

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No.26

テトラヒドロメチル無水フタル酸

Tetrahydromethylphthalic anhydride

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-202

CAS 登録番号：11070-44-3

2008年6月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

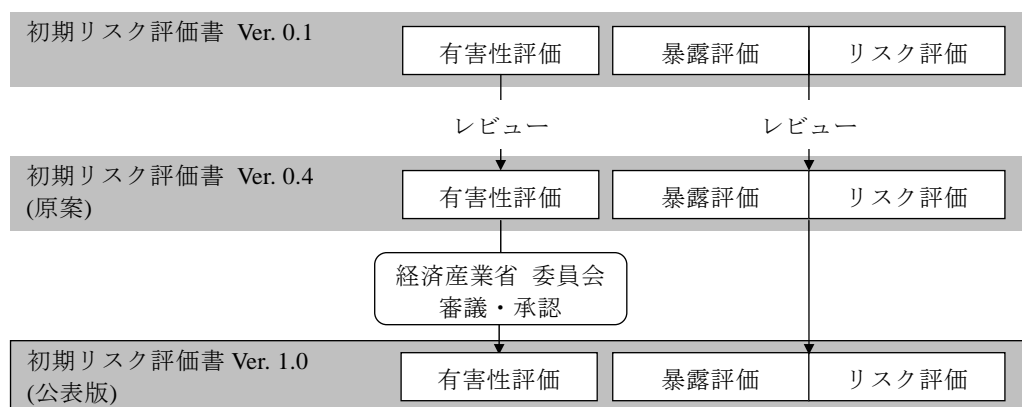
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 2.0」及び「作成マニュアル Ver. 2.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

テトラヒドロメチル無水フタル酸は無色の液体であり、容易に加水分解されてテトラヒドロメチルフタル酸が生じる。

テトラヒドロメチル無水フタル酸は、主に合成原料（不飽和ポリエステル樹脂、アルキド樹脂）、硬化剤（エポキシ樹脂）として使用される。2003年度のPRTRデータから、テトラヒドロメチル無水フタル酸は1年間に全国合計で、大気へ6トン排出されると推定した。環境中への主たる排出経路は、電気機械器具製造業において硬化剤として使用する際の大気への排出と考えられる。

テトラヒドロメチル無水フタル酸は、大気中に排出され、雨滴と接触すると速やかに加水分解されてテトラヒドロメチルフタル酸になり、雨滴とともに降下すると考えられる。また、環境水中に排出された場合は、まず加水分解によりテトラヒドロメチルフタル酸に変化し、その後生分解されずに水中に留まると考えられる。

テトラヒドロメチル無水フタル酸及びテトラヒドロメチルフタル酸の環境中の濃度として、大気、公共用水域、飲料水中及び食物中の濃度に関する報告は調査した範囲では得られていない。

また、2003年度のPRTR排出量データと数理モデルを用いてテトラヒドロメチル無水フタル酸の大気中濃度の推定を行った結果、全国の年平均の最大値は、 $0.018 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

テトラヒドロメチル無水フタル酸は水中では速やかに加水分解することから、環境水中ではテトラヒドロメチルフタル酸で存在すると考えられるが、測定値が得られず、推定値を用いるのは適切でないと判断したため、水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度(EEC)は算出できなかった。

また、ヒトがテトラヒドロメチル無水フタル酸に暴露する経路としては、呼吸による大気からの吸入暴露が主として考えられる。テトラヒドロメチル無水フタル酸の大気中濃度 ($0.018 \mu\text{g}/\text{m}^3$: 推定値)から、ヒトの体重1kgあたりの1日推定摂取量を $0.0072 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (吸入経路)と推定した。なお、テトラヒドロメチルフタル酸として経口摂取すると想定されるが、摂取量を算出できなかった。

テトラヒドロメチル無水フタル酸の環境中の水生生物に対する有害性データとして、3つの栄養段階（藻類・甲殻類・魚類）のうち、藻類及び甲殻類については急性及び長期毒性試験結果、魚類については急性毒性試験結果が得られている。ただし、テトラヒドロメチル無水フタル酸は水中で速やかに加水分解されてテトラヒドロメチルフタル酸を生じるため、実際はテトラヒドロメチル無水フタル酸を使用した毒性試験であっても、テトラヒドロメチルフタル酸の毒性を示しているものと考えられる。

急性毒性試験の最小値は、藻類であるセレンストラムに対する生長阻害を指標とした72時間EC₅₀が92 mg/Lであり、長期毒性試験の最小値は、甲殻類であるオオミジンコに対する繁殖を指標とした21日間NOECが0.94 mg/Lであった。テトラヒドロメチル無水フタル酸のEECが算出できなかったため、現時点では暴露マージン(MOE)は算出できない。

ヒトに吸入されたテトラヒドロメチル無水フタル酸は加水分解物のテトラヒドロメチルフタル酸として尿中に排泄されることが示唆されている。

ヒトにおいて、テトラヒドロメチル無水フタル酸に職業的に反復吸入暴露されることにより感作され、眼、鼻及び呼吸器でアレルギー症状がみられる。

テトラヒドロメチル無水フタル酸の反復投与毒性に関して、経口経路では、雌雄のラットに49日間強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験で、前胃扁平上皮の過形成を指標としたNOAELが30 mg/kg/日であった。吸入経路における試験報告は得られていない。

生殖・発生毒性については、上記反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験で、最高用量の300 mg/kg/日まで生殖・発生に対する影響はみられていない。

テトラヒドロメチル無水フタル酸の遺伝毒性については、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験で陰性、CHL細胞を用いた染色体異常試験では、染色体の数的異常誘発に関して擬陽性である。しかし、試験報告が限られる上、*in vivo*試験の報告もないため、遺伝毒性の有無については明確に判断することはできない。テトラヒドロメチル無水フタル酸の発がん性に関する試験報告はない。また、国際機関等ではテトラヒドロメチル無水フタル酸の発がん性を評価していない。

テトラヒドロメチル無水フタル酸は吸入経路からの摂取が推定されるが、吸入経路における実験動物での信頼できる報告はなく、現時点ではヒト健康に対するMOEが算出できない。また、テトラヒドロメチルフタル酸として経口経路からの摂取が推定されるが、摂取量が算出できないことから、現時点ではMOEは算出できない。

以上のことから、環境中への水生生物に対して、テトラヒドロメチル無水フタル酸のEECが算出できなかったため、リスク評価を行うことができなかった。

ヒト健康に対して、吸入経路では、信頼できる毒性試験報告がなく、リスク評価を行うことができなかった。また、経口経路では、摂取量が算出できなかったため、リスク評価を行うことができなかった。吸入経路における必要な試験結果を入手した時点で、再度初期リスク評価を行う必要がある。

なお、環境中の生物及びヒトの経口経路に対しては、加水分解物であるテトラヒドロメチルフタル酸の暴露が想定されるが、現状のPRTR排出量データからは把握できない。別途、テトラヒドロメチルフタル酸に関する暴露情報の収集が望まれる。

目 次

要 約	iii
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 添加剤または安定剤	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.....	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報	2
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.....	3
4.4 環境媒体別排出量の推定	3
4.5 排出シナリオ.....	4
5. 環境中運命	4
5.1 大気中での安定性.....	4
5.2 水中での安定性.....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性.....	5
5.2.3 下水処理による除去.....	5
5.3 環境中分布推定.....	5
5.4 環境水中での動態.....	6

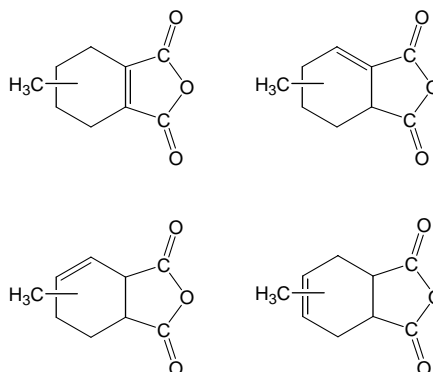
5.5 生物濃縮性	6
6. 暴露評価	7
6.1 環境中濃度	7
6.1.1 環境中濃度の測定結果	7
6.1.2 環境中濃度の推定	8
6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度	9
6.3 ヒトへの暴露シナリオ	10
6.3.1 環境経由の暴露	10
6.3.2 消費者製品経由の暴露	10
6.4 ヒトの推定摂取量	10
7. 環境中の生物への影響	10
7.1 水生生物に対する影響	10
7.1.1 微生物に対する毒性	11
7.1.2 藻類に対する毒性	11
7.1.3 無脊椎動物に対する毒性	11
7.1.4 魚類に対する毒性	12
7.1.5 その他の水生生物に対する毒性	13
7.2 陸生生物に対する影響	13
7.2.1 微生物に対する毒性	13
7.2.2 植物に対する毒性	13
7.2.3 動物に対する毒性	13
7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)	13
8. ヒト健康への影響	14
8.1 生体内運命	14
8.2 疫学調査及び事例	14
8.3 実験動物に対する毒性	19
8.3.1 急性毒性	19
8.3.2 刺激性及び腐食性	19
8.3.3 感作性	20
8.3.4 反復投与毒性	20
8.3.5 生殖・発生毒性	21
8.3.6 遺伝毒性	22
8.3.7 発がん性	22
8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)	22
9. リスク評価	23

9.1 環境中の生物に対するリスク評価	23
9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度	23
9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度	23
9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出.....	24
9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果.....	24
9.2 ヒト健康に対するリスク評価	24
9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量.....	24
9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量	25
9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出.....	25
9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果	26
9.3 まとめ	26
文 献	27

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : テトラヒドロメチル無水フタル酸
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-2451
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-202
1.4 CAS登録番号 : 11070-44-3 (異性体混合物)^{注)}
注: メチル基と二重結合の位置の違いにより
12種の異性体が存在する。

1.5 構造式



- 1.6 分子式 : $C_9H_{10}O_3$
1.7 分子量 : 166.18

2. 一般情報

2.1 別名

テトラヒドロメチル-1,3-イソベンゾフランジオン、メチルシクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸無水物

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

ジヒドロメチル無水フタル酸 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

無水マレイン酸、テトラヒドロメチルフタル酸 (一般的な製品)
(OECD/UNEP/WHO/ILO, 2005)

2.4 添加剤または安定剤

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
消防法: 危険物第四類第三石油類

3. 物理化学的性状^{注)}

注：テトラヒドロメチル無水フタル酸は、容易に加水分解されてテトラヒドロメチルフタル酸になるが、調査した範囲では、テトラヒドロメチルフタル酸の物理化学的性状に関する報告は得られていない。

外観	：無色液体	(化学物質評価研究機構, 2002)
融点	：-38℃	(OECD/UNEP/WHO/ILO, 2005)
沸点	：290℃、210℃ (13.6 kPa)、150℃ (1.35 kPa)	(OECD/UNEP/WHO/ILO, 2005)
引火点	：157℃ (開放式)	(OECD/UNEP/WHO/ILO, 2005)
発火点	：データなし	
爆発限界	：1.7～10.5 vol% (空气中)	(OECD/UNEP/WHO/ILO, 2005)
比重	：1.21 (25℃)	(OECD/UNEP/WHO/ILO, 2005)
蒸気密度	：5.73 (空気 = 1、計算値)	
蒸気圧	：0.44 Pa (25℃、推定値) 1.35 kPa (150℃)、13.6 kPa (210℃)	(OECD/UNEP/WHO/ILO, 2005) (OECD/UNEP/WHO/ILO, 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：データなし	
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：10 g/L 超 (25℃) ^{注)} 注：容易に加水分解されテトラヒドロメチルフタル酸になる (5.2.1 参照) 有機溶媒：データなし	(OECD/UNEP/WHO/ILO, 2005)
ハンリー定数	：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 = 6.91 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.145 ppm (計算値)	
その他	：容易に加水分解されてテトラヒドロメチルフタル酸になる (5.2.1 参照) 水溶液は酸性を示し、320 mg/L では pH 4.3 (21℃)	(OECD/UNEP/WHO/ILO, 2005)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

過去5年間におけるテトラヒドロメチル無水フタル酸の製造量等については調査した範囲では得られなかった。

4.2 用途情報

テトラヒドロメチル無水フタル酸は、合成原料 (不飽和ポリエステル樹脂、アルキド樹脂)、エポキシ樹脂の硬化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，2005）（以下、2003 年度 PRTR データ）によると、テトラヒドロメチル無水フタル酸は 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 6 トン排出され、廃棄物として 374 トン移動している。公共用水域への排出、土壌への排出及び下水道への移動はない。また、対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭、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、テトラヒドロメチル無水フタル酸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，2005）。

届出対象業種からのテトラヒドロメチル無水フタル酸の排出量のうち、ほとんどは電気機械器具製造業からの大気への排出である。また、全体的に環境への排出量より、廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-1 テトラヒドロメチル無水フタル酸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	排出量			移動量		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	5	0	0	73	0	5	90
化学工業	<0.5	0	0	270	0	<0.5	7
一般機械器具製造業	<0.5	0	0	1	0	<0.5	3
輸送用機械器具製造業	0	0	0	24	0	<0.5	0
プラスチック製品製造業	0	0	0	4	0	0	0
その他の製造業	0	0	0	1	0	0	0
合計 ¹⁾	6	0	0	374	0	6	100

(経済産業省，環境省，2005)

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。

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テトラヒドロメチル無水フタル酸の排出源の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

各排出源におけるテトラヒドロメチル無水フタル酸の環境媒体別排出量を表 4-2 に示す（経

済産業省，環境省，2005)。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 テトラヒドロメチル無水フタル酸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
届出	6	0	0

(経済産業省,環境省, 2005)

4.5 排出シナリオ

2003 年のテトラヒドロメチル無水フタル酸の製造段階での排出量は大気へ 0.7 トンであり、公共用水域及び土壌への排出はないと報告されている (日本化学工業協会, 2004)。この調査は、日本化学工業協会加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象として実施している。環境への排出量・移動量が、製造段階と使用段階とに分けて把握されている。

また、テトラヒドロメチル無水フタル酸の使用段階での排出は 2003 年度 PRTR データから判断して製造段階からの排出よりも多く、用途情報も考慮すると、電気機械器具製造業においてエポキシ樹脂の硬化剤として使用する際の大気への排出が主たる排出経路と推定される。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

テトラヒドロメチル無水フタル酸は、常温では蒸気圧が 0.44 Pa (25℃) の液体であり、水に対する溶解度が 10 g/L 超 (25℃) であり (3. 参照)、その構造から容易に加水分解されやすい (5.2.1 参照)。大気中に排出され、雨滴と接触すると速やかに加水分解されてテトラヒドロメチルフタル酸になり、雨滴と共に降下すると推定される。

以下の記述では、テトラヒドロメチルフタル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、テトラヒドロメチル無水フタル酸と OH ラジカルとの反応速度定数は 4.31×10^{-11} cm³/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/cm³ とした時の半減期は 4~9 時間と計算される。なお、調査した範囲内では、テトラヒドロメチルフタル酸と OH ラジカルとの反応速度定数に関する報告は得られていない。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、テトラヒドロメチル無水フタル酸とオゾンとの反応速度定数は 4.81×10^{-16} cm³/分子/秒 (25℃、推定値) である (SRC:AopWin, 2005)。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm³ とした時の半減期は 0.6 時間と計算される。なお、調査した範囲内では、テトラヒドロメチルフタル酸とオゾンとの反応速度定数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、テトラヒドロメチル無水フタル酸及びテトラヒドロメチルフタル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。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

テトラヒドロメチル無水フタル酸は、加水分解されてテトラヒドロメチルフタル酸となるが、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°Cでは $7.9 \times 10^{-3} \text{ 秒}^{-1}$ と測定されている (Hawkins, 1975)。このときの無水フタル酸の加水分解半減期は約 1.5 分に相当し、テトラヒドロメチル無水フタル酸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

テトラヒドロメチル無水フタル酸については、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験は、代表的な異性体の一つであるメチル-4-シクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸無水物を用いて実施されており、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 0%、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 0%、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 100%であった。このことから、テトラヒドロメチル無水フタル酸は難分解と判定されている (通商産業省, 1986)。テトラヒドロメチル無水フタル酸は、GC測定での分解率が 100%であったことから、水中で完全に加水分解され、テトラヒドロメチルフタル酸となっている (5.2.1 参照)。

以上のことから、テトラヒドロメチル無水フタル酸及びテトラヒドロメチルフタル酸は、好氣的条件下では生分解され難いと推定される。

調査した範囲内では、テトラヒドロメチル無水フタル酸及びテトラヒドロメチルフタル酸の嫌氣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、テトラヒドロメチル無水フタル酸及びテトラヒドロメチルフタル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 環境中分布推定

テトラヒドロメチル無水フタル酸は、水域や湿った土壌では、速やかに加水分解してテトラヒドロメチルフタル酸を生じる考えられる。一方、乾いた土壌や大気でも、水分や雨滴と接触すると加水分解すると考えられる。このようにテトラヒドロメチル無水フタル酸は環境中で加水分解されて容易にテトラヒドロメチルフタル酸になると考えられるので、参考までにテトラヒドロメチルフタル酸の異性体の一つである 4-メチル-4-シクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸について環境中分布推定を行った。

4-メチル-4-シクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸が、大気、水域または土壌のいずれかに定常的

に排出されて定常状態に到達した状態、すなわち、大気、水域、土壌及び底質間の移動、系外への移動・分解などによる減少が釣り合った後に残存している4-メチル-4-シクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸の環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) により推定した (表 5-1)。なお、環境への排出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に排出される3つのシナリオを設定した (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2005)。

大気に排出された場合は土壌に約7割、水域に約3割分布し、水域に排出された場合は主に水域に分布し、また、土壌に排出された場合は土壌に約7割、水域に2割強分布するものと推定される。

表 5-1 4-メチル-4-シクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸のフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布推定結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 排出)	0.0	31.6	68.3	0.2
シナリオ 2 (水域中に 100% 排出)	0.0	99.5	0.0	0.5
シナリオ 3 (土壌中に 100% 排出)	0.0	26.9	72.9	0.1

(OECD/UNEP/WHO/ILO, 2005)

推定には以下の物理化学的性状データを用いた。

分子量：184.19、融点：124°C、蒸気圧：0.0175 Pa (25°C)、水溶解度：10.5 kg/m³ (25°C)、

水/オクタノール分配係数 (log Kow)：1.28、分解半減期：空气中 10 時間、

水中 240,000 時間、土壌中 240,000 時間、底質中 720,000 時間

5.4 環境水中での動態

テトラヒドロメチル無水フタル酸が河川水等の環境水中に排出された場合は、速やかに加水分解されてテトラヒドロメチルフタル酸になる (5.2.1 参照)。

構造が類似しているフタル酸の蒸気圧からその蒸気圧は低いと類推され、水に対する溶解度が 25°C では 10 g/L を超えている (3. 参照) ので、水域から大気への揮散性は無視できるほど低いと推定される。テトラヒドロメチルフタル酸の解離定数は不明であるが、水溶液が酸性を呈する (3. 参照) こと、構造が類似しているフタル酸の解離定数 pKa₁ が 2.950、pKa₂ が 5.408 である (Dean, 1999) ことから類推して、一般環境水中では、テトラヒドロメチルフタル酸のカルボキシル基は、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、環境水中にテトラヒドロメチル無水フタル酸が排出された場合は、まず加水分解によりテトラヒドロメチルフタル酸になり、好氣的環境下では生分解され難いと推定される。

5.5 生物濃縮性

テトラヒドロメチル無水フタル酸は水中では速やかに加水分解されてテトラヒドロメチルフタル酸になる (5.2.1 参照)。

調査した範囲内では、テトラヒドロメチル無水フタル酸及びテトラヒドロメチルフタル酸の生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。

構造が類似している 4-メチルシクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸 (CAS 登録番号: 57567-84-7) 及び 4-シクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸 (CAS 登録番号: 88-98-2) について、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験が実施されている。4-メチルシクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸の場合、水中濃度が 0.5 mg/L 及び 0.05 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 0.2 未満及び 2.4 未満であり (通商産業省, 1986)、4-シクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸の場合、水中濃度が 2 mg/L 及び 0.2 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 0.2 未満及び 2 未満であった (通商産業省, 1979)。

これらの結果から類推して、テトラヒドロメチル無水フタル酸は濃縮性がない、または低いと判定されている (通商産業省, 1986)。また、テトラヒドロメチルフタル酸の水生生物への濃縮性も低いと推定される。

6. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集、整理と、PRTR 排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路及び経口経路の推定摂取量を決定する。

なお、テトラヒドロメチル無水フタル酸は水中で容易に加水分解してテトラヒドロメチルフタル酸になるため、環境水中ではテトラヒドロメチルフタル酸として存在するものとして扱う。また、飲料水及び食物からはテトラヒドロメチルフタル酸を摂取するものとする。

6.1 環境中濃度

6.1.1 環境中濃度の測定結果

ここでは、環境中濃度の測定報告について調査を行い、その結果について概要を示す。また得られた報告を基に、暴露評価で用いる濃度の採用候補を選定する。

a. 大気中の濃度

調査した範囲内ではテトラヒドロメチル無水フタル酸の大気中濃度に関する報告は得られていない。

b. 公共用水域中の濃度

調査した範囲内ではテトラヒドロメチルフタル酸の公共用水域中濃度に関する報告は得られていない。

c. 飲料水中の濃度

調査した範囲内ではテトラヒドロメチルフタル酸の水道水中濃度及び地下水中濃度に関する報告は得られていない。

d. 食物中の濃度

調査した範囲内ではテトラヒドロメチルフタル酸の食物中濃度及び魚体内濃度に関する報告は得られていない。

6.1.2 環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川の濃度推定を行う。また食物に関する測定結果が得られなかったため、魚体内濃度の推定も行う。

a. 大気中濃度の推定

テトラヒドロメチル無水フタル酸の2003年度PRTR排出量データと広域大気拡散モデル AIST-ADMER Ver. 1.5 (産業技術総合研究所, 2005; 東野ら, 2003) を用いて、全国11地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) の大気中濃度を推定した。

大気への排出量分布の推定

届出データについて、事業所所在地を排出地点とし、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った (製品評価技術基盤機構, 2006)。

計算条件

数理モデル	: AIST-ADMER Ver.1.5
計算対象地域	: 全国 (11地域) 5 km× 5 kmメッシュ
年間排出量	: 6トン (4. 参照)
計算対象期間	: 1年
気象データ	: アメダス気象年報 2003 (気象業務支援センター, 2005)
パラメータ	: 雨による洗浄比 ¹⁾ 0
	大気中での分解係数 ²⁾ 3.6×10^{-4} (1/s)
	大気からの乾性沈着速度 0 (m/s)
	バックグラウンド濃度 0 (μ g/m ³)

推定結果

各地域での推定値を表 6-1に示す (製品評価技術基盤機構, 2006)。全国の年平均の最大値は、関東地域における 0.018μ g/m³であった。

¹⁾ ヘンリー定数が得られていない (3.参照) ため、雨による洗浄比を 0 とした。

²⁾ (大気中での分解係数) = OH ラジカルとの反応速度定数: 4.31×10^{-11} (cm³/分子/s) × OH ラジカル濃度: 5×10^5 (分子/cm³)
+ オゾンとの反応速度定数 4.81×10^{-16} (cm³/分子/s) × オゾン濃度: 7×10^{11} (分子/cm³)
= 3.6×10^{-4} (1/s) (反応速度定数及び濃度は 5.1 参照)

表 6-1 テトラヒドロメチル無水フタル酸の年平均大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
北海道	0	0	0
東北	0	0	0
北陸	0	3.1×10^{-4}	1.5×10^{-10}
関東	0	0.018	6.6×10^{-7}
中部	8.1×10^{-12}	3.9×10^{-4}	8.8×10^{-9}
東海	0	1.0×10^{-3}	2.3×10^{-8}
近畿	0	2.6×10^{-5}	1.2×10^{-9}
中国	0	4.4×10^{-5}	3.6×10^{-11}
四国	0	1.4×10^{-6}	5.8×10^{-11}
九州	0	2.1×10^{-4}	7.2×10^{-10}
沖縄	0	0	0

(製品評価技術基盤機構, 2006)

b. 河川水中濃度の推定

テトラヒドロメチル無水フタル酸は2003年度PRTR排出量データによると、河川への排出がなかった (4.4 参照)。

テトラヒドロメチル無水フタル酸は、水中では全量がテトラヒドロメチルフタル酸になっているものと推定される。よって、ここではテトラヒドロメチル無水フタル酸のPRTR排出量データから見積もられるテトラヒドロメチルフタル酸の河川水中濃度を推定するが、テトラヒドロメチル無水フタル酸の排出がないため、テトラヒドロメチルフタル酸の河川水中濃度は、 $0 \mu\text{g}/\text{L}$ と推定される。

ただし、PRTRデータには含まれないテトラヒドロメチルフタル酸の排出源が存在する可能性があるため、本推定値は河川におけるテトラヒドロメチルフタル酸全量によるものではないと考えられる。

c. 魚体内濃度の推定

魚体内濃度は、海域に生息する魚の体内に濃縮されると仮定し、海域中濃度と生物濃縮係数 (BCF) を乗じて魚体内濃度を推定する。魚体内にはテトラヒドロメチルフタル酸として濃縮することが考えられるが、テトラヒドロメチルフタル酸の公共用水域中濃度に関しては、測定値が得られていないこと、また 6.1.2 b で推定した河川水中濃度はテトラヒドロメチルフタル酸の全量にもとづくものではないことから、魚体内濃度の推定を実施しなかった。

6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する EEC を公共用水域中の測定結果と河川水中濃度の推定結果から、決定する。テトラヒドロメチルフタル酸の公共用水域中の測定値は得られていない。また、6.1.2b で求めた河川水中濃度の推定値は、テトラヒドロメチルフタル酸の排出量全量をもとに推定した値ではないことから、EEC に用いることは適切でないとする。

以上のことから、EEC を算出しなかった。

6.3 ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1 環境経由の暴露

テトラヒドロメチル無水フタル酸の環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸による吸入暴露が主として考えられる。ただし、飲料水及び食物からの経口暴露は、テトラヒドロメチルフタル酸として摂取していることが想定される。

6.3.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、テトラヒドロメチル無水フタル酸及びテトラヒドロメチルフタル酸の消費者製品からの暴露はないものと考えられるので、本評価書においては考慮しない(4. 参照)。

6.4 ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の大気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人/日}$ とした。なお、飲料水及び食物からはテトラヒドロメチルフタル酸を摂取することが考えられるが、評価に用いるデータが得られていないため、経口摂取量は算出できない。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取量推定に採用する大気中濃度は測定結果が入手出来なかったことため、大気中濃度の推定結果から全国の年平均の最大値である関東地域の最大値 $0.018 \mu \text{ g}/\text{m}^3$ を用いた(6.1.1 a、6.1.2 a 参照)。

この仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気からの摂取量} : 0.018 (\mu \text{ g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人/日}) = 0.36 (\mu \text{ g}/\text{人/日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

$$\text{吸入摂取量} : 0.36 (\mu \text{ g}/\text{人/日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.0072 (\mu \text{ g}/\text{kg}/\text{日})$$

<大気中濃度推定に関する補足>

本評価書の大気中濃度推定では、テトラヒドロメチル無水フタル酸の雨滴による洗浄の効果を考慮していない。

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

テトラヒドロメチル無水フタル酸は水中で容易に加水分解されてテトラヒドロメチルフタル酸となるため、実際はテトラヒドロメチルフタル酸の毒性を示していると考えられる。

7.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、テトラヒドロメチル無水フタル酸の微生物に関する試験報告は得られていない。

7.1.2 藻類に対する毒性

テトラヒドロメチル無水フタル酸の藻類に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

淡水緑藻のセテナストラムを用いて生長阻害を評価した試験結果が報告されている。生物の暴露には、あらかじめ被験物質と培地を混合後、1 時間以上攪拌して加水分解させた溶液を用いた。

その結果、バイオマスによって算出された 72 時間 EC₅₀ 及び NOEC はそれぞれ 75 mg/L、32 mg/L、生長速度によって算出された 72 時間 EC₅₀ 及び NOEC はそれぞれ 92 mg/L、56 mg/L であった (環境庁, 1997a)。

海産種での試験報告は得られていない。

表 7-1 テトラヒドロメチル無水フタル酸の藻類に対する毒性試験結果¹⁾

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ²⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水 加水分解 させた試 験液を使 用	23.5	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	75	環境庁, 1997a
			24-48 時間 EC ₅₀	バイオマス	64	
			24-72 時間 EC ₅₀	生長速度	79	
			0-72 時間 EC ₅₀ ³⁾	生長速度	92	
			72 時間 NOEC	バイオマス	32	
			24-48 時間 NOEC	生長速度	56	
			24-72 時間 NOEC	生長速度	32	
			0-72 時間 NOEC³⁾	生長速度	56	
					(a, n)	

(a, n): 分解物が未同定なため、テトラヒドロメチル無水フタル酸の設定濃度で表示

1) テトラヒドロメチル無水フタル酸が水中で加水分解した後のテトラヒドロメチルフタル酸の毒性を示していると考えられる、2) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、3) 文献をもとに再計算した値
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

テトラヒドロメチル無水フタル酸の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

甲殻類のオオミジンコを用いた試験結果が報告されている。生物への暴露には、あらかじめ被験物質と試験用水を混合後、1 時間以上攪拌して加水分解させた溶液を用いた。

急性毒性については、遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ として 130 mg/L の値が得られている (環境庁, 1997b)。

長期毒性については、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.94 mg/L であった (環境庁, 1997c)。

海産種での試験報告は得られていない。

表 7-2 テトラヒドロメチル無水フタル酸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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 止水	20.7- 20.9	62	4.3- 7.8	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 48 時間 NOEC 遊泳阻害	180 130 87 (a, n)	環境庁, 1997b
		加水分解 させた試 験液を使用						
		OECD 202 GLP 半止水	20.2- 20.8	62	6.1- 8.2	21 日間 LC ₅₀ 21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	> 110 9.2 0.94 3.5 (a, n)	環境庁, 1997c
		加水分解 させた試 験液を使用						

(a, n): 分解物が未同定なため、テトラヒドロメチル無水フタル酸の設定濃度で表示

1) テトラヒドロメチル無水フタル酸が水中で加水分解した後のテトラヒドロメチルフタル酸の毒性を示していると考えられる

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

テトラヒドロメチル無水フタル酸の魚類に対する毒性試験結果を表 7-3 に示す。

メダカを用いた急性毒性試験及び延長毒性試験の報告がある。生物の暴露には、あらかじめ被験物質と試験用水を混合後、1 時間以上攪拌して加水分解させた溶液を用いた。

急性毒性については、96 時間 LC₅₀ が 100 mg/L 超であった (環境庁, 1997d)。

魚類延長毒性試験については、14 日間 LC₅₀ が 100 mg/L 超、14 日間の毒性症状及び摂餌低下を指標とした NOEC が 100 mg/L であった (環境庁, 1997e)。

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 7-3 テトラヒドロメチル無水フタル酸の魚類に対する毒性試験結果¹⁾

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2.1 cm 0.16 g	OECD 203 GLP 流水	23.7- 24.0	62	6.3- 6.4	96 時間 LC ₅₀	> 100 (a, n)	環境庁, 1997d
		加水分解 させた試 験液を使用						

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	2.1 cm 0.17 g	OECD 204 GLP 流水 加水分解 させた試 験液を使 用	23.7- 24.1	62	6.3- 6.4	14 日間 LC₅₀ 14 日間 NOEC 毒性症状、摂 餌低下	> 100 100 (a, n)	環境庁, 1997e

(a, n): 分解物が未同定なため、テトラヒドロメチル無水フタル酸の設定濃度で表示

1) テトラヒドロメチル無水フタル酸が水中で加水分解した後のテトラヒドロメチルフタル酸の毒性を示していると考えられる

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、テトラヒドロメチル無水フタル酸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。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、テトラヒドロメチル無水フタル酸の微生物（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。

7.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、テトラヒドロメチル無水フタル酸の植物に関する試験報告は得られていない。

7.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、テトラヒドロメチル無水フタル酸の動物に関する試験報告は得られていない。

7.3 環境中の生物への影響（まとめ）

テトラヒドロメチル無水フタル酸の環境生物への影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。調査した範囲内では、テトラヒドロメチル無水フタル酸の海産生物や陸生生物に関する試験報告は得られていない。

テトラヒドロメチル無水フタル酸は、水中では容易に加水分解されるため、得られた試験報告は生物への暴露前に被験物質と試験用水を混合し、1 時間以上攪拌して加水分解させた溶液を試験液として用いている。

藻類については、バイオマスによって算出された 72 時間 EC₅₀ 及び NOEC はそれぞれ 75 mg/L、32 mg/L、生長速度によって算出された 72 時間 EC₅₀ 及び NOEC はそれぞれ 92 mg/L、56 mg/L であった。

無脊椎動物の急性毒性については、オオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ が 130

mg/Lであった。長期毒性については、オオミジンコの繁殖を指標とした21日間NOECは0.94 mg/Lであった。

魚類の急性毒性については、メダカの96時間LC₅₀は100 mg/L超であった。また、メダカを用いた延長毒性試験で14日間LC₅₀は100 mg/L超であった。長期毒性についての試験報告は得られていない。

以上から、テトラヒドロメチル無水フタル酸の水生生物に対する影響はその加水分解物であるテトラヒドロメチルフタル酸の影響と考えられる。テトラヒドロメチル無水フタル酸の濃度で示した水生生物に対する急性毒性は、藻類に対する92 mg/Lが最小値である。長期毒性についてのNOECは、藻類では56 mg/L、甲殻類では0.94 mg/Lである。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした21日間NOECの0.94 mg/Lである。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

テトラヒドロメチル無水フタル酸の作業環境気中濃度が11 μg/m³の環境下で8時間作業した労働者1人の尿を作業開始から24時間経時的に採取した実験で、作業中の吸気量を10 m³とした場合、吸入されたテトラヒドロメチル無水フタル酸の70%相当がテトラヒドロメチルフタル酸として尿中に排泄された。尿中排泄の半減期は3～6時間であった (Lindh and Jonsson, 1994)。

8.2 疫学調査及び事例

テトラヒドロメチル無水フタル酸の疫学調査及び事例を表8-1に示す。

幼少時からネコへの接触アレルギー歴のあるエポキシ樹脂製品製造工場の従業員(22歳、男性)が、テトラヒドロメチル無水フタル酸を硬化剤として使用する作業場(作業環境気中濃度100 μg/m³)に配属されてから、約4か月後に作業中に鼻汁及び鼻閉塞症状を発症し、その後、胸部圧迫感、喀痰を伴う咳及び喘鳴を発症した。配属1年4か月後に行われたプリックテスト及び放射性アレルギー吸着法(RAST; radioallergosorbent test)による検査で、テトラヒドロメチル無水フタル酸に対する特異IgE抗体介在性のアレルギーによるものと診断された(Nielsen et al., 1989)。

ビスフェノールA型エポキシ樹脂製品製造工場の従業員(56歳、女性)が清掃担当として勤務し始めてから、2年後に手及び腕に皮膚炎を、4年後に息切れ症状を発症した。その後、硬化剤がポリアミン化合物からテトラヒドロメチル無水フタル酸に替えられ、2年後には作業中に喘息を発症するとともに皮膚炎が首及び顔にまで広がった。テトラヒドロメチル無水フタル酸による吸入誘発試験を行ったところ、200 μg/m³での暴露で陰性であったが、7 mg/m³で30分の暴露では6時間後に喘鳴ラ音が誘発された。また、プリックテスト及びRASTによる検査で、ビスフェノールAジグリシジルエーテル及びテトラヒドロメチル無水フタル酸に対して陽性反応が認められた。以上から、この従業員は、まずビスフェノールAジグリシジルエーテルに感作され、その後テトラヒドロメチル無水フタル酸に感作されたものと推定された(Kanerva et al.,

1991)。

エポキシ樹脂製品製造工場の従業員 (49 歳、女性) がテトラヒドロメチル無水フタル酸を硬化剤として含む接着剤での部品固定作業に従事し始めてから、2 か月後に顔面に発赤及びかゆみ、腕及び踵にはじんま疹を発症し、その 1 か月後には鼻炎、咽喉痛及び咳嗽を発症した。これらの症状は週末には消えたが、週明けに出勤すると再発した。1 年半後に箱詰め作業に配置転換されたが、症状は消えなかった。プリックテスト及び RAST によるアレルギー検査を行ったところ、テトラヒドロメチル無水フタル酸に対する陽性反応が認められた。この従業員は、作業中にテトラヒドロメチル無水フタル酸への皮膚接触暴露はなかったが、同じ建物内でエポキシ樹脂が製造されていたことから、作業環境気中のテトラヒドロメチル無水フタル酸に暴露されたものと推定された (Tarvainen et al., 1995)。

ディスプレイの部品製造工場で、テトラヒドロメチル無水フタル酸を硬化剤として含む樹脂を使用し始めてから半年後に、従業員から鼻汁、くしゃみ、倦怠感、頭痛、顔のほてり、息切れ症状の訴えが出始めた。プリックテストによる検査で、有症状者の 23/31 例、無症状者の 9/31 例がテトラヒドロメチル無水フタル酸に対して陽性であった。また、RAST による検査では、有症状者の 21/31 例、無症状者の 5/31 例がテトラヒドロメチル無水フタル酸に対して陽性であった。テトラヒドロメチル無水フタル酸の作業環境気中濃度は $20\sim 50\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。その後、樹脂コーティング装置に欠陥が見つかり、改修したところ、テトラヒドロメチル無水フタル酸の作業環境気中濃度は著しく減少し、従業員の症状も軽減したと報告されている (Kalimo et al., 1990)。

テトラヒドロメチル無水フタル酸を硬化剤として含むエポキシ樹脂製品製造工場の従業員 (暴露群 145 人、対照群 33 人) を対象に行われた RAST による特異 IgE 抗体検査で、暴露群全体では、26/145 例 (18%) がテトラヒドロメチル無水フタル酸に対して陽性であった。ゾーン I (平均暴露濃度 $85\ \mu\text{g}/\text{m}^3$)、ゾーン II (平均暴露濃度 $14\ \mu\text{g}/\text{m}^3$)、ゾーン III (平均暴露濃度 $10\ \mu\text{g}/\text{m}^3$) の従業員では、それぞれ、12/54 例 (22%)、8/46 例 (17%)、2/23 例 (9%) が陽性であり、暴露濃度との関連がみられた。プリックテストによるアレルギー検査では、対照群 (33 人) 及び RAST での陰性者 (119 人) の全員がテトラヒドロメチル無水フタル酸に対して陰性であったのに対し、RAST での陽性者では、23/26 例がテトラヒドロメチル無水フタル酸に対して陽性であった (Welinder et al., 1990)。この調査の後、工場の換気設備が改善され、暴露量は 1/10 に低減したが、暴露群 (170 人) では、高暴露 ($20\sim 150\ \mu\text{g}/\text{m}^3$, 55 人)、低暴露 ($5\sim 20\ \mu\text{g}/\text{m}^3$, 70 人) にかかわらず、眼炎、鼻炎、咽頭炎及び喘息症状の訴え率が、対照群に比べ、有意に高かった。また、高暴露群中、換気設備改善前の調査にも参加した 41 人について、症状の発生頻度を改善前と比較したところ、発生頻度に変化はみられなかった (Nielsen et al., 1992)。

テトラヒドロメチル無水フタル酸をエポキシ樹脂硬化剤として使用するコンデンサー製造工場の従業員に対して行われた検査で、テトラヒドロメチル無水フタル酸に対する特異 IgE 抗体の陽性率は、対照群で 0/25 例、暴露群の在職者で 46/73 例 (63%)、退職者では 15/22 例 (68%) であった。暴露群在職者を連続暴露されたグループ (45 人) と断続暴露されたグループ (28 人) に分けて特異 IgE 抗体の陽性率を比較したところ、有意差はみられなかった。なお、暴露群の在職者を対象に行った問診で、眼及び鼻の症状の訴え率は、連続暴露、断続暴露のいずれのグループにおいても、特異 IgE 抗体の陽性群では、陰性群に比べ、有意に高かった (Yokota et al.,

1997)。引き続き、作業環境気中濃度の高い A 工場及び低い B 工場のアッセンブリー及び検査工程の従業員を対象に調査を行ったところ、テトラヒドロメチル無水フタル酸に対する特異 IgE 抗体陽性率は、A 工場で 24/37 例 (65%)、B 工場で 38/58 例 (66%) であり、大きな違いはみられなかった。問診での眼、鼻、喉の症状の訴え率は、特異 IgE 抗体の陽性群では、陰性群に比べ、有意に高かった。有症状者のうち、2 回/週超の頻度で発症する割合は、A 工場で 19/26 例 (73%)、B 工場では 3/20 例 (15%) であり、A 工場で有意に高かった。B 工場において、職業暴露による症状がみられた最小の作業環境気中濃度は $15\sim 22\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったことから、テトラヒドロメチル無水フタル酸によるアレルギーの発症を防ぐためには、作業環境気中濃度を $15\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下に抑える必要があると示唆されている (Yokota et al., 1999)。

テトラヒドロメチル無水フタル酸及びヘキサヒドロ無水フタル酸をエポキシ樹脂硬化剤として使用する電気機器製造工場の従業員 110 人に対して行われた RAST による特異 IgE 抗体検査で、15 人がテトラヒドロメチル無水フタル酸及びヘキサヒドロ無水フタル酸に対して陽性、1 人がヘキサヒドロ無水フタル酸に対してのみ陽性であった。前者 15 人のうちの 7 人に対して行われたプリックテストで、5/7 例がテトラヒドロメチル無水フタル酸、7/7 例がヘキサヒドロ無水フタル酸に対して陽性であった (Drexler et al., 1994)。この調査の後に作業環境が改善され、その 4 年後に、従業員 84 人 (作業環境改善後の新規雇用者 6 人を含む) を対象に再調査が実施された。RAST、プリックテストのいずれかで、テトラヒドロメチル無水フタル酸に対して陽性を示した従業員の割合は、前回調査時の陽性者、陰性者、不参加者の各群で、それぞれ、10/10 例、3/47 例、5/21 例であったのに対し、新規雇用者では 0/6 例であった。なお、前回調査以降に使用されていた硬化剤はテトラヒドロメチル無水フタル酸のみであり、再調査時点でのテトラヒドロメチル無水フタル酸の作業環境気中濃度は $<0.5\sim 26\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ (中央値; $<0.5\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、試料数; 5) であった (Drexler et al., 1999)。

以上、テトラヒドロメチル無水フタル酸をエポキシ樹脂硬化剤として使用する工場従業員での多くの事例で、感作による眼、鼻及び呼吸器へのアレルギー症状がみられている。

表 8-1 テトラヒドロメチル無水フタル酸の疫学調査及び事例

対象	暴露状況	暴露量	結果	文献
エポキシ樹脂製品製造工場の従業員 (22歳、男性) 幼少時からネコへの接触アレルギー歴あり	職業暴露 テトラヒドロメチル無水フタル酸を硬化剤として使用	$100\ \mu\text{g}/\text{m}^3$	作業場に配属されて約4か月後に、作業中に鼻汁及び鼻閉塞症状を発症 その後、胸部圧迫感、喀痰を伴う咳及び喘鳴も発症 配属1年4か月後に行われたプリックテスト及び放射性アレルギー吸着法 (RAST; radioallergosorbent test) で、テトラヒドロメチル無水フタル酸に対して陽性 IgE抗体介在性アレルギーによるものと診断	Nielsen et al., 1989

対象	暴露状況	暴露量	結果	文献
ビスフェノールA型エポキシ樹脂製品製造工場の従業員 (56歳、女性)	職業暴露	不明	清掃担当として勤務し始めてから2年後に手及び腕に皮膚炎を発症し、4年後には息切れ症状も発症 その後、硬化剤がポリアミン化合物からテトラヒドロメチル無水フタル酸に替えられ、2年後に作業中に喘息を発症するとともに皮膚炎が額、首にまで拡がる テトラヒドロメチル無水フタル酸による吸入誘発試験で、 $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ では陰性、 $7 \text{mg}/\text{m}^3$ で30分では6時間後に喘鳴音を誘発 プリックテスト及びRASTによる検査で、ビスフェノールAジグリシジルエーテル及びテトラヒドロメチル無水フタル酸に対して陽性 以上から、まずビスフェノールAジグリシジルエーテルに感作され、その後テトラヒドロメチル無水フタル酸に感作されたものと推定	Kanerva et al., 1991
エポキシ樹脂製品製造工場の従業員 (49歳、女性)	職業暴露 テトラヒドロメチル無水フタル酸を硬化剤として含む接着剤による部品固定作業に従事	不明	勤め始めて2か月後に顔面に発赤及びかゆみ、腕及び踵にじんま疹を発症 その1か月後に鼻炎、咽喉痛及び咳嗽を発症 週末になると症状は消えたが、週明けに出勤すると症状は再発 1年半後に箱詰め作業に配置転換されるが症状は消えず プリックテスト及びRASTによる検査で、テトラヒドロメチル無水フタル酸に対して陽性 この従業員は、作業中にテトラヒドロメチル無水フタル酸への皮膚接触暴露なし 同じ建物内でエポキシ樹脂が製造されていたことから、作業環境気中のテトラヒドロメチル無水フタル酸に暴露されたものと推定	Tarvainen et al., 1995
ディスプレイの部品製造工場の従業員62人 (有症状、無症状各31人)	職業暴露 テトラヒドロメチル無水フタル酸を硬化剤として含む樹脂をあらたに使用	$20\text{-}50 \mu\text{g}/\text{m}^3$	半年後に、従業員から鼻汁、くしゃみ、倦怠感、頭痛、顔のほてり、息切れ症状の訴えあり プリックテスト陽性率: 有症状者; 23/31 例 無症状者; 9/31 例 RAST 陽性率: 有症状者; 21/31 例 無症状者; 5/31 例 その後、樹脂コーティング装置に欠陥が見つかり、改修したところ、テトラヒドロメチル無水フタル酸の作業環境気中濃度は著しく低下し、従業員の症状も軽減	Kalimo et al., 1990
エポキシ樹脂製品製造工場従業員暴露群; 145人 (男性132人、女性13人) 対照群; 33人 (男性30人、女性3人)	職業暴露 テトラヒドロメチル無水フタル酸をエポキシ樹脂硬化剤として使用	ゾーン I: $7\text{-}380 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 $85 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ゾーン II: $12\text{-}57 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 $14 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ゾーン III: $4\text{-}17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	RASTによる特異IgE抗体陽性率: 暴露群全体; 26/145 例 (18%) ゾーン I 従業員; 12/54 例 (22%) ゾーン II 従業員; 8/46 例 (17%) ゾーン III 従業員; 2/23 例 (9%) 暴露濃度との関連あり プリックテスト陽性率: 対照群; 0/33 例 RAST 陰性者; 0/119 例 RAST 陽性者; 23/26 例	Welinder et al., 1990

対象	暴露状況	暴露量	結果	文献																													
エポキシ樹脂製品製造工場従業員暴露群; 170人 (在職者144人、退職者26人) 対照群; 33人	職業暴露 テトラヒドロメチル無水フタル酸をエポキシ樹脂硬化剤として使用	高暴露: 20-150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 低暴露: 5-20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	前回調査 (Welinder et al., 1990) の後、工場の換気設備が改善され、暴露量は 1/10 に低減 改善後の問診: 暴露群では、高暴露、低暴露にかかわらず、眼炎、鼻炎、咽頭炎及び喘息症状の訴え率が有意に高い 高暴露群 (55 人) 中、設備改善前の調査に参加した 41 人については、症状の発生頻度を改善前と比較したところ、変化なし	Nielsen et al., 1992																													
コンデンサー製造工場従業員暴露群; 95人 (在職者73人、退職者22人) 対照群; 25人	職業暴露 テトラヒドロメチル無水フタル酸をエポキシ樹脂硬化剤として使用	7.47-421 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	特異 IgE 抗体陽性率: 対照群; 0/25 例 暴露群在職者; 46/73 例 (63%) 暴露群退職者; 15/22 例 (68%) 暴露群の在職者中、連続暴露されたグループ (45 人) と断続暴露されたグループ (28 人) との比較では有意差なし 暴露群在職者の眼及び鼻の症状訴え率: <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">暴露</th> <th colspan="2">連続</th> <th colspan="2">断続</th> </tr> <tr> <th>陽性</th> <th>陰性</th> <th>陽性</th> <th>陰性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IgE</td> <td>17/26*</td> <td>5/19</td> <td>11/20</td> <td>1/8</td> </tr> <tr> <td>眼症状</td> <td>(65%)</td> <td>(26%)</td> <td>(55%)</td> <td>(13%)</td> </tr> <tr> <td>鼻症状</td> <td>23/26**</td> <td>5/19</td> <td>17/20**</td> <td>0/8</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(88%)</td> <td>(26%)</td> <td>(85%)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*$p<0.02$、**$p<0.0001$</p>	暴露	連続		断続		陽性	陰性	陽性	陰性	IgE	17/26*	5/19	11/20	1/8	眼症状	(65%)	(26%)	(55%)	(13%)	鼻症状	23/26**	5/19	17/20**	0/8		(88%)	(26%)	(85%)		Yokota et al., 1997
暴露	連続		断続																														
	陽性	陰性	陽性	陰性																													
IgE	17/26*	5/19	11/20	1/8																													
眼症状	(65%)	(26%)	(55%)	(13%)																													
鼻症状	23/26**	5/19	17/20**	0/8																													
	(88%)	(26%)	(85%)																														
コンデンサー製造A工場及びB工場のアッセンブリー及び検査工程の従業員95人 (A工場; 37人、B工場; 58人) 対照群; 25人	職業暴露 テトラヒドロメチル無水フタル酸をエポキシ樹脂硬化剤として使用	A 工場: アッセンブリー 1; 7.47-102 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 30.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) アッセンブリー 2; 14.3-421 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 63.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 検査; 12.9-67.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 25.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) B 工場: アッセンブリー; 1.36-14.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 4.93 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 検査; 0.68-22.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 5.49 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	特異 IgE 抗体陽性率: A 工場; 24/37 例 (65%) B 工場; 38/58 例 (66%) 大きな違いなし 問診: 眼、鼻、喉の症状の訴え率は、A、B いずれの工場においても、特異 IgE 抗体陽性群では、陰性群に比べ、有意に高い 有症者中、2 回/週超の頻度で発症する割合; A 工場; 19/26 例 (73%) B 工場; 3/20 例 (15%) A 工場で有意に高い B 工場で職業暴露による症状がみられた最小の作業環境気中濃度は 15-22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったことから、テトラヒドロメチル無水フタル酸によるアレルギーの発症を防ぐためには、作業環境気中濃度を 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下のレベルに抑える必要があると示唆	Yokota et al., 1999																													
電気機器製造工場従業員110人 (男性54人、女性56人)	職業暴露 ヘキサヒドロ無水フタル酸及びテトラヒドロメチル無水フタル酸をエポキシ樹脂硬化剤として使用	不明	RAST による特異 IgE 抗体検査で、15 人がテトラヒドロメチル無水フタル酸及びヘキサヒドロ無水フタル酸に対して陽性、1 人がヘキサヒドロ無水フタル酸に対してのみ陽性 前者 15 人のうちの 7 人に対して行われたプリックテストで、5/7 例がテトラヒドロメチル無水フタル酸、7/7 例がヘキサヒドロ無水フタル酸に対して陽性	Drexler et al., 1994																													

対象	暴露状況	暴露量	結果	文献
電気機器製造工場従業員84人(作業環境改善後の新規雇入者6人を含む)	職業暴露 ヘキサヒドロ無水フタル酸及びテトラヒドロメチル無水フタル酸をエポキシ樹脂硬化剤として使用	<0.5-26 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (中央値; <0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、試料数; 5)	前回調査 (Drexler et al., 1994) の4年後に再調査を実施 前回の調査後に、作業環境が改善 RAST、プリックテストのいずれかでテトラヒドロメチル無水フタル酸に対して陽性を示す割合: 前回調査の陽性者; 10/10 例 前回調査の陰性者; 3/47 例 前回調査不参加者; 5/21 例 新規雇入者; 0/6 例 なお、前回調査以降、使用されていた硬化剤はテトラヒドロメチル無水フタル酸のみ	Drexler et al., 1999

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

テトラヒドロメチル無水フタル酸の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-2 に示す (Huntington Research Center, 1980; Smyth et al., 1969; 厚生省, 1997a)。

経口投与での LD_{50} はラットで 1,900~2,590 mg/kg、経皮投与での LD_{50} はウサギで 1,710 mg/kg である。

経口投与での毒性症状として、自発運動の低下、緩徐呼吸、腹臥姿勢のほか、局所刺激性に起因する前胃粘膜の肥厚、扁平上皮過形成及び粘膜下の肉芽腫性炎症がみられている。

ラットにテトラヒドロメチル無水フタル酸の飽和蒸気を吸入暴露した試験で、8 時間以下の暴露では死亡はみられなかった (Smyth et al., 1962,1969)。

表 8-2 テトラヒドロメチル無水フタル酸の急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD_{50} (mg/kg)	ND	1,900-2,590	ND
吸入 LC_{50}	ND	ND	ND
経皮 LD_{50} (mg/kg)	ND	ND	1,710

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

テトラヒドロメチル無水フタル酸の実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 8-3 に示す。

ウサギの皮膚にテトラヒドロメチル無水フタル酸の原液 (用量不明) を適用した試験で、中等度の刺激性がみられた (Huntington Research Center, 1980)。

ウサギの剪毛皮膚にテトラヒドロメチル無水フタル酸の原液 0.01 mL を 24 時間適用した試験で、皮膚刺激性はみられなかった (Smyth et al., 1962,1969)。

ウサギの眼にテトラヒドロメチル無水フタル酸の原液 0.1 mL を適用した試験で、24 時間後に虹彩のうっ血がみられた (Hitachi Chemical, 1969)。

ウサギの眼にテトラヒドロメチル無水フタル酸の原液及び希釈液 (溶媒不明) を適用し 18~

24 時間後に判定した試験で、原液 0.005 mL 及び 5% 溶液 (溶媒不明) 0.5 mL で強度の角膜損傷がみられた (Carpenter and Smyth, 1946; Smyth et al., 1962,1969)。

以上、テトラヒドロメチル無水フタル酸はウサギの皮膚及び眼に対して刺激性を示すと考えられる。

表 8-3 テトラヒドロメチル無水フタル酸の刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ウサギ 6匹	皮膚刺激性	不明	原液 (用量不明)	中等度の刺激性	Huntington Research Center, 1980
ウサギ 5匹/群	皮膚刺激性 剪毛皮膚	24時間	原液0.01 mL	刺激性なし	Smyth et al., 1962,1969
ウサギ 1匹	眼刺激性		原液0.1 mL	24時間後に虹彩のうっ血 刺激性あり	Hitachi Chemical, 1969
ウサギ 5匹/群	眼刺激性		原液及び希釈液 (溶媒不明)	原液0.005 mL及び5%溶液0.5 mLの適用18-24時間後に強度の角膜損傷	Carpenter & Smyth, 1946; Smyth et al., 1962,1969

8.3.3 感作性

調査した範囲内では、テトラヒドロメチル無水フタル酸の実験動物に対する感作性に関する試験報告は得られていない。

8.3.4 反復投与毒性

テトラヒドロメチル無水フタル酸の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-4 に示す。SD ラット (雌雄各 12 匹/群) にテトラヒドロメチル無水フタル酸 0、30、100、300 mg/kg/日を、雄には交配前 14 日間及び交配期間を含む 49 日間、雌には交配前 14 日間、交配期間、妊娠期間及び分娩後 3 日まで強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験で、100 mg/kg/日以上以上の群の雄で前胃の扁平上皮過形成、300 mg/kg/日群の雌雄で前胃の粘膜肥厚及び粘膜下組織の肉芽腫性炎症、雄で流涎、血清中の総コレステロール及び尿素窒素の減少、トリグリセリドの増加、副腎重量の増加、前胃の扁平上皮空胞化及び扁平上皮から粘膜下組織の浮腫、雌では前胃の扁平上皮過形成及びびらんがみられたことから、雄での NOEL を 30 mg/kg/日、雌での NOEL を 100 mg/kg/日としている (厚生省, 1997b)。なお、前胃部における変化はテトラヒドロメチル無水フタル酸の局所刺激性に起因した炎症性変化及び上皮の反応性の増殖と考察されている (厚生省, 1997b)。100 mg/kg/日群の雄でみられた影響は有害であると考えられることから、本評価書では NOAEL を 30 mg/kg/日と判断する。

表 8-4 テトラヒドロメチル無水フタル酸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 SD 雌雄 各 12 匹/群	強制経口	雄: 交配前 14 日間、交 配期間を含 む 49 日間 雌: 交配前 14 日間、交 配期間、妊 娠期間及 び、分娩後 3 日まで	0、30、100、 300 mg/kg/日	100mg/kg/日以上: 雄; 前胃の扁平上皮過形成 300 mg/kg/日: 雌雄; 前胃の粘膜肥厚、粘膜下組織の肉 芽腫性炎症 雄; 流涎、血清中の総コレステロール及 び尿素窒素の減少、トリグリセリドの 増加、副腎重量の増加、前胃の扁平上 皮空胞化、扁平上皮から粘膜下組織に かけての浮腫 雌; 前胃の扁平上皮過形成、びらん NOEL: 雄; 30 mg/kg/日 雌; 100 mg/kg/日 NOAEL: 30 mg/kg/日 (本評価書の判断)	厚生省, 1997b

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

テトラヒドロメチル無水フタル酸の実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表8-5に示す。

SDラット (雌雄各 12 匹/群) にテトラヒドロメチル無水フタル酸 0、30、100、300 mg/kg/日
を、雄には交配前 14 日間及び交配期間を含む 49 日間、雌には交配前 14 日間、交配期間、妊
娠期間及び分娩後 3 日まで強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験で、最高用
量の 300 mg/kg/日まで親動物の生殖能、児動物の発生に対する影響はみられなかったことから、
親動物の生殖能及び児動物の発生に関する NOEL をともに 300 mg/kg/日以上としている (厚生
省, 1997b)。

以上、ラットにおける反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験で、最高用量の300 mg/kg/日ま
で生殖・発生に対する影響はみられていない。

表 8-5 テトラヒドロメチル無水フタル酸の生殖・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 雌雄 各12匹/群	強制経口	雄: 交配前 14 日間、交配期間 を含む 49 日間 雌: 交配前 14 日間、交配期 間、妊娠期間及 び分娩後 3 日ま で	0、30、100、300 mg/kg/日	親動物の生殖能: 影響なし 児動物の発生: 影響なし NOEL: 親動物の生殖能; 300 mg/kg/日以上 児動物の発生; 300 mg/kg/日以上	厚生省, 1997b

8.3.6 遺伝毒性

テトラヒドロメチル無水フタル酸の遺伝毒性試験結果を表 8-6 に示す。

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験で、S9 添加の有無にかかわらず陰性を示した (厚生省, 1997c)。

チャイニーズハムスター肺線維芽 CHL 細胞 (CHL 細胞) を用いた染色体異常試験で、S9 添加の有無にかかわらず染色体の数的異常誘発に関して疑陽性を示した (厚生省, 1997d)。

調査した範囲内では、テトラヒドロメチル無水フタル酸の *in vivo* 試験の報告は得られていない。

以上、テトラヒドロメチル無水フタル酸の遺伝毒性については、報告が限られるため、明確に判断することはできない。

表 8-6 テトラヒドロメチル無水フタル酸の遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
				最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰変異試験	ネズミチフス菌 TA98	ブレインキ ュベーション法	(μ g/plate)				厚生省, 1997c
				62.5-2,000		-	ND	
				313-5,000		ND	-	
		62.5-2,000			-	ND		
		156-5,000			ND	-		
		31.3-2,000			-	ND		
	313-5,000		ND	-				
62.5-2,000		-	ND					
156-5,000		ND	-					
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		156-5,000		-	ND	
				313-5000		ND	-	
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	CHL 細胞	6 時間処理	(μ g/mL)				厚生省, 1997d
				50-800		-	ND	
				110-1,700		ND	± 数的異常	
			24 時間処理	75-600		-	ND	
			48 時間処理	75-600		± 数的異常	ND	

—: 陰性、±: 疑陽性、ND: データなし

CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽 CHL 細胞

8.3.7 発がん性

調査した範囲内では、テトラヒドロメチル無水フタル酸の実験動物に対する発がん性に関する試験報告は得られていない。

国際機関等ではテトラヒドロメチル無水フタル酸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)。

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヒトに吸入されたテトラヒドロメチル無水フタル酸は加水分解物のテトラヒドロメチルフタ

ル酸として尿中に排泄されることが示唆されているが、生体内運命に関する詳細な報告は得られていない。

ヒトにおいては、テトラヒドロメチル無水フタル酸に職業的に反復吸入暴露されることにより感作され、眼、鼻及び呼吸器でアレルギー症状がみられる。

テトラヒドロメチル無水フタル酸の実験動物に対する急性毒性については、経口投与でのLD₅₀はラットで1,900～2,590 mg/kg、経皮投与でのLD₅₀はウサギで1,710 mg/kgである。経口投与での毒性症状として、自発運動の低下、緩徐呼吸、腹臥姿勢のほか、局所刺激性に起因する前胃粘膜の肥厚、扁平上皮過形成及び粘膜下の肉芽腫性炎症がみられている。

テトラヒドロメチル無水フタル酸は、実験動物の皮膚及び眼に対して刺激性を示すと考えられる。

実験動物での感作性に関する試験報告は得られていない。

反復投与毒性については、雌雄のラットに0、30、100、300 mg/kg/日を強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験で、100 mg/kg/日以上 of 群の雄で局所刺激性に起因する前胃の扁平上皮過形成がみられており、NOAELは30 mg/kg/日である。

生殖・発生毒性については、上記反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験で、最高用量の300 mg/kg/日まで生殖・発生に対する影響はみられていない。

テトラヒドロメチル無水フタル酸の遺伝毒性については、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験で陰性、CHL細胞を用いた染色体異常試験では、染色体の数的異常誘発に関して疑陽性であるが、*in vivo*試験がないなど、報告が限られるため、遺伝毒性の有無については明確に判断することはできない。

テトラヒドロメチル無水フタル酸の発がん性に関する試験報告はない。また、国際機関等ではテトラヒドロメチル無水フタル酸の発がん性を評価していない。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階（藻類・甲殻類・魚類）で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等（NOEC、LC、EC）を推定環境濃度（EEC）で除した値である暴露マージン（MOE）と、無影響濃度等として採用した試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。テトラヒドロメチル無水フタル酸は水中では速やかに加水分解することから、環境水中ではテトラヒドロメチルフタル酸で存在すると考え、テトラヒドロメチルフタル酸としてリスク評価を行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

テトラヒドロメチルフタル酸の測定値が得られず、推定値を用いるのは適切でないと判断したため、EECを算出できなかった（6.2 参照）。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるテトラヒドロメチル無水フタル酸の水生生物に対する無影響濃度等を表

9-1に示す。ただし、テトラヒドロメチル無水フタル酸は水中で速やかに加水分解されてテトラヒドロメチルフタル酸を生じるため (7. 参照)、実際はテトラヒドロメチル無水フタル酸を使用した毒性試験であっても、テトラヒドロメチルフタル酸の毒性を示しているものと考えられる。

3つの栄養段階 (藻類・甲殻類・魚類) のうち、藻類及び甲殻類については長期毒性試験結果 (環境庁, 1997a,c)、魚類については急性毒性試験結果 (環境庁, 1997e) を用いた (7. 参照)。

これらの結果から、テトラヒドロメチル無水フタル酸の環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるオオミジンコに対する繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.94 mg/L (環境庁, 1997c) を採用した (表 7-3 参照)。

表 9-1 テトラヒドロメチル無水フタル酸の水生生物に対する無影響濃度等¹⁾

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ²⁾ (セレンストラム)	72 時間 NOEC 生長阻害 生長速度	56	環境庁, 1997a
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	21 日間 NOEC 繁殖	0.94	環境庁, 1997c
魚類	<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	14 日間 LC ₅₀	>100	環境庁, 1997e

1) 無影響濃度等はテトラヒドロメチル無水フタル酸が水中で加水分解した後のテトラヒドロメチルフタル酸の毒性を示していると考えられる。

2) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

テトラヒドロメチルフタル酸の EEC が算出できないため、環境中の水生生物に対する MOE は算出できない。

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

テトラヒドロメチルフタル酸の EEC が算出できないため、現時点では環境中の水生生物への影響に対するリスク評価はできない。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

テトラヒドロメチル無水フタル酸のヒトにおける定量的な健康影響データは限られているため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8. 参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。ただし、経口からはテトラヒドロメチルフタル酸として摂取するものとする。

9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

テトラヒドロメチル無水フタル酸は、主に大気を通じてヒトに摂取されると推定され、吸入、経口及び全経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 に示す (6.4 参照)。

なお、経口経路ではテトラヒドロメチルフタル酸として摂取すると想定されるが、摂取量を算出できなかった。

吸入経路のヒト成人の体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.0072 μ g/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いる。

表 9-2 テトラヒドロメチル無水フタル酸の1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に用いた採用濃度の種類	1日推定摂取量 (μ g/人/日)	体重 1 kg あたりの 1日推定摂取量 (μ g/kg/日)
吸入	大気	モデル推定値 (AIST-ADMER)	0.36	0.0072
経口 ¹⁾	飲料水		— ²⁾	— ²⁾
	食物		— ²⁾	— ²⁾
全経路 (合計)			— ²⁾	— ²⁾

1) テトラヒドロメチルフタル酸としての摂取量

2) 算出せず

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ヒトにおいて、テトラヒドロメチル無水フタル酸に職業的に反復吸入暴露されることにより感作され、眼、鼻及び呼吸器でアレルギー症状がみられる。

テトラヒドロメチル無水フタル酸の反復投与毒性に関して、経口経路では、雌雄のラットに 49 日間強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験で、前胃扁平上皮の過形成を指標とした NOAEL 30 mg/kg/日 (厚生省, 1997b) を採用した。吸入経路では、リスク評価に用いる無毒性量等は得られなかった。

遺伝毒性については、その有無については明確に判断することはできない。発がん性に関する試験報告はない。また、国際機関等ではテトラヒドロメチル無水フタル酸の発がん性を評価していない。

なお、OECD では、経口経路において本評価書と同じ試験において前胃扁平上皮の過形成を指標としているが、100 mg/kg/日では雄の 1 検体のみに影響が見られているため、影響がない判断し、100 mg/kg/日を NOAEL としている。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

テトラヒドロメチル無水フタル酸は、ヒトに対して主として吸入経路からの摂取が推定されるが、吸入経路におけるテトラヒドロメチル無水フタル酸のリスク評価に必要な無毒性量が得られなかったことから、ヒト健康に対する暴露マージン (MOE) は算出できない。また、テトラヒドロメチルフタル酸として経口経路からの摂取が想定されるが、摂取量が推定できなかったことから、MOE は算出できない。

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3に示すように、テトラヒドロメチル無水フタル酸は吸入経路からの摂取が推定されるが、吸入経路における実験動物での信頼できる報告はなく、現時点ではリスク評価はできない。また、テトラヒドロメチルフタル酸として経口経路からの摂取が想定されるが、摂取量が推定できないため、リスク評価はできない。

表 9-3 テトラヒドロメチル無水フタル酸のヒト健康に対するリスク評価結果

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μ g/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.0072	— ¹⁾	— ²⁾	— ²⁾
経口 ³⁾	— ²⁾	30	— ²⁾	— ²⁾

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験は得られていない。

2) 算出せず

3) テトラヒドロメチルフタル酸としての摂取量

9.3 まとめ

環境中への水生生物に対して、EEC が算出できなかったため、リスク評価を行うことができなかった。

ヒト健康に対して、吸入経路では、信頼できる毒性試験報告がなく、リスク評価を行うことができなかった。吸入経路における必要な試験結果を入手した時点で、再度初期リスク評価を行うことが望ましい。また、経口経路では、摂取量が算出できなかったため、リスク評価を行うことができなかった。

環境中の生物及びヒトの経口経路に対しては、加水分解物であるテトラヒドロメチルフタル酸の暴露が想定されるが、現状の PRTR 排出量データからは把握できない。今後テトラヒドロメチルフタル酸に関する暴露情報の収集が望まれる。

文 献 (文献検索時期：2001年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists. (2005) TLVs and BEIs.
- Carpenter, C.P. and Smyth, H.F., Jr. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Ophthalm.*, **29**, 1363-1372.
- Dean, J.A. (1999) *Lange's Handbook of Chemistry*, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- Drexler, H., Weber, A., Letzel, S., Kraus, G., Schaller, K.-H. and Lehnert, G. (1994) Detection and clinical relevance of a type I allergy with occupational exposure to hexahydrophthalic anhydride and methyltetrahydrophthalic anhydride. *Arch. Occup. Environ. Health*, **65**, 279-283.
- Drexler, H., Schaller, K.-H., Nielsen, J., Weber, A., Weihrauch, M., Welinder, H. and 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.
- Hawkins, M.D. (1975) Hydrolysis of Phthalic and 3,6-Dimethylphthalic Anhydride, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2*, 282-284.
- Hitachi Chemical (1969) Unpublished report. (OECD/UNEP/WHO/ILO., 2005 から引用)
- Huntington Research Center (1980) Report No. 80862D/HTA 10/AC. (OECD/UNEP/WHO/ILO., 2005 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)
- Kalimo, J., Liira, J., Nordman, H., Engstrom, B., Halmepuro, L. and Kaila, T. (1990) IgE mediated allergy to methyltetrahydrophthalic anhydride among workers producing electrical components. Ninth International Symposium on Contact Dermatitis. Stockholm, Sweden.
- Kanerva, L., Jolanki, R., Tupasela, O., Halmepuro, L., Keskinen, H., Estlander, T. and Sysilampi, M.-L. (1991) Immediate and delayed allergy from epoxy resins based on diglycidyl ether of bisphenol A. *Scand. J. Work Environ. Health*, **17**, 208-215.
- Lindh, C.H. and Jonsson, B.A.G. (1994) Method for analysis of methyltetrahydrophthalic acid in urine using gas chromatography and selected ion monitoring. *J. Chromatogr. B*, **660**, 57-66.
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Nielsen, J., Welinder, H. and Skerfving, S. (1989) Allergic airway disease caused by methyl tetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin. *Scand. J. Work Environ. Health*, **15**, 154-155.
- Nielsen, J., Welinder, H., Horstmann, V. and Skerfving, S. (1992) Allergy to methyltetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin workers. *Br. J. Ind. Med.*, **49**, 769-775.
- OECD/UNEP/WHO/ILO (2005) Tetrahydromethyl-1,3-isobenzofuranedione. Screening Information Data Set (SIDS), agreed at SIAM 15, 2002. (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecdsids/sidspub.html> から引用)

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力した際には文献を更新した。

- Smyth, H.F., Jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C., Striegel, J.A. and Nycum, J.S. (1962) Range-finding toxicity data: list VI. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **23**, 95-107.
- Smyth, H.F., Jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C., Striegel, J.A. and Nycum, J.S. (1969) Range-finding toxicity data: list VII. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **30**, 470-476.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Tarvainen, K., Jolanki, R., Estlander, T., Tupasela, O., Pfaffli, P. and Kanerva, L. (1995) Immunologic contact urticaria due to airborne methylhexahydrophthalic and methyltetrahydrophthalic anhydrides. Contact Dermatitis, **32**, 204-209.
- U.S. EPA, U.S. 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. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- Welinder, H., Nielsen, J., Gustavsson, C., Bensryd, I. and Skerfving, S. (1990) Specific antibodies to methyltetrahydrophthalic anhydride in exposed workers. Clin. Exp. Allergy, **20**, 639-645.
- Yokota, K., Johyama, Y., Yamaguchi, K., Fujiki, Y., Takeshita, T. and 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.
- Yokota, K., Johyama, Y., Yamaguchi, K., Takeshita, T. and Morimoto, K. (1999) Exposure-response relationship in rhinitis and conjunctivitis caused by methyltetrahydrophthalic anhydride. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **72**, 14-18.

化学工業日報社 (2005) 14705 の化学商品

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)

環境庁 (1997a) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, テトラヒドロメチル-1,3-イソベンゾフランジオンの加水分解物の藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (住化テクノス株式会社 試験番号: EAI96007, 1997 年 6 月 30 日).

環境庁 (1997b) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, テトラヒドロメチル-1,3-イソベンゾフランジオンの加水分解物のオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (住化テクノス株式会社 試験番号: EDI96007, 1997 年 6 月 30 日).

環境庁 (1997c) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, テトラヒドロメチル-1,3-イソベンゾフランジオンの加水分解物のオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (住化テクノス株式会社 試験番号: EDR96007, 1997 年 6 月 30 日).

環境庁 (1997d) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, テトラヒドロメチル-1,3-イソベンゾフランジオンの加水分解物のヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験

- (住化テクノス株式会社 試験番号: EFA96007, 1997年6月30日).
- 環境庁 (1997e) 平成8年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, テトラヒドロメチル-1,3-イソベンゾフランジオンの加水分解物のヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験-14日間 (住化テクノス株式会社 試験番号: EFP96007, 1997年6月30日).
- 気象業務支援センター (2005) アメダス年報 (平成15年)
- 経済産業省, 環境省 (2004) 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 (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 (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).
- 厚生省 (1997a) 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単回経口投与毒性試験. 生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修, 化学物質点検推進連絡協議会編, 化学物質毒性試験報告, **5**, 733-734.
- 厚生省 (1997b) 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. 生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修, 化学物質点検推進連絡協議会編, **5**, 735-745.
- 厚生省 (1997c) 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. 生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修, 化学物質点検推進連絡協議会編, 化学物質毒性試験報告, **5**, 747-753.
- 厚生省 (1997d) 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. 生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修, 化学物質点検推進連絡協議会編, 化学物質毒性試験報告, **5**, 755-758.
- 産業技術総合研究所 (2005) 産総研-曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)
(<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/> から引用).
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 平成15年度P R T R対象物質の取扱い等に関する調査報告書
(http://www.prtr.nite.go.jp/data/03fy_quan.html に記載あり)
- 製品評価技術基盤機構 (2005) 平成16年度P R T R対象物質の取扱い等に関する調査報告書
(http://www.prtr.nite.go.jp/data/03fy_quan.html に記載あり)
- 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.
- 通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979年12月20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 (1986) 通商産業公報 (1986年12月27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.

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 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005 年度), 産衛誌, **47**, 150-177.

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル
(ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100~115.

化学物質の初期リスク評価書

No.26 テトラヒドロメチル無水フタル酸

作成経緯

2006年3月	初期リスク評価指針 Ver.2.0 に基づき原案作成
2006年12月	有害性評価部分 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
2008年6月	Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー 中西 準 子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

九州大学 農学研究院生物機能科学部門

水産生物環境学研究室 大 嶋 雄 治

ヒト健康への影響 (8章)

財団法人残留農薬研究所 原 田 孝 則

初期リスク評価実施機関, リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構 星 野 歳 三

野 坂 俊 樹

林 浩 次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 飛 松 潤

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
