平成 23 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：無水フタル酸

CAS No.：85-44-9

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 24 年 3 月

要　約

無水フタル酸の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で 1530 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮で>10000 mg/kg（GHS 区分 5）、ラット吸入（ミスト・粉塵）で >210 mg/m^3（換算値>52.5 µg/L/4H、GHS 区分割当て不能）であった。経口および経皮による急性毒性値は、毒劇物には該当しない。また、無水フタル酸は皮膚および眼に刺激性を示すが、劇物指定が考慮される GHS 区分 1（不可逆的な影響）には該当しない。以上より、無水フタル酸は、既存の知見に基づけば毒物あるいは劇物に指定する必然性はない。必要に応じ、無水フタル酸の吸入経路による急性毒性試験を実施するのが望ましい。

1.　目的

本報告書の目的は、無水フタル酸について、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベースあるいは成書を対象に行った。情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。

情報の有無も含め、以下に示す国内外の約 25 の情報源を調査した。なお、以下の情報源は、各項との重複を避けるため、一方にしか記載していない。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- Chemical Database (CD)：アクロン大学化学部が提供する物性を含む MSDS 様情報 [http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/]
- International Chemical Safety Cards (ICSC)：IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性，毒性を含む総合簡易情報［日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home］

- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (NFPA, 13th ed., 2002) : NFPA（米国防火協会）による防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 85th, 2004) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典
- ChemID : US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、物理化学的情報および急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]
- GESTIS : ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/stoffdb/index.jsp]

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) : US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp、RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB) : NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社からも有料で提供[RightAnswer、http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) : ECB（欧州化学品庁）の化学物質データベース[http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001) : Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）: OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004) : Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

さらに、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質か否かについて以下により確認し、評価物質の場合には利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC) : IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) : IPCS による EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書

[http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]

- EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EUによる化学物質のリスク評価書 [http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECD の化学物質初期評価報告書 [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html]
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2001)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍 [http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む） [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google Scholar (Google-S)：Google 社による文献検索サイト [http://scholar.google.com/]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]

2.3. 規制分類等に関する情報収集

- ESIS (European chemical Substances Information System)：ECB の化学物質情報提供システム（EU CLP[分類・表示・包装]分類等）[http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、16th ed., 2009; 17th ed., 2011)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev16/16files_e.htm] [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev17/17files_e.html]

3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質の安全性に関する国際的評価文書は、SIDS、ACGIH、MAK にて認められた。本報告書には、各資料をそれぞれ添付した。

情報源	収載	情報源	収載
・ CD (資料 1)	: あり	・ CICAD	: なし
・ ICSC (資料 2)	: あり	・ EURAR	: なし
・ NFPA (資料 3)	: あり	・ SIDS (資料 12)	: あり
・ CRC (資料 4)	: あり	・ EHC	: なし
・ Merck (資料 5)	: あり	・ ACGIH (資料 13)	: あり
・ ChemID (資料 6)	: あり	・ MAK (資料 14)	: あり
・ GESTIS (資料 7)	: あり	・ JECDB	: なし
・ RTECS (資料 8)	: あり	・ TDG (資料 15)	: あり
・ HSDB (資料 9)	: あり	・ ESIS (資料 16)	: あり
・ IUCLID (資料 10)	: あり		
・ SAX (資料 11)	: あり		
・ Patty	: なし*		
・ ATSDR	: なし		

*：一部記載は認めらたが有用な情報なし

3.1. 物理化学的特性（資料 2, 6, 7, 12）

3.1.1. 物質名

和 名 ： 無水フタル酸、1,2-ベンゼンジカルボン酸無水物、
1,3-イソベンゾフランジオン

英 名 ： Phthalic anhydride, 1,2-Benzenedicarboxylic acid anhydride,
1,3-Isobenzofurandione

3.1.2. 物質登録番号

CAS：85-44-9

RTECS：TI3150000

UN TDG：2214（無水マレイン酸>0.05%含有無水フタル酸）

ICSC：0315

EC (Annex I Index)：201-607-5 (607-009-00-4)

3.1.3. 物性

分子式：$C_8H_4O_3$ / $C_6H_4(CO)_2O$

分子量：148.1

構造式：図 1

概観：特徴的臭気のある白色の光沢結晶

密度：1.53 g/cm^3 (25℃)

沸点：284℃
融点：131℃
引火点：152℃（c.c.）
蒸気圧：0.0006 hPa (27℃)
相対蒸気密度（空気＝1）：5.1
水への溶解性：6.2 g/L (25℃)
オクタノール/水 分配係数（Log P）：1.6
その他への溶解性：エタノール、アセトン、ベンゼンに可溶
安定性・反応性：強酸、強酸化剤、強塩基、還元剤と反応。
水の存在下で多くの金属を腐食。
換算係数：1 mL/m^3 (1 ppm) = 6.05 mg/m^3 (6.05 µg/L) [1 気圧 25℃]

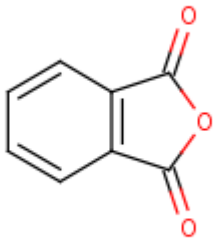

図 1

3.1.4. 用途

軟質塩化ビニル樹脂などに用いられる可塑剤の原料や、ポリエステル樹脂、合成樹脂塗料などの原料。また、不飽和ポリエステル樹脂（ガラス繊維強化プラスチックの主原料）や合成樹脂塗料の原料や、染料・顔料などの原料。ゴム製造時のスコーチ防止剤（製造工程中に加工ができなくなる現象を防ぐ添加剤）としても使用。

3.2. 急性毒性に関する情報（資料 6-14）

ChemID（資料 6）、GESTIS（資料 7）、RTECS（資料 8）、HSDB（資料 9）、IUCLID（資料 10）、SAX（資料 11）、SIDS（資料 12）、ACGIH（資料 13）、MAK（資料 14）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1530 mg/kg	1

マウス	経口	1500 mg/kg	2
ウサギ	経皮	>10 g/kg	3
ラット	吸入	> 210 mg/m^3/1H （換算>52.5 µg/L/4H）*	3

*： 無水フタルの蒸気圧が 0.0006 hPa (27℃)であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 0.00006 kPa / 101 kPa = 0.6 ppm (= 3.6 mg/m^3)と計算され、試験濃度の 210 mg/m^3 は粉塵･ミスト曝露と推察される。粉塵/ミスト曝露では、1 時間値>210 mg/m^3 は 4 時間値>52.5 mg/m^3/4H (=52.5 µg/L/4H) と換算される。

3.2.2. GESTIS（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1530 mg/kg	1
ウサギ	経皮	10000 mg/kg	3

3.2.4. RTECS（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1530 mg/kg	1
マウス	経口	1500 mg/kg	4

3.2.5. HSDB（資料 9）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	800 mg/kg	5*
ラット	経口	1530 mg/kg	5*
ラット	経口	4020 mg/kg	6**
マウス	経口	1500 mg/kg	6**
ウサギ	経皮	>3160 mg/kg	5*
ラット	吸入	>210 mg/L/1 H	5*

*: 文献として IUCLID（2000, 資料 10）を引用。しかしながら、IUCLID においては、本知見は文献 2 より引用しており、ChemID（資料 6）では文献 2 の知見は、>210 mg/m^3/1H としている。また、SIDS 文書末（資料 12）に収載している IUCLID（2006）には、>210 mg/L/1H は収載されておらず、>210 mg/m^3/1H が収載されている。以上より、本知見（>210 mg/L/1H）は、>210 mg/m^3/1H の誤引用と推察される。

**: 文献として SAX (11th ed., 2004、資料 11)を引用。

3.2.6. IUCLID（資料 10）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1530 mg/kg	7*, 8
ラット	経口	4020 mg/kg	3
ラット	経口	ca. 2500～5000 mg/kg	9,10
ラット	経口	ca. 4500 mg/kg	11
ラット	経口	ca. 800～1600 mg/kg	12,13,14
マウス	経口	1500 mg/kg	2
マウス	経口	2210 mg/kg	15
ウサギ	経皮	> 10000 mg/kg	3
ウサギ	経皮	> 3160 mg/kg	16
ラット	吸入	> 210 mg/L/1H**	7*
ラット	吸入	> 0.21 mg/L/1H**	3
ラット・マウス・モルモット	吸入	> 0.08 mg/L（曝露時間情報なし）	17

*: 文献として RTECS（1998）を引用。

**: RTECS（2012、資料 8）では未収載。加えて文献 3 の知見は ChemID（資料 6）では>210 mg/m^3/1H として収載されている。HSDB（資料 8）と同様、>210 mg/m^3/1H の誤引用と推察される。

3.2.7. SAX（資料 11）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	4020 mg/kg	3
マウス	経口	1500 mg/kg	2

3.2.8. SIDS（資料 12）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口*	1530 mg/kg	8

*: SIDS では文書末に IUCLID（2006 更新）情報として多数の知見を収載しているが、その本文中には本経口知見のみ記載。経皮は信頼性のある知見なし、吸入は不十分な知見しか認められないとしている。

3.2.9. ACGIH（資料 13）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	800～1600 mg/kg	12
マウス	経口	2210 mg/kg	15

3.2.10. MAK（資料 14）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	4500 mg/kg	11
ラット	経口	1530 mg/kg	1
ラット	経口	4020 mg/kg	3
ウサギ	経皮	> 10000 mg/kg	3

3.2.10. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 85-44-9 & Acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報（資料 7-12, 14-16）

3.3.1. GESTIS（資料 7）

フタル酸はウサギ眼に強い刺激性を示した（文献 5）。

3.3.2. RTECS（資料 8）

ウサギ眼を用いた標準ドレイズ試験で、50 mg の 24 時間適用により中程度の刺激性を示した（文献 3）。

3.3.3. HSDB（資料 9）

ウサギの皮膚への 24 時間曝露により、紅斑や熱傷等の強い刺激性を示した。痂皮形成ならびに軽度から中程度の落屑が 7 日目と 14 日目に観察された。ウサギ眼を用いたドレイズ試験で軽度な刺激性を示した（文献 5）。

3.3.4. IUCLID（資料 10）

皮膚および眼刺激性試験の結果が報告されている。

ウサギ皮膚を用いたドレイズ試験でわずかな刺激性を示した（文献 7）。ウサギの耳に 500 mg を 24 時間半閉塞適用し 7 日間観察した結果、刺激性は認められなかった（文献 19）。ウサギの剃毛皮膚に 500 mg を 24 時間適用し 72 時間観察した結果、中等度の刺激性を示した（文献 3）。ウサギの皮膚に対し刺激性を示した（文献 13）。OECD ガイドラインによるウサギ皮膚試験で、刺激性は認められなかった（文献 24）、あるいは軽度な刺激性を示した（文献 18）。

ウサギ眼を用いたドレイズ試験で軽度な刺激性を示した（文献 7）。ウサギ眼に 50 mg を

適用し 7 日間観察した結果、中等度の刺激性を示した（文献 19)。ウサギ眼に 100 mg を適用し 72 時間観察した結果、高度の刺激性を示した（文献 3)。ウサギ眼に対し刺激性を示した（文献 13)。ウサギ眼に対し強い刺激性を示した（文献 20)。

3.3.5. SIDS（資料 12）

OECD テストガイドラインに従い、6 例のウサギの剃毛背部皮膚に 550 mg の無水フタル酸を半閉塞で 4 時間適用したところ、中等度の刺激性を示した。1, 24, 48, 72 時間の平均皮膚刺激性スコアは 1.21（最大スコア 1.5）で、観察された影響は可逆的で、5 日以内に消失した（文献 18)。半閉塞適用による別の試験では、2 例のウサギの耳に 500 mg（水で湿潤）を 24 時間適用し 14 日間観察したが、刺激性は認められなかった（文献 19)。ヒトにおいては、職業暴露により無水フタル酸の固体あるいは蒸気への接触により、皮膚刺激性を示すことが報告されている。含有不純物（ナフトキノンや無水マレイン酸）がその刺激性に関与しているとみられている(文献 11)。なお、SIDS 文書末に添付されている IUCLID（2006 更新）においては、6 例のウサギを用い 500 mg を閉塞および半閉塞にて 1 時間あるいは 4 時間適用したところ、刺激性は認められなかった知見（24）ならびに 6 例のウサギを用い 500 mg を半閉塞にて 24 時間適用したところ、軽度の刺激性を示した知見（文献 25）も記載されている。

2 例のウサギの眼に 50 mg を適用し、1 時間、1、2、および 7 日後まで観察した。ドレイズスコアの最大値は、角膜混濁 2、虹彩 2、結膜発赤 3、結膜腫脹 4 であった。結膜発赤を除き、すべての影響は 7 日間で可逆的であった（文献 19)。ヒトでは、職業暴露による眼の刺激性（結膜炎、角膜潰瘍および壊死、羞明）が報告されている（文献 22, 23)。なお、SIDS 文書末に添付されている IUCLID（2006 更新）においては、6 例のウサギを用い 100 mg を適用したところ、24、48 および 72 時間の平均スコアが 71～81/110 の刺激性を示した知見も記載されている（文献 3)。

3.3.6 MAK（資料 14）

10%以上の濃度の無水フタル酸は、ウサギ皮膚に弱い刺激性を示した（文献 11)。また、無水フタル酸 500 mg をウサギ皮膚に 24 時間適用したところ刺激性は認められなかった(文献 1)。一方、500 mg を湿潤させて適用した場合、軽度の刺激性を示したが 3 日以内に消失した（3)。無水フタル酸はヒトの皮膚、眼および気道を刺激し、多湿環境下では刺激性が増す（21)。ウサギ眼に 50 mg を適用したところ、刺激性と一時的な角膜混濁が生じた（文献 1)。ウサギの眼に 100 mg を適用した試験では不可逆性の顕著な影響（スコア：71～81/110）がみられた（文献 3)。

3.3.7. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 85-44-9 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する適切な新規情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報（資料 18, 19）

国連危険物分類（資料 15）: 2214 (Phthalic acid anhydride with more than 0.05% maleic anhydride), Class 8, Packing group III

EU CLP/GHS 分類（資料 16）: Xn; R:22-37/38-41-42/43,
Harmful if swallowed (Acute tox. 4), irritating to respiratory system and skin (Skin irrit. 2) , Risk of serious damage to eyes (Eye dam. 1), may cause sensitisation by inhalation and skin contact

4. 代謝および毒性機序

無水フタル酸は、生体内で加水分解によって速やかにフタル酸を形成する。非抱合型フタル酸が無水フタル酸を吸入曝露した労働者の尿中に検出されている。無水フタル酸は、脂質メディエーターの放出やサイトカインの形成に影響を与える。（特に粘膜に対する）局所刺激性作用は、フタル酸への加水分解によるものと考えられる（資料 14)。

5. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの

劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物:ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性（不可逆的損傷）	刺激性（可逆的損傷）	軽度刺激性（可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷（不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

以下に、得られた無水フタル酸の急性毒性情報をまとめる：

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源	文献
ラット	経口	1530 mg/kg	ChemID(資料 6), GESTIS(資料 7), RTECS(資料 8), HSDB(資料 9), IUCLID(資料 10), SIDS(資料 12), MAK(資料 14)	1*,5*,7*, 8
ラット	経口	800 mg/kg	HSDB(資料 9)	5*
ラット	経口	4020 mg/kg	HSDB(資料 9), IUCLID(資料 10), SAX(資料 11), MAK(資料 14)	3, 6*
ラット	経口	2500～5000 mg/kg	IUCLID(資料 10)	9, 10*
ラット	経口	4500 mg/kg	IUCLID(資料 10), MAK(資料 14)	11
ラット	経口	800～1600 mg/kg	IUCLID (資料 10), ACGIH(資料 13)	12*,13, 14*
マウス	経口	1500 mg/kg	ChemID(資料 6), RTECS(資料 8), HSDB(資料 9), IUCLID(資料 10), SAX(資料 11)	2, 4, 6*
マウス	経口	2210 mg/kg	IUCLID(資料 10) ACGIH(資料 13)	15
ウサギ	経皮	(>)10000 mg/kg	ChemID(資料 6), GESTIS(資料 7), IUCLID(資料 10), MAK(資料 14)	3
ウサギ	経皮	>3160 mg/kg	HSDB(資料 9), IUCLID(資料 10)	5*, 16
ラット	吸入	> 210 mg/m^3/1H ** (換算>52.5 µg/L/4H)	ChemID(資料 6), IUCLID(資料 10)	3, 5*, 7*

*: 二次文献/二次資料

**: IUCLID, HSDB では>210 mg/L/1H と記載されているが、>210 mg/m^3/1H の誤引用と推察

経口投与

無水フタル酸の急性経口毒性は低く、得られた知見のすべてにおいてラットでは 800 mg/kg 以上、マウスでは 1500 mg/kg 以上であった。これらの数値は、いずれも GHS 区分 4 あるいは区分 5 に該当する。多数ある知見の中で、最も信頼性があり妥当と考えられる知見は、企業による未公表試験のため細部の内容確認はできないものの SIDS を含む多くの資料で引用されておりかつ SIDS において主要知見と評価していることから、ラット経口投与 LD_{50} 値の 1530 mg/kg（文献 8）と考えられる。本知見は、溶媒に DMSO を用い 1 群 10 例の雄ラットに 100, 500, 1000, 2000, 3100 および 5000 mg/kg を投与し、それぞれ、0, 2, 2, 4, 9,および 10 例の死亡が認められたことによる（資料 12)。溶媒に DMSO を用いるなど不備な点も認められるが、現在基準に従って試験しても、本知見を下回る毒性数値は期待されないと判断される。

以上より、無水フタルの経口投与による LD_{50} 値は 1530mg/kg を採用するのが妥当と判断される。これは、GHS 区分 4 に該当し、劇物にはあたらない。

経皮投与

MAK などで引用されている経皮投与による LD_{50} 値の>10000 mg/kg（文献 3）は、50%水懸濁液として 10000 mg/kg を 1 群 5 例のウサギに 4 時間閉塞適用したものである（資料 12)。本知見は企業による未公表試験のため細部の内容確認はできないものの、現行基準からは大きく逸脱した試験である。しかしながら、これも詳細は不明ながら別試験でウサギ経皮 LD_{50} 値>3600 mg/kg との知見があり（文献 16)、いずれの知見も GHS 区分 5 に相当し、無水フタル酸の低い経皮毒性を示している。

以上より、無水フタルの経皮投与による LD_{50} 値は>10000 mg/kg を採用するのが現状では妥当と判断される。これは、GHS 区分 5 に該当し、劇物にはあたらない。

吸入投与

ChemID および IUCLID で引用されているラットの吸入投与による LC_{50} 値の> 210 mg/m^3/1H（文献 3）は、1 群 6 例の雄ラットに 0.21 mg/L air を 1 時間吸入曝露させたものである（資料 12)。試験濃度の 210 mg/m^3 は粉塵･ミスト曝露と推察され、1 時間値>210 mg/m^3 は 4 時間値>52.5 mg/m^3/4H（=52.5 µg/L/4H）と換算される。低い数値による未確定毒性値のため、本知見からは、無水フタル酸の吸入経路による毒劇あるいは劇物への該当性は評価できない。

以上より、無水フタルの吸入投与による LD_{50} 値は> 210 mg/m^3/1H を採用するのが現状では妥当と判断される。しかしながら、本知見から無水フタル酸の吸入経路による毒劇あるいは劇物への該当性は評価できない。

皮膚刺激性

SIDS および MAK によると、無水フタル酸はウサギ皮膚に刺激性なしから中等度の刺激性を示した。中等度の刺激性を示した知見は、OECD テストガイドラインに従い、6 例の

ウサギ皮膚に無水フタル酸 550 mg を半閉塞で 4 時間適用した結果、平均刺激性スコア 1.21 を示したものの 5 日以内に消失したというものである（文献 18)。また、ヒトにおいても刺激性が示されているものの、ウサギによる本知見は、無水フタル酸が GHS 区分 2 に該当する可逆的な皮膚刺激性を有すること示しているが、劇物（GHS 区分 1）には相当しない。

眼刺激性

SIDS および MAK によると、無水フタル酸はウサギ眼に刺激性を示した。ある程度の内容が判明している知見では、2 例のウサギの眼に 50 mg を適用したところ、ドレイズスコアの最大値は角膜混濁 2、虹彩 2、結膜発赤 3、結膜腫脹 4 であったが、結膜発赤を除きすべての影響は 7 日間で可逆的であったとされる（文献 19)。また、ヒトにおいては、職業暴露による眼の刺激性（結膜炎、角膜潰瘍および壊死、羞明）が報告されている（文献 22, 23)。ヒト知見では不可逆的な影響（角膜壊死）が認められているものの、本物質の関与の程度は明確ではない。すなわち、含有不純物（ナフトキノンや無水マレイン酸）がその刺激性に関与しているとみられており（文献 11)、また国連危険物輸送において Class 8（腐食性）とされている無水フタル酸は 0.05%超の無水マレイン酸を含有しているものである（資料 15)。ウサギの知見は、無水フタル酸が GHS 区分 2A に該当する可逆的な眼刺激性を有すること示しているが、劇物（GHS 区分 1）には相当しない。これらの知見は、無水フタル酸が眼に不可逆的な重篤な損傷を示す可能性を示唆するものの、その明確な証拠とはならない。

既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、無水フタル酸の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 1530mg/kg（GHS 区分 4)、経皮で>10000 mg/kg（GHS 区分 5）と判断された。適切な吸入の知見は認められなかった。不純物として 0.05%を超える無水マレイン酸を含有する無水フタル酸は国連危険物輸送分類ではクラス 8（腐食性物質)、容器等級Ⅲとされている。腐食性物質の容器等級 III の判定基準は、動物の皮膚に 60 分～4 時間適用後 14 日間の観察期間中に当該部位に完全な壊死をおこす物質、あるいは、動物の皮膚に視認できるほどの壊死は生じさせないが、55℃の試験温度にて銅またはアルミニウムの表面に 1 年間につき 6.25 mm を超える腐食を生じる物質としている。無水フタル酸が皮膚に腐食性を示すという知見は認められなかったため、金属腐食性に基づき容器等級 III と判断されたのであろう。また、無水フタル酸は EU CLP 分類では、Xn; R22 (Harmful if swallowed = GHS Acute Tox Cat. 4), R37/38 (Irritating to respiratory system and skin = GHS Skin irritiation Cat. 2), R41 (Risk of serious damage to eyes = GHS Eye damage Cat. 1)と分類されており、経口急性毒性および皮膚刺激性については本評価と同じであった。一方、眼刺激性については EU CLP では GHS 区分 1 とより厳しい分類としている。しかしながら、認められた知見は、無水フタル酸がヒトの眼に不可逆的な重篤な損傷を誘発する可能性を示唆しているものの、明確に重篤な損傷を示したとするものではない。

以上より、無水フタル酸を毒物あるいは劇物に指定しなくとも、既存規制分類との大き

な不整合は生じない。

6. 結論

- 無水フタル酸の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：1530 mg/kg（GHS 区分 4)、ウサギ経皮：>10000 mg/kg（GHS 区分 5)、ラット吸入（ミスト・粉塵）： >210 mg/m^3（換算値>52.5 µg/L/4H）（GHS 区分割当て不能）
- 無水フタル酸の急性毒性値は、経口および経皮経路において毒劇物には該当しない。
- 無水フタル酸は皮膚および眼に刺激性を示すが、劇物指定される GHS 区分 1（不可逆的な影響）には該当しない。
- 以上より、既存知見からは無水フタル酸を毒物あるいは劇物に指定する必然性はない。
- 必要に応じ、無水フタル酸の吸入経路による急性毒性試験を実施するのが望ましいと考えられる。
- 「無水フタル酸及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案)」は作成しなかった。

7. 文献

多くの文献は入手可能であった。必要と判断され入手可能であった文献 1 および文献 10（文献 14 を包含）を、本報告書に添付した。なお、いくつかの文献は資料として本報告書に添付してある。

1. Bomhard E, Löser E, Thyssen J, Acute toxicologic evaluation of phthalic anhydride. J Am Coll Toxicol 15, Suppl 1: S68, 1996.
2. Izmerov, N. F.: Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals under Single Exposure, page 100, Moscow, Centre of International Projects, 1982.
3. BioFax, Phthalic anhydride data sheet No 13-4/70, BioFax Industrial Bio-Test Laboratories Inc, Northbrook, IL, USA, 1970.
4. Toksikologiya Novykh Promyshlennykh Khimicheskikh Veshchestv. Toxicology of New Industrial Chemical Substances. For English translation, 2, 59, 1961.
5. IUCLID Dataset, Phthalic anhydride (CAS No. 85-44-9) (2000 CD-ROM edition).（資料 10）
6. Lewis, R.J. Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience, p. 2961, 2004.,（資料 11）
7. RTECS 1998（資料 8）

8. Loeser, E.: Bayer AG data, Unpublished short report, 27. 10. 1978.
9. Hecht, G.: Bayer AG data, short report, 8. 7. 1954.
10. Malten, K. E., Zielhaus, R. L.: Industrial Toxicology and Dermatology in the Production and Processing of Plastics. page 59-70, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, The Netherlands, 1964, cited in: Anonym.: Amer. Ind. Hyg. Assoc.J.: 28, 395-398, 1967.
11. Oettel H, Referat auf der Werksaerzte-Konferenz der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie am 04. und 05.06.1955 in Bad Duerkheim, July, 21, 1955.
12. Patty, F.A. (Ed): Industrial Hygiene and Toxicology, 2nd ed., Vol. 2, pp. 1820-1823, John Wiley & Sons, New York, 1963.
13. WTR Safety Data Sheet, "Phthalic anhydride", 1984.
14. Unpublished data: Laboratory of Industrial Medicine, Eastman Kodak Company, Rochester, New York, cited in: Anonym.: Amer. Ind. Hyg. Assoc. J., 28, 395-398, 1967.
15. Zhilova, N. A., Kasparov, A. A.: Chem. Abstr. 71, 280, 1969.
16. Acute dermal toxicity study. International Biotest Laboratories, Inc, Exxon unpublished report 75MRL 27, 1975.
17. Acute vapor inhalation toxicity study. International Biotest Laboratories, Inc, Exxon unpublished report 75MRL 27, 1975.
18. Chemische Werke Huels, Report No. 0112, August/1983.
19. Tysssen, J.: Bayer AG data, short report, 2.1. 1979.
20. Eye Irritation Test. International Biotest Laboratories. Inc, Exxon unpublished report 75MRL 27, 1975.
21. HSE (Health and Safety Executive), Acid anhydrides. Criteria document for an occupational exposure limit, EH 65/29, HSE Books, pp. 1–7, 1996.
22. Nielsen J, Bensryd I, Almquist H, Dahlqvist M, Welinder H, Alexandersson R, and Skerfving S, Serum IgE and lung function in workers exposed to phthalic anhydride. Int. Arch. Occup. Environ. Health 63, 199–204, 1991.
23. Nielsen J, Welinder H, Schuetz A, and Skerfving S, Specific serum antibodies against phthalic anhydride in occupationally exposed subjects. J. Allergy Clin. Immunol. 82, 126–133, 1988.
24. Potokar M, Grundler OJ, Heusener A, Jung R, Mürmann P, Schöbel C, Suberg H, Zechel HJ, Studies on the design of animal tests for the corrosiveness of industrial chemicals. Food Chem. Toxicol. 23, 615-617, 1985.
25. Gad SC, Walsh RD, Dunn, BJ, Correlation of ocular and dermal irritancy of industrial chemicals. J. Toxicol. & Ocular Toxicol. 5, 195-213, 1986.

7. 別添（略）

- 資料 1〜16
- 文献 1, 10（文献 14 を包含）