

初期リスク評価書（案）

No. （初期）

メチレンビス（4,1-フェニレン）=ジイソシアネート
(Methylenebis(4, 1-phenylene) diisocyanate)

目 次

本文
別添 1	有害性総合評価表.....
別添 2	有害性評価書.....
別添 3	ばく露作業報告集計表.....
別添 4	測定分析法.....

2012年 月

1 物理的性状等

(1) 化学物質の基本情報

名 称：メチレンビス (4,1-フェニレン) =ジイソシアネート
(本評価書では、以下「MDI」という。)

別 名：メチレンビスフェニルイソシアネート、ジフェニルメタンジイソシアネート、1,1'-メチレンビス (4-イソシアナートベンゼン)、MDI

化学式： $C_{15}H_{10}N_2O_2$

分子量：250.3

CAS 番号：101-68-8

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 599 号

(2) 物理的・化学的性状

外観：白～淡黄色の結晶又は薄片

比重 (水 = 1)：1.2

融点：37 °C

沸点：314 °C (100 kPa)

蒸気圧：ほとんどない

蒸気密度 (空気 = 1)：8.6

引火点 (C.C.)：196 °C

発火点：240 °C

溶解性 (水)：反応する

換算係数：1 ppm = 10.24 mg/m³ (25 °C)

1 mg/m³ = 0.10 ppm (25 °C)

(3) 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：413,583 t

輸入量：3,560 t

用途：接着剤、塗料、スパンデックス繊維、合成皮革用、ウレタンエラストマー、
硬質ウレタンフォーム、断熱材などの原料

製造業者：BASF/NOAC ポリウレタン、日本ポリウレタン工業、三井化学、住化バ
イエルウレタン、ダウ・ケミカル日本

2 有害性評価 (詳細を別添 1 及び別添 2 に添付)

(1) 呼吸器に対する有害性

○急性毒性

ヒトで喘息症状や胸部絞扼感が認められる。

○呼吸器感作性

ヒトで過敏性肺臓炎と喘息が観察されている。

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）

○反復ばく露毒性

カナダの 78 名の鉄鋼鑄造工場作業員等の健康調査の結果、作業環境中の MD I 濃度は有意に呼吸機能に影響を及ぼしていた。また、3 名にじん肺所見、12 名に喘息が報告されている。

(2) その他の有害性

○刺激性

眼や皮膚に対して刺激性がある。

○皮膚感作性

ヒトで接触性皮膚炎が観察された。モルモットで皮膚感作性がみられた。

(3) 許容濃度等

○ ACGIH TLV-TWA: 0.005 ppm (0.051 mg/m³) (1988)

呼吸器官に対する感作性や呼吸機能低下
（トリレンジイソシアネートと毒性が類似）

○ 日本産業衛生学会 許容濃度: 0.05mg/m³ (1993)

トリレンジイソシアネートの許容濃度と対応する等モル濃度

(4) 評価値

○ 一次評価値：検討中

○ 二次評価値：0.05 mg/m³

日本産業衛生学会が勧告している許容濃度を二次評価値とした。

3 ばく露実態評価

(1) 有害物ばく露作業報告の提出状況（詳細を別添 3 に添付）

平成23年における MD I の有害物ばく露作業報告は、合計 367 事業場から、660 作業についてなされた。

主な用途は、「他の製剤等の原料としての使用」、「接着を目的とした使用」、「触媒又は添加剤としての使用」等、主な作業の種類は、「成型、加工又は発泡の作業」、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」等であった。

660 作業のうち、1 日当たり作業時間が 5 時間以上のものが 16 %、3 時間以上が 33 % である一方、1 時間未満のものも 48 % あった。また、密閉化設備、局所排気装置又はプッシュプル型換気装置の設置されている作業が 70 % を占めた。

(2) ばく露実態調査結果

有害物ばく露作業報告のあった、MD I を製造し、又は取り扱っている事業場から、「労働者の有害物によるばく露評価ガイドライン」に基づき、ばく露予測モデル（コントロールバンディング）を用いて、ばく露レベルが高いと推定される 8 事業場を選定した。

これらの事業場において、作業実態の聞き取り調査を行った上で、特定の作業に従事する 26 人の労働者に対する個人ばく露測定（※）を行うとともに、A測定（9 作業場）及びスポット測定（21 作業場）を実施した。

※ 個人ばく露測定は、呼吸域でのばく露条件下でのサンプリングである。

○ 測定分析法（詳細な測定分析法は別添 4 に添付）

- ・ サンプリング（個人ばく露測定、A測定及びスポット測定）
：ピペラジン含浸ガラスフィルター＋カセットで捕集
- ・ 分析法：高速液体クロマトグラフ／蛍光検出器

○ 対象事業場におけるMD I の用途等

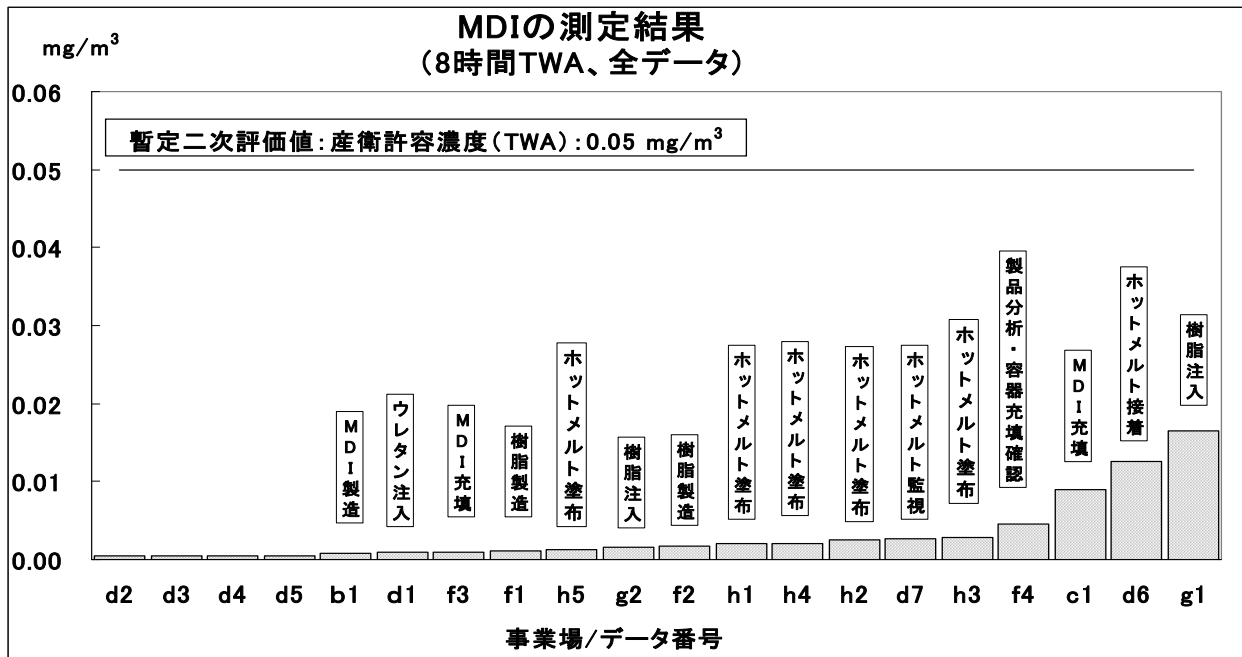
対象とした 8 事業場のうち、1 事業場においては MD I の製造、2 事業場においては、MD I を原料とした他の製剤等の製造、2 事業場においては、製品に充填するポリウレタンの原料としての MD I の使用、2 事業場においては、MD I を原料とした接着剤の使用を、また、2 事業場においては、MD I を製造している事業場と同じ場所で、製造された MD I の容器への充填を行っていた。

なお、これらの事業場のうち、1 事業場では、製品に充填するポリウレタンの原料としての使用と、接着剤としての使用の両方を行っていた。

○ 測定結果

労働者 26 人の個人ばく露測定の結果、8 時間 TWA の幾何平均値は 0.002 mg/m^3 、最大値は 0.016 mg/m^3 （製品にポリウレタンを充填するために、原料である MD I を注入する作業。MD I の補充を含む。）であった。また、信頼率 90% で区間推定した上限値（上側 5%）は 0.012 mg/m^3 であり、この区間推定値と測定値の最大値は、いずれも二次評価値（ 0.05 mg/m^3 ）を下回った。

MD I の用途等の別にみると、以下のとおり。



- MD I の製造に関連する作業

MD I へのばく露の可能性のある作業は、サンプリング、廃液処理、分析等であったが、いずれも作業時間が短く（1～12分）、個人ばく露測定 of 8時間 TWA は、最大でも 0.001 mg/m^3 であった。

一方、スポット測定では、廃液処理の作業で 0.200 mg/m^3 、分析の作業で 0.050 mg/m^3 と比較的高い気中濃度がみられた。分析の作業においては囲い式局所排気装置が設置されていたが、廃液処理の作業では局所排気装置は設置されておらず、両方の作業ともに呼吸用保護具は使用されていなかった。

- MD I を原料とした他の製剤等の製造に関連する作業

MD I へのばく露の可能性のある作業は、原料であるMD I の仕込み、製剤等のサンプリング、分析、容器への充填等であり、個人ばく露測定 of 8時間 TWA の最大値は 0.005 mg/m^3 （サンプリング、分析等の作業）であった。

- 製品に充填するポリウレタンの原料としてのMD I の使用に関連する作業

MD I へのばく露の可能性のある作業は、製品にMD I を注入する作業等で、個人ばく露測定 of 8時間 TWA の最大値は 0.016 mg/m^3 （MD I の注入及びMD I の補充の作業）であり、今回の調査の中では最も高いばく露がみられた。

この測定値を計測した事業場では、2名の被測定者がMD I の注入作業を行っていたが、もう一人の被測定者の8時間 TWA は 0.002 mg/m^3 と比較的低く、MD I の補充作業の有無がばく露レベルの違いに関係している可能性がある。

この事業場では、スポット測定の最大値も 0.067 mg/m^3 と比較的高かった。なお、この事業場においては、局所排気装置は設置されておらず、呼吸用保護具も使用されていなかった。

- MD I を原料とした接着剤の使用に関連する作業

MD I へのばく露の可能性のある作業は、製品の製造のために接着剤を塗布する作業等であった。個人ばく露測定 of 8時間 TWA の最大値は 0.013 mg/m^3 であり、この被測定者は、塗布作業に加え、塗布のための装置の清掃作業を行っていた。

- 製造されたMD I の容器への充填作業

MD I を製造する事業場と同じ場所において行われた充填作業であり、個人ばく露測定 of 8時間 TWA の最大値は 0.009 mg/m^3 であった

ばく露実態調査の結果

(メチレンビス(4,1-フェニレン)=ジイソシアネート (MD I))

用途等	対象事業 場数	個人ばく露測定結果 : mg/m ³				スポット測定結果 : mg/m ³			作業環境測定結果 (A測定準拠) : mg/m ³		
		測定 数	平均 (※1)	8時間T WAの平均 (※2)	最大 値 (※3)	単位 作業 場数	平均 (※4)	最大 値 (※3)	単位 作業 場数	平均 (※5)	最大 値 (※3)
MD I を製造	1	3	0.001	0.001	0.001	8	0.039	0.200	—	—	—
MD I を原料 として他の製 剤等を製造	2	6	0.002	0.001	0.005	4	—	0.013	1	—	定量 下限 未満
製品に充填す るポリウレタンの原 料として使用	2	8	0.002	0.001	0.016	6	—	0.067	2	—	0.013
MD I を原料 とした接着剤 を使用	2	7	0.003	0.003	0.013	2	—	0.013	4	—	0.040
製造されたM D I を容器に 充填	2	2	0.003	0.003	0.009	1	0.007	0.007	2	0.012	0.020
合 計	8	26	0.002	0.002	0.016	21	0.017	0.200	9	0.009	0.040

集計上の注：定量下限未満及び有効桁数が異なる数値についても、当該数値（定量下限未満の場合には定量下限値）を用いて小数点以下3桁で処理した。ただし、スポット測定及び作業環境測定の結果について、データの半数以上が定量下限未満である場合には平均を算出せず、「—」と表記した。

※1：測定値の幾何平均値

※2：8時間TWAの幾何平均値

※3：個人ばく露測定結果においては8時間TWAの、それ以外においては測定値の最大値を示す。

※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値を単位作業ごとに算術平均し、その幾何平均値を示す。

※4：単位作業ごとに幾何平均し、それをさらに幾何平均した数値を示す。

4 リスクの判定及び今後の対応

MD I については、個人ばく露測定の結果、労働者 26 人の 8 時間 TWA が、いずれも二次評価値を下回った。

ただし、スポット測定では、MD I を製造する事業場における廃液処理と分析の作業、及び製品に充填するポリウレタンの原料として MD I を使用する事業場において、MD I を製品に注入する作業において、比較的高い気中濃度がみられた。MD I は呼吸器感作性を有する物質であり、単回ばく露によっても労働者の健康障害が懸念されることから、これらの作業については、有機ガス用防毒マスクの使用等適切な健康障害防止措置の実施を指導することが必要と考えられる。

なお、MD I のように呼吸器感作性が認められている物質について、さらに適切なリスク評価を行うために、今後、本検討会において、短時間のばく露に起因する健康障害のリスクを的確に評価する手法の検討を行い、検討結果を勘案して必要がある場合は、MD I の健康障害リスクについて追加的検討を行うこととする。

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

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：LC₅₀ = 369mg/m³（4h）（オス） 380 mg/m³（4h） 経口毒性：LD₅₀ = 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/m³、22.4 mg/m³ 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/m³</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/m³ 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/m³ 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 =5.2×10⁻³ mg/m³</p> <p>計算式：0.23 mg/m³×18/8×5/5×1/100=5.2×10⁻³ mg/m³</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/m³ 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/m³)、(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/m³、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/m³(吸入性エアロゾル)を勧告した。

DFG

MAK：0.05 mg/m³（吸入性分画）ピークばく露限度カテゴリー：I(1)⁵⁵、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/m³ 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/m³ 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/m³ 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/m³ 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/m³ とした。呼吸気道感作性亢進の誘発は、0.2 mg/m³ 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/m³ 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/m³ (0.005 ppm)、C 0.2 mg/m³ (0.020 ppm) [10 分間]</p> <p>OSHA : C 0.2 mg/m³ (0.02 ppm)</p>
--	---

有害性評価書

物質名：メチレンビス（4，1-フェニレン）=ジイソシアネート

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名称：メチレンビス（4，1-フェニレン）=ジイソシアネート

Methylenebis(4,1-phenylene)diisocyanate

別名：メチレンビスフェニルイソシアネート、ジフェニルメタンジイソシアネート、1,1'-メチレンビス(4イソシアナートベンゼン)、MDI

化学式：C₁₅H₁₀N₂O₂

分子量：250.3

CAS番号：101-68-8

労働安全衛生法施行令別表9(名称を通知すべき有害物)第599号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：白～淡黄色の結晶または薄片

引火点 (C.C.) : 196 °C

比重 (水=1) : 1.2

発火点 : 240 °C

沸点 : 314 °C (100 kPa)

溶解性 (水) : 反応する

蒸気圧 : ほとんどない

換算係数 :

蒸気密度 (空気=1) : 8.6

1ppm = 10.24 mg/m³ (25°C)

融点 : 37 °C

1mg/m³ = 0.10 ppm (25°C)(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性 : 可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性 : 情報なし

ウ 物理的危険性 : 情報なし

エ 化学的危険性 : 204°C以上の温度の影響下で重合することがある。燃焼すると、有毒で腐食性のフェーム(窒素酸化物、シアン化水素[ICSC 番号 0492]など)を生成する。水と反応し易く、不溶性のポリ尿素を生成する。酸、アルコール、アミン、塩基、酸化剤と激しく反応し、火災および爆発の危険をもたらす。

3. 生産・輸入量/使用量/用途^{2), 3)}

生産量 : 421,005 トン(2010年)

輸入量 : 6,785 トン (ジフェニルメタンジイソシアネート)

用途 : 接着剤、塗料、スパンデックス繊維、合成皮革用、ウレタンエラストマー、硬質ウレタンフォーム、断熱材などの原料

製造業者：BASFINOAC ポリウレタン、日本ポリウレタン工業、三井化学、住化バイエルウレタン、ダウ・ケミカル日本

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

以下の試験で優良試験所規範(GLP)対応状況についての情報が得られたものはその旨記載した。

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するメチレンビス (4, 1-フェニレン) =ジイソシアネート (以下 MDI) の急性毒性試験結果を以下にまとめる⁴⁾。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	データなし	369mg/m ³ (4h) (オス) 380 mg/m ³ (4h) (メス)	データなし
経口、LD50	データなし	データなし	データなし
経皮、LD50	データなし	データなし	データなし
腹腔内 LD50	データなし	データなし	データなし

健康影響

イ 刺激性及び腐食性

- ウサギの眼や皮膚に対して刺激性がある¹¹⁾。

ウ 感作性

- モルモットでは接触性アレルギーと同様な皮膚感作性がある¹¹⁾。
- マウスの耳を用いた MDI の皮膚感作性試験を行った。MDI 0.6 mg/kg から 187 mg/kg の濃度範囲でマウス腹部の剃毛し脱毛した部位へ塗布し、4 日目にマウスの右耳にアセトン、左耳にはアセトンに溶解した刺激作用を起こさない量の MDI を塗布し、1 日後の耳の肥厚を観察した。アセトン塗布では耳の肥厚は引き起こされなかったが、MDI の耳への塗布では 0.6 mg/kg から 37 mg/kg の範囲で量-反応性を示して肥厚した。さらに、トルエンジイソシアネート (TDI) や他のイソシアネートに対する交差反応が証明された²⁵⁾。
- モルモットを用いて呼吸器の感作性に関する吸入ばく露実験を行った。MDI の濃度 17.4 mg/m³、3 時間/日、5 日/週の吸入で誘導し、続いて 2.5 mg/m³ のばく露で誘発した実験と MDI の濃度 22.4 mg/m³、3 時間/日、5 日/週吸入で誘導し、続いて 3 週間と 5 週間後に 3-10 mg/m³ で 1 時間ばく露を行って誘発した実験を行った。両実験でモルモットは一定の潜伏期間の後に 1 回換気量が減少し、MDI 22.4 mg/m³、で誘導ばく露の後、コントロール値の 70%に減少した呼吸数呼吸数は、誘導曝露により増加した。吸入誘導曝露の後では、MDI-グロブリン抱合体の皮内投与により陽性の皮膚反応が示

された¹⁷⁾。また、MDI を皮内投与した後では、特異的 IgE 抗体が血中に検出され、さらに、呼吸器の感作性亢進も認められた¹⁷⁾。

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・ モルモットに MDI を 0.6 mg/m³ と 350 mg/m³ 間の濃度範囲で 3 時間ばく露を行った結果、呼吸数が減少し、低濃度で 1 回換気量が増加した。一方、10.4 mg/m³ 以上の濃度では呼吸数は濃度依存して増加した。しかし、マウスにおいては MDI を 10.2 mg/m³ から 58.5 mg/m³ の濃度範囲のばく露を行った場合、量依存して呼吸数が減少した^{17,25)}。
- ・ モルモットに MDI 78.4 mg/m³ の濃度で 3 時間のばく露によって呼吸数が最初は増加するが、後半はコントロールレベルの約 36% に低下した¹⁷⁾。
- ・ マウスを用いて MDI の気中濃度 10.2 から 58.5 mg/m³、4 時間のばく露で呼吸数は濃度とばく露期間 (RD₅₀ (呼吸数が 50% 低下する濃度) : 32 mg/m³) に依存して減少し、さらに肺重量も濃度依存して増加した¹⁷⁾。
- ・ Wistar 雌ラット(10 週齢各群 80 匹)に 0.23、0.70、2.05 mg/m³ の MDI (純度 99.5%) を 1 日 18 時間、週 5 日、24 か月ばく露を行ない、組織病理学的検査を行った。また、各数匹づつは種々の時点で呼吸機能検査と BALF 検査 (細胞数、蛋白、酵素濃度) を行った。ばく露濃度に有意に関連した肺病変は肺胞・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であった。肺胞上皮細胞の過形成は高濃度群で発生率が有意に増加し、量-反応関係を示す傾向があった。これらの影響は、特に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 BAL 中の有意なヒドロキシプロリンの増加を伴って肺相対重量は有意に増加した (GLP 施設で実施された)^{25, 26)}。

経口投与

- ・ 調査した範囲では経口投与による毒性に関する報告はない²⁵⁾。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- ・ 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/m³ 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 (GLP 施設で実施された)²⁷⁾。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・ 調査した範囲では経口投与や経皮投与、その他の経路による生殖・発生毒性に関する報告はない²⁵⁾。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

遺伝毒性 (変異原性) 試験結果を次表に示す。

遺伝毒性 (変異原性) 試験結果¹⁷⁾

試験方法		使用細胞種・動物種	溶媒	S9 mix (ラット 肝臓)	結果	参考文献
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	DMSO	-	-	Herbold 1980a
		ネズミチフス菌 TA98, TA100		+	+	
		ネズミチフス菌 TA1535, TA1537		+	-	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100	アセトン	+	+	Herbold 1980b
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1537	DMSO	-	-	Andersen et al. 1980
		ネズミチフス菌 TA98, TA100		+	+	
		ネズミチフス菌 TA1537		+	-	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	不明	-	-	Haskell Laboratories 1976
		ネズミチフス菌 TA98, TA100		+	+	
		ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA1538		+	-	
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	不明	-	-	Reichold Chemicals 1982	
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (菌株不明)	不明	+	+	Foderaro 1978	
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	DMSO	-	-	Shimizu et al. 1985	
			+	+		
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA1538	DMSO	+	-	Shimizu et al. 1985	

	試験	大腸菌 WP2uvrA		-	-	
		大腸菌 WP2uvrA		+	-	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	DMSO	-	-	Zeriger et al. 1987
				+	-	
				+(ハムスター肝臓)	-	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98	DMSO	+	?	Holmen et al. 1988
		大腸菌 WP2uvrA		+	?	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100	EGDE	-	-	Herbold 1990b
				+	-	
	点突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞	DMSO	-	-	McGregor et al. 1981a
+				+		
染色体異常試験	ヒトリンパ球	アセトン	-	+	Mäki-Paakk anen and Norppa 1987	
			+	+		
姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	アセトン	-	+	Mäki-Paakk anen and Norppa 1987	
			+	+		
<i>In vivo</i>	染色体異常試験	MDI 曝露者のリンパ球	RPMI 1640		-	Helmen et al., 1988
	姉妹染色分体交換試験	MDI 曝露者のリンパ球	RPMI 1640		-	Helmen et al., 1988
	小核試験	MDI 曝露者のリンパ球	RPMI 1640		-	Helmen et al., 1988
	小核試験	マウス (32, 80, 200 mg/kg BW i.p)	DMSO		-	JETOC 1982
	形質転換試験	BHK 21 C13 細胞 (125-2000 μg/ml, 4時間)	DMSO	-	+	Poole and Harris 1980a

- : 陰性 + : 陽性 ? : どちらとも言えない。

- MDI のネズミチフス菌を用いた変異原性試験では、溶媒として DMSO を用いた時には +S9 で陽性成績を示すが、EGDE では陰性成績を示した。MDI は DMSO 中では不安定であり、数分間で MDI から多くの生成物が産生される。In vitro 試験での陽性成績は MDI そのものというよりも DMSO 中での MDI の生成物によるものではないかと推測される。MDI の分解生成物の 1 つに MDA があり、MDA は遺伝毒性を示し、MDI が DMSO 中で溶解したときに生成されることが知られているが、EGDE 中の MDI 溶液では MDA は検出されない。したがって、溶媒として DMSO を用いた時の MDI の陽性成績は MDA 生成によるものと考えられる。In vitro および in vivo での MDI の変異原性試験結果の評価では変異原性の証拠は確定できない²⁵⁾。
- 安衛法第 57 条 4 の規定に基づく「安衛法変異原性評価」で復帰突然変異試験の最大比活性値は 2.0×10^3 (TA98、S9 あり)であった。²³⁾

キ 発がん性

吸入ばく露

- Wistar 雌ラット(10 週齢各群 80 匹)に 0.23、0.70、2.05 mg/m³ の MDI (純度 99.5%) を 1 日 18 時間、週 5 日、24 か月ばく露した。肺の細気管支腺腫が高用量群で 1/80 例発生したほか、細気管支過形成が低用量群より増加した。また MDI ポリマーを 0.19、0.98、6.03 mg/m³ ばく露した試験でも 6.03 mg/m³ 群で肺の細気管支腺腫が 3/60 例発生し、細気管支過形成が中用量群より増加した(GLP 施設で実施された)²⁶⁾。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

- 経口投与や経皮投与、その他の経路による発がん性に関する報告はない。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

- MDI のばく露を受けた作業員では喘息や胸部絞扼感が認められた¹¹⁾。
- 事故的漏洩によって MDI ばく露を受けた硬質ウレタンフォーム製造作業員 36 名の呼吸機能と自覚症状を 8 ヶ月間隔で 2 回検査した結果、激しい喘息症状を起こした 2 名を含めて MDI による影響を受けた 12 名の呼吸機能は 8 ヶ月後には正常に戻り、自覚症状も残っていないと報告されているが、ばく露濃度に関する記載はない²⁴⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- MDI のばく露 (作業環境の MDI 濃度は 1~15 ppb、呼吸位置の MDI 濃度は 12~26 ppb) を受けた 35 名の中で 34 名 (97%) に眼、鼻、喉の刺激、49% に喘鳴、息切れ、胸部絞扼感が認められた。これらの作業員は 200 ppm のスチレンのばく露も受けているので MDI 単独の症状ではない²¹⁾。

ウ 感作性

- ・ 通常は MAK (0.1 mg/m³) よりはるかに低く、例外的に MAK を超える MDI のばく露を受けた 109 名の MDI 製造作業者の呼吸機能を 2 年間観察した結果、呼吸機能には対照群との差はないが、MDI ばく露群数例に慢性閉塞性肺疾患と接触皮膚炎があり、製造開始から 14 年間で MDI による気道感作が疑われたのは 3.8%であったと報告されている²⁴⁾。
- ・ MDI のばく露を受けた 216 名の鉋夫について MDI 吸入による呼吸困難を主とする自覚症状は 6.5%、MDI の気道過敏症は 1.8%、MDI 喘息は 0.9%であったと報告しているが、ばく露濃度に関する記載はない²⁴⁾。

エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

- ・ 平均 16 か月間ポリウレタンフォーム製造作業においてばく露を受けた 44 名の作業員中 19 名 (43.5%) が呼吸困難を訴えたが、肺換気量には変化がなく、70%に眼の充血と結膜炎が認められた¹¹⁾。
- ・ カナダの 78 名の鉄鋼鋳造工場作業員 (MDI ばく露群) と 372 名の鉄道修理操車場作業員 (対照群) の健康調査結果によると、作業環境中の MDI 濃度は有意に呼吸機能に影響を及ぼしていた。鉄鋼鋳造工場作業員はシリカを含む粒子とともに MDI やフェノールホルムアルデヒドやその分解物にばく露されており、対照群と比較してばく露群は呼吸器症状が多く、一秒率と最大呼吸中間流量 (FEF₂₅₋₇₅) が有意に低い値を示した。さらに、3 名に塵肺所見、12 名に喘息が報告されている²⁵⁾。
- ・ ポリウレタン製造工場作業員中 107 名の中で、TDI のみのばく露者 17 名、MDI のみばく露者 25 名、両物質のばく露者 6 名と非ばく露者 (59 名) の 5 年間の追跡調査を行った。一秒率はばく露群と非ばく露群との間で有意な差はなかった²⁵⁾。
- ・ MDI の気中濃度がほとんど 20 ppb (0.2 mg/m³) 以下であった MDI 製造工場の作業員 109 名の横断研究を行った。対照群 83 名と比較して平均の努力性肺活量や一秒率が有意ではないが、減少した¹⁷⁾。

オ 生殖・発生毒性

- ・ MDI による生殖・発生毒性に関する報告はない²⁴⁾。

カ 遺伝毒性

- ・ MDI ばく露者のリンパ球の染色体異常誘発能試験では陰性であった¹⁷⁾。
- ・ In vivo での MDI にばく露された労働者のリンパ球の染色体異常や姉妹染色分体交換試験、さらにヒトやマウスの小核試験では陰性成績であった¹⁷⁾。

キ 発がん性

- ・ MDI による発がん性に関する報告はない¹¹⁾。

発がんの定量的リスク評価

- ・ US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot にユニットリスクに関する情報は得られなかった。(10/07/08 確認) 5), 6), 7), 8), 9), 10)

発がん性分類

IARC : 3 (4,4'-Methylenediphenyl diisocyanate : industrial preparation) ¹¹⁾

産衛学会 : 設定なし ¹²⁾

EU Annex VI : Carc. Cat. 3、Carc. 2 ¹³⁾

NTP 11th : 設定なし ¹⁴⁾

ACGIH : 設定なし ¹⁵⁾

DFG : 4 ¹⁶⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.005 ppm (0.051 mg/m³)、(1988 : 設定年) ¹⁵⁾

勧告根拠 : 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 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 : 0.05 mg/m³、気道感作性物質 第 1 群 (1993 : 設定年) ¹²⁾

勧告根拠 : 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、呼吸機能への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/m³(吸入性エアロゾル)を勧告した。 ²⁴⁾

DFG MAK : 0.05 mg/m³ (吸入性分画)、ピークばく露限度カテゴリー : I(1)⁵⁵⁾、H (経皮吸収の危険性)、Sah (気道、皮膚感作性の危険)、C (MAK, BAT 値をまもれば胎、胎児への障害を恐れる理由はない) ¹⁶⁾

勧告根拠 : 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/m³ の以上の濃度の MDI のばく露を受けた労働者の間で可逆性の呼吸機能への有害な影響 (有意) が観察されている。MDI の濃度が 0.2 mg/m³ 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/m³ 以下にほとんど保持されている場合呼吸器症状は依然として観察されるが、その頻度は対照群と比べてほぼ同じである。MDI の濃度が 0.05

mg/m³ 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 0.05 mg/m³ とした。呼吸気道感作性亢進の誘発は、0.2 mg/m³ 以上の MDI の濃度のばく露を受けるか、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/m³ 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。

NIOSH : TWA 0.05 mg/m³ (0.005 ppm)、C 0.2 mg/m³ (0.020 ppm) [10 分間] ¹⁸⁾

OSHA : C 0.2 mg/m³ (0.02 ppm) ¹⁹⁾

引用文献

- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語 ICSC 番号 0298 (1999 年)
- 2) 化学工業日報社: 16112 の化学商品 (2012 年)
- 3) 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 20 年実績) 結果報告
- 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 5) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 6) WHO "Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition" ,(2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 7) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 8) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 9) "First Priority Substances List Assessment Report" Health Canada
(http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lspl/index_e.html)
- 10) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II "Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures.May 2009"(2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- 11) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 12) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 51 巻 5 号 (2009)

- 13) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 14) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>)
- 15) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2010)
- 16) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2009)
- 17) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 8. 65-95 (1997)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 18) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 19) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 20) UK : EH40/2005 Table-1: List of WEL (as consolidated with amendments Oct. '07)
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 21) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Methylene bisphenyl isocyanate. (2001)
- 22) IARC: IARC Monograph Vol. 19(1979)、Suppl. 7 (1989)、Vol.71. (1999)
- 23) 松島泰次郎、松下秀鶴、清水英佑 : 変異原性に着目したがん原性物質のスクリーニング技術開発に関する研究、昭和 56 年度労働安全衛生に関する委託研究 p4-5, 207-211.(1982)
- 24) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告値の提案理由書 ジフェニルメタン-4, 4'-ジイソシアネート、産業医学 35 巻 4 号 (1993)
- 25) IPCS : Concise International Chemical Assessment Documents(CICADs), Diphenylmethane diisocyanate (MDI). (2000)
- 26) Feron VJ, Kittel B, Kuper CF, Ernst H, Rittinghaus S, Muhle H, Koch W, Gamer H, Mallet AK, Hoffmann HD (2001) Chronic pulmonary effects of respirable methylene diphenyl diisocyanate (MDI) aerosol in rats: combination of findings from two bioassays. Arch Toxicol 75: 159 –175.
- 27) Buschmann J, Koch W, Fuhst R, Heinrich U (1996) Embryotoxicity study of monomeric 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) aerosol after inhalation exposure in Wistar rats. Fundam Appl Toxicol, 32: 96–101.

(別紙) メチレンビス (4,1 - フェニレン) =ジイソシアネート (MDI) の分析法

化学式: $C_{15}H_{10}N_2O_2$	分子量: 250.2	CAS No.: 101-68-8
許容濃度等: ACGIH 0.005 ppm (5ppb) 日本産業衛学会 0.05 mg/m ³	物性等 BP : 208°C / 1kPa, MP : 37°C VP : <1mPa (25°C)	
別名 MDI		
サンプリング	分析	
<p>サンプラー: ピペラジン含浸ガラスファイバーフィルター+カセット (Supelco ORBO80 coated Filter+Casset)</p> <p>サンプリング流量: 1L / min (定点、個人ばく露)</p> <p>サンプリング時間: 30min (定点) 240min (個人ばく露)</p> <p>採気量: 30L (定点)、240L (個人ばく露)</p> <p>保存性: 冷蔵 (4°C) で5日間、保存可能</p>	<p>分析方法: 高速液体クロマトグラフ / 蛍光検出器</p> <p>脱着: アセトニトリル:DMSO=9:1 4mL</p> <p>分析機器: 日立 L2000 シリーズ</p> <p>注入量: 20μL</p> <p>移動相: A: 酢酸アンモニウム緩衝液 0.01M (pH6.2) B: アセトニトリル (A : B=70 : 30) 14分 → (A : B=60 : 40) 12分 → (A : B=70 : 30) 9分</p>	
精度	流量: 1.6mL / min	
<p>脱着率: 直接添加法</p> <p>アセトニトリル : DMSO=9:1 4mL 脱着 添加量 0.4 μg, 20 μg, 40 μg において 脱着率 104.8%~105.7%</p> <p>通気試験における回収率: 1.0L/min × 240 分間 添加量 0.4 μg, 20 μg, 40 μg で 回収率 103.0~113.5%</p> <p>検出下限 (3SD) : 0.02 μg / mL</p> <p>定量下限 (10SD) : 0.05 μg / mL</p> <p>採気量 30 L 0.3 ppb (2.93 μg / m³)</p> <p>採気量 240 L 0.037 ppb (0.37 μg / m³)</p>	<p>カラム: Ascentis RP-Amide (15cm × 4.6mm I.D., 5μm) (Supelco 社製)</p> <p>カラム温度: 40°C</p> <p>測定波長: 励起波長 240nm、測定波長 370nm</p> <p>検量線: 0.02~4.3μg / mL の範囲で直線性あり</p> <p>定量法: 絶対検量線法</p>	
適用:		
妨害:		
参考文献: OSHA METHYLENE BISPHENYL ISOCYANATE (MDI) Method No.47		

作成日 平成 23 年 3 月 18 日