

1,4,5,6,7,7-ヘキサクロロビスクロ[2,2,1]-5-ヘプテン-2,3-ジ
カルボン酸（クロレンド酸）の測定手法検討結果

目 次

1. はじめに.....	- 3 -
2. 試験方法.....	- 5 -
2-1. LC-MS法のための作業環境気中クロレンド酸の捕集方法.....	- 5 -
2-2. 試料の前処理.....	- 6 -
2-3. クロレンド酸標準原液及び標準溶液の調製.....	- 6 -
2-4. LC-MS分析条件.....	- 6 -
2-4-1. LC条件.....	- 6 -
2-4-2. 量線（直線性）.....	- 8 -
2-4-3. 定量.....	- 8 -
2-4-4. 濃度の算出.....	- 8 -
2-4-5. 検出下限と定量下限.....	- 9 -
2-4-6. クロレンド酸標準溶液クロマトグラムとマススペクトル.....	- 10 -
2-4-7. 添加回収に関する実験結果.....	- 11 -
2-4-8. 捕集後のサンプラーの保存安定性.....	- 11 -
3. まとめ及び考察.....	- 12 -
3-1. 個人ばく露濃度測定法.....	- 12 -
3-2. 本分析方法の作業環境中クロレンド酸濃度分析への適用.....	- 13 -
4. 引用文献.....	- 14 -
5. Appendices.....	- 14 -
5-1. Appendix-1 クロレンド酸の許容濃度推定.....	- 14 -

1. はじめに

1,4,5,6,7,7-ヘキサクロロビシクロ[2,2,1]-5-ヘプテン-2,3-ジカルボン酸（以下、クロレンド酸と略記）は、不飽和性ポリエステル樹脂の生産のための中間体として用いられている¹⁾。米国では1977年に1400–14000トンのクロレンド酸が生産された。製造方法は、溶媒中でヘキサクロロペンタジエンと無水マレイン酸のDiels-Alder反応及びそれに続く無水物の水酸化反応によって合成される¹⁾。欧州ではクロレンド酸はタンクや輸送管の耐腐食剤として用いられた。繊維産業では、クロレンド酸の主要な用途は羊毛繊維の難燃剤として用いられている¹⁾。

表1-1にクロレンド酸の物理化学的性質と有害性GHS情報を要約した。クロレンド酸の健康影響に関連するGHS分類は、ほとんど未決定である。即ち、クロレンド酸の生産に従事するか、またはその物質を取り扱う労働者（ヒト）の健康影響に関する情報がほとんど公表されていないこと、及び、ヒトの健康有害影響の基礎となる実験中毒学的情報が僅少であることを示唆している²⁾。クロレンド酸の職業性ばく露限界値(OEL)は、表1-2に示したように、主要な国際機関では決定されていない。国際機関と主要国及び労働衛生機関によるクロレンド酸の発がん性分類は、表1-3に示したように、IARCのみがGroup 2Bとして分類している¹⁾。

本報告書は、分析方法を開発するために、二次評価値を必要とする。即ち、4時間にわたる作業環境気中クロレンド酸の採取（最大吸引速度 2 L/min）によって、二次評価値の1/1,000を目標濃度（定量下限）として設定し、二次評価値の2倍の濃度（定量上限）と目標濃度の間に直線性の検量線が成立する定量分析法を開発することを目的とする。従前の報告書では、日本産業衛生学会とACGIHによって勧告されたOEL値を二次評価値として用いてきたが、クロレンド酸のOEL値は公表されてない^{3,4)}。本報告書では、US.NTPとUlrich et alの実験中毒学的データに基づいて、職業性曝露限界値(OEL)を推定した（Appendix-1参照）。本報告書では、この2つのOEL推定値のうち、US.NTPデータに基づいた許容濃度推定値を暫定的二次評価値0.27 mg/m³として採用した（表1-2参照）。本報告書の目的は、二次評価値の暫定値0.27 mg/m³の1/1,000を目標濃度（0.27µg/m³）として設定し、目標濃度と二次評価値の2倍の濃度（0.54 mg/m³）との間に直線性の検量線が成立する定量

分析法を開発することである。

本報告書では液体クロマトグラフィー質量分析装置(LC・MS) (Liquid chromatograph・Mass spectrometer)による分析法を検討した。その結果、LC・MS 分析法は、作業環境気中クロレンド酸の分析に適用し得ることを確認した。

表 1-1. クロレンド酸の物理化学的性質及び有害性 GHS 情報

構造式		比重	文献なし
		蒸気密度	文献なし
		蒸気圧	3.04×10 ⁻⁸ mmHg
CAS No.	115-28-6	分配係数 log Pow	3.14(計算値)
分子式	C ₉ H ₄ Cl ₆ O ₄	加水分解性	文献なし
分子量	388.84	解離定数	文献なし
融点	208 – 210℃	スペクトル MS(m/z)	386.8, 388.9, 384.6
沸点	文献なし	吸脱着性	文献なし
引火点	文献なし	溶解度(水)	3 g/L(21℃)
発火点	文献なし	換算係数	1 mg/m ³ = 0.063 ppm 1 ppm = 15.9 mg/m ³
爆発限界	文献なし	急性毒性 (ラット、経口)	LD50:1770 mg/kg LD50(無水):2480mg/kg
溶解性	有機溶剤に易溶	急性毒性 (ラット、4 時間吸入)	LC50:>47.4 ppm LC50(無水):>316 ppm
外観	無色固体	急性毒性 (ウサギ、経皮)	LD50(無水):>3000 mg/kg

表 1-2. 主要な機関によるクロレンド酸の職業性ばく露限界値勧告と暫定的二次評価値

機関	職業性ばく露限界値
米国労働衛生専門家会議 (ACGIH)	未決定
日本産業衛生学会	未決定
厚生労働省(管理濃度)	未決定
ドイツ学術協会(DFG)	未決定
US.NIOSH REL	未決定
US.OSHA PEL	未決定
OEL 推定値(暫定二次評価値)	0.27 mg/m ³ (Appendix-1 参照)
OEL 推定値	0.17 mg/m ³ (Appendix-1 参照)

表 1-3. 主要な機関によるクロレンド酸の発がん性分類

機関	発がん性分類
国際がん研究機関 (IARC)	2B (ヒトに発がんのおそれあり。 possibly carcinogenic to humans) Ref 5
米国労働衛生専門家会議	未分類
日本産業衛生学会	未分類
厚生労働省	未分類
ドイツ学術協会(DFG)	未分類
US.NIOSH	未分類
US.OSHA	未分類

2. 試験方法

2-1. LC-MS 法のための作業環境気中クロレンド酸の捕集方法

作業環境気中クロレンド酸の採取は、環境省「化学物質環境調査における試料採取にあたっての留意事項」⁵⁾に従う。即ち、調査対象物質による汚染や、分析の妨害となる物質による汚染を除去するために、固相カートリッジ InertSep Slim-J PLS-2 265mg (GL Sciences

社製)を、バキュームマニホールド等によりアセトニトリル 10 mL(流速約 1ml/min)にて 2 回洗浄する。その後、高純度窒素ガスを 10 分間(流速 2.0 L/min)通気して乾燥させ、両端をキャップにて密閉し、試料採取に用いる。

サンプラー：固相カートリッジ InertSep Slim-J PLS-2 265mg スチレンジビニルベンゼンポリマーゲル(逆相)(GL Sciences 社製)

測定範囲：0.27 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ～0.54 mg/m^3 (目標濃度(二次評価値の 1/1000)～二次評価値 $\times 2$)、暫定的二次評価値 0.27 mg/m^3

サンプリング流量：最大値 2.0 L/min

サンプリング時間：最大 4 時間 (採気量：最大 480 L (0.48 m^3))

サンプリング流量 2.0 L/min (最大値) で 4 時間のサンプリングによって捕集されるクロレンド酸の重量とその算定根拠は以下の式で与えられる：

$$0.27 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 0.48 \text{m}^3 \sim 0.54 \text{mg}/\text{m}^3 \times 0.48 \text{m}^3 = 0.13 \mu\text{g} \sim 0.26 \text{mg}$$

2-2. 試料の前処理

作業環境中の空気を最大吸引速度 2.0 L/min で 4 時間にわたって固相カートリッジ InertSep Slim-J PLS-2 に吸引した試料は、容量 10 mL の共栓付試験管にアセトニトリル 5 mL で溶出させる。最後にアセトニトリルを加えて正確に 5 mL に定容し、分析試料とする。
 $0.13 \mu\text{g}/5 \text{mL} \sim 0.26 \text{mg}/5 \text{mL} = 0.026 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 0.052 \text{mg}/\text{mL} = 26 \text{ng}/\text{mL} \sim 52 \mu\text{g}/\text{mL}$

2-3. クロレンド酸標準原液及び標準溶液の調製

クロレンド酸試薬 (98%) No.H0054(東京化成製工業株)を 20.4 mg 秤量し、アセトニトリルに溶解し、正確に 20 mL として 1mg/mL の標準原液を作成する。この標準原液をアセトニトリル (LC-MS 用高純度、和光純薬工業) で順次希釈し、標準溶液を作成する。標準溶液の各濃度は、26 ng/mL～52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とする。

2-4. LC-MS 分析条件

2-4-1. LC 条件

LC 機器 : 高速液体クロマトグラフ質量分析計(島津製作所 : LCMS-2010EV)

カラム : XBridge Shield RP18 (15 cm× 2 mm) (Waters 社製)

移動相 : A: 20 mM アンモニア/水、 B: 20 mM アンモニア/アセトニトリル

カラム温度 : 40°C

LC への注入量 : 10 µL

溶離条件 : グラジエント 10% B (0min)→ 10% B (5min)→ 100% B (12min)→ 100% B (17min)

流量 : 0.2 mL/min

MS 部

イオン化法 : ESI(Turbo Spray)

Nebulizing gas flow : 1.5 L/ min

Drying gas pressure : 0.1 MPa

CDL temperature : 250°C

Block heater temperature : 200°C

CDL Q-array voltages : using default values

検出モード : MRM, negative

測定イオン : m/z 386.8 (定量)、 m/z 388.9 (確認)、 m/z 384.6 (確認)

2-4-2. 量線 (直線性)

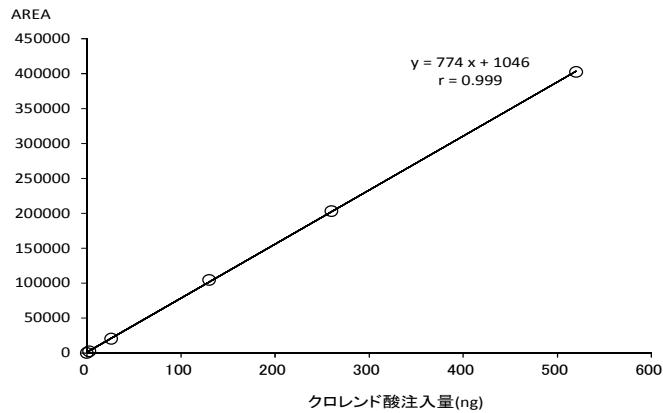


図1 クロレンド酸の検量線 (注入量 0~520 ng)

クロレンド酸標準液をアセトニトリルより希釈し、0~52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で標準系列を調製し、検量線作成用の標準溶液 10 μL を LC-MS に導入し、得られたピーク面積と標準溶液の濃度から検量線を作成した。検量線の直線性について確認を行った。その結果、26 ng/mL を除いた 0.26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で良好な直線性を示した (図1、表2)。

表2 クロレンド酸の標準系列 (0~52 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

クロレンド酸 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	4時間捕集として の濃度($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	相当の濃度	AREA		
			m/z 386.8	m/z 388.9	m/z 384.6
52	540	2次評価値 $\times 2$	402375	323406	286208
26	270	2次評価値	203055	165515	146254
13	135.0	2次評価値/2	104586	81011	74787
2.6	27.0	目標濃度 $\times 100$	20437	17892	14715
0.26	2.7	目標濃度 $\times 10$	2194	1769	1461
0.00	0.00	ブランク	0	0	0

2-4-3. 定量

試料溶液 10 μL を LC-MS に導入し、得られたクロレンド酸のピーク面積を検量線に照らして定量する。

2-4-4. 濃度の算出

作業環境中の濃度 C ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)は、以下の式から算出する。

$$C(\mu\text{g}/\text{m}^3) = (A_s - A_t) / (V \times 293 / (273 + t) \times P / 101.3)$$

C：20℃における作業環境気中のクロレンド酸の濃度(μg/m³)

A_s：試料中の測定対象物質（クロレンド酸）の値（μg）

A_t：測定対象物質の操作ブランク値(μg)

V：試料採取量(m³)

t：試料採取時における平均気温(℃)

P：試料採取時における平均大気圧(kPa)

2-4-5. 検出下限と定量下限

表 3 に検出下限（LOD）及び定量下限（LOQ）を示した。検出下限（LOD）は、目標濃度（2次評価値の1/1000）の10倍の標準液を5サンプル分析して標準偏差（SD）を算出し、SDの3倍を検出下限値とした。LOQ（μg/sample）は目標濃度値の10倍の標準液を5サンプル分析し、その標準偏差（SD）を算出し、SDの10倍を定量下限値とした。

表 3 検出下限（LOD）及び定量下限（LOQ）

直線範囲（ng）	2.6～520
相関係数	0.999
LOD（μg/sample）	0.207
LOQ（μg/sample）	0.691

また、検量線の直線性の確認結果から、本法の定量下限は0.691μg/sampleであったため、個人ばく露測定（480 L採気）の定量下限値は1.44μg/m³となった（表 4）。

表 4 測定法の定量下限

評価項目	定量下限
クロレンド酸量	0.138（μg/ml）
480 L 採気時の気中濃度	1.44（μg/m ³ ）

2-4-6. クロレンド酸標準溶液クロマトグラムとマススペクトル

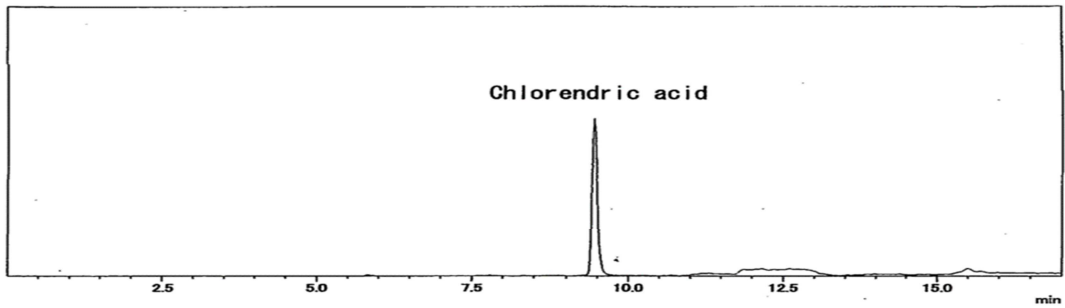


図 2-1 クロレンド酸標準溶液の TIC (total ion chromatogram)

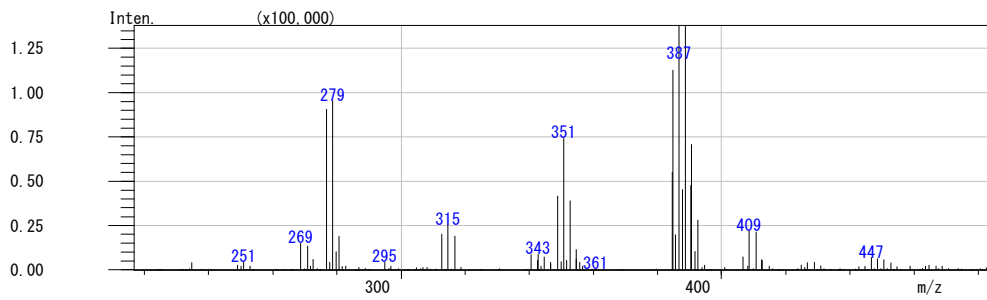


図 2-2 クロレンド酸 (9.4分) のマススペクトル

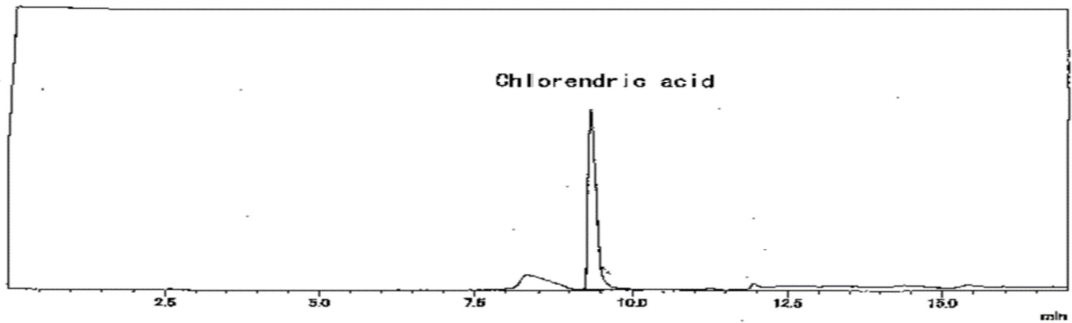


図 2-3 サンプル溶液の TIC (total ion chromatogram)

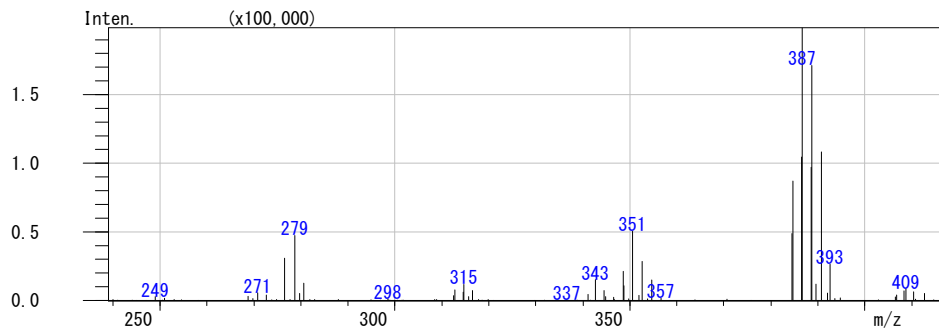


図 2-4 サンプル溶液のマススペクトル

クロレンド酸(東京化成工業(株) No.H0054)を 52 μ g/mL 含むアセトニトリルで希釈した標準溶液の TIC (total ion chromatogram) を図 2-1 に示した。TIC 上に、クロレンド酸は保持時間約 9.4 分の大きなピークとして確認された(図 2-1)。このピークの MS スペクトルを図 2-2 に示した。定量には m/z 386.8 を用い、確認には m/z 388.9、m/z 384.6 を用いた。固相カートリッジ InertSep Slim-J PLS-2 に捕集されたクロレンド酸を、アセトニトリルにて抽出したサンプル溶液の TIC (total ion chromatogram) を図 2-3 に、その MS スペクトルを図 2-4 に示した。

2-4-7. 添加回収に関する実験結果

固相カートリッジ InertSep Slim-J PLS-2 にクロレンド酸-アセトニトリル溶液 130 μ g/mL (目標濃度の 10 倍)、13 mg/mL (暫定 2 次評価値)、26 mg/mL (暫定 2 次評価値の 2 倍) L) を 10 μ L 添加後 (各々 n=5)、室内空気 (25.0 $^{\circ}$ C、40.0 %) を流速 2.0 L/min で 240 分間吸引し、4 $^{\circ}$ C の冷蔵庫にて 12 時間保存し、分析を行った。添加回収率は 90.2 % ~94.0 %であった (表 5)。なお、今回の検討に用いたサンプラーの Blank からはクロレンド酸は検出されなかった。

表 5 添加回収率

クロレンド酸としての添加量 (μ g)	4 時間捕集としての濃度 (μ g/m ³)	相当の濃度	回収率 (%) (n = 5)		RSD(%)
			Mean	SD	
1.3	2.7	目標濃度 \times 10	90.2	8.8	9.8
130	270	2 次評価値	94.0	5.9	6.3
260	540	2 次評価値 \times 2	92.8	3.1	3.3

2-4-8. 捕集後のサンプラーの保存安定性

固相カートリッジ(InertSep Slim-J PLS-2) に、クロレンド酸標準液 (130 μ g/mL、13 mg/mL、26 mg/mL) を添加 (10 μ L) し、室内空気 (25.0 $^{\circ}$ C、40.0 %) を流速 2.0 L/min で 30 分間吸引した後、速やかに両端にキャップをし、冷蔵保存した。そして、捕集直後を基準として、0, 1, 3, 5 日目の保存安定性を確認した (表 6)。低濃度クロレンド酸 (添加量 1.3 μ g) を固相カートリッジに添加し、保存日数が 3 日またはそれ以上になると、回収率が約 70%に低下するが、1 日保存又は添加後ただちに分析した場合には 90%以上の回

収率が認められた。

表 6 存安定性

クロレンド酸 添加量 (µg)	4 時間捕集とし ての濃度(µg/m ³)	相当の濃度	保存日数	回収率 (%) (n = 5)		RSD (%)
				Mean	SD	
1.3	2.7	目標濃度×10	0	93.4	4.1	4.4
			1	91.8	3.2	3.5
			3	70.4	6.8	9.7
			5	73.7	5.7	7.8
130	270	2 次評価値	0	99.6	3.3	3.3
			1	98.5	4.2	4.3
			3	91.3	3.8	4.2
			5	90.7	2.2	2.4
260	540	2 次評価値×2	0	96.7	2.2	2.3
			1	93.1	3.9	4.2
			3	95.9	2.0	2.0
			5	94.3	2.3	2.4

3. まとめ及び考察

3-1. 個人ばく露濃度測定法

二次評価値の暫定値 0.27 mg/m³ の 1/1000 を目標濃度 (0.27 µg/m³) として設定し、定量分析法について検討した結果、4 時間の個人ばく露濃度測定として定量下限値 (LOQ) は目標濃度の約 5 倍である 1.44 µg/m³ となり、目標濃度の 10 倍(二次評価値の 1/100)までは定量可能となった。

本分析法では、環境省「化学物質環境調査実施の手引き (平成 20 年度版)」環境省総合環境政策局環境保健部環境安全課編集⁵⁾、大阪市立環境科学研究所による水質中 1,4,5,6,7,7-ヘキサクロロビシクロ[2,2,1]-5-ヘプテン-2,3-ジカルボン酸(別名:クロレンド酸)の LC-MS/MS 及び GC-MS 分析法⁶⁾、国立環境研究所 LC-MS/MS による大気試料中 1,4,5,6,7,7-ヘキサクロロビシクロ[2,2,1]-5-ヘプテン-2,3-ジカルボン酸⁷⁾を参照して、作業環境気中のクロレンド酸を定量する方法を検討した。

本分析法の特徴は、気中クロレンド酸を逆相的な挙動を示すスチレンジビニルベンゼンポリマーゲルを充填した固相カートリッジ (nertSep Slim-J PLS-2) を用いて捕集し、溶媒

抽出後に LC-MS にて分析することである。本測定による定量下限値は気中濃度 1.44 g/m^3 となった。大阪市立環境科学研究所による水質中 1,4,5,6,7,7-ヘキサクロロビスクロ [2,2,1]-5-ヘプテン-2,3-ジカルボン酸の LC-MS/MS 及び GC-MS 分析法では、水質中クロレンド酸の定量下限値は 114 ng/L(水) と報告されている。本分析の定量下限値を水質中のクロレンド酸濃度に換算すると $138 \mu\text{g/L}$ となり、LC-MS/MS 分析法による値は本分析方法の約 1×10^3 分の 1 であった。また、国立環境研究所 LC-MS/MS による 1,4,5,6,7,7-ヘキサクロロビスクロ [2,2,1]-5-ヘプテン-2,3-ジカルボン酸 (2005) ⁷⁾ の大気試料分析法による定量下限値は 0.12 ng/m^3 であると報告されている。この値は、LC-MS を用いた本分析法の定量下限値 ($1.44 \mu\text{g/m}^3$) の、約 1×10^4 分の 1 であった。二つの機関による定量下限値と本測定の定量下限値との差異は、本測定が LC-MS/MS による定量分析ではなく、LC/MS によることが大きな原因と考えられる。

結論として、開発した本測定は、4 時間の個人ばく露濃度測定として、測定範囲は目標濃度 ($0.27 \mu\text{g/m}^3$) の 10 倍から、高濃度の領域では暫定 2 次評価値の 2 倍濃度 ($540 \mu\text{g/m}^3$) までの定量分析が可能である。また、保存は $260 \mu\text{g}$ から $130 \mu\text{g}$ 添加の範囲で冷蔵 (4°C) にて 5 日間、 $1.3 \mu\text{g}$ の添加にて冷蔵 (4°C) で 1 日間保存可能である。本分析法では、LC-MS を用いているため、他の共存化学物質との分離をカラムによる保持時間、および標準物質質量スペクトルのイオン強度比の一致性から同定し、クロレンド酸は正確に分離定量可能と結論付けられた。また、目標濃度のクロレンド酸を定量分析するためには、LC-MS 法ではなく、LC-MS/MS 法の導入が必要であることも判明した。しかしながら、LC-MS/MS は極めて高価な分析機器であり、現在、ほとんどの作業環境測定機関に導入されていない。

3-2. 本分析方法の作業環境中クロレンド酸濃度分析への適用

作業環境測定のア測定、B 測定の採気時間を 10 分間とすると採気量は 20.0 L ($2.0 \text{ L/分} \times 10 \text{ 分}$) となり、 480 L 採気時の気中クロレンド酸濃度の定量下限は $1.44 \mu\text{g/m}^3$ より、採気量 20.0 L の定量下限は $34.56 \mu\text{g/m}^3$ になる。この値は暫定二次評価値 0.27 mg/m^3 の約 $1/8$ に相当する。従って、本分析法は、作業環境測定法が規定する管理濃度を 0.27 mg/m^3 と仮定すると、管理濃度 $1/10$ の定量下限の測定要件を満たすことが困難であると考察された。

4. 引用文献

- 1) International Agency for Research on Cancer (IARC).Chlorendic Acid. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 48 (1990), p45 – 53. IARC, Lyon, France.
- 2) 環境省 1,4,5,6,7,7-ヘキサクロロビシクロ[2,2,1]-5-ヘプテン-2,3-ジカルボン酸のリスク評価書 (http://www.env.go.jp/chemi/report/h16-01/pdf/chap02/02_2_45.pdf)
- 3) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs and DEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 4) 許容濃度等の勧告(2014年度) 産業衛生学雑誌 2014:56巻 162 - 188頁、日本産業衛生学会、東京
- 5) 環境省「化学物質環境調査実施の手引き(平成20年度版)」 環境省総合環境政策局環境保健部環境安全課編集、東京
- 6) 福島 実:大阪市立環境科学研究所 1,4,5,6,7,7-ヘキサクロロビシクロ[2,2,1]-5-ヘプテン-2,3-ジカルボン酸(別名:クロレンド酸、ヘット酸)のLC-MS及びGC-MS分析法 大阪市立環境科学研究所報 III-222~III241 (2006)
- 7) 国立環境研究所 LC/MSによる分析法 1,4,5,6,7,7-ヘキサクロロビシクロ[2,2,1]-5-ヘプテン-2,3-ジカルボン酸 国立環境研究所 (2005)
(http://dbsv.nies.go.jp/emdb/pdfs/kurohon/2005/adoc2005-3_v2.pdf)

5. Appendices

5-1. Appendix-1 クロレンド酸の許容濃度推定

US.NTP (米国毒性計画庁) は、ラットとマウスに2週間、13週間、105週間にわたってクロレンド酸を含む餌を与え、クロレンド酸の毒性影響(亜急性、亜慢性、慢性毒性)を

検討し、報告している（文献 1）。また、Ulrich は、クロレンド酸無水物のエアロゾルをラットに吸入曝露し、その毒性影響（亜急性毒性）を検討し、報告している（文献 2）。主要な毒性の種類と症状・障害及び NOAEL/LOAEL 等の実験中毒学データを下表に要約した。主要な毒性は肝臓障害であり、赤血球と白血球への障害も報告されている。従って、本報告書では、2つの異なる毒性影響データを用いて許容濃度を推定する。なお、OEL の推定に用いた不確実係数は、Naumann and Weideman 論文（文献 3）、Sargent et al 論文（文献 4）、「The International Conference on Harmonization (ICH) Q3 Guidelines on Residual Solvent. 「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて（厚生省「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて(文献 5)」に用いられている数値を参照した。

- (1) US.NTP による実験中毒データ、即ち、103 週間クロレンド酸を混餌投与した雄与ラットにみられた肝障害をエンドポイントとする NOAEL 値（表） 27 mg/kg/day と全不確実係数 10（ラット→ヒトへの外挿：10）を根拠とし、このクロレンド酸の混餌摂取量を 8 時間労働時間（吸入量：10 m³）の間に肺を通して吸入すると仮定すると許容濃度（OEL）は次式で与えられる

$$\text{OEL}=27/10/10=0.27 \text{ mg/m}^3$$

- (2) Ulrich 等による実験中毒データ、即ち、無水クロレンド酸エアロゾル 110 mg/m³、990 mg/m³、9,970 mg/m³ を 1 日 6 時間、4 週間吸入曝露したラットの肺障害をエンドポイントとする LOAEL 値 110 mg/m³ と全不確実係数 500（ラット→ヒト：10、亜急性→2 年：5、LOAEL→NOAEL:10）とすると、許容濃度(OEL)は次式で与えられる。

$$\text{OEL}=110 \times 6/8/500=0.165 \text{ mg/m}^3$$

(結論) 本報告書では、US.NTP データに基づいた許容濃度推定値 0.27 mg/m³ を暫定二次評価値として採用する。根拠としては、US.NTP データは GLP に準拠した試験結果であり、より高い信頼性を有すること、及び、2 年の混餌投与であり、ヒトの慢性毒性に相当する長期間の曝露データであることである。一方、Ulrich のデータは、吸入曝露である点では有利ではあるが、曝露期間が短いこと、得られたデータが LOAEL である点は NOAEL 値の推定に不確実性が加わることである。

表 クロレンド酸またはその無水物を投与したマウス/ラットの主要毒性と NOAEL/LOAEL 推定値

動物	投与期間	クロレンド酸投与量 (mg/kg bw/day or mg/m ³)	主要障害	NOAEL/ LOAEL mg/m ³
マウス*	2 週混餌	0, 310, 620, 1250, 2500, 5000	体重抑制	NOAEL 1250
ラット*	2 週混餌	0,155,310,625,1250, 2500	体重抑制	NOAEL 155
マウス*	13 週混餌	0,125,250,500,1000, 2000	体重抑制	NOAEL 125
ラット*	13 週混餌	0, 31, 62.5, 125, 250, 500	体重抑制	NOAEL 31
マウス*	103 週混餌	0, 89, 185 (♂)、0,100, 207(♀)	肝障害 肝障害	NOAEL 89(♂) LOAEL 100(♀)
ラット*	103 週混餌	0,27, 56(♂)、0,39, 66(♀)	肝障害 肝障害	NOAEL 27(♂) LOAEL 39
ラット**	4 週吸入曝露	クロレンド酸無水物 0, 110, 990, 9,970 mg/m ³ 吸入(6 h/d x 5 d/wk x 4 wk)	肝障害 ヘモグロビン毒	LOAEL 110 mg/m ³

* : US.NTP のデータ (Ref 2)、** : Ulrich のデータ (Ref 3)

文献

- 1) US.National Toxicology Program (NTP) (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of chlorendic acid (CAS No. 115-28-6) in F344/N rats and B6C3F mice (Feed studies). TR-304.
- 2) Ulrich CE (1980) Chlorendic anhydride, subacute inhalation toxicity study in rats: 20 exposures in 28 days. International Research and Development Corporation (Proprietary Report No. 163-531).
- 3) Naumann BD, Weideman PA (1995) Scientific basis for uncertainty factors used to establish occupational exposure limits for pharmaceutical active ingredients. Human and Ecological Risk Assessment 5, 590 -613.

- 4) Sargent EV, Naumann BD, Dolan DG, Faria EC, Schulman L (2002) The importance of human data in the establishment of occupational exposure limits. *Human and Ecological Risk Assessment* 8, 805 – 822.

