平成 29 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：メチルシクロヘキサー1（2、3又は4）ーエンー
1，2ージカルボン酸無水物**

CAS No.：11070-44-3

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部

平成 30 年 3 月

要　約

メチルシクロヘキサ-1（2,3 又は 4）-エン-1,2-ジカルボン酸無水物（テトラヒドロメチル無水フタル酸、異性体混合物、以下 THMP）の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は、ラット経口で>2000 mg/kg（GHS 区分外）、ラット経皮で>2000 mg/kg（GHS 区分外）であった。急性吸入毒性情報は認められなかった。THMP は皮膚腐食性を示さなかったが、眼に対する重篤な損傷性を示した。以上より、THMP は劇物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類（EU GHS 分類）とも合致している。なお、THMP の眼への影響を明確にするために、in vitro 眼腐食性試験の実施が望まれる。

1.　目的

本報告書の目的は、THMP 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

情報・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評価した。

情報・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、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、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情報源を含む約 20 の情報源を調査した。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- 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/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013) : 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

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- 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、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/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp] あるいは [http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]
- 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。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- 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 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2010 版)：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
- 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]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) : IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書 [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[ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing Substances Regulation (ESR), http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation]
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECDの化学物質初期評価報告書 [https://hpvchemicals.oecd.org/ui/search.aspx、 http://www.inchem.org/pages/sids.html 、あるいはhttp://www.inchem.org/]
- 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]

- REACH Document (REACH)：各企業により作成された REACH（欧州の化学物質規制制度）用登録提出文書 [http://echa.europa.eu/information-on-chemicals あるいは http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances]

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した：

- 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]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012)：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, 12th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

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：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、18th ed, 2013)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/1files_e.html]
- EU C&L Inventory database (EUCL)：ECHA の化学物質分類・表示情報（Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類）提供システム [http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database]

3. 結果

認められた各資料を本報告書に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、THMP の国際的評価文書等として SIDS および REACH が認められた。また、オーストラ

リアの評価書（National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Inventory Multi-tiered Assessment and Prioritisation; NICNAS, https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-group-assessment-report?assessment_id=10266#cas-A_11070-44-3）が認められた。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC (資料 1)	：あり*	・ EURAR	：なし
・ CRC	：なし	・ SIDS (資料 3)	：あり
・ Merck	：なし	・ MAK	：なし
・ ChemID	：なし**	・ REACH (資料 4)	：あり
・ GESTIS (資料 2)	：あり	・ NICNAS (資料 5)	：あり
・ RTECS	：なし**	・ TDG	：なし
・ HSDB	：なし	・ EUCL (資料 6)	：あり
・ ACGIH	：なし	・ 16112 商品（資料 7)	：あり
・ ATSDR	：なし		
・ CICAD	：なし		

*：CAS 26590-20-5 として。

**：情報源に収載されているが、物性あるいは毒性情報は認められなかった。

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名：メチルシクロヘキサ-1(2, 3 又は 4)-エン-1,2-ジカルボン酸無水物、テトラヒドロメチル無水フタル酸、メチルシクロヘキセン-1, 2-ジカルボン酸無水物、テトラヒドロメチル-1,3-イソベンゾフランジオン

英名：Tetrahydromethylphthalic anhydride, Tetrahydromethyl-1,3-isobenzofurandione, Methyltetrahydrophthalic anhydride

3.1.2. 物質登録番号

CAS：11070-44-3

UN TDG：本物質としては未収載

EC (Index)：234-290-7 (607-240-00-0)

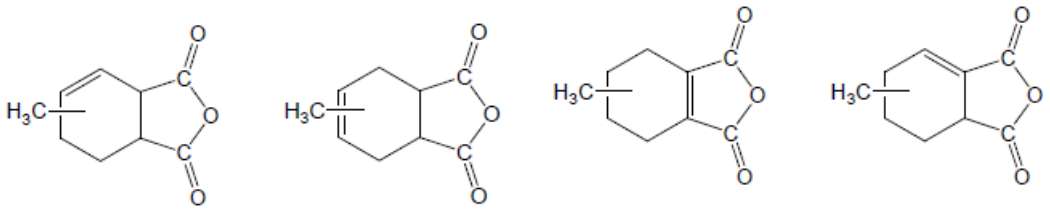
3.1.3. 物性

分子式：$C_9H_{10}O_3$

分子量：166.18

構造式：図 1

外観：淡黄色の透明液体
密度：1.21 g/cm^3 (25℃)
沸点：290℃（1 気圧）
融点：<－15℃
引火点：157℃ (o.c.) [他のデータ：164℃ (c.c.)]
蒸気圧：0.0044 hPa (25℃)
相対蒸気密度（空気＝1）：5.7
水への溶解性：加水分解(>10 g/L)
オクタノール/水分配係数 (Log P)：2.64 (25℃)
その他への溶解性：ベンゼン、トルエン、アセトン、四塩化炭素、クロロホルム、エタノール、酢酸エチルなどに可溶
安定性・反応性：加水分解によりジカルボン酸（4-methyl-4-cyclohexane-1,2-carboxylic acid など）を生成
換算係数：1 mL/m^3 (ppm) = 6.80 mg/m^3, 1 mg/m^3 = 0.147 ppm (1 気圧、25℃)



(a)　(b)　(c)　(d)

図 1

3.1.4. 用途

飽和ポリエステル樹脂あるいはアルキド樹脂の合成原料として、また、エポキシ樹脂の硬化剤として用いられる。

3.1.5. テトラヒドロメチル無水フタル酸の異性体

CAS 11070-44-3 で規定される本物質は、テトラヒドロメチル無水フタル酸の異性体混合物であり、メチル基と二重結合の位置の違いにより複数の異性体が存在する。OECD SIDS（資料 3）では、図 1(a)および(b)を挙げており、その組成は製品毎に異なるとしている。

3.2. 急性毒性に関する情報

SIDS（資料 3)、REACH（資料 4）および NICNAS（資料 5）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. SIDS （資料 3）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	>2000 mg/kg #1	1
ラット	経口	1900 mg/kg #2	2
ラット	経口	2102 mg/kg #3	3
マウス	経口	1707 mg/kg #4	3
ウサギ	経皮	>2 mL/animal #5	3
ラット	経皮	>2000 mg/kg #6	4

#1：1 群雄雌各 5 例を用い、THMP を 0、500、1000 および 2000 mg/kg の用量で投与した。試験は OECD TG 401 に従い、GLP で実施された。死亡例は認められなかった。LD_{50} 値は、雌雄とも>2000 mg/kg と算出された。

#2：1 群雄雌を用い、無希釈の THMP を 0（水：5.3 mL/kg）、1000、1600、2000、3200、5000 および 6400 mg/kg の用量で投与した。試験は GLP で実施された。死亡例は 1600 mg/kg 以上の用量で認められた。LD_{50} 値は 1900 mg/kg と算出された。

#3：1 群雄 6 例を用い、THMP（媒体：オリーブ油）を 1160、1390、1660、2000、1900 および 2400 mg/kg の用量で投与した。LD_{50} 値は 2102 mg/kg と算出された。

#4：1 群雄 10 例を用い、THMP（媒体：オリーブ油）を 920、1100、1330、1590、1900、2280 および 2720 mg/kg の用量で投与した。LD_{50} 値は 1707 mg/kg と算出された。

#5：0.4 mL/animal あるいは 2 mL/animal の投与により、死亡例は認められなかった。

#6：試験は OECD TG402 に従い、GLP で実施された。

3.2.2. REACH（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	>2000 mg/kg #1	1
ラット	経口	1900 mg/kg #1	2
ラット	経口	2102 mg/kg #1	3
マウス	経口	1707 mg/kg #1	3
ウサギ	経皮	>2 mL/animal (⇒ >1210 mg/kg) #2	3
ラット	経皮	>2000 mg/kg #3	4

#1：3.2.1 項参照

#2：3.2.1 項参照。無希釈の THMP を 2 mL/animal (1210 mg/kg)および 0.4 mL/animal (242 mg/kg)の用量で、単回（両用量群）あるいは 1 日 1 回で 3 日間（242 mg/kg 群）適用し、14 日間観察した（密度 1.21 g/cm^3、体重 2.0 kg と想定）。いずれも死亡例は認められなかった。LD_{50} 値は、>1210 mg/kg とされた。

#3：1群雄雌各5例を用い、無希釈のTHMPを2000 mg/kg (1.68 mL/kg)の用量で半閉塞適用し、14日間観察した。試験は、OECD TG 402に従い、GLPで実施した。死亡例は認められなかった。LD_{50} 値は>2000 mg/kgとされた。

3.2.3. NICNAS（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	>2000 mg/kg #1	資料 3&4
ラット	経口	1900 mg/kg #1	資料 3&4
ラット	経皮	>2000 mg/kg #1	資料 3&4
ウサギ	経皮	>2 mL/animal (⇒ >1210 mg/kg) #1	資料 3&4

#1：3.2.1 項参照。

3.2.4. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 11070-44-3 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する新たな情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. SIDS（資料 3）

以下の知見より、THMP はウサギの皮膚に対する中等度の刺激性物質であり、ウサギの眼に対する刺激性物質と判断された。

- 皮膚

2 件の報告が認められ、1 つでは THMP の一次刺激性指数は 3.5 と算出され、ウサギ皮膚に対する中等度の刺激性物質とされた（文献 2）。もう 1 つでは、ウサギ腹部皮膚への適用により刺激性スコア 1 を示した（詳細不明、文献 6)。

- 眼

2 件の報告が認められ、1 つではウサギの眼に THMP 0.1mL を適用した 1 分後に角膜混濁および眼球の混濁が観察され、24 時間後には充血した虹彩が観察された。10 日後には半数の眼では回復が認められ、光に対する反応は正常となり、充血は消失した（文献 3)。もう 1 つでは、ウサギ眼の角膜損傷に基づき、刺激性スコア 9 が示された(詳細不明、文献 6)。

3.3.2. REACH（資料 4）

- 皮膚

無希釈のTHMP 0.5 mLを6例のウサギ皮膚（無傷、有傷）に24時間閉塞適用し、24および72時間時点で評価した。試験は、Code of federal regulations, Title 16, Section 1500.41 (USA)に従い、GLPで実施された。無傷皮膚における平均スコアは紅斑2および浮腫1.92であった（ともに最大値4)。また、有傷皮膚における平均スコアは紅斑1.58および浮腫1.5であった。以上より、24時間適用であることをふまえ、皮膚刺激性には分類されないと判断された（文献2)。

THMPをウサギ腹部皮膚に適用した。平均刺激性スコアは1（最大値6）で、皮膚刺激性はないと判断された（文献6)。

- 眼

THMP 0.1 mLを2例（無希釈液あるいはオリブ油による10倍希釈液を各1例）のウサギ眼の結膜嚢に適用し、10日間観察した。無希釈液では、適用後直ちに閉眼し、1分後に眼の混濁、24時間後に充血が認められた。失明あるいは出血は観察されなかった。10日後に、眼は半開し、14日以内に回復した。10倍希釈液では、1分後に閉眼したが、24時間後には半開し、充血が認められた。7～10日後には正常な状態に回復した。以上より、THMPは眼に対する重篤な損傷性物質と判断された（文献3）。

THMPをウサギの眼に適用した結果、刺激性スコアは9（最大値10）であったことから、眼に対する重篤な損傷性物質と判断された（文献6）。

3.3.3. NICNAS（資料 5）

- 皮膚

THMP 0.5 mL（純度不明、無希釈）を6例のウサギ皮膚（無傷、有傷）に24時間閉塞適用後、24および72時間時点で評価した。紅斑の24～72時間平均ドレイズスコア（最大値4）は、無傷皮膚では2、有傷皮膚では1.58であった。また、浮腫の24～72時間平均ドレイズスコア（最大値4）は、無傷皮膚では1.92、有傷皮膚では1.50であった。皮膚1次刺激性指数は3.5であった。これ以上詳細な報告はなされていない。著者らは、これらの知見から、THMPは皮膚刺激性に分類されないと結論した（資料3、資料4）。

- 眼

THMP（無希釈およびオリブ油による10倍希釈液、純度>99%）0.1 mLを2例のウサギ眼の結膜嚢に適用し、10日間観察した。眼は洗浄されなかった。無希釈液では、1分後に角膜混濁が認められ、眼の平均刺激性スコアおよび角膜スコアは3であった。24時間後の各スコアは、虹彩1、結膜発赤0および結膜浮腫0であった。10日後の結膜浮腫スコアは1であった。角膜刺激（24時間後の虹彩発赤を含む）は10日間の観察期間中に回復しなかったが、14日以内には回復した。10倍希釈液では、影響は認められたが観察期間中に回復した（資料3、資料4）。

3.3.4. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 11070-44-3 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する新たな情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- 国連危険物輸送分類

  －

- EU CLP GHS 調和分類

  Eye Dam. 1

4. 代謝および毒性機序

吸収された THMP は、対応するジカルボン酸に代謝され、尿中に排泄される。これらジカルボン酸の尿中半減期は 3～6 時間であった。THMP の類似物質であるヘキサヒドロフタル酸無水物（HHPA）を用いた試験によると、HHPA の曝露後、血漿および尿中のヘキサヒドロフタル酸（HHA）濃度の速やかな上昇が認められた。血漿中の HHA 半減期は約 2 時間であり、尿中に当該代謝物が見られた。これらの結果から、THMP の排泄は早いと考えられた（資料 3）。

急性毒性機序に関する情報は認められなかった。

5. 毒物劇物判定基準

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	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

（眼の場合）	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		

6. 有害性評価

以下に、得られた THMP の急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源（資料番号）	文献	GHS 分類
ラット	経口	>2000 mg/kg	SIDS(3), REACH(4), NICNAS(5)	1	区分外
ラット	経口	1900 mg/kg	SIDS(3), REACH(4), NICNAS(5)	2	区分 4
ラット	経口	2102 mg/kg	SIDS(3), REACH4)	3	区分 4
マウス	経口	1707 mg/kg	SIDS(3), REACH(4)	3	区分 4
ウサギ	経皮	>1210 mg/kg	SIDS(3), REACH(4), NICNAS(5)	3	区分 4
ラット	経皮	>2000 mg/kg	REACH(4), NICNAS(5)	4	区分外

6.1. 経口投与

THMP の急性経口毒性試験による LD_{50} 値は、ラット 3 件およびマウス 1 件が認められ、いずれも 1000 mg/kg を超えていた。この中で、OECD TG401 に従い GLP にて実施されたラット試験の LD_{50} 値>2000 mg/kg を代表値とすることは妥当と考えられる。

以上より、THMP のラット経口投与による LD_{50} 値は>2000 mg/kg（GHS 区分外）であり、毒劇物に該当しない。

6.2. 経皮投与

THMP の急性経皮毒性試験による LD_{50} 値は、ウサギ 1 件およびラット 1 件が認められ、ともに 1000 mg/kg を超えていた。ラットの試験は、OECD TG402 に従い、GLP で実施されており、本試験の LD_{50} 値>2000 mg/kg を代表値とすることは妥当と考えられる。

以上より、THMP のラット経皮投与による LD_{50} 値は>2000 mg/kg（GHS 区分外）であり、毒劇物には該当しない。

6.3. 吸入投与

THMP の急性吸入毒性試験による LC_{50} 値は認められなかった。THMP の経口および経皮急性毒性は低く、LD_{50} 値はいずれも 1000 mg/kg を超えていたことから、吸入急性毒性試験を新たに実施する必要はないと判断される。

6.4. 皮膚刺激性

ウサギを用いた 24 時間適用による皮膚刺激性試験で、無希釈の THMP は中等度の刺激性を示した。

上記知見から、THMP の 4 時間適用による皮膚刺激性は軽度（GHS 区分 3）と推察され、区分 1 の腐食性（不可逆的影響）を示すものではない。したがって、皮膚刺激性の観点から、THMP は劇物に該当しない。

6.5. 眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験で、無希釈の THMP は適用直後に角膜混濁を生じさせ、充血も認められたが、10 日後には回復傾向がみられ、14 日以内には正常な状態となった。一方、別の試験では刺激性スコア 9（最大値 10）が示された。

上記知見から、THMP による眼への影響は 14 日以内に回復する可能性が示される一方、重篤な損傷もみられており、GHS 区分 1 の不可逆的な重篤な損傷を否定できるものではな

い。したがって、眼刺激性の観点から、THMP は劇物に該当する。なお、THMP の眼への影響を明確にするために、in vitro 眼腐食性試験の実施が望まれる。

6.6. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、THMP の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で>2000 mg/kg（GHS 区分外）、経皮で>2000 mg/kg（GHS 区分外）と判断された。吸入による急性毒性知見は認められなかった。THMP には、物質固有の UN 番号は付されていない。また、EU GHS 分類では、急性毒性および皮膚刺激性は分類されていないが、眼刺激性は区分 1 に分類されている。THMP について、今回の評価では経口および経皮急性毒性は区分外、皮膚刺激性は区分 3、眼刺激性は区分 1 と判断された。

以上より、今回の評価における眼刺激性に基づく THMP の劇物指定は、EU GHS 分類と合致しており、妥当なものと判断される。

7. 結論

- THMP 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 : >2000 mg/kg（GHS 区分外）、ラット経皮 : >2000 mg/kg（GHS 区分外）、吸入急性毒性情報は認められなかった。
- THMP は眼に対し重篤な損傷（GHS 区分 1）を示す。
- 以上より、眼刺激性に基づき THMP は劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- THMP の眼への影響を明確にするために、in vitro 眼腐食性試験の実施が望まれる。
- 「テトラヒドロメチル無水フタル酸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）」を参考資料 1 にとりまとめた。

8. 文献

文献 1 および 5 を本報告書に添付した。

1. MHW Japan (1997): Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals Vol.5 733-734, Single dose oral toxicity test of tetrahydromethyl-1,3-isobenzofuranedione in Rats, Safety Assessment Laboratory, Panapharm Laboratories Co., Ltd. [1,3－イソベンゾフランジオン，テトラヒドロメチルーのラットにおける単回投与毒性試験]
2. Huntingdon Research Center (1980): Report No. 80862D/HTA 10/AC (unpublished).
3. Hitachi Chemical Co., Ltd. (1969): unpublished report.
4. Study report, Unnamed, 1993. [Lonza SpA Polymers and Addititives Scanzorosciate, Material Safety Data Sheet (2000)]
5. Smyth, H. F. et.al. (1969): Am. Ind. Hygiene Association J. 30, 470-476 (1969), Range-Finding Toxicity Data: List VII

9. 別添

- 参考資料 1
- 資料 1～7
- 文献 1, 5

以上