有　害　性　評　価　書

Ver. 1.0

No.17

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 **1,2-**無水物

1,2,4-Benzenetricarboxylic 1,2-anhydride

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：**1-300**

CAS 登録番号：**552-30-7**

新エネルギー･産業技術総合開発機構

委託先　財団法人　化学物質評価研究機構

委託先　独立行政法人　製品評価技術基盤機構

目　　次

1.　化学物質の同定情報 1
1.1 物質名 1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 1
1.4 CAS 登録番号 1
1.5 構造式 1
1.6 分子式 1
1.7 分子量 1

2.　一般情報 1
2.1 別　名 1
2.2 純　度 1
2.3 不純物 1
2.4 添加剤又は安定剤 1
2.5 現在の我が国における法規制 1

3.　物理化学的性状 1

4.　発生源情報 3
4.1 製造・輸入量等 3
4.2 用途情報 3
4.3 排出源情報 3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源 3
4.3.2 その他の排出源 4
4.4 環境媒体別排出量の推定 4
4.5 排出シナリオ 5

5.　環境中運命 5
5.1 大気中での安定性 5
5.2 水中での安定性 6
5.2.1 非生物的分解性 6
5.2.2 生分解性 6
5.2.3 下水処理による除去 6
5.3 環境水中での動態 6
5.4 生物濃縮性 7

6.　環境中の生物への影響 7
6.1 水生生物に対する影響 7
6.1.1 微生物に対する毒性 7
6.1.2 藻類に対する毒性 7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 8
6.1.4 魚類に対する毒性 8
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 9
6.2 陸生生物に対する影響 9
6.2.1 微生物に対する毒性 9
6.2.2 植物に対する毒性 9
6.2.3 動物に対する毒性 9
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ) 9

7.　ヒト健康への影響 10
7.1 生体内運命 10
7.2 疫学調査及び事例 10
7.3 実験動物に対する毒性 14
7.3.1 急性毒性 14
7.3.2 刺激性及び腐食性 15
7.3.3 感作性 15
7.3.4 反復投与毒性 16
7.3.5 生殖・発生毒性 20
7.3.6 遺伝毒性 21
7.3.7 発がん性 22
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 22

文　献 24

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧 29

有害性評価書外部レビュア一覧 29

1. 化学物質の同定情報

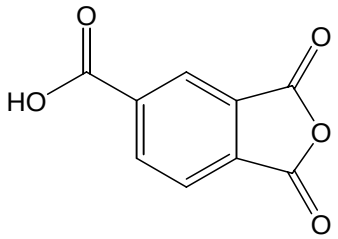
1.1　物質名　：1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物

1.2　化学物質審査規制法官報公示整理番号　：3-1362

1.3　化学物質排出把握管理促進法政令号番号　：1-300

1.4　CAS登録番号　：552-30-7

1.5　構造式



1.6　分子式　：$C_9H_4O_5$

1.7　分子量　：192.13

2. 一般情報

2.1　別　名

無水トリメリット酸、無水トリメリト酸、無水トリメリック酸、トリメリック酸無水物

2.2　純　度

95% 以上 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3　不純物

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.4　添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5　現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

労働基準法：疾病化学物質

労働安全衛生法：名称等を通知すべき有害物

3.　物理化学的性状

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、容易に加水分解されて 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸になるので、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 (CAS 登録番号：528-44-9) についても併記する。

a. 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物

外　　観：無色固体　(U.S.NLM:HSDB, 2005)
融　　点：161～163.5℃　(Merck, 2001)
沸　　点：390℃　(U.S.NLM:HSDB, 2005)
　　240～245℃ (1.9 kPa)　(Merck, 2001)
引 火 点：227℃　(EU:IUCLID, 2000)
発 火 点：データなし
爆 発 限 界：データなし
比　　重：データなし
蒸 気 密 度：6.62 (空気 = 1、計算値)
蒸 気 圧：1.6×10^{-7} Pa (25℃)、300 Pa (200℃)　(U.S.NLM:HSDB, 2005)
分 配 係 数：データなし (容易に加水分解されるため)
解 離 定 数：データなし
スペクトル：主要マススペクトルフラグメント
　　m/z 148 (基準ピーク＝1.0)、120 (0.34)、103 (0.22) (NIST, 1998)
吸 脱 着 性：データなし (容易に加水分解されるため)
溶 解 性：水：データなし
　　(容易に加水分解され 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸になるため) (5.2.1 参照)
　　四塩化炭素：0.02 g/kg、キシレン：4 g/kg、アセトン：216 g/kg　(Merck, 2001)
ﾍﾝﾘｰ定 数: データなし (容易に加水分解されるため)
換 算 係 数：(気相、20℃) 1 ppm = 7.99 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.125 ppm (計算値)
そ の 他：容易に加水分解されて 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸になる (5.2.1 参照)

b. 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸

分 子 式：$C_9H_6O_6$
分 子 量：210.14
外　　観：固体　(Merck, 2001)
融　　点：218～220℃　(Merck, 2001)
沸　　点：なし[注)]
　　注：229～234℃ (分解)　(Merck, 2001)
引 火 点：データなし
発 火 点：データなし
爆 発 限 界：データなし
比　　重：データなし
蒸 気 密 度：7.24 (空気 = 1、計算値)
蒸 気 圧：データなし
分 配 係 数：ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow = 0.95 (推定値)　(SRC:KowWin, 2005)

解 離 定 数：$pKa_1 = 2.52$ (25℃)、$pKa_2 = 3.84$ (25℃)、$pKa_3 = 5.20$ (25℃)

(有機合成化学協会:有機化合物辞典, 1985)

スペクトル：主要マススペクトルフラグメント

m/z 148 (基準ピーク= 1.0)、120 (0.34)、75 (0.23)、149 (0.23)

(産業技術総合研究所, 2005)

吸 脱 着 性：土壌吸着係数 Koc = 360 (非解離状態での推定値) (SRC:PcKocWin, 2005)

溶　解　性：水：21 g/kg (25℃) (Merck, 2001)

四塩化炭素：0.04 g/kg、キシレン：0.06 g/kg、アセトン：79 g/kg (Merck, 2001)

ﾍﾝﾘｰ定 数: 4.45×10^{-12} Pa･m^3/mol (4.39×10^{-17} atm･m^3/mol) (25℃、推定値)

(SRC:HenryWin, 2005)

換 算 係 数：(気相、20℃) 1 ppm = 8.74 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.114 ppm (計算値)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の 2001 年度の製造･輸入量は 1,000～10,000 トンの範囲となっている (経済産業省, 2003)。

4.2 用途情報

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、合成原料 (水溶性塗料、エステル系耐熱性可塑剤、ポリアミドイミド、接着剤、界面活性剤、染料、顔料)、硬化剤 (エポキシ樹脂)、加工剤（繊維処理剤）、安定剤として使用される (化学工業日報社, 2005)。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 15 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2005a) (以下、2003 年度 PRTR データ) によると、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 3 kg、公共用水域へ 44 kg 排出され、廃棄物として 21 トン移動している。土壌への排出及び下水道への移動はない。また、届出外排出量としては対象業種の届出外事業者からの排出量として 211 kg の排出量が推計されている。非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2003 年度 PRTR データに基づき、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-1 に示す (経済産業省, 環境省, 2005a,b)。

電気機械器具製造業届出外事業者からの排出が大きな割合を占めるが、総排出量は 258 kg であり非常に少ない。全体的にみると環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-1　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の届出対象業種別の排出量及び移動量 (2003 年度実績)(トン/年)

業種名	届出					届出外	届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量（推計）	排出計 1)	割合（%）
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道			
電気機械器具製造業	0	0	0	＜0.5	0	＜0.5	＜0.5	82
化学工業	＜0.5	＜0.5	0	15	0	－	＜0.5	18
石油製品・石炭製品製造業	0	＜0.5	0	＜0.5	0	－	＜0.5	0
金属製品製造業	0	0	0	2	0	－	0	0
プラスチック製品製造業	0	0	0	2	0	－	0	0
出版・印刷・同関連産業	0	0	0	1	0	－	0	0
繊維工業	0	0	0	＜0.5	0	－	0	0
合計 1)	＜0.5	＜0.5	0	21	0	＜0.5	＜0.5	100

(経済産業省, 環境省, 2005a,b)
1) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「＜0.5」と表記した。
－: 推計されていない。

4.3.2　その他の排出源

2003 年度 PRTR データで推計対象としている以外の 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の排出源に関する情報については、調査した範囲では得られていない。

4.4　環境媒体別排出量の推定

各排出源における 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の環境媒体別排出量を表 4-2 に示す (製品評価技術基盤機構, 2006)。

その際、2003 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。

以上のことから、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、1 年間に全国で、大気へ 16 kg、公共用水域へ 242 kg 排出されると推定した。

ただし、廃棄物としての移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-2　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の環境媒体別排出量
(2003年度実績)(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	＜0.5	＜0.5	0
対象業種届出外 1)	＜0.5	＜0.5	0
合計	＜0.5	＜0.5	0

(製品評価技術基盤機構, 2006)
1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。
0.5 トン未満の排出量はすべて「＜0.5」と表記した。

また、公共用水域への届出排出量は、すべて河川への排出として届け出られている (経済産業省, 2005)。届出以外の公共用水域への排出量をすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は 242 kg となる。

4.5　排出シナリオ

2003 年度の PRTR データから判断すると、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の環境への排出量は合計 258 kg であり、環境への排出は非常に少ないと考えられる。

5. 環境中運命

5.1　大気中での安定性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、常温では固体であり、蒸気圧は 1.6×10^{-7} Pa (25℃) であるので (3 章参照)、大気中においては、蒸気ではほとんど存在しない。また、その構造から容易に加水分解される (5.2.1 参照)。大気中に粉じんとして排出された場合には、雨滴と接触すると速やかに加水分解されて 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸になり、雨滴と共に降下すると推定される。

以下の記述では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸についても参考までに言及する。

a.　OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物と OH ラジカルとの反応速度定数は 7.97×10^{-13} cm^3/分子/秒 (25℃、推定値) であり (SRC:AopWin, 2005)、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸と OH ラジカルとの反応速度定数は 1.63×10^{-12} cm^3/分子/秒 (25℃、推定値) である (SRC:AopWin, 2005)。

OH ラジカル濃度を 5×10^5～1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物では 10～20 日、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸では 5～10 日と計算される。

b.　オゾンとの反応性

調査した範囲内では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物及び 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸のオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c.　硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物及び 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

d.　直接光分解性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、290 nm 以上の波長の紫外線を吸収しないので、光増感作用のある物質が共存しないと大気環境中では直接光分解されない (U.S.NLM:HSDB, 2005)。

調査した範囲内では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の直接光分解性に関する報告は得られていない。

5.2　水中での安定性

5.2.1　非生物的分解性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、加水分解されて 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸になるが、加水分解半減期についての報告はない。構造が類似している無水フタル酸については、pH 5.2 における加水分解に関する反応速度定数が 25℃では 7.9×10^{-3} 秒$^{-1}$ と測定されている (Hawkins, 1975)。このときの加水分解半減期は約 1.5 分に相当し、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の加水分解半減期も同程度と推定される。

5.2.2　生分解性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、化学物質審査規制法に基づく好気的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 96%、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 99% であり、良分解性と判定されている (通商産業省, 1988)。1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、水中では速やかに加水分解されて 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸となり (5.2.1 参照)、生分解されると推定される。

以上のことから、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物及び 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸は好気的条件下では生分解されると推定される。

調査した範囲内では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物及び 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の嫌気的生分解性に関する報告は得られていない。

5.2.3　下水処理による除去

調査した範囲内では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物及び 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3　環境水中での動態

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、河川水等の環境水中に排出された場合には、速やかに加水分解されて 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸になる (5.2.1 参照)。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸のヘンリー定数は 4.45×10^{-12} Pa･m^3/mol (25℃) と極めて小さ

いので (3 章参照)、水中から大気中への揮散性は低いと推定される。1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の土壌吸着係数 (Koc) の値は 360 (3 章参照) であるので、非解離状態の 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸は水中の懸濁物質及び底質には吸着されると推定される。一般環境水中では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸のカルボキシル基は、その解離定数 (pKa_1=2.52、pKa_2=3.84、pKa_3=5.20)(3 章参照) から、ほとんどが解離した状態で存在しており、腐植物質のアミノ基やイミノ基などと強く結合し、腐植物質などを多く含む懸濁物質及び底質に吸着される可能性がある。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物が排出された場合は、まず加水分解により 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸になり、次に生分解により除去されると推定される。

5.4　生物濃縮性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は水中では速やかに加水分解されて 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸になる (5.2.1 参照)。

調査した範囲内では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物及び 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。

しかし、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の BCF はオクタノール/水分配係数 (log Kow) の値 0.95 (3 章参照)から 3.2 と計算されている (SRC: BcfWin, 2005)。

以上のことから、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物及び 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 環境中の生物への影響

6.1　水生生物に対する影響

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は水中で容易に加水分解されて 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸になる。加水分解半減期は 25℃で 1.5 分程度と推定されており (5.2.1 参照)、実際は 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物を使用した毒性試験であっても、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の毒性を示していると考えられる。

6.1.1　微生物に対する毒性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の微生物に対する毒性試験としては、OECD テストガイドラインに準拠した活性汚泥を用いた呼吸阻害試験が実施されている。

得られた毒性値としては、3 時間の暴露での EC_{50} は 5.7 mg/L であった (Lebertz, 1991)。

6.1.2　藻類に対する毒性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の藻類に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

セネデスムスの生長速度を指標とした 96 時間 NOEC は 739 mg/L 超であった (Knacker et al., 1993)。測定濃度は 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸濃度を示している。なお、本報告は未公開の企業データであるため、原著が入手不可能であるが、OECD では信頼性のあるデータとして評

価されていることから (SIDS Robust Summaries for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM)、本評価書では信頼性の確認されたデータとして判断する。

海産種や長期毒性については試験報告が得られていない。

表 6-1　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の藻類に対する毒性試験結果[1)]

生物種	試験法/方式	温度(℃)	エンドポイント		濃度(mg/L)	文献
淡水						
Scenedesmus subspicatus[2)] (緑藻、ｾﾈﾃﾞｽﾑｽ)	OECD 203 GLP 止水	23	96 時間 NOEC	生長阻害 生長速度	> 739 (m)	Knacker et al., 1993

(m): 測定濃度 (1,2,4-ベンゼントリカルボン酸濃度)

1) 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物が水中で加水分解した後の 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の毒性を示していると考えられる、2) 現学名: *Desmodesmus subspicatus*

6.1.3　無脊椎動物に対する毒性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

急性毒性の結果として 48 時間 EC_{50} (遊泳阻害) は 792 mg/L 超であった (Knacker et al., 1992)。測定濃度は 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸濃度を示している。なお、本報告は未公開の企業データであるため、原著が入手不可能であるが、OECD では信頼性のあるデータとして評価されていることから (SIDS Robust Summaries for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM)、本評価書では信頼性の確認されたデータとして判断する。

海産種や長期毒性については試験報告が得られていない。

表 6-2　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の無脊椎動物に対する毒性試験結果[1)]

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	ND	OECD 202 GLP 止水	ND	ND	ND	48 時間 EC_{50} 48 時間 NOEC 遊泳阻害	> 792 > 792 (m)	Knacker et al., 1992

ND: データなし、(m):測定濃度 (1,2,4-ベンゼントリカルボン酸濃度)

1) 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物が水中で加水分解した後の 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の毒性を示していると考えられる

6.1.4　魚類に対する毒性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の魚類に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

ゴールデンオルフェに対する 96 時間 LC_{50} は 896 mg/L 超であった (Battelle Europe, 1993)。測定濃度は 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸濃度を示している。なお、本報告は未公開の企業データであるため、原著が入手不可能であるが、OECD では信頼性のあるデータとして評価されていることから (SIDS Robust Summaries for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM)、

本評価書では信頼性の確認されたデータとして判断する。

海水魚や長期毒性については試験報告が得られていない。

表 6-3　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の魚類に対する毒性試験結果[1)]

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Leuciscus idus (ｺﾞｰﾙﾃﾞﾝｵﾙﾌｪ、ｺｲ科)	ND	OECD 203 GLP 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50} 96 時間 NOEC	> 896 > 896 (m)	Battelle Europe, 1993

ND: データなし、(m):測定濃度 (1,2,4-ベンゼントリカルボン酸濃度)

1) 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物が水中で加水分解した後の 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の毒性を示していると考えられる

6.1.5　その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物のその他の水生生物（両生類等）に関する試験報告は得られていない。

6.2　陸生生物に対する影響

6.2.1　微生物に対する毒性

調査した範囲内では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

6.2.2　植物に対する毒性

調査した範囲内では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の植物に関する試験報告は得られていない。

6.2.3　動物に対する毒性

調査した範囲内では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の動物に関する試験報告は得られていない。

6.3　環境中の生物への影響 (まとめ)

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の環境中の生物への影響に関しては、微生物、藻類、甲殻類及び魚類に対して生長阻害、遊泳阻害、致死等を指標に検討が行われている。海水種や長期毒性についての試験報告は得られていない。また、調査した範囲内では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の陸生生物に関する試験報告は得られていない。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は水中で容易に加水分解し、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸になる (5.2.1 参照)。得られた試験報告は 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物を使用しているが、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の毒性を示していると考えられる。

微生物については、活性汚泥を用いた呼吸阻害試験で、3 時間 EC_{50} は 5.7 mg/L であった。

藻類については、淡水緑藻のセネデスムスを用いた生長阻害試験で、生長速度により算出された 96 時間 NOEC が 739 mg/L 超であった。

無脊椎動物の急性毒性については、甲殻類のオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} が 792 mg/L 超であった。

魚類については、ゴールデンオルフェに対する 96 時間 LC_{50} が 896 mg/L 超であった。

以上から、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の水生生物に対する影響はその加水分解物である 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の影響と考えられる。水生生物の急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類のいずれに対しても有害性を示す可能性は小さい。長期毒性についての NOEC 等は得られていない。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセネデスムスの生長阻害を指標とした 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸としての 96 時間 NOEC の 739 mg/L 超である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

調査した範囲内では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の生体内運命に関する試験報告は得られていない。

7.2 疫学調査及び事例

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の疫学調査及び事例を表 7-1 に示す。

a. 急性影響

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物は皮膚、眼、気道に刺激性を示した(ACGIH, 2001) 。また、比較的高い濃度での1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の職業暴露で、上部気道への刺激性によって暴露直後に咳、くしゃみ、鼻汁がみられた (ACGIH, 2001)。

b. 慢性影響

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の合成工場で、ヒューム濃度中の場合では 1.7～1.8 mg/m^3、ダスト濃度中の場合では 3.3～4.7mg/m^3 下で作業している 14 人が、数週間から数か月間暴露を受けた事例で、鼻炎、喘息、また比較的高濃度で暴露された場合に、暴露 4～8 時間後に流涙、咳、呼吸困難、不快感、悪寒、発熱、筋肉痛、関節痛がみられ、そのほか刺激性によって、くしゃみ、鼻漏、鼻出血、咳、呼吸困難もみられた (Zeiss et al., 1977)。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の製造工場の作業者 196 人について行われた、1976～1987 年の調査（暴露濃度不明）では、呼吸用保護具の導入される前（1976～1981 年）の対象者では、23%にアレルギー性の喘息、鼻炎、過敏性肺炎の特徴を持つ遅発性呼吸器症候群 (LRSS:late respiratory systemic syndrome)、咳、呼吸困難、喀血、貧血の症候を持つ肺疾患貧血症候群 (PDA:Pulmonary disease anemia)、遅発性喘息がみられたが、導入後（1982～1987 年）には、これらの症状の発生頻度は 8%まで低下した (Zeiss et al., 1990)。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の製造工場で、空気中の 1,2,4-ベンゼントリカルボ

ン酸 1,2-無水物が 0.00053 未満～0.17 mg/m^3 濃度中で作業する 474 人について、1976 年から 1988 年まで継続して調査した結果、32 人(6.8%)が免疫疾患 (喘息/鼻炎 (asthma/rhinitis)：12 人、LRSS：10 人、遅発性喘息：4 人、遅発性関節痛：1 人、LRSS であったが調査時には回復：5 人)、150 人(31.6%) が刺激性症状を示したが、292 人(61.6%) には自覚症状はなかった。新たな調査ではじめて対象となった 321 人中 4 人(1.3%) のみが、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物暴露による免疫疾患（喘息/鼻炎 (asthma/rhinitis)、LRSS、LRSS であったが調査時には回復）に罹患したと考えられた。また、暴露量が低い者（平均暴露濃度：0.00053 未満 mg/m^3）では特異 IgE 抗体が低く、暴露量が高い者（平均暴露濃度：0.17mg/m^3）は同抗体が高かった (Zeiss et al., 1992)。

エポキシ樹脂被覆材を製造している工場で、1979 年に 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物による、呼吸困難、喀血、好酸球増加、拘束性肺疾患、及び貧血に特徴づけられる免疫学的な肺疾患を改善するため、作業環境改善が行われた。改善前の 1974～1978 年に暴露された作業者 4 人、改善後 1979 年以降に少なくとも 2 年間暴露された作業者 11 人について調査が行われた。暴露濃度は職種により幅があり、改善前は空気中濃度が 0.007～2.1 mg/m^3、改善後は 0.001 未満～0.18 mg/m^3 であった。改善前は 4 人のうち 2 人に 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物に対する特異 IgE 抗体の上昇、1 人に喘息がみられたが、改善後では調査した 11 人には上記の症状及び特異 IgE 抗体の上昇はみられなかった (McGrath et al., 1984)。

エポキシ樹脂被覆材を製造している工場において、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物濃度が 0.01 未満～2.1 mg/m^3 の作業環境中にいるグループ 1(1979 年、17 人)、グループ 2(1982～1983 年、15 人)、グループ 3(1985 年、22 人)の調査が行われた。グループ 1 の 17 人では 5 人(29%)に喘息等のアレルギー性呼吸器系疾患がみられたが、作業環境中の 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物濃度を 0.01 未満～0.32 mg/m^3 に制御した結果、アレルギー性呼吸器系疾患や 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物に対する抗体値の減少がみられた。グループ 2 では 1982 年の調査時に 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物による喘息が 15 人中 1 人でみられ、その 1 人はトリメリットヒト血清アルブミン（TM-HAS）に対する特異 IgE の上昇がみられたが、1983 年には回復し、総抗体量及び特異 IgE 抗体は減少した。グループ 3 の 22 人には 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物に関連する疾患の証拠は得られなかった (Boxer et al., 1987)。

エポキシ樹脂を製造している工場において、1979～1990 年（1989 年時点の環境中の 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物ダスト濃度：0.006～0.77 mg/m^3）に暴露された作業員 46 人について調査が行われた。46 人のうち 7 人が TM-HAS に対する特異 IgE 抗体陽性であり、そのうち 1 人は鼻炎、6 人は喘息/鼻炎(asthma/rhinitis)であった。46 人のうちトリメリットヒト血清アルブミンに対する特異 IgG 抗体陽性であった 14 人の中で 3 人のみが疾患を生じる高い抗体値であったが、LRSS や PDA の症状を示す者はいなかった(Grammer et al., 1992)。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の製造に関わった作業員 286 人について、3 年間免疫疾患の調査を行った。なお、調査開始時には本物質による免疫疾患はみられなかった。暴露濃度の範囲は 5 段階に分類 (5 作業場の暴露濃度の範囲（平均値）; Class 5：0.00045 mg/m^3 未満～0.00060 mg/m^3 未満（0.00053 mg/m^3 未満）、Class 4：0.00023 mg/m^3～0.0024 mg/m^3（0.00051 mg/m^3）、Class 3：0.0001 mg/m^3～0.12 mg/m^3（0.002 mg/m^3）、Class 2：0.0023 mg/m^3～1.9 mg/m^3

（0.036 mg/m^3）、Class 1：0.0029 mg/m^3～1.7 mg/m^3（0.13 mg/m^3）した。その結果 Class 1 では 29%、Class 2 では 4%、Class 3 では 5%が 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物による呼吸器系疾患（詳細不明）を発症した。Class 4 と Class 5 には発症者はいなかった。暴露量と呼吸器系疾患発症との間には関連性がみられた (Grammer et al., 1999)。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物、無水フタル酸及び無水マレイン酸を使用していた 4 工場に、1 か月以上勤務した作業者及び元作業者 506 人中 401 人（1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物のみを使用していた工場では 116 人)について調査を行い、AA-HAS（acid anhydride human serum albumin）と一般的な気道アレルゲンのプリックテストを実施した。34 人(8.8%)が職業暴露による呼吸器系症状（詳細不明）を示し、12 人が AA-HAS により惹起された。3 種類の酸無水物を使用した 4 工場の全員を対象とすると、暴露と症状に関連する明確な証拠は得られなかったが、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物のみを使用していた工場に対象を限定すると、AA-HAS による惹起と症状との間には、暴露量依存性がみられた (Barker et al., 1998)。

以上より、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は皮膚、眼、気道に対して刺激性を有する。また、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は抗原性を示し、アレルギーを誘発する。多量に暴露されると、鼻炎、喘息、遅発性呼吸器原性全身性疾患、肺疾患貧血症候群、遅発性喘息などを引き起こす。

表 7-1　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
作業者 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物製造工場 14人	1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物が溶解している場所ではヒューム、結晶化して袋詰する場所ではダストとして吸入暴露	ヒューム濃度: 1.7-1.8 mg/m^3 ダスト濃度: 3.3-4.7 mg/m^3	4 人に鼻炎と喘息がみられた。この症状は、数週間-数年間暴露したのち、休止し、休止期間後 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物のダスト又はヒュームに暴露させると、直ちに発症した。 6 人に「TMA（無水トリメリト酸）風邪」（TMA-flu）がみられた。数週間-数年間暴露したのち、休止し、休止期間後、再び暴露させると、その 4-8 時間後に、流涙、咳、呼吸困難が起きた。不快感、悪寒、発熱、筋肉と関節の痛みを伴った。 6人にくしゃみ、鼻漏、鼻出血、咳、呼吸困難が高濃度の1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物ヒュームに暴露した直後にみられたが、8時間後には回復した。	Zeiss et al., 1977
作業者 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物製造工場 196 人	不明	不明	196 人中、17 人が喘息/鼻炎、7 人が LRSS (late respiratory systemic syndrome)、4 人は両方の症状を示した。 1976-1981年には対象者の23%にアレルギー性疾患 (喘息/鼻炎、LRSS、PDA、遅発性喘息) がみられたが、1982-1987年には8%までアレルギー性疾患が低下した。	Zeiss et al., 1990
作業者 1,2,4-ベンゼン	不明	＜0.00053-0.17 mg/m^3	1976～1988年まで継続して調査した結果：	Zeiss et al., 1992

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
トリカルボン酸1,2-無水物製造工場 474 人			32人(6.8%) が免疫疾患（喘息/鼻炎：12人、LRSS：10人、遅発性喘息：4人、遅発性関節痛：1人、LRSSであったが調査時には回復：5人） 150人(31.6%)に刺激反応があった 292人(61.6%)には自覚症状はなかった 今回の調査で、はじめて対象となった321人中4人 (1.3%)のみが、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物による免疫疾患を示した。また、暴露量が低い（平均暴露濃度：0.00053未満mg/m^3）者は特異IgE抗体が低く、暴露量が高い（平均暴露濃度：0.17mg/m^3）者は抗体が高かった。	
作業者 エポキシ樹脂被覆材を製造している工場 15 人	作業環境改善前（1974-1978） 作業環境改善後（1979年以降少なくとも2年間）	作業環境改善前 0.007-2.1 mg/m^3 作業環境改善後 0.001-0.77 mg/m^3	作業環境改善前： 4人のうち2人に1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物に対する特異IgE抗体の上昇、1人に喘息 作業環境改善後： 11人には上記の症状及び特異IgE抗体の上昇はみられなかった	McGrath et al., 1984
作業者 エポキシ樹脂製造工場 グループ1(1979年、17人)、グループ2(1982～1983年、15人)、グループ3(1985年、22人)	平均暴露期間8.6年 1979年に作業環境改善措置を講じ、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物ダスト濃度が低減した	1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物ダスト濃度 1974-1978年：0.007-2.1 mg/m^3 1979年：0.006-0.08 mg/m^3 1984年：＜0.04-0.32 mg/m^3	作業環境改善前：17人中5人(29%)に、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物暴露による免疫反応として呼吸器系疾患 (アレルギー性鼻炎、喘息、LRSS、「TMA風邪」（TMA-flu)がみられた 作業環境改善後：これらの症状また特異IgE抗体は低減した	Boxer et al., 1987
作業者 エポキシ樹脂製造工場 46人	コーティング剤として用いるエポキシ樹脂の製造に1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の粉末を使用し、暴露 1979-1990年	1989年時点の作業環境中の1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物のダスト濃度：0.006-0.77 mg/m^3	7人：TM-HASに対する特異IgE抗体陽性であり、うち1人は鼻炎、6人は喘息/鼻炎であった 14人：TM-HASに対する特異IgG抗体陽性であった	Grammer et al., 1992
作業者 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物製造工場 286 人	不明	＜0.00053-0.13 mg/m^3	調査開始時には1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物による呼吸器系疾患を持つ者はいなかった。3年間発症状況を調査した。 暴露量と呼吸器系疾患の発症には相関性がみられた。 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物による呼吸器系疾患の発症：0.0053 mg/m^{3}未満では発症者なし、0.002 mg/m^{3}では5%、0.036 mg/m^{3}では4%、0.13 mg/m^{3}では29% Class1：0.0029 mg/m^3 - 1.7 mg/m^3（0.13 mg/m^3）、Class 2：0.0023 mg/m^3 – 1.9 mg/m^3（0.036 mg/m^3）、Class3 ：0.0001 mg/m^3-0.1 mg/m^3（0.002 mg/m^3）、Class4 ：0.00023 mg/m^3 – 0.0024 mg/m^3（0.00051 mg/m^3）、Class5：＜	Grammer et al., 1999

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
			0.00045 mg/m^3 - ＜0.00060 mg/m^3（＜0.00053 mg/m^3）	
1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物、無水フタル酸、無水マレイン酸を使用していた4工場に1か月以上勤務した作業者及び元作業者506人中401人(1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物のみを使用していた工場では116人)	不明	不明	34 人(8.8%)が職業暴露による呼吸器系症状を示し、12 人が AA-HAS により惹起された。 3 種類の酸無水物を使用した 4 工場の全員を対象とすると、暴露と症状に関連があるという明確な証拠は得られなかったが、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物のみを使用していた工場に対象を限定すると、AA-HAS による惹起と症状との関連は、暴露量依存性がみられた。	Barker et al., 1998

7.3　実験動物に対する毒性

7.3.1　急性毒性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す。

経口投与での LD_{50} 値は、マウスで 1,900 mg/kg (GTPZAP, 1974)、ラットで 2,730 mg/kg であり、剖検所見としてラットの試験で、胃壁の菲薄化、胃粘膜の潰瘍、出血、壊死がみられた (IITRI, 1991a)。

吸入暴露による LC_{50} 値は、ラットで 2,330 mg/m^3（4 時間暴露）超であり、剖検において、肺の赤色巣、斑状化（mottled）、水腫（fluid-filled）がみられた (IITRI, 1992)。

経皮投与による LD_{50} 値は、ウサギで 2,000 mg/kg 超であった (IITRI, 1991b)。

マウスに 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物 0.26～19.23 ppm (2～150 mg/m^3) を 4 時間吸入暴露した結果、不整呼吸及び一過性の呼吸停止がみられており、呼吸停止の時間は用量依存的に延長した。この症状は 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物により肺深部迷走神経末端への直接刺激によるものと考えられた (Schaper and Brost, 1991)。

以上の結果から、経口投与では LD_{50} 値はマウスで 1,900 mg/kg、ラットで 2,730 mg/kg であり、吸入暴露での LC_{50} 値はラットで 2,330 mg/m^3 超、経皮投与の LD_{50} 値はウサギで 2,000 mg/kg 超であった。その毒性影響は 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の刺激性に基づく投与部位での組織学的変化であった。また、吸入暴露により一過性の呼吸停止がみられており、呼吸停止の時間は用量依存的に延長した。

表 7-2　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD_{50}（mg/kg）	1,900	2,730	ND
吸入 LC_{50}（mg/m^3）	ND	＞2,330 (4h)	ND
経皮 LD_{50}（mg/kg）	ND	ND	＞2,000

ND: データなし

7.3.2　刺激性及び腐食性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-3 に示す。

ウサギの皮膚に、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物 500 mg を 4 時間適用した試験で、軽度の刺激性がみられたが、この刺激性は 14 日後には回復した (IITRI, 1991c)。

ウサギの眼に 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物を適用した試験で、眼球の化学火傷を引き起こし、重度の刺激性がみられた (Amoco Chemical, 1996; Hatoum and Johnson, 1991)。

以上、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、実験動物の眼及び皮膚に対し、刺激性を有する。

表 7-3　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ウサギ	皮膚	4時間	500 mg	軽度の刺激性、14日後には回復	IITRI, 1991c
ウサギ	眼	不明	不明	重度の刺激性	Amoco Chemical, 1996
ウサギ	眼	不明	不明	重度の刺激性	Hatoum & Johnson, 1991

7.3.3　感作性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の実験動物に対する感作性試験結果を表 7-4 に示す。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物を BALB/c マウスに吸入暴露（ダスト）した試験で、抗 TMA（無水トリメリト酸）-IgG 及び IgE の誘導がみられた。IgG の誘導は暴露後 21 日目までにピークを迎え、IgE は 6 週間目までには減少し始めた (Dearman et al., 1991)。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物を BALB/c マウスの腹側部に適用し、7 日後及び 14 日後に両耳に適用して惹起し、経時的に耳介の厚さを測定した試験で、惹起 1 時間後に耳介は最大に肥厚し、一度低下したのち、24 時間後肥厚する明らかな二相性の反応を示した (Dearman et al., 1992)。著者らは、惹起 1 時間後は、ハプテン特異的 IgE による反応であり、24 時間後に

ついては IgE 反応によるためと考えている。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物を BALB/cAnN マウスの耳介に塗布した局所リンパ節試験（lymph node assay：LLNA 法）で、1.25％以上の群で感作性を示した (Takeyoshi et al., 2001)。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物を BN ラット及び SD ラットに、それぞれ 0 日目に 50％(w/v)濃度で 150μL、7 日目に 25％(w/v)濃度で 150μL を腹側部に塗布し、21 日目に単回吸入暴露（BN ラット：0.2～61 mg/m^3、SD ラット：15～250 mg/m^3）した試験で、BN ラットでは IgE 濃度が上昇し、また、SD ラットでは気道の炎症、肺出血がみられたが、呼吸数の変化及び呼吸パターンに変化はみられなかった（Arts et al., 2004）。

以上、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は投与により、マウスを用いる感作性試験（耳厚測定法、LLNA 法）で陽性反応を示し、別の試験では、感作により特異的抗体の誘導が示されることから、感作性を有する。

表 7-4　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
マウス BALB/c 雌	吸入暴露 (ダスト) 鼻部暴露	連続3日間 1時間/日	5 mg/m^3	抗TMA-IgG及びIgEの誘導がみられた。IgGの誘導は暴露後21日目までにピークを迎え、IgEは6週間目までには減少し始めた。	Dearman et al.,1991
マウス BALB/c 雌	経皮 （感作：腹側部、惹起：両耳）	感作後7日及び14日目に惹起	感作：50μL 惹起 感作時と同濃度、1/2濃度溶液 25μL	惹起24時間後、耳介の有意な肥厚。肥厚は惹起1時間後に最大に達し、一度その程度を減じた後、24時間後さらに肥厚（明らかな二相性）。	Dearman et al.,1992
マウス BALB/cAnN 4匹/群	経皮 (耳介)	3日間 4日目にBrdUを腹腔内投与 5日目にリンパ節切除	25μL 0、1.25、2.5、5%	1.25％以上：感作性を示した	Takeyoshi et al., 2001
ラット BN、SD 雌	0、7日目：経皮（腹側部） 21日目：単回吸入暴露	0、7、21日目に暴露	0日目：150μL、50％（w/v） 7日目：150μL、25％（w/v） 21日目： BNラット：0.2-61 mg/m^3 SDラット：15-250 mg/m^3	BNラット：IgE濃度が上昇 SDラット：気道の炎症、肺出血がみられたが、呼吸数及び呼吸パターンに変化はなし	Arts et al., 2004

BrdU：ブロモデオキシウリジン。蛍光標識抗体のことで、細胞表面抗原や細胞内蛋白を認識することができる。

7.3.4　反復投与毒性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-5 に示す。

a.　経口投与

ラットに 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物 0、1,000、5,000、10,000 ppm（1,2,4-ベン

ゼントリカルボン酸 1,2-無水物 0、50、100、500 mg/kg/日相当；Hill Top 換算）含む飼料を 90 日間与えた試験で、用量依存性の白血球数の増加がみられているが、確認のための 2 回目の試験では認められず、その他の影響もみられなかった（Hill Top, 1969a; IBT, 1970）。

また、1 群あたり 2 頭の雌雄のイヌに 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物 0、1,000、10,000、20,000 ppm（0、25、250、500g/kg/日相当；Hill Top 換算）を含む飼料を 13 週間与えた試験で、副腎の重量のわずかな増加がみられた（Hill Top, 1969b）。しかし、使用匹数が少なく統計学的に判断できないと報告されている（IPCS, 2002）。

これらの報告はいずれも原著を入手することができず、試験条件、特に餌中での安定性など詳細が不明であるため、NOAEL を確定することはできない。

b. 吸入暴露

SD ラットに 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物を 0、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/m^3 で 6 時間/日、5 又は 10 回反復吸入暴露した試験で、5 回暴露時ではいずれの群でも影響はみられなかった。10 回暴露時では 0.01 mg/m^3 以上の群で、肺胞マクロファージの増加、肺及び縦隔洞のリンパ節における非特異的 IgG 抗体の増加、0.03 mg/m^3 以上の群で、肺の絶対及び相対重量の増加、肺胞出血、肺及び縦隔洞のリンパ節における補体(C3)の増加、0.1 mg/m^3 の群で、出血性肺病巣、肺炎が認められた。これらの変化は 12 日間の回復期間後、正常に回復したが、回復期間後に 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物を 1 回吸入暴露して惹起すると、暴露直後とほぼ同程度の病変を再発した (Leach et al., 1987)。本評価書では、抗体値の増加を指標にすると LOAEL は 0.01 mg/m^3 と判断した。

SD ラットに 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物を 0、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/m^3 で 6 時間/日、5 回又は 10 回反復吸入暴露した試験で、5 回暴露では抗体値の増加はみられなかったが、10 回暴露では抗体値は 0.01 mg/m^3 以上の群で用量依存的に増加した。ただし、0.1 mg/m^3 以上では一定になった。また、抗体値と肺重量には用量依存性がみられた。12 日間の回復期間の後、誘発試験を行ったところ、抗体値は 200 ng TM-RSA 結合/mL まで増加するが、ここで一定した (Zeiss et al., 1987)。

SD ラットに 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物を 0.1 mg/m^3 で 6 時間/日、2、6、10 日間吸入暴露し、血清及び気管支肺胞洗浄液(BAL:bronchoalveolar lavage fluid) 中の TM-RSA(ラット血清アルブミンとのハプテン・キャリアー複合体)に対する特異的抗体(IgG、IgA、IgM)の抗体値を測定した試験で、2 日間の暴露では、肺障害(lung injury)及び抗体値の上昇ともに観察されなかった。6 日間の暴露後には、肺損傷（lung damage）を示す所見として、マクロファージの増加、肺胞中隔の結節性肥厚がみられた。また、血清及び BAL 中抗体値の上昇もみられた。10 日間の暴露後には、肺胞出血、肥厚、中隔の結節性肥厚及び炎症細胞の浸潤がみられた。また、抗体値の上昇もみられた (Zeiss et al., 1988)。

SD ラットに 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物を 0.095 mg/m^3 で、6 時間/日、5 日/週、2 週間吸入暴露した試験で、生理食塩液を暴露直前に腹腔内投与した群では、TMA (無水トリメリト酸のラット血清アルブミンとのハプテン・キャリアー複合体)に対する特異的抗体値の上昇及び肺の出血巣数の増加がみられた。これに対して、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の暴露直前に、免疫抑制剤であるシクロホスファミドを 15 mg/kg/日腹腔内投与した群

では、抗体値の上昇及び肺の出血巣数の増加は認められず、反応は完全に抑制された(Leach et al., 1988)。

SD ラットに 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物 0、0.002、0.015、0.05 mg/m^3 を、6 時間/日、5 日/週、6.5 週間又は 13 週間吸入暴露した試験で、6.5、13 週間暴露のいずれでも 0.002 mg/m^3 群以上では血清特異抗体の増加、肺の出血巣の増加、病理組織学的な変化として、多発性肺小葉気管支炎がみられた。また、0.015 mg/m^3 群で肺の重量及び体積の増加がみられた。回復期間 3 週間後には、肺の出血巣数の減少がみられ、回復期間 38 週間後で肺の慢性疾患は観察されなかった (Leach et al., 1989)。本評価書では、雌雄の結果から、抗体値の増加を指標にすると LOAEL は 0.002 mg/m^3 と判断した。

以上より､経口投与での 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の NOAEL は求められない。1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の標的器官は吸入経路では肺であり、肺胞、気管支に炎症及び出血等の病変を引き起こした。ラットに 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物を 13 週間吸入暴露した試験で､抗体値の増加を指標にすると LOAEL は 0.002 mg/m^3 と判断する。NOAEL は求められない。

表 7-5　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ラット 雌雄 10匹/群	経口投与 （混餌）	90日間	0、1,000、5,000、10,000 ppm（0、50 、 100 、 500 mg/kg/日相当） （Hill Top換算）	1,000 ppm以上： 白血球数の増加 確認のための2回目の試験結果：投与による影響なし 原著論文入手不能	Hill Top, 1969a; IBT, 1970
イヌ beagle 雌雄 2匹/群	経口投与 （混餌）	13週間	0、1,000、10,000、20,000 ppm (0、25 、 250 、 500 mg/kg/日相当) （Hill Top換算）	1,000 ppm以上： 副腎重量のわずかな増加 原著論文入手不能	Hill Top, 1969b
ラット SD 雌雄 雄：各群40匹、雌：各群：20匹	吸入	6時間/日 5回ないし10回暴露後､12日間の回復期間を設定 12日間の回復期間の後､1回6時間暴露による誘発実験	0、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/m^3	5回暴露： 異常なし 10回暴露： 0.01 mg/m^{3}以上：肺胞マクロファージの増加、肺及びリンパ節における非特異的IgG抗体の増加 0.03 mg/m^{3}以上：肺の絶対及び相対重量の増加、肺胞マクロファージの増加、肺胞出血、肺及び縦隔洞のリンパ節における補体 (C3) の増加 0.1 mg/m^{3}以上：出血性肺病巣、肺炎 回復期間後： 0.3 mg/m^3：肺の相対重量の増加、肺胞マクロファージの増加がみられたが、ほぼ回復	Leach et al., 1987

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
				1回暴露による誘発の結果： 暴露直後とほぼ同程度の病変がみられた LOAEL：0.01 mg/m^3(抗体値の増加) (本評価書の判断)	
ラット SD 雌雄 雄：各群40匹、雌：各群：20匹	吸入	6時間/日 5回ないし10回暴露後、12日間の回復期間を設定 12日間の回復期間の後、1回6時間暴露による誘発実験	0、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/m^3	5回暴露： 抗体の増加はなかった 10回暴露： 抗体値は0.01 mg/m^{3}以上で用量依存的に増加、0.1 mg/m^{3}以上では一定 12日間回復、誘発： 抗体値は12日間の回復期間に200 ng TM-RSA結合/mLまで増加するが、ここで一定。誘発を行うと、0.3 mg/m^{3}で再び増加 抗体値と肺重量の間に相関性がみられた	Zeiss et al., 1987
ラット SD 雌雄 15匹/群	吸入	6時間/日 2日、6日ないし10日間	0.1 mg/m^3	2日間の暴露： 肺障害（lung injury）、抗体値上昇ともになかった 6日間の暴露： 肺損傷（lung damage）（病理組織学的検査で、マクロファージの増加、肺胞中隔の結節性肥厚)、血清及びBAL（気管支肺胞洗浄液）中抗体値の上昇 10日間の暴露： 肺損傷（肺胞出血、肺胞の肥厚、肺胞中隔の結節性肥厚、炎症細胞の浸潤）及び抗体値上昇	Zeiss et al., 1988
ラット SD 雄 12匹/群	吸入	6時間/日 5日/週 2週間	生理食塩水のみを腹腔内投与後、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物を0.095 mg/m^{3}暴露 シクロホスファミド15 mg/kg/日を腹腔内投与後、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物を0.095 mg/m^{3}暴露	生理食塩水投与群： 特異的抗体値の上昇、肺の出血巣数の増加がみられた シクロホスファミド投与群： 抗体値の上昇、肺の出血巣数の増加なし	Leach et al., 1988
ラット SD 雌雄 6.5 週間：10 匹 / 群（雄のみ） 13 週間：12	吸入	6 時間/日 5 日/週 6.5 週間又は 13 週間 (6.5 週暴露時に剖検)	0、0.002、0.015、0.05 mg/m^3	（6.5 週間暴露終了時)： 0.002 mg/m^3 以上： 雄：血清特異抗体の増加、肺の出血巣数の増加、多発性肺小葉気管支炎 0.015 mg/m^3 以上：	Leach et al., 1989

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
匹/群		回復期間 : 3 週又は 38 週間		雄：肺の重量及び体積の増加 （13 週間暴露終了時)： 0.002 g/m^3 以上： 雄：血清特異抗体の増加、肺の出血巣の増加 雌：血清特異抗体の増加 0.015 mg/m^3 以上： 雄：肺の重量及び体積の増加 雌：肺の出血巣数の増加 0.05 mg/m^3 以上： 雄：肺の多発性肺小葉気管支炎 雌：肺の多発性肺小葉気管支炎 回復期間 3 週間後： 肺の出血巣数の減少 回復期間 38 週間後： 肺の出血巣数の減少、肺の慢性疾患はなし LOAEL：0.002 mg/m^3(抗体値の増加) (本評価書の判断)	

7.3.5　生殖・発生毒性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の実験動物に対する生殖・発生試験結果を表 7-6 に示す。

a.　生殖毒性

調査した範囲内では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の生殖毒性試験に関する試験報告は得られていない。

b.　発生毒性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物 0、0.5 mg/m^3 を 1 日 6 時間、SD ラットでは妊娠 6～15 日、Hartley モルモットでは妊娠 6～26 日に吸入暴露させた試験で、母動物毒性として、両動物種とも肺の病巣、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物に対する特異 IgG 抗体値の高値がみられたが、他の影響はみられなかった。児動物に対して、両動物種とも催奇形性または発生毒性はみられなかった。1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物に対する特異 IgG 抗体の児動物への移行は、ラットでは胎盤及び乳汁を介して、モルモットでは胎盤を介して生じたとの報告がされている (Ryan et al., 1989)が、この報告は要約のみであり、詳細は不明である。

以上より、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の生殖毒性に関する十分な報告は得られていない。また、発生毒性については要約のみのデータであり、信頼できるデータは得られていない。

表 7-6　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ラット SD 雌 27 匹/群 モルモット Hartley 雌 14 匹/群	吸入	ラット 妊娠6-15日 6時間/日 モルモット： 妊娠6-26日 6時間/日	0、0.5 mg/m^3	母動物： 0.5 mg/m^3 ラット： 肺の病巣、特異 IgG 抗体値の高値 子宮重量、体重に影響なし モルモット： 肺の病巣、特異 IgG 抗体値の高値 子宮重量、体重に影響なし 児動物（4又は8週齢）： 0.5 mg/m^3 ラット： 胎盤及び乳汁での抗体の移行 新生児で特異 IgG 抗体の増加、成熟動物で有意な増加なし モルモット： 胎盤での抗体の移行	Ryan et al., 1989

7.3.6　遺伝毒性

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の遺伝毒性試験結果を表 7-7 に示す。

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で S9 の添加の有無にかかわらず、陰性であった (Mortelmans et al., 1986)。

チャイニーズハムスター卵巣線維芽 CHO 細胞 (CHO 細胞) を用いた染色体異常試験で、S9 無添加下で、陰性であった（Bigger and Sigler, 1991; Putman and Morris, 1991）。

調査した範囲内で、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の *in vivo* 試験に関する試験報告は得られていない。

以上、*in vitro* の試験ではいずれも陰性であったが、*in vivo* 試験に関する報告が得られていないため、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の遺伝毒性の有無を明確に判断することはできない。

表 7-7　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 －S9	＋S9	文献
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537	プレインキュベーション法	333-10,000 μg/mL	－	－	Mortelmans, et al., 1986
	染色体異常試験	CHO 細胞	ND	500-2,000 μg/mL	－	ND	Bigger & Sigler, 1991
		CHO 細胞	ND	260-2,080 μg/mL	－	ND	Putman & Morris, 1991

CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽 CHO 細胞
－: 陰性、ND: データなし

7.3.7　発がん性

調査した範囲内では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の発がん性に関する試験報告は得られていない。

国際機関等では 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の発がん性を評価していない (ACGIH, 2005; IARC, 2005; U.S.EPA, 2005; U.S.NTP, 2005; 日本産業衛生学会, 2005)。

7.4　ヒト健康への影響 (まとめ)

調査した範囲内では 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の生体内運命に関する報告はない。

ヒトでの事例では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は皮膚、眼、気道に対して刺激性を有する。また、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は抗原性を示して、アレルギーを誘発し、多量に暴露されると、鼻炎、喘息、遅発性呼吸器原性全身性疾患、肺疾患貧血症候群、遅発性喘息などの症状を引き起こす。

経口投与での LD_{50} 値はマウスで 1,900 mg/kg、ラットで 2,730 mg/kg であり、吸入暴露での LC_{50} 値はラットで 2,330 mg/m^3 超（4 時間）、経皮投与の LD_{50} 値はウサギで 2,000 mg/kg 超であった。その毒性影響は 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の刺激性に基づく投与部位での組織学的変化であった。また、吸入暴露により一過性の呼吸停止がみられており、呼吸停止の時間は用量依存的に延長した。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、実験動物の眼及び皮膚に対し、刺激性を有する。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、マウスを用いる感作性試験（耳厚測定法、LLNA 法）で陽性反応を示し、別の実験では、感作により特異的抗体の誘導が示されることから、感作性を有する。

反復投与毒性については、経口投与での 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の NOAEL は求められない。1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の標的器官は吸入経路では肺であり、肺胞、気管支に炎症及び出血等の病変を引き起こした。ラットに 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物を 13 週間吸入暴露した試験で、抗体値の増加を指標にすると LOAEL は 0.002 mg/m^3 と判断する。NOAEL は求められない。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の生殖・発生毒性に関する十分な報告は得られていない。

遺伝毒性に関して *in vitro* の試験ではいずれも陰性であったが、*in vivo* 試験に関する報告が得られていないため、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の遺伝毒性の有無を明確に判断することはできない。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物に対する発がん性試験は実施されていない。国際機関等では 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の発がん性を評価していない。

文　　献　(文献検索時期：2001 年 4 月[1])

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Booklet of the threshold limit values and biological exposure indices.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BEIs.

Amoco Chemical Company (1996) Environmental, Health and Safety Department. Material Safety Data Sheet No.01260600 (産業衛生学雑誌, 1998 から引用).

Arts, J.H.E., de Koning M.W., Bloksma N. and Kuper, C.F. (2004) Respiratory Allergy to Trimellitic Anhydride in Rats: Concentration-Response Relationships During Elicitation. Inhalation Toxicology. **16**, 259-269.

AopWin v1.90 (Syracuse research corporation)

Barker, R. D., van Tongeren, M. J. A., Harris, J. M., Gardiner, K., Venables, K. M. and Taylor, A. J. N. (1998) Risk factors for sensitization and respiratory symptoms among workers exposed to acid anhydrides: a cohort study. Occp. Environ. Med., **55**, 684-691.

Battelle Europe (1993) A study of the acute toxicity to fish (Leuciscus idus melanotus) of trimellitic anhydride. Final Report. Battelle Europe Study Number: BE-EA-128-91-01-F3A-1. (SIDS Robust Summaries for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM から引用).

Bigger, M.J. and Sigler, C.I. (1991) CHO/HGPRT mutation assay with confirmation. Final Report. Microbiological Associates, Inc. Laboratory Study Number TA039.332001.

Boxer, M. B., Grammer, L.C., Harris, K. E., Roach, D. E. and Patterson, R. (1987) Six-year clinical and immunologic follow-up of workers exposed to trimellitic anhydride. J. Allergy Clin. Immunol., **80**, 147-152.

Continental Oil (1979) Letter to USEPA regarding information which reasonably support the conclusion that substance (TMA) could have been a factor in the death of a Continental Oil Co. employee 083078, EPA Doc. No. 88-7900280, NTIS OTS0200548.

Dearman, R. J., Hegarty, J. M. and Kimber, I. (1991) Inhalation exposure of mice to trimellitic anhydride induces both IgG and IgE anti-hapten antibody. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., **95**, 70-76.

Dearman, R. J., Mitchell, L. A., Basketter, D. A. and Kimber, I. (1992) Differential ability of occupational contact and respiratory allergens to cause immediate and delayed dermal hypersensitivity reactions in mice. Int. Arch. Allergy Immunol., **97**, 315-321.

EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1, Ispra. (http:/ecb.jrc.it/esis/から引用)

Grammer, L. C., Harris, K. E., Sonenthal, K. R., Ley, C. and Roach, D. E. (1992) A cross-sectional survey of 46 employees exposed to trimellic anhydride. Allergy Proc., **13**, 139-142.

Grammer, L. C., Shaughnessy, M. A., Kenamore, B. D. and Yarnold, P. R. (1999) A clinical and immunologic study to assess risk pf TMA-induced lung disease as related to exposure. JOEM,

[1] データベースの検索を 2001 年 4 月、2005 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

41, 1048-1051.

GTPZAP (1974) Gigiena Truda I Professional'nye Zabolevaniya Labor Hygiene and Occupational Disease. **18**, 57. (RTECS から引用).

Hatoum, N. and Johnson, W. (1991) Primary eye irritation study of trimellitic anhydride in rabbits. IITRI Study No. 1693, Test Article No. 128H. (SIDS Dossier for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM から引用).

Hawkins, M.D. (1975) Hydrolysis of Phthalic and 3,6-Dimethylphthalic Anhydride, J. Chem. Soc. Perkin. Trans., **2**, 282-284. (HSDB, 2005 から引用)

Hill Top Research (1969a) Thirteen week dietary administration of trimellitic anhydride to rats. Miamivile, OH, S-192. (SIAR for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM から引用).

Hill Top Research (1969b) Dietary administration of trimelltic anhydride to dogs for 13 weeks. Miamivile, OH, S-260. (SIAR for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM から引用).

IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (http://www.iarc.fr から引用)

IBT (1970) Ninety-day subacute oral toxicity of LM 3813 (TMA) in albino rats. Northbrook, IL: Industrial Bio-Test Laboratories. No. B7989. (SIDS Dossier for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM から引用).

IITRI (1988) Distribution and kinetic study of 14C-trimellitic anhydride in rats. Final Report. IITRI Project No. L8100, Study No. 1021, Test Article No. 422. (SIDS Dossier for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM から引用).

IITRI (1991a) Acute oral toxicity study of trimellitic anhydride in rats. Final Report. IITRI Project No. L8100, Study No. 1699, Test Article No. 128I. (SIDS Dossier for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM から引用).

IITRI (1991b) Acute dermal toxicity study of trimellitic anhydride in rabbits. Final Report. IITRI Project No. L8100, Study No. 1700, Test Article No. 128I. (SIAR for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM から引用).

IITRI (1991c) Acute dermal irritancy/corrosivity study of trimellitic anhydride in rabbits. Final Report. IITRI Project No. L8100, Study No. 1694, Test Article No. 128H. (SIDS Dossier for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM から引用).

IITRI (1992) Acute inhalation toxicity study of trimellitic anhydride (TMA) in rats. Final Report. IITRI Project No. L8100, Study No. 1749, Test Article No. 128L. (SIAR for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM から引用).

IPCS (The International Programme on Chemical Safety) (1998) International chemical Safety Cards (ICSCs).

IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid. OECD Screening Information Data Set (SIDS).

Knacker, T., Zietz, E., SchallnaB, H. and Reifenberg, P. (1992) A study of the acute immobilisation to

DAPHNIA of trimellitic anhydride. Final Report. Battelle Europe Study Number: BE-EA-128-91-02-DAK-1. (SIDS Robust Summaries for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM から引用).

Knacker, T., Brodesser, J., SchallnaB, H. and Reifenberg, P. (1993) A study of the acute toxicity to algae (Scenedesmus subspicatus) of trimellitic anhydride. Final Report. Battelle Europe Study Number: BE-EA-128-91-02-ALG-1. (SIDS Robust Summaries for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM から引用).

Leach, C.L., Hatoum, N.S., Ratajczak, H.V., Zeiss, C.R., Roger, J and Gravin, P.J. (1987) The pathologic and immunologic response to inhaled trimellitic anhydride in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **87**, 67-80.

Leach, C.L., Hatoum, N.S., Ratajczak, H.V., Zeiss, C.R. and Gravin, P.J. (1988) Evidence of immunologic control of lung injury induced by trimellitic anhydride. Am. Rev. Respir. Dis., **137**, 186-191.

Leach, C.L., Hatoum, N.S., Zeiss, C.R. and Gravin, P.J. (1989) Immunologic tolerance in rats during 13 weeks of inhalation exposure to trimellic anhydride. Fundam. Appl. Toxicol., **12**, 519 – 529.

Lebertz, H. (1991) Study on the toxicity of trimellitic anhydride towerds bacteria. Final Report. Battelle Europe Study No.: BE-EA-128-91-01-BHT-01. (SIDS Dossier for Trimellitic Anhydride and Trimellitic Acid:14th SIAM から引用).

Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. Chemosphere, **24**, 695-717.

McGrath, K.G., Roach, D., Zeiss, C. R. and Patterson, R. (1984) Four-year evaluation of workers exposed to trimellitic anhydride. J Occup. Med. **26**, 671-675.

Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B. and Zeiger, E. (1986) Salmonella mutagenicity tests: Ⅱ. Results from the testing of 270 chemicals. Environ. Mutagen., **8** (suppl. 7), 1-119.

NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.

Putnam, D.L. and Morris, M.J. (1991) Chromosome aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cell. Final Report. Michrobiological Associates, Inc. Laboratory Study Number TA039.337100.

Ryan, B.M., Hatoum, N.S., Zeiss, C.R. and Garvin, P.J. (1989) Immuno-teratologic investigation of trimellitic anhydride (TMA) in the rat and guinea pig.TERATOLOGY, **39**, 477-478.

Schaper, M., Brost, M. A. (1991) Respiratory effects of trimellitic anhydride aerosols in mice. Arch. Toxicol., **65** , 671-677.

SRC, Syracuse Research Corporation (2005) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2005) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2005) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse,

NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2005) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2005) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

Takeyoshi, M., Yamasaki, K., Yakabe, Y., Takatsuki, M. and Kimber, I. (2001) Development of non-radio isotopic endpoint of murine local lymph node assay based on 5-bromo-2'deoxyuridine (BrdU) incorporation. Toxicol. Lett., **119**, 203-208.

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS から引用)

U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2002) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, STN online.

U.S. NLM, National Library of Medicine (1995) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB から引用)

U.S. NLM, National Library of Medicine. (1998) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB から引用)

U.S. NLM, National Library of Medicine. (2001) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB から引用)

U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2005) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB から引用)

U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.

Zeiss, C.R., Levitz, D., Leach, C.L., Hatoum, N.S., Ratajczak, H.V., Chandler, M.J., Roger, J. and Garvin, P.J. (1987) A model of immunologic lung injury induced by trimellitic anhydride inhalation: Antibody response. J. Aller. Clin. Immunol., **79**, 59-63.

Zeiss, C.R., Leach, C.L., Smith, L.J., Levitz, D., Hatoum, N.S., Galvin, P.J. and Patterson, R. (1988) A serial immunologic and histopathologic study of lung injury induced by trimellic anhydride. Am. Rev. Respir. Dis., **137**, 191-196.

Zeiss, C.R., Mitchell, J.H., Van Peenen, P.F., Harris, J. and Levitz, D. (1990) A twelve-year clinical and immunologic evaluation of workers involved in the manufacture of trimellitic anhydride (TMA). Allergy Proc.,**112**, 71-77.

Zeiss, C. R., Mitchell, J. H., Van Peenen, P. F. D., Kavich, D., Collins, M. J., Grammer, L., Shaughnessy, M., Levitz, D., Henderson, J. and Patterson, R. (1992) A clinical and immunologic study of employees in a facility manufacturing trimellitic anhydride . Allergy Proc., **13**, 193-198.

Zeiss, C. R., Patterson, R., Pruzansky, J. J., Miller, M. M., Rosenberg, M. and Levitz, D. (1977) Trimellitic anhydride-induced airway syndromes: clinical and immunologic studies. J. Allergy Clin, Immunol., **60**, 96-103.

化学工業日報社 (2000) 13901 の化学商品.

化学工業日報社 (2005) 14705 の化学商品
化学品検査協会, 化審法の既存化学物質安全性点検データ (1988).
化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード･データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
化学物質評価研究機構 (2005) 調査資料 (未公表).
経済産業省 (2003) 化学物質の製造･輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用).
経済産業省 (2005) 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第 11 条に基づく開示 (排出年度 : 平成 15 年度、平成 14 年度(修正版)).
経済産業省, 環境省 (2004a) 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)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について〈排出年度 : 平成 14 年度〉 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).
経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
経済産業省, 環境省 (2005a) 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)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について〈排出年度 : 平成 15 年度〉 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).
経済産業省, 環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
産業技術総合研究所 (2005) 有機化合物スペクトルデータベース. (http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/ (2005.4) から引用)
製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 17 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構　委託事業).
通商産業省 (1988) 通商産業公報 (1988 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (http://www.nite.go.jp から引用)
通商産業省 (1999) 平成 10 年度既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査.
産業衛生学会（2001）許容濃度等の勧告, 産衛誌, **43**, 95-119 .
日本化学工業協会 (2004) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について－2004 年度化学物質排出量調査結果－ (2003 年度実績)
日本産業衛生学会 (1998) 産衛誌, **40**, 168-171.
日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005 年度), 産衛誌, **47**, 150-177.
有機合成化学協会編 (1985) 有機化合物辞典, 講談社, 東京.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月　峰夫
有害性評価担当者	
1.　化学物質の同定情報	林　浩次
2.　一般情報	林　浩次
3.　物理化学的性状	林　浩次
4.　発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5.　環境中運命	林　浩次
6.　生態影響評価	野坂　俊樹
7.　ヒト健康影響評価	石井　かおり

有害性評価書外部レビュア一覧

環境中の生物への影響（6 章）

吉岡　義正　大分大学　教育福祉科学部

ヒト健康への影響（7 章）

今井　清　財団法人食品農医薬品安全性評価センター

改訂記録

2002 年 3 月　初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成

2006 年 8 月　初期リスク評価指針 ver.2.0 注)に基づく 4 章の改訂、及びデータの更新

2006 年 8 月　Ver.0.4　初期リスク評価指針 ver2.0 注)に基づく修正、及び新たな情報の追加

2006 年 12 月　Ver.1.0　経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第 28 回安全評価管理小委員会審議了承

注)「初期リスク評価作成指針」を平成 15 年度に「初期リスク評価指針 ver.1.0」を作成し直し、平成 16 年度に ver.2.0 に改訂した。