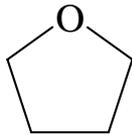


既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	99 - 11	官報公示 整理番号	5 - 53	CAS 番号	109 - 99 - 9
名 称	テトラヒドロフラン 別名：オキサラン、オキサシクロペンタン、テトラエチレンオキシド、THF		構 造 式		
分 子 式	C ₄ H ₈ O		分 子 量	72.11	
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 添加剤又は安定剤：ヒドロキノン、4-tert-ブチル-p-クレゾール、他					
1. 物理・化学的性状データ 外 観：無色もしくは白色液体 ^{2, 3)} 融 点：-108.5 ^{4, 5)} 沸 点：65 ⁵⁾ 引 火 点：-14.5 ³⁾ 発 火 点：321 ^{3, 5)} 爆発限界：2.3 ~ 11.8% ⁵⁾ 比 重：d ₄ ²⁰ 0.8892 ^{4, 5)} 蒸気密度：2.49(空気 = 1) 蒸 気 圧：15 Pa(0.11 mmHg)(10 ^{°C}) ²⁾ 、19.3 kPa(145 mmHg)(20 ^{°C}) ³⁾ 分配係数：log Pow ; 0.47(実測値) ⁶⁾ 、0.46(計算値) ⁶⁾ 加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし 解離定数：解離基なし スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 42(基準ピーク, 1.0)、41(0.52)、72(0.29) ⁷⁾ 吸脱着性：文献なし 粒度分布：該当せず 溶 解 性：テトラヒドロフラン/水 ; 30%(25 ^{°C}) ⁸⁾ アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒に混和。 換算係数：1 ppm = 3.00 mg/m ³ (気体, 20 ^{°C}) 1 mg/m ³ = 0.334 ppm そ の 他：安定剤が存在しないと空气中で酸化され、無色爆発性の過酸化物を生じる。					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 8 年度 12,345 t (製造 11,252 t 輸入 1,093 t)⁹⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：合成原料(1,4-ジクロロブタン、1,4-ブタンジオール、ブチロラクトン、ピロリドン等)、接着剤・印刷インキ溶剤、抽出溶剤、合成皮革表面処理剤¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

良分解¹⁰⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	30 mg/ℓ	30 mg/ℓ
BOD から算出した分解度		
100%		

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 = 1.59×10^{-11} cm³/分子・sec(25)で¹¹⁾、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 12 ~ 24 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¹²⁾

実施年度(昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
54	0/33 - (0.2 ~ 25)	0/33 - (0.1 ~ 33)	調査データなし	調査データなし
(平) 8	0/33 - (1)	調査データなし	調査データなし	大気 5/18 220 ~ 810 ng/m ³ (110)

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/ℓ) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/ℓ) (暴露時間)：影響指標	OECD 分類基準(案) ¹³⁾
藻類	<i>Scenedesmus quadricauda</i> ¹¹⁾ (セネデスマス)	/	3,700(24-h)：増殖阻害	(分類基準適用外)
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ^{11, 14)} (オオミジンコ)	/	>10,000(24-h)：遊泳阻害	(分類基準適用外)
魚類	<i>Pimephales promelas</i> ^{8, 11, 14)} (ファッドヘッドミノー)	2,160(96-h)	/	分類基準適用外
	<i>Cyprinus carpio</i> ¹¹⁾ (コイ)	4,400(48-h)	/	(分類基準適用外)
	<i>Olyzias latipes</i> ¹¹⁾ (メダカ)	5,800(48-h)	/	(分類基準適用外)

()内分類：OECD の分類基準値が適用できると仮定した時の分類

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{8, 11, 15, 16, 17, 18)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	2,300 mg/kg	1,650 mg/kg	2,500 mg/kg
吸入 LC ₅₀	24,400 ppm(2h)	21,000 ppm(3h)	-
経皮 LD ₅₀	-	-	-
静脈内 LD ₅₀	759 mg/kg	-	-
腹腔内 LD ₅₀	1,900 mg/kg	2,900 mg/kg	-

マウスに 3,000 mg/kg を経口投与した実験で、呼吸数の減少、チアノーゼ、胃の粘膜壊死、腸炎、肝臓、腎臓、脾臓の出血壊死巣がみられている¹⁸⁾。

マウスに 2,300 mg/kg を経口投与した実験で、麻酔作用がみられている¹¹⁾。

ラットを 3 時間吸入暴露した実験で、100 ppm では鼻、眼瞼部の発赤、5,000 ppm では流涎、流涙、鼻汁、鼻粘膜、眼瞼部の出血、角膜の浮腫混濁、カタレプシー姿勢、昏睡、間代性痙攣、あえぎ呼吸、呼吸困難がみられている¹⁶⁾。

ラットを 15,000 ppm に(暴露時間不明)吸入暴露した実験で、皮膚及び粘膜の炎症、肺の気管支粘膜上皮の乳頭状過形成がみられている¹⁸⁾。

ラットを 63,667 ppm(191 mg/ℓ)に 1.5 時間吸入暴露した実験で、肝臓の脂肪変性がみられている¹⁸⁾。

ウサギを 100 ppm に 4 時間吸入暴露した実験で、気管粘膜の線毛運動減少、12,000 ppm で気管粘膜上皮細胞の腫大、変性及び炎症、線毛の脱落がみられている¹⁹⁾。

モルモットに 500 mg/kg を腹腔内投与した実験で、死亡、肝臓の脂肪変性がみられている^{11, 18)}。

2) 刺激性・腐食性

本物質の20%以上の水溶液をウサギの皮膚に適用した際に刺激性を示す。また、同様に20%以上の水溶液をウサギの眼に適用した際に急性結膜炎等を生じる刺激性がみられている^{8,17)}。

3) 感作性

感作性はない¹¹⁾。

4) 反復投与毒性

(1) 吸入暴露

マウスを2,700 ppmに2時間/日×60日間暴露した実験で、死亡がみられている¹⁵⁾。

マウスを5,000 ppmに6時間/日×90日間暴露した実験で、副腎皮質の肥大がみられている¹⁵⁾。

マウスを5,000 ppmに6時間/日×13週間暴露した実験で、死亡、小葉中心性肝細胞肥大、1,800 ppmで昏睡がみられている¹⁸⁾。

ラットを5,000 ppmに4時間/日×12週間暴露した実験で体重減少、白血球数の減少、AST、ALT、コリンエステラーゼ、総コレステロール及びビリルビンの増加、血糖の減少、呼吸上皮の炎症がみられている^{8,17,20)}。

ラットを3,000 ppmに60分/日×8週間暴露した実験で、皮膚及び粘膜の炎症、肺の気管支粘膜上皮の乳頭状過形成がみられている¹⁸⁾。

ラットを5,000 ppmに6時間/日×13週間暴露した実験で、運動失調がみられている¹⁸⁾。

ラットを200 ppmに6時間/日×18週間暴露した実験で、肝臓のアルコール脱水素酵素、ホルムアルデヒド脱水素酵素の減少がみられている¹⁸⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

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 TA1535、TA1537、TA98、TA97、TA100 0.1-10 mg/plate S9(+/-) ^{8,11)}	-
		ネズミチフス菌 TA100、TA1537、TA98 0.0315-100 µl/plate S9(+/-) ¹¹⁾	-
		ネズミチフス菌 D3052、C3076、G46、TA1538、TA98、TA1537、TA1535、TA100 2.5-20 µl/plate S9(+/-) ¹¹⁾	-
		ネズミチフス菌 TA100 50 µl/plate S9(+) ^{11,17)}	-
		ネズミチフス菌 TA100 3µmol/plate S9(+/-) ¹¹⁾	-
		ネズミチフス菌 TA97、TA100 S9(+/-) ¹¹⁾	-
		大腸菌 1 µmol/ℓ S9(-) ^{11,15)}	+

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	大腸菌 WP2、WP2 $uvrA^-$ S9(±) ¹¹⁾	-
	染色体異常試験	CHO 細胞、500-5,000 μg/mℓ (S9+/-) ¹¹⁾	-
		CHO 細胞 ⁸⁾	+
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞、500-5,000 μg/mℓ (S9+/-) ¹¹⁾	-
	形質転換試験	シリアンハムスター胚細胞 ¹¹⁾	+
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	雄 B6C3F ₁ マウス、腹腔内投与 ¹¹⁾	-
	姉妹染色分体交換試験	雄 B6C3F ₁ マウス、腹腔内投与 ¹¹⁾	+
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ、経口投与 10,000-125,000 ppm ^{8, 11, 17)} 、	-
		ショウジョウバエ、4,000 ppm ^{8, 11, 17)}	-
	不定期 DNA 合成試験	雄 F344 ラット、経口投与 ¹¹⁾	-

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 吸入暴露

雌雄の B6C3F₁ マウスを 200、600、1,800 ppm に 6 時間/日 × 5 日/週 × 105 週間暴露した実験で、雌の 1,800 ppm で肝細胞腺腫(48 例中 31 例、対照群は 50 例中 12 例)、肝細胞癌(48 例中 16 例、対照群は 50 例中 6 例)の発生率の有意な増加がみられている。

雌雄の Fischer 344 ラットにおける同様のプロトコールを用いた実験では、雄の 600 ppm 以上で腎細胞腺腫(600 ppm、50 例中 4 例; 1,800 ppm、50 例中 3 例、対照群は 50 例中 1 例)、1,800 ppm で腎細胞癌(50 例中 2 例、対照群は 50 例中 0 例)の発生率の増加傾向がみられたが、統計学的に有意ではない²¹⁾。

7) 生殖・発生毒性

(1) 吸入暴露

マウスを 600、1,800、5,000 ppm に 6 時間/日で妊娠 6 日目から 17 日目までの 12 日間暴露した実験で、1,800 ppm 以上で母動物に鎮静がみられ、死亡胎児及び吸収胎児の増加、胎児体重減少等の胎児毒性がみられている^{15, 22)}。

ラットを 600、1,800、5,000 ppm に 6 時間/日で妊娠 6 日目から 19 日目までの 14 日間暴露した実験で、500 ppm で母動物の体重増加抑制がみられ、発育不全等の胎児毒性がみられたが、奇形はみられていない^{15, 22)}。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

本物質は皮膚、眼、粘膜への刺激性がある。また、高濃度に暴露された場合で吐き気、

耳鳴り、後頭部の頭痛を訴えている。

本物質の高濃度暴露を受けた男性 1 例では、肝生検の結果、肝細胞脂肪変性、ヘモジデロシス、AST、ALT、 γ -GTP の上昇を示す肝障害が報告されている。

事故の症例としては、ポリ塩化ビニルの配管作業者が 60% のテトラヒドロフランとメチルエチルケトンに暴露されていたが、2 週間後に受けた外科手術の際、麻酔時に中枢性の痙攣が発生している。この中枢性の痙攣は麻酔とテトラヒドロフランの作用が推測されている。

また、ポリ塩化ビニルの作業者が 389-757 ppm のテトラヒドロフランに短期間暴露され腎症に罹患している。さらにテトラヒドロフランに暴露された 2 症例が報告され、粘膜への刺激性、吐き気、頭痛、めまい、肝炎が発生し、その中で粘膜への刺激、中枢神経障害は数時間後に消失している^{8, 17)}。

2) 慢性影響

繊維合成の過程でポリ塩化ビニルの溶剤として本物質を使用していた労働者で白血球数の顕著な減少が報告されており、本物質の影響が示唆されている⁸⁾。

3) 発がん性^{23, 24, 25)}

機関	分類	基準
EPA(1996 年)	-	1997 年現在発がん性について評価されていない。
EU(1996 年)	-	1997 年現在発がん性について評価されていない。
NTP(1994 年)		1997 年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1996 年)	-	1997 年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH(1997 年)	-	1997 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(1998 年)	-	1998 年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がんについての報告はない。

4) 許容濃度^{24, 25)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1997 年)	TWA: 200 ppm(590 mg/m ³) STEL: 250 ppm(737 mg/m ³)	-
日本産業衛生学会(1998 年)	200 ppm(590 mg/m ³)	-

7. 生体内運命

本物質は *in vitro* においてミクロソーム酵素によってまず水酸化され、さらにサイトゾル存在下で直鎖の脂肪酸に開裂することが報告されている^{8, 17)}。

健康なボランティアを 100-400 ppm に暴露した実験で、暴露濃度に対する呼気中の濃度の割合は、短時間暴露の場合、男性で普通呼吸は 35%、深呼吸は 20%、女性で普通呼吸

は 27%、深呼吸は 19%である。また、50 ppm 及び 200 ppm に 3 時間暴露した場合、男性で普通呼吸は 40%、深呼吸は 27%である。呼出される濃度は暴露濃度に対していずれも低く、その差は生体内にとりこまれていること、またその割合は暴露濃度に関係なく男性より女性のほうが多くとりこまれていることが示されている²⁶⁾。

本物質の消失半減期は 30 分であるとされているが、代謝、吸収及び分布に関する報告はない^{8,17)}。

8. 分類(OECD 分類基準・案¹³⁾)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、経口投与ではマウス、ウサギでクラス 5、ラットでクラス 4、吸入暴露ではマウス、ラットでクラス 5 に分類される。
- 2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類及び甲殻類に対しては分類基準適用外に該当する。魚類に対しては分類基準適用外に分類される。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は、ヒトにおいて皮膚、眼及び粘膜に対して刺激性を示す。実験動物では反復暴露により副腎の肥厚、肝臓の肝細胞の肥大、逸脱酵素活性の上昇、皮膚・粘膜の炎症等の影響が報告されている。変異原性・遺伝毒性については、*in vitro*、*in vivo* とも陽性の結果が報告されている。発がん性については、いずれの機関においても評価されていないが、実験動物ではマウスで肝細胞腺腫/癌の発生率が有意に増加したほか、ラットで腎細胞腺腫/癌の発生率の増加傾向がみられる。生殖・発生毒性については、母動物に毒性のみみられる量で胎児毒性は認められているが、催奇形性はみられていない。

本物質は環境中に放出された場合、大気中では OH ラジカルとの反応が関与しており、半減期は 1 日以内と計算される。水圏では生分解される。環境庁のモニタリングデータでは大気中から検出されている。水圏環境生物に対する急性毒性は弱い。

2) 指摘事項

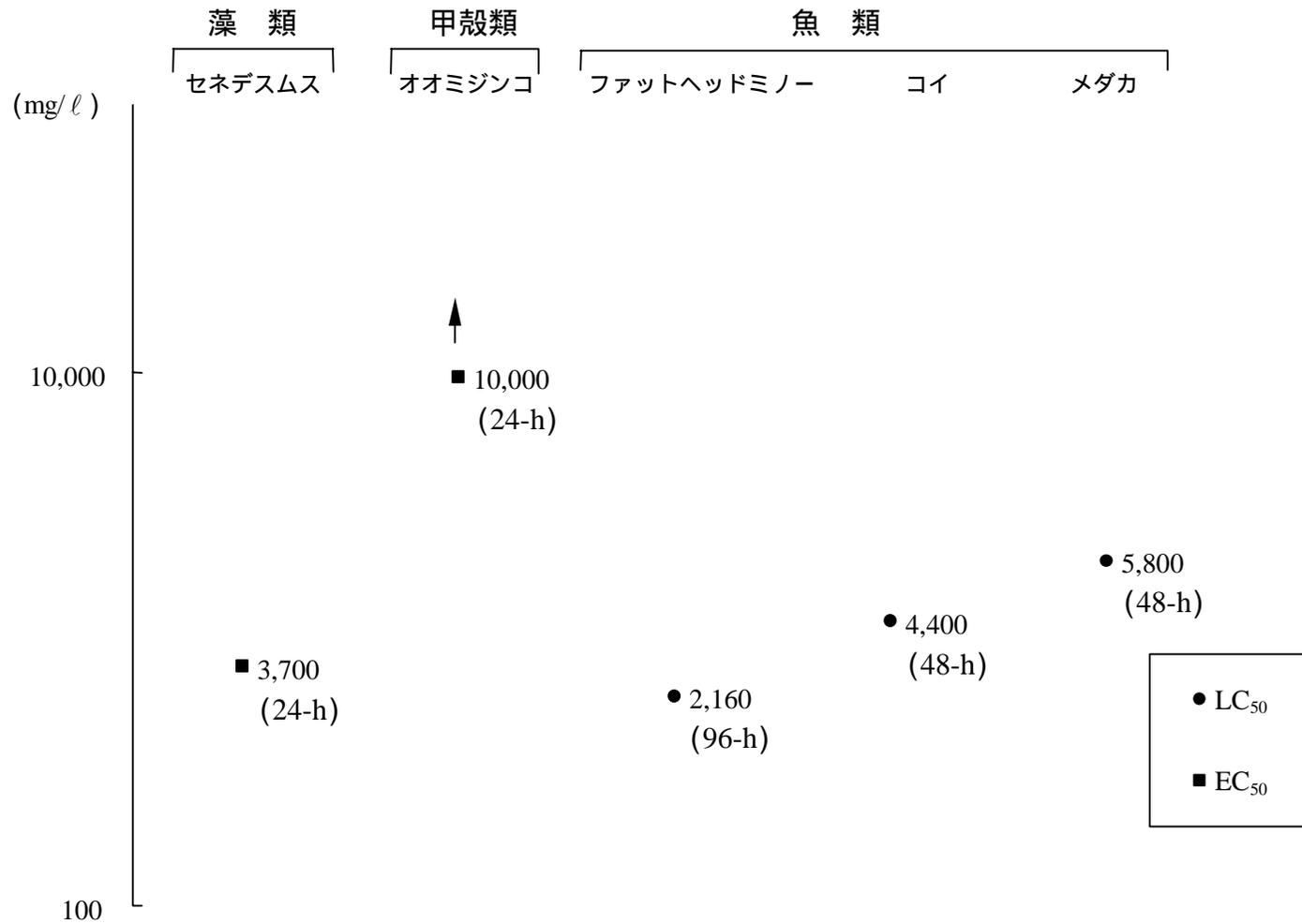
- (1) ヒトの皮膚、眼及び粘膜に対して刺激性を示す。
- (2) ヒトへの急性暴露で肝臓及び中枢神経障害が認められている。
- (3) 実験動物において反復暴露で肝臓、副腎、皮膚、粘膜等への影響が認められている。
- (4) 実験動物においてマウスで肝細胞腺腫/癌の発生率が有意に増加し、ラットで腎細胞腺腫/癌の発生率の増加傾向がみられる。
- (5) 爆発性過酸化物を生じることがあるので、取り扱い等には注意が必要である。

参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1999).
- 2) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1996).
- 3) IPCS, International Chemical Safety Cards(1990).
- 4) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 5) 有機合成化学協会編, 有機化学物辞典, 講談社(1985).
- 6) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 7) NIST Library of 54K Compounds.
- 8) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 9) 平成8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.
- 10) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 11) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).
- 12) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1998).
- 13) OECD, Proposal for a Harmonized Classification System based on Acute Toxicity(1996).
- 14) AQUIRE/NUMERICA データベース.
- 15) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1996).
- 16) 片平卓男, 産業医学, **24**, 373-378(1982).
- 17) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1991).
- 18) David E. Moody, Drug and Chemical Toxicology, **14**(4), 319-342(1991).
- 19) 池岡博之, 住友産業衛生, **19**, 113-119(1983).
- 20) 片平卓男, 産業医学, **24**, 379-387(1982).
- 21) R. S. Chhabra, Toxicological Sciences, **41**, 183-188(1998).
- 22) Terry J. Mast, Fundamental and Applied Toxicology, **18**, 255-265(1992).
- 23) 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3版(1997).
- 24) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).
- 25) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **40**, 129-153(1998).
- 26) 蔭山充, 阪市医誌, **37**(1), 19-33(1988).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) ほ乳動物毒性図



引用文献

- 1) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).
- 2) AQUIRE/NUMERICA データベース.
- 3) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine (1995).

ほ乳動物毒性シート（発がん性）

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果（腫瘍部位、発生頻度、タイプなど）				文献	
マウス (B6C3F ₁)	吸入	用量(雌雄)： 200、600、1,800 ppm 投与期間： 6時間/日×5日/週×105週間	雌				1)	
			(mg/kg/day)	対照	200	600		1,800
			肝臓					
			肝細胞腺腫	12/50	17/50	18/50		31/48
			肝細胞癌	6/50	10/50	10/50	16/48	
ラット (Fischer 344)	吸入	用量(雌雄)： 200、600、1,800 ppm 投与期間： 6時間/日×5日/週×105週間	雄				1)	
			(mg/kg/day)	対照	200	600		1,800
			腎臓					
			腎細胞腺腫	1/50	1/50	4/50		3/50
			腎細胞癌	0/50	0/50	0/50	2/50	

引用文献： 1) R. S. Chhabra, Toxicological Sciences, **41**, 183-188 (1998).

ほ乳動物毒性図（吸入暴露）

