

CERI 有害性評価書

アクリロニトリル

Acrylonitrile

CAS 登録番号 : 107-13-1

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

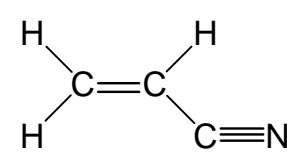
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	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
5.3 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.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類及び水生植物に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	6
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	8
7. ヒト健康への影響.....	9
7.1 生体内運命.....	9
7.2 疫学調査及び事例.....	15
7.3 実験動物に対する毒性.....	17
7.3.1 急性毒性.....	17
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	18
7.3.3 感作性.....	19
7.3.4 反復投与毒性.....	19
7.3.5 生殖・発生毒性.....	24
7.3.6 遺伝毒性.....	25
7.3.7 発がん性.....	29
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	32
文 献.....	35

1. 化学物質の同定情報

物質名	アクリロニトリル シアノエチレン、2-プロペンニトリル、ビニルシアニド
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-7
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 2-1513
CAS登録番号	107-13-1
構造式	
分子式	C ₃ H ₃ N
分子量	53.06

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
消防法	危険物第四類第一石油類
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 特定化学物質等第二類物質 名称等を表示すべき有害物 名称等を通知すべき有害物 変異原性が認められた既存化学物質 管理濃度 2 ppm
海洋汚染防止法	有害液体物質 B 類
船舶安全法	引火性液体類
航空法	引火性液体
港則法	引火性液体類
高压ガス保安法	毒性ガス、可燃性ガス、液化ガス

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	無色液体	U.S. NLM:HSDB, 2002
融点	-83.55℃	Merck, 2001
沸点	77.3℃	Merck, 2001
引火点	0℃ (開放式) -1℃ (密閉式)	NFPA, 2002 ; Merck, 2001 IPCS, 2001
発火点	481℃	IPCS, 2001 ; NFPA, 2002
爆発限界	3.0~17 vol% (空気中)	NFPA, 2002
比重	0.806 (20℃/4℃)	有機合成化学協会:有機化学物辞

		典, 1985
蒸気密度	1.83 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	11.0 kPa (20°C) 13 kPa (23°C)、18 kPa (30°C)	IPCS, 2001 Verschueren, 2001
分配係数	log Kow = 0.25 (測定値)、0.21 (推定値)	SRC:KowWin, 2002
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc = 8 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2002
溶解性	水 : 74.5 g/L (25°C)	SRC: PhysProp, 2002
	アセトン、ベンゼン、エタノールなどの有機溶媒 : 混和	有機合成化学協会:有機化学物辞典, 1985
ヘンリー定数	14.0 Pa・m ³ /mol (25°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 2.21 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.452 ppm	計算値
その他	重合しやすい。 水、四塩化炭素、メタノールなどと共沸する。	有機合成化学協会:有機化学物辞典, 1985

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	730,077	667,133	737,724	732,089	737,813
輸入量	147,664	133,378	105,861	114,713	81,981
輸出量	118,806	105,356	186,359	134,497	139,093
国内供給量 ^{注)}	758,935	695,155	657,226	712,305	680,701

出典：通商産業省 (1998-2000)、経済産業省 (2001,2002)、財務省 (2003)

注：国内供給量=製造量+輸入量-輸出量

表 4-2 用途別使用量割合及び使用方法

用途	用途内訳	使用方法	割合 (%)
樹脂原料	合成繊維	衣料用繊維、産業資材用繊維、機能性不織布・紙	53.0
	ABS 樹脂	車両、電気器具、一般機器、建材住宅部品、雑貨他	21.0
	合成ゴム(NBR)	特殊ゴム	4.0
	AS 樹脂	弁当箱、冷水筒等食品容器、化粧品容器、ブラシ他日用雑貨、プロペラファン	3.0
合成原料		塗料、繊維樹脂加工、化粧品原料、合成糊料	10.0
その他	アクリルアミド		9.0
合計			100

出典：製品評価技術基盤機構 (2003)

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	4.1×10 ⁻¹² (25°C、測定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	2~4 時間
オゾン	1.0×10 ⁻¹⁹ 以下 (25°C、測定値)	7×10 ¹¹	4 か月以上
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

290 nm 以上の光を吸収しないので、大気環境中では直接光分解されない (Gangolli, 1999)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

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。10 ppm 水溶液は、pH 4~10 では安定であり、23 日間加水分解されないとの報告がある (Gangolli, 1999)。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	41、67、74 (Nの残量形態をNO ₂ として算出)	良分解性
	65、107、117 (Nの残量形態をNH ₃ として算出)	
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	100	
全有機炭素 (TOC) 測定	100	

被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L、試験期間：2週間

出典：通商産業省 (1988) 通商産業公報 (1988年12月28日)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出 典
クローズドボトルを用いた生分解性試験	不明	28 日	5%以下	BASF AG, 1996
都市下水の上澄みを生物源とした静置培養試験(培養液に微生物の生育を助ける酵母エキスを 5 mg/L 添加)	不明	7 日	100%	Tabak et al., 1981
生物的下水処理を模した連続式活性汚泥試験や半連続式活性汚泥試験	20 mg/L	21 日	60%(CO ₂ 生成量測定)	Watson, 1993
			70%以上 (溶存有機炭素の減少率測定)	

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出典
馴化した下水処理場の活性汚泥を用いた修正 Sturm 試験(OECD 301 B)	不明	不明	90~98%	Kinnannon et al., 1983 ; Ludzack et al., 1961

b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

以上のことから、アクリロニトリルは、易分解性試験では十分に生分解されない例がみられるが、低濃度や馴化された微生物を用いた本質的生分解性試験では速やかに分解されることが示されている。

5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中への揮散については、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 1.2 日と推算される (Lyman et al., 1982)。

土壌吸着係数 K_{oc} の値 8 から、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。蒸気圧が 11 kPa (20°C) と大きい、水への溶解度が 74.5 g/L (25°C) と大きいので、ヘンリー定数は $14 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) と余り大きくない。したがって、水環境から大気へゆっくりと揮散されると推定される。

以上のことなどから、環境水中にアクリロニトリルが排出された場合は、主に生分解により除去され、揮散による除去もあると推定される。

5.4 生物濃縮性 (表 5-4)

表 5-4 濃縮性試験結果

生物種	濃度 ($\mu\text{g/L}$)	試験期間 (日)	生物濃縮係数 (BCF)	出典
ブルーギル	10	28	48	Barrows et al., 1978

以上のことから、アクリロニトリルの水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類及び水生植物に対する毒性 (表 6-1)

淡水緑藻のセネデスムス、単子葉植物のウキクサ及び海産珪藻のスケルトネマを用いた生長阻害試験について報告されている。このうちセネデスムスとスケルトネマでのバイオマスで算出した 72 時間 EC_{50} は、それぞれ 3.1 mg/L と 1.63 mg/L であった。また、NOEC は、セネデスムスでは 0.8 mg/L (バイオマス)、スケルトネマでは 0.41 mg/L (バイオマス) 及び 3 mg/L (生長速

度)であった (AN group, 1997a; Bayer AG, 1995)。これらの試験では暴露終了時 (72 時間後) に揮発性のため、試験液中の濃度がかかなり低下しており、実測値による毒性値はさらに小さくなることが予想される。

閉鎖系で実施されたウキクサ試験では、葉状体数による生長阻害を指標した 96 時間 EC₅₀ は 27.1 mg/L、NOEC は 6.25 mg/L であった (Zhang et al., 1996a; Zhang and Jin, 1997)。

表 6-1 アクリロニトリル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 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
淡水						
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスマス)	止水	ND	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	3.1	Bayer AG, 1995
			72 時間 NOEC	生長速度 バイオマス	> 7.1 0.8 (n)	
<i>Lemna minor</i> (単子葉植物、 ウキクサ)	半止水 閉鎖系	23±2	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 葉状体数	27.1	Zhang et al., 1996a, Zhang & Jin, 1997
			96 時間 NOEC		6.25	
			96 時間 LOEC		12.5 (n)	
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトナ)	止水	ND	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	1.63	AN group, 1997a
			72 時間 NOEC	生長速度 バイオマス	14.1 0.41	
				生長速度	3.0 (m) ¹⁾	

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) 暴露開始時の平均測定濃度から算出

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

無脊椎動物に対するアクリロニトリルの急性毒性について、アクリロニトリルの揮発性を考慮した試験報告は少ない。甲殻類のオオミジンコでは、48 時間 LC₅₀ は 7.6~10 mg/L、48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 8.7~10.95 mg/L であった。

長期毒性としては、オオミジンコの 21 日間繁殖試験での NOEC が 0.5 mg/L (Zhang et al., 1996a) の報告がある。

海産種として甲殻類のブラウンシュリンプ、ミシッドシュリンプ及びブラインシュリンプでの報告があり、そのうちブラウンシュリンプとミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ は 5.81~6.0 mg/L (Adema, 1976; Carr, 1987) であり、その感受性はオオミジンコと同程度であると考えられた。海産種での長期試験の報告は得られていない。

表 6-2 アクリロニトリルの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	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、 オビシニコ)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 止水 閉鎖系	22±1	173	8± 0.2	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	13 7.6 (n)	LeBlanc, 1980
		止水	22	89.5-180	7.0 8.2	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	10.95 (n)	Randall & Knopp, 1980
		OECD 202 半止水	25±1	1.86	7.0 ±0.5	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害 21 日間 NOEC 繁殖	8.7 (n) 0.5 (n)	Zhang et al., 1996b
		半止水	24	1.86	6.5- 7.5	48 時間 LC ₅₀	10 (n)	Zhang et al., 1996a
海水								
<i>Crangon crangon</i> (甲殻類、 アラウシユリソウ、 エビシヤコ科)	5.5±0.5 cm	止水	15±1	ND	8.0	96 時間 LC ₅₀	6.0 (n)	Adema, 1976
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミッドシユリソウ、 アミ科)	0-72 時間	ASTM ¹⁾ 止水 閉鎖系	20.9	塩分濃度: 32‰	8.05	96 時間 LC ₅₀	5.81 (n)	Carr, 1987
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、 アラウシユリソウ)	卵	半止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	14.34 (n)	Zhang et al., 1996a

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

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚としては、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、コイ、メダカ、ブルーギル、グッピー、ニジマス及びソウギョに関する急性毒性データ (48~96 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た報告は少ないが、最も信頼できる毒性値は流水式を用い、測定濃度で算出したファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ が 8.4 mg/L であった (Sabourin, 1987)。

長期毒性としては、ファットヘッドミノーの稚魚を用いた 30 日間 LC₅₀ が 2.6 mg/L (Henderson et al., 1961)、ファットヘッドミノーの初期生活段階毒性試験で成長を指標にした 30 日間 LOEC が 0.34 mg/L (Analytical Bio Chemistry Laboratory Inc., 1980) であった。また、ニジマスの 100 日間 LC₅₀ が 2.2 mg/L (Jackson et al., 1970) の報告があるが、この試験では暴露条件についての情報がなく、評価できない。

海水魚に関する急性毒性試験報告のうち、アクリロニトリルの揮発性を考慮した試験 (半止水で試験用水中濃度を測定) がシープスヘッドミノーを用いて行われ、96 時間 LC₅₀ が 8.6mg/L であった

(AN group, 1997b).

表 6-3 アクリロニトリルの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	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>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	ND	流水	20±2	10.1	8.0 ±0.2	48 時間 LC ₅₀	15.0 (n)	Slooff, 1979
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド・ミノ)	1.5-2 か月齢	流水	21.4- 22.3	94-108	7.1- 7.4	96 時間 LC ₅₀	8.4 (m)	Sabourin, 1987
	5.1-6.4 cm 約 1.5 g	流水	25	320	8.2	96 時間 LC ₅₀	14.3 (n)	Henderson et al., 1961
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	31.8±3.4 mg	半止水	23±2	1.86	7.0 ±0.5	96 時間 LC ₅₀	19.64 (n)	Zhang et al., 1996a
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2 cm 0.2 g	JIS 止水	25	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	32 (n)	Tonogai et al., 1982
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	1.5-3.8 cm 約 2 g	止水	25	20	7.4	96 時間 LC ₅₀	11.8 (n)	Henderson et al., 1961
	0.32-1.2 g	U.S. EPA 止水	22±1	32-48	6.5- 7.9	96 時間 LC ₅₀	10 (n)	Buccafusco et al., 1981
	3.65 cm 0.90 g	流水	22	ND	6-8	96 時間 LC ₅₀	9.3 (m)	Bailey et al., 1985
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2.5 cm 約 0.1 g	止水	25	20	7.4	96 時間 LC ₅₀	33.5 (n)	Henderson et al., 1961
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	半止水	14.5- 15.5	ND	7.8- 8.0	48 時間 LC ₅₀	56 (n)	Shumway & Palensky, 1973
<i>Ctenopharyngodon idellus</i> (ウキヨ、コイ科)	31.4±0.61 g	半止水	17±2	1.86	7.0 ±0.5	96 時間 LC ₅₀	5.16 (n)	Zhang et al., 1996a
急性毒性 海水								
<i>Gobius minutus</i> (サントゴビール、ハゼ科)	6.04±1.5 cm	止水	15±1	ND	8.0	96 時間 LC ₅₀	14 (n)	Adema, 1976
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シーフスヘッド・ミノ)	0.55-0.75 g	半止水	21±1	塩分濃度: 34-35‰	7.8- 8.1	96 時間 LC ₅₀	8.6 (m)	AN group, 1997b
長期毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (魚類、 ファットヘッド・ミノ)	5.1-6.4 cm 約 1.5 g	流水	25	20	7.4	30 日間 LC ₅₀	2.6 (n)	Henderson et al., 1961
	受精後 24 時間以内 の卵	ASTM ¹⁾ 流水	25	ND	ND	30 日間 LOEC 成長	0.34 (m)	Analytical Bio Chemistry Laboratory, 1980
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	ND	ND	硬水	ND	100 日間 LC ₅₀	2.2 (n)	Jackson et al., 1970

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

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

アクリロニトリルの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長(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。しかしながら、そのうちアクリロニトリルの揮発性を考慮した試験報告は少ない。

水生植物の生長阻害に関しては、淡水緑藻のセネデスムスと海産珪藻のスケルトネマでのバイオマスで算出した72時間EC₅₀は、それぞれ3.1 mg/Lと1.63 mg/Lであった。これらの値はGHS急性毒性有害性区分IIに相当し、強い有害性を示す。ウキクサでは葉状体数による生長阻害を指標した96時間EC₅₀が27.1 mg/Lであった。また、生長阻害の72時間NOECはセネデスムスでは0.8 mg/L(バイオマス)、スケルトネマでは0.41 mg/L(バイオマス)及び3 mg/L(生長速度)であった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、オオミジンコでは、48時間LC₅₀(7.6~10 mg/L)あるいは48時間EC₅₀(遊泳阻害、8.7~10.95 mg/L)であり、GHS急性毒性有害性区分IIに相当し、強い有害性を示す。海水種としてブラウンシュリンプとミシッドシュリンプでの96時間LC₅₀の5.81~6.0 mg/Lであり、その感受性はオオミジンコと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21日間繁殖試験でのNOECが0.5 mg/Lの報告がある。海産種での長期試験の報告はない。

魚類の急性毒性データは、淡水魚としては、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、コイ、メダカ、ブルーギル、グッピー、ニジマス及びソウギョに関する急性毒性データ(48~96時間)がある。そのうち最も信頼できる毒性値は流水式を用い、測定濃度で算出したファットヘッドミノーの96時間LC₅₀が8.4 mg/Lであった。この値は、GHS急性毒性有害性区分IIに相当し、強い有害性を示す。海水魚に関する急性毒性試験報告のうちアクリロニトリルの揮発性を考慮した試験(半止水で試験用水中濃度を測定)がシープスヘッドミノーを用いて行われ、96時間LC₅₀が8.6 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用いた30日間LC₅₀が2.6 mg/L及びファットヘッドミノーの初期生活段階毒性試験で成長を指標にした30日間LOECが0.34 mg/Lであった。

以上から、アクリロニトリルの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対しGHS急性毒性有害性区分IIに相当し、強い有害性を示す。長期毒性の最小値は、魚類であるファットヘッドミノーの成長を指標とした30日間LOECの0.34 mg/Lである。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、ファットヘッドミノーの成長を指標とした30日間LOECの0.34 mg/Lである。

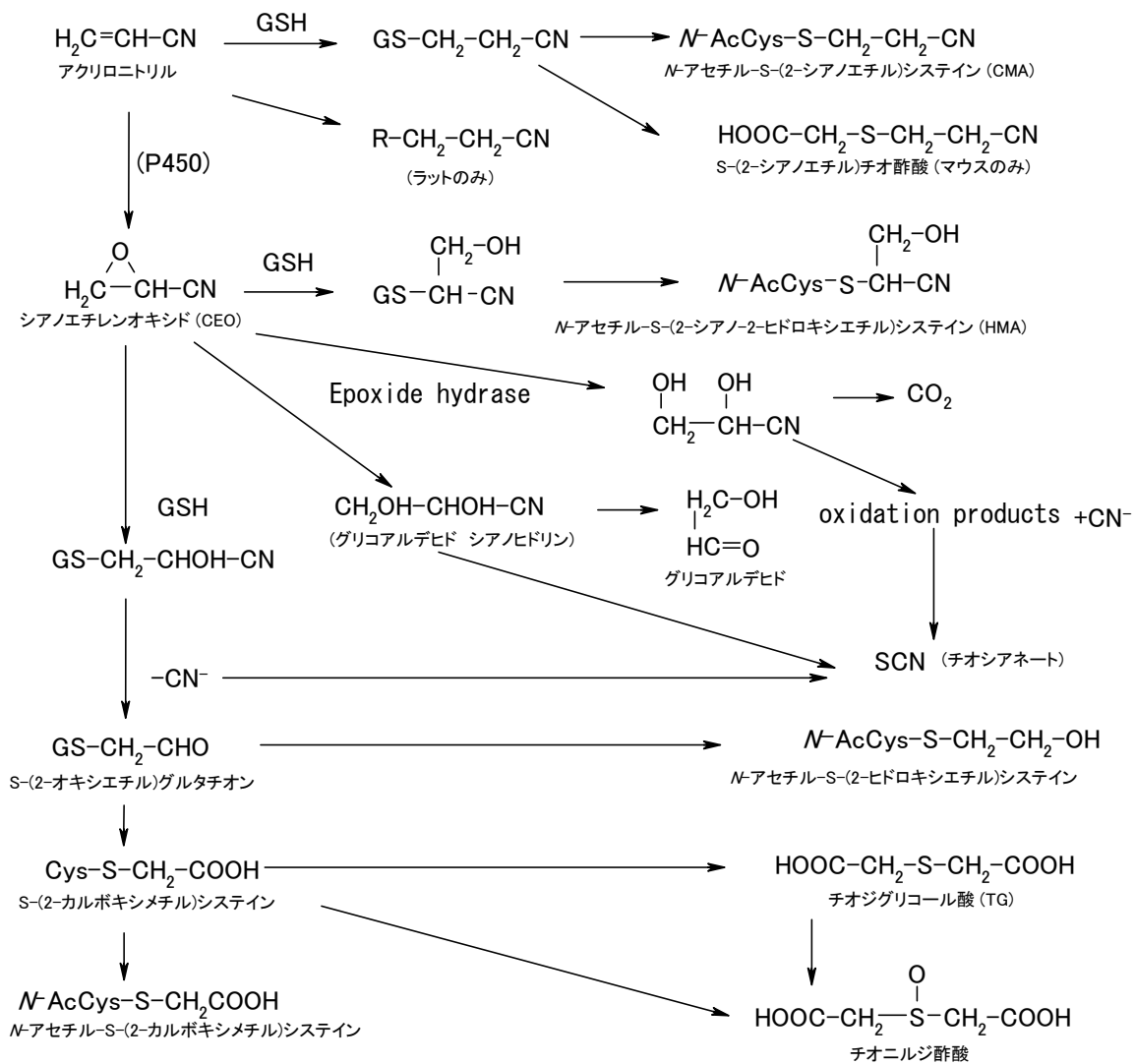
7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命(表 7-1、図 7-1)

アクリロニトリルは、ラットにおいて、経口経路では速やかに吸収され、投与後 3～6 時間で血中濃度が最高に達している。腹腔内投与ではさらに吸収が速く、数分で血中濃度が最高に達している。ウサギの実験では、吸入暴露した際の吸収量は経皮暴露の 100 倍となっている。

投与後アクリロニトリル及びその代謝物は広範囲に分布し、脳、胃、肝臓、腎臓、十二指腸、腸粘膜、副腎皮質、肺及び血中において高レベルで検出されている。

アクリロニトリルは、直接グルタチオン抱合あるいは P-450 による 2-シアノエチレンオキシドへの酸化のいずれかの経路によって代謝される。代謝経路は投与経路や投与量によって異なり、ラットにおける経口投与、静脈内投与及び腹腔内投与あるいは高用量で吸入暴露した場合は、P-450 による代謝の飽和が生じるため主な代謝経路はグルタチオン抱合であり、グルタチオン抱合体あるいはさらに N-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインへと代謝されるが、混餌投与や吸入暴露される場合は、2-シアノエチレンオキシドへの代謝の方がより優先的となる。2-シアノエチレンオキシドへ代謝された場合、ラットにおいてはグルタチオン抱合が生じるが、ヒトにおいてはエポキシド加水分解酵素により 2-シアノエチレンオキシドは加水分解される。主な排泄経路は尿中である。アクリロニトリルの代謝物である 2-シアノエチレンオキシドは、反応性の高いエポキシドであり、ヘモグロビンや DNA と結合することから、発がん性が示唆されている。一方、2-シアノエチレンオキシドの DNA 付加物は不安定であることからラットにおける発がん性の原因であるという説を疑問視する見方もある。ラットにおいては、主にシステイン残基と結合するが、N-末端のバリン残基とも結合する。N-末端のバリン残基と結合したシアノエチレンは、ヒトにおけるアクリロニトリル暴露量を評価するためのバイオマーカーである。



GSH = グルタチオン ; P450 = 混合機能酸化酵素

図 7-1 アクリロニトリルの代謝経路 (Ahmed et al., 1983; Fennell et al., 1991; Kedderis et al., 1993; Linhart et al., 1988; Muller et al., 1987; Roberts et al., 1989)

表 7-1 アクリロニトリルの生体内運命の結果

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット F344 雄	単回経口 投与	ラット 0.09-28.8 mg/kg	吸収: 95-98%が吸収。 代謝: メルカプトール酸抱合体 (N-アセチル-S-(2-シアノエチル)システイン)を尿中より検出。排泄量は投与量と相関。 排泄: 投与量の 77-104%に相当する放射能が尿及び糞中から回収。	Kedderis et al., 1993
マウス B6C3F ₁ 雄		マウス 0.09-10.0 mg/kg	排泄: 投与量の 85-102%に相当する放射能が尿及び糞中から回収 (呼吸からの排泄はわずかであることを示唆)。	
ラット SD 雄	単回経口 投与	46.5 mg/kg	吸収: 血中濃度が 3-6 時間で最高に到達。	Ahmed et al., 1982
ラット SD 雄	単回経口 投与	46.5 mg/kg	吸収: タンパク質との結合は最初胃において最も高く (5 pmol/μg)、次いで肝臓及び脳が高値。RNA のアルキル化は肝臓において最大であり (3 pmol/μg)、DNA のアルキル化は肝臓よりも脳及び胃において多かった (119 pmol/mg 及び 81 pmol/mg)。アルキル化はいずれも経時的に増加。	Farooqui & Ahmed, 1982
ラット F344 雄	吸入暴露	25-750 ppm	吸収: 吸収速度はアクリロニトリル濃度に依存。暴露濃度が 100 ppm のとき吸収速度は 4.82 mg/kg/時間。	Pilon et al., 1988a
ヒト	吸入暴露	5、10 mg/m ³	吸収: 52%が肺から吸収。	Jakubowski et al., 1987
ヒト	経皮暴露	原液	吸収: 吸収速度は 0.6 mg/cm ² /時間。	Rogaczewska & Piotrowski, 1968
ウサギ	経皮・吸入 暴露	44-62 g/m ³ (経皮)、 0.58-0.67 g/m ³ (吸入)	吸収: 経皮暴露よりも吸入暴露の方が 100 倍吸収容易。	Rogaczewska, 1975
ラット Wistar 雄	経口、静脈 内、皮下、 腹腔内投 与	0.5、0.75 mmol/kg	吸収: 0.75 mmol/kg で投与した実験で投与後 48 時間までに尿中に排泄されたチオシアネートは投与量に対して経口投与では 23%、腹腔内投与では 4.0%、皮下投与では 4.6%、静脈内投与では 1.2%。 0.5 mmol/kg で投与した実験で投与後 48 時間までに尿中に排泄された放射能は投与量に対して経口投与では 100%であったが、腹腔内投与、皮下投与及び静脈内投与では 75%-84%。 いずれの投与経路においても糞中の排泄量は 1%未満。	Gut et al., 1981
ラット Wistar	経口、腹腔 内投与	125 mg/kg	吸収: 経口投与よりも腹腔内投与の方が速く最高濃度に到達。	Nerudova et al., 1980
ラット Wistar 雄	経口、静脈 内、皮下、 腹腔内投 与	0.5、0.75 mmol/kg	分布: 経口投与では、血中及び肝臓におけるアクリロニトリル濃度の半減期は、61 及び 70 分であった。静脈内投与及び腹腔内投与では、血中での半減期は 19 分、肝臓での半減期 15 分で、経口投与に比べ速やかに減少。	Gut et al., 1981

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雄雌 サル	経口投与・ 静脈内投与 (ラット)、 経口投与 (サル)	26 mg/kg (ラット 経口投与、13 mg/kg (ラット静 脈内投与)、4 及び 6 mg/kg (サル経口 投与)	分布: ラット及びサルへの経口投与では肝臓、腎臓、腸粘膜、副腎皮質及び血中において高レベルで検出。ラットにおける静脈内投与では加えて毛嚢において高濃度で検出。妊娠 16 日目のラットに静脈内投与した実験では胎児の水晶体において高濃度で検出。	Sandberg & Slanina, 1980
ラット SD 雄	単回経口 投与	46.5 mg/kg	分布: 尿中に 40%、糞中に 2%、呼気中に 9%が $^{14}\text{CO}_2$ 、0.5%が H^{14}CN 及び 4.8%が未変化体として 24 時間で排泄。投与後胆汁流量が 3 倍に増加し、6 時間に渡り 27%の ^{14}C が胆汁から回収。10 日後の総排泄量は投与量の約 75% (25%の保持)。	Ahmed et al., 1983
ラット SD 雌	静脈内投 与	100 mg/kg	分布: 投与 15-90 分で血液、肝臓、十二指腸、腎臓及び副腎に最も高い放射能検出。投与終了後 90 分間の総放射能は血中では増加したが、それ以外では一定量の保持又は減少。	Silver et al., 1987
ラット F344 雄	単回経口 投与	4 mg/kg	分布: グルタチオンを枯渇させたラットの方がより多く脳、胃、肝臓、腎臓及び血液へ取り込み。	Pilon et al., 1988a
ラット F344 雄	単回経口 投与	4、10、28 mg/kg	分布: アクリロニトリル及び 2-シアノエチレンオキシドはヘモグロビンと結合しやすい。グロビンと結合した放射能は ^{14}C で放射標識したアクリロニトリルを 4 mg/kg で投与し 6 時間後に採血した場合では 96 nmol 当量/g、10 及び 28 mg/kg で投与し、10 時間後に採血した場合では 1,180 及び 3,670 nmol 当量/g。	Fennell et al., 1989
ラット F344 雄 マウス B6C3F ₁ 雄	経口投与	10、30 mg/kg	分布: ラットの尿中代謝物としてチオシアネート、 <i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -(2-シアノエチル)システイン、 <i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -(2-ヒドロキシエチル)システイン、 <i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -(1-シアノ-2-シアノエチル)システイン、チオジグリコール酸、チオニルジ酢酸及び <i>S</i> -(カルボキシメチル)システインあるいはその <i>N</i> -アセチル誘導体が同定された。マウスの尿中においても同様の代謝物が同定。	Fennell et al., 1991
ラット F344 雄	105 日間 経口投与 (飲水)	0、3、10、35、100、 300 ppm	分布: 赤血球における <i>N</i> 末端のバリンとの反応生成物である <i>N</i> -(2-シアノエチル)バリンのレベルは用量に依存して直線的に増加。	Osterman-Golkar et al., 1994
ラット F344	腹腔内投 与	50 mg/kg	分布: 肝臓における DNA 付加物は少なく、7-oxo-エチルグアニン付加物は 108 fmol/mg DNA であり、脳において付加物は不検出。	Hogy & Guengerich, 1986
ラット F344 雄 9-11 週齢	反復経口 投与	60 mg/kg	分布: アクリロニトリルは DNA 修復アッセイにおいて活性無し。	Butterworth et al., 1992
ND	ND	ND	分布: 2-シアノエチレンオキシドとヌクレオチド及び DNA との反応性生物は不安定。	Yates et al., 1994

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雄	単回腹腔 内投与	0.2 mol	分布: 放射能は肝臓、肺、脾臓及びその 他の組織におけるタンパク質と不可逆 的に結合。	Peter & Bolt, 1981
ラット F344 雄 2-3 か月齢	単回経口 投与 (給餌及び 飲水)	46 mg/kg	代謝及び排泄: 投与量の 11%に相当す る放射能が CO ₂ として排泄され、67% が尿中に排泄。主な尿中代謝物はアクリ ロニトリルのグルタチオン抱合体。	Burka et al., 1994
ラット F344 雄 10-16 週齢	鼻及び肝 ミクロソ ーム	1 mmol/L	代謝及び排泄: ラット鼻腔は高濃度の ロダナーゼを含んでいるため、アクリロ ニトリルからシアニドへ代謝する速度 は篩骨甲介組織のミクロソームが肝ミ クロソームの約 10 倍。	Dahl & Waruszewski, 1989
ラット F344 雄	静脈内投 与	3.4、47、55、84 mg/kg	代謝及び排泄: アクリロニトリルは2つ の経路すなわちグルタチオンによる抱 合及びP-450が関与する2-シアノエチレ ンオキシドへの酸化によって代謝。	Gargas et al., 1995
ラット SD 雌雄 6 週齢 マウス CD-1 雌雄 6 週齢 ハムスター Syrian Golden 雌雄 6 週齢	皮下投与	75 mg/kg	代謝及び排泄: アクリロニトリルの投 与後ラットでは脳、肺、肝臓、腎臓にお いて、マウス及びハムスターでは肝臓に おいてグルタチオンが減少。	Cote et al., 1984
ラット Wistar 雄	吸入暴露 5 日間/週 8 時間/日	271mg/m ³	代謝及び排泄: アクリロニトリルの暴 露後、脳中のグルタチオンレベルは変化 しなかったが、肝臓中のグルタチオンは コントロールの 50%まで低下。	Gut et al., 1985
ラット	経口投与	90 mg/kg	代謝及び排泄: N-アセチル-S-(2-シアノ エチル)システインが検出。 投与 1 時間後の肝臓中グルタチオン濃 度はコントロールの 30%に低下。	Ahmed & Patel, 1979
不明	経口投与	不明	代謝及び排泄: 経口投与されたアクリ ロニトリルの主な代謝物は N-アセチル -S-(2-シアノエチル)システイン。	Dahm, 1977
ラット SD 雄	単回経口 投与	46.5 mg/kg	代謝及び排泄: 胆汁中代謝物として N- アセチル-S-(2-シアノエチル)システイ ンが検出。	Ghanayem & Ahmed, 1982
ラット Wistar 雌雄	経口投与	雄: 0.05、0.1、0.15、 0.20、0.25 mmol/rat 雌: 0.05、0.25 mmol/rat	代謝及び排泄: 経口投与されたアクリ ロニトリルの主な尿中代謝物は N-アセ チル-S-(2-シアノエチル)システイン及 び N-アセチル-S-(2-ヒドロキシエチル) システインであり、その存在比は用量に 依存せず。	Van Bladeren et al., 1981
ラット Wistar 雄	単回 8 時間 吸入暴露	1、5、10、50、100 ppm	代謝及び排泄: 尿中代謝物として N-ア セチル-S-(2-シアノエチル)システイ ンが最も多く検出。	Muller et al., 1987
ラット F344 雄 マウス. B6C3F ₁ 雄	ラット、マ ウス、ヒト の肝及び 肺ミクロ ソームを 用いた <i>in</i>	4 mg/kg 又は 1、4、 8、10 mg/kg (単回 経口投与)	代謝及び排泄: ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> の実験で 2-シアノエチレンオキ シドへの代謝速度は肝ミクロソームの 方が肺ミクロソームよりも速く、またヒ トとラットではほぼ同等であるがマウ スは 4 倍速い。しかし、経口投与後の血	Roberts et al., 1991

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ヒト	<i>in vitro</i> 試験、ラット及びマウスにおける単回経口投与		中 2-シアノエチレンオキシド濃度はラットの方がマウスよりも 3 倍も高いことからマウスの方がラットよりもグルタチオン S-トランスフェラーゼあるいはエポキシド加水分解酵素活性が高いことを示唆。2-シアノエチレンオキシドはマウスでは投与後 4 時間で消失するがラットでは 4 時間以上血中に保持されるため肝臓から離れた臓器に到達の可能性。	
ラット F344 雄	ラットの肝及び肺ミクロソーム及び肺細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験	3.75 $\mu\text{mol/L}$ -2.4 mmol/L (ミクロソーム)、1.2 mmol/L (細胞)	代謝及び排泄: 肝ミクロソームは肺ミクロソームよりもアクリロニトリルの 2-シアノエチレンオキシドへの代謝速度が速い。肺の細胞の中でも特にクララ細胞は P-450 を多く含み、アクリロニトリルの 2-シアノエチレンオキシドへの高い代謝能。	Roberts et al., 1989
ラット Wister 雌 マウス チャイニーズハムスター	単回経口投与、腹腔内投与、静脈内投与	0.5, 0.75 mmol/kg	代謝及び排泄: ラットの実験では尿中代謝物としてチオシアン酸が排泄され、その量は経口投与、腹腔内投与及び静脈内投与でそれぞれ投与量の 20%、2-5% 及び 1% であった。アクリロニトリルはハムスター及びマウスでも同様に経口投与の方が腹腔内投与及び静脈内投与よりもより多く代謝された。また、チオシアン酸への代謝能力はハムスター及びラットよりもマウスの方が高い。	Gut et al., 1975
ラット Wistar 雄	単回腹腔内投与	30 mg/kg	代謝及び排泄: 投与量の約 20% が N-アセチル-S-(2-シアノエチル)システイン、14.5% が N-アセチル-S-(2-ヒドロキシエチル)システイン、3.7% がチオシアン酸として尿中排泄。	Lambotte-Vandepaer et al., 1985
ラット F344 雄 マウス B6C3F ₁ 雄	経口投与	1, 2, 4, 10, 28 (ラットのみ) mg/kg	代謝及び排泄: 投与後 24 時間で尿中に排泄された代謝物はラット、マウスともに 1 mg/kg では投与量の 40-70%、それ以上の用量では投与量の 80-100% に相当。主な尿中代謝物のうちの 1 つは N-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインであることが同定。	Kedderis et al., 1989
ラット SD 雄	6 時間吸入暴露・静脈内投与・腹腔内投与	4, 20, 100 ppm (吸入暴露)、0.6, 3, 15 mg/kg (静脈内投与、腹腔内投与)	代謝及び排泄: 主な尿中代謝物は静脈内投与及び腹腔内投与では N-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインが最も多かったが吸入暴露ではチオシアネートが最も多かった。吸入暴露においては暴露量の増加に従って尿中代謝物中のチオシアネートの割合が増加。	Tardif et al., 1987
ラット	吸入暴露 (鼻部)	5, 100 ppm (11, 220 mg/m^3)	代謝及び排泄: 暴露開始から 9 日間で 82.2% 及び 68.5% が尿中、3-4% が糞中、6% 及び 2.6% が呼吸から ¹⁴ CO ₂ として回収。	Young et al., 1977
ラット F344 雄 マウス B6C3F ₁ 雄	肝ミクロソーム及びサイトゾルを用いた <i>in vitro</i> 実験	0-60 mmol/L	代謝及び排泄: ラット及びマウスでは 2-シアノエチレンオキシドのグルタチオン抱合によって解毒化され、ヒトではエポキシド加水分解酵素による 2-シアノエチレンオキシドの加水分解によって解毒化。	Kedderis et al., 1995

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ヒト				
3名のボランティア	4時間以内	20 mg/m ³ (9.1 ppm)	被験者の呼吸管内のアクリロニトリル残留濃度は46%で、吸入暴露中は変化が認められず。	IPCS, 1983
5名の男性ボランティア	8時間	9 mg/m ³ (4.1 ppm)	アクリロニトリルの体内残留濃度は平均51.8%。	Jakubowski et al., 1987
ND	30分間	45 mg/m ³ (20 ppm) 以下及び 110 mg/m ³ (50 ppm)	アクリロニトリル 45 mg/m ³ (20 ppm) 以下で 30 分間暴露された場合、血中のチオシアネート濃度は 24 時間以内に正常値に回復したが、110 mg/m ³ (50 ppm) で 30 分間暴露された場合、血中濃度はなお 12 時間高い値が継続。	Wilson & McCormick, 1949
13名の作業員	ND	3-10 ppm	気体のアクリロニトリルに暴露された場合、50-200 ng/l の 2-Cyanoethylmecturic acid が尿中に検出。	EU, 2004
6名の男性ボランティア	8時間	2.6 ppm あるいは 5 ppm)	アクリロニトリルの 2.6 あるいは 5 ppm に 8 時間暴露された場合、暴露期間中は、肺に 52% 残留し、個人差は大きいですが、平均 21.8% が N-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインとして尿中に排泄され、N-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインの半減期は 6-8 時間と報告。	Jakubowski et al., 1987

ND: データなし

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-2)

a. 急性・慢性影響

比較的低濃度の吸入暴露を受けた作業者の場合、アクリロニトリル濃度が 11 mg/m³ (5 ppm) 以上で、眼、鼻、のど、頭痛、めまい、手足の倦怠感、悪心、憂うつ、神経性のイライラ、軽度の貧血、白血球増加、腎臓の痛み、わずかな肝臓肥大及び黄疸などがみられたと報告されている (EU, 2004; IPCS, 1983; VROM, 1984; Wilson et al., 1948)。しかし、吸入暴露のより重篤なケースでは、呼吸不全、振戦、痙れん、意識喪失などがみられ死亡も報告されている (Buchter and Peter, 1984)。経皮暴露の場合には、全身的な毒性症状を生じることが報告されており、少女がシラミ駆除のためアクリロニトリルを含む駆虫剤を頭皮に塗られた事例で死亡したとの報告 (Lorz, 1950) や、男性が船荷のアクリロニトリルの荷揚げ中にバルブが破裂しアクリロニトリルを浴びた例では、めまい、紅潮、悪心及び吐き気が起こり、引き続き、結膜炎、紅斑、幻覚及び痙れんを生じたとされる。

慢性影響については、アクリロニトリルによる明確な影響を示す報告は得られていない (Kaneko and Omae, 1992; Muto et al., 1992; Sakurai et al., 1978)。

b. 生殖影響

アクリロニトリルとヒト生殖毒性との関連性については、Weiai et al. (1995) による疫学調査があり、アクリロニトリル暴露群で未熟分娩、貧血、流産などが対照群に比べ高頻度を示した

と報告された。しかし、アクリロニトリル暴露群ではブタジエンゴム、ABS プラスチック、ポリアクリロニトリルファイバーにも暴露されており、これら共連暴露がある限り同報告の結果は信憑性が低く、アクリロニトリルによるヒトの妊娠所見への影響を結論付けることはできないとしている (EU, 2004)。

c. 発がん

実験動物を用いる発がん性試験結果のようなアクリロニトリルの発がんとの明確な関連性は、ヒト暴露事例では得られておらず、むしろ現在までの評価では、アクリロニトリルとヒト発がんの関連性は低いか情報に欠けるとされている (EU, 2004; IARC, 1999)。

なお、アクリロニトリルは、IARC で 1999 年にグループ 2A からグループ 2B へ変更されたが、国際機関等による評価は分かれており、グループ B1 (疫学研究から、ヒトへの発がん性の限定された証拠がある物質) (U.S. EPA, 2002b) との評価もある。

表 7-2 アクリロニトリルの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
作業員	ND	11 mg/m ³ (5 ppm) 以上	比較的低濃度の暴露を受けた作業員の場合、アクリロニトリル濃度が 11 mg/m ³ (5 ppm) 以上で、眼、鼻、のど、気道の痛み、頭痛、めまい、手足の倦怠感、わずかな肝臓肥大、黄疸等。	IPCS, 1983; VROM, 1984
合成ゴム 工場の作 業員	20-45 分	35-219 mg/m ³ (16-99 ppm)	合成ゴム工場で蒸気のアクリロニトリル 35-219 mg/m ³ (16-99 ppm) により 20-45 分吸入暴露された作業員の例では、粘膜の刺激、頭痛、悪心、憂うつ、神経性のイライラ、軽度の貧血、白血球増加、腎臓刺激、軽い黄疸が認められているが、暴露の停止によりこれらの症状は消失。	Wilson et al., 1948
作業員	ND	ND	作業員が蒸気のアクリロニトリルに吸入暴露された 16 のケースでは、悪心、吐き気、頭痛、めまいが 5-15 分認められたとの報告。	Zeller et al., 1969
ND	ND	5.4-10.9 mg/m ³ (2.4-4.9 ppm)	特に呼吸器に対する障害などの有毒な症状は認められず。	Jakubowski et al., 1987
ND	ND	ND	アクリロニトリルによる暴露の結果、振戦、痙攣、意識喪失、呼吸及び心停止、死亡が報告。	Buchter & Peter, 1984
3 歳の少女	ND	ND	アクリロニトリルが主成分のくん蒸剤でスプレーされた部屋に一晚寝かされた 3 歳の少女の例では、呼吸不全、唇のチアノーゼ、頻拍が見られ死亡。	IPCS, 1983
10 歳の少女	ND	ND	シラミ駆除のためアクリロニトリルを含む駆虫剤を頭皮に塗られたことにより死亡。	Lorz, 1950
24 歳の男性	ND	ND	船荷のアクリロニトリルの荷揚げ中にバルブが破裂しアクリロニトリルを浴びた。30 分以内にめまい、紅潮、悪心、吐き気、引き続き結膜炎、紅斑、幻覚、痙攣を引き起こした。さらに、シアン化物による毒性徴候が 72 時間以上続いたことから、皮膚組織からのアクリロニトリル又はその代謝物の吸収が長時間にわたり行われると報告。	Vogel & Kirkendall, 1984
102 名のア クリロファ イバー工場 作業員と 62	5 年以上	高濃度の アクリロ ニトリル に暴露さ	アクリロニトリル工場作業員について断面疫学調査を実施し、その医学的検査の結果では、全ての項目でアクリロニトリル作業員と対照者との間に有意の差を認めなかった。目と咽頭の発赤と、触診により肝を触れる者の率が暴露者でやや多い傾向を認めたが、その	Sakurai et al., 1978

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
名の対照群		れた場合 の平均濃 度は、 9.3mg/m ³ (4.2 ppm)	差は有意でなかった。4 ppm 程度以下の暴露では肝機能異常を含め通常の臨床化学検査によって検出されるような健康障害は起こらないと報告。	
アクリロニ トリルに暴 露された作 業者	5.6、7 及 び 8.6 年	平均 4 mg/m ³ (1.8 ppm) 16 mg/m ³ (7.4ppm) 31 mg/m ³ (14.1 ppm)	アクリロニトリルに暴露された作業員自身の訴えによれば、「のどがつまる」以外に暴露との関連性が認められる症状はなかった	Kaneko & Omae, 1992
日本のアク リル繊維製 造 7 工場 交替勤務作 業者 157 人、 対照作業員 537 人 1988 年	平均 17 年 間	0.53 ppm (0.01～ 2.80 ppm) 最高暴露 群の濃度 1.13 ppm	急性刺激による症候を完全には除外できない。 慢性的な健康影響は認められず。	Muto et al., 1992
アクリロニ トリルに暴 露された作 業者と対照 群	1988-1990 年	ND	アクリロニトリル工場の同物質に暴露された 475 名の女性作業員と対照群として織物工場の 527 名の女性作業員(化学物質暴露はなし)について調べたところ、アクリロニトリル暴露群で未熟分娩(RR 1.55)、貧血(RR 2.79)、流産(対照群に比べ増加したが、統計的有意性なし)、出生時欠損(RR 1.84)、妊娠中の重篤な悪所(RR 1.64)が対照群に比べ高頻度。	Weiai et al., 1995
アクリロニ トリルに暴 露された作 業者と対照 群	1950-1989 年	ND	アクリロニトリルを生産、加工する 8 工場における 25,460 人の作業員を対象にポアソン回帰を用いるコホート研究により暴露-反応関係を各種のがんについて調べた。その結果、肺がん以外では対照群と比べ高い相対リスクは認められなかったが、非暴露従事者との相対リスクは 1.5(95%CI:0.9-2.4)で、特に 20 年以上暴露された群では 2.1(95%CI:1.2-3.8)と高かった	Blair et al., 1998

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 (表 7-3)

単回経口投与及び単回吸入暴露でみられる主な一般症状は、中枢神経系への影響として流涎、流涙、縮瞳、排尿及び排便障害等のコリン作動性神経への影響のほか、痙れん、四肢の麻痺、昏睡等である。高濃度の吸入暴露においては著しい皮膚の発赤がみられており、ラット及びウサギにおいて顕著である (Burhan et al., 1991; Dudley and Neal, 1942; Nerland et al., 1989; Vernon et al., 1985)。

表 7-3 アクリロニトリルの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	イヌ	ハムスター
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	25-48	72-186	93	50-85	ND	ND
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³)	300 (4 時間)	5,740-7,880 (0.5 時間) 3,410-4,000 (1 時間) 2,030 (2 時間) 470-1,210 (4 時間) 690-890 (6 時間)	580-670 (4 時間)	990 (4 時間)	200 (4 時間)	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	148-282	<200-226	260-690	ND	ND
腹腔 LD ₅₀ (mg/kg)	47-50	65-100	ND	ND	ND	ND
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	69	72	ND	ND
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	25-50	80-100	ND	130	ND	60

ND: データなし

出典 : Appel et al., 1981; Cote et al., 1984; Dudley and Neal, 1942

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-4)

ウサギの擦過傷を施した皮膚及び擦過傷を施さない皮膚にそれぞれアクリロニトリルを 0.5 mL、24 時間適用した実験では紅斑及び浮腫がみられ、擦過傷を施さない皮膚における 0 から 72 時間後の平均評点 (紅斑及び浮腫の評点区分はそれぞれ 0 から 4) は 3.6、擦過傷を設けた皮膚では若干高い評点を示した (Vernon et al., 1969)。アクリロニトリル 0.05 又は 0.1mL をウサギの眼に適用した実験において、角膜混濁、結膜への刺激性等がみられ、それらの反応は 0.05 mL の適用では適用 7 日後までに回復したが、0.1 mL の適用では適用 21 日後においても血管新生を伴う角膜混濁がみられている (BASF, 1963; EU, 2004)。なお、0.1 mL 適用において、適用 20 秒後から 1 分間洗眼した場合、一時的な角膜混濁、結膜への刺激性がみられるにとどまり、それらの反応は適用 3 日後までに回復している (EU, 2004)。アクリロニトリル 0.1 mL をウサギの眼に 24 時間適用した実験では、適用 24、48、72 時間後の評点 (ドレイズの評点、最高 110) はそれぞれ 35、31、22 であったとの報告がある (Vernon et al., 1969)。

アクリロニトリルの刺激性については、ウサギの皮膚に紅斑、浮腫、組織の壊死がみられたという報告があり、ウサギで角膜混濁、結膜への刺激性等眼刺激性の報告もみられる。

表 7-4 アクリロニトリル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 若齢	皮膚に適用	24 時間	0.5 mL	紅斑及び浮腫がみられ、0-72 時間後の平均評点（紅斑及び浮腫の評点は 0-4）は 3.6、擦過傷を施した皮膚では若干高い評点。	Vernon et al., 1969
ウサギ	皮膚に閉塞適用	不明	1 mL	擦過傷を施した皮膚の 3 区画中 1 区画にのみ紅斑。	Tuller, 1947
ウサギ	皮膚に適用	15 分間 (15 分後適用部位を洗浄)	不明	浮腫のみ。	Zeller et al., 1969
		24 時間		組織の明らかな壊死。	
ウサギ	眼に適用	1 時間	0.05 mL	適用 1 時間後に軽度の結膜発赤、広汎な角膜混濁、浮腫、縮瞳、分泌物。2 例中 1 例は適用 72 時間後には回復、他の 1 例では結膜の発赤、点状出血、角膜の白濁が残存し、適用 7 日後に回復。	BASF, 1963
ウサギ	眼に適用	1 時間 2 例中 1 例は適用 20 秒後から 1 分間洗浄	0.1 mL	非洗浄眼では中等度の角膜混濁、中等度の虹彩炎、強度の結膜刺激性、適用 21 日後においても血管新生を伴う角膜混濁。 洗浄眼では一時的な軽度の角膜混濁、中等度の虹彩の充血、中等度の結膜刺激性、適用 3 日以内に回復。	EU, 2004
ウサギ	眼に適用	24 時間	0.1 mL	適用 24、48、72 時間後の評点 (Draize Score 最高 110) はそれぞれ、35、31、22。	Vernon et al., 1969
ウサギ	眼に適用	不明	0.05 mL	適用 1 時間後に軽度の結膜炎、24 時間後には回復。	McOmie, 1949
ウサギ	眼に適用	不明	0.02 mL	角膜に強度の火傷。	VROM, 1984
ウサギ	眼に適用	不明	不明	適用 8 日後に結膜の浮腫及び軽度の壊死。	Zeller et al., 1969

ND: データなし

7.3.3 感作性

アクリロニトリルは、モルモットを用いたマキシマイゼーションテスト（皮内感作濃度 2.5%、貼付感作濃度 2%、惹起濃度 0.2、0.5、1%）において皮膚感作性が認められている（Koopmans and Daamen, 1989）。

7.3.4 反復投与毒性（表 7-5）

アクリロニトリルの反復投与における標的器官は中枢神経系、腎臓及び副腎と考えられ、呼吸器もまたアクリロニトリルの吸入暴露により刺激性に起因した影響を受ける。以下に重要なデータを記載する。

ラットにアクリロニトリル 1、3、10、30 及び 100 ppm（雄 0.08、0.25、0.84、2.49、8.36 mg/kg/

日、雌 0.12、0.36、1.25、3.65、10.89 mg/kg/日) を 2 年間飲水投与した実験では、10 ppm において雌のアルカリフォスファターゼ活性の上昇がみられ、NOAEL は 3 ppm (雄 0.25 mg/kg/日、雌 0.36 mg/kg/日) とされている (Bio/dynamics, 1980b)。

ラットに 0、20 及び 80 ppm (0、45 及び 180 mg/m³) を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入暴露した実験では、20 ppm (45 mg/m³) において体重減少、20 ppm 以上で化膿性の鼻炎、鼻甲介の呼吸上皮の過形成、呼吸上皮粘膜の限局性びらん及び扁平上皮化生、肝臓及び脾臓の髓外造血、肝臓の限局性壊死がみられており、また 80 ppm では雌で呼吸上皮粘膜の化生様増殖、脳の限局性グリオシス及び血管周囲の細胞浸潤が観察された。LOAEL は 20 ppm (45 mg/m³) と報告されている (Quast et al., 1980a)。

よって、経口の NOAEL は、ラットの 2 年間飲水投与の 3 ppm (雄 0.25、雌 0.36 mg/kg/日) (Bio/dynamics, 1980b)であり、吸入暴露の LOAEL は、ラットの 2 年間暴露における 20 ppm (45 mg/m³) (Quast et al., 1980a) である。

表 7-5 アクリロニトリル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	強制経口 投与	13 週間 (5 日/週暴露)	0、1.2、2.4、 4.8、9.6、12.0 mg/kg/日	毒性変化は認められず、NOEL は 12.0 mg/kg/日以上	Serota et al., 1996
マウス ICR	強制経口 投与	60 日間	10 mg/kg/日	10 mg/kg/日 精巢のソルビトールデヒドロゲナー ゼ及び酸性フォスファターゼの減少、 乳酸デヒドロゲナーゼ及びβ-グルク ロニダーゼの増加による精細管萎縮、 核濃縮及び多核巨細胞を伴う精子細 胞の変性、間質の水腫	Tandon et al., 1988
ラット	経口投与 (飲水)	2 週間	0.0、0.01、0.05、 0.2% (0、100、500、 2,000 ppm)	100 ppm 以上: 用量依存的に血漿中コルチコステロ ン及びアルドステロンの減少、尿量減 少、尿中 Na 及び K の増加 500 ppm 以上: 摂餌量及び摂水量の低値、副腎相対重 量の減少、血漿中電解質の減少、副腎 皮質(特に束状帯)の萎縮 2,000 ppm: 2/18 例で副腎の出血及び壊死、それら に伴う死亡、体重減少	Szabo et al., 1984
		60 日	0、1、20、100、 500 ppm	100 ppm 以上: 腎臓の腫大、前胃・腺胃境界縁粘膜の 過形成、用量依存的に血漿中コルチ コステロンの減少 500 ppm: 体重増加抑制、摂水量の減少 NO(A)EL: 20 ppm	
	強制経口 投与	2 週間 (2 回/日暴露)	100 mg/kg/日 (50 mg/kg/回) (2,000 ppm 飲水 投与相当)	100 mg/kg/日: 体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の低 値、副腎の腫大、尿量増加 (多尿)、 尿中 Na 及び K の減少、血漿中コルチ コステロンの減少、副腎皮質の過形成	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
		60 日間 (1 回/日暴露)	0、0.2、4.0、 20、60 mg/kg (0、1、20、100、 500 ppm 飲水 投与相当)	4.0 mg/kg 以上: 用量依存的に血漿中コルチコステロ ンの減少 60 mg/kg: 摂水量の増加、副腎重量の増加 (絶 対・相対不明)、血漿中アルドステロ ンの減少	
ラット SD 雄	経口投与 (飲水)	2 年間	0、20、100、500 ppm	100 ppm 以上: 体重増加抑制 500 ppm: 死亡率の増加 (2 年以内に全例死亡、 摂水量の減少傾向)	Gallagher et al., 1988
ラット SD	強制経口 投与 (オ リーブ油)	52 週間 (3 回/週暴露)	5 mg/kg	異常なし	Maltoni et al., 1977
ラット SD 週齢不明 (成熟)	経口投与 (飲水)	90 日間	10-42 mg/kg/日 (詳細な濃度設定 は不明)	10 mg/kg/日以上: 摂水量の減少、肝相対重量の増加 22 mg/kg/日以上: 成長抑制(雌で顕著、雄でも 42 mg/kg/ 日で) 38 mg/kg: 摂餌量の減少 (投与 7 週目、17 mg/kg/日では投与 2 週目に)	Humiston & Frauson, 1975
ラット 雄 週齢不明	強制経口 投与	5 日間	45、60、68、 75、90 mg/kg/日	60 mg/kg/日: 体重への影響 (投与後 3-4 週の間に ; 詳細不明)	Working et al., 1987
ラット	強制経口 投与	2 又は 4 週間 以上	11.5、23、46 mg/kg/日	11.5 mg/kg 以上: 体重増加抑制、精巣及び精巣上体の重 量減少、精子数減少及び運動能低下 23 mg/kg 以上: 精母細胞及び精子細胞の減少	Abdel Naim et al., 1994; Abdel Naim, 1995
ラット 週齢不明	強制経口 投与	7 週間以上	(30 mg/kg/日、15 回) + (50 mg/kg/日、7 回) + (75 mg/kg/日、13 回)	体重への影響なし 神経系への影響 (歩行、後肢の動き) な し	Barnes, 1970
ラット F344 雌雄 週齢不明	経口投与 (飲水)	2 年間	1、3、10、30、 100 ppm (雄 0.08、0.25、 0.84、2.49、8.36 mg/kg/日、 雌 0.12、0.36、 1.25、3.65、10.89 mg/kg/日)	10 ppm: 雄で死亡率の増加、雌でアルカリフォ スファターゼ活性の上昇 30 ppm: 雌で死亡率が僅かに増加、雄で体重の 低値、雌で心臓及び肝臓の絶対及び相 対重量の増加、雌でアルカリフォスフ ァターゼ活性の上昇 100 ppm: 雌雄共に死亡率の増加 (雄で 26 か月、 雌で 23 か月目に全例を安楽殺)、雌雄 共に体重の低値、雌で摂餌量の低値 (投与後 1 年以降で)、雌雄共に摂水量 の低値、肝及び腎臓の相対重量増加、 投与 18 か月後の解剖時に心臓の相対 重量増加、雌でヘモグロビン、ヘマト クリット、赤血球の減少、雌で投与開 始 12 か月後～投与終了後まで、雄で 投与開始 18 か月後～投与終了後まで アルカリフォスファターゼの増加、雄	Bio/dynamics, 1980b

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				で尿比重の増加 NO(A)EL 3 ppm (雄 0.25 mg/kg/日、雌 0.36 mg/kg/日)	
ラット SD 週齢不明	経口投与 (飲水)	2年間	0、35、100、300 ppm (投与 21 日目までは 0、35、85、210 ppm) (雄 3.4、8.5、21.2 mg/kg/日、雌 4.4、10.8、25.0 mg/kg/日)	35 ppm 以上: 死亡率の増加、摂水量及び摂餌量の減少(濃度依存性に)、体重減少 (投与群の全例で、特に雌で顕著)	Quast et al., 1980b
ラット F344 雌雄 6 週齢	経口投与 (飲水)	2年間	100、500 ppm	100 ppm: 雄で体重減少 (投与 2 か月後に) 500 ppm: 投与 2-3 週間後に体重減少 被験物質の濃度依存性に、麻痺、斜傾、旋回、痺れんといった神経症状 (投与 12-18 か月後)、急激な体重減少、活動性の低下、ケージの隅でのうずくまり	Bigner et al., 1986
イヌ Beagle 月齢不明	経口投与 (飲水)	180日間 (6 か月間)	100、200、300 mg/L (雄 10、16、17 mg/kg/日 ; 雌 8、17、18 mg/kg/日相当)	100 mg/L: 摂餌量及び摂水量の減少、腎臓の相対重量の増加 100 mg/L 以上: 被毛粗剛、嘔吐 200 mg/L 以上: 死亡 (詳細な例数は不明、雌雄各 4 匹/群、2 群のうち 5 例死亡) もしくは衰弱のため屠殺	Quast et al., 1975
ラット Wister 雄	吸入暴露	5日間 (8 時間/日暴露)	130 ppm (280 mg/m ³)	体重減少、腹部の脂肪の減少、肝臓の相対重量の減少、血清中のコレステロール及びトリグリセライドの減少、肝臓ミクロソームタンパク及びシトクロム P-450 の減少、血液及び脳中のグルコース、乳酸及びピルビン酸の増加	Gut et al., 1985
ラット	吸入暴露	5日間 (5 時間/日暴露)	100 ppm (225 mg/m ³)	暴露期間終了後、肺泡マクロファージの凝血原活性の増加 (暴露終了 14 日後まで継続し、暴露終了 28 日後には回復)	Bhooma et al., 1992
ラット SD	吸入暴露	2年間 (6 時間/日、5 日/週暴露)	0、20、80 ppm (0、45、180 mg/m ³)	20 ppm: 雌で暴露開始 1 か月後以降に体重減少又は増加抑制 (文章上で区別が困難)、雌で死亡率の増加 20 ppm 以上: 化膿性の鼻炎、鼻甲介の呼吸上皮の過形成、呼吸上皮粘膜の限局性びらん及び扁平上皮化生、肝臓及び脾臓の髓外造血、肝臓の限局性壊死 80 ppm: 体重減少又は増加抑制 (文章上で区別が困難)、死亡率の増加、顕微鏡的に雌で呼吸上皮粘膜の化生様増殖、脳の限局性グリオシス及び血管周囲の細胞浸潤 LOAEL: 20 ppm (45 mg/m ³)	Quast et al., 1980a

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット 週齢不明	吸入暴露	8週間 (4時間/日、5日/週暴露)	100 ppm (225 mg/m ³)	軽度の嗜眠、脾臓にヘモジデリンの増加、腎集合管の硝子円柱、亜急性の気管支肺炎(肺胞壁のうっ血及び水腫、赤血球及び血漿の肺胞への漏出、リンパ球及び多型核白血球の集ぞく巣を特徴とした)	Dudley & Neal, 1942
ラット 週齢不明	吸入暴露	8週間 (4時間/日、5日/週暴露)	153 ppm (344 mg/m ³)	体重減少、被毛粗剛、暴露 3-4 週目に 50%が死亡、若齢動物で成長の抑制及び著明な眼及び鼻への刺激(そのうちの 1 例が死亡)、成熟動物の全例で眼及び鼻への刺激性(暴露最終週にそのうちの 4 例が死亡)、血中好酸球数の増加(1-21%)	Dudley & Neal, 1942
モルモット 週齢不明	吸入暴露	8週間 (4時間/日、5日/週暴露)	100 ppm (225 mg/m ³)	体重増加抑制、軽度の嗜眠、亜急性間質性腎炎(腎集合管の硝子円柱、リンパ球の浸潤巣、多型核白血球及び線維化巣(一部尿細管の拡張を伴う))	Dudley & Neal, 1942
モルモット 週齢不明	吸入暴露	8週間 (4時間/日、5日/週暴露)	153 ppm (344 mg/m ³)	暴露開始週に眼及び鼻への刺激及び流涎、暴露 5 週目に 3/16 例の死亡	Dudley & Neal, 1942
ウサギ 月齢不明	吸入暴露	8週間 (4時間/日、5日/週暴露)	153 ppm (344 mg/m ³)	眼及び鼻への中等度の刺激、1/4 例が死亡(暴露 5 週目に)、血中好酸球数の増加(4例各々で 0-35, 42, 36, 42%)	Dudley & Neal, 1942
ウサギ 月齢不明	吸入暴露	8週間 (4時間/日、5日/週暴露)	100 ppm (225 mg/m ³)	傾眠、無関心、体重増加停止、亜急性間質性腎炎(腎集合管の硝子円柱、リンパ球の浸潤巣、多型核白血球及び線維化巣(一部尿細管の拡張を伴う))	Dudley & Neal, 1942
ネコ 月齢不明	吸入暴露	8週間 (4時間/日、5日/週暴露)	153 ppm (344 mg/m ³)	虚脱、著明な鼻粘膜及び結膜の刺激、一時的な後肢虚脱、暴露 2 日目に 1/4 例が死亡	Dudley & Neal, 1942
ネコ 月齢不明	吸入暴露	8週間 (4時間/日、5日/週暴露)	100 ppm (220 mg/m ³)	嗜眠、体重減少、嘔吐、1 例で一時的な後肢虚脱(2 日目以降)及び瀕死状態(10 日目以降)、腎集合管の硝子円柱、リンパ球の浸潤巣、多型核白血球、線維化巣(一部尿細管上皮の膨張を伴う)、肝病変あり(詳細は不明)	Dudley & Neal, 1942
イヌ 月齢不明	吸入暴露	4週間 (4時間/日、5日/週暴露)	56 ppm (126 mg/m ³)	1/2 例が初日に痙れんを起こして死亡、1/2 例で一時的な後肢麻痺	Dudley & Neal, 1942
サル Rhesus monkey 月齢不明	吸入暴露	4週間 (4時間/日、5日/週暴露)	56 ppm (126 mg/m ³)	毒性なし	Dudley & Neal, 1942
サル Rhesus monkey 月齢不明	吸入暴露	8週間 (4時間/日、5日/週暴露)	153 ppm (344 mg/m ³)	傾眠、虚脱、食欲廃絶、流涎及び嘔吐、暴露 6 週目を以て 1/2 例が死亡し、他の 1 例は暴露 7 及び 8 週に虚脱(暴露直後)	Dudley & Neal, 1942
ラット 週齢不明	皮下投与	4週間	40 mg/kg/日	死亡なし、食物条件反射時間の著明な延長及びその動物数の増加	Krysiak & Knobloch, 1971
ラット 週齢不明	腹腔内投与	6週間	20 mg/kg/日	死亡なし、食物条件反射時間の著明な延長及びその動物数の増加	Krysiak & Knobloch, 1971
ラット 週齢不明	腹腔内投与	3週間	50 mg/kg/日	心臓及び肝の重量の著明な増加、脾及び腎の相対重量の増加、肝及び腎にお	Knobloch et al., 1971

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
(成熟)				ける実質の変性、脳皮質神経細胞の空胞化	

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-6)

アクリロニトリルには生殖毒性は認められないが、ラットを用いた経口投与試験で 25 mg/kg/日に児動物において内臓と骨格に奇形を示し、発生毒性がある可能性がみられた。ただし、児動物での変化はいずれも母動物に毒性がみられた用量か又はそれ以上の用量でのみ観察されたことに留意する必要がある。

表 7-6 アクリロニトリルの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD (交配は各世代で2回実施)	経口投与 (飲水)	3 世代 (交配 100 日前-哺育 21 日)	0、100、500 ppm (0、8.5、35 mg/kg/日)	F ₀ : 100 ppm 以上: 飲水量低値 500 ppm: 体重増加抑制、摂餌量低値、星状膠細胞腫、ジンバル腺腫、1 例に歩行異常 F ₁ : 100 ppm: 生存率低下 (98%、90%)、授乳率低下 (93%、95%)、体重低値 500 ppm: 4 日及び 21 日の体重低値、生存率低下 (94%、91%)、授乳率低下 (66%、88%)、星状膠細胞腫、ジンバル腺腫 F ₂ : 100 ppm: 生存率低下 (96%、96%)、授乳率低下 (91%、96%)、体重増加抑制 500 ppm: 生存率低下 (95%、100%)、授乳率低下 (94%、100%)、体重増加抑制、星状膠細胞腫、ジンバル腺腫 F ₃ : 500 ppm: 生存率低下 (95%、94%)、体重低値	Beliles et al., 1980
ラット SD 雌	強制経口 投与	妊娠 6-15 日、 21 日に解剖	0、10、25、65 mg/kg/日	F ₀ : 25 mg/kg: 腺胃の壁肥厚 65 mg/kg: 興奮、流涎、死亡、体重減少、摂餌量減少、飲水量増加、腺胃の壁肥厚、受胎率の低下 (69%) F ₁ : 25 mg/kg: 大動脈弓の右方位 (1/29)、短尾 (2/29) 65 mg/kg: 体重減少、頭臀長の短縮 (8/17)、短尾 (8/17)、短軀 (3/17)、鎖肛 (3/17)、大動脈弓の右方位 (1/17)、腎臓の無形成(1/17)、	Murray et al., 1978

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				卵巣の位置異常 (1/17)、胸骨分節化骨遅延、胸骨分離、頸椎の化骨遅延 NOAEL: 10 mg/kg/日 (本評価書の判断)	
ラット	吸入暴露	6 時間/日、妊娠 6-15 日	0、40、80 ppm 0、88.4、176.8 mg/m ³ (0-23 mg/kg/日)	F ₀ : 40 ppm 以上: 体重低値、摂餌量減少、摂水量増加 F ₁ : 80 ppm: 短尾 (2/35)、短軀 (1/35)、臍ヘルニア (1/35)、半側椎骨 (7/35)、頭蓋の骨化遅延	Murray et al., 1978
ラット SD 雌	吸入暴露	6 時間/日、妊娠 6-20 日、21 日に解剖	0、12、25、50、100 ppm (0、26.52、55.25、110.5、221 mg/m ³)	F ₀ : 25-100 ppm: 体重増加抑制 F ₁ : 25 ppm 以上: 体重低値	Saillenfait et al., 1993
ハムスター	腹腔内投与	妊娠 8 日目、14 日に解剖	4.8、10、25、65、80、120 mg/kg	F ₀ : 80 mg/kg: 呼吸困難、喘ぎ呼吸、失調、体温低下、流涎、瘻れん 120 mg/kg: 投与数分後に全例死亡 F ₁ : 80 mg/kg: 外脳症、肋骨融合及び分岐 120 mg/kg: - (母動物死亡のため)	Willhite et al., 1981

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-7)

in vitro では復帰突然変異、染色体異常、遺伝子突然変異試験、姉妹染色分体交換など多くの試験において、若干例を除き代謝活性化系を中心に陽性の報告が多くなされている。*in vivo* の試験系では、ラット肝臓を用いる不定期 DNA 合成試験、ショウジョウバエを用いる試験で陽性が示されている。よって、本評価書では、アクリロニトリルは遺伝毒性を有すると判断する。

表 7-7 アクリロニトリル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)} -S9 +S9	文献
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535 TA1537 TA1538 TA98 TA100	プレート法 (±S9)	5-1,000 µg/plate	- + TA1535 のみ陽性 100-1,000 µg/ plate	Lijinsky & Andrews, 1980
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535 TA97 TA100	プレインキュベーション法 (±S9)	100-10,000 µg/plate	- + TA1535、TA100 で陽性	Zeiger & Haworth, 1985

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)} -S9 +S9	文献
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535 TA1537 TA1538 TA98 TA100	プレインキュベーション法 (±S9)	50-5,000 µg/plate	— —	Rexroat & Probst, 1985
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA97 TA102 TA98 TA100	プレインキュベーション法 (±S9)	20-3,000 µg/plate	— —	Matsushima et al., 1985
突然変異試験	酵母菌 3種類の菌株	処理法不明 (±S9)	0.8-800 µg/mL	+ 用量不明 (±S9 不明)	Mehta & von Borstel, 1985
復帰突然変異試験 (trp 要求性)	酵母菌 D7	処理法不明 (±S9)	用量不明	+ 6.25-50 µg/mL (±S9 不明)	Arni, 1985
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y TK ^{+/+}	2 時間処理後、4 日間培養 (±S9)	80-225 µg/mL	+ + -S9: 125-177 µg/mL +S9: 125-177 µg/mL	Lee & Webber, 1985
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y TK ^{+/+}	3 時間処理後、48 時間培養 (±S9)	-S9: 22-43 µg/mL +S9: 5-69 µg/mL	+ + -S9: 43 µg/mL +S9: 69 µg/mL	Amacher & Turner, 1985
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y TK ^{+/+}	4 時間処理後、48 時間培養 (±S9)	1-60 µg/mL	+ + -S9: 50 µg/mL +S9: 30 及び 40 µg/mL	Oberly et al., 1985
遺伝子突然変異試験	L5178Y TK ^{+/+} 、ウアバイン抵抗性	2 時間処理後、48 時間培養 (±S9)	12.5-100 µg/mL	— (TK) — (ouabain 抵抗性)	Styles & Clay, 1985
姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、DNA 切断試験	ヒト気管支上皮細胞 継代数 3 及び 4	20 時間処理 DNA 切断試験では処理終了後 90 分ごとに 15 時間後まで DNA フラクションを回収。	姉妹染色分体交換試験 150-600 µg/mL DNA 切断試験 200-500 µg/mL	+ 150-300 µg/mL DNA 切断 + 200 及び 500 µg/mL いずれにおいても時間の経過に応じて DNA 分子量が減少した。	Chang et al., 1990

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)}		文献
				-S9	+S9	
姉妹染色分体交換(SCE)試験、染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞	姉妹染色分体交換試験 +S9: 2時間処理 -S9: 26時間処理 染色体異常試験 +S9: 2時間処理 -S9: 8-20時間処理	姉妹染色分体交換試験 +S9: 1.6-160 µg/mL -S9: 0.16-50 µg/mL 染色体異常試験 +S9: 1-150 µg/mL -S9: 5-100 µg/mL	-	+ + (検定の結果、±S9 いずれも 30 µg/mL において 1% で有意差がみられた) 染色体異常試験 +(+S9) (6% から 11% の異常の出現がみられた)	Gulati et al., 1985
姉妹染色分体交換(SCE)試験、染色体異常試験	CHO 細胞	姉妹染色分体交換試験 1時間処理、 25-36 時間後固定(±S9) 染色体異常試験 1時間処理 13-19 時間後固定(±S9)	姉妹染色分体交換試験 53-106 µg/mL 染色体異常試験 53-212 µg/mL	-	+ +S9: 106 µg/mL 染色体異常試験 + ±S9 いずれも 212 µg/mL	Natarajan et al., 1985
染色体異常(異数性)試験、染色体異常試験	チャイニーズハムスター肝臓由来線維芽細胞(CH1-L)	36時間処理	2.5-25 µg/mL	- (異数性)	+ (染色体異常) 2.5-25 µg/mL	Danford, 1985
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肝臓由来線維芽細胞(CH1-L)	処理法不明	2.5-25 µg/mL	+		Parry, 1985
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 CHL 細胞	24時間処理(-S9) 48時間処理(-S9)	3.13-12.5 µg/mL	+	(24時間処理、48時間処理いずれも) (12.5 µg/mL) - (数的異常)	Ishidate & Sofuni, 1985
姉妹染色分体交換(SCE)試験	ヒトリンパ球細胞	1時間処理後72時間培養(±S9)	0.05-5 mM	-	+ (5 mM)	Perocco, et al., 1982
姉妹染色分体交換(SCE)試験	ヒトリンパ球細胞	+S9: 1時間処理 -S9: 24時間処理 処理から24時間後標本作製	1-10 µg/mL	-	-	Obe et al., 1985

試験系		試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)} -S9 +S9	文献
	小核試験、DNA 切断試験	CHO 細胞	小核試験 1 時間処理後、24 時間培養 (±S9) DNA 切断試験 アルカリ性ショ糖勾配溶出法	DNA 切断試験 531-53,100 µg/mL 小核試験 用量不明	+ (小核試験) (用量不明) + (DNA 切断試験) 3.7-53.1 mg/mL	Douglas et al., 1985
	DNA 修復試験	ラット肝初代培養細胞	オートラジオグラフィ法	0.01-10 mM	-	Butterworth et al., 1992
	DNA 修復試験	ラット肝初代培養細胞	オートラジオグラフィ法 18-20 時間処理	0.1-100 µg/mL	-	Williams et al., 1985
<i>in vivo</i>	染色体組み換え、常染色体突然変異	雌ショウジョウバエ white、white-coral	雌が産卵する 4 日間経口投与 (給餌) し、生まれた子を 10-11 日間培養し観察	5-20 mM	+ (5mM)	Vogel, 1985
	性染色体異数性 (ZESTE system)	ショウジョウバエ	生後 24 時間の幼虫を被験物質 1 mL を添加した 18 cm ² の培養器で 4 日間処理後、雄の成虫の眼を観察	1-8 mM	+ (8mM)	Fujikawa et al., 1985
	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	F344 ラット雄	経口投与から 6 時間後までに 3.0 mCi/kg ³ H チミジンを投与し、最終投与 2 時間後解剖	50 mg/kg	+ (肝) - (脳)	Hogy & Guengerich, 1986
	優性致死試験	F344 ラット	雄を 5 日間連続経口投与 1 日後から雌と交配させた。1 週間毎に雌を交換し 8 週間後まで交配させた。交配初日から 18 日後雌を解剖 (溶媒は生食)	60 mg/kg	-	Working et al., 1987
	小核試験、染色体異常試験、優性致死試験	NMRI マウス (8-10 週齢)	単回腹腔内投与 (優性致死試験では投与から 1-5 週後にそれぞれの雄を 3 匹の雌と交配し、交配から 17 日後に解剖)	20、30 mg/kg	- (骨髄)	Leonard et al., 1981
<i>in vivo/in vitro</i>	染色体異常試験	アクリロニトリルに平均 15.4 年間暴露された労働者 18 人から末梢血リンパ球を採取	ND	1963-1974 年の暴露濃度 : 5 ppm 1975-1977 年の暴露濃度 : 1.5 ppm	-	Thiess & Fleig, 1978
<i>in vivo/in vitro</i>	姉妹染色分体交換 (SCE) 試験 染色体異常	アクリル繊維工場の連続ポリマー作業区域で働く労働者 (CP)	ND	ND	- (SCE) + (染色)	Borba et al., 1996

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 a), b)		文献
				-S9	+S9	
常試験	14人と設備管理労働者(MM)10人、対照として同工場で働く管理サービス部門20人から血液を採取				体異常) MMと対照との間に有意差あり (p=0.002)	

ND: データなし

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 (表 7-8、7-9)

IARCは、グループ2B(ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質)に分類している。なお、IARCではヒトでの疫学調査が不十分であるとして、1999年にグループ2Aからグループ2Bへ変更している。

表 7-8 国際機関等でのアクリロニトリルの発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2002)	グループ 2B ¹⁾	ヒトに対して発がん性がある可能性がある。
ACGIH (2002)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2002)	第2群 A	人間に対しおそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠がより十分な物質。
U.S. EPA (2002b)	グループ B1	恐らくヒト発がん性物質。疫学研究から、ヒトへの発がん性の限定された証拠がある物質。
U.S. NTP (2002)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質。

1) 1999年に従来のグループ2Aからグループ2Bに変更した。

アクリロニトリルの発がん性については多くの発がん性試験の結果が報告されており、経口投与では、マウスにおいては2.5 mg/kg/日以上でハーダー腺の腺腫又はがんの発生率が有意に増加しているほか前胃の扁平上皮乳頭腫又はがんの発生率の増加、肺の細気管支/肺胞上皮腺腫又はがん発生率の有意な増加、卵巣の顆粒膜細胞腫発生率の増加がみられている。F344ラットでは、10 ppm (0.84 mg/kg/日)以上の群で悪性腫瘍(脳と脊髄の星状膠細胞腫、ジンバル腺の扁平上皮がん)の発生の増加がみられ、SDラットでは最低用量の35 ppm (3.4 mg/kg/日)以上で中枢神経系(とくに脳)の星状膠細胞腫、雌でジンバル腺のがん腫、100 ppm (10.8 mg/kg/日)以上の雌雄で前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん、雌で小腸の腺がん、300 ppm (25.0 mg/kg/日)の雌雄で舌の扁平上皮乳頭腫又はがん、雄でジンバル腺のがん腫の発生率の有意な増加がみられている。また、吸入暴露では、SDラットで20 ppm (44 mg/m³)以上で脳の神経膠細胞腫の発生がみられている。

表 7-9 アクリロニトリル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 B6C3F ₁ 雌雄 6 週齢	強制 経口 投与	2 年間 (104-105 週間)	0、2.5、10、 20 mg/kg/日、 5 日/週	2.5 mg/kg: 雄:ハーダー腺の腺腫又はがん発生率の有意な増加 雌:影響なし	NTP, 2001											
				10 mg/kg: 雄:ハーダー腺の腺腫又はがん発生率の有意な増加、前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん発生率の増加 雌:ハーダー腺の腺腫又はがん、肺の細気管支/肺胞上皮腺腫又はがん発生率の有意な増加、前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん、卵巣の良性又は悪性顆粒膜細胞腫発生率の増加												
				20 mg/kg: 雌雄:ハーダー腺の腺腫又はがん発生率の有意な増加、前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん発生率の増加												
				雄 (mg/kg/日)		0	2.5	10	20							
				前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん ハーダー腺の腺腫又はがん		3/50	4/50	26/50**	32/50**	6/50	16/50**	27/50**	30/50**			
				雌 (mg/kg/日)		0	2.5	10	20							
前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん ハーダー腺の腺腫又はがん 肺の細気管支/ 肺胞上皮腺腫又はがん 卵巣の良性又は悪性顆粒膜細胞腫	3/50	7/50	25/50**	29/50**	11/50	10/50	26/50**	25/50**	6/50	6/50	14/50*	9/50	0/50	0/50	4/50	1/50
				* P≤0.05 で対照群との有意差あり (Poly-3 test) ** P≤0.01 で対照群との有意差あり (Poly-3 test)												
ラット SD 雌雄	強制 経口 投与	2 年間(20 か月間)	0、0.1、10 mg/kg/日、 5 日/週	10 mg/kg 群: 雌雄:脳の星状膠細胞腫、ジンバル腺の扁平上皮がん、胃の乳頭腫及びがん発生率の増加 (原著入手不可のため発生率詳細不明)	Bio/dynam- ics, 1980c											
ラット SD 雌雄	経口 投与 (飲水)	2 年間 (雄:22 か 月間、 雌:19 か月 間)	0、1、100 ppm (雄:0、0.09、 8.0 mg/kg/日、 雌:0、0.15、 10.7 mg/kg/日 に相当)	100 ppm: 雄:脳の星状膠細胞腫、ジンバル腺がん、前胃の乳頭腫及び扁平上皮がん発生率の増加 雌:脳の星状膠細胞腫、ジンバル腺がん、前胃の乳頭腫及び扁平上皮がん発生率の増加、脊髄の星状膠細胞腫発生率の有意な増加 (原著入手不可のため発生率詳細不明)	Bio/dynam- ics, 1980a											
ラット F344 雌雄	経口 投与 (飲水)	2 年間 (雄:26 か 月間、 雌:23 か 月間)	0、1、3、10、 30、100 ppm (雄:0、0.08、 0.25、0.84、 2.49、8.36 mg/kg/日、 雌:0、0.12、	30 ppm 以上: 雌雄:脳の星状膠細胞腫、ジンバル腺がん発生率の有意な増加	Bio/dynam- ics, 1980b											
				雄 (ppm)	0	1	3	10	30	100						
				脳及び脊髄の腫瘍	5/182	2/90	1/89	2/90	10/89	22/90						

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献																																																																	
			0.36、1.25、3.65、10.89 mg/kg/日に相当)	雌 (ppm) 0 1 3 10 30 100 脳及び脊髄の腫瘍 1/178 1/90 2/90 5/88 6/90 26/90 原著入手不可のため有意差検定結果等の詳細不明																																																																		
ラット SD 雌雄 6-8 週齢	経口投与 (飲水)	2 年間	0、35、100、300 ppm (雄:0、3.4、8.5、21.2 mg/kg/日、雌:0、4.4、10.8、25.0 mg/kg/日に相当)	35 ppm: 雄:中枢神経系の星状膠細胞腫発生率の有意な増加 雌:中枢神経系の星状膠細胞腫、ジンバル腺のがん腫、乳腺の良性又は悪性腫瘍発生率の有意な増加 100 ppm: 雄:中枢神経系の星状膠細胞腫、前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん発生率の有意な増加 雌:中枢神経系の星状膠細胞腫、前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん、小腸の腺がん、ジンバル腺のがん腫、乳腺の良性又は悪性腫瘍発生率の有意な増加 300 ppm: 雄:腫瘍の早期発生、中枢神経系の星状膠細胞腫、舌及び前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん、ジンバル腺のがん腫発生率の有意な増加 雌:腫瘍の早期発生、中枢神経系の星状膠細胞腫、舌及び前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん、小腸の腺がん、ジンバル腺のがん腫、乳腺の悪性腫瘍発生率の有意な増加 <table border="1"> <thead> <tr> <th>雄 (ppm)</th> <th>0</th> <th>35</th> <th>100</th> <th>300</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢神経系の星状膠細胞腫</td> <td>1/80</td> <td>12/47*</td> <td>22/48*</td> <td>30/48*</td> </tr> <tr> <td>舌の扁平上皮乳頭腫又はがん</td> <td>1/80</td> <td>2/47</td> <td>4/48</td> <td>5/48*</td> </tr> <tr> <td>前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん</td> <td>0/80</td> <td>2/47</td> <td>23/48*</td> <td>39/48*</td> </tr> <tr> <td>ジンバル腺のがん腫</td> <td>3/80</td> <td>4/47</td> <td>3/48</td> <td>16/48*</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>雌 (ppm)</th> <th>0</th> <th>35</th> <th>100</th> <th>300</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢神経系の星状膠細胞腫</td> <td>1/80</td> <td>20/48*</td> <td>26/48*</td> <td>31/48*</td> </tr> <tr> <td>舌の扁平上皮乳頭腫又はがん</td> <td>0/80</td> <td>1/48</td> <td>2/48</td> <td>12/48*</td> </tr> <tr> <td>前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん</td> <td>1/80</td> <td>1/48</td> <td>12/48*</td> <td>30/48*</td> </tr> <tr> <td>小腸の腺がん</td> <td>0/80</td> <td>1/48</td> <td>4/48*</td> <td>4/48*</td> </tr> <tr> <td>ジンバル腺のがん腫</td> <td>1/80</td> <td>5/48*</td> <td>8/48*</td> <td>18/48*</td> </tr> <tr> <td>乳腺の良性又は悪性腫瘍</td> <td>58/80</td> <td>42/48*</td> <td>42/48*</td> <td>35/48</td> </tr> <tr> <td>乳腺の悪性腫瘍</td> <td>1/80</td> <td>1/48</td> <td>3/48</td> <td>10/48*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* P<0.05 で対照群との有意差あり (Fisher's Exact Probability Test)</p>	雄 (ppm)	0	35	100	300	中枢神経系の星状膠細胞腫	1/80	12/47*	22/48*	30/48*	舌の扁平上皮乳頭腫又はがん	1/80	2/47	4/48	5/48*	前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん	0/80	2/47	23/48*	39/48*	ジンバル腺のがん腫	3/80	4/47	3/48	16/48*	雌 (ppm)	0	35	100	300	中枢神経系の星状膠細胞腫	1/80	20/48*	26/48*	31/48*	舌の扁平上皮乳頭腫又はがん	0/80	1/48	2/48	12/48*	前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん	1/80	1/48	12/48*	30/48*	小腸の腺がん	0/80	1/48	4/48*	4/48*	ジンバル腺のがん腫	1/80	5/48*	8/48*	18/48*	乳腺の良性又は悪性腫瘍	58/80	42/48*	42/48*	35/48	乳腺の悪性腫瘍	1/80	1/48	3/48	10/48*	Quast et al. 1980a
雄 (ppm)	0	35	100	300																																																																		
中枢神経系の星状膠細胞腫	1/80	12/47*	22/48*	30/48*																																																																		
舌の扁平上皮乳頭腫又はがん	1/80	2/47	4/48	5/48*																																																																		
前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん	0/80	2/47	23/48*	39/48*																																																																		
ジンバル腺のがん腫	3/80	4/47	3/48	16/48*																																																																		
雌 (ppm)	0	35	100	300																																																																		
中枢神経系の星状膠細胞腫	1/80	20/48*	26/48*	31/48*																																																																		
舌の扁平上皮乳頭腫又はがん	0/80	1/48	2/48	12/48*																																																																		
前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん	1/80	1/48	12/48*	30/48*																																																																		
小腸の腺がん	0/80	1/48	4/48*	4/48*																																																																		
ジンバル腺のがん腫	1/80	5/48*	8/48*	18/48*																																																																		
乳腺の良性又は悪性腫瘍	58/80	42/48*	42/48*	35/48																																																																		
乳腺の悪性腫瘍	1/80	1/48	3/48	10/48*																																																																		
ラット F344 雌雄 6 週齢	経口投与 (飲水)	生涯	0、100、500 ppm (0、14、70 mg/kg/日に相当)	500 ppm: 雌雄:脳腫瘍発生率の有意な増加、ジンバル腺腫瘍、前胃乳頭腫及び皮膚乳頭腫の発生率増加。 (発生率の詳細記載なし)	Bigner et al., 1986																																																																	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雄	経口 投与 (飲水)	2年間	0、20、100、 500 ppm (0、 2.8、14、70 mg/kg/日に相 当)	500 ppm: ジンバル腺腫瘍発生率の有意な増加、前胃乳頭腫の 発生率増加 雄 (ppm) 0 20 100 500 ジンバル腺の腫瘍 0/18 0/20 1/19 9/18* 前胃の腫瘍 0/20 0/20 0/20 4/20 * P<0.005 で対照群との有意差あり (Chi-square analysis)	Gallagher et al., 1988
ラット SD 雌雄 12週齢	吸入 暴露	52週間	0、5、10、20、 40 ppm (0、 11、22、44、 88 mg/m ³)、 4時間/日、 5日/週	20 ppm 以上の雌雄で脳の神経膠細胞腫の発生がみ られた。 雄 (ppm) 0 5 10 20 40 脳の神経膠細胞腫 0/30 0/30 0/30 1/30 2/30 雌 (ppm) 0 5 10 20 40 脳の神経膠細胞腫 0/30 0/30 0/30 1/30 1/30 雌雄 (ppm) 0 5 10 20 40 脳の神経膠細胞腫 0/60 0/60 0/60 2/30 3/30	Maltoni et al., 1977
ラット SD 雌雄	経胎盤 及び 吸入 暴露	104週間	0、60 ppm、 4時間/日、 5日/週、 7週間 (胎齢 12日から) + 0、60 ppm、 7時間/日、 5日/週、 97週間	雄：脳の神経膠細胞腫発生率が有意に増加。 雌：脳の神経膠細胞腫、乳腺の悪性腫瘍発生率が有 意に増加 雄 (ppm) 0 60 脳の神経膠細胞腫 2/158 11/67** 乳腺の悪性腫瘍 3/158 0/67 雌 (ppm) 0 60 脳の神経膠細胞腫 2/149 10/54** 乳腺の悪性腫瘍 8/149 9/54* 雌雄(ppm) 0 60 脳の神経膠細胞腫 4/307 21/121** 乳腺の悪性腫瘍 11/307 9/121 * P<0.05 で対照群との有意差あり ** P<0.01 で対照群との有意差あり (統計学的方法不明)	Maltoni et al., 1988
ラット SD 雌雄	吸入 暴露	2年間	0、20、80 ppm (0、44、177 mg/m ³)、 6時間/日、 5日/週	80 ppm: 雄:脳及び脊髄の腫瘍、ジンバル腺腫瘍、舌及び 小腸の腫瘍発生率の増加 雌:脳及び脊髄の腫瘍、ジンバル腺腫瘍、乳腺の 腺がんの発生率増加 脳及び脊髄の腫瘍発生率 雄 雌 対照群 0/98 0/99 20 ppm 群 4/97 8/100 80 ppm 群 22/98 21/99 雄 (ppm) 0 20 80 脳及び脊髄の腫瘍 0/98 4/97 22/98 雌(ppm) 0 20 80 脳及び脊髄の腫瘍 0/99 8/100 21/99	Quast et al. 1980b

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

アクリロニトリルはラットでは速やかに吸収され、経口投与後3~6時間で、腹腔内投与では数分で血中濃度が最高に達する。投与後アクリロニトリル及びその代謝物は広範囲に分布し、脳、胃、肝臓、腎臓、十二指腸、腸粘膜、副腎皮質、肺及び血中において高レベルで検出され

る。

アクリロニトリルは直接グルタチオン抱合あるいは P-450 による 2-シアノエチレンオキシドへ酸化のいずれかの経路によって代謝されるが、代謝経路は投与経路や投与量によって異なる。主な排泄経路は尿中である。ヒトでは、アクリロニトリルは吸入暴露で、眼、鼻、気道の痛み、頭痛、吐き気、めまい、手足の虚脱、わずかな肝臓肥大及び黄疸がみられ、重篤なケースでは、痙れん、意識喪失及び死亡も報告されている。経皮暴露の場合には、全身的な毒性症状を生じる。アクリロニトリルに暴露された作業者に粘膜刺激、気道の刺激、頭痛及び倦怠感が一般症状としてみられた。生殖毒性については信頼性の高い報告はない。アクリロニトリルの発がんとの明確な関連性は低いか情報に欠けるとされている。

実験動物に対する毒性では、アクリロニトリル単回投与による急性毒性は、主として中枢神経系であり、副腎、肺、肝臓、腎臓、胃及び十二指腸、脾臓及び血液への影響も認められる。

アクリロニトリルの刺激性については、ウサギの皮膚に紅斑、浮腫、組織の壊死がみられたという報告があり、ウサギで角膜混濁、結膜への刺激性等眼刺激性の報告もみられる。

アクリロニトリルは、モルモットを用いたマキシマイゼーションテストにおいて皮膚感作性が認められている。

反復投与毒性における標的器官は、腎臓、中枢神経系及び副腎と考えられており、呼吸器も吸入暴露により刺激性に起因した影響を受ける。また、肝臓及び脾臓における髄外造血及び精巣への各種影響も認められている。経口投与試験では、ラットの 2 年間経口投与（飲水）における NOAEL が 3 ppm（雄 0.25、雌 0.36 mg/kg/日）、吸入暴露試験では、ラットの 2 年間暴露における LOAEL が 20 ppm（45 mg/m³）である。

生殖毒性については、異常は認められない。児動物において内臓と骨格に奇形を示すことから、発生毒性がある可能性があるが、児動物での変化はいずれも母動物に毒性がみられた用量か又はそれ以上の用量でのみ観察されたことに留意する必要がある。

遺伝毒性については、*in vitro* では復帰突然変異、染色体異常、遺伝子突然変異試験、姉妹染色分体交換など多くの試験において、代謝活性化系を中心に陽性の報告が多くなされている。*in vivo* の試験系では、ラット肝臓を用いる不定期 DNA 合成試験、ショウジョウバエを用いる試験で陽性が示されている。よって、アクリロニトリルは遺伝毒性を有すると判断する。

アクリロニトリルの発がん性については、ヒトでの疫学調査では発がんとの関連性は明確ではないが、実験動物の用いた多くの発がん性試験の結果が報告されており、経口投与では、マウスにおいては 2.5 mg/kg/日以上でハーダー腺の腺腫又はがんの発生率が有意に増加しているほか前胃の扁平上皮乳頭腫又はがんの発生率の増加、肺の細気管支/肺胞上皮腺腫又はがん発生率の有意な増加、卵巣の顆粒膜細胞腫発生率の増加がみられている。F344 ラットでは、10 ppm（0.84 mg/kg/日）以上の群で悪性腫瘍（脳と脊髄の星状膠細胞腫、ジンバル腺の扁平上皮がん）の発生の増加がみられ、SD ラットでは最低用量の 35 ppm（3.4 mg/kg/日）以上で中枢神経系（とくに脳）の星状膠細胞腫、雌でジンバル腺のがん腫、100 ppm（10.8 mg/kg/日）以上の雌雄で前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん、雌で小腸の腺がん、300 ppm（25.0 mg/kg/日）の雌雄で舌の扁平上皮乳頭腫又はがん、雄でジンバル腺のがん腫の発生率の有意な増加がみられている。また、吸入暴露では、SD ラットで 20 ppm（44 mg/m³）以上で脳の神経膠細胞腫の発生がみられている。

IARC は、グループ 2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質）に分類している。

文 献 (文献検索時期 : 2002 年 4 月¹⁾)

- Abdel Naim, A.B. (1995) Studies on the mechanisms of testicular toxicity induced by acrylonitrile. Ph.D. thesis, Department of Pharmacology and Toxicology, Al-Azhar University, Cairo. (EU, 2004 から引用)
- Abdel Naim, A.B., Hamada, F.M., Abdel Aziz, A.H. and Ahmed, A.E. (1994) Acrylonitrile (VCN)-induced testicular toxicity in the rat. *The Toxicologist*, **14**, 87. (EU, 2004 から引用)
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- Adema, D.M.M. (1976) TNO Report No. MD-N&E 76/1. Acute toxiciteitstoetsen met 1,2-dichloorethaan, fenol acrylonitril en alkylbenzeensulfonaat in seewater. (EU, 2004 から引用)
- Adu, O.O. and Mathu, M. (1985) The relative toxicity of seven fumigants to life cycle stages of *Callosobruchus Chinensis* (L). *Insect Sci. Applic.*, **6**, 75-78. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Ahmed, A.E., Farooqui, M.Y.H., Upreti, R.K. and EI-Shabrawy, O. (1982) Distribution and covalent interactions of (1-14C) acrylonitrile in rat. *Toxicology*, **23**, 159-175. (ATSDR, 1990; EU, 2004 から引用)
- Ahmed, A.E., Farooqui, M.Y.H., Upreti, R.K. and EI-Shabrawy, O. (1983) Comparative toxicokinetics of 2,3-14C and 1-14C-acrylonitrile in the rat. *J. Appl. Toxicol.*, **3**, 39-47. (EU, 2004; IARC, 1999 から引用)
- Ahmed, A.E. and Patel, K. (1979) Studies on the metabolism of aliphatic nitriles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **48**, A91 (abstract). (EU, 2004 から引用)
- Amacher, E.E. and Turner, G.N. (1985) Tests for gene mutational activity in the L5178Y/TK assay system. In: Ashby, J., de Serres, F. J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B. H., Matter, B. E., Shelby, M. D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 487-496.
- Analytical Bio Chemistry Laboratory Inc. (1980) Early life stage toxicity of acrylonitrile to fathead minnow (*Pimephales promelas*) in a flow-through system. Final Report No. 25673. (EU, 2004 から引用)
- AN Group Washington DC (1997a) Acrylonitrile: marine alga growth inhibition test (72h, EC50). Inveresk Research, Tranent, Scotland. (EU, 2004 から引用)
- AN Group Washington DC (1997b) Acrylonitrile: determination of acute toxicity (LC50) to sheepshead minnow (96h, semi-static). Inveresk Research, Tranent, Scotland. (EU, 2004 から引用)
- Appel, K.E., Peter, H. and Bolt, H.M. (1981) Effect of potential antidotes on the acute toxicity of acrylonitrile. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **49**, 157-163. (EU, 2004 から引用)
- Arni, P. (1985) Induction of various genetic effects in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* strain D7. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 217-224.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1990) Toxicological Profile for Acrylonitrile, Atlanta, GA.
- Bailey, H.C., Liu, D.H. W. and Javitz, H.A. (1985) Time/toxicity relationships in short-term static, dynamic, and plug-flow bioassays. In: Bahner, R. C. and Hansen, D. J. (Eds.), *Aquatic Toxicology and Hazard Assessment*, 8th Symposium, ASTM STP 891, Philadelphia, PA:193-212.
- Barnes, J.M. (1970) Effects on rats of compounds related to acrylamide. *Br. J. Ind. Med.*, **27** (2), 147-149. (Summarized in WHO (1983), VROM (1984), DECOS (1994)).
- Barrows, M.E., Petrocelli, S.R., Macek, K.J. and Carroll, J.J. (1980) Bioconcentration and elimination of selected water pollutants by bluegill sunfish. *Dyn Exposure Hazard Assess. Toxic Chem. (Paper Symp.) Meeting Date 1978*, Haque, R. *Ann Arbor Sci.*, s. 379-392, *Ann Arbor Mich.* (GDCh, 1995 から引用)
- BASF (1963), (RTCS, 2002 から引用)
- BASF AG, (1996), Internal Report. Determination of biodegradability of Acrylonitrile in the Closed Bottle Test. BASF Laboratory of Microbiology, Project No.96/0439/23/1 (EU, 2004 から引用)
- Bayer AG (1995) Algal inhibition test on acrylonitrile, study No. 533A/95. (EU, 2004 から引用)
- Beliles, R.P., Paulin, H.J., Makris, N.G. and Weir, R.J. (1980) Three-generation reproduction study of rats receiving acrylonitrile in drinking water. Litton Bionetics Inc., Project no. 2660, OTS0536313, DOC.I.D.88-920002178. (EU, 2004 から引用)
- Bhooma, T., Padmavathi, B. and Niranjali Devaraj, S. (1992) Effect of acrylonitrile on the procoagulant activity of rat lung. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **48**, 321-326.
- Bigner, D.D., Bigner, S.H., Burger, P.C., Shelburne, J.D. and Friedman, H.S. (1986) Primary brain tumors in Fischer 344

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。

- rats chronically exposed to acrylonitrile in their drinking water. *Fd.Chem.Toxicol.*, **24**, 129-137. (EU, 2004; Canada, 2000; IARC, 1999; GDCh BUA, 1993; ATSDR, 1990 から引用)
- Bio/dynamics (1980a) A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered in the drinking water to Spartan rats, 1980. Bio/dynamics Inc., Division of Biology and safety Evaluation, East Millstone, N.J., under project no. 77-1745 for Monsanto Company, St. Louis, Mo. (EU, 2004; Canada, 2000; ATSDR, 1990; IPCS, 1983 から引用)
- Bio/dynamics (1980b) A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered in the drinking water to Fischer 344 rats, 1980. Bio/dynamics Inc., Division of Biology and safety Evaluation, East Millstone, N.J., under project no. 77-1746 for Monsanto Company, St. Louis, Mo. (EU, 2004; Canada, 2000; ATSDR, 1990; IPCS, 1983 から引用)
- Bio/dynamics (1980c) A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered by intubation to Spartan rats. Final report. Two volumes. Submitted to Monsanto Company, St. Louis, Missouri (Project No. 77-1746; BDN-77-29). (Canada, 2000 から引用)
- Blair, A., Stewart, P. A., Zaebst, D., Pottern, L., Zey, J., Bloom, T., Miller, B., Ward, E. and Lubin, J. (1998) Mortality study of industrial workers exposed to acrylonitrile. *Scand. J. Work Environ. Health*, **24**, suppl. 2, 25-41.
- Blum, D.J.W. and Speece, R.E. (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. *Research Journal WPCF*, **63**, 198-207.
- Bond, E.J. and Buckland, C.T. (1976) Control of insects with fumigants at low temperature: toxicity of mixtures of methyl bromides and acrylonitrile to three species of insects. *J. Econ. Entomol.*, **69**, 725-727. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Borba, H., Monteiro, M., Proenca, M.J., Chaveca, T., Pereira, V., Lynce, N. and Rueff, J. (1996) Evaluation of some biomonitoring markers in occupationally exposed populations to acrylonitrile. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, **16**, 205-218.
- Buccafusco, R.J., Ells, S.J. and LeBlanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **26**, 446-452
- Buchter, A. and Peter, H. (1984) Clinical toxicology of acrylonitrile. *G. Ital. Med. Lav.*, **6**, 83-86. (EU, 2004 から引用)
- Burg, S.P. and Burg, E.A. (1967) Molecular requirements for the biological activity of ethylene. *Plant Physiol.*, **42**, 144-152. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Burhan, I., Ghanayem, B.I., Farooqui, M.Y.H., Elshabrawy, O., Mumtaz, M.M. and Ahmed, A.E. (1991) Assessment of the acute acrylonitrile-induced neurotoxicity in rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, **13**, 499-502. (EU, 2004 から引用)
- Burka, L.T., Sanchez, I.M., Ahmed, E.A. and Ghanayem, B.I. (1994) Comparative metabolism and deposition of acrylonitrile and methacrylonitrile in rats. *Arch. Toxicol.*, **68**, 611-618. (Canada, 2000; EU, 2004 から引用)
- Butterworth, B.E., Eldridge, S.R., Sprankle, C.S., Working, P.K., Bentley, K.S. and Hurtt, M.E. (1992) Tissue-specific genotoxic effects of acrylamide and acrylonitrile. *Environ. Mol. Mutagen.*, **20**, 148-155. (EU, 2004 から引用)
- Buzzell, J.C. Jr., Young, R.H.F. and Ryckman, D.W. (1968) Behaviour of organic chemicals in the aquatic environment. part II-behavior in dilute system. Research report for the Environmental and Sanitary Engineering Laboratories of Washington University, St. Louis, Mo., Manufacturing Chemicals Association, Washington D.C. (EU, 2004から引用)
- Canada (2000) Acrylonitrile, Priority Substances List Assessment Report, Canadian Environmental Protection Act (CEPA) 1999, Environment Canada, Health Canada.
- Carr, R.S. (1987) Memorandum. Battelle Ocean Sciences, Duxbury, MA:71.
- Chang, C.-M., Hsia, M.T.S., Stoner, G.D. and Hsu, I.-C. (1990) Acrylonitrile-induced sister-chromatid exchanges and DNA single-strand breaks in adult human bronchial epithelial cells. *Mutat. Res.*, **241**, 355-360.
- Collins, J.J. and Acquavella, J.F. (1998) Review and meta-analysis of studies of acrylonitrile workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, **24**, suppl. 2, 71-80.
- Cote, I.L., Bowers, A. and Jaeger, R.J. (1984) Effects of acrylonitrile on tissue glutathione concentrations in rat, mouse and hamster. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **43**, 507-510. (EU, 2004 から引用)
- Dahl, A.R. and Waruszewski, B.A. (1989) Metabolism of organonitriles and cyanide by rat nasal tissue enzymes. *Xenobiotica*, **19**, 1201-1205. (Canada, 2000; EU, 2004 から引用).
- Dahm, D.J. (1977) Identification of metabolites of acrylonitrile. Testimony before the US FDA. (Industrial Biotest Report No. 74-42, Appendix 4: A.1-A.19, prepared for the Monsanto Company) (EU, 2004 から引用)
- Danford, N. (1985) Tests for chromosome aberrations and aneuploidy in the Chinese hamster fibroblast cell line CHL-1. In: Ashby, J., de Serres, F. J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 397-411.
- Douglas, G.R., Blakey, D.H., Liu-Lee, V.W., Bell, R.D.L. and Bayley, J.M. (1985) Alkaline sucrose sedimentation, sister-chromatid exchange and micronucleus assays in CHO cells. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M.,

- Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 359-366.
- Dudley, H.C. and Neal, P.A. (1942) Toxicology of acrylonitrile (vinyl cyanide). I. Study of the Acute Toxicity. J. Ind. Hyd. Toxicol., **24** (2), 27-36. (EU, 2004 から引用)
- EU, European Union Bureau (2004) European Union Risk Assessment Report, Acrylonitrile. European Commission Joint Research Centre.
- Farooqui, M.Y.H. and Ahmed A.E. (1982) *In vivo* covalent binding of acrylonitrile to DNA, RNA and proteins. Toxicologist, **2**, 108. (ATSDR, 1990; EU, 2004 から引用)
- Fennell, T.R., MacNeela, J.P., Turner, M.J. and Swenberg, J.A. (1989) Hemoglobin adducts formed on administration of acrylonitrile (AN) to rats. Toxicologist, **9**, 128. (EU, 2004 から引用)
- Fennell, T.R., Kedderis, G.L. and Sumner, S.C.J. (1991) Urinary metabolites of [1,2,3-¹³C] acrylonitrile in rats and mice detected by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. Chem. Res. Toxicol., **4**, 678-687. (Canada, 2000; EU, 2004 から引用)
- Fujikawa, K., Ryo, H. and Kondo, S. (1985) The Drosophila reversion assay using the unstable zeste-white somatic eye color system. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 319-324.
- Gallagher, G.T., Maull, E.A., Kovacs, K. and Szabo, S. (1988) Neoplasm in rats ingesting acrylonitrile for two years. J. Am. Coll. Toxicol., **7** (5), 603-615. (EU, 2004; Canada, 2000; GDCh BUA, 1993; ATSDR, 1990 から引用)
- Gangolli, S. (1999) The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Edition, The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- Gargas, M.L., Anderson, M.E., Teo, S.K.O., Batra, R., Fennell, T.R. and Kedderis, G.L. (1995) A physiologically-based dosimetry description of acrylonitrile and cyanoethylene oxide in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol., **134**, 185-194. (Canada, 2000; EU, 2004 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1993) Acrylonitrile, BUA Report No.142, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Ghanayem, B.I. and Ahmed, A.E. (1982) *In vivo* biotransformation and biliary excretion of 1-¹⁴C acrylonitrile in rats. Arch. Toxicol., **50**, 175-185. (EU, 2004 から引用)
- Green, M.I.H., Muriel, W.J. and Bridges, B.A. (1976) Use of simplified fluctuation test to detect low levels of mutagens. Mutat. Res., **38**, 33-42.
- Gulati, D.K., Sabharwal, P.S. and Shelby, M.D. (1985) Tests for the induction of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 413-426.
- Gut, I., Kopecky, J. and Filip, J. (1981) Acrylonitrile ¹⁴C metabolism in rats: effect of the route of administration on the elimination of thiocyanate and other radioactive metabolites in urine and feces. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol., **25** (1), 12-16. (EU, 2004; IPCS, 1983 から引用)
- Gut, I., Nerudov, J. and Holecek, V. (1975) Acrylonitrile biotransformation in rats, mice and Chinese hamsters as influenced by the route of administration and by phenobarbital, SKF 525-A, cysteine, dimercaptol or thiosulfate. Arch. Toxicol., **33**, 151-161. (EU, 2004 から引用).
- Gut, I., Nerudov, J., Stiborov, A., Kopecky, J. and Frantjk, E. (1985) Acrylonitrile inhalation in rats II. Excretion of thioethers and thiocyanate in urine. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol., **29**, 9-13. (EU, 2004 から引用)
- Henderson, C., Pickering, Q.H. and Lemke, A.E. (1961) The effect of some organic cyanides (nitriles) on fish. Proc.15th Ind.Waste Conf., Eng.Bull.Purdue Univ., Ser.No.106, **65**, 120-130.
- Hogan, G.K. and Rinehart, W.E. (1980) A 24-month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered by inhalation to Spartan rats. Bio/dynamics Inc. (Final report Vols. I and II, Project No. 77-1746). (EU, 2004; Canada, 2000; ATSDR, 1990; IPCS, 1983 から引用)
- Hogy, L.L. and Guengerich, F.P. (1986) *In vivo* interaction of acrylonitrile and 2-cyanoethylene oxide with DNA in rats. Cancer Res., **46**, 3932-3938. (EU, 2004 から引用)
- Humiston, C.G. and Frauson, L.O. (1975) 90-day oral toxicity study incorporating acrylonitrile in the drinking water of rats. Midland, MI, Dow Chemical Toxicology Research Laboratory, 99pp.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Acrylonitrile, **71**, 43-108.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)

- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1983) Acrylonitrile. Environmental Health Criteria, 28, 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)
- Ishidate Jr., M. and Sofuni, T. (1985) The *in vitro* chromosomal aberration test using Chinese hamster lung (CHL) fibroblast cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 427-432.
- Jackson, S. and Brown, V.M. (1970) Effects of toxic wastes on treatment processes and watercourses. Jour. Water Poll. Control Fed., **69**, 292-303.
- Jaeger, R.J., Cote, I.L., Silver, E.M. and Szabo, S. (1982) Effect of hypoxia on the acute toxicity of acrylonitrile. Research communications in chemical pathology and pharmacology, **36**, 345-348. (EU, 2004 から引用)
- Jakubowski, M., Linhart, I., Pielas, G. and Kopecky, J. (1987) 2-cyanoethylmercapturic acid (CEMA) in the urine as a possible indicator of exposure to acrylonitrile. Br. J. Ind. Med., **44**, 834-840. (ATSDR, 1990; EU, 2004 から引用)
- Kaneko, Y. and Omae, K. (1992) Effect of chronic exposure to acrylonitrile on subjective symptoms. Keio J. Med., **41**, 25-32.
- Kedderis, G.L., Batra, R. and Turner, Jr., M.J. (1995) Conjugation of acrylonitrile and 2-cyanoethylene oxide with hepatic glutathione. Toxicol. Appl. Pharmacol., **135**, 9-17. (EU, 2004; IARC, 1999 から引用)
- Kedderis, G.L., Held, S.D., Batra, R., Turner, Jr., M.J. and Roberts, A.E. (1989) Dose dependent urinary excretion of acrylonitrile (ACN) metabolites in F-344 rats and B6C3F1 mice. Toxicologist, **9**, 84. (EU, 2004; IARC, 1999 から引用)
- Kedderis, G.L., Summer, S.C.J., Held, S.D., Batra, R., Turner, Jr., M.J., Roberts, A.E. and Fennell, T.R. (1993) Dose-dependent urinary excretion of acrylonitrile metabolites by rats and mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., **120**, 288-297. (Canada, 2000; EU, 2004 から引用)
- Kincannon, D.F., Stover, E.L., Nicholas, V. and Medley, D. (1983) Removal mechanisms for toxic priority pollutants. Jour. Water Poll. Control Fed., **55**, 157-163
- Knobloch, K., Szendzikowski, S., Czajkowska, T. and Krysiak, B. (1971) Experimental studies on acute and subacute toxicity of acrylonitrile. Med. Pr., **22** (3), 257-269.
- Koopmans, M.J.E. and Daamen, P.A.M. (1989) Skin sensitisation to acrylonitrile in albino guinea pig (maximization test). Study 012972 of RCC NOTOX BV, The Netherlands.
- Krysiak, B. and Knobloch, K. (1971) Effect of acrylonitrile on the central nervous system. Med. Pr., **22** (6), 601-610.
- Lambotte-Vandepaer, M., Duverger-van Bogaert, M. and Rollmann, B. (1985) Metabolism and mutagenicity of acrylonitrile: An *in vivo* study. Environ. Mutagen., **7**, 655-662. (EU, 2004 から引用)
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., **24**, 684-691.
- Lee, C.G. and Webber, T.D. (1985) The induction of gene mutations in the mouse lymphoma L5178Y/TK+/- assay and the Chinese hamster V79/HGPRT assay. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 547-554.
- Leonard, D.L., Vincent, L.E. and Krohne, H.E. (1981) Mutagenicity of acrylonitrile in mouse. Toxicol. Lett., **7**, 329-334.
- Lijinsky, W. and Andrews, A.W. (1980) Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. Teratogen. Carcinogen. Mutagen., **1**, 259-267.
- Lindgren, D.L., Vincent, L.E. and Krohne, H.E. (1954) Relative effectiveness of ten fumigants to adults of eight species of stored product insects. Journal of Economic Entomology, **47**, 923-926. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Linhart, I., Smejkal, J., Novak, J. (1988) N-acetyl-s-(1cyano-2-hydroxyethyl)-L-cysteine, a new urinary metabolite of acrylonitrile and oxiranecarbonitrile. Arch Toxcol **61**, 484-488. (ATSDR, 1990 から引用)
- Lorz, H. (1950) On the percutaneous poisoning by acrylonitrile (Ventox). Dtsch. Med. Wochenscher, **75** (33/34), 1087-1088. (EU, 2004; IPCS, 1983 から引用)
- Ludzack, F.J., Schafer, R.B. and Bloomhuff, R.N. (1961) Experimental treatment of organic cyanides by conventional processes. Jour. Water Poll. Control Fed., **33**, 492-505. (EU, 2004 から引用)
- Lyman, W.J. et al (1982), Handbook of Chemical property estimation methods. Environmental behavior of organic compounds, McGraw-Hill, NY(Howard, 1989 から引用)
- Maltoni, C., Ciliberti, A. and Dimaio, V. (1977) Carcinogenicity bioassays on rats of acrylonitrile administered by inhalation and ingestion. Med. Lavoro, **68**, 401-411. (EU, 2004; Canada, 2000; IARC, 1999; GDCh BUA, 1993;

- ATSDR, 1990; IPCS, 1983 から引用)
- Maltoni, C., Ciliberti, A., Cotti, G. and Perino, G. (1988) Long-term carcinogenicity bioassays on acrylonitrile administered by inhalation and by ingestion to Sprague-Dawley rats. *Ann. NY Acad. Sci.*, **534**, 179-202. (EU, 2004; Canada, 2000; IARC, 1999; GDCh BUA, 1993; ATSDR, 1990; IPCS, 1983 から引用)
- Matsushima, T., Muramatsu, M. and Haresaku, M. (1985) Mutation tests on *Salmonella typhimurium* by the preincubation method. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 181-186.
- McOmie, W.A. (1949) Comparative toxicity of methacrylonitrile and acrylonitrile. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **31**, 113-116. EU, 2004 から引用)
- Mehta, R.D. and von Borstel, R.C. (1985) Tests for genetic activity in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* using strains D7-144, XV185-14C and RM52. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate, Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 271-284.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Muller, G., Verkoyen, C., Soton, N. and Norpoth, K. (1987) Urinary excretion of acrylonitrile and its metabolites in rats. *Arch. Toxicol.*, **60**, 464-466. (EU, 2004 から引用).
- Murray, F.J., Schwetz, B.A., Nitschke, K.D., John, J.A., Norris, J.M. and Gehring, P.J. (1978) Teratogenicity of acrylonitrile given to rats by gavage or by inhalation. *Food Cosmet. Toxicol.*, **16**, 547-551.
- Muto, T., Sakurai, H., Omae, K., Minaguchi, H., Tachi, M. (1992) Health profiles of workers exposed to acrylonitrile. *Keio J. Med.*, **41**, 154-160.
- Natarajan, A.T., Bussmann, C.J.M., van Kesteren-van Leeuwen, A.C., Meijers, M. and van Rijn, J.L.S. (1985) Tests for chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 433-437.
- Nerland, E.E., Benz, F.W. and Babiuk, C. (1989) Effect of cysteine isomers and derivatives on acute acrylonitrile toxicity. *Drug Metab., Rev.*, **20**, 233-246. (EU, 2004 から引用)
- Nerudova, J., Holechek, V., Gut, I. and Kopecky, J. (1980) Relation between kinetics of acrylonitrile after different routes of administration and its conversion to thiocyanate. *Prakt. Léč.*, **32**, 15-18. (IPCS, 1983 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, Toxicology and Carcinogenesis Studies of Acrylonitrile (CAS No. 107-13-1) in B6C3F1 Mice (Gavage Studies) (Tech. Rep. Ser. No. 506).
- Obe, G., Hille, A., Jonas, R., Schmidt, S. and Thenhaus, U. (1985) Tests for the induction of sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 439-442.
- Oberly, T.J., Bewsey, B.J. and Probst, G.S. (1985) Tests for the induction of forward mutation at the thymidine kinase locus of L5178Y mouse lymphoma cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 569-582.
- Osterman-Golkar, S.M., MacNeela, J.P., Turner, M.J., Walker, V.E., Swenberg, J.A., Sumner, S.J., Youtsey, N. and Fennell, T.R. (1994) Monitoring exposure to acrylonitrile using adducts with N-terminal valine in hemoglobin. *Carcinogenesis*, **15**, 2701-2707. (EU, 2004 から引用).
- Parry, J.M. (1985) Tests for effects on mitosis and the mitotic spindle in Chinese hamster primary liver cells (CH1-L) in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 479-485.
- Perocco, P., Pane, G., Bolognesi, S. and Zannotti, M. (1982) Increase in sister chromatid exchange and unscheduled synthesis of deoxyribonucleic acid by acrylonitrile in human lymphocytes *in vitro*. *Scand. J. Work Environ. Health*, **2-8**, 290-293.
- Peter, H. and Bolt, H.M. (1981) Irreversible protein binding of acrylonitrile. *Xenobiotica*, **11**, 51-56. (EU, 2004 から引用)

- 用)
- Phalen, R.F. *Inhalation Studies: Foundations and Techniques*, p224. (CRC press から引用)
- Pilon, D., Roberts, A.E. and Rickert, D.E. (1988a) Effect of glutathione depletion on the uptake of acrylonitrile vapors and on its irreversible association with tissue macromolecules. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **95**, 265-278. (ATSDR, 1990; GDCh BUA, 1993; EU, 2004 から引用)
- Pilon, D., Roberts, A.E. and Rickert, D.E. (1988b) Effect of glutathione depletion on the irreversible association of acrylonitrile with tissue macromolecules. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **95**, 311-320. (ATSDR, 1990; GDCh BUA, 1993; EU, 2004 から引用)
- Quast, J.F., Enriquez, R.M., Wade, C.E., Humiston, C.G. and Schwezt, B.A. (1975). Toxicity and drinking water containing acrylonitrile in rats: results after 12 months. Midland MI, USA, Dow toxicology Research Laboratory. (EU, 2004; Canada, 2000; ATSDR, 1990; IPCS, 1983 から引用)
- Quast, J.F., Schuety, D.J., Balmer, M.F., Gushow, T.S., Park, C.N. and McKenna, M.J. (1980a) A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile following inhalation exposure of rats. Dow Chemical Co. Toxicology Research Laboratory, Midland Michigan for the Chemicals Manufacturing Association, Washington, D.C. (TSCATS Accession No. 45647; Document I.D. No.88-920002471; Microfiche No. OTS0537281)
- Quast, J.F., Wade, C.E., Humiston, C.G., Carreon, R.M., Herman, E.A., Park, C.N. and Schwezt, B.A. (1980b) A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile incorporated in the drinking water of rats. Prepared by the Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Dow Chemical USA, Midland MI, for the Chemical Manufacturers Association, Washington, D.C. (unpublished report). (TSCATS Accession No. 48306; Document I.D. No. 88-920003736; Microfiche No. OTS0540235).
- Randall, T.L. and Knopp, P.V. (1980) Detoxification of specific organic substances by wet oxidation. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **52**, 2117-2130.
- Rexroat, M.A. and Probst, G.S. (1985) Mutation tests with Salmonella using the plate-incorporation assay. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 201-212.
- Roberts, A.E., Kedderis, G.L., Turner, M.J., Rickert, D.E. and Swenberg, J.A. (1991) Species comparison of acrylonitrile epoxidation by microsomes from mice, rats, and humans: Relationship to epoxide concentrations in mouse and rat blood. *Carcinogenesis*, **12**, 401-404. (EU, 2004; IARC, 1999 から引用)
- Roberts, A.E., Lacy, S., Pilon, D., Turner Jr., M.J. and Rickert, D.E. (1989) Metabolism of acrylonitrile to 2-cyanoethylene oxide in F-344 rat liver microsomes, lung microsomes and lung cells. *Drug Metab. Disposition*, **17**, 481-486. (EU, 2004 から引用)
- Rogaczewska, T. (1975) Percutaneous absorption of acrylonitrile vapours in animals. *Med. Pr.*, **26**(6), 459-465. (IPCS, 1983 から引用)
- Rogaczewska, T. and Piotrowski, J. (1968) Experimental evaluation of the absorption routes of acrylonitrile in man. *Med. Pr.*, **19**, 349-354. (IPCS, 1983 から引用)
- Rouisse, L., Chakrabarti, S. and Tuchweber, B. (1986) Acute nephrotoxic potential of acrylonitrile in Fischer-344 rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **53**, 347-360. (EU, 2004 から引用).
- Sabourin, T.D. (1987) July 29 Memorandum to D.Call, University of Wisconsin, Superior, WI. Battelle-Columbus Laboratories, Columbus, OH:16-Superior, Superior, WI. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Saillenfait, A.M., Bonnet, P., Guenier, J.P. and De Ceaurriz, J. (1993) Relative developmental toxicities of inhaled aliphatic mononitriles in rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, **20**, 365-375.
- Sakurai, H., Onodera, M., Utsunomiya, T., Minakuchi, H., Iwai, H. and Mutsumura, H. (1978) Health effects of acrylonitrile in acrylic fibre factories. *Brit. J. Ind. Med.*, **35**, 219-225. (EU, 2004 から引用)
- Sandberg, E.C. and Slanina, P. (1980) Distribution of (1-14C) acrylonitrile in rat and monkey. *Toxicol. Lett.*, **6**, 187-191. (ATSDR, 1990; IPCS, 1983; EU, 2004 から引用)
- Serota, D.G., Giles, H.D., Coyne, J.M. and Hogan, D.B. (1996) Subchronic toxicity study in B6C3F1 mice. Southern Research Institute, Birmingham, AL (SRI-LIF-95-593-8618-I).
- Shumway, D.L. and Palensky, J.R. (1973) Impairment of the flavor of fish by water pollutants. EPA-R3-73-010, Office of Research and Monitoring, U.S.EPA, Washington, D.C. :80. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Silver, E.H. and Szabo, S. (1982) Possible role of lipid peroxidation in the action of acrylonitrile in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **64**, 131-139. (EU, 2004 から引用)
- Silver, E.H., McComb, D.J., Kovacs, K. and Szabo, S. (1982) Limited hepatotoxic potential of acrylonitrile in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **64**, 131-139. (SRI-LIF-95-593-8618-I). (EU, 2004 から引用)
- Silver, E.H., Szabo, S., Cahill, M. and Jaeger, R.J. (1987) Time-course studies of the distribution of [1-14C]acrylonitrile in rats after intravenous administration. *J. Appl. Toxicol.*, **7**, 303-306. (EU, 2004 から引用)
- Slooff, W (1979) Detection limits of a biological monitoring system based on fish respiration. *Bull. Environ. Contam.*

- Toxicol., **23**, 517-523. (EU, 2004 から引用)
- 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)
- Styles, J.A. and Clay, P. (1985) Assays for the gene mutations at the thymidine kinase at the Na⁺/K⁺ ATPase loci in two different mouse lymphoma cell lines in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 587-596.
- Swaen, G.M., Bloemen, L.J., Twisk, J., Scheffers, T., Slagen, J.J., Collins, J.J., ten Berge, W.F. and Sturmans, F. (1998) Mortality update of workers exposed to acrylonitrile in the Netherlands. Scand. J. Work Environ. Health, **24** (Suppl. 2), 10-16.
- Szabo, S., Gallagher, G.T., Silver, E.H., Maull, E.A. and Horner, K. (1984) Subacute and chronic action of acrylonitrile on adrenals and gastrointestinal tract: Biochemical, functional and ultrastructural studies in the rat. J. Appl. Toxicol., **4**, 131-140.
- Szabo, S., Huttner, I., Kovacs, K., Horvath, E., Szabo, D. and Horner, H.C. (1980) Pathogenesis of experimental adrenal hemorrhagic necrosis ("apoplexy"). Ultrastructural, biochemical, neuropharmacological and blood coagulation studies with acrylonitrile in the rat. Lab. Invest., **42**, 533-546. (EU, 2004 から引用)
- Szabo, S., Reynolds, E.S. and Kovacs, K. (1976) Animal model of human disease. Waterhouse-Friderichsen syndrome. Animal model: Acrylonitrile-induced adrenal apoplexy. Am. J. Pathol., **82**, 653-656. (EU, 2004 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, Jour. Water Poll. Control Fed., **53**, 1503-1518.
- Tandon, R., Saxena, D.K., Chandra, S.V., Seth, P.K. and Srivastava, S.P. (1988) Testicular effects of acrylonitrile in mice. Toxicol. Lett., **42**, 55-63. (EU, 2004 から引用)
- Tardif, R., Talbot, D., Grin, M. and Brodeur, J. (1987) Urinary excretion of mercapturic acid and thiocyanate in rats exposed to acrylonitrile: Influence of dose and route of administration. Toxicol. Lett., **39**, 255-261. (EU, 2004; IARC, 1999 から引用)
- Thiess, A.M. and Fleig, I. (1978) Analysis of chromosomes of workers exposed to acrylonitrile. Arch. Toxicol., **41**, 149-152.
- Tonogai, Y., Ogawa, S., Ito, Y., and Iwaida, M. (1982) Actual survey on TLM (median tolerance limit) values of environmental pollutants, especially on amines, nitriles, aromatic nitrogen compounds and artificial dyes. J. Toxicol. Sci., **7**, 193-203.
- Tullar, P.E. (1947) Final report on the pharmacology and toxicology of acrylonitrile and acrylon. Washington, Palusowski Memorial Reserch Laboratory, George Washington University.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002a) ECOTOX (ECOTOXicology) database.
(<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002b) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine.
(<http://www.epa.gov/iriswebp/iris/>から引用)
- U.S. NLM, 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 (2002) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Van Bladeren, P.J., Delbressine, L.P., Hoogeterp, J.J., Beaumont, A.H., Breimer, D.D., Seutter-Berlage, F. and Van der Gen, A. (1981) Formation of mercapturic acids from acrylonitrile, crotonitrile and cinnamitrile by direct conjugation and via an intermediate oxidation process. Drug Metab. Disposition, **9**, 246-249. (EU, 2004 から引用)
- Vernon, P.A., Dulak, L.H. and Deskin, R. (1969) Acute toxicologic evaluation of acrylonitrile. Reported in the Journal of the American College of Toxicology (1990), **1**, 114-115. (EU, 2004 から引用)
- Vernon et.al. (1985) Reported in the Journal of the American College of Toxicology (1990). (EU, 2004 から引用)
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Vogel, E.W. (1985) The Drosophila somatic recombination and mutation assay (SRM) using the whitecoral somatic eye color system. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 313-317.

- Vogel, R.A. and Kirkendall, M.M. (1984) Acrylonitrile (vinyl cyanide) poisoning: a case report. *Texas Medicine*, **80**, 48-51. (EU, 2004 から引用)
- VROM (1984) Criteria Document on Acrylonitrile. Lucht 29. Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, 1984, 1-129.
- Walton, B.T., Anderson, T.A., Hendricks, M.S. and Talmage, S.S. (1989) Physicochemical properties as predictors of organic chemical effects on soil microbial respiration. *Environ. Toxicol. Chem.*, **8**, 53-63. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Watson, H.M. (1993) A comparison of the effects of two methods of acclimation on aerobic biodegradability. *Environ. Toxicol. Chem.* **12**, 2023-2030. (EU, 2001 から引用)
- Weiai, W., Jiang, S. and Meiyuan, H. (1995) An epidemiological study on reproductive effects in female workers exposed to acrylonitrile. *Chinese Preventive Medicine Magazine*, Vol. 29, Issue 2. (EU, 2004 から引用)
- Willhite, C.C., Ferm, V.H. and Smith, R.P. (1981) Teratogenic effects of aliphatic nitriles. *Teratology*, **23**, 317-323. (EU, 2004 から引用)
- Williams, G.M., Zhang, C. and Ved Brat, S. (1985) Tests with the rat hepatocyte primary culture/DNA-repair test. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 341-345.
- Wilson, R.H., Hough, G.V. and McCormick, W.E. (1948) Medical problems encountered in the manufacture of American-made rubber. *Ind. Med.*, **17**, 199-207. (EU, 2004 から引用)
- Wilson, R. and McCormick, W.E. (1949) Acrylonitrile: its physiology and toxicology. *Ind. Med.*, **17**, 199-207. (EU, 2004 から引用)
- Wood, S.M., Buffler, P.A., Burau, K. and Krivanek, N. (1998) Mortality and morbidity of workers exposed to acrylonitrile in fibre production. *Scand. J. Work Health*, **24**, Suppl. 2, 54-62.
- Working, P.K., Bentley, K.S., Hurtt, M.E. and Mohr, K.L. (1987) Comparison of the dominant lethal effects of acrylonitrile and acrylamide in male Fischer 344 rats. *Mutagenesis*, **2**, 215-220 (Summarized in WHO(1983), VROM(1984), DECOS(1994)).
- Xu, H. and Dutka, B.J. (1988) ATP-TOX system- a new, rapid, sensitive bacterial toxicity screening system based on the determination of ATP. *Toxicity assessment* **2**, 496 (1987). Zitiert nach Walker, J. D.: Effects of chemical on microorganisms. *J. Water Poll. Control Fed.*, **60**, 1106-1121. (EU, 2004 から引用)
- Yates, J.M., Fennell, T.R., Turner, M.J. Jr., Recio, L. and Sumner, S.C. (1994) Characterization of phosphodiester adducts produced by the reaction of cyanoethylene oxide with nucleotides. *Carcinogenesis*, **15**, 277-283. (EU, 2004 から引用)
- Young, J.D., Slaughter, R.W. and Karbowski, R.J. (1977) The pharmacokinetics and metabolism profile of ¹⁴C-acrylonitrile given to rats by three routes. Midland MI, USA, *Toxicol. Res. Lab. Dow Chem.* (prepared for the Manufacturing Chem. Assoc.). (EU, 2004; IPCS, 1983 から引用)
- Zhang, T., Jin, H. and Zhu H. (1996a) Quality criteria of acrylonitrile for the protection of aquatic life in China. *Chemosphere*, **32**, 2083-2093.
- Zhang, T., Jin, H. and Zhu, H. (1996b) Chronic toxicity of acrylonitrile and acetonitrile to *Daphnia magna* in 14-d and 21-d toxicity tests. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **57**, 655-659.
- Zhang, T. and Jin, H. (1997) Use of duckweed (*Lemna minor* L.) growth inhibition test to evaluate the toxicity of acrylonitrile, sulphocyanic sodium and acetonitrile in China. *Environ. Pollut.*, **98**, 143-147.
- Zeiger, E. and Haworth, S. (1985) Tests with preincubation modification of the Salmonella/microsome assay. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 187-199.
- Zeller, H., Hofmann, H.T., Thiess, A.M. and Hey, W. (1969) Toxicity of nitriles. Results of animal experiments and industrial experiences during 15 years. *Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz*, **19**, 225-237. (EU, 2004 から引用)
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 経済産業省 (2003) 平成 13 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/index.html から引用)
- 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 (1988) 通商産業公報 (1988 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-164.

有機合成化学協会編 (1985) 有機化学物辞典, 講談社, 東京.

CERI 有害性評価書 アクリロニトリル

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。