IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.39　Acrylonitrile(2002)

アクリロニトリル

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2007

目　次

序　言
1.　要 約 ---------- 5
2.　物質の特定および物理的・化学的性質 ---------- 7
3.　分析方法 ---------- 8
4.　ヒトおよび環境の暴露源 ---------- 10
4.1　自然界での発生源 ---------- 10
4.2　人為的発生源 ---------- 10
4.3　生産と用途 ---------- 10
5.　環境中の移動・分布・変換 ---------- 11
5.1　大 気 ---------- 11
5.2　水 ---------- 11
5.3　土壌と底質 ---------- 12
5.4　生物相 ---------- 12
5.5　環境中分配 ---------- 13
6.　環境中の濃度とヒトの暴露量 ---------- 14
6.1　環境中の濃度 ---------- 14
6.1.1　大 気 ---------- 14
6.1.2　室内空気 ---------- 15
6.1.3　地表水と地下水 ---------- 15
6.1.4　飲料水 ---------- 16
6.1.5　土壌と底質 ---------- 16
6.1.6　食 品 ---------- 16
6.1.7　多媒体研究 ---------- 17
6.2　ヒトの暴露量：環境性 ---------- 17
6.3　ヒトの暴露量：職業性 ---------- 18
7.　実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---------- 20
8.　実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---------- 21
8.1　単回暴露 ---------- 21
8.2　刺激と感作 ---------- 23
8.2.1　皮膚刺激 ---------- 23
8.2.2　眼刺激 ---------- 23
8.2.3　気道刺激 ---------- 23
8.2.4　感作 ---------- 24
8.3　短期暴露 ---------- 24

8.4　中期暴露 ---------- 25
8.5　長期暴露と発がん性 ---------- 25
8.5.1　吸 入 ---------- 25
8.5.2　飲水投与 ---------- 27
8.5.3　強制経口投与 ---------- 31
8.6　遺伝毒性および関連毒性 ---------- 31
8.6.1　*in vitro* 試験 ---------- 31
8.6.2　*in vivo* 試験 ---------- 33
8.7　生殖毒性 ---------- 34
8.8　神経系および免疫系への影響---------- 35
8.9　毒性発現機序 ---------- 35
8.9.1　が ん ---------- 35
8.9.2　神経毒性 ---------- 37
9.　ヒトへの影響 ---------- 38
10.　実験室および自然界の生物への影響 ---------- 40
10.1　水生生物 ---------- 40
10.2　陸生生物 ---------- 42
10.3　微生物 ---------- 43
11.　影響評価 ---------- 44
11.1　健康への影響評価 ---------- 44
11.1.1　危険有害性の特定 ---------- 44
11.1.1.1　ヒトへの影響 ---------- 44
11.1.1.2　実験動物への影響 ---------- 45
11.1.2　用量反応分析 ---------- 48
11.1.2.1　ヒトへの影響 ---------- 48
11.1.2.2　実験動物への影響 ---------- 49
11.1.3　リスクの総合判定例 ---------- 52
11.1.4　ヒトの健康リスク判定における不確実性および信頼性 ---------- 53
11.2　環境への影響評価 ---------- 55
11.2.1　評価エンドポイント ---------- 55
11.2.1.1　水生毒性のエンドポイント ---------- 55
11.2.1.2　陸生毒性のエンドポイント ---------- 55
11.2.2　環境リスクの総合判定例 ---------- 56
11.2.2.1　水生生物 ---------- 56
11.2.2.2　陸生生物 ---------- 57
11.2.2.3　不確実性について ---------- 58

12.　国際機関によるこれまでの評価 ---------- 58

参考文献 ---------- 59

APPENDIX 1　SOURCE DOCUMENT ---------- 88
APPENDIX 2　CICAD PEER REVIEW ---------- 90
APPENDIX 3　CICAD FINAL REVIEW BOARD ---------- 92

国際化学物質安全性カード
アクリロニトリル(ICSC0092) ---------- 95

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.39　アクリロニトリル
(Acrylonitrile)

序 言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html

1. 要 約

アクリロニトリルに関する本 CICAD は、カナダ環境保護法(*Canadian Environmental Protection Act*：CEPA)の下で優先化学物質評価計画(Priority Substances Program)の一環として同じ時期に作成された資料に基づき、Environmental Health Directorate of Health Canada および Commercial Chemicals Evaluation Branch of Environment Canada が合同で作成した。同保護法における優先化学物質評価の目的は、一般環境での間接的な暴露が環境のみならずヒトの健康に及ぼす影響の可能性を評価することにある。1998 年 5 月末(環境への影響)および 1998 年 4 月末[1](ヒトの健康への影響)時点で確認されたデータが本レビューで検討されている。US EPA(1980, 1985)、 IPCS (1983)、ATSDR (1990)、IARC (1999)、EC (2000)といったレビューも参照した。Source Document(原資料)(Environment Canada & Health Canada, 2000)のピアレビューの経過および入手方法に関する情報を Appendix 1 に示す。本 CICAD のピアレビューに関する情報を Appendix 2 に示す。本 CICAD は 2001 年 1 月 8～12 日にスイスのジュネーブで開催された Final Review Board(最終検討委員会)で国際評価として承認された。 最終検討委員会の会議参加者を Appendix 3 に示す。IPCS が作成したアクリロニトリルに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0092)(IPCS, 1993)も本 CICAD に転載する。

アクリロニトリル(CAS 番号：107-13-1)は、室温では揮発性、引火性、水溶性の液体である。カナダにおけるアクリロニトリルの大部分は、原材料あるいは化学補助剤として、ニトリルブタジエンゴムの製造や、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレンおよびスチレ

[1] レビュアーが注目した、あるいは最終検討委員会に先立つ文献検索で得られた新しい情報は、主として検討優先順位を決める目的で詳しく調べ、本評価の本質的な結論に及ぼしうる影響を明らかにした。危険有害性判定や暴露反応分析に重要ではないごく最近の情報も、情報内容を充実させるとレビュアーが認めたものについては追加した。

ン-アクリロニトリルコポリマーの製造に用いられる。1993 年における世界の推定生産力は約 400 万トンであった。主要生産地域は、欧州連合(EU)(年間 125 万トン以上)、米国(年間およそ 150 万トン)、日本(年間およそ 60 万トン)である。

アクリロニトリルは、主として化学薬品･化学製品工業およびプラスチック製品工業(サンプル国のカナダでは 95%以上)から環境へ放出される。自然界での発生源は知られていない。主な放出先である環境コンパートメント(大気あるいは水中)に広く分布しており、土壌、底質、生物相への移動は限られている。反応と移流が主要な除去機構である。リスクの総合判定の基礎となった国カナダでの限られた調査において、アクリロニトリルは一般環境では工場発生源周辺のみで検出されている。

アクリロニトリルへの職業性暴露は、生産工程や他製品への加工工程で起こる。アクリロニトリルが容易に封じ込められないことがある加工工程では、暴露の可能性が大きい。欧州連合諸国の最近のデータに基づくと、時間荷重平均値(TWA)は、生産時には 0.45 ppm ($\leq$1 mg/m^3)、各種製品の最終使用時には 1.01 ppm ($\leq$2.2 mg/m^3)である。

アクリロニトリルはあらゆる暴露経路を介して速やかに吸収され、検査された組織全体に分布する。投与後 24～48 時間で、ほとんどが主として尿中代謝物として排泄されるため、いずれの臓器にも著しく蓄積する可能性はほとんどない。入手できるデータは、グルタチオン抱合がアクリロニトリルの主要解毒経路であるとの見解で一致しているが、一方では 2-シアノエチレンオキシドへの酸化が活性化経路であるとも考えられている。

入手した動物試験データによると、アクリロニトリルは皮膚および気道を刺激し、眼を著しく刺激する物質である。アレルギー性接触皮膚炎を引き起こす可能性があるが、入手できるデータは皮膚感作性を評価するには十分ではない。母体毒性を示さない濃度では影響(胎仔毒性と催奇形性)が認められていない発生毒性を除いて、実験動物における他の非腫瘍性影響に関し入手できるデータは暴露反応関係を評価するには十分ではない。アクリロニトリルの非腫瘍性影響を系統的に調べたヒト集団での少数の調査では、急性の皮膚刺激性のみが一貫して報告されている。

動物試験に基づくと、がんはヒトの健康に対するアクリロニトリルの影響を判定するきわめて重要なエンドポイントである。ラットでは経口および吸入暴露で、中枢神経系(脳と脊髄)、外耳道、消化管、乳腺の腫瘍など一連の腫瘍が一貫して観察されている。ほとんどすべての適切なバイオアッセイでは、めったに自然発生しない脳および脊髄の星状細胞腫の増加も、全試験を通じて一貫して非常に高い発生率で報告されている。この増加は統計学的に有意で、明らかな用量反応傾向がみられる。腫瘍はときには、非毒性用量や濃度で、

暴露開始から 7～12 ヵ月という早い時期に報告されている。多世代繁殖試験で暴露した出生仔でも、45 週齢で認められている。

がん発生率の上昇は､公表されている疫学調査で一貫して認められているわけではない。しかし、これらの調査結果と動物試験結果で定量的比較を行うことは、脳腫瘍の誘発様式に関するデータが不十分、関連調査での作業員暴露データが相対的に不足、関連性が考えられるがんの標準化死亡比(SMR)に関する信頼限界幅が疫学調査において広い、といった理由からその実施が妨げられている。

アクリロニトリルの多くの遺伝毒性試験では、広範囲のエンドポイントが *in vitro* では代謝活性化の存在下・非存在下に、*in vivo* ではマウスとラットで調べられ、揮発に対し適切な対策をとった *in vitro* 試験を含めて結果が分かれたものの、代謝物のシアノエチレンオキシドは変異原性を示している。直接的な証拠は見当たらないものの、データからアクリロニトリルによる腫瘍の誘発には遺伝物質との直接的な相互作用がかかわっていると想定するのが妥当である。ほかの誘発様式を説明する証拠の重みは十分ではない。アクリロニトリルあるいはそのエポキシドは高分子と反応することがある。

がんは、アクリロニトリルのリスク判定において、暴露反応を定量化するためのきわめて重要なエンドポイントと考えられる。もっとも低い発がん濃度 TC_{05}(バックグラウンド値より 5%多く腫瘍を発生させる濃度)(ヒト相当濃度)は 2.7 ppm(6.0 mg/m^3)で、この値は吸入暴露した雌ラットの脳および脊髄の良性および悪性腫瘍の発生頻度を合計して算出した。これは 1 mg/m^3 あたり 8.3×10^{-3} のユニットリスクに相当する。

限られてはいるが、入手データによると、一般住民に対するアクリロニトリルへの主要な暴露媒体は大気である。これに対して、他媒体からの摂取は無視できるほどである。ヒトの健康リスクの総合判定では、産業系発生源近傍の大気を通して暴露を受ける一般住民に焦点が当てられる。リスクの総合判定では、発がん性作用と、主として点発生源近傍におけるアクリロニトリルの予測・測定濃度の限られたデータとの間のマージンに基づき、工場発生源近傍の発がんリスクは 10^{-5} より大きくなる。

環境リスクの総合判定において、処理済工場排水中のアクリロニトリル濃度は、最も感受性の高い水生生物に対する推定無影響値(ENEV)よりも低く、予測最高値(化学製品加工工場近く)は最も感受性の高い陸生生物に対する ENEV よりも低い。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

アクリロニトリルは、アクリル酸ニトリル(acrylic acid nitrile)、アクリロン(acrylon)、カルバクリル(carbacryl)、シアノエチレン(cyanoethylene)、fumigrain, プロペンニトリル(propenenitrile)、2-プロペンニトリル(2-propenenitrile)、プロペン酸ニトリル(propenoic acid nitrile)、プロピレンニトリル(propylene nitrile)、VCN、ベントックス(ventox)、シアン化ビニル(vinyl cyanide)としても知られる。CAS 番号 107-13-1、分子式 C_3H_3N、相対分子量 53.06 である。アクリロニトリルの分子構造を Figure 1 に示す。

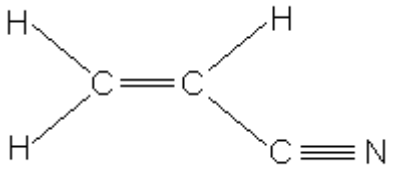


Fig. 1: Chemical structure of acrylonitrile.

アクリロニトリルの物理的・化学的性質を Table 1 に示す。室温で揮発性・引火性が高く、弱い刺激臭をもつ無色の液体である(IPCS, 1983)。炭素間二重結合部分とニトリル基の 2 ヵ所に化学的に活性な部位があり、多様な反応をする。本物質は、シアノ(CN)基をもつ有極性分子である。水に溶解(25℃で 75.1 g/L)し、大部分の有機溶媒と混和する。蒸気は爆発性で、シアンガス(cyanide gas)を発生する。

アクリロニトリルは高濃度の腐食性酸の存在下で可視光線に曝されると、あるいは濃アルカリの存在下で、自然重合をはげしく起こす(IPCS, 1983)。それゆえに、重合抑制剤として作用するアクリロニトリル-水製剤として貯蔵されることが多い(Kirk et al., 1983)。貯蔵および移動中での自然重合は、抑制剤として通常ヒドロキノンメチルエーテル(hydroquinone methyl ether)を添加して防止する(NICNAS, 2000)。

3. 分析方法

アクリロニトリルの分析には、ガスクロマトグラフィーが最も多く用いられる。米国国立労働安全衛生研究所のメソッド S156(NIOSH, 1978, 1994)は、活性炭吸着管で捕集し、

Table 1: Physical and chemical properties of acrylonitrile.[a]

Property	Mean (range)	Reference
Density at 20 °C (g/litre)	806	American Cyanamid Co., 1959
Melting point (°C)	• 83.55	Riddick et al., 1986; Budavari et al., 1989
Boiling point (°C)	77.3	Langvardt, 1985; Howard, 1989
Water solubility at 25 °C (g/litre)	75.1	Martin, 1961; Spencer, 1981; Langvardt, 1985; Howard, 1989; DMER & AEL, 1996
Solubility	Miscible with most organic solvents	American Cyanamid Co., 1959
Vapour pressure at 25 °C (kPa)	11 (11–15.6)	Groet et al., 1974; Riddick et al., 1986; Banerjee et al., 1990; BG-Chemie, 1990; Mackay et al., 1995
Henry's law constant[b] at 25 °C (Pa•m³/mol)	11 (8.92–11.14)	Mabey et al., 1982; Howard, 1989; Mackay et al., 1995
Log organic carbon/water partition coefficient (log K_{oc})	1.06 (• 0.09 to 1.1)	Koch & Nagel, 1988; Walton et al., 1992
Log octanol/water partition coefficient (log K_{ow})	0.25 (• 0.92 to 1.2)	Collander, 1951; Pratesi et al., 1979; Veith et al., 1980; Tonogai et al., 1982; Tanii & Hashimoto, 1984; Sangster, 1989; DMER & AEL, 1996
Log bioconcentration factor (log BCF) in fish	0.48–1.68	Barrows et al., 1980; Lech et al., 1995
Half-life ($t_{½}$)		
air (h)	55 or 96 (4–189) 96 (13–198)	Callahan et al., 1979; Cupitt, 1980; Atkinson, 1985; DMER & AEL, 1996 Atkinson et al., 1992
water (h)	170 (30–552)	Going et al., 1979; Howard et al., 1991
soil (h)	170 (30–552)	Howard et al., 1991
sediment (h)	550	DMER & AEL, 1996[c]

[a] Conversion factors between concentration by weight and concentration by volume: 1 mg/m³ = 0.4535 ppm (20 °C, 101.3 kPa); 1 ppm in air = 2.205 mg/m³.
[b] Vapour pressure (at given temperature) × molar mass/water solubility (at same temperature).
[c] No specific sediment value was found in the literature; this is based on the assumption of slower reactivity compared with soils (DMER & AEL, 1996).

メタノール洗浄した後、窒素リン検出器付きガスクロマトグラフィーで分析することを定めている。この方法での動作範囲は、15 リットル試料で 0.5～31 ppm(1～68 mg/m³)である。推定検出限界は 0.02 ppm(0.04 mg/m³)である。米国労働安全衛生局(OSHA)は、活性炭管で捕集し、アセトン脱着した後、窒素リン検出器付きガスクロマトグラフィーで分析する同様の方法を定めている。その検出限界は 0.01 ppm (0.026 mg/m³)である(OSHA, 1982, 1990)。英国衛生安全実行委員会(HSE)はさらに、多孔ポリマー吸着管を用い、加熱脱着-ガスクロマトグラフ分析という方法を定めている。

アクリロニトリルがヘモグロビンの *N*-末端基と反応して形成される付加体 *N*-(2-シアノエチル)バリン(*N*-(2-cyanoethyl)valine)の測定により、アクリロニトリルへの暴露をモニターする方法が開発されている(Bergmark et al., 1993; Osterman-Golkar et al., 1994; Tavares et al., 1996)。これは、エドマン(Edman)法に基づき、ガスクロマトグラフィー質量分析により選択イオンモニタリング法を用いて検出するものである。検出限界はおよそ

グロビン 1 g あたり 0.1～1 pmol である(Tavares et al., 1996; Licea Perez et al., 1999)。

4. ヒトおよび環境の暴露源

本 CICAD が根拠とした発生源と排出量に関するデータは、主として国内評価を実施したカナダからのもので、このデータを以下に例示する。他国においても、量的な数値は異なるものの、発生源排出パターンは類似すると考えられる。

4.1 自然界での発生源

アクリロニトリルは自然発生しないとされており、また大気中で本物質が生成される可能性がある反応も知られていない(Grosjean, 1990a)。

4.2 人為的発生源

1996 年、アクリロニトリルのカナダにおける総放出量は 19.1 トン(97.3%が大気へ、2.7%が水系へ)であった(Environment Canada, 1997)。主要な発生源は 97.4%を占める有機化学工業(化学薬品･化学製品工業およびプラスチック製品工業)で、2.6%を都市の下水処理場が占める。カナダでは、下水汚泥の焼却による放出は化学工業からの放出量のせいぜい 1%に過ぎないが、これも大気へのもう一つの発生源として考えられる。排水処理用添加剤としてのアクリロニトリル系ポリマーの使用も別の発生源と考えられるが、産業系発生源との関連でこれも重要とは考えられない。

大気中半減期 55～96 時間(Table 1 参照)に基づくと、アクリロニトリルは長距離移動(発生源から最高 2000 km まで)する可能性がある。

一部の国々ではアクリロニトリルを農薬として用いてきた。カナダでは、保存穀物の燻蒸剤としての登録は 1976 年に終了した(J. Ballantine, personal communication, 1997)。

環境タバコ煙は、アクリロニトリルの重要な室内発生源である(Miller et al., 1998)。

4.3 生産と用途

アクリロニトリルの世界生産量は 1988 年に 320 万トンを超え、その後も徐々に増加している(IARC, 1999)。1991 年の世界の推定生産力は 420 万トン、1993 年の世界需要は

384.6 万トンである(PCI, 1994)。主要生産地域は欧州連合(EU)(年間 125 万トン以上)、米国(年間およそ 150 万トン)、日本(年間およそ 60 万トン)である。大部分のアクリロニトリルは原材料あるいは化学補助剤として、ニトリルブタジエンゴム(カナダにおける 1994 年度輸入量の 68%)の製造に、ならびにアクリロニトリル-ブタジエン-スチレンおよびスチレン-アクリロニトリルコポリマー(カナダにおける 1994 年度輸入量の 30%)の製造に用いられる。

5. 環境中の移動・分布・変換

5.1 大気

大気中に排出されたアクリロニトリルは主として、光化学的に発生するヒドロキシラジカル(·OH)と対流圏で反応する(Atkinson et al., 1982; Edney et al., 1982; Munshi et al., 1989; US DHHS, 1990; Bunce, 1996)。ヒドロキシラジカルとの反応速度定数に基づくと、大気中半減期は 4～189 時間と計算される(Callahan et al., 1979; Cupitt, 1980; Edney et al., 1982; Howard, 1989; Grosjean, 1990b; Kelly et al., 1994)。環境中分配のモデリング(§ 5.5)は、平均大気中半減期 55 時間に基づいている。

アクリロニトリルのオゾンや硝酸との反応は、分子中に塩素・臭素原子が存在しないため緩やかで、主要な分解経路ととなる可能性は低い(Bunce, 1996)。

アクリロニトリルはヒドロキシラジカルと反応して、ホルムアルデヒド(formaldehyde)と、程度はより低いがギ酸(formic acid)、シアン化ホルミル(formyl cyanide)、一酸化炭素(carbon monoxide)、シアン化水素(hydrogen cyanide)を生じる(Edney et al., 1982; Spicer et al., 1985; Munshi et al., 1989; Grosjean, 1990a)。

5.2 水

アクリロニトリルは水中では、順化微生物による分解、あるいは揮発をする(Going et al., 1979)。水中半減期は、好気性分解に基づいて 30～552 時間と推定される(Ludzack et al., 1961; Going et al., 1979; Howard et al., 1991)。環境中分配のモデリング(§ 5.5)は、平均水中半減期 170 時間(7 日間)に基づいている。揮発半減期は 1～6 日である(Howard et al., 1991)。加水分解は緩やかで、酸性および塩基性条件下での半減期はそれぞれ 13 年および 188 年である(Ellington et al., 1987)。

アクリロニトリルは、活性汚泥系などの他微生物集団に対し阻害作用を示し、易生分解性についての経済協力開発機構(OECD)の試験法 301C の基準に合致しない(Chemicals Inspection and Testing Institute of Japan, 1992; AN Group, 1996; BASF AG, 1996)。しかし、下水処理場に排出されると、短い順化期間を経て大部分(95～100%)が分解される(Tabak et al., 1980; Kincannon et al., 1983; Stover & Kincannon, 1983; Freeman & Schroy, 1984; Watson, 1993)。

5.3 土壌と底質

アクリロニトリルは、さまざまな表層土において(Donberg et al., 1992)、土壌中細菌や真菌によって生分解される(Wenzhong et al., 1991)。濃度 100 mg/kg までのアクリロニトリルは、2 日未満で分解される(Donberg et al., 1992)。底質中に存在する微生物集団によって同様の分解も起こりうる(DMER & AEL, 1996; EC, 2000)。実験的研究結果(Zhang et al., 1990)や、定量的構造活性相関によって算定した(Koch & Nagel, 1988; Walton et al., 1992)あるいは水への溶解度に基づいた(Kenaga, 1980)土壌吸着係数から、土壌や底質への吸着能は低いと考えられる。

土壌中半減期は 6～7 日間との報告がある(Howard et al., 1991; Donberg et al., 1992)(Table 1 参照)。生分解性と土壌分配係数(EC, 1996)に基づき、土壌中半減期は 300 日に分類されている(EC, 2000)。環境中分配のモデリング(§ 5.5)は、平均土壌中半減期の 170 時間(7 日)に基づいている。底質中の有酸素ゾーンでの半減期も類似すると想定される。

5.4 生物相

実験的に算定したオクタノール／水分配係数(log K_{ow})が－0.92～1.2 である(平均 0.25)(Collander, 1951; Pratesi et al., 1979; Veith et al., 1980; Tonogai et al., 1982; Tanii & Hashimoto, 1984; Sangster, 1989)ことと、アクリロニトリルの水への溶解度から計算した log 生物濃縮係数(log BCF)が 0 である(EC, 2000)ことを前提とすると、アクリロニトリルは生物体内に蓄積しないと予想される。

log BCF は、ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)(Barrows et al., 1980)とニジマス(*Oncorhynchus mykiss*) (Lech et al., 1995)で 0.48～1.68(Barrows et al., 1980)である。Barrows ら(1980)がブルーギル全魚体の組織で実験的に算定、報告した log BCF 1.68 は、アクリロニトリルのほかに ^{14}C 標識分解産物を取り込んだことと、高分子がシアノエチル化することによって、実際よりも高い可能性がある(EC, 2000)。

5.5 環境中分配

アクリロニトリルの主要反応・コンパートメント間・移流(コンパートメントからの移動)経路、ならびに環境中の全分布を明らかにするため、フガシティモデリングが行われている。定常状態非平衡モデル(フガシティモデルレベルⅢ)は、Mackay (1991)ならびにMackay と Paterson(1991)が開発した方法を用いて実行された。仮説、入力パラメータ、および結果については DMER と AFL (1966)による報告があり、その概要は次のようである。入力パラメータ値は、分子量 53.06 g/mol、水への溶解度 75.5 g/L、蒸気圧 11.0 kPa、log K_{ow} 0.25、ヘンリー定数 11 Pa·m³/mol、大気中半減期 55 時間、水中半減期 170 時間、土壌中半減期 170 時間、底質中半減期 550 時間である。モデリングは、水表面積(深度 20 m) 10 000 km² を含む領域 100 000 km² への想定上のデフォルト排出量 10 00 kg/h に基づいた。大気高度は 1000 m と設定された。有機炭素含量は、底質 1 cm、土壌 10 cm の深度でそれぞれ 4%および 2%と想定された。このモデルで予測された推定分布率は、想定排出量には左右されない。

アクリロニトリルが特定の媒体に継続的に排出された場合、大部分(84～97%)はその媒体中に存在することが、モデルから予想される(DMER & AEL, 1996)。すなわち、DMER & AEL (1996)によるフガシティモデルレベルⅢは、質量分布を以下のように予測する：

- 大気放出の場合、大気に 92.8%、水中に 6.4%、土壌に 0.8%、底質に 0.0%
- 水中放出の場合、大気に 2.5%、水中に 97.3%、土壌に 0.0%、底質に 0.1%
- 土壌放出の場合、大気に 4.4%、水中に 11.9%、土壌に 83.7%、底質に 0.0%

大気、水中、土壌における主要な除去機構は、媒体内での反応と、これより程度は低いが移流および揮発である。各種コンパートメントにおける非生物的・生物的分解では、残留性は全般的に低く、生物蓄積性はあるとしても小さい。

環境媒体でのアクリロニトリル濃度に関するデータ不足のため、カナダにおける 1996 年の既知の総放出(Environment Canada, 1997)はオンタリオ州南部で発生したと控えめに想定し、ChemCAN3 モデルのバージョン 4(Mackay et al., 1995)を用いたフガシティモデリングも実行された。年間約 19 トンが大気に放出されるのと同時に、水中に年間 0.53 トンが放出されると考えられた。アクリロニトリルの大気中半減期は環境中運命の重要な決定要因であるため、モデルの実行は最短、平均、最長の半減期(4、55、189 時間)を用い、夏季、冬季、通年の条件下で行なわれた。モデリングは、主として大気(41.9～78.1%)および水中(21.6～57.9%)に分布すると予測した。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

本 CICAD が根拠とした環境中濃度に関するデータは、主として国内評価を実施したカナダのもので、データをリスクの総合判定例として以下に示す。他国における暴露パターンも、量的な数値は異なるものの、類似すると予想される。一般環境中においてアクリロニトリルが検出されるのは、主として産業系発生源の近傍に限られる。

6.1 環境中の濃度

6.1.1 大気

1998 年に実施された分散モデリングに基づいた、アクリロニトリルの任意 30 分間の最大予測排出量は、カナダの最大消費施設(オンタリオ州サーニアの工場)の近くで高さ 14 m、17 m、11 m の煙突からそれぞれ 0.003、0.018、0.028 g/秒であった(H. Michelin, personal communication, 1999)。煙突の真上では逆流が起こり、プルームが地面に落ちるとの想定に基づくと、煙突から 11、25、41、1432 m の地点で予測された濃度はそれぞれ 6.6、2.2、0.4、0.1 μg/m^3 であった。ほぼ安定した、あるいは中性の大気状態を想定した 11、35、41、3508 m での予測濃度は、9.3、2.9、0.6、0.1 g/m^3 であった。精度を検査した結果、このモデルが実際よりオーダーを 2 桁高く予測することがわかった。

オンタリオ州サーニアのニトリルブタジエンゴム製造工場の近傍では、工場のフェンスラインの外側 5 m、地上 2 m、煙突の直接風下で、異なる 2 日間に捕集した 6 試料中でアクリロニトリルは検出されなかった(検出限界 52.9 μg/m^3)(B. Sparks, personal communication, 1997; M. Wright, personal communication, 1998).

オンタリオ州コーバーグの化学薬品製造工場近くで 6 日間捕集した大気中では、アクリロニトリル濃度は 0.12～0.28 μg/m^3 であった。1993 年、工場の煙突からの測定値は 251 未満～100 763 μg/m^3 であった(Ortech Corporation, 1994)。これらのデータの分散モデリングに基づき、衝突捕集時の濃度は 1.62 μg/m^3 と推定された。

1990 年、オンタリオ州都市部の 6 地点では、捕集した 11 試料中 10 試料のアクリロニトリル濃度は検出限界の 0.0003 μg/m^3 以下であった。この調査では、最大かつ唯一検出可能な濃度は 1 試料中での 1.9 μg/m^3 であった(OMOE, 1992a)。

1991 年 8 月、オンタリオ州ウィンザーの工業地域で捕集した大気の 7 試料すべてで、アクリロニトリル濃度は 0.64 μg/m^3 以下であった(Ng & Karellas, 1994)。

オンタリオ州トロント市で行った個人暴露の予備調査で、大気試料が繁華街(n = 16)および居住地域(n = 7)で採取された。試料は地上 1.5 m で 12 時間連続して採取された。アクリロニトリルはいずれの分析試料でも検出されなかった(検出限界 0.9 μg/m^3) (Bell et al., 1991)。

1990 年 6～8 月オンタリオ州トロント市の繁華街において、通勤・帰宅時(n = 19)および昼休み時(n = 8)に、呼吸域内の大気試料を個人装置に 1～2 時間採取した。分析したいずれの試料からも、アクリロニトリルは検出されなかった(検出限界 0.9 μg/m^3)。同調査時に採取した 4 複合試料でも検出されなかった(検出限界 0.9 μg/m^3)。2 試料は参加者の会議出席時に採取、3 番目の試料はバーベキュー時に採取、4 番目の試料は朝夕の通勤時に採取した大気と一晩中採取した自宅の室内空気をすべて混ぜ合わせたものである(Bell et al., 1991)。

6.1.2 室内空気

環境タバコ煙は、室内空気中でのアクリロニトリルの発生源であると思われる(California Air Resources Board, 1994)。

1990 年 6～8 月にオンタリオ州トロント市近くの住宅 4 軒で、一晩中(16 時間まで)採取した試料中に、アクリロニトリルは検出されなかった(検出限界 0.9 μg/m^3) (Bell et al., 1991)。

6.1.3 地表水と地下水

カナダではアクリロニトリルは工場廃水でのみ検出されており、環境中の地表水では検出されていない(検出限界 4.2 μg/L)。

1989～1990 年にオンタリオ州でアクリロニトリルを使用し環境に放出している 5 社から採取した廃液で、アクリロニトリルが 256 試料中 12 試料で検出された(OMOE, 1993)。1 日濃度は 0.7～941 μg/L で、工場施設での年間平均濃度は 2.7～320 μg/L であった。有機化合物製造 26 工場で同期間に採取した取水中には、検知しうる量のアクリロニトリルは含まれていなかった(207 試料、検出限界 4.2 μg/L) (OMOE, 1992b)。アクリロニトリルの使用を続けている 5 社のうち 2 社でバイオリアクター(生物処理反応槽)が最近導入され、両社での現在の濃度は 4.2 μg/L 未満である(Y. Hamdy, personal communication, 1998)。

1982～1983 年に行なわれたカナダの公共上水道の大規模調査で、五大湖のほとりにある 9 市町村からの原水 42 試料(および処理水 42 試料)のいずれでも、アクリロニトリルは検出されなかった(検出限界 5 μg/L) (Otson, 1987)。オンタリオ州の化学工業敷地内の汚水処理池の下り傾斜地で採取した地下水試料で、アクリロニトリルは検出されなかった(検出限界 2.1 μg/L) (Environment Canada, 1997)。

6.1.4 飲料水

ニューファンドランド州、ノバスコシア州、ニューブランズウィック州、プリンスエドワードアイランド州での 150 箇所の公共上水道で、1985～1988 年にわたってアクリロニトリルのモニタリングが行なわれた。1988 年 6 月、ノバスコシア州の処理水 1 試料のみで、アクリロニトリルが痕跡濃度(0.7 μg/litre)で検出された(検出限界 0.5～1.0 μg/L) (Environment Canada, 1989a,b,c,d)。

1982～1983 年、五大湖周辺の水処理施設の処理水(あるいは原水)では、3 サンプリング期間にわたってアクリロニトリルは確認されていない(n = 42、検出限界は、初回サンプリング時 5 μg/L、検出法変更後のサンプリング時 1 μg/L 以下) (Otson, 1987)。分析はガスクロマトグラフィー質量分析によった。

6.1.5 土壌と底質

放出パターンおよび環境中での分配、挙動、運命に基づき、アクリロニトリルが土壌や底質中で著しい濃度になることは考えられない(§ 5.3)。

カナダの土壌では、高濃度のアクリロニトリルは検出されていない。アルバータ州の化学物質混合工場では、18 土壌試料中の濃度は検出限界の 0.4 ng/g を下回っていた(G. Dinwoodie, personal communication, 1993)。ケベック州ラサールの化学工業敷地内の土壌では、1992 年に定期的にモニタリングを開始して以来、著しい量のアクリロニトリルは確認されていない(Environment Canada, 1997)。

底質中のアクリロニトリル濃度に関するデータは見当たらない。

6.1.6 食品

アクリロニトリルは、食品包装材に用いられるアクリロニトリル系ポリマーから食品に移行する可能性がある。Page と Charbonneau (1983)は、オンタリオ州オタワの数軒の店

でアクリロニトリル系プラスチック容器入り食品 5 種類を購入し、アクリロニトリル濃度を測定した。平均濃度(窒素リン検出器付きガスクロマトグラフィーで、1 品目につき 3 試料を測定)は 8.4～38.1 ng/g であった。

アクリロニトリルを最高で 2.6 mg/kg 含むアクリロニトリル系プラスチックに包装された食品の調査が、オンタリオ州オタワで行われた。試料は、5 食品会社のモックチキン、ハム、サラミ、ピザ、数種のボローニャソーセージなどさまざまなランチョンミートであった。アクリロニトリルは確認されなかった(検出限界 2 ng/g)。分析は窒素リン検出器付きガスクロマトグラフィーで行なわれた(Page & Charbonneau, 1985)。

6.1.7　多媒体研究

カナダ保健省 Health Canada の委託によって行われた多媒体研究(Conor Pacific Environmental & Maxxam Ltd., 1998)で、カナダ各地から参加した 50 人を対象に、アクリロニトリルを含む数種の揮発性有機化合物への暴露量が測定された。オンタリオ州大トロント圏から 35 人、ノバスコシア州リバプールから 6 人、アルバータ州エドモントンから 9 人の参加者が無作為に選ばれた。各参加者で、飲料水、飲み物、および室内外空気と個人別大気の試料を 24 時間採取した。大気(検出限界 1.36 μg/m^3)、飲料水(検出限界 0.7 ng/ml)、飲み物(検出限界 1.8 ng/ml)、あるいは食品(検出限界 0.5 ng/g)中で、アクリロニトリルは検出されなかった。

6.2　ヒトの暴露量：環境性

サンプル国のカナダに関して、アクリロニトリルの平均 1 日摂取量(体重 1kg あたり)の推定値が、数少ないモニタリングデータと 6 年齢層における体重、吸入量、1 日摂食・摂水量の各基準値に基づいて算定された(Environment Canada & Health Canada, 2000)。ChemCAN3 フガシティモデリングの結果に基づいて、同様の推定値が算定された(Environment Canada & Health Canada, 2000)。しかしながら、これらの推定値が根拠とするデータの限界(モニターした大部分の媒体でアクリロニトリルが検出されなかったこと、あるいはフガシティモデルであること)を考慮すると、こうした推定値のおもな役割は主要な暴露経路および媒体を特定する根拠となることである。

この限られた情報からは確かではないものの、大気(室内外)が主要な暴露媒体であると考えられる。相対的に、食品や飲料水からの摂取量は無視できるほど少ない。これは、中程度の蒸気圧や低い log K_{ow} といったアクリロニトリルの物理的・化学的性質、ならびにフガシティモデリングの結果と一致している(§5.5)。上述の推定値に基づくと、室内外の

大気からの摂取量は総摂取量の 96%～100%を占める。

大気からの暴露量は、点発生源近傍の住民ではかなり高いと思われる。発生源近傍の濃度に関する上記データ(§6.1.1 参照)によると、周辺地域の住民が暴露する濃度は μg/m^3 の 1/10 の範囲と思われる(Ng & Karellas, 1994; Ortech Corporation, 1994)。米国からの別のデータは、さまざまな点発生源近傍では濃度がかなり変動することを示している(Health Canada, 2000)。

データが限られているため、一般住民のアクリロニトリル暴露量に関して確率的推定を行なうことは不可能である。

6.3 ヒトの暴露量：職業性

アクリロニトリルへの暴露は、生産工程や他製品への加工工程で起こると考えられる。アクリロニトリルを用いて他製品を製造する工場では、アクリロニトリルを容易に封じ込められないこともあって暴露の可能性がもっとも大きい(Sax, 1989)。IARC (1999)によると、ヨーロッパではおよそ 35 000 人、米国では 80 000 人もの作業員がアクリロニトリルに暴露している可能性がある。アクリル樹脂製造作業員、合成有機化学の技術者、農薬取扱者、ゴム・合成繊維・織物製造作業員などである。職場環境で考えられる主要暴露経路は、吸入および経皮である。

欧州連合諸国に関して 1995 年に収集されたデータ(EC, 2000)に基づくと、生産時および各種製品の最終使用時の 8 時間加重平均値(TWA)は、生産≤0.45 ppm (1 mg/m^3)、繊維≤1.01 ppm (≤2.2 mg/m^3)、ラテックス≤0.10 ppm (≤0.22 mg/m^3)、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレンコポリマー≤0.40 ppm (≤0.88 mg/m^3)、アクリルアミド≤0.20 ppm (≤0.44 mg/m^3)である。

ヨーロッパのアクリロニトリル 6 生産業者では、職場での平均個人モニタリング濃度は＜0.12～0.49 ppm(＜0.26～1.1 mg/m^3)とばらついており、最高記録濃度は 5.5 ppm(12.1 mg/m^3)である。アクリロニトリル繊維製造では、平均個人モニタリング濃度は＜0.26～0.43 ppm (＜0.57 ～0.95 mg/m^3)、最高濃度は 3.6 ppm(7.9 mg/m^3)であった。アクリロニトリル-ブタジエン-スチレンコポリマー製造では、個人モニタリングの平均濃度は 0.08～0.3 ppm(0.18～0.66 mg/m^3)、最大記録濃度は 8.6 ppm(19.0 mg/m^3)であった。高い使用濃度は初期の閉鎖系でのアクリロニトリル生産と符号するが、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレンコポリマー製造は局所排気や局所放出を設けた部分的な閉鎖系で行われている(EC, 2000)。

オーストラリアの職業性暴露のシナリオに関する最近の情報(NICNAS, 2000)は、上記データと良好に関連する。オーストラリアは年間約 2000 トンのアクリロニトリルを輸入し、そのうち 70%はスチレン-アクリロニトリルコポリマーの製造に、これがさらに配合されてプラスチック樹脂の製造に用いられる。残りは、接着剤およびコーティング剤用の水分散ラテックスポリマーの製造に用いられる。1991～1999 年、通常の作業中に呼吸域で捕集した大気 187 試料のうち、8 時間加重平均値(TWA)で表すと、68%は＜0.1 ppm (＜0.22 mg/m^3)、95%は＜0.5 ppm (＜1.1 mg/m^3)、97%は＜1 ppm (＜2.2 mg/m^3)であった。個人の暴露レベルは、スチレン-アクリロニトリルコポリマーやプラスチック樹脂製造工場に比べてラテックス製造工場の方が若干高かった。

米国のアクリロニトリル製造 4 工場で調査された、フルシフトの個人暴露量が報告されている(Zey et al., 1989, 1990a,b; Zey & McCammon, 1990)。およそ 1978 年から 1986 年では、モノマー製造作業員の個人暴露濃度の 8 時間加重平均(TWA)を平均すると 1.1 ppm (2.4 mg/m^3)あるいはそれ以下で、一部の作業者で最高 37 ppm (82 mg/m^3)が認められた。保守作業員の平均値は、これらのうち 3 工場では 0.3 ppm(0.7 mg/m^3)以下であったが、1 工場では平均 1 ppm (2.2 mg/m^3)であった。タンク車、軌道車、荷船へのアクリロニトリル積込み作業員の 8 時間加重平均の平均値は 0.5～5.8 ppm(1.1～12.8 mg/m^3)とばらついていた。これらの工場では、数値の高い場所で働く製造・保守・積込み作業員の中に、呼吸用保護具を使用する者がいた。暴露濃度を抑制するためいくつかの変更が導入されたが、この間いかなる暴露低下の傾向も認められていない。

1977～1986 年にフルシフトでの個人試料のデータが得られた米国の繊維 3 工場では、およそ 3000 の個別試料に基づく 8 時間加重平均の平均値は 0.3～1.5 ppm(0.7 ～3.3 mg/m^3)であった。ドープ液(粘稠な紡糸原液)を扱う作業員と紡績作業員は、平均で 0.4～0.9 ppm(0.9～2.0 mg/m^3)に暴露していた。紡績工程前にポリマーを乾燥させ、ポリマー中のモノマー含有量を少なくした工場では、暴露濃度が低いことが認められた。他の 1 工場では乾燥期間を設けず連続湿式工程を採用していた。保守作業員の暴露濃度は平均 0.2 ppm(0.4 mg/m^3)であった。アクリロニトリルをトラック、軌道車、荷船から降ろすタンクファームの作業員の暴露濃度は、すべての工場で 0.5 ppm(1.1 mg/m^3)とばらつきはみられなかった(IARC, 1999)。

ヘモグロビン付加体測定法は、アクリロニトリルへの暴露をモニターするきわめて感度の高い方法である。*N*-(2-シアノエチル)バリンの濃度は、血液採取前 4 ヵ月(赤血球の寿命)の間の暴露を反映する。Licea Perez ら(1999)は、18 人の非喫煙者(環境タバコ煙への暴露なしと申告)で、*N*-(2-シアノエチル)バリン濃度をグロビン 1 g あたり 0.76 ± 0.36 pmol と

報告した。喫煙者での付加体濃度はグロビン 1 g あたり 8～数百 pmol で、タバコ消費量に関係している。グロビン 1 g あたりの付加体濃度は、10 人の喫煙する母親(92.5～373 pmol)とその新生児(34.6～211 pmol)で強い相関がみられ、アクリロニトリルの経胎盤移行を証明している(Tavares et al., 1996)。付加体濃度は職業性暴露を受けた作業員で、グロビン 1 g あたり 20～66 000 pmol に及ぶことが観察された(Bergmark et al., 1993; Tavares et al., 1996; Thier et al., 1999)。グルタチオントランスフェラーゼ GSTTI および GSTMI に関する多形性は、付加体濃度にはほとんど影響しなかった(Thier et al., 1999; Fennell et al., 2000)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

主として実験動物で行った研究に基づくと、アクリロニトリルはあらゆる投与経路を介して速やかに吸収され、検査された組織全体に分布する。自発的被験者を対象とした吸入試験では、アクリロニトリルは 50%が吸収された(Jakubowski et al., 1987)。しかし、投与後 24～48 時間で大部分が主として代謝物として尿中に排泄され、いずれの臓器にも著しく蓄積する可能性は少ないと考えられる(Kedderis et al., 1993a; Burka et al., 1994)。

アクリロニトリルはおもに 2 つの経路によって代謝される。すなわちグルタチオン抱合によって N-アセチル-S-(2-シアノエチル)システイン(*N*-acetyl-*S*-(2-cyanoethyl)cysteine)を生成し、チトクロム P-450 による酸化で残りが尿中代謝物となる(Langvardt et al., 1980; Geiger et al., 1983; Fennell et al., 1991; Kedderis et al., 1993a)(Figure 2)。アクリロニトリルの酸化的代謝により 2-シアノエチレンオキシド(2-cyanoethylene oxide)が生じ、これがグルタチオン抱合を受け(Fennell & Sumner, 1994; Kedderis et al., 1995)シアン化物やチオシアナート(thiocyanate)など一連の代謝物となる、あるいはエポキシド加水分解酵素により直接加水分解される(Borak, 1992; Kim et al., 1993)。最近のデータは、チトクロム P450 のうち P4502E1 のみがアクリロニトリルの酸化を触媒することを示している(Sumner et al., 1999)。

入手できるデータ[2]はグルタチオン抱合がアクリロニトリルの主要解毒経路であるとの見解で一致しているが、一方では 2-シアノエチレンオキシドへの酸化が活性化経路であるとも考えられており、この代謝物が全代謝物に占める割合はマウスではラットに比べて高い。データはまた、代謝には経路特有のばらつきがあることを示している

[2] アクリロニトリル投与前に酸化的代謝経路を誘導、あるいは抗酸化剤をアクリロニトリルと同時投与した短期毒性試験の結果を含む。

(Lambotte-Vandepaer et al., 1985; Tardif et al., 1987)。2-シアノエチレンオキシドを投与した試験によると、脳をはじめとする特定臓器に選択的な取込みや貯留は認められていない(Kedderis et al., 1993b)。

ラット、マウス、ヒトの肝ミクロソームは、2-シアノエチレンオキシドを肺や脳のミクロソームより速く生成し、*in vivo* で肝が主要な 2-シアノエチレンオキシド生成部位であることを示している(Roberts et al., 1989; Kedderis & Batra, 1991)。肝ミクロソーム分画研究により、ヒトでは 2-シアノエチレンオキシドに対するエポキシド加水分解酵素の活性経路があるが、げっ歯類ではこの経路は誘導可能であるものの不活性であることが示された(Kedderis & Batra, 1993)。ヒト肝ミクロソームの阻害抗体を用いた研究から、チトクローム P-450-2E1 が主としてアクリロニトリルのエポキシ化反応に関わっていることが認められる(Guengerich et al., 1991; Kedderis et al., 1993c)。

生理学的薬物動態(PBPK)モデルが、ラットで開発され有効性が立証されており(Gargas et al., 1995; Kedderis et al., 1996)、薬物動態のヒトへのスケールアップが進められている。完全な報告ではないが最近の研究で Kedderis(1997) は、*in vivo* における P-450 活性で補正した肝ミクロソーム分画における P-450 活性に対するエポキシド加水分解酵素活性の比率に基づき、エポキシド加水分解酵素のヒトでの *in vivo* 活性を予測した。アクリロニトリルおよび 2 - シアノエチレンオキシドのヒト血液／空気分配係数が最近測定されているが、現段階での報告は不完全である(Kedderis & Held, 1998)。ほかのヒト組織についても、分配係数を求める研究が進んでいる。

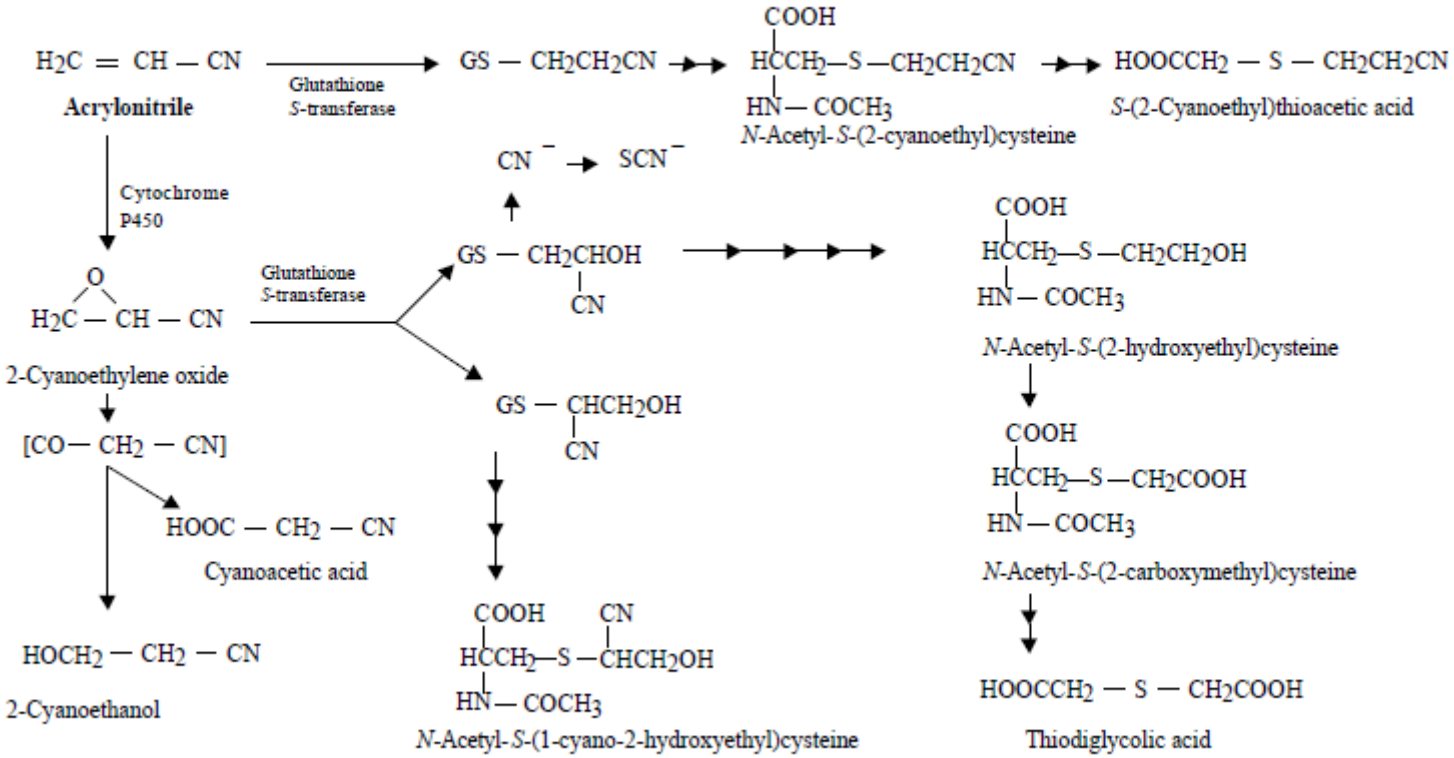
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

アクリロニトリルの急性毒性は比較的強く、4 時間 LC_{50} は 140～410 ppm(300～900 mg/m^3)(Knobloch et al., 1971, 1972)、経口 LD_{50} は 25～186 mg/kg 体重である(Maltoni et al., 1987)。さまざまな種に対する経皮 LD_{50} は 148～693 mg/kg 体重で、ラットの感受性がもっとも高い(BUA, 1995)。急性症状としては、気道刺激性とシアン化物中毒に似た中枢神経系の抑制がある。肝表面の壊死と前胃での出血性胃炎も、短時間暴露後に観察されている(Silver et al., 1982)。

吸入あるいは経口による短時間暴露後に、アクリロニトリルによって誘発される神経毒性は二相性である。第一相は暴露直後に起こるコリン作動性過剰刺激で、アセチルコリン

Figure 2 Metabolic pathway of acrylonitrile (IARC, 1999)



エステラーゼ阻害による毒性に似ている。アクリロニトリル暴露ラットにおけるコリン様徴候は、血管拡張、流涎、流涙、下痢、胃液分泌などで、投与後 1 時間で最大となる。第二相は 4 時間以上遅れて現れる症状で、振戦、運動失調、痙攣、呼吸不全といった中枢神経系の抑制である(TERA, 1997)。

8.2 刺激と感作

入手データは、アクリロニトリルが皮膚および気道を刺激し、眼を著しく刺激する物質であることを示している。モルモットで皮膚感作を誘発するが、データは皮膚感作性を評価するには不十分である。

8.2.1 皮膚刺激

確認されている皮膚刺激性データは、ウサギの剃毛した皮膚にアクリロニトリルを塗布した 3 件の試験に限られる(McOmie, 1949; Zeller et al., 1969; Vernon et al., 1990)。塗布後初期(たとえば 15 分後)には軽度の局所性血管拡張および浮腫が観察され、後に(20 時間後)壊死を伴う重度の所見が報告された。

8.2.2 眼刺激

確認されている眼刺激性試験は、主として初期の公表されていないものに限られる(McOmie, 1949; BASF, 1963; Zeller et al., 1969; DuPont, 1975)。これらの試験結果は、DuPont(1975)がアクリロニトリル原液 0.1 ml を 2 匹のシロウサギのそれぞれの右眼結膜嚢に適用した、もっとも最近の試験結果と合致している。20 秒後、1 匹のウサギの処置した眼を水道水で 1 分間洗浄した。アクリロニトリルは非洗浄眼に、中程度の角膜混濁および虹彩炎、ならびに重度の結膜刺激を引き起こした。洗浄眼では、軽度の一時的な角膜混濁、一過性で中程度の虹彩充血、中程度の結膜刺激性が認められた。これらの症状は、非洗浄眼では完全には回復しなかったが、眼を洗浄することでかなり軽減され、持続時間も短縮した。

8.2.3 気道刺激

反復投与毒性試験で直接調べたわけではないが、短時間暴露のラットでは、鼻汁(Food and Drug Research Laboratories, 1985)や長期暴露後の鼻炎および鼻粘膜の肥厚性変化(Quast et al., 1980b)といった上気道刺激性が認められている。

8.2.4　感作

モルモットのマキシマイゼイション試験で、アクリロニトリル 0.5%および 1.0%を投与し感作を行ったところ、感作陽性率は 95%であった。0.2%での暴露では、陽性率は 80%であった(Koopmans & Daamen, 1989)。

8.3　短期暴露

公表されている短期吸入試験は、投与レベルが単一用量の数件の試験と、臨床症状のみを調べた 1 件に限られる。それゆえに、暴露反応性は明らかにされていない。ラットをアクリロニトリル 130 ppm (280 mg/m^3)[3]に暴露したところ、生化学的パラメータ、臨床徴候、体重への影響がみられたが、主要臓器への組織病理学的影響は認められなかった(Gut et al., 1984, 1985)。

短期経口投与試験では、肝臓、副腎、胃粘膜への影響が認められ、胃粘膜への影響は全試験において最低用量で観察された。1 研究機関による短期反復投与毒性試験でみられた副腎皮質への影響は、より高濃度に暴露した動物による長期試験では認められなかった。Szabo ら(1984)によるそれぞれ 60 日間の試験で、飲水投与では胃粘膜の非タンパク性スルフヒドリル量への影響が、強制経口投与では副腎皮質の過形成が、2 mg/kg/体重という低用量で報告されている。Szabo らは肝グルタチオン量への影響を類似の用量を用いた強制経口投与では認めたが、飲水投与では認めなかった(2.8 mg/kg 体重/日、21 日間)。一方 Silver ら(1982)は 21 日間の飲水投与により、70 mg/kg 体重/日までの用量で肝にわずかな生化学的影響を認めたが、組織病理学的影響を認めなかった。11.7 mg/kg 体重では、前胃の過形成が有意に増加したが、肝臓や腺胃に変化は認められなかった(Ghanayem et al., 1995, 1997)。

ラットの胃病変は、胃の還元型グルタチオン濃度の低下を伴っていた。重要な内因性スルフヒドリル基の枯渇や不活性化は、コリン作動性受容体の立体配置変化を引き起こし、アゴニストへの結合親和性を上昇させ、結果として胃粘膜びらんをきたすことがあると示唆されている(Ghanayem et al., 1985; Ghanayem & Ahmed, 1986)。

短期試験において、混合機能オキシダーゼ系の誘導剤や抗酸化剤による前処置が毒性に

[3] NTP(1996) The 13-week gavage toxicity studies of acrylonitrile. CAS No. 107-13-1. 未公表無監査データ。Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program.

及ぼす影響は、エポキシ化された 2-シアノエチレンオキシドへの代謝が想定毒性代謝経路であることと矛盾しない(Szabo et al., 1983)。

8.4 中期暴露

確認されている準長期試験の結果は、初期にラットとイヌを用いて実施され妥当性が検証されていない 13 週間吸入試験(IBT, 1976)と、米国国家毒性計画(NTP)によるマウスの 13 週間強制経口試験結果の短い速報[3]に限られている。妥当性検証の欠如と詳細度の不足が、これらの試験を危険有害性や用量反応性の評価に役立たせることを制限している。

8.5 長期暴露と発がん性

長期暴露の影響に関するデータは現在のところラットで実施されたものに限られているが、NTP によるマウスのバイオアッセイが進行中である(NTP, 1998)。以下の試験概要では、腫瘍型は著者らの記述どおりに報告されている。しかし、腫瘍の組織病理所見は明らかではないことに注目する必要がある(§8.5.2 の脚注参照)。

8.5.1 吸入

Quast ら(1980b)は Sprague-Dawley(Spartan 亜系)ラット(各群雌雄各 100 匹)でバイオアッセイを行い、平均濃度 0、20、80 ppm (0、44、176 mg/m^3)のアクリロニトリルに、1 日 6 時間、週 5 日、2 年間吸入暴露した。鼻甲介と中枢神経系に、暴露に起因する非腫瘍性の組織病理学的変化が雌雄ともにみられた。脳の変化は、最高濃度での巣状神経膠症と血管周囲の袖口様白血球集積を特徴とした。鼻甲介の炎症性変化は、アクリロニトリルの刺激性によると考えられた。これらの影響は 20 ppm(44 mg/m^3)では認められず、この用量が鼻甲介の炎症性変化を指標とした無作用量(NOEL)と考えられる。組織病理学検査に基づき、20 ppm (44 mg/m^3)暴露群では慢性腎疾患の早期発症が認められた。高用量群では早期死亡のため、腎への影響は明らかではなかった。この系の老齢ラットでよく観察される慢性腎疾患は、摂水量の増加による二次的な影響と考えられたたものの、対照群を置いた試験は行われておらず、臨床分析では原因の確認に至らなかった。雄では、80 ppm (176 mg/m^3)での死亡が、第 211～240 日から試験終了時まで一貫して有意な増加を示した。雌でも同様の所見が第 361～390 日から認められ始めた。

雌雄ともに、脳および脊髄の悪性および良性腫瘍を合計した発生頻度が増加し(Table 2)、高用量ではジンバル腺の良性および悪性腫瘍が増加した。雄では、小腸と舌の良性および悪性腫瘍の合計発生頻度が、高用量で増加した。雄高用量群で乳腺腺がんの発生率が上昇

Table 2: Quantitative estimates of carcinogenic potency, derived for tumour incidences reported in an inhalation bioassay with Sprague-Dawley rats[a]

	Animal data			Human equivalent values
	Dose	Incidence	Parameter estimates	
Males: Brain and/or spinal cord, benign and malignant; excluding animals dying or sacrificed before 6 months	control 44 mg/m³ (20 ppm) 176 mg/m³ (80 ppm)	0/98 4/97 (4 astrocytoma) 22/98 (15 astrocytoma, 7 benign)	TC_{05}[b] = 52 mg/m³ 95% LCL[c] = 29 mg/m³ Chi-square = 0.73 Degrees of freedom = 1 *P*-value = 1.00	TC_{05}[d] = 8.9 mg/m³ 95% LCL = 5 mg/m³
Males: Brain and/or spinal cord, benign and malignant; excluding animals dying or sacrificed before 10 months (TERA, 1997)	control 44 mg/m³ (20 ppm) 176 mg/m³ (80 ppm)	0/97[e] 4/93[e] 15/83[e]	TC_{05}[b] = 51 mg/m³ 95% LCL = 33 mg/m³ Chi-square = 0.00 Degrees of freedom = 1 *P*-value = 1.00	TC_{05}[d] = 8.7 mg/m³ 95% LCL = 5.6 mg/m³
Females: Brain and/or spinal cord, benign and malignant; excluding animals dying or sacrificed before 6 months	control 44 mg/m³ (20 ppm) 176 mg/m³ (80 ppm)	0/99 8/100 (4 astrocytoma, 4 benign) 21/99 (17 astrocytoma, 4 benign)	TC_{05}[b] = 35 mg/m³ 95% LCL = 26 mg/m³ Chi-square = 0.65 Degrees of freedom = 2 *P*-value = 0.72	TC_{05}[d] = 6.0 mg/m³ 95% LCL = 4.5 mg/m³
Females: Brain and/or spinal cord, benign and malignant; excluding animals dying or sacrificed before 6 months (TERA, 1997)	control 44 mg/m³ (20 ppm) 176 mg/m³ (80 ppm)	0/99[e] 8/99[e] 21/99[e]	TC_{05}[b] = 35 mg/m³ 95% LCL = 26 mg/m³ Chi-square = 0.69 Degrees of freedom = 2 *P*-value = 0.71	TC_{05}[d] = 5.9 mg/m³ 95% LCL = 4.4 mg/m³

[a] From Quast et al. (1980b).
[b] For this study, the resulting TC_{05}s were multiplied by [(6 h/day)/(24 h/day)] × [(5 days/week)/(7 days/week)] to adjust for intermittent to continuous exposure.
[c] 95% LCL = lower 95% confidence limit.
[d] To scale from rats to humans, the TC_{05}s were multiplied by [(0.11 m³/day)/(0.35 kg body weight)] × [(70 kg body weight)/(23 m³/day)], where 0.11 m³/day is the breathing rate of a rat, 0.35 kg body weight is the body weight of a rat, 23 m³/day is the breathing rate of a human, and 70 kg body weight is the body weight of a human.
[e] These incidence data could not be verified in an examination of mortality data in Quast et al. (1980b).

した(Quast et al., 1980b)。

Maltoni ら(1977)が、アクリロニトリルを最高 40 ppm(88 mg/m³)で 52 週間暴露した Sprague-Dawley ラットで、乳腺・前胃・皮膚腫瘍の発生率の増加を報告したが、低い暴露濃度、短い暴露期間、少ない動物数(n = 30)といった理由から、試験の感度は限られている。追跡試験(Maltoni et al., 1987, 1988)では、Sprague-Dawley ラットの母獣 54 匹と出生仔に 60 ppm (132 mg/m³)を 1 日 4～7 時間、週 5 日吸入させた。母ラットと一部の出生仔は 104 週間暴露し、残りの出生仔は 15 週間だけ暴露した。104 週間暴露した出生仔での暴露に起因した非腫瘍性変化は、脳の神経膠細胞の過形成および異常形成の発生率の、わずかであるが有意な上昇であった。暴露出生仔では雌雄ともに、さまざまな腫瘍の発生率が上昇した。雌の乳腺腫瘍、雄のジンバル腺腫瘍、雌雄の肝外の血管肉腫、雄の肝がん、雌雄の脳神経膠腫などであった。104 週間暴露の出生仔で、アクリロニトリルに起因するもっとも顕著な腫瘍は脳神経膠腫であった(対照群と暴露群での発生頻度はそれぞれ、雄は 2/158 と 11/67、雌は 2/149 と 10/54)。

8.5.2 飲水投与

Quast ら(1980a)は Sprague-Dawley ラットに、アクリロニトリルを用量レベル 0、35、100、300 mg/L で 2 年間飲水投与した。投与に起因した前胃扁平上皮の過形成と過角化が、全用量レベルの雌と 100 および 300 mg/L の雄にみられた。雌の脳では、35 および 100 mg/L 群で、巣状神経膠症と血管周囲の袖口様白血球集積の有意な増加が認められた。腫瘍(星状細胞腫を含む)が 7～12 ヵ月時点という早期に高用量群の雌で観察され、他用量群では最初の腫瘍の出現は 13～18 ヵ月時点であった。雌雄ともに、全暴露レベルで脳および脊髄の良性・悪性腫瘍の合計発生頻度が用量依存性に有意に増加した(Table 3)。

Bio/Dynamics Inc. (1980a)の試験では、Sprague-Dawley ラットにアクリロニトリルを 0、1、100 mg/L の用量レベルで 19 および 22 ヵ月間飲水投与した。非腫瘍性の影響は、腎・精巣重量の増加であった。非腫瘍性影響を指標として、1 mg/L が NOEL、100 mg/L が最小毒性量(LOAEL)と考えられた。高用量の雄で、胃の扁平上皮がんおよびジンバル腺がんの発生率が上昇した。高用量の雌で、脳の星状細胞腫とジンバル腺がんが増加した。高用量の雌雄ともに、脳の星状細胞腫、ジンバル腺がん、胃の乳頭腫・がんの累積発生率の上昇がみられた。雌では、脊髄の星状細胞腫の発生率が、高用量で有意に上昇した。雄の脊髄組織の検査は実施されなかった。本試験では用量間隔の設定が適切ではなかった。

これらの結果は、暴露反応関係がより明らかになった Bio/Dynamics Inc. (1980b)による 2 番目のバイオアッセイの結果と合致している。Fischer 344 ラット(対照群は雌雄各 200 匹、投与群は各群雌雄各 100 匹)に、アクリロニトリルを約 2 年間飲水投与した。用量レベルは 0、1、3、10、30、100 mg/L(雄で 0、0.1、0.3、0.8、2.5、8.4 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.1、0.4、1.3、3.7、10.9 mg/kg 体重/日、US EPA, 1985 の報告による)であった。6、12、18 ヵ月時点で、順次屠殺を行なった(対照群雌雄各 20 匹、投与群雌雄各 10 匹)。組織病理学評価に少なくとも各群雌雄各 10 匹を確保するため、生存率が低い雌は 23 ヵ月時点ですべてが屠殺された。雄の試験は 26 ヵ月時点まで続けられた。

最高用量群で、一貫して死亡率を上昇させた第一の原因は腫瘍であった。おもに同群で認められたこのほかの変化は、試験期間を通しての雌雄での一貫して低い体重、雌でのヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数の一貫した減少である。摂水量の低下もみられたが、摂餌量は全群で類似していた(Bio/Dynamics Inc., 1980b)。

相対肝・腎重量の増加が最高用量レベルで認められたが、これらの臓器の平均絶対重量は、対照群と同程度かわずかに増加しているに過ぎなかった。最終屠殺時に、30 mg/L 群の雌で絶対肝・心臓重量が増加していたが、体重は対照群と同程度であった。LOAEL は

Table 3: Quantitative estimates of carcinogenic potency, derived for tumour incidences reported in a drinking-water bioassay with Sprague-Dawley rats[a]

	Animal data			
	Dose	**Incidence**	**Parameter estimates**	**Human equivalent values**
Males: Brain and/or spinal cord, benign and malignant; excluding animals dying or sacrificed before 6 months	control 3.4 mg/kg body weight per day (35 ppm) 8.5 mg/kg body weight per day (100 ppm) 21.2 mg/kg body weight per day (300 ppm)	1/79 (1 astrocytoma) 12/47 (8 astrocytoma, 4 benign) 23/47 (19 astrocytoma, 4 benign) 31/48 (23 astrocytoma, 8 benign)	TD_{05} = 0.84 mg/kg body weight per day 95% LCL[b] = 0.68 mg/kg body weight per day Chi-square = 3.68 Degrees of freedom = 2 *P*-value = 0.16	TD_{05} = 0.84 mg/kg body weight per day 95% LCL = 0.68 mg/kg body weight per day
Females: Brain and/or spinal cord, benign and malignant; excluding animals dying or sacrificed before 6 months	control 4.4 mg/kg body weight per day (35 ppm) 10.8 mg/kg body weight per day (100 ppm) [25.0 mg/kg body weight per day (300 ppm)]	1/80 (1 astrocytoma) 22/48 (17 astrocytoma, 5 benign) 26/48 (22 astrocytoma, 4 benign) [31/47 (24 astrocytoma, 7 benign)]	Parameter estimates excluding high-dose group: TD_{05}[c] = 0.56 mg/kg body weight per day 95% LCL = 0.44 mg/kg body weight per day Chi-square = 4.77 Degrees of freedom = 1 *P*-value = 0.08	TD_{05}[c] = 0.56 mg/kg body weight per day 95% LCL = 0.44 mg/kg body weight per day

[a] From Quast et al. (1980a).
[b] 95% LCL = lower 95% confidence limit.
[c] Excludes high-dose group. A dose-related increase in mortality was observed for females, resulting in a plateau in the dose–response function and lack of fit of the model to brain/spinal tumours. However, when the model was refit excluding the highest dose group, this lack of fit was no longer apparent.

100 mg/L、LOEL は 30 mg/L、非発がん性影響を指標とした NOEL は 10 mg/L と考えられた。2 高用量レベルの雌雄ともに、脳の星状細胞腫(Table 4)およびジンバル腺がんの有意な発生頻度増加がみられた(Bio/Dynamics Inc., 1980b)。

多世代繁殖試験で、Charles River Sprague-Dawley ラットの母獣(F_0)と出生仔に、0、100、500 mg/L(0、14、70 mg/kg 体重/日、Health Canada, 1994)のアクリロニトリルが飲水投与された(Litton Bionetics Inc., 1980)。高暴露群の F_{1b} 世代で、星状細胞腫とジンバル腺腫瘍の発生率が有意に上昇した。対照群、低暴露群、高暴露群では、星状細胞腫の発生頻度はそれぞれ 0/20、2/19、4/17(P <0.05)、ジンバル腺腫瘍の発生頻度はそれぞれ 0/20、2/19、4/17 (P <0.05)であった。腫瘍発生率は低かったが、暴露および観察期間(およそ 45 週間)も比較的短かった。すべての組織の病理学的検査が行なわれたわけではない。

より最近では、Bigner ら(1986)はアクリロニトリル 0、100、500 mg/L(0、14、70 mg/kg 体重/日、Health Canada, 1994)を飲水投与した Fisher 344 ラットで、神経系への発がん作用を観察した。各群は雌雄それぞれ 50 匹であった。300 匹(雄 147 匹、雌 153 匹)からなる第 4 群を 500 mg/L に暴露した。試験プロトコルにはラットを生涯暴露したとの記載があるが、報告されている結果は 18 カ月の観察期間に対するものである。500 mg/L では、雌雄ともに用量に依存した有意な体重減少がみられた。12～18 ヵ月間暴露したラットで、身体活動の低下、麻痺、頭位傾斜、旋回、痙攣といった神経学的な徴候が 100 および 500 mg/L 群で観察された。対照群、低暴露群、2 高暴露群で、神経学的徴候の発生頻度はそれぞれ 0/100、4/100、16/100、29/300 であった。500 mg/L 群の 215 匹の組織病理学検査により、原発性脳腫瘍が 49 例認められたが、分類がむずかしいものであった[4]。ジンバル腺腫瘍、前胃の乳頭腫、皮膚乳頭腫など他腫瘍も高頻度にみられたが、詳細な報告はない。著者らは、最高暴露群で原発性脳腫瘍の発生増加が有意であると報告した(P値の報告なし、データの報告は不十分)。他のエンドポイントは調べられなかった。したがって結果は十分ではなく、非腫瘍性影響を指標とした作用量の設定や、腫瘍を指標とした暴露反応関係の評価はできない。

Gallagher ら(1988)は、0、20、100、500 mg/L(およそ 0、2.8、14、70 mg/kg 体重/日、

[4] “脳腫瘍は、その大きさや脳内の解剖学的部位にかかわらず、動物種を超えてきわめて類似していた。また、H&E 染色スライドの光学顕微鏡検査で一般に星状細胞腫や未分化星状細胞腫と分類されてきた、自然発生するラットの脳腫瘍のサブセットとも、おそらく見分けがつかないほど類似していた。星状細胞腫へのこの見かけの類似性にもかかわらず、いずれの腫瘍細胞をも星状細胞と同系または近縁であると確認する確かな証拠を見出せなかった。” (Bigner et al., 1986)

Table 4: Quantitative estimates of carcinogenic potency, derived for tumour incidences reported in a drinking-water bioassay with F344 rats[a]

	Animal data			
	Dose	Incidence	Parameter estimates	Human equivalent values
Males: Nervous system, combined incidence, astrocytoma and focal gliosis, excluding animals dying or sacrificed before 6 months	control 0.08 mg/kg body weight per day (1 ppm) 0.25 mg/kg body weight per day (3 ppm) 0.84 mg/kg body weight per day (10 ppm) 2.49 mg/kg body weight per day (30 ppm) 8.37 mg/kg body weight per day (100 ppm)	5/182 (3 astrocytoma, 2 benign) 2/90 (2 astrocytoma) 1/89 (1 astrocytoma) 2/90 (2 astrocytoma) 10/89 (10 astrocytoma) 22/90 (21 astrocytoma, 1 benign)	TD_{05}[b] = 1.8 mg/kg body weight per day 95% LCL[c] = 1.2 mg/kg body weight per day Chi-square = 3.0 Degrees of freedom = 3 *P*-value = 0.39	TD_{05} = 2.3 mg/kg body weight per day 95% LCL = 1.6 mg/kg body weight per day
Females: Brain and/or spinal cord, benign and malignant; excluding animals dying or sacrificed before 6 months	control 0.10 mg/kg body weight per day (1 ppm) 0.40 mg/kg body weight per day (3 ppm) 1.30 mg/kg body weight per day (10 ppm) 3.70 mg/kg body weight per day (30 ppm) 10.90 mg/kg body weight per day (100 ppm)	1/178 (1 astrocytoma) 1/90 (1 astrocytoma) 2/90 (2 astrocytoma) 5/88 (4 astrocytoma, 1 benign) 6/90 (6 astrocytoma) 26/90 (24 astrocytoma, 2 benign)	TD_{05} = 2.0 mg/kg body weight per day 95% LCL = 1.2 mg/kg body weight per day Chi-square = 1.8 Degrees of freedom = 3 *P*-value = 0.62	TD_{05} = 2.3 mg/kg body weight per day 95% LCL = 1.4 mg/kg body weight per day

[a] From Bio/Dynamics Inc. (1980b).

[b] The experimental length for this study was 23 months for females and 26 months for males, so the resulting TD_{05}s for males were multiplied by (26 months/24 months) × (26 months/24 months)^2, where the first term amortizes the dose to be constant over the standard lifetime of a rat (24 months) and the second factor, suggested by Peto et al. (1984), corrects for an experimental length that is unequal to the standard lifetime.

[c] 95% LCL = lower 95% confidence limit.

Health Canada, 1994)を 2 年間飲水投与した雄 Sprague-Dawley ラット(各群 20 匹)で、アクリロニトリルの発がん性を調べた。500 mg/L 群では、2 年時点で生存ラットはいなかった。100 mg/L 以下の摂取では、死亡の増加はみられなかった。500 mg/L 群で、ジンバル腺腫瘍の有意な発生増加がみられた(対照群、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ、0/18、0/20、1/19、9/18[P <0.005])。脳をはじめとする他臓器での腫瘍増加はなかったが、高暴露群の 4 匹で前胃上皮に乳頭腫性の増殖がみられた。

8.5.3 強制経口投与

Bio/Dynamics Inc. (1980c)の試験で、各群雌雄各 100 匹の Sprague-Dawley ラットに、0、0.1、10 mg/kg 体重/日のアクリロニトリルを 20 ヵ月間、カテーテルを介して飲水投与した。高用量群における非腫瘍性影響は、高死亡率(雌雄)、体重減少(雄)、相対肝重量増加(雄)などであった。雄の体重減少と肝体重比増加に基づいた LOAEL は 10 mg/kg 体重/日、NOEL は 0.1 mg/kg 体重/日である。高用量群の雌雄ではともに、脳の星状細胞腫、ジンバル腺の扁平上皮がん、胃の乳頭腫・がんの発生率が上昇した。

Maltoni ら(1977)は雌雄各 40 匹の Sprague-Dawley ラットに、オリーブ油に溶解したアクリロニトリルを 0 または 5 mg/kg 体重/日で、週 3 日 52 週間暴露した。雌では、乳腺がんの発生頻度は対照群で 7/75、暴露群で 4/40、前胃の上皮性腫瘍の発生頻度は対照群で 0/75、暴露群で 4/40 であった。しかし、この系のラットでは乳腺腫瘍の自然発生率が高く、単一用量試験であるうえ、暴露期間が短いことから、本試験は暴露反応の評価にはあまり役立たない。

8.6 遺伝毒性および関連エンドポイント

8.6.1 *in vitro* 試験

ネズミチフス菌(*Salmonella*)を用いた試験では、アクリロニトリルは菌株 TA1535(Lijinsky & Andrews, 1980)、あるいは TA1535 および TA100(Zeiger & Haworth, 1985)で復帰突然変異を誘発したが、ハムスターあるいはラットの S9 の存在下においてのみであった。数株の大腸菌(*Escherichia coli*)で、代謝活性化非存在下で軽度陽性との報告もある(Venitt et al., 1977)。

哺乳類細胞では、アクリロニトリルは代謝活性化非存在化でヒトリンパ芽球に *hprt* 変異を誘発した(Crespi et al., 1985)が、チャイニーズハムスターV79 細胞には誘発しなかった(Lee & Webber, 1985)。数件の試験において、マウスリンパ腫 L5178 TK+/- 細胞のチ

ミジンキナーゼ(TK)遺伝子座で、ラット S9 の有無にかかわらず陽性(Amacher & Turner, 1985; Lee & Webber, 1985; Myhr et al., 1985; Oberly et al., 1985)、マウスリンパ腫 P388 F 細胞では代謝活性化存在下で陽性と報告されている(Anderson & Cross, 1985)。ヒトリンパ芽球の TK 遺伝子座でも、代謝活性化存在下で変異原性を示した(Crespi et al., 1985; Recio & Skopek, 1988)。

アクリロニトリルは、チャイニーズハムスターの卵巣細胞では代謝活性化の有無にかかわらず染色体構造異常を誘発し(Danford, 1985; Gulati et al., 1985; Natarajan et al., 1985)、チャイニーズハムスター肺細胞では代謝活性化非存在下で誘発した(Ishidate & Sofuni, 1985)。チャイニーズハムスター卵巣細胞とヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験では、代謝活性化の有無にかかわらず結果が分かれた(Brat & Williams, 1982; Perocco et al., 1982; Gulati et al., 1985; Natarajan et al., 1985; Obe et al., 1985; Chang et al., 1990)。

DNA 単鎖切断(Bradley, 1985; Lakhanisky & Hendrickx, 1985; Bjorge et al., 1996)および DNA 修復(不定期 DNA 合成) (Perocco et al., 1982; Glauert et al., 1985; Martin & Campbell, 1985; Probst & Hill, 1985; Williams et al., 1985; Butterworth et al., 1992)を指標とした *in vitro* 試験の結果は分かれたが、ラットおよびヒトのさまざまな細胞型では活性化の有無にかかわらず陰性との報告が多い。マウスおよびハムスターの胚細胞の細胞形質転換も調べられたが、結果はまちまちであった(Lawrence & McGregor, 1985; Matthews et al., 1985; Sanner & Rivedal, 1985; Abernethy & Boreiko, 1987; Yuan & Wong, 1991)。

in vitro 試験では、2-シアノエチレンオキシドの核酸への結合も高濃度で報告されている(Hogy & Guengerich, 1986; Solomon & Segal, 1989; Solomon et al., 1993; Yates et al., 1993, 1994[5])。アクリロニトリル-DNA 付加体形成は、代謝活性化存在下で大幅に増加する。非活性化状態で仔ウシ胸腺 DNA をアクリロニトリルあるいは 2-シアノエチレンオキシドとインキュベートした *in vitro* 試験で、2-シアノエチレンオキシドはアクリロニトリルよりはるかに容易に DNA をアルキル化する(Guengerich et al., 1981; Solomon et al., 1984, 1993)。DNA の 2-シアノエチレンオキシドとのインキュベーションは、7-(2-オキソエチル)グアニン)[7-(2-oxoethyl)-guanine](Guengerich et al., 1981; Hogy & Guengerich, 1986; Solomon & Segal, 1989; Solomon et al., 1993; Yates et al., 1993, 1994)ならびに他の付加体も形成する。ラット肝ミクロソームを用いた試験と比較すると、ラット脳ミクロソームの試験では、アクリロニトリルによる DNA アルキル化はほとんど認められない

[5] Yates ら(1994)は、2-シアノエチレンオキシドとインキュベートしたプラスミド DNA で短鎖・二本鎖切断も報告した。

(Guengerich et al., 1981)。ヒト肝ミクロソームでの DNA アルキル化は、ラットミクロソームで認められるよりはるかに少ない(Guengerich et al., 1981)。しかし、グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ活性は、アクリロニトリルに暴露したヒト肝臓のサイトゾルではみられないが、2-シアノエチレンオキシドの暴露では若干みられる(Guengerich et al., 1981)。

8.6.2 *in vivo* 試験

アクリロニトリルの遺伝毒性を調べた数少ない *in vivo* 試験には限界があり、はっきりした結論は出せない。これらの試験データも、試験間であるいは発がん性試験と比較するための用量反応評価には十分ではない。

アクリロニトリルの飲水投与により、脾臓 T 細胞の *hprt* 遺伝子座で突然変異体の出現頻度が上昇した(Walker & Walker, 1997)。雌 F344 ラット 5 匹に 0、33、100、500 mg/L(0、8、21、76 mg/kg 体重/日、Health Canada, 1994)を最高 4 週間飲水投与し、暴露期間中および暴露後 8 週間までに順次屠殺を行った。暴露後 4 週間時点で、脾臓 T 細胞で認められた変異体の平均出現頻度は用量依存性に増加していた(2 高用量で有意であった)。

染色体構造異常、骨髄の小核、末梢血細胞の小核を検出するさまざまなアッセイの結果は、陰性であるか結論が出ていないが、4 件のうち 3 件の試験報告にアクリロニトリルが標的部位に達したという記述がない。これらの試験は、Swiss マウス(Rabello-Gay & Ahmed, 1980)、NMRI マウス(Leonard et al., 1981)、C57B1/6 マウス(Sharief et al., 1986)を用いた各試験、ならびにマウスとラットを複数の経路で暴露した共同研究(Morita et al., 1997)などである。

優性致死試験の結果は、マウスでは結論が出ず(Leonard et al., 1981)、ラットでは陰性であった(Working et al., 1987)。

ラットを用いた不定期 DNA 合成試験の結果は、肝臓でのみ陽性(Hogy & Guengerich, 1986)、肺・精巣・胃組織でははっきりせず(Ahmed et al., 1992a,b; Abdel-Rahman et al., 1994)、脳では明らかに陰性(Hogy & Guengerich, 1986)であった。しかし、これらの試験では、不定期 DNA 合成の測定を、細胞集団における[^{3}H]チミジン取込み量を指標にして液体シンチレーションカウンターによって行なったが、この方法では修復中の細胞と複製中の細胞が区別されない。ラットの肝臓および精母細胞での不定期 DNA 合成は、個別細胞の[^{3}H]チミジン取込み量をオートラジオグラフィーで測定した場合には、結果は陰性であったが、この方法では複製細胞を分析から排除する(Butterworth et al., 1992)。

腹腔内投与によりアクリロニトリルに暴露したラットおよびマウスの尿も、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)で変異原性を示した(Lambotte-Vandepaer et al., 1980, 1981)。両種では、活性化なしに変異原作用が認められている。胃内挿管法でアクリロニトリルを投与したラットの尿でも変異原作用が認められた(Lambotte-Vandepaer et al., 1985)。チオシアン酸(Thiocyanate)、ヒドロキシエチルメルカプツル酸(hydroxyethylmercapturic acid)、およびシアノエチルメルカプツル酸(cyanoethylmercapturic acid)が、尿の変異原性に関与していることは考えられなかった。

F344ラットにアクリロニトリル50mg/kg体重/日を腹腔内投与した*in vivo*試験で、7-(2-オキソエチル)-グアニン(7-[2-oxoethyl]-guanine)付加体が肝臓で検出された(Hogy & Guengerich, 1986)。ラットへの腹腔内投与で、アクリロニトリルが肝臓RNAに取り込まれるのが認められた(Peter et al., 1983)。しかし、アクリロニトリルによる腫瘍形成の第1標的である脳では、本試験でも、F344ラットに50または100 mg/kg体重/日を皮下投与したその後の試験でも、DNA付加体は検出されていない(Prokopczyk et al., 1988)。その一方、1研究機関からの3件の試験では、SDラットに[^{14}C]アクリロニトリル46.5 mg/kg体重(50 μCi/kg体重)を暴露した結果、肝臓、胃、脳(Farooqui & Ahmed, 1983)、肺(Ahmed et al., 1992a)、精巣(Ahmed et al., 1992b)のDNAに、放射能が明らかに結合しているのが認められた。各組織では、投与後72時間までに採取したDNAサンプルの放射能は急速に減少した。

脳におけるアクリロニトリル-DNA結合がこれらの試験では検出され、Hogyと Guengerich (1986)あるいは Prokopczyk ら(1988)による試験では検出されなかった理由は明らかではない。Hogyと Guengerich(1986)が用いたDNAサンプルでは、DNA分離プロトコルと夾雑タンパク質の調整方法が、DNA結合物質の測定をより厳密にした可能性がある。あるいは、高いDNA純度を得るために用いた方法が、付加体を失わせたりDNA付加体の回収を妨げたりしたとも考えられる。しかし、7-オキソエチルグアニンおよびシアノエチル付加体は、アクリロニトリルによる脳腫瘍の誘発にほとんど影響を及ぼしていない可能性が高い。シアノヒドロキシエチルグアニン(cyanohydroxyethylguanine)や他付加体がこうした腫瘍の誘発に果たす役割について、研究を進めることが望まれる。

8.7 生殖毒性

雌雄動物の生殖器に対する一貫性のある影響は、これまで実施された反復投与毒性および発がん性試験では認められていない。しかし、CD-1 マウスを強制経口投与によって暴露した特殊毒性試験で、細精管の変性とこれに伴う精子数減少が10 mg/kg体重/日で認められた(NOEL＝1 mg/kg体重/日)(Tandon et al., 1988)。B6C3F$_1$ マウスの13週間試験で

は、精巣上体における精子の運動性は低下したが、組織病理学的結果の報告はないものの、12 mg/kg 体重/日までの強制経口投与では用量反応性と精子濃度への影響はみられなかった(Southern Research Institute, 1996)。ラットに飲水投与した(14 または 70 mg/kg 体重/日)3 世代繁殖試験で、仔の出生率、生存率、哺育率への有害影響は、母体毒性に起因していた(Litton Bionetics Inc., 1980)。

2 件の吸入試験で、母体毒性を示さない濃度では、発生への影響(胎仔毒性および催奇形性)は認められなかった(Murray et al., 1978; Saillenfait et al., 1993)。濃度反応性がもっとも明らかにされた試験(4 暴露群と対照群、用量間隔 2 倍 : 0、12、25、50、100 ppm[0、26.4、55、110、220 mg/m^3])で、母体毒性と胎仔毒性を指標とした LOEL は 25 ppm (55 mg/m^3)であり、NOEL は 12 ppm (26.4 mg/m^3)であった(Saillenfait et al., 1993)。

同様に、経口経路による 2 件の試験でも、母体毒性を示さない用量(母体での最小作用量は 14 mg/kg 体重/日)では、発生への影響は認められなかった（Murray et al., 1978; Litton Bionetics Inc., 1980)。5 mg/kg 体重/日(母体体重に影響を及ぼさない用量)に暴露したラットの出生仔では、脳への可逆性の生化学的影響が認められたが、機能的神経学的影響は認められなかった。用量反応性は本試験では調べられていない(Mehrotra et al., 1988)。

8.8 神経系および免疫系への影響

最近公表された試験で、ラットにアクリロニトリル 25 ppm(55 mg/m^3)以上を 24 週間吸入暴露したところ、運動神経伝導速度および知覚神経伝導速度に、ある程度可逆的で時間・濃度依存性の減少がみられた(Gagnaire et al., 1998)。

アクリロニトリルの免疫学的影響を調べた少数の確認されている調査では、吸入後の肺への影響(Bhooma et al., 1992)および経口摂取後の胃腸管への影響(Hamada et al., 1998)が、組織病理学的影響もみられる濃度および用量で認められた。肺への影響として、肺胞マクロファージにおける凝血原活性のレベルが上昇した(Bhooma et al., 1992)。胃腸管への影響は、十二指腸、空腸、および回腸の IgA 産生細胞数の増加、十二指腸および回腸の S 期の細胞数の増加、碑細胞のマイトジェン反応の低下であった(Hamada et al., 1998)。

8.9 毒性発現機序

8.9.1 がん

アクリロニトリルの相対毒性強度をシアノエチレンオキシドと比較した、少数の確認さ

れている調査の結果は、酸化的代謝経路が遺伝毒性において重要であるとする見解で一致している。ネズミチフス菌 2 株を用いたアッセイで、シアノエチレンオキシドは代謝活性化なしで変異原性を示したが、アクリロニトリルは代謝活性化を必要とした(Cerna et al., 1981)。1 件の試験でシアノエチレンオキシドは、培養ヒトリンパ芽球様細胞の TK 遺伝子座で、アクリロニトリルより約 15 倍高い変異原性を示した(Recio & Skopek, 1988)。*In vitro* で、非生理的な高濃度における DNA 付加体形成は、代謝活性化存在下で大幅に増加する。非活性化状態で、シアノエチレンオキシドは DNA をアクリロニトリルよりはるかに容易にアルキル化する(Guengerich et al., 1981; Solomon et al., 1984, 1993)。

アクリロニトリルの DNA 結合に関するデータは、§ 8.6 に記載した。しかし、データは、アクリロニトリルの脳腫瘍誘発への特定の付加体の関与を示唆するには十分ではない。

抄録で報告された *in vitro* 試験から、アクリロニトリルの酸化と DNA 損傷にフリーラジカル(·OH, O_2·)と過酸化水素(hydrogen peroxide)が直接関与しているとの示唆がある。フリーラジカルの生成は、シアン化物イオンの遊離、あるいは細胞傷害や DNA 損傷を引き起こすその他のメカニズムにある程度関わっている可能性がある(Ahmed et al., 1996; Ahmed & Nouraldeen, 1996; El-zahaby et al., 1996; Mohamadin et al., 1996)。

Prow ら(1997)は、現時点では不完全な結果しか得られていないより最近の試験で、アクリロニトリルがラット星状細胞系で、おそらくは酸化ストレスのメカニズムを介して、ギャップ・ジャンクション細胞間連絡を用量依存性に阻害することを報告した。同様に、Zhang ら(1998)はシリアンハムスターの胎仔細胞を用いて抗酸化剤の存在下および非存在下でアクリロニトリルのアッセイを行い、酸化ストレスが細胞の形態変換の一因であると結論付けた。Jiang ら(1988)はラット星状細胞系でアクリロニトリルのアッセイを行い、試験した全濃度で酸化的損傷(8-ヒドロキシ 2'-デオキシグアノシン[8-hydroxy-2'-deoxyguanosine]の有無が指標)を報告した。

Jiang ら(1997)は、雄 Sprague-Dawley ラットに 0 または 100 mg/L のアクリロニトリルを 2 週間飲水投与した。評価エンドポイントは、脳および肝臓内のグルタチオンおよび活性酸素種のレベル、複数臓器中の 8-ヒドロキ 2'-デオキシグアノシン(酸化的 DNA 損傷の指標)の有無、NF-κB(酸化ストレスに強く相関する転写調節因子)活性化の測定である。脳のグルタチオン濃度は低下した。(Whysner ら[1998a]によると、3、30、300 mg/L のアクリロニトリルを 3 週間飲水投与した雄 Sprague-Dawley ラットの脳では、グルタチオン濃度への影響はみられなかった。) 脳の活性酸素種は 4 倍に増加した。脳の 8-ヒドロキ 2'-デオキシグアノシンのレベルは 3 倍に上昇した。脳では NF-κB の活性化もみられた。

最近の試験で、ラットにアクリロニトリルを飲水投与し、8-オキソデオキシグアノシン(8-oxodeoxyguanosine)の脳内濃度を、以下の 3 つのプロトコルそれぞれで調べている(Whysner ら、1997, 1998a)：

- 0、3、30、300 mg/L に 21 日間暴露した雄 Sprague-Dawley ラットで、脳細胞核 DNA 中の 8-オキソデオキシグアノシンが 2 高用量群で有意に増加した。肝臓では、細胞核 DNA 中の 8-オキソデオキシグアノシン濃度が 2 高用量群で有意に上昇した(Whysner et al., 1998a)。同程度の用量を用いたバイオアッセイでは、35 mg/L(3.4 mg/kg 体重/日)以上で 2 年間暴露した雄 Sprague-Dawley ラットで、脳や脊髄の腫瘍の発生率が有意に上昇した(Quast et al., 1980a)。
- 0、1、3、10、30、100 mg/L に 21 日間暴露した雄 F344 ラットで、脳内 8-オキソデオキシグアノシン濃度に群間で有意差はみられなかった(Whysner et al.,1998a)。
- 0 または 100 mg/L に最長 94 日間暴露した雄 Sprague-Dawley ラットで、8-オキソデオキシグアノシンの脳内濃度が、3、10、94 日後に有意に上昇した(Whysner et al., 1998a)。雄 Sprague-Dawley ラットに 2 年間飲水投与したバイオアッセイ(Quast et ., 1980a)では、脳や脊髄の腫瘍の発生率が 100 mg/L(8.5 mg/kg 体重/日)で有意に上昇した。

雄 Sprague-Dawley ラットで一貫して変化がみられたエンドポイントは、8-オキソデオキシグアノシンの脳への蓄積をはじめとする酸化的 DNA 損傷誘発であった。著者らはこれらの結果と、雄 Sprague-Dawley ラットにアクリロニトリルを飲水投与した発がん性試験での脳および脊髄の腫瘍発生率との間に相関性を認めた。

8-オキソデオキシグアノシン濃度の上昇は、急速に分裂する膠細胞が存在する脳前部のみで生じる(Whysner et al., 1998b)。

8.9.2 神経毒性

アクリロニトリル 0、25、50、100 ppm (0、55、110、220 mg/m^3)を 1 日 6 時間、週 5 日、24 週間吸入暴露し、8 週間回復させた雄 Sprague-Dawley ラットで、Gagnaire ら(1998)により神経毒性が報告された。高用量群では、暴露期間を通して体重に有意な減少がみられた。中用量および高用量での暴露時の臨床所見は、被毛湿潤や唾液分泌過多などであった。著者らによると、この所見は急性アセチルコリン様中毒症状に類似する。尾の運動神経伝導速度、知覚神経伝導速度、知覚神経活動電位の振幅が、時間・濃度依存性に減弱したが、8 週間の回復期間によってある程度回復した(LOEL = 25 ppm [55 mg/m^3])。プロトコルには組織検査は含まれていなかった。

9. ヒトへの影響

急性アクリロニトリル中毒の症例報告で、シアン化物中毒に特徴的な中枢神経系への影響と、血中酵素量の増加として現れる肝臓への影響が観察されている。アクリロニトリルは皮膚刺激物質であり、皮膚感作物質(作業員に対するパッチテストに基づく)であるとの報告もある(Balda, 1975; Bakker et al., 1991; EC, 2000; Chu & Sun, 2001)。

アクリロニトリルの非腫瘍性影響を系統的に調べた少数の調査で、一貫して報告されているのは急性の皮膚刺激性のみである。アクリル繊維工場でおよそ 1 ppm(2.2 mg/m^3)に暴露した作業員を対象とした横断研究では、肝機能をはじめとする各種の臨床的パラメータの検査からは有害影響を示す一貫性のある証拠はみつかっていない(Muto et al., 1992)。しかし、急性皮膚刺激性の自覚症状は増加しており、アクリル線維製造工場作業員の別のコホートでの観察結果と一致している(Kaneko & Omae, 1992)。

アクリル織物繊維工場の作業員の小集団を対象とした横断研究では、暴露に関する量的データは報告されていないものの、肝臓のチトクロム P-450 の誘導や尿の遺伝毒性を示す証拠はなかった(Borba et al., 1996)。

主に初期の限定的な調査では、肺がん、“全腫瘍”(Zhou & Wang, 1991)、および結腸直腸がん(Mastrangelo et al., 1993)の過剰を示すある程度の証拠があった(Thiess et al., 1980)が、適切に実施・報告された最近の調査での、比較的大規模な作業員の 4 コホートではそのような過剰は確認されていない(Benn & Osborne, 1998; Blair et al., 1998; Swaen et al., 1998; Wood et al., 1998)。実際、アクリロニトリル暴露と特定部位での発がん性との間に、疫学研究における従来からの因果関係判断基準に部分的にせよ合致した関連性を示す、一貫性があり説得力のある証拠は得られていない。

Benn と Osborne (1988)は、作業員 2763 人を対象とした後向きコホート研究の結果を報告した。生存状況を 1978 年から 1991 年までたどり、追跡調査はほぼ終了した。肺がんのみで過剰リスクが、高暴露職種および若年者において示唆された。しかし、詳細な分析から、アクリロニトリル暴露と肺がんの間に因果関係ありとする説を一貫して裏付ける証拠は得られなかった。暴露レベルに関する情報は限られており、作業歴を示す記録は信頼できず、標準化死亡比(SMR)の算出には地域比率ではなく全国比率を使用していることから、推論を引き出すことは難しい。

Swaen ら(1998)は、職業的にアクリロニトリルに暴露している作業員 2842 人で後向き

コホート研究を実施した。アクリロニトリルへの過去の暴露量を数値で表すため、産業衛生状況の評価を詳細に行なった。1979～1995 年の追跡調査は 99.6%終了し、99.3%で死因が突き止められた。暴露コホートにおける死因別 SMR は、肺 109.8(95%信頼区間[CI]=81～146、観測数[Obs]＝47)、直腸 126.0(95%CI＝58～239、Obs＝9)、白血病 266.7(95%CI＝54～390、Obs＝5)、前立腺 83.3(95%CI＝22～213、Obs=4)、膀胱 97.9(95%CI＝20～286、Obs＝3)、脳 173.9(95%CI＝64～378、Obs＝6)であった。これらの結果の一部では過剰リスクが疑われるが、いずれのタイプのがんにおいても過剰を示す強い証拠はない。データの収集および分析は適切に行なわれたと思われ、追跡調査も良好であった。これはかなり大規模な調査であるとはいえ、用量反応関係の検出力はまだ限られている。喫煙については考慮されなかった。

最近のコホート研究のうちもっとも規模が大きく統計的検出力が高いのは、アクリロニトリルを生産あるいは使用する 8 工場の作業員 25 460 人を対象とした Blair ら(1998)によるものである。アクリロニトリルへの暴露推定値は、工場における生産手順、労使からの聞き取り調査、企業からのモニタリングデータ、および調査実施者によるモニタリングに基づいた。コホートの 96%で生存状況が確認できた。合計で 545 369 人年が追跡され、その 3 分の 1 は非暴露者であった。この調査では、暴露評価のプロトコルは非常に大規模で、喫煙に関するデータも大量にあった。死亡率の追跡調査は完全で、観察期間は長期にわたった。累積暴露量の最高五分位群で肺がんのわずかな(有意ではない)過剰がみられた(相対リスク＝1.5、95%CI＝0.9～2.4)が、暴露反応関係の傾向はみられなかった。暴露カテゴリーは以下のとおりである：

0.01～0.13 ppm 年:	121 430 人年
0.14～0.57 ppm 年:	69 122 人年
0.58～1.50 ppm 年:	49 800 人年
1.51～8.00 ppm 年:	63 483 人年
>8.00 ppm 年:	44 807 人年

期待死亡数が少ないため、中程度の過剰の検出力が部位(胃、脳、乳房、前立腺、リンパ系／造血系)によっては低いことに注目すべきである。

Wood ら(1998)は、アクリロニトリルへの職業性暴露を受けてきた作業員 2559 人を対象とした後向きコホート研究で、死亡率およびがん発生率を報告した。合計 75 009 人年の死亡が観察された。特定のがん部位に関する標準化死亡比(SMR)に有意な上昇はみられなかった。本調査が行なわれた企業では、業務実施および産業衛生に関する情報の質が高く、業務記録がすべて揃っており、死亡率とがん発生率の追跡体制が良好であった。最後の点はこのデータセットの独特な強みである。データの収集および分析力は高かったと思われる。欠けていたのは、作業員の人種および喫煙習慣に関するデータである。米国全体の死亡率と比較すると、ウェーンズバロ(Waynesboro)コホートでは全死因死亡率が 40%、がん死亡率が 34%下回っていたが、死因の報告数が実際より少なかったことが考えられる。かなり大規模な調査であるが、用量反応関係の検出力はまだ限られている。暴露データの収集に相当の努力が費やされたが、1975 年以前にはアクリロニトリルのモニタリングは行われておらず、初期のデータは推測に基づいたものである。本調査のもう一つの強みは、高濃度暴露における人年数である。

10. 実験室および自然界の生物への影響

アクリロニトリルの毒性はさまざまな水生生物で調べられているが、陸生生物の毒性データセットの数はより限られている。

10.1 水生生物

アクリロニトリルのデータセットには、魚類、両生類、水生無脊椎動物、藻類など 34 種における短期・長期毒性に関する広範囲の情報があるが、OECD や同様の試験ガイドラインのプロトコル要件を完全に満たすものがなく、揮発性が適切に考慮されていないことも多い(Environment Canada, 1998)。現行の OECD テストプロトコルにおおむね従って実施され、あるいは濃度が測定されたか、もしくは適切に調整されたと考えられる、主要な試験の概要を以下に記載する。選ばれた主試験には、止水式、半止水式、あるいは 1 日 5 回換水する流水式で濃度を測定した試験が含まれる(Henderson et al., 1961; Bailey et al., 1985; V. Nabholz, personal communication, 1998)。

T.D. Sabourin (personal communication, 1987)は、96 時間時点での止水条件下に対する流水式条件下の濃度比を 0.23 と算定した。したがって、96 時間エンドポイントを求める試験は、報告濃度に 0.23 を乗じて補正できるが、これらの試験で得られる証拠は二次的と考えられる。止水条件下で、あるいは 96 時間以外の時点のみで名目濃度で実施した試験は、補強証拠に過ぎないと考えられる。

淡水試験のうち一次データと考えられるのは、魚類 5 種による 5 件の試験と両生類 1 種による 1 件の試験である(Henderson et al., 1961; Sloof, 1979; Analytical BioChemistry Laboratories, 1980a; Bailey et al., 1985; Zhang et al., 1996)。これに加えて、魚類 6 種、無脊椎動物 7 種、植物種 1 種を用いた試験からは二次証拠(補正濃度)が得られる。これらの試験では、24 時間～840 時間(1～35 日間)に及ぶ暴露時間で、生存率、成長、呼吸、移動性など、各種エンドポイントが調べられた。残りの試験(投与量の再現性のない試験や曝気欠如など限界のある試験)は、補強証拠に過ぎないと考えられた。

淡水魚に対する 96 時間 LC_{50} は 10～20 mg/L(名目)である(Henderson et al., 1961; Analytical BioChemistry Laboratories, 1980b; Zhang et al., 1996)。48 時間 LC_{50} は 14.3～33.5 mg/L と報告されている。840 時間では、ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)の LC_{50} は 0.89 mg/L であった(Analytical BioChemistry Laboratories, 1980a)。

一次証拠に基づくと、水生生物に対するもっとも感受性の高いエンドポイントは、幼生期のヒキガエル科アジアヒキガエル(*Bufo bufo gargarizans*)の長期暴露でみられたものである(Zhang et al., 1996)。3 日齢のオタマジャクシを 28 日間流水式で暴露し、1 日 4 回換水した。もっとも感受性の高いエンドポイントは前肢の発育で、28 日間 EC_{50} 付近の慢性毒性値の下限値は 0.4 mg/L、上限値は 0.8 mg/L であった。遊泳阻害を指標とした 96 時間 EC_{50} は 11.59 mg/L、48 時間 EC_{50} は 14.22 mg/L であった。

初期生活段階(＜18 時間齢の卵)のファットヘッドミノーの成長(体長と湿体重)と死亡率への影響が、1 日 5.5 回以上換水した流水式試験で調べられた(Analytical BioChemistry Laboratories, 1980a)。測定濃度の平均値は名目濃度の 98%であった。もっとも感受性の高いエンドポイントは、体重(湿重量の 20%減少)を指標とした 840 時間(35 日間)最小作用濃度(LOEC)で、これは 0.44 mg/L であった。840 時間無影響濃度(NOEC)は 0.34 mg/L であった。死亡を指標とした 840 時間 NOEC(LC_{15})は 0.44 mg/L、LOEC(LC_{46})は 0.86 mg/L であった。

Henderson ら(1961)は、試験溶液を 100 分間隔で新しくする流水方式で、アクリロニトリルを暴露したファットヘッドミノーの生存率について報告した。暴露期間は 24、48、72、96 時間および 5、10、15、25、30 日間(720 時間)であった。認められた影響は、24 時間 LC_{50} の 33.5 mg/L から、暴露濃度の低下を経て、本試験で感受性がもっとも高いエンドポイントである 720 時間 LC_{50} の 2.6 mg/L までの範囲であった。

Sloof(1979)は、連続流水式試験による 5 mg/L への 24 時間以内の暴露で、ニジマス

(*Oncorhynchus mykiss*)へのアクリロニトリルの影響を呼吸数の増加として報告した。

Bailey ら(1985)は、アクリロニトリルがブルーギル(*Lepomis macrochirus*)の死亡率に及ぼす影響を、流水式で濃度を測定して調べた。96 時間 LC_{50} は 9.3 mg/L であった。

十分に換水された、あるいは測定濃度を用いた主試験に加えて、止水／半止水式を用いて名目濃度で算出した魚類 6 種の 96 時間 LC_{50} も、係数 0.23 によって補正できる(T.D. Sabourin, personal communication, 1987; V. Nabholz, personal communication, 1998)。この方法で補正した 96 時間 LC_{50} は 1.18～5.4 mg/L になる。最低値の 1.18 mg/L はコイ科ソウギョ(*Ctenopharyngodon idella*)の 96 時間 LC_{50} である(Zhang et al., 1996)。

脊椎動物種については、報告された最低作用濃度は主試験から得られたことが認められているいる。すなわち、水生脊椎動物のもっとも感受性の高いエンドポイントは、Zhan ら(1996)がヒキガエル科アジアヒキガエルで流水式を用いて測定濃度で算出した EC_{50} 付近の慢性毒性値の下限値 0.4 mg/L である。

無脊椎動物 14 種中 7 種および淡水植物 1 種での 96 時間試験は、補正することで二次証拠となりうる。慎重な解釈を要する二次情報に基づくと、全般的に無脊椎動物は脊椎動物よりアクリロニトリルへの感受性が高いようであるが、この点について著者らは詳しく論じていない。無脊椎動物で認められた影響は、ヨーロッパモノアラガイ(*Lymnaea stagnalis*)の 96 時間 LC_{80} の 0.16 mg/L(補正濃度 0.04 mg/L) (Erben & Beader, 1983)から、モノアラガイ科の一種 *Lymnaea plicatula* の遊泳阻害を指標とした 96 時間 EC_{50} の 17.94 mg/L(補正濃度 4.1 mg/L)までであった(Zhang et al., 1996)。

淡水水生生物を用いた 1 件の試験で、アクリロニトリルへの 96 時間暴露による生長への影響が、コウキクサ(*Lemna minor*)で調べられた(Zhang et al., 1996)。溶液を 24 時間ごとに交換し、5 濃度を設定し、各濃度につき 10 葉状体を用い、試験を 4 回繰り返した。生長阻害を指標とした 96 時間 EC_{50} は 6.25 mg/L(補正 EC_{50} は 1.44 mg/L)であった。

10.2 陸生生物

陸生の野生脊椎動物あるいは鳥類では、アクリロニトリル毒性に関するデータは確認されていない。哺乳動物の毒性試験からのデータは§8 で検証した。したがって、以下に取り上げる試験は、大気中でアクリロニトリルに暴露された昆虫種に関するものに限られている。

マメゾウムシ科アズキマメゾウムシ(*Callosobruchus chinensis*)、ゾウムシ科ココクゾウムシ(*Sitophilus oryzae*)、オサゾウムシ科グラナリアコクゾウ(*Sitophilus granarie*)、ホソヒラタムシ科ノコギリヒラタムシ(*Oryzaephilus surinamensis*)、ゴミムシダマシ科コクヌストモドキ(*Tribolium castaneum*)、ゴミムシダマシ科ヒラタコクヌストモドキ(*Tribolium confusum*)、ミバエ科チチュウカイミバエ(*Ceratitis capitata*、ミバエ科ミカンコミバエ(*Bactrocera dorsalis*) (旧名 *Dacus dorsalis*)、ミツバチ科ミツバチ(*Apis mellifera*)といった 13 種の昆虫種で実施した 9 件の試験で、アクリロニトリルへの短期および長期の薫蒸暴露は、生存率、生殖、酵素活性に影響を及ぼした(Environment Canada, 1998)。昆虫類における LC_{50} は大気 1L あたり 0.107～36.7 mg(1.07×10^5～3.67×10^7 μg/m^3)であった。11 種を用いた 17 件の試験のうち 14 件で、24 時間 LC_{50} は大気 1L あたり 5 mg($\leq 5 \times 10^6$ μg/m^3)であった。

大気を介してアクリロニトリルに暴露した昆虫類で、成長、生存率、生殖への影響が最低濃度で認められたのは、薫蒸後のアズキマメゾウムシ(*Callosobruchus chinensis*) の 1 日齢卵であった(Adu & Muthu, 1985)。一定濃度の薫蒸剤に 24 時間暴露した卵に対し、薫蒸後 30 日までの生存を指標として算出した LC_{50} は、大気 1L あたり 0.107 mg/L(1.07×10^5 μg/m^3) (95% CI = 大気 1L あたり 0.094～0.122 mg)であった(Adu & Muthu, 1985)。

Rajendran と Muthu(1981a)の報告によると、LC_{50} の大気 1L あたり 0.40 mg(4.0×10^5 μg/m^3)に 8 時間暴露したゾウムシ科ココクゾウムシの成虫およびサナギでは、子孫数が 50%減少した。

昆虫で報告されているノックダウン時間で、もっとも感受性の高い生物はココクゾウムシの成虫で、大気 1L あたり 1～1.5 mg($1 \sim 1.5 \times 10^6$ μg/m^3)を 4 時間暴露した結果 100%が死亡した(Rajendran & Muthu, 1977)。

炭水化物およびエネルギー代謝に関わる酵素のホスホリラーゼ、トリハラーゼ、アセチルコリンエステラーゼのうち、ホスホリラーゼがもっとも敏感であった。LC_{50} の大気 1L あたり 0.79 mg(7.9×10^5 μg/m^3)に暴露しても生存していたゴミムシダマシ科コクヌストモドキの成虫で、大気 1L あたり 1.05 mg(1.05×10^6 μg/m^3)の濃度ではこの酵素の活性は検出不能であった(100%の低下) (Rajendran & Muthu, 1981b)。

10.3 微生物

土壌や汚泥中の順化微生物は、工場排水処理施設(Biox 社の反応槽など)でアクリロニトリルの分解に効果ありとするかなりの証拠がある。Wyatt と Knowles (1995a,b)は、希釈

率がさまざまな複合微生物系を利用し、バッチ式および連続式培養を組み合せることで、アクリロニトリル、アクリルアミド、酢酸、シアノピリジン(cyanopyridine)、サクシノニトリル(succinonitrile)、ならびにより難分解性の化合物(たとえば、マレイミド[maleimide]、フマロニトリル[fumaronitrile]、アクロレイン[acrolein])を、二酸化炭素、アンモニウム、バイオマスに無機化(分解)することを実証した。

一般的に、濃度が 5000 mg/L までのアクリロニトリルが細菌に対して毒性を示さないのは、コリネバクテリア属の一種 *Corynebacterium boffmanii* とアルスロバクター属フラベッセンス(*Arthrobacter flavescens*)(Wenzhong et al., 1991)、アルスロバクター属(*Arthrobacter* sp.)(Narayanasamy et al., 1990), アシネトバクター属(*Acinetobacter* sp.)(Finnegan et al., 1991)、および順化した嫌気性微生物集団(Mills & Stack, 1955)によって、アクリロニトリルが容易に分解されるからである。ノカルディア属ロドコッカス(*Nocardia rhodochrous*)はアクリロニトリルを、炭素源ではなく窒素源として利用することで、より限定的な方法でアクリロニトリルを分解する (DiGeronimo & Antoine, 1976)。

Kincannon ら(1983)は、バッチ式反応槽では 8 時間で 99.9%が、完全混合活性汚泥では 2 日間で 99.1%が除去されたとして、アクリロニトリルのほぼ完全な分解を報告した。アクリロニトリルの初期濃度は、それぞれ 110 mg/L と 152 mg/L、処置後の廃水中ではそれぞれ 8 時間後の 1.0 mg/L、2 日後の 0.05 mg/L 未満であった。バッチ式反応槽では、アクリロニトリルは 75%が生分解により、25%がストリッピングにより除去された。活性汚泥法では、生分解による除去が 100%を占めた。

Tabak ら(1980)は、下水処理場の微生物をアクリロニトリル 5 および 10 mg/L と混合し、静置フラスコ培養試験法で 7 日以内に 100%が生分解したと報告した。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定

11.1.1.1 ヒトへの影響

急性アクリロニトリル中毒の症例報告で、シアン化物中毒に特徴的な中枢神経系への影響と、血中酵素量の増加として現れる肝臓への影響が観察されている。アクリロニトリル

は皮膚刺激物質および皮膚感作物質(作業員に対するパッチテストに基づく)であるとの報告もある(Balda, 1975; Bakker et al., 1991; EC, 2000; Chu & Sun, 2001)。

アクリロニトリルの非腫瘍性影響を系統的に調べた数少ない調査では、急性皮膚刺激性のみが一貫して報告されている。

データベースは比較的広範囲に及ぶが、アクリロニトリル暴露と特定部位での発がん性との間に、疫学研究における従来からの因果関係判断基準に合致する関連性を示す、一貫性があり説得力のある証拠はない。

11.1.1.2 実験動物への影響

アクリロニトリルの急性毒性は比較的強い。急性症状には、気道刺激性と二相性の神経毒性があり、第一相はコリン作動性過剰刺激に類似し、第二相はシアン化中毒に似た中枢神経系の抑制である。肝表面の壊死と前胃での出血性胃炎も、単回投与後に観察されている。

反復暴露後の非腫瘍性影響に関するデータは主として、初期の限られた試験(ほとんどが公表されていない発がん性試験)、特殊なエンドポイントに対する少数のより最近の調査、あるいは完全な報告がなされていないより最近の試験に限られている。

単一用量を用い限られた範囲のエンドポイントが調べられ、公表されている短期吸入試験で、暴露ラットに生化学的パラメータ、臨床症状、体重への影響が認められたが、主要臓器への組織病理学的影響はみられなかった。

短期経口試験で、肝臓への生化学的影響と胃粘膜過形成がみられ、胃粘膜への影響はすべての試験において最低用量で発生していた。1 研究機関による短期反復投与毒性試験で認められた副腎皮質への影響は、長期試験で高濃度暴露した動物では通常認められていない。最近のマウスの準長期試験の速報で、生存率低下、体重減少、血液学的影響が認められたが、示されたデータは用量反応関係を評価するには十分ではなかった。

ほとんどが公表されていない初期のラット発がん性試験では、非腫瘍性影響として体重増加量の減少、血液学的影響、肝・腎重量の増加、高用量での死亡率増加が認められた。吸入暴露により、鼻甲介の炎症性変化も認められている。

アクリロニトリルには、1 種(ラット)に限定された主として初期の未公表試験の結果に基

づいた、発がん性を示すなかりの証拠がある[6]。もっとも高感度のバイオアッセイでは、経口および吸入の両暴露経路で、中枢神経系(脳と脊髄)、外耳道、消化管、乳腺の腫瘍など、一連の腫瘍(良性悪性を問わず)が一貫して観察されている。ほとんどすべての適切なバイオアッセイでは、めったに自然発生しない脳および脊髄の星状細胞腫の増加も、全試験を通じて一貫して非常に高い発生率で報告されている。この増加は統計学的に有意で、明らかな用量反応傾向がみられた。腫瘍はときには非毒性用量や濃度で、暴露開始から 7～12 ヵ月という早い時期に報告されている。多世代繁殖試験で暴露した出生仔でも、45 週齢で認められている。

アクリロニトリルの多くの遺伝毒性試験では、広範囲のエンドポイントが *in vitro* では代謝活性化の存在下・非存在下に、*in vivo* ではマウスとラットで調べられたが、揮発に対し適切な対策をとった *in vitro* 試験をはじめとして結果はかなり分かれた。これらの多くの試験で陰性結果が出ているとはいえ、さまざまなエンドポイントに対し相当数の陽性結果もあり、これは軽視できない。*in vivo* 試験の限界が、遺伝毒性を示す証拠の重みを増すことを妨げている。

アクリロニトリルの相対的な毒性強度を 2-シアノエチレンオキシドと比較した、確認されている数少ない調査の結果は、酸化的代謝経路が遺伝毒性においてきわめて重要であるとの見解で一致している。アクリロニトリル誘発性発がん現象において、アクリロニトリルが突然変異誘発に果たす役割と突然変異誘発性の一次損傷についてはよくわかっていない。アクリロニトリル-DNA 付加体は *in vitro* で誘発され、*in vivo* では肝臓で誘発されるものの、エチレンオキシドなどと比較するとその誘発レベルはかなり低い。しかし、タンパク質付加体や非結合型アクリロニトリルによる試料汚染を防止する策を講じると、DNA 付加体はアクリロニトリルによる第 1 の発がん標的である脳では検出されなかった。これは、アクリロニトリルと同じように脳の神経膠腫を誘発するエチレンオキシドの試験結果とは大きく異なる。高い DNA 純度を得るための方法が、付加体の喪失を引き起こしたり DNA 付加体の回収を妨げたりしなければ、アクリロニトリルによる DNA 損傷や変異原性は、アクリロニトリル-DNA 付加体形成とは異なる機序で起こっている可能性がある。あるいは未研究の付加体(たとえばシアノヒドロエチル付加体)の関与も考えられる。

アクリロニトリルの発がん性においてフリーラジカルや酸化ストレスが果たす役割についての研究が進められているが、現時点で報告されている結果は不完全である。アクリロニトリルへの暴露は、脳組織から分離された DNA への 8-オキソデオキシグアニンの蓄積

[6] 強制経口投与によってアクリロニトリルに暴露したマウスで、発がん性試験が進められている(NTP, 1998)。

と関係しているが、これはおそらくはアクリロニトリルの代謝過程で生じる活性酸素種の働きによると考えられている。この点に関する用量反応性データは、21 日間暴露した動物でしか得られていない。さらに、脳で 8-オキソデオキシグアニンレベルを測定した短期試験の結果を踏まえて、脳・脊髄腫瘍誘発への感受性が Sprague-Dawley ラットの方が Fischer ラットより高いと予想されたが、この点も発がん性試験においては確認されていない。この酸化的損傷の原因も明らかになっていない。

また、腫瘍増殖のいくつかの様相は、DNA と直接相互作用する物質によって誘発される特徴を示している。吸入および経口暴露後に、ときに毒性のない量や濃度で暴露開始後 7～12 ヵ月という早い時期に、腫瘍は全身性に複数部位で雌雄ともに発生する。良性腫瘍の悪性腫瘍に対する比率は低い。

要約すれば、アクリロニトリルの発がん機序はまだ明らかになっていない。しかし、入手データに基づくと、腫瘍は DNA との直接的な相互作用が関わる機序によって誘発されると考えられる。弱い遺伝毒性の証拠は限られており、脳のアクリロニトリル-DNA 付加体に関するデータは不十分であるが、*in vivo* では肝臓にアクリロニトリル-DNA 付加体が誘発される可能性があり、現在進行中の試験では酸化的損傷(その原因は明らかになっていない)の関与が考えられている。後者の仮説をアクリロニトリルの腫瘍誘発を説明する経路として裏付けるには、入手できるデータは不十分である。一致性、強固性、特異性、用量反応関係、時間的パターン、生物学的妥当性、整合性といった従来からの因果関係判断基準に対して、証拠の重みを評価する基準となるデータが存在する一連の事象の中で、仮説として取り上げられているものはない。

アクリロニトリルに暴露された実験動物(マウス)の生殖器官への影響は、強制経口投与による特殊毒性試験における精細管の変性とこれに伴う精子数の減少、未公表の 13 週間強制経口投与試験における精子運動能の低下(組織病理学検査の結果はまだ出ていない)、および報告が不完全な試験における精子数減少、精子運動性低下、組織病理学的変化に限られている。飲水投与したラットの 3 世代試験では、仔の出生率、生存率、哺育率への有害影響は母体毒性に起因していた。

吸入および経口によってアクリロニトリルに暴露したラットの発生試験で、出生仔に対し生物学的に意味のある影響は、母体毒性を示さない投与量では観察されなかった。これらの試験には、良好に実施され、用量反応性が十分評価されている最近の試験が含まれている。

アクリロニトリルの免疫系への影響が調べられ、確認されている数少ない試験では、吸

入暴露後の肺と経口暴露後の胃腸管への影響が、他の試験においては組織病理学的影響も観察された濃度および投与量で認められた。

吸入(24 週間)および経口(12 週間)による最近の試験で、急性アセチルコリン様毒性に特有の所見と、運動神経および知覚神経の伝導速度にある程度可逆的な減少がみられた(Gagnaire et al., 1998)。

11.1.2 用量反応分析

11.1.2.1 ヒトへの影響

アクリロニトリル繊維工場でおよそ 1 ppm(2.2 mg/m^3)に暴露した作業員を対象とした横断研究で、肝機能を含めた各種の臨床的パラメータの検査からは有害影響の一貫した証拠は得られていない(Muto et al., 1992)。ヒトで得られるデータは、急性刺激性の濃度閾値を明らかにするには不十分である。

4 コホートを対象として最近行なわれた調査では、アクリロニトリル暴露と特定部位での発がん性との関連性を示す一貫性のある証拠はない。しかし統計的検出力がもっとも高い研究で、暴露濃度最高 5 分位群で肺がんの非有意な過剰が認められた。全国比率と比較してがん死亡率があるコホートで大きく下回っていたが、死因の報告数が実際より少なかったことが考えられる。

疫学調査の結果が、動物のバイオアッセイの結果と定量的に対照をなすことが示唆されている。しかし、これら 2 つのデータを直接比較することは、ヒトへの関連性が考えられる発がん部位を明確にする根拠となる誘発様式のデータ(動物とヒトでの発がん部位の一致など)が不十分、関連する調査での作業員暴露のデータが少ない、関連性が考えられるがんの標準化死亡比(SMR)に関する信頼限界幅が疫学調査において広い、といった理由から不可能である。(たとえば、脳腫瘍に関する SMR の 95%信頼限界の上限は、最近これが報告された唯一のコホート研究[Swaen et al., 1998]によると 378 であり、ほとんど 4 倍近い増加を示しても違いがあるものとみなされないことを示している。95%信頼限界の下限は 64 であった。)

良好に実施された最近の疫学調査には、アクリロニトリル暴露と特定部位のがんとの間には関連性がないとする一貫性のある証拠はあるが、調査の検出力からは脳腫瘍などとくにまれな腫瘍の増加はないとは言い切れない。実際、期待死亡数が少ないため、中程度の過剰を検出する能力は一部の部位(胃、脳、乳房、リンパ系／造血系)ではかなり低い。

11.1.2.2 実験動物への影響

11.1.2.2.1 非腫瘍性影響

1) 吸入

短期吸入試験は単一用量を用いて限られた範囲のエンドポイントを調べた試験ばかりであるが、そのうちより多くの情報が得られる試験(Gut et al., 1984, 1985)では、130 ppm(280 mg/m^3)のアクリロニトリルに 5 日暴露したラットに臨床症状と体重および臓器重量の減少がみられたが、組織病理学的影響は認められなかった。

鼻甲介の炎症性変化(Quast et al., 1980b)以外に、少数の長期吸入暴露試験で認められた非腫瘍性影響は、おもに中枢神経系での前がん性の肥厚性変化に限られていた(Maltoni et al., 1977, 1987, 1988; Quast et al., 1980b)。鼻甲介の炎症性変化が 80 ppm (176 mg/m^3)で認められた。鼻甲介の変化を指標とした NOEL は 20 ppm (44 mg/m^3)で、腎への二次的な影響がこの濃度で現れると考えられる。高用量レベルでは、最初の腫瘍が発生する前に生存率も低下した(Quast et al., 1980b)。

吸入暴露による 2 件のラット発生試験で、母体毒性を示さない濃度で発生への影響(胎仔毒性および催奇形性)は認められなかった(Murray et al., 1978; Saillenfait et al., 1993)。濃度反応性がもっとも明らかになった試験(4 暴露群と対照群、用量間隔 2 倍)で、母体毒性と胎仔毒性を指標とした LOEL は 25 ppm (55 mg/m^3)、NOEL は 12 ppm (26.4 mg/m^3)であった(Saillenfait et al., 1993)。

ラットに 25 ppm(55 mg/m^3)以上を 24 週間吸入暴露した最近の試験で、運動および知覚神経伝導に、ある程度可逆的で時間・濃度依存性のわずかな減少がみられた(Gagnaire et al., 1998)。

2) 経口

Szabo ら(1984)によるラット試験で、胃粘膜中の非タンパク性スルフヒドリルへの影響が、2 mg/kg/体重という低用量で報告されている(飲水投与、60 日間)。著者らは肝グルタチオンへの影響も、類似の用量を用いた強制経口投与で認めているが、飲水投与では認めていない(2.8 mg/kg 体重/日、21 日間)。一方、Silver ら(1982)は 70 mg/kg 体重/日(飲水投与、21 日間)までの用量で肝への組織病理学的影響は認めず、生化学的影響をわずかに認めたに過ぎない。11.7 mg/kg 体重/日では、前胃の過形成が有意に増加したが、肝臓や

腺胃に変化は認められなかった(Ghanayem et al., 1995, 1997)。

吸入試験の結果に類似して、経口暴露したラットの長期試験で観察された非腫瘍性影響は、非腺胃部といった標的臓器での前がん性の肥厚性変化に限られていた(Quast et al., 1980a)。他に認められた影響は、主として臓器重量の増加に限られるが、これは試験内あるいは試験全般で一貫して認められたわけではない。

雌雄動物の生殖器に対する一貫性のある影響は、これまで実施された反復投与毒性試験および発がん性試験では認められていない。しかしながら、強制経口投与により暴露した CD-1 マウスを用いた特殊毒性試験では、細精管の変性とこれに伴う精子数の減少が 10 mg/kg 体重/日で認められた(NOEL＝1 mg/kg 体重/日) (Tandon et al., 1988)。$B6C3F_1$ マウスの 13 週間試験では、精巣上体精子の運動性が低下したとはいえ、12 mg/kg 体重/日までででは用量反応関係や精子濃度への影響はみられず、組織病理学的結果はまだ報告されていない(Southern Research Institute, 1996)。ラットに 14 または 70 mg/kg 体重/日を飲水投与した 3 世代繁殖試験では、仔の出生率、生存率、哺育率への有害影響は母体毒性に起因していた(Litton Bionetics Inc., 1980)。

経口による 2 件の試験で、母体毒性を示さない濃度では発生への影響(胎仔毒性および催奇形性を含む)は認められなかった(母獣への最低作用量は 14 mg/kg 体重/日と報告されている)(Murray et al., 1978; Litton Bionetics Inc., 1980)。5 mg/kg 体重/日(母獣の体重に影響を及ぼさなかった用量)に暴露したラットの出生仔に、可逆性の生化学的影響が認められたが、機能的神経学的影響は認められなかった。この試験では用量反応性は検討されていない(Mehrotra et al., 1988)。

最近終了したラット試験で、急性アセチルコリン様毒性症状が 12.5 mg/kg 体重/日に 12 週間以上強制経口投与したラットに認められた(Gagnaire et al., 1998)。

11.1.2.2.2 がん

がんは、アクリロニトリルのリスク判定において、用量反応を定量化するためのきわめて重要なエンドポイントと考えられる。この考えは、(限られた)反復投与毒性試験および神経系・生殖・発生への毒性試験で影響を誘発したレベルより、長期試験では低いレベルの無毒性量あるいは濃度で腫瘍が観察されることに基づいている。さらに、弱い遺伝毒性を有する証拠もあり、DNA との直接的な相互作用を介する以外のアクリロニトリルによる発がん機序を説明するには、データは不十分である。

発がん性をラットに特有であると考える理由はないが、代謝研究によると実験動物とヒトには量的な違いがあると考えられる。実際、生理学的薬物動態モデルが、類似した濃度のアクリロニトリルに暴露したラットと比べて、シアノエチレンオキシド濃度はヒト脳内でかなり高くなると予測している(Kedderis et al., 1996)が、脳腫瘍の過剰を検出する能力が限られる疫学調査ではこのまれな腫瘍の増加は観察されていない。

さまざまな系のラットを用いた吸入または経口暴露による発がん性試験(大部分は初期の未公表試験)で、中枢神経系の星状細胞腫、ジンバル腺腫瘍、非腺胃部の腫瘍の発生率が、アクリロニトリル暴露後に一貫して上昇した。舌、乳腺、小腸の腫瘍発生率にも一貫性は低いものの上昇がみられ、単回試験では皮膚や肝臓の腫瘍発生率も上昇した。

発生率が一貫して上昇した腫瘍のうち、全試験を通じて発生率がもっとも高かったのは星状細胞腫であった。そのほかによく観察された 2 種の腫瘍は、ヒトには存在しない臓器(ジンバル腺、前胃)に限定され、発生率はより低かった。もっとも関わりのある投与方法による試験で唯一例外と考えられるのは、Quast et al. (1980a)による飲水投与試験における非腺胃部での腫瘍の発生であった。しかし、元の研究報告のデータを検討したさいに、重要な表中に矛盾(すなわち、非腺胃部について 5 つのカテゴリーで腫瘍が報告された動物の数を合計すると、試験動物の総数より多かった)がみつかり、これらの算定の基になった発生頻度を確認することはできなかった。この表(Table 22)の記載内容と Appendix(Table A-21)に提示されたデータの間にも食い違いがみられた。その上、発生率がもっとも高い腫瘍は他試験の結果と合致しなかったため、それらについてはこれ以上の言及はしない。

ここに示した量的推計は、一般環境中での暴露にもっとも関わりのある摂取方法の吸入暴露と飲水投与を用いたバイオアッセイにおいて、もっとも高率で発生した腫瘍(中枢神経系の星状細胞腫)に限られている。確認された数少ない吸入試験のうち、Quast ら(1980b)による試験は、2 用量レベルと対照群だけの設定という限界があるものの、発がん性の強さの定量化にもっとも適していると考えられる。1 群の動物数は多く(n = 各群雌雄各 100 匹)、暴露期間は 2 年間であった。ほかに確認されている吸入試験では、1 群の動物数が少ないか、暴露期間が短かった(Maltoni et al., 1977, 1987, 1988)。

アクリロニトリルを飲水投与したバイオアッセイのうち(Bio/Dynamics Inc., 1980a,b; Quast et al., 1980a; Gallagher et al., 1988)[7]、用量反応性をもっとも明らかにしたのは

[7] 組織病理学的分析に限界があることなどの§ 8.5.1 に記載した理由から、Bigner ら(1986)による腫瘍発がん率のデータは用量反応の定量化には不適切と考えられている。

Bio/Dynamics Inc.(1980b)によるものであった。本試験は、用量間隔が適切な、低い無毒性量を含めた 5 つの投与段階と対照群を設定しており、用量反応性を評価するのにもっとも適していた。1 群の動物数も多い(n = 100)。ほかのバイオアッセイでは 1 群の動物数は少ない(Gallagher et al., 1988)か、用量間隔が不適切であった(Bio/Dynamics Inc., 1980a)。1 群の動物数が少なく、投与用量が高いが、Quast ら(1980a)の試験に基づいた発がん用量(TD_{05}、　バックグラウンド値より 5%多く腫瘍を発生させる用量)も検討対象にしたのは、発生頻度がより多くの用量(Bio/Dynamics Inc., 1980b の 2 用量に対し 3 用量)で増加したからである。

Quast ら(1980b)の吸入試験、Bio/Dynamics Inc. (1980b)および Quast ら(1980a)の飲水投与試験で、中枢神経系の良性および悪性の中枢神経系の腫瘍(星状細胞腫)を合わせた発生頻度と、多段階モデル(GLOBAL 82)を適用して算出した発がん用量 TD_{05} や発がん濃度 TC_{05} を、Table 2、3、4 に示した。自由度、パラメータ推定値、死亡率や暴露期間の補正特性も示した。腫瘍の進行が明確なため良性腫瘍と悪性腫瘍を合計併記したが、各表中に示したように算出の基になった発生頻度に含まれる良性病変数は少なく、良性腫瘍を除外しても、TD_{05} あるいは TC_{05} はほんのわずか高くなるだけである。すべてのケースにおいて、6 ヵ月以前(最初の腫瘍が観察される前)に死亡した動物を除外して、発生頻度を補正した。Quast ら(1980b)の吸入試験の雄ラットについては、Toxicological Excellence for Risk Assessment (TERA, 1997)が、およそ 10 ヵ月以前に死亡した動物を除外して補正した発生頻度を報告しており、これに基づき算出された TC_{05} も表中に記載した。

吸入による暴露量については、ヒトと暴露動物間の吸入量と体重の違いを考慮して、TD_{05} および TC_{05} を適切に補正した。TC_{05} に以下の数式から得られる値を乗じた：

$$[(0.11\ m^3/日)/(0.35\ kg\ 体重)] \times [(70\ kg\ 体重)/(23\ m^3/日)]$$

0.11 m^3/日はラットの 1 日あたりの呼吸量、0.35 kg はラットの体重、23 m^3/日はヒトの 1 日あたりの呼吸量、70 kg はヒトの体重である。経口摂取による発がん作用の推定には、アクリロニトリルの発がん性は親化合物ではなく代謝物による可能性が高いため、体表面積に基づく補正は行なわれなかった。

この方法で算定した発がん性の強さは、経口摂取と吸入暴露で類似している。

11.1.3　リスクの総合判定例

限られてはいるが、入手可能なデータは、一般住民に対するアクリロニトリルへの主要

な暴露媒体は大気であることで一致しており、これと比較すると他媒体からの摂取は無視できると考えられる。また、産業系点発生源近傍の大気を除き、外気、室内空気、飲料水からアクリロニトリルが検出されることはほとんどない。このことは、非点発生源の存在が確認されていないこととも整合している。これを受けて、健康リスクの総合判定では、産業系点発生源近傍の大気を通して暴露を受ける一般住民に焦点が当てられる。その上、アクリロニトリルの大部分(97%以上)は大気へと放出される。しかし、経口摂取が重要な暴露源である特異的な例(たとえば流出時)が生じたときは、Table 3 および Table 4 に示した発がん用量が、リスク管理を行なう上でリスクを判定する根拠として役立つと思われる。

アクリロニトリルのような化合物については、遺伝物質との直接的な相互作用以外に腫瘍誘発を説明できる発現機序に関して合意見解を支持するデータが不十分であるため、リスクの判定には暴露推定値を発がん作用の量的推計と比較する。もっとも低い発がん濃度 TC_{05}(ヒト相当濃度)は 2.7 ppm(6.0 mg/m^3)で、この値は吸入暴露した雌ラットの脳および脊髄の良性および悪性腫瘍の発生頻度を合計して算出したものである。95%信頼限界の下限値は 2.0 ppm (4.5 mg/m^3)である(Quast et al., 1980b; Table 2)。これは、1 mg/m^3 あたり 8.3×10^{-3} のユニットリスクに相当する。発がん作用と、カナダのおもに点発生源近傍の限られたデータによるアクリロニトリルの予測・測定濃度との間のマージンを、Table 5 に示す。これによると、工場発生源周辺の発がんリスクは 10^{-5} より大きくなる。しかし、これらの予測・測定値の多くが煙突に近接する地点で得られたことを考えると、発生源周辺住民の暴露濃度はより低いことに留意し、発生源近くの居住地でモニタリングを行なうことが望ましい。

アクリロニトリルへの職業性暴露(§6.3)で報告されている報告値のうち、最大平均暴露濃度は米国のアクリロニトリル製造工場で働く積込み作業員での 5.8 ppm(12.8 mg/m^3)である(IARC, 1999)。この濃度は、連続的な(24 時間/日、7 日/週)生涯暴露から算出されたもっとも低い TC_{05} (ヒト相当濃度)2.7 ppm(6.0 mg/ m^3)の約 2 倍である。

11.1.4　ヒトの健康リスク判定における不確実性および信頼性

アクリロニトリル毒性に関するデータベースには、まずまずの信頼が置ける。職業性暴露を受けた作業員の比較的大きな 4 コホートを対象として、良好に実施された最近の調査が、アクリロニトリルのヒトへの発がん性を調べている。この疫学データベースはほかの多くの化合物のデータベースに比べて広範囲に及ぶが、中程度の過剰を検出するという点では調査の検出力は部位によっては高くはない。ヒトへの関連性が考えられる発がん部位を明確にする情報(動物とヒトでの発がん部位の一致など)が不足し、関連する調査での作

Table 5: The margins between carcinogenic potency and limited available data on predicted and measured concentrations of acrylonitrile

Concentration of acrylonitrile (Reference)	Potency (Table 2)	Margin between potency and concentration	Category of equivalent low-dose risk estimates
Vicinity of sources			
9.3 µg/m³, concentration predicted by dispersion modelling, 11 m from stack at industrial site in Ontario	TC_{05} = 6000 µg/m³ 95% LCL[a] = 4500 µg/m³	650 480	($>10^{-5}$) ($>10^{-5}$)
2.9 µg/m³, concentration predicted by dispersion modelling, 35 m from stack at industrial site in Ontario	TC_{05} = 6000 µg/m³ 95% LCL = 4500 µg/m³	2100 1550	($>10^{-5}$) ($>10^{-5}$)
0.6 µg/m³, concentration predicted by dispersion modelling, 41 m from stack at industrial site in Ontario	TC_{05} = 6000 µg/m³ 95% LCL = 4500 µg/m³	10 000 7500	(10^{-7} to 10^{-5}) (10^{-7} to 10^{-5})
0.1 µg/m³, concentration predicted by dispersion modelling, 3508 m from stack at industrial site in Ontario	TC_{05} = 6000 µg/m³ 95% LCL = 4500 µg/m³	60 000 45 000	(10^{-7} to 10^{-5}) (10^{-7} to 10^{-5})
<52.9 µg/m³, sampling at the site of nitrile-butadiene rubber production in Sarnia in 1997, 5 m from company fence line, 2 m above ground, downwind (B. Sparks, personal communication, 1997; M. Wright, personal communication, 1998)	TC_{05} = 6000 µg/m³ 95% LCL = 4500 µg/m³	110 85	($>10^{-5}$) ($>10^{-5}$)
0.12 µg/m³, lowest concentration measured in ambient air sampled for 6 days near a chemical manufacturing plant in Cobourg, Ontario (Ortech Corporation, 1994)	TC_{05} = 6000 µg/m³ 95% LCL = 4500 µg/m³	50 000 38 000	(10^{-7} to 10^{-5}) (10^{-7} to 10^{-5})
0.28 µg/m³, highest concentration measured in ambient air sampled for 6 days near a chemical manufacturing plant in Cobourg, Ontario (Ortech Corporation, 1994)	TC_{05} = 6000 µg/m³ 95% LCL = 4500 µg/m³	21 000 16 000	(10^{-7} to 10^{-5}) (10^{-7} to 10^{-5})
<251 µg/m³, lowest concentration measured at stack of chemical manufacturing plant in Cobourg, Ontario, in 1993 (Ortech Corporation, 1994)[b]	TC_{05} = 6000 µg/m³ 95% LCL = 4500 µg/m³	24 18	($>10^{-5}$) ($>10^{-5}$)
Ambient air			
1.9 µg/m³, maximum (and only detectable) concentration measured in 11 samples at six urban stations in Ontario in 1990 (OMOE, 1992a,b)[c]	TC_{05} = 6000 µg/m³ 95% LCL = 4500 µg/m³	3200 2400	($>10^{-5}$) ($>10^{-5}$)
<0.64 µg/m³, seven samples in industrialized area of Windsor, Ontario, in 1991 (Ng & Karellas, 1994)	TC_{05} = 6000 µg/m³ 95% LCL = 4500 µg/m³	9400 7000	(10^{-7} to 10^{-5}) (10^{-7} to 10^{-5})

[a] 95% LCL = lower 95% confidence limit.
[b] Based on the concentration of 100 763 µg/m³ measured at the stack, risk category is high.
[c] Compound not detected in majority of samples. The detection limit was 0.0003 µg/m³. Risk category for most samples is low.

業員暴露に関するデータが相対的に少ないため、動物試験に基づく用量反応データの定量分析結果と直接比較するには、入手可能なデータは不十分である。

実験動物の非発がん毒性に関するデータベースは、少数の非発がん性エンドポイントを調べた初期の未公表の発がん性試験、神経毒性など特殊なエンドポイントを調べたより最近の数件の調査、あるいは報告が不完全なより最近の反復投与毒性試験に限られ、数は少ない。バイオアッセイは比較的多く行なわれているものの、アクリロニトリルの発がん性に関するデータベースは動物 1 種を用いた初期の未公表の試験に限られている。しかし、マウスを用いたバイオアッセイが現在進められている。

アクリロニトリルの体内動態と代謝に関し今まで得られた情報に基づくと、生理学的薬

物動態モデルは、一度作成されると、相対的な吸入量および体重に関するデフォルト想定に比べて、TD_{05}およびTC_{05}を補正するためのふさわしい根拠となる可能性がある。

雌ラットにおける脳と脊髄の良性および悪性腫瘍の合計発生頻度に基づいた吸入による発がん性の強さは、同試験における雄のこのような腫瘍の1.4分の 1 であった(TC_{05}は6.0対8.9 mg/m^3)。これらの値は、きわめて重要な試験(Quast et al., 1980b)で雌雄にみられた他部位の腫瘍の2分の1以下であった。雌ラットにおける脳や脊髄の良性および悪性腫瘍の合計発生頻度に対するTC_{05}の95%信頼区間の下限値は4.5 mg/m^{3}で、最尤推定量は6.0 mg/m^{3}である。

11.2 環境への影響評価

11.2.1 評価エンドポイント

アクリロニトリルがカナダの環境中に侵入するのは、主として産業現場からの放出といった人為的発生源からである。環境中では大気への放出が大部分で、水系への放出はわずかである。

物理的・化学的性質によって、アクリロニトリルは大気中でさまざまな分解プロセスを受けるが、水系に移動するのはきわめて少量である。水系に放出されると、おもに水中に留まり、順化期間を経て生分解すると考えられる。アクリロニトリルは生物濃縮しない。

アクリロニトリルの発生源と環境中運命に基づくと、生物相がアクリロニトリルに暴露するのは主として大気中であり、水中での暴露ははるかに少ないと予想される。土壌や底生の生物が暴露することはほとんどない。したがって、環境リスクの判定では、大気および水中で環境中アクリロニトリルに直接暴露する陸生および水生生物に焦点が当てられる。

11.2.1.1 水生毒性のエンドポイント

水生生物のデータには、多種多様な植物、無脊椎動物、魚類、両生類に関するものがある。確認されている感受性の高いエンドポイントは、水生植物の成長阻害(Zhang et al., 1996)、モノアラガイの死亡率(Erben & Beader, 1983)、魚類の死亡率と成長抑制(Henderson et al., 1961; Analytical BioChemistry Laboratories, 1980a)、カエルの成長低下(Zhang et al., 1996)などである。

11.2.1.2 陸生毒性のエンドポイント

陸生毒性に関するデータには、無脊椎動物(とくに貯穀害虫)および哺乳類への毒性に関するものがある。薫蒸あるいは吸入暴露経路による感受性の高いエンドポイントとして、昆虫卵の死亡(Adu & Muthu, 1985)、虫の子孫数の減少((Rajendran & Muthu, 1981a)、ラットの母体および胎仔毒性(Saillenfait et al., 1993)、およびラット鼻甲介の組織病理学的変化(Quast et al., 1980b)が確認されている。

11.2.2 環境リスクの総合判定例

第 1 層(きわめて控えめな観点での)分析を以下に示す。得られた指数が 1 以下であるため、高い層での分析は行なわれなかった。

11.2.2.1 水生生物

アクリロニトリルへの環境暴露は、点発生源の近くで最大になると思われる。一般に、水系(カナダではすべて淡水)への放出は少ない(0.529 トン、全放出量の 2.7%)。廃水中で最近測定されたレベルは非常に低く、検出限界の 0.0042 mg/L より低い。それゆえ、水生生物に対するきわめて控えめな観点での分析では、0.0042 mg/L が推定暴露値(EEV)として用いられることになる。

水生生物の水中での暴露では、28 日間暴露後のアジアヒキガエルの前肢の発育を指標とした EC_{50} 付近の慢性毒性値の下限値に基づくと、critical toxicity value (CTV、最小毒性値)は 0.4 mg/L である(Zhang et al., 1996)。この値は、水生無脊椎動物、植物、魚類、両生類 16 種で実施した急性および慢性毒性試験からの一次および二次データから、最低値として確認されたものである。

きわめて控えめな観点での分析では、この CTV を調整係数 10 で除して推定無影響値(ENEV)を求める。この係数は、野外条件から実験室条件への外挿と、感受性の種間差および種内差の調整に適用する。推定無影響値は 0.04 mg/L と算出される。

きわめて控えめな観点による指数は、次のように推定暴露値(EEV)の 0.0042 mg/L を推定無影響値(ENEV)で除して算出される：

$$\text{指数} = \frac{\text{EEV}}{\text{ENEV}}$$

$$= \frac{0.0042 \text{ mg/L}}{0.004 \text{ mg/L}}$$

$$= 0.1$$

きわめて控えめに算出した指数が 1 未満であるため、環境リスクの総合判定の基礎となったカナダでは、アクリロニトリルが水生生物集団に有害影響を及ぼす可能性は少ないと考えられる。

11.2.2.2 陸生生物

アクリロニトリルへの大気中での環境暴露は、産業系点発生源の近傍で最大になると予想される。カナダの大気中濃度は、通常検出限界以下である。外気中での 30 分間の最高濃度は、工場の煙突から 11 m の距離での 9.3 μg/m^3 であると推測される(H. Michelin, personal communication, 1999)。

陸生生物の大気中での暴露では、CTV は LOEL の 55 mg/m^3 であり、この濃度が妊娠期間の 9 日間に暴露したラットで母体体重の減少と胎仔毒性を引き起こした(Saillenfait et al., 1993)。この LOEL は、昆虫および哺乳動物 14 種で行なった急性および慢性毒性試験のデータセットで確認されたもっとも感度の高い影響であった。Saillenfait ら(1993)は、これらの影響は 26.4 mg/m^3 では観察されないことを報告した。きわめて控えめな観点による分析では、CTV を係数 100 で除して推定無影響値(ENEV)を求める。この係数は、実験室条件から野外条件への外挿、LOEL の長期無影響値への変換、感受性の種間差および種内差、および中程度のデータセットを考慮している。結果として、0.55 mg/ m^3 (550 μg/m^3)の ENEV が得られる。

きわめて控えめな観点による指数は、次のように推定暴露値(EEV)の 9.3 μg/m^3 を推定無影響値(ENEV)で除して算出される：

$$\text{指数} = \frac{\text{EEV}}{\text{ENEV}}$$

$$= \frac{9.3 \text{ μg/m}^3}{550 \text{ μg/m}^3}$$

$$= \qquad 0.02$$

きわめて控えめに算出した指数が 1 未満であるため、環境リスクの総合判定の基礎となったカナダにおいては、アクリロニトリルが陸生生物集団に有害影響を及ぼす可能性は少ない。

11.2.2.3 不確実性について

陸生および水生生物に及ぼすアクリロニトリルの影響について、調査した毒性データを生態系への潜在的な影響に外挿する場合には、不確実性は避けられない。いささか驚きではあるが、データセットには大気中アクリロニトリルが植物種に及ぼす毒性の情報が欠けている。大気中アクリロニトリルの調査は、実験哺乳動物(とくにラット)および害虫種への吸入暴露と薫蒸による影響に焦点を当てている。ラットを用いて、多くの試験が広範囲の影響を調べている。ラットで観察された生理的影響が、どの程度まで長期の生態影響の目安となるのかは定かではない。アクリロニトリルの水生生物への影響について、データセットには多様な生態学的地位および分類群の生物に関する短期および長期試験が含まれている。

12. 国際機関によるこれまでの評価

IARC(1999)は、ヒトに対して発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物では十分な証拠があることから、アクリロニトリルの発がん性についてはグループ 2B(“ヒトに対して発がん性を示す可能性がある”)とした。

WHO Air Quality Guidelines for Europe(ヨーロッパでの空気質に関するガイドライン)では、動物における発がん性とヒトでの限られた発がん性の証拠(評価時)から、アクリロニトリルをヒト発がん物質と仮定し、初期の疫学調査とラットの吸入試験に基づき、ユニットリスクを大気中濃度 $\mu g/m^3$ につき 2×10^{-5} と算定した(WHO, 1987)。

REFERENCES

Abdel-Rahman SZ, Nouraldeen AM, Ahmed AE (1994) Molecular interaction of [2,3-^{14}C] acrylonitrile with DNA in gastric tissue of rat. *Journal of biochemical toxicology*, 9(4):191–198.

Abernethy DJ, Boreiko CJ (1987) Acrylonitrile and acrylamide fail to transform C3H/10T/2 cells. *Environmental mutagenesis*, 9(Suppl. 8):2 (abstract).

Adu OO, Muthu M (1985) The relative toxicity of seven fumigants to life cycle stages of *Callosobruchus chinensis* (L.). *Insect science and its application*, 6(1):75–78.

Ahmed AE, Nouraldeen AM (1996) Effects of acrylonitrile (VCN) on reactive oxygen species mediated strand breaks in pBluescript plasmid *in vitro*. *Toxicologist*, 30(1 part 2):332 (Abstract No. 1706).

Ahmed AE, Abdel-Aziz AH, Abdel-Rahman SZ, Haque AK, Nouraldeen AM, Shouman SA (1992a) Pulmonary toxicity of acrylonitrile: covalent interaction and effect on replicative and unscheduled DNA synthesis in the lung. *Toxicology*, 76(1):1–14.

Ahmed AE, Abdel-Rahman SZ, Nour-Al Deen AM (1992b) Acrylonitrile interaction with testicular DNA in rats. *Journal of biochemical toxicology*, 7(1):5–11.

Ahmed AE, El-zahaby MH, Mohamadin AM (1996) A role of reactive oxygen species in the pathogenesis of acrylonitrile induced gastric mucosal cell damage. *Toxicologist*, 30(1 part 2):238 (Abstract No. 1221).

Amacher DE, Turner GN (1985) Tests for gene mutational activity in the L5178Y/TK assay system. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens*. New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 487–496.

American Cyanamid Co. (1959) *The chemistry of acrylonitrile*, 2nd ed. New York, NY, American Cyanamid Company, pp. 14–15.

Analytical BioChemistry Laboratories (1980a) *Early life stage toxicity of acrylonitrile to fathead minnow (*Pimephales promelas*) in a flow-through system*. Report submitted

to Monsanto Chemical Company, St. Louis, MO, 23 pp. (Early Life Stage Final Report No. 25673, 16 December 1980; Project No. AB-80-542).

Analytical BioChemistry Laboratories (1980b) *Acute toxicity of acrylonitrile to rainbow trout (*Salmo gairdneri*).* Report submitted to Monsanto Chemical Company, St. Louis, MO, 8 pp. plus appendices (Static Acute Bioassay Report No. 25555, 18 June 1980; Project No. AB-80-540).

Anderson D, Cross MF (1985) Suitability of the P388F mouse lymphoma system for detecting potential carcinogens and mutagens. *Food and chemical toxicology*, 23(1):115–118.

AN Group (1996) *Determination of biodegradability in seawater of acrylonitrile.* Prepared for AN Group, Inc., Washington, DC, by Inveresk Research, Tranent [cited in EC, 2000].

Atkinson R (1985) Kinetics and mechanisms of the gas-phase reactions of the hydroxyl radical with organic compounds under atmospheric conditions. *Chemical reviews*, 85(1):69–201.

Atkinson R, Aschmann SM, Fitz DR, Winer AM, Pitts JN (1982) Rate constants for the gas sphere reactions of O_3 with selected organics at 296°K. *International journal of chemical kinetics*, 14:13–18.

Atkinson R, Baulch DL, Cox RA (1992) Evaluated kinetic and photochemical data for atmospheric chemistry. Supplement IV. IUPAC Subcommittee on Gas Kinetic Data Evaluation for Atmospheric Chemistry. *Journal of physical and chemical reference data*, 21(6):1125–1568.

ATSDR (1990) *Toxicological profile for acrylonitrile*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 128 pp. (TP-90-02).

Bailey HC, Liu DHW, Javitz HA (1985) *Time/toxicity relationships in short-term static, dynamic and plug-flow bioassays*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 193–212 (ASTM Special Technical Publication 891).

Bakker JG, Jongen SM, Van Neer FC, Neis JM (1991) Occupational contact dermatitis due to acrylonitrile. *Contact dermatitis*, 24:50–53.

Balda BR (1975) [Acrylonitrile as a contact allergen.] *Hautarzt*, 26:599–601 (in German).

Banerjee S, Howard PH, Lande SS (1990) General structure–vapor pressure relationships for organics. *Chemosphere*, 21(10/11):1173–1180.

Barrows ME, Petrocelli SR, Macek KJ (1980) Bioconcentration and elimination of selected water pollutants by bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*). In: Haque R, ed. *Dynamics, exposure, and hazard assessment of toxic chemicals.* Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science Publishers Inc., pp. 379–392.

BASF AG (1963) *Unveroffentlichte Untersuchung Abt. Toxikologie (XIII/221)* [cited in EC, 2000].

BASF AG (1996) *Determination of the biodegradability of acrylonitrile in the closed bottle test*. BASF Laboratory of Microbiology (Internal Report on Project No. 96/0439/23/1) [cited in EC, 2000].

Bell RW, Chapman RE, Kruschel BD, Spencer MJ, Smith KV, Lusis MA (1991) *The 1990 Toronto Personal Exposure Pilot (PEP) Study*. Report prepared for Atmospheric Research and Special Programs Section, Air Resources Branch, Ontario Ministry of the Environment. Toronto, Ontario, Queen's Printer for Ontario (ARB-207-90).

Benn T, Osborne K (1998) Mortality of United Kingdom acrylonitrile workers — an extended and updated study. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 24(Suppl. 2):17–24.

Bergmark E, Calleman C, He F, Costa L (1993) Determination of hemoglobin adducts in humans occupationally exposed to acrylamide. *Toxicology and applied pharmacology*, 120(1):45–54.

BG-Chemie (1990) *Acrylnitril. Merkblatt M 016 (11/90) der gewerblichen Berufsgenossenshaft der chemischen Industrie.* Heidelberg, Jedermann-Verlag Dr. Otto Pfeffer OHG.

Bhooma T, Padmavathi B, Devaraj SN (1992) Effect of acrylonitrile on the procoagulant activity of rat lung. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 48:321–326.

Bigner DD, Bigner SH, Burger PC, Shelburne JD, Friedman HS (1986) Primary brain tumors in Fischer 344 rats chronically exposed to acrylonitrile in their drinking water. *Food and chemical toxicology*, 24:129–137.

Bio/Dynamics Inc. (1980a) *A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered to Spartan rats in the drinking water. Final report. Vols. 1 and 2.* Submitted to Monsanto Company, St. Louis, MO (Project No. 77-1745; BDN-77-28).

Bio/Dynamics Inc. (1980b) *A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered in the drinking water to Fischer 344 rats. Final report. Vols. 1–4.* Submitted to Monsanto Company, St. Louis, MO (Project No. 77-1744; BDN-77-27).

Bio/Dynamics Inc. (1980c) *A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered by intubation to Spartan rats. Final report. Vols. 1 and 2.* Submitted to Monsanto Company, St. Louis, MO (Project No. 77-1746; BDN-77-29).

Bjorge C, Brunborg G, Wiger R, Holme JA, Scholz T, Dybing E, Soderlund EJ (1996) A comparative study of chemically induced DNA damage in isolated human and rat testicular cells. *Reproductive toxicology*, 10(6): 509–519.

Blair A, Stewart P, Zaebst D, Pottern L, Zey J, Bloom T, Miller B, Ward E, Lubin J (1998) Mortality study of industrial workers exposed to acrylonitrile. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 24(Suppl. 2):25–41.

Borak J (1992) Acute acrylonitrile toxicity: reconsideration of mechanisms and antidotes. *The occupational and environmental medicine (OEM) report*, 6(3):19–21.

Borba H, Monteiro M, Proenca MJ, Chaveca T, Pereira V, Lynce N, Rueff J (1996) Evaluation of some biomonitoring markers in occupationally exposed populations to acrylonitrile. *Teratogenesis, carcinogenesis, mutagenesis*, 16(4):205–218.

Bradley MO (1985) Measurement of DNA single-strand breaks by alkaline elution in rat hepatocytes. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens*. New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 353–357.

Brat SV, Williams GM (1982) Hepatocyte-mediated production of sister chromatid exchange in co-cultured cells by acrylonitrile: evidence for extra cellular transport of a stable reactive intermediate. *Cancer letters*, 17:213–216.

BUA (1995) *Acrylonitrile.* Frankfurt am Main, German Chemical Society, GDCh Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA Report 142).

Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, eds. (1989) *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 11th ed. Rahway, NJ, Merck and Co., Inc.

Bunce NJ (1996) *Atmospheric properties of substances on the Priority Substances List #2 (PSL2). Report to Environment Canada*. Guelph, Ontario, University of Guelph.

Burka LT, Sanchez IM, Ahmed AE, Ghanayem BI (1994) Comparative metabolism and disposition of acrylonitrile and methacrylonitrile in rats. *Archives of toxicology*, 68(10):611–618.

Butterworth BE, Eldridge SR, Sprankle CS, Working PK, Bentley KS, Hurtt ME (1992) Tissue-specific genotoxic effects of acrylamide and acrylonitrile. *Environmental and molecular mutagenesis*, 20:148–155.

California Air Resources Board (1994) *Toxic volatile organic compounds in environmental tobacco smoke: emission factors for modeling exposures of California populations*. Prepared by Lawrence Berkeley Laboratory, Berkeley, CA (National Technical Information Services Publication No. NTIS/DE95006717).

Callahan MA, Slimak MW, Gabel NW, May IP, Fowler CF, Freed JR, Jennings P, Durfee RL, Whitmore FC, Maestri B, Mabey WR, Holt BR, Gould C (1979) *Water related environmental fate of 129 priority pollutants*. Springfield, VA, Versar, Inc. (EPA-440-4-79-029a,b) [cited in Mackay et al., 1995].

Cerna M, Kocisova J, Kodytkova I, Kopecky J, Sram RJ (1981) Mutagenic activity of oxiranecarbonitrile. In: Gut I, Cikrt M, Plaa GL, eds. *Industrial and environmental xenobiotics. Metabolism and pharmacokinetics of organic chemicals and metals.* Proceedings of an international conference held in Prague, Czechoslovakia, 27–30 May 1980. Berlin, Springer-Verlag, pp. 251–254.

Chang C-M, Hsia MTS, Stoner GD, Hsu I-C (1990) Acrylonitrile-induced sister-chromatid exchanges and DNA single-strand breaks in adult human bronchial epithelial cells. *Mutation research*, 241:355–360.

Chemicals Inspection and Testing Institute of Japan (1992) *Data on existing chemicals based on the CSCL Japan*. Tokyo, Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information Center [cited in EC, 2000].

Chu CY, Sun CC (2001) Allergic contact dermatitis from acrylonitrile. *American journal of contact dermatitis*, 12:113–114.

Collander R (1951) Partition of organic compounds between higher alcohols and water. *Acta Chemica Scandinavica*, 5:774–780.

Conor Pacific Environmental, Maxxam Ltd. (1998) *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances.* Prepared for Health Canada, Ottawa, Ontario (Project No. 741-6705).

Crespi CL, Ryan CG, Seixas GM, Turner TR, Penman BW (1985) Tests for mutagenic activity using mutation assays at two loci in the human lymphoblast cell lines TK6 and AHH-1. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens.* New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 497–516.

Cupitt LT (1980) *Fate of toxic and hazardous materials in the air environment.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Environmental Services Research Laboratory, 28 pp. (EPA-600/3-80-084).

Danford N (1985) Tests for chromosome aberrations and aneuploidy in the Chinese hamster fibroblast cell line CH1-L. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5.*

Evaluation of short-term tests for carcinogens. New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 397–411.

DiGeronimo MJ, Antoine AD (1976) Metabolism of acetonitrile and propionitrile by *Nocardia rhodochrous* L100-21. *Applied environmental microbiology*, 31(6):900–906.

DMER, AEL (1996) *Pathways analysis using fugacity modelling of acrylonitrile for the second Priority Substances List*. Report prepared for Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada, by Don Mackay Environmental Research, Peterborough, Ontario, and Angus Environmental Limited, Don Mills, Ontario.

Donberg PA, Odelson DA, Klecka GM, Markham DA (1992) Biodegradation of acrylonitrile in soil. *Environmental toxicology and chemistry*, 11:1583–1594.

DuPont (1975) Unpublished study performed in the Haskell Laboratory [cited in EC, 2000].

EC (1996) *Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) no. 1488/94 on risk assessment for existing substances.* Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities (http:/ecb.ei.jrc.it/cgi-bin/reframer.pl?A=ECB&B=/Technical-Guidance-Document/).

EC (2000) *Risk assessment of acrylonitrile CAS No. 107-13-1 EINECS No. 203-466-5.* Final draft March 2000, prepared by the Hazardous Substances Assessment Unit of the Health and Safety Authority, Dublin, for the European Community.

Edney E, Mitchell S, Bufalini JJ (1982) *Atmospheric chemistry of several toxic compounds*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Environmental Services Research Laboratory,120 pp. (EPA-600/3-82-092).

Ellington JJ, Stancil FE, Payne WD (1987) *Measurement of hydrolysis rate constants for evaluation of hazardous waste land disposal. Vol. 1. Data on 32 chemicals*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-600/3-86-043; NTIS PB87-140 349/GAR) [cited in Mackay et al., 1995].

El-zahaby MH, Mohamadin AM, Ahmed AE (1996) Acrylonitrile bioactivation; role of iron/hypoxanthine/xanthine oxidase system *in vitro*. *Toxicologist*, 30(1 part 2):283 (Abstract No. 1449).

Environment Canada (1989a) *Atlantic Region Federal–Provincial Toxic Chemical Survey of Municipal Drinking Water Sources. Data summary report. Province of Nova Scotia. 1985–1988*. Moncton, New Brunswick, Environment Canada, Water Quality Branch (IWD-AR-WQB-89-154).

Environment Canada (1989b) *Atlantic Region Federal–Provincial Toxic Chemical Survey of Municipal Drinking Water Sources. Data summary report. Province of New Brunswick. 1985–1988*. Moncton, New Brunswick, Environment Canada, Water Quality Branch (IWD-AR-WQB-89-155).

Environment Canada (1989c) *Atlantic Region Federal–Provincial Toxic Chemical Survey of Municipal Drinking Water Sources. Data summary report. Province of Prince Edward Island. 1985–1988.* Moncton, New Brunswick, Environment Canada, Water Quality Branch (IWD-AR-WQB-89-156).

Environment Canada (1989d) *Atlantic Region Federal–Provincial Toxic Chemical Survey of Municipal Drinking Water Sources. Data summary report. Province of Newfoundland. 1985–1988.* Moncton, New Brunswick, Environment Canada, Water Quality Branch (IWD-AR-WQB-89-157).

Environment Canada (1997) *Results of the CEPA Section 16 Notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl) phthalate.* Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Use Patterns Section.

Environment Canada (1998) *Canadian Environmental Protection Act — Priority Substances List —Supporting document for the environmental assessment of acrylonitrile.* Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch.

Environment Canada, Health Canada (2000) *Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List assessment report. Acrylonitrile.* Ottawa, Ontario, Minister of Public Works and Government Services (Catalogue No. En40-215/49E; www.ec.gc.ca).

Erben R, Beader B (1983) Influence of some petrochemical products on survival of the snails *Lymnaea stagnalis* L. and *Radix peregra* Müll. (Pulmonata). *Poljoprivreda i Sumarstvo*, 29(1):29–36 [*Chemical abstracts*, 100:97764w; translated into English from Serbo-Croatian for Environment Canada in 1997].

Farooqui MYH, Ahmed AE (1983) *In vivo* interactions of acrylonitrile with macromolecules in rats. *Chemico-biological interactions*, 47:363–371.

Fennell TR, Sumner SCJ (1994) Identification of metabolites of carcinogens by ^{13}C NMR spectroscopy. *Drug metabolism reviews*, 26(1–2):469–481.

Fennell TR, Kedderis GL, Sumner SCJ (1991) Urinary metabolites of [1,2,3-^{13}C] acrylonitrile in rats and mice detected by ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chemical research in toxicology*, 4(6):678–687.

Fennell T, MacNeela J, Morris R, Watson M, Thompson C, Bell D (2000) Hemoglobin adducts from acrylonitrile and ethylene oxide in cigarette smokers: effects of glutathione *S*-transferase T1-null and M1-null genotypes. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention*, 9(7):705–712.

Finnegan I, Toerien S, Abbot L, Smit F, Raubenheimer HG (1991) Identification and characterisation of an *Acinobacter* sp. capable of assimilation of a range of cyano-metal complexes, free cyanide ions and simple organic nitriles. *Applied microbiology and biotechnology*, 36:142–144.

Food and Drug Research Laboratories (1985) *Acute inhalation toxicity study of acrylonitrile in Sprague-Dawley rats*. Submitted to AN Group, Inc. Waverley, NY, Food and Drug Research Laboratories (FDRL Study No. 8558).

Freeman RA, Schroy JM (1984) Air stripping of acrylonitrile from waste-treatment plants. *Environmental progress*, 3:26–33.

Gagnaire F, Marignac B, Bonnet P (1998) Relative neurotoxicological properties of five unsaturated aliphatic nitriles in rats. *Journal of applied toxicology*, 18(1):25–31.

Gallagher GT, Maull EA, Kovacs K, Szabo S (1988) Neoplasms in rats ingesting acrylonitrile for two years. *Journal of the American College of Toxicology*, 7(5):603–615.

Gargas ML, Andersen ME, Teo SKO, Batra R, Fennell TR, Kedderis GL (1995) A physiologically based dosimetry description of acrylonitrile and cyanoethylene oxide in the rat. *Toxicology and applied pharmacology*, 134:185–194.

Geiger LE, Hogy LL, Guengerich FP (1983) Metabolism of acrylonitrile by isolated rat hepatocytes. *Cancer research*, 43:3080–3087.

Ghanayem BI, Ahmed AE (1986) Prevention of acrylonitrile-induced gastrointestinal bleeding by sulfhydryl compounds, atropine and cimetidine. *Research communications in chemical pathology and pharmacology*, 53(1):141–144.

Ghanayem BI, Boor PJ, Ahmed AE (1985) Acrylonitrile-induced gastric mucosal necrosis: role of gastric glutathione. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 232(2):570–577.

Ghanayem BI, Elwell MR, Eldridge SR (1995) Effects of acrylonitrile and methacrylonitrile on the forestomach (FS) of male F344 rats: a comparison of cell proliferation and apoptosis. *Toxicologist*, 15(1):133 (Abstract No. 704).

Ghanayem BI, Elwell MR, Eldridge SR (1997) Effects of the carcinogen, acrylonitrile, on forestomach cell proliferation and apoptosis in the rat: comparison with methacrylonitrile. *Carcinogenesis*, 18(4):675–680.

Glauert HP, Kennan WS, Sattler GL, Pitot HC (1985) Assays to measure the induction of unscheduled DNA synthesis in cultured hepatocytes. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens.* New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 371–373.

Going J, Kuykendaho P, Long S, Onstot J, Thomas K (1979) *Environmental monitoring near industrial sites: Acrylonitrile.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-560/6-79-003).

Groet LT, Schipper D, Badger BV (1974) Acrylnitril. In: *Ullmanns Encyklopedia der technischen Chemie. 4. Aufl. Bd. 7.* Weinheim, Verlag Chemie, pp. 95–100.

Grosjean D (1990a) Atmospheric chemistry of toxic contaminants. 3. Unsaturated aliphatics: acrolein, acrylonitrile, maleic anhydride. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 40(12):1664–1669.

Grosjean D (1990b) Atmospheric chemistry of toxic contaminants. 1. Reaction rates and atmospheric persistence. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 40(10):1397–1402.

Guengerich FP, Geiger LE, Hogy LL, Wright PL (1981) *In vitro* metabolism of acrylonitrile to 2-cyanoethylene oxide, reaction with glutathione, and irreversible binding to proteins and nucleic acids. *Cancer research*, 41:4925–4933.

Guengerich FP, Kim D-H, Iwasaki M (1991) Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chemical research in toxicology*, 4:168–179.

Gulati DK, Sabharwal PS, Shelby MD (1985) Tests for the induction of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens.* New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 413–426.

Gut I, Nerudova J, Frantik E, Mirejovska E, Holusa R (1984) Acrylonitrile inhalation in rats: I. Effect on intermediary metabolism. *Journal of hygiene, epidemiology, microbiology and immunology*, 28(4):369–376.

Gut I, Nerudova J, Stiborova A, Kopecky J, Frantik E (1985) Acrylonitrile inhalation in rats: II. Excretion of thioethers and thiocyanate in urine. *Journal of hygiene, epidemiology, microbiology and immunology*, 29(1):9–13.

Hamada FM, Abdel-Aziz AH, Abd-Allah AR, Ahmed AE (1998) Possible functional immunotoxicity of acrylonitrile (VCN). *Pharmacological research*, 37(2):123–129.

Health and Safety Executive (1993) *Methods for the determination of hazardous substances, MDHS 1: Acrylonitrile in air.* Sudbury, HSE Books, 4 pp.

Health and Safety Executive (2000) *Methods for the determination of hazardous substances, MDHS 96: Volatile organic compounds in air (4)*. Sudbury, HSE Books, 24 pp.

Health Canada (1994) *Canadian Environmental Protection Act. Human health risk assessment for Priority Substances*. Ottawa, Ontario, Minister of Supply and Services, 36 pp. (Catalogue No. En40-215/41E).

Health Canada (2000) *Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List. Supporting documentation for acrylonitrile.* Ottawa, Ontario, Health Canada, Environmental Health Directorate.

Henderson C, Pickering QH, Lemke AE (1961) The effect of some organic cyanides (nitriles) on fish. Proceedings of the 15th Industrial Waste Conference. *Environmental bulletin*, 45(2):120–130.

Hogy LL, Guengerich FP (1986) *In vivo* interaction of acrylonitrile and 2-cyanoethylene oxide with DNA in rats. *Cancer research*, 46:3932–3938.

Howard PH (1989) *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Vol. 1. Large production and priority pollutants*. Chelsea, MI, Lewis Publishers.

Howard PH, Boethling RS, Jarvis WF, Meylan WM, Michalenko EM (1991) *Handbook of environmental degradation rates*. Chelsea, MI, Lewis Publishers.

IARC (1999) *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (Part One)*. Lyons, International Agency for Research on Cancer, pp. 43–108 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71).

IBT (1976) *90-day subacute vapor inhalation toxicity study with acrylonitrile in beagle dogs, albino rats and albino mice*. Report to Monsanto Company. Northbrook, IL, Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. (BTL No. 74-42; IBT No. 663-05413).

IPCS (1983) *Acrylonitrile*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 28).

IPCS (1993) *International Chemical Safety Card — Acrylonitrile.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0092).

Ishidate M, Sofuni T (1985) The *in vitro* chromosomal aberration test using Chinese hamster lung (CHL) fibroblast cells in culture. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens.* New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 427–432.

Jakubowski M, Linhart I, Pielas G, Kopecky J (1987) 2-Cyanoethylmercapturic acid (CEMA) in the urine as a possible indicator of exposure to acrylonitrile. *British journal of industrial medicine*, 44:834–840 [cited in EC, 2000].

Jiang J, Xu Y, Klaunig JE (1997) Induction of oxidative stress in rat brain by acrylonitrile. *Toxicologis*t, 36(1 part 2):94 (Abstract No. 481).

Jiang J, Xu Y, Klaunig JE (1998) Induction of oxidative stress in rat astrocytes. *Toxicologist*, 42(1-S):179 (Abstract No. 883).

Kaneko Y, Omae K (1992) Effect of chronic exposure to acrylonitrile on subjective symptoms. *Keio journal of medicine*, 41(1):25–32.

Kedderis GL (1997) Development of a physiologically based dosimetry description for acrylonitrile (ACN) in humans. *Toxicologist*, 36(1 part 2):31 (Abstract No. 158).

Kedderis GL, Batra R (1991) Metabolism of acrylonitrile (ACN) and 2-cyanoethylene oxide (CEO) by rodent brain enzymes. *Toxicologist*, 11(1):229 (Abstract No. 863).

Kedderis GL, Batra R (1993) Species differences in the hydrolysis of 2-cyanoethylene oxide, the epoxide metabolite of acrylonitrile. *Carcinogenesis*, 14(4):685–689.

Kedderis GL, Held SD (1998) Refinement of the human dosimetry description for acrylonitrile (ACN). *Toxicologist*, 42(1-S):142 (Abstract No. 700).

Kedderis GL, Sumner SCJ, Held SD, Batra R, Turner MJ, Roberts AE, Fennell TR (1993a) Dose-dependent urinary excretion of acrylonitrile metabolites by rats and mice. *Toxicology and applied pharmacology*, 120:288–297.

Kedderis GL, Batra R, Held SD, Loos MA, Teo SKO (1993b) Rodent tissue distribution of 2-cyanoethylene oxide, the epoxide metabolite of acrylonitrile. *Toxicology letters*, 69:25–30.

Kedderis GL, Batra R, Turner MJ (1995) Conjugation of acrylonitrile and 2-cyanoethylene oxide with hepatic glutathione. *Toxicology and applied pharmacology*, 135:9–17.

Kedderis GL, Teo SKO, Batra R, Held SD, Gargas ML (1996) Refinement and verification of the physiologically based dosimetry description for acrylonitrile in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 140(2):422–435.

Kelly TJ, Sticksel PR, Pollack AJ, Ramamurthi M, Rench JD (1994) *Pollutant monitoring and health risk assessment in Allen County — Lima, Ohio.* Presented at the 85th Annual Meeting and Exhibition of the Air and Waste Management Association, Kansas City, MO, 21–26 June 1992, 15 pp.

Kenaga EE (1980) Predicted bioconcentration factors and soil sorption coefficients of pesticides and other chemicals. *Ecotoxicology and environmental safety*, 4:26–38.

Kim SG, Kedderis GL, Batra R, Novak RF (1993) Induction of rat liver microsomal epoxide hydrolase by thiazole and pyrazine: hydrolysis of 2-cyanoethylene oxide. *Carcinogenesis*, 14(8):1665–1670.

Kincannon DF, Stover EL, Nichols V, Medley D (1983) Removal mechanisms for toxic priority pollutants. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 55(2):157–163.

Kirk RE, Othmer DF, Grayson M, Eckroth D, eds. (1983) Acrylonitrile. In: *Kirk-Othmer encyclopaedia of chemical technology*, 3rd ed. *Vol. 1.* New York, NY, John Wiley and Sons.

Knobloch K, Szendzikowski S, Czajkowski R, Krysiak B (1971) Acute and subacute toxicity of acrylonitrile. *Medycyna Pracy*, 22(3):257–269 [cited in Maltoni et al., 1987].

Knobloch K, Szendzikowski S, Czajkowski T (1972) Chronic toxicity of acrylonitrile. *Medycyna Pracy*, 23(3): 243–257 [*Chemical abstracts*, 78:12332h; cited in US EPA, 1985].

Koch R, Nagel M (1988) Quantitative activity relationships in soil ecotoxicology. *Science of the total environment*, 77:269–276.

Koopmans MJE, Daamen PAM (1989) *Skin sensitization to acrylonitrile in albino guinea pig (maximization test).* Study 012972 of RCC NOTOX B.V., The Netherlands, by order of DSM Chemicals B.V. [cited in Bakker et al., 1991].

Lakhanisky T, Hendrickx B (1985) Induction of DNA single-strand breaks in CHO cells in culture. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens.* New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 367–370.

Lambotte-Vandepaer M, Duverger-van Bogaert M, de Meester C, Poncelet F, Mercier M (1980) Mutagenicity of urine from rats and mice treated with acrylonitrile. *Toxicology*, 16:67–71.

Lambotte-Vandepaer M, Duverger-van Bogaert M, de Meester C, Rollmann B, Poncelet F, Mercier M (1981) Identification of two urinary metabolites of rats treated with acrylonitrile; influence of several inhibitors on the mutagenicity of those urines. *Toxicology letters*, 7:321–328.

Lambotte-Vandepaer M, Duverger-van Bogaert M, Rollmann B (1985) Metabolism and mutagenicity of acrylonitrile: an *in vivo* study. *Environmental mutagenesis*, 7:655–662.

Langvardt PW (1985) Acrylonitrile. In: *Ullman's encyclopaedia of industrial chemistry. 5. Aufl. Bd. A 1.* Weinheim, VCH Verlagsgesellchaft, pp. 177–184.

Langvardt PW, Putzig CL, Braun WH, Young JD (1980) Identification of the major urinary metabolites of acrylonitrile in the rat. *Journal of toxicology and environmental health*, 6:273–282.

Lawrence N, McGregor DB (1985) Assays for the induction of morphological transformation in C3H/10T1/2 cells in culture with and without S9-mediated metabolic activation. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens.* New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 651–658.

Lech JJ, Waddell WJ, Friedman MA, Johnson LR (1995) Uptake, disposition and persistence of acrylonitrile in rainbow trout. *Fundamental and applied toxicology,* 27:291–294.

Lee CG, Webber TD (1985) The induction of gene mutations in the mouse lymphoma L5178Y/TK$^{+/-}$ assay and the Chinese hamster V79/HGPRT assay. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens.* New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 547–554.

Leonard A, Garny V, Poncelet F, Mercier M (1981) Mutagenicity of acrylonitrile in mouse. *Toxicology letters*, 7:329–334.

Licea Perez H, Segerback D, Osterman-Golkar S (1999) Adducts of acrylonitrile with hemoglobin in nonsmokers and in participants in a smoking cessation program. *Chemical research in toxicology*, 12(10):869–873.

Lijinsky W, Andrews AW (1980) Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. *Teratogenesis, carcinogenesis, mutagenesis*, 1:259–267.

Litton Bionetics Inc. (1980) *Three-generation reproduction study of rats receiving acrylonitrile in drinking water*. Submission to Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency (TSCATS Accession No. 44131; Document I.D. No. 88-920002178; Microfiche No. OTS0536313).

Ludzack FJ, Schaffer RB, Bloomhuff RN (1961) Experimental treatment of organic cyanides by conventional processes. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 33:492–505.

Mabey WR, Smith JH, Podoll RT, Johnson HL, Mill T, Chou T-W, Cates J, Waight-Partridge I, Jaber H, Vandenberg D (1982) *Aquatic fate process data for organic priority pollutants*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Water Regulations and Standards (EPA Report No. 440/4-81-014).

Mackay D (1991) *Multimedia environmental models: the fugacity approach*. Chelsea, MI, Lewis Publishers.

Mackay D, Paterson S (1991) Evaluating the multimedia fate of organic chemicals: a Level III fugacity model. *Environmental science and technology*, 25:427–536.

Mackay D, Shiu W-Y, Ma KC (1995) *Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals. Vol. 4.* Boca Raton, FL, Lewis Publishers.

Maltoni C, Ciliberti C, DiMaio V (1977) Carcinogenicity bioassays on rats of acrylonitrile administered by inhalation and by ingestion. *Medicina del Lavoro*, 68:401–411 [cited in US EPA, 1983; Maltoni et al., 1987, 1988].

Maltoni C, Ciliberti A, Cotti G, Perino G (1987) Experimental research on acrylonitrile carcinogenesis. In: Maltoni C, Mehlman MA, ser. eds. *Archives of research on industrial carcinogenesis.* Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co., 348 pp.

Maltoni C, Ciliberti A, Cotti G, Perino G (1988) Long-term carcinogenicity bioassays on acrylonitrile administered by inhalation and by ingestion to Sprague-Dawley rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 534:179–202.

Martin CN, Campbell J (1985) Tests for the induction of unscheduled DNA repair synthesis in HeLa cells. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens.* New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 375–379.

Martin H (1961) *Guide to the chemicals used in crop protection*, 4th ed. Ottawa, Ontario, Canadian Department of Agriculture (Publication No. 1093).

Mastrangelo G, Serena R, Marzia V (1993) Mortality from tumours in workers in an acrylic fibre factory. *Occupational medicine*, 43(3):155–158.

Matthews EJ, DelBalzo T, Rundell JO (1985) Assays for morphological transformation and mutation to ouabain resistance of Balb/c-3T3 cells in culture. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens.* New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 639–650.

McOmie WA (1949) Comparative toxicity of methacrylonitrile and acrylonitrile. *Journal of industrial hygiene and toxicology*, 31:113–116 [cited in EC, 2000].

Mehrotra J, Khanna VK, Husain R, Seth PK (1988) Biochemical and developmental effects in rats following *in utero* exposure to acrylonitrile: a preliminary report. *Industrial health*, 26(4):251–255.

Miller SL, Branoff S, Nazaroff WW (1998) Exposure to toxic air contaminants in environmental tobacco smoke: an assessment for California based on personal monitoring data. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology*, 8(3):287–311.

Mills EJ Jr, Stack VT Jr (1955) Acclimation of microorganisms for the oxidation of pure organic chemicals. In: *Proceedings of the 9th Industrial Waste Conference.* Purdue University, West Lafayette, IN, pp. 449–464.

Mohamadin AM, El-zahaby MH, Ahmed AE (1996) Acrylonitrile oxidation and cyanide release in cell free system catalyzed by Fenton-like reaction. *Toxicologist*, 30(1 part 2):238 (Abstract No. 1220).

Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakkata A, Sofuni T, Hayashi M (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. *Mutation research*, 389(1):3–122.

Munshi HB, Rama Rao KVS, Iyer RM (1989) Characterization of products of ozonolysis of acrylonitrile in liquid phase. *Atmospheric environment*, 23(9):1945–1948.

Murray FJ, Schwetz BA, Nitschke KD, John JA, Norris JM, Gehring PJ (1978) Teratogenicity of acrylonitrile given to rats by gavage or by inhalation. *Food and cosmetics toxicology*, 16:547–551.

Muto T, Sakurai H, Omae K, Minaguchi H, Tachi M (1992) Health profiles of workers exposed to acrylonitrile. *Keio journal of medicine*, 41(3):154–160.

Myhr B, Bowers L, Caspary WJ (1985) Assays for the induction of gene mutations in the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells in culture. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds.

Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens. New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 555–569.

Narayanasamy K, Shukla S, Parekh LJ (1990) Utilization of acrylonitrile by bacteria isolated from petrochemical waste waters. *Indian journal of experimental biology*, 28:968–971.

Natarajan AT, Bussmann CJM, van Kesteren-van Leeuwen AC, Meijers M, van Rijn JLS (1985) Tests for chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens.* New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 433–437.

Ng AC, Karellas NS (1994) *Windsor Air Quality Study: TAGA 6000 survey results*. Prepared by the Windsor Air Quality Committee, Ontario Ministry of Environment and Energy, Windsor, Ontario, 63 pp.

NICNAS (2000) *Acrylonitrile: Priority existing chemical assessment*. Sydney, National Industrial Chemicals Notification Assessment Scheme (Report No. 10; ISBN 0 642 42202 8).

NIOSH (1978) *Guidelines for the control of exposure to metalworking fluids.* Cincinnati, OH, US Department of Health, Education, and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health (DHEW (NIOSH) Publication No. 78-165).

NIOSH (1994) *NIOSH manual of analytical methods*, 4th ed. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute of Occupational Safety and Health (DHHS (NIOSH) Publication No. 94-113).

NTP (1998) *Management status report*. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, Division of Toxicology Research and Testing, 13 April 1998.

Obe G, Hille A, Jonas R, Schmidt S, Thenhaus U (1985) Tests for the induction of sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes in culture. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds.

Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens. New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 439–442.

Oberly TJ, Bewsey BJ, Probst GS (1985) Tests for the induction of forward mutation at the thymidine kinase locus of L5178Y mouse lymphoma cells in culture. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens.* New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 569–582.

OMOE (1992a) *Six month monitoring data report organic manufacturing sector (October 1, 1989 to March 31, 1990).* Conducted for the Municipal/Industrial Strategy for Abatement (MISA) Program, Ontario Ministry of the Environment.

OMOE (1992b) *Organic chemical manufacturing (OCM) sector twelve-month datatables — OCM3 annual average concentrations and loading data.* Conducted for the Municipal/Industrial Strategy for Abatement (MISA) Program, Ontario Ministry of the Environment.

OMOE (1993) *12 month summary for organic chemicals manufacturing (OCM) sector BAT report*. Draft prepared by A. Shattuck, Science Applications International Corporation (SAIC), for Ontario Ministry of the Environment.

Ortech Corporation (1994) *Ambient air monitoring*. A report submitted by Ortech Corporation to G.E. Plastics Canada Ltd. 39 pp. plus four appendices (Report No. 94-T62-P6994-CI); submitted by G.E. Plastics Canada Ltd. to Use Patterns Section, Environment Canada (Dossier No. 294, 3 July 1997).

OSHA (1982) *OSHA Method #37: Sampling and analytical procedures for acrylonitrile*. Salt Lake City, UT, Occupational Safety and Health Administration, OSHA Analytical Laboratory (www.osha-slc.gov/dts/sltc/methods/organic/org037/faxback037.html).

OSHA (1990) *OSHA analytical methods manual. Part 1: Organic substances. Vol. 3. Methods 55–80.* Salt Lake City, UT, Occupational Safety and Health Administration [cited in EC, 2000].

Osterman-Golkar SM, MacNeela JP, Turner MJ, Walker VE, Swenberg JA, Sumner SJ, Youtsey N, Fennell TR (1994) Monitoring exposure to acrylonitrile using adducts with *N*-terminal valine in hemoglobin. *Carcinogenesis*, 15:2701–2707.

Otson R (1987) Purgeable organics in Great Lakes raw and treated water. *International journal of environmental analytical chemistry*, 31:41–53.

Page BD, Charbonneau CF (1983) Determination of acrylonitrile in foods by headspace gas–liquid chromatography with nitrogen–phosphorus detection. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 66(5):1096–1105.

Page BD, Charbonneau CF (1985) Improved procedure for determination of acrylonitrile in foods and its application to meat. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 68(3):606–608.

PCI (1994) *World acrylonitrile and derivatives supply/demand report*.

Perocco P, Pane G, Bolognesi S, Zannotti M (1982) Increase of sister chromatid exchange and unscheduled synthesis of deoxyribonucleic acid by acrylonitrile in human lymphocytes *in vitro*. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 8:290–293.

Peter H, Appel KE, Berg R, Bolt HM (1983) Irreversible binding of acrylonitrile to nucleic acids. *Xenobiotica*, 13(1):19–25.

Peto R, Pike MC, Bernstein L, Gold LS, Ames BN (1984) The TD50: A proposed general convention for the numerical description of the carcinogenic potency of chemicals in chronic-exposure animal experiments. *Environmental health perspectives*, 58:1–8.

Pratesi P, Villa L, Ferri V, de Micheli C, Grana E, Grieco C, Silipo C, Vittoria A (1979) Additive-constitutive properties of substituent hydrophobic parameters in a set of muscarinic agents. *Farmaco, Edizione Scientifica*, 34(7):579–587.

Probst GS, Hill LE (1985) Tests for the induction of DNA-repair synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens.* New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 381–386.

Prokopczyk B, Bertinato P, Hoffmann D (1988) Cyanoethylation of DNA *in vivo* by 3-(methylnitrosamino) propionitrile, an *Areca*-derived carcinogen. *Cancer research*, 48:6780–6784.

Prow TW, Zhang H, Jiang J, Klaunig JE (1997) The effects of acrylonitrile on gap junctional intercellular communication in DI TNCI rat astrocytes. *Toxicologist*, 36(1 part 2):59 (Abstract No. 303).

Quast JF, Wade CE, Humiston CG, Carreon RM, Hermann EA, Park CN, Schwetz BA (1980a) *A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile incorporated in the drinking water of rats.* Midland, MI, Dow Chemical USA, Health and Environmental Sciences, Toxicology Research Laboratory (TSCATS Accession No. 48306; Document I.D. No. 88-920003736; Microfiche No. OTS0540235).

Quast JF, Schuetz DJ, Balmer MF, Gushow TS, Park CN, McKenna MJ (1980b) *A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile following inhalation exposure of rats*. Midland, MI, Dow Chemical USA, Health and Environmental Sciences,Toxicology Research Laboratory (TSCATS Accession No. 45647; Document I.D. No. 88-920002471; Microfiche No. OTS0537281).

Rabello-Gay MN, Ahmed AE (1980) Acrylonitrile: *in vivo* cytogenetic studies in mice and rats. *Mutation research*, 79(3):249–255.

Rajendran S, Muthu M (1977) *Sitophilus oryzae* L. adults as indicators of acrylonitrile concentrations in air. *Bulletin of grain technology*, 15(1):17–19.

Rajendran S, Muthu M (1981a) Post-fumigation of *Sitophilus oryzae* L. (Coleoptera: Curculionidae) and *Tribolium castaneum* (Herbst) (Coleoptera: Tenebrionidae) exposed to acrylonitrile, adjuvants of acrylonitrile, acrylonitrile–adjuvant mixtures and other modern fumigants. *Bulletin of entomological research*, 71:163–169.

Rajendran S, Muthu M (1981b) Effect of acrylonitrile on trehalase, phosphorylase and acetylcholinesterase activities in *Tribolium castaneum* Herbst and *Trogoderma granarium* Everts. *Experientia*, 37:886–887.

Recio L, Skopek TR (1988) Mutagenicity of acrylonitrile and its metabolite 2-cyanoethylene oxide in human lymphoblasts *in vitro*. *Mutation research*, 206:297–305.

Riddick JA, Bunger WB, Sakano TK (1986) *Organic solvents*, 4th ed. New York, NY, John Wiley and Sons.

Roberts AE, Lacy SA, Pilon D, Turner MJ, Rickert DE (1989) Metabolism of acrylonitrile to 2-cyanoethylene oxide in F-344 rat liver microsomes, lung microsomes, and lung cells. *Drug metabolism and disposition*, 17(5):481–486.

Rothman KJ (1994) Cancer occurrence among workers exposed to acrylonitrile. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 20:313–321.

Saillenfait AM, Bonnet P, Guenier JP, De Ceaurriz J (1993) Relative developmental toxicities of inhaled aliphatic mononitriles in rats. *Fundamental and applied toxicology*, 20(3):365–375.

Sangster J (1989) Octanol–water partition coefficients of simple organic compounds. *Journal of physical and chemical reference data*, 18:1111–1121, 1227–1229.

Sanner T, Rivedal E (1985) Tests with the Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation assay. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens*. New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 665–671.

Sax NI, ed. (1989) Acrylonitrile. In: *Dangerous properties of industrial materials*, 7th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Company, Inc., pp. 2–4 (Report No. 9).

Sharief Y, Brown AM, Backer LC, Campbell JA, Westbrook-Collins B, Stead AG, Allen JW (1986) Sister chromatid exchange and chromosome aberration analyses in mice after *in vivo* exposure to acrylonitrile, styrene, or butadiene monoxide. *Environmental mutagenesis*, 8:439–448.

Silver EH, McComb DJ, Kovacs K, Szabo S (1982) Limited hepatotoxic potential of acrylonitrile in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 64:131–139.

Sloof W (1979) Detection limits of biological monitoring system based on fish respiration. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 23:517–523.

Solomon JJ, Segal A (1989) DNA adducts of propylene oxide and acrylonitrile epoxide: hydrolytic deamination of 3-alkyl-dCyd to 3-alkyl-dUrd. *Environmental health perspectives*, 81:19–22.

Solomon JJ, Cote IL, Wortman M, Decker K, Segal A (1984) *In vitro* alkylation of calf thymus DNA by acrylonitrile. Isolation of cyanoethyl-adducts of guanine and thymine and carboxyethyl-adducts of adenine and cytosine. *Chemico-biological interactions*, 51:167–190.

Solomon JJ, Singh US, Segal A (1993) *In vitro* reactions of 2-cyanoethylene oxide with calf thymus DNA. *Chemico-biological interactions*, 88:115–135.

Southern Research Institute (1996) *Subchronic toxicity study of acrylonitrile in B6C3F1 mice*. Birmingham, AL, Southern Research Institute (Study I.D. 8618.01.01).

Spencer EY (1981) *Guide to the chemicals used in crop protection*, 7th ed. Ottawa, Ontario, Agriculture Canada, Research Branch.

Spicer CW, Riggin RM, Holden MW, DeRoos FL, Lee RN (1985) *Atmospheric reaction products from hazardous air pollutant degradation.* Prepared by Battelle-Columbus Laboratories for US Environmental Protection Agency, 88 pp. (PB85-185841).

Stover EL, Kincannon DF (1983) Biological treatability of specific organic compounds found in chemical industry wastewaters. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 55:587–596.

Sumner SC, Fennell TR, Moore TA, Chanas B, Gonzalez F, Ghanayem DI (1999) Role of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. *Chemical research in toxicology*, 12:1110–1116.

Swaen G, Bloemen L, Twisk J, Scheffers T, Slangen J, Collins J, ten Berge W, Sturmans F (1998) Mortality update of workers exposed to acrylonitrile in the Netherlands. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 24(Suppl. 2):10–16.

Szabo S, Silver EH, Gallagher GT, Maull EA (1983) Potentiation of duodenal ulcerogenic action of acrylonitrile by PCB or phenobarbital in the rat. *Toxicology and applied pharmacology*, 71:451–454.

Szabo S, Gallagher GT, Silver EH, Maull EA, Horner HC, Komanicky P, Melby JC, McComb DJ, Kovacs K (1984) Subacute and chronic action of acrylonitrile on adrenals

and gastrointestinal tract: biochemical, functional and ultrastructural studies in the rat. *Journal of applied toxicology*, 4(3):131–140.

Tabak HH, Quave SA, Mashni CI, Barth EF (1980) *Biodegradability studies for predicting the environmental fate of organic priority pollutants*. Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, Wastewater Research Division, Office of Research and Development, Municipal Environmental Research Laboratory, 327 pp.

Tandon R, Saxena DK, Chandra SV, Seth PK, Srivastava SP (1988) Testicular effects of acrylonitrile in mice. *Toxicology letters*, 42:55–63.

Tanii H, Hashimoto K (1984) Studies on the mechanism of acute toxicity of nitriles in mice. *Archives of toxicology*, 55:47–54.

Tardif R, Talbot D, Gerin M, Brodeur J (1987) Urinary excretion of mercapturic acids and thiocyanate in rats exposed to acrylonitrile: influence of dose and route of administration. *Toxicology letters*, 39:255–261.

Tavares R, Borba H, Monteiro M, Proenca MJ, Lynce N, Rueff J, Bailey E, Sweetman GM, Lawrence RM, Farmer PB (1996) Monitoring of exposure to acrylonitrile by determination of *N*-(2-cyanoethyl)valine at the *N*-terminal position of haemoglobin. *Carcinogenesis*, 17:2655–2660.

TERA (1997) *Acrylonitrile: inhalation cancer risk assessment*. Prepared by Toxicology Excellence for Risk Assessment for AN Group, Inc., Cincinnati, OH, 63 pp.

Thier R, Lewalter J, Kempkes M, Selinski S, Bruning T, Bolt H (1999) Haemoglobin adducts of acrylonitrile and ethylene oxide in acrylonitrile workers, depending on polymorphisms of the glutathione transferases GSTT1 and GSTM1. *Archives of toxicology*, 73:197–202.

Thiess AM, Frentzel-Beyme R, Link R, Wild H (1980) Mortalitats-studie bei chemiefacharbeitern verschiedener produktionsbetriebe mit exposition auch gegenuber acrylonitrile. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin*, 30:259–267 [cited in US EPA, 1983].

Tonogai Y, Ogawa S, Ito Y, Iwaida M (1982) Actual survey on TLm (median tolerance limit) values of environmental pollutants, especially on amines, nitriles, aromatic nitrogen compounds and artificial dyes. *Journal of toxicological sciences*, 7:193–203.

US DHHS (1990) *Toxicological profile for acrylonitrile*. Prepared by Life Systems Inc. for the Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, 129 pp. (Report TP-90-02).

US EPA (1980) *Ambient water quality criteria for acrylonitrile*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Criteria and Standards Division, Office of Water Regulations and Standards (Report No. EPA-440/5-80-017).

US EPA (1983) *Health assessment document for acrylonitrile*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment (EPA-600/8-82-007F; NTIS Publication No. PB84-149152).

US EPA (1985) *Health and environmental effects profile for acrylonitrile.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, September 1985 (EPA/600/X-85/372; NTIS Publication No. PB 88-170832).

Veith GD, Macek KJ, Petrocelli SR, Carroll J (1980) An evaluation of using partition coefficients and water solubility to estimate bioconcentration factors for organic chemicals in fish. In: Eaton JG, Parrish P, Hendricks AC, eds. *Aquatic toxicology*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 116–129 (ASTM Special Technical Publication 707).

Venitt S, Bushell CT, Osborne M (1977) Mutagenicity of acrylonitrile (cyanoethylene) in *Escherichia coli*. *Mutation research*, 45:283–288.

Vernon PA, Dulak LH, Deskin R (1990) Acute toxicologic evaluation of acrylonitrile. Acute toxicity data. *Journal of the American College of Toxicology, Part B*, 1(2):114–115.

Walker VE, Walker DM (1997) Mutagenicity at the *hprt* locus of T-cells following drinking water exposures of F344 rats to acrylonitrile. *Toxicologist*, 36(1):308 (Abstract No. 1568).

Walton BT, Hendricks MS, Anderson TA, Griest WH, Merriweather R, Beauchamp JJ, Francis CW (1992) Soil sorption of volatile and semivolatile organic compounds in a mixture. *Journal of environmental quality*, 21:552–558.

Watson HM (1993) A comparison of the effects of two methods of acclimation on aerobic biodegradability. *Environmental toxicology and chemistry*, 12:2023–2030.

Wenzhong L, Hongyi Z, Huifang Y (1991) Study on nitrile-degrading microorganisms. *Journal of environmental science (China)*, 3(3):91–97.

WHO (1987) *Air quality guidelines for Europe*. Copenhagen, World Health Organization, Regional Office for Europe (WHO Regional Publications, European Series No. 23).

Whysner J, Steward RE, Chen D, Richie JP, Ali N, Williams GM (1997) Mechanistic studies in brain tumor development in rats exposed to acrylonitrile. *Toxicologist*, 36(1 part 2):94 (Abstract No. 480).

Whysner J, Steward RE, Chen D, Conaway CC, Verna LK, Richie JP, Ali N, Williams GM (1998a) Formation of 8-oxodeoxyguanosine in brain DNA of rats exposed to acrylonitrile. *Archives of toxicology*, 72:429–438.

Whysner J, Chen D, Steward RE (1998b) Acrylonitrile exposure effects on levels of 8-oxodeoxyguanosine and immunohistochemical markers in rat brain. *Toxicologist*, 42(1-S):179 (Abstract No. 882).

Williams GM, Tong C, Brat SV (1985) Tests with the rat hepatocyte primary culture/DNA-repair test. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens.* New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 341–345.

Wood SM, Buffler PA, Burau K, Krivanek N (1998) Mortality and morbidity of workers exposed to acrylonitrile in fiber production. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 24(Suppl. 2):54–62.

Working PK, Bentley KS, Hurtt ME, Mohr KL (1987) Comparison of the dominant lethal effects of acrylonitrile and acrylamide in male Fischer 344 rats. *Mutagenesis*, 2(3):215–220.

Wyatt JM, Knowles CJ (1995a) The development of a novel strategy for the microbial treatment of acrylonitrile effluents. *Biodegradation*, 6:93–107.

Wyatt JM, Knowles CJ (1995b) Microbial degradation of acrylonitrile waste effluents: the degradation of effluents and condensates from the manufacture of acrylonitrile. *International biodeterioration and biodegradation*, 35(1–3):227–248.

Yates JM, Sumner SCJ, Turner MJ, Recio L, Fennell TR (1993) Characterization of an adduct and its degradation product produced by the reaction of cyanoethylene oxide with deoxythymidine and DNA. *Carcinogenesis*, 14(7):1363–1369.

Yates JM, Fennell TR, Turner MJ, Recio L, Sumner SCJ (1994) Characterization of phosphodiester adducts produced by the reaction of cyanoethylene oxide with nucleotides. *Carcinogenesis*, 15(2):277–283.

Yuan B, Wong JL (1991) Inactivity of acrylonitrile epoxide to modify a Ha-*ras* DNA in a non-focus transfection-transformation assay. *Carcinogenesis*, 12(5):787–791.

Zeiger E, Haworth S (1985) Tests with a preincubation modification of the *Salmonella*/microsome assay.In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. *Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens*. New York, NY, Elsevier Science Publishers, pp. 187–199.

Zeller H, Hofmann HT, Thiess AM, Hey W (1969) [Toxicity of nitriles (results of animal experiments and 15 years of experience in industrial medicine).] *Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz*, 19:225–237 (in German).

Zey JN, McCammon C (1990) *Industrial hygiene survey at Sterling Chemicals, Inc., Texas City Plant, Texas City, Texas.* Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (Report No. 84.20.10) [cited in IARC, 1999].

Zey JN, McCammon C, Stewart P (1989) *Industrial hygiene survey at American Cyanamid, Fortier, Louisiana.* Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (Report No. 84.20.12) [cited in IARC, 1999].

Zey JN, Bloom TF, Pottern LM (1990a) *Industrywide studies: Report of an industrial hygiene survey at Monsanto Chemical Company, Chocolate Bayou Plant, Alvin, Texas.* Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (Report No. 84.20.16) [cited in IARC, 1999].

Zey JN, McCammon C, Pottern L (1990b) *Industrywide studies: Report of an industrial hygiene survey at BP America, Lima, Ohio.* Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (Report No. 84.20.11) [cited in IARC, 1999].

Zhang H, Wang Y, Jiang J, Xu Y, Klaunig JE (1998) Prevention of acrylonitrile induced morphological transformation in Syrian hamster embryo (SHE) cells by antioxidants. *Toxicologist*, 42(1-S):76 (Abstract No. 374).

Zhang T, Jin H, Zhu H (1996) Quality criteria of acrylonitrile for the protection of aquatic life in China. *Chemosphere*, 32(10):2083–2093.

Zhang ZZ, Sparks DL, Scrivner NC (1990) Acetonitrile and acrylonitrile sorption on Montmorillonite clay from binary and ternary aqueous solutions. *Soil Science Society of America journal*, 54:1564–1571.

Zhou B, Wang T (1991) [Historical cohort study of causes of death in a chemical fiber factory.] *Journal of the Chinese Medical University*, 20:35–37 (in Chinese) [cited in Rothman, 1994].

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENT

Environment Canada & Health Canada (2000)

Copies of the *Canadian Environmental Protection Act* Priority Substances List assessment report (Environment Canada & Health Canada, 2000) and unpublished supporting documentation for acrylonitrile may be obtained from:

Commercial Chemicals Evaluation Branch

Environment Canada

14th floor, Place Vincent Massey

351 St. Joseph Blvd. Hull, Quebec

Canada K1A 0H3

or

Environmental Health Centre

Health Canada

Address Locator: 0801A

Tunney's Pasture

Ottawa, Ontario

Canada K1A 0L2

Initial drafts of the supporting documentation and assessment report for acrylonitrile were prepared by staff of Health Canada and Environment Canada. The health-related sections of the supporting documentation and the assessment report were based in part upon a review of the epidemiological data, prepared under contract by J. Siemiatycki of the Institut Armand-Frappier.

H. Hirtle contributed additional information in the preparation of the draft CICAD.

Environmental sections of the assessment report were reviewed externally by W. Broadworth (G.E. Plastics Canada), N. Karellas (Ontario Ministry of the Environment), R. Keefe (Imperial Oil), A. Kerr (Bayer-Rubber Division), J. Murray (AN Group, Inc.), V. Nabholz (US Environmental Protection Agency), J. Pellerin (Université du Québec à Rimouski), J. Soule (DuPont Canada), and A. Tomlin (Agriculture and Agri-Food Canada).

In order to address primarily adequacy of coverage, sections of the supporting documentation pertaining to human health were reviewed externally by J.J. Collins, Solutia Inc., St. Louis, MO; B. Ghanayem, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC; G.L. Kedderis, Chemical Industry Institute of Toxicology, Research Triangle Park, NC; N. Krivanek, E.I. du Pont de Nemours & Co., Newark, DE; D. Strother, BP Chemicals Inc., Cleveland, OH; and J. Whysner, American Health Foundation, Valhalla, NY.

Accuracy of reporting, adequacy of coverage, and defensibility of conclusions with respect to hazard characterization and dose–response analyses were considered in written review by staff of the Information Department of BIBRA International and at a panel meeting of the following members, convened by Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) on 17 November 1998, in Cincinnati, OH:

M.J. Aardema, The Procter & Gamble Co.

M.L. Dourson, TERA

S. Felter, The Procter & Gamble Co.

M.A. Friedman, Private Consultant

M.L. Gargas, ChemRisk Division, McLaren/Hart

R.G. Tardiff, The Sapphire Group, Inc.

V.T. Vu, US Environmental Protection Agency

V. Walker, New York State Department of Health

APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on acrylonitrile was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national contact points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Switzerland

M. Baril, International Programme on Chemical Safety/Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Canada

D.L. Bayliss, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, USA

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, USA

R. Cary, Health and Safety Executive, United Kingdom

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, USA

H.B.S. Conacher, Bureau of Chemical Safety, Health Canada, Canada

C. Elliott-Minty, Health and Safety Executive, United Kingdom

H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, USA

R. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Germany

C. Hiremath, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, USA

S. Kristensen, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Australia

J.F. Murray, AN Group, Inc., USA

H. Nagy, National Institute of Occupational Safety and Health, USA

S. Tarkowski, Nofer Institute for Occupational Medicine, Poland

W.F. ten Berge, DSM Corporate Safety and Environment, The Netherlands

K. Ziegler-Skylakakis, Commission of the European Communities/European Union

APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Geneva, Switzerland, 8–12 January 2001

Members

Dr A.E. Ahmed, Molecular Toxicology Laboratory, Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom (*Chairperson*)

Dr R.S. Chhabra, General Toxicology Group, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Czerczak, Department of Scientific Information, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr O.M. Faroon, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr A. Hirose, Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr P.D. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Cambridgeshire, United Kingdom (*Rapporteur*)

Dr D. Lison, Industrial Toxicology and Occupational Medicine Unit, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

Dr R. Liteplo, Existing Substances Division, Bureau of Chemical Hazards, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr I. Mangelsdorf, Chemical Risk Assessment, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Existing Substances Division, Safe Environments Program, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada (*Vice-Chairperson*)

Dr S. Osterman-Golkar, Department of Molecular Genome Research, Stockholm University, Stockholm, Sweden

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr S. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Faculty of Agriculture, Alexandria University, El-Shatby, Alexandria, Egypt

Dr M. Sweeney, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Professor M. van den Berg, Environmental Sciences and Toxicology, Institute for Risk Assessment Sciences, University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Observers

Dr W.F. ten Berge, DSM Corporate Safety and Environment, Heerlen, The Netherlands

Dr K. Ziegler-Skylakakis, Commission of the European Communities, Luxembourg

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr Y. Hayashi, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P.G. Jenkins, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr M. Younes, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

アクリロニトリル　**国際化学物質安全性カード**　ICSC番号:0092

アクリロニトリル
ACRYLONITRILE
Cyanoethylene
2-Propenenitrile
Vinyl cyanide
C_3H_3N / CH_2=CH-CN
分子量:53.1

CAS登録番号:107-13-1
RTECS番号:AT5250000
ICSC番号:0092
国連番号:1093
EC番号:608-003-00-4

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	引火性が高い。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。	**裸火禁止、火花禁止、禁煙。強塩基、強酸との接触禁止。**	粉末消火薬剤、水溶性液体用泡消火薬剤、水噴霧、二酸化炭素。
爆発	蒸気/空気の混合気体は爆発性である。強塩基、強酸と接触すると火災や爆発の危険性がある。	密閉系、換気、防爆型電気および照明設備。防爆用工具を使用する。	火災時:水を噴霧して容器類を冷却する。
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	めまい、頭痛、吐き気、息切れ、嘔吐、脱力感、痙攣、胸部圧迫感。	密閉系および換気。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。「注」参照。
皮膚	**吸収される可能性あり！** 発赤、痛み、水疱。 他の症状については「吸入」参照。	保護手袋、保護衣。	多量の水で洗い流した後、汚染された衣服を脱がせ、再度洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、嘔吐。 他の症状については「吸入」参照。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすぐ。水に活性炭を懸濁した液を飲ませる。吐かせる(**意識がある場合のみ**！)。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・危険区域から立ち退く! ・専門家に相談する! ・換気。 ・漏れた液を ふた付容器に集める。 ・残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。 ・**下水に流してはならない。** ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・自給式呼吸器付化学保護衣。	・耐火設備(条件)。 ・強力な酸化剤、強塩基、食品や飼料から離しておく。 ・涼しい場所。 ・暗所に保管。 ・床面に沿って換気。 ・安定化した状態でのみ貯蔵。	・破損しない包装;破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号:F, T, N R:45-11-23/24/25-37/38-41-43-51/53 S:9-16-53-45-61 Note:D, E ・国連危険物分類(UN Haz Class):3 ・国連の副次的危険性による分類(UN Subsidiary Risks):6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group):I

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

アクリロニトリル　**国際化学物質安全性カード**　ICSC番号:0092

重要データ

物理的状態; 外観:
刺激臭のある、無色あるいは淡黄色の液体

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

化学的危険性:
加熱または光、塩基の影響下で重合し、火災や爆発の危険をもたらす。加熱により分解し、有毒なフューム(シアン化水素、窒素酸化物など)を生じる。強酸、強力な酸化剤と激しく反応する。プラスチック、ゴムを侵す。

許容濃度:
TLV:2 ppm(TWA)(皮膚)A3(動物実験では発がん性が確認されているが、人との関連は不明な物質)(ACGIH 2004)
MAK:皮膚吸収(H);皮膚感作(Sh);Carcinogen category発がん性カテゴリー:2(DFG 2004)(訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:蒸気の吸入、経皮、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃で気化すると、空気が汚染されてきわめて急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
この物質やこの物質の蒸気は、眼、皮膚、気道を刺激する。中枢神経系に影響を与えることがある。許容濃度をはるかに超えると、死に至ることがある。これらの影響は遅れて現われることがある。「注」参照。医学的な経過観察が必要である。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。中枢神経系、肝臓に影響を与えることがある。人で発がん性を示す可能性がある。

物理的性質

・沸点:77℃
・融点:−84℃
・比重(水=1):0.8
・水への溶解度:7 g/100 ml(20℃)
・蒸気圧:11.0 kPa(20℃)
・相対蒸気密度(空気=1):1.8
・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1):1.05
・引火点:−1℃(C.C.)
・発火温度:481℃
・爆発限界:3.0〜17.0 vol%(空気中)
・log Pow(オクタノール/水分配係数):0.25

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性がある。

注

・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・この物質に暴露するとシアン化物を生成することがある。
・この物質により中毒を起こした場合は、特別の処置が必要である;指示のもとに適切な手段をとれるようにしておく。
・許容濃度を超えても、臭気として十分に感じないので注意すること。
・汚染された衣服は(火災の危険があるため)、多量の水ですすぎ洗いする。
・シアン化塩(シアン化カリウム[ICSC0671]など)も参照のこと。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−30S1093
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)4;F(燃焼危険性)3;R(反応危険性)2

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。