

CERI 有害性評価書

メチル-1,3-フェニレンジイソシアネート

(別名 *m*-トリレンジイソシアネート)

Methyl-1,3-phenylene diisocyanate

CAS 登録番号 : 26471-62-5

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書（http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka）を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

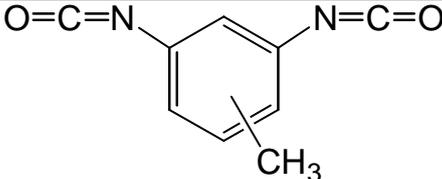
目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 製造輸入量・用途情報.....	3
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	4
5.2.1 非生物的分解性.....	4
5.2.2 生分解性.....	5
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性.....	6
6. 環境中の生物への影響.....	7
6.1 水生生物に対する影響.....	7
6.1.1 藻類に対する毒性.....	7
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	7
6.1.3 魚類に対する毒性.....	9
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	11
7. ヒト健康への影響.....	12
7.1 生体内運命.....	12
7.2 疫学調査及び事例.....	17
7.3 実験動物における毒性.....	24
7.3.1 急性毒性.....	24
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	25
7.3.3 感作性.....	25
7.3.4 反復投与毒性.....	28
7.3.5 生殖・発生毒性.....	33
7.3.6 遺伝毒性.....	35
7.3.7 発がん性.....	37
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	39
文 献.....	42

1. 化学物質の同定情報

化学物質排出把握管理促進法におけるメチル-1,3-フェニレンジイソシアネートとは、メチル-1,3-フェニレンジイソシアネートの異性体混合物及び各異性体の総称である。

本評価書では、特に断りがない限り、メチル-1,3-フェニレンジイソシアネートとはメチル-1,3-フェニレンジイソシアネートの異性体混合物及び各異性体の総称を指し、別名の *m*-トリレンジイソシアネート (TDI) を用いる。個々の異性体である 2,4-TDI、2,6-TDI または 3,5-TDI を指す場合には、その都度明記する。なお、一般的な製品の主な成分は、2,4-TDI と 2,6-TDI である。

物質名	メチル-1,3-フェニレンジイソシアネート <i>m</i> -トリレンジイソシアネート トリレンジイソシアネート トルエンジイソシアネート 1,3-ジイソシアネートメチルベンゼン 1,3-ジイソシアネートトルエン TDI
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-338
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-2214
CAS 登録番号	26471-62-5 (2,4-TDI、2,6-TDI 及び 3,5-TDI の混合物 及びメチル基の位置が不明の TDI) 584-84-9 (2,4-TDI) 91-08-7 (2,6-TDI)
構造式	
分子式	C ₉ H ₆ N ₂ O ₂
分子量	174.16

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
消防法	危険物第四類第三石油類
労働基準法	疾病化学物質
労働安全衛生法	特定化学物質等第二類物質 名称等を表示すべき有害物 名称等を通知すべき有害物 管理濃度 0.005 ppm
海洋汚染防止法	有害液体物質 C 類
船舶安全法	毒物類
航空法	毒物
港則法	毒物類

3. 物理化学的性状

異性体混合物については情報がほとんどないので、一般的な製品の主成分である 2,4-TDI 及び 2,6-TDI についての物理化学的性状を記載する。

a. 2,4-TDI

項 目	特 性 値	出 典
外 観	無色液体	Verschuieren, 2001
融 点	19.5～21.5℃	Merck, 2001
沸 点	251℃	IPCS, 2004; Merck, 2001
引 火 点	127℃ (密閉式)	IPCS, 2004; NFPA, 2002
	132℃ (開放式)	Merck, 2001
発 火 点	620℃	IPCS, 2004
爆 発 限 界	0.9～9.5 vol % (空気中)	IPCS, 2004; NFPA, 2002
比 重	1.2244 (20℃/4℃)	Merck, 2001
蒸 気 密 度	6.00 (空気 = 1)	計算値
蒸 気 圧	1 Pa (20℃)、100 Pa (80℃)	Verschuieren, 2001
分 配 係 数	データなし (水との反応性が高いため)	
解 離 定 数	解離基なし	
土 壌 吸 着 係 数	データなし (水との反応性が高いため)	
溶 解 性	水：データなし (水との反応性が高いため) ^{注)} 注：水と反応して二酸化炭素を発生する (5.2.1 参照)	
	アセトン、エーテル、ベンゼンなどの 有機溶媒：混和	Merck, 2001
ヘンリー定数	データなし (水との反応性が高いため)	
換 算 係 数 (気相、20℃)	1 ppm = 7.24 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.138 ppm	計算値
そ の 他	水酸化ナトリウムなどの塩基性物質や 四級アンモニウム塩との接触により重 合する	Merck, 2001
	水との反応性が高く、2,4-ジアミノトル エンなどになる (5.2.1 参照)。	

b. 2,6-TDI

項 目	特 性 値	出 典
外 観	無色～黄色液体	IPCS, 1999
融 点	7.2℃ (凝固点)	Verschuieren, 2001
沸 点	129～133℃ (2.4 kPa)	IPCS, 1999
引 火 点	127℃	IPCS, 1999
発 火 点	620℃	IPCS, 1999
爆 発 限 界	0.9～9.5 vol % (空気中)	IPCS, 1999
比 重	1.2	IPCS, 1999
蒸 気 密 度	6.00 (空気 = 1)	計算値
蒸 気 圧	約 2 Pa (20℃)	IPCS, 1999
分 配 係 数	データなし (水との反応性が高いため)	
解 離 定 数	解離基なし	

項目	特性値	出典
土壌吸着係数	データなし(水との反応性が高いため)	
溶解性	水：データなし (水との反応性が高いため)	
	有機溶媒：データなし	
ヘンリー定数	データなし(水との反応性が高いため)	
換算係数 (気相、20℃)	1 ppm = 7.24 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.138 ppm	計算値
その他	水酸化ナトリウムなどの塩基性物質や四級アンモニウム塩との接触により重合する	化学物質評価研究機構, 2004
	水との反応性が高く、2,6-ジアミノトルエンなどになる (5.2.1 参照)。	

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 *m*-トリレンジイソシアネートの製造・輸入量等 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
製造量	192,007	191,854	214,135	213,808	223,311
輸入量	0	651	851	743	3,616
輸出量	122,839	118,705	137,044	125,141	164,501
国内供給量 ^{注)}	69,168	73,800	77,942	89,410	62,426

注：国内供給量＝製造量＋輸入量－輸出量

出典：製造量；経済産業省 (2003b)、輸入量；製品評価技術基盤機構 (2004)、輸出量；財務省 (2005)

表 4-2 *m*-トリレンジイソシアネートの用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
ポリウレタン ^{注1)} 合成原料	ウレタンフォーム ^{注2)}	66
	塗料	34
	エラストマー ^{注3)}	
	接着剤	
その他		
合計		100

注1：ポリプロピレングリコール等のポリオールとの付加重合反応により生成

注2：家具、輸送車両のクッション材等

注3：台車の車両、ベルトコンベアのベルト等

出典：製品評価技術基盤機構,(2004)

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

m-トリレンジイソシアネート (TDI) は、常温では液体 (3章参照) であり、その構造から容易に水と反応する (5.2.1 参照)。

TDI は、大気中に排出され、水蒸気や雨滴と接触すると速やかに反応してジアミノトルエン (TDA) 及びポリウレアから成る組成が複雑な化合物の混合物となると推定される (5.2.1 参照)。

24℃、常圧下で湿度を変化させて TDI と水蒸気との反応性を測定した報告では、TDI と水との反応性は湿度が高くなるに従って大きくなった。TDI が 0.034 ppm (0.25 mg/m³) の場合、相対湿度 40% (絶対湿度 : 7.4 g H₂O/kg 乾燥空気) 及び相対湿度 80% (絶対湿度 : 15 g H₂O/kg 乾燥空気) での 8 秒間の反応率はそれぞれ 27% 及び 54% であった。一方、TDI が 0.4 ppm (2.9 mg/m³) の場合、相対湿度 40% 及び 80% での 8 秒間の反応率はそれぞれ 22% 及び 45% であり、TDI の濃度が高くなると反応率は低くなった (Dyson and Hermann, 1971)。したがって、この実験から、TDI の濃度が 0.034 ppm の場合、24℃、相対湿度 80% での TDI の分解半減期は 8 秒未満ということになる。

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	7.07 × 10 ⁻¹² (25℃、測定値)	5 × 10 ⁵ ~ 1 × 10 ⁶	1 ~ 2 日
オゾン	データなし ^{注)}		
硝酸ラジカル	データなし		

注 : TDI とオゾンとの反応速度は遅いとの報告がある (Brown et al., 1975)

出典 : SRC:AopWin, 2004 (反応速度定数)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

TDI を水に溶解すると、イソシアナート基が水と反応して二酸化炭素を発生し、アミノ基となる。濃度が低い場合には、二つあるイソシアナート基の二つがアミンに加水分解され、TDA になりやすいが、濃度が高い場合には、二つあるイソシアナート基の一つが加水分解されアミンになると直ちに別の TDI のイソシアナート基と反応して、オリゴウレア、ポリウレアになりやすい (IARC, 1986 ; Yakabe et al, 1999 ; 日本化学会, 1996)。TDI の水との反応は、複雑なものであり、試験条件により、生成するポリウレアの組成も大きく異なると考えられる。

詳細は不明ではあるが別の実験では、分解生成物の 20% はジアミンであり、80% はポリウレアであったとの報告がある (Sopach and Boltromeyuk, 1974)。TDA とポリウレアの生成割合は、TDI の濃度に依存し、濃度が低いほど TDA の生成割合が高くなると考えられる。

TDI の分解半減期は、TDI 濃度及び攪拌速度に大きく影響を受ける。室温の水に濃度が 28 mg/L となる量の TDI (2,4-TDI:2,6-TDI の混合比は 80:20) を注ぎ、激しく攪拌した場合の分解半減期は 1 分未満であったが、ゆっくりと攪拌した場合には 3~5 分であった。一方、27℃の水に濃度が 1,000 mg/L となる量の TDI (2,4-TDI:2,6-TDI の混合比は 80:20) を注ぎ、激しく攪拌した場合の分解半減期は、2,4-TDI では 0.7 時間であり、2,6-TDI では 1.7 時間であった (Yakabe et al, 1999)。2,6-TDI は 2,4-TDI よりも反応性が低い (Allport et al., 2003 ; Yakabe et al, 1999)。また、TDI の pH7 における分解半減期は、0.5 秒との報告もある (Brown et al., 1975)。濃度が 50 ppm となるように TDI をモデル河川水及びモデル海水に加えると、1 日以内に 0.1 ppm 以下の濃度になったとの報告もある (Duff, 1983)。TDI の水との反応は、複雑なものであり、試験条件によ

り結果が大きく異なる。

静止した 20 L の水 (20°C、pH 5~9) に 0.5 L の TDI 原液を注ぐ実験では、内部は未変化の TDI だが外部はポリウレアの硬い外皮で覆われ、外皮は時間の経過と共に厚くなり 30 日後には未変化の TDI は消失したとの報告もある (Brochhagen and Grievesson, 1984)。

5.2.2 生分解性

2,4-TDI は、分解され、好氣的条件下では分解され難いが、馴化などの条件がととのえば生分解されると推定される。

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3、表 5-4)

調査した範囲内では、2,4-TDI 以外の TDI の好氣的生分解性に関する報告は得られていない。

表 5-2 2,4-TDI の化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果^{注)}

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	0	難分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	100	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：4 週間

注：2,4-TDI は試験液中で変化し、2,4-TDA 及びポリウレアになり残留した。

5.2.1 の結果を踏まえると、試験液中の生成物は 2,4-TDI の分解に由来すると考えられる。

出典：経済産業省 (2003a) 経済産業公報 (2003 年 10 月 14 日)

2,4-TDI の加水分解生成物の一つと考えられる 2,4-TDA について、化学物質審査規制法に基づく好気適正分解性試験が実施されている。

表 5-3 2,4-TDA の化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
BOD 測定	0	難分解性

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2 週間

出典：通商産業省 (1977) 経済産業公報 (1977 年 11 月 30 日)

表 5-4 2,4-TDI のその他の好氣的生分解性試験結果

試験方法	被験物質濃度	試験期間	分解率 (%)	出典
石油コンビナートからの排水由来の微生物(1 日間馴化)を用いた好氣的生分解性試験	不明	不明	15 (TOC) 23 (COD)	Matsui et al., 1988

b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

TDI は、水との反応性が大きく、環境水中に排出された場合には、加水分解により、二酸化炭素、TDA 及びポリウレアになる (5.2.1 参照)。ポリウレアは、尿素結合を有するので土壤吸着係数 (Koc) が大きく、水中の懸濁物質及び底質には吸着されやすいと推定される。一方、TDA は、非解離状態での Koc は 120 と推定 (SRC:PcKocWin, 2004) されるが、一般水環境中ではアミノ基は部分的にプロトン付加体として存在し、腐植物質 (フミン物質) のカルボキシル基などと結合し、腐植物質などを多く含む懸濁物質及び底質に吸着される可能性がある。2,4-TDA 及び 2,6-TDA の底質に対する Koc は 500 以上と推定されるとの報告がある (Cowen et al., 1998)。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に TDI が排出された場合は、加水分解され、TDA とポリウレアになると推定され、それぞれの生成割合は、TDI の濃度に依存し、濃度が低いほど TDA の生成割合が高くなると考えられる。TDA については、好气的条件下では生分解され難いが、馴化などの条件がととのえば生分解されると推定される。

5.4 生物濃縮性 (表 5-5、表 5-6)

調査した範囲内では、2,4-TDI 以外の TDI の濃縮性試験に関する報告は得られていない。

表 5-5 2,4-TDI の化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 ($\mu\text{g/L}$)	試験期間 (日間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	0.8	60	43~210 ^{注1)}	高濃縮性ではない
	0.08		25~380 ^{注2)}	

注1：同一濃度条件での定常状態における濃縮倍率は 180

注2：同一濃度条件での定常状態における濃縮倍率は 130

出典：経済産業省 (2003a) 経済産業公報 (2003 年 10 月 14 日)

TDI は水中では速やかに加水分解される (5.2.1 参照) ので、魚体への取り込みは主に TDA などの TDI の分解生成物と考えられる。

2,4-TDI の加水分解生成物の一つである 2,4-TDA については、化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験が実施されている。

表 5-6 2,4-TDA の化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	0.3	6	5 未満	濃縮性がない、または低い
	0.03		50 未満	

出典：通商産業省 (1977) 経済産業公報 (1977 年 11 月 30 日)

以上のことから、2,4-TDI 以外の TDI についても、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

m-トリレンジイソシアネート (TDI) は水中で容易に反応するため、得られた試験報告の多くは生物の暴露前に TDI と試験用水を混合し、一定時間攪拌して反応させた溶液を試験液として用いたものであり、実際は TDI の反応生成物の毒性を示しているものと考えられる。試験は親化合物ではなく、反応生成物で実施しているが、毒性データは TDI の設定添加濃度で示した。

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

淡水緑藻のクロレラ及び海産珪藻のスケルトネマを用いた生長阻害試験報告があり、TDI の 10~15 g と試験培地 1 L を混和し、24 時間攪拌後ろ過滅菌した溶液を希釈して試験に用いた。その結果、クロレラでは 96 時間 EC₅₀ は 4,300 mg/L、スケルトネマでは 96 時間 EC₅₀ は 3,230 mg/L であった。また、この時に試験液中の濃度を測定して算出された TDI の反応生成物の一つであるジアミノトルエン (TDA) (2,4-/2,6-TDA= 80/20) の 96 時間 EC₅₀ はそれぞれ 9.72 mg/L、3.63 mg/L であった (Tadokoro et al., 1997)。

表 6-1 *m*-トリレンジイソシアネートの藻類に対する毒性試験結果¹⁾

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水 24 時間攪拌 試験液	20	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	4,300 (9.72) ²⁾ (n)	Tadokoro et al., 1997
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトネマ)	止水 24 時間攪拌 試験液	20	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	3,230 (3.63) ²⁾ (n)	Tadokoro et al., 1997

(n): 設定濃度 (TDI の設定添加濃度)

1) TDI が水中で反応した後の反応生成物の毒性を示していると考えられる、2) 測定濃度から算出した反応生成物の一つである TDA の EC₅₀

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

無脊椎動物に対する TDI の急性毒性については、淡水種としてオオミジンコ、モノアラガイ科の一種 (*Limnaea stagnalis*)、海産種としてミシッドシュリンプ、ソコムジンコ目の一種 (*Nitocra spinipes*) 等を用いた報告がある。暴露前に 24 時間攪拌した試験液を用い、pH を 6、7.5 及び 9 付近に調整した時のオオミジンコに対する 48 時間 LC₅₀ はそれぞれ 1.56mg/L 未満、12.5 mg/L 及び 17.7 mg/L であり、pH が低いほど影響が強まる傾向を示した。また、24 時間攪拌した試験液と攪拌しない試験液を用いてその毒性値を比較したところ、48 時間 LC₅₀ はそれぞれ 6.56 mg/L と 4,000 mg/L 超であり、24 時間攪拌した試験液を用いた方が 600 倍以上も強い影響を示したが、10 日後では 5 倍程度の差であった (Tadokoro et al., 1997)。なお、オオミジンコを用いた試験では、18 時間攪拌した試験液で 24 時間 EC₅₀ が 500 mg/L 超、30 分間攪拌試験

液で 24 時間 EC₅₀ が 750 mg/L であったという報告もあり (Caspers, 1986; Rone-Poulenc, 1977)、
攪拌時間により影響が異なることを示している。

海産種ではミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ が 14.0 mg/L (24 時間攪拌)、ソコムジン
コ目の一種 (*N. spinipes*) に対する 96 時間 LC₅₀ が 11.8 mg/L (助剤使用) であった (Bengtsson and
Tarkpea 1983; Tadokoro et al.,1997)。

長期毒性については、オオミジンコの繁殖試験で繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.5 mg/L
以上 (1 時間攪拌) であった (Caspers, 1986)。また、2,4-TDI での 21 日間 NOEC が 1.1 mg/L であ
ったとの報告もある (Cerbelaud et al.,1997)。

なお、反応生成物のひとつである TDA (2,4-/2,6-TDA= 80/20) 自体のオオミジンコに対する
48 時間 LC₅₀ は 4.26~7.86 mg/L、ミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ は 4.32 mg/L と報告
されている (Tadokoro et al.,1997)。これらの値は、試験液中の TDA 測定濃度から求めた LC₅₀
と近似しており、TDI の毒性は反応生成物である TDA の毒性に起因していると予測される。

表 6-2 *m*-トリレンジイソシアネートの無脊椎動物に対する毒性試験結果¹⁾

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 止水	20	100-150	6.2- 6.7	48 時間 LC ₅₀	<1.56 (n)	Tadokoro et al., 1997
		24 時間 攪拌 試験液			7.4- 7.8		12.5 (n)	
					8.1- 9.1		17.7 (n)	
	24 時間 攪拌 試験液	OECD 202 止水 給餌	20	100-150	7.3- 7.8	48 時間 LC ₅₀ 10 日間 LC ₅₀	6.56 (3.2) ²⁾ 4.28 (n)	
		OECD 202 止水 給餌					20	
	止水	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	>500 (n)		
	18 時間 攪拌 試験液	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	750 (n)	Caspers, 1986	
30 分間 攪拌 試験液	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	750 (n)	Caspers, 1986		
急性毒性 海水								
<i>Americamysis bahia</i>	生後 24 時間	止水	25	塩分濃度: 20‰	7.1- 7.9	96 時間 LC ₅₀	14.0 (6) ²⁾	Tadokoro et al., 1997

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
(甲殻類、 ミッドシュリン プ、アミ科)	以内	24 時間 攪拌 試験液					(n)	
<i>Nitocra spinipes</i> (甲殻類、 ソコシジノ目の 一種)	ND	止水 助剤 ³⁾	ND	塩分濃度: 7‰	ND	96 時間 LC ₅₀	11.8 ⁴⁾ (n)	Bengtsson & Tarkpea, 1983
<i>Palaemonetes pugio</i> (甲殻類、 グラスシュリンプ、 テカガエビ科)	稚エビ ²⁾	止水 助剤 ³⁾	22	塩分濃度: 25±1‰	8.3- 8.7	96 時間 LC ₅₀	>508 ⁴⁾ (n)	Curtis & Ward, 1981 Curtis et al., 1979;
長期毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシジノ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 半止水 1 時間 攪拌 試験液	20	250	ND	21 日間 NOEC 繁殖	≥0.5 (n)	Caspers, 1986
		半止水 24 時間 攪拌 試験液	19.0- 20.0	ND	7.8- 8.1	21 日間 NOEC 繁殖	1.1 ⁴⁾ (n)	Cerbelaud et al.,1997

ND: データなし、(n): 設定濃度 (TDI の設定添加濃度)

1) TDI が水中で反応した後の反応生成物の毒性を示していると考えられる、2) 測定濃度から算出した反応生成物の一つである TDA の LC₅₀、3) アセトン、4) 2,4-TDI

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚としては、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、メダカ、ニジマスに関する急性毒性データがある。淡水魚に対する 96 時間 LC₅₀ はいずれも TDI の添加濃度として 100 mg/L 以上であった。メダカを用いて暴露前に 24 時間攪拌した試験液と攪拌しない試験液を用いてその毒性値を比較したところ、96 時間 LC₅₀ はそれぞれ 4,170 mg/L と 6,050 mg/L であり、24 時間攪拌した試験液を用いた方が若干強い影響を示した (Tadokoro et al.,1997)。海水魚としては、ボラ、ヒラメ、マダイを用いた急性毒性試験の報告がある。そのうちマダイに対する影響が強く、2 回の試験結果 (0.424 及び 0.358 mg/L) の平均 96 時間 LC₅₀ は 0.391 mg/L であった。また、この時に試験液中の濃度を測定して算出された TDI の反応生成物の一つである TDA (2,4-/2,6-TDA= 80/20) の平均 96 時間 LC₅₀ は 0.182 mg/L、並行して実施した TDA の 96 時間 LC₅₀ は 0.161~0.221 mg/L であり、両者はよく一致していることから、マダイに対する TDI の毒性は、無脊椎動物の場合と同様に、反応生成物の TDA によるものであると推測している (Tadokoro et al., 1997)。長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 6-3 m-トリレンジイソシアネートの魚類に対する毒性試験結果¹⁾

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	ND	OECD 203 止水 緩く攪拌 攪拌時間 不明	ND	267	6.3- 7.0	96 時間 LC ₅₀	>250 (n)	Caspers, 1986
	ND	OECD 203 止水 18 時間 攪拌 試験液	20	100	7.8	24 時間 LC ₀	>500 (n)	Rone-Poulenc, 1977
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッドミノ)	3.2-4.2 cm	U.S. EPA 止水 助剤 ²⁾	22	40-48	7.2-7.9	96 時間 LC ₅₀	164.5 ³⁾ (n)	Curtis et al., 1979
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	約 200 mg	OECD 203 止水 24 時間 攪拌 試験液	25	100-150	5.8- 7.6	96 時間 LC ₅₀	4,170 (15.6) ⁴⁾ (n)	Tadokoro et al., 1997
		OECD 203 止水 攪拌なし			7.0- 8.1		96 時間 LC ₅₀	
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	0.792 g	OECD 203 止水 24 時間 攪拌 試験液	18	100-150	7.0-8.0	96 時間 LC ₅₀	133 (6.16) ⁴⁾ (n)	
急性毒性 海水								
<i>Mugil cephalus</i> (ホウ)	1.36 g	OECD 203 止水 24 時間 攪拌 試験液	24	塩分濃度: 20‰	6.2-7.8	96 時間 LC ₅₀	4,100 (10.9) ⁴⁾ (n)	Tadokoro et al., 1997
<i>Paralichthis olivaceus</i> (ヒラメ)	1.46 g	OECD 203 止水 24 時間 攪拌 試験液	19	塩分濃度: 35‰	7.6-8.1	96 時間 LC ₅₀	45.8 (3.91) ⁴⁾ (n)	
<i>Pagrus major</i> (マダイ)	0.924 g	OECD 203 止水 24 時間 攪拌 試験液	19-20	塩分濃度: 35‰	7.0-8.4	96 時間 LC ₅₀	① 0.424 (0.153) ⁴⁾ ② 0.358 (0.210) ⁴⁾ 平均 0.391 (n)	

ND: データなし、(n): 設定濃度 (TDI の設定添加濃度)

1) TDI が水中で反応した後の反応生成物の毒性を示していると考えられる、2) アセトン、3) 2,4-TDI、4) 反応

生成物の一つである TDA 測定濃度から算出した LC₅₀

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

TDI の環境中の生物に対する影響については、TDI が水中で容易に反応するため、多くの試験報告は試験生物を暴露する前に被験物質と試験用水を混合し、一定時間攪拌して反応させた溶液を試験液として用いている。したがって、試験液中には親化合物だけではなく、反応生成物も存在している。

藻類については、淡水緑藻のクロレラ及び海産珪藻のスケルトネマを用いた生長阻害試験で 96 時間 EC₅₀ はそれぞれ 4,300 mg/L、3,230 mg/L であり、この時に測定した TDI の反応生成物の一つである TDA (2,4-/2,6-TDA= 80/20) の濃度から算出した 96 時間 EC₅₀ はそれぞれ 9.72 mg/L、3.63 mg/L であった。

無脊椎動物では、pH を 6、7.5 及び 9 付近に調整した時のオオミジンコに対する 48 時間 LC₅₀ はそれぞれ 1.56mg/L 未満、12.5 mg/L 及び 17.7 mg/L であった。また、24 時間攪拌した試験液と攪拌しない試験液を用いてその毒性値を比較したところ、48 時間 LC₅₀ はそれぞれ 6.56 mg/L と 4,000 mg/L 超であり、24 時間攪拌した試験液を用いた方が 600 倍以上も強い影響を示したが、10 日後では 5 倍程度の差であった。なお、反応生成物のひとつである TDA のオオミジンコを用いた試験で、48 時間 LC₅₀ は 4.26~7.86 mg/L であった。

海産種ではミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ が 14.0 mg/L (24 時間攪拌)、ソコミジンコ目の一種に対する 96 時間 LC₅₀ が 11.8 mg/L (助剤使用) であった。長期毒性については、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.5 mg/L 以上 (1 時間攪拌) であった。また、2,4-TDI での 21 日間 NOEC が 1.1 mg/L であったとの報告もある。

魚類について、淡水魚に対する 96 時間 LC₅₀ はいずれも TDI の設定濃度で 100 mg/L 以上であった。メダカを用いて 24 時間攪拌した試験液と攪拌しない試験液を用いてその毒性値を比較したところ、96 時間 LC₅₀ はそれぞれ 4,170 mg/L と 6,050 mg/L であり、24 時間攪拌した試験液を用いた方が若干強い影響を示した。海水魚としては、マダイに対する影響が強く、96 時間 LC₅₀ は平均 0.391 mg/L であった。この時に測定した TDI の反応生成物の一つである TDA (2,4-/2,6-TDA= 80/20) の濃度から算出された 96 時間 LC₅₀ は平均 0.182 mg/L、並行して実施した TDA の 96 時間 LC₅₀ は 0.161~0.221 mg/L であり、両者はよく一致していることから、マダイに対する毒性は反応生成物の TDA であると推定されている。長期毒性についての試験報告は得られていない。

以上から、TDI は水中で容易に反応するため、多くの試験報告は生物の暴露前に被験物質と試験用水を混合し、一定時間攪拌して反応させた溶液を試験液として用いており、攪拌時間、助剤の使用等の試験条件により異なった影響が示されている。また、水生生物の影響に関与するのは親化合物ではなく、生成される TDA のような反応生成物であると推定される。したがって、TDI 自体の水生生物への影響について正確な評価は困難であるが、反応速度、反応生成物の同定及び残留濃度を明確にして総合的に評価する必要がある。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるマダイに対する 96 時間 LC₅₀ の 0.391 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (表 7-1、図 7-1)

TDI は生体中の水に溶解すると、濃度が低い場合には、ジアミノトルエンになりやすいが、濃度が高い場合には、オリゴウレア、ポリウレアになりやすい。気道においては TDI の付加体形成が主な反応である。TDI は、ヒトでは吸入経路を介して体内吸収された後血漿中及び尿中に TDA あるいは TDA 抱合体として代謝・排泄される。TDA の血漿中濃度は暴露終了後 24 時間で最大となり、その後減少する。減少の半減期は 10～21 日間である。尿中の半減期は、2,4-TDA では 5.8～11 日間、2,6-TDA では 6.4～9.3 日間である。しかし、血漿及び尿中の TDA が TDA 自体であるか、あるいは抱合体であるかの分子形態は、定量分析のために酸加水分解処理をしているので、不明である。

TDI は経口と吸入経路によって異なる運命を辿ることが、実験動物のラットで調べられている。経口経路では、TDI は投与後 48 時間で大部分がポリウレアとして糞中に排泄される。一方、加水分解して生じた TDA は、アセチル化体、酸分解性抱合体に代謝され、尿中にアセチル化体及び抱合体として排泄される。尿中排泄の半減期は、7.5 時間である。吸入経路では、TDI は速やかに吸収され、各器官に分布する。血中では、血清タンパク質に付加結合し、TDI は少なくとも一つのイソシアナト基を保ったまま、肺、血中、赤血球膜を通過してヘモグロビン分子に到達して、ヘモグロビンと付加体を形成し、48 時間後もかなりの割合で存在する。TDI は、体内で酸分解性の抱合体に代謝されて、抱合体として尿中に排泄される。尿中排泄の半減期は 20 時間である。ニトロソ化合物の付加体が検出されたことから、生体内でトルエンジアミン (TDA) が形成されることを示唆しているが、遊離の TDA の排泄は殆どない。また、吸入された TDI の一部は食道を経て、胃に到達し、タンパク質と付加体を形成する一方、低分子と抱合体を形成して、糞中に排泄される。

表 7-1 m-トリレンジイソシアネートの生体内運命

動物種等	投与物質 (2,4-TDI: 2,6-TDI 比)	投与条件	投与量	結果	文献
男性ボランティア (平均年齢 42歳、非喫煙の健常者) 5人	TDI ¹⁾ (48:52)	吸入暴露 (全身) 7.5時間	36-43 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	<p><u>吸収・分布</u></p> <p>血漿中平均濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$) (時間) 7.5 24-28.5</p> <p>2,4-TDA²⁾ 2.2 2.2</p> <p>2,6-TDA 2.2 2.4</p> <p>暴露終了時の7.5時間に濃度最大</p> <p><u>排泄</u></p> <p>尿中平均濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$) (時間) 7.5 24-28.5</p> <p>2,4-TDA 5 <1</p> <p>2,6-TDA 8.6 <1</p> <p>暴露終了時の7.5時間に濃度最大</p> <p>最大尿中排泄速度 減少の半減期 ($\mu\text{g}/\text{時間}$) (時間)</p> <p>2,4-TDA 0.6 1.9、5</p> <p>2,6-TDA 1.0 1.6、5</p> <p>暴露終了時の7.5時間に最大速度到達、その後2相性の減少</p> <p>尿中排泄合計量/推定吸収量 (%)</p> <p>2,4-TDA 8-14</p> <p>2,6-TDA 14-18</p> <p>実験では、試料を酸加水分解して定量分析しているため、TDA 自体か TDA 抱合体かの区別ができず、血中また尿中の TDA の分子形態は不明</p>	Skarping et al., 1991
ヒト 軟質ウレタンフォーム 製造2工場の労働者 11人	TDI (60:40-5:95 及び 65:35-30:70)	作業中に 吸入暴露	工場内空気中 濃度 0.4-4 及び 10-120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	<p>作業労働者の血漿中及び尿中に 2,4-TDA 及び 2,6-TDA を検出</p> <p><u>吸収・分布</u></p> <p>休暇前の 休暇中の 血漿中濃度 血漿中半減期 ($\mu\text{g}/\text{L}$) (日間)</p> <p>2,4-TDA 2-23 21</p> <p>2,6-TDA 7-24 21</p> <p><u>排泄</u></p> <p>尿中排泄速度 尿中の半減期 ($\mu\text{g}/\text{時}$) (日間)</p> <p>2,4-TDA 0.04-0.54 5.8-11</p> <p>2,6-TDA 0.18-0.76 6.4-9.3</p> <p>2相性の尿中排泄を示す</p>	Lind et al., 1996

動物種等	投与物質 (2,4-TDI: 2,6-TDI 比)	投与条件	投与量	結果	文献
ヒト スウェーデンのウレタンフォーム製造工場労働者 5人 (ボランティアを1人含む)	TDI (80:20)	3日間の作業中に吸入暴露 (1日8時間) ボランティア: 3日間暴露	工場内TDIの平均空气中濃度 29.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 最大暴露濃度 3,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ボランティア: 15-2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に暴露	<u>吸収・分布</u> 5人の作業労働者の3日間勤務後の血漿中及び尿中に2,4-TDA、2,6-TDAを検出。 血漿中濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$) (ボランティアを除く) 2,4-TDA 1-38 2,6-TDA 7-24 ボランティアの血漿中濃度は暴露終了後24時間で最大 最大血漿中濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$) 半減期 2,4-TDA 3.8 約10日間 2,6-TDA 2.7 約10日間 <u>排泄</u> 4人(ボランティアを除く)の尿中TDA濃度は暴露終了直後に最大	Tinnerberg et al., 1997
ラット F344 雄 150-200 g 4匹/群	[環- ^{14}C] 2,4-TDI	吸入暴露 (頭部) 4時間	0.026、0.143、0.821 ppm (0.2、1.0、5.9 mg/m^3)	<u>分布</u> 放射能の器官分布: 気管に最も高く、次に食道、消化管、肺に高く、他に、腎臓、血液、心臓、肝臓、脾臓に低く分布。 血中の放射能の分布: 血漿に74-87%、 そのうちの97-100%が10 kDa以上の生体高分子付加体 胃内容物中の放射能: 分画 10 kDa以上(生体高分子) 41% 10 kDa以下(低分子) 28% 低分子分画は少なくとも8種類の成分を含む	Kennedy et al., 1994
モルモット Hartley 雄 350-400 g 3-12匹/群	TDI (80:20)	吸入暴露 (全身) 5日間 (3時間/日) TDI付加体の気道内分布の免疫組織化学的観察	1.0 ppm (7.2 mg/m^3)	<u>分布: (TDI付加体の分布)</u> 暴露終了直後 気管支肺胞洗浄液中のマクロファージ及び気道の鼻孔、気管、気管支、細気管支の上皮に分布。 大部分は上気道の上皮に分布、鼻腔の呼吸及び嗅上皮の頂端側に局在、下気道では少量分布、肺胞では分布なし 暴露終了後5日目 上気道上皮のTDI付加体の量は減少 暴露終了後18日目 顕著に減少	Karol et al., 1997

動物種等	投与物質 (2,4-TDI: 2,6-TDI 比)	投与条件	投与量	結果	文献
モルモット Hartley 雄 の血液から 精製したヘ モグロビン 溶液 (溶媒: 50 mM リン酸緩衝 液, pH 7.4) 5 mg/mL	2,4-TDI または 2,6-TDI	37°C、4時 間反応	1% (v/v) (溶媒: アセトン)	高速液体クロマトグラフィー、イオン スプレー型質量分析計を用いて反応生 成物を解析。ウサギ TDI 特異抗体(Ig ク ラス不明)を用いて TDI 付加体を確認 <u>2,4-TDI</u> : 1分子が4量体のヘモグロビン 1分子に結合(αまたはβ鎖にア ミド基を介して結合し、もう一つ のイソシアナト基は加水分解して アミン基に変換) 他に、2つのアミド基を介してα 鎖とβ鎖を架橋結合し、2量体を形 成 <u>2,6-TDI</u> : 1分子が4量体のヘモグロビン 1分子に結合(β鎖に結合し、もう 一つのイソシアナト基は加水分解 してアミノ基に変換)	Day et al., 1996
モルモット Hartley 雄 480-510 g 4匹	2,4-TDI (蒸気)	吸入暴露 5日間 (3時間/ 日)	1 ppm (7.2 mg/m ³)	暴露後採血し、ヘモグロビンを単離・ 精製し、ヘモグロビン分子を解析 ①2,4-TDIの1分子がα鎖またはβ鎖に カルバモイル結合し、他のイソシアナ ト基はアミン基に変換 (TDIは少なくとも一つのイソシアナ ト基を保ったまま、肺、血中、赤血球膜 を通過してヘモグロビン分子に到達し て、付加結合を示す) ②α鎖のアミン-ニトロソ付加体を検 出 (アミン-ニトロソ付加体が検出された ことから、生体内で2,4-トルエンジア ミンの形成を示す)	Day et al., 1996
ラット F344 雄 200 g 3-4匹/群	[環- ¹⁴ C] 2,4-TDI	経口投与	60 mg/kg	排泄 経口投与: 48時間後の投与放射能の割合 糞中 81% 尿中 8% 体内中 4% 放射能の尿中排泄の半減期: 7.5時間 尿中代謝物の65%が酸分解性抱合体、 他に、2,4-TDAあるいは2,4-TDAのア セチル化体	Timchalk et al., 1994
		吸入暴露 4時間	2 ppm (14.4 mg/m ³)	排泄 吸入暴露: 48時間後の投与放射能の割合 糞中 47% 尿中 15% 体内中 34% 放射能の尿中排泄の半減期: 20時間 尿中代謝物の90%が酸分解性抱合体、 2,4-TDAは不検出	

1) TDI: *m*-トリレンジイソシアネート、2) TDA: トルエンジアミン

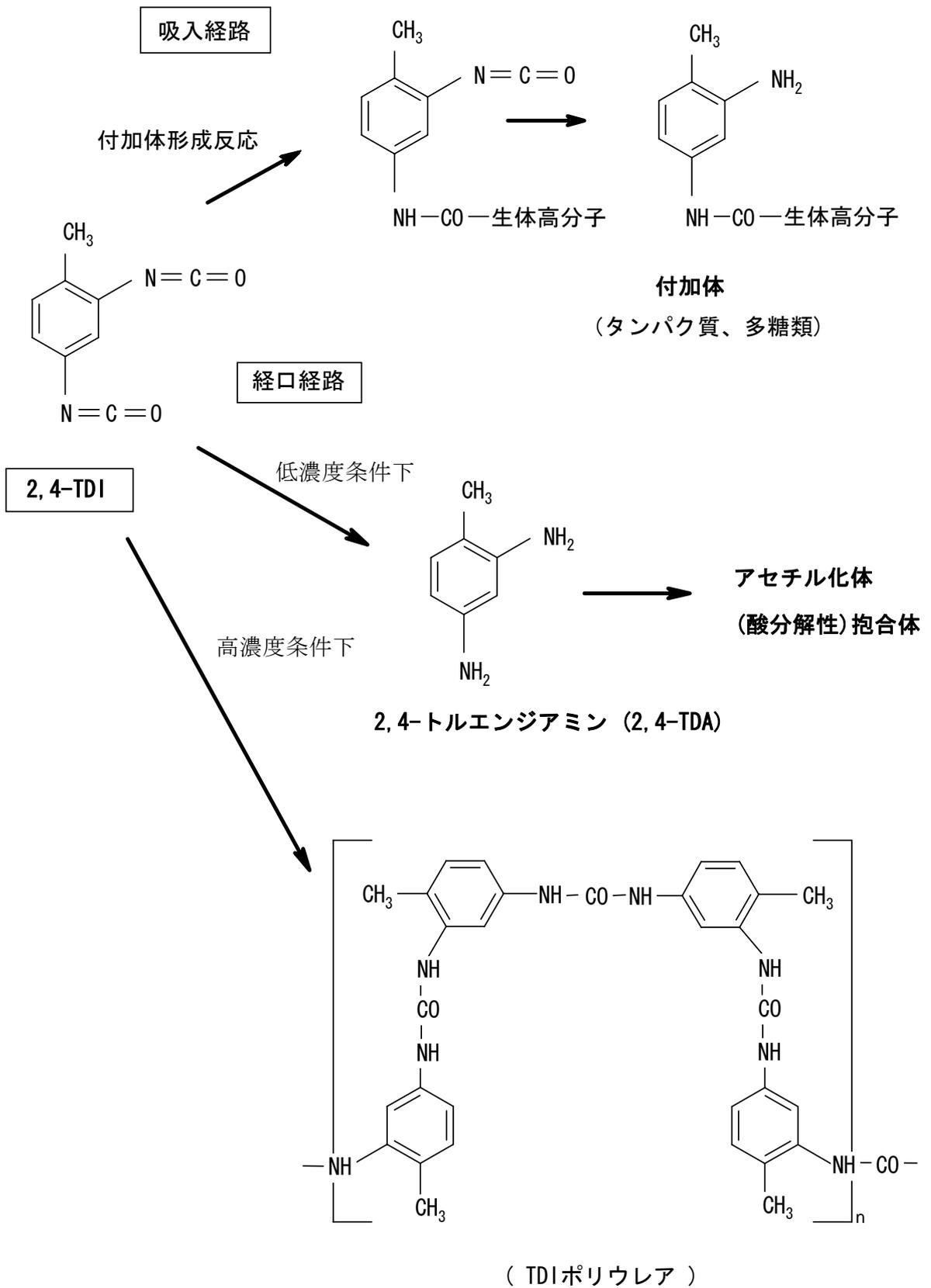


図 7-1 2,4-TDI の動物における主な代謝経路 (Allport, 2003 から作成)

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-2)

TDI は、ヒトに対して、喘息を発症し、呼吸器刺激性と呼吸器感作性を示す。また、慢性気管支炎、限局性呼吸器疾患などを生ずる。1秒間の努力性呼吸量 (FEV₁) を指標に TDI 暴露と呼吸器系機能低下を調べたコホート研究から、少なくとも TDI に感受性の高い人が 0.005 ppm (0.036 mg/m³) より高い暴露濃度に労働時間の 15%に相当する時間暴露されると、呼吸機能に重大な影響を受ける可能性があること (Diem et al., 1982)、気管支閉塞などに伴う肺機能の低下に関する TDI の 3~18 年間の NOAEL は 0.005 ppm である (Bodner et al., 2001; Ott et al., 2000) ことが示されている。加えて、NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所) の作業環境勧告濃度も 0.005 ppm であることを考慮すると、職業暴露の NOAEL はほぼ 0.005 ppm 付近にあると考える。その他、TDI の暴露によって生ずる閉塞性肺機能変化はピーク濃度に影響され、短時間であっても 0.02 ppm (0.14 mg/m³) より高い TDI 濃度に暴露されると、肺機能が低下する。日本産業衛生学会はトルエンジイソシアネート類を皮膚感作性の第 2 群に分類している (日本産業衛生学会, 2004)。また、TDI 暴露と発がんに関する疫学調査が報告されているが、いずれの調査でも発がん性との関連は認められていない。

表 7-2 m-トリレンジイソシアネートの疫学調査及び事例

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文献
a. 急性影響			
ウレタンフォーム製造工場で TDI ¹⁾ に急性暴露された労働者 20 人	TDI 暴露濃度と血清 TDI 特異 IgE 抗体価と肺機能との関連研究 急性暴露 1978-1980 年に作業中に TDI 原液のこぼしまたは跳ね返りで暴露	急性暴露 気管支閉塞などによる肺機能の変化を調べるために、1 秒量 (FEV ₁) を測定 急性暴露者 20 人中の 4 人に FEV ₁ が 20% 減少し、肺機能の低下。そのうちの 3 人高い TDI 特異 IgE 抗体価を示す 肺機能が変わらず、急性症状を示した 9 人のうち、1 人が高い TDI 特異 IgE 抗体価を示す	Karol, 1981
b. 慢性影響			
TDI 製造工場労働者 26 人	事例研究 1957-1967 年の間に TDI (組成不明) の他に、ジフェニルメタンジイソシアネート、キシレンジイソシアネートを含むイソシアネート類に 3 か月間~11 年間暴露 TDI 空气中濃度 1960 年以前 0.1 ppm 1961-1965 年	製造作業員 26 人のうち、 鼻腔粘膜刺激症状 5 人 気道刺激及び眼刺激症状 16 人 流涙、喉の痛み、咳などの粘膜刺激症状及び息切れ、喘鳴、胸の締め付け (喘息症状) 5 人 診断結果: TDI による感作 0.02 ppm より高い濃度に暴露された 5 人が 1963 年より前に感作症状を発症。1962 年以降感作患者なし 感作患者の 4 人は、アレルギーの既往症をもち、リンパ球形質転換試験 (血中リンパ球が TDI-ヒト血清アルブミン結合物存在下で 6 日目にリンパ芽球様形態を示すかを調べる試験) で陽性を示す	Bruckner et al., 1968

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文 献
	0.02 ppm 1966 年 0.02 ppm 以下		
TDI (2,4-TDI:2,6-TDI 混合比, 80:20) 製造工場労働者 300 人	1956-1974 年 <u>TDI 空气中濃度</u> 1956-1969 年 0.05-0.1 ppm、 平均値 0.06 ppm 1970 年 <0.05 ppm 1972 年 <0.02 ppm 1974 年 <0.004 ppm	1956 年の操業開始後、2-14 年間の間に TDI 感作症状を発現: 30 人 0.005 ppm の TDI 暴露に即時に反応: 6 人 暴露後 3~6 時間で症状発現: 24 人 1972 年以降の 3 年間過敏症患者なし (著者らの結論) TDI 濃度が 0.05 ppm (0.36 mg/m ³) より高い濃度に暴露されると TDI 過敏症を発症する、0.02 ppm (0.14 mg/m ³) より低い濃度になった 3 年間に過敏症患者なし	Porter et al., 1975
1961 年と 1965 年に操業を開始した TDI 製造の 2 工場で、1961-1970 年に製造作業に従事した労働者 565 人 就業 1 年以内に呼吸器疾患で退職した労働者 84 人 2-9 年 計 40 人 (1-13 人退職/年) 対照群 46 人	前向きコホート研究 TDI 濃度: ①1961 年操業開始 1961-1964 (期間) >0.02ppm 50%超 1965 21% 1966 年以降 4%以下 大部分の期間が 0.02 ppm 未満 ②1965 年操業開始 1965 (期間) >0.02ppm 13% 1967 年以降 1%前後 大部分の期間が 0.02 ppm 未満	1) 呼吸器症状を示していない作業年数が 1~11 年の現場労働者 76 人と同工場の非暴露者 76 人 呼吸器症状について年齢差、喫煙習慣の有無による有意な症状の差なし 2) 暴露者 180 人を対象に、FEV ₁ と努力性肺活量(FVC)を測定、身長、年齢で調整した呼吸機能検査結果 非暴露の対照群と有意な差なし 3) 呼吸器系疾病で退職した労働者 46 人と非暴露労働者 46 人 退職者の主な症状: 喘息に似た気管支けいれんと努力性呼吸困難、TDI の暴露による初期の軽度の発作症状から 1、2 週間続く重度の気管支けいれん 退職者と非暴露者との比較: 速歩後の息切れ、終日の喘鳴に有意差あり しかし、喫煙習慣の有無には関係なし (著者の結論) TDI 空气中濃度が 0.02 ppm (0.14 mg/m ³) より低い場合、呼吸器疾患なしに勤務可能 しかし、ひとたび TDI による呼吸器疾患を患うと、呼吸機能の低下とともに呼吸器症状が長期的に続く	Adams, 1970, 1975
TDI 製造工場の男性労働者 274 人 (平均年齢 35.9 歳)	5 年間の前向きコホート研究 (1973-1978) 調査期間 62 か月間 個人暴露データ収集 (1975-1978) 標本数 2,093 8 時間-時間加重平均暴露濃度 (TWA): 0.0001-0.025 ppm	調査期間の累積暴露濃度 0.0682 ppm-月 (0.0011 ppm×62 か月間) を境として、累積暴露群を低、高暴露群に 2 分 0.005 ppm より高い TDI に暴露された時間/総労働時間 低暴露群 2% 高暴露群 15% 1 日労働時間内で最大濃度 0.02 ppm が 10 分間を超えない割合 低暴露群 97.9%	Diem et al., 1982

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文 献
	パーセントایل ppm 25 0.0011 50 0.0020 75 0.0035	高暴露群 89.4% 肺機能検査 (223 人) TDI 暴露によって、FEV ₁ の年間減少量が ①非喫煙組・喫煙組ともに増大 ②非喫煙組の方が喫煙組より大きい ③非喫煙者において、低暴露群より高暴露群の方が 38 mL/年也大 呼吸器疾患、アトピーと TDI 暴露との関連性なし (著者らの結論) ①FEV ₁ の年間減少に影響しない TDI 暴露濃度 (NOAEL) を確定できないが、②少なくとも TDI に感受性の高い人が 0.005 ppm (0.036 mg/m ³) より高い暴露濃度に総労働時間の 15% に相当する時間暴露されると、呼吸機能低下を生ずる、③②の結果は、NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所) の作業環境勧告濃度である 0.005 ppm を支持	
米国の TDI 製造工場の製造労働者 313 人 就業期間: 1967-1992 平均就業期間 15.4 年 対照群: 管理業務労働者 158 人 就業期間: 1967-1992 平均就業期間 12.2 年	後向きコホート研究 (1967-1997) 作業区域の TDI 空气中濃度 (1967-1973) 大部分の部署で <0.01 ppm 蒸留部署やタンカー積荷中で 0.06-0.08 ppm 8 時間-TWA (ppm) (1976-1988) 0.0059 (1989-1997) 0.0028 高暴露群 TWA (ppm) (1976-1984) 0.0099 (1985-1997) <0.001 通算平均濃度: 0.0042	TDI 喘息の年間罹患率 1980 年以前 1.8%、それ以降 0.7%、 平均罹患率 1.1% 18 年間の肺機能検査 (1980 年以降に就業の 371 人) 暴露群の FEV ₁ と FVC の年間減少量は対照群と比べて有意差はなく、TDI 暴露濃度に関連した変化なし しかし、FEV ₁ と FVC の年間減少量は、非喫煙者より喫煙者の方が大 (著者らの結論) TDI による喘息患者が低い罹患率で見出されるが、0.005 ppm までの TDI の累積暴露では肺機能への影響なし TDI の肺機能に対する 18 年間 NOAEL: 0.005 ppm (0.036 mg/m ³) (本評価書の判断)	Ott et al., 2000
米国の TDI 製造工場の TDI 製造部門労働者 (少なくとも 3 か月間以上製造に従事、平均就業期間は 46 か月間、最長 248 か月間) 305 人 対照群: 炭化水素化合物の製造部門労働者 581 人	後向きコホート研究 (1971-1997) 8 時間-TWA (ppm) (1976-1997) 0.0023 平均ピーク濃度 (ppm) (1976-1997) 0.0052	呼吸器疾患 暴露群: 喘息、種々のアレルギー、息切れ、持続性咳の有病数に有意な差なし 肺機能検査 FEV ₁ の平均年間減少量: 暴露群 30 mL/年 対照群 32 mL/年 (著者らの結論) 呼吸器疾患及び肺機能低下と TDI 暴露濃度との間には関連なし。したがって、0.005 ppm 以下の TDI 濃度に長期間暴露された結果として、呼吸器疾患が変化したり、肺機能の正	Bodner et al., 2001

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文献
		常な低下量の増大なし 3年間以上の TDI の NOAEL: 0.005 ppm (0.036 mg/m ³) (本評価書の判断)	
ポリウレタンフォーム製造工場で TDI に 1979 年から 1980 年の間に慢性暴露した労働者 96 人	事例研究 0.02 ppm 以下の環境濃度に 6-24 か月間暴露	0.02 ppm 以下の環境濃度に 6-24 か月間暴露された人の TDI 特異 IgE 抗体価と肺機能に変化なし	Karol, 1981
1972 年に操業を開始したスウェーデンのポリウレタンフォーム製造工場労働者 48 人 対照群 ①イソシアナートとアミンに暴露されなかった労働者 30 人 ②非喫煙で呼吸器疾患のない研究室員 24 人	呼吸器疾患の原因物質の特定研究 製造原料: TDI 90%、メチレンジフェニルイソシアナート (MDI) 10% 触媒: N-メチルモルフォリン、1,4-ジアザ-ビスクロ-[2,2,2]オクタン (DABCO) のアミン類を約 1% 含有 空气中濃度 (ppm) 原料から: TDI 0.0013-0.0028 MDI ²⁾ 不検出 触媒から: N-メチルモルフォリン 3.2-7.6 ppm DABCO 0.017-0.110 ppm	肺機能検査 FEV ₁ の平均値 第 2 対照群では第 1 対照群より有意に高値、暴露群と第 1 対照群では差なし メタコリン反応検査 高反応発症率は暴露群で第 1 及び第 2 対照群より有意に高値 TDI 特異あるいは MDI 特異 IgE 抗体 不検出 暴露群に気管支喘息を示す人はなし 時々喘鳴と息切れの症状 暴露群で 27%、第 1 対照群で 17% 眼のかすみの症状 暴露群の 42%、対照群にはなし (著者らの結論) TDI のみならずアミン類もまたポリウレタンフォーム製造労働者の呼吸器疾患の原因物質を示唆	Belin et al., 1983
2 ポリウレタンフォーム製造工場の労働者 435 人	5 年間 (1983-1987) の追跡研究 個人モニターを用いて、8 時間勤務中の暴露濃度測定: (258 人の平均値) 0.00145-0.00447 ppm 測定数率 >0.005 ppm 9% >0.02 ppm 1%	呼吸器疾患調査 (380 人、4 回の質問票調査) 慢性気管支炎 (過去 2 年間で年 3 か月間以上咳と痰の症状) の有病率は、累積暴露 (調査回数) と関連して 2.6、6.5、14.3% と増加 肺機能検査 (362 人) 平均勤続年数 (4.45、6.34、17.56 年) によって 3 累積暴露群 (ppm×月: 0.032 以下、0.032-0.086、0.086 以上) に分別 0.100 ppm×月群: 現喫煙者の FEV ₁ と FVC は元喫煙及び非喫煙者より有意な低値 一方、FEV ₁ の年間減少量に性差が認められ、男性の年間減少量は 71 mL/年と女性の 43 mL/年より大 (著者らの結論) 慢性気管支炎の有病率は累積暴露と関連して増加、肺機能低下が高累積暴露の現喫煙者	Jones et al., 1992

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文献
		に認められるが、年間あたりの肺機能減少には TDI 暴露濃度、暴露期間、喫煙の有無などの影響はない	
日本の 7 ポリウレタンフォーム製造工場の労働者 90 人 平均年齢 33.8 歳 平均雇用期間 13.3 年 対照群: 同じ工場の TDI 非暴露者 44 人 平均年齢 36.6 歳	横断研究 (1981 年) 勤務時間中の暴露量を個人モニターを用いて測定: 時間加重平均暴露濃度 0.0032 ppm (標本数 129 から算出) 0.02 ppm 以上の短時間暴露の標本数 16/129 いくつかの工場での TDI 以外の化学物質検出	肺機能検査 FVC、FEV ₁ 、MMF (最大呼気中間流量)、PEF (瞬間最大呼気流量) を測定 製造労働者の各指数値は、PEF の低値を除いて対照群と有意差なし 胸部 X 線検査 暴露、対照の両群に差なし 呼吸器症状 冬季の痰、鼻詰まり、鼻出血と就業中あるいは就業後の眼及び喉頭粘膜の刺激症状の発症率が製造労働者で有意に高値 (著者らの結論) TDI に過敏ではない労働者が 0.003 ppm (0.022 mg/m ³) 付近の TDI に長期間暴露されても、肺機能は悪化しない。しかし、TDI 以外の刺激性物質にも暴露されているので、呼吸器疾患と眼及び喉頭粘膜刺激の発症頻度を高めている原因物質を特定できない	Omae et al., 1992a
日本の 7 ポリウレタンフォーム製造工場の労働者 57 人 TDI 非暴露の対照労働者 24 人	追跡研究 4 年間 (1981-1985) 勤務時間中の暴露量を個人モニターで測定: 対象者をピーク濃度 0.003 ppm 未満を低 (L)、以上を高 (H) 暴露群に分類 H 群をピーク濃度 0.03 ppm 以上を H1、未満を H2 群に分類 8時間-TWA (平均) L 群 (28 人) 0.0001 ppm H 群 (29 人) 0.0057 ppm H1 群 (15 人) 0.0082 ppm H2 群 (14 人) 0.0017 ppm	肺機能検査(1981-1985 年) 身長と年齢で調整された肺機能指数値及び年間減少平均値に、H、L 群と対照群との間で有意差なし %MMF、%FEV ₁ % の年間平均減少値: H1 群は期待値及び L 群と比べて有意に大閉塞性肺機能指数の %MMF、%FEV ₁ % の年間平均減少値: H1 群は H2、L 群及び対照群より有意に大 これらの年間平均減少は、喫煙習慣の有無にかかわらず、4 群で同じ傾向、ただし、減少の程度は喫煙者の方が大 (著者らの結論) 製造労働者に生ずる閉塞性肺機能変化は、TWA より寧ろピーク濃度に影響され、短時間であっても 0.02 ppm (0.14 mg/m ³) より高い TDI 濃度に暴露されると、肺機能が低下する	Omae et al., 1992b
c. 呼吸器感受性			
TDI を用いた工場に隣接した事務所の事務系労働者 52 人のうち喘息患者と診断された労働者 4 人(男性 3 人、女性 1 人)	事務所の空気吸入口は TDI 工場の排気口から 23 フィート (約 7 メートル) 離れた距離にあり、吸入口の空気フィルターから TDI が検出	患者 4 人の呼吸機能に対する影響の検査: ポリウレタンのワニス単独または TDI との混合物を塗装した小部屋で全身暴露し、FEV ₁ を測定 ポリウレタンワニス単独 FEV ₁ に影響なし TDI とワニスとの混合物 15-60 分間暴露で 3 人の FEV ₁ の 3-16 時間	Carroll et al., 1976

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
		<p>に及ぶ持続的な低下傾向</p> <p>(著者らの結論) TDI 喘息患者は、一般的に、TDI に高い感受性をもち、0.001 ppm (0.072 mg/m³) 以下の TDI 濃度に反応して、長時間に及ぶ遅延性の重度の喘息反応を示す</p>	
<p>1974-1988 年の間に TDI 製造、TDI ポリウレタンフォーム製造、冷蔵庫のポリウレタンフォーム加工作業に従事し、イソシアナート類の暴露による喘息患者と診断された労働者 63 人のうち、TDI 以外のイソシアナート類で検査された 4 人を除いて 59 人</p>	<p>吸入惹起試験による再検査研究</p> <p>TDI(2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20) 蒸気で満たされた小部屋の中で、被験者を吸入暴露</p>	<p>0.02 ppm の TDI に 15 分間-5 時間暴露: TDI 陽性反応 (喘息症状の発現と肺機能検査で FEV₁ の 20% 以上低下) 27 人 TDI 陰性反応 32 人</p> <p>TDI に陽性または陰性反応を示した被験者: 年齢構成、就業中暴露期間、発病までの暴露期間、現在の呼吸器疾患症状 (咳、喘鳴、痰、喘息、鼻炎など) に有意差なし 現及び元喫煙の TDI 陽性者と陰性者の間: 平常の肺機能に差なし 非喫煙の TDI 陽性反応者: 肺機能低下</p> <p>(著者らの考察) FEV₁ を指標とした TDI 暴露による肺機能低下は TDI の種類によって異なり、作業現場で暴露した TDI の組成による可能性あり</p>	<p>Banks et al., 1989</p>
<p>1980 年から 1985 年の間に、TDI 喘息と診断された患者 60 人</p> <p>【内訳】 ポリウレタン塗装 53 人 ポリウレタンワニス製造 3 人 ポリウレタンフォーム製造 3 人 ポリウレタン樹脂で被覆された電線のハンダづけ作業 1 人</p>	<p>追跡研究 5 年後に再診し、症状の経過を調査</p> <p>勤務継続 17 人 転職 43 人 (継続、転職ともに喫煙習慣変化なし)</p>	<p>勤務継続者 FVC、FEV₁ の低下 メタコリンによる FEV₁ 15% 低下 (PD₁₅) 反応の有意な減少、喘息症状の有意な悪化</p> <p>転職者 喘息症状の軽減、メタコリンによる PD₁₅ 値 3 倍増の気管支反応性の回復 喘息が全快 12 人、軽減 10 人、症状が安定 16 人、悪化 5 人</p> <p>(著者らの結論) TDI 喘息から回復するには、早期の診断と速やかに暴露を避けることが肝要である</p>	<p>Pisati et al., 1993</p>
<p>TDI の暴露によって喘息を患った労働者 63 人</p>	<p>TDI 感作性の診断法開発研究</p> <p>TDI 0.005-0.010 ppm を 30 分間吸入暴露させて、TDI 感作を惹起</p>	<p>対象者の症状: TDI の流出など突発的な暴露がなかったが、仕事後も後も息切れ、喘鳴、空咳、胸の締め付け</p> <p>検査結果: 惹起直後に FEV₁ 値の低下 34 人 1 時間以内の早期反応 12 人 1 時間以後に遅延反応 13 人 早期と遅延の両方に反応 9 人 陽性反応者の 23 人がメタコリン反応</p> <p>血清総 IgE 抗体価: 早期及び早期と遅延と両方に反応者 > TDI 陰性者または遅延反応者 TDI 特異 IgE 抗体価と TDI 惹起反応はアトピー陽性とは関連なし</p> <p>(著者らの結論)</p>	<p>Karol et al., 1994</p>

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文献
		TDI 感作性の診断には、メタコリン反応検査が有効である	
d. 発がん性			
スウェーデンの 9 ポリウレタンフォーム製造工場の労働者 (1958-1987 年の間、少なくとも 1 日以上勤務) 男女合計 7,023 人のうち、がん患者 114 人 対照群 313 人	症例・対照研究 (1958-1987) TDI の最大濃度: 0.026~3.0 mg/m ³ MDI 測定濃度: 0.10 mg/m ³ 未満 通常は検出限界の 0.01 mg/m ³ 以下	年齢、罹患時期、性、工場で調整した結果、イソシアナート類の暴露及びがん発生の潜伏期と発がんリスクの増加との間には関連なし 直腸がん及び非ホジキンリンパ腫の罹患率と暴露との相関なし 高暴露群に前立腺がん、結腸がんの増加傾向がみられたが、有意差なし オッズ比 (高暴露群) 潜伏期間 <10 年 >10 年 前立腺がん(罹患数) 2.66 (4) 2.61 (2) 90%信頼区間(CI) 0.39-18.1 0.28-24.5 結腸がん (罹患数) 0.69 (1) 0.0 (0) 90%CI 0.07-6.91 0.0 (著者らの結論) イソシアナート類に職業暴露されても発がんのリスクは増加しない	Hagmar et al., 1993
英国の 11 ポリウレタンフォーム製造工場の労働者 (1958-1979 年の間、6 か月以上勤務) 男性 5,824 人 女性 2,464 人 合計 8,288 人	歴史的な前向きコホート研究 (1958-1988) 1978-1986 年の間: 8 時間加重平均暴露 (TWA) 濃度 (ppm) で暴露群分類: 非 0.0015 以下 低 0.0015-0.004 高 0.004 以上	1958-1988 年の死亡率、1971-1986 年のがん発生率を人-年法に従って国民統計結果と比較・解析 死亡数: コホートの全死亡数 816 人、標準化死亡比 (SMR) 0.97 で、全死亡数は期待値 (843.5 人) に近い値 がん死亡数: がん死亡数 221 人、SMR は 0.88 男性: 死亡率を高める特定の発がんなし 女性: 膵臓がん及び肺がんによる死亡多数。 膵臓がんの死亡数: 6 (期待値 2.2; SMR 2.71; 95%信頼区間(CI) 1.00-5.95) 肺がん死亡数: 16 (期待値 9.1; SMR 1.76; CI 1.00-2.85) 女性労働者の肺がんによる死亡あるいは罹患に関するコホート内症例・対照研究結果、1 年間以上の暴露による相対危険度は最大で 1.2 (95%CI 0.2~7.0) であり、9 か所すべての暴露源について有意差なし (著者らの結論) 解析結果から、発がんリスクは暴露に関係なし。初期調査で、女性労働者に喫煙率が高かったため、喫煙が女性の高いがん発生率に関与	Sorahan & Pope, 1993
米国の 4 ポリウレタンフォーム製造工場の労働者	後向きコホート研究 (1965-1993)	1993 年末での生存率は 96.6% 対象者の死亡数を性、人種、年齢、期間で調整して、人-年法を用いて国民統計と比較	Schnorr et al., 1996

表 7-3 *m*-トリレンジイソシアネートの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	4,130、5,620 (雄) (雌)	3,060-5,110 5,800 (2,4-TDI)	ND	ND
吸入 LC ₅₀ (ppm) (mg/m ³)	9.7 (4 時間) (69.8)	13.9-49.8 (4 時間) (100-359)	11.0 (4 時間) (79.2)	12.7 (4 時間) (91.4)
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	10,000->16,000 (2,4-TDI)	ND

ND: データなし

出典 : ACGIH, 2004; IPCS, 1987; Bunge et al., 1977; Duncan et al., 1962; Harton and Rawl, 1976; Karol, 1983; Scheel et al., 1964; Shangha and Alarie, 1979; Stevens and Palmer, 1970; Weyel et al., 1982; Woolrich, 1982; Zapp, 1957

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-4)

2,4-TDI はウサギとモルモットの皮膚及びウサギの眼に対して刺激性を示す。

表 7-4 *m*-トリレンジイソシアネートの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	投与物質	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ウサギ	2,4-TDI	皮膚一次刺激性	ND	16,000 mg/kg	強度の皮膚刺激性 を示す	Zapp, 1957
モルモット	2,4-TDI	皮膚一次刺激性	ND	10%溶液 (溶媒: フ タ ル 酸 ジ メ チ ル)	皮膚刺激性を示す	
ウサギ	2,4-TDI	眼刺激性	ND	ND	眼瞼結膜に中等度 の刺激性と角膜上 皮に軽度な損傷を 示す	

7.3.3 感作性 (表 7-5)

TDI は、モルモットの皮膚及び呼吸器に対して感作性を示し、マウスに対して呼吸器感作性を示す。

表 7-5 *m*-トリレンジイソシアネートの感作性試験結果

動物種等	投与物質 (2,4-TDI ¹⁾ : 2,6-TDI比)	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
モルモット English 雌 250-300 g 8 匹	TDI (2,4-TDI: 2,6-TDI, 80:20) 純度 99.7%以上	<u>皮膚感作 性試験</u>	感作: TDI を背部皮 膚に適用 適用後 7 日目 に 惹起: TDI を適用	感作: 10%の溶液 (溶媒: オリ ーブ油) 50 μ L を皮膚適用 惹起: 0.1% TDI の 25 μ L を適用 して惹起 24 時間後ま で皮膚反応 を観察	対照のオリーブ油 では 24 時間後も皮 膚反応なし TDI 溶液の適用で 7 匹が 4 時間後に紅 斑反応を開始、24 時 間後に最大反応を 示す TDI は皮膚感作性を 有することを示唆	Karol et al., 1981
モルモット Hartley 若齢 5 匹/群	2,4-TDI 純度 97.5%以上、 2.5%以下の 2,6-TDI を 含む	<u>皮膚感作 性試験</u>	感作: 2,4-TDI 溶液を 剪毛した背部 皮膚に開放適 用 適用後 5 日目 に 惹起: 2,4-TDI 溶液を 適用	<u>感作性判定</u> 感作: 8、20、40% 溶液 (溶媒: <i>n</i> -ブチ ルエーテル) 50 μ L 惹起: 0、0.025、 0.05、0.1、0.2、 0.4%溶液 25 μ L 24 時間後ま で皮膚反応 を観察	惹起後 24 時間で 溶媒対照群: 皮膚反応なし 2,4-TDI 適用群: 0.025% 以上で皮 膚反応が陽性 感作反応を示す	Koschier et al., 1983
モルモット Hartley 若齢 8 匹/群	2,4-TDI 純度 97.5%以上、 2.5%以下の 2,6-TDI を 含む	<u>皮膚感作 性試験</u>	感作: 2,4-TDI 溶液を 開放適用 適用後 5 日目 に 惹起: 2,4-TDI 溶液を 適用	<u>閾値決定</u> 感作: 4%溶液 50 μ L 惹起: 0、0.006、 0.012、0.025、 0.05、0.1%溶 液 25 μ L 24 時間後ま で皮膚反応 を観察	惹起: 0.012% (適用量 3 μ g/匹) 以下で感作反 応なし 0.025% 以上 (適用量 6.25 μ g/匹以上) で 感作反応示す 4% (適用量 2 mg/匹) の感作群における NOEL: 0.012% (3 μ g/匹)	
モルモット English 雌 250-300 g 8 匹/群	TDI (2,4-TDI: 2,6-TDI, 80:20) 純度 99.7%以上	<u>呼吸器感 作性試験</u>	感作: TDI を背部皮 膚に 7 日間適 用 適用後 14 日目 に惹起: TDI 蒸気	感作: 1、10、25、 100%溶液 (溶媒: オリ ーブ油) 50 μ L を皮膚適用 惹起:	吸入直後に呼吸数 の増加 肺過敏症を示す	Karol et al., 1981

動物種等	投与物質 (2,4-TDI ¹⁾ : 2,6-TDI比)	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
			または TDI-GSA ²⁾ エアロゾルを吸入暴露	0.005 ppm (0.03 mg/m ³) の TDI 蒸気 または 12 μg/L TDI-GSA エアロゾルを吸入暴露して惹起 惹起直後に呼吸数測定		
モルモット English 雌 250-300 g 4 匹/群	TDI (2,4-TDI: 2,6-TDI, 80:20) 純度 99.7%以上	<u>呼吸器感 作性試験</u>	感作: TDI 蒸気を 5 日間 (3 時間/ 日) 頭部暴露 感作後 22 日目に惹起: TDI-GSA エアロゾルを吸入暴露	感作: 0、0.12、0.36、 0.61、0.93、 4.70、7.60、 10.00 ppm (0、0.86、2.6、 4.4、6.7、33.8、 54.7、72.0 mg/m ³) を吸入暴露 惹起: 1% TDI-GSA エアロゾルを吸入暴露して惹起 惹起 5 分後に呼吸数測定	惹起: 0.12 ppm で呼吸数は変化なし 0.36、0.61、0.93 ppm で増加 4.70 ppm 以上では呼吸数増加を示さず 一方、TDI 特異抗体 (Ig クラス不明) の産生 0.36 ppm 以上で濃度に依存して増加、 0.93 ppm 以上で一定 別に、0.02 ppm、6 時間/日の頻度で、70 日間全身暴露した場合、呼吸数増加及び TDI 特異抗体の産生なし 結論: TDI の反復吸入暴露で肺過敏症を生ずる。0.02 ppm 暴露では過敏症反応を示さず、4.70 ppm 以上で呼吸数増加なしは肺毒性のため。	Karol, 1983
モルモット Hartley 雌 300-350 g 6 匹/群	TDI (組成不明)	<u>呼吸器感 作性試験</u>	感作: TDI 蒸気を 5 日間 (3 時間/ 日) 全身暴露 感作後 3 週目に惹起: TDI-GSA エアロゾルを吸入暴露	感作: 0、0.02、0.2、 0.6、1.0 ppm (0、0.14、 1.44、4.32、 7.20 mg/m ³) を吸入暴露 惹起: 1% TDI-GSA のエアロゾルを吸入暴露して惹起	惹起: 0.02 ppm: TDI 特異 IgG ₁ 抗体産生と呼吸数変化なし、マスト細胞のヒスタミン放出なし 0.2 ppm 以上: TDI 特異 IgG ₁ 抗体の産生、呼吸数低下、マスト細胞のヒスタミン放出 結論:	Huang et al., 1993

動物種等	投与物質 (2,4-TDI ¹⁾ : 2,6-TDI比)	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
				惹起 15 分後 TDI 特異 IgG ₁ 抗体量 測定、 呼吸数測定 及び 肺マスト細 胞の TDI-GSA 添加による ヒスタミン 放出量測定	①TDI は呼吸器感作 性を示す ②TDI 特異 IgG ₁ 抗体が肺マスト細 胞のヒスタミン放 出と呼吸器の即時 反応に関与を示唆 ③TDI 特異 IgG ₁ 抗体の産生、呼吸数 低下に TDI 暴露の閾 値がある。閾値は 0.02 ppm (0.14 mg/m ³)	
マウス BALB/c 雄 6-8 週齢 10-12 匹/群	TDI (組成不明)	<u>呼吸器感 作性試験</u>	感作: TDI 溶液を 2 日間 (2 回/日) 皮膚適用 感作後 8 日目 に惹起: TDI 溶液を鼻 腔内点鼻	感作: 0、1%溶液 (溶媒: アセ トン4/オリ ーブ油 1) 各 100 μL を 剃毛した背 部、胸部、四 肢に皮膚適 用 惹起: 0、0.01、0.1、 1%TDI 溶液 20 μL を鼻腔 内点鼻して 惹起 惹起後 気管を摘出、 副交感神経 興奮薬カル バコール添 加による摘 出気管の収 縮力測定	惹起: 0.1%以上: 24 時間後摘出の気 管はカルバコール 添加による有意な 収縮、 2、48 時間後では、 溶媒対照群と有意 差なし 1%TDI: 2、24 時間後の血清 中に TDI 特異 IgE 不 検出 結論: TDI はリンパ球に依 存し、IgE に依存し ない気管過敏症を 生ずる	Scheerens et al., 1996

1) TDI: *m*-トリレンジイソシアネート、2): TDI 結合モルモット血清アルブミン

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-6)

TDI の反復投与毒性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、アカゲザルを用いた吸入暴露試験、モルモットを用いた点鼻適用試験が行われている。経口投与では、マウスとラットの雌雄に体重増加抑制、マウス雄に腎尿管の巨細胞化の顕著な増加、ラット雌雄に急性気管支肺炎の増加を生ずる。吸入暴露では、マウス及びラットに鼻腔呼吸上皮の萎縮、化生、炎症を伴う慢性鼻炎または壊死性鼻炎を生ずる。点鼻適用では、モルモットの雄に肺炎を惹き起こす。経口及び吸入経路における TDI の主な標的器官は呼吸器系である。

経口投与では、F344/N ラットの雌雄 (12 週齢、50 匹/群) に TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20; 純度 99.8%) (溶媒: コーン油) を雄には 0、30、60 mg/kg/日 (分析濃度 0、23、49 mg/kg/日)、雌には 0、60、120 mg/kg/日 (分析濃度 0、49、108 mg/kg/日) の用量で、5 日/週の頻度で、106 週間強制経口投与した反復投与毒性・発がん性試験で、体重、器官重量の測定、34~35 の器官・組織の病理組織学的検査を行った。投与の結果、108 週間目の生存率は、用量順に、雄では 36/50、14/50、8/50 であり、雌では 36/50、19/50、6/50 であった。投与 4 か月以内で死亡した雌雄の肺に顕著なうっ血と水腫を生じ、水腫は細気管支、肺胞、脈管周囲に観察された。雄では 30 mg/kg/日以上以上の投与群で、雌では 60 mg/kg/日以上の投与群で、用量に依存した体重増加抑制と気管支肺炎の増加がみられた。しかし、それ以外の TDI に関連した一般状態及び非腫瘍性の病理組織学的な変化は認められなかった (U.S. NTP, 1986)。これらの結果から、雄の最低用量の 30 mg/kg/日 で実験終了時の生存率が 14/50 (28%) と低下しており、反復投与毒性試験としては用量設定に問題があるが、最低用量で体重増加抑制と気管支肺炎の増加が観察されているので、NOAEL は求められない。したがって、本評価書では、LOAEL が投与量として 30 mg/kg/日、実効用量として 23 mg/kg/日であると判断する。

吸入暴露では、ICR マウスの雌雄 (3~4 週齢、雄: 90 匹/群; 雌: 89~90 匹/群) に TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20) 0、0.05、0.15 ppm (0、0.36、1.08 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で、104 週間吸入 (全身) 暴露した反復投与毒性及び発がん性試験で、一般状態観察、体重及び器官重量測定、肺、鼻甲を含む 34 の器官・組織の病理組織学的検査、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査が行われた。対照、低濃度、高濃度群の死亡率は、それぞれ、雄では 78、70、70%、雌では 60、77、74% であり、雌の死亡率は暴露濃度に依存しなかったが、有意な増加を示した。器官重量、血液学的及び血液生化学的検査値、尿検査値には濃度に関連した変化はなかった。また、鼻腔を除いた器官・組織には濃度に関連した非腫瘍性変化は認められなかった。0.05 ppm 以上で、雌雄に萎縮性鼻炎あるいは粘膜及び扁平上皮化生、壊死巣を伴う壊死性鼻炎を生じ、濃度に関連した発症率増加と重篤度の亢進を示した。0.15 ppm で、雌雄に有意な体重増加抑制を生じ、一部のマウスの下気道に間質性肺炎、カタル性気管支炎、眼に角膜炎が認められた (Loeser, 1983)。これらの結果から、最低濃度の 0.05 ppm でも慢性鼻炎及び壊死性鼻炎を生ずるため、NOAEL は求められない。したがって、本評価書では、この試験での LOAEL は 0.05 ppm (0.36 mg/m³) であると判断する。

表 7-6 m-トリレンジイソシアネートの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与物質 (2,4-TDI ¹): 2,6-TD比)	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 9週齢 10匹/群	TDI (80:20)	強制経口 投与	13 週間 (5 日/週)	(溶媒: コーン油) 0、15、30、 60、120、240 mg/kg/日	120 mg/kg/日: 雌: 1 匹死亡 240 mg/kg/日: 雌: 2 匹死亡 死亡動物の肺に壊死と炎症	U.S. NTP, 1986

動物種等	投与物質 (2,4-TDI ¹⁾ : 2,6-TD比)	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 12週齢 50匹/群	TDI (80:20)	強制経口 投与	105週間 (5日/週)	(溶媒: コーン油) 雄: 0、120、240 mg/kg/日 (実効用量: 0、108、202 mg/kg/日) 雌: 0、60、120 mg/kg/日 (実効用量: 0、49、108 mg/kg/日)	生存率: (用量) 0 低 高 雄 46/50、40/50、26/50 雌 34/50、43/50、33/50 雄: 120 mg/kg/日以上: 用量に依存した体重増加抑 制、腎尿細管に巨細胞の顕 著な増加 雌: 120 mg/kg/日: 体重増加抑制、それ以外の TDI に関連した一般状態及 び腫瘍を除いた病理組織学 的な変化なし	
ラット 6匹/群	2,4-TDI	強制経口 投与	10日間	0、1,500 mg/kg/日	1,500 mg/kg/日: 50%のラットが死亡 病理学的検査で消化管の腐食 性病変と肝臓に毒性病変	Zapp, 1957
ラット F344/N 雌雄 12週齢 10匹/群	TDI (80:20)	強制経口 投与	13週間 (5日/週)	(溶媒: コーン油) 0、15、30、 60、120、240 mg/kg/日	120 mg/kg/日以上: 雄: 10%以上の体重増加抑制 240 mg/kg/日: 雌雄: 細気管支にムコイド物 質の蓄積を伴った気管支肺 炎 (ムコイド性気管支肺炎) 気管支肺炎症状の程度 雄では軽度～中等度 雌では中等度～重度 NOAEL: 60 mg/kg/日 (本評価書の判断)	U.S. NTP, 1986
ラット F344/N 雌雄 12週齢 50匹/群	TDI (80:20)	強制経口 投与	106週間 (5日/週)	(溶媒: コーン油) 雄: 0、30、60 mg/kg/日 (実効用量: 0、 23、49 mg/kg/日) 雌: 0、60、120 mg/kg/日 (実効用量: 0、 49、108 mg/kg/日)	生存率: 暴露群 0 低 高 雄 36/50 14/50 8/50 雌 36/50 19/50 6/50 投与4か月以内の死亡雌雄: 肺に顕著なうっ血と水腫、水 腫は細気管支、肺胞、脈管周 囲に分布 雄: 30 mg/kg/日以上 雌: 60 mg/kg/日以上 用量に依存した体重増加抑 制と急性気管支肺炎の増加 LOAEL: 30 mg/kg/日 (実効用量 23 mg/kg/日) (本評価書の判断)	

動物種等	投与物質 (2,4-TDI ¹⁾ : 2,6-TD比)	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス Swiss 雄 20-25 g 10 匹/群	TDI (80:20)	吸入暴露	4、9、14 日間 (6 時間/日)	0、0.1、0.99 ppm (0、0.72、7.2 mg/m ³)	上気道刺激性の指標となる RD ₅₀ (呼吸数の 50%減少を惹 き起こす 15 分間暴露濃度): 0.29 ppm と測定 0.1 ppm: 4 日間暴露で鼻腔の呼吸上 皮の炎症、扁平上皮化生、 壊死 暴露期間を 9 日間または 14 日間に延長すると、症状は 重篤化。ただし、嗅上皮、 気管、肺には毒性影響なし	Zissu, 1995
マウス ICR 雌雄 3-4週齢 雄90匹/群 雌89-90 匹/群	TDI (80:20)	吸入暴露 (全身暴露)	104 週間 (6 時間/日 5 日/週)	0、0.05、0.15 ppm (0、0.36、1.08 mg/m ³)	死亡率 (%) 暴露濃度(ppm) 0 0.05 0.15 雄 78 70 70 雌 60 77 74 器官重量、血液学的及び血液 生化学的検査値、尿検査値に は濃度に関連した変化なし 鼻腔を除いた器官・組織には 濃度に関連した非腫瘍性変化 なし 0.05 ppm 以上: 雌雄: 萎縮性鼻炎あるいは粘 膜及び扁平上皮化生、壊死 巣を伴う壊死性鼻炎 0.15 ppm: 雌雄: 有意な体重増加抑制、 一部のマウスの下気道に間 質性肺炎、カタル性気管支 炎、眼に角膜炎 LOAEL: 0.05 ppm (0.36 mg/m ³) (本評価書の判断)	Loeser, 1983
マウス Swiss- Webser 雄 24-27 g 4 匹/群	2,4-TDI	吸入暴露	① 5 日間 (3 時間/日) ② 3 日間 (3 時間/日)	①0、 0.0016-0.018 ppm (0、 0.01-0.13 mg/m ³) 及び 0.023-1.18 ppm (0.17-8.5 mg/m ³) ②0、0.031、 0.250 ppm (0、0.22、1.8 mg/m ³)	① 0.023 ppm 以上: 呼吸数の減少 ② 0.250 ppm: 鼻腔粘膜と鼻部呼吸上皮に 病変、嗅上皮には変化なし (著者らの考察) 時間加重平均作業環境許容濃 度 (TWA-TLV) として 0.006 ppm (0.043mg/m ³) を推奨	Sangha & Alarie, 1979

動物種等	投与物質 (2,4-TDI ¹⁾ : 2,6-TD比)	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス Swiss- Webster 雄 25-30 g 24-34 匹/群	2,4-TDI	吸入暴露	5 日間 (6 時間/日)	0、0.4 ppm (0、2.9 mg/m ³)	RD ₅₀ : 0.4 ppm 0.4 ppm: 鼻前庭に近接する前部呼吸 上皮に軽度の炎症を伴う中 等度の剥離、びらん、潰瘍 または壊死と重度の扁平上 皮化生、鼻腔背側部の嗅上 皮に中等度の潰瘍または壊 死、粘膜固有層内の嗅覚神 経の軽微な喪失	Buckley et al., 1984
ラット	TDI (80:20)	吸入暴露	4、10 日間、 2、4、7 週 間 (6 時間/日 6 日/週)	0、0.1、0.5、 1.0、5.0 ppm (0、0.72、 3.6、7.2、 36.0 mg/m ³)	①0.1 ppm: 7 週間暴露(40 回) 体重減少、呼吸器系に変化 なし ②0.5 ppm: 4 週間暴露(24 回) 暴露開始時体重 91~124 g の死亡率は 45% 140~180 g の死亡率 0% 重度の気管支周囲炎と拡張 性気管支肺炎の後遺症、暴 露終了後数か月間で全快 ③1.0 ppm: 2 週間暴露 (10 回) 75%の死亡率、重度の気管支 周囲炎と拡張性気管支肺炎 の後遺症、暴露終了後数か 月間で、症状は軽減したが、 全快せず ④5.0 ppm: 4 日間暴露 (4 回) 死亡率 65%、重度の気管支 周囲炎と拡張性気管支肺炎 の後遺症、死亡原因は気管 支と気管の粘膜組織の剥離 による気道閉塞	Henschler et al., 1962
ラット SD 雌雄 6-9週齢 雄 104 雌104-105 匹/群	TDI (80:20)	吸入暴露 (全身暴露)	110 週間 (雄) 108 週間 (雌) (6 時間/日 5 日/週)	0、0.05、0.15 ppm (0、0.36、1.08 mg/m ³)	死亡率 (%) 暴露濃度(ppm) 0 0.05 0.15 雄 65 67 71 雌 68 75 64 雌雄の死亡率に有意な変化 なし 0.15 ppm: 雌雄: 暴露開始 12 週間で有意 な体重増加抑制とその後の 回復	Loeser, 1983
ラット 6匹/群	2,4-TDI	吸入暴露	30 日間 (6 時間/日) 79 日間 (6 時間/日)	0、1、2 ppm (0、7.2、 14.4 mg/m ³) 0、1.5 ppm (0、10.8 mg/m ³)	1 ppm 以上: 気管・気管支炎 1.5 ppm: 5 匹中 4 匹に気管支炎	Zapp, 1957

動物種等	投与物質 (2,4-TDI ¹⁾ : 2,6-TD比)	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット、 ウサギ、 モルモット	TDI (組成 不明)	吸入暴露	① 13 週間 (6 時間/日 5 日/週) ② 38 週間 (6 時間/日 1 日/週) ラット、ウ サギ	0、0.1 ppm (0、0.72 mg/m ³)	① 0.1 ppm: ウサギ、モルモットに呼吸発 作 ラット、ウサギ、モルモット に肺炎 ラットに線維性組織増殖 ② 0.1 ppm: ラットに肺炎 ウサギの肺に変化なし	Niewenhuis et al., 1965
モルモッ ト 3か月齢	TDI (組成 不明)	吸入暴露	3 日間 (6 時間/日) 3 週間後に 5 時間	0、0.01、0.02、 0.5、2、5 ppm (0、0.072、 0.14、3.6、14、 36 mg/m ³) 0.02 ppm	2 ppm 以上: 呼吸数が有意に減少	Stevens & Palmer, 1970
アカゲザ ル 1匹/群	TDI (組成 不明)	吸入暴露	①2-3 日間 (6 時間/日) 3 週間後に 6 時間 ②23 日間 (6 時間/日)	① 0、0.13、 0.4、0.7 ppm (0、0.94、2.9、 5.0 mg/m ³) 0.02 ppm ②0.02 ppm	①0.4 ppm 以上: 暴露中に流涙、再暴露では呼 吸数に変化なし 血液中に TDI に沈降または凝 集素反応する TDI 特異抗体(Ig クラス不明)不検出 ②呼吸数変化なし (著者らの結論) アカゲザルは TDI にアレルギー ー反応と異なる過敏症を示す	
モルモッ ト Hartley 雄 250-300 g 5-10匹/群	2,4-TDI	点鼻 (鼻腔粘膜 適用)	①1 週間 (1 回/日) 続けて ②4 週間 (1 回/週)	① 0、10% (溶媒: 酢酸 エチル) 10 μ L ② 0、5% 10 μ L	適用群: 5%TDI 溶液を適用毎に30分 -6 時間の間努力性深呼吸 最終適用後 2-24 時間 肺に単核細胞と好酸球の浸 潤を伴う肺肺炎、 上皮様組織球、多核巨細胞、 リンパ球、好酸球を含む小 肉芽腫 肺葉下部の気管支粘膜に好 酸球の顕著な凝集 7 日後 病理組織学的所見、対照群 と差なし	Yamada et al., 1995

1) TDI: *m*-トリレンジイソシアネート

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-7)

TDI の生殖・発生毒性については、ラットを用いた吸入暴露による試験が行われている。ラッ

トの親動物に鼻炎の増加を生ずるが、生殖毒性は最高濃度まで認められていない。児動物には、0.5 ppm で F₁ 世代の胎児期に第 5 頸椎の化骨遅延の有意な変異、成熟後では 0.3 ppm で体重増加抑制と鼻炎発症率の増加、また F₂ 動物の授乳期間中に 0.08 ppm 以上で体重増加抑制を示すが、奇形を惹き起こさない。したがって、TDI はラットに対して親動物毒性と発生毒性を示すが、生殖毒性と催奇形性を示さない。ラットに対する吸入暴露による発生毒性の NOAEL は、授乳期間中の F₂ 動物の体重増加抑制を生じない 0.02 ppm (0.14 mg/m³) である。

表 7-7 m-トリレンジイソシアネートの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与物質 (2,4-TDI ¹⁾ :2,6-TD 比)	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄 6 週齢 28 匹/群	TDI (80:20)	2 世代生殖毒性試験 吸入暴露	F ₀ 世代: <u>交配前</u> 雌雄: 10週間 (6時間/日 5日/週) <u>交配後</u> 雌: 妊娠 19 日 まで (中断) 分娩後 5-20日 まで 雄: F ₁ 動物の 出生まで <u>F₁世代</u> 生後 28 日 から 12 週 間暴露後 交配、その 後親動物 と同様な 手順で暴 露	0、0.02、 0.08、0.3 ppm (0、0.14、 0.58、2.16 mg/m ³)	<u>F₀動物</u> 0.02 ppm以上: 雌雄: 鼻甲介に炎症の増加 雄: 体重増加 0.3 ppm: 雌雄: 鼻甲介呼吸上皮の過形 成と異形成の増加 雄: 鼻汁分泌の増加 雌: 頭部被毛の赤染化、体重 増加 生殖・発生に関して: 交尾率、妊娠率、出産率及び 産児数、生存新生児数、性比、 授乳期間生存児数、また授乳 期間中のF ₁ 動物の一般状態に TDIに関連した変化なし <u>F₁動物</u> 0.02 ppm以上: 雌雄: 鼻炎の増加 0.08 ppm以上: 雌: 被毛の赤染化の増加 0.3 ppm: 交配前12週間暴露中に 雌雄: 体重の増加抑制と回復 雌: 鼻孔周辺の痂皮形成、被 毛の赤染色化 生殖・発生に関して: 交尾率、妊娠率、出産率及び 生存新生児数、授乳期間生存 児数、また授乳期間中のF ₂ 動 物の一般状態にTDIに関連 した変化なし <u>F₂動物:</u> 0.08 ppm以上: 授乳期間中に体 重増加抑制 NOAEL: 親動物毒性: <0.02 ppm	Tyl et al., 1999b

動物種等	投与物質 (2,4-TDI ¹⁾ :2,6-TD 比)	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
					生殖毒性: 0.3 ppm 発生毒性: 0.02 ppm	
ラット SD 雌 10 週齢 25 匹/群	TDI (80:20)	発生毒性 試験 吸入暴露	妊娠 6-15日 (6時間/日) 21日に 帝王切開	0、0.02、 0.10、0.50 ppm (0、0.14、 0.72、3.60 mg/m ³)	母動物: 0.50 ppm: 体重と摂餌量の減 少、但し、摂水量に変化な し 呼吸音異常の増加、赤色鼻 汁の分泌増加 児動物: 0.50 ppm: 第5頸椎の化骨遅延 の有意な増加、但し、胎児 の性比及び体重変化なし 催奇形性なし NOAEL: 母動物毒性: 0.10 ppm 発生毒性: 0.10 ppm	Tyl et al., 1999a

1) TDI: *m*-トリレンジイソシアネート

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-8)

TDI の遺伝毒性については、*in vitro* ではネズミチフス菌の復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞の前進突然変異試験、CHO 細胞、ヒト末梢血リンパ球の染色体異常試験、CHO 細胞の姉妹染色分体交換試験の各種の試験で陽性を示し、加えてヒト末梢血白血球の DNA 鎖切断検出試験及び児ウシ胸腺 DNA を用いた DNA 鎖切断検出試験で陽性を示している。*in vivo* 試験では、キイロショウジョウバエの伴性劣性致死試験で陽性を示すが、マウスとラットの多染性赤血球の小核試験では陰性を示している。したがって、複数の *in vitro* の試験で陽性報告があり、動物を用いた *in vivo* の試験でも陽性報告があることから、TDI は遺伝毒性を有するものと判断する。なお、TDI の遺伝毒性は水と反応して生成した TDA などの反応物によるものと考えられる。

表 7-8 *m*-トリレンジイソシアネートの遺伝毒性試験結果

	試験系	被験物質 (2,4-TDI ¹⁾ : 2,6-TDI 比)	試験材料	処理条件	用量 ²⁾ (LED また は HID)	結果 ³⁾		文 献
						-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	TDI (80:20)	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1538 TA1537	ポリエチ レン袋内 でプレー ト培養	125-1,000 μ g/plate (LED, 500)	—	+	Andersen et al., 1980
		TDI (80:20)	ネズミチフス菌 TA98、TA100 TA1535、TA1537	プレート 法	125-2,000 μ g/plate (LED, 125)	—	—	

試験系	被験物質 (2,4-TDI ¹⁾ : 2,6-TDI 比)	試験材料	処理条件	用量 ²⁾ (LED また は HID)	結果 ³⁾		文献
					-S9	+S9	
	2,4-TDI	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1538		4-2,500 μ g/plate (HID, 2,500)	ND	-	Anderson & Styles, 1978
	2,4-TDI	ネズミチフス菌 TA98、TA1537 TA1535	プレート 法	50-1,000 μ g/plate (LED, 100)	-	+	Seel et al., 1999
	2,6-TDI	ネズミチフス菌 TA98 TA1535、TA1537	プレート 法	150-4,800 μ g/plate (LED, 300)	-	+	
前進突然変異	2,4-TDI	マウスリンパ腫 細胞 L5178Y TK ^{+/-}	プレイン キューバー シヨン法 4 時間	50-150 μ g/mL (LED, 75)	+	+	McGregor et al., 1991
	2,6-TDI	マウスリンパ腫 細胞 L5178Y TK ^{+/-}	プレイン キューバー シヨン法 4 時間	10-150 μ g/mL (LED, 25)	+	+	
染色体異常	TDI (80:20)	ヒト末梢血リン パ球	組織培養 (暴露時間) -S9 24 +S9 1.5 暴露後 48 時間 培養 して観察	-S9: 0.0023-0.18 μ g/mL +S9: 0.011-0.092 μ g/mL	+	+	Maki-Paakk anen & Norppa, 1987
	2,4-TDI (純度 94%)	CHO 細胞 ⁴⁾	組織培養 (暴露時間) -S9 10 +S9 2	300-1,000 μ g/mL	-	-	Gulati et al., 1989
	2,6-TDI (純度 >99%)	CHO 細胞	組織培養 (時間) -S9 10 +S9 2	-S9: 600-1,000 μ g/mL (LED, 600) +S9: 160-500 μ g/mL	+	-	
不定期 DNA 合成	TDI (組成不明)	雄 F344 ラット 初代培養肝細胞	組織培養 37°C、一晚	0.50-50.00 μ g/mL			Shaddock et al., 1990
		代謝活性化前処 理 なし アロクロール 1254 3-メチルコラン トレン			-	ND	
					-	ND	
DNA 鎖切断	TDI (80:20)	ヒト末梢血白血 球	37°C 2 時間	2,400、5, 500 μ g/mL	+	ND	Marczynski et al., 1992

	試験系	被験物質 (2,4-TDI ¹⁾ : 2,6-TDI 比)	試験材料	処理条件	用量 ²⁾ (LED また は HID)	結果 ³⁾		文献
						-S9	+S9	
	DNA 鎖切断 及び付加	TDI (80:20)	児ウシ胸腺 DNA 1 mg/mL (3.25 mM)	37°C 10、20 分間	0、10.4、52 μ mol/mL	+	ND	Peel et al., 1997
	姉妹染色分体 交換	TDI (80:20)	ヒト末梢血リン パ球	組織培養 (時間) -S9 48 +S9 1.5 (S9 処理後 22.5 時間 無添加培 養)	0.0018- 0.092 μ g/mL	-	-	Maki-Paakk anen & Norppa, 1987
		2,4-TDI (純度 94%)	CHO 細胞	組織培養 2 時間	-S9: 250-500 μ g/mL +S9: 16-500 μ g/mL	±	-	Gulati et al., 1989
		2,6-TD (純度 >99%)	CHO 細胞	組織培養 2 時間	-S9: 50-300 μ g/mL (LED, 50) +S9: 16-1,600 μ g/mL	+	-	
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死	TDI (80:20) (純度 99%)	キイロシヨウジ ヨウバエ	経口投与 (飲水) 72 時間	0、15,000 ppm (0、18 mg/mL)	+		Fourman et al., 1994
	小核	TDI (80:20)	ICR マウス 多染性赤血球	吸入暴露 4 週間	0、0.05、0.15 ppm (0、0.36、 1.08 mg/m ³)	-		Loeser, 1983
		TDI (80:20)	SD ラット 多染性赤血球	吸入暴露 4 週間	0、0.05、0.15 ppm (0、0.36、 1.08 mg/m ³)	-		

ND: データなし

1) TDI: *m*-トリレンジイソシアネート

2) LED: 最小作用量; HID: 最大無作用量、

3) +: 陽性; -: 陰性; ±: 不定

4) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽 CHO 細胞

7.3.7 発がん性 (表 7-9、表 7-10)

TDIの発がん性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験と、マウス、ラットを用いた吸入暴露試験が行われており、吸入経路では、発がん性は認められていないが、経口経路ではマウスの雌に血管腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、悪性リンパ腫を生ずる。ラットでは雄には皮下線維腫、膵臓腺房細胞腺腫、雌には乳腺腺腫/線維腺腫 (合計)、膵島細胞腺腫、肝臓の腫瘍性結節を生ずる。したがって、TDIはマウス及びラットに発がん性を有すると判断する。

IARC は、TDI をグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質)に分類している。

表 7-9 m-トリレンジイソシアネートの発がん性試験結果

動物種等	投与物質 (2,4-TDI ¹⁾ :2,6-TDI 比)	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 12週齢 50匹/群	TDI (80:20) 純度: 99.8%	強制経口 投与	105週間 (5日/週)	溶媒: コーン油 雄: 0、120、240 mg/kg/日 (実効用量: 0、108、202 mg/kg/日) 雌: 0、60、120 mg/kg/日 (実効用量: 0、49、108 mg/kg/日)	雄: (mg/kg/日) 0 120 240 動物数 50 50 50 生存数 46 40 26 血管腫/血管肉腫 1 0 0 肝細胞腺腫 5 3 2 肝細胞がん 6 9 3 悪性リンパ腫 3 2 2 雌: (mg/kg/日) 0 60 120 動物数 50 50 50 生存数 34 43 33 血管腫/血管肉腫 0 1 5* 肝細胞腺腫 2 3 12* 肝細胞がん 2 2 3 白血病 3 0 0 悪性リンパ腫 10 17* 16*	U.S. NTP, 1986
ラット F344/N 雌雄 12週齢 50匹/群	TDI (80:20) 純度: 99.8%	強制経口 投与	106週間 (5日/週)	溶媒: コーン油 雄: 0、30、60 mg/kg/日 (実効用量: 0、23、49 mg/kg/日) 雌: 0、60、120 mg/kg/日 (実効用量: 0、49、108 mg/kg/日)	投与群: 雌雄: 体重増加抑制 雄: (mg/kg/日) 0 30 60 動物数 50 50 50 生存数 36 14 8 皮下線維腫 3 3 9* 皮下線維肉腫 0 3 3 乳腺線維腺腫 7 1 3 単球性白血病 11 4 4 腺房細胞腺腫 1 3 7* 睪島細胞腺腫 1 0 4 肝臓腫瘍性結節 7 2 2 肝細胞がん 0 1 2 雌: (mg/kg/日) 0 60 120 動物数 50 50 50 生存数 36 19 6 皮下線維腫 0 1 3 皮下線維肉腫 2 0 2 乳腺腺腫/線維腺腫 (合計) 17 25* 21* 単球性白血病 21 7 4 腺房細胞腺腫 0 0 1 睪島細胞腺腫 0 6* 2* 肝臓腫瘍性結節 3 8* 8*	U.S. NTP, 1986

動物種等	投与物質 (2,4-TDI ¹⁾ :2,6-TDI 比)	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献																
マウス ICR 雌雄 3-4週齢 雄: 90匹/ 群 雌: 89-90 匹/群	TDI (80:20)	吸入暴露 (全身暴 露)	104 週間 (6 時間/ 日 5 日/週)	0、0.05、 0.15 ppm (0、0.36、 1.08 mg/m ³)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">死亡率 (%)</th> </tr> <tr> <th>(ppm)</th> <th>0</th> <th>0.05</th> <th>0.15</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>雄</td> <td>78</td> <td>70</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>60</td> <td>77</td> <td>74</td> </tr> </tbody> </table> <p>対照群と比較して、TDI に関連した がん発生なし</p>		死亡率 (%)			(ppm)	0	0.05	0.15	雄	78	70	70	雌	60	77	74	Loeser, 1983
	死亡率 (%)																					
(ppm)	0	0.05	0.15																			
雄	78	70	70																			
雌	60	77	74																			
ラット SD 雌雄 6-9週齢 雄: 104匹/ 群 雌:104-105 匹/群	TDI (80:20)	吸入暴露 (全身暴 露)	110 週間 (雄) 108 週間 (雌) (6 時間/ 日 5 日/週)	0、0.05、 0.15 ppm (0、0.36、 1.08 mg/m ³)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">死亡率 (%)</th> </tr> <tr> <th>(ppm)</th> <th>0</th> <th>0.05</th> <th>0.15</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>雄</td> <td>65</td> <td>67</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>68</td> <td>75</td> <td>64</td> </tr> </tbody> </table> <p>対照群と比較して、TDI に関連した がん発生なし</p>		死亡率 (%)			(ppm)	0	0.05	0.15	雄	65	67	71	雌	68	75	64	Loeser, 1983
	死亡率 (%)																					
(ppm)	0	0.05	0.15																			
雄	65	67	71																			
雌	68	75	64																			

1) TDI: *m*-トリレンジイソシアネート、 * 統計学的有意差あり。

表 7-10 国際機関等での*m*-トリレンジイソシアネートの発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2004)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質。
ACGIH (2004)	A4	ヒトに対して発がん性が分類できない物質。
日本産業衛生学会 (2004)	第 2 群 B	人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質であるが、証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (2004)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2002)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

TDI の生体内運命に関して、TDI は生体中の水に溶解すると、濃度が低い場合には、ジアミノトルエンになりやすいが、濃度が高い場合には、オリゴウレア、ポリウレアになりやすい。気道においては TDI の付加体形成が主な反応である。TDI は、ヒトでは吸入経路を介して体内吸収された後血漿中及び尿中に TDA あるいは TDA 抱合体として代謝・排泄される。TDA の血漿中濃度は暴露終了後 24 時間で最大となり、その後減少する。減少の半減期は 10~21 日間である。尿中の半減期は、2,4-TDA では 5.8~11 日間、2,6-TDA では 6.4~9.3 日間である。TDI はラットに対して経口と吸入経路によって異なる運命を辿る。経口経路では、TDI は投与後 48 時間で大部分がポリウレアとして糞中に排泄される。一方、加水分解して生じた TDA は、アセチル化体、酸分解性抱合体に代謝され、尿中にアセチル化体及び抱合体として排泄される。尿中排泄の半減期は、7.5 時間である。吸入経路では、TDI は速やかに吸収され、各器官に分布する。血中では、血清タンパク質やヘモグロビンと付加体を形成し、48 時間後もかなりの割合で存在する。TDI は、体内で酸分解性の抱合体に代謝されて、抱合体として尿中に排泄される。尿中

排泄の半減期は 20 時間である。ニトロソ化合物の付加体が検出されたことから、生体内でトルエンジアミン (TDA) が形成されることを示唆しているが、遊離の TDA の排泄は殆どない。また、吸入された TDI の一部は食道を経て、胃に到達し、タンパク質と付加体を形成する一方、低分子と抱合体を形成して、糞中に排泄される。

TDI は、ヒトに対して、喘息を発症させ、呼吸器刺激性と呼吸器感作性を示す。また、慢性気管支炎、限局性呼吸器疾患などを生ずる。1 秒間の努力性呼吸量 (FEV₁) を指標に TDI 暴露と呼吸器系機能低下を調べたコホート研究から、少なくとも TDI に感受性の高い人が 0.005 ppm より高い暴露濃度に労働時間の 15% に相当する時間暴露されると、呼吸機能に重大な影響を受ける可能性があること、気管支閉塞などに伴う肺機能の低下に関する TDI の 3 年間以上の NOAEL は 0.005 ppm であることが示されている。加えて、NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所) の作業環境勧告濃度も 0.005 ppm であることを考慮すると、NOAEL はほぼ 0.005 ppm (0.036 mg/m³) 付近にあると考える。その他、TDI の暴露によって生ずる閉塞性肺機能変化はピーク濃度に影響され、短時間であっても 0.02 ppm (0.14 mg/m³) より高い TDI 濃度に暴露されると、肺機能が低下する。日本産業衛生学会はトルエンジイソシアネート類を皮膚感作性の第 2 群に分類している。また、TDI 暴露と発がんに関する疫学調査が報告されているが、いずれの調査でも発がん性との関連は認められていない。

TDI の実験動物に対する急性毒性については、経口投与での LD₅₀ は、マウス雄で 4,130 mg/kg、雌では 5,620 mg/kg、ラットでは 3,060~5,110 mg/kg である。TDI の吸入暴露での 4 時間 LC₅₀ は、マウスで 9.7 ppm (69.8 mg/m³)、ラットで 13.9~49.8 ppm (100~359 mg/m³)、ウサギで 11.0 ppm (79.2 mg/m³)、モルモットでは 12.7 ppm (91.4 mg/m³) である。2,4-TDI の経口投与での LD₅₀ は、ラットで 5,800 mg/kg であり、経皮投与での 24 時間 LD₅₀ は、ウサギで 10,000~16,000 mg/kg 超である。急性症状として、TDI の経口投与でラットの消化管に刺激反応を示す。吸入暴露では、ラットに肺のうっ血と水腫を生ずる。

刺激性・腐食性については、TDI は吸入暴露で眼と呼吸器系に対して刺激性を示す。

感作性については、実験動物での皮膚感作性試験及び呼吸器感作性試験で感作性を示す。

反復投与毒性に関して、TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20) は、経口投与では、マウスとラットの雌雄に体重増加抑制、マウス雄に腎尿細管の巨細胞化の顕著な増加、ラット雌雄に急性気管支肺炎の増加を生ずる。吸入暴露では、マウス及びラットに鼻腔呼吸上皮の萎縮、化生、炎症を伴う慢性鼻炎または壊死性鼻炎を生ずる。点鼻適用では、モルモットの雄に肺肺炎を惹き起こす。経口及び吸入経路における TDI の主な標的器官は呼吸器系である。反復投与毒性の LOAEL は、経口投与ではラットの雄の体重増加抑制と急性気管支肺炎の増加を生ずる 30 mg/kg/日 (実効用量: 23 mg/kg/日) である。吸入経路ではマウスに対する慢性鼻炎または壊死性鼻炎を生ずる 0.05 ppm (0.36 mg/m³) である。

生殖・発生毒性に関して、TDI は、ラットの親動物に吸入暴露で鼻炎の増加を生ずるが、生殖毒性は最高濃度の 0.3 ppm まで認められない。児動物には、0.5 ppm で F₁ 世代の胎児期に第 5 頸椎の化骨遅延の有意な変異、成熟後では 0.3 ppm で体重増加抑制と鼻炎発症率の増加、また F₂ 動物の授乳期間中に 0.08 ppm 以上で体重増加抑制を示すが、奇形を惹き起こさない。したがって、TDI はラットに対して親動物毒性と発生毒性を示すが、生殖毒性と催奇形性を示さない。

ラットに対する吸入暴露による発生毒性の NOAEL は、授乳期間中の F₂ 動物の体重増加抑制を生じない 0.02 ppm (0.14 mg/m³) である。

遺伝毒性に関して、TDI は、*in vitro* 試験では、ネズミチフス菌の復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞の前進突然変異試験、CHO 細胞、ヒト末梢血リンパ球の染色体異常試験、CHO 細胞の姉妹染色分体交換試験各種の試験で陽性を示した。加えて、ヒト末梢血白血球の DNA 鎖切断検出試験及び児ウシ胸腺 DNA を用いた DNA 鎖切断検出試験で陽性を示した。*in vivo* 試験では、マウスとラットの多染性赤血球の小核試験では陰性を示したが、キイロショウジョウバエの伴性劣性致死試験で陽性を示すなど、複数の *in vitro* の試験で陽性報告があり、動物を用いた *in vivo* の試験でも陽性報告があることから、TDI は遺伝毒性を有するものと判断する。なお、TDI の遺伝毒性は水と反応して生成した TDA などの反応物によるものと考えられる。

発がん性に関して、TDI の発がん性は、吸入経路では認められていないが、経口経路ではマウスの雌に血管腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、悪性リンパ腫を生ずる。ラットでは雄には皮下線維腫、膵臓腺房細胞腺腫、雌には乳腺腺腫/線維腺腫 (合計)、膵島細胞腺腫、肝臓の腫瘍性結節を生ずる。したがって、TDI はマウス及びラットに発がん性を有すると判断する。なお、IARC は、TDI をグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期 : 2004 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) Toluene-2,4 or 2,6-diisocyanate (or as a mixture). In: Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values, 7th ed., Supplement 2004. ACGIH Worldwide, Cincinnati, USA.
- Adams, W.G.F. (1970) Lung function of men engaged on the manufacture of tolylene diisocyanate (TDI). Proc. R. Soc. Med., 63, 378-379.
- Adams, W.G.F. (1975) Long-tem effects on the health of men engaged in the manufacture of tolylene diisocyanate. Br. J. Ind. Med., 32,72-78.
- Allport, D.C., Gilbert, D.S. and Outterside, S.M. (2003) MDI and TDI: Safety, Health and the Environment. A Source Book and Practical Guide. Gilbert International Limited, Manchester, UK, John Wiley & Sonns, LTD, Chichester, England.
- Andersen, M., Binderup, M.-L., Kiel, P., Larsen, H. and Maxild, J. (1980) Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. Scand. J. Work Environ. Health, 6, 221-226.
- Anderson, D. and Styles, J.A. (1978) The bacterial mutation test. Six tests for carcinogenicity. Br. J. Cancer, 37, 924-930.
- Banks, D.E., Sastre, J., Butcher, B.T., Ellis, E., Rando, R.J., Barkman, H.W., Jr., Hammad, Y.Y., Glindmeyer, H.W. and Weill, H. (1989) Role of inhalation challenge testing in the diagnosis of isocyanate-induced asthma. Chest, 95, 414-423.
- Bengtsson, B.E. and Tarkpea, M. (1983) The acute aquatic toxicity of some substances carried by ships. Mar.Pollut.Bull., 14, 213-214.
- Belin, L., Wass, U., Audunsson, G. and Mathiasson, L. (1983) Amines: possible causative agents in the development of bronchial hyperactivity in workers manufacturing polyurethane form isocyanates. Br. J. Ind. Med., 40, 251-257.
- Bodner, K.M., Burns, C.J., Randolph, N.M. and Salazar, E.J. (2001) A longitudinal study of respiratory health of toluene diisocyanate production workers. J. Occup. Environ. Med., 43, 890-897.
- Brochhagen, F.K. and Grieveson, B.M. (1984) Environmental aspects of isocyanates in water and soil. Cell Polym., 3, 11-17.
- Brown, S.L., Chan, F.Y., Jones, J.L., Liu, D.H. and McCaleb, K.E. (1975) Research program on hazard priority ranking of manufactured chemicals (chemicals 21-40), NTIS PB-263 162, Stanford Research Institute, Menlo Park, CA.
- Bruckner, H.C., Avery, S.B., Stetson, D.M., Dodson, V.N. and Ronayne, J.J. (1968) Clinical and immunologic appraisal of workers exposed to diisocyanates. Arch. Environ. Health, 16, 619-625.
- Buckley, L.A., Jiang, X.Z., James, K.T., Morgan, K.T. and Barrow, C.S. (1984) Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD₅₀ concentration. Toxicol. Appl. Pharmacol., 74, 417-429.
- Bunge, W., Ehrlicher, H. and Kimmerle, G. (1977) Medical aspects of work with surface coating systems using the spraying technique. Z. Arbeitsmed. Arbeitsschutz Prophyl., 4, 1-46.
- Buschmann, J., Koch, W., Fuhst, R. and Heinrich, U. (1996) Embryotoxicity study of monomeric 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) aerosol after inhalation exposure in Wistar rats. Fundam. Appl. Toxicol., 32, 97-101.
- Carroll, K.B., Secombe, C.J.P. and Pepys, J. (1976) Asthma due to non-occupational exposure to toluene (tolylene) di-isocyanate. Clin. Allergy, 6, 99-104.
- Caspers, N., Hamburger, B., Kanne, R. and Klebert, W. (1986) Ecotoxicity of toluenediisocyanata (TDI) diphenylmethanediisocyanate (MDI), toluenediamine (TDA), diphenylmethanediamine (MDA). Bayer AG. III Report No. 10417. Available from: British Library Document Supply Centre, Boston Spa, Wetherby, West Yorks. (Allport et al., 2003 から引用)
- Cerbelaud, E., Saugues, M., Cellier, P. and Argoud, M. (1997) Determination of the effect of TDI on the reproduction of *Daphnia magna*. Rhone-Poulenc Chemie. III Report No. 11298. Available from: British Library Document Supply Centre, Boston Spa, Wetherby, West Yorks. (Allport et al., 2003 から引用)
- Cowen, W.F., Gastinger, A.M., Spanier, C.E. and Buckel, J.R. (1998) Sorption and microbial degradation of toluenediamines and methylenedianiline in soil under aerobic and anaerobic conditions. Environ. Sci. Technol., 32, 598-603.
- Curtis, M.W., Copeland, T.L. and Ward, C.H. (1979) Acute toxicity of 12 industrial chemicals to freshwater and saltwater organisms. Water Res., 13, 137-141.

¹⁾ データベースの検索を 2004 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Curtis, M.W. and Ward, C.H. (1981) Acute toxicity of forty industrial chemicals: testing in support of hazardous substance spill prevention. *J. Hydrology*, 51, 359-367.
- Day, B.W., Jin, R. and Karol, M.H. (1996) In vivo and in vitro reactions of toluene diisocyanate isomers with guinea pig hemoglobin. *Chem. Res. Toxicol.*, 9, 568-573.
- Diem, J.E., Jones, R.N., Hendrick, D.J., Glindmeyer, H.W., Dharmarajan, V., Butcher, B.T., Salvaggio, J.E. and Weill, H. (1982) Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 126, 420-428.
- Duff, P.B. (1983) The fate of TDI in the environment: Polyurethane - New Paths to Progress, Marketing, Technology Proceedings of the SPI 6th International Technical/Marketing Conference, 408-412, CRC Press, Washington, D.C. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- Duncan, B., Scheel, L.D., Fairchild, E.J., Killens, R. and Graham, S. (1962) Toluene diisocyanate inhalation toxicity: pathology and mortality. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 23, 447-456.
- Dyson, W.L. and Hermann, E.R. (1971) Reduction of atmospheric toluene diisocyanate by water vapor. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 32, 741-744.
- Fourman, P., Mason, J.M., Valencia, R. and Zimmering, S. (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutag.*, 23, 208-227.
- Gulati, D.K., Witt, K., Anderson, B., Zeiger, E. and Shelby, M.D. (1989) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro* III. Results with 27 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.*, 13, 133-193.
- Hagmar, L., Stromberg, U., Welinder, H. and Mikoczy, Z. (1993) Incidence of cancer and exposure to toluene diisocyanate and methylene diphenyldiisocyanate: a cohort based case-reference study in the polyurethane foam manufacturing industry. *Br. J. Ind. Med.*, 50, 1003-1007.
- Harton, E.E., Jr. and Rawl, R.R. (1976) Toxicological and skin corrosion testing of selected hazardous materials. Final report NTIS publication 264975, U.S. Department of Commerce, Springfield, Virginia.
- Henschler, D., Assmann, W. and Meyer, K.-O. (1962) Toxicology of toluene diisocyanate. *Arch. Toxicol.*, 19, 364-387. (in German) (IPCS, 1987 から引用)
- Huang, J., Aoyama, K. and Ueda, A. (1993) Experimental study on respiratory sensitivity to inhaled toluene diisocyanate. *Arch. Toxicol.*, 67, 373-378.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1986) Some chemicals used in plastics and elastomers. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 39, 287-323..
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) 2,4-Diaminotoluene. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, IARC. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) Toluene diisocyanate. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, IARC. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1987) Diaminotoluenes. Environmental Health Criteria 74, Diaminotoluenes. WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1987) Toluene diisocyanate. Environmental Health Criteria, 75, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Jones, R.N., Rando, R.J., Glindmeyer, H.W., Foster, T.A., Hughes, J.M., O'Neil, C.E. and Weill, H. (1992) Abnormal lung function in polyurethane foam producers: weak relationship to toluene diisocyanate exposures. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 146, 871-877.
- Karol, M.H. (1981) Survey of industrial workers for antibodies to toluene diisocyanate. *J. Occup. Med.*, 23, 741-747.
- Karol, M.H. (1983) Concentration-dependent immunologic response to toluene diisocyanate (TDI) following inhalation exposure. *Toxicol. Appl. Pharm.*, 68, 229-241.
- Karol, M.H., Hauth, B.A., Riley, E.J. and Magreni, C.M. (1981) Dermal contact with toluene diisocyanate (TDI) produces respiratory tract hypersensitivity in guinea-pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 58, 221-230.
- Karol, M.H., Jin, R. and Lantz, R.C. (1997) Immunohistochemical detection of toluene diisocyanate (TDI) adducts in pulmonary tissue of guinea pigs following inhalation exposure. *Inhal. Toxicol.*, 9, 63-83.
- Karol, M.H., Tollerud, D.J., Campbell, T.P., Fabbri, L., Maestrelli, P. and Saetta, M. (1994) Predictive value of airways hyperresponsiveness and circulating IgE for identifying types of responses to toluene diisocyanate inhalation challenge. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 149, 611-615.

- Kennedy, A.L., Wilson, T.R., Stock, M.F., Alarie, Y. and Brown, W.E. (1994) Distribution and reactivity of inhaled ¹⁴C-labeled toluene diisocyanate (TDI) in rats. *Arch. Toxicol.*, 68, 434-443.
- Koschier, F.J., Burden, E.J., Brunkhorst, C.S. and Friedman, M.A. (1983) Concentration-dependent elicitation of dermal sensitization in guinea pigs treated with 2,4-toluene diisocyanate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 67, 401-407.
- Lind, P., Dalene, M., Skarping, G. and Hagmar, L. (1996) Toxicokinetics of 2,4- and 2,6-toluenediamine in hydrolysed urine and plasma after occupational exposure to 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate. *Occup. Environ. Med.*, 53, 94-99.
- Loeser, E. (1983) Long-term toxicity and carcinogenicity studies with 2,4/2,6-toluene-diisocyanate (80/20) in rats and mice. *Toxicol. Lett.*, 15, 71-81.
- Maki-Paakkanen, J. and Norppa, H. (1987) Chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges induced by technical grade toluene diisocyanate and methylenediphenyl diisocyanate in cultured human lymphocytes. *Toxicol. Lett.*, 36, 37-43.
- Marczynski, B., Czuppon, A.B., Marek, W. and Baur, X. (1992) Indication of DNA strand breaks in human white blood cells after in vitro exposure to toluene diisocyanate (TDI). *Toxicol. Ind. Health*, 8, 157-169.
- Matsui, S., Okawa, Y. and Ota, R. (1988) Experience of 16 years operation and maintenance of the Fukushima industrial wastewater treatment plant of the Kashima petrochemical complex-II. Biodegradability of 37 organic substances and 28 process wastwaters. *Wat. Sci. Tech.*, 20, 201-210.
- McGregor, D.B., Brown, A.G., Howgate, S., McBride, D., Riach, C. and Caspary, W.J. (1991) Responses of the L5178Y mouse lymphoma cell forward mutation assay. V. 27 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutag.*, 17, 196-219.
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- Niewenhuis, R., Scheel, L.D., Stemmer, K. and Killens, R. (1965) Toxicity of chronic low level exposures to toluene diisocyanate in animals. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 26, 143-149.
- Omae, K., Nakadate, T., Higashi, T., Nakaza, M., Aizawa, Y. and Sakurai, H. (1992a) Four-year follow-up of effects of toluene diisocyanate exposure on the respiratory system in polyurethane foam manufacturing workers I. Study design and results of the first cross-sectional observation. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 63, 559-564.
- Omae, K., Higashi, T., Nakadate, T., Tsugane, S., Nakaza, M. and Sakurai, H. (1992b) Four-year follow-up of effects of toluene diisocyanate exposure on the respiratory system in polyurethane foam manufacturing workers II. Four-year changes in the effects on the respiratory system. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 63, 565-569.
- Ott, M.G., Klees, J.E. and Poche, S.L. (2000) Respiratory health surveillance in a toluene di-isocyanate production unit, 1967-97: clinical observations and lung function analyses. *Occup. Environ. Med.*, 57, 43-52.
- Peel, M., Marczynski, B. and Baur, X. (1997) Comparison of the binding potential of various diisocyanates on DNA in vitro. *J. Toxicol. Environ. Health*, 52, 517-526.
- Pisati, G., Barufini, A. and Zedda, S. (1993) Toluene diisocyanate induced asthma: outcome according to persistence or cessation of exposure. *Br. J. Ind. Med.*, 50, 60-64.
- Porter, C.V., Higgins, R.L. and Scheel, L.D. (1975) A retrospective study of clinical, physiologic and immunologic changes in workers exposed to toluene diisocyanate. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 36, 159-163.
- Rando, R.J., Abdel-Kader, H., Hughes, J. and Hammad, Y.Y. (1987) Toluene diisocyanate exposures in the flexible polyurethane foam industry. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 48, 580-585.
- Rhone-Poulenc Chemie (1977) Biological action of TDI and MDI in water. III Report No. 10092. Available from: British Library Document Supply Centre, Boston Spa, Wetherby, West Yorks. (Allport et al., 2003 から引用)
- Sangha, G.K. and Alarie, Y. (1979) Sensory irritation by toluene diisocyanate in single and repeated exposures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 50, 533-547.
- Schafer, E.W. Jr., Bowles, W.A. Jr. and Hurlbut, J. (1983) The acute oral toxicity, repellency, and hazard potential of 998 chemicals to one or more species of wild and domestic birds. *Arch. Environm. Contam. Toxicol.*, 12, 355-382.
- Scheel, L.D., Killens, R. and Josephson, A. (1964) Immunochemical aspects of toluene diisocyanate (TDI) toxicity. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 25, 179-184.
- Scheerens, H., Buckley, T.L., Davidse, E.M., Garssen, J., Nijkamp, F.P. and Van Loveren, H. (1996) Toluene diisocyanate-induced invitro tracheal hyperreactivity in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 154, 858-865.
- Schnorr, T.M., Steenland, K., Egeland, G.M., Boeniger, M. and Egilman, D. (1996) Mortality of workers exposed to toluene diisocyanate in the polyurethane foam industry. *Occup. Environ. Med.*, 53, 703-707.
- Seel, K., Walber, U., Herbold, B. and Kopp, R. (1999) Chemical behaviour of seven aromatic diisocyanates (toluenediisocyanates and diphenylmethanediisocyanates) under in vitro conditions in relationship to their results in the Salmonella/microsome test. *Mutat. Res.*, 438, 109-123.
- Shaddock, J.G., Robinsn, B.Y. and Casciano, D.A. (1990) Effect of pretreatment with hepatic mixed-function oxidase inducers on the genotoxicity of four rat carcinogens in the hepatocyte/DNA repair assay. *Mutagenesis*, 5,

- 387-391.
- Skarping, G., Brorson, T. and Sango, C. (1991) Biological monitoring of isocyanates and related amines. III. Test chamber exposure of humans to toluene diisocyanate. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 63, 83-88.
- Sopach, E.D. and Boltromeyuk, L.P. (1974) *Gig Sanit.*, 7, 10-13. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- Sorahan, T. and Pope, D. (1993) Mortality and cancer morbidity of production workers in the United Kingdom flexible polyurethane foam industry. *Br. J. Ind. Med.*, 50, 528-536.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- Stevens, M.A. and Palmer, R. (1970) The effect of tolylene diisocyanate on certain laboratory animals. *Proc. R. Soc. Med.*, 63, 380-382.
- Tadokoro, H., Nozaka, T., Hirata, S. and Tounai, T. (1997). Ecotoxicities of TDI and TDA to fish, Algae and aquatic invertebrates. Chemicals Inspection and Testing Institute, Japan. III report No. 11217. Available from: British Library Document Supply Centre, Boston Spa, Wetherby, West Yorks.
- Timchalk, C., Smith, F.A. and Bartels, M.J. (1994) Route-dependent comparative metabolism of [¹⁴C]toluene 2,4-diisocyanate and [¹⁴C]toluene 2,4-diamine in Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 124, 181-190.
- Tinnerberg, H., Dalene, M. and Skarping, G. (1997) Air and biological monitoring of toluene diisocyanate in a flexible form plant. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 58, 229-235.
- Tyl, R.W., Fisher, L.C., Dodd, D.E., Pritts, I.M., Kubena, M.F., Losco, P.E., Troup, C.M.; Lyon, J.P., Landry, T.D. (1999a) Developmental toxicity evaluation of inhaled toluene diisocyanate vapor in CD rats. *Toxicol. Sci.*, 52, 248-257.
- Tyl, R.W., Neeper-Bradley, T., Fisher, L.C., Dodd, D.E.; Pritts, I.M., Losco, P.E., Lyon, J.P. and Landry, T.D. (1999b) Two-generation reproductive toxicity study of inhaled toluene diisocyanate vapor in CD rats. *Toxicol. Sci.*, 52, 258-268.
- U.S. EPA, United State Environmental Protection Agency (2004) Integrated Risk Information System, U.S. EPA, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NTP, United State National Toxicology Program (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of commercial grade 2,4(80%)- and 2,6(20%)-toluene diisocyanate (CAS No. 26471-62-5) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). Technical Report Series No. 251, National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. (http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr251.pdf から引用)
- U.S. NTP, United State National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, U.S. NTP, 10th Report on Carcinogens.
- van der Hoeven, N., Roza, P and Henzen, L. (1992a) Determination of the effect of TDI, TDA, MDI, and MDA to the earthworm on the emergence and growth of th plant species *Lactuca sativa* according to OECD Guideline no. 208. TNO III report No. 11024. Available from: British Library Document Supply Centre, Boston Spa, Wetherby, West Yorks. (Allport et al., 2003 から引用)
- van der Hoeven, N., Roza, P and Henzen, L. (1992b) Determination of the LC50 (14 days) of TDI, TDA, MDI, and MDA to the earthworm *Eisenia foetida* according to OECD Guideline no. 207. TNO III report No. 11025. Available from: British Library Document Supply Centre, Boston Spa, Wetherby, West Yorks. (Allport et al., 2003 から引用)
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., JohnWiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Weyel, D.A., Rodney, B.S. and Alarie, Y. (1982) Sensory irritation, pulmonary irritation, and acute lethality of a polymeric isocyanate and sensory irritation of 2,6-toluene diisocyanate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 64, 423-430.
- Woolrich, P.F. (1982) Toxicology, industrial hygiene and medical control of TDI, MDI and PMPPI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 43, 89-97.
- Yakabe, Y., Henderson, K.M., Thompson, W.C., Pemberton, D., Tury, B. and Bailer, R.E. (1999) Fate of methylenediphenyl diisocyanate and toluene diisocyanate in the aquatic environment. *Environ. Sci. Technol.*, 33, 2579-2583.
- Yamada, K., Amitani, R., Niimi, A. and Kuze, F. (1995) Interstitial pneumonitis-like lesions in guinea-pigs following repeated exposure to toluene diisocyanate. *Eur. Respir. J.*, 8, 1300-1306.
- Zapp, J.A., Jr. (1957) Hazards of isocyanates in polyurethane foam plastics production. *Arch. Ind. Health*, 15, 324-330.
- Zissu, D. (1995) Histopathological changes in the respiratory tract of mice exposed to ten families of airborne chemicals. *J. Appl. Toxicol.*, 15, 207-213.

化学物質評価研究機構 (2004) 調査資料 (未公表).

経済産業省 (2003a) 経済産業公報 (2003年10月14日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

経済産業省 (2003b) 平成 14 年化学工業統計年報.

経済産業省, 環境省 (2003) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について
(排 出 年 度 : 平 成 13 年 度)

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka2.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について
(排 出 年 度 : 平 成 14 年 度)

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).

財務省 (2004) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> から引用)

産業技術総合研究所 (2004) 有機化合物スペクトルデータベース. (<http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/> (2004.4) から引用)

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

製品評価技術基盤機構 (2005) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 16 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

通商産業省 (1977) 経済産業公報 (1977 年 11 月 30 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

日本化学会編 (1996) 化学防災指針集成, 丸善, 東京.

日本化学工業協会 (2003) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2003 年度化学物質排出量調査結果— (2002 年度実績).

日本産業衛生学会 (2004) 許容濃度等の勧告 (2004 年度), 産衛誌, **46**, 124-148.

CERI 有害性評価書 メチル-1,3-フェニレンジイソシアネート

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。