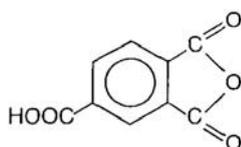


- Mut Res 1981; 91: 163-6.
- 53) Adkins B Jr, van Stee EW, Simmons JE, Eustis SL. Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. J Toxicol Environ Health 1986; 17: 311-22.
- 54) Tepe SJ, Zenick H. The effects of carbon disulfide on the reproductive system of the male rat. Toxicology 1984; 32: 47-56.
- 55) Tabacova B, Hinkova L, Balabaeva L. Carbon disulfide teratogenicity and developmental effects in rat. Toxicol Lett 1978; 2: 129-33.
- 56) Tabacova B, Balabaeva L. Subtle consequence of prenatal exposure to low carbon disulfide levels. Arch Toxicol 1980; Suppl. 4: 252-4.
- 57) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2014 TLVs[®] and BEIs[®], ACGIH, Cincinnati OH, USA, 2015.
- 58) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values 2014, Wiley-VCH, Mannheim, Germany, 2014.
- 59) International Agency for Research on Cancer IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 2014.

無水トリメリット酸



[CAS No. 552-30-7]

許容濃度 **0.0005 mg/m³**

最大許容濃度 **0.004 mg/m³**,

感作性分類 **気道 第1群**

別名 ベンゼン-1, 2, 4-トリカルボン酸 1, 2-無水物
Benzene-1,2,4-tricarboxylic acid 1,2-anhydride,
Trimellitic anhydride, TMA, TMAN

1. 物理化学的性質ならびに用途^{1,2)}

分子量 192.19, 沸点 390℃, 融点 165℃. 引火点 227℃, 比重 1.54, 蒸気圧 1.6×10^{-7} Pa (1.2×10^{-9} mmHg) (25℃), 常温常圧では白色, フレーク状の固体. 水 (1.036 mg/l, 25℃), アセトン, メチルエチルケトン, その他の有機溶剤に可溶. 容易に加水分解され, トリメリット酸になる.

耐熱性 PVC 用可塑剤, 耐熱性エナメル線ワニス, 塗料, エポキシ樹脂などに使用されている.

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

肺上皮細胞株を用いて, TMA の蛋白結合能を *in*

vitro 実験した結果, 20-35 Kd の蛋白と結合した³⁾. また, U937 細胞を用いた *in vitro* 実験によると, TMA は細胞内蛋白よりも血清蛋白との結合が強く, 2 型サイトカインの分化を引き起こした⁴⁾. 無水フタル酸等の環状酸無水物は, ジカルボン酸として尿中に排泄されるが, TMA に関する情報はない⁵⁾.

3. ヒトに対する影響

1) 急性毒性

曝露作業で, 上気道の刺激症状の発生が報告されている. 刺激症状は高濃度の粉塵またはヒュームへの 1 回曝露で, 上気道刺激, 咳, 鼻汁, および鼻出血等の症状を発現する⁶⁾.

2) 亜急性, 慢性毒性

免疫学的機序による以下の 5 種類の疾患が報告されている⁶⁻⁸⁾.

(a) 即時型喘息—鼻炎症候群は TMA ハプテンに特異的な IgE 抗体により発症し, 感作された作業者は曝露後数分以内に喘息/鼻炎を発症するが同時に TMA-HSA 特異的 IgE 抗体価 (IgE 抗体価) が上昇している⁶⁾.

(b) 遅発型喘息は潜伏期間が数カ月から数年で, 曝露 4~12 時間後に咳や喘鳴を発症するが全身症状はなく, TMA-HSA 特異的総抗体価 (総抗体価) の上昇が見られる⁷⁾.

(c) 過敏性肺臓炎の特徴をもつ遅発性呼吸器症候群 (Late respiratory systemic syndrome, LRSS) は, 曝露後 4~12 時間後に咳, 呼吸困難, 喘鳴, 息切れが起こり, それとともに関節痛, 筋肉痛, 倦怠感および発熱が見られ, 血清中の総抗体価, TMA-HSA 特異的 IgE, IgA, および IgG 抗体価 (IgE, IgA, IgG 抗体価) が高値である⁶⁾.

(d) 咳, 呼吸困難, 咯血, 貧血を起こす肺疾患貧血症候群 (Pulmonary disease anemia, PDA) は TMA 含有エポキシ粉末を 450℃ のパイプに吹き付けていた部屋でマスクなしで 3 週間作業した時 17 歳と 6 週間作業した 39 歳男性に発症している⁸⁾.

(e) 遅発型関節痛筋肉痛症候群は曝露後 3~6 時間で呼吸器症状なしに顕著な倦怠感, 関節痛, 筋肉痛を起こし, 総抗体価は高値を示す⁶⁾.

いくつかの曝露作業者集団について疫学調査が行われている.

TMA 製造工場で, 1976 年から 1987 年までの間, 曝露作業者のうちボランティア 196 名について調査が行われている. 33 名 (17%) に免疫学的症状, 46 名 (23%) が無症状, 113 名 (58%) に刺激症状がみられ, そのうち 16% は総抗体価が低いレベルであった. 1981 年の作業環境改善に伴って一部の作業に呼吸保護具も導入している. 1977-1981 年には 23% に免疫学的症状 (喘息・

鼻炎 10 名, LRSS6 名, 喘息・鼻炎および LRSS2 名, 肺疾患貧血症候群 1 名, 遅発型喘息 2 名) がみられたが, 作業環境が改善された以後の 1982-1987 年ではそれが 8% (喘息・鼻炎 5 名, 遅発型喘息 1 名, 遅発型関節痛筋肉痛症候群 1 名) に減少していた。曝露濃度は不明である。総抗体価は無症状の作業員では 8%, 刺激症状を持つ作業員では 16%, 免疫学的機序による症状を持つ作業員では 97% に検出され, LRSS, 肺疾患貧血症候群, 遅発型関節痛筋肉痛症候群を持つもので高値を示す場合が多く, IgE 抗体価は喘息・鼻炎を持つもので高値を示す場合が多かった⁶⁾。

上記の工場の作業員 474 名を対象に, 1988-1989 年に横断調査が行われた。即時型喘息-鼻炎症候群は 12 名で, 総抗体価および IgE 抗体価の平均はそれぞれ 13225 及び 3.70 であった。LRSS は 10 名で, 総抗体価および IgE 抗体価の平均はそれぞれ 15400 及び 0.40 であった。作業種と個人曝露濃度測定結果により全作業員を 5 群に分けた。最高濃度群 (クラス 1) は $<0.00054-6.5 \text{ mg/m}^3$ で GM 0.17 mg/m^3 , クラス 2 は $0.0058-0.97 \text{ mg/m}^3$ で GM 0.087 mg/m^3 , クラス 3 の GM は $<0.00055 \text{ mg/m}^3$ ($n=1$), クラス 4, 5 はコントロールで GM は $<0.00041 \text{ mg/m}^3$, $<0.00053 \text{ mg/m}^3$ であった。全対象者 474 名中新規参加者 321 名では, 総抗体価の陽性率は曝露濃度群と有意に関連しており ($\chi^2=17.5$, $p=0.016$), IgE 抗体価陽性者はクラス 1 にのみ検出され (2/8, 25%), 有意な上昇であった ($\chi^2=76.7$, $p<0.0001$)。新規参加者からは 4 名 (1.3%) にのみ免疫学的機序による症状が認められた。以前にかなりの曝露を受けていた他の 1 名は以前に LRSS と診断されたことがあるが現在は症状がないものであった⁹⁾。

上記の工場作業員で免疫学的疾患のない 286 名を対象とし, TMA が免疫学的疾患を誘起するか 3 年間観察した結果, 平均濃度として 0.00053 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% に呼吸器疾患の発症が見られ, 曝露量とに有意な正の関連が見られた。また, IgG および IgE 抗体価陽性率も有意な正の相関が得られた¹⁰⁾。

また, 上記の工場作業員で中または重度の免疫学的肺疾患を発症した 42 名 (遅発性喘息 4 名, 即時型喘息 21 名, LRSS13 名, 両型 4 名) を対象とし, 低濃度 (平均 0.00051 mg/m^3) への配置転換による改善の有無を検討した。彼らの発症時の曝露レベルは, $0.12 \sim 1.7 \text{ mg/m}^3$ で, それまでの曝露期間は 2 か月 ~ 21 年, 配置転換後の期間は 1 ~ 20 年だった。胸部 X 線写真は全員正常で, 遅発型喘息と LRSS では全員に呼吸器症状がなくなったが, 即時型喘息 3 名と両型 1 名に軽度な症状が残った。IgE および IgG 抗体価の上昇は全員に見られず, 即時型喘息では両抗体価は有意な低下であった¹¹⁾。

エポキシ樹脂被覆材を製造している工場では, 1979 年において 20 名が TMA 粉末に曝露されていた。このうち平均 TMA 曝露が 2.1 mg/m^3 のオペレーター 1 名と 0.82 mg/m^3 の副オペレーター 2 名に LRSS がみられ, 彼らの総抗体価は $9,500 \text{ ng/ml}$ 以上であったが IgE 抗体価はゼロであった。このうち 2 名は配置転換により, 残り 1 名は環境改善により, 症状はなくなり, 総抗体価は徐々に低下した。鼻炎が 1 名 (総抗体価はゼロ, IgE 抗体価は 1.1 ng/ml) と鼻炎/喘息が 1 名 (総抗体価はゼロ, IgE 抗体価は 5.2 ng/ml), 残り 15 名は刺激症状のみか無症状でいずれの抗体価の上昇もなかった。1982 年の調査時には新たに 15 名が参加した。このうち 1979 年以前に曝露されていた作業員 4 名中 1 名に喘息 (総抗体価は $3,600 \text{ ng/ml}$, IgE 抗体価は 0.5 ng/ml) が見られた。改善以後に曝露された作業員 11 名には上記のような免疫学的機序による症状と総抗体価の上昇はみられなかった。改善された 1979 年から 1982 年までの職種別の平均個人曝露濃度は $0.002-0.18 \text{ mg/m}^3$ の範囲, 1982 年は $0.01-0.18 \text{ mg/m}^3$ の範囲であった。1983 年の時点では喘息の 1 名の症状はなくなり, 総抗体価も減少した。総抗体価のみ上昇がみられた 1 名では IgE 抗体価は検出されなかった。1983 年の平均個人曝露濃度は $<0.001-0.10 \text{ mg/m}^3$ であった¹²⁾。

同工場において 1990 年の時点で曝露されており, それまでに調査に参加した作業員 46 名 (上記の工場で曝露されている作業員の約 70% にあたる) について調べたところ, 上記のような症状をもつものは喘息・鼻炎の 2 名 (4%) のみであった。オペレーターの個人曝露濃度は, 作業環境改善以前の 1974-1978 年は 2.1 mg/m^3 , 作業環境改善以後の 1979-1984 年は $<0.001-0.03 \text{ mg/m}^3$ の範囲, 1987-1988 年は $0.002-0.045 \text{ mg/m}^3$ の範囲, 1989 年は $0.006-0.77 \text{ mg/m}^3$ の範囲であった。呼吸保護具については, 1979 年に使用法を改善, 1988 年にさらに別の呼吸保護具を導入しているため, 著者らは気中濃度に比べ曝露は低下したと言っている¹³⁾。

また, 免疫学的肺疾患 (LRSS, 喘息/鼻炎) のある作業員 19 名とそうでない作業員 12 名において, 年齢, 喫煙歴, 曝露程度, 総抗体価および IgG サブクラス別の IgG 抗体価を比較したが, いずれの項目も両群に有意差は見られなかった¹⁴⁾。

さらに, アトピーと TMA 曝露による喘息発症を症例対象研究で調べた結果, 16 名の喘息発症作業員では 56.3% がアトピーで, 性, 年齢, 曝露, 及び喫煙歴をマッチさせた 44 名のコントロール作業員 28.9% の 2 倍であったが, 統計的には有意でなかった。また, ダニ, 猫, ドクダミ及びブタクサに対する IgE 抗体価のいずれも両群に有意差は見られなかった¹⁵⁾。

1979 年から TMA 粉末を使用しているクッション付

きフローリング材の製造工場では1987年から全面マスクと使い捨て保護スーツを導入し、1989年には局排の改善、1991年には全体換気の改善を実施した。コホートは1979年1月から1992年の健診時まで1か月以上働いた101名を対象とし、自己記入式質問表の記入と皮膚プリック試験を実施した。個人曝露濃度を <10 、 $10-40$ 、 $>40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の3群に分けた時、作業に起因する新たな呼吸器症状の $<10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （患者5対コントロール39）に対する発症リスクは、 $10-40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （患者6対コントロール7）が5.94（95%CI: 1.44-24.50）、 $>40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （患者1対コントロール2）は7.42（95%CI: 0.33-168.50）となり、酸無水物-ヒト血清アルブミン（AA-HSA）を用いた皮膚プリックテストの陽性リスクは、順に10.00（95%CI: 1.03-480.37）、20.67（95%CI: 0.87-1,237.31）と有意な上昇傾向（ $p=0.003$ ）が見られた。また、AA-HSAによる陽性リスクは喫煙やアトピーに影響されなかった。但し、人数をほぼ均等に3群に分けた場合、Cut off値が1、及び $11.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となり、 $<1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に対する呼吸器の発症リスクは、 $1-11.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ が6.21（95%CI: 1.07-36.02）、 $>11.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ では9.01（95%CI: 1.35-60.05）となった¹⁶⁾。

3) 発がん性

ヒトにおける報告は見当たらない。

4) 生殖毒性

ヒトにおける報告は見当たらない。

4. 動物に対する影響

1) 急性毒性²⁾

経口LD₅₀: 1,900 mg/kg (マウス), 2,730 mg/kg (ラット)

吸入LC₅₀: 2,330 mg/m³超 (ラット4時間)

経皮LD₅₀: 2,000 mg/kg超 (ウサギ)

2) 亜急性, 慢性毒性

ラットで、6時間/日、10日の吸入曝露（0, 0.011, 0.037, 0.101, 0.262 mg/m³）を行ったところ、曝露濃度に依存した肺表面の肉眼的な出血巣の数の増加がみられた。肺の出血巣は0.101 (0.103 ± 0.021) mg/m³で対照群と比較して有意に増加した。曝露終了12日後に同じ濃度で6時間の曝露を行った場合にも同じであったが出血巣の数は減少した。組織学的な肺出血は0.037 (0.038 ± 0.006) mg/m³で対照群と比較して有意に増加したが、その程度は軽かった。なお、同じ条件で5日間の吸入曝露では変化は何もみられなかった¹⁷⁾。

このような肺の出血巣は免疫学的機序により起こることが、免疫抑制剤を使用した実験と受動移入実験で証明されており¹⁸⁾、この実験系はヒトでのLRSSあるいは肺疾患貧血症候群のラットモデルであるとされている¹⁹⁾。

さらにラットで低濃度、長期曝露の影響をみるために、6時間/日、5日/週、6.5週（32日）及び13週（65日）の吸入曝露（0, 2, 15, 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）を行ったところ、6.5, 13週間曝露のいずれでも2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群以上では血清特異抗体の有意な増加、肺の出血巣の増加がみられ、15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群で肺の重量及び体積の有意な増加がみられた。50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群では病理組織学的な変化として、多発性肺小葉気管支炎が100%のラットにみられた。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ず、この変化は可逆的であり、長期曝露により肺の繊維化などの慢性肺疾患を引き起こすような所見はみられていない¹⁹⁾。

TMA粉末20 mgをブラウンノルウェー（BN）ラットの背部に1回20時間、7日毎に4回貼布し、その7日後に40 mg/m³、10分間の鼻部吸入誘発を行った実験では、全身プレステチモグラフィにより気道抵抗（Enhanced pause, Penh）の上昇が30分以内（即時気道反応）と2-4時間後（遅発気道反応）にみられ、TMA特異的IgE抗体の検出、および気道の好酸球性炎症が観察された。さらに吸入誘発の濃度を0, 0.2, 1, 5, または40 mg/3で実施した場合、濃度に比例した変化が見られ、1 mg/m³以上で即時気道反応が見られ、5 mg/m³以上で即時及び遅発気道反応が見られた。以上より、TMA粉末の経皮曝露により免疫学的感作及びそれに続くTMAエアロゾル誘発により2相の気道反応が起こることが認められた²⁰⁾。

BNラットに0.04, 0.4, 4, または40 mg/m³のTMAエアロゾルを週1回、10週間鼻部曝露させた場合、即時及び遅発気道反応が見られたのは40 mg/m³群のみで、TMA特異的IgE抗体は4及び40 mg/m³群では7日までに検出されたが、0.4 mg/m³群では1/4に、0.04 mg/m³群では検出されなかった。さらに40 mg/m³群以外のラットに2週間後に40 mg/m³のTMAで10分間の鼻部吸入誘発を行った実験では、4 mg/m³群の全てのラット（n=8）と0.4 mg/m³群の1匹に即時及び遅発気道反応が見られた²¹⁾。

A/Jマウスの耳にアセトン/オリーブ油に溶解した10%TMAを12.5 μL でday1と3の2回感作し、day17と27に同量で誘発をし、48時間後に解剖し、病理所見と鼻粘膜のサイトカインmRNAの発現を解析したところ、鼻炎が発症し、Th2型サイトカインのIL-4, IL-5およびIL-13の発現が有意に増加していた。この一連の変化は、鼻腔内に感作と誘発をした時と同様の変化であった²²⁾。

3) 発がん性

動物における報告は見当たらない。

4) 変異原性, 遺伝毒性²⁾

Ames試験では、代謝活性化系の有無に関わらず陰性

であった。

マイクロソーム活性化系の有無に関わらずチャイニーズハムスターの卵巣細胞の染色体異常の有意な増加はみられなかった。チャイニーズハムスター卵巣/HGPRT 変異試験は、外因性の代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。

in vivo 試験に関する報告は見当たらなかった。

5) 生殖発生毒性²⁾

TMA 0, 0.5 mg/m³ 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 日に吸入曝露させた試験で, 母動物毒性として, 両動物種とも肺の病巣, TMA 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。TMA 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が, この報告は要約のみであり, 詳細は不明である。

5. 許容濃度の提案

TMA の毒性として問題になるのは感作性と刺激性であり, 1998 年に許容濃度 0.04 mg/m³, 最大許容濃度 0.1 mg/m³, 呼吸器感作性を提案している。今回はそれ以降の報告を検討した。

前回の提案後に報告されたヒトの疫学調査では, 個人曝露濃度が 0.001 mg/m³ を超えると, 呼吸器症状の発症リスクが有意に高くなったという報告¹⁶⁾ と, 0.0005 mg/m³ 未満ならば 3 年間の観察期間に発症が見られなかったという報告¹⁰⁾ がある。

ラットの実験では 0.002 mg/m³ で抗体価の上昇および軽度の組織学的な肺出血がみられ, 病理所見は濃度依存的に重症化しており, 10 分間曝露では, 0.04 mg/m³ が気道反応性の NOAEL と考えられた²¹⁾。

以上の結果から, 許容濃度として 0.0005 mg/m³, 最大許容濃度として 0.004 mg/m³ を提案する。

なお, TMA 曝露は粉塵かヒュームの形で起こるので, 単位は mg/m³ のみで表現することとする。

6. 他機関の提案値²³⁾

ACGIH: TLV-TWA 0.0005 mg/m³; TLV-STEL 0.002 mg/m³ (吸引性成分と蒸気) Skin, RSEN, DSEN
NIOSH: TWA = 0.04 mg/m³ (0.005 ppm)

DFG MAK (ドイツ): TWA = 0.04 mg/m³ (吸入性成分) Sa

7. 報告の履歴

2015 年度 (改定案)

許容濃度 0.0005 mg/m³

最大許容濃度 0.004 mg/m³

感作性分類 気道 第 1 群

1998 年度 (新設)

許容濃度 0.04 mg/m³

最大許容濃度 0.1 mg/m³

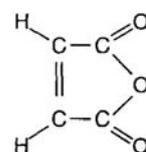
感作性分類 気道 第 1 群

文 献

- 1) 15911 の化学商品. 東京: 化学工業日報社; 2011.
- 2) (独) 製品評価技術基盤機構. 1, 2, 4-ベンゼントリカルボン酸 1, 2-無水物. 化学物質の初期評価書. 東京: (財) 化学物質評価研究機構; 2008.
- 3) Griffin P, Allan L, Beckett P, Elms J, Curran AD. The development of an antibody to trimellitic anhydride. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31: 453-7.
- 4) Hopkins JE, Naisbitt DJ, Kitteringham NR, Dearman RJ, Kimber I, Park BK. Selective haptenation of cellular or extracellular protein by chemical allergens: association with cytokine polarization. *Chem Res Toxicol* 2005; 18: 375-81.
- 5) ACGIH. Trimellitic anhydride. 2013 TLVs and BEIs with 7th Edition Documentation CD-ROM. Cincinnati: ACGIH; 2008.
- 6) Zeiss CR, Mitchell JH, Van Peenen PF, Harris J, Levitz D. A twelve-year clinical and immunologic evaluation of workers involved in the manufacture of trimellitic anhydride (TMA). *Allergy Proc* 1990; 11: 71-7.
- 7) Zeiss CR, Patterson R, Pruzansky JJ, Miller MM, Rosenberg M, Levitz D. Trimellitic anhydride-induced airway syndromes: clinical and immunologic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 96-103.
- 8) Rice DL, Jenkins DE, Gray JM. Chemical pneumonitis secondary to inhalation of epoxy pipe coating. *Arch Environ Health* 1977; 32: 173-8.
- 9) Zeiss CR, Mitchell JH, Van Peenen PF, et al. A clinical and immunologic study of employees in a facility manufacturing trimellitic anhydride. *Allergy Proc* 1992; 13: 193-8.
- 10) Grammer LC, Shaughnessy MA, Kenamore BD, Yarnold PR. A clinical and immunologic study to assess risk of TMA-induced lung disease as related to exposure. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 1048-51.
- 11) Grammer LC, Shaughnessy MA, Kenamore BD. Clinical and immunologic outcome of 42 individuals with trimellitic anhydride-induced immunologic lung disease after transfer to low exposure. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 355-9.
- 12) McGrath KG, Roach D, Zeiss CR, Patterson R. Four-year evaluation of workers exposed to trimellitic anhydride. A brief report. *J Occup Med* 1984; 26: 671-5.
- 13) Grammer LC, Harris KE, Sonenthal KR, Ley C, Roach DE. A cross-sectional survey of 46 employees exposed to trimellitic anhydride. *Allergy Proc* 1992; 13: 139-142.

- 14) Gerhardsson L, Grammer LC, Shaughnessy MA, Patterson R. IgG subclass antibody against trimellitic anhydride in workers with and without immunologic lung diseases. *J Occup Med* 1992; 34: 989-92.
- 15) Sikora R, Harris KE, Kenamore B, Grammer LC. Immunoglobulin E antibody against environmental allergens in subjects with trimellitic anhydride-induced asthma. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 190-4.
- 16) Barker RD, van Tongeren MJ, Harris JM, Gardiner K, Venables KM, Newman Taylor AJ. Risk factors for sensitisation and respiratory symptoms among workers exposed to acid anhydrides: a cohort study. *Occup Environ Med* 1998; 55: 684-91.
- 17) Leach CL, Hatoum NS, Ratajczak HV, Zeiss CR, Roger JC, Garvin PJ. The pathologic and immunologic response to inhaled trimellitic anhydride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 87: 67-80.
- 18) Leach CL, Hatoum NS, Ratajczak HV, Zeiss CR, Garvin PJ. Evidence of immunologic control of lung injury induced by trimellitic anhydride. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 186-90.
- 19) Leach CL, Hatoum NS, Zeiss CR, Garvin PJ. Immunologic tolerance in rats during 13 weeks of inhalation exposure to trimellitic anhydride. *Fundam Appl Toxicol* 1989; 12: 519-29.
- 20) Zhang XD, Fedan JS, Lewis DM, Siegel PD. Asthmalike biphasic airway responses in Brown Norway rats sensitized by dermal exposure to dry trimellitic anhydride powder. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 320-6.
- 21) Zhang XD, Andrew ME, Hubbs AF, Siegel PD. Airway responses in Brown Norway rats following inhalation sensitization and challenge with trimellitic anhydride. *Toxicol Sci* 2006; 94: 322-9.
- 22) Farraj AK, Harkema JR, Kaminski NE. Topical application versus intranasal instillation: a qualitative comparison of the effect of the route of sensitization on trimellitic anhydride-induced allergic rhinitis in A/J mice. *Toxicol Sci* 2006; 92: 321-8.
- 23) ACGIH. 2014 Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati: ACGIH; 2014.

無水マレイン酸



[CAS No. 108-31-6]

(変更なし)

許容濃度 0.1 ppm (0.4 mg/m³)

最大許容濃度 0.2 ppm (0.8 mg/m³)

感作性分類 気道 2 群, 皮膚 2 群

別名: 2, 5-フランジオン

Maleic anhydride, 2,5-furandione, cis-butenedioic anhydride, toxilic anhydride

1. 物理化学的性質ならびに用途¹⁻⁴⁾

白色針状または粒状結晶で特有の臭いがある。昇華性あり。分子量 98.06, 融点 52.8℃, 沸点 202℃, 引火点 101℃, 発火点 477℃, 爆発限界 1.4-7.1%。蒸気圧: 15.1Pa (22℃)。溶解性: アセトン, 酢酸エチル, クロロホルム, ベンゼンに易溶。水に溶けマレイン酸となる。アルコールに溶け, エステルを形成。

2009年における国内生産量は 79,183 トン。不飽和ポリエステル樹脂, フタル酸系可塑剤, およびアルキド樹脂の原料やエポキシ樹脂の硬化剤として使われている。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

報告は見当たらないが, 水に溶けてマレイン酸になること及び他の酸無水物の動態より, 生体に取り込まれた無水マレイン酸は容易にマレイン酸となって排泄されると予想される。

3. ヒトに対する影響

1) 急性毒性

ヒトにおける MA の臭いの感知下限は 0.32 ppm と報告されている⁵⁾。ロシアの報告によると 0.9 mg/m³ (0.22 ppm) では結膜と上部気道への悪影響がみられていないので, 刺激に関する閾値は 1 mg/m³ 付近と ACGIH は記述している³⁾。

2) 亜急性, 慢性毒性

アルキド-ポリエステル樹脂製造工場において粉末 MA 曝露 1 か月後に咳, 鼻炎, 息苦しさ, 喘鳴をおこした症例が報告されている⁶⁾。粉末 MA および無水フタル酸 (PA) の投入作業時の MA 濃度は 0.83 mg/m³ (吸引性), 0.17 mg/m³ (吸入性), PA 濃度は 1.36 mg/m³