

## 有害性総合評価表

1  
2  
3

物質名：メチレンビス（4,1-シクロヘキシレン）＝ジイソシアネート

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p>ラット  吸入：LC<sub>50</sub> = 434 mg/m<sup>3</sup> (4 時間) (エアロゾル)  雄 295 mg/m<sup>3</sup> (4 時間) (エアロゾル)  雌 307 mg/m<sup>3</sup> (4 時間) (エアロゾル)</p> <p>経口：LD<sub>50</sub> = 9,900 mg/kg 体重</p> <p>ウサギ  経皮：LD<sub>50</sub> = 10,000 mg/kg 体重以上</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ラット、モルモットを用いたメチレンビス（4,1-シクロヘキシレン）＝ジイソシアネート（水添 MDI）の急性吸入ばく露試験において、151mg/m<sup>3</sup>以上の濃度で呼吸器症状を認め、死亡例は 388mg/m<sup>3</sup>以上で認められ、ばく露直後から 4 日後までに死亡した。</li> <li>ウサギの皮膚に水添 MDI を塗布して急性毒性を調べた結果、死亡したウサギはなく、一過性の活動低下と食欲の低下が高用量の 2 群に認められた。</li> </ul>
イ 刺激性／ 腐食性	<p>皮膚刺激性／腐食性：あり</p> <p>根拠：ウサギに対して液体試料と固体試料の水添 MDI の皮膚刺激性の検討では、軽度の刺激性を認めた。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性／刺激性：軽度</p> <p>根拠：ウサギの両眼結膜に水添 MDI の液体試料と固体試料を点眼したところ、軽度の刺激性作用を認めたが、回復傾向を示した。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠：ポリウレタン工場で水添 MDI のばく露によるアレルギー性皮膚炎の発生が報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1981 年にガラス瓶のひび割れ防止のために水添 MDI をコーティングするプロセスが加わった工場において、15 人の作業者のうち 11 名にアレルギー性及び非アレルギー性の皮膚反応が認められた。</li> <li>Buehler assay、マウス耳介腫脹れテスト、局所リンパ節試験で皮膚感作性が認められている。</li> </ul> <p>呼吸器感作性：判断できない</p> <p>根拠：モルモットの吸入ばく露試験で、軽度の遅延型アレルギー反応を認めており、</p>

	<p>弱い呼吸器感作性があったとの報告があるが、ヒトでの知見はなく、判断できない。</p>
<p>エ 反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）</p>	<p>NOAEL = 1 mg/m<sup>3</sup></p> <p>根拠：Wistar ラットに、0、1、6、36 mg/m<sup>3</sup>の水添MDIを6時間/日、5日間/週、4週間鼻部吸入ばく露させた結果、1 mg/m<sup>3</sup>では、異常は認めなかったが、6 mg/m<sup>3</sup>で鼻汁などの毒性評価の境界領域の反応を示した。高濃度の36 mg/m<sup>3</sup>では、呼吸器刺激症状と肺に明確な炎症が認められた。呼吸刺激性に対するNOAELは1 mg/m<sup>3</sup>とされた。</p> <p>不確実係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差（10）、ばく露期間（10）</p> <p>評価レベル = 0.0007 ppm (0.0075 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：1 mg/m<sup>3</sup> × 6/8（時間補正） × 5/5（日数補正） × 1/100（種差及びばく露期間） = 0.0075 mg/m<sup>3</sup> (0.0007 ppm)</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：妊娠前の投与による呼吸器系への影響が認められる濃度で、受胎率が低下しているが、催奇形性試験ではほとんど影響がみられていない。従って、生殖毒性ありとは判断できない。</p> <p>（参考）</p> <p>NOAEL = 6 mg/m<sup>3</sup></p> <p>根拠：Wistar ラットに0、1、6、36 mg/m<sup>3</sup>の水添MDIを1日6時間、雌雄の親動物（F0）に、交配2週間前から約2週間の交配中、及び雄では少なくとも28日間、それぞればく露させ、雌には妊娠19日までと分娩後4～6日まで鼻部吸入ばく露させた。6 mg/m<sup>3</sup>以下の濃度では、体重増加、臓器の病理所見、受精率（insemination index）、出産率、着床痕数などに顕著な変化を認めなかった。但し、受胎率の低下が36 mg/m<sup>3</sup>で認められた。授乳期の児動物（F1）には、症状を認めず、体重増加も対照と同等であった。受胎率の低下に基づき、NOAELは6 mg/m<sup>3</sup>とされた。</p> <p>不確実係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差（10）</p> <p>評価レベル = 0.042 ppm (0.45 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：6 mg/m<sup>3</sup> × 6/8（時間補正） × 1/10（種差） = 0.45 mg/m<sup>3</sup> (0.042 ppm)</p>
<p>カ 遺伝毒性</p>	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：細菌を用いた復帰突然変異試験と哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験とも結果は陰性であった。しかし、<i>In vitro</i>の報告は少なく、<i>in vivo</i>の報告もないことから判断できない。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：報告なし</p>

ク 神経毒性	<p>神経毒性：判断できない</p> <p>根拠：ラットに 20 ppm、5 時間の吸入ばく露により死亡が見られた。これらのラットでは振戦と痙攣を伴う激しい呼吸器刺激性、肺の重度のうっ血と水腫がみられた（ACGIH 2001）。これを踏まえ、モデル SDS では、特定標的臓器毒性（単回ばく露）区分 1（中枢神経系、呼吸器）とされた。しかしながら、この症状は、致死量（LC50=295～434 mg/m<sup>3</sup>（27.4～40.4 ppm））に近い量のばく露であり、神経毒性によるものと判断できない。</p>
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TLV-TWA：0.005 ppm（0.054 mg/m<sup>3</sup>）（1988 年設定）</p> <p>根拠：Toluene diisocyanate（TDI）の毒性データ（Health Factors 及び標的臓器は、呼吸器感作（喘息）、気管支炎・肺炎・肺浮腫、眼・粘膜・呼吸器刺激性とされている）<sup>注</sup>をもとに基準値を設定している。TDI とその水酸化物は、動物試験で脾臓や肝臓に腫瘍誘発能をもっており、TLV-TWA は、0.005 ppm である。十分な知見が認められるまでは、暫定値として、TDI の TWA である 0.005 ppm を採用する。</p> <p><sup>注</sup>TDI の TLV-TWA は 2016 年に 0.005 ppm から 0.001 ppm に変更された。今回の TLV は、ヒト及び動物に対する感作性物質としてのデータから導出された。TDI 起因の職業性喘息の発生率は、1961～1970 年にかけては、5.6%であったのに対して、1967～1979 年にかけては 1.8%に、1980～1996 年にかけては 0.7%まで減少した。これらのデータにおける TDI 濃度は、それぞれ順に、0.02ppm、0.0034～0.01ppm、0.0003～0.0027ppm に対応している。2007 年に行われた調査における TDI の 136 人の職業ばく露においては、眼についての所見が増え、気道や鼻出血のような所見は減少した。このときの職場における平均濃度は 1ppb 未満であった。そこで、TLV-TWA を 1ppb とすることで、更なる職業性喘息の発生抑制が期待されている。</p> <p>日本産業衛生学会：設定なし</p> <p>DFG MAK：設定なし Sh（皮膚感作性物質）（2015 年設定）</p> <p>根拠：水添 MDI にばく露された経験を有する湿疹患者の経皮試験で、水添 MDI に対する陽性結果が複数の症例が報告されている。このことから、ヒトにおいて皮膚感作性があると結論付けることができる。動物試験結果は、必ずしも一貫性はないが多くの場合陽性であり、このヒトにおける所見を補強するものである。さらに、構造的な観点からも水添 MDI の接触感作性は妥当と考えられるので、水添 MDI には「Sh」マークを付与する。</p> <p>水添 MDI の呼吸器に対するアレルギー誘発作用については、臨床所見がなく、また実験動物での試験結果からもヒトに対する作用を明確に評価することができないため、構造的には呼吸器感作性が疑われるものの、「Sa」マークは付与しない。</p>

	NIOSH REL : Ceiling 0.01 ppm (0.11 mg/m <sup>3</sup> )
--	--

4