

CERI 有害性評価書

無水マレイン酸

Maleic anhydride

CAS 登録番号 : 108-31-6

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構 (CERI) の責任において、原版である化学物質有害性評価書 (http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka) を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようにときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

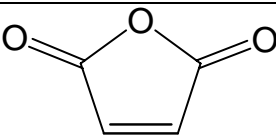
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	3
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	4
5.2.1 非生物的分解性.....	4
5.2.2 生分解性.....	4
5.3 環境水中での動態.....	5
5.4 生物濃縮性.....	6
6. 環境中の生物への影響.....	6
6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 藻類に対する毒性.....	6
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	7
6.1.3 魚類に対する毒性.....	8
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	8
7. ヒト健康への影響.....	9
7.1 生体内運命.....	9
7.2 疫学調査及び事例.....	9
7.3 実験動物に対する毒性.....	9
7.3.1 急性毒性.....	9
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	10
7.3.3 感作性.....	10
7.3.4 反復投与毒性.....	10
7.3.5 生殖・発生毒性.....	14
7.3.6 遺伝毒性.....	15
7.3.7 発がん性.....	16
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	16
文 献.....	18

1. 化学物質の同定情報

物質名	無水マレイン酸 2,5-フランジオン 2,5-ジオキソフラン マレイン酸無水物 2,5-ジヒドロ-2,5-ジオキソフラン
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-313
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 2-1101
CAS 登録番号	108-31-6
構造式	
分子式	C ₄ H ₂ O ₃
分子量	98.06

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
労働基準法	疾病化学物質
労働安全衛生法	名称等を通知すべき有害物
海洋汚染防止法	有害液体物質 D 類 (熔融状のもの)
船舶安全法	腐食性物質
航空法	腐食性物質
港則法	腐食性物質 (熔融状のもの)

3. 物理化学的性状

無水マレイン酸は、容易に加水分解されてマレイン酸になるので、マレイン酸 (CAS 登録番号 110-16-7) についても併記する。

a. 無水マレイン酸

項目	特性値	出典
外観	白色固体	IPCS, 2003
融点	52.85℃	Merck, 2001
沸点	202.0℃	Merck, 2001
引火点	102℃ (密閉式)	IPCS, 2003 ; NFPA, 2002
発火点	477℃	IPCS, 2003 ; NFPA, 2002
爆発限界	1.4~7.1 vol % (空气中)	IPCS, 2003 ; NFPA, 2002
比重	1.48	Merck, 2001
蒸気密度	3.38 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	0.007 Pa (20℃)、0.03 Pa (30℃)	Verschueren, 2001

項 目	特 性 値	出 典
分 配 係 数	データなし (容易に加水分解されるため)	
解 離 定 数	解離基なし	
土 壌 吸 着 係 数	データなし (容易に加水分解されるため)	
溶 解 性	水:データなし (容易に加水分解されてマレイン酸になるため)(5.2.1 参照)	
	アセトン: 2,270 g/kg (25°C) クロロホルム: 525 g/kg (25°C) ベンゼン: 500 g/kg (25°C) トルエン: 234 g/kg (25°C) 四塩化炭素: 6.0 g/kg (25°C)	Merck, 2001
ヘンリー定数	データなし (容易に加水分解されるため)	
換 算 係 数 (気相、20°C)	1 ppm = 4.08 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.245 ppm	計算値
そ の 他	昇華性あり	Merck, 2001
	容易に加水分解されてマレイン酸になる (5.2.1 参照)	

b. マレイン酸

分 子 式 : C₄H₄O₄

分 子 量 : 116.07

項 目	特 性 値	出 典
外 観	白色固体	Merck, 2001
融 点	138~139°C (水溶液から結晶化した場合)	Merck, 2001
	130~131°C (ベンゼン溶液から結晶化した場合)	Merck, 2001
沸 点	なし ^{注)} 注:加熱により、一部はフマル酸 (<i>trans</i> 体、融点 287°C) となる	Merck, 2001
引 火 点	データなし	
発 火 点	データなし	
爆 発 限 界	データなし	
比 重	1.59	Merck, 2001
蒸 気 密 度	4.00 (空気 = 1)	計算値
蒸 気 圧	0.048 Pa (25°C、外挿値)	Yaws, 1994
分 配 係 数	log Kow = -0.48 (測定値) 0.05 (推定値)	SRC:KowWin, 2004
解 離 定 数	pKa ₁ = 1.910 (25°C) pKa ₂ = 6.33 (25°C)	Dean, 1999
土 壌 吸 着 係 数	Koc = 6 (非解離状態での推定値)	SRC:PcKocWin, 2004
溶 解 性	水: 780 g/L (25°C)	IPCS, 2003
	混和	Merck, 2001
	アルコール: 混和 アセトン: 可溶 エーテル: 微溶 ベンゼン: 不溶	Merck, 2001

項目	特性値	出典
ヘンリー定数	$1.37 \times 10^{-7} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25℃、推定値)	SRC:HenryWin, 2004
換算係数 (気相、20℃)	1 ppm = 4.83 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.207 ppm	計算値
その他	強刺激性物質	Merck, 2001

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 無水マレイン酸の製造・輸入量等 (トン)

年	1999	2000	2001	2002	2003
製造量	132,480	131,062	117,379	102,771	109,187
輸入量	1,454	158	186	72	30
輸出量	8,747	12,020	14,471	11,434	13,023
国内供給量 ^{注)}	125,187	119,200	103,094	91,409	96,194

注：国内供給量＝製造量＋輸入量－輸出量

出典：製造量；経済産業省 (2004)、輸出入量；財務省 (2005)

表 4-2 無水マレイン酸の用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
フマル酸合成原料	26.1 ^{注)}
合成樹脂原料 (不飽和ポリエステル樹脂)	24.2
樹脂改質剤原料	10.1
イミド類合成原料	6.7
紙サイズ用樹脂原料 (紙表面に塗工する糊剤)	3.4
活性剤原料	3.0
塩化ビニル安定剤原料	0.7
塗料・インキ用樹脂原料	0.5
農薬原料	0.4
その他	24.9
合計	100

注：食品添加用が 11.8% 含まれる。

出典：化学工業日報 (2003)

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1、表 5-2)

無水マレイン酸は、常温では固体であり、蒸気圧は極めて低い (0.007 Pa、20℃) ので (3 章参照)、大気中においては、蒸気ではほとんど存在しない。また、その構造から容易に加水分解される (5.2.1 参照)。大気中に粉じんとして排出された場合には、雨滴と接触すると速やかに加水分解されてマレイン酸になり、雨滴と共に降下すると推定される。

無水マレイン酸は、相対湿度 96% の大気中では 21 時間後に完全に加水分解されるが、相対湿度 50% の大気中では加水分解されないとの報告もある (Rosenfeld and Murphy, 1967)。

以下の記述では、マレイン酸についても参考までに言及する。

表 5-1 無水マレイン酸の対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	1.45 × 10 ⁻¹² (25°C、測定値)	5 × 10 ⁵ ~ 1 × 10 ⁶	6 ~ 10 日
オゾン	1.75 × 10 ⁻¹⁸ (25°C、推定値)	7 × 10 ¹¹	7 日
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC:AopWin, 2004 (反応速度定数)

表 5-2 マレイン酸の対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	7.95 × 10 ⁻¹² (25°C、推定値)	5 × 10 ⁵ ~ 1 × 10 ⁶	1 ~ 2 日
オゾン	8.75 × 10 ⁻¹⁹ (25°C、推定値)	7 × 10 ¹¹	10 日
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC:AopWin, 2004 (反応速度定数)

なお、調査した範囲内では、無水マレインの直接光分解性に関する報告は得られていないが、マレイン酸は波長が 290 nm 以上の紫外線を吸収するので、大気環境中で直接光分解される可能性がある (U.S.NLM:HSDB, 2004)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

無水マレイン酸は、25°Cで pH 7 における加水分解半減期が 22 秒であり、水中では速やかに加水分解されてマレイン酸になる (Bunton et al., 1963)。

5.2.2 生分解性

無水マレイン酸は、まず加水分解されてマレイン酸になり、次に好氣的条件下では生分解されると推定される。以下の記述では、マレイン酸についても参考までに言及する。

a 好氣的生分解性 (表 5-3、表 5-4、表 5-5)

表 5-3 無水マレイン酸の化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	55	良分解性 ^{注)}
全有機炭素量 (TOC) 測定	85	
吸光度測定	100	

注：BOD 測定での分解率は 55%であるが、TOC 測定での分解率が 85%であること、吸光度測定での分解率が 100%であることなどから総合的に判断して、良分解性と判定されている。

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2週間

出典：通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 日)

無水マレイン酸は、水中では速やかに非生物的に加水分解されてマレイン酸になる (5.2.1 参照)。その他の好氣的生分解性試験については、マレイン酸についても報告されている。

表 5-4 無水マレイン酸についてのその他の好氣的生分解性試験結果

試験方法	被験物質濃度	試験期間	分解率 ^{注)} (%)	出典
河川水由来の微生物を用いた試験(試験温度 30°C)	100 mg/L	3 日	15	近藤ら, 1988
海水由来の微生物を用いた試験(試験温度 30°C)			2	

注：無水マレイン酸の変化率

表 5-5 マレイン酸についてのその他の好氣的生分解性試験結果

試験方法	被験物質濃度	試験期間	分解率 (%)	出典
汚泥由来の微生物を用いた試験(汚泥濃度 10 mg/L、試験温度 20°C)	10 mg/L	5 日	77 (BOD)	Young et al., 1968
		20 日	92 (BOD)	
汚泥由来の微生物を用いる Warburg 式 respirometer (溶解酸素計) を使用した試験(試験温度 20°C)	データなし	5 日	46 (BOD)	Heukelekian & Rand, 1955

b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、無水マレイン酸及びマレイン酸の嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

無水マレイン酸は、河川水等の環境水中に排出された場合、速やかに加水分解されてマレイン酸になる (5.2.1 参照)。

マレイン酸は、蒸気圧が 0.048 Pa (25°C)、水に対する溶解度が 780 g/L (25°C) であり、ヘンリ一定数が $1.37 \times 10^{-7} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) であるので (3 章参照)、水中から大気中への揮散性は極めて低いと推定される。マレイン酸の土壌吸着係数 (K_{oc}) の値は 6 (3 章参照) であるので、非解離状態のマレイン酸は水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。しかし、一般環境水中では、マレイン酸のカルボキシル基は、その解離定数 ($pK_{a1}=1.910$, $pK_{a2}=6.33$) (3 章参照) から、ほとんどが解離した状態で存在しており、腐植物質のアミノ基やイミノ基などと強く結合し、腐植物質などを多く含む懸濁物質及び底質に吸着される可能性がある。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に無水マレイン酸が排出された場合は、まず加水分解によりマレイン酸になり、次に好氣的条件下では生分解により除去されると推定される。

5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、無水マレイン酸の生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、無水マレイン酸は水中では速やかに加水分解されてマレイン酸になる (5.2.1 参照) ので、マレイン酸のデータを用いて無水マレイン酸の BCF を推定する。

マレイン酸の BCF の測定値は、コイ科の魚を用いた 3 日間の濃縮性試験では 10 未満、クロレラ (藻類) を用いた 24 時間の濃縮性試験では 11 であったとの報告がある (Freitag et al., 1982)。

また、マレイン酸の BCF はオクタノール/水分配係数 (log Kow) の値 -0.48 (3 章参照) から 3.2 と計算されている (SRC: BcfWin, 2004)。

以上のことから、無水マレイン酸及びマレイン酸の水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

無水マレイン酸は水中で容易に加水分解されてマレイン酸になる。加水分解半減期は約 22 秒と推定されており (5.2.1 参照)、無水マレイン酸を使用した毒性試験であっても、実際はマレイン酸の毒性を示しているものと考えられる。

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

淡水緑藻のセネデスムス、ヘマトコッカス、クロレラを用いた試験報告がある。セネデスムスの生長阻害試験で生長速度によって算出された 72 時間 EC₅₀ は 29 mg/L であった (Huels, 1988a)。なお、本報告は未公開の企業データであるため、原著が入手不可能であり、信頼性を確認できない。ヘマトコッカスに対する酸素生成阻害を指標とした 4 時間 EC₅₀ は、190 mg/L であったが、同時に実施された、無水マレイン酸の加水分解物であるマレイン酸で得られた値は 125 mg/L であった (Knie et al., 1983)。クロレラの光合成阻害を指標とした 5 分間の影響阻害は 3.92 mg/L であったという報告もある (Christoffers and Ernst, 1983)。

海水種での試験報告は得られていない。

表 6-1 無水マレイン酸の藻類に対する毒性試験結果¹⁾

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水					
<i>Scenedesmus subspicatus</i> ²⁾ (緑藻、セネデスムス)	UBA ³⁾ 止水	ND	72 時間 EC ₁₀ 72 時間 EC ₅₀	生長阻害 生長速度 23 29 (n)	Huels, 1988a
<i>Hawmatococcus pluviialis</i> (緑藻、ヘマトコッカス)	止水	ND	4 時間 EC ₅₀	酸素生成阻害	190 (n)
					125 (n) マレイン酸

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Chlorella fusca</i> (緑藻、クロレラ)	止水	30	5分間	光合成阻害	3.92 (n)	Christoffers & Ernst, 1983

ND: データなし、(n): 設定濃度

- 1) 無水マレイン酸が水中で加水分解した後のマレイン酸の毒性を示していると考えられる、
- 2) 現学名: *Desmodemus subspicatus*、3) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

無脊椎動物に対する急性毒性については、甲殻類であるオオミジンコを用いた報告がある。試験液の pH を無調整と中性付近に調整した試験での 24 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は、それぞれ 88 mg/L 及び 5,600 mg/L であったという報告 (Bringmann and Kuhn, 1982) があり、その差は 60 倍以上であった。また、別の試験で 24 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) が 84 mg/L という報告もあり、同時に実施された、無水マレイン酸の加水分解物であるマレイン酸で得られた値は 80 mg/L とほぼ同じであった (Trenel and Kuhn, 1982)。海産種に対する急性毒性についての試験報告は得られていない。

長期毒性としては、オオミジンコを用いた繁殖試験の報告で、繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 10 mg/L であった (Huels, 1988b)。なお、本報告は未公開の企業データであるため、原著が入手不可能であり、信頼性を確認できない。

表 6-1 無水マレイン酸の無脊椎動物に対する毒性試験結果¹⁾

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
淡水									
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	DIN ²⁾ 38412-1 止水	20	ND	pH 無調 整	24 時間 EC ₀	63	Bringmann & Kuhn, 1982	
						24 時間 EC ₅₀	88		
		DIN ²⁾ 38412-11 止水	ND	ND	ND	pH 調 整	24 時間 EC ₁₀₀ 遊泳阻害		125 (n)
							24 時間 EC ₀		3,950
							24 時間 EC ₅₀		5,600
24 時間 EC ₁₀₀ 遊泳阻害	6,364 (n)								
U.S. EPA 止水	19	255	2.4- 7.9	48 時間 LC ₅₀	330 (n)	Monsanto, 1982a			
UBA ³⁾ 半止水	ND	ND	ND	21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	77 10 (n)	Huels, 1988b			

ND: データなし、(n): 設定濃度

- 1) 無水マレイン酸が水中で加水分解した後のマレイン酸の毒性を示していると考えられる、2) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、3) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚としては、ブルーギル、ニジマス、カダヤシ、ゴールドテンオルフェに対する急性毒性の報告がある。48～96 時間 LC₅₀ の範囲は、75～275 mg/L であった (Huels, 1982; Knie et al., 1983; Monsanto, 1982b; Monsanto, 1982c; Turnbull et al., 1954; Wallen et al., 1957)。このうちゴールドテンオルフェに対しては、無水マレイン酸とマレイン酸の両物質に対して試験が行われている。48 時間 LC₅₀ は、前者に対しては 115 mg/L、後者に対しては 106 mg/L であり、両者の値はほぼ同じであった (Knie et al., 1983)。

海水魚の急性毒性及び魚類の長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 6-3 無水マレイン酸の魚類に対する毒性試験結果¹⁾

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	17 mm 0.11 g	U.S. EPA 止水	21-22	40-45	3.3- 6.9	96 時間 LC ₅₀	75 (n)	Monsanto, 1982b
	5 g 7 cm	止水 通気	20	84-163	6.9- 7.5	48 時間 LC ₅₀	138 (n)	Turnbull et al., 1954
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	41 mm 1.1 g	U.S. EPA 止水	12	40-45	3.3- 6.8	96 時間 LC ₅₀	75 (n)	Monsanto, 1982c
<i>Gambusia affinis</i> (カダヤシ)	メス成魚	止水	20- 23	ND	5.8- 8.0	96 時間 LC ₅₀	230 (n)	Wallen et al., 1957
<i>Leuciscus idus</i> (ゴールドテンオルフェ、コイ科)	ND	DIN ²⁾ 38412- 15 止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	115 (n)	Knie et al., 1983
							106 (n) マレイン酸	
	ND	DIN ²⁾ 38412- 15 止水	10	ND	3.1- 5.5	48 時間 LC ₅₀	275 (n)	Huels, 1982

ND: データなし、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 無水マレイン酸が水中で加水分解した後のマレイン酸の毒性を示していると考えられる、2) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

無水マレイン酸の環境中の生物に対する毒性影響については、淡水生物を用いて致死、遊泳障害、生長障害、繁殖などを指標に検討が行われている。調査した範囲内では、無水マレイン酸の海産生物に関する試験報告は得られていない。

無水マレイン酸は水中で容易に加水分解し、マレイン酸になる (5.2.1 参照) が、両物質のデータが同時に得られた藻類、甲殻類及び魚類に対する毒性値がほぼ同じであることから、無水マレイン酸の影響はその加水分解物であるマレイン酸による影響と考えられる。

藻類については、セネデスマス、ヘマトコッカス及びクラレラのデータが得られたが、信頼性を確認できない、あるいは公定法と大きく異なる試験方法のため有害性の評価はできなかった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、オオミジンコに対する 24 時間 EC_{50} (遊泳阻害) は 84 mg/L であった。また、試験液の pH を無調整と中性付近に調整した試験での 24 時間 EC_{50} (遊泳阻害) は、それぞれ 88 mg/L 及び 5,600 mg/L であったという報告もある。

魚類の急性毒性については、ブルーギル及びニジマスに対する 96 時間 LC_{50} が 75 mg/L であった。調査した範囲内では、無水マレイン酸の海水魚及び魚類長期毒性に関する試験報告は得られていない。

以上から、無水マレイン酸の水生生物に対する影響はその加水分解物であるマレイン酸による影響と考えられる。水生生物の急性毒性は、魚類であるブルーギル及びニジマスに対する 96 時間 LC_{50} の 75 mg/L が最小値である。信頼性を確認できる長期毒性についての NOEC 等は、得られていない。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるブルーギル及びニジマスに対する 96 時間 LC_{50} の 75 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

無水マレイン酸は、生体に取り込まれてマレイン酸に加水分解され、排泄されると予想される。マレイン酸は、ラットやイヌの腹腔内・静脈内投与で腎臓の尿細管を障害して再吸収を抑制する。

7.2 疫学調査及び事例

ヒトでの無水マレイン酸の臭気の感知下限は 0.32 ppm (1.3 mg/m^3) であり、2.5 ppm (10.2 mg/m^3) 以上で耐えがたい刺激性を認める。職業暴露で 4.4 mg/m^3 以上で眼に角膜炎様の変化がみられた例がある。

感作性については、無水マレイン酸 (0.83 mg/m^3) に暴露されたヒトでの誘発試験及び無水マレイン酸取扱い作業員でのヒスタミン誘発試験で、喘息発作を認めた報告がある。マレイン酸等を用いる不飽和ポリエステル樹脂の生産作業に従事した男性作業員の症例では、職業性のアレルギー性接触じん麻疹が報告されている。

7.3 実験動物に対する毒性 (表 7-1)

7.3.1 急性毒性

無水マレイン酸の経口投与による急性毒性の LD_{50} は、マウスで 465 mg/kg、ラットで 400 mg/kg、900 mg/kg (水)、1,050 mg/kg (コーン油)、409 mg/kg (雄、コーン油)、235 mg/kg (雌、コーン油)、ウサギで 875 mg/kg、モルモットでは 390 mg/kg である。経皮投与による LD_{50} はウ

サギで 398 mg/kg 超（水）、631 mg/kg 超（コーン油）、2,620 mg/kg、モルモットでは 20 mg/kg 超である。

主な毒性症状として、食欲減退、自発運動低下、脱力、衰弱及び死亡、剖検で肺及び肝臓に出血、胃腸管の急性炎症が観察されている。

表 7-1 無水マレイン酸の急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	465 (2,400)	400 900 (水) 1,050 (コーン油) 409 (雄、コーン油) 235 (雌、コーン油) (708)	875	390
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³ /1 時間)	ND	ND (>720)	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	>398 (水) >631 (コーン油) 2,620 (1,560)	>20
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	97	ND	ND

ND: データなし

括弧内の数字はマレイン酸での値である (RTECS, 1997)

出典 : ACGIH, 2001; Dow Chemical, 1975d; Randall and Healy, 1990; RTECS, 2002; 日本産業衛生学会, 2000

7.3.2 刺激性及び腐食性

粉末無水マレイン酸 0.5 g を水で湿して NZW ウサギの皮膚に 24 時間、半閉塞貼付したところ、腐食性がみられた (Randall and Healy, 1990)。ウサギの眼への適用では、無水マレイン酸 1% 液で重度の刺激性がみられ (Carpenter and Smyth, 1946)、粉末無水マレイン酸 45 mg の NZW ウサギの眼の結膜のうへの適用で、腐食性がみられた (Randall and Healy, 1990) ことから、無水マレイン酸は、ウサギの眼及び皮膚に対して腐食性を示す。

7.3.3 感作性

無水マレイン酸のモルモットを用いての皮膚感作性試験で、IC₅₀ 値 (50%感作濃度、計算値) はマキシマイゼーション法では 1 ppm、アジュバント・パッチ法では 1,000 ppm、ビューラー法では 300,000 ppm であった (Nakamura et al., 1999)。また、無水マレイン酸の局所リンパ節増殖試験 LLNA では、耳介リンパ節での強いリンパ球増殖反応が誘導された (Dearman et al., 2000) ことから、無水マレイン酸は、モルモットでの皮膚感作性試験で陽性である。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-2)

無水マレイン酸の反復投与毒性については、ラット、イヌを用いた経口投与試験と、ラット、ハムスター、サルを用いた吸入暴露試験が行われている。経口投与では腎尿細管壊死等がみられ、吸入暴露では鼻と眼への刺激、及び鼻と眼の病理組織学的変化が認められている。

経口投与では、雌雄のSDラットに無水マレイン酸 0、20、40、100、250、600 mg/kg/日を90日間混餌投与した試験で、20、40 mg/kg/日群では雌雄共に投与の影響は認められなかった。雄の100 mg/kg/日群で腎臓に肉眼的・病理組織学的変化（腫大、褪色、尿細管のび慢性拡張・腫大・変性、尿細管上皮細胞の再生）の一部がみられ始め、100 mg/kg/日以上雄群で、その変化は頻度と程度において用量依存的であった。雌では250 mg/kg/日以上群で腎臓に病理組織学的変化を認め、600 mg/kg/日群では肉眼的にも認められた。腎臓の重量では、雄の250 mg/kg/日以上群、雌では600 mg/kg/日群で絶対・相対重量の増加がみられた。600 mg/kg/日群で、雌雄に軽微なタンパク尿、雄に肝臓相対重量増加が認められた (Dow Chemical, 1975b)。本評価書では、腎臓の肉眼的・病理組織学的変化を指標として、NOAELは40 mg/kg/日と判断する。

吸入暴露では、雌雄のSDラットに無水マレイン酸を昇華させて発生させた蒸気 0、1.1、3.3、9.8 mg/m³（無水マレイン酸とマレイン酸の合計値）を6時間/日、5日/週、6か月間暴露した試験で、鼻部と眼への刺激性がすべての暴露群にみられ、その程度は濃度に依存した。9.8 mg/m³群では、鼻汁、ある場合には眼漏、くしゃみがみられた。鼻部での炎症が観察され、全暴露群で鼻腔粘膜上皮過形成と粘膜上皮化生が観察された。これらの変化は可逆的であると著者らは述べている。その他、死亡率、眼科的検査、血液学的・血液生化学的検査、尿検査に異常はみられなかった (Monsanto, 1982e; Short et al., 1988)。本評価書では、鼻部での可逆的な組織学的変化を指標とし、LOAELを1.1 mg/m³（全マレイン酸として）と判断する。

表 7-2 無水マレイン酸の反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット SD 雄 10 匹/群 雌 20 匹/群	強制経口投与	交配前 80 日間以上 F ₀ : 5、6 週齢で投与開始 F ₁ : 22 日齢で投与開始 二世代生殖試験 (生殖・発生毒性の項参照)	0、20、55、150 mg/kg/日 (溶媒: コーン油)	E ₀ : ラットで呼吸音の異常 (ラッセル音) <u>150 mg/kg/日群:</u> 雌雄: 体重増加抑制、死亡率増加 (投与自体による死亡も含め雄 70%、雌 65%) 雄 (60%): 腎皮質壊死 雌 (15%): 腎皮質壊死 E ₁ 親: ラッセル音は用量増加に伴って頻度・程度増加 <u>20、55 mg/kg/日群:</u> 雌: 腎臓絶対重量増加(20、55 mg/kg/日群それぞれ 108、111%) 腎臓に組織学的変化なし <u>150 mg/kg/日群:</u> 雄: 体重増加抑制、死亡率増加 (投与自体による死亡も含め 75%) 雌: 全匹死亡 (44 週で試験終了) NOAEL: 55 mg/kg/日 (体重増加抑制・腎皮質壊死等) (本評価書の判断)	Monsanto, 1982g; Short et al., 1986

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄 7-8 週齢 15 匹/群	経口投与 (混餌)	90 日間	0、20、40、100、 250、600 mg/kg/日	20 mg/kg/日: 影響なし 40 mg/kg/日: 影響なし 100 mg/kg/日以上: 雄: 腎臓肉眼的*・病理組織学的変化** (用量依存的) 250 mg/kg/日以上: 雄: 腎臓絶対・相対重量増加 雌: 腎臓肉眼的・病理組織学的変化 600 mg/kg/日: 雌雄: 軽微なタンパク尿 雄: 肝臓相対重量増加 雌: 腎臓絶対・相対重量増加 *腎臓肉眼的変化: 腫大、褪色 **腎臓病理組織学的変化: 尿細管のび漫 性拡張・腫大・変性、尿細 管上皮細胞の再生 NOAEL: 40 mg/kg/日(腎臓変化) (本評価書の判断)	Dow Chemical, 1975b
ラット SD 雄 6-7 週齢 対照群: 75 匹/群 試験群: 50 匹/群	経口投与 (混餌)	183 日間	0、250、600 mg/kg/日	250 mg/kg/日: 尿中アルカリホスファターゼ値低下 肝臓・腎臓絶対・相対重量増加 600 mg/kg/日: 尿比重増加 脳・心臓相対重量増加 肝臓・腎臓絶対・相対重量増加 この他、腎臓: 腎尿細管・糸球体に用量 依存的に肉眼的・病理組 織学的変化 腎尿細管の変性、腫大、 再生の程度は用量依存的 肝臓: 細胞質の空胞化を伴う肝 細胞腫大	Dow Chemical, 1977
ラット F344 雌雄 30 匹/群	経口投与 (混餌)	2 年間	0、10、32、100 mg/kg/日	神経学的検査、眼科的検査、血液学的・ 血液生化学的検査、尿検査、病理組織学 的検査で毒性学的影響なし 32 mg/kg/日以上: 雌雄でわずかに体重減 少 (6%未満) (一過性) 摂餌量軽度減少	CIIT, 1983
イヌ ビーグル 雌雄 13-14 か月 齢 4 頭/群	経口投与 (混餌)	90 日間	0、20、40、60 mg/kg/日	60 mg/kg/日: 雌雄: 投与開始数週間は摂餌量減少 雄: 血中血球容積、ヘモグロビン濃度 の明確でない減少 NOAEL: 40 mg/kg/日(雄) 60 mg/kg/日(雌)	Dow Chemical, 1975c

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 10 匹/群	吸入暴 露 (蒸気)	4 週間 6 時間/日 5 日/週	0、20、32、86 mg/m ³	20 mg/m ³ 以上: 眼・鼻部の刺激 (濃度依存性) 鼻汁と凝固血液で覆われた眼 上部気道に組織学的変化 (気管・鼻甲 介に扁平上皮化生・炎症細胞浸潤、鼻 甲介上皮過形成) 肺に組織学的変化 (限局性肺胞内出 血・泡状マクロファージ出現) 32 mg/m ³ 以上: 体重増加抑制 肺に出血巣 組織学的変化 (気管上皮過形成、気管 支上皮過形成・扁平上皮化生) NOAEL 求まらず	Monsanto, 1982d
ラット SD 雌雄 8 週齢以上 15 匹/群	吸入暴 露	6 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、1.1、3.3、 9.8 mg/m ³ (無水マレイン 酸とマレイン 酸の合計値)	死亡率、眼科的検査、血液学的・血液生 化学的検査、尿検査に異常なし 1.1 mg/m ³ 以上: 鼻部と眼への刺激性 (濃度依存性) 鼻腔粘膜上皮過形成と粘膜上皮化生、 鼻部炎症 9.8 mg/m ³ 群: 鼻汁、ある場合には眼漏、くしゃみ LOAEL 1.1 mg/m ³ (鼻部での可逆的な組 織学的変化を指標にした場合)(本評価 書の判断)	Monsanto, 1982e; Short et al., 1988
ハムスタ ー Engle 雌雄 8 週齢以上 15 匹/群	吸入暴 露	6 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、1.1、3.3、 9.8 mg/m ³ (無水マレイン 酸とマレイン 酸の合計値)	死亡率、眼科的検査、血液学的・血液生 化学的検査、尿検査に異常なし 1.1 mg/m ³ 群以上: 鼻部と眼への刺激性 鼻部炎症 鼻腔粘膜上皮化生 3.3 mg/m ³ 群以上: 鼻腔粘膜上皮過形成 9.8 mg/m ³ 群: 鼻汁、著しいあえぎ呼吸 LOAEL 1.1 mg/m ³ (鼻部での可逆的な組 織学的変化を指標にした場合)(本評 価書の判断)	Monsanto, 1982e; Short et al., 1988

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
アカゲザル 雌雄 3匹/群	吸入暴露	6か月間 6時間/日 5日/週	0、1.1、3.3、 9.8 mg/m ³ (無水マレイン酸とマレイン酸の合計値)	死亡率、眼科的検査、血液学的・血液生化学的検査、尿検査、肺機能検査に異常なし 1.1 mg/m ³ 以上: 鼻部と眼への刺激性(濃度依存性) 鼻部でのごく軽度の炎症 9.8 mg/m ³ 群: 鼻汁、眼刺激、咳とくしゃみを伴う軽度のあえぎ呼吸 LOAEL 1.1 mg/m ³ (鼻部での可逆的な組織学的変化を指標にした場合)(本評価書の判断)	Monsanto, 1982e; Short et al., 1988

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-3)

無水マレイン酸の生殖・発生毒性については、ラットを用いた経口投与による試験が行われている。

生殖毒性については、雌雄のSDラットに無水マレイン酸0、20、55、150 mg/kg/日(溶媒: コーン油)を交配前80日間以上強制経口投与した二世世代試験で、試験可能であった55 mg/kg/日の用量までは生殖への影響はみられず、生殖毒性のNOAELは55 mg/kg/日である。

発生毒性については、SDラットに無水マレイン酸0、30、90、140 mg/kg/日を妊娠6～15日に経口投与した試験で、催奇形性を含む発生毒性はみられていない。

表 7-3 無水マレイン酸の生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄10匹/群 雌20匹/群	強制経口投与	交配前80日間以上 F ₀ : 5、6週齢で投与開始 F ₁ : 22日齢で投与開始 二世世代生殖試験	0、20、55、150 mg/kg/日(溶媒: コーン油)	F ₁ 及びF ₂ の雌の妊娠率と雄の受胎率に有意な減少なし F ₁ ・F ₂ 出生児: 同腹児数、生存児数、体重に投与関連の変化なし。 <u>20 mg/kg/日群:</u> F ₁ : 親雌: 腎臓絶対重量の増加(108%)(ただし、組織学的変化なし) <u>55 mg/kg/日群:</u> F ₁ : 親雌: 腎臓絶対重量の増加(111%)(ただし、組織学的変化なし) F ₂ : 出生児: 離乳日に体重有意に減少(ただし、被験物質の影響ではない) <u>150 mg/kg/日群:</u> F ₀ : 親雌雄: 体重増加抑制、死亡率の増加(投与自体による死亡も含め雄70%、雌65%)、腎皮質壊死(雄60%、雌15%)	Monsanto, 1982g; Short et al., 1986

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				F ₁ : 親雌雄: 体重増加抑制 死亡率の増加 (投与自体による死亡も含め雄 75%、雌 100%)、死亡によりこの群は F ₁ で中止 NOAEL: 55 mg/kg/日 (親動物毒性) 55 mg/kg/日 (生殖毒性)	
ラット SD 雌 交配 25 匹/群	強制経口 投与	妊娠 6-15 日 妊娠 20 日帝王切開 (なお、交尾確認日を妊娠 0 日とした。) 催奇形性試験	0、30、90、140 mg/kg/日 (溶媒: コーン油)	母動物: 30 mg/kg/日群以上: 妊娠 6 日から 9 日: 体重増加抑制 又は体重減 (有意差なし) 妊娠 15、20 日: 平均体重は対照群の 5% 以内 胎児: 同腹児数、着床後胚損失率に異常なし。胎児の軟組織・骨格に投与関連の影響なし	Monsanto, 1982g; Short et al., 1986

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-4)

無水マレイン酸の遺伝毒性については、復帰突然変異試験で陰性、染色体異常試験では *in vitro* で陽性、*in vivo* では陰性であるが、データが少なく、遺伝毒性の有無を明確に判断することはできない。

表 7-4 無水マレイン酸の遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
無水マレイン酸							
<i>in vitro</i>	DNA 組換え	枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i>	ND	ND	—		Kawachi et al., 1980
	復帰突然変異	ネズミチフス菌	ND	ND	—		Haworth et al., 1983; Ishidate et al., 1981; Monsanto, 1982f; U.S.NTP, 1980
	染色体異常	CHL 細胞	ND	ND	構造異常: 陽性 数的異常: 陰性		祖父尼俊雄 監修 染色体異常試験データ集, 1999
<i>in vivo</i>	染色体異常	ラット 雌雄 骨髄	6 時間 吸入暴露	0、1、100 mg/m ³	—		Monsanto, 1983
マレイン酸							
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌	ND	ND	— —		Sayato et al., 1987
マレイン酸、マレイン酸一ナトリウム塩、マレイン酸二ナトリウム塩							
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌	ND	ND	— —		Lake et al., 1988

ND: データなし、CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽 CHL 細胞

7.3.7 発がん性 (表 7-5、表 7-6)

無水マレイン酸の発がん性については、ラットを用いた経口投与試験及び皮下投与試験が行われているが、いずれの試験でも発がん性は認められていない。

IARC では無水マレイン酸の発がん性を評価していない。

表 7-5 無水マレイン酸の発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット 系統不明 雄 2 か月齢 約 100 g 匹数不明	皮下投与	61 週間 2 回/週 (106 週ま で観察)	1.0 mg(溶媒:落花 生油)	80 週目に腹側部 (投与部位) に線 維肉腫 (2 匹)	Dickens & Jones, 1963
ラット F344 雌雄 7 週齢	経口投与 (混餌)	2 年間	0、10、32、100 mg/kg/日	腫瘍の発生なし	CIIT, 1983

表 7-6 無水マレイン酸の国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分 類	分 類 基 準
IARC (2004)	—	発がん性について評価されていない。
ACGIH (2004)	A4	ヒトに対して発がん性が分類できない物質。
日本産業衛生学 会(2004)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2004b)	—	発がん性について評価されていない。
U.S.NTP (2002)	—	発がん性について評価されていない。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

無水マレイン酸は、生体に取り込まれてマレイン酸に加水分解され、排泄されると予想される。マレイン酸は、ラットやイヌの腹腔内・静脈内投与で腎臓の尿細管を障害して再吸収を抑制する。

ヒトでの無水マレイン酸の臭気の感知下限は 0.32 ppm (1.3 mg/m³) であり、2.5 ppm (10.2 mg/m³) 以上で耐えがたい刺激性を認める。職業暴露で 4.4 mg/m³ 以上で眼に角膜炎様の変化がみられた例がある。

感作性については、無水マレイン酸 (0.83 mg/m³) に暴露されたヒトでの誘発試験及び無水マレイン酸取扱い作業員でのヒスタミン誘発試験で、喘息発作を認めた報告がある。マレイン酸等を用いる不飽和ポリエステル樹脂の生産作業に従事した男性作業員の症例では、職業性のアレルギー性接触じん麻疹が報告されている。

実験動物に対する毒性では、無水マレイン酸の経口投与による急性毒性の LD₅₀ は、マウスで 465 mg/kg、ラットで 400 mg/kg、900 mg/kg (水)、1,050 mg/kg (コーン油)、409 mg/kg (雄、

コーン油)、235 mg/kg (雌、コーン油)、ウサギで 875 mg/kg、モルモットでは 20 mg/kg 超である。経皮投与による LD₅₀ はウサギで 398 mg/kg 超 (水)、631 mg/kg 超 (コーン油)、2,620 mg/kg、モルモットでは 20 mg/kg 超である。主な毒性症状として、食欲減退、自発運動低下、脱力、衰弱及び死亡、剖検で肺及び肝臓に出血、胃腸管の急性炎症がみられている。

無水マレイン酸は、ウサギの眼及び皮膚に対して腐食性を示す。

無水マレイン酸は、モルモットでの皮膚感作性試験で陽性である。

無水マレイン酸の反復投与による影響として、鼻と眼への刺激、及びそれに伴う病理組織学的変化、更に腎尿細管壊死等が認められている。経口投与では、雌雄の SD ラットに無水マレイン酸を 90 日間混餌投与した試験で、100 mg/kg/日以上雄群で、腎臓に用量依存的に肉眼的・病理組織学的変化がみられ、NOAEL は 40 mg/kg/日である。吸入暴露では、無水マレイン酸による鼻と眼への刺激性、鼻部炎症、鼻腔粘膜上皮の過形成と粘膜上皮化生が主な影響である。鼻と眼への可逆的な影響を指標にした LOAEL は 1.1 mg/m³ (無水マレイン酸とマレイン酸の合計値) であった。

生殖・発生毒性については、雌雄の SD ラットに無水マレイン酸 0、20、55、150 mg/kg/日 (溶媒：コーン油) を交配前 80 日間以上強制経口投与した二世世代試験で、試験可能であった 55 mg/kg/日の用量までは生殖への影響はみられず、生殖毒性の NOAEL は 55 mg/kg/日である。また、無水マレイン酸の器官形成期の妊娠ラットへの経口投与で、発生毒性及び催奇形性はみられなかった。

遺伝毒性については、ネズミチフス菌によるエームス試験及び枯草菌を用いた組換え試験で陰性、*in vitro* の染色体異常試験で陽性、*in vivo* の染色体異常試験で陰性であり、遺伝毒性の有無を明確に判断することはできない。

無水マレイン酸の実験動物に対する発がん性は認められていない。IARC では無水マレイン酸の発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期、2004年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Maleic Anhydride. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. Cincinnati.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) TLVs and BEIs.
- Amoore, J.E. and Hautala, E. (1983) 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.*, 3, 272-290.
- Asan, E. and Kugler, P. (1985) Maleate effects on kidney peptidases and proteinuria of male and female rats. Histochemical and biochemical studies. *Histochemistry*, 82, 81-92.
- Brewer, E.D., Senekjian, H.O., Ince, A. and Weinman, E.J. (1983) Maleic acid-induced reabsorptive dysfunction in the proximal and distal nephron. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 245, 339-344.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1979) Umweltbundesamt Berlin (ed.), LTwS-Nr. 10, 23-28. (EU, 2000 から引用)
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten Testverfahren. *Z. Wasser Abwasser Forschung.*, 15, 1-6.
- Bulich, A.A. et al. (1990) *J. Biolumin. Chemilumin.* 5, 71-77. (EU, 2000 から引用)
- Bunton, C.A., Fuller, N.A., Perry, S.G. and Shiner, V.J.Jr. (1963) The hydrolysis of carboxylic anhydrides. III. Reactions in initially neutral solution. *J. Chem. Soc.*, 1918-2926.
- Carpenter, C.P. and Smyth, H.F. Jr. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Ophthalmol.*, 29, 1363-1372. (RTECS、2002から引用)
- Castano, E., Marzabal, P., Casado, F.J., Felipe, A. and Pastor-Anglada, M. (1997) Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase expression in maleic-acid-induced Fanconi syndrome in rats. *Clin. Sci. (Lond)*, 92, 247-253.
- Chakravarty, N. and Soerensen, H.J. (1973) Potentiation of anaphylactic histamine release from guinea pig lung by maleate and succinate. *Acta Physiol. Scand.*, 88, 401-411.
- Christoffers, D., and Ernst, D.E.W. (1983) The in-vivo fluorescence of *Chlorella fusca* as a biological test for the inhibition of photosynthesis. *Toxicol. Environ. Chem.* 7, 61-71. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- CIIT, Chemical Industry Institute of Toxicology (1983) Chronic dietary administration of maleic anhydride. Vol. 1, Narrative. IIT Research Institute, Research Triangle Park, North Carolina, NC, Microfiche No. NTIS/OTS 0277, Document No. FYI-OTS-1283-0277. Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- Dearman, R.J., Warbrick, E.V., Humphreys, I.R. and Kimber, I. (2000) Characterization in mice of the immunological properties of five allergenic acid anhydrides. *J. Appl. Toxicol.*, 20, 221-230.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1992) Maleic anhydride. In: Occupational Toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Vol. 4, pp.275-287. VCH, Weinheim.
- Dickens, F. and Jones, H. (1963) Further studies on the carcinogenic and growth inhibitory activity of lactones and related substances. *Br. J. Cancer*, 17, 100-108.
- Dow Chemical (1975a) Plasma levels of maleic anhydride in dogs fed 60 mg/kg/day for 90 days. EPA/OTS document No. 878214750, NTIS/OTS 0206649.
- Dow Chemical (1975b) Maleic anhydride: results of a 90-day dietary feeding study in rats. EPA/OTS document No. 878214746, NTIS/OTS 0206649.
- Dow Chemical (1975c) 90-day dietary feeding studies on maleic anhydride in beagle dogs. EPA/OTS document No. 878214747, NTIS/OTS 0206649.
- Dow Chemical (1975d) Acute oral toxicity of maleic anhydride. EPA/OTS document No. 878214745, NTIS/OTS 0206649.
- Dow Chemical (1977) A supplemental toxicological study of maleic anhydride incorporated in the diet of male rats for 183 days. EPA/OTS document No. 878214749, NTIS/OTS 0206649.
- Durham, S.R., B.J. Graneek, R. Hawkins and A.J. Newman-Taylor (1987) The Temporal relationship between increases in airway responsiveness to histamine and late asthmatic responses induced by occupational agents. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 79, 398-406.
- Eiam-ong, S., Spohn, M., Kurtzman, N. A. and Sabatini, S. (1995) Insights into the biochemical mechanism of maleic acid-induced Fanconi syndrome. *Kidney Int.*, 48, 1542-1548.
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1.
- Fitzhugh, O.G. and Nelson, A.A. (1947) *J. Am. Pharm. Assoc.*, 36, 217. (化学物質毒性ハンドブック, 2000 から引用)
- Freitag, D. et al. (1982) *Ecotox. Environ. Safety*, 6, 60-81. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引

¹⁾ データベースの検索を 2004 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- 用)
- Gannon, P.F.G., Sherwood Burge, P., Hewlett, C. and Tee, R.D. (1992) Haemolytic anaemia in a case of occupational asthma due to maleic anhydride. *Br. J. Ind. Med.*, 49, 142-143.
- Gstraunthaler, G. Pfaller, W. and Kotanko, P. (1983) Glutathione depletion and in vitro lipid peroxidation in mercury or maleate induced acute renal failure. *Biochem. Pharmacol.*, 32, 2969-2972.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) *Salmonella* mutagenicity test result for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 5, Suppl. 1, 3-142. (ACGIH, 2001 から引用)
- Heukelekian, H. and Rand, M.C. (1955) Biochemical oxygen demand of pure organic compounds. *J. Water Pollut. Contr. Assoc.* 27, 1040-53.
- HSDB, Hazardous Substances Databank (2004) The National Library of Medicine's TOXNET system (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>から引用) on March 11, 2004.
- Huels (1982) Fischtest. Untersuchungsprotokoll Nr. 30F. Biologische Laboratorien Oekologie und Oekotoxikologie, 4s. (EU, 2000 から引用)
- Huels (1988a) Algenwachstums-Hemmtest nach UBA. PS-Biologie/Toxikologie, Biologie II, 1S. (EU, 2000 から引用)
- Huels (1988b) Verlaengerter Toxizitaestst bei *Daphnia magna* nach UBA. PS-499/871130. Biologie/Toxikologie, Biologie II, 1S. (EU, 2000 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2003) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Ishidate, M., Jr., Sofuni, T. and Yoshikawa, K. (1981) Chromosomal aberration tests *in vitro* as a primary screening tool for environmental mutagens and/or carcinogens. *GANN Monogr. Cancer Res.*, 27, 95-108.
- Jackson, J. and Jones, A.H. (1993) Haemolytic anaemia in a case of occupational asthma due to maleic anhydride. *Brit. J. Ind. Med.*, 50, 191-192.
- Kanerva, L. and Alanko, K. (2000) Occupational allergic contact urticaria from maleic anhydride. *Contact Dermatitis*, 42, 170-172.
- Kawachi, T., Yahagi, T., Tazima, T., Kada, T., Ishidate, M., Sasaki, M. and Sugiyama, T. (1980) Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan. *IARC Science Publications*, 27, 323-330. (ACGIH, 2001 から引用)
- Knie, J., Halke, A. Juhnke, I. and Schiller, W. (1983) Results of studies on chemical substances with four biotests. (Ergebnisse der Untersuchungen von chemischen Stoffen mit vier Biotests.) *Dtsch. Gewaesserkd. Mitt.*, 27, 77-79 (GER).
- Lake, R.S., DeVito, G.L., Szot, R.J. and Schwartz, E. (1988) Nonmutagenicity of maleic acid and its sodium salts in *Salmonella* assays. *Mutat. Res.*, 207, 1-5.
- Lee, H.S., Wang, Y.T., Cheong, T.H., Tan, K.T., Chee, B.E. and Narendran, K. (1991) Occupational asthma due to maleic anhydride. *Br. J. Ind. Med.*, 48, 283-285.
- Lysak, A., and Marcinek, J. (1972) Multiple toxic effect of simultaneous action of some chemical substances on fish. *Rocz. Nauk Roln. Ser. H Rybactwo*, 94, 53-63. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, 24, 695-717.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Monsanto (1982a) Acute toxicity of maleic anhydride to *Daphnia magna*. Monsanto study number AB-82-187. U.S. EPA Doc I.D. 878214780, OTS 02066655.
- Monsanto (1982b) Acute toxicity of maleic anhydride to bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*). Monsanto study number AB-82-196. U.S. EPA Doc I.D. 878214782, OTS 02066655.
- Monsanto (1982c) Acute toxicity of maleic anhydride to rainbow trout (*Salmo gairdneri*). Monsanto study number AB-82-195. U.S. EPA Doc I.D. 878214781, OTS 02066655.
- Monsanto (1982d) Four-week inhalation study in rats. International Research and Development Corporation, Mattawan, Michigan, Document No. 878214771. Microfiche No. NTIS/OTS 02066655.
- Monsanto (1982e) Six-month multispecies inhalation toxicity study. International Research and Development Corporation, Mattawan, Michigan, EPA/OTS document No. 878214772, Microfiche No. NTIS/OTS 02066655. (Short et al., 1988 参照)
- Monsanto (1982f) Mutagenicity plate assay: maleic anhydride with cover memo and letter. EPA/OTS document No. 878214770.
- Monsanto (1982g) Three generation reproduction study in rats (modified to a two generation study). International Research and Development Corporation, Mattawan, Michigan, EPA/OTS document No. 878214777, Microfiche No. NTIS/OTS 02066655. (Short et al., 1986 参照).

- Monsanto (1983) *In vivo* bone marrow chromosome study in rats (inhalation exposure), with cover memo. EPA/OTS document No. 878214783, NTIS/OTS 0206655.
- Motolese, A., Truzzi, M., Giannini, A. and Seidenari, S. (1993) Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. *Contact Dermatitis*, 28, 59-62.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- Nakamura, Y., Higaki, T., Kato, H., Kishida, F., Kogiso, S., Isobe, N. and Kaneko, H. (1999) 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.*, 24, 123-131.
- Nissim, I. and Weinberg, J.M. (1996) Glycine attenuates Fanconi syndrome induced by maleate or ifosfamide in rats. *Kidney Int.*, 49, 684-695.
- Patterson, R.M., Garshick, E. and Bornstein, M.I. (1976) Assessment of maleic anhydride as a potential air pollution problem. NTIS Pub. No. PB-258363. U.S. National Technical Information Service, Springfield, VA.
- Randall, D.J. and Healy, C.E. (1990) Acute toxicologic evaluation of maleic anhydride. *J. Am. Coll. Toxicol.*, Part B., Acute toxicity data, 1, 75-76. (HSDB, 2004 から引用)
- RTECS, The Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (1997) (<http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/om92dda8.html> on Oct. 1997. から引用)
- RTECS, The Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2002) (<http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/on381378.html> on Oct. 2002. から引用)
- Rosenfeld, J.M. and Murphy, C.B. (1967) Hydrolysis study of organic acid anhydrides by differential thermal analysis -II. *Talanta*, 14, 91-96.
- Sayato, Y., Nakamuro, K. and Ueno, H. (1987) Mutagenicity of products formed by ozonation of naphthoresorcinol in aqueous solutions. *Mutat. Res.*, 189, 217-222.
- Short, R.D., Johannsen, F.R. and Ulrich, C.E. (1988) A 6-month multispecies inhalation study with maleic anhydride. *Fund. Appl. Toxicol.*, 10, 517-524. (Monsanto, 1982e 参照)
- Short, R.D., Johannsen, F.R., Levinskas, G.J., Rodwell, D.E. and Schardein, J.L. (1986) Teratology and multigeneration reproduction studies with maleic anhydride in rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, 7, 359-366. (Monsanto, 1982g 参照)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Taggart, J.V., Angielski, S. and Morell, H. (1962) Complete oxidation of maleic acid via D(+)malate in kidney. *Biochem. Biophys. Acta. (Amst.)*, 58, 141-144. (Chakravarty and Soerensen, 1973 から引用)
- Trenel, J., and Kuhn, R. (1982) Bewertung wassergefährdender Stoffe im Hinblick auf Lagerung, Umschlag und Transport. *Umweltforschungsplan des Bundesministers des Innern. (U.S. EPA, 2004a から引用)*
- Turnbull, H., Demann, J.G. and Weston, R.F. (1954) Toxicity of various refinery materials to fresh water fish. *Ind. Eng. Chem.*, 46, 324-333.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004a) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004b) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2004) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1980) (http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?clearhistory=yes&endpointlist=SA&fuseaction=salmonella%2EstudyDetails&study%5Fno=051477&cas%5Fno=108%2D31%2D6 から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Venables, K.M. (1989) Low molecular weight chemicals, hypersensitivity and direct toxicity, the acid anhydrides. *Br. J. Ind. Med.*, 46, 222-232.
- Verschuere, K. (2001) *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, 4th ed., JohnWiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Wallen, I.E., Greer, W.C. and Lasater, R. (1957) Toxicity to *gambusia affinis* of certain pure chemicals in turbid waters. *Sewage Ind. Wastes*, 29, 695-711.
- Yaws, C.L. (1994) *Handbook of vapor pressure. Volume 1, C1 to C4 compounds*, Gulf Publishing Co., Houston, TX. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)

Young, R.H.F., Ryckman, D.W. and Buzzell, J.C.Jr. (1968) An improved tool for easuing biodegradability. J. Water Pollut. Contr. Fed., 40, 354-368.から引用)

- 落合孝則, 内山敬司, 佐久間康一 (1978) エポキシ樹脂による感作性皮膚炎の一例. 産業医学, 20, 66.
- 化学工業日報 (2003) 化学工業年鑑 2003 年版.
- 化学物質評価研究機構 (2004) 調査資料 (未公表).
- 経済産業省 (2002) 平成 13 年化学工業統計年報.
- 経済産業省 (2003) 平成 14 年化学工業統計年報.
- 経済産業省 (2004) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第 11 条に基づく開示 (排出年度 : 平成 14 年度、平成 13 年度(修正版)).
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について
(排 出 年 度 : 平 成 13 年 度)
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka2.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について
(排 出 年 度 : 平 成 14 年 度)
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
- 厚生省 (1996) 食品衛生法に基づく添加物の表示等について (各都道府県知事・各政令市長・各特別区長あて厚生省生活衛生局長通知) (平成 8 年 5 月 23 日 衛化第 56 号) (<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/>から引用).
- 近藤雅臣, 西原力, 島本隆光, 越川富比古, 飯尾利弘, 沢村良二, 田中慶一 (1988) 培養法による化学物質の生分解性テスト結果. 衛生化学, 34, 188-195.
- 財務省 (2005) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用).
- 産業技術総合研究所 (2004) 有機化合物のスペクトルデータベース. (<http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/> (2004.9) から引用)
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 14 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 製品評価技術基盤機構 (2005) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 16 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 祖父尼俊雄 監修 (1999) 染色体異常試験データ集. 改訂 1998 年版, p.309, 株式会社エル・アイ・シー, 東京.
- 田中茂 (1956) 無水マレイン酸による眼障害. 労働科学, 32, 117-126.
- 通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 内藤裕史, 横手規子 監訳 化学物質毒性ハンドブック (2000) 丸善株式会社, 東京. (“Patty’s Industrial and Hygiene and Toxicology, 4th Ed.” edited by Clayton, G.D. and Clayton, F.E.)
- 南山堂 医学大辞典 (2000) 18 版. 南山堂. 東京.
- 日本化学工業協会 (2003) (社) 日本化学工業協会のレスポンス・ケアによる PRTR の実施について—2003 年度化学物質排出量調査結果— (2002 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2000) 許容濃度の提案理由, 無水マレイン酸, 産衛誌, 42, 164.
- 日本産業衛生学会 (2004) 許容濃度等の勧告 (2004 年度), 産衛誌, 46, 124-148.
- 山田高路 (1995) 薬毒物の腎障害発症機構に関する研究. 日法医誌, 49, 447-457.

CERI 有害性評価書 無水マレイン酸

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。