

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No.119

無水マレイン酸

Maleic anhydride

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-313

CAS 登録番号：108-31-6

2008年6月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

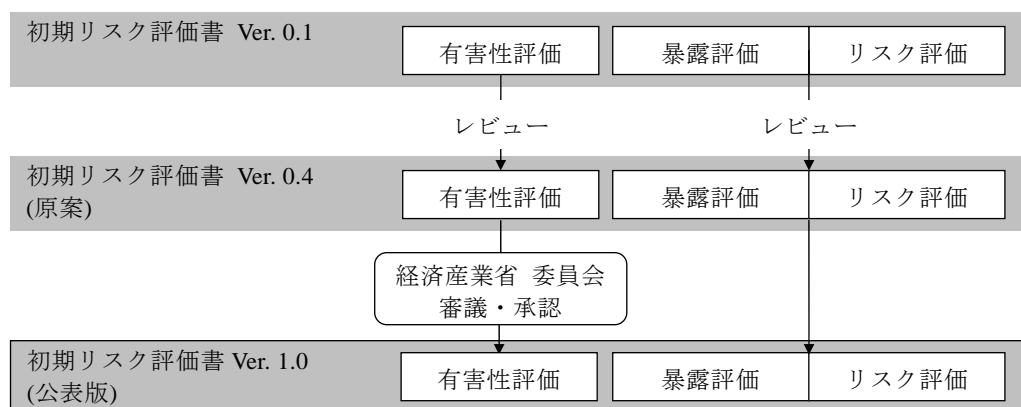
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 2.0」及び「作成マニュアル Ver. 2.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

無水マレイン酸は、無色の固体であり、容易に加水分解されてマレイン酸（白色固体）となる。

無水マレイン酸の用途は、主に樹脂（不飽和ポリエステル樹脂、樹脂改質剤等）用途とフマル酸合成原料であり、2003年の国内供給量は、約96,000トンであった。2003年度のPRTRデータによると、無水マレイン酸は1年間に全国合計で、大気へ8トン、公共用水域へ373kg排出され、土壌への排出はない。主たる排出経路は、2003年度PRTRデータ及び用途情報から判断して、化学工業における樹脂の合成過程での大気への排出と推定する。

無水マレイン酸は、25℃でpH7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となる。無水マレイン酸は、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度100mg/L、活性汚泥濃度30mg/L、試験期間2週間の条件において、生物化学的酸素消費量(BOD)測定での分解率は55%であるが、全有機炭素量(TOC)測定での分解率は85%であり、吸光測定での分解率は100%であることなどから、総合的に考えて良分解性と判定されている。

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となり、生分解されると考えられる。また、無水マレイン酸は、水中では速やかに加水分解されるが、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測される。

無水マレイン酸の環境中の濃度として、大気、公共用水域、飲料水及び食物中の濃度は調査した範囲では入手できなかった。また、2003年度のPRTR排出量データと数理モデルを用いて、大気中濃度の推定を行い、最大値は $0.029 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

無水マレイン酸は水中では速やかに加水分解しマレイン酸となることから、マレイン酸としてリスク評価を行うこととしたが、マレイン酸の測定値が得られず、推定値を用いるのは適切でないと判断したため、推定環境濃度(EEC)を算出できなかった。

また、ヒトが無水マレイン酸に暴露する経路としては、呼吸による大気からの吸入暴露が主として考えられる。飲料水及び食物からはマレイン酸を摂取することが考えられるが、評価に用いるデータが得られていないため、経口摂取量は算出できない。無水マレイン酸の大気中濃度($0.029 \mu\text{g}/\text{m}^3$:推定値)から、ヒトの体重1kgあたりの1日推定摂取量を $0.012 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (吸入経路)と推定した。

無水マレイン酸の環境中の水生生物への有害性に関しては、3つの栄養段階(藻類・甲殻類・魚類)のうち、甲殻類及び魚類についての急性毒性試験結果のみ得られており、甲殻類の長期毒性及び藻類の急性及び長期毒性については、リスク評価を行うのに適した試験結果が得られていない。急性毒性試験の最小値は、魚類であるブルーギル及びニジマスに対する96時間LC₅₀の75mg/Lであり、得られた水生生物に対する毒性データのうち、最小値である。ただし、無水マレイン酸の水生生物に対する無影響濃度等は、無水マレイン酸は水中で速やかに加水分解されてマレイン酸を生じるため、実際は無水マレイン酸を使用した毒性試験であっても、マレイン酸の毒性を示しているものと考えられる。

無水マレイン酸のEECが算出できないため、環境中の水生生物に対するMOEは算出できず、現時点では環境中の水生生物への影響に対するリスク評価はできない。

無水マレイン酸は水を含む環境では直ちに加水分解されてマレイン酸になるため、生体に吸収された無水マレイン酸はマレイン酸になって排泄されると予想される。また、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いの感知下限は 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た。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。

実験動物に対する反復投与毒性試験では、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等がみられ、経口投与では腎尿細管壊死等が認められた。吸入経路では、ラット、ハムスター、サルでの6か月間吸入暴露試験における鼻と眼への影響を指標としたLOAELは、ともに 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。ここでは、サルのLOAEL 1.1 mg/m³ (換算値 0.05 mg/kg/日) を採用した。経口経路では、ラットの90日間混餌投与試験の腎臓の肉眼的・病理組織学的変化としたNOAEL 40 mg/kg/日を採用した。

生殖・発生毒性については、器官形成期の妊娠ラットへの経口投与試験で発生毒性及び催奇形性はみられなかった。ラットの2世代試験では、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ったが、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。また、発がん性については、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。

ヒトの推定摂取量と実験動物の反復投与毒性試験より得られた無毒性量を用いてMOEを算出した結果、吸入経路のMOEは4,200であり、リスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積2,000より大きく、現時点ではヒト健康(吸入経路)に対し、悪影響を及ぼすことはないと判断する。経口経路については、摂取量が推定できなかったことから、リスク評価はできない。

以上のことから、現時点では環境中の水生生物に対し、マレイン酸は、EECが算出できなかったためリスク評価を行うことができなかった。ヒト健康については、無水マレイン酸はヒト健康(吸入経路)に対し、悪影響を及ぼすことはないと判断する。ヒト健康(経口経路)では、マレイン酸の摂取量が推定できなかったことから、リスク評価を行うことができなかった。

なお、環境中の生物及びヒトの経口経路に対しては、無水マレイン酸の暴露が想定されませんが、加水分解物であるマレイン酸の暴露の可能性が考えられる。しかし、マレイン酸に関しては公共用水域中濃度の測定結果やPRTRデータがないことから現時点ではその暴露情報の推定は困難である。以上より、マレイン酸に関する情報の収集が望まれる。

目 次

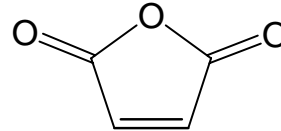
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号	1
1.4 CAS登録番号.....	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状	2
4. 発生源情報	3
4.1 製造・輸入量等	3
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	4
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	4
4.3.2 その他の排出源.....	5
4.4 環境媒体別排出量の推定	5
4.5 排出シナリオ	6
5. 環境中運命	6
5.1 大気中での安定性.....	6
5.2 水中での安定性	7
5.2.1 非生物的分解性.....	7
5.2.2 生分解性	7
5.2.3 下水処理による除去.....	7
5.3 環境中分布推定	7
5.4 環境水中での動態.....	8
5.5 生物濃縮性	8

6.	暴露評価	9
6.1	環境中濃度	9
6.1.1	環境中濃度の測定結果	9
6.1.2	環境中濃度の推定	9
6.2	水生生物生息環境における推定環境濃度	12
6.3	ヒトへの暴露シナリオ	12
6.3.1	環境経由の暴露	12
6.3.2	消費者製品経由の暴露	12
6.4	ヒトの推定摂取量	12
7.	環境中の生物への影響	13
7.1	水生生物に対する影響	13
7.1.1	微生物に対する毒性	13
7.1.2	藻類に対する毒性	13
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	14
7.1.4	魚類に対する毒性	15
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	16
7.2	陸生生物に対する影響	16
7.2.1	微生物に対する毒性	16
7.2.2	植物に対する毒性	16
7.2.3	動物に対する毒性	16
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	16
8.	ヒト健康への影響	17
8.1	生体内運命	17
8.2	疫学調査及び事例	17
8.3	実験動物に対する毒性	18
8.3.1	急性毒性	18
8.3.2	刺激性及び腐食性	20
8.3.3	感作性	20
8.3.4	反復投与毒性	20
8.3.5	生殖・発生毒性	25
8.3.6	遺伝毒性	27
8.3.7	発がん性	27
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	28
9.	リスク評価	29
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	29
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	30

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	30
9.1.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	30
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	30
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	31
9.2.1	リスク評価に用いるヒトの推定摂取量	31
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	31
9.2.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	32
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	33
9.3	まとめ	33
文 献	34

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : 無水マレイン酸
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-1101
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-313
1.4 CAS登録番号 : 108-31-6
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₄H₂O₃
1.7 分子量 : 98.06

2. 一般情報

2.1 別名

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

2.2 純度

99 %以上(一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

2.3 不純物

マレイン酸(一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加(一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

2.5 現在の我が国における法規制

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 (溶融状のもの)

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 (溶融状のもの)

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

外 観	: 白色固体	(IPCS, 2003)
融 点	: 52.85°C	(Merck, 2001)
沸 点	: 202.0°C	(Merck, 2001)
引 火 点	: 102°C (密閉式)	(IPCS, 2003; NFPA, 2002)
発 火 点	: 477°C	(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°C)、0.03 Pa (30°C)	(Verschueren, 2001)
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	
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)、25 (0.12)	(産業技術総合研究所, 2004)
吸脱着性	: 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 容易に加水分解されてマレイン酸になる (5.2.1 参照)	(Merck, 2001)

b. マレイン酸

分子式	: C ₄ H ₄ O ₄	
分子量	: 116.07	
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：オクタノール/水分配係数 log Kow = -0.48 (測定値)、0.05 (推定値) (SRC:KowWin, 2004)
 解離定数：pKa₁=1.910 (25°C)、pKa₂=6.33 (25°C) (Dean, 1999)
 スペクトル：主要マススペクトルフラグメント
 m/z 72 (基準ピーク=1.0)、45 (0.66)、26 (0.46)、27 (0.36) (産業技術総合研究所, 2004)
 吸脱着性：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)
 ヘンリー定数：1.37×10⁻⁷ Pa・m³/mol (1.35×10⁻¹² atm・m³/mol) (25°C、推定値) (SRC:HenryWin, 2004)
 換算係数：(気相、20°C) 1 ppm = 4.83 mg/m³、1 mg/m³ = 0.207 ppm (計算値)
 その他：強刺激性物質 (Merck, 2001)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

無水マレイン酸の1999年から2003年までの5年間の製造量、輸入量等を表4-1に示す(経済産業省, 2004; 財務省, 2005)。

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	125,187	119,200	103,094	91,409	96,194

(製造量: 経済産業省, 2004; 輸出入量: 財務省, 2005)

国内供給量 = 製造量 + 輸入量 - 輸出量

4.2 用途情報

無水マレイン酸の用途及びその使用割合を表4-2に示す(化学工業日報, 2004)。無水マレイン酸の用途は、主に樹脂用途(不飽和ポリエステル樹脂、樹脂改質剤等)とフマル酸合成原料である。

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	25.0 ¹⁾
合成樹脂原料 (不飽和ポリエステル樹脂)	22.9
樹脂改質剤原料	9.4
イミド類合成原料	7.3
紙サイズ用樹脂原料 (紙表面に塗工する糊剤)	3.1
活性剤原料	3.1
塩化ビニル安定剤原料	1.0
塗料・インキ用樹脂原料	1.0
その他	27.2
合計	100

(化学工業日報, 2004) をもとに作成した。

1) 食品添加用が 11.5%含まれる。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 14 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2005a) (以下、2003 年度 PRTR データ) によると、無水マレイン酸は 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 8 トン、公共用水域へ 373 kg 排出され、廃棄物として 409 トン、下水道に 431 kg 移動している。土壌への排出はない。ここでの値には、マレイン酸としての排出量、移動量は含まれていない。

届出外排出量としては、対象業種の届出外事業者から 261 kg、非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2003 年度 PRTR データに基づき、無水マレイン酸の届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-3 に示した (経済産業省, 環境省, 2005a,b)。

届出対象業種からの無水マレイン酸の排出量のうち、ほとんどは化学工業からの大気への排出である。また、全体的に環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-3 無水マレイン酸の届出対象業種別の排出量及び移動量 (2003年度実績)(トン/年)

業種名	届出					届出外 排出量 (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計	割合 (%)
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
化学工業	6	<0.5	0	395	<0.5	—	6	73
プラスチック 製品製造業	2	0	0	2	0	<0.5	2	25
電気機械器具製 造業	0	<0.5	0	7	0	—	<0.5	2
非鉄金属製造業	0	0	0	4	0	<0.5	<0.5	0

業種名	届出					届出外	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出量 (推計)	排出計
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
食料品製造業	<0.5	0	0	0	<0.5	—	<0.5	0
その他	0	0	0	1	0	—	0	0
合計	8	<0.5	0	409	<0.5	<0.5	9	100

(経済産業省, 環境省, 2005a,b)

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

—: 推計されていない。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2003 年度 PRTR データでは、無水マレイン酸の非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2005b)。

4.3.2 その他の排出源

その他の排出源に関する情報は調査した範囲では入手できなかった。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源における無水マレイン酸の環境媒体別排出量を表 4-4 に整理した (製品評価技術基盤機構, 2006)。

その際、2003 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。

以上のことから、無水マレイン酸は、1 年間に全国で、大気へ 8 トン、公共用水域へ 373 kg 排出され、土壌への排出はないと推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-4 無水マレイン酸の環境媒体別排出量 (2003年度実績)(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	8	<0.5	0
対象業種届出外 ¹⁾	<0.5	<0.5	0
合計	8	<0.5	0

(製品評価技術基盤機構, 2006)

1) 大気、水域、土壌の排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

また、公共用水域へ排出される届出排出量については、すべて河川への排出として届け出られている。届出以外の公共用水域への排出量は 1 kg 未満であった (経済産業省, 2005)。

4.5 排出シナリオ

2002年度の無水マレイン酸の製造段階での排出量は大気へ2トンであり、公共用水域及び土壌への排出はないと報告されている(日本化学工業協会, 2003)。この調査は、日本化学工業協会加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象として実施しており、環境への排出量・移動量が、製造段階と使用段階とに分けて把握されている。

無水マレイン酸の主たる排出経路は、2003年度PRTRデータ及び用途情報から判断して、化学工業における樹脂の合成過程での大気への排出と推定する。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

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°C)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、雨滴ととも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。

a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、無水マレイン酸とOHラジカルとの反応速度定数は 1.45×10^{-12} cm³/分子/秒(25°C、測定値)であり(SRC:AopWin, 2004)、マレイン酸とOHラジカルとの反応速度定数は 7.95×10^{-12} cm³/分子/秒(25°C、推定値)である(SRC:AopWin, 2004)。

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、無水マレイン酸では6~10日、マレイン酸では1~2日と計算される。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、無水マレイン酸とオゾンとの反応速度定数は 1.75×10^{-18} cm³/分子/秒(25°C、推定値)であり(SRC:AopWin, 2004)、マレイン酸とオゾンとの反応速度定数は 8.75×10^{-19} cm³/分子/秒(25°C、推定値)である(SRC:AopWin, 2004)。

オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm³とした時の半減期は、無水マレイン酸では7日、マレイン酸では10日と計算される。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、無水マレイン酸及びマレイン酸の硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

d. 直接光分解性

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、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 55%であるが、全有機炭素量 (TOC) 測定での分解率は 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、総合的に考えて良分解性と判定されている (通商産業省, 1975)。河川水由来の微生物を用いた好氣的生分解性試験では、無水マレイン酸濃度 100 mg/L、試験温度 30°C、試験期間 3 日間の条件において、無水マレイン酸の変化率は 15%であった。なお、同一条件下で、海水由来の微生物を用いた場合には、無水マレイン酸の変化率は 2%であった (近藤ら, 1988)。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)。マレイン酸については、汚泥由来の微生物を用いて 20°Cで行った好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 10 mg/L、汚泥濃度 10 mg/Lの条件において、BOD 測定での分解率は、試験期間 5 日間及び 20 日間ではそれぞれ 77%及び 92%であった (Young et al., 1968)。また、Warburg 式 respirometer (溶存酸素計) を用いた好氣的生分解性試験では、汚泥由来の微生物を用い、20°C、試験期間 5 日間の条件において、BOD測定によるマレイン酸の分解率は 46%であったとの報告もある (Heukelekian and Rand, 1955)。

以上のことから、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。

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。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、無水マレイン酸及びマレイン酸の下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境中分布推定

無水マレイン酸は、水域や湿った土壌では、速やかに加水分解してマレイン酸を生じる考えられる。一方、乾いた土壌や大気では、水分や雨滴と接触すると加水分解すると考えられる。このように無水マレイン酸は環境中で加水分解されて容易にマレイン酸になるので、参考までにマレイン酸の環境中分布推定を行った。

マレイン酸が、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に排出されて定常状態に到達した状態、すなわち、大気、水域、土壌及び底質間の移動、系外への移動・分解などによる減少が釣

り合った後に残存しているマレイン酸の環境中での分布をフガシティモデル・レベルIII (Mackay et al., 1992) により推定した (表 5-1)。なお、環境への排出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に排出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2004)。

大気に排出された場合は土壌に約 6 割、水域に約 4 割分布し、水域に排出された場合は主に水域に分布し、また、土壌に排出された場合は土壌に 6 割強、水域に 3 割強分布するものと推定される。

表5-1 マレイン酸のフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布推定結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 排出)	0.0	42.4	57.5	0.2
シナリオ 2 (水域中に 100% 排出)	0.0	99.6	0.0	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100% 排出)	0.0	34.0	65.8	0.1

(化学物質評価研究機構, 2004)

推定には以下の物理化学的性状データを用いた。

融点：138℃、蒸気圧：0.048 Pa (25℃)、水溶解度：780 kg/m³ (25℃)、

水/オクタノール分配係数 (log Kow)：-0.48、分解半減期：空气中 24 時間、

水中 1,200 時間、土壌中 1,200 時間、底質中 3,600 時間

5.4 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℃)、水に対する溶解度が 780 g/L (25℃) であり、ヘンリー一定数が 1.37×10^{-7} Pa・m³/mol (25℃) であるので (3. 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 (Koc) の値は 6 (3. 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 (pKa₁=1.910、pKa₂=6.33) (3. 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。

5.5 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. 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測される。

6. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集、整理と、2003年度 PRTR 排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路及び経口経路の推定摂取量を決定する。

6.1 環境中濃度

6.1.1 環境中濃度の測定結果

ここでは、環境中濃度の測定報告について調査を行い、その結果について概要を示す。また得られた報告を基に、暴露評価で用いる濃度の採用候補を選定する。

a. 大気中の濃度

無水マレイン酸の大気中濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られていない。

b. 公共用水域中の濃度

無水マレイン酸の公共用水中の濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られていない。

c. 飲料水中の濃度

無水マレイン酸の水道水中濃度及び地下水中濃度に関する報告は調査した範囲内では得られていない。

d. 食物中の濃度

無水マレイン酸の食物中濃度及び魚体内濃度に関する報告は調査した範囲内では得られていない。

6.1.2 環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川の濃度推定を行う。また食物に関する測定結果が得られなかったため、魚体内濃度の推定も行う。

a. 大気中濃度の推定

無水マレイン酸の2003年度PRTR排出量データと広域大気拡散モデルAIST-ADMER Ver. 1.5 (産業技術総合研究所, 2005; 東野ら, 2003) を用いて、全国11地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) の大気中濃度を推定した。

大気への排出量分布の推定

届出データについては、事業所所在地を排出地点とし、排出地点が特定できない推計値（対象業種届出外）については、各種統計データを利用し、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った（製品評価技術基盤機構, 2006）。

以下に排出量分布の推定に利用した主なデータを示す。

届出外排出量	:	事業所数及び従業員数	(統計情報研究開発センター, 2004a)
		業種別製品出荷額	(経済産業調査会, 2004)

計算条件

数理モデル : AIST-ADMER Ver.1.5

計算対象地域 : 全国 (11地域) 5 km× 5 kmメッシュ

年間排出量 : 8トン (4. 参照)

計算対象期間 : 1年

気象データ : アメダス気象年報 2003 (気象業務支援センター, 2005)

パラメータ : 雨による洗浄比¹⁾ 0
 大気中での分解係数²⁾ 2.0×10^{-6} (1/s)
 大気からの沈着係数 0 (m/s)
 バックグラウンド濃度 $0 (\mu\text{g}/\text{m}^3)$

推定結果

各地域での推定値を表6-1に示す（製品評価技術基盤機構, 2006）。全国の年平均の最大値は、関東地域における $0.029 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-1 無水マレイン酸の年平均大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
北海道	4.8×10^{-12}	3.4×10^{-6}
東北	8.4×10^{-10}	2.9×10^{-6}
北陸	1.1×10^{-9}	1.2×10^{-5}
関東	3.7×10^{-8}	0.029
中部	2.3×10^{-8}	3.0×10^{-4}
東海	2.4×10^{-9}	9.9×10^{-3}
近畿	2.2×10^{-8}	0.016
中国	1.2×10^{-8}	0.024
四国	1.7×10^{-9}	2.5×10^{-3}
九州	2.1×10^{-10}	7.7×10^{-3}
沖縄	0.0	3.7×10^{-7}

(製品評価技術基盤機構, 2006)

¹⁾ ヘンリー定数が得られていない (3.参照) ため、雨による洗浄比を0とした。

²⁾ (大気中での分解係数) = OHラジカルとの反応速度定数: 1.45×10^{-12} ($\text{cm}^3/\text{分子}/\text{s}$) × OHラジカル濃度: 5×10^5 ($\text{分子}/\text{cm}^3$)
 + オゾンとの反応速度定数: 1.75×10^{-18} ($\text{cm}^3/\text{分子}/\text{s}$) × オゾン濃度: 7×10^{11} ($\text{分子}/\text{cm}^3$)
 = 2.0×10^{-6} (1/s)

b. 河川水中濃度の推定

2003年度PRTRデータ（届出及び届出外排出量）から推定した全国における公共用水域への排出量 373 kg/年のすべてが河川への排出量であり、そのうち、関東地域における河川への排出量は141 kg/年であった。この全量がマレイン酸になっているものと思われる。

関東地域における河川への排出割合が 38%を占めるため、全国を代表できると考え、河川中化学物質濃度分布予測モデルIRM1（化学物質評価研究機構, 2002,2003）を用いて、利根川水系、荒川水系及び多摩川水系について濃度を推定した。よって、ここでは無水マレイン酸の 2003 年度PRTR排出量データから見積もられる^{†)}マレイン酸の河川水中濃度を推定する。

計算条件

数理モデル：IRM1

計算対象地域：関東 3 水系（利根川、荒川、多摩川） 1 km× 1 km メッシュ

計算対象期間：1年

流量データ：平成 12 年度流量年表（国土交通省, 2003）

アメダス気象年報 2000（気象業務支援センター, 2002）等から作成

パラメータ：ヘンリー定数 $1.37 \times 10^{-7} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) (3. 参照)

生物分解速度定数¹⁾ $1.6 \times 10^{-7} \text{ (1/s)}$

分配係数（付着藻類吸着態）²⁾ 0.016

分配係数（懸濁物吸着態）³⁾ $0.041 \text{ (cm}^3/\text{g)}$

分配係数（底泥吸着態）⁴⁾ $0.020 \text{ (cm}^3/\text{g)}$

吸着速度定数⁵⁾ 10^{-6} (1/s)

*注) この物質は水中ですぐにマレイン酸になるため、マレイン酸の物理化学性状を用いている。

推定結果

推定の結果、マレイン酸の河川の利水目的類型AA～Cの水質基準点での河川水中濃度の最大値は、利根川水系で $0.17 \mu \text{g/L}$ 、荒川水系で $0.0017 \mu \text{g/L}$ 、多摩川水系で $1.5 \times 10^{-6} \mu \text{g/L}$ であった（製品評価技術基盤機構, 2006）。

c. 魚体内濃度の推定

魚体内濃度は、海域に生息する魚の体内に濃縮されると仮定し、海域中濃度と生物濃縮係数（BCF）を乗じて魚体内濃度を推定する。魚体内にはマレイン酸として濃縮することが考えられ

^{†)} PRTRデータには含まれないマレイン酸の排出源が存在する可能性があるため、本推定値は河川におけるマレイン酸全量によるものではないと考えられる。

¹⁾ (生物分解速度定数) = $\log_2 2 \div \text{半減期}$: マレイン酸の生分解性(5.2.2 参照)から 1200 時間と仮定 = $1.6 \times 10^{-7} \text{ (1/s)}$

²⁾ 分配係数（付着藻類吸着態） = $10^{(\log K_{ow} - 1.32)}$ = 0.016 ∵ $\log K_{ow} = 0.95$ (3.参照)

³⁾ 分配係数（懸濁物吸着態） = $0.2 \times 10^{(\log K_{ow} - 0.21)}$ = $0.041 \text{ (cm}^3/\text{g)}$

⁴⁾ 分配係数（底泥吸着態） = $0.1 \times 10^{(\log K_{ow} - 0.21)}$ = $0.020 \text{ (cm}^3/\text{g)}$

⁵⁾ 吸着速度定数は 10^{-6} と仮定した。

るが、マレイン酸の公共用水域中濃度に関しては、暴露評価に用いることができる測定値がないこと、また 6.1.2 b で推定した河川水中濃度はマレイン酸の全量にもとづくものではないことから、魚体内濃度の推定を実施しなかった。

6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する EEC を公共用水域中の測定結果と河川水中濃度の推定結果から、決定する。マレイン酸の公共用水域中の測定値は得られていない。また、6.1.2b で求めた河川水中濃度の推定値は、マレイン酸の排出量全量をもとに推定した値ではないことから、EEC に用いることは適切でないと考える。

以上のことから、EEC を算出しなかった。

6.3 ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1 環境経由の暴露

無水マレイン酸の環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸による吸入暴露が主として考えられる。ただし、飲料水及び食物からの経口暴露は、マレイン酸として摂取していることが想定される。

6.3.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、無水マレイン酸及びマレイン酸の消費者製品からの暴露はないものと考えられるので、本評価書においては考慮しない (4. 参照)。

6.4 ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の大気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人/日}$ とした。なお、飲料水及び食物からはマレイン酸を摂取することが考えられるが、評価に用いるデータが得られていないため、経口摂取量は算出できない。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取量推定に採用する大気中濃度は測定結果が入手出来なかったことため、大気中濃度の推定結果から全国の年平均の最大値である関東地域の最大値 $0.029 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いた (6.1.1 a、6.1.2 a 参照)。

この仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気からの摂取量} : 0.029 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人/日}) = 0.58 (\mu\text{g}/\text{人/日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

$$\text{吸入摂取量} : 0.58 (\mu\text{g}/\text{人/日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.012 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

<大気中濃度推定に関する補足>

無水マレイン酸の大気中の推定濃度は、洗浄比が不明であったため、雨滴によって洗浄され

る効果を考慮せず算出した。

7. 環境中の生物への影響

7.1 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)、実際は無水マレイン酸を使用した毒性試験であっても、マレイン酸の毒性を示しているものと考えられる。

7.1.1 微生物に対する毒性

無水マレイン酸の微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

細菌への影響について報告されており、毒性の最小値は、海洋性発光細菌 (*Photobacterium*属) の発光阻害を指標とした 15 分間EC₅₀の 12.5 mg/Lであった (Bulich et al., 1990)。

表 7-1 無水マレイン酸の微生物に対する毒性試験結果¹⁾

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	ND	18 時間EC ₁₀	増殖阻害	63 (n)	Bringmann & Kuhn, 1979; Knie et al., 1983
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	15 分間EC ₅₀	発光阻害	12.5 (n)	Bulich et al., 1990

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

7.1.2 藻類に対する毒性

無水マレイン酸の藻類に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

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が 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、同時に実施し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 7-2 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、セネデスマス)	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、ハマトコカス)	止水	ND	4 時間EC ₅₀	酸素生成阻 害	190 (n) 125 (n) マレイン酸	Knie et al., 1983
<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: *Desmodesmus subspicatus*、3) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

無水マレイン酸の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3 に示す。

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、同時に実施し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 7-3 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 24 時間EC ₅₀ 24 時間EC ₁₀₀ 遊泳阻害	63 88 125 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
					pH 調整	24 時間EC ₀ 24 時間EC ₅₀ 24 時間EC ₁₀₀ 遊泳阻害	3,950 5,600 6,364 (n)	

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
		DIN²⁾ 38412-11 止水	ND	ND	ND	24 時間EC₅₀ 遊泳阻害	84 (n)	Trenel & Kuhn, 1982
						24 時間EC ₅₀ 遊泳阻害	80 (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
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

無水マレイン酸の魚類に対する毒性試験結果を表 7-4 に示す。

淡水魚としては、ブルーギル、ニジマス、カダヤシ、ゴールデ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)。このうちゴールデ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 7-4 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LC₅₀	75 (n)	Monsanto, 1982b
	5 g 7 cm	止水 通気	20	84-163	6.9- 7.5	24 時間LC ₅₀ 48 時間LC ₅₀	150 138 (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LC₅₀	75 (n)	Monsanto, 1982c
	2 年齢	半止水 閉鎖系	16- 21.5	ND	6.1- 7.8	48 時間LC ₀ 48 時間LC ₁₀₀	165 260 (n)	Lysak & Marcinek, 1972
<i>Gambusia affinis</i> (カダヤシ)	メス成魚	止水	20- 23	ND	5.8- 8.0	24 時間LC ₅₀ 96 時間LC ₅₀	240 230 (n)	Wallen et al., 1957

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
<i>Leuciscus idus</i> (コールテンソルフ エ、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

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
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、無水マレイン酸のその他の水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、無水マレイン酸の微生物に関する試験報告は得られていない。

7.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、無水マレイン酸の植物に関する試験報告は得られていない。また、加水分解物であるマレイン酸のレタスの発芽を指標とした 72 時間EC₅₀は 12.8 mg/Lであった (Reynolds, 1975)。

7.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、無水マレイン酸の動物に関する試験報告は得られていない。

7.3 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、遊泳阻害、生長阻害、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や陸生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、無水マレイン酸への影響はその加水分解物であるマレイン酸の影響と考えられる。

微生物については、海洋性発光細菌 (*Photobacterium*属)の 発光阻害を指標とした 15 分間EC₅₀が 12.5 mg/Lであった。

藻類については、セネデスムス、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EC₅₀ (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LC₅₀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の影響と考えられる。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LC₅₀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LC₅₀の 75 mg/Lである。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

無水マレイン酸の代謝はほとんど知られていないが (DFG, 1992)、生体に取り込まれて容易にマレイン酸に加水分解され、排泄されると予想される (日本産業衛生学会, 2000)。

放射能でラベルされたマレイン酸は、*in vitro* でモルモットの肺でもウサギの腎臓 (Taggart et al., 1962) と同じ代謝経路で D(+)-リンゴ酸に代謝され、オキザロ酢酸を経て二酸化炭素に代謝された (Chakravarty and Sorensen, 1973)。

無水マレイン酸 60 mg/kg/日を雌雄のイヌ各 4 頭に 90 日間混餌投与し、投与 3、12、29、90 日目の血漿中の濃度をガスクロマトグラフィー/質量分析法で測定した実験で、1 コンパートメントモデルで吸収速度定数K_aは 3.49×10^{-3} /日、排出速度定数K_eは 8.32×10^{-2} /日 が得られ、投与 55 日目までに 99%の定常状態に達し、血中濃度は最終日まで維持された (Dow Chemical, 1975a)。

8.2 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/m³) である (Amoore and Hautala, 1983)。

無水マレイン酸は 1.5~2 ppm (6.1~8.2 mg/m³) の空气中濃度で 1 分以内に鼻に、15~20 分で眼に刺激を感じ、2.5 ppm (10.2 mg/m³) 以上で耐えがたいほどの刺激性があると報告されている (ACGIH, 2001; 日本産業衛生学会, 2000)。

無水マレイン酸を原料の一部に使用する印刷工場で、作業員 265 人中 189 人 (73%) に軽い眼痛、流涙、眼のかすみ等がみられ、そのうちの 17 人にはび慢性表層角膜炎様の変化がみられた。田中 (1956) は、その印刷現場での無水マレイン酸濃度を推定し、明らかな特有な臭気とわずかな眼及び鼻咽頭の軽い刺激から、4.4 mg/m³以上としている (田中, 1956)。

ビスフェノール A 型液状エポキシ樹脂と無水マレイン酸 (硬化剤として) を用いる作業で、蒸気を吸入あるいは皮膚に接触したため感作性皮膚炎が生じた例が報告されているが、パッチテストで液状エポキシ樹脂にのみ陽性結果が得られており、無水マレイン酸には陰性であった (落合ら, 1978)。

イタリアの陶器製造工場の作業員の手にしばしばみられた皮膚炎について、皮膚炎と接触皮膚炎及び感作性物質を探索する調査が行われた。エタノールに溶解した 1%無水マレイン酸をエナメル工 126 人と装飾工 64 人の背中に 2 日間適用し、除去 1 日後に皮膚を観察するパッチテストを実施した。その結果、感作性陽性は 2 人であった (Motolese et al., 1993)。

マレイン酸、フマル酸、フタル酸及びそれらの無水物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 32 歳の男性についての症例報告がある。この症例では、既往データ、プリックテスト、RAST テスト、誘発テスト結果に基づいて、マレイン酸による職業性アレルギー性 IgE 媒介性鼻結膜炎及び接触じん麻疹であると報告された (Kanerva and Alanko, 2000)。

アルキドポリエステル樹脂製造工場粉末の無水マレイン酸に暴露された 34 歳男性で、この職場に異動 1 か月後に咳、鼻炎、息苦しさ、喘鳴がみられ、その症状は粉末暴露数分以内に生じた。暴露時の無水マレイン酸の粉末濃度は 0.83 mg/m^3 であったが、粉末無水フタル酸 1.36 mg/m^3 も同時に暴露されていた。 0.83 mg/m^3 の無水マレイン酸で 14 分間暴露の感作性気管支誘発試験を行ったところ、暴露開始 2 分後、咳、鼻炎、流涙がみとめられ、8 分後にはラッセル音が両肺で生じ、最大呼気流量は徐々に低下して 20 分後には対照の 55% になった。無水フタル酸の誘発試験では、喘息発作は起こらなかった (Lee et al., 1991)。

無水マレイン酸を取扱う男性作業員 (倉庫管理者 48 歳、バッチ検量者 21 歳) にヒスタミン誘発試験を行い、二相性の喘息発作 (努力性肺活量で測定) を起こした報告があるが、暴露濃度は不明であった (Durham et al., 1987)。

無水マレイン酸暴露 (暴露濃度は不明) によると推定される溶血性貧血と職業喘息を起こした 57 歳男性の症例があり、特異 IgE 抗体産生は無水マレイン酸で陽性、クームス試験でも陽性であった (Gannon et al., 1992)。ただし、その結果については異論もあり、喘息は職業的な喘息ではなく、更に、無水マレイン酸暴露が溶血性貧血と関連するという十分な証拠はないとしている (Jackson and Jones, 1993)。

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

無水マレイン酸の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-1 に示す。

無水マレイン酸の経口投与による急性毒性の LD_{50} 値は、マウス、ラット、ウサギ、モルモットでそれぞれ 465、235~1,050、875、390 mg/kg であり、経皮投与による LD_{50} 値はウサギで 398~2,620 mg/kg、モルモットで 20 mg/kg 超、腹腔内投与ではラットで 97 mg/kg であった (ACGIH, 2001; Dow Chemical, 1975d; Randall and Healy, 1990; RTECS, 2002; 日本産業衛生学会, 2000)。

無水マレイン酸を SD ラットに単回経口投与した試験で、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た。NZW ウサギに単回経皮投与した試験で、食欲減退、自発運動低下、脱力、衰弱及び死亡、剖検で胆のう膨大、脾臓の褪色、胃腸管の炎症、肺・肝臓の充血 (水溶媒の場合)、肺の出血、肝臓の褪色 (油溶媒の

場合) が観察された (Randall and Healy, 1990)。

表 8-1 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)

一方、マレイン酸は、実験動物においてヒトのファンコニー症候群Fanconi syndrome^{注)} に類似した変化を引き起こすことが知られている (Castano et al., 1997)。

注) ファンコニー症候群 (腎尿細管転送障害症): 尿細管の異常により単一又は複数の物質の尿細管における転送が障害される状態。糖、リン、水素イオン、アミノ酸など多種物質の転送障害の認められる場合をいう (南山堂「医学大辞典」)。

マレイン酸の雄 SD ラットへの静脈内投与で、マレイン酸は腎臓の遠位ネフロン部位及び近位尿細管を障害して再吸収を抑制した (Brewer et al., 1983)。

マレイン酸ナトリウムを雌雄の Wistar ラットに腹腔内投与した実験では、腎臓近位尿細管、特に内腔側にある刷子縁膜 (brush border membrane) の構造的な障害とγ-グルタミルトランスフェラーゼ、ジペプチジルペプチダーゼの尿中への排泄増加、タンパク尿が用量依存性に認められ、その作用は雌のほうが強かった。尿中タンパクの分析から、主に高分子タンパクの尿細管からの再吸収の障害が示唆された (Asan and Kugler, 1985)。

また、マレイン酸塩の雄ラットへの腹腔内投与は急性腎不全を誘発し、マレイン酸塩は遊離SH基と反応して尿細管細胞内のグルタチオンの枯渇を引き起こした (Gstraunthaler et al., 1983)。

マレイン酸 100、200 mg/kg の Wistar 雄ラットへの単回腹腔内投与で、100 mg/kg 投与 3 時間後から軽度の近位尿細管曲部の刷子縁膜あるいは上皮の脱落・壊死、200 mg/kg 投与 3 時間後に刷子縁膜下に明調な染色帯を示す明調帯の増加が、6~24 時間後に上皮の脱落・壊死、刷子縁膜の欠損、円柱等が観察され、電子顕微鏡で刷子縁膜下に大小多数の細胞内空胞とミトコンドリアの腫大・濃染が認められた。同時に投与初期の組織学的変化に一致して腎臓内グルタチオン濃度が顕著に減少した。また、血中尿素窒素・クレアチニンの増加、尿中タンパク・グルコース・LDH 活性等の増加がみられ、近位尿細管の障害が示唆された (山田, 1995)。

マレイン酸 50 mg/kg のラットへの単回静脈内投与で、投与後直ちに重炭酸尿、ナトリウム利尿、カリウム利尿が認められた (Eiam-ong et al., 1995)。

マレイン酸二ナトリウム塩を雄のSDラットに1日1回、2日間腹腔内投与し、アミノ酸・有機酸・グルコース・電解質の尿中排泄増加、血漿クレアチニン・尿素窒素の増加、及びクレアチニンクリアランス値の低下をきたし、ファンコニー症候群様変化を引き起こした。組織学的にも、尿細管壊死が観察された (Nissim and Weinberg, 1996)。

8.3.2 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)。

無水マレイン酸のウサギの眼への適用で、1%液 (おそらく水溶液) で重度の刺激性がみられた (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)。無水マレイン酸をモルモットに 1 時間蒸気暴露し、眼にび漫性の表層角膜炎様変化を観察した。その 1 時間 EC₅₀ は 71.9 mg/m³ であった (田中, 1956)。

一方、マレイン酸としての報告があり、マレイン酸はウサギに対して皮膚に軽度刺激性、眼に重度の刺激性を示す。

8.3.3 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)。

無水マレイン酸の局所リンパ節増殖試験 LLNA では、BALB/c マウスの耳介背部に無水マレイン酸 0.1~2.5% (w/v) を 3 日間連続塗布し、耳介リンパ節での強いリンパ球増殖反応が誘導された。同時にリンパ節が産生するサイトカインプロファイルを解析すると、ヘルパー T リンパ球 2 型 (Th2) のサイトカインが優位に産生されていた。無水マレイン酸の職業暴露によって、おそらく IgE 媒介性の Th2 リンパ球が関与して喘息と気道アレルギーが引き起こされると報告している (Dearman et al., 2000)。

一方、マレイン酸についての報告があり、マレイン酸はモルモットの肺からのアナフィラキシー誘導ヒスタミンの放出を促進した (Chakravarty and Sorensen, 1973)。

8.3.4 反復投与毒性

無水マレイン酸の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-2 に示す。

a. 経口投与

雌雄のSDラット (F₀及びF₁) 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日間以上にわたり強制経口投与し、無水マレイン酸の2世代への生殖影響が調べられた。F₀では呼吸音の異常 (ラッセル音) がみられた例があったが、他の症状や行動に対照群との差異は認めなかった。F₁ではラッセル音は用量の増加に伴ってその頻度と程度を増した。F₀の150 mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制及び死亡率の増加が認められ、腎皮質壊死が雄の60%、雌の15%にみられた。F₁の20、55 mg/kg/日群の雌で腎臓の絶対重量増加 (それぞれ108、111%) が観

察されたが、相対重量には対照群との差はなく、組織学的変化も認められなかった。150 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制、死亡率の増加が認められ、雌では全例死亡（44週で試験終了）した（Monsanto, 1982g; Short et al., 1986）。本評価書では、成熟動物の体重増加抑制及び腎皮質壊死を指標として、無水マレイン酸のNOAELは55 mg/kg/日であると判断した。

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/日群では雌雄とも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、この試験のNOAELは40 mg/kg/日と判断する。

雄のSDラットに無水マレイン酸 0、250、600 mg/kg/日を183日間混餌投与した試験で、250 mg/kg/日以上で、腎臓及び肝臓の絶対・相対重量の増加、腎尿細管と糸球体に用量依存的に病理組織学的変化を認めた。腎尿細管の変性、腫大、再生の程度は用量依存的であった。また、細胞質の空胞化を伴う肝細胞腫大が観察されたが、ほとんどの動物では、肝細胞の変性・壊死は明らかではなかった（Dow Chemical, 1977）。

雌雄のF344ラットに無水マレイン酸 0、10、32、100 mg/kg/日を2年間混餌投与した慢性毒性/発がん性試験で、32 mg/kg/日以上群の雄で用量依存性の体重減少（6%未満）が一定期間認められ、減少程度は小さいが雌にもみられたが、試験終了時には有意差はなかった。32 mg/kg/日以上群では摂餌量も一定期間減少した。体重減少は摂餌量の減少による可能性があるとして著者らは述べている。その他、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影響は認められなかった（CIIT, 1983）。この試験のNOAELは求められなかった。

雌雄のイヌ（ビーグル）に無水マレイン酸 0、20、40、60 mg/kg/日を90日間混餌投与した試験で、60 mg/kg/日群の雄で統計学的に有意な血球容積の減少、ヘモグロビン濃度の減少傾向が認められたほかは毒性影響はみられなかった。明確に毒性影響のない用量は、雄で40 mg/kg/日、雌で60 mg/kg/日と報告されている（Dow Chemical, 1975c）。

b. 吸入暴露

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、20、32、86 mg/m³を6時間/日、5日/週、4週間暴露した試験で、すべての暴露群に鼻部と眼への刺激性、鼻汁と凝固血液で覆われた眼、呼吸器系に組織学的な変化（気管・鼻甲介に扁平上皮化生・炎症細胞浸潤、限局性肺胞内出血・泡状マクロファージ出現など）が観察され、NOAELは求められなかった（Monsanto, 1982d）。

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にした場合、LOAELを 1.1 mg/m^3 (全マレイン酸として) と判断した。

雌雄のEngleハムスターに無水マレイン酸を昇華させて発生させた蒸気 $0, 1.1, 3.3, 9.8 \text{ mg/m}^3$ (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/m^3 群では、鼻汁、著しいあえぎ呼吸がみられた。鼻部での炎症が観察され、 $3.3, 9.8 \text{ mg/m}^3$ 群では鼻腔粘膜上皮過形成と全暴露群で粘膜上皮化生がみられたが、可逆性であると推察された。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にした場合、LOAELは 1.1 mg/m^3 (全マレイン酸として) と判断した。

雌雄のアカゲザルに無水マレイン酸を昇華させて発生させた蒸気 $0, 1.1, 3.3, 9.8 \text{ mg/m}^3$ (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た。その程度は、濃度に依存した。 9.8 mg/m^3 群では、鼻汁、眼刺激、咳とくしゃみを伴う軽度のあえぎ呼吸がみられた。全暴露群に鼻部でのごく軽度の炎症が観察された。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、肺機能検査に異常はみられなかった (Monsanto, 1982e; Short et al., 1988)。

以上のラット、ハムスター、サルの結果から、本評価書では、鼻部と眼への可逆的な影響を指標にした場合、LOAELは 1.1 mg/m^3 (無水マレイン酸とマレイン酸の合計値) と判断した。

以上、無水マレイン酸の反復投与による影響として、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た。

経口投与では、雌雄の SD ラットに無水マレイン酸 $0, 20, 40, 100, 250, 600 \text{ mg/kg/日}$ を 90 日間混餌投与した試験で、 100 mg/kg/日 以上の雄において、腎臓に用量依存的に肉眼的・病理組織学的変化がみられた (Dow Chemical, 1975b) ことから、これを指標として、この試験の 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ったが、可逆性変化であった。ラット、ハムスター、サルでの 6 か月間吸入暴露試験で (Short et al., 1988)、鼻と眼への可逆的な影響を指標にした場合、LOAEL はともに 1.1 mg/m^3 (無水マレイン酸とマレイン酸の合計値) である。

表 8-2 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	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 2 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)	F 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 F 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
ラット SD 雌雄 7-8 週齢 15 匹/群	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: 尿細管のび慢性拡張・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	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

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雌雄 30 匹/群	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	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
ラット SD 雌雄 10 匹/群	吸入 (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	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	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	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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

無水マレイン酸の実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表8-3に示す。

雌雄のSDラットを用いた2世代生殖試験が行われている (Monsanto, 1982g; Short et al., 1986)。5、6週齢の雄10匹、雌20匹に無水マレイン酸0、20、55、150 mg/kg/日 (溶媒: コーン油) を80日間以上強制経口投与した後交配し、F₁を得た。22日齢のF₁の雄10匹、雌20匹にF₀と同様に80日間以上無水マレイン酸を経口投与した後交配し (150 mg/kg/日群を除く)、F₂を得た。F₁の150 mg/kg/日群は雌雄ともに死亡したため、150 mg/kg/日群はこの世代で終了した。150 mg/kg/日群では、F₀、F₁とも体重増加抑制、死亡率の増加が認められ、受胎 (精) 能については、F₁及びF₂の雌の妊娠率と雄の受胎率に有意な減少はなかったことから、親動物への毒性のNOAELは55 mg/kg/日であった。また、F₁及びF₂の同腹児数と生存児数は、それぞれF₁世代では150 mg/kg/日まで、F₂世代では55 mg/kg/日 (150 mg/kg/日群は設定していない) まで対照群との差はなかった。F₁及びF₂出生児の体重にも被験物質による変化は認めなかった。組織学的検査では、F₀親の150 mg/kg/日群で腎皮質壊死が雄で60%、雌で15%に観察され、他の群ではみられなかった。F₁世代では、成熟雌の腎臓の絶対重量が20、55 mg/kg/日で有意に増加したが、組織学的変化は伴っていなかった。以上から、2世代にわたる試験で、親動物への毒性は体重の減少を指標にしてNOAELは55 mg/kg/日であり、また、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/日であると報告している (Monsanto, 1982g; Short et al., 1986)。

妊娠SDラットの器官形成期 (妊娠6~15日) に無水マレイン酸0、30、90、140 mg/kg/日 (溶媒: コーン油) を強制経口投与した催奇形性試験で、妊娠6日から9日にかけて30 mg/kg/日以上で母動物の体重増加抑制または体重減少がみられたが、妊娠15、20日では30 mg/kg/日以上で母動物の平均体重は対照群の5%以内の変化であった。どの投与群でも胎児の骨格と軟組織に異常の増加はみられず、投与に関連した無水マレイン酸の発生毒性は観察されなかった (Monsanto, 1982g; Short et al., 1986)。

以上、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、催奇形性を含む発生毒性

はみられなかった。ラットの2世代試験では、親動物への毒性は体重の減少が150 mg/kg/日で認められ、NOAELは55 mg/kg/日であった。また、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。

表 8-3 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	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 2 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%) 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)	Monsanto, 1982g; Short et al., 1986
ラット SD 雌 交配 25 匹/群	強制経口	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: <u>30 mg/kg/日群以上:</u> 妊娠 6 日から 9 日: 体重増加抑 制又は体重減 少 (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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.6 遺伝毒性

無水マレイン酸のの遺伝毒性試験結果は表 8-4 に示す。

無水マレイン酸の *in vitro* 試験について、ネズミチフス菌によるエームス試験 (Haworth et al., 1983; Ishidate et al., 1981; Monsanto, 1982f; U.S.NTP, 1980) 及び枯草菌 *Bacillus subtilis* を用いた DNA 組換え試験 (Kawachi et al., 1980) で陰性であった。チャイニーズハムスター肺線維芽 CHL 細胞 (CHL 細胞) による染色体異常試験で構造異常が陽性、数的異常が陰性であった (祖父尼, 1999)。

無水マレイン酸の *in vivo* 染色体異常試験では、雌雄のラットに無水マレイン酸 0、1、100 mg/m³ を 6 時間吸入暴露し、6、24、48 時間後に骨髄細胞を観察したところ、染色体異常出現頻度の増加はみられなかった (Monsanto, 1983)。

一方、マレイン酸では、ネズミチフス菌によるエームス試験で代謝活性化の有無にかかわらず 10 mg/プレートまで陰性であった (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は、代謝活性化の有無にかかわらずネズミチフス菌によるエームス試験で陰性であった (Lake et al., 1988)。

以上、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 8-4 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, 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

8.3.7 発がん性

無水マレイン酸の実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-5 に示す。

2 か月齢、体重約 100 g の雄ラット（系統不明）に無水マレイン酸 1.0 mg（溶媒：落花生油）を 2 回/週、61 週間右腹側部に皮下投与し 106 週まで観察した試験で、80 週目に 2 匹の投与部位に線維肉腫がみられたという報告があるが（Dickens and Jones, 1963）、実験条件など詳細な記載はなく信頼性に乏しい。

雌雄の F344 ラットに無水マレイン酸 0、10、32、100 mg/kg/日を 2 年間混餌投与した毒性/発がん性試験で、無水マレイン酸投与に関連した腫瘍の発現はみられなかった（CIIT, 1983）。

一方、マレイン酸では、2 か月齢の雄ラットにマレイン酸ナトリウム 1.0 mg（水溶液）を 2 回/週、61 週間右腹側部に皮下投与し 106 週まで観察した試験で、投与部位には腫瘍は認められなかったが、偶発性を疑わせる甲状腺がんが 2 例に発現したという報告がある（Dickens and Jones, 1963）。他にも、ラットの混餌試験で発がん性が認められないという報告がある（Fitzhugh and Nelson, 1947）。

以上、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。

無水マレイン酸の国際機関等での発がん性評価を表 8-6 に示す。

IARC では無水マレイン酸の発がん性を評価していない。ACGIH では A4（ヒトに対して発がん性が分類できない物質）と評価している。

表 8-5 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	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	混餌	2 年間	0、10、32、100 mg/kg/日	腫瘍の発生なし	CIIT, 1983

表 8-6 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。

8.4 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値は、マウス、ラット、ウサギ、モルモットでそれぞれ 465、235～1,050、875、390 mg/kgであり、経皮投与によるLD₅₀値はウサギで 398～2,620 mg/kg、モルモットで 20 mg/kg超、腹腔内投与ではラットで 97 mg/kgであった。

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した。

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った。

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た。その中で、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た。腎臓の肉眼的・病理組織学的変化を指標として、この試験の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った。ラット、ハムスター、サルでの6か月間吸入暴露試験で、NOAELは求められなかった。鼻と眼への可逆的な影響を指標にした場合に、LOAELはともに 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。

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。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2世代試験では、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。

無水マレイン酸の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った。

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。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階 (藻類・甲殻類・魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した試験デ

ータに関する不確実係数積を比較することにより行う。無水マレイン酸は水中では速やかに加水分解することから、環境水中ではマレイン酸で存在すると考え、マレイン酸としてリスク評価を行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

マレイン酸の測定値が得られず、推定値を用いるのは適切でないと判断したため、EECを算出できなかった(6.2参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いる無水マレイン酸の水生生物に対する無影響濃度等を表9-1に示す。ただし、無水マレイン酸は水中で速やかに加水分解されてマレイン酸を生じるため(7.参照)、実際は無水マレイン酸を使用した毒性試験であっても、マレイン酸の毒性を示しているものと考えられる。

3つの栄養段階(藻類・甲殻類・魚類)のうち、甲殻類及び魚類に対する急性毒性試験結果(Trenel and Kuhn, 1982; Monsanto, 1982b,c)を用いる。なお、藻類については、調査した範囲では影響を適切に評価できる試験報告は得られなかった(7.参照)。

これらの結果から、無水マレイン酸の環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた魚類であるブルーギル及びニジマスに対する96時間LC₅₀の75 mg/L(Monsanto, 1982b ,c)を採用した(表7-3参照)。

表 9-1 無水マレイン酸の水生生物に対する無影響濃度等¹⁾

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	— ²⁾	—	—	—
甲殻類	Daphnia magna (オミジソコ)	24時間EC ₅₀ 遊泳障害	84 (n)	Trenel & Kuhn, 1982
魚類	Lepomis macrochirus (ブルーギル)	96時間LC ₅₀	75	Monsanto, 1982b
	Oncorhynchus mykiss (ニジマス)	96時間LC ₅₀	75	Monsanto, 1982c

(n): 設定濃度

1) 無影響濃度等は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) 調査した範囲では、影響を適切に評価できる試験報告は得られていない。太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

マレイン酸のEECが算出できないため、環境中の水生生物に対するMOEは算出できない。

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

マレイン酸のEECが算出できないため、現時点では環境中の水生生物への影響に対するリスク評価はできない。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

無水マレイン酸のヒトにおける定量的な健康影響データは限られているため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8. 参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。ただし、経口経路ではマレイン酸として摂取するものとする。

9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

無水マレイン酸は、主に大気を通じてヒトに摂取されると推定される。吸入、経口及び全経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 に示す (6.4 参照)。

なお、経口経路ではマレイン酸として摂取すると想定されるが、摂取量を算出できなかった。

吸入経路のヒト成人の体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 $0.012 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いる。

表 9-2 無水マレイン酸の1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に用いた採用濃度の種類	1 日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気	モデル推定値 (AIST-ADMER)	0.58	0.012
経口 ¹⁾	飲料水		— ²⁾	— ²⁾
	食物		— ²⁾	— ²⁾
全経路 (合計)			— ²⁾	— ²⁾

1) マレイン酸としての摂取量

2) 算出せず

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

無水マレイン酸の反復投与毒性に関しては、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等がみられ、経口投与では腎尿細管壊死等が認められた。

吸入経路では、ラット、ハムスター、サルでの 6 か月間吸入暴露試験における鼻と眼への影響を指標とした LOAEL は、ともに $1.1 \text{ mg}/\text{m}^3$ (無水マレイン酸とマレイン酸の合計値) である (Monsanto, 1982e; Short et al., 1988)。また、最高用量 $9.8 \text{ mg}/\text{m}^3$ でも全身影響は認められていない。ここでは、サルの LOAEL $1.1 \text{ mg}/\text{m}^3$ を採用し、リスク評価を行う (表 8-2 参照)。この値は、6 時間/日、5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると、 $0.05 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ ¹⁾ となる。

経口経路では、ラットの 90 日間混餌投与試験の腎臓の肉眼的・病理組織学的変化とした

¹⁾ LOAEL の換算値 = $1.1 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 2.5 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 6 (\text{時間}) / 24 (\text{時間}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日})$
 $\times 1.0 (\text{吸収率}) / 9.5 (\text{kg 体重})$
 $= 0.05 (\text{mg}/\text{kg}/\text{日})$

NOAEL 40 mg/kg/日 (Dow Chemical, 1975b) を採用した (表 8-2 参照)。

無水マレイン酸の生殖・発生毒性については、器官形成期の妊娠ラットへの経口投与試験で発生毒性及び催奇形性は見られなかった (Monsanto, 1982g; Short et al., 1986)。ラットの多世代試験では、親動物への毒性 (体重の減少) を指標にして150 mg/kg/日で認められ、NOAELは55 mg/kg/日であった (Monsanto, 1982g; Short et al., 1986)。また、55 mg/kg/日の用量までは生殖への影響は見られず、生殖毒性のNOAELは55 mg/kg/日である (Monsanto, 1982g; Short et al., 1986)。生殖毒性のNOAELは、反復毒性のNOAELより大きいのでリスク評価は行わない。

無水マレイン酸の遺伝毒性については、サルモネラ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ったが、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。また、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。

なお、米国EPAでは1993年に評価を行っており、経口投与試験については、ラットの2年間混餌投与試験 (US.EPA, 1983)より、NOAEL 10 mg/kg/日、ラットの多世代生殖経口投与試験 (US.EPA, 1983) より、LOAEL 20 mg/kg/日として用いている (US.EPA, 1982)。吸入については評価していない。我が国の環境省は、吸入暴露による健康リスクの初期評価に、暫定無毒性量等: 0.1 ppm (0.4 mg/m³) (感作の予防)、経口暴露には米国EPAと同様にNOAEL: 10 mg/kg/日 (US.EPA, 1983) を用いている (環境省, 2003)。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

無水マレイン酸は、ヒトに対して主として吸入経路からの摂取が推定され、経口経路ではマレイン酸として摂取されると想定される。吸入経路については無水マレイン酸のLOAELが得られているので、吸入経路の摂取量に対するMOEを算出した。また、経口経路については、摂取が想定されるマレイン酸の摂取量が推定できなかったことから、MOEは算出できない。

a. 反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

a-1 吸入経路

サル6か月の吸入暴露試験のLOAEL 1.1mg/m³ (換算値: 0.05 mg/kg/日) を用いて、以下のよう
に算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 50 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.012 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 4,200 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (2)

不確実係数積: 2,000

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3に示すように、無水マレイン酸の吸入経路に対するMOE 4,200 は不確実係数積 2,000 より大きく、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。また、マレイン酸として経口経路からの摂取が想定されるが、摂取量が推定できなかったことから、リスク評価はできない。

表 9-3 無水マレイン酸のヒト健康に対するリスク評価結果

摂取経路	体重 1 kg あたり の 1 日推定摂取量 (μ g/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.012	0.05 ¹⁾	4,200	2,000 ²⁾
経口 ³⁾	— ⁴⁾	40	— ⁴⁾	— ⁴⁾

1) LOAELを用いた。換算値: $1.1 \text{ (mg/m}^3) \times 2.5 \text{ (m}^3\text{/日呼吸量)} \times 6 \text{ (時間)} / 24 \text{ (時間)} \times 5 \text{ (日)} / 7 \text{ (日)} \times 1.0 \text{ (吸収率)} / 9.5 \text{ (kg体重)} = 0.05 \text{ (mg/kg/日)}$

2) 種差 (10) \times 個人差 (10) \times LOAEL の使用 (10) \times 試験期間 (2)

3) マレイン酸としての摂取量

4) 算出せず。

9.3 まとめ

現時点では環境中の水生生物に対し、マレイン酸は、EEC が算出できなかったためリスク評価を行うことができなかった。ヒト健康については、無水マレイン酸はヒト健康 (吸入経路) に対し、悪影響を及ぼすことはないと判断する。ヒト健康 (経口経路) では、マレイン酸の摂取量が推定できなかったことから、リスク評価を行うことができなかった。

なお、環境中の生物及びヒトの経口経路に対しては、無水マレイン酸の暴露は想定されないが、加水分解物であるマレイン酸の暴露の可能性が考えられる。しかし、マレイン酸に関しては公共用水域中濃度の測定結果や PRTR データがないことから、現時点ではその暴露情報の推定は困難である。以上より、マレイン酸に関する情報の収集が望まれる。

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, 2004 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,

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。

Wienheim.

- 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) Fischttest. 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. Roczn. Nauk Roln. Ser. H Rybactwo **94**, 53-63. (U.S. EPA, 2004 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 0206655.
- Monsanto (1982e) Six-month multispecies inhalation toxicity study. International Research and Development Corporation, Mattawan, Michigan, EPA/OTS document No. 878214772,

- Microfiche No. NTIS/OTS 0206655. (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 0206655. (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.
- 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.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- 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., 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)
- 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)
- 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, 2004 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.
- Verschueren, 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**, 354-68.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 (2002) 平成 13 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.

化学物質評価研究機構 (2003) 平成 14 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書

化学物質評価研究機構 (2004) 調査資料 (未公表).

気象業務支援センター (2002) アメダス年報 (平成 12)

気象業務支援センター (2005) アメダス年報 (平成 15)

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 (2005) 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 15 年度、平成 14 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).

経済産業省, 環境省 (2005a) 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 15 年度) (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり)

経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成 12 年)

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). 文献の書き方確認.

国土交通省 (2003) 流量年表 (平成 13 年), 財団法人日本河川協会, 東京

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 (2003) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用).

財務省 (2004) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用).

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) に記載あり)

産業技術総合研究所 (2005) 産総研－曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER) (<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>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).

製品評価技術基盤機構 (2006) 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 17 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)

統計情報研究開発センター (2004a) 平成 13 年事業所・企業統計調査地域メッシュ統計

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シブル・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 頁.

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.

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100～115.

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.

化学物質の初期リスク評価書

No.313 無水マレイン酸

作成経緯

2006年3月 初期リスク評価指針 Ver.2.0 に基づき原案作成
2006年12月 有害性評価部分 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部
会 第28回安全評価管理小委員会審議了承

2008年6月 Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー 中西準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

大分大学 教育福祉科学部 吉岡義正

ヒト健康への影響 (8章)

広島大学大学院 解剖学・発生生物学研究室 山下敬介

初期リスク評価実施機関, リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構 野坂俊樹

林浩次

山根重孝

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 小谷憲雄

連絡先

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 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

住所 〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959