

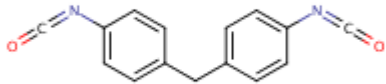
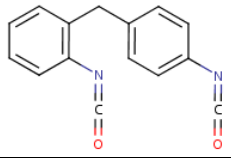
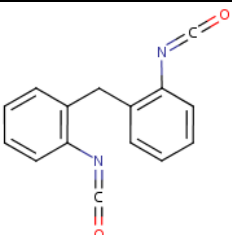
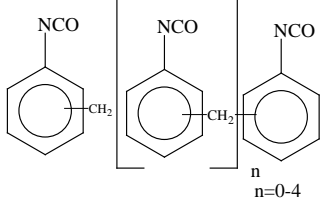
初期評価プロファイル (SIAP)

メチレンジフェニル ジイソシアナート

物質名 : Methylenediphenyl diisocyanate (MDI)

CAS No. : 26447-40-5

構造 : MDIの単量体、オリゴマーおよびポリマーの混合物

CAS No.	101-68-8(a) 5873-54-1(b) 2536-05-2(c)	26447-40-5	9016-87-9
Chemical Name	Monomeric MDI a) 4,4'-Methylenediphenyl diisocyanate b) 2,4'-Methylenediphenyl diisocyanate c) 2,2'-Methylenediphenyl diisocyanate	MDI (generic)	Polymeric MDI
Structural formula	  		

SIARの結論の要旨

カテゴリー / 類縁物質の理論的根拠

MDIという言葉の範囲に入るほとんどの市販製品はメチレンジアニリンから製造される反応性混合液体である。それは、4,4'-MDIとそのオリゴマーから構成され、少量の他の単量体2,4'-MDIおよび2,2'-MDIを含む。それは、通常 'polymeric MDI' と表現され、同様に 'generic'、'crude' または 'non-isomer specific' とも言われる。精製によって、比較的少ない割合が単量体MDI（特に4,4'-MDI）に転換される。この 'generic MDI' のデータセットは他のMDI類縁物質の試験結果も包含している。

カテゴリーアプローチは物質類が構造的に密接に関連しているので、正当性があるものと考えられる。つまり、過剰の単量体MDIと対応する-NCO成分が生態毒性の主要な決定因子と考えられる。

ヒトの健康

MDIのヒトにおけるトキシコキネティクスおよび運命に関する入手可能なデータはほとんど無い。酸加水分解後に測定される尿中4,4'-メチレンジアニリンが、MDI短時間ばく露のバイオマーカーとして提案されている。血漿またはヘモグロビンの加水分解で遊離される4,4'-メチレンジアニリン (4,4'-MDA) は、MDIの中間体または長時間ばく露のバイオマーカーとして示唆されている。動物の経口ばく露後のMDIのトキシコキネティクスに関する情報は入手できない。

矛盾した結果が、経皮ばく露に関連して得られている。結局、経皮ばく露の予測の際に、合理的な最悪ケースの推定として、皮膚吸収1%が採用される。

吸入ばく露に関して、実験動物における分布 / 排泄に関する信頼できるデータがある。バイオモニタリング研究で、MDIのヘモグロビン付加物および尿中代謝物が決定された。今までのデータから、血液中および血漿中の濃度を調査している大部分の研究で測定されたMDAがMDIの代謝物に相当すると断定的に述べることはできない。吸入による代謝 / トキシコキネティクス / 分布に関する試験の結果は、すぐにアセチル化されるアミン類の中間体形成を経由して、MDI投与量の一部が代謝物に転換されることを暗示する。しかし、現在のデータから、MDIの生物学的輸送および転換のメカニズムを解明することはできない。生物学的に関連がある *in vitro* 系を用いるさらなる試験が進行中である。追加試験が、形成された抱合体の代謝およびMDIの転換の際の遊離または結合MDAの役割を調査するために計画中である。

入手可能な急性毒性データの評価は、吸入性MDIエアロゾルの吸入ばく露は、主に気道に限った毒性を生じることを示す。一つの十分に実施された動物試験は、4時間ラットLC₅₀ 490 mg/m³を示す。動物試験から得られる限定されたデータは、MDIが低い経口毒性（ラット経口LD₅₀ > 10000 mg/kg）と低い経皮急性毒性（ウサギ経皮LD₅₀ > 10000 mg/kg）であることを示唆する。

MDIは皮膚および眼刺激性物質として知られている。毒性試験、メカニズム試験、およびヒトのデータは、MDIが気道刺激の原因となることを示唆する。肺刺激による、マウスRD₅₀ 32 mg/m³が得られた。急性刺激性の閾値0.5 mg/m³は、気管支肺胞洗浄液中の感受性の高い（及び可逆的な）エンドポイントに基づいたラットの試験から推定された。

MDIはまた皮膚感作の可能性を有している。動物試験はMDIが強いアレルギー物質であることを示す。僅かなヒトの症例の報告は、MDIばく露によるアレルギー性接触皮膚炎を記載している。MDIは動物およびヒトにおいて十分に証拠立てられた気道感作性因子である。動物試験は、MDIの皮膚接触により気道感作が誘発される可能性を示している。ばく露（ばく露濃度、ばく露期間、ばく露頻度、ばく露経路）と感作発生率との定量的相関性は立証されていない。感作性の閾値濃度が決定されることもあり得ない。過敏症のメカニズムに関して、多くの情報が入手可能である。いくつかの文献で、他のイソシアナート類との交差反応が記載されている。

経口および経皮ばく露による反復投与毒性試験の結果は入手できない。十分に実施された短期および長期吸入動物試験は、気道が吸入性MDIエアロゾルの標的器官であることを示す。慢性毒性（ラット、吸入、2年間）の報告されたNOAELs は、0.23および0.2 mg/m³（最終NOAEL = 0.2 mg/m³）；LOAEL 1 mg/m³で

ある。報告された短期毒性のNOAELは、 1.4 mg/m^3 ；短期毒性のLOAELは 2 mg/m^3 と 1 mg/m^3 ；およびLOEL 1.1 mg/m^3 である。今のところ、短期毒性に用いられるNOAELは 0.5 mg/m^3 である（この推定には肺上皮バリアの一過性の機能障害に基づくLOEL（急性、ラット） 0.7 mg/m^3 が考慮された）。

MDIの長期ばく露によるヒトの呼吸器官への影響はいくつかの研究で記述されてきた。MDIへの長期ばく露は、肺機能の抑制、および肺拡散能の低下をもたらす傾向がある。喘息、過敏性肺炎、胸膜炎および進行性の線維化肺肺炎の症例の報告に加え、低濃度（ほとんど定量できない、または 0.05 mg/m^3 未満）であっても、MDIの慢性ばく露は気道疾病のリスクをもたらすと結論されるかもしれない。

入手可能なデータの全体から、MDIは遺伝子毒性を有しないと結論される。矛盾する結果が*in vitro* 試験系で得られた。最近行われた*in vivo* 小核試験の結果は、エアロゾル化され、吸入されたMDIは 118 mg/m^3 大気の濃度（統計的に有意な肺重量の増加を含む、侵入口特異的毒性影響を生じるに十分高い濃度）で*in vivo* 細胞障害を生じなかった。

1つの十分に実施された、慢性毒性/発がん性動物吸入試験において、肺腫瘍が見つかったが、それらの肺腫瘍以外の腫瘍の発生および分布に関する有害影響は伴わなかった。他の長期動物吸入試験において、1件の気管支肺胞性腺腫が 2.05 mg/m^3 MDIで観察された。MDIの催腫瘍性に関して2つの仮説がある：1. 刺激に基づく後生的メカニズムを通じて生じる腫瘍、2. MDA（4,4-メチレンジアニリン）の形成による結果として生じる腫瘍。肺の炎症と他の非腫瘍病変についてNOAEL 0.2 mg/m^3 が確定される。経口または経皮ばく露を用いる発がん性試験は入手できない。ヒトにおける発がん性の不十分な証拠、および実験動物における限定された証拠がある。

MDIの生殖および多世代試験は入手できない。（亜）慢性毒性試験から得られるデータ（Reuzel et al., 1994b, 1994a）は、雌雄の生殖システム器官の明確な物質関連の損傷および/または著しい損傷は明らかにしなかった。総じて、これらの試験は生殖能のNOAELの決定を可能にするには限定されすぎているものと考えられた。ラットでの出生前吸入毒性試験は、発生に対する選択的な毒性がないこと（所見は母獣毒性以下のばく露濃度で特定の発生影響を示さない）を示唆している。報告された単量体MDIのNOAEL_(発生活性)は $3 \text{ mg/m}^3/\text{day}$ 、ポリマーMDIのNOAEL_(発生活性)は $4 \text{ mg/m}^3/\text{日}$ である。ヒトについての生殖毒性のデータは入手できない。

環境

蒸気圧は $< 0.005 \text{ Pa}$ ；水溶解度および $\log K_{ow}$ は、物質の水との反応性が高いためにHPLC 法によるのみ得られることもあり得る；しかし、得られる値は環境運命の予測に適切でない。

大気中半減期は1.331日と予期される。低分散の条件下でのイソシアナート基の加水分解は、結果としてポリ尿素類、およびポリウレタン類（Pus）（すなわち、いずれも不溶で不活性物質）、および微量のMDIおよびメチレンジアニリンの生成をもたらす。高分散の条件下では、かなりの量のMDAが初期の分解物として生成されるかもしれない。しかし、MDI存在下のMDAは、更に急速にポリ尿素類/PUsに転換される。MDIと生成されたオリゴ尿素類の生分解性試験は、これらの物質は微生物によって生分解されないことを示した。2つの長期試験はMDIが生物相（藻類、水生植物、水生無脊椎動物および魚）によって蓄積されないことを示した。

やや大規模にまとめられた、魚、水生無脊椎動物、藻類、植物、土壌中棲息生物および微生物の急性および（亜）急性試験を含む、環境試験が入手可能である。しかし、これらの試験は、MDIの急速な加水分解により混乱している。

これらの全ての試験において、高い負荷（設定濃度は100-3000 mg/Lまたは/kgの範囲）が掛けられているにもかかわらず、影響は観察されなかった。カテゴリ物質の試験された全てのメンバーで影響がないことが確認された。これは、明らかに、試験生物の実際のばく露が、主にポリ尿素類/Pusとほんの微量のMDIおよびMDAに対してであるという事実によるものである。一つの例外が、MDIを試験媒体に高速で剪断することで分散してしまった試験に関連してあった。魚と枝角類（cladocerans）で観察された致死影響は、大量のMDAの生成によるものであると思われ、この試験はMDIの有害性評価および屋外条件下でのその分解生成物MDAの生成とは無関係であると考えられる。

ばく露

MDIは閉鎖系の工業システムで製造される。これらの製造活動は比較的少数の場所で行われる（1996年に欧州で総数11カ所）。MDIは、ポリウレタン類の製造または使用の際の工業中間体として主に使われている。少量がプレポリマー類に加工される。世界中の製造は、1996年に年間約2500キロトンMDI（そのうち、西欧州で約 790 ktpa）であった。MDI類は非常に多くの下流ユーザーに売られる（欧州で約3600社）。

MDIはPUフォーム（69%）、および被覆材、接着剤、シーラントとエラストマー（26%）の製造に使われる。他の用途は熱可塑性PUsおよびPU繊維である。MDIは、地盤強化の注入剤、トンネルや地盤建設工事における水漏れを防止のシーリングにも使われる。また、パーティクルボード（接合木材）および鋳物産業における鋳物の芯（中子）の製造にも使われる。

結論として、MDIへのヒトのばく露は、MDIが製造またはMDI含有製品が使われる作業場において、あるいは家庭における一部の日曜大工（do-it-yourself jobs）の作業の際に、蒸気やエアロゾルの吸入または経皮ばく露により生じるかもしれない。

勧告

ヒトの健康：このカテゴリに含まれる化学物質は追加作業の候補である。

環境：このカテゴリに含まれる化学物質は今のところ、追加作業の優先性は低い。

勧告と追加された奨励作業の種類に関する理論的根拠

環境：生態毒性試験において認められた影響が何も無いことを考えると、MDIは環境に対して害をもたらすとは予期されないので、追加作業は必要とされない。

ヒトの健康：この化学物質は追加作業の候補である。有害な特性がこの物質について特定されている（反復吸入後の局所影響、刺激性および感作性）。EU既存物質規則に沿った欧州で実施された評価において、職場および消費者の双方におけるばく露が確認された。他のOECD加盟国はヒトのばく露評価の実施および必要であればリスクアセスメントを望むかもしれない。結果に基づき、更に、MDIの生殖能の試験がSIDS後の作業として考えられることもあり得る。

注：追加の代謝/トキシコキネティクス/分布の研究が現在進められている。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

[免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。