

## マウス

血管腫・血管肉腫（併せた発生率）

雄 0/18、3/13、8/20

雌 1/20、0/21、6/14

肝細胞癌

雄 3/18、3/13、4/20

雌 0/20、9/21\*、7/14\*（ $p < 0.01$ ）

ラット 肝細胞癌 0/22、1/22、4/19

Sprague-Dawley ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.1%（0、50 mg/kg/day 程度）の濃度で 2 年間混餌投与した結果、0.1%群の雌雄の肺で腺腫症（14/44、11/44 匹）及び腺癌（21/44、27/44 匹）の発生率に有意な増加を認めた。これらは細気管支及び肺胞の上皮に多くみられ、多中心性腺腫として発生し、腺癌に進行したものと思われ、腺腫症は 1 年という早い時期から発生していた。この他にも 0.1%群の雌雄の各 2~4 匹に胸膜腫瘍（二相型）、肝細胞腺腫や腺癌、精巢の間質細胞腺腫の発生などがみられた。一方、雌雄 21 匹を 1 群として低タンパク食に代えて同様に混餌投与したところ、0.1%群の平均生存期間が短縮されて 16 ヶ月で実験を終了したが、0.1%群の雌雄の肺で腺腫症（8/21、14/21 匹）、腺癌（5/21、6/21 匹）、雄の肝臓で肝細胞腺腫（5/21 匹）、肝細胞癌（11/21 匹）、雌の乳腺で腺癌（6/21 匹）の発生率に有意な増加を認めた。なお、雌の乳腺線維腺腫の発生率は 0.1%群で有意に低かった（Stula ら、1975）。

肺腺癌

雄 0/44、21/44\*（ $P < 0.05$ ）

雌 0/44、27/44\*（ $P < 0.05$ ）

肺腺腫症

雄 1/44、14/44\*（ $P < 0.05$ ）

雌 1/44、11/44\*（ $P < 0.05$ ）

肝細胞癌

雄 0/44、3/44

雌 0/44、3/44

肝細胞腺腫

雄 0/44、3/44

雌 0/44、2/44

胸膜腫瘍（胸膜中皮腫；IARC（2012）による）

雄 0/44、4/44

雌 0/44、2/44

Sprague-Dawley ラット雄 50~100 匹を 1 群とし、0、0.025、0.05、0.1%（0、13、25、50 mg/kg/day 程度）の濃度で 2 年間混餌投与した結果、0.025%以上の群で肺の腺癌（14/100、20/75、31/50 匹）及び腫瘍（23/100、28/75、35/50 匹）、0.05%以上の群で乳腺腺癌（8/75、14/50 匹）、

0.1%群で肝細胞癌（18/50 匹）、ジンバル腺腫瘍（11/50 匹）の発生率に有意な増加を認めた。また、低タンパク食に代えて0、0.0125、0.025、0.05%の濃度で同様に混餌投与したところ、0.0125%以上の群で肺の腫瘍（6/100、11/75、13/50）、0.025%以上の群で肺の腺癌（7/75、8/50 匹）、ジンバル腺腫瘍（4/75、6/50 匹）、0.05%群で肝細胞癌（9/50 匹）、乳腺腺癌（3/50 匹）、血管肉腫（4/50 匹）に有意な増加を認め、普通食に比べて肺の腺癌や腫瘍の発生率は減少したが、肝細胞癌は増加した（Kommineni ら 1979）。

#### 肺腺癌

タンパク質の充足している群	0/100、	14/100*	20/75*	31/50*
低タンパク食群	0/100、	3/100、	7/75**、	8/50*

#### 全肺腫瘍

タンパク質の充足している群	1/100、	23/100*	28/75*	35/50*
低タンパク食群	0/100、	6/100**、	11/75*	13/50*

#### 乳腺腺癌

タンパク質の充足している群	1/100、	5/100、	8/75**、	14/50*
低タンパク食群	0/100、	1/100、	3/75、	3/50***

#### ジンバル腺癌

タンパク質の充足している群	1/100、	8/100***、	5/75、	11/50*
低タンパク食群	0/100、	0/100、	4/75***、	6/50*

#### 肝細胞癌

タンパク質の充足している群	0/100、	3/100、	3/75、	18/50*
低タンパク食群	0/100、	0/100、	0/75、	9/50*

#### 血管肉腫

タンパク質の充足している群	2/100、	4/100、	3/75、	0/50
低タンパク食群	1/100、	2/100、	4/75、	4/50***

\* P < 0.001 ; \*\*P < 0.01 ; \*\*\*P < 0.05

ビーグル犬雌 6 匹を 1 群とし、0、100 mg/日（8~15 mg/kg/day）を週 3 日で 6 週間強制経口投与し、その後は週 5 日に変更して 9 年間投与した結果、投与群の 4 匹の膀胱で乳頭状移行上皮癌、1 匹の尿道で移行上皮癌及び腺癌を認め、尿道腫瘍は肝臓に転移していたが、乳頭状移行上皮癌は膀胱壁の筋肉層に浸潤せず、転移しなかった。対照群の 6 匹で膀胱腫瘍の発生はなかった。アセチル転位酵素をもたないイヌで膀胱がんが発生したことは、遺伝的にアセチル化が遅い体質のヒトで発がんの危険性が大きいことを意味すると考えられた（Stula ら、1978）。

膀胱癌： 0/6、 4/5

U.S.EPA (1997) はラットに 2 年間混餌投与した実験 (Stula ら、1975 ; Kommineni ら 1979) から、スロープファクターを  $1.3 \times 10^{-1}(\text{mg/kg/day})^{-1}$  と算出し、これを吸入に換算してユニットリスクを  $3.7 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  としている。

一方、カリフォルニア州 EPA (1992,2005) は、イヌの実験では動物数が少ないが、本物質によるヒトでの発がん性を評価するためにはげっ歯類よりもイヌの方がより適しているとして、イ

ヌの膀胱でみられた乳頭状移行上皮癌の発生率をもとに算出したスロープファクター  $1.5(\text{mg/kg/day})^{-1}$  を採用し、これを吸入に換算してユニットリスクを  $4.3 \times 10^{-4} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$  と算出した。

参考文献：

- Russfield AB, Homburger F, Boger E, Van Dongen CG, Weisburger EK, Weisburger JH (1975). The carcinogenic effect of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 31:47-54.
- Stula, EF, Sherman H, Zapp, Jr. JA, Clayton, Jr. JW (1975). Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylene-bis-bis(2-chloroaniline), and 4,4'-methylene-bis(2-methylaniline). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 31: 159-176.
- Kommineni C, Groth DH, Frockt IJ, Voelker RW, Stanovick RP (1979). Determination of the tumorigenic potential of methylene-bis-ortho-chloroaniline. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2: 149-171.
- Stula EF., Barnes JR, Sherman H, Reinhardt CF, Zapp, Jr. JA (1978). Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MOCA). *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 1: 31-50.
- U.S.EPA (1997). Health effect assessment summary tables. FY 1997 update. NTIS/PB97-921199.
- California Environmental Protection Agency (1992). Expected Cancer Potency Values and Proposed Regulatory Levels for Certain Proposition 65 Carcinogens.
- California Environmental Protection Agency (2005). Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part II. Technical support document for describing available cancer potency factors. B333-336.

### 3. 5 o-トルイジン (CAS 番号 : 95-53-4)

#### 3. 5. 1 物理化学的性状

分子量 : 107.15	
外観 : 無色もしくは淡黄色の液体	
沸点 : 200-201°C	融点 : -14.41°C
蒸気圧 : 0.2 kPa (20°C)	溶解性 (水) : わずかに可溶
オクタノール/水分配係数 (log P) : 1.29-1.32	

#### 参考文献 :

有機合成化学協会編 (1985) 有機化学物辞典, 講談社.

IARC (2010) IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol.99.

#### 3. 5. 2 体内動態・代謝など

ヒトにおいて o-トルイジンは粉塵、ヒュームあるいは蒸気として呼吸器から吸入、吸収されるが、皮膚からも吸収されると言われている (ILO, 1971)。

実験動物については、経皮曝露の知見が得られなかったが、経口曝露及びその他の曝露経路については以下のとおりである。

##### 経口投与

雄の SD ラットに o-[芳香環-<sup>14</sup>C]トルイジン 500 mg/kg を強制経口投与した試験で、血漿中の放射能は 24 時間後に最高濃度 (o-トルイジン換算で約 85µg/mL) に達し、その後 12~15 時間の半減期で減少した。72 時間後に放射能は、脾臓、腎臓及び肝臓に比較的高濃度で分布したが、いずれも血中濃度よりも低かった。また、放射能の大半は尿中に排泄された (Brock ら, 1990)。

雄の SD ラットに o-[メチル-<sup>14</sup>C]トルイジン塩酸塩 50 mg/kg を経口投与した試験で、投与後 6、12、24 及び 72 時間後までに、それぞれ、投与放射能の 54.82%、85.55%、92.12%及び 94.73%が尿中に排泄された。6 時間後までの尿中には、投与放射能の 29.16%及び 17.66%相当がそれぞれ未変化体及び 4-アミノ-5-メチルフェノールの抱合体として排泄され、未変化体が多かった。その後は抱合体の排泄の割合が次第に増加し、72 時間後までの尿中では、未変化体が 37.40%であるのに対し、4-アミノ-5-メチルフェノールの抱合体は 51.66%と多かった。o-トルイジン 500mg/kg を経口投与した試験では、24 時間後までに投与量の 21.2%が未変化体として尿中に排泄された (Cheever ら, 1980)。

##### 皮下投与

雄の F344 ラットに o-[メチル-<sup>14</sup>C]トルイジン塩酸塩 400 mg/kg を皮下投与した試験で、48 時間後の放射能の肝臓、腎臓、肺、脾臓、大腸及び膀胱への分布は、それぞれ、投与量の 0.33%、

0.06%、0.02%、0.04%、0.005%、0.02%であり、極めて低かった。投与後 24 時間以内に投与放射能の 56%、2.3%及び 1%が、それぞれ、尿中、糞中及び呼気中（二酸化炭素）に排泄された。48 時間以内では約 83.9%、3.3%及び 1.4%であった。投与後 24 時間以内の尿中代謝物の大半（約 90%）は、4-アミノ-5-メチルフェノール、N-アセチル-4-アミノ-5-メチルフェノール及び 2-アミノ-3-メチルフェノールの硫酸抱合体（それぞれ、投与放射能の 27.8%、8.5%及び 2.1%相当）、4-アミノ-5-メチルフェノール及び N-アセチル-4-アミノ-5-メチルフェノールのグルクロン酸抱合体（それぞれ、投与放射能の 2.6%及び 2.8%相当）などの抱合体であった。尿中には、また、エーテル抽出性代謝物（投与放射能の約 6.9%相当）として、未変化体（5.1%）、2,2'-ジメチルアゾキシベンゼン（0.2%）、*o*-ニトロソトルエン（0.1%以下）、N-アセチル-*o*-トルイジン（0.2%）、N-アセチル-2-アミノベンジルアルコール（0.3%）、4-アミノ-5-メチルフェノール（0.06%）、N-アセチル-4-メチル-5-アミノフェノール（0.3%）、*o*-アミノ安息香酸（0.3%）及び N-アセチル-*o*-アミノ安息香酸（0.3%）が検出された（Son ら, 1980）。

### 代謝

*o*-トルイジンは吸収された後速やかに芳香環水酸化、N-酸化、N-アセチル化などの反応を受け、様々な代謝体を生ずる。代謝物の大半は硫酸及びグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。（（独）製品評価技術基盤機構・（財）化学物質評価研究機構，2008）

主な代謝経路は、4位でのNアセチル化およびヒドロキシル化であった。主要ではない経路としては、6位でのヒドロキシル化、メチル基での酸化、アミノ基での酸化などが含まれた。硫酸抱合体がグルクロン酸抱合体より優勢であった（IARC, 2010）。

### 参考文献：

- （独）製品評価技術基盤機構・（財）化学物質評価研究機構（2008）：化学物質の初期リスク評価書。Ver.1.0. No.202. *o*-トルイジン。
- ILO(International Labour Office) (1971). Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, Vol. 1, McGraw-Hill, New York, p. 96.
- Brock WJ, Hundley SG, Lieder PH (1990). Hepatic macromolecular binding and tissue distribution of ortho- and para-toluidine in rats. Toxicol. Lett. 54: 317-325.
- Cheever KL, Richards DE, Plotnick HB (1980). Metabolism of ortho-, meta-, and para-toluidine in the adult male rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 56: 361-369.
- Son OS, Everett DW, Fiala ES. (1980). Metabolism of *o*-[methyl-14C]toluidine in the F344 rat. Xenobiotica. 10: 457-468.
- IARC (2010) IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol.99.

## 3. 5. 3 毒性情報

### 3. 5. 3. 1 ヒトの知見

#### (1) 急性毒性

調査の範囲では、情報は得られなかった。

## (2) 疫学研究

Wardら(1991)及びWardら(1996)は、米国のゴム化学品製造工場でおトルイジン、アニリンに曝露した作業員を対象としたコホート調査を実施した。調査対象は1946年から1988年の期間に雇用されていた1749人(男性1643人、女性106人)とし、そのうち708人が明らかにおトルイジン、アニリンに曝露したと考えられた。作業者は、2-メルカプトベンゾチアゾール、ヒドロキノン、トルエン、二硫化炭素、ベンゾチアゾール及び特許品である一化学物質(後にニトロベンゼンと確認)の曝露も受けていた可能性があると考えられた。1973年から1988年までの生存状況等の調査の結果、調査対象全体で13例の膀胱がんがみられ(SIR3.6、95%CI、1.9-6.2)、このうち7例が明らかに曝露した群で発生した(SIR 6.5、95%CI: 2.6-13.3)。また、曝露の可能性がある群で4例(SIR 3.7、95%CI: 1.0-9.4)、非曝露群で2例(SIR1.4、95%CI: 0.2-5.0)であった。喫煙習慣による交絡はごく一部に過ぎないとされた。

Princeら(2000)は調査対象の作業員について、1946年から1994年までの死亡率分析を行った結果、膀胱がんによる死亡は2例であり(SMR2.1、95%CI: 0.2-7.4)、このうち1例は、明らかに曝露を受けた曝露群のものであった(SMR3.8、95%CI: 0.1-21.1)。明らかな曝露群においては、リンパ造血系のがん死亡が2例みられた(SMR1.2、95%CI: 0.1-4.2)。さらに、明らかな曝露群において、膀胱がん19例の発生が確認され、そのうち18例は1989年から2003年までに診断されたものであった(Markowitz and Levin, 2004; Markowitz, 2005)。

Sorahanら(2000)は英国のゴム化学品製造工場で数種類の芳香族アミンに曝露した男性作業員2160人を対象として調査を行った。男性作業員は1955年から1984年の期間に6ヶ月以上雇用されていた。2160人の作業員のうち、605人(おトルイジンに曝露した53人を含む)がおトルイジン、アニリン、2-メルカプトベンゾチアゾール、フェニル-β-ナフチルアミンのうちの1物質以上に曝露していた。このグループにおいて、膀胱がんによる死亡3例がみられた(SMR15.9、95%CI: 3.3-46.4)。

調査対象者全体では膀胱がんの発生は30例であり、ポアソン回帰分析の結果、膀胱がんのリスクとおトルイジンへの曝露期間の間には有意な関連性が示された(曝露期間1-4年,  $n = 2$ ; RR, 6.7、95%CI: 1.6-28.4、 $\geq 5$ 年,  $n = 1$ ; RR, 7.7、95%CI: 1.0-56.9)。

### 参考文献:

- Ward E, Carpenter A, Markowitz S et al. (1991). Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. J Natl Cancer Inst. 83:501-506.
- Markowitz SB, Levin K (2004). Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. Journal of Occupational and Environmental Medicine. 46: 154-160.
- Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR (2000). A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-beta-naphthylamine and otoluidine. Occup Environ Med. 57:106-115.

### 3. 5. 3. 2 実験動物の知見

#### (1) 急性毒性

動物種	曝露経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	670～940 mg/kg ( (独) 製品評価技術基盤機構・ (財) 化学物質評価研究機構 (2008) )
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	515 mg/kg ( (独) 製品評価技術基盤機構・ (財) 化学物質評価研究機構 (2008) )
ウサギ	経口	LD <sub>50</sub>	843 mg/kg ( (独) 製品評価技術基盤機構・ (財) 化学物質評価研究機構 (2008) )
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	3,250 mg/kg ( (独) 製品評価技術基盤機構・ (財) 化学物質評価研究機構 (2008) )

#### 参考文献：

(独) 製品評価技術基盤機構・(財) 化学物質評価研究機構 (2008) : 化学物質の初期リスク評価書. Ver.1.0. No.202. *o*-トルイジン

#### (2) 反復投与毒性

雌雄の F344 ラット (各 5 匹/群) に *o*-トルイジン塩酸塩 0、1,000、2,000、3,000、4,000、6,000、6,200、12,500、25,000、50,000 ppm (*o*-トルイジンとして 0、74.6、149、224、298、448、463、933、1,865、3,730 mg/kg/日相当) を 7 週間混餌投与した試験で、用量依存性の体重増加抑制、12,500 ppm の雌雄で腎臓及び脾臓に色素沈着が認められた。50,000 ppm では、雄の 4/5 例、雌の 3/5 例が死亡した (NCI, 1979)。この結果から、(独) 製品評価技術基盤機構・(財) 化学物質評価研究機構 (2008) は LOAEL 1,000 ppm (*o*-トルイジンとして 74.6 mg/kg/day 相当) を設定し、リスク評価に用いている。

雌雄の F344 ラット (各 5 匹/群) に、0、500、3,000、6,000 ppm の濃度で 14 日間混餌投与 (雄には 0、40.4、238、449 mg/kg/day、雌には 0、43.5、251、481 mg/kg/day) した試験で、500 ppm 以上の群の雌雄でメトヘモグロビン血症、6,000 ppm 群の雌雄で体重の低値、6,000 ppm 群の雄及び 500 ppm 以上の群の雌で体重増加の抑制、3,000 ppm 以上の群の雌及び 6,000 ppm 群の雄で尿路上皮細胞の増殖、6,000 ppm 群の雌雄で尿路上皮の過形成を認めた (DuPont, 1994)。なお、死亡はなかった。OECD SIDS (2004) は、この結果から LOAEL を 500 ppm (雄で約 23.7 mg/kg/day、雌で約 25.5 mg/kg/day) とした。

#### 参考文献：

DuPont (1994). Urinary bladder toxicity - 14-day feeding study with *o*-tolidine in rats.

Report DuPont HLR 699-93, NTIS/OTS0557449.

OECD(2004). SIDS Initial Assessment Report for SIAM 19. *o*-Tolidine. Cas No:95-53-4.

### (3) 生殖発生毒性

調査した範囲では、情報は得られなかった。

### (4) 発がん性

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各 50 匹/群、対照群は各 20 匹) に  $\sigma$ -トルイジン塩酸塩 0、1,000、3,000 ppm ( $\sigma$ -トルイジンとして 0、112、336 mg/kg/日相当) を 102~103 週間混餌投与した試験で、雌では肝細胞腺腫及び肝細胞癌、雄では腹腔内臓器の血管腫及び血管肉腫発生率の有意な増加が認められた (NCI, 1979)。

雄

血管腫及び血管肉腫 (併せた発生率) : 1/19, 2/50, 12/50\*

血管肉腫: 1/19, 1/50, 10/50\*

雌

肝細胞腺腫及び癌 (併せた発生率) : 0/20, 4/49, 13/50\*\*

肝細胞癌 : 0/20, 2/49, 7/50\*\*\*

\* $p < 0.005$  (トレンド) ; \*\* $p < 0.007$  (Fisher の検定)

$p < 0.001$  (トレンド) ; \*\*\* $p = 0.015$ (トレンド)

雌雄の ICR マウス (各 25 匹/群) に  $\sigma$ -トルイジン塩酸塩 0、16,000、32,000 ppm ( $\sigma$ -トルイジンとして 0、1,790、3,580 mg/kg/day 相当) を 3 か月間、続いて各々の群に 0、8,000、16,000 ppm ( $\sigma$ -トルイジンとして 0、895、1,790 mg/kg/day 相当) を 15 か月間混餌投与した試験で、腹腔内臓器で血管腫及び血管肉腫の有意な増加が認められた (Weisburger ら, 1978)。

血管腫及び血管肉腫 (併せた発生率)

雄 0/14 (concurrent control), 5/99 (pooled control), 5/14\*, 9/11\*

雌 0/15, 9/102, 5/18\*\*, 9/21\*

\* $p < 0.025$  (vs all controls) ; \*\* $p < 0.05$  (vs all controls)

雌雄の F344 ラット (各 50 匹/群、対照群は各 20 匹) に  $\sigma$ -トルイジン塩酸塩 0、3,000、6,000 ppm ( $\sigma$ -トルイジンとして 0、112、224 mg/kg/day 相当) を 101~104 週間混餌投与した試験で、雌雄の多臓器で肉腫、線維肉腫、血管肉腫及び骨肉腫発生率の有意な増加が認められた。さらに、雌では脾臓で肉腫、血管肉腫及び骨肉腫、膀胱で移行上皮癌、乳腺で線維腺腫、雄では皮下組織で線維腫、精巣鞘膜を含む多くの組織で中皮腫発生率の有意な増加が認められた (NCI, 1979)。

雄

肉腫 (NOS) 、線維肉腫、血管肉腫及び骨肉腫 (各部位を併せた発生率) :

0/20, 15/50\*\*, 37/49\*

肉腫 (NOS、複数の部位) : 0/20, 3/50, 11/49\*\*\*

線維肉腫 (複数の部位) : 0/20, 8/50, 20/49\*

皮下組織の線維腫 : 0/20, 28/50\*, 27/49\*



中皮腫（精巣鞘膜を含む複数の部位）：0/20, 17/50\*, 9/49\*\*\*

雌

肉腫（NOS）、線維肉腫、血管肉腫及び骨肉腫（各部位を併せた発生率）：

0/20, 3/50, 21/49\*

骨肉腫（複数の部位）：0/20, 0/50, 18/49\*\*\*\*

脾臓血管肉腫：0/20, 7/49, 9/49\*\*\*

膀胱移行上皮癌：0/20, 9/45\*\*\*, 22/47\*

乳腺線維腺腫：6/20, 20/50, 35/49\*\*\*\*\*

\*p < 0.001 ; \*\*p = 0.003 ; \*\*\*p < 0.05 ; \*\*\*\*p = 0.001 ; \*\*\*\*\*p = 0.002

NSF Intl (2010) は、NCI (1979) の雌の膀胱の腫瘍（移行上皮癌、移行上皮乳頭腫）の発生率に基づき、BMD法を用いて  $BMDL_{10}$  13 mg/kg/day を求め、同値を出発点として低用量域に直線外挿し、経口曝露経路のスロープファクター  $7.7 \times 10^{-3}(\text{mg/kg/day})^{-1}$  を求めた。これを early-life exposures を考慮して life-stage adjusted した値を  $1.1 \times 10^{-2}(\text{mg/kg/day})^{-1}$  とした。

なお、RIVM (2000) では、Gold and Zeiger (1997) のげっ歯類のデータに基づく  $TD_{50}$  (1.7 mg/kg/day) から、発がんリスク  $10^{-6}$  に対応する用量を 3.4 ng/kg/day と算出している。

【NSF インターナショナルは、公衆安全衛生の分野で国際的に認められた第三者認証機関で非営利団体である。NSF は過去 50 年間にわたり、各業界、政府関係者及び関係団体などと協力して、公衆安全衛生に係わる規格を制定し、これらの規格をもとに製品認証業務を行っているほか、マネジメントシステム審査・登録、教育・訓練、検査や研究などを行っている。また、食品衛生及び飲料水等の安全性に精通していることから、NSF インターナショナルは、世界保健機構（WHO）の食品衛生協力センターとして活動をしている。

NSF 本部ホームページ <http://www.nsf.org/> (英語)

出典：<http://www.jia-page.or.jp/certification/other/nsf/index.html>】

雄の SD ラット(25 匹/群)に  $\sigma$ トルイジン塩酸塩 0, 8,000, 16,000 ppm ( $\sigma$ トルイジンとして 0, 298, 597 mg/kg/day 相当) を 3 か月間、続いて各々の群に 0, 4,000, 8,000 ppm ( $\sigma$ トルイジンとして 0, 149, 298 mg/kg/day 相当) を 15 か月間混餌投与した試験で、投与群で皮下組織の線維腫及び線維肉腫の有意な増加が認められた。また、統計的有意差はなかったが、膀胱移行上皮癌の発生率の増加が認められた。なお、膀胱移行上皮癌と線維腫ないしは線維肉腫との併発、皮下腫瘍と下垂体ないしは副腎の腺腫との併発がみられ、高用量群では背景データに対してのみ有意差が認められた (Weisburger ら, 1978)。

皮下組織の線維腫及び線維肉腫（併せた発生率）：

0/16 (concurrent control), 18/111 (pooled control), 18/23\*, 21/24\*

膀胱移行上皮癌：0/16, 5/111, 3/23, 4/24

\*p < 0.025 (vs all controls)

参考文献：

- NCI(1979). Bioassay of o-toluidine hydrochloride for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser, 153: 1-147.
- RIVM(2000). Cancer risk assessment of azo dyes and aromatic amines from tattoo bands, folders of paper, toys, bed cloths, watch straps and ink. RIVM report 601503019.
- Gold LS, Zeiger E (1997). Handbook of Carcinogenicity potency and Genotoxic databases. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA.
- Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F et al. (1978). Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. J Environ Pathol Toxicol. 2: 325-356.

### 3. 6 調査対象物質の発がん性のスロープファクター

調査対象物質について、発がん性のスロープファクターを表 3.6.1 にまとめた。

表 3.6.1 調査対象物質における発がん性のスロープファクター一覧

	曝露経路	種	エンドポイント	使用モデル	スロープファクター (mg/kg/day) <sup>-1</sup>	原著	設定した機関/ 評価文書
4-アミノビフェニル	—	—	—	—	—	—	—
ベンジジン	吸入	ヒト	膀胱癌	One-hit モデル	2.3×10 <sup>2</sup> (mg/kg/day) <sup>-1</sup> 【ユニットリスク： 3.7×10 <sup>-2</sup> (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup> 】	Zavon ら (1973)	U.S.EPA (IRIS,1993)
2-ナフチルアミン	—	—	—	—	—	—	—
3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノ ジフェニルメタン	経口	ラット	肺腫瘍	不明 (記載なし)	1.3×10 <sup>-1</sup> (mg/kg/day) <sup>-1</sup>	Stula ら(1975) ; Kommineni ら (1979)	U.S.EPA (HEAST,1997) *1
	経口	イヌ	膀胱の乳頭 状移行上皮 癌	線形多段階モデル	1.5(mg/kg/day) <sup>-1</sup>	Stula ら(1977)	カリフォルニア州 EPA (1992, 2005)
σトルイジン	経口	ラット	膀胱の移行 上皮癌、移 行上皮乳頭 腫	BMD 法 (複数モデ ルで試算し、最終的 に Quantal linear モデルの計算結果を 採用)	7.7×10 <sup>-3</sup> (mg/kg/day) <sup>-1</sup> を求 め、early-life exposures を考 慮して、life-stage adjusted し、1.1×10 <sup>-2</sup> (mg/kg/day) <sup>-1</sup> とした。	NCI (1979)	NSF Intl (2010)

\*1 U.S.EPA (1997): Health effect assessment summary tables. (HEAST) FY 1997 update. NTIS/PB97-921199.

## 4. 曝露モデルについての情報収集・整理及び曝露モデルによる試算

### 4. 1 曝露評価の事例

本調査では、化学物質の経皮曝露の評価事例を収集整理した。収集した曝露評価の事例は、以下の種類である。

- (1) HERA(2004) : Human and Environmental Risk Assessment) - Targeted Risk Assessment of FWA-1. October 2004.
- (2) NITE(2008) : 「GHS 表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンス」平成 20 年 4 月独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター
- (3) RIVM(1999) : Cancer risk assessment of azo dyes and aromatic amines from garment and footwear RIVM report 601503014
- (4) RIVM(2000) : Cancer risk assessment of azo dyes and aromatic amines from tattoo bands, folders of paper, toys, bed cloths, watch straps and ink. RIVM report 601503019
- (5) U.S. Consumer Product Safety Commission Directorate for Health Sciences (2001) : Chronic hazard advisory panel on Diisononyl Phthalate (DINP). June 2001.
- (6) JRC(2006) : European Information System on “Risks from chemicals released from consumer products/articles” “EIS-ChemRisks”  
[http://ec.europa.eu/consumers/cons\\_safe/news/presentations\\_chemrisk/papameletiou.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/cons_safe/news/presentations_chemrisk/papameletiou.pdf)

### 4. 2 各評価事例の概要等

収集した各曝露評価事例の概要等は表 4.1 に示すとおりである。

また、各曝露手法の概略は別添 1 に示すとおりである。

#### 4. 2. 1 塗料・接着剤中に含まれる化学物質の経皮曝露

塗料・接着剤中に含まれる化学物質の経皮曝露の評価事例として、NITE(2008)の手法が認められた。

計算のアルゴリズムは以下のとおりである。

[年間製品使用回数] × [1 回当たりの使用量] ⇒ [年間製品使用量]

[年間製品使用量] × [含有率] × [皮膚付着率(0.5%)] ⇒ [経皮曝露量]

○年間製品使用回数 (デフォルト) : 12 回/年

○1 回当たりの製品使用量 (デフォルト) : 接着剤 5g/回、塗料 600g/回、ワックス 200g/回等

○含有率 (入力値) : 製造者データ等を使用

○皮膚付着率 (デフォルト) : 0.5% (EU での評価事例を引用しており、信頼性は高いものと思われる)

#### 4. 2. 2 衣類（寝具類を含む）に含まれる化学物質の経皮曝露

##### (1) 衣類に残存した洗剤成分の経皮曝露

衣類に残存した洗剤成分の経皮曝露については、HERA(2004)と NITE(2008)の 2 種類のモデルが確認された。

両者とも計算のアルゴリズムは類似であるが、以下の 2 点で異なっている。

NITE モデルで想定している皮膚接触層厚(0.1mm)は実際の生地 of 厚さ等を考慮すると、仮に厚さが 1mm の製品を想定すると、HERA の計算結果は NITE の計算結果の 10 倍になり、厚さ 0.1mm では同じになる程度で、現実にはそれほど大きな相違は生じない。

一方、最も大きな差異は皮膚移行率であり、HERA モデルと NITE モデルでは、計算結果は 4 桁の相違が生じることになる。

$$\begin{aligned} \text{(HERA)} \quad & \frac{[\text{製品中含有量}(\text{g}/\text{cm}^2)]}{[\text{製品中含有量}(\text{g}/\text{cm}^3)]} \times [\text{接触面積}] \times \underline{[\text{皮膚移行率}(100\%)]} \Rightarrow [\text{経皮曝露量}] \\ \text{(NITE)} \quad & \frac{[\text{製品中含有量}(\text{g}/\text{cm}^3)]}{[\text{製品中含有量}(\text{g}/\text{cm}^3)]} \times [\text{皮膚接触層厚}(0.01\text{cm})] \\ & \times [\text{接触面積}] \times \underline{[\text{皮膚移行率}(0.01\%)]} \Rightarrow [\text{経皮曝露量}] \end{aligned}$$

<相違点>

○ 皮膚に接触する成分量について：

HERA(2004)では  $\text{g}/\text{cm}^2$  の値を用いるが、NITE(2008)では製品中の重量 ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )に皮膚接触厚さ (0.01cm)を乗じて面積当たりの重量としている。

○ 皮膚移行率：

HERA(2004)では 100%、NITE(2008)では 0.01%を用いている。

##### (2) 衣類に使用された染料又は衣類に含まれる化学物質の経皮曝露

衣類に使用された染料又は衣類に含まれる化学物質の経皮曝露としては RIVM(1999, 2000)と U.S.(2001)の 2 種類の事例が確認された。

###### ① U.S.(2001)による経皮曝露計算（フタル酸エステル類：Diisononyl Phthalate (DINP)）

U.S.(2001)は、CF(Contact-Flux)法と、AC(Aqueous-Clearance)法の 2 種類の計算方法を検討しており、扱っている物質は、フタル酸エステル類の Diisononyl Phthalate (DINP)である。

計算のアルゴリズムは以下に示すとおりであるが、製品中の成分量、有効皮膚フラックス（溶出率に類似）、皮膚透過率といった多くの分析値及び実験データを必要とする。

特に AC 法は、有効透過率が 1.0 ならば有効皮膚フラックス＝汗への最大可容量になるが、1.0 未満であれば  $[\text{汗への最大可容量}] > [\text{有効皮膚フラックス}]$  となり、過大評価になっている可能性があるものと思われる。

<U.S.(2001)の計算アルゴリズム>

○ CF (Contact-Flux) 法>

$$[\text{皮膚面積}] \times \underline{[\text{有効皮膚フラックス}]} \times [\text{曝露期間}] / [\text{体重}] \Rightarrow \text{曝露量}$$

○ AC (Aqueous-Clearance) 法>

$$\frac{[\text{皮膚面積}] \times [\text{汗への最大可溶量}] \times [\text{曝露期間}]}{[\text{体重}] \Rightarrow \text{曝露量}}$$

$$\frac{[\text{汗への最大可溶量}] > [\text{有効皮膚フラックス}] / [\text{有効透過率}]$$

② RIVM(1999, 2000)による経皮曝露計算 (アゾ染料及び原料アミン類)

RIVM(1999, 2000)では実際のアゾ染料の経皮曝露計算を実施していることから、RIVM(1999, 2000)の計算の内容について以下に詳述する。

経皮曝露の基本シナリオは図 4.1 に示すとおりで、基本式は以下のとおりである。

$$[\text{アゾ染料を含む製品の割合}] \times [\text{製品重量}] \times [\text{製品からの溶出量}] \times [\text{接触頻度}] \Rightarrow [\text{負荷量}]$$

$$[\text{負荷量}] \times [\text{皮膚接触係数} \times [\text{吸収率}]] \Rightarrow [\text{年間曝露量}]$$

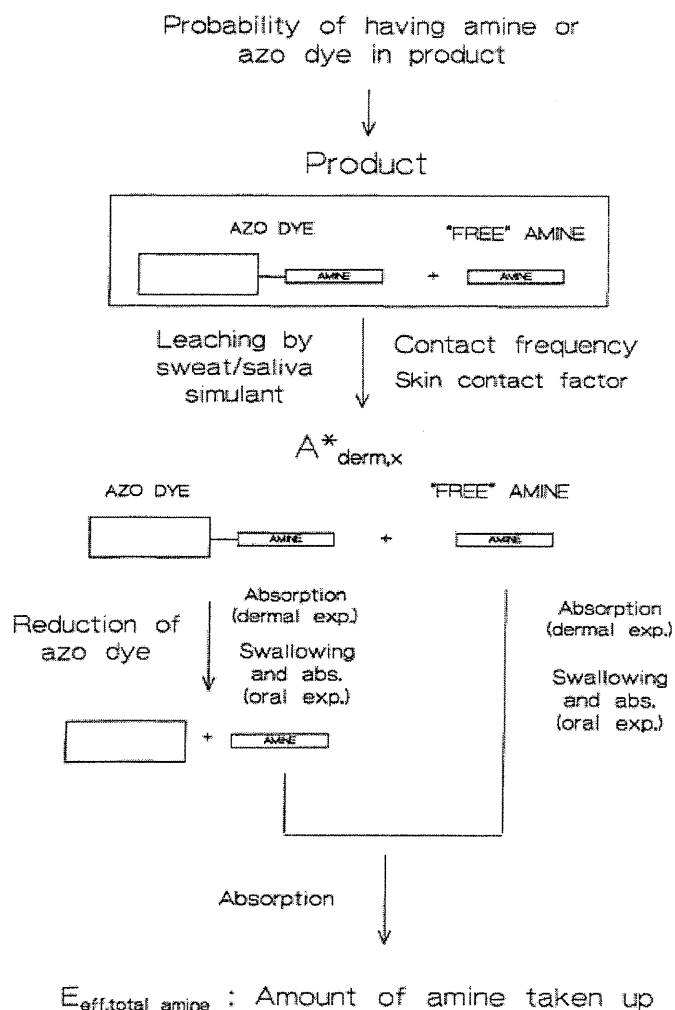


図 4.1 RIVM(1999,2000)でのアゾ染料/アミン類の経皮曝露のシナリオ

RIVM(1999)ではアゾ染料中の総アミン類とフリーのアミン類で、溶出量や接触頻度、吸収率等

で異なる数値を与えて計算し、結果としてフリーのアミン類の経皮曝露量の推定値が無視できるとして、RIVM(2000)ではアゾ染料中の総アミン類のデータから算出している。

計算式及び用いられているデータ等は以下のとおりである。

$$E_{eff} = \sum_i P \times iF_{cont} \times A_{amine} \times W \times pF_{skin} \times iF_{abs}$$

記号	内容	単位	計算結果／使用係数等
$E_{eff}$	着衣からの皮膚曝露量	g/年	
$P$	アゾ染料が用いられている製品の割合	—	8%(靴以外種々の情報の平均値) 10%(靴)
$1F_{cont}$	製品に接触する頻度(アゾ染料中の総アミン類の溶出に対する頻度で、洗濯の効果を含む)	1/年	靴以外：製品の年間購入回数×10(※1) 靴：365
$2F_{cont}$	同上(フリーのアミン類の溶出に対する頻度で、購入後1回のみ)	1/年	靴以外：製品の年間購入回数 靴：1-10
$1A$	製品からのアゾ染料中の総アミン類の総溶出量 (sweat simulant)	g/g	※2
$2A$	製品からのフリーのアミン類の溶出量 (sweat simulant)	g/g	※2
$W$	製品重量	g	分析による
$pF_{skin}$	皮膚接触係数 (製品によって異なる)	—	下着：1 上着：0.19 (※3) ブラウス等：0.55 靴：0.1(スポーツシューズは0.01)
$1F_{abs}$	吸収係数(アゾ染料の溶出物)	—	0.1
$2F_{abs}$	吸収係数(フリーのアミン類)	—	1

※1：洗濯による溶出量が最初の溶出量に対して減少率5%で減少していくという報告に基づき、年間の洗濯回数を20回とした場合の算出値 ( $\sum (1-0.05^k)$  ( $k=1\sim 20$ ) = 10.5⇒10)。

※2：試験結果による (100mLのNaCl/リン酸バッファー、pH6.8、37℃、16時間)。種々の物質、製品で<0.05～231(下表参照)

※3：直接接触部位率(0.1)×皮膚接触率(1.0)+非直接接触部位率(0.9)×接触率(0.1)=0.19。同様に  $0.5 \times 1.0 + 0.5 \times 0.1 = 0.55$

重要なパラメータについて、用いた値の根拠等は以下のとおりである。

#### ① アゾ染料が用いられている製品の割合

実際の市場の繊維製品について、発がん性のあるアゾ染料及び芳香族アミン類に関する分析結果として、7%(100種(200検体))、11%(792検体)、7%(検体数不明)、6%(116検体)といった情報に基づき、平均的に8%という数値を用いた。

## ② 製品の接触頻度 (Contact frequency)

年間の購入回数をベースに想定される値。

例えば、下着類は年間に3枚購入すると想定し「3」とする。

フリーのアミン類は最初の洗濯時に80%が溶出することから、最初に着用したときに全てが放出されると想定し、上記の下着の場合でも年間に「1」とする。

一方、アゾ染料の溶出は洗濯ごとに溶出量が5%ずつ減少するとし、複数回の洗濯（ここでは20回と想定）後の総溶出量は最初の溶出量の10倍と想定（下式参照）。

$$\begin{aligned} \text{総溶出量} &= \text{最初の溶出量} \times \left( \sum_{k=1}^{20} (1 - 0.05k) \right) \\ \sum_{k=1}^{20} (1 - 0.05k) &= 20 - 0.05 \times \frac{(20 * 19)}{2} = 20 - 9.5 = 10.5 \div 10 \end{aligned}$$

〔JANUS コメント〕 原文で contact frequency とあるため、「接触頻度」としたが、着用時間等の概念はここでは含まれていない。概念的には、年間にその製品からどの程度の溶出が見込まれるかについて、次の溶出実験データの値の補正值に相当する。

## ③ アミン類の溶出量

アミン類の溶出量は汗を模擬した実験（100mL の NaCl/リン酸バッファー、pH6.8、37℃、16時間）での溶出成分の分析によっている。

上記のように、RIVM(1999)では、フリーのアミン類とアゾ染料中の総アミン類のそれぞれを測定し、それぞれについて異なる接触頻度（洗濯による溶出の違い）を用いて別々に計算し、フリーのアミン類の寄与が小さいことから、RIVM(2000)ではフリーのアミン類の計算を省略している。

## ④ 皮膚接触係数 (Skin contact factor)

皮膚接触係数とは、その製品が皮膚に直接に触れる部分がどの程度あるかを想定するものである。例えば、下着の類では全てが直接に皮膚に接触するので1.0としている。一方、コートの類では首の部分のみが直接に接触するので0.1と想定し、残りの0.9の直接に接触しない部分の皮膚接触への寄与率を10%と想定して算出されている。

具体的には、下着は1.0(1.0×1.0+0.0×0.1)、コートは0.19 (0.1×1.0+0.9×0.1)、ブラウスは0.55 (0.5×1.0+0.5×0.1)、寝具類は0.19 (0.1×1.0+0.9×0.1) とされている。

## ⑤ 吸収係数 (Fraction absorbed)

皮膚に接触したアゾ染料から最終的に体内に取り込まれたアミン類を算出するための係数である。

具体的には、皮膚からのアゾ染料の吸収係数を30%、体内でアゾ染料からアミン類に変換する割合を30%、積算で約10% (0.3×0.3=0.09≒0.1) としている。

なお、経口曝露では吸収係数は1.0としている(100%吸収され、100%がアミン類に変換する)。



〔JANUS コメント〕 皮膚上でアゾ染料が分解されて生じたアミン類の吸収というシナリオは想定されていない。

#### 4. 2. 3 カーペット上で遊ぶ子供への経皮曝露

カーペット上で遊ぶ子供への経皮曝露評価の事例は乏しいが、欧州での検討結果として、RC(2006)の情報が入手できた。

計算式は下記のとおりで、カーペット中の埃の量や遊ぶ面積をデフォルト値として与えているので、埃中の化学成分量と吸収率を入力すれば計算が可能である。

$$\begin{aligned} & \text{〔カーペットの埃の量 (500mg/m}^2\text{)]} \times \text{〔埃中の化学物質濃度]} \Rightarrow \text{〔カーペット上の化学物質量]} \\ & \text{〔カーペット上の化学物質量]} \times \text{〔遊ぶ面積 (10m}^2\text{/day)]} \times \text{〔吸収率]} \div \text{〔体重]} \Rightarrow \text{経皮曝露量} \end{aligned}$$

表 4.1 各評価事例の評価方法等の概要

No.	出典	経皮曝露の推定シナリオ	曝露量の試算方法等	問題点等
1	HERA(2004)	衣類に残存した洗剤成分(蛍光剤)の経皮曝露	$[\text{製品中含有量}(\text{g}/\text{cm}^2)] \times [\text{接触面積}] \times [\text{皮膚移行率}(100\%)] \Rightarrow [\text{経皮曝露量}]$	<ul style="list-style-type: none"> <li>・両モデルは類似している。</li> <li>・皮膚接触層厚は現実的には大きな相違は生じない。</li> <li>・一方、皮膚移行率は両者で4桁の相違がある。</li> </ul>
2	NITE(2008)	衣類に残存した洗剤成分の経皮曝露	$[\text{製品中含有量}(\text{g}/\text{cm}^3)] \times [\text{皮膚接触層厚}(0.01\text{cm})] \times [\text{接触面積}] \times [\text{皮膚移行率}(0.01\%)] \Rightarrow [\text{経皮曝露量}]$	
3	NITE(2008)	塗料・接着剤中の化学物質の経皮曝露	$[\text{年間製品使用量}] \times [\text{含有率}] \times [\text{皮膚付着率}(0.5\%)] \Rightarrow [\text{経皮曝露量}]$	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚付着率(0.5%)はEUの評価結果で、信頼性は高い。</li> </ul>
4	RIVM(1999) RIVM(2000)	衣類に使用されたAZO染料の経皮曝露	$[\text{アゾ染料を含む製品の割合}] \times [\text{製品中の成分量}] \times [\text{溶出率}] \times [\text{接触頻度}(1/\text{年})] \times [\text{皮膚接触係数}] \times [\text{吸収率}] \Rightarrow [\text{年間曝露量}]$	<ul style="list-style-type: none"> <li>・製品中の成分量や移行率について、製品・成分ごとに多数のデータを整備している。</li> </ul>
5	U.S. (2001)	衣類に使用されたフタル酸エステル類の経皮曝露	<p>&lt;CF(Contact-Flux)法&gt;  <math>[\text{皮膚面積}] \times [\text{有効皮膚フラックス}] \times [\text{曝露期間}] / [\text{体重}] \Rightarrow \text{曝露量}</math></p> <p>&lt;AC(Aqueous-Clearance)法&gt;  <math>[\text{皮膚面積}] \times [\text{汗への最大可溶量}] \times [\text{曝露期間}] / [\text{体重}] \Rightarrow \text{曝露量}</math>  <math>[\text{汗への最大可溶量}] &gt; [\text{有効皮膚フラックス}] / [\text{有効透過率}]</math></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚有効フラックス、有効透過率等についての実験データが必要</li> </ul>
6	JRC(2006)	カーペットで遊ぶ子供の経皮曝露	$[\text{カーペットの埃の量}(500\text{mg}/\text{m}^2)] \times [\text{埃中の化学物質濃度}] \times [\text{遊ぶ面積}] \times [\text{吸収率}] / [\text{体重}] \Rightarrow \text{曝露量}$	

[事項]は入力データとして必要なもの。

その他の数値はデフォルト値が与えられている。

#### 4. 3 経皮曝露量の試算

##### 4. 3. 1 衣類からの経皮曝露に関する曝露評価の試算

上記の情報に基づいて、試みに1)のHERAモデルと4)のRIVMモデル及び2)のNITEモデルを用いた衣類からの経皮曝露に関する試算例を別添2に示した。

ただし、HERAモデルでは衣類に付着した洗剤成分の全てが剥離すると想定しているため、溶出率といった概念が無いため、溶出量としてRIVMモデルの値(0.05%)を用いた。

計算結果は以下のとおりである。

<RIVM(1999)による試算例(下着)(アゾ染料中のアミン類)>

経皮曝露量＝

[アゾ染料を含む製品の割合]×[製品重量]×[溶出成分量]×[接触頻度]×[皮膚接触係数]×[吸収率]

$$\begin{aligned} &= 8\% \times 18(\text{g}) \times 0.63(\mu\text{g/g}) \times 30(\text{/年}) \times 1.0 \\ &\times 0.1 \\ &= 2.72(\mu\text{g/年}) = 7.5(\text{ng/日}) \end{aligned}$$

<HERA(2004)による試算例(下着)(アゾ染料中のアミン類)>

経皮曝露量＝

[アゾ染料を含む製品の割合]×[製品濃度]×[接触面積]×[接触頻度]×[移行割合]×[吸収率]

$$\begin{aligned} &= 8\% \times 0.00064(\mu\text{g/cm}^2)^1 \times 17600(\text{cm}^2) \times 30(\text{/年}) \times 1.0 \\ &\times 0.1 \\ &= 2.7(\mu\text{g/年}) = 7.4(\text{ng/日}) \end{aligned}$$

<NITE(2008)による試算例(下着)(アゾ染料中のアミン類)>

経皮曝露量＝

[製品の割合]×[製品濃度]×[接触面積]×[接触皮膚層厚]×[接触頻度]×[移行割合]×[吸収率]

$$\begin{aligned} &= 8\% \times 0.064(\mu\text{g/cm}^3)^2 \times 17600(\text{cm}^2) \times 0.01(\text{cm}) \times 30(\text{/年}) \times 0.0001 \\ &\times 0.1 \\ &= 0.00027(\mu\text{g/年}) = 0.00074(\text{ng/日}) \end{aligned}$$

<sup>1</sup> 1. に準じ、18gの製品で溶出成分量を0.63(μg/g)とした場合の溶出化学物質質量(11.34mg)が皮膚面積17,600cm<sup>2</sup>に接触するとした場合の濃度(18×0.63÷17600≒0.00064)。

<sup>2</sup> 同様に、18gの製品で溶出成分量を0.63(μg/g)とした場合の溶出化学物質質量(11.34mg)が皮膚面積17,600cm<sup>2</sup>に接触するとした場合の濃度で、下着の厚さは高密度を0.1g/cm<sup>3</sup>として0.01cmとした。

(18×0.63÷(17600×0.01)≒0.064)。

HERA モデルへの適用での製品からの溶出率等は全て RIVM(1999)に合致させたため、両者の計算結果は同一になる。

一方、NITE モデルでは皮膚移行率の設定値の相違により、4桁低い結果が得られた。(なお、皮膚接触層厚については、脚注に示すように嵩密度  $0.1\text{g/cm}^3$  とした場合はほぼ  $0.01\text{cm}$  で、結果的に計算結果にはほとんど影響していない。)

#### 4. 3. 2 寝具類からの経皮曝露に関する曝露評価の試算

日本における繊維製品に関するアゾ染料に含まれるアミン類の分析結果では、複数の検体から芳香族アミン類が検出されており、特に綿製品（全てインド製）については、7製品(8検体)から EU 基準値( $30\mu\text{g/g}$ )以上の Benzidine が検出された。製品としての内訳はショール類 1 製品、シーツ類 7 製品であった。

このことから、特に寝具類に着目した経皮曝露評価を試行した。

経皮曝露評価では、RIVM(2000)で寝具類からの経皮曝露について衣類と同様の評価が行われていることから（別添 1 4. 参照）、RIVM(2000)の手法を参考にした。

計算の詳細は別添 3 に示すとおりである。なお、RIVM モデルで用いるパラメータの詳細説明及び 4. 3. 1 と一部重複するが、下着類についての経皮曝露の試算例も別添 3 に併せて示した。

Benzidine が検出された寝具類を想定して、RIVM(2000)の計算方法に準じ、製品中濃度を新たな我が国での分析結果を代入し、当該の製品の割合については輸入量や分析での検出率を用いて試算した結果、Benzidine で  $2.8\sim 280\text{ng/日}$  であった。

また、他の 3 物質 (o-Toluidine、2-Naphthylamine、4-Aminobiphenyl) についても同様の試算を行った結果、経皮曝露量はそれよりも 2~4 桁小さい値であるものとされた。

[JANUS コメント] 別添 2 に示すように、移行率 (0.005~0.5) は原文では「Fraction migrated」となっており、溶出率 (0.0005~0.05) を 10 倍したものである。

この 10 倍は RIVM(1999)では接触頻度 (Contact frequency) とされていたもので、使用期間中 (ここでは 1 年間) に 20 回洗濯を行い、洗濯後の使用ごとに最初の溶出量の 5%減少分が溶出すると想定して算出された数値である。

なお、RIVM(2000)が実施したその他の製品の経皮曝露評価では、Tattoo band (染色したバンドで腕等にはめると刺青をしたように見えるもの) について、製品中のアミン類の全量が皮膚に移行する (移行係数は 1) としている。

$$\text{総溶出量} = \text{最初の溶出量} \times \left( \sum_{k=1}^{20} (1 - 0.05k) \right)$$

$$\sum_{k=1}^{20} (1 - 0.05k) = 20 - 0.05 \times \frac{(20 * 19)}{2} = 20 - 9.5 = 10.5 \div 10$$