

# リスク評価書(案)

## (有害性評価部分)

### アクロレイン

### (acrylaldehyde)

#### 目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	9
別添2 有害性評価書	13

1 1 物理化学的性質

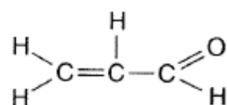
2 (1)化学物質の基本情報 (ICSC 2001) (IARC 1995)

3 名 称：アクロレイン

4 別 名：プロパ-2-エナール、プロペナール、プロペンアルデヒド、2-プロペン-1-オン、  
5 プロペン-3-オン、2-プロペナール、アクリルアルデヒド、2-Propen-1-al

6 化学式：CH<sub>2</sub>=CHCHO

7 構造式：



8 分子 量：56.06

9 CAS 番号：107-02-8

10 労働安全衛生法施行令別表 9 (名称等を表示又は通知すべき危険物及び有害物) 第 8 号

11

12 (2) 物理化学的性状 (ICSC 2001) (AEGLs 2010)

外観：刺激臭のある、黄色～無色の液体。 引火点 (C.C.)：-26°C

比重 (水=1)：0.8

発火点：234°C

沸点：53°C

爆発限界 (空気中)：2.8-31 vol%

蒸気圧：29 kPa (20°C)

溶解性 (水)：20 g/100 mL (20°C)

蒸気密度 (空気=1)：1.9

オクタノール/水分配係数 log Pow：0.9

融点：-88°C

換算係数：1 ppm=2.29 mg/m<sup>3</sup> (25°C)

1 mg/m<sup>3</sup>=0.436 ppm (25°C)

嗅覚閾値：<0.1 ppm

13

14 (3)生産・輸入量、使用量、用途(化工日 2020)

15 製造・輸入量：情報なし

16 用途：医薬品 (メチオニンなど)、繊維処理剤、アリルアルコール、グリセリンの原料グルタ  
17 ルアルデヒド、1,2,6-ヘキサントルオール及び 架橋結合剤などの原料となる。コロイ  
18 ド状オスミウム、ロジウム、ルテニウムの製造、溶剤、抽出に用いる。

19 製造業者：ダイセル (自家消費)、大分ケミカル

20 輸入：情報なし

21

22 2 有害性評価の結果(別添 1 及び別添 2 参照)

23 (1)発がん性

24 ○ヒトに対する発がん性が疑われる。

25 根拠： ヒトでの知見は発がん性を評価するには不適切とされているが、ラット及びマ  
26 ウスを用いた吸入ばく露による試験(JBRC 2016)で腫瘍の発生が認められ、十分な  
27 証拠がある。IARCはグループ3、DFG MAKは3B、ACGIH は A4に分類している  
28 が、JBRC の試験結果は反映されていない。

29

- 30 (各評価区分)
- 31 IARC : グループ 3 (IARC 1995)
- 32 根拠 : ヒト及び実験動物において発がん性を示す十分なデータはない。
- 33 産衛学会 : 情報なし (産衛 2018)
- 34 EU CLP : 情報なし (EU CLP) (2019/06/05 検索)
- 35 NTP RoC 14<sup>th</sup> : 情報なし (NTP 2016)
- 36 MAK : 3B (MAK 2001)
- 37 ACGIH : A4 (ACGIH 2001)
- 38 US EPA : I (Data are Inadequate for an Assessment of Human Carcinogenic Potential) (IRIS
- 39 2003)
- 40 JBRC : ラットとマウスを用いたがん性試験で発がん性あり (JBRC 2016a; JBRC 2016b)
- 41
- 42 閾値の有無 : 判断できない
- 43 根拠 : 「遺伝毒性」の判断を根拠とする。
- 44
- 45 発がんの定量的リスク評価 :
- 46
- 47 閾値なしの場合
- 48 調査した範囲でユニットリスクに関する報告なし
- 49
- 50 閾値ありの場合
- 51 NOAEL = 0.4 ppm (0.92 mg/m<sup>3</sup>)
- 52 根拠 : F344 ラットに 0、0.1、0.5、2 ppm の濃度で吸入発がん性試験を実施し
- 53 た結果、2 ppm 群の雌雄で鼻腔の扁平上皮癌の発生が認められ、雌ではさ
- 54 らに鼻腔の横紋筋腫の発生が認められた。さらに、B6D2F1 マウスに 0、
- 55 0.1、0.4、1.6 ppm の濃度で吸入発がん性試験を実施した結果、雌の 1.6 ppm
- 56 群で鼻腔の腺腫が誘発された。0.4 ppm ではばく露に関連する発がん性は
- 57 認められなかった。
- 58
- 59 不確実性係数 UF = 100
- 60 根拠 : 種差 (10) がんの重大性 (10)
- 61 評価レベル = 0.003 ppm (0.007 mg/m<sup>3</sup>)
- 62 計算式 :  $0.4 \times 6/8 \times 1/100 = 0.003$
- 63
- 64 (2)発がん性以外の有害性
- 65 ○急性毒性
- 66 致死性
- 67 ラット
- 68 吸入 : LC50 = 375 ppm (10 分間)
- 69 131 ppm (30 分間)

70 8 ppm (4 時間)  
 71 経口 : LD50 = 42~46 mg/kg 体重  
 72 経皮 : LD50 = -

73  
 74 マウス  
 75 吸入 : LC50 = 873 ppm (1 分間)  
 76 175 ppm (10 分間)  
 77 2,019 ppm (13 分間)  
 78 2,282 ppm (13.4 分間)  
 79 10.5ppm (6 時間)  
 80 66 ppm (6 時間)  
 81 経口 : LD50 = 13.9~28 mg/kg 体重  
 82 経皮 : LD50 = -

83  
 84 ウサギ  
 85 吸入 : LC50 = 25.4 ppm (6 時間)  
 86 経口 : LD50 = 7 mg/kg 体重  
 87 26 mg/kg 体重  
 88 経皮 : LD50 = 526 mg/kg 体重  
 89  
 90

91 健康影響

- 92 ・ ラットに対し 11.2 mg/kg の経口投与で、反射低下、昏睡、無関心、振戦、呼吸
- 93 困難が認められた。
- 94 ・ ラットに対し、25 mg/kg 体重の経口投与で、肝細胞の変性や胃の炎症が認めら
- 95 れた。
- 96 ・ マウスに対し 2,282 ppm の吸入ばく露で、肺コンプライアンスの減少、一回換
- 97 気量の減少、呼吸数の減少が認められた。
- 98 ・ マウスに対し、0、0.3、3.0 ppm の全身ばく露試験 (3 時間)で、0.3 ppm 以上に
- 99 心臓ドップラー検査による心臓パフォーマンスの低下、3.0 ppm では心エコー検
- 100 査による同期不全が認められた。
- 101 ・ ウサギ、モルモット、ハムスターに対し、0.91~489 ppm の吸入ばく露で、気
- 102 管支及び気管の上皮剥離、水腫、炎症、うっ血、出血、壊死が認められた。
- 103 ・ モルモットに対し、0.31 及び 0.39 ppm の吸入ばく露試験 (2 時間)で、呼吸数
- 104 の減少と一回換気量の増加を伴う総呼吸流量抵抗の増加が認められた。
- 105 ・ モルモットに対し、17 ppm の吸入ばく露試験 (1 時間)で、一回換気量の減少、
- 106 呼吸数減少が認められた。

107  
 108 ○皮膚刺激性/腐食性：あり

109 根拠：ウサギの皮膚に対し原液は腐食性を示し、1%希釈液も重度の刺激性を示した。

110  
 111 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり  
 112 根拠：ウサギの眼に対し原液は腐食性を示し、1%希釈液も重度の刺激性を示した。

113  
 114 ○皮膚感作性：判断できない  
 115 根拠：雌モルモットを用いた Maximization test において皮膚感作性は認められなかった  
 116 が、試験計画及び結果が限られており感作を判断するには不十分である。

117  
 118 ○呼吸器感作性：判断できない

119  
 120 ○反復投与毒性(生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載)

121 NOAEL = 0.1 ppm (0.229 mg/m<sup>3</sup>)  
 122 根拠： B6D2F1 マウスに 0、0.1、0.4、1.6 ppm の濃度 (6 時間/日、5 日間/週)で実  
 123 施した発がん性試験において、雌雄の 1.6 ppm 群で体重増加量と摂餌量の低  
 124 下が認められた。病理組織学的検査の結果、雌の 1.6 ppm 群で鼻腔に腺腫の  
 125 発生増加が認められた。又、腫瘍の前段階と考えられる呼吸上皮の過形成の発  
 126 生増加が 0.4 ppm 以上の群にみられた。雄では、鼻腔に腫瘍の前段階と考  
 127 られる呼吸上皮や移行上皮の過形成の発生増加が 1.6 ppm 群にみられたが、  
 128 腫瘍の発生増加には至らなかった。非腫瘍性病変としては、雌雄とも鼻腔の呼  
 129 吸上皮 (炎症、再生、過形成、扁平上皮化生、エオジン好性変化、移行上皮の  
 130 過形成)、嗅上皮 (呼吸上皮化生、萎縮)、固有層の腺 (呼吸上皮化生)、鼻腔内  
 131 (滲出液貯留)及び甲介 (癒着、萎縮)にばく露の影響がみられ、又、少数ではあ  
 132 るが中隔欠損もみられた。これらの影響がみられた濃度は、雄ではいずれも 1.6  
 133 ppm、雌では呼吸上皮の炎症と過形成は 0.4 ppm 以上、その他の病変は 1.6  
 134 ppm であった。従って、無毒性量は、鼻腔への影響をエンドポイントとして  
 135 0.1 ppm と判断された。

136  
 137 不確実係数 UF = 10  
 138 根拠：種差 (10)  
 139 評価レベル = 0.0075 ppm (0.017 mg/m<sup>3</sup>)  
 140 計算式：  $0.1 \times 6/8 \times 1/10 = 0.0075$

141  
 142 ○生殖毒性：判断できない  
 143 根拠： ヒトに対する影響の情報はなく、動物を用いた吸入ばく露による試験は少な  
 144 い。又、経口投与による児動物や胎児への影響がみられているが、重篤な母体毒  
 145 性もあることから、生殖毒性は判断できない。

146  
 147 (参考)  
 148 ・ ラット (系統不明)に 0、1.0、3.0、6.0 mg/kg 体重/日の用量で反復経口投与  
 149 し、2 世代繁殖毒性試験を実施した。その結果、3.0 mg/kg/日以上で P 世代動物

150 の死亡と体重減少、腺胃粘膜のびらん、前胃粘膜の過形成/角化亢進が認められ、  
 151 6.0 mg/kg/日群で F1 新生児の体重低下が認められた。

152

153 ○遺伝毒性：判断できない

154 根拠： *In vitro* の復帰突然変異試験、染色体異常試験、*in vivo* のショウジョウバエの  
 155 試験では陽性結果も存在するが、げっ歯類を用いた *in vivo* の染色体異常試験及  
 156 び優性致死試験等は陰性である。

157

158 生殖細胞変異原性：判断できない

159 生殖細胞の突然変異を示唆する直接の情報がない。マウスの優性致死試験で腹  
 160 腔内投与されたアクロレインは妊娠、着床、あるいは胎仔死亡数に影響しなかった。

161

162 ○神経毒性：判断できない

163

164 (3)許容濃度等

165 ACGIH：TLV-Ceiling 0.1 ppm (0.23 mg/m<sup>3</sup>) (1998：設定年)、Skin(1998：設定年) (ACGIH  
 166 2001)

167 根拠： 眼、粘膜、気道への激しい刺激と肺水腫の発生の可能性を最小限にすること  
 168 を目的として、アクロレインへの職業ばく露について天井値0.1 ppm (0.23  
 169 mg/m<sup>3</sup>)を推奨する。この値は、実験動物を用いた90日間反復吸入毒性のLOAEL  
 170 (0.22 ppm)、マウスRD50との相関、ヒト粘膜刺激が0.25 ppmの低濃度で発生す  
 171 るという事実、及び急速に作用する刺激物質に天井値を割り当てるというTLV  
 172 委員会の慣例に基づいている。Skin表記は、ウサギによる限定的な皮膚吸収試  
 173 験におけるLD50値が 560 mg/kgとの報告に基づいている。アクロレイン自体の  
 174 発がん性は十分に評価されておらず、ヒトのデータはないが、アクロレインの  
 175 代謝物であるグリシドアルデヒドは発がん性があると考えられている。アクロ  
 176 レインは発がん性A4に分類され、ヒトに対する発がん性物質として分類されな  
 177 い。SEN表記を推奨するに十分なデータはない。

178

179 <備考>

180 ・ ACGIHは、1963-1997年はTLV-TWA 0.1 ppm、1976-1997年はTLV-STEL 0.3 ppmとしてい  
 181 たが、1998年に現在のTLV-Ceiling 0.1 ppmに変更した。発がん性についてはJBRC  
 182 (2016)のラット及びマウスによる発がん性試験結果は反映されていない。

183

184 日本産業衛生学会：0.1 ppm (0.23 mg/m<sup>3</sup>) (1973：提案年) (産業医学 1972)

185 根拠： ACGIHの許容濃度0.1 ppmが最も厳しく設定されており、「全ばく露個体に対して  
 186 刺激を最小限度にするに十分低い濃度」であると述べられていることから、わが  
 187 国においてもこの値を採択することは妥当であると考ええる。

188 <備考>

189 ・ 1973年提案時のACGIH許容濃度はTLV-TWA 0.1 ppmであった。

190  
 191 DFG MAK：設定なし (MAK 2018)  
 192 NIOSH REL：TWA 0.1 ppm (0.25 mg/m<sup>3</sup>)、ST 0.3 ppm (0.8 mg/m<sup>3</sup>) (NIOSH 2018)  
 193 OSHA PEL：0.1 ppm (0.25 mg/m<sup>3</sup>) (OSHA 2018)  
 194 UK WEL：8-hr TWA 0.02 ppm (0.05 mg/m<sup>3</sup>)、Short-term exposure limit (15-minute) 0.05  
 195 ppm (0.12 mg/m<sup>3</sup>) (UK/HSE 2018)  
 196 OARS WEEL：設定なし(OARS) (2019/06/19検索)

197  
 198  
 199 (4)評価値

200 ○一次評価値：

201 ① TWA 等に対応した一次評価値 なし

202 ② Ceiling 等に対応した一次評価値 0.003ppm (0.00687 mg/m<sup>3</sup>)

203 根拠： ヒトに対する発がん性が疑われるが、遺伝毒性は判断できない。ユニット  
 204 リスクに関する情報はなく生涯過剰発がん 1×10<sup>-4</sup> レベルに相当するばく  
 205 露濃度が設定できない。閾値ありとして動物試験から導き出された無毒性  
 206 量 (NOAEL) から不確実係数を考慮して算定した評価レベルは 0.003 ppm  
 207 となった。

208 このため、二次評価としてACGIHのTLV-Ceilingを採用する場合は、一次評  
 209 価値は0.003ppm (0.00687 mg/m<sup>3</sup>) となるが、UK WELのTWAを採用した場  
 210 合には、この値が二次評価値の十分の一以上であるため一次評価値はなし  
 211 とする。

212  
 213 ※一次評価値： 労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合に、  
 214 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する  
 215 濃度。

216  
 217 ○二次評価値：

218 ① TWA 等 0.02 ppm (0.05 mg/m<sup>3</sup>)

219 根拠： ACGIH の TLV-TWA は以前存在したが現在は TLV-Ceiling に変更となっ  
 220 ていること、日本産業衛生学会の許容濃度は現在存在していない TLV-TWA  
 221 を前提とした数値であることを踏まえ、UK WEL の TWA である 0.02 ppm  
 222 を採用した。

223 ② Ceiling 等 0.1ppm(0.229 mg/m<sup>3</sup>)

224 根拠： ACGIH の TLV-Ceiling を採用した。

225  
 226 ※二次評価値： 労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合  
 227 にも、当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはない  
 228 であろうと推測される濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要  
 229 「リスク評価の手法」に基づき、原則として日本産業衛生学会の許容

230 濃度又は ACGIH のばく露限界値を採用している。  
231  
232



有害性総合評価表

物質名：アクロレイン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p>ラット</p> <p>吸入：LC<sub>50</sub> = 375 ppm (10 分間) 131 ppm (30 分間) 8 ppm (4 時間)</p> <p>経口：LD<sub>50</sub> = 42~46 mg/kg 体重</p> <p>経皮：LD<sub>50</sub> = -</p> <p>マウス</p> <p>吸入：LC<sub>50</sub> = 873 ppm (1 分間) 175 ppm (10 分間) 2,019 ppm (13 分間) 2,282 ppm (13.4 分間) 10.5ppm (6 時間) 66 ppm (6 時間) 875 ppm (1 分間)</p> <p>経口：LD<sub>50</sub> = 13.9~28 mg/kg 体重</p> <p>経皮：LD<sub>50</sub> = -</p> <p>ウサギ</p> <p>吸入：LC<sub>50</sub> = 25.4 ppm (6 時間)</p> <p>経口：LD<sub>50</sub> = 7 mg/kg 体重 26 mg/kg 体重</p> <p>経皮：LD<sub>50</sub> = 526 mg/kg 体重 160 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ラットに対し 11.2 mg/kg の経口投与で、反射低下、昏睡、無関心、振戦、呼吸困難が認められた。</li> <li>・ラットに対し、25 mg/kg 体重の経口投与で、肝細胞の変性や胃の炎症が認められた。</li> <li>・マウスに対し 2,282 ppm の吸入ばく露で、肺コンプライアンスの減少、一回換気量の減少、呼吸数の減少が認められた。</li> <li>・マウスに対し、0、0.3、3.0 ppm の全身ばく露試験 (3 時間)で、0.3 ppm 以上</li> </ul>

有害性の種類	評価結果
	<p>に心臓ドップラー検査による心臓パフォーマンスの低下、3.0 ppm では心エコー検査による同期不全が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ウサギ、モルモット、ハムスターに対し、0.91～489 ppm の吸入ばく露で、気管支及び気管の上皮剥離、水腫、炎症、うっ血、出血、壊死が認められた。</li> <li>モルモットに対し、0.31 及び 0.39 ppm の吸入ばく露試験 (2 時間) で、呼吸数の減少と一回換気量の増加を伴う総呼吸流量抵抗の増加が認められた。</li> <li>モルモットに対し、17 ppm の吸入ばく露試験 (1 時間) で、一回換気量の減少、呼吸数減少が認められた。</li> </ul>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ウサギの皮膚及び眼に対し原液は腐食性を示し、1%希釈液も重度の刺激性を示した。</li> </ul>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：なし 呼吸器感作性：判断できない</p>
エ 反復投与毒性 (生殖毒性/ 遺伝毒性/発がん性/神経毒性 は別途記載)	<p>NOAEL= 0.1 ppm (0.229 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：B6D2F1 マウスに 0、0.1、0.4、1.6 ppm の濃度 (6 時間/日、5 日間/週) で実施した発がん性試験において、雌雄の 1.6 ppm 群で体重増加量と摂餌量の低下が認められた。病理組織学的検査の結果、雌の 1.6 ppm 群で鼻腔に腺腫の発生増加が認められた。又、腫瘍の前段階と考えられる呼吸上皮の過形成の発生増加が 0.4 ppm 以上の群にみられた。雄では、鼻腔に腫瘍の前段階と考えられる呼吸上皮や移行上皮の過形成の発生増加が 1.6 ppm 群にみられたが、腫瘍の発生増加には至らなかった。非腫瘍性病変としては、雌雄とも鼻腔の呼吸上皮 (炎症、再生、過形成、扁平上皮化生、エオジン好性変化、移行上皮の過形成)、嗅上皮 (呼吸上皮化生、萎縮)、固有層の腺 (呼吸上皮化生)、鼻腔内 (滲出液貯留) 及び甲介 (癒着、萎縮) にばく露の影響がみられ、又、少数ではあるが中隔欠損もみられた。これらの影響がみられた濃度は、雄ではいずれも 1.6 ppm、雌では呼吸上皮の炎症と過形成は 0.4 ppm 以上、その他の病変は 1.6 ppm であった。従って、無毒性量は、鼻腔への影響をエンドポイントとして 0.1 ppm と判断された。</p> <p>不確実係数 UF = 10 根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 0.0075 ppm (0.017 mg/m<sup>3</sup>) 計算式：0.1×6/8×1/10=0.0075</p>

有害性の種類	評価結果
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：ヒトに対する影響の情報はなく、動物を用いた吸入ばく露による試験は少ない。又、経口投与による児動物や胎児への影響がみられているが、重篤な母体毒性もあることから、生殖毒性は判断できない。</p> <p>&lt;参考&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ラット (系統不明)に 0、1.0、3.0、6.0 mg/kg 体重/日の用量で反復経口投与し、2 世代繁殖毒性試験を実施した。その結果、3.0 mg/kg/日以上で P 世代動物の死亡と体重減少、腺胃粘膜のびらん、前胃粘膜の過形成/角化亢進が認められ、6.0 mg/kg/日群で F1 新生児の体重低下が認められた。</li> </ul>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：<i>In vitro</i> の復帰突然変異試験、染色体異常試験、<i>in vivo</i> のショウジョウバエの試験では陽性結果も存在するが、げっ歯類を用いた <i>in vivo</i> の染色体異常試験及び優性致死試験等は陰性である。</p> <p>生殖細胞変異原性：生殖細胞の突然変異を示唆する直接の情報がない。マウスの優性致死試験で腹腔内投与されたアクロレインは妊娠、着床、あるいは胎児死亡数に影響しなかった。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる。</p> <p>根拠：F344 ラットに 0、0.1、0.5、2 ppm の濃度で吸入発がん性試験を実施した結果、2 ppm 群の雌雄で鼻腔の扁平上皮癌の発生が認められ、雌ではさらに鼻腔の横紋筋腫の発生が認められた。</p> <p>さらに、B6D2F1 マウスに 0、0.1、0.4、1.6 ppm の濃度で吸入発がん性試験を実施した結果、雌の 1.6 ppm 群で鼻腔の腺腫が誘発された。</p> <p>閾値の有無：判断できない</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p>閾値ありの場合</p> <p>NOAEL = 0.4 ppm (0.92 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：0.4 ppm ではばく露に関連する発がん性は認められなかった。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10) がんの重大性 (10)</p> <p>評価レベル = 0.003 ppm (0.007 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：0.4×6/8×1/100 = 0.003</p>

有害性の種類	評価結果
ク 神経毒性	神経毒性：判断できない
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH：TLV-Ceiling 0.1 ppm (0.23 mg/m<sup>3</sup>) (1998：設定年)、Skin (1998：設定年) (ACGIH 2001)</p> <p>根拠：眼、粘膜、気道への激しい刺激と肺水腫の発生の可能性を最小限にすることを目的として、アクロレインへの職業ばく露について天井値 0.1 ppm (0.23 mg/m<sup>3</sup>)を推奨する。この値は、実験動物を用いた 90 日間反復吸入毒性の LOAEL (0.22 ppm)、マウス RD<sub>50</sub> との相関、ヒト粘膜刺激が 0.25 ppm の低濃度で発生するという事実、及び急速に作用する刺激物質に天井値を割り当てるという TLV 委員会の慣例に基づいている。Skin 表記は、ウサギによる限定的な皮膚吸収試験における LD<sub>50</sub> 値が 560 mg/kg との報告に基づいている。アクロレイン自体の発がん性は十分に評価されておらず、ヒトのデータはないが、アクロレインの代謝物であるグリシドアルデヒドは発がん性があると考えられている。アクロレインは発がん性 A4 に分類され、ヒトに対する発がん性物質として分類されない。SEN 表記を推奨するに十分なデータはない。</p> <p>&lt;備考&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ACGIH は、1963-1997 年は TLV-TWA 0.1 ppm、1976-1997 年は TLV-STEL 0.3 ppm としていたが、1998 年に現在の TLV-Ceiling 0.1 ppm に変更した。発がん性については JBRC (2016) のラット及びマウスによる発がん性試験結果は反映されていない。</li> </ul> <p>日本産業衛生学会：0.1 ppm (0.23 mg/m<sup>3</sup>) (1973：提案年) (産業医学 1972)</p> <p>根拠：ACGIH の許容濃度 0.1 ppm が最も厳しく設定されており、「全ばく露個体に対して刺激を最小限度にするに十分低い濃度」であると述べられていることから、わが国においてもこの値を採択することは妥当であると考えられる。</p> <p>&lt;備考&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1973 年提案時の ACGIH 許容濃度は TLV-TWA 0.1 ppm であった。</li> </ul> <p>DFG MAK：設定なし (MAK 2018)</p> <p>NIOSH REL：TWA 0.1 ppm (0.25 mg/m<sup>3</sup>)、ST 0.3 ppm (0.8 mg/m<sup>3</sup>) (NIOSH 2018)</p> <p>OSHA PEL：0.1 ppm (0.25 mg/m<sup>3</sup>) (OSHA 2018)</p> <p>UK WEL：8-hr TWA 0.02 ppm (0.05 mg/m<sup>3</sup>)、Short-term exposure limit (15-minute) 0.05 ppm (0.12 mg/m<sup>3</sup>) (UK/HSE 2018)</p> <p>OARS WEEL：設定なし (OARS) (2019/06/19 検索)</p>

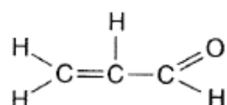
有害性評価書(案)

235  
236  
237  
238  
239  
240  
241  
242  
243  
244  
245  
246  
247  
248  
249  
250  
251  
252  
253  
254  
255  
256  
257  
258  
259  
260  
261  
262  
263

物質名：アクロレイン

1. 化学物質の同定情報 (NITE CHRIP 2020) (J-GLOBAL) (ICSC 2001)

名称：アクロレイン  
別名：プロパ-2-エナール、プロペナール、プロペンアルデヒド、2-プロペン-1-オン、プロペン-3-オン、2-プロペナール、アクリルアルデヒド、2-Propen-1-al  
化学式：CH<sub>2</sub>=CHCHO  
構造式：



分子量：56.06  
CAS 番号：107-02-8  
労働安全衛生法施行令別表 9 (名称等を表示又は通知すべき危険物及び有害物) 第 8 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理化学的性状 (ICSC 2001) (AEGLs 2010)

外観：刺激臭のある、黄色～無色の液体。	引火点 (C.C.)：-26°C
比重 (水=1)：0.8	発火点：234°C
沸点：53°C	爆発限界 (空気中)：2.8-31 vol%
蒸気圧：29 kPa (20°C)	溶解性 (水)：20 g/100 mL (20°C)
蒸気密度 (空気=1)：1.9	オクタノール/水分配係数 log Pow：0.9
融点：-88°C	換算係数：1 ppm=2.29 mg/m <sup>3</sup> (25°C)
	1 mg/m <sup>3</sup> =0.436 ppm (25°C)

嗅覚閾値：<0.1 ppm

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2001)

- ア 火災危険性：引火性が高い。塩基、酸又は強力な酸化剤と接触すると、火災の危険性がある。
- イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は、爆発性である。塩基、酸又は強力な酸化剤と接触すると、爆発の危険性がある。
- ウ 物理的危険性：蒸気は空気より重く、地面に沿って移動して、遠距離発火の可能性が有る。
- エ 化学的危険性：爆発性過酸化物を生成することがある。重合することがある。火災又は爆発の危険を生じる。加熱すると、分解する。加熱すると、有毒なフュームを生じる。強酸、強塩基及び強酸化剤と反応する。火災や爆発の危険を生じる。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2020)

264 製造・輸入量：情報なし  
 265 用途：医薬品（メチオニンなど）、繊維処理剤、アリルアルコール、グリセリンの原料グルタル  
 266 アルデヒド、1,2,6-ヘキサントルオール及び 架橋結合剤などの原料となる。コロイド状  
 267 オスミウム、ロジウム、ルテニウムの製造、溶剤、抽出に用いる。  
 268 製造業者：ダイセル（自家消費）、大分ケミカル  
 269 輸入：情報なし  
 270

#### 271 4. 健康影響

##### 272 【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

##### 273 吸収

- 274 ・アクロレインは高い反応性があるため、吸入後の所見は、気道などの初期接触部位に限定  
 275 される。吸入したアクロレインは大部分、ばく露部位に滞り、速やかにかつ非可逆的に遊  
 276 離タンパク質及び非タンパク質系のスルフヒドリル基（大部分はグルタチオン）に結合す  
 277 る。イヌ、ラット、フェレットを用いた動態試験では、吸入ばく露したアクロレインの全  
 278 身循環への移行は少ないとされている。経口又は皮膚ばく露後のアクロレインの吸収は、  
 279 定量的あるいは定性的に確認されていないが、動物の尿中プロフィールよりおもな代謝経  
 280 路にはグルタチオン抱合及びN-アセチルシステイン化が関わっている(WHO IPCS  
 281 2002)。
- 282 ・アクロレインの作用の多くは、スルフヒドリル基との反応によって引き起こされる。アク  
 283 ロレインは、2-アルケナール（クロトンアルデヒド、ペンテナール、ヘキセナールを含む）  
 284 の中で最も毒性が高く、スルフヒドリル基に対する反応性が最も大きい。細胞構成タンパ  
 285 クのスルフヒドリル基が不活性化することにより、中間代謝の破綻、細胞の成長や分裂の  
 286 阻害、さらに細胞死をもたらす可能性がある。アクロレインの呼吸器刺激性は、鼻粘膜の  
 287 受容体タンパク質のスルフヒドリル基に対する反応性による可能性がある(AEGLs  
 288 2010)。
- 289 ・ヒト肺胞マクロファージを用いた試験系で、アクロレインは用量依存性にアポトーシスと  
 290 ネクローシスを誘導した。低用量ではヘムオキシゲナーゼ-Iが誘導されたが、ストレス蛋  
 291 白 77 の誘導はみられなかった。このことよりアクロレインは用量依存性にストレス反  
 292 応、アポトーシス、ネクローシスを段階的に誘導することが示唆された。又、アクロレイ  
 293 ンばく露により、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及び IL-12 の放出が用量依存性に阻害された。細胞毒性  
 294 とサイトカイン放出の抑制は、アクロレイン誘発性のマウスにおける連鎖球菌と肺炎桿菌  
 295 感染モデル試験における殺菌効果作用に関連する可能性がある (AEGLs 2010)。

##### 297 分布

- 298 ・麻酔下の雑種犬に 172~258 ppm (394~591 mg/m<sup>3</sup>)を 1~3 分間吸入ばく露した。その結  
 299 果、呼吸数に関係なく吸入されたアクロレインのうち 80~85%が気道で吸収された。吸入  
 300 されたうち約 20%は下部気道に到達した。下部気道のみのはく露では、65~70%が濃度非  
 301 依存性に吸収され、これは呼吸数に反比例して変化した (AEGLs 2010)。
- 302 ・ラットに[<sup>14</sup>C]-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。その結果、放  
 303 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。又、2 mg/kg

304 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  
 305 なかった。2 mg/kg の用量で静脈内投与した。その結果、血液成分 (詳細不明)との結合が  
 306 示された (EU RAR 2001)。

307

308 代謝

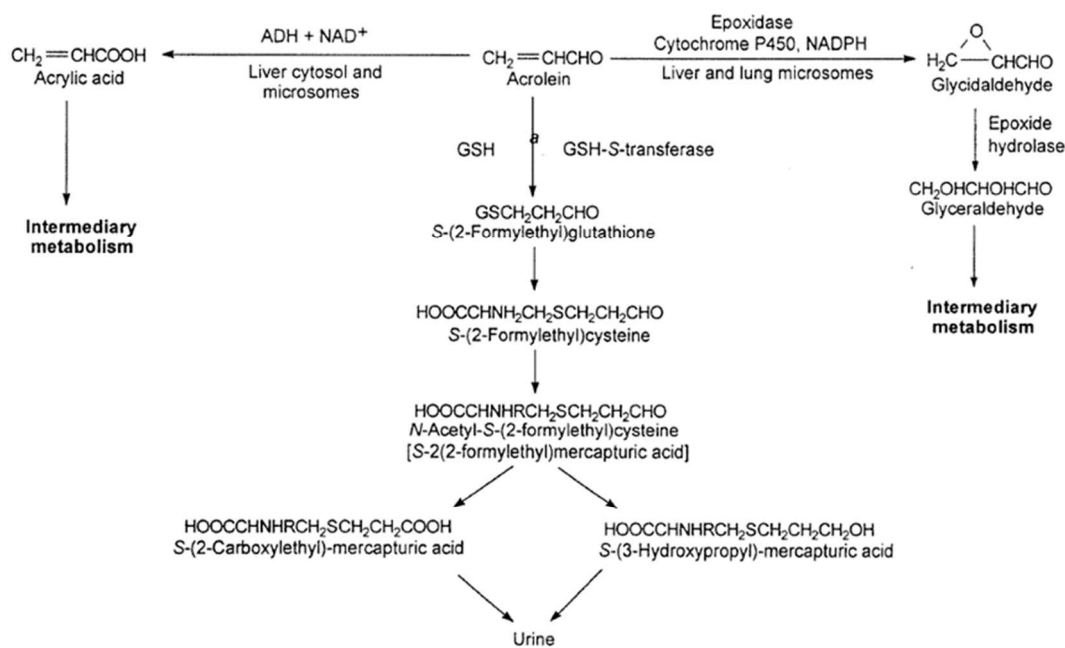
- 309 ・アクロレインはグルタチオンなどのチオール類と速やかに反応し、グルタチオンとの抱合  
 310 反応が代謝経路での律速段階であるとされる (IARC 1995; EU RAR 2001)。
- 311 ・尿中代謝物から判断すると、アクロレインの主な代謝経路はグルタチオン抱合とそれに続  
 312 く *N*-アセチルシステイン化合物への変換と考えられている (WHO IPCS 2002)。
- 313 ・ラットに 0.1~5.1 ppm (0.23~11.7 mg/m<sup>3</sup>)を吸入ばく露した。その結果、気道粘膜では還元  
 314 型グルタチオン量に用量依存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つ  
 315 た (EU RAR 2001)。
- 316 ・*In vitro* 代謝試験において、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  
 317 セルアルデヒドに分解される。ラット肝臓サイトゾル又はミクロソーム中で NAD<sup>+</sup>又は  
 318 NADP<sup>+</sup>存在下で反応させた結果、アクリル酸が生成した。別の試験系では、ラット肝臓ミ  
 319 トコンドリア又はサイトゾルにおいてアルデヒド脱水素酵素によるアクロレインからアク  
 320 リル酸への生成に関する証拠は認められなかったが、アクロレインがこれらの酵素の強力  
 321 な阻害剤であることは、アクロレインの GSH 抱合体が基質であることを示唆している。  
 322 又、チトクロム P-450 エポキシダーゼによってアクロレインからエポキシドグリシドアル  
 323 デヒドが生成され、その後、エポキシドヒドロラーゼの作用を受けてグリセルアルデヒド  
 324 が形成される。*In vitro* では、アクリル酸とグリセルアルデヒドは通常どおり代謝される。  
 325 ただし、生体内ではアクロレインは GSH と効率的に結合することから、*in vivo* でこの経路  
 326 が意義を持つ可能性は低い (IARC 1995; EU RAR 2001)。

327

328 排泄

- 329 ・ラットに経口、皮下、吸入ばく露した。その結果、尿中代謝物として S-(2-カルボキシルエ  
 330 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い  
 331 る。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  
 332 た。その結果、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  
 333 シプロピル)メルカプツール酸として排泄された (EU RAR 2001)。
- 334 ・ラットに 10、18.3、33.6、55.0 ppm を 1 時間吸入ばく露した。その結果、ばく露後 24 時間  
 335 以内に、各々、吸収量の 10.9、13.3、16.7 及び 21.5%が S-(2-カルボキシルエチル)メルカ  
 336 プツール酸及び S-(3-ヒドロキシプロピル)メルカプツール酸の合計として排泄された (EU  
 337 RAR 2001)。
- 338 ・アクロレインの動物における代謝経路を下図に示す。

Figure 1. Possible metabolic pathways of acrolein



Modified from Draminski *et al.* (1983)  
 GSH, glutathione or glutamylcysteinylglycine; ADH, aldehyde dehydrogenase; R, COCH,  
 \* A spontaneous reaction occurs rapidly

図 アクロレインの代謝経路 (IARC 1995 より)

339 (1) 実験動物に対する毒性

340 ア 急性毒性

341 致死性

342 ・実験動物に対するアクロレインの急性毒性試験結果を以下にまとめる (WHO IPCS 1992;  
 343 EU RAR 2001; IRIS 2003; AEGLs 2010;RETECS 2018)。

	ラット	マウス	ウサギ	その他
吸入、 LC <sub>50</sub>	375 ppm (10 分間) 131 ppm (30 分間) 8 ppm (4 時間)	873 ppm (1 分間) 175 ppm (10 分間) 2,019 ppm (13 分 間) 2,282 ppm (13.4 分 間) 10.5 ppm (6 時間) 66 ppm (6 時間)	25.4 ppm (6 時間)	ハムスター 25.4 ppm (4 時間) ネコ 870 ppm (2.5 時間) 650 ppm (2.25 時 間) 600 ppm (8 時間) イヌ 150 ppm (30 分間) モルモット 10.5 ppm (6 時間)
経口、 LD <sub>50</sub>	42~46 mg/kg 体 重	13.9~28 mg/kg 体 重	7 mg/kg 体重 26 mg/kg 体重	



	ラット	マウス	ウサギ	その他
経皮、LD <sub>50</sub>			164 mg/kg 体重 <sup>a</sup> 238 mg/kg 体重 <sup>b</sup> 200 mg/kg 体重 <sup>c</sup> 526 mg/kg 体重 <sup>d</sup> 335 mg/kg 体重 <sup>e</sup> 1,022 mg/kg 体重 <sup>f</sup> 160 mg/kg 体重	

a: mineral spirits (石油系炭化水素の混合溶剤)に 20%で溶解

b: mineral spirits (石油系炭化水素の混合溶剤)に 10%で溶解

c: 条件不明

d: 原液

e: 20%水溶液

f: 10%水溶液

344 健康影響

345 ・麻酔下のラットに対し 4.4~2,183 ppm (10~5,000 mg/m<sup>3</sup>)の吸入ばく露 (1分)で血圧が上  
346 昇した。又、心拍数は 21.8~218 ppm では増加したが、1,092~2,183 ppm では減少した  
347 (WHO IPCS 1992; IRIS 2003)。

348 ・雄の F344 ラットに対し、25 mg/kg 体重の経口投与で、肝細胞の微小空胞を伴う好酸性  
349 変性、胃 (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  
350 局性出血、水腫、多形核白血球の浸潤が認められた。又、6 mg/kg の腹腔内投与で 膀胱  
351 粘膜の限局性単純過形成が認められた (IRIS 2003)。

352 ・マウスに対し 2,282 ppm (5,225 mg/m<sup>3</sup>)の吸入ばく露 (13、24、27分)で、肺コンプライア  
353 ンスの低下、一回換気量の減少、呼吸数の減少が認められた (IRIS 2003)。

354 ・雄の C57BL/6J マウスに対し、0、0.3、3.0 ppm の全身ばく露試験 (3時間)で、0.3 ppm 以  
355 上にパルスドプラ心エコー法による心機能の低下、3.0 ppm ではスペックルトラッキング  
356 心エコー法による同期不全が認められた (Thompson et al. 2017)。

357 ・ウサギ、モルモット、ハムスターに対し、0.91~489 ppm (2.08~1,120 mg/m<sup>3</sup>)の吸入ばく  
358 露で、気管支及び気管の上皮剥離、水腫、炎症、うっ血、出血、壊死が認められた  
359 (IRIS 2003)。

360 ・モルモットに対し、0.31 及び 0.39 ppm (0.7 及び 0.9 mg/m<sup>3</sup>)の吸入ばく露試験 (2時間)  
361 で、呼吸数の減少と一回換気量の増加を伴う総呼吸流量抵抗の増加が認められた (IRIS  
362 2003)。

363 ・モルモットに対し、17 ppm (39 mg/m<sup>3</sup>)の吸入ばく露試験 (1時間)で、一回換気量の減  
364 少、呼吸数減少が認められた (IRIS 2003)。

365 ・*In vitro* 及び *in vivo* の試験系において、アクロレインは心臓にフリーラジカルによるスト  
366 レスを発生させて内皮型一酸化窒素合成酵素のリン酸化、ならびに一酸化窒素の生成を  
367 減少させ、心筋細胞及び血管内皮細胞内の細胞質及び核タンパク質と付加物を形成、血  
368 管れん縮を引き起こす (Henning et al. 2017)。

369

370 イ 刺激性及び腐食性

371 ・ウサギの眼にアクロレインを蒸気として 1.9~2.6 ppm (4.35~5.95 mg/m<sup>3</sup>)の濃度で 4時間  
372 ばく露した。その結果、軽度の結膜の浮腫がみられた。又、0.6 ppm (1.4 mg/m<sup>3</sup>)の濃度で

373 30日間(4時間/日、5日/週)では眼に対する刺激は認められなかった(EU RAR 2001)。  
 374 ・ウサギの皮膚に対し2及び5mgを適用したところ重度の刺激性が認められ、1%溶液で  
 375 も刺激性がみられた。さらに0.05及び1mgを眼に適用したところ重度の刺激性が認め  
 376 られ、1%溶液でも刺激性がみられた(NIOSH 2002)。  
 377 ・ウサギの皮膚及び眼に対し原液は腐食性を示し、1%希釈液も重度の刺激性を示した  
 378 (EU RAR 2001)。

379  
 380 ウ 感作性

381 ・雌モルモットを用いた Maximization test (感作濃度 0.01%及び 2.5%、惹起濃度 0.5%)にお  
 382 いて皮膚感作性は認められなかった(EU RAR 2001; IRIS 2003)。この試験に対し WHO  
 383 は、試験計画及び結果が限られており感作を判断するには不十分としている(WHO  
 384 IPCS 2002)。  
 385 ・雄の C57BL/6 マウスに 1%濃度のオボアルブミン(OVA、30分/日)と 5 ppm のアクロレイ  
 386 ンを 4 時間/日、2 週間(4日間/週)全身ばく露した後、3日間連続で 1%濃度の OVA を 30  
 387 分/日吸入ばく露してアレルギー反応を検査したところ、血清抗 OVA IgG と気管支洗浄液  
 388 中の好中球数が増加した(O'Brien et al. 2016)。

389  
 390 エ 反復投与毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

391 吸入ばく露

392 ・雄の SD ラットに 0、0.21、0.62 ppm (0、0.47、1.41 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて 1 あるいは 3 日間  
 393 (6時間/日)吸入ばく露(鼻部)した。その結果、0.21 ppm 以上で鼻腔の呼吸上皮/移行上皮  
 394 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  
 395 性/BrdU 標識細胞数の増加、0.62 ppm で鼻腔呼吸上皮の非蛋白性スルフヒドリル基の増  
 396 加が認められた。1日ばく露群と比べ3日間ばく露群の DNA 合成は顕著に低下していた  
 397 (EU RAR 2001; IRIS 2003)。  
 398 ・雄の Wistar ラットに 0、0.25、0.67、1.40 ppm (0、0.57、1.53、3.2 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて、3  
 399 日間(6時間/日)吸入ばく露(鼻部)した。その結果、0.25 ppm 以上で鼻腔の呼吸上皮/移  
 400 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  
 401 (EU RAR 2001; IRIS 2003)。  
 402 ・雄の SD ラットに 0、0.1、1.0、3.0 ppm (0、0.23、2.3、6.9 mg/m<sup>3</sup>) の濃度にて 3 週間(6  
 403 時間/日、5日/週)吸入ばく露(条件不明)した。その結果、3.0 ppm で体重増加抑制、脾  
 404 臓重量の減少、鼻甲介呼吸上皮の剥離、びらん、壊死、異形成、扁平上皮化生、並びに  
 405 鼻中隔と底部の粘膜上皮の過形成と異形成が認められたが、肺に異常は認められなかつ  
 406 た。NOAEL は 1.0 ppm であった(EU RAR 2001; IRIS 2003)。  
 407 ・雄の SD ラットに 0、0.17、1.07、2.98 ppm (0、0.4、2.5、6.9 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて、3 週間  
 408 (6時間/日、5日/週)吸入ばく露(状態不明)した。その結果、全ての用量で肺泡マクロフ  
 409 ザージ内の酵素活性の増加が認められた(EU RAR 2001)。  
 410 ・雌雄の SD ラット、Princeton Hartley モルモット、リスザル及びビーグル犬(性別不明)に  
 411 0、0.7 及び 3.7 ppm (0、1.6、8.5 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて、6 週間(8時間/日、5日/週)吸入ばく  
 412 露した。その結果、ラットとモルモットでは 0.7 ppm から慢性肺炎と肺気腫が認めら

- 413 れ、ラットの 3.7 ppm ではさらに体重増加抑制が認められた。サルとイヌでは 0.7 ppm  
 414 から慢性肺炎と肺気腫が認められた。又、3.7 ppm で体重低下、臨床症状として眼の刺  
 415 激と流涎が認められ、サルでは 2/9 例が死亡した。病理組織学的検査で、サルとイヌで  
 416 は気管粘膜の扁平上皮化生と基底細胞過形成、腎臓尿細管上皮の限局性石灰沈着が認め  
 417 られた。サルではさらに壊死性気管炎・気管支炎、イヌでは気管支肺炎が認められた  
 418 (EU RAR 2001; WHO IPCS 2002; IRIS 2003)。
- 419 ・雄ラット (系統不明)に 0、0.01、0.06、0.32 ppm (0、0.03、0.14、0.74 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて  
 420 61 日間吸入ばく露 (条件不明)した。その結果、0.32 ppm で体重増加抑制、血中コリンエ  
 421 ステラーゼ活性の低下、尿中 17-ケトステロイドの増加、副腎のビタミン C の減少が認  
 422 められた (NITE 2006)。
  - 423 ・雄ラット (系統不明)に 0、0.07、0.22、0.66 ppm (0、0.15、0.51、1.52 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて  
 424 24 時間/日、61 日間吸入ばく露した。その結果、0.22 ppm 以上で体重減少、反射異常、  
 425 尿中コプロポルフィリンの減少、血中コリンエステラーゼ活性の低下、気管支の上皮増  
 426 生、好酸球浸潤、0.66 ppm で死亡、気管支炎、細気管支炎、気管支肺炎、心筋炎が認め  
 427 られた (MAK 2001)。
  - 428 ・雌雄の F344 ラットに 0、0.4、1.4、4.0 ppm (0、0.9、3.2、9.2 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて 62 日間  
 429 (6 時間/日、5 日/週) 吸入ばく露した。その結果、0.4 ppm 以上で鼻甲介粘膜下のリンパ  
 430 球集簇、1.4 ppm 以上で肺のコラーゲン (ヒドロキシプロリン量)の増加、細気管支上皮  
 431 の壊死、脱落、肺胞のマクロファージ増加、II型肺胞上皮の過形成、4.0 ppm ではばく露  
 432 開始 10 日後までは体重が低下したが、その後は対照群と同等の体重増加量を示した。  
 433 さらに雄では死亡率の増加、体重増加抑制、肺の重量増加 (DNA とタンパク濃度に変化  
 434 なし)、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、限局性肺  
 435 炎、気管及び気管支周囲リンパ節の水腫などが認められた。同群のばく露期間中の切迫  
 436 殺例では、急性気管支肺炎や粘膜の剥離を伴う気管・気管支・肺胞の水腫が認められた  
 437 (EU RAR 2001; IRIS 2003)。
  - 438 ・雌の SD 由来の食塩誘発高血圧感受性ラット (Dahl)と非感受性ラットにそれぞれ 0、  
 439 0.4、1.4、4.0 ppm (0、0.89、3.21、9.07 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて 61～63 日間 (6 時間/日、5 日/  
 440 週)吸入ばく露した。その結果、4.0 ppm では、感受性ラットはばく露 11 日以内に全例死  
 441 亡したが、非感受性ラットは 3 週までは体重が低下したが、その後はほぼ正常な体重増  
 442 加を示し、ばく露期間中の死亡は 4/10 例であった。非感受性ラットでは肺のヒドロキシ  
 443 プロリン及びエラスチン量の増加、血清 ALP、GOT、GPT 及びりん酸の増加、肺重量  
 444 の増加が認められた。両系統のラットで、肺胞内泡沫細胞集簇、終末気管支粘膜上皮の  
 445 過形成/化生が認められた。一方、死亡/切迫殺された感受性ラットでは、気管支と細気  
 446 管支粘膜上皮の壊死による剥離、水腫、出血及び気管支肺炎が認められた (EU RAR  
 447 2001; WHO IPCS 2002; IRIS 2003)。
  - 448 ・雄の F344 ラットに 0、0.02、0.06、0.2、0.6、1.8 ppm の濃度にて 65 日間 (6 時間/日、5  
 449 日間/週)全身吸入ばく露した。その結果、0.06 ppm 以上で低体重、0.6 ppm 以上で呼吸粘  
 450 膜の過形成、1.8 ppm で嗅上皮の炎症、嗅神経の消失、呼吸上皮の扁平上皮化生が認め  
 451 られた (Dorman et al. 2008)。
  - 452 ・雄の F344 ラットに 0、0.4、1.4、4.0 ppm の濃度にて 62 日間 (6 時間/日、5 日/週)吸入ば

- 453 く露した。その結果、0.4 と 1.4 ppm でフローボリューム曲線の増加、4.0 ppm で死亡、  
 454 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  
 455 アンスの増加、フローボリューム曲線の減少が認められた (EU RAR 2001; WHO IPCS  
 456 2002; IRIS 2003)。
- 457 ・雄の OFA ラットに 0 及び 0.55 ppm (0 及び 1.3 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて、77 日間まで吸入ばく  
 458 露 (条件不明)した。その結果、検体ばく露群で体重増加抑制、くしゃみ、易刺激性、摂  
 459 餌量の低下、血清酸ホスファターゼ活性の増加、肺の重量増加、肝臓の重量減少、肺胞  
 460 マクロファージ減少が認められた (IRIS 2003)。
  - 461 ・SD ラット (雌雄)、Princeton Hartley モルモット (雌雄)、リスザル (雌雄)及びビーグル犬  
 462 (雄)に対し、0、0.22、1.0、1.8 ppm (0、0.5、2.3、4.1 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて 90 日間 (24 時間/  
 463 日、7 日/週)吸入ばく露した。  
 464 ラットでは 1.0 ppm 以上で体重増加抑制がみられ、1.0 ppm ではさらに肝臓の壊死、肺の  
 465 出血、1.8 ppm で肺、肝臓、腎臓、脳、及び心臓に非特異的な炎症が認められた。  
 466 NOAEL は 0.22 ppm であった  
 467 モルモットでは、0.22 ppm 以上で肝臓、肺、腎臓及び心臓の非特異的な炎症、1.0 ppm  
 468 で肺炎、肝臓の壊死、1.8 ppm で肝臓、肺、腎臓、心臓及び脳の非特異的な炎症が認め  
 469 られた。  
 470 リスザルでは、0.22 ppm 以上で肝、肺、腎及び心臓で非特異的な炎症 (寄生虫感染による)  
 471 が認められ、1.0 ppm 以上は閉眼を呈し、1.8 ppm では流涙、流涎、気管の扁平上皮化  
 472 生と基底細胞過形成と脳の非特異的な炎症 (寄生虫感染による)が認められた。  
 473 ビーグル犬では、0.22 ppm で肺気腫とうっ血、細気管支の狭窄、細気管支上皮の分泌亢  
 474 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がみられ、1.0 ppm で流  
 475 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、1.8 ppm  
 476 で流涙、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が認めら  
 477 れた (IRIS 2003)。
  - 478 ・Wistar ラット (雌雄)、Dutch ウサギ (雌雄)及びシリアンハムスター (雌雄)に 0、0.4、  
 479 1.4、4.9 ppm (0、0.9、3.2、11.2 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて 13 週間 (6 時間/日、5 日/週)吸入ばく  
 480 露した。  
 481 ラットでは、0.4 ppm 以上で鼻腔の扁平上皮化生、白血球浸潤、1.4 ppm 以上で体重増  
 482 加抑制、4.9 ppm では死亡率の増加 (50%以上)、尿沈殿物の増加、肺、心臓、腎臓及び  
 483 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  
 484 の炎症がみられた。  
 485 ウサギでは、1.4 ppm 以上で体重増加抑制、4.9 ppm で尿沈殿物の増加、肺の重量増  
 486 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  
 487 支、細気管支及び肺胞の炎症が認められた。  
 488 ハムスターでは、1.4 ppm 以上で鼻腔の扁平上皮化生、白血球浸潤、4.9 ppm で体重増  
 489 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  
 490 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  
 491 管の扁平上皮化生あるいは上皮過形成が認められた (IRIS 2003)。
  - 492 ・雌雄の F344 ラット (10 匹/性/群)に 0、0.1、0.3、1、2、3 ppm の濃度で 13 週間 (6 時間/

493 日、5日間/週)、全身ばく露した。その結果、アクロレインのばく露の結果、動物の死亡  
494 はみられなかったが、一般状態の観察では雌雄とも3 ppm群で異常呼吸音がみられた。  
495 又、体重増加の抑制が投与期間を通して、雌雄の2 ppm以上の群に認められた。摂餌量  
496 も雌雄の2 ppm以上の群で低値であった。血液学的検査では、雄でMCV、MCHの高値  
497 が2 ppm以上の群で、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCHC、好中  
498 球比の高値、リンパ球比の低値が3 ppm群でみられた。雌では赤血球数、ヘモグロビン  
499 濃度の高値、MCV、血小板数の低値が3 ppm群でみられた。血液生化学的検査では、雄  
500 で総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質の低値が2 ppm以上の群で、総蛋  
501 白、グルコース、カルシウムの低値及びA/G比、ALPの高値が3 ppm群でみられた。雌  
502 では総蛋白の低値が2 ppm以上の群で、アルブミン、ナトリウムの低値及びALP、カリ  
503 ウムの高値が3 ppm群でみられた。尿検査では雄でケトン体の陽性例の減少が3 ppm群  
504 でみられた。病理学的検査のうち、剖検では雌雄ともアクロレインの影響と思われる変  
505 化はみられなかった。臓器重量では、雌雄で胸腺の重量低下が2 ppm以上の群で、雄で  
506 肝臓の重量低下が3 ppm群でみられた。病理組織学的検査では、呼吸器系(鼻腔、鼻咽  
507 頭、喉頭、気管、肺)にアクロレインの影響がみられた。3 ppm群では鼻腔から肺に、2  
508 ppm群では鼻腔から気管(雄のみ)に、1 ppm群では鼻腔のみにアクロレインの影響がみ  
509 られた。0.3 ppm以下の群には、雌雄ともアクロレインの影響は認められなかった。  
510 又、その他の器官、組織にはアクロレインの影響と思われる病理組織学的変化は認めら  
511 れなかった。

512 以上の結果より、本試験におけるアクロレインのラットに対する13週間吸入ばく露  
513 による無毒性量(NOEL)は、鼻腔への影響をエンドポイントとして0.3 ppmであると考え  
514 られた(JBRC 2013a)。

515 ・雌雄のF344ラット(50匹/性/群)に0、0.1、0.5、2 ppmの濃度にて104週間(6時間/日、5  
516 日間/週)全身ばく露した。その結果、動物の生存率は、雌の2 ppm群で投与期間の終  
517 盤、やや低下した。一般状態では、雌雄ともアクロレインの影響と思われる所見はみら  
518 れなかった。体重は、雌雄の2 ppm群で増加の抑制がみられ、雄は投与期間を通じて対  
519 照群より低値、雌は投与期間を通じて対照群より低値又はやや低値で推移した。摂餌量  
520 は、雄では2 ppm群で投与期間を通じて、雌は2 ppm群で投与14週まで、それぞれ対  
521 照群より低値であった。血液学的検査では、雄でMCVとMCHの低値が2 ppm群に、  
522 雌で血小板数の高値が2 ppm群にみられた。血液生化学的検査では、雄でAST、ALT、  
523 ALPの高値及び総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、クレアチニン、カル  
524 シウムの低値が2 ppm群でみられた。又、尿検査では、雄で蛋白陽性度の減少が2 ppm  
525 群でみられた。血液、尿の検査とも変化がみられたのは2 ppm群であったが、それら  
526 の変化に関連すると思われる病理組織学的所見は認められなかった。解剖時の肉眼的観察  
527 ではアクロレインの影響と思われる所見の増加は認められなかった。臓器重量では、雄  
528 で脾臓と肝臓の重量低下(実重量と体重比)が2 ppm群で、腎臓の重量低下(実重量)が全投  
529 与群でみられたが、脾臓、肝臓、腎臓には関連すると思われる病理組織学的変化はみら  
530 れなかった。病理組織学的検査では雌雄とも鼻腔に影響がみられた。鼻腔では、呼吸上  
531 皮の炎症、扁平上皮化生、移行上皮過形成、杯細胞過形成、嗅上皮の呼吸上皮化生、萎  
532 縮、固有層の腺の呼吸上皮化生、嗅上皮の粘膜固有層の浮腫、横紋筋の増殖及び甲介の

533 癒着の発生匹数の増加又は程度の増強が雌雄の 2 ppm 群で認められた。又、雄では嗅上  
 534 皮のエオジン好性変化の発生匹数の増加が 2 ppm 群で認められた。呼吸上皮の炎症は傷  
 535 害を示す変化であり、呼吸上皮の扁平上皮化生は傷害に対する修復や慢性炎症に伴って  
 536 認められる変化である。又、嗅上皮にも傷害による萎縮と傷害の修復である呼吸上皮化  
 537 生が認められた。嗅上皮や腺の呼吸上皮化生は傷害を受けた上皮の修復像としてみられ  
 538 ることが知られている。粘膜固有層の浮腫は、萎縮や呼吸上皮化生を起こした嗅上皮の  
 539 固有層に認められ、横紋筋の増殖が起きた部位にみられた。以上のように、アクロレイ  
 540 ンのばく露による傷害は鼻腔の上皮やその固有層及び甲介にかけてみられ、上皮や固有  
 541 層においてはその傷害に伴った修復反応や腫瘍に関連する変化がみられた。なお、雄で  
 542 増加した嗅上皮のエオジン好性変化は、加齢性変化として高齢ラットの発生増加が報告  
 543 されている。本試験でみられた嗅上皮のエオジン好性変化の増加は、加齢性変化をアク  
 544 ロレインのばく露が増強したものと考えられた(JBRC 2016a)。

- 545 ・雄の Swiss マウスに 0 及び 1.7 ppm (0 及び 3.9 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて 5 日間吸入ばく露(6 時  
 546 間/日)した。その結果、検体ばく露群において鼻甲介呼吸上皮の線毛脱落、剥離、びら  
 547 ん・潰瘍、壊死、扁平上皮化生、好中球浸潤、漿液線維素性滲出物、嗅上皮の潰瘍、壊  
 548 死、扁平上皮化生が認められた(WHO IPCS 2002)。
- 549 ・雌の ICR マウスに 0、0.10 ppm (0 及び 0.23 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて 5 日間(3 時間/日)吸入ばく  
 550 露(3 時間/日)した。その結果、ばく露群では *Streptococcus zooepidemicus* (連鎖球菌)と  
 551 *Klebsiella pneumonia* (肺炎桿菌)に対する殺菌作用が低下した(IRIS 2003; AEGLs 2010)。
- 552 ・Swiss マウス(性別不明)に 0 及び 1.7 ppm (0 及び 4 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて 5 日間(6 時間/日) 吸  
 553 入ばく露(条件不明)した。その結果、ばく露群では鼻腔の呼吸粘膜上皮と嗅粘膜上皮に  
 554 変化を認めた(EU RAR 2001)。
- 555 ・雄の Swiss マウスに 0 及び 43.6 ppm (0 及び 100 mg/m<sup>3</sup>)の濃度で 5 週間吸入ばく露(30 分  
 556 /2 日/週)した。その結果、検体ばく露群で肺コンプライアンスの減少、肺のリン脂質量  
 557 増加が認められた(EU RAR 2001; WHO IPCS 2002)。
- 558 ・雄の C57BL/6J マウスに 0、0.5、1 ppm (0、1.2 及び 2.3 mg/m<sup>3</sup>)の濃度で 12 週間(6 時間/  
 559 日、5 日/週)吸入ばく露した。その結果、ばく露群では肺内のグルタチオン S トランスフ  
 560 ェラーゼ、アルドースレダクターゼや抗酸化に係るたんぱく質類が増加し、白血球のサ  
 561 ブセットに若干の変動がみられたが、体重などの一般状態には変化はなく肺胞内酸化ス  
 562 トレスや炎症マーカーに影響はみられなかった(Conklin et al. 2017)。
- 563 ・雌雄の B6D2F1 マウス(10 匹/性/群)に 0、0.1、0.3、1、2、3 ppm の濃度で 13 週間(6 時間/  
 564 日、5 日間/週)、全身ばく露した。その結果、動物の死亡はみられなかった。一般状態の  
 565 観察では、雌の 3 ppm 群で異常呼吸音がみられた。又、体重増加の抑制が投与期間を通  
 566 して、雄の 2 ppm 以上の群と雌の 3 ppm 群でみられた。摂餌量は、雌雄の 3 ppm 群で低  
 567 値であった。血液学的検査では、雄で赤血球数、ヘマトクリット値の高値が 3 ppm 群  
 568 で、雌で MCH の低値が 3 ppm 群でみられた。血液生化学的検査では、雄で総ビリルビ  
 569 ンの高値及びトリグリセライドの低値が 2 ppm 以上の群で、リン脂質の低値が 3 ppm 群  
 570 でみられた。雌では A/G 比と ALP の高値が 3 ppm 群でみられた。尿検査では雌で pH の  
 571 上昇が 3 ppm 群でみられた。病理学的検査のうち、剖検では雌雄とも特記すべき変化は  
 572 みられなかった。臓器重量では、雌で脾臓と肝臓の重量低下が 3 ppm 群でみられた。病

573 理組織学的検査では、鼻腔と鼻咽頭にアクロレインの影響と考えられる萎縮、炎症、再  
 574 生、化生、過形成等の変化がみられた。3 ppm 群と 2 ppm 群では鼻腔から鼻咽頭に、1  
 575 ppm 群では鼻腔に種々の所見がみられた。0.3 ppm 以下の群には、雌雄ともアクロレ  
 576 インの明らかな毒性影響は認められなかった。その他の器官、組織にはアクロレインの影  
 577 響と思われる病理組織学的変化は認められなかった。以上の結果より、本試験における  
 578 アクロレインのマウスに対する 13 週間吸入ばく露による無毒性量(NOEL)は、鼻腔へ  
 579 の影響をエンドポイントとして 0.3 ppm であると考えられた(JBRC 2013b)。

580 ・B6D2F1 マウス(50 匹/性/群)に 0、0.1、0.4、1.6 ppm の濃度で実施した(雄: 93 週間、雌:  
 581 99 週間、6 時間/日、5 日間/週)全身ばく露した。その結果、動物の生存率及び一般状態  
 582 に雌雄ともアクロレインの影響はみられなかった。体重は、雌雄の 1.6 ppm 群で増加に  
 583 抑制がみられ、雄は投与期間を通じて対照群より低値、雌は投与 82 週まで対照群より  
 584 やや低値で推移した。摂餌量は、雄では 1.6 ppm 群が投与 26 週以降、雌は 1.6 ppm 群が  
 585 投与 18 週以降、それぞれ対照群より低値であった。病理組織学的検査では、呼吸上皮  
 586 の過形成の発生増加が 0.4 ppm 以上の群にみられた。雄では、呼吸上皮や移行上皮の過  
 587 形成の発生増加が 1.6 ppm 群にみられた。鼻腔では、呼吸上皮(炎症、再生、過形成、扁  
 588 平上皮化生、エオジン好性変化、移行上皮の過形成)、嗅上皮(呼吸上皮化生、萎縮)、固  
 589 有層の腺(呼吸上皮化生)、鼻腔内(滲出液貯留)及び甲介(癒着、萎縮)にばく露の影響がみ  
 590 られ、又、少数ではあるが中隔欠損もみられた。これらの影響がみられた濃度は、雄で  
 591 はいずれも 1.6 ppm、雌では呼吸上皮の炎症と過形成は 0.4 ppm 以上、その他の病変は  
 592 1.6 ppm であった。従って、無毒性量は、鼻腔への影響をエンドポイントとして 0.1 ppm  
 593 と判断された(JBRC 2016b)。

594 ・雌雄のシリアンハムスターに 0 及び 4.0 ppm (0 及び 9.2 mg/m<sup>3</sup>)の濃度で 52 週(回復期 29  
 595 週)間吸入ばく露(7 時間/日、5 日/週)した。その結果、検体ばく露群で体重増加抑制、肺  
 596 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  
 597 加、嗅上皮の炎症、過形成が認められた(EU RAR 2001; WHO IPCS 2002; IRIS 2003)。

598

599 経口投与/経皮投与/その他の経路等

600 ・雌雄の F344 ラットに 0、0.75、1.25、2.5、5.0、10.0 mg/kg 体重/日、雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マ  
 601 ウスに 0、1.25、2.5、5.0、10.0、20.0 mg/kg 体重/日にて 13 週間経口投与した。その結  
 602 果、ラット、マウスともに 1.25 mg/kg 以上で、腺胃及び前胃の出血、壊死、炎症、前胃  
 603 の扁平上皮過形成、2.5 mg/kg 以上で肝臓の重量増加がみられ、さらにマウスでは 2.5  
 604 mg/kg 以上で腎臓の重量増加も認められた。ラットの NOEL は 0.75 mg/kg 体重/日と  
 605 報告されている(NTP 2006)。

606 ・雌雄の SD ラットに 0.05、0.5、2.5 mg/kg 体重/日を 102 週間経口投与した。その結果、  
 607 0.5 mg/kg/日以上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。又、  
 608 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、その毒性学的意義  
 609 については明らかでなかった(EU RAR 2001; IRIS 2003)。

610 ・雌雄の ICR 系マウスに対し、0、0.5、2.0、4.5 mg/kg 体重/日の用量にて 18 ヶ月経口投  
 611 与(7 日/週)した。その結果、4.5 mg/kg 投与群の雄で体重増加抑制、死亡増加が認められ  
 612 た(EU RAR 2001; IRIS 2003)。

- 613 ・雌雄のビーグル犬に 0.1、0.5、1.5/2.0 mg/kg/日(投与 4 週後から高用量を 2.0 mg/kg/日へ  
 614 変更)を 53 週間経口投与した。その結果、すべての投与群で嘔吐がみられたが、適応に  
 615 よりその頻度は減った。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  
 616 の減少が認められた(EU RAR 2001; IRIS 2003)。  
 617 ・雌雄不明の NZW ウサギに 7、21、63 mg/kg 体重/日で 3 週間経皮ばく露(6 時間/日、5 日  
 618 /週)した。その結果、皮膚の紅斑、水腫、角化亢進、表皮肥厚、不全角化、間質性腎  
 619 炎、間質性肺炎が認められた(NITE 2006; CICAD 2002)。

620

621 オ 生殖毒性

622 吸入ばく露

- 623 ・雌雄の OFA ラットに 0 及び 0.55 ppm (0 及び 1.26 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて 26 日間(24 時間/日)  
 624 吸入ばく露し、一世代繁殖毒性試験を実施した。交配はばく露 4 日目に行った。その結  
 625 果、妊娠率、胎児数及び胎児体重に影響はなかった(EU RAR 2001; IRIS 2003; AEGLs  
 626 2010)。  
 627 ・雌雄の F344 ラットに 0、0.4、1.4 及び 4.0 ppm (0、0.9、3.2 及び 9.2 mg/m<sup>3</sup>)の濃度にて 62  
 628 日間(6 時間/日、5 日/週)吸入ばく露し、31 日後にばく露動物と非ばく露動物の雌雄ごと  
 629 に交配した。その結果、黄体数、胎児数、胎児の初期吸収と死亡数、着床痕数、精子形  
 630 状について投与の影響は認められなかった(ILIS 2003; AEGLs 2010)。

631

632 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 633 ・ラット(系統不明)に 0、1.0、3.0、6.0 mg/kg 体重/日の用量で反復経口投与し、2 世代繁  
 634 殖毒性試験を実施した。その結果、3.0 mg/kg/日以上で P 世代動物の死亡と体重減少、腺  
 635 胃粘膜のびらん、前胃粘膜の過形成/角化亢進が認められ、6.0 mg/kg/日群で F1 新生児の  
 636 体重低下が認められた(EU RAR 2001; IRIS 2003)。しかし欧州評価では、交配前のばく露  
 637 期間が短く評価項目が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  
 638 ている(EU RAR 2001)。  
 639 ・妊娠雌ラット(系統不明)に 0、3.6、6、10 mg/kg 体重/日の用量で妊娠期間(詳細不明)を通  
 640 じて反復経口投与し、催奇形性試験を実施した。その結果、6 mg/kg/日以上で母動物の  
 641 体重低下、10 mg/kg/日で母動物の死亡、胎児の骨格異常、化骨遅延、平均体重及び一腹  
 642 体重の低下が認められた(EU RAR 2001)。  
 643 ・妊娠雌ウサギ(New Zealand 白色種)に 0、0.1、0.75、2.0 mg/kg 体重/日の用量で妊娠期間  
 644 (妊娠 7~19 日)を通じて反復経口投与し、催奇形性試験を実施した。その結果、2.0  
 645 mg/kg/日で一過性の母体重の低下がみられたが、胎胚毒性、胎児毒性、催奇形性は認め  
 646 らなかった(EU RAR 2001; IRIS 2003)。  
 647 ・妊娠雌ウサギに 0、0.5、1.0、2.0、4.0 mg/kg 体重/日の用量で妊娠期間(詳細不明)を通じ  
 648 て反復経口投与し、催奇形性試験を実施した。その結果、0.5 mg/kg/日以上で母動物の体  
 649 重低下、4 mg/kg/日で母動物の死亡と胃潰瘍、胎児死亡が認められた(EU RAR 2001)。  
 650 ・妊娠 9 日の雌ウサギ(New Zealand 白色種)に 0、3.0、4.5、6.0 mg/kg 体重の用量で単回静  
 651 脈内投与し、催奇形性試験を実施した。その結果、4.5 mg/kg 以上で母動物が死亡し、6  
 652 mg/kg で胚吸収の増加や胎児体重の減少が認められた。又羊膜内に 10、20、40 µL のア



653 クロレインを投与したところ、高用量では胎児の奇形(詳細不明)が静脈内投与の場合より  
654 より多発した(IRIS 2003)。

655 ・SD系の妊娠雌ラットに、0、1、2、5 mg/kg 体重/日の用量で腹腔内投与(妊娠 14~20 日)  
656 し、21日に胎児の精巣を検査した。その結果、5 mg/kg/日で胎児体重の減少、ステロイ  
657 ド代謝産生に関連する遺伝子やタンパクの発現レベルが低下した(Yang et al. 2017)。

658

659 カ 遺伝毒性

660 ・ *In vitro* 試験：

661 バクテリアや姉妹染色分体交換試験に対しては細胞毒性を示す用量付近で遺伝毒性を示  
662 したが、染色体異常試験、酵母を用いる試験では陰性であった(IARC 1995; EU RAR  
663 2001)。

664 細菌及び培養哺乳動物細胞に遺伝子突然変異、構造的染色体異常、姉妹染色分体交換な  
665 どを誘発する。アクロレインの遺伝毒性の誘発機序には DNA 損傷の誘発が関与してい  
666 ると考えられる。アクロレインは DNA に結合して DNA-タンパク質の架橋を形成し、  
667 ヒト線維芽細胞及び気管支の上皮細胞で DNA 単鎖破壊を誘発する。アクロレインは色  
668 素性乾皮症の患者由来の DNA 修復能欠損線維芽細胞の HPRT 座位における変異を誘発  
669 するが、ヒト由来の正常線維芽細胞では誘発しない。これは DNA 損傷がアクロレイン  
670 の誘発する変異の主な機序であることを裏付けている。細胞内グルタチオン(あるいは遊  
671 離スルフヒドリル基)がアクロレインの DNA 損傷作用より保護していることが示唆され  
672 ている。アクロレインは DNA 及びタンパク質と直接反応し、付加体を形成する(WHO  
673 IPCS CICAD 2002)。

674 ・ *In vivo* 試験：

675 ショウジョウバエの試験は陽性あるいは陰性であったが、ネズミを用いた染色体異常試  
676 験と優性致死試験はいずれも陰性であった(IARC 1995; EU RAR 2001)。

677 ラットに吸入ばく露しても、鼻粘膜に DNA-タンパク質架橋の増加は観察されなかつ  
678 た。マウスの優性致死試験で腹腔内投与されたアクロレインは妊娠、着床、あるいは胎  
679 仔死亡数に影響しなかった。又、ラットに吸入ばく露あるいは腹腔内投与で、末梢血リ  
680 ンパ球あるいは骨髓細胞の染色体異常の発生頻度増加は観察されなかった(WHO IPCS  
681 CICAD 2002)。

682 ・ 生殖細胞変異原性：

683 生殖細胞の突然変異を示唆する直接の情報がない。マウスの優性致死試験で腹腔内投与  
684 されたアクロレインは妊娠、着床、あるいは胎仔死亡数に影響しなかった。

試験方法		使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量*	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (TA104、TA102)、-S9、±グルタチオン、0~1.8 µmol/プレート	+
		ネズミチフス菌 (TA100)、-S9、0、10、15 µg/2 mL	+
		ネズミチフス菌 (TA1535)、-S9、0~62.5 nmol/25 mL	-
		ネズミチフス菌 (TA1535、98、100)、±S9、0.005 ~1 µmol/プレート	-

試験方法		使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量*	結果	
		ネズミチフス菌 (TA98、100)、±S9	+	
		ネズミチフス菌 (TA1535、1537、98、100)、±S9、0.03~100 mg/プレート	+	
		ネズミチフス菌 (TA100)、±S9、0~0.15 µmol/2mL	+	
		ネズミチフス菌 (hisD3052)、±S9	-	
		ネズミチフス菌 (TA1535、1537、1538、98、100)、±S9、0.001~0.1 µl/プレート	+	
		ネズミチフス菌 (TA100、104)、グルタチオン添加、-S9、0~13 mM	+	
		ネズミチフス菌 (TA102)、±S9、0~5000 µg/プレート	-	
		ネズミチフス菌 (TA198、100、1535、1537、1538、102、104)、大腸菌 (WP2 uvrA)、±S9、0.3~75 µg/プレート	+	
		大腸菌 (K12/343/113)、-S9、0~1 mM	-	
	酵母・カビを用いた試験	遺伝子突然変異試験	酵母 (N123、S211、S138)、-S9、160~640 mg/L (N123)、6.25~1,000 mg/L (S211、S138)	-
	哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験	HPRT試験	V79細胞、-S9、±FBS、0、0.02~2.0 µM	+
			ヒトXP線維芽細胞 (色素性乾皮症患者由来)、±S9、0.2~0.6 µM	+
			ヒト正常線維芽細胞、±S9、0.8~2 µM	-
			CHO細胞、±S9、0.000002~0.0003%	?
			CHO細胞、±S9、0.2~8 nL/mL	-
			CHO細胞、+S9; 0.1~0.5 µg/mL、-S9; 0.04~0.3 µg/mL	?
	染色体異常試験		CHO細胞、±S9、10~100 µM	?
			CHO細胞、0.1~1.0 µg/mL、±S9	-
			ヒトリンパ球、±S9、0.001~40 µM	-
			CHO細胞、-S9; 0.1~2.0 µg/mL; +S9; 0.4~2.0 µg/mL	?
	姉妹染色分体交換		CHO細胞、±S9、0.000002~0.0003%	?
		CHO細胞、±S9、0.1~1.0 µg/mL	+	
		CHO細胞、±S9、5~40 µ□	+	
		ヒトリンパ球、-S9、0.001~40 □µ□	+	
		CHO細胞、-S9; 0.3~0.75 µg/mL; +S9; 0.1~0.5 µg/mL	-	
DNA損傷		マウスL1210白血病細胞、-S9、20 µM	+	
		K562ヒト白血病細胞、-S9、0~20 µM	+	
		CHO細胞、0.1~1 mM	付加体増加 遺伝子突然変異性?	
		ヒト皮膚及び気管由来線維芽細胞、DNAアルキル化	+	
		ヒト気管・気管支上皮細胞、DNAアルキル化、0~300 µM	+	
		ヒトパーキットリンパ腫細胞、0~750 µM	+	
		ラット鼻粘膜ホモジネート、0~30 mM	+	
In vivo	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ成虫、経口投与 (給餌)、0、0.5、1、2.5、5、10 mM in water or buffer solution、5時間	-	
		ショウジョウバエ成虫、注入投与、0、2、3、5、7 mM	+	

試験方法	使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量*	結果
	シヨウジョウバエ成虫、経口投与 (給餌)、0 及び 280 mM	-
	シヨウジョウバエ成虫、注入投与、0、168 mM	+
体細胞突然変異及び組み換え試験 SMART	シヨウジョウバエ、経口投与 (給餌)、280 mM、eye spot mutation	+
	シヨウジョウバエ、経口投与 (給餌)、280 mM、wing spot mutation	+
DNA-タンパク質架橋形成	F344 ラット、鼻腔粘膜、吸入ばく露、5 mg/m <sup>3</sup> 、6 時間	-
染色体異常試験	F344 ラット、末梢血リンパ球、骨髓細胞、吸入ばく露、9.2 mg/m <sup>3</sup> (6 時間/日×5 日/週×62 日間)	-
	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	-
	SD ラット、腹腔内投与、4.1 mg/kg	-
優性致死試験	マウス、腹腔内投与、1.5 及び 2 mg/kg 体重	-
	マウス、腹腔内投与、2.2 mg/kg 体重	-

- : 陰性    + : 陽性    ? : どちらとも言えない

685 キ 発がん性

686 吸入ばく露

687 ・雌雄の F344 ラット(50 匹/性/群)に 0、0.1、0.5、2 ppm の濃度で実施した 104 週間(6 時間/  
688 日、5 日間/週、全身ばく露)の発がん性試験において、2 ppm の雌雄で前がん病変と考え  
689 られる鼻腔の移行上皮過形成と横紋筋の増殖(proliferation: striated muscle)、腫瘍性病変と  
690 して鼻腔の扁平上皮癌の発生が雌雄で認められ、雌ではさらに鼻腔の横紋筋腫の発生が  
691 認められた。これら鼻腔にみられた腫瘍の発生頻度は以下の通りであった。

性	雄				雌			
	0	0.1	0.5	2	0	0.1	0.5	2
用量 (ppm)	0	0.1	0.5	2	0	0.1	0.5	2
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
横紋筋腫 (良性)	0	0	0	0	0	0	0	4 <sup>a,b</sup>
扁平上皮癌 (悪性)	0	0	0	1	0	0	0	2
横紋筋腫+扁平上皮癌	0	0	0	1	0	0	0	6 <sup>*,a,b</sup>

\*: Fisher 検定  $p \leq 0.05$  で有意

a: Peto, Cochran-Armitage 検定  $p \leq 0.01$  で有意

b: Cochran-Armitage 検定  $p \leq 0.01$  で有意

692 これらの腫瘍の発生は雌雄ラットに対するがん原性を示す証拠と考えられた(JBRC  
693 2016a)。

694 ・B6D2F1 マウス(50 匹/性/群)に 0、0.1、0.4、1.6 ppm の濃度で実施した雄: 93 週間、雌: 99  
695 週間、(6 時間/日、5 日間/週、全身ばく露)の発がん性試験において、雌の 1.6 ppm 群で  
696 鼻腔に腺腫の発生増加が認められた。又、腫瘍の前段階と考えられる呼吸上皮の過形成  
697 の発生増加が 0.4 ppm 以上の群にみられた。雄では、鼻腔に腫瘍の前段階と考えられる  
698 呼吸上皮や移行上皮の過形成の発生増加が 1.6 ppm 群にみられたが、腫瘍の発生増加に  
699 は至らなかった。鼻腔にみられた腫瘍の発生頻度は以下の通りであった。

性	雄				雌			
	0	0.1	0.4	1.6	0	0.1	0.4	1.6
用量 (ppm)	0	0.1	0.4	1.6	0	0.1	0.4	1.6
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
腺腫 (良性)	0	0	0	1	0	0	0	16 <sup>**</sup> , a,b

\*\*：Fisher 検定  $p \leq 0.01$  で有意

a: Peto, Cochran-Armitage 検定  $p \leq 0.01$  で有意

b: Cochran-Armitage 検定  $p \leq 0.01$  で有意

700 1.6 ppm 群では、雌において鼻腔の腺腫の発生増加が認められ、この腫瘍の発生増加  
701 は雌マウスに対するがん原性を示す証拠と考えられた。一方、雄では1匹(2%)に腺腫の  
702 発生が認められたが、試験実施施設の背景データの範囲(最大 2%)であることから、被験  
703 物質のばく露によるものとは判断されなかった(JBRC 2016a)。

- 704 ・雌の SD ラット(20 匹/群)に 0 及び 8.1 ppm (0 及び 18.6 mg/m<sup>3</sup>)の濃度で 18 ヶ月間吸入ば  
705 く露(1 時間/日、5 日/週)した発がん性試験において、ばく露に関連した腫瘍の発生はな  
706 かった(WHO IPCS EHC 1992; CICAD 2002)。
- 707 ・雌雄のシリアンハムスター(18 匹/群)に 0 及び 4 ppm (0 及び 9.2 mg/m<sup>3</sup>)の濃度で 52 週間  
708 (さらに休薬 29 週間)吸入ばく露(7 時間/日、5 日/週)した発がん性試験において、鼻腔嗅  
709 粘膜の炎症と化生を認めたが、回復群の多くの動物で部分的な回復が認められた。ばく  
710 露に関連した腫瘍の発生はなかった。さらに、ばく露期間中に 1 回/週のベンゾ[a]ピレン  
711 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  
712 が、アクロレインのプロモーター作用はみられなかった(EU RAR 2001)。

713

714 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 715 ・雌雄の SD ラット(50 匹/群)に 0、0.05、0.5、2.5 mg/kg 体重/日の用量で 102 週間飲水投  
716 与した発がん性試験において、投与に関連した腫瘍の発生はなかった(EU RAR 2001)。
- 717 ・F344 ラット(雄 20 匹/群、高用量群のみ雌 20 匹/群)に 0、100、250、625 mg/L の用量  
718 (0、0.1、0.5、1.5 mg/kg/日、5 日/週)で 124 週間飲水経口投与した発がん性試験を実施し  
719 た。このうち 625 mg/L 群の投与期間は 104 週間であった。いずれの群も 130 週で剖検し  
720 た。その結果、投与に関連した腫瘍の発生はなかった(EU RAR 2001)。
- 721 ・雌雄の ICR マウス(70~75 匹/群)に 0、0.5、2.0、4.5 mg/kg 体重/日の用量で 18 ヶ月間強  
722 制経口投与した発がん性試験において、投与に関連した腫瘍の発生はなかった(EU RAR  
723 2001)。
- 724 ・雌雄のビーグル犬(6 匹/群)に 0、0.1、0.5、1.5 mg/kg/日(投与 4 週後に高用量群は 2 mg/kg  
725 に変更)の用量で 53 週間強制経口投与した。その結果、投与に関連した腫瘍の発生はみ  
726 られなかった(EU RAR 2001)。
- 727 ・雄の F344 ラット(30~40 匹/群)を用いた 2 段階発がん性試験を実施した。処置は、アク  
728 ロレイン 2 mg/kg 体重を週 2 回、6 週間腹腔内投与、あるいは 0.2%の N-[4-(5-nitro-2-  
729 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  
730 ~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  
731 与(給餌)した。その結果、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。一  
732 方、FANET 又はウラシルを投与した群では膀胱の腫瘍が発生し、さらにアクロレイン+

733 ウラシル投与群では腫瘍発生数が増加した(Cohen et al. 1992)。

734

735 ク 神経毒性

736 ・ラットに対し 11.2 mg/kg の経口投与で、反射低下、昏睡、無関心、振戦、呼吸困難が認められた(NITE 2006)。

738 ・自然発症高血圧ラットに 3 ppm のアクロレインを 3 分間全身ばく露したところ、収縮期、拡張期、平均動脈血圧はばく露中に増加したが、心臓収縮性はばく露 1 日後に低下した。さらに血中酸素分圧の減少、呼吸回数と呼気時間の減少、並びにばく露中の交感神経系緊張の増加とそれに続くばく露後の副交感神経優位性状態が認められた。又、頸動脈小体の機能を阻害する薬物(シスタチオニン $\gamma$ -リアーゼ阻害剤)により心臓に対する作用が予防された(Perez et al. 2015)。

744 ・げっ歯類に対する経口投与の試験系で中枢神経系抑制の徴候が報告されているが、致死量以上の変化であった。このような作用は吸入ばく露では報告されていないが、呼吸上皮の脱落による気道閉塞による窒息での死亡が報告されている。様々な経路によるアクロレインばく露で行動の異常や病理形態学的な変化は報告されていない(ATSDR 2007)。

748

749 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

750 ア 急性毒性

751 ・4 歳半の男児が、過熱したフライパンから発生したアクロレイン(濃度不明)を含む煙を 2 時間吸入し、急性呼吸不全で入院した。酸素吸入、コルチコステロイド及びフロセミドで臨床的安定をもたらしたが、24 時間後に窒息で死亡した。検死により、気管支内に大量の細胞剥離が認められた(ATSDR 2007)。

755 ・男性(25 歳)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瘢痕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 ヶ月後に胃の切除がなされた(IPCS EHC 1992)。

760 ・男性(7 歳)が誤って下腹部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(ATSDR 2007)。

763 ・抗がん剤のシクロホスファミドやイホスファミドは、肝で代謝されその活性代謝産物であるアクロレインが腎から尿中に排泄され、それが直接的に尿路上皮細胞を障害する。尿中に排泄されたアクロレインは尿路上皮細胞に取り込まれ、細胞質内で活性酸素物質を誘導し核内に取り込まれることで DNA を損傷して尿路上皮細胞を傷害し、出血性膀胱炎の原因になるとされている(PMDA 2011)。

768

769 イ 刺激性及び腐食性

770 ・被験者に対する刺激性に関する閾値を以下の表に要約する(AEGLs 2010)。

作用	計測値 (ppm)
いらだち (Annoyance)	0.09
ごく弱い眼に対する刺激	0.09
鼻に対する刺激	0.15
まばたきの増加	0.26
呼吸数の10%低下	0.3
喉に対する刺激	0.43
呼吸数の25%低下	0.6

- 771 ・被験者に5分間ばく露後に眼に対する刺激性を検討した(インデックス 0=なし、1=中等  
772 度、2=重度)ところ、0 ppm は 0.361、0.06 ppm で 0.471、1.3~1.6 ppm で 1.182、2.0~2.3  
773 ppm で 1.476 であった。臭気の閾値は 0.21~0.28 ppm であった。0.3 ppm の濃度では 10  
774 ~20 分後に眼と鼻に有意な刺激を示し、ばく露 40 分後に呼吸数が著しく減少した。  
775 0.83 ppm の濃度で 10 分間ばく露では、すべての粘膜に対し重度の刺激が認められた  
776 (EU RAR 2001; AEGs 2010)。
- 777 ・被験者に 0.26 ppm の濃度でばく露を行った研究で、鼻に対する刺激性、咳、胸痛や呼吸  
778 困難などの呼吸器系への影響が報告されている(WHO IPCS 2002)。
- 779 ・被験者による研究において、0.81 ppm のアクロレインに 10 分間、並びに 1.22 ppm のア  
780 クロレインに 5 分間ばく露した。その結果は、全ての可視粘膜に対し強度の刺激を示し  
781 た。0.81 ppm ではばく露開始 20 秒後から、1.22 ppm では 5 秒後から流涙が観察された  
782 (EU RAR 2001; EPA IRIS 2003; AEGs 2010)。
- 783 ・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 3 種類の試験が実施され  
784 た。まず、男性 31 人、女性 2 人の被験者に対して、濃度を 0 から 0.6 ppm まで徐々に増  
785 加させながら 35 分間にわたって連続してばく露を行い、その後、0.6 ppm で 5 分間ばく  
786 露を継続した。その結果、0.09 ppm で眼の刺激性、0.15 ppm で鼻の刺激性、0.26 ppm で  
787 瞬き回数の増加、0.6 ppm で呼吸数の減少が認められた。次いで、男性 21 人、女性 25  
788 人の被験者を 0.3 ppm の一定濃度で 60 分間ばく露したところ、10 から 20 分後に比較  
789 的に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、男  
790 性 17 人、女性 25 人の被験者に対して、各回の濃度を 0.15、0.3、0.45、0.6 ppm へと漸  
791 次増加させながら、8 分間の回復時間を挟んで 1.5 分のばく露を 4 回実施したところ、  
792 眼及び鼻への刺激性は前述の連続ばく露より軽度であった。これにより作用はばく露時  
793 間に依存することが示唆された(EU RAR 2001; EPA IRIS 2003; AEGs 2010)。
- 794 ・被験者による研究において、エタノールに溶解した 0.01、0.1、1.0、10%液のパッチテス  
795 ト(ばく露時間不明)の結果、1.0%溶液では 6/48 例(12.5%)で陽性反応がみられ、その中  
796 の 4 例は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  
797 の生検においては、全被験者(20 例)で水疱、壊死、炎症性細胞浸潤や真皮乳頭の浮腫が  
798 みられた。0.01 及び 0.1%溶液(8 例及び 10 例)では陽性反応はみられなかった(EU RAR  
799 2001; WHO IPCS CICAD 2002; AEGs 2010)。
- 800 ・化学工場の男性労働者(36 歳)が誤ってアクロレイン(濃度不明)を顔面に噴霧した事故例  
801 では、ばく露直後より顔や眼瞼に熱傷を生じ、その後、発熱、咳、泡沫状の痰、チアノ  
802 ーゼ並びに呼吸浅速、呼吸困難がみられた。2 ヶ月後には右気管支の狭窄や気管上部の  
803 水腫や出血斑、又 18 ヶ月後には慢性気管支炎、肺気腫が認められた(ATSDR 2007;

- 804 AEGLs 2010)。
- 805 ・ポリエチレン製袋の加工工場内で発生する煙に機器を操作した4人とその近くで作業し  
806 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、顔や首、前腕のかゆみ  
807 や刺激を訴えた。顕著にばく露された部位にはかゆみを伴った発疹に加え、疲労感、嗜  
808 眠状態や頭痛も認められた。煙にはホルムアルデヒドやアクロレイン、他のアルデヒド  
809 類も含有しており、これらの症状と煙との関連性が疑われた(WHO IPCS 1992; NITE  
810 2006)。
- 811
- 812 ウ 感作性
- 813 ・男性喫煙者がタバコを持つ右手指並びに口唇に重篤な皮膚反応を生じ、種々のアレルギー  
814 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  
815 られた(ATSDR 2007)。
- 816
- 817 エ 反復ばく露毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)
- 818 ・COPD(慢性閉塞性肺疾患)患者(47人)と非COPD喫煙者(18人)の血漿中のアクロレイン  
819 濃度を測定したところ、非COPD喫煙者よりもCOPD患者の方が有意に高く、COPD患  
820 者のステージに関連したオキシダント状態が認められた。さらに、非喫煙者(10人)と、  
821 非COPD喫煙者(8人)、COPD患者(8人)を比較したところ、非COPD喫煙者とCOPD  
822 患者では肺組織中のアクロレイン量と肺ホモジネート上清中の活性酸素量が非喫煙者に  
823 比べ有意に高かった(Yasuo et al. 2019)。
- 824
- 825 オ 生殖毒性
- 826 ・調査した範囲内では、報告はない。
- 827
- 828 カ 遺伝毒性
- 829 ・調査した範囲内では、報告はない。
- 830
- 831 キ 発がん性
- 832 ・化学工場の労働者を対象として実施された疫学研究で、症例照合試験において、非ホジ  
833 キンリンパ腫(52例)、リンパ球性白血病(18例)、非リンパ球性白血病(39例)、多発性骨  
834 髄腫(20例)の各死亡率とアクロレインを含む化学薬品21種をばく露した場合の死亡率を  
835 評価したところ、非ホジキンリンパ腫でアクロレインばく露のオッズ比は2.6(2例)、非  
836 リンパ球性白血病に対してはオッズ比2.6(3例)、多発性骨髄腫に対してのオッズ比は  
837 1.7(1例)であった。症例数が少なく、統計分析の詳細及び信頼区間が示されておらず統  
838 計的には意味がなく、アクロレインばく露(及びほかの化学物質との同時ばく露)の詳細  
839 も明らかでない(WHO IPCS CICAD 2002)。
- 840 ・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の報告もあるが、腫  
841 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  
842 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)。
- 843

844 発がんの定量的リスク評価

845 ・ (IRIS 2003)、(WHO/AQG-E 2000)、(WHO/AQG-G 2005)及び (CalEPA 2019)に、ユニット  
846 リスクに関する情報なし。

847

848 発がん性分類

849 IARC : グループ 3 (IARC 1995)

850 根拠 : ヒト及び実験動物において発がん性を示す十分なデータはない。

851

852 産衛学会 : 情報なし(産衛 2018)

853 EU CLP : 情報なし(EU CLP) (2019/06/05 検索)

854 NTP RoC 14<sup>th</sup> : 情報なし(NTP 2016)

855 MAK : 3B (MAK 2001)

856 ACGIH : A4 (ACGIH 2001)

857 US EPA : I (Data are Inadequate for an Assessment of Human Carcinogenic Potential) (IRIS  
858 2003)

859 JBRC : ラットとマウスを用いたがん性試験で発がん性あり(JBRC 2016a; JBRC 2016b)

860

861 ク 神経毒性

862 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

863

864 (3) 許容濃度の設定

865 ACGIH : TLV-Ceiling 0.1 ppm (0.23 mg/m<sup>3</sup>) (1998 : 設定年)、Skin(1998 : 設定年) (ACGIH 2001)

866 根拠 : 眼、粘膜、気道への激しい刺激と肺水腫の発生の可能性を最小限にすることを目的とし  
867 て、アクロレインへの職業ばく露について天井値 0.1 ppm (0.23 mg/m<sup>3</sup>)を推奨する。この  
868 値は、実験動物を用いた 90 日間反復吸入毒性の LOAEL (0.22 ppm)、マウス RD<sub>50</sub> との  
869 相関、ヒト粘膜刺激が 0.25 ppm の低濃度で発生するという事実、及び急速に作用する  
870 刺激物質に天井値を割り当てるという TLV 委員会の慣例に基づいている。Skin 表記は、  
871 ウサギによる限定的な皮膚吸収試験における LD<sub>50</sub> 値が 560 mg/kg との報告に基づいて  
872 いる。アクロレイン自体の発がん性は十分に評価されておらず、ヒトのデータはないが、  
873 アクロレインの代謝物であるグリシドアルデヒドは発がん性があると考えられている。  
874 アクロレインは発がん性 A4 に分類され、ヒトに対する発がん性物質として分類されな  
875 い。SEN 表記を推奨するに十分なデータはない。

876

877 <備考>

878 ・ ACGIH は、1963-1997 年は TLV-TWA 0.1 ppm、1976-1997 年は TLV-STEL 0.3 ppm とし  
879 ていたが、1998 年に現在の TLV-Ceiling 0.1 ppm に変更した。発がん性については JBRC  
880 (2016)のラット及びマウスによる発がん性試験結果は反映されていない。

881

882 日本産業衛生学会 : 0.1 ppm (0.23 mg/m<sup>3</sup>) (1973 : 提案年)

883 根拠 : ACGIH の許容濃度 0.1 ppm が最も厳しく設定されており、「全ばく露個体に対して刺



884 激を最小限度にするに十分低い濃度」であると述べられていることから、わが国にお  
 885 いてもこの値を採択することは妥当であるとする。

886

887 <備考>

888 ・1973年提案時のACGIH許容濃度はTLV-TWA 0.1 ppmであった。

889

890 DFG MAK：設定なし(MAK 2018)

891 NIOSH REL：TWA 0.1 ppm (0.25 mg/m<sup>3</sup>)、ST 0.3 ppm (0.8 mg/m<sup>3</sup>) (NIOSH 2018)

892 OSHA PEL：0.1 ppm (0.25 mg/m<sup>3</sup>) (OSHA 2018)

893 UK WEL：8-hr TWA 0.02 ppm (0.05 mg/m<sup>3</sup>)、Short-term exposure limit (15-minute) 0.05 ppm (0.12

894 mg/m<sup>3</sup>) (UK/HSE 2018)

895 OARS WEEL：設定なし(OARS) (2019/06/19 検索)

## 引用文献

- ACGIH 2001 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation. (CD-ROM 2015)
- AEGLs 2010 Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Vol 8. 1 ACROLEIN pp 13-48 (2010).  
([https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-10/documents/acrolein\\_final\\_volume8\\_2010.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-10/documents/acrolein_final_volume8_2010.pdf))
- ATSDR 2007 Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Acrolein (2007)  
(<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp124.pdf>)
- Buckley et al. 1984 Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 74 (3), 417-29.
- CalEPA 2019 California EPA: Air, Air Toxics Hot Spots, Guideline Values for Health Risk Assessment, Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values. Updated May 2019  
(<https://oehha.ca.gov/media/CPFs042909.pdf>)
- Cohen et al. 1992 Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res.*, 52, 3577-3581.
- Conklin et al. 2017 Biomarkers of Chronic Acrolein Inhalation Exposure in Mice: Implications for Tobacco Product-Induced Toxicity. *Toxicol Sci.*, 158 (2), 263-274.
- Dorman et al. 2008 Respiratory tract responses in male rats following subchronic acrolein inhalation. *Inhal Toxicol.*, 20 (3), 205-216.
- EU CLP <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.003.141>
- EU RAR 2001; ECHA :Information from the Existing Substances Regulation (ESR): EU RAR Acrolein  
NIHS 2018 (<https://echa.europa.eu/documents/10162/5cc7a672-4883-4bef-9d81-df93a25e07e5>)  
国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)安全性予測評価部 (2018)([http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/eu/euj/107-02-8\\_j.pdf](http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/eu/euj/107-02-8_j.pdf))
- Environmental Canada 2000 PRIORITY SUBSTANCES LIST ASSESSMENT REPORT, Acrolein, 2000
- Feron & Kruyssen 1977 Effects of exposure to acrolein vapor in hamsters simultaneously treated with benzo[a]pyrene or diethylnitrosamine. *J. Toxicol. Environ. Health*, 3, 379-394.
- Henning et al. 2017 Acrolein Can Cause Cardiovascular Disease: A Review. *Cardiovasc Toxicol.* 17 (3), 227-236.
- IARC 1995 IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. List of classifications, Volumes 63, AcROLEIN  
<https://publications.iarc.fr/81>
- ICSC 2001 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版アクロレイン ICSC 番号 0090(2001)  
[https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_lang=ja&p\\_card\\_id=0090&p\\_version=2](https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0090&p_version=2)
- IRIS 2003 U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS). Acrolein  
([https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance\\_nmbr=364](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=364))
- J-GLOBAL 科学技術振興機構 : J-GLOBAL(科学技術総合リンクセンター) : ID 200907010464147859、アクロレイン  
[https://jglobal.jst.go.jp/redirect?Nikkaji\\_No=J4.045B](https://jglobal.jst.go.jp/redirect?Nikkaji_No=J4.045B)
- JBRC 2016 アクロレインのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書  
[https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11201000-Roudoukijunkyoku-Soumuka/yougaisei28\\_2\\_shiryo1-2-1.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11201000-Roudoukijunkyoku-Soumuka/yougaisei28_2_shiryo1-2-1.pdf)
- Kaye 1973 Biosynthesis of mercapturic acids from allyl alcohol, allyl esters and acrolein. *Biochem. J.*, 134 (4), 1093-1101.
- Linhart et al. 1996 Biotransformation of acrolein in rat: excretion of mercapturic acids after inhalation and intraperitoneal injection. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 136 (1), 155-60.
- Lyon et al. 1970 Repeated and continuous exposure of laboratory animals to acrolein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 17, 726-732.
- MAK 2001 Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Acrolein [MAK Value Documentation, 2001]  
(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb10702e0016>)
- MAK 2019 Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): MAK- und BAT-Werte-Liste 2019  
(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9783527826155>)
- NIOSH 2002 National Institute for Occupational Safety and Health, RTECS, STN online、Acrolein, 2002.
- NIOSH 2018 NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Acrolein  
(<https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0011.html>) Page last reviewed: November 29, 2018
- NITE 2006 [https://www.ajcsd.org/dt/pdf/CI\\_02\\_001/risk/pdf\\_hyoukasyo/008riskdoc.pdf](https://www.ajcsd.org/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/008riskdoc.pdf)

- NITE CHRIP 2020 National Institute of Technology and Evaluation Chemical Risk Information Platform (NITE CHRIP) : 製品評価技術基盤機構 化学物質総合情報提供システム CHRIP-ID : C004-668-02A アクリルアルデヒド  
[https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip\\_search/cmpInfDsp?cid=C004-668-02A&bcPtn=0&shMd=0&txNumSh=MTA3LTAYLTg=&ltNumTp=1&ltNumMh=0&txNmSh=&ltNmTp=&ltNmMh=1&txNmSh1=&ltNmTp1=&txNmSh2=&ltNmTp2=&txNmSh3=&ltNmTp3=&txMlSh=&ltMlMh=0&ltScDp=0&ltPgCtSt=100&rbDp=0&txScSML=&txScSML2=&ltScTp=1&txUpScFl=null&hdUpScPh=&hdUpHash=&rbScMh=1&txScNyMh=&txMIWtSt=&txMIWtEd=&err=](https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/cmpInfDsp?cid=C004-668-02A&bcPtn=0&shMd=0&txNumSh=MTA3LTAYLTg=&ltNumTp=1&ltNumMh=0&txNmSh=&ltNmTp=&ltNmMh=1&txNmSh1=&ltNmTp1=&txNmSh2=&ltNmTp2=&txNmSh3=&ltNmTp3=&txMlSh=&ltMlMh=0&ltScDp=0&ltPgCtSt=100&rbDp=0&txScSML=&txScSML2=&ltScTp=1&txUpScFl=null&hdUpScPh=&hdUpHash=&rbScMh=1&txScNyMh=&txMIWtSt=&txMIWtEd=&err=)
- NTP 2006 [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st\\_rpts/tox048.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox048.pdf)
- NTP 2016 National Toxicology Program (NTP):14th Report on Carcinogens (2016) Substances Listed in the Fourteenth Report on Carcinogens  
[https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/listed\\_substances\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/listed_substances_508.pdf)
- O'Brien et al. 2016 Inhalation of the reactive aldehyde acrolein promotes antigen sensitization to ovalbumin and enhances neutrophilic inflammation. *J Immunotoxicol.*, 13 (2), 191-197.
- OARS Occupational Alliance for Risk Science (OARS) OARS WEEL TABLE  
<https://www.tera.org/OARS/>
- OSHA 2018 Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : Directorate of Technical Support and Emergency Management (DTSEM)/OSHA Occupational Chemical Database  
<https://www.osha.gov/chemicaldata/index.html>  
 ACROLEIN. Last Updated: 12/18/2018  
<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?recNo=51>
- PMDA 2011 重篤副作用疾患別対応マニュアル.  
<https://www.pmda.go.jp/files/000145957.pdf>
- Parent et al. 1991 Oncogenicity study of acrolein in mice. *J. Am. Coll. Toxicol.*, 10, 647-659.
- Parent et al. 1992 Reproductive study of acrolein on two generations of rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, 19, 228-237.
- Perez et al. 2015 Acrolein inhalation alters arterial blood gases and triggers carotid body-mediated cardiovascular responses in hypertensive rats. *Inhal Toxicol.* 27(1): 54-63.
- RTECS 2018 Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). Acrolein. RETECS No. AS1050000. (last reviewed: November 16, 2018)  
<https://www.cdc.gov/niosh-rtecs/AS100590.html>
- RTECS 2019 NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. [Acrolein](#). RETECS No. [KK5075000](#). (last reviewed: October 30, 2019)  
<https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0011.html>
- Thompson et al. 2017 Acrolein Inhalation Alters Myocardial Synchrony and Performance at and Below Exposure Concentrations that Cause Ventilatory Responses. *Cardiovasc Toxicol.*, 17 (2), 97-108.
- UK/HSE 2018 U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations 2002 (as amended)) (Third edition,published 2018)  
<http://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf> )
- WHO IPCS ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 127, Alcrolein, World Health Organization, Geneva, 1992
- WHO IPCS Concise International Chemical Assessment Document 43, Alcrolein, World Health Organization, Geneva, 2002
- WHO/AQG-E 2000 WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” , (2000)  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69477/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf;jsessionid=7D34077BA4CEE723034F34A445629816?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69477/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf;jsessionid=7D34077BA4CEE723034F34A445629816?sequence=1)
- WHO/AQG-G 2005 WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005  
[http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/78638/E90038.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf?ua=1)
- Yang et al. 2017 Effects of maternal acrolein exposure during pregnancy on testicular testosterone production in fetal rats. *Mol Med Rep.*, 16 (1), 491-498.
- Yasuo et al. 2019 The relationship between acrolein and oxidative stress in COPD: in systemic plasma and in local lung tissue. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 14, 1527-1537.
- 化工日 2020 化学工業日報社 : 17120 の化学商品 (2020 年版)
- 産衛 2018 許容濃度等の提案理由 (2018 年度)、産衛誌、60(5): 116-148(2018)  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/sangyoeisei/60/5/60\\_S18001/\\_article/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/sangyoeisei/60/5/60_S18001/_article/-char/ja)
- 産業医学 1972 日本産業衛生学会 (JSOH) : アクロレインの許容濃度についての提案. *産業医学.* 14(5): 508-509(1972)  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/joh1959/14/5/14\\_5\\_508/\\_pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/joh1959/14/5/14_5_508/_pdf/-char/ja)