有　害　性　評　価　書

Ver. 1.1

No. 61

アセトアルデヒド

Acetaldehyde

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：**1-11**

CAS 登録番号：**75-07-0**

新エネルギー･産業技術総合開発機構

委託先　財団法人　化学物質評価研究機構

委託先　独立行政法人　製品評価技術基盤機構

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 2
4.1 製造・輸入量等 2
4.2 用途情報 3
4.3 排出源情報 3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源 3
4.3.2 その他の排出源 4
4.4 排出経路の推定 5

5.　環境中運命 5
5.1 大気中での安定性 5
5.2 水中での安定性 6
5.2.1 非生物的分解性 6
5.2.2 生分解性 6
5.2.3 下水処理による除去 6
5.3 環境水中での動態 6
5.4 生物濃縮性 6

6.　環境中の生物への影響 7

6.1 水生生物に対する影響 7
6.1.1 微生物に対する毒性 7
6.1.2 藻類に対する毒性 7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 8
6.1.4 魚類に対する毒性 9
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 9
6.2 陸生生物に対する影響 10
6.2.1 微生物に対する毒性 10
6.2.2 植物に対する毒性 10
6.2.3 動物に対する毒性 10
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ) 10

7. ヒト健康への影響 11
7.1 生体内運命 11
7.2 疫学調査及び事例 12
7.3 実験動物に対する毒性 16
7.3.1 急性毒性 16
7.3.2 刺激性及び腐食性 16
7.3.3 感作性 17
7.3.4 反復投与毒性 17
7.3.5 生殖・発生毒性 20
7.3.6 遺伝毒性 22
7.3.7 発がん性 25
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 28

文 献 30

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧 41

有害性評価報告書外部レビュア一覧 41

1. 化学物質の同定情報

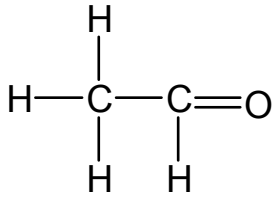
1.1　物質名　：アセトアルデヒド

1.2　化学物質審査規制法官報公示整理番号　：2-485

1.3　化学物質排出把握管理促進法政令号番号　：1-11

1.4　CAS登録番号　：75-07-0

1.5　構造式



1.6　分子式　：C_2H_4O

1.7　分子量　：44.05

2. 一般情報

2.1　別　名

エタナール、酢酸アルデヒド、エチルアルデヒド

2.2　純　度

99.5 %以上 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3　不純物

クロトンアルデヒド (0.1 %以下)、アルドール、プロピオンアルデヒド、アセトン、パラアルデヒド、酸分 (0.02 %以下) (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

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, 2002)

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

消防法：危険物第四類特殊引火物

労働安全衛生法：危険物引火性の物、名称等を通知すべき有害物、変異原性が認められた既存化学物質

大気汚染防止法：有害大気汚染物質 (優先取り組み物質)

船舶安全法：引火性液体類

航空法：引火性液体

港則法：引火性液体類

悪臭防止法：特定悪臭物質、規制基準 0.05～0.5 ppm [注)]

注：具体的な基準は、都道府県知事が地域の実情に応じて規制基準の範囲内で定める。

高圧ガス保安法：可燃性ガス、液化ガス

参考

食品衛生法：不許可物質

化学物質の室内濃度の指針値：0.03 ppm (厚生労働省)

3. 物理化学的性状

外　　観	無色気体、無色液体	(U.S. NLM:HSDB, 2002)
融　　点	-123.5℃	(Merck, 2001)
沸　　点	21℃	(Merck, 2001)
引 火 点	-39℃ (密閉式)	(NFPA, 2002)
発 火 点	185℃	(IPCS, 1999)
	175℃	(NFPA, 2002)
爆発限界	4～57 vol% (空気中)	(IPCS, 1999)
	4～60 vol% (空気中)	(NFPA, 2002)
比　　重	0.788 (16℃/4℃)	(Merck, 2001)
蒸気密度	1.52 (空気 = 1)	
蒸 気 圧	99 kPa (20℃)	(IPCS, 1999)
分配係数	ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow = -0.34 (測定値)、-0.17 (推定値)	(SRC:KowWin, 2002)
解離定数	pKa = 13.6 (25℃)	(SRC:PhysProp, 2002)
スペクトル	主要マススペクトルフラグメント	
	m/z 29 (基準ピーク = 1.0)、44 (0.81)、43 (0.33)	(NIST, 1998)
吸脱着性	土壌吸着係数 Koc = 1 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2002)
溶 解 性	水：混和	(Merck, 2001)
	アルコール：混和	(Merck, 2001)
ﾍﾝﾘｰ定数	6.76 Pa･m^3/mol (6.67×10^{-5} atm･m^3/mol) (25℃、測定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換算係数	(気相、20℃) 1 ppm = 1.83 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.546 ppm	
そ の 他	空気と接触して爆発性の過酸化物を生じることがある。鉄などの金属が存在すると、水酸化ナトリウムなどの塩基性物質や酸の影響を受けて重合することがある。	(IPCS, 1999)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

アセトアルデヒドの 1997 年から 2001 年までの 5 年間の製造量、輸入量等は表 4-1 の通りである (通商産業省,1998-2000; 経済産業省, 2001-2002; 財務省, 2003)。

表 4-1　アセトアルデヒドの製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	435,835	414,099	414,679	401,055	371,701
輸入量	0	0	0	1	0
輸出量	8	7	10	5	1
国内供給量	435,827	414,092	414,669	401,051	371,700

(製造量: 通商産業省, 1998-2000; 経済産業省, 2001-2002; 輸出入量: 財務省, 2003)

4.2　用途情報

アセトアルデヒドの用途及びその使用割合は表 4-2 のとおりである　(製品評価技術基盤機構, 2003)。

アセトアルデヒドは、主として酢酸エチルの合成原料として使用される。その他ペンタエリスリトール、グリオキザール、ピリジン、ラクトニトリル、酢酸の合成原料や、防かび剤、防虫剤、薬品（写真現像用、医療用）、燃料配合剤、接着剤として使用される。

表 4-2　アセトアルデヒドの用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
酢酸エチルの合成原料	62
その他	38
合計	100

(製品評価技術基盤機構, 2003)

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 13 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, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、アセトアルデヒドは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 120 トン､公共用水域へ 67 トン排出され、廃棄物として 300 トン移動している。土壌への排出はない。また、届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 4 トン、移動体から 9,552 トンの排出量が推計されている。非対象業種、家庭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

2001 年度 PRTR データに基づき、アセトアルデヒドの対象業種別の環境媒体 (大気、水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-3 に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2003)。

表 4-3　アセトアルデヒドの届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)

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）[1]				
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌	排出計 [2]	割合 (%)
化学工業	102	58	0	0	300	1	0	0	161	84
プラスチック製品製造業	11	6	0	0	0	0	0	0	17	9
繊維工業	7	3	0	0	0	0	0	0	10	5
電気機械器具製造業	ー	ー	ー	ー	ー	1	1	0	2	1
合計 [2]	120	67	0	0	300	3	1	0	191	100

(製品評価技術基盤機構, 2003)
1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。
2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
ー: 届出なし又は推計されていない。

なお、2001 年のアセトアルデヒドの製造量及びその製造段階での排出原単位 (日本化学工業協会, 2002a) からアセトアルデヒドの製造段階における排出量は、大気へ 55 トン、水域へ 60 トンと推定される (製品評価技術基盤機構, 2004)。したがって、2001 年度 PRTR データに基づく届出対象業種からのアセトアルデヒドの排出量は、水域への排出に関しては製造段階からの排出が多いと考えられるが、大気への排出については、これらの情報からは判断できない。

b.　非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データに基づき、アセトアルデヒドの移動体からの排出を表 4-4 に整理した。その際、経済産業省及び環境省による排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、すべて大気への排出と推定した(製品評価技術基盤機構, 2004)。

アセトアルデヒドは、ガソリン、軽油などの燃料の不完全燃焼等により発生する。このため、推計はガソリンエンジン、ディーゼルエンジンを使用している自動車、二輪車、特殊自動車及び船舶について行われている。 (経済産業省, 環境省, 2003b)。

表4-4　アセトアルデヒドの移動体からの環境媒体別排出量 (トン/年)

	大気	水域	土壌
移動体 [1]	9,552	0	0

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) すべて大気への排出とした。

4.3.2　その他の排出源

2001 年度 PRTR データで推計対象としている以外のアセトアルデヒドの排出源として、アセトアルデヒドは、一般的に炭化水素の燃焼や光酸化により大気中に発生すると報告されている (IPCS,1995)。

また、たばこの煙からも１本あたり 0.87−1.37mg 排出すると報告されている(Hoffman et al, 1975)。なお、2001 年度には推計されていないが、2002 年度 PRTR データでは、届出外排出量として「たばこの煙に係わる排出量」が年間 535 トン排出されると推計されている（経済産業省，環境省，2004)。

その他、アセトアルデヒドは、アルコール飲料、食物系のジュース、精油、コーヒーといった食物中に微量存在していることが報告されている (IARC. 1999)。

室内における排出源については、厚生労働省の「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会　中間報告書　第８回～第９回のまとめ」において、家庭内における推定発生源として喫煙以外に建材等の接着剤や防腐剤があると推定されている。

4.4　排出経路の推定

アセトアルデヒドは、大部分が酢酸エチル等の合成原料として使用されているという用途情報がある。用途及び 2001 年度 PRTR データ等から判断すると、大気への主たる排出経路は、移動体による内燃機関の燃焼による排出であり、水域への主たる排出経路は、製造段階での排出と考えられる。また、室内環境における主たる排出経路は建材や家具等の接着剤を用いた製品等からの排出と考えられる。

アセトアルデヒドの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 9,674 トン、水域へ 69 トン排出されると推定した。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。

5. 環境中運命

5.1　大気中での安定性

a.　OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、アセトアルデヒドと OH ラジカルとの反応速度定数が 1.6×10^{-11} cm^3/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。OH ラジカル濃度を 5×10^5～1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は 0.5～1 日と計算される。

b.　オゾンとの反応性

対流圏大気中では、アセトアルデヒドとオゾンとの反応速度定数が 6.0×10^{-21} cm^3/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm^3 とした時の半減期は 5 年と計算される。

c.　硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では､アセトアルデヒドと硝酸ラジカルとの反応速度定数が 2.8×10^{-15} cm^3/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。硝酸ラジカル濃度を 2.4×10^8～2.4×10^9 分子/cm^3 (10～100 ppt) とした時の半減期は 2～20 日と計算される。

d.　直接光分解

アセトアルデヒドは 290 nm 以上の光を吸収する (U.S.NLM:HSDB, 2002) ので、大気環境中では直接光分解される可能性がある。

5.2　水中での安定性

5.2.1　非生物的分解性

アセトアルデヒドには加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない (US. NLM:HSDB, 2002)。アセトアルデヒドは、環境水中で酸化されることが考えられ (Environmental Canada, 2000)、生成物は酢酸が考えられる。

5.2.2　生分解性

アセトアルデヒドは、化学物質審査規制法に基づく好気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 4 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 80％であり、良分解性と判定されている。なお、溶存有機炭素 (DOC) 測定での分解率は 93％で、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 100％であった (通商産業省, 1980)。活性汚泥や下水中の微生物を用いた生分解性試験では、各種条件下で生分解されることが報告されている (Ludzack and Ettinger, 1960;, 1975; Speece, 1983; Thom and Agg)。

アセトアルデヒドは嫌気条件下でも生分解されることが報告されている (Chou and Speece, 1978)。

5.2.3　下水処理による除去

アセトアルデヒドの下水処理による除去については､調査した範囲内では報告されていない。

5.3　環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのアセトアルデヒドの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 6.5 時間で、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 5.3 日間と推算される (Lyman et al., 1990)。

また、アセトアルデヒドの環境水中での分解速度や揮散速度などは温度、風速、流速等の環境条件によって影響を受けるが、これらの要因全体を考慮した表流水中での半減期は 30～100 時間と推算されるとの報告もある (Mackay et al., 1995)。なお、アセトアルデヒドは水に混和し、蒸気圧は 99 kPa (20℃) と大きく、ヘンリー定数は 6.76 Pa･m^3/mol (25℃) である (3 章参照)。

以上及び 5.2 より、環境水中にアセトアルデヒドが排出された場合は、生分解により除去されると推定される。しかし、アセトアルデヒドの環境水からの揮散速度が大きくなるような状態では、揮散による除去も無視できないと考えられる。

5.4　生物濃縮性

アセトアルデヒドの生物濃縮係数 (BCF) の測定値は、調査した範囲内では報告されていない。しかし、アセトアルデヒドの BCF はオクタノール/水分配係数 log Kow の値–0.34 から 3.2 と計算されており (SRC: BcfWin, 2002)、水生生物への濃縮性は低いと推測される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

アセトアルデヒドの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1に示す。

細菌や原生動物での毒性が報告されており、最小値は、細菌では海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) の発光阻害を指標とした 30 分間 EC_{50} が 342 mg/L (Curtis et al., 1982)、原生動物では繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) の増殖阻害を指標とした 9 時間 EC_{50} が 44 mg/L (Sauvant et al., 1995) であった。

表 6-1 アセトアルデヒドの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 *Photobacterium phosphoreum* (海洋性発光細菌)	15	30 分間 EC_{50}	発光阻害	342 (n)	Curtis et al., 1982
原生動物 *Entosiphon sulcatum* (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 1)	増殖阻害	52 (n)	Bringmann, 1978
Uronema parduczi (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 1)	増殖阻害	57 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
Chilomonas paramaecium (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 1)	増殖阻害	82 (n)	Bringmann et al, 1980
Tetrahymena pyriformis (繊毛虫類)	28	9 時間 EC_{50}	増殖阻害	44 (n)	Sauvant et al., 1995

ND: データなし、(n): 設定濃度
1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC_5)

6.1.2 藻類に対する毒性

アセトアルデヒドの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のクラミドモナス及び海産珪藻のニッチアを用いた試験報告がある。クラミドモナスの光合成阻害を指標とした 2 時間 EC_5 は 23 mg/L (Brack and Frank, 1998)、ニッチアの 120 時間の EC_{50} (生長阻害) は 237～249 mg/L (Patrick et al., 1968) であった。前者については通常の生長阻害試験とは異なるエンドポイントが用いられている。

調査した範囲では、淡水及び海産種での生長阻害に関する NOEC の報告はなかった。

表 6-2　アセトアルデヒドの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/方式	温度(℃)	エンドポイント		濃度(mg/L)	文献
淡水						
Chlamydomonas reinhardti (緑藻、ｸﾗﾐﾄﾞﾓﾅｽ)	止水 閉鎖系	20	2 時間 EC_5	光合成阻害	23 (n)	Brack & Frank, 1998
海水						
Nitzschia linearis (珪藻、ﾆｯﾁｱ)	止水	22	120 時間 EC_{50}	生長阻害	237-249 (n)	Patrick et al., 1968

(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

6.1.3　無脊椎動物に対する毒性

アセトアルデヒドの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3に示す。

無脊椎動物に対するアセトアルデヒドの急性毒性については、淡水種として甲殻類のオオミジンコ、海水種として甲殻類のブラウンシュリンプとミシッドシュリンプを用いた試験報告がある。このうちオオミジンコの 48 時間 EC_{50} (遊泳阻害) は 48.3 mg/L (Randall and Knopp, 1980)、ミシッドシュリンプの 96 時間 LC_{50} は 27.4 mg/L (Carr, 1987) であった。なお、オオミジンコにおいて 4.7～7.0 mg/L の EC_{50} が報告されているが、これらの試験の詳細は不明である (Office of Pesticide Program, 2000)。

調査した範囲では、淡水及び海産種での長期毒性試験の報告はなかった。

表 6-3　アセトアルデヒドの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	生後 24 時間以内	止水	22	89.5-180	7.0-8.2	48 時間 EC_{50} 遊泳阻害	48.3 (n)	Randall & Knopp, 1980
		止水	ND	ND	ND	48 時間 EC_{50} 遊泳阻害	4.7-7.0 (n)	Office of Pesticide Program, 2000
海水								
Crangon crangon (甲殻類、ﾌﾞﾗｳﾝｼｭﾘﾝﾌﾟ、ｴﾋﾞｼﾞｬｺ科)	成体	半止水	15	ND	ND	48 時間 LC_{50}	> 100 (n)	Portmann & Wilson, 1971
Americamysis bahia (甲殻類、ﾐｼｯﾄﾞｼｭﾘﾝﾌﾟ、ｱﾐ科)	生後 48 時間以内	ASTM[1)] 止水 閉鎖系	20.5	塩分濃度: 32‰	7.98	96 時間 LC_{50}	27.4 (n)	Carr, 1987

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
1) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン

6.1.4　魚類に対する毒性

アセトアルデヒドの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4に示す。

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、ブルーギル、グッピー、ニジマス及びコイ科の一種 (*Leuciscus idus*) に関する急性毒性データ (96 時間) がある。アセトアルデヒドの揮発性を考慮した試験 (流水式あるいは半止水閉鎖系で試験用水中濃度を測定) において得られた信頼性の高い LC_{50} のうち、最小値は試験液中の平均測定濃度で示したファットヘッドミノーに対する 30.8 mg/L であった (Brooke et al., 1984)。なお、ブルーギル及びニジマスにおいて 2.1～2.2 mg/L の LC_{50} が報告されているが、これらの試験の詳細は不明である (Office of Pesticide Program, 2000)。

海水魚に関する試験報告では、ピンフィッシュの 24 時間 LC_{50} が 70 mg/L の報告がある (Daugherty and Garrett, 1951)。

調査した範囲では、淡水及び海産種での長期毒性の報告はなかった。

表 6-4　アセトアルデヒドの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度 (℃)	硬度 (mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
Pimephales promelas (ﾌｧｯﾄﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ)	17.5 mm 0.554 g 30 日齢	流水	23.9	53.0	7.6	96 時間 LC_{50}	30.8 (m)	Brooke et al., 1984
	17.5 mm 0.078 g 27-33 日齢	流水	21.6	46.6	7.1	96 時間 LC_{50}	37.2 (m)	Geiger et al., 1990
Poecilia reticulata (ｸﾞｯﾋﾟｰ)	2-3 か月齢	半止水閉鎖系	21-23	ND	ND	14 日間 LC_{50}	35 (m)	Deneer et al., 1988
Lepomis macrochirus (ﾌﾞﾙｰｷﾞﾙ)	5.3-7.2 cm 3.5-3.9 g	止水	18	ND	ND	96 時間 LC_{50}	53 (n)	Patrick et al., 1968
	ND	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	2.1 (m)	Office of Pesticide Program, 2000
Oncorhynchus mykiss (ﾆｼﾞﾏｽ)	ND	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	2.2 (m)	Office of Pesticide Program, 2000
Leuciscus idus (ｺｲ科の一種)	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC_{50}	124-140 (n)	Juhnke＆Luedemann 1978
海水								
Lagodon rhomboides (ﾋﾟﾝﾌｨｯｼｭ、ﾀｲ科)	57-113mm	止水	13.7-20.4	ND	ND	24 時間 LC_{50}	70 (n)	Daugherty ＆ Garrett, 1951

ND: データなし、(m): 測定濃度、(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

6.1.5　その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、アセトアルデヒドのその他の水生生物 (両生類等) に対する試験報告は得られていない。

6.2　陸生生物に対する影響

6.2.1　微生物に対する毒性

アセトアルデヒドは果物の腐敗の原因となる細菌やカビ類を駆除するために燻蒸剤として用いられる (Aharoni and Barkai-Golan, 1973; Aharoni and Stadelbacher, 1973; Yuen et al., 1995)。11 種の菌類の生育阻害及び致死の影響濃度は、540～357,000 mg/m^3 であり、そのうち最も感受性が高かったのは *Penicillium italicum* 及び *P. digitatum* であった。アセトアルデヒドの蒸気濃度 540 mg/m^3 に 5 日間暴露したとき、それぞれ 95 と 91%の生育阻害が観察された (Yuen et al., 1995)。

6.2.2　植物に対する毒性

アセトアルデヒド (54000～108,000 mg/m^3) に 4 時間暴露したとき、レタス (*Lactuca sativa*) に外葉の色の変化や壊死等が観察されたが、36,000 mg/m^3 では何ら影響はみられなかった (Aharoni et al., 1979; Stewart et al., 1980)。タマネギ、ニンジン、オオホナガアオゲイトウ及びトマト種子をアセトアルデヒドに 3 日間処理して発芽の影響を調べた実験において試験最高濃度の 1,520 mg/L でいずれも 50%以上の阻害が認められた (Baradow and Connic, 1988)。

6.2.3　動物に対する毒性

2 種のナメクジ *Arion hortensis* 及び *Agriolimax reticulatus* に対する 96 時間 LC_{50} は、それぞれ 8.91 mg/L と 7.96 mg/L であった (Henderson, 1970)。2 種のアブラムシ *Myzus persicae* 及び *Acythosiphon kondai* に対するアセトアルデヒドの影響が調べられ、*M. persicae* では 3,600 mg/m^3、*A. kondai* では 4,500 mg/m^3 濃度に暴露したときにはすべての成長段階で 100%の死亡がみられた (Aharoni et al., 1979)。

マガモとコリンウズラを用いてアセトアルデヒドに 8 日間暴露して死亡を調べた結果、LC_{50} はそれぞれ 5000 ppm 超及び 808 ppm であった (Office of Pesticide Program, 2000)。

6.3　環境中の生物への影響 (まとめ)

アセトアルデヒドの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害などを指標に検討が行われている。水生生物に対する長期毒性試験の報告は、調査した範囲では得られなかった。また、アセトアルデヒドは水中で分解されやすく、揮発性も高いが、魚類を除くと大部分の毒性試験報告は設定濃度によって算出されている。

微生物に関しては、細菌や原生動物などの報告があり、最小値は、細菌では海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) の発光阻害を指標とした 30 分間 EC_{50} が 342 mg/L、原生動物では繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) の増殖阻害を指標とした 9 時間 EC_{50} が 44 mg/L (Sauvant et al., 1995) であった。

藻類の生長阻害試験では、海産珪藻 (*Nitzschia linearis*) に対する 120 時間 EC_{50} (生長阻害) は、237～249 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種としてオオミジンコ、海産種としてブラウンシュリンプとミシッドシュリンプを用いた報告がある。このうちオオミジンコの 48 時間 EC_{50} (遊泳阻害) は 48.3 mg/L、ミシッドシュリンプの 96 時間 LC_{50} は 27.4 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、両種に対して有害性を示す。

魚類の急性毒性は、淡水魚ではファットヘッドミノー、ブルーギル、グッピー、ニジマス及びコイ科の一種 (*Leuciscus idus*) に関するデータ (96 時間) がある。アセトアルデヒドの揮発性を考慮した試験で求めた信頼性の高い LC_{50} の最小値は、試験液中の平均測定濃度で示したファットヘッドミノーに対する 30.8 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。海水魚に対する急性毒性に関しては、ピンフィッシュを用いた試験結果が唯一報告されており、24 時間 LC_{50} は 70 mg/L であった。

陸生生物に関しては、菌類、植物、無脊椎動物、鳥類などの試験報告がある。そのうち菌類に対して最も影響を示し、さらに菌類のうち最も感受性が高かったのは *Penicillium italicum* 及び *P. digitatum* であった。アセトアルデヒドの蒸気濃度 540 mg/m^3 に 5 日間暴露したとき、それぞれ 95 と 91%の阻害が観察された。

以上から、アセトアルデヒドの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC_{50} の 27.4 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

アセトアルデヒドは血液中のエタノールが肝臓のアルコール脱水素酵素 (ADH) によって分解された中間代謝物でもある。アセトアルデヒドは更にアセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により分解されて酢酸になり、最終的には二酸化炭素と水に分解される。

a. 吸収

アセトアルデヒドは肺及び消化管を通して吸収されるが、適切な定量的研究はされていない。経皮吸収の可能性も考えられる (IPCS, 1995)。

b. 分布

ヒトにおいて、ボランティア 8 名に 100～800 mg/m^3 のアセトアルデヒドを口から吸入暴露または鼻から吸入暴露した実験で、暴露量の 45～70%が気道中に保持されていた (Egle, 1970)。

SD ラットに 1 時間吸入暴露した実験で、アセトアルデヒドは血液、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、心筋、骨格筋に分布していたが、代謝が速いために、肝臓での濃度は比較的低かった (Hobara et al., 1985; Watanabe et al., 1986)。

また、アセトアルデヒドが胎盤を介して胎児循環系に入る可能性も示唆されている。妊娠 10 日目の ICR マウスにアセトアルデヒド 200 mg/kg を腹腔内投与した実験で、2 時間後に胎児に検出された。また、エタノール 79 mg/kg を腹腔内投与すると、投与 12 時間後に低濃度、もしくは検出限界付近の濃度で胎児にアセトアルデヒドが検出された (Blakley and Scott, 1984b)。

雌雄 Wistar ラットにエタノール 4,500 mg/kg を経口投与した実験で、生成されたアセトアルデヒドは血液と脳間質液へ分布することが立証された (Westcott et al., 1980)。

アルコール摂取後の血中アセトアルデヒドの分布はそのほとんどが赤血球に認められ、赤血

球中の濃度は血漿の約 10 倍で血球移行性が高いことが示されている (Baraona et al., 1987)。

c. 代謝

アセトアルデヒドは肝臓、鼻粘膜に存在するニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) 依存性アセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により分解されて酢酸になり、最終的には二酸化炭素と水に分解される (Brien and Loomis, 1983)。

東洋人の約 40%はミトコンドリアの ALDH2 が不活性であり、このことはアルコール不耐症と関係する。ヒト、ラット、シリアンハムスターの肝臓のミトコンドリア ALDH は互いによく似た酵素反応動力学的性質を持っている一方、細胞質内 ALDH については、ヒトでの ALDH1 の Km 値は約 180 μM であるのに対し、ラット、シリアンハムスターはそれぞれ 15 μM、12 μM である (Klyosov et al., 1996)。ヒト肝臓ではミトコンドリアの ALDH のみが生理学的濃度でアセトアルデヒドを酸化するが、げっ歯類ではミトコンドリアと細胞質内の ALDH がアセトアルデヒドの代謝に関与する (IARC, 1999)。

ヒトでは吸入暴露の後、高い割合で気道へ保持されるため、アセトアルデヒドの主な代謝はチオール (システイン、グルタチオン) との共役に関与し、続いてヘミメルカプタールやチアゾリジン中間体が生成される。尿中にチオエーテルとジスルフィドも排泄されるが、ほとんどは ALDH2 により代謝されて酢酸になり、最終的には二酸化炭素と水に分解される。(Brien and Loomis, 1983; Cederbaum and Rubin, 1976; Hemminki, 1982; Nicholls et al., 1992; Sprince et al., 1974)。

アセトアルデヒド (純度 99%) をリボヌクレオシドとデオキシリボヌクレオシドとをインキュベートすると、シトシン-またはプリン含有ヌクレオシドと付加体を形成しアセトアルデヒド-グアノシン付加体のひとつは *N*2-エチルグアノシンであることが示された (Hemminki and Suni, 1984)。

d. 排泄

ウサギにアセトアルデヒド 0.5～5%溶液を静脈内投与した実験で、7～10 mg/分の速度で代謝物が排泄された (Hald and Larsen, 1949)。

ラットにアセトアルデヒド 6.2 mmol (273 mg) を単回腹腔内投与した実験で、含硫代謝物が尿中に有意に増加していた (約 100%) (Hemminki, 1982)。

イヌにアセトアルデヒド 600 mg/kg を経口投与した実験で、尿中の未変化体アセトアルデヒドの排泄はみられなかった (Booze and Oehme,1986)。

7.2 疫学調査及び事例

アセトアルデヒドの疫学調査及び事例を表 7-1に示す。

アセトアルデヒド蒸気は、咳や、鼻、喉、目に灼熱痛を引き起こすと報告されている。液体アセトアルデヒドの暴露は灼熱痛、流涙、かすみ目を引き起こす。皮膚への長時間の暴露により紅斑ややけどが引き起こされ、繰り返しの暴露により一次刺激又は感作性による皮膚炎が引き起こされる可能性がある (Proctor and Hughes, 1978)。

ヒトボランティア 12 名にアセトアルデヒドを 50 ppm (90 mg/m^3)、15 分間蒸気暴露した実験

で、眼に対する軽度の刺激がみられた (Silverman et al., 1946)。

アセトアルデヒド 200 ppm (360 mg/m^3) を 15 分間暴露されたヒトにおいて、一過性の結膜炎がみられた (Proctor and Hughes, 1978)。

アセトアルデヒド 134 ppm (241 mg/m^3) を 30 分間暴露された男性 14 名 (18～45 歳) 全員に、軽度の呼吸器への刺激がみられた (Sim and Pattle, 1957)。

アセトアルデヒド 5%を 20.6～82.4 mg/分で 36 分間までヒト被験者に静脈内投与した実験で、心拍数、呼吸数、死腔の増加、肺胞気二酸化炭素レベルの減少がみられた。これらの兆候はジスルフィラム (ALDH の阻害剤) の投与後にエタノールを摂取した被験者にみられるものと質的、量的に似ている (Asmussen et al., 1948)。

アセトアルデヒド蒸気の知覚の閾値は 0.2 μ g/m^3 未満であると報告されている (Ruth, 1986)。

アセトアルデヒドの偶発的な暴露により、頭痛、昏睡、目、皮膚、呼吸器、喉の刺激、気管支炎、肺水腫、運動麻痺、死亡がみられている (U.S. NRC, 1981)。

アセトアルデヒド 75%水溶液でパッチテストを行った東洋系ボランティア 12 名中全員に、皮膚の刺激 (紅斑) がみられた (Wilkin and Fortner, 1985)。

ALDH2 遺伝子型と食道がんの関係を解析する目的で、2 つの症例対照研究が実施された。第一の研究は、慢性アルコール中毒患者を対象とした研究で、A 病院で 1991～95 年に食道がんと診断された 40 名の男性慢性アルコール中毒患者を症例、1991 年に同病院に入院していた慢性アルコール中毒患者をランダムに 55 名選択して対照とした症例対照研究である。慢性アルコール中毒食道がん患者の ALDH2 *1/*1、ALDH2 *1/*2 の人数は 19 名、21 名、対照群では 48 名、7 名であり、ALDH2 *1/*2 の ALDH2 *1/*1 に対するオッズ比は 7.6 (95%信頼区間 2.8 - 20.7) と有意であった。第二の研究は、非慢性アルコール中毒患者を対象とした研究で、B 病院で食道がんと診断された 29 名の男性飲酒者を症例、A 病院男性職員飲酒者 28 名を対照とした症例対照研究である。飲酒者食道がん患者の ALDH2 *1/*1、ALDH2 *1/*2 は各々8 名、21 名、対照群は 23 名、5 名で、オッズ比は 12.1 (95%CI 3.4-42.8) と有意であった。以上より、ALDH2 *2 アリルは食道がん発生の強いリスクであり、血中アセトアルデヒド高値が食道がん発生に重要な役割を果たすことが強く示唆された (Yokoyama et al., 1996a)。

1,000 人の日本人アルコール中毒患者に食道上部ヨード染色を含む内視鏡検査を実施し、飲酒、喫煙、ALDH2 多型との関連が分析された。53 名が組織学的にがんと確定診断され、36 名が食道扁平上皮がん、16 名が胃腺がん、１名が胃印環細胞がん、9 名が鼻咽頭喉頭扁平上皮がん、１名が十二指腸腺がんであった。食道がん患者中 8 名に重複がんがあった。がん患者と非がん患者に、年齢、飲酒量、飲酒期間に差はなかったが、強い酒 (ウィスキーまたは焼酎)、多量喫煙 (50 pack-year 以上) はリスクを増大させていた。ALDH2 *1/*2 型の保有率は食道がんで 19/36 (52.8%)、鼻咽頭喉頭がんで 5/9 (55.6%)、重複がんで 7/8 (87.5%) であり、非がん患者 80/655 (12.2%) と比較して有意に高率であった。以上より、喫煙、高濃度の酒、遺伝子型は３つのリスクファクターと考えられた (Yokoyama et al., 1996b)。

ALDH2 多型とがんの関連を研究するために、日本人アルコール中毒非がん患者 487 名、同がん患者 237 名 (鼻咽頭喉頭がん 34, 食道がん 87, 胃がん 58, 大腸がん 46, 肝細胞がん 18, 肺がん 7, その他のがん 9, 重複がん 19) のリンパ球 DNA の ALDH2 多型が検索された。非がん患者の ALDH2*2 アリル保有頻度は 9%であり、鼻咽頭喉頭がん患者で 52.9%、食道がん患者で

52.9%、 胃がん患者で 22.4%、大腸がん患者で 21.7%と有意に高率であり、鼻咽頭喉頭がん・胃がんに随伴する食道がんで患者では 78.6%であった。年齢、飲酒、喫煙調整後の ALDH2*2 アリル保有のオッズ比は、鼻咽頭喉頭がん 11.14 (95%CI 5.09-24.36)、食道がん 12.50 (7.23-21.61)、胃がん 3.49 (1.64-7.44)、 大腸がん 3.35 (1.51-7.45)、 肺がん 8.20 (1.27-53.15)、 鼻咽頭喉頭がん・胃がんに随伴する食道がん 54.20 (11.51-255.23) と有意であったが、肝細胞がん (オッズ比 0.71) やその他のがんでは有意ではなかった。この結果は、アセトアルデヒドが上部消化管以外の部位の発がんに対しても役割を果たしていることを示している (Yokoyama et al., 1998)。

ALDH2 多型、飲酒と肝細胞がんの関連を調査する目的で、1993～1994 に兵庫県南部 20 病院の日本人 102 名の肝細胞がん患者 (男性 85, 女性 17) を症例、性、年齢、居住地域を考慮した 125 名を対照 (男性 101、女性 24) とした hospital-based 症例対照研究が実施された。飲酒量については、one-drink を 15 ml の純エタノール換算飲酒とし、最近 30 年の飲酒について一日あたりの drinks×年数をアルコール累積量とした。年齢・喫煙調整後の多累積飲酒者 (40 drinks/day ×year) のオッズ比は 2.7 (95% CI 1.3-5.5) であったが、ALDH2 多型とは関連しなかった (adjusted OR 1.1; 95%CI 0.6-2.1)。同様に、ALDH2 多型も関連なかった (adjusted OR 0.8; 95%CI 0.5-1.5)。本研究結果からは、肝細胞がんについてはアセトアルデヒドの関与は支持されず、アルコール多飲が直接肝細胞がん発生に関与していることを示唆した (Takeshita et al., 2000)。

表 7-1　アセトアルデヒドの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
ボランティア 12 名	蒸気暴露	50 ppm (90 mg/m^3)	眼に対する軽度の刺激	Silverman et al.,1946
ND	15 分間	200 ppm (360mg/m^3)	一過性の結膜炎	Proctor & Hughes,1978
男性 14 名 (18-45 歳)	30 分間	134 ppm (241mg/m^3)	軽度の呼吸器への刺激	Sim & Pattle,1957
ND	36 分間まで、静脈内注射	5%水溶液、20.6-82.4 mg/分	心拍数、呼吸数、死腔の増加、肺胞気二酸化炭素レベルの減少	Asmussen et al.,1948
ND	ND	ND	アセトアルデヒド蒸気の知覚の閾値は 0.2 μ g/m^3 未満	Ruth, 1986
ND	偶発的な暴露	ND	頭痛、昏睡、目、皮膚、呼吸器、喉の刺激、気管支炎、肺水腫、運動麻痺、死亡	U.S. NRC, 1981
東洋系ボランティア 12 名	パッチテスト	75%溶液	皮膚の刺激 (紅斑)	Willkin & Foetner, 1985
慢性アルコール中毒患者 男性 食道がん　40人 対照　55人	症例対照研究 ①		ALDH遺伝子型と食道がんの関係解析 遺伝子型　ALDH2*1/*1　ALDH2*1/*2　オッズ比 (*2/ *1) 対照　48/55　7/55 食道がん患者　19/40　21/40　7.6 (95%信頼区間 2.8-20.7) オッズ比は有意。	Yokoyama et al., 1996a

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
非慢性アルコール中毒患者 男性 食道がん 29人 対照　28人	症例対照研究 ②		ALDH遺伝子型と食道がんの関係解析 遺伝子型　ALDH2*1/*1　ALDH2*1/*2　オッズ比 (*2/ *1) 対照　23/28　5/28 食道がん患者　8/29　21/29　12.1 (95%信頼区間 3.4-42.8) オッズ比は有意。 結論: 研究①と②の結果、ALDH2*1/*2 アリルは食道がん発生の強いリスク因子。血中アセトアルデヒドの高値が食道がん発生に関与を強く示唆。	
アルコール中毒患者 1,000人: がん患者 (確定診断) 53人 非がん患者 655 人	症例対照研究		ALDH2多型と食道がんの関係解析 がん患者　ALDH2*1/*2保有 (人)　(人) 食道扁平上皮がん　36　19 食道がんと重複がん　8　7 胃腺がん　16　－ 胃印環細胞がん　1　－ 鼻咽頭喉頭扁平上皮がん　9　5 十二指腸腺がん　1　－ 非がん患者　655　80 ALDH2*1/*2保有率は、食道がん、鼻咽頭喉頭がん、重複がんで有意。 結論: ALDH2*1/*2 アリルは食道がん、鼻咽頭喉頭がん発生の強いリスク因子。解析結果から、他に喫煙、高濃度の酒もリスク因子と示唆。	Yokoyama et al., 1996b
アルコール中毒患者: がん患者 237人 非がん患者 487 人	症例対照研究		ALDH2多型とがんの関係解析 がん患者　ALDH2*1/*2　オッズ比 (人)　保有率(%)　(95%信頼区間) 鼻咽頭喉頭がん　34　52.9　11.14(5.09-24.36) 食道がん　87　52.9　12.50(7.23-21.61) 胃がん　58　22.4　3.49 (1.64-7.44) 大腸がん　46　21.7　3.35 (1.51-7.45) 肝細胞がん　18　－　0.71 肺細胞がん　7　－　8.20(1.27-53.15) 重複がん　19　78.6　54.20(11.51-255.23) その他のがん　9　－　－ 非がん患者　－　9 ALDH2*1/*2保有率は、食道がん、鼻咽頭喉頭がん、重複がんで有意。 結論: ALDH2*1/*2 アリルは食道がん、鼻咽頭喉頭がん発生の強いリスク因子。解析結果から、他に喫煙、高濃度の酒もリスク因子と示唆。	Yokoyama et al., 1998
肝細胞がん患者: 102人 男性　85人 女性　17人 対照: 125人 男性 101人	症例対照研究		ALDH2多型、飲酒、肝細胞がんの関係解析 肝細胞がん患者　オッズ比 (95%信頼区間) 多累積飲酒(年齢/喫煙調整)　2.7　(1.3-5.5) ALDH2多型　1.1　(0.6-2.1) ALDH2多型　0.8　(0.5-1.5)	Takeshita et al., 2000

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
女性　24 人			結論: 肝細胞がん発生は ALDH2 多型と関連せず、アルコール多飲との関与を示唆。	

ND:データなし

7.3　実験動物に対する毒性

7.3.1　急性毒性

アセトアルデヒドの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2に示す (Appelman et al., 1982; Booze and Oehme, 1986; Feron and De Jong, 1971; Kruysse et al., 1975; O'Shea and Kaufman, 1979; Skog, 1950; Smyth et al., 1951; Sprince et al., 1974; Truitt and Walsh, 1971; U.S. NRC, 1981)。

ラットにアセトアルデヒドを経口投与した実験での LD_{50} は 660～1,930 mg/kg (Smyth et al., 1951; Sprince et al., 1974)、4 時間吸入暴露した実験での LC_{50} は 13,100 ppm (24,000 mg/m^3) であると報告された (Appelman et al., 1982)。

主な一般症状として、中枢神経系の抑制、呼吸数の減少、心拍数の増加、血圧の上昇、肺浮腫及び蛋白尿がみられた (Environment Canada, Health Canada, 2000)。

表 7-2　アセトアルデヒドの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ハムスター	ウサギ	イヌ
経口LD_{50} (mg/kg)	1,230	660 1,930	ND	ND	＞600
吸入LC_{50} (ppm)	ND	13,100 (24,000 mg/m^3) (4時間) 20,200 (3,7000 mg/m^3) (0.5時間)	17,000 (31,000 mg/m^3)	ND	ND
経皮LD_{50} (mg/kg)	560	640	ND	ND	ND
静脈内LD_{50} (mg/kg)	165	ND	ND	ND	ND
腹腔内LD_{50} (mg/kg)	500	ND	ND	ND	ND
気管内LD_{50} (mg/kg)	ND	ND	96.1	ND	ND

ND: データなし

7.3.2　刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、実験動物での皮膚または眼に対する信頼できる刺激性試験の報告はない。詳細なデータは不明であるが、ウサギの皮膚に 0.5 mg を適用した場合に中等度の刺激性が、また、ウサギの眼に 0.04 mg を適用した場合に強度の刺激性を示したとの報告がある (Union Carbide, 1963)。

また、反復投与毒性試験において、投与部位に刺激性に起因する症状がみられており (7.3.4

参照)、さらに吸入実験においてマウス及びラットの上部呼吸器に刺激性を示したと報告されている (Babiuk et al., 1985; Cassee et al., 1996; Steinhagen and Barrow, 1984) ことから、胃、鼻、気道の粘膜に刺激性を有すると考えられる。。

7.3.3 感作性

調査した範囲内では、実験動物に対する感作性に関する報告はない。

7.3.4 反復投与毒性

アセトアルデヒドの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-3に示す。

a. 経口投与

雌雄 Wistar ラットにアセトアルデヒドを 0、25、125、675 mg/kg/日の用量で 4 週間経口投与 (飲水) した実験で、雌雄 675 mg/kg/日で軽度から中程度の前胃の限局性角化亢進がみられており、NOAEL は 125 mg/kg/日としている (Til et al., 1988)。

ラットにアセトアルデヒドの 0、0.05% (0、40 mg/kg/日相当量) 溶液を 6 か月間経口投与 (飲水) した実験で、0.05%溶液で肝臓におけるコラーゲン合成量の増加がみられているが (Bankowski et al., 1993)、その毒性学的意義は不明である (IPCS, 1995)。

b. 吸入暴露

ICR マウスにアセトアルデヒドを 0、324 mg/m^3 (0、180 ppm) の用量で 3 時間/日、5 日間吸入暴露した実験で、324 mg/m^3 で肺胞マクロファージのバクテリア殺菌活性は 11.2%減少したが、連鎖球菌感染による死亡率に差はみられなかった (Aranyi et al., 1986)。

急に血中アセトアルデヒドが高濃度になると迷走神経系の反射を引き起し、その結果呼吸阻害や死亡がみられている。雄 SD ラットに、750 mg/m^3 の濃度で吸入暴露を開始し、最終暴露前数日は 2,500 mg/m^3 まで段階的に暴露濃度を上げていった 22 日間暴露実験では、死亡はみられなかった。その原因は、代謝酵素の誘導が起こって、アセトアルデヒドが速やかに代謝され、血中濃度の急激な増加がなかったためであると考えられている (Lamboeuf et al., 1987; Latge et al., 1987)。

雌雄 Wistar ラットにアセトアルデヒドを 0、400、1,000、2,200、5,000 ppm (0、720、1,800、3,950、9,000 mg/m^3) の用量で 6 時間/日、5 日/週、4 週間吸入暴露した実験で、雄 1,000 ppm 以上及び雌 5,000 ppm で体重の増加抑制、5,000 ppm では雌雄で肝臓の相対重量減少、雄で肺の相対重量増加、雌雄 2,200 ppm 以上で死亡率の増加、病理組織学的検査においては 400 ppm 以上で鼻粘膜の変性、2,200 ppm 以上で鼻粘膜の変性に加え、過形成及び異形成がみられた。LOAEL は 400 ppm (720 mg/m^3) と報告されている (Appelman et al., 1982)。

雄 Wistar ラットに以下の条件で、アセトアルデヒドを 6 時間/日、5 日/週、4 週間吸入暴露した。暴露は、① 設定濃度として 0、150、500 ppm (0、270、900 mg/m^3) の用量で、6 時間連続暴露、② 同用量で 3 時間暴露+1.5 時間暴露休止+3 時間暴露、③ 0、110、500 ppm で 3 時間暴露 +1.5 時間暴露休止+3 時間暴露、暴露時間中に各 4 回、計 8 回 5 分間の高濃度暴露 (設定濃度の 6 倍) を行った。その結果、①の条件下の 500 ppm で、上述した実験 (Appelman et al., 1982) の 400 ppm でみられたと同様な嗅上皮の変性がみられた。また、②の条件下でも 500 ppm で嗅

上皮の変性がみられた。5 分間、8 回の高濃度暴露を伴った ③の条件下の 500 ppm では体重の増加抑制がみられた。著者らは①の実験から NOAEL を 150 ppm (270 mg/m^3) としている (Appelman et al., 1986)。

雄 Wistar ラットにアセトアルデヒドを 0、243 ppm (0、437 mg/m^3) の用量で 8 時間/日、5 日/週の頻度で 5 週間吸入暴露した実験で、243 ppm で嗅上皮の過形成、鼻粘膜の炎症、肺機能検査における残気量、機能的残気量の増加、遠位気道の損傷がみられた (Saldiva et al., 1985)。

エタノールの反復投与による毒性は代謝物のアセトアルデヒドがタンパク質と結合することやモノアミン、膜リン脂質と反応することで生じる。エタノールに対する耐性は膜成分の変化と膜の流動性の変化が原因で、アセトアルデヒドが関与していると考えられている。エタノール耐性と膜の生化学的変化の関係で、ラットをアセトアルデヒドの比較的高濃度 (750～13,230 mg/m^3) に短期間暴露した実験で、脳内シナプトソーム膜のリン脂質分画の変化 (*L*-α-ホスファチジルセリンの増加)、モノアミンオキシダーゼ及び Na^+,K^+-ATPase 活性の上昇がみられた (Ortiz et al., 1974; Shiohara et al., 1985; Latge et al., 1987; Roumec et al., 1988)。

ハムスターにアセトアルデヒドを 0、390、1,340、4,560 ppm (0、700、2,400、8,200 mg/m^3) の用量で 6 時間/日、5 日/週の頻度で 13 週間吸入暴露した実験で、1,340 ppm 以上で気管の限局性過形成、異形成、4,560 ppm で体重の増加抑制、鼻炎、鼻滲出液、流涎、肺、心臓の相対重量の増加、上皮下腺、鼻甲介の重度の変性、過形成、異形成、喉頭、気管、肺の限局性過形成、異形成がみられた (Kruysse et al., 1975)。

c. 静脈内投与

ラットにアセトアルデヒドを 24～26 mg/kg/日の用量で 20 日間静脈内投与した実験で、脳内のサルソリノール濃度の上昇がみられた (Myers et al., 1985)。エタノールは 5-ヒドロキシインドール酢酸の尿中排泄を減少させる。アセトアルデヒドと ALDH 活性の関係で、*in vitro* の実験においても大脳皮質神経細胞や脳ミクロソーム精製物での 5-ヒドロキシインドールアセトアルデヒドの酸化阻害等の生化学的変化がみられた (Cederbaum and Rubin, 1977; Kuriyama et al., 1987; Lahti and Majchrowicz, 1969)。

以上の結果より、アセトアルデヒドの反復投与毒性では、ラットにアセトアルデヒド 675 mg/kg/日を 4 週間経口 (飲水) 投与した実験で、わずかであるが前胃の角化亢進がみられ、最も低い NOAEL は 125 mg/kg/日であった。また、ラット及びハムスターへの吸入暴露での標的組織は上気道で、呼吸器系の上皮に対する傷害がみられた。影響がみられる最低濃度は、ラットでは 4 週間の暴露で LOAEL は 400 ppm (720 mg/m^3) であり、NOAEL は 150 ppm (270 mg/m^3) であった。ハムスターにおいては、呼吸器への影響に対する NOAEL は、13 週間暴露で 390 ppm (700 mg/m^3) であった。

表 7-3 アセトアルデヒド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 Wistar 雌雄	経口投与 (飲水)	4週間	0、25、125、675 mg/kg/日相当	0 mg/kg/日 雄: 前胃の限局性角化亢進 (軽微, 3/20; 軽度, 1/20)	Til et al., 1988

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
				雌: 前胃の限局性角化亢進 (軽微, 6/20) 25、125 mg/kg/日 雌雄とも異常なし 675 mg/kg/日 雄: 前胃の限局性角化亢進 (軽度から中等度, 8/10) 雌: 前胃の限局性角化亢進 (軽度から中等度, 8/10) LOAEL: 675 mg/kg/日 NOAEL: 125 mg/kg/日	
ラット	経口投与 (飲水)	6か月間	0、0.05% (0、40 mg/kg/日相当)	0% 異常なし 0.05% 肝臓におけるコラーゲン合成量の増加	Bankowski et al., 1993
マウス ICR 4-5 週齢 各 17-18 匹/群	吸入暴露	5 日間 3 時間/日	0、324 mg/m^3 (0、180ppm)	0 mg/m^3 異常なし 324 mg/m^3 肺胞マクロファージのバクテリア殺菌活性 11.2%減少 連鎖球菌感染による死亡率に変化なし	Aranyi et al., 1986
ラット SD 雄 週齢不明 6 匹/群	吸入暴露	22 日間	750-2,500 mg/m^3	段階的に暴露濃度を上げたが死亡なし。 原因について代謝酵素の誘導が起こったためと著者は考察。	Lamboeuf et al., 1987; Latge et al., 1987
ラット Wistar 雌雄 各 10 匹/群	吸入暴露	4 週間 6 時間/日 5 日/週	0、400、1,000、2,200、5,000 ppm (0、720、1,800、3,950、9,000 mg/m^3)	0 ppm 異常なし 400 ppm 鼻粘膜の変性 1,000 ppm 鼻粘膜の変性 雄: 体重増加抑制 2,200 ppm 鼻粘膜の変性、過形成、異形成、死亡率の増加 雄: 体重増加抑制 5,000 ppm 鼻粘膜の変性、過形成、異形成、死亡率の増加 雄: 体重増加抑制、肺相対重量増加、肝臓相対重量減少 雌: 体重増加抑制、肝臓相対重量減少 LOAEL: 400 ppm (720 mg/m^3)	Appelman et al., 1982
ラット Wistar 雄 10 匹/群	吸入暴露	4 週間 6 時間/日 5 日/週	0、150、500 ppm (0 、 270 、 900 mg/m^3)で ① 6 時間連続暴露/日 ② 3 時間暴露+1.5 時間暴露休止+3 時間暴露/日 0、110、500 ppm で ③ 3 時間暴露	① 6 時間連続暴露/日 500 ppm: 嗅上皮の変性 NOAEL: 150 ppm (270 mg/m^3) ② 3 時間暴露+1.5 時間休止+3 時間暴露/日 500 ppm: 嗅上皮の変性 ③ 3 時間暴露+1.5 時間+3 時間暴露/日、暴露時間中に各 4 回、計 8 回 5 分間の高濃度暴露 (基底濃度の 6 倍) 500 ppm: 刺激、興奮、体重増加抑制	Appelman et al., 1986

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
			+1.5 時間暴露休止+3 時間暴露/日、暴露時間中各 4 回、計 8 回 5 分間の高濃度暴露 (基底濃度の 6 倍)		
ラット Wistar 雄 12 匹/群	吸入暴露	5 週間 8 時間/日 5 日/週	0、243 ppm (0、437 mg/m^3)	0 ppm 異常なし 243 ppm 嗅上皮の過形成、鼻粘膜の炎症、肺機能検査における残気量、機能的残気量の増加、遠位気道の損傷	Saldiva et al., 1985
シリアンハムスター 20 匹/群	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週、	0、390、1,340、4,560 ppm (0、700、2,400、8,200 mg/m^3)	0、390 ppm 異常なし 1,340 ppm 気管の限局性過形成、異形成 4,560 ppm 体重の増加抑制、鼻炎、鼻滲出液、流涎、肺、心臓相対重量の増加、上皮下腺、鼻甲介の重度の変性、過形成、異形成、喉頭、気管、肺の限局性過形成、異形成 LOAEL: 1,340 ppm NOAEL: 390 ppm	Kruysse et al., 1975
ラット	静脈内投与	20 日間	24-26 mg/kg/日	脳内のサルソリノール濃度の上昇	Myers et al., 1985

7.3.5　生殖・発生毒性

アセトアルデヒドの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-4に示す。

雌CFLPマウスの妊娠7～9日目にアセトアルデヒド 1、2 % (約31、62 mg/kg/日) を静脈内投与した実験で、胎児に用量依存的な吸収胚増加、体重減少/神経管閉鎖障害、奇形 (詳細記載なし) がみられた (O'Shea and Kaufman, 1979, 1981)。

雌C57BL/6Jマウスの妊娠7、8、9又は10日目にアセトアルデヒド320 mg/kg (4 %水溶液) を単回腹腔内投与した実験で、妊娠7、8日目投与群で外脳症、下顎及び上顎の低形成、妊娠9、10日目投与群で多肢、外反足がみられた (Webster et al., 1983)。

雌ICRマウスの妊娠10日目にアセトアルデヒド200 mg/kg (0.69 %水溶液) を2時間おきに5回腹腔内投与した実験で、胎児に影響はみられなかった (Blakley and Scott, 1984a)。

雌CFラットの妊娠10、11又は12日目に単回又は10～12日目にアセトアルデヒド 0、50、75、100 mg/kg/日を腹腔内投与した実験で、50 mg/kg以上で吸収胚、奇形 (浮腫、小頭、小顎、外脳症、水頭症)、発育遅延、体重、胎盤重量減少がみられた (Sreenathan et al., 1982)。

雌SDラットの妊娠6～18日目にアセトアルデヒド200 mg/kg/日 (3 %水溶液) を経口投与した実験で、胎児骨格に影響がみられた (Fadel et al., 1990)。本評価では経口投与のLOAELを200 mg/kg/日と判断した。

以上の結果から、アセトアルデヒドの生殖・発生毒性試験ではいずれの投与経路においても胎児への影響がみられ、マウスでは静脈内投与では31 mg/kg/日、腹腔内投与では320 mg/kgで胎児に奇形、ラットでは経口投与で200 mg/kg/日で胎児骨格に影響がみられ、腹腔内投与では50 mg/kg/日で奇形がみられた。

表 7-4　アセトアルデヒドの生殖・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 雌	経口投与	妊娠6-18日目 妊娠20日開腹	0、200 mg/kg/日	F_0:記載なし F_1:骨格に影響(具体的記載なし) LOAEL：200 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Fadel & Perasud, 1990
マウス CFLP 雌 7-11匹	静脈内投与	妊娠7-9日目 10又は19日 開腹	0、1、2%(V/V)(約31、62 mg/kg/日)	F_0:影響なし NOAEL：62 mg/kg/日 F_1:用量依存的吸収胚増加、体重減少 2.0 %;神経管の閉鎖障害、奇形(頭部及び尾部)	O'Shea & Kaufman, 1979, 1981
マウス 雌 C57BL/6J 4-14匹	腹腔内投与	妊娠7、8、9又は10日目の1日 18日開腹	320 mg/kg	F_0:記載なし F_1: 妊娠 7、8 日投与群；外脳症、下顎及び上顎の低形成 妊娠 9、10 日投与群；多肢、外反足	Webster et al., 1983
マウス ICR 雌 8匹	腹腔内投与	妊娠10日目の1日 18日開腹	0.69%の 200 mg/kg を 2 時間おきに 5 回	F_0:記載なし F_1:影響なし	Blakley & Scott, 1984a
ラット CF 雌 対照群13匹 投与群5-10匹	腹腔内投与	妊娠10、11または12日目の1日又は10-12日 妊娠21開腹	0、50、75、100 mg/kg/日	F_0:影響なし NOAEL：50 mg/kg F_1: 10 日投与 50 mg/kg 以上；吸収胚、胎児体重、胎盤重量減少 100 mg/kg；合指、白内障 11 日投与 50 mg/kg 以上；吸収胚, 胎児体重、胎盤重量減少 75 mg/kg；水頭症、外脳症、合指、白内障 100 mg/kg；白内障 12 日投与 50 mg/kg；合指、耳介低位、白内障 50 mg/kg 以上；吸収胚、胎児体重、胎盤重量減少 75 mg/kg；合指、耳介低位、小顎、出血、水頭症, 白内障 100 mg/kg；合指、耳介低位、小顎、出血、水頭症、浮腫, 白内障 10-12 日投与 50 mg/kg/日；合指、耳介低位、小顎、小頭症、出血、浮腫, 白内障 50 mg/kg/日以上；吸収胚、胎児体重、胎盤重量減少 75 mg/kg；耳介低位、小頭症、出血、水頭症、白内障	Sreenathan et al., 1982

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
				100 mg/kg/日；合指、白内障	

7.3.6　遺伝毒性

アセトアルデヒドの遺伝毒性試験結果を表 7-5に示す。

アセトアルデヒドは *in vitro* の様々な試験で陽性の結果を示す。アセトアルデヒドは、S9 無添加で、マウスリンフォーマ L5178Y において遺伝子突然変異、SD ラット初代皮膚線維芽細胞に染色体異常及び小核を誘発する。これらの突然変異及び染色体異常の誘発には用量依存性がみられる。また、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に姉妹染色分体交換、チャイニーズハムスター胚二倍体線維芽細胞に異数体、偽巣性コウジ菌に染色体不分離を誘発する。ヒトリンパ球においても、用量依存性のある遺伝子突然変異、姉妹染色分体交換及び染色体異常の誘発がみられている。また、ほ乳類培養細胞で、単独では形態学的なトランスフォーメーションを引き起こさないが、腫瘍プロモーターである TPA との併用で陽性の結果が得られている (Eker and Sanner, 1986)。アセトアルデヒドはヒトリンパ球で DNA 鎖切断と DNA 架橋を引き起こす。ラット鼻粘膜細胞では DNA-タンパク架橋が引き起こされた。また、児ウシ胸腺を用いた DNA 結合試験でも陽性の結果が得られている。一方、ネズミチフス菌と大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウス C3H/10T1/2 細胞を用いたトランスフォーメーション試験においては、陰性の結果が報告されている。

in vivo では、アセトアルデヒドはチャイニーズハムスター及びマウスの骨髄において姉妹染色分体交換を誘発した。経羊膜投与したラット胚細胞を用いた染色体異常試験では陽性の結果が得られている。ラット及びマウスにアセトアルデヒドを腹腔内投与した実験で、ラット骨髄細胞と末梢血リンパ球、マウス骨髄細胞に小核を誘発していたが、マウス精子細胞に小核及び形態異常はみられていない。

以上、アセトアルデヒドは *in vitro* で遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換など多くの試験で陽性である。*in vivo* 試験では、ハムスター及びマウスを用いた腹腔内投与試験で姉妹染色分体交換頻度の増加がみられ、小核試験で陽性の結果が得られている。従って、アセトアルデヒドは遺伝毒性を有すると判断する。

表 7-5　アセトアルデヒドの遺伝毒性試験結果

試験系		試験材料	処理条件	用量 a) (μg/mL)	結果 b) - S9	結果 b) +S9	文献
in vitro	DNA 損傷試験	大腸菌 polA	ND	7,800	－	ND	Rosenkranz, 1977
		大腸菌 K-12 *uvr*B/recA	ND	16,317	－	ND	Hellmer & Bolcsfoldi, 1992
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA98	ND	5,000	－	－	Mortelmans et al., 1986

試験系		試験材料	処理条件	用量 a) (μg/mL)	結果 b) - S9 +S9	文献
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537 TA98 大腸菌 WP2 *uvr*A	ND	0.5% (空気中) 1% (空気中) 0.5% (空気中)	－　－ －　－ －　－	JETOC, 1997
		ネズミチフス菌 TA104	ND	2,515	－　ND	Marnett et al., 1985
		ネズミチフス菌 TA1535	ND	7,800	－　ND	Rosenkranz, 1977I
		ネズミチフス菌 TA100、TA102 TA104	蒸気暴露 Aroclor1254 処理ラット及びマウスの S9	0.1-1.0 μg/plate	－　－	Dillon et al.,1998
	前進突然変異試験	酵母	記載なし	23,400	W+　ND	Bandas, 1982
	遺伝子突然変異	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞、	4 時間処理 *tk* 座	176-353	+　ND 用量相関性あり	Wangenheim &Bolcsfoldi, 1988
		ヒトリンパ球	*hprt* 座	13	+　ND 用量相関性あり	He & Lambert, 1990
	染色体異常試験	SD ラット初代皮膚線維芽細胞	ND	44.4	+　ND 用量相関性あり	Bird et al., 1982
		ヒトリンパ球	ND	20-40	+　ND 用量相関性あり	Badr & Hussain, 1977
		ヒトリンパ球	ND	7.8	W+　ND 用量相関性あり	Obe et al., 1978
		ヒトリンパ球	ND	15.6	－　ND	Obe et al., 1979
		ヒトリンパ球	ND	15.9	+　ND 用量相関性あり	Bohlke et al., 1983
		ヒト(ファンコーニ貧血)、リンパ球	ND	7.8-15	+　ND 用量相関性あり	Obe et al., 1979
	染色体異常試験(染色体不分離)	偽巣性コウジ菌	ND	200	+　ND	Crebelli et al., 1989
	染色体異常(異数性検出)試験	チャイニーズハムスター胚二倍体線維芽細胞	ND	15.6	+　ND	Dulout & Furnus, 1988
	小核試験	SD ラット初代皮膚線維芽細胞	12 時間処理	4.4-44	+　ND 用量相関性あり	Bird et al., 1982
		ヒトリンパ球	ND	26.5	+	Migliore et al., 1996

試験系		試験材料	処理条件	用量 a) (μg/mL)	結果 b) - S9 +S9	文献
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	ND	1.9、3.9	+ ND	Obe & Listow, 1977 Obe et al., 1978 Obe & Beek, 1979
		CHO 細胞	ND	7.8	+ +	De Raat et al., 1983
		CHO 細胞	ND	1.3-13	+ ND	Brambilla et al.,1986
		ヒトリンパ球	ND	7.8	+ ND	Obe et al., 1978
		ヒトリンパ球	ND	7.8	+ ND 用量相関性あり	Ristow & Obe, 1978
		ヒトリンパ球	ND	5.8	+ ND 用量相関性あり	Jansson, 1982
		ヒトリンパ球	90 時間処理	4-8	+ ND 用量相関性あり	Bohlke et al., 1983
		ヒトリンパ球	1-70 時間処理	4.4-106	+ ND	He& Lambert, 1985
		ヒトリンパ球	70 時間処理	4.4-13	+ ND	Knadle, 1985
		ヒトリンパ球	ND	11、15.6	+ ND	Norppa et al., 1985 Sipi et al., 1992 Obe et al., 1986
		ヒトリンパ球	48 時間処理	4.4-22	+ ND	Helander & Lindahl-Kiessling, 1991
	トランスフォーメーション試験	C3H 10T1/2 マウス細胞	ND	10-100	− ND	Abernathy et al., 1982
		ほ乳類細胞	3 時間処理	0.44	− ND	Eker & Sanner, 1986
	DNA 鎖切断試験	ヒト白血球	ND	441-882	− ND	Lambert et al., 1985
		ヒト気管支上皮細胞	6 時間処理	44	− ND	Saladino et al., 1985
		ヒトリンパ球	ND	68.8	+ ND	Singh & Khan, 1995
	DNA 架橋試験	ヒトリンパ球	ND	411	+ ND	Lambert et al.,1985
	DNA-タンパク架橋試験	Fischer 344 ラット鼻粘膜細胞	牛胸腺ヒストン	4,410-44,100	+ ND	Lam et al., 1986
		ヒト気管支上皮細胞	ND	44	− ND	Saladino et al., 1985

試験系		試験材料	処理条件	用量 a) (μg/mL)	結果 b) - S9	+S9	文献
	DNA 結合試験	子ウシ胸腺	ND	7,880-78,800 mg/kg	+	ND	Ristow & Obe, 1978 Fang & Vaca, 1995 Vaca et al., 1995
in vivo	DNA -タンパク架橋試験	Fischer344 ラット鼻粘膜	吸入暴露、6 時間/日、5 日	1,000 ppm	+		Lam et al., 1986
	姉妹染色分体交換試験	雄 C3A マウス骨髄細胞	腹腔内投与、1 回	0.4μg/匹	+		Obe et al., 1979
		チャイニーズハムスター骨髄細胞	腹腔内投与、1 回	0.5 mg/kg	+		Korte et al., 1981
	伴性劣性致死試験	キイロショウジョウバエ	経口投与 (給餌)	25,000 ppm	―		Woodruff et al., 1985
		キイロショウジョウバエ	腹腔内投与、1 回	22,500 ppm	+		Woodruff et al., 1985
	小核試験	ラット骨髄	腹腔内投与	250 mg/kg	+		Wakata et al., 1998
		ラット末梢血	腹腔内投与	250 mg/kg	+		
	小核試験	CD-1 雄マウス骨髄	腹腔内投与	400 mg/kg	+		Morita et al., 1997
	小核試験	C57BL/6J× C3H/He マウス初期精子細胞	腹腔内投与、1 回	375 mg/kg	―		Lahdetie, 1988
	コメットアッセイ	ヒトリンパ球	37℃、1 時間処理	3-100 mM	+		Blasiak et al., 1999
	染色体異常試験	ラット胚細胞	経羊膜投与(妊娠 13 日目)、1 回	7,800 mg/kg	+		Barilak & Kozachuk, 1983
	精子形態異常試験	C57BL/6J× C3H/He マウス、初期精子細胞	腹腔内投与、5 回	250 mg/kg	―		Lahdetie, 1988

ND: データなし

a) 単一用量の記載については、結果が陽性の場合は最低陽性濃度を、陰性の場合最高陰性濃度を示す。

b) ―: 陰性, ＋: 陽性, W+: 弱い陽性

7.3.7 発がん性

アセトアルデヒドの発がん性試験結果を表 7-6示す。

雌雄 Wistar ラットにアセトアルデヒド 0、750、1,500、3,000～1,000 ppm (0、1,350、2,700、5,400～1,800 mg/m^3 相当、高用量については投与 20～52 週にかけて暴露濃度を 1,000 ppm まで減少させた) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 27 か月間吸入暴露した実験で、雌雄 750 ppm 以上で鼻腔のがん腫 (上皮内がん、扁平上皮がん、腺がん) の誘発がみられている (Woutersen and Appelman,1984; Woutersen et al.,1985; Woutersen et al., 1986)。

雌雄シリアンハムスターにアセトアルデヒド 0、2,500～1,650 ppm (0、4,500～2,970 mg/m^3、投与群については、1,650 ppm まで投与期間中に徐々に暴露濃度を減少させた) を 7 時間/日、5 日/週の頻度で 52 週間吸入暴露した実験で、呼吸器系腫瘍 (主に喉頭がん、その他として喉頭

ポリープ、鼻腔のがん腫、ポリープ) の誘発がみられた (Feron, 1982)。

雌雄シリアンハムスターにアセトアルデヒド 0、2,500～1,650 ppm (0、4,500～2,970 mg/m^3、投与群については、1,650 ppm まで投与期間中に徐々に暴露濃度を減少させた) を 7 時間/日、5 日/週の頻度で 52 週間の吸入暴露に加え、0.175、0.35%ベンツピレン 0.2 mL の 1 回/週、気管内投与または 0.0625%ジエチルニトロサミン 0.2 ml の 1 回/3 週、皮下投与を行った実験で、アセトアルデヒド+ベンツピレン 0.175%投与において、ベンツピレン単独投与と比較して呼吸器系腫瘍 (乳頭腫、腺腫、扁平上皮がん、腺がん、上皮内がん等) の有意な発生率の増加がみられた。アセトアルデヒド+ベンツピレン 0.35%投与において発生率の増加がみられなかったが、これはベンツピレン単独投与によって十分高率に腫瘍の誘発がみられたためと考えられる。なお、アセトアルデヒド+ジエチルニトロサミン投与では腫瘍の発生率の増加はみられず、プロモーター作用は認められなかった (Feron, 1982)。

中期肝発がん (伊東) モデルを用いた実験、すなわち F344 ラットにイニシエータとしてジエチルニトロサミンを腹腔内投与し、2 週間後から 4 週間アセトアルデヒド 0、2.5、5% (0、1.66、2.75 mg/kg/日相当) を経口投与 (飲水)、この間に肝臓の 2/3 部分切除を施した実験で、肝発がんの指標となる肝臓の胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性巣の増加はみられなかった (Ikawa, 1986)。

以上、アセトアルデヒドの発がん性については、Wistar ラットでは 27 か月間の吸入暴露実験で、最低用量の 750 ppm (1,350 mg/m^3) 以上で用量に依存した鼻部の腺がん及び扁平上皮がんの増加がみられた。この発がん過程にはアセトアルデヒドの刺激性が関与していることが示唆されている。ハムスターでは 52 週間の吸入暴露実験で、最低用量の 2,500 ppm (4,500 mg/m^3) 以上で呼吸器系腫瘍 (主に喉頭がん、その他として喉頭ポリープ、鼻腔のがん腫、ポリープ) の有意な増加がみられた。従って、アセトアルデヒドは発がん性を有すると判断する。

また、アセトアルデヒドの呼吸器系腫瘍に対するプロモーション作用を示唆するデータも得られているが、データ数が少なく結論づけることはできない。

発がん性に関して、国際機関等でのアセトアルデヒドの発がん性評価を表 7-7に示す。

IARC は、グループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。なお、米国 EPA (2002) は、Wistar ラットを用いた吸入暴露試験の結果から、発がんのユニットリスクを $2.2\times10^{-6}/(\mu g/m^3)$ と算出し、10^{-6} の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度は 0.5 $\mu g/m^3$ であり、10^{-5} では 5 $\mu g/m^3$ であるとしている。

表 7-6　アセトアルデヒド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 Wistar 雌雄 匹数不明	吸入暴露	27か月間 6時間/日 5 日/週	0、750、1,500、3,000-1,000 ppm (0、1,350、2,700、5,400-1,800 mg/m^3 相当、高用量については投与 20-52 週に	750 ppm以上 雌雄；鼻腔のがん腫 (上皮内がん、扁平上皮がん、腺がん)	Woutersen et al., 1986; Woutersen & Appelman, 1984;

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
			かけて暴露濃度を 1,000 ppm まで減少させた)		Woutersen et al.,1985
ラット F344 雄 19-20 匹	中期肝発がん(伊東)モデル 経口投与(飲水)	イニシエータとして DEN を腹腔内投与し、2 週間後から 4 週間アセトアルデヒドを投与	2.5、5% (1.66、2.75 mg/kg/日相当)	ジエチルニトロサミン腹腔内投与、その 2 週間後から 4 週間アセトアルデヒド 2.5、5% (1.66、2.75 mg/kg/日相当)を経口投与(飲水)、投与開始 1 週間後に 2/3 部分肝切除 肝臓の GST-P 陽性巣の増加なし	Ikawa, 1986
シリアンハムスター 雌雄 6 週齢 雌雄とも 30 匹	吸入暴露(全身)	52 週間 7 時間/日 5 日/週	0、2,500-1,650 ppm (0、4,500-2,970 mg/m^3) 投与群については、2,500 ppm から 1,650 ppm まで投与期間中に徐々に暴露濃度を減少させた。	呼吸器系腫瘍を発生 (主に喉頭がん、その他として喉頭ポリープ、鼻腔のがん腫、ポリープ) (ppm)　雄　雌 0　0/30　0/28 2,500-1,650　8/29*　5/29* *統計学的に有意	Feron, 1982
シリアンハムスター 雌雄 6 週齢 雌雄とも 30 匹	吸入暴露(全身) + ベンツピレン気管内投与 または ジエチルニトロサミン皮下投与	52 週間 7 時間/日 5 日/週 82 週で解剖 ベンツピレンは 1 回/週 ジエチルニトロサミンは 1 回/3 週	0、2,500-1,650 ppm (0、4,500-2,970 mg/m^3) 投与群については、2,500 ppm から 1,650 ppm まで投与期間中に徐々に暴露濃度を減少させた。 ベンツピレンは、0.175、0.35%を 0.2 ml/回(総量として 18.2、36.4 mg/匹) ジエチルニトロサミンは 0.0625%を 0.2 ml/回 (総量として 2.1 μL/匹)	呼吸器系腫瘍(乳頭腫、腺腫、扁平上皮がん、腺がん、上皮内がん等、部位特定なし) アセトアルデヒド(AC)+ベンツピレン(BZ) (AC ppm + BZ %)　雄　雌 0 + 0.175　4/29　3/27 2,500-1,650 + 0.175　12/29*　11/29* 0 + 0.35　19/30　7/24 2,500-1,650 + 0.35　22/27　16/29 アセトアルデヒド(AC)+ジエチルニトロサミン(DEN) (AC ppm + DEN %)　雄　雌 0 + 0.0625　12/29　11/27 2,500-1,650 + 0.0625　11/30　8/20 *統計学的に有意(Fischer 正確確率検定、CERI 検定)	Feron, 1982

表 7-7　国際機関等でのアセトアルデヒドの発がん性評価

機関/出典	分　類	基　準
IARC (2002)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある。
ACGIH (2002)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2002)	第 2 群 B	人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠が比較的十分でない物質。
U.S.EPA (2002)	グループ B2	おそらくヒト発がん性物質。動物での発がん性の十分な証拠があり、かつ、疫学研究から不十分な証拠、またはデータがない物質。

機関/出典	分　類	基　準
U.S. NTP (2002)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質。

7.4　ヒト健康への影響　(まとめ)

アセトアルデヒドは、ヒトが体外から暴露される化学物質であるとともに、ヒト及び動物の体内で生成される化学物質でもある。アルデヒドは、エチルアルコールが肝臓のアルコール脱水素酵素 (ADH) によって分解されて生成し、アセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により分解されて酢酸になり、最終的には二酸化炭素と水に分解される。アセトアルデヒドは主に肺及び消化器を通して吸収されるが、その物理化学的性状から、経皮吸収の可能性も考えられる。吸収されたアセトアルデヒドは、血液、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、筋肉などに分布するが、胎盤を介して胎児環境に入る可能性も示唆されている。

アセトアルデヒドは眼、喉及び鼻などの呼吸器に中等度の刺激性を示す。また、東洋系の被験者におけるパッチテストで皮膚の紅斑が認められているが、アセトアルデヒドの感作性を評価するには十分にデータがない。アセトアルデヒドに暴露された一般人あるいは職業的に暴露された集団における生殖発生学的、神経学的及び免疫学的影響を評価するには十分なデータがない。

実験動物におけるアセトアルデヒドの眼及び皮膚刺激性に関しては、ウサギで眼に強度の刺激性、皮膚に軽度の刺激性を示すという報告がある。感作性に関しては、調査した範囲内では報告がない。

実験動物ではアセトアルデヒドの経口経路による急性毒性は吸入経路によるそれより低い。経口投与による LD_{50} はマウスで 1,230 mg/kg、ラットで 660～1,930 mg/kg である。吸入暴露による LC_{50} はラットで 13,100 (4 時間) ～ 20,200 (0.5 時間) ppm である。毒性としては、心拍数及び血圧の増加､肺の浮腫及び中枢神経系への影響がみられている。

反復経口投与毒性については、ラットにアセトアルデヒド 675 mg/kg/日を 4 週間経口投与した実験では、わずかであるが前胃の角化亢進がみられた (NOAEL 125 mg/kg/日)。ラット及びハムスターへの吸入暴露での標的組織は上気道で、呼吸器系の上皮に対する傷害がみられた。影響がみられる最低濃度は､ラットでは 4 週間の暴露で LOAEL は 400 ppm (720 mg/m^3) であり、NOAEL は 150 ppm (270 mg/m^3) であった。ハムスターにおいては、呼吸器への影響に対する NOAEL は、13 週間暴露で 390 ppm (700 mg/m^3) であった。

生殖・発生毒性については、アセトアルデヒドはマウスでは静脈内投与で 31 mg/kg/日、腹腔内投与で 320 mg/kg で胎児に奇形がみられた｡ラットでは経口投与で 200 mg/kg/日 (LOAEL; 本評価の判断) で胎児骨格に影響がみられ、腹腔内投与では 50 mg/kg/日で奇形がみられた。

遺伝毒性については、アセトアルデヒドは *in vitro* で遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換など多くの試験で陽性である。*in vivo* 試験では、ハムスター及びマウスを用いた腹腔内投与試験で姉妹染色分体交換頻度の増加がみられ、小核試験で陽性の結果が得られている。従って、アセトアルデヒドは遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性については、アセトアルデヒドのヒトに対する発がんに関する信頼できる疫学的データはないが、Wistar ラットでは 27 か月間の吸入暴露実験で、最低用量の 750 ppm (1,350 mg/m^3)

以上で用量に依存した鼻部の腺がん及び扁平上皮がんの増加がみられた。この発がん過程にはアセトアルデヒドの刺激性が関与していることが示唆されている。また、ハムスターでは 52 週間の吸入暴露実験で、最低用量の 2,500 ppm (4,500 mg/m^3) 以上で咽喉及び鼻部のがんの有意な増加がみられた。従って、アセトアルデヒドは発がん性を有すると判断する。また、アセトアルデヒドの呼吸器系腫瘍に対するプロモーション作用を示唆するデータも得られているが、データ数が少なく結論づけることはできない。なお、発がん性に関して、IARC はアセトアルデヒドをグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。

文　献　（文献検索時期: 2002 年 4 月）[1)]

Abernathy, D.J., Frazelle, J.H. and Boreiko, C.J. (1982) Effects of ethanol, acetaldehyde and acetic acid in the C3H/10T½ Cl 8 cell transformation system (Abstract No. Bf-1). Environ. Mutagenesis, **4**, 331. (IARC, 1985; IARC, 1999 から引用)

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.

Aharoni, Y. and Barkai-Golan, R. (1973) Sensitivity to acetaldehyde vapors of *Alterneria tenuis* and *Stemphylium botryosum.* Phytopathol. Z., **78**, 57-61. (Environmental Canada, 2000 から引用)

Aharoni, Y. and Stadelbacher, G.J. (1973) The toxicity of acetaldehyde vapors to postharvest pathogens of fruits and vegetables. Phytopathology, **63**, 544-545. (Environmental Canada, 2000 から引用)

Aharoni, Y., Stewart, J.K., Hartsell, P.L. and Young, D.K. (1979) Acetaldehyde – a potential fumigant for control of the Green peach aphid on harvested head lettuce. J. Econ. Entomol., **72**, 493-495.

Appelman, L.M., Woutersen, R.A. and Feron, V.J. (1982) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. Toxicology, **23**, 293-307.

Appelman, L.M., Woutersen, R.A., Feron, V.J., Hooftman, R.N. and Notten, W.R.F. (1986) Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. J. Appl. Toxicol., **6**, 331-336.

Aranyi, C., O'Shea, W.J., Graham, J.A. and Miller, F.J. (1986) The effects of inhalation of organic chemical air contaminants on murine lung host defenses. Fundam. Appl. Toxicol., **6**, 713-720.

Asmussen, E., Hald, J. and Larsen, V. (1948) The pharmacological action of acetaldehyde on the human organism. Acta pharmacol., **4**, 311-320. (IPCS, 1995; IARC, 1985 から引用)

Badr, F.M. and Hussain, F. (1977) Action of ethanol and its metabolite acetaldehyde in human lymphocytes. *In vivo* and *in vitro* study (Abstract). Genetics, **86**, s2-s3. (IARC, 1985; IARC, 1999 から引用)

Bandas, E.L. (1982) Studies on the role of metabolites and contaminants in the mutagenic action of ethanol on the yeast mitochondria. Genetika, **18**, 1056-1061. (IARC, 1999 から引用)

Bankowski, E., Pawlicka, E. and Sobolewski, K. (1993) Liver collagen of rats submitted to chronic intoxication with acetaldehyde. Mol. Cell Biochem., **121**, 37-43.

Bradow, J.M. and Connic, W.J. (1988) Seed-germination inhibition by volatole alcohols and other compounds associated with *Amaranthus palmeri* residues. J. Chem. Ecol., **14**, 1633-1648. (IPCS, 1995 から引用)

Baraona, E., Di Padova, C., Tabasco, J. and Lieber, C.S. (1987) Red blood cells: a new major modality for acetaldehyde transport from liver to other tissues. Life Sci., **40**, 253-258. (IPCS,1995 から引用)

Bariliak, I.R. and Kozachuk, S.I. (1983) Embryotoxic and mutagenic activity of ethanol and

---

[1)] データベースの検索を 2002 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。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

acetaldehyde in intra-amniotic exposure (Russ.). Tsitol. Genet., **17**, 57-60. (IARC, 1985 から引用)

Bird, R.P., Draper, H.H. and Basrur, P.K. (1982) Effect of malonaldehyde and acetaldehyde on cultured mammalian cells. Production of micronuclei and chromosomal aberrations. Mutat. Res., **101**, 237-246. (IARC, 1999 から引用)

Blakley, P.M. and Scott, W.J.Jr. (1984a) Determination of the proximate teratogen of the mouse fetal alcohol syndrome. I. Teratogenicity of ethanol and acetaldehyde. Toxicol. appl. Pharmacol., **72**, 355-363.

Blakley, P.M. and Scott, W.R.Jr. (1984b) Determination of the proximate teratogen of the mouse fetal alcohol syndrome. II. Pharmacokinetics of the placental transfer of ethanol and acetaldehyde. Toxicol. Appl. Pharmacol., **72**, 364-371 (IPCS, 1995 から引用).

Blasiak, J., Gloc-Fudala, E. and Trzeciak, A. (1999) Formation of DNA crosslinks in human lymphocytes by acetaldehyde revealed by the comet assay. Celllular & Molecular Biology Letters. **4**, 181-187.

Bohlke, J.U., Singh, S. and Goedde, H.W. (1983) Cytogenetic effects of acetaldehyde in lymphocytes of Germans and Japanese: SCE, clastogenic activity, and cell cycle delay. Hum. Genet., **63**, 285−289 (IARC, 1985; IARC, 1999 から引用).

Booze, T.F. and Oehme, F.W. (1986) An investigation of metaldehyde and acetaldehyde toxicities in dogs. Fundam Appl Toxicol, **6**, 440-446. (IPCS, 1995 から引用)

Brack, W. and Frank, H. (1998) Chlorophyll a fluorescence: a tool for the investigation of toxic effects in the photosynthetic apparatus. Ecotoxicol. Environ. Saf., **40**, 34-41.

Bradow, J.M. and Connic, W.J. (1988) Seed-germination inhibition by volatile alcohols and other compounds associated with *Amaranthus palmeri* residues. J. Chem. Ecol., **14**, 1633-1648.

Brambilla, G., Sciabà, L., Faggin, P., Maura, A., Marinari, U.M., Ferro, M. and Esterbauer, H. (1986) Cytotoxicity, DNA fragmentation and sister-chromatid exchange in Chinese hamster ovary cells exposed to the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal and homologous aldehydes. Mutat. Res., **171**, 169-176. (IARC, 1999 から引用)

Brien, J.F. and Loomis, C.W. (1983) Pharmacology of acetaldehyde. Can. J. Physiol. Pharmacol., **61**, 1-22. (IARC, 1985 から引用)

Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefahrdender stoffe gegen protozoen I. bakterienfressende flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forschung, **11**, 210-215.

Bringmann, G. and KühnKühnKühn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirukung wassergefährdender stoffe gegen ptotozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forschung, **1**, 26-31.

Bringmann, G. KühnKühnKühn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. saprozoische flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **13**, 170-173.

Brooke, L.T., Call, D.J., Geiger, D.L. and Northcott, C.E. (1984) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 1. Center for Lake Superior Environmental

Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI: 414.

Carr, R.S. (1987) Memorandum. Battelle Ocean Sciences, Duxbury, M A: 71.

Cederbaum, A.I. and Rubin, E. (1976) Protective effect of cysteine on the inhibition of mitochondrial functions by acetaldehyde. Biochem. Pharmacol., **25,** 963-973 (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用).

Cederbaum, A.I. and Rubin, E. (1977) Sensitivity to acetaldehyde of pyruvate oxidation by mitochondria from liver, kidney, brain and muscle. Biochem. Pharmacol., **26,** 1349-1353.

Chou, W.L. and Speece, R.E. (1978) Acclimation and degradation of petrochemical wastewater compornents by methane fermentation. Biotechnol. Bioeng. Symp., **8**, 391-414. (IPCS, 1995 から引用)

Crebelli, R., Conti, G., Conti, L. and Carere, A. (1989) A comparative study on ethanol and acetaldehyde as inducers of chromosome malsegregation in *Aspergillus nidulans*. Mutat. Res., **215**, 187-195. (IARC, 1999 から引用)

Curtis, C., Lima, A., Lozano, S.J. and Veith G.D. (1982) Evaluation of a bacterial bioassay as method for predicting acute toxicity of organic chemicals to fish. In Aquatic Toxicology and Hazard Assessment : Fifth Conference, Pearson, J.G., Foster, R.B. and Bishop, W.E. (eds.) ASTM STP 766, American Society for Testing and Materials, Philadelphia, pp. 170-178.

Daugherty, F.M. J. and Garrett, J.T. (1951) Toxicity levels of hydrocyanic acid and some industrial by-products. Tex. J. Sci., **3**, 391-396.

Deneer, J.W., Seinen, W. and Hermens, J.L.M. (1988) The acute toxicity of aldehydes to the guppy. Aquatic Toxicology, **12**, 185-192.

De Raat, W.K., Davis, P.B. and Bakker, G.L. (1983) Induction of sister-chromatid exchanges by alcohol and alcoholic beverages after metabolic activation by rat-liver homogenate. Mutat. Res., **124**, 85-90. (IARC, 1999 から引用)

Dillon, D., Combes, R. and Zeiger E. (1998) The effectiveness of *Salmonella* strains TA100, TA102 and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides. Mutagenesis, **13**, 19-26.

Dulout, F.N. and Furnus, C.C. (1988) Acetaldehyde-induced aneuploidy in cultured Chinese hamster cells. Mutagenesis, **3**, 207-211. (IARC, 1999 から引用)

Egle, J.L.Jr. (1970) Retention of inhaled acetaldehyde in man. J. Pharmacol. exp. Ther., **174**, 14-19 (IARC, 1985 から引用).

Eker, P. and Sanner, T. (1986) Initiation of *in vitro* cell transformation by formaldehyde and acetaldehyde as measured by attachment-independent survival of cells in aggregates. Eur. J. Cancer clin. Oncol., **22**, 671-676.

Environment Canada, Health Canada (2000) Canadian Environmental Protection Act, 1999. Priority Substances List Assessment Report: Acetaldehyde.

Fadel, R.A. and Perasud, T.V.N. (1990) Department of Anatomy, University of Manitoba, Winnipeg, Canada. Skeletal development in the rat following in utero exposure to ethanol and acetaldehyde.Teratology, **41**, 553.

Fang, J.-L. and Vaca, C.E. (1995) Development of a ^{32}P-postabelling method for the analysis of adducts

arising through the reaction of acetaldehyde with 2'-deoxyguanosine-3'-monophosphate and DNA. Carcinogenesis, **16**, 2177-2185. (IARC, 1985 から引用)

Feron, V.J. and De Jong, D. (1971) Acute intratracheal toxicity of acetaldehyde in Syrian golden hamsters. Zeist, Central Institute for Nutrition and Food Research, TNO (Report No. R 3600). (IPCS, 1995 から引用)

Feron, V.J., Kruysse, A. and Woutersen, R.A. (1982) Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. Eur. J. Cancer clin. Oncol., **18**, 13-31. (IARC, 1985 から引用)

Geiger, D.L., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1990) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 5. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI I:332.

Hald, J. and Larsen, V. (1949) The rate of acetaldehyde metabolism in rabbits treated with antabuse (tetraethylthiuramdisulphide). Acta pharmacol. toxicol., **5**, 292-297. (IARC, 1985 から引用)

He, S.-M. and Lambert, B. (1985) Induction and persistence of SCE-inducing damage in human lymphocytes exposed to vinyl acetate and acetaldehyde *in vitro*. Mutation Res., **158**, 201-208. (IARC, 1999 から引用)

He, S.-M. and Lambert, B. (1990) Acetaldehyde-induced mutation at the *hprt* locus in human lymphocytes *in vitro*. Environ. mol. Mutag., **16**, 57-63. (IARC, 1999 から引用)

Helander, A. and Lindahl-Kiessling, K. (1991) Increased frequency of acetaldehyde-induced sisterchromatid exchanges in human lymphocytes treated with an aldehyde dehydrogenase inhibitor. Mutat. Res., **264**, 103-107. (IARC, 1999 から引用)

Hellmér, L. and Bolcsfoldi, G. (1992) An evaluation of the *E. coli* K-12 *uvrB/recA* DNA repair host-mediated assay. I. *In vitro* sensitivity of the bacteria to 61 compounds. Mutat. Res., **272**, 145-160. (IARC, 1999 から引用)

Hemminki, K. (1982) Urinary sulfur containing metabolites after administration of ethanol, acetaldehyde and formaldehyde to rats. Toxicol. Lett., **11**, 1-6.

Hemminki, K. and Suni, R. (1984) Sites of reaction of glutaraldehyde and acetaldehyde with nucleosides. Arch. Toxicol., **55**, 186-190. (IARC, 1985 から引用)

Henderson, I.F. (1970) The fumigant effect of metaldehyde on slugs. Ann. Appl. Biol., **65**, 507-510.

Hobara, N., Watanabe, A., Kobayashi, M., Nakatsukasa, H., Nagshima, H., Fukuda, T. and Araki, Y. (1985) Tissue distribution of acetaldehyde inhalation and intragastric ethanol administration. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **35**, 393-396.

Hoffman, D., Brunnenman, K.D., Gori, G.B., and Wynder, E.L. (1975) On the carcinogenicity of marijuana smoke. Recent. Adv. Phytochem., **9**, 63-81.

IARC, International Agency for Reserarch on Cancer (1985) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 36.

IARC, International Agency for Reserarch on Cancer (1999) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Monographs, Vol. 71, pp 319-336.

IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of

Carcinogenic Risks to Humans (http://www.iarc.fr から引用).

Ikawa, E., Tsuda, H., Sakata, T., Masui, T., Sato,. K. and Ito, N. (1986) Modification potentials of ethyl alcohol and acetaldehyde on development of preneoplastic glutathione S-transferase P-form-positive liver cell foci initiated by diethylnitrosamine in the rat. Cancer Lett., **31**, 53-60. (IPCS, 1995 から引用)

IPCS, International Programme on Chemical Safety (1995) Acetaldehyde, Environmental Health Criteria 167, WHO, Geneva.

IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards,Geneva. (http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm から引用)

Jansson, T. (1982) The frequency of sister chromatid exchanges in human lymphocytes treated with ethanol and acetaldehyde. Hereditas, **97**, 301-303. (IARC, 1985; IARC, 1999 から引用)

JETOC (1997) Mutagenicity Test Data of Existing Chemical Substances, Suppl., Tokyo, Japanese Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information Center, p. 94. (IARC, 1999 から引用)

Juhnke, I. and Luedemann, D. (1978) Results of the investigation of 200 chemical compounds for acute fish toxicity with the golden orfe test. Z.Wasser-Abwasser-Forsch., **11**, 161-164 (GER).

Klyosov, A.A., Rashkovetsky, L.G., Tahir, M.K. and Keung, W.-M. (1996) Possible role of liver cytosolic and mitochondrial aldehyde dehydrogenases in acetaldehyde metabolism. Biochemistry, **35**, 4445-4456. (IARC, 1999 から引用)

Knadle, S. (1985) Synergistic interaction between hydroquinone and acetaldehyde in the induction of sister chromatid exchange in human lymphocytes *in vitro*. Cancer Res., **45**, 4853-4857. (IARC, 1999 から引用)

Korte, A., Obe, G., Ingwersen, I. and Rueckert, G. (1981) Influence of chronic ethanol uptake and acute acetaldehyde treatment on the chromosomes of bone-marrow cells and peripheral lymphocytes of Chinese hamsters. Mutat. Res., **88**, 389-395. (IARC, 1999 から引用)

Kruysse, A., Feron, V.J. and Til, H.P. (1975) Repeated exposure to acetaldehyde vapor. Studies in Syrian golden hamsters. Arch. Environ. Health, **30**, 449-452.

Kuriyama, K., Ohkuma, S., Tomono, S. and Hirouchi, M. (1987) Effects of alcohol and acetaldehyde on metabolism and function of neurotransmitter system in cerebral cortical neurons in primary culture. Alcohol, **22**(Suppl 1), 685-689.

Lahdetie, J. (1988) Effects of vinyl acetate and acetaldehyde on sperm morphology and meiotic micronuclei in mice. Mutat. Res., **202**, 171-178. (IARC, 1999 から引用)

Lahti, R.A. and Majchrowicz, E. (1969) Acetaldehyde－an inhibitor of the enzymatic oxidation of 5-hydroxyindoleacetaldehyde. Biochem. Pharmacol., **18**, 535-538.

Lam, C.-W., Casanova, M. and Heck, H.D. (1986) Decreased extractability of DNA from proteins in the rat nasal mucosa after acetaldehyde exposure. Fundam. appl. Toxicol., **6**, 541-550. (IARC, 1999 から引用)

Lambert, B., Chen, Y., He, S.-M. and Sten, M. (1985) DNA cross-links in human leucocytes treated

with vinyl acetate and acetaldehyde *in vitro*. Mutat. Res., **146**, 301-303. (IARC, 1999 から引用)

Lamboeuf, Y., Latge, C., Roumec, C., De Saint, Blanquat, G. (1987) Ethanol tolerance in the rat after inhalation of acetaldehyde for a period of 21 days. Alcohol, **22**(Suppl 1), 441-447.

Latge, C., Lamboeuf, Y., Roumec, C., De Saint, Blanquat, G. (1987) Effect of chronic acetaldehyde intoxication on ethanol tolerance and membrane fatty acids. Drug Alcohol Depend., **20**, 47-56.

Ludzack, J.R. and Ettinger, M.B. (1960) Industrial waters. Chemical structures resistant to aerobic biochemical stabilization. J. Water Pollut. Control Fed., **32**, 1173-1200. (Environment Canada 2000 から引用)

Lyman, W.J. et al. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2004 から引用)

Mackay, D, Shiu, W.Y. and Ma, K.C. (1995) Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate of organic compounds. Vol. Ⅳ. Lewis Publishers, Chelsea, Michigan, 1200. (Environmental Canada, 2000 から引用)

Marnett, L.J., Hurd, H.K., Hollstein, M.C., Levin, D.E., Esterbauer, H. and Ames, B.N. (1985) Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA104. Mutat. Res., **148**, 25-34. (IARC, 1999 から引用)

Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

Migliore, L., Cocchi, L. and Scarpato, R. (1996) Detection of the centromere in micronuclei by fluorescence in situ hybridization: its application to the human lymphocyte micronucleus assay after treatment with four suspected aneugens. Mutagen., **11**, 285-290. (IARC, 1999 から引用)

Morita, T., Asano, N., Awogi, T., Sasaki, Y.F., Sato, S., Shimada, H., Sutou, S., Suzuki, T., Wakata, A., Sofuni, T. and Hayashi, M. (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B) the summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. Collaborative Study of the Micronucleus Group Test. Mammalian Mutagenicity Study Group [published erratum appears in Mutat. Res., 1997 Jul. 14, **391**, 259-67.] Mutat. Res., **389**, 3-122.

Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B. and Zeiger, E. (1986) *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. Environ. Mol. Mutag., **8** (Suppl. 7), 1-119. (IARC, 1999 から引用)

Myers, W.D., Ng, K.T., Singer, G., Smythe, G.A. and Duncan, M.W. (1985) Dopamine and salsolinol levels in rat hypothalami and striatum after schedule-induced self-injection (SISI) of ethanol and acetaldehyde. Brain Res., **358**, 122-128. (IPCS, 1995 から引用)

Nagasawa, H.T., Goon, D.J.W., Constantino, N.V., Alexander, C.S. (1975) Diversion of ethanol metabolism by sulfhydryl amino acids. D-Penicillamine-directed excretion of 2,5,5-trimethyl-Dthiazolidine-4-carboxylic acid in the urine of rats after ethanol administration. Life Sci., **17**, 704-714. (IARC, 1985 から引用)

Nagasawa, H.T., Goon, D.J.W., Muldoon, W.P. and Zera, R.T. (1984) 2-Substituted thiazolidine-4(R)-carboxylic acids as prodrugs of *L*-cysteine. Protection of mice against acetaminophen hepatotoxicity. J. med. Chem., **27**, 591-596. (IARC, 1985 から引用)

NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.

Nicholls, R., De Jersey, J., Worrall, S. and Wilce, P. (1992) Modification of proteins and other biological molecules by acetaldehyde: adduct structure and functional significance. Int. J. Biochem., **24**, 1899-1906. (Environment Canada, 2000 から引用)

NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.

Norppa, H., Tursi, F., Pfäffli, P., Maki-Paakkanen, J. and Järventaus, H. (1985) Chromosome damage induced by vinyl acetate through *in vitro* formation of acetaldehyde in human lymphocytes and chinese hamster ovary cells. Cancer Res., **45**, 4816-4821. (IARC, 1999 から引用)

Obe, G. and Beek, B. (1979) Mutagenic activity of aldehydes. Drug Alcohol Depend., **4**, 91-94. (IARC, 1985; IARC, 1999 から引用)

Obe, G. and Ristow, H. (1977) Acetaldehyde, but not ethanol, induces sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells *in vitro*. Mutat. Res., **56**, 211-213. (IARC, 1985; IARC, 1999 から引用)

Obe, G., Jonas, R. and Schmidt, S. (1986) Metabolism of ethanol *in vitro* produces a compound which induces sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes *in vitro*: acetaldehyde, not ethanol is mutagenic. Mutat. Res., **174**, 47-51. (IARC, 1999 から引用)

Obe, G., Natarajan, A.T., Meyers, M. and Hertog, A.D. (1979) Induction of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of human blood *in vitro*, and of SCEs in bone-marrow cells of mice *in vivo* by ethanol and its metabolite acetaldehyde. Mutat. Res., **68**, 291-294. (IARC, 1999 から引用)

Obe, G., Ristow, H. and Herha, J. (1978) Mutagenic activity of alcohol in man. In: Mutations: Their Origin, Nature and Potential Relevance to Genetic Risk in Man. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Jahreskonferenz 1977, Boppard, Harald Boldt Verlag, pp. 151-161. (IARC, 1985; IARC, 1999 から引用).

Office of Pesticide Programs (2000) Environmental Effects Database (EEDB). Environmental Fate and Effects Division, U.S.EPA, Washington, D.C.

Ohshima, H., O'Neill, I.K., Friesen, M., Béréziat, J.-C. and Bartsch, H. (1984) Occurrence in human urine of new sulphur-containing *N*-nitrosoamino acids, *N*-nitrosothiazolidine 4-carboxylic acid and its 2-methyl derivative, and their formation. J. Cancer Res. clin. Oncol., **108**, 121-128. (IARC, 1985 から引用)

Ortiz, A., Griffth, P.J. and Littleton, J.M. (1974) A comparison of the effects of chronic administration of ethanol and acetaldehyde to mice: evidence for a role of acetaldehyde in ethanol dependence. J. Pharm. Pharmacol., **26**, 249-260.

O'Shea, K.S. and Kaufman, M.H. (1979) The teratogenic effect of acetaldehyde: Implications for the study of the fetal alcohol syndrome. J. Anat., **128**, 65-76.

O'Shea, K.S. and Kaufman, M.H. (1981) Effect of acetaldehyde on the neuroepithelium of early mouse embryos. J. Anat., **132**, 107-118.

Patrick, R., Cairns, J.Jr. and Scheie, R.A. (1968) The relative sensitivity of diatoms, snails, and fish to

twenty common constituents of industrial wastes. Prog. Fish-Cult., **30**, 137-140.

Portmann, J.E. and Wilson, K.W. (1971) The toxicity of 140 substances to the brown shrimp and other marine animals. Shellfish Information Leaflet No.22 (2nd Ed.), Ministry of Agric. Fish Food, Fish Lab. Burnham-on-Crouch, Essex, and Fish Exp. Station Conway, North Wales :12 p.

Proctor, N.H. and Hughes, J.P. (1978) Acetaldehyde. In: Proctor, N.H. and Hughes, J.P. (eds), Chemical Hazards of the Workplace, Philadelphia, J.B. Lippincott Co., pp. 79-80. (IARC, 1985 から引用)

Randall, T.L. and Knopp, P.V. (1980) Detoxification of specific organic substances by wet oxidation. .Water Pollut. Control Fed., **52**, 2117-2130.

Ristow, H. and Obe, G. (1978) Acetaldehyde induces cross-links in DNA and causes sister-chromatid exchanges in human cells. Mutat. Res., **58**, 115-119. (IARC, 1985; IARC, 1999 から引用)

Rosenkranz, H.S. (1977) Mutagenicity of halogenated alkanes and their derivatives. Environ. Health Perspect., **21**, 79-84. (IARC, 1999 から引用)

Roumec, C., Lamboeuf, Y., De Saint, Blanquat, G. (1988) Sinaptosomal phospholipids in rats chronically treated with acetaldehyde. Adv. Biosci., **71,** 201-205.

Ruth, J. (1986) Oder thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **47**, 142-151. (Priority Substances List Assesment Report - Acetaldehyde Canadian Environmental Protection Act, 1999 から引用)

Saladino, A.J., Willey, J.C., Lechner, J.F., Grafstrom, R.C., LaVeck, M. and Harris, C.C. (1985) Effects of formaldehyde, acetaldehyde, benzoyl peroxide, and hydrogen peroxide on cultured normal human bronchial epithelial cells. Cancer Res., **45**, 2522–2526. (IARC, 1999 から引用)

Saldiva, P.H.N., Do Rio Caldeira, M.P., Massad, C.W., Calheiros, D,F., Cardoso, L.M.N., Bohm, G.M. and Saldiva, C.D. (1985) Effects of formaldehyde and acetaldehyde inhalation on rat pulmonary mechanics. J. Appl. Toxicol., **5**, 288-292.

Sauvant, M.P., Pepin, D., Groliere, C.A. and Bohatier, J. (1995) Effects of organic and inorganic substances on the cell proliferation of L-929 fibroblasts and tetrahymena pyriformis GL protozoa used for toxicological bioassays. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **55**, 171-178.

Shiohara, E., Sukada, M., Chiba, S., Yamazaki, H., Nishiguchi, K., Miyamoto, R. and Nakanishi, S. (1985) Effect of chronic administration of acetaldehyde by inhalation on (NA+/K+)-activated adenosine triphosphatase activity of rat brain membranes. Toxicology, **34**, 277-284.

Silverman, L., Schulte, H.F. and First, M.W. (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. J. Ind. Hyg. Toxicol., **28**, 262-266.

Sim, V.M. and Pattle, R.E. (1957) Effect of possible smoke irritation on human subjects. J. Am. Med. Assoc., **165**, 1908-1913.

Singh, N.P. and Khan, A. (1995) Acetaldehyde: genotoxicity and cytotoxicity in human lymphocytes. Mutat. Res., **337**, 9-17. (IARC, 1999 から引用)

Sipi, P., Järventaus, H. and Norppa, H. (1992) Sister-chromatid exchanges induced by vinyl esters and respective carboxylic acids in cultured human lymphocytes. Mutat. Res., **279**, 75-82. (IARC, 1999 から引用).

Skog, E. (1950) A toxicological investigation of lower aliphatic aldehydes. I. Toxicity of formaldehyde,

acetaldehyde, propionaldehyde and butyraldehyde; as well as of acrolein and crotonaldehyde. Acta. Pharmacol, **6**, 299-318. (IPCS, 1995 から引用)

Smyth, H.F., Carpenter, C.P. and Weils, C.S. (1951) Range-finding toxicity data: list IV. Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health Occup. Med., **4,** 119 (IPCS, 1995 から引用).

Speece, R.E. (1983) Anaerobic biotechnology for industrial waste water treatment. Environ. Sci. Technol., **17**, 416A-427A (Environmental Canada, 2000 から引用).

Sprince, H., Parker, C.M., Smith, G.G. and Gonzales, L.J. (1974) Protection against acetaldehyde toxicity in the rat by *L*-cysteine, thiamin and *L*-2-methylthiazolidine-4-carboxylic acid. Agents Actions, **4**, 125-130 (IPCS, 1995; IARC, 1985 から引用).

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm から引用)

Sreenathan, R.N., Padmanabhan, R. and Singh, S. (1982) Teratogenic effects of acetaldehyde in the rat. Drug Alcohol Depend., **9**, 339-350.

Stewart, J.K, Aharoni, Y., Hastsell, P.L. and Young, D.K. (1980) Symptoms of acetaldehyde injury on head lettuce. Hort. Science, **15**, 148-149. (IPCS, 1995 から引用)

Takeshita et al., (2000) Relationship between alcohol drinking, ADH2 and ALDH2 genotypes, and risk for hepatocellular carcinoma in Japanese. Cancer Lett., **149**, 69-76

Thom, N.S. and Agg, A.R. (1975) The brakedown of synthetic organic compounds in biological processes. Proc. R. Soc. London B189, 347-357. (Environment Canada, 2000 から引用)

Til, H.P., Woutersen, R.A., Feron, V.J. and Clary, J.J. (1988) Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. Fundam. Chem. Toxicol., **26**, 447-452.

Truitt, E.B. and Walsh, M.J. (1971) The role of acetaldehyde in the actions of ethanol. In: Kissin B & Begleiter H ed. The biology of alcoholism. Vol. 1: Biochemistry. New York, London, Plenum Press, pp 161-195. (IPCS, 1995 から引用)

U.S. EPA, Environmental Prptection Agency (2002) 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 (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank Bethesda, MD. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen HSDB から引用).

U.S. NRC, United States National Research Council (1981) Formaldehyde and other aldehydes. National Academy Press, Washington, D.C. (EPA-600/6-82-002).

U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.

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.

Vaca, C.E., Fang, J.-L., Schweda, E.K.H. (1995) Studies of the reaction of acetaldehyde with deoxynucleosides. Chem.-biol. Interact., **98**, 51-67 (IARC, 1999 から引用).

Wakata, A., Miyamae, Y., Sato, S., Suzuki, T., Morita, T., Asano, N., Awogi, T., Kondo, K. and Hayashi, M. (1998) Evaluation of the rat micronucleus test with bone marrow and peripheral blood: Summary of the 9th collaborative study by CSGMT/JEMS. MMS Collaborative Study Group for the Micronucleus Test. Environmental Mutagen Society of Japan. Mammalian Mutagenicity Study Group. Environ. Mol. Mutagen., **32**, 84-100.

Wangenheim, J. and Bolcsfoldi, G. (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. Mutagenesis, **3**, 193-205. (Environment Canada, 2000; IARC, 1999 から引用)

Watanabe, A., Hobara, N., Nagashima, H. (1986) Blood and liver acetaldehyde concentration in rats following acetaldehyde inhalation and intravenous and intragastric ethanol administration. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **37**, 513-516.

Webster, W.S., Walsh, D.A., McEwen, S.E. and Lipson, A.H. (1983) Some teratogenic properties of ethanol and acetaldehyde in C57BL/6J mice: Implications for the study of the fetal alcohol syndrome. Teratology, **27**, 231-243.

Westcott, J.Y., Weiner, H., Schultz, J.and Myers, R.D. (1980) *In vivo* acetaldehyde in the brain of the rat treated with ethanol. Biochem. Pharmacol., **29**, 411-417. (IPCS, 1995 から引用)

Wilkin, J.K. and Fortner, G. (1985) Cutaneous vascular sensitivity to lower aliphatic alcohols and aldehydes in Orientals. Alcohol Clin. Exp. Res., **9,** 522-525.

Woodruff, R.C., Mason, J.M., Valencia, R. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ. Mutagen., **7**, 677-702. (IARC, 1999 から引用)

Woutersen,R.A. and L.M.Appleman (1984) Lifespan inhalation carcinogenicity study of acetaldehyde in rats.Ⅲ.Recovery after 52 weeks of exposure. Report No.V84.145/190172.CIVO-Institutes TNO,The Netherlands.

Woutersen,R.A.,Van Garderen-Hoetmer and L.M.Appelman (1985) Lifespan (27 months) inhalation carcinogenicity study of acetaldehyde in rats.Report No. V85.145/190172.CIVO-Institutes TNO,The Netherlands.

Woutersen, R.A. and Feron, V.J. (1987) Inhalation toxicity of actaldehyde in rats. IV. Progression and regression of nasal lesions after discontinuation of exposure. Toxicology, **47**, 295-305. (IARC, 1999 から引用)

Woutersen, R.A., Appelman, L.M., Van Garderen-Hoetmer, A. and Feron, V.J. (1986) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. Toxicology, **41**, 213-231. (IPCS, 1995; Environment Canada, 2000; IARC, 1999 から引用)

Yokoyama,A.,Muramatsu,T.,Ohmori,T et al. (1996a) Esophageal cancer and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese males. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, **5**, 99-102.

Yokoyama,A.,Ohmori,T.,Muramatsu,T. et al. (1996b) Cancer screening of upper aerodigestive tract in Japanese alcoholics with reference to drinking and smoking habits and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. Int. J. Cancer, **68**, 313-316.

Yokoyama,A.,Muramatsu,T.,Ohmori,T et al. (1998) Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. Carcinogenesis, **19**, 1383-7

Yuen, C.M.C., Paton, J.E., Hanawati, R. and Shen, L.Q. (1995) Effects of ethanol, acetaldehyde and ethyl formate vapour on the growth of *Penicillium italicium* and *P. digitatum* on orange. J. Hortic. Sci., **70**, 81-84. (Environmental Canada, 2000 から引用)

化学物質評価研究機構 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修、第一法規出版, 東京 (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり).

経済産業省 (2001) 平成 12 年度化学工業統計年報.

経済産業省 (2002) 平成 13 年度化学工業統計年報.

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〉.

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 から引用).

経済産業省, 環境省 (2004) 平成14年度PRTRデータの概要－化学物質の排出量･移動量の集計結果.

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).

通商産業省 (1980) 通商産業公報 1980 年 12 月 25 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).

通商産業省 (1998) 平成 9 年度化学工業統計年報.

通商産業省 (1999) 平成 10 年度化学工業統計年報.

通商産業省 (2000) 平成 11 年度化学工業統計年報.

日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-164.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月　峰夫
有害性評価担当者	
1.　化学物質の同定情報	林　浩次
2.　一般情報	林　浩次
3.　物理化学的性状	林　浩次
4.　発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5.　環境中運命	三浦　千明
6.　生態影響評価	野坂　俊樹
7.　ヒト健康影響評価	谷口　芳信 梶原　美次 江田　雅雄 奥田　尚子

有害性評価報告書外部レビュア一覧

環境中の生物への影響

山本　義和　神戸女学院大学人間科学部

ヒト健康への影響

堤　雅弘　奈良県立医科大学腫瘍病理学教室

改訂記録

2003 年 3 月　原案作成

2003 年 10 月　Ver.1.0　経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会
第 17 回安全評価管理小委員会審議了承

2004 年 9 月　Ver.1.1　初期リスク評価書作成指針等の変更による修正、
新たな情報の追加