化学物質の初期リスク評価書

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**

2008 年 **5** 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。

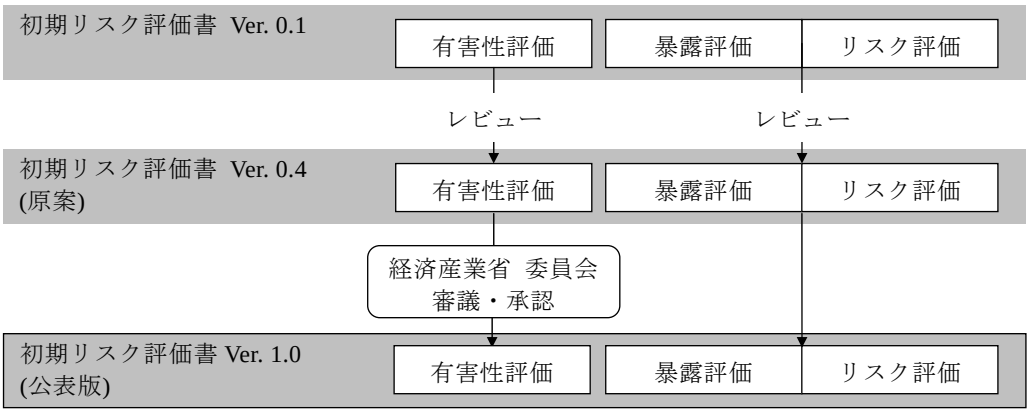
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

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

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となる。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、主に合成原料 (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)、安定剤といった用途に使用され、2001 年度の製造･輸入量は 1,000～10,000 トン未満の範囲となっている。2003 年度の 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、大気へ 16 kg、公共用水域へ 242 kg 排出されており、土壌への排出はないと推定される。環境への排出量は合計 258 kg であり、非常に少ないと考えられる。

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極めて低い (1.6×10^{-7} Pa、25℃) ので、大気中においては、気体ではほとんど存在しない。粉じんで大気中に排出された 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は､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。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ており、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。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の環境中の濃度として、大気、公共用水域、飲料水及び食物中の濃度は調査した範囲では入手できなかった。また、2003 年度のPRTR排出量データと数理モデルを用いて、大気中濃度、河川水中濃度の推定を行った結果、それぞれ 5.6×10^{-5} μg/m^3、0.024 μg/Lであった。

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ることから、環境水中では 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸として存在すると考えられるが、適当な 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の測定値が得られなかったこと、また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 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物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。1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の大気中濃度 (5.6×10^{-5} μg/m^3:推定値)から、吸入経路のヒトの体重 1kgあたりの 1 日推定摂取量を 2.2×10^{-5} μg/kg/日と推定した。なお、飲料水及び食物からは 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸として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。

リスク評価に用いる 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の環境中の水生生物への有害性に関しては、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は水中で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るため (25℃における半減期は 1.5 分程度)、得られた試験結果は 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。1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の環境中の水生生物への有害性に関して、藻類、甲殻類及び魚類のうち藻類について長期毒性試験結果が得られており、甲殻類及び魚類については急性毒性試験結果が得られている。これらの結果は最大値で影響がみられなかったため、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度は決定できない。しかしながら、最も低濃度から影響がみられなかった、藻類であるセネデスムスに対する成長速度を指標とした 96 時間 NOEC は、739 mg/L 超であり、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。なお、無影響濃度及び EEC が求められないことから、環境中の水生生物に対する MOE は算出できない。

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調査した範囲内では得られなかった。ヒトに対して 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。

一方、実験動物に対する反復投与毒性試験では、吸入経路では、肺胞、気管支に影響がみられている。吸入経路では、ラットの 13 週間吸入暴露試験における血清特異抗体値の増加を指標としたLOAELが 0.002 mg/m^3 (換算値: 0.00027 mg/kg/日) であった。経口経路では、経口投与試験での報告がないことから、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。

生殖・発生毒性に関する十分な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-無水物の遺伝毒性については、*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代謝活性化の有無に関わらず陰性であるが、染色体異常試験及び *in vivo* 試験の報告はなく、遺伝毒性の有無を明確に判断することはできない。また調査した範囲内では、発がん性試験に関する報告は得られなかった。

ヒトの推定摂取量と実験動物の反復投与毒性試験より得られた無毒性量を用いて MOE を算出した結果、吸入経路の MOE 12,000 は、リスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 5,000 より大きく、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、吸入経路では、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼさないと判断する。また経口経路については、暴露が想定されないため、現時点でヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

以上のことから、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は現時点では環境中の水生生物、ヒト健康に対し悪影響を及ぼすことはないと判断する。

環境中の生物及びヒトの経口経路に対しては、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の暴露が想定されないが、加水分解物である 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の暴露の可能性が考えられる。しかし、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸に関しては公共水域中濃度の測定結果や PRTR データがないことから現時点ではその暴露情報の推定は困難である。以上より、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸に関する情報の収集が望まれる。

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 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 環境中分布推定 6
5.4 環境水中での動態 7
5.5 生物濃縮性 7

6. 暴露評価 8
6.1 環境中濃度 8
6.1.1 環境中濃度の測定結果 8
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 11
6.3 ヒトへの暴露シナリオ 11
6.3.1 環境経由の暴露 11
6.3.2 消費者製品経由の暴露 11
6.4 ヒトの推定摂取量 11

7. 環境中の生物への影響 12
7.1 水生生物に対する影響 12
7.1.1 微生物に対する毒性 12
7.1.2 藻類に対する毒性 12
7.1.3 無脊椎動物に対する毒性 13
7.1.4 魚類に対する毒性 13
7.1.5 その他の水生生物に対する毒性 14
7.2 陸生生物に対する影響 14
7.2.1 微生物に対する毒性 14
7.2.2 植物に対する毒性 14
7.2.3 動物に対する毒性 14
7.3 環境中の生物への影響 (まとめ) 14

8. ヒト健康への影響 15
8.1 生体内運命 15
8.2 疫学調査及び事例 15
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 20
8.3.3 感作性 20
8.3.4 反復投与毒性 22
8.3.5 生殖・発生毒性 25
8.3.6 遺伝毒性 26
8.3.7 発がん性 27
8.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 27

9. リスク評価 28
9.1 環境中の生物に対するリスク評価 28
9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度 28

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度 28
9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出 29
9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果 29
9.2 ヒト健康に対するリスク評価 29
9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量 29
9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量 30
9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出 30
9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果 31
9.3 まとめ 31

文　献 33

1. 化学物質の同定情報

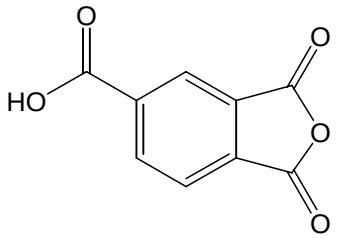
1.1　物質名　：1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物

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, 2002a)

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, 2002a)

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, 2002a)

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, 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」という) 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　環境中分布推定

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物が大気中に排出されると、雨滴に溶解し、速やかに加水分解 (5.2.1 参照) されて 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸となり、沈降すると考えられる。また、土壌及び水域でも容易に加水分解され、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸を生じると考えられる。このように 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は環境中で加水分解されて容易に 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸になるので、参考までに 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の環境中分布推定を行なった。

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸が、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 1,2,4-ベンゼントリ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 (化学物質評価研究機構, 2005)。

大気に排出された場合は土壌に約 6 割、水域に 3 割強分布し、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 7 割強、水域に 2 割強分布するものと推定される。

表5-1　1,2,4-ベンゼントリ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)	3.5	33.9	62.5	0.1
シナリオ 2 (水域中に 100%排出)	0.0	99.5	0.1	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100%排出)	0.1	25.3	74.5	0.1

(化学物質評価研究機構, 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：210.14、融点：218℃、蒸気圧：1 Pa (25℃、フタル酸からの推定)、
水溶解度：21 g/kg (25℃)、水/オクタノール分配係数 (log Kow)：0.95、
分解半減期：空気中 240 時間、水中 1,200 時間、土壌中 1,200 時間、底質中 3,600 時間

5.4　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。

5.5　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. 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。

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

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の大気中濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られていない。

b. 公共用水域中の濃度

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の公共用水域中の濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られていない。

c. 飲料水中の濃度

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の水道水中濃度及び地下水中濃度に関する報告は調査した範囲内では得られていない。

d. 食物中の濃度

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の食物中濃度及び魚体内濃度に関する報告は調査した範囲内では得られていない。

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

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の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, 2005b; 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は、事業所所在地を排出地点とし、排出地点が特定できない推計値 (対象業種届出外) については、各種統計データを利用し、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)。

以下に排出量分布の推定に利用した主なデータを示す。

届出外排出量	:	事業所数及び従業員数	(統計情報研究開発センター, 2004a)
		業種別製品出荷額	(経済産業調査会, 2004)

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 : 16 kg (4.4 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)] 4.0×10^{-7} (1/s)
大気からの沈着係数 0 (m/s)
バックグラウンド濃度 0 (μg/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、北陸地域における5.6×10^{-5} μg/m^{3}であった。

表 6-1 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の年平均大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小 (μg/m^3)	最大 (μg/m^3)
北海道	$<10^{-9}$	1.2×10^{-7}
東北	$<10^{-9}$	4.3×10^{-7}
北陸	$<10^{-9}$	5.6×10^{-5}
関東	2.0×10^{-9}	3.3×10^{-6}
中部	2.6×10^{-9}	9.2×10^{-7}
東海	1.5×10^{-9}	1.5×10^{-6}
近畿	$<10^{-9}$	3.3×10^{-6}

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:7.97×10^{-13} (cm^3/分子/s) × OHラジカル濃度:5×10^5 (分子/cm^3) = 4.0×10^{-7} (1/s)

計算対象地域	最小 ($\mu g/m^3$)	最大 ($\mu g/m^3$)
中国	$<10^{-9}$	4.0×10^{-7}
四国	$<10^{-9}$	1.6×10^{-7}
九州	$<10^{-9}$	3.2×10^{-7}
沖縄	0	0

(製品評価技術基盤機構, 2006)

10^{-9} $\mu g/m^3$未満の推定結果はすべて「$<10^{-9}$」と表記した

b.　河川水中濃度の推定

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の2003年度PRTRデータ (届出及び届出外排出量) から推定した全国における公共用水域への排出量 242 kg/年は、すべて河川への排出であり、全量が水中で1,2,4-ベンゼントリカルボン酸になっているものと思われる。そのうち、関東地域における河川への排出量は 59 kg/年であった。

関東地域における河川への排出割合が 24%を占めるため、全国を代表できると考え、河川中化学物質濃度分布予測モデルIRM1 (化学物質評価研究機構, 2002b,2003) を用いて、利根川水系、荒川水系及び多摩川水系について濃度を推定した。よって、ここでは 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物のPRTR排出量データから見積もられる[†)]1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の河川水中濃度を推定する。

河川への排出量分布の推定

大気と同様の方法により、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った。

計算条件

数理モデル ：IRM1

計算対象地域 ： 関東 3 水系 （利根川、荒川、多摩川） 1 km× 1 km メッシュ

計算対象期間 ：1年

流量データ ： 平成 12 年度流量年表 (国土交通省, 2003)

アメダス気象年報 2000 (気象業務支援センター, 2002) 等から作成

パラメータ ： ヘンリー定数　4.45×10^{-12}　Pa･m^3/mol (25℃) (3.参照)

生物分解速度定数 [1)]　5.4×10^{-7} (1/s)

分配係数 （付着藻類吸着態）[2)]　0.43

分配係数 （懸濁物吸着態）[3)]　1.1 (cm^3/g)

分配係数 （底泥吸着態） [4)]　0.55 (cm^3/g)

吸着速度定数[5)]　10^{-6} (1/s)

[†)] PRTRデータには含まれない 1,2,4-ベンゼントリカルボン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 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸全量によるものではないと考えられる。

[1)] (生物分解速度定数) = $\log_e 2$ ÷半減期:分解度が高い (5.参照) ことから 360 時間と仮定＝ 5.4×10^{-7} (1/s)

[2] 分配係数 （付着藻類吸着態）＝ $10^{(\log Kow - 1.32)}$ ＝ 0.43 ∵logKow =0.95 (3.参照)

[3)] 分配係数 （懸濁物吸着態） ＝ $0.2\times10^{(\log Kow - 0.21)}$ ＝1.1 (cm^3/g)

[4)] 分配係数 （底泥吸着態） ＝ $0.1\times10^{(\log Kow - 0.21)}$ ＝0.55 (cm^3/g)

[5)] 吸着速度定数は 10^{-6}と仮定した。

＊注）1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は水中ですぐに 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸になるため、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の物理化学性状を用いている。

推定結果

推定の結果、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の河川の利水目的類型AA～Cの水質基準点での河川水中濃度の最大値は、利根川水系で0.011μg/L、荒川水系で0.024μg/L、多摩川水系で0.0022μg/Lであった (製品評価技術基盤機構, 2006)。

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 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸として濃縮することが考えられるが、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の公共用水域中濃度に関しては、暴露評価に用いることができる測定値がないこと、また 6.1.2 b で推定した河川水中濃度は 1,2,4-ベンゼントリカルボン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。1,2,4-ベンゼントリカルボン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、1,2,4-ベンゼントリカルボン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考える。

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

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物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、1,2,4-ベンゼントリカルボン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、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消費者製品からの暴露として定量的な情報は得られていないため、本評価書では考慮しない（4.2 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 m^3/人/日とした。なお、飲料水及び食物からは 1,2,4-ベンゼントリカルボン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北陸地域の最大値 5.6×10^{-5} μg/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。

大気からの摂取量：5.6×10^{-5} (μg/m^3) ×20 (m^3/人/日) ＝1.1×10^{-3} (μg/人/日)

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

吸入摂取量：1.1×10^{-3} (μg/人/日) / 50 (kg/人) ＝2.2×10^{-5} (μg/kg/日)

＜大気中濃度推定に関する補足＞

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の大気中の推定濃度は、洗浄比が不明であったため、雨滴によって洗浄される効果を考慮せず算出した。

7. 環境中の生物への影響

7.1 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。

7.1.1 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)。

7.1.2 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 7-1 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 7-1　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*
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

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 7-2 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 7-2　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
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

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 7-3 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 7-3　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)
1,2,4-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。
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、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。

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、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。

7.2.2　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。

7.2.3　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。

7.3　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。

8. ヒト健康への影響

8.1 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。

8.2 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 8-1 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 8-1　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-無水物のダストまた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

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 474 人	不明	＜0.00053-0.17 mg/m^3	1976～1988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：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。	Zeiss et al., 1992
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 4人（1974-1978） 作業環境改善後 11人（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

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 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：＜0.00045 mg/m^3 - ＜0.00060 mg/m^3 （＜0.00053 mg/m^3)	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、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

8.3　実験動物に対する毒性

8.3.1　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 8-2 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、胃壁のひ菲薄化、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 8-2　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

8.3.2　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 8-3 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 8-3　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

8.3.3　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 8-4 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 8-4　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。

8.3.4　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 8-5 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 または 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 回または 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 (無水トリメリッ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 週間または 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 8-5　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

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 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 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)	Leach et al., 1987
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

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
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 匹/群	**吸入**	**6 時間/日 5 日/週 6.5 週間または 13 週間 (6.5 週暴露時に剖検) 回復期間 : 3 週または 38 週間**	**0、0.002、0.015、0.05 mg/m^3**	**(.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： 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)**	**Leach et al., 1989**

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

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 8-6 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 8-6　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または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

8.3.6　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 8-7 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 8-7　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

8.3.7　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)。

8.4　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。

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、甲殻類及び魚類で代表させる。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。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することから、環境水中では 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸で存在すると考え、1,2,4-ベンゼントリカルボン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

1,2,4-ベンゼントリカルボン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

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は水中で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を生じ、その半減期は 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。

リスク評価に用いる 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無影響濃度等を表 9-1 に示す。

ただし、藻類、甲殻類及び魚類のうち、藻類については長期毒性試験結果 (Knacker et al., 1993)、甲殻類及び魚類については急性毒性試験結果 (Battelle Europe, 1993; Knacker et al., 1992) を用

いた (7.参照)。

これらの結果は確定値ではないため、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度は決定できない。しかしながら、最小値である藻類のセネデスムスに対する成長速度を指標とした 96 時間 NOEC は、739 mg/L 超 (Knacker et al., 1993) であり、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 (表 7-1 参照)。

表9-1　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	*Scenedesmus subspicatus* (ｾﾈﾃﾞｽﾑｽ)	96 時間 NOEC 生長速度	> 739	Knacker et al., 1993
甲殻類	*Daphnia magna* (ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	48 時間EC_{50} 遊泳阻害	> 792	Knacker et al., 1992
魚類	*Leuciscus idus* (ｺﾞｰﾙﾃﾞﾝｵﾙﾌｪ、ｺｲ科)	96 時間LC_{50}	> 896	Battelle Europe, 1993

1) 本表の毒性値は 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。

9.1.3　暴露マージンと不確実係数積の算出

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の 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

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の 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

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物のヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、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 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸として摂取するものと考える。

9.2.1　リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、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 1,2,4-ベンゼントリカルボン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 2.2×10^{-5} μg/kg/日をヒト健康に対す

るリスク評価に用いる。

表9-2　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物の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 (μg/人/日)	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μg/kg/日)
吸入	大気	モデル推定値 (AIST-ADMER)	0.0011	2.2×10^{-5}
経口 1)	飲料水		― 2)	― 2)
	食物		― 2)	― 2)
全経路　(合計)			― 2)	― 2)

1)　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸としての摂取量
2)　算出せず

9.2.2　リスク評価に用いる無毒性量

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に関しては、吸入経路では、肺胞、気管支に影響がみられている。

吸入経路では、ラットの 13 週間吸入暴露試験における血清特異抗体値の増加、肺の出血巣数の増加、多発性肺小葉気管支炎を指標としたLOAEL 0.002 mg/m^3 (Leach et al., 1989) を採用した(表 8-5 参照)。この値は、6 時間/日、5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると、0.00027 mg/kg/日[1)]となる。

経口経路では、経口投与試験での報告が得られていないことから、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-無水物の遺伝毒性については、*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代謝活性化の有無に関わらず陰性であるが、染色体異常試験及び *in vivo* 試験の報告はなく、現時点では遺伝毒性の有無について結論は出せない。また、調査した範囲内では、発がん性試験に関する報告は得られなかった。

なお、IPCS、EU、米国 EPA、カナダ環境省・保健省、オーストラリア保健・高齢者担当省、我が国の環境省では 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物のリスク評価を実施していない。

9.2.3　暴露マージンと不確実係数積の算出

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物は、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。ここでは、吸入経路の摂取量に対する MOE を算出した。また、採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

なお、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸として経口経路からの摂取が想定されるが、摂取量が推定できず、MOE は算出できない。

---

1) LOAELの換算値＝0.002 (mg/m^3) ×0.26 (m^3/日呼吸量) ×6 (時間) / 24 (時間) ×5 (日) / 7 (日)
×1.0 (吸収率) / 0.35 (kg 体重)
＝0.00027 (mg/kg/日)

a.　反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

a-1　吸入経路

ラットの 13 週間吸入暴露試験のLOAEL 0.002 mg/m^3 (換算値: 0.00027 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

MOE＝LOAEL の換算値 / ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量

＝0.27 (μg/kg/日) / 0.000022 (μg/kg/日)

＝12,000

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積: 5,000

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、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物の吸入経路に対する MOE 12,000 はヒト健康に対する評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 5,000 より大きく、経口経路に対する暴露は想定されないため、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。また、1,2,4-ベンゼントリカルボン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、リスク評価はできない。

表9-3　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸1,2-無水物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 (μg/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.000022	0.00027[1)]	12,000	5,000[2)]
経口 [3)]	―[4)]	―[4)]	―[4)]	―[4)]

1) LOAELを用いた。LOAELの換算値＝0.002 (mg/m^3) ×0.26 (m^3/日呼吸量) ×6 (時間) / 24 (時間) ×5 (日) / 7 (日) ×1.0 (吸収率) / 0.35 (kg体重)＝0.00027 (mg/kg/日)
2) 種差 (10) ×個人差 (10) ×LOAEL の使用 (10) ×期間 (5)
3) 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸としての摂取量
4) 算出せず。

9.3　まとめ

現時点で、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物はヒト健康 (吸入経路) に対し、悪影響を及ぼすことはないと判断する。

環境中の水生生物に対し、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸は、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。

また、ヒト健康 (経口経路) では、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の摂取量が推定できなかったことから、リスク評価を行うことができなかった。

なお、環境中の生物及びヒトの経口経路に対しては、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水

物の暴露が想定されないが、加水分解物である 1,2,4-ベンゼントリカルボン酸の暴露の可能性が考えられる。しかし、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸に関しては公共水域中濃度の測定結果やPRTR データがないことから現時点ではその暴露情報の推定は困難である。以上より、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸に関する情報の収集が望まれる。

文　　献　(文献検索時期 : 2001 年 4 月[6])

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.

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.

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, **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.

[6] 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。

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 (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, 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. 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 (2005) 14705 の化学商品

化学物質評価研究機構編 (2002a) 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 (2002b) 平成 13 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.

化学物質評価研究機構 (2003) 平成 14 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.

化学物質評価研究機構 (2005) 調査資料 (未公表).

気象業務支援センター (2002) アメダス年報 (平成 12)

気象業務支援センター (2005) アメダス年報 (平成 15)

経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成 12 年)

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 (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).

国土交通省 (2003) 流量年表 (平成 13 年), 財団法人日本河川協会, 東京

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)

産業技術総合研究所 (2005b 産総研ー曝露・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 (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)

統計情報研究開発センター (2004a) 平成 13 年事業所・企業統計調査地域メッシュ統計

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.

有機合成化学協会編 (1985) 有機化合物辞典, 講談社, 東京.

化学物質の初期リスク評価書

No.300　1,2,4-ベンゼントリカルボン酸 1,2-無水物

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 5 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ア

環境中の生物への影響 (7 章)

大分大学　教育福祉科学部　吉　岡　義　正

ヒト健康への影響 (8 章)

財団法人食品農医薬品安全性評価センター　今　井　清

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　石　井　かおり
野　坂　俊　樹
林　　浩　次

独立行政法人　製品評価技術基盤機構　小　谷　憲　雄

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
住所　〒151-0066　東京都渋谷区西原 2-49-10
tel.　03-3468-4096　fax.　03-3481-1959