

CERI有害性評価書

ヘキサメチレンジイソシアネート

Hexamethylene diisocyanate

CAS 登録番号 : 822-06-0

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書（http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka）を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようにときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

| | |
|---------------------------|----|
| 1. 化学物質の同定情報..... | 1 |
| 2. 我が国における法規制..... | 1 |
| 3. 物理化学的性状..... | 1 |
| 4. 製造輸入量・用途情報..... | 2 |
| 5. 環境中運命..... | 2 |
| 5.1 大気中での安定性..... | 2 |
| 5.2 水中での安定性..... | 2 |
| 5.2.1 非生物的分解性..... | 2 |
| 5.2.2 生分解性..... | 3 |
| 5.3 環境水中での動態..... | 4 |
| 5.4 生物濃縮性..... | 4 |
| 6. 環境中の生物への影響..... | 5 |
| 6.1 水生生物に対する影響..... | 5 |
| 6.1.1 藻類に対する毒性..... | 5 |
| 6.1.2 無脊椎動物に対する毒性..... | 5 |
| 6.1.3 魚類に対する毒性..... | 6 |
| 6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)..... | 6 |
| 7. ヒト健康への影響..... | 7 |
| 7.1 生体内運命..... | 7 |
| 7.2 疫学調査及び事例..... | 8 |
| 7.3 実験動物に対する毒性..... | 11 |
| 7.3.1 急性毒性..... | 11 |
| 7.3.2 刺激性及び腐食性..... | 11 |
| 7.3.3 感作性..... | 12 |
| 7.3.4 反復投与毒性..... | 13 |
| 7.3.5 生殖・発生毒性..... | 15 |
| 7.3.6 遺伝毒性..... | 15 |
| 7.3.7 発がん性..... | 16 |
| 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)..... | 16 |
| 文 献..... | 18 |

1. 化学物質の同定情報

| | |
|---------------|---|
| 物質名 | ヘキサメチレンジイソシアネート 1,6-ヘキサメチレンジイソシアネート 1,6-ジイソシアナートヘキサン HMDI HDI |
| 化学物質排出把握管理促進法 | 政令号番号 1-293 |
| 化学物質審査規制法 | 官報公示整理番号 2-2863 |
| CAS 登録番号 | 822-06-0 |
| 構造式 | $\text{O}=\text{C}=\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ |
| 分子式 | $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ |
| 分子量 | 168.20 |

2. 我が国における法規制

| 法律名 | 項目 |
|---------------|--------------|
| 化学物質排出把握管理促進法 | 第一種指定化学物質 |
| 消防法 | 危険物第四類第三石油類 |
| 毒劇物取締法 | 劇物 |
| 労働基準法 | 疾病化学物質 |
| 労働安全衛生法 | 名称等を通知すべき有害物 |
| 船舶安全法 | 毒物 |
| 航空法 | 毒物 |
| 港則法 | 毒物 |

3. 物理化学的性状

| 項目 | 特性値 | 出典 |
|--------|---------------------|----------------|
| 外観 | 無色液体 | IPCS, 1999 |
| 融点 | -67°C | IPCS, 1999 |
| 沸点 | 255°C | IPCS, 1999 |
| 引火点 | 140°C (開放式) | IPCS, 1999 |
| 発火点 | 454°C | IPCS, 1999 |
| 爆発限界 | 0.9~9.5 vol% (空気中) | IPCS, 1999 |
| 比重 | 1.0528 (20°C) | Lide, 2003 |
| 蒸気密度 | 5.80 (空気 = 1) | 計算値 |
| 蒸気圧 | 7 Pa (25°C) | IPCS, 1999 |
| | 120 Pa (120°C) | GDCh BUA, 1997 |
| 分配係数 | データなし (水との反応性が高いため) | |
| 解離定数 | データなし | |
| 土壌吸着係数 | データなし (水との反応性が高いため) | |

| 項 目 | 特 性 値 | 出 典 |
|---------------------|---|----------------|
| 溶 解 性 | 水：データなし(水との反応性が高いため) 参考：水との反応生成物であるヘキサメチレンジアミンは水と混和する | Merck, 2001 |
| | トルエン、イソオクタン、アセトニトリルなどの有機溶媒：可溶 | GDCh BUA, 1997 |
| ヘンリー定数 | データなし(水との反応性が高いため) | |
| 換 算 係 数 (気相、20℃) | 1 ppm = 7.00 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.143 ppm | 計算値 |
| そ の 他 | 加熱によりウレトジオン(二量体)などを生成する アルコール、アミン、カルボン酸などの活性水素を持つ化合物と反応する | 日本化学会, 1996 |
| | 水との反応性が高く、ヘキサメチレンジアミンなどになる(5.2.1 参照)。 | |

4. 製造輸入量・用途情報

ヘキサメチレンジイソシアネートの 2001 年度の製造・輸入量は 10,000～100,000 トンの範囲との報告がある(経済産業省, 2003)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

ヘキサメチレンジイソシアネートは、主にウレタン系塗料の原料として使用されている(製品評価技術基盤機構, 2003)。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

ヘキサメチレンジイソシアネートは、常温では蒸気圧が 7 Pa (25℃) の液体であり(3 章参照)、その構造から容易に水と反応する(5.2.1 参照)。大気中に排出され、雨滴と接触すると速やかに反応してヘキサメチレンジアミン及びポリウレアから成る混合物となり(5.2.1 参照)、雨滴と共に降下すると推定される。

表 5-1 対流圏大気中での反応性

| 対 象 | 反応速度定数 (cm ³ /分子/秒) | 濃 度 (分子/cm ³) | 半減期 |
|---------|------------------------------------|---|---------|
| OH ラジカル | 7.95 × 10 ⁻¹² (25℃、測定値) | 5 × 10 ⁵ ~ 1 × 10 ⁶ | 1 ~ 2 日 |
| オゾン | データなし | | |
| 硝酸ラジカル | データなし | | |

出典：SRC:AopWin, 2005 (反応速度定数)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

ヘキサメチレンジイソシアネートを水に溶解すると、水の付加体であるカルバミン酸の誘導

体を生じるが、不安定なために二酸化炭素の発生を伴ってヘキサメチレンジアミン (CAS 番号: 124-09-4) になる (Sopac and Boltromejuk, 1974)。生じたヘキサメチレンジアミンとヘキサメチレンジイソシアネートが反応してポリウレアになる (GDCh BUA, 1997)。このポリウレアは、ヘキサメチレンジアミンのアミノ基とヘキサメチレンジイソシアネートのイソシアネート基とが複雑に反応したものであり、組成が複雑となっている。反応生成物は、ヘキサメチレンジイソシアネートの濃度に依存し、濃度が高いほど組成が複雑な高分子の割合が高くなり、濃度が低いほどヘキサメチレンジアミンの生成割合が高くなると考えられる。

ヘキサメチレンジイソシアネートの水との反応性を測定した試験があり、濃度が 200 mg/L の場合、半減期は、20°Cでは5分であり、4°Cでは25分であった (GDCh BUA, 1997)。また、ヘキサメチレンジイソシアネートの分解反応速度は速く、半減期は10分以下と推定されている (SRC:HydroWin, 2005)。ヘキサメチレンジイソシアネートは、類似化合物である *m*-トリレンジイソシアネート (TDI, CAS 登録番号: 26471-62-5) と同様な水との反応性を示すが、脂肪族であるために芳香族の TDI よりも水との反応速度は遅い (日本化学会, 1996)。

5.2.2 生分解性

ヘキサメチレンジイソシアネートは、好氣的条件下では生分解されると推定される。

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 ヘキサメチレンジイソシアネートの化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

| 分解率の測定法 | 分解率 (%) | 判定結果 |
|---------------------|-------------------|---------------------|
| 生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定 | 14 ^{注1)} | 良分解性 ^{注3)} |
| 全有機炭素 (TOC) 測定 | 37 | |
| | 87 ^{注2)} | |
| ガスクロマトグラフ (GC) 測定 | 100 | |

注1) N の残留形態を NH₃ として算出

注2) 被験物質濃度: 30 mg/L、活性汚泥濃度: 100 mg/L、試験期間: 4週間の場合

注3) 表 5-3 の結果及び一般環境中での挙動などから総合的に判断している

被験物質濃度: 100 mg/L、活性汚泥濃度: 30 mg/L、試験期間: 4週間

出典: 通商産業省 (1994) 通商産業公報 (1994年12月28日)

ヘキサメチレンジイソシアネートは、試験中に水中で変化し、ヘキサメチレンジアミン、1,3-ヘキサメチレン尿素等を生成したとしている。このヘキサメチレンジアミンについても、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解試験が実施されている。

表 5-3 ヘキサメチレンジアミンの化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

| 分解率の測定法 | 分解率 (%) | 判定結果 |
|---------------------|-------------------|------|
| 生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定 | 56 ^{注1)} | 良分解性 |
| 全有機炭素 (TOC) 測定 | 97 | |
| ガスクロマトグラフ (GC) 測定 | 100 | |

注1) N の残留形態を NH₃ として算出

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2週間
出典：通商産業省（1975）通商産業公報（1975年8月27日）

b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンジイソシアネート嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。なお、水反応生成物であるヘキサメチレンジアミンの嫌氣的生分解性に関する報告も得られていない。

5.3 環境水中での動態

ヘキサメチレンジイソシアネートは、水との反応性が大きく、環境水中に排出された場合には、水の付加体であるカルバミン酸の誘導体を経由してヘキサメチレンジアミンになると推定される。さらに、一部分のヘキサメチレンジアミンは、ヘキサメチレンジイソシアネートと反応して、ポリウレアになると推定される（5.2.1 参照）。ヘキサメチレンジアミンは、ヘンリー定数が $3.25 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) と小さい（SRC:HenryWin, 2005）ので、水中から大気中への揮散性は低いと推定される。

ポリウレアは、尿素結合を有するので、土壌吸着係数（Koc）が大きく、水中の懸濁物質及び底質には吸着されやすいと推定される。一方、ヘキサメチレンジアミンは、Koc が 290 と推定（SRC:PcKocWin, 2005）され、解離定数 pKa_1 が 9.83、 pKa_2 が 10.93（Dean, 1999）であるので、一般水環境中ではヘキサメチレンジアミンのアミノ基の大部分はプロトン付加体として存在し、腐植物質（フミン物質）のカルボキシル基などと結合し、腐植物質などを多く含む懸濁物質及び底質に吸着される可能性がある。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にヘキサメチレンジイソシアネートが低濃度で排出された場合は、主にヘキサメチレンジアミンになり、揮散による除去はほとんどないが、好氣的条件下では生分解により除去されると推定される。なお、ヘキサメチレンジイソシアネートが高濃度で排出された場合は、ポリウレアも生じると推定される。

5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンジイソシアネートの生物濃縮係数（BCF）の測定値に関する報告は得られていない。ヘキサメチレンジイソシアネートは、水中では速やかに加水分解されて、ヘキサメチレンジアミンになる（5.2.1 参照）。

ヘキサメチレンジアミンの BCF の測定値に関する報告も得られていないが、BCF はオクタノール/水分配係数（log Kow）の値 0.35（SRC:KowWin, 2005）から 3.2 と計算されている（SRC:BcfWin, 2005）。

以上のことから、ヘキサメチレンジイソシアネートの水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

ヘキサメチレンジイソシアネートについて得られた試験報告の多くは試験生物を暴露する前にヘキサメチレンジイソシアネートと試験用水を混合し、一定時間攪拌して反応させた溶液を試験液として用いたものであり、水中で容易に反応するため、実際はヘキサメチレンジイソシアネートの反応生成物の毒性を示しているものと考えられる。

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

淡水緑藻のセネデスマスを用いた生長阻害試験では、ヘキサメチレンジイソシアネート 125 mg と水 1 L を混和し、24 時間攪拌後ろ過した溶液を試験液として使用した (濃度は全有機炭素量として算出)。その結果、72 時間 EC₅₀ は 77.4 mg/L 超、72 時間 NOEC は 11.7 mg/L であった (Bayer, 2000)。なお、本報告は未公開の企業データであるため、原著が入手不可能であるが、OECD では信頼性のあるデータとして評価されていることから (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001)、本評価書では信頼性の確認されたデータとして判断する。海産種での試験報告は得られていない。

なお、ヘキサメチレンジイソシアネートの反応生成物のひとつであるヘキサメチレンジアミンのセレナストラムを用いた生長阻害試験で、96 時間 EC₅₀ は 14.8 mg/L、96 時間 NOEC は 10.0 mg/L であった (DuPont, 1993)。

表 6-1 ヘキサメチレンジイソシアネートの藻類に対する毒性試験結果¹⁾

| 生物種 | エンドポイント | | 濃度 (mg/L) | 文献 |
|---|------------------------|------------|-------------|----------------|
| | 72 時間 EC ₅₀ | 72 時間 NOEC | | |
| <i>Scenedesmus subspicatus</i> ²⁾ (緑藻、セネデスマス) | > 77.4 | 生長阻害 | 11.7 (m) | Bayer, 2000 |

(m): 測定濃度 (全有機炭素量から算出)

1) ヘキサメチレンジイソシアネートが水中で反応した後の反応生成物の毒性を示していると考えられる、2) 現学名: *Desmodesmus subspicatus*

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

淡水甲殻類のオオミジンコを用いた急性毒性試験では、ヘキサメチレンジイソシアネート 120 mg と水 1 L を混和し、24 時間攪拌後ろ過した溶液を試験液として使用した (濃度は全有機炭素量として算出、1 濃度のみ)。その結果、遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ は 89.1 mg/L 超であった (Bayer, 2000)。なお、本報告は未公開の企業データであるため、原著が入手不可能であるが、OECD では信頼性のあるデータとして評価されていることから (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001)、本評価書では信頼性の確認されたデータとして判断する。海産種での試験報告は得られていない。

なお、反応生成物のひとつであるヘキサメチレンジアミンのオオミジンコを用いた試験で、遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ は 23.4 mg/L であった (DuPont, 1985a)。

表 6-2 ヘキサメチレンジイソシアネートの無脊椎動物に対する毒性試験結果¹⁾

| 生物種 | エンドポイント | | 濃度 (mg/L) (m) | 文献 |
|-----------------------------------|------------------------|------|---------------------|-------------|
| | 48 時間 EC ₅₀ | 遊泳阻害 | | |
| <i>Daphnia magna</i> (甲殻類、材シソ) | 48 時間 EC ₅₀ | 遊泳阻害 | > 89.1 (m) | Bayer, 2000 |

(m): 測定濃度 (全有機炭素量から算出)

1) ヘキサメチレンジイソシアネートが水中で反応した後の反応生成物の毒性を示していると考えられる

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

ゼブラフィッシュを用い、ヘキサメチレンジイソシアネート 100 mg と水 1 L を混和し、24 時間攪拌後ろ過した溶液 (濃度は全有機炭素量として算出) を試験液として使用した急性毒性試験で、96 時間 LC₅₀ は 82.8 mg/L 超であった (Bayer, 2000)。なお、本報告は未公開の企業データであるため、原著が入手不可能であるが、OECD では信頼性のあるデータとして評価されていることから (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001)、本評価書では信頼性の確認されたデータとして判断する。また、ヘキサメチレンジイソシアネートと水を 1 時間攪拌後ろ過した溶液を用いた試験で、96 時間 LC₀ 及び LC₁₀₀ は、それぞれ 22.0 mg/L、31.0 mg/L であったという報告もあるが、この試験ではヘキサメチレンジイソシアネートを完全に反応させるには攪拌時間が短すぎたとしている (Bayer, 1992)。海水魚での試験報告は得られていない。

反応生成物のひとつであるヘキサメチレンジアミンの急性毒性について、ブルーギルを用いた試験での 48 時間 LC₅₀ は 73.5mg/L (Scheier, 1965)、ファットヘッドミノーを用いた試験での 96 時間 LC₅₀ は 1,825 mg/L であった (DuPont, 1985b)。

表 6-3 ヘキサメチレンジイソシアネートの魚類に対する毒性試験結果¹⁾

| 生物種 | エンドポイント | | 濃度 (mg/L) (m) | 文献 |
|----------------------------------|-------------------------|----|---------------------|-------------|
| | 96 時間 LC ₅₀ | 致死 | | |
| <i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ) | 96 時間 LC ₅₀ | 致死 | > 82.8 (m) | Bayer, 2000 |
| | 96 時間 LC ₀ | 致死 | 22.0 | Bayer, 1992 |
| | 96 時間 LC ₁₀₀ | | 31.0 | |

(m): 測定濃度 (全有機炭素量から算出)

1) ヘキサメチレンジイソシアネートが水中で反応した後の反応生成物の毒性を示していると考えられる

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

ヘキサメチレンジイソシアネートの環境中の生物に対する影響は、ヘキサメチレンジイソシアネートが水中で容易に反応するため、反応生成物 (反応生成物は同定されていない) についての報告のみが得られている。調査した範囲内では、ヘキサメチレンジイソシアネートの海産生物に関する試験報告は得られていない。

ヘキサメチレンジイソシアネートの水生生物に対する影響について、ヘキサメチレンジイソシアネートと水を混和し、24 時間後のろ過液を用いて、藻類、甲殻類、魚類に対する影響が調

べられている。その結果、セネデスマスの生長阻害を指標とした 72 時間 EC₅₀ 及び NOEC はそれぞれ 77.4 mg/L 超、11.7 mg/L、オオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ は 89.1 mg/L 超、ゼブラフィッシュの 96 時間 LC₅₀ は 82.8 mg/L 超であった。

また、ヘキサメチレンジイソシアネートの反応生成物であるヘキサメチレンジアミンについて、藻類、甲殻類、魚類に対する影響が調べられている。セテナストラムを用いた生長阻害試験で 96 時間 EC₅₀ は 14.8 mg/L、オオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ は 23.4 mg/L であった。また、魚類についてはブルーギル、ファットヘッドミノーの報告があり、ブルーギルに対する 48 時間 LC₅₀ が 73.5 mg/L、ファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ が 1,825 mg/L であった。

以上から、ヘキサメチレンジイソシアネートは水中で容易に反応するため、試験報告では生物の暴露前に被験物質と試験用水を混合し、一定時間攪拌して反応させた溶液を試験液として用いており、水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対していずれも反応生成物（反応生成物は同定されていない）についての報告のみが得られている。また、水生生物の毒性に関与するのは親化合物ではなく、生成されるヘキサメチレンジアミン、ポリウレアのような反応生成物であると推定される。したがって、ヘキサメチレンジイソシアネート自体の水生生物への影響について正確な評価は困難であるが、反応速度、反応生成物の同定及び残留濃度を明確にして総合的に評価する必要がある。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセネデスマスの生長阻害を指標とした 72 時間 NOEC の 11.7 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (表 7-1)

ヘキサメチレンジイソシアネートは水を含む媒体中で加水分解を受けるため、吸入経路では気管、気管支の粘液で、また、経口経路では水分や酸により加水分解される。ヒトでの尿中代謝物はヘキサメチレンジアミンである。

表 7-1 ヘキサメチレンジイソシアネートの生体内運命

| 動物種等 | 投与条件 | 投与量 | 結 果 | 文献 |
|--------------------|--|--------------------|---|-------------------------|
| モルモット | 吸入暴露 (¹⁴ C-ヘキサメチレンジイソシアネート) | 0.005 ppm 1時間暴露 | 吸収：血中の放射能は暴露後直線的に増加し、2-4時間で最大濃度に到達。速やかな吸収 排泄：血中からの放射能の消失は速やかであり、72時間後の放射能残存はごく微量 | Kennedy et al., 1990 |
| <i>in vitro</i> 実験 | 20mMの重炭酸塩を含む溶液 (pH 7.4) に、ヘキサメチレンジイソシアネート蒸気を添加、30°Cで10分間反応 | | ヘキサメチレンジイソシアネートの95%が加水分解を受け、ヘキサメチレンジアミンに変化 | Berode et al., 1991 |
| <i>in vitro</i> 実験 | ヒト血清アルブミンとヘキサメチレンジイソシアネートを反応 (pH7.4, 25°C) | | ヘキサメチレンジイソシアネートはヒト血清アルブミンに結合し、少なくとも2種類の付加体を生じ | Tse & Pesce, 1979 |

| 動物種等 | 投与条件 | 投与量 | 結 果 | 文献 |
|----------------------|------|---------------------------------------|--|------------------------------------|
| ヒト 男性5人 36-50歳 | 吸入暴露 | 0.025 mg/m ³ 7.5時間暴露 | ヘキサメチレンジイソシアネートの吸収量は1人あたり約0.1 mg/人 28時間以内に0.008-0.14 mgのヘキサメチレンジアミンが尿中に検出(吸収されたヘキサメチレンジイソシアネートの11-21%に相当)半減期は約1.2時間。 ヘキサメチレンジアミンは血漿中には検出されず(検出限界0.0005 mg/L) | Brorson et al., 1990 |
| ヒト1人 性別、年齢不明 | 吸入暴露 | 0.03 mg/m ³ | ヘキサメチレンジイソシアネートの吸収量は1人あたり約0.1 mgで、28時間以内にヘキサメチレンジアミン0.01 mgが尿中に検出(吸収されたヘキサメチレンジイソシアネートの約10%に相当)、そのうちの90%以上が4時間以内に排泄 | Dalene et al., 1990 |
| ヒト5人 性別、年齢不明 | 吸入暴露 | 0.15-0.33 mg/m ³ 15分間暴露 | 暴露後30分で尿中ヘキサメチレンジアミン量は最大に達し(0.0185 mg/mmol-クレアチニン)、6-8時間後には1人を除きヘキサメチレンジアミン量は0.003 mg/mmol-クレアチニン以下に低下 | Rosenberg & Savolainen, 1986 |

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-2)

ヘキサメチレンジイソシアネートの吸入暴露によるヒトへの慢性影響として、接触皮膚炎、喘息、気道感作性、様々な肺機能パラメーターの変化がみられており、ヘキサメチレンジイソシアネートと他のジイソシアネート類(トリレンジイソシアネート、メチレンジフェニルジイソシアネート)との交差感作性も報告されている。

表 7-2 ヘキサメチレンジイソシアネートの疫学調査及び事例

| 対象集団 性別・人数 | 暴露状況/暴露量 | 結 果 | 文献 |
|-----------------------------------|--|---|---------------------------|
| 男性 3人 | 吸入暴露 0.001、0.005、0.01、0.02、 0.1 ppm (0.007、0.035、0.07、0.14、 0.7 mg/m ³) 短時間 | 0.005 ppm 以上: 臭気感知 0.02 ppm 以上: 眼に刺激 0.1 ppm: 喉に刺激 | Mobay, 1970 |
| 塗装工 61歳、1人 | 吸入暴露(職業暴露) 6か月間 HDI ¹⁾ を含有するポリウ レタン塗料を使用 | 使用後数時間以内に喘鳴、呼吸困難及び発汗を生じ、その後もHDIに接触する度に症状が再現 | Charles et al., 1976 |
| 塗装工 44歳、1人 | 吸入暴露(職業暴露) 約33か月間 0.6% w/wのHDIを含有す るスプレー塗料を使用 | 吐血、呼吸困難、遅延型喘息、ヒスタミン吸入試験での非特異的気道過敏反応 | Cockcroft & Mink, 1979 |
| 塗装工 3人 イソシアネート暴露 による喘息患者 | 吸入暴露(職業暴露) | HDI暴露後、1人は早期に、2人は遅延性の喘息反応 FEV ₁ ²⁾ は暴露後6-8時間で13-31%に低下、非特異的な気管反応は正常値の3-8倍に増大 | Cockcroft et al., 1979 |

| 対象集団 性別・人数 | 暴露状況/暴露量 | 結 果 | 文献 |
|---|--|--|----------------------------|
| ガソリンスタンド従業員 (非喫煙者) 40歳、1人 | 吸入暴露 (職業暴露) 13か月の間に3回、HDIを 含有するスプレー塗料を 使用 | 3回目の暴露後、生命にかかわる喘息発作 RAST: HDI-のヒト血清アルブミン結合体に対 する特異的IgE抗体に反応 プリックテスト: HDI及びMDI ³⁾ のヒト血清ア ルブミン結合体に対し陽性 メタコリン吸入試験: FEV ₁ 低下 | Belin et al., 1981 |
| 塗装工 (非喫煙者) 56歳、1人 | 吸入暴露 (職業暴露) 6年以上HDIポリマー2% を含有するスプレー塗料 を使用 | 呼吸困難、震え。胸部X線では異常なし。 HDI吸入試験: 5分間HDI 0.41 mg/m ³ 吸入暴露に より、咳、肺活量低下、体温低下、白 血球増加、拘束性及び閉塞性呼吸障害 ELISA: HDI及びMDIのヒト血清アルブミン結 合体に対する特異的IgG抗体増加 | Malo et al., 1983 |
| 塗装工 56歳、1人 | 吸入暴露 (職業暴露) HDI又はTDI ⁴⁾ を含有 (4.2 mg/m ³) するスプレー塗 料を数時間使用 | HDIトリマー及びTDIポリイソシアネートに吸 入暴露後、震え、発熱、呼吸困難、頭痛、関節 痛、白血球増加 呼吸機能検査: 肺活量及びFEV ₁ 低下 RAST: 血中IgG増加、HDI及びTDIのヒト血清 アルブミン結合体に対するIgG抗体産 生なし メタコリン吸入試験: FEV ₁ 低下 | Nielsen et al., 1985 |
| アーク溶接工 4人 | ポリウレタンフォームの 燃焼に伴い発生する高濃 度のイソシアネートのフ ュームに暴露 | ヘキサメチレンジイソシアネートのヒト血清 アルブミン結合体に対する抗体検出、ヘルパー T細胞とサブレッサーT細胞の比率 (ヘルパー /サブレッサー) の上昇(3/4)、Ta1陽性細胞比 率の増加(4/4)やマイトゲン刺激に対するTリン パ芽球増殖の異常応答 (応答増強1例、応答低 下2例) あり | Broughton et al., 1988 |
| 自動車塗装工 1人 | 職業暴露 HDIを含む塗料に接触 | 接触皮膚炎及び呼吸器症状あり 1%の HDI (ワセリンを基剤) でパッチテスト を行った結果、陽性反応 | Kanerva et al., 1989 |
| 靴製造工場男性従業員7人、自動車シート 工場男性従業員1人 | 靴製造工場でHDIを含む ジイソシアネート類に暴 露 自動車シート工場ではポ リウレタンを使用 | 全員に物質暴露と関連した呼吸器障害 (呼吸 困難、喘鳴) の症状 8人中喘息と診断された5人において、HDIを 含む3種のジイソシアネートに対する特異的 血清IgE抗体を検出。他の3人は軽度の気道閉 塞を生じていたが、ジイソシアネート類に対 する抗体は未検出 この結果から、喘息はI型アレルギー反応によ り生じること、気道閉塞には別のメカニズムが あり得る可能性示唆 | Cvitanovic et al., 1989 |
| 自動車塗装工 60歳、男性、1人 | HDIを含む塗料を1か月間 使用 (保護マスク未着用) | 通常終業後約6時間後: 短呼吸、咳、断続的な 発熱 (使用中1か月間) 胸部 X 線: 広範囲のすりガラス様陰影と明瞭 な結節性陰影 ELISA: HDIとTDIに対する特異的血清IgG及 びIgA抗体を検出 | Usui et al., 1992 |
| 塗装工 (28-38歳、男 性) 7人及びボイラー 工 (38歳、男性) 1人 | 吸入暴露 ボイラーの塗装にHDIを 含む塗料を使用。ボイラ ーを十分冷却していなか ったため、HDI蒸気に暴露 | 呼吸困難 (8/8)、発疹 (4/8) | Franklin et al., 2000 |
| HDI製造工場従業員 82人 (男性68人、女 性14人)、21-50歳 | 5年以上HDI製造に従事 HDI濃度100 µg/m ³ 以下 | 頭痛(32/82)、発汗(36/82)、胸部痛(20/82)、睡眠 障害(13/82)、呼吸困難(12/82)、虚弱(19/82)、上 部気道刺激、肝臓肥大(19/82)、慢性咽頭炎、心 電図の変化(47/82) | Filatova et al., 1968 |

| 対象集団 性別・人数 | 暴露状況/暴露量 | 結 果 | 文献 |
|---|--|--|-------------------------------|
| 男性20人 20-56歳 塗装工、断熱材加工 等に従事（非喫煙 者） | 1年以下-22年間 | メタコリン吸入試験：濃度依存的な気管支過 敏反応あり。 RAST: IgE検出されず ELISA: IgM検出されず | Hjortsberg et al., 1987 |
| 男性5人 19-48歳 イソシアネート暴露 による喘息患者（喫 煙者） | 不明 | メタコリン吸入試験：濃度依存的な気管支過 敏反応あり RAST: IgEの有意な増加なし ELISA: MDI及びTDIに対するIgG抗体検出、 IgM検出されず | Hjortsberg et al., 1987 |
| 塗装工、男性30人、 22-41歳 | 0.3-20年間 1日に0.25-4時間、HDIを 0.5%含む塗料を使用 | 鼻炎及び結膜炎(13/30)、喘息(2/30)、咳(3/30)、 呼吸困難(7/30)、慢性気管支炎(3/30) ELISA: HDI-ヒト血清アルブミン結合体特異的 IgG抗体増加 | Welinder et al., 1988 |
| 24人 TDIに暴露: 24/24 MDIに暴露: 14/24 HDIに暴露: 6/24 呼吸器系疾患あり | 不明 | 24人中9人にHDIを適用して交差反応性を見た 試験で、3人が陽性反応を示し、うち2人は事前 にはHDIに暴露された経験なし | O'Brien et al., 1979 |
| 3人 HDIに暴露: 2/3 MDIに暴露: 1/3 | 不明 | RAST: HDIに暴露された人はMDI及びTDIに対 して、MDIに暴露された人はHDI及びTDIに対 して交差感受性あり | Belin & Wass, 1981 |
| 6人 HDIに暴露: 2/6 TDIに暴露: 2/6 MDIに暴露: 2/6 | 2-10年間暴露 | RAST: HDIに暴露していない人2人がHDIに対 して、TDIに暴露していない人2人がTDIに対 して交差感受性あり | Baur, 1983 |
| 7人 HDIに暴露: 2/7 MDIに暴露: 5/7 | 不明 | RAST: HDI及びTDIに対するIgE抗体に交差感 作性あり | Keskinen et al., 1988 |
| 自動車塗装工、男性 41人、20-64歳、喫煙 者58% (対照群) ①自動車メッキ工、 男性48人、20-64歳、 喫煙者72% ②自動車整備工、男 性70人、20-64歳 | 平均勤務年数7年 作業環境中HDI濃度: 0.001 mg/m ³ 塗料中に0.5-1% HDIモノ マーと40-50%のHDIトリ マーを含有 70%はカーボンフィルタ ーマスク使用、30%は他 のタイプのマスクを使用 (対照群) ①多量のダスト（イソシ アネートではない）に暴 露されたがマスクを装着 ②HDI及びその他のジイ ソシアネート類に暴露し ていない | 眼、鼻、喉に刺激あり、慢性気管支炎、クロー ジングボリュームが対照群に比べ増加（末梢 気道病変（small airways disease）を示唆） | Alexandersson et al., 1987 |
| 自動車塗装工、男性 36人、平均年齢39.8 歳、喫煙者及び喫煙 経験者27人 (対照群) 115人、男性、平均年 齢38.4歳、喫煙者及 び喫煙経験者87人 | 平均勤続年数16.5年 HDIモノマー平均濃度: 0.0015 mg/m ³ HDIポリマー平均濃度: 0.09 mg/m ³ | Alexandersson et al., 1987の追跡調査 気道狭窄、気道及び眼に刺激 喫煙者及び喫煙経験者で有意な肺機能の低下 | Tornling et al., 1990 |

1) HDI: ヘキサメチレンジイソシアネート

- 2) FEV1: 1秒あたり努力呼気肺活量 (閉塞性換気障害のある肺疾患患者では低下する)
- 3) MDI: メチレンジフェニルジイソシアネート
- 4) TDI: トリレンジイソシアネート

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-3)

経口投与によるLD₅₀は、マウスで350~1,979 mg/kg、ラットでは105~960 mg/kgである。吸入暴露によるLC₅₀は、マウスで30 mg/m³ (2時間)、ラットで290 mg/m³ (1時間)、124~350 mg/m³ (4時間)、385 mg/m³ (6時間) である。経皮投与によるLD₅₀は、ウサギで570~599 mg/kgである。

表 7-3 ヘキサメチレンジイソシアネートの急性毒性試験結果

| | マウス | ラット | ウサギ |
|---|-----------|---|---------|
| 経口LD ₅₀ (mg/kg) | 350-1,979 | 105-960 | ND |
| 吸入LC ₅₀ (mg/m ³) | 30 (2時間) | 290 (1時間) 124-350 (4時間) 385 (6時間) | ND |
| 経皮LD ₅₀ (mg/kg) | ND | ND | 570-599 |
| 静脈内LD ₅₀ (mg/kg) | 5.6 | ND | ND |

ND: データなし

出典: Bayer, 1997; Bunge et al., 1976; Lewis, 1996; Lomonova and Frolova, 1968; Mobay, 1970; Union Carbide, 1964; Woolrich, 1973; Yokotani et al., 1980

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-4)

ウサギを用いた刺激性試験では、皮膚及び眼に対して腐食性を示す。ラットへの高濃度急性吸入暴露試験では、呼吸器へ重度の刺激性がみられている。

なお、加水分解物の1つであるヘキサメチレンジアミンは、強度の皮膚刺激性及び眼刺激性を示すことが知られている (E.I. DuPont, 1969; OECD/UNEP/WHO/ILO, 1996)。

表 7-4 ヘキサメチレンジイソシアネートの刺激性及び腐食性試験結果

| 動物種等 | 試験法 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文献 |
|-----------------|------------------------|---------------|---|------------------------|------------------------|
| ウサギ NZW 雄 | 皮膚 閉塞適用 OECD 404 | 4時間 8日間観察 | 原液 0.5 mL | 腐食性 | Schreiber, 1981 |
| ウサギ | 皮膚(耳介) 閉塞適用 | 30分間 7日間観察 | 原液約0.5 mL | 強度の発赤と腫脹 7日後も明瞭 | Mobay, 1970 |
| ウサギ | 皮膚 開放適用 | 不明 | 1% アセトン溶液 0.01 mL (0.1 mg/ 匹)、 10% アセトン溶 液0.01 mL (1mg/ 匹) 原液0.01 mL (10.5 mg/匹) | 濃度に依存した中等度から高度の 腐食性 | Union Carbide, 1964 |

| 動物種等 | 試験法 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|---------------------|-------------------------|----------|--|--|--------------------------|
| モルモット 雄 | 皮膚 開放適用 | 48時間観察 | 0.01%及び0.1%アセトン溶液 0.05 mL | 皮膚刺激性なし | E.I. DuPont, 1977a |
| モルモット 雄 | 皮膚 開放適用 | 48時間観察 | 0.01%及び0.1%アセトン溶液 0.05 mL | 24時間後軽微な刺激反応 (0.1%群:1/10)、48時間後には消失 | E.I. DuPont, 1977b |
| モルモット 雄 10匹/群 | 皮膚 閉塞適用 | 不明 | 原液 0.1 mL | 適用部位に壊死 | Haskell Laboratory, 1961 |
| ウサギ NZW 雄、6匹 | 眼 (結膜のう) OECD TG 405 | 8日間観察 | 0.1 mL 30秒後右眼のみを生理食塩水で洗浄 | 適用30秒後、両眼の角膜、虹彩、結膜に強度の刺激 両眼の結膜の発赤、腫張、眼脂は24-48時間後までに強度となり、その後の試験期間中継続 適用 72 時間後、光刺激に対する反応なし、出血、虹彩の損傷 適用 8 日後、角膜は完全に混濁、虹彩は認められず | Mobay, 1981 |
| ウサギ | 眼 (結膜のう) | 不明 | 約0.05 mL | 角膜に刺激性変化なし、結膜と強膜に強度の刺激 | Mobay, 1970 |
| ウサギ | 眼 | 24時間後に観察 | 1%溶液0.5 mL (5 mg/匹) 原液 0.005 mL (5.25 mg/匹) 5%溶液0.5 mL (25 mg/匹) | 1%溶液: 角膜損傷 原液及び5%溶液: 結膜炎と角膜の壊死 | Union Carbide, 1964 |
| ウサギ 雄 | 眼 | 8日間観察 | 原液 0.1 mL 適用20秒後、片眼のみを大量の水で洗浄 | 両眼結膜の強度の炎症、強度 (非洗浄眼) 又は中等度 (洗浄眼) の角膜障害 適用8日後、両眼の角膜障害は回復、眼瞼の炎症 | Haskell Laboratory, 1961 |

7.3.3 感作性 (表 7-5)

ヘキサメチレンジイソシアネートは実験動物に対して皮膚感作性を示す。

表 7-5 ヘキサメチレンジイソシアネートの感作性試験結果

| 動物種等 | 試験法 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|------------|-------------|-------------|--------------------|------------------|-----------------------------|
| モルモット 雌 | マキシマイゼーション法 | 最終感作2週間後に惹起 | 1%溶液 | 18/20 匹で陽性 | Clemmensen, 1984 |
| モルモット | ビューラー法 | ND | 感作濃度 10%、惹起濃度 1.0% | 全例陽性 (使用動物数記載無し) | Basketter & Gerberick, 1996 |
| モルモット | ビューラー法 | ND | 感作濃度 1%、惹起濃度 0.1% | 14/20 匹で陽性 | Zissu et al., 1998 |

| 動物種等 | 試験法 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結果 | 文献 |
|----------------------|---|---------------------------------|---|---|---------------------|
| モルモット 雄 | 感作: 皮内 注射 惹起: 皮膚 適用 | 感作2週間後 に惹起 更に2週間後 に再惹起 | 感作: 1% 溶液 (フタル酸ジメチ ル溶液) 0.1 mL 惹起 : 0.005-0.1% 溶液 (アセ トン溶液) 約 0.05 mL 再惹起 : 0.1、0.5%溶 液 (アセト ン溶液) | 一回目の惹起 0.1%溶液で惹起: 50%の 動物に軽度から中等度の 紅斑 再惹起 0.5%溶液で 24 時間後に 軽度～強度の紅斑と浮腫 | E.I. DuPont, 1977b |
| マウス BALB/cBy 雄 | 耳介腫脹試 験 (MEST) 感作: 皮膚 適用 惹起: 耳介 適用 | 感作4日後に 惹起 | 感 作 : 0.014-0.54 mg/kg 惹 起 : 3.7 mg/kg | 用量依存的な耳介腫脹 | Throne et al., 1987 |
| マウス BALB/c 雌 | マウス局所 リンパ節増 殖 試 験 (LLNA) 耳介適用 | 3 日間 | ヘキサメチ レンジイソ シアネート 0.03-3.0% アセトン: オリーブ 油 (4:1) 溶 液 25 μ L | 濃度依存的な ^3H -メチル チミジン取り込み量の増 加 | Hilton et al., 1995 |

ND: データなし

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-6)

ヘキサメチレンジイソシアネートの反復投与毒性については、ラットを用いた経口投与試験、ラット、イヌを用いた吸入暴露試験が行われており、経口投与では胃、吸入暴露では呼吸器系への刺激による影響がみられている。なお、経口経路での NOAEL を求めることはできなかった。

雌雄の F344 ラット (60 匹/群) にヘキサメチレンジイソシアネート (蒸気) 0、0.005、0.025、0.164 ppm (0、0.035、0.175、1.148 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2 年間吸入暴露 (全身) した試験で、0.005 ppm 以上の群の鼻腔に過形成/上皮化生、炎症等の組織学的変化、0.025 ppm 以上の群に肺胞上皮の増生、間質性肺炎、肺胞マクロファージの増加、0.164 ppm 群に嗅上皮の変性、角化亢進、びらん及び潰瘍がみられた。0.005 ppm でみられた鼻腔の組織学的変化はごく軽微であり、暴露 1 年目の雄にはみられず、刺激に対する防御反応と考えられたことから、著者らは NOAEL を 0.005 ppm (0.035 mg/m^3)、LOAEL を 0.025 ppm (0.175 mg/m^3) と判断している (Mobay, 1989)。したがって、本評価書では吸入暴露による NOAEL を 0.005 ppm (0.035 mg/m^3) と判断する。

表 7-6 ヘキサメチレンジイソシアネートの反復投与毒性試験結果

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文献 |
|---|--------------------------------------|---|--|--|--------------------------------|
| ラット SD 雄 6 匹 | 強制経口 投与 (溶媒：ピ ーナッツ 油) | 2 週間 5 日/週 | 300 mg/kg/日 | 300 mg/kg/日: 流涎、下痢、 投与終了 4 時間後の剖検 潰瘍性胃炎 投与終了 10 日後の剖検 潰瘍性胃炎回復 | Haskell Laboratory, 1961 |
| ラット SD 雄 4 匹/群 | 吸入暴露 (蒸気) | 2 週間 4 時間/日 5 日/週 | 0、30 ppm (0、210 mg/m ³) | 30 ppm: 呼吸障害 (呼吸困難、刺激症 状)、角膜の混濁、死亡 死亡例: 化膿性気管支炎、気管支肺炎 | Haskell Laboratory, 1961 |
| ラット SD 雌雄 10 匹/ 群 | 吸入暴露 (鼻部、蒸 気) | 3 週間 5 時間/日 5 日/週 (各群 5 匹 は暴露終 了後さら に 2 週間 観察) | 0、0.005、 0.0175、 0.15、0.3 ppm (0、0.035、 0.1225、 1.05、 2.1 mg/m ³) | 0.005 ppm 以上: 雌雄: 眼及び鼻への刺激 0.0175 ppm 以上: 雄: 鼻甲介上皮の壊死、扁平上皮化生 雌: 腎臓絶対重量減少、鼻甲介上皮の 扁平上皮化生 0.15 ppm 以上: 雄: 鼻甲介の出血及び急性炎症 雌: 鼻甲介の急性炎症、鼻甲介上皮壊 死 0.3 ppm: 雄: 腎臓の絶対・相対重量減少 雌: 肝臓の絶対・相対重量の減少、腎 臓相対重量減少 | Mobay, 1984 |
| ラット Wistar 雄 20 匹/群 | 吸入暴露 | 4 週間 4 時間/日 5 日/週 | 0、0.2、2.0 ppm (0、1.4、14 mg/m ³) | 0.2 ppm: 異常なし 2.0 ppm: 体重増加抑制、肺に肉眼的病 変、副腎及び精巣の相対重量の増加 | Mobay, 1970 |
| ラット F344 雌雄 各 20 匹/群 | 吸入暴露 (全身、蒸 気) OECD TG413 | 13 週間 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.011、 0.041、0.143 ppm (0、0.077、 0.287、1.001 mg/m ³) | 全群: 眼への刺激、流涙 0.011 ppm 以上: 雌雄: 鼻腔の扁平上皮化生 0.041 ppm: 雄: 尿中ケトン増加(暴露終了時) 0.041 ppm 以上: 雌雄: 鼻腔の炎症、粘膜の過形成 LOAEL= 0.011 ppm | Mobay, 1988 |
| ラット F344 雌雄 各 60 匹/群 (サテライ ト群: 雌雄 各 10 匹/群) | 吸入暴露 (全身、蒸 気) OECD TG453 | 2 年間 (サテライ ト群: 1 年 間) 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.005、 0.025、0.164 ppm (0、0.035、 0.175、1.148 mg/m ³) | 0.005 ppm 以上: 雌雄: 鼻腔の組織学的変化 (過形成 /上皮化生、炎症) (ただし、1 年目 0.005 ppm の雄にはなし) 0.025 ppm 以上: 雌雄: 肺胞の上皮の増生、間質性肺 炎、肺胞マクロファージの増加 0.164 ppm: 雌: 体重増加抑制、網状赤血球数の増 加 雌雄: 嗅上皮の変性、角化亢進、びら ん、潰瘍 NOAEL: 0.005 ppm (0.035 mg/m ³) LOAEL: 0.025 ppm (0.175 mg/m ³) | Mobay, 1989 |

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|---------------------|------|----------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------|
| イヌ ビーグル 雌 2 匹 | 吸入暴露 | 2 時間/回、 10 日の間 に 6 回 | 2 ppm 以下 (平均 0.27 -1.43 ppm) (平均 1.89 - 10.01 mg/m ³) | 全群: 鼻、喉、眼 (流涙含む) への強度 の刺激、泡沫状物質の嘔吐 | Haskell Laboratory, 1961 |

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-7)

ヘキサメチレンジイソシアネートの生殖・発生毒性試験については、ラットを用いた吸入暴露による試験が行われている。親動物に呼吸器系への刺激性変化がみられているが、生殖能に影響はみられず、胎児への影響も認められていない。

表 7-7 ヘキサメチレンジイソシアネートの生殖・発生毒性試験結果

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|-------------------------------------|--------------|--|---|--|--------------------------|
| ラット SD 雌雄 7-9 週齢 15 匹/群 | 吸入暴露 (全身) | 雄: 交配前 14 日間 及び交配期間 14 日 間 雌: 交配前 14 日間 及び交配期間 14 日 間、妊娠 0-19 日 6 時間/日、7 日/週 (自然分娩させ、児 動物は生後 4 日目 まで観察) | 0、0.005、 0.05、0.3 ppm (0、0.035、 0.35、2.1 mg/m ³) | <u>親動物</u> 0.005 ppm: 異常なし 0.05 ppm 以上: 鼻腔の炎症、上皮過形成 及び扁平上皮化生 (0.05 ppm での変化 は軽微) 0.3 ppm : 嗅上皮の変性 <u>児動物</u> 全暴露群: 異常なし (生後 4 日目まで) その他、交配率、妊娠率、出産率、性周 期、妊娠期間等に影響なし | Astroff et al., 2000a |
| ラット SD 雌 30 匹/群 | 吸入暴露 (全身) | 妊娠 0-19 日 妊娠 20 日目に帝王 切開 | 0、0.005、 0.05、0.3 ppm (0、0.035、 0.35、2.1 mg/m ³) | <u>母動物</u> 0.005 ppm: 異常なし 0.05 ppm 以上: 鼻腔の表皮肥厚、角化亢 進、炎症、上皮過形成及び扁平上皮化生、 嗅上皮の変性(0.05 ppm での変化は軽微) <u>胎児</u> 全暴露群: 異常なし | Astroff et al., 2000b |

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-8)

ヘキサメチレンジイソシアネートの遺伝毒性については、*in vitro* では復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験で陰性であり、*in vivo* の小核試験でも陰性であることから、遺伝毒性を示す可能性は低い。試験系が限られているため、遺伝毒性の有無を明確に判断することはできない。

表 7-8 ヘキサメチレンジイソシアネートの遺伝毒性試験結果

| | 試験系 | 試験材料 | 処理条件 | 用量 | 結果 ¹⁾ | | 文献 |
|-----------------|-------------------|--|-----------------|-------------------------|------------------|-----|-----------------------------|
| | | | | | -S9 | +S9 | |
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1537 | プレート法 密閉ガス暴露 | ND | — | — | Andersen et al., 1980 |
| | | ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 | プレート法 密閉ガス暴露 | 6-150 μ L/デシケーター | — | — | CMA, 1999a |
| | 遺伝子突然変異試験 (HGPRT) | CHO-K ₁ 細胞 | 密閉ガス暴露 | 1.0-10 μ g/mL | — | — | CMA, 1999b |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | ICR マウス骨髄 細胞 | 全身暴露 6時間 | 0.15、0.75、 1.5 ppm | — | — | CMA, 1999c |

1) —: 陰性、ND: データなし

CHO- K₁ 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽 CHO- K₁ 細胞

7.3.7 発がん性 (表 7-9)

雌雄の F344 ラット (60 匹/群) にヘキサメチレンジイソシアネート、0、0.005、0.025、0.164 ppm (0、0.035、0.175、1.148 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2 年間吸入暴露 (全身) した試験で、腫瘍発生率の増加はみられなかった (Mobay, 1989)。

国際機関等ではヘキサメチレンジイソシアネートの発がん性を評価していない。

表 7-9 ヘキサメチレンジイソシアネートの発がん性試験結果

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文献 |
|-----------------------------|--------------|-------------------------|---|------------|----------------|
| ラット F344 雌雄 60 匹/群 | 吸入暴露 (全身) | 2 年間 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.005、 0.025、0.164 ppm (0、0.035、0.175、 1.148 mg/m ³) | 腫瘍発生率の増加なし | Mobay, 1989 |

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヘキサメチレンジイソシアネートは水を含む媒体中で加水分解を受けるため、吸入経路では気管、気管支の粘液で、また、経口経路では水分や酸により加水分解される。ヒトでの尿中代謝物はヘキサメチレンジアミンである。

ヘキサメチレンジイソシアネートに暴露された人では、接触皮膚炎、喘息、気道感作性等の症状がみられている。

ヘキサメチレンジイソシアネートの実験動物に対する急性毒性については、経口投与での LD₅₀ は、マウスで 350~1,979 mg/kg、ラットでは 105~960 mg/kg である。吸入暴露での LC₅₀

は、マウスで 30 mg/m^3 (2 時間)、ラットでは 290 mg/m^3 (1 時間)、 $124 \sim 350 \text{ mg/m}^3$ (4 時間)、 385 mg/m^3 (6 時間) である。経皮投与での LD_{50} は、ウサギで $570 \sim 599 \text{ mg/kg}$ である。

刺激性・腐食性については、ウサギの皮膚及び眼に対して腐食性を示す。ラットへの高濃度急性吸入暴露試験では、呼吸器への重度の刺激性がみられている。

感作性については、実験動物に対して皮膚感作性を示す。

ヘキサメチレンジイソシアネートの実験動物における反復投与毒性については、経口投与では消化器系、吸入暴露では呼吸器系への刺激による影響がみられている。ヘキサメチレンジイソシアネートの吸入暴露による NOAEL は、ラットにおける 2 年間の試験結果から、 0.005 ppm (0.035 mg/m^3) である。

生殖・発生毒性については、ラットに $0.005 \sim 0.3 \text{ ppm}$ で交配前から妊娠中まで吸入暴露した 1 世代生殖毒性試験、及び妊娠 0～19 日まで吸入暴露した発生毒性試験で、母動物の生殖能、児の発生及び発育に影響はみられていない。

ヘキサメチレンジイソシアネートは、*in vitro* では復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験で陰性であり、*in vivo* の小核試験でも陰性であることから、遺伝毒性を示す可能性は低いが、試験系が限られており、遺伝毒性の有無を明確に判断することはできない。

ヘキサメチレンジイソシアネートの発がん性に関しては、ラットにおける 2 年間反復吸入暴露試験において、腫瘍発生率の増加はみられていない。また、国際機関等ではヘキサメチレンジイソシアネートの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期 : 2002 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs & BEIs.
- Alexandersson, R., Plato, N., Kolmodin-hedman, B. and Hedenstierna, G. (1987) Exposure, lung function, and symptoms in car painters exposed to hexamethylendiisocyanate and biuret modified hexamethylendiisocyanate. *Arch. Environ. Health*, **42**, 367-373.
- Allport, D.C., Gilbert, D.S. and Outterside, S.M. (2003) MDI and TDI: Safety, Health and the Environment. A Source Book and Practical Guide. Gilbert International Limited, Manchester, UK, John Wiley & Sons, LTD, Chichester, England.
- Andersen, M., Binderup, M.-L., Kiel, P., Larsen, H. and Maxild, J. (1980) Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. *Scand. J. Work Environ. Health*, **6**, 221-226.
- Astroff, A.B., Sheets, L.P., Sturdivant, D.W., Stuart, B. P., Shiotsuka, R. N., Simon, G. S. and Andrews, L. S. (2000a) A combined reproduction, neonatal development, and neurotoxicity study with 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI) in the rat. *Reprod. Toxicol.*, **14**, 135-146.
- Astroff, A.B., Sturdivant, D.W., Lake, S.T., Shiotsuka, R.N., Simon, G.S. and Andrews, L.S. (2000b) Developmental toxicity of 1,6-Hexamethylene diisocyanate (HDI) in the Sprague-Dawley rat. *Teratology*, **62**, 205-213.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1998) Toxicological profile for hexamethylene diisocyanate. U.S. DHHS.
- BASF (1981) Unpublished Report, 81/229 (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1996 から引用).
- BASF (1992) Sicherheitsdatenblatt zu Hexamethylendiamin-1,6-diaminohexan (Stand 07/92). BASF AG, Ludwigshafen. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Basketter, D.A. and Gerberick, G.F. (1996) An interlaboratory evaluation of the Buehler test for the identification and classification of skin sensitizers. *Contact dermatitis*, **35**, 146-151.
- Baur, X. (1983) Immunologic cross-reactivity between different albumin-bound isocyanates. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **71**, 197-205. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Bayer (1992) Untersuchungen zum ökologischen Verhalten von Hexamethylen-1,6-diisocyanat (unveröffentlicht). Bayer AG, Leverkusen. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Bayer (1997) Unpublished data, report No.25999. (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001 から引用).
- Bayer (2000) Unpublished data, 861 A/99 (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001 から引用).
- Belin, L. and Wass, U. (1981) Respiratory symptoms and IgE antibodies due to isocyanates. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.*, **62**, 148-149. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Belin, L., Hiortsberg, U. and Wass, U. (1981) Life-threatening pulmonary reaction to car paint containing a prepolymerized isocyanate. *Scand. J. Work Environ. Health*, **7**, 310-311. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Berode, M., Testa, B. and Savolainen, H. (1991) Bicarbonate-catalyzed hydrolysis of hexamethylene diisocyanate to 1,6-diaminohexane. *Toxicol. Lett.*, **56**, 173-178.
- Brorson, T., Skarping, G. and Nielsen, J. (1990) Biological monitoring of isocyanates and related amines. II. Test chamber exposure of humans to 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI). *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **62**, 385-389.
- Broughton A., Thrasher, J.D. and Gard, Z. (1988) Immunological evaluation of four arc welders exposed to fumes from ignited polyurethane (isocyanate) foam; antibodies and immune profiles. *Am. J. Ind. Med.*, **13**(4), 463-472.
- Bunge, W., Ehrlicher, H. and Kimmerle, G. (1976) Arbeitsmedizinische Aspekte der Verarbeitung von Lacksystem in Spritzverfahren. *A. Arbeitsmed., Arbeitsschutz, Prophylaxe*, **4**, 5-51 (GDCh BUA, 1997 から引用).
- Charles, J., Bernstein, A., Jones, B., Jones, D.J., Edwards, J.H., Seal, R.M.E. and Seaton, A. (1976) Hypersensitivity Pneumonitis after exposure to Isocyanates. *Thorax*, **31**, 127-136 (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Clemmensen, S. (1984) Cross-reaction patterns in guinea pigs sensitized to acrylic monomers. *Drug and Chem. Toxicol.*, **7**, 527-540.
- CMA, Chemical Manufacturers Association (1999a) Bacterial reverse mutation assay using vapor-phase exposure for 1,6-hexamethylene diisocyanate, with cover letter dated 09/30/1998. EPA/OTS Doc#:40990000014 NTIS/OTS0573907.
- CMA, Chemical Manufacturers Association (1999b) In vitro mammalian cell gene mutation test with an independent repeat assay using vapor phase exposure to 1,6-hexamethylene diisocyanate, with cover letter dated

¹⁾ データベースの検索を 2002 年 4 月、2005 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- 09/30/1998. EPA/OTS Doc#: 40990000012, NTIS/OTS0573908.
- CMA, Chemical Manufacturers Association (1999c) Acute inhalation of hexamethylene diisocyanate for a mouse micronucleus assay, with cover letter dated 09/30/1998. EPA/OTS Doc#:40990000013, NTIS/OTS0573909.
- Cockcroft, D.W. and Mink, J.T. (1979) Isocyanate-induced asthma in an automobile spray painter. *J. Can. Med. Assoc.*, **121**, 602-604.
- Cockcroft, D.W., Cotton, D.J. and Hargraeve, F.E. (1979) Nonspecific bronchial reactivity in occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **63**, 151 (ACGIH, 2002 から引用).
- Cvitanovic, S., Zekan, L.J. and Marusic, M. (1989) Occupational and specificity of IgE antibodies to isocyanates in occupationally exposed workers. *International Arch. Occup. Environ. Health*, **61**, 483-486 (GDCh BUA, 1997 から引用).
- Dalene, M., Skarping, G. and Brorson, T. (1990) Chromatographic determination of amines in biological fluids with special reference to the biological monitoring of isocyanates and amines. IV. Determination of 1,6-hexamethylenediamine in human urine using capillary gas chromatography and selective ion monitoring. *J. Chromatogr.*, **516**, 405-413. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Dashiell, O.L. and Kennedy, G.L.Jr. (1984) The effects of fasting on the acute oral toxicity of nine chemicals in the rat. *J. Appl. Toxicol.*, **4**, 320-325.
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- Dow Chemical (1964) Study in rats methyl isocyanate and hexamethylene diisocyanate. International Development Corporation. EPA/OTS #86-870002225. (ATSDR, 1998 から引用)
- E.I. DuPont (1969) Unpublished Report, HL-164-69 (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1996 から引用).
- E.I. DuPont (1977a) Special primary skin irritation and sensitization testing on guinea pigs. NTIS/OTS 0514907, EPA/OTS Doc#86-870001005.
- E.I. DuPont (1977b) Primary skin irritation and sensitization testing on guinea pigs (Haskell Laboratory Report No. 917-77) NTIS/OTS 0516021, EPA/OTS Doc# 86-870001118.
- E.I. Dupont (1985a) Unpublished report, HL-303-85 (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1996 から引用).
- E.I. Dupont (1985b) Unpublished report, HL-439-85 (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1996 から引用).
- E.I. DuPont (1993) Unpublished report, HL-167-93 (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1996 から引用).
- Filatova, V.S., Kuando, T.B. and Tubina, A.Y. (1968) Industrial hygiene and health status of workers engaged in production of hexamethylenediisocyanate. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **12**, 3-7 (GDCh BUA, 1997 から引用).
- Franklin, P.J., Goldenberg, W.S., Ducatman, A.M. and Franklin, E. (2000) Too hot to handle: an usual exposure of HDI in Specialty Painters. *Am. J. Ind. Med.*, **37**, 431-437.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1997) 1,6-Hexamethylenediisocyanate, BUA Report No.112 (April, 1993), S. Hirzel Verlag. Stuttgart.
- Haskell Laboratory (1946) Summary of acute toxicity studies on diisocyanates. NTIS/OTS0514897, EPA/OTS Doc#86-870000995. (ATSDR, 1998 から引用)
- Haskell Laboratory (1961) Evaluation of the toxicity of hexamethylene diisocyanate relative to that of toluene-2,4-diisocyanate. NTIS/OTS 0514910, EPA/OTS Doc#86-870001008.
- Hilton, J., Dearman, R.J., Basketter, D.A. and Kimber, I. (1995) Identification of chemical respiratory allergens: dose-response relationships in the mouse IgE test. *Toxicol. Methods*, **5**, 51-60.
- Hjortsberg, U., Orbaek, O. and Arborelius, M., Jr. (1987) Small airway hyperreactivity among lifelong non-atopic non-smokers exposed to isocyanates. *Br. J. Ind. Med.*, **44**, 824-828. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Hockenbury, M.R. and Grady, C.P. (1977) *J. Water Pollut. Control Fed.*, 768-777 (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1996 から引用).
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Johannsen, F.R. and Levinskas, G.L. (1987) Toxicological profile of orally administered 1,6-hexane diamine in the rat. *J. Appl. Toxicol.*, **7**, 259-263 (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1996 から引用).
- Kanerva, L., Lahteenmaki, M.T., Estlander, T., Jolanki, R. and Keskinen, H. (1989) Allergic contact dermatitis from isocyanates. *Current topics in contact dermatitis*. Springer-Verlag, Berlin, pp368-373 (GDCh BUA, 1997 から引用).
- Karol M.H., Hansen, G.A. and Brown, W.E. (1984) Effects of inhaled hexamethylene diisocyanate (HDI) on guinea pig cholinesterase. *Fund. Appl. Toxicol.*, **4**, 284-287. (ATSDR, 1998 から引用)
- Kennedy, A.L., Alarie, Y. and Brown, W.E. (1990) Comparative analysis of the uptake and distribution of inhaled, 14C-labeled isocyanates in blood. *Toxicologist*, **40**, 236. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Keskinen, H., Tupasela, O., Tiikkainen, U. and Nordman, H. (1988) Experiences of specific IgE in asthma due to

- diisocyanates. *Clin. Allergy*, **18**, 597-604. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Lewis, R.J. (1996) *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. 9th ed., 1252, New York, Van Nostrand Reinhold.
- Lide, D.R. (2003) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 84th ed., CRC Press, Washington, D.C.
- Lomonova, G.V. and Frolova, I.N. (1968) Comparative toxicity of hexamethylene diisocyanate and chlorohexyl isocyanate. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **12**, 40-44 (GDCh BUA, 1997 から引用).
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Malo, J.L., Ouimet, G., Cartier, A., Levitz, D. and Zeiss, C.R. (1983) Combined alveolitis and asthma due to hexamethylene diisocyanate (HDI), with demonstration of cross respiratory and immunologic reactivities to diphenylmethane diisocyanates (MDI). *J. Allergy Clin. Immunol.*, **72**, 413-419. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mobay, Mobay Corporation (1970) Desmodur H, toxicological experiments with cover letter dated 072987. NTIS/OTS0515414, EPA/OTS Doc#86-870001255.
- Mobay, Mobay Corporation (1981) The evaluation of hexamethylene-1,6-diisocyanate for primary skin irritation in rabbits. EPA/OTS Doc. #86-870001242.
- Mobay, Mobay Corporation (1984) 21-Day inhalation toxicity study with hexamethylene diisocyanate (HDI) in rats. EPA/OTS Doc. #86-870001230.
- Mobay, Mobay Corporation (1988) 90-Day inhalation toxicity study with 1,6-hexamethylene diisocyanate in rats with attached appendices and cover letter. NTIS/OTS0516643, EPA/OTS Doc. #86-890000080.
- Mobay, Mobay Corporation (1989) Chronic inhalation toxicity and oncogenicity study with attached appendices and cover letter. NTIS/OTS0521604, EPA/OTS Doc. #86-900000055.
- Monsant, Monsanto Co. (1984) Unpublished Report (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1996 から引用).
- Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B. and Zeiger, E. (1986) Salmonellamutagenicity tests. 2. results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagen.*, **8** (Suppl.7), 1-119 (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1996 から引用).
- Nielsen, J., Sango, C., Winroth, G., Hallberg, T. and Skerfving, S. (1985) Systemic reactions associated with polyisocyanate exposure. *Scand. J. Work Environ. Health*, **11**, 51-54 (GDCh BUA, 1997 から引用).
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) *NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library*, Gaithersburg, MD.
- O'Brien, I.M., Harries, M.G., Burge, P.S. and Perys, J. (1979) Toluene di-isocyanate-induced asthma. *Clin. Allergy*, **9**, 1-6.
- OECD/UNEP/WHO/ILO (1996) *Hexamethylenediamine, Screening information data set (SIDS) of high volume chemicals*, vol. 3, part 2, 165-254.
- OECD/UNEP/WHO/ILO (2001) *SIDS initial assessment report. 1,6-Hexamethylene diisocyanate (CAS No.822-06-0)*, agreed at SIAM 2.
- Procter & Gamble (1977) Initial submission: Acute toxicity (LD50) of 1,6-hexanediamine in rats with cover letter dated 073192. EPA Doc. I.D. 88-920004935, OTS0542112.
- Rosenberg, C. and Savolainen, H. (1986) Determination in urine of diisocyanate -derived amines from occupational exposure by gas chromatography - mass fragmentography. *Analyst*, **111**, 1069-1071 (GDCh BUA, 1997 から引用).
- Schafer, E.W. (1983) *Archives of Environmental Contam. Toxicol.*, **12**, 355-382 (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1996 から引用).
- Scheier, A. (1965) Contributions from the Department of Limnology Academy of Natural Sciences of Philadelphia (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1996 から引用).
- Schreiber, G. (1981) The evaluation of hexamethylene-1,6-diisocyanate for primary skin irritation in rabbits. NTIS/OTS0515401, EPA/OTS Doc #86-870001242.
- Sopac, E.D. and Boltromeluk, L.P. (1974) Zur Frage der Bedeutung der Stabilisat von Diisocyanaten in Wasser bei hygienischer Normierung. *Gig. Sanit.*, **7**, 41-13 (Russisch, deutsche Kurzübersetzung) (GDCh, 1997 から引用).
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) *AopWin Estimation Software*, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) *BcfWin Estimation Software*, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) *HydroWin Estimation Software*, ver. 1.67, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) *KowWin Estimation Software*, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Throne, P.S., Hillebrand, J.A., Lewis, G.R. and Karol, M.H. (1987) Contact sensitivity by diisocyanates potencies and cross-reactivities. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **87**, 155-165.
- Tornling, G., Alexandersson, R., Hedenstierna, G. and Plato, N. (1990) Decreased lung function and exposure to diisocyanates (HDI and HDI-BT) in car repair painters: Observations on re-examination 6 years after initial study. *Am. J. Ind. Med.*, **17**, 299-310.

- Tse, C.S.T. and Pesce, A.J. (1979) Chemical characterization of isocyanate-protein conjugates. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **51**, 39-46
- Union Carbide Corporation (1964) Range finding tests on 1,6-hexamethylene diisocyanate. (HMDI; Report No. 27-91) NTIS/OTS 0515600, EPA/OTS Doc#86-870001438 (GDCh BUA, 1997 から引用).
- U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2005) Integrates Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1993) NTP technical report on toxicity studies of 1,6-hexanediamine dihydrochloride (CAS No. 6055-52-3) administered by drinking water and inhalation to F344/N rats and B6C3F₁ mouse. NTP Toxicity Report Series, 24. NIH Publication 93-3347.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens Revised January 2005.
- Usui, Y., Aida, H., Kimura, Y., Miura, H., Takayama, S. and Nakayama, M. (1992) Hypersensitivity pneumonitis induced by hexamethylene diisocyanate. *Intern. Med.*, **31**, 912-916 (ATSDR, 1998 から引用).
- Vernot, E.H., Macewen, J.D., Haun, C.C. and Kinkead, E.R. (1977) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **42**, 417-423 (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1996 から引用).
- Welinder, H., Noelsen, J., Bensryd, I. and Skerfving, S. (1988) IgG antibodies against polyisocyanates in car painters. *Clin. Allergy*, **18**, 85-93 (GDCh BUA, 1997 から引用).
- Woolrich, P.F. (1973) Monoisocyanates, diisocyanate and polyisocyanates – engineering, medical control and toxicologic considerations (Technical Bulletin, No. 106). The Upjohn Co., Kalamazoo, Mich., 21 S (GDCh BUA, 1997 から引用).
- Yokotani, H., Aomori, T., Kikuchi, Y., Sakamoto, Y. and Yamamoto, K. (1980) Hydrogenated xylylene diisocyanate and its applications. *J. Takeda Res. Lab.*, **39**, 202-212 (GDCh BUA, 1997 から引用).
- Zeller, H. (1957) Testing epidermal sensitizing substances in animal experiments. *Archiv fuer Exp. Pathol. Pharmacol.*, **232**, 239-240 (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1996 から引用).
- Zissu, D., Binet, S. and Limasset, L.-C. (1998) Cutaneous sensitization to some polyisocyanate prepolymers in guinea pigs. *Contact Dermatitis*, **39**, 248-251.

化学工業日報社 (2005) 14705 の化学商品

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (<http://www.safe.nite.go.jp/management/index.html>に記載あり)

経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/site/kakuhou.htm から引用).

経済産業省 (2005) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第 11 条に基づく開示 (排出年度: 平成 15 年度、平成 14 年度(修正版)).

経済産業省、環境省 (2003) 平成 13 年度 PRTR データの概要—化学物質の排出量・移動量の集計結果.

経済産業省、環境省 (2004) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について
(排 出 年 度 : 平 成 14 年 度)
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省、環境省 (2005a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について
(排 出 年 度 : 平 成 15 年 度)
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省、環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).

製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報 (<http://www.nite.go.jp> から引用)

製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 17 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

通商産業省 (1994) 通商産業公報 (1994 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

通商産業省 (1999) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査.

日本化学会編 (1996) 化学防災指針集成, 丸善, 東京.

日本化学工業協会 (2004) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2004年度化学物質排出量調査結果— (2003 年度実績)

日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005 年度), 産業衛生学雑誌, **47**, 150-177.

CERI 有害性評価書 ヘキサメチレンジイソシアネート

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。