平成 25 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタン

CAS No.：5124-30-1

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 26 年 3 月

要　約

ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で 9900 mg/kg（GHS 区分外）、ウサギ経皮で>10 g/kg（GHS 区分外）、ラット吸入（ミスト）で 0.434 mg/L/4H（GHS 区分 2）であった。吸入による急性毒性値は毒物に該当する。また、本物質は、皮膚および眼に刺激性を示すものの、劇物指定が考慮される GHS 区分 1（不可逆的影響）には該当しない。以上より、ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンは毒物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類（国連危険物輸送分類および EU GHS 分類）とも整合している。

1.　目的

本報告書の目的は、ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンについて、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベースあるいは成書を対象に行った。情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。

情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 30 の情報源を調査した。なお、以下の情報源は、各項との重複を避けるため、一方にしか記載していない。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性,毒性を含む総合簡易情報[日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]
- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (NFPA, 13th ed., 2002; 14th ed, 2010) : NFPA（米国防火協会）による防火指針で、物理化学的危険性に関するデータ

を収載

- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典
- GESTIS : ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- ChemID : US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]。
- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) : US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB) : NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) : ECB（欧州化学品庁）の化学物質データベース [http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=dat]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012) : Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）: OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004, 12th edition, 2012) : Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

さらに、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質か否かについて以下により確認し、評価物質の場合には利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC) : IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) : IPCS による EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書

[http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]
EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EU による化学物質のリスク評価書
[http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=ora]

- Screening Information Data Set (SIDS)：OECD の化学物質初期評価報告書 [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html あるいは、http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx]
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2010 版)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍 [http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む） [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google Scholar (Google-S)：Google 社による文献検索サイト [http://scholar.google.com/]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]
- Yahoo：Yahoo 社によるネット情報検索サイト [http://www.yahoo.co.jp/]

2.3. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、17th ed, 2011; 18th ed, 2013)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev17/17files_e.htm, および http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/1files_e.html]
- ESIS (European chemical Substances Information System)：ECB の化学物質情報提供システム（EU-Annex VI/EU GHS 分類） [http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=cla]

3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質の国際的評価文書として SIDS が認められた。また、本邦の環境省による「化学物質の環境リスク初期評価」文書（環境リスク、http://www.env.go.jp/chemi/report/h24-01/pdf/chpt1/1-2-2-15.pdf）も認められた。本報告書には、各資料をそれぞれ添付した。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC	：なし	・ ATSDR	：なし
・ NFPA	：なし	・ CICAD	：なし
・ CRC (資料 1)	：あり	・ EURAR	：なし
・ Merck	：なし	・ ACGIH (資料 8)	：あり
・ GESTIS (資料 2)	：あり	・ EHC	：なし
・ ChemID(資料 3)	：あり	・ SIDS (資料 9)	：あり
・ RTECS (資料 4)	：あり	・ MAK	：なし
・ HSDB (資料 5)	：あり	・ JECDB	：なし
・ IUCLID (資料 6)	：あり	・ TDG (資料 10)	：あり
・ SAX (資料 7)	：あり	・ ESIS (資料 11)	：あり
・ Patty	：なし	・ 環境リスク（資料 12）	：あり

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名：ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタン、
メチレンビス(1,4-シクロヘキシレン)＝ジイソシアネート、
1,1-メチレンビス(4-イソシアネートシクロヘキサン)、
4,4’-メチレンジシクロヘキシル ジイソシアナート、
メチレンビス(4-シクロヘキシルイソシアネート)、
ジシクロヘキシルメタンジイソシアネート

英名：Bis(4-isocyanatocyclohexane-1-yl)methane,
Methylenebis(1,4-cyclohexylene)diisocyanate,
1,1-Methylene bis(4-isocyanatocyclohexane),
4,4’-Methylenedicyclohexyl diisocyanate,
Methylene bis(4-cyclohexylisocyanate)

3.1.2. 物質登録番号

CAS：5124-30-1
RTECS：NQ9250000

UN TDG：2206
ICSC：未収載
EC (Annex VI Index)：225-863-2 (615-009-00-0)

3.1.3. 物性

分子式：$C_{15}H_{22}N_2O_2$
分子量：262.3
構造式：図 1
外観：無色透明～薄い黄色の液体
密度：1.07 g/cm^3 (20℃)
沸点：251℃
融点：19.5～21.5℃
引火点：200℃
蒸気圧：2.13 x 10^{-5} hPa (0.21 Pa) (25℃)
相対蒸気密度（空気＝1）：9.0
水への溶解性：緩徐な加水分解（半減期約 2 時間）
オクタノール/水 分配係数 (Log P)：－（緩徐な加水分解）
その他への溶解性：アセトンに可溶
安定性・反応性：水と反応。50℃以上で緩徐な重合。
換算係数： 1 ppm = 10.72 mg/m^3 (= 0.0107mg/L [1 気圧 25℃]

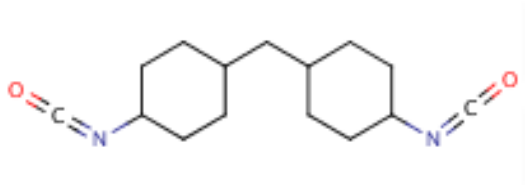

図 1

3.1.4. 用途

塗装剤や接着剤の結合剤や硬化剤として、また、ポリウレタンの原料として使用される。エラストマー（台車の車輪やベルトコンベアのベルト等）の生産にも用いられる。

3.2. 急性毒性に関する情報

GESTIS（資料 2)、ChemID（資料 3)、RTECS（資料 4)、HSDB（資料 5)、IUCLID（資料 6)、SAX（資料 7)、ACGIH（資料 8）及び SIDS（資料 9）に記載された急性毒性情報を以下に示す。なお、IUCLID については、当該情報は基本的には SIDS に収載されており、重複するため本情報一覧からは割愛した。

3.2.1. GESTIS（資料 2）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	9900 mg/kg	1
ウサギ	経皮	>10 g/kg	RTECS
ラット	吸入	LCLo: 20 ppm/5H (= 0.214 mg/L/5H) ⇒ 0.268 mg/L/4H #1	ACGIH
モルモット	吸入	4.7 ppm/1H (= 0.05 mg/L/1H) ⇒ 0.0125 mg/L/4H #1	RTECS

#1: 1 ppm = 0.107 mg/L（25℃）より。また、本物質の蒸気圧が 0.21 Pa (25℃)であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 0.00021 kPa / 101 kPa =2.08 ppm (= 22.3 mg/m^3 = 0.0223 mg/L)と計算される。したがって、本物質の曝露はミストによるものと推察される。さらに、ミスト曝露による 5 時間値 0.214 mg/L/5H あるいは 1 時間値 0.05 mg/L/1H は、4 時間曝露ではそれぞれ 0.268 mg/L/4H あるいは 0.0125 mg/L/4H と換算される。

3.2.2. ChemID（資料 3）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	9900 mg/kg	1
ウサギ	経皮	>10 g/kg	1
ラット	吸入	LCLo: 20 ppm/5H #1	ACGIH
モルモット	吸入	51 mg/m^3/1H #1	2

#1: 3.2.1 項参照

3.2.3. RTECS（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	9900 mg/kg #1	1
ウサギ	経皮	>10 g/kg	2
ラット	吸入	LCLo: 20 ppm/5H #1	ACGIH
ラット	吸入	LCLo: 431 mg/m^3/4H (= 0.431 mg/L/4H) #2	3
モルモット	吸入	51 mg/m^3/1H #1	2

#1: 3.2.1 項参照

#2: 文献 3 によると、本値は LC_{50} としている。なお、本知見は 3.2.7 項に記載の知見と同知見である。

3.2.4. HSDB（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	9900 mg/kg	SAX
ラット	経口	1065 mg/kg #1	IUCLID
マウス	経口	1000 mg/kg #2	SAX

ウサギ	経皮	>10 g/kg	IUCLID
ラット	吸入	0.295 mg/L/4H (雄) #3	IUCLID
ラット	吸入	0.307 mg/L/4H (雌) #3	IUCLID
モルモット	吸入	0.051 mg/L/1H #4	IUCLID

#1: コーン油を媒体とした 25%溶液

#2: 現行の SAX には本知見はなく、他の情報源にも記載がないことから、引用間違いと思われる。

#3: エアロゾルによる頭部曝露。Technical grade 使用。

#4: 3.2.1 項参照

3.2.5. SAX（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	9900 mg/kg	ACGIH
ウサギ#1	吸入	20 ppm/5H #1	ACGIH

#1: ACGIH ではラットの知見として記載されており、ウサギは引用間違いと思われる。3.2.1 項参照。

3.2.6. ACGIH（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	9900 mg/kg	4
ウサギ	経皮	>10 g/kg	4
ラット	吸入	LCLo: 20 ppm/5H #1	5

#1: 3.2.1 項参照

3.2.7 SIDS（資料 9）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	9900 mg/kg #1	1
ラット	経口	>11 g/kg #2	6
ウサギ	経皮	>10 g/kg #3	1
ラット	吸入	434 mg/m^3/4H (= 0.434 mg/L/4H) #4	7
ラット	吸入	295 mg/m^3/4H (雄) (= 0.295 mg/L/4H) #5 307 mg/m^3/4H (雌) (= 0.307 mg/L/4H)	8
モルモット	吸入	0.051 mg/L/1H (IUCLID より) #6	2 #6

#1: 1 群 5 例のラット（雌雄各 2～3 例）を用い、コーン油による 50%懸濁溶液で、6310、7940、10000 および 12600 mg/kg の用量を投与した。死亡例は 7640 mg/kg 以上で認められ（それぞれ 0、1、3、4 例の死亡）、LD_{50} 値は 9900 mg/kg と算出された。

#2: 雄ラットを用い、670、2250、3400、5000、7500 および 11000 mg/kg の用量を投与したが、死亡は認められなかった。

#3: 1 群 1 例の雄あるいは雌ウサギを用い、コーン油による 50%懸濁溶液で、1000、1580、2510、

3980、6310 および 10000 mg/kg の用量を 24 時間閉塞適用したところ、死亡例は認められなかった。

#4: 1 群 10 例（雌雄各 5 例）のラットを用い、実測濃度 151、388、418、552、730、865 および 1352 mg/m^3 のエアロゾルを 4 時間鼻部曝露し、2 週間観察した。90%の粒子が 3 µm 以下で、動力学的中央粒子径は 1.4 µm であった。388 mg/m^3 以上で死亡例が認められ、4 時間 LC_{50} 値は 434 mg/m^3（95%信頼限界 355- 533 mg/m^3）と算出された。試験は、OECD TG 403 に準拠し、GLP にて実施された。死亡例数の詳細は、雄でそれぞれ 0/5、2/5、2/5、5/5、4/5、2/5 および 5/5 例で LC_{50} 値は 456 mg/m^3 と算出され、雌ではそれぞれ 0/5、2/5、2/5、4/5、5/5、5/5 および 5/5 例で LC_{50} 値は 431 mg/m^3 と算出された。なお、RTECS における LCLo 値 431 mg/m^3/4H は文献 3 では LC_{50} 値としており、これは本試験の雌の知見と思われる。

#5: 1 群雌雄各 10 例のラットを用い、目標濃度(実測濃度)500 (191)、750 (113)、1000 (307)、1240 (288)、1500 (340)および 1750 (608) mg/m^3 のエアロゾルを 4 時間頭部曝露し、2 週間観察した。動力学的中央粒子径は 2 µm 以下であった。試験は、GLP にて実施された。死亡例数の詳細は、113、191、288、307、340 および 608 mg/m^3 において、雄でそれぞれ 1/10、0/10、5/10、3/10、7/10 および 10/10 例で LC_{50} 値は 295 mg/m^3（95%信頼限界 221- 380 mg/m^3）と算出され、雌ではそれぞれ 0/10、0/10、3/10、4/10、9/10 および 10/10 例で LC_{50} 値は 307 mg/m^3（95%信頼限界 268- 327 mg/m^3）と算出された。

#6: 本知見は SIDS（Dossier を含む）では引用されておらず、IUCLID において認められた。ここに記載した以上の情報は認められなかった。

3.2.7. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 5124-30-1 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1 GESTIS（資料 2）

モルモット皮膚への 5%溶液の適用は発赤と腫脹を生じた（ACGIH）。

ウサギ眼への 0.1 mL の適用は、洗浄した場合、軽微な刺激性を示しただけであったが、24 時間適用では強い損傷を示した（RTECS）。

3.3.2 RTECS（資料 4）

ウサギ皮膚の標準ドレイズ試験において、0.5 mL の 24 時間適用は中等度の刺激性を示した（文献 1）。

ウサギ眼への 0.1 mL の 24 時間適用は、強い刺激性を示した（文献 1）。

3.3.3. HSDB（資料 5）

OECD TG 404 に従ったウサギ皮膚刺激性試験では、中等度の刺激性を示し、一次皮膚刺

激性指数は 4.2 であった。24 時間閉塞適用したウサギ皮膚試験においても中等度の刺激性を示し、刺激性指数は 5.5 であった。なお、後者の試験物質純度は約 92%であった(IUCLID)。

3.3.4 ACGIH（資料 8）

本物質は強い皮膚および眼刺激性物質であり、モルモット皮膚への 5%の適用は強い紅斑と浮腫を生じ、ウサギへの 0.1 mg の適用は、強い反応を示した（文献 4)。

3.3.5. SIDS（資料 9）

OECD TG 404 に従って適切に実施された 2 つの非 GLP 試験があり、いずれも 1 群 6 例の雄ウサギを用い、液体あるいは固体の被験物質について、無傷剃毛皮膚に 4 時間閉塞適用した。皮膚刺激性はドレイズ法により 4、24、48、72 時間後および 8 日後に評価した。一次刺激性指数は、紅斑と浮腫に関し 24 時間時点と 72 時間時点のスコアをもとに算出した。これらの試験で、皮膚刺激性指は液体で 4.2、固体で 3.6 を示し（指数最高値は 8.0、中等度刺激性は 3.1～5.0)、本物質は皮膚に対し中等度の刺激性を有すると考えられた。観察終了時点（8 日後）で、皮膚表層の落屑が認められた（文献 9、10)。

OECD TG 404 に従って実施した別の試験では、1 例のみの動物を用い 4 時間の半閉塞適用を行い、強い刺激性を認めた。24、48 および 72 時間のドレイズスコアを平均値算出のために用いた。紅斑/痂皮の平均値は 2.7（最大値 4）で、浮腫の平均値は 1.3（最大値 4）であった。14 日後には、曝露皮膚領域の表皮は、部分的に剥離が見られた（文献 11)。

さらに、1996 年に 3 分間、1 時間および 4 時間の半閉塞適用による皮膚刺激性試験が、3 例のウサギを用いて、GLP にて実施された。本試験では、無希釈の試験物質がウサギ背部の無傷皮膚 3 か所に適用された。いずれの曝露時間ならびに適用部位においても腐食性は認められなかった。皮膚刺激性はすべての適用部位で明白で、非常に軽微なものから明確な紅斑（ドレイズスコア 1～2、最大値 4）ならびに極めて軽微なものから軽微な浮腫（スコア 1～2、最大値 4）であった。21 日後までに、すべての浮腫の兆候は弱まったが、1 例のみ適用部位における極めて軽微な紅斑が認められた。しかし、21 日後には、皮膚の肥厚が 2 例の動物の多くの適用部位で見られた（文献 12)。

OECD TG 405 にしたがって実施された 2 つの試験があり、いずれも 1 群 6 例の雄ウサギを用い、眼の結膜嚢に液体あるいは固体の本物質を点眼した。右眼は点眼 30 秒後に生理食塩液で洗浄し、左眼は無処置とした。眼刺激性はドレイズ法で評価した。これらの試験で、24-72 時間の眼刺激性スコアは液体で洗浄・非洗浄ともに 3..0、固体の洗浄/非洗浄では 0.4/6.3 で、刺激性を示さなかった（スコア 0-10 は非刺激性)。しかしながら、各観察時点（24、48、72 時間）での個別の所見は、液体/固体の試験物質とも洗浄/非洗浄にかかわらず明らかな結膜への刺激性を示した。刺激性症状は発赤および結膜浮腫でスコアは 1～2 であった。8 日後までに刺激性の症状は、固体処理の動物では軽減したが、液体処理の動物では 3/6 例に結膜への軽微な影響（スコア 1～2）が認められた。角膜混濁も、洗浄眼では固体液体ともに 3/6 例に、また固体の非洗浄眼では 2/6 例にみられたが、遅くとも 72 時間以内に回復した（文献 13、14)。

3.3.6. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 5124-30-1 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- 国連危険物輸送分類（資料 10）
  2206（ISOCYANATES, TOXIC, N.O.S. or ISOCYANATE SOLUTION, TOXIC, N.O.S.)、Class 6.1 (毒物)、Packing group (容器等級)II/III
- EU GHS 分類（資料 11）
  Acute Tox. 3 * (Toxic if inhaled, *：minimum classification), Skin Irrit. 2 (Causes skin irritation), Eye irrit. 2 (Causes serious eye irritation), Resp. Sens. 1 (May cause allergy or asthma symptoms or breathing difficulties if inhald), Skin Sens. 1 (May cause an allergic skin reaction), STOT SE 3 (May cause respiratory irritation)

4. 代謝および毒性機序

代謝および毒性機序に関する情報は認められなかった。

5. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの

吸入(蒸気)	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの 毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ)	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの 毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの 劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物:ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性 （不可逆的損傷）	刺激性 （可逆的損傷）	軽度刺激性 （可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷 （不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

以下に、得られたビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンの急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源(資料番号)	文献
ラット	経口	1065 mg/kg[#1]	HSDB(5)	IUCLID
ラット	経口	9900 mg/kg	GESTIS(2), ChemID(3), RTECS(4), HSDB(5), SAX(7), ACGIH(8), SIDS(9)	1, 4
ラット	経口	> 11 g/kg	SIDS(9)	6
ウサギ	経皮	>10 g/kg	GESTIS(2), ChemID(3), RTECS(4), HSDB(5), ACGIH(8), SIDS(9)	1, 2, 4
ラット	吸入	0.295 mg/L/4H (雄) 0.307 mg/L/4H(雌)	HSDB(5), SIDS(9)	8
ラット	吸入	0.434 mg/L/4H [0.456mg/L/4H (雄), 0.431 mg/L/4H(雌)]	RTECS(4), SIDS(9)	3, 7
モルモット	吸入	4.7 ppm/1H (= 0.051 mg/L/1H) ⇒ 0.0125 mg/L/4H	GESTIS(2), ChemID(3), RTECS(4), HSDB(5), IUCLID(6)	2

経口投与

ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンのラット急性経口毒性 LD_{50} 値は、1065 mg/kg, 9900 mg/kg および>11 g/kg の 3 件が認められ、いずれも毒劇物に相当する毒性値ではない。最も強い毒性値の 1065 mg/kg は、IUCLID が情報源でそれを HSDB が引用したものであるが、詳細が不明であること、他の情報源での引用が認められないこと、加えて他の 2 件の知見と大きく乖離していることから、信頼性に乏しいと判断された。LD_{50} 値 9900 mg/kg（文献 1）は、最も多くの情報源で引用されており、また SIDS ではキースタディとしている。従って、本知見の信頼性は高いものと判断され、これを代表値として採用した。

以上より、ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンのラット経口投与による LD_{50} 値は 9900 mg/kg で、これは GHS 区分外であり、毒物劇物には相当しない。

経皮投与

本物質の急性経皮毒性 LD_{50} 値は、ウサギによる 1 件（>10 g/kg）のみが認められた（文

献 1)。報告内容も乏しく動物数も 1 群 1 例と少ないが、SISD ではキースタディとしている。他にデータはなく、本知見を代表値として採用することは妥当と判断される。

以上より、ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンのウサギ経皮投与による LD_{50} 値は>10 g/kg で、これは GHS 区分外であり、毒物劇物には相当しない。

吸入投与

本物質の急性吸入毒性 LC_{50} 値は、ラットによる 2 件（0.295(雄)～0.307(雌)mg/L/4H、0.434 mg/L/4H）あるいはモルモットによる 1 件（0.051 mg/L/1H、ミストでの 4 時間換算値で 0.0125 mg/L/4H）が認められた。ラットの試験は、いずれも GLP にて実施されており、特に後者の試験は OECD TG 403 にも準拠しており、信頼性が高い（文献 3、7)。一方、多くの情報源で引用されているモルモットの知見は、詳細が不明であり信頼性も乏しい（文献 2)。2 件のラットの毒性値は類似していることからも、これらの試験の適切性が推察され、OECD TG にも準拠した 0.434 mg/L/4H を代表値として採用することは妥当と判断される。

以上より、ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンのラット吸入投与（ミスト）による LC_{50} 値は 0.434 mg/L/4H で、GHS 区分 2 に該当し、毒物に相当する。

皮膚および眼刺激性

OECD TG 404 あるいは TG 405 に準拠して実施された皮膚あるいは眼刺激性試験において、本物質は皮膚および眼に対する刺激性を示したものの、腐食性あるいは不可逆性を伴うものではなかった（SIDS、資料 9)。

以上より、ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンの皮膚刺激性ならびに眼刺激性は、いずれも GHS 区分 2 に該当し、劇物には相当しない。

既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 9900 mg/kg（GHS 区分外)、経皮で>10 g/kg（GHS 区分外)、吸入（ミスト）で 0.434 mg/L/4H（GHS 区分 2）と判断された。

本物質は、国連危険物輸送分類ではクラス 6.1（毒物)、容器等級 II/III とされている。吸入による容器等級 II の判定基準は、「粉塵/ミストによる吸入 LC_{50} 値が 0.2～2.0 mg/L（GHS 区分 2～4 に該当） 」である。なお、本物質は液体であるが、その蒸気圧の低さから蒸気での曝露は想定されない。また、EU GHS 分類は、Acute Tox. 3 * (Toxic if inhaled, *：minimum classification)であり、吸入毒性は最低でも GHS 区分 3（劇物相当）としている。

したがって、今回の評価における吸入 LC_{50} 値に基づく毒物指定は、国際的分類にも整合したものである。

以上より、ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンを毒物に指定することは妥当と判断される。

5. 結論

- ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50}値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：9900 mg/kg（GHS 区分外）。ウサギ経皮：>10 g/kg（GHS 区分外）、ラット吸入（ミスト）：0.434 mg/L/4H（GHS 区分 2）。
- ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンの吸入急性毒性値は、毒物に相当する。
- ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンは皮膚および眼刺激性物質であるが、劇物相当とされる GHS 区分 1（不可逆的影響）に該当する知見は認められない。
- 以上より、ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタンは毒物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「ビス(4-イソシアナトシクロヘキサン-1-イル)メタン及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案）」を参考資料 1 にとりまとめた。

6. 文献

入手可能であった文献 1、3 および 8 を報告書に添付した。

1. National Technical Information Service. Vol. OTS000555173 [Monsanto Co. (1966). Toxicological investigation of: 4,4´-diisocyanato dicyclohexyl methane. Younger FM Younger Laboratories Monsanto Project Number YO-66-107 June 9, 1966 NTIS/OTS 555173, Doc I.D. 88-920008675 (1992).]
2. National Technical Information Service. Vol. OTS0534736. [Cyanamid Canada Inc. data (1982); NTIS OTS0534736, Doc. I.D. 88–920000287 (1991)]
3. Jutgen Pauluhn, Acute inhalation studies with irritant aerosols: technical issues and relevance for risk characterization, Archives of Toxicology, 78, 243-251, 2004.
4. U.S. Environmental Protection Agency: Generic Health Hazard Assessment of the Chemical Class Diisocyanates. Final Report. EPA Contract No. 68-02-3990. U.S. EPA, Washington, DC (May 5, 1987)
5. E.I. du Pont de Nemours & Co.: Unpublished results. Haskell Laboratory, Newark, DE (1976).
6. DuPont De Nemours & Co (1963). Laboratory Report on Methylene-Bis(4-Cyclohexylisocyanate) with Cover Letter (Sanitized) Sherman H

Haskell Laboratory Report No. 155-63 December 27, 1963; NTIS/OTS 530182, Doc I.D. 86-91000042S (1990). DuPont De Nemours & Co (1963). Acute oral testing with male rats Sherman H Haskell Laboratory Report No. 155-63 December 27, 1963 NTIS/OTS 514959, Doc I.D. 86-870001057 (1988). DuPont De Nemours & Co (1963). Acute oral testing on male rats with Methylene-Bis(4-Cyclohexylisocyanate) Sherman H Haskell Laboratory Report No. 155-63 December 27, 1963 NTIS/OTS 514904, Doc I.D. 86-910001002 (1988). 1

7. Bayer AG (1995a). Pauluhn J. Untersuchungen zur akuten Inhalationstoxizitaet an der Ratte nach OECD-No. 403. Report No. 24490, November 20, 1995.
8. National Technical Information Service. Vol. OTS0515395.[Mobay Chemical Corp. (1985). Acute inhalation study with dicyclohexylmethane 4,4-diisocyanate (Desmodur W) in rats. Sangha GK Study Number 82-041-05 Report No. 642, July 15, 1985 and Mobay Chemical Corp. (1985). Acute inhalation study with dicyclohexylmethane 4,4-diisocyanate (Desmodur W) in rats with cover letter dated 080687 NTIS/OTS 515395, Doc I.D. 86-870001236 (1987).]
9. Bayer AG (1981a). Bericht ueber die Pruefung von Dicyclohexylmethan-4,4-diisocyanat fluessig auf primaere Hautreizwirkung. Schreiber G, Fraunhofer Inst (FHG) April 02, 1981 and Mobay Corp (1981). The evaluation of liquid dicyclohexylmethane-4,4´-diisocyanate for primary skin irritation in rabbits with cover letter dated 072987 NTIS/OTS 515391 Doc I.D. 86-870001232 (1987)
10. Bayer AG (1981b). Bericht ueber die Pruefung von Dicyclohexylmethan-4,4-diisocyanat fest auf primaere Hautreizwirkung. Schreiber G, Fraunhofer Inst (FHG) April 02, 1981 and Mobay Corp (1981). Bericht ueber die Pruefung von Dicyclohexylmethan-4,4-diisocyanat fest auf primaere Hautreizwirkung (HMDI) with cover letter dated 072987 NTIS/OTS 515393 Doc I.D. 86-870001234 (1987).
11. Bayer AG (1994b). Kroetlinger F. Desmodur W, study for skin irritation/corrosion in rabbits. Report No. 22868, February 2, 1994.
12. Bayer Corporation (1996). Acute dermal irritation corrosive study in rabbits in Desmodur W. Wakefiled A Corning Hazleton (CHV) CHV Study No. 17568, July 17, 1996.
13. Bayer AG (1981c). Bericht ueber die Pruefung von Dicyclohexylmethan-4,4-diisocyanat fluessig auf Schleimhautreizwirkung. Schreiber G, Fraunhofer Inst (FHG) April 02, 1981 and Mobay Corp. (1981). Bericht ueber die Pruefung von Dicyclohexylmethan-4,4-diisocyanat fluessig auf Schleimhautreizwirkung with cover letter dated 072987 NTIS/OTS 515390 Doc I.D. 86-870001231 (1987).

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

7. 別添（略）

- 参考資料 1
- 資料 1～12
- 文献 1、3 および 8

以上