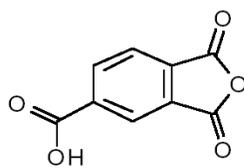


| | | | |
|-----------------------------|---|--|--|
| 物質名 | 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物 | | DB - 42 |
| 別名 | トリメリト酸無水物、無水トリメリット酸 | 構造式  | |
| CAS 番号 | 552-30-7 | | |
| PRTR 番号 | 第 1 種 300 | | |
| 化審法番号 | 3-1362 | | |
| 分子式 | C ₉ H ₄ O ₅ | 分子量 | 192.13 |
| 沸点 | 390 ¹⁾ | 融点 | 161 ~ 163.5 ²⁾ |
| 蒸気圧 | 9.86 × 10 ⁻⁶ mmHg (25、実測値) ³⁾ | 換算係数 | 1 ppm = 7.86 mg/m ³ (25) |
| 分配係数 (log P _{ow}) | 1.95 (推定値) ⁴⁾ | 水溶性 | 1.04 × 10 ³ mg/L (25、推定値) ⁵⁾ |

急性毒性

| 動物種 | 経路 | 致死量、中毒量等 | |
|-----|----|------------------|---|
| マウス | 経口 | LD ₅₀ | 1,900 mg/kg ⁶⁾ |
| マウス | 吸入 | TCL ₀ | 25 ppm (197 mg/m ³) (4hr) ⁶⁾ |
| ラット | 吸入 | TCL ₀ | 15 mg/m ³ (24hr) ⁶⁾ |
| ラット | 吸入 | LC | > 7,400 mg/m ³ (4hr) ⁶⁾ |

中、長期毒性

- ・ラットに 0、0.1、0.5、1% の濃度で 13 週間混餌投与 (0、50、250、500 mg/kg/day 相当) した結果、用量に依存して白血球数が増加したとの報告⁷⁾があるが、確認のために 1% の濃度で 90 日間混餌投与 (500 mg/kg/day 相当) した試験では白血球数の増加はなく、他の影響もなかった⁸⁾。
- ・イヌに 0、0.1、1、2% の濃度で 13 週間混餌投与 (0、25、250、500 mg/kg/day 相当) した結果、0.1% 以上の群で副腎重量がわずかに増加したとの報告⁹⁾がある。
- ・ラットに 0、0.011、0.038、0.1、0.26 mg/m³ を 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、0.011 mg/m³ 以上の群で肺泡マクロファージに含まれる非特異的 IgE 抗体値の上昇、0.038 mg/m³ 以上の群で肺相対重量の増加、肺泡マクロファージに含まれる補体 (C3) 濃度の上昇、肺泡マクロファージの蓄積及び肺泡出血の増加、0.1 mg/m³ 以上の群で肺の出血巣の増加、0.26 mg/m³ 群で重度の間質性肺炎の増加に有意差を認めた。なお、12 日間の回復期間後には、ばく露群で肺への影響、非特異的 IgE 抗体値及び補体 (C3) の濃度の上昇はみられなくなった¹⁰⁾。この結果から、LOAEL を 0.011 mg/m³ (ばく露状況で補正: 0.002 mg/m³) とする。
- ・ラットに 0、0.002、0.015、0.054 mg/m³ を 6.5 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、0.002 mg/m³ 以上の群で血清特異抗体値の上昇、多巣性の気管支肺炎の増加、0.015 mg/m³ 以上の群で肺相対重量及び肺の体積の増加、0.054 mg/m³ 群で肺の出血巣の増加に有意差を認めた¹¹⁾。この結果から、LOAEL を 0.002 mg/m³ (ばく露状況で補正: 0.00036 mg/m³) とする。
- ・ラットに 0、0.002、0.015、0.054 mg/m³ を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、0.002 mg/m³ 以上の群で濃度に依存した肺相対重量の増加がみられ、0.002 mg/m³ 以上の群で血清特異抗体値の上昇、0.054 mg/m³ 群で肺の出血巣、多巣性の気管支肺炎の増加に有意差を認めた。38 週間の回復期間後に、ばく露群で肺への影響はみられなくなったが、血清特異抗体値は有意ではないものの、対照群と比較して高かった¹¹⁾。この結果から、LOAEL を 0.002 mg/m³ (ばく露状況で補正: 0.00036 mg/m³) とする。

生殖・発生毒性

- ・ラットに0、0.1、0.5、1%の濃度で13週間混餌投与（0、50、250、500 mg/kg/day 相当）した試験^{Hill Top 1969a}）、イヌに0、0.1、1、2%の濃度で13週間混餌投与（0、25、250、500 mg/kg/day 相当）した試験^{Hill Top b}）、ラットに0、0.002、0.015、0.054 mg/m³を6.5週間または13週間（6時間/日、5日/週）吸入させた試験¹¹）で、生殖器官への影響はなかった。
- ・ラットに0、0.5 mg/m³を妊娠6日から15日まで吸入（6時間/日）させた試験及びモルモットに0、0.5 mg/m³を妊娠6日から26日まで吸入（6時間/日）させた試験で、ラット、モルモットの0.5 mg/m³群で肺の病巣、特異抗体値の上昇がみられたが、出生仔では外表系、内臓系、骨格系の奇形、変異等はみられなかった¹²）。

ヒトへの影響

- ・皮膚、気道を刺激し、眼を重度に刺激する。眼に入ったり皮膚に付くと、発赤、痛み、経口摂取すると吐き気、灼熱感、腹痛、嘔吐、下痢、吸入すると咳、血痰、頭痛、吐き気、息切れ、喘鳴を生じる。粉塵を吸入すると、喘息様反応を引き起こすことがある。反復または長期の吸入により、喘息を引き起こすことがある。風邪のような症状、肺疾患 - 貧血症候群を伴うアレルギー反応を引き起こすことがある¹³）。
- ・本物質の製造工場の労働者196人（ばく露濃度不明）を対象として、1976～1987年の呼吸器等の免疫疾患を調査した結果、喘息/鼻炎（17人）、延呼吸全身症候群（LRSS；7人）、喘息/鼻炎及びLRSS（4人）、遅発型喘息（3人）、肺疾患貧血症候群（1人）、遅発型関節痛筋肉痛症候群（LAMS；1人）がみられた。また、刺激症状が113人にみられたが、46人は無症状であった。血清の特異的抗体（総抗体）は、免疫疾患症状のある労働者の97%、刺激症状のある労働者の16%、無症状の労働者の9%で検出された。なお、1981年に作業環境の改善によって呼吸保護具も導入されており、その前後で免疫疾患の発生率をみると、1977～1981年は22%であったが、1982～1987年では8%に減少した¹⁴）。さらに、同じ工場の全労働者474人を対象とした断面調査（1988～1989年）では、ばく露濃度は0.00053 mg/m³未満～0.17 mg/m³であり、32人で免疫疾患（喘息/鼻炎、過去の病歴を含むLRSS、遅発型喘息、LAMS）、150人で刺激症状がみられ、292人は無症状であった。この調査で初めて調査対象となった321人では、ばく露濃度に依存した特異的抗体値（総抗体）の有意な上昇傾向を認め、高濃度ばく露群（平均ばく露濃度0.17 mg/m³）で特異的IgE抗体値の上昇がみられた¹⁵）。
- ・エポキシ樹脂被覆材の製造工場では本物質のばく露を受けた労働者46人を対象として、1990年に断面調査を行った結果、特異的IgE抗体値の上昇が7人、喘息/鼻炎が1人、刺激症状が11人にみられ、無症状は26人であった。また、特異的IgG抗体値の上昇が14人でみられ、うち3人は免疫疾患が起り得るほどの高値であった。この工場でのばく露濃度の推移は、1974～1978年で0.007～2.1 mg/m³、1979～1984年で0.001未満～0.32 mg/m³、1987～1988年で0.002～0.045 mg/m³、1989年で0.006～0.77 mg/m³であった。1979年以降、作業環境が改善されており、呼吸保護具の使用法の改善や新たな保護具の導入、換気、排気システムの追加がなされた¹⁶）。

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 ¹⁷ | TLV-CEILING 0.04 mg/m ³ |
| 日本産業衛生学会 ¹⁸ | 許容濃度 0.04 mg/m ³ |

暫定無毒性量等の設定

経口ばく露について、暫定無毒性量等は設定できなかった。

吸入ばく露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた LOAEL 0.002 mg/m³ (血清特異抗体値の上昇、多巣性の気管支肺炎の増加) を採用し、ばく露状況で補正して 0.00036 mg/m³ とし、LOAEL であることから 10 で除し、試験期間が短いことから 10 で除した 0.0036 μg/m³ を暫定無毒性量等に設定する。

引用文献

- 1) Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 4th ed. Vol.1. 1991-Present, John Wiley and Sons. New York, NY.
- 2) O'Neil, M.J., A. Smiyh, P.E. Heckelman and S. Budavari (eds.) (2001): The merck index - Encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 13th. Merck and Co., Inc. Whitehouse Station, NJ.
- 3) Daubert, T.E. and R.P. Danner (1989): Physical and Thermodynamic Properties of Pure Chemicals: Data Compilation. Hemisphere Publishing Corporation. Washington, DC.
- 4) Meylan, W.M. and P.H. Howard (1995): Atom/fragment contribution method for estimating octanol-water partition coefficients. J. Pharm. Sci. 84: 83-92.
- 5) 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.
- 6) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 7) Hill Top Research (1969): Thirteen week dietary administration of trimellitic anhydride to rats. Miami, OH. S-192. Cited in: OECD (2002): SIDS initial assessment report. Trimellitic Anhydride & Trimellitic Acid. CAS No:552-307 ; 528-44-9.
- 8) IBT. 1970. Ninety-day subacute oral toxicity of LM 3813 (TMA) in albino rats. Northbrook, IL: Industrial Bio-Test Laboratories. No. B7989 Cited in: OECD (2002): SIDS initial assessment report. Trimellitic Anhydride & Trimellitic Acid. CAS No:552-307 ; 528-44-9.
- 9) Hill Top Research (1969): Dietary administration of trimellitic anhydride to dogs for 13 weeks. Miami, OH. S-260. Cited in: OECD (2002): SIDS initial assessment report. Trimellitic Anhydride & Trimellitic Acid. CAS No:552-307 ; 528-44-9.
- 10) Leach, C.L., N.S. Hatoum, H.V. Ratajczak, C.R. Zeiss, J.C. Roger and P.J. Garvin (1987): The pathologic and immunologic response to inhaled trimellitic anhydride in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 87: 67-80.
- 11) Leach, C.L., N.S. Hatoum, C.R. Zeiss and P.J. Garvin (1989): Immunologic tolerance in rats during 13 weeks of inhalation exposure to trimellitic anhydride. Fundam. Appl. Toxicol. 12: 519-529.
- 12) Ryan, B.M. (1988): Teratological evaluation of trimellitic anhydride (TMA) in rats and guinea pigs. Submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in Biology in the School of Advanced Studies of Illinois Institute of Technology, Chicago, Illinois. Cited in: OECD(2002): SIDS initial assessment report. Trimellitic Anhydride & Trimellitic Acid. CAS No:552-307 ; 528-44-9.
- 13) IPCS (2005): International Chemical Safety Cards. 0345. 1,2,4-Benzenetricarboxylic anhydride.
- 14) Zeiss, C.R., J.H. Mitchell, P.F. Van Peenen, J. Harris and D. Levitz (1990): A twelve-year clinical and immunologic evaluation of workers involved in the manufacture of trimellitic anhydride (TMA). Allergy Proc. 11: 71-77.
- 15) Zeiss, C.R., J.H. Mitchell, P.F. Van Peenen, D. Kavich, M.J. Collins, L. Grammer, M. Shaughnessy, D. Levitz, J. Henderson and R. Patterson (1992): A clinical and immunologic study of employees in a facility

- manufacturing trimellitic anhydride. Allergy Proc. 13: 193-198.
- 16) Grammer, L.C., K.E. Harris, K.R. Sonenthal, C. Ley and D.E. Roach (1992): A cross-sectional survey of 46 employees exposed to trimellitic anhydride. Allergy Proc. 13: 139-142.
- 17) ACGIH (2001): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices.
- 18) 日本産業衛生学会編(2000): 許容濃度提案理由書, 中央労働災害防止協会.