

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No.113

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

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-338

CAS 登録番号：26471-62-5

2008 年 11 月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

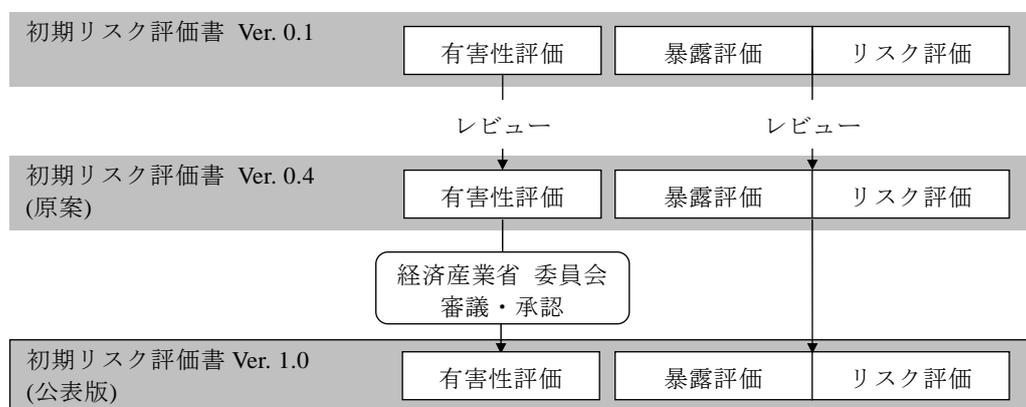
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 2.0」及び「作成マニュアル Ver. 2.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

メチル-1,3-フェニレンジイソシアネートは別名 *m*-トリレンジイソシアネート (TDI) とも称され、一般的に異性体 2,4-TDI と 2,6-TDI からなり、刺激性が強い液体である。水とは速やかに反応しトルエンジアミン (TDA) や、ポリウレアなどを生成する。

TDI の主な用途は、ポリウレタンの合成原料であり、2002 年の国内供給量は、約 62,000 トンであった。2002 年度の PRTR データによると、TDI は 1 年間に全国合計で、大気へ 28 トン排出され、公共用水域及び土壌への排出はないと推定されている。環境への主たる排出経路は、ポリウレタン製造工程からの大気への排出であると考えられる。

TDI が大気環境中に排出され、水蒸気や雨滴と接触すると、速やかに反応して TDA やポリウレアが生成する。

TDI の環境中濃度として、大気、飲料水、公共用水域、食物中濃度の測定結果のいずれも調査した範囲では得られていない。

また、2002 年度 PRTR 排出量データと数理モデルを用いて、TDI の大気中濃度の推定を行った結果、全国の年平均の最大値は $0.20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

TDI は、2002 年度 PRTR 排出量データによると河川への排出がないこと及び水と反応して加水分解することから、水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) を $0 \mu\text{g}/\text{L}$ とした。

ヒトが TDI に暴露する経路としては、呼吸による大気からの吸入暴露のみが考えられる。TDI の大気中濃度 ($0.20 \mu\text{g}/\text{m}^3$: 推定値) から、ヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量を $0.080 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (吸入経路) と推定した。ただし、大気中の濃度の推定にあたっては TDI が大気に放出された後、大気中の雨滴と反応して加水分解物や重合物が生じることを考慮していないこと及び大気中濃度の推定に必要なパラメータである洗浄比についても考慮していないため、大気中濃度の推定結果は実際より大きく見積もられている。

TDI の環境中の水生生物への有害性に関しては、3 つの栄養段階 (藻類・甲殻類・魚類) のうち甲殻類については急性及び長期毒性試験結果が得られており、藻類及び魚類については急性毒性試験のみ得られている。急性毒性試験の最小値は、魚類であるマダイの 96 時間 LC_{50} が $0.391 \text{mg}/\text{L}$ である。

長期毒性試験の最小値は、甲殻類であるオオミジンコに対する繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が $0.5 \text{mg}/\text{L}$ 以上であった。なお、水生生物の有害性試験の結果は、TDA のような加水分解物の影響と推定される。リスク評価については、TDI の EEC が $0 \mu\text{g}/\text{L}$ であり、水生生物に対する暴露が想定されないことから、環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはない判断する。

TDI は、ヒトにおいて吸入経路より吸収された後、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し、慢性気管支

炎、限局性呼吸器疾患などを生ずる。TDI 製造工場の男性労働者 274 人を対象に呼吸器系機能低下を 1 秒間の努力性呼吸量 (FEV₁) を指標に調べた 5 年間の前向きコホート研究で、正確な無毒性濃度 (NOAEL) は確定できないが、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、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 であることが示されている。さらに NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所) の作業環境勧告濃度も同じ値であることから、職業暴露の NOAEL はほぼ 0.005 ppm 付近にあると考えられる。これは職業暴露であるため、暴露は 8 時間/日、5 日/週と仮定して 1 日推定摂取量に換算すると 0.0034 mg/kg/日となり、この値を用いてリスク評価を行った。

一方、実験動物に対する反復投与毒性試験では、経口投与では、体重増加抑制、腎尿細管、気管支に影響がみられ、吸入暴露では、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がみられている。経口経路ではラットの 106 週間強制投与試験における雄の体重増加抑制と急性気管支肺炎の増加を指標とした LOAEL が 23 mg/kg/日である。また吸入経路では、マウスの 104 週間吸入暴露試験における慢性鼻炎または壊死性鼻炎を指標とした 0.05 ppm (0.36 mg/m³) (換算値: 0.11mg/kg/日) である。

生殖・発生毒性については、ラットの吸入暴露による生殖毒性試験における授乳期間中の F₂ 児動物の体重増加抑制を指標とした発生毒性の NOAEL が 0.02 ppm (0.14 mg/m³) (換算値: 0.019 mg/kg/日) である。

遺伝毒性については複数の *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。また、発がん性については、ヒトの疫学調査及びマウスを用いた吸入試験でも発がん性は認められていないが、マウス、ラット経口投与試験において発がん性の報告がある。なお、IARC の評価ではグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) としている。

ヒトの推定摂取量とヒトの疫学データ及び実験動物の反復投与毒性試験より得られた無毒性量を用いて MOE を算出した結果、MOE はそれぞれ 43 (疫学データの吸入経路)、1,400 (一般毒性の吸入経路)、240 (生殖・発生毒性の吸入経路) であり、リスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 10、1,000、100 より大きく、TDI は現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはない判断する。

なお TDI は加水分解性の大きい物質であり、環境中の水分と速やかに反応して加水分解されるため、環境中にはほとんど存在しないと考えられる。本評価書では、大気中濃度推定において大気中の水分との反応の影響を考慮していない。したがって、実際の一般環境における MOE は、本評価書において算出した MOE より大きいことが推測され、ヒト健康に対するリスクは更に小さいと考えられる。

以上のことから、TDI は現時点では環境中の水生生物及びヒト健康に対し悪影響を及ぼすことはない判断する。

TDI は遺伝毒性を有する発がん性物質の可能性があり、詳細なリスク評価を行う必要がある候補物質である。また、ヒトにおいて呼吸器感作性を示すことが明らかになっており、注意を要する。

TDI は、環境中の生物及びヒトの経口経路に対しては暴露が想定されないが、加水分解物のひとつである TDA の暴露の可能性が考えられる。TDI のリスクを考える際には、TDA の初期リスク評価書も参照されたい。

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号	1
1.4 CAS登録番号.....	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤または安定剤.....	2
2.5 現在の我が国における法規制	2
3. 物理化学的性状	2
4. 発生源情報	3
4.1 製造・輸入量等	3
4.2 用途情報	4
4.3 排出源情報	4
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	4
4.3.2 その他の排出源.....	5
4.4 環境媒体別排出量の推定	5
4.5 排出シナリオ	6
5. 環境中運命	6
5.1 大気中での安定性.....	6
5.2 水中での安定性	7
5.2.1 非生物的分解性.....	7
5.2.2 生分解性	7
5.2.3 下水処理による除去.....	8
5.3 環境中分布推定	8
5.4 環境水中での動態.....	8
5.5 生物濃縮性	9

6.	暴露評価	9
6.1	環境中濃度	9
6.1.1	環境中濃度の測定結果	9
6.1.2	環境中濃度の推定	10
6.2	水生生物生息環境における推定環境濃度	11
6.3	ヒトへの暴露シナリオ	11
6.3.1	環境経由の暴露	11
6.3.2	消費者製品経由の暴露	12
6.4	ヒトの推定摂取量	12
7.	環境中の生物への影響	12
7.1	水生生物に対する影響	12
7.1.1	微生物に対する毒性	13
7.1.2	藻類に対する毒性	13
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	13
7.1.4	魚類に対する毒性	15
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	17
7.2	陸生生物に対する影響	17
7.2.1	微生物に対する毒性	17
7.2.2	植物に対する毒性	17
7.2.3	動物に対する毒性	18
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	19
8.	ヒト健康への影響	20
8.1	生体内運命	20
8.2	疫学調査及び事例	29
8.3	実験動物における毒性	45
8.3.1	急性毒性	45
8.3.2	刺激性及び腐食性	47
8.3.3	感作性	48
8.3.4	反復投与毒性	53
8.3.5	生殖・発生毒性	61
8.3.6	遺伝毒性	64
8.3.7	発がん性	69
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	72
9.	リスク評価	74
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	74
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	74

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	74
9.1.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	75
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	75
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	75
9.2.1	リスク評価に用いるヒトの推定摂取量	75
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	76
9.2.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	77
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	78
9.3	まとめ	79
文 献	80

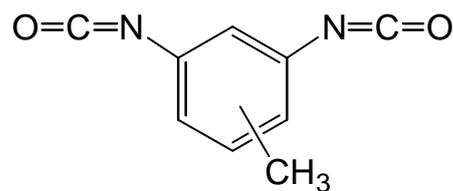
1. 化学物質の同定情報

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。

- 1.1 物質名 : メチル-1,3-フェニレンジイソシアネート
- 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-2214
- 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-338
- 1.4 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)

1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₉H₆N₂O₂
- 1.7 分子量 : 174.16

2. 一般情報

2.1 別名

m-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

2.2 純度

99.5 % 以上^{注)} (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

注：製品は TDI の異性体の含有量により次の 3 グレードがある。

- ① 2,4-TDI が 78～81%、2,6-TDI が 19～22% (最も一般的な製品)
- ② 2,4-TDI が 63～67%、2,6-TDI が 33～37%
- ③ 2,4-TDI が 97.5% 以上、2,6-TDI が 2.5% 未満

2.3 不純物

不明 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

2.4 添加剤または安定剤

ジブチルヒドロキシトルエン (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2004)

2.5 現在の我が国における法規制

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

外 観	： 無色液体	(Verschueren, 2001)
融 点	： 19.5～21.5℃	(Merck, 2001)
沸 点	： 251℃	(IPCS, 2004; Merck, 2001)
引 火 点	： 127℃ (密閉式) 132℃ (開放式)	(IPCS, 2004; NFPA, 2002) (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℃)	(Verschueren, 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	
スペクトル	： 主要マススペクトルフラグメント m/z 174 (基準ピーク = 1.0)、145 (0.45)、146 (0.43)、173 (0.23)	(産業技術総合研究所, 2004)
吸 脱 着 性	： 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°C) 1 ppm = 7.24 mg/m³、1 mg/m³ = 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-トルエンジアミンなどになる (5.2.1 参照)。

b. 2,6-TDI

外観：無色～黄色液体 (IPCS, 1999)

融点：7.2°C (凝固点) (Verschueren, 2001)

沸点：129～133°C (2.4 kPa) (IPCS, 1999)

引火点：127°C (IPCS, 1999)

発火点：620°C (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°C) (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

スペクトル：主要マススペクトルフラグメント

m/z 174 (基準ピーク=1.0)、146 (0.30)、118 (0.15)、145 (0.14)

(産業技術総合研究所, 2004)

吸脱着性：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°C) 1 ppm = 7.24 mg/m³、1 mg/m³ = 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-トルエンジアミンなどになる (5.2.1 参照)。

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

m-トリレンジイソシアネート (TDI) の 1998 年から 2002 年までの 5 年間の製造量、輸入量等

を表 4-1 に示す (経済産業省 2003b; 財務省, 2004; 製品評価技術基盤機構, 2004)。

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	69,168	73,800	77,942	89,410	62,426

(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, 2004)

国内供給量 = 製造量 + 輸入量 - 輸出量

4.2 用途情報

TDI の用途及びその使用割合を表 4-2 に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。

TDI は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ポリウレタンとなる。ポリウレタンはウレタンフォーム (家具、輸送車両のクッション材等)、塗料、エラストマー (台車の車輪、ベルトコンベアのベルト等)、接着剤などとして使用される。

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 合成原料	ウレタンフォーム	66
	塗料	34
	エラストマー	
	接着剤	
	その他	
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 14 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」 (経済産業省, 環境省, 2004a) (以下、2002 年度 PRTR データ) によると、TDI は 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 28 トン排出され、公共用水域、土壌へは排出されていない。廃棄物としては 1,186 トン移動し、下水道には移動していない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 490 kg の排出量が推計されている。家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2002 年度 PRTR データに基づき、TDI の届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-3 に示す (経済産業省, 環境省, 2004a,b)。

届出対象業種からの TDI の排出量のうち、その多くはプラスチック製品製造業とゴム製品製造業からの大気への排出である。また、全体的に環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-3 m-トリレンジイソシアネートの届出対象業種別の排出量及び移動量
(2002年度実績)(トン/年)

業種名	届出					届出外	届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量			排出量 (推計)	排出計 ²⁾
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道			
プラスチック製品製造業	8	0	0	881	0	<0.5	8	29
ゴム製品製造業	7	0	0	146	0	<0.5	7	27
化学工業	2	0	0	15	0	0	2	7
輸送用機械器具製造業	<0.5	0	0	128	0	0	<0.5	0
その他の製造業	10	0	0	11	0	0	10	37
その他 ¹⁾	<0.5	0	0	5	0	0	<0.5	0
合計 ²⁾	28	0	0	1,186	0	<0.5	28	100

(経済産業省, 環境省, 2004a,b)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2002 年度 PRTR データでは、TDI の非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2004b)。

4.3.2 その他の排出源

消費者製品の塗料やラッカーに TDI がモノマーの状態に含まれていることがあると報告されている (IPCS,1987b)。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源における TDI の環境媒体別排出量を表 4-4 に示す (製品評価技術基盤機構, 2005)。

その際、2002 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。

以上のことから、TDI は 1 年間に全国で、大気へ 28 トン排出され、公共用水域、土壌への排出はないと推定した。ただし、廃棄物としての移動量については、各処理施設における処理後

の環境への排出は考慮していない。

表 4-4 *m*-トリレンジイソシアネートの環境媒体別排出量 (2002年度実績)(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	28	0	0
対象業種届出外 ¹⁾	<0.5	0	0
合計	28	0	0

(製品評価技術基盤機構, 2005)

1) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、業種ごとに届出排出量の排出割合と同じと仮定して、推定した。0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

4.5 排出シナリオ

2002 年の製造量及び 2002 年度の製造段階における排出原単位 (日本化学工業協会, 2003) から、TDI の製造段階での排出はないものと推定される (製品評価技術基盤機構, 2005)。

また、TDI の使用段階での排出については、ポリウレタン原料として使用されているという用途情報及び 2002 年度 PRTR データ等から判断して、その主な排出経路は、ポリウレタン製造工程からの大気への排出と考えられる。また、非常に反応性に富むことからポリウレタン製品中には未反応物である TDI は存在しないと考えられる。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

m-トリレンジイソシアネート (TDI) は、常温では液体 (3. 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トルエンジアミン (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 (5.1.1 d. 及び 5.2.1 参照)。

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、TDI と OH ラジカルとの反応速度定数は 7.07×10^{-12} cm³/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2004)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 1~2 日と計算される。

b. オゾンとの反応性

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)。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、TDI と硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

d. 水蒸気との反応性

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。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。

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 pH 7 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℃、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

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。

2,4-TDI は化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定で

の分解率は0%であり、難分解性と判定されている。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。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は100%であった(経済産業省, 2003a)。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。

2,4-TDIの加水分解生成物の一つと考えられる2,4-TDAについては、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験が実施されており、被験物質濃度100 mg/L、活性汚泥濃度30 mg/L、試験期間2週間の条件において、BOD測定での分解率は0%であり、難分解性と判定されている(通商産業省, 1977)。

一方、石油コンビナートからの排水由来の微生物を、1日間馴化させた後、2,4-TDIの好氣的生分解性試験に用いたところ、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は15%、化学的酸素消費量 (COD) 測定での分解率は23%であったとの報告もある(Matsui et al., 1988)。

以上のことから、2,4-TDIは、分解され、好氣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。2,4-TDI以外のTDIについても同様な分解挙動と考えられる。

調査した範囲内では、TDIの嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、TDIの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境中分布推定

TDIが大気中に排出されると、雨滴に溶解し、速やかに加水分解してトルエンジアミン及びポリウレアから成る組成が複雑な混合物として沈降すると考えられる(5.2.1参照)。また、土壌及び水域でも容易に加水分解し、トルエンジアミン及びポリウレアを生じると考えられる。このようにTDIは環境中で加水分解されて容易にトルエンジアミン及びポリウレアになる。しかし、生じる割合は、環境中へのTDIの放出量の大小により大きく変化すると想定される(Allport et al., 2003)。TDIが希薄な場合には、加水分解反応が優先して起こり、トルエンジアミンの割合が大きくなると考えられ、逆にTDIが濃厚な場合には、重合反応が優先して起こりポリウレアの割合が大きくなると考えられる。

このように、TDIの環境中の挙動は複雑であるので、大気、水域または土壌のいずれかに定常的に排出されて定常状態に到達した状態での環境中分布推定は行わない。

5.4 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壌吸着係数(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、好氣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。

5.5 生物濃縮性

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。

2,4-TDI については、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 60 日間の濃縮性試験で、水中濃度が $0.8 \mu\text{g/L}$ 及び $0.08 \mu\text{g/L}$ における濃縮倍率はそれぞれ 43~210 及び 25~380 であり、高濃縮性ではないと判定されている。また、同一濃度条件での定常状態における濃縮倍率はそれぞれ 180 及び 130 としている (経済産業省, 2003a)。ただし、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 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コイを用いた 6 週間の濃縮性試験が実施されており、水中濃度が 0.3mg/L 及び 0.03mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 5 未満及び 50 未満であり、濃縮性がない、または低いと判定されている (通商産業省, 1977)。

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. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集、整理と、PRTR 排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路及び経口経路の推定摂取量を決定する。

6.1 環境中濃度

6.1.1 環境中濃度の測定結果

ここでは、環境中濃度の測定報告について調査を行い、その結果について概要を示す。また得られた報告を基に、暴露評価で用いる濃度の採用候補を選定する。

a. 大気中の濃度

m-トリレンジイソシアネート (TDI) の大気中濃度に関する測定結果は、調査した範囲内では得られていない。

b. 公共用水域中の濃度

TDI の公共用水域中濃度に関する測定結果は、調査した範囲内では得られていない。

c. 飲料水中の濃度

TDI の水道水中濃度及び地下水中濃度に関する測定結果は、調査した範囲内では得られてい

ない。

d. 食物中の濃度

TDIの食物中濃度及び魚体内濃度に関する測定結果は調査した範囲内では得られていない。

6.1.2 環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川の濃度推定を行う。また食物に関する測定結果が得られなかったため、魚体内濃度の推定も行う。

a. 大気中濃度の推定

TDIの2002年度PRTR排出量データと広域大気拡散モデルAIST-ADMER ver. 1.01 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003) を用いて、全国11地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) の大気中濃度を推定した。

大気への排出量分布の推定

届出データについては、事業所所在地を排出地点とし、排出地点が特定できない推計値 (対象業種届出外、非対象業種、家庭、移動体からの排出) については、各種統計データを利用し、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った (製品評価技術基盤機構, 2005)。

以下に排出量分布の推定に利用した主なデータを示す。

届出外排出量	:	事業所数及び従業員数 業種別製品出荷額	(統計情報研究開発センター, 2004) (経済産業調査会, 2004)
--------	---	------------------------	---

計算条件

数理モデル	:	AIST-ADMER1.01
計算対象地域	:	全国 (11地域) 5 km× 5 kmメッシュ
年間排出量	:	28トン (4. 参照)
計算対象期間	:	1年
気象データ	:	アメダス気象年報 2002 (気象業務支援センター, 2004)
パラメータ	:	雨による洗浄比 ¹⁾ 0
		大気中での分解係数 ²⁾ 3.5×10^{-6} (1/s)
		大気からの沈着係数 0 (m/s)
		バックグラウンド濃度 $0 (\mu\text{g}/\text{m}^3)$

推定結果

¹⁾ (雨による洗浄比) ヘンリー定数が得られていない (3.参照) ため、雨による洗浄比を 0 とした。

²⁾ (大気中での分解係数) = OH ラジカルとの反応速度定数 7.07×10^{-12} (cm³/分子/s) × OH ラジカル濃度: 5×10^5 (分子/cm³)
= 3.5×10^{-6} (1/s) (反応速度定数及び濃度は 5.1 参照)

各地域での推定値を表 6-1に示す (製品評価技術基盤機構, 2005)。全国の年平均の最大値は、東海地域における $0.20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-1 *m*-トリレンジイソシアネートの年平均大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
北海道	1.6×10^{-10}	4.9×10^{-4}
東北	1.8×10^{-9}	1.1×10^{-2}
北陸	1.1×10^{-8}	3.8×10^{-5}
関東	2.3×10^{-7}	4.9×10^{-2}
中部	8.1×10^{-8}	2.9×10^{-3}
東海	2.0×10^{-8}	2.0×10^{-1}
近畿	5.4×10^{-8}	4.8×10^{-2}
中国	5.3×10^{-8}	2.9×10^{-2}
四国	7.9×10^{-10}	2.7×10^{-3}
九州	3.0×10^{-11}	2.5×10^{-2}
沖縄	0	3.4×10^{-6}

(製品評価技術基盤機構, 2005)

b. 河川水中濃度の推定

TDIは2002年度PRTR排出量データによると、河川への排出がない (4.4 参照) ので、数理モデルによる河川水中濃度の推定は実施せず、 $0 \mu\text{g}/\text{L}$ とした。なお、本評価書では大気、土壌から河川への移動は考慮しない。

c. 魚体内濃度の推定

TDIの魚体内濃度は、海域に生息する魚の体内に濃縮されると仮定し、海域中濃度と生物濃縮係数 (BCF) を乗じて魚体内濃度を推定する。TDIは海域中濃度の測定値が得られず、水中で速やかに加水分解することから、海域中濃度を $0 \mu\text{g}/\text{L}$ とし、魚体内濃度を $0 \mu\text{g}/\text{kg}$ とした。

6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する EEC を公共用水域中の測定結果と河川水中濃度の推定結果から決定する。

TDIの公共用水域中の測定値は得られておらず、また、2002年度PRTRデータによると河川への排出がない (4.4 参照) ことから、数理モデルによる河川中濃度の推定を実施せず河川水中濃度を $0 \mu\text{g}/\text{L}$ とした (6.1.2 b 参照)。そこで、本評価書では、TDIのEECを $0 \mu\text{g}/\text{L}$ とした。

6.3 ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1 環境経由の暴露

TDIの環境経由のヒトへの暴露経路としては、呼吸からの吸入経路が考えられる。

経口経路については、2002年度PRTRデータから公共用水域への排出はないこと、公共用水域中の濃度の測定結果が得られないこと及び水と反応して加水分解することから、飲料水及び食物 (魚類) 経由の暴露はないものとする。

6.3.2 消費者製品経由の暴露

消費者製品として塗料やラッカーにモノマーの状態が含まれていることがあると報告されている (IPCS, 1987b)。ここでは暴露に関する定量的な値が得られていないので考慮しない。

6.4 ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人/日}$ 、飲料水摂取量を $2\text{L}/\text{人/日}$ 、魚の摂食量 $120\text{g}/\text{人/日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取量推定に採用する大気中濃度は、測定結果が得られていないため、推定結果より大気中濃度を全国の年平均の最大値である東海地域における最大値 $0.20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とした (6.1.2 a 参照)。飲料水及び食物からの摂取については、PRTR 濃度データから公共用水域への排出がないこと及び TDI が水と反応して加水分解することから、暴露はないものとした。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

大気からの摂取量 : $0.20 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人/日}) = 4.0 (\mu\text{g}/\text{人/日})$

飲料水からの摂取量 : $0 (\mu\text{g}/\text{人/日})$

魚類からの摂取量 : $0 (\mu\text{g}/\text{人/日})$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量 : $4.0 (\mu\text{g}/\text{人/日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.080 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

経口摂取量 : $0 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

合計摂取量 : $0.080 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 0 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.080 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

<大気中濃度推定に関する補足>

TDI は加水分解性の大きい物質であり、環境中の水分と速やかに反応して加水分解されるため、環境中にはほとんど存在しないと考えられる。しかし、本評価書ではスクリーニング評価を目的とするため大気中濃度推定には加水分解影響は考慮していない。そのため、実際の吸入経路におけるリスクはより小さいものと想定される

7. 環境中の生物への影響

7.1 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。

7.1.1 微生物に対する毒性

TDI の微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

試験前に TDI と試験培地を一定時間混和して反応させた溶液を試験液として実施した結果、活性汚泥の呼吸阻害を指標とした 3 時間 EC₅₀ は 100 mg/L 超であった (Caspers, 1986)。

表 7-1 *m*-トリレンジイソシアネートの微生物に対する毒性試験結果¹⁾

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 活性汚泥	ND	3 時間 EC ₅₀	呼吸阻害	>100 (n)	Caspers, 1986

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

7.1.2 藻類に対する毒性

TDI の藻類に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

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した TDI の反応生成物の一つであるトルエンジアミン (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 7-2 *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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

TDI の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3 に示す。

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、ソコミジンコ目の一種 (*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; Rhone-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)、ソコミジンコ目の一種 (*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 7-3 *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 24 時間 攪拌 試験液	20	100-150	6.2- 6.7	48 時間 LC ₅₀	<1.56 (n)	Tadokoro et al., 1997
					7.4- 7.8		12.5 (n)	
					8.1- 9.1		17.7 (n)	
	OECD 202 止水 給餌	20	100-150	7.3- 7.8	48 時間 LC ₅₀	6.56 (3.2) ²⁾		
					10 日間 LC ₅₀	4.28 (n)		
OECD 202 止水 給餌 攪拌 なし			6.5- 8.0	48 時間 LC ₅₀ 10 日間 LC ₅₀	>4,000 21.3 (n)			

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
		止水	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	>500 (n)	Rhone-Poulenc c, 1977
		18 時間 攪拌 試験液						
		止水	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	750 (n)	Caspers, 1986
	30 分間 攪拌 試験液							
<i>Limnaea stagnalis</i> (貝類、モノアラガイ科の一種)	ND	止水	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	>500 (n)	Rhone-Poulenc, 1977
		18 時間 攪拌 試験液						
急性毒性 海水								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミッドシュリンプ、アミ科)	生後 24 時間 以内	止水	25	塩分濃度: 20‰	7.1- 7.9	96 時間 LC ₅₀	14.0 (6) ²⁾ (n)	Tadokoro et al., 1997
		24 時間 攪拌 試験液						
<i>Nitocra spinipes</i> (甲殻類、ソコムシゴ目の一種)	ND	止水	ND	塩分濃度: 7‰	ND	96 時間 LC ₅₀	11.8 ⁴⁾ (n)	Bengtsson & Tarkpea, 1983
		助剤 ³⁾						
<i>Palaemonetes pugio</i> (甲殻類、グラスシュリンプ、テナガエビ科)	稚エビ ⁶⁾	止水	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;
		助剤 ³⁾						
長期毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オシロイソウ科)	生後 24 時間 以内	OECD 202 半止水	20	250	ND	21 日間 NOEC 繁殖	≥0.5 (n)	Caspers, 1986
		1 時間 攪拌 試験液						
		半止水	19.0- 20.0	ND	7.8- 8.1	21 日間 NOEC 繁殖	1.1 ⁴⁾ (n)	Cerbelaud et al.,1997
		24 時間 攪拌 試験液						

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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

TDI の魚類に対する毒性試験結果を表 7-4 に示す。

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した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 7-4 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)	Rhone-Poulenc, 1977
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	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	18	100-150	7.0-8.0	96時間 LC ₅₀	133 (6.16) ⁴⁾ (n)	
		24時間 攪拌 試験液						

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 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)	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 LC₅₀	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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、TDI のその他の水生生物 (両生類等) に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、TDI の微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

7.2.2 植物に対する毒性

TDI の植物に対する毒性試験結果を表 7-5 に示す。

カラスムギ及びレタス種子を用いた発芽試験で新芽重量を指標とした生長阻害の 14 日間 NOEC は、1,000 mg/kg 乾土以上であった。なお、この試験と並行して行われた反応生成物のひとつである 2,4-及び 2,6-TDA の異性体混合物 (80/20) の試験における NOEC は、カラスムギで 320 mg/kg 乾土、レタスで 100 mg/kg 乾土であった (van der Hoeven, et al., 1992a)。

表 7-5 *m*-トリレンジイソシアネートの植物に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 試験条件	エンドポイント	濃度	文献
<i>Avena sativa</i> (双子葉植物、カラスミ ¹⁾) <i>Lactuca sativa</i> (双子葉植物、レタス)	OECD 208、GLP、 80/20 TDI ¹⁾ 土壌試験：人工 土壌 (砂:農業用 土壌=1:1、リン酸 カルシウム) pH: 7.5-7.8、 温度: 19-25℃ 助剤 (アセトン)	14 日間 NOEC 発芽	≧1,000 mg/kg 乾土	van der Hoeven, et al., 1992a

1) 2,4-及び 2,6-TDI の異性体混合物 (80/20)

7.2.3 動物に対する毒性

TDI の動物に対する毒性試験結果を表 7-6 に示す。

OECD テストガイドライン (207) に準じたシマミミズによる 14 日間人工土壌試験での致死及び成長を指標とした NOEC は、1,000 mg/kg 乾土以上であった。なお、この試験と並行して行われた反応生成物のひとつである 2,4-及び 2,6-TDA の異性体混合物 (80/20) の試験における NOEC は、致死に関して 464 mg/kg 乾土、成長に関して 215 mg/kg 乾土であった (van der Hoeven, et al., 1992b)。

ハゴロモガラス及びホシムクドリを用いた 2,4-TDI 及び 2,6-TDI に経口暴露試験の結果、LD₅₀ はそれぞれ 100 mg/kg、100 mg/kg 超であった (Schafer et al., 1983)。

表 7-6 *m*-トリレンジイソシアネートの動物に対する毒性試験結果

生物種	試験方法/ 試験条件	エンドポイント	濃度	文献
<i>Eisenia foetida</i> (シマミミズ ¹⁾)	OECD 208、GLP、 80/20 TDI ¹⁾ 人工土壌 (ミス ¹⁾ コ ケ:粘土:砂=1:2:1、 水分:乾燥成分に 対して 50%) pH: 6.2-6.7 温度: 18-22℃ 助剤 (アセトン)	14 日間 LC ₅₀ 14 日間 NOEC 致死、成長	> 1,000 ≧1,000 mg/kg 乾土	van der Hoeven, et al., 1992b
<i>Agelaius phoeniceus</i> (ハゴロモガラス)	2,4-TDI 強制経口 助剤 (プロピレングリ コール)	LD ₅₀	100 mg/kg 体重	Schafer et al., 1983
	2,6-TDI 強制経口 助剤 (プロピレングリ コール)		>100 mg/kg 体重	
<i>Sturnus vulgaris</i> (ホシムクドリ)	2,4-TDI 強制経口 助剤 (プロピレングリ コール)	LD ₅₀	100 mg/kg 体重	

生物種	試験方法/ 試験条件	エンドポイント	濃度	文献
	2,6-TDI 強制経口 助剤 (フ ^o ピ ^o レンケ ^o リ コール)		>100 mg/kg 体重	

1) 2,4-及び2,6-TDIの異性体混合物 (80/20)

7.3 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)の濃度から算出した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。

陸生生物については、カラスムギとレタスの発芽に関する14日間NOECが1,000 mg/kg 乾土以上、シマミミズの人工土壌試験での致死及び成長に関する14日間NOECが1,000 mg/kg 乾土以上などの報告がある。

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、水生生物の影響に關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。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

m-トリレンジイソシアネート (TDI) のヒト及び実験動物に対する生体内運命の試験結果を表 8-1 に示す。

TDI は生体中の水と複雑な反応を起こし、濃度が低い場合にはトルエンジアミンになりやすいが、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。空気と接する気道においては TDI の加水分解反応は起こりにくく、付加体形成が主な反応である (5.2.1 参照; Alloport et al., 2003)。

a. 吸収

男性ボランティア 5 人に TDI を吸入暴露し、TDI の体内吸収が調べられた。被験者は非喫煙の健常者であり、2,4-TDI と 2,6-TDI の混合比がおおよそ 1:1 の TDI (2,4-TDI:2,6-TDI 混合比, 48:52) 蒸気を換気した小部屋内で 7.5 時間全身暴露された。TDI 空気中濃度はフィルター式モニターで常時測定され、36~43 μg/m³ であった。暴露開始から 24 時間まで定期的に採血し、試料を塩酸中で酸加水分解した後、2,4-トルエンジアミン (2,4-TDA) または 2,6-トルエンジアミン (2,6-TDA) として質量分析法で定量分析した。血漿中 2,4-TDA 平均濃度は、暴露中に増加し、終了時点で最大の 2.2 μg/L となり、その後 24 時間でも 2.2 μg/L であった。2,6-TDA 平均濃度もまた暴露中に増加し、暴露終了時点で 2.2 μg/L となり、その後 24 時間で 2.4 μg/L であった。この実験では、試料を酸加水分解して定量分析しているため、血中の TDA が TDA 自体か TDA 抱合体かは不明である (Skarping et al., 1991)。これらの結果は、TDI はヒトの吸入経路を介して体内に吸収され、血液中に分布することを示す。

軟質ウレタンフォーム製造の 2 工場で、作業中に TDI に暴露された労働者 11 人の血液を採集し、血漿を酸加水分解した後、2,4-TDA、2,6-TDA の定量分析を行った。2 つの製造工場における TDI の空気中の組成 (2,4-TDI:2,6-TDI 混合比) と測定濃度は、それぞれ、60:40~5:95、0.4~4 μg/m³ 及び 65:35~30:70、10~120 μg/m³ であった。4~5 週間の長期休暇期間前に測定した 2,4-TDA の血漿中濃度は、2~23 μg/L、2,6-TDA の血漿中濃度は、7~24 μg/L であった。休暇中の測定結果から、血漿中の半減期は、2,4-TDA、2,6-TDA とともに 21 日間と算出された (Lind et al., 1996)。

TDI (2,4-TDI:2,6-TDI 混合比, 80:20) を原料として用いたスウェーデンのウレタンフォーム製造工場の製造業務労働者 4 人とボランティア 1 人から TDI の体内吸収が調べられた。4 人が従事した工場内の TDI 空気中濃度が 3 日間測定され、その平均空気中濃度は $29.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、最大濃度は $3,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。3 日間 (1 日 8 時間) の勤務後の被験者から血液が採集され、採集した試料を酸加水分解し、遊離した 2,4-TDA と 2,6-TDA が定量分析された。4 人の血漿中の 2,4-TDA、2,6-TDA 濃度は、それぞれ、 $1\sim 38 \mu\text{g}/\text{L}$ 、 $7\sim 24 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。一方、ボランティアは TDI $15\sim 26 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に 3 日間暴露された。TDA の血漿中濃度は暴露終了後 24 時間で最大になり、2,4-TDA、2,6-TDA 濃度は、それぞれ、 $3.8 \mu\text{g}/\text{L}$ 、 $2.7 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。半減期はともにおよそ 10 日間であった (Tinnerberg et al., 1997)。

b. 分布

雄の F344 ラット (150~200 g, 4 匹/群) に [環- ^{14}C]2,4-TDI (放射化学的純度 99%) 0.026、0.143、0.821 ppm (0.2、1.0、5.9 mg/m^3) を 4 時間吸入 (頭部) 暴露し、放射能の器官分布と代謝物が調べられた。暴露直後では、放射能は調べた器官・組織すべてに検出された。器官重量あたりの放射能は、気管で特に高く、次に食道、消化管、肺の順に高かった。他に、腎臓、血液、心臓、肝臓、脾臓に低いながらも検出された。各器官の比放射能は暴露濃度とともに増加した。また、血中の放射能の大部分 (74~87%) は血漿に分布し、そのうちの 97~100% が 10 kDa 以上の生体高分子との付加体として存在した。その大部分は血清アルブミンを含む 70 kDa タンパク質付加体であった。一方、胃内容物中の放射能の 41% が 10 kDa 以上の生体高分子画分に、28% が 10 kDa 以下の低分子画分に検出された。低分子画分は少なくとも 8 種類の成分を含んでいた。これらの結果から、①吸入経路を経る TDI は体内では付加体形成が主な代謝反応であり、遊離の TDA が主な代謝生成物ではないこと、②吸入した TDI 蒸気の一部が、喘ぎ、空気の飲み込み、あるいは胃内容物の気道への噴出と粘膜繊毛運動で胃に戻されるなどを介して、TDI が胃に到達し、胃酸環境下で TDA に加水分解されると、著者らは考察している (Kennedy et al., 1994)。

雄の Hartley モルモット (350~400 g, 3~12 匹/群) に 1.0 ppm (7.2 mg/m^3) の TDI (2,4-TDI:2,6-TDI 混合比, 80:20) 蒸気を 1 日 3 時間の頻度で 5 日間吸入暴露し、気道内の TDI 分布がウサギ TDI 特異 IgG 抗体を用いて免疫組織化学的方法で調べられた。免疫組織化学的観察で、TDI 付加体が、気道の鼻孔、気管、気管支、細気管支の上皮に分布することが観察された。大部分は上気道の上皮に分布し、鼻腔の呼吸及び嗅上皮の頂端側に局在した。下気道では少量検出されたが、肺胞では検出されなかった。他に、TDI 付加体は、暴露終了直後回収された気管支肺胞洗浄液 (BAL) 中に含まれた主にマクロファージに検出された。暴露終了後 5 日目では上気道上皮の TDI 付加体の量は減少し、18 日目では顕著に減少した。23 日目に 0.08~0.25 ppm (0.6~1.8 mg/m^3) の TDI を 1 時間暴露して惹起した感作モルモットでは TDI 付加体は惹起暴露した対照群と同様な分布を示した。また、1 時間の単回暴露でも TDI 付加体が上気道の上皮に検出された (Karol et al., 1997)。

c. 代謝

TDI の主成分である 2,4-TDI の動物における主な代謝経路を図 8-1 に示す (Allport, 2003 から作成)。なお、2,6-TDI は 2,4-TDI と同様な代謝経路を経ると推察する。

TDI の *in vitro* 及び *in vivo* におけるタンパク質付加体形成が調べられた。*in vitro* では、雄の Hartley モルモットの血液から精製したヘモグロビン溶液に 2,4-TDI または 2,6-TDI の 1% 溶液 (溶媒: アセトン) を添加し、37°C、4 時間反応し、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した。また、ウサギ TDI 特異抗体 (Ig クラス不明) を用いて、TDI 付加体を確認した。解析の結果、2,4-TDI または 2,6-TDI の 1 分子が 4 量体のヘモグロビン 1 分子に結合していた。2,4-TDI は α 鎖または β 鎖にアミド基を介して結合し、2,6-TDI は β 鎖に結合した。もう一つのイソシアナート基は加水分解してアミノ基に変換していた。他に、2,4-TDI はアミド基を介して α 鎖と β 鎖にそれぞれ結合して、 α β 両鎖が架橋した 2 量体を形成した (Day et al., 1996)。

in vivo では、雄の Hartley モルモット (480~510 g、4 匹) に 1 ppm (7.2 mg/m³) の 2,4-TDI 蒸気を 3 時間/日の頻度で 5 日間吸入暴露し、血中のヘモグロビンへの付加反応を調べた。暴露後単離・精製したヘモグロビン分子を解析した結果、2,4-TDI の 1 分子が α 鎖または β 鎖にアミド基を介して結合していた。他のイソシアナート基は加水分解して、アミノ基に変換していた。他に、 α 鎖のニトロソ化合物の付加体が検出された。これらの結果、①TDI は少なくとも一つのイソシアナート基を保ったまま、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、付加結合することを示し、また、②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 2,4-トルエンジアミン (2,4-TDA) が形成されることを示唆している (Day et al., 1996)。

雄の F344 ラット (200 g、3~4 匹/群) に [環-¹⁴C]2,4-TDI を経口投与または吸入暴露して、排泄中の代謝物を調べることで、投与経路による 2,4-TDI の生体内動態が比較された。ラットに [¹⁴C]2,4-TDI (放射化学的純度 95% 以上) 60 mg/kg を経口投与し、一方、[¹⁴C]2,4-TDI の蒸気 2 ppm (14.4 mg/m³) を 4 時間吸入暴露した。尿中に検出された代謝物は、経口経路では 2,4-TDA あるいは 2,4-TDA のアセチル化体であったが、吸入経路では 2,4-TDA は検出されなかった。経口投与あるいは吸入暴露後、12 時間以内に尿中に検出された代謝物の、それぞれ、65%、90% が酸分解性抱合体であった。これらの結果から、2,4-TDI の代謝は、吸入経路と経口経路とでは異なること、そして、吸入経路から吸収された 2,4-TDI は、大部分、酸分解性の抱合体に代謝され、遊離の 2,4-TDA は殆ど生成しないことが示されている (Timchalk et al., 1994)。

d. 排泄

男性ボランティア 5 人に TDI を吸入暴露し、TDI の排泄が調べられた。被験者は、2,4-TDI と 2,6-TDI の混合比がおよそ 1:1 の TDI 蒸気 36~43 μ g/m³ を換気した小部屋内で 7.5 時間全身暴露された。暴露開始から 28.5 時間まで定期的に採尿し、試料を塩酸中で酸加水分解した後、2,4-TDA または 2,6-TDA として定量分析した。尿中 2,4-TDA 平均濃度は、暴露終了時点で最大の 5 μ g/L、2,6-TDA 平均濃度は、8.6 μ g/L となり、24 時間以降では、それぞれ、微量であった。2,4-TDA の尿中排泄速度は、暴露中に増加し、終了時点で最大の 0.6 μ g/時間となり、その後、減少し、半減期 1.9 時間と 5 時間の二相性を示した。2,6-TDA の尿中排泄速度は、暴露終了時点で最大の 1.0 μ g/時間となり、その後、減少し、半減期 1.6 時間と 5 時間の二相性を示した。28 時間までに尿中に排泄された 2,4-TDA または 2,6-TDI の合計量は、それぞれ、吸入経路で吸収した推定合計量の 8~14%、14~18% に相当した。この実験では、試料を酸加水分解して定量分析しているため、尿中の TDA が TDA 自体か TDA 抱合体かは不明である (Skarping et al., 1991)。

軟質ウレタンフォーム製造の2工場で、作業中にTDIに暴露された労働者11人の尿を採集し、酸加水分解した後、2,4-TDA、2,6-TDAの定量分析を行った。2つの製造工場におけるTDIの空气中測定濃度は、それぞれ、0.4~4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、10~120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。4~5週間の長期休暇中の測定結果から、2,4-TDA及び2,6-TDAの尿中排泄速度はそれぞれ0.04~0.54 $\mu\text{g}/\text{時}$ 及び0.18~0.76 $\mu\text{g}/\text{時}$ であった。また、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日間であった。この測定結果が示す長期に暴露された労働者の尿中TDAの遅い排泄結果と、上述のTDIを短時間暴露したボランティア実験が示した尿中排泄の半減期が2~5時間の速い尿中排泄結果 (Skarping et al., 1991) とから、著者らは、速い排泄は最近のTDI暴露に由来し、遅い排泄は長期暴露中に体内に分布したTDI付加体の尿中排泄に由来しているだろうと考察している (Lind et al., 1996)。

TDI (2,4-TDI:2,6-TDI 混合比, 80:20) を原料として用いたスウェーデンのウレタンフォーム製造工場の製造業務労働者4人とボランティア1人からTDIの排泄が調べられた。工場内のTDIの平均空气中濃度は29.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、最大濃度は3,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。3日間の勤務後の被験者から尿が採集され、採集した試料を酸加水分解し、遊離した2,4-TDAと2,6-TDAが定量分析された。4人の尿中のTDA濃度は暴露終了直後に最大であった (Tinnerberg et al., 1997)。

雄のF344ラット(200g、3~4匹)に[環- ^{14}C]2,4-TDIを経口投与または吸入暴露して、投与経路による2,4-TDIの排泄が比較された。ラットに[^{14}C]2,4-TDI 60mg/kgを経口投与し、48時間以内の放射能の排泄を調べたところ、糞、尿、体内中に投与放射能の81%、8%、4%が検出された。一方、[^{14}C]2,4-TDIの蒸気2ppm(14.4mg/ m^3)を4時間吸入暴露し、投与48時間以内の排泄を調べると、糞、尿、体内中に投与放射能の47%、15%、34%が回収された。しかし、呼気中には放射能は検出されなかった。放射能の尿中排泄の半減期は、経口経路では7.5時間、吸入経路では20時間であった。経口投与された2,4-TDIの大部分は消化管中でポリウレアを形成して、ほとんど吸収されることはない、著者らは考察している (Timchalk et al., 1994)。

以上から、TDIは生体中の水に溶解すると、濃度が低い場合には、トルエンジアミンになりやすいが、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ート基を保ったまま、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 8-1 *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 ($\mu\text{g}/\text{L}$)</p> <p>(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 ($\mu\text{g}/\text{L}$)</p> <p>(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

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 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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	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 <u>吸収・分布</u> <table border="0"> <tr> <td>休暇前の 血漿中濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)</td> <td>休暇中の 血漿中濃度 (日間)</td> </tr> <tr> <td>2,4-TDA 2-23</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>2,6-TDA 7-24</td> <td>21</td> </tr> </table> <u>排泄</u> <table border="0"> <tr> <td>尿中排泄速度 ($\mu\text{g}/\text{時}$)</td> <td>尿中の半減期 (日間)</td> </tr> <tr> <td>2,4-TDA 0.04-0.54</td> <td>5.8-11</td> </tr> <tr> <td>2,6-TDA 0.18-0.76</td> <td>6.4-9.3</td> </tr> </table> 2 相性の尿中排泄を示す	休暇前の 血漿中濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	休暇中の 血漿中濃度 (日間)	2,4-TDA 2-23	21	2,6-TDA 7-24	21	尿中排泄速度 ($\mu\text{g}/\text{時}$)	尿中の半減期 (日間)	2,4-TDA 0.04-0.54	5.8-11	2,6-TDA 0.18-0.76	6.4-9.3	Lind et al., 1996
休暇前の 血漿中濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	休暇中の 血漿中濃度 (日間)																
2,4-TDA 2-23	21																
2,6-TDA 7-24	21																
尿中排泄速度 ($\mu\text{g}/\text{時}$)	尿中の半減期 (日間)																
2,4-TDA 0.04-0.54	5.8-11																
2,6-TDA 0.18-0.76	6.4-9.3																
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 の平均空気中濃度 $29.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 最大暴露 濃度 $3,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ボランティア: $15-26 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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												

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 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
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 のイソシアナート基は加水分解し 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 一つのイソシアナート基は加水分 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 ー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 ート基を保ったまま、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) ② α 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

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
ラット F344 雄 200 g 3-4 匹/群	[環- ¹⁴ C] 2,4-TDI	経口投与	60 mg/kg	<u>排泄</u> 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)	<u>排泄</u> 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

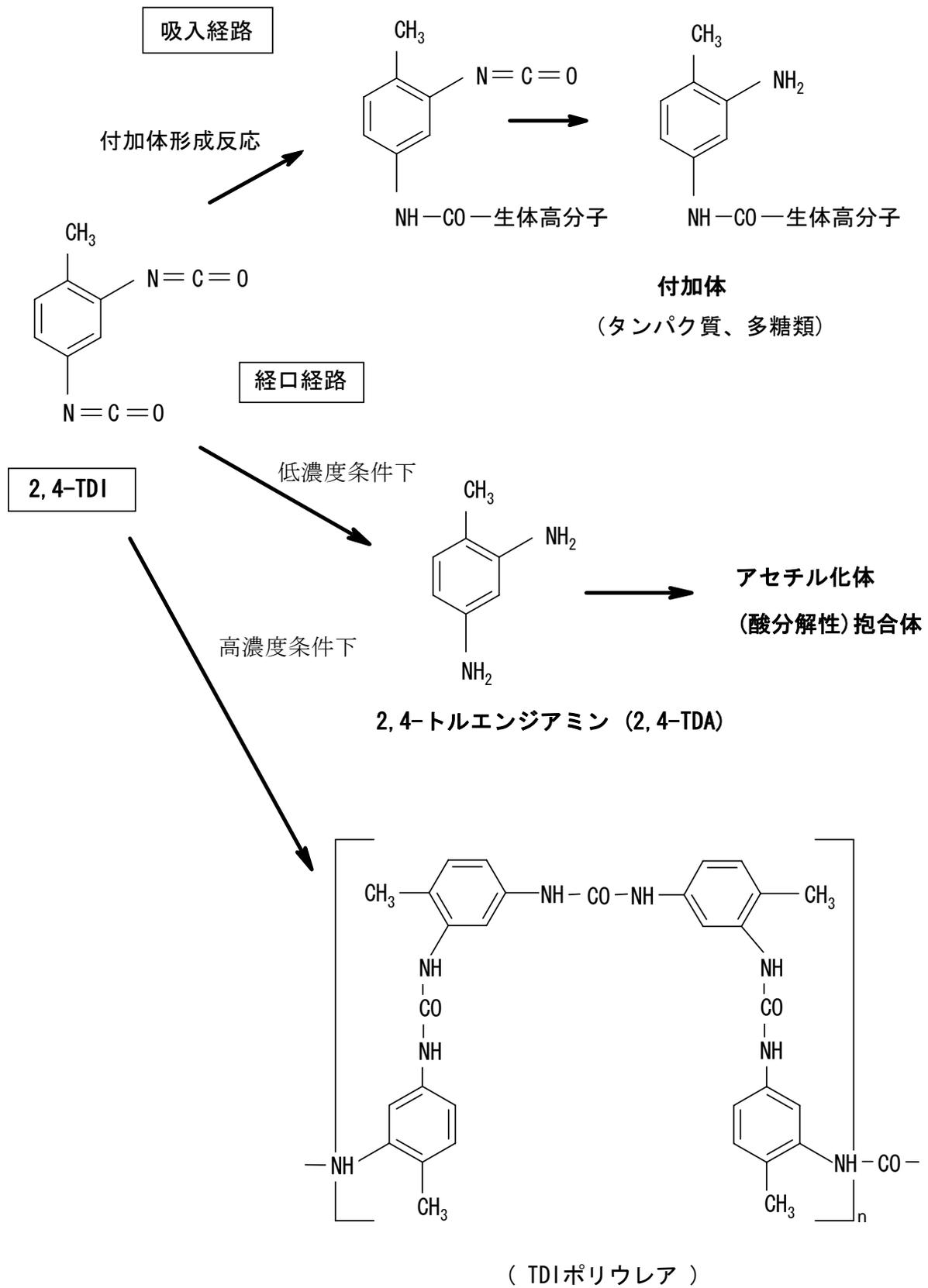


図 8-1 2,4-TDI の動物における主な代謝経路 (Allport, 2003 から作成)

8.2 疫学調査及び事例

TDI の疫学調査及び事例を表 8-2 に示す。

a. 急性影響

1978～1980 年の間にポリウレタンフォーム製造工場で製造作業中に TDI 原液のこぼしまたは跳ね返りで急性暴露された労働者 20 人を対象に、TDI 暴露濃度と血清 TDI 特異 IgE 抗体価と肺機能との関連性が検討された。気管支閉塞などによる肺機能の変化を調べるために、肺活量計を用いて 1 秒量 (FEV₁: 努力性呼出の開始後 1 秒間に呼出される量) が測定された。20 人中の 4 人の FEV₁ が 20% 減少し、肺機能の低下が認められた。そのうちの 3 人の TDI 特異 IgE 抗体価が高かった。肺機能が変わらず、急性症状を示した急性暴露者 9 人のうち、1 人が高い TDI 特異 IgE 抗体価を示した。これらの結果から、急性暴露による肺機能低下と高い TDI 特異 IgE 抗体価との間には関連があると結論されている (Karol, 1981)。

b. 慢性影響

TDI の 2,4-TDI と 2,6-TDI の一般的な組成は 80:20 であるが、TDI の製造と使用の工程によって作業環境で暴露される TDI の組成は異なることが知られている。TDI 製造工場では、2,4-TDI と 2,6-TDI の組成比が 80:20 の TDI が製造されることから、作業環境中では主に 2,4-TDI に暴露される。一方、TDI を原料とするポリウレタンフォーム製造工場では、合成過程を通して 2,4-TDI と比べて化学反応性が低い 2,6-TDI の割合が増加し、作業環境中では 2,6-TDI に主に暴露される (Banks et al., 1989; Lind et al., 1996; Rando et al., 1987)。以下、TDI 製造とポリウレタンフォーム製造工場の労働者を対象とした研究報告を記す。

TDI 製造工場

1957～1967 年の間に TDI 製造に従事した労働者 26 人が、TDI (組成不明) の他にジフェニルメタンジイソシアナート、キシレンジイソシアナートを含むイソシアナート類に 3 か月間～11 年間暴露された。そのうちの 5 人が鼻腔粘膜刺激症状を、16 人が中等度～強度の気道刺激及び眼刺激症状を示した。他に 5 人が流涙、喉の痛み、咳などの粘膜刺激症状とともに息切れ、喘鳴、胸の締め付けなどの喘息症状を示し、TDI による感作と診断された。非暴露の 18 人のうち 2 人に咳症状が認められたが、他の喘息症状は認められなかった。TDI 製造工場内の TDI 空気中濃度は 1961 年には 0.1 ppm から 0.02 ppm に下がり、1966 年には 0.02 ppm 以下であった。0.02 ppm (0.14 mg/m³) 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した。1962 年以降感作患者は生じなかった。この感作患者の 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) で陽性を示した。したがって、アレルギー体質のヒトは TDI に感作されやすく、リンパ球形質転換試験で感作の有無を検出できることを示している (Bruckner et al., 1968)。この報告は、TDI 感作症状は 0.02 ppm 以下ならば 6 年間以内の暴露では発症しないことを示している。しかし、作業環境空気中には TDI 以外のイソシアナート類を含んでいるので、気道刺激や呼吸器感作が TDI に由来するかを特定できないと考える。

TDI (2,4-TDI:2,6-TDI 混合比, 80:20) 製造工場で、1956年の操業開始後17年間の間に従事した300人の労働者のうち、30人がTDIに感作されたと診断された。そのうちの6人は臨床検査で0.005 ppm (0.036 mg/m³) のTDI吸入暴露に対して数分以内で即時に反応し、過敏症状を示した。一方、他の患者は暴露後3~6時間で症状を示した。これらの患者にTDI感作症状があらわれたのは、操業開始後2~14年の間であった。操業開始年に測定されたTDI空気中濃度は0.05~0.1 ppm (0.36~0.72 mg/m³) であり、平均値は0.06 ppm (0.43 mg/m³) であった。0.06 ppmの平均濃度は1969年まで続いたが、1970年以降TDI濃度が減少し、1974年には0.004 ppm (0.029 mg/m³) 未満になった。TDI濃度が0.05 ppmより高い濃度に暴露されるとTDI過敏症を生じたが、0.02 ppm (0.14 mg/m³) より低い濃度になった1972年以降の3年間に過敏症患者は認められなかった (Porter et al., 1975)。

1961年と1965年に操業を開始したTDI製造の2工場で製造作業に従事した労働者を対象に、就業中の労働者の呼吸機能に対するTDIの影響と呼吸器疾患で製造現場から離れた労働者の長期的影響を調べた9年間を超える前向きコホート研究が行われた。1961年から1970年まで工場内TDI空気中濃度が測定された。1961~1964年まで0.02 ppmより高い期間が50%を超えていたが、1965年には21%、1966年以降は4%以下となり、大部分の期間が0.02 ppm未満であった。1965年操業開始の工場では、開始年度は0.02 ppmより高い期間が13%であったが、1967年以降は減少して、1%前後となり、大部分の期間が0.02 ppm未満であった。1961年から1972年の間に就業した565人の製造従事者のうち、顕著な健康障害を示さなかった現従事者76人と同工場の非暴露者76人に呼吸器症状に関する質問票調査を行ったが、年齢差、喫煙習慣の有無による有意な症状の差はなかった。また、現従事者180人を対象に、FEV₁と努力性肺活量 (FVC: 最大吸気位から最大努力の呼出をして得られる肺活量) を測定し、身長、年齢で調整した呼吸機能検査を行った結果、非暴露の対照群と有意な差はなかった。したがって、0.02 ppm未満の低濃度の暴露では、大多数の製造従事者は呼吸器症状を示していない。一方、1年目に呼吸器疾患で退職した人は84人 (全従事者の14.8%)、2~9年目では1~13人/年 (全従事者の1~3.5%) で計40人であった。退職者の主な症状は、喘息に似た気管支けいれんと努力性呼吸困難であり、TDIの暴露によって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を生じた。そこで、呼吸器疾患で退職した労働者46人と非暴露労働者46人の呼吸器症状を比較した。非暴露者と比べて、速歩後の息切れ、終日の喘鳴に有意差が認められたが、喫煙習慣の有無には関係しなかった。これらの結果、TDI製造工場でのTDI空気中濃度が0.02 ppm (0.14 mg/m³) より低い場合、呼吸器疾患なしに勤務継続は可能であるが、ひとたびTDIによる呼吸器感作を患うと、呼吸機能の低下とともに呼吸器症状が長期的に続く結論されている (Adams, 1970,1975)。

TDI製造工場の男性労働者274人を対象に呼吸器系機能低下を調べた5年間の前向きコホート研究が1973年に開始された。対象者の平均年齢は35.9歳であった。個人用フィルターテープ検出器が利用可能になった1975年から1978年まで個人暴露データ2,093標本が収集された。算出された8時間-時間加重平均暴露濃度 (TWA) は0.0001~0.025 ppmであり、25、50、75パーセンタイルは、それぞれ、0.0011、0.0020、0.0035 ppmであった。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分した。0.005 ppmより高い濃度に暴露された労働時間の3年間の総労働時間に対する割合は、低暴露群では2%であり、高暴露群では15%であった。また、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は、それぞれ、97.9、89.4%であった。次に、223人を対象に肺機能検査としてFEV₁測定ならびに喫煙歴、呼吸器疾患についての問診とアレルギー体質を知るアトピー検査を行った。喫煙と肺機能との関係を調べると、1年間のFEV₁の減少は、TDI暴露が多いほど大きく、肺機能低下の影響は喫煙者より非喫煙者の方が大きかった。非喫煙者において、FEV₁の年間減少量は低暴露群より高暴露群の方が38 mL/年も大きかった。しかし、呼吸器疾患、アトピーとTDI暴露との関連性は認められなかった。以上の結果から、①FEV₁の年間減少に影響しないTDI暴露濃度(NOAEL)を確定できていないが、②少なくともTDIに感受性の高い人が0.005 ppm (0.036 mg/m³)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ことを示唆し、そして、③上述した②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を支持していると、著者らは結論している(Diem et al., 1982)。この報告は、非暴露の対照群を調べていないが、暴露濃度間での比較を通して、詳細にデータを解析しており、信頼できる結果を与えている。しかし、著者らも述べているように、この研究からは健常者の呼吸機能低下におけるNOAELを求めることはできないと考える。

1967年から1992年の間に米国のTDI製造工場でTDI製造に従事した労働者313人を対象にした後向きコホート研究で、気道刺激反応、気道アレルギー反応、肺機能変化とTDI暴露との関連が調べられた。人種、採用時期と年齢で調整した非暴露の管理業務労働者158人を対照群とした。平均就業期間は暴露群では15.4年、対照群では12.2年であった。1967～1973年の作業場のTDI空気中濃度は、大部分の部署で0.01 ppm未満であったが、蒸留部署やタンカー積荷中では0.06～0.08 ppmの濃度が測定された。1976～1997年の間、個人用携帯モニターを用いて測定されたTDIの8時間-TWAは、1976～1988年では0.0059 ppm(156人)、1989～1997年では0.0028 ppm(84人)であり、通算全平均濃度は0.0042 ppmであった。TDI喘息の年間罹患率は1980年以前では1.8%であったが、それ以降は0.7%であり、平均罹患率は1.1%であった。1980年以降に就業した371人の18年間の肺機能検査から、暴露群のFEV₁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は認められなかった。しかし、FEV₁とFVCの年間減少量は、非喫煙者より喫煙者の方が大きかった。これらの結果、TDIによる喘息患者が低い罹患率で見出されるが、肺機能への影響は0.005 ppmまでのTDIの累積暴露では生じていない(Ott et al., 2000)。したがって、本評価書では、TDIの肺機能に関する18年間NOAELは0.005 ppm(0.036 mg/m³)であると判断する。

米国のTDI製造工場の労働者の呼吸器疾患に関する1971～1997年までの後向きコホート研究が報告されている。暴露群として少なくとも3か月間以上製造に従事した305人が対象とされた。平均就業期間は46か月間、最長248か月間であった。対照群として、人種、性、年齢、喫煙で調整した炭化水素化合物の製造部門の労働者581人が選定された。1976年以降、個人用モニターを用いて測定されたTDIの8時間-TWAは0.0023 ppmであり、平均ピーク濃度は0.0052 ppmであった。定期健康診断記録から呼吸器疾患について、対照群と比較したところ、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は認められなかった。また、肺機能検査結果から、FEV₁の平均年間減少量は30 mL/年であり、対照群では32 mL/年と求められた。これらの結果、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が認められなかった。したがって、TDIの作業環境濃度が0.005 ppm以下であるならば、TDIに長期間暴露されたと

しても、TDI 暴露によって呼吸器疾患が変化したり、加齢による肺機能低下が促進されることはない (Bodner et al., 2001)。この研究の結論から、本評価書では、呼吸器疾患と肺機能変化に関する TDI の 3 年間以上の NOAEL は 0.005 ppm (0.036 mg/m³) であると考えられる。

ポリウレタンフォーム製造工場

1979 年から 1980 年の間にポリウレタンフォーム製造工場で製造作業中に TDI に慢性暴露された労働者 96 人を対象に、TDI 暴露濃度と血清 TDI 特異 IgE 抗体価と肺機能との関連性が検討された。0.02 ppm 以下の環境濃度に 6～24 か月間暴露された人の総 IgE 抗体価と肺機能に変化はみられなかった。0.02 ppm (0.14 mg/m³) 以下の環境暴露では TDI 特異 IgE 抗体価は変化しないことを示している (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の労働者 48 人が患った呼吸器疾患の原因物質を特定する研究が行われた。製造原料は、およそ 90% の TDI (2,4-TDI と 2,6-TDI の混合物) と 10% のメチレンジフェニルイソシアナート (MDI) に加えて、触媒として 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% 含んでいた。対照群として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、第 2 対照群として非喫煙で呼吸器疾患のない研究室員 24 人を対象とした。臨床検査として行われた肺機能検査で FEV₁ の平均値は、第 2 対照群では第 1 対照群より有意に高い値を示したが、暴露群と第 1 対照群では差はなかった。気管支狭窄を生ずるコリン作動性薬剤のメタコリン反応検査で、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かった。暴露群に TDI 特異あるいは MDI 特異 IgE 抗体は検出されず、気管支喘息を示す人はいなかったが、時々喘鳴と息切れを示した人は暴露群で 27%、第 1 対照群で 17% いた。暴露群の 42% に照明光周辺に青色の光輪が見える眼のかすみの症状がみられたが、対照群にはなかった。作業場のイソシアナート、アミンの空气中濃度が高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィーを用いて測定された。TDI 空气中濃度は 0.0013～0.0028 ppm であったが、MDI は検出されなかった。N-メチルモルフォリンは 3.2～7.6 ppm、DABCO は 0.017～0.110 ppm であった。これらの結果から、呼吸器疾患の原因物質は特定できなかったが、TDI のみならずアミン類もまた原因物質であることが示唆されている (Belin et al., 1983)。

2 か所のポリウレタンフォーム製造工場の労働者 435 人を対象に、TDI 暴露の肺機能への影響について 1983～1987 年の 5 年間の追跡研究が行われた。TDI 暴露について、個人用モニターを用いて、258 人の勤務中の暴露濃度が定期的に測定された。作業区域別の平均値は 0.00145～0.00447 ppm であり、0.005 ppm より高い濃度の測定数率は 9%、0.02 ppm より高い測定数は 1% であった。呼吸器疾患について延べ 4 回の質問票調査を 380 人について行った。年齢、性別、喫煙習慣で調整した慢性気管支炎 (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% と増加した。次に、肺機能検査を 362 人に行い、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) に分類した。高累積暴露の 0.100 ppm×月群では、喫煙習慣の影響が認められ、現喫煙者の FEV₁ と FVC は元喫煙及び非喫煙者より有意な低値を示した。一方、FEV₁ の年間減少量に対する累積暴露、喫煙習慣、性別との関係を解析した結果、性差が認められ、男性の年間減少量は 71 mL/年であり、女性の 43 mL/年より大きかった。以上の結果から、慢性

気管支炎の有病率は累積暴露と関連して増加し、現喫煙者に肺機能低下が高累積暴露群に認められるが、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認められていない (Jones et al., 1992)。

日本の7か所のポリウレタンフォーム製造工場の労働者の肺機能と TDI 暴露との関係が 1981～1985 年の4年間にわたり追跡調査され、1981 年の横断研究と4年間の追跡研究の結果が報告された (Omae et al., 1992a,b)。横断研究では、製造労働者 90 人と対照群として同じ工場の TDI 非暴露者 44 人が対象とされた。平均年齢は製造労働者では 33.8 歳、対照労働者では 36.6 歳であったが、身長、喫煙習慣では差はなかった。製造労働者の平均雇用期間は 13.3 年であった。いくつかの工場の従業員は、TDI 以外の化学物質にも暴露された。個人モニターを用いて作業中暴露濃度が測定され、合計 129 標本から TWA は 0.0032 ppm と算出された。0.02 ppm 以上の短時間暴露が検出された標本例が 16 あった。肺機能として FVC、FEV₁、MMF (最大呼気中間流量)、PEF (瞬間最大呼気流量) などを測定した。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はなかった。また、胸部 X 線検査で両群に差はなかった。一方、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かった。したがって、TDI に過敏ではない労働者が 0.003 ppm (0.022 mg/m³) 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、製造過程で労働者が 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と結論されている (Omae et al., 1992a)。

4年間の追跡研究では、ポリウレタンフォーム製造労働者 57 人と対照群として TDI 非暴露の労働者 24 人が対象とされた。短時間のピーク暴露濃度 0.003 ppm を基準に、それ未満を低暴露 (L) 群、以上を高暴露 (H) 群に分類した。非暴露 (24 人)、L (28 人)、H 群 (29 人) の平均年齢は、それぞれ、38.7、37.4、37.0 歳であり、就業平均年数は不明、17.4、16.5 年と有意差はなかった。しかし、喫煙率は H 群の方が L 及び非暴露群より有意に低かった。個人モニターデータから算出された平均 TWA は、L 群で 0.0001 ppm、H 群で 0.0057 ppm であった。1981～1985 年に肺機能検査が行われ、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はなかった。H 群を更にピーク濃度で 0.03 ppm を基準にそれ以上を H1 群 (15 人)、未満を H2 群 (14 人) の2群に分けると、ピーク濃度、平均 TWA 濃度は、それぞれ、H1 群では 0.03～0.08、0.0082 ppm、H2 群では 0.003～0.014、0.0017 ppm であった。H1 群の労働者の肺機能を示す呼気流量指数のうち、%MMF (測定値/期待値×100)、%FEV₁% (FEV₁/FVC×100 の測定値/期待値×100) の年間平均減少値は、期待値及び L 群と比べて有意に大きかった。H1 群の閉塞性肺機能指数の%MMF、%FEV₁%の年間平均減少値は、H2、L 群及び非暴露群より有意に大きかった。また、これらの年間平均減少値は、喫煙習慣の有無にかかわらず、4群で同じ傾向を示したが、減少の程度は喫煙者の方が大きかった。これらの結果から、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/m³) より高い TDI 濃度に暴露されると、肺機能が低下することが示されている (Omae et al., 1992b)。

c. 呼吸器感作性

TDI 喘息患者の診断、治療に関する研究報告を以下に記す。

TDI を用いた工場 (ポリウレタンフォーム製造工場か不明) に隣接した事務所で働いていた事務系労働者 52 人の健康診断で、4 人 (男性 3 人、女性 1 人) が喘息に罹患していると診断された。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 が検出された。そこで、患者 4 人の呼吸機能に対する TDI の影響を調べる検査が行われた。検査では、ポリウレタンのワニス単独と TDI との混合物を塗装した小部屋に患者が入り、揮発した蒸気に全身暴露させた後、FEV₁ を測定した。ポリウレタンワニスだけでは FEV₁ に影響はなかったが、TDI とワニスとの混合物に 15~60 分間暴露されると、3 人の患者が FEV₁ の 3~16 時間に及ぶ持続的な低下傾向を示し、TDI に感受性をもつことを示した。その時の TDI 暴露濃度は 0.001 ppm 以下であると推定された。これらの結果から、TDI 喘息患者は、一般的に、TDI に高い感受性を持ち、0.001 ppm (0.0072 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と、著者らは考察している (Carroll et al., 1976)。この報告は TDI 喘息患者の TDI 感受性を検討した報告であるが、TDI の空気中濃度測定方法についての記載及び参考文献の引用もないので、記載している濃度値の妥当性には疑問がある。

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た労働者で、別々の医療機関においてイソシアナート類の暴露による喘息患者と診断された 63 人について、吸入惹起試験による再検査が行われた。TDI 以外のイソシアナート類で検査された 4 人を除いた 59 人について TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20) 蒸気で満たされた小部屋の中で、被験者を吸入暴露させた。0.02 ppm の TDI に 15 分間から 5 時間暴露した結果、27 人が喘息症状の発現と肺機能検査で FEV₁ の 20%以上の低下を生ずるなどの TDI 陽性反応を示した。一方、32 人が TDI に反応せず、陰性を示した。TDI に陽性あるいは陰性反応を示した被験者の年齢構成、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) に有意差はなかった。また、現及び元喫煙の TDI 陽性者と陰性者の間には平常の肺機能に差はなかったが、非喫煙の陽性反応者に肺機能低下が認められた。さらに 2,4-TDI、2,6-TDI 単体を用いた試験で、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、2,4-TDI、2,6-TDI あるいは両方に反応した。この違いは、作業現場で暴露した TDI の組成によっているだろうと考察されている (Banks et al., 1989)。

1980~1985 年の間に、TDI 喘息と診断された患者 60 人を 5 年後に再診し、症状の経過が追跡調査された。当時、53 人がポリウレタン塗装に、3 人がポリウレタンワニス製造、3 人がポリウレタンフォーム製造、1 人がポリウレタン樹脂で被覆された電線のハンダづけ作業に従事していた。その後、17 人の患者は転職せずに元の職場にいたが、43 人は TDI 暴露を避けて転職していた。喫煙習慣を変えた人はいなかった。最初の診断時の検査結果と比較して、勤務を継続し、TDI 暴露を受けていた患者は、FVC、FEV₁、メタコリンによる FEV₁ の 15%低下 (PD₁₅) 反応などの有意な減少と喘息症状の有意な悪化、治療の必要性を示した。一方、暴露を避けて転職した患者は、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を示した。43 人中、12 人は喘息が全快、10 人は症状が軽減、16 人は症状が安定、5 人は悪化していた。これらの結果から、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と、著者らは結論している (Pisati et al., 1993)。

TDI の暴露で喘息を患った労働者 63 人を対象に、TDI 感作性の診断のために適切な検査項目

を探る研究が行われた。対象者は TDI の流出など突発的に暴露されたことはなかったが、工作中及び後も息切れ、喘鳴、空咳、胸の締め付けの症状を示した。TDI の吸入暴露による惹起前後に、FEV₁、FVC 測定、メタコリンに対する気道反応検査、アトピー検査及び血清中の TDI 特異 IgE 抗体、TDI 特異 IgG 抗体と総 IgE 抗体検出が行われた。メタコリン投与量は FEV₁ を 20%以上減少する用量とされた。対象者に TDI 0.005~0.01 ppm (0.036~0.072 mg/m³) を 30 分間吸入暴露させて、惹起した直後、FEV₁ を測定したところ、34 人 (54%) が気道過敏反応を示す FEV₁ 値の低下を生じ、TDI に陽性反応を示した。そのうちの 12 人が惹起後 1 時間以内の早期に反応し、13 人が 1 時間以後に遅延反応し、9 人が早期と遅延の両方に反応を示した。陽性反応者の 23 人がメタコリン反応を示した。血清中の総 IgE 抗体価は TDI に早期反応及び早期と遅延と両方に反応した人の方が TDI 陰性の人あるいは遅延反応した人より高かった。しかし、血清中の TDI 特異 IgE 抗体及び TDI 特異 IgG 抗体が各々 2 人の患者から検出されたが、TDI 惹起反応やアトピー陽性とは関連がなかった。これらの結果、TDI 感作性の診断には、メタコリン反応検査が有効であることを示している (Karol et al., 1994)。

d. 発がん性

スウェーデンの 9 か所のポリウレタンフォーム製造工場に 1958~1987 年の間に少なくとも 1 日以上勤務した男女合わせて 7,023 人の労働者を対象とした TDI または MDI と発がんのリスクに関する症例・対照研究が行われた。1959~1987 年の間にがんと診断された 114 人と性と年齢で調整した対照群 313 人について、個人作業記録とインタビュー結果から暴露物質の種類と暴露の程度に応じて非、低、中、高暴露群に分類した。TDI 暴露測定濃度は、最大濃度で 0.026~3.0 mg/m³ であり、高暴露群の労働者は、ブロックフォーム製造の従事者であった。MDI 測定濃度は 0.10 mg/m³ 未満であり、通常は検出限界の 0.01 mg/m³ 以下であった。年齢、罹患時期、性、工場で調整した解析の結果、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がなかった。また、発生部位で比べると、直腸がん、非ホジキンリンパ腫の罹患率には、暴露との関連は認められなかった。一方、前立腺がんと結腸がんに増加傾向が認められたが、有意な増加ではなかった。前立腺がんに関して、高暴露群では 4 人罹患した。そのオッズ比は 2.66 (90%信頼区間 (CI) 0.39~18.1) であったが、10 年の潜伏期を経た後では、罹患 2 人、オッズ比は 2.61 (90%CI 0.28~24.5) であり、リスクは増加しなかった。結腸がんに関して、高暴露群では罹患 1 人、オッズ比は 0.69 (90%CI 0.07~6.91)、10 年の潜伏期を経た後では、罹患ゼロであった。これらの結果、ポリウレタンフォーム製造作業中に TDI を主に含むイソシアナート類に暴露されても発がんのリスクは増加しないと結論されている (Hagmar et al., 1993)。

英国の 11 か所のポリウレタンフォーム製造工場の労働者を対象に 1958~1988 年にわたる TDI 暴露と死亡とがん罹患に関する歴史的な前向きコホート研究が行われた。1958~1979 年の間までに少なくとも 6 か月間作業に従事した男性労働者 5,824 人と女性労働者 2,464 人、合計 8,288 人が対象とされ、1978~1986 年の個人衛生記録から TDI の 8 時間 TWA またはピーク濃度によって、非、低、高暴露群に分類された。各群の 8 時間 TWA またはピーク濃度は、非暴露群では 0.0015 ppm (0.011 mg/m³) 以下、0.005 ppm (0.036 mg/m³) 未満、低暴露群では 0.0015~0.004 ppm、時々 0.005 ppm 超の暴露、高暴露群では 0.004 ppm (0.029 mg/m³) 以上、殆どの日で 0.01 ppm

(0.072 mg/m^3) 超であるとされた。1958～1988 年の死亡率、1971～1986 年のがん罹患率が人-年法に従って国民統計結果と比較・解析された。コホートの全死亡数は 816 人、標準化死亡比 (SMR) は 0.97 であり、全死亡数は期待値 843.5 人に近かった。また、がん死亡数 221 人、SMR は 0.88 であった。男性では死亡率を高める特定のがんはなかったが、女性では膵臓がん及び肺がんによる死亡が多かった。膵臓がんの死亡数は期待値 2.2 人に対して 6 人、SMR は 2.71 (95%CI 1.00～5.95) であった。肺がん死亡数は、期待値 9.1 人に対して 16 人、SMR 1.76 (95%CI 1.00～2.85) であった。1971～1986 年のがん罹患率に関して、がん罹患数は 277 人であり、期待値 294.3 人よりも小さく、標準化罹患比 (SIR) は 0.94 であった。しかし、女性のがん罹患率について、喉頭がん、腎臓がんが有意に増加、肺がん、膵臓がんが増加傾向を示した。そこで、女性労働者の肺がんによる死亡あるいは罹患についてコホート内症例・対照研究を行った。症例 20、対照 80 例についてポリウレタンダスト、フォーム操作など 9 つの暴露源に関して解析を行った結果、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、すべての暴露源について有意差はなかった。これらの結果から、①死亡率、罹患率からみて、発がんのリスクは TDI の暴露に関係しないと結論し、②女性労働者に喉頭がんなどの増加が認められたが、女性労働者の喫煙率が高かったという初期調査結果があるので、喫煙、偶然の結果、または TDI 暴露と異なる要因などががん発生率に関与したのだろうと考察されている (Sorahan and Pope, 1993)。

米国の 4 か所のポリウレタンフォーム製造工場で 1958～1987 年の間に少なくとも 3 か月間作業に従事した男性 2,717 人、女性 1,894 人、合計 4,611 人の労働者を対象に TDI 暴露によるがん死亡率についての後向きコホート研究が行われた。4 工場における工場内定点測定と個人別モニタリングに関する工場衛生記録から、TDI の空気中濃度は、1979 年以前では 0.04 mg/m^3 以上であったが、1980～1986 年では 0.04 mg/m^3 未満であった。TDI 以外に塩化メチレン、脂肪族アミン、二酸化窒素、アクロレイン、アクリロニトリルが検出されたが、トルエンジアミン、塩化ビニル、ピリジンなどは検出されなかった。対象者の平均出生年は 1948 年であり、年齢の比較的若い集団であった。全コホートの死亡数を性、人種、年齢、勤続年数で調整して、人-年法を用いて米国基準人口統計と比較した。死亡数 316 人、SMR 0.96、95%CI 0.85～1.1 であり、全死亡数は期待値の 332.75 人に近かった。全がん死亡数 (71 人死亡、SMR 1.00、95%CI 0.78～1.26)、肺がん死亡数 (20 人死亡、SMR 1.01、95%CI 0.62～1.56) は、それぞれ、期待値と同程度であった。また、肺炎などの非悪性腫瘍性呼吸器疾患での死亡数の増加はなかった (死亡数 13 人、SMR 0.86、95%CI 0.40～1.47)。しかし、直腸がん (期待値 1.08 人に対して 3 人、SMR 2.78、95%CI 0.57～8.13)、ホジキン病 (期待値 0.86 人に対して 2 人、SMR 2.32、95%CI 0.28～8.38) と非ホジキンリンパ腫 (期待値 2.59 人に対して 4 人、SMR 1.54、95%CI 0.42～3.95) による死亡数は期待値より多かったが、有意差はなかった。非ホジキンリンパ腫とホジキン病を除いて、暴露期間の長さによるがん死亡率増加の傾向はなかった。15 年間以上の暴露により非ホジキンリンパ腫では死亡数 4 人 (SMR 2.70、95%CI 0.74～6.92) とホジキン病では死亡数 2 人 (SMR 8.63、95%CI 1.05～31.18) と増加を示した。性別では、男女ともに死亡率の増加を示したがんはなかったが、男性では直腸がん (死亡数 3 人、SMR 3.90) と慢性腎臓病 (死亡数 4 人、SMR 2.55)、女性では肺がん (死亡数 8 人、SMR 1.73) と血液がん (死亡数 3 人、SMR 1.36) がわずかに増加を示した。しかしながら、このコホートは年齢が若く、死亡例も少なく、追跡期間も

短いことから、これらの結果から結論を引き出すことはできないと、著者らは結論している (Schnorr et al., 1996)。

以上の結果から、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受性を示す。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受性の第 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 8-2 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 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 人の 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 空気中濃度 1960 年以前 0.1 ppm 1961-1965 年 0.02 ppm 1966 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 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

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文献
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 パーセントایل ppm 25 0.0011 50 0.0020 75 0.0035	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% 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	Diem et al., 1982
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 空気 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	<u>TDI 喘息の年間罹患率</u> 1980 年以前 1.8%、それ以降 0.7%、 平均罹患率 1.1% <u>18 年間の肺機能検査 (1980 年以降に就業の 371 人)</u> 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

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文献
<p>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</p> <p>対照群: 炭化水素化合物の製造部門労働者 581 人</p>	<p>後向きコホート研究 (1971-1997)</p> <p>8 時間-TWA (ppm) (1976-1997) 0.0023</p> <p>平均ピーク濃度 (ppm) (1976-1997) 0.0052</p>	<p><u>呼吸器疾患</u> 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</p> <p><u>肺機能検査</u> FEV₁ の平均年間減少量: 暴露群 30 mL/年 対照群 32 mL/年</p> <p>(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、肺機能の正常な低下量の増大なし</p> <p>TDI の 3 年間以上の NOAEL: 0.005 ppm (0.036 mg/m³) (本評価書の判断)</p>	Bodner et al., 2001
<p>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</p>	<p>事例研究</p> <p>0.02 ppm 以下の環境濃度に 6-24 か月間暴露</p>	<p>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</p>	Karol, 1981
<p>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</p> <p>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</p>	<p>呼吸器疾患の原因物質の特定研究</p> <p>製造原料: TDI 90%、メチレンジフェニルイソシアナート (MDI) 10%</p> <p>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</p> <p><u>空气中濃度</u> (ppm) 原料から: TDI 0.0013-0.0028 MDI²⁾ 不検出</p> <p>触媒から: N-メチルモルフォリン 3.2-7.6 ppm</p> <p>DABCO 0.017-0.110 ppm</p>	<p><u>肺機能検査</u> FEV₁ 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</p> <p><u>メタコリン反応検査</u> 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</p> <p><u>TDI 特異あるいは MDI 特異 IgE 抗体</u> 不検出</p> <p>暴露群に気管支喘息を示す人はなし <u>時々喘鳴と息切れの症状</u> 暴露群で 27%、第 1 対照群で 17%</p> <p><u>眼のかすみの症状</u> 暴露群の 42%、対照群にはなし</p> <p>(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</p>	Belin et al., 1983

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
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%	<u>呼吸器疾患調査</u> (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 <u>肺機能検査</u> (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	Jones et al., 1992
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	<u>肺機能検査</u> 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 <u>胸部 X線検査</u> 暴露、対照の両群に差なし <u>呼吸器症状</u> 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

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文献
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) 勤務時間中の暴露濃度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 <u>8 時間-TWA (平均)</u> 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. 呼吸器感作性			
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 時間に及ぶ持続的な低下傾向 (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/m ³) 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	Carroll et al., 1976

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文献
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	吸入惹起試験による再検査研究 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	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 FEV ₁ の 20% 以上低下) 27 人 TDI 陰性反応 32 人 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 (著者らの考察) FEV ₁ 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	Banks et al., 1989
1980 年から 1985 年の間に、TDI 喘息と診断された患者 60 人 【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	追跡研究 5 年後に再診し、症状の経過を調査 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)	<u>勤務継続者</u> FVC、FEV ₁ の低下 メタコリンによる FEV ₁ 15% 低下 (PD ₁₅) 反応の有意な減少、喘息症状の有意な悪化 <u>転職者</u> 喘息症状の軽減、メタコリンによる PD ₁₅ 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 (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	Pisati et al., 1993
TDI の暴露によって喘息を患った労働者 63 人	TDI 感作性の診断法開発研究 TDI 0.005-0.010 ppm を 30 分間吸入暴露させて、TDI 感作を惹起	対象者の症状: TDI の流出など突発的な暴露がなかったが、仕事中も後も息切れ、喘鳴、空咳、胸の締め付け 検査結果: 惹起直後に FEV ₁ 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 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 (著者らの結論) TDI 感作性の診断には、メタコリン反応検査が有効である	Karol et al., 1994

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文献
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

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文献																																																											
米国の 4 ポリウレタンフォーム製造工場の労働者 (1958-1987 年の間に少なくとも 3 か月間作業に従事した) 男性 2,717 人 女性 1,894 人 合計 4,611 人	後向きコホート研究 (1965-1993) TDI の空气中濃度: 1979 年以前 0.04 mg/m ³ 以上 (3 工場) 1980~1986 年 0.04 mg/m ³ 未満 (4 工場) TDI 以外に塩化エチレン、脂肪族アミン、二酸化窒素、アクロレイン、アクリロニトリルを検出	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 死亡数 316 人 (SMR 0.96; 95%CI 0.85-1.1) 全死亡率は期待値 (332.75 人) と接近 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>死亡数</th> <th>SMR</th> <th>95%CI (人)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全がん</td> <td>71</td> <td>1.0</td> <td>0.78-1.26</td> </tr> <tr> <td>肺がん</td> <td>20</td> <td>1.01</td> <td>0.62-1.56</td> </tr> </tbody> </table> も期待値と同程度 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>(死亡数)</th> <th>期待値</th> <th>SMR</th> <th>95%CI (人)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>直腸がん (3 人)</td> <td></td> <td>1.08</td> <td>2.78</td> <td>0.57-8.13</td> </tr> <tr> <td>ホジキン病 (2 人)</td> <td></td> <td>0.86</td> <td>2.32</td> <td>0.28-8.38</td> </tr> <tr> <td>非ホジキンリンパ腫 (4 人)</td> <td></td> <td>2.59</td> <td>1.54</td> <td>0.42-3.95</td> </tr> </tbody> </table> と死亡数は期待値より多かったが、有意差なし 暴露期間の長さによるがん死亡率増加の傾向なし。ただし、15 年以上の暴露により <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>死亡数</th> <th>SMR</th> <th>95%CI (人)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ホジキン病</td> <td>2</td> <td>8.63</td> <td>1.05-31.18</td> </tr> <tr> <td>非ホジキンリンパ腫</td> <td>4</td> <td>2.70</td> <td>0.74-6.92</td> </tr> </tbody> </table> と増加。 性別では、男女ともに死亡率の増加を示したががんはなし。ただし、 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>死亡数</th> <th>SMR (人)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>男性 直腸がん</td> <td>3</td> <td>3.90</td> </tr> <tr> <td>慢性腎臓病</td> <td>4</td> <td>2.55</td> </tr> <tr> <td>女性 肺がん</td> <td>8</td> <td>1.73</td> </tr> <tr> <td>血液がん</td> <td>3</td> <td>1.36</td> </tr> </tbody> </table> がわずかに増加 (著者らの結論) このコホートは年齢が若く、死亡例も少なく、追跡期間も短いことから、これらの結果から結論を引き出すことはできない		死亡数	SMR	95%CI (人)	全がん	71	1.0	0.78-1.26	肺がん	20	1.01	0.62-1.56		(死亡数)	期待値	SMR	95%CI (人)	直腸がん (3 人)		1.08	2.78	0.57-8.13	ホジキン病 (2 人)		0.86	2.32	0.28-8.38	非ホジキンリンパ腫 (4 人)		2.59	1.54	0.42-3.95		死亡数	SMR	95%CI (人)	ホジキン病	2	8.63	1.05-31.18	非ホジキンリンパ腫	4	2.70	0.74-6.92		死亡数	SMR (人)	男性 直腸がん	3	3.90	慢性腎臓病	4	2.55	女性 肺がん	8	1.73	血液がん	3	1.36	Schnorr et al., 1996
	死亡数	SMR	95%CI (人)																																																											
全がん	71	1.0	0.78-1.26																																																											
肺がん	20	1.01	0.62-1.56																																																											
	(死亡数)	期待値	SMR	95%CI (人)																																																										
直腸がん (3 人)		1.08	2.78	0.57-8.13																																																										
ホジキン病 (2 人)		0.86	2.32	0.28-8.38																																																										
非ホジキンリンパ腫 (4 人)		2.59	1.54	0.42-3.95																																																										
	死亡数	SMR	95%CI (人)																																																											
ホジキン病	2	8.63	1.05-31.18																																																											
非ホジキンリンパ腫	4	2.70	0.74-6.92																																																											
	死亡数	SMR (人)																																																												
男性 直腸がん	3	3.90																																																												
慢性腎臓病	4	2.55																																																												
女性 肺がん	8	1.73																																																												
血液がん	3	1.36																																																												

TDI: *m*-トリレンジイソシアネート、2) MDI: メチレンジフェニルイソシアネート
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3 実験動物における毒性

8.3.1 急性毒性

TDI の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-3 に示す (ACGIH, 2004; IPCS, 1987b)。

経口投与による TDI の LD₅₀ は、マウス雄では 4,130 mg/kg、雌では 5,620 mg/kg (Woolrich, 1982)、ラットでは 3,060~5,110 mg/kg であった (Harton and Rawl, 1976; Woolrich, 1982)。2,4-TDI の LD₅₀ は、ラットで 5,800 mg/kg であった (Zapp, 1957)。吸入暴露による TDI の 4 時間 LC₅₀ は、マウスでは 9.7 ppm (69.8 mg/m³)、ラットでは 13.9~49.8 ppm (100~359 mg/m³)、ウサギでは 11.0 ppm

(79.2 mg/m³)、モルモットでは 12.7 ppm (91.4 mg/m³) であった (Bunge et al., 1977; Duncan et al., 1962)。経皮投与による 2,4-TDI の 24 時間 LD₅₀ は、ウサギでは 10,000~16,000 mg/kg 超であった (Harton and Rawl, 1976; Zapp, 1957)。

急性症状として、2,4-TDI の経口投与によってラットは胃に腐食性反応を生じた (Zapp, 1957)。

吸入暴露では、ラットは 2,4-TDI 60 ppm (432 mg/m³) の 6 時間暴露で死亡しなかったが、600 ppm では死亡した。死亡したラットに肺のうっ血と水腫が認められた (Zapp, 1957)。

ウサギ、モルモット、マウス、ラットに、TDI (組成不明) 0、2、5、10 ppm (0、14.4、36、72 mg/m³) を 4 時間吸入暴露した。2 ppm で、病理学的変化は呼吸器系に限定して現れ、気管と気管支の表面上皮の巣状凝固壊死と痂皮を生じたが、7 日間後には回復した。5 ppm あるいは 10 ppm では上皮の凝固と壊死を早期に生じ、発症部位周辺に急性炎症細胞が凝集した。暴露後 4 週間では激しく損傷した細気管支は線維組織で完全に閉塞された (Duncan et al., 1962)。モルモット (3 か月齢) は、TDI (組成不明) 0.18 ppm 以上の 6 時間吸入暴露で、呼吸数を 50% まで減少したが、0.05 ppm (0.36 mg/m³) 以下では呼吸に影響はなかった (Stevens and Palmer, 1970)。

English モルモットの雌 (250~300 g、8~12 匹/群) に TDI (2,4-TDI: 2,6-TDI, 80:20; 純度 99.7% 以上: Karol et al., 1981 参照) 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/m³) を 3 時間頭部暴露して、呼吸器刺激症状による呼吸数を測定した。実験動物が呼吸器刺激されると、吸気後に呼吸停止を生じ、呼吸数の低下を生ずるので、暴露後の呼吸数を測定した。濃度に依存して呼吸数が減少し、0.12 ppm では暴露開始 2 時間で 50% 減少し、0.93 ppm では 60% の減少を示した。4.70 ppm 以上で、最初の 30 分間で呼吸数の最大減少率を示した (Karol, 1983)。

Swiss-Webster マウス雄 (24~27 g、4 匹/群) に 2,4-TDI (純度 99.7% 以上) 蒸気 0.007~2 ppm (0.05~14 mg/m³) を 4 時間吸入 (頭部) 暴露し、呼吸数を測定した。暴露後呼吸数が減少し、暴露を停止すると回復した。RD₅₀ (呼吸数が 50% になる濃度) は 0.20 ppm (1.4 mg/m³) であった。RD₅₀ は 10 分間~4 時間の間で暴露時間が増加すると減少し、3 時間暴露で最小となった。呼吸数の減少は 2,4-TDI の呼吸器刺激性を示唆し、刺激性の程度は暴露濃度とともに暴露時間にも影響されることを示した。また、気管挿入管を用いて 2,4-TDI の RD₅₀ の 1、2、5 倍濃度で 30 分間気管内暴露を行ったが、呼吸数は減少しなかった。この結果、呼吸数の低下を起す被刺激部位は上気道であると結論されている (Sangha and Alarie, 1979)。

Swiss-Webster マウス雄 (24~27 g、4 匹/群) に 2,6-TDI (純度 99.1%) 蒸気 0.05~1.1 ppm (0.36~7.9 mg/m³) を 3 時間吸入暴露し、呼吸数を測定した。暴露後呼吸数が減少し、呼吸器刺激性を示した。2,6-TDI 濃度と呼吸数変化から、RD₅₀ は 0.26 ppm (1.8 mg/m³) であった (Weyel et al., 1982)。

経皮投与では、ウサギに 2,4-TDI の 16,000 mg/kg を皮膚適用したところ、死亡はなく、また、剖検で器官に異常はみられなかったが、適用部位に強度の皮膚刺激性を示した (Zapp, 1957)。別の実験では、NZW ウサギに 2,4-TDI の 7,500 mg/kg を 24 時間皮膚適用したところ、強度の浮腫が認められた。その後、皮膚の硬化、適用部位周辺に脱毛、9 日間後に亀裂、剥離、その後 1 か月目までに皮膚また毛再生を生じた。全例 (6 匹) とも 30 日間生存したが、10,000 mg/kg では投与 2 日後で 3 匹死亡し、残り 3 匹は生存した (Harton and Rawl, 1976)。

ラットとウサギに TDI (組成不明) を 0.02 mg/kg 静脈内注射すると、発熱症状を示したが、0.002 mg/kg では症状は示さなかった (Scheel et al., 1964)。

表 8-3 *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

8.3.2 刺激性及び腐食性

TDI の実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 8-4 に示す。

a. 皮膚刺激性

ウサギに 2,4-TDI の 16,000 mg/kg を皮膚適用した試験で、強度の皮膚刺激性を示した (Zapp, 1957)。

モルモットの皮膚に 2,4-TDI の 10% 溶液 (溶媒: フタル酸ジメチル) を適用した試験で、2,4-TDI は皮膚刺激性を示した (Zapp, 1957)。

b. 眼刺激性

ウサギの眼に 2,4-TDI を適用した試験で、眼瞼結膜に中等度の刺激性と角膜上皮に軽度な損傷を生じた (Zapp, 1957)。

以上の結果から、2,4-TDI はウサギとモルモットに皮膚刺激性、ウサギに眼刺激性を示す。

表 8-4 *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	

8.3.3 感作性

TDIの実験動物に対する感作性試験結果を表8-5に示す。

a. 皮膚感作性

雌のEnglishモルモット(250~300g, 8匹)の背部にTDI(2,4-TDI: 2,6-TDI, 80:20; 純度99.7%以上)10%の溶液(溶媒: オリーブ油)50 μ Lを皮膚適用して感作し、適用後7日目に0.1%TDIの25 μ Lを適用して惹起した。対照として用いたオリーブ油では24時間後も皮膚反応は認められなかったが、TDI溶液の適用で7匹が4時間後に紅斑反応を開始し、24時間後に最大反応を示し、TDIは皮膚感作性を有することが示唆された(Karol et al., 1981)。

Hartleyモルモット(若齢, 5匹/群)の剪毛した背部に2,4-TDI(純度97.5%以上、2.5%以下の2,6-TDIを含む)8、20、40%溶液50 μ L(溶媒: *n*-ブチルエーテル)を開放適用し、5日後に0、0.025、0.05、0.1、0.2、0.4%のTDI溶液25 μ Lを適用して惹起した皮膚感作性試験で、惹起後24時間で溶媒対照群は皮膚反応を示さなかったが、TDI適用群は0.025%以上で皮膚反応が陽性となり、感作反応を示した。次に、TDIで感作後、感作性反応を生じない惹起濃度(NOEL)を決定する試験を行なった。モルモット(8匹/群)に2,4-TDI4%溶液50 μ Lを開放適用し、5日後に0、0.006、0.012、0.025、0.05、0.1%のTDI溶液25 μ Lを適用して惹起し、24時間後に皮膚反応を判定した。0.012%(適用量3 μ g/匹)以下で惹起した場合、感作反応はみられなかったが、0.025%以上(適用量6.25 μ g/匹以上)で感作反応を示した。したがって、TDIは希薄濃度で感作性を示し、4%(適用量2mg/匹)の感作群では、NOELは0.012%(3 μ g/匹)である(Koschier et al., 1983)。

b. 呼吸器感作性

雌のEnglishモルモット(8匹/群)の背部にTDI(2,4-TDI: 2,6-TDI, 80:20)1、10、25、100%の溶液(溶媒: オリーブ油)50 μ Lを7日間皮膚適用し、適用後14日目に惹起による呼吸数を測定した。実験動物が肺過敏症を生ずると、惹起直後に呼吸数の増加を生ずるので、惹起直後に呼吸数を測定した。0.005ppm(0.03mg/m³)のTDI蒸気または12 μ g/LTDI結合モルモット血清アルブミン(TDI-GSA)のエアロゾルを吸入させたとき、直後に呼吸数の増加を示し、肺過敏症を示した(Karol et al., 1981)。この結果は、TDIの皮膚適用によって肺過敏症を生ずることを示している。

雌のEnglishモルモット(250~300g, 4匹/群)にTDI(2,4-TDI: 2,6-TDI, 80:20; 純度99.7%以上: Karol et al., 1981参照)0、0.12、0.36、0.61、0.93、4.70、7.60、10.00ppm(0、0.86、2.6、4.4、6.7、33.8、54.7、72.0mg/m³)を3時間/日の頻度で、5日間頭部暴露して感作し、その後22日目に1%TDI-GSAのエアロゾルを吸入暴露して惹起し、その5分後に呼吸数を測定した。0.12ppmで呼吸数は変化しなかったが、0.36、0.61、0.93ppmで増加を示した。中には80~95%の増加を示した動物例がみられた。4.70ppm以上では呼吸数の増加を示さなかった。一方、TDI特異抗体(Igクラス不明)の産生をTDI-GSAを用いた受動皮膚アナフィラキシー法で検出したところ、TDI特異抗体量は0.36ppm以上で濃度に依存して増加し、0.93ppm以上一定となった。別に、低濃度、長期間の暴露を行った。0.02ppm、6時間/日の頻度で、70日間全身暴露した場

合では、呼吸数増加及び TDI 特異抗体の産生はなかった。これらの結果から、TDI は反復吸入暴露で肺過敏症を生じることが示すが、0.02 ppm 暴露では過敏症反応を示さないと著者らは結論し、4.70 ppm 以上で呼吸数の増加を生じなかったのは肺毒性によると考察している (Karol, 1983)。

雌の Hartley モルモット (300~350 g、6 匹/群) に TDI (組成不明) 蒸気 0、0.02、0.2、0.6、1.0 ppm (0、0.14、1.44、4.32、7.20 mg/m³) を 1 日 3 時間で 5 日間吸入 (全身) 暴露し、3 週間後に TDI-GSA の 1% 塩水溶液のエアロゾル (12~20 mg/m³ 相当) を 15 分間吸入暴露した呼吸器感受性試験が行われた。0.02 ppm の暴露では、TDI 特異 IgG₁ 抗体と TDI-GSA 暴露による呼吸数の変化は検出されなかったが、0.2 ppm 以上で TDI 特異 IgG₁ 抗体の産生、TDI-GSA 暴露による呼吸数低下の呼吸器反応などを示した。肺マスト細胞を調製し、TDI-GSA 添加によるヒスタミン放出量を測定した結果、TDI 特異 IgG₁ 抗体を産生しているモルモットからのマスト細胞はヒスタミン放出を示した。しかし、TDI 特異 IgG₁ 抗体を産生していない 0.02 ppm 暴露群のマウスのマスト細胞はヒスタミン放出を示さなかった。これらの結果から、①TDI は呼吸器感作性を示し、②TDI 暴露によって産生した TDI 特異 IgG₁ 抗体が肺マスト細胞からヒスタミン放出とその結果としての呼吸器の即時反応に関与していることを示唆し、また、③TDI 特異 IgG₁ 抗体の産生、呼吸数低下を指標として、TDI 暴露に閾値があることを示しており、閾値は 0.02 ppm (0.14 mg/m³) であると、著者らは結論している (Huang et al., 1993)。

雄の BALB/c マウス (6~8 週齢、10~12 匹/群) の剃毛した背部、胸部、四肢に TDI (組成不明) 0、1% 溶液 (溶媒: アセトン 4/オリーブ油 1) 各 100 μL を 2 回/日で 2 日間皮膚適用して感作し、8 日間後に 0、0.01、0.1、1% TDI 溶液 20 μL を鼻腔内点鼻して惹起した。気管の過敏反応性を調べるために、惹起後に摘出した気管を用いて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で判定した。1% 感作後、0.1% 以上で惹起し、24 時間後に摘出した気管はカルバコール添加による有意な収縮を生じたが、2、48 時間後では、溶媒対照群と有意差はなかった。一方、1% TDI の惹起後 2、24 時間の血清中には TDI 特異 IgE は殆ど検出されなかった。TDI の鼻腔内点鼻適用による感作では、気管反応性は認められなかった。したがって、TDI はリンパ球に依存し、TDI 特異 IgE に依存しない気管過敏症を生ずる (Scheerens et al., 1996)。

以上の結果から、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 8-5 *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)	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 μL を皮膚適用 惹起: 0.1% TDI の 25 μL 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 μL 惹起: 0、0.025、0.05、 0.1、0.2、0.4% 溶液 25 μL 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%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 μL 惹起: 0、0.006、 0.012、0.025、 0.05、0.1%溶 液 25 μL 24 時間後まで 皮膚反応を観 察	惹起: 0.012% (適用量 3 μg/ 匹) 以下で感作反応 なし 0.025%以上 (適用量 6.25 μg/匹以上) で 感作反応示す 4% (適用量 2mg/匹) の感作群における NOEL: 0.012% (3 μ g/匹)	

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
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蒸気また はTDI-GSA ²⁾ エアロゾルを 吸入暴露	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: 0.005 ppm (0.03 mg/m ³) のTDI蒸気 または12 μ g/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	吸入直後に呼吸数の 増加 肺過敏症を示す	Karol et al., 1981
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: 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

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
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 週間 後に惹起: 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 15 分後 TDI 特異 IgG1 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	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: 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)	Huang et al., 1993
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: 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 内点鼻をし 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

8.3.4 反復投与毒性

TDIの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表8-6に示す。

a. 経口投与

B6C3F₁マウスの雌雄(9週齢、10匹/群)にTDI(2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20; 純度99.8%) (溶媒: コーン油)0、15、30、60、120、240 mg/kg/日を5日/週の頻度で13週間強制経口投与し、体重、器官重量の測定、37~38の器官・組織の病理組織学的検査を行った。投与群に体重、器官重量の変化は認められなかったが、120 mg/kg/日で雌の1匹が死亡し、240 mg/kg/日で2匹が死亡した。死亡した雌の肺に炎症と壊死が認められたが、生存動物にはTDIに関連した病変はなかった(U.S. NTP, 1986)。

B6C3F₁マウスの雌雄(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、120、240 mg/kg/日、雌には0、60、120 mg/kg/日の用量で、5日/週の頻度で、105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。TDIはコーン油の水分と反応したため、投与時の分析濃度を用いると、投与量は、雄では0、108、202 mg/kg/日、雌では0、49、108 mg/kg/日であった。投与の結果、107週間目の生存率は、用量順に、雄では46/50、40/50、26/50であり、雌では34/50、43/50、33/50であった。雄では、120 mg/kg/日以上投与群で、用量に依存した体重増加抑制がみられた。TDIに関連した一般状態の変化はみられなかったが、腎尿細管の皮質髄質接合部付近に巨細胞の顕著な増加を生じた。雌では、120 mg/kg/日投与群で、体重増加抑制を生じたが、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)。

ラット(6匹/群)に2,4-TDI 0、1,500 mg/kg/日を10日間強制経口投与した試験で、投与群の50%のラットが死亡した。病理学的検査で消化管の腐食性病変と肝臓に病変が認められた(Zapp, 1957)。

F344/Nラットの雌雄(12週齢、10匹/群)にTDI(2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20; 純度99.8%) (溶媒: コーン油)0、15、30、60、120、240 mg/kg/日を5日/週の頻度で13週間強制経口投与し、体重、器官重量の測定、37~38器官・組織の病理組織学的検査を行った。120 mg/kg/日以上で、雄では10%以上の体重増加抑制を生じたが、雌では認められなかった。240 mg/kg/日で、雌雄の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)が認められ、その症状の程度は、雄では軽度~中等度、雌では中等度~重度であった(U.S. NTP, 1986)。これらの結果から、本評価書では、NOAELは雄に体重増加抑制を生じない60 mg/kg/日であると判断する。

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/日以上投与群で、雌では60 mg/kg/日以上投与群で、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。

b. 吸入暴露

Swiss マウスの呼吸器刺激性と毒性影響との関係を調べる目的で、上気道刺激性の指標となる RD₅₀ (呼吸数の 50% 減少を惹き起こす 15 分間暴露濃度) をボディプレチスモグラフィで測定し、RD₅₀ の 0、0.3、3 倍を暴露して、病理学的検査で毒性影響を調べる試験が行われた。雄の Swiss マウス (20~25 g、10 匹/群) の TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20) 蒸気に対する RD₅₀ は 0.29 ppm であったので、TDI 蒸気 0、0.1、0.99 ppm (0、0.72、7.2 mg/m³) を 6 時間/日の頻度で 4、9 日間あるいは 14 日間吸入暴露した。0.1 ppm の 4 日間暴露で鼻腔の呼吸上皮に炎症、扁平上皮化生、壊死を生じた。暴露期間を 9 日間または 14 日間に延長すると、これらの症状は重篤化した。嗅上皮、気管、肺には毒性影響はみられなかった (Zissu, 1995)。しかし、0.99 ppm での症状に関する記述がないので、最高濃度での嗅上皮、気管、肺への毒性影響の有無は不明である。

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。

雄の Swiss-Webster マウス (24~27 g、4 匹/群) に作業環境許容濃度 (TLV) の 0.02 ppm (0.14 mg/m³) (当時) を境として 2,4-TDI (純度 99.7% 以上) 0、0.0016、0.0032、0.007、0.012、0.018 ppm (0、0.01、0.02、0.05、0.09、0.13 mg/m³) と 0.023、0.078、0.301、0.505、0.82、1.18 ppm (0.17、0.56、2.17、3.64、5.90、8.5 mg/m³) の 2 つの濃度群に分けて、1 日 3 時間で 5 日間吸入暴露した試験で、0.018 ppm 以下では呼吸数の変化は認められなかったが、0.023 ppm 以上では呼吸数の減少が認められた。また、マウス (4 匹/群) に 0、0.031、0.250 ppm (0、0.22、1.8 mg/m³) を 1 日 3 時間で 3 日間吸入暴露し、鼻腔粘膜の病理組織学的検査を行ったところ、0.031 ppm では

顕著な変化はなかったが、0.250 ppm では鼻腔粘膜及び鼻腔呼吸上皮に病変がみられた。しかし、嗅上皮には変化はみられなかった。これらの結果から、従来の最大許容濃度 (TLV) 値である 0.02 ppm に替えて、0.002 ppm と 0.02 ppm の幾何平均値である 0.006 ppm (0.043 mg/m³) を時間加重平均作業環境許容濃度 (TWA-TLV) とすることが適切であろうと、著者らは考察している (Sangha and Alarie, 1979)。

雄の Swiss-Webster マウス (25~30 g、24~34 匹/群) の 2,4-TDI 蒸気による RD₅₀ は 0.4 ppm と測定されたので、雄マウスに 2,4-TDI 0、0.4 ppm (0、2.9 mg/m³) を 6 時間/日で 5 日間吸入暴露した試験を行った。病理組織学的検査の結果、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が認められた。他に、鼻腔粘膜固有層内の嗅覚神経の軽微な喪失が観察された。しかし、気管、肺には病変は認められなかった (Buckley et al., 1984)。

ラットに TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20) 0、0.1、0.5、1.0、5.0 ppm (0、0.72、3.6、7.2、36.0 mg/m³) を 6 時間/日、6 日/週の頻度で、暴露回数を変えて吸入暴露試験を行った。① 0.1 ppm、40 回暴露では、呼吸器系に変化はなかったが、体重減少がみられた。② 0.5 ppm、24 回暴露で、暴露開始時体重が 91~124 g のラットの死亡率は 45%であったが、140~180 g では死亡率 0%であった。生存例では重度の気管支周囲炎と拡張性気管支肺炎の後遺症を生じたが、暴露終了後数か月間で全快した。③ 1.0 ppm、10 回暴露では、重度の気管支周囲炎と拡張性気管支肺炎の後遺症を生じた。暴露終了後数か月間で、症状は軽減したが、全快しなかった。死亡率は 75%であった。④ 5.0 ppm、4 回暴露では、重度の気管支周囲炎と拡張性気管支肺炎の後遺症を生じた。死亡率は 65%であり、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であった (Henschler et al., 1962)。

SD ラットの雌雄 (6~9 週齢、雄: 104 匹/群; 雌: 104~105 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、108 週間 (雌) または 110 週間 (雄) 吸入 (全身) 暴露した試験で、一般状態観察、眼科検査、体重測定、器官重量測定、肺と鼻甲を含む 34 器官・組織の病理組織学的検査、血液学的及び血液化学的検査、尿検査を行った。試験の結果、対照、低濃度、高濃度群の死亡率は、それぞれ、雄では 65、67、71%、雌では 68、75、64%であり、有意な変化はなかった。0.15 ppm で、雌雄の体重増加抑制が、暴露開始 12 週間までに有意に生じたが、その後回復した。上述のすべての検査において、暴露に関連した変化は認められなかった (Loeser, 1983)。

ラット (系統不明、6 匹/群) に 2,4-TDI 0、1、2 ppm (0、7.2、14.4 mg/m³) を 6 時間/日の頻度で 30 日間吸入暴露した試験で、1 ppm 以上で気管・気管支炎を生じた。0、1.5 ppm (0、10.8 mg/m³) で 79 日間吸入暴露した試験では、5 匹中 4 匹に気管支炎が認められた (Zapp, 1957)。

ラット、ウサギ、モルモット (各系統不明) に TDI (組成不明) 0、0.1 ppm (0、0.72 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で、13 週間 (合計 58 回暴露) 吸入暴露した試験で、暴露の度に最初の 30~90 分間すべての動物は不快感と自発運動の亢進を示した。ウサギとモルモットは 90 分を過ぎると亢進活動は収まったが、ラットは暴露終了後 2~3 時間まで亢進活動は持続した。ラットでは、8 回目の暴露では 1/3 のラットからラッセル音が聞こえ始め、13 回目ではすべてのラットから聞かれるようになり、暴露チャンバーの内外で不快を示した。ウサギとモルモットは 13 回目の暴露では暴露チャンバーの中にいると、苛立ちを示し、暴露期間終了間近では呼吸発

作を示すようになった。病理学的検査の結果、すべての動物に 0.1 ppm で明らかな肺炎が認められ、ラットだけに閉塞性線維性細気管支炎の症状を示す線維性組織の増殖が観察された。ラットとウサギに対して、同濃度で 6 時間/日、1 日/週の頻度で、38 週間暴露した。その結果、0.1 ppm (0.72 mg/m³) でウサギの肺に変化は認められなかったが、ラットには肺炎が認められた (Niewenhuis et al., 1965)。

モルモット (3 か月齢) に TDI (組成不明) 0、0.01、0.02、0.5、2、5 ppm (0、0.072、0.14、3.6、14、36 mg/m³) を 6 時間/日で 3 日間吸入暴露し、3 週間後に 0.02 ppm の TDI を 5 時間暴露した。初めに 2~5 ppm 暴露した場合には、0.02 ppm の再暴露で呼吸数が有意に減少した。しかし、0.5 ppm の初回暴露では呼吸数の変化を示さなかった (Stevens and Palmer, 1970)。

アカゲザル (1 匹/群) に TDI (組成不明) 0、0.13、0.4、0.7 ppm (0、0.94、2.9、5.0 mg/m³) を 6 時間/日で 2~3 日間吸入暴露し、3 週間後に 0.02 ppm の TDI を 6 時間暴露した。0.4 ppm 以上で、暴露中に流涙を示し、再暴露では呼吸数に変化はなかった。サルの血液から 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) は検出されなかった。また、0.02 ppm を 6 時間/日で 23 日間暴露したが、呼吸数には変化はなかった。アカゲザルは TDI に過敏症を示すが、アレルギー反応ではないと、著者らは考察している (Stevens and Palmer, 1970)。

c. 点鼻適用

雄の Hartley モルモット (250~300 g、5~10 匹/群) の鼻腔粘膜に 2,4-TDI 0、10% (溶媒: 酢酸エチル) の 10 μL を 1 日 1 回の頻度で 7 日間、その後、0、5% 溶液 10 μL を週 1 回で 4 週間適用した実験で、5% TDI 溶液を適用毎に 30 分~6 時間の間努力性深呼吸が観察された。適用終了後の肺の病理組織学的検査で、最終適用後 2~24 時間では、肺胞中隔への単核細胞と好酸球の浸潤で特徴付けられる肺胞炎及び上皮様組織球、多核巨細胞、リンパ球、好酸球を含む小肉芽腫が観察されたが、血管炎、線維症は認められなかった。また、肺葉下部の気管支粘膜に好酸球の顕著な凝集が観察された。7 日後では病理組織学的所見は対照群と差がなかった。これらの結果、2,4-TDI はモルモットに間質性肺炎様症状を引き起こすことを示している (Yamada et al., 1995)。

以上の結果から、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胞炎を惹き起こす。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 NOAEL または LOAEL に関して、経口投与では、ラットの雄に対して実験最低用量の 30 mg/kg/日 で 106 週間投与すると、体重増加抑制と急性気管支肺炎の増加を生ずるので、NOAEL は求められず、LOAEL は 30 mg/kg/日 (実効用量: 23 mg/kg/日) である (U.S. NTP, 1986)。吸入暴露では、マウスの雌雄に対して実験最低濃度の 0.05 ppm の 104 週間暴露で慢性鼻炎または壊死性鼻炎を生ずるため、NOAEL は求められず、LOAEL は 0.05 ppm (0.36 mg/m³) である (Loeser, 1983)。現在までのところ、経皮投与に関するデータは得られていない。

表 8-6 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)	経口 (強制)	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
マウス B6C3F ₁ 雌雄 12 週齢 50 匹/群	TDI (80:20)	経口 (強制)	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	経口 (強制)	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)	経口 (強制)	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

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 F344/N 雌雄 12週齢 50匹/群	TDI (80:20)	経口 (強制)	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)	
マウス Swiss 雄 20-25 g 10匹/群	TDI (80:20)	吸入	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

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 ICR 雌雄 3-4週齢 雄90匹/群 雌89-90 匹/群	TDI (80:20)	吸入 (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	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
マウス Swiss- Webster 雄 25-30 g 24-34 匹/群	2,4-TDI	吸入	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

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	TDI (80:20)	吸入	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 (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	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
ラット、 ウサギ、 モルモッ ト	TDI (組成不明)	吸入	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

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
モルモット 3か月齢	TDI (組成 不明)	吸入	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	①2-3日間 (6時間/日) 3週間後に 6時間 ②23日間 (6時間/日)	①0、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

TDI: *m*-トリレンジイソシアネート

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

TDIの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表8-7に示す。

雌雄のSDラット (6週齢、28匹/群) にTDI (2,4-TDI: 2,6-TDI, 80:20; 純度99%以上) 0、0.02、0.08、0.3 ppm (0、0.14、0.58、2.16 mg/m³) を吸入暴露した2世代生殖毒性試験が行われた。交配前の雌雄に、6時間/日、5日/週の頻度で10週間吸入暴露し、その後、雌は交配後妊娠19日までと分娩後5~20日まで1日6時間暴露した。雄は交配後引き続いてF₁世代の動物の出生まで暴露した。F₁動物には離乳後、雌雄 (28匹/群) に生後28日からTDIを12週間暴露した後、F₀動物と同様な手順で暴露して、F₂世代の動物を得た。F₀の動物は、0.02 ppm以上で雄に体重増加、雌雄の鼻甲介

に炎症の増加が認められた。0.3 ppmで雄に鼻汁分泌の増加、雌に頭部被毛の赤染化と体重増加、雌雄に鼻甲介呼吸上皮の過形成と異形成の増加を生じた。生殖に関して、交尾率、妊娠率、出産率にTDIに関連した変化はなかった。また、産児数、生存新生児数、性比、授乳期間生存児数にTDIによる影響はなかった。F₁動物では、授乳期間中の体重増加はすべての群で等しく、また、暴露に関連した一般状態の変化はみられなかった。F₁動物において、0.02 ppm以上で雌雄に鼻炎の増加、0.08 ppm以上で雌に被毛の赤染化の有意な増加を示した。0.3 ppmで、雌に鼻周辺の痂皮形成の有意な増加を生じた。F₁動物の雌雄に、交配前12週間の暴露中に体重増加抑制を生じたが、その後回復した。雌には鼻孔周辺の痂皮形成、被毛の赤染色化などが観察された。生殖に関して、交尾率、妊娠率、出産率にTDIに関連した変化はなかった。また、生存新生児数、授乳期間生存児数に影響はなかった。F₂動物では、暴露に関連した一般状態の変化は観察されなかったが、0.08 ppm以上で、授乳期間中に体重増加抑制が生じた。これらの結果、親動物毒性は最低濃度の0.02 ppmで認められたので、NOAELは求められないが、生殖毒性は最高濃度まで認められなかったので、生殖毒性のNOAELは最高濃度の0.3 ppm (2.2 mg/m³) である。一方、F₂動物は0.08 ppmで体重増加抑制を示したので、発生毒性のNOAELは0.02 ppm (0.14 mg/m³) であると、著者らは結論している (Tyl et al., 1999b)。

妊娠した雌のSDラット (10週齢、25匹/群) にTDI (2,4-TDI: 2,6-TDI, 80:20; 純度99%以上: Tyl et al., 1999b 参照) 0、0.02、0.10、0.50 ppm (0、0.14、0.72、3.60 mg/m³) を6時間/日の頻度で妊娠6~15日に吸入暴露し、21日に帝王切開した発生毒性試験で、母動物では、0.50 ppmで呼吸音異常の増加、赤色鼻汁の分泌増加、また、TDI暴露期間中に体重増加抑制と摂餌量の減少を生じたが、摂水量に変化はなかった。児動物では、胎児の性比、体重には暴露に関連した変化はなかった。外表、内部器官、骨格の奇形発生率に変化はなく、TDIに関連した催奇形性は認められなかった。しかし、0.50 ppmで、第5頸椎の化骨遅延の出現率が有意に増加し、TDIに関連した骨格変異が観察された。したがって、TDIの母動物毒性と発生毒性のNOAELは0.10 ppm (0.72 mg/m³) であり、TDIは胚毒性と催奇形性を示さないと結論されている (Tyl et al., 1999a)。

以上の結果、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、頸椎の化骨遅延の有意な増加、出生後体重増加抑制と鼻炎発症率の増加を示すが、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 (Tyl et al., 1999a,b)。

表 8-7 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	F₀世代: 交配前 雌雄: 10週間 (6時間/日 5日/週) 交配後 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 F₁世代 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/m³)	F₀動物 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 F₁動物 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 F₂動物: 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 生殖毒性: 0.3 ppm 発生毒性: 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
ラット SD 雌 10 週齢 25 匹/群	TDI (80:20)	<u>発生毒性 試験</u> 吸入	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

TDI: *m*-トリレンジイソシアネート
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.6 遺伝毒性

TDI の遺伝毒性試験結果を表 8-8 に示す。

a. *in vitro* 試験結果

突然変異

TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20) は、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1537、TA1538 を用いたプレート法による復帰突然変異試験で、TDI の揮発性を考慮して、ポリエチレン袋内でプレート培養した。細菌の増殖を阻害しない最高用量の 500 μ g/plate (調製用溶媒: DMSO) で、S9 無添加ではすべての菌株で陰性であったが、S9 の添加条件下では TA98、TA100、TA1538 に対して陽性であった。TA98 株を用いた陽性対照比較実験で、TDI は、S9 の添加条件下で陽性対照の 2,4-トルエンジアミン (2,4-TDA) 50 μ g/plate と同程度の復帰変異菌体数を生じた (Andersen et al., 1980)。

TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20)、2,4-TDI、2,6-TDI をエチレングリコールジメチルエーテル (EGDE) に溶解して、加水分解を抑えた条件下で、プレート法でネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 の復帰突然変異試験を行った。S9 無添加の条件下では、TDI、2,4-TDI、2,6-TDI はすべての菌株で陰性であったが、S9 の存在下では、TDI は 125~1,000 μ g/plate で TA98、TA100 に対して陽性、2,4-TDI は 100~1,000 μ g/plate で TA98、TA1537 に対して陽性、2,6-TDI は 300~2,400 μ g/plate で TA98 に対して陽性を示した。また、この試験では、TDI の有機溶媒及びプレート中での安定性を赤外線吸収法と高速液体クロマトグラフィーを用いて調べている。TDI は水と反応して、TDA、TDI ウレア、TDA ウレア、オリゴウレア、ポリウレアなどの多くの生成物を生ずる (5.2.1 参照)。TDI の主成分である 2,4-TDI は EGDE 溶液中では安定であり、2,4-TDA を生ずることはなかった。3 倍量の水と混合した 1 時間後、98~99% の 2,4-TDI が検出

され、4 時間後には 85%が残存した。一方、DMSO は精製・乾燥脱水後でも 0.02~0.03%程度の水分を含むため、TDI は DMSO 中では不安定であった。0.04%の水分を含む DMSO 溶液中では 5 mg/mL 2,4-TDI は 15 分で 7%に減少し、30 分後には検出されなかった。30 分後に 0.8%の 2,4-TDA、TDA ウレアが検出され、TDI ウレア濃度は 45~60 分後に最大となり、4 時間後には消失した。次にプレート法の条件に合わせた TDI 安定性実験を行った。TDI の 5 mg/mL EGDE 溶液を調製し、1 分後に等量の水と混合し、1 mL を 26 mL の水と混ぜ、プレートに注いだ。その 1 分後、TDI の成分である 2,4-TDI の残存率は 35%、2,6-TDI は 45%となり、2,4-TDA は 6.0%、2,6-TDA が 1.9%生成した。48 時間後には TDI は消失したが、2,4-及び 2,6-TDA は合わせておよそ 10%残存した。一方、DMSO 溶液中の 2,6-TDI は、プレート法の混合培地希釈後 1 分で完全に消失したが、2,6-TDA が 9.1%生成した。これらの結果から、復帰突然変異試験で TDI が陽性の結果を与えたのは、TDI 自体というより、試験過程で形成された変異原物質である TDA などによっていると、著者らは推定している (Seel et al., 1999)。

2,4-TDI は、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1538 を用いたプレート法による復帰突然変異試験で、S9 の存在下、4~2,500 μ g/plate (調製用溶媒: DMSO か水かは不明) の用量範囲ですべて陰性であった (Anderson and Styles, 1978)。

2,4-TDI 及び 2,6-TDI のマウスリンパ腫細胞 L5178Y TK⁺に対する前進突然変異試験で、2,4-TDI は、S9 無添加条件下、50 μ g/mL、4 時間処理で陽性、S9 添加では 75~150 μ g/mL で陽性であった。これらの濃度では、それぞれ、細胞毒性が現れており、細胞生存率は 7%、5~32%であった。2,6-TDI は、S9 無添加条件下、50 μ g/mL で陽性、S9 添加では 25 μ g/mL で陽性であった。細胞生存率は、それぞれ、44%、55%であった。調製用溶媒として DMSO を用いたか記載がなく、不明である。これらの結果から、著者らは 2,4-TDI、2,6-TDI ともに変異原物質であると結論している (McGregor et al., 1991)。しかし、2,4-TDI の陽性結果は細胞毒性によっている可能性があり、陽性と結論できないと考える。

染色体異常

TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20) のヒト男性の末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、リンパ球に TDI (溶媒: アセトン) 0.0019~0.15 μ L/mL (0.0023~0.18 μ g/mL) を添加し、S9 無添加条件下で 24 時間処理した。48 時間培養後に染色体異常を観察したところ、0.075 μ L/mL (0.092 μ g/mL) で陽性、S9 添加条件下で TDI 0.009~0.075 μ L/mL (0.011~0.092 μ g/mL)、1.5 時間処理 (その後 22.5 時間回復) で、0.038 μ L/mL (0.046 μ g/mL) で陽性を示した。しかし、濃度依存性は認められなかった。TDI は水と反応して、TDA やポリウレアなどを生ずることから、濃度依存性がなかったことは TDI や反応生成物の溶解度と関連しているのではないかと、著者らは考察している (Maki-Paakkanen and Norppa, 1987)。

2,4-TDI のチャイニーズハムスター卵巣線維芽 CHO 細胞 (CHO 細胞) を用いた染色体異常試験で、2,4-TDI (溶媒: DMSO) 0、300~1,000 μ g/mL を CHO 細胞に添加し、S9 無添加条件下では 10 時間培養、S9 の同時添加条件下では 2 時間培養した。その後、染色体異常を観察した結果、2,4-TDI は、S9 添加の有無にかかわらず、染色体異常の増加はなく、陰性を示した (Gulati et al., 1989)。

2,6-TDI は、CHO 細胞の染色体異常試験で、S9 無添加条件下では 600~1,000 μ g/mL の 10 時間培養で陽性、S9 添加では 160~500 μ g/mL の 2 時間培養で陰性を示した (Gulati et al., 1989)。

DNA 損傷

TDI (組成不明) の雄 F344 ラットの初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験で、代謝活性化前処理の効果が調べられた。代謝活性化剤のアロクロール 1254 (ARO) あるいは 3-メチルコラントレン (3-MC) を腹腔内投与して 1 日後に肝細胞を調製し、TDI (溶媒: DMSO) 0.50~50.00 μ g/mL を調製した初代培養肝細胞に添加し、37°C、一晚培養後に不定期 DNA 合成活性を測定した。その結果は ARO 及び 3-MC による代謝活性化前処理の有無にかかわらず陰性であった (Shaddock et al., 1990)。

TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20) のヒト男女の末梢血白血球 DNA 鎖切断試験で、新鮮血に TDI 0、0.20、0.45% (v/v) (0、2,400、5,500 μ g/mL) を添加し、37°C、2 時間培養した。その後、白血球を調製し、アルカリ性フィルター法を用いて、1 本鎖 DNA の切断を調べた。その結果、TDI 濃度に依存して DNA の溶出速度が増加し、一本鎖 DNA の増加を示した (Marczynski et al., 1992)。

TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20) 10.4、52 μ mol (溶媒: アセトン) を児ウシ胸腺 DNA 1 mg (3.25 μ mol デオキシヌクレオシド) を含む 1 mL 水溶液に添加し、37°C、10、20 分間反応し、DNA 変性実験と変性 DNA のアガロース電気泳動法で、DNA 付加体と DNA 鎖切断を調べた。その結果、変性実験では DNA の変性を示す加温による吸光度の増大 (深色効果) が、TDI 10 分処理後の DNA では未処理 DNA より小さく、未解離の 2 本鎖 DNA の存在を示唆し、TDI 付加体形成を示唆した。また、アガロース電気泳動法で鎖長が短縮した DNA 断片が検出され、DNA 鎖切断を生ずることを示した (Peel et al., 1997)。

TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20) のヒト男性の末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験で、リンパ球に TDI (溶媒:アセトン) 0.0015~0.075 μ L/mL (0.0018~0.092 μ g/mL) を添加し、S9 無添加条件下で 48 時間、S9 添加条件下で 1.5 時間処理 (その後 22.5 時間無添加培養) した。TDI は S9 添加の有無にかかわらず姉妹染色分体交換を誘発しなかった (Maki-Paakkanen and Norppa, 1987)。

2,4-TDI の CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で、2,4-TDI (溶媒: DMSO) 0、250~500 μ g/mL と S9 画分を CHO 細胞に添加し、2 時間培養した。その後、姉妹染色分体交換を観察した結果、2,4-TDI は S9 無添加では 3 回の試験で 2 回、300~500 μ g/mL で染色分体交換の有意な増加を示したが、1 試験では 250~400 μ g/mL で濃度に依存して増加したが、他の試験では増加は濃度に依存しなかった。したがって、S9 無添加では結果は曖昧であった。一方、S9 添加では染色分体交換の増加はなく、陰性を示した (Gulati et al., 1989)。

2,6-TDI は、CHO 細胞の姉妹染色分体交換試験で、S9 無添加では 50~300 μ g/mL の 2 時間培養で有意な増加を示し、陽性であったが、2,6-TDI の沈殿を生じたために染色分体交換の増加は濃度に依存しなかった。S9 添加条件下では 16~1,600 μ g/mL の 2 時間培養で陰性を示した (Gulati et al., 1989)。

b. *in vivo* 試験結果

TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20) のキイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で、Canton-S 雄に TDI (溶媒: エチルアルコール) 0、15,000 ppm (0、18 mg/mL) を含む 5% ショ糖水溶液の 72 時間飲水給餌後、*Basc* 雌と交配した。溶液は 24 時間毎に交換した。その結果、投与群の致死率が増加し、TDI は伴性劣性致死突然変異について陽性を示した (Fourman et al.,

1994)。

TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 80:20) の雌雄の ICR マウスまたは SD ラット (5 匹/群) を用いた小核試験で、空气中濃度 0、0.05、0.15 ppm (0、0.36、1.08 mg/m³) を 4 週間吸入暴露し、多染性赤血球の小核出現率を調べた。その結果、暴露濃度に関連した小核出現率の増加はなく、TDI は小核試験で陰性を示した (Loeser, 1983)。

以上から、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 8-8 *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 μg/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 μg/plate (LED, 125)	-	+	Seel et al., 1999
		2,4-TDI	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1538		4-2,500 μg/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 μg/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 μg/plate (LED, 300)	-	+	
	前進突然変異	2,4-TDI	マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK ^{+/-}	プレインキュベーション法 4 時間	50-150 μg/mL (LED, 75)	+	+	McGregor et al., 1991
		2,6-TDI	マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK ^{+/-}	プレインキュベーション法 4 時間	10-150 μg/mL (LED, 25)	+	+	

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	
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 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	組織培養 37°C、一晚	0.50-50.00 μ g/mL	-	ND	Shaddock et al., 1990
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
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	+	-	

	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 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

8.3.7 発がん性

TDI の実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-9 に示す。

a. 経口経路

B6C3F₁マウスの雌雄 (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、120、240 mg/kg/日、雌には0、60、120 mg/kg/日の用量で、5日/週の頻度で、105週間強制経口投与した発がん性試験を行った。TDIはコーン油の水分と反応したため、投与時の分析濃度を用いると、投与量は、雄では0、108、202 mg/kg/日、雌では0、49、108 mg/kg/日であった。雄では、TDIに依存した腫瘍はみられなかった。雌では、60 mg/kg/日以上で悪性リンパ腫の有意な増加を示し、120 mg/kg/日で血管腫/血管肉種 (肝臓、卵巣または腹膜)、肝細胞腺腫の有意な増加を示した (U.S. NTP, 1986)。

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、雌には0、60、120 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試験を行った。実効投与量は、雄では0、23、49 mg/kg/日、雌では0、49、108 mg/kg/日であった。投与群の雌雄の生存率が対照群と比べて小さく、また、体重増加抑制を生じた。雄では、60 mg/kg/日で皮下組織に線維腫、膵臓腺房細胞腺腫の有意な増加を示した。雌では、60 mg/kg/日以上で乳腺腺腫/線維腺腫 (合計)、膵島細胞腺腫、肝臓の腫瘍性結節の有意な増加を生じた (U.S. NTP, 1986)。

b. 吸入経路

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、肺と鼻甲を含む34器官・組織の病理組織学的検査を行った。対照、低濃度、高濃度群の死亡

率は、それぞれ、雄では78、70、70%であり、雌では60、77、74%と用量に依存した変化はなかった。各器官・組織の腫瘍の発生率及び重篤度を対照群と比較して、TDIに関連した発がんは認められなかった (Loeser, 1983)。

SDラットの雌雄 (6~9週齢、雄: 104匹/群; 雌: 104~105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、108週間 (雌) または110週間 (雄) 吸入 (全身) 暴露した試験で、肺と鼻甲を含む34器官・組織の病理組織学的検査を行った。試験の結果、対照、低濃度、高濃度群の死亡率は、それぞれ、雄では65、67、71%、雌では68、75、64%であり、有意な変化はなかった。また、各器官・組織の腫瘍の発生率及び重篤度を対照群と比較して、TDIに関連した発がんは認められなかった (Loeser, 1983)。

以上の結果、TDIは、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。

なお、TDIは生体内で加水分解してTDAに変換する (7.1 参照)。そのTDAの発がん性に関して、「2,4-TDAは遺伝毒性と発がん性を示す」 (IARC, 2004a; IPCS, 1987a) という報告があるため、TDIの発がん性は生体内で変換したTDAによる可能性もあると考える。

TDIの国際機関等での発がん性評価を表 8-10 に示す。

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)、ACGIHはA4 (ヒトに対して発がん性が分類できない物質)、日本産業衛生学会は第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)、米国NTPは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) に分類している (ACGIH, 2004; IARC, 2004b; U.S. EPA, 2004; U.S. NTP, 2002; 日本産業衛生学会, 2004)。

表 8-9 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%	経口 (強制)	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%	経口 (強制)	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* 膵島細胞腺がん 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 膵島細胞腺腫 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 (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 (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 8-10 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。

8.4 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、トルエンジアミンになりやすいが、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3~18年間の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。

以下、実験動物から得られた結果を示す。TDIの急性毒性に関して、経口投与によるLD₅₀は、マウス (雄) では4,130 mg/kgであり、ラットでは3,060 mg/kg、2,4-TDIのLD₅₀は、ラットで5,800 mg/kgである。吸入暴露による4時間LC₅₀は、マウスでは9.7 ppm (69.8 mg/m³)、ラットでは13.9~49.8 ppm (100~359 mg/m³)、ウサギでは11.0 ppm (79.2 mg/m³)、モルモットでは12.7 ppm (91.4 mg/m³) である。急性症状として、2,4-TDIの経口投与でラットの胃に腐食性反応を示す。吸入暴露では、ラットに肺のうっ血と水腫を生ずる。

刺激性及び感作性に関して、TDIは吸入暴露で眼と呼吸器系に刺激性を示し、モルモットに対して皮膚及び呼吸器感作性を、マウスに対して呼吸器感作性を示す。

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。しかし、経皮投与のNOAELに関しては、現在までのところ適切な定量的なデータは得られていない。

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の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。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻類・甲殻類・魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と無影響濃度等として採用した試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、*m*-トリレンジイソシアネート (TDI) の公共用水域での測定結果が得られず、また 2002 年度 PRTR データによると河川への排出がないこと及び水と反応して加水分解を起こすことから、TDI の環境中の生物に対するリスク評価のための EEC を 0 μg/L とした (6.2 参照)。なお、本評価書では大気、土壌からの河川への移動は考慮しない。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いる TDI の水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示す。3 つの栄養段階を代表する生物種 (藻類・甲殻類・魚類) のうち、甲殻類については長期毒性試験結果 (Caspers, 1986)、藻類及び魚類については急性毒性試験結果 (Tadokoro et al., 1997) を用いる (7. 参照)。

これらの結果から、TDI の環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた魚類であるマダイに対する 96 時間 LC₅₀ の平均値である 0.391 mg/L (Tadokoro et al., 1997) を採用した (表 7-4 参照)。

ただし、TDI は水中で容易に加水分解されるため、水生生物の影響に関与するのはトルエンジアミン (TDA) のような加水分解物であると推定される (7.3 参照)。

表 9-1 *m*-トリレンジイソシアネートの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Skeletonema costatum</i> (スケルトネマ)	96 時間 EC ₅₀ 生長阻害、バイオマス	3,230 (n)	Tadokoro et al.,1997
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オシッコ)	21 日間 NOEC 繁殖	≥0.5 (n)	Caspers,1986
魚類	<i>Pagrus major</i> (マダイ)	96 時間 LC ₅₀	0.391 (n)	Tadokoro et al.,1997

(n): TDI 設定添加濃度

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

TDI の EEC が 0 μg/L であることから、環境中の水生生物に対する MOE は算出しない。

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

TDI の水生生物に対する暴露が想定されないため、環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する (表 9-2)。

なお、水生生物の有害性試験の結果は、TDA のような加水分解物の影響と推定され、TDI 自体の水生生物への影響を正確に評価することは困難である。

表 9-2 *m*-トリレンジイソシアネートの環境中の生物に対するリスク評価結果

EEC (μg/L)	LC ₅₀ (mg/L)	MOE	不確実係数積
0	0.391	— ¹⁾	— ¹⁾

1) 算出しない

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

TDI のヒト健康に対するリスク評価には、吸入経路における一般毒性の疫学データ及び動物試験データを用いる。その他の毒性に関してはヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、動物試験データを用いることとする (8. 参照)。リスク評価は、ヒトまたは実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた疫学データ及び毒性試験結果に関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

TDI は、大気を通じてヒトに摂取されることが推定される。1 日推定摂取量を 表 9-3 に示す (6.4 参照)。

吸入経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.080 μg/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-3 m-トリレンジイソシアネートの1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に 用いた濃度	1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg あたり 1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気	モデル推定値 (ADMER)	4.0	0.080
経口	飲料水	—	0 ¹⁾	0
	食物	—	0 ¹⁾	
全経路 (合計)			4.0	0.080

1) TDI は 2002 年度 PRTR データによると河川への排出がないこと及び水と接触すると速やかに加水分解することから、無視できると考えられる。

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

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し、慢性気管支炎、限局性呼吸器疾患、過敏性肺炎などを生ずる。TDI製造工場の男性労働者 274 人を対象に呼吸器系機能低下を 1 値秒間の努力性呼吸量 (FEV₁) を指標に調べた 5 年間の前向きコホート研究で、FEV₁ 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、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、そして、この結果は、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を支持していると、著者らは結論している (Diem et al., 1982)。この報告は、非暴露の対照群を調べておらず、暴露濃度間での比較を通して、詳細にデータを解析しているため、正確なNOAELではなく必ずしも信頼できるデータではないが、その他の疫学データでも 0.005 ppmの値があること (Bodner et al., 2001; Ott et al., 2000) や作業環境勧告濃度も同じ値であることから職業暴露のNOAELはほぼ 0.005 ppm付近にあると考えられる。これは職業暴露であるので、暴露量は 8 時間/日、5 日/週と仮定し、1 日推定摂取量に換算すると 0.0034 mg/kg/日¹⁾となり、この値を用いてリスク評価を行う。

一方、TDI の実験動物における反復投与毒性に関しては、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。

吸入経路では、マウスの 104 週間吸入暴露試験の最低用量で慢性鼻炎または壊死性鼻炎を生ずるLOAEL 0.05 ppm (0.36 mg/m³) (Loeser,1983) を採用した (表 8-4 参照)。この値は、6 時間/日、5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定摂取量に換算すると、0.11 mg/kg/日²⁾となった。

経口経路では、ラットの 106 週間強制投与試験の体重増加抑制と急性気管支肺炎の増加を指標とした LOAEL 23 mg/kg/日 (U.S.NTP,1986) を採用した (表 8-4 参照)。

TDIの生殖・発生毒性については、ラットの吸入暴露による生殖・発生毒性試験で授乳期間

¹⁾ NOAEL の換算値= $0.005 (\text{ppm}) \times 7.24 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 8 (\text{時間})/24 (\text{時間}) \times 5 (\text{日})/7 (\text{日})/50 (\text{kg 体重})$
 $=0.0034 (\text{mg}/\text{kg}/\text{日})$

²⁾ LOAEL の換算値= $0.36 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 0.05 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 6 (\text{時間})/24 (\text{時間}) \times 5 (\text{日})/7 (\text{日}) \times 1.0 (\text{吸収率})/0.03 (\text{kg 体重})$
 $=0.11 (\text{mg}/\text{kg}/\text{日})$

中のF₂の児動物の体重増加抑制を指標としたNOAEL 0.02 ppm (0.14 mg/m³) (Tyl et al.,1999b) を採用した (表 8-5 参照)。この値は、6 時間/日、5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定摂取量に換算すると、0.019 mg/kg/日¹⁾となった。

TDI の遺伝毒性については、*in vitro* 試験で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及びヒト末梢血リンパ球の DNA 鎖切断検出試験で陽性を示し、*in vivo* 試験でキロシヨウジョバエの伴性劣性致死試験で陽性を示す結果から、TDI は遺伝毒性を有するものと考えられる。なお、陽性の結果は水と反応した TDA に由来しているものが影響していると考えられる。また、発がん性に関して、TDI は、いずれの疫学調査においても発がん性との関連は認められていない。マウスを用いた吸入試験においても発がん性は認められていないが、経口投与試験でマウスの雌に血管腫、血管肉腫、肝細胞線腫を生じ、ラットでは雌雄に皮下線維腫と線維肉腫を生じ、雄には膵臓腺房細胞腺腫、雌には膵島細胞腺腫、肝臓の腫瘍性結節、乳腺線維腺腫を生ずる。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のある物質に分類している。

なお、米国 EPA では、1995 年度に評価を行っており、ヒトの疫学調査 (Diem et al.,1982) より LOAEL 0.014 mg/m³ を用いている (U.S.EPA, 2004)。また、我が国の環境省でも評価を行っており、疫学調査 (Carroll et al.,1976) から 0.007 mg/m³ を LOAEL として用いている (環境省, 2002)。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

TDI は、呼吸からヒトに摂取されることが推定されるヒトの疫学データ、動物試験のデータ (反復投与及び生殖・発生毒性) を用いて吸入経路における暴露マージン (MOE) を算出した。また、採用した毒性試験データに関する不確実係数を求めた。

a. 疫学データを用いた暴露マージンと不確実係数積

a-1 吸入経路

ヒトの疫学データとして呼吸器による影響を指標とした NOAEL 0.005 ppm (0.036 mg/m³) (換算値:0.0034 mg/kg/日)を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 3.4 (\mu \text{g/kg/日}) / 0.080 (\mu \text{g/kg/日}) \\ &= 43 \end{aligned}$$

不確実係数: 個人差についての不確実係数 (10)

不確実係数積: 10

¹⁾NOAEL の換算値=0.14 (mg/m³)×0.26 (m³/日呼吸量)×6 (時間)/24 (時間)×5 (日)/7 (日)×1.0 (吸収率)/0.35 (kg 体重)=0.019(mg/kg/日)

b. 反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

b-1 吸入経路

マウスの 104 週間吸入暴露試験の LOAEL 0.05 ppm (換算値: 0.11 mg/kg/日)を用いて、以下のよう
に算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 110 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.08 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 1,400 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

不確実係数積: 1,000

c. 生殖・発生毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

c-1 吸入経路

ラットに吸入暴露させた 2 世代生殖・発生毒性試験の NOAEL 0.02 ppm (換算値: 0.019 mg/kg/
日)を用いて、以下のよう
に算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 19 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.08 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 240 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

不確実係数積: 100

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-2 に示すように、TDI の疫学データ、反復投与毒性試験及び生殖・発生毒性試験のそれ
ぞれの吸入経路の対する MOE は、43、1,400、240 は不確実係数積 10、1,000、100 より大きく、
現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはない
と判断する。

また、経口経路に対しては、TDI の暴露が想定されないため、ヒト健康に悪影響を及ぼすこ
とはないと判断する。

なお、TDI は加水分解性の大きい物質であり、環境中の水分と速やかに反応して加水分解し、
環境中にほとんど存在しないと考えられる。本評価書では、大気中濃度推定において大気中の
水分との反応の影響を考慮していない。したがって、実際の一般環境における MOE は、本評
価書において算出した MOE より大きいことが推測され、ヒト健康に対するリスクは更に小さ
いと考えられる (6. 参照)。

表9-4 m-トリレンジイソシアネートのヒト健康に対するリスク評価結果

用いた毒性データ	毒性	摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μ g/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数 積
疫学	一般毒性	吸入	0.08	0.0034	43	10 ¹⁾
動物試験	一般毒性	吸入	0.08	0.11 ²⁾	1,400	1,000 ³⁾
		経口	0	23	— ⁴⁾	— ⁴⁾
	生殖・発生 毒性	吸入	0.08	0.019	240	100 ⁵⁾

1) 個人差 (10)

2) LOAEL を用いた

3) 種差 (10)×個人差 (10)×LOAEL の使用 (10)

4) 算出していない

5) 種差 (10)×個人差 (10)

—: 算出せず

9.3 まとめ

TDI の環境中の水生生物に対する暴露が想定されないため、現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。また、ヒト健康に対して現時点では悪影響を及ぼすことはないと判断する。

TDI は遺伝毒性を有する発がん性物質の可能性があり、詳細なリスク評価を行う必要がある候補物質である。また、ヒトにおいて呼吸器感作性を示すことが明らかになっており、注意を要する。

TDI は、環境中の生物及びヒトの経口経路に対しては暴露が想定されないが、加水分解物のひとつである TDA の暴露の可能性が考えられる。TDI のリスクを考える際には、TDA の初期リスク評価書も参照されたい。

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 Grievesson, 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

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力した際には文献を更新した。

- 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 toluenediisocyanate (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.
- 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. Toxikol.*, 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 (2004a) 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 (2004b) 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 (1987a) Diaminotoluenes. Environmental Health Criteria 74, Diaminotoluenes. WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1987b) 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 wastewaters. *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)
- Verschuieren, 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).

気象業務支援センター (2004) アメダス年報 (平成 14 年)

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/14todokedegaisanshutu_data.htm に記載あり).

経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成 12 年)

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 (2003) 産総研－曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)
(<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>).

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)

統計情報研究開発センター (2004) 平成 13 年事業所・企業統計調査地域メッシュ統計

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.

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル
(ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100～115.

化学物質の初期リスク評価書

No.113 メチル-1,3-フェニレンジイソシアネート

作成経緯

2005年3月	初期リスク評価指針 Ver.2.0 に基づき原案作成
2006年12月	有害性評価部分：経済産業省・化学物質審議会管理部会・審査部会 第28回安全評価管理小委員会審議了承
2008年11月	Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー

中西 準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

日本大学 生物資源科学部

内田 直行

ヒト健康への影響 (8章)

佐々木研究所 病理部

中江 大

初期リスク評価実施機関, リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

浦谷 喜彦

野坂 俊樹

林 浩次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

西谷 充史

連絡先

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 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

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 リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
