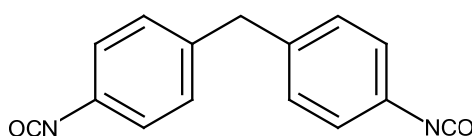


メチレンビス(4,1-フェニレン)=ジイソシアネート

Methylenebis(4,1-phenylene)=diisocyanate

別名：メチレンビス（イソシアネートフェニル）、
ジイソシアネートメチレンジフェニル、MDI

【対象物質の構造】



CAS 番号：101-68-8

分子式：C₁₅H₁₀N₂O₂

【物理化学的性状】

物質名	分子量 (モライトビツク質量)	融点 (°C)	沸点 (°C)	蒸気圧 (mmHg)	水溶解度 (mg/L)	log P _{ow}
MDI	250.25 (250.074232)	37	314 (100kPa)	<7.5×10 ⁻⁶ (20°C)	0.829 (25°C)	5.22

【毒性、用途等】

【毒性】 許容濃度 TLV：0.005 ppm(TWA) (ACGIH 2007)

日本産業衛生学会 許容濃度(2014) 0.05 mg/m³

ラット 経気道 LC₅₀： 178 mg/m³

IARC 発癌性評価 3 [発ガン性の評価ができない物質]

吸入毒性あり。20°C ではほとんど気化しないが、拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

【用途】 ポリウレタン樹脂の原料など

*【物理化学的性状】、【毒性、用途等】は、神奈川県化学物質安全情報提供システムによるデータベース、国環研データベース(Webkis-plus)、国際化学物質安全性カードなどを参考にした。

§1 分析法

(1) 分析法の概要

大気試料は捕集用カセット（ORBO 80：ガラス繊維濾紙に誘導体化試薬 1-(2-ピリジル)ピペラジン(12PP)を含浸させ専用カセットにセットしたもの）を用いて誘導体化（注 1）捕集し、メタノールで抽出した誘導体化物（MDIP）を LC/MS/MS(ESI-positive)で測定する。

(2) 試薬・器具

【試薬】

MDI（注2）（注3）	: 東京化成製 >98%
MDIP（注2）（注4）	: 1000 µg/mL DMSO溶液 Sigma-Aldrich製
酢酸アンモニウム溶液	: 1 mol/L 和光純薬工業製 HPLC用
酢酸	: 和光純薬工業製 LC/MS用
メタノール	: 和光純薬工業製 LC/MS用
ヘキサン、アセトン（注5）	: 和光純薬工業製 ダイオキシン用
精製水	: 超純水 和光純薬工業製 PFOS、PFOA測定用

【標準液の調製】

〔MDIP 標準液〕

市販の MDIP 標準液 (1000 µg/mL) を標準原液とする。標準原液をメタノールで適宜希釈し、10.0 ng/mL の標準液を調製する。

〔検量線用標準液〕

標準原液をメタノール/ 精製水 (4:1) で希釈して、MDIP として 0.0200 ～ 10.0 ng/mL (MDI として 0.00868 ～ 4.34 ng/mL) としたものを検量線用標準液とする。

〔MDI 標準液〕

回収率や MDL の算出などで、誘導体化前の MDI 標準液が必要な場合は、MDI をはかり取り、アセトンで溶解し、ヘキサンで適宜希釈して標準液を調製する（注 5）。

【器具】

捕集用カセット : Sigma-Aldrich 製 ORBO 80（注 7）

抽出ビン	: ねじ口式ガラス遠沈管 内容量 10 mL、共栓付きは不可 (注 8) アズワン製 NS-10 など
接続	: オス型ルアーフィッティング (注 9)
その他	: 遠心分離器

(3) 分析法

【試料の捕集方法、保存及び輸送方法】

あらかじめ操作ブランクを測定し、濾紙や器具などのコンタミが十分低いことを確認しておく。捕集用カセットは、図 1 に示すように、12PP を含浸させたガラス繊維濾紙（直径 37 mm）をカセットで保持する構造をしている。捕集用カセットは、試料採取まで汚染を受けないようアルミパックなどで密閉し冷蔵しておく。両端のプラグとトップカセット（注 10）を外してオス型ルアーフィッティングなどを用いてポンプと接続し、0.07 L/min の流速で大気を 24 時間通気して採取する。試料を採取した捕集用カセットの両端にプラグとトップカセットをはめて密栓し、アルミバックなどに入れ、冷蔵して送付する。

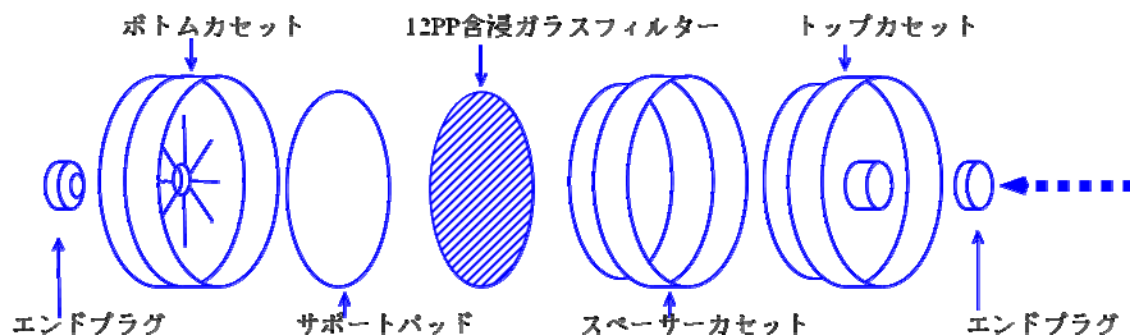


図 1 捕集用カセットの構造

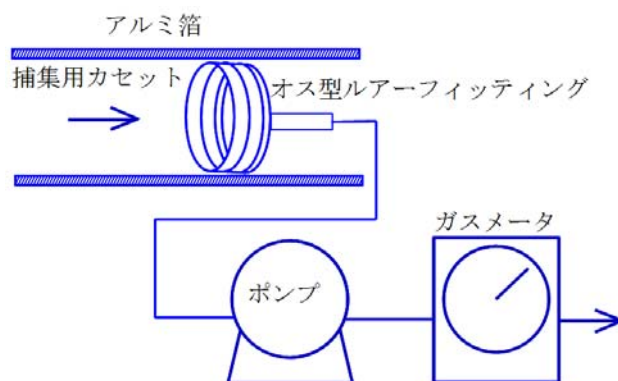


図 2 大気試料採取装置

【試料の前処理及び試験液の調製】

試料を捕集した濾紙を 10 mL 遠沈管に移し入れ、メタノール 4 mL を加えてキャップを閉めて振り混ぜ、精製水を加えて 5.0 mL としたものを試験液とする。試験液を 5 分間遠心分離(3000 rpm)して、その上澄みを LC/MS/MS-SRM で定量する。

【空試験液の調製】

試料を捕集する以外はすべて試験液と同様に調製したものを空試験液とする。

【測定】

〔LC/MS/MS 条件〕（注 11、12）

使用機種	: 島津製作所製 LC-MS 8050
使用カラム	: Waters 製 XBridge C8 (2.1 mm × 50 mm, 2.5 μm)
カラム温度	: 40°C
移動相	: A:10 mmol/L 酢酸アンモニウム・0.05%酢酸水溶液 B:メタノール 0.0→3.0 min A:40→5 B:60→95 linear gradient 3.0→5.0 min A:B=5:95 5.0→5.1 min A:5→40 B:95→60 5.1→10.0 min A:B=40:60
カラム流量	: 0.2 mL/min
注入量	: 5 μL
イオン化法	: ESI-positive
キャピラリー電圧	: 4.0 kV
コリジョンエネルギー	: 23 eV（確認イオンは、45 eV）
インターフェイス温度	: 300°C
脱溶媒ライン温度	: 250°C
ヒートブロック温度	: 400°C
ネブライザーガス流量	: 3.0 L/min
乾燥ガス流量	: 10.0 L/min
加熱ガス流量	: 10.0 L/min
コリジョンガス	: Ar (270 psi)
モニターイオン(m/z)	: MIDP 577>164

〔検量線〕

検量線用標準液 5 μL を LC/MS/MS に注入して分析する。対象物質の濃度と得

られたピーク面積から検量線を作成する。

〔定量〕

試験液 5 μL を LC/MS/MS に注入して分析する。得られた対象物質のピーク面積を検量線に照らして定量する。

〔濃度の算出〕

大気試料中の濃度 C (ng/m³) は次式から算出する。

$$C = (A - Ab) \times E \times \frac{(273 + t)}{V \times (273 + 20)} \times \frac{101.3}{P}$$

A : 検量線から求めた対象物質濃度 (ng/mL)

Ab : 空試験液の対象物質濃度 (ng/mL)

E : 試験液量 (mL)

t : 試料採取時の平均気温 (°C)

V : 大気採取量 (m³)

P : 試料採取時の平均気圧 (kPa)

本分析法に従った場合、以下の数値を使用する。

$$E = 5 \text{ mL}$$

$$V = 0.1008 \text{ (m}^3\text{)}$$

即ち、

$$C = (A - Ab) \times 5 \times \frac{(273 + t)}{0.1008 \times (273 + 20)} \times \frac{101.3}{P}$$

である。

〔装置検出下限 (IDL)〕

本分析に用いた LC/MS の IDL を下記に示す。(注 13)

表 1 IDL の算出結果

物質名	IDL (ng/mL)	大気採取量 (m ³)	最終液量 (mL)	IDL 試料換算値 (ng/m ³)
MDI	0.00065	0.1008	5.0	0.046

〔測定方法の検出下限 (MDL)および定量下限(MQL)〕

本分析法の MDL 及び MQL を下記に示す。(注 14)

表 2 MDL 及び MQL の算出結果

物質名	大気採取量 (m ³)	最終液量 (mL)	MDL (ng/m ³)	MQL (ng/m ³)
MDI	0.1008	5.0	0.35	0.90

注解

(注 1) 誘導体化反応を図 3 に示す。

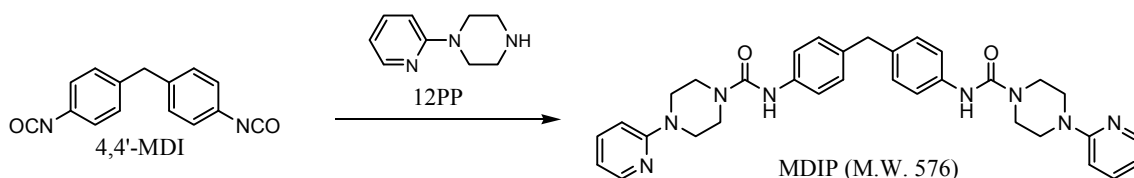


図 3 誘導体化反応

(注 2) 高濃度では中毒の危険性があるので、標準試薬を取り扱うときはドラフトの中で行うなど室内を汚染しないよう注意する。

(注 3) 添加回収試験に用いた未反応の対象物質である。

(注 4) 測定時の標準物質となる、誘導体化後の物質である。

N,N'-(Methylenediphenylene)bis{4-(2-pyridinyl)-1-piperazinecarboxamide}

(注 5) ジイソシアネート類は反応性が高く、アルコール類などで希釈すると、反応して濃度が狂うおそれがある。溶解及び希釈にメタノールを用いてはならない。MDI の純品を溶解するには、アセトンを用いる。ヘキサンにはほとんど溶けない。ヘキサンは、標準液を希釈するのに用いる。

(注 6) 対象物質の誘導体化物は極めて汚染しやすい。ORBO 80 は、本法のような高感度測定を想定してつくられているわけではないので、操作ブランクが十分小さいと保証されているものではない。事前に操作ブランクを確認しておく必要がある。

(注 7) ORBO 80 の調製済み濾紙を用いない場合は、ガラス製濾紙 (37 mm 径 Type A/E (Pall corporation 製)) をメタノールで洗浄し、乾燥させてから 0.5% 12PP メタノール溶液 0.2 mL をなるべく均一に塗布して乾燥させる。一連の操作はクリーンルームなど汚染のない環境で行い、できあがった濾紙は密閉できる容器で保存する。この濾紙 1 枚は、誘導体化試薬 12PP を 1 mg 含んでいる。市販品の調製済み濾紙を用いる場合でも自分で調

製する場合でも、濾紙は、事前に操作ブランクのレベルを確認しておく必要がある。

- (注 8) アズワン製 NS-10 など、密閉できて汚染の起きにくい構造である必要がある。共栓のすり合わせ部分は、特に汚染しやすいので、避けるべきである。また、使用はなるべく一回限りとしたほうが良い。
- (注 9) 使い古しの Sep-Pak など、固相抽出カートリッジでも代用できる。
- (注 10) トップカセットまで取り外すのは濾紙部分を大気解放にするためである。付けたままだと濾紙手前の空間が閉鎖的で、濾紙から拡散した誘導体化試薬がカセットの内側に残留し、そこで対象物質と反応すると、カセットの内側に残留して濾紙に到達せず、検出されないおそれがある。
- (注 11) LC/MS/MS の条件は、本測定に使用した機種（島津 LC-MS 8050）の例である。
- (注 12) 試験液中には未反応の 12PP が高濃度に存在し、対象物質より早く溶出するので、MS への導入を極力避けた方がよい。LC/MS のイオン源を保護するために、ポストカラムにバルブのついた機種を用いることができる場合は、LC と MS をつなぐタイミングを対象物質の溶出直前に設定するなど、最初の方はできるだけイオン源に流れ込まないようにする。

(注 13) IDL は、環境省「化学物質環境実態調査実施の手引き」(平成 28 年 3 月)に従って、下記のとおり算出した。

表3 IDL の算出結果

物質名	MDI
試料量 (m ³)	0.1008
最終液量 (mL)	5.0
注入液濃度 (ng/mL)	0.00868 (MDIPとして0.0200)
装置注入量 (μL)	5.00
結果 1 (ng/mL)	0.00943
結果 2 (ng/mL)	0.00914
結果 3 (ng/mL)	0.00905
結果 4 (ng/mL)	0.00879
結果 5 (ng/mL)	0.00876
結果 6 (ng/mL)	0.00913
結果 7 (ng/mL)	0.00883
平均値 (ng/mL)	0.009019 (MDIP 0.02078)
標準偏差 (ng/mL)	0.000241 (MDIP 0.000555)
IDL (ng/mL)*	0.00094 (MDIP 0.0022)
IDL試料換算値 (ng/m ³)	0.046
S/N比	14
CV (%)	2.7

* IDL = $t(n-1, 0.05) \times \sigma_{n-1} \times 2$

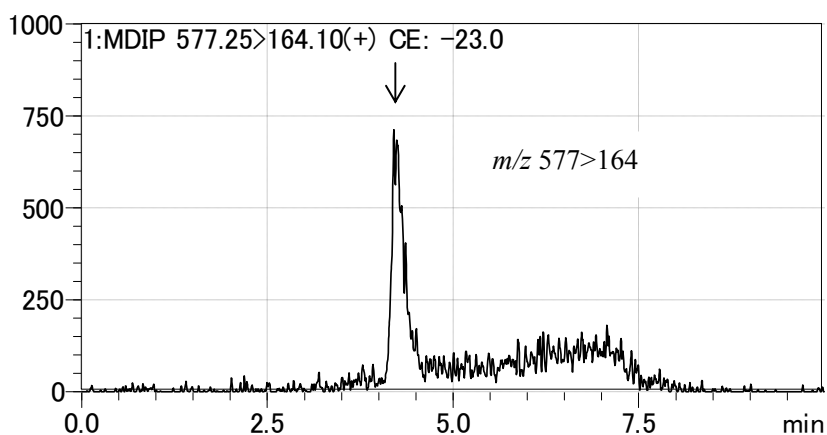


図4 IDL 測定時のクロマトグラム
0.0200 ng/mL (MDIP)
(MDI として 0.00868 ng/mL に相当)

(注 14) MDL 及び MQL は、「化学物質環境実態調査実施の手引き」(平成 28 年 3 月)により、下記のとおり算出した。添加したのは未反応の標準物質ヘキサン溶液である。これまでに分析法開発した 2-メチル-1,3-フェニレン=ジイソシアネートなど(TDIs)対象物質と同じジイソシアネート類は、ガス状で標準物質を定量的に添加するのは事実上不可能だったので、添加は濾紙に直接行った。

表4 MDL 及びMQL の算出結果

物質名	MDI
試料	環境大気
試料量 (m ³)	0.1008
標準添加量 (ng)	0.100
試料換算濃度 (ng/m ³)	0.9921
最終液量 (mL)	5.00
注入液濃度 (ng/mL)	0.0200 (MDIPとして0.046 ng/mL)
装置注入量 (μL)	5.00
操作ブランク平均 (ng/m ³)* ¹	<MDL
無添加平均 (ng/m ³)* ²	<MDL
結果1 (ng/m ³)	0.828
結果2 (ng/m ³)	0.942
結果3 (ng/m ³)	1.06
結果4 (ng/m ³)	0.939
結果5 (ng/m ³)	0.929
結果6 (ng/m ³)	1.08
結果7 (ng/m ³)	0.885
平均値 (ng/m ³)	0.9514
標準偏差 (ng/m ³)	0.0896
MDL (ng/m ³)* ³	0.35
MQL (ng/m ³)* ⁴	0.90
S/N比	22
CV (%)	9.4

*1: 試料マトリクスのみがない状態で他は同様の操作を行い測定した値の平均値 (n=2)

*2: MDL 算出用試料に標準を添加していない状態で含まれる濃度の平均値 (n=2)

*3: $MDL = t(n-1, 0.05) \times \sigma_{n-1} \times 2$

*4: $MQL = \sigma_{n-1} \times 10$

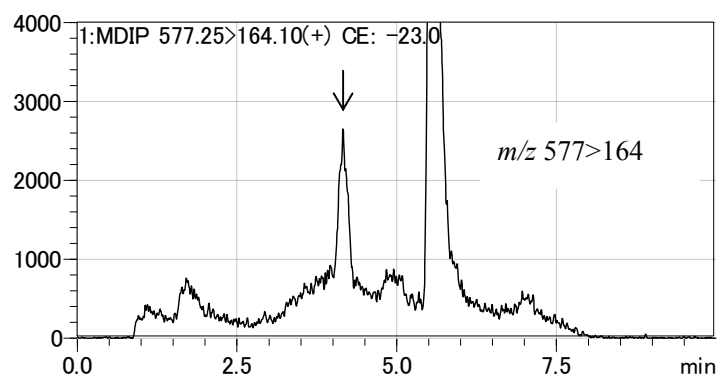


図5 MDL 測定時のクロマトグラム
0.99 ng/m³ (MDI)

§2 解 説

【分析法】

〔フローチャート〕

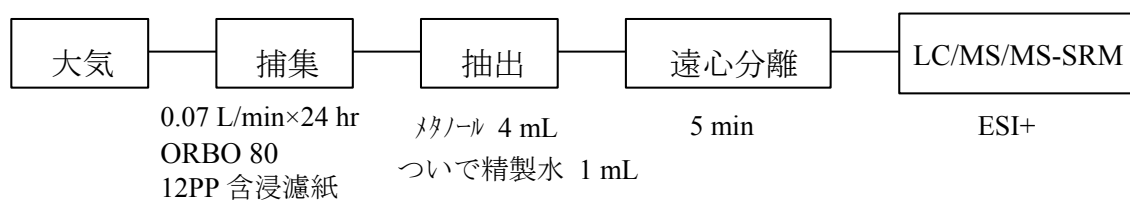


図6 分析法のフローチャート

〔検量線〕

表5 検量線作成用データ

標準液濃度 (ng/mL)		対象物質応答値 MDIP(<i>m/z</i> 577>164)
MDIP	(MDI として)	
0.200	(0.00868)	6983
0.100	(0.0434)	45561
0.200	(0.0868)	95441
0.500	(0.217)	246434
1.00	(0.434)	437430
2.00	(0.868)	843273
4.00	(1.736)	1712483
10.0	(4.340)	4320260

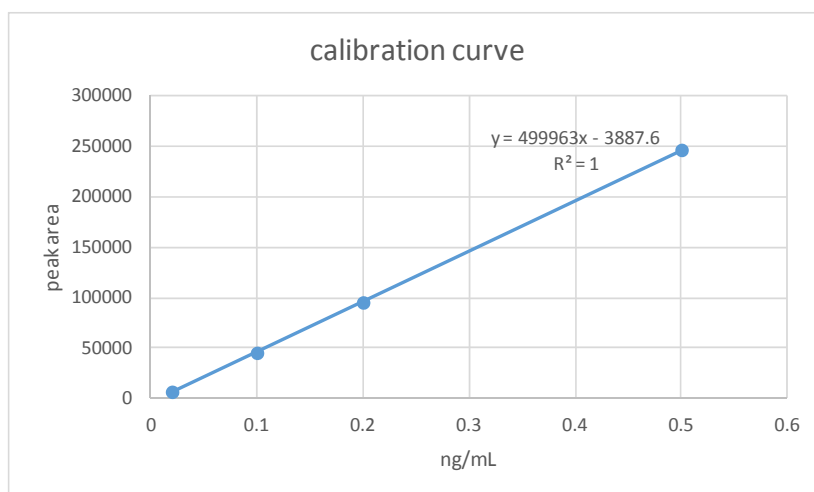


図 7-1 検量線 (0.0200 ~ 0.500 ng/mL (MDIP として))

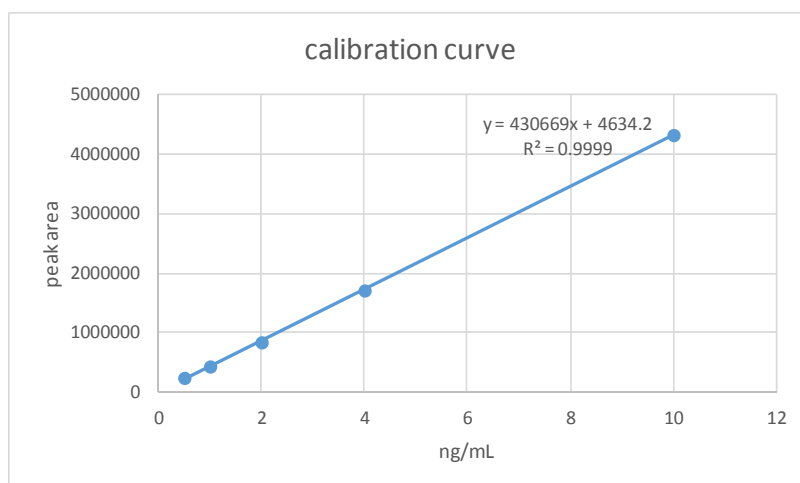


図 7-2 検量線 (0.500 ~ 10.0 ng/mL (MDIP として))

[マススペクトル]

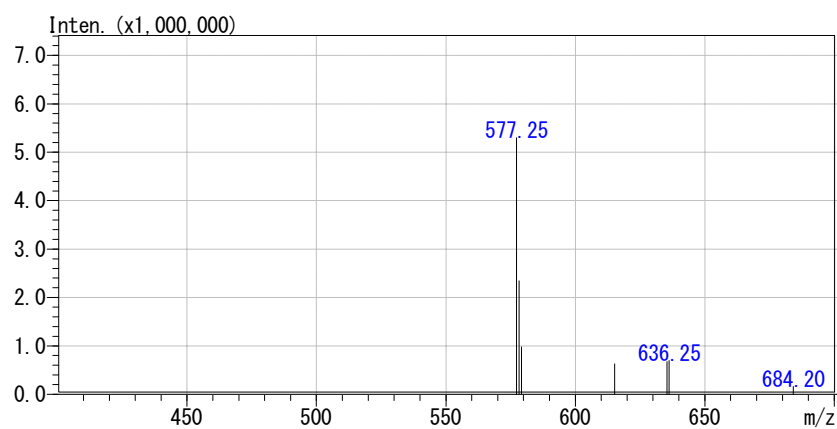


図 8-1 MDIP のスキャンスペクトル

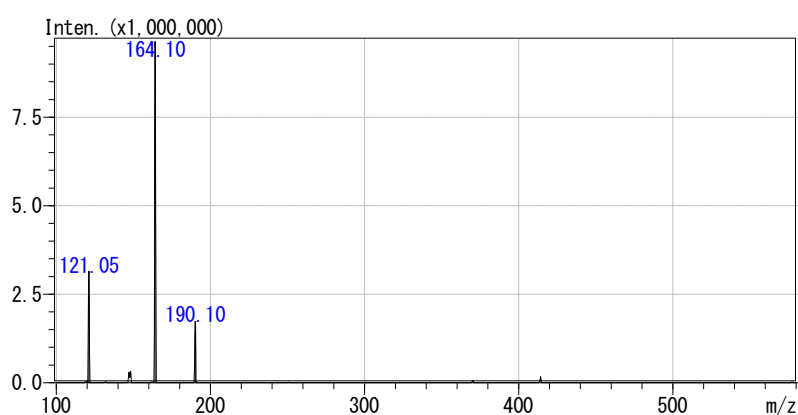


図 8-2 m/z 577 をプレカーサーイオンとした場合のプロダクトイオンスペクトル

〔クロマトグラム〕

標準液のクロマトグラムを図 9 に示す。

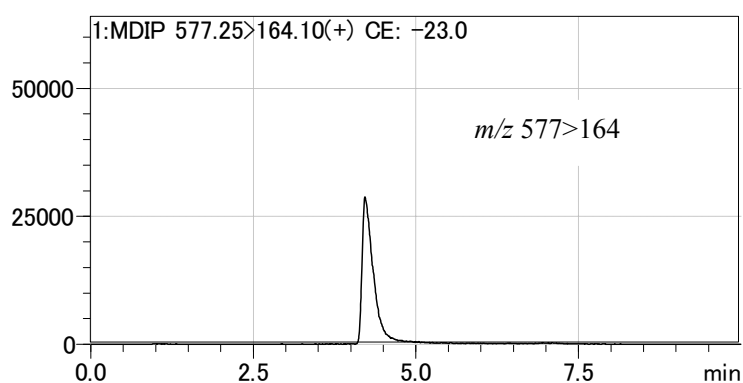


図 9 標準液 1.00 ng/mL MDIP (MDI として 0.434 ng/mL に相当)

〔操作ブランク試験〕

操作ブランクは MDL 未満であった。クロマトグラムを図 10 に示す。

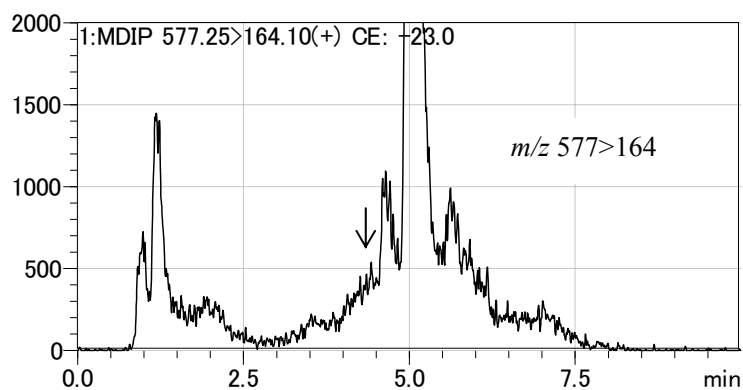


図 10 操作ブランク

〔添加回収試験〕

未反応標準物質を添加した捕集カセットの添加回収率を求めた。添加は濾紙に直接行った。類似物質である TDIs (2,6-トリレンジイソシアネートと 2,4-トリレンジイソシアネート) を検討したところ(「化学物質分析法開発調査報告書(平成 22 年度)」)、通常の操作と同様に標準液を上流の石英ウールなどに添加した場合、気化した 12PP と反応し、石英ウール上に残留することを確認している(「化学物質分析法開発調査報告書(平成 22 年度)」)。MDI でも同様の問題が起こる可能性が高かったからである。また捕集カセットを 2 連にし、前段のカセットには誘導体化試薬を含まないガラス繊維濾紙をセットして、対象物質を添加したところ、後段の誘導体化試薬含浸濾紙からは全く検出されず、対象物質は気化も破過もしないことがわかった。濾紙に直接添加すると、表 6 に示すように、ややばらつきが大きいですが、回収率、変動係数とも良好であった。流速を 1.0 L/min まで上げ、24 時間の通気後の濾紙を用いても、回収率が下がることはなかった。誘導体化試薬は 24 時間通気後も、十分残留していると考えられる。

なお、12PP を含まないガラス繊維濾紙に添加して通気すると、回収率は 10% 以下、12PP を含まないガラス繊維濾紙にすでに誘導体化した MDIP を添加して通気すると、回収率はほぼ 100% となり、未反応の MDI は通気に不安定であるが、誘導体化反応後は安定であることがわかった。

表 6 添加回収実験結果

気温 (°C)	湿度 (%)	試験 数	添加量 (ng)	検出量 (ng)	回収率 (%)	変動係数 (%)
25	50～60	1	0	0	-	-
		7	0.100	0.0959	95.9	9.4
25	50～60	1	0	0	-	-
		3	10.0	9.37	93.7	4.2
35	>80	1	0	0	-	-
		2	10.0	10.9	109	-

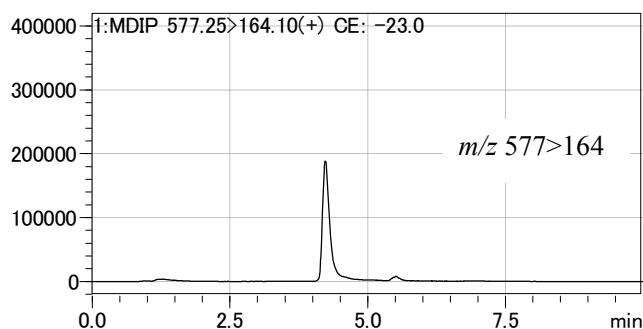


図 11 添加回収実験時のクロマトグラム 気温 25°C、添加量 10.0 ng(MDI)

〔保存性試験〕

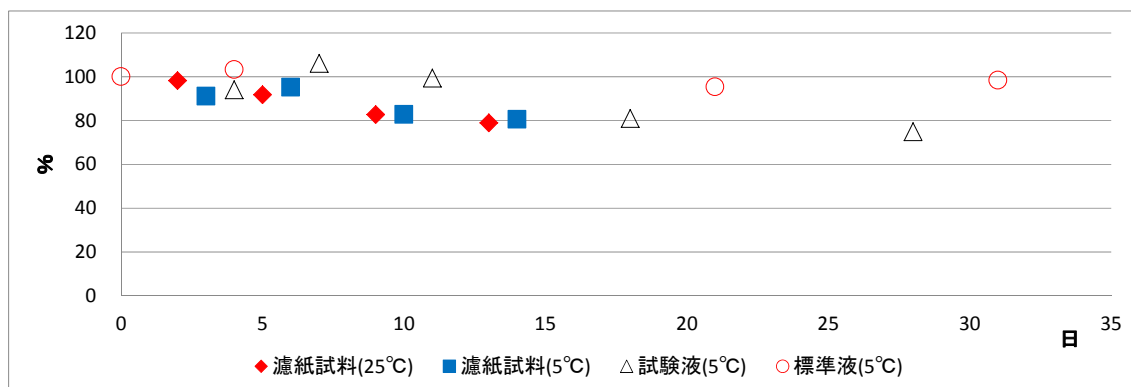


図 12 保存性試験結果

保存期間と添加回収率の関係を図 12 に示す。添加濾紙（標準物質添加量 10.0 ng）を 25°C の実験室に放置した場合（◆）も、5°C の冷蔵庫で保存した場合（■）も、減少傾向が見られるので、試料を濾紙のまま保存にしておくのは 1 週間程度までにしておき、抽出操作を始めた方がよい。また抽出後の試験液及び標準液を装置のサンプルトレイ(15°C)に置いた場合、標準液（MDIP 濃度 1.0 ng/mL）は（△：初日の測定値を 100%とする）約 1 ヶ月後も濃度の低下はないが、抽出後の試験液の場合（○）は、やや減少傾向が見られた。抽出後も長期間の保存は望ましくない。1～2 週間のうちに測定を終わらせる必要がある。またトレイに置くバイアルビンには気密がよくないものもあるので、注意が必要である。

〔ジイソシアネート類の同時測定〕

同じジイソシアネート類であるトリレンジイソシアネート（TDI、「化学物質分析法開発調査報告書（平成 22 年度）」）、イソホロンジイソシアネート（IPDI、「化学物質分析法開発調査報告書（平成 23 年度）」）、ヘキサメチレンジイソシアネート（HMDI、「化学物質分析法開発調査報告書（平成 24 年度）」）の大気中濃度測定法と、同じ手順で試料採取し前処理して試験液を調製する。これらの測定法ではそれぞれ LC/MS の測定条件が違うが、同時分析する場合は下記の条件を用いるとよい。図 13 は、LC カラムに Waters 社製 CORTECS C18+ 2.1 mm×50 mm, 2.7 μm を用いたクロマトグラム例である。移動相と流速は本法と同じだが、グラディエント条件は、B:50%から B:80%（5～7 分）である。HMDI（ヘキサメチレンジイソシアネート、実際に測定しているのは、12PP と反応した HMDIP である）、2,6-TDI（トリレンジイソシアネート）と 2,4-TDI、*cis*-IPDI（イソホロンジイソシアネート）と *trans*-IPDI、そして今回の対象物質 MDI を同時に測定している。2,6-TDI、2,4-TDI や *cis*-IPDI、*trans*-IPDI を分離しないのであ

れば、多くの ODS 系カラムで測定が可能である。

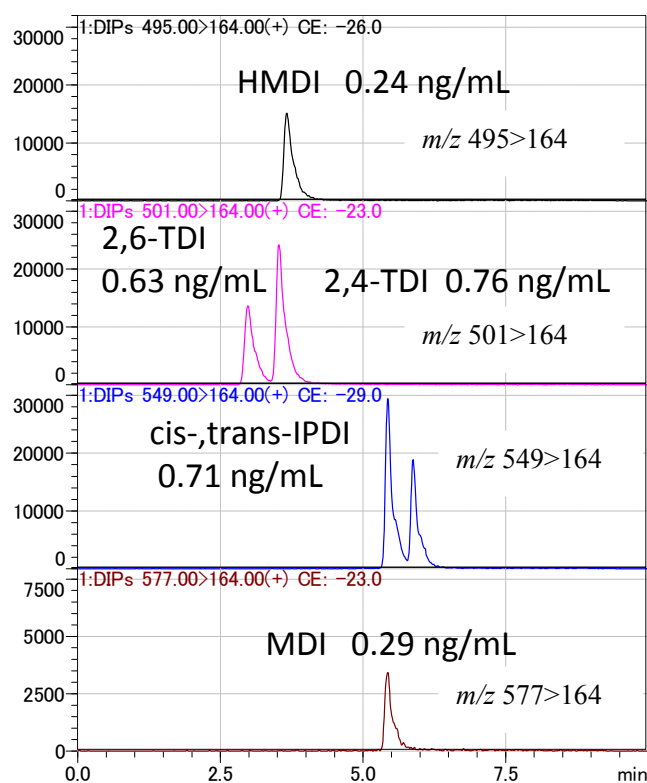


図 13 ジイソシアネート類の同時測定例
(実際に測定しているのは、すべて 12PP と反応した誘導体化物である。)

〔環境試料の測定〕

本法を用いて神奈川県平塚市の大気を測定した結果、すべて不検出であった。クロマトグラムを図 14 に示す。

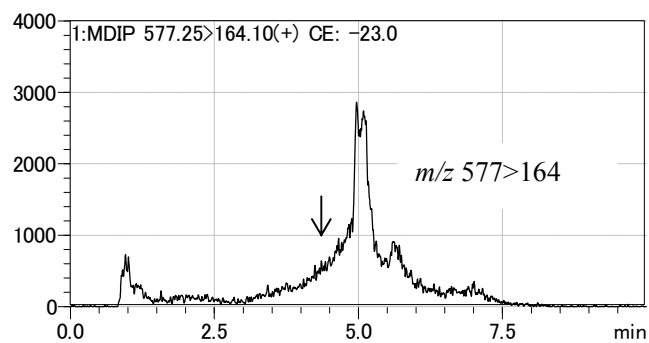


図 14 環境大気試料のクロマトグラム(97.4 L)

【評価】

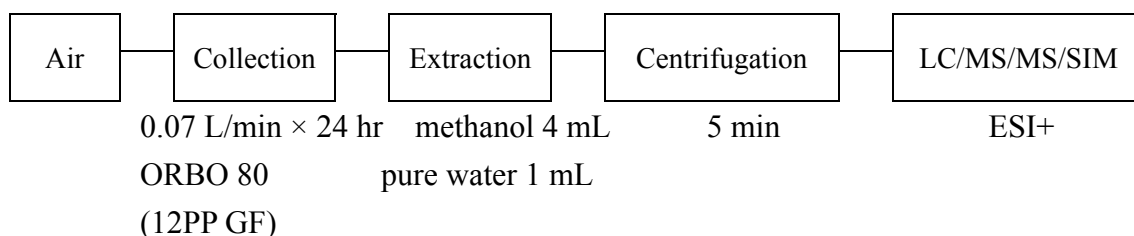
本法でMDIの大気環境試料を分析したところ、全ての試料で不検出であった。
MDL 算出試験で実施した定量下限レベルの添加実験で、良好な回収率(95.9%)
が得られ、0.35 ng/m³のレベルで検出することは可能と思われる。

【担当者連絡先】

所属先名称 : 神奈川県環境科学センター
所属先住所 : 〒254-0014 平塚市四之宮 1-3-39
TEL : 0463-24-3311 FAX : 0463-24-3300
担当者名 : 調査研究部 長谷川敦子
E-mail : hasegawa@k-erc.pref.kanagawa.jp

Methylenebis(4,1-phenylene)=diisocyanate

A method for the determination of methylenebis (4,1-phenylene)=diisocyanate (MDI) in ambient air by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) using by filter sampling as *N,N'* -(methylenediphenylene) bis {4-(2-pyridinyl)-1- piperazine carboxamide} (MDIP) has been developed. Sample air was drawn through an glass fiber filter coated with a 1 mg of 1-(2-pyridyl) piperazine (12PP) (either ORBO 80 tube or self made filter) at a flow rate of 0.07 L/min for 24 hrs. MDI collected on the filter was converted to MDIP (derivative by reaction with 12PP), after the sample collection MDIP was extracted with aqueous solution of 4 mL of methanol and 1 mL of water. Then the extracted solution was centrifuged, and upper layer was submitted for the analysis. MDIP was ionized by ESI in positive ion mode and analyzed by SRM of the precursor-product ion transitions of m/z 577 to 164. The recovery from air sample, relative standard deviation (RSD $n=7$), the method detection limit (MDL) and the method quantification limit (MQL) were 95.9%, 9.4%, 0.35 ng/m³ and 0.90 ng/m³, respectively. Using this method, the concentration at Hiratsuka was determined. All results showed below the MDL. The method was applied to the simultaneous analysis of 2,6- and 2,4-TDI (tolylene=diisocyanate,, precursor/product ion m/z 501/164), IPDI (isophrone=diisocyanate, precursor/product ion: m/z 549/164) and HMDI (hexamethylene=diisocyanate, precursor/product ion : m/z 495/164) in ambient air.



物質名	分析法フローチャート	備 考
メチレンビス (4,1-フェニレン)=ジイソシ アネート 別名 : MDI、ジイソ シアン酸メチ レンジフェニ ル	【大気】 <pre> graph LR A[大気] --> B[捕集] B --> C[抽出] C --> D[遠心分離] D --> E[LC/MS/MS] </pre> 0.07 L/min×24hr 12PP 含浸濾紙 メタノール 4 mL 精製水 1 mL 5 分 ESI+	分析原理 : LC/MS/MS-SRM 検出下限値 : 【大気】 (ng/m ³) 0.35 機器 LC/MS : Shimadzu LC-MS 8050 カラム Waters製 XBridge C8 (2.1 mm×50 mm, 2.5 μm)