平成 23 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：クロトンアルデヒド

CAS No.：123-73-9

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 24 年 3 月

要　約

クロトンアルデヒドの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で>50～300 mg/kg（GHS 区分 3）、ウサギ経皮で約 300 mg/kg（GHS 区分 3）、ラット吸入（蒸気）で 88 ppm/4H（= 0.26 mg/L/4H、GHS 区分 1）であった。経口および経皮による急性毒性値は劇物に、吸入経路では毒物に該当する。また、クロトンアルデヒドは皮膚および眼刺激性物質であるが、劇物指定される GHS 区分 1（不可逆的な重篤な損傷）とする明確な知見は認められなかった。以上より、クロトンアルデヒドは毒物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類（国連危険物輸送および EU CLP）とも整合している。

1.　目的

本報告書の目的は、クロトンアルデヒドについて、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベースあるいは成書を対象に行った。情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。

情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 30 の情報源を調査した。なお、以下の情報源は、各項との重複を避けるため、一方にしか記載していない。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- Chemical Database（CD）：アクロン大学化学部が提供する物性を含む MSDS 様情報 [http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/]
- International Chemical Safety Cards (ICSC)：IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性，毒性を含む総合簡易情報［日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home］

- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (NFPA, 13th ed., 2002) : NFPA（米国防火協会）による防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 85th, 2004) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典
- ChemID : US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、物理化学的情報および急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]
- GESTIS : ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/stoffdb/index.jsp]

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) : US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp、RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB) : NLM TOXNET の有害物質データベース[http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社からも有料で提供[RightAnswer、 http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) : ECB（欧州化学品庁）の化学物質データベース[http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001) : Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）: OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004) : Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

さらに、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質か否かについて以下により確認し、評価物質の場合には利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC) : IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) : IPCS による EHC

の簡略版となる化学物質等の総合評価文書
[http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]

- EU Risk Assessment Report (EURAR) : EU による化学物質のリスク評価書 [http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Screening Information Data Set (SIDS) : OECD の化学物質初期評価報告書 [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html]
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR) : US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2001) : ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK) : ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍 [http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む） [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google Scholar (Google-S)：Google 社による文献検索サイト [http://scholar.google.com/]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]

2.3. 規制分類等に関する情報収集

- ESIS (European chemical Substances Information System)：ECB の化学物質情報提供システム（EU CLP[分類・表示・包装]分類等）[http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、16th ed., 2009; 17th ed., 2011)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev16/16files_e.htm] [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev17/17files_e.html]

3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質の安全性に関する国際的評価文書として

ACGIH が認められた。また、別途、US EPA の Acute Exposure Guideline Level（AEGL、急性曝露ガイドライン濃度）文書が認められた。本報告書には各資料をそれぞれ添付した。

なお、クロトンアルデヒドは、trans 体（CAS 番号 123-73-9）および cis 体と trans 体の混合物（CAS 番号 4170-30-3）が知られている。通常、クロトンアルデヒドは trans 体>95%、cis 体<5%の混合物として存在することから、cis-, trans-体混合物としての知見も収集した。混合体による情報提示は Merck、Patty、ACGIH であり、AEGL は trans 体および混合体の統合的情報提示であった。

情報源	収載	情報源	収載
・ CD（資料 1）	：あり	・ ATSDR	：なし
・ ICSC	：なし	・ CICAD	：なし
・ NFPA	：なし	・ EURAR	：なし
・ CRC（資料 2）	：あり	・ SIDS	：なし
・ Merck（資料 3）*	：あり	・ EHC	：なし
・ ChemID（資料 4）	：あり	・ ACGIH（資料 10）	：あり
・ GESTIS（資料 5）	：あり	・ JECDB（資料 11）**	：あり
・ RTECS（資料 6）	：あり	・ AEGL（資料 12）*	：あり
・ HSDB（資料 7）	：あり	・ TDG（資料 13）	：あり
・ IUCLID	：なし	・ ESIS（資料 14）	：あり
・ SAX（資料 8）	：あり		
・ Patty（資料 9）*	：あり		

*: cis-, trans-体混合物（CAS 番号 4170-30-3）

**: 草案

3.1. 物理化学的特性（資料 2-5, 7, 11）

3.1.1. 物質名

和名：クロトンアルデヒド、(E)-クロトンアルデヒド、2-ブテナール、
β-メチルアクロレイン

英名：Crotonaldehyde, (E)-Crotonaldehyde, 2-Butenal, Crotonic aldehyde,
β-methylacrolein

3.1.2. 物質登録番号

CAS：123-73-9

RTECS：GP9625000

UN TDG：1143

EC (Annex I Index)：204-647-1 (605-009-00-9)

3.1.3. 物性

分子式：C_4H_6O / ($CH_3CH=CHCHO$)

分子量：70.1

構造式：図 1

外観：特有の刺激臭のある無色の液体

密度：0.85 g/cm^3 (20℃)

沸点：104℃

融点：－76℃

引火点：8℃(c.c.) [高引火性液体]

蒸気圧：3.20 kPa (20℃)

相対蒸気密度（空気＝1）：2.41

水への溶解性：18.1 g/100 mL（20℃）

オクタノール/水 分配係数 (Log P)：0.6

その他への溶解性：エタノール、エーテル、アセトンに可溶

安定性・反応性：酸・塩基と接触すると重合化、酸化剤と反応すると危険

換算係数：1 mL/m^3 (1 ppm) = 2.91 mg/m^3 (2.91 μg/L) [1 気圧 20℃]

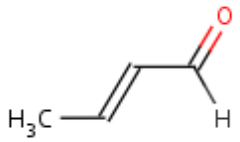

図 1

3.1.4. 用途

ブタノール、クロトン酸、ソルビン酸などの各種化学薬品および医薬品の原料。樹脂およびポリビニルアセタールの製造、ポリ塩化ビニルの溶媒。ゴム酸化防止剤。殺虫剤、肥料、香料の製造。

3.2. 急性毒性に関する情報（資料 4-12）

ChemID（資料 4)、GESTIS（資料 5)、RTECS（資料 6)、HSDB（資料 7)、SAX（資料 8)、Patty（資料 9)、ACGIH（資料 10)、JECDB（資料 11）及び AEGL（資料 12）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
マウス	経口	240 mg/kg	1
ウサギ	経皮	380 mg/kg	2
ラット	吸入	4000 mg/m³/0.5H ⇒ 486 ppm/4H (=1.41 mg/L/4H)*	4
マウス	吸入	1510 mg/m³/2H⇒367 ppm/4H (=1.07 mg/L/4H)**	3

*: クロトンアルデヒドの蒸気圧が 3.20 kPa (20℃) であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 3.2 kPa /101 kPa = 31683 ppm となり、試験濃度の 4000 mg/m³（1375 ppm）は気相に近い蒸気曝露と推察される。また、蒸気の場合の 0.5 時間曝露値 1375 ppm/0.5H は、4 時間曝露では 1375 x √0.5/√4 =486 ppm/4H（=1.41 mg/L/4H）と換算される。

**: クロトンアルデヒドの飽和蒸気濃度は 31683 ppm であることから、試験濃度の 1510 mg/m³（519 ppm）は気相に近い蒸気曝露と推察される。また、蒸気の場合の 2 時間曝露値 519 ppm/2H は、4 時間曝露では 519 x √2/√4 = 367 ppm/4H（= 1.07 mg/L/4H）と換算される。

3.2.2. GESTIS（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	206 mg/kg, 300 mg/kg	5
マウス	経口	98 mg/kg, 104 mg/kg	5
ウサギ	経皮	128～324 mg/kg	5
ラット	吸入	200～290 mg/m³/4H ⇒ 68.7～99.7 ppm/4H*	5
マウス	吸入	580～1510 mg/m³/2H ⇒ 140～367 ppm/4H**	5

*: クロトンアルデヒドの飽和蒸気濃度は 31683 ppm であることから、試験濃度の 290 mg/m³（99.7 ppm）は気相に近い蒸気曝露と推察される。

**: クロトンアルデヒドの飽和蒸気濃度は 31683 ppm であることから、試験濃度の 580～1510 mg/m³（199～519 ppm）は気相に近い蒸気曝露と推察される。また、蒸気の場合の 2 時間曝露値 199～519 ppm/2H は、4 時間曝露では 199～519 x √2/√4 =140～367 ppm/4H (=0.41～1.07 mg/L/4H) と換算される。

3.2.3. RTECS（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
マウス	経口	240 mg/kg	1
ウサギ	経皮	380 mg/kg	2
ラット	吸入	4000 mg/m³/30 months* ⇒ 486 ppm/4H (=1.41	4

		mg/L/4H)	
マウス	吸入	1510 mg/m^3/2H⇒367 ppm/4H (=1.07 mg/L/4H)**	3

*: 30 months と記載されているが、30 min の誤記と推察される。3.2.1 項欄外参照。

**: 3.2.1 項欄外参照。

3.2.4. HSDB（資料 7）

急性毒性に関する情報は認められなかった。

3.2.5. SAX（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
マウス	経口	240 mg/kg	1
ウサギ	経皮	380 mg/kg	2
ラット	吸入	4000 mg/m^3/0.5H⇒486 ppm/4H (=1.41 mg/L/4H)*	4

*: 3.2.1 項欄外参照。

3.2.6. Patty（資料 9）

急性毒性情報はクロトンアルデヒドあるいは CAS 4170-30-3 として記載されていた。

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	吸入	1400 ppm/0.5H ⇒495 ppm/4H (=1.44 mg/L/4H)*	未記載
ラット	吸入	1500 ppm（曝露時間未記載）	4
ラット	吸入	600 ppm（曝露時間未記載）	6

*:クロトンアルデヒドの飽和蒸気濃度は 31683 ppm であることから、試験濃度の 1400 ppm は気相に近い蒸気曝露と推察される。また、蒸気の場合の 0.5 時間曝露値 1400 ppm/0.5H は、4 時間曝露では 1400 x √0.5/√4 =495 ppm/4H（=1.44 mg/L/4H）と換算される。

3.2.7. ACGIH（資料 10）

クロトンアルデヒド（CAS 4170-30-3）として記載されていた。

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	吸入	1500 ppm/0.5H ⇒530 ppm/4H (=1.54 mg/L/4H)*	4
ラット	吸入	600 ppm/0.5H ⇒212 ppm/4H (=0.62 mg/L/4H)*	6

*: クロトンアルデヒドの飽和蒸気濃度は 31683 ppm であることから、試験濃度の 600 あるいは 1500 ppm は気相に近い蒸気曝露と推察される。また、蒸気の場合の 0.5 時間曝露値 600 (or 1500) ppm/0.5H は、4 時間曝露では 600 (or 1500) x √0.5/√4 =212 (or 530) ppm/4H（=0.62 (or 1.54) mg/L/4H）と換算される。

3.2.8. JECDB（資料 11）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	>50～≤300 mg/kg*	7**

*: OECD ガイドラインに従った GLP 試験。被験物質として 1 群 3 例の雌ラットに 50 および 300 mg/kg を単回経口投与したところ、300mg/kg 群で 2 例が死亡した。

**: 本資料 11 と同義

3.2.9. AEGL（資料 12）

CAS 123-73-9 あるいは CAS 4170-30-3 のいずれの知見か不明である。

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	吸入	1400 ppm/0.5H⇒495 ppm/4H (=1.44 mg/L/4H)*	4
ラット	吸入	88 ppm/4H** (=0.26 mg/L/4H)	6
ラット	吸入	70 ppm/4H (=0.2 mg/L/4H)	8
マウス	吸入	530 ppm/2H⇒375 ppm/4H (=1.41 mg/L/4H)***	3
マウス	吸入	200 ppm/2H⇒141 ppm/4H (=0.41 mg/L/4H)***	8

*: 3.2.6 項欄外参照。

**: AEGL では、文献 6 からの引用による他の曝露時間による知見も収載している。すなわち、15 分間、30 分間および 1 時間の LC_{50} 値は、それぞれ 809 ppm/0.25H (202 ppm/4H 換算)、593 ppm (210 ppm/4H)、391 ppm (196 ppm/4H)であった。

***: 蒸気の場合の 2 時間曝露値 530 (or 200) ppm/2H は、4 時間曝露では 530 (or 200) x $\sqrt{2}/\sqrt{4}$ =375 (or 141) ppm/4H（=1.09 (or 0.41) mg/L/4H）と換算される。

3.2.12. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 123-73-9 & Acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する適切な情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報（資料 5, 6）

3.3.1. GESTIS（資料 5）

粘膜と皮膚に刺激性を示す。クロトンアルデヒドはウサギ眼に重篤な損傷を示す。ヒトにおいて作業中に 45ppm の蒸気に 30 分間暴露されると結膜に刺激性を示した。また、植物油中にわずか 0.12%しか含まれていない場合も 24 時間接触によりヒト皮膚に刺激性を示した（文献 5)。ウサギ皮膚への 500 mg 開放塗布によりわずかに刺激性を示した（資料 6)。

3.3.2. RTECS（資料 6）

ウサギ皮膚を用いたオープンドレイズ試験において 500 mg の適用により、弱い刺激性を示した(文献 3)。

3.3.3. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 123-73-9 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する適切な情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報（資料 13, 14）

国連危険物分類（資料 13）：1143 (Crotonaldehyde or Crotonaldehyde, Stabilized), Class 6.1 (毒物), Packing group I (容器等級 I), Subsidiary risk 3（副次的危険性、引火性液体)

EU CLP/GHS 分類（資料 14）：F; R11(Highly flammable=GHS Flam. Liq. 2), Muta. Cat. 3; R68 (Possible risk of irreversible effects=GHS Muta.Cat. 2), T+; R26 (Very toxic by inhalation = GHS Acute Tox. Cat.2), T; R24/25 (Toxic in contact with skin and if swallowed = GHS Acute Tox Cat.3), Xn; R48/22 (Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure if swallowed = GHS STOT RE 2), Xi; R37/38-41(Irritating to respiratory system and skin = GHS STOT SE 3, GHS Skin Irrit Cat 2, Risk of serious damage to eye = GHS Eye Dam Cat 1)

4. 代謝および毒性機序

アルデヒド類は有機酸へ容易に酸化され、脂肪酸の酸化経路およびクレブス回路の基質となる。アルデヒド類の酸化は脳、赤血球、肝臓、腎臓、心臓および胎盤などに存在するアルデヒド脱水素酵素により触媒される（資料 7)。

アルデヒド類の解毒作用は主に酸化による有機酸の生成と特にグルタチオンのスルフヒドリル基との反応による不活化の 2 つの経路により進行する。グルタチオンの枯渇や、アンタビュース等の薬剤によりアルデヒド脱水素酵素が阻害されると、アルデヒドの急性、慢性毒性が生じる（資料 7)。

5. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物におけ

る知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a)	経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
		劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b)	経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
		劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C)	吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
		劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
	吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
		劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
	吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
		劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物:ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵・ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性 （不可逆的損傷）	刺激性 （可逆的損傷）	軽度刺激性 （可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷 （不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

以下に、得られたクロトンアルデヒドの毒性評価における主要動物の急性毒性情報をまとめる：

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源(資料番号)	文献
ラット	経口	>50～≤300 mg/kg	JECDB(11)	7*
ラット	経口	206 mg/kg, 300 mg/kg	GESTIS(5)	5
マウス	経口	240 mg/kg	ChemID(4), RTECS(6), SAX(8)	1
マウス	経口	98 mg/kg, 104 mg/kg	GESTS (5)	5
ウサギ	経皮	380 mg/kg	ChemID(4), RTECS(6), SAX(8)	2
ウサギ	経皮	128～324 mg/kg	GESTIS(5)	5
ラット	吸入	4000 mg/m^3/0.5H, 1400 ppm/0.5H, 1500 ppm/0.5H (⇒ 486, 495, 530 ppm/4H)	ChemID(4), RTECS(6), SAX(8), Patty(9), ACGIH(10), AEGL(12)	4
ラット	吸入	200～290 mg/m^3/4H (⇒ 68.7～99.7 ppm/4H)	GESTIS(5)	5
ラット	吸入	600 ppm/0.5H (⇒ 212 ppm/4H = 0.62 mg/L/4H)	ACGIH(10), AEGL(12)	6
ラット	吸入	88 ppm/4H (=0.26 mg/L/4H)	AEGL(12)	6
ラット	吸入	70 ppm/4H (=0.2 mg/L/4H)	AEGL(12)	8
マウス	吸入	1510 mg/m^3/2H (⇒ 367 ppm/4H), 530 ppm/2H (⇒ 375 ppm/4H)	ChemID(4), RTECS(6), AEGL(12)	3

マウス	吸入	580～1510 mg/m^3/2H (⇒ 140～367 ppm/4H)	GESTIS(5)	5
マウス	吸入	200 ppm/2H⇒141 ppm/4H (=0.41 mg/L/4H)	AEGL(12)	8

*: 資料 11 と同義

経口投与

JECDB によるラット LD_{50} 値>50～300 mg/kg（文献 7 = 資料 11）は、最終報告書草案ではあるが、OECD-TG 423 にしたがった GLP 試験であり、また単一数値ではなく LD_{50} 値の区間提示であるものの信頼性は高い。加えて、本区間値は、他のラットあるいはマウスの報告値を内包するものであり妥当と考えられる。なお、入手可能であった文献 1 によるマウス LD_{50} 値は、文献中では表中の「マウスに対して 6 mg」の表示によるものであり、マウス体重を 25 g として換算したものと思われる。

以上より、クロトンアルデヒドのラット経口投与による LD_{50} 値は>50～300 mg/kg で、これは GHS 区分 3 に該当し、劇物に相当する。

経皮投与

ChemID、RTECS および SAX で引用されているウサギ LD_{50} 値の 380 mg/kg（文献 2）は企業報告書であり、原著確認できず、妥当性・信頼性の評価ができない。また、GESTIS で引用されているウサギ LD_{50} 値の 128～324 mg/kg（文献 5）は二次文献の BUA レポートであり、これも原著確認できず、妥当性・信頼性の評価ができない。

以上より、原著が入手できないためデータの評価はできなかったが、2 つの知見に共通したクロトンアルデヒドのウサギ経皮投与による LD_{50} 値は約 300 mg/kg で、これは GHS 区分 3（200～1000 mg/kg）に該当し、劇物に相当する。

吸入投与

ChemID、RTECS、SAX、AEGL など 6 つの情報源で引用しているラット LC_{50} 値の 4000 mg/m^3/0.5H あるいは 1400～1500 ppm/0.5H（⇒ 約 500 ppm/4H、文献 4）は、原著によると、計 48 例のラットを用い、0.1～7 mg/L の範囲で曝露させ 3 週間観察した結果、プロビット法による LC_{50} 値は 4 mg/L であったことによる。これ以上の情報は記載されておらず、1950 年という古い知見ではあるが、妥当な知見と判断される。

ACGIH あるいは AEGL で引用されているラット LC_{50} 値の 600 ppm/0.5H (⇒ 212 ppm/4H = 0.62 mg/L/4H)あるいは 88 ppm/4H (=0.26 mg/L/4H)は、ともに文献 6 からの引用である。文献 6 では、5～12 例のラットを用い、狭範囲における 5～8 濃度段階のクロトンアルデヒド蒸気を、5、10、15、30、60 および 240 分間曝露させ、14 日間観察したものである。蒸気濃度は目標値とともに実測値も提示され、実測値から算出した LC_{50} 値が来されている。240 分間（4 時間）曝露では、実測濃度 50、60、70、100、120 および 200 ppm での 14 日間観察における死亡例は 10 例中それぞれ 1、2、4、6、8 および 9 例であり、LC_{50}

値は 85 ppm と算出されている。一方、30 分間（0.5 時間）曝露では、実測濃度 370、420、530、675、800 および 890 ppm での 14 日間観察における死亡例は 10 例中それぞれ 0、2、4、6、8 および 9 例であり、LC_{50} 値は 600 ppm と算出されている。短時間曝露による LC_{50} 値を 4 時間曝露値に換算した場合よりも、実際の 4 時間曝露値のほうが毒性が強く LC_{50} 値が小さかった。なお、AEGL で記載している LC_{50} 値 88 ppm は 1998 年にプロビット法により算出したものである（原著の文献 6 は 1967 年）。これらは十分な規模の試験に基づく知見であるとともに、AEGL で評価・利用されていることから、妥当な知見と判断される。また、これらの値（600 ppm/0.5H、88 ppm/4H）は、ラットあるいはマウスを用いた他の知見からも支持される。なお、いずれの吸入毒性試験の知見も蒸気を用いており、本物質の飽和蒸気濃度は 31683 ppm であることから、ほぼ気体相に近い蒸気と考えられ、ppm 濃度により評価した。

以上より、クロトンアルデヒドのラット吸入投与による LC_{50} 値は 88 ppm/4H で、これは区分 1（100 ppm 以下）に該当し、毒物に相当する。なお、ラットでの 30 分間（0.5 時間）曝露による LC_{50} 値の 4 時間換算値（約 500 ppm/4H、212 ppm/4H）、ならびにマウスでの LC_{50} 値の 4 時間換算値（140～375 ppm/4H）は、いずれも GHS 区分 2（100～500 ppm/4H）に該当し、これも毒物に相当する。

皮膚および眼刺激性

原著が確認できないため妥当性・信頼性の評価はできないが、GESTIS および RTECS によると、クロトンアルデヒドは皮膚および眼に刺激性を示し、一部の知見ではウサギの眼に不可逆的な損傷を示すとされるものの、具体的なデータは認められていない。したがって、皮膚刺激性では GHS 区分 2 または 3 程度、眼刺激性では GHS 区分 2A 程度と推察されるものの、明確に GHS 区分を設定することは困難である。現状では、劇物に相当する刺激性（GHS 区分 1）の明確な知見は得られていない。

既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、クロトンアルデヒドの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口、経皮および吸入でそれぞれ、>50～300 mg/kg（GHS 区分 3）、約 300 mg/kg（GHS 区分 3）および 88 ppm/4H（GHS 区分 1）と判断された。クロトンアルデヒドは国連危険物輸送分類ではクラス 6.1（毒物）、副次的危険性 3（引火性液体）、容器等級 I とされている。容器等級 I の判定基準は、経口 LD_{50} 値 5.0 mg/kg 以下、経皮 LD_{50} 値 50 mg/kg 以下、吸入 LC_{50} 値（液体蒸気）では $V \geqq 10\ LC_{50}$ および $LC_{50} \leqq 1000$ mL/m³（ここで V は飽和蒸気濃度、mL/m³ [= ppm]）である。すなわち、クロトンアルデヒドについてはその LC_{50} 値に基づき、V (31683 ppm)≧10 LC_{50} (88 ppm)および LC_{50} (88 ppm)≦1000 ppm から、容器等級 I と判断されたのであろう。なお、LC_{50} 値として GHS 区分 2（100～500 ppm/4H）相当の値を用いても同様である。また、クロトンアルデヒドは EU CLP 分類では、T+; R26 (Very toxic by inhalation = GHS Acute Tox. Cat.2), T; R24/25 (Toxic in contact with skin and if swallowed = GHS Acute Tox Cat.3), Xi; R37/38-41(Irritating to respiratory system

and skin = GHS STOT SE 3, GHS Skin Irrit Cat 2, Risk of serious damage to eye = GHS Eye Dam Cat 1)と分類されており、経口、経皮および吸入毒性について本評価とほぼ同じであった。

したがって、今回の評価における吸入 LC_{50} 値に基づく毒物指定は、国際的分類にも整合したものである。

以上より、クロトンアルデヒドを毒物に指定することは妥当と判断される。

5. 結論

- クロトンアルデヒドの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：>50～300 mg/kg（GHS 区分 3)、ウサギ経皮：約 300 mg/kg（GHS 区分 3)、ラット吸入（蒸気）：88 ppm/4H（GHS 区分 1)。
- クロトンアルデヒドの急性毒性値は、経口および経皮経路において劇物に、吸入経路において毒物に該当する。
- クロトンアルデヒドは皮膚および眼刺激性物質であるが、劇物指定される GHS 区分 1（不可逆的な重篤な損傷）とする明確な知見は認められない。
- 以上より、クロトンアルデヒドは毒物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「クロトンアルデヒド及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案)」を参考資料 1 にとりまとめた。

6. 文献

入手可能であった文献 1、3、4、6 および 7 を本報告書に添付した。なお、文献 7 は JECDB（資料 11）と同義であり、資料として添付した。

1. E. Boyland, Experiments on the chemotherapy of cancer, Further experiments with aldehydes and their derivatives, Biochemical Journal, 34, 1196-1201, 1940.
2. Union Carbide Data Sheet. Vol. 4/21/1967.
3. Trofimov, L.V. Comparative toxic action of crotonaldehyde and butyraldehyde [in Russian]. Gig. Tr. Prof. Zabol.(Labor Hygiene and Occupational Diseases), 6, 34-40, 1962.
4. E. SKog, A Toxicologieal Investigation of Lower Aliphatic Aldehydes.: I. Toxicity of Formaldehyde, Acetaldehyde, Propionaldehyde and Butyraldehyde; as well as of Acrolein and Crotonaldehyde. Acta Pharmacol. 6, 299-318, 1950.
5. BUA Report 98, Crotonaldehyde, October 1992.

6. W.E. Rinehart, The effect on rats of single exposure to crotonaldehyde vapor. Am. Ind. Hyg. Assoc.J. 28, 561-566, 1967.
7. ボゾリサーチセンター、クロトンアルデヒドのラットを用いた急性経口毒性試験（試験番号 B-5856）、草案、2007年（資料11と同義）
8. Voronii, V.A., et al. Information from the Soviet Toxicology Center: Correction of crotonaldehyde toxicity data [in Russian]. Gig. Tr. Prof. Zabol. 26, 54-55, 1982.

7. 別添（略）

- 参考資料 1
- 資料 1～14
- 文献 1、3、4 および 6（文献 7 は資料 11 として添付）