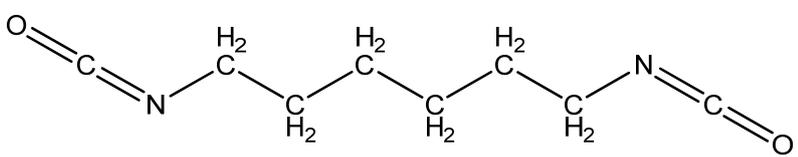


[13] ヘキサメチレン=ジイソシアネート

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ヘキサメチレン=ジイソシアネート (別の呼称：ヘキサメチレンジイソシアナート、1,6-ジイソシアナートヘキサン、トロネート HD) CAS 番号：822-06-0 化審法官報公示整理番号：2-2863 化管法政令番号：1-391 RTECS 番号：MO1740000 分子式：C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ 分子量：168.19 換算係数：1ppm = 6.88 mg/m ³ (気体、25℃) 構造式：


(2) 物理化学的性状

本物質は、常温で無色透明な液体である¹⁾。

融点	-67℃ ²⁾
沸点	255℃ (760 mmHg) ²⁾
密度	1.0528 g/cm ³ (20℃) ³⁾
蒸気圧	5.3 × 10 ⁻³ mmHg (=0.7 Pa) (20℃) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	加水分解するため、モデル計算による推定は行わなかった
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	加水分解するため、モデル計算による推定は行わなかった

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性 (分解性が良好と判断される化学物質 ⁵⁾) 好氣的分解 分解率：BOD 14% (平均値)、TOC 37% (平均値)、GC 100% (平均値) (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁶⁾ 分解率 (逆転条件)：TOC 87% (平均値) ⁶⁾ (試験期間：4 週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L) ⁶⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $7.9 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁷⁾ により計算)

半減期：8.1～81 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁸⁾ と仮定し計算)

加水分解性

半減期：5 分 (20℃、初期濃度 200 mg/L)、10 分 (20℃、初期濃度 2 mg/L)⁹⁾

(加水分解生成物：ヘキサメチレンジアミン、ポリウレア)⁹⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：加水分解するため、モデル計算による推定は行わなかった

土壌吸着性

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

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す^{10),11),12),13),14)}。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	21	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	24,094 ^{b)}	36,639 ^{c)}	36,589 ^{c)}	37,617 ^{c)}	36,761 ^{c)}

注：a) 平成 22 年度以降の製造・輸入数量の届出要領は、平成 21 年度までとは異なっている。

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

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

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.2 に示す^{15),16),17)}。

表 1.2 製造（出荷）及び輸入量

平成(年度)	13	16	19
製造（出荷）及び 輸入量	10,000～100,000 t /年未満	10,000～100,000 t /年未満	10,000～100,000 t /年未満

注：化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1 物質 1 トン以上の製造又は輸入をした者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。

本物質について、OECD に報告している本物質の生産量は、10,000～100,000 t/年未満、輸入量は 1,000 t/年未満である。本物質の化学物質排出把握管理促進法(化管法)における製造・輸入量区分は 100 t 以上である¹⁸⁾。

② 用途

本物質はポリウレタン樹脂を製造する際の硬化剤として利用され、これによってつくられたポリウレタンは、主にウレタン系塗料として使われている¹⁾。ポリウレタンはその他、塗膜、印刷インキ、接着剤やエラストマー（台車の車輪、ベルトコンベアのベルト等）などにも使われている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、人健康影響の観点から化学物質審査規制法優先評価化学物質（通し番号：43）に指定されているほか、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：391）に指定されている。

本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成15年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号:1062）に指定されていた。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された平成 25 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 25 年度）

	届出						届出外（国による推計）			総排出量（kg/年）			
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）			届出排出量	届出外排出量	合計	
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	517	0	0	0	0.3	14,939	0	-	-	-	517	0	517

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
化学工業	457	0	0	0	0.3	9,030	届出	届出外	合計	割合	割合	割合
	(88.4%)				(100%)	(60.4%)	100%	0%	100%			
プラスチック製品製造業	18	0	0	0	0	4						
	(3.5%)					(0.03%)						
輸送用機械器具製造業	16	0	0	0	0	0.6						
	(3.1%)					(0.004%)						
窯業・土石製品製造業	15	0	0	0	0	2						
	(2.9%)					(0.01%)						
電気機械器具製造業	5	0	0	0	0	3						
	(0.9%)					(0.02%)						
倉庫業	5	0	0	0	0	5,900						
	(0.9%)					(39.5%)						
精密機械器具製造業	2	0	0	0	0	0						
	(0.3%)											
下水道業							0.3					

本物質の平成 25 年度における環境中への総排出量は、約 0.52 t となり、すべて届出排出量であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。この他に下水道への移動量が 0.0003 t、廃棄物への移動量が約 15 t であった。届出排出量の主な排出源は、化学工業（88%）であった。

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

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	517
水域	0
土壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

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

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献	
一般環境大気	μg/m ³	<0.00014	<0.00014	<0.00014	0.00018	0.00014	1/21	全国	2013	4)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L									
公共用水域・海水	μg/L									
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									
底質(公共用水域・海水)	μg/g									
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									
魚類(公共用水域・海水)	μg/g									

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

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.4）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃 度	一 日 曝 露 量
平	大 気		
	一般環境大気	0.00014 μg/m ³ 未満程度(2013)	0.000042 μg/kg/day 未満程度
均	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
均	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	大 気		
	一般環境大気	0.00018 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度(2013)	0.000054 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった	

人の一日曝露量の集計結果を表 2.5 に示す。

吸入曝露の予測最大曝露濃度は、一般環境大気のデータから $0.00018 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度となった。一方、化管法に基づく平成 25 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル⁵⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で $0.10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

経口曝露の予測最大曝露量を算出できるデータは得られなかった。人が環境媒体を経由して本物質を経口から曝露する可能性は、本物質の高い加水分解性、PRTR データ等を踏まえると、通常の活動ではないと考えられる。

表 2.5 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大 気	一般環境大気	<u>0.000042</u>	0.000054
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水		
食 物			
土 壤			
経口曝露量合計			
総曝露量		<u>0.000042</u>	0.000054

注：1) アンダーラインを付した値は、曝露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) 総曝露量は、吸入曝露として一般環境大気を用いて算定したものである。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC)

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。水質についてデータは得られなかった。本物質の高い加水分解性、PRTR データ等を踏まえると、通常の活動では、水生生物が本物質を水質から曝露する可能性はないと考えられる。

表 2.6 公共用水域濃度

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

注：1) () 内の数値は測定年度を示す。

2) 淡水は河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

モルモットに ^{14}C でラベルした本物質 0.034 mg/m^3 を 1 時間吸入させた結果、放射活性は速やかに血液中に現れて直線的に増加し、2~4 時間後にピークに達した後は急速に減少したが、微量の放射活性は 72 時間後も血液中にみられた¹⁾。

ヒトでは、ボランティア 5 人に 0.025 mg/m^3 の本物質を 7.5 時間吸入させた結果、本物質の吸入量は平均で約 0.1 mg と見積もられ、28 時間で吸入量の 11~21% がヘキサメチレンジアミン (HDA。尿を加水分解して検出。) として尿中に排泄された。尿中排泄量の 90% 超が曝露時間内及び曝露後約 4 時間以内に排泄されており、尿中 HDA 濃度の半減期は 1.2 時間 (1.1~1.4 時間) であった。血漿からは加水分解しても HDA は検出されなかった²⁾。ボランティア 3 人に 0.0119 mg/m^3 を 2 時間吸入させ、その翌々日に 0.0205 mg/m^3 を 2 時間、さらに翌々日に 0.0221 mg/m^3 を 2 時間吸入させ、初回曝露の前日 (夕方) から 16 日間尿を採取して尿中への排泄を検討した。その結果、尿中から本物質は検出されなかったが、アルカリで加水分解した尿から HDA が認められ、最大の排泄速度は曝露の直後~30 分後までにみられた。本物質の推定吸収量と HDA の尿中排泄量には関連があり、吸収量の 39% (9~94%) が HDA として尿中に排泄され、半減期は 2.5 時間 (1.0~4.3 時間) であった。なお、加水分解後の血漿から HDA は検出されなかった³⁾。

本物質を含む塗料を取り扱う塗装労働者 46 人の調査では、加水分解した血漿の 76% から HDA が検出され、本物質の吸入曝露濃度と血漿 HDA 濃度との関連は採血日の曝露濃度を用いた場合よりも、採血の 20~60 日前の曝露濃度を用いた方が良好であった。また、経皮曝露との関連についても、20~60 日前の曝露濃度を用いた方が良好であった。このため、血漿の HDA 濃度は本物質曝露のバイオマーカーとして有効と考えられた⁴⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁵⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	710 $\mu\text{L/kg}$
マウス	経口	LD ₅₀	350 mg/kg
ラット	吸入	LCLo	60 mg/m^3 (4hr)
ラット	吸入	LC ₅₀	124 mg/m^3 (4hr)
ラット	吸入	LC ₅₀	462 mg/m^3 (4hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	30 mg/m^3
ウサギ	経皮	LD ₅₀	570 $\mu\text{L/kg}$

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道を刺激する。許容濃度をはるかに超えると呼吸器感作を起こすことがある。吸入すると灼熱感、咳、息苦しさ、息切れ、咽頭痛を生じ、皮膚に付くと発赤、皮膚熱傷、水疱、眼に入ると発赤、痛み、眼瞼腫脹を生じる⁶⁾。

② 中・長期毒性

- ア) Sprague-Dawley ラット雄 6 匹に 5% の濃度でピーナツ油に添加した本物質 300 mg/kg/day を 2 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、下痢と流涎がみられたが、死亡はなかった。1 週目には全数で体重の減少がみられたが、2 週目には散発的にみられる程度となり、ほとんどが体重増加に転じ、10 日間の回復期間を設けた 3 匹では毒性徴候はみられなかった。投与期間終了後の組織検査で潰瘍性の胃炎がみられたが、回復期間終了後の検査では胃炎は回復過程にあった⁷⁾。
- イ) Beagle 犬雌 2 匹に 0.27~1.43 ppm を 10 日間に 6 回 (2 時間/回) 吸入させた結果、毎回の曝露で流涙や鼻舐め、泡沫状物質の吐出、嘔吐がみられ、鼻、喉、眼に対する重度の刺激を認めた⁷⁾。
- ウ) Sprague-Dawley ラット雄 4 匹を 1 群とし、0、30 ppm を 2 週間 (4 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、30 ppm の全数で呼吸障害、1 匹で角膜の混濁がみられ、1 匹が曝露期間内、1 匹が回復期間 (曝露期間終了 6 日後) に死亡した。組織検査では、曝露期間内に死亡した 1 匹で化膿性の気管支閉塞を伴った気管支炎、回復期間に死亡した 1 匹で気管支肺炎と角膜潰瘍がみられた。30 ppm 群で曝露期間終了後に屠殺した 1 匹では組織に異常はなかったが、10 日間の回復期間後に屠殺した 1 匹では気管支肺炎がみられた。対照群では組織に異常はなかった⁷⁾。この結果から、LOAEL を 30 ppm (曝露状況で補正 : 3.57 ppm) とする。
- エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.0048、0.0175、0.15、0.3 ppm を 3 週間 (5 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、0.0175 ppm 以上の群の雌雄で曝露時に眼や鼻の刺激がみられたが、各群に死亡はなく、体重や血液、血液生化学、尿にも影響はなかった。0.3 ppm 群の雄で腎臓の絶対及び相対重量、雌で腎臓及び肝臓の絶対及び相対重量に有意な減少を認めた。0.3 ppm 群の 80~90% で中程度、0.15 ppm 群の 50~70% でやや中程度の鼻腔の傷害 (出血、急性炎症、扁平上皮化生、上皮壊死、杯細胞の過形成) を認め、扁平上皮化生、上皮壊死の発生率増加は 0.0175 ppm 群の雄にもみられた。また、0.0175 ppm 以上の群の雄の気管で上皮過形成の発生率増加 (用量依存性なし) もみられた⁸⁾。この結果から、NOAEL を 0.0048 ppm (曝露状況で補正 : 0.00071 ppm) とする。
- オ) Wistar ラット雄 20 匹を 1 群とし、0、0.2、2 ppm を 4 週間 (4 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、2 ppm 群で体重増加の有意な抑制、副腎及び精巣の相対重量の有意な増加、肺組織の変化 (具体的記載なし) を認めた。血液、血液生化学、尿の検査結果には異常はなかった⁹⁾。この結果から、NOAEL を 0.2 ppm (曝露状況で補正 : 0.0238 ppm) とする。
- カ) Fischer 344 ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.01、0.04、0.14 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、0.01 ppm 以上の群の雌雄で半数以上に眼の刺激 (流涙を含む) がみられたが、体重や血液、血液生化学、尿、臓器の外観や重量に影響はなかった。組織検査では、0.01 ppm 以上の群の雌雄の鼻腔で扁平上皮化生の発生率に用量依存性の増加を認め、0.04 ppm 以上の群の雌及び 0.14 ppm 群の雄の鼻腔で炎症の発生率に増加がみられた。なお、0.01 ppm 以上の群の雌雄の頸部リンパ節、腸間膜リンパ節で過形成の発生率に増加がみられたが、用量依存性の変化ではなかった¹⁰⁾。この結果から、LOAEL を 0.01 ppm (曝露状況で補正 : 0.00179 ppm) とする。

キ) Fischer 344 ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.005、0.025、0.164 ppm を 2 年間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、0.164 ppm 群の雄で 1 年目に一過性の眼の刺激がみられ、0.164 ppm 群の雌で体重増加の有意な抑制、軽度の貧血（赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の有意な減少、網赤血球の有意な増加）を認めた。鼻腔では、0.025 ppm 以上の群の雌雄で嗅上皮の変性、0.164 ppm 群の雌雄で角化亢進、壊死、びらん、潰瘍の発生率に増加を認め、嗅上皮変性の発生率と重症度については用量依存性があった。また、0.025 ppm 以上の群の雌雄の肺で肺胞上皮の増生、間質性肺炎、肺胞マクロファージの集積の発生率に増加を認めたが、明瞭な用量依存性はなかった¹¹⁾。この結果から、NOAEL を 0.005 ppm（曝露状況で補正：0.00089 ppm）とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.01、0.04、0.14 ppm を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、各群の雌雄で生殖器に影響はなかった¹⁰⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、0.005、0.053、0.299 ppm を交尾前 14 日から雄は交尾期間、雌は妊娠期間を通して吸入（6 時間/日）させた結果、各群の生殖・発生パラメーターに影響はなかった^{12,13)}。この結果から、NOAEL を 0.299 ppm（曝露状況で補正：0.075 ppm）以上とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 30 匹を 1 群とし、0、0.005、0.052、0.308 ppm を妊娠 0 日から 19 日まで吸入（6 時間/日）させた結果、黄体数や着床数、着床前及び着床後の胚損失率、胎仔の体重等に影響はなく、奇形や変異の発生率増加もなかった^{14,15)}。この結果から、NOAEL を 0.308 ppm（曝露状況で補正：0.075 ppm）以上とする。

④ ヒトへの影響

ア) 男性ボランティア 3 人に本物質を短時間曝露させた結果、0.001 ppm では誰も臭気を検知できず、0.005 ppm で 1 人がかろうじて臭気を検知し、0.01 ppm では全員が臭気を感知した。0.02 ppm では 2 人が軽度の眼の刺激を訴え、0.1 ppm では強い臭気と眼、喉の顕著な刺激を訴え、曝露時間が長引くと不快を訴えた⁹⁾。

イ) 本物質を含むポリウレタン塗料を使用した 51 歳男性労働者の症例では、数時間内に発汗と喘鳴が現れ、作業時にマスクを着用しても、6 ヶ月後に当該塗料の使用を止めるまでは曝露の度に症状が再発した。その後 2.5 年間、ポリウレタン塗料関連のフェームに時々接触すると、類似の症状が現れた。それ以来、イソシアネート類との接触を一切断ったが、喘鳴のない労作性呼吸困難によって作業がかなり制限されるようになった。胸部 X 線検査の結果は正常であったが、肺機能検査では肺拡散能及びコンプライアンスの低下を伴った中程度の気道閉塞がみられ、肺線維症が示唆された¹⁶⁾。

ウ) トルエンジイソシアネート (TDI) の曝露履歴がある労働者 9 人に実施した本物質のパッチテストでは、3 人が陽性反応を示したが、そのうち 2 人は本物質の曝露履歴がなかったことから、TDI の交差反応と考えられた¹⁷⁾。

エ) スウェーデンの自動車工場では本物質やそのトリマーを含むイソシアネート類に曝露された塗装工程の男性労働者 41 人、許容濃度 (5 µg/m³) を超える粉じんに曝露されたメッキ工

程の男性労働者 48 人、イソシアネート類等に非曝露の男性整備士 70 人を対象とした肺機能検査では、塗装労働者でクロージングボリューム (CV) の有意な増加を認め、末梢気道病変が示唆された。なお、本物質の濃度は約 $1.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、トリマーの気中濃度は平均で $115 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、塗装労働者の CV は月曜日から金曜日にかけて増加する傾向にあった¹⁸⁾。6 年後に塗装労働者 36 人と対照群 115 人で実施したフォローアップ調査では、非喫煙者では両群の肺機能に有意差はなかったが、喫煙者及び前喫煙者間で比較すると、塗装労働者で肺機能 (努力肺活量、1 秒量、肺活量) の有意な低下を認めた¹⁹⁾。

オ) アメリカの化学工場では本物質に曝露した労働者 32 人、年齢や性でマッチさせた非曝露の対照群 32 人の調査では、肺機能 (努力肺活量、1 秒量) に有意な差はなく、1991～1997 年の経時変化についても有意差はなかった²⁰⁾。さらに対象者を増やし、他の化学工場も追加して、曝露群及び対照群の各 100 人について過去 19 年間の肺機能検査結果を調べた結果、加齢に伴う肺機能の低下はみられたが、本物質による影響はなく、喘息患者の発生もなかった。過去 20 数年間における本物質の気中濃度は不検出～31 ppb (平均 0.78 ppb) であり、ACGIH の曝露限界閾値 (TLV) 5 ppb ($0.034 \text{ mg}/\text{m}^3$) を十分下回っていた²¹⁾。

カ) イランの自動車塗装工場の調査では、本物質の気中濃度は日平均で $0.42 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($0.26\sim 0.79 \text{ mg}/\text{m}^3$)、週平均で $0.13 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($0.04\sim 0.27 \text{ mg}/\text{m}^3$) であり、TLV の 10 倍を超える曝露があった。1 週間にわたって労働者 43 人の最大呼気流量 (PEF) を測定 (始業時、就業時) した結果、全員で週始めから週末にかけて PEF の低下がみられ、11 人で 0～10%、15 人で 10～20%、17 人で 20%以上の低下であった。また、始業時の PEF に比べ、就業時の PEF は有意に低かった。このため、本物質による呼吸機能の低下が強く示唆された²²⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌^{23～26)}、酵母²³⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)^{26,27)} で遺伝子突然変異を誘発しなかつ

た。

in vivo 試験系では、吸入曝露したマウスの骨髄細胞で小核を誘発しなかった^{26,28)}。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.005、0.025、0.164 ppm を 2 年間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった¹¹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

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

経口曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

吸入曝露については、中・長期毒性キ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 0.005 ppm（嗅上皮の変性）を曝露状況で補正した 0.00089 ppm（0.0061 mg/m³）が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク（MOE の算定）

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	—	—
	地下水	—	—		—

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

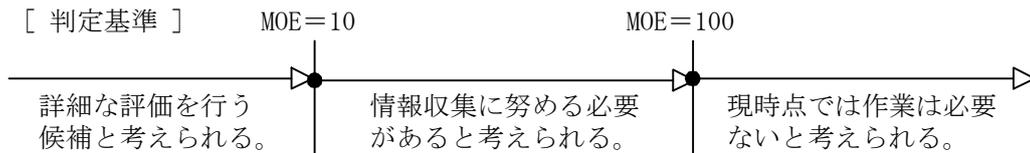
なお、本物質の環境中への総排出量は 0.517 t であり、すべてが大気に排出されていたこと、水中では速やかに加水分解されることから、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク（MOE の算定）

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	0.00014 µg/m ³ 未満程度	0.00018 µg/m ³ 程度	0.0061 mg/m ³ ラット	3,400
	室内空気	—	—		—

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度は $0.00014 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度、予測最大曝露濃度は $0.00018 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度であった。無毒性量等 $0.0061 \text{mg}/\text{m}^3$ と予測最大曝露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 3,400 となる。一方、化管法に基づく平成 25 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値は $0.10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 6 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要があると考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

本物質は、ポリウレタン樹脂の硬化剤として利用されている。化管法に基づき公表された本物質の環境中への総排出量は約 0.52 t であり、届出排出量（約 0.52 t）は全て大気へ排出されているが、本物質の高い加水分解性（半減期は 5～10 分）や一般環境大気の実測値を踏まえると大気中へ排出された本物質が公共用水域の水質から検出される可能性はないと考えられる。

本物質を取り扱う事業所から搬出された廃棄物に含まれる本物質の移動量（約 15 t）の環境中への排出は明らかではないが、本物質の高い加水分解性（半減期は 5～10 分）より、通常の活動では、水生生物が本物質を水質から曝露する可能性はないと考えられる。

また、本物質を被験物質とした水生生物に対する毒性試験の結果は表 4.1 のとおりであるが、得られた毒性値は本物質の加水分解生成物の毒性を示していると考えられ、本物質の毒性を反映しているとは考えられない。

したがって、本物質の水生生物に対する生態リスク初期評価は行わなかった。

加水分解生成物を対象物質とする生態リスク初期評価を行う必要性については、別途検討する必要があると考えられる。なお、本物質の加水分解生成物のうちヘキサメチレンジアミン（別の呼称：1,6-ヘキサレンジアミン、CAS 番号：124-09-4）については、第 4 次とりまとめで生態リスク初期評価の結果を公表しており、予測環境中濃度（PEC）の設定ができなかったため、「リスクの判定ができない」（PNEC には、オオミジンコの繁殖阻害に関する NOEC から得られた 42 µg/L を採用）としている。

表 4.1 本物質を被験物質とした毒性試験結果（参考）

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	Reliability*1	文献 No.
藻類		○	11,700	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	2	1)
	○		>77,400	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	2	1)
甲殻類			≥89,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₀ IMM	2	2	1)
魚類			≥82,800	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₀ MOR	4	2	1)
その他			—	—	—	—	—	—	—

エンドポイント

EC₀ (0% Effective Concentration) : 0%影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、

LC₀ (0% Lethal Concentration) : 0%致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長（植物）、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法（速度法）

*1 数値は SIAR (SIDS Initial Assessment Report) (OECD, 2002) に記載されている Klimisch code を示す

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省(2012) : 化学物質ファクトシート -2012年版-, (<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 521.
- 3) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 4) European Chemicals Bureau (2001) : IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set.
- 5) 経済産業公報(1994.12.28).
- 6) ヘキサメチレンジイソシアネート (被験物質番号 K-785) の微生物による分解度試験. 化審法データベース (J-CHECK).
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 8) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 9) OECD High Production Volume Chemicals Program (2004) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, Hexamethylene Diisocyanate.
- 10) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)第二十三条第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合計した数量として公表された値.
- 11) 経済産業省(2012) : 一般化学物質等の製造・輸入数量(22年度実績)について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseki-matome-ver2.html, 2012.3.30 現在).
- 12) 経済産業省(2013) : 一般化学物質等の製造・輸入数量(23年度実績)について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23jisseki-matome.html, 2013.3.25 現在).
- 13) 経済産業省(2014) : 一般化学物質等の製造・輸入数量(24年度実績)について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H24jisseki-matome.html, 2014.3.7 現在).
- 14) 経済産業省(2015) : 一般化学物質等の製造・輸入数量(25年度実績)について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H25jisseki-matome.html, 2015.3.27 現在).
- 15) 経済産業省(2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成13年度実績)の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.2 現在).

- 16) 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の確報値,http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.4.6 現在).
- 17) 経済産業省 (2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19 年度実績) の確報値,http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 18) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回) (2008) : 参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報, <http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2015) : 平成 25 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2015) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, (<http://www.nite.go.jp/chem/prtr/25lawtotal/2013a3-1.csv>, 2015.3.6 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2015) : 平成 25 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細. (<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH25/syosai.html>, 2015.3.6 現在).
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2014) : 平成 25 年度化学物質環境実態調査.
- 5) 経済産業省(2015) : 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.2.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Kennedy AL, Alarie Y, Brown WE. (1990): Comparative analysis of the uptake and distribution of inhaled, ¹⁴C-labeled isocyanates in blood. Abstract 943 of the 29th annual meeting of the Society of Toxicology. The Toxicologist.10: 236.
- 2) Brorson T, Skarping G, 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.
- 3) Tinnerberg H, Skarping G, Dalene M, Hagmar L. (1995): Test chamber exposure of humans to 1,6-hexamethylene diisocyanate and isophorone diisocyanate. Int Arch Occup Environ Health. 67: 367-374.
- 4) Flack SL, Fent KW, Trelles Gaines LG, Thomasen JM, Whittaker S, Ball LM, Nylander-French LA. (2010): Quantitative plasma biomarker analysis in HDI exposure assessment. Ann Occup Hyg. 54: 41-54.

- 5) US National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database. (2015.12.14 現在).
- 6) IPCS (1993): International Chemical Safety Cards. 0278. Hexamethylene diisocyanate.
- 7) Haskell Laboratory (1961): Evaluation of the Toxicity of Hexamethylene Diisocyanate Relative to That of Toluene-2,4-diisocyanate. NTIS/OTS0514910.
- 8) Sangha GK. (1984): 21-day Inhalation Toxicity Study with HDI. NTIS/OTS0515389
- 9) Kimmerle G, Eben A, Solmecke B. (1970): Desmodur H. Toxicological experiments. NTIS/OTS0515414.
- 10) Shiotsuka RN. (1988): 90-day inhalation toxicity study with 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI) in rats. NTIS/OTS0516643.
- 11) Shiotsuka RN. (1989): Chronic inhalation toxicity and oncogenicity study with 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI) in rats. NTIS/OTS0521604.
- 12) Astroff AB, Sheets LP, Sturdivant DW, Stuart BP, Shiotsuka RN, Simon GS, Andrews LS. (2000): A combined reproduction, neonatal development, and neurotoxicity study with 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI) in the rat. *Reprod Toxicol.* 14: 135-146.
- 13) Astroff AB. (1999): A combined repeated dose toxicity study with reproduction/developmental toxicity screening test with 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI) in the Sprague-Dawley rat. NTIS/OTS0573912.
- 14) Astroff AB, Sturdivant DW, Lake SG, Shiotsuka RN, Simon GS, Andrews LS. (2000): Developmental toxicity of 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI) in the Sprague-Dawley rat. *Teratology.* 62: 205-213.
- 15) Astroff AB. (1999): A developmental toxicity study with 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI) in the Sprague-Dawley rat. NTIS/OTS0573911.
- 16) Charles J, Bernstein A, Jones B, Jones DJ, Edwards JH, Seal RM, Seaton A. (1976): Hypersensitivity pneumonitis after exposure to isocyanates. *Thorax.* 31: 127-136.
- 17) O'Brien IM, Harries MG, Burge PS, Pepys J. (1979): Toluene di-isocyanate-induced asthma. I. Reactions to TDI, MDI, HDI and histamine. *Clin Allergy.* 9: 1-6.
- 18) Alexandersson R, Hedenstierna G, Plato N, Kolmodin-Hedman B. (1987): Exposure, lung function, and symptoms in car painters exposed to hexamethylenediisocyanate and biuret modified hexamethylenediisocyanate. *Arch Environ Health.* 42: 367-373.
- 19) Tornling G, Alexandersson R, Hedenstierna G, 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.
- 20) Hathaway JA, DeWilde A, Shepperly DC, Nguyen LT, Johnson JE. (1999): Evaluation of pulmonary function in workers exposed to hexamethylene diisocyanate. *J Occup Environ Med.* 41: 378-383.
- 21) Cassidy LD, Molenaar DM, Hathaway JA, Feeley TM, Cummings BJ, Simpson P, Li SH. (2010): Trends in pulmonary function and prevalence of asthma in hexamethylene diisocyanate workers during a 19-year period. *J Occup Environ Med.* 52: 988-994.
- 22) Pourabedian S, Barkhordari A, Habibi E, Rismanchiyan M, Zare M. (2010): Effect of

- 1,6-hexamethylene diisocyanate exposure on peak flowmetry in automobile paint shop workers in Iran. *Arh Hig Rada Toksikol.* 61: 183-189.
- 23) Brusick DJ. (1977): Mutagenicity evaluation of 10104-36-2. Final Report. NTIS/OTS0530333.
- 24) Andersen M, Binderup ML, Kiel P, Larsen H, Maxild J. (1980): Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. *Scand J Work Environ Health.* 6: 221-226.
- 25) Wagner VO III, Klug ML. (1998): Bacterial reverse mutation assay using vapor-phase exposure for 1,6-hexamethylene diisocyanate. NTIS/OTS0573907.
- 26) Wagner VO, San RH, Gudi R, Hilaski RJ, Jacobson-Kram D. (2000): Lack of mutagenic activity of 1,6-hexamethylene diisocyanate. *Toxicol Sci.* 55: 376-382.
- 27) San RHC, Clarke JJ. (1998): *In vitro* mammalian cell gene mutation test with an independent repeat assay using vapor phase exposure to 1,6-hexamethylene diisocyanate. NTIS/OTS0573908.
- 28) Gudi R, Krsmanovic L. (1998): Acute inhalation of hexamethylene diisocyanate for a mouse micronucleus assay. NTIS/OTS0573909.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) OECD High Production Volume Chemicals Program (2002) : SIDS (Screening Information Dataset) Initial Assessment Report, Hexamethylene diisocyanate