平成 25 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：無水マレイン酸

CAS No.：108-31-6

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 26 年 3 月

要　約

無水マレイン酸の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で 400～1100 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮で 2620 mg/kg（GHS 区分外）、ラット吸入で>1.1 mg/L/4H（ミストとして、GHS 区分 4 あるいは区分外）であった。いずれの投与経路においても急性毒性値は毒劇物に該当しない。一方、無水マレイン酸は皮膚に強い刺激性を、眼に腐食性を示し、眼については GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。以上より、無水マレイン酸は劇物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類（国連危険物輸送分類および EU GHS 分類）とも整合している。

1.　目的

本報告書の目的は、無水マレイン酸について、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベースあるいは成書を対象に行った。情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。

情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 30 の情報源を調査した。なお、以下の情報源は、各項との重複を避けるため、一方にしか記載していない。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性,毒性を含む総合簡易情報[日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]
- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (NFPA, 13th ed., 2002; 14th ed, 2010) : NFPA（米国防火協会）による防火指針で、物理化学的危険性に関するデータ

を収載

- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典
- ChemID : US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、物理化学的情報および急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]
- GESTIS : ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) : US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所) (現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB) : NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。 RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) : ECB（欧州化学品庁）の化学物質データベース [http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=dat]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012) : Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）: OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004, 12th edition, 2012) : Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

さらに、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質か否かについて以下により確認し、評価物質の場合には利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC) : IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) : IPCS による EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書

[http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]
EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EU による化学物質のリスク評価書
[http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=ora]

- Screening Information Data Set (SIDS)：OECD の化学物質初期評価報告書 [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html あるいは、http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx]
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2010 版)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍 [http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む） [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google Scholar (Google-S)：Google 社による文献検索サイト [http://scholar.google.com/]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]
- Yahoo：Yahoo 社によるネット情報検索サイト [http://www.yahoo.co.jp/]

2.3. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、17th ed, 2011; 18th ed, 2013)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev17/17files_e.htm, および http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/1files_e.html]
- ESIS (European chemical Substances Information System)：ECB の化学物質情報提供システム（EU-Annex VI/EU GHS 分類） [http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=cla]

3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質の国際的評価文書として CICAD、SIDS および MAK が認められた。また、本邦の評価書として、経済産業省関連の初期リスク評価書（初期リスク、http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/313riskdoc.pdf）が認められた。本報告書には、各資料をそれぞれ添付した。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC (資料 1)	: あり	・ ATSDR	: なし
・ NFPA (資料 2)	: あり	・ CICAD (資料 11)	: あり
・ CRC (資料 3)	: あり	・ EURAR	: なし
・ Merck (資料 4)	: あり	・ ACGIH (資料 12)	: あり
・ ChemID (資料 5)	: あり	・ EHC	: なし
・ GESTIS (資料 6)	: あり	・ SIDS (資料 13)	: あり
・ RTECS (資料 7)	: あり	・ MAK (資料 14)	: あり
・ HSDB (資料 8)	: あり	・ JECDB	: なし
・ IUCLID (資料 9)	: あり	・ TDG (資料 15)	: あり
・ SAX (資料 10)	: あり	・ ESIS (資料 16)	: あり
・ Patty	: なし	・ 初期リスク（資料 17）	: あり

3.1. 物理化学的特性（資料 1-6, 8, 13, 17）

3.1.1. 物質名

和名：無水マレイン酸、マレイン酸無水物

英名：Maleic anhydride, 2,5-Furandione, Dihydro-2,5-dioxofuran
Maleic acid anhydride, cis-Butenedioic anhydride

3.1.2. 物質登録番号

CAS：108-31-6

RTECS：ON3675000

UN TDG：2215

ICSC：0799

EC (Annex VI Index)：203-571-6 (607-096-00-9)

3.1.3. 物性

分子式： $C_4H_2O_3$

分子量：98.1

構造式：図 1

外観：刺激臭のある無色～白色の結晶
密度：1.48 g/mL (20℃)
沸点：202℃（常圧) [他のデータ：185℃]
融点：52.8℃
引火点：102℃(c.c.)
蒸気圧：25 Pa (25℃) [他のデータ：15.1 Pa (22℃)]
相対蒸気密度（空気＝1）：3.4
水への溶解性：反応（容易に加水分解されマレイン酸となる）
オクタノール/水 分配係数 (Log P)：反応（容易に加水分解されマレイン酸となる）
その他への溶解性：アセトン、酢酸エチル、クロロホルム、ベンゼンに可溶
安定性・反応性：水酸化アルカリ、アルカリ金属、アミン、酸化剤と激しく反応
換算係数：1 mL/m^3 (1 ppm) = 4.01 mg/m^3 (4.0 µg/L) [1 気圧 25℃]

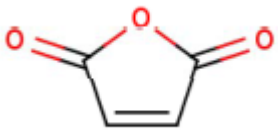

図 1

3.1.4. 用途

主に合成樹脂（不飽和ポリエステル樹脂、樹脂改質剤等）やフマル酸合成の原料として使用される。その他、塩化ビニル安定剤、塗料・インキ用樹脂、農薬の原料としても使用される。

3.2. 急性毒性に関する情報（資料 5-14）

ChemID（資料 5)、GESTIS（資料 6)、RTECS（資料 7)、HSDB（資料 8)、IUCLID（資料 9)、SAX（資料 10)、CICAD（資料 11)、ACGIH（資料 12)、SIDS（資料 13）及び MAK（資料 14）に記載された急性毒性情報を以下に示す。なお、IUCLID（資料 9）については、当該情報は SIDS に収載されており重複するため、本情報一覧からは割愛した。

3.2.1. ChemID（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	400 mg/kg	1
マウス	経口	465 mg/kg	2
ウサギ	経皮	2620 mg/kg	3

3.2.2. GESTIS（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	400 mg/kg	—*
ウサギ	経皮	2620 mg/kg	3

*：不明

3.2.3. RTECS（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	400 mg/kg	1
マウス	経口	465 mg/kg	2
ウサギ	経皮	2620 mg/kg	3

3.2.4. HSDB（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	400 mg/kg	SAX
ラット	経口	235 mg/kg #1	IUCLID
ラット	経口	1050 mg/kg #2	4
ラット	経口	900 mg/kg #3	4
マウス	経口	465 mg/kg	SAX
ラット	経皮	610 mg/kg	IUCLID
ウサギ	経皮	2620 mg/kg	SAX
ウサギ	経皮	>631 mg/kg #4	4
ウサギ	経皮	>398 mg/kg #5	4

#1: 雌、10%コーン油懸濁

#2: 媒体はコーン油。文献 4 によれば、20%コーン油懸濁にて、1 群 5 例の動物に 631、794、1000、1260 あるいは 1580 mg/kg の用量を投与し、14 日間観察した。95%信頼限界は 940～1160 mg/kg であった。

#3: 媒体は水。文献 4 によれば、20%水懸濁にて、1 群 5 例の動物に 631、794、1000 あるいは 1260 mg/kg の用量を投与し、14 日間観察した。95%信頼限界は 810～990 mg/kg であった。

#4: 媒体はコーン油。文献 4 によれば、40%コーン油懸濁にて、1 群 1 例の動物に 251～2510 mg/kg の用量で 24 時間半閉塞適用し、14 日間観察した。LD_{50} 値は 631 mg/kg 超で、最小致死量は 1000 mg/kg であった。

#5: 媒体は水。文献 4 によれば、40%水懸濁にて、1 群 1 例の動物に 251～2510 mg/kg の用量で 24 時間半閉塞適用し、14 日間観察した。LD_{50} 値は 398 mg/kg 超で、最小致死量は 631 mg/kg であった。

3.2.5. SAX（資料 10）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	400 mg/kg	1
マウス	経口	465 mg/kg	2
ウサギ	経皮	2620 mg/kg	3

3.2.6. CICAD（資料 11）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	400 mg/kg	RTECS
マウス	経口	465 mg/kg	RTECS
ウサギ	経皮	2620 mg/kg	3

3.2.7. ACGIH（資料 12）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	850mg/kg	2
マウス	経口	465 mg/kg	2

3.2.8. SIDS（資料 13）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1090 mg/kg #1	5
ラット	経口	1030 mg/kg #2	6
ラット	経口	409 mg/kg(雄)、235 mg/kg(雌)	7
ラット	経口	1050 mg/kg #3	4, 8
ラット	経口	900 mg/kg #4	4, 8
ラット	経口	405 mg/kg	9
ラット	経口	840 mg/kg	10
ラット	経口	1100 mg/kg	11
ラット	経口	850 mg/kg	2
ラット	経口	ca. 824 mg/kg	12
ラット	経口	400～800 mg/kg	13, 14
マウス	経口	465 mg/kg	2
ラット	経皮	>20 g/kg	14
ウサギ	経皮	2620 mg/kg	3
ラット	吸入	>4.4 mg/L/1H (= 1.1 mg/L/4H) #5	15
マウス	吸入	>4.4 mg/L/1H (= 1.1 mg/L/4H) #6	15

#1: OECD TG 401 に準拠し、蒸留水を媒体に 1.0, 1.125, 1.25 および 1.99 g/kg の用量をそれぞれ計 2, 8, 9 および 10 例のラット（雌雄ほぼ同数）に投与した。

#2: 1 群 10 例のラットを用い、ルトロールを媒体に 0.8, 1.0, 1.01, 1.03, 1.06 および 1.08 g/kg の用量を投与したところ、それぞれ 0, 1, 2, 5, 9 および 10 例の死亡が認められた。

#3: 20%コーン油懸濁液。文献 4 によれば、20%コーン油懸濁にて、1 群 5 例の動物に 631、794、1000、1260 あるいは 1580 mg/kg の用量を投与し、14 日間観察した。95%信頼限界は 940～1160 mg/kg であった。

#4: 20%水懸濁液。文献 4 によれば、20%水懸濁にて、1 群 5 例の動物に 631、794、1000 あるいは 1260 mg/kg の用量を投与し、14 日間観察した。95%信頼限界は 810～990 mg/kg であった。

#5: 4 例のラットに 4.4 mg/L のエアロゾルを 1 時間曝露したが、死亡は認められなかった。無水マレイン酸 の蒸気圧が 25 Pa (25℃)であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 0.025 kPa / 101 kPa = 247.5 ppm (= 0.99 mg/L)と計算される。また、>4.4 mg/L/1H は>1.1 mg/L/4H と計算される。

#6: 10 例のマウスに 4.4 mg/L のエアロゾルを 1 時間曝露したところ、2/10 例が死亡した。

3.2.9. MAK（資料 14）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1100 mg/kg	11
ラット	経口	409 mg/kg(雄)、235 mg/kg(雌)	7
ラット	経口	1050 mg/kg, 900 mg/kg	16
ラット	経口	495 mg/kg #1	16
ラット	経口	840 mg/kg	16
ラット	経口	300～1000 mg/kg	17
ラット	経口	850 mg/kg	2
ラット	経口	ca. 824 mg/kg	13
ラット	経口	400 mg/kg	1
マウス	経口	465 mg/kg	2
ウサギ	経皮	2620 mg/kg	3
ウサギ	経皮	631～1000 mg/kg #2, 398～631 mg/kg #3	17
ラット	吸入	>飽和蒸気/8H (⇒0.99 mg/L/8H = 1.98 mg/L/4H) #4	11
マウス	吸入	>4.4 mg/L (⇒4.4 mg/L/1H = 1.1 mg/L/4H) #5	15

#1: 1 群雌雄計 5 例のラットを用い、10%コーン油懸濁液にて 316、398、501 および 631 mg/kg を経口投与した結果、それぞれ 0、1、3、4 例の死亡が認められ、、LD_{50} 値は 495 mg/kg（410 – 580 mg/kg）と算出された。

#2: 40%コーン油懸濁による閉塞適用。文献 4 によれば、LD_{50} 値は 631 mg/kg 超で、最小致死量は 1000 mg/kg としており、LD_{50} 値範囲ではない。

#3: 40%水懸濁による閉塞適用。文献 4 によれば、LD_{50} 値は 398 mg/kg 超で、最小致死量は 631 mg/kg としており、LD_{50} 値範囲ではない。

#4: 20℃での飽和蒸気の 8 時間吸入で、死亡は認められなかった。飽和蒸気濃度は 247.5 ppm (= 0.99 mg/L)と計算されることから、>0.99 mg/L/8H となり、これは>1.98 mg/L/4H（ミスト）と計算される（3.2.8 項欄外参照)。

#5: 4.4 mg/L の吸入で 2/10 例のマウスが死亡。1.25～2.33 mg/L 濃度の 5 回の 2～6 時間では、1/10 例が死亡。SIDS によれば曝露時間は 1 時間とされる。ミストによる 4.4 mg/L/1H は 1.1 mg/L/4H と計算される（3.2.8 項欄外参照)。

3.2.8. PubMed

キーワードとして､[CAS No. 108-31-6 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報（資料 6-10）

3.3.1. GESTIS（資料 6）

眼、気道および皮膚に刺激性および腐食性の影響を示す。無水マレイン酸の局所刺激性は、無水フタル酸のものよりも強い。無水マレイン酸の蒸気、ヒュームおよび粉塵は眼を強く刺激し、不可逆的な損傷が生ずる可能性がある。

3.3.2. RTECS（資料 7）

ウサギ眼の標準ドレイズ試験において 1%濃度の適用は､強い刺激性を示した(文献 18)。

3.3.3. HSDB（資料 8）

ウサギ皮膚に適用した場合、連邦有害物質規制法に準拠すると腐食性をとなったが、一方、運輸省の腐食性物質分類基準では腐食性とはならなかった。ウサギの結膜嚢に 45 mg の無水マレイン酸を適用したところ、眼の腐食性が認められた（文献 4)。1 例のウサギ腹部皮膚に固体の無水マレイン酸を 24 時間適用したところ、強い変性が認められ、ほとんど腹壁にまで達した（IUCLID)。

3.3.4. SAX（資料 10）

ウサギ眼の標準ドレイズ試験において 1%濃度の適用は､強い刺激性を示した(文献 18)。

3.3.5. CICAD（資料 11）

無水マレイン酸は、極めて強い眼刺激性物質であることが動物実験により示された。1%マレイン酸のウサギ眼への適用は、数分以内に角膜混濁と結膜充血を生じた。眼は翌朝には回復していた。5%溶液では、より強い刺激性が認められ、1 週間継続した。微量の粉末の適用は、長期に渡る損傷と角膜の血管新生を認めた（文献 19)。

3.3.6. ACGIH（資料 12）

無水マレイン酸の粉末や溶液をウサギ眼に適用すると、強い持続性の角膜の鬱血と血管新生が認められた（文献 14）。

3.3.7. SIDS（資料 13）

無水マレイン酸 0.5 g をウサギ皮膚に 4 時間適用したところ、強い刺激性が認められた。7 日間の観察期間をとおした紅斑と浮腫の平均刺激スコアは、3.67～4.00 であった（文献 20）。500 mg の 24 時間適用はウサギに弱い刺激性を、モルモットに中等度の刺激性を示した（文献 13）。また、別途、皮膚刺激性に関する以下の 6 件のデータが示されているが、いずれも「信頼性がない」としている：

- 固体の無水マレイン酸の 1 例のウサギ腹部皮膚への 24 時間適用は、腹壁に達する強い変性を生じた（文献 17）。
- 無水マレイン酸結晶 0.5 g を雌雄各 3 例のウサギ背部皮膚に 4 時間適用したが、4 時間時点では影響は認められなかった。48 時間時点では軽微な紅斑が 1 例に、軽微な浮腫を伴う明らかな紅斑が 1 例に認められた。痂皮形成と軽微な浮腫は 7 日後においてもすべてのウサギに認められた（文献 21）。
- 0.5 g を微細化し水で湿らせて、6 例のウサギ皮膚に 24 時間半閉塞適用したところ、腐食性を示した。無水マレイン酸は水が存在するとマレイン酸に加水分解し、発熱反応により熱を生ずることに留意する必要がある（文献 4、8）。
- OECD TG404 に準拠し、0.5 g を液体パラフィンで湿らせて、3 例のウサギ皮膚に 4 時間半閉塞適用したところ、刺激性指数は 7.29（最大 8.00）であった。8 日後においても強い紅斑が認められた。紅斑と浮腫のスコアは、それぞれ 4.0 および 3.28 で、4 時間の適用時間後には壊死が認められたが、3 分間の曝露では壊死は認められなかった（文献 22、23）。
- 0.5 g を微細化し水で湿らせて、6 例のウサギ皮膚に 4 時間半閉塞適用し、運輸省の腐食性物質分類基準に従い皮膚反応を計測した。4 時間後に軽微な紅斑と浮腫が認められた。24 時間後では紅斑と浮腫のスコアは 0 であった。本規則おいては、無水マレイン酸は腐食性には分類されなかった（文献 4、8）。
- 0.5 mL を 6 例のウサギ皮膚に 4 時間閉塞適用し、適用後 0、24、48 時間で皮膚を検査した。0 時間では、2 例に軽微な紅斑が認められたが、他に影響は観察されなかった（文献 24）

無水マレイン酸はウサギ眼に強い刺激性を示した。眼刺激性スコアは 106.7/110 であった。結膜の紅斑の平均スコアは、24、48 時間でそれぞれ 2.0、3.0 であった。結膜浮腫の平均スコアは、24、48 時間ともに 4.0 であった。角膜混濁のスコアは、24、48 時間ともに 3.8 であった。虹彩損傷のスコアは、24、48 時間ともに 2.0 であった。本試験は適用後 48 時間で終了した（文献 25）。100 mg あるいは 1%のマレイン酸の 2 分間の適用は、中等度から強い眼刺激性を示した。すなわち、結膜嚢に 1%あるいは 5%溶液を 2 分間適用し、別の試験では微量の微細粉末を適用した。いずれの試験も 2 例のウサギを用いた。1%溶液では、角

膜混濁、結膜充血および瞬膜浮腫が数分以内に見られ、1 日持続したのち、翌朝には正常となった。5%溶液も同様であったが、刺激性はより強く、虹彩や角膜も影響を受けており、6 日や 7 日では回復しなかった。粉末では、すぐに角膜混濁がみられ、本処置は動物に痛みを伴うようであった。24 時間後には、浮腫、炎症、眼からの大量の白色分泌物ならびに角膜混濁がみられた。3 日後には、2 例に角膜の潰瘍が見られ、適用 7 週間後には角膜の影響を受けた領域の白色化、不透明化およびおびただしい血管新生が認められた（文献 19)。また、別途、眼刺激性に関する以下の 4 件のデータが示されているが、いずれも「信頼性がない」としている：

- 0.1 g を 1 例のウサギの眼の結膜嚢に適用したところ、5 秒後に角膜混濁が見られた。1 分後には角膜の白色不透明化と瞬膜皮膚および結膜の壊死がはじまった。3 分後には、角膜の著しい不透明化と結膜嚢からの白色分泌物のため、虹彩と瞳孔は、確認できなくなった。5 分後には、試験を中止し、ウサギを安楽死させた（文献 22、23)。
- 0.1 mL と同量の 45 mg の微細粉末を 1 分間(動物 3 例)あるいは 24 時間(動物 6 例)、眼に適用した。両群とも直ちに強い不快感（身悶え、鳴き声）を示し、眼を固く閉じた。いずれの群も適用 5 分あるいは 10 分後に、腐食性と判断された（文献 8)。
- 過剰の 1%溶液（おそらく水溶液）を角膜の中心に適用し、眼瞼を 1 分間閉じ、18 時間から 24 時間後に傷害を計測した。結果は、傷害の最高値 10 を示した。壊死は角膜の 88～100%に及んだ（文献 18)。
- 眼に処置した固体の無水マレイン酸粉塵は強い反応を引き起こした。痛み、結膜刺激および角膜壊死で、9 日後でもほとんど回復しなかった。10%水溶液の 1 滴でも強い反応が生じたが、強い影響はなく、9 日以内に完治した。1 滴の 1%溶液は、非常に軽微な結膜刺激と痛みを生じたのみで、2 日後には完全に回復した（文献 17)。

3.3.8. MAK（資料 14）

固体の無水マレイン酸を皮膚に 4 時間閉塞適用したところ、刺激性を示さなかった（文献 24)。粉末を用いたドレイズ試験でも刺激性を示さなかったが、粉末を水で濡らすと、遅れて皮膚反応が認められた（文献 26)。別のドレイズ試験では、乾燥粉末は強い皮膚刺激性を示し、筋肉組織に浸透し瘢痕化を伴った（文献 27)。10%アセトン溶液はウサギ背部皮膚に腐食を生じた（文献 17)。

ウサギの眼に対しては、強い刺激性ならびに不可逆的損傷を示した（文献 13、18、28)。

3.3.9. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 108-31-6 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報（資料 15, 16）

- 国連危険物輸送分類（資料 15）

2215 (MALEIC ANHYDRIDE)、Class 8 (腐食性物質)、Packing group (容器等級)III

- EU GHS 分類（資料 16）
  Acute Tox. 4* (Harmful if swallowed; *, mimimum classification), Skin Corr. 1B (Causes severe skin burns and eye damage), Resp. Sens. 1 (May cause allergy or asthma symptoms or breathing difficulties if inhaled), Skin Sens. 1 (May cause an allegic skin reaction)

4. 代謝および毒性機序

無水マレイン酸はマレイン酸に加水分解されたのち、リンゴ酸に水酸化され、変換を受けたり抱合体を形成することなく代謝されると推定される（資料 6、8)。毒性機序に関する情報は認められなかった。

5. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物:ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性（不可逆的損傷）	刺激性（可逆的損傷）	軽度刺激性（可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷（不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

以下に、得られた無水マレイン酸の毒性評価における急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源(資料番号)	文献
ラット	経口	235 mg/kg（雌） 409 mg/kg（雄）	HSDB(8), SIDS(13), MAK(14)	7
ラット	経口	400 mg/kg	ChemID(3), GESTIS(6), RTECS(7), HSDB(8), SAX(10), CICAD(11), MAK(14)	1
ラット	経口	405 mg/kg	SIDS(13)	9
ラット	経口	495 mg/kg	MAK(14)	17
ラット	経口	300～1000 mg/kg	MAK(14)	18
ラット	経口	400～800 mg/kg	SIDS(13)	13, 14
ラット	経口	ca. 824 mg/kg	SIDS(13), MAK(14)	12, 19
ラット	経口	840 mg/kg	SIDS(13), MAK(14)	10, 17
ラット	経口	850 mg/kg	ACGIH(12), SIDS(13), MAK(14)	2
ラット	経口	900 mg/kg	HSDB(8), SIDS(13), MAK(14)	4, 8, 17
ラット	経口	1030 mg/kg	SIDS(13)	6
ラット	経口	1050 mg/kg	HSDB(8), SIDS(13), MAK(14)	4, 8, 17
ラット	経口	1090 mg/kg	SIDS(13)	5
ラット	経口	1100 mg/kg	SIDS(13), MA(14)	11
マウス	経口	465 mg/kg	ChemID(3), RTECS(7), HSDB(8), SAX(10), CICAD(11), ACGIH(12), SIDS(13), MAK(14)	2
ウサギ	経皮	>398 mg/kg	HSDB(8), MAK(14)	4, 17
ウサギ	経皮	>631 mg/kg	HSDB(8), MAK(14)	4, 17
ウサギ	経皮	2620 mg/kg	ChemID(3), GESTIS(6), RTECS(7), HSDB(8), SAX(10), CICAD(11), SIDS(13), MAK(14)	3
ラット	経皮	>20 g/kg	SIDS(13)	14
ラット	吸入	>1.1 mg/L/4H [#1]	SIDS(13)	15
ラット	吸入	>1.98 mg/L/4H [#2]	MAK(14)	11
マウス	吸入	>1.1 mg/L/4H [#3]	SIDS(13), MAK(14)	15

#1: >4.4 mg/L/1H = 1.1 mg/L/4H

#2: >飽和蒸気/8H ⇒ 0.99 mg/L/8H = 1.98 mg/L/4H

#3: >4.4 mg/L ⇒ 4.4 mg/L/1H = 1.1 mg/L/4H

経口投与

認められた無水マレイン酸のラット急性経口毒性 LD_{50} 値 11 件は、いずれも GHS 区分 4（300～2000 mg/kg）の範囲内にあった。例外として、雌雄別に報告された 1 件（雄 409 mg/kg、雌 235 mg/kg）において、300 mg/kg を下回る LD_{50} 値が雌に認められているが、性差の理由は不明であることに加え両性をまとめれば 300 mg/kg を上回り、また、他の知見はすべて 400 mg/kg 超であることから、この雌の知見の証拠の重みは低いものと考えられる。また、マウスの知見が 1 件認められ、LD_{50} 値は 465 mg/kg であった。無水マレイン酸は水と反応しマレイン酸を生成することから、水溶液での試験結果には注意が必要である。SIDS（資料 13）では、蒸留水を媒体とし OECD TG に従って実施して 1090 mg/kg の LD_{50} 値を示した試験をキースタディとしているが、ここでは原著を確認できないため、1090 mg/kg を LD_{50} 値の代表として扱う妥当性の評価は困難である。そのため、無水マレイン酸の LD_{50} 値は、個別に報告された値の範囲を採用することとした。

以上より、無水マレイン酸のラット経口投与による LD_{50} 値は 400～1100 mg/kg で、これは GHS 区分 4 に該当し、毒物劇物には相当しない。

経皮投与

無水マレイン酸の急性経皮毒性 LD_{50} 値は、ウサギによる 3 件 (>398, >631, 2620 mg/kg) が認められ、数値の確定した 1 件は GHS 区分 4（1000～2000 mg/kg）を超えるものであった。LD_{50} 値>398 mg/kg あるいは>631 mg/kg を示した試験における最小致死量は、それぞれ 631 mg/kg、1000 mg/kg とされ、これらの知見も GHS 区分 4 相当と考えられる。LD_{50} 値 2620 mg/kg は、数値のみの Table 表示によるものであり（文献 3）、その詳細は不明であるが、SIDS（資料 13）および MAK（資料 14）を含む多くの情報源で引用されており、、この 2060 mg/kg を代表値として採用することは妥当と判断される。

以上より、無水マレイン酸のウサギ経皮投与による LD_{50} 値は 2620 mg/kg で、これは GHS 区分 4 超に該当し、毒物劇物には相当しない。

吸入投与

無水マレイン酸の急性吸入毒性 LC_{50} 値は、ラットによる 2 件（>1.1 mg/L/4H、>1.98 mg/L/4H）あるいはマウスによる 1 件（>1.1 mg/L/4H ）が認められた。これらの値は、>4.4 mg/L/1H や >飽和蒸気(0.99 mg/L)/8H を、ミストとして 4 時間曝露値に換算したものである。数値は確定されていないものの、いずれも GHS 区分 4（1.0～5.0 mg/L/4H、ミストとして）以上に該当する。

以上より、無水マレイン酸のラットあるいはマウス吸入投与による LC_{50} 値は、>1.1 mg/L/4H で GHS 区分 4 あるいは区分外にあるものと推察され、毒物劇物には相当しない。

皮膚刺激性

SIDS（資料 13）でまとめられているように、無水マレイン酸は、ウサギ皮膚への 500 mg の 4 時間適用で強い刺激性を示した（文献 20)。紅斑と浮腫の平均刺激スコアは 3.67～4.00 であり、これは GHS 区分 2 に該当する。また、一部の試験では 4 時間の曝露で壊死が認められている（文献 22、23)。

認められた知見は、一部腐食性（GHS 区分 1、劇物相当）を示したものの、概して GHS 区分 2 に該当する。したがって、皮膚刺激性の観点から無水マレイン酸は劇物には相当しない。

眼刺激性

SIDS（資料 13）を含む多くの情報源でまとめられているように、無水マレイン酸は、スコア 3.8 の角膜混濁あるいはスコア 2.0 の虹彩損傷をきたし、また、角膜における不可逆的な影響を示した（文献 25)。

これらの知見は、無水マレイン酸が眼に重篤な損傷を起こすことを示しており、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。したがって、眼刺激性の観点から無水マレイン酸は劇物に相当する。

既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、無水マレイン酸の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 400～1100 mg/kg（GHS 区分 4)、経皮で 2620 mg/kg（GHS 区分外)、吸入で>1.1 mg/L/4H（区分 4 あるいは区分外）と判断された。

無水マレイン酸は、国連危険物輸送分類ではクラス 8（腐食性)、容器等級 III とされている。腐食性による容器等級 III の判定基準は、「1 ～4 時間の皮膚への曝露で、14 日間の観察期間中に当該部位に完全な壊死をきたすもの」あるいは「動物の皮膚に視認できるほどの壊死は生じさせないが、55℃で鋼あるいはアルミニウムの表面に 6.25 mm/年を超える腐食を生じさせるもの」である。国連危険物輸送分類のクラス 8（腐食性）は、ウサギ皮膚刺激性試験において壊死を認めた知見（資料 13；文献 22, 23）に基づいたものと考えられる。一方、EU GHS 分類では、最低区分として経口急性毒性区分 4、また、皮膚腐食性区分 1B（重篤な皮膚の薬傷・眼の損傷）に分類されている。無水マレイン酸により認められた知見は、経口急性毒性ならびに眼の損傷に関するこれらの分類が妥当であることを示している。

以上より、今回の評価における眼の刺激性に基づく無水マレイン酸の劇物指定は、EU GHS 分類と整合しており、妥当なものと判断される。一方、皮膚腐食性は明確ではないものの強い皮膚刺激性は認められたことから、国連危険物輸送分類についてもある程度の整合性が図れるものと考えられる。

5. 結論

- 無水マレイン酸の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50}値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：400～1100 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮：2620 mg/kg（GHS 区分外）。ラット吸入：>1.1 mg/L/4H（ミストとして、GHS 区分 4 あるいは区分外）。
- 無水マレイン酸の急性毒性値は、経口、経皮および吸入経路では毒劇物に相当しない。
- 無水マレイン酸は強い皮膚刺激性物質ならびに眼に対する腐食性物質で、眼について GHS 区分 1（劇物相当）に該当する知見が認められる。
- 以上より、無水マレイン酸は劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「無水マレイン酸及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案）」を参考資料 1 にとりまとめた。

6. 文献

入手可能であった文献 2、3、4、6、11、16、18、19 および 26[参考]を報告書に添付した。

1. Interagency Collaborative Group on Environmental Carcinogenesis, National Cancer Institute, Memorandum, June 17, 1974.
2. Berzin, V.I.: Combined Action of Dinil and Maleic Anhydride on the Organism. Gig. Truda Prof. Zabol (Labor Hygiene and Occupational Diseases.). 13:42–44, 1969.
3. Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkead ER, Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. Toxicology and Applied Pharmacology, 42:417–423, 1977.
4. Randall DJ, Healy CE; J Am Coll Toxicol Pt B: Acute Toxicity Data 1 (1): 75, 1990.
5. Mürmann, P. (1984) Akute orale Toxizität von Maleinsäureanhydrid für Ratten. Huels AG Dept. of Toxicology. Unpublished Report No. 0299.
6. Löser, E. (1978) Maleic Anhydride: Acute Oral Toxicity Study in Male Wistar Rats. Bayer AG Institute of Industrial Toxicology.
7. Dow Chemical Company, Acute Oral Toxicity of Maleic Anhydride, EPA/OTS Unpublished Report No. D-1247. EPA Doc. No. 878214745, NTIS/OTS0206649, 23. 10. 1984
8. Younger Laboratories, Inc. (1976) Toxicological Investigations of Maleic Anhydride. Unpublished Report No. Y-76-233. Submitted to USEPA by Monsanto Company as EPA Doc. No. 878214769.
9. Younger Laboratories (1962) Toxicological Investigation of Maleic Anhydride, Lot No. QB1151. Unpublished Report No. Y-62-60. Submitted to USEPA by Monsanto Companay as EPA Doc. No. 878214766.

10. Younger Laboratories (1974) Toxicological Investigation of Maleic Anhydride. Unpublished Report No. Y-74-75. Submitted to USEPA by Monsanto Company as EPA Doc. No. 878214768
11. Union Carbide Corp.: Summary of the toxicity of maleic anhydride; with cover letter, EPA/OTS Document # 878214872, NTIS/OTS0206668, 11. 12. 1984
12. BASF AG (1960) Abt. Toxikologie, unveroeffentlichte Untersuchung, (III/44), 31.07.1960
13. Eastman Kodak Company (1969) Maleic Anhydride Toxicity and Health Summary. Unpublished data from the Laboratory of Industrial Medicine, Eastman Kodak Company, Rochester, N.Y. Submitted to USEPA by Eastman Kodak Company as EPA Doc. No. 878214722.
14. Fassett, D. W. (1962) unpublished data. Cited in: Patty, F. A. (ed.), Industrial Hygiene and Toxicology, Vol. 2, pp. 1820-1821, Interscience Publishers, NY
15. BASF AG (1953) Toxikologie, unveroeffentlichte Untersuchung, III/44. / BASF AG: Bericht über die gewerbehygienische Prüfung von MSA, Unpublished data III/44, Abt. für Toxikologie, D-6700 Ludwigshafen, 31. 7. 1953
16. Monsanto Co.: Toxicologic investigation of maleic anhydride, EPA/OTS Document # 878214769, NTIS/OTS0206655, 5.11.1984
17. Dow Chemical Co.: Result of range-finding toxicological tests, EPA/OTS Document # 878214744, NTIS/OTS0206649, 23. 10. 1984
18. Carpenter, C. P., and Smyth, H. F., Jr. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. Am. J. Opthalm. 29: 1363-1372.
19. Winter C, Tullius E (1950) The irritating effects of maleic acid and of maleic anhydride upon the eyes of rabbits. American Journal of Ophthalmology, 33:387–388.
20. Chevron Chemical Company (1976) The Skin Corrosion Potential of Maleic Anhydride. Submitted to USEPA by Chevron Chemical Company as EPA Doc. No. 878214793
21. IIT Research Institute (1981) Skin Corrosivity Study of Maleic Anhydride in Rabbits. Conducted for Standard Oil Company of Indiana. IITRI Report No. L8100 - 200.
22. Hüls AG (1984) Preufung der akuten Hautreizwirkung von Maleinsaeureanhydrid. Unpublished Report No. 0300.
23. Bearman, S. L. (1990) Letter from Huls America Inc. to US EPA regarding the enclosed list of studies on Isopropanol, 2-ethyl-1-hexanol, methyl isobutyl ketone and maleic anhydride. EPA Doc. No. 86-900000467.
24. Koppers Co. Inc.: Dermal corrosivity study in rabbits of maleic anhydride; with cover letter, EPA/OTS Document # 878214761, NTIS/OTS0206653, 2. 11. 1984
25. IIT Research Institute (1981) Primary Eye Irritancy Study of Maleic Anhydride in

Rabbits. Conducted for Standard Oil Company of Indiana. IITRI Study No. L8100 – 1691. [参考 : NTIS/OTS0530646, Amoco Co., Primary Eye Irritancy Study of Maleic Anhydride in Rabbits with Attachiment and Cover Letter Dated 082691.]
26. Monsanto Co.: Skin irritation in rabbits after application of maleic anhydride - QA-1349, EPA/OTS Document # 878214767, NTIS/OTS0206655, 5. 11. 1984
27. Chevron Corp.: Skin corrosion potential of maleic anhydride, EPA/OTS Document # 878214793, NTIS/OTS0206657, 8. 11. 1984
28. Ciba Geigy Corp.: Irritation of TK-11576 in the rabbit eye; with cover letter, EPA/OTS Document # 878214797, NTIS/OTS0206658, 21. 11. 1984

7. 別添（略）

- 参考資料 1
- 資料 1～17
- 文献 2、3、4、6、11、16、18、19 および 26[参考]

以上