

[5] テトラヒドロメチル無水フタル酸

本初期評価では、テトラヒドロメチル無水フタル酸の評価を実施した。加水分解物であるテトラヒドロメチルフタル酸は本評価の対象外とした。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：テトラヒドロメチル無水フタル酸

(別の呼称：メチルテトラヒドロ無水フタル酸、メチルテトラヒドロイソベンゾフラン-1,3-ジオン)

CAS 番号：11070-44-3

化審法官報公示整理番号：3-2451

化管法政令番号：1-265

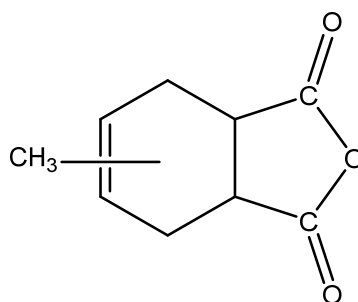
RTECS 番号：NP6751200

分子式：C₉H₁₀O₃

分子量：166.17

換算係数：1 ppm = 6.80 mg/m³ (気体、25°C)

構造式^{a)}：



注：a)テトラヒドロメチル無水フタル酸は、メチル基と二重結合の位置の違いによる異性体混合物

(2) 物理化学的性状

本物質は常温で無色透明の液体である¹⁾。

融点	< -15°C ²⁾ 、< -100°C (760 mmHg) ³⁾
沸点	290°C (760 mmHg) ²⁾ 、295.3°C (760 mmHg) ³⁾
密度	1.21 g/cm ³ (25°C) ²⁾ 、1.21 g/cm ³ (20°C) ³⁾
蒸気圧	3.3×10 ⁻³ mmHg (=0.44 Pa) (25°C) (計算値) ²⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	加水分解するため、モデル計算による推定は行わなかった
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	>1.0×10 ⁴ mg/L ²⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率* : BOD 0%、TOC 0%、GC 100%

(試験期間 : 4 週間、被験物質濃度 : 100 mg/L、活性汚泥濃度 : 30 mg/L) ⁴⁾

(備考 : *被験物質は 4-メチル体、3-メチル体の混合物であるメチル-4-シクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸無水物) ⁴⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数 : $43 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN ⁵⁾により計算)

半減期 : 1.5 ~ 15 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁶⁾と仮定し計算)

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数 : $48 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN ⁷⁾により計算)

半減期 : 8.0 ~ 48 分 (オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ⁶⁾と仮定し計算)

加水分解性

半減期 : 3.2 分 (pH=7、20°C) ³⁾

半減期 : 2.9 分 (pH=7、25°C) ³⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF) : 加水分解するため、モデルによる推計は行わなかった

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc) : 加水分解するため、モデルによる推計は行わなかった

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す ⁸⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2009	2010	2011	2012	2013
製造・輸入数量(t) ^{a)}	5,938 ^{b)}	7,000 ^{c)}	7,000 ^{c)}	7,000 ^{c)}	7,000 ^{c)}
年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量(t) ^{a)}	6,000 ^{c)}	8,000 ^{c)}	7,000 ^{c)}	8,000 ^{c)}	8,000 ^{c)}

注 : a) 2010 年度以降の製造・輸入数量の届出要領は、2009 年度までとは異なっている。

b) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含んでいない値を示す。

c) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

OECD に報告している本物質の生産量は 1,000～10,000 t/年未満である。

また、本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）の製造・輸入量区分は 100 t 以上である⁹⁾。

② 用途

本物質は、不飽和ポリエステル樹脂やアルキド樹脂などの合成樹脂の原料、エポキシ樹脂の硬化剤として使われている¹⁾。本物質を硬化剤として用いたエポキシ樹脂は、発電機コイル、コンデンサーや発光ダイオードなどに使用されている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：265）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

本物質は、生態影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

なお、本物質は、旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：1085）に指定されていた。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2018年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量 (PRTR データ) の集計結果 (2018 年度)

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)					移動量 (kg/年)	排出量 (kg/年)				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道		廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭			
全排出・移動量	828	0	0	0	0	122,242	-	-	-	-	828	-	828

業種等別排出量(割合)

業種	届出排出量 (kg/年)	割合 (%)	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	移動量 (kg/年)	割合 (%)
電気機械器具製造業	758	(91.6%)	0	0	0	0	0	34,055	(27.9%)
化学工業	38	(4.5%)	0	0	0	0	0	81,787	(66.9%)
輸送用機械器具製造業	32	(3.9%)	0	0	0	0	0	1,977	(1.6%)
鉄道車両・同部品製造業	0		0	0	0	0	0	3,800	(3.1%)
一般機械器具製造業	0		0	0	0	0	0	340	(0.3%)
医療用機械器具・医療用品製造業	0		0	0	0	0	0	190	(0.2%)
プラスチック製品製造業	0		0	0	0	0	0	93	(0.08%)

総排出量の構成比(%)

届出排出量	届出外排出量
100%	-

本物質の2018年度における環境中への総排出量は約0.83 tとなり、すべて届出排出量であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。この他に廃棄物への移動量が約120 tであった。届出排出量の主な排出源は、電気機械器具製造業(92%)であった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の媒体別分配割合の予測は、予測に必要な物理化学的性状が得られていないため、行わなかった。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表2.2に示す。

本物質の環境中等の濃度について情報の収集を試みたが、信頼性が確認された調査例は得られなかった。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m ³								
室内空気	μg/m ³								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

本物質について、実測データに基づく人に対する曝露量の推定を行うことはできなかった（表 2.3）。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壌	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
最 大 値	大気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

吸入曝露については、表 2.3 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

一方、化管法に基づく 2018 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル³⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で $0.076 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。なお、大気濃度の推定に当たっては、加水分解による濃度減少は考慮していない。

表 2.4 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水		
食 物			
土 壤			

経口曝露量については、表 2.4 に示すとおり飲料水、地下水、公共用水域・淡水、食物及び土壌の実測データが得られていないため、平均曝露量、予測最大曝露量ともに設定できなかった。

本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、本物質の環境媒体を経由した経口曝露の可能性は低いと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について実測データに基づく水生生物に対する曝露の推定を行うことはできなかった。

本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、本物質の水からの曝露の可能性は低いと考えられる。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった	データは得られなかった
海 水	データは得られなかった	データは得られなかった

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

労働者（1人）に時間加重平均で 11 mg/m^3 の本物質（異性体混合物）を8時間曝露し、24時間の尿中代謝物を分析した結果、3種類（異性体）のテトラヒドロメチルフタル酸が検出され、それらの尿中半減期は3～6時間であった。また、8時間の呼吸量を 10 m^3 と仮定すると、吸入量の約70%がテトラヒドロメチルフタル酸として尿中に排出されていたと見積もられた¹⁾。

$1.0 \sim 200 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ の気中濃度の職場で8時間働く労働者14人を対象とした調査では、就労後のテトラヒドロメチルフタル酸の尿中濃度と作業時の本物質曝露濃度（時間加重平均）との間に有意な関連がみられた。また、 $84 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ の曝露であった労働者（1人）の尿中では、テトラヒドロメチルフタル酸の半減期は2.9時間であった²⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性³⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	2,140 $\mu\text{L/kg}$ (2,590 mg/kg)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	1,410 $\mu\text{L/kg}$ (1,710 mg/kg)

本物質を吸入すると咳を生じる。皮膚に付くと発赤、眼に入ると充血を生じる⁴⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラットに0、100、300、1,000 mg/kg/day を2週間（7日/週）強制経口投与した予備試験の結果、1,000 mg/kg/day 群で雌雄各1匹が死亡し、体重増加抑制傾向、白血球数の増加と赤血球数の減少、総蛋白質及びアルブミンの減少、前胃粘膜の肥厚及び白色点、副腎重量の増加などを認め、前胃粘膜の肥厚は300 mg/kg/day 群でもみられた⁵⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各12匹を1群とし、0、30、100、300 mg/kg/day を交尾前14日から雄は交尾期間を通して49日間、雌は交尾、妊娠期間を通して哺育3日まで強制経口投与（7日/週）した。その結果、体重や血液に影響はなかったが、300 mg/kg/day 群の雄の血清で総コレステロール、尿素窒素の有意な減少とトリグリセライドの有意な増加がみられた。300 mg/kg/day 群の雄で副腎相対重量の有意な増加、雄の全数及び雌8匹で前胃の粘膜肥厚を認め、300 mg/kg/day 群の前胃では雌雄で扁平上皮過形成、粘膜下組織の肉芽腫性炎症、雄で扁平上皮の空胞化及び扁平上皮から粘膜下組織の水腫の発生率に有意な増加を認め、雌ではびらんもみられた⁵⁾。100 mg/kg/day 群の雄でも1匹の前胃で軽度の扁平上皮過形成がみられ、これに関連する前胃の組織変化を認めなかったことから、300 mg/kg/day 群でみられた変化につながる同質性の変化と判断された。この結果から、安全側の評価としてNOAELを雄で30 mg/kg/day 、雌で100 mg/kg/day とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、30、100、300 mg/kg/day を交尾前 14 日から雄は交尾期間を通して 49 日間、雌は交尾、妊娠期間を通して哺育 3 日まで強制経口投与（7 日/週）した結果、性周期や黄体数、交尾率、着床数、受胎率に影響はなく、妊娠期間や産仔数、出産率、出生率、仔の体重や生存率にも影響はなかった。また、外表異常の発現もなかった⁵⁾。この結果から、父ラット及び母ラット、仔で NOAEL を 300 mg/kg/day 以上とする。

④ ヒトへの影響

ア) スウェーデンのプラスチック製造工場で働く 22 歳男性労働者の症例では、本物質を取り扱う部門に異動してから約 4 ヶ月後に鼻汁や鼻詰まりが生じるようになり、その後、胸部圧迫感、痰を伴う咳が生じるようになって、喘鳴を起こすこともあった。異動の 1 年 4 ヶ月後に実施した検査では、両肺でラ音を認め、皮膚プリックテスト及び放射性アレルギー吸着試験（RAST）の結果から、本物質に対する特異的 IgE 抗体介在性のアレルギーによる疾患と考えられた。なお、職場における本物質の時間加重平均濃度は 0.1 mg/m³ であった⁶⁾。

イ) スウェーデンのプラスチック工場で本物質に曝露された労働者 144 人と非曝露の対照群 33 人を対象とした調査では、労働者群で作業時の目や鼻、咽頭の症状、喘息、乾性咳嗽の発生率、皮膚プリックテスト、特異的 IgE 抗体及び IgG 抗体の陽性率が有意に高かった。また、本物質の時間加重平均濃度をもとに労働者を高曝露群（20～150 µg/m³）と低曝露群（5～20 µg/m³）に分け、対照群を含めた 3 群で検討した結果、それらの発生率や陽性率には有意な増加傾向があった。高曝露群の肺機能やメサコリン反応性には有意差はなかった。さらに、高曝露群の IgE 陽性者は陰性者に比べて鼻汁、乾性咳嗽の発生率が有意に高く、IgG 陽性者も乾性咳嗽の発生率は有意に高かったが、非特異的気道過敏性の発生率は有意に低かった。その後、労働環境が改良されたことから、その 3 ヶ月後に高曝露群の 41 人について再調査したところ、曝露濃度が 1/10 に減少していたにもかかわらず、症状の改善はみられなかった。一方、非曝露部門に異動していた高曝露群の 5 人では、症状の訴えがなくなり、気道過敏性も低下しており、明らかな改善がみられた⁷⁾。

ウ) 国内のコンデンサー製造工場で本物質を取り扱う労働者の調査では、本物質に対する特異的 IgE の陽性率は非曝露の対照群で 0%（0/25 人）であったが、曝露群の在職者で 63%（46/73 人）、退職者で 68%（15/22 人）と高かった。曝露状況から在職者を継続的な連続曝露群（45 人）と短時間・低頻度の間欠曝露群（28 人）に分けて比較したところ、陽性率は連続曝露群で 58%、間欠曝露群で 71% であり、有意差はなかったことから、感作には本物質の短時間のピーク濃度が関与していた可能性が考えられた。喘息様の症状の訴えはなかったが、感作された労働者では連続曝露群で眼、鼻（くしゃみ、鼻汁、鼻詰まり）、間欠曝露群で鼻（くしゃみ、鼻汁）の訴えが有意に多く、それらの症状は特異的 IgE と有意に関連していたことから、IgE を介した発症メカニズムが示唆された⁸⁾。

エ) 国内のコンデンサー製造工場の調査では、組立工程及び検査工程の気中濃度の幾何平均値が 25.5~63.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった A 工場で特異的 IgE の陽性率は 64.9% (24/37 人)、4.93~5.49 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった B 工場で 65.5% (38/58 人) であり、気中濃度の幾何平均値には大きな差があったが、陽性率にはほぼ差がなかった。喘息様の症状の訴えはなかったが、感作された労働者では A 工場で鼻、B 工場で眼、鼻の症状の訴えが有意に多く、感作された労働者間で比べると眼、鼻の症状の訴えは A 工場で有意に多かった。眼、鼻の症状を訴えた A 工場 26 人、B 工場 20 人のうち、週 2 回以上の頻度で症状があった労働者の割合は B 工場の 15% (3/20 人) に対して A 工場は 73% (19/26 人) と有意に高かったが、本物質取り扱い時の発症は各 4 人で同程度であり、B 工場で 2 年以上前に症状があった 5 人で症状がなくなっていた。B 工場の気中濃度は最大でも 15~22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲内にあり、A 工場の幾何平均値よりも低かったことから、大多数の労働者で職業性のアレルギー疾患の発症を防止するためには 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える曝露は避けるべきと考えられた⁹⁾。

オ) 本物質やヘキサヒドロ無水フタル酸 (HHPA) を取り扱うドイツのエポキシ樹脂製造工場の調査では、109 人の労働者に実施した特異的 IgE 検査で 15 人が本物質及び HHPA に、1 人が HHPA のみに陽性反応を示した。また、呼吸器系症状の訴えがあった 13 人で実施した皮膚プリックテストでは 5 人が本物質及び HHPA に、2 人が HHPA のみに陽性反応を示した¹⁰⁾。この工場では、調査の約 5 ヶ月後に閉鎖系製造工程を導入し、HHPA の使用を止めるなどの対策が実施されたことから、4 年後に第 2 回目の調査を実施した。その結果、特異的 IgE 検査を行った 84 人の労働者のうち、第 1 回調査時の感作、非感作、不参加であった労働者群の 10 人中 10 人、47 人中 3 人、21 人中 5 人が本物質に対して陽性反応を示し、それぞれ 9 人、3 人、4 人が皮膚プリックテストで陽性反応を示した。一方、対策後に雇用された 6 人ではそれらの検査結果は陰性であり、誰も感作されておらず、症状等の訴えもなかった。また、84 人の呼吸機能検査では閉塞性又は拘束性の換気障害はみられず、肺機能は感作、非感作の労働者群で差はなく、第 1 回調査時の有症者では鼻炎や息切れなどの症状も軽減していた。なお、第 1 回調査時には気中濃度の測定ができなかったが¹¹⁾、第 2 回調査では個人サンプラーによる本物質濃度の中央値は 13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (4.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満~35.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) であり¹²⁾、感作労働者にとっては十分とは言えないものの、対策後に雇用された非感作の労働者では予防的な濃度と考えられた¹¹⁾。一般環境では、労働現場のようなピーク濃度の曝露はないが、安全側の評価として対策後の最大値ではなく、中央値の 13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (曝露状況で補正 : 2.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) をとって NOAEL とする。

カ) スウェーデンのプラスチックバレル製造工場では本物質に未曝露の労働者を対象にして 1988 年から 1997 年にかけて実施した前向き調査では、45 人が調査に参加し、平均曝露期間は 40 ヶ月 (1~105 ヶ月)、本物質の気中濃度の平均値は 5.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0~50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。このうち特異的 IgE の陽性者は 4 人 (9%) で誘発までの平均期間は 7.3 ヶ月 (1~18 ヶ月)、特異的 IgG の陽性者は 3 人 (7%) で誘発までの平均期間は 4.0 ヶ月 (1~9 ヶ月) であった。また、1992 年から 1996 年にかけて別工場で実施した調査では、本物質に未曝露の 81 人が調査に参加し、平均曝露期間は 26 ヶ月 (2~38 ヶ月)、本物質の気中濃度の平均

値は $10.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($9\sim 38 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であり、特異的 IgE の陽性者は 7 人 (9%) で誘発までの平均期間は 12.4 ヶ月 ($4\sim 35$ ヶ月)、特異的 IgG の陽性者は 5 人 (6%) で誘発までの平均期間は 6.8 ヶ月 ($1\sim 12$ ヶ月) であった。なお、どちらの工場もこの間に HHPA やメチルヘキサヒドロ無水フタル酸の使用実績はなく、それらの気中濃度は不検出 ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満) であった¹³⁾。

キ) 日本産業衛生学会は、本物質を気道感作性物質の第 1 群に分類している¹⁴⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌及び大腸菌で遺伝子突然変異を誘発しなかった¹⁵⁾。S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で染色体異常を誘発しなかったが、S9 添加で数的異常を誘発した¹⁶⁾。

in vivo 試験系については、知見が得られなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性イ) に示した雄ラットの試験から得られた NOAEL 30 mg/kg/day (前胃の扁平上皮過形成) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 3.0 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、ヒトへの影響のオ) で示した NOAEL 2.6 µg/m³ (鼻炎や息切れなど) が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

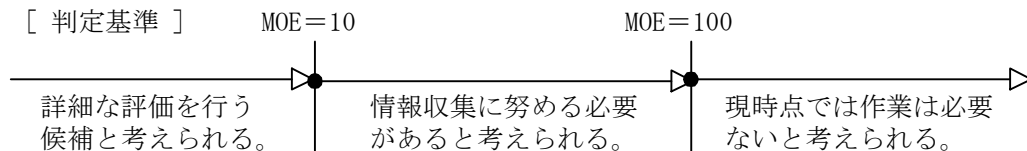
② 健康リスクの初期評価結果

○ 経口曝露

経口曝露については、曝露量が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	3.0 mg/kg/day ラット	—
	地下水	—	—		—



しかし、本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、人が環境媒体を経由して本物質を経口曝露する可能性はないと考えられる。

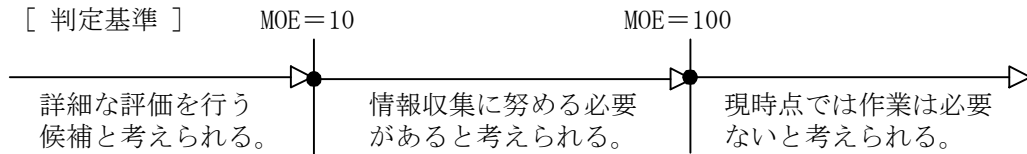
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

○ 吸入曝露

吸入曝露については、曝露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	—	—	2.6 µg/m ³ ヒト	—
	室内空気	—	—		—



しかし、化管法に基づく 2018 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値は $0.076 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、これと無毒性量等 $2.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ から、参考として算出した MOE は 34 となる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性があると考えられる。

まずは高排出事業所近傍の大気中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。本物質の高い加水分解性から、本物質を被験物質とした毒性試験の結果は、加水分解物の毒性を示していると考えられる。

表 4.1 本物質を被験物質とした毒性試験結果*1

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	32,000*2	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	C	2)
	○		80,800*2	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	C	2)
甲殻類 等		○	940*3	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	C	1)
	○		130,000*3	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	C	1)
魚類			>100,000*4	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	14	B	—	1)
	○		>100,000*4	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	C	1)
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可
E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない
—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、
NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

影響内容

GRO (Growth)：生長（植物）、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡、
REP (Reproduction)：繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

*1 本物質の高い加水分解性のため、被験物質をあらかじめ水中で溶解し、加水分解させた溶液を試験に用いた

*2 文献 1) に基づき、設定濃度を用いて速度法により再計算した値

*3 加水分解物の約 70%を占める主要な 1 分解成分を、本物質相当として分析した値に基づき算出

*4 限度試験（毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において影響の有無を調べる試験）により得られた値

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

本物質は、毒性試験条件下（水中）では加水分解物として存在すると推測されるため、本物質の予測無影響濃度 (PNEC) は導出しなかった。

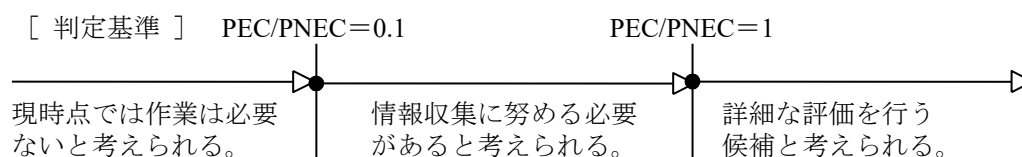
(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られず、予測無影響濃度 (PNEC) も導出しなかったため、生態リスクの判定は行わなかった。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった	— μg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった	データは得られなかった		—

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、本物質の水質からの曝露の可能性は極めて低いと推察されるうえに、本物質が無水物の状態で公共用水域に存在することは考えにくいことから、総合的な判定も行わなかった。

表 4.1 は本物質の加水分解物の毒性を示していると考えられる。相対的に高い毒性を示すものとして、甲殻類の慢性毒性値 940 μg/L（オオミジンコの 21 日間の繁殖阻害に関する NOEC）が挙げられた。本物質の加水分解物の生態リスク評価については、必要があれば別途検討することとする。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012年版-, (<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) OECD High Production Volume Chemicals Program (2005) : SIDS Initial Assessment Report, TETRAHYDROMETHYL-1,3-ISOBENZOFURANEDIONE.
- 3) European Chemicals Agency : Registered Substances, Tetrahydromethylphthalic anhydride , (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16034>, 2020.04.21 現在).
- 4) メチル-4-シクロヘキセン-1, 2-ジカルボン酸無水物の微生物による分解度試験.化審法データベース (J-CHECK) .
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 6) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 8) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2020.07.28 現在).
- 9) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第4回)(2008) : 参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2020) : 平成30年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第11条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2020) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka_csv.html, 2020.03.19 現在).
- 3) 経済産業省 (2019) : 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Lindh CH, Jönsson BAG. (1994): Method for analysis of methyltetrahydrophthalic acid in urine using gas chromatography and selected ion monitoring. J Chromatogr B Biomed Appl. 660: 57-66.

- 2) Yokota K, Johyama Y, Kunitani Y, Michitsuji H, Yamada S. (2005): Methyltetrahydrophthalic acid in urine as an indicator of occupational exposure to methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health*. 78: 413-417.
- 3) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 4) IPCS (2008): International Chemical Safety Cards. 1645. Methyltetrahydrophthalic anhydride.
- 5) 化学物質点検推進連絡協議会 (1997): 1,3-イソベンゾフランジオン, テトラヒドロメチルのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験. 化学物質毒性試験報告書. 5: 735-745.
- 6) Nielsen J, Welinder H, Skerfving S. (1989): Allergic airway disease caused by methyl tetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin. *Scand J Work Environ Health*. 15: 154-155.
- 7) Nielsen J, Welinder H, Horstmann V, Skerfving S. (1992): Allergy to methyltetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin workers. *Br J Ind Med*. 49: 769-775.
- 8) Yokota K, Johyama Y, Yamaguchi K, Fujiki Y, Takeshita T, Morimoto K. (1997): Specific antibodies against methyltetrahydrophthalic anhydride and risk factors for sensitization in occupationally exposed subjects. *Scand J Work Environ Health*. 23: 214-220.
- 9) Yokota K, Johyama Y, Yamaguchi K, Takeshita T, Morimoto K. (1999): Exposure-response relationships in rhinitis and conjunctivitis caused by methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health*. 72: 14-18.
- 10) Drexler H, Weber A, Letzel S, Kraus G, Schaller KH, Lehnert G. (1994): Detection and clinical relevance of a type I allergy with occupational exposure to hexahydrophthalic anhydride and methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health*. 65: 279-283.
- 11) Drexler H, Schaller KH, Nielsen J, Weber A, Weihrauch M, Welinder H, Skerfving S. (1999): Efficacy of measures of hygiene in workers sensitised to acid anhydrides and the influence of selection bias on the results. *Occup Environ Med*. 56: 202-205.
- 12) Drexler H, Jönsson BAG, Göen T, Nielsen J, Lakemeyer M, Welinder H. (2000): Exposure assessment and sensitisation in workers exposed to organic acid anhydrides. *Int Arch Occup Environ Health*. 73: 228-234.
- 13) Welinder H, Nielsen J, Rylander L, Ståhlbom B. (2001): A prospective study of the relationship between exposure and specific antibodies in workers exposed to organic acid anhydrides. *Allergy*. 56: 506-511.
- 14) 日本産業衛生学会 (2002): 許容濃度の暫定値 (2002 年度) の提案理由. メチルテトラヒドロ無水フタル酸. 産衛誌: 44: 167-170.
- 15) 化学物質点検推進連絡協議会 (1997): 1,3-イソベンゾフランジオン, テトラヒドロメチルの細菌を用いる復帰突然変異試験. 化学物質毒性試験報告書. 5: 747-753.
- 16) 化学物質点検推進連絡協議会 (1997): 1,3-イソベンゾフランジオン, テトラヒドロメチルのチャイニーズハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. 化学物質毒性試験報告書. 5: 755-759.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境庁 (1997): 平成 8 年度生態影響試験

- 2) 国立環境研究所 (2021) : 令和 2 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書