

## 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	99 - 30	官報公示 整理番号	2 - 521	CAS 番号	107 - 02 - 8
名 称	アクロレイン 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		構 造 式	$  \begin{array}{c}  \text{H} \\    \\  \text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O} \\    \quad   \quad   \\  \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H}  \end{array}  $	
分 子 式	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> O		分 子 量	56.06	
市場で流通している商品(代表例) <sup>1)</sup> 純 度 : 99%以上 不純物 : 不明 添加剤又は安定剤：ヒドロキノン(重合防止剤)					
1. 物理・化学的性状データ 外 観：無色液体 <sup>2, 3)</sup> 融 点：-87.7 <sup>3, 4)</sup> 沸 点：52.5 <sup>2, 3, 4, 5, 6)</sup> 引 火 点：-26 (c.c.)、-17.8 (o.c.) <sup>3)</sup> 発 火 点：234 <sup>3, 7)</sup> 爆発限界：2.8-31% <sup>3, 5, 6, 7)</sup> 比 重：d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 0.8389 <sup>2, 3, 5)</sup> 蒸気密度：1.93(空気 = 1) 蒸 気 圧：29.3 kPa(220 mmHg)(20 ) <sup>4, 5)</sup> 分配係数：log Pow； -0.01(実測値)、-0.01(計算値) <sup>8)</sup> 加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし 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) <sup>9)</sup> 吸脱着性：土壌吸着係数 K <sub>oc</sub> = 5.0 <sup>5)</sup> 粒度分布：該当せず 溶解性：アクロレイン/水； 210 g/l (20 ) <sup>10)</sup> エタノール、ジエチルエーテル、アセトン、ベンゼンなどの有機溶媒に可溶 <sup>5, 11)</sup> 。 換算係数：1 ppm = 2.33 mg/m <sup>3</sup> (気体, 20 ) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.429 ppm					

## 2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 8 年度 10,892 t (製造 10,892 t 輸入 0 t)<sup>12)</sup>

放出・暴露量：文献なし

用途：医薬品原料(メチオニンなど)、繊維処理剤、アリルアルコール原料、グリセリン原料、グルタルアルデヒド原料、架橋結合剤<sup>1)</sup>

## 3. 環境運命

## 1) 分解性

好氣的

難分解<sup>13)</sup>(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4 週間	100 mg/ℓ	30 mg/ℓ
平均の分解度(%)		
TOC	GC	
0%	96%	

(試験終了時に、アクロレインの水和物である 3-ヒドロキシプロパノールが理論量の 93% 残留していた。)

嫌氣的

10%嫌気汚泥中、8 週間で分解しなかったとの報告がある(試験濃度：50 mg/ℓ)<sup>5)</sup>

非生物的

OH ラジカルとの反応性

速度定数として、 $1.9 \sim 2.5 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ (25 - 26 )が報告されている<sup>5)</sup>。速度定数 =  $1.9 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$  とし、対流圏大気中の OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$  とした時の半減期は 10 ~ 20 時間と計算される。

OH ラジカルとの反応生成物として二酸化炭素、ホルムアルデヒド、グリコールアルデヒドが報告されている<sup>5)</sup>。

オゾンとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 =  $7.4 \times 10^{-18} \text{ m}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ (室温)で<sup>5)</sup>、オゾン濃度を  $7 \times 10^{11} \text{ 分子}/\text{cm}^3$  とした時の半減期は 16 日と計算される。

## 2) 濃縮性

報告なし。

3) 環境分布・モニタリングデータ<sup>14)</sup>

実施 年 度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
53	0/21 - (7~10)	0/15 - (20~100)	調査デ - タなし	調査デ - タなし
62	0/75 - (1.9)	調査デ - タなし	調査デ - タなし	大気 0/61 - (800)

B/A は検出数 / 検体数を表す。

## 4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC <sub>50</sub> (mg/ℓ) (暴露時間)	EC <sub>50</sub> (mg/ℓ) (暴露時間) : 影響指標	OECD 分類基準(案) <sup>15)</sup>
藻類	<i>Chlorella vulgaris</i> <sup>10)</sup> (クロレラ)	/	0.05(72-h) : 増殖阻害	very toxic
	<i>Skeletonema costatum</i> <sup>16)</sup> (スケルトネマ)		0.03(120-h) : 増殖阻害	分類基準なし
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> <sup>10,16)</sup> (オオミジンコ)	/	0.051(48-h) : 遊泳阻害	very toxic
魚類	<i>Pimephales promelas</i> <sup>10,16)</sup> (ファッドヘッドミノー)	0.014(96-h)	/	very toxic
	<i>Oncorhynchus mykiss</i> <sup>10,16)</sup> (ニジマス)	0.016(96-h)		very toxic
	<i>Lepomis macrochirus</i> <sup>10,16)</sup> (ブルーギル)	0.033(96-h)		very toxic
両性類	<i>Xenopus laevis</i> <sup>10,16)</sup> (アフリカツメガエル幼生)	0.007(96-h)	/	分類基準なし

分類基準なし : 試験生物種が OECD 分類基準の推奨生物種以外

## 5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性<sup>17, 18, 19, 20)</sup>

	マウス	ラット	ハムスター
経口 LD <sub>50</sub>	28 mg/kg	11-56 mg/kg	-
吸入 LC <sub>50</sub>	860 ppm(1min) 172 ppm(10 min) 65 ppm(6h)	322 ppm(10min) 40-129 ppm(30min) 26-29 ppm(1h) 7.5-10.5 ppm(4h)	23-27 ppm(4h)
経皮 LD <sub>50</sub>	30 mg/kg	50 mg/kg	-
皮下 LD <sub>50</sub>	30 mg/kg	50 mg/kg	-
腹腔内 LD <sub>50</sub>	7 mg/kg	4 mg/kg	-

	ウサギ	モルモット	イヌ
経口 LD <sub>50</sub>	7 mg/kg	46 mg/kg	-
吸入 LC <sub>50</sub>	-	-	148 ppm(30min)
経皮 LD <sub>50</sub>	164-562 mg/kg	-	-

## (1) 経口投与

ラットに 11.2 mg/kg を経口投与した実験で、体重減少、反射の低下、うずくまり、筋緊張の低下、嗜眠、昏迷、振戦及び呼吸困難がみられている<sup>17, 19)</sup>。

ラットに 25 mg/kg を経口投与した実験で、胃のびらん、出血、潰瘍、水腫及び線維素沈着、肝臓の肝細胞の好酸性変化がみられている<sup>17, 19)</sup>。

ラットに 25 mg/kg を腹腔内投与した実験で、腹膜炎、肝臓の肝細胞の好酸性変化、膀胱の粘膜上皮の限局性単純過形成がみられている。また、膀胱粘膜上皮の過形成の機序を確認するため、本物質 0.5、1、2、4、6 mg/kg を腹腔内投与し<sup>3</sup>H チミジンの取り込みを測定した実験では、病理組織学的検査で異常はみられなかったが、6 mg/kg で対照群の 2 倍の<sup>3</sup>H チミジン量がみられ、4 mg/kg 以上で体重増加抑制がみられている<sup>17, 19)</sup>。

## (2) 吸入暴露

ラット、ハムスター、マウス、モルモット及びウサギを 10.7 ppm(25 mg/m<sup>3</sup>)に 4 時間あるいは 40.8、64.4 ppm(95、150 mg/m<sup>3</sup>)に 3 分間吸入暴露した実験で、鼻部刺激及び呼吸困難がみられている<sup>19)</sup>。

ハムスターを 5.9 ppm(13.7 mg/m<sup>3</sup>)に 4 時間吸入暴露した実験で、呼吸粘膜の白血球浸潤、充血、出血、水腫、呼吸上皮過形成がみられている<sup>19)</sup>。

モルモットを 16.7 ppm(39 mg/m<sup>3</sup>)に 60 分間又は 0.34 ppm(0.8 mg/m<sup>3</sup>)以上に 2 時間吸入暴露した実験で、呼吸数の減少、深大呼吸がみられている<sup>19)</sup>。

ラットを 521-40,819 ppm(1,214-95,150 mg/m<sup>3</sup>)に吸入暴露した実験で、40,819 ppm で 2.8 分後、521 ppm で 27-34 分後に歩行異常、痙攣及び死亡がみられている。また、9,824 ppm 以上では(暴露時間不明)四肢のチアノーゼ及び興奮がみられている<sup>19)</sup>。

ラットをペントバルビタール麻酔下で 4.29-2,145 ppm(10-5,000 mg/m<sup>3</sup>)に 1 分間吸入暴露

した実験で、すべての用量で血圧上昇がみられ、21.5 ppm 以上で心拍数増加、1,073 及び 2,145 ppm で心拍数減少がみられている<sup>19)</sup>。

ネコを 10 ppm に 3.5 時間吸入暴露した実験で、呼吸器に対する刺激、流涎、流涙、軽度の昏迷がみられている<sup>20)</sup>。

## 2) 刺激性・腐食性

本物質そのものを適用した刺激性試験の報告はないが、ウサギに 1%水溶液を適用した実験で刺激性を示すことが報告されており、ウサギの眼に 1%水溶液を適用した実験で重篤な傷害を引き起こすことが報告されている<sup>17, 19)</sup>。また、本物質の蒸気も眼刺激性を有することが報告されている<sup>17, 19)</sup>ことから、本物質は強い刺激性を有するものと推察される<sup>21)</sup>。

## 3) 感作性

報告なし。

## 4) 反復投与毒性

### (1) 経口投与

マウスに 0.5、2.0、4.5 mg/kg/day を 18 ヶ月間経口投与した実験で、4.5 mg/kg/day で体重増加抑制、死亡率の増加がみられ、NOEL は 2.0 mg/kg/day と報告されている<sup>17)</sup>。

ラットに 0.05、0.5 及び 2.5 mg/kg/day を 2 年間経口投与した実験で、2.5 mg/kg/day でクレアチンホスホキナーゼ活性の低下がみられたが、尿検査及び病理組織学的検査での異常はみられていない。2.5 mg/kg/day で死亡率の増加がみられ、NOEL は 0.5 mg/kg/day と報告されている<sup>17, 21)</sup>。

イヌに 0.1、0.5 及び 1.5 mg/kg/day を 1 年間経口投与した(1.5 mg/kg/day は 4 週間後に 2 mg/kg/day とした)実験で、0.5 及び 2 mg/kg/day で嘔吐がみられ、2 mg/kg/day で血清中のアルブミン、カルシウム、総タンパクの減少、赤血球数の減少、血液凝固時間の短縮がみられている<sup>17, 21)</sup>。

### (2) 吸入暴露

マウスを 1.67 ppm(3.9 mg/m<sup>3</sup>)に 6 時間/日×5 日間吸入暴露した実験で、鼻腔の嗅上皮の線毛脱落、剥離、びらん、潰瘍、壊死、扁平上皮化生、好中球浸潤、滲出液がみられている<sup>17, 19)</sup>。

ラットを 0.167、1.05 及び 2.93 ppm(0.39、2.45 及び 6.82 mg/m<sup>3</sup>)に 6 時間/日×5 日間/週×3 週間以上吸入暴露した実験で、2.93 ppm で体重増加抑制、脾臓の絶対重量減少、鼻甲介呼吸上皮の剥離、びらん、壊死、異形成、扁平上皮化生、鼻中隔及び鼻腔内粘膜の過形成、異形成がみられている<sup>19)</sup>。

ラットを 0.1、1 及び 3 ppm(0.23、2.3 及び 7.0 mg/m<sup>3</sup>)に 6 時間/日×5 日/週×3 週間吸入暴露した実験で、3 ppm で呼吸及び嗅上皮の変性及び萎縮性変化、化生、過形成、異形成、白血球浸潤を伴う炎症、体重減少がみられ、NOEL は 1 ppm と報告されている<sup>17)</sup>。

ラットを 0.013、0.06、0.21 及び 0.86 ppm(0.03、0.15、0.5 及び 2 mg/m<sup>3</sup>)に 24 時間/日×

61 日間吸入暴露した実験で、0.86 ppm で体重増加抑制、流涙、流涎、鼻炎、気管支炎、細気管支炎、気管支肺炎、気管粘膜上皮の化生及び過形成がみられ、NOEL は 0.06 ppm と報告されている<sup>17)</sup>。

ラットを 4 ppm に 6 時間/日 × 62 日間吸入暴露した実験で、57 例中 32 例で死亡がみられ、細気管支壊死、限局性気腫がみられている<sup>20)</sup>。

ラットを 0.38、1.37 及び 3.95 ppm (0.9、3.2 及び 9.2 mg/m<sup>3</sup>) に 6 時間/日 × 5 日/週 × 61-63 日間以上吸入暴露した実験で、1.37 ppm で肺の型細胞過形成、1.37 ppm 以上でヒドロキシプロリンの増加、剥離を伴った細気管支上皮の壊死、細気管支の粘液膿性栓、細気管支及び肺胞のマクロファージの増加、限局性肺炎、3.95 ppm で体重減少、急性鼻炎、肺の相対重量増加、肺の水様内容物及びエラスチンの増加、気管、気管支周囲及び肺胞の水腫、死亡がみられている<sup>17,19)</sup>。

ラット、モルモット、イヌ、サルを 0.69 及び 3.65 ppm (1.6 及び 8.5 mg/m<sup>3</sup>) に 8 時間/日 × 5 日/週 × 6 週間以上吸入暴露した実験で、ラットでは、0.69 ppm で肺炎、3.65 ppm で体重増加抑制、腎臓の尿細管上皮の限局性石灰化がみられている。モルモットでは、0.69 ppm で肺炎がみられている。イヌでは、0.69 ppm 以上で肺炎、3.65 ppm で眼刺激、流涎、呼吸困難、気管の扁平上皮化生、基底細胞の過形成、気管支肺炎がみられている。サルでは、0.69 ppm で肺炎、3.65 ppm で体重減少、眼刺激、流涎、気管の扁平上皮化生、基底細胞過形成、壊死性の気管支炎、細気管支炎、腎臓の尿細管上皮の限局性石灰化、死亡がみられている<sup>17,18,19)</sup>。

ラット、ハムスター及びウサギを 0.39、1.37 及び 4.80 ppm (0.9、3.2 及び 11.2 mg/m<sup>3</sup>) に 6 時間/日 × 5 日/週 × 13 週間吸入暴露した実験で、ラットでは 0.39 ppm 以上で鼻粘膜の扁平上皮化生、好中球浸潤、気管支、細気管支及び肺実質の炎症性変化、出血、水腫、マクロファージの集簇、細気管支の粘液産生細胞の増加、気管支肺炎、1.37 ppm 以上で体重増加抑制、摂餌量減少、閉瞼、立毛、4.80 ppm で壊死性の鼻炎、喉頭及び気管粘膜上皮の扁平上皮化生、気管支及び細気管支の粘膜上皮過形成、死亡がみられている。ハムスターでは、4.80 ppm で体重増加抑制、閉瞼、流涎、鼻汁、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量及びリンパ球の増加、好中球比率の減少、肺、心臓、腎臓の重量減少、鼻粘膜の扁平上皮化生、好中球浸潤、壊死性の鼻炎、喉頭粘膜上皮の軽度の肥厚、気管粘膜上皮の限局性過形成及び化生がみられている。ウサギでは 1.37 ppm 以上で体重増加抑制、4.80 ppm で肺の重量増加、上皮の化生、好中球浸潤、気管粘膜上皮の化生、過形成、気管支、細気管支及び肺の炎症がみられている<sup>17,18,19,21)</sup>。

ラット、モルモット、イヌ、サルを 0.21、1 及び 1.76 ppm (0.5、2.3 及び 4.1 mg/m<sup>3</sup>) に 24 時間/日 × 90 日間吸入暴露した実験で、ラットでは、1 ppm 以上で体重増加抑制、1 ppm で肺の出血、肝臓の限局性壊死がみられている。モルモットでは、1 ppm で肺の炎症及び限局性壊死がみられている。イヌでは、0.21 ppm で肺の上皮の限局性空胞化、充血、細気管支上皮細胞の分泌亢進、軽度の気管支収縮、中程度の気腫、1 ppm で肺、腎臓及び肝臓の限局性の炎症性反応、1 ppm 以上で流涙及び流涎、気管支肺炎がみられている。サルでは、1 ppm で閉瞼、1.76 ppm で流涙、流涎、気管粘膜上皮の扁平上皮化生、基底細胞の

過形成がみられている<sup>17, 19, 21)</sup>。

ハムスターを 3.95 ppm(9.2 mg/m<sup>3</sup>)に 7 時間/日 × 5 日/週 × 52 週間吸入暴露した実験で、体重減少、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の増加、肝臓の相対重量の変化の減少、肺重量の増加がみられている<sup>17)</sup>。

イヌを 0.01、0.06、0.21 及び 0.86 ppm(0.03、0.15、0.5 及び 2 mg/m<sup>3</sup>)に 24 時間/日 × 61 日間吸入暴露した実験で、0.21 ppm 以上で流涙、流涎、鼻炎、気管支炎、細気管支炎、気管支肺炎、気管粘膜上皮の化生及び過形成がみられている<sup>17)</sup>。

サル、イヌ、モルモットを 0.22 ppm に 90 日間吸入暴露した実験で、肺気腫、肺、肝臓、腎臓、心臓の炎症がみられている。サルでは、0.22 ppm で気管支壊死、肺気腫、限局性尿細管石灰化がみられている<sup>20)</sup>。

### (3) 腹腔内投与

マウスに 4-16 mg/kg/day を 1-6 日間腹腔内投与した実験で、円背位、自発運動低下、被毛粗剛、体重減少、胸腺及び脾臓の相対重量減少、副腎の相対重量増加、胸腺の壊死、脾臓の萎縮、副腎皮質の脂質量低下がみられている<sup>17, 19)</sup>。

### 5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果*
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535、S9(+/-)、0.001-50 µg/plate <sup>17, 18, 19, 21)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、S9(+/-)、0.3 µmol/plate <sup>17, 18, 19, 21)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、S9(+/-)、0.005-1 µmol/plate <sup>17, 18, 19, 21)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA100、S9(+/-)、0.01-0.15 µmol/2 mℓ (S9(-) 0.075 µmol/2 mℓ で陽性) <sup>17, 18, 19, 21)</sup>	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、S9(+/-) (S9(-)で陽性) <sup>17, 18, 19)</sup>	+
		ネズミチフス菌 TA100、TA104、S9(-) (TA100 4 mM、TA104 10 mM で陽性) <sup>17, 18, 19, 20, 21)</sup>	+
		ネズミチフス菌 TA100、S9(-)、10、15 µg/2 mℓ (10 µg/2 mℓ で陽性) <sup>17)</sup>	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1538、S9(+)、<5 µmol/plate <sup>17)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA100、HisD3052、S9(+/-) <sup>17, 19, 21)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA100、TA104、S9(-) <sup>19)</sup>	+
		大腸菌 343/113、S9(-)、0.04-0.65 mM <sup>17, 19)</sup>	-

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	酵母 S211、S138、S9(-)、6.25-1,000 mg/ℓ <sup>17, 18, 19, 21)</sup>	-
	突然変異試験	酵母 N123、S9(-)、160-640 mg/ℓ <sup>19, 21)</sup>	-
		ヒト線維芽細胞、S9(-)、0.8-2 μM <sup>17, 19)</sup>	-
		ヒト DNA 修復欠損線維芽細胞、S9(-)、0.2-0.6 μM <sup>17, 19)</sup>	+
	HGPRT 試験	チャイニーズハムスターV79 細胞、S9(-)、0.1-2 μM <sup>17, 21)</sup>	+
		CHO 細胞、S9(+/-) S9(-): 0.16-1.6 μg/mℓ、S9(+): 0.4-6.7 μg/mℓ <sup>17, 21)</sup>	-
		CHO 細胞、S9(+/-) S9(-): 0.1-0.5 μg/mℓ、S9(+): 0.04-0.3 μg/mℓ <sup>17)</sup>	-
	染色体異常試験	CHO 細胞、S9(+/-)、0.1-1 μg/mℓ <sup>17, 21)</sup>	-
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞、S9(+/-)、5-100 μM (S9(-)の 10 μM で陽性) <sup>17, 18, 19, 21)</sup>	+
		CHO 細胞、S9(+/-)、S9(-): 0.3-0.75 μg/mℓ、 S9(+): 0.1-0.5 μg/mℓ <sup>17)</sup>	-
		ヒトリンパ球、S9(-)、0.01-40 μM (5-20 μM で陽性) <sup>17, 19, 21)</sup>	+
	SOS 修復試験	大腸菌 PQ37、S9(-) <sup>17, 21)</sup>	+
		大腸菌 PQ37、S9(+/-)、100 mM <sup>17)</sup>	-
	DNA 一本鎖切断試験	Wistar ラット初代培養肝細胞 <sup>20)</sup>	+
		ヒトリンパ球 <sup>20)</sup>	+
	DNA 鎖切断試験	マウス白血病 L1210 細胞、S9(-)、56 μg/mℓ <sup>21)</sup>	+
		チャイニーズハムスターCHO-K1 細胞、 S9(-)、1.2 μg/mℓ <sup>21)</sup>	+
		ヒト白血病 K562 細胞、S9(-)、0.3 μg/mℓ <sup>21)</sup>	+
	形質転換試験	C3H/10H1/2、S9(-)、0.4 μg/mℓ <sup>19, 21)</sup>	-
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ラット、腹腔内、1、2.1、4.1 mg/kg <sup>17)</sup>	-
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ、成虫、混餌、0.5-10 mM、 5 h <sup>17, 21)</sup>	-
		ショウジョウバエ、成虫、2-7 mM <sup>17, 21)</sup>	+
		ショウジョウバエ、成虫、200 ppm、72 h <sup>17, 21)</sup>	-

試験方法		試験条件	結果*
	体細胞突然変異試験	ショウジョウバエ、混餌、5-20 mM <sup>17,21)</sup>	+
	優性致死試験	マウス、腹腔内、1.5、2 mg/kg <sup>17,21)</sup>	-

\* - : 陰性 + : 陽性

## 6) 発がん性

### (1) 経口投与

CD-1 マウスに 0.5、2.0、4.5 mg/kg/day を 18 ヶ月間強制経口投与した実験で、腫瘍の誘発はみられていない<sup>17,21)</sup>。

F344 ラットに 0.05、0.5、2.5 mg/kg/day を 102 週間強制経口投与した実験で、腫瘍の誘発はみられていない<sup>17,21)</sup>。

### (2) 吸入暴露

ラットを 7.85 ppm(18.3 mg/m<sup>3</sup>)に 1 時間/日 × 5 日/週 × 10 又は 18 ヶ月間暴露した実験で腫瘍の誘発はみられていない<sup>17,19)</sup>。

シリアンゴールデンハムスターを 4 ppm(9.2 mg/m<sup>3</sup>)に 7 時間/日 × 5 日/週 × 52 週間暴露し、29 週間の無処置期間をおいた実験で、気管の乳頭腫が投与群の 1/12 例にみられているが、投与期間の短いこと、動物数の少ないことから、被験物質投与による影響とは考えにくい<sup>17,19,21)</sup>。

## 7) 生殖・発生毒性

### (1) 経口投与

ラットに 1、3、6 mg/kg/day を投与した 2 世代繁殖試験で、3、6 mg/kg/day の F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 世代の雌雄、F<sub>1</sub> 世代の雌で死亡率の増加がみられたが、繁殖能に異常はみられていない<sup>17)</sup>。

### (2) 吸入暴露

雌雄ラットを 0.54 ppm(1.26 mg/m<sup>3</sup>)に 25 日間暴露した後、交配を実施した実験で、繁殖能に異常はみられていない<sup>19)</sup>。

### (3) その他の経路

ラットに 0.1、1.0、2.5、5.0、10.0、100 µg/胎児を妊娠 13 日目に羊水中に投与した実験で、10.0 µg/胎児以上では胎児死亡が増加し、0.1、から 5.0 µg/胎児までは用量依存的に小顎、四肢欠損、水頭等の奇形がみられている<sup>19)</sup>。

ウサギに 0.84%を 10、20、40 µℓ/胎児で妊娠 9 日目に羊水中に投与した実験で、20 µℓ/胎児以上で用量依存的に胎児に吸収胚と非対称性の椎骨、二分脊椎、癒合肋骨等の骨格奇形がみられている<sup>19)</sup>。

ウサギに 3、4.5、6 mg/kg/day を妊娠 9 日目に静脈内投与した実験で、4.5 mg/kg/day 以上において母動物に死亡がみられ、胎児に毒性がみられている<sup>19)</sup>。

## 6. ヒトへの影響

### 1) 急性影響

本物質は眼、上部気道に対し刺激性を示し、高濃度では肺水腫、気管支炎を引き起こす<sup>17, 18, 19, 20, 21</sup>)。刺激の閾値は0.25 ppmに5分間の暴露であるとされている<sup>20</sup>)。1 ppmの5分間暴露では眼、鼻に強い刺激がみられている<sup>18, 20</sup>)。事故例として、化学工場で本物質を顔に暴露された後、顔、眼瞼周囲の痛みがみられ、20分以内に発熱、チアノーゼ、発咳、呼吸障害が認められている。さらに、2ヵ月後に気管水腫、18ヵ月後に慢性気管支炎、肺気腫が観察されている<sup>18, 19</sup>)。25歳の男性が自殺の目的で1.5 gを飲んだところ、胃の出血、潰瘍がみられている<sup>17, 19</sup>)。また、57歳の男性が誤って外性器周囲に本物質を暴露された後、精巣、陰囊、陰茎の腫脹、壊疽、潰瘍がみられている<sup>17</sup>)。ボランティアに本物質を0.01、0.1、1、10%含むエタノール溶液でパッチテストを行ったところ、1%で発赤、水腫、水泡が、10%で壊死、炎症性細胞の浸潤が観察されている<sup>19</sup>)。一方、本物質はシクロホスファミドの代謝物であるが、長期間シクロホスファミドを服用したヒトで出血性膀胱炎が報告されている<sup>18</sup>)。

### 2) 慢性影響

報告なし。

### 3) 発がん性<sup>22, 23, 24</sup>)

機関	分類	基準
EPA(1999年)	グループC	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
EU(1998年)	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
NTP(1998年)		1999年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1999年)	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH(1998年)	A4	ヒトへの発がん性物質として分類できない物質。
日本産業衛生学会(1999年)	-	1999年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がんに関する報告はない。

### 4) 許容濃度<sup>23, 24</sup>)

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1998年)	TWA: 0.1 ppm(0.23 mg/m <sup>3</sup> ) STEL: 0.3 ppm(0.69 mg/m <sup>3</sup> )	-
日本産業衛生学会(1999年)	記載なし	-

## 7. 生体内運命

本物質を皮下及び経口投与した場合に尿中に本物質の代謝物が確認されており、これらの投与経路により本物質が吸収されることが示されている。

イヌを本物質 172 及び 257 ppm(400 及び 600 mg/m<sup>3</sup>)に吸入暴露した実験では、本物質の気道への残存率が 64-85%と顕著である。本物質と生体組織との反応性が高いことがこの原因であるとされており、気道以外の組織への分布はわずかである<sup>19, 21)</sup>。

ラットを本物質 0.1-0.5 ppm(0.23-11.5 mg/m<sup>3</sup>)に吸入暴露した実験では、気道粘膜の還元型グルタチオン(GSH)量が用量依存的に減少しているが、肝臓では GSH 量の変化は認められない<sup>21)</sup>。また、ラット及びモルモットを 0.22、1 及び 1.8 ppm(0.51、2.3 及び 4.1 mg/m<sup>3</sup>)に 24 時間/日 × 90 日間吸入暴露した実験では、肝臓で GSH 量の若干の変化が認められており、この変化が局所的に産生された代謝物によるものであることが疑われている<sup>21)</sup>。

本物質は GSH などのチオール類と速やかに反応し、GSH との抱合が代謝経路での律速段階であると考えられる<sup>18, 21)</sup>。ラットに経口投与したときの尿中代謝物として、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いる<sup>18, 19, 21)</sup>。*in vitro* では、アルデヒド脱水素酵素によりアクリル酸の形成が認められている<sup>17, 19)</sup>ほか、グリセルアルデヒドの形成も認められている<sup>20, 21)</sup>。本物質とグルタチオンの 1:1 付加体である S-(3-オキソプロピル)グルタチオンをラットに静脈内投与すると腎毒性を示すが、これは -GTP 阻害剤である acivicin の投与によって軽減される。このことより、S-(3-オキソプロピル)グルタチオンがさらに代謝され毒性本体となることが示唆されている<sup>21)</sup>。

ラットに <sup>14</sup>C 標識した本物質を経口投与(投与量不明)した実験では、投与後 7 日以内に投与量の 69%が尿中に排泄されている。このほか呼気中及び糞中への排泄も認められている<sup>17)</sup>。

本物質は化学療法薬シクロホスファミドの代謝過程において生体内で産生され、同薬による種々の毒性作用の原因と考えられている<sup>21)</sup>。

## 8. 分類(OECD 分類基準・案<sup>15)</sup>)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、経口投与ではマウスでクラス 2、ラットでクラス 2-3、吸入暴露ではマウス、ラットでクラス 1-3、ハムスターでクラス 1、経皮投与ではマウス、ラットでクラス 1 に分類される<sup>15)</sup>。
- 2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類のいずれに対しても very toxic に分類される。

## 9. 総合評価

### 1) 危険有害性の要約

本物質は眼、上部気道に対し刺激性を示し、高濃度暴露では肺水腫、気管支炎、肺気腫を起こす。自殺目的で経口摂取した例では胃の出血、潰瘍がみられている。実験動物では他に血液への影響、肝臓、腎臓、心臓の障害も観察されている。変異原性・遺伝毒性については、陽性が多く報告されている。発がん性については、実験動物では陰性で、ヒトで

の評価はされていない。生殖・発生毒性については、ラット及びウサギにおいて羊水中への投与により奇形が発生している。

本物質は環境中では検出されていないが、水圏では水和物となり残留する可能性がある。大気中ではOHラジカルとの反応による半減期は1日以内、オゾンとの反応による半減期は1ヵ月以内と計算される。水圏環境生物に対する急性毒性は藻類、甲殻類及び魚類のいずれに対しても非常に強い。

## 2) 指摘事項

- (1) 眼、上部気道に刺激性を有し、高濃度暴露で肺水腫、気管支炎、肺気腫を起こす。
- (2) 水圏環境生物に対する毒性が非常に強い。

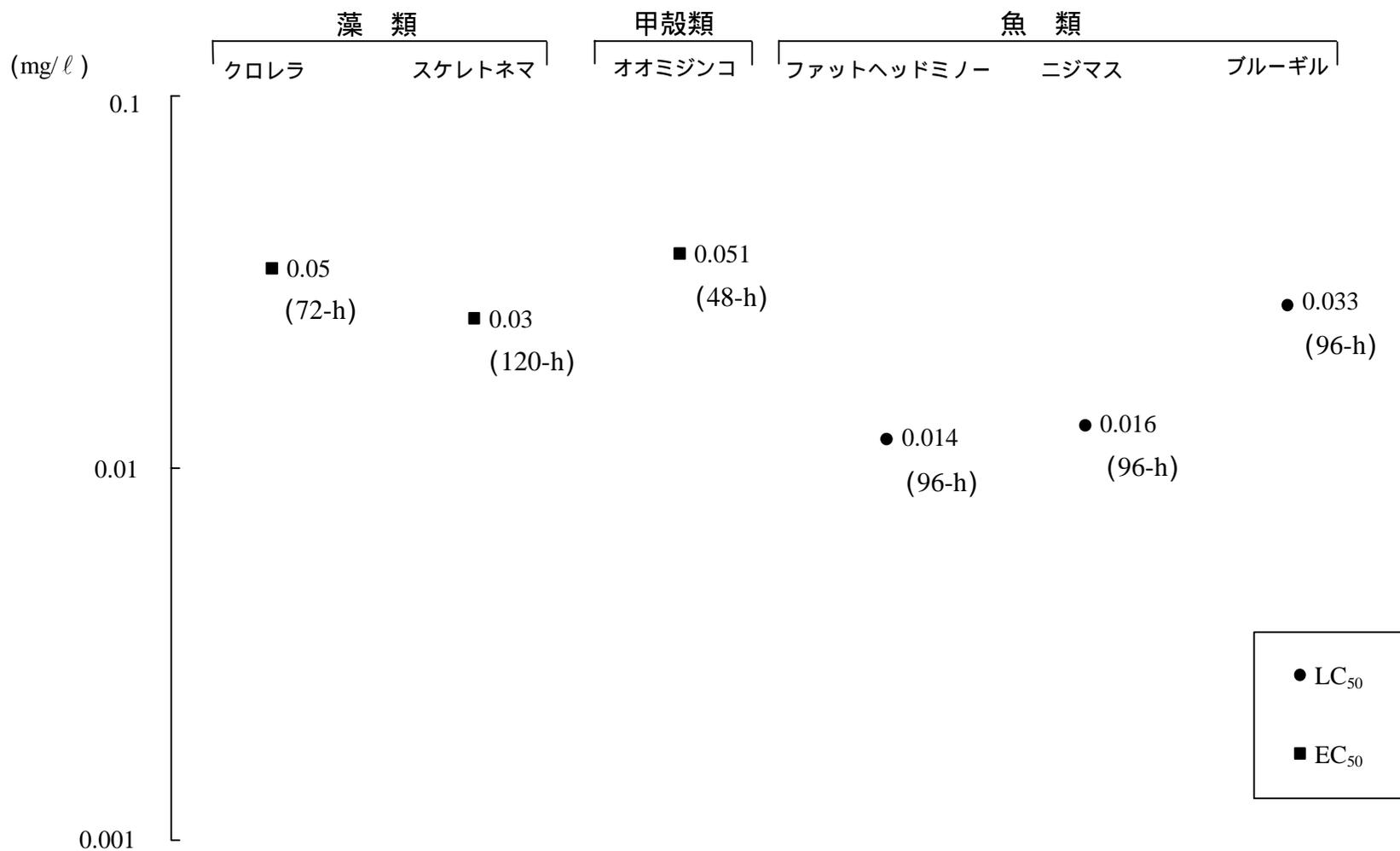
#### 参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2000).
- 2) 化学辞典, 東京化学同人(1994).
- 3) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1994).
- 4) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1996).
- 5) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S.National Library Medicine(1998).
- 6) 日本化学会編, 化学防災指針集成, 丸善(1996).
- 7) IPCS, International Chemical Safety Cards(1993).
- 8) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 9) NIST Library of 54K Compounds.
- 10) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).
- 11) Richardson, M.L. et.al., The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry(1992-1995).
- 12) 平成8年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省.
- 13) 化学品検査協会, 化審法の既存化学物質安全性点検データ.
- 14) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1999).
- 15) OECD, Proposal for a Harmonized Classification System based on Acute Toxicity(1996).
- 16) AQUIRE(US EPA、ECOTOX Database System).
- 17) BUA Report, 157(1994).
- 18) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 36(1985).
- 19) IPCS, Environmental Health Criteria, 127(1992).
- 20) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1991).
- 21) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 63(1995).
- 22) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第4版(1999).
- 23) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).
- 24) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, 41, 96-158(1999).

#### 別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).
- 2) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database system).

ほ乳動物毒性図（経口投与）

