IPCS
UNEP/ILO/WHO

国際簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.27 Diphenylmethane diisocyanate（ＭＤＩ）（２０００）

世界保健機関 国際化学物質安全計画

国立医薬品食品衛生研究所 化学物質情報部
2002

目　　次

はじめに

１．要約　３

２．物質の同定、物理的・化学的特性　６

３．分析方法　７

４．ヒトおよび環境中への暴露源　７

５．環境中における移行、分布および変換　８

６．環境中濃度とヒトへの暴露　９

７．実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較　１１

８．実験動物と *in vitro* 試験系に対する影響　１２

９．ヒトへの影響　１８

１０．実験室と自然界の他の生物への影響　２３

１１．影響評価　２５

１２．国際機関によるこれまでの評価　２６

REFERENCES　２７

APPENDIX１　SOURCE　DOCUMENT　３４

APPENDIX２　CICAD　PEER　REVIEW　３６

APPENDIX３　CICAD FINAL REVIEW BOARD　３６

国際簡潔評価文書 (Concise International Chemical Assessment Document)

No.27　　ジフェニルメタンジイソシアネート
(Diphenylmethane Diisocyanate) (MDI)

序言　　http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html　**を参照のこと**

1. 要約

ジフェニルメタンジイソシアネート(MDI)に関するCICADは、米国EPAのNational Center for Environmental Assessmentの協力のもとに、国立医薬品食品衛生研究所 (National Institute of Health Sciences, Japan）によって作成された。このCICADは、毒性評価については日本産業衛生学会 (JSOH, 1994) と米国EPA、環境評価については欧州連合 (EU, 1999) のレビューを主として参考にした。EUの文書はまだ未承認のドラフトの段階であり、この環境項目での情報は、主に未発表の研究に基づくものであることに注意する必要がある。本評価に関する新しい情報を得るために、1998年11月までの文献をMEDLINEによって検索した。資料文書の作成およびピアレビューに関しては、付録1を参照されたい。本CICADのピアレビューに関する情報を付録2に示す。本CICADは、1999年5月28日、スウェーデンのストックホルムで開催されたFinal Review Board会議で、国際的に評価され、暫定的に承認されている。このFinal Review Board会議に出席したメンバーリストを付録3に示す。International Programme on Chemical Safety (IPCS 1993) が作成した国際化学物質安全性カード (International Chemical Safety Card, ICSC 0298) もまた、原本のCICADに掲載されており、本訳中ではリンク先を示している。

ジフェニルメタンジイソシアネート(MDI)は産業環境で使用される製品の総称である。ポリマーMDI (PMDI)がMDIの技術／商業上での基本的な構造であるが、実際には、25－80%のモノマー4,4'-MDIと、3-6環を持つオリゴマーおよび2,2'-異性体などの他のマイナー異性体を含む混合物である。PMDIの厳密な組成は、生産者によって異なる。

4,4'-MDIモノマーは、室温では白色から薄黄色を呈する固体であり、分子量は250である。沸点は、101.3 kPaで300 ℃以上、融点は39－43 ℃を示し、蒸気圧は20 ℃で1 mPa以下である。水中には一時的に留まるに過ぎないため、その水溶性に関しては不確かである。しかし、モノマーMDIは、オクタン、ベンゼンおよび灯油に可溶である。PMDIは、0 ℃前後の融点が不明確で、蒸気圧が20 ℃で1 mPa以下の暗赤褐色の液体である。MDIは環境中あるいは生物に取り込まれた場合には反応性に富み、速やかに加水分解によって4,4'-メチレンジアニリン(MDA)に変化し、過剰なMDIと反応して不溶性のオリゴ尿素やポリ尿素を生成する。

MDIは、ポリウレタンのエラストマー(ローラー、パッキング、ゴム防振材、合成皮革など）、スパンデックス繊維、および靴のゴム底などに用いられる。PMDIは、硬軟型の泡材、鋳型用レジン砂の結合剤、あるいは断熱材料などに用いられる。MDIとPMDIの年間生

産量は、おおよそ1991 年に 120万トン、1993 年に150 万トン、1994 年に178 万トン、および1996 年に195 万トンであった。 エアロゾルをインピージャー、気泡またはフィルターで適切に収集した後、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用してMDIおよびPMDIの分析を行う。 その検出限界は、標本のサンプリング方法によって異なるが、通常は0.01 mg/m³ 以下である。 遊離およびアセチル化MDAは、ほぼすべての研究で加水分解を十分行った条件後同定されている。 これらの条件は共役MDIからもMDA形成する。 最近、ジブチルアミンによるイソシアネートの誘導体化し、ポリウレタンの熱分解中に生成される空気中のイソシアネートと関連物質の複雑な混合物の組成を決定する新しい方法が利用可能になった。
通常の環境下では、MDIの一般市民への暴露は、主に、大気中に放出されたMDIによると思われる。 従って大気環境で高濃度に暴露されることは稀である。 土壌や水中に漏れた場合でも、MDIは、水との反応によって、主に不溶性のポリ尿素を生産するので、一時的に存在するだけである。 MDIと水との反応によって環境中に形成されたMDAの濃度は常に低い。池の研究では、水への低い溶解性と高い反応性を考慮すると、MDIが水環境の食物連鎖によって蓄積される可能性は低いことが示された。職業的な暴露に関しては、限られた情報しかない。 工場において、8時間労働での平均暴露量が50 μg/m³を超えることは稀である。

MDIの毒性動態に関する情報は極めて限られている。 一旦吸収されると、主に蛋白と結合するようである。 吸入による暴露に関して入手できる情報は、ラットを用いた試験に限られている。アイソトープでラベルしたMDIを吸入させた試験から、MDIあるいは派生物として生体内、主に、肺、筋肉、腎臓および消化管中に広く分布していることを示されている。 糞あるいは尿中に排泄されるMDIおよびその代謝物は、4日後で、回収放射能のそれぞれ57%あるいは 13%であったという。投与量の 23%が残渣遺体から回収されたが、主要臓器から回収された放射能は1%未満であった。 尿中からは、微量の遊離およびアセチル化MDAが同定されている。

労働者に関する調査では、遊離MDA、アセチル化MDAおよび尿および血中ヘモグロビンまたはアルブミンの両者の付加体が検出されている。 これらの検査から、長期のMDI暴露の生体マーカーとして、血漿中の酸性加水分解性 MDAが有用であることが示唆された。 PMDIに暴露された労働者の尿中酸加水分解性MDAの半減期は70－80時間であり、血清中では21日であった。

MDIは実験動物に対して急性毒性はない。 動物データによれば、明らかに、MDIによる皮膚および呼吸器感作作用が起こっている。 イソシアネートによる過敏症の病理学的原因として、体液性および細胞性免疫が関与している可能性がある。 雌雄のラットに、13.6 mg/m³ のPMDIエアゾールを1日6時間、週5日、2週間にわたって暴露した場合、極度の呼吸困難と体重増加の有意な減少が観察された。 但し、雄ラットにおける4.9 mg/m³投与では、呼吸困難の兆候ははるかに少なく僅かな体重減少が見られたに過ぎない。 高用量での体重に対する肺の重量比のわずかな増加に基づき、最小用量の2.2 mg/m³ が無毒性量

(NOAEL)であると結論された。

2年間の慢性吸入毒性／発がん性試験では、ラットにPMDIエアロゾル 0, 0.19, 0.98あるいは 6.03 mg/m³ を暴露させて、呼吸器官に変化が認められたという。一例に肺腺腫が見られたが、PMDIが動物に対して発がん性があるという確証にはならない。 しかしながら、飲料水によって動物に発がん性を持つと知られているMDAの*in situ*発生 が関与している可能性はある。0.98および6.03 mg/m³ の濃度で検出された嗅覚器官上皮の基底細胞の過形成は、非発がん性の重要な病変(エンドポイント)と判断される。 本試験での非発がん性に関する情報によって、0.19 mg/m³ がNOAEL であり、最小毒性量 (LOAEL) は 0.98 mg/m³ であることが示唆される。

モノマー体のMDIをジメチルスルフォキシド (DMSO) に溶解し、ネズミチフス菌株を用いて*in vitro*試験を行った場合、陽性と陰性の両者の結果が得られている。 しかしながら、DMSOとMDI との反応によって、MDAあるいはその他の反応生成物が生成されることが知られているため、 これらの肯定的な結果は、ヒトの健康に対するリスク評価に意味があると解釈されるべきではない。

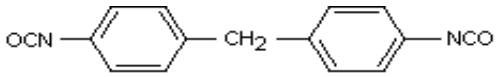
モノマー体のMDIを妊娠ラットに暴露させた場合、9 mg/m³ 投与群の胎児に、非対称の胸骨分節の発生率が増加した。 しかし、その増加は生物学的の変動範囲にあるため、本試験における発生毒性上のNOAELは、9 mg/m³ であると推定される。 他の実験で、12 mg/m³ で妊娠雌個体の早期の死亡および胎盤あるいは胎児の重量が有意に減少したという所見に基づいて、ラットをPMDIに暴露させた場合、母親と胎児毒性に対するNOAELは4 mg/m³ と推定されている。 ポリマーおよびモノマーMDIの生殖毒性を指標とする研究はない。

最も懸念される健康上のエンドポイントは、ポリマーあるいはモノマーMDI の吸入による職業誘発性喘息、過敏性肺炎、および炎症性上気道疾患である。 未だよく理解はされてはいないが、体液性あるいは細胞性免疫反応がアレルギー反応に関与しているようだ。症例報告や疫学調査では、MDIが職性皮膚炎、皮膚感作性や喘息の原因として説明されている。さまざまな点で限定的ではあるが、コホート研究およびレトロスペクティブ研究により、がんの罹患率との有意な関連は示されてなかった。 経口的暴露に関するデータは入手されていないが、ヒトが経口的にMDI に暴露されるということは考えにくい。

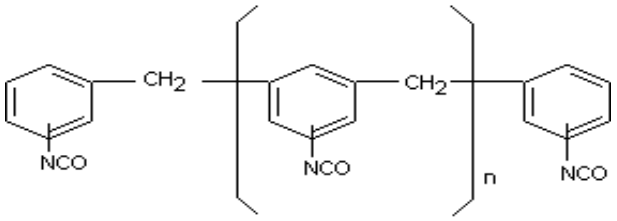
MDIは、魚、水生無脊椎動物、藻類、および微生物に対して、急性あるいは長期にわたる暴露条件下でも、毒性を示していない。 しかしながら、MDIが事実上不溶であるため、水棲動物による試験にあまり意味はない。同様に、陸上生物に対するいくつかの試験では、一定の実験条件下で何ら影響は現れなかった。 入手可能なデータによれば、MDIの環境中の生物に対する影響については問題とする必要はないことを示している。 もっとも、環境中におけるMDAの形成と生物に対する影響に関する確かな結論を引き出す前に、より詳細な情報が必要である。

２． 物質の同定、物理的・化学的特性

MDIは、産業環境で使用される製品の総称である。 ポリマーMDI (PMDI)がMDI の技術／商業上での基本構造であるが、実際には、25－80% のモノマー4,4'-MDI、3-6環を持つオリゴマーおよび2,2'-異性体などの他のマイナー異性体を含む混合物である。 この組成によって半固体状を呈し、エアゾールの生成に適した性質を持っている。 PMDI の組成は、生産者や用途によって異なる。 ばらつきの範囲は、ドイツによるレビュー (DFG, 1997) 米国による毒性レビュー (US EPA, 1998)、および、欧州からのドラフト文書 (EU, 1999) など情報源の違いを反映している。図1に、4,4'-MDI および PMDI の化学構造を示す。また、表1に、数類のMDI異性体およびPMDIのCASナンバーを示す。



Chemical structure of MDI



Chemical structure of PMDI

図1. 4,4'-MDI および PMDI の化学構造種

表1. MDI のアイソマーおよびポリマー

名称	CAS ナンバー
4,4'-MDI	101-68-8
2,4'-MDI	5873-54-1
2,2'-MDI	2536-05-2
非異性体特異的 MDI	26447-40-5
PMDI	9016-87-9

モノマー4,4'-MDIは、室温で、白色から薄黄色の固体を呈し、分子量は250.26である。沸点は、101.3 kPa で300°C以上、融点は39-43°C(キャピラリー法)、あるいは、40°C（Differential scanning calorimetry あるいはDSC 法）を示す (Kellyら, 1997)。また、20°Cでは 1 mPa 以下の蒸気圧を示す (DFG, 1997)。 水中には一時的に留まるに過ぎないため、その水溶性に関しては概念的なものにすぎない。 しかし、モノマーMDI はオクタン、ベンゼンおよび灯油 (Chemical society of Japan, 1989) に可溶である。MDIの変換係数は以下の通りである。 1 ppm=10.4 mg/ m^3. その他の性質については、International Chemical Safety Card (ICSC 0298) に示されている。

PMDI は、暗赤褐色の液体であり、融点ははっきりしないが、0℃付近を示し、蒸気圧は20℃で、1 mPa 以下である(DFG, 1997)。 PMDI は、0℃前後の融点が不明確で、蒸気圧が20℃で1 mPa以下の暗赤褐色の液体である。

PDMIは、塩酸を触媒としてアニリンとホルムアルデヒドから商業的に製造された化合物である。 この縮合反応によって、MDAおよびポリアミン類の混合体が生成され、これらがホスゲン化されてメチレンジフェニルジイソシアネート混合物が得られる。4,4'-MDIは、フェニルメタンジイソシアネート混合物を精製することによって得られる。

3. 分析方法

商業用として適用されるPMDI は、エアロゾル化されたもの (Dharmarajan, 1979)であるため、イソシアネート蒸気の測定に成功している従来の技術(Marcali比色法あるいは紙テープによる比色法など)は、一般に空気中のMDI の定量的な測定には適していない。 Streicherら(1994)は、 MDI エアロゾルおよび蒸気の両者の収集と検出に関して、インピージャー、気泡およびフィルターの長所や限界について議論している。 純粋なMDIモノマーを実験室環境下で加熱すると、0.5 μm孔径のフィルターがインピージャーに入るMDIの87%以上をブロックした。

一般に、MDIおよびPMDIの分析には、高速液体クロマトグラフィー(HPLC) が用いられている (NIOSH, 1985；IARC, 1986；Spanneら, 1996；Tinnerbergら, 1997)。 HPLC によるMDIおよびPMDIの検出限界は、サンプルによってばらつきはあるが、0.01 mg/m³ 以下である。

ポリウレタンの熱分解の途上で発生する空気中のイソシアネートおよびその関連物質の複合混合物は、尿素誘導体の形成を伴うジブチルアミンを含むインピージャーフラスコ中で、イソシアネートの誘導体化によって分析した。 生成した誘導体は、質量分析あるいは紫外吸光検出器を連結した逆相液体クロマトグラフィーで分析した。紫外吸光検出器によるMDIの検出限界は、15リットルの空気サンプル当たり、0.5~0.8 μg/m³であり、一方、質量分析による検出限界は、MDI誘導体として、4 fmol であった (Spanne ら, 1996; Tinnerbergら, 1997)。

４． ヒトおよび環境中への暴露源

MDIは、ポリウレタンのエラストマー（ローラー、パッキング、ゴム防振材、合成皮革、その他）、スパンデックス繊維、および靴のゴム底などに用いられる。PMDIは、硬軟型の泡材、鋳型用レジン砂の結合剤、あるいは断熱材料などに用いられる。 MDIとPMDIの年間生産量は、おおよそ1991年に 120万トン、1993年に150万トン、1994年に178万トン、および1996年に195万トン(Chemical Week, 1998)であった。 日本では、1992－1996年に、20-27万トン生産されている (Chemical Daily, 1997)。
MDIは、通常、蒸気の形で作業場の空気中に存在するが、作業のタイプによっては、エアロゾ

ルの形で混在する場合もある(DFG, 1997)。 このような環境では、未反応型のMDIとポリオールの混合物あるいはMDIをポリウレタン泡材に変換する反応物質に暴露される可能性がある。 粒子の大きさの範囲は作業によって変わるが、サンプリング法は職場の要件に適した方法をとるべきである。

モノマーあるいはポリマーいずれにおいても、発生源から空中にどの程度飛散し、一般の人々に暴露されるかについては不明である。

５． 環境中における移行、分布および変換

MDIの組成が混合物であり、環境中における反応性は複雑であるため、解釈は必ずしも容易ではない。

大気、水あるいは土壌でのMDIの運命に関する観察あるいは予測に関しては、Brochhagenおよび Keller (1983)による記載がある。 さらに最近では、Yakabe (1994)および Heimbachら(1996)によって、水環境におけるMDIの動態に関する包括的な研究が進められている。

5.1　水

MDIを水に加えた場合、そのNCO基は水のOH基と容易に反応して、ジイソシアネートとアミンとの混合物を形成する。 そこでさらにMDIと容易に反応して、不活性の固体で、不溶性のポリ尿素を形成する(EU, 1999)。 水中におけるイソシアネートの加水分解は早い。即ち、フェニルイソシアネートでは、半減期は20秒であった(Castroら, 1985)。 しかしながら、形成されたアミンが、さらにイソシアネートと反応し、尿素を生産するのはもっと早いと言われている (Hegarty , 1975)。

Yakabeら (1994) は、PMDIの偶発的な流出の2つのシナリオをシミュレートする2種類の条件、即ち、激しい攪拌条件と静的条件の下で、水中のPMDIの命運を研究した。試験に用いたPMDIは混合物であり、2-4個の芳香環を有する5-6種の主成分から構成されている。 MDIが水と接触しても、容易に拡散はしないが、球状または固形の塊を形成し、その反応は表面で起こる。このような不均一な条件下では、PMDIの消失が瞬時に起こる(0次反応)。水溶性のMDIの生産量は時間とともに次第に増加し、16時間後に、殆ど一定の濃度に至る。 形成されるMDA量は、最初に加えられた名目上のPMDIの公称濃度の0.5%以下である。そして、PMDIの分解主生成物は固体の不溶性ポリ尿素である。 MDIから形成されたポリ尿素は、本剤の不溶性と尿素の安定性とから予測されるように、化学反応に対して安定性であるように思われる。

MDIが化学的に安定性であるということは、PMDIと水との反応によって生成されたポリ尿素を40°Cで 14日間水溶性の緩衝液で攪拌した一つの研究から明らかである。 これによると、何らの溶解性の生成物 (溶存有機炭素またはMDA)は検出されなかった (Yakabeら, 1994)。

MDIの水における他の主要な分解生産物は一種のオリゴ尿素である。オリゴ尿素は、4,4'-MDIおよび4,4'-MDAから生成し、主にジウレアとなる。 これは水に不溶であり、生来生物分解性を示さない (Yakabeら, 1994)。

Heimbachら (1996)による研究では、屋外の人工池に水1リットルあたり最大10 g のPMDIを加え、偶発的な池の汚染状況を想定した。 3種類の池には、自然の湖沼の堆積物の上に地下水があり、さらにそこにケージに入れた虹鱒 (*Oncorhynchus mykiss*) を入れた。平衡化後、2種類の池の堆積物の一部に1および10 g/LのPMDIを添加した。 3 番目の池は無処理対照として用いた。 水の化学分析、MDIおよびMDAの濃度、および、種々の栄養レベルの個体群と多様性を112日間にわたって調査した。 試験中、3種の区画 (水、魚、堆積物) についてMDIとMDAの濃度を調査した。水中 (検出限界はそれぞれ4 および10 µg/L)、あるいは魚類 (検出限界はそれぞれ0.5および1.4 mg/kg)では、MDIおよびMDAは検出されなかった。この研究によって、MDIが水溶液中で非常に溶解性が低く、反応性に富んでいることを考慮すると予測されるように、水系の食物連鎖を介して MDIは殆ど蓄積しないことが明らかにされた。

5.2　土壌

MDIは、輸送あるいは貯蔵の過程で、偶発的に漏洩することによって土壌に動かされる可能性がある。

5.3　空気

MDIの揮発性が非常に低いため、放出から生じるMDIの大気中濃度は、当然低い。 空中のMDIは、大気圏にあるヒドロキシルラジカルによる無機化合物への分解の結果として、半減期はかなり短いことが予測される。

MDIの蒸気または湿った空気中でエアロゾルが加水分解してMDAを生ずるか否かという問題は、長期の試験 (Appelmanら, 1986) や合成樹脂ボードの生産に関する研究 (Giersig, 1989) によって 評価されている。 この最初の研究において、PMDI に暴露されたラットの亜慢性吸入試験の空気サンプルで、低濃度のMDA (90 µg/m^3 MDAまで検出されない) が観察された (Appelman ら, 1986)。検出された濃度は、試験に使用した環境濃度 (0, 0.2, 1 および5 mg/m^3)と無関係であった。このように、MDAの検出は、人為的なものであると考えられる。第2の研究では、ポリウレタンパーティクルボードを80 °Cまで加熱した場合、PMDIの濃度は最大5 mg/m^{3}の範囲であったが (MDAの空気中での検出限界は10 µg/m^3)、MDAは検出されなかった (Giersig, 1989)。この結果は次のように説明されてきた。即ち、MDAは中性pHでゆっくりとしか形成されず、過剰のMDIと急速に反応して、オリゴ尿素およびポリ尿素を生成する。MDIエアロゾルは、液滴の表面にポリ尿素の殻を形成し、この殻が内在するMDI の更なる反応を抑制するからである（Mann, 1987)。

6．環境中濃度とヒトへの暴露

6.1　環境レベル

商業合成は、MDIのNCO基が水のOH基と容易に反応するため、MDIの水との接触が生産および貯蔵の段階で慎重に回避される閉鎖系で行われる(EU, 1999)。 種々の形のMDIが周囲の空気中にどの位のレベルで存在するかについての情報はない。 土壌あるいは水中に漏れたとしても、MDIは水との反応によって、主に不溶性のポリ尿素を生成するため、一時的にしか存在しない。

6.2　ヒトへの暴露

通常の状況では、一般の人々が暴露を受けるのは大気への放出によるものだけであろう。

職業的な暴露データは、様々な工場における、広範囲にわたる利用および工程から集められており、最近の標準で測定され、種々の暴露時間(0.25-8時間) にわたる吸入可能なMDI (すなわち、蒸気とエアロゾル) の合計をとらえたものが入手可能である(ISOPA, 1998)。 1238の測定値のうち、138 (11%)は0.0125 mg/m^{3}以上であり、31 (2.5%)は0.05 mg/m^{3}以上 の値を示している。 後者の31の測定値は、断熱天井パネル用硬質ポリウレタン気泡のパーティクルボードの製造あるいはコーティング用のエラストマー、橋の敷板プライマー、あるいは被服剤、接着剤を製造する過程で検出された。 職場で事故によりMDIに暴露される場合は、漏洩、ホースの割れ目、ドラム管からの漏出などの原因によるものが考えられるが、欧州の Isocyanate Production Association (ISOPA)によって作成されたジイソシアネートの輸送、保存、取り扱いに関するガイドラインによって、過去20年間にわたり、事故による暴露の危険性は減少してきた。

分析結果によれば、環境中のMDI濃度は、319のうち273種のサンプルで0.05 mg/m^{3}あるいはそれ以下であり、2サンプルのみが0.2 mg/m^{3}を超えていた。 しかしながら、分析を行う数ヶ月前までに、鋳造器の上には換気ダクトが設置されており、それ以前には0.2 mg/ m^{3}を超えるサンプルが頻繁に発生していたことが報告されている (DillerとHerbert, 1982)。

Sepaiら (1995b)は、ポリウレタン生産工場内でMDI蒸気に暴露された20人の作業者(および暴露されていない2名の対照作業者) から得た生体サンプル (尿と血液) を、作業環境の空気中のMDIのレベルとともに調べた。殆どの場合 (20のうち17例)、空気中のレベルは検出限界以下であった。 血液および尿のサンプルでは、ガスクロマトグラフィー－質量分析法を用いて、抱合体および代謝物について分析が行われた。 酸加水分解 (塩酸中3 mol/L、100 °C、60分間) によって放出されたMDAの量は、尿中における遊離MDAおよびアセチル化MDAの量よりも平均6.5倍も高かった。

カナダのオンタリオ労働省では、ポリウレタンを使用して自動車用パネルを製造している工場の労働者の複数の呼吸器疾患の原因を評価した (Lissら、1986)。1986 年から1992年の間に、137件について行っているが、129 (94%) 件では、検出限界 (記載なし) を下回っていた。 他の8件のうち、1つ (濃度60 µg/m^3) を除いて、すべて50 µg/m^{3}以下であった。 Tarloら

(1997) は、1984年から1988年にかけてイソシアネートによる喘息の補償請求を行った20社で測定されたMDIの濃度の40%は、50 μg/m³ を超えていたとが、イソシアネートによる喘息の補償を行わなかった203社の場合は、27%であったと報告した。

７．実験動物とヒトにおける体内動態と代謝の比較

動物を用いる吸入試験では、PMDIへの暴露 (粒度分布の詳細については 8.4.2.項を参照）によって、鼻腔領域および肺胞部の両者に有意な沈着が生じることが示されている (Reuzelら, 1994a,b)。 一度吸収されると、PMDIは主に蛋白と結合するようであるが、他の生体分子、例えばグルタチオンなどの役割に関しては研究されていない（グルタチオンの役割については、他のイソシアネートに対してDayらが示している,1997）。

未発表の薬理学的動態に関する研究 (Istin, 1977) によれば、雄のSprague-Dawleyラットを、放射能標識した (メチレン基) モノマーのMDIのエアロゾル (粒子径5 μm以下) に15 分間鼻のみ暴露した場合、96 時間後の剖検の結果、放射能が、主に肺とさまざまな呼吸器以外の臓器 (主に筋肉、肝臓、腎臓、および消化管）に分布していたという。 消化管での放射能標識は、肺からの放射性物質の移行によるものと考えられる。4日後には、吸収した濃度の70%が排泄された (57%は糞中排泄、13%は尿中排泄)。 排泄された放射性物質の性質に関する確認は試みられていない。 投与した放射能の23%は残渣遺体から回収されたが、主要な臓器からは 1%以下の放射能しか回収されていない。 他の22%残渣の行方については不明である。

ヘモグロビン付加体は、ラットを用い、吸入チャンバーの中で、MDIエアロゾルに、1日 17 時間、週 5 日、3ヶ月以上あるいは 12ヶ月間にわたって繰り返し暴露した場合に認められた (Sepaiら、 1995a)。 PMDI/MDI に暴露された実験動物では、暴露のバイオマーカーとして、強酸性加水分解で生ずる尿中および血中のMDAが用いられた (Sepaiら、1995a)。

妊娠 Wistar ラットを用い、妊娠19日目に、20 mg/m³ のMDIエアロゾル (粒子の大きさの分布は不明）に6 時間暴露し、母体血液、羊水、糞および胎盤の MDI および分解生成物 (酸性加水分解後のMDAとして；加水分解の詳細については不明）を測定した (Bartschら、1996)。 それによると、MDAおよび分解生成物は、母体血中で最も高く、次いで胎盤、糞、羊水の順 (それぞれ、母体血中の66.4%、42.4%、および13.6%) であった。

ヒトでは、尿中および (強酸加水分解後の) 血中MDAレベルが、PMDI/MDIへの暴露と相関していることが報告されている (Schuetzeら, 1995; Sepaiら, 1995b; SkapingとDalene, 1995)。PMDIに暴露された労働者の尿中での MDAの半減期は 70－80 時間であり、血清中では 21 日であるという (Skarping ら, 1995)。他の報告も、血漿中の酸加水分解性の MDA が、 MDI の長期暴露の有効なバイオマーカーであることを示唆している (Sepaiら, 1995b; Daleneら, 1996)。 最近の研究によれば、PMDI/MDI あるいは MDAのいずれかに職業上暴露された従

事者では、遊離 MDAが酸性加水分解に先立って尿中に検出されている(Schuetzeら, 1995)。

Sepaiら (1995b) は、本文書の項目 6.2 で述べたようにMDIに暴露された労働者の血中では、MDAおよびアセチル化されたMDAがヘモクロビンあるいはアルブミンとの付加体を形成することを報告している。MDAは 20例の全てで70~710 fmol/g ヘモグロビンの範囲でヘモクロビン付加体として検出された。この中には、*in vivo*で、MDI が加水分解されて形成されたと推定されるアセチル化MDA のヘモクロビン付加体の1例が含まれる。血漿中の MDA レベルは20人の労働者で 3.9〜70 fmol/mg 血漿蛋白の範囲にあり、最大 120 fmol/mgが、アルブミンと共有結合していることが分かった。大気中でのMDI および血漿中でのMDA については、ポリウレタンパイプの溶接従業者に関する調査で観察されている (Skarpingら, 1995; Daleneら, 1996; Tinnerbergら, 1997)。アセチル化 MDI のヘモグロビン付加体は、*in vivo*での加水分解によって生成されると考えられている。

8. 実験動物と*in vitro* 試験系に対する影響

8.1 単回投与

ラットに単回経口投与されたMDI (コーン油中25%) および PMDI (希釈なし) の経口LD_{50}は、それぞれ、31.6 g/kg 体重および 10 g/kg 体重以上と報告されている (Mobay Chemical, 1961; Wazeter, 1964a)。

白色系のウサギ (1群雌雄2匹ずつ)を固定した状態で、擦り傷のある皮膚に PMDI (液状；0, 2.5, 3.9, 6.0 および 9.4 g/kg 体重)を塗布し、伸縮性の布で24時間、背中を覆った (Wazeter, 1964b)。PMDIを洗い取った後、動物を14日間観察した。高濃度3群の数匹に一時的な軽度の倦怠状態が見られた。9.4 g/kg 体重処理群で観察された軽度の浮腫を除いて、基本的には動物は正常であった。

MDI モノマーエアロゾルを0.6〜350 mg/m^3 の濃度で、3時間モルモットに暴露させた場合、低濃度の群でも、呼吸数の低下や呼吸量の増加が見られたが、一方10.4 mg/ m^3 以上の群では、呼吸率が用量依存的な増加が認められた (Thorneら, 1986)。これとは対照的に、10.2〜58.5 mg/ m^3 のMDI エアロゾルに暴露したマウスでは、呼吸率が用量依存的に低下した (WeyelとSchaffer, 1985)。ラットにPMDI エアロゾル (99%以上の粒子は5 μmより小さい) を 384, 418, 500 あるいは 523 mg/ m^3 の濃度で、4 時間暴露したところ、特に最高濃度の処理動物で、暴露中に眼を閉じたまま、静かにしており、苦し紛れに呼吸をするようになり、鼻孔を広げている個体が観察された（Appelman & de Jong, 1982）。暴露直後の剖検では、肺に出血および浮腫が見られた。本実験での LC_{50} は 490 mg/m^3 と見積もられている。

8.2 刺激および感作

8.2.1 刺激

白系ウサギ(1群雌雄2匹ずつ) の擦り傷のある皮膚にPMDI (液状；0, 2.5, 3.9, 6.0 あるいは9.4 g/kg 体重）24時間適用したところ、最高用量を適用した1匹が1日目と2日目に軽度の浮腫を示した (Wazeter, 1964b)。 全ての濃度群で最初に軽度の紅斑が見られたが、7日後には消失している。本剤による皮膚上層の剥離あるいは裂傷は見られなかった。

8.2.2 感作

MDIによる皮膚感作は明らかである。 イソシアネートによる過敏症の病理学的発生原因として体液性および細胞性免疫が関与している可能性がある。

マウスの耳の厚さを指標とする試験系 (ear-swelling test) は、接触感作性の程度を示す試験であるが、4－5匹の雄マウスの脱毛した腹部に 0.6～187 mg/kg 体重の濃度範囲のMDIを適用した (Thomeら、1987)。 4 日後に、マウスの右の耳にはアセトンを処理し、左側には、刺激のない程度のMDI 濃度を含むアセトンを処理する。 24 時間後に耳の厚さを感作直前のものと比較する。 ここから耳の厚さに対する反応につき、対数スケールでのMDI感作濃度による耳の腫れ反応のキャリブレーション後、耳の厚さが 0.03 mm 以上増加した場合に、有意性のある変化と判断した。アセトンを処理した群では、耳の腫れは見られなかった。 MDIの感作では、0.6～37 mg/kg 体重の濃度で、用量依存的影響のあることが示唆された。 トルエンジイソシアネート (TDI) および他のイソシアネートに対する交差反応も示されている。

耳の厚さを判定指標として、モノクローナル抗Thy-1,2抗体によるT細胞欠失の有無にかかわらず、MDI誘導接触感作性がどの様に移行するかについての研究がある (Tanakaら,1987)。 酢酸エチル中のMDI (試薬グレード) の 1%溶液を、7~9匹の7週齢の雄マウス群に適用した。 この感作溶液によって起こる耳の反応は遅延型であり、24時間で最高値を示した。MDIで感作されたマウスのリンパ節から同系のマウスの尾静脈にリンパ球を注入することで、MDIによる接触感作性の受動的移行が達成され、その作用にT細胞が関与していることが分かった。

8.3 短期暴露

雌雄それぞれ10匹のWistarラットの4群に、1日6時間、週5日、2週間にわたって、PMDIのエアロゾルを全身暴露した (Reuzel ら, 1994a)。全体の平均濃度は、それぞれ、2.2, 4.9.および13.6 mg/m³ であった。粒子の 95%は、質量中央空気動力学径 (MMDA)が5μm以下であった。 この実験条件下で、MDAおよびフェニルイソシアネートは検出されなかった。

13.6 mg PMDI/m³に暴露された雄および雌のラットで、重度の呼吸困難と統計学的に有意な体重増加抑制 (その程度は不明) が認められ、雄10匹中7匹、および雌10匹中1匹が死亡した。4.9 mg/m³ を暴露した雄ラットでは、対照群と比較して呼吸困難の徴候がはるかに少なく、体重の増加抑制効果は軽度であった。 肺の体重比は、対照群に比べて、中程度および高濃度処理群でのみ、有意に高い値を示した。 病理学的検査の概要では、本質的に結果は陰性

であったが、詳細な組織学的検査データの報告はない。肺の体重比のわずかな増加に基づいて、試験を行った最低用量である2.2 mg PMDI/m³がNOAELであると結論づけられた。この結果は、MDI の毒性(経口暴露後よりも低い)が吸入経路で明らかに高く、反復投与によって肺に局所的な影響が及ぼすことを示している。

モノマーMDIに関する短期試験は行われておらず、また、経口あるいは経皮経路に関するデータも入手できなかった。

8.4 長期暴露

8.4.1 亜慢性暴露

Reuzelら(1994a)によって行われた亜慢性試験では、SPF Wistarラット (各暴露レベル雄雌ともに1群30匹）を、0, 4.1, 8.4あるいは 12.3 mg/m³ の濃度でPMDI (Bayer AGより入手したモノマーMDI 52%, イソチアネート30%を含む Desmodur 44V20) エアロゾルに、1日6時間、週5日、13週間にわたって全身暴露している。粒子の95%以上はMMADが5 µm以下であった。最高用量群では、死亡率が25%であり (15/60 の動物が最初の7週間に死亡)、成長遅延、重度の呼吸困難、鼻腔組織の変性、および肺に局所的な炎症性変化を起こしている。8.4 mg/m³に暴露された動物でも、より低い程度ではあるが、呼吸困難症状が起きている。高濃度に暴露された雄の群では、体重が13週間まで有意に減少している。中用量暴露雄群でも、10週間に体重抑制が認められている。雌では、このような体重減少は見られなかった。マクロファージの蓄積の傾向には、はっきりした用量依存性は認められていないが、全処理群においては対照群を上回る出現率の増加が見られている。鼻、喉頭、気管支、肺、肝臓および腎臓などを顕微鏡下で観察した。高濃度処理群の雄 (5/10) および雌 (6/10) で、嗅覚器の萎縮の出現率が有意に増加していた。4.1 mg/m³ 暴露群では、嗅覚器上皮の萎縮は殆ど見られていない。対照群と比較し、全ての暴露群において、肺および縦隔リンパ節にマクロファージの蓄積が見られた。肺胞の隔壁近辺におけるマクロファージの蓄積の増加は暴露と関係があり、4.1 mg/m³暴露の雄および8.4 mg/m³ 暴露の雌で、対照群と比較して、その差は統計学的に有意であった。

最初の実験ではおそらく非常に若い動物を使用したことにより、死亡率が高かった可能性があるため、別の13週の研究が、実際の平均濃度0.35, 1.4 および7.2 mg/m³で行われた (Reuzel ら, 1994a)。最初の試験と異なり、最高濃度で、一過性の成長抑制および肺マクロファージ数の増加を見るに過ぎなかった。

したがって、これらの研究で、8.4 mg/m³ では、明らかに肺および鼻に対する影響を示し、それらの変化は、4.1mg/m³ の濃度で、統計学的に有意であった。

8.4.2 慢性暴露および発がん性

2年間の吸入による慢性毒性／発がん性試験は、SPF のWistar ラット (暴露レベル当たり、

雄雌ともに1群60匹)を用いて、0, 0.19, 0.98, 6.03 mg/m³のPMDIエアロゾルに1日6時間、週5日間、全身暴露して行われた(Reuzelら,1994b)。別群として、暴露レベルあたり、雌雄ともに10匹を用意し、同様な暴露を行い、1年目で組織病理学検査を行った。粒子サイズの95%はMMADが5 μm以下であった。暴露レベルに対するMMADおよび幾何学的標準偏差(括弧内)は、それぞれ、0, 0.68 μm (2.93), 0.70 μm (2.46), 0.74μm (2.31)であった。

24ヶ月後に見られる影響は、呼吸器管に限られていた。本剤に関係する変化は、鼻腔(嗅覚組織の変性および基底細胞の過形成)、肺(線維化および間質性肺炎)および縦隔リンパ節に見られた。これらの変化は、別に用意した追加群で示唆されるように、暴露1年後から既に見受けられている。嗅覚器官上皮の変性は、高濃度処理群で、雄雌共に有意に上昇している。嗅覚器官上皮に見られた基底細胞の過形成は、雄の中濃度および高濃度群のみに観察されている。

肺の腫瘍を除けば、腫瘍の分布および発生頻度に対する影響は見られなかった。本統系では稀とされているが、孤立性肺腺腫が、対照群(0/120)と比較して、6.03 mg/m³を暴露された雄(6/60)、雌(2/59)に観察された。これは。腺腫の大きさはわずか数mmで、出血、マクロファージの蓄積、および繊維化反応のある領域に近い場所に限られていた。本濃度に暴露された雄一匹に、一つの肺腺がん(大きさは10mm)が観察された。

嗅覚器および肺の病変から、NOAELは0.19 mg/m³、LOAELは0.98 mg/m³であることが示唆される。0.98および6.03 mg/m³処理群では、雄雌共に、肺胞の管腔には、本剤に関係して黄色の粒子物質が見受けられた。局所的な繊維化は、6.03 mg/ m³に暴露された雄および0.98および6.03 mg/m³に暴露された雌で有意であった。肺胞管腔レベルでの粒子の蓄積量は、暴露レベルだけでなく、時間とともに増加した。黄色の色素(マクロファージ内のMDIの一種)を保有しているマクロファージも肺胞間質に見られ、これらのマクロファージの蓄積は、縦隔リンパ節内にも認められた。マクロファージの蓄積およびこの領域における組織障害の局在化は、胸部の影響が、最初にマクロファージに対する毒性によるものであり、二次的な組織障害を伴うことを示唆している。

慢性の吸入試験(Hoymannら, 1995, 1997)は、純度の高い99.5%のモノマー4,4'-MDIで実施されている。雌Wistarラット(暴露群あたり80匹)を、0.23, 0.70, 2.05 mg/m³(MMDA約1 μm)のエアロゾル中のMDIに、1日17時間、週5日、最大24か月間(全身)暴露した。別に暴露レベルあたり20匹を用意し、12ヶ月後に組織学的検査を行った。少数の動物をさまざまな時点で、肺の機能および細胞数および蛋白質および酵素の同定のための気管支肺胞浸出液(BAL)検査を評価した。統計学的に有意な用量依存性があった肺病変には、1) 限局性あるいは多発性の肺胞および気管支肺胞過形成の増加、2) 間質性繊維症、および、3) 粒子を含むおよび色素性マクロファージの蓄積があった。肺胞に見られる細胞の過形成は、前腫瘍性と考えられ、用量依存的な変化を示す傾向にあり、高濃度暴露群でその発生率に有意性があった。これらの影響は、特に高濃度暴露群における肺機能障害(FEF25 [強制肺活量(FVC)の25%からの強制呼気流量]および一酸化炭素の拡散)と相関している。全ての処理群で、

すべての期間において相対肺重量が有意に増加し(20か月で60%以上)、BAL 液中のヒドロキシプロリンが有意な増加した(12か月で70%以上)。Reuzelら(1994b)が報告したPMDIの結果と対照的に、モノマーMDIはいずれの暴露レベルでも、鼻腔組織に対する明らかな影響はなかった。 1匹の高濃度暴露動物で、細気管支肺胞腺腫が見られている。肺に対する濃度依存的な影響から、 LOAEL は 0.23 mg/m³ と考えられる。この研究ではNOAEL は存在しない。

MDIは水と反応してMDAとなる。MDAは、経口投与による発がん性も研究されている。マウスに飲料水中150 あるいは300 mg/L のMDAを、103 週間与えた場合、雄雌マウスで共に、甲状腺濾胞細胞腺腫および肝細胞腫瘍の発生率が増加した。 同様の方法でMDAを投与したラットにおいて、雄では、甲状腺濾胞細胞腺腫および肝結節の発生率が上昇し、雌では、甲状腺濾胞細胞腺腫が見られた (Weisburgerら, 1984; NTP, 1986)。甲状腺腫瘍の発生率は、DHPNを単独に投与した場合よりも、2800 mg/kg 体重のN-bis(2-hydroxypropyl)-nitrosamine (DHPN) 単回腹腔内投与後にMDA (1000 mg/kg を19週間餌に混ぜて投与)を経口投与した場合の方が、高かった。 これらの結果とMDIとその代謝物の発がん性との関係については不明である。

8．5 遺伝毒性および関連毒性

DMSOとエチレングリコールジメチルエステル (EGDE)を溶媒として用いたサルモネラ/ミクロソーム試験において、MDIのアイソマーおよび同族体 (4,4'-MDI、 2,4'-MDI、 モノマーMDI アイソマー混合物およびPMDI)の変異原性を測定したところ、30%のS9分画を含むS9 mix 存在下で、4種のジイソシアネートすべてのDMSO溶液で、陽性の結果が得られた。ジイソシアネートをEGDEに溶解すると、一様に陰性の結果が得られた。(Andersenら1980; Herbold, 1980a,b; Woolrich, 1982; Shimizuら 1985; Zeiger, 1987; Heroldら, 1998）。 MDIは DMSO中では不安定であり、数分間で種々の分解物を生成する (Herbold, 1990a,b; Gahlmann, 1993）。 従って、*in vitro* 試験で陽性結 果が得られても、MDI自体ではなく、DMSO中のMDIの分解生成物によって引き起こされるようだ。MDIの分解生成物の1つは遺伝毒性があることが知られているMDAであり、MDI がDMSO に溶解した時にその形成が検出されている (Heroldら, 1998)。 MDIのEGDE溶液中ではMDAは検出されなかった。従って、DMSO溶液中のジイソシアネートで得られた陽性結果は、MDAの生成によるものであると結論づけられる。 MDIのモデルおよび実際の環境中における安定性についての研究がある (Seelら, 1999)。 MDI をDMSO に溶解すると、MDIの99%以上がサルモネラ変異原性アッセイの試験成分とのインキュベーション開始前に分解され、インキュベーションから45秒以内に、MDI濃度の 2.1-2.8%でMDAが検出された。 *in vitro* および *in vivo* でのMDIの変異原性を評価する試験では、変異原性活性については決定的な証拠は示されていない。

雌 Wistar ラットの局所 (背中) にアセトン中の ^{14}C-MDI (環状部位に標識) を塗布し、MDIの体循環とDNA 結合の可能性について調査した (VockとLutz, 1997)。 塗布した箇所に約 10%

の放射能が残っていた。肝臓での放射能は検出限界にあった。局所投与を用いた2回目の実験では、^{32}Pポストラベル分析では、皮膚中にイソシアネートDNAの付加体は検出されなかった(VockとLutz, 1997)。

0.9 μmのMDIエアロゾルに1日17時間、週5日、1年間、0, 0.3, 0.7あるいは2.0 mg/m^{3}のレベルで暴露された雌Wistarラットから得られた組織を、^{32}Pポストラベル法によるDNA付加体について分析した(Vock ら, 1996)。 肺には、イソシアネート付加体もアリルアミン付加体も検出されていない。同様な陰性結果は、肝臓、膀胱、腎臓、呼吸器上皮、および末梢血リンパ球においても得られている。これに対し、嗅覚上皮では、アリルアミン由来のDNA付加体が非常に低いレベル(10^{10}ヌクレオチド当たり5-10の付加体)で検出されている。

8.6 生殖毒性および発生毒性

MDIの生殖能力への影響に関する特定の研究はない。

OECDガイドラインNo. 414に沿って適切に行われた発生に及ぼす試験濃度範囲を探索する試験では、交配後の雌Wistarラット（1群あたり8匹)に、0, 2, 8あるいは12 mg/m^{3}のPMDIを1日6時間、妊娠6日から15日まで吸入(全身)によって暴露した(Waalkens-Berendsen & Arts, 1992）。妊娠21日目に屠殺し、帝王切開が行われた。実験中には、処理に関係する臨床的上の変化および死亡は観察されていない。黄体数、着床部位、早期および後期吸収、および、その結果起こる着床欠損の頻度には、対照と処理群との間で統計学的有意性は見られなかった。妊娠6日から9日まで、8および12 mg/m^{3}で処理した群で、母体の体重が処理群と比較して僅かに減少していた(統計的には有意ではない)。体重の変化、体重の増加、骨格の重量、あるいは正味重量の増加など、他の変化は対照と比べて違いはなかった。胎児の体重は全ての群で同等であり、外部暴露に関連した胎児の異常は観察されなかった。母体に対するPMDIのNOAELは、エアロゾル吸入による肺重量の増加(相対重量は14%増加）と12 mg/m^{3}暴露群で食餌の摂取量が低下したことから、8 mg/m^{3}と推則される。本実験では、PMDIエアロゾルの吸入による発生毒性のNOAELは12 mg/m^{3}である。

妊娠中のWistarラットにおけるPMDIの胎児期の毒性は、BASF (1994)によりOECDガイドラインNo.414に従って、エアロゾル吸入(全身)によっても調査された。ここでは、交配後の一群25匹の雌ラットに1, 4, あるいは12 mg/m^3 (MMADは2.8 μm未満) の濃度で妊娠後6日目から15日目まで、1日6時間吸入暴露した。試験は、動物の半数を用いて2回にわたる反復試験が実施された。エアロゾル12 mg/m^{3}の濃度のPMDI暴露は、25匹中の2匹に早期死亡を引き起こした。この群では、統計学的に有意な胎盤(対照と比較して6%の減少）および胎児重量(対照と比較して10%減少）の低下が見られた。さらに、骨格の変異(不規則な形状の胸骨、二部胸骨)および遅延(頭蓋骨、脊椎、胸骨、中足骨、および骨盤帯の一部が不完全または形成の欠損）を伴う一腹当たりの胎児数が増加した割合で発生した。骨格変動の平均率は、0, 1, 4, 12 mg/m^{3}の濃度では、それぞれ、38.9, 48.7, 47.8および63.2% ($p \leqq 0.05$)、全体の変動の平均率は、24.6, 34.7 ($p \leqq 0.05$), 33.4 ($p \leqq 0.05$),および40.0% ($p \leqq 0.01$)

であった。 1および4 mg/m³では、母体および胎児に対する濃度依存性の毒性は見られなかった。母体および胎児に対するNOAEL は 4 mg/m³、発生影響に対するNOAEL も4 mg/m³である。

妊娠中のWistarラットに新鮮な空気(対照)および4,4'-MDIモノマーを1, 3あるいは9 mg/m³の濃度で、妊娠後6日から15 日目まで、1日6時間、吸入により全身暴露させた(Buschmannら, 1996)。 エアロゾルのMMADは1.1 μm である。ラットは20日目に屠殺された。最高濃度における肺の絶対および相対重量は、並行的に処理された対照群と比較して、有意に増加している(23%)。この項目は他の暴露群では検査されていない。 母体あるいは胎児に関する他の項目いずれにも投与による影響は見られていない。 しかし、高濃度処理群では、僅かではあるが、有意に非対称胸骨を持つ胎児を持つ母獣が増加している。 9 mg/m³処理群で観察された影響数は、生物学的変動内に留まるため、本実験による発生毒性のNOAEL は9 mg/m³と決定された。

9. ヒトへの影響

イソシアネートが職業性喘息の原因となることはかなりよく知られている(Vandenplasら, 1993)。 その病理学的な発生原因には体液性および細胞性の機序が関与している。即時性あるいは遅延性のアレルギー反応が単独あるいは同時に起こる可能性がある。 特異的な体液性免疫反応は、IgEおよびIgGを介して起こるが、イソシアネートに感作された多くの患者は、イソシアネートに対する血清抗体を示さない。 数種の文献によれば、MDI による感作の過程で、複雑な免疫反応が関与していることが示唆されている(Pezziniら, 1984；Tseら, 1985；Lissら, 1988；Cartierら, 1989)。

ジイソシアネートによって起こる喘息の免疫病態を調べるため、ジイソシアネートに暴露された労働者を対象に、抗原特異的単核細胞由来ヒスタミン放出因子(HRF)の*in vitro*産生を評価した。ジイソシアネートヒト血清アルブミン(HAS)抗原に対する平均HRF反応は、ジイソシアネートに暴露されたが無症状の被検者よりも、職業性喘息患者で有意に高かった($p < 0.05$)。 末梢血単核細胞の一部細胞集団によるHRF産生の解析により、リンパ球と接着細胞が自然および抗原刺激性の両方のHRF(細胞性免疫応答)の主な原因であることが示された(Herd および Bernstein, 1994)。

MDIに暴露された作業員から検出されたMDI血漿アルブミン抱合体はヒトの呼吸障害を引き起こす原因となる可能性がある(Sepaiら, 1995a)。 Lushniakら(1998)は、MDIに特異的なIgGあるいはIgEが疾患あるいはMDI暴露に対する感度の高い生物学的マーカーとなりうるか評価した。試験の対象群は9名のMDI暴露作業者および9名の非暴露者からなっている。そこでは、MDIおよびPMDIの大気からの収集、職業歴および病歴、呼吸生理学的調査、作業前後の呼吸機能、および自力による最大呼吸気量の検査などが実施された。MDI-HSA抱合体に対する血清特異的なIgEおよびIgG抗体につき、それぞれ放射性アレルゲン吸着試験(RAST)および酵素結合免疫吸着アッセイによって分析し、9名の作業に従事しない非暴露者を対照として比較した。暴露された作業者におけるMDIに特異的なIgGの平均レベルは、

非暴露作業者および非作業従事者対照群と比較して、有意に高い値を示した (p=0.044)。本研究は、MDI特異的なIgGの血清濃度がMDI暴露に対して、適度な感受性を示す生物学的マーカーであるように見えるが、職業性喘息の指標とはならないことを示している。一つのジイソシアネートHAS抱合体に特異的なIgG抗体を持つ労働者は、他のジイソシアネート類によって調製された抗原に対して交差反応を示す。

9.1 症例

NIOSH (1994a)の報告ではMDIに起因する皮膚刺激が指摘されている。 鉱山労働者が、MDI (成分A)とポリエーテル/ポリオール混合物および第三級アミン触媒の混合物(成分B)で構成される"rock glue"に暴露されたことから、暫定的な関連性が見いだされた。化学物質に対する防御用手袋は、慢性的な皮膚刺激につながる皮膚接触があると説明された鉱山労働者には日常的に使用されていなかったことが言及された。 他のNIOSH (1994b)の報告では、鼻および眼に対する刺激がMDI暴露後最も頻繁に報告された2つの症状であった。

過敏性の肺炎に似た形の反応も報告されている。Vandenplasら (1993)は、職場での暴露に関連する呼吸器症状および全身症状を訴えた9人の被験者について検討した。すべての被検者は、MDIを基質とする樹脂を合成の木材チップ板の生産に使用する工場で働いている。彼等はMDI樹脂を使用して、別々の日に徐々に時間を増やして吸入を経験している。 8人の被検者では、刺激量に近いMDIへの暴露が、過敏性肺炎と一致する反応パターンを誘発した。 即ち、体温の上昇と血中の好中球の増加に関連して、1秒間の強制的呼気量(FEV_1: 31%; 23－40%の範囲)および FVC (23%; 17－35%の範囲)の両方の有意な低下があった。MDI-HSA抱合体に特異的なIgG および IgE 抗体は、全ての被検者に検出されている。 著者らは、MDI樹脂が、工場で雇用されている潜在的に暴露を受けた167名のうち、少なくとも8名 (4.8%)に過敏性肺炎様症状を呈する反応を引き起こしたと結論づけた。

MDI (空気中15 μg/ m^3) を含むポリウレタンの熱分解生産物への暴露後、急性呼吸器疾患、鼻結膜炎、および遅延性全身反応が認められたため、職業関連の肺疾患または全身症状を繰り返し経験した症例について、MDI暴露との関連が調べられた (Littorin ら, 1994)。 肺活量の検査では、一部可逆性の閉塞的機能障害を示し、皮膚刺傷試験はMDI-HSAに陽性であった。 MDAは加水分解された血清および尿中に検出されている。 血清中には、特異的なIgG_1、IgG_4、およびIgE抗体並びに非常に高い総IgEが検出された。 この特異的抗体は、暴露後5年間で低下した。 *In vitro* では、血清中の循環免疫複合体はMDI-HSA を加えることによって上昇した。MDI暴露 (熱分解分解産物への暴露と組み合わせ)に関連する反応は、即時的な過敏症および補体媒介性免疫複合体呼吸反応と互換性のある特徴を有していた。

合成木材製品の製造に加熱したMDIを使用している単独の木材製品工場で、下気道症状を呈した18名の従業員について、症状の発症、喫煙習慣、既往歴、および呼吸器障害の家族歴との関係について調査したところ、職業性喘息であることが確認された (Woellnerら, 1997)。すべてのケースは新しい工場施設で、蒸気加熱MDI樹脂を使用した新しい製造過程で暴露

されてから2.5年の間に発生した。当初、作業員は、MDI暴露量が高く、樹脂温度が高い可能性のある工程に関連した症状を発症した。 その後、新しい症状を発症したほとんどの作業員は、加熱された板に暴露されていた。 このことは、MDI感作が、これまで考えられていたよりもっと低い温度で起こることを示唆している。 蒸気とMDIポリマーの反応生成物は、単独あるいはMDIと併用して原因物質となり得る。

鋳造工場の職場で死亡した従業員は、 5年前の評価でMDIによって誘発された職業性喘息と診断されたが、職業性喘息の予後が悪く、MDに引き続き暴露されていた (Carinoら, 1997)。剖検後の肺の顕微鏡検査では、上皮の剥離、粘膜への好酸球／好中球の浸潤、気管支血管の拡張、浮腫、肥厚、および平滑筋の乱れが見られた。

MDIへの暴露後に身体的、認知的、行動的変化が疑われる5名の男性の神経心理学的機能が調査された (Reidy および Bolter, 1994)。 被験者は、炭化水素溶媒にも暴露されてはいたが、MDIが職場で使われるようになるまで症状はなかった。暴露期間および症状の重篤度は、患者によって異なっていたが、暴露期間中はMDI レベルの正式な解析は完了しなかった。 評価の時点で、5名の患者のうち4名は、5から9か月の間、MDI と接触していなかったに関わらず症状が残っていた。 すべての患者は、呼吸困難、頭痛、意気消沈、いらいら、物忘れ、計算能力の低下、言葉の忘却、集中力の低下からなる自覚症状、および客観的な人格測定に関する重大な精神的苦痛を経験したと報告した。これらのデータにも関わらず、サンプルの数が少ないこと、訴えてきた従業員の選択に偏りのある可能性、交絡要因の可能性、適切な相当する対照群の欠如、客観的な暴露データの不足、およびメカニズムに関する知識の欠落が、調査結果の信頼性を妨げる要因となっている。

9.2 疫学的調査

9.2.1 刺激および感作

Bernsteinらは (1993)、暴露を最小限に抑えるように設計されたウレタン金型工場でPMDIに暴露された243 名の従業員についての横断研究で、職業性喘息が起きたと考えられるのは3例に過ぎなかったという。1例は、不用意にも容器からこぼれたことによるものであった。 その時の濃度レベルは引き続きモニターしたが、50 μg/m^3 を超えることはなかった。

5 箇所の靴工場における、職業性皮膚炎に関する疫学的調査では、246名の従業員について面接し、検査、国際接触皮膚炎研究グループの、標準および職業パッチテスト手順を使用してパッチテストが行われた (Mancusoら,1996)。職業上の暴露に関する情報は報告されていない。アレルギー性接触皮膚炎の2名の従業員に、MDIに対する感作が検出された。2名のうち1名は、MDIとMDA両方に同時に反応した。他の1名は、MDIのみに反応した。

カナダのバンクーバーにある鉄鋼鋳造工場で働く78名の従業員について健康調査が行われ、その結果を372名の鉄道修復現場で働く従業員の調査結果と比較した (Johnsonら, 1985)。 職

場におけるMDIの濃度は、有意に肺の機能に影響を及ぼしていることが示された。鋳造工場の職員は、シリカ含有粒子だけでなくMDIとフェノールホルムアルデヒドおよびそれらの分解産物からなるPepSetにも暴露された。 対照群と比較し、鋳造従業者は呼吸器症状が強く、平均FEV_1 値およびFVCの25%から75%の強制呼気流量 (FEF25-75またはFVCの呼気中流量)が有意に低かった。3名の従業員にじん肺のX線写真の証拠があり、12名は気管支の過敏症、咳、その他の呼吸器症状、例えば、ぜん鳴、胸の圧迫感、息切れなどの兆候として定義される喘息を患っていた。MDIに対する感作が、おそらくこれらの従業員の喘息の原因である。

鋳型および鋳造を作製するための結着要素としてPMDIを用いている製鉄所の従業員についての横断研究が行われている。 ここでは、現在暴露されている従業員26名 (Group I)、以前に暴露された6名 (Group II)、非暴露従業員14名(Group III)が含まれている (Liss ら, 1988)。MDIに暴露された平均年数はそれぞれ、8.6年 (group I)、1.1年 (Group II)、0 年 (Group III)であった。 職業性喘息に匹敵する症状は、Group I で7名であったが、Group III では0であった。この研究は、製鉄所でMDI に暴露された従業員集団で、MDI特異的IgG反応および IgE介在性呼吸器感作の両者が誘導されることを実証した。 Group Iで喘息症状を示した1名は、皮膚反応およびMDI-HAS へのRAST結合(25.5%)を示した。

Muskら(1982)は、TDI単独 (17人)、MDI単独 (25人)、あるいは両者(6 人) に暴露されたポリウレタン工場で働く107名の従業員について5年間にわたる調査を行っている。研究期間の最後の2年間のみ生産工場でMDIは使用された。5年目に94名の従業員を対象に、勤務シフト中、暴露のない週末の月曜日の朝、および2週間の休暇後に、呼吸機能測定(FEV_1など)に行った。 暴露された従事者の5年間での総 FEV_1 の値には、非暴露者と比較して、統計学的有意な減少は見られていない。MDI (0.04 mg/m^3以下) に暴露された従事者の数 (25人)が比較的少ないこと、観察期間が短いこと、TDI (0.05 mg/m^3) およびおそらくアミン触媒への以前の暴露による交絡、および実際にMDIへ暴露された期間が不明確であることから、この研究では、MDI が肺機能に対して影響がないという保証は限られている。 実験者らは、対象とした人々にイソシアネートに対する過敏症を示唆するような症状を持つ者が含まれていないため選択に偏りのある可能性について論議している。毒性影響を受けたことのある者も少数含まれてはいたが、その後、職場を去って、引き続き調査は行われていない。

1976年および1981年に、Phamら (1988)は、318名のポリウレタンフォーム製造従業者 (104名の女性を含む)について予測調査を行っている。 従業員は、職種に応じて、非暴露群、間接暴露群、および直接暴露群に分けられた。1981年の追跡調査では、半分の人々(男性114名、女性45名）しか残っていなかったが、他の人々が去って行った理由については触れていない。暴露群におけるFEV_1 の5年間の長期変動は、対照集団と比較して有意な差はなかったとされた。 喘息の罹患率の増加についての報告はあるが、調査には限界があり、有意な関連性は得られない。喘息の診断基準についても記載がない。 喘息の原因として考えられる他の物質への暴露があったかどうか、また、その患者が以前に喘息に罹ったかどうか、についても報告はない。 さらに、FEV_1測定を行うに当たってのガイドラインも明記され

ていない。 また、暴露の性質についてもよく説明されていない。

DFG (1997) によって、Cavelierら (1977)、Phamら (1978, 1986, 1988)、Martinら (1982)、DillerとHerbert (1982)、Muskら (1982)、GeeとMorgan (1985)、 Sulottoら (1990)による9つの研究に基づいた肺機能への影響が評価されている。 混合暴露による不確定的な要素や実際の暴露量に関する知識が不足していたりする点で限度はあるものの、最大0.87 mg/m³の濃度でPMDIに暴露された集団に、肺呼吸値への有意な障害があると結論づけられた。 0.2 mg/m³以下の濃度での集団では、肺活量に有意な変化は見られていない。 しかしながら、これらの濃度では、有意に高い頻度で、呼吸器症状が観察されることがあったが、これらの影響が、他の化合物への同時暴露によるものかについては明らかではない。 このような症状は、0.1 mg/m³以下のPMDI濃度では、有意には頻出しなかった。以前0.9 mg/m³までの濃度に暴露されたことがある従業員 1 例を除けば、0.05 mg/m³ あるいはそれ以下の濃度に暴露された集団では、何の症状も示さなかった。

英国では、1989年から1992年にかけてSWORDプロジェクトに自発的に参加した約800人に胸部および産業医によって、労働関連の呼吸器疾患が報告された（MeredithとMcDonald, 1994）。 1989－1991年の間に報告された5541名の新しい症例のうち、28%に職業性喘息が生じている。 1989－1991年の間で、1528名のうち、336名で、喘息の原因物質としてイソシアネートが疑われている。

9．2．2　長期暴露および発がん性

がんの発生や死亡率に関しては、スウェーデンのポリウレタンフォーム製造工場で少なくとも1年 間働いた従業員4154名のコホートについて調査されている (Hagmarら, 1993a)。 TDIは全ての工場で使用されており、MDI は 1 箇所を除いて全ての場合で使用されているため、個別の影響について評価することは出来なかった。 エアロゾルの形で暴露されたイソシアネートについては、各工場で、 7-24日目に、6-18回にわたり測定されている。TDIの時間加重平均は、通常 0.1 μg/m³ 以下であったものが、現在0.02 μg/m³ であった。MDIに対応する値にすると、0.01 μg/m³ 以下となる。 しかしTDIでは最大3 mg/m³、MDIでは最大0.35 mg/m³ という、はるかに高い値が繰り返し測定されている。 また発泡剤、鋳型用潤滑剤、アミン促進剤、およびさまざまな有機溶剤にどの程度暴露されているかはよく分かっていない。 呼吸器官の障害により死亡するリスクは増加してはいない。 対照に比べて、すべての悪性腫瘍の発生率は統計学的に有意に低下していた。非暴露群では、直腸がんの発生が予想より少なかったのに対して、見かけの暴露群では予想より多かった。 同様に、非ホジキンリンパ腫でもわずかな違いが見られた。最小潜伏期間10年とすると、対照に比べて増加はさらに高かったが、極めて稀なケースであった。 コホートが、イソシアネートに比較的短期間暴露された若い人々であったので、今後の調査によって、より決定的な評価が可能となると思われる。 TDIおよびMDIへの暴露とがんのリスクとの関連をより徹底的に評価するためにコホート内の症例研究が行われた (Hagmarら、1993b)。 その結果、以前のコホート研究から得られた、イソシアネートの暴露と、非ホジキンリンパ腫および

直腸がんの過剰リスクとの間の暫定的な関連は支持されないことがわかった。 代わりに、前立腺がんとおそらく結腸がんとの有意な関連は見られなかった。

健康リスクとポリウレタンフォーム製造工場での暴露、特に、ジイソシアネート類への暴露との関連性を調査するため、従来の死亡率とがん罹患率研究が行われた (Sorahan およびPope, 1993)。研究対象集団 (n=8288) は、TDIが主要なイソシアネートである (MDIはTDI使用量の5%を占めていた) 英国およびウエールズの11 個所の工場から採用された。最も高い暴露カテゴリーは、1978－1986 年の間に、8 時間 の時間加重平均暴露 (イソシアネートへの) が0.04 mg/m³ を超えるか、0.1 mg/m³を超える逸脱がほとんどの日に発生した仕事で構成されていた。 この調査では、ジイソシアネート類への暴露とがんとの関係 (標準化死亡率比または SMRを用いた）を見出してはいない。 このコホートが若年であり、追跡期間は比較的短かった。

１０． 実験室と自然界の他の生物への影響

10.1 水系生物への影響

水生生物に及ぼすMDIの毒性影響に関して入手された殆どの研究結果は、本被験物質の公称濃度の結果に基づいたものである。 本項目で要約された全ての試験では、MDIが試験液に加えられ、その後の暴露中における濃度測定は行われていない。 試験溶液に検体を溶解する方法は色々使われているが (例えば、数時間の攪拌など）、項目 5.1に示されているように、MDIが速やかに加水分解されるため、MDIの量は試験液中に、ほんの僅かしか存在しない可能性がある。結果として、たとえ試験に高濃度を処理した場合でも、水中では実質上MDI は利用できない状態にあり、従って、暴露された生物に対して何の毒性影響も観察されなかった。

短期試験において、500-3000 mg MDI/Lの範囲の公称濃度で処理した場合、淡水魚に対して致死効果を示さなかった (Rhone-Poulenc Chimie, 1977; Nakata, 1983; Caspersら, 1986)。水生無脊髄動物は最大1000 mg MDI/Lの公称濃度に24 時間暴露した後でも、運動性を失うことはなかった (Rhone-Poulanc Chimie, 1977; Caspersら, 1986)。最高公称濃度 (10 mg/L) に21日間暴露した後でも、PMDIは*Daphnia magna*(ミジンコ) 生殖率に影響を及ぼさなかった (Caspersら, 1986)。BlomとOldersma (1994) は、1640 mg/L のPMDI を3日間、淡水藻類 *Scenedesmus subspicatus*（クンショウモ）に暴露しても細胞増殖に影響はなかったという。PMDIの微生物に対する影響力については、最大100 mg/L までの濃度を暴露しても、 *Escheichia coli* (大腸菌)の増殖力 (Fujiwara, 1981) あるいは活性汚泥の呼吸率 (Caspersら, 1986)に影響はなかった。

Heimbachら (1996)は、PMDIを0, 1, 10 g/Lの濃度で3つの人工屋外池の堆積物の上に加え、淡水の生態環境中への偶発的な放出をシミュレートした (項目 5.1を参照）。 この池は、自然の池からの堆積物および地下水からできており、この中にケージに入れた魚を加えた。PMDIの動向および水域における水生生物集団に対する生態影響につき、112日間観察し

た。

MDIは重合して不活性なポリ尿素となり、堆積物の上部に留まって、本剤と水との境界面に硬化層を形成した。 この処理後には、MDI は水中あるいは魚中に検出されなくなった。如何なる適用条件においても、水生環境集団に対して直接的な毒性影響は与えなかったが、大型の底棲生物の一部には、有意な間接的影響を及ぼした。 より動きの少ない個体群の中には(例えば、ミミズ、二枚貝、双シ目)、ポリ尿素層による物理的閉塞、酸素不足、および処理後7-14日目の有毒な二酸化炭素濃度の結果として、ほぼ全滅したものもあった。

大型の底棲生物の個体群の大部分は、暴露 2ヶ月後には、対照群と同じレベルにまで回復したが、二枚貝の場合は例外であった (世代時間が長いため)。底棲生物のうち、移動可能な生物 (例えば、節足動物など) は、影響を受けなかった。 高濃度を処理した池では、いくつかの動物プランクトン種(ミジンコ枝角類) の生息数は、処理後2－8 週後に明らかに減少した。 その結果、この池では、ミジンコを自然食源としている紅鱒の体重が減少し、MDI処理後 1ヶ月後には6匹中3匹が死んだ。

10.2 陸棲生物への影響

OECDガイドラインNo.207 にそって行われたミミズを用いる毒性試験、およびOECD ガイドラインNo.208 にそって行われた陸地植物の生育試験の結果を表2に示す。 これらの試験では、試験物質を最初にアセトンに溶解し、次に砂と混合した。 この溶媒は蒸発してしまうが、処理された砂は土と混ざることになる。 この処理した土壌を用いて試験が行われた。 MDIは、試験に用いた陸地生物に対して何らの毒性影響も示さなかった。

表2: 陸棲生物に対するMDIの毒性[a]

生物種	試験系 [b]	用量 (mg/kg)
ミミズ	14 日 LC_{50}	1000 以上
	14 日 NOEL (重量の増加)	1000 以上
	14 日 NOEL (行動、外観)	1000 以上
オーツ麦	NOEL　発芽	1000 以上
	NOEL　生存 (14 日)	1000 以上
	NOEL　生長 (14 日)	1000 以上
レタス	NOEL　発芽	1000 以上
	NOEL　生存 (14 日)	1000 以上
	NOEL　生長 (14 日)	1000 以上

a 入手先： van der Hoevenら (1992a,b)

b LC_{50} = 50％の致死濃度； NOEL= 無影響レベル

１１． 影響評価

11.1 健康障害の評価

11.1.1 障害性の同定および濃度依存性

健康影響に対して最も重要な問題は、空気中のポリマーあるいはモノマー型のMDIへの暴露と職業性喘息の関連である。疫学的な研究や症例に関する研究だけでなく、動物実験からも多くの所見が得られている。しかしながら、ヒトに対する所見について、(1)MDI含有物質の性質、(2)用量依存性、あるいは(3)イソシアネート誘発性喘息および感作のメカニズムを説明するには、ヒトの証拠が不十分である。経口暴露経路を調べたヒトあるいは動物の研究はないが、ヒトが経口経路で暴露される可能性は低い。そのため、ヒトへの暴露から、リスクを定量的に推定することは容易ではない。

職業上イソシアネートに暴露された従業員のがん発生率および死亡率に関して入手し得る証拠から、ポリマーあるいはモノマーMDIの発がん性を説明することは不適切である。イソシアネートとがん発生率との関連性は示されなかった。吸入によってMDIに暴露されたラットにおける、主に肺の良性腫瘍の発生率の増加は、発がん性の実証とは見なされない。公表された研究の多くは限界があり、(例えば、暴露期間が短い、他の物質への同時暴露)、その結果、目的の標的臓器におけるがんの発生を検出するにはあまり有力な結果ではない。エアロゾルに暴露された妊娠ラットから胎児へのMDIおよびその分解産物が胎盤移行すると認められたが、ヒトへのリスク評価に関連付けるためには、更なる研究が必要である。

11.1.2 許容摂取量の判定あるいは MDI 暴露指針値の勧告

US EPAの統合リスク情報システム (IRIS) には、暴露指針値量の計算の指針に対する指導要綱の一例が出されている (詳細は、www.epa.gov/iris を参照)。雄ラットを用いた、慢性吸入試験での嗅覚上皮における基底細胞過形成増加するという所見をもとに、Benchmark Concentration (BMC)分析が記載されている。(Reuzelら, 1990, 1994a)。しかし、この指針値は、職業上の感作を防御するものではないことに注意する必要がある。

空気中での許容濃度 (TC) を算出するための基礎となる最も適切と考えられる値は、Reuzelら (1990, 1994a) のデータを用いた10%リスクレベル (BMC_{10}) におけるBMCの95%信頼下限値である。BMC_{10}は、US EPA (1994) によって提供されるコンピュータプログラムを用いて計測されたRegional Dose Deposited Ratio (RDDR)を適用することによって、まず、ヒト換算濃度(HEC) に変換される。このRDDRは、呼吸器官のさまざまな領域に対する正規化係数を適用することによって、実験動物とヒトとの用量差を補正する。BMC解析によって、Reuzelら (1990, 1994a)のデータから、BMC_{10} が得られると、それに RDDR (0.453)が掛けられる。その結果の値、0.06 mg/m³がBMC_{10} (HEC)となる。さらに、BMC_{10} (HEC)には、個体間の変動に対する10 (遺伝学的素因の可能性を含む)、生殖に関するデータの不足要素としての $10^{1/2}$ および、種間の違いによる要素としての$10^{1/2}$の3つの不確

定性要素が適用され、ヒトのTCは、6×10^{-4} mg/m³という値が導出される。

11.1.3　リスク判定の例

職業性喘息に関するリスクを推定するための基礎となる適切なデータは存在しない。ここに示される例は、この影響についての閾値を確立できないため、出来るだけ職業上での暴露を少なくするという実際的なアプローチである。

肺の減少に関して評価を行ったドイツの研究では、0.2 mg/m³以上のMDI濃度に暴露されたヒトに、肺機能に対する重大で可逆的な影響が認められている。MDIの濃度がこの濃度を大きく下回るような場合には、呼吸器症状の発生率は有意に増加したが、肺活量に有意な変化は認められなかった。このような障害は依然として見られているが、0.05 mg/m³以下の暴露群と比較すると、頻度は高くなかった。これらの観察結果から、MDIのMAK値(ドイツの作業環境許容濃度）は0.05 mg/m³であると確立され、職場条件下で合理的に実行可能であり、現在利用可能な技術で合理的に実行可能な限り、暴露レベルを減らすことが引き続き求められている。

11．2 環境影響の評価

通常環境における暴露は、大気への放出による場合に限られている。大気環境で、多量のMDIに暴露されることは稀であると予想される。土壌中あるいは水中にこぼれた場合には、MDIは、水と反応することによって主に不溶性のポリ尿素を生成するため、一時的に存在するだけである。MDAは、微量の反応生成物としてのみ形成されるため、低濃度しか存在しない。池の実験では、水溶液中ではMDIの溶解性が非常に低く、反応性が高いことから予想されるように、水棲食物類を通してMDIが蓄積する可能性は極めて低いことを示している。

入手できるデータによれば、環境中の生物に対するMDIの影響に関して懸念する必要はないことを示しているが、確固たる結論を導き出す前に、環境中に形成された微量MDAが生物に与える影響に関するもっと詳細な情報が必要と考えられる。

１２．国際機関によるこれまでの評価

IARC (1999) は、モノマーあるいはポリマーMDI によるヒトに対する発がん性については、証拠は不十分であり、動物実験でのモノマーおよびポリマーを含むMDI 混合物の発がん性についても、その証拠は限られたものであると結論している。従って、総合的な評価としては、MDI (工業用材料) はヒトに対する発がん性に関しては分類できないというものであった（グループ3）。

MDAに対しては、IARC (1986)は、ヒトに関するデータはないが、動物に対しては十分な証拠があると結論している。総合的評価として、MDAがヒトに対して発がん性がある可能性があるというものであった (グループ2B)。

.
CICAD原著には国際化学物質安全性カードが添付されているが、
https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=jaを参照されたい.

REFERENCES

Andersen M, Bineru ML, Kiel P, Larsen H, Maxild J (1980) Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 6:221–226.

Appelman LM, de Jong AWJ (1982) *Acute inhalation toxicity study of polymeric MDI in rats.* Zeist, CIVO Institute - TNO Toxicology and Nutrition (Report No. 82).

Appelman LM, de Jong AWJ, Keller J (1986) *Additional studies into the presence of MDA in samples of test atmospheres containing polymeric MDI aerosol.* Zeist, CIVO Institute - TNO Toxicology and Nutrition (unpublished; Report No. V84.313/220758).

Bartsch W, Buschmann J, Hoymann HG, Heinrich U (1996) [*Chronic toxicity and carcinogenicity study on MDI.*] Hannover, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research (unpublished) (in German).

BASF (1994) *Prenatal toxicity of polymeric MDI in rats. Aerosol inhalation*. Prepared by BASF, Ludwigshafen, for US Environmental Protection Agency (unpublished; Project No. 31R0354/93046, 39.09.1994).

Bernstein DI, Korbee L, Stauder T, Bernstein JA, Scinto J, Herd ZL, Bernstein IL (1993) Clinical aspects of allergic disease. The low prevalence of occupational asthma and antibody-dependent sensitization to diphenylmethane diisocyanate in a plant engineered for minimal exposure to diisocyanates. *Journal of allergy and clinical immunology*, 92(3):387–396.

Blom AJM, Oldersma H (1994) *Effect of Desmodur 44 V20-PMDI on the growth of the green alga* Scenedesmus subspicatus. TNO International Isocyanate Institute (Report No.11156).

Brochhagen FK, Keller J (1983) *Accident involving a road tanker carrying tolulene diisocyanate (TDI) — countermeasures and experience*. Leverkusen, Bayer AG.

Buschmann J, Koch W, Fuhst R, Heinfich U (1996) Embryotoxicity study of monomeric 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) aerosol after inhalation exposure in Wistar rats. *Fundamental and applied toxicology*, 32:96–101.

Carino M, Aliani M, Licitra C, Sarno N, Ioli F (1997) Death due to asthma at workplace in a diphenylmethane diisocyanate-sensitized subject. *Respiration*, 64:111–113.

Cartier A, Grammer L, Malo JL, Lagier F, Ghezzo H, Harris K, Patterson R (1989) Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*, 84(4 Pt 1):507–514.

Caspers N, Hamburger B, Kanne R, Klebert W (1986) *Ecotoxicity of toluenediisocyanate (TDI), diphenylmethanediisocyanate (MDI), toluenediamine (TDA), diphenylmethanediamine (MDA).* Prepared by International Isocyanate Institute for Bayer AG, Leverkusen (Report No.10417).

Castro EA, Moodie RB, Sansom PJ (1985) Ecotoxicity of diisocyanates with special reference to controlled exposure of humans. *International archives of occupational and environmental health*, 61(8):495–501.

Cavelier C, Pham QT, Mereau P, Mur JM, Rombach F, Cicolella A, Bui Dinh Long L, Toamain JP, Baudin V, Henquel JC, Poincelot F, Malo JP, Vincent R (1977) [Isocyanates and respiratory function.] *Cahiers de notes documentaires*, 88:315 (in French).

Chemical Daily (1997) *13398 chemical products*. Tokyo, Chemical Daily Co., Ltd., pp. 642–643.

Chemical Society of Japan (1989) [Anti-disaster Guidelines No. 98: 4,4'-Diphenylmethane diisocyanate (MDI).] *Chemistry and industry*, 42:1408–1415 (in Japanese).

Chemical Week (1998) Market & economics/product focus; MDI. *Chemical Week*, April 5, 1998, p. 37.

Dalene M, Jakobsson K, Rannug A, Skarping G, Hagmar L (1996) MDA in plasma as a biomarker of exposure to pyrolysed MDI-based polyurethane: correlations with estimated cumulative dose and genotype for *N*-acetylation. *International archives of occupational and environmental health*, 68:165–169.

Day BW, Basalyga DM, Kramarik JA, Karol MH (1997) Formation, solvolysis and transcarbamoylation reactions of bis(*S*-glutathionyl) adducts of 2,4- and 2,6-diisocyanatotoluene. *Chemical research in toxicology*, 10:424–431.

DFG (1997) Occupational toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. *Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH*, 8:65–95.

Dharmarajan V (1979) Occupational exposures to methylene bisphenylisocyanate (MDI): gaseous or aerosol? *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology*, 2:1–8.

Diller WF, Herbert E (1982) [Lung function and other health parameters measurement by work in an isocyanate plant of MDI-manufacturer.] *Zentralblatt für Arbeitsmedizin*, 32:128–137 (in German).

EU (1999) *Risk assessment for methylenediphenyl diisocyanate.* Brussels, European Union (draft report).

Fujiwara K (1981) *Accumulation of TDI, NDI, TDA, MDA in fish and their toxicity. Aquatic life study, Phase II-2.* Tsukuba, International Isocyanate Institute (Project FE-E-19-II-2).

Gahlmann R (1993) *A critical review for the International Isocyanate Institute*. June 1993. Wuppeltal, Bayer AG, Institute for Toxicology.

Gee JB, Morgan WKC (1985) A 10-year follow-up study of a group of workers exposed to isocyanates. *Journal of occupational medicine*, 27:15–18.

Giersig M (1989) *Polyharnstoff gebundene Spanplatten*. Lecture, University of Bielefeld, Bielefeld, June (unpublished report).

Gilbert DS (1988) Fate of TDI and MDI in air, soil and water. *Journal of cellular plastics*, 24:178–192.

Hagmar L, Welinder H, Mikoczy Z (1993a) Cancer incidence and mortality in the Swedish polyurethane foam manufacturing industry. *British journal of industrial medicine*, 50:537–543.

Hagmar L, Stroemberg U, Welinder H, Mikoczy Z (1993b) Incidence of cancer and exposure to toluene diisocyanate and methylene diphenyldiisocyanate: a cohort based case–referent study in the polyurethane foam manufacturing industry. *British journal of industrial medicine*, 50:1003–1007.

Hegarty AF, Hegarty CN, Scott FL (1975) The reactivity of phenyl isocyanate in aqueous solution. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, 11:1166–1171.

Heimbach F, Jaeger K, Sporenberg W (1996) Fate and biological effects of polymeric MDI in small artificial ponds. *Ecotoxicology and environmental safety*, 33:143–153.

Herbold B (1980a) [*MDI* Salmonella*/microsome test for investigation of point mutation activity*.] Wuppeltal, Bayer AG (unpublished; Bayer Report No. 9130, 9.5.1980) (in German).

Herbold B (1980b) [*MDI* Salmonella*/microsome test for investigation of point mutation activity*.] Wuppeltal, Bayer AG (unpublished; Bayer Report No. 9341, 1.8.1980) (in German).

Herbold B (1990a) *Special study,* Salmonella*/microsome test with Desmodur 44v20 using TA100.* Wuppeltal, Bayer AG (unpublished; Bayer Report No. 19561, 27.9.1990).

Herbold B (1990b) *Special study,* Salmonella*/microsome test with Desmodur 44M (4,4'-MDI) using TA100*. Wuppeltal, Bayer AG (unpublished; Bayer Report No. 19570, 27.9.1990).

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. *Mutation research*, 412:167–175.

Herd ZL, Bernstein DI (1994) Antigen-specific stimulation of histamine releasing factors in diisocyanate-induced occupational asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 150:988–994.

Hiasa Y, Kitahori Y, Enoki N, Konishi N, Shimoyama T (1984) 4,4'-diaminodiphenylmethane: promoting effect on the development of thyroid tumors in rats treated with *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine. *Journal of the National Cancer Institute*, 72:471–476.

Hoymann HG, Buschmann J, Heinrich U (1995) *Examinations about the chronic toxicity/carcinogenicity of 4,4'-methylene diphenyl diisocyanate (MDI).* Hannover, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research (Report No. 116-06-084).

Hoymann HG, Creutzenberg O, Ernst H, Hohlfeld J, Heinrich U (1997) Lung function changes in rats after chronic inhalation exposure to 4,4'-methylene diphenyl diisocyanate (MDI). In: Mohr U, ed. *Relationships between respiratory disease and exposure to air pollution*. Washington, DC, International Life Sciences Institute Press, pp. 353–356.

IARC (1986) *4,4'-Methylenedianiline and its dihydrochloride.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 347–365 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 39).

IARC (1999) *4,4'-Methylenediphenyl diisocyanate and polymeric 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 1049–1058 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 71).

IPCS (1993) *International Chemical Safety Card — Methylene bisphenyl isocyanate (MDI)*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0298).

ISOPA (1998) *Submission for the review of the acute inhalation toxicity of MDI*. Brussels, European Isocyanate Production Association (unpublished report).

Istin M (1977) *Pharmacokinetics of MDI after inhalation exposure of rats to labeled MDI*. Unpublished report by Laboratoire d'Études du Métabolisme des Médicaments, Département de Biologie, to the International Isocyanate Institute [cited in DFG, 1997].

Johnson A, Chan-Yeung M, MacLean M, Atkins E, Dybunchio A, Cheng F, Enarson D (1985) Respiratory abnormalities among workers in an iron and steel foundry. *British journal of industrial medicine*, 42:94–100.

JSOH (1994) [Recommendation and the reasoning for the occupational exposure limits on MDI.] *Sangyo Igaku (Japanese journal of industrial health)*, 35:360–363 (in Japanese).

Kelly M, Outterside S, Pemberton D (1997) *Physical properties of MDI and TDI: a review*. Manchester, International Isocyanate Institute (unpublished; III Report No. 11272).

Liss GM, Bernstein DI, Moller DR, Gallagher JS, Stephenson RL, Bernstein IL (1988) Pulmonary and immunologocal evaluation of foundry workers exposed to methylene diisocyanate (MDI). *Journal of allergy and clinical immunology*, 82(1):55–61.

Liss GM, Tarlo SM, Banks DE (1996) Evidence for occupational asthma among compensation claimants at a polyurethane utilizing facility. *Canadian journal of public health*, 87(6):401–403.

Littorin M, Truedsson L, Welinder H, Skarping G, Martensson U, Sjoeholm AG (1994) Acute respiratory disorder, rhinoconjunctivitis and fever associated with the pyrolysis of polyurethane derived from diphenylmethane diisocyanate. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 20:216–222.

Lushniak BD, Reh CM, Bernstein DI, Gallagher JS (1998) Indirect assessment of 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure by evaluation of specific humoral immune responses to MDI conjugated to human serum albumin. *American journal of industrial medicine*, 33:471–477.

Mancuso G, Reggiani M, Berdondini RM (1996) Occupational dermatitis in shoemakers. *Contact dermatitis*, 34:17–22.

Mann M (1987) Evidence for the formation of hydrate of MDI [letter to the editor]. *American Industrial Hygiene Association journal*, 48:726.

Martin FD, Fichet D, Arsanian G, Leloup MC (1982) [Epidemiological study on the toxicity of isocyanates in working environment.] *Archives des maladies professionelles de médecine du travail et de sécurité sociale (Paris)*, 43:481 (in French).

Meredith SK, McDonald JC (1994) Work-related respiratory disease in the United Kingdom, 1989–1992: report on the SWORD project. *Journal of occupational medicine*, 44:183–189.

Mobay Chemical (1961) *Toxicity and safety handling of isocyanates* [cited in US EPA, 1998].

Musk AW, Peters JM, DiBerardinis L, Murphy RLH (1982) Absence of respiratory effects in subjects exposed to low concentrations of TDI and MDI. *Journal of occupational medicine*, 24(10):746–750.

Nakata M (1983) *Test report on fish toxicity of polymethylene polyphenyl polyisocyanate: internal communication*. Amagasaki, Sumitomo Bayer Urethane Co. (unpublished report).

NIOSH (1985) *NIOSH manual of analytical methods*, 3rd ed. Vols. 1 and 2 with 1985 supplement and revisions. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health. Washington, DC, US Government Printing Office, February 1984, p. 5521-1.

NIOSH (1994a) *Letter from NIOSH to Jim Walter Resources, Inc. with a study report.* Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health (Report No. HETA 94-0027, May 24).

NIOSH (1994b) *Letter from NIOSH to Distinctive Designs International Inc. with a study report*. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health (Report No. HETA 91-0386-2427, May).

NTP (1986) *Toxicology and carcinogenesis studies of commercial grade 2,4(80%)- and 2,6(20%)-toluene diisocyanate in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (gavage studies)*. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (Technical Report No. 251; NIH Publication No. 86-2507).

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. *Clinical allergy*, 14:453–461.

Pham QT, Cavelier C, Mereau P, Cicolella A (1978) Isocyanates and respiratory function: a study of workers producing polyurethane foam moulding. *Annals of occupational hygiene*, 21:121.

Pham QT, Meyer-Bisch C, Mur JM (1986) [Study on clinical and respiratory function change of workers exposed to little amount of MDI in 5 years.] *Archives des maladies professionelles de médecine du travail et de sécurité sociale (Paris)*, 47:311 (in French).

Pham QT, Teculescu D, Meyer-Bisch C, Mur JM (1988) Effects of chronic exposure to diisocyanates. *Bulletin européen de physiopathologie respiratoire*, 23:561–564.

Reidy TJ, Bolter JF (1994) Neuropsychological toxicology of methylene diphenyl diisocyanate: a report of five cases. *Brain injury*, 8(3):285–294.

Reuzel PGJ, Arts JHE, Kuypers MHM, Kuper CF (1990) *Chronic toxicity/carcinogenicity inhalation study of polymeric methylene diphenyl diisocyanate aerosol in rats.* Prepared by the CIVO Institute, Zeist, for the International Isocyanate Institute (Report No. V88.122).

Reuzel, PGJ, Kuper CF, Feron VJ, Appelman L, Loser E (1994a) Acute, subacute, and subchronic inhalation toxicity studies of respirable polymeric methylene diphenyl diisocyanate (polymeric MDI) aerosol in rats. *Fundamental and applied toxicology*, 22:186–194.

Reuzel PGJ, Arts JHE, Lomax LG, Kuijpers MHM, Kuper CF, Gembardt C, Feron VJ, Loser E (1994b) Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity studies of respirable polymeric methylene diphenyl diisocyanate (polymeric MDI) aerosol in rats. *Fundamental and applied toxicology*, 22:195–210.

Rhone-Poulenc Chimie (1977) *Biological action of TDI and MDI in water*. Paris (unpublished report; Report No. 770906).

Sakurai H (1997) Brief introduction to occupational exposure limits in Japan. *Journal of occupational health*, 39:246.

Schuetze D, Sepai O, Lewalter J, Miksche L, Henschler D, Sabbioni G (1995) Biomonitoring of workers exposed to 4,4'-methylenediamine and 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Carcinogenesis*, 16(3): 573–582.

Seel K, Walber U, Herbold B, Kopp R (1999) Chemical behaviour of seven aromatic diisocyanates (toluenediisocyanates and diphenylmethanediisocyanates) under *in vitro* conditions in relationship to their results in the *Salmonella*/microsome test. *Mutation research*, 438:109–123.

Sepai O, Schuetze D, Heinrich U, Hoymann HG, Henschler D, Sabbioni G (1995a) Hemoglobin adducts and urine metabolites of 4,4'-methylenediamine after 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate exposure of rats. *Chemico-biological interactions*, 97:185–198.

Sepai O, Henschler D, Sabbioni G (1995b) Albumin adducts, hemoglobin adducts and urinary metabolites in workers exposed to 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Carcinogenesis*, 16(10):2583–2587.

Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S, Matsushita H (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Sangyo Igaku (Japanese journal of industrial health)*, 27:400–417.

Skarping G, Dalene M (1995) Determination of 4,4'-methylenediphenyldianiline (MDA) and identification of isomers in technical-grade MDA in hydrolysed plasma and urine from workers exposed to methylene diphenyldiisocyanate by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of chromatography B, Biomedical sciences and applications*, 663:209–216.

Skarping G, Dalene M, Lottorin M (1995) 4,4'-methylenedianiline in hydrolysed serum and urine from a worker exposed to thermal degradation products of methylene diphenyl diisocyanate elastomers. *International archives of occupational and environmental health*, 67:73–77.

Sorahan T, Pope D (1993) Mortality and cancer morbidity of production workers in the United Kingdom flexible polyurethane foam industry. *British journal of industrial medicine*, 50:528–536.

Spanne M, Tinnerberg H, Dalene M, Skarping G (1996) Determination of complex mixtures of airborne isocyanates and amines, Part 1. Liquid chromatography with ultraviolet detection of monomeric and polymeric isocyanates as their dibutylamine derivatives. *Analyst*, 121:1095–1099.

Streicher RP, Kennedy ER, Lorberau CD (1994) Strategies for the simultaneous collection of vapors and aerosols with emphasis on isocyanate sampling. *Analyst*, 119:89–97.

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 concentrations. *International archives of occupational and environmental health*, 62:521.

Tanaka K, Takeoka A, Nishimura F, Hanada S (1987) Contact sensitivity induced in mice by methylene bisphenyl diisocyanate. *Contact dermatitis*, 17:199–204.

Tarlo SM, Liss GM, Dias C, Banks DE (1997) Assessment of the relationship between isocyanate exposure levels and occupational asthma. *American journal of industrial medicine*, 32:517–521.

Thorne PS, Hillebrand JA, Karol MH (1986) Pulmonary irritation and hypersensitivity in guinea pigs exposed to 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI) aerosol. *Toxicologist*, 6:15.

Thorne PS, Hillebrand JA, Lewis DR, Karol MH (1987) Contact sensitivity by diisocyanates; potencies and cross-reactivities. *Toxicology and applied pharmacology*, 87:155–165.

Tinnerberg H, Spanne M, Dalene M, Skarping G (1997) Determination of complex mixtures of airborne isocyanates and amines, Part 3. Methylenediphenyl diisocyanate, methylenediphenylamino isocyanate and methylenediphenylamine and structural analogues after thermal degradation of polyurethane. *Analyst*, 122:275–278.

Tse KS, Johnson A, Chan H, Chan-Yeung C (1985) A study of serum antibody activity in workers with occupational exposure to diphenylmethane diisocyanate. *Allergy*, 40:314–320.

US EPA (1994) *Methods for derivation of inhalation reference concentrations and applications of inhalation dosimetry.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA/600/8-90/066f).

US EPA (1998) *Toxicological review of methylene diphenyl diisocyanate (MDI)*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency.

Vandenplas O, Malo JL, Dugas M, Cartier A, Desjardins A, Levesque J, Shaughnessy MA, Grammer LC (1993) Hypersensitivity pneumonitis-like reaction among workers exposed to diphenylmethane diisocyanate (MDI). *American review of respiratory disease*, 147:338–346.

van der Hoeven N, Roza P, Henzen L (1992a) *Determination of the effect of TDI, TDA, MDI, and MDA on the emergence and growth of the plant species* Avena sativa *and* Lactuca sativa *according to OECD Guideline No. 208*. Zeist, International Isocyanate Institute (unpublished; III Report No. 11024).

van der Hoeven N, Roza P, Henzen L (1992b) *Determination of the LC_{50} (14 days) of TDI, TDA, MDI, and MDA to the earthworm* Eisenia fetida *according to OECD Guideline No. 207.* Prepared by TNO, Zeist, for International Isocyanate Institute (unpublished; III Report No. 11025).

Vock EH, Lutz WK (1997) Distribution and DNA adduct formation of radiolabeled methylenediphenyl-4,4'-diisocyanate (MDI) in the rat after topical treatment. *Toxicology letters*, 92:93–100.

Vock EH, Hoymann HG, Heinrich U, Lutz WK (1996) ^{32}P-postlabeling of a DNA adduct derived from 4,4'-methylenedianiline in the olfactory epithelium of rats exposed by inhalation to 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Carcinogenesis*, 17(5):1069–1073.

Waalkens-Berendsen DH, Arts JHE (1992) *Report of a developmental toxicity range-finding study of inhaled polymeric MDI aerosol in rats*. Zeist, TNO Nutrition and Food Research (unpublished; TNO Report No. V 92.102).

Wazeter FX (1964a) *Acute inhalation toxicity (LC_{50}) in male albino rats 12.3.64.* International Research and Development Corporation (unpublished report) [cited in EU, 1999].

Wazeter FX (1964b) *Acute dermal toxicity (LD_{50}) in male albino rats 27.01.64.* International Research and Development Corporation (unpublished report) [cited in EU, 1999].

Weisburger EK, Murthy ASK, Lilja HS, Lamb JC (1984) Neoplastic response of F344 rats and B6C3F$_1$ mice to the polymer and dyestuff intermediates, 4,4'-methylenebis(*N*,*N*-

dimethyl)benzenamine, 4,4'-oxydianiline, and 4,4'-methylenedianiline. *Journal of the National Cancer Institute*, 72:1457–1463.

Weyel DA, Schaffer RB (1985) Pulmonary and sensory irritation of diphenylmethane-4,4'-diisocyanate and dicyclohexylmethane-4,4'-diisocyanate. *Toxicology and applied pharmacology*, 77:427–433.

Woellner RC, Hall S, Greaves I, Schoenwetter WF (1997) Epidemic of asthma in a wood products plant using methylene diphenyl diisocyanate. *American journal of industrial medicine*, 31:56–63.

Woolrich PF (1982) Toxicology, industrial hygiene and medical control of TDI, MDI and PMPPI. *American Industrial Hygiene Association journal*, 43:89–97.

Yakabe Y, Mori E, Tadokoro H (1994) *Study on the fate of polymeric MDI in water*. Kurume, International Isocyanate Institute (unpublished; III Report No. 11122).

Zeiger E (1987) *Salmonella* mutagenicity test: III. Result from testing of 225 chemicals. *Environmental mutagenesis*, 9(9):1–110.

付録 １． 出典資料

JSOH (1994)

日本語で総説は、国立医薬品食品衛生研究所(NIHS)で英語に翻訳され、それは下記住所のNIHSの化学物質情報部から入手可能である。

神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26
国立医薬品食品衛生研究所

日本産業衛生学会 (ISOH, 旧日本産業衛生学会)は、大学および研究機関の研究者、産業医、産業保健師、産業衛生士、安全衛生部門の管理者、労働衛生分野の行政官など、産業衛生に関する専門家によって構成されている学術的な組織である。

JSOHの職業暴露限度勧告委員会は、化学物質や物理的作用物質の健康影響に関する科学的情報を、特に暴露と影響あるいは暴露と反応との関連に重点を置いて検討し、この検討結果を職業暴露濃度 (OEL)の作成およびOEL の根拠に関する文書の作成のために適用している。 その委員会は、暫定的なOEL として、JSOH 評議会および JSOHの年会議にOEL 提出し、仮承認を得た後、暫定OELと文書をJSOHの機関誌 「産業衛生学雑誌」 (旧　産業医学)に公表する　。委員会は、次の年会議までその暫定OEL に関する科学的見地に基づく意見を受け付ける。暫定OEL に対する反対意見が委員会に提出されなければ、JSOHが推奨する正式な OELとして採用される。暫定OELに反対する意見が委員会に提出され、それが有効と判断された場合には、委員会は暫定OELと書類の再調査へ進む (Sakurai, 1997)。 委員長である桜井博士は、MDIのCICAD草案の査読を行い、作成に協力した。

US EPA (1998)

「*Methylene diphenyl diisocyanate (MDI) に関する毒性学的レビュー*」と題する報告書およびIRIS (Integrated Risk Information System）に関する情報は、EPAの科学者およびEPA外部の独立的な研究者ら両方によるピアレビューを受ける
。外部審査および意見反映後、本評価はIRISプログラム管理者が研究開発課 (Office of Research and Development）、大気および放射線課 (Office of Air and Radiation）、農薬や毒物防護課 (Office
of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances）、固形廃棄物および緊急対応課 (Office of Solid Waste and Emergency Response）、水道課(Office of Water）、政策計画および評価課 (Office of Policy Planning and Evaluation）、および地域事務所（Regional Offices）間における合意承認を得るという、全庁的な審査過程を経た。。著者およびレビューに携わった者のリストを下記する。

Chemical Manager/Author
Mark M. Greenberg
National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development
US EPA, Research Triangle Park, NC Research Triangle Park, NC

Internal EPA Reviewers
James W. Hoder, Ph.D.
Toxicologist
National Center of Environmental Assessment US EPA
Washington, DC

Cheryl Scott
Epidemiologist
National Center of Environmental Assessment US EPA
Washington, DC

Eric D. Clegg, Ph.D.
Toxicologist
National Center of Environmental Assessment US EPA
Washington, DC

External Peer Reviewers
Charles H. Hobbs, DVM
Director of Toxicology
Lovelace Biomedical and Environmental Research Institute Albuquerque, NM

Thomas Ledoux, Ph.D.Division of Science and Research
New Jersey Department of Environmental Protection Trenton, NJ

William E. Brown, Ph.D.
Professor and Head
Department of Biological Sciences Camegie Mellon University
Pittsburgh, PA

EU (1999)

欧州の methylenediphenyl diisocyanateのリスク評価（*Risk assessment for methylenediphenyl diisocyanate*）はまだピアレビューを受けておらず、公表もされていない。

しかしながら、現時点で最終審査委員会が入手し得る唯一の環境情報源であり、広範囲のレビューである。

APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on diphenylmethane diisocyanate (MDI) was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

A. Aitio, WHO, Switzerland

M. Baril, Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Canada

R. Benson, US EPA Region VIII, USA

T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Sweden

R. Cary, Health and Safety Executive, United Kingdom

Chemical Industries Association (CIA) Isocyanate Producers Sector Group (IPSG), United Kingdom

M. Collins, Gilbert International Limited, United Kingdom

P. Edwards, Department of Health, United Kingdom

T. Fortoul, National University of Mexico, Mexico

R. Hertel, Bundesinstitut für Gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Germany

J. Lesage, Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Canada

H. Nagy, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, USA

D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Australia

P. Yao, Chinese Academy of Preventive Medicine, People's Republic of China

K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Germany

APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Stockholm, Sweden, 25–28 May 1999

Members

Mr H. Abadin, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr B. Åkesson, Department of Occupational & Environmental Health, University Hospital, Lund, Sweden Dr T. Berzins (*Chairperson*), National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr R.S. Chhabra, General Toxicology Group, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Dobson (*Rapporteur*), Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom
Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr G. Koennecker, Chemical Risk Assessment, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hannover, Germany

Dr A. Löf, National Institute of Working Life, Solna, Sweden

Dr A. Nishikawa, National Institute of Health Sciences, Division of Pathology, Tokyo, Japan
Professor K. Savolainen, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland
Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Ms D. Willcocks (*Vice-Chairperson*), Chemical Assessment Division, National Occupational Health and Safety Commission (Worksafe Australia), Sydney, Australia

Professor P. Yao, Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Ministry of Health, Beijing, People's Republic of China

Observers

Dr N. Drouot (representing ECETOC), Elf Atochem, DSE-P Industrial Toxicology Department, Paris, France

Ms S. Karlsson, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden Dr A. Poole (representing CEFIC), Dow Europe S.A., Horgen, Switzerland
Dr K. Ziegler-Skylakakis, GSF Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Toxikologie, Neuherberg, Oberschleissheim, Germany

Secretariat

Dr A. Aitio, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms M. Godden, Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom

Ms L. Regis, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland
Dr P. Toft, Division of Health and Environment, World Health Organization, Regional Office for the Americas/Pan American Sanitary Bureau, Washington, DC, USA
Dr M. Younes, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland