

## [10] 無水マレイン酸

本初期評価では、無水マレイン酸の評価を実施した。加水分解物であるマレイン酸は本評価の対象外とした。

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：無水マレイン酸

(別の呼称：2,5-フランジオン)

CAS 番号：108-31-6

化審法官報公示整理番号：2-1101

化管法政令番号：1-414

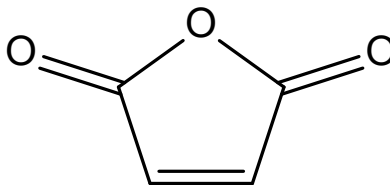
RTECS 番号：ON3675000

分子式：C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

分子量：98.06

換算係数：1 ppm = 4.01 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質は常温で白色の固体で、水に溶けやすい物質である<sup>1)</sup>。

融点	52.56°C <sup>2)</sup> 、52.8°C <sup>3),4)</sup> 、53°C <sup>5)</sup> 、51.2~53.1°C <sup>6)</sup>
沸点	202°C (760 mmHg) <sup>2)</sup> 、202.0°C (760 mmHg) <sup>3),4)</sup> 、200°C <sup>5)</sup> 、202°C (昇華) <sup>5)</sup> 、185°C (760 mmHg) <sup>6)</sup>
密度	1.314 g/cm <sup>3</sup> (60°C) <sup>2)</sup> 、1.48 g/cm <sup>3</sup> <sup>3)</sup> 、 比重：0.93 (20°C) <sup>5)</sup>
蒸気圧	5 × 10 <sup>-5</sup> mmHg (=7 × 10 <sup>-3</sup> Pa) (20°C) <sup>5)</sup> 、 0.113 mmHg (=15.1 Pa) (22°C) <sup>6)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-2.61 (19.7~19.9°C) <sup>6)</sup>
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	4.07 × 10 <sup>5</sup> mg/L (20°C、pH=7) <sup>6)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解 (分解性の良好な物質<sup>7)</sup>)

分解率：BOD 54.8%、TOC 85.0%、UV-VIS 100%

(試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)<sup>8)</sup>

## 化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $1.5 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (測定値)<sup>9)</sup>

半減期：3.7 ~ 37 日 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>10)</sup>と仮定し、1 日を 12 時間として計算)

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $0.18 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>11)</sup>により計算)

半減期：1.5 ~ 9.2 日 (オゾン濃度を  $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ <sup>10)</sup>と仮定し、1 日を 12 時間として計算)

加水分解性

本物質は加水分解によりマレイン酸になる<sup>6)</sup>

水中半減期：22 秒 (25.1°C、pH=7)<sup>12)</sup>

大気中では相対湿度 96%で 21 時間後に完全に加水分解されるが、相対湿度 50%以下では加水分解されない<sup>13)</sup>

## 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：加水分解するため、モデルによる推計は行わなかった

## 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：加水分解するため、モデルによる推計は行わなかった

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 生産量・輸入量等

本物質の経済産業省生産動態統計に基づく生産量の推移を表 1.1 に示す<sup>14)</sup>。

表 1.1 生産量の推移

年	2010	2011	2012	2013	2014
生産量 (t) <sup>a)</sup>	91,919	88,734	75,949	83,887	86,420
年	2015	2016	2017	2018	2019
生産量 (t) <sup>a)</sup>	85,397	87,809	89,749	90,142	82,418

注：a) 生産量は国内の自工場で実際に生産された数量を示す (仕掛中の半製品は除く)。

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.2 に示す<sup>15)</sup>。

表 1.2 製造・輸入数量の推移

年度	2009	2010	2011	2012	2013
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	69,769 <sup>b)</sup>	70,000 <sup>c)</sup>	50,000 <sup>c)</sup>	40,000 <sup>c)</sup>	50,000 <sup>c)</sup>
年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	50,000 <sup>c)</sup>	50,000 <sup>c)</sup>	50,000 <sup>c)</sup>	30,000 <sup>c)</sup>	40,000 <sup>c)</sup>

注：a) 2010 年度以降の製造・輸入数量の届出要領は、2009 年度までとは異なっている。

b) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含んでいない値を示す。

c) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

本物質の輸出量<sup>16)</sup>、輸入量<sup>16)</sup>の推移を表 1.3 に示す。

表 1.3 輸出量・輸入量の推移

年	2010	2011	2012	2013	2014
輸出量 (t) <sup>a)</sup>	5,608	3,511	2,811	5,451	4,901
輸入量 (t) <sup>a)</sup>	403	1,583	1,551	2,170	815
年	2015	2016	2017	2018	2019
輸出量 (t) <sup>a)</sup>	4,641	5,538	4,188	1,731	1,646
輸入量 (t) <sup>a)</sup>	292	422	567	836	2,421

注：a) 普通貿易統計[少額貨物(1 品目が 20 万円以下)、見本品等を除く]統計品別表より。

本物質の化学物質排出把握管理促進法(化管法)の製造・輸入量区分は 100 t 以上である<sup>17)</sup>。

## ② 用途

本物質は、不飽和ポリエステル樹脂の原料や樹脂改質剤として使われているほか、清酒などの調味料に使われるコハク酸や食品用酸味料に使われるフマル酸、リンゴ酸の原料、界面活性剤、可塑剤、農薬などの原料や農薬の補助剤としても使われている<sup>1)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質(政令番号：414)に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法(平成 15 年改正法)において第二種監視化学物質(通し番号：1053)に指定されていた。

## 2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2018年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2), 3)</sup>から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量 (PRTR データ) の集計結果 (2018 年度)

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)				移動量 (kg/年)		排出量 (kg/年)				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	3,504	7	0	0	136	53,791	100	1,663	-	-	3,511	1,763	5,274

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)				
	排出量 (kg/年)	割合 (%)	移動量 (kg/年)	割合 (%)	届出排出量 (kg/年)	割合 (%)	届出外排出量 (kg/年)	割合 (%)	家庭 (kg/年)	移動体 (kg/年)	割合 (%)
化学工業	2,896	(82.6%)	7	(100%)	0	(0%)	136	(99.3%)	0	0	0
プラスチック製品製造業	608	(17.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下水道業							99	(99.0%)			
窯業・土石製品製造業	0		0		0	(0.05%)	0				
農業製造業	0		0		0	(0.01%)	0				
農業							1,663	(100%)			

本物質の 2018 年度における環境中への総排出量は約 5.3t となり、そのうち届出排出量は約 3.5t で全体の 67%であった。届出排出量のうち約 3.5t が大気へ、0.007t が公共用水域へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。この他に下水道への移動量が約 0.14t、廃棄物への移動量が約 54t であった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種は化学工業(83%)であり、公共用水域への排出は化学工業のみであった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに、届出外排出量非対象業種の媒体別配分は「平成 30 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細」<sup>3)</sup> をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

なお、届出外排出量の推計において農薬に係る排出量は、防疫用のくん蒸剤を除き、全量が土壌への排出と仮定している。また、本物質を含む農薬は、水で希釈した後に散布している<sup>4)</sup>。本物質の高い加水分解性を踏まえると水域と土壌への推定排出量の全量が加水分解物 (マレイン酸) になっていると考えられる。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	3,504
水域	105
土壌	1,663

## (2) 媒体別分配割合の予測

本物質の媒体別分配割合の予測は、予測に必要な物理化学的性状が得られていないため、行わなかった。

## (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3 に示す。

本物質の環境中等の濃度について情報の収集を試みたが、信頼性が確認された調査例は得られなかった。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>								
室内空気	μg/m <sup>3</sup>								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								

## (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

本物質について、実測データに基づく人に対する曝露量の推定を行うことはできなかった（表 2.4）。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量	
平均	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった	
		データは得られなかった	データは得られなかった	
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった	
		データは得られなかった	データは得られなかった	
		データは得られなかった	データは得られなかった	
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった	
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	
	最大値	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
			データは得られなかった	データは得られなかった
		水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
データは得られなかった			データは得られなかった	
データは得られなかった			データは得られなかった	
食物		データは得られなかった	データは得られなかった	
土壌		データは得られなかった	データは得られなかった	

吸入曝露については、表 2.4 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

一方、化管法に基づく 2018 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル<sup>5)</sup>を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で  $0.27 \mu\text{g}/\text{m}^3$  となった。なお、大気濃度の推定に当たっては、加水分解による濃度減少は考慮していない。

表 2.5 人の一日曝露量

媒体	平均曝露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )	予測最大曝露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )
大気	一般環境大気	
	室内空気	
水質	飲料水	
	地下水	
	公共用水域・淡水	
食物		
土壌		

経口曝露量については、表 2.5 に示すとおり飲料水、地下水、公共用水域・淡水、食物及び

土壌の実測データが得られていないため、平均曝露量、予測最大曝露量ともに設定できなかった。

本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、本物質の環境媒体を経由した経口曝露の可能性は低いと考えられる。

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。

本物質について、実測データに基づく水生生物に対する曝露の推定を行うことはできなかった。

本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、本物質の水からの曝露の可能性は低いと考えられる。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった	データは得られなかった
海 水	データは得られなかった	データは得られなかった

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

本物質は加水分解を受けてマレイン酸になるが、その半減期は 25.1℃の水中で 22 秒と見積もられることから<sup>1)</sup>、体内に取り込まれた本物質は速やかにマレイン酸に代謝され、排泄されると考えられる。

イヌに本物質 60 mg/kg/day を餌に混ぜて 90 日間投与した結果、血漿中のマレイン酸は 55 日目までに定常状態 (1.8~3.7 µg/L) に達していたと見積もられた<sup>2)</sup>。

#### (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

##### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性<sup>3)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub> 400 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub> 465 mg/kg
モルモット	経口	LD <sub>50</sub> 390 mg/kg
ウサギ	経口	LD <sub>50</sub> 875 mg/kg
モルモット	経皮	LD <sub>50</sub> > 20,000 mg/kg
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub> 2,620 mg/kg

表 3.2 マレイン酸の急性毒性<sup>3)</sup> (参考)

動物種	経路	致死量、中毒量等
マウス	経口	LD <sub>50</sub> 2,400 mg/kg

本物質は眼、皮膚、気道を重度に刺激する。吸入すると灼熱感、咳、咽頭痛、息切れを生じ、喘息様反応を引き起こすことがある。経口摂取すると吐き気、腹痛、灼熱感、嘔吐、下痢を生じ、皮膚に付くと皮膚の乾燥、発赤、痛み、眼に入ると充血、痛み、熱傷を生じる<sup>4)</sup>。

##### ② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、20、40、100、250、600 mg/kg/day の用量で本物質を餌に添加して 90 日間投与した結果、一般状態や体重に影響はなかったが、100 mg/kg/day 以上の群の雄及び 600 mg/kg/day 群の雌の腎臓で腫大や褪色、尿細管のび慢性拡張、尿細管上皮細胞の肥大や変性、再生の発生率に増加を認め、250 mg/kg/day 以上の群の雄及び 600 mg/kg/day 群の雌で腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加もみられた。さらに、600 mg/kg/day 群の雌雄で軽度のタンパク尿、雄で肝臓相対重量の有意な増加もみられた<sup>5)</sup>。この結果から、NOAEL を 40 mg/kg/day とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雄 50 匹を 1 群とし、0、250、600 mg/kg/day の用量で本物質を餌に添加して 183 日間投与した結果、一般状態や体重に影響はなかったが、250 mg/kg/day 以上の群で腎臓及び肝臓の絶対・相対重量の有意な増加を認め、腎臓の腫大や褪色、尿細管上



皮細胞の変性、肥大、再生が用量に依存してみられた。また、肝臓では肝細胞の空胞化を伴う肝細胞肥大もみられた<sup>6)</sup>。この結果から、LOAELを250 mg/kg/dayとする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雄10匹、雌20匹を1群とし、0、20、55、150 mg/kg/dayを交尾前80日から強制経口投与した2世代試験では、親世代(F<sub>0</sub>)の20 mg/kg/day以上の群で呼吸時にラ音が散見され、仔世代(F<sub>1</sub>)でも同様にラ音が散見されたが、その頻度と程度は用量依存的に増加した。F<sub>0</sub>の150 mg/kg/day群の雌雄で体重増加の抑制と死亡率の増加に有意差を認め、腎臓では腎皮質の壊死が雄の60%、雌の15%にみられた。F<sub>1</sub>でも、150 mg/kg/day群の雄で体重増加の抑制と死亡率の増加を認め、150 mg/kg/day群の雌は42週までに全数が死亡したが、そのほとんどの死因が強制経口投与時の傷害によるものであった。20、55 mg/kg/day群の雌では腎臓の絶対重量に有意な増加がみられたが、相対重量の増加はみられず、組織学的変化もなかった<sup>7,8)</sup>。この結果から、NOAELを55 mg/kg/dayとする。

エ) ビーグル犬の雌雄4匹を1群とし、0、20、40、60 mg/kg/dayの用量で本物質を餌に添加して90日間投与した結果、一般状態や体重に影響はなかったが、60 mg/kg/day群の雄でヘマトクリット値の有意な減少を認め、ヘモグロビン濃度の減少傾向もみられた。臓器の重量や組織に影響はなかった<sup>9)</sup>。この結果から、NOAELを雄で40 mg/kg/day、雌で60 mg/kg/day以上とする。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各123~126匹を1群とし、0、10、32、100 mg/kg/dayの用量で餌に添加して2年間投与した結果、雄の32 mg/kg/day群で38~75週、100 mg/kg/day群で19~75週に体重増加の有意な抑制を認め、雌でも32 mg/kg/day以上の群で散発的に抑制傾向がみられた。6ヶ月後の検査時に雄の100 mg/kg/day群で赤血球数、100 mg/kg/day群でヘマトクリット値の有意な減少がみられ、貧血が示唆されたが、その後の12、18、24ヶ月後の検査では有意差はなかった。また、臓器の重量や組織にも影響はなかった。なお、白内障が対照群を含む雌雄の全数にみられたが、その程度には用量依存性がなく、照明設備の制御トラブルで飼育室が常時点灯となっていた期間(故障時期不明)があったことから、それに起因した変化と考えられた<sup>10)</sup>。この結果から、NOAELを雄で10 mg/kg/day、雌で100 mg/kg/day以上とする。

カ) 参考としてマレイン酸を経口投与した試験結果を示す。Osborne-Mendel ラット雄12匹を1群とし、0、0.5、1.0、1.5% (0、250、500、750 mg/kg/day程度)の濃度でマレイン酸を餌に添加して2年間投与した結果、1%以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、0.5%以上の群の生存率は有意に低かった。また、1%群の3匹、1.5%群の4匹の尿細管上皮細胞で肥大や不規則化がみられ、1.5%群の肝臓は委縮傾向にあったが、動脈の限局性石灰化はむしろ軽い傾向にあった<sup>11)</sup>。この結果から、LOAELを0.5% (250 mg/kg/day程度)とする。

キ) Sprague-Dawley ラット雌雄各10匹を1群とし、0、12、32、86 mg/m<sup>3</sup>を4週間(6時間/日、5日/週)吸入した結果、12 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌雄で眼、鼻の刺激、血様流涙及び鼻汁、12 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雄及び32 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌で体重増加の有意な抑制を認めた。また、

雌雄の 12 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の鼻甲介、32 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の気管で上皮の過形成、粘膜の炎症性浸潤、86 mg/m<sup>3</sup> 群の肺で泡状マクロファージ出現、気管支上皮の過形成、脾臓でリンパ組織の過形成などを認めた。この結果から、LOAEL を 12 mg/m<sup>3</sup> (曝露状況で補正: 2.1 mg/m<sup>3</sup>) とする<sup>12)</sup>。

ク) Sprague-Dawley ラット及び Engle ハムスターの雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、1、3、10 mg/m<sup>3</sup> を 6 ヶ月間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、いずれも 1 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌雄で眼、鼻の刺激がみられ、10 mg/m<sup>3</sup> 群のラットの雌雄で鼻汁や眼漏、くしゃみ、ハムスターの雌雄で鼻汁や顕著なあえぎ呼吸を認めた。ラットでは 10 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、3 mg/m<sup>3</sup> 群の雌でも 3 ヶ月までは有意な抑制がみられたが、ハムスターでは体重への影響はなかった。生存率、血液、血液生化学、尿への影響はなく、眼の異常もなかったが、ラットでは 3 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌で下垂体、副腎の相対重量増加、雄で甲状腺の相対重量減少に有意差があった。組織への影響は主に鼻部に限られ、ラットの雌雄では 1 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で粘膜上皮の過形成、10 mg/m<sup>3</sup> 群で扁平上皮化生、ハムスターでは 3 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌で粘膜上皮の過形成、10 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄で扁平上皮化生の発生が半数以上にみられ、この他にラットでは、10 mg/m<sup>3</sup> 群の雌の脾臓でヘモジデリン沈着の増加もみられた<sup>13,14)</sup>。なお、対照群を含む全群の鼻腔で炎症性変化がみられ、ラットでは好中球及び好酸球の粘膜上皮浸潤、ハムスターでは好中球の粘膜下浸潤の程度が曝露濃度に依存して増強したとあったが<sup>14)</sup>、具体的な発生状況の記載はなかった。各群の平均曝露濃度は 0、1.1、3.3、9.8 mg/m<sup>3</sup> であった<sup>13)</sup> が、本物質とマレイン酸を区別して測定できる分析方法でなかったことから、それらの合計値であった可能性が考えられた<sup>14)</sup>。しかし、本物質は相対湿度 96% の大気中では 21 時間で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ことから<sup>15)</sup>、マレイン酸の曝露はなかったものと考えられる。この結果から、1.1 mg/m<sup>3</sup> (曝露状況で補正: 0.20 mg/m<sup>3</sup>) をラットで LOAEL、ハムスターで NOAEL とする。

ケ) アカゲザル雌雄各 3 匹を 1 群とし、0、1、3、10 mg/m<sup>3</sup> を 6 ヶ月間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、1 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌雄で眼、鼻の刺激がみられ、10 mg/m<sup>3</sup> 群で鼻汁、咳とくしゃみを伴う軽度のあえぎ呼吸を認めたが、体重や生存率、血液、血液生化学、尿、肺機能への影響はなく、眼の異常もなかった<sup>13,14)</sup>。なお、対照群を含む全群の鼻腔で粘膜又は粘膜下にごく軽度の好中球浸潤がみられたとあったが<sup>14)</sup>、具体的な発生状況の記載はなかった。各群の平均曝露濃度は 0、1.1、3.3、9.8 mg/m<sup>3</sup> であったが<sup>13)</sup>、本物質とマレイン酸を区別して測定できる分析方法でなかったことから、それらの合計値であった可能性が考えられた<sup>14)</sup>。しかし、本物質は相対湿度 96% の大気中では 21 時間で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ことから<sup>15)</sup>、マレイン酸の曝露はなかったものと考えられる。この結果から、NOAEL を 9.8 mg/m<sup>3</sup> (曝露状況で補正: 1.8 mg/m<sup>3</sup>) 以上とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹、雌 20 匹を 1 群とし、0、20、55、150 mg/kg/day を交尾前 80 日から強制経口投与した 2 世代試験では、各群の雌雄で繁殖成績に影響はなかった<sup>7,8)</sup>。この結果から、NOAEL を 150 mg/kg/day 以上とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、30、90、140 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 以上の群で一過性の体重増加の軽度抑制がみられ、胎子の体重は 30、140 mg/kg/day 群で有意に低かったが、対照群の胎子体重が通常よりも高値であったことによる有意差と考えられた。黄体数や着床数、吸収胚数、同腹仔数、生存胎子の数などに影響はなく、奇形や変異の発生率増加もなかった<sup>8,16)</sup>。この結果から、母ラット及び胎子で NOAEL を 140 mg/kg/day 以上とする。

### ④ ヒトへの影響

ア) 本物質の臭気閾値（気中濃度）は 0.32 ppm（1.3 mg/m<sup>3</sup>）である<sup>17)</sup>。

イ) 本物質を原料の一部に使用する印刷工場の調査では、労働者 265 人中 189 人（71%）で軽い眼痛、流涙、眼のかすみ等がみられ、そのうち 17 人にはび慢性表在性角膜炎様の変化がみられた。また、印刷現場での明らかな特有の臭気と眼、鼻咽頭のごく軽い刺激から、4.4 mg/m<sup>3</sup> 以上の濃度であったと考えられた<sup>18)</sup>。

ウ) 液状エポキシ樹脂と本物質を用いる工程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プラスチック工場の労働者のパッチテストでは液状エポキシ樹脂で陽性反応がみられたが、本物質では陰性であった。また、同じ作業を行っていた 11 人と樹脂に接触のない 2 人のパッチテストでも、1 人にエポキシ樹脂のみで陽性反応がみられた<sup>19)</sup>。

エ) プラスチック製造工場では本物質に曝露した 34 歳の男性労働者の症例では、この職場に異動して約 1 か月後に咳、鼻炎、息苦しさ、喘鳴がみられるようになり、曝露の数分以内に症状が現れ、朝のシフト時に多かった。曝露時の本物質濃度は 0.83 mg/m<sup>3</sup> であったが、1.36 mg/m<sup>3</sup> の無水フタル酸にも同時に曝露されていた。このため、0.83 mg/m<sup>3</sup> の本物質で 14 分間曝露の感作性気管支誘発試験を行ったところ、2 分後に咳、鼻炎、流涙がみられ、8 分後にはラ音が両肺で生じ、最大呼気流量は徐々に低下して 20 分後には試験前の 55% になったが、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<sup>20)</sup>。

オ) 57 歳の男性労働者の症例では、1950 年代に本物質の試験製造に携わった直後に喘鳴と息切れが現れたことから職場を変更し、その後は症状が消滅していたが、約 30 年後に再び分析業務で本物質を間欠的に曝露したところ、喘鳴と息切れが再発した。症状は休日に好転し、職場に戻ると悪化することを繰り返し、重度の溶血性貧血となって入院した。特異的 IgE 抗体検査、クームズ試験ともに本物質で陽性であったことから、本物質の曝露が原因と考えられた<sup>21)</sup>。しかし、この症例報告には異論もあり、喘息は職業的なものではなく、さ

らに、本物質の曝露が溶血性貧血と関連するという証拠も不十分と反論されている<sup>22)</sup>。

カ) 本物質によると考えられる職業性の呼吸器症状を発症したアトピー性皮膚炎の労働者(2人)に対して実施した本物質の誘発試験により、二相型の喘息発作を起こした症例が報告されているが<sup>23)</sup>、曝露濃度は不明であった。

キ) 日本産業衛生学会は、本物質を気道感作性物質の第2群、皮膚感作性物質の第2群に分類している<sup>24)</sup>。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.3 に示すとおりである。

表 3.3 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH (1999)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

#### ② 発がん性の知見

##### ○ 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異<sup>25, 26, 27)</sup>、枯草菌で DNA 組換<sup>28)</sup>を誘発しなかった。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で数的異常を誘発しなかったが、構造異常を誘発した<sup>29)</sup>。

*in vivo* 試験系では、吸入曝露したラットの骨髓細胞で小核を誘発しなかった<sup>30)</sup>。

なお、参考として示すと、マレイン酸、マレイン酸ナトリウム塩、マレイン酸二ナトリウム塩は *in vitro* 試験系のネズミチフス菌で S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかった<sup>31, 32)</sup>。

##### ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 123~126 匹を 1 群とし、0、10、32、100 mg/kg/day の用量で餌に添加して 2 年間投与した結果、投与に関連した腫瘍の発生はなかった<sup>10)</sup>。

Wistar ラット雄 5 匹を 1 群とし、0、1 mg を右側腹部に 61 週間 (2 回/週) 皮下投与した

後に 106 週まで飼育した結果、生存していた 3 匹中 2 匹で投与部位に線維肉腫を認め、最初の発生は 80 週後にみられた<sup>33,34)</sup>。

なお、参考として示すと、マレイン酸二ナトリウムを上記と同様にして皮下投与した試験では、106 週まで生存していた 3 匹中 2 匹で自然発生が疑われる甲状腺癌がみられたが、投与部位に腫瘍の発生はなかった<sup>33,34)</sup>。また、Osborne-Mendel ラット雄 12 匹を 1 群とし、0、0.5、1.0、1.5% (0、250、500、750 mg/kg/day 程度) の濃度でマレイン酸を餌に添加して 2 年間投与した結果、いずれの群にも腫瘍の発生増加はなかった<sup>11)</sup>。

## ○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

## (4) 健康リスクの評価

### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性オ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 10 mg/kg/day (体重増加の抑制) が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、中・長期毒性ク) に示したラットの試験から得られた LOAEL 1.1 mg/m<sup>3</sup> (鼻部粘膜上皮の過形成) を曝露状況で補正して 0.20 mg/m<sup>3</sup> とし、LOAEL であるために 10 で除し、さらに慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.0020 mg/m<sup>3</sup> が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

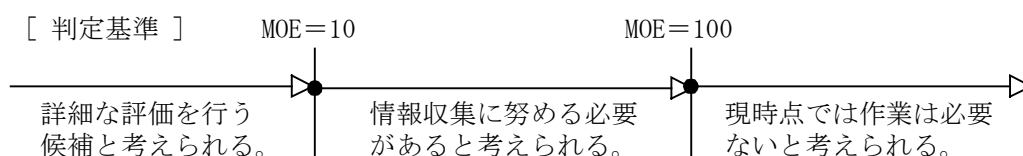
### ② 健康リスクの初期評価結果

#### ○ 経口曝露

経口曝露については、曝露量が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.4 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	10 mg/kg/day ラット	—
	地下水	—	—		—



しかし、本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、人が環境媒体を経由して本物質を経口曝露する可能性はないと考えられる。

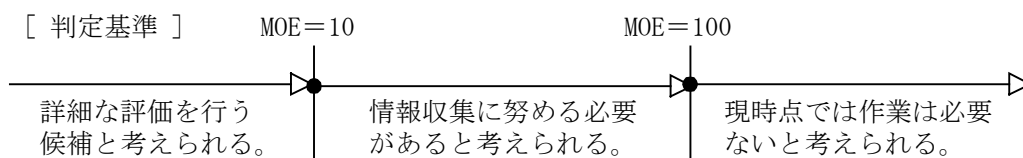
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

### ○ 吸入曝露

吸入曝露については、曝露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	—	—	0.0020 mg/m <sup>3</sup> ラット	—
	室内空気	—	—		—



しかし、化管法に基づく 2018 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値は 0.27  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であったが、参考としてこれと無毒性量等 0.0020  $\text{mg}/\text{m}^3$  から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 0.7 となる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性があると考えられる。

まずは高排出事業所近傍の大気中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

#### 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

##### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。本物質の高い加水分解性から、本物質を被験物質とした毒性試験の結果は、加水分解物であるマレイン酸の毒性を示していると考えられる。

表 4.1 本物質（無水マレイン酸）を被験物質とした毒性値の概要

生物群	急性	慢性	無水マレイン酸の毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	150,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	C	2)-2
	○		>150,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	C	2)-2
甲殻類等		○	10,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	D	C	2)-5
	○		88,000* <sup>1</sup>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1	C	C	1)-707
	○		330,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	C	C	2)-4
	○		5,600,000* <sup>2</sup>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1	B	C	1)-707
魚類	○		75,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	C	2)-7
	○		75,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	C	2)-6
	○		138,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	TLm MOR	2	B	C	1)-922
	○		230,000	<i>Gambusia affinis</i>	カダヤシ	TLm MOR	4	C	C	1)-508
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

**毒性値** (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文中で言及したもの

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

- A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可  
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

- A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない  
— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、TLm (Median Tolerance Limit) : 半数生存限界濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、

REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

\*1 pH は未調整

\*2 pH を中性付近に調整

## (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

本物質は、毒性試験条件下 (水中) では加水分解物として存在すると推測されるため、本物質の予測無影響濃度 (PNEC) は導出しなかった。

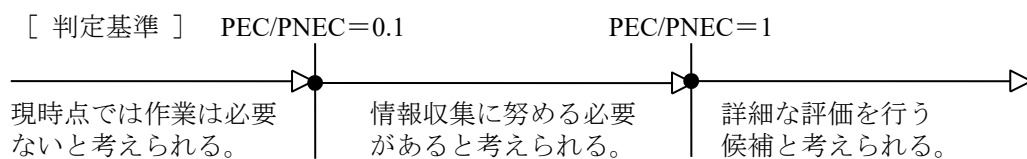
## (3) 生態リスクの初期評価結果

本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られず、予測無影響濃度 (PNEC) も導出しなかったため、生態リスクの判定は行わなかった。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった	—	—
公共用水域・海水	データは得られなかった	データは得られなかった	μg/L	—

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、本物質の水質からの曝露の可能性は極めて低いと推察されるうえに、本物質が無水物の状態で公共用水域に存在することは考えにくいことから、総合的な判定も行わなかった。

表 4.3 は本物質の加水分解物であるマレイン酸を被験物質とした、水生生物に対する毒性試験結果の概要を示したものである。無水マレイン酸と加水分解物であるマレイン酸の毒性値は、同程度であると推察された。マレイン酸の生態リスク評価については、必要があれば別途検討することとする。



表 4.3 加水分解物（マレイン酸）を被験物質とした毒性値の概要（参考）

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	文献 No.
藻類等			11,800	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>10</sub> GRO (RATE)	3	2)-1
	○		74,350	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	2)-1
甲殻類 等	○		42,810* <sup>1</sup>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	2)-3
	○		93,800* <sup>2</sup>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	2)-3
	○		316,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	1)-2193
魚類	○		5,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC <sub>50</sub> MOR	4	1)-901
	○		106,000	<i>Leuciscus idus</i>	コイ科	LC <sub>50</sub> MOR	2	1)-10936
その他			—	—	—	—	—	—

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長（植物）、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法（速度法）

\*1 pH は未調整

\*2 pH を中性付近に調整

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012 年版-, (<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1059.
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 185.
- 5) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) OECD High Production Volume Chemicals Program (2007) : SIDS Initial Assessment Report,. Maleic anhydride and maleic acid.
- 7) 通産省公報 (1975.08.27) .
- 8) 無水マレイン酸の分解度試験成績報告書. 化審法データベース (J-CHECK).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite. <sup>TM</sup> v.4.1.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN<sup>TM</sup> v.1.91.
- 12) Bunton, C.A., Fuller, N.A., Perry, S.G. and Shiner, V.J.Jr. (1963) :The hydrolysis of carboxylic anhydrides. Part III. Reactions in initially neutral solution. Journal of the Chemical Society.: 2918-2926.
- 13) Rosenfeld, J.M. and Murphy, C.B. (1967) : Hydrolysis study of organic acid anhydrides by differential thermal analysis II.Talanta, 14: 91-96.
- 14) 経済産業省 : 経済産業省生産動態統計年報 化学工業統計編 ([https://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/result/ichiran/08\\_seidou.html#menu5](https://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/result/ichiran/08_seidou.html#menu5), 2020.05.12 現在).
- 15) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2020.07.28 現在).
- 16) 財務省 : 貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2020.05.12 現在).
- 17) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第4回)(2008) : 参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).

## (2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2020) : 平成 30 年度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)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2020) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka\\_csv.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka_csv.html), 2020.03.19 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2020) : 平成 30 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細.  
(<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH30/syosai.html>, 2020.03.19 現在).
- 4) クミアイ農薬総覧 2020.
- 5) 経済産業省 (2019) : 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry － Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Bunton CA, Fuller NA, Perry SG, Shiner VJ. (1963): 542. The hydrolysis of carboxylic anhydrides. Part III. Reactions in initially neutral solution. J. Chem. Soc. 1963: 2918-2926.
- 2) Braun W, Hermann E, Blau G. (1975): Plasma levels of maleic anhydride in dogs fed 60 mg/kg/day for 90 days. NTIS/OTS0206649.
- 3) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 4) IPCS (1997): International Chemical Safety Cards. 0799. Maleic anhydride.
- 5) Dow Chemical Company (1975): Maleic anhydride: results of a 90-day dietary feeding study in rats. NTIS/OTS0206649.
- 6) Dow Chemical Company (1977): A supplemental toxicological study of maleic anhydride incorporated in the diet of male rats for 183 days. NTIS/OTS0206649.
- 7) Monsanto Company (1982): Three generation reproduction study in rats (modified to a two generation study). NTIS/OTS0206655.
- 8) Short RD, Johannsen FR, Levinskas GJ, Rodwell DE, Schardein JL. (1986): Teratology and multigeneration reproduction studies with maleic anhydride in rats. Fundam Appl Toxicol. 7: 359-366.
- 9) Dow Chemical Company (1975): 90-day dietary feeding studies on maleic anhydride in beagle dogs. NTIS/OTS 0206649.
- 10) Chemical Industry Institute of Toxicology (1983): Chronic dietary administration of maleic anhydride. NTIS/OTS0206651.
- 11) Fitzhugh OG, Nelson AA. (1947): The comparative chronic toxicities of fumaric, tartaric, oxalic, and maleic acids. J Am Pharm Assoc. 36: 217-219.
- 12) Monsanto Company (1982): Four-week inhalation study in rats. NTIS/OTS0206655.

- 13) Monsanto Company (1982): Six-month multispecies inhalation toxicity study (IRD-77-109). NTIS/OTS0206655.
- 14) Short RD, Johannsen FR, Ulrich CE. (1988): A 6-month multispecies inhalation study with maleic anhydride. *Fundam Appl Toxicol.* 10: 517-524.
- 15) Rosenfeld JM, Murphy CB. (1967): Hydrolysis study of organic acid anhydrides by differential thermal analysis--II. Maleic anhydride and trimellitic anhydride. *Talanta.* 14: 91-96.
- 16) Monsanto Company (1982): Teratogenic study of maleic anhydride in rats. NTIS/OTS0206655.
- 17) Amooore JE, Hautala E. (1983): Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol.* 3: 272-290.
- 18) 田中茂 (1956): 無水マレイン酸による眼障碍. *労働科学.* 32: 117-126.
- 19) 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.
- 20) Lee HS, Wang YT, Cheong TH, Tan KT, Chee BE, Narendran K. (1991): Occupational asthma due to maleic anhydride. *Br J Ind Med.* 48: 283-285.
- 21) Gannon PF, Sherwood Burge P, Hewlett C, Tee RD. (1992): Haemolytic anaemia in a case of occupational asthma due to maleic anhydride. *Br J Ind Med.* 49: 142-143.
- 22) Jackson J, Jones AH. (1993): Haemolytic anaemia in a case of occupational asthma due to maleic anhydride. *Br J Ind Med.* 50: 191-192.
- 23) Durham SR, Graneek BJ, Hawkins R, Newman Taylor AJ. (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.
- 24) 日本産業衛生学会 (2000): 許容濃度の暫定値 (2000 年度) の提案理由. 無水マレイン酸. *産衛誌.* 42: 164-166.
- 25) Ishidate M Jr, Sofuni T, 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.
- 26) Monsanto Company (1982): Mutagenicity plate assay: maleic anhydride. NTIS/OTS0206655.
- 27) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen.* 5(Suppl. 1): 3-142.
- 28) Kawachi T, Yahagi T, Kada T, Tazima Y, Ishidate M, Sasaki M, Sugiyama T. (1980): Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan. *IARC Sci Publ.* 27: 323-330.
- 29) 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.309-310.
- 30) Monsanto Company (1983): *In vivo* bone marrow chromosome study in rats (inhalation exposure). NTIS/OTS0206655.
- 31) Sayato Y, Nakamuro K, Ueno H. (1987): Mutagenicity of products formed by ozonation of naphthoresorcinol in aqueous solutions. *Mutat Res.* 189: 217-222.
- 32) Lake RS, DeVito GL, Szot RJ, Schwartz E. (1988): Nonmutagenicity of maleic acid and its sodium salts in salmonella assays. *Mutat Res.* 207: 1-5.
- 33) Dickens F, Jones HE. (1961): Carcinogenic activity of a series of reactive lactones and related

substances. Br J Cancer. 15: 85-100.

- 34) Dickens F, Jones HE. (1963): Further studies on the carcinogenic and growth-inhibitory activity of lactones and related substances. Br J Cancer. 17: 100-108.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) US EPA 「ECOTOX」

508 : Wallen, I.E., W.C. Greer, and R. Lasater (1957): Toxicity to *Gambusia affinis* of Certain Pure Chemicals in Turbid Waters. Sewage Ind.Wastes 29(6):695-711.

707 : Bringmann, G., and R. Kühn (1982): Results of Toxic Action of Water Pollutants on *Daphnia magna* Straus Tested by an Improved Standardized Procedure. Z.Wasser-Abwasser-Forsch. 15(1):1-6.

901 : Bender, M.E. (1969): The Toxicity of the Hydrolysis and Breakdown Products of Malathion to the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*, Rafinesque). Water Res. 3(8):571-582.

922 : Turnbull, H., J.G. Demann, and R.F. Weston (1954): Toxicity of Various Refinery Materials to Fresh Water Fish. Ind.Eng.Chem. 46(2):324-333.

2193 : Randall, T.L., and P.V. Knopp (1980): Detoxification of Specific Organic Substances by Wet Oxidation. J.Water Pollut.Control Fed. 52(8):2117-2130.

10936 : Knie, J., A. Halke, I. Juhnke, and W. Schiller (1983): Results of Studies on Chemical Substances with Four Biotests. (Ergebnisse Der Untersuch-ungen Von Chemischen Stoffen Mit Vier Biotests). Dtsch.Gewaesserkd.Mitt. 27(3):77-79.

##### 2) European Chemicals Agency : Registered Substances, Maleic anhydride, (<https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15798>, 2019.12.18 現在)

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Read –across (2010).
2. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 002 Supporting Experimental result (2002).
3. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Read –across (2010).
4. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 003 Supporting Experimental result (1982).
5. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (1988).
6. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result (1982).
7. Short-term toxicity to fish. 002 Key Experimental result (1982).