

リスク評価書

No. 100 (初期)

メチレンビス (4, 1-シクロヘキシレン)

=ジイソシアネート

(Methylenebis(1,4-cyclohexylene)diisocyanate)

目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	10
別添2 有害性評価書	14
別添3 ばく露作業報告集計表	26
別添4 測定分析表	27

2019年3月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

1 1 物理化学的性質

2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称：メチレンビス (4, 1—シクロヘキシレン) =ジイソシアネート

4 別 名：水添MDI

5 ジシクロヘキシルメタン—4, 4—ジイソシアネート

6 4, 4' —メチレンジシクロヘキシル=ジイソシアネート

7 4,4'-methylenedicyclohexyl diisocyanate

8 Cyclohexane-1,1'-methylenebis-(4-isocyanato)

9 Hylene W

10 Hydrogenated MDI

11 H12MDI

12 Methylene bis(4-cyclohexylisocyanate)

13 4,4'-Dicyclohexylmethanediisocyanate

14 4,4'-Diisocyanatodicyclohexylmethane

15 4,4'-Methylenebis(cyclohexyl isocyanate)

16 Bis(4-isocyanatocyclohexyl)methane

17 Dicyclohexylmethane-4,4'-diisocyanate

18 Methylenebis(1,4-cyclohexylene)diisocyanate

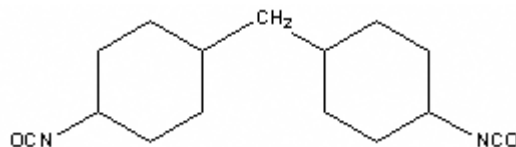
19 Methylene bis(4-isocyanatocyclohexane)

20 Methylenedi-1,4-cyclohexylene isocyanate

21 Methylenedi-4-cyclohexylenediisocyanate

22 化学式：C₁₅H₂₂N₂O₂

23 構造式：



25 分子量：262.35

26 CAS番号：5124-30-1

27 労働安全衛生法施行令別表第9 (名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害
28 物) 第598号

29 毒物及び劇物取締法 毒物

30

31 (2) 物理的・化学的性状

外観：わずかに黄色で催涙性の臭い 引火点 (C.C.) : 200°C

を有する液体 発火点 : 225°C

密度 : 1.07 g/cm³ (25°C) 溶解性 (水) : 加水分解される

沸 点 : 167~168°C (2×10⁶ Pa) 酢酸/水分配係数 log Pow : —

(加水分解されるため計算されていない)

蒸気圧 : 2.13×10⁻⁶ kPa (25°C) 換算係数 : 1 ppm = 10.72 mg/m³ (25°C)

蒸気密度（空気=1）：—

1 mg/m³=0.093 ppm（25℃）

融 点：15℃（含有する異性体の比率によって異なる）

嗅覚閾値：—

32

33 （3）生産・輸入量、使用量、用途

34 製造・輸入数量：1,000トン（平成28年度）

35 用 途：ポリウレタン樹脂原料

36 製造業者：情報なし

37

38 2 有害性評価の結果（別添1及び別添2参照）

39 （1）発がん性

40 ○ヒトに対する発がん性は判断できない

41 根拠：調査した範囲では報告が得られていない。

42

43 （各評価区分）

44 国際がん研究機関（IARC）：情報なし

45 日本産業衛生学会：情報なし

46 EU CLP規則：情報なし

47 米国毒性プログラム（NTP）14th ROC：情報なし

48 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）：情報なし

49 ドイツ研究振興協会（DFG）：情報なし

50

51 （2）発がん性以外の有害性

52 ○急性毒性

53 致死性

54 ラット

55 吸入：LC₅₀ = 434 mg/m³（4時間）（エアロゾル）

56 雄 295 mg/m³（4時間）（エアロゾル）

57 雌 307 mg/m³（4時間）（エアロゾル）

58 経口：LD₅₀ = 9,900 mg/kg体重

59

60 ウサギ

61 経皮毒性：LD₅₀ = 10,000 mg/kg体重以上

62

63 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

64 根拠：ウサギに対して液体試料と固体試料のメチレンビス（4，1—シクロヘキシレン）＝ジイソシアネート（以下、「水添MDI」という）の皮膚刺激性の検討では、軽度の刺激性を認めた。

66

67

- 68 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり
69 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、
70 軽度の刺激性作用を認め、回復傾向を示した。
71
- 72 ○皮膚感作性：あり
73 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
74 が報告されている。
75 ・ 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
76 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
77 性及び非アレルギー性の皮膚反応が認められた。
78 ・ Buehler assay、マウス耳介腫脹テスト、局所リンパ節試験で皮膚感作性を
79 認められている。
80
- 81 ○呼吸器感作性：判断できない
82 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
83 おり、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
84 く、判断できない。
85
- 86 ○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）
87 NOAEL = 1 mg/m³
88 根拠：Wistarラットに、0、1、6、36 mg/m³の水添MDIを6時間/日、5日間/週、4
89 週間鼻部吸入ばく露させた試験で、1 mg/m³では、異常は認めなかったが、
90 6 mg/m³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
91 mg/m³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
92 に対するNOAELは1 mg/m³とされた。
93
- 94 不確定性係数 UF = 100
95 根拠：種差（10）、ばく露期間（10）
96 評価レベル = 0.0007 ppm (0.0075 mg/m³)
97 計算式：1 mg/m³ × 6/8（労働補正） × 5/5（日数補正） × 1/100 = 0.0075 mg/m³
98
- 99 ○生殖毒性：判断できない
100 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
101 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
102 て、生殖毒性ありとは判断できない。
103
- 104 ○遺伝毒性：判断できない
105 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
106 験とも結果は陰性であった。しかし、*In vitro*の報告は少なく、*in vivo*の報
107

108 告もないことから判断できない。

109
110 ○神経毒性：判断できない

111 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
112 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
113 腫がみられた（ACGIH 2001）。これらの症状は、致死量（LC₅₀=295～434
114 mg/m³（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
115 と判断できない。

116
117 (3) 許容濃度等

118 ACGIH TLV-TWA：0.005 ppm（1988年設定）

119 根拠：Toluene diisocyanate（TDI）の毒性データ（Health Factors及び標的臓器は、
120 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
121 とされている）^注をもとに基準値を設定している。TDIとその水酸化物は、
122 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
123 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
124 である0.005 ppmを採用する。

125 ^注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、
126 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
127 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
128 ～1979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
129 のデータにおけるTDI濃度は、それぞれ順に、0.02ppm、0.0034～0.01 ppm、0.0003
130 ～0.0027 ppm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
131 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
132 した。このときの職場における平均濃度は1 ppb未満であった。そこで、TLV-TWA
133 を1 ppb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。

134
135 日本産業衛生学会：設定なし

136
137 DFG MAK：設定なし 経皮吸収性：Sh（皮膚感作性物質）（2015年設定）

138 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
139 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
140 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、
141 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
142 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
143 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。

144
145 米国労働安全衛生研究所（NIOSH）REL：C 0.01 ppm

146 米国労働安全衛生庁（OSHA）PEL：設定なし

147 英国安全衛生庁（HSE）WEL：設定なし

148 米国産業衛生協会（AIHA）WEEL：設定なし

149
150 (4) 評価値

151 ○一次評価値：なし

152 動物試験により導き出された評価レベルが二次評価値の十分の一以上のため
153 (反復投与毒性に関する記載参照)

154 ※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合に、
155 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。閾値のない
156 発がん性の場合は過剰発生率 10^{-4} に対応した濃度で設定する等、有害性に即して「リス
157 ク評価の手法」に基づき設定している。

158
159 ○二次評価値：0.005 ppm

160 ACGIH が勧告する TLV-TWA を二次評価値とした。

161 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合にも、
162 当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測され
163 る濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づき、
164 原則として日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用している。

165
166 3 ばく露実態評価

167 (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）

168 水添MDIの有害物ばく露作業報告については、43事業所から計52作業について報
169 告があり、対象物質の主な用途は、「他の製剤等の原料」、「触媒又は添加剤」、「建材
170 の原料」、「溶剤、希釈又は溶媒」で、主な作業の種類は、「計量、配合、注入、投入
171 又は小分けの作業」、「成型、加工又は発泡の作業」、「サンプリング、分析、試験又
172 は研究の業務」、「充填又は袋詰め作業」であった。

173 対象物質の年間製造・取扱量は、「500kg未満」が8%、「500kg以上1t未満」が10%、
174 「1t以上10t未満」が37%、「10t以上100t未満」が31%、「100t以上1000t未満」が10%、
175 「1000t以上」が6%で、作業1回当たりの製造・取扱量は、「1kg未満又は1L未満」が
176 10%、「1kg以上1t未満又は1L以上1kL未満」が77%、「1t以上又は1kL以上」が14%で
177 あった。

178 また、当該作業従事労働者数は、「5人未満」が69%、「5人以上10人未満」が25%、
179 「10人以上20人未満」が2%、「20人以上」が4%であった。

180 さらに、1日当たりの作業時間は、「15分未満」が33%、「15分以上30分未満」が17%、
181 「30分以上1時間未満」が12%、「1時間以上3時間未満」が31%、「3時間以上5時間未
182 満」が6%、「5時間以上」が2%で、発散抑制措置として、密閉化設備が設置されて
183 いる作業は15%、局所排気装置が設置されている作業は73%、プッシュプルが設置
184 されている作業は4%、全体換気装置が設置されている作業は25%であった。

185
186 (2) ばく露実態調査結果

187 有害ばく露作業報告のあった43事業場のうち、平成29年度に8事業場を選定してば

188 く露実態調査を実施した。対象事業場においては、製造・取扱作業に従事する13人
189 について個人ばく露測定を行うとともに、2単位作業場について作業環境測定のア測
190 定、14地点についてスポット測定を実施した。個人ばく露測定結果については、ガ
191 イドラインに基づき、8時間加重平均濃度（8時間TWA）を算定した。

192
193 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

- 194 ・サンプリング：SUPELCO ORBO-80、1-(2-ピリジル)ピペラジン1 mg
195 含浸グラスファイバーフィルター用いて捕集
- 196 ・分析法：高速液体クロマトグラフ法

197
198 ○対象事業場における作業の概要

199 対象事業場における、水添MDIの用途は、「他製剤の原料」、「触媒又は添加剤」、
200 「溶剤、希釈又は溶媒」、であった。

201 水添MDIのばく露の可能性のある主な作業は、原料タンクへの投入・金型注入、
202 計量・巻き付け・切り替え・主剤補充（対象物質は樹脂の主剤に含まれ、混合し
203 てロールにガラス繊維等を巻き付ける）等の作業で、1回当たり5分から44分間の
204 作業であった。

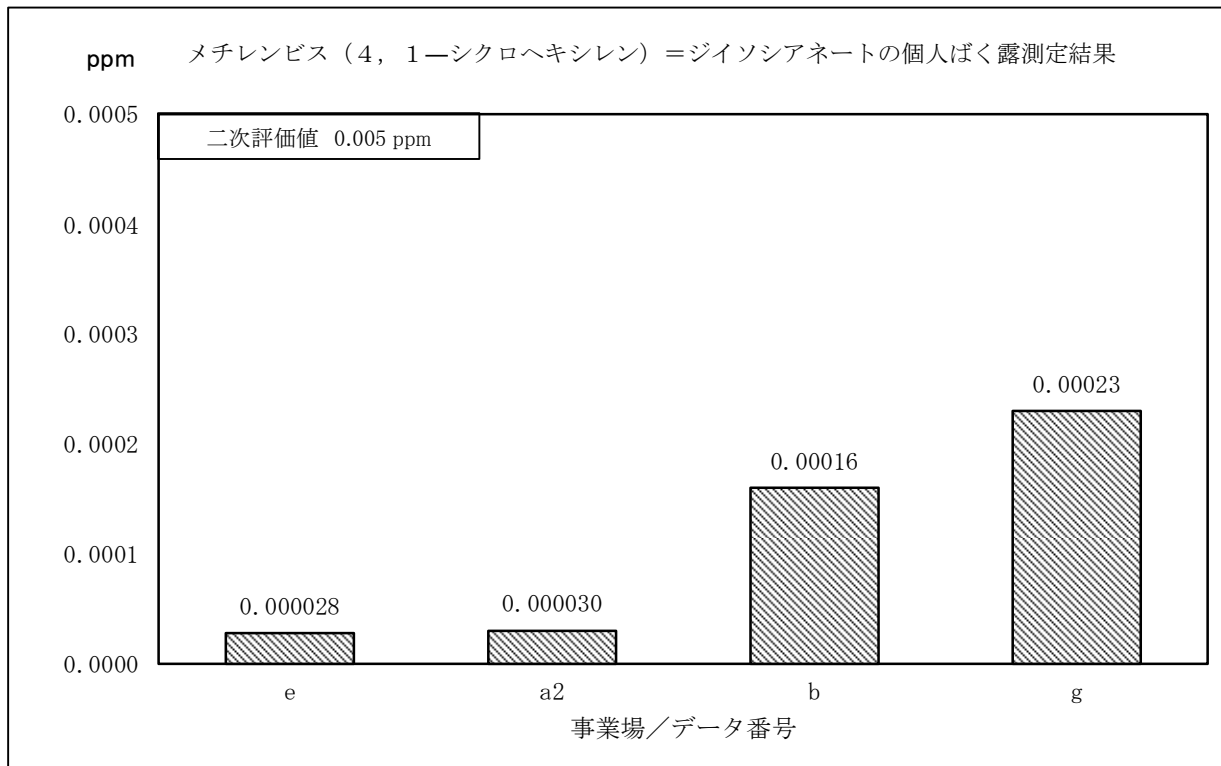
205 また、作業環境は、調査した作業は、全て屋内で行われ、ばく露防止対策とし
206 て、52.4%の作業で局所排気装置が設置され、42.9%の作業で呼吸用保護具が使用
207 されていた。

208
209 ○測定結果

210 測定は、13人の労働者に対し実施し、全調査データ（13データ）のうち9データ
211 が定量下限値未満であったので、4データを評価データとして採用した。個人ばく
212 露測定の結果から、8時間TWAの最大値は、ウレタン製造工程における原料タンク
213 への投入及び金型への注入作業中に測定された0.00023 ppmであった。また、有効
214 データ数が5未満のためコルモゴロフ・スミルノフ検定はできず、対数正規分布へ
215 の適合は確認できなかったが、全4データでの区間推定上側限界値（信頼率90%、
216 上側5%）は、0.0014 ppmとなった。

217 このことから、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上
218 側限界値又はばく露最大値の高い方を最大値とする。）に準拠し、区間推定上側限
219 界値の0.0014 ppmとなるが、二次評価値（ACGIH TLV-TWA：0.005 ppm）を下回
220 った。

221 また、スポット測定の実測データは、最大で対象物質の計量から、攪拌機への
222 手動投入作業で0.00072 ppmであり、1回の作業時間は約5分間、1日に1回、1週間
223 に2～3回の作業であった。



225

226

被測定者	ばく露の可能性のある作業、(測定中の実施時間)
g	投入 (5分×3回)、金型注入 (5分×3回) 投入 (5分×3回)、金型注入 (5分×3回)
b	計量 (5分) 巻き付け (22~44分 3回) 切り替え (9~10分 2回) 主剤補充 (3分)
a2	対象物質の計量・投入作業 (約5分間)
e	準備槽への仕込み作業 (10分)

227

228
229

表:最大ばく露濃度の推定

メチレンビス(4, 1-シクロヘキシレン)=ジイソシアネート : ばく露濃度の区間推定上側限界値	
有効データ数	4
個人ばく露実測データの最大値(TWA 値)	0.00023 ppm
コルモゴロフ・スミルノフ検定(KS 検定)	P 値 (-) (有効データ数が 5 未満のため計算できない)
区間推定上側限界値(信頼率 90%、上側 5%)	0.0014 ppm (N = 4 として)
二次評価値(ACGIH TLV-TWA)	0.005 ppm

(KS 検定にはエクセル統計 2012 を用いた)

230
231

232 4 リスクの判定及び今後の対応

233 水添MDIの製造・取扱事業所においては、最大ばく露量0.0014 ppm（区間推定上
234 側限界値）は二次評価値0.005 ppmを下回っており、経気道からのばく露によるリス
235 クは低いと考えられる。なお、調査した範囲では経皮吸収の勧告に関する情報は得
236 られていない。

237 なお、当該物質は、労働安全衛生法においてリスクアセスメントの実施が義務付
238 けられているが、皮膚感作性及び反復投与毒性を有することから、事業者は、その
239 製造・取扱作業に従事する労働者等を対象として、リスクアセスメントに基づくリ
240 スク低減措置を講ずることが必要である。

241 ばく露実態調査集計表

	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 (※3)	単位作業 場所数	平均 (※4)	最大値 (※3)	単位作業 場所数	平均 (※5)	最大値 (※3)
メチレンビス(4, 1-シクロヘキシレン)=ジイソシアネート											
2 ばく露作業報告対象物 を含有する製剤その他の物 の製造を目的とした原料と しての使用	5	3	0.00007	0.00006	0.00023	9	0.00051	0.00072	-	-	-
3 製剤等の性状等を安定 させ、又は変化させることを 目的とした、触媒として、又 は安定剤、可塑剤、硬化剤、 難燃剤、乳化剤、可溶化剤、 分散剤、加硫剤等の添加剤と しての使用	2	0	-	-	-	3	0.00049	0.00000	2	0.00074	0.00000
4 溶剤、希釈又は溶媒とし ての使用	1	1	0.00014	0.00016	0.00016	2	0.00050	0.00000	1	0.00080	0.00000
計	8	4	0.00008	0.00007	0.00023	14	0.00050	0.00072	3	0.00076	0.00000
集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した(1以上は有効数字3桁) ※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、それ以外については測定値の、最大値を表す ※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均 ※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均											

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：LC₅₀ = 434 mg/m³（4 時間）（エアロゾル） 雄 295 mg/m³（4 時間）（エアロゾル） 雌 307 mg/m³（4 時間）（エアロゾル） 経口：LD₅₀ = 9,900 mg/kg 体重</p> <p>ウサギ 経皮：LD₅₀ = 10,000 mg/kg 体重以上</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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、151 mg/m³以上の濃度で呼吸器症状を認め、死亡例は 388 mg/m³以上で認められ、ばく露直後から 4 日後までに死亡した。 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。
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：ポリウレタン工場の水添 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"> 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。 Buehler assay、マウス耳介腫脹テスト、局所リンパ節試験で皮膚感作性が認められている。 <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/m³</p> <p>根拠：Wistar ラットに、0、1、6、36 mg/m³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試験で、1 mg/m³では、異常は認めなかったが、6 mg/m³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/m³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/m³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/m³)</p> <p>計算式：1 mg/m³ × 6/8（時間補正） × 5/5（日数補正） × 1/100 = 0.0075 mg/m³</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/m³</p> <p>根拠：Wistar ラット（1群雌雄各12匹）に、0、1、6、36 mg/m³の水添MDIを1日6時間、雌雄の親動物（F0）では、交配2週間前から約2週間の交配中の期間に暴露させ、雄では少なくとも解剖までに28日間ばく露させ、雌では更に継続し妊娠19日までと分娩後4～6日まで鼻部吸入ばく露させた試験で、6 mg/m³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。ただし、受胎率の低下が36 mg/m³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/m³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/m³)</p> <p>計算式：6 mg/m³ × 6/8（時間補正） × 1/10（種差） = 0.45 mg/m³</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：ヒトに対する発がん性は判断できない</p>

	根拠：調査した範囲では報告は得られていない
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）。これらの症状は、致死量（LC50=295～434 mg/m³（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（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）^注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>^注 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、0.02 ppm、0.0034～0.01 ppm、0.0003～0.0027 ppm 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 1 ppb 未満であった。そこで、TLV-TWA を 1 ppb 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 許容濃度：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 : C 0.01 ppm OSHA PEL : 設定なし HSE WEL : 設定なし AIHA WEEL : 設定なし
--	---

4

有害性評価書

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

1. 化学物質の同定情報（SIDS 2005）（NITE CHRIP）

名 称：メチレンビス（4，1—シクロヘキシレン）＝ジイソシアネート

別 名：水添 MDI

ジシクロヘキシルメタン—4，4—ジイソシアネート

メチレンビス（1，4—シクロヘキシレン）＝ジイソシアネート

メチレンビス（4，1—シクロヘキシレン）＝ジイソシアネート

4，4'—メチレンジシクロヘキシル＝ジイソシアネート（別名メチレンビス

（4，1—シクロヘキシレン）＝ジイソシアネート）

4,4'-methylenedicyclohexyl diisocyanate

Cyclohexane, 1,1'-methylenebis- (4-isocyanato)

Hylene W

Hydrogenated MDI

H12MDI

Methylene bis (4-cyclohexylisocyanate)

4,4'-Dicyclohexylmethanediisocyanate

4,4'-Diisocyanatodicyclohexylmethane

4,4'-Methylenebis (cyclohexyl isocyanate)

Bis (4-isocyanatocyclohexyl) methane

Dicyclohexylmethane-4,4'-diisocyanate

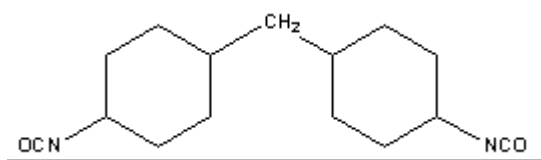
Methylenebis (1,4-cyclohexylene) diisocyanate

Methylene bis (4-isocyanatocyclohexane)

Methylenedi-1,4-cyclohexylene isocyanate

Methylenedi-4-cyclohexylene diisocyanate

化学式：C₁₅H₂₂N₂O₂



分子 量：262.35

CAS 番号：5124-30-1

労働安全衛生法施行令別表 9（名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物）598 号
毒物及び劇物取締法 毒物

37 メチレンビス(4, 1-シクロヘキシレン) = ジイソシアネート (以下水添 MDI と略す)
38 の典型的な組成は、純度 92% で、cis,cis-isomer が 14%、cis,trans-isomer が 58%、
39 trans,trans-isomer が 20% である。他の 8% は 2,4'-methylenedicyclohexyl diisocyanate である。
40 市販水添 MDI も 2,4'-methylenedicyclohexyl diisocyanate を含有している (SIDS 2005)。
41

42 2. 物理化学的情報

43 (1) 物理化学的性状 (SIDS 2005) (ACGIH 2001)

44 外観：わずかに黄色で催涙性を有する液体	引火点 (C.C.) : 200°C
45 比重：(水=1) : 1.07 (25°C)	発火点 : 225°C
46 沸点 : 167 - 168 °C (2×10 ⁶ Pa)	爆発限界 (空気中) : —
47 蒸気圧 : 2.13×10 ⁻⁶ kPa (25°C)	溶解性 (水) : 加水分解される
48 蒸気密度 (空気=1) : —	オクタノール/水分配係数 log Pow : —
49	(加水分解されるため計算されていない)
50 融点 : 15°C (含有する異性体の	換算係数 : 1 ppm = 10.72 mg/m ³ (25°C)
51 比率によって異なる)	1 mg/m ³ = 0.093 ppm (25°C)
52 嗅覚閾値 : —	

53

54 (2) 物理的・化学的危険性

55 ア. 火災危険性 : —
56 イ. 爆発危険性 : —
57 ウ. 物理的危険性 : —
58 エ. 化学的危険性 : —

59

60 3. 製造・輸入数量/使用量/用途/製造業者

61 製造・輸入数量 : 1,000 トン (経産省 2018)
62 用途 : ポリウレタン樹脂原料 (NITE CHRIP)
63 製造業者 : 情報なし

64

65 4. 健康影響

66 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

67 ・調査した範囲内で情報は得られていない。
68 ・なお、水の存在下で急速に加水分解して 4,4'-メチレンビス (シクロヘキシルアミン) を生
69 じる。水中での半減期は約 2 時間であった (SIDS 2005)。

70 (1) 実験動物に対する毒性

71 ア. 急性毒性

72 致死性

73 水添 MDI の急性毒性試験結果を以下にまとめる (SIDS 2005) (RTECS2013)。

	マウス	ラット	モルモット
吸入、LC ₅₀	情報なし	434 mg/m ³ (4h) (エアロゾル) 雄 295 mg/m ³ (4h) (エアロゾル) 雌 307 mg/m ³ (4h) (エアロゾル)	51 mg/m ³ (1h)
経口、LD ₅₀	情報なし	9,900 mg/kg 体重	情報なし
経皮、LD ₅₀	情報なし	情報なし	情報なし

74 ウサギの経皮 LD₅₀ は、10,000 mg/kg 体重以上であった。

75

76

健康影響

77 ・Wistar ラット (雌雄各 5 匹/群) に、水添 MDI のエアロゾルに急性吸入ばく露 (濃度
78 151、388、418、552、730、865、1,352 mg/m³、4 時間) し、ばく露終了後 2 週間観察
79 した。粒径は 90%が 3 μm 以下で、空気力学的直径が 1.4 μm であった。151 mg/m³ 以
80 上の濃度で、呼吸器症状 (徐呼吸、喘鳴、流涎) を認め、死亡例は 388 mg/m³ 以上で
81 認められ、ばく露直後から 4 日後までの間に死亡した。本試験による LC₅₀ (4 時間ば
82 く露) は 434 mg/m³ であった (Bayer AG 1995a) (SIDS 2005)。

83 ・ウサギ (1 群 1 匹) の皮膚に 1,000、1,580、2,510、3,980、6,310、10,000 mg/kg の水添
84 MDI を塗布し、急性毒性を調べた。死亡したウサギはなく、一過性の活動低下と食欲
85 の低下を高用量の 2 群で認めた。この試験では LD₅₀ は数値として得られず、10 g/kg
86 体重以上であった (Monsanto1966) (SIDS 2005)。

87

88 イ. 刺激性及び腐食性

89 ・NZW ウサギ雄 (6 匹/群) の剃毛した皮膚に水添 MDI (液体試料と固体試料) を 4 時間
90 閉塞適用し、4、24、48、72 時間、8 日後に皮膚病変を Draize 法で評価した (OECD TG 404
91 準拠、非 GLP)。皮膚刺激インデックスは固体試料では 4.2、液体試料では 3.6 であり、
92 両試料とも中程度の刺激であった (Draize 法における刺激性の最大値は 8、中等度刺激
93 値範囲は 3.1~5.0)。観察期間 (8 日間) の終了時に、皮膚の落屑が認められた (Bayer AG
94 1981a, b) (SIDS 2005)。

95 ・ウサギ (1 匹) を用いて 4 時間の半閉塞適用にて皮膚ばく露を行い、皮膚病変を、24 時
96 間、48 時間、72 時間後に Draize 法で評価した (OECD TG 404 準拠、非 GLP)。紅斑/
97 痂皮の平均値は 2.7 (最大値 4)、浮腫の平均値は 1.3 (最大値 4) であった。14 日後、
98 ばく露領域の表皮に、部分的に剥離が認められた (Bayer AG 1994b) (SIDS 2005)。

- 99 • ウサギ (3 匹) の背中の 3 か所の無傷皮膚に、水添 MDI 原液を 3 分間、1 時間、4 時間
100 半閉塞適用した (GLP 施設)。いずれのばく露時間、適用部位においても腐食性は認め
101 られなかったが、すべての皮膚に刺激性があった。紅斑も浮腫も軽度であり、ともに
102 Draize 法で 1~2 (最大スケール 4) であった。21 日までにすべての浮腫は沈静化した
103 が、1 匹のウサギでは、ごくわずかの紅斑をすべての部位で認めた。また、21 日後に 2 匹に
104 皮膚の肥厚がみられ、1 匹はすべての皮膚の部位で、もう 1 匹は数か所に認められた
105 (Bayer Corporation 1996) (SIDS 2005)。
- 106 • NZW ウサギ (6 匹/群) の両眼の結膜囊に水添 MDI の固体及び液体試料を適用した (OECD
107 TG 405 準拠)。右眼はばく露後、生理食塩水で洗浄したが、左眼には洗浄を行わなかつ
108 た。眼の刺激性は、Draize 法にて評価された。24 時間から 72 時間の刺激性インデック
109 スは液体試料では洗浄の有無にかかわらず、3.0、固体試料の洗浄・非洗浄では、0.4/6.3
110 であった (インデックス 0~10 までが非刺激性)。しかしながら、各観察時点 (24、48、
111 72 時間) での個々の所見として、液体・固体試料とも洗浄の有無にかかわらず、明らか
112 かな結膜への刺激性を認めた。発赤や結膜浮腫の刺激所見は、液体・固体試料ともスコア
113 が 1 から 2 のレベルであった。8 日までに固体試料では、刺激所見は改善したが、液体
114 試料では、結膜での軽度な刺激 (スコアが 1~2) が、観察期間の最後まで 3/6 匹に見ら
115 れた。角膜混濁は、液体・固体試料の洗浄眼で 3/6、固体試料の非洗浄眼の 2/6 で認めら
116 れたが、72 時間以内に回復した (Bayer AG 1981c, d) (SIDS 2005)。

117

118 ウ. 感作性

- 119 • モルモット (20 匹) に、10%の水添 MDI を含むパラフィンオイル及び完全フロイトア
120 ジュバントを初日 (0 日) と 7 日目に皮内投与し、0.03%又は 0.1%の水添 MDI を含有す
121 るパラフィンオイルを 21 日目と 35 日目に 6 時間塗布し惹起した時の皮膚反応を評価し
122 た結果、水添 MDI の皮膚感作性は認められなかった (Bayer AG 1984)。
- 123 • OECD TG 406 に準拠した方法で、モルモット (20 匹) に、1%水添 MDI を含むパラフィ
124 ンオイル及び完全フロイトアジュバント初日 (0 日) に皮内投与して、7 日目に 10%の
125 水添 MDI で 48 時間皮膚感作した。0.001%又は 0.01%の水添 MDI を含有するパラフィ
126 ンオイルを 21 日目に 24 時間閉塞塗布し惹起した時の皮膚反応を評価した結果、水添
127 MDI の皮膚感作性は認められなかった (Bayer AG 1985) (SIDS 2005)。
- 128 • Buehler assay、マウス耳介腫脹テスト (mouse swelling test)、局所リンパ節試験 (local lymph
129 node assay) では、皮膚感作性が認められた (SIDS 2005) (詳細不明)。
- 130 • マウスとモルモットに 1、3、7、17、32、44、53 µg/L の水添 MDI を 2 時間/日、3 日間
131 吸入ばく露を行い、24 時間後に剃毛した横腹に水添 MDI を塗布し皮膚の発赤を評価し
132 た結果、モルモットは 3 µg/L 以上、マウスは 17 µg/L 以上で発赤を認め、皮膚感作性を
133 示した。またマウスに関しては、吸入ばく露し 8 日後に、水添 MDI を右耳に投与し、72
134 時間まで皮膚の厚さを評価した結果、皮膚の肥厚を認めており、遅延型アレルギー反応
135 を示した (Stadler J. 1984) (SIDS 2005)。
- 136 • モルモット (8 匹) に 0.13%水添 MDI を含むオリーブオイル溶液 100 µl を単回皮下注入
137 し、4 週間後、68±3.6 mg/m³ の水添 MDI を、30 分間、吸入ばく露した。即時型アレルギー

138 ーは認められなかったが、遅延型アレルギー反応である好酸球の肺内浸潤が認められた。
139 水添 MDI は、モルモットに対して弱い呼吸器感受性物質であることが示された (Bayer
140 AG 1995b) (SIDS 2005)。

141

142 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)

143 吸入ばく露

144 ・Wistar ラット (雌雄各 5 匹/群) に、0、1、6、36 mg/m³ の水添 MDI (空気力学的直径の
145 範囲は 1.0~1.2 μm) を 6 時間/日、5 日間/週、4 週間鼻部吸入ばく露した (OECD のテス
146 トガイドライン 412 に準拠)。1 mg/m³ では、異常は認めなかったが、6 mg/m³ で、ほと
147 んどのラット (雌雄とも 7/10) で鼻汁などの毒性判定の境界領域の反応を示した。一方
148 で、高濃度の 36 mg/m³ では、呼吸器刺激症状 (緩徐呼吸、多呼吸、鼻汁、喘鳴など) が
149 認められた。病理組織学的変化は、鼻腔、喉頭、咽頭、気管支、肺に限定されており、
150 36 mg/m³ で肺に明確な炎症を認め、6 mg/m³ でも境界領域の反応を認めた。喉頭に見ら
151 れる扁平上皮の化生 (metaplasia) は、すべてのばく露濃度に見られた (Bayer
152 MaterialScienceAG 2004d) (SIDS 2005)。SIDS は扁平上皮の化生 (squamous epithelial
153 metaplasia) をラット特有の反応で適応反応とし、呼吸刺激性に起因する影響の NOAEL
154 は 1 mg/m³ としている (SIDS 2005)。

155 ・OECD TG 421 に則った吸入ばく露にて生殖発生毒性試験が実施され、併せて親動物 (F0)
156 の呼吸器を含めた影響も評価した。Wistar ラット (雌雄各 12 匹/群) に水添 MDI の 4 週
157 間 (6 時間/日、5 日間/週) の吸入ばく露試験 (鼻部ばく露) を行い、ばく露濃度は、0、
158 1、6、36 mg/m³、空気力学的直径は 1 μm 前後であった。36 mg/m³ における呼吸器刺激
159 症状 (呼吸パターンの明らかな変化) を認めた以外は、親動物 (F0) に試験物質に関連
160 する、健康影響又は行動影響は認められなかった。6 mg/m³ では、漿液性の鼻汁と鼻孔
161 の赤色痂皮のみ認められた。高濃度群の雌雄に体重増加抑制、雄に肺の絶対及び相対重
162 量の有意な増加 (それぞれ 14%、18%) が認められた。(Bayer MaterialScience AG 2004e)
163 (SIDS 2005)。SIDS はこの試験における親動物の NOAEL を 1 mg/m³ としている (SIDS
164 2005)。

165

166 経口投与/経皮投与/その他の経路等

167 ・調査した範囲で情報は得られていない。

168

169 オ. 生殖毒性

170 吸入ばく露

171 ・Wistar ラット (雌雄各 12 匹/群) に 0、1、6、36 mg/m³ の水添 MDI (空気力学的直径は
172 約 1 μm) を 1 日 6 時間、雌雄の親動物 (F0) は、交配 2 週間前から約 2 週間の交配中の
173 期間ばく露した。雄では少なくとも 28 日間ばく露 (解剖の前まで)、雌ではさらに継続
174 し、妊娠 19 日までと分娩後 4~6 日まで鼻部吸入ばく露した (OECD TG 421 準拠)。同
175 時に F1 児動物の新生児が解剖された。高濃度群の雄 1 匹は交配前に死亡し、同じく高
176 濃度群の雌 1 匹は瀕死のため解剖した。6 mg/m³ 以下の濃度では、体重増加、飼料摂取

177 量、剖検所見に顕著な影響は認められなかった。受精率 (insemination index)、妊娠率
 178 や妊娠期間、着床痕数などの生殖パラメータに顕著な変化を認めなかった。ただし、受
 179 胎率の低下が 36 mg/m³ で認められた (0 mg/m³:91.7%、1 mg/m³:81.8%、6 mg/m³:83.8%、
 180 36 mg/m³:66.7% (p<0.05))。授乳期の児動物 (F1) には、症状を認めず、体重増加も
 181 対照と同等であった (Bayer MaterialScience AG 2004e) (SIDS 2005)。SIDS は受胎率の
 182 低下に基づき、NOAEL を 6 mg/m³ としている (SIDS 2005)。

183 ・交配した Wistar 雌性ラット (少なくとも 27 匹/群) に、0、1、6、36 mg/m³ の水添 MDI
 184 (空気力学的直径は約 1 μm) を 1 日 6 時間妊娠 6 日から 19 日まで鼻部吸入ばく露した
 185 (OECD のテストガイドライン 414 準拠)。親動物では、呼吸数低下、不規則な呼吸、
 186 咽喉炎に伴う音などの呼吸器刺激症状や漿液性の鼻汁、鼻孔の赤色痂皮、さらに体重の
 187 増加の遅延が 36 mg/m³ 群に認められた。6 mg/m³ 群の雌のみに呼吸器刺激症状の初期症
 188 状が認められた。肉眼的には、いずれの濃度においてもばく露による影響は認められな
 189 かった。妊娠率、胎盤の出現、胎盤重量、着床後胚損失率、生存胎児数、胎児性比、胎
 190 児体重、胎児死亡などすべてのばく露群で、影響は認められなかった。形態発生異常に
 191 関しては、36 mg/m³ にて、心臓の心室中隔欠損症 (VSD) (3 同腹児の中で 3 胎児、全
 192 胎児のうち 1.2%) がわずかに増加 (通常範囲の上限:0.9%) した。なお側脳室の軽度
 193 拡張の発生頻度が有意に増加したが、これは、通常、非処理群にも見られるものであり、
 194 背景データの範囲内にあることから、水添 MDI へのばく露によるものとは考えられな
 195 かった。6 mg/m³ 以下のレベルでは、外形異常、内臓異常の発生頻度及び型には影響がな
 196 かった (Bayer MaterialScience AG,2004c) (SIDS 2005)。以上より SIDS は、この生殖
 197 発生毒性試験における NOAEL を、6 mg/m³ としている (SIDS 2005)。

199 経口投与／経皮投与／その他の経路等

- 200 ・調査した範囲で情報は得られていない。

202 カ. 遺伝毒性

- 203 ・*in vitro* で復帰突然変異試験と染色体異常試験が 1 報告ずつあり、両報告とも陰性であっ
 204 た (Bayer MaterialScience AG、2005、Bayer MaterialScience AG、2004f) (SIDS 2005)。
 205 *in vivo* の報告は調査した範囲でなかった。

	試験方法	使用細胞種・動物種・S9の有無・濃度/用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 1.6、16 μg/plate (-S9)	-
	染色体異常試験	Chinese hamster V79 細胞 4.5 μg/mL (-S9) 12 μg/mL (+S9)	- -

207 - : 陰性 + : 陽性

- 208 キ. 発がん性
209 吸入ばく露
210 ・調査した範囲内で情報は得られていない。
211
212 経口投与／経皮投与／その他の経路等
213 ・調査した範囲内で情報は得られていない。
214
215 ク. 神経毒性
216 吸入ばく露
217 ・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
218 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
219 2001)。これらの症状は、致死量 (LC₅₀=295~434 mg/m³ (27.4~40.4 ppm)) に近
220 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。
221
222 経口投与／経皮投与／その他の経路等
223 ・調査した範囲内で情報は得られていない。
224
225 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)
226 ア. 急性毒性
227 ・水添 MDI をモノマーとするポリウレタンによりガラス瓶のコーティングを行うプロセス
228 に従事していた作業員 15 人のうち 11 人が中毒症状を呈した。このプロセスは新たに確
229 立されたもので、すべての作業員とも水添 MDI の取り扱いは初めてだった。11 人がア
230 レルギー性及び非アレルギー性皮膚炎と診断され、さらに 6 人の作業員に頭痛の有無に
231 かかわらずめまいが、4 人に閉塞性肺機能障害、頻脈、低血圧 (心電図正常) が認めら
232 れた。これらの症状は、ばく露 (状況不明) 後 4~7 日に発症し、10~14 日後には改善
233 した (Israeli et al. 1981) (SIDS 2005)。
234
235 イ. 刺激性及び腐食性
236 ・調査した範囲内で情報は得られていない。
237
238 ウ. 感作性
239 ・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接触皮膚炎の発生が報告され
240 ている (White 1983)。
241 ・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
242 わった工場において、15 人の作業員のうち 11 名にアレルギー性及び非アレルギー性の
243 皮膚反応が認められた (Israeli et al. 1981) (SIDS 2005)。
244 ・1999 年 8 月から 2001 年 4 月の間に医療機器製造会社で水添 MDI 含有の接着剤を扱った
245 従業員で、湿疹病変を生じた 17 名のうち、13 名において水添 MDI に対する皮膚感作性
246 が認められた。(MAK 2016)

247 ・水添MDIを40～70%含有する製品を取り扱う会社に勤務し始めた女性1名が、勤務開
248 始後2週間以内に、腕、胴及び腹部に重度の湿疹を発症した。パッチテストの結果、1%
249 の同製品への陽性反応が確認された。またMDI (4,4' - Methylene diphenyldiisocyanate)
250 に対しても陽性であった。(Donovan et al. 2009) (MAK 2016)
251 ・装飾品製造用の水添MDIを含む2成分系の合成樹脂を扱う作業員1名において、水添
252 MDI含有成分を用いた感作試験で陽性を示した。また0.1%HDI (hexamethylene
253 diisocyanate) 及び0.5%MDA (4,4'-diaminodiphenylmethane) に対しても陽性反応を示し
254 たが、2%MDI (4,4' - Methylene diphenyldiisocyanate) に対する反応はなかった。(MAK
255 2016)

256

257 エ. 反復ばく露毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

258 ・調査した範囲内で情報は得られていない

259

260 オ. 生殖毒性

261 ・調査した範囲内で情報は得られていない。

262

263 カ. 遺伝毒性

264 ・調査した範囲内で情報は得られていない。

265

266 キ. 発がん性

267 ・調査した範囲内で情報は得られていない。

268

269 発がんの定量的リスク評価

270 ・(IRIS) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2011) に、ユニットリ
271 スクに関する情報なし(2016/10/11 検索)。

272

273 発がん性分類

274 IARC : 情報なし (IARC) (2018/6/18 検索)

275 産衛学会 : 情報なし (産衛 2017)

276 EU CLP : 情報なし (EU CLP) (2018/6/18 検索)

277 NTP 14thRoc : 情報なし (NTP 2016)

278 ACGIH : 情報なし (ACGIH 2018)

279 DFG : 情報なし (DFG MAK 2018)

280

281 ク. 神経毒性

282 ・調査した範囲内で情報は得られていない。

283

284 (3) 許容濃度の設定

285 ACGIH TLV- : TWA0.005 ppm (0.054 mg/m³) (1988 : 設定年)

286 根拠：toluene diisocyanate (TDI) の毒性データ (Health Factors 及び標的臓器は、呼吸
287 器感作性 (喘息)、気管支炎・肺炎・肺浮腫、眼・粘膜・呼吸器刺激性とされ
288 ている) 注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
289 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
290 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
291 用する (ACGIH 2001)。

292 注 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
293 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
294 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
295 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
296 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～
297 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
298 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
299 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
300 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
301 が期待されている。

302

303 日本産業衛生学会：設定なし (産衛 2017)

304

305 DFG MAK：設定なし Sh (danger of sensitization of the skin) (2015 年設定)

306 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
307 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
308 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
309 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。
310 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、
311 水添 MDI には「Sh」マークを付与する。

312 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、
313 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
314 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
315 しない。(DFG 2016)

316

317 NIOSH REL：Ceiling 0.01 ppm (0.11 mg/m³) (NIOSH 2011)

318

319 OSHA：設定なし (OSHA 2018)

320

321 UK WEL：設定なし (UK/HSE 2011)

322 OARS: 設定なし (OARS 2018)

323

324

325 引用文献

326 (ACGIH 2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs
327 with 7th Edition Documentation. METHYLENE BIS(4-CYCLOHEXYLISOCYANATE
328 (2001)

329 (ACGIH 2018) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) TLVs and BEIs
330 Booklet (2018)

331 (Bayer AG 1995a) Bayer AG (1995a) . Pauluhn J. Untersuchungen zur akuten Inhalationstoxizitaet an der
332 Ratte nach OECD-No. 403. Report No. 24490, November 20, 1995.

333 (Bayer AG 1981a) Bayer AG (1981a) . Bericht ueber die Pruefung von
334 Dicyclohexylmethan-4,4-diisocyanat fluessig auf primaere Hautreizwirkung. Schreiber
335 G, Fraunhofer Inst (FHG) April 02, 1981 and Mobay Corp (1981) . The evaluation of
336 liquid dicyclohexylmethane-4,4'-diisocyanate for primary skin irritation in rabbits with
337 cover letter dated 072987 NTIS/OTS 515391 Doc I.D. 86-870001232 (1987) .

338 (Bayer AG 1981b) Bayer AG (1981b) . Bericht ueber die Pruefung von
339 Dicyclohexylmethan-4,4-diisocyanat fest auf primaere Hautreizwirkung. Schreiber G,
340 Fraunhofer Inst (FHG) April 02, 1981 and Mobay Corp (1981) . Bericht ueber die
341 Pruefung von Dicyclohexylmethan-4,4-diisocyanat fest auf primaere Hautreizwirkung
342 (HMDI) with cover letter dated 072987 NTIS/OTS 515393 Doc I.D. 86-870001234
343 (1987) .

344 (Bayer AG 1981c) Bayer AG (1981c) . Bericht ueber die Pruefung von
345 Dicyclohexylmethan-4,4-diisocyanat fluessig auf Schleimhautreizwirkung. Schreiber G,
346 Fraunhofer Inst (FHG) April 02, 1981 and Mobay Corp. (1981) . Bericht ueber die
347 Pruefung von Dicyclohexylmethan-4,4-diisocyanat fluessig auf Schleimhautreizwirkung
348 with cover letter dated 072987 NTIS/OTS 515390 Doc I.D. 86-870001231 (1987) .

349 (Bayer AG 1981d) Bayer AG (1981d) Bericht ueber die Pruefung von
350 Dicyclohexylmethan-4,4-diisocyanat fest auf Schleimhautreizwirkung. Schreiber G,
351 Fraunhofer Inst. (FHG) April 02, 1981 and Mobay Corp. (1981) . The evaluation of
352 solid dicyclohexylmethane-4,4'-diisocyanate for mucous membrane irritation in rabbits
353 with cover letter dated 072987 NTIS/OTS 515392 Doc I.D. 86-870001233 (1987) .

354 (Bayer AG 1984) Bayer AG (1984) Schmidt WM 4,4-Diisocyanato-dicyclohexylmethan (H-MDI) ,
355 Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirkung an der Meerschweinchenhaut (modif.
356 Maximierungstest mit nur intrakutaner Induktion) . Report No. 13039, November 15,
357 1984.

358 (Bayer AG 1985) Bayer AG (1985) .Schmidt WM 4,4-Diisocyanato-dicyclohexylmethan (H-MDI) ,
359 Prüfung auf sensibilisierende Wirkung an der Meerschweinchenhaut (Maximierungstest
360 nach Magnusson/Klingman) . Report No. 13787, August 29, 1985.

361 (Bayer AG 1994b) Bayer AG (1994b) . Kroetlinger F. Desmodur W, study for skin irritation/corrosion
362 in rabbits. Report No. 22868, February 2, 1994.

363 (Bayer AG 1995b) Bayer AG (1995b) . Pauluhn J. Desmodur W, Pilot study for lung sensitization in
364 Guinea-pigs following intradermal induction. Report No. 24199, July 26, 1995.

365 (Bayer MaterialScience AG 2004c) Bayer MaterialScience AG (2004c) . Pauluhn J. Pilot-subacute
366 inhalation toxicity on rats. Report No. AT00392, May 02, 2004, unpublished.

367 (Bayer MaterialScience AG 2004d) Bayer MaterialScience AG (2004d) . Pauluhn J. Subacute inhalation
368 toxicity on rats. Report No. AT01057, March 08, 2004, unpublished.

369 (Bayer MaterialScience AG 2004e) Bayer MaterialScience AG (2004e) . Eiben R, Rosenbruch M.
370 Desmodur W, Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test in rats. Report No.
371 AT01096, March 19, 2004, unpublished.

372 (Bayer MaterialScience AG 2004f) Bayer MaterialScience AG (2004f) . Herbold B. Desmodur W, in
373 vitro chromosome aberration test with Chinese hamster V79 cells. Report No. AT01132,
374 April 08, 2004, unpublished.

375 (Bayer MaterialScience AG 2005) Bayer MaterialScience AG (2005) Wirnitzer U Desmodur W
376 Salmonella/Microsome Test Plate Incorporation and Preincubation Method Report No.
377 AT01757; January 13, 2005, unpublished.

378 (Bayer Corporation 1996) Bayer Corporation (1996) . Acute dermal irritation corrosive study in rabbits
379 in Desmodur W. Wakefiled A Corning Hazleton (CHV) CHV Study No. 17568, July 17,
380 1996

381 (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values”
382 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)

383 (Dearman RJ 1992) Dearman RJ, Basketter DA, Kimber I. (1992) Variable effects of chemical allergens
384 on serum IgE concentration in mice. Preliminary evaluation of a novel approach to the
385 identification of respirator sensitizers. J. Applied Toxicol. 12 (5) 317-323

386 (Donovan et al. 2009) Donovan JC, Kudla I, DeKoven JG.(2009) Rapid development of allergic contact
387 dermatitis from dicyclohexylmethane-4,4'-diisocyanate. Dermatitis. 2009
388 Jul-Aug;20(4):214-7.

389 (EU CLP) The European Chemicals Agency (ECHA) : Harmonised classification - Annex VI of
390 Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation)
391 ([http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/v
392 iew-notification-summary/11526](http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/11526))

393 (IARC) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. List of
394 classifications, Volumes 1–122
395 (http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php)

396 (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS) . A-Z
397 List of Substances
398 ([http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList&list_type
399 =alpha&view=all](http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList&list_type=alpha&view=all))

400 (Israeli et al. 1981) Israeli R, Smirnov V, Sculsky M (1981) . Vergiftungserscheinungen bei
401 Dicyclohexyl-methan-4,4'-diisocyanat-Exposition (Intoxication due to

402 dicyclohexyl-methane-4,4'-diisocyanate exposure) . Int. Arch. Occu. Environ. Health 48
403 (2) , 179-184.

404 (MAK 2016) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): The MAK-Collection for Occupational
405 Health and Safety, MAK Value Documentation for 4,4'-Dicyclohexylmethandiisocyanat
406 (MAK 2017) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values (2017) (Monsanto
407 1966) Monsanto Co. (1966) . Toxicological investigation of: 4,4'-diisocyanato
408 dicyclohexyl methane. Younger FM Younger Laboratories Monsanto Project Number
409 YO-66-107 June 9, 1966 NTIS/OTS 555173, Doc I.D. 88-920008675 (1992) .

410 (NIOSH) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH) : NIOSH Pocket Guide to
411 Chemical Hazards , METHYLENE BIS(4-CYCLOHEXYLISO-CYANATE (Page last
412 updated: September 28, 2011)

413 (NTP 2016) National Toxicology Program (NTP) : 14th Report on Carcinogens (2016)

414 (OARS 2018) Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) Occupational Alliance for Risk
415 Science (OARS): OARS WEEL Table (May 7, 2018)

416 (OSHA 2018) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : OSHA Occupational Chemical
417 Database, ISOPROPYL ACETATE (Last updated: 01/31/2018)

418 (RTECS 2013) RTECS : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Isocyanic acid, methylenedi
419 - 4,1 - cyclohexylene ester (2013)

420 (SIDS 2005) OECD SIDS initial assessment report for SIAM 20 4,4'-methylenedicyclohexyl
421 diisocyanate (2005)

422 (Stadler J 1984) Stadler J, Karol MH. (1984) Experimental delayed hepersensitivity following inhalation
423 of dicyclohexymethane-4,4'-diisocyanate: A concentration-response relationship.
424 Toxicol Appl Pharmacol. 74: 244-249

425 (UK/HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive :EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing
426 the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to
427 Health Regulations (as amended)) (2011)

428 (White IR 1983) White IR, Stewart JR, Rycroft RJ. (1983) Allergic contact dermatitis from an organic
429 di-isocyanate contact dermatitis 9: 300-303

430 (WHO/AQG-E 2000) WHO: Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition (2000)

431 (WHO/AQG-G 2005) WHO: Air Quality Guidelines–global update (2005)

432 (産衛 2017) 日本産業衛生学会 (JSOH) : 許容濃度の勧告 (2017 年度)、産業衛生学雑誌 59
433 巻 5 号: 153-185 (2017)

434 (経産省 2018) 経済産業省 : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (H28 年度実績)

メチレンビス(4, 1-シクロヘキシレン)=ジイソシアネート標準測定分析法

化学式：C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	分子量：262.35 g/mol	CAS No.5124-30-1
許容濃度等： 日本産業衛生学会 許容濃度：設定なし ACGIH TLV-TWA：0.005 ppm (1988年設定) DFG MAK：設定なし NIOSH REL：C 0.01 ppm OSHA PEL：設定なし HSE WEL：設定なし AIHA WEEL:設定なし	物性等： 沸 点：180℃ 融 点：19～23℃ 蒸気圧：0.0021 Pa(25℃) 形 状：常温・常圧では無色液体	
別名：ジシクロヘキシルメタン4,4'-ジイソシアナート、シクロヘキシルメタンジイソシアネート、メチレン-ビス(4-シクロヘキシルイソシアナート)、4,4'-メチレンビス(シクロヘキシルイソシアナート)、1,1'-メチレンビス(4-イソシアナトシクロヘキサン)		
サンプリング	分析	
サンプラー：SUPELCO ORBO-80 1-(2-ピリジル)ピペラジン1 mg 含浸グラスファイバーフィルター サンプリング流量：1 L/分 サンプリング時間：10～240分間 保存性：0.13～26 µgの濃度範囲で 冷蔵庫保管で5日後まで保存率90% 以上であることを確認した。	分析方法：高速液体クロマトグラフ法 分析機器：Agilent 1100Series 抽出溶媒：4 mL 0.05%酢酸-アセトニトリル/ジメチルスルホキシド(90:10) 抽出方法：40℃乾燥機で60分間以上-ろ過 分析条件： カラム：ZORBAX Eclipse B-C8 ID4.6 mm×150 mm、5 µm カラム温度：40℃ 移動相：A) 0.1M 酢酸アンモニウム溶液(pH: 6.20) B) アセトニトリル グラジエント測定 A/B=70:30 (1 min保持) 20:80 (10 min) -4 min保持 流量：1.0 mL/min 注入量：20 µL 検出器：FLD (Ex:240 nm、Em:370 nm) 検量線：絶対検量線 0.016～10 µg/mLの範囲で直線性を確認。 保持時間：8.3～8.4 min	
精度		
脱着率：添加量 0.13 µgの場合 93.3% 1.3 µgの場合 100.5% 26 µgの場合 94.4%		
回収率：添加量 0.13 µgの場合 93.5% (4時間) 1.3 µgの場合 99.9% 26 µgの場合 98.8%		
定量下限(10SD) 10 L採気 0.0024 mg/m ³ 240 L採気 0.000098 mg/m ³		
検出下限(3SD) 10 L採気 0.00072 mg/m ³ 240 L採気 0.000030 mg/m ³		
適用：個人ばく露測定、作業環境測定		
妨害：なし		
文献：1. 中央労働災害防止協会 安全衛生情報センター 製品安全データシート 2. Occupational Safety and Health Administration(OSHA): Method No.PV2092 3. 作業環境測定ガイドブック3 特定化学物質3022 トリレンジイソシアネート		