IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.8　Triglycidyl Isocyanurate　(1998)

世界保健機関　　国際化学物質安全計画

国立医薬品食品衛生研究所　　化学物質情報部

2001

国立医薬品食品衛生研究所　安全性予測評価部

2024 改訂

目　　次

はじめに

１．要約　２

２．物質の同定、物理的・化学的特性　３

３．分析方法　３

４．ヒトおよび環境中への暴露源　４

５．環境中における移行、分布および変換　４

６．環境中濃度とヒトへの暴露　５

７．実験動物とヒトにおける体内動態と代謝の比較　６

８．実験動物と*in vitro*試験系に対する影響　６

９．ヒトへの影響　１２

１０．実験室と自然界の他の生物への影響　１３

１１．影響評価　１３

１２．国際機関によるこれまでの評価　１４

１３．ヒトの健康保護と緊急アクション　１４

１４．現在の規制、ガイドラインおよび基準　１５

REFERENCES　１５

APPENDIX１SOURCE DOCUMENT　２０

APPENDIX２ CICAD PEER REVIEW　２１

APPENDIX３CICAD FINAL REVIEW BOARD　２２

国際簡潔評価文書（Concise International Chemical Assessment Document）

No.8　トリグリシジル イソシアヌレート（Triglycidyl Isocyanurate）

序言　http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html　を参照のこと

１．要 約

本CICADは、主にオーストラリア化学工業製品通知並びに評価計画 (NICNAS)でまとめられ、1994年4月に出版（NICNAS、1994）されたトリグリシジル イソシアヌレートの評価に基づいて作成された。NICNASの完成以来、1997年11月までに入手可能となった情報も評価されて、本CICADに取り入れられた。英国健康安全管理庁 (United Kingdom Health & Safety Executive) によるトリグリシジル イソシアヌレートの毒性レビュー（HSE、1992）によるいくつかの情報も追加された。

NICNAS報告のピアレビューと、その入手方法に関する情報はAPPENDIX１に記してある。本CICADのピアレビューについての情報はAPPENDIX２に記してある。

本CICADは1997年11月26～28日にドイツ、ベルリンで開かれた最終検討委員会で国際評価として承認された。最終検討委員会の参加者はAPPENDIX３に示してある。IPCSが1997年に作成したトリグリシジル イソシアヌレートの国際化学物質安全性カード（ICSC1274）が原本のCICADに添付されているが、本訳中ではそのリンク先を示す。

トリグリシジル イソシアヌレート（CAS番号：2451－62－9）は化学的に合成され、室温では無臭に近い白い粉末ないし顆粒であり、ポリエステルの粉体塗料の3次元架橋結合剤または硬化剤として主に使われている。これらの粉体塗料は通常4～10%のトリグリシジル イソシアヌレートを含有している。

トリグリシジル 2イソシアヌレートは印刷回路基板工業のはんだ“マスク”インクにも用いられている。二液型インクは硬化剤成分にトリグリシジル イソシアヌレート約60%を含む。パウダーコーティングおよびはんだインク中のトリグリシジル イソシアヌレートの大部分は不溶性マトリックスの中で架橋結合により固定化されている。

一般の人々のトリグリシジル イソシアヌレートに対する暴露は極めて軽微であると予想されている。しかし、トリグリシジル イソシアヌレートの製造やそれを含む製品の製造と使用中には、職業性暴露の可能性がある。

ヒトに対するトリグリシジル イソシアヌレートの影響についての情報はほとんど入手されていない。トリグリシジル イソシアヌレートへの職業暴露によるアレルギー性接触皮膚炎が数例、呼吸器感作が一例報告されている。

実験動物の場合、トリグリシジル イソシアヌレートは経口摂取および吸入により急性毒性を示し、重篤な眼の障害を惹起させる可能性がある。トリグリシジル イソシアヌレートは皮膚感作物質ではあるが、皮膚刺激物質ではない。

反復暴露毒性データは限られている。ラットとマウスによる短期（5～7日間）の反復暴露試験において、腎臓、肝臓、肺、消化管、精原細胞への影響が認められた。雄性ラットによる13週間の毒性／繁殖試験で、用量依存性の精子数減少が認められた。

*in vitro*と*in vivo*遺伝毒性試験により、トリグリシジル イソシアヌレートは生殖器官に影響を与える直接作用性の変異原であることが示されている。その潜在的遺伝毒性を考慮して、トリグリシジル イソシアヌレートに対するヒトの暴露を最小限にするために、できる限りの適切な施策が講じられねばならない。

事故または不適切な廃棄の場合を除いて、トリグリシジル イソシアヌレートは、その低い滞留性とおそらく低い環境毒性により、環境中生物に対する重大な危険を及ぼす可能性は低い。

２．物質の同定、物理的・化学的特性

トリグリシジル イソシアヌレート（CAS番号:2451-62-9；$C_{12}H_{15}N_3O_6$；1,3,5,ートリグリシジル イソシアヌレート、トリス（2,3-エポキシプロピル）イソシアヌレート）は、合成化合物の一種であり、テクニカルグレードのTEPICおよびAraldite PT810として製造、供給されている。テクニカルグレードのトリグリシジル イソシアヌレートは、αおよびβのジアステレオマーの2種類の混合物である。幾つかのトリグリシジル イソシアヌレートの物理化学的特性（テクニカルグレード）を表１に示す。その他の性質については、ICSCカードに示されている。

トリグリシジル イソシアヌレートは、白色の粉末あるいは粒子状を呈し、室温では、特に匂いはない。Araldite PT810の種々溶媒に対する溶解性（25℃）は次の通りである：epichlorohydrinには22%以下；methanolには7.3%；tolueneには3%；isopropanolには1%である。トリグリシジル イソシアヌレートは、1級および2級アミン、カルボン酸および無水物、チオール、フェノールやアルコールと速やかに反応する。触媒によって重合し、激しい自己重合を起こすこともある。燃焼生成物には、二酸化炭素、一酸化炭素、窒素酸化物が含まれる。

表１．トリグリシジル イソシアヌレートの物理化学的特性（テクニカルグレード）

特性	TEPIC[a]	Araldite PT810[b]
純度（%トリグリシジル イソシアヌレート）	90 (約)	97 以上
融点（℃）	90-125	95
蒸気圧　(kPa,20℃)	n.a.[c]	7.2×10^{-9}
水溶性（g/L,25℃）[d]	9	8.7
分配係数（log K_{ow}）	-0.8	n.a.

[a] 日産科学研究所より提供（日付なし）

[b] Ciba－Geigy（1991）より提供

[c] n.a.=データなし

[d] α、β異性体では、溶解性が異なり、それぞれ、10.1および0.53 g/L(Atassiら,1980)

３．分析方法

検出法および分析法には、赤外分光計、質量分析法、エポキシ当量法、ガスクロマトグラフィーおよび高速液体クロマトグラフィー法などがある。大気中に存在するトリグリシジル イソシアヌレートのサンプリングと分析法は、メーカーが開発したもので、ガラス繊維から成るフィルターで粉塵を採集し、それを紫外線検出による高速液体クロマトグラフィーによって測定する（検出限界 0.8 μg/m^3）（NICNAS,1994）。その他の環境中に存在するトリグリシジル イソシアヌレートの分析法は利用できない。

４．ヒトおよび環境中への暴露源

トリグリシジル イソシアヌレートは、自然界には存在しない。工業的には、シアヌル酸と過剰のepichlorohydrinを反応させて生成する。トリグリシジル イソシアヌレートの世界的な年間生産量は、約7000-8000トンである。オーストラリアでは、年間100-1000トンのテクニカルグレードのトリグリシジル イソシアヌレートをポリエステル粉体塗料製造用あるいは粉体塗料の原料として輸入している。英国では、年間約400トンのトリグリシジル イソシアヌレートを粉体塗料用に輸入している。英国の4-5箇所の工場では、トリグリシジル イソシアヌレートを含むハンダ“マスク”インクが年間約30トン生産されている（NICNAS,1994）。

トリグリシジル イソシアヌレートは、主に、ポリエステル粉体塗料 (ペイント) の三次元架橋剤または硬化剤である。粉末塗料の製造では、トリグリシジル イソシアヌレート粒子を他の原料と混合し、溶解してもろい板状として押し出し、チップ化して包装する。粉末塗料の90-95%の粒子径は、10 μm以上である。

粉体塗料には、通常4-10%のトリグリシジル イソシアヌレートが含まれており、金属材料の上に静電気的に吹き付けられる。表面加工された金属は、約200℃のオーブンで加熱される。この処理によって、粉末塗料は溶解し、流動して、化学的にクロスリンクを生ずる。コーティングは耐久性があり、紫外線によるダメージに強い。その結果、屋外でも適用が可能となる。トリグリシジル イソシアヌレートは、また、印刷基板工業で、はんだ”マスク”インク（solder"mask"inks）としても使用されている。硬化部分に使用する二液型インクは、硬化剤成分に、約60%のトリグリシジル イソシアヌレートを含む。インクは膜状の皮膜法（curtain coating）、静電気によるスプレー法あるいはスクリーン印刷法（screen printing）によって塗布される。コーティングされた回路基板は、最後に150℃のオーブンに通され、硬化が完了する。

本剤が空気中に飛散する量は、最小限であると予想される。トリグリシジル イソシアヌレートの生産工場およびそれを含む生産物の加工段階で、除塵装置や他の汚染防止装置が粒子状廃棄物を除去して廃棄する。これらの廃棄物中に含まれるトリグリシジル イソシアヌレートは、特に廃棄物粉末をあらかじめ加熱硬化させておけば、廃棄処理業者に委託された後、効果的に固定化される。静電塗装は効率的な塗装方法であるため、スプレー塗装作業現場での粉体塗料の通常の使用における環境への放出は少ないと予想される。トリグリシジル イソシアヌレートは、製造、加工、使用する施設から水系に放出される可能性がある。

５．環境中における移行、分布、および変換

粉体塗料やはんだインクに使われているトリグリシジル イソシアヌレートの多くは、不溶性のマトリックス中、架橋により固定化されている。トリグリシジル イソシアヌレートはエポキサイドであるため、このような形になっていない残留物があったとしても、速やかに、微生物の働きあるいは生物学的加水分解によって急速に分解されると予想される。

トリグリシジル イソシアヌレートは、Sturm試験の改良法では、生物学分解性の基準を満たさなかった。下水処理場のバクテリアに28日間暴露したところ、10および20 mg/Lのトリグリシジル イソシアヌレート溶液から、それぞれ、炭酸ガスの理論量の9%および48%の二酸化炭素が発生した（Ciba Geigy,1988d）。このような結果は、不完全な無機化を示唆しているが、トリアジン系除草剤で指摘されているように、トリアジン

環の開環が遅いため無機化速度が制限され、完全な一時分解を反映している可能性が高い（Scheunert,1992）。

溶存有機炭素の損失ではなく、二酸化炭素の発生を測定するZahn-Wellers試験の改良法では、トリグリシジル イソシアヌレートは、11.3 mg/Lでは本質的に生分解性であったが、21.1 mg/Lではそうではなかった（28日後、それぞれ44%および1%）（Chiba-Geighy,1993b）。この試験におけるトリグリシジル イソシアヌレートの溶解性は低く、規定の試験濃度を達成するためには、乳化剤を使用する必要があると言われているため、この結果の解釈に当たっては、注意を要する。トリグリシジル イソシアヌレートは、流動性に富み、持続性に限界があるため、土壌中には、蓄積しないと予想される。流動性が高い点については、地下水に到達する化合物として知られる除草剤hexazinoneと同様であると予測される。メチルオキシランは土壌有機物吸着係数が低く、一般に、3ないし30の間の値を示すため、オキシラン置換基が、流動性を大きく阻害することはないと考えられる（Howard, 1989）。

淡水表面流域での半減期が、pH5で6.6時間、また、pH7-9で11.6時間であるメチルオキシランとの類似性から、水域環境における蓄積には限度があると予想される（Howard,1989）。海水環境中では、塩化物イオンによる開環が早く起こるため、加水分解がより早く進行する。トリグリシジル イソシアヌレートの反応性は、生物蓄積の可能性を排除する。

６．環境中濃度とヒトへの暴露

6.1　環境レベル

一般環境におけるトリグリシジル イソシアヌレートレベルに関する情報は入手できなかった。

6.2　ヒトへの暴露

トリグリシジル イソシアヌレートの一般の人々への暴露は極めて低いと思われる。職業的に暴露される場合は、主にトリグリシジル イソシアヌレートの製造、およびトリグリシジル イソシアヌレートを含む製品の製造と使用において、吸入暴露によるものと考えられる。粉体塗料では、トリグリシジル イソシアヌレートは、塗布前に部分的にポリエステル樹脂に架橋され、結合していないトリグリシジル イソシアヌレートのみが生物活性を示す可能性がある。この不結合性のトリグリシジルイソシアヌレートの量は、粉体塗料剤の種類によって異なっている。金属粒子に適用した後の粉体塗料中のトリグリシジル イソシアヌレートは、完全に架橋され、固体マトリックスに結合しているため、そこからは生物学的に利用されることはない。

トリグリシジル イソシアヌレートの製造に関するモニタリングデータは入手できないが、本剤を含む粉体塗料製造時のトリグリシジル イソシアヌレートへの暴露に関するモニタリングのデータは、入手可能である。オーストラリアのある工場では、1991年の7-8月にかけて空気中のトリグリシジル イソシアヌレートは、0.02～1.36 mg/m^{3}の範囲であった。2ヶ月後、当該工場での特に作業現場に改善を中心とした変更により、トリグリシジル イソシアヌレートの空気中の濃度は、0.03 mg/m^3（時間平均）未満となった。日本においては、1991年の測定によれば、工場内にトリグリシジル イソシアヌレートのレベルは、最大0.035 mg/m^3（時間平均）であった（NICNAS,1994）。1994年、United Kingdom Health and Safety Executiveで行われた5箇所の工場の調査では、ト

リグリシジル イソシアヌレートのレベルは、0.01～0.44 mg/m^3（時間平均；0.1mg/m^3）の範囲にあった。これは、吸入可能な成分として 1.1－64 mg/m^{3}のレベル（平均9.4 mg/m^3）に相当する（HSE,1994）。

トリグリシジル イソシアヌレートを含む粉体塗料の塗布に関する大気中のモニタリングデータには限りがある。1991年オーストラリアの8箇所の噴霧処理作業場に関する調査では、最大 6.5 mg/m^3（時間平均）のトリグリシジル イソシアヌレートが検出されている（NICNAS,1994）。1994年、United Kingdom Health and Safety Executiveによって、同じような16箇所の作業場について調査された結果では、トリグリシジル イソシアヌレートレベルは、0.001～1.5 mg/m^3（時間平均； 平均 0.24 mg/m^3）の範囲であり、これは、吸入可能な成分として、0.2および131 mg/m^{3}の間（平均13 mg/m^3）に相当している（HSE,1994）。印刷基板工場におけるモニタリングのデータは入手できなかった。

７．実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較

ヒトで入手し得る唯一のデータは、α-トリグリシジル イソシアヌレート（静脈内投与）を投与した臨床試験であり、それによれば、本剤の平均血中半減期は、約1分と推定され、平均全身クリアランスは5.7 L/minである（Amesら,1984；Neidhart,1984：Rubinら,1987）。投与量の1%以下が、24時間以内に尿中に未変化体として回収された（Amesら,1984）。

マウスに強制経口投与した試験では、少なくとも投与量の17%が24時間以内に吸収され、血液分析によると、トリグリシジル イソシアヌレートは、水溶性状態で投与された場合に、ごま油を使用した場合よりも2倍吸収率が高いことが示された。トリグリシジル イソシアヌレートは、肝臓、胃、精巣（これだけしか調べていない）に分布していた。血漿の分析の結果、トリグリシジル イソシアヌレートは、加水分解によって、diol diepoxide、bis-diol epoxide、および完全に加水分解されたtris-diolに代謝され、投与8時間後には、フリーのトリグリシジル イソシアヌレートは検出されなかった（Ciba-Geigy,1990c）。

ウサギを用いて、［^{14}C］α－トリグリシジル イソシアヌレートを強制経口投与あるいは静脈内投与を行った実験では、24時間以内で、それぞれ、約30%あるいは60-70%の標識化合物が尿中に検出された。静脈注射の実験では、トリグリシジル イソシアヌレートの血中内における半減期は、5分以内であった（Amesら,1984）。

マウス肝臓調製物を用いた*in vitro*試験では、epoxide hydroase酵素が関与するトリグリシジル イソシアヌレートの速やかな加水分解が観察された（Ciba-Geigy,1990c）。加水分解は、ラットの肝臓調製物でも観察されたが、ラットの肺調製物では見られていない（Amesら,1984）。トリグリシジル イソシアヌレートを基質とするミクロソームepoxide heydrolase活性は、腎臓ドナーから得られた2つの肝臓組織で、ラット肝臓よりも、ずっと高いことがわかった（Ciba-Geigy,1993）。

８．実験動物と*in vitro*試験系に対する影響

8.1 単回投与

トリグリシジル イソシアヌレートは、急性経口投与および吸入暴露により実験動物に毒性を示す。トリグリシジル　イソシアヌレートのラットに対する経口LD_{50}値は、188～715 mg/kg体重の範囲である（Ciba-Geigy,1975a,1982a,1990a；Safepharm,1988a）。死亡直前の毒性の臨床症状としては、鎮静、呼吸困難およびやせなどがあった。病理学

的所見としては、浮腫性あるいは出血性の肺、および出血性の胸腺、小腸あるいは精巣、停留精巣、腎臓の肥大などが見られた。

ラットを用いた吸入試験（鼻のみ）では、粉塵の形のトリグリシジル イソシアヌレートで、LC_{50}は650 mg/m^{3}であるが（Ciba-Geigy,1979a）、液状エアロゾルのトリグリシジル イソシアヌレートでは、300を超えるLC_{50}が認められた（Ciba-Geigy,1979b）。高濃度処理群では、鼻腔粘膜に軽い炎症が見られた。屠殺した動物では、本剤の投与に関連する臓器変化は認められていないが、実験中に死亡した動物には、部分的ではあるが、肺に出血が見られた。マウスに対しては、LC_{50}は2000 mg/m^3（3.2-3.9 μmの範囲の粒子の粉塵を、全身に暴露）であった（Bushy Run,1991）。臨床兆候としては、活動減退、眼や呼吸器に対する刺激が見られた。病理学的観察では、鼻、眼あるいは口の周囲にかさぶたの形成が認められ、また、肺の脱色性変化が見られた。

ラットにおける皮膚LD_{50}値は、2000 mg/kg体重以上である(Ciba-Geigy,1975b,1990b；Safepharm,1988b）。皮膚投与では、死亡の例はなく、また、暴露に依存した臨床的な毒性症状もなく、解剖に際しても、特に目立った変化は認められていない。

8.2 刺激性および感受性

ウサギを用いたいくつかの試験では、トリグリシジル イソシアヌレートは、皮膚に対して弱い刺激性を示し、72時間後までに無傷の皮膚に軽い紅斑および浮腫を誘発した（Ciba-Geigy,1979c,d,1982b；Safepharm,1988c,d）。トリグリシジル イソシアヌレートは、ウサギの眼に対し、角膜の懸濁や結膜水腫を含むかなり強い傷害性を示す（Ciba-Geigy,1979e,1982c）。

トリグリシジル イソシアヌレート（市販グレード）は、2種のMagnusson&Kligmanの改良試験で、モルモットの皮膚感作性に対して陽性であった（Ciba-Geigy,1988b；Safepharm,1988e）。この2つの試験では、雌雄各10匹のモルモットを一群として、最初にトリグリシジル イソシアヌレートに暴露し、惹起2週間後に試験した。一つの実験では（Ciba-Geigy,1988b）被験動物の25%に、もう一方の試験（Safepharm,1988e）では60%の動物に陽性反応が観察された。対照群では、皮膚感作は、誘導時あるいはトリグリシジル イソシアヌレートによる惹起時にも認められていない。

8.3 短期間暴露

ラットを用いる7日間の経口投与試験では、肺、腎臓、肝臓、胃、および小腸の肉眼的病理所見が報告されている。高濃度のトリグリシジル イソシアヌレート（雄では、216 mg/kg体重/日；雌では、172 mg/kg体重/日）を投与した場合に、腎細管障害、胃や十二指腸粘膜の出血性・変性変化が認められた。低濃度（雄では、54 mg/kg体重/日；雌では、43 mg/kg体重/日）では、腎細管のより軽度の変化が見られた（Shell,1971）。

CD-1雄マウスにトリグリシル イソシアヌレート 0、10、40、あるいは140 mg/m^{3}を1日6時間、5日間にわたって吸入投与（鼻のみ）した場合、高濃度処理群（40および140 mg/m^3）に致死作用、体重減少、肺の障害などが生じた。10 mg/m^{3}では、投与に依存する影響は観察されなかった。中濃度および高濃度で観察された毒性の臨床的所見は、嗜眠、眼瞼下垂、呼吸の低下、あえぎ呼吸などであった。肺、肝臓、腎臓および精巣については肉眼的病理所見と臓器重量が報告されている。病理学的所見では、黒ずん

だ赤色の肺、淡色の肝、淡色の腎あるいは小腸の充血などがあった（Safepharm,1991）。

8.4 長期暴露

一般的な亜慢性毒性試験あるいは慢性毒性試験は見当たらない。[1]

[1] フランスの国際毒性センター (CIT) が実施したラットを用いた慢性毒性/発がん性バイオアッセイの最終結果は、このCICADが作成された時点では入手できなかった。

8.5 遺伝毒性および関連試験

トリグリシジル イソシアヌレートの遺伝毒性については、*in vitro*および*in vivo*における広範な試験が行われている（表２および３）。トリグリシジル イソシアヌレートは、サルモネラ菌およびマウスリンパ腫細胞に変異原性を示し、チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験で陽性を示した。経口投与によって、ハムスターの骨髄細胞およびマウスの生殖細胞に染色体異常を誘発した。入手し得るデータによれば、トリグリシジル イソシアヌレートは、DNAをアルキル化する可能性があることを示唆している。

2つの逆変異アッセイにおいて、市販グレードのトリグリシジル イソシアヌレートは、S.typhimurium株TA1535、TA1538、TA98、およびTA100に対して、代謝活性化の有無に係わらず、復帰突然変異を誘発し、後者2種のサルモネラ菌株では影響がより顕著であった（Ciba-Geigy,1982d；Hazleton,1987）。トリグリシジル イソシアヌレートはTA1537に対しては変異原性を示さない。これらの試験の一つでは、トリグリシジル イソシアヌレートは、大腸菌WP2uvrAに対しても、代謝活性化の有無に係わらず、復帰突然変異性を示さなかったという（Ciba-Geigy,1982d）。全ての実験は、適切な陰性および陽性対照を併用しているため、これらの試験結果は、トリグリシジル イソシアヌレートは直接的に作用する変異原であることを示唆している。

マウスリンパ腫細胞アッセイでは、トリグリシジル イソシアヌレートは、代謝活性化の場合には6.0 μg/mlで、非代謝活性化の場合には2.8 μg/mlで、前進突然変異を誘発した（Ciba-Geigy,1983a）。トリグリシジル イソシアヌレートは、代謝活性化の有無に係わらず、チャイニーズ・ハムスターの卵巣細胞に対して、姉妹染色分体交換（SCE）および染色体異常を誘発している（Lovedayら,1990；Sofuniら,1990）。トリグリシジル イソシアヌレートは、チャイニーズハムスター肺細胞において、代謝活性化を伴わない染色体異常の誘発は陽性であり、代謝活性化を伴う場合には陰性であった（Sofuniら,1990）。ラットの肝細胞を用いる不定期DNA合成 (UDS) 試験では、トリグリシジル イソシアヌレート5-20 μg/mlの範囲以上で、明確な用量依存性が認められた（Ciba-Geigy,1988c）。しかしながら、ヒトの線維芽細胞を用いた同様の研究において、トリグリシジル イソシアヌレート400 μg/mlまでの濃度では、不定期DNA合成 (UDS) は誘導されなかった（Ciba-Geigy,1988a）。マウス胚繊維芽細胞を用いた2種類の細胞形質変換試験において、トリグリシジル イソシアヌレートは、8.8-5000 ng/mlの濃度範囲でも、形質転換コロニー数および大きさのいずれにおいても有意な増加は認められなかった（Ciba-Geigy,1983b,1986a）。

トリグリシジル イソシアヌレートは、ヒトリンパ球に対しては、2500 ng/mlまでの濃度で、染色体異常を誘発しなかった。ただ、1つの試験で、5000あるいは10000 ng/mlのいずれかのより高濃度で陽性という結果が報告されている。陽性対照では、かなりの数の異常が観察された。非常に遅いサンプリング時間しか使用していないため、この結果は疑わしいと考えられる（Ciba-Geigy,1985）。

ある実験では、雌雄のチャイニーズ・ハムスターに0、140、280あるいは560 mg/kg体重/日のトリグリシジル イソシアヌレートを2日間にわたって強制経口投与した。トリグリシジル イソシアヌレートは、2つの高濃度で、染色体異常による可能性を示唆する骨髄細胞の核の異常が、弱いながらも有意に上昇した（Ciba-Geigy,1983c）。

雌雄のチャイニーズ・ハムスターを用い、トリグリシジル イソシアヌレートの骨髄細胞の姉妹染色分体交換（SCE）の誘発性を調べるため、2種類の経口投与試験を実施した。一つの試験では、0、35、70、あるいは140 mg/kg体重のトリグリシジル イソシアヌレートを単回投与しているが、姉妹染色体交換の頻度は増加しなかった（Ciba-Geigy,1984）。トリグリシジル イソシアヌレートを0、140、280あるいは560 mg/kg体重を単回投与した場合には、いずれの用量でも骨髄細胞に姉妹染色体交換が用量依存的に増加した（統計学的に有意）（Ciba-Geigy,1983d）。妊娠10日目のマウスの腹腔内に、トリグリシジルイソシアヌレートを13.5、27、あるいは54 mg/kg体重を投与するスポットテストの結果は陰性であった。（Ciba-Geigy,1986d）。

表２: トリグリシジル イソシアヌレートの*in vitro*遺伝毒性

動物種 (試験系)	指標	濃度	結果* 活性化 あり	結果* 活性化 なし	文献
原核生物系					
サルモネラ (TA1535,TA1538, TA98, TA100)	遺伝子変異	1-10000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ	+	+	Hazleton, 1987
		5-5000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ	+	+	Ciba-Geigy,1982[d]
大腸菌 WP2*uvrA*	遺伝子変異	5-5000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ	-	-	Ciba-Geigy,1982[d]
動物系					
マウスリンパ腫細胞	遺伝子変異	0.375-6.0μg/ml	+	NT	Ciba-Geigy,1983[a]
		0.175-2.8μg/ml	NT	+	
ラット肝細胞	UDS	0.20-20 μg/ml	NT	+	Ciba-Geigy, 1988[c]
CHO 細胞	SCE	1.98-19.8μg/ml	+	NT	Loveday ら, 1990
		0.066-0.66μg/ml	NT	+	
CHO 細胞	染色体異常	10-100 μg/ml	+	NT	Loveday ら, 1990
		3-30 μg/ml	NT	+	
CHO 細胞	染色体異常	10-100 μg/ml	+	NT	Sofuni ら, 1990
		3-50 μg/ml	NT	+	
CHL 細胞	染色体異常	1.25-5 μg/ml	-	+	Sofuni ら, 1990
マウス胎児線維芽細胞	細胞形質変換	8.75-140 ng/ml	NT	-	Ciba-Geigy, 1983[b]
		0.3125-5 μg/ml	-	NT	Ciba-Geigy,1986[a]
ヒト細胞					
ヒトリンパ球	染色体異常	62.5-10000 ng/ml	NT	±	Ciba-Geigy, 1985
ヒト線維芽細胞	UDS	2.7-400 μg/ml	NT	-	Ciba-Geigy, 1988[a]

*NT=試験なし; + = 陽性;- = 陰性; ± = 判定不能 (equivocal)
CHO=チャイニーズハムスター卵巣由来細胞; CHL=チャイニーズハムスター肺由来細胞;

UDS=不定期DNA合成試験; SCE=姉妹染色分体交換

表３．トリグリシジル イソシアヌレートの*in vivo*遺伝毒性

動物種（試験系）	指 標	投与経路	用量	結果[a]	文 献
ﾁｬｲﾆｰｽﾞ・ﾊﾑｽﾀｰ骨髄細胞	核の異常	経口	0, 140, 280, 560 mg/kg b.w.	+	Ciba-Geigy, 1983[c]
ﾁｬｲﾆｰｽﾞ・ﾊﾑｽﾀｰ骨髄細胞	SCE	経口	0, 35, 70, 140 mg/kg b.w.	–	Ciba-Geigy, 1984
		経口	0, 140, 280, 500 mg/kg b.w.	+	Ciba-Geigy, 1983[d]
マウス精原細胞	染色体異常	経口	0, 43, 128 mg/kg b.w.	+	Ciba-Geigy, 1986[b]
		経口	0, 30, 125, 350 mg/kg b.w.	+	Hazleton, 1989[a]
		経口	0, 29, 58, 115 mg/kg b.w.	+	Hazleton, 1991
		経口	115 mg/kg b.w.	+	Safepharm, 1992
		吸入	0, 2.5, 10, 50 mg/m3	±	Bushy Run, 1992[a]
		吸入	0, 7.8 mg/m³	–	Safepharm, 1992
マウス精子細胞	染色体異常	経口	0, 32, 96 mg/kg b.w.	–	Ciba-Geigy, 1986[e]
マウススポットテスト	遺伝子変異	腹腔内	13.5, 27, 54 mg/kg b.w.	–	Ciba-Geigy, 1986[d]
マウス	優性致死変異	経口	0, 160, 480 mg/kg b.w.	±[b]	Ciba-Geigy, 1986[c]
		経口	0, 138, 275, 550 mg/kg b.w.	-[b]	Hazleton, 1989[b]
		吸入	0.25, 10, 50 mg/m³	–	Bushy Run,1992[b]
マウス胃袋、肝臓、精巣	DNA 結合	経口	5, 17, 200 mg/kg b.w.	+	Ciba-Geigy, 1993[c]
ラット肝細胞	DNA 結合	経口、腹腔内	20 mg/kg b.w.	+	Ciba-Geigy, 1993[a]

[a] NT=試験なし; + = 陽性;- = 陰性; ± = 判定不能 (equivocal)
[b] 処理後、交配期間最初の3週間のみ
SCE=姉妹染色分体交換

マウス生殖細胞を用いトリグリシジル イソシアヌレートが染色体異常を誘発するかについて、多くの経口投与試験が実施された。雄ICRマウスに0、30、125あるいは350 mg/kg体重のトリグリシジル イソシアヌレートを5日間投与した場合、最高の2用量で、精原細胞に対し染色体異常を誘発した（Hezleton,1989a）。他の試験では、雄の$B6D2F_1$マウスに0、29、58または115 mg/kg/体重のトリグリシジル イソシアヌレートを5日間投与したところ、全ての用量で、精原細胞に対する染色体異常誘発性が増加した（Hezleton,1991）。雄TifMAGfマウスに0、43あるいは128 mg/kg/体重のトリグリシジル イソシアヌレートを5日間投与した場合、精原細胞に染色体異常が用量依存的に出現したが、統計学的解析は行われていない（Ciba-Geigy,1986b）。雄マウスに0、32、96 mg/kg/体重のトリグリシジル イソシアヌレートを4日間投与しても、精母細胞には、染色体異常は見られなかったという（Ciba-Geigy,1986e）。トリグリシジル イソシアヌレート115 mg/kg/体重を単回経口投与した例では、精原細胞に染色体異常が認められてい

る（Safepharm,1992）。

吸入試験（全身暴露）では、マウスに0、2.5、10あるいは50 mg/m^3（粒子の大きさは2.5-3.5 μmの範囲）のトリグリシジル イソシアヌレートを1日6時間で、5日間暴露させた。精原細胞に対する影響は、染色体異常を指標としている。しかし、本実験結果からは明確な結論は出せなかった（Bushy Run,1992a）。それは、対照群で染色体異常の頻度が高く、また高濃度処理群（10および50 mg/m^3）では、観察に耐える細胞が非常少なく、細胞毒性率が測定されておらず、細胞毒性は明確に立証されていないためである。2.5 mg/m^{3}では、染色体異常数は、対照群よりもわずかに高かっただけで、対照の出現率も異常に高かった。雄CD-1マウスを用いたある吸入試験（鼻のみ）では、0、あるいは7.8 mg/m^{3}のトリグリシジル イソシアヌレート（平均粒子サイズは1.6 μm）に1日6時間、5日間暴露している。この単一濃度では、精原細胞に染色体異常は認められていない（Safepharm,1992）。これら両者の試験では、体重増加は影響を受けず、死亡例はなく、臨床症状も認められなかった。

優性致死試験では、雄TifMAGf（SPF）マウスに0、160あるいは480 mg/kg体重のトリグリシジル イソシアヌレートを投与（強制経口投与）した。高濃度を投与した雄と交配雌では、処理後1週間に交配した場合に、胎児の死亡が有意に増加したが、処理後2-3週間で交配した群では、増加しなかった（Ciba-Geigy,1986c）。処理後1-3週間に交配した低濃度処理群では、胎児死亡の増加は認められなかった。この研究結果については、結論は出ていない。雄ICRマウスを用いた実験では、0、138、275あるいは550 mg/kg/体重のトリグリシジル イソシアヌレートを同様に経口投与しているが、交配した雌に、胎児の死亡数に増加は認められなかった（Hazleton,1989b）。これらの実験では、交配期間は雄が暴露されてから最初の3週間だけであり、評価には限度がある。他の実験では、雄のCD-1に0.25、10、あるいは50 mg/m^{3}のトリグリシジル イソシアヌレートを吸入暴露させた。雄の生殖能力（すなわち、精子反応が陽性あるいは妊娠した雌物の数）の低下は、高濃度暴露群の雄では暴露後最初の3週および6週目後、中程度の濃度暴露群では、暴露後3週目のみに見られた。優性致死作用は認められなかったが、成熟精子成熟精子細胞およびB型精原細胞に対しての影響が示唆される。この実験は、交配期間が精子形成周期の全ての段階に及んだ唯一の優性致死試験である（Bushy Run,1992b）。

トリグリシジル イソシアヌレートの分子構造は、DNAをアルキル化する可能性を示している。雄のTifMAGf（SPF）マウスに、5、17あるいは200 mg/kg/体重のトリグリシジル イソシアヌレートを経口投与した研究において、トリグリシジル イソシアヌレートーDNA結合体の用量依存的な増加が認められた。DNAアルキル化は、共有結合指数として測定された。最高濃度では、暴露3時間後に、胃、肝臓および精巣で、それぞれ約30：7：1の共有結合指数を示した。肝臓に強い発がん性を示すアフラトキシンB1の共有結合指数は20000、中程度の発がん性を示す2-acetylaminofluoreneの共有結合指数が200であることと比較して、最も高い共有結合指数は、胃袋で8.9であった（Ciba-Geigy,1990c）。2つ目のDNAアルキル化試験は、雄のTifRAIf（SPF）ラットを用い、epoxide hydrolase活性を誘導するために、trans-stilbene oxideを0、100あるいは400 mg/kg/体重を前処理し、その後、経口的あるいは腹腔内にトリグリシジル イソシアヌレート（20 mg/kg/体重）を投与した。肝臓のミクロソーム中のepoxide hydrolaseの活性の用量依存的な増加は、トリグリシジル イソシアヌレートによるDNA結合の用量依存的な減少に関連しており共有結合指数として計算された。しかし、共有結合指数が比較的低いことから、トリグリシジルDNAと結合するイソシアヌレートの割合はわずかであることが示唆される。第７項目に示したように、2つのヒト肝臓で測定した、トリグリシジル イソシアヌレートを基質とするミクロソームのepoxide hedrolase活性は、非誘導のラット肝臓での活性よりも高かった (Ciba-Geigy,1993a)。

8.6　生殖毒性および発生毒性

一群10匹の雄ラットを用いて、トリグリシジル イソシアヌレート0,10,30あるいは100 ppm（mg/kg）を餌に混ぜて与え、13週の毒性／受精試験が行われた（CIT,1995）。この試験では、予備試験として、19日間による用量設定試験を行っているが、160あるいは640 ppm（mg/kg）のトリグリシジル イソシアヌレートを含む飼料を投与した動物で毒性兆候（腸間膜リンパ腺の肥大、前立腺および精腺の縮小）が観察された。本試験では、処理後64日に、各雄1匹を交配が起こるまで2匹の雌と同居させた。その後、雌は妊娠19日目に2群に分け（帝王切開あるいは自然分娩）飼育した。帝王切開群は、妊娠20目に屠殺し、卵巣、子宮を調べ、黄体数、生存あるいは死亡胎児数、吸収および着床部位を記録した。他のグループは、自然に分娩させ、出生仔数を記録し、胎児の臨床的所見および発生状況を観察した。産後22から25日の間に、自然分娩したグループを屠殺し、胸部および腹部の主な臓器を観察し、着床部位の数を記録した。雄については、解剖により、対照および高濃度処理群ともに全ての臓器重量、巨視的および顕微鏡的変化が記録され、特に他の試験群では一部の臓器が検査された。

暴露に関連した臨床的影響あるいは死亡は観察されなかった。体重増加は100 ppm (mg/kg) 処理群で、最初の6週にわたり、わずかに低かった。精子数は、用量依存的に減少した。即ち、非投与群と比較して、10、30、および100 ppm（mg/kg）のトリグリシジル イソシアヌレートを含む餌を投与した場合、それぞれ、5%、13%および23%減少した。精子の生存率は、対照とトリグリシジル イソシアヌレート処理群で、同程度であった。雄では、暴露に関連し不妊は認められず、トリグリシジル イソシアヌレートに暴露された雄と交配した雌の子孫に対して、胎児および出生児の発生影響は見られていない（CIT,1995）。しかしながら、本試験で用いられた高濃度（100 ppm；mg/kg）は、最高許容量ではないことに注意すべきである。

トリグリシジル イソシアヌレートの発生毒性に関して、これ以上のデータは入手できない。

9．ヒトへの影響

トリグリシジル イソシアヌレートおよびトリグリシジル イソシアヌレートを含む粉体塗料に暴露されたいくつかの事例研究で、アレルギー性の接触皮膚炎が報告されている。トリグリシジルイソシアヌレート（Nishiokaら,1988）や粉体塗料（FouldsおよびKoh,1992； MunroおよびLawrence,1992）の製造時、粉体塗料過程（Matthias,1988；McFaddenおよびRycroft,1993）やエポキシアクリレート用の硬化剤（Jolankiら,1994）など、トリグリシジル イソシアヌレート含有製品の塗布時、トリグリシジル イソシアヌレートに汚染された器材を洗浄する場合（Dooms-Goossensら、1989）に暴露は起こる。症状としては、皮膚炎、かゆみが、顔、手、腕、首や太ももの腫れなどとして現れる。すべての被験者がトリグリシジル イソシアヌレートのパッチテスト試験で陽性であった。

4年間にわたり、トリグリシジル イソシアヌレートを含む粉体塗料を使用していたスプレー塗装作業者に、喘息様の症状が出たという一例の報告がある（Piirilaら,1997）。症状としては、血中好酸球および血清免疫グロブリンE（IgE）の上昇、中程度の気管支の過敏症、および4%トリグリシジル イソシアヌレートおよび4%のトリグリシジル イソシアヌレートとラクトースを混合液の投与によってそれぞれ、23%および19%の1秒間強制呼吸量（FEV_1）の減少が見られた。その作業者の両手、顔、および体には湿疹も見受けられたが、皮膚プリックテストでは陰性であった。

抗がん剤としての、α-トリグリシジル イソシアヌレートの臨床開発中にヒトでの試験が行われた。これらの試験では、900 mg/kg体重まで用量のα-トリグリシジル イソシアヌレートをがん患者に種々の処方で静注している。毒性の徴候としては、骨髄抑制、吐き気、嘔吐、まれに高濃度（600 mg/kg体重以上）では、脱毛、白血球減少が見られた。注射部位に重篤な毒性症状（血栓静脈炎）が現れるため、α-トリグリシジル イソシアヌレートを制がん剤として使用することは続行されなかった（HSE,1992）。

トリグリシジル イソシアヌレートに関する疫学的研究は入手できなかった。

10. 実験室と自然界の他の生物への影響

トリグリシジル イソシアヌレートに関する生態毒性データは限られている。ゼブラフィッシュ（Brachydanio rerio）を用いた96時間の静的試験では、唯一の濃度でも死亡は観察されず、無影響濃度（NOEC）は77 mg/L以上であった（Ciba-Geigy,1988e）。ミジンコを用いた運動阻止の24時間EC_{50}値は、100 mg/L以上であり、NOEC値は、58 mg/Lであった（Ciba-Geigy,1988f）。これらの結果から、トリグリシジル イソシアヌレートは、急性暴露の条件下では、水棲動物に対してせいぜいわずかな毒性を示す程度であることが示された。本剤は水中での残留性が限られているため、慢性的な影響は予想されない。

11. 影響評価

11.1 健康影響の評価

11.1.1 有害性の同定と用量依存性に関する評価

ヒトへの健康影響は、接触皮膚炎と呼吸器感作1例のみが報告されている。

動物による急性毒性試験で、トリグリシジル イソシアヌレートは、経口および吸入試験によって毒性を示すが、皮膚毒性はさほど強くないことが明らかとなった。トリグリシジル イソシアヌレートの眼に対する刺激性は強い。また、皮膚感作物質ではあるが、皮膚刺激物質ではない。短時間の反復投与試験では、腎臓、肺、胃・十二指腸および精子細胞に傷害性を示す。ラットを用いる亜慢性毒性・生殖試験において、食餌中のトリグリシジル イソシアヌレートの濃度が100 ppm（100 mg/kg）までで観察された影響は、精原細胞の用量依存的な減少のみであった。

トリグリシジル イソシアヌレートは、構造上から見て、直接的に変異原性を示す可能性がある。トリグリシジル イソシアヌレートのDNAとの結合については、経口投与後のマウス肝臓、精巣、および胃について測定された。本剤は、一連の*in vitro*変異原性試験で陽性を示した（細菌および哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験、不定期DNA合成試験、姉妹染色分体交換試験、および染色体異常アッセイ）。遺伝毒性は、*in vivo*試験、体細胞（骨髄）および精巣中の生殖細胞でも観察されている。従って、トリグリシジル イソシアヌレートは、遺伝性の突然変異を引き起こし、遺伝的損傷引き起こすことが実証されていることから、潜在的な発がん性の影響も懸念される。

遺伝毒性試験によって、トリグリシジル イソシアヌレートを吸入させた場合、マウスの精原細胞に対して、細胞毒性と染色体異常を引き起こすことが明らかにされており、生殖に影響を及ぼす危険性がある。ラットを用いて、13週間、餌に混ぜて投与した実験では、雄の生殖機能に対して影響を示さなかったが、この実験では、濃度が低

いことから，確固たる結論は出せない。全体的に見ると、トリグリシジル イソシアヌレートの生殖毒性については、十分に調査されていない。トリグリシジル イソシアヌレートは直接的に作用する*in vivo*変異原性物質ではあるが、総合的に毒性を評価するための無影響量を算出することは不適当と思われる。

11.1.2 トリグリシジル イソシアヌレートに対する規制値の評価

トリグリシジル イソシアヌレートが一般の人々に暴露される可能性はごく低いと思われる。ヒトの健康に対する主なリスクは、吸入による職場暴露である。トリグリシジル イソシアヌレートの職業性暴露に関する規制値の根拠となるヒトや動物のデータは非常に限られている。動物実験から入手できるデータに基づくと、慢性的に重大な影響は、トリグリシジル イソシアヌレートの遺伝毒性の強さであろう。トリグリシジル イソシアヌレートは、*in vivo* で直接的に作用する変異原であり、ヒトの健康に対して、これ以上下げればリスクがないという濃度レベルを特定することは出来ない。

11.1.3 環境中サンプルの特性

トリグリシジル イソシアヌレートには遺伝毒性があるため、無影響濃度を決定することは出来ず、また、定量的リスク評価は適切でないと考えられる。この化学物質への一般の人々の暴露は極めて低いと思われる。遺伝毒性および感作作用があるため、職場での暴露は実行可能な最低レベルに維持されるべきであろう。

11.2　環境影響の評価

トリグリシジル イソシアヌレートは、環境への暴露が少ないため、有害な影響をもたらすとは予想されない。廃棄物中に含まれるトリグリシジル イソシアヌレートの多くは、トリグリシジル イソシアヌレート含有材料のコーティングマトリックスと結合しているため、実質的に移動しない。生分解性が早いため、環境中に流出してくる量は極めて限られた量であると思われる。

トリグリシジル イソシアヌレートおよびトリグリシジル イソシアヌレートを含む粉体塗料は、微量ながら環境あるいは汚水中にも放出されるかも知れない。入手可能な生態学的データの範囲では、水棲動物に対する急性的毒性は低い（NOEC58 mg/L以上）。慢性的影響は、本剤の水中における寿命が短いために、予想されない。

12. 国際機関によるこれまでの評価

トリグリシジル イソシアヌレートに対して、国際機関による過去の評価は確認されていない。国際的なハザード分類やラベリングに関する情報は、国際化学物質安全性カード（International Chemical Safey Card）に収められている。

13. ヒトの健康保護と緊急アクション

ヒトに対する有害性については、予防、防護および応急処置の推奨事項とともに、国際化学物質安全性カード（International Chemical Safety Card）（ICSC1274）に含まれている。

13.1　ヒト健康に対する有害性

トリグリシジル イソシアヌレートは、皮膚感作性を持ち、また、ヒトに対して、遺伝的傷害性を示す可能性がある。さらに、本剤は眼に対して強い傷害性を示す。

13.2 医者への忠告

中毒を起こした場合には、治療は支持療法である。

14. 現行の規制，ガイドラインおよび基準

国内規制、ガイドラインおよび基準については、International Register of Potentially Toxic Chemicals（IRPTC）に記載されている。これは、ジュネーブにあるUNEP Chemicals（IRPTC）から取り寄せることが出来る。

読者は、ある国で採用された化学物質に関する規制上の決定が、当該国の法律のもとでのみ十分その効力を発揮することを知っておくべきである。全ての国の規制あるいはガイドラインは不変のものではなく、実際に適用する前に、適切な行政上の権限で、常に確認されるべきものである。

ＣＩＣＡＤ原著には国際化学物質安全性カードが添付されているが https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=ja を参照されたい

REFERENCES

Ames M, Kovach JS, Rubin J (1984) Pharmacological characterization of Teroxirone, a triepoxide antitumour agent in rats, rabbits and humans. *Cancer research,* 44:4151-4156.

Atassi G, Spreafico F, Dumont P, Nayer P, Klatersky J (1980) Antitumoral effect in mice of a new triepoxide derivative: 1,3,5-triglycidyl- *S*-triazinetrione (NSC 296934). *European journal of cancer,* 16(12):1561-1567.

Bushy Run (1991) PL90-810: Acute dust inhalation toxicity test in mice. Export, PA, Bushy Run Research Center.

Bushy Run (1992a) PL90-810: Chromosomal aberrations assay in mouse spermatogonial cells, Project No. 54-520. Export, PA, Bushy Run Research Center.

Bushy Run (1992b) Dominant lethal assay of inhaled PL 90-810 dust in CD-1 mice (No. 54-515). Export, PA, Bushy Run Research Center.

Ciba-Geigy (1975a) Acute oral toxicity in the rat of TK 10622 (No. SISS 4735). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1975b) Acute dermal toxicity of TK 10622 in the rat. Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1979a) Acute aerosol inhalation toxicity in the rat of TK 10622/3 (No. 790339). Basel,

Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1979b) Acute aerosol inhalation toxicity in the rat of TK 10622 (No. 790336). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1979c) Skin irritation in the rabbit after single application of TK 10622/3 (No. 790340). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1979d) Skin irritation in the rabbit after single application of TK 10622 (No. 790337). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1979e) Eye irritation in the rabbit after single application of TK 10622/3 (No. 790341). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1982a) Acute oral toxicity in the rat (No. 820694) with TK 10622. Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1982b) Acute skin irritation in the rabbit with TK 10622 (No. 820697). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1982c) Acute eye irritation study in the rabbit with TK 10622 (No. 820696). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1982d) Salmonella and Escherichia/ liver microsome test with TK 10622. Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1983a) L5178Y/TK+/œ mouse lymphoma mutagenicity test with TK 10622 (No. 830797). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1983b) BALB/3T3 cell transformation assay with TK 10622 (No. 820934). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1983c) Nucleus anomaly test in somatic interphase nuclei of Chinese hamster with TK 10622 (No. 820931). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1983d) Sister chromatid exchange studies on somatic cells of the Chinese hamster (No. 820932). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1984) Sister chromatid exchange studies on somatic cells of Chinese hamster (No. 830989). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1985) Chromosome studies on human lymphocytes in vitro with TK 10622 (No. 850071). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1986a) Transformation/liver microsome test with TK 10622 (No. 850072). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1986b) Chromosome studies on male germinal epithelium of mouse spermatogonia (No. 850067). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1986c) Dominant lethal test, mouse, three weeks (No. 850069). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1986d) Mammalian spot test, mouse, 8 weeks (No. 850070) with TK 10622. Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1986e) Chromosome studies on male epithelium mouse spermatocytes (No. 850068) with TK 10622. Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1988a) Autoradiographic DNA repair test on human fibroblasts with TK 10622 (No. 874267). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1988b) Skin sensitization test in the guinea pig, modified maximization test (No. 884210). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1988c) Autoradiographic DNA repair test on rat hepatocytes with TK 10622 (No. 874266). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1988d) Report on the test for ready biodegradability of TK 10622 in the modified Sturm test (Report No. 884053). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1988e) Report on the test for acute toxicity of TK 10622 to zebra fish (Brachydanio rerio). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1988f) Report on the test for acute toxicity of TK 10622 to Daphnia magna. Basel, Ciba-Geigy Ltd, March.

Ciba-Geigy (1990a) Acute oral toxicity in the rat (No. 894516) of TK 10622 (Araldite PT 810). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1990b) Acute dermal toxicity in the rat (No. 894517) with TK 10622 (Araldite PT 810). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1990c) Potential for DNA binding of Araldite PT 810 (No. PS32-01903). Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1991) Analytical method, Araldite PT 810 pure in powder coatings. Basel, Ciba-Geigy

Ltd.

Ciba-Geigy (1993a) Hazard assessment with Araldite PT 810: Inactivation by subcellular liver fractions and binding to liver DNA, Project No. 924004. Basel, Ciba-Geigy Ltd.

Ciba-Geigy (1993b) Report on the test for inherent biodegradability in a combined Zahn-Wellers/carbon dioxide evolution test of Araldite PT 810. Basel, Ciba-Geigy Ltd.

CIT (1995) 13-week toxicity study and fertility study by oral route (dietary admixture) in male rats with PT 810(R) (TGIC). Miserey, Centre Internationale de Toxicologie.

Dooms-Goossens A, Bedert R, Vandaele M, Degreef H (1989) Airborne contact dermatitis due to triglycidyl isocyanurate. Contact dermatitis, 21(3):202-203.

Foulds IS, Koh D (1992) Allergic contact dermatitis from resin hardeners during the manufacture of thermosetting coating paints. Contact dermatitis, 26:87-90.

Hazleton (1987) Mutagenicity test on Araldite PT 810 in the Ames Salmonella/microsome reverse mutation assay (No. E-9782-0-401). Veenendaal, Hazleton Biotechnologies.

Hazleton (1989a) Mutagenicity test on PL88-810 in the mouse spermatogonial cell cytogenetic assay (No. 10386-0-474). Kensington, MD, Hazleton Laboratories America Inc.

Hazleton (1989b) Mutagenicity test on PL88-810 in the dominant lethal assay (No. 10386-0-471). Kensington, MD, Hazleton Laboratories America Inc.

Hazleton (1991) Study to evaluate the chromosome damaging potential of TK 10622 (PT810 [TGIC, 97%]) by its effects on the spermatogonial cells of treated mice. Heslington, York, Hazleton Microtest.

Howard P (1989) Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Vol.1. Large production and priority pollutants.
Chelsea, MI, Lewis Publishers, p. 485.

HSE (1992) Toxicity review 27 - Part 1: Triglycidyl isocyanurate. United Kingdom, Health and Safety Executive, HMSO Publication (ISBN 0 11 886343 6).

HSE (1994) Triglycidyl isocyanurate, a review of use and exposure. United Kingdom, Health and Safety Executive, Hygiene Technology and Chemical Agents Unit.

IPCS (1997) International Chemical Safety Card - Triglycidyl isocyanurate. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (No. 1274).

Jolanki R, Kanerva L, Estlander T, Tarvainen K (1994) Concomitant sensitization to triglycidyl isocyanurate, diaminodiphenylmethane and 2-hydroxyethyl methacrylate from silk-screen printing coatings in the manufacture of circuit boards. Contact dermatitis, 30:12-15.

Loveday KS, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro. V: Results with 46 chemicals. Environmental and molecular mutagenesis, 16:272-303.

Matthias CG (1988) Allergic contact dermatitis from triglycidyl isocyanurate in polyester paint pigments. Contact dermatitis, 19(1):67-68.

McFadden JP, Rycroft RJG (1993) Occupational contact dermatitis from triglycidyl isocyanurate in a powder paint sprayer. Contact dermatitis, 28:251.

Munro CS, Lawrence CM (1992) Occupational contact dermatitis from triglycidyl isocyanurate in a powder paint factory. Contact dermatitis, 26:59.

Neidhart JA (1984) Phase I trial of Teroxirone Cancer treatment reports, 68:1115-1119.

NICNAS (1994) Priority Existing Chemical No.1 - Triglycidyl isocyanurate, full public report, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. Canberra, Australian Government Publishing Service, April.

Nishioka K, Ogasawara M, Asagami C (1988) Occupational contact allergy to triglycidyl isocyanurate (TGIC, TEPIC). Contact dermatitis,19(5):379-380.

Nissan (no date) TEPIC, information on basic properties. Tokyo, Nissan Chemical Industries Ltd.

Piirila P, Estlander T, Keskinen H, Jolanki R, Laakkonen A, Pfaffli P, Tupasela O, Tuppurainen M, Nordman H (1997) Occupational asthma caused by triglycidyl isocyanurate (TGIC). Clinical and experimental allergy, 27:510-514.

Rubin J, Kovach JS, Ames MM, Moertel CG, Creagan ET, O'Connell MJ (1987) Phase I study of two schedules of Teroxirone.Cancer treatment reports, 71:489-492.

Safepharm (1988a) TEPIC-G: Acute oral toxicity test in the rat (No. 14/10). Derby, Safepharm Laboratories Ltd.

Safepharm (1988b) TEPIC-G: Acute dermal toxicity (limit test) in the rat (No. 14/11). Derby, Safepharm Laboratories Ltd.

Safepharm (1988c) TEPIC-G: Acute dermal irritation test in the rabbit (No. 14/12). Derby, Safepharm Laboratories Ltd.

Safepharm (1988d) TEPIC-G: Acute dermal irritation test in the rabbit (24-hour exposure) (No. 14/13). Derby, Safepharm Laboratories Ltd.

Safepharm (1988e) TEPIC-G: Magnusson and Kligman maximisation study in the guinea pig (No. 14/14). Derby, Safepharm Laboratories Ltd.

Safepharm (1991) TEPIC SP: Five-day repeat exposure inhalation toxicity study in the male mouse (No. 14/68). Derby, Safepharm Laboratories Ltd.

Safepharm (1992) TGIC technical and TGIC ten per cent powder: Chromosome analysis in mouse spermatogonial cells, comparative inhalation study (No. 14/75) [draft]. Derby, Safepharm Laboratories Ltd.

Scheunert I (1992) Transformation and degradation of pesticides in soil. In: Ebing W, ed. Terrestrial behavior of pesticides. Berlin, Springer-Verlag, p. 64.

Shell (1971) Toxicity studies on the diglycidyl esters of tetrahydrophthalic and hexahydrophthalic acids and of triglycidylisocyanurate: Repeated dosing experiments with rats (TLGR.0019.71). London, Shell Research Ltd.

Sofuni T, Matsuoka A, Sawada M, Ishidate M Jr, Zeiger E, Shelby MD (1990) A comparison of chromosome aberration induction by 25 compounds tested by two Chinese hamster cell (CHL and CHO) systems in culture. Mutation research, 241:175-213

APPENDIX 1 - SOURCE DOCUMENT

National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme - Triglycidyl Isocyanurate, Priority Existing Chemical No. 1, Full Public Report (1994)

Copies of the NICNAS (1994) report on triglycidyl isocyanurate (prepared by D. Willcocks, L. Onyon, C. Jenkins, and B. Diver) may be obtained from:

Australian Government Publishing Service
Mail Order Service
GPO Box 84

Canberra 2601, Australia

NICNAS reports are prepared to meet the requirements of the Industrial Chemicals Notification and Assessment Act, 1989, as amended. In the preparation of the assessment report, both internal and external peer review are undertaken. Under the NICNAS legislation, applicants for the assessment of a chemical (i.e.importers and manufacturers of the chemical) may apply for variations to the draft report. The following companies participated in the review of the assessment at this stage: Ciba-Geigy Australia Ltd, Dulux Powder Coatings, Evode Powder Coatings Pty Ltd, Itochu Australia Ltd, Jotun Powder Coatings Pty Ltd, Sumitomo Australia Ltd, Taubmans Pty Ltd, and Western Coatings Ltd.

In the assessment of triglycidyl isocyanurate, Ciba-Geigy Australia Ltd made several requests to vary the assessment report - notably in the areas of acute toxicity and mutagenicity - which the Director of NICNAS refused. Consequently, Ciba-Geigy lodged an application for review of the Director's decision with the independent Administrative Appeals Tribunal (members included Justice D.F. O'Connor and Professor G. Johnston, Sydney University).The Administrative Appeals Tribunal looked at all the material relevant to the assessment decisions in question and upheld the Director's decisions.[1] During the Administrative Appeals Tribunal review process, the following expert witnesses were called upon: Dr D.J. Birkett, Flinders University School of Medicine, Australia; Dr M.E. McManus, University of Queensland, Australia; Dr H.J. Weideli, Ciba-Geigy Ltd, Basel, Switzerland; Dr C. Winder, University of New South Wales, Australia; and Dr E. Zeiger, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA.

---

[1] Administrative Appeals Tribunal, No. P93/339, Re Ciba-Geigy Australia Ltd (Applicant) and Worksafe Australia (Respondent), March 1994.

APPENDIX 2 - CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on triglycidyl isocyanurate was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact
with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

Ciba Speciality Chemicals Inc., Basel, Switzerland

Department of Health, London, United Kingdom

Department of Public Health Promotion, Prague, Czech Republic Environment Canada, Ottawa,

Canada

Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom

Health Canada, Ottawa, Canada

National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary National Institute of Public Health,

Oslo, Norway

United States Department of Health and Human Services (National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, USA; National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, USA)

United States Environmental Protection Agency (National Center
for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Research Triangle Park, USA)

APPENDIX 3 - CICAD FINAL REVIEW BOARD

Berlin, Germany, 26-28 November 1997 Members

Dr H. Ahlers, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Mr R. Cary, Health Directorate, Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Huntingdon, United Kingdom

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany (Chairperson)

Mr J.R. Hickman, Health Protection Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada (Rapporteur)

Dr K. Paksy, Department of Reproductive Toxicology, National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

Mr V. Quarg, Ministry for the Environment, Nature Conservation & Nuclear Safety, Bonn, Germany

Mr D. Renshaw, Department of Health, London, United Kingdom

Dr J. Sekizawa, Division of Chemo-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Prof S. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Alexandria University, Alexandria, Egypt (Vice-Chairperson)

Dr M. Wallen, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Ms D. Willcocks, Chemical Assessment Division, Worksafe Australia, Camperdown, Australia

Dr M. Williams-Johnson, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr K. Ziegler-Skylakakis, Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zuer Pruefung gesundheitsschaedlicher Arbeitsstoffe, GSF-Institut fuer Toxikologie, Neuherberg, Oberschleissheim, Germany

Observers

Mrs B. Dinham,[1] The Pesticide Trust, London, United Kingdom

Dr R. Ebert, KSU Ps-Toxicology, Huels AG, Marl, Germany (representing ECETOC, the European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals)

Mr R. Green,[1] International Federation of Chemical, Energy, Mine and General Workers' Unions, Brussels, Belgium

Dr B. Hansen,[1] European Chemicals Bureau, European Commission, Ispra, Italy

Dr J. Heuer, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Mr T. Jacob,[1] DuPont, Washington, DC, USA

Ms L. Onyon, Environment Directorate, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France

Dr H.J. Weideli, Ciba Speciality Chemicals Inc., Basel, Switzerland (representing CEFIC, the European Chemical Industry Council)

Secretariat

Dr M. Baril, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr R.G. Liteplo, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms L. Regis, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr A. Strawson, Health and Safety Executive, London, United Kingdom

Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

---

[1] Invited but unable to attend.