

## 有害性総合評価表

物質名： メチレンビス (4,1-フェニレン) =ジイソシアネート (MDI)

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 369mg/m<sup>3</sup> (4h) (オス) 380 mg/m<sup>3</sup> (4h)  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 31.6 g/kg 体重</p> <p><u>マウス</u>  吸入毒性：データなし  経口毒性：データなし</p> <p><u>ウサギ</u>  経口毒性：データなし</p> <p><u>健康影響</u></p> <p><u>動物への影響</u>  モルモットやマウスに MDI の 3 時間吸入ばく露で呼吸数が減少するなどの呼吸器影響がみられる。</p> <p><u>ヒトへの影響</u>  MDI のばく露を受けた作業員では喘息症状や胸部絞扼感が認められる。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>根拠：ウサギの皮膚に対して刺激性がある。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <p>根拠：ウサギの眼に対して刺激性がある。</p> <p>ヒトの眼、鼻、喉の刺激作用がある。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠：モルモットで皮膚感作性がみられ、マウスでは MDI 0.6 mg/kg から 37 mg/kg の範囲の適用で量-反応関係を示して肥厚した。</p> <p>ヒトでは MDI ばく露者で接触性皮膚炎が観察された。</p> <p>呼吸器感作性：あり</p> <p>根拠：モルモットで MDI の濃度 17.4 mg/m<sup>3</sup>、22.4 mg/m<sup>3</sup> の吸入実験で一定の潜伏期間の後に 1 回換気量が減少した。吸入感作の後、MDI-グロブリン抱合体の皮内投与で陽性の皮膚反応を示した。また、MDI を皮内投与したのち特異的 IgE 抗体が血中で検出され、さらに、肺の感作性亢進も認められた。</p> <p>ヒトにおいて MDI ばく露者で過敏性肺臓炎と喘息が観察されている。</p>

<p>エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)</p>	<p>LOAEL =0.23 mg/m<sup>3</sup></p> <p>根拠：雌ラットを用いた MDI (純度 99.5%) を 0.23、0.70、2.05 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 1 日 18 時間、週 5 日、24 か月ばく露を行った。その結果、ばく露濃度に有意に関連した肺胞・細気管支上皮の増生、間質の線維症、粒子を貪食したマクロファージの集積の肺病変が認められた。肺胞上皮細胞の増生は高濃度群で発生率が有意に増加し、量一反応関係を示す傾向があり、高濃度群では呼吸機能の低下と関連していた。すべての群の各評価時点で肺相対重量は有意に増加した。各ばく露濃度で肺相対重量の増加が認められたので、LOAEL を 0.23 mg/m<sup>3</sup> とした。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)</p> <p>評価レベル =5.2×10<sup>-3</sup> mg/m<sup>3</sup></p> <p>計算式：0.23 mg/m<sup>3</sup>×18/8×5/5×1/100=5.2×10<sup>-3</sup> mg/m<sup>3</sup></p>
<p>オ 生殖・発生毒性</p>	<p>判断できない</p> <p>根拠：Wistar 雌ラットに妊娠 6 から 15 日まで MDI エアロゾル 1, 3, 9 mg/m<sup>3</sup> に 1 日 6 時間ばく露し妊娠 20 日に解剖した。高用量群で胸骨分節のわずかではあるが有意な増加がみられたほか胎児に影響はみられなかったとの報告があるが、出生後についての報告がないため生殖・発生毒性の有無は判断できない。</p>
<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)</p>	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：当該物質は試験に用いた溶媒である DMSO と反応し遺伝毒性物質であるメチレンジアニリンとなるため、試験が適切に実施されたか不明であり、当該物質の遺伝毒性は判断できない。</p> <p>・本物質は労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験の結果、変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>判断できない</p> <p>根拠：IARC はヒトではイソシアネート類の疫学調査より不確実な発がん性の証拠があり、実験動物では MDI ポリマーの試験により限られた発がん性の証拠があるが、発がん性がある物質かは分類できないとしている。</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH</p> <p>TLV-TWA : 0.005 ppm (0.051 mg/m<sup>3</sup>)、(1988 : 設定年)</p> <p>根拠(妥当性の評価)：現時点では、MDI は特に呼吸器官に対する感作性や呼吸機能低下に対して TDI によって引き起こされる毒性との違いが明確ではない。TDI と毒性が類似していること、さらに MDI のより明らかなばく露データがないことから、MDI の TLV-TWA は TDI の TLV-TWA である 0.005ppm を勧告する。勧告された</p>

MDI の TLV は必ずしも感受性の高い労働者に対して感作性やアレルギー反応を防ぐものではなく、できる限り MDI のばく露濃度は勧告された TLV よりも低く保持すべきである。

日本産業衛生学会

許容濃度：0.05 mg/m<sup>3</sup>、気道感作性物質 第 1 群（1993：設定年）

根拠(妥当性の評価)：MDI は常温常圧での蒸気圧が TDI より低く、TDI を MDI に代替すると見かけ上、刺激症状、喘息発生頻度、呼吸機能影響は小さくなるために使用量が増加しているが、同一ばく露レベルにおける MDI と TDI の健康影響を比較した報告はない。一方、ばく露レベルは不明であるが、高濃度では反応性の強い有機粒子として過敏性肺臓炎を起こすことは明らかであり、また、DNA に影響を与える可能性も示唆されている。以上より、MDI の許容濃度設定にあたり TDI の許容濃度より低い値に設定する根拠はなく、TDI 許容濃度と対応する等モル濃度の勧告が妥当であるとし、0.05mg/m<sup>3</sup>(吸入性エアロゾル)を勧告した。

DFG

MAK：0.05 mg/m<sup>3</sup>（吸入性分画）ピークばく露限度カテゴリー：I(1)<sup>55</sup>、H（経皮吸入の危険性）、Sah（気道、皮膚感作性の危険）、C（MAK, BAT 値をまもれば胚、胎児への障害を恐れる理由はない）

根拠(妥当性の評価)：実験動物およびヒトでの研究結果から、刺激性や呼吸器官の感作性が MDI でみられる顕著な影響である。高濃度の MDI は呼吸数を減少し、呼吸困難や呼吸不全を引き起こす。労働衛生の研究から、0.2 mg/m<sup>3</sup> の以上の濃度の MDI のばく露を受けた労働者の間で有意な呼吸機能への有害な影響が観察されている。MDI の濃度が 0.2 mg/m<sup>3</sup> 以下に概ね保持されていれば、肺活量測定ではもはや有意な変化は観察されないが、呼吸器症状の発生率は有意に増加する。MDI の濃度が 0.1 mg/m<sup>3</sup> 以下にほとんど保持されていれば呼吸器症状は依然として観察されるが、対照者グループと比べてほぼ同じ頻度である。MDI の濃度が 0.05 mg/m<sup>3</sup> 以下に大部分保持されていれば呼吸器症状の発生率は増加せず、呼吸機能は就業前後で正常値を示し、呼吸機能の測定指標は 10 年間 MDI ばく露を受けている間でも正常値を示した。これらの観察結果より、MDI の MAK は 0.05mg/m<sup>3</sup> とした。呼吸気道感作性亢進の誘発は、0.2 mg/m<sup>3</sup> 以上の MDI の濃度にばく露されるか、あるいは強い皮膚接触することが重要だと推測される。0.05 mg/m<sup>3</sup> かそれ以下の濃度での長期にわたる MDI ばく露では呼吸気道感作性亢進や関連した呼吸器症状あるいは特異抗体産生は引き起こされなかった。MDI の強い皮膚接触は皮膚刺激性を引き起こす。皮膚感作は動物実験では観察されているが、MDI の職業性ばく露によるアレルギー性接触性皮膚炎は稀である。動物実験では MDI の皮内投与により呼吸気道感作性亢進が引き起こされる。MDI の感作性の強さは作業環境で検出される他の物質に比べて軽度である。MDI の変異原性試験結果は用いた溶媒によって変わるの

	<p>で、MDI の遺伝毒性はまだ評価できず、更に研究が必要である</p> <p>NIOSH : TWA 0.05 mg/m<sup>3</sup> (0.005 ppm)、C 0.2 mg/m<sup>3</sup> (0.020 ppm) [10 分間]</p> <p>OSHA : C 0.2 mg/m<sup>3</sup> (0.02 ppm)</p>
--	---