

有害性評価書

Ver. 1.1

No. 66

アクロレイン

Acrolein

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-8

CAS 登録番号：107-02-8

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	2
4.2 用途情報	2
4.3 排出経路の推定	2
5. 環境中運命	3
5.1 大気中での安定性	3
5.2 水中での安定性	3
5.2.1 非生物的分解性	3
5.2.2 生分解性	3
5.2.3 下水処理による除去	4
5.3 環境水中での動態	4
5.4 生物濃縮性	4
6. 環境中の生物への影響	5
6.1 水生生物に対する影響	5
6.1.1 微生物に対する毒性	5
6.1.2 藻類に対する毒性	5

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性	6
6.1.4 魚類に対する毒性.....	8
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.....	12
7.1 生体内運命	12
7.2 疫学調査及び事例.....	15
7.3 実験動物に対する毒性.....	19
7.3.1 急性毒性	19
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	20
7.3.3 感作性	21
7.3.4 反復投与毒性.....	21
7.3.5 生殖・発生毒性.....	26
7.3.6 遺伝毒性	28
7.3.7 発がん性	31
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	33
文 献	35
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	48
有害性評価報告書外部レビュー一覧	48

1. 化学物質の同定情報

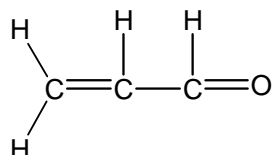
1.1 物質名 : アクロレイン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-521

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-8

1.4 CAS登録番号 : 107-02-8

1.5 構造式



1.6 分子式 : C₃H₄O

1.7 分子量 : 56.06

2. 一般情報

2.1 別名

アクリルアルデヒド、プロペナル、プロペンアルデヒド

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

不明

2.4 添加剤又は安定剤

ヒドロキノン (重合禁止剤、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

化学物質審査規制法：第二種監視化学物質

消防法：危険物第四類第一石油類

毒劇物取締法：劇物

労働基準法：疾病化学物質

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

大気汚染防止法：特定物質

船舶安全法：毒物類

航空法：積載禁止

港則法：毒物類

高圧ガス保安法：毒性ガス、可燃性ガス、液化ガス

3. 物理化学的性状

外 観	: 無色液体	(U.S. NLM:HSDB, 2002)
融 点	: -88	(Merck, 2001)
沸 点	: 52.5	(Merck, 2001)
引 火 点	: -18 (開放式)	(Merck, 2001)
	-26 (密閉式)	(IPCS, 2001 ; NFPA, 2002)
発 火 点	: 234	(IPCS, 2001)
	220 (注)	(NFPA, 2002)
	注: 不安定	
爆 発 限 界	: 2.8 ~ 31 vol% (空気中)	(IPCS, 2001 ; NFPA, 2002)
比 重	: 0.8389 (20)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	: 1.93 (空気 = 1)	
蒸 気 圧	: 29 kPa (20)、44 kPa (30)	(Verschueren, 2001)
分 配 係 数	: オクタン/水分配係数 log Kow = -0.01 (測定値)、0.19 (推定値) (SRC:KowWin, 2002)	
	0.03 (測定値) (経済産業省, 2002)	
解 離 定 数	: 解離基なし	
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント	
	m/z 27 (基準ピーク = 1.0)、56 (0.74)、26 (0.54) (NIST, 1998)	
吸 脱 着 性	: 土壌吸着係数 Koc = 3 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2002)
溶 解 性	: 水: 212 g/L (25)	(SRC:PhysProp, 2002)
	アルコール、エーテルなどの有機溶媒: 可溶 (Merck, 2001)	
ヘンリー定数	: 12.4 Pa·m ³ /mol (1.22 × 10 ⁻⁴ atm·m ³ /mol) (25 、測定値) (SRC:PhysProp, 2002)	
換 算 係 数	: (気相、20) 1 ppm = 2.33 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.429 ppm	
そ の 他	: 刺激性の悪臭を有する。	(IPCS, 1991)
	重合しやすい。	(NFPA, 2002)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量

1998年度(平成10年度)製造・輸入量 1,000~10,000トン (通商産業省, 1999)

4.2 用途情報

合成原料(メチオニン(医薬品中間体)、アリルアルコール、グリセリン、グルタルアルデヒド)、繊維処理剤、架橋剤 (化学物質評価研究機構, 2002)

4.3 排出経路の推定

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」によると、アクロレインは1年間に全国合計で届出事業者から大気に1.85トン、公共用水域に0.59トン排出され、廃棄物に11.0トン移動したと公表されている。下水道への移動はないと公表されている。また、届出外排出量としては移動体から1,765トン排出されたと推計されている。対象業種の届出外事業者、非対象業種、及び家庭からの排出はないと推定されている。なお、届出外排出量の媒体（大気や公共用水域等）毎の排出割合は公表されていない（経済産業省、環境省, 2003）。

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、アクロレインとOHラジカルとの反応速度定数は 2.0×10^{-11} cm³/分子/秒（25℃、測定値）である（SRC:AopWin, 2002）。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³とした時の半減期は10～20時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、アクロレインとオゾンとの反応速度定数は 2.8×10^{-19} cm³/分子/秒（25℃、測定値）である（SRC:AopWin, 2002）。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm³とした時の半減期は50日と計算される。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、アクロレインと硝酸ラジカルとの反応速度定数は 1.1×10^{-15} cm³/分子/秒（25℃、測定値）である（SRC:AopWin, 2002）。硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9$ 分子/cm³（10～100 ppt）とした時の半減期は3～30日と計算される。

d. 直接光分解

アクロレインは290 nm以上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（U.S.NLM:HSDB, 2002）。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

アクロレイン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、アクロレインは、水中では水と可逆的に反応して、3-ヒドロキシプロパナールを生じる。この平衡定数は21.2であり、水付加反応に伴うアクロレインの半減期は21日間と報告されている（Callahan et al., 1979）。

5.2.2 生分解性

アクロレインは、化学物質審査規制法に基づく好氣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0%であり、難分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は96%であった。水中で3-ヒドロキシプロパナールを生成し、残留したとしている (経済産業省, 2002)。

排水処理設備の排水を用いた好氣的生分解性試験では、試験期間5日間の条件において、BOD測定では生分解を示さなかったとの報告がある (Bridie, 1979)。未殺菌の環境水を用いた生分解性実験では、アクロレインの消失半減期は29時間であるのに対して、チモールで殺菌処理した水を用いた場合には、アクロレインの消失半減期は43時間であり、生分解による寄与が示された (Bowmer and Higgins, 1976)。一方、下水由来の微生物を用いた止水系の好氣的生分解性試験では、5及び10 mg/Lのアクロレインは、7日間の培養で100%が消失した (Tabak et al., 1981)。河川水を用いた実験では、100時間後に、BOD測定での分解率は30%であった (Ghilarducci and Tjeerdema, 1995)。また、混合微生物群を用いた生分解性スクリーニング試験では、アクロレインは容易に分解された (Stover and Kincannon, 1983)。

アクロレインの嫌氣的生分解性についての報告があり、500 mg/L濃度のアクロレインは、未馴化のメタン発生菌では生分解されなかった。これは、アクロレインの微生物に対する毒性のためと考え、嫌氣的条件下で90日間馴化したのち、連続式生分解性試験を20日間行ったところ42%が分解された (Chou et al., 1978a, 1978b)。

以上から、アクロレインは微生物への毒性が強いため生分解を妨げることがあるが、馴化などの条件が調べば生分解されることが考えられる。

5.2.3 下水処理による除去

アクロレイン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 ($12.4 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) を基にした水中から大気中へのアクロレインの揮散については、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4.4時間と推算される (Lyman et al., 1990)。また、これとは異なったヘンリー定数 ($3.1 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ 及び $0.45 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) を基にしたモデル河川でのアクロレインの大気中への揮散による半減期については、それぞれ約23時間 (NTIS, 1990) 及び約10日間 (Howard, 1989) と推算した報告もある。

アクロレインは土壌吸着係数 K_{oc} の値3 (3章参照) から、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。アクロレインについては、水への溶解度は212 g/L (25) と大きく、蒸気圧は29 kPa (20) と大きい、ヘンリー定数は $12.4 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25) とあまり大きくない (3章参照)。したがって、アクロレインは水環境から大気へゆっくりと揮散されると推定される。

以上及び5.2より、環境水中にアクロレインが排出された場合は、主に揮散により除去されると推定される。生分解による除去は主要ではないと推定される。なお、一部のアクロレインは、3-ヒドロキシプロパナールとなり、残留すると考えられる。

5.4 生物濃縮性

アクロレインについては、化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験が実施されていない。しか

し、アクロレインのオクタノール/水分配係数 log Kow の値は 0.03 (3 章参照) であることから、高濃縮性ではないと判定されている (経済産業省, 2002)。

一方、アクロレインの生物濃縮係数 (BCF) は、ブルーギルについては 344 とする報告 (Barrows et al., 1980) があるが、¹⁴C での測定であり、代謝物も含めた過剰の見積もりの可能性がある。なお、オクタノール/水分配係数 log Kow の値-0.01 から計算された生物濃縮係数 (BCF) は 3 (SRC: BcfWin, 2004) であり、低濃縮性と推測されるとの報告がある (Meylan et al., 1999)。

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

アクロレイン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影響が報告されており、最小値は、細菌では藍色細菌の増殖阻害を指標とした 8 日間毒性閾値 (EC₃) の 0.04 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1976)、原生動物では繊毛虫類 (*Uronema parduczi*) の増殖阻害を指標とした 20 時間毒性閾値 (EC₅) の 0.44 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1980) であった。

表 6-1 アクロレイン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 <i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	0.04 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1978
<i>Anabena</i> sp. (藍色細菌)	25 閉鎖系	24 時間 EC ₅₀	増殖阻害	0.69 (n)	Fritz-Sheridan, 1982
<i>Pseudomonas putida</i> (シュドモナス)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	0.21 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977
活性汚泥	20	30 分間 EC ₅₀	呼吸阻害	40	Degussa, 1992
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	5 分間 EC ₅₀	発光阻害	0.674 (n)	Kaiser & Palabrica, 1991
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	0.85 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	0.44 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	1.7 (n)	Bringmann et al, 1980

(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) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC₃)

2) 対照区と比較して 5% の影響を与える濃度 (EC₅)

6.1.2 藻類に対する毒性

アクロレインの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセネデスムスを用いた 72 時間 EC₅₀ は 0.026 mg/L (バイオマス) 及び 0.061 mg/L (生

長速度)、72時間 NOEC は 0.010 mg/L 未満 (バイオマス) 及び 0.010 mg/L (生長速度)であった (Degussa, 1992)。また、カワシオグサ及びボウアオノリを用いた光合成阻害試験についての報告があり、24時間 EC₅₀ は、それぞれ 0.680 mg/L と 1.8 mg/L であった (Fritz-Sheridan, 1982)。

その他、緑藻のセレナストラム、単子葉植物のイボウキクサ、海産珪藻のスケルトネマを用いた生長阻害試験から得られた毒性値がいずれも 0.1 mg/L 以下 (Office of Pesticide Programs, 2000) という報告もみられるが、原著が入手できないため詳細は不明である。

表 6-2 アクロレインの藻類及び水生植物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						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セナストラム)	止水	ND	120 時間 EC ₅₀	生長阻害	0.05 (n)	Office of Pesticide Programs, 2000
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セナストラム)	DIN ²⁾ 止水	24	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC	生長阻害 ハ イマス 生長速度 ハ イマス 生長速度	0.026 0.061 < 0.010 0.010 (n)	Degussa, 1992
<i>Cladophora glomerata</i> (緑藻、カシオグサ、アオリの近縁種)	止水 閉鎖系	15	24 時間 EC ₅₀	光合成阻害	0.68 (n)	Fritz-Sheridan, 1982
<i>Enteromorpha intestinalis</i> (緑藻、ホウアオリ、アオリ類)	止水 閉鎖系	25	24 時間 EC ₅₀	光合成阻害	1.8 (n)	
<i>Lemna gibba</i> (単子葉植物、イボウキクサ)	止水	ND	14 日間 EC ₅₀	生長阻害	0.075 (n)	Office of Pesticide Programs, 2000
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトネマ)	止水	ND	120 時間 EC ₅₀	生長阻害	0.028 (n)	Office of Pesticide Programs, 2000

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) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

アクロレイン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クロレイン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、ヨコエビ、昆虫類のユスリカ及び貝類等を用いた報告がある。このうちアクロレインの揮発性を考慮に入れて流水式や閉鎖系で実施されたオオミジンコの試験報告では、その48時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 0.051 ~ 0.093 mg/L であった。その他、ヨコエビ科の一種 (*Gammarus minus*) で 0.18 mg/L (Horne and Oblad, 1983)、ヒラマキガイ科の一種 (*Biomphalaria glabrata*) で 0.2 mg/L (Hopf and Muller, 1962) という報告もある。

海水種についても甲殻類のノーザンブラウンシュリンプ、ブラウンシュリンプで 0.1 ~ 0.34

mg/L、及び貝類のアメリカガキで 0.055 mg/L の毒性結果から、その感受性はミジンコ類とほぼ同程度であると考えられる。

長期毒性としては、オオミジンコでの 3 世代にわたる 64 日間繁殖試験報告があり、測定濃度で算出した 2~3 世代での繁殖を指標とした NOEC は 0.0169 mg/L であった (Macek, et al., 1976)。

表 6-3 アクロレイン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								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 マダニ)	生後 24 時間 以内	止水 閉鎖系	22	89.5-180	7.0- 8.2	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.093 (n)	Randall & Knopp, 1980
		U.S. EPA 止水 閉鎖系	22±1	173	7.4- 9.4	48 時間 LC ₅₀	0.083 (n)	LeBlanc, 1980
		ASTM ¹⁾ 流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.051 (m)	Holcombe et al., 1987
		DIN ²⁾ 38412 止水 閉鎖系	20±1	ND	7.9- 8.0	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.090 (n)	Degussa, 1984a
		U.S. EPA 流水	19±1	29-38	7.0- 7.3	64 日間 NOEC 繁殖 (2-3 世 代)	0.0169 (m)	Macek et al, 1976
<i>Gammarus minus</i> (甲殻類、 ヨコビ科の一 種)	ふ化幼生	止水	12	41.5-42	7.6	96 時間 LC ₅₀	0.18 (n)	Horne & Oblad, 1983
<i>Tanytarsus dissimilis</i> (昆虫類、ヌカ 科の一種)	3-4 齢 幼生	ASTM ¹⁾ 流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	> 0.151 (m)	Holcombe et al., 1987
<i>Biomphalaria glabrata</i> (貝類、ヒラキガ イ科の一種)	幼生	止水	ND	ND	ND	24 時間 LC ₅₀	0.2 (n)	Hopf & Muller, 1962
<i>Dreissena polymorpha</i> (貝類、ゼブラガ イ、二枚貝)	ND	半止水	15	210	7.8- 8.2	14 日間 LC ₅₀	4.9 (n)	Degussa, 1984b
<i>Aplexa hypnorum</i> (貝類、ホリビタ リマキガイ、サマキ ガイ科)	成体	ASTM ¹⁾ 流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	48 時間 LC ₅₀	> 0.151 (m)	Holcombe et al., 1987
海水								
<i>Penaes aztecus</i> (甲殻類、 ノーサンブライソ リップ、クルマビ 科)	成体	流水	14	塩分濃度: 17-27‰	ND	48 時間 EC ₅₀ 平衡喪失	0.1 (n)	Butler, 1965

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
<i>Crassostrea virginica</i> (貝類、アメリカキ)	ND	流水	21	塩分濃度: 17-27‰	ND	96 時間 EC ₅₀ 成長	0.055 (n)	
<i>Balanus eburneus</i> (甲殻類、アメリカシツバ)	成体	止水	29	塩分濃度: 27-30‰	7-8	48 時間 LC ₅₀	1.6 (n)	Dahlberg, 1971
<i>Crangon crangon</i> (甲殻類、ブラウンシュリンプ、ヒシヤコ科)	ND	半止水	15±1	塩分濃度: 27-30‰	7.6- 8.1	96 時間 LC ₅₀	0.34 (n)	Degussa, 1983b

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

1) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン、2) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.1.4 魚類に対する毒性

アクロレイン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、ニジマス、ホワイトサッカー及びアメリカンフラッグフィッシュに対する急性毒性データ (96 時間) がある。そのうちアクリロニトリルの揮発性を考慮して流水式で試験を実施し、測定濃度で算出した LC₅₀ はいずれも 1.0 mg/L 以下 (0.014 ~ 0.074 mg/L) であった。

海水種についてはメダカ科の一種 (*Fundulus similes*) 及びツノガレイ類 (*Pleuronectes platessa*) の試験報告 (0.1 ~ 0.32 mg/L) から、その感受性は淡水魚と比較してやや低いと推察された。

長期毒性としては、ファットヘッドミノーの稚魚を 60 日間アクロレインに暴露し、親魚の致死、成長、産卵数、仔魚のふ化率等を調べた試験でのふ化仔魚の致死を指標とした NOEC は 0.0114 mg/L (Macek et al., 1976) 及びふ化仔魚を用いて致死を指標とした 32 日間 NOEC は 0.014 mg/L (Spehar, 1989)、アメリカンフラッグフィッシュのふ化仔魚を用いて成長を指標とした 32 日間 NOEC が 0.016 mg/L (Spehar, 1989) の報告がある。

表 6-4 アクロレイン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
急性毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	0.4 g	ASTM ¹⁾ 流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	96 時間 LC ₅₀	0.014 (m)	Holcombe et al., 1987
	1-30 日齢	流水	24.7	44	8.27	96 時間 LC ₅₀	0.027 (m)	Spehar, 1989
	42-46 日齢	流水	17.4± 0.21	45.2	7.4± 0.06	96 時間 LC ₅₀	0.014 (m)	Geiger et al., 1990
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	0.32-1.2 g	U.S. EPA 止水 閉鎖系	21-23	32-34	6.7- 7.8	96 時間 LC ₅₀	0.09 (n)	Buccafusco et al., 1981

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
	1.6 g	ASTM ¹⁾ 流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	96 時間 LC ₅₀	0.033 (m)	Holcombe et al., 1987
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	1.6 g 45.7 mm	止水	11.7- 12.5	47	7.08 -	96 時間 LC ₅₀	0.074 (m)	Horne & Oblad, 1983
	2.5 g	ASTM ¹⁾ 流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	96 時間 LC ₅₀	0.016 (m)	Holcombe et al., 1987
<i>Catostomus commersoni</i> (ホワイトサッカー)	3.9 g	ASTM ¹⁾ 流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	96 時間 LC ₅₀	0.014 (m)	
<i>Jordanella floridae</i> (アメリカフラッグフ イッシュ、メダカ科)	1 日齢	流水	25	44	7.9	96 時間 LC ₅₀	0.060 (m)	Spehar, 1989
	30 日齢						0.051 (m)	
急性毒性 海水								
<i>Fundulus similis</i> (メダカ科の 一種)	稚魚	流水	21	塩分濃度: 17-27‰	ND	48 時間 LC ₅₀	0.24 (n)	Butler, 1965
<i>Pleuronectes platessa</i> (ツガレイ類、 カレイ科)	ND	半止水	15±1	塩分濃度: 28‰	7.4- 8.1	96 時間 LC ₅₀	0.1- 0.32 (n)	Degussa, 1983a
長期毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (アットヘッドミノ)	27 日齢	流水	15±1	23-39	6.6- 6.8	60 日間 NOEC ふ化仔魚致死	0.0114 (m)	Macek et al., 1976
	ふ化 1 日齢	流水	24.9	45	7.80	32 日間 NOEC 致死	0.014 (m)	Spehar, 1989
<i>Jordanella floridae</i> (アメリカフラッグフ イッシュ、メダカ科)	ふ化仔魚	流水	24.9	45	7.73	32 日間 NOEC 成長	0.016 (m)	Spehar, 1989

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

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

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

アクロレインの両生類に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

アフリカツメガエル幼生 (オタマジャクシ) の 96 時間 LC₅₀ は 0.007 mg/L であった (Holcombe et al., 1987)。

表 6-5 アクロレインの両生類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 生長段階	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
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツメガエル)	幼生	流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	96 時間 LC ₅₀	0.007 (m)	Holcombe et al., 1987

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

アクロレインの *Cryptococcus neoformans* に対する 2 時間 LC₃₀ 及び LC₉₅ は、それぞれ 0.56 と 5.6 mg/L であった (Levitz et al., 1990; Tzeng et al., 1990)。また、*Verticillium dahliae* に対するコロニー形成を指標とした 2 時間 EC₁₀₀ は 28 mg/L、4 時間 EC₁₀₀ は 5.6 mg/L であった (Levitz et al., 1990; Tzeng et al., 1990)。

6.2.2 植物に対する毒性

アクロレインの陸生植物に対する毒性試験結果を表 6-6 に示す。
5 種の植物の燻蒸試験を行ったところ、アルファルファに対する影響が最も強かった (Haagen-Smit et al., 1952)。また、レタスに対する発芽を指標とした LC₅₀ は 2.4 mg/L であった (Reynolds, 1977)。

表 6-6 アクロレインの陸生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	濃度 (mg/m ³)	文献
<i>Spinacia oleracea</i> (ホウレンソウ)	燻蒸試験、22 時間、 湿度 60%	9 時間 NOEC 葉の生長	0.233	Haagen-Smit et al., 1952
<i>Cichorium endivia</i> (エンヂブ)		9 時間 NOEC 葉の生長	0.233	
<i>Beta</i> sp. (テンサイ類)		9 時間 NOEC 葉の生長	0.233	
<i>Medicago sativa</i> (アルファルファ)		9 時間 EC ¹⁾ 葉の生長	0.233	
<i>Avena</i> sp. (カラスミ類)		9 時間 NOEC 葉の生長	0.233	
<i>Phaseolus</i> sp. (マメ類)	燻蒸試験	1.2 時間 EC ₁₀	4.7	Darley et al., 1960
<i>Lilium longiflorum</i> (テッポウユリ)	燻蒸試験	1 時間 EC ₁₀ 花粉管の伸長	0.91	Masaru et al., 1976
<i>Lactuca sativa</i> (レタス)	発芽試験	72 時間 EC ₅₀ 発芽	2.4 mg/L	Reynolds, 1977

1) 影響濃度

6.2.3 動物に対する毒性

アクロレインの 16 週齢のコリンウズラに対する 21 日間 LD₅₀ は 19 mg/kg であった (Office of Pesticide Programs, 2000)。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

アクロレイン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 (成長) 阻害、繁殖などを指標に比較的多くの検討が行われている。信頼性の高いデータはアクロレインの揮発性を考慮して流水式や閉鎖系で試験を実施して、毒性値を測定濃度に基づき算出したものである。

微生物に関しては、細菌や原生動物などの報告があり、最小の毒性値は、藍色細菌では生長阻害を指標とした 8 日間毒性閾値 (EC₃) の 0.04 mg/L、原生動物では繊毛虫類 (*Uronema parduczi*)の増殖阻害を指標とした 20 時間毒性閾値 (EC₅) の 0.44 mg/L であった。

藻類に関しては、淡水緑藻のセネデスムスを用いた 72 時間 EC₅₀ は 0.026 mg/L (バイオマス) 及び 0.061 mg/L (生長速度) であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。また、72 時間 NOEC は 0.010 mg/L 未満 (バイオマス) 及び 0.010 mg/L (生長速度) であった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種として甲殻類のオオミジンコ、ヨコエビ、昆虫類のユスリカ及び貝類等を用いた報告がある。このうちアクロレインの揮発性を考慮に入れて実施されたオオミジンコ試験での 48 時間 LC₅₀ あるいは EC₅₀ (遊泳阻害) は 0.051 ~ 0.093 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。

海水種についても甲殻類のノーザンブラウンシュリンプ、ブラウンシュリンプで 0.1 ~ 0.34 mg/L、及び貝類のアメリカガキで 0.055 mg/L の急性試験報告から、その感受性はミジンコ類とほぼ同程度であると考えられた。

長期毒性としては、オオミジンコの 3 世代に渡る 64 日間繁殖試験の測定濃度で算出した 2 ~ 3 世代での繁殖を指標とした NOEC が 0.0169 mg/L との報告がある。

魚類の急性毒性データは、淡水魚としてファットヘッドミノー、ブルーギル、ニジマス、ホワイトサッカー及びアメリカンフラッグフィッシュがある。そのうちアクリロニトリルの揮発性を考慮して実施した試験での 96 時間 LC₅₀ は 0.014 ~ 0.074 mg/L の範囲であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。

海水種についてもメダカ科の一種 (*Fundulus similes*) 及びツノガレイ類 (*Pleuronectes platessa*) の急性毒性は 0.1 ~ 0.32 mg/L であった。

長期毒性としては、ファットヘッドミノーの稚魚を 60 日間アクロレインに暴露し、親魚の致死、成長、産卵数、仔魚のふ化率等を調べた試験でのふ化仔魚の致死を指標とした NOEC が 0.0114 mg/L 及びふ化仔魚を用いて致死を指標とした 32 日間 NOEC が 0.014 mg/L、アメリカンフラッグフィッシュのふ化仔魚を用いて成長を指標とした 32 日間 NOEC が 0.016 mg/L の報告がある。

その他、両生類であるアフリカツメガエル幼生に対する 96 時間 LC₅₀ が 0.007 mg/L であったとの報告があり、藻類、甲殻類及び魚類よりさらに影響を受けやすいことが示唆される。

陸生生物に関しては、菌類、植物、鳥類などの試験報告がある。5 種の植物の燻蒸試験を行ったところ、アルファルファに対する影響が最も強かった (影響濃度: 0.233 mg/m³)。レタスに対する発芽を指標とした LC₅₀ は 2.4 mg/L であった。アクロレインの 16 週齢のコリンウズラに対する 21 日間 LD₅₀ は 19 mg/kg 体重であった。

以上から、アクロレインの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、いずれも極めて強い有害性を示す。長期毒性の最小値は、藻類であるセネデスムスの生長阻害を指標とした 72 時間 NOEC の 0.010 mg/L 未満である。

得られた毒性データのうち藻類、甲殻類及び魚類に対する最小値は、セネデスムスの生長阻害を指標とした 72 時間 NOEC の 0.010 mg/L 未満 (バイオマス) である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

アクロレインの生体内運命の試験結果を表 7-1 に示す。

a. 吸収

ラットに経口、吸入、皮下投与した実験で尿中代謝物がみられたことから、アクロレインはこれらの暴露経路から吸収されることが示された (Alarcon, 1976; Draminski et al., 1983; Kaye, 1973; Linhart et al., 1996; Parent et al., 1993a; Sanduja et al., 1989)。ラット、イヌ、フェレットにおける検討では、吸入暴露されたアクロレインの全身循環への移行は少ないとされる (Ben-Jebria et al., 1995; Egle, 1972; IPCS, 2002; Morris, 1996)。

b. 分布

イヌに0.4~0.6 g/mL (172~258 ppm) を吸入暴露した実験で、アクロレインは気道で滞留し、吸入直後の上部気道と下部気道における残存率は各々、74~82%、66~70%と報告されている (Egle, 1972)。

ラットに¹⁴C-アクロレインを2及び15 mg/kgの用量で単回経口投与した実験で、放射活性は種々の組織・器官でみられ、肝臓で最も高い放射活性が認められた。また、2 mg/kgの用量で反復経口投与した実験においても、単回投与と比較して体内分布に差異はみられなかった。2 mg/kgの用量で静脈内投与した実験では、血液成分(詳細不明)との結合が示された (Parent et al., 1991c)。

c. 代謝・排泄

アクロレインの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

アクロレインはグルタチオンなどのチオール類と速やかに反応し、グルタチオンとの抱合反応が代謝経路での律速段階であるとされる (Beauchamp et al., 1985; Berhane and Mannervik, 1990; Esterbauer et al., 1975)。尿中代謝物から判断すると、アクロレインの主な代謝経路はグルタチオン抱合とそれに続く *N*-アセチルシステイン化合物への変換と考えられている (IPCS, 2002)。

ラットに0.23~11.7 mg/m³ (0.1~5 ppm) を吸入暴露した実験で、気道粘膜では還元型グルタチオン量に用量依存性のある減少が認められたが、肝臓では変化はみられなかった (McNulty et al., 1984)。

ラットに¹⁴C-アクロレインを経口投与した実験で、投与後7日以内に尿中へ投与量の約40%、また呼気中ならびに糞中へそれぞれ約30%が排泄された。主な尿中代謝物は *S*-(2-カルボキシルエチル)メルカプツール酸 (約34%) 及び *S*-(3-ヒドロキシプロピル)メルカプツール酸 (約7%) であり、呼気中へは主に二酸化炭素として排泄された。なお、糞中代謝物が何かは確認同定されていない (Parent et al., 1993a)。

ラットに経口、皮下、吸入暴露した実験で、尿中代謝物として *S*-(2-カルボキシルエチル)メルカプツール酸及び *S*-(3-ヒドロキシプロピル)メルカプツール酸が同定されており (Alarcon,

1976; Draminski et al., 1983; Linhart et al., 1996)、ラットに 13 mg/kg の用量で経口投与あるいは 2.8 ~ 16.8 mg/kg の用量で皮下投与した実験では、投与後 24 時間の尿中に投与量の 78.5%あるいは 10 ~ 18% が *S*-(3-ヒドロキシプロピル)メルカプトツール酸として排泄された (Aларcon, 1976; Sanduja et al., 1989)。

ラットに 23、42、77、126 mg/m³ を 1 時間吸入暴露した実験で、暴露後 24 時間以内に、各々、吸収量の 10.9、13.3、16.7、及び 21.5% が代謝物として排泄されたとの報告がある (Linhart et al., 1996)。

in vitro においては、アクロレインはアルデヒド脱水素酵素によりアクリル酸とグリセルアルデヒドに分解されることが示されたが、これらの代謝物は哺乳動物を用いた *in vivo* の実験においては認められなかった (Patel et al., 1980)。

d. 毒性発現機序

アクロレインは極めて反応性が高く、接触部位で速やかに細胞構成成分と結合するとされる (IPCS, 2002)。アクロレインの毒性影響は、暴露部位においてグルタチオン抱合などによる細胞防御機構が飽和し、過剰のアクロレインがタンパク質やペプチドの SH 基と結合することによって生じると考えられ (Gurtoo et al., 1981; Marinello et al., 1984)、システインなどの遊離の SH 基を有する化合物の前処置によって急性致死作用が減弱することや (Sprince et al., 1979)、細胞内グルタチオンあるいは他の遊離の SH 基がアクロレインの DNA 傷害性に対して防御的に作用することも報告されている (Eisenbrand et al., 1995)。

以上のように、アクロレインは経口、吸入、皮下のいずれの暴露経路からも吸収されるが、吸入暴露では気道に滞留し全身循環への移行は少ない。経口的に吸収されたアクロレインは主に肝臓に分布し、グルタチオン抱合やそれに続く *N*-アセチルシステイン化合物へと代謝される。アクロレインの毒性影響は、暴露 (接触) 部位においてグルタチオン抱合などによる細胞防御機構が飽和し、過剰のアクロレインがタンパク質やペプチドの SH 基と結合することによって生じると考えられている。

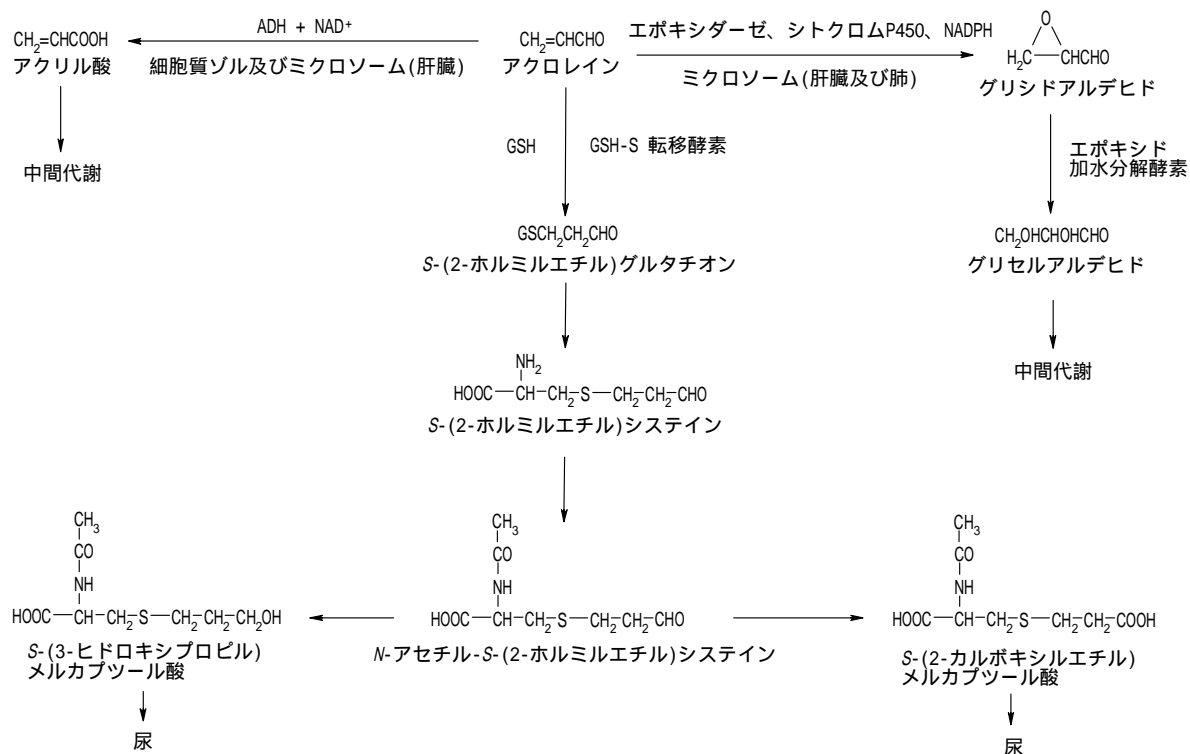


図 7-1 アクロレインの代謝経路図 (IPCS, 2002)

表 7-1 アクロレインの生体内運命の試験結果

動物種等	投与条件	投与量	結果	文献
ラット、フェレット	吸入暴露	ND	吸収: 吸入暴露後の全身循環への吸収は少ない。	IPCS, 2002; Egle, 1972; Morris, 1996; Ben-Jebria et al., 1995
イヌ (雑種)	吸入暴露	0.4-0.6 g/mL (172-258 ppm)	分布: 気道で滞留し、残存率は上部気道で 74-82%、下部気道で 66-70%。	Egle, 1972
ラット雌	経口投与 (単回、反復) 静脈内 (単回) ¹⁴ C 標識	2 mg/kg (経口、静脈内) 15 mg/kg (単回経口のみ)	分布: [¹⁴ C]-アクロレインを単回経口、反復経口及び静脈内投与した実験で、 ¹⁴ C は排泄物や種々の組織へ分布。経口投与では肝臓で最大の放射活性を検出。単回と反復の 2 mg/kg 経口投与の比較では分布に差異なし。静脈内投与では血液成分と結合。	Parent et al., 1991c
<i>in vivo</i>	ND	ND	代謝: アクロレインは GSH などのチオール類と速やかに反応し、代謝経路での律速段階は GSH との抱合。	Esterbauer et al., 1975; Beauchamp et al., 1985; Berhane & Mannervik, 1990
<i>in vitro</i>	ND	ND	代謝: <i>in vitro</i> ではアルデヒド脱水素酵素によりアクリル酸とグリセルアルデヒドを生成。	Patel et al., 1980
ラット	吸入暴露	0.23-11.7 mg/m ³ (0.1-5 ppm)	代謝: GSH 量は、気道粘膜で用量依存的に減少、肝臓では変化なし。	McNulty et al., 1984
ラット Wistar 雌	経口投与	10 mg/kg	代謝・排泄: 尿中代謝物として、S-(2-カルボキシルエチル)メルカプツール酸及び S-(3-ヒドロキシプロピル)メルカプツール酸を生成。	Draminski et al., 1983

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD	経口投与	13 mg/kg	代謝・排泄: 投与後 24 時間の尿中に、代謝物として <i>S</i> -(3-ヒドロキシプロピル)メルカプツール酸(投与量の 78.5%)が排泄。	Sanduja et al., 1989
ラット	経口投与 ¹⁴ C 標識	8.9 mCi/mmol	代謝・排泄: 投与後 7 日以内に放射活性の約 40%が尿中、各々約 30%が呼気中ならびに糞中へ排泄。尿中へは <i>S</i> -(2-カルボキシルエチル)メルカプツール酸(約 34%)及び <i>S</i> -(3-ヒドロキシプロピル)メルカプツール酸(約 7%)、呼気中へは主に ¹⁴ CO ₂ として排泄。糞中代謝物は同定できず。	Parent et al., 1993a
ラット Wistar 雄	吸入暴露	23、42、77 及び 126 mg/m ³ (1 時間暴露)	代謝・排泄: 尿中代謝物として、 <i>S</i> -(2-カルボキシルエチル)メルカプツール酸及び <i>S</i> -(3-ヒドロキシプロピル)メルカプツール酸を生成。24 時間以内に吸収量の 10.9、13.3、16.7、及び 21.5%が代謝物として排泄。	Linhart et al., 1996
ラット 雄	皮下投与	1.0 v/v% (ラッカセイ油)	代謝・排泄: 尿中代謝物あり。	Kaye, 1973
ラット 雄	皮下投与	2.8-16.8 mg/kg	代謝・排泄: 投与後 24 時間の尿中に <i>S</i> -(3-ヒドロキシプロピル)メルカプツール酸として投与量の 10-18%が排泄。	Alarcon, 1976
ラット	経口投与	ND	システインなどの遊離の SH 基を有する化合物の前処置によって急性致死作用が減弱。	Sprince et al., 1979;
<i>in vitro</i>	ND	ND	毒性影響の多くは暴露部位での細胞保護機構(グルタチオン抱合など)の飽和に伴うタンパク質あるいはペプチドの SH 基との結合によって発現。	Gurtoo et al., 1981; Marinello et al., 1984
<i>in vitro</i>	ND	ND	細胞内グルタチオン、遊離の SH 基がアクロレインの DNA 傷害性に対して防御的に作用。	Eisenbrand et al., 1995

ND: データなし

7.2 疫学調査及び事例

ヒトにおけるアクロレインの暴露影響については、事故例・中毒例ならびに被験者による臨床研究ともに多くの報告がなされている。アクロレインの疫学調査及び事例を表 7-2 に示す。

a. 事故例・中毒例

化学工場で、39 歳の男性労働者が誤ってアクロレインを顔面に噴霧した事故例では、直後より顔や眼に熱傷を生じ、その後、発熱、咳、泡沫状の痰、チアノーゼならびに呼吸浅速、呼吸困難がみられた。2 か月後には右気管支の狭窄や気管上部の水腫や出血斑、また 18 か月後には慢性気管支炎、肺気腫が認められた (Champeix et al., 1966; Champeix and Catilina, 1967)。

ポリエチレン製の袋を加工する工場での暴露例として、機器を操作する 4 人とその近くで作業に従事していた 1 人の女性労働者が眼の焼灼感、鼻、喉の渇きや刺激、顔、首、前腕のかゆみや刺激を訴え、これらの症状と工場内で発生する煙との関連性が疑われた。煙中にはホルムアルデヒドやアクロレイン、また他のアルデヒドの存在も確認され、激しい煙に暴露された場合には暴露部位にかゆみを伴った発疹、疲労感、嗜眠状態や頭痛も認められた (Hovding, 1969)。

25 歳の男性が自殺目的で一杯のオレンジジュースに約 1.5 g のアクロレインを混じて経口摂取した例では、入院後の検査で胃内の血液塊、ヘモグロビン量及び白血球数の増加がみられ、胃鏡検査では胃の萎縮、潰瘍を伴うびらん性胃炎、さらに漿膜の肉芽形成や癒着形成を伴う炎症やヘモジデリン沈着を伴うリンパ節炎が認められた。その後、潰瘍は治癒したものの、幽門狭窄症のために 6 か月後に胃の切除がなされた (Schielke, 1987)。

57歳の男性が誤って外生殖器周囲にアクロレイン原液をこぼし、直後から精巣、陰茎及び陰囊の腫脹、その後、黄赤色の痂皮形成を生じ、15日後には深部まで達する潰瘍、壊疽がみられた (Schoning, 1966)。

喫煙者での感作性について報告されている。男性喫煙者がタバコを持つ右手指ならびに口唇に重篤な皮膚反応を生じ、種々のアレルギー検査 (詳細不明) を実施したところ、タバコ中のアクロレインに対する陽性反応が認められた (Rappaport and Hoffman, 1941)。

アクロレインは油脂を含む食品の調理や加工過程で生成することが知られており (Beauchamp et al., 1985; Hirayama et al., 1989; Lane and Smathers, 1991; Shields et al., 1995)、5種類の調理油を80℃で20時間加熱した実験において、いずれの調理油中にも炭素数の異なる2-アルケナール類を生じ、アクロレインの濃度は平均で28.5 µg/g (11.9 ~ 38.1 µg/g) であったとされる (Hirayama et al., 1991)。また、240 ~ 280℃に加熱され、蒸散した調理油中にアクロレインやホルムアルデヒド、アセトアルデヒドなどが検出されたとの報告がある (Shields et al., 1995)。

b. 被験者による研究

感受性の高い被験者がアクロレインを認知する閾値は0.07 mg/m³ (0.18 ppm) とされる (Sinkuvenc, 1970)。臭気の閾値を0.35 ppm (0.80 mg/m³) とする報告 (Plotnikova, 1957 (詳細不明)) や4名の被験者全員が臭気を感じた濃度を0.21 ppm (0.48 mg/m³) とする報告 (Leonardos et al., 1969) もある。0.83 ppm (1.90 mg/m³) では20秒間以内に、1.2 ppm (2.75 mg/m³) では5秒後に流涙がみられ (Sim and Pattle, 1957)、5 mg/m³ 以上の濃度では2分以上にわたる暴露に耐えられず、20 mg/m³ 以上の暴露では死に至るとされる (Einhorn, 1975; Kirk et al., 1991)。なお、脳皮質の電位変化についての閾値を0.05 mg/m³ とする報告があるが (Sinkuvenc, 1970)、データが示されておらず、評価が可能でないとされている (IPCS, 1991)。

被験者に5分間の暴露を行った研究で、眼刺激性の程度を0から2のスケール (0=なし、1=中等度、2=重度) で評価したところ、刺激性のインデックスは0.06 ppm (0.13 mg/m³) で0.471、1.3 ~ 1.6 ppm (3.0 ~ 3.7 mg/m³) で1.2、2.0 ~ 2.3 ppm (4.6 ~ 5.3 mg/m³) で1.5であったと報告されている (Darley et al., 1960)。

被験者に0.6 mg/m³ の濃度で暴露を行った研究で、鼻に対する刺激性、咳、胸痛や呼吸困難などの呼吸器系への影響が報告されている (Kirk et al., 1991)。

アクロレインの眼、鼻、気道に対する刺激性を検討する目的で、男女の学生被験者による実験的暴露研究が実施されている (Weber-Tschopp et al., 1977)。まず、54人の被験者に対して、濃度を0から0.6 ppm (1.3 mg/m³) まで徐々に増加させながら、35分間にわたって連続して暴露を行い、その後、0.6 ppm (1.3 mg/m³) で5分間暴露を継続したところ、0.09 ppm (0.21 mg/m³) で眼への刺激性、0.15 ppm (0.34 mg/m³) で鼻への刺激性、0.26 ppm (0.59 mg/m³) で瞬き回数の増加、0.6 ppm (1.3 mg/m³) で呼吸数の減少が認められた。また、46人の被験者を0.3 ppm (0.69 mg/m³) の一定濃度で60分間暴露したところ、10から20分後に比較的強い眼及び鼻への刺激性、40分後には有意な呼吸数の減少がみられた。さらに、42人の被験者に各回の濃度を0.15、0.3、0.45、0.6 ppm (0.34、0.69、1.0、1.3 mg/m³) へと漸次増加させながら、8分間の回復時間を挟んで1.5分の暴露を4回実施したところ、眼及び鼻への刺激性は前述の連続暴露のほうがより重度であったとされる (Weber-Tschopp et al., 1977)。

エタノールに溶解した 0.01、0.1、1.0、10%液のパッチテストにおいて、0.01 及び 0.1%溶液では陽性反応はみられなかったが、1.0%溶液では 6/48 例 (12.5%) で陽性反応がみられ、その中の 4 例で水疱形成を伴う重篤な浮腫、2 例で紅斑が認められた。10%液の適用 48 時間後の生検においては、全被験者 (20 例) で水疱、壊死、炎症性細胞浸潤や乳頭層の浮腫がみられた (Lacroix et al., 1976)。

化学工場の労働者を対象として実施された疫学研究 (Ott et al., 1989) で、非ホジキン白血病、リンパ性白血病、非リンパ性白血病、多発性骨髄腫による死亡とアクロレイン暴露との関連性はないと報告されている。しかし、症例数も少なく、統計解析や暴露の詳細についての記載が不十分とされている (IPCS, 2002)。また、アルデヒドを取り扱う工場を対象とした発がん性に関する疫学研究 (Bittersohl, 1975) の報告もあるが、腫瘍発生部位毎の定量的な解析がなされておらず、年齢や性別が標準化されていないことから、発がん性を評価するには不適切とされている (Environment Canada, 2000)。

以上のように、アクロレインは眼及び上部気道に対して刺激性を示し、眼への刺激性は 0.13 mg/m³ (Darley et al., 1960)、鼻への刺激性は 0.34 mg/m³ (Weber-Tschopp et al., 1977) でみられ、0.6 mg/m³ においては咳、胸痛や息苦しさなどの呼吸器系への影響 (Kirk et al., 1991)、さらに 0.69 mg/m³ では呼吸数の減少 (Weber-Tschopp et al., 1977) が認められる。経口摂取あるいは吸入暴露による有害影響は主に暴露 (接触) 部位である胃あるいは気道に限局して生じ、大量摂取あるいは暴露時には衰弱、悪心、嘔吐、下痢、浅速呼吸、気管支炎、肺水腫、意識消失がみられる。アクロレイン液は腐食性を示し、皮膚や眼への接触によって重篤な傷害を生じる。なお、がん性に関する疫学調査がなされているが、評価に用いるには不十分とされている。

表 7-2 アクロレイン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
39 歳の男性 労働者	化学工場 で誤ってア クロレイン を顔面に噴霧	ND	暴露直後：顔や眼瞼に熱傷、その後、発熱、 咳、泡沫状の痰、チアノーゼ、呼吸浅速、呼 吸困難。 2 か月後：右気管支の狭窄や気管上部の軽度 な水腫や出血斑。 18 か月後：慢性気管支炎、肺気腫。	Champeix et al., 1966; Champeix & Catilina, 1967
5 人の女性労 働者	ポリエチレ ン製の袋を 加工する工 場での機器 操作と近傍 での作業	ND (工場内にて ホルムアルデ ヒド、アクロ レイン、他の アルデヒドの 存在を確認)	眼の焼灼感、鼻や喉の渴きや刺激、顔や首、 前腕のかゆみ・刺激。 激しい煙に暴露された際には暴露部位にかゆ みを伴った発疹、疲労、嗜眠状態や頭痛。	Hovding, 1969
25 歳男性	自殺目的で オレンジジ ューズに混 じて摂取	約 1.5 g	入院直後：ヘモグロビン量及び白血球数の増 加、胃内の血液塊。 胃鏡検査：胃の萎縮、潰瘍を伴う広汎なびら ん性胃炎、漿膜での肉芽形成や癒痕形成を伴 う著明な炎症、リンパ節でのヘモジデリン沈 着を伴うリンパ節炎。 6 か月後：潰瘍は治癒したが、幽門狭窄症の ために胃切除。	Schielke, 1987

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
57歳の男性	原液を誤って外生殖器周囲にこぼした	ND	直後：精巣、陰茎及び陰嚢の腫脹、黄赤色の痂皮形成。 15日後：深部まで達する外生殖器周囲の潰瘍、壊疽。	Schoning, 1966
男性喫煙者 (タバコを持つ指ならびに口唇に重篤な皮膚反応を発症)	喫煙	ND	タバコ中のアクロレインに対するアレルギー反応陽性(詳細不明)。 (ホルムアルデヒドや他の脂肪族系アルデヒドに対してもアレルギーを示したが、抱合体のアルデヒドに対しては陰性)	Rappaport & Hoffman, 1941
被験者	ND	0.05 mg/m ³	脳皮質の電位変化の閾値(実験データが示されていないことから、評価できない(IPCS, 1991))。	Sinkuvene, 1970
被験者	ND	0.07 mg/m ³	感受性の高いヒトが知覚する閾値。	Sinkuvene, 1970
被験者	5分	0.13 mg/m ³ (0.06 ppm)	眼に対する刺激性。	Darley et al., 1960
被験者	5分	0.21 mg/m ³ (0.09 ppm)	眼に対する刺激性。	Weber-Tschopp et al., 1977
被験者	10分	0.34 mg/m ³ (0.15 ppm)	鼻に対する刺激性。	Weber-Tschopp et al., 1977
被験者	ND	0.48 mg/m ³ (0.21 ppm)	被験者4人全員が臭気を感じる閾値。	Leonardos et al., 1969
被験者	5分	0.59 mg/m ³ (0.26 ppm)	瞬き回数の増加。	Weber-Tschopp et al., 1977
被験者	ND	0.6 mg/m ³	咳、鼻に対する刺激性、胸痛や息苦しさなどの呼吸器系への影響。	Kirk et al., 1991
被験者	40分	0.69 mg/m ³	呼吸数の減少、眼、鼻及び喉に対する刺激性の増加。	Weber-Tschopp et al., 1977
被験者	ND	0.80 mg/m ³ (0.35 ppm)	臭気の閾値。	Plotnikova, 1957
被験者	35分	1.3 mg/m ³ (0.6 ppm)	呼吸数の減少。	Weber-Tschopp et al., 1977
被験者	ND	1.90 mg/m ³ (0.83 ppm)	20秒以内に流涙。	Sim & Pattle, 1957
被験者	ND	2.75 mg/m ³ (1.2 ppm)	5秒後に流涙。	Sim & Pattle, 1957
被験者	5分	3 mg/m ³	眼に対する重篤な刺激性。	Darley et al., 1960
被験者	ND	5 mg/m ³ 以上	2分以上にわたる暴露に耐えられず。	Kirk et al., 1991
被験者	5分間	0.13-5.3 mg/m ³ (0.06-2.3 ppm)	眼刺激性のインデックス (0=なし、1=中等度、2=重度) 0.13 mg/m ³ (0.06 ppm) : 0.471 3.0-3.7 mg/m ³ (1.3-1.6 ppm) : 1.2 4.6-5.3 mg/m ³ (2.0-2.3 ppm) : 1.5	Darley et al., 1960
被験者 (54人)	濃度を0から1.3 mg/m ³ (0.6 ppm) に徐々に増加させ、35分間にわたって連続暴露し、その後、1.3 mg/m ³ (0.6 ppm) で5分間暴露		濃度の増加とともに、眼や鼻への刺激や不快感、瞬き回数の増加、呼吸数の減少。 0.09 ppm (0.21 mg/m ³) : 眼への刺激性 0.15 ppm (0.34 mg/m ³) : 鼻への刺激性 0.26 ppm (0.59 mg/m ³) : 瞬き回数増加 0.6 ppm (1.3 mg/m ³) : 呼吸数の減少	Weber-Tschopp et al., 1977
被験者 (46人)	60分間	0.69 mg/m ³ (0.3 ppm)	10から20分後：比較的強い眼及び鼻への刺激性。 40分後：呼吸数の減少。	Weber-Tschopp et al., 1977

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
被験者 (42人)	濃度を 0.34、0.69、1.0、1.3 mg/m ³ (0.15、0.3、0.45、0.6 ppm)へと漸次増加させながら、1.5 分の暴露を 8 分間の回復期間を挟み 4 回間歇暴露		眼及び鼻への刺激性は連続暴露(0.69 mg/m ³ 、60 分)のほうが重度。	Weber-Tschopp et al., 1977
被験者 (低濃度から順に 8、10、48 及び 20 例)	パッチテスト	0.01、0.1、1.0、10%のエタノール溶液	1.0%溶液：6/48 例で陽性反応(4 例は水疱形成を伴う重篤な浮腫、2 例で紅斑)。 10%溶液：適用 48 時間後の生検において全例で水疱、壊死、炎症性細胞浸潤や乳頭層の浮腫。	Lacroix et al., 1976
暴露集団 (化学工場)	疫学研究	ND	オッズ比(アクロレイン暴露) 非ホジキンリンパ腫：2.6 非リンパ性白血病：2.6 多発性骨髄腫：1.7 (いずれも有意差なし。症例数が少なく、統計学的解析、暴露に関する記載が不十分 (IPCS, 2002))。	Ott et al., 1989
暴露集団 (アルデヒド使用工場)	疫学研究	ND	比較集団との腫瘍発生部位毎の定量的な解析がされておらず、また年齢や性別が標準化されていないことから、がん原性評価するには不適切 (IPCS, 1991)。	Bittersohl, 1975

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

アクロレインの急性毒性試験結果 (1) を表 7-3 に示す (Albin, 1975; Ballantyne et al., 1989; Carpenter et al., 1949; Champeix et al., 1966; EPA/OTS, 1991; Kilburn and McKenzie, 1978; Leikauf, 1992; Murphy et al., 1963; Philipin et al., 1970; Safe Drinking Water Committee, 1977; Sakata et al., 1989; Salem and Cullumbine, 1960; Shell Chemical Corporation, 1957; Smythe et al., 1951; Sprince et al., 1979)、アクロレインの急性毒性試験結果 (2) を表 7-4 に示す。

経口投与の LD₅₀ はマウスで 13.9 ~ 28 mg/kg、ラットで 42 ~ 46 mg/kg、吸入暴露の LC₅₀ はマウスで 151 mg/m³ (6 時間)、ラットで 18 ~ 150 mg/m³ (4 時間) とされる。

急性毒性の症状としては、主に暴露 (接触) 部位である胃腸管ならびに気道において刺激性が認められ、経口投与では胃腸管の水腫及び出血、自発運動の低下、昏睡、反射ならびに筋緊張の消失、振戦、呼吸困難、吸入暴露においては眼及び鼻部の刺激、あえぎ呼吸、呼吸数減少、肺の変色、うっ血、出血及び壊死などがみられた (EU, 2001)。

表 7-3 アクロレインの急性毒性試験結果 (1)

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	ハムスター	イヌ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	13.9-28	42-46	7	ND	ND	ND
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³)	2,004 (1 分間) 401 (10 分間) 4,624 (13 分間) 5,225 (13.4 分間) 151 (6 時間)	750 (10 分間) 300 (30 分間) 65 (1 時間) 18-21 (4 時間) 150 (4 時間)	5,225 (26.8 分間)	5,225 (24.9 分間)	58 (4 時間)	344 (30 分間)
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	562 (原液) 335 (20% 水溶液) 1,022 (10% 水溶液) 164 (20% 溶液 ^a) 238 (10% 溶液 ^a)	ND	ND	ND
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	30	50	ND	ND	ND	ND
腹腔 LD ₅₀ (mg/kg)	6-7	4	ND	ND	ND	ND
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND: データなし、a: mineral spirits に溶解

表 7-4 アクロレインの急性毒性試験結果 (2)

動物種等	投与方法	投与量	毒性症状	文献
ラット	経口投与	11.2 mg/kg	反射低下、昏睡、無関心、振戦、呼吸困難	Sprince et al., 1979
ラット	経口投与	25 mg/kg	肝細胞の微小空胞を伴う好酸性変性、前胃及び腺胃の重篤な炎症、出血性胃炎、多発性潰瘍、フィブリン沈着、限局性出血、水腫、多形核白血球の浸潤	Sakata et al., 1989
マウス	吸入暴露	5,225 mg/m ³ (13, 24, 27 分)	肺コンプライアンスの減少、一回換気量の減少、呼吸数の減少	Salem & Cullumbine, 1960
ウサギ モルモット ハムスター	吸入暴露	2.08-1120 mg/m ³	気管支及び気管の上皮剥離、水腫、炎症、うっ血、出血、壊死	Dahlgren et al., 1972; Leikauf, 1992; Kilburn & McKenzie, 1978; Beeley et al., 1986
モルモット	吸入暴露	0.7、0.9 mg/m ³ (2 時間)	一回換気量の減少、呼吸数減少	Murphy et al., 1963; Leikauf, 1992
モルモット	吸入暴露	39 mg/m ³ (1 時間)	一回換気量の減少、呼吸数減少	Davis et al., 1967
マウス Swiss	気管内投与	300、600 mg/m ³ (5 分)	肺コンプライアンスの減少、一回換気量の減少、呼吸数の減少	Watanabe & Aviado, 1974

7.3.2 刺激性及び腐食性

アクロレインの刺激性及び腐食性試験結果を表 7-5 に示す。

ウサギの皮膚に 2 mg を 24 時間適用した実験、ならびに適用時間は不明であるが、5 mg を適用した実験で、いずれも強度の刺激性がみられた (U.S. NIOSH, 2002)。また、適用条件の詳細

は不明であるものの、ウサギの皮膚に 1% 溶液を適用した実験においても、刺激性が認められた (Albin, 1975)。

ウサギの眼に 2 ppm (4.58 mg/m³) の蒸気を 4 時間暴露した実験で、軽度の結膜浮腫がみられ (Mettier et al., 1960)、適用時間は不明であるが 0.05 又は 1 mg を眼に適用した実験では、強度の刺激性が認められた (U.S. NIOSH, 2002)。さらに、1% 溶液を眼に適用した実験で、刺激性がみられた (Albin, 1975)。このほかにもアクロレインが眼刺激性を示すとの報告がある (Kruyssen, 1971; Potts et al., 1978; Salem and Cullumbine, 1960)。

表 7-5 アクロレインの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ	皮膚に開放適用	ND	5 mg	強度の皮膚刺激	U.S. NIOSH, 2002
ウサギ	皮膚に適用	24 時間	2 mg	強度の皮膚刺激	U.S. NIOSH, 2002
ウサギ	皮膚に適用	ND	1% 溶液	皮膚刺激	Albin, 1975
ウサギ	眼に適用	ND	1 mg	強度の眼刺激	U.S. NIOSH, 2002
ウサギ	眼に適用	ND	0.05 mg	強度の眼刺激	U.S. NIOSH, 2002
ウサギ	眼に適用	ND	1% 溶液	眼刺激性	Albin, 1975
ウサギ	眼に蒸気暴露	4 時間	4.58mg/m ³ (2 ppm) (濃度範囲 1.9-2.6 ppm)	軽度の結膜浮腫	Mettier et al., 1960

ND: データなし

7.3.3 感作性

モルモットを用いたマキシマイゼーションテスト (感作濃度 0.01% 及び 2.5%、惹起濃度 0.5%) において皮膚感作性は認められなかった (Susten and Breitenstein, 1990)。

7.3.4 反復投与毒性

アクロレインの反復投与毒性試験結果を表 7-6 に示す。

a. 経口投与

U.S. NTP で実施した雌雄の B6C3F₁ マウスに 1.25、2.5、5.0、10.0、20.0 mg/kg/日 (投与液濃度: 0.125、0.25、0.5、1.0、2.0 mg/mL)、雌雄の F344 ラットに 0.75、1.25、2.5、5.0、10.0 mg/kg/日 (投与液濃度: 0.15、0.25、0.5、1.0、2.0 mg/mL) を 13 週間強制投与した実験で、いずれも 1.25 mg/kg/日 (マウスでは 0.125 mg/mL、ラットでは 0.25 mg/mL) 以上で、腺胃及び前胃の出血、壊死、炎症、前胃の扁平上皮過形成、2.5 mg/kg/日以上で肝臓の重量増加がみられ、マウスでは 2.5 mg/kg/日以上で腎臓の重量増加も認められた。NOAEL は 0.75 mg/kg/日と報告されている (IPCS, 2002; U.S. NTP, 1998)。

雌雄の SD ラットに 0.05、0.5、2.5 mg/kg/日 (投与液濃度: 0.005、0.05、0.25 mg/mL) を 102 週間投与した実験で、0.5 mg/kg/日以上で雌雄で用量依存性のある死亡の増加 (死因不明) が認められた。また、すべての投与群でクレアチニンホスホキナーゼの減少がみられたが、その毒性的意義については明らかでなかった (Parent et al., 1992c)。本試験では胃を含めて種々の臓器・組織の病理組織学的検査が実施され、投与に関連した変化は認められていないが、前述の

U.S. NTP で実施した 13 週間試験では、より低用量（低濃度）から胃に病変がみられており、試験結果が相違することが指摘されている (IPCS, 2002)。

雌雄のビーグル犬に 0.1、0.5、1.5、2.0 mg/kg/日（投与液濃度: 0.1 mg/mL、ゼラチンカプセルを使用、投与 4 週後から高用量を 2.0 mg/kg/日へ変更）を 53 週間強制投与した実験で、すべての投与群で嘔吐がみられ、1.5、2.0 mg/kg/日では血清総タンパク質、アルブミン及びカルシウムの減少が認められた (Parent et al., 1992a)。

b. 吸入暴露

雄の Wistar ラットに 0.57、1.53、3.2 mg/m³ (0.25、0.67、1.40 ppm) を 6 時間/日、3 日間鼻部暴露した実験で、0.57 mg/m³ 以上で鼻腔の呼吸上皮/移行上皮に配列不正、壊死、肥厚、剥離、基底細胞過形成や細胞分裂の増加が認められた (Casse et al., 1996)。

雌雄の F344 ラットに 0.9、3.2、9.2 mg/m³ (0.4、1.4、4.0 ppm) を 6 時間/日、5 日/週、62 日間暴露した実験で、0.9 mg/m³ 以上で鼻甲介粘膜下のリンパ球集簇、3.2 mg/m³ 以上で肺のコラーゲンの増加、9.2 mg/m³ で雄の死亡率の増加、体重増加抑制、肺の重量増加、エラスチン量の増加がみられたほかに、細気管支上皮の壊死や気管及び気管支周囲リンパ節の水腫などが認められた (Kutzman et al., 1985)。

雌雄の Wistar ラットに 0.9、3.2、11.4 mg/m³ (0.4、1.4、4.9 ppm) を 6 時間/日、5 日/週、13 週間暴露した実験で、0.9 mg/m³ 以上で鼻腔の扁平上皮化生、白血球浸潤、3.2 mg/m³ 以上で体重増加抑制、11.4 mg/m³ では死亡率の増加、喉頭の上皮過形成あるいは扁平上皮化生、また、気管支から肺胞にかけて炎症がみられた (Feron et al., 1978)。

雌雄の SD ラットに 0.5、2.3、4.1 mg/m³ (0.22、1.0、1.8 ppm) を 24 時間/日、7 日/週、90 日間吸入暴露した実験で、2.3 mg/m³ 以上で体重増加抑制、2.3 mg/m³ で肝臓の壊死、肺の出血、4.1 mg/m³ 以上で肝臓、肺、腎臓、心臓及び脳での非特異的な炎症がみられた (Lyon et al., 1978)。

雄のビーグル犬ならびにサルに 0.5、2.3、4.1 mg/m³ (0.22、1.0、1.8 ppm) を 24 時間/日、7 日/週で 90 日間連続暴露した実験で、ビーグル犬においては 0.5 mg/m³ で肺気腫、肺のうっ血、細気管支の狭窄、細気管支上皮の分泌亢進を伴う空胞化がみられ、サルでは 2.3 mg/m³ で閉眼、4.1 mg/m³ で気管の扁平上皮化生及び基底細胞過形成が認められた (Lyon et al., 1970)。本評価ではイヌを用いた本試験の LOAEL を 0.5 mg/m³ と判断した。

以上の結果から、アクロレインの反復投与毒性では、主な毒性変化として暴露（接触）部位である胃や気道に刺激性に起因する炎症性の病変が認められている。経口投与での NOAEL は病理組織学的検査が確実に実施され、NOAEL の根拠が適切と判断される F344 ラットにおける 13 週間強制投与試験 (IPCS, 2002; U.S. NTP, 1998) の 0.75 mg/kg/日である。また、吸入暴露では NOAEL を求めることはできず、LOAEL は連続暴露条件で実施されたイヌにおける 90 日間試験 (Lyon et al., 1970) の 0.5 mg/m³ である。

表 7-6 アクロレイン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
マウス B6C3F ₁ 雌雄	強制経口投与	13 週間、 5 日/週	1.25、2.5、5.0、 10.0、20.0 mg/kg/日 (0.125、0.25、 0.5、1.0、2.0 mg/mL)	1.25 mg/kg/日以上: 腺胃及び前胃の出血、壊死、炎症、前 胃の扁平上皮過形成 2.5 mg/kg/日以上: 肝臓及び腎臓の重量増加	U.S. NTP, 1998
マウス ICR 雌雄	強制経口投与	18 か月、 7 日/週	0、0.5、2.0、4.5 mg/kg/日	4.5 mg/kg/日: 雄で体重増加抑制、死亡増加	Parent et al., 1991b
ラット F344 雌雄	強制経口投与	13 週間、 5 日/週	0、0.75、1.25、 2.5、5.0、10.0 mg/kg/日 (0、0.15、0.25、 0.5、1.0、2.0 mg/mL)	1.25 mg/kg/日以上: 腺胃及び前胃の出血、壊死、炎症、前 胃の扁平上皮過形成 2.5 mg/kg/日以上: 肝臓の重量増加 NOAEL: 0.75 mg/kg/日	U.S. NTP, 1998
ラット SD	強制経口投与	102 週間、 7 日/週	0、0.05、0.5、 2.5 mg/kg/日	0.05 mg/kg/日以上: CPK 活性の減少 (毒性学的意義につい ては不明) 0.5 mg/kg/日以上: 死亡率の増加(死因不明)	Parent et al., 1992c
イヌ Beagle 雌雄	強制経口投与	53 週間、 7 日/週	0、0.1、0.5、1.5 2.0 mg/kg/日 (投与 4 週後に 高用量群を 2.0 mg/kg に変更)	0.5 mg/kg/日以上: 嘔吐 1.5 2.0 mg/kg/日: 血清総タンパク質、カルシウム及びア ルブミンの低値	Parent et al., 1992a
マウス	吸入 暴露	5 日間、 6 時間/日	0、4.0 mg/m ³	鼻甲介呼吸上皮の線毛脱落、剥離、び らん、潰瘍、壊死、過形成、嗅上皮の 潰瘍、壊死、過形成	Buckley et al., 1984
マウス	吸入 暴露	5 週間、 30 分/2 日	0、100 mg/m ³	肺コンプライアンスの減少、肺のリン 脂質量増加	Watanabe & Aviado, 1974
ラット SD 雄	吸入暴 露 (鼻部)	1 あるいは 3 日間、 6 時間/日	0、0.47、1.41 mg/m ³ (0、0.2、0.6 ppm)	0.47 mg/m ³ 以上: 鼻腔、気管及び肺での BrdU 標識細胞 数の増加	Roemer et al., 1993
ラット Wistar 雄	吸入暴 露 (鼻部)	1 あるいは 3 日間、 6 時間/日	0、0.57、1.53、 3.2 mg/m ³ (0、0.25、0.67 1.40 ppm)	0.57 mg/m ³ 以上: 鼻腔の呼吸上皮/移行上皮の不整配列、 壊死、肥厚、剥離、基底細胞過形成あ るいは細胞分裂像の増加、PCNA 陽性 /BrdU 標識細胞数の増加 1.53 mg/m ³ 以上: 鼻腔呼吸上皮の非蛋白性 SH 基の増加	Cassee et al., 1996
ラット SD 雄	吸入 暴露	3 週間、 6 時間/日、 5 日/週	0、0.2、2.5、6.9 mg/m ³ (0、0.1、1.0、3.0 ppm)	6.9 mg/m ³ : 体重増加抑制、脾臓重量の減少、鼻甲 介呼吸上皮の剥離、びらん、壊死、扁 平上皮化生	Leach et al., 1987
ラット	吸入 暴露	3 週間、 6 時間/日、 5 日/週	0、0.4、2.5、6.9 mg/m ³	肺胞マクロファージ活性の増加	Sherwood et al., 1986
ラット SD 雌雄	吸入 暴露	6 週間、 8 時間/日、 5 日/週	0、1.6、8.5 mg/m ³ (0、0.7、3.7 ppm)	1.6 mg/m ³ : 慢性肺炎、肺気腫 8.5 mg/m ³ : 体重減少、肺、肝臓及び腎臓の炎症、 尿管のカルシウム沈着	Lyon et al., 1970
ラット 雄	吸入 暴露	61 日間	0.03、0.14、0.74 mg/m ³	0.74 mg/m ³ : 体重増加抑制、血中コリンエステラー ゼ活性の減少、尿中 17-ケトステロイ ドの増加、副腎のビタミン C の減少	Sinkuvane, 1970

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット 雄	吸入 暴露	61 日間	0.15、0.51、1.52 mg/m ³	0.51 mg/m ³ 以上: 体重減少、反射異常、尿中コプロボル フィリンの減少、血中コリンエステラ ーゼ活性の減少、気管支の上皮増生、 好酸球浸潤 1.52 mg/m ³ : 死亡、気管支炎、細気管支炎、気管支 肺炎、心筋炎	Gusev et al., 1966
ラット F344 雌雄	吸入 暴露	62 日間、 6 時間/日、 5 日/週	0、0.9、3.2、9.2 mg/m ³ (0、0.4、1.4、4.0 ppm)	0.9 mg/m ³ 以上: 鼻甲介粘膜下のリンパ球集簇 3.2 mg/m ³ 以上: 肺のコラーゲン(ヒドロキシプロリン 量)の増加、細気管支上皮の壊死、脱落、 肺胞のマクロファージ増加、型肺胞 上皮の過形成 9.2 mg/m ³ : 雄の死亡率の増加、体重増加抑制、肺 の重量増加、エラスチン量の増加、 マクロファージを伴う粘液膿性の細 気管支閉塞、細気管支上皮の壊死、細 気管支及び肺胞のマクロファージ増 加、限局性肺炎、気管及び気管支周囲 リンパ節の水腫	Kutzman, 1981; Kutzman et al., 1985
ラット F344 雄	吸入 暴露	62 日間、 6 時間/日、 5 日/週	0.9、3.2、9.2 mg/m ³	0.9 mg/m ³ 以上: CO 拡散容積の増加 0.9 mg/m ³ : フローボリューム曲線の増加 9.2 mg/m ³ : 死亡、呼吸量の増加、呼吸数減少、機 能残気量、肺活量及び予備吸気量の増 加、肺コンプライアンスの増加、フロ ーボリューム曲線の減少	Costa et al., 1986
ラット Dahl(SD 由 来) 雌	吸入 暴露	62 日間、 6 時間/日、 5 日/週	0、0.9、3.2、9.2 mg/m ³ (0、0.4、1.4、4.0 ppm)	食塩誘発高血圧非感受性ラット: 0.9 mg/m ³ 以上: 肺のリンパ球集簇、肺胞のマクロファ ージ増加、細気管支上皮の扁平上皮化 生あるいは過形成 9.2 mg/m ³ : 体重増加抑制、腎臓の重量増加、ALP、 GOT、GPT 及びりん酸の増加、気管上 皮の扁平上皮化生、肺のエラスチン及 びヒドロキシプロリン量の増加、肺炎 食塩誘発高血圧感受性ラット: 0.9、3.2 mg/m ³ : 肺のリンパ球集簇、肺胞のマクロファ ージ増加、細気管支上皮の扁平上皮化 生あるいは上皮過形成 9.2 mg/m ³ : 全例死亡、気管支及び細気管支上皮の 壊死、水腫、出血、気管支炎	Kutzman et al., 1984; 1986
ラット	吸入 暴露	77 日間	0、1.3 mg/m ³	体重増加抑制、くしゃみ、易刺激性、 肺の重量増加、肝臓の重量減少、肺胞 マクロファージ減少、摂餌量の低下	Bouley et al., 1975; 1976
ラット Wistar 雌雄	吸入 暴露	13 週間、 6 時間/日、 5 日/週	0、0.9、3.2、11.4 mg/m ³ (0、0.4、1.4、4.9 ppm)	0.9 mg/m ³ 以上: 鼻腔の扁平上皮化生、白血球浸潤 3.2 mg/m ³ 以上: 体重増加抑制	Feron et al., 1978

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				11.4 mg/m ³ : 死亡率の増加、尿沈殿物の増加、肺、心臓、腎臓及び副腎の重量増加、喉頭の扁平上皮化生あるいは上皮過形成、気管支、細気管支及び肺胞の炎症	
ラット SD 雌雄	吸入 暴露	90 日間、 24 時間/日、 7 日/週)	0、0.5、2.3、4.1 mg/m ³ (0、0.22、1.0、 1.8 ppm)	2.3 mg/m ³ 以上: 体重増加抑制 2.3 mg/m ³ : 肝臓の壊死、肺の出血 4.1 mg/m ³ : 肝臓、肺、腎臓、心臓及び脳での非特 異的な炎症	Lyon et al., 1970
ラット SD 雌	吸入 暴露	18 か月、 1 時間/日、 5 日/週	18.3 mg/m ³ (8 ppm)	影響なし	LeBouffant et al., 1980
ハムスター Syrian 雌雄	吸入 暴露	13 週間、 6 時間/日、 5 日/週	0、0.9、3.2、11.4 mg/m ³ (0、0.4、1.4、4.9 ppm)	3.2 mg/m ³ 以上: 鼻腔の扁平上皮化生、白血球浸潤 11.4 mg/m ³ : 体重増加抑制、赤血球数、ヘマトクリ ット値及びヘモグロビン濃度の増加、 顆粒球の減少、尿沈殿物の増加、尿結 石の減少、肺、心臓及び腎臓の重量増 加、喉頭の扁平上皮化生、気管の扁平 上皮化生あるいは上皮過形成	Feron et al., 1978
ハムスター Syrian 雌雄	吸入 暴露	52 週間、 7 時間/日、 5 日/週 回復 29 週後 剖検	0、9.2 mg/m ³ (0、 4.0 ppm)	体重増加抑制、肺の相対重量増加、肝 臓の相対重量減少、ヘモグロビン濃度 及びヘマトクリット値の増加、嗅上皮 の炎症、過形成	Feron & Kruyssen, 1977
モルモット Princeton/ Hartley 雌雄	吸入 暴露	6 週間、 8 時間/日、 5 日/週	0、1.6、8.5 mg/m ³ (0、0.7、3.7 ppm)	1.6 mg/m ³ : 慢性肺炎、肺気腫 8.5 mg/m ³ : 肺、肝臓及び腎臓の炎症	Lyon et al., 1970
モルモット Princeton/ Hartley 雌雄	吸入 暴露	90 日間、 24 時間/日、 7 日/週	0、0.5、2.3、4.1 mg/m ³ (0、0.22、1.0、 1.8 ppm)	0.5、4.1 mg/m ³ : 肝臓、肺、腎臓及び心臓での非特異的 な炎症 2.3 mg/m ³ : 肺炎、肝臓の壊死 4.1 mg/m ³ : 肝臓、肺、腎臓、心臓及び脳での非特 異的な炎症	Lyon et al., 1970
ウサギ Dutch 雌雄	吸入 暴露	13 週間、 6 時間/日、 5 日/週	0、0.9、3.2、11.4 mg/m ³ (0、0.4、1.4、4.9 ppm)	3.2 mg/m ³ 以上: 体重増加抑制 11.4 mg/m ³ : 尿沈殿物の増加、肺の重量増加、鼻部 の扁平上皮化生、白血球浸潤、気管の 扁平上皮化生あるいは上皮過形成、気 管支、細気管支及び肺胞の炎症	Feron et al., 1978
イヌ Beagle 雄	吸入 暴露	6 週間、 8 時間/日、 5 日/週	0、1.6、8.5 mg/m ³ (0、0.7、3.7 ppm)	1.6 mg/m ³ : 慢性肺炎、肺気腫 8.5 mg/m ³ : 気管の扁平上皮化生、基底細胞過形成	Lyon et al., 1970
イヌ Beagle 雄	吸入 暴露	90 日間、 24 時間/日、 7 日/週	0、0.5、2.3、4.1 mg/m ³ (0、0.22、1.0、 1.8 ppm)	0.5 mg/m ³ : 肺気腫、肺のうっ血、細気管支の狭窄、 細気管支上皮の分泌亢進を伴う空胞 化、肝臓、肺、腎臓及び心臓での非特 異的な炎症 2.3 mg/m ³ :	Lyon et al., 1970

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
				流涙、鼻汁、気管支肺炎、細気管支炎、肝臓、肺及び腎臓での非特異的な炎症 4.1 mg/m ³ ; 流涙、流涎、気管支肺炎、肝臓、肺、腎臓、心臓及び脳での非特異的な炎症 LOAEL: 0.5 mg/m ³ (本評価書の判断)	
サル Squirrel 雄	吸入 暴露	6 週間、 8 時間/日、 5 日/週	0、1.6、8.5 mg/m ³ (0、0.7、3.7 ppm)	1.6 mg/m ³ : 慢性肺炎、肺気腫 8.5 mg/m ³ : 眼刺激性、流涎、呼吸困難、肺、肝臓 及び腎臓の炎症、気管の扁平上皮化 生、基底細胞過形成、気管支の壊死、 扁平上皮化生	Lyon et al., 1970
サル Squirrel 雄	吸入 暴露	90 日間、 24 時間/日、 7 日/週	0、0.5、2.3、4.1 mg/m ³ (0、0.22、1.0、 1.8 ppm)	0.5 mg/m ³ 以上: 肝臓、肺、腎臓及び心臓での非特異的 な炎症 (寄生虫感染による) 2.3 mg/m ³ 以上: 閉眼 4.1 mg/m ³ : 流涙、流涎、気管の扁平上皮化生、基 底細胞過形成、肝臓、肺、腎臓、心臓 及び脳での非特異的な炎症	Lyon et al., 1970
ウサギ New Zealand white	経皮 暴露	3 週間、 6 時間/日、 5 日/週	7、21、63 mg/kg (3.5、10.5、31.5 mg/mL)	皮膚の紅斑、水腫、角化亢進、表皮肥 厚、不全角化、間質性腎炎、間質性肺 炎	BSC, 1982a
マウス	腹腔内 投与	1-6 日間	4-16 mg/kg/日	被毛削剛、円背位、体重減少、胸腺及 び脾臓の絶対・相対重量減少、副腎の 絶対・相対重量増加、胸腺の壊死、脾 臓の萎縮、副腎皮質の脂肪含有量の減 少	Warholm et al., 1984

7.3.5 生殖・発生毒性

アクロレインの生殖・発生毒性試験結果を表 7-7 に示す。

経口投与ではラットにおける二世世代繁殖試験 (ATSDR, 1990; Parent et al., 1992b)、ラット (ATSDR, 1990) あるいはウサギ (ATSDR, 1990; Parent et al., 1993b) における催奇形性試験、吸入暴露ではラットにおける一世世代繁殖試験が実施されている (Bouley et al., 1975)。

一世世代繁殖試験においては、雌雄ラットに 1.26 mg/m³ (0.55 ppm) を 24 時間/日、26 日間吸入暴露し、交配を暴露 4 日目に行った実験で、妊娠率、胎児体重に影響は認められなかった (Bouley et al., 1975)。しかし、交配前の暴露期間が短く、また評価項目も限られていることから、生殖・発生毒性の評価には不十分とされている (EU, 2001)。

二世世代繁殖試験においては、雌雄ラットに 1.0、3.0、6.0 mg/kg を 70 日間、さらに雌では 21 日間の交配期間を通じて経口投与した実験で、親動物では 3.0 mg/kg 以上で死亡、体重低下、また胃に刺激性に起因した病理組織学的変化がみられたが、6.0 mg/kg で F₁ 世代に体重の低下がみられたことを除いて、児動物に対する影響は認められなかった (Parent et al., 1992b)。よって本評価では発生毒性についての NOAEL は 3.0 mg/kg/日と判断した。

催奇形性試験においては、ウサギに 0.1、0.75、2.0 mg/kg を妊娠 7~19 日に経口投与した実験で、2.0 mg/kg で一過性の母体重の低下がみられたが、胎児の発生に対する影響は認められなかった (Parent et al., 1993b)。

以上のように、アクロレインは繁殖試験や催奇形性試験において親動物に重篤な毒性がみられない用量で児動物への影響を示さない。発生毒性について経口経路での NOAEL は、ラットにおける二世世代繁殖試験 (Parent et al., 1992b) から 3.0 mg/kg/日である。

表 7-7 アクロレインの生殖・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	二世世代繁殖 経口投与	70日間、雌 ではさらに21日間 (交配期間)	0、1.0、3.0、6.0 mg/kg/日 (0、0.2、0.6、 1.2 mg/mL)	6.0 mg/kg/日: F ₁ 新生児の体重低下 3.0 mg/kg/日以上: F ₀ 動物の死亡、体重減少及び胃の病変 (腺胃粘膜のびらん、前胃粘膜の過形成/角化亢進) NOAEL (発生毒性): 3.0 mg/kg/日 (本 評価書の判断)	Parent et al., 1992b
ラット	二世世代繁殖 経口投与	詳細不明	0、4.0、5.4、7.2 mg/kg/日	発生に対する影響なし。 5.4 mg/kg/日以上: F ₀ 動物の胃潰瘍 7.2 mg/kg/日: F ₀ 動物の体重低下	King, 1984
ラット	催奇形性 経口投与	詳細不明	0、3.6、6、10 mg/kg/日	10 mg/kg/日: 骨格異常、化骨遅延、胎児の平均及び 一腹体重の低下 6 mg/kg/日以上: 母動物の体重低下 10 mg/kg: 母動物の死亡	King, 1982
ウサギ	催奇形性 経口投与	妊娠 7-19 日目 (妊娠 29 日 帝王切開)	0、0.1、0.75、 2.0 mg/kg/日	胚毒性、胎児毒性、催奇形性は認めら れない	Parent et al., 1993b
ウサギ	催奇形性 経口投与	妊娠期間 を通じて 暴露 (詳細不明)	0、0.5、1.0、2.0、 4.0 mg/kg/日	4 mg/kg/日: 胎児死亡 (先立って実施した用量設定試験では 1 mg/kg で胎児吸収がみられ、試験結 果に矛盾あり) 0.5 mg/kg/日以上: 母動物の体重減少 4 mg/kg/日: 母動物の死亡、胃潰瘍	Hoberman, 1987
ラット	一世世代繁殖 吸入暴露	26日間 (24時間/日 暴露)、暴露 4日目に交 配	0、1.26 mg/m ³ (0.55 ppm)	妊娠率、胎児数、胎児体重に影響なし	Bouley et al., 1976
ウサギ	催奇形性 静脈内投 与	妊娠9日目	0、3.0、4.5、6.0 mg/kg	6 mg/kg: 胚吸収の増加、奇形胎児数の増加、発 育遅延 4.5 mg/kg 以上: 母動物の死亡	Claussen et al., 1980

7.3.6 遺伝毒性

アクロレインの遺伝毒性試験結果を表 7-8 に示す。

アクロレインは細菌 (Foiles et al., 1989; Haworth et al., 1983; Hemminki et al., 1980; Lijinsky and Andrews, 1980; Lutz et al., 1982; Marnett et al., 1985; Parent et al., 1996) 及び V79 細胞 (Smith et al., 1990) において遺伝子突然変異、CHO 細胞で染色体異常 (Au et al., 1980)、また CHO 細胞 (Galloway et al., 1987) 及び培養ヒトリンパ球 (Wilmer et al., 1986) で姉妹染色分体交換を誘発したとされるが、その一方では同様の試験で陰性の結果も報告されている (Curren et al., 1988; Foiles et al., 1990; Galloway et al., 1987; Goodyear Tire & Rubber Company, 1979; Hales, 1982; Jung et al., 1992; Magna Corporation, 1980; 1982a; 1982b; Monsanto Company, 1977; Parent et al., 1991a; Rosen et al., 1980; Wilmer et al., 1985; 1986)。さらに、染色体異常試験 (Au et al., 1980) の陽性結果の解釈についても、遺伝毒性があるとする立場 (Environment Canada, 2000; IARC, 1995) と、なしとする立場 (EU, 2001、GDCh BUA, 1994) に分かれ、細胞毒性が強く発現した用量域での影響であることから、評価が二分されている。

in vitro 試験系において、アクロレインは DNA と結合し、DNA-タンパク質架橋を形成することが示されており (Grafstrom et al., 1988)、ヒトの線維芽細胞 (Dypbukt et al., 1993) や気管支上皮細胞 (Grafstrom et al., 1988) で DNA 単鎖切断を生じたとされる。さらに色素性乾皮症の患者由来の DNA 修復能が欠損した線維芽細胞で HPRT 遺伝子座に突然変異を誘発したことから (Curren et al., 1988)、DNA 傷害性を有すると考えられる。

in vivo の試験系では、ショウジョウバエを用いた SMART (somatic mutation and recombination) で陽性結果が報告されている (Sierra et al., 1991)。一方、マウスを用いた優性致死試験では陰性を示し (Epstein and Shafner, 1968; Epstein et al., 1972)、吸入暴露あるいは腹腔内投与されたラットの末梢血リンパ球や骨髄細胞で染色体異常の誘発はみられなかった (Magna Corporation, 1982c; Kutzman, 1981)。また、ラットに吸入暴露した実験においても標的部位である鼻粘膜で DNA-タンパク質架橋形成は認められなかった (Lam et al., 1985)。

以上、アクロレインは、*in vitro* の復帰突然変異試験及び染色体異常試験で、陰性と陽性の両方の結果が得られているが、陽性結果は低用量での細胞毒性を伴った場合が多い。*in vivo* では染色体異常試験、優性致死試験で陰性である。アクロレインは DNA 傷害性を有すると考えられるが、遺伝毒性の有無については明確に判断できない。

表 7-8 アクロレインの遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)}		文献
				-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ネズミチフス菌 TA1535	プレート法	0.001-50 µg/plate	-	-	Hales, 1982
	復帰突然変異試験 ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	プレインキュベーション法	0.03-100 µg/plate		+ (弱い) (TA 100、33、40、 50 µg/plate)	Haworth et al., 1983

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)}		文献
				-S9	+S9	
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	プレート キュベーション法	0.001-0.1 µL/plate	+	(弱い) (TA98、 0.02-0.07 µg/plate)	Lutz et al., 1982; Neudecker, 1981
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100 TA104	プレート キュベーション法	1-13 mM	+	≥ 4 mM (TA100) ≥ 10 mM (TA104)	Foiles et al., 1989
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA102 TA104	プレート 法	0.1-0.4 µmol/plate	+	(TA104、GSH 添 加に依存)	Marnett et al., 1985
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA102	プレート 法	最大 5,000 µmol/plate	-	-	Jung et al., 1992
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100	プレート 法	20-2,000 nmol/plate	-	-	Rosen et al., 1980
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレート 法	1-50 µg/plate	-	-	Monsanto Company, 1977
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレート 法	0.001-1 µg/plate	-	-	Goodyear Tire & Rubber Company, 1979
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレート キュベーション法	1-40 µg/mL	-	-	Magna Corporation, 1980
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	プレート キュベーション法	0.001-0.1 µg/plate	+	- (弱い、0.02-0.07 µg/plate) - - - - - -	Lijinsky & Andrews, 1980
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA102 TA104 TA1535 TA1537 TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	プレート キュベーション法	0.3-75 µmol/plate	+	+	Parent et al., 1996
				-S9: 33、50 +S9: 10 +	+	
				-S9: 33、50、67、 75 +S9: 10、20 - - - - - - - - - - - +		
				(33、50) 濃度の単位は µmol/plate いずれも成育 阻害が共存す る濃度		

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)}		文献
				-S9	+S9	
復帰突然変異試験	大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	プレインキュベーション法	20-10,000 µM	+	(弱い)	Hemminki et al., 1980
酵母菌を用いた突然変異試験	<i>S. cerevisiae</i> N123	プレート法	160-640 mg/L	-		Izard, 1973
	<i>S. cerevisiae</i> S211 <i>S. cerevisiae</i> S138	プレインキュベーション法	6.25-1,000 mg/L	-		
遺伝子突然変異試験	ヒト線維芽細胞(色素性乾皮症患者由来) HPRT	ND	0.8-2 µM	+		Curren et al., 1988
遺伝子突然変異試験	ヒト線維芽細胞(正常人由来) HPRT	ND	0.8-2 µM	-		Curren et al., 1988
遺伝子突然変異試験	ハムスターV79細胞 HPRT	ND	0.1-2 µM	+		Smith et al., 1990
遺伝子突然変異試験	CHO細胞 HPRT	ND	0.16-1.6 µg/mL (- S9) 0.4-6.7 µg/mL (+ S9)	-	-	Parent et al., 1991a
遺伝子突然変異試験	CHO細胞 HPRT	ND	5.6 µg/mL (LED)	-		Foiles et al., 1990
姉妹染色分体交換	CHO細胞	ND	0.1-1 µg/mL (1.8-18 µM)	+	- (18 µM)	Galloway et al., 1987
姉妹染色分体交換	CHO細胞	ND	0.3-0.75 µg/mL (- S9) 0.1-0.5 µg/mL (+ S9)	-	-	Magna Corporation, 1982b
姉妹染色分体交換	ヒトリンパ細胞	ND	0.001-40 µM	+	(5、15、20 µM)	Wilmer et al., 1985, 1986
染色体異常試験	CHO細胞	ND	10-100 µM	-	+	Au et al., 1980
染色体異常試験	CHO細胞	ND	0.1-1 µg/mL	-	-	(40 µM) Galloway et al., 1987
染色体異常試験	CHO細胞	ND	0.1-2 µg/mL	-	-	Magna Corporation, 1982a
染色体異常試験	ヒトリンパ球	ND	0、0.001-40 µM	-	-	Wilmer et al., 1985, 1986
DNA-タンパク質架橋形成	培養ヒト気管支上皮細胞	ND	30-300 µM	+		Grafstrom et al., 1988
DNA単鎖切断	培養ヒト気管支上皮細胞	ND	30-300 µM	+		Grafstrom et al., 1988
DNA単鎖切断	培養ヒト線維芽細胞	ND	10-300 µM	+		Dypbukt et al., 1993
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	シヨウジョウバエ成虫	経口投与(給餌)	0、3,000 ppm、72時間	-	Zimmering et al., 1985
	伴性劣性致死試験	シヨウジョウバエ成虫	経口投与(給餌)	0、0.5、1、2.5、5、10 mM in water or buffer solution、5時間	-	Sierra et al., 1991
	伴性劣性致死試験	シヨウジョウバエ成虫	注入投与	0、2、3、5、7 mM	+	Sierra et al., 1991
	伴性劣性致死試験	シヨウジョウバエ成虫	注入投与	0、200 ppm	-	Zimmering et al., 1985

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)}		文献
				-S9	+S9	
SMART eye spot mutation SMART wing spot mutation 伴性劣性致死試験	<i>Drosophila melanogaster</i>	経口投与 (給餌)	280 mg/kg (LED)	+		Sierra et al., 1991
				+		
		注入投与	168 mg/kg (LED)	-		
				+		
染色体異常試験	F344 ラット、末梢血リンパ球、骨髓細胞	吸入暴露	9.2 mg/m ³ 、6 時間/日 × 5 日/週 × 62 日間	-		Kutzman, 1981
染色体異常試験	ラット末梢血リンパ球、骨髓細胞	腹腔内投与	1.0, 2.1, 4.1 mg/kg	-		Magna Corporation, 1982c
染色体異常試験	SD ラット	腹腔内投与	4.1 mg/kg	-		BSC, 1982b
優性致死試験	マウス	腹腔内投与投与	1.5, 2 mg/kg	-		Epstein & Shafner, 1968
優性致死試験	マウス	腹腔内投与	2.2 mg/kg (LED)	-		Epstein et al., 1972
DNA-タンパク質架橋形成	F344 ラット 鼻腔粘膜	吸入暴露	5 mg/m ³ 、6 時間	-		Lam et al., 1985

ND: データなし LED: 最小作用量 Lowest effective dose

a) -: 陰性; +: 陽性

b) カッコ内は陽性反応が観察された用量

7.3.7 発がん性

アクロレインの発がん性試験結果を表 7-9、国際機関等での発がん性評価を表 7-10 に示す。

アクロレインの発がん性については、マウス、ラット、イヌにおける経口投与試験、ラットならびにハムスターにおける吸入暴露試験のほか、二段階発がん実験も報告されている。

ICR マウスに 0.5、2.0、4.5 mg/kg/日 (純度 94.9 ~ 98.5%) を 18 か月強制経口投与した実験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Parent et al., 1991b)。

SD ラットに 0.05、0.5、2.5 mg/kg/日 (純度 94.9 ~ 98.5%) を 102 週間強制経口投与した実験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Parent et al., 1992c)。

F344 ラットに 100、250、625 mg/L (純度不明、体重換算で 14、36、89 mg/kg/日に相当) を 5 日/週、124 週間 (625 mg/L 群は 104 週間) 飲水投与した実験で、雌 625 mg/L 群で副腎皮質腫瘍の発生率の増加がみられたが、再度作製した病理標本の検査では差異は認められず、発がん性はないとされている (Lijinsky, 1988; Lijinsky and Reuber, 1987)。

ビーグル犬に 0、0.1、0.5、1.5、2.0 mg/kg/日を 53 週間経口投与した実験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Parent et al., 1992a)。

SD ラットに 18.6 mg/m³ (8 ppm) を 1 時間/日、5 日/週、18 か月暴露した実験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Le Bouffant et al., 1980)。しかし、供試動物数が十分でなく (n=20)、暴露時間も短いことが指摘されている (IPCS, 2002)。

Syrian ハムスターに 9.2 mg/m³ (4 ppm) を 7 時間/日、5 日/週、52 週間暴露後、29 週間の休業

期間を設けた実験では、暴露に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Feron and Kruyssen, 1977)。しかし、休業期間終了時においてもハムスターの寿命の 2/3 に達しておらず、実験期間が短いことが指摘されている (IPCS, 2002)。なお、暴露期間中に 1 回/週のベンゾ[a]ピレンの気管内注入と 1 回/3 週の *N*-ニトロソジエチルアミンの皮下投与を交互に繰り返した実験では、ベンゾ[a]ピレン及び *N*-ニトロソジエチルアミンを投与した群で呼吸器腫瘍がみられたが、アクロレインのプロモーター作用は示されなかった (Feron and Kruyssen, 1977)。

F344 ラットにアクロレイン 2 mg/kg (純度 97%) を週 2 回、6 週間腹腔内投与、あるいは 0.2% の *N*-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide (FANET) を 6 週間経口投与 (給餌) した後、アクロレイン 1.0 ~ 2.0 mg/kg を 1 ~ 2 回/週、21 週間腹腔内投与、あるいは 3% ウラシルを 20 週間経口投与 (給餌) した実験で、アクロレインのみを投与した群に腫瘍はみられなかったが、FANET またはウラシルを投与した群では膀胱の腫瘍が認められ、アクロレイン投与後にウラシルを投与した群で腫瘍発生数の増加が報告されている (Cohen et al., 1992)。

以上、アクロレインの実験動物での発がん性については、マウス、ラット及びイヌを用いた経口投与による発がん性試験で、発がん性は示されていない。吸入暴露での試験も報告されているが、動物数や試験期間などに問題があり、評価に足るデータは得られていない。

国際機関等でのアクロレインの発がん性評価を表 7-10 に示す。IARC は、グループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

表 7-9 アクロレイン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
マウス ICR 雌雄 8 週齢 70-75 匹/群	強制経口 投与	18 か月	0, 0.5, 2.0, 4.5 mg/kg/日	投与に関連した腫瘍の発生なし	Parent, et al., 1991b
ラット SD 雌雄 6 週齢 50 匹/群	強制経口 投与	102 週間	0, 0.05, 0.5, 2.5 mg/kg/日	投与に関連した腫瘍の発生なし	Parent, et al., 1992c
ラット F344 7-8 週齢 各群雄 20 匹、高用量群 のみ雌雄各 20 匹	経口投与 (飲水)	124 週間 5 日/週、 (625 mg/L 群は 104 週間)、130 週で屠殺	0, 100, 250, 625 mg/L (0, 14, 36, 89 mg/kg/日)	投与に関連した腫瘍の発生なし	Lijinsky & Reuber, 1987; Lijinsky, 1988
イヌ ビーグル 雌雄 5-6 か月齢 6 匹/群	強制経口 投与	53 週間	0.1, 0.5, 1.5 mg/kg/日 (投与 4 週後 に高用量群 は 2.0 mg/kg に変更)	投与に関連した腫瘍の発生なし	Parent et al., 1992a
ラット SD 雌 20 匹/群	吸入暴露	18 か月 1 時間/日 5 日/週、	18.6 mg/m ³ (8 ppm)	暴露に関連した腫瘍の発生なし	LeBouffant et al., 1980

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344 雄 5 週齢 30-40 匹/群	2 段階発 がん	2.0 mg/kg/日 (週 2 回、6 週間腹腔内投与) 1.0-2.0 mg/kg/日 (週 1-2 回、21 週間腹腔内投与) FANET 0.2% (6 週間経口 投与-給餌) ウラシル 3% (20 週間経 口投与-給餌)		膀胱乳頭腫 + : 0/30 : 8/30 + : 18/30 (p < 0.05、Fisher 法) + : 9/30 膀胱癌 + : 21/30	Cohen et al., 1992
ハムスター Syrian 雌雄 6 週齢 18 匹/群	吸入暴露	7 時間/日、5 日 /週、52 週間 + 休薬 29 週間	0、9.2 mg/m ³ (0、4 ppm)	暴露に関連した腫瘍の発生なし (なお、暴露期間中に 1 回/週のベン ゾ[a]ピレンの気管内注入と 1 回/3 週 の N-ニトロソジエチルアミンの皮下 投与を交互に繰り返した実験でアク ロレインのプロモーター作用なし)	Feron & Kruyssen, 1977

表 7-10 国際機関等でのアクロレインの発がん性評価

機関/出典	分 類	分類基準
IARC (1995)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない。
ACGIH (1990)	A4	ヒトに対して発がん性が分類できない物質。
日本産業衛生学会	-	評価されていない
US EPA (2002)	グループ C	ヒト発がん性があるかもしれない物質。
U.S.NTP (2002)	-	評価されていない

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

アクロレインは経口、吸入、皮下のいずれの暴露経路からも吸収されるが、吸入暴露では気道に滞留し全身循環への移行は少ない。経口的に吸収されたアクロレインは主に肝臓に分布し、グルタチオン抱合やそれに続く N-アセチルシステイン化合物へと代謝される。アクロレインの毒性影響は、暴露 (接触) 部位においてグルタチオン抱合などによる細胞防御機構が飽和し、過剰のアクロレインがタンパク質やペプチドの SH 基と結合することによって生じると考えられる。

ヒトでの有害性影響の報告は主に刺激性によるものに限られ、アクロレインは眼及び上部気道に対して刺激性を示す。眼への刺激性は 0.13 mg/m³、鼻への刺激性は 0.34 mg/m³ でみられ、0.6 mg/m³ においては咳、胸痛や息苦しさなどの呼吸器系への影響、さらに 0.69 mg/m³ では呼吸数の減少が認められる。経口摂取あるいは吸入暴露での影響は暴露 (接触) 部位である胃あるいは気道に限局して生じ、大量摂取あるいは暴露時には、衰弱、悪心、嘔吐、下痢、浅速呼吸、気管支炎、肺水腫、意識消失がみられる。アクロレイン液は腐食性を示し、皮膚や眼への接触によって重篤な傷害を生じる。なお、発がん性に関する疫学調査がなされているが、評価を行うのに十分なものではない。

実験動物における急性毒性については、経口投与の LD₅₀ はマウスで 13.9 ~ 28 mg/kg、ラットで 42 ~ 46 mg/kg、吸入暴露の LC₅₀ はマウスで 151 mg/m³ (6 時間)、ラットで 18 ~ 150 mg/m³ (4 時間) であり、暴露 (接触) 部位である胃腸管あるいは気道に重篤な刺激性を生じる。アクロ

レインは皮膚刺激性を示すが、皮膚感作性は認められない。

反復投与毒性については、主な毒性変化として暴露（接触）部位である胃や気道に刺激性に起因する炎症性の病変が認められている。経口経路での NOAEL は U.S. NTP で実施したラットにおける 13 週間強制投与試験の 0.75 mg/kg/日、また、吸入経路では NOAEL を求めることはできず、LOAEL はイヌにおける 90 日間連続暴露試験の 0.5 mg/m³ である。

生殖・発生毒性については、繁殖試験や催奇形性試験において親動物に重篤な毒性がみられない用量で児動物への影響は認められていない。発生影響について経口経路での NOAEL は、ラットにおける二世代繁殖試験から 3 mg/kg/日である。

遺伝毒性については、*in vitro* の復帰突然変異試験及び染色体異常試験で、陰性と陽性の両方の結果が得られているが、陽性結果は低用量での細胞毒性を伴った場合が多い。*in vivo* では染色体異常試験、優性致死試験で陰性である。アクロレインは DNA 傷害性を有すると考えられるが、遺伝毒性の有無については明確に判断できない。

発がん性については、ヒトでの疫学調査がなされているが、評価を行うのに十分なものではない。アクロレインの実験動物での発がん性については、マウス、ラット及びイヌを用いた経口投与による発がん性試験で、発がん性はみられていない。吸入暴露での試験も報告されているが、動物数や試験期間などに問題があり、評価に足るデータは得られていない。IARC は、グループ 3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質）に分類している。

文 献 (文献検索時期: 2002 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1990) TLVs and BEIs.
- Alarcon, R (1976) Studies on the *in vivo* formation of acrolein: 3-Hydroxy-propylmercapturic acid as an index of cyclophosphamide (NSC-26271) activation. *Cancer Treat. Rep.*, **60** (4), 327-335.
- Albin, T.B. (1975) Acrolein, Handhabung und toxisitat, in: Smith, C.W.: Acrolein, 221-228. (EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1990) Toxicological Profile for Acrolein, Atlanta, GA.
- Au, W., Sokova, O. I., Kopnin, B., and Arrighi, F. E. (1980) Cytogenetic toxicity of cyclophosphamide and its metabolites *in vitro*. *Cytogenet. Cell Genet.*, **26**, 108-116.
- Ballantyne, B., Dodd, D.E., Pritts, I.M., Nachreiner, D.J. and Fowler, E.H. (1989) Acute vapour inhalation toxicity of acrolein and its influence as a trace contaminant in 2-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyran. *Hum. Toxicol.*, **8** (3), 229-35.
- Barrows, M.E. et al. (1980) In Dynamics, Exposure Hazard Assess Toxic Chem. Ann Arbor, MI: Ann Arbor Science 279-92. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Beauchamp, R.O. Jr, Andjelkovich, D.A., Kligerman, A.D., Morgan, K.T. and Heck, H.D. (1985) A critical review of the literature on acrolein toxicity. *C.R.C. Crit. Rev. Toxicol.*, **14**, 309-378.
- Beeley, J.M., Crow, J., Jones, J.G., Minty, B., Lynch, R.D. and Pryce, D.P. (1986) Mortality and lung histopathology after inhalation lung injury. The effect of corticosteroids. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **133**, 191-196. (IPCS, 2002 から引用)
- Ben-Jebria, A., Crozet, Y., Eskew, M., Rudeen, B. and Ultman, J. (1995) Acrolein-induced smooth muscle hyperresponsiveness and eosinoid release in excised ferret trachea. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **135**, 35-44. (IPCS, 2002 から引用)
- Berhane, K and Mannervik, B. (1990) Inactivation of the genotoxic aldehyde acrolein by human glutathione transferases of classes alpha, mu, and pi. *Mol. Pharmacol.*, **37**, 251-254. (IARC, 1995 から引用)
- Bittersohl, G. (1975) Epidemiological research on cancer risk by aldo and aliphatic aldehydes. *Environ. Qual. Saf.*, **4**, 235-238. (Environment Canada, 2000 から引用)
- Bouley, G., Dubreuil, A., Godin, J. and Boudene, C. (1975) Effects, chez le rat, d'une faible dose d'acroleine inhalée en continu. *Eur. J. Toxicol.*, **8**, 291-297. (EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Bouley, G., Dubreuil, A., Godin, J., Boisset, M. and Boudene, C. (1976) Phenomena of adaptation in rats continuously exposed to low concentration of acrolein. *Ann. Occup. Hyg.*, **19** (1), 27-32.

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。

- Bowmer, K.H. and Higgins, M.L. (1976) Arch. Environ. Contam. Toxicol., **5**, 87-96. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Bridie, A.L. et al. (1979) Water Res., **13**, 627-30. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1976) Vergleichende Befunde der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). Gwf-wasser/abwasser, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1977) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 87-98.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoa I. Bakterienfressende Flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forschung, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1978) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. Vom Wasser, **50**, 45-60.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forschung, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kühn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische Flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch, **13**, 170-173.
- BSC (Bioassay Systems Corporation) (1982a) 21-day dermal test of acrolein in rabbits. Woburn, Massachusetts (BSC Project Number: 10258). (IPCS, 2002 から引用)
- BSC (Bioassay Systems Corporation) (1982b) Effects of acrolein on the *in vivo* induction of chromosomal aberrations in rat bone marrow cells. Woburn, MA, Bioassay Systems Corporation (BSC Project No. 10258) (IPCS, 2002 から引用)
- Buccafusco, R.J., Ells, S. J. and Le Blanc, G.A. (1981) Acute Toxicity of Priority Pollutants to Bluegill (*Lepomis macrochirus*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., **26**, 446-452.
- Buckley, L.A., Jiang, X.Z., James, R.A., Morgan, K.T. and Barrow, C.S. (1984) Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration. Toxicol. Appl. Pharmacol., **74** (3), 417-29. (ATSDR, 1990、IPCS, 2002、EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Butler, P.A. (1965) Commercial Fishery Investigations. In: Effects of Pesticides on Fish and Wildl. Circ. 226, U.S.D.I., Washington, D.C.:65-77.
- Callahan, M.A. et al. (1979) Water-Related Environmental Fate of 129 Priority Pollutants. EPA-400/4-79-029A 20-1 to 20-11.
- Carpenter, C.P., Smyth, H.F. and Pozzani, U.C. (1949) The assay of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 compounds. J. Ind. Hyg. Toxicol., **31**, 343-346. (EU, 2001 から引用)
- Cassee, F., Groten, J. and Feron, V. (1996) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde. Fund. Appl. Toxicol., **29**, 208-218.

- Champeix, J. and Catalina, P. (1967) Les Intoxications par l'Acroléine. Paris, Masson. (ATSDR, 1990、GDCh BUA, 1994、IARC, 1995、IPCS, 1991 から引用)
- Champeix, J., Courtial, L., Perche, E. and Catalina, P. (1966) Acute broncho-pneumopathy from acrolein vapors. Arch. Mal. Prof. Oct-Nov., **27** (10), 794-796 (in French). (ATSDR, 1990、EU, 2001、GDCh BUA, 1994、IARC, 1995、IPCS, 1991 から引用)
- Chou, W.L., Speece, R.E. and Siddiqi, R.H. (1978b) Acclimation and degradation of petrochemical wastewater components by methane fermentation. Biotechnol. Bioeng. Symp., **8**, 391-414. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- Chou, W.L., Speece, R.E., Siddiqi, R.H. and McKeon, K. (1978a) The effect of petrochemical structure on methane fermentation toxicity. Prog. Wat. Tech., **10**, 545-558. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- Claussen, U., Hellmann, W., Pache, G. (1980) The embryotoxicity of the cyclophosphamide metabolite acrolein in rabbits, tested in vivo by i. V. injection and by the yolk sac method. Aizneim. Forsch./Drug Res., **30**, 2080-2083.
- Cohen, S.M., Garland, E.M., St John, M., Okamura, T. and Smith, R.A. (1992) Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. Cancer Res., **52**, 3577-3581. (IARC, 1995 から引用)
- Costa, D.L., Kutzman, R.S., Lehmann, J.K. and Drew, R.T. (1986) Altered lung function and structure in the rats after subchronic exposure to acrolein. Am. Rev. Respir. Dis., **133** (2), 286-91.
- Curren, R.D., Yang, L.L., Conklin, P.M., Grafström, R.C. and Harris, C.C. (1988) Mutagenesis of xeroderma pigmentosum fibroblasts by acrolein. Mutat. Res., **209**, 17-22. (EU, 2001 から引用)
- Dahlberg, M.D. (1971) Toxicity of acrolein to barnacle (*Balanus eburneus*). Chesapeake Sci., **12**, 282-284. (EU, 2001 から引用)
- Dahlgren, S.E., Dalen, H. and Daihamn, T. (1972) Ultrastructural observations on chemically induced inflammation in guinea pigs trachea. Virchows Arch. Abt. B Zellpath., **11**, 211-223. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- Darley, E.F., Middleton, J.T. and Garber, M.J. (1960) Plant damage and eye irritation from ozone-hydrocarbon reactions. J. Agric. Food Chem., **8**, 483-485. (Environment Canada, 2000、EU, 2001 から引用)
- Davis, T. R. A., Battista, S. P. and Kensler, C. J. (1967) Mechanism of respiratory effects during exposure of guinea pigs to irritants. Arch. Environ. Health., **15**, 412-419.
- Degussa (1983a) The acute toxicity of acrolein to *Pleuronectes platessa*. Report Degussa AG-US-IT-No. 83-0010-DKO. (EU, 2001 から引用)
- Degussa (1983b) The acute toxicity of acrolein to *Crangon crangon*. Report Degussa AG-US-IT-No. 83-009-DKO. (EU, 2001 から引用)
- Degussa (1984a) The acute toxicity of acrolein to *Daphnia magna*. Report Degussa AG-US-IT-No. 84-0010-DKO. (EU, 2001 から引用)
- Degussa (1984b) The acute toxicity of acrolein to *Dreissena polymorpha*. Report Degussa AG-US-IT-No. 84-001-DKO. (EU, 2001 から引用)
- Degussa (1992) Bakterientoxizität von Acrolein. Report Degussa AG-US-IT-No. 92-0153-DKO. (EU, 2001 から引用)

- Draminski, W., Eder, E. and Henschler, D. (1983) A new pathway of acrolein metabolism in rats. Arch. Toxicol., **52** (3), 243-247. (EU, 2001、 IARC, 1995 から引用)
- Dypbukt, J.M., Atzori, L., Edman, C.C. and Grafstrom, R.C. (1993) Thiol status and cytopathological effects of acrolein in normal and xeroderma pigmentosum skin fibroblasts. Carcinogenesis, **14**, 975-980.
- Egle, J.L. (1972) Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde and acrolein in the dog. Arch. Environ. Health, **25**, 114-124.
- Einhorn, I. (1975) Physiological and toxicological aspects of smoke produced during the combustion of polymeric materials. Environ. Health Perspect, **11**, 163-189. (Environment Canada, 2000 から引用)
- Eisenbrand, G., Schumacher, J. and Golzer, P. (1995) The influence of glutathione and detoxifying enzymes on DNA damage induced by 20 alkenals in primary rat hepatocytes and human lymphoblastoid cells. Chemical Research in Toxicology, **8**, 40-46.
- Environment Canada, Health Canada (2000) Priority substances list assessment report for acrolein. Canadian Environmental Protection Act (1999), Environment Canada, Health Canada.
- EPA/OTS (1991) Initial submission from degussa corporation to usepa submitting enclosed acrolein glyceryl acetal: Acute oral toxicity study after a single oral administration in rats w-attachment, Doc. No. 88-910000234, Accession No. 421178. (EU, 2001 から引用)
- Epstein, S.S. and Shafner, H. (1968) Chemical mutagens in the human environment. Nature, **219**, 385-387. (EU, 2001 から引用)
- Epstein, S.S., Arnold, E., Andrea, J., Bass, W. and Bishop, Y. (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. Toxicol. Appl. Pharmacol., **23**, 288-325. (IPCS, 2002、 EU, 2001 から引用)
- Esterbauer, H., Zollner, H. and Scholz, N. (1975) Reaction of glutathione with conjugated carbonyls. Z. Naturforsch., **30**, 466-73. (IARC, 1995 から引用)
- EU, European Union (2001) European Union Risk Assessment Report, Acrolein. European Commission Joint Research Centre.
- Feron, V.J. and Krusysse, A. (1977) Effects of exposure to acrolein vapor in hamsters simultaneously treated with benzo[a]pyrene or diethylnitrosamine. J. Toxicol. Environ. Health, **3**, 379-394.
- Feron, V.J., Krusysse, A., Til, H.P. and Immel, H.R. (1978) Repeated exposure to acrolein vapour: subacute studies in hamsters, rats and rabbits. Toxicology, **9**, 45-57.
- Foiles, P.G., Akerkar, S.A. and Chung, F.L. (1989) Application of an immunoassay for cyclic acrolein deoxyguanosine adducts to assess their formation in DNA of *Salmonella typhimurium* under conditions of mutation induction by acrolein. Carcinogenesis, **10**, 87-90. (IPCS, 2002、 EU, 2001 から引用)
- Foiles, P.G., Akerkar, S.A., Miglietta, L.M. and Chung, F.L. (1990) Formation of cyclic deoxyguanosine adducts in Chinese hamster ovary cells by acrolein and crotonaldehyde. Carcinogenesis, **11**, 2059-2061.

- Fritz-Sheridan, R.P. (1982) Impact of the Herbicide Magnacide-H (2-Propenal) on Algae. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **28**, 245-249.
- Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpou, J., Margolin, B.H., Resnick, M.A., Anderson, B. and Zeiger, E. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchange in Chinese hamster ovary cells: Evaluation of 108 chemicals. Environ. Mol. Mutagen., **10**, 1-175. (IPCS, 2002、EU, 2001 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1994) Acrolein, BUA Report No.157, S.Hirzel Verlag, Stuttgart.
- 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.
- Ghilarducci, D.P. and Tjeerdema, R.S. (1995) Rev. Environ. Contam. Toxicol. **144**, 95-146. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Goodyear Tire & Rubber Company, unveröffentlicht. (1979) Mutagenicity evaluation of acrolein. Laboratory Report No. 79-54. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- Grafstrom, R.C., Dypbukt, J.M., Willey, J.C., Sundqvist, K., Edman, C., Atzori, L. and Harris, C.C. (1988) Pathobiological effects of acrolein in cultured human bronchial epithelial cells. Cancer Res., **48**, 1717-1721.
- Gurtoo, H., Marinello, A. and Struck, R. (1981) Studies on the mechanism of denaturation of cytochrome P-450 by cyclophosphamide and its metabolites. J. Biol. Chem., **256**, 11691-11701.
- Gusev, M.I., Svechnikova, A.I., Dronov, I.S., Grebenskova, M.D. and Golovina, A.I. (1966) Determination of the daily average maximum permissible concentration of acrolein in the atmosphere. Hyg. Sanit., **31**, 8-13. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- Haagen-Smit, A.J., Darley, E.F., Zaitlin, M., Hull, H. and Noble, W. (1952) Investigation on injury to plants from air pollution in the Los Angeles area. Plant Physiol., **27**, 18-34. (EU, 2001 から引用)
- Hales, B.F. (1982) Comparison of the mutagenicity and teratogenicity of cyclophosphamide and its active metabolites, 4-hydroxycyclophosphamide, phosphoramidate mustard, and acrolein. Cancer Res., **42**, 3016-3021.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ. Mutagen., **5** (suppl. 1), 3-142. (IPCS, 2002、EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Hemminki, K., Falck, K. and Vainio, H. (1980) Comparison of alkylation rates and mutagenicity of directly acting industrial and laboratory chemicals. Arch. Toxicol., **46**, 277-285. (IPCS, 2002、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Hirayama, T., Miura, S., Mori, Y., Ueta, M., Tagami, E., Yoshizawa, T. and Watanabe, T. (1991) High-performance liquid chromatographic determination of 2-alkenals in oxidized lipid as their 7-amino-6-methylquinoline derivatives. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, **39**, 1253-1257.

- Hirayama, T., Yamaguchi, M., Nakata, T., Okumura, M., Yamazaki, T., Watanabe, T. and Fukui, S. (1989) Formation of acrolein by the autooxidation of unsaturated fatty acid methyl esters. *Eisei Kagaku*, **35**, 303-306.
- Hoberman, A.M. (1987) Developmental toxicity (embryo/fetal toxicity and teratogenic potential) study of acrolein administered orally (stomach tube) to New Zealand white rabbits. Performed by Argus Research Laboratories, Inc., Horsham, PA, for Baker Performance Chemicals, Inc., Houston, TX (Peer Reviewed). (ATSDR, 1990 から引用)
- Holcombe, G.W., Phipps, G.L, Sulaiman, A.H. and Hoffman, A.D. (1987) Simultaneous multiple species testing: Acute toxicity of 13 chemicals to 12 diverse freshwater amphibian, fish, and invertebrate families. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **16**, 697-710.
- Hopf, H.S. and Muller, R.L. (1962) Laboratory Breeding and Testing of *Australorbis glabratus* for Molluscicidal Screening. *Bull. W. H. O.*, **27**, 783-789. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Horne, J.D. and Oblad, B.R. (1983) Aquatic Toxicity Studies of Six Priority Pollutants. Rep.No.4380, NUS Corp., Houston Environ.Center, Houston, TX:p99.; Appendix A, Horne, J.D., Swirsky, M.A., Hollister, T.A., Oblad, B.R. and Kennedy, J.H. (Eds.), Acute Toxicity Studies of Five Priority Pollutants, NUS Corp.Rep.No.4398, Houston, TX:p47. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Hovding, G. (1969) Occupational dermatitis from pyrolysis products of polythene. *Acta Derm. Venereol.*, **49**, 147-149. (GDCh BUA, 1994、IPCS, 1991 から引用)
- Howard, P.H. (1989) Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals, Lewis Publishers.
- IARC, International Agency for Research Cancer (1995) IARC Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Acrolein, Vol. 63, pp. 337-372.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1991) Acrolein, Environmental Health Criteria. **127**, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2001) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) Acrolein, Concise International Chemical Assessment Document, 43, WHO, Geneva.
- Izard, C. (1973) Recherches sur les effets mutagènes de l'acroléine et de ses deux époxydes: le glycidol et le glycidal, sur *saccharomyces cerevisiae*. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **D276**, 3037-3040. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- Jung, R., Engelhart, G., Herbolt, B., Jackh, R. and Muller, W. (1992) Collaborative study of mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA 102. *Mutat. Res.*, **278**, 265-270.
- Kaiser, K.L.E. and Palabrica, V.S. (1991) *Photobacterium phosphoreum* Toxicity Data Index. *Water Poll. Res. J. Canada*, **26**, 361-431.
- Kaye, C.M. (1973) Biosynthesis of mercapturic acids from allyl alcohol, allyl esters and acrolein. *Biochem. J.*, **134** (4), 1093-1101.

- Kilburn, K.H. and McKenzie, W.N. (1978) Leukocyte recruitment to airways by aldehyde-carbon combinations that mimic cigarette smoke. *Lab. Invest.*, **38**, 134-142. (EU, 2001 から引用).
- King, M. (1982) Teratology study of acrolein in albino rats. Performed by Bioassay Systems Corporation, Woburn, MA, for Magna Corporation, TX. (Unpublished study to be peer reviewed). (ATSDR, 1990 から引用)
- King, M. (1984) Two generation study of acrolein in albino rats. Performed by Bioassay Systems Corporation, Woburn, MA, for Magna Corporation, TX. (Unpublished study to be peer reviewed). (ATSDR, 1990 から引用)
- Kirk, R.D., Othmer, D., Grayson, M. and Eckroth, D. (1991) Encyclopedia of chemical technology. Vol. 1, 4th ed. pp.232-251, Wiley, New York.
- Koelsch, F. (1928) Gewerbliche Vergiftung durch Acrolein. *Zentralbl. Gewerbehyg. Unfallverh.*, **15**, 353-354. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- Kruyssen, A. (1971) Acute inhalation toxicity of acrolein in hamsters. Central Institute for Nutrition and Food Research, TNO, Report No. R3516, Zeist, the Netherlands. (EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Kutzman, R.S. (1981) A subchronic inhalation study of F344 rats exposed 0, 0.4, 1.4, 4.0 ppm acrolein Upton, NY, Brookhaven National Laboratory. (IPCS, 2002 から引用)
- Kutzman, R.S., Popenoe, E.A., Schmaeler, M. and Drew, R.T. (1985) Changes in rats lung structure and composition as a result of subchronic exposure to acrolein. *Toxicology*, **34** (2), 139-51.
- Kutzman, R.S., Wehner, R.W. and Haber, S.B. (1984) Selected responses of hypertension-sensitive and resistant rats to inhaled acrolein. *Toxicology*, **31** (1), 53-65.
- Kutzman, R.S., Wehner, R.W. and Haber, S.B. (1986) The impact of inhaled acrolein on hypertension-sensitive and resistant rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, **6** (5-6), 97-108.
- Lacroix, M., Burckel, H., Foussereau, J., Grosshans, E., Cavelier, C., Limasset, J.C., Ducos, P., Gradinski, D. and Duprat, P. (1976) Irritant dermatitis from diallyglycol carbonate monomer in the optical industry. *Contact Dermatitis*, **2**, 183-195. (ATSDR, 1990、Environment Canada, 2000、IPCS, 2002、EU, 2001、GDCh BUA, 1994、IPCS, 1991 から引用)
- Lam, C., Casanova, M. and Heck, H. (1985) Depletion of nasal mucosa glutathione by acrolein and enhancement of formaldehyde-induced DNA-protein cross-linking by simultaneous exposure to acrolein. *Arch. Toxicol.*, **51**, 67-71. (IPCS, 2002、EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用).
- Lane, R. and Smathers, J. (1991) Monitoring aldehyde production during frying by reversed-phase liquid chromatography. *J. Assoc. Official Anal. Chem.*, **74**, 957-960.
- Le Blanc, G.A. (1980) Acute Toxicity of Priority Pollutants to Water Flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- Le Bouffant, L., Martin, J.C., Daniel, H., Henin, J.P. and Normand, C. (1980) Action of intensive cigarette smoke inhalations on the rat lung. Role of particulate and gaseous cofactors. *J. Nat. Cancer Inst.*, **64** (2), 273-84. (Environment Canada, 2000、IPCS, 2002、EU, 2001 から引用)
- Leach, C.L., Hatoun, N.S., Ratajczak, H.V. and Gerhart, J.M. (1987) The pathologic and immunologic effects of inhaled acrolein in rats. *Toxicol. Lett.*, **39** (2-3), 189-98.

- Leikauf, G. (1992) Mechanisms of aldehyde-induced bronchial reactivity: role of airway epithelium. Boston, MA, The Health Effects Institute, pp. 1-35 (Reserch Report No. 49). (EU, 2001 から引用)
- Leonardos, G., Kendall, D. and Barnard, N. (1969) Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. J. Air Pollut. Control Assoc., **19**, 91-95. (IPCS, 2002、 EU, 2001、 GDCh BUA, 1994 から引用)
- Levitz, S.M. et al. (1990) Inhibition and killing of fungi by the polyamine oxidase-polyamine system. Antifungal activity of the PAO-polyamine system. Antonie van leeuwenhoek, **58**, 107-114. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- Lijinsky, W. (1988) Chronic studies in rodents of vinyl acetate and compounds related to acrolein. Ann. N-Y Acad. Sci., **534**, 246-254. (IARC, 1995; EU, 2001; Environment Canada , 2000; IPCS, 2002 から引用)
- Lijinsky, W. and Andrews, A.W. (1980) Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. Teratol. Carcinogen. Mutagen., **1**, 259-267. (IPCS, 2002、 EU, 2001、 GDCh BUA, 1994 から引用)
- Lijinsky, W. and Reuber, M.D. (1987) Chronic carcinogenesis studies of acrolein and related compounds. Toxicol. Ind. Health, **3** (3), 337-45. (Environment Canada, 2000、 IPCS, 2002、 EU, 2001、 IARC, 1995 から引用)
- Linhart, I., Frantik, E., Vodickova, L., Vosmanska, M., Smejkal, J. and Mitera, J. (1996) Biotransformation of acrolein in rat: excretion of mercapturic acids after inhalation and intraperitoneal injection. Toxicol. Appl. Pharmacol., **136** (1), 155-60. (EU, 2001、 IARC, 1995 から引用)
- Lutz, D., Eder, E., Neudecker, T. and Henschler, D. (1982) Structure-mutagenicity relationship in α,β -unsaturated carbonylic compounds and their corresponding allylic alcohols. Mutat. Res., **93**, 305-315. (IPCS, 2002、 EU, 2001、 GDCh BUA, 1994 から引用)
- Lyman, W.J. et al. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC: Amer. Chem. Soc., 15-1 to 15-29. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Lyon, J.P., Jenkins, L.J. Jr, Jonse, R.A., Coon, R.A. and Siegel, J. (1970) Repeated and continuous exposure of laboratory animals to acrolein. Toxicol. Appl. Pharmacol., **17**, 726-732.
- Macek, K.J, Lindberg, M.A., Sauter, S., Buxton, K.S. and Costa, P.A. (1976) Toxicity of four pes-citocides to water fleas and fathead minnow. Acute and chronic toxicity of acrolein, heptachlor, endosulfan and trifluralin to the water flea (*Daphnia magna*) and the fathead minnow. EPA report No. 600/3-76-099, PB-262912, EG & Bionomics, Wareham, Massachusetts.
- Magna Corporation, unveröffentlicht. (1980) *Salmonella* liquid suspension mutant fraction assay on acrolein. Project no. 10258. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- Magna Corporation, unveröffentlicht. (1982a) Effects of acrolein on the *in vitro* induction of chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary cells. Project no. 10258. (GDCh BUA, 1994 から引用)

- Magna Corporation, unveröffentlicht. (1982b) Effects of acrolein on the *in vitro* induction of sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells. Project no. 10258. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- Magna Corporation, unveröffentlicht. (1982c) Effects of acrolein on the *in vivo* induction of chromosomal aberrations in rat bone marrow cells. Project no. 10258. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- Marinello, A., Bansal, S., Paul, B., Koser, P., Love, J., Struck, R. and Gurtoo, H. (1984) Metabolism and binding of cyclophosphamide and its metabolite acrolein in rat hepatic microsomal cytochrome P-450. *Cancer Res.*, **44**, 4615-4621.
- 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. (IPCS, 2002、EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Masaru, N., Syozo, F. and Saburo, K. (1976) Effects of Exposure to Various Injurious Gases on Germination of Lily Pollen. *Environ.Pollut.*, **11**, 181-187. (EU, 2001 から引用)
- McNulty, M.J., Heck, H.d'A. and Casanova-Schmitz, M. (1984) Depletion of glutathione in rat respiratory mucosa by inhaled acrolein (Abstract 1695). *Fed. Proc.*, **43**, 575. (IPCS, 2002、IARC, 1995 から引用)
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mettier, Jr. S.R., Boyer, H.K., Hine, C.H. and McEween, W.K. (1960) A study of the effect of air pollutants on the eye. *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health*, **21**, 13-18. (EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Meylan, W.M. et al. (1999) *Environ. Toxicol.Chem.*, **18**, 664-72. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Monsanto Company, unveröffentlicht. (1977) Mutagenicity plate assay: acrolein. Report no. LF-77-134. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- Morris, J. (1996) Uptake of acrolein in the upper respiratory tract of the F344 rat. *Inhalation Toxicology*, **8**, 387-403. (IPCS, 2002 から引用)
- Murphy, S.D., Klingshirm, D.A. and Ulrich, C.E. (1963) Respiratory response of guinea pigs during acrolein inhalation and its modification by drugs. *J. Pharmacol.*, **6**, 520-528. (EU, 2001 から引用)
- Neudecker, T. (1981) Conditions for the proof of a mutagenic activity of acrolein in the Ames test. *Arch. Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, **316**, R14.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1990) Toxicological profile for acrolein. NTIS; National Technical Information Service, U.S.Department of Health & Human Services, Washington, D.C., USA, PB91-180307. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.

- Office of Pesticide Programs (2000) Environmental Effects Database (EEDB). Environmental Fate and Effects Division, U.S.EPA, Washington, D.C. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Ott, M.G., Teta, J. and Greenberg, H.L. (1989) Lymphatic and hematopoietic tissue cancer in a chemical manufacturing environment. *Am. J. Ind. Med.*, **16**, 631-643. (IPCS, 2002 から引用).
- Parent, R.A., Caravello, H.E., Balmer, M.F., Shellenberger, T.E. and Long, J.E. (1992a) One-year toxicity of orally administered acrolein to the beagle dog. *J. Appl. Toxicol.*, **12** (5), 311-316. (Environment Canada, 2000; IPCS, 2002 から引用)
- Parent, R.A., Caravello, H.E., Christian, M.S. and Hoberman, A.M. (1993a) Acrolein metabolite identification in rats. *The Toxicologist*, **13**, 401.
- Parent, R.A., Caravello, H.E., Christian, M.S. and Hoberman, A.M. (1993b) Developmental toxicity of acrolein in New Zealand white rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.*, **20**, 248-256.
- Parent, R.A., Caravello, H.E. and Herbell, J.W. (1991a) Gene mutation assay of acrolein in the CHO/HGPRT test system. *J. Appl. Toxicol.*, **11** (2), 91-95. (EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Parent, R.A., Caravello, H.E. and Hoberman, A.M. (1992b) Reproductive study of acrolein on two generations of rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, **19**, 228-237.
- Parent, R. A., Caravello, H. E. and Long, J. E. (1991b) Oncogenicity study of acrolein in mice. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **10**, 647-659. (Environment Canada, 2000、IPCS, 2002、EU, 2001、IARC, 1995 から引用)
- Parent, R.A., Caravello, H.E. and Long, J.E. (1992c) Two-year toxicity and carcinogenicity study of acrolein in rats. *J. Appl. Toxicol.*, **12** (2), 131-9.
- Parent, R.A., Caravello, H.E. and San, R.H.C. (1996) Mutagenic activity of acrolein in *S. typhimurium* and *E. coli*. *J. Appl. Toxicol.*, **16** (2), 103-108.
- Parent, R.A., Caravello, H.E. and Sharp, D.E. (1991c) Metabolism and distribution of ¹⁴C labeled acrolein in Sprague-Dawley-rats. *The Toxicologist*, **11**, 124. (EU, 2001, GDCh BUA, 1994 から引用)
- Patel, J.M., Wood, J.C. and Leibman, K.C. (1980) The biotransformation of allyl alcohol and acrolein in rat liver and lung preparations. *Drug Metab. Dispos.*, **8** (5), 305-308.
- Philippin, C., Gilgen, A. and Grandjean, E. (1970) Toxicological and physiological investigation on acrolein inhalation in the mouse. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **26** (4), 281-305. (in French).
- Plotnikova, M.M. (1957) Data on hygienic evaluation of acrolein as pollution of the atmosphere. *Gig. I. Sanit.*, **22**, 10-15.(in Russian). (EU, 2001 から引用)
- Potts, W.J., Lederer, T.S. and Quast, J.F. (1978) A study of the inhalation toxicity of smoke produced upon pyrolysis and combustion of polyethylene foams. Part 1. Laboratory studies. *J. Combust. Toxicol.*, **5**, 408-433. (EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Randall, T.L. and Knopp, P.V. (1980) Detoxification of Specific Organic Substances by Wet Oxidation. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **52**, 2117-2130. (EU, 2001 から引用)
- Rappaport, B.X. and Hoffman, M.M. (1941) Urticaria due to aliphatic aldehydes. *J. Am. Med. Assoc.*, **116**, 2656-2659. (ATSDR, 1990、GDCh BUA, 1994 から引用).

- Reynolds, T. (1977) Comparative Effects of Aliphatic Compounds on Inhibition of Lettuce Fruit Germination. *Ann. Bot.*, **41**, 37-648.
- Roemer, E., Anton, H. and Kindt, R. (1993) Cell proliferation in the respiratory tract of the rat after acute inhalation of formaldehyde or acrolein. *J. Appl. Toxicol.*, **13**, 103-107. (IPCS, 2002、EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Rosen, J.D., Segall, Y. and Casida, J.E. (1980) Mutagenic potency of haloacroleins and related compounds. *Mutat. Res.*, **78**, 113-119. (ATSDR, 1990 から引用)
- Safe Drinking Water Committee. (1977) Drinking water and health, National Academy of Science, p.554, Washington, D.C. (EU, 2001 から引用)
- Sakata, T., Smith, R. A., Garland, E. M. and Cohen, S. M. (1989) Rat urinary bladder epithelial lesions induced by acrolein. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **9**, 159-169.
- Salem, H. and Cullumbine, H. (1960) Inhalation toxicities of some aldehydes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2**, 183-187.
- Sanduja, R., Ansari, G.A.S. and Boor, P.J. (1989) 3-Hydroxypropylmercapturic acid: a biologic marker of exposure to allylic and related compounds. *J. Appl. Toxicol.*, **9** (4), 235-238.
- Schielke, D.J. (1987) Gastrektomie wegen seltener Verätzung. *Chirurg*, **58**, 50-52. (GDCh BUA, 1994、EU, 2001、IPCS, 1991 から引用)
- Schoning, F.W. (1966) Acrolein-Dermatitis im Bereich des äußeren männlichen Genitale. *Berufsdermatosen*, **14**, 3-7. (ATSDR, 1990、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Shell Chemical Corporation. (1957) Acrolein. Toxicity Data Sheet, SC 57-76. (EU, 2001 から引用)
- Sherwood, R.L., Leach, C.L., Hatoum, N.S. and Aranyi, C. (1986) Effects of acrolein on macrophage functions in rats. *Toxicol. Lett.*, **32** (1-2), 41-9. (IPCS, 2002、EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Shields, P.G., Xu, D.X., Blot, W.J., Trivers, G.E., Pellizzari, E.D., Qu, Y.H., Gao, Y.T. and Harris, C.C. (1995) Mutagens from heated Chinese and U.S. cooking oils. *J. Natl. Cancer Inst.*, **87**, 836-841.
- Sierra, L.M., Barros, A.R., Garcia, M., Ferreiro, J.A. and Comendador, M.A. (1991) Acrolein genotoxicity in *Drosophila melanogaster*. I. Somatic and germinal mutagenesis under proficient repair conditions. *Mutat. Res.*, **260**, 247-256. (EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Sim, V.M. and Pattle, R.E. (1957) Effect of possible smog irritants on human subjects. *J. Am. Med. Assoc.*, **165**, 1908-1913. (ATSDR, 1990、EU, 2001 から引用)
- Sinkuvane, D.S. (1970) Hygienic evaluation of acrolein as an air pollutant. *Gig. I. Sanit.*, **35**, 325-329. (IPCS, 1991 から引用)
- Smith, R.A., Cohen, S.M. and Lawson, T.A. (1990) Acrolein mutagenicity in the V79 assay. *Carcinogenesis*, **11**, 497-498. (IPCS, 2002、EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Smythe, H.F., Carpenter, C.P. and Weil, C.S. (1951) Range-findings toxicity data: list . *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, **4**, 119-122.
- Spehar, R.L. (1989) Aquatic Toxicity Test Information on Acrolein with Fathead Minnows (*Pimephales promelas*) and Flagfish (*Jordanella floridae*). U.S.EPA, Duluth, MN :5. (U.S. EPA, 2002a から引用)

引用)

- Sprince, H., Parker, C. and Smith, G. (1979) Comparison of protection by L-ascorbic acid, L-cystein, and adrenergic-blocking agents against acetaldehyde, acrolein, and formaldehyde toxicity: implications in smoking. *Agents and actions*, **9**, 407-414.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, 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)
- Stover, E.L. and Kincannon, D.F. (1983) *J. Water Poll. Control Fed.*, **55**, 97-109. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Susten, A.S. and Breitenstein, M.J. (1990) Failure of acrolein to produce sensitization in the guinea pig maximization test. *Contact Dermatitis*, **22**, 299-300. (IPCS, 2002、EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Tabak, H.H., Quave, S.A., Mashni, C.I. and Barth, E.F. (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds, *J. Water Poll. Control Fed.*, **53**, 1503-18.
- Tzeng et al., (1990) Products of light-mediated reactions of the free methionine-riboflavin mixtures that are biocidal to microorganisms. *Can. J. Microbiol.*, **36**, 505-506. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002a) ECOTOX (ECOTOXicology) database
(<http://www.epa.gov/ecotox/> から引用).
- U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2002) RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, STN online.
- 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. NTP, National Toxicology Program (1998) 13-week gavage toxicity studies of allylacetate, allyl alcohol and acrolein in Fischer 344 rats and B6C3F₁ mice. October, 1995. Abstract of study and pathology Working Group Review received from S.Soward. National Institute of Environmental Health Sciences, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina. (IPCS, 2002 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.
- Verschueren, K. (2001) *Handbook of Environmental Data on Organic chemicals*, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Warholm, M., Holmberg, B., Hogberg, J., Kronevi, T. and Gotharson, A. (1984) The acute effects of single and repeated injections of acrolein and other aldehydes. *Int. J. Tissue React.*, **6** (1), 61-70.
- Watanabe, T. and Aviado, D.M. (1974) Functional and biochemical effects on the lung following

- inhalation of cigarette smoke and constituents. . Skatole, acrolein and acetaldehyde. Toxicol. Appl. Pharmacol., **30**, 201-209. (IPCS, 2002、EU, 2001、GDCh BUA, 1994 から引用)
- Weber-Tschopp, A., Fischer, T., Gierer, R. and Gradjean, E. (1976) [Objective and subjective physiological effects of passive smoking.] Int. Arch. Occup. Environ. Health, **37**, 277-288. (GDCh BUA, 1994、IPCS, 1991 から引用)
- Weber-Tschopp, A., Fischer, T., Gierer, R. and Gradjean, E. (1977) Experimentelle Reizwirkungen von Akrolein auf den Menschen. Z. Arbeitswiss., **40**, 166-171. (ATSDR, 1990、EU, 2001、IPCS, 1991 から引用)
- Wilmer, J.L., Erexson, G.L. and Kligerman, A.D. (1985) Attenuation of cytogenetic damage by 2-mercaptoethanesulfonic acid in human lymphocytes exposed to phosphoramidate mustard (PM) and acrolein (AC). Environ. Mutagen., **7**. (suppl. 3), 67. (EU, 2001 から引用)
- Wilmer, J.L., Erexson, G.L. and Kligerman, A.D. (1986) Attenuation of cytogenetic damage by 2-mercaptoethanesulfonate in cultured human lymphocytes exposed to cyclophosphamide and its reactive metabolites. Cancer Res., **46**, 203-210.
- Zimmering, S., Mason, J.M., Valencia, R. and Woodruff, R.C. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophilla*. II. Results of 20 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ. Mutagen., **7**, 87-100. (EU, 2001; GDCh BUA, 1994 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_idx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 経済産業省 (2002) 経済産業公報 (2002年11月8日).
- 経済産業省, 環境省 (2003) 平成13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.
- 通商産業省 (1999) 平成10年度既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査.
- 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	高久 正昭
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	篠田 和俊

有害性評価報告書外部レビュアー一覧

環境中の生物への影響

青山 勲 岡山大学資源生物科学研究所

ヒト健康への影響

津田 洋幸 国立がんセンター研究所化学療法部

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会・審査部会
第17回安全評価管理小委員会審議了承

2005年1月 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加

2005年2月 Ver.1.1 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第21回安全評価管理小委員会再審議了承