


## 化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2001 - 4	官報公示 整理番号	2 - 1101(化審法) 1 - 313(化学物質管理促進法)	CAS 番号	108 - 31 - 6
名 称	無水マレイン酸 別名：2,5-フランジオン		構 造 式		
分子式	C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		分子 量	98.06	
市場で流通している商品(代表例) <sup>1)</sup> 純 度 : 99%以上 不純物 : マレイン酸 添加剤または安定剤 : 無添加					
1. 物理・化学性状データ 外 観 : 無色または白色の結晶 <sup>2)</sup> 融 点 : 52.8 <sup>3)</sup> 沸 点 : 202.0 <sup>3)</sup> 引 火 点 : 102 (c.c.) <sup>2)</sup> 発 火 点 : 477 <sup>2)</sup> 爆発限界 : 1.4-7.1%(空気中) <sup>2)</sup> 比 重 : 1.483 <sup>3)</sup> 蒸気密度 : 3.38(空気 = 1) 蒸 気 圧 : 0.007 Pa(0.00005 mmHg)(20 ) <sup>3)</sup> 分配係数 : log Pow ; 1.62(計算値) <sup>4)</sup> 加水分解性 : 水中では直ちに加水分解してマレイン酸になる 加水分解半減期 ; 0.37 分(pH 7, 25 ) <sup>3)</sup> 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 54(基準ピーク, 1.0)、26(0.95)、98(0.20) <sup>5)</sup> 吸脱着性 : 文献なし 粒度分布 : 文献なし 溶 解 性 : 無水マレイン酸 / 水 ; 400 g/L <sup>2)</sup> アセトン、酢酸エチル、クロロホルムに可溶 換算係数 : 1 ppm = 4.08 mg/m <sup>3</sup> (気体, 20 ) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.245 ppm					

## 2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 66,853 t (製造 65,654 t 輸入 1,199 t)<sup>6)</sup>

放出・暴露量：文献なし

用途：文献なし

## 3. 環境運命

## 1) 分解性

好氣的

良分解(化審法)<sup>7)</sup>

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg/L	30 mg/L
分解度	BOD	55%
	TOC	85%
	吸光	100%

活性汚泥を用いた 28 日間の OECD テストガイドライン 301A (DOC Die-Away) 分解度試験では 99.9% 分解したとの報告がある<sup>8)</sup>。

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対対流圏大気中では、速度定数 =  $1.45 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$  (23 )<sup>9)</sup>、OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$  とした時の半減期は 10 ~ 20 日と計算される。

## 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

分類	生物名	LC <sub>50</sub> (mg/L) (暴露時間)	EC <sub>50</sub> (mg/L) (暴露時間) : 影響指標	毒性区分* <sup>10)</sup>
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>8)</sup> (セレナストラム)		29(72-h) : 増殖阻害	急性カテゴリー3 に相当
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> <sup>8)</sup> (オオミジンコ) <i>Daphnia magna</i> <sup>8)</sup> (オオミジンコ)		84(24-h) : 遊泳阻害 10(21-d) : 繁殖 NOEC	急性カテゴリー3 に相当(暴露時間が異なる)

分類	生物名	LC <sub>50</sub> (mg/L) (暴露時間)	EC <sub>50</sub> (mg/L) (暴露時間)：影響指標	毒性区分* <sup>10)</sup>
魚類	<i>Leuciscus idus</i> <sup>8,11)</sup> (ウグイ)	115 (48-h)	/	<推奨生物種以外>  分類基準外(暴露時間が異なる)
	<i>Lepomis macrochirus</i> <sup>8,11)</sup> (ブルーギル)	138 (48-h)		

\* : OECD 分類基準に基づく区分

## 5. ほ乳動物毒性データ

### 1) 急性毒性<sup>12, 13, 14, 15, 16, 17)</sup>

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD <sub>50</sub>	465 mg/kg	235-1,090 mg/kg	875 mg/kg	390 mg/kg
吸入 LC <sub>50</sub>	-	38 ppm(4 h)	-	-
経皮 LD <sub>50</sub>	-	610 mg/kg	398-2,620 mg/kg	> 20,000 mg/kg
静脈内 LD <sub>50</sub>	-	760 mg/kg	-	-
腹腔内 LD <sub>50</sub>	-	97-338 mg/kg	-	-
皮下 LD <sub>50</sub>	270 mg/kg	507-1,120 mg/kg	-	-

ラットに経口投与した実験で(投与量不明)、摂餌量減少、活動低下、脱力、虚脱及び死亡がみられ、死亡例の剖検では肺及び肝臓の出血、胃腸管の炎症がみられている<sup>13)</sup>。

ウサギに 251、398、631、1,000、1,580、2,510 mg/kg を経皮投与した実験で、631 mg/kg 以上で投与 17 時間後以内に死亡がみられたほか、摂餌量減少、活動低下、脱力、虚脱がみられ、死亡例の剖検では胆嚢肥大、肝臓、脾臓及び腎臓の退色、胃腸管の炎症、肺の出血がみられている<sup>13, 16)</sup>。

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコを 4,400 mg/m<sup>3</sup> × 1 時間吸入暴露した実験で、眼及び気道への刺激がみられ、マウス、モルモットでは気管支肺炎による死亡がみられている<sup>16)</sup>。

### 2) 刺激性・腐食性

ウサギの眼に 1、5% 水溶液を適用し、2 分後に洗眼した実験で、強い刺激性がみられている<sup>16)</sup>。

ウサギの皮膚に本物質 500 mg を 24 時間適用した実験で、刺激性がみられている<sup>16)</sup>。

### 3) 感作性

Guinea pig maximization 法で、陽性が認められている<sup>16)</sup>。

### 4) 反復投与毒性

#### (1) 経口投与

ラットに 20、40、100、250、600 mg/kg/day を 90 日間混餌投与した実験で、100 mg/kg/day

以上で腎臓の肥大及び白色化、尿細管の拡張及び上皮の変性、250 mg/kg/day 以上で腎臓の絶対・相対重量増加、600 mg/kg/day でたん白尿、肝臓の相対重量増加がみられている<sup>14, 16)</sup>。

ラットに 250、600 mg/kg/day を 183 日間混餌投与した実験で、250 mg/kg/day 以上で腎臓の絶対・相対重量増加、肝臓及び心臓の相対重量増加、腎臓の尿細管拡張、尿細管上皮の変性及び萎縮、線維化及び細胞浸潤、肝細胞の肥大及び空胞化、600 mg/kg/day で体重増加抑制がみられている<sup>14, 16)</sup>。

雌雄 F344 ラットに 10、32、100 mg/kg/day を 2 年間混餌投与した実験で、全投与群で投与 6 か月目に赤血球数及びヘマトクリット値の減少、投与 12 か月目に赤血球数の減少がみられている<sup>13, 14)</sup>。

イヌに 20、40、60 mg/kg/day を 90 日間混餌投与した実験で、60 mg/kg/day で摂餌量、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少がみられている<sup>16)</sup>。

## (2) 吸入暴露

ラットを 12、32、86 mg/m<sup>3</sup> に 6 時間/日 × 5 日間/週 × 4 週間暴露した実験で、全暴露群で限局性の肺胞内出血、32 mg/m<sup>3</sup> 以上で体重増加抑制、摂餌量減少、肝臓の相対重量増加、脾臓の絶対重量減少、鼻腔粘膜上皮の過形成、気管上皮粘膜の炎症細胞浸潤を伴う過形成、86 mg/m<sup>3</sup> で鼻部の発赤、流涙、流涎、喘ぎ呼吸、好塩基球及び好中球の増加、尿量の減少、尿 pH の酸性化、尿潜血の増加、肺の相対重量増加、心臓の絶対・相対重量減少、腎臓、脳及び精巣の相対重量増加、下垂体及び卵巣の絶対重量減少がみられている<sup>16)</sup>。

ラットを 0.03、0.08、0.34、0.8 mg/m<sup>3</sup> に 70 日間連続暴露した実験で、0.34 mg/m<sup>3</sup> 以上で体重増加抑制、白血球数の増加、0.8 mg/m<sup>3</sup> で不穏、くしゃみ、赤血球数の増加、鼻粘膜の萎縮、気管支炎がみられている<sup>16)</sup>。

ラット、ハムスター及びサルを 1.1、3.3、9.8 mg/m<sup>3</sup> に 6 時間/日 × 5 日間/週 × 6 か月間暴露した実験で、1.1 mg/m<sup>3</sup> 以上において全動物で鼻及び眼に対する刺激、鼻腔粘膜上皮の好中球浸潤、ラットで鼻腔粘膜上皮の過形成及び異形成、鼻腔粘膜上皮の好塩基球浸潤、赤脾髄のヘモジデリン沈着、サルで鼻汁、咳、くしゃみ、3.3 mg/m<sup>3</sup> 以上においてラットで体重増加抑制、甲状腺の絶対・相対重量減少、下垂体及び副腎の相対重量増加、9.8 mg/m<sup>3</sup> においてハムスターで鼻汁、喘ぎ呼吸がみられている<sup>15, 16)</sup>。

## 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 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、S9 mix (+/-)、500 µg/plate <sup>13)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1537、S9 mix (+/-)、プレインキュベーション法 <sup>16)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、S9 mix (+/-)、1-3,333.3 µg/plate プレインキュベーション法 <sup>16)</sup>	-

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	CHL 細胞、S9(-)は 24 及び 48 時間処理、S9(+)は 3 時間処理後 24 時間培養 $D_{20} = 0.23$ mg/mL <sup>16)</sup>	+
		ハムスター肺線維芽細胞、S9(-) <sup>16)</sup>	+
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	雌雄 SD ラット、骨髓細胞、1、100 mg/m <sup>3</sup> 、6 時間吸入曝露し、6、24、48 時間後に標本作製 <sup>13)</sup>	-

\* - : 陰性 + : 陽性

## 6) 発がん性

### (1) 経口投与

雌雄 F344 ラットに 10、32、100 mg/kg/day を 2 年間混餌投与した実験で、雌投与群に甲状腺の明細胞型濾胞状腺腫がみられているが、投与との関連はないとしている<sup>13, 14, 15)</sup>。

## 7) 生殖・発生毒性

### (1) 経口投与

ラットに 30、90、140 mg/kg/day を妊娠 6-15 日に投与し母動物を妊娠 20 日に解剖した実験で、全投与群で母動物の体重増加抑制、胎児の体重減少がみられたが、奇形は認められていない<sup>16)</sup>。

SD ラットに 20、55、150 mg/kg/day を投与した二世世代繁殖試験で、全投与群において F<sub>1</sub> で死亡率の増加、体重減少、腎臓の絶対重量増加、F<sub>1a</sub>(F<sub>0</sub> の第一次産児)で受胎率の減少、150 mg/kg/day において F<sub>0</sub> で死亡率の増加、体重減少、腎皮質の壊死、F<sub>1a</sub> の雄で受胎能の低下、F<sub>2</sub> の出生時の体重減少がみられたが、奇形は認められていない<sup>16)</sup>。

## 6. ヒトへの影響

### 1) 急性影響

ボランティアを対象に本物質 1.5-2 ppm を吸入暴露した実験で、1 分以内に鼻への刺激性、15-20 分後に眼への刺激性がみられている。また、0.25 ppm で眼に対する刺激性及び角膜炎を報告する事例もある<sup>13, 16, 17)</sup>。

ポリマー製造工場で働く 25 歳の男性が本物質の蒸気に誤って暴露された事例では、暴露直後に眼及び喉の焼灼感、咳、呼吸困難及び嘔吐、翌日の朝には喘ぎ呼吸、ラッセル音がみられ、気管支喘息と診断されている<sup>16)</sup>。

### 2) 慢性影響

本物質に長期間暴露を受けた事例の多くは、眼に対する刺激、角膜炎、気管支炎及び皮膚炎に関するものであり<sup>13, 17)</sup>、その他肺水腫なども報告されている<sup>17)</sup>。

本物質のラノリン軟膏 1%を用いて無水マレイン酸及び無水フタル酸を製造している工場の作業者に対して行ったパッチテストで、4/26 例で陽性結果が得られている<sup>18)</sup>。

本物質の製造工場で働く 57 才の男性労働者において、就労時に喘鳴及び息切れがみられたが、退職後には本症状は消失している。更に、25 年後再び本物質に暴露された際、同症状が再発し、暴露の継続に伴い、溶血性貧血のほか血清中に本物質に特異的な IgE 抗体が認められている<sup>16)</sup>。

ベルギーにおいて 1942-1957 年に本物質の製造工場で働く労働者を対象に実施した疫学調査では、眼、皮膚及び喉頭の焼灼感、流涙、羞明、結膜炎、くしゃみ、鼻汁、声のかすれ、咳、皮膚の紅斑がみられている<sup>16)</sup>。

工場でアルキドポリエステルを取扱う工程に従事し、本物質の粉じん暴露された 34 才の男性労働者で、就労後約 1 か月目から咳、鼻炎、息切れ及び喘鳴がみられ、本工程から離れた後これらの症状は回復している<sup>16)</sup>。

変圧器の絶縁で本物質を使用する 24 才の女性労働者で、就労後まもなく流涙、一過性の鼻炎がみられるようになり、4 か月目には咳、喉頭への刺激及び焼灼感、羞明及び喘息がみられているが、作業場を移動後はこれらの症状はみられていない<sup>16)</sup>。

本物質及び無水フタル酸製造工場の労働者において、13/20 例で表層び慢性角膜炎、12/20 例で慢性結膜炎、2/20 例で濾胞性結膜炎がみられている<sup>18)</sup>。

### 3) 発がん性<sup>19, 20, 21)</sup>

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<sup>20, 21)</sup>

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000 年)	0.1 ppm	-
日本産業衛生学会(2000 年)	0.1 ppm(0.4 mg/m <sup>3</sup> )* 0.2 ppm(0.8 mg/m <sup>3</sup> )**	-

\* 気道及び皮膚感作性物質

\*\* 暫定値

### 7. 生体内運命

本物質をイヌに 60 mg/kg/day × 90 日間混餌投与し、血漿中の本物質量を測定した実験では、吸収速度定数は  $3.49 \times 10^{-3}$ /日、消失速度定数は  $8.32 \times 10^{-2}$ /日と算出されている。本物質はおそらくマレイン酸、さらにリンゴ酸に加水分解され、クレブス回路に関与するか、

未変化体もしくは抱合体として排泄されると考えられる<sup>16)</sup>。

## 8. 分類(OECD 分類基準)

区 分	分 類* <sup>10)</sup>
急性毒性	カテゴリ-1(吸入のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリ-3(藻類のデータによる)

\*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

本物質のヒトへの影響として、眼、呼吸器及び皮膚への刺激性、皮膚感作性、気道感作性、溶血性貧血が報告されている。実験動物においても、ヒトと同様に眼、呼吸器及び皮膚への刺激性、皮膚感作性、貧血が報告されているほか、肝臓、腎臓、呼吸器、消化管への影響も報告されている。変異原性・遺伝毒性については、染色体異常試験で陽性の報告例はあるが *in vitro*、*in vivo* 共に陰性の報告が多い。発がん性については、信頼性のある報告がなくいずれの機関においても評価されていない。生殖・発生毒性では、催奇形性はみられていないが胎児毒性が報告されている。また、繁殖試験では、次世代で発育遅延、繁殖能低下、腎臓への影響がみられている。

本物質は環境中に放出された場合、直ちに加水分解される。また、水圏では生分解されやすい。大気圏では OH ラジカルとの分解反応が関与しており、半減期は 1 か月以内と計算される。水圏環境生物に対する急性毒性は弱い。

### 2) 指摘事項

- (1) 眼及び皮膚に強い刺激性と、気道及び皮膚感作性を有する。
- (2) 実験動物で肝臓、腎臓、呼吸器及び消化管への影響がみられている。
- (3) 繁殖試験で、次世代に発育遅延、繁殖能低下、腎臓への影響がみられた報告がある。
- (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

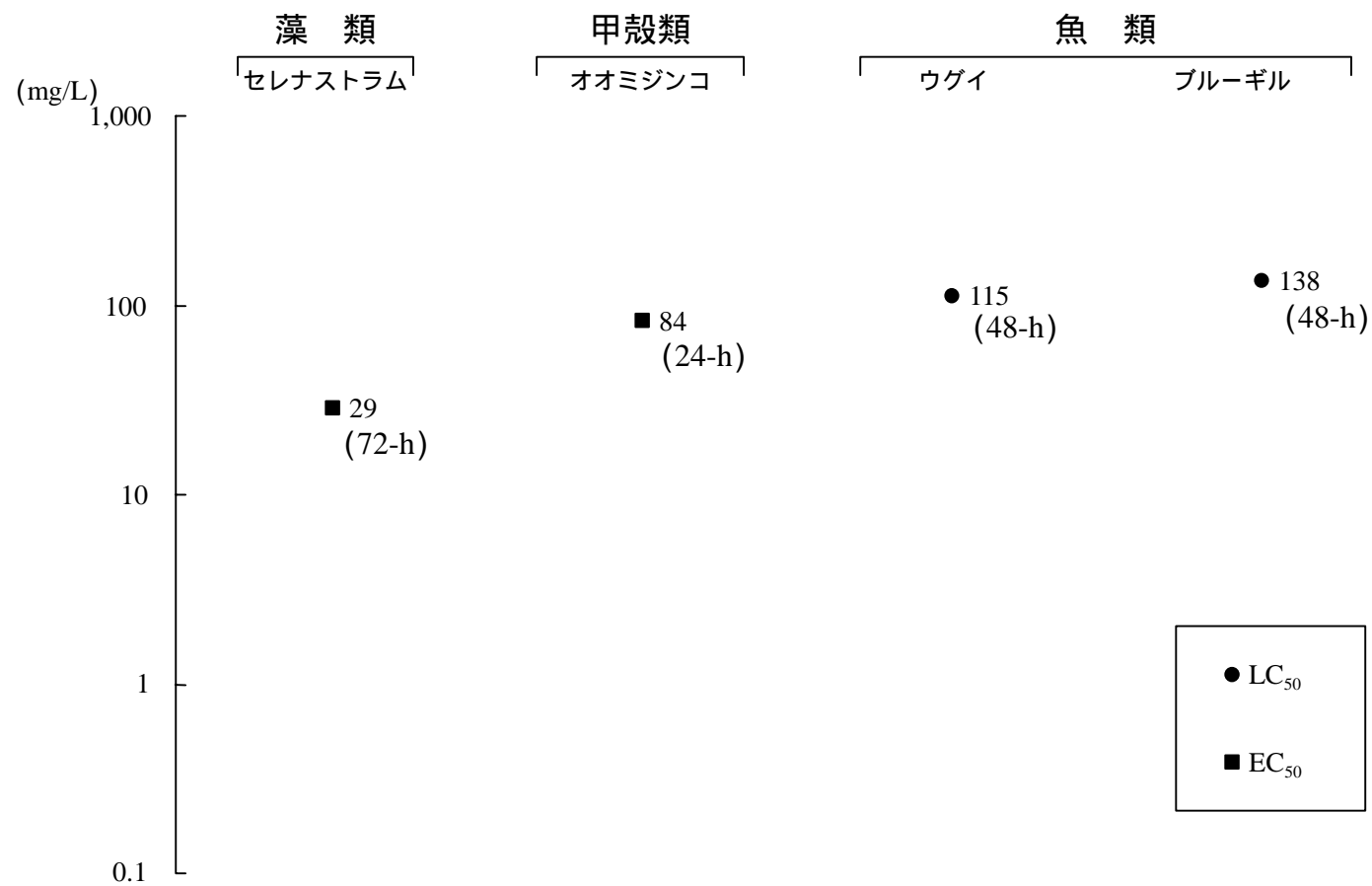
- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2001).
- 2) IPCS, International Chemical Safety Cards(1995).
- 3) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 4) KowWin ver 1.66(Syracuse Research Corporation).
- 5) NIST Library of 54K Compounds.
- 6) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 7) 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).
- 8) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set, EU(2000).
- 9) AOPWIN ver1.86(Syracuse Research Corporation).
- 10) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No.33(2001).
- 11) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 12) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 13) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 14) Integrated Risk Information System(IRIS), U.S. Environmental Protection Agency(1998).
- 15) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 16) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Sheet, EU(1995).
- 17) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1991).
- 18) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1994).
- 19) 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).
- 20) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 21) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **42**, 130-154(2000).

## 別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図



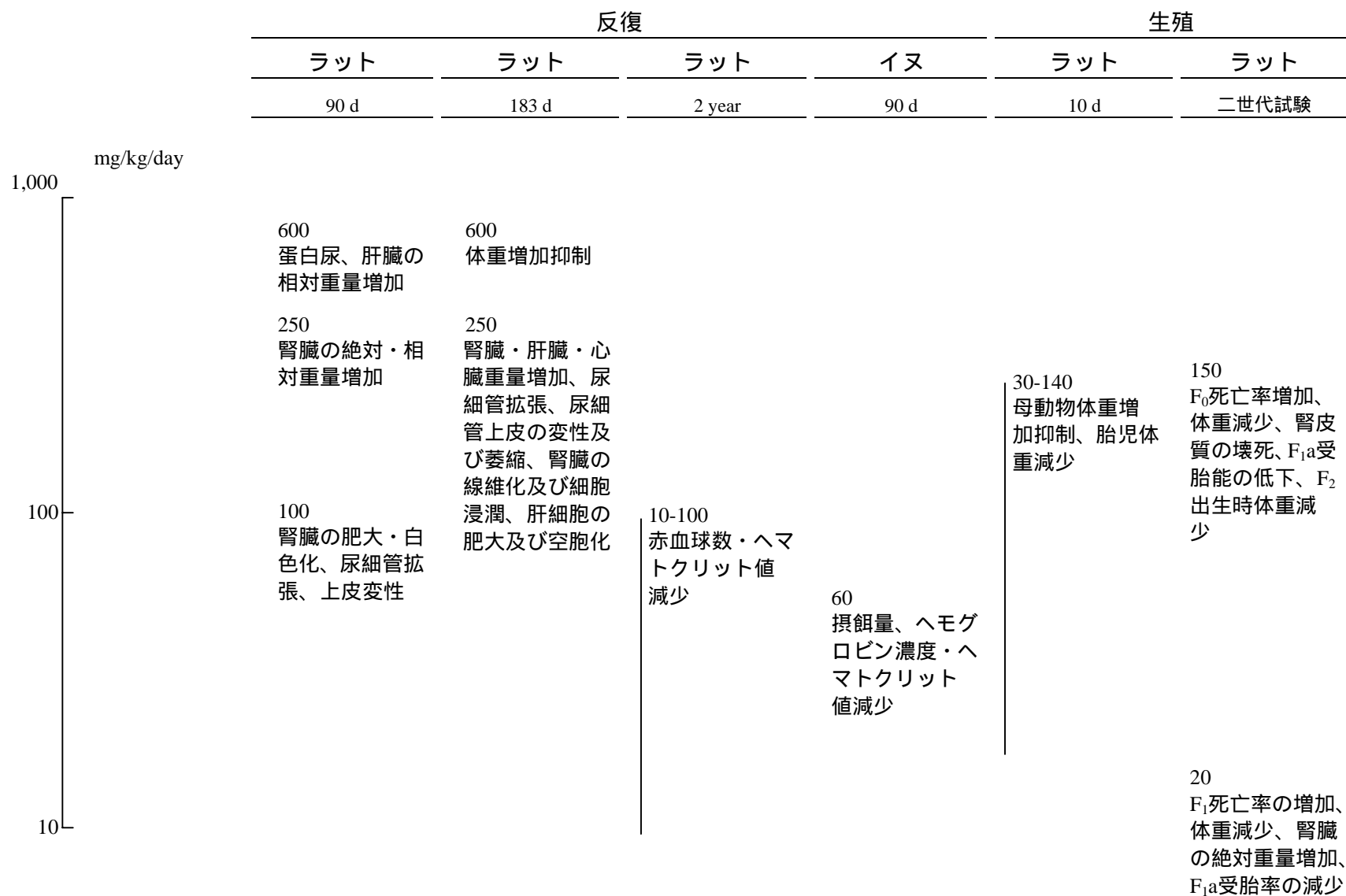
### 生態毒性図



### 引用文献

- 1) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Set, EU(2000).
- 2) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).

ほ乳動物毒性図- 1 (経口投与)



## ほ乳動物毒性図- 2 (吸入暴露)

急性	反復		
マウス・モルモット	ラット	ラット	ラット・ハムスター・サル
1 h	6 h/d×5 d/w×4 w	70 d	6 h/d×5 d/w×6 month

