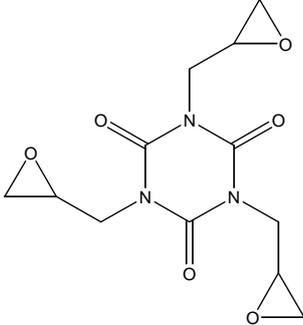


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 57	官報公示 整理番号	5 - 1052(化審法) 1 - 218(化学物質管理促進法)	CAS 番号	2451 - 62 - 9
名 称	1, 3, 5-トリス(2, 3-エポキシプロピル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6(1H, 3H, 5H)-トリオン 別名：1, 3, 5-トリスグリシジルイソシアヌレート TEPIC		構 造 式		
分子式	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₆		分子 量	297.27	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99%以上 不純物 : 不明 添加剤または安定剤 : 無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観 : 白色固体 融 点 : 100 ²⁾ 沸 点 : 文献なし 引 火 点 : 文献なし 発 火 点 : 文献なし 爆発限界 : 文献なし 比 重 : 文献なし 蒸気密度 : 該当せず 蒸 気 圧 : 該当せず 分配係数 : 文献なし 加水分解性 : 文献なし 解離定数 : 文献なし スペクトル : 主要マススペクトルフラグメント m/z 56(基準ピーク)、70(0.73)、255(0.73) ³⁾ 吸脱着性 : 文献なし 粒度分布 : 該当せず 溶 解 性 : 文献なし 換算係数 : 1 ppm = 12.37 mg/m ³ (気体, 20) 1 mg/m ³ = 0.081 ppm					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 2,828 t(製造 2,700 t 輸入 128 t)⁴⁾

放出・暴露量：文献なし

用 途：ポリエステル粉末塗料の硬化剤、金属の粉体塗料硬化剤¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

報告なし。

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = 1.86×10^{-11} cm³/分子・sec で⁵⁾、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 7 ~ 15 時間と計算される。

2) 濃縮性

報告なし。

3) 環境分布・モニタリングデータ

報告なし。

4. 生態毒性データ

報告なし。

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性⁶⁾

	マウス	ラット
経口 LD ₅₀	850-1,000 mg/kg	255-950 mg/kg
吸入 LC ₅₀	2,000 mg/m ³ (4h)	-
経皮 LD ₅₀		>3,100 mg/kg
静脈内 LD ₅₀	105-152 mg/kg	

マウスに 4 時間吸入暴露した実験(暴露濃度不明)で、自発運動の低下、眼、鼻、口周囲の汚れがみられている⁶⁾。

マウスに 2,480、5,160、11,640 mg/m³ を 4 時間吸入暴露した実験では、いずれの用量

でも体重の減少がみられたが、その他に影響はみられていない⁶⁾。

ビーグル犬に 1.8、18、36 mg/kg で静脈内投与した実験では、18 mg/kg まで死亡はみられず、36 mg/kg では全例死亡している。下痢、傾眠、体重増加の抑制がみられ、血液では網状赤血球、リンパ球、好中球の減少が全用量でみられている⁶⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの皮膚に軽度から中程度の刺激性を示す⁶⁾。

ウサギの眼に重度の刺激性を示す⁶⁾。

3) 感作性

モルモットを用いた複数の実験で、本物質は感作性を示す⁶⁾。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

マウスに 67-1,000 mg/kg/day を 5 日間強制経口投与した実験で、被毛粗剛、下痢、傾眠がみられている。死亡は 500 mg/kg/day までみられていないが、600 mg/kg/day 以上では死亡率は 90%である⁶⁾。

ラットの雄に 54、216 mg/kg/day、雌に 43、172 mg/kg/day を 7 日間強制経口投与した実験で、高用量では腎臓の曲尿細管上皮の壊死、胃及び十二指腸粘膜の出血及び変性がみられている⁶⁾。

(2) 吸入暴露

マウスを 100、350、750 mg/m³ に 6 時間/日 × 5 日間吸入暴露した実験で、いずれの用量でも死亡がみられ、眼、鼻周囲の汚れ、被毛粗剛、脱水、体重増加抑制がみられている⁶⁾。

マウスを 300、1,000、1,700 mg/m³ に 6 時間/日 × 5 日間吸入暴露した実験で、1,700 mg/m³ で死亡がみられ、1,000 mg/m³ 以上で体重増加抑制がみられている⁶⁾。

(3) 経皮投与

ラットに 26、130 mg/kg/day を 7 日間経皮投与した実験で、130 mg/kg/day で腎臓の障害と腸管粘膜の変性がみられている⁶⁾。

(4) 静脈内投与

マウスに本物質の鏡像異性体を 41.5、82 mg/kg/day で 5 日間静脈内投与した実験では、傾眠、下痢、振戦、背弯姿勢、斜視がみられている。また、体重増加抑制はいずれの用量でもみられている。また、27、53、62 mg/kg/day を投与した同様の実験では、53 mg/kg/day 以上で同様の症状がみられ、用量に相関した造血系への影響(中程度から重度の好中球減少症、リンパ球減少症、中程度から重度の網状赤血球の減少、血小板、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球の減少)がみられている。剖検では肝臓の退色が 27 mg/kg/day 以上で、肝臓、腎臓、心臓の重量減少が 53 mg/kg/day 以上でみられる。病理組織学的検査ではいずれの用量でも胸腺及び脾臓でのリンパ球減少、骨髄の造血亢進がみられている。53 mg/kg/day 以上では結腸粘膜の壊死がみられ、62 mg/kg/day では十二指腸粘膜の壊死がみら

れている⁶⁾。

同様にイヌに 0.8、8、16 mg/kg/day を 5 日間静脈内投与した実験では、一般状態としては 16 mg/kg/day で食欲不振、下痢、嘔吐、傾眠、体重減少、死亡がみられている。血液学的検査では、8 mg/kg/day 以上で白血球及び網状赤血球の顕著な減少、中程度から重度のリンパ球減少症と好中球減少症がみられ、16 mg/kg/day でリンパ節、胸腺、脾臓でのリンパ球の減少がみられている。また、0.8 mg/kg/day 以上では腸管上皮の粘膜壊死が用量に相関してみられている⁶⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性⁷⁾

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌	+
		S9(+) : 333 µg/plate、S9(-) : 2 mg/plate ²⁾	
	染色体異常試験	ネズミチフス菌、大腸菌、S9(+/-) ⁶⁾	+
		CHL 及び CHO 細胞、1,200 µg/L、S9 mix(-/+) ²⁾	+
	形質転換試験	ヒトリンパ球、S9(+/-) ⁶⁾	-
不定期 DNA 合成試験	BALB/3T3 細胞 ⁶⁾	-	
	ラット初代培養肝細胞 ⁶⁾	+	
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	マウス、4,000 mg/kg/day × 5 日間経口投与 ²⁾	+
		CD-1 マウス吸入暴露、7.8 mg/m ³ × 6h/d × 5d、精祖細胞 ⁶⁾	-
		マウス経口投与、32、96 mg/kg/day × 9d、精祖細胞 ⁶⁾	-
		マウス 43、128 mg/kg/day × 5d、経口投与、精祖細胞 ⁶⁾	+
		ICR マウス、B6C3F ₁ マウス、58-350 mg/kg/day × 5d、経口投与、精祖細胞 ⁶⁾	+
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター、280、560 mg/kg 単回強制経口投与 ⁶⁾	+
	優性致死試験	CD-1 マウス吸入暴露、2.5、20、50 mg/m ³ × 6h/d × 5d/w × 3w ⁶⁾	-
	マウススポット試験	マウス ⁶⁾	-
DNA 付加試験	マウス、5、20、200 mg/kg 経口投与、肝臓、胃、精巣 DNA。DNA をアルキル化することが認められる ⁶⁾ 。	+	

* - : 陰性 + : 陽性

本物質は、CD-1 マウスを用いた染色体異常試験、優性致死試験で陰性の報告があるものの、他の系統では陽性であり、変異原性が認められる。また、DNA 付加試験で認め

られた共有結合係数は弱い変異原性物質に相当する⁶⁾。

6) 発がん性

(1) プロモーション試験

CF1 マウスにジメチルベンズアントラセンを発がんイニシエーターとして投与し、本物質を 2 回/週×26 週間経皮投与した実験では、皮膚の腫瘍は誘発されていない。しかし、この実験は評価が不十分とされている⁶⁾。

7) 生殖・発生毒性

(1) 吸入暴露

雄マウスを 2.5、20、50 mg/m³ に 6 時間/日×5 日/週×3 週間暴露した優性致死試験では、20 mg/m³ 以上で受精能が顕著に低下している⁶⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

本物質は多くのマウス由来の癌細胞に対する細胞毒性を示したため⁸⁾、抗癌剤としての効果を期待した臨床試験(Phase I)が 80 年代に実施されている。

本物質を 1 日/週×3-4 週間で静脈内投与し、用量を 30 から 2,700 mg/m² に徐々に増加させた臨床試験では、480 mg/m² から静脈炎がみられ、用量の増加と共に頻度と重症度が増加している。白血球減少症が 1,800 mg/m² からみられ、1 名は危険な状態に陥り、2,700 mg/m² では別の 1 名が死亡している。そのほかの副作用は中程度で回復性の血小板減少症、吐気、嘔吐である⁸⁾。

癌患者 36 人に本物質(Teroxirone)を 5 日/週×4 週間静脈内投与した場合で、最高用量の 340 mg/m²/day の 5 回投与で静脈炎と皮膚の発赤がみられている。吐気、嘔吐がみられているが、用量相関性はない¹⁰⁾。

癌患者 26 人に 36-2,250 mg/m² で 1 日/週×5 週間投与した場合では、1,500 mg/m² 以上で癌細胞に対する効果はみられずに重症の血小板減少症がみられたため、投与を中止している。また、癌患者 27 人に 16-450 mg/m²/day で 5 日/週×5 週間投与した場合では、軽度の血小板減少症と中程度の白血球減少症がみられている¹¹⁾。

2) 慢性影響

本物質はポリエステル粉末塗料の硬化剤、金属の粉体塗料として使われており、この物質の職業暴露による皮膚炎と喘息が多く報告されている。

本物質を 4% 含む塗料をスプレーとして使用していた 36 歳の男性作業員では、保護具と保護マスクを使用していたものの、4 年後に手、顔、体に湿疹を生じ、喘息を発症し、いずれの症状も本物質が原因と判断されている¹²⁾。

31 歳の塗料製造工場作業員では、本物質の暴露により顔と前腕に接触性皮膚炎を生じている。パッチテストでは、本物質の 5% 溶液で陽性を示している。作業員はフェースマス

クを使用していた¹³⁾。

3) 発がん性^{14, 15, 16)}

機関	分類	基準
EPA	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
NTP	/	2000年現在発がん性について評価されていない。
IARC	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会	-	2000年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{15, 16)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	0.05 mg/m ³	-
日本産業衛生学会(2000年)	記載なし	-

7. 生体内運命

マウスに¹⁴Cで標識した本物質を200 mg/kg 強制単回経口投与した実験で、投与3時間後の血中での放射標識体は本物質の未変化体(4%)、ジエポキシド(10%)、モノエポキシド(8%)、トリジオール(17%)としてみられている。また、8時間後では未変化体は検出されていない。投与24時間後までに尿中に10-20%の放射標識体が排泄されている⁶⁾。

¹⁴Cで標識した本物質(Teroxirone)をウサギに10 mg/kg を静脈内投与した実験では、未変化体の血漿消失半減期は5分未満であるが、標識体の総量では60分以上である。また、投与後24時間までに尿中に回収された未変化体は1%未満、標識体の総量は60-70%である。ヒトに連続静脈内投与した場合は、血漿中濃度は速やかにプラトーに達し、投与中維持され、投与中止で速やかに濃度が減少している¹⁷⁾。また、ヒトに3.5-12.5 mg/kg を静脈内投与した場合で血漿中半減期は1-2分であった報告もある⁶⁾。

本物質はエポキシドの加水分解が認められる。本物質の代謝にはエポキシド加水分解酵素が関わっている。血漿中半減期は実験動物と比較するとヒトで一番短い、これはヒトには他の種より肝臓中のエポキシド加水分解酵素が多いためと考えられる⁶⁾。

8. 分類(OECD 分類基準)

区 分	分 類 ^{*18)}
急性毒性	カテゴリ-2(吸入のデータによる)
水圏生態毒性	データがないため分類できない

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリーに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリーに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は刺激性がみられ、ヒトで静脈内投与した臨床試験で、静脈炎と白血球減少症、血小板減少症がみられた他、嘔吐がみられている。また、職業暴露による接触性皮膚炎や喘息が報告されている。実験動物でも白血球、網状赤血球、好中球、リンパ球、血小板の減少が多く報告されている他、胃腸管への障害がみられている。また、強い刺激性、感作性も認められている。変異原性・遺伝毒性では、陽性と判断されており、DNA との共有結合も認められている。発がん性については、ヒト及び実験動物での信頼性のある報告はない。生殖・発生毒性については、受精能の低下が報告されているが、それ以外の報告はない。

本物質は、大気中ではOH ラジカルの反応が関与しており、半減期は1日以内と計算される。環境省のモニタリングデータはない。水圏環境生物に対する急性毒性についてはデータがない。

2) 指摘事項

- (1) 本物質は強い刺激性があり、また、職業暴露により接触性皮膚炎と喘息を発症している。
- (2) 細胞毒性があり、ヒト及び実験動物で造血系への影響が認められている。
- (3) 変異原性・遺伝毒性は陽性である。
- (4) 化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、排出量の管理が必要である。

参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2001).
- 2) (財)化学物質評価研究機構調査資料(2001).
- 3) NIST Library of 54K Compounds.
- 4) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 5) AOPWIN ver1.86(Syracuse Research Corporation).
- 6) ACGIH, Document of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1997).
- 7) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 8) Spreafico, F., Atassi, G., Filippeschi, S., Malfiore, C., Nosedà, S., Boschetti, D., A characterization of the activity of alpha-1, 3, 5-triglycidyl-s-triazinetriene, a novel antineoplastic compound. *Cancer Chemother Pharmacol*, **5**(2), 103-108(1980).
- 9) Dombernowsky, P., Lund, B., Hansen, H. H., Phase I study of alpha-1, 3, 5-triglycidyl-s-triazinetriene(NSC 296934). *Cancer Chemother Pharmacol.*, **11**(1), 59-61(1983).
- 10) Neidhart, J. A., Derocher, D., Grever, M. R., Kraut, E. H., Malspeis, L., Phase I trial of teroxirone. *Cancer Treat Rep.*, **68**(9), 1115-1119(1984).
- 11) Rubin, J., Kovach, J. S., Ames, M. M., Moertel, C. G., Creagan, E. T., O'Connell, M. J., Phase I study of two schedules of teroxirone. *Cancer Treat. Rep.*, **71**(5), 489-492(1987).
- 12) Piirila, P., Estlander, T., Keskinen, H., Jolanki, R., Laakkonen, A., Pfaffli, P., Tupasela, O., Tuppurainen, M., Nordman, H., Occupational asthma caused by triglycidyl isocyanurate (TGIC). *Clin. Exp. Allergy*, **27**(5), 510-514(1997).
- 13) Wigger-Alberti, W., Hofmann, M., Slsner, P., Contact dermatitis caused by triglycidyl isocyanurate. *Am. J. Contact Dermat.*, **8**(2), 106-107(1997).
- 14) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 4 版(1999).
- 15) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 16) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **42**, 130-154(2000).
- 17) Ames, M. M., Kovach, J. S., Rubin, J., Pharmacological characterization of teroxirone, a triepoxide antitumor agent, in rats, rabbits, and humans. *Cancer Res.*, **44**(9), 4151-4156 (1984).

別添資料

なし