

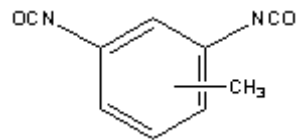
優先評価化学物質のリスク評価（一次）

人健康影響に係る評価Ⅱ

有害性情報の詳細資料

1, 3-ジイソシアナト（メチル）ベンゼン

優先評価化学物質通し番号 129



令和2年10月

厚生労働省

1	目 次	
2	1 有害性評価（人健康影響）	1
3	1-1 有害性評価に関する国内外の評価	2
4	1-1-1 非発がん影響	3
5	(1) 経口	3
6	(2) 吸入	4
7	1-1-2 発がん影響	6
8	(1) 発がん性分類	6
9	(2) 経口	7
10	(3) 吸入	8
11	1-1-3 国内の他法令による規制値等	9
12	1-2 一般毒性	10
13	1-2-1 経口	10
14	(1) ヒト	10
15	(2) 実験動物	10
16	1-2-2 吸入	12
17	(1) ヒト	12
18	(2) 実験動物	13
19	1-3 生殖・発生毒性	14
20	1-3-1 経口	14
21	(1) ヒト	14
22	(2) 実験動物	14
23	1-3-2 吸入	15
24	(1) ヒト	15
25	(2) 実験動物	16
26	1-4 変異原性（遺伝毒性）	16
27	1-5 発がん性	22
28	1-5-1 経口	22
29	(1) ヒト	22
30	(2) 実験動物	23
31	1-5-2 吸入	25
32	(1) ヒト	25
33	(2) 実験動物	26
34	1-6 その他の有害性に関する情報	26
35	1-6-1 生体内運命（体内動態）	26
36	1-6-2 急性毒性	31
37	(1) ヒト	31
38	(2) 動物	31
39	1-6-3 眼・皮膚・気道に対する刺激性・腐食性及び感作性	32
40	(1) 刺激性・腐食性	32
41	(2) 感作性	32
42	1-7 作用機序	33
43	1-8 有害性評価値の導出	35
44	1-9 参照文献	37
45	1-10 参考 BMD 解析	42

1

2

1 有害性評価（人健康影響）

はじめに

本評価の対象である 1,3-ジイソシアナト（メチル）ベンゼン、別名トルエンジイソシアネート（以降、TDI と表記）は、人健康影響に関するスクリーニング評価の結果より、2012 年 12 月 21 日に優先評価化学物質（通し番号 129）に指定された¹。その後、2015 年度に実施されたリスク評価（一次）評価 I²における評価の優先順位付けの結果を踏まえ、詳細なリスク評価としてリスク評価（一次）評価 II に進めることとなった。それに伴い、今般、有害性評価 II を実施することとなった。

本有害性評価 II では、リスク評価書「1－2 評価対象物質の選定」に記載されているとおり、吸入暴露経路については親化合物である TDI、具体的には、最も一般的な製品である 2,4-TDI : 2,6-TDI=80 : 20 の混合物を主要な評価対象物質とした。

経口暴露経路については TDI の分解物であるジアミノトルエン、別名トルエンジアミン（以降、TDA と表記）を主要な評価対象物質とした。TDI (2,4-TDI : 2,6-TDI=80 : 20) の変化物としては、2,4-TDA 及び 2,6-TDA が想定される。ただし、表 1-1 に示すとおり、入手できた各毒性項目のキースタディを比較した結果、2,4-TDA の方がいずれの毒性項目においても無毒性量が低いことが確認された。したがって、TDA としては、安全側に立った評価となる 2,4-TDA を評価対象物質とした。

上記評価対象物質に係る既存の有害性情報を収集するために、国内外の評価機関による評価書を収集した。評価対象物質については、これらに加えて、毒性データの包括的レビューによる定量的評価を実施していた国際機関の評価書のうち最も新しいものを基準とし、その発表年から 2 年遡った時点より後に発表された文献を対象に、PubMed や TOXLINE 等のデータベースを活用した文献検索も行った。即ち、TDI については ATSDR³の評価書ドラフト版 (2015)⁴を基準として 2013 年から 2018 年 6 月までに、TDA については EU RAR⁵ (2008) の評価書を基準として 2006 年から 2018 年 12 月までに発表された文献を検索対象とした。収集した有害性情報をレビューし、1－9 参照文献に挙げた資料を用いて TDI の有害性評価を実施した。

なお、TDI の吸入濃度の単位変換には $1 \text{ mg/m}^3 = 0.138 \text{ ppm}$ 、 $1 \text{ ppm} = 7.24 \text{ mg/m}^3$ (1 気圧 20℃) の関係式を用いた。

¹TDI にはメチル基の置換位置の違いにより複数の異性体及びそれらの混合物が存在するが、スクリーニング評価は CAS 番号単位で実施された。2012 年のスクリーニング評価の結果、CAS No. 26471-62-5 [2,4-TDI/2,6-TDI (80:20)] は優先度「高」（暴露クラス 3、有害性クラス 2）、CAS No. 584-84-9 [2,4-TDI] は優先度「中」（暴露クラス 5、有害性クラス 2）、CAS No. 91-08-7 [2,6-TDI] は優先度「外」（暴露クラス外、有害性クラス 2）であった。CAS No. 26471-62-5 [2,4-TDI/2,6-TDI (80:20)] は、定義としては、メチル基の位置を特定しない TDI を現すため、その定義に従い、CAS No. 26471-62-5 に含有しうる 4 つの CAS No. 584-84-9 [2,4-TDI]、91-08-7 [2,6-TDI]、14219-05-7 [3,5-TDI] 及び 26102-02-3 [2,4-又は 2,6-TDI] を加えた 5 つの CAS 番号に相当する TDI がまとめて優先評価化学物質（通し番号 129）に指定された。

²評価 I に用いられた CAS No. 26471-62-5 [2,4-TDI/2,6-TDI 混合物 (80:20)] の有害性評価値は、一般毒性が 0.00011 mg/kg/day、生殖発生毒性が 0.00019 mg/kg/day であった。

https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/151126005.pdf

³ Agency for Toxic Substances and Disease Registry

⁴ 調査時のバージョン。ATSDR の評価書は、2018 年に最終化されている。

⁵ European Union Risk Assessment Report

表 1□1 各毒性項目の主要な試験における 2,4-TDA と 2,6-TDA の最小毒性量の比較

一般毒性					
2,6-TDA			2,4-TDA		
試験	LOAEL	根拠	試験	LOAEL	根拠
ラット 103 週間混餌投与試験（ただし、被験物質は二塩酸塩）(U.S. NCI, 1980)	250 ppm	体重増加抑制（雌）	ラット 103 週間混餌投与試験 (U.S. NCI, 1979)	79 ppm (3.2~5.9 mg/kg/day)	慢性腎症の早期化・高度化、肝細胞の脂肪変性
生殖発生毒性					
2,6-TDA			2,4-TDA		
試験	LOAEL	根拠	試験	LOAEL	根拠
ラット（GD6-15 経口投与）(Knickerbocker, 1980. WHO/EHC (1987) より二次引用)	30 mg/kg bw/day	胎児の腹部出血等	ラット 10 週間混餌投与試験等 (Varma et al., 1988). NITE (2008b) 及び環境省 (2008) 等より二次引用)	15 mg/kg bw/day (複数の試験に基づく)	交尾率及び受胎率の減少、精子数の減少等
ウサギ（GD6-18 経口投与）(Knickerbocker, 1980. WHO/EHC (1987) より二次引用)	100 mg/kg bw/day	母動物の体重低下、胎児吸収増加、新生児生存率低下	マウス(GD7-14 経口投与：1 用量の試験)) (Bioassay Systems Corp. 1983, Hardin 1987. 環境省 (2008) より二次引用)	150 mg/kg bw/day	死産、全胚吸収、出産率低下等
発がん性					
2,6-TDA			2,4-TDA		
試験	LOAEL	根拠	試験	LOAEL	根拠
ラット 103 週混餌投与試験 (U.S. NCI, 1980)	>500 ppm	肝増殖性病変及び脾臓細胞腺腫の増加傾向：雄のみ	ラット 103 週混餌投与試験 (U.S. NCI, 1979)	79 ppm (5.9 mg/kg bw/day)	肝細胞及び乳腺腫瘍の発生増加
マウス 103 週混餌投与試験 (U.S. NCI, 1980)	>500 ppm	肝細胞がんの増加傾向：雌のみ	マウス 101 週間混餌投与試験 (U.S. NCI, 1979)	100 ppm (15 mg/kg bw/day)	肝細胞がんの発生増加
遺伝毒性					
2,6-TDA			2,4-TDA		
in vitro 及び in vivo ともに陽性 (CalEPA, 2015 より二次引用)			in vitro 及び in vivo ともに陽性 (NITE, 2008b、環境省, 2008 より二次引用)		

1-1 有害性評価に関する国内外の評価

入手できた情報のうち、毒性データの包括的レビューによって評価値導出等の定量的評価が実施された国際機関による評価書の中で最も新しいものは、TDI については ATSDR (2018) の評価書、TDA については EU RAR (2008) であった。国内で定量的評価が実施された評価書は、TDI については（独）製品評価技術基盤機構 (NITE) の初期リスク評価書 (2008a) 及び環境省の環境初期リスク評価書 (2016)、TDA については NITE の初期リスク評価書 (2008b) 及び環境省の環境初期リスク評価書 (2008) であった。

なお、入手できた TDA に係る有害性情報のほとんどは 2,4-TDA 及び工業製品である 2,4-TDA と 2,6-TDA の混合物に関するものであり、他の異性体に関する情報は少なかった。

1-1-1 非発がん影響

(1) 経口

① TDI

TDIに係る経口暴露経路の非発がん影響について定量的評価が実施されていたのは、下表1-2に示す、NITEの初期リスク評価書(2008a)及び環境省環境初期リスク評価書(2016)であった。これらの評価において根拠データとなったのは、ラット発がん性試験(NTP⁶, 1986)における体重増加抑制、生存率低下、急性気管支肺炎増加であった。

一方、ATSDR(2018)は、TDIは速やかに加水分解し水環境中では検出され得ないことから、ヒトに対するTDIの経口残留基準を設定する必要性がないと判断し、経口のMRL⁷は算出していない。

表 1-2 TDIの経口暴露経路の非発がん影響に関する国内外の定量的評価結果

評価機関・評価書・発表年	根拠データ	エンドポイント	POD	評価値等	評価値算出方法・備考
NITE 初期リスク評価書 (2008a)	・2,4-/2,6-TDI (80:20) ・ラット106週間発がん性試験(強制経口) ・NTP, 1986	体重増加抑制、生存率の低下、急性気管支肺炎の増加	LOAEL ⁸ : 23 mg/kg/day	(MOE ⁹ 算出)	
環境省 環境リスク初期評価 (2016)	同上	同上	NOAEL ¹⁰ 相当: 1.6 mg/kg/day	(MOE算出)	LOAEL=23 mg/kg/dayを暴露状況で補正した16 mg/kg/dayとし、LOAELのため10で除して1.6 mg/kg/dayとした。

② 2,4-TDA

2,4-TDAの経口暴露による非発がん影響について定量的評価が実施されていたのは、下表1-3に示すEU RAR、NITE初期リスク評価書、環境省環境リスク評価の3件であった。

根拠データは何れもU.S. NCI¹¹(1979)によるラット2年間混餌経口投与試験における肝臓及び腎臓への毒性影響のLOAEL 79 ppm(時間加重平均)としている。餌中ppmからmg/kg体重/日に換算したLOAELは、EU RAR及びECHA¹² REACH¹³登録情報は5.9 mg/kg/day、NITE初期リスク評価書は4 mg/kg/day、環境省環境リスク評価は3.2 mg/kg/dayとしているが、U.S. NCI(1979)には摂餌量、体重の詳細データはなく、また各評価書とも換算式を示していないため、導出根拠の詳細は不明であった。

⁶ National Toxicology Program

⁷ Maximum Residue Limit (最大残留基準値)

⁸ Lowest Observed Adverse Effect Level (最小毒性量)

⁹ Margin Of Exposure

¹⁰ No Observed Adverse Effect Level (無毒性量)

¹¹ National Cancer Institute

¹² European Chemicals Agency

¹³ Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals

表 1-3 2,4-TDA の経口暴露経路の非発がん影響に関する国内外の定量的評価結果

評価機関・評価書・発表年	根拠データ	エンドポイント	POD	評価値	備考
EU RAR (2008)	・ 2,4-TDA (99.9 %) (4-methyl-m-phenylenediamine) ・ ラット 2 年間混餌経口投与試験 ・ U.S. NCI, 1979	生存率低下、体重増加抑制、肝細胞脂肪化、慢性腎症の高度化	LOAEL: 5.9 mg/kg/day	—	推定摂取量: 0.000026 mg/kg/day; MOE: 227,000
NITE 初期リスク評価書 (2008b)	同上	生存率低下、体重増加抑制、腎臓の萎縮性慢性変化、肝細胞の脂肪変性	LOAEL: 4 mg/kg/day	— (0.004 mg/kg/day 相当)	・ 経口推定摂取量: 0.0016 µg/kg/day; MOE: 2,500,000 ・ 合計推定摂取量: 0.0028 µg/kg/day; MOE: 1,400,000; 不確実係数 1,000 (種差 10、個人差 10、LOAEL 使用 10)
環境省 環境リスク評価 (2008)	同上	生存率低下、体重増加抑制、慢性腎疾患、肝臓脂質代謝異常、散在性脂肪変性等	LOAEL: 3.2 mg/kg/day	— (0.0064 mg/kg/day 相当)	推定平均暴露量: 0.0008 µg/kg/day; MOE: 8,000 超; 不確実係数: 500 (LOAEL to NOAEL 10、ラットからヒト 10、発がん性 5)

(2) 吸入

① TDI

TDI の吸入暴露経路の非発がん影響について定量的評価が実施されていたのは、下表 1-4 に示す U.S. EPA¹⁴ (1995)、ATSDR (2018)、NITE (2008a)、環境省環境リスク評価書 (2016) 等であった。これらの評価書において評価値導出または MOS¹⁵算出に用いられたエンドポイントは、いずれも TDI 作業者の 1 秒間の努力性呼吸量 (FEV1) 及び努力性肺活量 (FVC) を指標とした呼吸器系機能低下 (Diem et al., 1982; Clark et al., 1998) であった。

ATSDR (2018) の評価では、Diem ら(1982) と Clark ら(1998) の研究から、TDI に暴露された作業者の肺機能低下が TDI への暴露の最初の数年間に起き、その後の減少については予測値と有意差がないことが示唆されるとした。これらの研究を慢性 MRL の根拠として検討した結果、僅かに低い LOAEL が得られた Clark ら(1998) のデータを採用した。具体的には、Clark et al., 1998 において示されている平均暴露濃度 0.0012 ppm を LOAEL として 24 時間暴露に換算し、さらに不確実係数 100 (LOAEL 使用 10、個人差 10) で除すことにより、慢性吸入 MRL が 0.000003 ppm (3×10^{-6} ppm) (0.000022 mg/m³) と求められた。

環境省環境リスク評価書 (2016) においては、TDI 製造工場の男性労働者を対象に FEV1 を指標として呼吸器系機能低下を調べた Diem ら(1982) の 5 年間の前向きコホート研究に基づいて、さらに Hughes (1993) が 0.02 ppm 以上の濃度の職場での作業時間をもとに労働者を分類・比較検討した結果導出された、低暴露群非喫煙者の暴露濃度 0.0009 ppm (暴露状況で補正¹⁶: 0.00018 ppm) を NOAEL とした。

¹⁴ Environmental Protection Agency

¹⁵ Margin Of Safety

¹⁶ 環境省の評価ガイドラインによると、8 時間/日、5 日/週の労働条件を仮定すると補正係数は $\times 1/4.2$ となるが、祝祭日や有給休暇の取得、暴露状況把握の不確かさ等を考慮し、安全を見込んで $\times 1/5$ が採用された。

表 1-4 TDI の吸入暴露経路の非発がん影響に関する国内外の定量的評価結果

評価機関・ 評価書・ 発表年	根拠デー タ	エンドポ イント	POD	評価値	備考
U.S. EPA IRIS (1995)	・ヒト疫 学データ ・ Diem et al., 1982; Hughes, 1993	呼吸器系 機能低下	NOAEL 補正 前:0.0009 ppm; NOAEL (ADJ): 0.006 mg/m ³ ; NOAEL (HEC ¹⁷): 0.002 mg/m ³	RfC: 1×10 ⁻⁵ ppm (0.00007 mg/m ³)	・ Hughes, 1993 の暴露濃度に基づ く NOAEL 0.0009 ppm (8h-TWA ¹⁸ 職業暴露) を一般環境の連続暴露 濃度に換算した NOAEL (HEC) を UF 30 で除した。 ・ UF 30 (個人差 10、データ不足 [亜慢性から慢性影響への外挿及 び発達毒性データの不足] 3)
ATSDR (2018)	・ヒト疫 学データ ・ Clark et al., 1998	呼吸器系 機能低下 (FEV1、 FVC の低 下)	LOAEL: 0.0012 ppm; LOAEL 補正 値: 0.00029 ppm	慢性 MRL : 0.000003 ppm (0.000022 mg/m ³)	・ LOAEL 0.0012 ppm (8h-TWA) を 一般環境による連続暴露濃度に換 算し、0.00029 ppm とし、UF100 で 除した。 ・ UF 100 (LOAEL の使用 10、個 人差 10)
NITE 化学物質の 初期リスク 評価書 (2008a)	・ヒト疫 学データ ・ Diem et al., 1982	呼吸器系 機能低下	NOAEL 補正前: 0.005 ppm 補正後経口換 算: 0.0034 mg/kg/day	(MOE 算出)	NOAEL の換算値=0.005 (ppm)× 7.24 (mg/m ³)×20 (m ³ /日呼吸量)× 8 (時間)/24 (時間)×5 (日)/7 (日)/50 (kg 体重)=0.0034 (mg/kg/日)
環境省 化学物質の 環境初期リ スク評価書 (2016)	・ヒト疫 学データ ・ Diem et al., 1982; Hughes, 1993	呼吸器系 機能低下 (FEV1 低 下)	NOAEL: 0.0009 ppm; NOAEL 補正 値: 0.00018 ppm (0.0013 mg/m ³)	(MOE 算出)	NOAEL 0.0009 ppm を暴露状況で 補正し(1/5)、0.00018 ppm とした。
日本産業衛 生学会 (1992)	(総合評 価)	備考参照	—	許容濃度: 0.005 ppm (0.035 mg/m ³); 最大許容濃度: 0.02 ppm (0.14 mg/m ³)	・ トルエンジイソシアネート類と しての許容濃度を提案。労働者の 皮膚・気道感作性、及び呼吸機能 低下のデータ、動物の発がん及び 呼吸器刺激性データ、変異原性試 験陽性データをもとに、総合判 断。 ・ 発がん性：2B、気道感作性： 1、皮膚感作性：2
ACGIH (2016)	(総合評 価)	喘息、肺 機能低 下、眼刺 激性	—	TLV-TWA: 0.001 ppm (0.007 mg/m ³); TLV-STEL: 0.005 ppm (0.035 mg/m ³)	・ 2,4-TDI または 2,6-TDI、あるい はこれらの混合物として、TLV ¹⁹ - TWA 及び TLV-STEL ²⁰ を設定。 2016 年の評価で、2004 年の TLV が引き下げられた。 ・ 呼吸器及び皮膚感作性物質 (RSEN、DSEN) に分類。

② 2,4-TDA

調査した範囲では、2,4-TDA の吸入暴露による非発がん影響についての情報は得られなかつたが、下表 1-5 に示す EURAR、ECHAREACH 登録情報では、経口投与試験の結果を吸入換算することにより、職業暴露における定量的評価が行われていた。

¹⁷ Human Equivalent Concentration

¹⁸ Time Weighted Average

¹⁹ Threshold Limit Value

²⁰ Short Term Exposure Limit

表 1-5 2,4-TDA の吸入暴露経路の非発がん影響に関する国内外の定量的評価結果

機関	根拠データ	エンドポイント	POD	評価値	備考
EU RAR (2008)	・ 2,4-TDA (99.9 %) (4-methyl-m-phenylenediamine) ・ ラット 2 年間混餌経口投与試験 ・ U.S. NCI, 1979	生存率低下、体重増加抑制、肝細胞脂肪化、慢性腎症の高度化	LOAEL: 5.9 mg/kg/day; 投与経路変換 NOAEC: 41 mg/m ³	職業暴露 critical exposure level 吸入 0.5 mg/m ³	職業暴露 ・ 吸入: 体重 70 kg, 呼吸量 10 m ³ /day と して投与経路変換 ・ AF ²¹ 86 (暴露期間 5/7, LOAEL to NOAEL 6, 種差 4, 不確実性 5)

1-1-2 発がん影響

TDI については、実験動物を用いた発がん性試験に基づいて、IARC²²を始めとする主要な評価機関によって、発がん性の定性評価が行われている。一方で、発がん性の定量評価は、CalEPA²³によりスロープファクターやユニットリスクなどの発がん性に係る評価値が導出されているものの、国際機関あるいは各国機関によっては導出されていなかった。

一方、2,4-TDA については、実験動物を用いた経口暴露発がん性試験が実施されており、EU RAR はその試験結果に基づき発がん影響の定量評価を実施している。また、吸入暴露による 2,4-TDA の発がん性については、EU RAR、ECHA、CalEPA が経口投与試験の結果を吸入暴露量に換算して定量的評価を行っていた。

(1) 発がん性分類

① TDI

主な機関による TDI の発がん性定性評価結果を下表 1-6 にまとめた。

IARC (1999) の評価では、実験動物では発がん性を示唆する結果が得られている一方、ヒトではコホート研究と症例対照研究で明確な関連性や一貫した傾向は現れていないとし、グループ 2B に分類した。他の機関も、ヒトに対しておそらく発がん性のある物質と評価している。

ACGIH (2016) の評価では、マウス及びラットへの強制経口投与によって腫瘍が増加したが、当該所見が消化管における酸性環境で形成されたトルエンジアミンに起因するものであり、TDI の吸入暴露によって腫瘍が生じる可能性はないだろうと考察している。

表 1-6 TDI の発がん性分類

評価機関・評価書・発表年	評価物質名	分類
IARC vol. 39, Sup 7, 71 (1986; 1987; 1999)	2,4-/2,6-TDI [CAS 26471-62-5]; 2,4-TDI [CAS 584-84-9]; 2,6-TDI [CAS 91-08-7]	2B: ヒトに対しておそらく発がん性がある可能性のある物質
NTP (1985)	2,4-/2,6-TDI [CAS 26471-62-5]; 2,4-TDI [CAS 584-84-9]; 2,6-TDI [CAS 91-08-7]	R: ヒト発がん性があると合理的に予測される物質
ACGIH (2016)	2,4-/2,6-TDI [CAS 26471-62-5]; 2,4-TDI [CAS 584-84-9]; 2,6-TDI [CAS 91-08-7]	A3: ヒトとの関連性が不明な動物での発がん性が確認された物質 Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans
産業衛生学会(1992)	2,4-/2,6-TDI [CAS 26471-62-5]	2B: 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

²¹ Assessment factor

²² International Agency for Research on Cancer

²³ California Environmental Protection Agency

② 2,4-TDA

主な機関による TDA の発がん性分類を下表 1-7 にまとめた。

IARC (1978) は、2,4-TDA はラットへの経口投与により肝細胞がんを、また皮下投与により局所に肉腫を誘発することから、動物において発がん性ありとしている。ヒトでは 2,4-TDA そのものに関する症例報告や疫学的研究は評価時点では認められなかった。一方で、染料として使用されている、本物質を含む芳香族アミン及びそのニトロ化合物については、疫学調査の結果、発がんリスクが高いことから、一般的に考慮すべき物質であるとしている。さらに、IARC は 1987 年の Supplement 7 で、それまでの Monograph にある物質を再評価し、発がん性分類を定めた際に、2,4-TDA は Monograph 16 (1978) に基づき発がん性 2B と分類した。

表 1-7 2,4-TDA の発がん性分類

機関名・発表年	分類	分類基準
IARC (1978, 1987)	2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある
EU RAR (2008)*	1B	ヒトに対しておそらく発がん性がある
U.S. NTP (2016)	R	ヒト発がん性因子であることが合理的に予測される物質
DFG ²⁴ MAK ²⁵ (1985)	2	ヒトに対して発がん性があると考えべき物質

* 評価対象物質は工業製品 (2,4-TDA と 2,6-TDA の混合物)

(2) 経口

① TDI

経口暴露による発がん影響について定量的評価を行っていたのは、下表 1-8 の CalEPA の 1 件のみであった。

CalEPA (2009) は、雄ラットの皮下線維腫及び線維肉腫の発生頻度に基づいて、独自の簡易 Proposition 65 発がんリスク評価法 (クロスルート外挿) により cancer potency factor を求めた上でスロープファクターを求めた。

表 1-8 TDI の経口暴露経路の発がん性に関する国内外の定量評価

評価機関・評価書・発表年	根拠データ	エンドポイント	評価値・算出方法	実質安全量 (10 ⁻⁵ のリスク)
CalEPA (2009)	・ 2,4-/2,6-TDI (80:20) ・ ラット 106 週間強制経口投与試験 ・ U.S. NTP (1986)	皮下線維腫・線維肉腫 (雄)	SF 3.9×10 ⁻² (mg/kg/day) ⁻¹	0.00026 mg/kg/day (本評価による算出)

② 2,4-TDA

経口暴露による発がん影響について定量的評価を行っていたのは、下表 1-9 の EU RAR の 1 件のみであった。

EU RAR (2008) は、2,4-TDA は発がん性を有することが、マウス及びラットを用いた実験から明確に示されているとした。また、その標的臓器は肝臓、乳腺、造血系、肺、皮下組織であるとした。さらに、2,4-TDA は変異原性があるため、遺伝毒性発がん物質であり、発がん機序には閾値がないと考えられたため、U.S. NCI (1979) による 2 年間経口投与試験に基づ

²⁴ German Research Foundation

²⁵ Maximum Workplace Concentration

き、各種腫瘍の T_{25} 値を起点とした直線外挿法によって発がんリスクを計算した。 T_{25} 値として、雌ラットの 25%が乳腺腫瘍を示す用量 2 mg/kg/day 及び雄ラットの 25%が肝臓腫瘍を示す用量 14mg/kg/day を採用した。ラットとヒトの代謝速度の種差に対してアセスメントファクター4 を適用し、がんの生涯リスクレベル 10^{-5} に対応する critical exposure level VSD²⁶ を求めた ($T_{25}/4 \times 10^{-5}/0.25$)。その結果、VSD は、乳腺腫瘍については 2×10^{-5} mg/kg/day、肝臓腫瘍については 1.4×10^{-4} mg/kg/day と計算された。

表 1-9 2,4-TDA の経口暴露経路の発がん性に関する国内外の定量評価

評価機関・評価書・発表年	根拠データ	エンドポイント	評価値・算出方法	実質安全量 (10^{-5} のリスク)
EU RAR (2008)	2,4-TDA (99.9 %) (4-methyl-m-phenylenediamine) - ラット 2 年間混餌経口投与試験 - U.S. NCI, 1979	乳腺腫瘍(雌) 肝臓腫瘍(雄)	T_{25} 値を起点とした直線外挿法 T_{25}: 乳腺腫瘍 2 mg/kg/day 肝臓腫瘍 14 mg/kg/day - AF: 4 (ラットとヒト代謝速度の種差) - 生涯発がん頻度 10^{-5} に外挿 critical exposure level 乳腺腫瘍 2×10^{-5} mg/kg/day 肝臓腫瘍 1.4×10^{-4} mg/kg/day	乳腺腫瘍 2×10^{-5} mg/kg/day 肝臓腫瘍 1.4×10^{-4} mg/kg/day

(3) 吸入

① TDI

吸入暴露による発がん影響について定量的評価を行っていたのは、下表 1-10 の CalEPA の 1 件のみであった。

CalEPA (2009) は、経口暴露経路と同様に、雄ラットの皮下線維腫及び線維肉腫の発生頻度に基づいて、独自の簡易 Proposition 65 発がんリスク評価法(クロスルート外挿)により cancer potency factor を求めた上で、ユニットリスク及びスロープファクターを求めた。このとき、ヒトの体重 70 kg、呼吸量 20 m³/day として経口暴露経路から吸入暴露経路への換算を行った。

表 1-10 TDI の吸入暴露経路の発がん性に関する国内外の定量評価

評価機関・評価書・発表年	根拠データ	エンドポイント	評価値・算出方法	実質安全量 (10^{-5} のリスク)
CalEPA (2009)	2,4-/2,6-TDI (80:20) - ラット 106 週間強制経口投与試験 - U.S. NTP (1986)	皮下線維腫・線維肉腫 (雄)	UR 1.1×10^{-5} (μg/m ³) ⁻¹ SF 3.9×10^{-2} (mg/kg/day) ⁻¹	0.91 μg/m ³ 0.00026 mg/kg/day (本評価による算出)

② 2, 4-TDA

調査した範囲で吸入暴露による発がん影響についての情報は得られなかったが、下表 1-11 に示す EU RAR、ECHA、CalEPA の 3 件は、同じ経口投与試験 (U.S. NCI, 1979) の結果を吸入暴露量に換算して定量評価を行っていた。

EU RAR (2008) は、経口暴露経路での T_{25} 値を用いて職業暴露における critical exposure level を求めた。 T_{25} 値 2 mg/kg/day (雌ラットの 25%が乳腺腫瘍を示す用量)、14 mg/kg/day (雄ラットの 25%が肝臓腫瘍を示す用量) は、ヒトの体重を 70 kg としたとき各々 140 mg/人/日、980 mg/人/日、作業時間の呼吸量を 10 m³ としたとき大気中濃度は 14 mg/m³、98 mg/m³ に相

²⁶ Virtually Safe Dose

当する。この値に、ラットとヒトの代謝速度の種差に対してアセスメントファクター4、生涯暴露から職業暴露への補正（40年×48週×5日）/（75年×52週×7日）= 1/2.84を適用し、直線外挿して発がんリスク 10^{-5} となる職業暴露の critical exposure level を求めた。この critical exposure level は乳腺腫瘍に対し 0.0004 mg/m^3 、肝臓腫瘍に対し 0.003 mg/m^3 ($98/4 \times 2.84 \times 10^{-5}/0.25$) と計算された。T₂₅ が最も低値であった雌の乳腺腫瘍だけでなく、雄の肝臓腫瘍の critical exposure level も用いて MOE を求めリスク評価した理由は、乳腺腫瘍の生物学的妥当性に関する不確実性があつたためとしている。

ECHA Information は、肝臓腫瘍について最も感受性が高かつた雄ラットの発生頻度に基づき、その T₂₅ を基点に、職業暴露の場合の Derived Minimum Effect Level (DMEL) を求めた。

CalEPA (2005) は、雌ラットの乳腺腫瘍の発生頻度に基づいて、独自の簡易 Proposition 65 発がんリスク評価法（クロスルート外挿）により cancer potency factor を求め、雌ラットの生存率を考慮した上でユニットリスク及びスロープファクターを求めた。

表 1-11 2,4-TDA の吸入暴露経路の発がん性に関する国内外の定量評価

評価機関・評価書・発表年	根拠データ	エンドポイント	評価値・算出方法	実質安全量 (10^{-5} のリスク)
EU RAR (2008)	・ 2,4-TDA (99.9%) (4-methyl-m-phenylenediamine) ・ ラット 2 年間 混餌経口投与試験 ・ U.S. NCI, 1979	乳腺腫瘍(雌) 肝臓腫瘍(雄)	T ₂₅ 値を起点とした直線外挿法 (職業暴露) ・ T ₂₅ : 乳腺腫瘍 2 mg/kg/day (暴露経路変換 14 mg/m^3) 肝臓腫瘍 14 mg/kg/day (暴露経路変換 98 mg/m^3) ・ AF: 4 (ラットとヒト代謝速度の種差) ・ 生涯暴露から職業暴露への補正: 1/2.84 ・ 生涯発がん頻度 10^{-5} に外挿 ・ 職業暴露の critical exposure level 乳腺腫瘍 0.0004 mg/m^3 肝臓腫瘍 0.003 mg/m^3	職業暴露 乳腺腫瘍 0.0004 mg/m^3 肝臓腫瘍 0.003 mg/m^3
ECHA Information on Registered Substances (2018.10)	同上	肝臓腫瘍(雄) 乳腺腫瘍(雌)	職業暴露 ・ T ₂₅ 値起点 ・ DMEL 0.002 mg/m^3	
CalEPA (2015)	同上	乳腺腫瘍(雌)	SF $4.0 \times 10^0 (\text{mg/kg/day})^{-1}$ UR $1.1 \times 10^{-3} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$	$0.0025 \mu\text{g/day}$ $0.009 \mu\text{g/m}^3$ (本評価による算出)

1-1-3 国内の他法令による規制値等

TDI 及び 2,4-TDA の国内外の一般環境、労働環境等における大気や水の基準値、指針値、勧告値等の主な規制値について、下の表 1-12 及び 1-13 にまとめた。

表 1-12 TDI に係る国内の他法令による規制値

法令	規制値
大気汚染防止法	大気基準：設定されていない 有害大気汚染物質（中環審第9次答申の143） ジイソシアネート（別名：トリレンジイソシアネート）
水質汚濁防止法	排水基準：設定されていない
水道法	水質基準：設定されていない
労働安全衛生法	管理濃度：0.005 ppm トルエンジイソシアネート類としての管理濃度 http://www.iaish.gr.jp/horei/hor1-18/hor1-18-2-1-2.html

表 1-13 2,4-TDA に係る国内の他法令による規制値

法令	規制値
大気汚染防止法	「有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質リスト」に記載されている。 ^{*1)}
水質汚濁防止法	排水基準：設定されていない
水道法	水質基準：設定されていない
労働安全衛生法	管理濃度：設定されていない
有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律 ^{*2)}	基準：30 µg/g 以下 指定家庭用品： ① アゾ化合物を含有する染料が使用されている繊維製品のうち、おむつ、おむつカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具、床敷物、テーブル掛け、えり飾り、ハンカチーフ並びにタオル、バスマット及び関連製品 ② アゾ化合物を含有する染料が使用されている革製品(毛皮製品を含む。)のうち、下着、手袋、中衣、外衣、帽子及び床敷物

^{*1)} 選定基準 「2. 2(1)(イ)過去10 年間に於いて大気中からの検出例はないが、これまでに化管法第5条第2項の規定により大気中への排出量の届出があるもの」に該当。

^{*2)} 特定芳香族アミンを生ずるおそれのあるアゾ染料を含有する家庭用品の規制基準について。

1-2 一般毒性

国内外の主要な評価書における一般毒性の情報について、各評価書のキースタディを中心に以下にまとめた。

1-2-1 経口

(1) ヒト

TDI、2,4-TDA に経口暴露したヒトの一般毒性に関するデータは得られなかった。

(2) 実験動物

① TDI

NITE の初期リスク評価書 (2008a)、環境省の環境リスク初期評価 (2016) は、下記の米国 NTP (1986) が実施したラット 106 週間試験をキースタディに採用した。

Fischer 344 ラット（各 50 匹／群／性）に 2,4-/2,6-TDI (80:20) を雄に 0（対照群）、30、60 mg/kg/day、雌に 0（対照群）、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で、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 20 週から、用量に依存した体重増加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、解剖終了時の生存数は各群の雄で 36/50、14/50、8/50 匹、雌で 36/50、19/50、6/50 匹であり、TDI 投与群（雄 30 mg/kg/day 以上、雌 60 mg/kg/day

以上) で、遅発的に生じた感作性及び直接的な呼吸器粘膜への刺激性が起因であると考えられる気管支肺炎の発生率も用量依存的に著しく増加した。また、最初の4ヶ月間で死亡した雄11匹、雌10匹の肺では著しいうっ血と水腫がみられ、水腫は細気管支、肺泡、脈管周囲でみられた。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であった。本試験のLOAELは23 mg/kg/dayであった(NTP, 1986; 環境省, 2016)。

米国NTP(1986)は、下記マウスの試験も実施した。

B6C3F1マウス(50匹/群/性)に2,4-/2,6-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。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、実際の投与量はマウスの雄で0、108、202 mg/kg/day、雌で0、49、108 mg/kg/dayであった。本試験のNOAELは49 mg/kg/dayであった(NTP, 1986; 環境省, 2016)。

② 2,4-TDA

NITEの初期リスク評価書(2008b)、環境省の環境リスク初期評価(2008)、ECHA Informationは、下記のU.S.NCI(1979)及びCardy(1979)によるラット103週間試験をキースタディに採用した。

F344ラット(投与群50匹/群/性、対照群20匹/群/性)に2,4-TDAを103週間混餌投与した発がん性試験を行った。0、125、250 ppmの用量で40週間投与したところ、体重増加の顕著な抑制がみられたため、投与量を0、50、100 ppmに変更したが、高用量群は生存率が低下したため、雄は79週目、雌は84週目に試験を打ち切った。低用量群は50ppmの用量で63週間投与を継続したが、体重及び生存率は有意に低下した。投与期間を勘案した平均投与量は、低用量群では雌雄とも79 ppm(103週間)、高用量群では、雄で176 ppm(79週間)、雌で171 ppm(84週間)であった。

本試験では、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査は実施しなかった。病理組織学的検査では、加齢F344ラットによくみられる慢性腎症の程度が、雌雄ともに用量依存性に高度になり、発生の早期化も認められた。また、雄の投与群では、慢性腎症を示した一部の動物の上皮小体において、腎病変に伴う二次的な上皮小体機能亢進症を示唆する過形成の発生が認められた。肝臓では、肝細胞の脂肪変性が観察された。毒性は、雌より雄に強く現れた(U.S.NCI, 1979)。

以上の結果から、最低用量の79 ppm群で腎臓及び肝臓に毒性所見が認められていたためNOAELは求められず、LOAELを79 ppmとしていた。この投与用量79 ppmに相当する摂取量(mg/kg/day)について、EURAR(2008)は5.9 mg/kg/day、NITE(2008b)は4 mg/kg/day、環境省(2008)は3.2 mg/kg/dayと報告している。

1-2-2 吸入

TDI の毒性を調べたヒトの疫学研究および実験動物の研究において、最も敏感な TDI の毒性標的は呼吸器であった (ATSDR, 2018)。2,4-TDA については、ヒト及び動物への吸入暴露による評価に有用な情報は得られなかった。

(1) ヒト

① TDI

米国 EPA IRIS (1995)、ATSDR (2018)、NITE 初期リスク評価書 (2008a)、環境省の環境リスク初期評価 (2016) は、下記の Diem ら (1982) が行った疫学研究をキースタディに採用した。

環境省 (2016) によると、米国の新規 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、62 か月間の累積暴露量 0.0682 ppm を分割点として低暴露群、高暴露群の 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、高暴露群 (74 人) の 1 秒量 (FEV1)、%1 秒 (%FEV)、最大中間呼気流量 (FEF25-75%) の低下割合は、低暴露群 (149 人) に比べて有意に大きかった (Diem et al., 1982; 環境省, 2016)。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、高暴露群の非喫煙者 (21 人) で FEV1 及び FEF25-75% の低下割合は低暴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、FEF25-75% 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 (Diem et al., 1982; 1988; 環境省, 2016)。なお、低・高暴露群の非喫煙者において、TDI の平均暴露濃度は各々 0.0009 ppm 及び 0.0019 ppm (8h-TWA) であった (Hughes, 1993. EPA IRIS (1995) 及び環境省 (2016) からの二次引用)。

この結果から、環境省 (2016) は、低暴露群非喫煙者の平均暴露濃度 0.0009 ppm (暴露状況で補正: 0.00018 ppm) を NOAEL とした。

一方、米国 ATSDR (2018) は、下記の Clark ら (1998) が行った疫学研究をキースタディに採用した。

Clark ら (1998) は、イギリスのポリウレタン製造工場 (12 ヶ所) の労働者 780 人を対象に呼吸器系の問診調査と肺機能検査を行い、1981~1986 年の 5 年間にわたって追跡調査した。過去に TDI 暴露を受けずに就労した労働者において、FEV1 及び FVC の年間減少の有意な増加がみられ、最初の数か月間に肺機能の著しい低下がみられたことに着目し、ATSDR (2018) は、コホート全体の平均暴露濃度 0.0012 ppm (8 hour-TWA) を LOAEL と評価した。その結果、Diem et al., 1982 の LOAEL 0.0019 ppm より低い LOAEL が得られたとして、この値を慢性 MRL の POD に採用している。

上記コホートの追跡調査として、Clark ら (2003) は 1997~1998 年にコホート調査の対象となった在職者 251 人について同様の検査を行った。その結果、FEV1 及び FVC の低下割合には TDI 暴露との関連はなく、非暴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、暴露群 (175 人) の平均暴露濃度 (8 時間) は 0.00105 ppm であった (Clark et al., 2003; 環境省 2016)。

その他に報告された新たな知見として、Ott ら (2000) の疫学データが得られた。

Ott ら (2000) は、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、及び人種、雇用開始年、雇用形態、年齢をマッチさせた非暴露の労働者 158 人を対照とした調査を米国において実施した。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 の検出例もあった。個人暴露モニタ

一による平均暴露濃度（8 時間）は 1976～1988 年で 0.0059 ppm（156 人）、1989～1997 年で 0.0028 ppm（84 人）であった。なお、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 による喘息や気道における刺激性反応が低い頻度でみられたものの、TDI の累積暴露と不可逆的な気道閉塞との間に関連はみられなかった（Ott et al., 2000; 環境省, 2016）。また、Ott（2002）は、TDI による肺機能低下について調査した 14 本の疫学研究についてレビューし、1960 年代及び 70 年代の疫学研究では、職業性喘息の症状を発症した経験がある労働者において、TDI への暴露期間中に一過性だが明らかな FEV1 低下が認められたが、より新しい疫学研究においては、最高 5 ppb (8-hr TWA) の TDI に暴露された労働者に、20 ppb を超える濃度の TDI に短期間暴露された経験があっても、FEV1 の低下を促進する証拠はなかったとしている。同様の結論は、TDI の労働環境における暴露反応関係についての報告（Ott et al., 2003）においても述べられていた。

② 2, 4-TDA

2,4-TDA を製造するロシアの工場の調査では、労働者 59 人のうち、頭痛（2 名）、過度の咳（2 名）、胃痛（2 名）、胸部痛（4 名）の訴えがあったが、多くの労働者では暴露に関連した影響はみられなかった。なお、労働者は他にもジニトロトルエン、メタノール、 α -ジクロロベンゼンにも暴露されていた（Dilatova, 1970. ロシア語の文献のため環境省（2008）から二次引用）。

(2) 実験動物

① TDI

ATSDR (2018) によると、以下の Loeser (1983) によるマウス及びラットを用いた試験が、TDI に関する唯一の長期吸入試験であった。

ICR マウスの雌雄（3～4 週齢、雄: 90 匹/群; 雌: 89～90 匹/群）に 2,4-/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、肺と鼻腔を含む 34 器官・組織の病理組織学的検査を行ったところ、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 以上の群で用量の増加に伴い発生頻度及び重症度が増した慢性あるいは壊死性鼻炎がみられ、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（Loeser, 1983）。

また、SD ラットの雌雄（6～9 週齢、雄: 104 匹/群; 雌: 104～105 匹/群）に 2,4-/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）暴露したところ、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（Loeser, 1983）。しかし、環境省（2016）によると、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（Owen, 1984）。なお、環境省（2016）は、Loeser (1983) 及び Owen (1984) の結果から、ラット及びマウスの LOAEL を 0.05 ppm（暴露状況で補正：0.0089 ppm）としている。

② 2,4-TDA

調査した範囲で2,4-TDAの吸入暴露による非発がん影響についての情報は得られなかったが、EU RAR (2008)、ECHA (2018 access) は、混餌投与による103週間発がん性試験 (U.S. NCI, 1979) の非発がん影響について、吸入に換算した定量的評価を行っていた。

1-3 生殖・発生毒性

国内外の主要な評価書における生殖発生毒性の情報について、以下にまとめた。なお、TDI及び2,4-TDAに関する生殖発生毒性の有害性評価値を求めた既存の評価書はなかった。

1-3-1 経口

(1) ヒト

TDIまたは2,4-及び2,6-TDAに経口暴露したヒトの生殖・発生毒性に関するデータは得られなかった。

(2) 実験動物

① TDI

TDIの経口投与による生殖・発生毒性試験のデータは得られなかった。下記の長期試験においても生殖器に対する影響は認められていない。

環境省 (2016) によると、Fischer 344 ラット雌雄各50匹を1群とし、2,4-/2,6-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と、B6C3F1 マウス雌雄各50匹を1群とし、2,4-/2,6-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 (NTP, 1986)。

② 2,4-TDA

Sprague-Dawley ラット雄10匹を1群とし、0、0.01、0.03%の濃度 (0、5、15 mg/kg/day) で10週間混餌投与し、未処置の雌各4匹と2週間交尾させた結果、0.03%群で交尾率及び受胎率の有意な減少、精細管及び精巣上体尾部における精子数の減少を認めた (Thyssen et al., 1985a)。

Sprague-Dawley ラット雄8～10匹を1群とし、0、0.01、0.03%の濃度 (0、5、15 mg/kg/day) で10週間混餌投与した結果、0.03%群で体重増加の有意な抑制、精巣上体と精囊の重量の有意な減少、精巣上体尾部における精子数の有意な減少、血清テストステロン濃度の有意な低下を認めた。また、10週間の投与後に11週間の回復期間を設けた実験でも0.03%群の精巣上体と精囊の重量、精子数は有意に減少したままで、血清テストステロン濃度も低かったが、血清中の黄体形成ホルモン濃度は有意に高かった (Thyssen et al., 1985b)。

Sprague-Dawley ラット雄9匹を1群とし、0、0.03%の濃度 (0、15 mg/kg/day) で10週間

1 混餌投与した結果、0.03%群で体重増加の抑制、精巣上体重量及び精子数の減少に有意差を認
2 め、セルトリ細胞の変性（細胞質の腫脹、膜の破損、空胞化）がみられた。また、アンドロ
3 ゲン結合タンパク質は血清、精巣で有意に高く、精巣上体では有意に低かった。さらに 0、
4 0.06%の濃度で 3 週間混餌投与した実験では、1 週間後には体重増加の抑制、精巣上体重量
5 及び精子数の減少に有意差がみられ、一部のセルトリ細胞に微小空胞細胞質がみられた。3
6 週間後には体重増加は対照群の約 20%、精子数は約 60%まで減少し、精巣上体の相対重量は
7 わずかだが有意に増加し、精巣の絶対及び相対重量は 2 倍以上増加した。セルトリ細胞では
8 空胞化などの微細な構造変化がみられた (Varma et al., 1988)。

9 これらの結果から、NITE (2008b) 及び環境省 (2008) は NOAEL を 0.01 % (5 mg/kg/day 相
10 当)、EU RAR (2008) は marginal LOAEL を 5 mg/kg/day としている。

11
12 その他、2,4-TDA によるラット生殖器への影響については、ラットに 2,4-TDA を 28
13 mg/kg/day の用量で 15 ヶ月経口投与した試験で精巣の萎縮がみられた (Stula and Aftosmis,
14 1976. EU RAR から二次引用)。一方、Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0125、
15 0.025%の用量で 40 週間、0、0.005、0.01%の用量でさらに 63 週間混餌投与した結果、雌雄
16 の生殖器に影響はなかった (NCI, 1979) との報告もある。

17 また、環境省 (2008) によると、2,4-TDA のマウスにおける生殖発生毒性については、CD-
18 1 マウス雌 (50 匹/群) に、0、150 mg/kg/day の用量で妊娠 7 日目から 14 日目まで強制経
19 口投与した結果、150 mg/kg/day 群で 17 匹が死亡し、4 匹で死産、11 匹で全胚吸収がみら
20 れ、出産率は有意に低く、体重増加の抑制や出生児数の減少に有意差を認めたが、児の生存
21 率や体重には有意差はなかったとの報告がある (Bioassay Systems Corp. 1983, Hardin 1987)。
22 この結果から、環境省は本試験の LOAEL を 150 mg/kg/day としている。

24 1-3-2 吸入

25 (1) ヒト

26 ① TDI

27 TDIに吸入暴露したヒトの生殖・発生毒性に関するデータは得られなかった。

29 ② 2,4-TDA

30 2,4-TDA 単独の暴露に関するデータは得られなかったが、ジニトロトルエン (DNT) 及び
31 TDA 製造工場の労働者を対象とした疫学データが得られた。

32 EU RAR (2008)、NITE (2008b)、環境省 (2008)、WHO/EHC (1987) によると、ジニトロトル
33 エン (DNT) 及びジアミノトルエン (TDA) はトルエンジイソシアネート及びポリウレタン
34 製造の中間体であり、動物で生殖毒性が報告されている。また、NIOSH²⁷による予備的な疫
35 学調査でヒトへの生殖毒性の可能性が示されている。それに応じて、DNT/TDA 製造工場の
36 男性労働者の生殖能について、暴露者 84 人、非暴露者 119 人を対象とした疫学調査を行っ
37 た。暴露群は調査開始前 6 ヶ月を境としてそれ以前と以後の 2 群に分けた。DNT、TDA の平
38 均濃度は OSHA、ACGIH、社内基準の許容濃度以内にあった (濃度データが無く詳細は不明)。
39 医師による泌尿生殖器検査、生殖及び妊娠性についてのアンケート調査 (配偶者の流産、死
40 産数)、精巣容積の推算、血清 FSH 測定、精子数及び精子形態の検査を実施した結果、暴露

²⁷ The National Institute for Occupational Safety and Health

群、非暴露群に有意差は認められなかった (Hamill et al., 1982)。

(2) 実験動物

① TDI

NITE 初期リスク評価書 (2008a)、環境省の環境リスク初期評価 (2016) は、下記の Tyl ら (1999a) の 2 世代試験をキースタディに採用した。

雌雄の SD ラット (6 週齢、28 匹/群) に 2,4-/2,6-TDI (80:20) (純度 99%以上、CAS No. 26471-62-5) 0、0.02、0.08、0.3 ppm (0、0.14、0.58、2.16 mg/m³) を吸入暴露 (6 時間/日、5 日/週) した 2 世代生殖毒性試験を行ったところ、F₀ 動物において、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が認められた。生殖に関しては、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。著者らは、これらの結果から、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もので、生殖毒性の NOAEL は最高濃度の 0.3 ppm (2.2 mg/m³) であり、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) であると結論している (Tyl et al., 1999a)。

また、Tyl ら (1999b) は、下記の発生毒性試験を行った。

Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、0.02、0.1、0.5 ppm の 2,4-/2,6-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 群で母動物に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児の性比、体重等に影響はなかった。胎児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が有意に増加した。これらの結果より、著者らは、0.5 ppm で母毒性及び軽微な胎児毒性がみられたことから、母動物及び発生毒性の NOAEL を 0.1 ppm と評価し、投与に関連した胚毒性及び催奇形性は認められないと結論した (Tyl et al., 1999b)。

② 2,4-TDA

調査した範囲で吸入暴露による生殖発生影響についての情報は得られなかった。

1-4 変異原性 (遺伝毒性)

主な評価機関による変異原性及び遺伝毒性の定性評価の結果について、以下にまとめた。

① TDI

米国 ATSDR (2018) では、TDI は *in vitro* 系の微生物および哺乳動物系の遺伝毒性試験が行われ陽性の結果が得られているが、溶媒中で生成したトルエンジアミンによるものとしている。また、*in vivo* 試験において、マウスおよびラットの試験では陽性と陰性の結果が混在しているのに対し、ヒトの姉妹染色分体交換試験、小核試験及び染色体異常試験（構造異常）では陽性結果が得られている (Bilban et al., 2004)。しかし、このヒトの労働者暴露 (TDI 0.007-0.016 mg/m³) の調査では、暴露群と非暴露群との間の平均年齢及び喫煙指数について統計学的に調整せず比較されていたとしている。その他に、工業グレードの TDI を 5-30 ppb の濃度で間欠的にヒトに暴露して得た末梢血中リンパ球を用いたコメットアッセイでは、非暴露群との間に有意差は認められなかった (Marczynski et al., 2005)としている。

NITE の初期リスク評価書 (2008a) では、TDI は、*in vitro* 試験では、ネズミチフス菌の遺伝子突然変異試験(Ames 試験)、マウスリンパ腫細胞の遺伝子突然変異試験、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子ウシ胸腺 DNA を用いた DNA 鎖切断検出試験で陽性を示し、*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としている (表 1-14、表 1-15)。よって、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と結論している。なお、TDI の遺伝毒性は、水と反応して生成したトルエンジアミンなどの反応生成物によるものと考えられるとしている。

労働安全衛生法において実施された遺伝毒性試験の結果は、2,4-TDI が Ames 試験陽性及び *in vitro* 染色体異常試験陰性であった。

表 1-14 TDI の *in vitro* 遺伝毒性試験 (NITE, 2008a)

試験系	被験物質 (2,4-TDI: 2,6-TDI)	試験材料	処理条件	用量 ¹⁾ (LED または HID)	結果 ²⁾		文献 NITE, 2008a より二次引用
					-S9	+S9	
遺伝子突然変異 (Ames 試験)	TDI (80:20)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1538	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
		TA1537			—	—	
	TDI (80:20)	ネズミチフス菌 TA98, TA100	プレート法	125-2,000 μg/plate (LED, 125)	—	+	Seel et al., 1999
		TA1535, TA1537			—	—	
	2,4-TDI	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1538	プレート法	4-2,500 μg/plate (HID, 2,500)	ND	—	Anderson & Styles, 1978
	2,4-TDI	ネズミチフス菌 TA98, TA1537	プレート法	50-1,000 μg/plate (LED, 100)	—	+	Seel et al., 1999
		TA1535			—	—	
	2,6-TDI	ネズミチフス菌 TA98	プレート法	150-4,800 μg/plate (LED, 300)	—	+	
		TA1537, TA1535			—	—	

試験系	被験物質 (2,4-TDI: 2,6-TDI)	試験材料	処理条件	用量 ¹⁾ (LED または HID)	結果 ²⁾		文献 NITE, 2008a より二次引用
					-S9	+S9	
遺伝子突然変異	2,4-TDI	マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK ⁺ /-	暴露時間 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 ⁺ /-	暴露時間 4 時間	10-150 μg/mL (LED, 25)	+	+	
染色体異常	TDI (80:20)	ヒト末梢血リンパ球	暴露時間 -S9: 24 時間 +S9: 1.5 時間 暴露後 48 時間培養して観察	• -S9: 0.0023-0.18 μg/mL • +S9: 0.011-0.092 μg/mL	+	+	Maki-Paakkanen & Norppa, 1987
	2,4-TDI (純度 94%)	CHO 細胞 ³⁾	(暴露時間) -S9: 10 時間 +S9: 2 時間	300-1,000 μg/mL	—	—	Gulati et al., 1989
	2,6-TDI (純度 > 99%)	CHO 細胞	暴露時間 -S9: 10 時間 +S9: 2 時間	• -S9: 600-1,000 μg/mL (LED, 600) • +S9: 160-500 μg/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	37°C、一晚	0.50-50.00 μg/mL	—	ND	Shaddock et al., 1990
		• アロクロール 1254			—	ND	
		• 3-メチルコラントレン			—	ND	
DNA 鎖切断	TDI (80:20)	ヒト末梢血白血球	37°C、2 時間	2,400、5,500 μg/mL	+	ND	Marczynski et al., 1992
DNA 鎖切断及び付加	TDI (80:20)	子ウシ胸腺 DNA 1 mg/mL (3.25 mM)	37°C 10、20 分間	0、10.4、52 μmol/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	暴露時間 -S9: 48 時間 +S9: 1.5 時間 (S9 処理後 22.5 時間無添加培養)	0.0018-0.092 μg/mL	—	—	Maki-Paakkanen and Norppa, 1987
	2,4-TDI (純度 94%)	CHO 細胞	暴露時間 2 時間	• -S9: 250-500 μg/mL • +S9: 16-500 μg/mL	±	—	Gulati et al., 1989

試験系	被験物質 (2,4-TDI: 2,6-TDI)	試験材料	処理条件	用量 ¹⁾ (LED または HID)	結果 ²⁾		文献 NITE, 2008a より二次引用
					-S9	+S9	
	2,6-TDI (純度 > 99%)	CHO 細胞	暴露時間 2 時間	・ -S9: 50-300 µg/mL (LED, 50) ・ +S9: 16-1,600 µg/mL	+	-	

ND: データなし

1) LED: 最小作用量; HID: 最大無作用量

2) +: 陽性; -: 陰性; ±: 不定。試験材料 (菌株)、処理条件毎に結果が異なった場合は、上下に分けて記載した。

3) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣由来細胞

表 1-15 TDI の *in vivo* 遺伝毒性試験 (NITE, 2008a)

試験系	被験物質 (2,4-TDI: 2,6-TDI 比)	試験材料	処理条件	用量 ¹⁾ (LED または HID)	結果 ²⁾	文献 NITE, 2008a より二次引用
伴性劣性致死	TDI (80:20) (純度 99%)	キイロショウジョウバエ	経口投与 (飲水) 72 時間	0, 15000 ppm (0, 18 mg/mL)	+	Fourman et al., 1994
小核	TDI (80:20)	ICR マウス幼若赤血球	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)	-	

1) LED: 最小作用量; HID: 最大無作用量

2) +: 陽性; -: 陰性

② 2,4-TDA

2,4-TDA は、*in vitro* では細菌による遺伝子突然変異試験で S9 添加により陽性を示し、培養哺乳動物細胞でも遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換 (SCE)、不定期 DNA 合成 (UDS)、DNA 損傷、DNA 付加体形成等の遺伝毒性を示す。一方、*in vivo* では、げっ歯類の小核試験は骨髓、末梢血で陰性であり、マウスで優性致死を誘発しなかったが、経口又は腹腔内投与によりマウス骨髓で SCE、ラット肝臓で UDS、ラット肝臓、腎臓、乳腺等で DNA 付加体形成など弱い遺伝毒性が示されている (DFG/MAK (1993)、EU/RAR (2008)、NITE (2008b)、OECD/SIDS (2006)、WHO/EHC (1987)、環境省 (2008)、CalEPA(2015))。

上記の情報を総合して、NITE (2008b) は 2,4-TDA は遺伝毒性を有すると判断している。EU RAR (2008) は、体細胞による *in vitro/in vivo* の陽性結果に基づいて 2,4-TDA を変異原性カテゴリー 3 (不可逆的影響のリスクの可能性) に分類し、経口投与したラットの精巣で DNA 合成の低下がみられていることから生殖細胞への突然変異作用も排除できないとしている。DFG (1993) も生殖細胞に対して遺伝毒性を持つ可能性は排除できないとしている。その他の評価書 (WHO/EHC (1987)、OECD/SIDS (2006)、環境省 (2008)、IARC (1987)) は、遺伝毒性について結論を述べていない。

2,4-TDA の主な遺伝毒性試験の結果を下表 1-16 (*in vitro*) 及び表 1-17 (*in vivo*) にまとめて記す。

1
2
3

表 1-16 2,4-TDA の主な *in vitro* 遺伝毒性試験

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献 (引用元)
				-S9	+S9	
Ames 試験	ネズミチフス菌 TA98	プレインキ ュベーション 法	100 μg/plate	—	+	平山ら, 1985 (NITE, 2008b、環境省, 2008)
	TA100			—	—	
	TA1538	プレインキ ュベーション 法	300-1,000 μg/plate	—	+	Furlong et al., 1987 (NITE, 2008b、環境省, 2008)
	TA98	プレインキ ュベーション 法	100-3,333 μg/plate	—	+	George & Westmoreland, 1991 (NITE, 2008b、環境省, 2008)
	TA98	プレインキ ュベーション 法	~2500 (S-9-) 700 (S-9+) μg/plate	—	+	Toyoda-Hokaiwado et al. (2010) (CalEPA, 2015)
	TA100		~5000 μg/plate	—	+	
	YG1024		~2500 (S-9-) 200 (S-9+) μg/plate	—	+	
	YG1029		~5000 μg/plate	—	+	
遺 伝 子 突 然変異	マウスリンパ腫 細胞 L5178Y/tk	短時間処理 法	58.5-1,000 μg/mL	+	—	Coppinger et al., 1984 (CalEPA, 2015; 環境省, 2008)
	マウスリンパ腫 細胞 L5178Y/hgprt		58.5-1,000 μg/mL	—	—	
	CHO 細胞 AT3-2/tk		2,000-6,000 μg/mL	+	+	
	CHO 細胞 AT3-2 /hgprt		1,000- 10,000μg/mL	—	—	
染 色 体 欠 失	酵母 Saccharomyces cerevisiae SR112	短時間処理 法	2,000-6,000 μg/mL	—	+	Brennan & Schiestl, 1997 (NITE, 2008b; 環境省, 2008)
染 色 体 異 常	CHO 細胞	短時間処理 法	13.7-4,920 μg/mL	+	+	Loveday et al., 1990 (NITE, 2008b; 環境省, 2008)
姉 妹 染 色 分体 交換	CHO 細胞	短時間処理 法	4.68-4,680 μg/mL	+	+	Loveday et al., 1990 (NITE, 2008b; 環境省, 2008)
DNA 損傷 (コメッ トアッセイ)	EpiDerm® Reconstructed 3-D human epidermal cells	3 時間局所 的に暴露し た後コメッ トアッセイ	~1600 μg/cm ²	+		Reus et al., 2013 (CalEPA, 2015)
DNA 付加 体形成	子ウシ胸腺 DNA	連続処理法	2,000 μg/mL	—	—	Citro et al., 1993 (NITE, 2008b; 環境省, 2008)
	ポリ d(GC)			—	—	
	ポリ d(AT)			—	+	
DNA 付加 体形成	ラット F344、 肝細胞 2,4-[¹⁴ C]トルエ ンジアミン	連続処理法	30-300 μM	+		Furlong et al., 1987 (NITE, 2008b; 環境省, 2008)

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献 (引用元)
				－S9	＋S9	
不 定 期 DNA 合成 (UDS)	ラット初代肝細胞	内在性代謝 酵素による 活性化	0.01-1 mM	＋		Bermudez et al., 1979 (CalEPA, 2015)
	ラット初代肝細胞	内在性代謝 酵素による 活性化	0.01, 0.1, 1.0 mM	＋		Butterworth et al., 1989 (CalEPA, 2015)
	ヒト初代肝細胞	内在性代謝 酵素による 活性化		＋		
	雄 SD ラット由 来培養胸部大動 脈平滑筋細胞	内在性代謝 酵素による 活性化	1-100 μM	＋		Ramos et al., 1991 (CalEPA, 2015)
	Human HepG2 cells	内在性代謝 酵素による 活性化	0.005-5 mM	＋		Severin et al., 2005 (CalEPA, 2015)

a) —：陰性、+：陽性、±：弱陽性、NT：試験せず。試験材料（菌株）毎に結果が異なった場合は、上下に分けて記載した。

表 1-17 2,4-TDA の主な *in vivo* 遺伝毒性試験

試験系	動物種/系統/性	検索組織	処理条件	用量	結果 ^{a)}	文献 (引用元)
小核	F344 rats, male and female	Bone marrow polychromatic erythrocytes	強制経口	0, 50, 100, 150 mg/kg	—	George & Westmoreland, 1991 (NITE, 2008b; 環境省, 2008 CalEPA, 2015)
	PVG rats, male			150, 225, or 300 mg/kg	+	
	BDF1 mice, male	Peripheral blood reticulocytes	腹腔内投与	30-240 mg/kg, harvested after 24, 48, or 72 h	—	Morita et al., 1997 (CalEPA, 2015)
	F344 rats, male	Liver hepatocytes	経口投与	62.5, 125 or 250 mg/kg (2 dosings), or 250 mg/kg (one dosing), sample harvested 3, 4, or 5 days after dosing	+	Suzuki et al., 2009 (CalEPA, 2015)
	SD rats, male			250 mg/kg, harvested 3, 4, or 5 days after dosing	+	
	SD rats, male	Bone marrow polychromatic erythrocytes	強制経口	100 mg/kg/day for 29 days	—	Rothfuss et al., 2010 (CalEPA, 2015)
	F344/DuCrI CrIj rats, male	Liver hepatocytes	強制経口	50, 100, or 200 mg/kg (dosed twice at 24 h intervals)	+	Takasawa et al., 2010 (CalEPA, 2015)
				62.5, 125 or 250 mg/kg (dosed twice at 24 h intervals)	+	
	F344 <i>gpt</i> delta transgenic rats, male	Peripheral blood cells	混餌投与	125, 250, or 500 ppm for 13 weeks	—	Toyoda-Hokaiwado et al., 2010 (CalEPA, 2015)
	CrI:CD (SD) rats, male	Liver hepatocytes	強制経口	25 mg/kg/day for 28 days, or 50 mg/kg/day for 5, 14 or 28 days; harvested 24 h after last dosing	+	Narumi et al., 2012 (CalEPA, 2015)

試験系	動物種/系統/性	検索組織	処理条件	用量	結果 ^{a)}	文献 (引用元)
	Crl:CD (SD) rats, male	Bone marrow erythrocytes	強制経口	50 mg/kg/day for 5 days or 14 days; or 25, 50, or 100 mg/kg/day for 28 days	—	Takasawa et al., 2013 (CalEPA, 2015)
遺伝子突然変異	F344 <i>gpt</i> delta transgenic rats, male	Liver DNA (gpt mutations)	混餌投与	125, 250, or 500 ppm for 13 weeks	+	Toyoda-Hokaiwado et al., 2010 (CalEPA, 2015)
		Liver DNA (Spi-selection of deletions)			+	
		Kidney DNA (gpt mutations)			—	
	F344/NSIc-Tg <i>gpt</i> delta transgenic male rats, male	Liver genomic DNA (gpt mutations)	強制経口	10 or 30 mg/kg/day for 28 days	+	Sui et al., 2012 (CalEPA, 2015)
優性致死	マウス雄 DBA/2J 雌 ICR		雄: 経口投与 又は 腹腔内投与	0, 40 mg/kg/day 2 日間	—	Soares & Lock, 1980 (NITE, 2008b; 環境省, 2008 WHO/EHC, 1987)
DNA 損傷	ラット雄 SD	Liver DNA	強制経口	25, 50, or 100 mg/kg/day for 29 days	—	Rothfuss et al., 2010 (CalEPA, 2015)
不定期 DNA 合成	ラット F344	肝細胞	経口投与	0, 150, 300 mg/kg	(+)	George & Westmoreland, 1991 (NITE, 2008b; 環境省, 2008)
DNA 付加体形成	ラット F344	肝臓	腹腔内投与	4.1-2046 µg/kg	+	La & Froines, 1992; (NITE, 2008b; 環境省, 2008)
		乳腺			+	
		腎臓			(+)	
	ラット F344	肺	経口投与 (混餌)	0, 10, 40, 80, 180 ppm	(+)	Delclos et al., 1996 (NITE, 2008b; 環境省, 2008)
		肝臓			+	
		乳腺			+	
姉妹染色分体交換	マウス雄 Swiss	骨髓細胞	腹腔内投与	9, 18 mg/kg	+	Parodi et al., 1983 (CalEPA, 2015)

a) — : 陰性、+ : 陽性、(+) : 弱陽性

1-5 発がん性

1-5-1 経口

(1) ヒト

TDI 及び 2,4-TDA 並びに 2,6-TDA に経口暴露したヒトの発がん性に関するデータは得られなかった。

(2) 実験動物

① TDI

雌雄 Fischer 344 ラット (50 匹/群/性) とし、雄に 0、30、60 mg/kg/day、雌に 0、60、120 mg/kg/day の用量で 2,4-/2,6-TDI (80:20) を 106 週間 (5 日/週) 強制経口投与した発がん性試験が実施された。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 と推定された。表 1-18 に示すように雄の 49 mg/kg/day 群の皮下組織で線維腫 (9/50)、線維腫＋線維肉腫 (12/50)、脾臓で腺房細胞腺腫 (7/49)、雌の 49 mg/kg/day 以上の群で乳腺腫瘍＋皮下組織腫瘍 (49、108 mg/kg/day で各々 25/50、21/50)、脾臓で脾島細胞腺腫 (49、108 mg/kg/day で各々 6/49、2/47)、108 mg/kg/day 群で肝臓の腫瘍性結節 (8/48) の発生頻度に有意な増加が認められた (NTP, 1986)。

表 1-18 2,4-/2,6-TDI (80:20) の 106 週間強制経口投与による発がん性試験結果 (ラット)

雄	0 mg/kg/day	23 mg/kg/day	49 mg/kg/day
皮下			
線維腫	3/50	3/50	9/50*
線維肉腫	0/50	3/50	3/50
線維腫／線維肉腫	3/50	6/50	12/50*
脾臓			
腺房細胞腺腫	1/47	3/47	7/49*
雌	0 mg/kg/day	49 mg/kg/day	108 mg/kg/day
乳腺			
乳腺腫瘍／皮下組織腫瘍 ^a	17/50	25/50*	21/50*
脾臓			
脾島細胞腺腫	0/50	6/49*	2/47*
肝臓			
腫瘍性結節	3/50	8/50	8/48*

*統計学的有意差あり (Incidental Tumor Test)

^a: NTP (1986)によると、腋下及び鼠経部で発生していたことから乳腺由来とみなした

雌雄 B6C3F1 マウス (50 匹/群/性) とし、雄に 0、108、202 mg/kg/day、雌に 0、49、108 mg/kg/day の用量で 2,4-/2,6-TDI (80:20) を 105 週間 (5 日/週) 強制経口投与した試験において、表 1-19 に示すように雌の 108 mg/kg/day 群で血管腫＋血管肉腫 (5/50)、肝細胞腺腫 (12/50)、肝細胞腺腫＋がん (15/50)、悪性リンパ腫 (16/50) の発生頻度に有意な増加を認めたが、雄では腫瘍の発生頻度に有意な増加はなかった (NTP, 1986)。

表 1-19 2,4-/2,6-TDI (80:20) の 105 週間強制経口投与による発がん性試験結果 (マウス)

雌	0 mg/kg/day	49 mg/kg/day	108 mg/kg/day
循環器系			
血管肉腫	0/50	0/50	3/50
血管腫／血管肉腫	0/50	1/50	5/50*
肝臓			
肝細胞腺腫	2/50	3/50	12/50*
肝細胞がん	2/50	2/50	3/50

雌	0 mg/kg/day	49 mg/kg/day	108 mg/kg/day
肝細胞腺腫／がん	4/50	5/50	15/50*
造血器系			
悪性リンパ腫	10/50	17/50	16/50*

*統計学的有意差あり (Incidental Tumor Test)

② 2, 4-TDA

雌雄の F344 ラット（投与群 50 匹/群/性、対照群 20 匹/群/性）に 2,4-TDA を 103 週間混餌投与した発がん性試験が実施された。0、125、250 ppm (9、18 mg/kg/day) を 40 週間投与したところ、体重増加の顕著な抑制がみられたため、投与量を 50、100 ppm (3.7、7.4 mg/kg/day) に変更した。その後、低用量群は 50 ppm を 63 週間投与した。高用量群は生存率が低下したため、雄は 39 週目、雌は 44 週目に試験を打ち切った。投与量の時間加重平均は、低用量群では雌雄とも 79 ppm (5.9 mg/kg/day) (103 週間)、高用量群では、雄で 176 ppm (13 mg/kg/day) (79 週間)、雌で 171 ppm (13 mg/kg/day) (84 週間) と計算された。その結果、雄では 79 ppm 以上で皮下線維腫の、176 ppm で肝細胞がんまたは腫瘍性結節の発生増加が認められた。一方、雌では 79 ppm 以上で高頻度に乳腺腫瘍（乳腺腺腫またはがん）が発生した (U.S. NCI, 1979; Cardy et al., 1979; EU-RAR, 2008)。下表 1-20 に腫瘍発生頻度を示す。

表 1-20 2, 4-TDA のラット 103 週間混餌投与試験における腫瘍発生頻度 (U.S. NCI, 1979)

雄	0 ppm	79 ppm (5.9 mg/kg/day) (103 週目)	176 ppm (13 mg/kg/day) (79 週目)	Trend test ^a
肝細胞がん	0/20 (0 %)	3/49 (6 %)	6/50 (12 %)	N.S.
肝細胞がんまたは腫瘍性結節	0/20 (0 %)	5/49 (10 %)	10/50*(20%)	P = 0.014
乳腺腺腫	0/20 (0 %)	4/50 (8 %)	5/50 (10 %)	N.S.
乳腺腺腫またはがん	0/20 (0 %)	5/50 (10 %)	5/50 (10 %)	N.S.
皮下線維腫	1/20 (5 %)	15/50* (30 %)	19/50** (38 %)	P = 0.009
皮下線維肉腫	1/20 (5 %)	1/50 (2 %)	3/50 (6 %)	N.S.
雌	0 ppm	79 ppm (5.9 mg/kg/day) (103 週目)	171 ppm (13 mg/kg/day) (84 週目)	Trend test
肝細胞がん	0/20 (0 %)	0/50 (0 %)	3/49 (6 %)	N.S.
肝細胞がんまたは腫瘍性結節	0/20 (0 %)	0/50 (0 %)	6/49 (12 %)	P = 0.008
乳腺腺腫	1/20 (5 %)	34/50** (68 %)	38/50** (76 %)	P < 0.001
乳腺がん	0/20 (0 %)	9/50* (18 %)	8/50 (16 %)	N.S.
乳腺腺腫またはがん	1/20 (5 %)	38/50** (76 %)	42/50** (84 %)	P < 0.001
皮下線維腫	0/20 (0 %)	4/50 (8 %)	10/50* (20 %)	P = 0.009
皮下線維肉腫	0/20 (0 %)	4/50 (8 %)	0/50 (0 %)	N.S.

a: Probability level (Cochran-Armitage test). N.S.: not significant

*, **: 統計学的有意差あり (p<0.05 or p<0.01, Fisher exact Test)

雌雄の B6C3F1 マウスに 2,4-TDA を 0、100、200 ppm (0、15、30 mg/kg/day 相当 : NITE 2008b の換算) の用量で 101 週間混餌投与した試験で、100 ppm 以上の雌に肝細胞がんの有意な増加がみられた (0、100、200 ppm 群の発生頻度はそれぞれ 0/19、13/47、18/46)。その他、他に、雌雄の体重の増加抑制とともに肺がん、血管系腫瘍、リンパ腫と白血病の発生が認められた (Sontag, 1981; U.S. NCI, 1979. NITE, 2008b より二次引用)。下表 1-21 に腫瘍発生頻度を示す。

表 1-21 2,4-TDA のマウス 101 週間混餌投与試験における腫瘍発生頻度

(NITE 2008b より二次引用)

雄	0 ppm	100 ppm (15 mg/kg/day)	200 ppm (30 mg/kg/day)
肝細胞がん	5/20	17/50	13/49
肺がん	0/20	9/50	6/49
リンパ腫/白血病	1/20	15/50	8/49
血管腫/血管肉腫	2/20	10/50	12/49
雌	0 ppm	100 ppm (15 mg/kg/day)	200 ppm (30 mg/kg/day)
肝細胞がん	0/19 (0%)	13/47* (28%)	18/46* (39%)
リンパ腫/白血病	2/19	29/47*	11/46

*統計学的有意差あり

1-5-2 吸入

(1) ヒト

① TDI

ATSDR (2018) のレビューによると、職業暴露研究では TDI に特化した発がん性は調査されていないが、3つのコホート（米国、英国、スウェーデン）でポリウレタンフォーム製造施設の作業員を調査したところ、女性作業員の肺がんが TDI 暴露との間に関連性が見出された。しかし、いずれの研究も TDI の定量的な暴露推定のデータを示していなかった。

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 人を対象としたコホート調査では、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 (Hagmar et al., 1993. 環境省, 2016 より二次引用)。また、1958～1987 年に 1 日以上雇用された労働者 7,023 人を対象としたコホート調査でも、TDI の暴露と発がんリスクの増加に関連はなかった (Hagmar et al., 1993. 環境省, 2016 より二次引用)。

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）で膀胱がん (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、女性労働者では膀胱がん (standardized registration ratios (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、暴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 (Sorahan and Pope, 1993. 環境省, 2016 より二次引用)。

米国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、最初の暴露からの経過

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) は有意に高かったが、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（Schnorr et al., 1996. 環境省, 2016 より二次引用）。

② 2,4-TDA

2,4-TDA の吸入暴露による発がん性に関するヒトでのデータは得られなかった。

(2) 実験動物

① TDI

雌雄 ICR マウス（3～4 週齢、雄: 90 匹/群; 雌: 89～90 匹/群）に 2,4-/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、肺と鼻腔を含む 34 器官・組織の病理組織学的検査を行った試験で、対照群、低濃度群、高濃度群の死亡率は、各々、雄では 78、70、70%、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た結果、TDI 投与に関連した腫瘍の発生増加は認められなかった（Loeser, 1983; NITE, 2008a）。

雌雄 SD ラット（6～9 週齢、雄: 104 匹/群; 雌: 104～105 匹/群）に 2,4-/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、肺と鼻腔を含む 34 器官・組織の病理組織学的検査を行った。試験の結果、対照群、低濃度群、高濃度群の死亡率は、各々、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た結果、TDI 投与に関連した腫瘍の発生増加は認められなかった（Loeser, 1983; NITE, 2008a）。

② 2,4-TDA

調査した範囲で 2,4-TDA の吸入暴露による発がん影響についての情報は得られなかったが、EU RAR (2008)、ECHA (2018 access)、CalEPA (2015) は混餌投与によるラット 103 週間発がん性試験 (U.S. NCI, 1979) をキースタディとして吸入に換算して定量的評価を行っていた（1-1-2 章（3）吸入 ②2,4-TDA 参照）。

1-6 その他の有害性に関する情報

1-6-1 生体内運命（体内動態）

本章では、吸入暴露による生体内運命については TDI、経口暴露による生体内運命については TDA を対象物質として、生体内運命をまとめた。

なお、TDI についての各試験データは、検体（血液、尿）を加水分解し遊離 TDA として測定している。

TDI は、吸入経路で暴露されると、速やかに吸収される。ATSDR (2018)によると、2,4-, 2,6-TDI 混合物をヒトに吸入暴露した 2 本の実験 (Brorson et al., 1991, Skarping et al., 1991)における暴露後 24-28 時間後の尿中 TDA レベルに基づき、ヒトでは吸入暴露量の 20%以上が吸収さ

れると推定しているが、正確なデータは得られていない。NITE (2008a)によると、ウレタンフォーム製造工場の労働者を対象とした研究 (Tinnerberg et al., 1997) において血液サンプルを酸加水分解して遊離した 2,4-または 2,6-TDA を測定した結果に基づき、ヒトに吸入暴露した TDI の血漿中半減期 (TDI をヒトに吸入暴露した時の TDA の血漿中半減期) は 10~21 日間としている。

吸入暴露の後に吸収された TDI は、血液に移行し、ヘモグロビン、アルブミン、グルタチオン等と結合し、付加体を形成する。ATSDR (2018)によると、1 ppm の 2,4-TDI をモルモットに 1 日 3 時間、計 5 日間吸入暴露した実験において、複数の TDI 由来ヘモグロビン付加体を検出したことから、吸入された TDI は肺において血中に移行し、血中では血清蛋白質あるいは赤血球の細胞膜を透過しヘモグロビンと結合し、付加体を形成することを示している (Day et al., 1996)。また、NITE (2008a)、ATSDR (2018)によると、Kennedy らの研究 (1994)において、ラットに放射性同位体で標識した 2,4-TDI を 4 時間吸入暴露した結果、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 (大部分は血清アルブミンを含む 70 kDa タンパク質付加体) として存在した。同じ研究報告で最高 0.821 ppm の放射性同位体標識 2,4-TDI を 4 時間吸入 (頭部) 暴露し放射能の器官分布と代謝物を調べた結果、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。また、同研究報告では、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 以下の低分子画分で検出され、低分子画分には TDA が含まれていた。この結果は、吸入暴露した TDI 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纖毛運動で胃に戻されるなどして胃に到達し、酸性の胃内環境下で TDA を生成すること示唆しているが、Kennedy ら (1994)は、吸入された TDI が胃に到達する前に、気道内で生体高分子と反応するため、胃内では蛋白分解され低分子量の TDI 付加体として検出されたと考察している。また、これらの結果から、吸入経路で暴露された 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と考察している。この考察は、TDI をラットに強制経口投与した場合は尿中代謝物の 35%が遊離またはアセチル化 TDA だったのに対し、吸入暴露した場合、遊離 TDA は検出されず、大部分が酸分解性の抱合体だったという Timchalk ら (1994)の研究結果からも支持されており、TDI は暴露経路により代謝経路が異なることを示している (図 1-1 参照)。排泄については、NITE (2008a)によると、雄ラットに $[^{14}\text{C}]2,4\text{-TDI}$ の蒸気 2 ppm (14.4 mg/m³) を 4 時間吸入暴露し、投与 48 時間以内の排泄を調べた結果、糞、尿、体内中に投与放射能の 47%、15%、34%が回収され、呼気中には放射能は検出されなかったとの報告がある (Timchalk et al., 1994)。この研究における放射能の尿中排泄の半減期は、吸入暴露経路では 20 時間であった。また、TDI を吸入したヒトでの排泄については、2 つの軟質ウレタンフォーム工場 (空気中 TDI 測定濃度は、各々 0.4~4 µg/m³ または 10~120 µg/m³) にて TDI に暴露された労働者の尿サンプルを酸加水分解した後に 2,4-TDA、2,6-TDA の定量分析を行った結果、尿中半減期は、2,4-TDA では 5.8~11 日間、2,6-TDA では 6.4~9.3 日間であったことが報告されている (Lind et al., 1996. NITE (2008a)からの二次引用)。

なお、TDI を経口経路で暴露した場合は、TDI のイソシアネート基が水と反応して CO₂ 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 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 (Yakabe et al., 1999; Allport et al., 2003. 環境省 (2016)及び NITE (2008a)からの二次引用。図 1-1 参照)。ATSDR (2018)によると、このオリゴウレアやポリウレアは、腸管で吸収されずに糞便中に排泄される。また、ATSDR (2018)によると、TDI を強制経口投与した場合は、胃

1 内の胃酸環境下で TDI から TDA、ウレア、ポリウレアが生成される傾向があり、TDI が口腔
 2 内に暴露された場合は、中性環境下で生体内高分子と結合し、ウレアおよびポリウレアを形
 3 成するとしている。

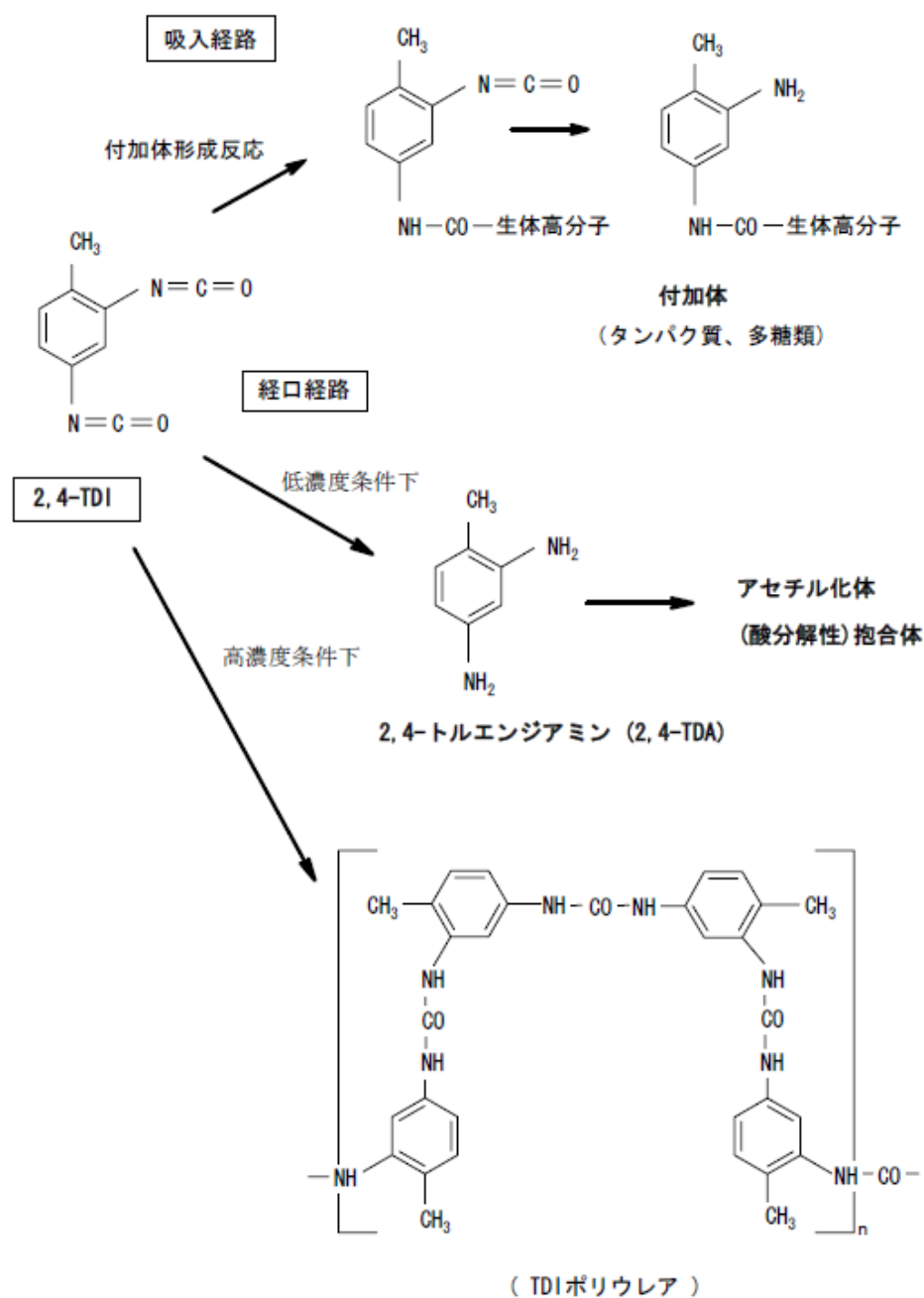


図 1-1 2,4-TDI の動物における主な代謝経路 (NITE, 2008a)
 (4 位のイソシアナート基が生体内高分子と結合した場合を示す。
 2 位のイソシアナート基も生体高分子に結合する可能性がある。)

2,4-TDA の経口経路での暴露によるヒト生体内運命については、調査した範囲で情報は得られなかった。一方、動物での経口経路での暴露による生体内運命については、以下の通りである。

1 ラットに ^{14}C -2,4-TDA 3 mg/kg を強制経口投与し、48 時間後まで尿を採取した結果、回収
2 率は投与量の 93-97 %、尿中排泄率は 64 %、吸収率は約 70 %であると推定され、経口経路で
3 暴露された 2,4-TDA はよく吸収されることが明らかになった (Timchalk et al., 1994. CalEPA
4 (2015)より二次引用)。ラット及びマウスにおける 2,4-TDA の分布については、経口経路から
5 の暴露については十分な情報がなかったが、 ^{14}C -2,4-TDA 塩酸塩 77 mg/kg を腹腔内投与した
6 報告 (Grantham et al., 1979. NITE (2008a)及び CalEPA (2015)から二次引用)から、2,4-TDA は吸
7 収後、主に肝臓と腎臓に、次いで、肺、脾臓、血液、心臓、精巣等にも分布することが確認さ
8 れている。また、ラットに 2,4-TDA を強制経口投与し 24 時間後のカーカスにおける 2,4-TDA
9 検出量が非常に少なかった (2-5%)ことから、経口暴露した 2,4-TDA は体内にほとんど残留し
10 ないことが示唆された (Timchalk et al., 1994. CalEPA (2015)より二次引用)。経口経路で暴露し
11 た 2,4-TDA の代謝については、雌の Wistar ラット、NZW ウサギ、Dunkin-Harvey モルモッ
12 トに 2,4-TDA 50 mg/kg を強制経口投与した後、48 時間以内に尿中に排泄された代謝物が同定
13 された (Waring and Pheasant, 1976)。ラットの尿中から、6 種のフェノール体 (投与量の 57%)
14 と少なくとも 3 種のグルクロン酸抱合体(N-グルクロニド 34%) 及び少量の未変化体の 2,4-
15 TDA (0.1-1.3%) が検出された。主な成分は、4-アセチルアミノ-2-アミノ-3-ヒドロキシトルエ
16 ンであり、次いで 4-アセチルアミノ-2-アミノ-5-ヒドロキシトルエン、5-ヒドロキシ-2,4-ジア
17 ミノトルエンであった。他に、3-ヒドロキシ-2,4-ジアミノトルエン、6-ヒドロキシ-2,4-ジアミ
18 ノトルエンが検出された。N-ヒドロキシアミン体やアミノ安息香酸体は検出されなかった。
19 ラット、ウサギ、モルモットに共通した主な代謝物は 5-ヒドロキシ-2,4-ジアミノトルエンで
20 あった (NITE 2008、CalEPA (2015)より二次引用)。

21
22 一方、2,4-TDA を腹腔内投与した場合の代謝については、雄の NIH-Swiss マウス、Fischer
23 ラットに、 ^{14}C -2,4-TDA 二塩酸塩 77 mg/kg を腹腔内に投与し、24 時間尿中の ^{14}C -標識化合物
24 が同定された。未抱合体の代謝物はマウスで投与量の 20 %、ラットで 21 %に相当し、ラット
25 では 4-アセチル体、2,4-ジアセチル体が主であるのに対し、マウスではメチル基の安息香酸へ
26 の酸化が多くみられた。マウスでの主な代謝物は、多い方から 4-アセチルアミノ-2-アミノ安
27 息香酸、4-アセチルアミノ-2-アミノトルエン、2,4-ジアセチルアミノ安息香酸の順であり、ラ
28 ットでは、4-アセチルアミノ-2-アミノトルエン、2,4-ジアセチルアミノトルエン、4-アセチル
29 アミノ-2-アミノ安息香酸の順であった。マウスとラットの代謝の違いは、マウスの方が肝臓
30 における N-アセチルトランスフェラーゼ活性とメチル基酸化能が高く、代謝物として安息香
31 酸を生成する傾向があるからとしている。他に、硫酸抱合体が、それぞれ、投与量の 10%、グ
32 ルクロン酸抱合体が、マウスでは 17.4%、ラットでは 7.5%、それ以外に未同定の水溶性の代
33 謝物が含まれていた。発がん性芳香族アミンの反応性代謝物とされる N-ヒドロキシアミン体
34 や N-ヒドロキシアミド体は検出されなかった。その理由として、著者は水溶性化合物の分離
35 が不十分な分画法に問題があったからと考察している。また、ラットで多く見られた代謝物
36 4-アセチルアミノ-2-アミノトルエンと 2,4-ジアセチルアミノトルエンは、発がん性に寄与す
37 ると考えられる N-ヒドロキシアミンまたは N-ヒドロキシアミドの生成能が高いため、発がん
38 性試験においてマウスよりラットの方が発がん性が強かったのではないかと考察している
39 (Grantham et al., 1979. NITE (2008a)及び CalEPA (2015)から二次引用)。

40 以上の結果から、2,4-トルエンジアミンの主な代謝反応はアミノ基のアセチル化、メチル基
41 の酸化反応、芳香環ヒドロキシ化反応であることが示された。2,4-トルエンジアミンのマウス、
42 ラットにおける主な代謝経路を図 1-2 に示す。

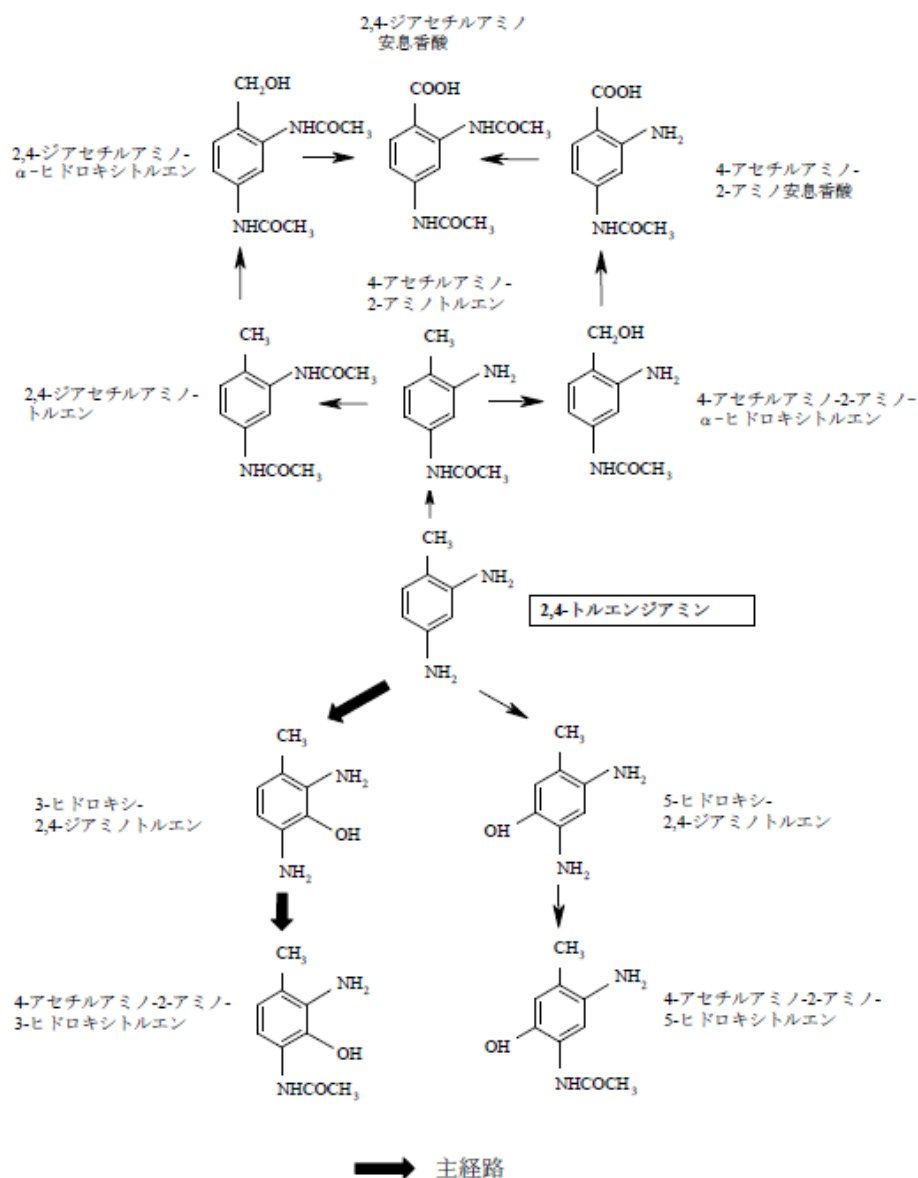


図 1-2 2,4-TDA の動物における主な代謝経路 (NITE, 2008b)

NITE (2008)、CalEPA (2015)によると、2,4-TDA は、経口または腹腔内投与の場合、投与経路に係わらず主として尿中に排泄される。

雄の B6C3F1 マウスに ^{14}C -2,4-TDA を腹腔内投与した実験で、投与した放射能の 49 %が投与後 1 時間以内に、52 %が 24 時間以内に尿中に排泄された。糞中には、投与後 2 時間までは放射能は検出されなかったが、16 時間後までに 20 %、24 時間までに 22 %が排泄された。また、24 時間以内に呼気中に排出された放射能量は、投与量の 1.25%であった (Unger et al., 1980)。

雄の NIH-Swiss マウスと Fischer ラットに ^{14}C -TDA 塩酸塩を腹腔内投与した後の放射能の尿中排泄率と糞中排泄率を比較した実験で、投与後 8 時間までにマウスで 75 %、ラットで 50 %が、24 時間後までにマウスで 90 %、ラットで 74 %が尿中に排泄された。糞中への排泄は 2 日間でマウスでは 2 %以下、ラットでは 15 %強であった。すべて排泄されるまでの時間は、マウスでは 2 日間、ラットでは 6 日間であった (Grantham et al., 1979)。

雄 F344 ラットに 2,4-TDA を経口投与した試験で、尿中排泄速度は投与用量に依存し、排泄の半減期は、3 mg/kg 投与では 4.6 時間、60 mg/kg 投与では 8 時間であった (Timchalk et al., 1994)。

1-6-2 急性毒性

(1) ヒト

① TDI

NITE (2008a) によると、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、あるいは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、FEV1 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. NITE, 2008a より二次引用)。

② 2,4-TDA

WHO/EHC (1987)によると、2,4-TDA を大量に経口摂取すると、悪心、嘔吐、下痢を起こし、場合によりメトヘモグロビン血症を伴う。

(2) 動物

① TDI

NITE (2008a) によると、経口投与による TDI の LD₅₀²⁸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 LC₅₀²⁹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)。2,4-TDI を経口投与したラットの胃において、腐食性反応に伴う急性症状を生じたとの報告もある (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)。

② 2,4-TDA

NITE (2008b) によると、経口投与による TDA の LD₅₀ は、マウスで 350 mg/kg、ラットで 73～300 mg/kg であり (Izmerov et al., 1982; Loser, 1981; Weisbrod and Stephan, 1983)、吸入暴露による TDA の 4 時間 LC₅₀ は、マウスで 24～30 ppm、ラットで 180 ppm 超 (Blades, 1976; Izmerov et al., 1982) であった。2,4-TDA のマウス、ラット、ウサギに対する急性症状は、投与

²⁸ Lethal Dose₅₀ (半数致死量)

²⁹ 50% Lethal Concentration (半数致死濃度)

経路に関わらず、暴露中に生ずる鎮静、運動量低下、運動失調、振戦などの顕著な中枢神経系抑制、下痢、多尿、特異的な毒性症状としてチアノーゼと黄疸である。経口投与ではマウス、ラットに消化管の軽度の出血と炎症、副腎腫大、肺水腫、吸入暴露ではマウス、ラットに努力性呼吸などが認められた。メトヘモグロビン生成量は、ネコにおいて顕著であったが、イヌ、ウサギでも認められ、ラット、マウス、モルモットでは微量であった (NITE, 2008b)。

1-6-3 眼・皮膚・気道に対する刺激性・腐食性及び感作性

(1) 刺激性・腐食性

① TDI

ATSDR (2018) によると、ヒト及び動物において最も敏感な標的は気道であり、この他に、TDI 作業において皮膚刺激性及び眼刺激性も報告されている。

② 2,4-TDA

ジアミノトルエン類はヒトの粘膜、皮膚に対して刺激性があり、結膜炎、角膜混濁を起こす。溶液として皮膚に接触すると、炎症、皮膚炎、水疱形成を起こすことがあり、ヒュームを吸入すると咳嗽、呼吸困難を起こす可能性がある (WHO/EHC, 1987)。しかし、2,4-TDA の実験動物に対する皮膚及び眼刺激性については、OECD ガイドラインに従って行った 2,4-TDA の眼刺激性試験で刺激性はなかった (詳細不明) という報告の他に、刺激性なしあるいは軽度であるとの報告があることから、2,4-TDA は皮膚及び眼刺激性を示さない、あるいは示したとしても軽度であると考えられる (NITE, 2008b)。

(2) 感作性

① TDI

TDI には皮膚・気道感作性がある。感作されたヒトに対する調査 (Butcher et al., 1976, 1977) において、0.005 ppm では暴露の影響はみられなかったが、0.01 ppm の 15 分間暴露で気道閉塞反応が観察された。しかし、別の報告 (Carroll et al., 1976) によると、より低濃度の 0.001 ppm (0.00724 mg TDI/m³) 15 分間暴露により喘息反応が認められた。TDI 暴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 (Diller et al., 1987、環境省 2016)。

産業衛生学会 (1992) は、トルエンジイソシアネート類 (2,4-/2,6-TDI: CAS No. 26471-62-5) を、気道感作性物質第 1 群 (人間に対して明らかに感作性がある物質)、皮膚感作性物質第 2 群 (人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質) に分類した。

NITE (2008a) は、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とした。

② 2,4-TDA

EU RAR (2008) によると、様々な皮膚炎および湿疹がある患者 40 人でパッチテストを実施したところ、全ての患者は 2,4-TDA に対し高い交叉感受性 (67.5 %) を示した (Kleniewska, 1975. EU RAR (2008) からの二次引用)。

また、EU RAR (2008) によると、モルモット 7 匹を用いた 0.1 % DMSO 溶液による改良ド

レイズ法では、陽性反応はみられなかった (Allied Chemical Corporation, 1978) が、モルモットを用いたマキシマイゼーション法 (Magnusson Kligman test) (誘導濃度：皮内 0.5 %、表皮 50 %) では、濃度 25 % での初回惹起により 10 匹中 10 匹が陽性反応を示し、濃度 5 % での 2 回目の惹起では 10 匹中 5 匹が陽性反応を示した (Kynoch and Elliot, 1977)。

以上のことから、2,4-TDA は感作性有りとされている。

1-7 作用機序

1-2-1 (1) に示した通り、TDI は、強制経口投与による発がん性試験において、げっ歯類に腫瘍発生率の増加がみられたことから、IARC 等によりヒトに対して発がん性の可能性がある物質と分類されている。しかし、ACGIH (2016) は、げっ歯類にみられた TDI の経口暴露による発がん性は、胃内の酸性環境で形成された TDA に起因するものとし、発がん性分類を A3 (ヒトとの関連性が不明な動物での発がん性が確認された物質) としている。また、1-4-2 (1) に示した通り、吸入暴露に基づく疫学データは、TDI がヒト発がん物質であることを支持するのに十分ではない。1-5-2 (2) に示した通り、吸入暴露によるげっ歯類を用いた発がん性試験においても、TDI 投与に関連した腫瘍の発生増加は認められなかった。以上を踏まえると、TDI の発がん機序については、TDI の化学的性質及び代謝を考慮し、暴露経路毎に検討する必要がある。

NTP (1986) は、ラット及びマウスを用いた経口暴露による TDI の発がん性試験 (NTP, 1986) と 2,4-TDA の発がん性試験 (US NCI, 1979) 試験において、発生増加した腫瘍のプロファイルが同じであったことから、TDI の経口暴露による発がん性は、2,4-TDI が分解されて生成した 2,4-TDA による発がん作用であるとした。また、Sielken ら (2012) は、ラット及びマウスを用いた経口暴露による TDI の発がん性試験 (NTP, 1986) 並びに 2,4-TDA の発がん性試験 (US NCI, 1979) における投与用量と、認められた各種腫瘍の発生頻度について、7 種の異なる統計学的解析を実施した結果、TDI の投与による発がん影響は、TDI 投与用量の約 5% が TDA に変換された結果であることを明らかにした。その結果に基づき著者らは、TDI の発がん性は、TDI 投与時の溶液中に形成された TDA (少なくとも TDI 投与用量の 1% が変換) 及び投与後に胃内の酸性環境で形成された TDA に起因するとしている (Sielken, 2012)。

TDI の遺伝毒性については、種々の *in vitro* 試験で陽性 (特に S9 mix 添加時) であった。しかし、ATSDR (2018) 及び NITE (2008a) においても考察されていた通り、これらの結果は、被験物質として用意した TDI が試験実施時に加水分解して生成した TDA によるものと考えられる。2,4-TDA 自体は、各種遺伝毒性試験で陽性、げっ歯類を用いた経口投与による発がん性試験で発がん性ありと判断されたことから、げっ歯類にみられた TDI の経口暴露により誘発された各種腫瘍の発生原因は、被験物質溶液あるいは胃内で生成された 2,4-TDA であり、その遺伝毒性が、げっ歯類に見られた腫瘍発生機序に関与している可能性が考えられた。

CalEPA (2015) によると、TDA の遺伝毒性及び発がん作用には、多くの芳香族アミンと同様、代謝活性化が必要と思われる。TDA の活性化は、混合機能 (mixed function) オキシダーゼによるアミノ基の N-水酸化によると考えられ、2,4-TDA では 4 位の N-水酸化に続く O-アセチル化により 4-アセトキシアミノ-2-アミノトルエンのような変異原物質になる (Cunningham and Matthews, 1990)。ラットでは、2,4-TDA の N-水酸化は CYP1A によることが報告されている (Cheung, 1996)。これらの事実は、TDI 及び 2,4-TDA の細菌を用いる遺伝子突然変異試験等の *in vitro* 遺伝毒性試験において、S9 mix 添加時に陽性結果が得られたことを裏付けている。

1 *in vivo* 変異原性試験としての F344 *gpt* delta トランスジェニックラットをバリデーション
2 することを目的とした研究 (Toyoda et al., 2010)において、U.S. NCI(1979) による発がん性試
3 験開始時の最高用量 250 ppm を中間用量、500 ppm を最高用量として、2,4-TDA を 13 週間混
4 餌投与した結果、肝臓において、*gpt* 及び *Spi*変異頻度の有意な増加が認められ、さらに前が
5 ん病変である GST-P 陽性細胞巢も有意に増加した。一方、U.S. NCI(1980) による発がん性試
6 験において肝臓含め、いずれの臓器・組織においても発がん性が認められなかった 2,6-TDA
7 については、2,4-TDA と同様の変異頻度や前がん病変の増加は認められなかった。同ラン
8 スジェニックラットを用いた Sui ら (2012) による 28 日間強制経口投与試験においても、
9 2,4-TDA により肝臓での *gpt* 変異頻度は有意に増加したが、2,6-TDA によつては増加しなかつ
10 った。これらの結果は、2,4-TDA による肝発がんが明らかに遺伝毒性機序で生じることを示
11 しており、2,6-TDA との違いは、*in vivo* での代謝の差によることを示唆している。

12
13 非遺伝毒性発がん機序のキーイベントの一つとして、細胞傷害が挙げられる。2,4-TDA の
14 発がん性試験 (U.S. NCI, 1979) において、雄ラット及び雌雄マウスに肝細胞腫瘍の発生増加
15 が認められた。EU RAR (2008) によると、ラットについては、当該発がん性試験 (U.S. NCI,
16 1979; Cardy, 1979) を含む短期から中長期間の経口投与試験において、雌雄に肝障害（肝細
17 胞の巢状壊死、脂肪化等）が認められたことから、肝障害が肝腫瘍発生に関連することが示
18 唆されたものの、肝障害及び肝発がんが認められたのは雄ラットのみであり、肝腫瘍が発生
19 した雌雄マウスには肝障害が認められなかったことから、2,4-TDA による肝発がんには肝障害
20 が寄与する可能性は低いとした。しかし、EU RAR (2008) には、B6C3F1 マウスへの 14 日間
21 強制経口投与試験 (White et al., 1989; Burns et al., 1994) についての報告がなされており、50
22 mg/kg/day 以上の用量で軽度~中等度の肝細胞壊死が小葉中心性に認められるとしている。ラ
23 ット及びマウスに肝障害及び発がん性が認められた各試験の投与用量及び各所見の発生状
24 況を踏まえると、肝障害及び肝発がんの感受性には種差（ラット>マウス）があると考えら
25 れるが、マウスにおける肝発がん機序にも、肝障害が寄与する可能性が考えられた。以上よ
26 り、ラット及びマウスにみられた 2,4-TDA の肝発がん性には、遺伝毒性の他に、非遺伝毒性
27 機序も関与することが示唆された。ただし、腫瘍が認められた肝臓以外の臓器・組織に関し
28 ては、細胞傷害は認められていない。

29
30 TDI が吸入暴露された場合、1－6－1 章に示した通り、体内では付加体形成が主な代謝
31 反応であり、遊離の TDA が主な代謝生成物ではないと考えられる。また、TDI をマウス及び
32 ラットに吸入暴露した *in vivo* 小核試験の結果は陰性であった。これらの事実は、TDI の吸入
33 暴露がヒトでも動物でも明らかな発がん性を示さなかったことに関連していると考えられ
34 た。

35
36 TDI を吸入暴露した場合、呼吸器が主な標的となる。ヒトにおいて 8h-TWA 0.0012 ppm
37 (Clark et al., 1998) あるいは 0.0019 ppm (Diem et al., 1982) の TDI 暴露により肺機能低下が認
38 められたが、ATSDR (2018) によると、気道での慢性炎症がそのキーとなる原因である。TDI
39 による肺機能低下については、喘息ほど研究が行われていない。Clark ら (1998) によると、
40 肺機能低下は TDI の呼吸器刺激性によるものだろうとしている。また、Loeser ら (1983) の
41 マウスへの 104 週間吸入（全身）暴露試験において、0.05 ppm (0.36 mg/m³) 以上の用量で、
42 慢性壊死性鼻炎のほか、間質性肺炎やカタル性気管支炎が認められた。暴露用量を考慮する
43 と、ヒトとマウスでは程度に差があるかもしれないが、マウスでみられた気道での炎症性変
44 化が、おそらくヒトでも TDI の吸入暴露により誘発された可能性がある。ただし、TDI のマ
45 ウスへの長期吸入暴露により、鼻腔等の呼吸器に腫瘍の発生増加が認められていないことか

ら、TDI の吸入暴露により誘発される気道での炎症性変化は、発がんに結び付く変化ではないと考えられた。

1-8 有害性評価値の導出

本有害性評価では、リスク評価書「1-2 評価対象物質の選定」に記載されているとおり、経口暴露においては 2,4-TDA の有害性評価値、及び吸入暴露においては TDI の有害性評価値を導出した。

2,4-TDA の経口暴露により認められた毒性影響のうち、最も重視すべきエンドポイントは発がん性であった。そのため、2,4-TDA に係る有害性評価値導出のためのキースタディとして、発生した腫瘍の発生頻度に用量反応関係があり、EU RAR (2008) がキースタディとして採用していたラット発がん性試験 (US NCI, 1979) を選択した。また、エンドポイントについては、本試験で用量相関性をもって発生増加した腫瘍のうち、雄にみられた肝細胞がんまたは腫瘍性結節及び雌にみられた乳腺腫瘍（乳腺腺腫またはがん）を選択し、有害性評価値を検討した。なお、2,4-TDA は遺伝毒性を有することが確認されたことから、当該物質は閾値のない発がん物質であると考え、有害性評価値として実質安全量（ここでは 10^{-5} での VSD (mg/kg/day)）を算出することとした。

1-10 章に、雄の肝細胞がんまたは腫瘍性結節、及び、雌の乳腺腫瘍（乳腺腺腫またはがん）の発生頻度に基づく BMD³⁰解析結果を示す。解析の結果、BMDL₁₀ は、雄の肝細胞がんまたは腫瘍性結節については 3.706 mg TDA/kg/day (Log-Logistic)、雌の乳腺腫瘍（乳腺腺腫またはがん）については 0.159 mg TDA/kg/day (Log-Logistic) となった。これらの値から導出した VSD at 10^{-5} (BMDL₁₀/10000) は、各々、0.00037 mg TDA/kg/day（肝細胞がんまたは腫瘍性結節）、0.000016 mg TDA/kg/day（乳腺腫瘍（乳腺腺腫またはがん））であった。本評価では、より低い乳腺腫瘍由来の有害性評価値 **0.000016 mg TDA/kg/day** を採用することが妥当であると判断した。

ヒト及び動物における TDI の吸入暴露による毒性影響のうち、最も感受性の高いエンドポイントは、呼吸器系に対する非発がん影響であった。1-2-2 章に示した通り、TDI の吸入暴露によりヒトにおいて肺機能低下が認められており、国内外の他機関による評価においても、本所見が定量的評価の指標となっている。したがって、本評価においても、TDI の吸入暴露に関する有害性評価値導出のためのキースタディ候補として、ヒトで肺機能低下が認められた Clark ら (1998) または Diem ら (1982) による疫学研究を選択した。

Clark ら (1998) の研究においては、過去に TDI 暴露を受けていない労働者の FEV1 及び FVC の年間減少及び暴露初期の肺機能低下に基づき、LOAEL を 0.0012 ppm（8 時間一時間加重平均暴露濃度 (8 hour-TWA)、コホート全体の平均暴露濃度）とした。一方、5 年間追跡した前向きコホート研究 (Diem et al., 1982) においては、非喫煙者の FEV1 及び FEF25-75% の低下に基づき、LOAEL 0.0019 ppm、NOAEL 0.0009 ppm（平均暴露濃度、いずれも 8h-TWA）であった。いずれの研究においても、ほぼ同等の LOAEL であったが、2003 年に報告された Clark らの追加調査 (Clark et al., 2003) によると、最初の調査から数年後の FEV1 及び FVC の低下割合は TDI 暴露との関連はなく、非暴露群でみられた加齢に伴う低下割合と同じであったこ

³⁰ Benchmark Dose（ベンチマーク ドース）

とが確認されている。したがって、Clark ら (1998) の研究において、LOAEL 0.0012 ppm 以上で認められた肺機能低下は、長期的な影響ではないと考えられた。一方、Diem ら (1982) の研究については、前述のとおり Hughes (1993) の追加研究において、非喫煙者の FEV1 及び FEF25-75%の低下に基づき、LOAEL 0.0019 ppm、NOAEL 0.0009 ppm (平均暴露濃度、いずれも 8h-TWA) が設定できており、EPA IRIS (1995) によると、Diem ら (1982) の研究で得られた LOAEL 0.0019 ppm でみられた非喫煙者の肺機能低下レベルは、非喫煙者の加齢による肺機能低下レベルより大きいとしている。これらを踏まえ、本評価では、NOAEL を得ることができた Diem ら (1982) の研究をキースタディとし、その NOAEL を起点に TDI の吸入暴露に係る有害性評価値を導出することが妥当であると考えた。本評価では、同研究の NOAEL 0.0009 ppm (8h-TWA) を連続暴露補正した $0.0009 \text{ ppm} \times 8\text{h}/24\text{h} \times 5\text{d}/7\text{d} = 0.00021 \text{ ppm}$ に、単位換算係数 $7.24 [\text{mg TDI}/\text{m}^3/\text{ppm}]$ をかけ、不確実係数 30 (個人差 10、暴露期間 3 [5 年間追跡した前向きコホート研究を根拠とするため]) で除した値 **0.00005 mg TDI/m³** を、TDI の吸入暴露による有害性評価値とした。この値は、Loeser (1983) によって導出された、TDI に係るマウスを用いた 104 週間吸入試験の連続暴露補正值 LOAEL 0.0089 ppm (0.064 mg/m³) よりも十分低い値となっており、同試験でマウスにみられた気道での炎症性変化がヒトで生じる可能性は十分低いと考えられる。

なお、本評価において、吸入経路の TDI 暴露に関する有害性評価値導出の根拠として、異なる様々な測定方法で TDI 濃度測定が実施された複数の疫学調査についてレトロスペクティブな解析を実施し、集計値を基に暴露量の概算を出し、最高 5 ppb (8-hr TWA) の TDI 暴露であっても、労働者に FEV1 の低下が認められないとした Ott らの報告 (2000, 2002, 2003) についても検討した。これらの報告については、その公表年以降に作成された各機関の評価書 (環境省 (2016)、ACGIH (2016)、CalEPA (2015)、ATSDR (2018)) において言及されてはいるものの、引用のみか、もしくは評価値の導出等には課題があるとして活用されていなかった。これらの機関が、Ott らの報告を有害性評価値導出の根拠としなかった理由としては、Clark ら (1998) 及び Diem ら (1982) によって見出された「TDI に暴露されていない (ナイーブ) 労働者において、TDI への暴露の最初の 2-3 年の間に毒性が強く出る可能性」が考慮されていないこと (ATSDR, 2018)、5 ppb は NOAEL として取り扱われておらず、15 分間のピーク暴露が 5 ppb を超えない最大濃度 TLV-STEL として設定されていること (ACGIH, 2016)、5 ppb を NOAEL として扱うとしても、Ott (2000) では LOAEL 相当値が求められていないため、NOAEL のみの結果からは Reference level を算出しない方針であること及び異なる測定方法で実施されたレトロスペクティブな暴露の集計を基にクラス分けをしていることに問題があること (CalEPA, 2015) が挙げられていた。TDI に関する各種疫学調査には、有害性評価値の導出根拠とするには各々課題がある。しかし、その中でも、Diem らの研究 (1982) は、LOAEL 及び NOAEL が得られていること、TDI に暴露された経験がない労働者が考慮された結果であること、精度がより高い単一の測定法 (紙テープ法) による結果に基づいていること、安全側の有害性評価値の根拠となること、複数の評価機関がキースタディに採用していること等から、本評価におけるキースタディとして採用することが妥当であると判断した。

導出された TDI 及び TDA に係る有害性評価値のまとめは表 1-22 のとおり。

1
2

表 1-22 TDI 及び TDA の有害性評価値のまとめ

暴露経路	有害性評価値	根拠データ及び導出方法
経口	0.000016 mg TDA/kg/day	・ U.S. NCI, 1979 ・ ラット 103 週間混餌投与試験 (2,4-TDA) ・ 指標：雌の乳腺腫瘍（乳腺腺腫またはがん） ・ POD：BMDL₁₀ 0.159 mg TDA/kg/day ・ 評価値 = BMDL₁₀ / 10000 = 0.159 [mg TDA/kg/day] / 10000 = 0.000016 [mg TDA/kg/day]
吸入	0.00005 mg TDI/m ³	・ Diem et al., 1982; Hughes, 1993 ・ TDI 製造工場労働者の前向きコホート調査 ・ 指標：肺機能低下 ・ POD：NOAEL 0.0009 ppm (8h-TWA)の連続暴露補正值 0.00021 ppm (0.0015 mg TDI/m³) ・ UF：30 (個人差 10、暴露期間 3) ・ 評価値 = 0.0009 [ppm] x 8 [hr] / 24 [hr] x 5 [day] / 7[day] x 7.24 [mg TDI/m³/ppm] / UF 30 = 0.00005 [mg TDI/m³]

3

4 1-9 参考文献

5

6 <国内外の評価書・試験報告書>TDI

ACGIH (2016) 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 2016. ACGIH Worldwide, Cincinnati, USA.

ATSDR (2018) Toxicological Profile for Toluene Diisocyanate and Methylenediphenyl Diisocyanate. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. June 2018.

<http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=1453&tid=245>

CalEPA OEHHA (2009) Air Toxics Hot Spots Program Technical Support Document for Cancer Potencies. Appendix B. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values. Updated 2011.

<https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixb.pdf>

EPA IRIS (1995) Integrated Risk Information System, Chemical Assessment Summary. 2,4-/2,6-Toluene diisocyanate mixture (TDI) ; CASRN 26471-62-5

https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0503_summary.pdf

IARC (1986) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 39, Some Chemicals Used in Plastics and Elastomers, Lyon, pp. 287–323

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono39.pdf>

IARC (1987) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/Suppl7.pdf>

IARC (1999) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 71, Some Chemicals Used in Plastics and Elastomers, Lyon, pp. 865–879

<https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71-37.pdf>

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 B6C3F1 mice (gavage studies). NTP Technical Report Series No. 251.

環境省環境リスク評価室：「化学物質の環境リスク評価」

第 8 巻：化学物質の健康影響に関する暫定的有害性評価シート 平成 22 年 3 月

メチル-1,3-フェニレン＝ジイソシアナート <http://www.env.go.jp/chemi/report/h22-01/pdf/chpt2/2-2-2-48.pdf>

第 14 巻：化学物質の環境リスク初期評価 平成 28 年 3 月

メチル-1,3-フェニレン＝ジイソシアナート <http://www.env.go.jp/chemi/report/h28-01/pdf/chpt1/1-2-2-15.pdf>

厚生労働省：「職場のあんぜんサイト」変異原性試験（エームス・染色体異常）結果

トルエン - 2, 4 - ジイソシアナート

<https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/B/B584-84-9.pdf>（エームス試験）

<https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/C/C584-84-9.pdf>（染色体異常試験）

2, 6 - トリレンジイソシアネート

<https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/B/B91-08-7.pdf>（エームス試験）

<https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/C/C91-08-7.pdf>（染色体異常試験）

(独) 製品評価技術基盤機構：「化学物質の初期リスク評価書」 および「化学物質有害性評価書」

化学物質の初期リスク評価書 (2008a)

http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/338riskdoc.pdf

日本産業衛生学会：許容濃度提案理由書および許容濃度等の勧告（毎年発行）

許容濃度提案理由書 産業医学 34 巻 4 号 384-396 頁

http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_04_002/OEL_26471625.pdf

許容濃度等の勧告（2015 年度）産衛誌 57 巻，2015

http://joh.sanei.or.jp/pdf/J57/J57_4_07.pdf

感作性分類基準（暫定）の提案理由 産衛誌 52 巻，2010，259 トルエンジイソシアネート類

http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_04_004/Sen_2010Doc.pdf

1

2 <国内外の評価書・試験報告書>2,4-及び 2,6-TDA

CalEPA (2005) California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment, Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors

<https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/may2005hotspots.pdf>

CalEPA (2015) California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment, Proposition 65: Diaminotoluenes (DATs)

<https://oehha.ca.gov/media/downloads/proposition-65/chemicals/082815diaminotolueneshid.pdf>

DFG (1993) Deutsche Forschungsgemeinschaft, German Research Foundation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Toluene-2,4-diamine [MAK Value Documentation, 1993]

<https://www.acgih.org/forms/store/ProductFormPublic/search?action=1>

- DFG (2004a) Deutsche Forschungsgemeinschaft, German Research Foundation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Toluene-2,4-diamine [MAK Value Documentation, 2004]
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb9580e3913>
- DFG (2006) Deutsche Forschungsgemeinschaft, German Research Foundation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Toluene-2,4-diamine [MAK Value Documentation, 2006]
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb9580e4113>
- ECHA/REACH (2018.10 access) European Chemical Agency. REACH Registration dossier, 4-methyl-m-phenylenediamine
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13465>
- EU/RAR (2008) Information from the Existing Substances Regulation (ESR), European Union Risk Assessment Report 4-METHYL-M-PHENYLENEDIAMINE
<https://echa.europa.eu/documents/10162/c666021a-4985-488e-a066-071cf9513129>
- IARC (1978) International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, Vol. 16 2,4-diaminotoluene
<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono16.pdf>
- IARC (1987) International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, Supplements to the Monographs, Supplement No. 7, 2,4-diaminotoluene
<https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-80/>
- NITE (2008b) (独)製品評価技術基盤機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No.43 2,4-トルエンジアミン
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/228riskdoc.pdf
- OECD/SIDS (2006) OECD Existing Chemicals Database, SIDS Initial Assessment Profile, Toluene-2,4-diamine
<https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=3e31a658-4ef2-45d1-b040-83d1c6f7a8ac>
- U.S. NCI (1979) Bioassay of 2,4-diaminotoluene for possible carcinogenicity. NCI-CG-TR-162. Technical report series No. 162.
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr162.pdf
- U.S. NCI (1980) Bioassay of 2,6-diaminotoluene for possible carcinogenicity. NCI-CG-TR-200. Technical report series No. 200
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr200.pdf
- WHO/EHC (1987) WHO, International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria (EHC) 74 Diaminotoluenes
<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc74.htm>
- 環境省 (2008) 環境省環境リスク評価室 化学物質の環境リスク初期評価 [13] 2,4-トルエンジアミン
<http://www.env.go.jp/chemi/report/h19-03/pe/02-13.pdf>

1
2
3
4
5

<文献> 注：二次引用文献を除く

Butcher, B.T., Salvaggio, J.E., Weill, H. and Ziskind, M.M. (1976): Toluene diisocyanate (TDI) pulmonary disease: immunologic and inhalation challenge studies. J. Allergy Clin. Immunol. 58: 89-100.

- 1 Butcher, B.T., Jones, R.N., O'Neil, C.E., Glindmeyer, H.W., Diem, J.E., Dharmarajan, V., Weill, H. and
2 Salvaggio, J.E. (1977): Longitudinal study of workers employed in the manufacture of
3 toluene-diisocyanate. *Am. Rev. Respir. Dis.* 116: 411-421.
- 4 Cardy, R.H. (1979): Carcinogenicity and chronic toxicity of 2,4-toluendiamine in F344 rats. *J. Natl.*
5 *Cancer Inst.* 62: 1107-1116.
- 6 Carroll, K.B., Secombe, C.J.P. and Pepys, J. (1976): Asthma due to non-occupational exposure to toluene
7 (tolylene) di-isocyanate. *Clin. Allergy.* 6: 99-104.
- 8 Chao, M.W., Kim, M.Y., Ye, W., Ge, J., Trudel, L.J., Belanger, C.L., Skipper, P.L., Engelward, B.P.,
9 Tannenbaum, S.R. and Wogan, G.N. (2012): Genotoxicity of 2,6- and 3,5-dimethylaniline
10 in cultured mammalian cells: the role of reactive oxygen species. *Toxicol. Sci.* 130: 48-59.
- 11 Clark, R.L., Bugler, J., McDermott, M., Hill, I.D., Allport, D.C. and Chamberlain, J.D. (1998): An
12 epidemiology study of lung function changes of toluene diisocyanate foam workers in the
13 United Kingdom. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 71: 169-179.
- 14 Clark, R.L., Bugler, J., Paddle, G.M., Chamberlain, J.D. and Allport, D.C. (2003): A 17-year
15 epidemiological study on changes in lung function in toluene diisocyanate foam workers. *Int.*
16 *Arch. Occup. Environ. Health.* 76: 295-301.
- 17 Diem, J.E., Jones, R.N., Hendrick, D.J., Glindmeyer, H.W., Dharmarajan, V., Butcher, B.T., Salvaggio,
18 J.E. and Weill, H. (1982): Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene
19 diisocyanate manufacturing plant. *Am. Rev. Respir. Dis.* 126, 420-428.
- 20 Diem, J.E. and Liukkonen, J.R. (1988): A comparative study of three methods for analysing longitudinal
21 pulmonary function data. *Stat. Med.* 7: 19-28.
- 22 Diller, W.F. (1987): Facts and fallacies involved in the epidemiology of isocyanate asthma. *Bull. Eur.*
23 *Physiopathol. Respir.* 23: 551-553.
- 24 Hamill, P.V.V., Steinberger, E., Levine, R.J., Rodriguez-Rigau, L.J., Lemeshow, S. and Avrunin, J.S.
25 (1982): The epidemiologic assessment of male reproductive hazard from occupational exposure
26 to TDA and DNT. *J. Occup. Med.* 24: 985-993.
- 27 Littorin, M., Axmon, A., Broberg, K., Sennbro, C.J. and Tinnerberg, H. (2007): Eye and airway symptoms
28 in low occupational exposure to toluene diisocyanate. *Scand. J. Work Environ. Health,* 33: 280-
29 285.
- 30 Loeser, E. (1983): Long-term toxicity and carcinogenicity studies with 2,4/2,6-toluene-diisocyanate
31 (80/20) in rats and mice. *Toxicol. Lett.* 15: 71-81.
- 32 Narumi K, Ashizawa K, Takashima R, Takasawa H, Katayama S, Tsuzuki Y, Tatemoto H, Morita T,
33 Hayashi M and Hamada S (2012): Development of a repeated-dose liver micronucleus assay
34 using adult rats: an investigation of diethylnitrosamine and 2,4-diaminotoluene. *Mutat Res* 747:
35 234-239.
- 36 Prueitt, R.L., Rhomberg, L.R. and Goodman, J.E. (2013): Hypothesis-based weight-of-evidence
37 evaluation of the human carcinogenicity of toluene diisocyanate. *Crit. Rev. Toxicol.* 43: 391-
38 435.
- 39 Reus AA, Reisinger K, Downs TR, Carr GJ, Zeller A, Corvi R, Krul CA and Pfuhler S (2013): Comet
40 assay in reconstructed 3D human epidermal skin models--investigation of intra- and inter-
41 laboratory reproducibility with coded chemicals. *Mutagenesis* 28: 709-720.
- 42 Rothfuss A, O'Donovan M, De Boeck M, Brault D, Czich A, Custer L, Hamada S, Plappert-Helbig U,
43 Hayashi M, Howe J, Kraynak AR, van der Leede B-j, Nakajima M, Priestley C, Thybaud V,
44 Saigo K, Sawant S, Shi J, Storer R, Struwe M, Vock E and Galloway S (2010): Collaborative

study on fifteen compounds in the rat-liver Comet assay integrated into 2- and 4-week repeat-dose studies. *Mutat. Res., Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 702: 40-69.

Sielken, Jr. R.L., Bretzlaff, R.S., Valdez-Flores, C. and Parod, R. (2012): Statistical Comparison of Carcinogenic Effects and Dose-Response Relationships in Rats and Mice for 2,4-Toluene Diamine to those Ascribed to Toluene Diisocyanate. *Human and Ecological Risk Assessment.* 18: 1315-1337.

Sui, H., Ohta, R., Shiragiku, T., Akahori, A., Suzuki, K., Nakajima, M., Hayashi, H., Masumura, K. and Nohmi, T. (2012): Evaluation of in vivo mutagenicity by 2,4-diaminotoluene and 2,6-diaminotoluene in liver of F344 gpt delta transgenic rat dosed for 28 days: a collaborative study of the gpt delta transgenic rat mutation assay. *Genes Environ.* 34: 25-33.

Suzuki H, Takasawa H, Kobayashi K, Terashima Y, Shimada Y, Ogawa I, Tanaka J, Imamura T, Miyazaki A and Hayashi M (2009): Evaluation of a liver micronucleus assay with 12 chemicals using young rats (II): a study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test/Japanese Environmental Mutagen Society-Mammalian Mutagenicity Study Group. *Mutagenesis* 24: 9-16.

Takasawa H, Suzuki H, Ogawa I, Shimada Y, Kobayashi K, Terashima Y, Matsumoto H, Oshida K, Ohta R, Imamura T, Miyazaki A, Kawabata M, Minowa S, Maeda A and Hayashi M (2010): Evaluation of a liver micronucleus assay in young rats (IV): a study using a double-dosing/single-sampling method by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Mutation research* 698: 24-29.

Takasawa H, Takashima R, Hattori A, Narumi K, Kawasaki K, Morita T, Hayashi M and Hamada S (2013): Development of a repeated-dose liver micronucleus assay using adult rats (II): further investigation of 1,2-dimethylhydrazine and 2,6-diaminotoluene. *Mutat Res* 751: 12-18.

Thysen, B., Varma, S.K. and Bloch, E. (1985a): Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 1. Effect on male fertility. *J. Toxicol. Environ. Health.* 16: 753-761.

Thysen, B., Bloch, E., Varma, S.K. (1985b): Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 2. Spermatogenic and hormonal effects. *J. Toxicol. Environ. Health.* 16: 763-769.

Toyoda-Hokaiwado, N., Inoue, T., Masumura, K., Hayashi, H., Kawamura, Y., Kurata, Y., Takamune, M., Yamada, M., Sanada, H., Umemura, T., Nishikawa, A. and Nohmi T. (2010): Integration of in vivo genotoxicity and short-term carcinogenicity assays using F344 gpt delta transgenic rats: In vivo mutagenicity of 2,4-diaminotoluene and 2,6-diaminotoluene structural isomers. *Toxicol. Sci.* 114: 71-78.

Tyl, R.W., Neepers-Bradley, T.L., Fisher, L.C., Dodd, D.E., Pritts, I.M., Losco, P.E., Lyon, J.P. and Landry, T.D. (1999a): Two-generation reproductive toxicity study of inhaled toluene diisocyanate vapor in CD rats. *Toxicol. Sci.* 52: 258-268.

Tyl, R.W., Fisher, L.C., Dodd, D.E., Pritts, I.M., Kubena, M.F., Losco, P.E., Troup, C.M., Lyon, J.P. and Landry, T.D. (1999b): Developmental toxicity evaluation of inhaled toluene diisocyanate vapor in CD rats. *Toxicol. Sci.* 52: 248-257.

Varma, S.K., Bloch, E., Gondos, B., Rossi, V., Gunsalus, G.L. and Thysen, B. (1988): Reproductive toxicity of 2,4 - toluenediamine in the rat. 3. Effects on androgen - binding protein levels, selected seminiferous tubule characteristics, and spermatogenesis. *J. Toxicol. Environ. Health.* 25: 435-451.

1 - 1 0 参考 BMD 解析

① 2, 4-TDA 混餌投与による発がん性試験 (NCI 1979) の雄ラット肝細胞がん及び腫瘍性結節

Dose (mg/kg/day)	N	Effect
0	20	0
5.9	49	5
13	50	10

雄ラット肝腫瘍

BMDL₁₀ = 3.706 mg/kg/day

(Log-Logistic model, restricted)

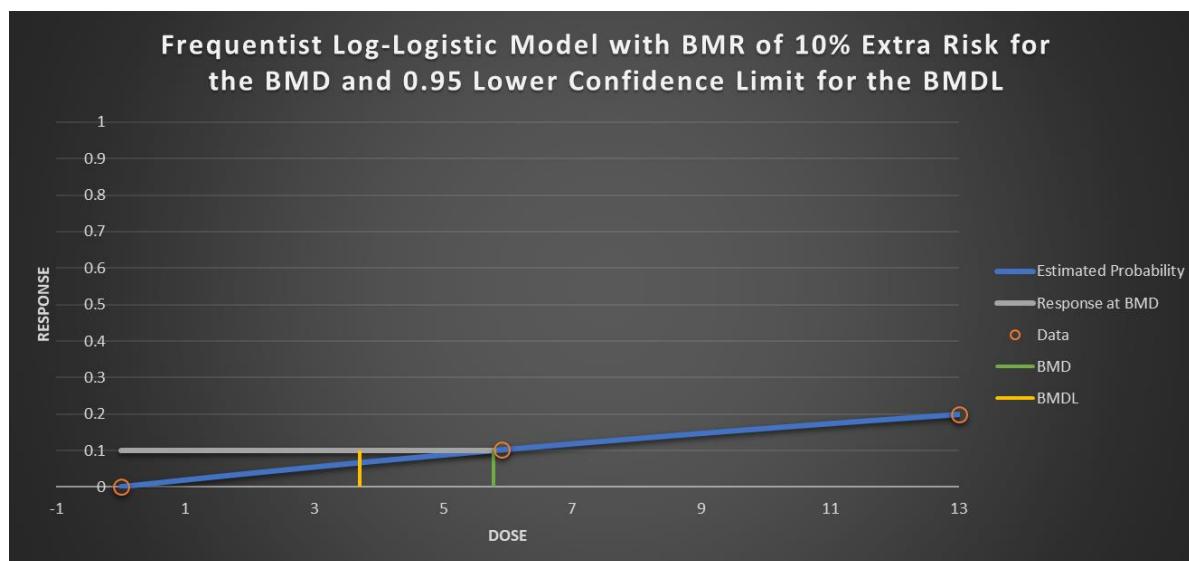
参考 : EU-RAR の T₂₅ = 14 mg/kg/day

(T₁₀ = 5.6 mg/kg/day 相当)

注) 用量は 2,4-TDA として表記

BMDS 3.1

Model Name	Restriction	BMD ₁₀	BMDL ₁₀	BMDU ₁₀	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀	P-value
Dichotomous Hill	Restricted	5.784	0	9.474	#DIV/0!	NA
Gamma	Restricted	6.017	4.044	9.487	1.488	0.912
Log-Logistic	Restricted	5.775	3.706	9.475	1.558	0.998
Log-Probit	Restricted	7.291	5.657	14.252	1.289	0.241
Multistage Degree 2	Restricted	6.017	4.044	11.679	1.488	0.994
Multistage Degree 1	Restricted	6.017	4.044	11.586	1.488	0.994
Weibull	Restricted	6.017	4.044	9.525	1.488	0.994
Dichotomous Hill	Unrestricted	5.786	0	9.473	#DIV/0!	NA
Gamma	Unrestricted	5.765	0.268	9.508	21.541	0.100
Logistic	Unrestricted	9.328	7.356	16.646	1.268	0.300
Log-Logistic	Unrestricted	5.769	0	9.475	#DIV/0!	NA
Log-Probit	Unrestricted	5.776	0	9.361	#DIV/0!	0.100
Multistage Degree 2	Unrestricted	5.769	2.374	11.649	2.431	0.100
Multistage Degree 1	Unrestricted	6.017	4.044	11.586	1.488	0.912
Probit	Unrestricted	8.909	6.942	16.032	1.283	0.323
Quantal Linear	Unrestricted	6.017	4.044	11.589	1.488	0.994
Weibull	Unrestricted	5.766	0	9.516	#DIV/0!	0.100



② 2, 4-TDA の混餌投与によるラット発がん性試験 (NCI 1979) の雌ラット乳腺腫瘍

Dose (mg/kg/day)	N	Effect
0	20	1
5.9	50	38
13	50	42

雌ラット乳腺腫瘍 $BMDL_{10} = 0.159$ mg/kg/day

(LogLogistic model, restricted)

参考：EU-RAR の $T_{25} = 2$ mg/kg/day

($T_{10} = 0.8$ mg/kg/day 相当)

注) 用量は 2,4-TDA として標記

BMDS 3.1

Model Name	Restriction	BMD ₁₀	BMDL ₁₀	BMDU ₁₀	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀	P-value
Dichotomous Hill	Restricted	0.164	0	Infinity	#DIV/0!	NA
Gamma	Restricted	0.610	0.489	1.137	1.248	0.039
Log-Logistic	Restricted	0.248	0.159	1.191	1.566	0.589
Log-Probit	Restricted	1.047	0.811	1.663	1.292	0.085
Multistage Degree 2	Restricted	0.610	0.489	0.826	1.248	0.039
Multistage Degree 1	Restricted	0.610	0.489	0.787	1.248	0.039
Weibull	Restricted	0.610	0.489	1.001	1.248	0.0386
Dichotomous Hill	Unrestricted	0.037	0	1.116	#DIV/0!	65535
Gamma	Unrestricted	0.000	0.000	Infinity	1.668	0.841
Logistic	Unrestricted	1.402	1.116	1.779	1.256	0.000
Log-Logistic	Unrestricted	0.037	0	1.116	#DIV/0!	NA
Log-Probit	Unrestricted	0.031	0	1.055	#DIV/0!	NA
Multistage Degree 2	Unrestricted	0.342	0.231	0.560	1.477	NA
Multistage	Unrestricted	0.610	0.489	0.787	1.248	0.039

Degree 1						
Probit	Unrestricted	1.434	1.181	1.756	1.214	0.000
Quantal Linear	Unrestricted	0.610	0.489	0.787	1.248	0.039
Weibull	Unrestricted	0.002	0	0.410	#DIV/0!	NA

1

2

