平成 27 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：3−イソシアナトメチル−3,5,5−トリメチルシクロヘキシル=イソシアナート

CAS No.：4098-71-9

株式会社　三菱化学テクノリサーチ

平成 27 年 10 月

要約

３－イソシアナトメチル－３，５，５－トリメチルシクロヘキシル＝イソシアナート（別称：イソホロンジイソシアネート、IPDI）の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50}値）はラット経口で4814～5490 mg/kg（GHS区分５又は区分外）、ラット経皮で>7000 mg/kg（GHS区分外）、ラット吸入（ミスト）で0.031 mg/L/4H（GHS区分１）であった。吸入投与（ミスト）による急性毒性値は0.05 mg/L未満であり、毒物に該当する。また、眼に対して強い刺激性（GHS 区分2A）を示し、皮膚に対する腐食性を有し（GHS区分１）劇物に該当する。

これらの分類は国連危険物輸送分類、EU GHS分類とは一致していないが、いずれもOECD試験法ガイドラインに準拠しGLP下で行われた試験で得られたデータに基づくものであり、信頼性が高いと判断される。

以上より、IPDIは毒物に指定するのが妥当と考えられた。

1. 目的

本報告書の目的は、３－イソシアナトメチル－３，５，５－トリメチルシクロヘキシル＝イソシアナートについて、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源

・International Chemical Safety Cards（ICSC）：IPCS（国際化学物質安全性計画）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/dyn/icsc/showcard.home]

・CRC Handbook of Chemistry and Physics（CRC, 88th, 2007-2008）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.）Merck and Company, Incによる化学物質事典

・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、物理化学的情報および急性毒性情報を収載
[http://www.chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/]
・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/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]

2.2 急性毒性及び刺激性に関する情報源

・Registry of Toxic Effects of Chemical Substances（RTECS）：US NIOSH 米国国立労働安全衛生研究所）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。カナダ労働安全センターから有償で提供されている
[http://www.ccohs.ca/products/rtecs/]
・Hazardous Substance Data Bank（HSDB）：NLM TOXNET の有害物質データベース
[http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm]
・Patty's Toxicology（Patty, 5th ed., 2001）：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）： 国立食品医薬品衛生研究所、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]

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/]あるいは、
[http://www.inchem.org/pages/cicads.html]
・EU Risk Assessment Report（EURAR）：EU による化学物質のリスク評価書
[http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation]
・Screening Information Data Set（SIDS）：OECD の化学物質初期評価報告書
「SIDS 初期評価書（SIAR）」、「SIDS Dossier（SIAR を裏付ける個々の Robust Study Summary を含む基本参考文献）」及び「SIDS プロファイル（SIAP、評価のサマリ）から構成される。
[http://webnet.oecd.org/hpv/ui/Search.aspx]あるいは、

[http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html]

・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/substances/indexAZ.asp]

・ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances（ACGIH,7th ed.,2010）: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]

・ECHA REACH Registered Substances：ECHA（欧州化学品庁）が提供する欧州 REACH（化学品の登録、評価、認可および制限に関する欧州議会および理事会規則）に基づく物質登録情報データベース

[http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances]

また、必要に応じ最新情報有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/newtoxnet/toxline.htm]

・PubMed：US NLM の文献検索システム

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed]

・Google Scholar（Google-S）：Google 社による文献検索サイト

[http://scholar.google.co.jp/]

・Google：Google 社によるネット情報検索サイト

[http://scholar.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源

・Recomendation on the Transport of Dagerous Goods, Model Regulations（TDG, 18th ed., 2013）：UNECE（国連欧州経済委員会）による危険物輸送に関する分類

[http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/18files_e.html]

・ECHA C&L Inventory：ECHA が提供する欧州 CLP（物質と混合物の分類、表示及び包装に関する規則）に基づく欧州での有害性分類データベース

[http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database]

3. 結果

上記の情報源に関して、本物質の収載の有無を下表に示す。

情報源	収載有無	情報源	収載有無
ICSC（資料 1）	有	EURAR	無
CRC（資料 2）	有	SIDS（資料 7）	有
Merck	無	EHC	無
ChemID（資料 3）	有	ACGIH（資料 8）	有
GESTIS（資料 4）	有	MAK（資料 9）	無
RTECS（資料 5）	有	REACH 登録（資料 10）	有
HSDB（資料 6）	有	JECDB	無
Patty	無	TDG（資料 11）	有
ATSDR	無	EU GHS 分類（C&L 分類）（資料 12）	有
CICAD	無		

3.1 物理化学的特性

3.1.1 物質名

和名：3－イソシアナトメチル－3，5，5－トリメチルシクロヘキシル＝イソシアナート、イソホロンジイソシアネート

英名：3-isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexyl isocyanate isophorone di-isocyanate, ISOPHORONE DIISOCYANATE, IPDI

3.1.2 物質登録番号

CAS：4098-71-9

UN TDG：2290

EC Number： 223-861-6

EC Index Number： 615-008-00-5

3.1.3 物性

分子式：$C_{12}H_{18}N_2O_2$

分子量：222.3

構造式：図 1

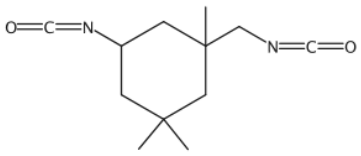

図1

外観：無色～薄い黄色の液体

密度：1.058　g/m^3（20℃）（SIDS）

沸点：310℃（SIDS）

融点：-60℃（SIDS）

引火点：155℃（SIDS）

蒸気圧：0.0635 Pa（20℃）（SIDS）

相対蒸気密度：7.67（air=1）（GESTIS）

水への溶解性： ca. 15 mg/L （23℃）（SIDS）

オクタノール/分配係数（Log P）：ca. 4.75 （calc.）（SIDS）

その他の溶媒への溶解性：エステル、ケトン、エーテル、および芳香族および脂肪族炭化水素と完全に混和。

安定性・反応性：水中で徐々に反応する。酸、アルコール、アミン、塩基、アミド、フェノール、メルカプタンと激しく反応し、中毒、火災や爆発の危険をもたらす（ICSC、GESTIS）。

pH：－

換算係数：1 ppm = 9.08 mg/m^3; 1 mg/m^3 = 0.110 ppm （25℃、760 torr）

3.1.4 用途

ポリウレタン原料、接着剤、表面処理剤

3.2 急性毒性に関する情報

3.2.1 ChemID

動物種	投与経路	LD_{50}（LC_{50}）値	文献
ラット	経口	4825 mg/kg	1
マウス	経口	LDLo: 2500 µL/kg （≒2600 mg/kg）*1	2
ラット	経皮	LDLo: 1 mL/kg（≒1060 mg/kg）*1	2
ラット	吸入	123 mg/m^3 （=0.123 mg/L） *2	3

*1 密度：1.058 g/m^3 を用いて換算した（執筆者換算）。

*2IPDI の蒸気圧が 0.0635 Pa（20℃）であることから、飽和蒸気圧濃度は 0.0635 Pa/（1.01325 Pa×10^5）=6.27×10^{-7} =0.627 ppm（=0.569 mg/m^3）である。この濃度における本物質の状態はミストであると判断される。

3.2.2 GESTIS

動物種	投与経路	LD_{50}（LC_{50}）値	文献
ラット	経口	4830 mg/kg	1
ラット	吸入	0.123 mg/L*1	4

*1 この濃度における本物質の状態はミストであると判断される（3.2.1 項の欄外*2 参照）。

3.2.3 RTECS

動物種	投与経路	LD_{50}（LC_{50}）値	文献
ラット	経口	4825 mg/kg	1
マウス	経口	LDLo: 2500 µL/kg （≒2600 mg/kg）*1	2
ラット	経皮	LDLo: 1 mL/kg（≒1060 mg/kg）*1	2
ラット	吸入	123 mg/m^3/4H （=0.123 mg/L/4H）*2	3

*1 密度:1.058 g/m3 を用いて換算した(執筆者換算)。
*2 この濃度における本物質の状態はミストであると判断される(3.2.1 項の欄外*2 参照)。

3.2.4 HSDB

動物種	投与経路	LD_{50}(LC_{50})値	文献
ラット	経口	(> 1000 mg/kg)*1	5
マウス	経口	(> 2500 mg/kg)*1	5
ラット	経皮	1060 mg/kg	6
ラット	吸入	123 mg/m3/4H (=0.123 mg/L/4H)*2	5

*1 出典として ACGIH(3.2.6 項)が示されているが、ACGIH の文献の引用間違いと思われる。
*2 この濃度における本物質の状態はミストであると判断される(3.2.1 項の欄外*2 参照)。

3.2.5 SIDS*

動物種	投与経路	LD_{50}(LC_{50})値	文献
ラット	経口	> 2645 mg/kg	7
ラット	経口	4814 mg/kg*1	8
ラット	経口	5490 mg/kg*2	9
マウス	経口	> 2645 mg/kg	10
ラット	経皮	>7000 mg/kg*3	11
ラット	吸入	ca. 40 mg/m3/4H (=0.040 mg/L/4H)*4	12, 13, 14
ラット	吸入	31 mg/m3/4H(=0.031 mg/L/4H) *5	15

* 試験の信頼性が 2 以上のものを採用した。
*1: OECD TG401 準拠、LD_{50} 信頼区間は 4295～5395 mg/kg(Dossier より)
*2:LD_{50} 信頼区間は 4850～6215 mg/kg(Dossier より)
*3No animal (= 0/10) died after 24 hours occlusive application of 7000 mg/kg.
*4:エアロゾル暴露, OECD TG403, GLP 準拠
*5: エアロゾル暴露, OECD TG403, GLP 準拠

3.2.6 ACGIH

動物種	投与経路	LD_{50}(LC_{50})値	文献
ラット	経口	(> 1000 mg/kg)	16#1
マウス	経口	(> 2500 mg/kg)	16#1
ラット	吸入	123 mg/m3/4H(=0.123 mg/L/4H)*1	17

*1 この濃度における本物質の状態はミストであると判断される(3.2.1 項の欄外*2 参照)。
#1: 文献 16 を確認したが IPDI に関する急性経口毒性の知見はなく、ACGIH の引用間違いと思われる。

3.2.7 MAK

動物種	投与経路	LD_{50}(LC_{50})値	文献
ラット	吸入	123 mg/m3(=0.123 mg/L)*1	18
ラット	吸入	260 mg/m3/1H (=65 mg/m3/4H=0.065 mg/L/4H)*2	18

*1 この濃度における本物質の状態はミストであると判断される(3.2.1 項の欄外*2 参照)。
*2 この濃度における本物質の状態はミストであると判断される(3.2.1 項の欄外*2 参照)。この場合、260

mg/m^3/1H は 0.065 mg/L/4H に相当する（執筆者換算：(LC_{50}/4H)=(LC_{50}/1H)×1/4 により算出した）。

3.2.8 REACH 登録*

動物種	投与経路	LD_{50}(LC_{50})値	文献
ラット	経口	4814 mg/kg*1	8#1
ラット	経口	>2645 mg/kg	10#2
ラット	経口	5490 mg/kg*2	9#3
ラット	経皮	>7000 mg/kg*3	11#4
ラット	吸入	31 mg/m^3/4H(=0.031 mg/L)*4	15#5
ラット	吸入	ca. 40 mg/m^3/4H(=0.040 mg/L)*5	24

* 試験の信頼性が 2 以上のものを採用した。

*1: 原体投与。95%信頼限界は 4295～5396 mg/kg

*2: 原体投与。95%信頼限界は 4850～6215 mg/kg

*3: 原体投与。OECD TG402 準拠

*4: エアロゾル暴露、OECD TG403, GLP 準拠。95%信頼限界は 28～35 mg/m^3

*5: エアロゾル暴露、OECD TG403, GLP 準拠

#1:一次情報源の詳細は記載されていないが、試験条件等より確認

#2: 一次情報源の詳細は記載されていないが、試験条件等より確認

#3: 一次情報源の詳細は記載されていないが、試験条件等より確認

#4: 一次情報源の詳細は記載されていないが、試験条件等より確認

#5: 一次情報源の詳細は記載されていないが、試験条件等より確認

3.2.9 PubMed

[Isophorone diisocyanate (or 4098-71-9)& Acute toxicity]をキーワードにして PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する適切な情報は得られなかった。

3.3 刺激性に関する情報

3.3.1 ICSC

皮膚に対して腐食性を示し、眼を強く刺激する。エアロゾルは気道を刺激する。

3.3.2 GESTIS

ウサギの眼へIPDI原液を適用した試験では、刺激性無しから刺激性（重度の腫脹、発赤、結膜浮腫、角膜の可逆的変化）がみられた。ウサギの皮膚では重度の刺激性（紅斑、浮腫）に加え、部分的な組織の壊死がみられた（IUCLID）。

3.3.3 HSDB

ヒトボランティアによるエアロゾル暴露による試験では、眼や鼻の粘膜に炎症が生じた。濃度が高くなると眼の粘膜が強く刺激された。

3.3.4 SIDS

皮膚刺激性試験について、OECD TG 404 に準拠した 2 試験がある。

・IPDI原液を雌雄各3例のウサギ皮膚に4時間閉塞適用したところ、皮膚一次刺激指数（PII）は「強い刺激性」とされる6.87（最大8.0）であった。全ての例で観察期間（14日）以内に壊死、潰瘍形成、または瘢痕化のような広範囲の不可逆的組織損傷を生じたため、全体としての結果を「腐食性」とした（文献19）。

・IPDI原液を1例のウサギ皮膚に4時間半閉塞適用した結果、皮膚一次刺激指数は4.5（最大8.0）で「腐食性」であった （文献20）。

・その他の皮膚刺激性試験では、IPDI原液を雄6例のウサギの皮膚に4時間閉塞適用した結果、紅斑と浮腫の平均スコアはそれぞれ1.71（最大4.0）, 2.00（最大4.0）、皮膚一次刺激指数は3.71であったとの報告がある（文献21）。

眼刺激性試験について、OECD TG 405 に準拠した以下の 2 試験がある。

・IPDI原液0.1 mLを6例のウサギの眼に適用した試験で、眼刺激性スコアは9.96（最大110）であった（文献22）。

・IPDI原液0.1 mLを6例のウサギの両眼に適用し片眼のみ洗浄した試験では、結膜の重度の刺激が観察された。洗眼、非洗眼ともに、8日間の観察期間を通して常に高度の結膜浮腫が観察され、程度が軽かった洗眼の角膜損傷は、8日以内にかなり回復した。眼刺激性スコアは非洗眼の場合は36.4/110、洗眼の場合は26.4/110であった（文献23）。

3.3.5 ACGIH

ウサギの皮膚及び眼に対する刺激性は中程度 （moderate）であった。

3.3.6 MAK

IPDI原液0.5 mLをウサギの皮膚に適用した場合、30分後に重度の皮膚刺激を引き起こした（文献18）。

IPDI原液0.05 mLのウサギの眼への適用は粘膜に重篤な損傷を引き起こした （文献18）。

3.3.7 REACH 登録*

・OECD TG 404、GLP に準拠し IPDI 原液 0.5 mL を 1 例のウサギの皮膚に4時間半閉塞適用した結果、皮膚に強い紅斑と浸出液が観察され、7 日以降白から黄色がかった鱗屑と痂皮形成が見られた。1h, 24h, 48h, 72h の皮膚一次刺激指数は 4.5（最大 8）であり、不可逆的であった（文献 20）。

・OECD TG 404 に準拠し IPDI 原液 0.5 mL を雄 6 例のウサギの皮膚に 4 時間閉塞適用した結果、8 日目に重度の肥厚と亀裂表面硬化を伴う高度の皮膚刺激性が観察された。24h, 72h の皮膚一次刺激指数は 5.71（最大 8）であり、不可逆的であった（文献 25）。

・OECD TG 404 に準拠し IPDI 原液 0.5 mL を雌雄 3 例のウサギの皮膚に 4 時間閉塞適用し

た結果、1h, 24h, 48h, 72 h の皮膚一次刺激指数は 6.87（最大 8）であり、不可逆的であった（文献 19）。

・OECD TG 405 に準拠し IPDI 原液 0.1 mL を 6 例のウサギの両眼に適用し片眼のみ洗浄した試験では、、結膜の重度の刺激が観察された。眼刺激性スコアは非洗眼浄の場合は 36.4/110、洗浄眼の場合は 26.4/110 であり、不可逆的であった（文献 23）。

・OECD TG 405 に準拠し IPDI 原液 0.1 mL を雌雄 3 例のウサギの片眼に適用した結果、1h と 24h にかなりの分泌液が観察された。眼刺激性スコアは 9.96 /110 であった（文献 22）。

*試験の信頼性が 2 以上のものを採用した。

3.3.8 PubMed 検索

[Isophorone diisocyanate (or 4098-71-9)& irritation]をキーワードにしてPubMed検索を行ったが、刺激性に関する適切な情報は得られなかった。

3.4 規制分類に関する情報

3.4.1 国連危険物輸送分類

2290（ISOPHORONE DIISOCYANATE）

Class 6.1（毒物）

Packing group（容器等級）III

3.4.2 EU GHS 分類（C&L 分類）

Acute Tox. 3 *（Toxic if Inhaled; *, minimum classification）

Skin Irrit. 2（Causes skin irritation）

Eye Irrit. 2（Causes serious eye irritation）

4. 代謝及び毒性機序

実験動物による代謝に関する有用なデータはない。

ヒトボランティア3人を異なる3濃度（12.1, 17.7, 50.7 μg/m^3）のチャンバーに入れ2時間吸入曝露した。血液及び尿を採取して、アルカリ加水分解後イソホロンジアミンについて分析した。尿中へのイソホロンジアミンの平均排泄率は27%であった。また、平均尿中半減期は2.8時間であった。血中にイソホロンジアミンは検出されなかった。

検索した情報源には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、どれか一つの曝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曝露経路がなく、どれか一つの曝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 を超え 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 を超え 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

劇物:LC_{50} が 500 ppm(4hr)を超え 2,500 ppm(4hr)以下のもの

吸入(蒸気)

毒物:LC_{50} が 2.0 mg/L(4hr)以下のもの

劇物:LC_{50} が 2.0 mg/L(4hr)を超え 10 mg/L(4hr)以下のもの

吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ)

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)を超え 1.0 m/L(4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性及び眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている

(a)皮膚に対する腐食性

劇物:最高 4 時間までの曝露の後試験動物 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

(b)眼等の粘膜に対する重篤な損傷

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様)とは下記の関係となっている。

曝露経路	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	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）
毒物/劇物	劇物	－	－

以下に得られた IPDI の主要動物の急性毒性情報をまとめる。

動物種	投与経路	LD_{50}（LC_{50}）値	情報源	文献
ラット	経口	（>1000 mg/kg）	ACGIH, HSDB	5, 16
ラット	経口	>2645 mg/kg	SIDS（SIAR）, REACH 登録	7, 10
ラット	経口	≧4814 mg/kg	SIDS（SIAR）, REACH 登録	8
ラット	経口	4825（4830） mg/kg （注：()は GESTIS の値）	ChemID, RTECS, GESTIS	1
ラット	経口	5490 mg/kg	SIDS（SIAR）, REACH 登録	9
マウス	経口	（>2500 mg/kg）	ACGIH, HSDB	5, 16
マウス	経口	>2645 mg/kg （=2500 μL/kg）	SIDS（SIAR）	2, 10
ラット	経皮	1060 mg/kg（≒1 mL/kg）	HSDB	6
ラット	経皮	1 mL/kg （≒1060 mg/kg） （LDLo）	ChemID, RTECS	2
ラット	経皮	>7000 mg//kg	SIDS（SIAR）, REACH 登録	11
ラット	吸入	31 mg/m³ （=0.031 mg/L）	SIDS（SIAR）, REACH 登録	15
ラット	吸入	ca. 40 mg/m³ （=0.040 mg/L）	SIDS（SIAR）, REACH 登録	12, 13, 14
ラット	吸入	0.065 mg/L*	MAK	18
ラット	吸入	0.123 mg/L	GESTIS, ChemID, RTECS, HSDB,	3, 5, 17, 18

動物種	投与経路	LD_{50}(LC_{50})値	情報源	文献
			ACGIH, MAK	

*4 時間値への換算値(執筆者換算)

経口投与

IPDIのラット急性経口毒性値(LD_{50})は、4件(>2645, ≧4814, 4825, 5490 mg/kg)が認められたが、いずれも300 mg/kg超であり、毒劇物に該当しない。 SIDS(SIAR)(資料7)においてLD_{50}値は4814～5490 mg/kgとしている。 これは個別の2件のデータ(4814 mg/kgと5490 mg/kg)を採用したものであり、LD_{50}＝4814 mg/kg はOECD TG準拠試験である。両者とも試験の詳細はSIDS(Dossier)(資料7)またはREACH登録(資料10)で確認できることから、IPDIのLD_{50}値はSIDS(SIAR)で示された範囲を採用することとした。

以上より、IPDIのラット経口投与によるLD_{50}値は4814～5490 mg/kgで毒劇物には該当しない。これらの値はGHS区分5または区分外に相当する。

なお、ACGIHは文献の引用間違いの可能性があるため採用しなかった。

経皮投与

IPDIの急性経皮毒性値(LD_{50})値は、ラットによる3件(1060, >1060, >7000 mg/kg)が認められた。LD_{50}値=1060あるいは >1060 mg/kgは原著が確認できないため、妥当性の評価は困難である。SIDS(SIAR)(資料7)において>7000 mg/kgを採用している。試験の詳細はSIDS(Dossier)(資料7)またはREACH登録(資料10)で確認でき、OECD TGに準拠した試験である。数値は確定していないがこれを代表値と採用することは妥当であると判断される。

以上より、IPDIのラット経皮投与によるLD_{50}値は>7000 mg/kgで、毒劇物に該当しない。なおこの値はGHS区分外に相当する。

吸入投与

IPDIの急性吸入毒性値(LC_{50})は、ラットによる4件(0.031 mg/L/4H, ca.0.040 mg/L/4H, 0.065 mg/L/4H, 0.123 mg/L/4H)が認められ、いずれも暴露はミストで実施されており、0.5 mg/L/4Hを下回っている。SIDS(SIAR)(資料7)において、31 mg/m^3/4H(=0.031 mg/L/4H)とca. 40 mg/m^3/4H (=0.040 mg/L/4H)を採用している。2試験ともにOECD TG、GLP準拠試験のため、信頼性は十分高いものと判断される。したがって低い値である0.031 mg/L/4Hを代表値として採用することは妥当と考えられる。なお残りのLC_{50}=0.065 mg/L/4H, 0.123 mg/L/4Hは原著で確認できないために妥当性の判断が困難である。

以上より、IPDIのラット吸入投与によるLC_{50}値は0.031 mg/L/4Hで、毒物に該当する。なおこの値はGHS区分1(ミストでの暴露)に相当する。

皮膚刺激性

SIDS(資料7)とREACH登録(資料10)でまとめられているように、OECD TG 404、GLPに準

拠して実施された2試験がある。一つの試験では、IPDIはウサギ皮膚への原液0.5 mLの4時間適用で、壊死、潰瘍形成、または瘢痕化のような広範囲の不可逆的組織損傷といった腐食性を示し、皮膚一次刺激指数が6.87であった（文献19）。また、もう一つの試験でも腐食性を示し、皮膚一次刺激指数は4.5であった（文献20）。このほか、REACH登録（資料10）にはIPDIはウサギ皮膚への原液0.5 mLの4時間適用で不可逆的な損傷を生じ、皮膚一次刺激指数が5.71（文献25）のデータがある。

認められた知見はいずれも不可逆的な損傷であり腐食性示していることから皮膚刺激性の観点からIPDIは劇物に該当する。なお、これらはGHS区分1に該当する。

眼刺激性

SIDS（資料7）とREACH登録（資料10）でまとめられているように、OECD TG 405 に準拠して実施された試験において、IPDIはウサギの眼への原液0.1 mL適用で強い刺激性を示し、眼刺激スコアが非洗眼の場合は36.4/110、洗眼の場合は26.4/110であった。これはそれぞれGHS区分2Aまたは2Bに相当する。別の試験では、ウサギの眼への0.1 mL適用により、眼刺激性スコアは9.96であった。これはGHS区分外に相当する。SIARの結論の部分では前者を採用しており、眼刺激性スコアからGHS区分では2Aであり、劇物に該当しない。

既存の規制分野との整合性

情報収集および評価により、IPDIの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50}値）は経口で4814 mg/kg～5490 mg/kg（GHS区分5または区分外）、経皮で>7000 mg/kg（GHS区分外）、吸入で0.031 mg/L/4H（GHS区分1）であり、またIPDIは皮膚腐食性であると判断された。

この結果を既存の国連危険物輸送分類及び EU GHS 分類（C&L 分類）との比較を表に示した。今回調査結果は、容易に比較できるように相当する GHS 区分で示した。

粉塵/ミストに関する吸入毒性による容器等級の判定基準は、「容器等級I：LC_{50}値0.2 mg/L/1H以下、容器等級II：LC_{50}値0.2 mg/L/1H超、2.0 mg/L/1H以下、容器等級III：LC_{50}値2.0 mg/L/1H超、4.0 mg/L/1H以下」である。今回得られたラットのLC_{50}は0.031 mg/L/4H(=0.124 mg/L/1H)であり、本基準に基づけば容器等級Iに該当する。

また、腐食性を有する場合、毒性に関する容器等級がIIIであれば、危険性の優先順位から「腐食性」に分類されるべきであるが、「毒性」に分類されていることから、刺激性については不明であるが、少なくとも腐食性は有さないと判断されていると考えられる。

したがって、今回調査結果とは、毒性（容器等級）、腐食性の評価が異なっている。

一方、EU GHS分類（C&L分類）では、最低区分として吸入区分3（吸入すると有毒）、また、皮膚腐食性区分2（皮膚刺激）、眼刺激性区分2（重篤な眼への刺激）に分類されている。今回調査結果とは、皮膚腐食性および吸入毒性の点で評価が異なるが、眼刺激性に関しては同等の分類結果となっている。

なお、REACH登録における分類に関して、申請者は調和分類（上記と同一分類）と自主分類

の両者を掲載し、自主分類では吸入毒性を区分1、皮膚腐食性/刺激性を区分1に変更するとともに、調和分類の修正も必要であり、分類に関する一式書類を所管官庁に送付予定と述べている。この自主分類は吸入毒性、皮膚腐食性、眼刺激性のいずれも今回調査と同評価である。

国連分類、EU GHS分類とも今回調査と異なった評価であり、その理由は不明であるが、今回調査で認められた試験データが反映されていない可能性が高い。

今回調査で認められ採用した試験データは、いずれもOECD試験法ガイドラインに準拠し、GLP下で行われた試験で得られたものであり、信頼性は高いと判断され、また、EU GHS分類が、今後、今回調査と同分類に変更される可能性もあり、今回の評価における吸入毒性及び腐食性に基づくIPDIの毒物指定は妥当と考えられる。

以上より、今回の評価における吸入毒性に基づくIPDIの毒物指定はEU GHS分類(C&L分類)と一部整合しないが国連危険物輸送分類とは合致しており、妥当と考えられる。

項目	今回評価(相当するGHS区分)	国連分類	EU GHS分類(C&L分類)	
			Hazard Class /Category Code	Health hazard statements
急性毒性(経口)	区分5又は区分外	毒物		
急性毒性(経皮)	区分外			
急性毒性(吸入:蒸気)	分類できない			
急性毒性(吸入:粉塵、ミスト)	区分1		Acute Tox. 3 *	Toxic if Inhaled
皮膚腐食性/刺激性	区分1		Skin Irrit. 2	Causes skin irritation
眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性	区分2A		Eye Irrit. 2	Causes serious eye irritation

* minimum classification

6. 結論

・IPDIの急性毒性値(LD_{50}/LC_{50}値)及びGHS分類区分は以下の通りである;

ラット経口:4814～5490 mg/kg以上(GHS区分5又は区分外)

ラット経皮:>7000 mg/kg(GHS区分外)

ラット吸入:0.031 mg/L/4H(GHS区分1)

・IPDIの経口及び経皮経路の急性毒性値は毒劇物に該当しない。

・IPDIの吸入投与による急性毒性値は毒物に該当する。

・IPDIは皮膚に対する腐食性物質であり、劇物に該当する(GHS区分1)。

・IPDIは眼に対する損傷性を誘発したが、可逆的であった(GHS区分2A)。

・以上より、IPDIは毒物に指定するのが妥当と考えられる。

7. 文献

1 National Technical Information Service. Vol. OTS0530238

2 National Technical Information Service. Vol. OTS0528418

3 "Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices," 5th ed., Cincinnati, OH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc., 1986Vol. 5, Pg. 334(86), 1986.

4 Toxicological Data, compiled by the National Institute of Health（NIH), USA, selected and distributed by Technical Database Services（TDS), New York, 2009

5 American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the TLV's and BEI's with Other World Wide Occupational Exposure Values. CDROM Cincinnati, OH 452404148 2010.

6 Lewis, R.J. Sr.（ed）Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ. 2004., p. 2142

7 Bayer AG: Kimmerle G（1968). Isophorondiisocyanat - toxikologische Untersuchungen. Report 908（unpublished).

8 IBR（International Bio-Research)（1976). Akute Toxizitätsprüfung von "3-Isocyanatomethyl-3.5.5-trimethylcyclohexyl isocyanat" nach oraler Applikation an der Ratte. Report 1 - 4 - 382/1 - 76（unpublished).

9 Thyssen（1976). Bestimmung der akuten Toxizität（LD50), Substanz 3-Isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylisocyanat（IPDI). Bayer AG short report, July 23, 1976（unpublished).

10 Kimmerle G（1968). Isophorondiisocyanat - toxikologische Untersuchungen. Report 908（unpublished). Bayer AG（Wuppertal).

11 Hüls AG（1985). Akute dermale Toxizität von Isophorondiisocyanat（IPDI）für Ratten. Report No. 0385（unpublished).

12 Bayer AG（1995a). Isophorondiisocyanat - study on acute inhalation toxicity in rats according to OECD No. 403（English translation from the German). NTIS/OTS Microfiche 0558208, Doc 86-960000068.

13 Bayer AG（1995b). Isophorondiisocyanat - study on acute inhalation toxicity in rats according to OECD 403. Report No. 24245. Bayer AG, Wuppertal（unpublished).

14 Bayer AG（1995c). Support: isophorondiisocyanat - study on acute inhalation toxicity in rats according to OECD No. 403. NTIS/OTS Microfiche 0537597-1, Doc 86-960000012.

15 RCC（Research & Consulting Company Ltd.)（1988). 3-Isocyanatomethyl-3.5.5-trimethylcyclohexylisocyanat - 4-hour acute inhalation toxicity study in rats. Report No. 094320（Hüls AG, unpublished).

16 Roth, A: Berufs-Dermatosen 24:7（1976).

17 Lewis, Sr., R.J.（Ed.): Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th ed. In: Comprehensive Chemical Contaminants Series CD-ROM. Van Nostrand Reinhold, New York（1997).

18 Kimmerle G（1968）Unveröffentl. Untersuchungen 1968, Institut für Toxikologie der Farbenfabriken Bayer AG（Unpublished Studies, Institute of Toxicology of the Bayer AG Farbenfabriken/ Dyestuffs Factories)（German), 56 Wuppertal-Elberfeld

19 Hüls AG（1984). Prüfung der akuten Hautreizwirkung von Isophorondiisocyanat (IPDI). Report No. 0290（unpublished).

20 Krötlinger F（1994）. Isophorondiisocyanat, study for skin irritation/corrosion in rabbits. Report No. 22961（unpublished）. Bayer AG（Wuppertal）
21 Mobay Chemical Corporation（1987）. The evaluation of isophorone diisocyanate for primary skin irritation in rabbits, NTIS/OTS Microfiche 0515403, Doc 86-870001244.
22 Hüls AG（1984 ）. Prüfung der akuten Augen- und Schleimhautreizwirkung von Isophorondiisocyanat（IPDI）. Report No. 0291（unpublished）
23 Schreiber G（1981）. Data of FhG, Bericht über die Prüfung von Isophorondiisocyanat auf Schleimhautreizwirkung. Communication of April 2, 1981（at the request of Bayer AG））
24 Study Report（1995）:詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
25 Study Report（1987）:詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)

8. 別添(略)

➢ 資料1、3、4、6、7、9～12

以上