

分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	加水分解するため、モデル計算による推定は行わなかった
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	加水分解するため、モデル計算による推定は行わなかった

(3) 環境運命に関する基礎的事項

分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性 (2,4-TDI : 難分解性であると判断される物質⁹⁾)

好氣的分解

2,4-TDI の分解率 : BOD 0%、GC 100%

(試験期間 : 4 週間、被験物質濃度 : 100 mg/L、活性汚泥濃度 : 30 mg/L) ¹⁰⁾

(備考 : 被験物質は試験液中で速やかに変化し、水溶性の 2,4-ジアミノトルエン及び尿素体と水不溶性のポリ尿素を生成した¹⁰⁾。)

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

2,4-TDI/2,6-TDI の割合(%)が 80/20 の反応速度定数 : $7.4 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (25°C、測定値) ⁷⁾

半減期 : 8.7 時間 ~ 87 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁸⁾ と仮定し計算)

加水分解性

2,4-TDI の半減期 : <0.5 時間 (27°C、初期濃度 10 mg/L)、<0.5 時間 (27°C、初期濃度 100 mg/L)、約 0.7 時間 (27°C、初期濃度 1,000 mg/L)、約 1.6 時間 (27°C、初期濃度 10,000 mg/L) ⁷⁾

生物濃縮性 (2,4-TDI : 高濃縮性ではないと判断される物質⁹⁾)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 加水分解するため、モデル計算による推定は行わなかった

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質には 2,4-TDI と 2,6-TDI などの異性体がある¹⁾。市販されているものは 2,4-TDI と 2,6-TDI の混合物であり¹⁾、異性体混合比が異なる 3 種類 (①2,4-TDI が 80%、2,6-TDI が 20% (以下、「T-80/20」とする。)、②2,4-TDI が 95%以上、2,6-TDI が 5%以下、③2,4-TDI が 65%、2,6-TDI が 35%) がある¹¹⁾。

化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す^{12),13),14),15)}。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	100,000 ^{b)}	200,000 ^{b)}	219,059	225,653

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

b) ジイソシアナトトルエンとしての値を示す。

本物質の国内生産量¹⁶⁾、輸出量¹⁷⁾、輸入量¹⁷⁾の推移を表 1.2 に示す。

表 1.2 国内生産量・輸出量・輸入量の推移

平成(年)	17	18	19	20	21
生産量(t)	216,448	232,002	229,044	224,426	X ^{a)}
輸出量(t)	159,882	169,384	155,013	114,309	131,060
輸入量(t)	5,812	12,364	8,773	5,949	3,282
平成(年)	22	23	24	25	26
生産量(t)	X ^{a)}	X ^{a)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}
輸出量(t)	136,855	97,965	131,254	161,656	167,767
輸入量(t)	4,568	8,855	16,043	12,747	6,528

注：a) 届出事業所が 2 以下のため、生産量は公表されていない。ただし、3 事業所以上であっても、他の統計表との関連などから公表していない場合もある。

b) 平成 24 年度に行われた改正により、本物質は統計調査の対象外となった。

ジイソシアナトトルエンとしての「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.3 に示す^{18),19),20)}。

表 1.3 製造（出荷）及び輸入量

平成(年度)	13	16	19
製造（出荷）及び 輸入量	100,000～1,000,000 t /年未満	100,000～1,000,000 t /年未満	10,000～100,000 t /年未満

注：化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1 物質 1 トン以上の製造又は輸入をした者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。

本物質について、OECD に報告している本物質の生産量は 100,000～1,000,000 t/年未満である。また、トリレンジイソシアネートの化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は 100t 以上である²¹⁾。

② 用途

本物質はポリウレタンの主要な原料のひとつとして利用されている¹⁾。ポリウレタンは、ウ

レタンフォーム、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）や接着剤などとして使われている¹⁾。

ウレタンフォームは、軟質フォームとしては、車両のシートやクッション材、家庭用ソファ、ベッド、マットレスなどに、また硬質フォームは、断熱・保冷のために冷蔵庫や建築用などに使用されている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

1,3-ジイソシアナト（メチル）ベンゼンは、人健康影響の観点から化学物質審査規制法優先評価化学物質（通し番号：129）に指定されているほか、トリレンジイソシアネートは化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号: 298）に指定されている。

トルエンジイソシアネートは、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成 25 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 25 年度）
（トリレンジイソシアネート）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)					移動量 (kg/年)	排出量 (kg/年)				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	1,957	1.5	0	0	0	55,001	156	-	-	-	1,959	156	2,115

業種等別排出量(割合)	届出						届出外				総排出量の構成比(%)		
	排出量 (kg/年)	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	排出量 (kg/年)	対象業種	非対象業種	家庭	移動体	届出	届出外
プラスチック製品製造業	994 (50.8%)	0	0	0	0	0	21,582 (39.2%)	2 (1.0%)					
化学工業	732 (37.4%)	1.5 (100%)	0	0	0	0	16,958 (30.8%)						
輸送用機械器具製造業	142 (7.3%)	0	0	0	0	0	12,190 (22.2%)	8 (5.1%)					
ゴム製品製造業	85 (4.3%)	0	0	0	0	0	2,674 (4.9%)						
自動車整備業								78 (50.0%)					
鉄道業								19 (12.2%)					
金属製品製造業								18 (11.5%)					
一般機械器具製造業	0	0	0	0	0	0	519 (0.9%)	10 (6.4%)					
家具・装備品製造業	1 (0.06%)	0	0	0	0	0	11 (0.02%)	8 (5.2%)					
その他の製造業								7 (4.7%)					
倉庫業	3 (0.2%)	0	0	0	0	0	0						
機械修理業								3 (1.9%)					
木材・木製品製造業								1 (0.7%)					
電気機械器具製造業								1 (0.6%)					
自然科学研究所	0.6 (0.03%)	0	0	0	0	0	820 (1.5%)						
非鉄金属製造業								0.5 (0.3%)					
パルプ・紙・紙加工品製造業	0	0	0	0	0	0	27 (0.05%)	0.5 (0.3%)					
窯業・土石製品製造業	0	0	0	0	0	0	220 (0.4%)	0.4 (0.3%)					
鉄鋼業								0.4 (0.3%)					
武器製造業								0.1 (0.05%)					
精密機械器具製造業								0.1 (0.05%)					

本物質の平成 25 年度における環境中への総排出量は、約 2.1 t となり、そのうち届出排出量は約 2.0 t で全体の 93%であった。届出排出量のうち約 2.0 t が大気、0.0015 t が公共用水域へ排

出されるとしており、大気への排出量が多い。この他に廃棄物への移動量が 55 t であった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種はプラスチック製品製造業 (51%)、化学工業 (37%) であり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業 (100%) であった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出排出量は媒体別に報告されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	2,113
水域	2
土壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の媒体別分配割合の予測は、予測に必要な物理化学的性状が得られていないため、行わなかった。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気 μg/m ³	<0.0011	<0.0011	<0.00057	<0.0011	0.00057~ 0.0011	1/8	全国	2014	4) ^{b)}
	<0.00024	<0.00024	<0.00024	0.00078	0.00024	1/9	全国	2014	4) ^{c)}
	<0.00033	<0.00033	<0.00033	<0.00033	0.00033	0/8	全国	2014	4) ^{d)}
室内空気 μg/m ³									
食物 μg/g									
飲料水 μg/L									
地下水 μg/L									
土壌 μg/g									
公共用水域・淡水 μg/L									
公共用水域・海水 μg/L									
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 最大値または幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。
 b) 2,4-TDI、2,6-TDIの合計
 c) 2,4-TDIの調査結果
 d) 2,6-TDIの調査結果

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.4）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量	
平均	大気 一般環境大気	0.0011 µg/m ³ 未満程度 (2014)	0.00033 µg/kg/day 未満程度	
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった	
	水質			
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった	
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった	
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった	
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった	
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	
	最大値	大気 一般環境大気	0.0011 µg/m ³ 未満程度 (2014)	0.00033 µg/kg/day 未満程度
		室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
水質				
飲料水		データは得られなかった	データは得られなかった	
地下水		データは得られなかった	データは得られなかった	
公共用水域・淡水		データは得られなかった	データは得られなかった	
食物		データは得られなかった	データは得られなかった	
土壌		データは得られなかった	データは得られなかった	

人の一日曝露量の集計結果を表 2.5 に示す。

吸入曝露の予測最大曝露濃度は、一般環境大気から 0.0011 µg/m³ 未満程度となった。一方、化管法に基づく平成 25 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル⁵⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.083 µg/m³ となった。

経口曝露の予測最大曝露量を算出できるデータは得られなかった。

一方、化管法に基づく平成 25 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁶⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.041 µg/L となり、推定した河川中濃度を用いて経口曝露量を算出すると 0.0016 µg/kg/day となるが、本物質の高い加水分解性を踏まえると、0.0016 µg/kg/day よりも小さいと考えられる。

表 2.5 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	<u>0.00033</u>	<u>0.00033</u>
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水		
食 物			
土 壌			
経口曝露量合計			
総曝露量		<u>0.00033</u>	<u>0.00033</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、曝露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) 総曝露量は、吸入曝露として一般環境大気を用いて算定したものである。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。水質についてはデータが得られなかった。化管法に基づく平成 25 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁶⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.041 µg/L となるが、本物質の高い加水分解性を踏まえると 0.041 µg/L よりも小さいと考えられる。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった	データは得られなかった
海 水	データは得られなかった	データは得られなかった

注：淡水は河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

本物質 (TDI) を水に添加すると、イソシアネート基が水と反応して CO_2 を発生し、アミノ基となる。この際、TDI の濃度が低いとイソシアネート基が加水分解されてトルエンジアミン (TDA) になりやすいが、濃度が高い場合には一つのイソシアネート基が加水分解されてアミンになると直ちに別の TDI のイソシアネート基と反応してオリゴウレアやポリウレアになりやすい^{1,2)}。2,6-TDI の反応性は 2,4-TDI よりも低い^{1,2)}、2,6-TDI の *in vitro* での半減期はラットの胃内容物ホモジネート中で 2 分未満、血清中で 30 秒未満であった³⁾。

ラットに ^{14}C でラベルした 59 mg/kg の 2,6-TDI を強制経口投与した結果、72 時間で投与した放射活性の 11% が尿中に、62% が糞中に、0.09% が呼気中に排泄された。900 mg/kg の投与では 72 時間で 5% が尿中に、33% が糞中に、0.06% が呼気中に排泄され、59 mg/kg 投与時に比べて糞中への排泄割合が大きく減少したが、7 匹中 6 匹ではポリマー化した TDI が胃の内壁を覆って膨満させており、胃内容物と糞中排泄の放射活性を合計すると 65% となり、胃内にポリマーのなかった 59 mg/kg 群の糞中排泄割合と同程度であった。主要組織への移行はともに 0.5% 未満であった³⁾。同様に 7、70、700 mg/kg の 2,4-TDI を強制経口投与した場合にも 700 mg/kg 群の胃内ではポリマー化がみられ、尿中への放射活性の排泄割合は投与量の増加に伴って 16、6.3、3.5% へと減少し、生物学的利用能は投与量が少ないほど高かった。高い放射活性は消化管や膀胱でみられ、7 mg/kg 群の尿中代謝物組成は 2,4-TDA を静脈内投与した場合とほぼ同様であり、6 種類の代謝物のうち、2,4-ビス (アセチルアミノ) トルエン (尿中代謝物の 10% 未満) が同定された⁴⁾。

ラットに ^{14}C でラベルした 2,4-TDI 60 mg/kg を強制経口投与又は 2 ppm を 4 時間吸入させた結果、48 時間後の尿、糞中への放射活性の排泄は経口投与で 8、81%、吸入で 15、47%、体内残留は経口投与で 4%、吸入で 34% であり、それぞれ体内残留の 68、49% が胃腸管内容物にあった。尿中放射活性の半減期は経口投与で 7.5 時間、吸入で 20 時間であり、呼気から放射活性は検出されなかった。経口投与の尿中から 2,4-TDA の遊離体及びアセチル体、2,4-TDI 又は 2,4-TDA の酸分解性抱合体が検出され、その 26% を 2,4-TDA の遊離体及びアセチル体が占めたが、吸入では 2,4-TDA の遊離体は検出されず、アセチル体の割合も 9% と少なかった⁵⁾。

0.026~0.821 ppm の 2,4-TDI を 4 時間吸入させたラットでは、放射活性は全身の組織から検出されたが、特に気道及び胃腸管系、血液で高く、濃度に依存して増加した。血液中では放射活性の 74~87% が血漿にあり、そのうち 97~100% が血清アルブミン等の生体高分子との複合体であった⁶⁾。また、2,4-TDI と 2,6-TDI の混合比が 80:20 の TDI (以下、TDI (80:20) と表記) 1 ppm をモルモットに 5 日間吸入 (3 時間/日) させ、気道内の TDI 分布を免疫組織化学的に検討した結果、TDI 付加体の分布は鼻孔から細気管支までの上皮にみられたが、大部分は上気道の上皮にあり、18 日間の回復期間後には著明に減少した⁷⁾。

ヒトでは、ボランティアに 15~26 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の TDI (80:20) を 3 日間 (8 時間/日) 曝露し、加水分解した血漿に含まれる TDA を測定した結果、血漿中の TDA は曝露後 24 時間で最大となり、半減期は 2,4-体、2,6-体でともに約 10 日であった⁸⁾。また、ボランティアに 36~43 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の TDI (48:52) を 7.5 時間曝露し、加水分解尿の TDA を測定した結果、TDA の尿中排泄速度は曝露

終了直後に最大となり、その後は2相性で減少し、2,4-TDA及び2,6-TDAの半減期は第1相が1.9、1.6時間、第2相がともに約5時間であり、28時間で吸収した2,4-TDIの8~14%、2,6-TDIの14~18%が尿中に排泄された⁹⁾。一方、2工場でTDI（混合比65:35~5:95）に曝露された労働者の調査では、職場のTDI濃度はそれぞれの工場で0.4~4 µg/m³、10~120 µg/m³の範囲にあり、血漿中TDAの半減期は2,4-体14~34日、2,6-体16~26日（平均はともに21日）、尿中TDAの半減期は2,4-体5.8~11日、2,6-体6.4~9.3日であった。慢性曝露の労働者では血漿中の半減期は短期間曝露のボランティアよりも約2倍長く、尿中の半減期はさらに長かった¹⁰⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性¹¹⁾

【TDI (80: 20)】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	4,130 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	1,950 mg/kg
マウス	吸入	LC ₅₀	9.7 ppm[69 mg/m ³](4hr)
モルモット	吸入	LC ₅₀	12.7 ppm[90 mg/m ³](4hr)
ウサギ	吸入	LC ₅₀	11 ppm[78 mg/m ³](4hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	>10 mL/kg

注：()内の時間は曝露時間を示す。

【2,4-TDI】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₃₀	6,170 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	5,800 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	14 ppm[100 mg/m ³](4hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	10 ppm[71 mg/m ³](4hr)
モルモット	吸入	LC ₅₀	13 ppm[93 mg/m ³](4hr)
ウサギ	吸入	LC ₅₀	11 ppm[78 mg/m ³](4hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	>16 mL/kg

注：()内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道を刺激する。吸入すると腹痛や咳、吐き気、息切れ、咽頭痛、嘔吐を生じ、喘息様反応や化学性気管支炎、肺炎、肺水腫を引き起こすことがある。経口摂取ではさらに下痢も生じる。眼に入ると発赤、痛み、かすみ眼を生じ、皮膚に付くと発赤、灼熱感、痛みを生じる^{12,13)}。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各5匹を1群とし、0、500、1,000、2,000、3,000、4,000 mg/kg/dayのTDI (80: 20)を14日間強制経口投与した結果、各群で雄の1/5、3/5、4/5、5/5、5/5、5/5匹、雌の0/5、2/5、4/5、4/5、5/5、5/5匹が死亡した。このため、0、30、60、120、240、500 mg/kg/dayに投与量を減らして再試験をしたところ、30 mg/kg/day及び240 mg/kg/day群の

雌雄各 1 匹、500 mg/kg/day 群の雌 1 匹が死亡したが、用量依存性はみられなかった。10%以上の体重増加の抑制は雄では 120 mg/kg/day 以上の群、雌では 500 mg/kg/day 以上の群でみられた¹⁴⁾。

また、B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、500、1,000、2,000、3,000、4,000 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、500 mg/kg/day 以上の群で雌雄の全数が 12 日までに死亡した。このため、0、30、60、120、240、500 mg/kg/day に投与量を減らして再試験をしたところ、雄は 30 mg/kg/day 以上の各群で 1~2 匹、雌は 240 mg/kg/day 群で 1 匹死亡したが、死亡や体重への影響に用量依存性はなかった¹⁴⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、30、100、300 mg/kg/day の TDI (80: 20) を 4 週間強制経口投与した結果、300 mg/kg/day 群の雌雄で 7 日以降からほぼ半数以上に流涎の発生がみられ、100 mg/kg/day 群でも数匹に流涎を認めたが、体重に有意な影響はなかった。300 mg/kg/day 群の雄で好中球数及び白血球数、網赤血球率の有意な増加、総タンパク及びアルブミンの有意な減少、総コレステロール及び ALT の有意な上昇を認め、ALT の有意な上昇は 100 mg/kg/day 群の雄でもみられ、雌では 300 mg/kg/day 群で総コレステロールが有意に増加した。剖検時には 300 mg/kg/day 群の雌雄の各 5/5 匹で胃の肥厚、雄の 4/5 匹で小腸の肥厚がみられ、100 mg/kg/day 以上の群の雄の腎臓で相対重量の有意な増加、気管及び気管支の上皮で再生及び線毛消失の発生率に有意な増加を認めた。なお、300 mg/kg/day 群の雌雄で回復期間 (2 週間) 後の網赤血球率が有意に高く、脾臓の色素沈着は増強傾向にあったことから、投与期間中に傷害された赤血球が回復期間後も徐々に破壊した結果と考えられた¹⁵⁾。著者らは、30 mg/kg/day 群の気管及び気管支の上皮で再生像及び線毛消失がみられたことから NOEL を 30 mg/kg/day 未満としたが、30 mg/kg/day 群には有意差がなかったことから、NOAEL を 30 mg/kg/day とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、7、15、30、60、120 mg/kg/day の TDI (80: 20) を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、7 mg/kg/day 以上の群で死亡率の増加がみられたものの体重への影響が現れなかったことから、2 ヶ月後に 0、120、240 mg/kg/day 群を追加して同様に投与した。その結果、最初とその後の 2 回の 120 mg/kg/day 群の死亡パターンには一貫性がなく、240 mg/kg/day 群を考慮すると用量依存性もなかった。10%以上の体重増加の抑制は最初の 120 mg/kg/day 群の雄及び後の 240 mg/kg/day 群の雌雄でみられ、後の 120 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の抑制は 5%以下であった。このため、0、15、30、60、120、240 mg/kg/day を 13 週間投与して再試験をしたところ、雄の 60 mg/kg/day 群で 1 匹、120 mg/kg/day 群で 2 匹、雌の 240 mg/kg/day 群で 1 匹が死亡したが、投与に関連した死亡は雌の 240 mg/kg/day 群 (1 匹) のみと考えられた。10%以上の体重増加の抑制は雄の 120 mg/kg/day 以上の群でみられた。細気管支への粘液物質の蓄積を伴った気管支肺炎が 240 mg/kg/day 群の雄 8/10 匹、雌 2/10 匹でみられ、雄では軽度~中程度であったが、雌では中程度~重度であり、この他に中程度のものが 120 mg/kg/day 群で死亡した雄 2 匹中の 1 匹にもみられた¹⁴⁾。

また、B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、6、12、25、50、100 mg/kg/day を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、TDI 投与群で死亡率の増加や体重増加の抑制、呼吸時の雑音などがみられ、投与に関連した影響と考えられた。しかし、0、15、30、60、120、240 mg/kg/day を 13 週間投与して再試験をしたところ、240 mg/kg/day 群の雌 2 匹、120

mg/kg/day 群の雌 1 匹が死亡し、そのうちの 2 匹の肝臓で壊死又は炎症がみられただけで、1 回目の試験でみられたような影響はなかった¹⁴⁾。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、30、60 mg/kg/day、雌に 0、60、120 mg/kg/day の TDI (80: 20) を 106 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 以上の群の雄で 10 週から、60 mg/kg/day 以上の群の雌では 20 週から用量に依存した体重増加の抑制が一貫してみられたが、その他に一般状態の変化はなかった。TDI 投与群では生存率が有意に低く、108 週の生存数はそれぞれの群の雄で 36/50、14/50、8/50 匹、雌で 36/50、19/50、6/50 匹であり、気管支肺炎の発生率も著明に増加した。また、最初の 4 ヶ月間で死亡した雄 11 匹、雌 10 匹の肺では著明なうっ血と水腫がみられ、水腫は細気管支、肺胞、脈管周囲でみられた¹⁴⁾。

また、B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、120、240 mg/kg/day、雌に 0、60、120 mg/kg/day を 105 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、雄の体重は 120 mg/kg/day 以上の群で一貫して低く、雌の 120 mg/kg/day 群でも 56 週以降の体重は一貫して低かったが、その他に一般状態の変化はなかった。雄の 240 mg/kg/day 群で生存率は有意に低く、雌でも 120 mg/kg/day 群の生存率は 7 週頃までに著明に低下し、試験終了時には 60 mg/kg/day 群との間で有意な差があった。しかし、組織への影響は雄の 120 mg/kg/day 以上の群の腎臓の主に皮髄境界部付近の尿細管で巨大細胞の著明な増加を認めた以外にはなかった¹⁴⁾。

なお、TDI はコーン油に添加して投与したが、コーン油中の水分と TDI が反応しており、実際の投与量はラットの雄で 0、23、49 mg/kg/day、雌で 0、49、108 mg/kg/day、マウスの雄で 0、108、202 mg/kg/day、雌で 0、49、108 mg/kg/day であった¹⁴⁾。この結果から、ラットで LOAEL を 23 mg/kg/day (曝露状況で補正 : 16 mg/kg/day)、マウスで NOAEL を 49 mg/kg/day (曝露状況で補正 : 35 mg/kg/day) とする。

オ) Swiss OF₁ マウス雄 10 匹を 1 群とし、0、0.1、0.29、0.99 ppm の TDI (80: 20) を 4、9、14 日間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させ、気道への影響を調べた結果、死亡や一般状態、気管、肺に影響はなかったが、0.1 ppm 以上の群の鼻腔で呼吸上皮に炎症や化生、壊死がみられ、曝露期間の増加とともに重症度も増加した¹⁶⁾。この結果から、LOAEL を 0.1 ppm (曝露状況で補正 : 0.018 ppm) とする。

カ) 雌ラット(系統不明)に 0.1、0.5、1、5、10 ppm の TDI (65: 35) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で反復吸入曝露させた試験では、0.1 ppm の 40 回曝露で呼吸器系に明らかな変化はなく、体重増加の抑制がみられただけであった。0.5 ppm の 24 回曝露では試験開始時の体重が 91~124 g のラットの死亡率は 45%であったが、140~180 g のラットの死亡率は 0%であり、その他の群の死亡率は 1 ppm の 10 回曝露で 75%、5 ppm の 4 回曝露で 65%、10 ppm の 3 又は 5 回曝露で 100%であった。0.5 ppm 以上の群で気管支周囲炎及び拡張性気管支肺炎がみられ、5 ppm 以上の群では、死亡は気管支及び気管から剥離した粘膜組織による気道閉塞が原因であった¹⁷⁾。

キ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 104~105 匹又は CD-1 マウス雌雄各 89~90 匹を 1 群とし、0、0.05、0.15 ppm の TDI (80: 20) をラットの雄に 110 週間、雌に 108 週間、マウスの雌雄に 104 週間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させた結果、ラットでは 0.15 ppm 群の雌雄で 12 週まで体重増加の有意な抑制がみられた以外には、一般状態や死亡率、体重、血液、主要臓器の重量や組織等に影響はなかった¹⁸⁾。しかし、鼻甲介の組織検査が未実施であったため、

改めて鼻甲介の組織検査を行ったところ、0.05 ppm 以上の群の雌で上皮の萎縮や扁平上皮化生、炎症を伴った慢性又は壊死性の鼻炎が濃度に依存した頻度及び重症度でみられ、0.15 ppm 群の雄にも同様の組織変化がみられた¹⁹⁾。

マウスでは各群の死亡率が雄で 78、70、70%、雌で 60、77、74%であり、雌の 0.05 ppm 以上の群で死亡率は有意に高かったが、濃度依存性がなく、雄の対照群と同程度であった。0.15 ppm 群で体重増加の有意な抑制、0.05 ppm 以上の群で濃度に依存した頻度及び重症度で慢性又は壊死性の鼻炎がみられ、重症度の高い鼻炎は瀕死や死亡に関連していた。この他にも一部のマウスでは下気道（間質性肺炎、カタル性気管支炎）や眼（角膜炎）への影響もみられ、0.15 ppm 群でより高頻度であった¹⁸⁾。これらの結果から、ラット及びマウスで LOAEL を 0.05 ppm（曝露状況で補正：0.0089 ppm）とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、TDI (80: 20) を雄に 0、30、60 mg/kg/day、雌に 0、60、120 mg/kg/day の用量で 106 週間（5 日/週）強制経口投与した試験、B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、TDI (80: 20) を雄に 0、120、240 mg/kg/day、雌に 0、60、120 mg/kg/day の用量で 105 週間（5 日/週）強制経口投与した試験では、いずれも雌雄の生殖器に影響はなかった¹⁴⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 28 匹を 1 群とし、0、0.02、0.08、0.3 ppm の TDI (80: 20) を交尾前 10 週（F₁ は 12 週）から交尾、妊娠、哺育期間（妊娠 20 日から分娩 4 日を除く）を通して吸入（6 時間/日、5 日/週）させた 2 世代試験の結果、雌雄の F₀ 及び F₁ では 0.02 ppm 以上の群で鼻腔の炎症、0.08 ppm 以上の群で一時的な体重増加の抑制や一般状態の変化（鼻周囲の痂皮や赤みを帯びた被毛など）がみられたが、繁殖成績に影響はなく、生殖器の組織や妊娠、哺育にも影響はなかった。仔では 0.08 ppm 以上の群の F₂ で生後 7、14 日の体重が有意に低く、一時的な体重増加の抑制がみられた²⁰⁾。この結果から、0.02 ppm（曝露状況で補正：0.0035 ppm）を親世代で LOAEL、仔で NOAEL とし、生殖毒性については NOAEL を 0.3 ppm（曝露状況で補正：0.054 ppm）とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、0.02、0.1、0.5 ppm の TDI (80: 20) を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで吸入（6 時間/日）させた結果、0.5 ppm 群で体重減少や体重増加の抑制、摂餌量の減少、一般状態の変化（呼吸音の異常や赤みを帯びた鼻汁）がみられたが、着床後胚損失率や胎仔の性比、体重等に影響はなかった。胎仔では外表系や内臓系、骨格系の奇形発生率に増加はなかったが、0.5 ppm 群で第 5 頸椎の骨化遅延の発生率は有意に増加した²¹⁾。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 0.1 ppm（曝露状況で補正：0.025 ppm）とする。

④ ヒトへの影響

ア) 2,4-TDI の臭気閾値を 0.17 ppm とした報告²²⁾、臭気閾値を 3.2~17 mg/m³、刺激閾値を 4 mg/m³ (0.56 ppm) とした報告がある²³⁾。

イ) アメリカの大規模な TDI 製造会社の研究開発施設で実施された調査では、職場の TDI 濃度は 0.02 ppm 以下であり、6~24 ヶ月間 TDI に曝露された労働者 103 人を対象にして 6 ヶ

月毎に血清を採取してイソシアン酸-*p* トリル (*p*-TMI) の抗体を測定したが、TDI の吸入曝露のみでは特異 IgE 抗体は検出されなかった。しかし、この間に TDI の漏れや飛沫によって急性曝露された労働者が 20 人発生しており、即時型呼吸器症状と肺機能の低下 (FEV₁ が 20%以上低下) があった 4 人中 3 人で抗体の発現がみられ、肺機能の低下はなかったものの即時型呼吸器症状のあった 9 人のうちの 1 人でも抗体の発現がみられた²⁴⁾。

ウ) 1956 年に操業を開始したアメリカの TDI (80: 20) 製造工場では、1974 年までに労働者 300 人のうち 30 人が TDI 感作と診断され、0.05 ppm 以上の TDI の吸入の頻度増加と過敏反応の相関が示された。職場の TDI 濃度は 1956 年に平均 0.06 ppm (0.05~0.1 ppm) であったが、1970 年には改善されて 0.05 ppm 未満となり、1972 年から 0.02 ppm 未満、1974 年には 0.004 ppm 未満へと低下し、毎年数人発生していた感作者は 1972 年からゼロになった²⁵⁾。

エ) アメリカの新規 TDI 製造工場の労働者を 5 年間追跡した前向きコホート調査では、223 人の男性労働者について、0.0682 ppm・月の累積曝露を分割点として低曝露群、高曝露群の 2 群に分けて分析した。肺活量検査や肺容積に喫煙の有意な影響がみられたため、喫煙で調整して比較すると、高曝露群 (74 人) の 1 秒量 (FEV₁)、%1 秒量 (%FEV)、最大中間呼気流量 (FEF_{25-75%}) の低下割合は低曝露群 (149 人) に比べて有意に大きかった²⁶⁾。さらに労働者を喫煙者、禁煙者、非喫煙者の 3 群に分けて比較した結果、高曝露群の非喫煙者 (21 人) で FEV₁ 及び FEF_{25-75%} の低下割合は低曝露群の非喫煙者に比べて有意に大きかった。また、0.02 ppm 以上の濃度の職場で作業していた時間をもとに労働者を分類して比較しても FEV₁、FEF_{25-75%} には有意差があり、喫煙者間で比較しても同様の結果がみられた²⁶⁾、²⁷⁾。なお、低・高曝露群の非喫煙者で TDI の平均濃度は 0.0009、0.0019 ppm であった²⁸⁾。この結果から、低曝露群非喫煙者の曝露濃度 0.0009 ppm (曝露状況で補正: 0.00018 ppm) を NOAEL とする。

オ) 1967 年から 1992 年の間に 3 ヶ月以上 TDI 製造に従事した労働者 313 人、人種、雇用開始年、雇用形態、年齢をマッチさせた非曝露の労働者 158 人を対照としたアメリカの調査では、1967~1973 年の職場の TDI 濃度は概ね 0.01 ppm 未満であったが、精製や積荷の作業現場では 0.06~0.08 ppm の検出例もあり、個人曝露モニターによる平均曝露濃度 (8 時間) は 1976~1988 年で 0.0059 ppm (156 人)、1989~1997 年で 0.0028 ppm (84 人)、TDI 中の 2,4-TDI の割合は 60~70%であった。診療所の受診記録及び定期健診記録から、TDI による喘息や気道の刺激反応の発生が低い頻度でみられたものの、TDI の累積曝露と気道閉塞に関連はみられなかった²⁹⁾。

また、1971 年から 1997 年の間に 3 ヶ月以上 TDI 製造に従事した労働者 305 人、人種、性、年齢等の構成が類似した非曝露の労働者 581 人を対照とした追跡調査では、個人曝露モニターによる平均曝露濃度 (8 時間) は 1976 年以降で 0.0023 ppm、平均ピーク濃度は 0.0052 ppm であった。労働者の定期健診結果をもとに比較した結果、自覚症状に有意な差はなく、症状や肺機能の経時的な変化にも TDI 曝露との関連はみられなかった³⁰⁾。

我が国の TDI 製造工場の調査では、1980 年に曝露群 106 人及び対照群 39 人について呼吸機能への影響を検討し、曝露群 64 人及び対照群 21 人を 2 年間追跡した結果、個人曝露モニターによる平均曝露濃度 (8 時間) は約 0.001 ppm、短時間曝露で 0.02 ppm 以上の濃度が出現した頻度は 1980 年に 9.3%、1982 年に 1.9%であり、呼吸機能に有意な差や変化はみられなかった。また、呼吸器症状の有病率にも有意差はなかった。なお、TDI に曝露される

業務に就いて直ぐに急性の喘息反応を発症した 8 人で呼吸機能は有意に低かったが、発症時の TDI 濃度の特定はできなかった。これらの結果から、0.001 ppm の TDI 曝露は TDI に高感受性でない労働者の呼吸機能に悪影響を生じないことが示唆された³¹⁾。

カ) 国内のポリウレタンフォーム製造工場 (7 ヶ所) で TDI に曝露された男性労働者 90 人及び非曝露の対照群労働者 44 人の調査では、個人曝露モニターによる平均曝露濃度 (8 時間) は約 0.0032 ppm、短時間曝露で 0.02 ppm 以上の濃度が出現した頻度は 12% (16/129) であり、肺機能や胸部 X 線の検査結果に有意差はなかった。曝露群の労働者では冬季の痰、冬季の鼻詰まり又は鼻汁、眼や喉の粘膜の刺激の訴えが有意に多かったが、他の化学物質の曝露もあったため、TDI による影響とは断定できなかった³²⁾。

上記コホートの曝露群 57 人、対照群 24 人を 4 年間追跡して肺機能への影響を検討した結果、TDI の平均曝露濃度が 0.0001 ppm の低曝露群 (28 人)、平均曝露濃度が 0.0057 ppm の高曝露群 (29 人) ではともに肺機能の低下割合に有意な差はなかった。しかし、0.03 ppm 以上のピーク濃度の曝露が 1 回以上あった高曝露群の 15 人 (平均曝露濃度 0.0082 ppm) では、対照群、低曝露群、ピーク濃度が 1 度も 0.014 ppm を超えなかった高曝露群の 14 人 (平均曝露濃度 0.0017 ppm) に比べて肺機能の低下割合が有意に大きかった。このため、TDI 曝露による閉塞性の肺機能変化の誘発には平均濃度よりもピーク濃度の方が重要であることが示唆され、予防の観点から、0.02 ppm を超えるピーク濃度の曝露は避けるべきと考えられた³³⁾。

キ) イギリスのポリウレタン製造工場 (12 ヶ所) の調査では、1981~1986 年に労働者 780 人を対象とした呼吸器系の問診調査と肺機能検査を実施し、1997~1998 年にコホートの在職者 251 人について同じ検査を行った。その結果、FEV₁ 及び努力肺活量の低下割合には TDI 曝露との関連はなく、非曝露の群でみられた加齢に伴う低下割合と同じであった。なお、曝露群 (175 人) の平均曝露濃度 (8 時間) は 0.00105 ppm であった³⁴⁾。

ク) TDI には皮膚・気道感作性があり、感作されたヒトに対する反応の調査では低用量で用量依存性が確認されており、0.01 ppm の 15 分間曝露で気道閉塞反応が観察され、0.005 ppm では反応がみられなかったが^{35,36)}、別の報告では 0.001 ppm の 15 分間曝露でも喘息反応が認められた³⁷⁾。TDI 曝露濃度と喘息発生の関係については明らかでないが、ピーク濃度で 0.02 ppm を超える職場では喘息のリスクがあると考えられた³⁸⁾。

ケ) TDI と MDI (メチレンジフェニルジイソシアネート) に曝露されるスウェーデンのポリウレタンフォーム製造工場 (9 ヶ所) で 1987 年以前に 1 年以上雇用された労働者 4,154 人を対象とした調査では、同国の人口をもとに求めた呼吸器系、循環器系疾患の標準化死亡比 (SMR) に有意な増加はなかった³⁹⁾。また、アメリカのポリウレタンフォーム製造工場 (4 ヶ所) で 1950~1987 年に 3 ヶ月以上雇用された労働者 4,611 人を対象とした調査では、1993 年末までに 316 人が死亡していたが、全米の人口をもとに求めた各死因の SMR に有意な増加はなかった⁴⁰⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2

に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1999)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない。
EU	EU (2004)	3 ヒトに対する発がん性が懸念されるが、それについて評価を行うための有効な情報が十分ではない物質。
USA	EPA	—
	ACGIH (1998)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない。
	NTP (1985)	合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質。
日本	日本産業衛生学会 (1997)	第2 群B ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質。
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、TDI (80: 20) 及び 2,4-TDI、2,6-TDI はいずれも代謝活性化系 (S9) 無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9 添加では誘発した報告もあり^{14, 41~45)}、大腸菌でも S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかったが⁴⁵⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で 2,4-TDI 及び 2,6-TDI は S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発した⁴⁶⁾。TDI (80: 20) は S9 添加の有無にかかわらずヒト末梢血リンパ球で染色体異常を誘発したが⁴⁷⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) では S9 無添加でのみ誘発し⁴⁸⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) では S9 添加の有無にかかわらず染色体異常を誘発しなかった⁴⁹⁾。2,6-TDI も S9 無添加の CHO 細胞で染色体異常を誘発したが⁵⁰⁾、2,4-TDI は S9 添加の有無にかかわらず CHO 細胞で染色体異常を誘発しなかった⁵⁰⁾。TDI (組成は不明) は S9 無添加のラット肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成を誘発しなかったが⁵¹⁾、TDI (80: 20) は S9 無添加のヒト末梢血白血球⁵²⁾、仔ウシ胸腺 DNA⁵³⁾ で DNA 鎖切断を誘発した。TDI (80: 20) は S9 添加の有無にかかわらずヒト末梢血リンパ球で姉妹染色分体交換を誘発しなかったが⁴⁷⁾、S9 無添加の CHO 細胞で姉妹染色分体交換を誘発し⁴⁹⁾、2,6-TDI は S9 無添加の CHO 細胞で姉妹染色分体交換を誘発し、2,4-TDI も S9 無添加の CHO 細胞で擬陽性の結果であった⁵⁰⁾。

in vivo 試験系では、TDI (80: 20) は経口投与したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異及び相互転座⁵⁴⁾、マウスの骨髄細胞で姉妹染色分体交換¹⁴⁾を誘発したが、腹腔内投与したマウスで染色体異常¹⁴⁾、吸入曝露したマウス及びラットの骨髄細胞で小核¹⁸⁾を誘発しなかった。TDI に曝露された労働者の末梢血リンパ球で染色体異常、姉妹染色分体交換、小核の発生頻度に有意な増加を認めた報告⁵⁵⁾があったが、同程度の曝露濃度であるにもかかわらず、いずれにも有意差を認めなかった報告⁵⁶⁾もあった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、23、49 mg/kg/day、雌に 0、49、108 mg/kg/day の TDI (80: 20) を 106 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、雄の 49 mg/kg/day

群の皮下組織で線維腫、線維腫+線維肉腫、膵臓で膵腺房細胞腺腫、雌の 49 mg/kg/day 以上の群で乳腺腫瘍+皮下組織腫瘍、膵臓で膵島細胞腺腫、108 mg/kg/day 群で肝臓の腫瘍性結節の発生率に有意な増加を認めた。なお、単核細胞白血病の発生率は減少傾向にあり、雄の 49 mg/kg/day 群、雌の 49 mg/kg/day 以上の群でその発生率は有意に低かった^{14,57)}。

また、B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、108、202 mg/kg/day、雌に 0、49、108 mg/kg/day の TDI (80: 20) を 105 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、雌の 108 mg/kg/day 群で血管腫+血管肉腫、肝細胞腺腫、肝細胞腺腫+癌、悪性リンパ腫の発生率に有意な増加を認めたが、雄では腫瘍の発生率に有意な増加はなかった^{14,57)}。

このようにラット及びマウスでみられた多巢性の腫瘍の発生パターンについて、試験結果を評価した NTP (1986) は 2,4-TDI の加水分解産物による発がん反応に類似しているとした¹⁴⁾。

しかし、Sprague-Dawley ラット雌雄各 104~105 匹又は CD-1 マウス雌雄各 89~90 匹を 1 群とし、0、0.05、0.15 ppm の TDI (80: 20) をラットの雄に 110 週間、雌に 108 週間、マウスの雌雄に 104 週間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させた試験では、発生率の有意な増加を示した腫瘍はいずれの種にもなかった¹⁸⁾。また、改めて実施したラットの鼻甲介の組織検査でも腫瘍性の変化はなかった¹⁹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

スウェーデンのポリウレタンフォーム製造工場 (9 ヶ所) で 1987 年以前に 1 年以上雇用された労働者 4,154 人を対象とした調査では、標準化死亡比 (SMR) の有意な増加はなく、標準化罹患比 (SIR) の有意な増加を示した腫瘍もなかった³⁹⁾。また、1958~1987 年に 1 日以上雇用された労働者 7,023 人を対象とした調査でも、TDI や MDI の曝露と発がんリスクの増加に関連はなかった⁵⁸⁾。

また、イングランド及びウェールズのポリウレタンフォーム製造工場 (11 ヶ所) で 1958~1979 年に 6 ヶ月以上雇用された労働者 8,288 人を対象とした調査では、死亡については 1958~1988 年、がんについては 1971~1986 年のデータを用いて分析した。その結果、女性労働者 (2,464 人) で膵臓がん (SMR = 2.71; 95% CI: 1.00~5.95)、肺がん (SMR = 1.76; 95% CI: 1.00~2.85) による死亡率は有意に高かった。また、女性労働者では膵臓がん (SRR = 3.22; 95% CI: 1.05~7.55)、喉頭がん (SRR = 10.24; 95% CI: 2.13~30.24)、肺がん (SRR = 2.33; 95% CI: 1.36~3.73)、腎臓がん (SRR = 4.49; 95% CI: 1.22~11.46) の発生率も有意に高かったが、男性労働者では有意な変化はみられなかった。このように有意ながんの発生が女性労働者にあったが、曝露濃度との関連がみられなかったこと、女性労働者のコホート内症例対照研究 (症例 20、対照 80) では相対リスクの有意な増加はなかったこと、一部のポリウレタンフォーム製造工場の調査では女性の喫煙率が高かった結果があることから、TDI によるものではなく、喫煙などによるものと考えられた⁵⁹⁾。

アメリカのポリウレタンフォーム製造工場 (4 ヶ所) で 1950~1987 年に 3 ヶ月以上雇用された労働者 4,611 人を対象とした調査では、1993 年末までに 316 人が死亡していたが、全米の人口をもとにした腫瘍の SMR に有意な増加はなかった。しかし、最初の曝露からの経過年数で分類すると、15 年超の群でホジキン病 (2 人) の SMR (8.63) は有意に高かつ

たが⁴⁰⁾、発症数が少なく、追跡期間も短いため、確定的な結論とはしていない。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られている。発がん性については動物実験で発がん性を示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は十分でなく、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性エ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 23 mg/kg/day (体重増加の抑制や生存率の低下、気管支肺炎) を曝露状況で補正して 16 mg/kg/day とし、LOAEL であるために 10 で除した 1.6 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、ヒトへの影響エ) に示した NOAEL 0.0009 ppm (呼吸機能の低下) を曝露状況で補正した 0.0018 ppm (0.0013 mg/m³) を無毒性量等とする。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	1.6 mg/kg/day	ラット	—
	地下水	—	—			—

経口曝露については、曝露量が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、化管法に基づく平成 25 年度の公共用水域・淡水への届出排出量をもとに推定した高排出事業所の排出先河川中濃度から算出した最大曝露量は 0.0016 µg/kg/day であったが、参考としてそれと無毒性量等 1.6 mg/kg/day から、動物実験結果から求めた知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 5 で除して算出した MOE (Margin of Exposure) は 20,000 となる。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。このため、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

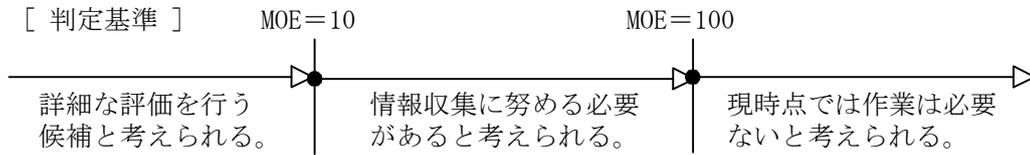
表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.0011 µg/m ³ 未満程度	0.0011 µg/m ³ 未満程度	0.0013 mg/m ³	ヒト	240 超
	室内空気	—	—			—

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度はともに 0.0011 µg/m³ 未満程度であった。無毒性量等 0.0013 mg/m³ と予測最大曝露濃度から、発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE は 240 超となる。一方、化管法に基づく

平成 25 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値は $0.083 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 3 となる。

従って、本物質の一般環境大気への吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要があると考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

本物質は、ポリウレタンの原料として利用されている。化管法に基づき公表された本物質の環境中への総排出量は約 2.1 t であり、届出排出量の約 2.0 t は大気へ、0.0015 t は公共用水域へ排出されている。化管法に基づく平成 25 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.041 µg/L となるが、本物質の高い加水分解性（半減期は数時間以内）や一般環境大気の実測値を踏まえると、環境中へ排出された本物質が公共用水域の水質から検出される可能性は低いと考えられる。

本物質を取り扱う事業所から搬出された廃棄物に含まれる本物質の移動量 (55 t) の環境中への排出は明らかではないが、本物質の高い加水分解性（半減期は数時間以内）より、通常の活動では、水生生物が本物質を水質から曝露する可能性はないと考えられる。

また、本物質を被験物質とした水生生物に対する毒性試験の結果は表 4.1 のとおりであるが、得られた毒性値は本物質の加水分解生成物の毒性を示していると考えられ、本物質の毒性を反映しているとは考えられない。

したがって、本物質の水生生物に対する生態リスク初期評価は行わなかった。

加水分解生成物を対象物質とする生態リスク初期評価を行う必要性については、別途検討する必要があると考えられる。なお、本物質の加水分解生成物のうち 2,4-トルエンジアミン（別の呼称：2,4-ジアミノトルエン、CAS 番号：95-80-7）については、第 6 次とりまとめで生態リスク初期評価の結果を公表しており、「現時点では更なる作業の必要性は低い」（PNEC にはオオミジンコの繁殖阻害に関する NOEC から得られた 52 µg/L を採用）としている。

表 4.1 本物質を被験物質とした毒性試験結果（参考）

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	文献 No.	対象物質
藻類	○		3,230,000	<i>Skeletonema costatum</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	4	2)- 2010019	T-80/20
	○		4,300,000	<i>Chlorella vulgaris</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	4	2)- 2010019	T-80/20
甲殻類		○	≥500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	2)- 2010016	T-80/20
		○	1,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	2)- 2010017	T-80/20
	○		<1,560	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2 (pH6)	2)- 2010019	T-80/20
	○		6,560	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2 (給餌あり)	2)- 2010019	T-80/20
	○		12,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2 (pH7.5)	2)- 2010019	T-80/20
	○		14,000	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC ₅₀ MOR	4	2)- 2010019	T-80/20
	○		118,000	<i>Nitokra spinipes</i>	ナミミズベソコ ミジンコ	LC ₅₀ MOR	4	1)-10905	TDI(異性 体比不明)

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	文献 No.	対象物質
甲殻類	○		>500,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	2)- 2010018	T-80/20
	○		>508,300	<i>Palaemonetes pugio</i>	テナガエビ科	LC ₅₀ MOR	4	1)-875	2,4-TDI
	○		750,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	2)- 2010016	T-80/20
魚類	○		391 *1	<i>Pagrus major</i>	マダイ	LC ₅₀ MOR	4	2)- 2010019	T-80/20
	○		45,800	<i>Paralichthis olivaceus</i>	ヒラメ	LC ₅₀ MOR	4	2)- 2010019	T-80/20
	○		133,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	2)- 2010019	T-80/20
	○		164,500	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	1)-875	2,4-TDI
	○		172,100	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	2	1)-875	2,4-TDI
	○		4,100,000	<i>Mugil cephalus</i>	ボラ	LC ₅₀ MOR	4	2)- 2010019	T-80/20
	○		4,170,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	2)- 2010019	T-80/20
その他			>500,000	<i>Lymnaea stagnalis</i>	モノアラガイ科	EC ₅₀ IMM	1	2)- 2010018	T-80/20

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、
NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、
REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積より求める方法 (面積法)

*1 2 データの平均値

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012 年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),
CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry.
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic
Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 409.
- 5) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th
Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons,
Inc. (CD-ROM).
- 6) European Chemical Agency : Information on Registered Substances, 4-methyl-m-phenylene
diisocyanate. (<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>, 2015.7.9 現
在)
- 7) D. C. Allport, D. S. Gilbert, S. M. Outterside. ed. (2003) : MDI and TDI: Safety, Health and the
Environment: A Source Book and Practical Guide, John Wiley & Sons, Inc.
- 8) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) :
Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington
DC, Lewis Publishers: xiv.
- 9) 経済産業公報(2003.10.14).
- 10) 2,4-ジイソシアナトトルエン (被験物質番号 K-311) の微生物による分解度試験. 化審法
データベース (J-CHECK).
- 11) 化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品.
- 12) 経済産業省(2012) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (22 年度実績) について,
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseki-matome-v
er2.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseki-matome-ver2.html), 2012.3.30 現在).
- 13) 経済産業省(2013) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (23 年度実績) について,
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23jisseki-matome.h
tml](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23jisseki-matome.html), 2013.3.25 現在).
- 14) 経済産業省(2014) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (24 年度実績) について,
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H24jisseki-matome.h
tml](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H24jisseki-matome.html), 2014.3.7 現在).
- 15) 経済産業省(2015) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (25 年度実績) について,
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H25jisseki-matome.h
tml](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H25jisseki-matome.html), 2015.3.27 現在).

- 16) (財)経済産業調査会；経済産業省経済産業政策局調査統計部(編) (2008)：平成 19 年化学工業統計年報、(財)経済産業調査会；経済産業省経済産業政策局調査統計部(編) (2012)：平成 23 年化学工業統計年報。
- 17) 財務省：貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2015.6.2 現在)。
- 18) 経済産業省 (2003)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査（平成 13 年度実績）の確報値、(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.2 現在)。
- 19) 経済産業省(2007)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査（平成 16 年度実績）の確報値(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.4.6 現在)。
- 20) 経済産業省 (2009)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査（平成 19 年度実績）の確報値、(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在)。
- 21) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回) (2008)：参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報、(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在)。

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2015)：平成 25 年度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)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ。
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2015)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国、(<http://www.nite.go.jp/chem/prtr/25lawtotal/2013a3-1.csv>, 2015.3.6 現在)。
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2015)：平成 25 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細。
(<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH25/syosai.html>, 2015.3.6 現在)。
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2015)：平成 26 年度化学物質環境実態調査。
- 5) 経済産業省(2015)：経済産業省一低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.2。
- 6) 鈴木規之ら (2003)：環境動態モデル用河道構造データベース。国立環境研究所研究報告 第 179 号 R-179 (CD)-2003。

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Yakabe Y, Henderson KM, Thompson WC, Pemberton D, Tury B, Bailey RE. (1999): Fate of methylenediphenyl diisocyanate and toluene diisocyanate in the aquatic environment. Environ Sci Technol. 33: 2579–2583.

- 2) Allport DC, Gilbert DS, Outterside SM. eds. (2003): MDI and TDI: Safety, health and the environment. A source book and practical guide. John Wiley & Sonns, LTD. Chichester, England.
- 3) Jeffcoat AR. (1985): Disposition of 2,6-TDI in Fischer 344 rats. Research Triangle Institute Project Report No. 7. NTIS/OTS0515199.
- 4) Research Triangle Institute (1988): Absorption and disposition of orally administered 2,4-toluene diisocyanate in the Fischer 344 rat. RTI report (RTI/3662/02P) for NIEHS (NO1-ES-65137). Cited in: Dieter MP, Boorman GA, Jameson CW, Matthews HB, Huff JE. (1990): The carcinogenic activity of commercial grade toluene diisocyanate in rats and mice in relation to the metabolism of the 2,4- and 2,6-TDI isomers. *Toxicol Ind Health*. 6: 599-621.
- 5) Timchalk C, Smith FA, Bartels MJ. (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.
- 6) Kennedy AL, Wilson TR, Stock MF, Alarie Y, Brown WE. (1994): Distribution and reactivity of inhaled ¹⁴C-labeled toluene diisocyanate (TDI) in rats. *Arch Toxicol*. 68: 434-443.
- 7) Karol MH, Jin R, Lantz RC. (1997): Immunohistochemical detection of toluene diisocyanate (TDI) adducts in pulmonary tissue of guinea pigs following inhalation exposure. *Inhal Toxicol*. 9: 63-84.
- 8) Tinnerberg H, Dalene M, Skarping G. (1997): Air and biological monitoring of toluene diisocyanate in a flexible foam plant. *Am Ind Hyg Assoc J*. 58: 229-235.
- 9) Skarping G, Brorson T, Sangö 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.
- 10) Lind P, Dalene M, Skarping G, 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.
- 11) US National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database. (2015.12.14 現在).
- 12) IPCS (1995): International Chemical Safety Cards. 0339. 2,4-toluene diisocyanate.
- 13) IPCS (1998): International Chemical Safety Cards. 1301. Toluene-2,6-diisocyanate.
- 14) 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.
- 15) 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書. 8. 1121-1136.
- 16) Zissu D. (1995): Histopathological changes in the respiratory tract of mice exposed to ten families of airborne chemicals. *J. Appl. Toxicol*. 15: 207-213.
- 17) Henschler D, Assmann W, Meyer KO. (1962): Toxicology of toluene diisocyanate. *Arch Toxikol*. 19: 364-387. (in German).

- 18) 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.
- 19) Owen PE. (1984): The toxicity and carcinogenicity to rat of toluene diisocyanate vapour administered by inhalation for a period of 113 weeks. Addendum report. Volume 2. NTIS/OTS0514802.
- 20) Tyl RW, Neeper-Bradley TL, Fisher LC, Dodd DE, Pritts IM, Losco PE, Lyon JP, Landry TD. (1999): Two-generation reproductive toxicity study of inhaled toluene diisocyanate vapor in CD rats. *Toxicol Sci.* 52: 258-268.
- 21) Tyl RW, Fisher LC, Dodd DE, Pritts IM, Kubena MF, Losco PE, Troup CM, Lyon JP, Landry TD. (1999): Developmental toxicity evaluation of inhaled toluene diisocyanate vapor in CD rats. *Toxicol Sci.* 52: 248-257.
- 22) Amoores JE, Hautala E. (1983): Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol.* 3: 272-290.
- 23) Ruth JH. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J.* 47: A142-A151.
- 24) Karol MH. (1981): Survey of industrial workers for antibodies to toluene diisocyanate. *J Occup Med.* 23: 741-747.
- 25) Porter CV, Higgins RL, Scheel LD. (1975): A retrospective study of clinical, physiologic and immunologic changes in workers exposed to toluene diisocyanate. *Am Ind Hyg Assoc J.* 36: 159-168.
- 26) Diem JE, Jones RN, Hendrick DJ, Glindmeyer HW, Dharmarajan V, Butcher BT, Salvaggio JE, Weill H. (1982): Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Am Rev Respir Dis.* 126: 420-428.
- 27) Diem JE, Liukkonen JR. (1988): A comparative study of three methods for analysing longitudinal pulmonary function data. *Stat Med.* 7: 19-28.
- 28) Hughes J. (1993): Memoranda from Janet Hughes, Tulane Medical Center, to Mark Greenberg, U.S. EPA, April and November, 1993. Cited in: US EPA (1995): Integrated Risk Information System. 2,4-/2,6-Toluene diisocyanate mixture (TDI) (CASRN 26471-62-5).
- 29) Ott MG, Klees JE, Poche SL. (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.
- 30) Bodner KM, Burns CJ, Randolph NM, Salazar EJ. (2001): A longitudinal study of respiratory health of toluene diisocyanate production workers. *J Occup Environ Med.* 43: 890-897.
- 31) Omae K. (1984): Two-year observation of pulmonary function in workers exposed to low concentrations of toluene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health.* 55: 1-12.
- 32) Omae K, Nakadate T, Higashi T, Nakaza M, Aizawa Y, Sakurai H. (1992): 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.

- 33) Omae K, Higashi T, Nakadate T, Tsugane S, Nakaza M, Sakurai H. (1992): 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.
- 34) Clark RL, Bugler J, Paddle GM, Chamberlain JD, Allport DC. (2003): A 17-year epidemiological study on changes in lung function in toluene diisocyanate foam workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 76: 295-301.
- 35) Butcher BT, Salvaggio JE, Weill H, Ziskind MM. (1976): Toluene diisocyanate (TDI) pulmonary disease: immunologic and inhalation challenge studies. *J Allergy Clin Immunol*. 58: 89-100.
- 36) Butcher BT, Jones RN, O'Neil CE, Glindmeyer HW, Diem JE, Dharmarajan V, Weill H, Salvaggio JE. (1977): Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-diisocyanate. *Am Rev Respir Dis*. 116: 411-421.
- 37) Carroll KB, Secombe CJP, Pepys J. (1976): Asthma due to non-occupational exposure to toluene (tolylene) di-isocyanate. *Clin Allergy*. 6: 99-104.
- 38) Diller WF. (1987): Facts and fallacies involved in the epidemiology of isocyanate asthma. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 23: 551-553.
- 39) Hagmar L, Welinder H, Mikoczy Z. (1993): Cancer incidence and mortality in the Swedish polyurethane foam manufacturing industry. *Br J Ind Med*. 50: 537-543.
- 40) Schnorr TM, Steenland K, Egeland GM, Boeniger M, Egilman D. (1996): Mortality of workers exposed to toluene diisocyanate in the polyurethane foam industry. *Occup Environ Med*. 53: 703-707.
- 41) Anderson D, Styles JA. (1978): The bacterial mutation test. Six tests for carcinogenicity. *Br J Cancer*. 37: 924-930.
- 42) Andersen M, Binderup ML, Kiel P, Larsen H, Maxild J. (1980): Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. *Scand J Work Environ Health*. 6: 221-226.
- 43) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. (1987): *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagen*. 9 (Suppl. 9): 1-109.
- 44) Seel K, Walber U, Herbold B, 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.
- 45) 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細菌を用いる復帰変異試験. *化学物質毒性試験報告*. 8: 1137-1147.
- 46) McGregor DB, Brown AG, Howgate S, McBride D, Riach C, Caspary WJ. (1991): Responses of the L5178Y mouse lymphoma cell forward mutation assay. V. 27 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen*. 17: 196-219.
- 47) Maki-Paakkanen J, 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.

- 48) 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チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. 化学物質毒性試験報告. 8: 1148-1150.
- 49) NTP(1986): 2,4- and 2,6-Toluene diisocyanate. Chromosome aberrations study. (<http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpViews/?studyNumber=002-01212-0002-0000-0>, 2015.12.14 現在)
- 50) Gulati DK, Witt K, Anderson B, Zeiger E, Shelby MD. (1989): Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro* III. Results with 27 chemicals. Environ Mol Mutagen. 13: 133-193.
- 51) Shaddock JG, Robinson BY, Casciano DA. (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: 387-392.
- 52) Marczynski B, Czuppon AB, Marek W, 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.
- 53) Peel M, Marczynski B, Baur X. (1997): Comparison of the binding potential of various diisocyanates on DNA *in vitro*. J Toxicol Environ Health. 52: 517-526.
- 54) Foureman P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. (1994): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. Environ Mol Mutagen. 23: 208-227.
- 55) Bilban M. (2004): Mutagenic testing of workers exposed to toluene-diisocyanates during plastics production process. Am J Ind Med. 45: 468-474.
- 56) Holmén A, Åkesson B, Hansén L, Frithiof J, Mitelman F, Karlsson A, Persson L, Welinder H, Skerfving S, Högstedt B. (1988): Comparison among five mutagenicity assays in workers producing polyurethane foams. Int Arch Occup Environ Health. 60: 175-179.
- 57) Dieter MP, Boorman GA, Jameson CW, Matthews HB, Huff JE. (1990): The carcinogenic activity of commercial grade toluene diisocyanate in rats and mice in relation to the metabolism of the 2,4- and 2,6-TDI isomers. Toxicol Ind Health. 6: 599-621.
- 58) Hagmar L, Strömberg U, Welinder H, Mikoczy Z. (1993): Incidence of cancer and exposure to toluene diisocyanate and methylene diphenyldiisocyanate: a cohort based case-referent study in the polyurethane foam manufacturing industry. Br J Ind Med. 50: 1003-1007.
- 59) Sorahan T, 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.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

- 875 : Curtis, M.W., T.L. Copeland, and C.H. Ward (1979): Acute Toxicity of 12 Industrial Chemicals to Freshwater and Saltwater Organisms. Water Res. 13(2):137-141.
- 10905 : Bengtsson, B.E., and M. Tarkpea (1983): The Acute Aquatic Toxicity of Some Substances Carried by Ships. Mar.Pollut.Bull. 14(6):213-214.

2) その他

- 2010016 : Caspers, N., B. Hamburger, R. Kanne, and W. Klebert (1986): Ecotoxicity of Oluenediisocyanata (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.
- 2010017 : Cerbelaud, E., M. Saugues, P. Cellier, .and M. Argoud (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.
- 2010018 : 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.
- 2010019 : Tadokoro, H., T. Nozaka, S. Hirata, and T. Tounai (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.