

リスク評価書 (案)

(有害性評価部分)

2-ブテナール

(2-Butenal)

目 次

本文	1
別添 1 有害性総合評価表	8
別添 2 有害性評価書	14

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

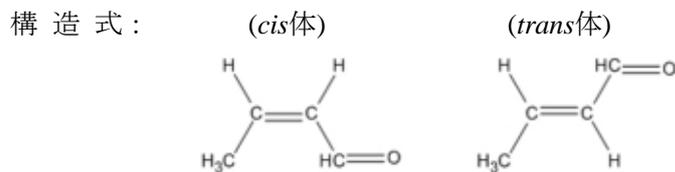
1 物理化学的性質

(1) 化学物質の基本情報

名 称：2-ブテナール

別 名：クロトンアルデヒド、CROTONALDEHYDE、Propylene aldehyde、2-Butenal、beta
-Methylacrolein、Methyl propenal

化学式：C₄H₆O / CH₃CH=CHCHO



分子 量：70.1

CAS番号：4170-30-3 (cis, trans混合物、通常trans >95%、cis < 5%)

123-73-9 (trans体)、15798-64-8 (cis体)

労働安全衛生法施行令別表第9 (名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び
有害物) 第488号

がん原性に係る指針対象物質

(2) 物理的・化学的性状

外観：刺激臭のある、無色の液体。

光や空気に暴露すると淡黄色になる。

比重 (水=1)：0.85

沸 点：104℃

蒸気圧：4.0 kPa (20℃)

蒸気密度 (空気=1)：2.41

融 点：(trans体) -76.5℃; (cis体) -69℃

引火点 (O.C.)：13℃

発火点：232.2℃

爆発限界 (空気中)：2.1~15.5 vol%

溶解性 (水)：15~18 g/100 ml

オクタノール/水分配係数 log Pow：0.63

換算係数：

1 ppm=2.87 mg/m³ (25℃)

1 mg/m³=0.349 ppm (25℃)

(3) 生産・輸入量、使用量、用途

製造・輸入数量：情報なし (届出事業者数が2社以下) (平成29年度)

用 途：ブタノール、クロトン酸、ソルビン酸などの各種化学品および医薬品原料。

製造業者：JNC

2 有害性評価の結果 (別添1及び別添2参照)

(1) 発がん性

○ヒトに対する発がん性は判断できない

根拠：日本バイオアッセイ研究センターで実施された2-ブテナールの2年間吸入投与 (全身ばく露)によるがん原性試験の結果、ラットの雌雄ともに少数例ではあるが自然発生が稀な鼻腔腫瘍の発生が認められ、F344/DuCrj (Fischer)ラットの雌雄に対するがん原性を示唆する証拠と考えられた。

31
32 (各評価区分)
33 IARC : 3 (ヒト発がん性について分類できない) (1995年設定)
34 産衛学会 : 情報なし (産衛2018)
35 EU CLP : 情報なし (EU CLP)
36 NTP 14th : 情報なし (NTP 2016)
37 ACGIH : A3 (確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明) (1996年
38 設定)
39 DFG : 3B (発がん性が疑われる物質) (1981年設定)
40 US EPA : C (ヒト発がん性があるかもしれない物質) (IRIS 1991 Last updated 2014)

41
42 閾値の有無: なし
43 根拠: 「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

44
45 発がんの定量的リスク評価は調査した範囲内では報告は得られていない。

46
47 (2) 発がん性以外の有害性

48 ○急性毒性

49 致死性

50 ラット

51 吸入毒性: $LC_{50} = 87 \sim 300 \text{ mg/m}^3/4 \text{ h}$

52 経口毒性: $LD_{50} = 80 \sim 300 \text{ /kg体重}$

53 マウス

54 吸入毒性: $LC_{50} = 87 \sim 300 \text{ mg/m}^3/4 \text{ h}$

55 経口毒性: $LD_{50} = 98 \sim 240 \text{ mg/kg体重}$

56 ウサギ

57 経皮毒性: $LD_{50} = 128 \sim 380 \text{ mg/kg体重}$

58
59 健康影響

60 ・ラットに経口投与し、 LD_{50} が80 mg/kg体重とされた試験で、血圧の低下を伴わない脈
61 拍の増加、チアノーゼおよび体温低下がみられた。

62
63 ○皮膚刺激性／腐食性: あり

64 根拠:

65 ・健常人への皮膚刺激を起こす植物油中の2-ブテナール濃度は、24時間の皮膚接触では
66 0.12%であった。

67 ・眼、気道および皮膚に対する強い刺激剤である。呼吸数を50%まで減少させる濃度はマ
68 ウスでは3.5 ppm (11.8 mg/m³)、ラットでは23.2 ppm (66.6 mg/m³) と報告されている。

69
70 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性: あり

- 71 根拠：
- 72 ・濃度0.5 mg/m³の2-ブテナール (1分間ばく露) は、ヒトの粘膜 (眼と呼吸器系) への刺激性
- 73 があると報告されている。12 mg/m³の2-ブテナールへの15分間のばく露では、鼻と上気道
- 74 への刺激性が強く、30秒で志願者に流涙を引き起こした。
- 75 ・男性ボランティア12人に12 mg/m³ (4.1 ppm) を10～15分間ばく露させたところ、粘膜 (特
- 76 くに鼻および上気道)に対する強い刺激がみられ、平均30秒後に流涙が始まったが、その後
- 77 は眼刺激の増強はなかった。
- 78 ・眼、気道および皮膚に対する強い刺激剤である。呼吸数を50%まで減少させる濃度はマウ
- 79 スでは3.5 ppm (11.8 mg/m³)、ラットでは23.2 ppm (66.6 mg/m³) と報告されている。

80

81 ○皮膚感作性：情報が不十分であるため判断できない

82 根拠：

- 83 ・アメリカの紡績工場で働く女性 (55歳)の腕、首、顔に掻痒性発疹が発症し、掻痒感等の問
- 84 題は特定の作業を行った日にだけ繰り返したことから種々の物質についてパッチテストを
- 85 行った結果、水系統の防腐剤として使用されていたジメトキサン (DXN)で陽性反応がみら
- 86 れた。また、DXNは速やかに加水分解して酢酸、アセトアルデヒド、3-ヒドロキシブチル
- 87 アルデヒドおよび2-ブテナールを生じるため、これらについてもパッチテストを実施した
- 88 ところ、2-ブテナールおよびアセトアルデヒドで陽性反応が現れたことから、掻痒性発疹
- 89 はDXNまたはその分解産物の2-ブテナール、アセトアルデヒドによるものと考えられた。
- 90 ・モルモットを用いたマキシマイゼーション法で、2-ブテナールはホルムアルデヒドやグルタ
- 91 ルアルデヒドよりも強い感作性を示したとの報告があるが、実験データの記載が無いため、
- 92 評価には使用できない。

93

94 ○呼吸器感作性：調査した範囲では、報告は得られていない。

95

96 ○反復投与毒性 (生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)

97 LOAEL = 3 ppm (8.6 mg/m³)

98 根拠：F344/DuCrj (Fischer)ラット (1群雌雄各50匹)に、2-ブテナールを0、3、6、12 ppmの

99 濃度で1日6時間、5日/週、104週間にわたって全身ばく露した結果、生存率および一般

100 状態には、雌雄ともに影響はみられなかったが、12 ppm群の雌雄に体重増加の抑制と摂

101 餌量の低下がみられた。病理組織学的検査では3 ppm群まで鼻腔への傷害 (呼吸上皮の

102 炎症、過形成、扁平上皮化生および扁平上皮過形成、嗅上皮の萎縮と呼吸上皮化生、異

103 物性鼻炎等)がみられた。

104

105 不確実係数UF = 100

106 根拠：種差 10、LOAEL→NOAEL (10)

107 評価レベル = 0.0225 ppm (0.718 mg/m³)

108 計算式：3 (LOAEL) ppm × 6/8 (時間補正) × 5/5 × 1/100 = 0.0225 ppm (0.0718 mg/m³)

109

110 ○生殖毒性：調査した範囲では、報告は得られていない。

111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150

○遺伝毒性：あり

根拠：2-ブテナールは、遺伝毒性に関する様々な*in vitro*試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、哺乳類細胞でのコメット解析）において、陽性結果を示す。突然変異に関する*in vivo*データは乏しい。マウスにおける骨髄小核試験では、陰性結果が得られた。

2-ブテナールは非常に反応性の高い化合物であり、細胞高分子と反応し、タンパク質付加体やヒストン-DNA架橋体を形成する。他の α,β -不飽和化合物と同様に、*in vitro*および*in vivo*で付加体を形成するためDNA損傷の原因となり得る。

ACGIHは、2-ブテナールを遺伝毒性物質とし、DFG MAK、CICADは2-ブテナールは*in vitro*で明らかな変異原性があるとしている。

○神経毒性：調査した範囲では、報告は得られていない。

(3) 許容濃度等

ACGIH：TLV-Ceiling：0.3 ppm (0.86 mg/m³) (1998年設定)、Skin (1998年設定)、

A3（確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明）(1996年設定)

根拠：設定濃度は2-ブテナールの類似体であり、ヒトの眼および上部気道に対して刺激性を有するホルムアルデヒドのTLV-Ceilingから勧告された。

本設定値は眼および上部気道に対する刺激性を最小とする。「Skin (皮膚)」の注記はモルモットにおける経皮LD₅₀が26 mg/kgであることから割り当てられた。「A3、動物実験では発がん性が確認されているが、ヒトとの関連は不明な物質」の注記は2-ブテナールを113週間にわたって飲水投与したラットにおいて、肝細胞がんおよび腫瘍性結節が誘発されたことに基づき設定された。「SEN」の注記を勧告する十分なデータは得られていない。

日本産業衛生学会：設定なし

DFG MAK：H (皮膚吸収) (1981年設定)

NIOSH REL: TWA 2 ppm (6 mg/m³)

OSHA PEL: TWA 2 ppm (6 mg/m³)

UK WEL: 設定なし

(4) 評価値

○一次評価値：なし

発がん性が疑われ、遺伝毒性があり閾値がない場合に該当するが、生涯過剰発がん 1×10^{-4} レベルに相当するばく露濃度が設定できないため。

※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合に、そ

151 れ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

152

153 ○二次評価値：0.3 ppm (0.86 mg/m³)

154 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）が勧告している TLV-Ceiling を二次評価値とした。

155 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合にも、
156 当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測され
157 る濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づき、
158 原則として日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用している。

159

有害性総合評価表

物質名：2-ブテナール

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 87 ~ 300 mg/m³/4 h 経口毒性：LD₅₀ = 80 ~ 300 mg/kg体重</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 87 ~ 300 mg/m³/4 h 経口毒性：LD₅₀ = 98 ~ 240 mg/kg体重</p> <p><u>ウサギ</u> 経皮毒性：LD₅₀ = 128 ~ 380 mg/kg体重</p> <p><u>健康影響</u> ・ラットに経口投与し、LD₅₀が80 mg/kg体重とされた試験で、血圧の低下を伴わない脈拍の増加、チアノーゼおよび体温低下がみられた。</p>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・健全人への皮膚刺激を起こす植物油中の2-ブテナール濃度は、24時間の皮膚接触では0.12 %であった。 ・眼、気道および皮膚に対する強い刺激剤である。呼吸数を50 %まで減少させる濃度はマウスでは3.5 ppm (11.8 mg/m³)、ラットでは23.2 ppm (66.6 mg/m³) と報告されている。 <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・濃度0.5 mg/m³の2-ブテナール (1分間ばく露) は、ヒトの粘膜 (眼と呼吸器系) への刺激性があると報告されている。12 mg/m³の2-ブテナールへの15分間のばく露では、鼻と上気道への刺激性が強く、30秒で志願者に流涙を引き起こした。 ・男性ボランティア12人に12 mg/m³ (4.1 ppm) を10~15分間ばく露させたところ、粘膜 (特に鼻および上気道) に対する強い刺激がみられ、平均30秒後に流涙が始まったが、その後は眼刺激の増強はなかった。 ・眼、気道および皮膚に対する強い刺激剤である。呼吸数を50 %まで減少させる濃度はマウスでは3.5 ppm (11.8 mg/m³)、ラットでは23.2 ppm (66.6 mg/m³) と報告されている。
ウ 感作性	皮膚感作性：情報が不十分であるため判断できない

	<ul style="list-style-type: none"> ・アメリカの紡績工場で働く女性 (55歳)の腕、首、顔に掻痒性発疹が発症し、掻痒感等の問題は特定の作業を行った日にだけ繰り返したことから種々の物質についてパッチテストを行った結果、水系統の防腐剤として使用されていたジメトキシサン (DXN)で陽性反応がみられた。また、DXNは速やかに加水分解して酢酸、アセトアルデヒド、3-ヒドロキシブチルアルデヒドおよび2-ブテナールを生じるため、これらについてもパッチテストを実施したところ、2-ブテナールおよびアセトアルデヒドで陽性反応が現れたことから、掻痒性発疹はDXNまたはその分解産物の2-ブテナール、アセトアルデヒドによるものと考えられた。 ・モルモットを用いたマキシマイゼーション法で、2-ブテナールはホルムアルデヒドやグルタルアルデヒドよりも強い感作性を示したとの報告があるが、実験データの記載が無いため、評価には使用できない。 <p>呼吸器感作性：調査した範囲では、報告は得られていない。</p>
<p>エ 反復投与毒性 (生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)</p>	<p>LOAEL = 3 ppm (8.6 mg/m³)</p> <p>根拠：F344/DuCrj (Fischer)ラット (1群雌雄各50匹)に、2-ブテナールを0、3、6、12 ppmの濃度で1日6時間、5日/週、104週間にわたって全身ばく露した結果、生存率および一般状態には、雌雄ともに影響はみられなかったが、12 ppm群の雌雄に体重増加の抑制と摂餌量の低下がみられた。病理組織学的検査では3 ppm群まで鼻腔への傷害 (呼吸上皮の炎症、過形成、扁平上皮化生および扁平上皮過形成、嗅上皮の萎縮と呼吸上皮化生、異物性鼻炎等)がみられた。</p> <p>不確実係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差10、LOAEL → NOAEL 10</p> <p>評価レベル = 0.0225 ppm (0.0718 mg/m³)</p> <p>計算式：3 ppm (LOAEL) × 6/8 (時間補正) × 5/5 × 1/100 = 0.0225 ppm (0.0718mg/m³)</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>調査した範囲では、報告は得られていない。</p>
<p>カ 遺伝毒性</p>	<p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：2-ブテナールは、遺伝毒性に関する様々な<i>in vitro</i>試験 (細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、哺乳類細胞でのコメット解析) において、陽性結果を示す。突然変異に関する<i>in vivo</i>データは乏しい。マウスにおける骨髄小核試験では、陰性結果が得られた。</p> <p>2-ブテナールは非常に反応性の高い化合物であり、細胞高分子と反応し、タンパク質付加体やヒストン-DNA架橋体を形成する。他のα,β-不飽和化合物と同様に、<i>in vitro</i>および<i>in vivo</i>で付加体を形成するためDNA損傷の原因となり得る。</p> <p>ACGIHは、2-ブテナールを遺伝毒性物質とし、DFG MAK、CICADは2-ブテナールは<i>in vitro</i>で明らかな変異原性があるとしている。</p>

<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性： 発がん性あり</p> <p>根拠： IARC (1995)：3 (ヒト発がん性について分類できない)</p> <p>ACGIH (2001)：A3 (動物実験では発がん性が確認されているが、ヒトとの関連は不明な物質)</p> <p>DFG (2007)：3B (発がん性が疑われる物質)</p> <p>US EPA (1991)：C (ヒト発がん性があるかもしれない物質)</p> <p>日本バイオアッセイ研究センターで実施された2-ブテナールの2年間吸入投与(全身ばく露)によるがん原性試験の結果、ラットの雌雄ともに少数例ではあるが自然発生が稀な鼻腔腫瘍の発生が認められ、F344/DuCrj (Fischer)ラットの雌雄に対するがん原性を示唆する証拠と考えられた。</p> <p>閾値の有無：なし</p> <p>根拠： カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする</p> <p><u>閾値なしの場合</u></p> <p>ユニットリスクに関する情報は得られていない</p>
<p>ク 神経毒性</p>	<p>調査した範囲では、報告は得られていない。</p>
<p>ケ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TLV-Ceiling：0.3 ppm (0.86 mg/m³) (1998年)、Skin (1998年)、</p> <p>A3 - 動物実験では発がん性が確認されているが、ヒトとの関連は不明な物質 (1996年)</p> <p>根拠： 設定濃度は2-ブテナールの類似体であり、ヒトの眼および上部気道に対して刺激性を有するホルムアルデヒドのTLV-Ceilingから勧告された。</p> <p>本設定値は眼および上部気道に対する刺激性を最小とする。「Skin (皮膚)」の注記はモルモットにおける経皮LD₅₀が26 mg/kgであることから割り当てられた。「A3、動物実験では発がん性が確認されているが、ヒトとの関連は不明な物質」の注記は2-ブテナールを113週間にわたって飲水投与したラットにおいて、肝細胞がんおよび腫瘍性結節が誘発されたことに基づき設定された。「SEN」の注記を勧告する十分なデータは得られていない。</p> <p>DFG MAK：MAK value; 設定なし (1981年)、</p> <p>Carcinogenicity; category 3B (1981年設定)、</p> <p>Germ cell mutagenicity; Germ cell mutagen group 3B (2006年設定)</p> <p>根拠： 2-ブテナールは活性の高い物質である。代謝活性化なしに突然変異誘発性と細胞毒性を示す。現時点では発がん試験からは、発がん性のリスクに関する信頼性のある決定は不可能である。したがって、2-ブテナールをCarcinogen category 3Bに分類する。実証のための適切な試験が緊急に必要である。</p>

	<p>2-ブテナールはin vitroでDNAに結合し、また、姉妹染色分体交換 (SCE)、小核および染色体以上を誘発する。ショウジョウバエを用いた試験ではX-染色体劣性致死突然変異および相互転座を誘発した。宿主経路試験においてTA100株に突然変異を誘発した。マウスおよびラットへの強制経口投与および皮膚適用後に肝臓、肺、腎臓の表皮にDNA共有結合がみられた。生殖細胞を用いた試験において精子形成の各段階における細胞核変性や異常がみられた。この試験は短期間の腹腔内投与または50日間にわたる試験であるが、方法に問題があり、2-ブテナールの生殖細胞変異原性をカテゴリー3Aとするには不十分であった。したがって、小核試験は陰性であるが、2-ブテナールのGerm cell mutagenicity (生殖細胞変異原性)をカテゴリー3Bに分類する。2-ブテナールは遺伝毒性を有する物質であり、現時点ではMAK valueは設定できない。2種の動物における経皮投与のLD₅₀は低く、推定モデルから2-ブテナールは皮膚に直ちに浸透し、皮膚吸収に関してかなりの追加のリスクが考えられる。このため、「H」とした。接触性感作性の疑いはあるが、明らかな証拠がないため、Shには分類しなかった。気管に対する感作性についてはデータがないため、Saには分類しなかった。</p> <p>NIOSH REL : TWA 2 ppm (6 mg/m³) (NIOSH 2014) OSHA PEL : TWA 2 ppm (6 mg/m³) (NIOSH 2014)</p>
--	---

164

165

有害性評価書

物質名：2-ブテナール

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2003)

名称：2-ブテナール

別名：クロトンアルデヒド、CROTONALDEHYDE、Propylene aldehyde、
2-Butenal、beta-Methylacrolein、Methyl propenal

化学式：C₄H₆O / CH₃CH=CHCHO

分子量：70.1

CAS番号：4170-30-3、123-73-9

労働安全衛生法施行令別表9 (名称を通知すべき有害物)第488号
がん原性に係る指針対象物質

2. 物理化学的情報

(1) 物理化学的性状 (ICSC 2003)

外観：刺激臭のある、無色の液体。

引火点 (O.C.) : 13 °C

光や空気に暴露すると淡黄色になる。

発火点 : 232.2 °C

比重 (水=1) : 0.85

爆発限界 (空気中) : 2.1 ~ 15.5 vol %

沸点 : 104 °C

溶解性 (水) : 15~18 g/100 ml

蒸気圧 : 4.0 kPa (20 °C)

オクタノール/水分配係数 log Pow : 0.63

蒸気密度 (空気=1) : 2.41

換算係数 :

融点 : (trans体) -76.5 °C; (cis体) -69 °C

1ppm = 2.87 mg/m³ (25°C)

1mg/m³ = 0.349 ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2003)

ア 火災危険性 : 引火性が高い。

多くの反応により、火災や爆発を生じることがある。

イ 爆発危険性 : 蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性 : この物質の蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある ; 遠距離引火の可能性はある。

エ 化学的危険性 : 爆発性過酸化物を生成することがあると推測される。重合することがあり、火災や爆発の危険を伴う。強力な還元剤で、酸化剤他多くの物質と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。プラスチック他多くの物質を侵す。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 (経産省 2015) (化工日 2015)

製造・輸入量 : 情報なし (経産省 2015)

用途 : ブタノール、クロトン酸、ソルビン酸などの各種化学品および医薬品原料。

製造業者：JNC

4. 健康影響

【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

2-ブテナールは吸入あるいは経皮的に体内に取り込まれて酸化され、クロトン酸を経て最終的に水とCO₂に分解される (環境省2015)。

一般的にアルデヒドは代謝されやすく、① アルデヒド脱水素酵素によるカルボン酸への酸化、② アルコールへの還元、③ グルタチオンなどのチオールとの抱合が主要な代謝経路である。ラットのミトコンドリアでの酸化を調べた実験では、2-ブテナールの酸化はアルデヒドの1/5から1/10程度で、シアナミドによる酸化阻害もアセトアルデヒドに比べてわずかであったことなどから、2-ブテナールはミトコンドリア基質に局在する低Km値 (ミカエリス定数)のアルデヒド脱水素酵素 (ALDH)の基質とはなりにくく、ミトコンドリアの膜間腔に局在する高Km値のALDHによって主に酸化されるものと考えられている (環境省 2015)。

グルタチオンS-トランスフェラーゼの有無にかかわらず、2-ブテナールを添加した試験系でグルタチオン抱合が報告されており、0.75 mmol/kgを皮下投与したラットで24時間の尿中に3-ヒドロキシ-1-メチルプロピルメルカプツール酸が排泄され、量的には少ないが2-カルボキシ-1-メチルエチルメルカプツール酸も時折検出されており、2-ブテナールとグルタチオンの直接的な抱合が認められた。また、ラットに0.45 mmol/kgを腹腔内投与した結果、30分後には肝臓のグルタチオン濃度が31 %減少し、MFO活性に変化はなかったが、24時間後にはチトクロームP450活性は33 %、エチルモルヒネN-デメチラーゼ活性は77 %、チトクロームcレダクターゼ活性は30 %減少し、グルタチオン濃度も25 %の減少であった (環境省 2015)。

なお、2-ブテナールは1,3-ブタジエンの中間代謝物として知られており、その推定代謝経路では、2-ブテナールはCO₂とアクロレインに酸化され、アクロレインはグルタチオンと抱合して2-カルボキシエチルメルカプツール酸、3-ヒドロキシプロピルメルカプツール酸となり、尿中に排泄されるものと考えられている。また、2-ブテナールは肝臓に対する発がん物質のN-ニトロソピロリジンの肝ミクロソームによる代謝物でもある (環境省 2015)。

3-ヒドロキシ-1-メチルプロピルメルカプツール酸は習慣的喫煙者39人の尿中において検出されている (CICAD 2008)。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する2-ブテナールの急性毒性試験結果を以下にまとめる (RTECS2009) (CICAD 2008) (MAK 2007)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	580 mg/m ³ (2h) 1510 mg/m ³ (2h))	200 mg/m ³ (2h) 200 mg/m ³ (4h) 247 mg/m ³ (4h)	情報なし

		290 mg/m ³ (4h) 300 mg/m ³ (4h) 87 mg/m ³ (4h)	
経口、LD ₅₀	104 mg/kg体重 98 mg/kg体重 240 mg/kg体重	80 mg/kg体重 300 mg/kg体重 206 mg/kg体重	
経皮、LD ₅₀	情報なし	情報なし	380 μL/kg体重 128~170 mg/kg体重 324 mg/kg体重

233

234

健康影響

235 ・ ラットに経口投与し、LD₅₀が 80 mg/kg 体重とされた試験で、血圧の低下を伴わない脈拍
236 の増加、チアノーゼおよび体温低下がみられた (RTECS)。

237

238 イ 刺激性および腐食性

239 ・ 眼、気道および皮膚に対する強い刺激剤である。呼吸数を 50 %まで減少させる濃度はマ
240 ウスでは 3.5 ppm (11.8 mg/m³)、ラットでは 23.2 ppm (66.6 mg/m³) と報告されている (IARC
241 1995)。

242 ・ 2-ブテナールが粘膜に刺激を示す最低濃度はウサギで 50 mg/m³、ネコで 9 mg/m³ と特定
243 された (CICAD 2008)。

244 ・ *In vivo* で、モルモット気管支筋肉組織の収縮は 116~146 mg/m³ で生じると言及されてい
245 る (CICAD 2008)。

246 ・ ウサギの眼に重度の障害を引き起こしたとの報告があるが、詳細は記載されていない
247 (CICAD 2008)。

248

249 ウ 感作性

250 ・ モルモットを用いたマキシマイゼーション法で、2-ブテナールはホルムアルデヒドやグル
251 タルアルデヒドよりも強い感作性を示したとの報告があるが、実験データの記載が無い
252 ため、評価には使用できない (MAK 2007)。

253

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

吸入ばく露

256 ・ ラットとマウスに 2-ブテナールを 3 か月にわたって連続吸入ばく露させたところ、1.2
257 mg/m³ 以上の濃度では、自発運動および血中ヘモグロビン濃度の変化が生じた (CICAD
258 2008)。

259 ・ F344/DuCrj (Fischer)ラット (1 群雌雄各 10 匹)に 2-ブテナールの *trans*-体を 0、6.3、12.5、
260 25、50、100 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週、2 週間にわたって全身ばく露した結果、
261 100 ppm ではすべての動物が死亡し、50 ppm では雄 6 例、雌 4 例が死亡した。25 ppm 以
262 上にはばく露中は呼吸困難 (あえぎ呼吸、開口呼吸) がみられ、ばく露後は異常呼吸音が
263 聴取された。また、体重増加の抑制と摂餌量の減少も認められた。死亡動物の多くは解剖

- 264 時の肉眼的観察で、胃から大腸へかけてのガスの貯留（重度の鼻炎のため）が観察された。
265 病理組織学的検査では、主に鼻腔から肺にかけての呼吸器系に投与の影響がみられた。死
266 亡動物では粘膜上皮の壊死、投与期間終了後の動物では鼻粘膜（主として呼吸上皮と移行
267 上皮）の扁平上皮化生が 12.5 ppm から認められた。扁平上皮化生は鼻咽頭上皮（25 ppm 以
268 上）と気管上皮（50 ppm）にもみられた。その他、炎症性細胞の浸潤など、主に粘膜の炎
269 症が 6.3 ppm かみられ、濃度の増加とともに顕著となった（JBRC 2001a）。
- 270 • Crj:BDF₁ マウス（1 群雌雄各 10 匹）に 2-ブテナールの *trans*-体を 0、6.3、12.5、25、50、
271 100 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週、2 週間にわたって全身ばく露した結果、100 ppm
272 ではすべての動物が死亡し、50 ppm では雌雄各 8 例が死亡した。50 ppm 以上にはばく露
273 中は呼吸困難（あえぎ呼吸、開口呼吸）がみられ、ばく露後は異常呼吸音が聴取された。
274 また、体重増加の抑制と摂餌量の減少は 12.5 ppm 以上にみられた。死亡動物の多くは解
275 剖時の肉眼的観察で、胃から大腸へかけてのガスの貯留（重度の鼻炎のため）が観察され
276 た。病理組織学的検査では、主に鼻腔から肺にかけての呼吸器系に投与の影響がみられ
277 た。死亡動物では粘膜上皮の壊死、投与期間終了後の動物では鼻粘膜（主として呼吸上皮
278 と移行上皮）の扁平上皮化生が 25 ppm から認められた。扁平上皮化生は喉頭上皮（50
279 ppm）でもみられた。その他、炎症性細胞の浸潤など、主に粘膜の炎症が 12.5 ppm からみ
280 られ、濃度の増加とともに顕著となった（JBRC 2001a）。
 - 281 • F344/DuCrj (Fischer) ラット（1 群雌雄各 10 匹）に 2-ブテナールの *trans*-体を 0、1.5、3、
282 6、12、24 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週、13 週間にわたって全身ばく露した結果、
283 投与による死亡はなかった。投与期間中、24 ppm に異常呼吸音が聴取された。また、体
284 重増加の抑制と摂餌量の低下は雌雄の 12 ppm 以上でみられた。病理組織学的検査では鼻
285 腔、鼻咽頭、喉頭、気管に投与の影響がみられ、粘膜上皮の扁平上皮化生が、鼻腔では 12
286 ppm 以上で、鼻腔以外の気道には 24 ppm のみにみられた。その他、炎症性細胞の浸潤、
287 鼻腔背側壁の浮腫などの主に呼吸器粘膜の炎症が 12 ppm 以上にみられ、濃度の増加とと
288 もに顕著となった（JBRC 2001a）。
 - 289 • Crj:BDF₁ マウス（1 群雌雄各 10 匹）に 2-ブテナールの *trans*-体を 0、1.5、3、6、12、24
290 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週、13 週間にわたって全身ばく露した結果、投与による
291 死亡はなかった。投与期間中、24 ppm 群で異常呼吸音が聴取された。また、体重増加の
292 抑制と摂餌量の低下が雄では 6 ppm 以上、雌では 12 ppm 以上でみられた。病理組織学的
293 検査では鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管に投与の影響がみられ、粘膜上皮の扁平上皮化生が、
294 鼻腔では 12 ppm 以上で、鼻腔以外の気道には 24 ppm のみにみられた。その他、炎症性
295 細胞の浸潤、鼻腔背側壁の浮腫などの主に呼吸器粘膜の炎症が 12 ppm 以上にみられ、濃
296 度の増加とともに顕著となった（JBRC 2001a）。
 - 297 • F344/DuCrj (Fischer) ラット（1 群雌雄各 50 匹）に、2-ブテナールの *trans*-体を 0、3、6、
298 12 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週、104 週間にわたって全身ばく露した結果、生存率
299 および一般状態に影響はみられなかったが、12 ppm の雌雄には体重増加の抑制と摂餌量
300 の低下がみられた。病理組織学的検査では雌雄ともに 3 ppm から鼻腔病変（炎症、呼吸上
301 皮の過形成、扁平上皮化生および扁平上皮過形成、嗅上皮の萎縮と呼吸上皮化生、異物性
302 鼻炎等）がみられた（JBRC 2001b）。
 - 303 • Crj:BDF₁ マウス（1 群雌雄各 50 匹）に、2-ブテナールの *trans*-体を雌雄ともに 0、3、6、

304 12 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週、104 週間にわたって全身ばく露した結果、生存率
305 および一般状態に影響はみられなかったが、雄では 6 ppm 以上、雌では 12 ppm で体重増
306 加の抑制と摂餌量の低下がみられた。病理組織学的検査では雌雄ともに 6 ppm から鼻腔
307 病変 (呼吸上皮の壊死、萎縮、変性および扁平上皮化生、嗅上皮の萎縮と呼吸上皮化生、
308 腺の過形成と呼吸上皮化生、滲出液の貯留、浮腫等) がみられた (JBRC 2001c)。

309

310 経口投与

311 • Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、雄に 0、19、36、73、139 mg/kg/day、雌に
312 0、17、36、68、136 mg/kg/day を 14 日間混餌投与した結果、死亡率、一般状態、体重、
313 摂餌量、飼料効率、主要臓器重量に有意な変化はなく、投与に関連した肉眼的病変もみら
314 れなかった (環境省 2015)。

315 • Fischer 344 ラットおよび B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、2.5、5、10、20、40
316 mg/kg/day の用量で週 5 日、13 週間にわたって強制経口投与した結果、ラットでは 5
317 mg/kg/day 以上の用量で用量に依存した死亡率の増加を認め、40 mg/kg/day 群の雄の体重
318 は有意に低かった。また、ラットの前胃では 10 mg/kg/day 以上の群で上皮細胞の過形成、
319 20 mg/kg/day 以上の群で肥厚または結節、40 mg/kg/day 群で上皮細胞の過形成を認め、雄
320 ではさらに慢性活動性炎症もあったが、死亡率や体重、鼻腔への影響はみられなかった
321 (環境省 2015)。

322 • Fischer 344 ラット雄 23~27 匹を 1 群とし、2-ブテナールの *trans*-体を 0、0.6、6 nmol/L の
323 濃度 (0、2、17 mg/kg/day) で 113 週間飲水投与した結果、6 nmol/L 群の体重は試験期間
324 を通して 0、0.6 nmol/L よりも 10% 程度低かった。0.6 nmol/L 以上の群で肝腫瘍の前病変
325 と考えられる変異肝細胞巢の発生 (各群で 1/23、23/27、13/23) に有意な増加を認め、6
326 nmol/L 群の約半数で中程度から重度の肝障害 (脂肪変性、限局性壊死、線維化、胆汁う
327 っ滞、単核細胞浸潤) がみられた (環境省 2015)。

328

329 オ 生殖毒性

330 吸入ばく露

331 • 調査した範囲内では情報は得られていない。

332

333 経口投与/経皮投与/その他の経路等

334 • 精子形態への影響を調べる目的で、0、8、16 および 32 μ L/kg 体重 (0、6.8、13.7、およ
335 び 27.2 μ g/kg 体重) の 2-ブテナールを、雄の Swiss albino マウス (各試験用量および期間
336 あたり 5 匹) へ単回腹腔内投与した。マウスは、処置後 1、3、5 週間後に精子の検査を行
337 った。処置後 1 週間および 3 週間では上位 2 つの高用量 (16 および 32 μ L/kg 体重) 群に
338 において、および処置後 5 週間では最高用量群においてのみ、精子頭部の異常割合に関し
339 て統計学的に有意な増加が観察された (Jha & Kumar, 2006)。これにより、2-ブテナールが
340 生殖細胞へ到達したことが示唆された。しかしながら、細胞毒性を評価するために必要な
341 精子細胞数のデータが無いという点で、方法に欠陥があった (CICAD 2008)。

342 • 精母細胞を用いた染色体異常試験において、雄 Swiss albino マウス (1 群 5 匹) に 0、8、
343 16 および 32 μ L/kg 体重の 2-ブテナールを単回腹腔内投与し、投与後 24 時間後に標本を

344 作製し、検査を行った。投与用量に相関した染色体異常の誘発頻度の上昇がみられた (Jha
345 et al. 2007)。

- 346 • 優性致死試験において、成熟雄 Swiss albino マウス (1 群 20 匹) に 0、8、16 および 32
347 $\mu\text{L}/\text{kg}$ 体重の 2-ブテナールを、1 日 1 回、5 日間にわたって腹腔内投与した。最終投与終
348 了後、各雄動物を無処置の未交配雌と 5 週間にわたって交配させ、妊娠 14~16 日に雌動
349 物を剖検し、子宮の検査を実施した。2-ブテナール投与群では統計学的に有意な受胎率お
350 よび着床数の低下がみられた。統計学的に有意な雌動物あたりの生存胚数の低下および
351 死亡胚数の増加が処置後交配期間である 8~14、15~21、22~28 日にみられ、この期間に
352 は優性致死突然変異率の投与用量に相関した増加もみられた。優性致死率は 32 $\mu\text{L}/\text{kg}$ 体
353 重、5 日投与、投与後交配期間 15~21 日に最大値を示した (Jha et al. 2007)。
- 354 • Q 系統マウスに対する 2-ブテナール (30 mg/kg 体重) の腹腔内投与、および 2,000 mg/L
355 (300 mg/kg 体重) の 2-ブテナールの飲水投与では、精子形成の全段階における染色体異常
356 以外にも、減数分裂異常と精子形態変異が観察された (Moutschen-Dahmen et al. 1975、
357 1976)。陽性および陰性対照が試験されておらず、本試験データは限定的であったが、や
358 はり 2-ブテナールが生殖細胞へ到達することが示唆された (CICAD 2008)。

359

360 カ 遺伝毒性

- 361 • 2-ブテナールは、遺伝毒性に関する様々な *in vitro* 試験 (細菌を用いた復帰突然変異試験、
362 培養細胞を用いた染色体異常試験、哺乳類細胞でのコメット解析) において、陽性結果を
363 示す。突然変異に関する *in vivo* データは乏しい。マウスにおける骨髄小核試験では、陰
364 性であった (MAK 2007) (厚労省) (CICAD 2008)。
- 365 • マウスを用いた精母細胞の染色体異常試験において投与用量に相関した染色体異常の誘
366 発頻度の上昇がみられている。また、マウスを用いた優性致死試験において投与用量に相
367 関した優性致死突然変異率の増加がみられている (Jha et al. 2007)。
- 368 • 2-ブテナールは非常に反応性の高い化合物であり、細胞高分子と反応し、タンパク質付
369 加体やヒストン-DNA架橋体を形成する。他の α,β -不飽和化合物と同様に、*in vivo*および
370 *in vitro*で付加体を形成するためDNA損傷の原因となり得る (CICAD 2008) (MAK 2007)。

371

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、 TA98、TA1538、プレート法、0.03 ~30 $\mu\text{mol}/\text{plate}$ ($\pm\text{S9mix}$)	—
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、 TA98、TA1537、TA1538、プレート 法、0.004~0.75 $\mu\text{L}/\text{plate}$ ($\pm\text{S9mix}$)	—
		ネズミチフス菌 TA100、30分プレ インキュベーション法、0.2~0.8 μ L/plate ($-\text{S9mix}$)	+

	ネズミチフス菌 TA100、 30分プレインキュベーション法、0.075~0.5 $\mu\text{L}/\text{plate}$ (-S9mix)	+
	90分プレインキュベーション法、0.015~0.35 $\mu\text{L}/\text{plate}$ ($\pm\text{S9mix}$)	+
	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、 TA98、TA1537、TA1538、プレート 法、0.05~0.4 $\mu\text{L}/\text{mL}$ ($\pm\text{S9mix}$)	-
	TA100、プレインキュベーション法 (pH6.6およびpH7.4)、 0.05~0.4 $\mu\text{L}/\text{mL}$ ($\pm\text{S9mix}$)	+
	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、 TA98、TA1537、TA1538、> 45分プ レインキュベーション法 (水中)、1 $\mu\text{g}/\text{plate}$ まで ($\pm\text{S9mix}$)	+ TA100のみ
	ネズミチフス菌 TA100、 プレート法、 612~1,224 nmol/plate (-S9mix)	-
	プレインキュベーション法、306~1 224 nmol/plate (-S9mix)	+
	ネズミチフス菌 TA100、30分プレ インキュベーション法、 0.25~1.06 mM (-S9mix)	-
	ネズミチフス菌 TA100、 30分および90分プレインキュベーシ ョン法、 0.04~0.3 $\mu\text{L}/\text{plate}$ (-S9mix)	+
	ネズミチフス菌 TA104、プレイン キュベーション法、0.075~1.4 $\mu\text{L}/\text{p}$ late (-S9mix)	+
	TA102、プレインキュベーション法 、 0.075~1.4 $\mu\text{L}/\text{plate}$ ($\pm\text{S9mix}$)	-
不定期DNA合成試験	ラット肝細胞、 $1 \times 10^{-4}\text{M}$ (-S9mix)	-
染色体異常試験 (異数性試験)	ヒトリンパ球、5~250 μM (-S9mix)	-

染色体異常試験	CHO細胞、 0.5~5 µg/mL (-S9mix)	+
	1.6~16 µg/mL、 (+S9mix)	+ (LED 1.6 µg/mL)
		+ (LED 16 µg/mL)
	Namalva細胞、 5~250 µM (-S9mix)	+ (LED 100 µM)
	ヒト (初代培養)リンパ球、 5~250 µM (-S9mix)	+ (LED 10 µM)
	CHL/IU細胞、24時間および48時間 処理、0.001~0.005 mg/mL (-S9mix)、 0.005~0.04 mg/mL、6時間処理 (±S9mix)	+ 構造異常 (D ₂₀ 0.0025 mg/ mL (-S9mix、6hr))
遺伝子突然変異試験	CHO細胞、6-チオグアニン耐性試験 、1 mMまで (-S9mix)	-
DNA傷害試験	ネズミチフス菌TA1535/pSK1002、 <i>umu</i> テスト、25~950 µM (-S9mix)	+/-
	大腸菌PQ37、PQ243、SOSクロモテ スト、130~540 mM (-S9mix)溶媒 DMSO	-
	大腸菌PQ37、SOSクロモテスト 5~600 nM (-S9mix)、溶媒DMSO 130~470 nM (-S9mix)、溶媒エタ ノール	- +
プラスミド遺伝子突 然変異試験	プラスミドpMY189、ヒト線維芽細 胞、0、0.6、1.2、1.8 M	+
	プラスミドpZ189、ヒトリンパ芽球 、0、10、100、500 mM	+
DNA付加体生成	CHO細胞 AS52、 ³² P-ポストラベリ ング法、0、1、4、7、10 mM; 1時 間 (-S9mix)	+
	ヒト初代培養線維芽細胞、 ³² P-ポス トラベリング法、0、1、10、100 µ M (-S9mix)	+
	仔牛胸腺DNA (10 mg/mL)、 ³² P-ポ ストラベリング法、0、0.06 mM; 1 6時間 (-S9mix)	+

	仔牛胸腺DNA (10 mg/mL)、UV、LC-APCI-MS; MS/MS法、0.4 mM; 96時間 (-S9mix)	+
	仔牛胸腺DNA (100 µg/250 µL)、 ³² P-ポストラベリング法、0、0.2、2 mM; 5時間 (-S9mix)	+
	仔牛胸腺DNA (20 mg/5 mL)、 ³² P-ポストラベリング法、0、0.18 mM; 8または48時間、37°Cまたは60°C (-S9mix)	+
DNA鎖切断	L1210細胞、アルカリ溶出法、0、500、800 µM/culture (-S9mix)	+
	Namalva細胞、アルカリ溶出法、0.1~0.8 mM (-S9mix)	+
	ラット初代培養肝細胞、アルカリ溶出法、0.5~1.5 mM (-S9mix)	+
	プラスミドpZ189の488 bp <i>supF</i> 遺伝子、シーケンシング法、0、200 mM; 2時間	+
DNA-ヒストンクロスリンク	仔牛胸腺DNAおよびpUC13プラスミド、0~10 mM (-S9mix)	+(LED 0.5 µg/mL)
コメット試験	ラット肝細胞、0、2、5 mg/mL (-S9mix)	+
	ラット初代培養胃および大腸上皮細胞、0、0.4、0.8 mM; 30分 (-S9mix)	+
姉妹染色分体交換試験 (SCE)	CHO細胞、0.16~1.6 µg/mL (-S9mix)	+(LED 0.5 µg/mL)
	1.6~160 µg/mL (+S9mix)	+(LED 1.6 µg/mL)
	Namalva細胞、5~250 µM (-S9mix)	+(LED 40 µM)
	ヒトリンパ球、5~250 µM (-S9mix)	+(LED 10 µM)
小核試験 (動原体分析を含む)	Namalva細胞、5~250 µM (-S9mix)	+(LED 40 µM)

		ヒト (初代培養)リンパ球、 5~250 μ M (-S9mix)	+ (LED 40 μ M)
	宿主経由試験	CD-1マウス、雄6匹/群、肝臓、0、0.009、0.032、0.094 mL/kg体重 (約0、7.6、27.2、80 mg/kg体重)、単回強制経口投与、ネズミチフス菌TA100株静脈内投与、1時間	+
<i>In vivo</i>	DNA付加体生成	Sencarマウス、雌5匹/群、表皮、 ³² P-ポストラベリング法、0、6.7 mg/アセトン (計100 mg)、経皮投与、5日/週、3週間投与	+
		Fischer F344ラット、雌4匹/群、肝臓、肺、腎臓、大腸表皮、 ³² P-ポストラベリング法、0、200、300 mg/kg体重、単回強制経口投与、12、20時間後	+
		Fischer F344ラット、雌4匹/群、肝臓、 ³² P-ポストラベリング法、0、1、10 mg/kg体重、強制経口投与、5日/週、6週間投与、12、20時間後	+
	小核試験	NMRIマウス、雌雄各5匹/群、骨髄、0、0.8、8.0、80.0 mg/kg体重、24時間間隔2回、強制経口投与、最終投与6時間後	-
		B6C3F1マウス、雌雄各10匹/群、末梢血赤血球、0、2.5、5、10、20、40 mg/kg体重、13週間強制経口投与、最終投与24時間後	-
	染色体異常試験	Swiss albinoマウス 0、8、16、32 μ L/kg体重、単回腹腔内投与 骨髄細胞 5匹 (雄3、雌2)/群、投与6、12、24時間後 精母細胞 雄5匹/群、投与24時間後	+
優性致死試験		雄性Swiss albinoマウス、5匹/群 0、8、16、32 μ L/kg体重、5日間腹腔内投与、最終投与後交配	+

生殖細胞分析	Q系統マウス、雄20匹/群、0、30 mg/kg体重、腹腔内投与、試験期間50日	＋ 死亡率20 %、生殖細胞に変化、対照なし
	Q系統マウス、雄20匹/群、0、200、2000 mg/L (30、300 mg/kg体重)、飲水投与、投与後観察期間50日	＋
伴性劣性致死突然変異	ショウジョウバエ、3.5 µg/mL投与	＋ 劣性致死突然変異および相互転座
	ショウジョウバエ、4.0 µg/mL混餌投与	－

－：陰性　＋：陽性　LED：最小作用量 (Lowest effective dose)

D₂₀：20 %染色体異常が現れる濃度

372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398

キ 発がん性

吸入ばく露

- F344/DuCrj (Fischer) ラット (1群雌雄各50匹) に、2-ブテナールを0、3、6、12 ppmの濃度で1日6時間、5日/週、104週間にわたって全身ばく露した結果、雌雄ともに生存率や一般状態に影響はみられなかった。2-ブテナールの刺激性に起因して、病理組織学的検査では雌雄ともに3 ppmから鼻腔傷害(呼吸上皮の炎症、過形成、扁平上皮化生および扁平上皮過形成、嗅上皮の萎縮と呼吸上皮化生、異物性鼻炎等)がみられた。雌雄ともに統計学的に有意な腫瘍の発生は認められなかったが、鼻腔の腺腫が雄の3 ppmと6 ppmに各1例、12 ppmに2例、雌の12 ppmに1例認められ、鼻腔の横紋筋肉腫が雄の12 ppmの1例に認められた。対照群に鼻腔腫瘍の発生はなかった。以上のように2-ブテナールの吸入ばく露により、雌雄の少数例に自然発生が稀な鼻腔腫瘍が認められたことから、この結果を2-ブテナールのF344/DuCrj (Fischer)ラットの雌雄に対するがん原性を示す証拠とした(JBRC 2001b)。
- Crj:BDF₁マウス (1群雌雄各50匹) に、2-ブテナールを雌雄ともに0、3、6、12 ppmの濃度で1日6時間、5日/週、104週間にわたって全身ばく露した結果、雌雄ともに生存率や一般状態に影響はみられなかった。2-ブテナールの刺激性に起因して、病理組織学的検査では雌雄ともに6 ppmから鼻腔傷害(呼吸上皮の壊死、萎縮、変性および扁平上皮化生、嗅上皮の萎縮と呼吸上皮化生、腺の過形成と呼吸上皮化生、滲出液の貯留、粘膜固有層の浮腫等)がみられた。雌雄ともに投与による腫瘍の発生増加はみられなかったことから、2-ブテナールのCrj:BDF₁マウス雌雄に対するがん原性を示す証拠は得られなかったとした(JBRC 2001c)。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- Fischer 344 ラット雄23～27匹を1群とし、2-ブテナールのtrans-体を0、0.6、6 nmol/Lの

399 濃度 (0、2、17 mg/kg/day) で 113 週間飲水投与した結果、0.6 nmol/L 以上の群で肝腫瘍
400 の前病変と考えられる変異肝細胞巢の発生 (各群で 1/23、23/27、13/23) に有意な増加を
401 認め、6 mmol/L 群の約半数で中程度から重度の肝障害 (脂肪変性、限局性壊死、線維化、
402 胆汁うっ滞、単核細胞浸潤) がみられたが、肝腫瘍としては結節性腫瘍がそれぞれ 0/23、
403 9/27、1/23 に、肝細胞がんが 0/23、2/27、0/23 にみられたのみであった。この他、膀胱で
404 移行上皮乳頭腫、睾丸でライディヒ細胞腺腫、白血病などの発生もみられたが、いずれも
405 用量依存性はなく、有意な増加もなかった (環境省 2015)。

406 ・ B6C3F1 新生児を用いて、2-ブテナールの発がん性を検討した。合計 0、1,500、もしくは
407 3,000 nmol (体重を 5 g と仮定して、それぞれ約 0、21 および 42 mg/kg 体重) を、各用量
408 群 24 匹のマウスに、8 日齢と 15 日齢時に腹腔内注射した。12 か月後の肝腫瘍発生率は、
409 溶媒対照群での発生率を上回らなかった。しかしながら、著者は、本試験方法は脂質過酸
410 化または酸化ストレスを介する内生的 DNA 付加体の形成亢進を誘発する発がん性物質
411 の検出には、感度が十分でないとしている (CICAD 2008)。

412

413 ク 神経毒性

414 ・ 調査した範囲内では情報は得られていない。

415

416 (2) ヒトへの影響 (疫学調査および事例)

417

417 ア 急性毒性

418 ・ 調査した範囲内では情報は得られていない。

419

420 イ 刺激性および腐食性

421 ・ 濃度 0.5 mg/m³ の 2-ブテナール (1 分間ばく露) は、ヒトの粘膜 (眼と呼吸器系) への刺激
422 性があると報告されている。12 mg/m³ の 2-ブテナールへの 15 分間のばく露では、鼻と上
423 気道への刺激性が強く、30 秒で被験者に流涙を引き起こした (CICAD 2008)。

424 ・ 男性ボランティア 12 人に 12 mg/m³ (4.1 ppm) を 10~15 分間ばく露させたところ、粘膜
425 (特に鼻および上気道) に対する強い刺激がみられ、平均 30 秒後に流涙が始まったが、そ
426 の後は眼刺激の増強はなかった。また、ラットの急性毒性試験時に故意に 2-ブテナール
427 をばく露したところ、45~50 ppm の数秒間のばく露では強く、刺激的な不快臭であった
428 が、特に鼻が刺激されることはなく、結膜の灼熱感と繰り返し瞬きをしたいという強い欲
429 望はあったが、涙が出るほどではなかった。15 ppm ではまだ強いにおいはあったが、短
430 時間であれば耐えられないほどではなく、眼の不快感も顕著ではなかった (環境省 2015)。

431 ・ アメリカの紡績工場で働く女性 (55 歳) の腕、首、顔に掻痒性発疹が発症し、掻痒感等の
432 問題は特定の作業を行った日にだけ繰り返したことから種々の物質についてパッチテス
433 トを行った結果、水系統の防腐剤として使用されていたジメトキサン (DXN) で陽性反応
434 がみられた。また、DXN は速やかに加水分解して酢酸、アセトアルデヒド、3-ヒドロキ
435 シブチルアルデヒドおよび 2-ブテナールを生じるため、これらについてもパッチテスト
436 を実施したところ、2-ブテナールおよびアセトアルデヒドで陽性反応が現れたことから、
437 掻痒性発疹は DXN またはその分解産物の 2-ブテナール、アセトアルデヒドによるものと
438 考えられた (環境省 2015)。

- 439 • DXN を取り扱う化学工場の労働者からの依頼で実施された NIOSH (国立労働安全衛生研
440 究所) の健康被害調査では、DXN の加水分解物である 2-ブテナールの気中濃度測定が実
441 施されており、職場濃度は検出限界値未満から 3.2 mg/m³、2 台の個人サンプラーによる
442 濃度は 1.9、2.1 mg/m³ であり、DXN による健康被害は存在しなかったと報告されている
443 (環境省 2015)。
- 444 • Amoores と Hautala (1983) は Katz と Talbet (1930) の調査を引用して、臭気閾値を 0.35
445 mg/m³ とし、鼻と眼への刺激閾値をそれぞれ 41 mg/m³ と 55 mg/m³ とした (CICAD 2008)。
- 446 • 2-ブテナールへの産業ばく露による角膜損傷の 8 症例が報告されているが、ばく露強度
447 が明記されていなかった。48 時間で全快した (CICAD 2008)。
- 448 • 健康人への皮膚刺激を起こす、植物油中の 2-ブテナール濃度は、24 時間の皮膚接触では
449 0.12 % であった (CICAD 2008)。
- 450 • 嗅覚に対する 2-ブテナールの耐用量は約 0.2 ppm (約 0.6 mg/m³ 相当) であった (MAK2007)。
- 451 • 我が国で実施された三点比較式臭袋法による 2-ブテナールの臭気閾値は 0.023 ppm (0.066
452 mg/m³ 相当) であった (環境省 2015)。

453

454 ウ 感作性

- 455 • オランダの皮膚科クリニックに通う湿疹患者 600 人を対象に、2-ブテナール 7.4 % とラウ
456 リル硫酸ナトリウム 4 % の混液のパッチテストを実施した結果、55 % に陽性反応がみら
457 れたが、0~30 歳、31~50 歳、51~73 歳、74 歳以上で区分した群の陽性率に年齢との相
458 関はみられなかった。また、陽性反応はアレルギー性湿疹患者の 56 %、非アレルギー性
459 湿疹患者の 54 %、皮膚疾患のない対照群 (33 人) の 57 % にみられ、大差のない結果であ
460 った (環境省 2015)。
- 461 • アメリカの紡績工場で働く女性 (55 歳) の腕、首、顔に掻痒性発疹が発症し、掻痒感等の
462 問題は特定の作業を行った日にだけ繰り返したことから種々の物質についてパッチテス
463 トを行った結果、水系統の防腐剤として使用されていたジメトキサン (DXN) で陽性反応
464 がみられた。また、DXN は速やかに加水分解して酢酸、アセトアルデヒド、3-ヒドロキ
465 シブチルアルデヒドおよび 2-ブテナールを生じるため、これらについてもパッチテスト
466 を実施したところ、2-ブテナールおよびアセトアルデヒドで陽性反応が現れたことから、
467 掻痒性発疹は DXN またはその分解産物の 2-ブテナール、アセトアルデヒドによるものと
468 考えられた (環境省 2015)。

469

470 エ 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

- 471 • 調査した範囲内では情報は得られていない。

472

473 オ 生殖毒性

- 474 • 調査した範囲内では情報は得られていない。

475

476 カ 遺伝毒性

- 477 • 喫煙者の口腔粘膜 (n=11) では、非喫煙者 (n=12) に比し、2 種の 1,N²-propano-
478 deoxyguanosine 付加体のそれぞれ 5.5 倍および 8.8 倍の有意な上昇がみられた (CICAD 200

479 8)。

480

481 キ 発がん性

482 ・ 旧ドイツ民主共和国において、2-ブテナールを含む様々な種類のアルデヒド化合物やアル
483 コール化合物の混合物に 20 年以上ばく露してきた従業員 150 人を含む、アルデヒド生産
484 工場従業員 220 人を対象に 1967～1972 年にかけて、がん発症率が調査された。ばく露し
485 たアルデヒド化合物が数種類あったこと、また患者全員が喫煙者であったことから、2-ブ
486 テナール自体の発がん性に関して、本調査からは結論が得られなかった。さらに、得られ
487 たデータは、総じて、アルデヒドばく露による発がん性を評価するにはあまりに粗雑なも
488 のであった (IARC 1995) (CICAD 2008)。

489

490 発がんの定量的リスク評価

491 ・ (IRIS 1991) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2011) に、ユニットリスクに
492 関する情報なし (2015/10/17 検索)。

493 発がん性分類

494 IARC : 3 (ヒト発がん性について分類できない) (IARC 1995)

495 産衛学会 : 情報なし (産衛 2015)

496 EU CLP : 情報なし (EU CLIP)

497 NTP 13th : 情報なし (NTP 2014)

498 ACGIH : A3 (動物実験では発がん性が確認されているが、ヒトとの関連は不明な物質) (
499 ACGIH 2001)

500 DFG : 3B (発がん性が疑われる物質) (MAK 2007)

501 US EPA : C (ヒト発がん性があるかもしれない物質)

502 (IRIS 1991、Last up dated 2014)

503

504 ク 神経毒性

505 ・ 調査した範囲内では情報は得られていない。

506

507 (3) 許容濃度の設定

508 ACGIH TLV-Ceiling : 0.3 ppm (0.86 mg/m³) (1998年 : 設定年)、

509 Skin (1998年 : 設定年)、

510 A3 - 動物実験では発がん性が確認されているが、ヒトとの関連は
511 不明な物質 (1996年 : 設定年)

512 根拠 : 設定濃度は、2-ブテナールの類似体でありヒトの眼および上部気道に対して刺
513 激性を有するホルムアルデヒドのTLV-Ceilingから勧告された。

514 本設定値は眼および上部気道に対する刺激性を最小とする。「Skin (皮膚)」の
515 注記はモルモットにおける経皮LD₅₀が26 mg/kgであることから割り当てられた。

516 「A3、動物実験では発がん性が確認されているが、ヒトとの関連は不明な物質
517 」の注記は2-ブテナールを113週間にわたって飲水投与したラットにおいて、肝
518 細胞がんおよび腫瘍性結節が誘発されたことに基づき設定された。「SEN」の注

519 記を勧告する十分なデータは得られていない。

520

521 日本産業衛生学会：設定なし

522

523 DFG MAK : MAK value; 設定なし (1981年)、

524 H、Carcinogenicity; category 3B (1981年設定)、

525 Germ cell mutagenicity; Germ cell mutagen group 3B (2006年設定)

526 根拠：2-ブテナールは活性の高い物質である。代謝活性化なしに突然変異誘発性と細胞毒性を示す。現時点では発がん試験からは、発がん性のリスクに関する信頼性のある決定は不可能である。したがって、2-ブテナールをCarcinogen category 3 Bに分類する。実証のための適切な試験が緊急に必要である。2-ブテナールはin vitroでDNAに結合し、また、姉妹染色分体交換 (SCE)、小核および染色体以上を誘発する。ショウジョウバエを用いた試験ではX-染色体劣性致死突然変異および相互転座を誘発した。宿主経路試験においてTA100株に突然変異を誘発した。マウスおよびラットへの強制経口投与および皮膚適用後に肝臓、肺、腎臓の表皮にDNA共有結合がみられた。生殖細胞を用いた試験において精子形成の各段階における細胞核変性や異常がみられた。この試験は短期間の腹腔内投与または50日間にわたる試験であるが、方法に問題があり、2-ブテナールの生殖細胞変異原性をカテゴリー3Aとするには不十分であった。したがって、小核試験は陰性であるが、2-ブテナールのGerm cell mutagenicity (生殖細胞変異原性)をカテゴリー3Bに分類する。

540 2-ブテナールは遺伝毒性を有する物質であり、現時点ではMAK値は設定できない。2種の動物における経皮投与のLD₅₀は低く、推定モデルから2-ブテナールは皮膚に直ちに浸透し、皮膚吸収に関してかなりの追加のリスクが考えられる。このため、「H」とした。接触性感作性の疑いはあるが、明らかな証拠がないため、Shには分類しなかった。気管に対する感作性についてはデータがないため、Saには分類しなかった (MAK2007)。

546

547 NIOSH REL : TWA 2 ppm (6 mg/m³) (NIOSH)

548 OSHA PEL : TWA 2 ppm (6 mg/m³) (NIOSH)

549

550

551 引用文献

- ・ (ACGIH 2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation. (CD-ROM 2015)
- ・ (CalEPA 2011) California EPA :Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values Appendix A (Updated 2011)
- ・ (CICAD 2008) Concise International Chemical Assessment Document 74
2-Butenal、World Health Organization 2008

- ・ (EU CLP) Summary of Classification and Labelling
Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008
(CLP Regulation) : 2-butenal
- ・ (ICSC 2003) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : 国際化学物質安全性カード ICSC番号:0241 クロトンアルデヒド (2003)
- ・ (IARC 1995) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 63 (1995)
- ・ (IRIS 1991) U. S. Environmental Protection Agency (EPA) : Integrated Risk Information System (IRIS)、Crotonaldehyde (CASRN 123-73-9) (1991)
<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm>
- ・ (JBRC 2001a) 日本バイオアッセイ研究センター：クロトンアルデヒドのラットおよびマウスを用いた吸入によるがん原性予備試験報告書 (2001)
- ・ (JBRC 2001b) 日本バイオアッセイ研究センター：クロトンアルデヒドのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書 (2001)
- ・ (JBRC 2001c) 日本バイオアッセイ研究センター：クロトンアルデヒドのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書 (2001)
- ・ (Jha AM et al. 2007) Jha AM, AC Singh, U Sinha, and M Kumar. Genotoxicity of crotonaldehyde in the bone marrow and germ cells of laboratory mice. Mut. Res., 632: 69-77 (2007)
- ・ (MAK 2007) The MAK Collection for Occupational Health and Safety Crotonaldehyde [MAK Value Documentation, 2007]
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb12373e0024/pdf>)
- ・ (NIOSH) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- ・ (NTP 2014) National Toxicology Program (NTP:米国国家毒性プログラム):13th Report on Carcinogens (2014).
- ・ (RTECS 2009) US NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), #:GP9499000 (update2009)
- ・ (WHO/AQG-E 2000) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” , (2000)
- ・ (WHO/AQG-G 2005) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005
- ・ (化工日 2015) 化学工業日報社：16615の化学商品 (2015)
- ・ (環境省 2006) 環境省環境リスク評価室：化学物質の環境リスク評価 (第5巻) [9]クロトンアルデヒド (2006) (<http://www.env.go.jp/chemi/report/h18-12/pdf/chpt1/1-2-2-09.pdf>)
- ・ (環境省 2015) 環境省環境リスク評価室：化学物質の環境リスク評価 (第13巻)[3]クロトンアルデヒド (2015) (<http://www.env.go.jp/chemi/report/h27-01/pdf/chpt1/1>)

-2-2-03.pdf)

- ・ (厚労省) 厚生労働省:職場のあんぜんサイト、変異原性試験 (エームス・染色体異常)結果、クロソナルデヒド
- ・ (産衛 2015) 日本産業衛生学会 (JSOH): 許容濃度等の勧告 (2015年度)、産業衛生学雑誌57巻4号 (2015)
(<https://www.sanei.or.jp/?mode=view&cid=290>)

552

553

554

555

556