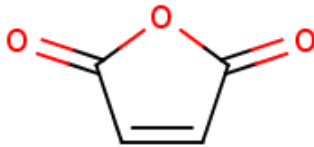
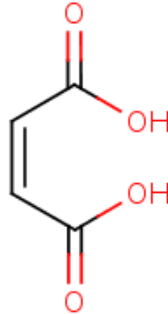


初期評価プロフィール (SIAP)

無水マレイン酸及びマレイン酸カテゴリー

物質名	和名	CAS No.	化学式	構造式
Maleic Anhydride	無水マレイン酸	108-31-6	C ₄ H ₂ O ₃	
Maleic Acid	マレイン酸	110-16-7	C ₄ H ₄ O ₄	

SIAR 結論の要旨

カテゴリー／類似体の理論的根拠

無水マレイン酸は水性条件の下で容易に加水分解してマレイン酸になる。そのため、毒性試験に用いる条件の関係でこの 2 種類の化学物質をまとめて報告する。唯一の違いは、無水マレイン酸がアミノ酸のアシル化によりハプテンをつくり、免疫反応（皮膚および気道の感作）を惹起する可能性があることに起因するだろう。

ヒトの健康

無水マレイン酸とマレイン酸は経口および経皮経路で比較的低い急性毒性を示し、経口 LD₅₀ はラットで約 1.0 g/kg、急性経皮 LD₅₀ はウサギで 1.6~2.6 g/kg である。無水マレイン酸とマレイン酸はウサギの皮膚と眼に対して重度の刺激性を持つことが報告されている。無水マレイン酸はモルモットの皮膚感作性物質であることとおそらくラットの気道感作性物質であることが明らかにされている。無水マレイン酸にばく露された比較的低い割合の作業員が喘息を誘発することを示唆する少数のヒト症例が発表されている。しかし、喘息が無水マレイン酸のばく露に関係があるかどうかについて疑問が生じている。マレイン酸には感作性に関するデータが存在しないが、皮膚または気道の感作性物質ではないと予想される。

ラット、ハムスター、サルに対する無水マレイン酸の吸入による反復ばく露は、気道と眼の刺激に限定された影響を生じた。1 件の 4 週間試験で、0、12、32、84 mg/m³ (0、3、8、21 ppm) の無水マレイン酸に 1 日 6 時間ばく露したラットに、鼻、気管、肺の刺激の証拠が全てのばく露レベルで認められた。これらの影響は濃度依存性であり、鼻甲介および気管の上皮過形成および炎症性滲出液の存在と、肺の上皮過形

成、扁平上皮化生、肺胞内出血を含む。32 および 86 mg/m³ ばく露群には肺出血巣の発生率の上昇も認められた。LOAEL は 12 mg/m³ (3 ppm) であった。1 件の 6 ヶ月間吸入試験ではラット、ハムスター、サルを 0、1.1、3.3、9.8 mg/m³ (0、0.3、0.8、2.4 ppm) にばく露し、気道と眼の刺激が 3.3 または 9.8 mg/m³ (0.8 または 2.4 ppm) にばく露したラットおよびハムスターと、9.8 mg/m³ (2.4 ppm) にばく露したサルに認められ、体重減少が試験終了時に高用量群の雄ラットのみに認められた。鼻組織の過形成性変化（軽微ないし中程度）が全てのばく露レベルのラットに、また中・高ばく露レベルのハムスターに存在した。鼻組織の化生性変化がラットとハムスターの双方に全てのばく露レベルで生じた。鼻道の過形成と化生は双方とも刺激の表れと考察され、回復可能であると判断される。ラットの NOAEL は 3.3 mg/m³ (0.8 ppm)、ハムスターとサルの NOAEL は 9.8 mg/m³ (2.4 ppm) である。無水マレイン酸の経口給餌試験では、ラットに比較的高い用量（ ≥ 100 mg/kg/日、90 日間のばく露後）で腎臓の損傷を引き起こし、この影響は雄のほうが雌よりも重度であった。影響は主に尿細管細胞に生じるように思われ、若干の影響が糸球体にも存在した。腎臓への影響はマレイン酸による可能性が高い。なぜならば無水マレイン酸は水性条件下では急速に加水分解され、またマレイン酸は腎臓の損傷を引き起こし標的部位は尿細管細胞であることが知られているからである。しかし、32 および 100 mg/kg/日の無水マレイン酸を含有する飼料を 2 年間投与したラットに腎臓への影響が認められなかった。イヌに 0、20、40、60 mg/kg の無水マレイン酸を 1 週間に 7 日ずつ 90 日間投与した給餌試験で、無水マレイン酸に関係した有害性影響は、高用量群における最初の 2~3 週間の摂餌量の減少を除いて認められなかった。

無水マレイン酸とマレイン酸は双方とも細菌遺伝子突然変異試験で陰性であった。1 件の *in vitro*染色体異常試験で無水マレイン酸は S-9 の有無に関わらず陽性であった。この試験の記録が不十分であったため、結果が無水マレイン酸によるものか、それとも無水マレイン酸からマレイン酸への加水分解から生じた酸性環境に起因する pH の変化によるものか明らかでない。無水マレイン酸は 1 件の *in vivo*ラット骨髄染色体異常試験で陰性であった。無水マレイン酸とマレイン酸は、飼料に混ぜてラットに 100 mg/kg/日までの用量で 2 年間投与したとき、双方とも発がん性を持たなかった。

1 件の二世世代生殖毒性試験で、ラットに強制経口投与により 0、20、55、150 mg/kg/日の無水マレイン酸を投与した。生殖影響の NOAEL は 55 mg/kg/日 (150 mg/kg/日で親動物が死亡したため試験した最高用量) である。しかし、親動物群では有害性影響（死亡、体重変化、気道刺激）が 150 mg/kg/日（試験した最高用量）で認められた。加えて、親動物（第一世代のみ）の腎臓と膀胱に組織病理学的影響が全ての投与群に存在した。親動物への影響の LOAEL は 20 mg/kg/日である。妊娠ラットに無水マレイン酸を強制経口投与により 0、30、90、140 mg/kg/日の用量で投与したとき、発生毒性は認められなかった。全部の投与群の母動物の体重が妊娠 6~9 日目に減少するかまたは増加しなかった。しかしこの影響はいずれの期間でも統計学的に有意ではなく、回復可能であった。そのため NOAEL (母動物) は 140 mg/kg/日と決定された。無水マレイン酸からマレイン酸への急速な加水分解から、マレイン酸の生殖・発生毒性の結果は陰性であると推測される。

無水マレイン酸がばく露された作業員のうち比較的低い割合の人々に喘息を引き起こすことを示唆する少数のヒト症例が発表されている。しかし、喘息が実際に無水マレイン酸ばく露に関係があるかどうかという疑問が出されている。

環境

無水マレイン酸の融点は 51.2～53.1 °C、沸点は 185 °C、蒸気圧は 22、30、40 °C でそれぞれ 15.1、37.7、108 Pa である。無水マレイン酸（マレイン酸として）の $\log K_{ow}$ は -2.61 である。無水マレイン酸（マレイン酸として）の水への溶解度は 20 °C で ~400 g/L であった。

マレイン酸の融点は 130～144 °C である。この範囲は次のような 3 通りの条件下での記録に基づいている：水から晶出した時には 138～139 °C、アルコールから晶出した時には 130～135 °C、空気中では 144 °C。沸点は約 138 °C と報告されており、これは分解が起こる温度である。この温度ではフマル酸への異性化が起こることが知られている。マレイン酸の蒸気圧は 25 °C で 4.8×10^{-3} Pa と報告されている。マレイン酸の解離定数は 25 °C で、 $K_1 : 1.14 \times 10^{-2}$ (pH=1.94) と $K_2 : 5.95 \times 10^{-7}$ (pH=6.22) である。

無水マレイン酸とマレイン酸は環境中で難分解性ではなく、食物網に生物蓄積しないと予想される。水の存在下では無水マレイン酸は急速に加水分解しマレイン酸を生成する。水中でのマレイン酸への加水分解による無水マレイン酸の半減期は約 22 秒 (25 °C) と測定されている。空気中での無水マレイン酸の半減期は 4.2～18.6 時間と推定されており (推定速度定数は $4.3 \times 10^{-11} \sim 4.9 \times 10^{-17} \text{cm}^3 \text{molecule}^{-1} \text{sec}^{-1}$)、これは主に光化学的に発生したヒドロキシルラジカルとの直接反応による。マレイン酸については、空気中の半減期がシス異性体とトランス異性体のそれぞれで 1.346 日と 1.205 日と推定されている。

無水マレイン酸とマレイン酸は好気条件下の下水汚泥中で容易に生分解され、また土壌および水中でも生分解されると予想される。フガシティーに基づく運命と移動のモデル化から、無水マレイン酸は水中および湿性条件下で加水分解されると主に水に分布することが示唆される。レベル III フガシティーモデルは、水が主な分布コンパートメントであることを示す (大気 0.3%、水 59%、土壌 40.6%、底質 0.02%)。

急性水生毒性試験は、pH の影響を考慮すると低レベルの毒性を示唆する。急性値は、魚類の $LC_{50}(96hr)$ が 75 mg/L、ミジンコの $EC_{50}(48hr)$ が 330 mg/L (中性化していない pH2～3 の条件で) であった。pH を考慮したミジンコの試験で、中和していない無水マレイン酸で $EC_{50}(24hr) = 88$ mg/L、中和していないマレイン酸で $EC_{50}(24hr) = 83$ mg/L、中和した無水マレイン酸で $EC_{50}(24hr) = 5600$ mg/L であった。これは、pH が、観察された無水マレイン酸/マレイン酸の水生毒性の重要な交絡因子であるらしいという見解を支持する。

藻類の 72 時間 NOEC は 130 mg/L であった (マレイン酸として中和条件で測定。試験した最高用量)。低い水生毒性、低い $\log P_{ow}$ 、易生分解性を総合すると、水生環境中では長期影響の大きな有害性はないと考えられる。

ばく露

米国の無水マレイン酸の製造能力は 1999 年に 5.9 億ポンド (267,565 メートルトン) であった。無水マレイン酸は固定床法または流動床法によりブタンの酸化により製造される。ベンゼンの酸化によっても製造することができる。製造された無水マレイン酸のほとんどが不飽和ポリエステル樹脂に使用されるが、少量がフマル酸、マレイン酸、潤滑油添加剤、マレイン酸共重合体、農業用化学品、1,4-ブタンジオールの製造に使用される。マレイン酸は無水マレイン酸の製造中間体である。マレイン酸は製造工程において回収され、

テトラヒドロフラン、フマル酸、1,4-ブタンジオールの原料として使用される。無水マレイン酸およびマレイン酸への職業ばく露は、無水マレイン酸が製造または使用される場所で吸入および経皮経路により起こる可能性が高い。無水マレイン酸自体は消費者の使用が知られていない。無水マレイン酸は水の存在下で急速に加水分解されてマレイン酸になるので、無水マレイン酸への消費者ばく露と環境ばく露は無いと予想される。マレイン酸へのばく露に関するデータは欠如しているが、職場以外のばく露は低レベルであると予想される。

勧告

これらの化学物質は現在のところ追加研究の優先度が低い。

勧告の理論的根拠ならびに勧告された追加研究の性質

ヒトの健康

これらの化学物質はヒトの健康への有害性を示唆する特性を有する（無水マレイン酸は皮膚／眼刺激性物質ならびに皮膚—およびおそらく気道—感作性物質であり、反復投与毒性試験では低用量でごく僅かな影響を生じる）。担当国が提示したデータに基づいて、ばく露はヒトに対して低レベルであると予想され（職場では管理されており、消費者へのばく露は知られていない）、従ってこれらの物質は現在のところ追加研究の優先度が低い。

諸国は担当国が提示されないばく露シナリオを調査するように要望するかもしれない。

環境

これらの物質は有害性プロファイルが低いため、現在のところ追加研究の優先度が低い。

備考：

米国では無水マレイン酸は米国環境保護庁の大気・放射線局による規制案「有害大気汚染物質（HAP）」の Title 1、Section 112 に収載されている。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

[免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。