

リスク評価書(案)

No.〇〇〇(初期)

アクロレイン
(acrylaldehyde)

目次

本文	2
別添1 有害性総合評価表	15
別添2 有害性評価書	21
別添3 ばく露作業報告集計表	43
別添4 標準測定分析法	45

1 1 物理化学的性質

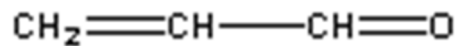
2 (1)化学物質の基本情報 (ICSC 2001) (IARC 1995)

3 名 称 : アクロレイン

4 別 名 : プロパ-2-エナール、プロペナール、プロペンアルデヒド、アクリルアルデヒド、
5 2-プロペナール、2-プロペン-1-オン、プロペン-3-オン
6 2-Propen-1-al、2-Propenal、Acrolein、Acrylaldehyde、Acrylic aldehyde、
7 Prop-2-enal

8 化学式 : $\text{CH}_2=\text{CHCHO}$

9 構造式 :



10 分子 量 : 56.06

11 CAS 番号 : 107-02-8

12 労働安全衛生法施行令別表 9 (名称等を表示又は通知すべき危険物及び有害物) 第 8 号
13 化学物質による健康障害防止指針 (がん原性指針) 対象物質

14
15 (2) 物理化学的性状 (ICSC 2001) (AEGLs 2010)

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

嗅覚閾値 : <0.1 ppm

16

17 (3) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2001)

18 ア 火災危険性 : 引火性が高い。塩基、酸又は強力な酸化剤と接触すると、火災の危険
19 性がある。

20 イ 爆発危険性 : 蒸気/空気の混合気体は、爆発性である。塩基、酸又は強力な酸化剤と
21 接触すると、爆発の危険性がある。

22 ウ 物理的危険性 : 蒸気は空気より重く、地面に沿って移動して、遠距離発火の可能性が
23 ある。

24 エ 化学的危険性 : 爆発性過酸化物を生成することがある。重合することがある。火災
25 又は爆発の危険を生じる。加熱すると、分解する。加熱すると、有毒な
26 フュームを生じる。強酸、強塩基及び強酸化剤と反応する。火災や爆発
27 の危険を生じる。

28

29 (4) 製造・輸入量、用途等 (化工日 2020)

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

36

37 2 有害性評価の結果(別添1及び別添2参照)

38 (1)発がん性

39 ○ヒトに対しておそらく発がん性がある。

40 根拠：

- 41 ・ F344ラットに0、0.1、0.5、2 ppmの濃度で吸入発がん性試験を実施した結果、2
42 ppm群の雌雄で鼻腔の扁平上皮癌の発生が認められ、雌ではさらに鼻腔の横紋筋
43 腫の発生が認められた(JBRC 2016a)。
- 44 ・ さらに、B6D2F1マウスに0、0.1、0.4、1.6 ppmの濃度で吸入発がん性試験を実施
45 した結果、雌の1.6 ppm群で鼻腔の腺腫が誘発された(JBRC 2016b)。

46

47

48 (各評価区分)

49 IARC：グループ3 (IARC 1995)

50 産衛学会：情報なし (産衛 2018)

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

52 NTP RoC 14th：情報なし (NTP 2016)

53 MAK：3B (MAK 2001)

54 ACGIH：A4 (ACGIH 2001)

55 US EPA：I (Data are Inadequate for an Assessment of Human Carcinogenic Potential) (IRIS
56 2003)

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

58

59 閾値の有無：判断できない

60 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

61

62 発がんの定量的リスク評価：

63

64 閾値なしの場合

65 調査した範囲でユニットリスクに関する報告なし

66

67 閾値ありの場合

68 NOAEL = 0.4 ppm (0.92 mg/m³)

69 根拠： F344ラットに0、0.1、0.5、2 ppmの濃度で吸入発がん性試験を実施し

70 た結果、2 ppm 群の雌雄で鼻腔の扁平上皮癌の発生が認められ、雌ではさ
71 らに鼻腔の横紋筋腫の発生が認められた。さらに、B6D2F1 マウスに 0、
72 0.1、0.4、1.6 ppm の濃度で吸入発がん性試験を実施した結果、雌の 1.6 ppm
73 群で鼻腔の腺腫が誘発された。0.4 ppm ではばく露に関連する発がん性は
74 認められなかった(JBRC 2016a; JBRC 2016b)。

75
76 不確実性係数 UF = 100
77 根拠：種差 (10) がんの重大性 (10)
78 評価レベル = 0.003 ppm (0.007 mg/m³)
79 計算式：0.4×6/8×1/100 = 0.003

80
81 (2)発がん性以外の有害性

82 ○急性毒性

83 致死性

84 ラット

85 吸入：LC₅₀ = 375 ppm (10 分間)
86 131 ppm (30 分間)
87 8 ppm (4 時間)

88 経口：LD₅₀ = 42~46 mg/kg 体重

89 経皮：LD₅₀ = -

90
91 マウス

92 吸入：LC₅₀ = 873 ppm (1 分間)
93 175 ppm (10 分間)
94 2,019 ppm (13 分間)
95 2,282 ppm (13.4 分間)
96 10.5ppm (6 時間)
97 66 ppm (6 時間)

98 経口：LD₅₀ = 13.9~28 mg/kg 体重

99 経皮：LD₅₀ = -

100
101 ウサギ

102 吸入：LC₅₀ = 25.4 ppm (6 時間)

103 経口：LD₅₀ = 7 mg/kg 体重

104 26 mg/kg 体重

105 経皮：LD₅₀ = 160 mg/kg 体重

106 526 mg/kg 体重

107

108

109 健康影響

- 110 ・ ラットに対し 11.2 mg/kg の経口投与で、反射低下、昏睡、無関心、振戦、呼吸
111 困難が認められた(NITE 2006)。
- 112 ・ ラットに対し、25 mg/kg 体重の経口投与で、肝細胞の変性や胃の炎症が認めら
113 れた(IRIS 2003)。
- 114 ・ マウスに対し 2,282 ppm の吸入ばく露で、肺コンプライアンスの減少、一回換
115 気量の減少、呼吸数の減少が認められた(IRIS 2003)。
- 116 ・ マウスに対し、0、0.3、3.0 ppm の全身ばく露試験 (3 時間)で、0.3 ppm 以上に
117 心臓ドップラー検査による心臓パフォーマンスの低下、3.0 ppm では心エコー検
118 査による同期不全が認められた(Thompson et al. 2017)。
- 119 ・ ウサギ、モルモット、ハムスターに対し、0.91~489 ppm の吸入ばく露で、気
120 管支及び気管の上皮剥離、水腫、炎症、うっ血、出血、壊死が認められた(IRIS 2003)。
- 121 ・ モルモットに対し、0.31 及び 0.39 ppm の吸入ばく露試験 (2 時間)で、呼吸数
122 の減少と一回換気量の増加を伴う総呼吸流量抵抗の増加が認められた(IRIS 2003)。
- 123 ・ モルモットに対し、17 ppm の吸入ばく露試験 (1 時間)で、一回換気量の減少、
124 呼吸数減少が認められた(IRIS 2003)。

125

126 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

127 根拠：ウサギの皮膚に対し原液は腐食性を示し、1%希釈液も重度の刺激性を示した(EU
128 RAR 2001)。

129

130 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

131 根拠：ウサギの眼に対し原液は腐食性を示し、1%希釈液も重度の刺激性を示した(EU
132 RAR 2001)。

133

134 ○皮膚感作性：判断できない

135 根拠：・雌モルモットを用いた Maximization test (感作濃度 0.01%及び 2.5%、惹起濃度
136 0.5%)において皮膚感作性は認められなかった (EU RAR 2001; IRIS 2003)。この
137 試験に対し WHO は、試験計画及び結果が限られており感作を判断するには不
138 十分としている (WHO IPCS 2002)。

139

140 ○呼吸器感作性：調査した範囲で情報無し

141

142 ○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)

143 NOAEL = 0.1 ppm (0.229 mg/m³)

144 根拠： B6D2F1 マウスに 0、0.1、0.4、1.6 ppm の濃度 (6 時間/日、5 日間/週)で実
145 施した発がん性試験において、雌雄の 1.6 ppm 群で体重増加量と摂餌量の低
146 下が認められた。病理組織学的検査の結果、雌の 1.6 ppm 群で鼻腔に腺腫の
147 発生増加が認められた。又、腫瘍の前段階と考えられる呼吸上皮の過形成の発
148 生増加が 0.4 ppm 以上の群にみられた。雄では、鼻腔に腫瘍の前段階と考え
149 られる呼吸上皮や移行上皮の過形成の発生増加が 1.6 ppm 群にみられたが、

150 腫瘍の発生増加には至らなかった。非腫瘍性病変としては、雌雄とも鼻腔の呼
151 吸上皮（炎症、再生、過形成、扁平上皮化生、エオジン好性変化、移行上皮の
152 過形成）、嗅上皮（呼吸上皮化生、萎縮）、固有層の腺（呼吸上皮化生）、鼻腔内
153 （滲出液貯留）及び甲介（癒着、萎縮）にばく露の影響がみられ、又、少数ではあ
154 るが中隔欠損もみられた。これらの影響がみられた濃度は、雄ではいずれも 1.6
155 ppm、雌では呼吸上皮の炎症と過形成は 0.4 ppm 以上、その他の病変は 1.6
156 ppm であった。従って、無毒性量は、鼻腔への影響をエンドポイントとして
157 0.1 ppm と判断された(JBRC 2016b)。

158
159 不確実係数 UF = 10

160 根拠：種差 (10)

161 評価レベル = 0.0075 ppm (0.017 mg/m³)

162 計算式： $0.1 \times 6/8 \times 1/10 = 0.0075 \text{ ppm}$

163
164 ○生殖毒性：判断できない

165 根拠： ヒトに対する影響の情報はなく、動物を用いた吸入ばく露による試験は少な
166 い。又、経口投与による児動物や胎児への影響がみられているが、重篤な母体毒
167 性もあることから、生殖毒性は判断できない(EU RAR 2001; IRIS 2003; AEGLs
168 2010)。

169
170 (参考)

- 171 ・ 妊娠雌ウサギに 0、0.5、1.0、2.0、4.0 mg/kg 体重/日の用量で妊娠期間（詳細不
172 明）を通じて反復経口投与し、催奇形性試験を実施した。その結果、0.5 mg/kg/日
173 以上で母動物の体重低下、4 mg/kg/日で母動物の死亡と胃潰瘍、胎児死亡が認め
174 られた(EU RAR 2001)。

175 NOAEL=2 mg/kg

176 不確実係数 UF = 10

177 根拠：種差 (10)

178 評価レベル = 0.5232 ppm (1.2 mg/m³) (経口から換算)

179 計算式： $2 \times 60 \text{ kg}/10 \text{ m}^3 \times 1/10 = 1.2 \text{ mg}/\text{m}^3$

180
181 ○遺伝毒性：判断できない

182 根拠： *In vitro* の復帰突然変異試験、染色体異常試験、*in vivo* のショウジョウバエ
183 の試験では陽性結果も存在するが、げっ歯類を用いた*in vivo* の染色体異常試験
184 及び優性致死試験等は陰性である(WHO IPCS 2002)。

185
186 生殖細胞変異原性：判断できない

187 根拠： 生殖細胞の突然変異を示唆する直接の情報がない。マウスの優性致死試験で
188 腹腔内投与されたアクロレインは妊娠、着床、あるいは胎仔死亡数に影響しな
189 かった(ILIS 2003; AEGLs 2010)。

190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229

○神経毒性：判断できない

根拠：げっ歯類に対する経口投与の試験系で中枢神経系抑制の徴候が報告されているが、致死量以上の変化であった(ATSDR 2007)。

(3)許容濃度等

ACGIH：TLV-Ceiling 0.1 ppm (0.23 mg/m³) (1998：設定年)、Skin(1998：設定年) (ACGIH 2001)

根拠：眼、粘膜、気道への激しい刺激と肺水腫の発生の可能性を最小限にすることを目的として、アクロレインへの職業ばく露について天井値0.1 ppm (0.23 mg/m³)を推奨する。この値は、実験動物を用いた90日間反復吸入毒性のLOAEL (0.22 ppm)、マウスRD50との相関、ヒト粘膜刺激が0.25 ppmの低濃度で発生するという事実、及び急速に作用する刺激物質に天井値を割り当てるというTLV委員会の慣例に基づいている。Skin表記は、ウサギによる限定的な皮膚吸収試験におけるLD50値が 560 mg/kgとの報告に基づいている。アクロレイン自体の発がん性は十分に評価されておらず、ヒトのデータはないが、アクロレインの代謝物であるグリシドアルデヒドは発がん性があると考えられている。アクロレインは発がん性A4に分類され、ヒトに対する発がん性物質として分類されない。SEN表記を推奨するに十分なデータはない。

<備考>

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

日本産業衛生学会：0.1 ppm (0.23 mg/m³) (1973：提案年) (産業医学 1972)

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

<備考>

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

DFG MAK：設定なし (MAK 2018)

NIOSH REL：TWA 0.1 ppm (0.25 mg/m³)、ST 0.3 ppm (0.8 mg/m³) (NIOSH 2018)

OSHA PEL：0.1 ppm (0.25 mg/m³) (OSHA 2018)

UK WEL：8-hr TWA 0.02 ppm (0.05 mg/m³)、Short-term exposure limit (15-minute) 0.05 ppm (0.12 mg/m³) (UK/HSE 2018)

OARS WEEL：設定なし(OARS) (2019/06/19検索)

230 (4)評価値

231 ○一次評価値：

232 一次評価値 なし

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

238 この値はTWA等の二次評価値の十分の一以上であるため一次評価値はな
239 しとする。

240

241 ※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、
242 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する
243 濃度。

244

245 ○二次評価値：

246 ① TWA 等 0.02 ppm (0.05 mg/m³)

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

251 ② Ceiling 等 0.1ppm(0.229 mg/m³)

252 根拠： ACGIH の TLV-Ceiling を採用した。

253

254 ※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
255 にも、当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはな
256 いであろうと推測される濃度で、これを超える場合はリスク低減措置
257 が必要。「リスク評価の手法」に基づき、原則として日本産業衛生学
258 会の許容濃度又は ACGIH のばく露限界値を採用している。

259

260 3 ばく露実態評価

261 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況

262 アクロレインの有害物ばく露作業報告については、概要下表のとおり提出があった（詳細は
263 別添 3）。なお、用途は「試験分析用の試薬」、「対象物の製造」、「他の製剤等の原料として使
264 用」及び「その他」であった。また、作業の種類は「サンプリング、分析、試験又は研究の業
265 務」、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」及び「その他」等であった。

266

267

268

269

270
271
272

表1 ばく露作業報告集計表

報告数	4事業場	計6件
年間製造・取扱量	～500kg未満	33%
	500kg～1t未満	
	1t～10t未満	17%
	10t～100t未満	17%
	100t～1000t未満	
	1000t～	33%
作業1回当たり製造・取扱量 (単位kg又はL)	～1未満	80%
	1～1000未満	20%
	1000～	
1日当たり 作業時間	～15分未満	40%
	15分～30分未満	20%
	30分～1時間未満	40%
	1時間～3時間未満	
	3時間～5時間未満	
	5時間～	
発散抑制措置	密閉化設備	20%
	局所排気装置	60%
	プッシュプル	
	全体換気装置	

273
274

(2) ばく露実態調査結果

276 有害物ばく露作業報告のあった4事業場のうち3事業場（令和元年度）を選定してばく露
277 実態調査を実施した。

278 対象事業場においては、製造・取扱作業に従事する7人について個人ばく露測定を行うと
279 ともに、7地点についてスポット測定を実施した。個人ばく露測定結果については、ガイド
280 ラインに基づき、8時間加重平均濃度（8時間TWA）を算定した。

281

282 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

283 ・ サンプルング：TEMPO（0.03(w/w)%）修飾DNPHロードシリカゲルビーズ(350mg)カー
284 トリッジを用いて捕集

285 ・ 分析法：高速液体クロマトフラフィー

286

287 ○対象事業場における作業の概要

288 対象事業場におけるアクロレインの用途は、「対象物質の製造」、「他製剤の原料」及び
289 「その他」であった。「その他」は対象物質を含有する廃液処理である。

290 ばく露の可能性のある主な作業（その1回当たり作業時間）は、「GC分析、サンプリ
291 ング、滴定」（合計30分～120分）、「廃液投入」（60分）「分析作業」（5分）、「サンプリ
292 ング作業」（5分）、「廃液輸送」（3分）であった。

293 また、作業環境は、「GC分析、サンプリング、滴定」、「分析作業」「廃液輸送」が屋
294 内、「廃液投入」及び「サンプリング作業」は屋外でそれぞれ行われていた。

295 屋内作業場では大半でばく露防止対策として局所排気装置が設けられていた。また、
296 廃液輸送の作業では活性炭入簡易マスクが使用されていたが、他の作業では呼吸用保護具
297 は使用されていなかった

298 屋外作業では「廃液投入」作業において、全面型有機ガス用防毒マスクが使用されて
299 いた。

301 ○測定結果

302 測定は7人の労働者に対し実施し、いずれも定量下限値を超えたため、7データ全てを
303 評価データとして採用した。

304 個人ばく露測定の結果から、TWA8時間の最大値は、「GC分析、サンプリング、滴
305 定」の作業で測定された2.85ppmであった。また、ガイドラインに従い、区間推定上側限
306 界値（信頼率90%、上側5%）は4.8ppmとなった。

307 以上より、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又は
308 ばく露最大値の高い方を最大値とする。）に準拠し、区間推定上側限界値の4.8ppmとな
309 るが、二次評価値（0.02ppm）に比べると高い値を示した。

310 また、スポット測定の実測データの最大値は、「GC分析、サンプリング、滴定」の作
311 業における0.138ppmであった。

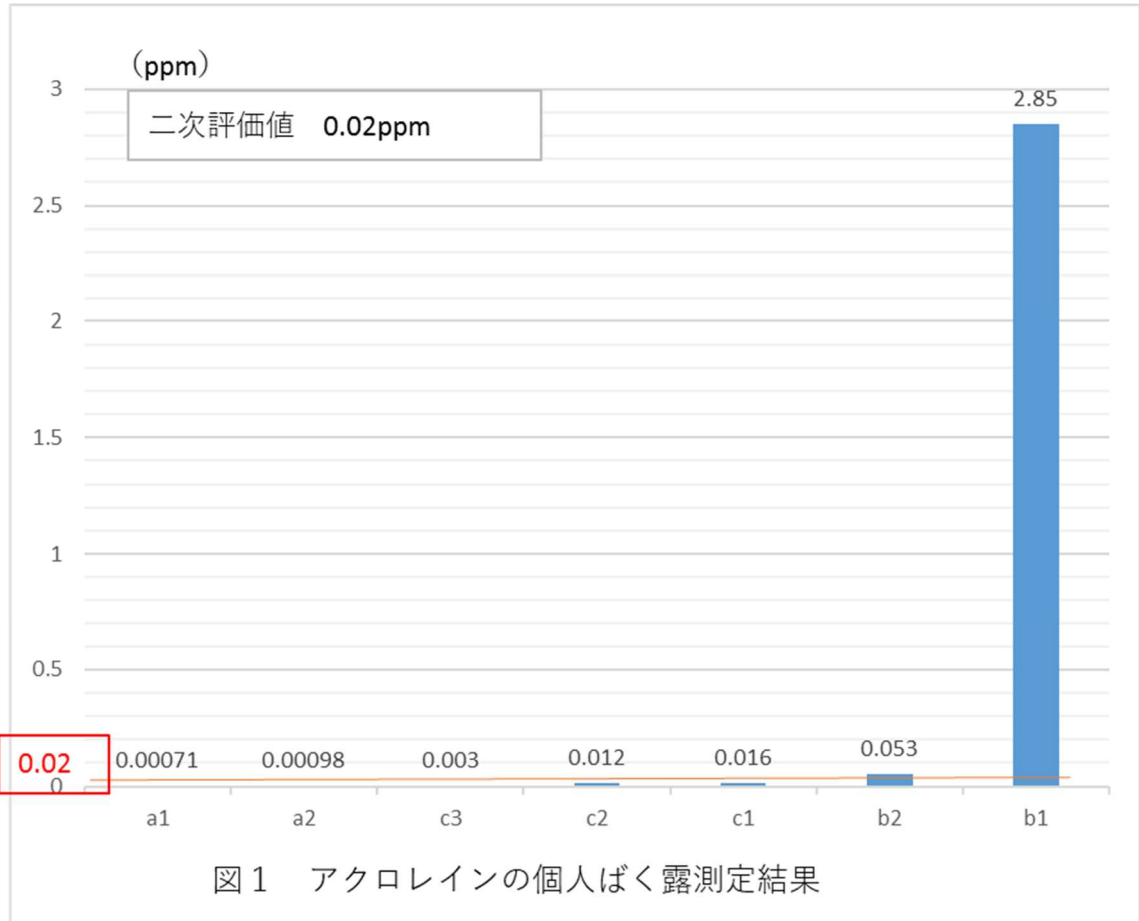


図1 アクロレインの個人ばく露測定結果

324
325
326

表2 ばく露の可能性のある作業

被測定者	ばく露の可能性のある作業、(測定中の実施時間)
b1	GC分析10回、サンプリング10回、滴定9回(合計約2時間)
b2	GC分析2回、サンプリング2回、滴定2回(合計約30分間)
c1	ばく露作業なし 廃液移送(3分)
c2	廃液投入(60分) ばく露作業なし
c3	廃液投入(60分) ばく露作業なし
a2	分析作業(5分)
a1	サンプリング作業(5分)

327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337

338
339

表3 最大ばく露濃度の推定

アクロレイン：個人ばく露濃度の区間推定上側限界値	
二次評価値	0.02ppm
有効測定データ数	n = 7
コルモゴロフ・スミルノフ検定：対数正規分布に適合する	P値 >=0.10
	P値 = 0.67
測定データの最大値（TWA値）	2.9 ppm
対数変換データで区間推定上側限界値 （信頼率90%、上側5%）	4.8 ppm
対数正規分布に適合するので、上位10データの区間推定上側限界値の計算を行わない	— ppm

(KS検定にはエクセル統計を用いた)

340
341

342 4 リスクの判定及び今後の対応

343 以上のとおり、アクロレインの製造・取扱事業場においては、最大ばく露量（区間推定上側
344 限界値）は4.8ppmであり、二次評価値である0.02ppmを上回っていることから、詳細リスク
345 評価を行い、ばく露の高い要因等を明らかにする必要がある。

346 詳細リスク評価の際には、高い測定値が出ている作業員について、再度測定を行うとともに
347 に、その作業態様について詳細に観察する必要がある。

348 また、本物質については経皮吸収が指摘されていることから（ACGIH：Skin等）、経皮吸
349 収に関する知見や保護具等作業実態のデータを積み重ねた上で、経皮吸収の観点も含めてリス
350 ク評価を確定させるべきである。

351 加えて、本物質は、労働安全衛生法に基づくラベル表示及びSDS交付、並びにリスクアセ
352 スメントの義務対象物質となっている。本物質の製造・取扱作業に労働者等を従事させる事業
353 者は、本物質がヒトに対する発がん性が疑われる物質であるとともに、皮膚刺激性／腐食性、
354 眼に対する重篤な損傷性／刺激性及び反復投与毒性がある物質であることを踏まえてリスクア
355 セスメントを実施し、自主的なリスク管理を行うことが必要である。

表 4 ばく露実態調査集計表 (アクロレイン)

対象事業場数 (※6)	個人ばく露測定結果 [ppm]			スポット測定結果 [ppm]			作業環境測定結果 (A測定準拠) [ppm]			
	測定数	平均 (※1)	8時間TWA 平均 (※2)	最大 (※3)	単位 作業場所数	平均 (※4)	最大 (※3)	単位 作業場所数	平均 (※5)	最大 (※3)
2	2	1.6701	1.4254	2.850	3	0.127	0.138			
2	4	0.0090	0.0080	0.016	2	0.007	0.009	1	0.0112	0.1203
1	1	0.0529	0.0530	0.053	2	0.025	0.028			
3	7	0.490	0.419	2.850	7	0.064	0.138	1	0.0112	0.1203
集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが、集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した（1以上は有効数字3桁）										
※1：測定値の平均値（加重平均）										
※2：8時間TWAの平均値（算術平均）										
※3：個人ばく露測定結果においては8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す										
※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その平均（加重平均）										
※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その平均（加重平均）										
※6：同一事業場で複数の作業を行っている場合があるので、対象事業場数とばく露実態調査を行った事業場数は一致しない。										

別添1 有害性総合評価表

物質名：アクロレイン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p>マウス</p> <p>吸入：LC₅₀ = 875 ppm (1 分間) 175 ppm (10 分間) 2,019 ppm (13 分間) 2,282 ppm (13.4 分間) 10.5ppm (6 時間)</p> <p>66 ppm (6 時間)</p> <p>経口：LD₅₀ = 13.9~28 mg/kg 体重 経皮：LD₅₀= -</p> <p>ラット</p> <p>吸入：LC₅₀ = 375 ppm (10 分間) 131 ppm (30 分間) 8 ppm (4 時間)</p> <p>経口：LD₅₀ = 42~46 mg/kg 体重 経皮：LD₅₀= -</p> <p>ウサギ</p> <p>吸入：LC₅₀ = 25.4 ppm (6 時間) 経口：LD₅₀ = 7 mg/kg 体重 26 mg/kg 体重 経皮：LD₅₀= 526 mg/kg 体重 160 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ラットに対し 11.2 mg/kg の経口投与で、反射低下、昏睡、無関心、振戦、呼吸困難が認められた。 ・ラットに対し、25 mg/kg 体重の経口投与で、肝細胞の変性や胃の炎症が認められた。 ・マウスに対し 2,282 ppm の吸入ばく露で、肺コンプライアンスの減少、一回換気量の減少、呼吸数の減少が認められた。 ・マウスに対し、0、0.3、3.0 ppm の全身ばく露試験 (3 時間)で、0.3 ppm 以上に心臓ドップラー検査による心臓パフォーマンスの低下、3.0 ppm では心エコー検査による同期不全が認められた。 ・ウサギ、モルモット、ハムスターに対し、0.91~489 ppm の吸入ばく露で、

有害性の種類	評価結果
	<p>気管支及び気管の上皮剥離、水腫、炎症、うっ血、出血、壊死が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・モルモットに対し、0.31 及び 0.39 ppm の吸入ばく露試験 (2 時間) で、呼吸数の減少と一回換気量の増加を伴う総呼吸流量抵抗の増加が認められた。 ・モルモットに対し、17 ppm の吸入ばく露試験 (1 時間) で、一回換気量の減少、呼吸数減少が認められた。
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウサギの皮膚及び眼に対し原液は腐食性を示し、1%希釈液も重度の刺激性を示した。
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：判断できない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・雌モルモットを用いた Maximization test (感作濃度 0.01% 及び 2.5%、惹起濃度 0.5%) において皮膚感作性は認められなかった。この試験に対し WHO は、試験計画及び結果が限られており感作を判断するには不十分としている。 <p>呼吸器感作性：判断できない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査した範囲で情報がなく判断できない
エ 反復投与毒性 (生殖毒性/ 遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)	<p>NOAEL= 0.1 ppm (0.229 mg/m³)</p> <p>根拠：B6D2F1 マウスに 0、0.1、0.4、1.6 ppm の濃度 (6 時間/日、5 日間/週) で実施した発がん性試験において、雌雄の 1.6 ppm 群で体重増加量と摂餌量の低下が認められた。病理組織学的検査の結果、雌の 1.6 ppm 群で鼻腔に腺腫の発生増加が認められた。又、腫瘍の前段階と考えられる呼吸上皮の過形成の発生増加が 0.4 ppm 以上の群にみられた。雄では、鼻腔に腫瘍の前段階と考えられる呼吸上皮や移行上皮の過形成の発生増加が 1.6 ppm 群にみられたが、腫瘍の発生増加には至らなかった。非腫瘍性病変としては、雌雄とも鼻腔の呼吸上皮 (炎症、再生、過形成、扁平上皮化生、エオジン好性変化、移行上皮の過形成)、嗅上皮 (呼吸上皮化生、萎縮)、固有層の腺 (呼吸上皮化生)、鼻腔内 (滲出液貯留) 及び甲介 (癒着、萎縮) にばく露の影響がみられ、又、少数ではあるが中隔欠損もみられた。これらの影響がみられた濃度は、雄ではいずれも 1.6 ppm、雌では呼吸上皮の炎症と過形成は 0.4 ppm 以上、その他の病変は 1.6 ppm であった。従って、無毒性量は、鼻腔への影響をエンドポイントとして 0.1 ppm と判断された。</p> <p>不確実係数 UF = 10</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 0.0075 ppm (0.017 mg/m³)</p> <p>計算式： $0.1 \times 6/8 \times 1/10 = 0.0075$</p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：ヒトに対する影響の情報はなく、動物を用いた吸入ばく露による試験は少ない。又、経口投与による児動物や胎児への影響がみられているが、重篤な母体毒性もあることから、生殖毒性は判断できない。</p> <p><参考></p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠雌ウサギに 0、0.5、1.0、2.0、4.0 mg/kg 体重/日の用量で妊娠期間（詳細不明）を通じて反復経口投与し、催奇形性試験を実施した。その結果、0.5 mg/kg/日以上で母動物の体重低下、4 mg/kg/日で母動物の死亡と胃潰瘍、胎児死亡が認められた。 <p>NOAEL=2 mg/kg</p> <p>不確実係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 0.5232 ppm (1.2 mg/m³) (経口から換算)</p> <p>計算式： $2 \times 60 \text{ kg}/10\text{m}^3 \times 1/10 = 1.2 \text{ mg}/\text{m}^3$</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：<i>In vitro</i> の復帰突然変異試験、染色体異常試験、<i>in vivo</i> のショウジョウバエの試験では陽性結果も存在するが、げっ歯類を用いた <i>in vivo</i> の染色体異常試験及び優性致死試験等は陰性である。</p> <p>生殖細胞変異原性：判断できない。</p> <p>根拠：生殖細胞の突然変異を示唆する直接の情報がない。マウスの優性致死試験で腹腔内投与されたアクロレインは妊娠、着床、あるいは胎児死亡数に影響しなかった。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある。</p> <p>根拠：F344 ラットに 0、0.1、0.5、2 ppm の濃度で吸入発がん性試験を実施した結果、2 ppm 群の雌雄で鼻腔の扁平上皮癌の発生が認められ、雌ではさらに鼻腔の横紋筋腫の発生が認められた。</p> <p>さらに、B6D2F1 マウスに 0、0.1、0.4、1.6 ppm の濃度で吸入発がん性試験を実施した結果、雌の 1.6 ppm 群で鼻腔の腺腫が誘発された。</p> <p>閾値の有無：判断できない</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>閾値ありの場合</p> <p>NOAEL = 0.4 ppm (0.92 mg/m³)</p> <p>根拠：0.4 ppm ではばく露に関連する発がん性は認められなかった。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10) がんの重大性 (10)</p> <p>評価レベル = 0.003 ppm (0.007 mg/m³)</p> <p>計算式：0.4×6/8×1/100 = 0.003</p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：判断できない</p> <p>根拠：げっ歯類に対する経口投与の試験系で中枢神経系抑制の徴候が報告されているが、致死量以上の変化であった。</p>
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH：TLV-Ceiling 0.1 ppm (0.23 mg/m³) (1998：設定年)、Skin (1998：設定年) (ACGIH 2001)</p> <p>根拠：眼、粘膜、気道への激しい刺激と肺水腫の発生の可能性を最小限にすることを目的として、アクロレインへの職業ばく露について天井値 0.1 ppm (0.23 mg/m³)を推奨する。この値は、実験動物を用いた90日間反復吸入毒性のLOAEL (0.22 ppm)、マウス RD₅₀との相関、ヒト粘膜刺激が0.25 ppmの低濃度で発生するという事実、及び急速に作用する刺激物質に天井値を割り当てるというTLV委員会の慣例に基づいている。Skin表記は、ウサギによる限定的な皮膚吸収試験におけるLD₅₀値が560 mg/kgとの報告に基づいている。アクロレイン自体の発がん性は十分に評価されておらず、ヒトのデータはないが、アクロレインの代謝物であるグリシドアルデヒドは発がん性があると考えられている。アクロレインは発がん性A4に分類され、ヒトに対する発がん性物質として分類されない。SEN表記を推奨するに十分なデータはない。</p> <p><備考></p> <ul style="list-style-type: none"> ACGIHは、1963-1997年はTLV-TWA 0.1 ppm、1976-1997年はTLV-STEL 0.3 ppmとしていたが、1998年に現在のTLV-Ceiling 0.1 ppmに変更した。発がん性についてはJBRC (2016)のラット及びマウスによる発がん性試験結果は反映されていない。 <p>日本産業衛生学会：0.1 ppm(0.23 mg/m³) (1973：提案年) (産業医学 1972)</p> <p>根拠：ACGIHの許容濃度0.1 ppmが最も厳しく設定されており、「全ばく露個体に対して刺激を最小限度にするに十分低い濃度」であると述べられていることから、わが国においてもこの値を採択することは妥当であるとする。</p>

有害性の種類	評 価 結 果
	<p data-bbox="507 248 611 277"><備考></p> <ul data-bbox="507 297 1326 327" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="507 297 1326 327">・1973年提案時のACGIH許容濃度はTLV-TWA 0.1 ppmであった。 <p data-bbox="416 392 847 421">DFG MAK：設定なし (MAK 2018)</p> <p data-bbox="416 441 1382 470">NIOSH REL：TWA 0.1 ppm (0.25 mg/m³)、ST 0.3 ppm (0.8 mg/m³) (NIOSH 2018)</p> <p data-bbox="416 490 991 519">OSHA PEL：0.1 ppm (0.25 mg/m³) (OSHA 2018)</p> <p data-bbox="416 539 1305 611">UK WEL：8-hr TWA 0.02 ppm (0.05 mg/m³)、Short-term exposure limit (15-minute) 0.05 ppm (0.12 mg/m³) (UK/HSE 2018)</p> <p data-bbox="416 631 1038 660">OARS WEEL：設定なし (OARS) (2019/06/19 検索)</p>

358

最終改訂日：令和2年10月15日

359

別添2 有害性評価書

361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390

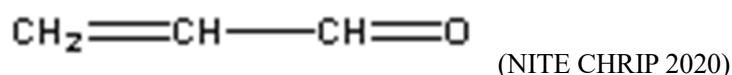
物質名：アクロレイン

1. 化学物質の同定情報

名称：アクロレイン
別名：プロパ-2-エナル、プロペナル、プロペンアルデヒド、アクリルアルデヒド、2-プロペナル、2-プロペン-1-オン、プロペン-3-オン
2-Propen-1-al、2-Propenal、Acrolein、Acrylaldehyde、Acrylic aldehyde、Prop-2-enal (NITE CHRIP 2020) (J-GLOBAL)

化学式： $\text{CH}_2=\text{CHCHO}$

構造式：



分子量：56.06 (ICSC 2001)

CAS 番号：107-02-8

労働安全衛生法施行令別表9 (名称等を表示又は通知すべき危険物及び有害物) 第8号
労働安全衛生法第28条第3項「化学物質による健康障害を防止するための指針」(基発0207第2号)(令和2年2月7日)

2. 物理化学的情報

(1) 物理化学的性状 (ICSC 2001) (AEGLs 2010)

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

嗅覚閾値：<0.1 ppm

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2001)

- ア 火災危険性：引火性が高い。塩基、酸又は強力な酸化剤と接触すると、火災の危険性がある。
- イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は、爆発性である。塩基、酸又は強力な酸化剤と接触すると、爆発の危険性がある。
- ウ 物理的危険性：蒸気は空気より重く、地面に沿って移動して、遠距離発火の可能性が
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。重合することがある。火災又

391 は爆発の危険を生じる。加熱すると、分解する。加熱すると、有毒なフ
392 ェームを生じる。強酸、強塩基及び強酸化剤と反応する。火災や爆発の
393 危険を生じる。

394 3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2020)

395 製造・輸入量：情報なし

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

399 製造業者：ダイセル (自家消費)、大分ケミカル

400 輸入：情報なし

401

402 4. 健康影響

403 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

404 吸収

405 ・アクロレインは高い反応性があるため、吸入後の所見は、気道などの初期接触部位に限定
406 される。吸入したアクロレインは大部分、ばく露部位に滞り、速やかにかつ非可逆的に遊
407 離タンパク質及び非タンパク質系のスルフヒドリル基 (大部分はグルタチオン)に結合す
408 る。イヌ、ラット、フェレットを用いた動態試験では、吸入ばく露されたアクロレインの
409 全身循環への移行は少ないとされている。経口又は皮膚ばく露後のアクロレインの吸収
410 は、定量的あるいは定性的に確認されていないが、動物の尿中プロフィールよりおもな代
411 謝経路にはグルタチオン抱合及びN-アセチルシステイン化が関わっている (WHO IPCS
412 2002)。

413 ・アクロレインの作用の多くは、スルフヒドリル基との反応によって引き起こされる。アク
414 ロレインは、2-アルケナール (クロトンアルデヒド、ペンテナール、ヘキセナールを含む)
415 の中で最も毒性が高く、スルフヒドリル基に対する反応性が最も大きい。細胞構成タンパ
416 クのスルフヒドリル基が不活性化することにより、中間代謝の破綻、細胞の成長や分裂の
417 阻害、さらに細胞死をもたらす可能性がある。アクロレインの呼吸器刺激性は、鼻粘膜の
418 受容体タンパク質のスルフヒドリル基に対する反応性による可能性がある (AEGLs
419 2010)。

420 ・ヒト肺胞マクロファージを用いた試験系で、アクロレインは用量依存性にアポトーシスと
421 ネクローシスを誘導した。低用量ではヘムオキシゲナーゼ-Iが誘導されたが、ストレス蛋
422 白 77 の誘導はみられなかった。このことよりアクロレインは用量依存性にストレス反
423 応、アポトーシス、ネクローシスを段階的に誘導することが示唆された。又、アクロレイ
424 ンばく露により、IL-1 β 、TNF- α 及び IL-12 の放出が用量依存性に阻害された。細胞毒性
425 とサイトカイン放出の抑制は、アクロレイン誘発性のマウスにおける連鎖球菌と肺炎桿菌
426 感染モデル試験における殺菌効果作用に関連する可能性がある (AEGLs 2010)。

427

428 分布

429 ・麻酔下の雑種犬に 172~262 ppm を 1~3 分間吸入ばく露した。その結果、呼吸数に関係な
430 く吸入されたアクロレインのうち 80~85%が気道に存在し、吸入されたうち約 20%は下部

431 気道に到達した。一方、下部気道のみにはばく露した場合、65～70%が下部気道に存在した
432 ままであったが、呼吸数に反比例して変化した (AEGLs 2010)。
433 ・ラットに¹⁴C]-アクロレインを2 及び 15 mg/kg の用量で単回経口投与した。その結果、放
434 射活性は種々の組織・器官でみられ、肝臓で最も高い放射活性が認められた。又、2 mg/kg
435 の用量で反復経口投与した実験においても、単回投与と比較して体内分布に差異はみられ
436 なかった。2 mg/kg の用量で静脈内投与した。その結果、血液成分 (詳細不明)との結合が
437 示された (EU RAR 2001)。

438

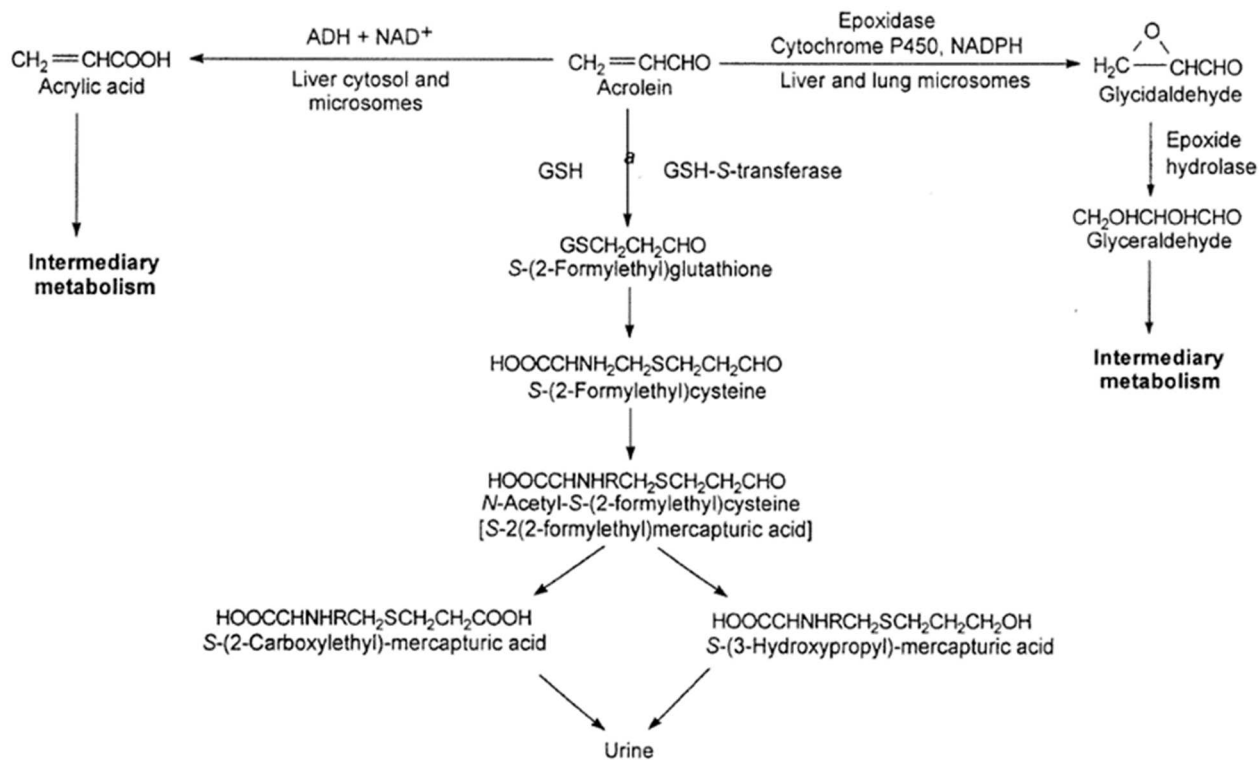
439 代謝

440 ・アクロレインはグルタチオンなどのチオール類と速やかに反応し、グルタチオンとの抱合
441 反応が代謝経路での律速段階であるとされる (IARC 1995; EU RAR 2001)。
442 ・尿中代謝物から判断すると、アクロレインの主な代謝経路はグルタチオン抱合とそれに続
443 く N-アセチルシステイン化合物への変換と考えられている (WHO IPCS 2002)。
444 ・ラットに 0.1～5.1 ppm (0.23～11.7 mg/m³)を吸入ばく露した。その結果、気道粘膜では還元
445 型グルタチオン量に用量依存性のある減少が認められたが、肝臓では変化はみられなかつ
446 た (EU RAR 2001)。
447 ・*In vitro* 代謝試験において、アクロレインはアルデヒド脱水素酵素によりアクリル酸とグリ
448 セルアルデヒドに分解される。ラット肝臓サイトゾル又はミクロソーム中で NAD⁺又は
449 NADP⁺存在下で反応させた結果、アクリル酸が生成した。別の試験系では、ラット肝臓ミ
450 トコンドリア又はサイトゾルにおいてアルデヒド脱水素酵素によるアクロレインからアク
451 リル酸への生成に関する証拠は認められなかったが、アクロレインがこれらの酵素の強力
452 な阻害剤であることは、アクロレインの GSH 抱合体が基質であることを示唆している。
453 又、チトクロム P-450 エポキシダーゼによってアクロレインからエポキシドグリシドアル
454 デヒドが生成され、その後、エポキシドヒドロラーゼの作用を受けてグリセルアルデヒド
455 が形成される。*In vitro* では、アクリル酸とグリセルアルデヒドは通常どおり代謝される。
456 ただし、生体内ではアクロレインは GSH と効率的に結合することから、*in vivo* でこの経路
457 が意義を持つ可能性は低い (IARC 1995; EU RAR 2001)。

458

459 排泄

460 ・ラットに経口、皮下、吸入ばく露した。その結果、尿中代謝物として S-(2-カルボキシルエ
461 チル)メルカプツール酸及び S-(3-ヒドロキシプロピル)メルカプツール酸が同定されてい
462 る。ラットに 13 mg/kg の用量で経口投与あるいは 2.8～16.8 mg/kg の用量で皮下投与し
463 た。その結果、投与後 24 時間の尿中に投与量の 78.5%あるいは 10～18%が S-(3-ヒドロキ
464 シプロピル)メルカプツール酸として排泄された (EU RAR 2001)。
465 ・ラットに 10、18.3、33.6、55.0 ppm を 1 時間吸入ばく露した。その結果、ばく露後 24 時間
466 以内に、各々、吸収量の 10.9、13.3、16.7 及び 21.5%が S-(2-カルボキシルエチル)メルカ
467 プツール酸及び S-(3-ヒドロキシプロピル)メルカプツール酸の合計として排泄された (EU
468 RAR 2001)。
469 ・アクロレインの動物における代謝経路を下図に示す。



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

図 アクロレインの代謝経路 (IARC 1995 より)

470 (1) 実験動物に対する毒性

471 ア 急性毒性

472 致死性

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

475

476

	マウス	ラット	ウサギ	その他
吸入、LC ₅₀	875 ppm (1 分間) 175 ppm (10 分間) 2,019 ppm (13 分間) 2,282 ppm (13.4 分間) 10.5 ppm (6 時間) 66 ppm (6 時間)	375 ppm (10 分間) 131 ppm (30 分間) 8 ppm (4 時間)	25.4 ppm (6 時間)	ハムスター 25.4 ppm (4 時間) ネコ 870 ppm (2.5 時間) 650 ppm (2.25 時間) 600 ppm (8 時間) イヌ 150 ppm (30 分間) モルモット 10.5 ppm (6 時間)
経口、LD ₅₀	13.9~28 mg/kg 体重	42~46 mg/kg 体重	7 mg/kg 体重 26 mg/kg 体重	

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

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

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

c: 原液

d: 20%水溶液

e: 10%水溶液

477

健康影響

478

・麻酔下のラットに対し 4.4~2,183 ppm (10~5,000 mg/m³)の吸入ばく露 (1分)で血圧が上昇した。又、心拍数は 21.8~218 ppm では増加したが、1,092~2,183 ppm では減少した (WHO IPCS 1992; IRIS 2003)。

481

・雄の F344 ラットに対し、25 mg/kg 体重の経口投与で、肝細胞の微小空胞を伴う好酸性変性、胃 (前胃及び腺胃)の重篤な炎症、出血性胃炎、多発性潰瘍、フィブリン沈着、限局性出血、水腫、多形核白血球の浸潤が認められた。又、6 mg/kg の腹腔内投与で膀胱粘膜の限局性単純過形成が認められた (IRIS 2003)。

485

・マウスに対し 2,282 ppm (5,225 mg/m³)の吸入ばく露 (13、24、27分)で、肺コンプライアンスの低下、一回換気量の減少、呼吸数の減少が認められた (IRIS 2003)。

487

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

490

・ウサギ、モルモット、ハムスターに対し、0.91~489 ppm (2.08~1,120 mg/m³)の吸入ばく露で、気管支及び気管の上皮剥離、水腫、炎症、うっ血、出血、壊死が認められた (IRIS 2003)。

493

・モルモットに対し、0.31 及び 0.39 ppm (0.7 及び 0.9 mg/m³)の吸入ばく露試験 (2時間)で、呼吸数の減少と一回換気量の増加を伴う総呼吸流量抵抗の増加が認められた (IRIS 2003)。

496

・モルモットに対し、17 ppm (39 mg/m³)の吸入ばく露試験 (1時間)で、一回換気量の減少、呼吸数減少が認められた (IRIS 2003)。

498

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

502

イ 刺激性及び腐食性

504

・ウサギの眼にアクロレインを蒸気として 1.9~2.6 ppm (4.35~5.95 mg/m³)の濃度で 4時間ばく露した。その結果、軽度の結膜の浮腫がみられた。又、0.6 ppm (1.4 mg/m³)の濃度で

505

506 30日間(4時間/日、5日/週)では眼に対する刺激は認められなかった(EU RAR 2001)。
507 ・ウサギの皮膚に対し2及び5mgを適用したところ重度の刺激性が認められ、1%溶液で
508 も刺激性がみられた。さらに0.05及び1mgを眼に適用したところ重度の刺激性が認め
509 られ、1%溶液でも刺激性がみられた(NIOSH 2002)。
510 ・ウサギの皮膚及び眼に対し原液は腐食性を示し、1%希釈液も重度の刺激性を示した
511 (EU RAR 2001)。

512

513 ウ 感作性

514 ・雌モルモットを用いた Maximization test (感作濃度 0.01%及び 2.5%、惹起濃度 0.5%)にお
515 いて皮膚感作性は認められなかった(EU RAR 2001; IRIS 2003)。この試験に対し WHO
516 は、試験計画及び結果が限られており感作を判断するには不十分としている(WHO
517 IPCS 2002)。
518 ・雄の C57BL/6 マウスに 1%濃度のオボアルブミン(OVA、30分/日)と 5 ppm のアクロレ
519 インを 4 時間/日、2 週間(4日間/週)全身ばく露した後、3日間連続で 1%濃度の OVA を
520 30分/日吸入ばく露してアレルギー反応を検査したところ、血清抗 OVA IgG と気管支洗
521 浄液中の好中球数が増加した(O'Brien et al. 2016)。

522

523 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)

524 吸入ばく露

525 ・雄の SD ラットに 0、0.21、0.62 ppm (0、0.47、1.41 mg/m³)の濃度にて 1 あるいは 3 日間
526 (6時間/日)吸入ばく露(鼻部)した。その結果、0.21 ppm 以上で鼻腔の呼吸上皮/移行上皮
527 の不整配列、壊死、肥厚、剥離、基底細胞過形成あるいは細胞分裂像の増加、PCNA 陽
528 性/BrdU 標識細胞数の増加、0.62 ppm で鼻腔呼吸上皮の非蛋白性スルフヒドリル基の増
529 加が認められた。1日ばく露群と比べ3日間ばく露群の DNA 合成は顕著に低下していた
530 (EU RAR 2001; IRIS 2003)。
531 ・雄の Wistar ラットに 0、0.25、0.67、1.40 ppm (0、0.57、1.53、3.2 mg/m³)の濃度にて、3
532 日間(6時間/日)吸入ばく露(鼻部)した。その結果、0.25 ppm 以上で鼻腔の呼吸上皮/移
533 行上皮に配列不正、壊死、肥厚、剥離、基底細胞過形成や細胞分裂の増加が認められた
534 (EU RAR 2001; IRIS 2003)。
535 ・雄の SD ラットに 0、0.1、1.0、3.0 ppm (0、0.23、2.3、6.9 mg/m³) の濃度にて 3 週間(6
536 時間/日、5日/週)吸入ばく露(条件不明)した。その結果、3.0 ppm で体重増加抑制、脾
537 臓重量の減少、鼻甲介呼吸上皮の剥離、びらん、壊死、異形成、扁平上皮化生、並びに
538 鼻中隔と底部の粘膜上皮の過形成と異形成が認められたが、肺に異常は認められなかつ
539 た。NOAEL は 1.0 ppm であった(EU RAR 2001; IRIS 2003)。
540 ・雄の SD ラットに 0、0.17、1.07、2.98 ppm (0、0.4、2.5、6.9 mg/m³)の濃度にて、3 週間
541 (6時間/日、5日/週)吸入ばく露(状態不明)した。その結果、全ての用量で肺胞マクロフ
542 ザージ内の酵素活性の増加が認められた(EU RAR 2001)。
543 ・雌雄の SD ラット、Princeton Hartley モルモット、リスザル及びビーグル犬(性別不明)に
544 0、0.7 及び 3.7 ppm (0、1.6、8.5 mg/m³)の濃度にて、6 週間(8時間/日、5日/週)吸入ばく
545 露した。その結果、ラットとモルモットでは 0.7 ppm から慢性肺炎と肺気腫が認めら

546 れ、ラットの 3.7 ppm ではさらに体重増加抑制が認められた。サルとイヌでは 0.7 ppm
547 から慢性肺炎と肺気腫が認められた。又、3.7 ppm で体重低下、臨床症状として眼の刺
548 激と流涎が認められ、サルでは 2/9 例が死亡した。病理組織学的検査で、サルとイヌで
549 は気管粘膜の扁平上皮化生と基底細胞過形成、腎臓尿細管上皮の限局性石灰沈着が認め
550 られた。サルではさらに壊死性気管炎・気管支炎、イヌでは気管支肺炎が認められた
551 (EU RAR 2001; WHO IPCS 2002; IRIS 2003)。

552 ・雄ラット (系統不明)に 0、0.01、0.06、0.32 ppm (0、0.03、0.14、0.74 mg/m³)の濃度にて
553 61 日間吸入ばく露 (条件不明)した。その結果、0.32 ppm で体重増加抑制、血中コリンエ
554 ステラーゼ活性の低下、尿中 17-ケトステロイドの増加、副腎のビタミン C の減少が認
555 められた (NITE 2006)。

556 ・雄ラット (系統不明)に 0、0.07、0.22、0.66 ppm (0、0.15、0.51、1.52 mg/m³)の濃度にて
557 24 時間/日、61 日間吸入ばく露した。その結果、0.22 ppm 以上で体重減少、反射異常、
558 尿中コプロポルフィリンの減少、血中コリンエステラーゼ活性の低下、気管支の上皮増
559 生、好酸球浸潤、0.66 ppm で死亡、気管支炎、細気管支炎、気管支肺炎、心筋炎が認め
560 られた (MAK 2001)。

561 ・雌雄の F344 ラットに 0、0.4、1.4、4.0 ppm (0、0.9、3.2、9.2 mg/m³)の濃度にて 62 日間
562 (6 時間/日、5 日/週) 吸入ばく露した。その結果、0.4 ppm 以上で鼻甲介粘膜下のリンパ
563 球集簇、1.4 ppm 以上で肺のコラーゲン (ヒドロキシプロリン量)の増加、細気管支上皮
564 の壊死、脱落、肺胞のマクロファージ増加、II型肺胞上皮の過形成、4.0 ppm ではばく露
565 開始 10 日後までは体重が低下したが、その後は対照群と同等の体重増加量を示した。
566 さらに雄では死亡率の増加、体重増加抑制、肺の重量増加 (DNA とタンパク濃度に変化
567 なし)、エラスチン量の増加、マクロファージを伴う粘液膿性の細気管支閉塞、限局性肺
568 炎、気管及び気管支周囲リンパ節の水腫などが認められた。同群のばく露期間中の切迫
569 殺例では、急性気管支肺炎や粘膜の剥離を伴う気管・気管支・肺胞の水腫が認められた
570 (EU RAR 2001; IRIS 2003)。

571 ・雌の SD 由来の食塩誘発高血圧感受性ラット (Dahl)と非感受性ラットにそれぞれ 0、
572 0.4、1.4、4.0 ppm (0、0.89、3.21、9.07 mg/m³)の濃度にて 61~63 日間 (6 時間/日、5 日/
573 週)吸入ばく露した。その結果、4.0 ppm では、感受性ラットはばく露 11 日以内に全例死
574 亡したが、非感受性ラットは 3 週までは体重が低下したが、その後はほぼ正常な体重増
575 加を示し、ばく露期間中の死亡は 4/10 例であった。非感受性ラットでは肺のヒドロキシ
576 プロリン及びエラスチン量の増加、血清 ALP、GOT、GPT 及びりん酸の増加、肺重量
577 の増加が認められた。両系統のラットで、肺胞内泡沫細胞集簇、終末気管支粘膜上皮の
578 過形成/化生が認められた。一方、死亡/切迫殺された感受性ラットでは、気管支と細気
579 管支粘膜上皮の壊死による剥離、水腫、出血及び気管支肺炎が認められた (EU RAR
580 2001; WHO IPCS 2002; IRIS 2003)。

581 ・雄の F344 ラットに 0、0.02、0.06、0.2、0.6、1.8 ppm の濃度にて 65 日間 (6 時間/日、5
582 日間/週)全身吸入ばく露した。その結果、0.06 ppm 以上で低体重、0.6 ppm 以上で呼吸粘
583 膜の過形成、1.8 ppm で嗅上皮の炎症、嗅神経の消失、呼吸上皮の扁平上皮化生が認め
584 られた (Dorman et al. 2008)。

585 ・雄の F344 ラットに 0、0.4、1.4、4.0 ppm の濃度にて 62 日間 (6 時間/日、5 日/週)吸入ば

586 く露した。その結果、0.4 と 1.4 ppm でフローボリューム曲線における V_{50}/V_{25} (50%呼出
587 /75%呼出(25%残存))比の増加、4.0 ppm で死亡、呼吸量の増加、呼吸数減少、機能残気
588 量、肺活量及び予備吸気量の増加、肺コンプライアンスの増加、フローボリューム曲線
589 における V_{50}/V_{25} (50%呼出/75%呼出 (25%残存))比の減少が認められた (EU RAR 2001;
590 WHO IPCS 2002; IRIS 2003)。

591 ・雄の OFA ラットに 0 及び 0.55 ppm (0 及び 1.3 mg/m³)の濃度にて、77 日間まで吸入ばく
592 露 (条件不明)した。その結果、検体ばく露群で体重増加抑制、くしゃみ、易刺激性、摂
593 餌量の低下、血清酸ホスファターゼ活性の増加、肺の重量増加、肝臓の重量減少、肺胞
594 マクロファージ減少が認められた (IRIS 2003)。

595 ・SD ラット (雌雄)、Princeton Hartley モルモット (雌雄)、リスザル (雌雄)及びビーグル犬
596 (雄)に対し、0、0.22、1.0、1.8 ppm (0、0.5、2.3、4.1 mg/m³)の濃度にて 90 日間 (24 時間/
597 日、7 日/週)吸入ばく露した。

598 ラットでは 1.0 ppm 以上で体重増加抑制がみられ、1.0 ppm ではさらに肝臓の壊死、肺の
599 出血、1.8 ppm で肺、肝臓、腎臓、脳、及び心臓に非特異的な炎症が認められた。
600 NOAEL は 0.22 ppm であった

601 モルモットでは、0.22 ppm 以上で肝臓、肺、腎臓及び心臓の非特異的な炎症、1.0 ppm
602 で肺炎、肝臓の壊死、1.8 ppm で肝臓、肺、腎臓、心臓及び脳の非特異的な炎症が認め
603 られた。

604 リスザルでは、0.22 ppm 以上で肝、肺、腎及び心臓で非特異的な炎症 (寄生虫感染によ
605 る)が認められ、1.0 ppm 以上は閉眼を呈し、1.8 ppm では流涙、流涎、気管の扁平上皮化
606 生と基底細胞過形成と脳の非特異的な炎症 (寄生虫感染による)が認められた。

607 ビーグル犬では、0.22 ppm で肺気腫とうっ血、細気管支の狭窄、細気管支上皮の分泌亢
608 進を伴う空胞化、肝臓、肺、腎臓及び心臓での非特異的な炎症がみられ、1.0 ppm で流
609 涙、鼻汁、気管支肺炎、細気管支炎、肝臓、肺及び腎臓での非特異的な炎症、1.8 ppm
610 で流涙、流涎、気管支肺炎、肝臓、肺、腎臓、心臓及び脳での非特異的な炎症が認めら
611 れた (IRIS 2003)。

612 ・Wistar ラット (雌雄)、Dutch ウサギ (雌雄)及びシリアンハムスター (雌雄)に 0、0.4、
613 1.4、4.9 ppm (0、0.9、3.2、11.2 mg/m³)の濃度にて 13 週間 (6 時間/日、5 日/週)吸入ばく
614 露した。

615 ラットでは、0.4 ppm 以上で鼻腔の扁平上皮化生、白血球浸潤、1.4 ppm 以上で体重増
616 加抑制、4.9 ppm では死亡率の増加 (50%以上)、尿沈殿物の増加、肺、心臓、腎臓及び
617 副腎の重量増加、喉頭の扁平上皮化生あるいは上皮過形成、気管支、細気管支及び肺胞
618 の炎症がみられた。

619 ウサギでは、1.4 ppm 以上で体重増加抑制、4.9 ppm で尿沈殿物の増加、肺の重量増
620 加、鼻部の扁平上皮化生、白血球浸潤、気管の扁平上皮化生あるいは上皮過形成、気管
621 支、細気管支及び肺胞の炎症が認められた。

622 ハムスターでは、1.4 ppm 以上で鼻腔の扁平上皮化生、白血球浸潤、4.9 ppm で体重増
623 加抑制、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の増加、顆粒球の減少、尿
624 沈殿物の増加、尿結石の減少、肺、心臓及び腎臓の重量増加、喉頭の扁平上皮化生、気
625 管の扁平上皮化生あるいは上皮過形成が認められた (IRIS 2003)。

626 ・雌雄の F344 ラット (10 匹/性/群)に 0、0.1、0.3、1、2、3 ppm の濃度で 13 週間 (6 時間/
627 日、5 日間/週)、全身ばく露した。その結果、動物の死亡はみられなかったが、一般状態
628 の観察では雌雄とも 3 ppm 群で異常呼吸音がみられた。又、体重増加の抑制が投与期間
629 を通して、雌雄の 2 ppm 以上の群に認められた。摂餌量も雌雄の 2 ppm 以上の群で低値
630 であった。血液学的検査では、雄で MCV、MCH の高値が 2 ppm 以上の群で、赤血球
631 数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCHC、好中球比の高値、リンパ球比の低
632 値が 3 ppm 群でみられた。雌では赤血球数、ヘモグロビン濃度の高値、MCV、血小板数
633 の低値が 3 ppm 群でみられた。血液生化学的検査では、雄で総コレステロール、トリグ
634 リセライド、リン脂質の低値が 2 ppm 以上の群で、総蛋白、グルコース、カルシウムの
635 低値及び A/G 比、ALP の高値が 3 ppm 群でみられた。雌では総蛋白の低値が 2 ppm 以上
636 の群で、アルブミン、ナトリウムの低値及び ALP、カリウムの高値が 3 ppm 群でみられ
637 た。尿検査では雄でケトン体の陽性例の減少が 3 ppm 群でみられた。病理学的検査のう
638 ち、剖検では雌雄ともアクロレインの影響と思われる変化はみられなかった。臓器重量
639 では、雌雄で胸腺の重量低下が 2 ppm 以上の群で、雄で肝臓の重量低下が 3 ppm 群でみ
640 られた。病理組織学的検査では、呼吸器系 (鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺)にアクロレ
641 インの影響がみられた。3 ppm 群では鼻腔から肺に、2 ppm 群では鼻腔から気管 (雄の
642 み)に、1 ppm 群では鼻腔のみにアクロレインの影響がみられた。0.3 ppm 以下の群に
643 は、雌雄ともアクロレインの影響は認められなかった。又、その他の器官、組織にはア
644 クロレインの影響と思われる病理組織学的変化は認められなかった。

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

648 ・雌雄の F344 ラット (50 匹/性/群)に 0、0.1、0.5、2 ppm の濃度にて 104 週間 (6 時間/日、
649 5 日間/週)全身ばく露した。その結果、動物の生存率は、雌の 2 ppm 群で投与期間の終
650 盤、やや低下した。一般状態では、雌雄ともアクロレインの影響と思われる所見はみら
651 れなかった。体重は、雌雄の 2 ppm 群で増加の抑制がみられ、雄は投与期間を通じて対
652 照群より低値、雌は投与期間を通じて対照群より低値又はやや低値で推移した。摂餌量
653 は、雄では 2 ppm 群で投与期間を通じて、雌は 2 ppm 群で投与 14 週まで、それぞれ対
654 照群より低値であった。血液学的検査では、雄で MCV と MCH の低値が 2 ppm 群に、
655 雌で血小板数の高値が 2 ppm 群にみられた。血液生化学的検査では、雄で AST、ALT、
656 ALP の高値及び総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、クレアチニン、カル
657 シウムの低値が 2 ppm 群でみられた。又、尿検査では、雄で蛋白陽性度の減少が 2 ppm
658 群でみられた。血液、尿の検査とも変化がみられたのは 2 ppm 群であったが、それら
659 の変化に関連すると思われる病理組織学的所見は認められなかった。解剖時の肉眼的観察
660 ではアクロレインの影響と思われる所見の増加は認められなかった。臓器重量では、雄
661 で脾臓と肝臓の重量低下 (実重量と体重比)が 2 ppm 群で、腎臓の重量低下 (実重量)が全
662 投与群でみられたが、脾臓、肝臓、腎臓には関連すると思われる病理組織学的変化はみ
663 られなかった。病理組織学的検査では雌雄とも鼻腔に影響がみられた。鼻腔では、呼吸
664 上皮の炎症、扁平上皮化生、移行上皮過形成、杯細胞過形成、嗅上皮の呼吸上皮化生、
665 萎縮、固有層の腺の呼吸上皮化生、嗅上皮の粘膜固有層の浮腫、横紋筋の増殖及び甲介

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

- 678 ・雄の Swiss マウスに 0 及び 1.7 ppm (0 及び 3.9 mg/m³)の濃度にて 5 日間吸入ばく露 (6 時
679 間/日)した。その結果、検体ばく露群において鼻甲介呼吸上皮の線毛脱落、剥離、びら
680 ん・潰瘍、壊死、扁平上皮化生、好中球浸潤、漿液線維素性滲出物、嗅上皮の潰瘍、壊
681 死、扁平上皮化生が認められた (WHO IPCS 2002)。
- 682 ・Swiss マウス (性別不明)に 0 及び 1.7 ppm (0 及び 4 mg/m³)の濃度にて 5 日間 (6 時間/日)
683 吸入ばく露 (条件不明)した。その結果、ばく露群では鼻腔の呼吸粘膜上皮と嗅粘膜上皮
684 に変化を認めた (EU RAR 2001)。
- 685 ・雄の Swiss マウスに 0 及び 43.6 ppm (0 及び 100 mg/m³)の濃度で 5 週間吸入ばく露 (30 分
686 /2 日/週)した。その結果、検体ばく露群で肺コンプライアンスの減少、肺のリン脂質量
687 増加が認められた (EU RAR 2001; WHO IPCS 2002)。
- 688 ・雄の C57BL/6J マウスに 0、0.5、1 ppm (0、1.2 及び 2.3 mg/m³)の濃度で 12 週間 (6 時間/
689 日、5 日/週)吸入ばく露した。その結果、ばく露群では肺内のグルタチオン S トランスフ
690 ェラーゼ、アルドースレダクターゼや抗酸化に係るたんぱく質類が増加し、白血球のサ
691 ブセットに若干の変動がみられたが、体重などの一般状態には変化はなく肺胞内酸化ス
692 トレスや炎症マーカーに影響はみられなかった (Conklin et al. 2017)。
- 693 ・雌雄の B6D2F1 マウス (10 匹/性/群)に 0、0.1、0.3、1、2、3 ppm の濃度で 13 週間 (6 時
694 間/日、5 日間/週)、全身ばく露した。その結果、動物の死亡はみられなかった。一般状
695 態の観察では、雌の 3 ppm 群で異常呼吸音がみられた。又、体重増加の抑制が投与期間
696 を通して、雄の 2 ppm 以上の群と雌の 3 ppm 群でみられた。摂餌量は、雌雄の 3 ppm 群
697 で低値であった。血液学的検査では、雄で赤血球数、ヘマトクリット値の高値が 3 ppm
698 群で、雌で MCH の低値が 3 ppm 群でみられた。血液生化学的検査では、雄で総ビリル
699 ビンの高値及びトリグリセライドの低値が 2 ppm 以上の群で、リン脂質の低値が 3 ppm
700 群でみられた。雌では A/G 比と ALP の高値が 3 ppm 群でみられた。尿検査では雌で pH
701 の上昇が 3 ppm 群でみられた。病理学的検査のうち、剖検では雌雄とも特記すべき変化
702 はみられなかった。臓器重量では、雌で脾臓と肝臓の重量低下が 3 ppm 群でみられた。
703 病理組織学的検査では、鼻腔と鼻咽頭にアクロレインの影響と考えられる萎縮、炎症、
704 再生、化生、過形成等の変化がみられた。3 ppm 群と 2 ppm 群では鼻腔から鼻咽頭に、1
705 ppm 群では鼻腔に種々の所見がみられた。0.3 ppm 以下の群には、雌雄ともアクロレイ

706 ンの明らかな毒性影響は認められなかった。その他の器官、組織にはアクロレインの影響
707 響と思われる病理組織学的変化は認められなかった。以上の結果より、本試験における
708 アクロレインのマウスに対する 13 週間吸入ばく露による無毒性量 (NOAEL)は、鼻腔へ
709 の影響をエンドポイントとして 0.3 ppm であると考えられた (JBRC 2013b)。

710 • B6D2F1 マウス (50 匹/性/群)に 0、0.1、0.4、1.6 ppm の濃度で (雄: 93 週間、雌: 99 週
711 間、6 時間/日、5 日間/週)全身ばく露した。その結果、動物の生存率及び一般状態に雌雄
712 ともアクロレインの影響はみられなかった。体重は、雌雄の 1.6 ppm 群で増加に抑制が
713 みられ、雄は投与期間を通じて対照群より低値、雌は投与 82 週まで対照群よりやや低
714 値で推移した。摂餌量は、雄では 1.6 ppm 群が投与 26 週以降、雌は 1.6 ppm 群が投与 18
715 週以降、それぞれ対照群より低値であった。病理組織学的検査では、呼吸上皮の過形成
716 の発生増加が 0.4 ppm 以上の群にみられた。雄では、呼吸上皮や移行上皮の過形成の発
717 生増加が 1.6 ppm 群にみられた。鼻腔では、呼吸上皮 (炎症、再生、過形成、扁平上皮
718 化生、エオジン好性変化、移行上皮の過形成)、嗅上皮 (呼吸上皮化生、萎縮)、固有層
719 の腺 (呼吸上皮化生)、鼻腔内 (滲出液貯留)及び甲介 (癒着、萎縮)にばく露の影響がみ
720 られ、又、少数ではあるが中隔欠損もみられた。これらの影響がみられた濃度は、雄で
721 はいずれも 1.6 ppm、雌では呼吸上皮の炎症と過形成は 0.4 ppm 以上、その他の病変は
722 1.6 ppm であった。従って、無毒性量は、鼻腔への影響をエンドポイントとして 0.1 ppm
723 と判断された (JBRC 2016b)。

724 • 雌雄のシリアンハムスターに 0 及び 4.0 ppm (0 及び 9.2 mg/m³)の濃度で 52 週 (回復期 29
725 週)間吸入ばく露 (7 時間/日、5 日/週)した。その結果、検体ばく露群で体重増加抑制、
726 肺の相対重量増加、肝臓の相対重量減少、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の増
727 加、嗅上皮の炎症、過形成が認められた (EU RAR 2001; WHO IPCS 2002; IRIS 2003)。

728

729 経口投与/経皮投与/その他の経路等

730 • 雌雄の F344 ラットに 0、0.75、1.25、2.5、5.0、10.0 mg/kg 体重/日、雌雄の B6C3F₁ マ
731 ウスに 0、1.25、2.5、5.0、10.0、20.0 mg/kg 体重/日にて 13 週間経口投与した。その結
732 果、ラット、マウスともに 1.25 mg/kg 以上で、腺胃及び前胃の出血、壊死、炎症、前胃
733 の扁平上皮過形成、2.5 mg/kg 以上で肝臓の重量増加がみられ、さらにマウスでは 2.5
734 mg/kg 以上で腎臓の重量増加も認められた。ラットの NOAEL は 0.75 mg/kg 体重/日と
735 報告されている (NTP 2006)。

736 • 雌雄の SD ラットに 0.05、0.5、2.5 mg/kg 体重/日を 102 週間経口投与した。その結果、
737 0.5 mg/kg/日以上雌雄で用量依存性のある死亡の増加 (死因不明) が認められた。又、
738 すべての投与群でクレアチニンホスホキナーゼの減少がみられたが、その毒性学的意義
739 については明らかでなかった (EU RAR 2001; IRIS 2003)。

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

743 • 雌雄のビーグル犬に 0.1、0.5、1.5/2.0 mg/kg/日 (投与 4 週後から高用量を 2.0 mg/kg/日へ
744 変更)を 53 週間経口投与した。その結果、すべての投与群で嘔吐がみられたが、適応に
745 よりその頻度は減った。2.0 mg/kg/日では血清総タンパク質、アルブミン及びカルシウム

746 の減少が認められた (EU RAR 2001; IRIS 2003)。
747 ・雌雄不明の NZW ウサギに 7、21、63 mg/kg 体重/日で 3 週間経皮ばく露 (6 時間/日、5
748 日/週)した。その結果、皮膚の紅斑、水腫、角化亢進、表皮肥厚、不全角化、間質性腎
749 炎、間質性肺炎が認められた (NITE 2006) (CICAD 2002)。

750

751 オ 生殖毒性

752 吸入ばく露

753 ・雌雄の OFA ラットに 0 及び 0.55 ppm (0 及び 1.26 mg/m³)の濃度にて 26 日間 (24 時間/日)
754 吸入ばく露し、一世代繁殖毒性試験を実施した。交配はばく露 4 日目に行った。その結
755 果、妊娠率、胎児数及び胎児体重に影響はなかった (EU RAR 2001; IRIS 2003; AEGLs
756 2010)。
757 ・雌雄の F344 ラットに 0、0.4、1.4 及び 4.0 ppm (0、0.9、3.2 及び 9.2 mg/m³)の濃度にて 62
758 日間 (6 時間/日、5 日/週)吸入ばく露し、31 日後にばく露動物と非ばく露動物の雌雄ご
759 とに交配させた。その結果、黄体数、胎児数、胎児の初期吸収と死亡数、着床痕数、精
760 子形状について投与の影響は認められなかった (ILIS 2003; AEGLs 2010)。

761

762 経口投与/経皮投与/その他の経路等

763 ・ラット (系統不明)に 0、1.0、3.0、6.0 mg/kg 体重/日の用量で反復経口投与し、2 世代繁
764 殖毒性試験を実施した。その結果、3.0 mg/kg/日以上で P 世代動物の死亡と体重減少、腺
765 胃粘膜のびらん、前胃粘膜の過形成/角化亢進が認められ、6.0 mg/kg/日群で F1 新生児の
766 体重低下が認められた (EU RAR 2001; IRIS 2003)。しかし欧州評価では、交配前のばく
767 露期間が短く評価項目が限られていることから、生殖・発生毒性の評価には不十分とさ
768 れている (EU RAR 2001)。
769 ・妊娠雌ラット (系統不明)に 0、3.6、6、10 mg/kg 体重/日の用量で妊娠期間 (詳細不明)を
770 通じて反復経口投与し、催奇形性試験を実施した。その結果、6 mg/kg/日以上で母動物
771 の体重低下、10 mg/kg/日で母動物の死亡、胎児の骨格異常、化骨遅延、平均体重及び一
772 腹体重の低下が認められた (EU RAR 2001)。
773 ・妊娠雌ウサギ (New Zealand 白色種)に 0、0.1、0.75、2.0 mg/kg 体重/日の用量で妊娠期間
774 (妊娠 7~19 日)を通じて反復経口投与し、催奇形性試験を実施した。その結果、2.0
775 mg/kg/日で一過性の母体重の低下がみられたが、**胎**胚毒性、胎児毒性、催奇形性は認め
776 らなかった (EU RAR 2001; IRIS 2003)。
777 ・妊娠雌ウサギに 0、0.5、1.0、2.0、4.0 mg/kg 体重/日の用量で妊娠期間 (詳細不明)を通
778 じて反復経口投与し、催奇形性試験を実施した。その結果、0.5 mg/kg/日以上で母動物の
779 体重低下、4 mg/kg/日で母動物の死亡と胃潰瘍、胎児死亡が認められた (EU RAR
780 2001)。
781 ・妊娠 9 日の雌ウサギ (New Zealand 白色種)に 0、3.0、4.5、6.0 mg/kg 体重の用量で単回
782 静脈内投与し、催奇形性試験を実施した。その結果、4.5 mg/kg 以上で母動物が死亡し、
783 6 mg/kg で胚吸収の増加や胎児体重の減少が認められた。又羊膜内に 10、20、40 µL のア
784 クロレインを投与したところ、高用量では胎児の奇形 (詳細不明)が静脈内投与の場合よ
785 り多発した (IRIS 2003)。

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

789

790 カ 遺伝毒性

791 ・ *In vitro* 試験：

792 バクテリアや姉妹染色分体交換試験に対しては細胞毒性を示す用量付近で遺伝毒性を示
793 したが、染色体異常試験、酵母を用いる試験では陰性であった(IARC 1995; EU RAR
794 2001)。

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

805 ・ *In vivo* 試験：

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

808 ラットに吸入ばく露しても、鼻粘膜にDNA-タンパク質架橋の増加は観察されなかつ
809 た。マウスの優性致死試験で腹腔内投与されたアクロレインは妊娠、着床、あるいは胎
810 仔死亡数に影響しなかった。又、ラットに吸入ばく露あるいは腹腔内投与で、末梢血リ
811 ンパ球あるいは骨髓細胞の染色体異常の発生頻度増加は観察されなかった(WHO IPCS
812 2002)。

813

814 ・ 生殖細胞変異原性：

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

試験方法		使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量*	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (TA104, TA102)、-S9、±グルタチオン、0～1.8 μmol/プレート	+
		ネズミチフス菌 (TA100)、-S9、0、10、15 μg/2 mL	+
		ネズミチフス菌 (TA1535)、-S9、0～62.5 nmol/25 mL	-
		ネズミチフス菌 (TA1535, 98, 100)、±S9、0.005～1 μmol/プレート	-
		ネズミチフス菌 (TA98, 100)、±S9	+
		ネズミチフス菌 (TA1535, 1537, 98, 100)、±S9、0.03～100 mg/プレート	+
		ネズミチフス菌 (TA100)、±S9、0～0.15 μmol/2mL	+
		ネズミチフス菌 (hisD3052)、±S9	-

試験方法		使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量*	結果	
		ネズミチフス菌 (TA1535、1537、1538、98、100)、±S9、0.001~0.1 µl/プレート	+	
		ネズミチフス菌 (TA100、104)、グルタチオン添加、-S9、0~13 mM	+	
		ネズミチフス菌 (TA102)、±S9、0~5000 µg/プレート	-	
		ネズミチフス菌 (TA198、100、1535、1537、1538、102、104)、大腸菌 (WP2 uvrA)、±S9、0.3~75 µg/プレート	+	
		大腸菌 (K12/343/113)、-S9、0~1 mM	-	
酵母・カビを用いた試験	遺伝子突然変異試験	酵母 (N123、S211、S138)、-S9、160~640 mg/L (N123)、6.25~1,000 mg/L (S211、S138)	-	
哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験	HPRT試験	V79細胞、-S9、±FBS、0、0.02~2.0 µM	+	
		ヒトXP線維芽細胞 (色素性乾皮症患者由来)、±S9、0.2~0.6 µM	+	
		ヒト正常線維芽細胞、±S9、0.8~2 µM	-	
		CHO細胞、±S9、0.000002~0.0003%	?	
		CHO細胞、±S9、0.2~8 nL/mL	-	
		CHO細胞、+S9; 0.1~0.5 µg/mL、-S9; 0.04~0.3 µg/mL	?	
染色体異常試験		CHO細胞、±S9、10~100 µM	?	
		CHO細胞、0.1~1.0 µg/mL、±S9	-	
		ヒトリンパ球、±S9、0.001~40 µM	-	
		CHO細胞、-S9; 0.1~2.0 µg/mL; +S9; 0.4~2.0 µg/mL	?	
姉妹染色分体交換		CHO細胞、±S9、0.000002~0.0003%	?	
		CHO細胞、±S9、0.1~1.0 µg/mL	+	
		CHO細胞、±S9、5~40 µM	+	
		ヒトリンパ球、-S9、0.001~40 µM	+	
		CHO細胞、-S9; 0.3~0.75 µg/mL; +S9; 0.1~0.5 µg/mL	-	
DNA損傷		マウスL1210白血病細胞、-S9、20 µM	+	
		K562ヒト白血病細胞、-S9、0~20 µM	+	
		CHO細胞、付加体増加遺伝子突然変異性、0.1~1 mM	?	
		ヒト皮膚及び気管由来線維芽細胞、DNAアルキル化	+	
		ヒト気管・気管支上皮細胞、DNAアルキル化、0~300 µM	+	
		ヒトパーキットリンパ腫細胞、0~750 µM	+	
		ラット鼻粘膜ホモジネート、0~30 mM	+	
<i>In vivo</i>	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ成虫、経口投与 (給餌)、0、0.5、1、2.5、5、10 mM in water or buffer solution、5 時間	-	
		ショウジョウバエ成虫、注入投与、0、2、3、5、7 mM	+	
		ショウジョウバエ成虫、経口投与 (給餌)、0 及び 280 mM	-	
		ショウジョウバエ成虫、注入投与、0、168 mM	+	
	体細胞突然変異及び組み換え試験 SMART		ショウジョウバエ、経口投与 (給餌)、280 mM、eye spot mutation	+
			ショウジョウバエ、経口投与 (給餌)、280 mM、wing spot mutation	+
	DNA-タンパク質架橋形成		F344 ラット、鼻腔粘膜、吸入ばく露、5 mg/m ³ 、6 時間	-
	染色体異常試験		F344 ラット、末梢血リンパ球、骨髓細胞、吸入ばく露、9.2 mg/m ³ (6 時間/日×5 日/週×62 日間)	-
			ラット、末梢血リンパ球、骨髓細胞、腹腔内投与、1.0、2.1、4.1 mg/kg	-
			SD ラット、腹腔内投与、4.1 mg/kg	-
	優性致死試験		マウス、腹腔内投与、1.5 及び 2 mg/kg 体重	-
			マウス、腹腔内投与、2.2 mg/kg 体重	-

- : 陰性 + : 陽性 ? : どちらとも言えない

817 キ 発がん性

818 吸入ばく露

819 ・雌雄の F344 ラット (50 匹/性/群)に 0、0.1、0.5、2 ppm の濃度で実施した 104 週間 (6 時

820 間/日、5 日間/週、全身ばく露)の発がん性試験において、2 ppm の雌雄で前がん病変と考

821 えられる鼻腔の移行上皮過形成と横紋筋の増殖 (proliferation: striated muscle)、腫瘍性病
 822 変として鼻腔の扁平上皮癌の発生が雌雄で認められ、雌ではさらに鼻腔の横紋筋腫の発
 823 生が認められた。これら鼻腔にみられた腫瘍の発生頻度は以下の通りであった。

F344 ラットにおける鼻腔の腫瘍性病変								
性	雄				雌			
用量 (ppm)	0	0.1	0.5	2	0	0.1	0.5	2
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
横紋筋腫 (良性)	0	0	0	0	0	0	0	4 ^{a,b}
扁平上皮癌 (悪性)	0	0	0	1	0	0	0	2
横紋筋腫+扁平上皮癌	0	0	0	1	0	0	0	6 ^{*,a,b}

*: Fisher 検定 $p \leq 0.05$ で有意
 a: Peto, Cochran-Armitage 検定 $p \leq 0.01$ で有意
 b: Cochran-Armitage 検定 $p \leq 0.01$ で有意

824 これらの腫瘍の発生は雌雄ラットに対するがん原性を示す証拠と考えられた (JBRC
 825 2016a)。
 826 • B6D2F1 マウス (50 匹/性/群)に 0、0.1、0.4、1.6 ppm の濃度で実施した雄: 93 週間、雌:
 827 99 週間、(6 時間/日、5 日間/週、全身ばく露)の発がん性試験において、雌の 1.6 ppm 群
 828 で鼻腔に腺腫の発生増加が認められた。又、腫瘍の前段階と考えられる呼吸上皮の過形
 829 成の発生増加が 0.4 ppm 以上の群にみられた。雄では、鼻腔に腫瘍の前段階と考えられ
 830 る呼吸上皮や移行上皮の過形成の発生増加が 1.6 ppm 群にみられたが、腫瘍の発生増加
 831 には至らなかった。鼻腔にみられた腫瘍の発生頻度は以下の通りであった。

B6D2F1 マウスにおける鼻腔の腫瘍性病変								
性	雄				雌			
用量 (ppm)	0	0.1	0.4	1.6	0	0.1	0.4	1.6
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
腺腫 (良性)	0	0	0	1	0	0	0	16 ^{**,a,b}

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

832 1.6 ppm 群では、雌において鼻腔の腺腫の発生増加が認められ、この腫瘍の発生増加
 833 は雌マウスに対するがん原性を示す証拠と考えられた。一方、雄では 1 匹 (2%)に腺腫
 834 の発生が認められたが、試験実施施設の背景データの範囲 (最大 2%)であることから、
 835 被験物質のばく露によるものとは判断されなかった (JBRC 2016a)。
 836 • 雌の SD ラット (20 匹/群)に 0 及び 8.1 ppm (0 及び 18.6 mg/m³)の濃度で 18 ヶ月間吸入ば
 837 く露 (1 時間/日、5 日/週)した発がん性試験において、ばく露に関連した腫瘍の発生はな
 838 かった (WHO IPCS 1992; WHO IPCS 2002)。
 839 • 雌雄のシリアンハムスター (18 匹/群)に 0 及び 4 ppm (0 及び 9.2 mg/m³)の濃度で 52 週間
 840 (さらに休薬 29 週間)吸入ばく露 (7 時間/日、5 日/週)した発がん性試験において、鼻腔嗅
 841 粘膜の炎症と化生を認めたが、回復群の多くの動物で部分的な回復が認められた。ばく
 842 露に関連した腫瘍の発生はなかった。さらに、ばく露期間中に 1 回/週のベンゾ[a]ピレン

843 の気管内注入と1回/3週のN-ニトロソジエチルアミンの皮下投与を交互に繰り返したが、
844 アクロレインのプロモーター作用はみられなかった (EU RAR 2001)。

845

846 経口投与/経皮投与/その他の経路等

847 ・雌雄のSDラット(50匹/群)に0、0.05、0.5、2.5 mg/kg 体重/日の用量で102週間飲水投
848 与した発がん性試験において、投与に関連した腫瘍の発生はなかった (EU RAR 2001)。

849 ・F344ラット(雄20匹/群、高用量群のみ雌20匹/群)に0、100、250、625 mg/Lの用量
850 (0、0.1、0.5、1.5 mg/kg/日、5日/週)で124週間飲水経口投与した発がん性試験を実施し
851 た。このうち625 mg/L群の投与期間は104週間であった。いずれの群も130週で剖検し
852 た。その結果、投与に関連した腫瘍の発生はなかった (EU RAR 2001)。

853 ・雌雄のICRマウス(70~75匹/群)に0、0.5、2.0、4.5 mg/kg 体重/日の用量で18ヶ月間強
854 制経口投与した発がん性試験において、投与に関連した腫瘍の発生はなかった (EU
855 RAR 2001)。

856 ・雌雄のビーグル犬(6匹/群)に0、0.1、0.5、1.5 mg/kg/日(投与4週後に高用量群は2
857 mg/kgに変更)の用量で53週間強制経口投与した。その結果、投与に関連した腫瘍の発
858 生はみられなかった (EU RAR 2001)。

859 ・雄のF344ラット(30~40匹/群)を用いた2段階発がん性試験を実施した。処置は、アク
860 ロレイン2 mg/kg 体重を週2回、6週間腹腔内投与、あるいは0.2%のN-[4-(5-nitro-2-
861 furyl)-2-thiazolyl]formamide (FANFT)を6週間経口投与(給餌)した後、アクロレイン1.0
862 ~2.0 mg/kgを1~2回/週、21週間腹腔内投与、あるいは3%ウラシルを20週間経口投
863 与(給餌)した。その結果、アクロレインのみを投与した群に腫瘍はみられなかった。一
864 方、FANFT又はウラシルを投与した群では膀胱の腫瘍が発生し、さらにアクロレイン+
865 ウラシル投与群では腫瘍発生数が増加した (Cohen et al. 1992)。

866

867 ク 神経毒性

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

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

876 ・げっ歯類に対する経口投与の試験系で中枢神経系抑制の徴候が報告されているが、致死
877 量以上の変化であった。このような作用は吸入ばく露では報告されていないが、呼吸上
878 皮の脱落による気道閉塞による窒息での死亡が報告されている。様々な経路によるアク
879 ロレインばく露で行動の異常や病理形態学的な変化は報告されていない (ATSDR
880 2007)。

881

882 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

883 ア 急性毒性

- 884 ・4歳半の男児が、過熱したフライパンから発生したアクロレイン (濃度不明)を含む煙を
885 2時間吸入し、急性呼吸不全で入院した。酸素吸入、コルチコステロイド及びフロセミ
886 ドで臨床的安定をもたらしたが、24時間後に窒息で死亡した。検死により、気管支内に
887 大量の細胞剥離が認められた (ATSDR 2007)。
- 888 ・男性 (25歳)が自殺目的で一杯のオレンジジュースに約1.5gのアクロレインを混じて経
889 口摂取した例では、入院後の検査で胃内の血液塊、ヘモグロビン量及び白血球数の増加
890 がみられ、胃鏡検査では胃の萎縮、潰瘍を伴うびらん性胃炎、さらに漿膜の肉芽形成や
891 癒痕形成を伴う炎症やヘモジデリン沈着を伴うリンパ節炎が認められた。その後、潰瘍
892 は治癒したものの、幽門狭窄症のために6ヶ月後に胃の切除がなされた (IPCS EHC
893 1992)。
- 894 ・男性 (57歳)が誤って下腹部にアクロレイン原液をこぼし、直後から精巣、陰茎及び陰囊
895 の腫脹、その後、黄赤色の痂皮形成を生じ、15日後には深部まで達する潰瘍、壊疽がみ
896 られた (ATSDR 2007)。
- 897 ・抗がん剤のシクロホスファミドやイホスファミドは、肝で代謝されその活性代謝産物で
898 あるアクロレインが腎から尿中に排泄され、それが直接的に尿路上皮細胞を障害する。
899 尿中に排泄されたアクロレインは尿路上皮細胞に取り込まれ、細胞質内で活性酸素物質
900 を誘導し核内に取り込まれることでDNAを損傷して尿路上皮細胞を傷害し、出血性膀
901 胱炎の原因になるとされている (PMDA 2011)。
- 902
- 903 イ 刺激性及び腐食性
- 904 ・被験者に対する刺激性に関する閾値を以下の表に要約する (AEGs 2010)。

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

- 905 ・被験者に5分間ばく露後に眼に対する刺激性を検討した (インデックス 0=なし、1=中等
906 度、2=重度)ところ、0 ppmは0.361、0.06 ppmで0.471、1.3~1.6 ppmで1.182、2.0~2.3
907 ppmで1.476であった。臭気の閾値は0.21~0.28 ppmであった。0.3 ppmの濃度では10
908 ~20分後に眼と鼻に有意な刺激を示し、ばく露40分後に呼吸数が著しく減少した。
909 0.83 ppmの濃度で10分間ばく露では、すべての粘膜に対し重度の刺激が認められた
910 (EU RAR 2001; AEGs 2010)。
- 911 ・被験者に0.26 ppmの濃度でばく露を行った研究で、鼻に対する刺激性、咳、胸痛や呼吸
912 困難などの呼吸器系への影響が報告されている (WHO IPCS 2002)。
- 913 ・被験者による研究において、0.81 ppmのアクロレインに10分間、並びに1.22 ppmのア

914 クロレインに5分間ばく露した。その結果は、全ての可視粘膜に対し強度の刺激を示し
915 た。0.81 ppm ではばく露開始20秒後から、1.22 ppm では5秒後から流涙が観察された
916 (EU RAR 2001; EPA IRIS 2003; AEGLs 2010)。

917 ・アクロレインの眼、鼻、気道に対する刺激性を検討する目的で3種類の試験が実施され
918 た。まず、男性31人、女性2人の被験者に対して、濃度を0から0.6 ppmまで徐々に増
919 加させながら35分間にわたって連続してばく露を行い、その後、0.6 ppmで5分間ばく
920 露を継続した。その結果、0.09 ppmで眼の刺激性、0.15 ppmで鼻の刺激性、0.26 ppmで
921 瞬き回数の増加、0.6 ppmで呼吸数の減少が認められた。次いで、男性21人、女性25
922 人の被験者を0.3 ppmの一定濃度で60分間ばく露したところ、10から20分後に比較
923 的に強い眼及び鼻への刺激性、40分後には有意な呼吸数の減少がみられた。さらに、男
924 性17人、女性25人の被験者に対して、各回の濃度を0.15、0.3、0.45、0.6 ppmへと漸
925 次増加させながら、8分間の回復時間を挟んで1.5分のばく露を4回実施したところ、
926 眼及び鼻への刺激性は前述の連続ばく露より軽度であった。これにより作用はばく露時
927 間に依存することが示唆された (EU RAR 2001; EPA IRIS 2003; AEGLs 2010)。

928 ・被験者による研究において、エタノールに溶解した0.01、0.1、1.0、10%液のパッチテス
929 ト (ばく露時間不明)の結果、1.0%溶液では6/48例 (12.5%)で陽性反応がみられ、その
930 中の4例は水疱形成を伴う重篤な浮腫、2例で紅斑が認められた。10%液の適用48時間
931 後の生検においては、全被験者 (20例)で水疱、壊死、炎症性細胞浸潤や真皮乳頭の浮腫
932 がみられた。0.01及び0.1%溶液 (8例及び10例)では陽性反応はみられなかった (EU
933 RAR 2001; WHO IPCS 2002; AEGLs 2010)。

934 ・化学工場の男性労働者 (36歳)が誤ってアクロレイン (濃度不明)を顔面に噴霧した事故
935 例では、ばく露直後より顔や眼瞼に熱傷を生じ、その後、発熱、咳、泡沫状の痰、チア
936 ノーゼ並びに呼吸浅速、呼吸困難がみられた。2ヶ月後には右気管支の狭窄や気管上部
937 の水腫や出血斑、又18ヶ月後には慢性気管支炎、肺気腫が認められた (ATSDR 2007;
938 AEGLs 2010)。

939 ・ポリエチレン製袋の加工工場内で発生する煙に機器を操作した4人とその近くで作業し
940 ていた1人の女性労働者が、眼の焼灼感、鼻、喉の渇きや刺激、顔や首、前腕のかゆみ
941 や刺激を訴えた。顕著にばく露された部位にはかゆみを伴った発疹に加え、疲労感、嗜
942 眠状態や頭痛も認められた。煙にはホルムアルデヒドやアクロレイン、他のアルデヒド
943 類も含有しており、これらの症状と煙との関連性が疑われた (WHO IPCS 1992; NITE
944 2006)。

945

946 ウ 感作性

947 ・男性喫煙者がタバコを持つ右手指並びに口唇に重篤な皮膚反応を生じ、種々のアレルギー
948 ー検査 (詳細不明)を実施したところ、タバコ中のアクロレインに対する陽性反応が認
949 められた (ATSDR 2007)。

950

951 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)

952 ・COPD (慢性閉塞性肺疾患)患者 (47人)と非COPD喫煙者 (18人)の血漿中のアクロレイ
953 ン濃度を測定したところ、非COPD喫煙者よりもCOPD患者の方が有意に高く、COPD

954 患者のステージに 관련된 オキシダント状態が認められた。さらに、非喫煙者 (10 人)
955 と、非 COPD 喫煙者 (8 人)、COPD 患者 (8 人)を比較したところ、非 COPD 喫煙者と
956 COPD 患者では肺組織中のアクロレイン量と肺ホモジネート上清中の活性酸素量が非喫
957 煙者に比べ有意に高かった (Yasuo et al. 2019)。

958

959 オ 生殖毒性

960 ・調査した範囲内では、報告はない。

961

962 カ 遺伝毒性

963 ・調査した範囲内では、報告はない。

964

965 キ 発がん性

966 ・化学工場の労働者を対象として実施された疫学研究で、コホート内症例対照研究におい
967 て、非ホジキンリンパ腫 (52 例)、リンパ球性白血病 (18 例)、非リンパ球性白血病 (39
968 例)、多発性骨髄腫 (20 例)の各死亡率とアクロレインを含む化学薬品 21 種をばく露した
969 場合の死亡率を評価したところ、非ホジキンリンパ腫でアクロレインばく露のオッズ比
970 は 2.6 (2 例)、非リンパ球性白血病に対してはオッズ比 2.6 (3 例)、多発性骨髄腫に対して
971 のオッズ比は 1.7 (1 例)であった。症例数が少なく、統計分析の詳細及び信頼区間が示さ
972 れておらず統計的には意味がなく、アクロレインばく露 (及びほかの化学物質との同時
973 ばく露)の詳細も明らかでない (WHO IPCS 2002)。

974 ・アルデヒドを取り扱う工場を対象とした発がん性に関する疫学研究の報告もあるが、腫
975 瘍発生部位毎の定量的な解析がなされておらず、年齢や性別が標準化されていないこと
976 から、発がん性を評価するには不適切とされている (Environment Canada, 2000)。

977

978 ク 神経毒性

979 ・調査した範囲内では、報告はない。

980

981 発がんの定量的リスク評価

982 ・(IRIS 2003)、(WHO/AQG-E 2000)、(WHO/AQG-G 2005)に、ユニットリスクに関する情報
983 なし。

984

985 発がん性分類

986 IARC : グループ 3 (IARC 1995)

987

988 産衛学会 : 情報なし (産衛 2018)

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

990 NTP RoC 14th : 情報なし (NTP 2016)

991 MAK : 3B (MAK 2001)

992 ACGIH : A4 (ACGIH 2001)

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

994 2003)
995 JBRC : ラットとマウスを用いたがん性試験で発がん性あり (JBRC 2016a; JBRC
996 2016b)
997

998 (3) 許容濃度の設定

999 ACGIH : TLV-Ceiling 0.1 ppm (0.23 mg/m³) (1998 : 設定年)、Skin(1998 : 設定年) (ACGIH 2001)
1000 根拠 : 眼、粘膜、気道への激しい刺激と肺水腫の発生の可能性を最小限にすることを目的とし
1001 て、アクロレインへの職業ばく露について天井値 0.1 ppm (0.23 mg/m³)を推奨する。この
1002 値は、実験動物を用いた 90 日間反復吸入毒性の LOAEL (0.22 ppm)、マウス RD₅₀ との
1003 相関、ヒト粘膜刺激が 0.25 ppm の低濃度で発生するという事実、及び急速に作用する
1004 刺激物質に天井値を割り当てるという TLV 委員会の慣例に基づいている。Skin 表記は、
1005 ウサギによる限定的な皮膚吸収試験における LD₅₀ 値が 560 mg/kg との報告に基づいて
1006 いる。アクロレイン自体の発がん性は十分に評価されておらず、ヒトのデータはないが、
1007 アクロレインの代謝物であるグリシドアルデヒドは発がん性があると考えられている。
1008 アクロレインは発がん性 A4 に分類され、ヒトに対する発がん性物質として分類されな
1009 い。SEN 表記を推奨するに十分なデータはない。
1010

1011 <備考>

1012 ・ ACGIH は、1963-1997 年は TLV-TWA 0.1 ppm、1976-1997 年は TLV-STEL 0.3 ppm とし
1013 ていたが、1998 年に現在の TLV-Ceiling 0.1 ppm に変更した。発がん性については JBRC
1014 (2016)のラット及びマウスによる発がん性試験結果は反映されていない。
1015

1016 日本産業衛生学会 : 0.1 ppm (0.23 mg/m³) (1973 : 提案年) (産業医学 1972)

1017 根拠 : ACGIH の許容濃度 0.1 ppm が最も厳しく設定されており、「全ばく露個体に対して刺
1018 激を最小限度にするに十分低い濃度」であると述べられていることから、わが国にお
1019 いてもこの値を採択することは妥当であると考ええる。
1020

1021 <備考>

1022 ・ 1973 年提案時の ACGIH 許容濃度は TLV-TWA 0.1 ppm であった。
1023

1024 DFG MAK : 設定なし (MAK 2018)

1025 NIOSH REL : TWA 0.1 ppm (0.25 mg/m³)、ST 0.3 ppm (0.8 mg/m³) (NIOSH 2018)

1026 OSHA PEL : 0.1 ppm (0.25 mg/m³) (OSHA 2018)

1027 UK WEL : 8-hr TWA 0.02 ppm (0.05 mg/m³)、Short-term exposure limit (15-minute) 0.05 ppm
1028 (0.12 mg/m³) (UK/HSE 2018)

1029 OARS WEEL : 設定なし(OARS) (2019/06/19 検索)
1030

1031 最終改訂日 : 令和 2 年 10 月 15 日

引用文献

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

- NITE 2006 https://www.ajcsd.org/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/008riskdoc.pdf
- NITE CHRIP 2020 National Institute of Technology and Evaluation Chemical Risk Information Platform (NITE CHRIP) : 製品評価技術基盤機構 化学物質総合情報提供システム
CHRIP-ID : C004-668-02A アクリルアルデヒド
- NTP 2006 https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox048.pdf
- NTP 2016 National Toxicology Program (NTP):14th Report on Carcinogens (2016) Substances Listed in the Fourteenth Report on Carcinogens
(https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/listed_substances_508.pdf)
- O'Brien et al. 2016 Inhalation of the reactive aldehyde acrolein promotes antigen sensitization to ovalbumin and enhances neutrophilic inflammation. *J Immunotoxicol.*, 13 (2), 191-197.
- OARS Occupational Alliance for Risk Science (OARS) OARS WEEL TABLE
(<https://www.tera.org/OARS/>)
- OSHA 2018 Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : Directorate of Technical Support and Emergency Management (DTSEM)/OSHA Occupational Chemical Database
(<https://www.osha.gov/chemicaldata/index.html>)
ACROLEIN. Last Updated: 12/18/2018
(<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?recNo=51>)
- PMDA 2011 重篤副作用疾患別対応マニュアル.
<https://www.pmda.go.jp/files/000145957.pdf>
- Parent et al. 1991 Oncogenicity study of acrolein in mice. *J. Am. Coll. Toxicol.*, 10, 647-659.
- Parent et al. 1992 Reproductive study of acrolein on two generations of rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, 19, 228-237.
- Perez et al. 2015 Acrolein inhalation alters arterial blood gases and triggers carotid body-mediated cardiovascular responses in hypertensive rats. *Inhal Toxicol.* 27(1): 54–63.
- RTECS 2018 Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). Acrolein. RETECS No. AS1050000. (last reviewed: November 16, 2018)
<https://www.cdc.gov/niosh-rtecs/AS100590.html>
- RTECS 2019 NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Acrolein. RETECS No. KK5075000. (last reviewed: October 30, 2019)
<https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0011.html>
- Thompson et al. 2017 Acrolein Inhalation Alters Myocardial Synchrony and Performance at and Below Exposure Concentrations that Cause Ventilatory Responses. *Cardiovasc Toxicol.*, 17 (2), 97-108.
- UK/HSE 2018 U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations 2002 (as amended)) (Third edition,published 2018)
(<http://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>)
- WHO IPCS 1992 ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 127, Alcrolein, World Health Organization, Geneva, 1992
- WHO IPCS 2002 Concise International Chemical Assessment Document 43, Alcrolein, World Health Organization, Geneva, 2002
- WHO/AQG-E 2000 WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” , (2000)
(https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69477/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf;jsessionid=7D34077BA4CEE723034F34A445629816?sequence=1)
- WHO/AQG-G 2005 WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf?ua=1)
- Yang et al. 2017 Effects of maternal acrolein exposure during pregnancy on testicular testosterone production in fetal rats. *Mol Med Rep.*, 16 (1), 491-498.
- Yasuo et al. 2019 The relationship between acrolein and oxidative stress in COPD: in systemic plasma and in local lung tissue. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 14, 1527-1537.
- 化工日 2020 化学工業日報社 : 17120 の化学商品 (2020 年版)
- 産衛 2018 許容濃度等の提案理由 (2018 年度)、産衛誌、60(5): 116-148(2018)
(https://www.jstage.jst.go.jp/article/sangyoeisei/60/5/60_S18001/_article/-char/ja)
- 産業医学 1972 日本産業衛生学会 (JSOH) : アクロレインの許容濃度についての提案. 産業医学. 14(5): 508-509(1972)
(https://www.jstage.jst.go.jp/article/joh1959/14/5/14_5_508/_pdf/-char/ja)