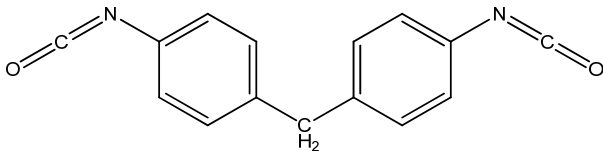


[9] メチレンビス (4,1-フェニレン) =ジイソシアネート

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：メチレンビス (4,1-フェニレン) =ジイソシアネート  
 (別の呼称：メチレンビス(4-フェニルイソシアネート)、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、4,4'-MDI)  
 CAS 番号：101-68-8  
 化審法官報公示整理番号：4-118 (ジフェニルメタンジイソシアネート)  
 化管法政令番号：1-448 (改正後政令番号\*：1-498)  
 RTECS 番号：NQ9350000  
 分子式：C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
 分子量：250.25  
 換算係数：1ppm = 10.24 mg/m<sup>3</sup>(気体、25°C)  
 構造式：



\*注：令和 5 年 4 月 1 日施行の改正政令における番号。

(2) 物理化学的性状

本物質は、白色から微黄色の固体である<sup>1)</sup>。

融点	40.41°C <sup>2)</sup> 、38°C <sup>3)</sup> 、39~43°C <sup>4)</sup> 、40°C <sup>4)</sup>
沸点	>300°C (101 kPa) <sup>4)</sup> 、364°C (101 kPa) <sup>4)</sup>
密度	1.197 g/cm <sup>3</sup> (70°C) <sup>2)</sup> 、1.18 g/cm <sup>3</sup> (50°C) <sup>5)</sup>
蒸気圧	6.7×10 <sup>-4</sup> Pa (25°C) <sup>6)</sup> 、4.7×10 <sup>-4</sup> Pa (25°C) <sup>7)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	加水分解するため、モデル計算による推定は行わなかった
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	加水分解するため、モデル計算による推定は行わなかった

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率：BOD 0%、UV 5%

(試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)<sup>8)</sup>

(備考：被験物質は水中で変化し、重合物 (分子量 700~1200) を生成した。)<sup>8)</sup>

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $12 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>9)</sup>により計算)

半減期：5.4 ～ 54 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>10)</sup> と仮定し計算)

#### 加水分解性

ポリメリック MDI (2 核体の MDI が 54.5%、3 核体の MDI が 32.4%) は水と反応し、主に固体の不溶性ポリ尿素と少量の 4,4'-メチレンジアニリン (MDA) を生成した<sup>11)</sup>。

#### 生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF) :

92 (試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：0.8  $\mu\text{g/L}$ )<sup>12)</sup>

200 (試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：0.08  $\mu\text{g/L}$ )<sup>12)</sup>

(備考：被験物質は水中で速やかに変化し濃度維持が困難であることから放射性同位体による標識化合物を用いて試験を実施した。試験水中及び試験生物中の被験物質の定量は、液体シンチレーション係数法により放射性同位体の壊変率を測定し、絶対量に換算して行い、変化物を含めた被験物質の濃縮性について評価した。<sup>12)</sup>)

#### 土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 加水分解するため、モデル計算による推定は行わなかった。

### (4) 製造輸入量及び用途

#### ① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された優先評価化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す<sup>13)</sup>。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	289,260	260,852	277,370	303,653	329,927
年度	2015	2016	2017	2018	2019
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	261,441	262,144	256,531	231,954	39,315

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含まない値を示す。

本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は 100t 以上である<sup>14)</sup>。

ジフェニルメタンジイソシアネート (MDI) は、工業用の生産物の総称である<sup>15)</sup>。MDI は 4,4'-MDI とそのオリゴマーから構成され、通常ポリメリック MDI と呼ばれている<sup>16)</sup>。ポリメリック MDI を精製してモノメリック MDI (特に 4,4'-MDI) が得られる<sup>16)</sup>。

## ② 用途

本物質の主な用途は、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などの原料とされている<sup>1)</sup>。

### (5) 環境施策上の位置付け

本物質は、人健康影響の観点から化学物質審査規制法優先評価化学物質（通し番号：74）に指定されている。また本物質は化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：448）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成15年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号:998）に指定されていた。また本物質は、水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されていたが、平成26年3月改訂の要調査項目リストから除外された。

## 2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された 2019 年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2),3)</sup>から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量 (PRTR データ) の集計結果 (2019 年度)

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)					移動量 (kg/年)	排出量 (kg/年)				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道		対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	1,072	2	0	0	0.2	897,716	1,439	-	-	-	1,074	1,439	2,513

業種等別排出量(割合)

業種	届出排出量 (kg/年)	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	移動量 (kg/年)
プラスチック製品製造業	688 (64.2%)	0	0	0	0	0	75,956 (8.5%)
木材・木製品製造業	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1,620 (0.2%)
金属製品製造業	25 (2.3%)	0	0	0	0	0	2,629 (0.3%)
家具・装備品製造業	67 (6.3%)	0	0	0	0	0	377 (0.04%)
ゴム製品製造業	5 (0.5%)	2 (100%)	0	0	0	0	8,629 (1.0%)
その他の製造業	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	550 (0.06%)
輸送用機械器具製造業	115 (10.7%)	0	0	0	0	0	18,679 (2.1%)
電気機械器具製造業	71 (6.6%)	0	0	0	0	0	5,016 (0.6%)
電気業	42 (3.9%)	0	0	0	0	0	0
パルプ・紙・紙加工品製造業	10 (0.9%)	0	0	0	0	0	30 (0.003%)
化学工業	23 (2.2%)	0	0	0	0.2 (100%)	0	751,168 (83.7%)
窯業・土石製品製造業	15 (1.4%)	0	0	0	0	0	2,918 (0.3%)
一般機械器具製造業	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	13,718 (1.5%)
なめし革・同製品・毛皮製造業							
自然科学研究所	7 (0.7%)	0	0	0	0	0	1,100 (0.1%)
出版・印刷・同関連産業	0	0	0	0	0	0	3,696 (0.4%)
繊維工業	0	0	0	0	0	0	1,600 (0.2%)
下水道業							
自動車整備業							
鉄道業							
医療用機械器具・医療用品製造業	0	0	0	0	0	0	8,200 (0.9%)
石油製品・石炭製品製造業	0	0	0	0	0	0	600 (0.07%)
鉄鋼業	0	0	0	0	0	0	580 (0.06%)

総排出量の構成比(%)

総排出量の構成比(%)	
届出排出量	届出外排出量
43%	57%

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)				移動量 (kg/年)		排出量 (kg/年)				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	1,072	2	0	0	0.2	897,716	1,439	-	-	-	1,074	1,439	2,513

業種等別排出量(割合)								総排出量の構成比(%)	
農業製造業	0	0	0	0	0	380	(0.04%)		
船舶製造・修理業、 船舶機関製造業	0	0	0	0	0	150	(0.02%)		
鉄道車両・同部分品 製造業	0	0	0	0	0	50	(0.006%)		
倉庫業	0	0	0	0	0	30	(0.003%)		
電子応用装置製造業	0	0	0	0	0	22	(0.002%)		
精密機械器具製造業	0	0	0	0	0	19	(0.002%)	0	

届出	届出外
43%	57%

本物質の2019年度における環境中への総排出量は約2.5tとなり、そのうち届出排出量は約1.1tで全体の43%であった。届出排出量のうち約1.1tが大気、0.002tが公共用水域へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。この他に下水道への移動量が0.0002t、廃棄物への移動量が約898tであった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種はプラスチック製品製造業(64%)、輸送用機械器具製造業(11%)、電気機械器具製造業(7%)であり、公共用水域への排出が多い業種はゴム製品製造業(100%)であった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出排出量は媒体別に報告されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分を届出排出量の割合をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

表2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	2,505
水域	8
土壌	0

## (2) 媒体別分配割合の予測

本物質の媒体別分配割合の予測は、予測に必要な物理化学的性状が得られていないため、行わなかった。

## (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表2.3.1、表2.3.2に示す。

表2.3.1 各媒体中の存在状況(国による調査結果)

媒体	幾何平均値 <sup>a)</sup>	算術平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>	<b>&lt;0.00054</b>	<0.00054	<0.00054	<b>&lt;0.00054</b>	0/14	全国	2016	4)

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
室内空気	μg/m <sup>3</sup>								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								

注：a) 最大値または幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

表 2.3.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>								
室内空気	μg/m <sup>3</sup>								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								

## (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.4）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	大気		
	一般環境大気	<b>0.00054 µg/m<sup>3</sup> 未満程度(2016)</b>	0.00016 µg/kg/day 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
	最大値	大気	
一般環境大気		<b>0.00054 µg/m<sup>3</sup> 未満程度(2016)</b>	0.00016 µg/kg/day 未満程度
室内空気		データは得られなかった	データは得られなかった
水質			
飲料水		データは得られなかった	データは得られなかった
地下水		データは得られなかった	データは得られなかった
公共用水域・淡水		データは得られなかった	データは得られなかった
食物		データは得られなかった	データは得られなかった
土壌		データは得られなかった	データは得られなかった

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.4 に示すとおり、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに 0.00054 µg/m<sup>3</sup> 未満程度となった。

一方、化管法に基づく 2019 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル<sup>5)</sup>を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.14 µg/m<sup>3</sup> となった。

表 2.5 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	<0.00016	<0.00016
	室内空気		

注：1) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

本物質は水に触れると速やかに分解され、経口曝露されることはないと考えられるため、経口曝露量推定は行わなかった。

## (5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

水質について本物質のデータは得られなかった（表 2.6）。

本物質について公共用水域への排出量が報告されているが、本物質は水に触れると速やかに分解され、水生生物が水質から曝露されることはないと考えられるため、河川中濃度の推定は行わなかった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった	データは得られなかった
海 水	データは得られなかった	データは得られなかった

注：公共用水域・淡水は河川河口域を含む。



### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質のエアロゾル（濃度未測定・粒径  $5\ \mu\text{m}$  以下）を 15 分間吸入させた結果、血液中の放射活性は 15 分後が最も高く、96 時間後も 15 分後の約 1/3 の残存がみられた。96 時間で吸収した放射活性の 57% が糞中に、13% が尿中に、1.9% が呼気中に排泄され、胆汁への移行も 5% あった。15 分後の放射活性は消化管、肺、筋肉、血液、皮膚、肝臓で高く、96 時間後は筋肉、肺、血液、消化管、皮膚、肝臓で高かった<sup>1)</sup>。

ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした  $0.052$ 、 $0.36\ \text{mg}/\text{m}^3$ （平均粒径  $1.2\ \mu\text{m}$ ）を 4 時間吸入させた結果、体内の放射活性は用量依存的に増加し、気道、消化器系、血液で高く、その後ゆっくりと減少した。血液中では放射活性の 74~79% が血漿にあり、その 93~100% が生体分子と結合していた。尿中排泄のピークは 2 日後にみられ、7 日後もわずかに排泄があった<sup>2)</sup>。

ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした  $3.7\ \text{mg}/\text{m}^3$ （空気動学的質量中央粒径 MMAD  $1.4\ \mu\text{m}$ ）を 6 時間吸入させた結果、168 時間で吸入した放射活性の 79% が糞中に、5% が尿中に排泄され、約 1% が消化管にあった。胆管をカニューレ処置したラットでは、48 時間で糞中に 34%、尿中に 12%、胆汁中に 14% が排泄され、24% が消化管にあった。 $^{14}\text{CO}_2$  の呼気中への排泄はなかった。高い放射活性の分布は肺、消化管、肝臓でみられたが、いずれの組織でも 196 時間後に低下がみられた。主要な尿中代謝物は *N,N'*-ジアセチル-4,4'-ジアミノベンズヒドロールであり、尿中放射活性の約 50% に相当した。この他にも *N,N'*-ジアセチル-4,4'-ジアミノフェニルメタン、*N*-アセチル-4,4'-ジアミノフェニルメタン、*N,N'*-ジアセチル-4,4'-ジアミノベンゾフェノンの排泄があり、それらはそれぞれ尿中放射活性の 10~40% を占めた。胆汁中からは *N,N'*-ジアセチル-4,4'-ジアミノベンズヒドロール、*N,N'*-ジアセチル-4,4'-ジアミノフェニルメタンが検出されたが、それらの合計は胆汁中放射活性の 7~28% であり、胆汁中や糞中の主要な代謝物はポリ尿素類であった。遊離メチレンジアニリン (MDA) は尿、糞、胆汁で検出されなかった<sup>3)</sup>。

ラットに  $0$ 、 $0.26$ 、 $0.7$ 、 $2.1\ \text{mg}/\text{m}^3$  (MMAD  $1\ \mu\text{m}$ ) を 3、12 ヶ月 (17 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、血液中で MDA、*N*-アセチル-MDA (AcMDA) のヘモグロビン付加体を認め、その生成量は AcMDA > MDA であり、ともに  $2.1\ \text{mg}/\text{m}^3$  群は線形外挿から推定される生成量よりも少なかったが、3、12 ヶ月の生成量は同程度であったことから、付加体生成は 3 ヶ月後には既に飽和に達していたと考えられた。一方、3 ヶ月曝露後に 1 週間の回復期間を置くと、付加体の生成量は全群で約 40% 減少した。対照群を含む全群の酸加水分解尿で MDA、アルカリ加水分解尿で MDA、AcMDA が検出され、アルカリ加水分解尿とヘモグロビン付加体の MDA、AcMDA でそれぞれ高い相関がみられた。酸加水分解尿の MDA はアルカリ加水分解尿の MDA に比べて約 100 倍多かった<sup>4)</sup>。

ヒトでは、検出限界 ( $3\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) を下回る程度の低濃度の本物質に曝露された労働者 24 人中 9 人で MDA のヘモグロビン付加体、20 人のアルカリ加水分解尿で AcMDA、MDA、酸加水分解尿で MDA が検出されたが、その量は酸加水分解尿で最も多かったことから、気中濃度やヘモグロビン付加体よりも尿中代謝物の方が本物質曝露の指標に適していると考えられた<sup>5)</sup>。

ポリメリック MDI (約 50% の本物質 (2 核体) と主に 3~4 核体のオリゴマーから成る混合物) に曝露され、呼吸困難、鼻炎・結膜炎、発熱を発症した男性労働者の症例では、MDA の半

減期は酸で加水分解した尿中で 70～80 時間、血清中で 21 日であった<sup>6)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性 (本物質)<sup>7)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	9,200 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	2,200 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	178 mg/m <sup>3</sup>
ラット	吸入	LCLo	2,240 mg/m <sup>3</sup> (1hr)

注：( ) 内の時間は曝露時間を示す。

表 3.2 急性毒性 (ポリメリック MDI)<sup>7)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	49,000 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	490 mg/m <sup>3</sup> (4hr)
ラット	経皮	LD <sub>50</sub>	> 9,400 mg/kg

注：( ) 内の時間は曝露時間を示す。

ポリメリック MDI は約 50% の本物質 (2 核体) と主に 3～4 核体のオリゴマーから成る混合物である<sup>8)</sup>。

本物質には催涙性があり、眼、皮膚、気道を刺激する。肺に影響を与え、機能障害を起こすことがある。吸入すると頭痛、吐き気、息切れ、咽頭痛を生じ、皮膚に付くと発赤、眼に入ると痛みを生じる<sup>9)</sup>。

### ② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、2.2、4.9、13.6 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 95% < 5 μm (95% の粒子は MMAD 5 μm 未満)) のポリメリック MDI を 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、13.6 mg/m<sup>3</sup> 群では 4 日目から動きが緩慢になり、立毛、努力性呼吸や開口呼吸を伴った呼吸困難、流涎、鼻孔からの出血、腹部膨満がみられるようになり、雄 7 匹、雌 1 匹が死亡し、重度の体重増加抑制や体重減少がみられた。4.9 mg/m<sup>3</sup> 群では落ち着きがなく、軽度の呼吸困難や洗顔行動、立毛がみられたが、死亡はなく、体重増加抑制が雄で軽度に見られた程度であった。剖検では異常所見はなかったが、4.9 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で肺相対重量の有意な増加を認めた<sup>10)</sup>。この結果から、NOAEL を 2.2 mg/m<sup>3</sup> (曝露状況で補正: 0.39 mg/m<sup>3</sup>) とする。

イ) Wistar ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、0.35、1.4、7.2 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 95% < 5 μm) のポリメリック MDI を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、7.2 mg/m<sup>3</sup> 群の雄において軽度で一過性の体重増加の抑制、雌雄の肺で肺泡マクロファージの軽度増加を認め、多くの場合、マクロファージは黄色でやや屈折性の物質を含み、散発的に局所炎症の所見を伴っていた<sup>10)</sup>。この結果から、NOAEL を 1.4 mg/m<sup>3</sup> (曝露状況で補正: 0.25 mg/m<sup>3</sup>) とする。

ウ) Wistar ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、4.1、8.4、12.3 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 95% < 5 μm) のポリメリック MDI を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、12.3 mg/m<sup>3</sup> 群で重度の呼吸困難を認め、7 週までに雄 11 匹、雌 4 匹が死亡又は瀕死となって屠殺した。8.4 mg/m<sup>3</sup> 群でも呼吸困難はみられたが、死亡はなかった。8.4 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雄で体重増加の有意な抑制、雌雄で肺相対重量の有意な増加を認めたが、血液や尿への影響はなかった。曝露に関連した組織への影響は肺、縦隔リンパ節、鼻腔でみられ、肺では 4.1 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌雄で肺泡マクロファージの集簇、8.4 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌雄で間質へのマクロファージ浸潤を認めた。縦隔リンパ節でも 4.1 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌雄で黄色色素を含むマクロファージの集簇の発生率に有意な増加を認め、鼻腔では 8.4 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌で呼吸上皮の陥入巣、12.3 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄で嗅上皮の萎縮、雄で炎症の発生率に有意な増加を認めた<sup>10)</sup>。この結果から、LOAEL を 4.1 mg/m<sup>3</sup> (曝露状況で補正 : 0.73 mg/m<sup>3</sup>) とする。

エ) Wistar ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.19、0.98、6.0 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 93.5% < 4.2 μm) のポリメリック MDI を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、一般状態や生存率、体重、血液、血液生化学、尿への影響はなかったが、6.0 mg/m<sup>3</sup> 群の雄で肺の絶対及び相対重量、雌で肺の絶対重量の有意な増加を認めた。組織への影響は肺、縦隔リンパ節、鼻腔でみられ、肺では 0.98 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌雄で黄色色素を含むマクロファージの集簇、細気管支肺泡上皮過形成、0.98 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雄及び 6.0 mg/m<sup>3</sup> 群の雌で限局性の間質線維化、6.0 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄で限局性の肺泡の肺泡管上皮や細気管支上皮への化生、細気管支肺泡領域の鉍質沈着の発生率に有意な増加を認めた。縦隔リンパ節では、0.98 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雄及び 6.0 mg/m<sup>3</sup> 群の雌で黄色色素を含むマクロファージの集簇に有意な増加を認めた。鼻腔では、0.98 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雄及び 6.0 mg/m<sup>3</sup> 群の雌で嗅上皮の基底細胞過形成、0.98 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雄でボーマン腺の過形成、6.0 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄で嗅上皮の変性の発生率に有意な増加を認めた<sup>11)</sup>。この結果から、NOAEL を 0.19 mg/m<sup>3</sup> (曝露状況で補正 : 0.034 mg/m<sup>3</sup>) とする。

オ) Wistar ラット雌 80 匹を 1 群とし、0、0.23、0.7、2.1 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 1.1 μm) を 2 年間 (17 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、生存率や体重、血液、血液生化学、尿への影響はなかった。3 ヶ月経過時の剖検では 0.23 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で肺の相対重量の有意な増加を認めたが、12、20 ヶ月時には 2.1 mg/m<sup>3</sup> 群で有意差を認めただけであった。肺では、0.23 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で間質及び細気管支周囲の線維化、黄色色素を含むマクロファージの集簇、間質への単核細胞浸潤、0.7 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で限局性の細気管支肺泡上皮過形成、2.1 mg/m<sup>3</sup> 群で限局性の骨化生の発生率に有意な増加を認めた。また、0 及び 2.1 mg/m<sup>3</sup> 群のみの組織学的検査であったが、2.1 mg/m<sup>3</sup> 群の鼻腔で嗅上皮の扁平上皮化生、杯細胞過形成、粘膜への炎症細胞浸潤、喉頭で扁平上皮化生、肺関連リンパ節で黄色色素を含むマクロファージの集簇の発生率に有意な増加を認め、有意差はなかったものの、鼻腔で呼吸上皮化生、呼吸上皮及び嗅上皮の変性やびらんが用量依存的にみられた<sup>8, 12)</sup>。この結果から、LOAEL を 0.23 mg/m<sup>3</sup> (曝露状況で補正 : 0.12 mg/m<sup>3</sup>) とする。

カ) 上記エ) のポリメリック MDI の試験結果とオ) の本物質の試験結果を詳細に比較検討した結果、標的臓器である肺への影響の用量—反応関係は良く一致し、 $0.23 \text{ mg/m}^3$  の 1 日 17 時間曝露は  $1 \text{ mg/m}^3$  の 1 日 6 時間曝露にほぼ相当することから、6 時間曝露の NOAEL  $0.19 \text{ mg/m}^3$  は、本物質及びポリメリック MDI の健康リスク評価に使用できると考えられた<sup>8)</sup>。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、4.1、8.4、 $12.3 \text{ mg/m}^3$  (MMAD  $95\% < 5 \mu\text{m}$ ) のポリメリック MDI を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた試験<sup>10)</sup>、Wistar ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.19、0.98、 $6.0 \text{ mg/m}^3$  (MMAD  $93.5\% < 4.2 \mu\text{m}$ ) のポリメリック MDI を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた試験<sup>11)</sup>、Wistar ラット雌 80 匹を 1 群とし、0、0.23、0.7、 $2.1 \text{ mg/m}^3$  (MMAD  $1.1 \mu\text{m}$ ) を 2 年間 (17 時間/日、5 日/週) 吸入させた試験<sup>12)</sup> では、いずれも雌雄の生殖器に影響はなかった。

イ) Wistar ラット雌 25 又は 26 匹を 1 群とし、0、0.9、3、 $8.6 \text{ mg/m}^3$  (MMAD  $1.1 \mu\text{m}$ ) を妊娠 6 日から 15 日まで吸入 (6 時間/日) させた結果、 $8.6 \text{ mg/m}^3$  群の母ラットで肺の絶対及び相対重量の有意な増加、胎仔で胸骨分節非対称の発生率に有意な増加を認めた以外、影響はなかった<sup>13)</sup>。この結果から、母ラット及び胎仔の NOAEL を  $3 \text{ mg/m}^3$  (曝露状況で補正： $0.75 \text{ mg/m}^3$ ) とする。

ウ) Wistar ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、1、4、 $12 \text{ mg/m}^3$  (MMAD  $1.6 \sim 2.5 \mu\text{m}$ ) のポリメリック MDI を妊娠 6 日から 15 日まで吸入 (6 時間/日) させた結果、 $12 \text{ mg/m}^3$  群で 2 匹が死亡し、体重増加の有意な抑制、肝臓の絶対及び相対重量の有意な減少と肺の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。胎仔では  $12 \text{ mg/m}^3$  群で低体重、骨格の変異や発達遅延の発生率に有意な増加を認めたが、奇形の発生率に増加はなかった。なお、何らかの変異の発生率は  $1, 4 \text{ mg/m}^3$  群でも有意に高かったが、自然発生の範囲に収まる変化であった<sup>14)</sup>。この結果から、母ラット及び胎仔の NOAEL を  $4 \text{ mg/m}^3$  (曝露状況で補正： $1 \text{ mg/m}^3$ ) とする。

### ④ ヒトへの影響

ア) ジイソシアネート類に感作された 3 人の症例では、2~8 ヶ月間の曝露後に主に顔や手に皮膚炎が発症し、パッチテストでは本物質を含む多種類のジイソシアネート類に対し陽性反応がみられた。このうち 2 人は気道過敏性を調べる誘発試験によって本物質及び 1,6-ヘキサメチレンジイソシアネートにより誘発された喘息と確認された。また、本物質の曝露によって感作された 3 人の症例では、2 週間から 19 年間の曝露後に手や顔、耳に皮膚炎が発症したが、呼吸器症状の発生はなかった。このうち 2 人は本物質以外に MDA にも陽性反応を示し、他の 1 人は本物質で陰性、MDA で陽性の反応を示したため、汗による本物質の加水分解で生成した MDA による感作が考えられた<sup>15)</sup>。

イ) ポリウレタン製造所で溶融した本物質が漏洩し、2 人の労働者が喘息症状等の不調を訴えた事故の発生を受け、全労働者を対象に 8 ヶ月の間隔をおいて実施した 2 回の調査 (2 回

受診 36 人、1 回受診 21 人) の結果、57 人中 26 人が本物質と毎日接触しており、このうち 2 人に重度の喘息症状、8 人に胸部絞扼感、1 人に喘鳴、1 人に頭痛や下痢の自覚症状があった。また、本物質を取り扱う建物内に時折入る程度の 31 人では、1 人に発熱や筋肉痛、呼吸困難、1 人に咽喉炎の自覚症状があった。しかし、2 回の検査を受診した 36 人 (うち 26 人が毎日接触) で呼吸機能への影響はなく、自覚症状についても持続しているものはなかった<sup>16)</sup>。

ウ) カナダの鉄鋼鋳造所で本物質やフェノール樹脂を含む鋳造型剤に曝露された労働者 78 人と対照群 (保線作業員 372 人) の調査では、曝露群で粘液分泌過多、息切れ、胸部絞扼感、何らかの胸部疾患、湿性咳の有病率が有意に高く、肺機能検査では年齢、身長、喫煙で調整した 1 秒量 (FEV<sub>1</sub>)、努力肺活量 (FVC)、最大呼気中間流量 (FEF<sub>25-75%</sub>) が有意に低かった。また、喫煙状況で比較すると、曝露群の喫煙者でこれらの呼吸器疾患の有病率は有意に高く、肺機能は有意に低かった。職場の濃度測定では、本物質の管理濃度 (0.02 ppm) を超える値は 0.6% とわずかであったが、数ヶ月前に新規の換気設備が導入されており、それ以前は 0.02 ppm を超える曝露がしばしばあった<sup>17)</sup>。

エ) ポリウレタンを製造する日本の小規模 7 工場の調査では、トルエンジイソシアネート (TDI) と本物質を取り扱う労働者 229 人中の 14 人 (6.1%) に気管支喘息の発生を認めたが、本物質のみを取り扱う労働者では 32 人中 1 人 (3.1%) であり、喘息の発生率は明らかに前者が高かった。一方、鼻炎や咽頭炎等の粘膜刺激症状の頻度は本物質の単独曝露群でやや多い傾向にあったが、症状の程度はいずれも軽微であった。なお、作業工程別にみると、気管支喘息の発生は、TDI による注入・吹付発泡、離型・組立に集中しており、本物質の同種作業ではその発生を認めなかった<sup>18)</sup>。

オ) フランスのポリウレタン製造工場ではイソシアネート類 (主に本物質) に曝露された労働者の調査では、318 人中 118 人が本物質の直接曝露、117 人が間接曝露、83 人が非曝露であり、イソシアネート類の濃度は許容濃度 (TDI の 20 分間値として 0.02 ppm) 未満であったが、直接曝露群及び間接曝露群の男女労働者で慢性気管支炎、直接曝露群の女性労働者で喘息の有病率が有意に高かった。肺機能検査では、直接曝露群の男性労働者で肺活量 (VC)、FEV<sub>1</sub>、一酸化炭素肺拡散能 (DLco)、間接曝露群の男性労働者で VC が有意に低く、曝露期間が 60 ヶ月を超える男性労働者で著明であった。5 年後の調査では、114 人の男性労働者が在職しており、喘息と慢性気管支炎の労働者数は有意差はなかったもののいずれの群でも増加し、VC、FEV<sub>1</sub>、DLco は直接曝露群の労働者で有意に低かった。この結果から、安全とされる曝露濃度であっても、慢性曝露では呼吸器リスクを伴うと考えられた<sup>19)</sup>。

カ) アメリカのポリウレタン製造工場の調査では、本物質と TDI の幾何平均値がそれぞれ 0.0006 ppm と 0.0015 ppm の作業場、0.0003 ppm と 0.0010 ppm の作業場があり、TDI は以前から使用されていたが、本物質は 2 年前からの使用であった。両作業場の労働者 107 人について、過去 5 年間の肺機能検査結果を調べたが、肺機能への影響は認められなかった。また、2 週間の休暇前後の検査結果を比べても肺機能への影響はなかった<sup>20)</sup>。その後、本

報告に対する批判があったため、データの再分析を実施したが、前報の結果や結論の再確認となった<sup>21)</sup>。

キ) 1980年にTDIから本物質への代替が始まり、1984年に本物質のみの使用となったイタリアのポリウレタン製造工場の調査では、本物質のみに曝露された男性労働者27人と年齢でマッチさせた非曝露の男性事務員27人を対象とし、1988年秋期と1989年冬期の月曜日と金曜日の始業時、作業開始から4時間後、終業後に肺機能検査を実施した。その結果、両群の検査結果に有意差はなかった。また、曝露群の労働者では金曜日のFEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25-75%</sub>が月曜日の値と比べて低かったが、これらは喫煙に関連した変化で、職業曝露によるものではなかった。調査期間内の本物質濃度は0.0005~0.001 ppm (0.005~0.010 mg/m<sup>3</sup>)の範囲内であったが、測定方法の関係から過小評価であった可能性も考えられた<sup>22)</sup>。

ク) 韓国の自動車内装工場で本物質に曝露された58人の労働者を対象にした調査では、13人が作業に関連した下気道症状を訴えており、本物質の吸入誘発試験で陽性であった5人が本物質による職業性喘息と確認され、陰性であったが、慢性的な咳がみられた2人が職業性の好酸球性気管支炎と診断された。また、58人における本物質とヒト血清アルブミンの抱合体に対する特異的IgG抗体の出現率(20.7%)は、特異的IgE抗体の出現率(8.6%)よりも高かった。そこでこれらの関連をみると、本物質による喘息又は好酸球性気管支炎の有無は下気道症状、特異的IgG抗体のそれぞれの有無と有意に関連していた<sup>23)</sup>。

ケ) 日本産業衛生学会は、本物質に曝露された労働者の知見<sup>24~28)</sup>から、本物質を気道感作性物質の第1群に分類している<sup>29)</sup>。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表3.3に示すとおりである。

表 3.3 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類	
WHO	IARC (1999)	3	ヒトに対する発がん性については分類できない
EU	EU (2019)	2	ヒトに対する発がん性が疑われる物質
USA	EPA (1998)	D	ヒト発がん性物質として分類できない
	ACGIH	—	
	NTP	—	
日本	日本産業衛生学会	—	
ドイツ	DFG (2007)	4	発がん性物質の可能性はあるが、遺伝子傷害性がないか、あってもわずかな寄与しかない物質

## ② 発がん性の知見

### ○ 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかったが<sup>30~36)</sup>、S9 添加では特定の株 (TA98、TA100) でのみ遺伝子突然変異を誘発した報告<sup>30~33)</sup>、特定の株でも遺伝子突然変異を誘発しなかった報告<sup>34,35,36)</sup>に分かれた。大腸菌では S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかった<sup>32)</sup>。マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) では S9 無添加で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9 添加で誘発した<sup>37)</sup>。ヒト末梢血リンパ球では S9 添加の有無にかかわらず染色体異常、姉妹染色分体交換を誘発した<sup>38)</sup>。S9 添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で構造異常を誘発したが、S9 添加の有無にかかわらず数的異常を誘発せず<sup>39)</sup>、S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で小核<sup>40)</sup>、ヒト肺癌細胞 (A549) で DNA 鎖切断を誘発しなかった<sup>41)</sup>。

*in vivo* 試験系では、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発しなかったが<sup>42)</sup>、吸入曝露では、ラットの骨髄細胞で小核を誘発した報告<sup>43)</sup>、しなかった報告<sup>44)</sup>、マウスの骨髄細胞、末梢血で小核を誘発しなかった報告<sup>45)</sup>に分かれた。吸入曝露した労働者では末梢血リンパ球で姉妹染色分体交換<sup>46)</sup>、DNA 傷害<sup>47)</sup>、頬粘膜細胞で小核<sup>46)</sup>を誘発した報告と、末梢血リンパ球で染色体異常、小核、姉妹染色分体交換を誘発しなかった報告があった<sup>48)</sup>。

### ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Wistar ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.19、0.98、6.0 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 93.5% < 4.2 μm) のポリメリック MDI を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、6.0 mg/m<sup>3</sup> 群の雄の肺で 6 匹に腺腫、1 匹に腺癌、雌の肺で 2 匹に腺腫の発生を認め、雄の肺腺腫の発生率は有意に高かった<sup>11)</sup>。

Wistar ラット雌 80 匹を 1 群とし、0、0.23、0.7、2.1 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 1.1 μm) を 2 年間 (17 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった<sup>8,12)</sup>。

### ○ ヒトに関する発がん性の知見

イギリスのポリウレタンフォーム製造工場 (11 工場) で 1958 年から 1979 年の間に半年以上雇用された労働者 8,288 人 (男性 5,824 人、女性 2,464 人) の調査では、1988 年末までに 823 人が死亡していたが、がんによる死亡率は同国の一般集団の値よりも低い傾向にあり、有意な関連はなかった。なお、本物質の曝露濃度は不明であるが、当時の本物質使用量は TDI 使用量の 5% 程度であった<sup>49)</sup>。その後、がんによる死亡率については 1998 年末まで、罹患率については 1994 年末まで追跡したものの、いずれも有意な関連はなかった<sup>50)</sup>。

スウェーデンのポリウレタンフォーム製造工場 (9 工場) で 1958 年から 1987 年の間に 1 年以上雇用された労働者 4,154 人の調査では、1987 年末までに 187 人が死亡していたが、がんによる死亡率は同国の一般集団の値よりも低い傾向にあり、有意な関連はなかった。曝露濃度は通常、時間加重平均で TDI が 0.1 mg/m<sup>3</sup> 以下、本物質が 0.01 mg/m<sup>3</sup> 以下であったが、もっと高い値 (TDI 3 mg/m<sup>3</sup> 以下、本物質 0.35 mg/m<sup>3</sup> 以下) が測定されることも度々

あり、溢流や漏洩による事故時の曝露や他の化学物質の曝露もあった<sup>51)</sup>。また、同コホート内で実施した症例対照研究でも、がんの発生率に有意な増加はなかった<sup>52)</sup>。さらに同コホートを1998年末まで追跡した結果、337人が死亡していたが、本物質やTDIの曝露との関連はなかった<sup>53)</sup>。

#### (4) 健康リスクの評価

##### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

吸入曝露については、中・長期毒性エ)のラットの試験から得られたNOAEL $0.19\text{ mg/m}^3$ (肺の間質線維化、細気管支肺胞上皮過形成など)を曝露状況で補正した $0.034\text{ mg/m}^3$ が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

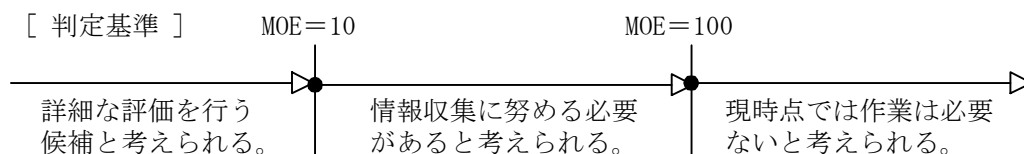
##### ② 健康リスクの初期評価結果

###### ○ 経口曝露

経口曝露については、無毒性量等が設定できず、曝露量も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.4 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	—	—	—
	公共用水域・淡水	—	—			—



しかし、本物質の高い加水分解性やPRTRデータ等を踏まえると、人が環境媒体を經由して本物質に経口曝露する可能性はないと考えられる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。



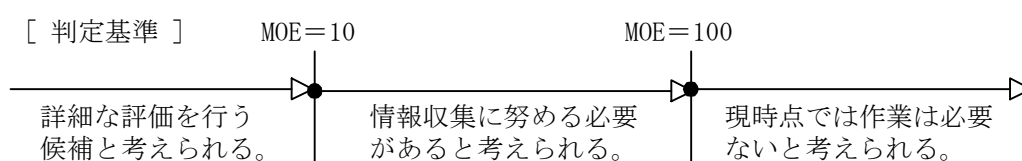
## ○ 吸入曝露

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度はともに  $0.00054 \mu\text{g}/\text{m}^3$  未満程度であった。無毒性量等  $0.034 \text{ mg}/\text{m}^3$  と予測最大曝露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 6,300 超となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	$0.00054 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	$0.00054 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	$0.034 \text{ mg}/\text{m}^3$	ラット	6,300 超
	室内空気	—	—			—



しかし、化管法に基づく 2019 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度 (年平均値) の最大値は  $0.14 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であり、参考としてこれから算出した MOE は 24 となる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性があると考えられる。

まずは高排出事業所近傍の大気中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

#### 4. 生態リスクの初期評価

本物質の用途は、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などの原料とされている。化管法に基づき公表された本物質の環境中への総排出量は約 2.5 t であり、届出排出量のうち約 1.1 t は大気へ、0.002 t は公共用水域へ排出されている。本物質の高い加水分解性や一般環境大気における実測値を踏まえると、環境中へ排出された本物質が公共用水域の水質から検出される可能性は低いと考えられる。

また、本物質を取り扱う事業所から搬出された廃棄物中の本物質の移動量(約 898 t)の、環境中への排出については明らかでないが、本物質の高い加水分解性より、通常の活動では水生生物が本物質を水質から曝露する可能性はないと考えられる。

したがって、本物質の水生生物に対する生態リスク初期評価は行わなかった。

なお、本物質の加水分解生成物のうち、4,4'-メチレンジアニリン (CAS 番号 : 101-77-9) については、第 10 次取りまとめの生態リスク評価において、「関連情報の収集が必要」としている。

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学工業日報社(2021) : 17221 の化学商品.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 154.
- 4) European Commission (2005): European Union Risk Assessment Report 3<sup>rd</sup> Priority List Volume 59. Methylenediphenyl diisocyanate (MDI).
- 5) European Chemicals Agency : Registered Substances, 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate;diphenylmethane-4,4'-diisocyanate, (<https://www.echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15384>, 2021.05.11 現在).
- 6) NIOSH (1997) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, DHHS(NIOSH) Publication No.97-140, Washington, D.C. U.S. Government Printing Office,:208.[Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/2630>, 2021.05.10 現在) ].
- 7) F.K. BROCHHAGEN and H.P. SCHAL (1986) : Diphenylmethane Diisocyanate: The concentration of its saturated vapor. American Industrial Hygiene Association Journal. 47(4):225-228.
- 8) 分解度試験報告書 (J-CHECK).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) Yakabe Y, Henderson KM, Thompson WC, Pemberton D, Tury B and Bailey RE (1999) : Fate of methylenediphenyl diisocyanate and toluene diisocyanate in the aquatic environment. Environmental Science & Technology. 33(15):2579-2583.
- 12) 4,4'-メチレンビス (フェニルイソシアネート) (被験物質番号 K-43) のコイにおける濃縮度試験(J-CHECK).
- 13) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html) 2021.05.10 現在).
- 14) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回)(2008) : 参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 15) WHO(2000) : Concise International Chemical Assessment Document 27, Diphenylmethane diisocyanate (MDI).
- 16) OECD High Production Volume Chemicals Program (2006) : SIDS Initial Assessment Profile, Methylenediphenyl diisocyanate ('MDI').

## (2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021) : 令和元年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第11条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/r1kohyo/shukeikekka\\_csv.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r1kohyo/shukeikekka_csv.html), 2021.04.05 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021) : 令和元年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細. (<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR01/syosai.html>, 2021.04.05 現在).
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2018) : 平成 29 年度版化学物質と環境 (平成 28 年度 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 5) 経済産業省 (2019) : 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry – Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.
- 6) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Laboratoire D'Etudes (1977): Pharmacokinetics of MDI after inhalation exposure of rats to labelled MDI. NTIS/OTS0515197.
- 2) Kennedy AL, Brown WE. (1998): Biochemical and histoautoradiographic characterization of the distribution of radioactivity following exposure to <sup>14</sup>C-MDI Aerosol. Final report. Project ID: 103-AM-MTX. NTIS/OTS0573869.
- 3) Gledhill A, Wake A, Hext P, Leibold E, Shiotsuka R. (2005): Absorption, distribution, metabolism and excretion of an inhalation dose of [<sup>14</sup>C] 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate in the male rat. *Xenobiotica*. 35: 273-292.
- 4) Sepai O, Schütze D, Heinrich U, Hoymann HG, Henschler D, Sabbioni G. (1995): Hemoglobin adducts and urine metabolites of 4,4'-methylenedianiline after 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate exposure of rats. *Chem Biol Interact*.97: 185-198.
- 5) Schütze D, Sepai O, Lewalter J, Miksche L, Henschler D, Sabbioni G. (1995): Biomonitoring of workers exposed to 4,4'-methylenedianiline or 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Carcinogenesis*. 16: 573-582.
- 6) Skarping G, Dalene M, Littorin M. (1995): 4,4'-Methylenedianiline in hydrolysed serum and urine from a worker exposed to thermal degradation products of methylene diphenyl diisocyanate elastomers. *Int Arch Occup Environ Health*. 67: 73-77.
- 7) RTECS<sup>®</sup>: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.

- 8) Feron VJ, Kittel B, Kuper CF, Ernst H, Rittinghausen S, Muhle H, Koch W, Gamer A, Mallett 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.
- 9) IPCS (1999): International Chemical Safety Cards. 0298. Methylene bisphenyl isocyanate.
- 10) Reuzel PG, Kuper CF, Feron VJ, Appelman LM, Löser E. (1994): Acute, subacute, and subchronic inhalation toxicity studies of respirable polymeric methylene diphenyl diisocyanate (polymeric MDI) aerosol in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 22: 186-194.
- 11) Reuzel PG, Arts JH, Lomax LG, Kuijpers MH, Kuper CF, Gemhardt C, Feron VJ, Löser E. (1994): Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of respirable polymeric methylene diphenyl diisocyanate (polymeric MDI) aerosol in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 22: 195-210.
- 12) Hoymann HG, Buschmann J, Heinrich U. (1995): Studies on the chronic toxicity / carcinogenicity of 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI). Research report 116-06-084. Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research. (Fh-ITA). Hanover, Germany. pp 1-70.  
(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/15384/7/6/3/?documentUUID=fe5b7eac-6148-4618-97d1-afe7e20c602b>. 2021.6.10 現在).
- 13) 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.
- 14) Gamer AO, Hellwig J, Doe JE, Tyl RW. (2000): Prenatal toxicity of inhaled polymeric methylenediphenyl diisocyanate (MDI) aerosols in pregnant wistar rats. *Toxicol Sci.* 54: 431-440.
- 15) Estlander T, Keskinen H, Jolanki R, Kanerva L. (1992): Occupational dermatitis from exposure to polyurethane chemicals. *Contact Dermatitis.* 27: 161-165.
- 16) Tanser AR, Bourke MP, Blandford AG. (1973): Isocyanate asthma: respiratory symptoms caused by diphenyl-methane di-isocyanate. *Thorax.* 28: 596-600.
- 17) Johnson A, Chan-Yeung M, MacLean L, Atkins E, Dybuncio A, Cheng F, Enarson D. (1985): Respiratory abnormalities among workers in an iron and steel foundry. *Br J Ind Med.* 42: 94-100.
- 18) 三木知子, 島正吾, 立川壮一, 吉田勉, 伊藤哲也, 工藤つや (1986): 小規模ポリウレタン製造作業者の健康障害. *産業医学.* 28: 128-129.
- 19) Pham QT, Teculescu D, Meyer-Bisch C, Mur JM. (1987): Effects of chronic exposure to diisocyanates. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 23: 561-564.
- 20) Musk AW, Peters JM, DiBerardinis L, Murphy RL. (1982): Absence of respiratory effects in subjects exposed to low concentrations of TDI and MDI. *J Occup Med.* 24: 746-750.
- 21) Musk AW, Peters JM, Berstein L. (1985): Absence of respiratory effects in subjects exposed to low concentrations of TDI and MDI: a reevaluation. *J Occup Med.* 27: 917-920.
- 22) Sulotto F, Romano C, Piolatto G, Coggiola M, Polizzi S, Ciacco C, Berra A. (1990): Short-term respiratory changes in polyurethane foam workers exposed to low MDI concentration. *Int Arch Occup Environ Health.* 62: 521-524.
- 23) Hur GY, Koh DH, Choi GS, Park HJ, Choi SJ, Ye YM, Kim KS, Park HS. (2008): Clinical and immunologic findings of methylene diphenyl diisocyanate-induced occupational asthma in a car upholstery factory. *Clin Exp Allergy.* 38: 586-593.

- 24) Malo JL, Zeiss CR. (1982): Occupational hypersensitivity pneumonitis after exposure to diphenylmethane diisocyanate. *Am Rev Respir Dis.* 125: 113-116.
- 25) Zammit-Tabona M, Sherkin M, Kijek K, Chan H, Chan-Yeung M. (1983): Asthma caused by diphenylmethane diisocyanate in foundry workers. Clinical, bronchial provocation, and immunologic studies. *Am Rev Respir Dis.* 128: 226-230.
- 26) Pezzini A, Riviera A, Paggiaro P, Spiazzi A, Gerosa F, Filieri M, Toma G, Tridente G. (1984): Specific IgE antibodies in twenty-eight workers with diisocyanate-induced bronchial asthma. *Clin Allergy.* 14: 453-461.
- 27) Mapp CE, Dal Vecchio L, Boschetto P, Fabbri LM. (1985): Combined asthma and alveolitis due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) with demonstration of no crossed respiratory reactivity to toluene diisocyanate (TDI). *Ann Allergy.* 54: 424-429.
- 28) Liss GM, Bernstein DI, Moller DR, Gallagher JS, Stephenson RL, Bernstein IL. (1988): Pulmonary and immunologic evaluation of foundry workers exposed to methylene diphenyldiisocyanate (MDI). *J Allergy Clin Immunol.* 82: 55-61.
- 29) 日本産業衛生学会 (1998): 感作性物質の提案理由. *産衛誌.* 40: 181-186.
- 30) Haskell Laboratory (1976): *In vitro* microbial mutagenicity studies of isocyanic acid, methylenedi-*para*-phenylene ester. NTIS/OTS0514892.
- 31) Andersen M, Binderup ML, Kiel P, Larsen H, Maxild J. (1980): Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. *Scand J Work Environ Health.* 6: 221-226.
- 32) 清水英佑, 鈴木勇司, 竹村望, 後藤純雄, 松下秀鶴. (1985): 工業化学物質 43 種類の突然変異原性について. *産業医学.* 27: 400-419.
- 33) Herbold B, Haas P, Seel K, Walber U. (1998): Studies on the effect of the solvents dimethylsulfoxide and ethyleneglycoldimethylether on the mutagenicity of four types of diisocyanates in the *Salmonella*/microsome test. *Mutat Res.* 412: 167-175.
- 34) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. (1987): *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagen.* 9(Suppl. 9): 1-109.
- 35) Bengler WC, Slesinski RS. (1982): Diphenyl methane diisocyanate prepolymer *Salmonella*/Microsome (Ames) bacterial mutagenicity assay. Bushy Run Research Center Project Report 45-65. NTIS/OTS0515753.
- 36) Reichold Chemicals (1977). Cited in: Woolrich PF. (1982): Toxicology, industrial hygiene and medical control of TDI, MDI and PMPPI. *Am Ind Hyg Assoc J.* 43: 89-97.
- 37) McGregor DB, Harris WJ, Ross CA. (1981): Testing the mutagenic potential of HE 1002 in the mouse lymphoma mutation test. IRI Project No. 703842. NTIS/OTS0534396.
- 38) Mäki-Paakkanen J, Norppa H. (1987): Chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges induced by technical grade toluene diisocyanate and methylenediphenyl diisocyanate in cultured human lymphocytes. *Toxicol Lett.* 36: 37-43.
- 39) 祖父尼俊雄 監修 (1999): 染色体異常試験データ集 改訂 1998 年版. エル・アイ・シー社. 東京.

- 40) Zhong BZ, Depree GJ, Siegel PD. (2001): Differentiation of the mechanism of micronuclei induced by cysteine and glutathione conjugates of methylenedi-*p*-phenyl diisocyanate from that of 4,4'-methylenedianiline. *Mutat Res.* 497: 29-37.
- 41) Vock EH, Vamvakas S, Gahlmann R, Lutz WK. (1998): Investigation of the induction of DNA double-strand breaks by methylenediphenyl-4-4'-diisocyanate in cultured human lung epithelial cells. *Toxicol Sci.* 46: 83-89.
- 42) JETOC (1982): Micronucleus test - 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI). NTIS/OTS0515431.
- 43) Zhong BZ, Siegel PD. (2000): Induction of micronuclei following exposure to methylene di-phenyl diisocyanate: potential genotoxic metabolites. *Toxicol Sci.* 58: 102-108.
- 44) Pauluhn J, Gollapudi B, Hammond T, Linscombe A, Thiel A, Zischka-Kuhbier D. (2001): Bone marrow micronucleus assay in Brown-Norway rats exposed to diphenyl-methane-4,4'-diisocyanate. *Arch Toxicol.* 75: 234-242.
- 45) Lindberg HK, Korpi A, Santonen T, Säkkinen K, Järvelä M, Tornaesus J, Ahonen N, Järventaus H, Pasanen AL, Rosenberg C, Norppa H. (2011): Micronuclei, hemoglobin adducts and respiratory tract irritation in mice after inhalation of toluene diisocyanate (TDI) and 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI). *Mutat Res.* 723: 1-10.
- 46) Vainio H, Rosenberg C, Hirvonen A, Norppa H. (1999): International workshop on biomarkers for isocyanates. *Scand J Work Environ Health.* 25: 157-159.
- 47) Marczynski B, Czuppon AB, Hoffarth HP, Marek W, Baur X. (1992): DNA damage in human white blood cells after inhalative exposure to methylenediphenyl diisocyanate (MDI)--case report. *Toxicol Lett.* 60: 131-138.
- 48) Holmén A, Akesson B, Hansén L, Frithiof J, Mitelman F, Karlsson A, Persson L, Welinder H, Skerfving S, Högstedt B. (1988): Comparison among five mutagenicity assays in workers producing polyurethane foams. *Int Arch Occup Environ Health.* 60: 175-179.
- 49) Sorahan T, Pope D. (1993): Mortality and cancer morbidity of production workers in the United Kingdom flexible polyurethane foam industry. *Br J Ind Med.* 50: 528-536.
- 50) Sorahan T, Nichols L. (2002): Mortality and cancer morbidity of production workers in the UK flexible polyurethane foam industry: updated findings, 1958-98. *Occup Environ Med.* 59: 751-758.
- 51) Hagmar L, Welinder H, Mikoczy Z. (1993): Cancer incidence and mortality in the Swedish polyurethane foam manufacturing industry. *Br J Ind Med.* 50: 537-543.
- 52) Hagmar L, Strömberg U, Welinder H, Mikoczy Z. (1993): Incidence of cancer and exposure to toluene diisocyanate and methylene diphenyldiisocyanate: a cohort based case-referent study in the polyurethane foam manufacturing industry. *Br J Ind Med.* 50: 1003-1007.
- 53) Mikoczy Z, Welinder H, Tinnerberg H, Hagmar L. (2004): Cancer incidence and mortality of isocyanate exposed workers from the Swedish polyurethane foam industry: updated findings 1959-98. *Occup Environ Med.* 61: 432-437.