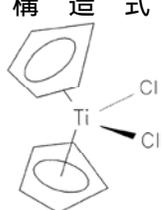


物質名	ジクロロビス( (5)-シクロペンタジエニル)チタン(IV)		DB - 21
別名	チタノセンジクロライド	構造式 	
CAS番号	1271-19-8		
PRTR番号	-		
化審法番号	3-4343		
分子式	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> Ti	分子量	249.00
沸点	-	融点	289 <sup>1)</sup>
蒸気圧	3.44 × 10 <sup>-6</sup> mmHg (25、推定値) <sup>2)</sup>	換算係数	1 ppm = 10.18 mg/m <sup>3</sup> (25)
分配係数 (log P <sub>ow</sub> )	4.64 (推定値) <sup>3)</sup>	水溶性	2.65 × 10 <sup>-2</sup> (25、推定値) <sup>4)</sup>

### 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
マウス	腹腔内	LD <sub>50</sub>	60 mg/kg <sup>5)</sup>
ラット	腹腔内	LD <sub>50</sub>	25 mg/kg <sup>5)</sup>

### 中、長期毒性

- ラットに0、0.0062、0.0125、0.025、0.05、0.1%の濃度で2週間(5日/週)強制経口投与した結果、0.1%群の全数及び0.05%群の6/10匹が死亡した。0.0125%以上の群の雄及び0.1%群の雌で嗜眠、0.05%以上の群の雌雄で被毛の粗剛化、円背位姿勢、下痢、歩行失調、鼻の赤い分泌物がみられた。0.0125、0.025、0.05%群の雌雄で体重増加の抑制を認め、0.05%群では実験開始時よりも体重が減少した。0.0062、0.0125、0.025、0.05%群の雄及び0.05%群の雌で前胃上皮の過形成、腺胃の糜爛、潰瘍、0.05%群の雌雄及び0.025%群の雌で腎症、0.05%群の雌雄で肝細胞肥大、雄で多巣性の肝細胞壊死がみられた。また、0.0062、0.0125、0.025%群の雄でALTの上昇、0.0125、0.025、0.05%群の雌でALTの上昇、総タンパク質量の減少に有意差を認めた<sup>6)</sup>。この結果から、LOAELを0.0062% (3.1 mg/kg/day相当。ばく露状況で補正して2.2 mg/kg/day)とする。
- ラットに0、0.0008、0.0016、0.0031、0.0062、0.0125%の濃度で13週間(5日/週)強制経口投与した結果、0.0125%群の雌で1/10匹が死亡し、全数で痩せ、皮膚蒼白がみられ、2/10匹で呼吸困難もみられた。0.0062%以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、雄では0.0008%以上の群で前胃扁平上皮の過形成や角質肥厚、腺胃の炎症、0.0031%以上の群の腺胃で過形成、糜爛の発生率の増加、雌では0.0125%群で前胃扁平上皮の過形成や角質肥厚、腺胃で過形成、糜爛、炎症等の発生率の増加を認めた<sup>6)</sup>。この結果から、LOAELを0.0008% (0.4 mg/kg/day相当。ばく露状況で補正して0.29 mg/kg/day)とする。
- ラットに0、0.0025、0.005%の濃度で2年間(5日/週)強制経口投与した結果、0.0025%以上の群の雄で生存率の有意な低下を認め、0.0025%以上の群の雌雄で異常な呼吸音、0.005%群の雌雄で体重増加の抑制がみられた。また、0.0025%以上の群の雌雄の前胃でアカントーシスや過形成、角質肥厚、腺胃で糜爛、線維増多、過形成等、肺でマクロファージの浸潤、肝臓で肉芽腫性炎症、0.0025%以上の群の雄及び0.005%群の雌の鼻腔粘膜で急性炎症、肺で急性炎症、肉芽腫性炎症、0.005%群の雄の肝臓で好酸性変異細胞巣、混合型変異細胞巣の発生率の有意な増加を認めた。なお、0.0025%以上の群の雌雄の肺、肝臓にはチタンと考えられる色素の沈着の発生率の有意な増加も認められた<sup>6)</sup>。この結果から、LOAELを0.0025% (1.25 mg/kg/day相当)とする。

ばく露状況で補正して 0.89 mg/kg/day) とする。

### 生殖・発生毒性

- ・ラットに 0、0.0025、0.005%の濃度で 2 年間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、0.0025%以上の群の雌雄の生殖器官への影響はなかった<sup>6)</sup>。
- ・経口投与または吸入によるばく露経路の試験ではないが、下記の試験結果を参考として記載した。  
ラットに 0、30、60 mg/kg/day を妊娠 8、10、12、14、16 日のいずれかの日に腹腔内投与した結果、30 mg/kg/day 群では妊娠 10~16 日、60 mg/kg/day 群では妊娠 8~16 日の投与で胎仔の有意な低体重を認めた。また、30 mg/kg/day 以上の群の胎仔で口蓋裂、肋骨の変異 (融合、フォーク状など)、中手骨や中足骨の骨化遅延の発生率の増加がみられた<sup>7)</sup>。

### ヒトへの影響

- ・皮膚や粘膜を刺激する。吸入すると有毒である<sup>8)</sup>。
- ・抗がん剤開発のために、進行がんの患者 10 人 (男性 6 人、女性 4 人) を対象として本物質を投与した臨床試験では、開始用量を 240 mg/m<sup>2</sup> (体表面積あたり) とし、初回の試験期間 (3 週間) の 1、3、5 日目に 80 mg/m<sup>2</sup> ずつ投与 (計 240 mg/m<sup>2</sup>) した結果、3 人で腎臓への影響 (血清クレアチニンの上昇、蛋白尿)、1 人で肝臓への影響 (血液中のビリルビン、ALP の上昇) がみられ、これらの影響は重い毒性と判断された。他にも、貧血、吐き気や嘔吐、食欲不振等の副作用がみられた。このような状況から、用量を増やした試験は行われなかった<sup>9)</sup>。

### 発がん性

IARC の発がん性評価 : 評価されていない。

### 許容濃度

ACGIH	-
日本産業衛生学会	-

### 暫定無毒性量等の設定

経口ばく露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた LOAEL 0.4 mg/kg/day (前胃の扁平上皮過形成など) を採用し、ばく露状況で補正して 0.29 mg/kg/day とし、LOAEL であるために 10 で除し、試験期間が短いことから 10 で除した 0.0029 mg/kg/day を暫定無毒性量等に設定する。

吸入ばく露について、暫定無毒性量等は設定できなかった。

### 引用文献

- 1) Budavari, S. (ed.) (1996): The merck index - Encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 12th ed. Merck and Co., Inc. Rahway, NJ.
- 2) Neely, W.B. and G.E. Blau (1985): Environmental Exposure from Chemicals, Vol. 1. CRC Press Inc. Boca Raton, FL.
- 3) Meylan, W.M. and P.H. Howard (1995): Atom/fragment contribution method for estimating octanol-water partition coefficients. J. Pharm. Sci. 84: 83-92.
- 4) Meylan, W.M., P.H. Howard and R.S. Boethling (1996): Improved method for estimating water solubility from octanol/water partition coefficient. Environ. Toxicol. Chem. 15: 100-106.
- 5) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances

(RTECS) Database.

- 6) NTP (1991): Toxicology and carcinogenesis studies of titanocene dichloride (CAS NO. 1271-19-8) in F344/N rats (gavage studies). TR-399.
- 7) Köpf-Maier, P. and P. Erkenwick (1984): Teratogenicity and embryotoxicity of titanocene dichloride in mice. *Toxicology*. 33: 171-181.
- 8) Lewis, R.J. (2001): *Hawley's condensed chemical dictionary*. 14th ed. Jhon Wiley & Sons, Inc.
- 9) Mross, K., P. Robben-Bathe, L. Edler, J. Baumgart, W.E. Berdel, H. Fiebig and C. Unger (2000): Phase I clinical trial of day-1, -3, -5 every 3 weeks schedule with titanocene dichloride (MKT 5) in patients with advanced cancer (A study of the phase I study group of the association for medical oncology (AIO) of the German Cancer Society). *Onkologie*. 23: 576-579.