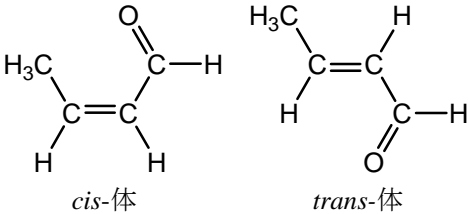


[9] クロトンアルデヒド

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：クロトンアルデヒド (別の呼称：2-ブテナール) CAS 番号：4170-30-3 化審法官報告示整理番号：2-524 化管法政令番号： RTECS 番号：GP9499000 分子式：C ₄ H ₆ O 分子量：70.09 換算係数：1 ppm = 2.87 mg/m ³ (気体、25°C) 構造式：	 <p style="text-align: center;"> <i>cis</i>-体 <i>trans</i>-体 </p>
---	--

(2) 物理化学的性状

本物質は刺激臭のある液体である¹⁾。

融点	-76°C(<i>trans</i> -体) ²⁾ 、-76.5°C ^{3),4)} 、-74°C(<i>trans</i> -体) ⁵⁾ 、 -69°C(<i>trans</i> -体、流動点) ⁵⁾ 、-75°C ⁶⁾
沸点	102.2°C(760 mmHg、 <i>trans</i> -体) ²⁾ 、104°C ^{3),4),6)} 104°C(<i>trans</i> -体) ⁵⁾ 、99°C ⁶⁾ 、
密度	0.8516g/cm ³ (20°C、 <i>trans</i> -体) ²⁾
蒸気圧	30.0 mmHg (=4.0 × 10 ³ Pa) (20°C) ⁷⁾ 、 30.0 mmHg (=4.0 × 10 ³ Pa) (25°C、 <i>trans</i> -体) ⁵⁾ 、 19 mmHg (=2.5 × 10 ³ Pa) (20°C) ⁶⁾ 、 <32 mmHg (=4.3 × 10 ³ Pa) (20°C) ⁶⁾
1-オクタノール/水分配係数(log Kow)	0.60 (KOWWIN ⁸⁾ により計算)、0.52 (ClogP ⁹⁾ により計算)
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	1.81 × 10 ⁵ mg/1000g (20°C) ^{3),10)} 1.50 × 10 ⁵ mg/L (20°C、 <i>trans</i> -体) ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性 好氣的分解 (分解性が良好と判断される物質 ¹¹⁾) 分解率： TOC 64% (平均値)、HPLC 100% (平均値) (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ¹²⁾ (備考 培養開始 1 日後、pH を 7.0 に調整すると、分解率は TOC で平均 82%、HPLC で平均 100%であった。被験物質はソーダライムと反応するため、BOD の測定は行わなかった。被験物質は「汚泥+被験物質」系でクロトン酸に変化するが、pH を中性付近に調整し、汚泥の活性を維持することにより生成したクロトン酸は生分解された。)
--

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $36.0 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (*trans*-体、25°C、測定値)⁵⁾

半減期：1.8～18 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹³⁾と仮定し計算)

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $1.74 \times 10^{-18} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)¹⁴⁾

半減期：1.5～9.2 日 (オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ¹³⁾と仮定して計算)

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $9.0 \times 10^{-19} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (*trans*-体、測定値)¹⁴⁾

半減期：3.0～18 日 (オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ¹³⁾と仮定して計算)

硝酸ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $5.1 \times 10^{-15} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (*trans*-体、測定値)¹⁴⁾

半減期：6.6 日 (硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁵⁾と仮定して計算)

加水分解性

一般的にアルデヒド類は環境中で加水分解を受けにくい¹⁶⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFWIN¹⁷⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：5.1 (PCKOCWIN¹⁸⁾により計算)

(4) 製造輸入量等及び用途

① 生産量・輸入量等

OECD に報告している本物質の生産量は 1,000～10,000t 未満である。

クロトンアルデヒド (*trans*-体) としての生産量¹⁹⁾の推移を表 1.1 に示す。

表 1.1 生産量の推移

平成 (年)	7	8	9	10	11
生産量 (t)	約 5,000	約 8,000	約 8,000	約 16,000	約 16,000
平成 (年)	12	13	14	15	16
生産量 (t)	約 16,000	約 16,000	約 16,000	約 16,000	約 16,000

注：生産量は推定値を示す

② 用途

クロトンアルデヒド (*trans*-体) の主な用途は、ブタノール、クロトン酸、ソルビン酸などの各種化学品及び医薬品原料とされている²⁰⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

特になし。

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L	<2	<2	<2	2	0/6	全国	1995	4)
公共用水域・海水	μg/L	<2	<2	<2	2	05	全国	1995	4)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								

注：a) 報告されていない

b) アクティブサンプリング法により捕集した結果（原著のデータを転記）

c) 拡散サンプリング法により捕集した結果（原著のデータを転記）

d) 居間で測定した結果（原著のデータを転記）

e) 寝室で測定した結果（原著のデータを転記）

(4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

一般環境大気、室内空気及び公共用水域淡水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.3）。ここで、公共用水域のデータを用いたのは、飲料水等の分析値が得られなかったためである。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平均	大気 一般環境大気	0.039 μg/m ³ 程度 (1998)	0.012 μg/kg/day 程度
	室内空気	0.3 μg/m ³ (算術平均値) (2001~2002)	0.09 μg/kg/day (算術平均値)
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	2 μg/L 未満程度 (1995)	0.08 μg/kg/day 未満程度
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最大値	大気 一般環境大気	0.23 μg/m ³ 程度 (1998)	0.069 μg/kg/day 程度
	室内空気	33.6 μg/m ³ (2001~2002) (限られた地域 で最大 58.3 μg/m ³ 程度の報告がある (2001))	10 μg/kg/day (限られた地域で最大 18 μg/kg/day 程度の報告がある)
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	2 μg/L 未満程度 (1995)	0.08 μg/kg/day 未満程度
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気から $0.23 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度となった。また、室内空気の予測最大値は $33.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となったが、限られた地域で最大 $58.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度の報告がある。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水のデータから算定すると $0.08 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度であった。本物質の水溶解度は $1.81 \times 10^5 \text{ mg}/1000\text{g}$ であり、生物濃縮性は低いと予想されるため、環境媒体から食物経由で摂取されるばく露量は小さいと考えられる。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大気	一般環境大気	0.012	0.069
	室内空気	0.09 (算術平均値)	10 {18}
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>0.08</u>	<u>0.08</u>
食物			
土壌			
経口ばく露量合計		<u>0.08</u>	<u>0.08</u>
総ばく露量		<u>0.012+0.08</u>	<u>0.069+0.08</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出(定量)下限値未満」とされたものであることを示す

2) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである

3) { }内の数字は、限られた地域における調査データから算出したものである

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域、海水域ともに $2 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	$2 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (1995)	$2 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (1995)
海 水	$2 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (1995)	$2 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (1995)

注：1) ()内の数値は測定年を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

本物質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¹⁾。

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、本物質の酸化はアセトアルデヒドの 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、本物質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²⁾。

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なく、本物質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^{3,4,5,6,7)}、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、本物質とグルタチオンの直接的な抱合が認められた⁸⁾。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⁹⁾。

なお、本物質は 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、本物質は 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¹⁰⁾。また、本物質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¹¹⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性¹²⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀ 80 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀ 104 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀ 9,600 mg/m ³ (5 min)
ラット	吸入	LC ₅₀ 4,800 mg/m ³ (10 min)
ラット	吸入	LC ₅₀ 2,400 mg/m ³ (15 min)
ラット	吸入	LC ₅₀ 1,700 mg/m ³ (30 min)
ラット	吸入	LC ₅₀ 1,100 mg/m ³ (60 min)
ラット	吸入	LC ₅₀ 300 mg/m ³ (4 hr)
ラット	吸入	LC ₅₀ 200 mg/m ³ (2 hr)
マウス	吸入	LC ₅₀ 580 mg/m ³ (2 hr)
モルモット	経皮	LD ₅₀ 30 µL/kg

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ウサギ	経皮	LD ₅₀ 380 µL/kg	
マウス	経口	LD ₅₀ 240 mg/kg	<i>trans</i> -体
ラット	吸入	LC ₅₀ 4,000mg/m ³ (30 min)	<i>trans</i> -体
マウス	吸入	LC ₅₀ 1,510 mg/m ³ (2 hr)	<i>trans</i> -体
ウサギ	経皮	LD ₅₀ 380 mg/kg	<i>trans</i> -体

注：（ ）内の時間はばく露時間を示す

本物質は催涙性を有し、蒸気は皮膚、気道を重度に刺激し、眼に対して腐食性を示す。経口摂取では腹痛、灼熱感、下痢、吐き気、嘔吐、吸入では灼熱感、咳、息苦しさ、息切れ、咽頭痛を生じ、高濃度蒸気の吸入では肺水腫や死亡の可能性がある。皮膚に付くと発赤、灼熱感、痛み、眼に入ると発赤、痛み、重度の熱傷を生じる¹³⁾。

② 中・長期毒性

ア) 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 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、摂餌量、餌料効率、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れなかった¹⁴⁾。この結果から、NOAEL は 136~139 mg/kg/day となるが、上記強制経口投与の LD50 を上回る値であるため、混合した餌との化学変化等が想定される。

イ) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、2.5、10、20、40 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、ラットでは 5 mg/kg/day 以上の群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、20 mg/kg/day 以上の群で肥厚又は結節、40 mg/kg/day 群で角質増殖、潰瘍、中程度の壊死、急性炎症がみられ、急性炎症からなる鼻腔病変を 20 mg/kg/day 以上の群の雄及び 5 mg/kg/day 以上の群の雌で認めた。マウスの前胃でも 40 mg/kg/day 群で上皮細胞の過形成を認め、雄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¹⁵⁾。この結果から、NOAEL はラットで 2.5 mg/kg/day（ばく露状況で補正：1.8 mg/kg/day）、マウスで 20 mg/kg/day（ばく露状況で補正：14 mg/kg/day）であった。

ウ) Fischer 344 ラット雄 23~27 匹を 1 群とし、本物質の *trans*-体を 0、0.6 mmol/L、6 mmol/L の濃度（0、2、17 mg/kg/day）で 113 週間飲水投与した結果、6 mmol/L 群の体重は試験期間を通して 0、0.6 mmol/L 群よりも 10%程度低かった。0.6 mmol/L 以上の群で肝腫瘍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）に有意な増加を認め、6 mmol/L 群の約半数で中程度から高度の肝障害（脂肪変性、限局性壊死、線維化、胆汁うっ滞、単核細胞浸潤）がみられた¹⁶⁾。この結果から、LOAEL は 0.6 mmol/L（2 mg/kg/day）であった。

エ) Fischer 344 ラット及び BDF₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の *trans*-体を 0、1.5、3、6、12、24 ppm を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、両種の雌雄に死亡はみられなかったが、6 ppm 群の雄マウス及び 12 ppm 以上の群のラット及びマウスの雌雄で体重増加の抑制がみられ、特に 24 ppm 群で著しく、対照群に対してラットの雄は 69%、雌は 80%、マウスの雄は 69%、雌は 75%の体重しかなかった。また、ラット、マウスの雌雄とも 12 ppm 群では鼻腔、24 ppm 群では鼻腔から気管にかけて組織変化（主に扁平上

皮化生) がみられた¹⁷⁾。この結果から、NOAEL は 3 ppm (8.6 mg/m³。ばく露状況で補正 : 1.5 mg/m³) であった。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の *trans*-体を 0、3、6、12 ppm を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、生存率及び一般状態に影響はみられなかったが、12 ppm 群の雌雄で体重増加の抑制 (9%) と摂餌量の低下を認めた。また、雄の鼻腔では 3 ppm 以上の群で呼吸上皮の炎症と扁平上皮化生、嗅上皮の呼吸上皮化生、6 ppm 以上の群で異物性鼻炎、呼吸上皮の過形成、12 ppm 群で扁平上皮の過形成、嗅上皮の萎縮が増加した。雌の鼻腔でも 3 ppm 以上の群で呼吸上皮の扁平上皮化生、6 ppm 以上の群で呼吸上皮の炎症、過形成、12 ppm 群で扁平上皮の過形成、異物性鼻炎、嗅上皮の萎縮及び呼吸上皮化生が増加した。また、嗅上皮の壊死が 6 ppm 以上の群の雌雄で少数にみられた。この他には、3 ppm 以上の群の雌で甲状腺 C 細胞、12 ppm 群の雄で副腎髄質の過形成がそれぞれ減少した¹⁷⁾。この結果から、LOAEL は 3 ppm (8.6 mg/m³。ばく露状況で補正 : 1.5 mg/m³) であった。

カ) BDF₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の *trans*-体を 0、3、6、12 ppm を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、生存率及び一般状態に影響はみられなかったが、雄では 6 ppm 以上の群で用量に依存した体重増加の抑制 (それぞれ 10%、34%) を認め、雌の 12 ppm 群でも体重増加の抑制 (21%) がみられた。また、雄の鼻腔では 6 ppm 以上の群で呼吸上皮細胞の立方化、12 ppm 群で呼吸上皮の扁平上皮化生、壊死、萎縮、嗅上皮の萎縮、呼吸上皮化生、鼻腔内の滲出液、腺の過形成及び呼吸上皮化生、粘膜固有層の浮腫の増加が増加し、12 ppm 群では呼吸上皮の炎症、過形成、嗅上皮の壊死もみられた。雌の鼻腔でもほぼ同様の変化がみられた。この他には、6 ppm 群の雄の脳で鉍質沈着の減少、12 ppm 群の雌雄で腺胃の過形成の減少などがみられた¹⁷⁾。この結果から、NOAEL は 3 ppm (8.6 mg/m³。ばく露状況で補正 : 1.5 mg/m³) であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) 本物質の *trans*-体を Fischer 344 ラットに 113 週間経口投与した実験¹⁶⁾、Fischer 344 ラット及び BDF₁ マウスに 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた実験¹⁷⁾ では、ばく露に関連した生殖器官への影響は報告されていない。

イ) Q 系統の雄マウスに 1 mg を腹腔内投与して精子形成の影響を 1 ヶ月間調べたところ、減数分裂の異常 (退行性の核、多様な紡錘細胞、倍数細胞など) がみられ、200 mg/L の濃度で飲水に添加して 1 ヶ月間投与した場合にも、同様の影響がみられた¹⁸⁾。また、同様の影響はブチルアルデヒドの投与でもみられたが、その程度は本物質の方が低く、その原因として本物質の方が不安定性が大きいいためか、あるいは素早く解毒化されるためと考えられた¹⁹⁾。なお、マウスの体重を 0.03 kg、飲水量を 0.0057 mL/day と仮定すると、200 mg/L の飲水投与はおよそ 38 mg/kg/day に相当する。

④ ヒトへの影響

ア) 我が国で実施された三点比較式臭袋法による本物質の臭気閾値は 0.023 ppm (0.066 mg/m³) であった²⁰⁾。

- イ) 男性ボランティア 12 人に 12 mg/m^3 (4.1 ppm) を 10~15 分間ばく露させたところ、粘膜 (特に鼻及び上気道) 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、その後は目刺激の増強はなかった²¹⁾。また、ラットの急性毒性試験時に故意に本物質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²²⁾。
- ウ) 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、本物質 7.4% とラウ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% に陽性反応がみられたが、0~30 才、31~50 才、51~73 才、74 才以上で区分した群の陽性率に年令との相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った²³⁾。
- エ) アメリカの紡績工場で働く女性 (55 才) 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及び本物質を生じるため、これらについてもパッチテストを実施したところ、本物質及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 又はその分解産物の本物質、アセトアルデヒドによるものと考えられた²⁴⁾。
- オ) 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究所) の健康被害調査では、DXN の加水分解産物である本物質の気中濃度測定が実施されており、職場濃度は検出限界値未満から 3.2 mg/m^3 、2 台の個人サンプラーによる濃度は 1.9、 2.1 mg/m^3 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²⁵⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1995 年)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない
EU	EU	— 評価されていない
USA	EPA	— 評価されていない
	ACGIH (1996 年)	A3 動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質
	NTP	— 評価されていない
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない
ドイツ	DFG (2002 年)	3B ヒトの発がん性物質として証拠は不十分であり、現行の許容濃度との関係も不明な物質

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発し^{26, 27, 28, 29)}、仔ウシ胸腺³⁰⁾、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞³¹⁾、ヒトの気管支線維芽細胞や皮膚線維芽細胞 (GM5509、GM04539)³²⁾ で DNA 付加体の形成、ネズミチフス菌³³⁾ 及び大腸菌³⁴⁾ で DNA 傷害の弱い誘発がみられたが、ラット肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発しなかった³⁵⁾。

in vivo 試験系では、ショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異及び相互転座³⁶⁾、経口投与または腹腔内投与したマウスの精原細胞で染色体異常³⁷⁾ を誘発し、皮膚塗布したマウスの皮膚³⁸⁾、経口投与したラットの肝臓³⁹⁾ で DNA 付加体がみられた。

なお、無処置のマウスやラット、ヒトの肝臓などで本物質に由来した DNA 付加体が検出されており^{40, 41)}、多価不飽和脂肪酸の過酸化によって生じた脂肪酸ヒドロペルオキシドを経由した内因性の形成経路⁴²⁾ の他に、食事や喫煙などによる本物質のばく露も原因⁴³⁾ と考えられている。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雄 23~27 匹を 1 群とし、本物質の *trans*-体を 0、0.6 mmol/L、6 mmol/L の濃度 (0、2、17 mg/kg/day) で 113 週間飲水投与した結果、0.6 mmol/L 以上の群で肝腫瘍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) に有意な増加を認め、6 mmol/L 群の約半数で中程度から重度の肝障害がみられたが、肝腫瘍としては結節性腫瘍がそれぞれ 0/23、9/27、1/23 に、肝細胞がんが 0/23、2/27、0/23 にみられただけであった。この他、膀胱で移行上皮乳頭腫、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、いずれも用量依存性はなく、有意な増加もなかった¹⁶⁾。

Fischer 344 ラット及び BDF₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の *trans*-体を 0、3、6 ppm を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、両種の雌雄で発生率の有意な増加を示した腫瘍はなかった。なお、自然発生が稀な鼻腔腫瘍がラットに認められ、腺腫が雄の 3、6 ppm で各 1 匹、12 ppm 群で 2 匹、雌の 12 ppm 群で 1 匹に、横紋筋肉腫が雄の 12 ppm 群の 1 匹に発生していたことから、本物質のラットに対する発がん性を示唆する証拠と考えられた¹⁷⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

旧東ドイツのアルデヒド製造工場で 1967 年から 1972 年に雇用された労働者 220 人の調査では、9 人が悪性腫瘍 (口腔の扁平上皮がん 2 人、肺の扁平上皮がん 5 人、胃の腺がん 1 人、大腸の腺がん 1 人) と診断されており、これを国レベルの数値と比較 (未調整) すると、労働者の過剰発がんリスクが疑われた。また、職場濃度の調査では本物質は 1~7 mg/m³ であったが、同時に他の化学物質も検出された⁴⁴⁾。なお、IARC は本報告から結論を得るには余りにも貧弱なものとしている⁴⁵⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性に関する知見が得られているが、生殖・発生毒性については十分な知見は得られていない。また、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性ウ) のラットの試験から得られた LOAEL 2 mg/kg/day (変異肝細胞巢) を LOAEL であるために 10 で除した 0.2 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入ばく露については、中・長期毒性オ) のラットの試験から得られた LOAEL 8.6 mg/m³ (鼻腔の傷害) をばく露状況で補正して 1.5 mg/m³ とし、さらに LOAEL であるために 10 で除した 0.15 mg/m³ が信頼性のある最も低濃度の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	0.2 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域 淡水	0.08 µg/kg/day 未満程度	0.08 µg/kg/day 未満程度			250 超

経口ばく露については、公共用水域淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに 0.08 µg/kg/day 未満であった。無毒性量等 0.2 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 250 超となる。なお、環境に起因する食物経由のばく露量は少ないと推定されているため、そのばく露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

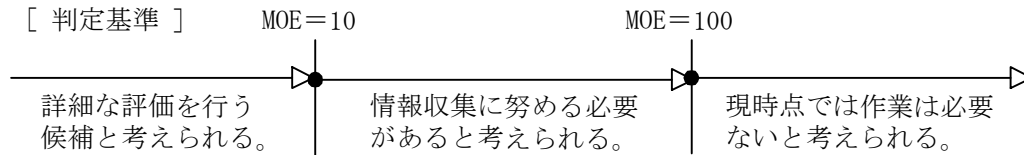
表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.039 µg/m ³ 程度	0.23 µg/m ³ 程度	0.15 mg/m ³	ラット	65
	室内空気	0.3 µg/m ³	34 µg/m ³			0.44

吸入ばく露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均ばく露濃度は 0.039 µg/m³ 程度、予測最大ばく露濃度は 0.23 µg/m³ 程度であった。無毒性量等 0.15 mg/m³ と予測最大ばく露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 65 となる。また、室内空気中の濃度についてみると、平均ばく露濃度は 0.3 µg/m³、予測最大ばく露濃度は 34 µg/m³ で、予測最大ばく露濃度から求めた MOE は 0.44 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入ばく露による健康リスクについては、情報収集に努め

る必要があると考えられる。一方、室内空気の吸入ばく露による健康リスクについては、詳細な評価を行う候補と考えられる。なお、本物質は炭素を含む燃料や木材などの燃焼で生成し、タバコの煙にも相対的に多く含まれ、有機物の生物学的分解や加熱調理時の生成も報告されており^{46,47)}、本物質を含むラテックス塗料を室内に塗った場合には、本物質の検出は1日目に限られたとされている⁴⁸⁾。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用可能性を確認したものを生物群(藻類、甲殻類、魚類及びその他)ごとに整理すると表4.1のとおりとなった。

表4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント / 影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	42	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	3)* ²
		○	59	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3	A	B* ¹	2)
	○		467* ¹	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3	A	B* ¹	2)
	○		939	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	A	A	3)* ²
甲殻類		○	20	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		995	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類	○		72	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		1,300	<i>Menidia beryllina</i>	トウゴロウイワシ科	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-863
	○		3,500	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-863
その他	○		(算出不可)	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ GRO	46 時間	B	C	1)-18285
	○		(算出不可)	<i>Tetrahymena thermophila</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ GRO	46 時間	B	C	1)-18285

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、

REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

() 内 : 毒性値の算出法

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 原則として速度法から求めた値を採用しているため採用の可能性は「B」とし、PNEC 導出の根拠としては用いない

*2 文献 2) をもとに、上位 2 濃度区を除き実測濃度(幾何平均値)を用いて速度法により 0-48 時間の毒性値を再計算したものを掲載

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

環境省²⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は密閉系で行われ、設定試験濃度は 0、0.18、0.32、0.56、1.0、1.8、3.2、5.6 mg/L (公比 1.8) であった。被験物質の実測濃度は試験開始時と 72 時間後において、それぞれ設定濃度の 119~125%、2.8~87% であった。毒性値の算出には実測濃度 (試験開始時と終了時の幾何平均値) が用いられ、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 939 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 42 µg/L であった³⁾。なお、面積法による EC₅₀ 値はこれより低かったが、本初期評価では原則として生長速度から求めた値を採用している。

2) 甲殻類

環境省²⁾は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* を用いた急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (24 時間換水) で行われた。設定試験濃度は 0、0.32、0.56、1.0、1.8、3.2、5.6 mg/L (公比 1.8) であり、試験用水には脱塩素水 (硬度 30.5mg/L as CaCO₃) が用いられた。被験物質の実測濃度は試験 24 時間後 (換水前) において設定濃度の 61~73% であった。毒性値の算出には実測濃度 (換水前後の幾何平均値) が用いられ、48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 995 µg/L であった。

また環境省²⁾は OECD テストガイドライン No.211 (1998) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われた。設定試験濃度は 0、0.022、0.046、0.10、0.22、0.46、1.0 mg/L (公比 2.2) であり、試験用水には脱塩素水 (硬度 30.5 mg/L as CaCO₃) が用いられた。被験物質の実測濃度は換水前において設定濃度の約 2~41% に減少しており、毒性値の算出には実測濃度 (21 日間の時間加重平均値) が用いられた。21 日間無影響濃度 (NOEC) は 20 µg/L であった。

3) 魚類

環境省²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。この試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われた。試験用水には脱塩素水 (硬度 30.5 mg/L as CaCO₃) が使用された。設定試験濃度区は 0、0.10、0.18、0.32、0.56、1.0、1.8、3.2 mg/L (公比 1.8) であった。被験物質の実測濃度は、試験 24 時間後 (換水前) において設定濃度の 0.9~28% に減少しており、毒性値の算出には実測濃度 (換水前後の幾何平均値) が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 72 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害；72 時間 EC ₅₀	939µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害；48 時間 EC ₅₀	995µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	72µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類、甲殻類及び魚類）について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち最も小さい値（魚類の 72 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.72 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害；72 時間 NOEC	42 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害；21 日間 NOEC	20 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群（藻類及び甲殻類）の信頼できる知見が得られたため]
2つの毒性値の小さい方の値（甲殻類の 20 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.20 µg/L が得られた。

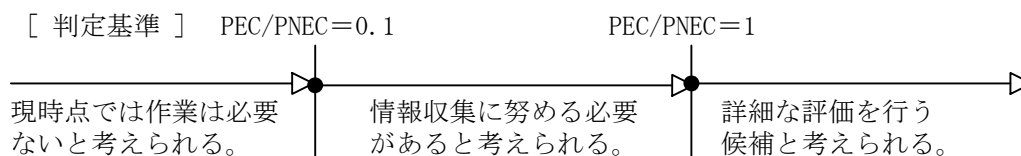
本物質の PNEC としては甲殻類の慢性毒性値から得られた 0.20 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	2 µg/L未満程度 (1995)	2 µg/L未満程度 (1995)	0.20	<10
公共用水域・海水	2 µg/L未満程度 (1995)	2 µg/L未満程度 (1995)	µg/L	<10

注：1) 水質中濃度の () 内の数値は測定年を示す
2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 2 µg/L 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域、海水域ともに 2 µg/L 未満程度であり、検出下限値未満であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 10 未満となるため、現時点ではリスク評価を行うことはできない。

本物質の PNEC 値は 0.20 µg/L と小さいため、生産・輸入量や環境中への排出に関する情報の把握に努めるとともに、検出下限値を見直した上で環境中濃度の測定等の実施について検討する必要があると考えられる。また、急性毒性値より魚類の感受性が高かったことから、魚類の慢性毒性試験の実施についても検討する必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員 (1963) : 化学大辞典 (縮刷版) 3 共立出版 : 187.
- 2) Lide, D.R. ed. (2005): CRC Handbook of Chemistry and Physics, CD-ROM Version 2005, Boca Raton, CRC Press. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 750.
- 5) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 246.
- 6) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 7) Robert C. Weber et al. (1981): Vapor Pressure Distribution of Selected Organic Chemicals, U.S.EPA, EPA-600/2-81-021(NIST PB81-171233) : 16.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.67.
- 9) ClogP.
- 10) William F. Baxter Jr. (1979): Crotonaldehyde, In: Kirk-othmer Encyclopedia of Chemical Technology 3rd ed. Vol. 7: 207-218.
- 11) 通産省公報 (1987.12.28) .
- 12) (独)製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ, (http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html, 2005.7.12 現在) .
- 13) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 15) Atkinson, R. and Carter, W. P. L. (1984) Kinetics and Mechanisms of the Gas-Phase Reactions of Ozone with Organic Compounds under Atmospheric Conditions. *Chem. Rev.*, **84**: 437-470.
- 16) Lyman, W.J., Reehl, W.F., and Rosenblatt, D.H. (1990): Handbook of chemical property estimation methods: environmental behavior of organic compounds. American Chemical Society, Washington, D.C., USA. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2005.5.12 現在)].
- 17) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWIN™ v.2.15.
- 18) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66.
- 19) 化学工業日報社 (1997) : 13197 の化学商品; 化学工業日報社 (1998) : 13398 の化学商品; 化学工業日報社 (1999) : 13599 の化学商品; 化学工業日報社 (2000) : 13700 の化学商品; 化学工業日報社 (2001) : 13901 の化学商品; 化学工業日報社 (2002) : 14102 の化学商品; 化

学工業日報社 (2003) : 14303 の化学商品; 化学工業日報社 (2004) : 14504 の化学商品; 化学工業日報社 (2005) : 14705 の化学商品.

20) 化学工業日報社 (2006) : 14906 の化学商品.

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.12.
- 2) 環境庁環境保健部環境安全課 (1999) : 平成 11 年版化学物質と環境.
- 3) 環境庁環境保健部環境安全課 (1998) : 平成 10 年版化学物質と環境.
- 4) 環境庁環境保健部環境安全課 (1996) : 平成 8 年版化学物質と環境.
- 5) 安藤正典 (2002) : 居住空間におけるカルボニル化合物の実態と特性, 平成 13 年度 化学物質過敏症等室内空气中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因説明に関する研究, 661-667.
- 6) 安藤正典 (2001) : 室内空气中の化学物質が起因とされる疾病と化学物質の関連性に関する研究, 平成 12 年度 室内空气中の化学物質に関する調査研究報告書, 93-127.
- 7) 武内信治、小島弘幸、小林智、神和夫 (2004) : ある化学物質過敏症患者の症状に関する室内空气中化学物質の検索, 道衛研所報, 54 : 31-36.
- 8) 川田常人、平松佐穂 (2001) : 室内環境汚染について(3) (揮発性有機化合物の全国実態調査結果(高知県分)), 高知衛研報, 47 : 79-86.
- 9) 立野英嗣、恵花孝昭、山本優、浦嶋幸雄、小塚信一郎、向原紀彦、藤田晃三 (2000) : 新築住宅における室内空气中のアルデヒド類・ケトン類の濃度変化について, 札幌市衛研年報, 27 : 65-70. ; 立野英嗣、恵花孝昭、山本優、浦嶋幸雄、小塚信一郎、向原紀彦、藤田晃三 (1999) : 室内空气中のアルデヒド類・ケトン類濃度(第 1 報), 札幌市衛研年報, 26 : 54-58.
- 10) 立野英嗣、恵花孝昭、山本優、浦嶋幸雄、小塚信一郎、向原紀彦、藤田晃三 (1999) : 室内空气中のアルデヒド類・ケトン類濃度(第 1 報), 札幌市衛研年報, 26 : 54-58.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) 後藤稠,池田正之,原一郎編 (1994): 産業中毒便覧 (増補版) , 医歯薬出版.
- 2) Cederbaum, A.I. and E. Dicker (1982): Evaluation of the role of acetaldehyde in the actions of ethanol on gluconeogenesis by comparison with the effects of crotonol and crotonaldehyde. Alcohol. Clin. Exp. Res. 6: 100-109.
- 3) Boyland, E. and L.F. Chasseaud (1967): Enzyme-catalysed conjugations of glutathione with unsaturated compounds. Biochem. J. 104: 95-102.
- 4) Maniara, W.M., A. Santiago, L. Jowa and G. Witz (1990): The detection of glutathione-aldehyde adducts in red blood cells incubated with acrolein and crotonaldehyde. FASEB J. 4: A749.
- 5) Esterbauer, H., R.J. Schaur and H. Zollner (1991): Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. Free Radicals Biol. Med. 11: 81-128.
- 6) Stenberg, G., M. Ridderström, Å. Engström, S.E. Pemble and B. Mannervik (1992): Cloning and heterologous expression of cDNA encoding class alpha rat glutathione transferase 8-8, an enzyme

- with high catalytic activity towards genotoxic α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Biochem. J.* 284: 313-319.
- 7) Wang, M., A. Nishikawa and F.-L. Chung (1992): Differential effects of thiols on DNA modifications via alkylation and Michael addition by α -acetoxy-*N*-nitrosopyrrolidine. *Chem. Res. Toxicol.* 5: 528-531.
 - 8) Gray, J.M. and E.A. Barnsley (1971): The metabolism of crotyl phosphate, crotyl alcohol and crotonaldehyde. *Xenobiotica.* 1: 55-67.
 - 9) Cooper, K.O., G. Witz and C.M. Witmer (1992): The effects of α , β -unsaturated aldehydes on hepatic thiols and thiol-containing enzymes. *Fundam. Appl. Toxicol.* 19: 343-349.
 - 10) U.S.EPA (2002): Health Assessment of 1,3-Butadiene.
 - 11) Wang, M.Y., F.L. Chung and S.S. Hecht (1988): Identification of crotonaldehyde as a hepatic microsomal metabolite formed by alpha-hydroxylation of the carcinogen *N*-nitrosopyrrolidine. *Chem. Res. Toxicol.* 1: 28-31.
 - 12) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
 - 13) IPCS (2003): Crotonaldehyde. International Chemical Safety Cards. 0241.
 - 14) Borriston laboratories (1986): 14-day subchronic toxicity study in rats with 2-butenal. NTIS/OTS0510394. (abstract).
 - 15) Wolfe, G.W., M. Rudroin, J.E. French and G.A. Parker (1987): Thirteen week subchronic toxicity study of crotonaldehyde (CA) in F344 rats and B6C3F₁ mice. *Toxicologist.* 7: 209.
 - 16) Chung, F.-L., T. Tanaka and S.S. Hecht (1986): Induction of liver tumors in F334 rats by crotonaldehyde. *Cancer Res.* 46: 1285-1289.
 - 17) 中央災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター(2003): クロトンアルデヒド (がん原性試験) 報告書.
 - 18) Moutschen-Dahmen, J., M. Moutschen-Dahmen, N. Degraeve, N. Houbrechts and A. Colizzi (1975): Genetical hazards of aldehydes from mouse experiments. *Mutat. Res.* 29: 205.
 - 19) Auerbach, C., M. Moutschen-Dahmen and J. Moutschen (1977): Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mutat Res.* 39: 317-361.
 - 20) Nagata, Y. (2003): Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. Cited in: The Ministry of the Environment of Japan (2003): Odor measurement review, Booklet of international workshop on odor measurement, 118-127.
 - 21) Sim, V.M. and R.E. Pattle (1957): Effect of possible smog irritants on human subjects. *JAMA.* 165: 1908-1957.
 - 22) Rinehart, W.E. (1967): The effect on rats of single exposures to crotonaldehyde vapor. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 28: 561-566.
 - 23) Coenraads, P.J., E. Bleumink and J.P. Nater (1975): Susceptibility to primary irritants. Age dependence and relation to contact allergic reactions. *Contact Derm.* 1: 377-381.
 - 24) Shmunis, E. and R.J. Kempton (1980): Allergic contact dermatitis to dimethoxane in a spin finish. *Contact Derm.* 6: 421-424.
 - 25) Fannick, N. (1982): Health hazard evaluation report: Sandoz Colors and Chemicals, East Hanover,

- NJ. NIOSH Report No. HETA 81-102-1244. (abstract).
- 26) Neudecker, T., E. Eder, C. Deininger and D. Henschler (1989): Crotonaldehyde is mutagenic in *Salmonella typhimurium* TA 100. Environ. Mol. Mutag. 14: 146-148.
 - 27) Lijinsky, W. and A.W. Andrews (1980): Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. Teratog. Carcinog. Mutag. 1: 259-267.
 - 28) Eder, E., C. Deininger, T. Neudecker and D. Deininger (1992): Mutagenicity of β -alkyl substituted acrolein congeners in the *Salmonella typhimurium* strain TA100 and genotoxicity testing in the SOS chromotest. Environ. Mol. Mutag. 19: 338-345.
 - 29) Marnett, L.J., H.K. Hurd, M.C. Hollstein, D.E. Levin, H. Esterbauer and B.N. Ames (1985): Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA 104. Mutat. Res. 148: 25-34.
 - 30) Chung, F.-L., R. Young and S.S. Hecht (1984): Formation of cyclic 1, N^2 -propanodeoxyguanosine adducts in DNA upon reaction with acrolein or crotonaldehyde. Cancer Res. 44: 990-995.
 - 31) Foiles, P.G., S.A. Akerkar, L.M. Miglietta and F.L. Chung (1990): Formation of cyclic deoxyguanosine adducts in Chinese hamster ovary cells by acrolein and crotonaldehyde. Carcinogenesis. 11: 2059-2061.
 - 32) Wilson, V.L., P.G. Foiles, F.L. Chung, A.C. Povey, A.A. Frank and C.C. Harris (1991): Detection of acrolein and crotonaldehyde DNA adducts in cultured human cells and canine peripheral blood lymphocytes by ^{32}P -postlabeling and nucleotide chromatography. Carcinogenesis. 12: 1483-1490.
 - 33) Benamira, M. and L.J. Marnett (1992): The lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal is a potent inducer of the SOS response. Mutat. Res. 293: 1-10.
 - 34) Eder, E., S. Scheckenbach, C. Deininger and C. Hoffman (1993): The possible role of α,β -unsaturated carbonyl compounds in mutagenesis and carcinogenesis. Toxicol. Lett. 67: 87-103.
 - 35) Williams, G.M., H. Mori and C.A. McQueen (1989): Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. Mutat. Res. 221: 263-286.
 - 36) Woodruff, R.C., J.M. Mason, R. Valencia and S. Zimmering (1985): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ. Mutag. 7: 677-702.
 - 37) Moutschen-Dahmen, J., M. Moutschen-Dahmen, N. Houbrechts and A. Colizzi (1976): Cytotoxicity and mutagenicity of two aldehydes: crotonaldehyde and butyraldehyde, in the mouse. Bull. Soc. R. Sci. Liège 45: 58-72. (in French).
 - 38) Chung, F.-L., R. Young and S.S. Hecht (1989): Detection of cyclic 1, N^2 -propanodeoxyguanosine adducts in DNA of rats treated with *N*-nitrosopyrrolidine and mice treated with crotonaldehyde. Carcinogenesis. 10: 1291-1297.
 - 39) Eder, E. and Budiawan (2001): Cancer risk assessment for the environmental mutagen and carcinogen crotonaldehyde on the basis of TD_{50} and comparison with 1, N^2 -propanodeoxyguanosine adduct levels. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 10: 883-888.
 - 40) Nath, R.G. and F.-L. Chung (1994): Detection of exocyclic 1, N^2 -propanodeoxyguanosine adducts as common DNA lesions in rodents and humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 91: 7491-7495.

- 41) Nath, R.G., J.E. Ocando and F.-L. Chung (1996): Detection of 1,*N*²-propanodeoxyguanosine adducts as potential endogenous DNA lesions in rodent and human tissues. *Cancer Res.* 56: 452-456.
- 42) Chung, F.-L., H.J. Chen and R.G. Nath (1996): Lipid peroxidation as a potential endogenous source for the formation of exocyclic DNA adducts. *Carcinogenesis.* 17: 2105-2111.
- 43) Chung, F.-L., R.G. Nath, J. Ocando, A. Nishikawa and L. Zhang (2000): Deoxyguanosine adducts of *t*-4-hydroxy-2-nonenal are endogenous DNA lesions in rodents and humans: detection and potential sources. *Cancer Res.* 60: 1507-1511.
- 44) Bittersohl, G. (1975): Epidemiological research on cancer risk by aldol and aliphatic aldehydes. *Environ. Qual. Saf.* 4: 235-238.
- 45) IARC(1995): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.63.
- 46) Eder, E. Budiawan (2001): Cancer risk assessment for the environmental mutagen and carcinogen crotonaldehyde on the basis of TD₅₀ and comparison with 1,*N*²-propanodeoxyguanosine adduct levels. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 10: 883-888.
- 47) Horiuchi, M., K. Umano and T. Shibamoto (1998): Analysis of volatile compounds formed from fish oil heated with cysteine and trimethylamine oxide. *J. Agric. Food Chem.* 46: 5232-5237.
- 48) U.S.EPA (1996): Inside IAQ, EPA's Indoor Air Quality Research Update. EPA/600/N-96-002.

(4) 生態リスクの初期評価

1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

863 : Dawson, G.W., A.L. Jennings, D. Drozdowski, and E. Rider (1977) : The Acute Toxicity of 47 Industrial Chemicals to Fresh and Saltwater Fishes. *J.Hazard.Mater.* 1(4):303-318.

18285 : Pauli, W., and S. Berger (1997) : Toxicological Comparisons of *Tetrahymena* Species, End Points and Growth Media: Supplementary Investigations to the Pilot Ring Test. *Chemosphere* 35(5):1043-1052.

2) 環境省 (2003) : 平成 14 年度 生態影響試験

3) (独)国立環境研究所 (2005) : 平成 16 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書