化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 100

グリオキサール

Glyoxal

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：**1-65**

CAS 登録番号：**107-22-2**

2008 年 **5** 月

独立行政法人　製品評価技術基盤機構

財団法人　化学物質評価研究機構

委託元　独立行政法人　新エネルギー･産業技術総合開発機構

序　文

目的

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

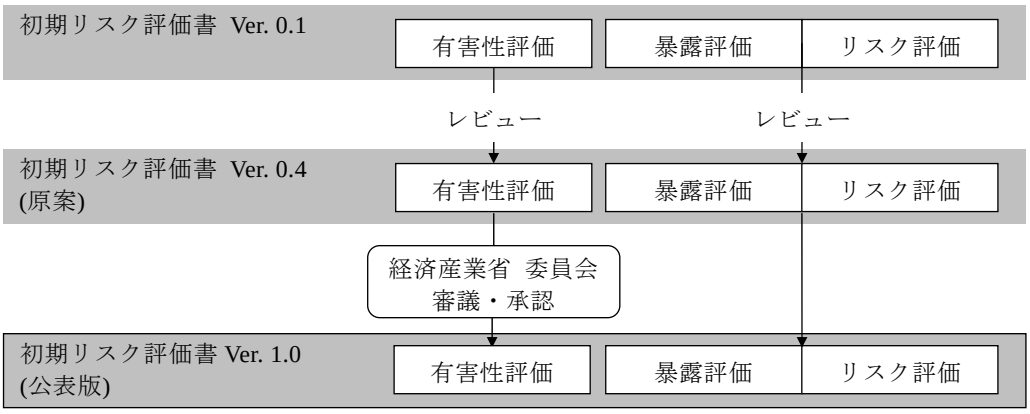
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

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

公表までの過程

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



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (http://www.nite.go.jp/) にて公開されている。

要　約

グリオキサールは、淡黄色の液体で融点が 15℃である。水には自由に混和し、ヘンリー定数が 3.75×10^{-2} Pa・m^3/mol (25℃、推定値) であり、水中からは揮発しにくい性質を有する物質である。

グリオキサールの主な用途としては、繊維製品のパーマネント加工剤、医薬品中間体などの合成原料、消臭剤原料、土壌硬化剤等があり、2001 年の国内供給量は、約 9,200 トンであった。2002 年度の PRTR データによると、グリオキサールは、1 年間に全国合計で、大気へ 1 トン、公共用水域へ 25 トン排出されていると推定され、主たる排出経路は、グリオキサールの製造に伴う水域への排出、また、繊維加工剤や医薬品中間体などを製造する段階からの水域への排出であると考えられる。

グリオキサールの生分解性は、好気的条件では良好であることから、河川水等の環境中に排出された場合、消失すると推定される。また、水生生物に対する生物濃縮性は低いと推定される。

グリオキサールの環境中濃度としては、公共用水域及び底質中の濃度が測定されており、大気、水道水、食物中の濃度については調査した範囲では入手できなかった。2000 年度の調査において公共用水域では、河川のみで検出されており、検出数は 59 地点中 6 地点で、その検出範囲は、検出限界 (0.3μg/L) 以下～1.5μg/L であった。

水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC)として、グリオキサールの公共用水域の測定結果より、河川の利水目的類型 AA～C 水質基準点における測定値の 95 パーセンタイルである 0.36μg/L を用いた。

また、ヒトがグリオキサールに暴露する経路としては、呼吸による大気からの吸入暴露、飲料水及び食物を摂取することによる経口暴露が主として考えられる。グリオキサールの大気中濃度 (0.016μg/m^3:推定値)、地下水中濃度 (0.15μg/L:実測値の検出限界 1/2 の値)、魚体内濃度 (0.48μg/kg:推定値)から、ヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量は 0.0064μg/kg/日 (吸入経路) 及び 0.0072μg/kg/日 (経口経路) と推定された。

グリオキサールの環境中の水生生物への有害性に関して、藻類、甲殻類、魚類の急性毒性試験結果が得られている。急性毒性試験の最小値は、魚類であるファッドヘッドミノーに対する 96 時間 LC_{50} の 86 mg/L であった。この値と EEC 0.36μg/L を用いて暴露マージン (MOE) を算出した結果、MOE 240,000 は、毒性試験データに関する不確実係数積 1,000 より大きく、現時点ではグリオキサールが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

グリオキサールのヒトに対する有害性としては、皮膚感作性に関する臨床研究の報告があり、用量依存性のある陽性反応が認められている。

一方、実験動物に対する反復投与毒性試験結果から、吸入経路では、気道に対する刺激性がみられており、本評価書ではラットの 29 日間吸入暴露試験での喉頭蓋上皮の軽度な扁平上皮化

生を指標にした 0.16 mg/m^3 (換算値: 0.020 mg/kg/日) を NOAEL として採用した。経口経路では、体重推移や肝臓及び腎臓に対する影響が認められており、ラットの 28 日間経口投与試験の節水量減少、血糖減少等その他を指標にした 40 mg/kg/日を NOAEL として採用した。

生殖・発生毒性については、母動物に対する毒性がみられる用量においても児動物への影響は認められていない。

遺伝毒性については、*in vitro* の多くの遺伝毒性試験において陽性結果が得られ、また、*in vivo* では、幾つかの試験で陰性との報告があるものの、ラットに経口投与した実験では幽門粘膜及び肝臓における DNA の単鎖切断の増加、幽門粘膜での不定期 DNA 合成の増加等がみられることから、グリオキサールは遺伝毒性を有すると判断する。発がん性については、皮膚への塗布試験等において発がん性は認められなかったが、現在のところ、経口投与や吸入暴露による長期のがん原性試験は実施されておらず、発がん性の有無については判断できない。

ヒトの推定摂取量と動物試験より得られた反復投与毒性の無毒性量を用いて MOE を算出した結果、MOE は 3,100 (吸入経路) 及び 5,600,000 (経口経路) であった。これらの MOE は、いずれもリスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 1,000 より大きく、グリオキサールは現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

以上のことから、現時点の環境中濃度において、グリオキサールは環境中の水生生物及びヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

目　　次

1.　化学物質の同定情報 1
1.1 物質名 1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 1
1.4 CAS登録番号 1
1.5 構造式 1
1.6 分子式 1
1.7 分子量 1

2.　一般情報 1
2.1 別　名 1
2.2 純　度 1
2.3 不純物 1
2.4 添加剤又は安定剤 1
2.5 現在の我が国における法規制 1

3.　物理化学的性状 1

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 環境媒体別排出量の推定 4
4.5 排出シナリオ 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 7

6. 暴露評価 7
6.1 環境中濃度 7
6.1.1 環境中濃度の測定結果 7
6.1.2 環境中濃度の推定 8
6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度 11
6.3 ヒトへの暴露シナリオ 11
6.3.1 環境経由の暴露 11
6.3.2 消費者製品経由の暴露 11
6.4 ヒトの推定摂取量 11

7. 環境中の生物への影響 12
7.1 水生生物に対する影響 12
7.1.1 微生物に対する毒性 12
7.1.2 藻類に対する毒性 12
7.1.3 無脊椎動物に対する毒性 13
7.1.4 魚類に対する毒性 13
7.1.5 その他の水生生物に対する毒性 14
7.2 陸生生物に対する影響 14
7.2.1 微生物に対する毒性 14
7.2.2 植物に対する毒性 14
7.2.3 動物に対する毒性 14
7.3 環境中の生物への影響 (まとめ) 15

8. ヒト健康への影響 15
8.1 生体内運命 15
8.2 疫学調査及び事例 15
8.3 実験動物に対する毒性 18
8.3.1 急性毒性 18
8.3.2 刺激性及び腐食性 19
8.3.3 感作性 21
8.3.4 反復投与毒性 22
8.3.5 生殖・発生毒性 26
8.3.6 遺伝毒性 27
8.3.7 発がん性 32
8.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 34

9. リスク評価 36
9.1 環境中の生物に対するリスク評価 36
9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度 36

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度 36
9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出 36
9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果 37
9.2 ヒト健康に対するリスク評価 37
9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量 37
9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量 37
9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出 38
9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果 39

文　　献 40

1. 化学物質の同定情報

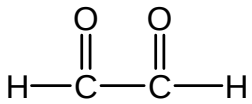
1.1　物質名　：　グリオキサール

1.2　化学物質審査規制法官報公示整理番号　：　2-510

1.3　化学物質排出把握管理促進法政令号番号　：　1-65

1.4　CAS登録番号　：　107-22-2

1.5　構造式



1.6　分子式　：　$C_2H_2O_2$

1.7　分子量　：　58.04

2. 一般情報

2.1　別　名

エタンジアール、シュウ酸ジアルデヒド、ジホルミル

2.2　純　度

99 %以上 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2004)

2.3　不純物

グリオキシル酸、ギ酸、酢酸 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2004)

2.4　添加剤又は安定剤

グリオキサールは、二水和物 (結晶) と約 40%水溶液が一般的な製品として市販されている。

二水和物：無添加

約 40%水溶液：重合禁止剤添加　(化学物質評価研究機構, 2004)

2.5　現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

労働安全衛生法：変異原性が認められた既存化学物質

海洋汚染防止法：有害液体物質 D 類 (含有量が 40%以下のもの)

3. 物理化学的性状

外　　観：淡黄色液体　(有機合成化学協会:有機化合物辞典, 1985)

融　　点：15℃　(Merck, 2001)

沸　　点：51℃　(Merck, 2001)

引　火　点：220℃　(GDCh BUA, 1996)
100℃超 (40%水溶液)　(IPCS, 2003)
発　火　点：285℃ (40%水溶液)　(IPCS, 2003)
爆 発 限 界：データなし[注)]
注：空気との混合物は爆発する　(Merck, 2001)
比　　重：1.14 (20℃/4℃)　(有機合成化学協会:有機化学物辞典, 1985)
蒸 気 密 度：2.00 (空気＝1、計算値)
蒸　気　圧：20.8 kPa (15℃)、29.3 kPa (20℃)、34.5 kPa (30℃) (GDCh BUA, 1996)
分 配 係 数：ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow＝－0.85 (測定値)　(GDCh BUA, 1996)
log Kow＝－1.66 (推定値)　(SRC:KowWin, 2004)
解 離 定 数：pKa = 約 3.6　(GDCh BUA, 1996)
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)、31 (0.86)、585 (0.44) (NIST, 1998)
吸 脱 着 性：土壌吸着係数 Koc＝1　(SRC:PcKocWin, 2004)
溶　解　性：水：混和　(GDCh BUA, 1996)
エタノール、エーテルなどの有機溶媒：可溶　(GDCh BUA, 1996)
ﾍﾝﾘｰ定 数: 3.75×10^{-2} Pa･m^3/mol (3.70×10^{-7} atm･m^3/mol) (25℃、推定値)
(SRC:HenryWin, 2004)
換 算 係 数：(気相、20℃) 1 ppm＝2.41 mg/m^3、1 mg/m^3＝0.414 ppm (計算値)
そ　の　他：重合しやすい　(Merck, 2001)
pH 2.1～2.7 (40%水溶液)　(Merck, 2001)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

グリオキサールの 2001 年度の製造･輸入量は 1,000～10,000 トンの範囲となっている (経済産業省, 2003)。

また､別途調査したところ､グリオキサールの 1998 年から 2002 年までの 5 年間の製造量、輸入量及び輸出量を表 4-1 に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表4-1　グリオキサールの製造・輸入量等 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
製造量	11,000	11,000	11,000	11,000	11,000
輸入量	0	0	0	0	0
輸出量	1,800	1,800	1,800	1,800	1,800
国内供給量 [1)]	9,200	9,200	9,200	9,200	9,200

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) 国内供給量＝製造量＋輸入量－輸出量とした。

4.2　用途情報

グリオキサールの用途及びその使用割合は表 4-2 の通りである (製品評価技術基盤機構, 2004)。

グリオキサールは、繊維製品のパーマネント加工剤、医薬品中間体などの合成原料、消臭剤原料、土壌硬化剤などに使用されている。これらの用途のうち、消臭剤用途では、ポータブルトイレに用いられる消臭剤の配合原料として、グリオキサールが用いられているという報告がある。また硬化剤としての用途のうち、土壌硬化剤ではグリオキサールがそのまま用いられている。

表 4-2　グリオキサールの用途別使用量の割合

用途	詳細用途	割合 (%)
繊維加工剤	パーマネント加工剤	40
合成原料	医薬品中間体	30
消臭剤原料	家庭用消臭剤 業務用消臭剤	15
硬化剤	土壌硬化剤 鋳型硬化剤	10
その他	紙加工用樹脂原料 合成香料原料	5
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.3　排出源情報

4.3.1　化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 14 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2004a) (以下、2002 年度 PRTR データ) によると、グリオキサールは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 1 トン、公共用水域へ 24 トン排出され、廃棄物として 3 トン、下水道に 470 kg 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 1 トンの排出量が推計されている。非対象業種及び家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a.　届出対象業種からの排出量と移動量

2002 年度 PRTR データに基づき、グリオキサールの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-3 に示した (経済産業省, 環境省, 2004a,b)。

届出対象業種からのグリオキサールの排出量のうち、ほとんどは化学工業からの公共用水域への排出である。

表 4-3　グリオキサールの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2002年度実績)(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）	排出計 1)	割合（%）
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道			
化学工業	1	24	0	2	＜0.5	0	25	97
繊維工業	0	0	0	＜0.5	＜0.5	－	0	0
なめし革・同製品・毛皮製造業	0	0	0	＜0.5	0	－	0	0
その他の製造業	0	0	0	＜0.5	0	1	1	3
プラスチック製品製造業	0	0	0	＜0.5	0	－	0	0
木材・木製品製造業	0	0	0	0	0	－	0	0
パルプ・紙・紙加工品製造業	0	0	0	0	0	－	0	0
合計 1)	1	24	0	3	＜0.5	1	26	100

(経済産業省, 環境省, 2004a,b)
1) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「＜0.5」と表記した。
－: 推計されていない

b.　非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2002 年度 PRTR データでは、グリオキサールの非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2004b)。

4.3.2　その他の排出源

2002 年度 PRTR データで推計対象としている以外のグリオキサールの排出源として、海外では、4.2 に記載した用途以外に、殺菌剤やクレンザーの成分としての用途もあり、これらを使用した際の廃水から環境中に排出されるとの報告がある (GDCh BUA, 1996)。しかし、これらの詳細については、調査した範囲では入手できなかった。

4.4　環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるグリオキサールの環境媒体別排出量を表 4-4 に整理した (製品評価技術基盤機構, 2005)。

その際、2002 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。

以上のことから、グリオキサールは、1 年間に全国で、大気へ 1 トン、公共用水域へ 25 トン排出され、土壌への排出はないと推定した。

ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理

後の環境への排出を考慮していない。

表 4-4　グリオキサールの環境媒体別排出量 (2002年度実績)(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	1	24	0
対象業種届出外 1)	＜0.5	1	0
合計	1	25	0

(製品評価技術基盤機構, 2005)
1) 大気、水域、土壌の排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。
＜0.5 トン未満の排出量はすべて「＜0.5」と表記した。

また、公共用水域への排出量のうち、届出排出量については排水の放流先が河川と届け出られている排出を河川への排出とし､届出外排出量についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は 7.4 トンとなる。

4.5　排出シナリオ

2002 年におけるグリオキサールの製造量及びその排出原単位 (日本化学工業協会, 2003) から、グリオキサールの製造段階での排出量は大気へ 1 トン、水域へ 3 トンと推定できる (製品評価技術基盤機構, 2005)。

また、グリオキサールの使用段階での排出については、繊維加工剤や合成原料などに用いられているという用途情報及び 2002 年度 PRTR 調査結果データ等から判断して､化学工業におけるグリオキサールを原料とする化学製品の製造段階での公共用水域への排出が主と考えられる。

なお、グリオキサールを土壌硬化剤として使用する際の土壌への排出については、定量的データが得られていないため、本評価書では考慮しない。

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、グリオキサールと OH ラジカルとの反応速度定数は 1.14×10^{-11} cm^3/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2004)。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 0.7～1 日と計算される。

b.　オゾンとの反応性

対流圏大気中では、グリオキサールとオゾンとの反応速度定数は 3.0×10^{-21} cm^3/分子/秒以下 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2004)。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm^3 とした時の半減期は 10 年以上と計算される。

c.　硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、グリオキサールと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られてい

ない。

d.　直接光分解性

グリオキサールは、波長 230～320 nm、340～460 nm、480 nm の光を吸収するので、大気環境中では直接光分解される可能性がある。グリオキサールの光分解生成物は、波長依存性があり、水素、一酸化炭素、ホルムアルデヒド及びホルミルラジカルが考えられる (GDCh BUA, 1996)。

5.2　水中での安定性

5.2.1　非生物的分解性

グリオキサール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。しかし、水中ではグリオキサールに水が付加し、単量体、二量体、三量体の間で平衡状態にある。詳細は不明だが、グリオキサールの水溶液に 20℃で光照射すると、1 日あたり 8%の割合でグリオキシル酸に酸化されるとの報告がある (GDCh BUA, 1996)。

5.2.2　生分解性

グリオキサール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 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 65%であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 98%であった (通商産業省, 1982)。

また、クローズドボトル試験 (OECD テストガイドライン 301D：易分解性試験) において、2～5 mg/L の条件下ではグリオキサールは 28 日間の試験で、BOD 測定による分解率は 90%であった (Gerike and Gode, 1990)。

一方、馴化した活性汚泥を用いた Zahn-Wellens 試験 (OECD テストガイドライン 302B : 本質的生分解性試験) において、グリオキサールは、5 日後に 59～65%が分解され、12～20 日後に 90%以上が分解された (GDCh BUA, 1996)。

なお、調査した範囲内では、グリオキサールの嫌気的生分解性に関する報告は得られていない。

5.2.3　下水処理による除去

調査した範囲内では、グリオキサールの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3　環境水中での動態

グリオキサールは、蒸気圧が 29.3 kPa (20℃)、水に混和し、ヘンリー定数が 3.75×10^{-2} Pa・m^3/mol (25℃) と小さく (3 章参照)、水中では水が付加し、単量体、二量体、三量体の間で平衡状態にあるので、水中から大気中への揮散性は低いと推定される。グリオキサールは、土壌吸着係数 (Koc) の値が 1 (3 章参照) であるので、水中の懸濁物質及び汚泥には吸着され難いと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にグリオキサールが排出された場合は、主に生分解により除去されると推定される。

5.4　生物濃縮性

調査した範囲内では、グリオキサールの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、グリオキサールの BCF はオクタノール/水分配係数 (log Kow) の値 -0.85 (3 章参照) から 3.2 と計算されており (SRC: BcfWin, 2004)、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 暴露評価

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

6.1　環境中濃度

6.1.1　環境中濃度の測定結果

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

a.　大気中の濃度

グリオキサールの大気中濃度は、調査した範囲内では入手できなかった。

b.　公共用水域中の濃度

グリオキサールの公共用水域中の濃度として､環境庁による 2000 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (環境省, 2004a) を表 6-1 に示す。この調査は、環境庁が水環境中で一定の検出率を超えて検出されている物質、水環境を経由して人の健康や生態系に有害な影響を与える可能性がある物質等を要調査項目に選定し、その水環境中の存在状況を全国的に調査することを目的に開始したものである (環境庁, 1998)。

この調査について、2000 年度における河川の利水目的類型 AA～C の水質基準点での測定値の 95 パーセンタイルを求めると 0.36μg/L となる。

表 6-1　グリオキサールの公共用水域中の濃度

調査年度	水域		検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/L)	検出限界 (μg/L)	95 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ (μg/L)
2000	河川	AA-C	3/44	3/44	nd-1.5	0.3	0.36
		D, E, 無指定	3/15	3/15	nd-1.3	0.3	0.67
	湖沼		0/6	0/6	nd	0.3	
	海域		0/11	0/11	nd	0.3	

(環境省, 2004a)
nd : 不検出
不検出地点は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出
水域については、2001 年度の調査地点 (国立環境研究所, 2002) を参考に類型分けした。

グリオキサールの底質中濃度として環境省による 2002 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (環境省, 2004b) を表 6-2 に参考に示す。

表 6-2　グリオキサールの底質中濃度

調査年度	採取場所	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/kg)	検出限界 (μg/kg)	95 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ (μg/kg)
2002	河川	7/10	7/10	nd-620	7	400
	湖沼	3/4	3/4	nd-240	7	210
	海域	10/10	10/10	19-360	7	280

(環境省, 2004b)
検出限界：目標検出下限値を検出限界とした。
nd：不検出
不検出地点は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出

c.　飲料水中の濃度

調査した範囲内ではグリオキサールの水道水中濃度に関する報告が得られなかったため、ここでは地下水中濃度を水道水中濃度の代わりに採用することとした。

環境省による 2002 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (環境省, 2004a) によると、全国 15 地点の地下水より採取された 15 検体いずれにおいてもグリオキサールは不検出であった (検出限界 0.3μg/L)。そこで、飲料水中の濃度として、この測定における検出限界の 1/2 である 0.15μg/L を用いる。

d.　食物中の濃度

グリオキサールの食物中濃度及び魚体内濃度は、調査した範囲内では入手できなかった。

6.1.2　環境中濃度の推定

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

a.　大気中濃度の推定

グリオキサールの 2002 年度PRTRデータと広域大気拡散モデルAIST-ADMER ver. 1.01 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003) を用いて、全国11地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) の大気中濃度を推定した。

大気への排出量分布の推定

届出データについては、事業所所在地を排出地点とし、排出地点が特定できない推計値 (対象業種届出外、非対象業種、家庭、移動体からの排出) については、各種統計データを利用し、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った (製品評価技術基盤機構, 2005)。

以下に排出量分布の推定に利用した主なデータを示す。

届出外排出量	：	事業所数及び従業員数	(統計情報研究開発センター, 2004a)
		業種別製品出荷額	(経済産業調査会, 2004)
非対象業種	：	国土数値情報 土地利用面積	(日本地図センター, 2004)
家庭	：	世帯数、昼間人口、夜間人口	(統計情報研究開発センター, 2004b)
移動体	：	地図から作成した道路延長データ	

計算条件

数理モデル ：AIST-ADMER1.01

計算対象地域 ： 全国 (11地域) 5 km×5 kmメッシュ

年間排出量 ：1トン(4.参照)

計算対象期間 ：1 年

気象データ ： アメダス気象年報 2002 (気象業務支援センター, 2004)

パラメータ	： 雨による洗浄比 [1]	6.6×10^{4}	
	大気中での分解係数 [2]	5.7×10^{-6}	(1/s)
	大気からの沈着係数	0	(m/s)
	バックグランド濃度	0	(μg/m^3)

推定結果

各地域での推定値を表6-3に示す(製品評価技術基盤機構, 2004)。全国の年平均の最大値は、近畿地域における 0.016μg/m^{3}であった。

表 6-3 グリオキサールの大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小値 μg/m^3	最大値 μg/m^3	中央値 μg/m^3
北海道	3.5×10^{-11}	9.5×10^{-7}	4.4×10^{-9}
東北	1.6×10^{-10}	2.8×10^{-6}	3.4×10^{-8}
北陸	2.0×10^{-9}	5.7×10^{-6}	5.9×10^{-8}
関東	4.2×10^{-9}	1.5×10^{-5}	4.1×10^{-7}
中部	9.6×10^{-9}	6.8×10^{-6}	1.0×10^{-7}
東海	1.6×10^{-9}	1.1×10^{-5}	2.6×10^{-7}
近畿	8.0×10^{-9}	1.6×10^{-2}	4.0×10^{-6}
中国	1.2×10^{-9}	1.3×10^{-5}	7.5×10^{-8}
四国	1.9×10^{-9}	1.1×10^{-6}	4.9×10^{-8}
九州	5.7×10^{-11}	3.4×10^{-6}	6.4×10^{-8}
沖縄	0	6.1×10^{-7}	1.3×10^{-8}

[1] (雨による洗浄比) = 気体定数: 0.000082(m^3･atm / (mol･K))×絶対温度:298 (K) ÷ヘンリー定数:3.70×10^{-7} (atm・m^3 /mol)
= 6.6×10^{4}

[2] (大気中での分解係数) = OH ラジカルとの反応速度:1.14×10^{-11} (cm^3/分子/s) × OH ラジカル濃度:5×10^{5} (分子/cm^3)

b.　河川水中濃度の推定

グリオキサールの 2002 年度PRTRデータ (届出及び届出外排出量) から推定した全国における水域への排出量 25トン/年のうち、河川への排出量は 7.4トン/年であった。

PRTR 対象物質簡易評価システム (日本化学工業協会, 2002) を用いて、河川への排出量が最も多い事業所に着目し、その排出先である河川水中濃度を推定した。

計算条件

数理モデル　　: PRTR 対象物質簡易評価システム(日本化学工業協会, 2003)
計算対象地域　　: 渋江川（関川支流）(経済産業省, 2004)
　　排出源から下流方向1 km
年間排出量　　: 3.6トン (経済産業省, 2004)
計算対象期間　　: 1年
年間平均河川流量 : 50.3(m^3/s) (国土交通省, 2003)
パラメータ　　: オクタノール/水分配係数 log kow=－1.66 (3.参照)
　　蒸気圧 : 29.3 kPa (20℃) (GDCh BUA, 1996)
　　水溶解度 : 1,000 (g/L) [1)]
　　生物分解速度定数 [2)] : 5.4×10^{-7} (1/sec)

推定結果

推定の結果、グリオキサールの河川水中濃度は、2.3μg/L であった (製品評価技術基盤機構, 2005)。

c.　魚体内濃度の推定

グリオキサールの魚体内濃度は、海域に生息する魚類の体内に濃縮されると仮定し、海域中濃度と生物濃縮係数 (BCF) を乗じて魚体内濃度を推定する。グリオキサールの海域での測定濃度としては、環境庁による 2000 年度の測定結果があり (表 6-1 参照)、11 地点で採取された 11 検体いずれにおいても不検出であった (検出限界 0.3μg/L)。そこで、魚体内濃度としては、検出限界の 1/2 である 0.15μg/L に BCF の 3.2 (5.4 参照) を乗じた値を用いる。

これらの仮定のもとに推定した魚体内濃度は以下のとおりである。

計算条件及び推定結果

海域中濃度 : 0.15 (μg/L)
生物濃縮係数 : 3.2 (L/kg) (5. 参照)
魚体内濃度 : 0.15 (μg/L)×3.2 (L/kg)＝0.48(μg/ kg)

　　$= 5.7\times10^{-6}$ (1/s)

[1)]水に混和 (3.参照) であるため、1,000 g/L と仮定した。

[2)] (生物分解速度定数) = $\log_e 2$ ÷ 半減期: 分解度が高い (5.参照)ことから 360 時間と仮定
　　$= 5.4\times10^{-7}$(1/s)

魚体内濃度の推定結果は 0.48 μg/kg であった。

6.2　水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する EEC を公共用水域中の測定結果 (6.1.1 b) と河川水中濃度の推定結果 (6.1.2 b) から決定する。本評価書では、測定点が新しく、測定地点も多いことから 2000 年度における河川の利水目的類型 AA～C の水質基準点での測定値の 95 パーセンタイルである 0.36 μg/L を EEC とした。

6.3　ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1　環境経由の暴露

グリオキサールの環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が主として考えられる。食物中の濃度に関する測定結果は入手できなかったため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.3.2　消費者製品経由の暴露

入手した用途情報では、ポータブルトイレの消臭剤として使用されているとの情報があったが、用途が限定されることから本評価書においては考慮しない。

6.4　ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を 20 m^3/人/日、飲料水摂水量を 2 L/人/日、魚の摂食量を 120 g/人/日とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取量推定に採用する大気中濃度は、測定結果と推定結果 (6.1.1 a、6.1.2 a 参照) から決定する。ここでは、大気中濃度の測定値が得られなかったことから 6.1.2 a で AIST-ADMER1.01 による推計結果を用いて、大気中濃度を最大値である 0.016 μg/m^3 とした。

飲料水からの摂取量推定に採用する飲料水中濃度は、測定結果が得られなかったため、ここでは地下水中濃度を代用する。地下水中の濃度はいずれの検体においても不検出（検出限界 0.3 μg/L）であった。そこで、検出限界の 1/2 の値である 0.15 μg/L を飲料水中濃度とした (6.1.1 c 参照)。

魚類からの摂取量推定に採用する魚体内濃度は、測定結果と魚体内濃度の推定結果から決定する。ここでは、測定結果を入手できなかったことから、海域濃度と BCF からの推定結果を用いて魚類体内濃度を 0.48 μg/kg とした (6.1.1 d、6.1.2 c 参照)。

これらの仮定のもとに推定したヒトの摂取量は、以下のとおりである。

大気からの摂取量：0.016 (μg/m^3)×20 (m^3/人/日)＝0.32 (μg/人/日)
飲料水からの摂取量：0.15 (μg /L)×2 (L/人/日)＝0.30 (μg/人/日)
魚類からの摂取量：0.48 (μg/kg)×0.12 (kg/人/日)＝0.058 (μg/人/日)

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

吸入摂取量：0.32 (μg/人/日) / 50 (kg/人)＝0.0064 (μg/kg/日)

経口摂取量：(0.30+0.058) (μg/人/日) / 50 (kg/人)＝0.0072 (μg/kg/日)

合計摂取量：0.0064 (μg/kg/日)＋0.0072 (μg/kg/日)＝0.014 (μg/kg/日)

<EEC 及び推定摂取量に採用した濃度に関する補足>

グリオキサールは、公共水域へ排出された約 24 トンのうち、約 7 割にあたる 17 トンが、播磨灘に排出されており、この排出源近傍の海域中の濃度が採用した EEC よりも高い濃度を示す可能性がある。

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

グリオキサールの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

細菌での毒性影響について報告されており、シュードモナスの増殖阻害を指標とした 16 時間 EC_{50} は 53.6 mg/L であった (Hoechst, 1989)。

表7-1 グリオキサール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 *Pseudomonas putida* (ｼｭｰﾄﾞﾓﾅｽ)	25	16 時間 EC_{50}	増殖阻害	53.6 (n)	Hoechst, 1989
活性汚泥	ND	30 分間 EC_{50}	呼吸阻害	> 400 (n)	BASF, 1996
Photobacterium phosphoreum (海洋性発光細菌)	15	5 分間 EC_{50} 15 分間 EC_{50} 25 分間 EC_{50}	発光阻害	302 222 172 (n)	Chou & Que Hee, 1992

ND: データなし、(n): 設定濃度

7.1.2 藻類に対する毒性

グリオキサールの藻類に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム及びセネデスムスを用いた生長阻害試験について報告されている。セレナストラムを用い、バイオマスにより算出された 96 時間 EC_{50} は 149 mg/L であった (Bollman et al., 1989)。セネデスムスのバイオマス及び生長速度により算出された 72 時間 EC_{50} はいずれも 100 mg/L 超、生長速度により算出された 96 時間 EC_{50} は 200 mg/L 超であった (BASF, 1988a; Hoechst, 1993)。

海産種についての試験報告は得られていない。

表 7-2　グリオキサールの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験方式	温度(℃)	エンドポイント		濃度(mg/L)	文献
淡水						
***Selenastrum capricornutum*[1)] (緑藻、ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)**	**U.S EPA 止水**	**24**	**96 時間 EC_{50}**	**生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ**	**149 (m)**	**Bollman et al., 1989**
Scenedesmus subspicatus[2)] (緑藻、ｾﾈﾃﾞｽﾑｽ)	止水	ND	72 時間 EC_{50}	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度	> 100 > 100 (n)	Hoechst, 1993
	UBA[3)] 止水	ND	96 時間 EC_{20} 96 時間 EC_{50} 96 時間 EC_{90}	生長阻害 生長速度	196 > 200 > 200 (n)	BASF, 1988a

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度
1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 現学名: *Desmodesmus subspicatus*、3) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3　無脊椎動物に対する毒性

グリオキサールの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3 に示す。

甲殻類のオオミジンコを用いた急性毒性について報告があり、遊泳阻害を指標とした 24 時間 EC_{50} が 172 mg/L、48 時間 EC_{50} が 162 mg/L とされている (BASF, 1988b; Hoechst, 1979)。なお、これらの報告は未公開の企業データであるため、原著が入手不可能であるが、OECD では信頼性のあるデータとして評価されていることから(OECD/UNEP/WHO/ILO, 2003)、本評価書では信頼性の確認されたデータとして判断する。

調査した範囲内では、グリオキサールの海産種及び長期毒性に関する試験報告は得られていない。

表 7-3　グリオキサール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	AFNOR[1)] 止水	ND	ND	ND	24 時間 EC_{50} 遊泳阻害	172 (n)	Hoechst, 1979
		止水	**ND**	**ND**	**ND**	**48 時間 EC_{50} 遊泳阻害**	**162 (n)**	**BASF, 1988b**

ND: データなし、(n): 設定濃度
1) フランス規格協会 (Association francaise de normalization) テストガイドライン
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4　魚類に対する毒性

グリオキサールの魚類に対する毒性試験結果を表 7-4 に示す。

淡水魚としてはゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー及びゴールデンオルフェ、海水魚としてはイシビラメの急性毒性データがある。最小値はファットヘッドミノーに対する 96 時間

LC_{50} の 86 mg/L であった (Conway et al., 1983)。

魚類の長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 7-4　グリオキサール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								
Danio rerio (ｾﾞﾌﾞﾗﾌｨｯｼｭ)	ND	AFNOR[1] 止水	ND	ND	ND	48 時間 LC_{50}	304-440 (n)	Hoechst, 1979
Pimephales promelas **(ﾌｧｯﾄﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ)**	**ND**	**U.S. EPA ASTM[2] 止水**	**ND**	**ND**	**7.2**	**96 時間 LC_{50}**	**86 (n)**	**Conway et al., 1983**
Leuciscus idus (ｺﾞｰﾙﾃﾞﾝｵﾙﾌｪ、ｺｲ科)	ND	DIN[3] 38412-15 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	184-272 (n)	Hoechst, 1990
海水								
Rhombus maximus (ｲｼﾋﾞﾗﾒ)	ND	OECD 203 GLP 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	> 200 (m)	Hoechst, 1990

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度
1) フランス規格協会 (Association francaise de normalization) テストガイドライン、2) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン、3) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut fur Normung) テストガイドライン
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5　その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、グリオキサールのその他の水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

7.2　陸生生物に対する影響

7.2.1　微生物に対する毒性

調査した範囲内では、グリオキサールの微生物 (土壌中の細菌や菌類) に関する試験報告は得られていない。

7.2.2　植物に対する毒性

ヒマワリの培養細胞中で地下茎の小片の増殖に関するグリオキサールの毒性は、約 100 mg/L で発現し、その NOEC は 68 mg/L であった (Manant et al, 1969)。グリオキサールはトウモロコシ (*Zea mais*) の紡錘体の崩壊、微細核形成等を含む微細胞子細胞について減数分裂の異状を引き起こすとの報告があるが、その濃度は不明である (Maguire, 1973,1974)。

7.2.3　動物に対する毒性

調査した範囲内では、グリオキサールの動物に関する試験報告は得られていない。

7.3　環境中の生物への影響 (まとめ)

グリオキサール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。調査した範囲内では、グリオキサールの長期毒性に関する試験報告は得られていない。

藻類に対する生長阻害試験では､セレナストラムを用いバイオマスにより算出された 96 時間 EC_{50} は 149 mg/L であり、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としては甲殻類のオオミジンコの 48 時間 EC_{50} (遊泳阻害) が 162 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。

魚類に対する急性毒性として、最小値はファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC_{50} の 86 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。

その他、細菌、陸生植物への影響に関する試験報告が得られている。

以上から､グリオキサールの水生生物に対する急性毒性は､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。また、グリオキサールの長期毒性に関する試験報告は得られていない。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC_{50} の 86 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1　生体内運命

調査した範囲内では、グリオキサールの生体内運命に関する試験報告は得られていない。ラットの肝臓を用いた *in vitro* の実験から、グリオキサールはグリコール酸 ($HOCH_2COOH$) やグリオキシル酸 (CHOCOOH) を経てシュウ酸 ($(COOH)_2$) へ代謝されると考えられている (Kun, 1952)。

8.2　疫学調査及び事例

グリオキサールの疫学調査及び事例を表 8-1 に示す。

ヒトでの有害影響の報告のほとんどは皮膚感作性に関するものであり、全身影響についての報告はない。

5 人の被験者に対して 5%及び 30%溶液を、各々5～7 回皮膚適用したところ、3 人の被験者で小水疱や出血といった重篤な皮膚反応を生じ、過去にグリオキサールによる暴露経験がある 1 人では適用部位に限局性の湿疹がみられた。また、すべての症例で適用部位に刺激や褪色がみられた (Goldman et al., 1960)。

24 人の被験者に対するマキシマイゼーション (Maximization) 試験において､10%溶液での感作ならびに 2%溶液での惹起によって全例で陽性の皮膚反応がみられ、グリオキサールは極めて強い皮膚感作性を有することが示された (Kligman, 1966)。なお、グリオキサールの皮膚感作性は濃度に依存するとされている (ACGIH, 2001)。

155 人の被験者に対して接触アレルギー性試験が実施されている。0.5%グリオキサールを含

む 40%ネイルエナメル液を含浸したパッチを、週 3 回の頻度で 3 週間適用し、2 週間後に 48 時間の惹起を 2 回実施したが、いずれの被験者にもアレルギー反応はみられなかった (CTFA, 1992)。

40%グリオキサール溶液を使用している 14 人の労働者中 9 人で、腕、手、肢、顔、頸部に接触皮膚炎がみられた。20%溶液を用いたパッチテストではこの中の 7 人で陽性反応がみられた (Ito, 1963)。

グリオキサールを含むポリ酢酸ビニル樹脂エマルジョンを接着剤として用いグラスファイバーのパイプの包装に従事していた 27 歳の女性労働者で、手の甲や人差し指、中指にかゆみを伴う乾性皮疹がみられた。パッチテストにおいてポリ酢酸ビニル樹脂エマルジョンに対して陽性を示し、さらに 1%から 10%までの濃度のグリオキサールによるパッチテストでは用量依存性のある陽性反応 (1%溶液では陰性、10%溶液においては陽性) がみられた。10 人の対照患者ではいずれも陰性であった。なお、本症例ではグラスファイバーの取扱い時に生じた皮膚の創傷によってグリオキサールの皮膚感作性が増強したものと考えられた (Hindson and Lawlor, 1982)。

グリオキサールを含む消毒剤を使用した 3 人の女性病院職員で、平均して 3 週間の暴露後に、手にかゆみと乾燥を伴う皮疹がみられた。このうちの 1 人については、症状は下肢及び足にも認められた。0.5%及び 1%の濃度のグリオキサールを含む消毒剤及び 1%グリオキサール溶液によるパッチテストで陽性結果が得られた (Calliès et al., 1985)。

1965～1990 年に、アルデヒド系の消毒剤を使用していた皮膚科病院の職員の中に 65 人の接触皮膚炎の発症者がみられた。パッチテストではその中の 41 人がホルムアルデヒド、グルタールアルデヒド及びグリオキサールの少なくとも 1 種類に対して感作されており、グリオキサールのみに 6 人、グリオキサールとホルムアルデヒドに 4 人、グリオキサールとグルタールアルデヒドに 8 人、3 種類全てに 2 人が陽性反応を示し、12 人で明らかな交差反応がみられた (Foussereau et al., 1992)。

グリオキサールを含む消毒剤を使用していた 44 歳の女性歯科看護師が 10%グリオキサール溶液を用いた 2 回のパッチテストでいずれも陽性を示した (Kanerva et al., 2000)。

1990～2000 年に、グリオキサールを含む消毒剤を使用していた 46 人の女性歯科看護師に接触皮膚炎がみられ、グリオキサールのパッチテストで 3 人が陽性を示した (Kiec-Swierczynska and Krecisz, 2002)。

職業暴露における眼や呼吸器に対する刺激性に関する報告はないが、グリオキサールと同様にアルデヒド基を有するホルムアルデヒドやグルタールアルデヒドのヒトでの知見から、グリオキサールは皮膚、眼や気道粘膜に対して刺激性を示すものと考えられる (Brabec, 1993)。

以上のことから、グリオキサールのヒトへの有害性としては皮膚感作性がみられ、他のアルデヒドと同様に、皮膚、眼、気道粘膜に対して刺激性を示すと考えられる。全身影響に関する報告はない。

表 8-1　グリオキサール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
被験者 (5 人)	5-7 回皮膚適用	グリオキサール 5%、30％溶液	3 人の被験者で重篤な皮膚反応(小水疱や出血)、過去に暴露経験がある 1 人で適用部位に限局性の湿疹、すべての症例で適用部位に刺激や褪色	Goldman et al., 1960
被験者 (24 人)	Maximization 試験	グリオキサール 10％溶液(感作濃度)、2%溶液(惹起濃度)	全例で陽性の皮膚反応(極めて強い皮膚感作性)	Kligman, 1966
被験者 (155 人)	接触アレルギー性試験(3 回/週、3 週間皮膚適用し、2 週間後に 48 時間の惹起を 2 回実施	0.5% グリオキサールを含む 40％ネイルエナメル液	全例でアレルギー反応なし	CTFA, 1992
労働者 (14 人)	40%溶液を使用 パッチテスト(	グリオキサール 20%溶液	腕、手、肢、顔、頸部に接触皮膚炎を発症(9 人) 20%溶液によるパッチテストで陽性(7 人)	Ito, 1963
27 歳女性労働者	グリオキサールを含むポリビニル樹脂溶液を接着剤として用いグラスファイバーのパイプの包装に従事 パッチテスト	グリオキサール 1-10% 溶液	手の甲や人差し指、中指にかゆみを伴う乾性皮疹を発症 パッチテストではポリビニル樹脂に対して陽性、1%から 10%溶液に対して用量依存性のある陽性反応(1％溶液では陰性、10%溶液においては陽性、なお、10 人の対照患者ではいずれも陰性) グラスファイバーの取扱い時に生じた皮膚の創傷によってグリオキサールの皮膚感作性が増強した可能性あり	Hindson & Lawlor, 1982
女性病院職員 (3 人) (グリオキサールを含む消毒剤の使用による接触皮膚炎の発症者)	グリオキサールを含む消毒剤の使用 パッチテスト	0.5-1% 濃度の消毒剤及びグリオキサール 1%溶液	平均して 3 週間の暴露後、手にかゆみと乾燥を伴う皮疹、1 人では下肢及び足にも発症 0.5%から 1%までの濃度のグリオキサールを含む消毒剤ならびに 1%グリオキサール溶液によるパッチテストで陽性	Calliès et al., 1985
皮膚科病院職員 (65 人) （アルデヒド系消毒剤の使用による接触皮膚	1965-1990 年におけるアルデヒド系消毒剤の使用 パッチテスト	ND	ホルムアルデヒド、グルタールアルデヒド、グリオキサールの少なくとも 1 種類に対して陽性(41 人)のうち、 グリオキサールのみに陽性(6 人) グリオキサールとホルムアルデヒドに陽性(4 人) グリオキサールとグルタールアルデヒドに陽性(8 人) 3 種類全てに陽性(2 人) なお、12 人で明らかな交差反応あり	Foussereau et al., 1992

対象集団 性別･人数	暴露状況	暴露量	結　果	文献
炎の発症者)				
44 歳女性歯科看護師	グリオキサールを含む消毒剤を使用 パッチテスト	グリオキサール 10%溶液	2 回のパッチテストでいずれも陽性	Kanerva et al., 2000
女性歯科看護師(46 人) (1990-2000 年における接触皮膚炎の発症者)	グリオキサールを含む消毒剤を使用 パッチテスト	ND	3 人において陽性	Kiec-Swierczynska & Krecisz, 2002
グリオキサール合成工場	ND	ND	皮膚の発疹(詳細不明)	BASF, 1970

ND: データなし

8.3　実験動物に対する毒性

8.3.1　急性毒性

グリオキサールの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-2 に示す (BG Chemie, 1997; OECD/UNEP/WHO/ILO, 2003)。

40%溶液の経口投与の LD_{50} は、マウスで 4,046 mg/kg、ラットで 640～8,979 mg/kg、吸入暴露の LC_{50} はラットで 2,440 mg/m^3 (4 時間) である。

経口及び腹腔内投与では、マウス、ラット、ウサギ、モルモット及びネコで自発運動低下、無関心、呼吸数減少、呼吸困難、被毛粗剛、振戦、下痢、平衡障害、麻痺、反射反応 (立ち直り反射、痛覚反射、角膜反射) の減少あるいは消失、驚愕反射の増加、腹壁及び腹側の脱力、アトニー、うずくまり、腹臥などの症状がみられた (BASF, 1954,1963a,b,1985a; Hoechst, 1984a)。また、ウサギ及びネコにおいては経口投与後に尿タンパクや、尿沈渣で赤血球、白血球、ヒアリン円柱や顆粒状円柱がみられ、ウサギでは一過性の尿素窒素の増加が認められた。肝機能検査 (ブロムサルファレイン試験) では、異常はみられなかった (BASF, 1954)。死亡例ならびに観察期間終了後の剖検例では、経口投与では胃腸管への刺激 (胃粘膜の出血)に加え、胃腸管、肺、腎臓、副腎のうっ血がみられた。腹腔内投与では投与部位での軽度な刺激が認められた (BASF, 1954,1963b,1985a; Hoechst, 1984a)。

ラットにおける 40%及び 80%溶液のエアロゾルでの吸入暴露後に、呼吸困難、半眼、くしゃみ、紅涙、血様鼻汁、立毛、側腹の緊張、腹臥、中枢神経系の抑制がみられた (Hoechst, 1984b,c)。40%溶液の吸入暴露後 9 日以内に死亡したラットの剖検では肺の充血及び泡沫様分泌物がみられた (Hoechst, 1984b)。また、グリオキサールの飽和蒸気濃度での吸入暴露では不整呼吸がみられた (Hoechest, 1984d,e)。なお、これらのグリオキサールの吸入暴露においては、暴露終了時

ならびに 14 日間の観察期間終了時に生存したラットの剖検では暴露に関連する肉眼的病変はみられなかった (BASF, 1963a,b,1979; Hoechst, 1984b,c,d,e)。

以上のことから、グリオキサールの急性毒性としては、経口投与では胃腸管粘膜への刺激性や腎臓に対する影響、吸入暴露では呼吸器への刺激性が認められる。

表 8-2　グリオキサールの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD_{50} (mg/kg)	4,046 [1)]	640-8,979 [1)] 2,000 [2)] 1,400 [3)]	ND	ND
吸入 LC_{50} (mg/m^3)	ND	2,440 [1)] (4 時間) > 1,300 [2)] (4 時間)	ND	ND
腹腔内 LD_{50} (mg/kg)	635 [1)]	622 [1)]	ND	ND
経皮 LD_{50} (mg/kg)	ND	> 2,000 [1)]	12,700 [1)]	> 5,000 [1)]

各濃度溶液の投与量として記載、1) 40%溶液、2) 80%溶液、3) 100%溶液
ND: データなし

8.3.2　刺激性及び腐食性

グリオキサールの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 8-3 に示す。

ウサギの背部皮膚に 30%あるいは 40%溶液を 1、5、15 分及び 20 時間閉塞適用後、8 日間観察した試験で、適用時間に依存して異なる強度の刺激性を示した (BASF 1956,1963a,b,1970)。

ウサギの皮膚に 40%溶液を 4 時間閉塞適用後、72 時間観察した試験 (OECD テストガイドライン 404 に準拠) で、刺激性は認められなかった (BASF, 1985c)。

ウサギの背部皮膚に 40%溶液を閉塞適用した試験で、3 日目に強度の発赤を伴った炎症と限局性の壊死、4 日目に重篤な壊死、18 日目に表皮の再生がみられ、30 日後には症状の消失がみられたとの報告がある（Ito, 1963）。

ウサギの眼に 40%溶液を 0.1 mL 点眼後、8 日間観察した試験 (OECD テストガイドライン 405 に準拠) で、軽度の刺激性を示した (BASF, 1985d)。

以上のことから、グリオキサールは眼に対する刺激性を示す。一方、皮膚に対しては OECD テストガイドライン 404 に準拠した試験で刺激性は示されず、EU の分類では刺激性はないと評価されるが、他の試験結果から総合して判断すると、皮膚刺激性を有するものと考えられる。

表 8-3　グリオキサールの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	投与法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ウサギ 背部皮膚、耳介	閉塞適用	1、5、15 分間、 20 時間	30%溶液、40% 溶 液 (不純物：あり/なし) パッチ：2.5 × 2.5 cm)	背部皮膚: 適用時間に依存して、軽度-強い刺激性あり 1 及び 5 分間暴露：24 時間後に反応なし-黄色化を伴う軽度の紅斑（暴露期間に依存） 15 分間暴露：中等度の水腫、8 日後には黄色化及び落屑 20 時間暴露：軽度-強い紅斑及び水腫、8 日後には落屑、痂皮形成、表層の壊死 耳介塗布: 24 時間後に紅斑、炎症、8 日後には痂皮形成、軽度な壊死 不純物の有無による差異はなし	BASF, 1956, 1963a,b,1970
ウサギ 皮膚	閉塞適用 (OECD 404)	4 時間	40%溶液	72 時間後までの観察で刺激性なし	BASF, 1985c
ウサギ 背部皮膚	閉塞適用	ND	40%溶液 パッチ：5 ×5 cm	3 日目：強度の発赤を伴った炎症、限局性の壊死 4 日目：重篤な壊死 18 日目：表皮の再生 30 日後：症状の消失	Ito, 1963
ウサギ 腹部皮膚	ND	ND	29.2%溶液 (10 μL)	軽度の刺激性(充血)あり	Smyth et al., 1962
ウサギ 皮膚	開放適用	ND	545 mg	軽度の刺激性あり	Union Carbide , 1961
モルモット 皮膚	ND	ND	30%溶液	強い刺激性あり	Fassett, 1962
ラット 背(側)部皮膚	閉塞適用	24 時間	40%溶液 (1.57 mL)	紅斑	BASF, 1985b
ウサギ 眼	点眼 (OECD 405)	ND	40%溶液 (0.1 mL)	軽度の刺激性あり 1 時間後：結膜の明瞭な発赤・水腫 24 時間後：結膜の軽度-明瞭な水腫 72 時間後：結膜の軽度な発赤・水腫 8 日後：症状の消失	BASF, 1985d
ウサギ 眼	点眼 (OECD 405)	ND	ND	刺激性あり	IFREB, 1982
ウサギ 眼	点眼	ND	30%溶液、40%溶液 (50 μL)	結膜の軽度-強い発赤(投与液濃度に依存)、中等度の水腫、炎症、角膜の混濁 1-2 週以内：症状の消失	BASF, 1956, 1963a,b
ウサギ 眼	点眼	ND	40% 溶 液 (50 μL、不純物：あり/なし)	結膜の明瞭な発赤、重篤な炎症 不純物なし：一過性の角膜の混濁、8 日後には軽度の発赤・炎症 不純物あり：角膜の白濁(ミルク様)、上瞼の乱切痕、8 日後には発赤、角膜混濁、上瞼の乱切痕	BASF, 1970
ウサギ 眼	点眼	ND	32.8%溶液 (20 μL)	中等度の刺激性あり(角膜の混濁、円錐角膜、壊死の程度による 10 段階のスケール中のランク 5)	Carpenter & Smyth, 1946

動物種等	投与法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ウサギ 眼	点眼	ND	29.2%溶液 (500 μL)	24 時間後に角膜壊死	Smyth et al., 1962
ウサギ 眼	点眼	ND	3%溶液、 15%溶液	3%溶液：角膜壊死なし 15%溶液：明らかな角膜損傷	Deichmann, 1969
ウサギ 眼	点眼	ND	40%溶液 (500 μL)	び漫性の角膜壊死	Union Carbide , 1965
ウサギ 眼	点眼	ND	粉末 100 mg	刺激性なし	Union Carbide , 1973

ND: データなし

8.3.3　感作性

グリオキサールの実験動物に対する感作性試験結果を表 8-4 に示す。

モルモット (20 匹) を用い、20%溶液を皮内投し、1 週間後に 40%溶液を閉塞適用して感作した後、10%溶液で惹起したマキシマイゼーション (Maximization) 法で、惹起 1 回目に明瞭な紅斑 (6/19 例)、中等度の浮腫 (1/19 例)、軽度の浮腫 (1/19 例)、惹起 2 回目に１ 7 明瞭な紅斑 (4/19 例)、軽度の紅斑 (7/19 例)、軽度の浮腫 (1/19 例)が視られた（BASF, 1987）。

モルモット (30 匹) を用い、10%溶液での感作後に 5%溶液で惹起したマキシマイゼーション (Maximization) 法で、86%の動物に陽性の結果が得られた (Foussereau et al., 1992)。

モルモットを用いたビューラー (Buehler) 法、マウスにおける局所リンパ節反応試験 (LLNA) においても陽性結果が得られた (ACC, 1988; Basketter et al., 1994)。

以上のことから、グリオキサールは皮膚感作性を示すと判断する。

表 8-4　グリオキサールの感作性試験結果

動物種等	投与法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
モルモット (20 匹)	Maximization 法 (Magnusson & Kligman 法)	感作(皮内投与→1 週間後に閉塞適用) 惹起(皮内投与の 19 日後(1 回目)、26 日後(2 回目)に閉塞適用)	感作(皮内投与、20%溶液、0.1 mL → 閉鎖適用、40%溶液、0.3 g)、 惹起(閉塞適用、10%溶液、0.15 g)	感作時皮内投与：1 例死亡、24 時間後に境界明瞭な紅斑、浮腫、皮膚の壊死性変化 感作時閉塞適用：皮膚の壊死性変化、明瞭な浮腫 惹起(1 回目)：明瞭な紅斑(6/19 例)、中等度の浮腫(1/19 例)、軽度の浮腫(1/19 例) 惹起(2 回目)：明瞭な紅斑(4/19 例)、軽度の紅斑(7/19 例)、軽度の浮腫(1/19 例)	BASF, 1987
モルモット (30 匹)	Maximization 法 (Magnusson & Kligman 法の変法)	ND	感作(皮内投与、閉塞適用、10%溶液) 惹起(閉塞適用、5%溶液)	陽性反応 (86%の動物)	Foussereau et al., 1992

動物種等	投与法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
モルモット	Buehler 法	ND	40%溶液	陽性 (詳細不明)	ACC, 1988
モルモット (6 匹)	Draize 法の変法	ND	0.5%グリオキサールを含むネイルエナメル液	陰性	CTFA, 1992
マウス	局所リンパ節試験（LLNA）	ND	ND	陽性	Basketter et al., 1994

ND: データなし

8.3.4　反復投与毒性

グリオキサールの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-5 に示す。

a.　経口投与

雌雄の SD ラット (各群 6 匹) に 0、40、120、400 mg/kg/日を 28 日間飲水投与した試験 (OECD テストガイドライン 407 に準拠) で、40 mg/kg/日以上の雄で摂水量減少、120 mg/kg/日以上で摂水量減少 (雌)、 摂餌量減少及び体重増加抑制、血糖値の減少、血中無機リンの増加、400 mg/kg/日で尿素窒素の増加がみられた (CIT, 1987)。本評価書では、NOAEL を 40 mg/kg/日と判断した。

雌雄の Harlan-Wistar ラット (各群 10 匹) に 0、30、60、125、250 mg/kg/日相当を 3 か月間混餌投与した試験で、雄の 250 mg/kg/日相当で一過性の体重増加抑制、肝臓及び腎臓の相対重量増加がみられた (Union Carbide , 1966)。なお、この試験については、詳細な検査項目や結果の記載がないなど、詳細は不明である。

雄の SD ラット (各群 5 匹) に 0、2,000、4,000、6,000 mg/L (0、107、234、315 mg/kg/日相当) を 90 日間飲水投与した試験で、2,000 mg/L 以上で摂水量減少、血中総タンパク質減少、肝臓、腎臓、脾臓及び心臓の絶対重量減少、4,000 mg/L 以上で摂餌量減少、体重増加抑制、血中のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の低下、アルブミン減少、6,000 mg/L で血中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性の低下、LDH 活性の低下、A/G 比増加、腎臓の相対重量増加がみられた (Ueno et al., 1991a)。

雄の SD ラット (各群 5～7 匹) に 0、0*、6,000 mg/L　(0、0、315 mg/kg/日相当)を 90 日間飲水投与した試験で、6,000 mg/L で体重増加抑制、心臓の絶対重量減少、肝臓及び腎臓の相対重量増加、腎盂乳頭上皮細胞の軽度の腫大、腎盂乳頭間質の水腫、腎リンパ節のうっ血がみられた (Ueno et al., 1991a)。

* pair-fed 対照群 (6,000 mg/L 群と等量の餌を摂取)

ビーグル犬 (各群 3 頭) に 0、31、65、115 mg/kg/日相当を 90 日間混餌投与した試験では、異常は認められなかった (Union Carbide , 1966)。なお、この試験については、詳細な検査項目や結果の記載がないなど、詳細は不明である。

b.　吸入暴露

雌雄の Wistar ラット (各群 5 匹) に 0、0.16、0.8、4 mg/m^3 (設定値) を 6 時間/日、5 日/週で 29 日間(20 回)暴露した試験 (OECD テストガイドライン 412 に準拠) で、0.8 mg/m^3 以上で喉頭蓋上皮の扁平上皮化生がみられたが、全身影響は 4 mg/m^3 でも認められなかった (Hoechst, 1995)。本評価書では、NOAEL を 0.16 mg/m^3 と判断した。

以上のことから、グリオキサールの反復投与毒性については、経口投与では体重増加抑制や、肝臓及び腎臓に対する影響がみられ、OECD テストガイドライン 407 に準拠して実施されたラットにおける 28 日間投与試験で摂餌量減少や体重増加抑制、血糖値の減少、血中無機リンの増加がみられたことから (CIT, 1987)、NOAEL は 40 mg/kg/日である。また、吸入暴露では気道に対する刺激性がみられ、OECD テストガイドライン 412 に準拠して実施されたラットにおける 29 日間暴露試験 (Hoechst, 1995) で喉頭蓋上皮の扁平上皮化生がみられたことから、NOAEL は 0.16 mg/m^3 である。なお、吸入暴露試験結果については、企業の内部資料であるため原著を入手できなかったが、OECD (SIAR)では信頼性のあるデータとして評価しており、また、信頼できる他の長期データが得られていないことから、NOAEL を判断する試験として採用する。

表 8-5　グリオキサールの反復投与毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
マウス B6C3F$_1$ 雌雄 10 匹/群	経口投与 (飲水)	約 90 日間	0、1,000、2,000、4,000 、 8,000 、16,000 mg/L (摂水量に関するデータが示されておらず、体重あたりの 1 日投与相当量は不明)	1,000 mg/L 以上: 摂餌量及び摂水量の減少(雄)、顎下腺での分泌消失(雄) 2,000 mg/L 以上: 体重増加抑制(雄) 4,000 mg/L 以上: 体重増加抑制(雌) 8,000 mg/L 以上: 摂餌量及び摂水量の減少(雌)	U.S. NTP, 1991

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ラット SD 雌雄 6 匹/群	**経口投与 (飲水) (OECD 407)**	**28 日間**	**0、40、120、400 mg/kg/日 (40%溶液として、0、100、300、1,000 mg/kg/日)**	**40 mg/kg/日以上: 摂水量減少(雄) 120 mg/kg/日以上: 摂水量減少(雌)、摂餌量減少(雄)、体重増加抑制、血糖値減少(雄)、血中無機リン増加(雄)、尿比重の増加を伴った尿量減少(摂水量減少による二次的影響) 400 mg/kg/日: 摂餌量減少(雌)、血中の総タンパク減少(雄)、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性低下(雌)、無機リン増加(雌)、尿素窒素増加、赤血球数の増加(雄、摂水量減少による二次的影響) (40 mg/kg/日以上でみられた摂水量減少は、グリオキサールの飲水添加による嗜好性の変化に関連すると考えられ、毒性学的意義は乏しいと判断される) NOAEL = 40 mg/kg/日 (本評価書の判断)**	**CIT, 1987**
ラット Harlan-Wistar 雌雄 10 匹/群	経口投与 (混餌)	3 か月間	0、30、60、125、250 mg/kg/日相当 (雄: 0、32.7、63.2、132、253 mg/kg/日相当、雌: 0、32.0、63.2、127、271 mg/kg/日相当)	250 mg/kg/日(雄: 253 mg/kg/日相当) 相当: 体重増加抑制(投与 2 週目まで)、肝臓及び腎臓の相対重量増加	Union Carbide , 1966
ラット SD 雄 5 匹/群	経口投与 (飲水)	30 日間	0、2,000、4,000、6,000 mg/L (0、188、407、451 mg/kg/日相当*)	2,000 mg/L 以上: 摂水量減少、肝臓、腎臓、脾臓及び心臓の絶対重量減少 4,000 mg/L 以上: 体重増加抑制、摂餌量減少、血中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び ALT 活性低下、アルブミン及び総タンパク質減少、肝臓及び赤血球のグリオキサラーゼ I・II 活性の増加 6,000 mg/kg: 肝臓、腎臓及び心臓の相対重量増加 腎臓のグリオキサラーゼ I 活性の増加	Ueno et al., 1991a

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
		60 日間	0、2,000、4,000、6,000 mg/L (0、135、239、344 mg/kg/日相当*)	2,000 mg/L 以上: 摂水量減少、肝臓、腎臓、脾臓及び心臓の絶対重量減少、血中の ALT 活性低下、総タンパク質減少 4,000 mg/L 以上: 体重増加抑制、摂餌量減少、血中の AST 活性低下、アルブミン減少、A/G 比増加	
		90 日間	0、2,000、4,000、6,000 mg/L (0、107、234、315 mg/kg/日相当*) * 各投与期間とも同週齢からの開始のため換算値が異なる	2,000 mg/L 以上: 摂水量減少、血中総タンパク質減少、肝臓、腎臓、脾臓及び心臓の絶対重量減少 4,000 mg/L 以上: 摂餌量減少、体重増加抑制、血中の ALT 活性低下、アルブミン減少 6,000 mg/L: 血中の AST 活性低下、LDH 活性低下、A/G 比増加、腎臓の相対重量増加	
5-7 匹/群		90 日間	0、0*、6,000 mg/L (0、0*、315 mg/kg/日相当) *: pair-fed 対照群(6,000 mg/L 群と等量の食餌を摂取)	6,000 mg/L (pair-fed 対照群との比較): 体重増加抑制、心臓の絶対重量減少、肝臓及び腎臓の相対重量増加、腎盂乳頭上皮細胞の軽度の腫大、腎盂乳頭間質の水腫、腎リンパ節のうっ血	
		180 日間	0、0*、6,000 mg/L (0、0*、298 mg/kg/日相当) *: pair-fed 対照群(6,000 mg/L 群と等量の餌を摂取)	6,000 mg/L (pair-fed 対照群との比較): 体重増加抑制、血中の総タンパク質減少、A/G 比増加、肝臓、腎臓及び心臓の相対重量増加、腎盂乳頭上皮細胞の軽度の腫大、腎盂乳頭間質の水腫、腎リンパ節のうっ血、腺胃の出血及びポリープ	

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ラット F344 雌雄 10 匹/群	経口投与 (飲水)	約 90 日間	0、1,000、2,000、4,000 、 8,000 、16,000 mg/L (摂水量に関するデータが示されておらず、体重あたりの 1 日投与相当量は不明)	1,000 mg/L 以上: 摂餌量及び摂水量の減少、腸間膜リンパ節の出血、下顎リンパ節の中等度のリンパ過形成(雄) 4,000 mg/L 以上: 体重増加抑制(雄) 8,000 mg/L 以上: 体重増加抑制(雌)、顎下腺の萎縮及び変性(雄)、腎臓の軽微な変化(雄、詳細不明) 16,000 mg/L: 瀕死により全例切迫殺(投与 12 日目)、精巣上体での異型細胞を伴った精子数減少、精巣での軽度の精上皮の変性、胸腺の萎縮(雌) (本評価書では、16,000 mg/L での病変は状態悪化に伴う二次的影響と判断)	U.S. NTP, 1991
イヌ Beagle 3 頭/群	経口投与 (混餌)	90 日間	0 、 31 、 65 、 115 mg/kg/日相当	異常なし	Union Carbide , 1966
ラット Wistar 雌雄 5 匹/群	**吸入暴露 (鼻部) (OECD 412)**	**6 時間/日、 5 日/週、 29 日間 (20 回暴露)**	**0 、 0.16 、 0.8 、 4 mg/m^3** **(40%溶液としての設定濃度(実測値): 0、0.4 (0.6±0.2)、2.0 (2.3±0.8)、10 (8.9±1.9) mg/m^3、エアロゾルの粒子径: 0.8-1.2 μm)**	**0.8 mg/m^3 以上: 粘膜下のリンパ球様細胞浸潤を伴った喉頭蓋上皮の軽度な扁平上皮化生** **NOAEL = 0.16 mg/m^3 (本評価書の判断)**	**Hoechst, 1995 (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2003 から引用)**
ネコ	吸入暴露 (全身)	3 時間/日、連続 15 日間	7%溶液 10 mL で発生させたエアロゾル	異常なし	Hoechst, 1929

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5　生殖・発生毒性

グリオキサールの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 8-6 に示す。

調査した範囲内では、グリオキサールの実験動物に対する生殖毒性試験に関する試験報告は得られていない。

発生毒性試験としては、OECD テストガイドライン 414 に準拠して雌ラットに 0、5、25、125 mg/kg/日を妊娠 6～19 日目に経口投与した試験で、125 mg/kg/日で母動物に摂餌量減少や体重増加抑制がみられたが、胎児の発生に対する影響は認められなかった (BASF and CLARIANT, 2001)。

以上のことから、グリオキサールの生殖毒性についての報告はないが、発生毒性については

母動物に対する毒性がみられる用量においても児動物への影響は認められない。

表 8-6　グリオキサールの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ラット Wistar 雌	発生毒性試験 (OECD 414) 経口投与	妊娠 6-19 日	0、5、25、125 mg/kg/日	125 mg/kg/日(母動物): 投与直後の流涎(散発的)、摂餌量減少、体重増加抑制	BASF & CLARIANT, 2001
				胎児に異常なし	

8.3.6　遺伝毒性

グリオキサールの遺伝毒性試験結果を表 8-7 に示す。

***in vitro* 試験**

ネズミチフス菌を用いる復帰変異突然変異試験でプレート法及びプレインキュベーション法のいずれにおいても S9 添加の有無にかかわらず陽性 (Aeschbacher et al., 1989; Bjeldanes and Chew, 1979; Dorado et al., 1992; Garst et al., 1983; Hoechst, 1984f,1988; IFREB, 1978; Jung et al., 1992; Kato et al., 1989; Levin et al., 1982; Marnett et al., 1985; Müller et al., 1993; Murata-Kamiya et al., 1997a; Niemand et al., 1983; Oesch, 1979; Sasaki and Endo, 1978; Sayato et al., 1987; Shane et al., 1988; Suwa et al., 1982; Ueno et al., 1991b; Yamaguchi and Nakagawa 1983) を示し、大腸菌を用いる復帰変異突然変異試験ではプレート法で S9 添加の有無にかかわらず陰性 (Hoechst, 1984f) との報告があり、プレート法 (Murata-Kamiya et al., 1997b) 及びプレインキュベーション法 (Kato et al., 1989) で、S9 添加の有無にかかわらず陽性と報告されている。ネズミチフス菌を用いる前進突然変異試験においても陽性 (Ariza et al., 1988; Ruiz-Rubio et al., 1985) と報告されている。

遺伝子突然変異試験では、チャイニーズハムスター卵巣線維芽 CHO 細胞 (CHO 細胞) (Taylor et al., 1983) 及びチャイニーズハムスター肺線維芽 V79 細胞 (V79 細胞) (CIT, 1986a) で陰性と報告されているものの、CHO 細胞 (Taylor and Wu, 1980) 及びマウスリンフォーマアッセイ (Wangenheim and Bolcsfoldi, 1986,1988) では陽性と報告されている。

染色体異常試験では、CHO 細胞で S9 添加の有無にかかわらず陽性 (Henkel, 1986)、V79 細胞でも陽性 (Nishi et al., 1989)、さらに核内倍加の染色体異常も弱いながら陽性 (Tucker et al., 1989) と報告されている。姉妹染色分体交換試験でも CHO 細胞 (ACC, 1982; Tucker et al., 1989) 及びヒトリンパ球 (Tucker et al., 1989) で陽性と報告されている。さらに、umu 試験 (Ono et al., 1991a,b)、SOS chromo 試験 (von der Hude et al., 1988)、Rec- assay (Matsui et al., 1989)、DNA 修復試験 (Hellmer and Bolcsfoldi, 1992a)、DNA 単鎖切断試験 (Garberg et al., 1988; Ueno et al., 1991c)、不定期 DNA 合成試験 (Cornago et al., 1989) で陽性と報告されている。一方、宿主経由 DNA 修復試験 (Hellmer and Bolcsfoldi, 1992b)、DNA 架橋試験 (Ueno et al., 1991c) で陰性と報告されている。

***in vivo* 試験**

マウスの経口投与による小核試験で陰性 (CIT, 1986b)、ラットの皮下投与による染色体異常試験では十二指腸、精巣及び脾臓で陽性 (Thomas, 1958)、ラットの不定期 DNA 合成試験でも胃の幽門粘膜で陽性 (Furihata et al., 1985) の報告がある。そのほか、ラットの DNA 単鎖切断試験では肝臓及び脾臓で陽性 (Ueno et al., 1991c)、幽門粘膜で陽性 (Furihata et al., 1988,1989) と報告されている。一方、ショウジョウバエを用いた試験 (Barnett and Munoz, 1989)では、伴性劣性致死試験、優性致死試験、相互転座試験、X-あるいは Y-染色体欠失試験のいずれも陰性と報告されている。

以上のように、グリオキサールの遺伝毒性については、*in vitro* の遺伝毒性試験の多くで代謝活性化の有無にかかわらず陽性結果が得られ、また、*in vivo* ではマウスの小核試験、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、優性致死試験、相互転座試験ならびに X-あるいは Y 染色体欠失試験では陰性との報告があるものの、ラットに経口投与した実験では幽門粘膜及び肝臓における DNA の単鎖切断の増加、幽門粘膜での不定期 DNA 合成の増加、皮下投与した実験では十二指腸、精巣及び脾臓で染色体異常がみられた。従って、グリオキサールは *in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても遺伝毒性を示すと判断する。

表 8-7　グリオキサールの遺伝毒性試験結果

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果 1) -S9　+S9	文献
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100	プレート法 (phenobarbitar で誘導したラット S9)	約 10-500 (μg/plate)	＋　＋ (TA100)	Bjeldanes & Chew, 1979
		ネズミチフス菌 TA100	プレート法	600 まで (μg/plate)	＋　＋	Garst et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA100	プレート法	約 116-929 (μg/plate)	＋　ND	Dorado et al., 1992
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレート法 (Aroclor 1254 で誘導したラット S9)	10-10,000 (μg/plate)	＋　＋ (TA100)	Niemand et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA102 TA2638	プレート法	1,000 (μg/plate)	＋　ND (TA102 TA2638)	Levin et al., 1982
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレート法 (Aroclor 1254 で誘導したラット S9)	4-5,000 (μg/plate)	＋　＋ (TA100) (TA100 TA1535)	Hoechst, 1984f
		ネズミチフス菌 TA102	プレート法 (Aroclor 1254 で誘導したラット S9)	4-127 (μg/plate)	＋　＋	Hoechst, 1988; Jung et al., 1992; Müller et al., 1993

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果 1) -S9 +S9	文献
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	プレート法 (Aroclor 1254 で誘導したラット S9)	4-127 (μg/plate)	＋ ＋ (TA100)	Oesch, 1979
		ネズミチフス菌 TA98 TA7006		20-100 (μg/plate)	＋ ＋	Murata-Kamiya et al., 1997a
		大腸菌 WP2uvrA	プレート法 (Aroclor 1254 で誘導したラット S9)	4-5,000 (μg/plate)	－ －	Hoechst, 1984f
		大腸菌 W 3110(F-)	プレート法 (Aroclor 1254 で誘導したラット S9)	0-400 (μg/mL Solution)	＋ ＋	Murata-Kamiya et al., 1997b
		ネズミチフス菌 TA100	プレインキュベーション法 (PCB で誘導したラット S9)	40 (μg/plate)	＋ ＋	Yamaguchi & Nakagawa 1983
		ネズミチフス菌 TA104	プレインキュベーション法	100 まで (μg/plate)	＋ ND	Marnett et al., 1985
		ネズミチフス菌 TA100 TA104	プレインキュベーション法	50-100 (μg/plate)	＋ ND (TA100 TA104)	Ueno et al., 1991b
		ネズミチフス菌 TA100 TA102 TA104	プレインキュベーション法 (phenobarbital 及び 5,6-benzoflavone で誘導したラット S9)	30-120 (μg/plate)	＋ ＋ (TA100) (TA102) (TA104)	Sayato et al., 1987
		ネズミチフス菌 TA100	プレインキュベーション法	58-325 (μg/plate)	＋ ND	Suwa et al., 1982
		ネズミチフス菌 TA100 TA102 TA104	プレインキュベーション法 (Aroclor 1254 で誘導したラット S9)	5-500 (μg/plate)	＋ ＋ (TA100) (TA102) (TA104)	Shane et al., 1988
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA102	プレインキュベーション法 (Aroclor 1254 で誘導したラット S9)	14.5-580 (μg/plate)	＋ ＋ (TA100) (TA102)	Aeschbacher et al., 1989
		ネズミチフス菌 TA98 TA100	プレインキュベーション法 (KC-500 で誘導したラット S9)		＋ (+) (TA100)	Sasaki & Endo, 1978
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA104	プレインキュベーション法		＋ ＋ (TA98) (TA100) (TA104)	Kato et al., 1989

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果 1) -S9 +S9	文献
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレインキュベーション法		＋ ＋ (菌株不明)	IFREB, 1978
		大腸菌 WP2uvrA/pKM101	プレインキュベーション法		＋ ＋	Kato et al., 1989
	遺伝子突然変異試験	CHO 細胞	S/HPRT 試験		－	Taylor et al., 1983
		V79 細胞	HPRT 試験 (Aroclor 1254 で誘導したラット S9)	0.1-1.5 (mg/容器)	－ －	CIT, 1986a
		CHO 細胞	AUXB1/GAT 試験		＋	Taylor & Wu, 1980
	遺伝子突然変異試験(MLA 試験)	マウス リンフォーマ細胞 (L5178TK$^{+/-}$)		27.8-61.5 (μg/mL)	＋ ND	Wangenheim & Bolcsfoldi, 1986,1988
	前進突然変異試験	ネズミチフス菌 BA9 BA13 (ARA test)	プレインキュベーション法	238-1,190 (nmol/mL) (13.8-69.1 (μg/mL))	＋ ND (BA3) (BA13)	Ruiz-Rubio et al., 1985
		ネズミチフス菌 BA13 (ARA test)	プレインキュベーション法	238 まで (nmol/mL) (13.8 まで (μg/mL))	＋ ND (BA3) (BA13)	Ariza et al., 1988
	染色体異常試験	CHO 細胞	(Aroclor 1254 で誘導したラット S9)	50-500 (μg/mL)	＋ ＋	Henkel, 1986
		V79 細胞		100-400 (μg/mL)	＋ ND	Nishi et al., 1989
	染色体異常試験 (核内倍加)	CHO 細胞		1.2-92.9 (μg/mL)	(+) ND	Tucker et al., 1989
	姉妹染色分体交換(SCE)試験	CHO 細胞		1.2-92.9 (μg/mL)	(+) ND	Tucker et al., 1989
		ヒト リンパ球		23.2-162.2 (μg/mL)	＋ ND	Tucker et al., 1989
		CHO 細胞			＋	ACC, 1982
	umu 試験	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002	(phenobarbital 及び 5,6-benzoflavone で誘導したラット S9)	100 (μg/mL)	＋ ＋	Ono et al., 1991a,b
	SOS chromo 試験	大腸菌 PQ37		5.8-348 (μg/mL)	＋ ND	von der Hude et al., 1988

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果 1) -S9 +S9	文献
	Rec- assay	枯草菌 H17(arg$^-$,trp$^-$,recE$^+$), M45(arg$^-$,trp$^-$,recE$^+$),		8.18-30.3 (μg/mL)	＋ ＋	Matsui et al., 1989
	DNA 修復試験	大腸菌 K-12 343/636, K12 343/591	プレインキュベーション法 (Aroclor 1254 で誘導したラット S9)	923 まで (μg/mL)	＋ ＋	Hellmér & Bolcsfoldi, 1992a
	宿主経由 DNA 修復試験	大腸菌 K-12 343/636, K12 343/591 宿主: 雄 NMRI マウス)	腹腔内投与	570- 1700 (mg/kg 体重)	ND －	Hellmér and Bolcsfoldi, 1992b
	DNA 単鎖切断試験	マウス リンフォーマ細胞 (L5178TK$^{+/-}$)	アルカリ unwinding とヒドロキシアパタイト溶出法	27-214 (μg/mL)	＋ ND	Garberg et al., 1988
		ラット肝初代細胞	アルカリ溶出法	100-600 (μg/mL)	ND ＋	Ueno et al., 1991c
	DNA 架橋 (cross-link)試験	ラット肝初代細胞	アルカリ溶出法	100-600 (μg/mL)	ND －	Ueno et al., 1991c
	不定期 DNA 合成 (UDS)試験	シリアンハムスター細胞 (TC-SV40 細胞)		5×10^{-5} (M)	＋ ND	Cornago et al., 1989
in vivo	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	腹腔内投与	0.73 (mg/mL)	0.08%の対照と比較し致死率が、0.30%	Barnett & Munoz, 1969
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	腹腔内投与	40 (μg/mL)	－	Barnett & Munoz, 1989
	優性致死試験	ショウジョウバエ	腹腔内投与	40 (μg/animal)	－	Barnett & Munoz, 1989
	相互転座試験	ショウジョウバエ	腹腔内投与	40 (μg/animal)	－	Barnett & Munoz, 1989
	X-あるいは Y-染色体欠失試験	ショウジョウバエ	腹腔内投与	40 (μg/animal)	－	Barnett & Munoz, 1989
	染色体異常試験	ラット	皮下投与 十二指腸、精巣、脾臓、肝臓、膵臓	0.5 、1 (mL)	＋ (十二指腸、精巣、脾臓で陽性)	Thomas, 1958
	小核試験	マウス(Swiss)	経口投与 投与 24、48、72 時間後に骨髄標本作製	1,000(MTD) (mg/kg 体重)	－	CIT, 1986b
	不定期 DNA 合成 (UDS)試験	雄 Wistar ラット肝臓	経口投与 投与 2、16 時間後に回収	100 、 500 、 1,000 (mg/kg 体重)	－	CCR, 1992
		雄 F344 ラット幽門粘膜	経口投与 投与 2 時間後に回収	120、 240、 360、 400 (mg/kg 体重) 400 は LD_{50} の 1/2	＋	Furihata et al., 1985; Furihata & Matsushima, 1989

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果 1) -S9　+S9	文献
	DNA 単鎖切断試験	SD ラット 肝、脾臓、腎臓、骨髄、膵臓、肺	経口投与 投与 2 時間後に回収 アルカリ溶出	200、500、1,000 (mg/kg 体重)	＋ (肝臓 ＋、脾臓 (+))	Ueno et al., 1991c
		F344 ラット 幽門粘膜	経口投与 投与 2 時間後に回収 アルカリ溶出	5、50、500、550 (mg/kg 体重)	＋	Furihata et al., 1988,1989

1) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽 CHO 細胞、
2) V79 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽 V79 細胞
＋: 陽性、(+): 弱い陽性、－: 陰性、ND: データなし

8.3.7　発がん性

グリオキサールの実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-8 に示す。

雄の C3H/HeJ マウス (40 匹) にグリオキサールを含む American Glyoxal 40 (Aerotex™) 及び European Glyoxal 40 を脱イオン水で 1:8 に希釈した溶液 (25 μL) を背部皮膚に週 3 回の頻度で生涯塗布した試験では、催腫瘍性は認められなかった。なお、European Glyoxal 40 の処置動物の 1 例で線維肉腫が認められたが、試験施設での背景データから、グリオキサール塗布との関連はないものと判断されている (ACC, 1982)。

雌の ICR マウス (7 週齢、各群 20 匹) の剃毛した背部皮膚に 37～43%グリオキサール溶液 (0.1 mL)を週 2 回の頻度で 5 週間塗布 (総塗布量: 30 mg/匹) し、その 1 週間後から 12-*o*-テトラデカノイルホルボール-13-アセタート (TPA) をプロモーターとして 47 週間塗布した皮膚二段階発がん試験で、2/20 例に乳頭腫がみられた。ジメチルスルホキシド (DMSO) を塗布した陰性対照 (DMSO/TPA) 群では腫瘍の発生はみられず、また 7,12-ジメチルベンゾ(a)アントラセン (DMBA) を塗布した陽性対照 (DMBA/TPA) 群では全例 (20/20 例) で乳頭腫及び扁平上皮癌がみられた。本試験からグリオキサールのイニシエーション作用は示されなかった (Miyakawa et al., 1991)。

雄の Wistar ラット (7 週齢、各群 30 匹) を高食塩食 (10%食塩含有食) ならびに *N*-メチル-*N*'-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン (MNNG) を 100 mg/L 濃度で含む飲水で 8 週間飼育し、その後、0.5%グリオキサール水溶液を 33 週間飲水投与した二段階発がん試験で、12/28 例で腺胃 (主に幽門部) に腺癌の発生が有意に増加した。なお、グリオキサールを含まない飲水を与えた対照群では 5/30 例で腺癌がみられた。著者らはグリオキサールがラットの腺胃においてプロモーション作用を有するとしている (Takahashi et al., 1989)。

雄の F344 ラット (4 週齢、各群 5 匹) に 150、300、400 mg/kg を単回経口投与した試験で、投与 6～24 時間後に 300 mg/kg 以上で、腺胃幽門部でプロモーション活性の指標とされるオルニチン脱炭酸酵素活性の増加がみられ、腺胃におけるプロモーション作用が示唆された (Furihata et al., 1985; Furihata and Matsushima, 1989)。

雄の F344 ラット (6 週齢、各群 12 匹) にイニシエーターとしてジエチルニトロソアミン (DEN) を 200 mg/kg で腹腔内投与し、2 週間後からグリオキサールを 5,000 ppm (333 mg/kg/日相当) の濃度で 6 週間混餌投与 (投与開始 1 週後に 2/3 部分肝切除施術) した中期肝発がん性試験

(伊東法) で、GST-P 陽性細胞巣数の増加は認められなかった (Hasegawa and Ito, 1992)。

なお、グリオキサールはエチレングリコールの代謝物であり、マウス及びラットにおけるエチレングリコールの発がん性試験では陰性結果が得られている (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2003)。

以上のように、グリオキサールの発がん性については、マウスにおける生涯皮膚塗布試験で陰性を示し、皮膚二段階発がん試験でもイニシエーション作用は認められなかった。また、経口投与ではラットの腺胃粘膜に対して局所的なプロモーション作用を示したが、中期肝発がん性試験(伊東法)では肝臓に対するプロモーション作用は認められなかった。現在のところ、経口投与や吸入暴露による長期のがん原性試験は実施されておらず、発がん性については判断できない。

グリオキサールの国際機関等での発がん性評価を表 8-9 に示す。

IARC ではグリオキサールの発がん性を評価していない。ACGIH は、グリオキサールをグループ A4（ヒトへの発がん性物質として分類できない物質）に分類している。

表 8-8　グリオキサールの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	試験法、投与量、投与期間	結　　果	文献
マウス C3H/HeJ 雄 40 匹/群	経皮投与	生涯塗布 グリオキサールを含む American Glyoxal 40 (Aerotex™) 及び European Glyoxal 40 を脱イオン水で 1:8 に希釈した溶液 (25μL) を背部皮膚に 3 回/週で生涯塗布	陰性 (European Glyoxal 40 の 1/20 例で線維肉腫がみられたが、試験施設での雄の C3H マウスの背景データで自然発生性の線維肉腫がみられていることから、グリオキサール処置との関連はないと判断)	ACC, 1982
マウス ICR 雌 7 週齢 20 匹/群	経皮投与	皮膚二段階発がん実験 イニシエーション: 37-43%グリオキサール溶液 (0.1 mL)を剃毛背部皮膚に 2 回/週で 5 週間塗布(総塗布量: 30 mg/匹) プロモーション: 1 週間後から TPA をプロモーターとして 47 週間塗布 TPA: 12-*o*-テトラデカノイルホルボール-13-アセタート	イニシエーション作用なし 雌 / DMSO / DMBA / 0.1 mL 乳頭腫・扁平上皮癌 / 0/20 / 20/20[1] / 2/20 [1] 皮膚腫瘍の総計 134 ヶ 陰性対照(DMSO): ジメチルスルホキシド 陽性対照(DMBA): 7,12-ジメチルベンゾ(a)アントラセン	Miyakawa et al., 1991
ラット Wistar 雄 7 週齢 30 匹/群	経口投与 (飲水)	胃二段階発がん実験 イニシエーション: 高食塩食(10%食塩含有食)、MNNG を 100 mg/L の濃度で含む飲水で 8 週間飼育 プロモーション: 0.5%グリオキサール水溶液を 33 週間飲水投与	プロモーション作用あり イニシエーション / 有 / 有 / 無 (%) / 0 / 0.5 / 0.5 腺癌 計 / 5/30 / 12/28* / 0/8 胃底腺 / 1/30 / 1/28 / 0/8 幽門腺 / 4/30 / 11/28* / 0/8	Takahashi et al., 1989

動物種等	投与方法	試験法、投与量、投与期間	結　　果	文献
		MNNG: *N*-メチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン	過形成 胃底腺 1/30 4/28* 0/8 幽門腺 8/30 17/28** 0/8 有意差あり: *P＜0.05、**P<0.01	
ラット F344 雄 4 週齢 5 匹/群	経口投与	単回投与 150、300、400 mg/kg	300 mg/kg 以上: 投与 6-24 時間後に腺胃幽門部のオルニチン脱炭酸酵素活性の増加（腺胃におけるプロモーション作用を示す）	Furihata et al., 1985; Furihata & Matsushima, 1989
ラット F344 雄 6 週齢 12 匹/群	経口投与 (混餌)	中期肝発がん性試験(伊東法) イニシエーション: DEN を 200 mg/kg で腹腔内投与 プロモーション: 2 週間後からグリオキサールを 5,000 ppm (333 mg/kg/日相当)の濃度で 6 週間混餌投与(投与開始 1 週後に 2/3 部分肝切除施術) DEN: ジエチルニトロソアミン	陰性 GST-P 陽性細胞巣数の増加なし	Hasegawa & Ito, 1992

表 8-9　グリオキサールの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分　類	分　類　基　準
IARC (2004)	－	発がん性について評価されていない
ACGIH (2004)	A4	ヒトへの発がん性物質として分類できない物質
日本産業衛生学会 (2004)	－	発がん性について評価されていない
U.S. EPA (2004)	－	発がん性について評価されていない
U.S. NTP (2002)		発がん性について評価されていない

8.4　ヒト健康への影響　(まとめ)

グリオキサールの吸収、分布及び排泄についての報告はないが、ラットの肝臓を用いた *in vitro* の実験では、グリオキサールはグリコール酸やグリオキシル酸を経てシュウ酸へと代謝される。

ヒトへの有害性影響としては、皮膚感作性が認められ、他のアルデヒドと同様に、皮膚、眼、気道粘膜に対して刺激性を示すと考えられる。全身影響に関する報告はない。

実験動物における急性毒性については、40%溶液での経口投与の LD_{50} はマウスで 4,046 mg/kg、ラットで 640～8,979 mg/kg、ラットの吸入暴露の LC_{50} は 2,440 mg/m^3 (4 時間)であり、経口投与では胃腸管粘膜への刺激性や腎臓に対する影響、吸入暴露では呼吸器への刺激性が認められている。また、皮膚及び眼に対する刺激性、ならびに皮膚感作性を示す。

反復投与毒性については、経口投与では体重増加抑制や、肝臓及び腎臓に対する影響がみられ、OECD テストガイドライン 407 に準拠して実施されたラットにおける 28 日間投与試験で摂餌量減少及び体重増加抑制、血糖値の減少、血中無機リンの増加がみられたことから、NOAEL は 40 mg/kg/日である。また、吸入暴露では気道に対する刺激性がみられ、OECD テストガイドライン 412 に準拠して実施されたラットにおける 29 日間暴露試験で喉頭蓋上皮の扁平上皮化生がみられたことから、NOAEL は 0.16 mg/m^3 である。

生殖・発生毒性については、生殖毒性についての報告はないが、発生毒性については母動物に対する毒性がみられる用量においても児動物への影響は認められていない。

遺伝毒性については、*in vitro* の遺伝毒性試験の多くで代謝活性化の有無にかかわらず陽性結果が得られ、また、*in vivo* ではマウスの小核試験、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、優性致死試験、相互転座試験及び X-あるいは Y 染色体欠失試験では陰性との報告があるものの、ラットに経口投与した実験で幽門粘膜及び肝臓における DNA の単鎖切断の増加、幽門粘膜での不定期 DNA 合成の増加、皮下投与した実験では十二指腸、精巣及び脾臓で染色体異常がみられていることから、*in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても遺伝毒性を示すと判断する。

発がん性については、マウスにおける生涯皮膚塗布試験で陰性を示し、皮膚二段階発がん試験でもイニシエーション作用は認められなかった。また、経口投与ではラットの腺胃粘膜に対して局所的なプロモーション作用を示したが、中期肝発がん性試験 (伊東法) では肝臓に対するプロモーション作用は認められなかった。現在のところ、経口投与や吸入暴露による長期のがん原性試験は実施されておらず、発がん性については判断できない。IARC ではグリオキサールの発がん性を評価していない。ACGIH は、グリオキサールをグループ A4（ヒトへの発がん性物質として分類できない物質）に分類している。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻類・甲殻類・魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書ではグリオキサールの EEC として、測定地点が多く調査年度も新しいことから、環境庁による 2000 年度の河川の利水目的類型 AA～C 水質基準点における測定結果の 95 パーセンタイルである 0.36 μg/L を用いた (6.2 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるグリオキサールの水生生物に対する無影響濃度等を 表 9-1に示す。3 つの栄養段階 (藻類、甲殻類、魚類) のいずれについても急性毒性試験結果 (BASF; 1988b; Bollman et al.,1989; Conway et al. ,1983) を用いた (7.参照)。

これらの結果から、グリオキサールの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた魚類であるファッドヘッドミノーに対する 96 時間 LC_{50} の 86 mg/L (Conway et al., 1983) を採用した (表 7-4 参照)。

表 9-1 グリオキサールの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	*Selenastrum capricornutum*[1)] (ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)	96 時間 EC_{50}	149	Bollman et al., 1989
甲殻類	*Daphnia magna* (ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	48 時間 EC_{50}	162	BASF, 1988b
魚類	***Pimephales promelas* (ﾌｧｯﾄﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ)**	**96 時間 LC_{50}**	**86**	**Conway et al., 1983**

1)現学名：*Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

グリオキサールの環境中の水生生物に対する MOE を、魚類のファッドヘッドミノーに対する 96 時間 LC_{50} の 86 mg/L と EEC 0.36 μg/L を用いて、以下のように算出した。また、採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

$$MOE = LC_{50} / EEC$$
$$= 86{,}000\ (\mu g/L) / 0.36\ (\mu g/L)$$
$$= 240{,}000$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)
急性毒性試験結果から長期毒性試験結果を推定するための不確実係数 (100)
不確実係数積: 1,000

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

表 9-2 に示すように、MOE 240,000 は、不確実係数 1,000 より大きく、グリオキサールは現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表 9-2 グリオキサールの環境中の生物に対するリスク評価結果

EEC (μg/L)		LC_{50} (mg/L)	MOE	不確実係数積
河川水中濃度 (AA-C 類型)	0.36	86	240,000	1,000[1)]

1) 室内試験(10)×急性毒性試験 (100)

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

グリオキサールのヒトにおける定量的な健康影響データは限られているため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

グリオキサールは、主に大気、飲料水及び食物 (魚類) を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を 表 9-3 に示す (6.4 参照)。

吸入及び経口経路のヒト成人の体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.0064 μg/kg/日、0.0072 μg/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-3 グリオキサールの1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に用いた濃度	1 日推定摂取量 (μg/人/日)	体重 1 kg あたり 1 日推定摂取量 (μg/kg/日)
吸入	大気	モデル推定値 (ADMER)	0.32	0.0064
経口	飲料水	地下水(検出限界の 1/2)	0.30	0.0072
	食物（魚類）	魚体内濃度（海水中濃度×生物濃縮係数）	0.058	
全経路 (合計)			0.68	0.014

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

グリオキサールのヒトに対する有害性としては皮膚感作性に関する臨床研究報告がほとんどであり、全身影響についての報告はない。

実験動物に対するグリオキサールの反復投与毒性に関して、吸入経路では、主として、気道に対する刺激性がみられ、経口投与では、主として体重増加抑制、肝臓、腎臓に対する影響が

みら

吸入経路では､ラットにおける 29 日間の吸入暴露試験で粘膜下のリンパ球様細胞浸潤を伴った喉頭蓋上皮の軽度な扁平上皮化生を指標としたNOAEL 0.16 mg/m^3 (Hoechst, 1995) を採用した (表 8-5 参照)。この値は、6 時間/日、5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると、0.020 mg/kg/日 [1)]となった。

経口経路では、ラットの 28 日間経口投与試験 (CIT,1987) の摂餌量減少、血糖減少、無機リン増加などを指標とした NOAEL 40 mg/kg/日を採用した (表 8-5 参照)。

遺伝毒性試験については、*in vitro* の遺伝毒性試験の多くで代謝活性の有無にかかわらず陽性結果が得られ、*in vivo* では、ラットへの経口投与試験における幽門粘膜及び肝臓における DNA の単鎖切断の増加や皮下投与における精巣等での染色体異常が見られており、遺伝毒性を示すと考えられる。また、発がん性についてはマウスにおける生涯皮膚塗布試験で陰性を示し、皮膚二段階発がん実験でもイニシエーション作用は認められなかった。また、経口投与ではラットの胃粘膜に対して局所的なプロモーション作用を示したが、中期肝発がん性試験 (伊東法) では肝臓に対するプロモーション作用は認められなかった。現在のところ、経口投与や吸入暴露による長期のがん原性試験は実施されておらず、これらのことから発がん性の有無については判断できない。

なお、現在のところ、ACGIH を除いていずれの国際機関においてもグリオキサールの発がん性は評価されていない。

海外等における評価書では、OECD の SIAR 及び我が国の環境省のリスク評価書がある。これらの評価書の有害性評価は、経口及び吸入の両方において本評価書と同じ試験を採用している (OECD, 2003; 環境省, 2004)。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

グリオキサールは、ヒトに対して主に吸入と経口の暴露経路からの摂取が推定される。ここでは吸入及び経口の各経路における MOE を算出した。また、採用した毒性試験データに関する不確実係数積は求めた。

a. 反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

a-1 吸入経路

ラットの 29 日間の吸入暴露試験の NOAEL 0.16 mg/m^3 (換算値: 0.020 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

MOE＝NOAEL / ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量

＝20 (μg/kg/日) / 0.0064 (μg/kg/日)

＝3,100

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

[1)] NOAEL の換算値＝0.16 (mg/m^3) ×0.26 (m^3/日呼吸量) ×6 (時間) / 24 (時間) ×20(日) / 29(日) ×1.0 (吸収率) / 0.35 (kg 体重)＝0.020 (mg/kg/日)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (10)

不確実係数積: 1,000

a-2.　経口経路

ラットの 28 日間の経口投与試験の NOAEL 40 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

MOE＝NOAEL / ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量

＝40,000 (μg/kg/日) / 0.0072 (μg/kg/日)

＝5,600,000

不確実係数:動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (10)

不確実係数積: 1,000

9.2.4　ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-4 に示したように、グリオキサールの吸入及び経口の各経路の MOE 3,100、5,600,000 は、いずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 1,000 よりも大きく、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表 9-4　グリオキサールのヒト健康に対するリスク評価結果

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μg/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.0064	0.020	3,100	1,000[1)]
経口	0.0072	40	5,600,000	1,000[1)]

1) 種差(10)×個人差(10)×試験期間(10)

文　　献 (文献検索時期 : 2004 年 4 月 [3])

ACC, American Cyanamid Company (1982) Evaluation of the dermal carcinogenicity of Aerotex® glyoxal 40 and European glyoxal 40 in male C3H mice. Unpublished report 45-508 by Bushy Run Research Center, Project No. CT 096-82 (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

ACC, American Cyanamid Company (1988), Project No. 5529/85 (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. (2001) Cincinnati, OH.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Supplement 2003, Cincinnati, OH.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) TLVs and BEIs.

Aeschbacher, H.U., Wolleb, U., Löliger, J., Spadone, J.C. and Liardon, R. (1989) Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. Food Chem. Toxicol., **27**, 227-232.(BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Ariza, R.R., Dorado, G., Barbancho, M. and Pueyo, C. (1988) Study of the causes of direct-acting mutagenicity in coffee and tea using the ara test in Salmonella typhimurium. Mutat. Res., **201**, 89-96. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Barnett, B.M. and Munoz, E.R. (1969) Mutation test with glyoxal in drosophilia melanogaster males. Drosophila Inf. Serv., **44**, 119. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Barnett, B.M. and Munoz, E.R. (1989) Effect of glyoxal pretreatment on radiation-induced genetic damage in Drosophilia melanogaster. Mutat. Res., **212**, 173-179. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

BASF (1954) Unpublished report (III/622) (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

BASF (1956) Unpublished report Nr. III/622 (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

BASF (1963a) Department of toxicology, unpublished report (XIII/257) from 10.10.63 (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

BASF (1963b) Department of toxicology, unpublished report (XIII/258) from 10.10.63 (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

BASF (1970) Unpublished report Nr. XX/162-163 (BG Chemie, 1997 から引用)

BASF (1979) Unpublished report Nr. 77/99, Nr. 78/552 (HOE 89.0200) (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

BASF (1985a) Department of toxicology, Report on the study of acute oral toxicity. Unpublished report Nr. 85/16 (HOE 89.0199) (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

BASF (1985b) Department of toxicology, Report on the study of acute dermal toxicity. Unpublished report (85/248) from 17.10.85 (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

BASF (1985c) Department of toxicology, Report on the acute dermal irritation/corrosivity to the intact

[3] データベースの検索を 2004 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

dorsal skin of the white rabbit based on OECD. Unpublished report Nr. 85/16 (HOE 89.0243) (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

BASF (1985d) Department of toxicology, Report on the acute irritation to the eye of the white rabbit based on OECD. Unpublished report Nr. 85/16 (HOE 89.0243) (BG Chemie, 1997 から引用)

BASF (1987) Department of toxicology, Report on the maximization test for the sensitizating potential of glyoxal pure, solution appox. 40% in guinea pigs. Unpublished report Nr. 86/342 (HOE 89.0215) (ACGIH, 2001、BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

BASF and CLARIANT (2001) Glyoxal 40% - Prenatal developmental toxicity study in Wistar rats. Unpublished report BASF No.30R0146/99011 of January 2001.(OECD, 2003 から引用)

BASF (1988a) Unpublishded study, 2/0002/88/t96 from02.09.1088. (OECD, 2003 から引用)

BASF (1988b) Unpublishded study: Determination of acute effects of glyoxal on the waterflea Daphnia magna straus of 05.02.88 (1/0002/2/88-0002/88). (OECD, 2003 から引用)

BASF (1996) Respiration inhibition test with activated sludge, Labor Okologie, unpublishded study,14.02.96,project number 96/0054/08/1. (OECD, 2003 から引用)

Basketter, D.A., Scholes, E.W. and Kimber, I. (1994) The performance of the local lymph node assay with chemicals identified as contact allergens in the human maximisation test. Food Chem. Toxic., **32**, 543-547.

Berike, P. and Gode, P. (1990) The biodegrability and inhibitory threshold concentration of some disinfectants. Chemosphere, **21**, 799-812.

BG Chemie (1997) Toxicological Evaluations, Glyoxal, vol. 12, Potential Health Hazards of Existing Chemicals, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

Bjeldanes, L.F. and Chew, H. (1979) Mutagenicity of 1,2-dicorbonyl compounds: maltol, kojic acid, diacetyl and related substances. Mutat. Res., **67**, 367-371. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Bollman, M.A., Baune, W.K., Smith, S., DeWhitt, K. and Kapustka, L. (1989) Report on algal toxicity tests on selected office of toxic substances (OTS) chemicals. EPA 600/3-90-041, U.S.EPA, Corvallis, OR :186 p.

Brabec, M.J. (1993) Aldehydes and Acetals. In Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Vol. IIA, pp. 283-327. G.D. Clayton and F.E. Clayton, Eds. John Wiley & Sons, New York (ACGIH, 2001 から引用)

Calliès, F.X., Taieb, M., Dômont, A., Cottentot, F. and Proteau, J. (1985) A propos de trois cas cliniques d'eczéma de contact à un dialdéhyde contenu dans un produit désinfectant d'utilisation courante en hôpital. Arch. Mal. Prof., **2**, 109-110. (ACGIH, 2001、BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Carpenter, C.P. and Smyth, H.F. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. Am. J. Ophthalmol., **29**, 1363-1372. (ACGIH,2001、BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

CCR, Cytotest Cell Research, Rossdorf (1992) In vivo/in vitro unscheduled DNA synthesis in rat hepatocyted with glyoxal. Unpublished report, CCR Project 230602 (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Chou, C.C. and Que Hee, S.S. (1992) Microtox EC50 values for drinking water by-products produced by ozonolysis. Ecotoxicol. Environ.Saf., **23**, 355-63. (GDCh BUA, 1996 から引用)

CIT, Centre International de Toxicologie, Evreux, France (1986a) Glyoxal 40N - Essai de mutation genique in vitro sur cellules de mammifere. Unpublished report, Study No.1784 MVA (HOE87.0418) (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

CIT, Centre International de Toxicologie, Evreux, France (1986b) Glyoxal 40N - In vivo mutagenicity study, micronucleus test in mice. Unpublished report, Study No.2018 MAS (HOE86.0783) (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

CIT, Centre International de Toxicologie, Evreux, France (1987) Glyoxal 40N - 28-day dose range finding study in rats by administration in drinking water. Unpublished report, Study No.2619 TSR (HOE87.1678)

Conway, R.A., Waggy, G.T., Spiegel, M.H. and Berglund, R.L. (1983) Environmental fate and effects of ethylene oxide. Environ.Sci. Technol., **17**, 107-112.

Cornago, P., Lopez Zumel, M.C., Santos, L.and Pintado, M. (1989) Semiconservative and unscheduled DNA synthesis on mammalian cells and its modification by glyoxylic compounds. Biochemie, **71**, 1205-1210. (ACGIH, 2001、BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

CTFA, Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association (1992) Modidified Draize dermal and RIPT studies. Unpublished data. (Willis, 1995、ACGIH, 2001 から引用)

Deichmann, W.B. (1969) Glyoxal. In Toxicology of Drugs and Chemicals, pp. 291-292. W.B. Deichmann and H.W. Gerarde, Eds. Academic Press, New York (ACGIH, 2001 から引用)

Dorado, L., Ruiz Montoya, M.and Rodriguez Mellado, J.M. (1992) A contribution to the study of the structure-mutagenicity relationships for alpha-dicarbonyl compounds using the Ames test. Mutat. Res., **269**, 301-306. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Fassett, D.W. (1962) Aldehydes and Acetals. In Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 2nd ed., 1980-1984. D.W. Fassett and D.D. Irish, Eds. John Wiley & Sons, New York (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Foussereau, J., Cavelier, C.and Zissu, D. (1992) L'allergie de contact professionnelle aux antiseptiques aldéhydés en milieu hospitalier. Arch. Mal. Prof., **53**, 325-338. (ACGIH, 2001; BG Chemie, 1997; OECD, 2003 から引用)

Furihata, C., Hatta, A., Sato, Y.and Matsushima, T. (1989) Alkaline elution of DNA from stomach pyloric mucosa of rats treated with glyoxal. Mutat. Res., **213**, 227-231.

Furihata, C. and Matsushima, T. (1989) Prediction of possible carcinogens, tumor-promotors and anti-tumor promotors in the glandular stomach. Environ. Mol. Mutagen., **14**, 63.

Furihata, C., Sato, Y. and Matsushima, T. (1988) Alkaline elution of DNA from stomach pyloric mucosa of rats treated with MNNG and glyoxal. Mutat. Res., **203**, 371.

Furihata, C., Yoshida, S.and Matsushima, T. (1985) Potential initiating and promoting activities of diacetyl and glyoxal in rat stomack mucosa. Jpn. J. Cancer Res., (Gann) **76**, 809-814.

Garberg, P., Akerblom, E.L. and Bolcsfoldi, G. (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution.

Mutat. Res., **203**, 155-176. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Garst, J., Stapleton, P. and Johnston, J. (1983) Mutagenicity of alpha-hydroxy ketones may involve superoxide anion radical. in: Greenwald, R.A., Cohen, G. (eds.) Oxy radicals and their scavenger systems, volume II: cellular and medical aspects, pp 125-130. Proc. Int. Conf. Superoxide Dismutase, 3rd ed. Elsevier Science Publishing Co. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1996) Glyoxal. BUA Report No.187, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.

Gerike, P. and Gode, P. (1990) The biodegrability and inhibitory threshold concentration of some disinfectants. Chemosphere, **21**, 799-812.

Goldman, L., Barkoff, J., Blaney, D., Nakai, T. and Suskind, R. (1960) Investigative studies with the skin coloring agents dihydroxyacetone and glyoxal. J. Invest. Dermatol., **35**, 161-164.

Hasegawa, R. and Ito, N. (1992) Liver medium-term bioassay in rats for screening of carcinogens and modifying factors in hepatocarcinogenesis. Food Chem. Toxicol., **30**, 979-992.

Hellmér, L. and Bolcsfoldi, G. (1992a) An evaluation of the E. coli K-12 uvr/recA DNA repair hostmediated assay. I. In vitro sensitivity of the bacteria to 61 compounds. Mutat. Res., **272**, 145-160. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Hellmér, L. and Bolcsfoldi, G. (1992b) An evaluation of the E. coli K-12 uvr/recA DNA repair hostmediated assay. II. In vivo results for 36 compounds tested in the mouse. Mutat. Res., **272**, 161-173. (BG Chemie, 1997, OECD, 2003 から引用)

Henkel (1986) Unpublished report by NOTOX 0367/EC 124 (HOE 87.0447) (OECD, 2003 から引用)

Hindson, C. and Lawlor, F. (1982) Allergy to glyoxal in a polyvinyl resin emulsion. Contact Dermatitis, **8**, 213.

Hoechst AG (1929) Unpublished report Nr 29.0013 (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Hoechst AG (1979) Internal report of IRCHA (Etde.B.7637). (OECD, 2003 から引用)

Hoechst AG (1984a) Unpublished report (84.0195) (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Hoechst AG (1984b) Unpublished report (84.0378) (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Hoechst AG (1984c) Unpublished report (84.0693) (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Hoechst AG (1984d) Unpublished report (84.0443) (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Hoechst AG (1984e) Unpublished report (84.0450) (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Hoechst AG (1984f) Glyoxal 40N – Study of the mutagenic potential in strains of Salmonella typhimurium (Ames test) and Escherichia coli. Unpublished report (84.0205) (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Hoechst AG(1988) Glyoxal – Study of the mutagenic potential in strain TA 102 of Salmonella typhimurium (Ames test). Unpublished report (88.0271) (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Hoechst AG (1989) unveroeffentlichte untersuchung (89.0222). (OECD, 2003 から引用)

Hoechst AG (1990) unveroeffentlichte untersuchung (79.0399). (OECD, 2003 から引用)

Hoechst AG (1993) Test to evaluate acute toxicity (72 hours) freshwater unicellular algae. Report No.

D009. (OECD, 2003 から引用)

Hoechst AG (1995) Glyoxal 40% (aqueous solution) – testing for subacute (29-days) inhalation toxicity in male and female Wistar rats. Unpublished report (94.1056) (ACGIH, 2001、BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (http://www.iarc.fr から引用).

IFREB (1978) Unpublished report Nr R8 12 101 (BG Chemie, 1997から引用)

IFREB (1982) Unpublished report Nr 206311 (BG Chemie, 1997; OECD, 2003から引用)

IPCS, International Programme on Chemical Safety (2003) ICSC, International Chemical Safety Cards,Geneva. (http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm から引用)

Ito, K. (1963) Glyoxal as a cause of occupational disease. Bull. Pharmacol. Res. Inst., **44**, 8-15.

Jung, R., Engelhart, G., Yamaizumi, Z., Saito,H. and Nishimura,S. (1992) Collaborative study of mutagenicity with Salmonella typhimurium TA102. Mutat. Res., **278**, 265-270. (BG Chemie, 1997 から引用)

Kanerva, L., Miettinen, P., Alanko, K., Estlander, T. and Jolanki, R. (2000) Occupational allergic dermatitis from glyoxal, glutaraldehyde and neomycin sulfate in a dental nurse. Contact Dermatitis, **42**, 116-117. (OECD, 2003 から引用)

Kato, F., Araki, A., Nozaki, K.and Matsushima, T. (1989) Mutagenicity of aldehydes and diketones. Mutat. Res., **216**, 366-367. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Kiec-Swierczynska, M. and Krecisz, B. (2002) Allergic contact dermatitis in dentists and dental nurses. Exogenous Dermatology, **1**, 27-31.

Kligman, A.M. (1966) The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact dermatitis. J. Invest. Dermatol., **47**, 393-409.

Kun, E. (1952) A study on the metabolism of glyoxal in vitro. J. Bil. Chem., **194**, 603-611. (ACGIH, 2001;BG Chemie, 1997; OECD, 2003 から引用)

Levin, D.E., Hollstein, M., Christman, M.F., Schwiers, E.A.and Ames, B.N. (1982) A new Salmonella tester strain (TA 102) with A-T base pairs at the site of mutation detects oxidative mutagens. Proc. Natl. Acad. Sci., **79**, 7445-7449. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 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., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. Chemosphere, **24**, 695-717.

Mguire, P (1973/1974) Unpublished report Nr R21101. (GDCh BUA, 1996 から引用)

Manant, L. Spiegel, H. and Berglund, R (1969) Report on plant toxicity tests on selected office of toxic substances (OTS) chemicals. EPA 600/3-90-041, U.S.EPA, Corvallis, OR :215 p. (GDCh BUA, 1996 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 TA 104. Mutat. Res., **148**, 25-34. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Matsui, S., Yamamoto, R. and Yamada, H. (1989) The bacillus subtilis/microsome rec-assay for the detection of DNA damaging substances which may occur in chlorinated and ozonated waters. Water Sci. Technol., **21**, 875-887. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

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

Miyakawa, Y., Nishi, Y., Kato, K., Sato, H., Takahashi, M.and Hayashi, Y. (1991) Initiating activity of eight pyrolysates of carbohydrates in a two-stage mouse skin tumorigenesis model. Carcinogenesis, **12**, 1169-1173.

Müller, W., Engelhart, G., Herbold,B., Jäckh, R. and Jung,R.(1993), Evaluation of mutagenicity testing with Salmonella typhimurium TA102 in three different laboratories. Environ. Health Perspect., **101**(Suppl.3), 33-36. (BG Chemie, 1997 から引用)

Murata-Kamiya, N, Kaji, H. and Kasai, H. (1997a) Types of mutations induced by glyoxal, a major oxidative DNA-damage product, in Salmonella typhimurium. Mutat. Res., **377**, 13-16. (OECD, 2003 から引用)

Murata-Kamiya, N., Kamiya, H., Kaji, H. and Kasai, H. (1997b). Mutational specificity of glyoxal, a product of DNA oxidation, in the lacI gene of wild-type Escherichia coli W3110. Mutat. Res., **377**, 255-262. (OECD, 2003 から引用)

Niemand, J.G., den Drijver, L., Pretorius, D.J., Holzapfel, C.W. and van der Linde, H.J. (1983) A study of the mutagenicity of irradiated sugar solutions: implications for the radiation preservation of subtropical fruits. J. Agric. Food Chem., **31**, 1016-1020. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Nishi, Y., Miyakawa, Y. and Kato, K. (1989) Chromosome aberrations induced by pyrolysates of carbohydrates in Chinese hamster V79 cells. Mutat. Res., **227**, 117-123. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

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

OECD/UNEP/WHO/ILO (2003) Glyoxal . Screening Information Data Set (SIDS), 9, Part1, 123 -178.

Oesch, F. (1979), Ames test for glyoxal. Unpublished report. BASF AG371 (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Ono, Y., Somiya, I. and Kawamura, M. (1991a) Genotoxicity of by-products in the chemical oxidation processes. Suishitsu Odaku Kenkyu, **14**, 633-641. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Ono, Y., Somiya, I. and Kawamura, M. (1991b) The evaluation of genotoxicity using DNA repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. Water Sci. Technol., **23**, 329-338. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Ruiz-Rubio, M., Alejandre-Duran, E. and Pueyo, C. (1985) Oxidative mutagens specific for A-T base pairs induce forward mutations to L-arabinose resistance in Salmonella typhimurium. Mutat. Res., **147**, 153-163. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Sasaki, Y. and Endo, R. (1978) Mutagenicity of aldehydes in Salmonella. Mutat. Res., **54**, 251-252.

(BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Sayato, Y., Nakamuro, K. and Ueno, H. (1987) Mutagenicity of products formed by ozonation of naphthoresorcinol in aqueous solutions. Mutat. Res., **189**, 217-222. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Shane, B.S., Troxclair, A.M., McMillin, D.J. and Henry, C.B. (1988) Comparative mutagenicity of nine brands of coffee to Salmonella typhimurium TA100, TA102 and TA104. Environ. Mol. Mutagen., **11**, 195-206. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Smyth, H.F., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C. and Striegel, J.A. (1962) Range-finding toxicity data: list VI. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **23**, 95-107. (BG Chemie, 1997; OECD, 2003 から引用)

SRC, Syracuse Research Corporation (2004) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2004) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2004) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2004) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2004) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

Suwa, Y., Nagao, M., Kosugi, A.and Sugimura, T. (1982) Sulfite suppresses the mutagenic property of coffee. Mutat. Res., **102**, 383-391. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Takahashi, N., Okamiya, H., Furukawa, F., Toyoda, K., Sato, H., Imaida, K. and Hayashi, Y. (1989) Effects of glyoxal and methylglyoxal administration on Gastric carcinogenesis in Wistar rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Carcinogenesis, **10**, 1925-1927.

Taylor, R.T. and Wu, R. (1980) Mutagen induced reversion of a Chinese hamster ovary triple auxotroph. Environ. Mutagen., **2**, 236. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Taylor, R.T., Wu, R. and Hanna, M.L. (1983) Induced reversion of a Chinese hamster ovary triple auxotroph: response to 1,2-dicarbonyl compounds versus the CHO-S/HGPRT locus. Environ. Mutagen., **5**, 504. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Thomas, J.A. (1958) L'action inhibitrice du glyoxal sur les macromolécules biologiques. Symp. Soc. Exp. Biol., **12**, 242-255. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Tucker, J.D., Taylor, R.T., Christensen, M.L., Strout, C.L., Hanna, M.L. and Carrano, A.V. (1989) Cytogenetic response to 1,2-dicarbonyls and hydrogen peroxide in Chinese hamster ovary AUXB1 cells and human peripheral lymphocytes. Mutat. Res., **224**, 269-279. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Union Carbide (1961) Data Sheet. (BG Chemie, 1997 から引用)

Union Carbide (1965) Special report on range finding tests on glyoxal, 40%. .Unpublished report No. 26-103 by Mellon Institute of Industrial Research. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Union Carbide (1966) Special report. Results of feeding glyoxal in the diet of rats and of dogs for three

months. Unpublished report No. 29-1 (HOE 87.0733) by Mellon Institute of Industrial Research.

Union Carbide (1973) Miscellaneous toxicity studies.Unpublished report No. 36-52 by Mellon Institute of Industrial Research. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Ueno, H., Segawa, T., Hasegawa, T., Nakamuro, K., Maeda, H., Hiramatsu, Y., Okada, S. and Sayato, Y. (1991a) Subacute oral toxicity of glyoxal via drinking water in rats. Fund. Appl. Toxicol., **16**, 763-772.

Ueno, H., Nakamuro, K., Sayato, Y. and Okada, S. (1991b) Characteristics of mutagenesis by glyoxal in Salmonella typhimurium: contribution of singlet oxygen. Mutat. Res., **251**, 99-107.

Ueno, H., Nakamuro, K., Sayato, Y. and Okada, S. (1991c) DNA-lesions in rat hepatocytes induced by in vitro and in vivo exposure to glyoxal. Mutat. Res., **260**, 115-119.

U.S EPA, Environmental Protection Agency (2004) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS から引用)

U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2004) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, STN online.

U.S. NTP, National Toxicology Program (1991) Prechronic studies on glyoxal. (Willis, 1995; ACGIH, 2001; BG Chemie, 1997; OECD, 2003 から引用)

U.S.NTP, National Toxicology Program (2002).U.S.Department of Health and Human Services Public Health Service,National Toxicology Program,10th Report on Carcinogens.

U.S. NLM, National Library of Medicine (2004) HSDB, Hazardous Substance Data Bank. Bethesda, MD (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB から引用).

von der Hude, W., Behm, C., Gürtler, R. and Basler, A. (1988) Evaluation of the SOS chromotest. Mutat. Res., **203**, 81-94. (BG Chemie, 1997 から引用)

Wangenheim, J. and Bolcsfoldi, G. (1986) Mouse lymphoma $TK^{+/-}$ assay of 30 compounds. Environ. Mutagen., **8**, 90. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Wangenheim, J. and Bolcsfoldi, G. (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. Mutagenesis, **3**, 193-205. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

Willis, L. (1995) Final report on the safety assessment of glyoxal. J. Am. Coll. Toxicol., **14**, 348-363

Yamaguchi, T. and Nakagawa, K. (1983) Mutagenicity of and formation of oxygen radicals by trioses and glyoxal derivatives. Agric. Biol. Chem., **47**, 2461-2465. (BG Chemie, 1997、OECD, 2003 から引用)

化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書, PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響, 平成 12 年度経済産業省委託研究.

化学物質評価研究機構 (2004) 調査資料 (未公表).

環境省 (2004a) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 12 年度調査) http://www/env.go.jp/water/chosa/から引用

環境省 (2004b) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 14 年度調査) http://www/env.go.jp/water/chosa/

環境庁 (1998) 水環境保全に向けた取組のための要調査項目リストについて

(http://www.env.go.jp/press/press.php3?serial=2343 から引用)
気象業務支援センター (2004) アメダス年報 (平成 14 年)
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 (2003) 化学物質の製造･輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用).
経済産業省 (2002) 告示第 149 号 (官報号外、平成 14 年 3 月 29 日).
経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (官報、平成 15 年 3 月 11 日).
経済産業省, 環境省 (2003) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について〈排出年度：平成 13 年度〉(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka2.htm に記載あり).
経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 3 月 11 日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)
経済産業省 (2004) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第11条に基づく開示 (排出年度 ： 平成14年度、平成13年度(修正版)).
経済産業省, 環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について〈排出年度：平成 14 年度〉(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).
経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成 12 年)財務省 (2003) 貿易統計 (http://www.customs.go.jp/toukei/info/から引用).
国土交通省 (2003) 流量年表 (平成 13 年), 財団法人日本河川協会, 東京
国立環境研究所 (2002) 環境データベースファイル　公共用水域水質マスターファイル (平成 13 年度)
産業技術総合研究所 (2003) 産総研－曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER) (http://unit.aist.go.jp/crm/admer/から引用).
財務省 (2003) 貿易統計 (http://www.customs.go.jp/toukei/info/ から引用).
製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 14 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構　委託事業).
製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構　委託事業).

製品評価技術基盤機構 (2005) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 16 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構　委託事業).
通商産業省 (1982) 通商産業公報 (1982 年 12 月 28 日). (化学物質総合情報提供システム･既存化学物質安全性点検データ, 製品評価技術基盤機構 (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 (1998) 告示第 673 号 (官報、平成 10 年 12 月 16 日).
通商産業省 (1999) 平成 10 年度化学物質の製造･輸入に関する実態調査.
通商産業省 (1999) 平成 10 年度化学工業統計年報.
通商産業省 (1999) 平成 10 年度化学物質の製造･輸入に関する実態調査.
通商産業省 (2000) 平成 11 年度化学工業統計年報.
通商産業省 (2000) 告示第 14 号 (官報、平成 12 年 1 月 13 日).
通商産業省 (2000) 告示第 762 号 (官報、平成 12 年 12 月 19 日).
統計情報研究開発センター (2004a) 平成 13 年事業所・企業統計調査地域メッシュ統計
統計情報研究開発センター (2004b) 平成 12 年国勢調査に関する地域メッシュ統計
日本地図センター (2004) 国土数値情報土地利用面積 (平成元年)
日本化学工業協会 (2002) PRTR 対象物質簡易評価システム　version2.0
日本化学工業協会 (2003) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について－2003 年度化学物質排出量調査結果－ (2002 年度実績).
日本産業衛生学会 (2004) 許容濃度等の勧告 (2004 年度), 産衛誌, **46**, 124-148.
東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100～115.
有機合成化学協会編 (1985) 有機化合物辞典, 講談社, 東京.

化学物質の初期リスク評価書

No.100 グリオキサール

作成経緯

2005 年 3 月　原案作成

2006 年 12 月　有害性評価部分：経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会
第 28 回安全評価管理小委員会審議了承

2008 年 5 月　Ver.1..0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー　中西準子

有害性評価外部レビュア

環境中の生物への影響 (7 章)

神戸女学院大学　人間環境科学部　川合真一郎

ヒト健康への影響 (8 章)

昭和大学　薬学部　高橋道人

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人　化学物質評価研究機構　篠田和俊
林浩次
野坂俊樹

独立行政法人　製品評価技術基盤機構　木幡隆男

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所
〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F
tel. 03-5804-6136　fax. 03-5804-6149
独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課
〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10
tel. 03-3468-4096　fax. 03-3481-1959