

有害性評価書

物質名：メチレンビス（4，1－フェニレン）＝ジイソシアネート

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：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：メチレンビスフェニルイソシアネート、ジフェニルメタンジイソシアネート、1, 1'-メチレンビス(4 イソシアナートベンゼン)、MDI

化 学 式：C₁₅H₁₀ N₂O₂

分 子 量：250.3

CAS 番号：101-68-8

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 599 号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：白～淡黄色の結晶または薄片

引火点 (C.C.)：196 °C

比重 (水=1)：1.2

発火点：240 °C

沸 点：314 °C (100 kPa)

溶解性 (水)：反応する

蒸気圧：ほとんどない

換算係数：

蒸気密度 (空気=1)：8.6

1ppm = 10.24 mg/m³ (25°C)

融 点：37 °C

1mg/m³ = 0.10 ppm (25°C)(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：情報なし

ウ 物理的危険性：情報なし

エ 化学的危険性：204°C以上の温度の影響下で重合することがある。燃焼すると、有毒で腐食性のフェーム(窒素酸化物、シアン化水素[ICSC 番号 0492]など)を生成する。水と反応し易く、不溶性のポリ尿素を生成する。酸、アルコール、アミン、塩基、酸化剤と激しく反応し、火災および爆発の危険をもたらす。

3. 生産・輸入量／使用量／用途^{2), 3)}

生産量：421,005 トン(2010 年)

輸入量：6,785 トン (ジフェニルメタンジイソシアネート)

用 途：接着剤、塗料、スパンデックス繊維、合成皮革用、ウレタンエラストマー、硬質ウレタンフォーム、断熱材などの原料

製造業者：BASFINOAC ポリウレタン、日本ポリウレタン工業、三井化学、住化バイエルウレタン、ダウ・ケミカル日本

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

以下の試験で優良試験所規範(GLP)対応状況についての情報が得られたものはその旨記載した。

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するメチレンビス (4, 1-フェニレン) =ジイソシアネート (以下 MDI) の急性毒性試験結果を以下にまとめる⁴⁾。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	データなし	369mg/m ³ (4h) (オス) 380 mg/m ³ (4h) (メス)	データなし
経口、LD50	データなし	データなし	データなし
経皮、LD50	データなし	データなし	データなし
腹腔内 LD50	データなし	データなし	データなし

健康影響

イ 刺激性及び腐食性

- ・ウサギの眼や皮膚に対して刺激性がある¹¹⁾。

ウ 感作性

- ・モルモットでは接触性アレルギーと同様な皮膚感作性がある¹¹⁾。
- ・マウスの耳を用いた MDI の皮膚感作性試験を行った。MDI 0.6 mg/kg から 187 mg/kg の濃度範囲でマウス腹部の剃毛し脱毛した部位へ塗布し、4 日目にマウスの右耳にアセトン、左耳にはアセトンに溶解した刺激作用を起こさない量の MDI を塗布し、1 日後の耳の肥厚を観察した。アセトン塗布では耳の肥厚は引き起こされなかったが、MDI の耳への塗布では 0.6 mg/kg から 37 mg/kg の範囲で量-反応性を示して肥厚した。さらに、トルエンジイソシアネート (TDI) や他のイソシアネートに対する交差反応が証明された²⁵⁾。
- ・モルモットを用いて呼吸器の感作性に関する吸入ばく露実験を行った。MDI の濃度 17.4 mg/m³、3 時間/日、5 日/週の吸入で誘導し、続いて 2.5 mg/m³ のばく露で誘発した実験と MDI の濃度 22.4 mg/m³、3 時間/日、5 日/週吸入で誘導し、続いて 3 週間と 5 週間後に 3-10 mg/m³ で 1 時間ばく露を行って誘発した実験を行った。両実験でモルモットは一定の潜伏期間の後に 1 回換気量が減少し、MDI 22.4 mg/m³、で誘導ばく露の後、コントロール値の 70%に減少した呼吸数呼吸数は、誘導曝露により増加した。吸入誘導曝露の後では、MDI-グロブリン抱合体の皮内投与により陽性の皮膚反応が示

された¹⁷⁾。また、MDI を皮内投与した後では、特異的 IgE 抗体が血中に検出され、さらに、呼吸器の感作性亢進も認められた¹⁷⁾。

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・ モルモットに MDI を 0.6 mg/m³ と 350 mg/m³ 間の濃度範囲で 3 時間ばく露を行った結果、呼吸数が減少し、低濃度で 1 回換気量が増加した。一方、10.4 mg/m³ 以上の濃度では呼吸数は濃度依存して増加した。しかし、マウスにおいては MDI を 10.2 mg/m³ から 58.5 mg/m³ の濃度範囲のばく露を行った場合、量依存して呼吸数が減少した^{17,25)}。
- ・ モルモットに MDI 78.4 mg/m³ の濃度で 3 時間のばく露によって呼吸数が最初は増加するが、後半はコントロールレベルの約 36% に低下した¹⁷⁾。
- ・ マウスを用いて MDI の気中濃度 10.2 から 58.5 mg/m³、4 時間のばく露で呼吸数は濃度とばく露期間（RD₅₀（呼吸数が 50% 低下する濃度）：32 mg/m³）に依存して減少し、さらに肺重量も濃度依存して増加した¹⁷⁾。
- ・ Wistar 雌ラット(10 週齢各群 80 匹)に 0.23、0.70、2.05 mg/m³ の MDI（純度 99.5%）を 1 日 18 時間、週 5 日、24 か月ばく露を行ない、組織病理学的検査を行った。また、各数匹づつは種々の時点で呼吸機能検査と BALF 検査（細胞数、蛋白、酵素濃度）を行った。ばく露濃度に有意に関連した肺病変は肺胞・細気管支上皮の増生、間質の線維症、粒子を貪食したマクロファージの集積であった。肺胞上皮細胞の過形成は高濃度群で発生率が有意に増加し、量－反応関係を示す傾向があった。これらの影響は、特に高濃度群では呼吸機能の低下と関連していた。すべての群の各評価時点で BAL 中の有意なヒドロキシプロリンの増加を伴って肺相対重量は有意に増加した(GLP 施設で実施された)^{25, 26)}。

経口投与

- ・ 調査した範囲では経口投与による毒性に関する報告はない²⁵⁾。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- ・ Wistar 雌ラットに妊娠 6 から 15 日まで MDI エアロゾル 1, 3, 9 mg/m³ に 1 日 6 時間ばく露し妊娠 20 日に解剖した。高用量群で胸骨分節のわずかではあるが有意な増加がみられたほか胎児に影響はみられなかった(GLP 施設で実施された)²⁷⁾。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・ 調査した範囲では経口投与や経皮投与、その他の経路による生殖・発生毒性に関する報告はない²⁵⁾。

カ 遺伝毒性（変異原性）

遺伝毒性（変異原性）試験結果を次表に示す。

遺伝毒性（変異原性）試験結果¹⁷⁾

試験方法		使用細胞種・動物種	溶媒	S9 mix (ラット 肝臓)	結果	参考文献
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	DMSO	—	—	Herbold 1980a
		ネズミチフス菌 TA98, TA100		+	+	
		ネズミチフス菌 TA1535, TA1537		+	—	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100	アセトン	+	+	Herbold 1980b
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1537	DMSO	—	—	Andersen et al. 1980
		ネズミチフス菌 TA98, TA100		+	+	
		ネズミチフス菌 TA1537		+	—	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	不明	—	—	Haskell Laboratories 1976
		ネズミチフス菌 TA98, TA100		+	+	
		ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA1538		+	—	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	不明	—	—	Reichold Chemicals 1982
				+	—	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (菌株不明)	不明	+	+	Foderaro 1978
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	DMSO	—	—	Shimizu et al. 1985
				+	+	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA1538	DMSO	+	—	Shimizu et al. 1985

	試験	大腸菌 WP2uvrA		—	—	
		大腸菌 WP2uvrA		+	—	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	DMSO	—	—	Zeriger et al. 1987
				+	—	
				+(ハムスター肝臓)	—	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98	DMSO	+	?	Holmen et al. 1988
		大腸菌 WP2uvrA		+	?	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100	EGDE	—	—	Herbold 1990b
				+	—	
	点突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞	DMSO	—	—	McGregor et al. 1981a
				+	+	
<i>In vivo</i>	染色体異常試験	ヒトリンパ球	アセトン	—	+	Mäki-Paakk anen and Norppa 1987
				+	+	
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	アセトン	—	+	Mäki-Paakk anen and Norppa 1987
				+	+	
	染色体異常試験	MDI 曝露者のリンパ球	RPMI 1640		—	Helmen et al., 1988
	姉妹染色分体交換試験	MDI 曝露者のリンパ球	RPMI 1640		—	Helmen et al., 1988
	小核試験	MDI 曝露者のリンパ球	RPMI 1640		—	Helmen et al., 1988
	小核試験	マウス (32, 80, 200 mg/kg BW i.p)	DMSO		—	JETOC 1982
	形質転換試験	BHK 21 C13 細胞 (125-2000 μ g/ml、4 時間)	DMSO	—	+	Poole and Harris 1980a

—：陰性　＋：陽性　？：どちらとも言えない。

- MDI のネズミチフス菌を用いた変異原性試験では、溶媒として DMSO を用いた時には +S9 で陽性成績を示すが、EGDE では陰性成績を示した。MDI は DMSO 中では不安定であり、数分間で MDI から多くの生成物が産生される。In vitro 試験での陽性成績は MDI そのものというよりも DMSO 中での MDI の生成物によるものではないかと推測される。MDI の分解生成物の 1 つに MDA があり、MDA は遺伝毒性を示し、MDI が DMSO 中で溶解したときに生成されることが知られているが、EGDE 中の MDI 溶液では MDA は検出されない。したがって、溶媒として DMSO を用いた時の MDI の陽性成績は MDA 生成によるものと考えられる。In vitro および in vivo での MDI の変異原性試験結果の評価では変異原性の証拠は確定できない²⁵⁾。
- 安衛法第 57 条 4 の規定に基づく「安衛法変異原性評価」で復帰突然変異試験の最大比活性値は 2.0×10^3 (TA98、S9 あり)であった。²³⁾

キ 発がん性

吸入ばく露

- Wistar 雌ラット(10 週齢各群 80 匹)に 0.23、0.70、2.05 mg/m³ の MDI (純度 99.5%) を 1 日 18 時間、週 5 日、24 か月ばく露した。肺の細気管支腺腫が高用量群で 1/80 例発生したほか、細気管支過形成が低用量群より増加した。また MDI ポリマーを 0.19、0.98、6.03 mg/m³ ばく露した試験でも 6.03 mg/m³ 群で肺の細気管支腺腫が 3/60 例発生し、細気管支過形成が中用量群より増加した(GLP 施設で実施された)²⁶⁾。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

- 経口投与や経皮投与、その他の経路による発がん性に関する報告はない。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

- MDI のばく露を受けた作業員では喘息や胸部絞扼感が認められた¹¹⁾。
- 事故的漏洩によって MDI ばく露を受けた硬質ウレタンフォーム製造作業員 36 名の呼吸機能と自覚症状を 8 ヶ月間隔で 2 回検査した結果、激しい喘息症状を起こした 2 名を含めて MDI による影響を受けた 12 名の呼吸機能は 8 ヶ月後には正常に戻り、自覚症状も残っていなかったと報告されているが、ばく露濃度に関する記載はない²⁴⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- MDI のばく露 (作業環境の MDI 濃度は 1~15 ppb、呼吸位置の MDI 濃度は 12~26 ppb) を受けた 35 名の中で 34 名 (97%) に眼、鼻、喉の刺激、49% に喘鳴、息切れ、胸部絞扼感が認められた。これらの作業員は 200 ppm のスチレンのばく露も受けているので MDI 単独の症状ではない²¹⁾。

ウ 感作性

- ・ 通常は MAK (0.1 mg/m³) よりはるかに低く、例外的に MAK を超える MDI のばく露を受けた 109 名の MDI 製造作業者の呼吸機能を 2 年間観察した結果、呼吸機能には対照群との差はないが、MDI ばく露群数例に慢性閉塞性肺疾患と接触皮膚炎があり、製造開始から 14 年間で MDI による気道感作が疑われたのは 3.8%であったと報告されている²⁴⁾。
- ・ MDI のばく露を受けた 216 名の鉦夫について MDI 吸入による呼吸困難を主とする自覚症状は 6.5%、MDI の気道過敏症は 1.8%、MDI 喘息は 0.9%であったと報告しているが、ばく露濃度に関する記載はない²⁴⁾。

エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

- ・ 平均 16 か月間ポリウレタンフォーム製造作業においてばく露を受けた 44 名の作業者中 19 名 (43.5%) が呼吸困難を訴えたが、肺換気量には変化がなく、70%に眼の充血と結膜炎が認められた¹¹⁾。
- ・ カナダの 78 名の鉄鋼鑄造工場作業（MDI ばく露群）と 372 名の鉄道修理操車場作業（対照群）の健康調査結果によると、作業環境中の MDI 濃度は有意に呼吸機能に影響を及ぼしていた。鉄鋼鑄造工場作業者はシリカを含む粒子とともに MDI やフェノールホルムアルデヒドやその分解物にばく露されており、対照群と比較してばく露群は呼吸器症状が多く、一秒率と最大呼吸中間流量（FEF₂₅₋₇₅）が有意に低い値を示した。さらに、3 名に塵肺所見、12 名に喘息が報告されている²⁵⁾。
- ・ ポリウレタン製造工場作業中 107 名の中で、TDI のみのばく露者 17 名、MDI のみばく露者 25 名、両物質のばく露者 6 名と非ばく露者(59名)の 5 年間の追跡調査を行った。一秒率はばく露群と非ばく露群との間で有意な差はなかった²⁵⁾。
- ・ MDI の気中濃度がほとんど 20 ppb (0.2 mg/m³) 以下であった MDI 製造工場の作業者 109 名の横断研究を行った。対照群 83 名と比較して平均の努力性肺活量や一秒率が有意ではないが、減少した¹⁷⁾。

オ 生殖・発生毒性

- ・ MDI による生殖・発生毒性に関する報告はない²⁴⁾。

カ 遺伝毒性

- ・ MDI ばく露者のリンパ球の染色体異常誘発能試験では陰性であった¹⁷⁾。
- ・ In vivo での MDI にばく露された労働者のリンパ球の染色体異常や姉妹染色分体交換試験、さらにヒトやマウスの小核試験では陰性成績であった¹⁷⁾。

キ 発がん性

- ・ MDI による発がん性に関する報告はない¹¹⁾。

発がんの定量的リスク評価

- ・ US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot にユニットリスクに関する情報は得られなかった。(10/07/08 確認) 5), 6), 7), 8), 9), 10)

発がん性分類

IARC : 3 (4,4'-Methylenediphenyl diisocyanate : industrial preparation) ¹¹⁾

産衛学会 : 設定なし ¹²⁾

EU Annex VI : Carc. Cat. 3、Carc. 2 ¹³⁾

NTP 11th : 設定なし ¹⁴⁾

ACGIH : 設定なし ¹⁵⁾

DFG : 4 ¹⁶⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.005 ppm (0.051 mg/m³)、(1988 : 設定年) ¹⁵⁾

勧告根拠 : 現時点では、MDI は特に呼吸器官に対する感作性や呼吸機能低下に対して TDI によって引き起こされる毒性との違いが明確ではない。TDI と毒性が類似していること、さらに MDI のより明らかなばく露データがないことから、MDI の TLV-TWA は TDI の TLV-TWA である 0.005ppm を勧告する。勧告された MDI の TLV は必ずしも感受性の高い労働者に対して感作性やアレルギー反応を防ぐものではなく、できる限り MDI のばく露濃度は勧告された TLV よりも低く保持すべきである。

日本産業衛生学会 : 0.05 mg/m³、気道感作性物質 第 1 群 (1993 : 設定年) ¹²⁾

勧告根拠 : MDI は常温常圧での蒸気圧が TDI より低く、TDI を MDI に代替すると見かけ上、刺激症状、喘息発生頻度、呼吸機能への影響は小さくなるために使用量が増加しているが、同一ばく露レベルにおける MDI と TDI の健康影響を比較した報告はない。一方、ばく露レベルは不明であるが、高濃度では反応性の強い有機粒子として過敏性肺臓炎を起こすことは明らかであり、また、DNA に影響を与える可能性も示唆されている。以上より、MDI の許容濃度設定にあたり TDI の許容濃度より低い値に設定する根拠はなく、TDI 許容濃度と対応する等モル濃度の勧告が妥当であるとし、0.05mg/m³(吸入性エアロゾル)を勧告した。 ²⁴⁾

DFG MAK : 0.05 mg/m³ (吸入性分画)、ピークばく露限度カテゴリー : I(1)⁵⁵⁾、H (経皮吸収の危険性)、S_h (気道、皮膚感作性の危険)、C (MAK, BAT 値をまもれば胚、胎児への障害を恐れる理由はない) ¹⁶⁾

勧告根拠 : 実験動物およびヒトでの研究結果から、刺激性や呼吸器官の感作性が MDI でみられる顕著な影響である。高濃度の MDI は呼吸数を減少し、呼吸困難や呼吸不全を引き起こす。労働衛生の研究から、0.2 mg/m³ の以上の濃度の MDI のばく露を受けた労働者の間で可逆性の呼吸機能への有害な影響 (有意) が観察されている。MDI の濃度が 0.2 mg/m³ 以下に概ね保持されていれば、肺活量測定ではもはや有意な変化は観察されないが、呼吸器症状の発生率は有意に増加する。MDI の濃度が 0.1 mg/m³ 以下にほとんど保持されている場合呼吸器症状は依然として観察されるが、その頻度は対照群と比べてほぼ同じである。MDI の濃度が 0.05

mg/m³ 以下に大部分保持されていれば呼吸器症状の発生率は増加せず、呼吸機能は就業前後で正常値を示し、呼吸機能の測定指標は 10 年間 MDI ばく露を受けている間でも正常値を示した。これらの観察結果より、MDI の MAK は 0.05 mg/m³ とした。呼吸気道感作性亢進の誘発は、0.2 mg/m³ 以上の MDI の濃度のばく露を受けるか、あるいは強い皮膚接触することが重要だと推測される。0.05 mg/m³ か、それ以下の濃度での長期にわたる MDI ばく露では呼吸気道感作性亢進や関連した呼吸器症状あるいは特異抗体産生は引き起こされなかった。MDI の強い皮膚接触は皮膚刺激性を引き起こす。皮膚感作は動物実験では観察されているが、MDI の職業性ばく露によるアレルギー性接触性皮膚炎は稀である。動物実験では MDI の皮内投与により呼吸気道感作性亢進が引き起こされる。MDI の感作性の強さは作業環境で検出される他の物質に比べて軽度である。MDI の変異原性試験結果は用いた溶媒によって変わるので、MDI の遺伝毒性はまだ評価できず、更に研究が必要である。

NIOSH : TWA 0.05 mg/m³ (0.005 ppm)、C 0.2 mg/m³ (0.020 ppm) [10 分間] ¹⁸⁾

OSHA : C 0.2 mg/m³ (0.02 ppm) ¹⁹⁾

引用文献

- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語 ICSC 番号 0298 (1999 年)
- 2) 化学工業日報社: 16112 の化学商品 (2012 年)
- 3) 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 20 年実績) 結果報告
- 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 5) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 6) WHO "Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition" ,(2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 7) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 8) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 9) "First Priority Substances List Assessment Report" Health Canada
(http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index_e.html)
- 10) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II "Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures.May 2009"(2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- 11) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 12) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 51 巻 5 号 (2009)

- 13) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 14) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>)
- 15) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2010)
- 16) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2009)
- 17) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 8. 65-95 (1997)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 18) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 19) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 20) UK : EH40/2005 Table-1: List of WEL (as consolidated with amendments Oct. '07)
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 21) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Methylene bisphenyl isocyanate. (2001)
- 22) IARC: IARC Monograph Vol. 19(1979)、Suppl. 7 (1989)、Vol.71. (1999)
- 23) 松島泰次郎、松下秀鶴、清水英佑：変異原性に着目したがん原性物質のスクリーニング技術開発に関する研究、昭和 56 年度労働安全衛生に関する委託研究 p4-5, 207-211.(1982)
- 24) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告値の提案理由書 ジフェニルメタン-4, 4'-ジイソシアネート、産業医学 35 巻 4 号 (1993)
- 25) IPCS : Concise International Chemical Assessment Documents(CICADs), Diphenylmethane diisocyanate (MDI). (2000)
- 26) Feron VJ, Kittel B, Kuper CF, Ernst H, Rittinghaus S, Muhle H, Koch W, Gamer H, Mallet AK, Hoffmann HD (2001) Chronic pulmonary effects of respirable methylene diphenyl diisocyanate (MDI) aerosol in rats: combination of findings from two bioassays. Arch Toxicol 75: 159–175.
- 27) Buschmann J, Koch W, Fuhst R, Heinrich U (1996) Embryotoxicity study of monomeric 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) aerosol after inhalation exposure in Wistar rats. Fundam Appl Toxicol, 32: 96–101.