平成 26 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：1,3-ジイソシアナトメチルベンゼン

CAS No.：26471-62-5

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 27 年 3 月

要　約

1,3-ジイソシアナトメチルベンゼン（トルエンジイソシアネート、TDI）の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で>2000 mg/kg（GHS 区分外）、ウサギ経皮で 10 g/kg（GHS 区分外）、ラット吸入（蒸気）で 0.24 mg/L/4H（GHS 区分 1）、マウス吸入（蒸気）で 0.13～0.17 mg/L/4H（GHS 区分 1）であった。経口および経皮による急性毒性値は毒劇物に相当しないが、吸入ではラット、マウスの知見ともに毒物に相当する。また、TDI は皮膚および眼刺激性物質であるが、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する明確な知見は認められない。以上より、TDI は毒物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類（国連危険物輸送および EU GHS）とも合致している。

1.　目的

本報告書の目的は、TDI について、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

情報・文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を評価した。

情報・文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベース、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 20 の情報源を調査した。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性，毒性を含む総合簡易情報［日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm］
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- ChemID：US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]。
- GESTIS：ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]
- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)：US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB)：NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH，7th edition, 2010 版)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD)：IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書 [http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]
- EU Risk Assessment Report (EURAR)：EU による化学物質のリスク評価書[ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing Substances Regulation (ESR), http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation]
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECD の化学物質初期評価報告書 [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html あるいは、http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx]
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興

会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍
[http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]

- REACH Document (REACH)：各企業により作成された REACH（欧州の化学物質規制制度）用登録提出文書 [http://echa.europa.eu/information-on-chemicals あるいは http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances]

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC)：IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）：OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004, 12th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む）[http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、18th ed, 2013)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/1files_e.html]
- EU C&L Inventory database (EUCL)：ECHA の化学物質分類・表示情報（Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類）提供システム [http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database]

3. 結果

認められた各資料を本報告書に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、

TDI の国際的評価文書として ACGIH および MAK が認められた。また REACH も認められた。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC	: なし	・ EURAR	: なし
・ CRC	: なし	・ SIDS	: なし
・ Merck	: なし	・ MAK （資料 6)	: あり
・ ChemID (資料 1)	: あり	・ REACH (資料 7)	: あり
・ RTECS （資料 2)	: あり	・ TDG (資料 8)	: あり
・ HSDB (資料 3)	: あり	・ EUCL (資料 9)	: あり
・ GESTIS (資料 4)	: あり	・ 化学商品（資料 10)	: あり
・ ACGIH (資料 5)	: あり	・	
・ ATSDR	: なし	・	
・ CICAD	: なし	・	

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名： 1,3-ジイソシアナトメチルベンゼン、トルエンジイソシアネート、
トリレンジイソシアネート

英名： 1,3-Diisocyanatomethylbenzene, Toluene diisocyanate,
Tolylene diidocyanate, TDI

3.1.2. 物質登録番号

CAS：26471-62-5

UN TDG：2078

EC (Index)：247-722-4 (615-006-00-4)

3.1.3. 物性

分子式：$C_9H_6N_2O_2$ / $C_6H_3(NCO)_2CH_3$

分子量：174.2

構造式：図 1

外観：刺激臭のある無色～淡黄色の液体

密度：1.22 g/cm^3 (25℃)

沸点：247～255℃

融点：11～14℃ [他のデータ：20～22℃]

引火点：132℃ (c.c.)

蒸気圧：1.5 Pa (20℃) [他のデータ：3 Pa (25℃)]

相対蒸気密度（空気＝1）：6.0
水への溶解性：分解（反応する）
オクタノール/水 分配係数 (Log P)：データなし
その他への溶解性：アセトン、ベンゼン、四塩化炭素等に可溶
安定性・反応性：水、酸、塩基およびアミンと反応
換算係数： 1 ppm = 7.2 mg/m^3, 1 mg/m^3 = 0.14 ppm (1 気圧 25℃)

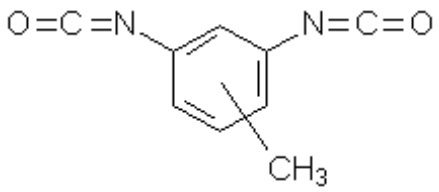

図 1

なお、TDI は 2,4-TDI（CAS: 584-84-9）と 2,6-TDI（CAS: 91-08-7）の異性体混合物であり、市販品には T-100（2,4-TDI/2,6-TDI = 95%以上/5%以下）、T-80（同 80%/20%）, T-65（同 65%/35%）の 3 種類がある（資料 10）。

3.1.4. 用途

ポリウレタン原料（軟質フォーム、硬質フォーム、塗料、接着剤、繊維処理剤、ゴムなど）として用いられる（資料 10）。

3.2. 急性毒性に関する情報

ChemID（資料 1）、RTECS（資料 2）、HSDB（資料 3）、GESTIS（資料 4）、ACGIH（資料 5）、MAK（資料 6）及び REACH（資料 7）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 1）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	4130 mg/kg	1
マウス	経口	1950 mg/kg	2
ウサギ	経皮	>10 mL/kg (>12 g/kg)	3
マウス	吸入	9.7 ppm/4H (=69.8 mg/m^3/4H) #1	4

#1 : TDI の蒸気圧が 1.5 Pa (20℃)であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 0.0015 kPa / 101 kPa = 14.9 ppm (= 107 mg/m^3 = 0.11 mg/L)と計算される。したがって、本物質の曝露は蒸気によるものと推察された。

3.2.2. RTECS（資料 2）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	4130 mg/kg	1
マウス	経口	1950 mg/kg	2
ウサギ	経皮	>10 mL/kg (>12 g/kg)	3
マウス	吸入	9.7 ppm/4H (69.8 mg/m^3/4H)#1	4

#1：3.2.1.項参照。

3.2.3. HSDB（資料 3）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	4130 mg/kg	5
マウス	経口	1950 mg/kg	5
ラット	吸入	56.96 mg/m^3/1H (=28.5 mg/m^3/4H) #1	6
ラット	吸入	98.96 mg/m^3/4H #2	6
ラット	吸入	348.9 mg/m^3/4H (雄)、356 mg/m^3/4H(雌) #3	6
マウス	吸入	9.7 ppm/4H (69.8 mg/m^3/4H)	5

#1：TDI の飽和蒸気濃度は 14.9 ppm (=107 mg/m^3)であることから、曝露は蒸気によるものと推察された。4 時間曝露値は、56.96 x $\sqrt{1}$ / $\sqrt{4}$ = 28.5 mg/m^3/4H と換算される。

#2：曝露は飽和蒸気によるものと推察される。

#3：曝露はミストによるものと推察される。

3.2.4. GESTIS（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	4130 mg/kg	1
ウサギ	経皮	>12200 mg/kg	3

3.2.5. ACGIH（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
マウス	吸入	9.7 ppm/4H (= 69.8 mg/m^3/4H) #1	4

#1：3.2.1.項参照。

3.2.6. MAK（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	>2000 mg/kg	—#1
マウス	経口	1.57 mL/kg (= ca. 1910 mg/kg)	7
ウサギ	経皮	>16000 mg/kg	8
ウサギ	経皮	10000 mg/kg	6

ラット	吸入	8 ppm/1H (= 16 ppm/4H =0.12 mg/L/4H) #2	6
ラット	吸入	66 ppm/1H (= 33 ppm/4H =0.24 mg/L/4H) #3	9
ラット	吸入	110 mg/m^3/4H #4	7
ラット	吸入	350 mg/m^3/4H #5	10
種々	吸入	70～100 mg/m^3/4H [9.7～13.9 ppm] #6	4

#1：多数の報告ありとして、1952 年から 1987 年までの 7 件をあげている。

#2：TDI 蒸気として（異性体に関する記載なし）。4 時間曝露値は、8 x √1 / √4 = 16 ppm/4H と換算される。

#3：TDI 蒸気として（TDI 80/20）。4 時間曝露値は、66 x √1 / √4 = 33 ppm/4H と換算される。

#4：TDI 80/20 のエアロゾルとして（ただし、本報告書では飽和蒸気と判断した）。

#5：TDI 65/35 のエアロゾルとして。

#6：特定していない TDI のエアロゾルとして。ラット、マウス、ウサギ、モルモットの知見。

3.2.7. REACH（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	5110 mg/kg (雄), 4130 mg/kg (雌) #1	11
ラット	経口	>2000 mg/kg #2	12
ラット	経口	5840 mg/kg #3	13
マウス	経口	4130 mg/kg (雄), 5620 mg/kg (雌) #4	11
ウサギ	経皮	>9400 mg/kg #5	14
ラット	吸入	66 ppm [0.48 mg/L]/1H (= 33 ppm [0.24 mg/L])/4H #6	15
ラット	吸入	350 mg/m^3/4H (雄)、360 mg/m^3/4H (雌) #7	16
マウス	吸入	19 ppm/6H (= 23.3 ppm/4H) (雄)、14.1 ppm/6H (= 17.3 ppm/4H) (雌) #8	17

#1：コーン油を媒体として、1 群雌雄各 5 例を用いて OECD TG401 と類似の方法で試験した。2150, 3160, 4640, 6810, 10000 および 14700 mg/kg の用量の TDI による死亡例数は、それぞれ雄で 2, 3, 2, 2, 5 および 5、雌で 0, 2, 2, 5, 4 および 5 であった。

#2：コーン油を媒体として、1 群雌雄各 5 例を用いて OECD TG401 に従い、GLP にて実施した。TDI の用量は 0 および 2000 mg/kg で、死亡例は認められなかった。

#3：1 群 5 例の雄に、無希釈の TDI を 1000, 2150 および 10000 mg/kg の用量で投与した。試験は、OECD TG401 と類似の方法で実施した。死亡例数はそれぞれ 0, 0, 3 および 3 であった。

#4：コーン油を媒体として、1 群雌雄各 5 例を用いて OECD TG401 と類似の方法で試験した。2150(雄のみ), 3160, 4640, 6810 および 10000 mg/kg の用量の TDI による死亡例数は、それぞれ雄で 0, 0, 4, 4 および 5、雌でー, 0, 1, 4 および 5 であった。

#5： 1 群雌雄各 2 例を用い、無希釈の TDI を 2500, 3900, 6000 および 9400 mg/kg の用量で 24 時間半閉塞適用し、14 日間観察した。試験は OECD TG402 と類似の方法で実施した。死亡例は認めら

れなかった。

#6：1 群雌雄各 4 例を用い、無希釈の TDI 80/20 蒸気を 0, 17.4, 25.16, 43.2, 83.9 および 267.1 ppm（それぞれ 0, 0.13, 0.18, 0.31, 0.61 および 1.93 mg/L）の濃度で 1 時間全身曝露により吸入させ、14 日間観察した。試験は OECD TG403 と類似の方法で実施した。死亡数に性差は認められず、合計死亡数は 8 例中それぞれ 0, 1, 4, 3, 3 および 7 であった。4 時間曝露値は、66 x √1 / √4 = 33 ppm/4H と換算される。

#7：1 群雌雄各 10 例を用い、キシレン：エチレングルコールアセテート（1：1）を媒体とした TDI のエアロゾルを 66, 70, 174, 207, 332, 634, 708 および 917 mg/m^3 の濃度で 4 時間吸入させた。試験は OECD TG403 と類似の方法で実施した。雄の死亡数はそれぞれ 0, 0, 2, 4, 3, 7, 8 および 9 で、雌では 0, 0, 0, 7, 9, 10 および 10 であった。

#8:1 群雌雄各 5 例を用い、無希釈 TDI 80/20 を 7, 10, 15, 20 および 30 ppm（それぞれ 0.05, 0.07, 0.11, 0.15 および 0.22 mg/L）の濃度で 6 時間全身曝露により吸入させ、4 日間観察した。試験は OECD TG403 と類似の方法で、GLP にて実施した。雄の死亡数はそれぞれ 0, 0, 0, 5 および 5 で、雌では 0, 1, 3, 5 および 5 であった。4 時間曝露値は、19 x √6 / √4 = 23.3 ppm/4H、14.1 x √6 / √4 = 17.3 ppm/4H と換算される。

3.2.8. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 26471-62-5 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. RTECS（資料 2）

ウサギ皮膚を用いたオープンドレイズ試験で、500 mg の適用は強い刺激性を示した（文献 3）。

3.3.2. HSDB（資料 3）

雌雄各 1 例のウサギの無傷あるいは有傷皮膚に、2500～9400 mg/kg の TDI を 24 時間閉塞適用し、洗浄後 14 日間観察した。5～10 日後に中等度から強い紅斑および浮腫がみられたが、14 日後にはほぼ完全に回復した（文献 18）。TDI のウサギ眼への適用は、眼瞼への強い刺激および角膜上皮への中等度の障害を示した（文献 19）。

3.3.3. ACGIH（資料 5）

TDI 蒸気はヒトの眼に強い刺激性を示すことが、労働者の知見で認められている。

3.3.4 MAK（資料 6）

OECD TG404 に従って実施した 1 時間あるいは 4 時間の閉塞あるいは半閉塞適用によるウサギ皮膚刺激性試験で、無希釈の TDI 80/20 は腐食性物質と評価された。皮膚は目に見

えてよくなったが、8 日後および 28 日後の時点で、完全には回復していなかった（文献 20、21）。

ウサギの眼において、TDI（0.05～0.1 mL）は強い刺激性作用を示し、30 日後までに回復しないことがあった（文献 7、8）。

3.3.5 REACH（資料 7）

- 皮膚刺激性

OECD TG404 に従い、雌雄各 3 例のウサギを用い、0.5 mL の TDI 80/20 を 1 時間（雌）あるいは 4 時間（雄）、閉塞（左脇腹）あるいは半閉塞（右脇腹）適用し、6 日間あるいは 13 日間観察した。皮膚反応は、処理後 1, 24, 48, 72 時間、6, 7 あるいは 13 日に観察した。刺激性平均スコアは、紅斑（最大 4）について 2.3～2.7、浮腫（最大 2）について 1.2～1.7 を示した。表皮および真皮の表層に壊死がみられ、28 日の観察期間内には完全には回復しなかった。これらの知見より、TDI 80/20 は腐食性であると判断された（文献 22）。また、1 群 6 例のウサギを用い、無傷および有傷皮膚に無希釈の TDI を 4 時間、閉塞適用し、4、24 および 72 時間後に観察した。紅斑と浮腫が見られ、中等度の刺激性と判断された（文献 23）。1 群雌雄各 2 例のウサギを用い、無傷および有傷皮膚に 2500, 3900, 6000 および 9400 mg/kg の無希釈 TDI を 24 時間、半閉塞適用し、14 日間観察した。中等度から強い紅斑や浮腫が認められたが、14 日後までには回復した。TDI は皮膚刺激性物質と判断された（文献 14）。

- 眼刺激性

1 群 3 例のウサギを用い、0.1 mL の無希釈の TDI を結膜嚢に適用した。非洗浄群、2 秒後および 4 秒後洗浄群の 3 群を用い、30 日間観察し、刺激性をドレイズスコアで評価した。中等度から強い角膜混濁がみられ、30 日後にも継続しているものがあった。4 秒後洗浄群では、2 日後に角膜の影響は見られなかった。すべての群で結膜の強い刺激が認められ、18～20 日間継続した。これらの結果から、TDI は眼刺激性と判断された（文献 13）。また、1 群 6 例のウサギを用い、0.1 mL の無希釈の TDI を眼に適用し、1 分、1、24、72 時間、7、14 日後に観察した。平均刺激性スコア（最大値 110）は、最高値 36.5（24 時間後）を示し、強い刺激性と判断された（文献 23）。

3.3.6 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 26471-62-5 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- 国連危険物輸送分類（資料 8）
  2078 (TOLUENE DIISOCYANATE)、Class 6.1 (毒物)、Packing group (容器等級) II
- EU GHS 分類（資料 9）

Acute Tox. 2*(inh) ; Skin Irrit. 2 ; Eye irrit. 2, [*: minimum classification]

4. 代謝および毒性機序

TDI は消化管や肺から吸収され、大腸や膀胱に高濃度で認められる。TDI は加水分解されトルエンジアミン（TDA）となり、一部は抱合体に、また一部はアセチル化されて、尿中あるいは糞中に排泄される（資料 3、6)。TDI の毒性作用は、イソシアネート基の反応性による。例えば、タンパク質のフリーのアミノ基や水酸基と反応し、組織の壊死など様々な影響を生じさせる。経口毒性や経皮毒性は低いが、吸入毒性は高い（資料 6)。

5. 毒物劇物判定基準

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ､ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷	劇物:ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する､可逆的であると予測されない作用が認められる､または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認めら

（眼の場合）	れる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性（不可逆的損傷）	刺激性（可逆的損傷）	軽度刺激性（可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷（不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

6. 有害性評価

以下に、得られた TDI の急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源（資料番号）	文献	GHS 分類区分
ラット	経口	>2000 mg/kg	REACH(7)	12	区分外
ラット	経口	>2000 mg/kg	MAK(6),	多数	区分外
ラット	経口	4130 mg/kg	ChemID(1), RTECS(2), HSDB(3), GESTIS(4), REACH(7)	1, 5, 11	区分外
ラット	経口	5840 mg/kg	REACH(7)	－	区分外

マウス	経口	1950 mg/kg	ChemID(1), RTECS(2), HSDB(3), MAK(6)	2, 5, 7	区分 4
マウス	経口	4130 mg/kg	REACH(7)	11	区分外
ウサギ	経皮	>10 g/kg	ChemID(1), RTECS(2), GESTIS(4), MAK(6), REACH(7)	3, 6, 8, 14	区分外
ラット	吸入 (蒸気)	0.03 mg/L/4H	HSDB(3)	6	区分 1
ラット	吸入 (蒸気)	16 ppm/4H (=0.12 mg/L/4H)	MAK(6)	6	区分 1
ラット	吸入 (蒸気)	33 ppm/4H (=0.24 mg/L/4H)	MAK(6), REACH(7)	9, 15	区分 1
ラット	吸入 (蒸気)	0.1 mg/L/4H	HSDB(3)	6	区分 2
ラット	吸入 (蒸気)	0.11 mg/L/4H	MAK(6)	7	区分 2
ラット	吸入 (ミスト)	0.35 mg/L/4H	HSDB(3), MAK(6), REACH(7)	6, 10, 16	区分 2
マウス	吸入 (蒸気)	9.7 ppm/4H (=0.07 mg/L/4H)	ChemID(1), RTECS(2), HSDB(3), ACGIH(5), MAK(6)	4, 5	区分 1
マウス	吸入 (蒸気)	17.3 ～ 23.3 ppm /4H (=0.13～0.17 mg/L/4H)	REACH(7)	17	区分 1

6.1. 経口投与

TDI の急性経口 LD_{50} 値はラットおよびマウスで認められ、いずれも 2000 mg/kg 以上であった。マウスの 1 件（1950 mg/kg、GHS 区分 4）を除き、これらはいずれも GHS 区分外に該当する。なお、OECD TG401 に従い GLP にて実施した結果の>2000 mg/kg（文献 12）を代表値とした。

以上より、TDI のラット経口投与による LD_{50} 値は>2000 mg/kg（GHS 区分外）であり、毒物劇物には該当しない。

6.2. 経皮投与

TDI のウサギによる急性経皮 LD_{50} 値はいずれも>10 g/kg（GHS 区分外）と低く、毒物

劇物には該当しない。

6.3. 吸入投与

TDI の急性吸入 LC_{50} 値は、ラットで 6 件、マウスで 2 件認められ、4 時間換算 LC_{50} 値は、蒸気の場合、ラットで 0.03～0.24 mg/L/4H、マウスで 0.07～0.17 mg/L/4H でともに GHS 区分 1 に該当した。また、ミストの場合、ラットで 0.35 mg/L/4H で GHS 区分 2 に該当した。国際的評価書の MAK（資料 6）あるいは詳細が提示されている REACH（資料 7）で採用されているラット 33 ppm/4H (=0.24 mg/L/4H、蒸気)およびマウス 17.3～23.3 ppm/4H (=0.13～0.17 mg/L/4H、蒸気、GLP 試験)を代表値とすることは妥当と考えられた。

以上より、TDI の吸入投与（蒸気）による LC_{50} 値はラットで 0.24 mg/L/4H（GHS 区分 1)、マウスで 0.13～0.17 mg/L/4H（GHS 区分 1）であり、いずれも毒物に相当する。

6.4. 皮膚刺激性

無希釈の TDI は、ウサギ皮膚へ 1 時間あるいは 4 時間の適用で、中等度から強い紅斑あるいは浮腫を認めた（資料 7)。

本知見は強い刺激性を示唆するものの、GHS 区分 1 となる腐食性（不可逆的影響、真皮に至る壊死）を明確に示すものではなく、区分 2 の刺激性に相当する。したがって、皮膚刺激性の観点からは、TDI は劇物に該当しない。

6.5. 眼刺激性

無希釈の TDI は、ウサギの眼への 0.1 mL の適用により、角膜に中等度から強い混濁ならびに結膜に強い刺激性が認められた（資料 7)。また、TDI 蒸気はヒトの眼に強い刺激性を示すとされている（資料 5)。

これらの知見は強い刺激性を示唆するものの、GHS 区分 1 となる重篤な損傷（不可逆的影響）を示すものではなく、区分 2 の刺激性に該当する。したがって、眼刺激性の観点からは、TDI は劇物に該当しない。

6.6. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、TDI の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で>2000 mg/kg（GHS 区分外)、経皮で>10 g/kg（GHS 区分外)、吸入（蒸気）で 0.24 mg/L/4H（GHS 区分 1）および 0.13～0.17 mg/L/4H（GHS 区分 1）と判断された。 TDI は、国連危険物輸送分類ではクラス 6.1（毒物)、容器等級 II とされている。毒性による容器等級 II の判定基準は、経口 LD_{50} 値 5～50 mg/kg、経皮 LD_{50} 値 50～200 mg/kg、吸入 LC_{50} 値（粉塵/ミスト）0.2～2.0 mg/L である。国連危険物輸送分類のクラス 6.1（毒物))、容器等級 II

は、吸入 LC_{50} 値に基づいたものと考えられる。一方、EU GHS 分類では、最低区分として吸入急性毒性区分 2（毒物相当）に分類されている。TDI により認められた知見は、これらの分類が妥当であることを示している。以上より、今回の評価における急性吸入毒性に基づく TDI の毒物指定は、国連危険物輸送分類、EU GHS 分類とも整合しており、妥当なものと判断される。

7. 結論

- TDI の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：>2000 mg/kg（GHS 区分外）、ウサギ経皮：>10 g/kg（GHS 区分外）、ラット吸入（蒸気）：0.24 mg/L/4H（GHS 区分 1）、マウス吸入（蒸気）：0.13～0.17 mg/L/4H（GHS 区分 1）。
- TDI の急性毒性値は、経口および経皮経路では毒劇物に相当しないが、吸入経路ではラット、マウスの知見ともに毒物に相当する。
- TDI は皮膚および眼刺激性物質であるが、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する明確な知見は認められない。
- 以上より、TDI は毒物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「1,3-ジイソシアナトメチルベンゼン及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案）」を参考資料 1 にとりまとめた。

8. 文献

文献 1、4 および 12 を報告書に添付した。

1. Woolrich PF, Toxicology, industrial hygiene and medical control of TDI, MDI and PMPPI, Am Ind Hyg Assoc J, 43, 89-97, 1982.
2. Takeda Kenkyusho Ho. Journal of the Takeda Research Laboratories. Vol. 39, Pg. 202, 1980.
3. Union Carbide Data Sheet. Vol. 1/11/1967.
4. Duncan B, Scheel LD, Fairchild J, Killens R, Graham S, Toluene diisocyanate inhalation toxicity: pathology and mortality. Am Ind Hyg Assoc J 23: 447–456, 1962.
5. Lewis, R.J. Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ. pp. 3483, 2004.
6. WHO; Environmental Health Criteria 75: Toluene Diisocyanates, pp. 33, 1987. [http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc75.htm]
7. Bayer, Desmodur T80. Toxikologische Untersuchungen (Toxicological studies) (German). Institut für Toxikologie, Report No. 2147, unpublished, 1970.
8. Haskell Laboratory, Toxicological investigation of 2,4-toluene diisocyanate and

2,4-toluene diisocyanate dimer. 1952, [NTIS/OTS 514955, EPA/OTS 86-870001053, NTIS, Springfield, VA, USA.]

9. Dow Chemical Company, Initial submission: Toluene di-isocyanate: acute inhalation toxicity in the rat. Imperial Chemical Industries Limited General Toxicology Laboratory, Report No. CTL/T/1097. 1980, [NTIS/OTS 0540068, EPA/OTS 83-920003417, NTIS, Springfield, VA, USA]
10. Bayer, Akute Inhalationstoxizität von Diisocyanaten, polymeren Isocyanaten und Lacksystemen an Ratten (Acute inhalation toxicity of diisocyanates, polymeric isocyanates and varnish systems in rats) (German). Institut für Toxikologie, Report No. 6200, unpublished, 1976.
11. National Toxicology Program, 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 TR 251, NIH Publication No. 86-2507, 1986.
12. Ministry of Health, Labour & Welfare, Japan, Tolylene diisocyanate; CAS No. 26471-62-5; methyl-1,3-phenylene diisocyanate/toluene diisocyanate, Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals 8 (2): 1113-1117, 2001.（食品農医薬品安全性評価センター、ジイソシアナトトルエンのラットを用いる急性経口毒性試験、試験番号：4193（115-111）、平成12年9月20日、http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF26471-62-5a.pdf）
13. Wazeter, Study report, 1964-03-12, 1964.
14. Wazeter, Study report, 1964-01-27, 1964.
15. Doe and Horspool, Study report, 1980-02-02, 1980.
16. Study report, 1976-05-31, 1976.
17. Mackay, Study report, 1992-10-12,1992.
18. European Chemicals Bureau; IUCLID Dataset, m-Tolylidene diisocyanate (26471-62-5).
19. IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. V19, pp. 310, 1979.
20. Bayer, Bericht über die Prüfung von Toluylendiisocyanat 2,4-2,6 80/20 auf primäre Hautreizwirkung (Testing of toluenediisocyanate 80/20 for primary skin irritation) (German). Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, unpublished report, 1981.
21. Bayer, Toluylendiisocyanat (TDI). Untersuchungen zur primär reizenden/ätzenden Wirkung an der Kaninchenhaut (Toluenediisocyanate (TDI). Primary irritative/caustic effects on rabbit skin) (German). Institut für Toxikologie, Report No. 12533, unpublished, 1984.
22. Study report, 1984-03-07, 1984.

23. Study report, 1974-05-06, 1974.

9. 別添（略）

- 参考資料 1
- 資料 1～10
- 文献 1, 4, 12

以上