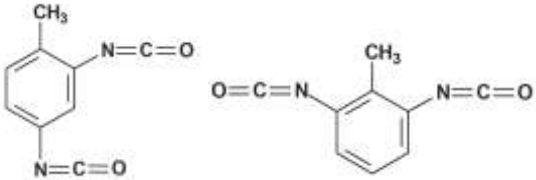


物質名	メチル-1,3-フェニレン=ジイソシアナート		DB-48
別名	m-トリレンジイソシアナート、トルエンジイソシアネート、TDI		構造式  2,4-体                      2,6-体
CAS番号	26471-62-5		
PRTR番号	第1種 298		
化審法番号	3-2214		
分子式	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	分子量	174.16
沸点	251°C <sup>1)</sup>	融点	20°C <sup>1)</sup>
蒸気圧	2.3×10 <sup>-2</sup> mmHg (25°C、実測値) <sup>2)</sup>	換算係数	1 ppm = 7.12 mg/m <sup>3</sup> (25°C)
分配係数 (log P <sub>ow</sub> )	3.74 (推定値) <sup>3)</sup>	水溶性	3.76×10 mg/L (25°C、推定値) <sup>4)</sup>

### 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	1,950 mg/kg <sup>5)</sup>
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	4,130 mg/kg <sup>5)</sup>
ラット	吸入	LCL <sub>0</sub>	600 ppm (4,272 mg/m <sup>3</sup> )(6hr) <sup>5)</sup>
マウス	吸入	LC <sub>50</sub>	9.7 ppm (69 mg/m <sup>3</sup> )(4hr) <sup>5)</sup>

### 中・長期毒性

- ラットに0、30、100、300 mg/kg/dayを28日間強制経口投与した結果、30 mg/kg/day以上の群の雌及び100 mg/kg/day以上の群の雄で気管支上皮の再生像及び線毛消失、30、100 mg/kg/day群の雌及び300 mg/kg/day群の雄で気管支肺炎、100 mg/kg/day以上の群の雄で体重増加の抑制、血清中の総タンパク質値の低下、ALT値の上昇、300 mg/kg/day群の雌雄で胃の肥厚、脾臓の色素沈着、雄で総コレステロール値の上昇、脾臓重量の増加を認めた<sup>6)</sup>。この結果から、LOAELを30 mg/kg/dayとする。
- ラットの雄には0、23、49 mg/kg/day、雌には0、49、108 mg/kg/dayを106週間(5日/週)強制経口投与した結果、23 mg/kg/day以上の群の雄及び49 mg/kg/day以上の群の雌で体重増加の抑制、生存率の低下を認め、また、23 mg/kg/day以上の群の雄及び49 mg/kg/day以上の群の雌で急性気管支肺炎の増加がみられた<sup>7)</sup>。この結果から、LOAELを23 mg/kg/day(ばく露状況で補正:16 mg/kg/day)とする。
- ラットに0、0.05、0.15 ppmを2年間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、0.05 ppm以上の群の雌及び0.15 ppm群の雄で上皮萎縮、化生等を伴う慢性または壊死性の鼻炎の発生率の増加を認め、雌では0.05 ppm以上の群で濃度に依存した発生率の増加、程度の重症化がみられた<sup>8,9)</sup>。この結果から、LOAELを0.05 ppm(ばく露状況で補正:0.0018 ppm(0.013 mg/m<sup>3</sup>))とする。
- マウスに0、0.05、0.15 ppmを2年間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、0.05 ppm以上の群で濃度に依存した慢性または壊死性の鼻炎の発生率の増加、程度の重症化がみられたとの報告<sup>8)</sup>があるが、詳細は不明である<sup>10)</sup>。

## 生殖・発生毒性

- ・ラットに 0、0.021、0.12、0.48 ppm を妊娠 6 日から 15 日（6 時間/日）まで吸入させた結果、0.48 ppm 群で体重増加の抑制を認めた。胎仔では 0.48 ppm 群で頸椎の骨化遅延の発生率の増加を認めた<sup>11)</sup>。この結果から、母ラット及び胎仔の NOAEL を 0.12 ppm（ばく露状況で補正：0.03 ppm (0.21 mg/m<sup>3</sup>)) とする。
- ・ラットの F<sub>0</sub> 世代に 0、0.02、0.079、0.29 ppm を交尾前 10 週間（6 時間/日、5 日/週）及び雄には仔の出生まで（6 時間/日）、雌には哺育期間まで（6 時間/日）吸入させ、F<sub>1</sub> 世代にも同じ手順で吸入させた試験の結果、F<sub>0</sub> 世代では 0.079 ppm 以上の群の雌雄で鼻炎の発生率の増加、0.29 ppm 群の雌雄で気道上皮の過形成や形成異常の発生率の増加を認め、F<sub>1</sub> 世代では 0.02 ppm 以上の群の雄及び 0.079 ppm 以上の群の雌で鼻炎の発生率の増加、0.29 ppm 群の雌雄で体重増加の抑制、雄で喉頭及び気管で粘膜下リンパ浸潤、細胞内好酸性液滴の発生率の増加を認めたが、F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 世代で生殖への影響はなかった。出生仔では、F<sub>2</sub> 世代の 0.079 ppm 以上の群で哺育期間中の体重増加の抑制を認めた<sup>12)</sup>。この結果から、父ラットの生殖毒性の NOAEL を 0.29 ppm 以上（ばく露状況で補正：0.052 ppm (0.37 mg/m<sup>3</sup>))、母ラット及び仔の NOAEL を 0.02 ppm（ばく露状況で補正：0.0036 ppm (0.025 mg/m<sup>3</sup>)) とする。

## ヒトへの影響

- ・トリレンジイソシアネート類は、皮膚、気道に刺激性があり、0.05～0.1 ppm 程度で眼粘膜、鼻粘膜、咽頭粘膜に刺激を感じる。高濃度にばく露すると、流涙、粘膜の充血、痛み、炎症を起こし、角膜上皮浮腫による一過性視力障害、角膜炎を起こす。高濃度のトリレンジイソシアネート類を吸入すると、激しい乾性の咳、胸部絞扼感、呼吸困難を起こすが、肺胞レベルでの障害は起きない。皮膚に直接接触すると、化学火傷、接触皮膚炎を起こす<sup>13)</sup>。
- ・本物質の製造工場の男性労働者 277 人を対象として、1973 年から 5 年間にわたり、肺機能、個人ばく露濃度を調査し、肺機能検査を 3 回以上受けた 273 人のデータを分析した結果、喫煙歴のない労働者についてみると、5 年間（62 ヶ月間）の累積ばく露濃度が 68.2 ppb-月超の群（高累積ばく露群）では、累積ばく露濃度が 68.2 ppb-月以下の群（低累積ばく露群）と比べて FEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25-75</sub> の年間減少量が有意に大きかった。喫煙歴のある労働者では、高累積ばく露群と低累積ばく露群とで呼吸機能に違いはなかった<sup>14)</sup>。なお、高累積ばく露群、低累積ばく露群の 8 時間加重平均濃度はそれぞれ 1.9 ppb、0.9 ppb と推定された<sup>15)</sup>。この結果から、NOAEL を 0.9 ppb（ばく露状況で補正：0.18 ppb (0.0013 mg/m<sup>3</sup>)) とする。
- ・2 つのポリウレタンフォーム製造工場の労働者 435 人を対象として、1983 年から 1987 年まで肺機能、呼吸器疾患、個人ばく露濃度の調査を行い、肺機能検査を 3 回以上行った 227 人（男性 181 人、女性 46 人）のデータを分析した結果、FEV<sub>1</sub> 等の年間減少量と累積ばく露濃度、ばく露期間、喫煙歴の有無との間に関連はなかった。呼吸器疾患については、年齢、喫煙歴、性別を調整してデータ分析した結果、慢性気管支炎の発生率の累積ばく露濃度に依存した増加を認めた。なお、労働者は本物質以外に複数の化学物質にばく露していた<sup>16)</sup>。

## 発がん性

IARC の発がん性評価：2B<sup>17)</sup>

動物実験では発がん性が認められるものの、ヒトでの発がん性に関しては十分な証拠がないため、IARC の評価では 2B（ヒトに対して発がん性が有るかもしれない）に分類されている。

## 許 容 濃 度

ACGIH	—
日本産業衛生学会 <sup>18)</sup>	トルエンジイソシアネート類として 許容濃度 0.005 ppm (0.035 mg/m <sup>3</sup> ) 最大許容濃度 0.02 ppm (0.14 mg/m <sup>3</sup> )

## 暫 定 無 毒 性 量 等 の 設 定

経口ばく露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた LOAEL 23 mg/kg/day (体重増加の抑制など) を採用し、ばく露状況で補正して 16 mg/kg/day とし、LOAEL であることから 10 で除した 1.6 mg/kg/day を暫定無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、ヒトの知見から得られた NOAEL 0.9 ppb (肺機能の低下) を採用し、ばく露状況で補正した 0.18 ppb (0.0013 mg/m<sup>3</sup>) を暫定無毒性量等に設定する。

### 引用文献

- 1) SRC, Syracuse Research Corporation (2007): SRC PhysProp Database, (<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm>)
- 2) Hann Jr, R.W. and P.A. Jensen (1977): Water quality characteristics of hazardous materials. Texas A&M Univ., College Station Environ Eng Div. NTIS/PB285946.
- 3) Meylan, W.M. and P.H. Howard (1995): Atom/fragment contribution method for estimating octanol-water partition coefficients. J. Pharm. Sci. 84: 83-92.
- 4) Meylan, W.M., P.H. Howard and R.S. Boethling (1996): Improved method for estimating water solubility from octanol/water partition coefficient. Environ. Toxicol. Chem. 15: 100-106.
- 5) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 6) 化学物質点検推進連絡協議会(2001): トリレンジイソシアネートのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告. 8: 1121-1136.
- 7) NTP (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 B6C3F<sub>1</sub> mice (gavage studies). TR-251.
- 8) 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.
- 9) Owen, P.E. (1984): The toxicity and carcinogenicity to rat of toluene diisocyanate vapour administered by inhalation for a period of 113 weeks. Addendum Report. Volume 2. Hazelton Laboratories Europe. Cited in: U.S.EPA(1995):Integrated Risk Information System (IRIS). 2,4-/2,6-Toluene diisocyanate mixture (TDI) (CASRN 26471-62-5).
- 10) U.S.EPA (1995): Integrated Risk Information System (IRIS). 2,4-/2,6-Toluene diisocyanate mixture (TDI) (CASRN 26471-62-5).
- 11) Tyl, R.W., L.C. Fisher, D.E. Dodd, I.M. Pritts, M.F. Kubena, P.E. Losco, C.M. Troup, J.P. Lyon and T.D. Landry (1999): Developmental toxicity evaluation of inhaled toluene diisocyanate vapor in CD rats. Toxicol. Sci. 52: 248-257.
- 12) Tyl, R.W., T.L. Neeper-Bradley, L.C. Fisher, D.E. Dodd, I.M. Pritts, P.E. Losco, J.P. Lyon and T.D. Landry (1999): Two-generation reproductive toxicity study of inhaled toluene diisocyanate vapor in CD rats. Toxicol. Sci. 52:258-268.
- 13) 大前和幸, 桜井治彦(1981): トルエンジイソシアネート・ジフェニルメタンジイソシアネート中毒と健康管理. 産業医学ジャーナル. 4: 4-12.
- 14) Diem, J.E., R.N. Jones, D.J. Hendrick, H.W. Glindmeyer, V. Dharmarajan, B.T. Butcher, J.E. Salvaggio and

- H. Weill (1982): Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Am. Rev. Respir. Dis.* 126: 420-428.
- 15) Hughes, J. (1993): April and November, 1993. Memoranda from Janet Hughes, Tulane Medical Center, to Mark Greenburg, U.S. EPA. Cited in: カリフォルニア州 EPA (2000): Chronic toxicity summary. 2,4- and 2,6-Toluene diisocyanate. Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels Batch 2A.
- 16) Jones, R.N., R.J. Rando, H.W. Glindmeyer, T.A. Foster, J.M. Hughes, C.E. O'Neil and H. Weill (1992): Abnormal lung function in polyurethane foam producers: Weak relationship to toluene diisocyanate exposures. *Am. Rev. Resp. Dis.* 148: 671-677.
- 17) IARC (1999): IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Human. Vol. 71.
- 18) 日本産業衛生学会編(2003): 許容濃度提案理由書, 中央労働災害防止協会.