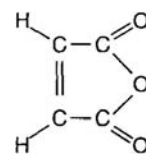
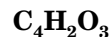


- 14) Gerhardsson L, Grammer LC, Shaughnessy MA, Patterson R. IgG subclass antibody against trimellitic anhydride in workers with and without immunologic lung diseases. *J Occup Med* 1992; 34: 989-92.
- 15) Sikora R, Harris KE, Kenamore B, Grammer LC. Immunoglobulin E antibody against environmental allergens 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

(吸引性), 0.33 mg/m^3 (吸入性) であった. MA による誘発試験では 0.83 mg/m^3 (吸引性), 0.09 mg/m^3 (吸入性) の MA 粉塵を 14 分間曝露して 2 分後に, 咳, 鼻炎, 流涙が起り, 8 分後にはいびき音 (低音性連続ラ音) が両肺に聞かれ, ピークフローは 20 分後に最大 55% 低下した. 他方, PA の誘発試験では 0.64 mg/m^3 (吸引性), 0.04 mg/m^3 (吸入性) の PA 粉塵を 11 分間曝露したが, 喘息発作は起こらなかった. 彼は MA 濃度よりも高い PA 曝露を受けているのに, PA で誘発がみられなかったことから, PA と MA とは交叉反応しないと考えられる.

また, MA 取り扱い作業者が誘発試験により, 二相型の喘息発作を起こした 2 症例も報告されているが曝露濃度は不明である^{7,8)}.

MA 曝露による溶血性貧血と喘息が起こった症例が報告されている. 彼は非喫煙, 非アトピーで試験的に MA 製造に携わった直後に喘鳴と息切れを現したので, 職場を変更し, 症状は消滅していたが, 30 年後に再び分析業務で間欠的に MA 曝露した結果, 喘鳴と息切れが再発し, 曝露の継続により重篤な溶血性貧血となり入院した. 特異的 IgE は MA, PA, トリメリット酸 (TMA) が陽性, ケームズ試験も陽性であったが, 曝露濃度の記載がない⁹⁾.

眼に対する影響が報告されている. 印刷作業 265 名中 73% に目の痛み, 流涙, 眼のかすみが見られ, そのうちの 17 名にはびまん性表在性角膜炎がみられた¹⁰⁾. このときの推定濃度は 4.4 mg/m^3 以上とされている.

エポキシ樹脂と MA 使用場における感作性皮膚炎が報告されているが, パッチテストでは MA 陰性であった¹¹⁾. イタリアの陶器工場作業 190 名を対象にして皮膚障害を調査した結果によると, パッチテストで MA 陽性者は 2 名だったが, MA と皮膚炎との関係は記述されていない¹²⁾.

4 種の酸無水物 (PA, TMA, MA および無水ピロメリット酸 (PMDA)) 製造工場における 92 名の作業員について肺機能検査 (FEV₁%VC) とメサコリンによる気道過敏性 (BHR) 試験 (1 秒量 (FEV₁) を 20% 低下させるメサコリン量が 0.6 mg 以下の場合を BHR ありと定義), IgE 抗体検査, 皮膚プリックテストによる断面調査とその 10 か月後の追跡調査結果が報告されている¹³⁾. MA のみと MA+PA の曝露作業員は各 1 名, MA+PMDA が 21 名, MA+PMDA+PA が 19 名だった. これら曝露形態に特有な呼吸器症状は見られなかったが, IgE 抗体陽性者 15 名は陰性者よりも肺機能が有意に悪かった ($p < 0.001$). MA+PMDA は 0.6-07 年の曝露で, 痰の自覚症状が 7 名と最も多く, そのうち 5 名が IgE 抗体陽性で, 3 名は全ての酸無水物の IgE 抗体が陽性であった. この報告には, 曝露濃度の情報がない.

3 種の酸無水物 (PA, TMA, MA) を使用している 4 工場において 1960-1992 年に 1 か月以上作業した従業員 401 名を対象に後ろ向きコホート調査が実施された. 作業員の曝露濃度は作業によって異なり, PA, TMA, MA の 8 時間加重平均濃度 (8h-TWA) は, 順に, 1.8-38.0, 0.3-264.4, $0.4 \mu\text{g/m}^3$ で, 作業別の 10 分間の平均濃度 (最大曝露濃度) は, 順に, 90.4-1825.2, 2.9-12689.9, $20.1-41.4 \mu\text{g/m}^3$ であった¹⁴⁾. 自記式質問表により呼吸器症状の種類と発症時期, 喫煙, 作業経過のデータを得た. 皮膚のプリックテストは酸無水物とヒトアルブミン化合物 (PA-HSA, TMA-HSA, MA-HSA) とコントロール HSA により実施された. TMA のみ使用した 1 工場では曝露と呼吸器症状とは正の相関が見られたが, 全ての作業員と 3 種の酸無水物曝露を対象にした場合は, 曝露との関連は見られなかった. 8h-TWA を低 (< 10), 中 ($10-100$), 高 ($> 100 \mu\text{g/m}^3$) の 3 群に分け, 低濃度群をコントロールとしてプリックテスト陽性のオッズ比を見た結果, 中および高濃度群は, 未補正では順に 3.97 (95%CI: 0.88-24.13), 2.65 (95%CI: 0.22-23.70), 喫煙で補正すると, 4.05 (95%CI: 1.01-16.27), 2.02 (95%CI: 0.32-12.70) と量-反応関係は見られなかった ($p = 0.12$, χ^2 for linear trend). 呼吸器症状は順に 3.40 (95%CI: 1.29-8.96), 5.58 (95%CI: 0.89-35.21) と増加傾向が見られ, 喫煙とアトピーは呼吸器症状の発現率に関連しなかった. しかしながら, MA は 2 工場において使用されていたが, その濃度は作業による差異もなく平均 $2 \mu\text{g/m}^3$ と他の酸無水物に比べ低濃度であるとともに使用時には呼吸保護具が装着されていた^{15,16)}. 著者らは, TMA 単独曝露作業場におけるプリックテスト陽性および呼吸器症状のリスクが曝露に比例して増加している事を報告しているが, $40 \mu\text{g/m}^3$ よりも 1 と $11.4 \mu\text{g/m}^3$ をカットオフポイントにした方がより明白になるとしている¹⁵⁾.

更に, 370 名にヒスタミン誘発試験による気道過敏性 (BHR) 試験 (1 秒量 (FEV₁) を 20% 低下させるヒスタミン量が $8 \mu\text{mol}$ 以下の場合を BHR ありと定義), 皮膚プリックテスト, 個人曝露測定がなされた結果, BHR 陽性は有意に累積曝露量が高いが, 同時に年齢も喫煙量も高かった. 最大曝露濃度では $100 \mu\text{g/m}^3$ 以上の群でのみ BHR 陽性者が多かった. ロジスティック多変量解析によると BHR のリスク増加には年齢, AA-HSA 陽性, アトピーおよび喫煙量に関連し, 累積曝露量と最大曝露量は関連しなかったが, ベースライン FEV₁ による補正をした場合, AA-HSA 陽性のみがオッズ比 5.56 (95%CI: 1.49-20.76, $p = 0.01$) と有意なリスク因子となり, その他の因子は有意な関連が見られなかった¹⁷⁾. この報告においては, 個々の酸無水物についての検討はされてい

ない。

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¹⁸⁾

LD 50: ラット経口 400 mg/kg, マウス経口 465 mg/kg, ウサギ経口 875 mg/kg
ウサギ経皮 2620 mg/kg, モルモット腹腔内 100 mg/kg

モルモットにおけるびまん性表層角膜炎様変化の EC50 は $71.9 \text{ mg/m}^3 \pm 0.49 \text{ mg/m}^3$ であった¹⁰⁾。標準ドレーズ法を用いたウサギへの刺激試験によると、眼では 1% 液で重篤な刺激が見られている¹⁸⁾。GPMT 法 (Guinea pig maximization test) による皮膚の感作性試験では、50% 陽性率は 1 ppm (コーン油溶解) であった¹⁹⁾。

(2) 亜急性および慢性毒性

SD ラット, イングル・ハムスター, アカゲザルに MA を 0, 1.1, 3.3 または 9.8 mg/m^3 (0, 0.3, 0.8, または 2.4 ppm) で 1 日 6 時間, 週 5 日, 6 か月間曝露させた実験では, ラット高濃度群の体重減少以外は呼吸器と眼にのみ影響が見られた。一般状態の観察による鼻腔と目の刺激症状がいずれの動物種でも全ての濃度群で観察された。病理学的検査では, 全ての動物種の鼻腔に炎症性変化が見られた。炎症性変化はラットとサルでは全ての濃度群で認められた。また, 鼻腔粘膜 (呼吸上皮の移行上皮部) の過形成性変化と扁平上皮化生がラットとハムスターに見られた。過形成性変化はラットでは全ての曝露群, ハムスターでは中濃度群まで見られ, 扁平上皮化生はラット, ハムスターとも全ての曝露群に認められた。死亡率, 血液性状, 血清生化学的検査および尿検査においてはいずれの動物種においても異常は見られなかった。サルにおいては 3 および 6 か月目に, 呼吸機能を検査したが曝露による影響は見られなかった²⁰⁾。

雌雄ラットに 0, 10, 32, または 100 mg/kg/day の MA を餌に混ぜて 2 年間投与した実験では, 投与量に比例した体重増加抑制が見られたが, 神経学的および眼科的検査ではコントロール群と曝露群とに差がなかった。18 か月および実験終了時における検査では検査した動物の 100% に白内障が見られたが MA 摂取量とは関連しなかった。血液, 生化学, 剖検, および病理組織検査において MA 曝露に関連する異常は見られなかった。NOAEL は 10 mg/kg/day とされている²⁾。

マウスの皮膚感作性試験として, 脇腹に 1M 濃度の MA を $50 \mu\text{l}$ 塗り, 5 日後に再び投与し 5 日後に耳に

$25 \mu\text{l}$ を連続 3 日間塗り, 局所リンパ節分析をしたところ, Th2 型の IL-10 の上昇がみられ, 3 倍刺激指数 (EC3) は 0.016 M であった²¹⁾。

3) 発がん性

雄ラットの皮下に落花生油に溶かした 1.0 mg の MA を週 2 回 61 週投与した結果, 投与開始後 80 週で 3 匹中 2 匹の局所に線維肉腫が発生した²²⁾。

雌雄ラットに 0, 10, 32, または 100 mg/kg/day の MA を餌に混ぜて 2 年間投与した実験では, 投与量に比例した体重増加抑制が見られたが, MA に関連する腫瘍の発生増加はみられなかった。子宮腺がんの発生増加が見られたが, コントロール群 (23/86) と曝露群 (20/82) の発生率に差がなかった。この腺がんは, よく見られる自然発生腫瘍ではないので, 何故この実験だけ発生率が高かったのかは不明であるが, MA 曝露との関連はないようである。著者らは, 一時期終日点灯していたようなので, ホルモン状態の変異によるのではないかと推察している²⁾。

4) 変異原性, 遺伝毒性²³⁾

サルモネラ菌によるエームス試験は陰性だが, CHL 細胞 (チャイニーズハムスター肺線維芽細胞株) による染色体試験では陽性 (10% 以上の細胞に異常) で $D20 = 0.23 \text{ mg/ml}$ (中期分裂細胞の 20% に染色体異常) となった。

5) 生殖発生毒性

ラットにおいて催奇性および 2 世代試験が報告されている²⁴⁾。コーン油に溶解させた MA 0, 30, 90, 140 mg/kg/day を器官形成期 (妊娠 6-15 日) に経口投与し, 胎児の骨格異常と軟組織形態異常とを観察したが, 投与群に異常の増加はみられなかった。2 世代試験においては, 雌雄のラット (雄 10, 雌 20: F0) に 0, 20, 55, 150 mg/kg/day の MA を 80 日間以上経口投与してから交尾させ, F1 を得た。F1 からランダムに雄 10, 雌 20 匹を選んで, 生後 22 日から F0 と同様に MA を投与し交尾させ F2 を得た。F0 および F1 においては, 150 mg/kg/day 群の体重増加率は有意に低く, 死亡率は有意に高く, F1 の雌は全匹死亡した。F0 の 150 mg/kg/day 群では腎皮質の壊死が雄 60%, 雌 15% にみられた。F1 と F2 における妊娠率および受精率は F2 の 150 mg/kg/day 群以外は対照群と差がなかった。また, F1 と F2 の胎児数や生存児数も投与群と対照群と差がなかった。以上のことから, 2 世代投与においては 55 mg/kg/day までが無影響であるとしている。

5. 許容濃度の提案

MA の毒性として問題になるのは刺激性と感作性であり, 2000 年に許容濃度として 0.1 ppm, 0.4 mg/m^3 , 最大許容濃度として, 0.2 ppm, 0.8 mg/m^3 , 感作性分類:

呼吸器, 皮膚を提案していた. 今回, 新たなデータを加えて, 検討した.

Tanaka¹⁰⁾によると眼への刺激による障害が起こったときの推定濃度は 4.4 mg/m^3 (1.1 ppm) 以上で, ACGIH³⁾によると 0.9 mg/m^3 (0.22 ppm) では悪影響がないので, 刺激に関する閾値は 1 mg/m^3 (0.25 ppm) 付近とされている. 臭いを感じる濃度は報告によって異なるとのことであるが, 0.32 ppm が検知閾値と考えられ, 10-50% が 0.25 ppm (当時の TWA) を検出できるとされている⁵⁾.

混合酸無水物における感作性と呼吸器障害の疫学研究は報告されているが, MA 単独曝露については見当たらない. MA, PA, および TMA の混合曝露においては, $10 \mu\text{g/m}^3$ 未満に比べ, それ以上では呼吸器への悪影響が増加傾向になっているが, PA と TMA 曝露が主体であり MA 曝露の平均は $2.2 \mu\text{g/m}^3$ 以下とされているので, その寄与は無視できる.

呼吸器感作性の症例報告が 3 報告ある^{6,7,9)}. 2 報告は誘発試験, 残りの 1 報告は特異抗体検出により, 曝露と症状との関連性を確認している. Lee ら⁶⁾は 0.83 mg/m^3 の MA を 1 か月曝露したときに発症したと報告している.

感作性の皮膚障害については, 動物実験結果および症例報告がある. 症例報告はパッチテストが陽性¹²⁾と陰性¹¹⁾の両結果が得られている.

動物の吸入曝露実験では, 濃度に依存した鼻と眼の刺激と炎症性変化が見られており, LOAEL は 1.1 mg/m^3 と考えられる.

無水マレイン酸の刺激性と感作性により許容濃度と最大許容濃度を設定する. ヒトの刺激からは, NOAEL が 1 mg/m^3 (0.25 ppm) と考えられるが, 動物実験では局所刺激の LOAEL が 1.1 mg/m^3 と考えられる. 鼻腔の扁平上皮化生が可逆性であると考えられるので NOAEL への変換の不確実係数は 3 となることから, 動物の NOAEL が 0.4 mg/m^3 となる. 局所刺激の場合は動物からヒトへの外挿の不確実係数が 1 となるので, 刺激の NOAEL は 0.4 mg/m^3 となる.

以上の結果, 作業環境中では, ガスおよび粉塵の両形態で存在することから許容濃度として 0.1 ppm, 0.4 mg/m^3 , 刺激性の強いことから, 最大許容濃度として, 0.2 ppm, 0.8 mg/m^3 と許容濃度値を変更しない. また, 感作性についてはヒトの明白な疫学証拠はないが, 複数の症例報告及び動物実験結果から感作性物質気道および皮膚の 2 群に分類する.

6. 他機関の提案値

米国 ACGIH は Barker ら (1998) の報告をもとに $10 \mu\text{g/m}^3$ 以上の曝露は感作のリスクが $10 \mu\text{g/m}^3$ 未満

よりも高いことから, 許容濃度として 0.01 mg/m^3 を Inhalable fraction and vapor (IFV) とし³⁾, 感作性は DSEN, RSEN として提案している²⁵⁾. しかしながら, これは PA と TMA が主体の 3 種の酸無水物の合計濃度であり, TMA 単独曝露で濃度に比例する感作陽性と呼吸器症状のリスク増大が報告されており, Tongeren ら (1998) によると MA の関与は低いとされている.

ドイツは MAK として 0.1 ppm, 0.41 mg/m^3 を設定し, 局所刺激があることから MAK の 2 倍の濃度を天井値, 生殖毒性分類は C とし, 感作性 (Sah) の表示をしている²⁶⁾.

7. 勧告の履歴

2015 年度 (変更なし)

許容濃度 0.1 ppm (0.4 mg/m^3) 最大許容濃度: 0.2 ppm (0.8 mg/m^3)

感作性分類 気道 2 群, 皮膚 2 群

2000 年度 (新設)

許容濃度 0.1 ppm (0.4 mg/m^3) 最大許容濃度: 0.2 ppm (0.8 mg/m^3)

感作性分類 気道 2 群, 皮膚 2 群

文 献

- 1) Windholz M, ed. The Merck Index. Rahway: Merck & CO., Inc; 1976.
- 2) OECD. SIDS Initial Assessment Report for SIAM 18. Paris: OECD; 2004.
- 3) ACGIH. Maleic anhydride. In: ACGIH, ed. 2013 TLVs and BEIs with 7th edition Documentation Cincinnati: ACGIH; 2011.
- 4) 15911 の化学商品. 東京: 化学工業日報社; 2011.
- 5) Amooe JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with limit values and volatilities for 214 industrial chemical in air and water dilution. J Appl Toxicol 1983; 3: 272-90.
- 6) Lee HS, Wang YT, Cheong TH, et al. Occupational asthma due to maleic anhydride. Br J Ind Med 1991; 48: 283-285.
- 7) Guerin JC, Deschamps O, Guillot YL, Chavaillon JM, Kalb JC. A case of asthma due to maleic anhydride (author's transl). Poumon Coeur 1980; 36: 393-5.
- 8) Durham SR, Graneek BJ, Hawkins R, Taylor AJ. The temporal relationship between increases in airway responsiveness to histamine and late asthmatic responses induced by occupational agents. J Allergy Clin Immunol 1987; 79: 398-406.
- 9) Gannon PF, Sherwood Burge P, Hewlett C, Tee RD. Haemolytic anaemia in a case of occupational asthma due to maleic anhydride. Br J Ind Med 1992; 49: 142-3.
- 10) Tanaka S. Lesion of the eye caused by maleic anhydride vapour. J Sci Labour 1956; 32: 33-7.

- 11) 落合孝則, 内山敬司, 佐久間康一. エポキシ樹脂による感作性皮膚炎の一例. 産業医学 1978; 20: 66.
- 12) Motolese A, Truzzi M, Giannini A, Seidenari S. Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. Contact Dermatitis 1993; 28: 59-62.
- 13) Baur X, Czuppon AB, Rauluk I, et al. A clinical and immunological study on 92 workers occupationally exposed to anhydrides. Int Arch Occup Environ Health 1995; 67: 395-403.
- 14) van Tongeren MJ, Barker RD, Gardiner K, et al. Exposure to acid anhydrides in three resin and one cushioned flooring manufacturing plants. Ann Occup Hyg 1995; 39: 559-71.
- 15) Barker RD, van Tongeren MJ, Harris JM, et al. Risk factors for sensitisation and respiratory symptoms among workers exposed to acid anhydrides: a cohort study. Occup Environ Med 1998; 55: 684-91.
- 16) van Tongeren MJ, Barker RD, Gardiner K, et al. Retrospective exposure assessment for a cohort study into respiratory effects of acid anhydrides. Occup Environ Med 1998; 55: 692-6.
- 17) Barker RD, van Tongeren MJ, Harris JM, et al. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in workers exposed to acid anhydrides. Eur Respir J 2000; 15: 710-5.
- 18) NIOSH. RTECS. Hamilton: Canadian Centre for Occupational Health and Safety; 1995.
- 19) Nakamura Y, Higaki T, Kato H, et al. A quantitative comparison of induction and challenge concentrations inducing a 50% positive response in three skin sensitization tests; the guinea pig maximization test, adjuvant and patch test and Buehler test. J Toxicol Sci 1999; 24: 123-31.
- 20) Short RD, Johannsen FR, Ulrich CE. A 6-month multispecies inhalation study with maleic anhydride. Fundam Appl Toxicol 1988; 10: 517-24.
- 21) Dearman RJ, Warbrick EV, Humphreys IR, Kimber I. Characterization in mice of the immunological properties of five allergenic acid anhydrides. J Appl Toxicol 2000; 20: 221-30.
- 22) Dickens F, Jones H. Further studies on the carcinogenic and growth inhibitory activity of lactones and related substances. Br. J Cancer 1963; 17: 100-8.
- 23) Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K. Chromosomal aberration tests in vitro as a primary screening tool for environmental mutagens and/or carcinogens. GANN Monograph on Cancer Res 1981; 27: 95-108.
- 24) Short RD, Johannsen FR, Levinskas GJ, Rodwell DE, Schardein JL. Teratology and multigeneration reproduction studies with maleic anhydride in rats. Fundam Appl Toxicol 1986; 7: 359-66.
- 25) ACGIH. 2014 TLVs and BEIs. Cincinnati, OH: ACGIH; 2014.
- 26) DFG. List of MAK and BAT values 2014. Weinheim: Wiley-VCH; 2014.

生物学的許容値の暫定値 (2015) の提案理由

平成 27 年 5 月 14 日

日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

テトラヒドロフラン
 C_4H_8O (分子量 72.10)
[CAS No. 109-99-9]

測定対象 尿中テトラヒドロフラン
生物学的許容値 2 mg/l
試料採取時期 作業終了時

別名: ジエチレンオキシド, テトラメチレンオキシド,
オキソラン

1. 物理化学的性質ならびに用途

融点 $-108.5^{\circ}C$, 沸点 $66^{\circ}C$, 飽和蒸気圧 21.6 kPa ($25^{\circ}C$), 比重 0.8892, 引火点 $-14.5^{\circ}C$ ¹⁾. 常温常圧では無色透明の液体. 水に溶け, またアルコール・エステル・芳香族炭化水素・塩化脂肪族炭化水素など多種の有機溶剤に容易に溶けるエーテル様の臭いがあり²⁾, においの感知下限は 2 ppm ³⁾ あるいは 2.5 ppm ⁴⁾ と報告されている. 市販品には酸化防止剤 (成分不明) を加えるか, 不活性ガスを封入して安定化したものがある²⁾.

塩化ビニル系樹脂その他の各種樹脂の溶剤, 印刷用インキの溶剤, 保護コーティング用溶剤, 抽出溶剤, ペイント・リムーバー, 各種有機合成反応の反応相などに用いられる²⁾.

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

動物実験によれば液体のテトラヒドロフラン (THF) の経皮吸収性は高い⁵⁾ が, ヒトでの研究によれば皮膚の蒸気曝露による吸収は無視出来る⁶⁾. 生体内では一部分は酸化されてコハク酸 [$HOOC(CH_2)_2COOH$] となると考えられている⁷⁾ が, 代謝の詳細はなお明らかでない.

吸収された THF の一部分は呼気中に, 他の一部分は尿中にいずれも未変化のまま呼出あるいは排泄される⁸⁾. 未変化体尿中排泄の生物学的半減期は約 2.5 時間である⁹⁾.

3. 曝露と生物学的指標との関係

日本人男子志願者 10 名を 50, 200 ppm の THF に 1 時間休憩を挟んで, 3 時間 2 回 (延べ 6 時間) 曝露した場合, 曝露終了後の THF 半減期は尿中で 118 分, 呼気中で 32 分であった. 血中 THF 濃度の低下は一定の傾向を示さず, 半減期は計算し得なかったが, 終了 11 時