平成 29 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−イソシアナトフェニル）メタン

CAS No.：101-68-8

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部

平成 30 年 3 月

要　約

ビス（4-イソシアナトフェニル）メタン（別名：4,4'-メチレンジフェニル＝ジイソシアナート、4,4'-MDI）の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は、ラット経口で>2000 mg/kg（GHS 区分外）、ウサギ経皮で>2000 mg/kg（GHS 区分外）、ラット吸入で 0.559 mg/L/4H（GHS 区分 3）であった。4,4'-MDI の急性毒性値は、吸入経路において劇物に相当する。4,4'-MDI は皮膚や眼に対し腐食性を示さない。以上より、4,4'-MDI は劇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（EU GHS）ともほぼ合致している。

1.　目的

本報告書の目的は、4,4'-MDI 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

情報・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評価した。

情報・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、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、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 20 の情報源を調査した。

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]
- 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

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]。

- 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.jsp] あるいは[http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.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]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- 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
- 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]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) : IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書[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[ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing Substances Regulation (ESR), http://echa.europa.eu/web/guest/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[http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx、http://www.inchem.org/pages/sids.html 、あるいはhttp://www.inchem.org/]
- 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]
- REACH Document (REACH)：各企業により作成された REACH（欧州の化学物質規

制制度）用登録提出文書［http://echa.europa.eu/information-on-chemicals あるいは http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances］

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した：

- 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］
- 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

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：Google 社によるネット情報検索サイト［http://www.google.co.jp/］

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、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/rev18/1files_e.html］
- EU C&L Inventory database (EUCL)：ECHA の化学物質分類・表示情報（Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類）提供システム［http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database］

3. 結果

認められた各資料を本報告書に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、4,4'-MDI の国際的評価文書等として ACGIH、CICAD、EURAR、SIDS（SIAP として）、MAK および REACH が認められた。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC （資料 1)	: あり	・ EURAR (資料 9)	: あり
・ CRC （資料 2)	: あり	・ SIAP (資料 10)	: あり
・ Merck	: なし	・ MAK （資料 11)	: あり
・ ChemID (資料 3)	: あり	・ REACH (資料 12)	: あり
・ GESTIS (資料 4)	: あり	・ TDG	: なし
・ RTECS (資料 5)	: あり	・ EUCL (資料 13)	: あり
・ HSDB (資料 6)	: あり	・ 16112 の商品（資料 14)	: あり
・ ACGIH (資料 7)	: あり		
・ ATSDR	: なし		
・ CICAD(資料 8)	: あり		

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名：ビス（4-イソシアナトフェニル）メタン、4,4'-メチレンジフェニル＝ジイソシアナート

英名：Bis(4-isocyanatophenyl)methane, 4,4'-Methylenediphenyl diisocyanate

3.1.2. 物質登録番号

CAS：101-68-8

UN TDG：－

EC (Index)：202-966-0 (615-005-00-9)

3.1.3. 物性

分子式：$C_{15}H_{10}N_2O_2$ / $OCNC_6H_4CH_2C_6H_4NCO$

分子量：250.3

構造式：図 1

外観：白～淡黄色の結晶または薄片

密度：1.18 g/cm^3 (20℃)

沸点：>300℃（1 気圧）

融点：39～43℃

引火点：196℃（c.c.)

蒸気圧：<0.001 Pa (20℃)

相対蒸気密度（空気＝1）：8.6

水への溶解性：分解する [1.5 mg/L (25℃、推定)]

オクタノール/水分配係数（Log P)：5.22 (25℃)

その他への溶解性：アセトン、ベンゼン、オクタン、ケロシンに可溶

安定性・反応性：水と反応し、不溶性ポリ尿素を生成；酸、アルコール、アミン、塩基、酸化剤と激しく反応

換算係数：1 mL/m^3 (ppm) = 10.22 mg/m^3, 1 mg/m^3 = 0.098 ppm (1 気圧、25℃)

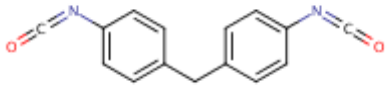

図 1

3.1.4. 用途

接着剤、塗料、スパンデックス繊維、合成皮革、ウレタンエラストマーの原料などに用いられる。

3.1.5. MDI の異性体

4,4'-MDI はメチレンジフェニル=ジイソシアナート（methylenediphenyl diisocyanate, MDI）と称される物質の異性体の 1 つである。4,4'-MDI の他 2,4'-MDI (CAS: 5873-54-1)、2,2'-MDI（CAS: 2536-05-2）があり、これら異性体を規定しないものは MDI（CAS: 26447-40-5）である（generic MDI)。また、MDI には重合体（CAS: 9016-87-9 ; polymeric MDI）がある。一般的に、4,4'-MDI の組成は 4,4'-MDI が>97%、2,4'-MDI が 1.5～2.5%、2,2'-MDI が>0.5%であり、重合体(polymeric MDI)の組成は 4,4'-MDI が 40～50%、2,4'-MDI が 2.5～4.5%、2,2'-MDI が 0.1～0.2%、各種重合体（homologues MDI 混合物）が 50～60%とされる。

3.2. 急性毒性に関する情報

ChemID（資料 3)、GESTIS（資料 4)、RTECS（資料 5)、HSDB（資料 6)、ACGIH（資料 7)、CICAD（資料 8)、EURAR（資料 9)、SIDS/SIAP（資料 10)、MAK（資料 11)、REACH（資料 12）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 3)

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	9200 mg/kg	1
マウス	経口	2200 mg/kg	2
ラット	吸入	178 mg/m^3 #1	3

#1：曝露時間不明。

3.2.2. GESTIS（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	9200 mg/kg	1
ラット	経口	31600 mg/kg #1	資料 8&9
ウサギ	経皮	>10000 mg/kg #2	4、資料 9
ラット	吸入	>2240 mg/m^3/H (⇒ 0.56 mg/L/4H) #3	資料 11

#1：コーンオイルによる 4,4'-MDI の 25%溶液を使用。

#2：コーンオイルによる MDI（詳細不明）の 25%溶液を使用。

#3：ラット 10 例に 4,4'-MDI のエアロゾル（MMAD 4.9 μm）を 2240 mg/m^3 の濃度で 1 時間曝露させた結果、ラット 1 例の死亡が認められた。4 時間曝露値は、2.24 × 1/4 = 0.56 mg/L/4H と換算された。

3.2.3. RTECS（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	9200 mg/kg	1
マウス	経口	2200 mg/kg	2
ラット	吸入	178 mg/m^3 #1	3

#1：曝露時間不明。

3.2.4. HSDB（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	吸入	雄 369 mg/m^3/4H；雌 380 mg/ m^3/4H #1	資料 7

#1： 4,4'-MDI の蒸気圧が 0.001 Pa 未満 (20℃)であることから、飽和蒸気濃度は $10^6 \times 0.000001$ kPa / 101 kPa = 0.0099 ppm (0.0001 mg/L)未満と計算される。したがって、試験濃度 2.24 mg/L の曝露はミスト曝露と推察される。

3.2.5. ACGIH（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	吸入	雄 369 mg/m^3/4H；雌 380 mg/m^3/4H #1	5

#1：3.2.4 参照。

3.2.6. CICAD（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	31600 mg/kg #1	6

#1：コーンオイルによる 4,4'-MDI の 25%溶液を使用。

3.2.7. EURAR（資料 9）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	>2000 mg/kg #1	7
ラット	経口	>31600 mg/kg #2	6
ウサギ	経皮	10000 mg/kg #3	6
ラット	吸入	雄 369 mg/m^3/4H；雌 380 mg/m^3/4H #4	5
ラット	吸入	172－187 mg/m^3/H の範囲内#5 (⇒ 43－46.8 mg/m^3/4H の範囲内)	9

#1：雄雌を用い、generic MDI（CAS 26447-40-5、媒体:ピーナツオイル）を 2000 mg/kg の用量で投与し、14 日間観察した。死亡例は雌雄共に認められなかった。

#2：コーンオイルによる 4,4'-MDI の 25%溶液を 31600 mg/kg まで投与した結果、最高用量で 1 例が死亡した。なお、EURAR では一覧表で LD_{50} 値としている。

#3：コーンオイルによる MDI の 25%溶液による。

#4：雌雄を用い、MDI 混合物の 45%溶液（媒体：キシレン:エチレングリコールアセテート＝1:1）を 4 時間曝露し（エアロゾル）、4 週間観察した。

#5：1 群雄雌各 6 例を用いて 4,4'-MDI を 0.6、81、162 および 172 mg/m^3 の濃度で 1 時間曝露（エアロゾル）したが、死亡は認められなかった。187 mg/m^3 では 4 例の死亡が認められた。LC_{50} 値は 172－187 mg/m^3/H の間と考えられた。同濃度範囲は 43－46.8 mg/m^3/4H と換算される。

3.2.8. SIDS (SIAP)（資料 10）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	>10000 mg/kg #1	－
ウサギ	経皮	>10000 mg/kg #1	－
ラット	吸入	490 mg/m^3/4H (⇒ 0.49 mg/L/4H) #1, 2	－

#1：MDI として。

#2：CICAD（資料 8）および EURAR（資料 9）によれば、本知見は polymeric MDI による。

3.2.9. REACH（資料 12）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	>2000 mg/kg #1	7
ラット	経口	>31600 mg/kg #2	6
ウサギ	経皮	10000 mg/kg #3	6
ラット	吸入	雄 368 mg/m^3/4H；雌 559 mg/m^3/4H #4	9
ラット	吸入	>2.24 mg/L/H (⇒ >0.56 mg/L/4H) #5	10
ラット	吸入	0.178 mg/L/H (⇒ 0.0445 mg/L/4H) #6	11
ラット	吸入	雄 0.369 mg/L/4H；雌 0.38 mg/L/4H #7	5

#1：1 群雄雌各 5 例を用い、Desmodur VP PU 1806 を 2000 mg/kg（媒体:ピーナツオイル）の用量

で投与し、14 日間観察した。試験は 84/449/EEC に従い、GLP にて実施された。死亡例は、雌雄共に認められなかった。なお、本試験で用いられた Desmodur VP PU 1806 の組成は、別途検討された皮膚/眼刺激性試験の報告によると 4,4'-MDI 45.72%、2,4'-MDI 53.60%、2,2'-MDI 0.64%である。

#2：雄雌を用い,、コーンオイルによる MDI の 25%溶液を 31600 mg/kg までの用量で投与した。最高用量で 1 例の死亡が認められた。

#3：コーンオイルによる MDI の 25%溶液を適用。

#4：1 群雄雌各 5 例を用いて 4,4'-MDI (98.4% 4,4'-MDI; 1.6% 2,4'-MDI, <0.01% 2,2'-MDI および <0.01% by-product)を 300、354.2、399.2、500 および 553.8 mg/m^3 の濃度で 4 時間曝露し（液体エアロゾルによる鼻部暴露）、14 日間観察した。試験は OECD TG 403 に従い、GLP にて実施された。死亡例は、それぞれ雄で 0/5、3/5、5/5、3/5 および 4/5 例、雌で 0/5、2/5、2/5、0/5、および 4/5 例であった。LC_{50} 値は、雄 368 mg/m^3/4H、雌 559 mg/m^3/4H と算出された。

#5：1群雌雄5例を用いて4,4'-MDI (98.7%, 1.3% 2,4'-MDI)を2.24 mg/Lの濃度で1時間曝露し（液体エアロゾルによる鼻部暴露）、14日間観察した。試験はOECD TG 403に従い、GLPにて実施された。死亡例は、雄には認められなかったが、雌では1例に認められた。LC_{50}値は、>2.24 mg/L/Hと算出され、4時間曝露値は、>0.56 mg/L/4Hと換算された。

#6：1 群雄各 6 例を用いて MDI を 0.0006、0.081、0.162、0.172、0.187、0.563 および 1.53 mg/L の濃度で 1 時間曝露し（蒸気（予定）による全身曝露）、14 日間観察した。試験は OECD TG 403 に類似した方法に従い実施された。死亡例は、0.187 mg/L 以上で認められ、それぞれ 4/6、6/6 および 6/6 例であった。LC_{50} 値は 0.178 mg/L/H (⇒ 0.0445 mg/L/4H、ミストとして換算)と算出された。飽和蒸気濃度および曝露チャンバー内に霧が認められたことから、MDI は蒸気としてではなくエアロゾルとして存在していたと推察し、粒子サイズの測定を行っていないため、この試験は信用できないとされた。

#7：雌雄を用い、MDI 混合物の 45%溶液（媒体：キシレン:エチレングリコールアセテート＝1:1）を 4 時間曝露し（エアロゾルによる全身曝露）、4 週間観察した。LC_{50} 値は、雄 0.369 mg/L/4H、雌 0.38 mg/L/4H と算出された。

3.2.10. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 101-68-8 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する新た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. GESTIS（資料 4）

初期の動物試験では、4,4'-MDI は皮膚および眼に軽度から中程度の刺激性を示した。一方、OECD TG405 および 404 に従い実施された近年の試験では、4,4'-MDI は眼に対して刺激性を示さなかったが、皮膚には強い刺激性を示した。

3.3.2. RTECS（資料 5）

ウサギ眼を用いた標準ドレイズ試験において 100 mg を適用した結果、中等度の刺激性を示した（文献 1）。

3.3.3. EURAR（資料 9）

- 皮膚

MDI 0.5mL を雌 6 例のウサギ皮膚に 4 時間、半閉塞適用して 14 日間観察し、ドレイズ法にて評価した。平均刺激性指数は、紅斑/痂皮で 2.1、浮腫で 1.5 を示し、重度の刺激性と判断された（文献 12）。

別の試験で 4,4'-MDI 0.5 mL を雄 6 例のウサギ皮膚に 4 時間、閉塞適用した。刺激性指数は、0.9（0.6～3.0 は軽度刺激性と評価）を示し、軽度刺激性と判断された（文献 13）。

2 つのロットの MDI（約 95%、technical）0.5mL を雌 6 例のウサギ皮膚に 24 時間閉塞適用した。各ロットの MDI の刺激性指数は、1.6 および 2.7 を示し（0～2 は軽度刺激、2～5 は中等度刺激と評価）、軽度刺激性とされた（文献 14）。

- 眼

2 つのロットの MDI（約 95%、technical）0.1 mL を雌 6 例のウサギの結膜嚢に適用し、7 日間観察した。刺激性指数は 6 を示し、結膜への影響は 7 日後にも認められ、軽度刺激性と判断された（文献 14）。

4,4'-MDI 0.1mL を雄 6 例のウサギの結膜嚢に適用し、ドレイズ法にて評価した。刺激性指数は 3.9 を示し、刺激性なし（指数 0～10）と判断された（文献 15）。

MDI 0.1 mL を雌 3 例のウサギの結膜嚢に適用し、24 時間後に洗浄した。刺激性はドレイズ法にて評価した。MDI は刺激性なしと判断された（文献 12）。

3.3.4. SIDS（SIAP、資料 10）

MDI は皮膚および眼の刺激性物質として知られている。

3.3.5. MAK（資料 11）

- 皮膚

4,4'-MDIまたは種類未特定のMDIを用いた初期の試験では、ウサギ皮膚に対して軽度から著しい刺激性および皮膚の硬化が観察された。OECD TG404に従い実施された近年の試験では、4,4'-MDIをウサギ皮膚に4時間、半閉塞適用した結果、著しい刺激性が観察された。この影響は14日間の観察期間の最後においても6例中5例で認められた（資料9）。

- 眼

4,4'-MDIを用いた初期の試験では、ウサギの眼に対して刺激性が観察された。OECD TG405に従い実施された近年の試験では、4,4'-MDIはウサギの眼に対して刺激性を示さなかった（資料9）。

3.3.6. REACH（資料 12）

- 皮膚

MDI混合物（Desmodur VP PU 1806； 4,4'-MDI 45.72%、2,4'-MDI 53.60%、2,2'-MDI 0.64%）0.5 mLを6例のウサギ皮膚に4時間、半閉塞適用し14日間観察した。試験は、OECD TG404に従い、GLPで実施された。24/48/72時間の平均ドレイズスコアは、紅斑/痂皮で2.03、浮腫で1.43を示し、14日後においても鱗片皮膚が認められ、刺激性と判断された（文献16）。

4,4'-MDI 0.5 mLを6例のウサギ皮膚に4時間閉塞適用し8日間観察し、ドレイズスコアを評価した。試験は、OECD TG404に従い実施された。浮腫の平均スコア（最大値4）は1（1.33、1.33、1、0.33、1.33、0.67）で、8日以内に完全には回復しなかった。紅斑のスコアは皮膚の変色により評価できなかった（文献17）。

2つのロットの4,4'-MDI（約95%、technical）0.5 mLを雌6例のウサギ皮膚に24時間閉塞適用し、7日間観察した。ドレイズの刺激性指数はロット#1で0～2（軽度刺激）、ロット#2で2～5（中等度刺激）を示した（文献14）。

- 眼

無希釈のMDI混合物（Desmodur VP PU 1806；4,4'-MDI 45.72%、2,4'-MDI 53.60%、2,2'-MDI 0.64%）0.1 mLを3例のウサギの眼の結膜嚢に24時間適用し、21日間観察した。試験は、OECD TG405に従い、GLPで実施された。24/48/72時間の平均ドレイズスコアは、角膜混濁で0（最大値4）、虹彩で0（最大値2）、結膜で0（最大値3）、結膜浮腫で0（最大値4）を示し、EUおよびGHS分類に従い刺激性なしと判断された（文献16）。

4,4'-MDI 0.1 mLを6例のウサギの両眼に適用し（右眼：適用30秒後に洗浄、左眼：無洗浄）、8日間観察した。試験は、OECD TG405に従い実施された。24/48/72時間の平均ドレイズスコアは、角膜混濁で0/0.05（右眼/左眼）、虹彩で0/0（右眼/左眼）、結膜で0.78/0.61（右眼/左眼）および結膜浮腫で0.61/0.56（右眼/左眼）を示し、EUおよびGHS分類に従い刺激性なしと判断された（文献17）。

2つのロットの4,4'-MDI（約95%、technical）0.1 mLを6例の雌ウサギの結膜嚢に適用し、7日間観察した。カイ＆カランダ法による平均刺激性指数は6で、軽度刺激性と判断された。これは、EUおよびGHS分類に従うと分類には該当しない（文献14）。

3.3.7. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 101-68-8 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する新たな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
  未規定
- EU GHS 分類（資料 13）
  Acute Tox.4*（吸入；*最低区分として）、Skin Irrit. 2、Eye Irrit. 2

4. 代謝および毒性機序

4,4′-MDI の代謝については、完全には明らかになっていないが、次のように考えられている。MDI の GSH（グルタチオン）抱合体が形成された後、N-アセチル体および N,N'-ジアセチル体に代謝され、尿中、糞中および胆汁中に排泄される。血漿中ではすべての 4,4'-MDI 代謝物はタンパク結合しており（95%はアルブミン)、ヘモグロビン付加体も認められる（資料 4, 11)。MDI が皮膚や眼に刺激性を示すのは、MDI が有する NCO 基（イソシアナト基）の反応性に起因する（資料 11)。

5. 毒物劇物判定基準

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
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 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)を越え 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	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

（眼の場合）	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		

6. 有害性評価

以下に、得られた 4,4'-MDI あるいは MDI 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	GHS 分類
ラット[a]	経口	9200 mg/kg	ChemID(3), GESTIS(4), RTECS(5)	1	区分外
ラット[b]	経口	>2000 mg/kg	EURAR(9), REACH(11)	7	区分 5
ラット[a]	経口	(>)31600 mg/kg	GESTIS(4), CICAD(8), EURAR(9), REACH(11)	6	区分外
マウス[a]	経口	2200 mg/kg	ChemID(3), RTECS(5)	2	区分 5

ウサギ[a]	経皮	10000 mg/kg	GESTIS(4), EURAR(9), SIDS(10), REACH(11)	4, 6	区分外
ラット[c]	吸入（ミスト）	>2.24 mg/L/H (⇒ >0.56 mg/L/4H)	GESTIS(4), REACH(11)	10	区分 3/4/5?
ラット[a]	吸入（ミスト）	雄 0.369 mg/L/4H；雌 0.380 mg/L/4H	HSDB(6), ACGIH(7), EURAR(9), REACH(12)	5	区分 2
ラット[a]	吸入（ミスト）	0.178 mg/L/H (⇒ 0.0445 mg/L/4H)	ChemID(3), RTECS(5), EURAR(9)	3, 11	区分 1
ラット[c]	吸入（ミスト）	雄 0.368 mg/L/4H；雌 0.559 mg/L/4H	REACH(11)	9	区分 2/3

a：MDI として（異性体組成不明）

b：MDI 混合物として（4,4'-MDI 45.7%、2,4'-MDI 53.6%、2,2'-MDI 0.6%）

c：4,4'-MDI（98.4%あるいは 98.7%）として；OECT TG403、GLP による試験

6.1. 経口投与

MDI の急性経口毒性試験による LD_{50} 値はいずれも 2000 mg/kg を超えていた。4,4'-MDI としての毒性知見は認められなかった。MDI の組成が判明している試験の>2000 mg/kg（4,4'-MDI 45.7%）を代表値とすることは妥当と考えられる。

以上より、4,4'-MDI のラット経口投与による LD_{50} 値は>2000 mg/kg（GHS 区分外）であり、毒劇物に該当しない。

6.2. 経皮投与

MDI の急性経皮毒性試験による LD_{50} 値は、ウサギにおいて 10000 mg/kg であり、GHS 区分 4（1000～2000 mg/kg）を超える。用いた MDI の組成は不明であるが、4,4'-MDI の経皮 LD_{50} 値も 2000 mg/kg を下回ることはないと考えられる。

以上より、4,4'-MDI のウサギ経皮投与による LD_{50} 値は>2000 mg/kg（GHS 区分外）であり、毒劇物には該当しない。

6.3. 吸入投与

ラット急性吸入毒性試験による LC_{50} 値は MDI として 2 件、4,4'-MDI として 2 件の計 4 件が認められた。4,4'-MDI の 2 件の試験は、いずも純度 98%超の試験物質を用い、OECD TG403 に従い、GLP にて実施された。1 件の試験は液体エアロゾルの 1 時間曝露により、LC_{50} 値>0.56 mg/L/4H と算出され、もう 1 件は液体エアロゾルの 4 時間曝露により、LC_{50} 値は雄で 0.368 mg/L/4H、雌で 0.559 mg/L/4H と算出された。毒劇物の評価には 4 時間曝露値を利用するのが妥当である。しかしながら、毒物/劇物（GHS 区分 2/3）の境界値は 0.5

mg/L/4H（ミスト）のため、雄では毒物相当、雌では劇物相当となる。雄の LC_{50} 値は雌の値と近接していること、1 時間曝露知見からの推定 4 時間 LC_{50} 値は 0.56 mg/L を超えること、4,4'-MDI の蒸気圧は<0.001 Pa であり、ヒトが蒸気曝露される可能性は極めて低いこと（ラット LC_{50} 値の知見は液体エアロゾルによる）、ミストによるこのような高濃度は実験条件下においてしか達し得ないこと（資料 4）、ヒトにおいて致死的な影響は認められていないこと（資料 4、6、7～12）から、毒物に該当する雄の値よりも雌の値（0.559 mg/L/4H）を代表値とすることは妥当と考えられる。

以上より、4,4'-MDI のラット吸入曝露試験による LC_{50} 値は 0.559 mg/L/4H（GHS 区分 3）であり、劇物に該当する。

6.4. 皮膚刺激性

OECD TG404 に従い実施されたウサギ皮膚刺激性試験によれば、無希釈の 4,4'-MDI を 4 時間閉塞適用した結果、軽度～強い刺激性が認められた（資料 4、9、11、12）。

上記知見は、4,4'-MDI の皮膚刺激性は最大でも GHS 区分 2 であり、腐食性（不可逆的影響）を示すものではない。したがって、皮膚刺激性の観点から、4,4'-MDI は劇物に該当しない。

6.5. 眼刺激性

OECD TG405 に従い実施されたウサギ眼刺激性試験によれば、4,4'-MDI は刺激性を示さなかった（資料 4、9、11、12）。

上記知見は、GHS 区分外を示すものであり、眼刺激性の観点から、4,4'-MDI は劇物に該当しない。

6.6. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、4,4'-MDI の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で>2000 mg/kg（GHS 区分外）、経皮で>2000 mg/kg（GHS 区分外）、吸入で 0.559 mg/L/4H（GHS 区分 3）と判断された。4,4'-MDI は、国連危険物輸送分類では個別の UN 番号は付与されていない。EU GHS 分類では、急性毒性区分 4（吸入；最低区分として）および皮膚・眼刺激性区分 2 に分類されている。4,4'-MDI について動物で認められた知見は、これらの分類がある程度妥当であることを示している。吸入毒性の評価は、今回（GHS 区分 3）と EU（GHS 区分 4、最低区分）で若干異なった。この相違は、参照データの違い（例えば、generic MDI, 4,4'-MDI、その他の MDI）やヒトにおける妥当性評価による可能性がある。

以上より、今回の評価における吸入急性毒性に基づく 4,4'-MDI の劇物指定は、EU GHS 分類とほぼ合致しており、妥当なものと判断される。

7. 結論

- 4,4'-MDI 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：>2000 mg/kg（GHS 区分外）、ウサギ経皮：>2000 mg/kg（GHS 区分外）、ラット吸入 0.559 mg/L/4H（GHS 区分 3）。
- 4,4'-MDI の急性毒性値は、吸入経路において劇物に相当する。
- 4,4'-MDI は皮膚や眼に対し腐食性を示さない。
- 以上より、4,4'-MDI は劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「ビス（4-イソシアナトフェニル）メタン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。

8. 文献

1. National Technical Information Service. Vol. OTS0516728.
2. Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals Under Single Exposure," Izmerov, N.F., et al., Moscow, Centre of International Projects, GKNT, Pg. 63, 1982.
3. American Industrial Hygiene Association Journal. Vol. 43, Pg. 89, 1982.
4. Projektgebundene Literaturliste Nr. 1 (Project related bibliographical reference No 1)
5. Bunge, W.; Ehrlicher, H.; Kimmerle, G.: Medical Aspects of Work with Surface Coating Systems Using the Spraying Technique. Z. Arbeitsmed Arbeitswschutz Prophylaxe 4 (spec. ed.):1–46 (1977).
6. Mobay Chemical Co. (1961) Toxicity and Safe Handling of Isocyanates.
7. Bomhard E (1990) Acute oral toxicity study in male and female Wistar rats. Bayer Institute for Toxicology, Report No. 19787, 12 November 1990.
8. Wazeter FX (1965) Director, International Research and Development Corporation, Acute Inhalation Toxicity (LC50) in the Male Albino Rat, 29 January 1965.
9. Study report, Unnamaed 2008.
10. Study report, Unnamaed 2003.
11. Study report, Unnamaed 1965.
12. Märtins T (1991) Desmodur VP PU 1806. Study for skin and eye irritation/corrosion in rabbits. Bayer Institute for Toxicology, Report No. 20521, 8 January 1991.
13. FhG (1981) Fraunhofer-Institut für Toxicologie und Aerosolforschung – Bericht über die Prufung von Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat auf primare Hautreizwirkung.
14. Duprat P, Gradiski D & Marignac B, Pouvoir irritant et allergisant de deux isocyanates, toluène diisocyanate (TDI), diphénylméthane diisocyanate (MDI), Eur.J.Tox. 9 (1): 41-53, 1976.

15. FhG (1981) Fraunhofer-Institut für Toxicologie und Aerosolforschung – Bericht über die Prufung von Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat auf Scheimhautreizwirkung.
16. Study report, Unnamaed 1991.
17. Study report, Unnamaed 1981.

9. 別添

- 参考資料 1
- 資料 1～14

以上