

[3] クロトンアルデヒド

本物質は、第5次とりまとめにおいて環境リスク初期評価結果が公表されているが、改めて初期評価を行った。

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：1-375

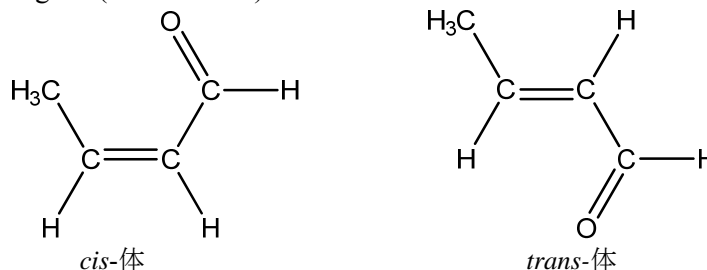
RTECS 番号：GP9499000

分子式：C₄H₆O

分子量：70.09

換算係数：1 ppm = 2.87 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(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	-76.6°C (<i>trans</i> -体) ²⁾ 、-69°C ³⁾ 、-76.5°C ⁴⁾ 、-74°C (<i>trans</i> -体) ⁵⁾ 、-69°C (<i>trans</i> -体、凝固点) ⁵⁾ 、-75°C ⁶⁾
沸点	102.2°C (760 mmHg、 <i>trans</i> -体) ²⁾ 、102.2°C ³⁾ 、104°C (760 mmHg) ⁴⁾ 、104°C (760 mmHg、 <i>trans</i> -体) ⁵⁾ 、104°C ⁶⁾ 、99°C ⁶⁾
密度	0.8516 g/cm ³ (20°C、 <i>trans</i> -体) ²⁾ 、0.85 g/cm ³ ⁶⁾
蒸気圧	36.9 mmHg (=4.92 × 10 ³ Pa) (25°C、 <i>trans</i> -体) ²⁾ 、30.0 mmHg (=4.0 × 10 ³ Pa) (20°C) ⁴⁾ 、 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⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.60 (KOWWIN ⁸⁾ により計算)
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.81 × 10 ⁵ mg/L (20°C) ⁴⁾ 、1.81 × 10 ⁵ mg/1000g (20°C) ⁹⁾ 、1.50 × 10 ⁵ mg/L (20°C、 <i>trans</i> -体) ⁵⁾ 、1.55 × 10 ⁵ mg/L ⁶⁾

(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¹⁰⁾)

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)¹¹⁾

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)¹²⁾

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)¹²⁾

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)¹²⁾

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)¹²⁾

半減期: 6.6 日 (硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁴⁾と仮定して計算)

加水分解性

環境中で加水分解性の基を持たない¹⁵⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF): 3.2 (BCFWIN¹⁶⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc): 1.8 (KOCWIN¹⁷⁾により計算)

(4) 製造輸入量等及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す^{18),19),20)}。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	22	23	24
製造・輸入数量(t) ^{a)}	2,000	X ^{b)}	X ^{b)}

注: a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含んでいない値を示す。

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

クロトンアルデヒド (*trans*-体) としての生産量²¹⁾の推移を表 1.2 に示す。

表 1.2 生産量の推移

平成（年）	9	10	11	12	13	14
生産量（t）	約 8,000	約 16,000	約 16,000	約 16,000	約 16,000	約 16,000
平成（年）	15	16	17	18	19	20
生産量（t）	約 16,000	約 16,000	約 3,000	約 3,000	約 3,000	約 3,000

注：生産量は推定値である。

OECD に報告している本物質の生産量は 1,000～10,000 t 未満である。また化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は、100 t 以上である²²⁾。

本物質は、有機物質の不完全燃焼や熱分解、特にガソリンエンジンやディーゼルエンジンの燃料の燃焼、木材の燃焼、喫煙中に生成される²³⁾。また、本物質は脂質の過酸化過程で内因的に産成される²³⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、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²⁴⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：375）に指定されている。

本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されているほか、生態影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された平成 24 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 24 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	8	474	0	0	0	0	-	-	-	-	482	-	482

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
化学工業	8	474	0	0	0	0					届出	届出外
	(100%)	(100%)									100%	-

本物質の平成 24 年度における環境中への総排出量は約 0.48 t となり、すべて届出排出量であった。届出排出量のうち、0.008 t が大気、約 0.47 t が公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル⁴⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 24 年度に環境中及び公共用水域への排出量が最大であった広島県（公共用水域への排出量 0.47 t）及び大気への排出量が最大であった熊本県（大気への排出量 0.0041 t）とした。予測結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	広島県	熊本県	広島県
大気	0.1	45.4	0.1
水域	99.8	52.7	99.8
土壌	0.0	1.7	0.0
底質	0.1	0.1	0.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値 ^{a)}	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³	0.039	0.081	<0.015	0.23	0.015	7/10	全国	1998	5)
		<1	<1	<1	<1 ^{b)}	1	0/14	全国	1997	6)
		<3	<3	<3	4.2	3	1/18	全国	1995	7)
室内空気 ^{c)}	μg/m ³	— ^{d)}	0.2	— ^{d)}	18	— ^{d)}	- ^{d)} /602	全国	2012~2013	8) ^{e)}
		— ^{d)}	0.5	— ^{d)}	18	— ^{d)}	- ^{d)} /602	全国	2011~2013	8) ^{f)}
食物	μg/g	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/45	全国	1999	9)
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	0.033	0.062	<0.012	0.21	0.012	11/14	全国	2009	10)
公共用水域・海水	μg/L	0.052	0.081	<0.012	0.19	0.012	7/9	全国	2009	10)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									
底質(公共用水域・海水)	μg/g									

注： a) 最大値又は平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) 統一検出下限値未満の値として 0.7 μg/m³ が得られている。

c) 過去のデータではあるが室内空気において最大 112.5 μg/m³(2003)がある¹¹⁾。

d) 報告されていない。

e) 夏季調査結果（原著のデータを転記）

f) 冬季調査結果（原著のデータを転記）

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

室内空気及び公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.4）。化学物質の人による一日曝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 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平	大気		
	一般環境大気	過去のデータではあるが 0.039 μg/m ³ 程度(1998)	過去のデータではあるが 0.012 μg/kg/day 程度
	室内空気	0.5μg/m ³ (2011~2013) (算術平均値)	0.15μg/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

	媒体	濃度	一日曝露量
均	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	0.033 µg/L 程度(2009)	0.0013 µg/kg/day 程度
	食物	過去のデータではあるが 0.1 µg/g 未満程度(1999)	4 µg/kg/day 未満程度
	土壌	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	過去のデータではあるが 0.23 µg/m ³ 程度(1998)	過去のデータではあるが 0.069 µg/kg/day 程度
	室内空気	18 µg/m ³ (2011~2013)	5.4 µg/kg/day
	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	0.21 µg/L 程度(2009)	0.0084 µg/kg/day 程度
食物	過去のデータではあるが 0.1 µg/g 未満程度(1999)	4 µg/kg/day 未満程度	
土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	

人の一日曝露量の集計結果を表 2.5 に示す。

吸入曝露の予測最大曝露濃度は、一般環境大気については設定できるデータは得られず、室内空気では 18 µg/m³ となった。なお、過去のデータではあるが一般環境大気では 0.23 µg/m³ 程度となった。一方、化管法に基づく平成 24 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル¹³⁾ を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.00095 µg/m³ となった。

経口曝露の予測最大曝露量は、公共用水域・淡水のデータから算定すると 0.0084 µg/kg/day 程度であった。なお、公共用水域・淡水と過去のデータではあるが食物のデータから算定した予測最大曝露量は 4 µg/kg/day 未満程度となり、この値を上回る食物からの経口曝露量の報告¹²⁾ もある。本物質は生体内で生成され、また、多くの食品で酵素的または非生物学的（自動酸化、熱処理）変性により生じる¹²⁾。

一方、化管法に基づく平成 24 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース¹⁴⁾ の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.03 µg/L となった。推定した河川中濃度を用いて経口曝露量を算出すると 0.0012 µg/kg/day となった。

表 2.5 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	(過去のデータではあるが 0.012)	(過去のデータではあるが 0.069)
	室内空気	0.15 (算術平均値)	5.4
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	0.0013	0.0084
食物		(過去のデータではあるが 4)	(過去のデータではあるが 4)
土壌			

媒体		平均曝露量 (μg/kg/day)	予測最大曝露量 (μg/kg/day)
経口曝露量合計		0.0013	0.0084
	参考値 1	0.0013+ <u>4</u>	0.0084+ <u>4</u>
総曝露量		0.0013	0.0084
	参考値 1	0.0133+ <u>4</u>	0.0774+ <u>4</u>

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

2) () 内の数字は、経口曝露量合計の算出に用いていない。

3) 総曝露量は、吸入曝露として一般環境大気を用いて算定したものである。

4) 参考値 1 は、過去のデータを用いた場合を示す。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（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曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 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では 0.21 μg/L 程度、同海水域では 0.19 μg/L 程度となった。

化管法に基づく平成 24 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース¹⁴⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.03 μg/L となった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.033 μg/L 程度 (2009)	0.21 μg/L 程度 (2009)
海 水	0.052 μg/L 程度 (2009)	0.19 μg/L 程度 (2009)

注：1) () 内の数値は測定年度を示す。

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、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³⁻⁷⁾、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

表 3.1 急性毒性¹²⁾

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：（ ）内の時間は曝露時間を示す

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、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 をラットで 2.5 mg/kg/day（曝露状況で補正：1.8 mg/kg/day）、マウスで 20 mg/kg/day（曝露状況で補正：14 mg/kg/day）とする。

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、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 を 0.6 mmol/L（2 mg/kg/day）とする。

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 で 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 を 3 ppm (8.6 mg/m³)。曝露状況で補正 : 1.5 mg/m³) とする。

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 で 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 を 3 ppm (8.6 mg/m³)。曝露状況で補正 : 1.5 mg/m³) とする。

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 で 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、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 を 3 ppm (8.6 mg/m³)。曝露状況で補正 : 1.5 mg/m³) とする。

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、曝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への影響を 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 L/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 分間曝露させたところ、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曝露したところ、45～50 ppm の数秒間の曝露では強く、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国立労働安全衛生研究所（NIOSH）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²⁶⁻²⁹⁾、仔ウシ胸腺³⁰⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)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曝露も原因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、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 で 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 群で各 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。

経口曝露については、中・長期毒性ウ) のラットの試験から得られた LOAEL 2 mg/kg/day (変異肝細胞巣) 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と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、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) を曝露状況で補正して 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と判断し、これを無毒性量等に設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	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	0.0013 µg/kg/day 程度	0.0084 µg/kg/day 程度			2,400

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.0013 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.0084 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.2 mg/kg/day と予測最大曝露量から、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 2,400 となる。また、化管法に基づく平成 24 年度の公共用水域・淡水への届出排出量をもとに推定した高排出事業所の排出先河川中濃度から算出した最大曝露量は 0.0012 µg/kg/day であり、それから参考として MOE を算出すると 17,000 となる。

一方、食物のデータとして過去に報告 (2000 年) のあった最大値から算定した経口摂取量 4 µg/kg/day 未満程度から、参考として MOE を算出すると 5 超となるが、この値を上回る食物からの経口摂取量も過去に報告されており、その値を用いると MOE は 5 を下回る。

従って、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要があると考えられる。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

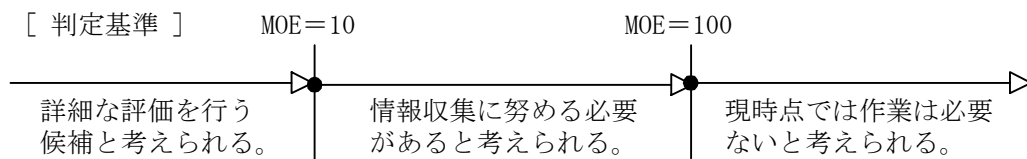
曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	0.15 mg/m ³	ラット	—
	室内空気	0.5 µg/m ³	18 µg/m ³			1

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、曝露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。なお、過去のデータとして報告 (1998 年) のあった最大値 0.23 µg/m³ 程度から、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

算出した MOE は 65 となる。また、化管法に基づく平成 24 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値は $0.00095 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、参考としてこれから算出した MOE は 16,000 となるが、本物質は燃焼等で生成することから、化管法に基づく届出排出量を用いて推定した大気中濃度では、リスクを過小評価している可能性があると考えられる。

一方、室内空気中の濃度についてみると、平均曝露濃度は $0.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、予測最大曝露濃度は $18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、予測最大曝露濃度から求めた MOE は 1 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性があり、室内空気については詳細な評価を行う候補と考えられる。



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/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [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)* ¹
	○		597	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	A	B	1)-151657
	○		939	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	A	A	3)* ¹
甲殻類		○	20	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)-1
	○		995	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)-1
魚類		○	24.7	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	NOEC GRO	41	A	A	2)-2
	○		72	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)-1
	○		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	○		6,170	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ POP	40 時間	D	C	1)-112789

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、

IGC₅₀ (Median Inhibitory Growth Concentration) : 半数増殖阻害濃度、

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、

POP (Population Change) : 個体群の変化 (増殖)、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 文献 2)-1 における 0-48 時間の結果に基づき、上位 2 濃度区を除き、実測濃度 (幾何平均値) を用いて、速度法による 0-72

時間の毒性値の再計算結果を掲載

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

Eastman Kodak Co.¹⁾⁻¹⁵¹⁶⁵⁷ は、米国 40CFR 797.1050 に準拠して、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を実施した。試験には密閉容器が使用され、米国 EPA の試験方法 (EPA-600/9-78-018, 1978) に従った培地が用いられた。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.1、0.625、1.25、2.5、5、10 mg/L (公比 2) であった。被験物質の実測濃度は、試験開始時において <0.002 (対照区)、0.1、0.6、1.2、2.7、5.2、10.6 mg/L、72 時間後には <0.002 (対照区)、<0.010、<0.062、0.09、0.7、2.3、5.8 mg/L であった。72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 597 µg/L であった。

また、環境省²⁾⁻¹ は OECD テストガイドライン No. 201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。試験には密閉容器が用いられ、設定試験濃度は 0 (対照区)、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、試験開始時及び 72 時間後において、それぞれ設定濃度の 119~125%及び 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 時間無影響濃度 (NOEC) は 42 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類

環境省²⁾⁻¹ 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* の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 時間後換水) で行われた。設定試験濃度は 0 (対照区)、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 30.5 mg/L、CaCO₃ 換算) 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⁾⁻¹ 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 (対照区)、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 30.5mg/L、CaCO₃ 換算) 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 (時間加重平均値) が用いられた。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は 20 µg/L であった。

3) 魚類

環境省²⁾⁻¹ 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。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 30.5mg/L、CaCO₃ 換算）が使用された。設定試験濃度区は 0（対照区）、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。

また、環境省²⁾²⁾は OECD テストガイドライン No. 210 (1992) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の胚を用いて、初期生活段階毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は流水式（約 38 倍容量換水/日、水面はテフロンシートで被覆）で行われ、設定試験濃度は、0（対照区）、0.0015、0.0040、0.011、0.028、0.075 mg/L（公比 2.7）であった。試験用水には、硬度 57 mg/L（CaCO₃ 換算）の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験中を通して設定濃度の 81～100%であった。毒性値の算出には実測濃度（0、7、14、21、28、35、41 日目の算術平均値）が用いられた。成長阻害（体重及び体長）に関する 41 日間無影響濃度（NOEC）は、24.7 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、上記本文で示した最小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>	72 時間 EC ₅₀ （生長阻害）	597 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ （遊泳阻害）	995 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	72 µg/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>	72 時間 NOEC（生長阻害）	42 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC（繁殖阻害）	20 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	41 日間 NOEC（成長阻害）	24.7 µg/L

アセスメント係数：10 [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（甲殻類の 20 µg/L）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 2 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、魚類の急性毒性値から得られた 0.72 µg/L を採用する。

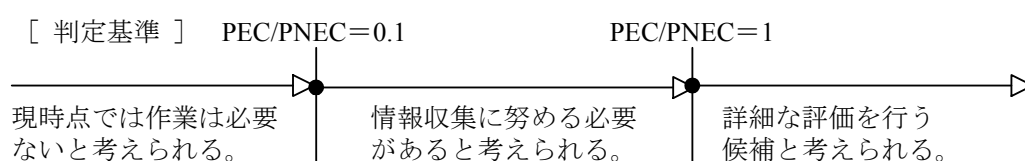
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	0.033 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2009)	0.21 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2009)	0.72 $\mu\text{g/L}$	0.3
公共用水域・海水	0.052 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2009)	0.19 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2009)		

注：1) 水質中濃度の () 内の数値は測定年度を示す

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では 0.033 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域では 0.052 $\mu\text{g/L}$ 程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域では 0.21 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域では 0.19 $\mu\text{g/L}$ 程度であった。

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 0.3 となるため、情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、発生源に関する情報の収集に努めた上で環境中濃度を測定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) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry.
- 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. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, 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.1.68.
- 9) William F. Baxter Jr. (1979) : Crotonaldehyde, In: Kirk-othmer Encyclopedia of Chemical Technology 3rd ed. Vol. 7: 207-218.
- 10) 通産省公報 (1987.12.28) .
- 11) クロトンアルデヒド(被験物質番号 K-538)の微生物による分解度試験報告書.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™v.4.0.
- 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) 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.
- 15) 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/>, 2014.8.12 現在)].
- 16) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWIN™ v.3.01.
- 17) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 18) 経済産業省 (2012) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (22 年度実績) について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseki-matome-ver2.html, 2012.3.30 現在).
- 19) 経済産業省(2013) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (23 年度実績) について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23jisseki-matome.html, 2013.3.25 現在).

- 20) 経済産業省(2014) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (24 年度実績) について,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H24jisseki-matome.html, 2014.3.7 現在).
- 21) 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; 化学工業日報社(2006) : 14906 の化学商品; 化学工業日報社(2007) : 15107 の化学商品; 化学工業日報社(2008) : 15308 の化学商品; 化学工業日報社(2009) : 15509 の化学商品; 化学工業日報社(2010) : 15710 の化学商品.
- 22) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回)(2008) : 参考資料 2 追加候補物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 23) World Health Organization (2008) : Concise International Chemical Assessment Document 74. 2-BUTENAL.
- 24) 化学工業日報社(2014) : 16514 の化学商品.

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2014) : 平成 24 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2014) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, (<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2012a/2012a3-1.csv>, 2014.3.26 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2014) : 平成 24 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細.
(<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH24/syosai.html>, 2014.3.26 現在).
- 4) (独)国立環境研究所 (2015):平成 26 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 内山茂久, 稲葉洋平, 樺田尚樹 (2014) : 室内空气中に存在するガス状化学物質の全国実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 (健康安全・危機管理対策総合研究事業) シックハウス症候群の発生予防・症状軽減のための室内環境の実態調査と改善対策に関する研究. (平成 23 年度～平成 25 年度 総合研究報告書) . 26-40.
- 9) (財)日本食品分析センター (2000): 平成 11 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書.
- 10) 環境省環境保健部環境安全課 (2010) : 平成 21 年度化学物質環境実態調査.

- 11) 岸玲子, 西條泰明 (2006) : シックハウス症候群に関する全国実態調査研究—6 地域の住宅環境測定結果のまとめ. 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 (健康科学総合研究事業) 総括・分担研究報告書 全国規模の疫学研究によるシックハウス症候群の実態と原因の解明. 16-94.
- 12) World Health Organization (2008) : Concise International Chemical Assessment Document 74. 2-BUTENAL.
- 13) 経済産業省 (2012) : 経済産業省—低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry — Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.02.
- 14) 鈴木規之ら (2003) : 環境動態モデル用河道構造データベース. 国立環境研究所研究報告 第 179 号 R-179 (CD)-2003.

(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 AI, Dicker E. (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, Chasseaud LF. (1967): Enzyme-catalysed conjugations of glutathione with unsaturated compounds. *Biochem J.* 104: 95-102.
- 4) Maniara WM, Santiago A, Jowa L, Witz G. (1990): The detection of glutathione-aldehyde adducts in red blood cells incubated with acrolein and crotonaldehyde. *FASEB J.* 4: A749.
- 5) Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. (1991): Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radicals Biol Med.* 11: 81-128.
- 6) Stenberg G, Ridderström M, Engström Å, Pemble SE, Mannervik B. (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, Nishikawa A, Chung FL. (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 JM, Barnsley EA. (1971): The metabolism of crotyl phosphate, crotyl alcohol and crotonaldehyde. *Xenobiotica.* 1: 55-67.
- 9) Cooper KO, Witz G, Witmer CM. (1992): The effects of α , β -unsaturated aldehydes on hepatic thiols and thiol-containing enzymes. *Fundam Appl Toxicol.* 19: 343-349.
- 10) US EPA (2002): Health Assessment of 1,3-Butadiene.
- 11) Wang MY, Chung FL, Hecht SS. (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 GW, Rudroin M, French JE, Parker GA. (1987): Thirteen week subchronic toxicity study of crotonaldehyde (CA) in F344 rats and B6C3F₁ mice. Toxicologist. 7: 209.
- 16) Chung FL, Tanaka T, Hecht SS. (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, Moutschen-Dahmen M, Degraeve N, Houbrechts N, Colizzi A. (1975): Genetical hazards of aldehydes from mouse experiments. Mutat Res. 29: 205.
- 19) Auerbach C, Moutschen-Dahmen M, Moutschen J. (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 VM, Pattle RE. (1957): Effect of possible smog irritants on human subjects. JAMA. 165: 1908-1957.
- 22) Rinehart WE. (1967): The effect on rats of single exposures to crotonaldehyde vapor. Am Ind Hyg Assoc J. 28: 561-566.
- 23) Coenraads PJ, Bleumink E, Nater JP. (1975): Susceptibility to primary irritants. Age dependence and relation to contact allergic reactions. Contact Derm. 1: 377-381.
- 24) Shmunis E, Kempton RJ. (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, Eder E, Deininger C, Henschler D. (1989): Crotonaldehyde is mutagenic in *Salmonella typhimurium* TA 100. Environ Mol Mutag. 14: 146-148.
- 27) Lijinsky W, Andrews AW. (1980): Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. Teratog Carcinog Mutag. 1: 259-267.
- 28) Eder E, Deininger C, Neudecker T, Deininger D. (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 LJ, Hurd HK, Hollstein MC, Levin DE, Esterbauer H, Ames BN. (1985): Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA 104. Mutat Res. 148: 25-34.
- 30) Chung FL, Young R, Hecht SS. (1984): Formation of cyclic 1,N²-propanodeoxyguanosine adducts in DNA upon reaction with acrolein or crotonaldehyde. Cancer Res. 44: 990-995.

- 31) Foiles PG, Akerkar SA, Miglietta LM, Chung FL. (1990): Formation of cyclic deoxyguanosine adducts in Chinese hamster ovary cells by acrolein and crotonaldehyde. *Carcinogenesis*. 11: 2059-2061.
- 32) Wilson VL, Foiles PG, Chung FL, Povey AC, Frank AA, Harris CC. (1991): Detection of acrolein and crotonaldehyde DNA adducts in cultured human cells and canine peripheral blood lymphocytes by ³²P-postlabeling and nucleotide chromatography. *Carcinogenesis*. 12: 1483-1490.
- 33) Benamira M, Marnett LJ. (1992): The lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal is a potent inducer of the SOS response. *Mutat Res*. 293: 1-10.
- 34) Eder E, Scheckenbach S, Deininger C, Hoffman C. (1993): The possible role of α,β -unsaturated carbonyl compounds in mutagenesis and carcinogenesis. *Toxicol Lett*. 67: 87-103.
- 35) Williams GM, Mori H, McQueen CA. (1989): Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat Res*. 221: 263-286.
- 36) Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. (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, Moutschen-Dahmen M, Houbrechts N, Colizzi A. (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 FL, Young R, Hecht SS. (1989): Detection of cyclic 1,N²-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 TD₅₀ and comparison with 1,N²-propanodeoxyguanosine adduct levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 10: 883-888.
- 40) Nath RG, Chung FL. (1994): Detection of exocyclic 1,N²-propanodeoxyguanosine adducts as common DNA lesions in rodents and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 91: 7491-7495.
- 41) Nath RG, Ocando JE, Chung FL. (1996): Detection of 1,N²-propanodeoxyguanosine adducts as potential endogenous DNA lesions in rodent and human tissues. *Cancer Res*. 56: 452-456.
- 42) Chung FL, Chen HJ, Nath RG. (1996): Lipid peroxidation as a potential endogenous source for the formation of exocyclic DNA adducts. *Carcinogenesis*. 17: 2105-2111.
- 43) Chung FL, Nath RG, Ocando J, Nishikawa A, Zhang L. (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. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

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.

112789 : Yarbrough, J.W., and T.W. Schultz (2007): Abiotic Sulfhydryl Reactivity: A Predictor of Aquatic Toxicity for Carbonyl-Containing Alpha, beta -Unsaturated Compounds. Chem. Res. Toxicol.20(3): 558-562.

151657 : Eastman Kodak Co. (1990): Letter Submitting Three Acute Aquatic Studies and One Ready Biodegradability Study as Required by the Testing Consent Order. EPA/OTS Doc. #40-9012050: 392 p..

2) 1. 環境省 (2003) : 平成 14 年度 生態影響試験

2. 環境省 (2007) : 平成 18 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