and Chahoud (1997) 及び Shigeta et al.
540 (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
541 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
542 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
543 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) 。

544

545 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
546 (266 ppm) を 24 時間/日曝露した結果、2 例の母ウサギが死亡し、2 例で全胚の吸収、4 例で
547 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
548 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。

549

550 4. 変異原性 (遺伝毒性)

551 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
552 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

553 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
 554 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
 555 試験の大半は陰性の結果であったと報告した。

556 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
 557 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*
 558 試験条件下で遺伝毒性を示さないと結論した。

559 OECD SIDS⁴¹ (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
 560 と評価した。

561 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
 562 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な
 563 い。

564 U.S. 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
 565 陰性、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
 566 交換試験 (SCE⁴²) で陰性と報告した。

567
 568 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
 569 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
 570 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。

571
 572

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 tk+/- 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)

⁴¹ Organisation for Economic Co-operation and Development Screening Information DataSet

⁴² Sister Chromatid Exchange

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	
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、サイトカリン 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 (ASTDR 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)
	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)

a) - : 陰性、+ : 陽性、ND : 試験せず

573
574

575 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、マウスリンフォーマ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ことから EU RAR (2003) では結論を陰性としている。

581
582
583

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 (骨髄細胞)	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 (骨髄細胞)	強制経口投与	860 mg/kg x 1 回、 2 回	-	Gad-el-Karim et al., 1984 (NITE 2006、 EU RAR 2003、 IARC 1999)
	雄 Wister ラット (骨髄細胞)	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 (骨髄細胞)	吸入 6 時間/日、8 日間	383 mg/m ³ (100 ppm)	-	Bird et al., 2010 (ATSDR 2017)
	マウス (骨髄細胞)	吸入 6 時間/日 x 8 日 (15 日間)	192, 383 mg/m ³ (50, 100 ppm)	-	Wetmore et al., 2008 (ATSDR 2017)
	SD ラット (骨髄細胞)	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 (骨髄細胞)	腹腔内投与	104, 218, 322, 435 mg/kg、2 回	EU RAR : - IARC : +	Mohtashampur et al., 1987 (EU RAR 2003、 IARC 1999)
	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 : +	Mohtashampur et al., 1985 (EU RAR 2003、 IARC 1999)
	NMRI マウス (骨髄細胞)	経口投与	860 mg/kg x 1 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 x 2 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)

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 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 µg/mL	—	Topham 1980 (IARC 1999)

a) — : 陰性、+ : 陽性

586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601

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 (Montashampur 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)

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 (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., (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)
	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)

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 (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)
	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)

602 a) —：陰性、+：陽性、

603

604 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
605 いてそれぞれ一致しない結果が得られている。

606

607 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
608 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、
609 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
610 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
611 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。

612 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-
613 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

614 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
615 いるとは考えていないとしている。

616 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
617 al. 2012、Heuser et al. 2005, 2007、Hammer et al. 1998、Priya et al. 2015 及び Bauchinger et al.
618 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、
619 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曝露の可能性を排除できないと
620 している。

621
622 上記の結果の相違は、職業暴露の場合、他剤との混合曝露や喫煙などの要因も関係してい
623 ることが指摘されている (NITE 2006、ATSDR 2017)。

624
625 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
626 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
627 すれば、トルエンはヒトに対して遺伝毒性を示さないと見える。

628

629 5. 発がん性

630 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
631 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。

632 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
633 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
634 られていない。

635

636 5-1. 経口

637 (1) ヒト

638 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。

639

640 (2) 実験動物

641 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
642 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。

643 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
644 800 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、
645 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
646 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)。

647

648 5-2. 吸入

649 (1) ヒト

650 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
651 て、発がん性は認められなかったと報告している。

652 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
653 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
654 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
655 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
656 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
657 増加は認められなかったと報告した(Wiebelt et al. 1999)。

658
659 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
660 たと報告している。

661 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
662 人について調査したところ、肺がんと大腸がんの過剰発生リスクが観察された。しかし、喫
663 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
664 在していたと報告した(Walker et al. 1993)。

665 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
666 (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
667 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
668 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
669 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)。

670
671 EPA IRIS (2005) では、上記Wiebelt et al. (1999) 及びSvensson et al. (1990) の報告に加え
672 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。

673 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
674 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)。

675

676 (2) 実験動物

677 NTP (1990)、EU RAR (2003) 及びIARC (1999) は、以下のGibson & Hardisty (1983) とU.S.
678 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。

679 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
680 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
681 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
682 かったと報告した(Gibson & Hardisty 1983)。

683 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
684 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
685 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)であつ
686 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
687 ン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(U.S. NTP 1990)。

688 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
689 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
690 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
691 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
692 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
693 なかったと報告した(U.S. NTP 1990)。

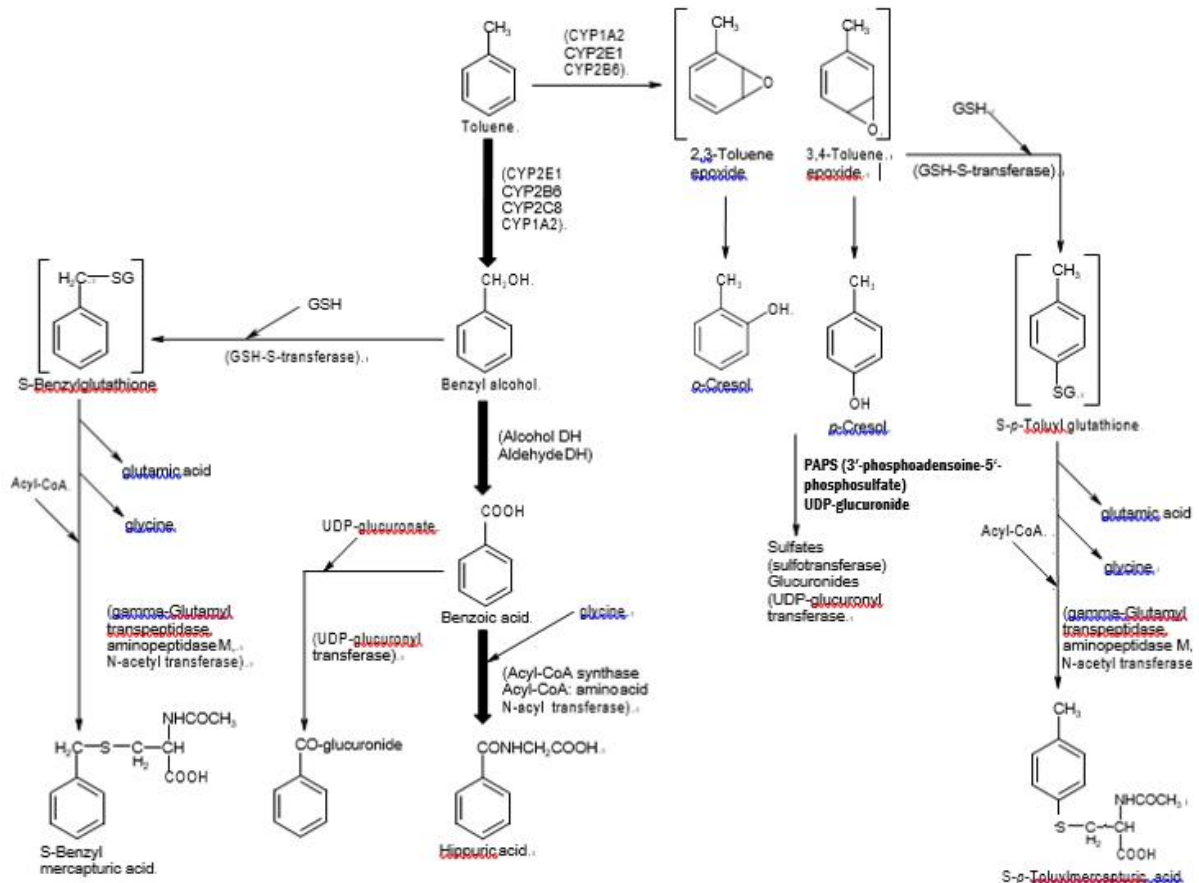
694

695 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。
 696
 697

698 6. その他の有害性に関する情報

699 6-1. 生体内運命 (体内動態)

700 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)。
 701
 702



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

704 (1) ヒト

707 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) に引き続き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

716 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
717 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
718 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)
719 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
720 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
721 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、
722 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
723 2017)。

724

725 (2) 実験動物

726 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
727 皮膚からの吸収は早くはないと示された。

728 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
729 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
730 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
731 同様に (ベンジルアルコールへの) 側鎖ヒドロキシ化反応 (触媒は主として CYP2E1) に
732 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
733 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)。

734 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
735 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
736 報告されている (EU RAR 2003)。

737

738 6-2. 急性毒性

739 (1) ヒト

740 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
741 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
742 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
743 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
744 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
745 症状及び目の反射障害などが報告されている (NITE 2006、ATSDR 2017)。

746

747 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
748 経機能障害が明らかであったと報告している (ATSDR 2017)。

749 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
750 (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
751 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
752 での急性吸入暴露のNOAELは40 ppm (150 mg/m³) としている (NITE 2006)。

753 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
754 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
755 で注意を要するとしている (NITE 2006)。

756

757 (2) 実験動物

758 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
759 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
760 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。

761
762 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
763 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、
764 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
765 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
766 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、
767 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
768 吸入暴露後に動物の聴力損失が観察されたとしている。

769
770 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
771 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
772 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
773 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、
774 高頻度に聴力障害 (回復性あり) が認められたとしている。

775

776 6-3. 刺激性・腐食性及び感作性

777 (1) ヒト

778 皮膚刺激性：

779 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
780 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。

781

782 眼刺激性：

783 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
784 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)
785 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
786 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、ボランティア 42 人に 75 ppm
787 (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
788 告されているとしている。

789

790 (2) 実験動物

791 皮膚刺激性：

792 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
793 ンは皮膚刺激性物質に分類されている (R38 皮膚刺激性)。

794

795 眼刺激性：

796 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
797 されないとしている。

798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839

気道刺激性：

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%低下させる値 RD_{50} は 3,357~5,300 ppm (12,857~20,300 mg/m³) としている。

感作性：

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る。

7. 作用機序

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）が惹起されたと考えられる。

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・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れている。

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)。

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 (ATSDR 2017)。

それらを示唆する報告例として、トルエンを吸入曝露させたラットでは、さまざまな脳領域でグルタミン酸、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) などが報告されている (HC GCDWQ 2014、ATSDR 2017)。

840 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
841 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.
842 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
843 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
844 原因物質である可能性が高いとされている (EPA IRIS 2005)。

845
846 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
847 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
848 れ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
849 達に影響を与えたものと考えられる (ATSDR 2017)。

850
851 なお、職業暴露での自然流産率の増加 (Ng et al. 1992)、トルエンの神経内分泌系への影響
852 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
853 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、
854 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
855 (ATSDR 2017)。

856

857 8. 有害性評価値の導出

858 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
859 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
860 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。

861
862 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
863 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、
864 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、
865 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
866 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。
867 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が、発生毒性試験において
868 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
869 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
870 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
871 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
872 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、
873 有害性評価値を導出した。

874 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
875 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
876 算値 223 mg/kg/day⁴³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
877 0.223 mg/kg/day となる。

878 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
879 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

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

880 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/day⁴⁴を、
881 種差 10、個体差 10、影響の重大性（中枢神経系への影響）10 の不確実係数 1,000 で除した
882 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試
883 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⁴⁵:Gibson
884 & Hardisty (1983) の試験 : 0, 15, 50, 149 mg/kg/day、NTP (1990) の試験 : 0, 325, 650 mg/kg/day)
885 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、トルエンの高暴
886 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とから、試
887 験期間の不足に関する UF は適用しなかった。

888 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
889 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）。

890

891 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
892 動的影響及び視聴覚への影響）が報告され、自然流産率の増加を示す報告もある。自然流
893 産率の増加に関しては、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
894 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、更なるデータが必要と考え
895 られるものの、その可能性があるとするならば深刻な毒性影響となり得るため、ヒトの発生
896 毒性のリスク判定に重要な所見として取り上げておくべきと考えた。

897 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、認知機能障害、平
898 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、体重増加抑制、
899 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、精巢
900 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、胎児及び新生児の
901 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れて
902 いる。

903 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
904 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
905 研究報告をもとに、エンドポイント（① 中枢神経系への影響、及び ② 自然流産率の増加）
906 ごとに、有害性評価値を導出することが適切であると判断した。

907 ① 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、
908 神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
909 の単体暴露に関する 2 つの報告を検討した。Seeber et al. 及び Schäper et al. (2003-2008) は、
910 暴露群 (45 ppm) 及び対照群 (9 ppm) においてトルエンによる聴覚、色覚及び脳認知機能へ
911 の影響に有意な差は認められなかったことから NOAEL を 45 ppm と報告した。また、Foo et
912 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、言語記憶など 6
913 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ことから、
914 LOAEL を 88 ppm と報告した。本評価では NOAEL (45 ppm) が得られた Seeber 及び Schäper
915 et al. (2003-2008) の疫学研究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
916 判断した。その結果、トルエンの吸入暴露による中枢神経系への影響をエンドポイントとし
917 た有害性評価値は、本 NOAEL から連続暴露量への換算値 10.7 ppm⁴⁶を基点として個人差 10、
918 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/m³)と
919 なる。

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

⁴⁵ 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)

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

920 ② 自然流産率の増加をエンドポイントとして有害性評価値を算出する場合、職業曝露女
 921 性労働者における自然流産率の増加がみられた Ng et al. (1992) が本評価における有害性評価
 922 のキースタディとなる。この報告では、女性労働者の自然流産率 (12.4%) は、内部対照群の
 923 自然流産率 (2.9%) 及び外部対照群の自然流産率 (4.5%) に比べて高かったことから、自然
 924 流産率増加の LOAEL は 88 ppm と判断された。本 LOAEL から連続曝露量への換算値 21.0
 925 ppm⁴⁷を基点としてトルエンの吸入曝露による自然流産の増加をエンドポイントとした有害
 926 性評価値は、個人差 10、LOAEL 使用 10、影響の重大性 (自然流産率の増加) 10 の不確実係
 927 数 1,000 で除した 0.021 ppm (0.08 mg/m³)となる。(ヒト体重 50kg、呼吸量 20 m³/day とした
 928 ときの 1 日摂取量は 0.032 mg/kg/day⁴⁸に相当する。)

929 以上、2つのエンドポイントから求めた評価値から、より安全性に配慮した 0.021 ppm (0.08
 930 mg/m³) 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)。なお、自然流産は妊娠
 931 女性にしか生じない影響ではあるが、本評価で採用した評価値は、全てのヒトに生じうる中
 932 枢神経系への影響も考慮した値となっている。

933
 934 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、
 935 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、各曝露
 936 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
 937 る。従って、両曝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、
 938 本評価書におけるリスク推計は、曝露経路別に行うことが妥当であると考えられた。

939
 940 **表 10 トルエンの有害性評価値のまとめ**

曝露経路	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 をトルエンの経口曝露による有害性評価値として算出した。
吸入	0.021 ppm (0.08 mg/m ³) (1 日摂取量 0.032 mg/kg/day に相当)	職業曝露の疫学研究から、Ng et al. (1992) 報告をキースタディに選定し、自然流産への影響が示唆された 88 ppm を LOAEL と設定し、連続曝露濃度換算値 21.0 ppm に、個人差 10、LOAEL 使用 10、影響の重大性 (自然流産率増加のリスク) 10 の不確実係数 1,000 で除した 0.021 ppm (0.08 mg/m ³) をトルエンの吸入曝露による有害性評価値として算出した。

941
 942

⁴⁷ 88 ppm x 5 日 ÷ 7 日 x 8h ÷ 24h = 21.0 ppm

⁴⁸ 0.08 mg/m³ × 20 m³/day × 吸収率 1.0 ÷ 50 kg = 0.032 mg/kg/day (ヒト 1 日呼吸量 20 m³/day、体重 50 kg)

943 9. 参照文献

944 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
<https://www.acgih.org/forms/store/ProductFormPublic/search?action=1>
- 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/toulene/toluene-eng.pdf
- DFG BAT (1998a) Deutsche Forschungsgemeinschaft, German Research Foundation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Toluene [BAT Value Documentation, 1998a]
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.bb10888e0003a>
- DFG BAT (1998b) Deutsche Forschungsgemeinschaft, German Research Foundation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety Toluene, Addendum [BAT Value Documentation, 1998b]
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.bb10888e0003b>
- DFG BAT (2010) Deutsche Forschungsgemeinschaft, German Research Foundation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Toluene, Addendum [BAT Value Documentation, 2010]
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb10888e0005>
- DFG BAT (2018) Deutsche Forschungsgemeinschaft, German Research Foundation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety,
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.bb10888d0023>
- 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>
- ECHA/REACH (2018.10 access) European Chemical Agency. REACH Registration dossier, Toluene
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15538>
- 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>
- NICNAS (2017) Australian Government Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) : Priority Existing Chemical Assessment Reports, Multi-tiered Assessment and Prioritization (IMAP) Benzene, methyl-: Human health tier II assessment
https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-assessment-details?assessment_id=75#cas-A_108-88-3
- NIPH (2012) 国立保健医療科学院 WHO 飲料水水質ガイドライン第4版(日本語版)
https://www.niph.go.jp/soshiki/suido/WHO_GDWQ_4th_jp.html
- 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>

- SCOEL (2001) European Commission. Employment, Social Affairs and Inclusion. Health and safety at work - Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL), Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Toluene, SCOEL/SUM/18 March 2001
<http://ec.europa.eu/social/search.jsp?advSearchKey=toluene&mode=advancedSubmit&langId=en>
- 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>
- U.S. 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/EHC (1985) WHO, International Program on Chemical Safety, ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA (EHC) 52, TOLUENE
<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc52.htm>
- NICNAS (2017)は、UNINICNAS は WHO/GDWQ (2011) WHO Guidelines for drinking-water quality. 4th edition, 12.1 Chemical contaminants in drinking-water, toluene
http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/dwq-guidelines-4/en/
- 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) 室内空气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
 (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/kiunchi.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>

945

946 9-2. 文献

947 Aikawa H, Yoshida T, Shigeta S. Changes in the amounts of neurotransmitters released from the
948 striatum and spontaneous motor activity in rats exposed to high doses of toluene.
949 Environmental health and preventive medicine. 1997;1(4):171-177.

950 Andersen I, Lundqvist GR, Molhave L, Pedersen OF, Proctor DF, Vaeth M, Wyon DP. Human
951 response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. Scandinavian journal of
952 work, environment & health. 1983;9(5):405-418.

953 Anttila A, Pukkala E, Riala R, Sallmen M, Hemminki K. Cancer incidence among Finnish workers
954 exposed to aromatic hydrocarbons. International archives of occupational and
955 environmental health. 1998;71(3):187-193.

956 Aristov VN, Red'kin Iu V, Bruskin ZZ, Ogleznev GA. [Experimental data on the mutagenic action
957 of toluene, isopropanol and sulfur dioxide]. Gigiena truda i professional'nye zabolevaniia.
958 1981(7):33-36.

959 Bird MG, Wetmore BA, Letinski DJ, Nicolich M, Chen M, Schnatter AR, Whitman FT Influence
960 of toluene co-exposure on the metabolism and genotoxicity of benzene in mice using
961 continuous and intermittent exposures. Chemico-biological interactions. 2010;184(1-
962 2):233-239.

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

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

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

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

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

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

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

979 Dobrokhotov VB. [Mutagenic effect of benzene and toluene under experimental conditions]. Gigiena
980 i sanitariia. 1972;37(10):36-39.

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

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

986 Dyer RS, Bercegeay MS, Mayo LM. Acute exposures to p-xylene and toluene alter visual
987 information processing. *Neurotoxicology and teratology*. 1988;10(2):147-153.

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

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

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

994 Fluck ER, Poirier LA, Ruelius HW. Evaluation of a DNA polymerase-deficient mutant of *E. coli* for
995 the rapid detection of carcinogens. *Chemico-biological interactions*. 1976;15(3):219-231.

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

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

1000 Funes-Cravioto F, Zapata-Gayon C, Kolmodin-Hedman B, Lindsten L, Nordenskjöld M, Lambert B,
1001 NorbergE, Olin R, Swensson A. Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange
1002 in workers in chemical laboratories and a rototyping factory and in children of women
1003 laboratory workers. *Lancet (London, England)*. 1977;2(8033):322-325.

1004 Gad-El-Karim MM, Harper BL, Legator MS. Modifications in the myeloclastogenic effect of
1005 benzene in mice with toluene, phenobarbital, 3-methylcholanthrene, Aroclor 1254 and
1006 SKF-525A. *Mutation research*. 1984;135(3):225-243.

1007 Gerner-Smidt P, Friedrich U. The mutagenic effect of benzene, toluene and xylene studied by the
1008 SCE technique. *Mutation research*. 1978;58(2-3):313-316.

1009 Gibson JE, Hardisty JF. Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fischer-
1010 344 rats. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*.
1011 1983;3(4):315-319.

1012 Gonzalez-Yebra AL, Kornhauser C, Barbosa-Sabanero G, Perez-Luque EL, Wrobel K, Wrobel K.
1013 Exposure to organic solvents and cytogenetic damage in exfoliated cells of the buccal
1014 mucosa from shoe workers. *International archives of occupational and environmental*
1015 *health*. 2009;82(3):373-380.

1016 Gospe SM, Jr., Saeed DB, Zhou SS, Zeman FJ. The effects of high-dose toluene on embryonic
1017 development in the rat. *Pediatric research*. 1994;36(6):811-815.

1018 Haglund U, Lundberg I, Zech L. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Swedish
1019 paint industry workers. *Scandinavian journal of work, environment & health*.
1020 1980;6(4):291-298.

1021 Hammer KD, Mayer N, Pfeiffer EH. Sister chromatid exchanges in rotogravure printing plant
1022 workers. *International archives of occupational and environmental health*. 1998;71(2):138-
1023 142.

1024 Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith,
1025 KN. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogenesis,*
1026 *carcinogenesis, and mutagenesis.* 1987;7(1):29-48.

1027 Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. *Salmonella mutagenicity test results for*
1028 *250 chemicals. Environmental mutagenesis.* 1983;5 Suppl 1:1-142.

1029 Hermo H, Jr., Babiss LE, Liaw WS, Pinto IM, McDonald RJ, Fisher PB. Chemical-viral interactions
1030 in cell transformation: enhancement of human adenovirus transformation of cloned rat
1031 embryo fibroblast (CREF) cells by alkylating carcinogens. *Progress in clinical and*
1032 *biological research.* 1985;172a:489-512.

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 Holz O, Scherer G, Brodtmeier S, Koops F, Warncke K, Krause T, Austen A, Angerer J, Tricker AR,
1040 Adlkofer F. Determination of low level exposure to volatile aromatic hydrocarbons and
1041 genotoxic effects in workers at a styrene plant. *Occupational and environmental medicine.*
1042 1995;52(6):420-428.

1043 Hsieh GC, Sharma RP, Parker RD. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity and immune
1044 function after oral exposure to benzene and toluene. *Immunopharmacology.* 1991;21(1):23-
1045 31.

1046 Ikeda M, Otsuji H. Phenobarbital-induced protection against toxicity of toluene and benzene in the
1047 rat. *Toxicology and applied pharmacology.* 1971;20(1):30-43.

1048 Inc. LB. *Mutagenicity Evaluation of Toluene Final report.* Litton Bionetics Inc., 1978:150.

1049 Jagannath DR, Matheson, D., Brusick, D. . *Mutagenicity evaluation of toluene.* Litton Bionetics Inc.,
1050 1978.

1051 Jäger T, Drexler H, Hartwig A. Addendum zu Toluol [BAT Value Documentation in German
1052 language, 2018]. In: *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety.*2018:1571-
1053 1583.

1054 Karacic V, Skender L, Bosner-Cucancic B, Bogadi-Sare A. Possible genotoxicity in low level
1055 benzene exposure. *American journal of industrial medicine.* 1995;27(3):379-388.

1056 Kostas J, Hotchin J. Behavioral effects of low-level perinatal exposure to toluene in mice.
1057 *Neurobehavioral toxicology and teratology.* 1981;3(4):467-469.

1058 Liapkalo AA. [Genetic activity of benzene and toluene]. *Gigiena truda i professional'nye*
1059 *zabolevaniia.* 1973;17(3):24-28.

1060 Little CH, Georgiou GM, Shelton MJ, Simpson F, Cone RE. Clinical and immunological responses
1061 in subjects sensitive to solvents. *Archives of environmental health.* 1999;54(1):6-14.

1062 Lo PS, Wu CY, Sue HZ, Chen HH. Acute neurobehavioral effects of toluene: involvement of
1063 dopamine and NMDA receptors. *Toxicology.* 2009;265(1-2):34-40.

1064 Maki-Paakkanen J, Husgafvel-Pursiainen K, Kalliomaki PL, Tuominen J, Sorsa M. Toluene-exposed
1065 workers and chromosome aberrations. *Journal of toxicology and environmental health.*
1066 1980;6(4):775-781.

1067 Maltoni C, Ciliberti A, Pinto C, Soffritti M, Belpoggi F, Menarini L. Results of long-term
1068 experimental carcinogenicity studies of the effects of gasoline, correlated fuels, and major
1069 gasoline aromatics on rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;837:15-
1070 52.

1071 Martinez-Alfaro M, Carabez-Trejo A, Gallegos-Corona MA, Pedraza-Aboytes G, Hernandez-Chan
1072 NG, Leo-Amador GE. Thinner inhalation effects on oxidative stress and DNA repair in a
1073 rat model of abuse. *Journal of applied toxicology : JAT*. 2010;30(3):226-232.

1074 McCarroll NE, Piper CE, Keech BH. An E coli microsuspension assay for the detection of DNA
1075 damage induced by direct-acting agents and promutagens. *Environmental mutagenesis*.
1076 1981;3(4):429-444.

1077 McGregor DB, Brown A, Cattnach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ. Responses of
1078 the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals.
1079 *Environmental and molecular mutagenesis*. 1988;12(1):85-154.

1080 Mohtashampur E, Norpoth K, Woelke U, Huber P. Effects of ethylbenzene, toluene, and xylene on
1081 the induction of micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice. *Archives*
1082 *of toxicology*. 1985;58(2):106-109.

1083 Mohtashampur E, Strater H, Triebel R, Norpoth K. Effects of pretreatment of male NMRI mice with
1084 enzyme inducers or inhibitors on clastogenicity of toluene. *Archives of toxicology*.
1085 1987;60(6):460-463.

1086 Morata TC, Fiorini AC, Fischer FM, Colacioppo S, Wallingford KM, Krieg EF, Dunn DE, Gozzoli
1087 L, Padrão MA, Cesar CLG. Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing
1088 workers. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1997;23(4):289-298.

1089 Moro AM, Brucker N, Charao M, Bulcão R, Freitas F, Baierle M, Nascimento S, Valentini J, Cassini
1090 C, Salvador M, Linden R, Thiesen F, Buffon A, Moresco R, Garcia SC. Evaluation of
1091 genotoxicity and oxidative damage in painters exposed to low levels of toluene. *Mutation*
1092 *research*. 2012;746(1):42-48.

1093 Nakamura SI, Oda Y, Shimada T, Oki I, Sugimoto K. SOS-inducing activity of chemical carcinogens
1094 and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151
1095 chemicals. *Mutation research*. 1987;192(4):239-246.

1096 Nakatsuka H, Watanabe T, Takeuchi Y, Hisanaga N, Shibata E, Suzuki H, Huang MY, Chen Z, Qu
1097 QS, Ikeda M. Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene
1098 or tetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. *International*
1099 *archives of occupational and environmental health*. 1992;64(2):113-117.

1100 National Toxicology P. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Toluene (CAS No.108-88-
1101 3) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). National Toxicology Program
1102 technical report series. 1990;371:1-253.

1103 Nawrot PS. Embryofetal toxicity and teratogenicity of benzene and toluene in the mouse. *Teratology*.
1104 1979;19:41A.

1105 Nestmann ER, Lee EG, Matula TI, Douglas GR, Mueller JC. Mutagenicity of constituents identified
1106 in pulp and paper mill effluents using the *Salmonella/mammalian-microsome* assay.
1107 *Mutation research*. 1980;79(3):203-212.

1108 Neubert D, Bochert G, Gericke C, Hanke B, Beckmann G. Multicenter field trial on possible health
1109 effects of toluene. I. Toluene body burdens in workers of the rotogravure industry.
1110 *Toxicology*. 2001;168(2):139-157.

- 1111 Neubert D, Gericke C, Hanke B, Beckmann G, Baltes M, Kühl K, Bochert G, Hartmann J.
1112 Multicenter field trial on possible health effects of toluene. II. Cross-sectional evaluation
1113 of acute low-level exposure. *Toxicology*. 2001;168(2):159-183.
- 1114 Ng TP, Foo SC, Yoong T. Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *British*
1115 *journal of industrial medicine*. 1992;49(11):804-808.
- 1116 Nise G, Hogstedt B, Bratt I, Skerfving S. Cytogenetic effects in rotogravure printers exposed to
1117 toluene (and benzene). *Mutation research*. 1991;261(3):217-223.
- 1118 Ono A, Sekita K, Ogawa Y, Hirose A, Suzuki S, Saito M, Naito K, Kaneko T, Furuya T, Kawashima
1119 K, Yasuhara K, Matsumoto K, Tanaka S, Inoue T, Kurokawa Y. Reproductive and
1120 developmental toxicity studies of toluene. II. Effects of inhalation exposure on fertility in
1121 rats. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official organ of the*
1122 *International Society for Environmental Toxicology and Cancer*. 1996;15(1):9-20.
- 1123 Ono A, Sekita K, Ohno K, Hirose A, Ogawa Y, Saito M, Naito K, Kaneko T, Furuya T, Matsumoto
1124 K, Tanaka S, Kurokawa Y. Reproductive and developmental toxicity studies of toluene. I.
1125 Teratogenicity study of inhalation exposure in pregnant rats. *The Journal of toxicological*
1126 *sciences*. 1995;20(2):109-134.
- 1127 Pelclova D, Cerna M, Pastorkova A, Vrbíková V, Procházka B, Hurychová D, Dlasková Z,
1128 Hornychová M. Study of the genotoxicity of toluene. *Archives of environmental health*.
1129 2000;55(4):268-273.
- 1130 Pelclova D, Rossner P, Pickova J. Chromosome aberrations in rotogravure printing plant workers.
1131 *Mutation research*. 1990;245(4):299-303.
- 1132 Pitarque M, Vaglenov A, Nosko M, Hirvonen A, Norppa H, Creus A, Marcos R. Evaluation of DNA
1133 damage by the Comet assay in shoe workers exposed to toluene and other organic solvents.
1134 *Mutation research*. 1999;441(1):115-127.
- 1135 Pitarque M, Vaglenov A, Nosko M, Pavlova S, Petkova V, Hirvonen A, Creus A, Norppa H, Marcos
1136 R. Sister chromatid exchanges and micronuclei in peripheral lymphocytes of shoe factory
1137 workers exposed to solvents. *Environmental health perspectives*. 2002;110(4):399-404.
- 1138 Plappert U, Barthel E, Seidel HJ. Reduction of benzene toxicity by toluene. *Environmental and*
1139 *molecular mutagenesis*. 1994;24(4):283-292.
- 1140 Priya K, Yadav A, Kumar N, Gulati S, Aggarwal N, Gupta R. Association of Polymorphisms of
1141 Phase I Metabolizing Genes with Sister Chromatid Exchanges in Occupational Workers
1142 Exposed to Toluene Used in Paint Thinners. *Genetics research international*.
1143 2015;2015:630296.
- 1144 Rea TM, Nash JF, Zabik JE, Born GS, Kessler WV. Effects of toluene inhalation on brain biogenic
1145 amines in the rat. *Toxicology*. 1984;31(2):143-150.
- 1146 Richer CL, Chakrabarti S, Senecal-Quevillon M, Dühr MA, Zhang XX, Tardif R. Cytogenetic effects
1147 of low-level exposure to toluene, xylene, and their mixture on human blood lymphocytes.
1148 *International archives of occupational and environmental health*. 1993;64(8):581-585.
- 1149 Roberts LG, Bevans AC, Schreiner CA. Developmental and reproductive toxicity evaluation of
1150 toluene vapor in the rat. I. Reproductive toxicity. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*.
1151 2003;17(6):649-658.
- 1152 Roh J, Moon YH, Kim KY. The cytogenetic effects of benzene and toluene on bone marrow cells in
1153 rats. *Yonsei medical journal*. 1987;28(4):297-309.

1154 Rossman TG, Molina M, Meyer L, Boone P, Klein CB, Wang Z, Li F, Lin WC, Kinney PL.
1155 Performance of 133 compounds in the lambda prophage induction endpoint of the
1156 Microscreen assay and a comparison with *S. typhimurium* mutagenicity and rodent
1157 carcinogenicity assays. *Mutation research*. 1991;260(4):349-367.

1158 Sarma SN, Kim YJ, Song M, Ryu JC. Induction of apoptosis in human leukemia cells through the
1159 production of reactive oxygen species and activation of HMOX1 and Noxa by benzene,
1160 toluene, and o-xylene. *Toxicology*. 2011;280(3):109-117.

1161 Schaper M, Demes P, Kiesswetter E, Zupanic M, Seeber A. Colour vision and occupational toluene
1162 exposure: results of repeated examinations. *Toxicology letters*. 2004;151(1):193-202.

1163 Schaper M, Demes P, Zupanic M, Blaszkewicz M, Seeber A. Occupational toluene exposure and
1164 auditory function: results from a follow-up study. *The Annals of occupational hygiene*.
1165 2003;47(6):493-502.

1166 Schaper M, Seeber A, van Thriel C. The effects of toluene plus noise on hearing thresholds: an
1167 evaluation based on repeated measurements in the German printing industry. *International
1168 journal of occupational medicine and environmental health*. 2008;21(3):191-200.

1169 Schmid E, Bauchinger M, Hauf R. Chromosome changes with time in lymphocytes after
1170 occupational exposure to toluene. *Mutation research*. 1985;142(1-2):37-39.

1171 Seeber A, Demes P, Kiesswetter E, Schaper M, van Thriel C, Zupanic M. Changes of
1172 neurobehavioral and sensory functions due to toluene exposure below 50ppm?
1173 *Environmental toxicology and pharmacology*. 2005;19(3):635-643.

1174 Seeber A, Schaper M, Zupanic M, Blaszkewicz M, Demes P, Kiesswetter E, van Thriel C. Toluene
1175 exposure below 50 ppm and cognitive function: a follow-up study with four repeated
1176 measurements in rotogravure printing plants. *International archives of occupational and
1177 environmental health*. 2004;77(1):1-9.

1178 Seidenberg JM, Anderson DG, Becker RA. Validation of an in vivo developmental toxicity screen
1179 in the mouse. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis*. 1986;6(5):361-374.

1180 Shigeta S, Misawa T, Aikawa H, Momotani H, Yoshida T, Suzuki K. [Effects of low level toluene
1181 exposure during the developing stage of the brain on learning in high avoider rats]. *Sangyo
1182 igaku Japanese journal of industrial health*. 1986;28(6):445-454.

1183 Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO. Evaluation of the alkaline elution/rat
1184 hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutation research*.
1185 1983;113(5):357-391.

1186 Snyder RD, Matheson DW. Nick translation--a new assay for monitoring DNA damage and repair
1187 in cultured human fibroblasts. *Environmental mutagenesis*. 1985;7(3):267-279.

1188 Spanggord RJ, Mortelmans KE, Griffin AF, Simmon VF. Mutagenicity in *Salmonella typhimurium*
1189 and structure-activity relationships of wastewater components emanating from the
1190 manufacture of trinitrotoluene. *Environmental mutagenesis*. 1982;4(2):163-179.

1191 Svensson BG, Nise G, Englander V, Attewell R, Skerfving S, Moller T. Deaths and tumours among
1192 rotogravure printers exposed to toluene. *British journal of industrial medicine*.
1193 1990;47(6):372-379.

1194 Thiel R, Chahoud I. Postnatal development and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene
1195 exposure. *Archives of toxicology*. 1997;71(4):258-265.

1196 Tice RR, Vogt TF, Costa DL. Cytogenetic Effects of Inhaled Benzene in Murine Bone Marrow. In:
1197 Tice RR, Costa DL, Schaich KM, eds. Genotoxic Effects of Airborne Agents. Boston, MA:
1198 Springer US; 1982:257-275.

1199 Topham JC. Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian
1200 mutagens rather than carcinogens? Mutation research. 1980;74(5):379-387.

1201 Ungvary G; Tatrai E: On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats
1202 and rabbits. Arch Toxicol Suppl 8:425-430 (1985).

1203 Walker JT, Bloom TF, Stern FB, Okun AH, Fingerhut MA, Halperin WE. Mortality of workers
1204 employed in shoe manufacturing. Scandinavian journal of work, environment & health.
1205 1993;19(2):89-95.

1206 Wetmore BA, Struve MF, Gao P, Sharma S, Allison N, Roberts KC, Letinski DJ, Nicolich MJ, Bird
1207 MG, Dorman DC. Genotoxicity of intermittent co-exposure to benzene and toluene in male
1208 CD-1 mice. Chemico-biological interactions. 2008;173(3):166-178.

1209 Wiebelt H, Becker N. Mortality in a cohort of toluene exposed employees (rotogravure printing plant
1210 workers). Journal of occupational and environmental medicine. 1999;41(12):1134-1139.

1211 Zarani F, Papazafiri P, Kappas A. Induction of micronuclei in human lymphocytes by organic
1212 solvents in vitro. Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official
1213 organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer.
1214 1999;18(1):21-28.

1215 Zavalic M, Mandic Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D. Quantitative assessment of color vision
1216 impairment in workers exposed to toluene. American journal of industrial medicine.
1217 1998;33(3):297-304.