IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.43　Acrolein(2002)

アクロレイン

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 …… 4
2. 物質の特定、物理的・化学的性質および分析方法 …… 6
3. 分析方法 …… 8
4. ヒトおよび環境の暴露源 …… 9
4.1 自然界での発生源 …… 9
4.2 人為的発生源 …… 9
4.3 生産と用途 …… 11
5. 環境中の移動･分布･変換 …… 12
5.1 大 気 …… 12
5.2 水 …… 12
5.3 底 質 …… 12
5.4 土 壌 …… 13
5.5 生物相 …… 13
5.6 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 飲料水 …… 16
6.1.4 地表水 …… 16
6.1.5 底質および土壌 …… 17
6.1.6 食 品 …… 17
6.2 ヒトの暴露量：環境 …… 18
6.3 ヒトの暴露量：職業 …… 19
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 …… 19
8. 実験哺乳動物および *in vitro* 試験系への影響 …… 19
8.1 単回暴露 …… 19
8.2 刺激と感作 …… 22
8.3 短期および中期暴露 …… 22
8.3.1 吸 入 …… 22
8.3.2 経口摂取 …… 24
8.3.3 皮膚暴露 …… 25
8.4 長期暴露と発がん …… 25

8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント 27
8.6 生殖毒性 28
8.7 神経毒性および免疫系への影響 29
8.8 毒性発現機序 29
9. ヒトへの影響 30
10. 実験室および自然界の生物への影響 31
10.1 水生生物 32
10.2 陸生生物 33
11. 影響評価 33
11.1 健康への影響評価 34
11.1.1 危険有害性の特定と暴露反応の評価 34
11.1.1.1 ヒトへの影響 34
11.1.1.2 実験動物への影響 34
11.1.2 耐容摂取量または指針値の設定基準 36
11.1.2.1 吸 入 36
11.1.2.2 経口摂取 40
11.1.3 リスクの総合判定例 42
11.1.4 ヒトの健康リスク評価における不確実性 42
11.2 環境への影響評価 42
11.2.1 評価のエンドポイント 43
11.2.2 環境リスクの総合判定例 43
11.2.2.1 陸生動植物への単回暴露 44
11.2.2.2 陸生動植物への長期暴露 45
11.2.3 環境リスク評価における不確実性 47
12. 国際機関によるこれまでの評価 47

REFERENCES 49

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENT 75
APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW 77
APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD 78

国際化学物質安全性カード
アクロレイン(ICSC0090) 81

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

No.43 アクロレイン
(Acrolein)

序 言

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

1. 要 約

アクロレインに関する本 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 月末日(環境への影響)および 1998 年 10 月(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[1]。Source Document(原資料)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。IARC (1979, 1985, 1987, 1995)、ATSDR (1990)、IPCS (1992, 1996)、BUA (1994)、US EPA (1996)、EU (1999)といったレビューも参照した。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 年の 10 月 29 日～11 月 1 日にカナダのオタワで開催された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 が作成したアクロレインに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0090)(IPCS, 1993)も本 CICAD に転載する。

アクロレイン(CAS No. 107-02-8)は、刺激臭の強い、無色透明な液体である。アクロレインは発酵および熟成過程の産物として大気に放出される。アクロレインは森林火災によっても、不完全燃焼の産物として排出される。

---

[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。

原資料作成国(カナダ)では、アクロレインはおもに、用水路の除草剤および石油探査中の産生水の殺微生物剤として使用されている。有機物の燃焼(すなわち、主に自動車排気の成分として)や林産業を含む人為的発生源から大気へ、推定最小量 218 トンのアクロレインが毎年放出されている。また、定量不能の量が大気中の有機汚染物質の光酸化により放出されている。カナダでは“農薬以外の”アクロレインの水圏、底質、土壌への放出は確認されていない。

アクロレインの高反応性と、空気中・水中での短い推定半減期のために、アクロレインが長距離を移動することはないであろう。これらの環境コンパートメントから土壌や底質に分配されることもないであろう。アクロレインは生物によって速やかに代謝され、生物蓄積されない。原資料作成国(カナダ)において、農薬としての使用中に直接放出されたのではないアクロレインの環境中最高濃度が市街地の大気中で測定されている。農薬を使用した近辺で採取された試料を除いては、アクロレインは原資料作成国(カナダ）の水圏、底質、土壌で検出されていない。

主として実験動物で行われた試験に基づくと、アクロレイン暴露に関係したヒトの健康への有害影響は最初に接触した組織(すなわち、吸入後の気道、経口摂取後の胃腸管)にほとんど限定され、かつ濃度に関係する。アクロレインによるヒトの健康への有害影響の評価に関連のあるデータは主として刺激作用に限られており、アクロレインのヒトにおける全身的影響に関する試験は確認されていない。ヒトおよび各種の実験動物において、アクロレインには上気道と眼の刺激作用がある。

アクロレインの長期影響についての参考になる疫学的調査は確認されていない。入手できるデータは吸入によるアクロレインの発がん性の評価に資するには不十分である。ラットとイヌに経口暴露したアクロレインの慢性毒性・発がん性に関する少数の試験では、いかなるタイプの腫瘍でも発生率は上昇しなかったが、ラットとマウスでは原因が明らかでない死亡率の上昇があった。アクロレインは *in vitro* では変異原性を示す。*in vitro* 試験は DNA と直接相互作用し、DNA 損傷を引き起こす可能性があることを示唆しているが、限られたデータは吸入暴露したラットの鼻腔粘膜(すなわち、接触部位）での遺伝毒性を示唆していない。広範囲にわたる試験において、アクロレインは経口投与によって実験動物で生殖毒性を引き起こさなかった。

吸入暴露後のアクロレインの影響は、もっとも広範囲に調べられている。アクロレインには細胞毒性があり、単回吸入暴露によりハムスター、モルモット、およびウサギで気管支や気管に組織病理学的影響(剥離、浮腫、炎症うっ血、出血性壊死)がみられた。もっとも低い濃度で、いくつかの種(ラット、マウス、モルモット、ハムスター、サル、イヌ)に

短期、中期、長期吸入暴露したところ、常に進入部位(気道)に影響(退行性の組織病理学的な病変)が認められた。一貫性はないが、他の器官での影響もまた、散見された。このことは、吸入されたアクロレインが接触部位に高濃度で残留するげっ歯類やイヌでのトキシコキネティクス試験の結果と一致している。

実験動物における接触部位での刺激作用に基づき、0.4 μg/m^3 という大気中のアクロレインの耐容濃度が算出されている。経口摂取の場合、暫定耐容濃度は 1.5 μg/L である。

原資料作成国(カナダ)における大気中のアクロレインの 24 時間の時間加重濃度分布による確率的見積りは、一般住民の 5%～10%が少なくとも 5 μg/m^3 に暴露されていることを示している。これは耐容濃度よりも大である。

室内での種々の発生源の相対的寄与率は分かっていないが、室内空気は重要な暴露源である。アクロレインがかなりの高濃度で発生することがタバコの煙で報告されている。一般住民の場合、吸入アクロレインによる全体的な暴露量に関して、外気の相対的寄与率は室内空気による暴露に比べると小さいと推定されている。しかしながら、自動車排気によって大きく影響を受ける場所近くに居住する住民の場合、外気は吸入を介する暴露源としてもっとも重要と考えられる。

入手可能なデータは限られているが、様々な国で測定された食品中の濃度の範囲(調理法などの要因に大きく左右されるが)は、経口摂取に対する暫定耐容濃度の範囲内である。

水生生物では急性および慢性毒性データが入手できる。陸生作物の場合には、急性データのみが確認されている。陸生生物は水生生物よりもアクロレインに対する感受性が低いようである。原資料作成国(カナダ)の大気中のアクロレイン濃度は、陸生生物に対して推定されている有害作用閾値よりも低い。他のコンパートメントでは、アクロレインの発生源あるいは検出可能な濃度が確認されていないため、他の生物の農薬以外によるアクロレイン暴露は起こらないと考えられる。

2. 物質の特定および物理・化学的性質

アクロレイン(CAS No. 107-02-8)はアクリルアルデヒド、アリルアルデヒド、アクリル酸アルデヒド、プロペナール、プロパ-2-エナール、プロパ-2-エン-１-アールともいう。分子式は $CHOCHCH_2$、分子量は 56.06 である。アクロレインの化学構造を Figure 1 に示す。

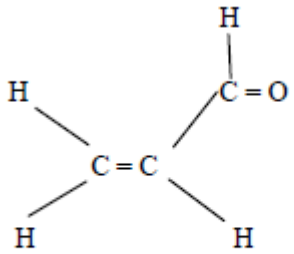


Figure 1: Chemical structure of acrolein.

室温ではアクロレインは、刺激臭の強い、無色透明な液体である。Table 1 にアクロレインの物理的・化学的性質をまとめた。更なる性質については本 CICAD に転載した国際化学物質安全性カード(ICSC 0900)に示す。

Table 1: Physical and chemical properties of acrolein.

Property	Range[a]
Boiling point (°C at 101.3 kPa)	52.1 to 53.5
Vapour pressure (kPa at 20 °C)	29.3 to 36.5
Water solubility (g/litre at 20 °C)	206 to 270
Henry's law constant (Pa•m³/mol at 20 °C)	0.446 to 19.6
Henry's law constant (dimensionless at 25 °C)	7.8 to 180
log K_{ow}	• 1.1 to 1.02
log K_{oc}	• 0.219 to 2.43

[a] Includes experimental and calculated values listed in Irwin (1987, 1988), ATSDR (1990), BUA (1994), Eisler (1994), Mackay et al. (1995), US EPA (1996), and EU (1999).

本レポートに使用された大気中のアクロレインの変換係数(25℃、101.3 kPa)は、1 ppm ＝2.29 mg/m³ である[2]。

[2] アクロレインの 20℃、101.3 kPa における変換係数は 1 ppm = 2.33 mg/m³ である(BUA, 1994)。

Table 2: Methods for the determination of acrolein.[a,b]

Sample matrix	Sample preparation	Assay procedure	Limit of detection	Reference
Air	Adsorb on sorbent coated with 2-(hydroxymethyl)piperidine on XAD-2; desorb with toluene; analyse for oxazolidine derivative	GC/NSD	2 µg/sample (6.1 µg/m³)	US OSHA, 1989; Eller, 1994
	Draw air through midget impinger containing acidified DNPH and isooctane; extract DNPH derivative with hexane:dichloromethane (70:30) solution; evaporate to dryness; dissolve in methanol	Reversed-phase HPLC/UV	NR	US EPA, 1988
	Draw air through bubblers in series containing 4-hexyl-resorcinol in an alcoholic trichloroacetic acid solvent medium with mercuric chloride	Colorimetry	22.9 µg/m³ (10 ppb)[c]	Feldstein et al., 1989a
	Draw air through midget impinger containing 1% sodium bisulfite; react with 4-hexylresorcinol in an alcoholic trichloroacetic acid solvent medium with mercuric chloride	Colorimetry	22.9 µg/m³ (10 ppb)	Feldstein et al., 1989b
Moist air	Collect in DNPH-impregnated adsorbent tubes (with calcium chloride tubes); extract with acetonitrile	HPLC/UV	0.3 µg/sample (0.01 mg/m³)	Vainiotalo & Matveinen, 1992
Exhaust gas	Derivatize with *O*-benzyl-hydroxylamine to *O*-benzyloxime; brominate with sulfuric acid, potassium bromate, and potassium bromide; reduce with sodium thiosulfate; extract with diethyl ether	GC/ECD	NR	Nishikawa et al., 1987a
Aqueous solution	Derivatize with *O*-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl)hydroxylamine	MIMS/EIMS	10 µg/litre (10 ppb)	Choudhury et al., 1992
Rainwater	Derivatize with *O*-methoxylamine to *O*-methyloxime; brominate with sulfuric acid, potassium bromate, and potassium bromide; reduce with sodium thiosulfate; elute with diethyl ether	GC/ECD	0.4 µg/litre	Nishikawa et al., 1987b
Liquid and solid wastes	Purge (inert gas); trap in suitable adsorbent material; desorb as vapour onto packed gas chromatographic column	GC/FID	0.7 µg/litre[d]	US EPA, 1986
Biological samples	Derivatize with DNPH; extract with chloroform, hydrochloric acid; dry with nitrogen; dissolve in methanol	HPLC/UV	1 ng	Boor & Ansari, 1986

[a] From IARC (1995).
[b] Abbreviations used: DNPH = 2,4-dinitrophenylhydrazine; ECD = electron capture detection; FID = flame ionization detection; GC = gas chromatography; HPLC/UV = high-performance liquid chromatography/ultraviolet detection; MIMS/EIMS = membrane introduction mass spectrometry/electron impact mass spectrometry; MS = mass spectrometry; NR = not reported; NSD = nitrogen selective detection.
[c] Note that 1 ppb = 1×10^{-9}.
[d] Practical quantification limits for other matrices: 7 µg/litre for groundwater; 7 µg/kg for low-level soil samples; 350 µg/litre for water-miscible liquid waste samples; 875 µg/kg for high-level soil and sludge samples; 875 µg/litre for non-water-miscible waste samples.

3. 分析方法

大気、排ガス、水溶液、雨水、生体試料、液状および固形廃棄物中にあるアクロレインの定量法について検討し(IARC, 1995)、Table 2 に示す。

環境サンプル中およびオゾン処理飲料水中のアクロレインをはじめとするアルデヒドは、*O*-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)ヒドロキシルアミンヒドロクロリド(*O*-[2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl]hydroxylamine hydrochloride)誘導体とし、ガスクロマトグラフィまたはガスクロマトグラフィ/質量分析計によって同定する(Le Lacheur et al., 1993)。ガスクロマトグラフィ/電子捕獲検出器およびガスクロマトグラフィ/イオン選択モニター付

き質量分析計を用いた方法の検出限界は、それぞれ 3.5 および 16.4 µg/L である。

排ガス中のアクロレインのほか浮遊アルデヒドへのヒトの暴露は吸引法と浸透法の両方によってモニターされている。これらの方法は、捕集時におけるアルデヒドと 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン(DNPH)との誘導体生成に基づいている。吸着物質をトルエンで抽出し、炎イオン検出器付きガスクロマトグラフィによって分析する(検出限界は 0.05mg/m^3)(Otson et al., 1993)。大気中のアクロレインの検出限界 0.05 mg/m^3 は、DNPH-被覆シリカゲル捕集管にアクロレインを捕集後、アセトニトリルで溶出し高速液体クロマトグラフィによって分析して測定した(Dann et al., 1994; T. Dann, personal communication,1998)。

大気中のアクロレイン測定における技術的問題点は、ガスクロマトグラフィあるいは高速液体クロマトグラフィの際に生じるアクロレイン-DNPH 誘導体に対するプロピオンアルデヒド-DNPH とアセトン-DNPH による干渉の可能性、および DNPH-被覆シリカゲルからのアクロレインの回収率が潜在的に低いことである。

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

アクロレインは発酵および熟成過程の産物として環境中に放出される。事実、これまでオーク材から抽出されるエッセンシャルオイル中の揮発物質として確認されている(Slooff et al., 1994)。またアクロレインは、有機物の不完全燃焼の産物(Lipari et al., 1984)として森林火災によっても排出され、また大気中の炭化水素の光化学的酸化によって生成する(Ghilarducci & Tjeerdema, 1995)。自然界での発生源からのアクロレインの全生成量に関する定量的なデータはまだ確認されていない。

4.2 人為的発生源

関連した情報は限られているため不確実ではあるが、原資料作成国(カナダ)における大

Table 3: Sources and estimated releases of acrolein to air in the sample country (Canada).

Sources	Estimated releases (kg/year)
Natural sources: fermentation, forest fires	Unknown
Road motor vehicles	209 000–2 730 000[a]
Off-road motor vehicles,[b] including aircraft	Unknown, could be greater than road vehicle release
Oriented-strand board (OSB) industry	3 208–25 664[c]
Pulp and paper (kraft) mills	3 747–18 735[d]
Waste incineration	2 435[e]
Coal-based electric power generation plants	467–17 504[f]
Other combustion sources[g]	Unknown
Atmospheric production from other pollutants	Unknown
By-product of vinyl acetate production	Negligible[h]

[a] Estimated based on emissions test data from Howes (1989a,b), BUA (1994), L.A. Graham (personal communication, 1996), and IPCS (1996), multiplied by the estimated 1995 mileage for on-road motor vehicles in Canada (Environment Canada, 1993). This estimate also considers that about 90% of light-duty gas vehicles in Canada have catalytic converters, which reduce emissions (L. King, personal communication, 1998).

[b] These include aircraft, railway and marine vehicles, other off-road motor vehicles, and gas-powered lawnmowers and snow-blowers, most of which are expected to have greater emission rates than on-road vehicles because of a lack of pollution control features (L.A. Graham, personal communication, 1998).

[c] The lower estimate corresponds to the total emissions of acrolein in 1995 reported by two OSB companies responding to the CEPA Section 16 Industrial Survey (Environment Canada, 1997) and one OSB company reporting to the Accelerated Reduction/Elimination of Toxics (ARET) program (ARET Secretariat, 1998). The larger value is the total emission estimated for all 24 such plants in Canada (D. Halliburton, personal communication, 1998), assuming an average emission rate of 1070 kg/year per mill.

[d] The lower estimate corresponds to the total emissions of acrolein in 1995 reported in response to the CEPA Section 16 Industrial Survey by nine Canadian pulp and paper (kraft) mills (Environment Canada, 1997). The larger value is the total emission estimated for all 45 such kraft mills in Canada (D. Halliburton, personal communication, 1998), assuming an average emission rate of 416 kg/year per mill.

[e] Based on the estimated emission rate of acrolein from one municipal incinerator in Ontario (Novamann International, 1997), the nameplate capacity of Canadian hazardous waste incinerators, and the amount of municipal, hazardous, and biomedical waste incinerated in Canada in 1996.

[f] Based on US emission rates (Lipari et al., 1984; Sverdrup et al., 1994), high heating value of fuel, and Canadian coal consumption in 1995 (D. Rose, personal communication, 1998).

[g] Includes prescribed burning, wood-burning furnaces and fireplaces, natural gas furnaces, other electric power generation plants, and other industries (e.g., smelters).

[h] The unintentional production of 2700 kg of acrolein was reported in 1995 by one vinyl acetate producer in the CEPA Section 16 Industrial Survey. Related releases of acrolein are estimated to be negligible, because it is reported that impurities such as acrolein are separated and processed for recovery or disposal (Environment Canada, 1997).

気中へのアクロレインの推定放出量を Table 3 に示す。カナダにおける環境中への排出のおもな人為的発生源は、有機物燃焼などの人間活動であると推定される。有機物質不完全燃焼からの産物として、アクロレインはごみ焼却炉、加熱炉、暖炉、発電所、燃焼植物(森林火災)、ポリエチレンプラスチック燃焼、食品調理によって発生する。おもな燃焼源は、ガソリンおよびディーゼル車の排ガスと考えられている。飛行機、鉄道エンジン、船舶およびオフロード車のデータは、ほとんどないが、これらの発生源からの放出量は、車からの放出量より多いと考えられる(Table 3 参照)。

アクロレインは、1,3-ブタジエン(1,3-butadiene)および塩化アリル(allyl chrolide)のような他の大気汚染物質の反応や光分解によって生成される(Maldotti et al., 1980; Edney et al., 1986a,b)。揮発性有機物質を放出する林産物の製造過程では、かなりの量のアクロレインが大気中に放出される(Environment Canada, 1997)。酢酸ビニル(vinyl acetate)製造中に混入物質として 0.4%の割合でアクロレインが生成されることも報告されている。この

場合、アクロレインと他の不純物は、分離･処理過程を経て、回収あるいは廃棄される(Environment Canada, 1997)。

原資料作成国(カナダ)では、1980 年代の半ばに限定された数の有機化学物質製造工場から出る廃液中にアクロレインがみとめられたと報告されたが(King & Sherbin, 1986)、1990 年代半ばに行われた追跡調査では水環境中へのアクロレインの放出は特定できなかった(Environment Canada, 1997)。アクロレイン系農薬の適用を除き、カナダの水、底質、土壌への放出源はこれまで特定されていない。硫化水素スカベンジャーとしての使用時には、アクロレインは完全に消費されると考えられる。石油事業(油田での石油探査と採油事業)への適用時、アクロレインは油水混合物中の硫化物と反応して非毒性水溶性の産物を生成し、これが深い井戸に再注入される(BPCI, 1991)。使用されたアクロレインは完全に反応したと考えられる(I. Viti, personal communication, 1998)。したがって、放出量は無視できると考えられる。

4.3 生産と用途

アクロレイン単体は、閉鎖系でプロペンを不均一に触媒されたガス相酸化することによって生産される。 アクロレインはまた、アクリル酸(acrylic acid)製造中に非単体中間体として生産される。アクロレイン単体の年間生産量(1980 年から 1990 年代前半)は、米国 27000～35000 トン、日本(生産拠点数ヵ所) 20000 トン、EU(フランスとドイツ、生産拠点 2 ヵ所)6000 トン、ロシア 10500 トン(BUA, 1994)と 報告されている。

EU では、アクロレインは餌料添加物、殺生物剤および皮なめし剤として使用される製品の中間体として化学産業のみで生産使用されている(EU, 1999)。カナダ、エジプト、アルゼンチン、オーストラリア、アメリカなど他の国々では、アクロレインは主として水循環、用水路、冷却水塔および水処理池で、広域殺生物剤として用いられている。

アクロレインは、原資料作成国(カナダ)で農薬以外では、石油事業で生産された液体から硫化水素を除くための製品中の有効成分(92%)としておもに使用されている。この製品はまた井戸、タンクおよび樽を詰まらせる硫化鉄(II)の堆積物を溶解する(BPCI, 1991)。少量のアクロレインは学術研究目的にも使用されている(Environment Canada, 1996a)。

少量(2 kg)のアクロレインは、1994 年から 1997 年に廃棄物処理のためカナダに輸入された有害廃棄物中に認められた(Environment Canada, 1994; J. Wittwer, personal communication、1998)。アクロレインはまた輸入されたアセトアルデヒド中に不純物(1%)として確認されている(Environment Canada, 1997)。

5. 環境中の移動・分布・変換

アクロレインは反応性が高いため環境中に残存する傾向にはなく、コンパートメント間での移動は小さい。

5.1 大 気

大気に放出されたアクロレインは、対流圏で光化学的に産生されるヒドロキシラジカルと一次反応する(Ghilarducci & Tjeerdema, 1995)。重要ではない反応には、直接的光分解、硝酸ラジカルとの反応、オゾンとの反応もある(Atkinson et al., 1987; Haag et al., 1988a; Howard, 1989; BUA, 1994)。アクロレインは雨水中に検出されたことから湿性沈着によって除かれる可能性を示している(Grosjean & Wright, 1983)。大気中半減期は、ヒドロキシラジカル反応に対する速度定数に基づいた計算から、3.4～33.7 時間である (Atkinson, 1985; Edney et al., 1986b; Haag et al., 1988a; Howard, 1989; Howard et al., 1991; BUA, 1994)。アクロレインの反応性に基づいた大気中半減期は 10 時間未満と Mackay ら(1995)は推定している。これらの半減期が短いことから考えると、アクロレインは長距離の大気移動物質ではない。

5.2 水

アクロレインは、おもに可逆的水和、順化微生物による生物分解、揮発によって、地表水から除かれる(Bowmer & Higgins, 1976; Tabak et al., 1981; Irwin, 1987; Haag et al., 1988b; Howard, 1989; ATSDR, 1990; Springborn Laboratories, 1993)。地下水では、嫌気的生物分解および加水分解によって除かれる(Chou & Spanggord, 1990a)。地表水中のアクロレインの反応性に基づいた半減期は 30～100 時間と推定される(Mackay et al.,1995)。地下水における半減期は、好気的分解によれば 11 日、嫌気的分解によれば 336～1344 時間(14～56 日)と推定される(Howard et al., 1991)。用水路で除草剤として使用されたアクロレインの消失半減期は 7.3 ～ 10.2 時間であった(Jacobson & Gresham,1991a,b,c;Nordone et al., 1996a)。地表水で観察されたアクロレインの比較的短い半減期から、長距離にわたる水中での移動はないと思われる。

5.3 底 質

底質や水系では、アクロレインは加水分解、自己酸化および生物分解をおこなう。実験によって、好気的条件下と嫌気的条件下での半減期はそれぞれ 7.6 時間、10 時間と測定された(Smith et al., 1995)。Mackay ら(1995)は、反応性に基づいた半減期を 100～300 時間

であると推定した。アクロレインはその低い有機炭素／水分配係数(K_{oc})と高い水溶性のため、懸濁物あるいは底質に著しく吸着されることは考えられず、これらがアクロレインを水から吸収することも考えられない(Irwin, 1988; Howard, 1989)。

5.4 土 壌

陸生環境においてアクロレインは生物分解、加水分解、気化され、土壌へ非可逆的に収着される(Irwin, 1988; Howard, 1989; Chou & Spanggord, 1990b)。これらのプロセスは、K_{oc} が低いことから推定されるアクロレインの高浸透度を著しく低下させると考えられる(Irwin, 1988)。アクロレインの反応性に基づいた土壌中半減期は、30～100 時間と推定される(Mackay et al., 1995)。

5.5 生物相

アクロレインは、水溶性が高く、オクタノール／水分配係数(K_{ow})が低く、反応性が高いので、生物による取込量は低いと予測される。ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)にアクロレインを平均 13 µg/L で、28 日間暴露したところ、生物濃縮係数(BCF)は 344、半減期は 7 日であった(Barrows et al., 1980)。しかし、この魚で測定された総 ^{14}C は代謝物を含んでいた可能性があるので、これらの値は過大評価されたと考えられる。より低い BCF 値 0.6 は、Veith ら(1980)の直線回帰方程式と、アクロレインの log K_{ow}－0.01 を用いて推定された。[^{14}C]アクロレインに水中で 1 週間にわたって再暴露(初回暴露 0.02 mg/L、再暴露 0.1 mg/L)した翌日に採取した魚や貝の組織にアクロレインは検出されなかった。代謝物の存在は、これらの種がアクロレインとその残基をすばやく代謝できることを示している(Nordone et al., 1998)。これらの結果と報告された低い BCF 値に基づくと、アクロレインは水生生物に著しく生物濃縮されるとは考えにくい(Howard, 1989; ATSDR, 1990; DFO, 1995; Nordone et al., 1996b)。陸生植物によってアクロレインが吸収されることはほとんどない(WSSA, 1983)。

5.6 環境中分配

アクロレインの主要反応・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た。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、入力パラメーター、および結果については Mackay ら(1995)による報告があり、その概要は次のようである。入力パラメーター値は、分子量 56.06、融点－86.95℃、水への溶解度 208 g/L、蒸気圧 36.5 kPa(20℃)、

log K_{ow}－0.01、ヘンリー定数 9.8 Pa·m³/mol、大気中半減期 5 時間、水中半減期 55 時間、土壌中半減期 55 時間、底質中半減期 170 時間であった。モデリングは、深度 20 m の表層水域 10000 km² を含む 100000 km² への想定上のデフォルト排出速度 1000 kg/時に基づいた。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。このモデルで想定される推定分布率は、想定排出量には左右されない。

モデリングの結果によれば、アクロレインは放出された媒体に応じてさまざまに挙動することが示された。一般的に、アクロレインが連続的に特定の媒体に放出されると、大部分はその媒体中に留まることが予想される。たとえば大気中に放出されると、大部分は大気中に存在し、土壌および水中に存在するのはごく少量であると考えられる。水や土壌への放出の場合も同様である(Mackay et al., 1995)。これらの予想分布から、アクロレインはひとつのコンパートメントから他のコンパートメントへと分配されない傾向があることが示唆される。アクロレインが他のコンパートメントへ実際に分配される場合でも、第二のコンパートメントにに留まる期間は短く、そこにほとんど残留しない可能性がある。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

本項では原資料作成国(カナダ)の環境中濃度に重点を置いているが、他の国々でのアクロレインの濃度は、すでにまとめられている(IPCS, 1992; IARC, 1995; US EPA, 1996)。この情報に基づくと、暴露パターンは類似しているとみられる。

6.1 環境中の濃度

6.1.1 大気

利用できるサンプル採取法および分析方法は感度が十分に高いので、多くの大気サンプル中でアクロレインを検出することができる。カナダ都市部で 4 時間あるいは 24 時間採取されたサンプル中の平均濃度は、一般に 0.2 µg/m³ 未満である。アクロレインは、1989 年～1996 年に国家大気汚染監視プログラム(NAPS)のもとで、5 州の農村地域、郊外、都市部(n＝15)で採取された 24 時間サンプル 2816 中 1597 (57%)に検出(検出限界 0.05 µg/m³)された(Environment Canada, 1996b; T. Dann, personal communication, 1998)。全サンプルの平均濃度は、0.18 µg/m³ であった。都市部 7 ヵ所では、0.05 µg/m³ から 2.47 µg/m³ までであった。郊外 2 ヵ所で最高 1.85 µg/m³、農村部 2 ヵ所の最高 0.33 µg/m³ という濃度であったのは、都市部の影響を受けていると考えられる。1989 ～1996 年の NAPS モニタリング時に任意の連続 3 ヵ月間に毎週測定された大気中では、最高平均濃度は 1.58

μg/m^3 であった。この値は、1994 年 6 月～8 月に都市部で得られたものである(Environment Canada, 1996b)。NAPS データセットの 90、95、99 パーセンタイル値に相当する大気中のアクロレイン濃度は、それぞれ 0.4 μg/m^3、0.6 μg/m^3、1.1 μg/m^3 である。これらのデータに基づくと、カナダにおける大気中アクロレイン濃度は、都市部と郊外で増加しているというある程度の証拠がある。

農村部で採取された大気中では、アクロレインが検出されることは少ない。地域の代表値として考えられる農村部 4 ヵ所の平均濃度は 0.1 μg/m^3 未満であり、24 時間サンプルでは 0.5 μg/m^3 未満であった(Environment Canada, 1996b; T. Dann, personal communication, 1998)。カナダにおける都市部と農村部でのアクロレインの濃度は、類似しているが、他国の値より一般に少ない。

6.1.2 室内空気

一般にカナダでのアクロレインの室内濃度は、室外濃度の 2～20 倍であるが、本物質の室内での発生源はほとんど特定されていない。アクロレインは、1991～1992 年にオンタリオ州ウィンザーの家庭から採取された 29 ヵ所の空気サンプル中で検出されている(検出限界 0.05 μg/m^3) (Bell et al., 1994a; R.W. Bell, personal communication, 1995)。これらのサンプルの平均濃度(3.0 μg/m^3)は、平均室外濃度(0.16 μg/m^3; n = 29)よりかなり高く、個々の室内濃度は 0.4～8.1 μg/m^3 であった。オンタリオ州ハミルトンの居住地域および商業地域にある家庭から 1993 年に採取した室内空気の 11 サンプル中 3 サンプルでも、検出されている(検出限界 0.05 μg/m^3) (R.W. Bell, personal Communication、 1996, 1997)。平均濃度は 1.1 μg/m^3、個々の値は＜0.05～5.4 μg/m^3 であった。アクロレインは、対応する大気中の 11 サンプルのいずれでも検出されなかった(検出限界 0.05 μg/m^3)。

これらの家庭の室内空気のアクロレインの濃度は、アセトアルデヒドやホルムアルデヒド濃度の上昇に伴って上昇する傾向があった。環境タバコ煙の排出がある場合とない場合のウィンザーとハミルトンの家庭における室内大気のアクロレイン平均濃度は、それぞれ 3.0 μg/m^3 と 2.2 μg/m^3 であり、タバコ喫煙が室内空気におけるアクロレインの発生源であるという仮説をいくらか裏付けている。米国と英国で購入された市販タバコの主流煙中に含まれるアクロレインは、タバコ 1 本あたり 3～260 μg であった(Magin, 1980; Manning et al., 1983; Guerin et al., 1987; Hoffmann et al., 1991; Phillips & Waller, 1991)。

アクロレインは、1997 年に大トロント圏の無作為に選択した家庭から採取された室内空気 35 サンプル中 3 サンプルに、16、22、23 μg/m^3 の濃度で検出された(検出限界 0.43 μg/m^3) (Conor Pacific Environmental, 1998)。これらの地域から得た屋外空気の 35 サンプルでは、

検出されなかった(検出限界 0.4 μg/m^3)。ノバスコシア州(n = 6)またはアルバータ州(n = 15)から無作為に選出した家庭で採取した室内空気 15 サンプルからも、またこれらの地域の室外空気からもアクロレインは検出されなかった(Conor Pacific Environmental, 1998)。

アクロレインは、ほかの国々の居住地域と非居住地域における室内空気でも、同様の濃度で測定された (Badré et al., 1978; Weber et al., 1979; Highsmith et al., 1988; Löfroth et al., 1989; CARB, 1991; Sheldon et al., 1992; Lindstrom et al., 1995; Williams et al., 1996)。他の国々のデータはほとんどが、活発な燃焼源(タバコ、薪ストーブや暖炉、料理など)がある環境にとくに限定される。たとえば、4 ヵ所のレストランの空気中のアクロレインの濃度は、11～23 μg/m^3 であった(IPCS, 1992)。

6.1.3 飲料水

カナダにおける飲料水中のアクロレイン濃度に関し利用できる量的データは 2 つの調査に限られるが、それによると生水や処理水からは検出されていない。

1982 年 7 月から 1983 年 5 月に実施されたモニタリング調査では、オンタリオ州 10 ヵ所で採取された処理飲料水サンプル中(n = 42)のアクロレインは検出限界以下(＜0.1 μg/L)であった(Otson, 1987)。1985 年 5 月から 1988 年 10 月までにカナダの西大西洋側の 4 州で実施された 150 ヵ所での公共上水道の広範囲の調査で、アクロレインは生水や処理水のサンプルでは (数は不特定) 検出されなかった(検出限界 1.0～2.5 μg/L) (Environment Canada, 1989a,b,c,d)。

米国で実施された調査で、1988 年 5 月から 7 月に調べられた 3 ヵ所の処理プラントから得られた生水または処理済み飲料水にアクロレインは検出されなかった(検出限界 3.5 μg/L) (Glaze et al., 1989)。他の調査において、1980～1982 年に米国の非特定地域から採取された井戸水や地表水で、アクロレインが検出されたのは 798 サンプル中 2 件に過ぎなかった(検出限界は未報告)。これらのサンプル中のアクロレイン濃度の中央値は 14 μg/L 未満であった(Staples et al., 1985)。

6.1.4 地表水

1982～1983 年に五大湖地域にある飲料水処理工場から集められた 42 の生水に、アクロレインは検出されなかった(検出限界 0.1 μg/L)(Otson, 1987)。1985 年に、オンタリオ州サーニアにある有機化学物質製造 2 工場からのセントクレア河への排水中にアクロレインが 6.9 μg/L および 7.8 μg/L 検出された(検出限界 5 μg/L)(King & Sherbin, 1986)。しかし、

1989～1990 年にはオンタリオ州にある上記 2 工場および他の 24 の有機化学物質製造工場の取水あるいは排水中には検出されなかった(検出限界 4 μg/L) (OMEE, 1993)。

6.1.5 底質および土壌

底質および土壌中のアクロレイン濃度に関する十分なデータは確認されていない。

6.1.6 食品

アクロレインは脂肪を含んだ食品の調理あるいは加工中に生じる(Beauchamp et al., 1985; Hirayama et al., 1989; Lane & Smathers, 1991)。80℃に加熱、20 時間曝気した 5 種類の調理油サンプル中のアクロレインは 11.9～38.1 μg/g（平均 28.5 μg/g)であった(Hirayama et al., 1991)。アクロレインは中国の 4 種の加熱された調理油からの廃油中に、49 μg/L(ピーナツ油)～392 μg/L(菜種油)検出された(Shields et al., 1995)。Lane および Smathers (1991)は、揚げ油のアクロレイン産生にくわえて、市販の小麦粉およびパン粉など一般的な揚げ物材料によって間接的にアクロレインが産生される可能性を示した。

アクロレインは果物(Kallio & Linko, 1973; Hayase et al., 1984)およびある種のチーズ(e.g., Egyptian Domiati, 290～1024 μg/g; Collin et al., 1993)の熟成中に産生されると思われる。Feron ら(1991)の報告によると、アクロレインの濃度は果物で＜0.01～0.05 μg/g、野菜で最大濃度 0.59 μg/g であった。しかしながらサンプル採取の場所、時期および分析したサンプル数についての情報は示されていなかった。アクロレインは(定量されていないが)これまでチーズ、キャビア、子羊の肉(Feron et al., 1991)、塩漬けポーク(Cantoni et al., 1969)、生および調理された鶏肉(Hrdlicka & Kuca, 1965; Grey & Shrimpton, 1967)、ココア豆とチョコレート液(Boyd et al., 1965)、モラス(Hrdlicka & Janicek, 1968)に検出されている。

利用できる定量データは非常に限定されているが、アクロレインはおそらくアルコール発酵あるいはアルコール産物の保存および熟成中に望まざる副産物(Feron et al., 1991)として産生されるのであろう。赤ワインで最大濃度は 3.8 μg/g と報告された(Feron et al., 1991)。平均濃度は、英国産の新ラガー(n = 3)で 1.6 μg/L、古いラガー(n = 3)で 5.0 μg/L であった(Greenhoff & Wheeler, 1981)が、オンタリオ州にある小売店で購入したカナダのアップルワイン中には、ほんのわずか(＜10 μg/L)しか検出されなかった(Subden et al., 1986)。定量データは提示されていないが、ノンアルコール清涼飲料(コーヒー、紅茶)にも検出された(Feron et al., 1991)。

Table 4: Estimation of human exposure to acrolein.

Statistical parameters of distributions of time-weighted average concentrations[a,b,c]	Probabilistic estimates from:	
	Simulation No. 1[d]	Simulation No. 2[e]
25th percentile	0.7 µg/m³	0.2 µg/m³
Median	1.7 µg/m³	0.6 µg/m³
Mean	2.3 µg/m³	1.3 µg/m³
75th percentile	3.6 µg/m³	1.7 µg/m³
90th percentile	5.3 µg/m³	3.7 µg/m³
95th percentile	5.9 µg/m³	5.0 µg/m³

[a] Distributions of 24-h time-weighted average concentrations of acrolein were estimated from distributions of concentrations of acrolein in outdoor air and indoor air, using an assumed normal distribution of time per day spent outdoors (i.e., arithmetic mean of 21 h/day and standard deviation of 1). A mean time spent outdoors of 3 h/day is assumed based on point estimates of time spent indoors and outdoors (EHD, 1997). The distribution of the time spent outdoors is arbitrarily assumed to be normal in shape with an arithmetic standard deviation of 1 h. The estimates were developed using simple random sampling with Crystal Ball® Version 4.0c (Decisioneering, Inc., 1996) and multiple simulations of 10 000 trials.

[b] Concentrations of acrolein in outdoor air were represented by the distribution of 24-h concentrations from the NAPS programme. Acrolein was detected (detection limit 0.05 µg/m³) in 57% of 2816 samples collected between 1989 and 1996 at 15 rural, suburban, and urban sites in New Brunswick, Nova Scotia, Quebec, Ontario, and British Columbia (T. Dann, personal communication, 1998).

[c] Concentrations of acrolein in indoor air were represented by limited data of the Windsor Air Quality Study and subsequent sampling in Hamilton, Ontario (Bell et al., 1994b; OMEE, 1994; R.W. Bell, personal communications, 1995, 1996, 1997). Acrolein was detected (detection limit 0.05 µg/m³) in 80% of 40 homes sampled in Windsor and Hamilton between 1991 and 1993. When indoors, it is assumed that the general population is exposed to concentrations of acrolein similar to those in the indoor air of their homes, as there are insufficient data concerning concentrations in other indoor environments.

[d] The distribution of concentrations of acrolein in indoor air used for Simulation No. 1 was the frequency histogram of concentrations in the 40 homes sampled in Windsor and Hamilton, Ontario.

[e] The geometric mean of the data set of concentrations in the 40 homes sampled in Windsor and Hamilton was 0.94 µg/m³ (geometric standard deviation, 7.07). A lognormal distribution with this geometric mean and standard deviation, truncated at 8.1 µg/m³ (i.e., the maximum concentration of acrolein measured in the indoor air of homes in the Windsor Air Quality Study), was used to represent the concentrations in indoor air in Simulation No. 2.

包装された食品へどの程度移行するのかといったデータは明かにされていないが、アクロレインは、食品包装に使用されているセロファンとポリスチレン熱可塑性プラスチックの熱分解産物として生じる。

したがって、加熱された植物油のデータ(Hirayama et al., 1991)、Egyptian Domiati チーズの熟成(Collin et al., 1993)および赤ワインで報告された 3.8 µg/g といったデータ以外は、どんな食品にも 1 µg/g を超えるアクロレインは報告されていない。

6.2 ヒトの暴露量：環境

アクロレインの健康への有害な影響は最初に接触した組織に主として限定され(吸入後の気道、経口摂取後の胃腸管)、かつ濃度に依存する(§8 参照)ので、吸入と摂取からの暴露を分離して評価している。

食品中に含まれる濃度に関するデータは、さまざまな国からの少数の食品に限定されている。アクロレインの濃度は、まれに、重量で高くて 0.1%と測定されているが、残りのものでは、40 µg/g 未満で、大部分は 1 µg/g 未満である。オンタリオ州および大西洋沿岸諸州での供給されている飲料水の 2 件の調査で、アクロレインは検出されなかった(それぞ

れの検出限界は ＜0.1 および 1.0～2.5 μg/L)。

カナダの一般住民が暴露されている空気中のアクロレインの 24 時間加重平均濃度の確率的推定値を算出するための基礎として、十分なデータがある。Table 4 は、これらの推定値の基となる仮説と 2 つのシミュレーションの結果を示す。これらのシナリオに基づいた推定によれば、人口の 5～10%が、24 時間加重平均濃度で少なくとも 5 μg/m^3 のアクロレインに暴露されていると考えられる(Table 4)。

カナダのタバコの主流煙中のアクロレイン濃度に関する数少ないデータに基づく(Rickert et al., 1980)と、喫煙者は、かなり高い濃度のアクロレインに直接暴露されていると考えられる。

6.3 ヒトの暴露量：職業

作業員はさまざまな産業環境でアクロレインに暴露する。種々の職業環境における大気中濃度についてのデータを Table 5 にまとめた(IARC, 1995)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

少量のアクロレインは、さまざまなアミノ酸およびポリアミンの異化作用(Alarcon, 1970, 1972, 1976)中、および膜脂質の過酸化(Nath et al., 1997)中に体内で生成される。アクロレインは高い反応性があるため、吸入後の観察所見は、初期接触部位(気道など)に限定される(§8 参照)。吸入したアクロレインは大部分、暴露部位に滞まり速やかにかつ非可逆的に遊離タンパク質および非タンパク質系の SH 基(大部分はグルタチオン。定量データは確定されてない)に結合する。イヌ、ネズミ、フェレットで行われた動態実験に基づくと(Egle, 1972; Ben-Jebria et al., 1995; Morris, 1996)、循環系に吸入されたアクロレインの吸収は広範囲ではない。経口または皮膚暴露後のアクロレインの吸収は、定量的あるいは定性的に確認されていない。暴露された動物の尿中にしばしば確認される代謝物に基づくと、おもな代謝経路は、グルタチオンとの抱合および N―アセチルシステイン化合物への変換が関わっているようである(Figure 2)。

8. 実験哺乳動物および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

Figure 2: Metabolism of acrolein (Modified from IARC, 1995)

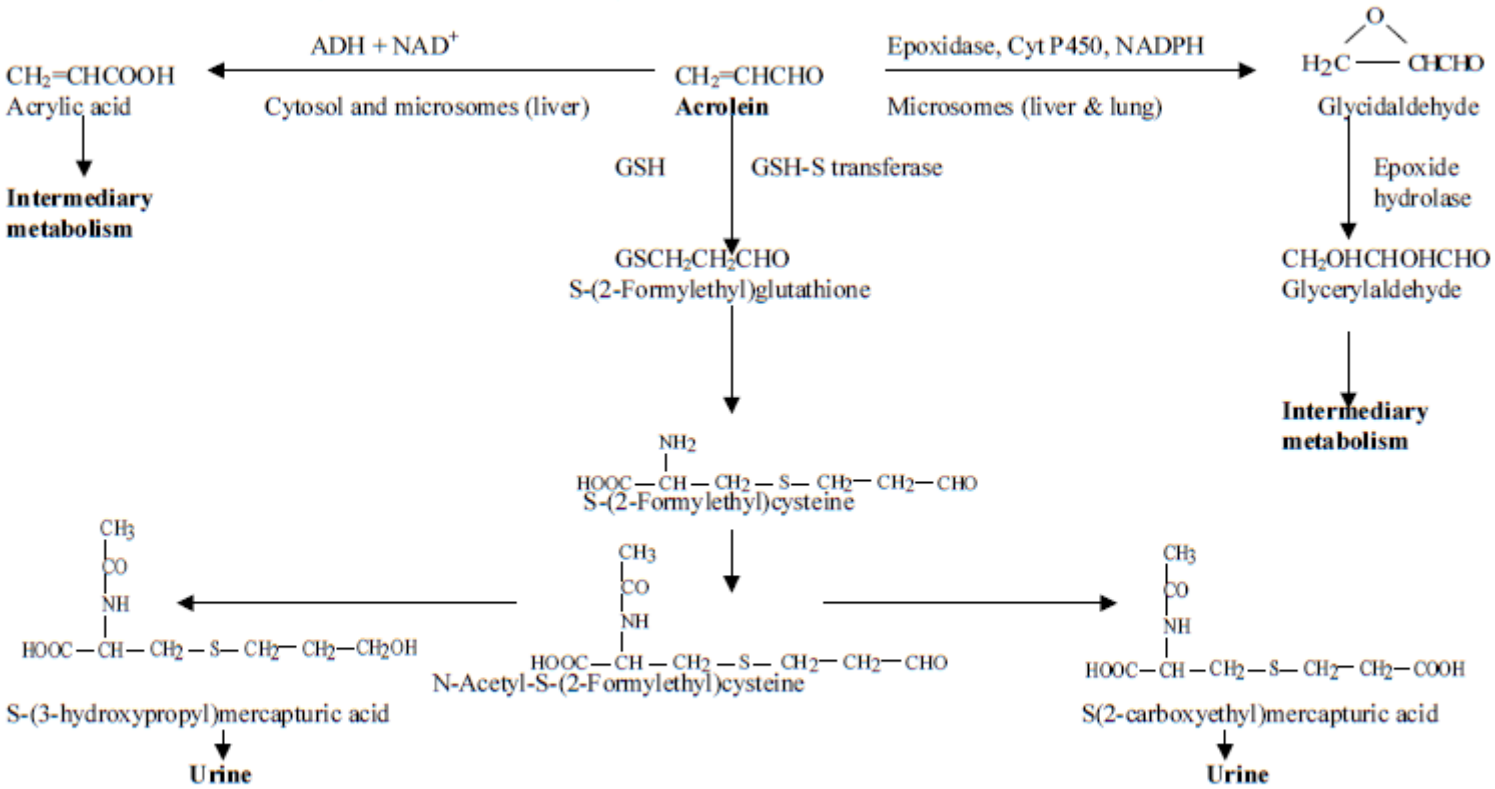


Table 5: Occupational exposure to acrolein.[a]

Country	No. of plants	Job, task, or industry	No. of samples[b]	Concentration[b] in air (mg/m³) Mean	Range	Reference
Finland (1980–1992)		Various industries, e.g., manufacture of plastics products, pulp, paper, paperboard, metal, glass products, electronic equipment	257 (A and P)	96.9% of measurements <0.25		Finnish Institute of Occupational Health, 1994
Finland	5	Restaurant kitchen	(A)		0.06–0.59	Vainiotalo & Matveinen, 1993
	2	Bakery		0.02		
	1	Food factory		0.01		
Finland	3	Bakery	11 (A)	0.12	<0.03–0.59	Linnainmaa et al., 1990
USA		Bakery	(A)		0.02–0.32 mg/batch	Lane & Smathers, 1991
China		Emission from rapeseed oil		Qualitative identification		Shields et al., 1993
Former USSR		Emission from sunflower oil (160–170 °C)	(A)	• 1.1		Ismerov, 1984
Finland	1	Shipyard	82 (A)	0.01–0.07 (median)	0.04–1.4 (maximum)	Engström et al., 1990
Denmark	3	Engine workshops	(A)		ND–0.61	Rietz, 1985
USA		Wildland firefighters	1 (P)		0.05	Materna et al., 1992
USA	1	Truck maintenance shop		0.005		Castle & Smith, 1974
Russian Federation	1	Rubber vulcanization			0.44–1.5	Volkova & Bagdinov, 1969
Russian Federation		Workshop, welding of metals coated with anti-corrosive primers			0.11–1.0	Protsenko et al., 1973
Former Czechoslovakia	1	Pitch cooking plant	10	0.27	0.1–0.6	Mašek, 1982
		Coal coking plant	20	0.05	0.002–0.55	
USA	1	Workshop, repair and service (diesel exhaust)			<0.1	Apol, 1973
Russian Federation		Quarries, exhaust from diesel engines			2.1–7.2	Klochkovskii et al., 1981
Russian Federation	1	Production of acrolein and methyl mercaptopropionic aldehyde	(A)		0.1–8.2	Izmerov, 1984
Russian Federation	1	Press shops in oil seed mills			2–10	IPCS, 1992
Finland	14	Manufacture of thermoplastics (17 different processes)	67 (A)		<0.02	Pfäffli, 1982

[a] From IARC (1995).
[b] Abbreviations used: A = area sample; P = personal air sample (breathing zone); ND = not detected.

アクロレインの急性毒性は強く、ラット、マウスおよびハムスターに 4～6 時間暴露した吸入投与 LC_{50} は 18～151 mg/m³(8～66 ppm)、経口投与 LD_{50} は 7～46 mg/kg 体重である。急性毒性の徴候は、気道や胃腸管での炎症および中枢神経系の抑制などである[3]。

モルモットにアクロレインを 39 mg/m³(17 ppm)1 時間吸入させた場合(Davis et al.,

[3] アクロレインの急性毒性に関する詳細は原資料(Environment Canada & Health Canada, 2000)を参照。

1967)、あるいは 0.7 または 0.9 mg /m^3 (0.3 または 0.4 ppm)2 時間吸入させた場合、呼吸流量抵抗の上昇および単回換気量の増加、呼吸速度の低下が観察された(Murphy et al., 1963; Leikauf, 1992)。300 または 600 mg/m^3、5 分、アクロレイン蒸気を気管カニューレを用いて雄 Swiss マウスに暴露すると、肺抵抗、肺コンプライアンス、単回換気量および呼吸速度などの低下が観察された(Watanabe & Aviado, 1974)。

ラットにアクロレインを 0.57 あるいは 1.53 mg /m^3 (0.25 あるいは 0.67 ppm)6 時間、鼻部暴露したところ、鼻腔内気道上皮におけるグルタチオン還元酵素活性の著しい低下(P ＜0.01)を生じた。鼻腔内に組織病理学的影響あるいはグルタチオン量の減少は観察されなかった(Cassee et al., 1996)。Syrian golden ハムスター(Kilburn & McKenzie, 1978)、モルモット(Dahlgren et al., 1972; Leikauf, 1992)、New Zealand 白色ウサギ(Beeley et al., 1986)にアクロレイン蒸気を 2.08～1120 mg/m^3(0.91～489 ppm)単回暴露したところ、気管支あるいは気管に組織病理学的な影響(剥離、浮腫、炎症、うっ血、出血性壊死)がみられた。

雄 F344 ラットに、アクロレイン 25 mg/kg 体重(生理食塩水中)を単回投与すると死亡率は上昇した(Sakata et al., 1989)。他には、肝臓における退行性変化(微小胞の脂肪過多を伴った好酸性退行)、前胃および腺胃における退行性変化(重度炎症、出血性胃炎、多巣性潰瘍生成、フィブリン堆積、限局的出血、浮腫、そして多形核白血球浸潤)がみられた。しかしながら、膀胱、肺、腎臓あるいは脾臓には組織病理学的変化は観察されなかった。

8.2 刺激と感作

アクロレインは、吸入後上気道に感覚刺激を起こす。RD_{50} 値(呼吸数 50%減少を起こす濃度)≥2.4 mg/m^{3}が、げっ歯類で報告されている(EU, 1999)。数種の動物(ヒツジ、ニワトリ、雌ウシ)による *in vitro* 試験に基づくと、アクロレインは上気道の毛様体の運動をかなり減少(30～100%)させる(BUA, 1994)。ウサギ皮膚や実験動物の眼を刺激する。１%アクロレイン液は、眼および皮膚に重度の損傷を引き起こした(Albin, 1964; BSC, 1980a,b; BUA, 1994)。関連のある実験の結果(1990 年 Susten & Breitenstein によって報告されたモルモットのマキシミゼーションテスト)が示唆しているが、プロトコールおよび結果報告の限界から、入手できるデータはアクロレインの感作誘発能を推定するには不十分である。

8.3 短期および中期暴露

8.3.1 吸 入

雄 Wister ラット(*n* = 5～6)にアクロレイン蒸気 0.57.または 1.53 mg/m^3 (0.25 または 0.67 ppm)を 1 日 6 時間、3 日間暴露すると、鼻腔内気道/移行上皮に濃度依存性の組織病理学的変化(配列不整、壊死、肥厚、剥離、基底細胞の過生成)を生じたが、嗅上皮には生じなかった(Cassee et al., 1996)。**[最小毒性量(LOAEL) = 0.57 mg/m^3 (0.25 ppm)]**

アクロレインの蒸気 0.9、3.2、9.2 mg/m^3(0.4、1.4、4.0 ppm)を、Dahl 選択系の雌ラット(食塩誘発性高血圧への感受性系と抵抗性系)に、1 日 6 時間、週 5 日、62 日間吸入(全身暴露)させたところ、0.9 および 3.2 mg/m^3 (0.4 および 1.4 ppm)群の両系で、肺に軽度の増殖性の組織病理学的病変(上皮過生成、扁平上皮化生、末梢リンパ球凝集など)が観察された。9.2 mg/m^3(4.0 ppm)で、肺(壊死、浮腫、出血)と気管(扁平上皮異生成)に重大な組織病理学的病変があった。アクロレイン最終暴露 7 日後、鼻甲介、脳、心臓、肝臓、腎臓、膵臓に顕微鏡的な変化は観察されなかった(Kutzman et al., 1984)。**[LOAEL = 0.9 mg/m^3 (0.4 ppm)]**。しかしながら、雄 Sprague-Dawley ラットにアクロレインを 0.39、2.45、6.82 mg/m^3(0.17、1.07、2.98 ppm)、1 日 6 時間、週 5 日、3 週間にわたって暴露(全身)した最近の試験では、ラットの肺でなく鼻腔における組織病理学的な変化が報告された(Leach et al., 1987)。**[6.82 mg/m^3 (2.98 ppm)での全身および接触部位への影響]**

F344 ラット(雌雄各 *n*=24)にアクロレイン蒸気 0.9、3.2、9.2 mg/m^3(0.4、1.4、4.0 ppm)、1 日 6 時間、週 5 日、62 日間暴露(全身)したところ 0.9 mg/m^3 (0.4 ppm)では有害影響はみられなかった。3.2 mg/m^3 (1.4 ppm)に暴露された動物では、非暴露の動物／コントロールに比べると、肺に生化学的(コラーゲン増加)および組織病理学的変化がみられた。アクロレイン 9.2 mg /m^3 (4.0 ppm)暴露後では雄ラットの死亡率上昇ならびに気管および肺に組織病理学的変化がみられた。その他の全身への影響と鼻腔の組織病理所見は、報告されていない(Kutzman et al., 1985; Costa et al., 1986)。しかしながら、本試験の元の報告では、鼻甲介内の粘膜下リンパ球凝集の発生率のばらつき認められている(Kutzman, 1981)。アクロレイン 0、0.9、3.2、9.2 mg /m^3(0、0.4、1.4、4.0 ppm)に暴露された動物の甲介内の粘膜下リンパ球凝集発生率(統計的な値ではない)は、それぞれ 1/8、3/8、2/7、3/5 であった。**[最小影響量(LOEL) = 0.9 mg/m^3 (0.4 ppm)]**

アクロレイン蒸気 1.6、8.5 mg/m^3 (0.7、3.7 ppm) を Sprague-Dawley ラット、Princeton あるいは Hartley モルモット、雄リスザル、少数のビーグル犬に 1 日 8 時間、週 5 時間、6 週間、反復吸入暴露(全身)すると、すべての種(特にサルとイヌ)に 1.6 mg/m^3 (0.7 ppm)で組織病理学的炎症性変化と軽度の肺気腫が発生した(Lyon et al., 1970)。アクロレイン 8.5 mg /m^3 (3.7 ppm)に暴露するとサルに死亡、イヌとサルに毒性の臨床症状、ラットに有意な体重減少(P<0.005)が認められ、イヌおよびサルの気管(扁平上皮化生および基底細胞過生成)、サルの肺(壊死性気管支炎、扁平上皮化生を伴った気管支炎)に暴露による組織

病理学的影響を生じた。

アクロレインの準長期吸入毒性試験は、生存、成長、尿および血液のパラメーター、血清生化学、組織病理学的所見を数種の動物で調べた 2 件の試験に限られる(Lyon et al., 1970; Feron et al., 1978)。1 件の試験では、アクロレイン蒸気 0.9、3.2、11.2 mg/m^3 (0.4、1.4、4.9 ppm)を 1 日 6 時間、週 5 日、13 週間、Wistar ラット、Dutch ウサギ、Syrian golden ハムスターに暴露した(Feron et al.. 1978)。ラットでは鼻腔内の組織病理学的変化の発生頻度および重症度は、濃度依存性であった。アクロレイン 0.9 mg /m^3(0.4 ppm)暴露では、動物 1 匹で相対心臓重量がわずかに減少し、鼻腔に組織病理学的病変を生じた。アクロレイン 11.2 mg acrolein/m^3 (4.9 ppm)暴露では、死亡率が上昇し、鼻腔、喉頭、気管、気管支、肺に中程度ないし重度の組織病理学的変化が起きた。ハムスターでは、アクロレイン 3.2 mg/m^3(1.4 ppm)の暴露で、鼻腔に軽度な炎症変化が生じたが、11.2 mg /m^3(4.9 ppm)では、鼻腔、喉頭、気管に軽度ないし中程度の組織病理学的変化が観察された。ウサギでは、アクロレイン 11.2 mg /m^3(4.9 ppm)でのみ、鼻腔、気管、気管支そして肺に軽度ないし中程度の組織病理学的変化が観察された(Feron et al., 1978)。

Sprague-Dawley ラット(*n* =雌雄各 15)、Princeton または Hartley モルモット(*n* =雌雄各 15)、雄ビーグル犬(*n* = 2～4)、雄リスザル(*n* = 9～17)、各群にアクロレイン 0.50、2.3、4.1 mg /m^3 (0.22、1.0、1.8 ppm)を 90 日間吸入したところ、もっとも低い濃度 0.50 mg/m^3 (0.22 ppm)でイヌに暴露関連の組織病理学的な病変(肺、膵臓、甲状腺)を生じた。より高濃度ではすべての種において肺、気管、肝臓、腎臓に組織病理学的な変化が観察されたが、鼻腔への影響は評価されなかった(Lyon et al., 1970)。低濃度では、全身作用(十分に特定されてない)は観察されず、重要とは考えられていない。**[LOAEL（イヌ） = 0.50 mg/m^3 (0.22 ppm)]**

8.3.2 経口摂取

投与用量が不確かで、生存、行動、体重、組織重量、血液学的パラメーターあるいは胃組織病理所見への暴露に関連した影響に関する情報が欠如しているので、アクロレインを飲水投与された短期および中期毒性試験を、影響を評価する上で役立たせるには限界がある(Newell, 1958)。限られた数のエンドポイントしか評価されない試験で、雌雄の CD-1 マウスに 14 日間連続して体重あたり 4.6～9.0 mg(濃度 0.46～0.90 mg/mL)のアクロレインを強制経口投与したところ、死亡率や体重増加量に濃度依存的な影響はなかったが、高用量群では胃腸粘膜に白い肥厚の発生が明らかに増加していた(BSC, 1983)。

13 週間試験では、アクロレイン(メチルセルロース 5%水溶液中)を、Fischer 344 ラット

に 0.15、0.25、0.5、1.0、2.0 mg/mL(0.75、1.25、2.5、5.0、10.0 mg/kg 体重/日)、B6C3F$_1$ マウスに 0.125、0.25、0.5、1.0、2.0 mg/mL(1.25、2.5、5.0、10.0、20.0 mg/kg 体重/日)の濃度で、強制経口投与した(NTP, 1998)。予備的な結果によると、アクロレイン≥0.25 mg/mL を投与されたラットと≥0.125 mg/mL を投与されたマウスに(最低濃度群雄 10 匹中 1 匹)、胃での組織病理学的病変(出血、壊死、腺胃および前胃の炎症、前胃の扁平上皮増殖)が観察された。しかし、これらの病変の発生率と統計学的有意性についての報告は不完全か、ほとんどなされていない。アクロレイン≥2.5 mg /kg 体重/日投与で全身への影響がラット(肝臓重量の増加)およびマウス(肝臓および腎臓重量の増加)で観察された(NTP, 1998)。**[無影響量(NOEL)(ラット) = 0.75 mg/kg 体重/日(0.15 mg/mL); LOEL (マウス) = 1.25 mg/kg 体重/日(0.125 mg/mL)]**

8.3.3 皮膚暴露

雌雄の New Zealand 白色ウサギの皮膚にアクロレイン(7、21、63 mg/kg 体重、濃度 3.5、10.5、31.5 mg/mL)を 1 日 6 時間、週 5 日、3 週間塗布すると、皮膚の紅斑、浮腫、組織病理学的変化(角質増殖、表皮肥厚、不全角化)が観察されている(BSC, 1982a)。

8.4 長期暴露と発がん性

実験動物へ吸入暴露したアクロレインの慢性毒性／発がん性に関して確認されているデータは、2 件の試験に限定される。Syrian golden ハムスター(雌雄各 18 匹)にアクロレイン蒸気 0、9.2 mg/m^3 (0、4.0 ppm)、7 時間/日、5 日/週、52 週間の暴露(全身)後 29 週間の回復期間をおいた場合、雄の体重減少(P<0.01 から P <0.05 へ)および雌の体重減少(P<0.001 から P <0.05 へ)、雌の相対肺重量の増加(P <0.05)と相対肝臓重量の減少(P<0.05)、鼻腔の前部に軽度から中程度の組織病理学的病変が生じた。暴露された動物に暴露に関連したがんは観察されなかった。しかしこの試験は比較的短期の暴露期間、動物数の少なさ、単一の暴露濃度といった点で、限界がある。

雌の Sprague-Dawley ラット(n = 20)に、単一濃度 (18 mg/m^3; 8 ppm)で、1 時間/日、18 ヵ月暴露したが体重、肺重量、おもな組織と器官(鼻窩、喉頭、気管、肺など)の組織病理学的所見に悪影響はみられなかった(LeBouffant et al., 1980)。

経口投与後のアクロレインの慢性毒性／発がん性に関する入手可能なデータは、広範囲のエンドポイントが Sprague-Dawley ラット(Parent et al., 1992a)、CD-1 マウス(Parent et al., 1991)、ビーグル犬(Parent et al., 1992b)で調べられた 3 件のバイオアッセイと、死亡率と一部組織の組織病理所見のみが雄 F344 ラットで調べられた初期の試験によるもの

である(Lijinsky & Reuber, 1987)。

Sprague-Dawley ラットにアクロレイン 0.05、0.5、2.5 mg /kg 体重/日を、102 週間、経口投与(経口強制投与)(脱イオン水溶液 0.005、0.05、0.25 mg/mL は毎日調製)したところ、血清クレアチンフォスフォキナーゼ量が全暴露群の雌雄で非特異的に減少(P <0.05)した。0.5、2.5 mg/kg 体重/日を投与された雄(P=0.003)で最初の 1 年目に限り死亡率上昇、0.5、2.5 mg/kg 体重/日を投与された雌(P <0.001)では、全期間を通じて死亡率上昇がみられた(Parent et al., 1992a)。死亡率上昇の原因は特定されず、その他の悪影響は観察されなかった。暴露に関連した組織病理学的影響は観察されなかった。13 週間後に屠殺された一部のラットでは胃のみが組織病理学的に検査されたが、コントロール群と高用量群のラット、ならびに死亡したあるいは瀕死屠殺されたラットではすべての主な組織と器官(食道、胃、腸など)が調べられた。実験 1 年後、中および高用量群の雄ラットの生存率はコントロールに比べ減少した。しかしながら暴露 2 年目には、アクロレインに暴露された(すべての用量濃度で)雄では生存率はコントロールより高いとみられる。アクロレインに暴露された雄ラットの生存率の明らかな上昇についての統計的評価は、示されなかった。本試験ではアクロレインに暴露されたラットの胃で組織病理学的影響は観察されなかったが、そのような変化は Fischer 344 ラット(NTP, 1998)で実施した適切な準長期経口試験で認められており、そこでの組織病理学的分析時点は、Parent ら(1992a)による本試験での分析時点と同様であった。

同様に、CD-1 マウスにアクロレイン 0.5、2.0、4.5 mg /kg 体重/日を 18 ヶ月投与(脱イオン水溶液 0.05、0.20、0.45 mg/mL は毎日調製)した時、臨床あるいは血液学的パラメーターに明白な用量依存的影響が観察されなかった(Parent et al., 1991)。アクロレイン 4.5 mg /kg 体重/日投与により雄のマウスだけに影響が現れ、それは、明らかな($P \leq 0.05$) 成長抑制(約 5%)と全実験期間の有意な死亡率の上昇($P \leq 0.05$)である。その原因は特定されてない。とくに非暴露のコントロールにくらべ、低用量および中用量暴露の雄で生存率が高かった。処置した雄マウスの生存率の明らかな上昇に関する統計上の評価が示されなかった。さらに、この実験では、アクロレインに暴露されたマウスの胃に組織病理学的影響は認められないが、そのような変化は $B6C3F_1$ マウスで実施された他の適切な準長期経口試験(NTP, 1998)で観察されている。

アクロレインを 0、100、250、625 mg/L(0、14、36、89 mg/kg 体重/日)[4]、週 5 日、124 週間、飲水投与した少数の雄 F344 ラット(n=20)、あるいは 0、625 mg /L(0、89 mg/kg 体重/日)を 104 週間飲水投与した雄、雌、どちらにも死亡率、雄ラットに組織病理所見(前

[4] 体重 350 g のラットによる平均飲水量(0.05 L/日)より算出(Health Canada, 1994; Meek et al., 1994)。

胃、腹膜、結腸など)に有意な影響はなかった(Lijinsky & Reuber, 1987)。アクロレイン 625 mg/ L(89 mg/kg 体重/日)を飲水投与した雌ラットに、非暴露のコントロールに比べ、副腎皮質腺腫の発生(5/20、P= 0.091)および“過形成性結節”の発生のわずかな増加(7/20、P = 0.022)がみられた(Lijinsky & Reuber, 1987)。しかしながら、詳細は不明である。Lijinsky & Reuber (1987)の試験から得た組織切片を再検査したが、アクロレインによって雌ラットの副腎にがんが発生したという証拠はみられなかった(Parent etal., 1992a)。Lijinsky & Reuber (1987)の試験では、水中でのアクロレインの不安定性をコントロールし、その揮発性を防ぐような使用上の注意が記載されてないことに注意すべきである。したがって、動物に投与された用量は上記の名目上の用量よりかなり少ないであろう。確かに、非腫瘍性影響が観察されない最大用量は、すでに報告された LD_{50} に比べてかなり大きい。

アクロレイン 2.0 mg /kg 体重/日を、週 7 日、53 週間投与されたイヌにおける非腫瘍性の影響は、全用量レベルで一時的(用量依存的)な嘔吐に限られ、時間経過とともに症状は軽減し(動物に耐性が生じたことを示唆)、最高用量では血清生化学的パラメーター(総タンパク量減少[最大 17%]、アルブミン減少[最大 19%]、カルシウム減少[最大 7%]など)に有意な変化(持続的) (P＜0.05)が現れた(Parent et al., 1992b)。

アクロレインを同時に暴露されたハムスターにジエチルニトロソアミン誘発の腫瘍の増加はなかった。ベンゾ[a]ピレン誘発による発がんの促進を示す証拠は限られていた(Feron & Kruysse, 1977)。Cohen ら(1992)は、アクロレイン(水溶液)を腹腔内投与後、ウラシルを混餌投与したラットでは、水を腹腔内投与後、ウラシルを混餌した対照のラットに比べ、膀胱乳頭腫の発生率が上昇したと報告した。

8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント

アクロレインに細胞毒性はないが、細菌(代謝活性化および非活性化)(Hemminki et al., 1980; Lijinsky & Andrews, 1980; Hales, 1982; Lutz et al., 1982; Haworth et al., 1983; Marnett et al., 1985; Foiles et al., 1989; Parent et al., 1996)および培養哺乳動物細胞(Smith et al., 1990)に遺伝子突然変異、またチャイニーズ･ハムスター卵巣(CHO)細胞((Au et al., 1980)に構造的染色体異常、CHO 細胞(Au et al., 1980; Galloway et al., 1987)および培養ヒトリンパ球(Wilmer et al., 1986)に姉妹染色分体交換などを誘発する。アクロレインの遺伝毒性の誘発機序には DNA 損傷の誘発が関与していると考えられる。 アクロレインは DNA に結合し、DNA-タンパク質の架橋を形成し(Grafstrom et al., 1988)、ヒト線維芽細胞(Dypbukt et al., 1993)および気管支の上皮細胞(Grafstrom et al., 1988)で DNA 単鎖破壊を誘発する。ヒト線維芽細胞では、アクロレインは、色素性乾皮症の患者からの

DNA 修復能欠損細胞の HPRT 座位における変異を誘発するが、正常細胞では誘発しない(Curren et at., 1988)。このことは、DNA 損傷はアクロレインの誘発する変異の主要な機序であることを裏付けている。*in vitro* 試験の結果は、細胞内グルタチオン(あるいは他の遊離 SH 基)がアクロレインの DNA 損傷作用から守っていることを示唆している(Eisenbrand et al., 1995)。

In vitro 試験の結果、アクロレインは DNA およびタンパク質と直接反応し安定的な付加物を生成できることが示されたが、雄 F344 ラットに *in vivo* で 5 mg /m^3 (2 ppm) 6 時間暴露(吸入による)しても、鼻粘膜に DNA-タンパク質架橋の増加は観察されなかった(Lam et al., 1985)。

初期接触(重要影響が生じる)部位における遺伝毒性評価にあまり関与していないが、アクロレインの全身の遺伝毒性に関与する広範囲な *in vivo* 試験はない。雄 ICR/Ha Swiss マウスでの優性致死試験で、アクロレイン(腹腔内投与)を 2.2 mg/kg 体重まで投与しても、妊娠、着床、あるいは胎仔死亡数に影響はなかった(Epstein et al., 1972)。F344 ラットに濃度上限 9.2 mg /m^3 (4.0 ppm)まで 6 時間/日、5 日/週、62 日間暴露(吸入) (Kutzman, 1981)、、あるいは Sprague-Dawley ラットに単回 4.1 mg /kg 体重(腹腔内)投与(BSC, 1982b)したが、末梢血リンパ球あるいは骨髄細胞の染色体異常の発生頻度増加は観察されなかった。

8.6 生殖毒性

アクロレインの成長／生殖毒性に関する *in vivo* 試験(生理学的に妥当な暴露経路による)は、強制経口投与では、ラットでの 2 世代生殖試験(Parent et al., 1992c)、ウサギ (Parent et al., 1993)、ラット(BSC, 1982c,d)、マウス(BSC, 1982c,d)での発生毒性試験が確認されている。しかしながら吸入暴露による試験ではラットでの 1 世代生殖試験の結果に限定されている(Bouley et al., 1976)。これらの試験に基づくと親世代における接触部位(胃病変など)での影響は限定的である(有害影響はまず親世代に限定される。しかし非生理学的投与経路による試験においては胎仔毒性および催奇形性が観察されている)。

もっとも広範囲におよぶことが認められた生殖試験では、2 世代にわたってラットに経胃管投与し生殖機能(交尾行動、受胎指数、妊娠期間、仔の生存率と体重、授乳指数、母と仔の行動)が評価された(Parent et al., 1992c)。Sprague-Dawley ラット(F_0)に 1.0、3.0、6.0 mg /kg 体重/日(脱イオン水溶液 0.2、0.6、1.2 mg/mL は毎日調製)を 70 日間と 21 日間の交配期間(雌のみ)に投与(強制経口投与)した。アクロレイン 3.0 mg/kg 体重/日(0.6 mg/mL)投与したラットで、雌雄 F_0 の統計的に有意な体重減少(P ＜0.01)、雌 F_0 および F_1 の胃病変(腺粘膜のびらん、前胃肥厚化／角質増殖など)が観察された。

8.7　神経毒性および免疫系への影響

神経毒性を現すデータは限定的で、アクロレイン 570 mg/m^3(249 ppm)10 分吸入暴露によるラットの気管あるいは肺神経の形態学的変化(Springall et al., 1990)、3.9 mg /m^3(1.7 ppm) 6 時間/日、5 日間吸入暴露されたマウスの嗅上皮の神経細胞の組織病理学的変化(Buckley et al., 1984)、9.2 mg /m^3(4.0 ppm)6 時間/日、5 日間/週、62 日間吸入暴露されたラットの行動変化(Kutzman et al., 1984)は、いずれも示されていない。

ラット(Bouley et al., 1976; Sherwood et al., 1986; Leach et al., 1987)およびマウス(Jakab, 1977; Astry & Jakab, 1983; Aranyi et al., 1986)での *in vivo* 吸入暴露試験によって、アクロレインの免疫系に与える直接的影響(宿主抵抗性、肺細菌のクリアランス、抗体反応性、リンパ球幼若化現象および呼吸障害)が調査された。免疫学的影響(肺細菌クリアランス減少)が、0.23 mg/m^3(単回投与濃度 0.10 ppm、3 時間/日、5 日間)暴露されたマウスで観察された(Aranyi et al., 1986)が、長期暴露では影響は一過性であった。より高濃度のアクロレインに暴露されたラットで、免疫学パラメーターの一過性の影響と膵臓重量の減少が観察されている。

8.8　毒性発現機序

高い反応性のため、アクロレインは細胞成分とすばやく(酵素的および非酵素的に)結合できる。アクロレインの毒性学的影響の多くは、細胞防御機構(もっとも顕著なのはグルタチオン)の存在、およびタンパク質とペプチドにある重要な SH-基との反応のためであろう(Gurtoo et al., 1981; Marinello et al., 1984)。ラットでは、0.2～39 mg/m^3(0.1 ～17 ppm)のアクロレイン吸入によって、気道に非タンパク質の SH 基の濃度依存的減少を起こしたが、肝臓では起きなかった(McNulty et al., 1984; Lam et al., 1985; Heck et al., 1986; Walk & Haussmann, 1989)。遊離 SH 基をもつ化学物質(例えば、システイン)で前処理するとアクロレインの急性致死を防御できるということがいくつかの試験で明らかになった(Sprince et al., 1979; Gurtoo et al., 1981)。同様に、Eisenbrand ら(1995)は、細胞内グルタチオン(または他の遊離 SH 基)がアクロレインの DNA 損傷作用を防御することを示唆している。アクロレインの毒性がアクロレインーグルタチオン抱合体を通して、すくなくとも一部調節されるのであろうが(Mitchell & Petersen, 1989; Horvath et al., 1992; Ramu et al., 1996)、入手できるデータでは結論が得られない。ある試験では、アクロレインとそのグルタチオン付加体のグルタチオニルプロピルアルデヒドは、酸素ラジカル生成を誘発した(Adams & Klaidman, 1993)。

アクロレイン暴露による反応は、質的には他のアルデヒドの反応と類似している。しかしながら、アクロレインはアルデヒド中でもっとも刺激性が高い。接触部位で観察された刺激パターンとそれが直接 DNA とタンパク質に反応し安定した付加物を生成するということを示した *in vitro* 試験の結果は、感度の高い吸入分析で呼吸器系に対する発がん性を有するほかのアルデヒド(ホルムアルデヒドなど)に共通する所見である。正確な機構は未知であるが、これらのアルデヒド(とくにホルムアルデヒド)による腫瘍の誘発は、接触部位における再生増殖性反応および DNA-タンパク質架橋形成反応によると考えられている。

しかしながら、アクロレインによって誘発された DNA-タンパク質架橋結合のパターンと増殖応答はアセトアルデヒドおよびホルムアルデヒドのパターンと異なっていることが限られたデータに示されている。アセトアルデヒドでは、腫瘍が発見された濃度(1350 mg/m^3[750 ppm])で、ラットの呼吸粘膜および嗅粘膜での DNA-タンパク質架橋の増加はあったが、増殖増加はなかった(Cassee et al., 1996)。ホルムアルデヒドでは、腫瘍が観察された場合より低い濃度(7 mg/m^3[6 ppm])で、鼻腔内気道上皮(嗅上皮ではなく)で DNA-タンパク質の架橋と増殖の増加があった(Casanova et al., 1994)。

さらに、*in vitro* 試験は直接的にアクロレインが DNA と反応して付加物を生成し、DNA に損傷を起こすことを示したが、アクロレインに発がん性があり、あるいは吸入後接触部位で直接 DNA と反応して付加物を生成し DNA 損傷を誘発すると評価するには、データは不十分である。アクロレイン 5 mg /m^3(2 ppm)のみ単回暴露された(吸入による)Wistar ラットの鼻粘膜には DNA-タンパク質架橋は増加しなかったが、ホルムアルデヒドが誘発する DNA-タンパク質架橋の形成を促進した(Lam et al., 1986)。今日までに行われた試験で単回投与された暴露部位で DNA-タンパク質架橋が観察されなかったのは、SH を含んだ求核物質(グルタチオンのような)に結合しやすいことに起因するという可能性がある。さらに、防御機構(グルタチオン)飽和に関係している低濃度のアクロレインの細胞毒性は暴露部位でのこの化合物の細胞毒性の重要な決定因子であると思われる。

比較的低濃度(0.5 mg/m^3[0.2 ppm]あるいはそれ以上)のアクロレインを、Wistar ラットへ単回(Roemer et al., 1993)、あるいは反復(Cassee et al., 1996)(吸引)暴露後、鼻腔内気道上皮(嗅上皮でなく)の細胞増殖の増大が観察されたが、この点に関するデータは完全に一致してはいない。

9. ヒトへの影響

アクロレインはヒトの上気道と眼を刺激する。アクロレイン蒸気の知覚閾値は 0.07

mg/m^3(Sinkuvene, 1970)であるが、臭気認識閾値は 0.48 mg/m^3(Leonardos et al., 1969)である。感覚器官の鼻への刺激が 0.34 mg/m^3 の濃度(Weber-Tschopp et al., 1977)で報告されているが、感覚器官の眼球への刺激は 0.13 mg /m^3(計算値)で報告されている(Darley et al., 1960)。0.69 mg/m^3 で 40 分間暴露された男性ボランティアで呼吸数が減少した(Weber-Tschopp et al., 1977)。0.6 mg /m^3 での吸入では、咳嗽、鼻刺激、胸の痛みと呼吸困難など呼吸器系への影響が生じる(Kirk et al., 1991)。大部分のヒトは、5 mg/m^3 以上の気中濃度では、2 分以上暴露に耐えることはできず、20 mg/m^3 以上の濃度での暴露は、死に至る場合がある(Einhorn, 1975; Kirk et al., 1991)。

脱力感、吐き気、嘔吐、下痢、重度の呼吸刺激と眼球刺激、息切れ、気管支炎、肺浮腫、意識消失、死などの影響が事故による暴露(吸入あるいは経口摂取による)で観察されている。液体アクロレインが直接皮膚あるいは眼球と接触すると、壊死、浮腫、紅斑、皮膚炎、濾胞状咽頭炎を含む重度の皮膚あるいは眼球障害を誘発する(ITII, 1975; Beauchamp et al., 1985; Kirk et al., 1991; Bronstein & Sullivan, 1992; Rorison & McPherson, 1992)。経口摂取あるいは吸入後の影響は常に接触部位(胃あるいは気道)で観察された(Champeux et al., 1966; Gosselin et al., 1979; Schielke, 1987; Mahut et al., 1996))。

ボランティアで行われたパッチ試験でアクロレイン 0.01%あるいは 0.1%液を塗布後、皮膚刺激は観察されなかった。しかし、1.0%液を塗布後 48 人中 6 人に陽性反応が観察された(気腫性嚢胞を伴った浮腫や紅斑など)。さらに 10%液を塗布された 8 人中 8 人に気腫性嚢胞、壊死、炎症性細胞浸潤、乳頭浮腫などの重篤な症状が観察された(Lacroix et al., 1976)。

化学薬品製造工場の従業員についての症例照合試験において、非ホジキンリンパ腫(52 例)、リンパ球性白血病(18 例)、非リンパ球性白血病(39 例)、多発性骨髄腫(20 例)の各死亡率とアクロレインを含む化学薬品 21 種を暴露した場合の死亡率を、Ott ら(1989)は比較評価した。非ホジキンリンパ腫でアクロレイン暴露のオッズ比は 2.6(2 例)、非リンパ球性白血病に対してはオッズ比 2.6(3 例)、多発性骨髄腫に対してのオッズ比は 1.7(1 例)であった。どのオッズ比も統計的には意味がない(統計分析の詳細および信頼区間が示されていない)。この研究は、症例数が少なく、統計分析に関する報告がなく、アクロレイン暴露(およびほかの化学物質との同時暴露)の特性も明らかでなく限界がある。

10. 実験室および自然界の生物への影響

水生生物へのアクロレイン毒性は広範に試験されているが、陸生生物へのアクロレイン

の毒性に関するデータは、限定的である。水生および陸生生物に対する最も感受性の高いエンドポイントに重点をおいて、アクロレインの影響について下記に短い概要を示す。

10.1　水生生物

アクロレインは、水生生物に急性毒性がある。用水路で除草剤として使用された結果、水生環境での毒性が大規模に試験されている。

アフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)のおたまじゃくしは、96 時間 LC_{50} が 7 µg/L で、試験されたもっとも感受性の高い水生種である(Holcombe et al., 1987)。淡水魚に対する短期 LC_{50} は、14～250 µg/L である。海水魚に対する LC_{50} は、56～240 µg/L と報告されている(Holcombe et al., 1987; Eisler, 1994; EU, 1999)。無脊椎動物のアクロレインに対する感受性は魚類に類似する(US EPA, 1978; Eisler, 1994)。オオミジンコ(*Daphnia magna*is)はもっとも感受性の高い無脊椎動物で、48 時間 LC_{50} は、22～93 µg/L である(EU, 1999)。微生物もまたアクロレインに対して感受性が高い。閉鎖系の静止状態では、2 時間増殖 EC_{50} は腸内細菌プロテウスブルガリス(*Proteus vulgaris*)で 20 µg/L であった (Eisler, 1994)。

殺虫剤としてのアクロレインの有効性に関する多くの野外試験によれば、ほとんどの水生雑草と藻類は感受性が高い(BPCI, 1994)。確認されたもっとも感受性の高い種は、藻類の *Scenedesmus subspicatus* で、72 時間 EC_{50}(バイオマス)は 26 µg/L、72 時間 EC_{50}(増殖率)は 61 µg/L、無作用濃度(NOEC)は、10 µg/L(EU, 1999)である。用水路の好ましくない植物の発育を除くために使用されているアクロレインの有効量は、暴露時間 0.25～8 時間に対して 1～15 mg/L である(BPCI, 1997)。陸生作物は大部分、アクロレイン 25 mg /L を含む用水に被害を受けずに耐えることができる(Ferguson et al., 1961)。

水生生物に対する慢性毒性試験の結果はほとんど入手できない。21.8 µg/L、60 日間暴露後のファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)にアクロレインは毒性を示した(Macek et al., 1976)。ファットヘッドミノーの F_1 世代の生存率は、42 µg/L 暴露で著しく低下した。F_1 世代の生存に対する NOEL は 11 µg/L と推定された。動物プランクトンのオオミジンコ(*Daphnia magna*)に 64 日間暴露したところ、42.7 µg/L で F_2 世代は 100% 死亡した。生存に対する NOEC は、16.9 µg/L と推定された(Macek et al., 1976)。別の試験では、軟体動物(*Dreissena polymorpha*)に対する 14 日間短期暴露 NOEC は 1800 µg/L であった(EU, 1999)。

多くの水生生物に対する試験では、暴露溶液は定期的に半止水方式で交換された。他の

場合には、生物は流水式によって連続的に供給されるアクロレイン溶液に暴露された。用量反応関係は、アクロレインが水中では揮発・分解しやすいため、しばしば名目濃度に基づいている。生物が暴露された実際の濃度は、半止水方式試験の場合はとくに報告された濃度よりも低かったと考えられる。結果として多くの現存するデータは水生生物に対するアクロレインの毒性を低く見積もっていると考えられる。

10.2 陸生生物

陸生野生生物に関する毒性データは、実験哺乳動物で行われた試験と作物で行われた数例の急性試験に限定される。データは、アクロレイン単回暴露に対し陸生生物が水生生物より感受性の低いことを示している(Eisler, 1994)。

これまで野生陸生動物への試験は全く行われていない。実験動物への影響は§8 に述べられている。ウコッケイ(*Gallus* sp.)ではアクロレイン 113～454 mg /m^3、最長 27 日間暴露で気管に損傷が認められた(Denine et al., 1971)。マガモ(*Anas platyrhynchos*)における経口投与の LD_{50} は 9.1 mg/kg 体重であり、3.3 mg/kg 体重という低濃度で、吐出、運動失調、平衡失調、禁断のような中毒の徴候を示した(Hudson et al., 1984)。唯一試験された無脊椎動物であるキイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)をペトリ皿上のアクロレイン水溶液に暴露したところ、4 時間 LC_{50} は 4606 mg/L を超えていた(Comendador et al., 1989)。

陸生植物への大気中アクロレインの毒性に関するデータは、作物による 3 件の急性試験に限定される。アクロレイン 233～4700 μg/m^3 に暴露された 7 種の植物の葉にスモッグ様の損傷が観察された(Haagen-Smit et al., 1952; Darley et al., 1960; Masaru et al., 1976)。試験された中で最も感受性の高い植物はアルファルファ(*Medicago sativa*)で、233 μg /m^3 を 9 時間暴露後(この濃度は Haagen-Smit ら(1952)による試験中で最低)に、斑点状の表面壊死がみられた(比率効果の記載なし)。この濃度は、テストされたその他の 4 種の作物(サトウダイコン[*Beta* sp]、エンダイブ[*Cichorium endivia*]、ホウレンソウ[*Spinacia oleracea*]、オートムギ[*Avena* sp])に対する NOEC に相当した。暴露方法は、液体アクロレインを蒸発させて連続的に燻蒸室に注入した(Haagen-Smit et al., 1952)。テッポウユリ(*Lilium longiflorum*)種での試験で、910 μg/m^3 へ 5 時間暴露後、花粉管伸張が完全に阻害された(Masaru et al., 1976)。4700 μg/m^3 に 1.2 時間暴露されたインゲンマメ(*Phaseolus* sp.)は、10%の表面損傷を示した。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と暴露反応の評価

11.1.1.1 ヒトへの影響

ヒトへの有害影響の評価に関するデータは、おもに刺激に限定される。短期間暴露された少数の自発的被験者を対象とした初期臨床試験で、感覚器官の眼および鼻への刺激がそれぞれ 0.13 mg/m^3(Darley et al., 1960)と 0.34 mg/m^3(Weber-Tschopp et al., 1977)といった低濃度で報告された。一方、0.69 mg/m^3(Weber-Tschopp et al., 1977)以下では呼吸数が減少した。確認されている 1 件の疫学調査(Ott et al., 1989)は、アクロレインの発がん性を評価する根拠として用いるには不十分である。

ヒトでのデータは限られているため、危険有害性判定および用量反応関係分析はおもに動物での試験に基づく。

11.1.1.2 実験動物への影響

アクロレインは急性毒性が高く、気道、胃腸管に刺激を、中枢神経系に抑制を起こす。アクロレインはまた暴露後皮膚を刺激する。入手可能なデータが、実験動物の皮膚感作を誘発することを示唆しているが、これらのデータは現在精査中である。

吸入暴露後のアクロレインの影響は、もっとも広範囲に調べられている。アクロレインは、細胞毒性があり、もっとも低い濃度で、数種(ラット、マウス、モルモット、ハムスター、サル、イヌ)に短期、中期、長期吸入暴露したところ、常に進入部位(気道)に影響(退行性の組織病理学的な病変)が認められた。一貫性はないが、他の器官での影響もまた、散見された。このことは、吸入されたアクロレインが接触部位に高濃度で残留するげっ歯類やイヌでのトキシコキネティクス試験の結果と一致している。

初期の反復暴露吸入試験で気道の検査はしばしば完全ではなかったが、アクロレインへの感受性に種差が観察され、最低濃度(0.50 mg/m^3[0.22 ppm])でイヌ、サル、ラットの気道への有害影響が認められた(Lyon et al., 1970; Feron et al., 1978; Cassee et al., 1996)。多少の例外があり、組織病理学的検査が気道の一部位に限定されていたが、病変パターンは他のアルデヒドで観察されたものと一般的には類似している。ラットでの影響は主として低濃度では鼻腔に、高濃度では遠位気道に観察されたが、ハムスターおよびモルモット

での影響は、主として気管支あるいは気管で観察された。

種々の動物での短期、中期、長期の試験に基づき、吸入での観察所見と一致して、非腫瘍性の組織病理学的影響(胃病変)がアクロレインを反復摂取したげっ歯類の接触部位に観察された(Newell, 1958; BSC, 1983; NTP, 1998)。他の試験では、原因不明の死亡(マウスとラット)、体重増加量の減少(マウス)、血清生化学的パラメーターの変化(ラットとイヌ)などの影響が、観察された(Parent et al., 1991, 1992a,b)。発生／生殖毒性試験でアクロレイン反復経口投与後、潰瘍性胃腸病変もまたラットとウサギに観察された(Parent et al., 1992c, 1993)。

皮膚暴露後アクロレインがウサギの皮膚に刺激と組織病理学的変化を引き起こしたことが 1 件の試験で確認されている(BSC, 1982a)。

吸入後アクロレインの発がん性を評価するための根拠として役立つ十分なデータは入手できない。ラットと Syrian golden ハムスターでの 2 件の試験では腫瘍が観察されなかった。しかしながら、これらの調査は小さな群であり、暴露期間および用量濃度もひとつに限定されていた(Feron & Kruysse, 1977; LeBouffant et al., 1980)。

経口投与後アクロレインの慢性毒性／発がん性に関して入手可能なデータは、Sprague-Dawley ラット(Parent et al., 1992a)、CD-1 マウス(Parent et al., 1991)、ビーグル犬(Parent et al., 1992b)に経口暴露後、広範囲のエンドポイントを調べたバイオアッセイ 3 件と、雄 F344 ラットで死亡率および選択された組織の病理組織のみを調べた初期の試験である(Lijinsky & Reuber, 1987)。より広範囲な試験で、原因は明らかではないが死亡率がラットとマウスで上昇したが、種類を問わず腫瘍の発生率増加はみられなかった(Parent et al., 1991, 1992a)。

生殖／発生試験には吸入暴露されたラットの 1 世代生殖試験が含まれる(Bouley et al., 1976)。ラットの 2 世代生殖試験(Parent et al., 1992c)と、ウサギ(Parent et al., 1993)、ラット(BSC, 1982c,d)およびマウス(BSC, 1982c,d)の発生毒性試験があり、すべて経口投与でおこなわれた。これらの試験においては、影響は、全般に、親世代の接触部位に限定されている。

今日までに確認された限られた数の調査に基づくと、免疫学的影響(肺での細菌クリアランスの低下)は、気道損傷を引き起こした濃度と同じ濃度で観察された(Aranyi et al., 1986)。

アクロレインは *in vitro* では変異原性を示し、細菌と培養哺乳動物細胞に遺伝子突然変

異を引き起こし、CHO 細胞の構造的染色体異常と CHO 細胞および培養ヒトリンパ球の姉妹染色分体交換を引き起こす。アクロレインは DNA と結合し、DNA-タンパク質架橋を形成し、ヒト線維芽細胞と気管支上皮細胞の DNA 単鎖切断を引き起こす。ヒト線維芽細胞でアクロレインは、色素性乾皮症の DNA 修復能欠損細胞の HPRT 遺伝子座における変異を誘発する。このことは、アクロレイン誘発性変異の主要なメカニズムとして DNA 損傷を裏付けている。

確認されている 1 件の関連試験では、アクロレイン単一濃度での吸入によって Wistar ラットの鼻粘膜に DNA-タンパク質架橋の増加がみられなかった(Lam et al., 1986)。最初の接触部位(重要影響が生じる部位)での遺伝毒性の評価への関連性は少ないが、全身部位でアクロレインの遺伝毒性に関する *in vivo* 試験は十分ではなく、結果は、陰性である(Epstein et al., 1972; Kutzman, 1981; BSC, 1982b)。

in vitro 試験はアクロレインが直接 DNA と相互作用し DNA 損傷を引き起こすことを示しているが、アクロレインが吸入後接触部位で発がん性を示すのか、あるいは DNA と直接相互作用するのかを評価するには、データは不十分と考えられる。今日までに行われた吸入による発がん性バイオアッセイ、*in vitro* におけるアクロレインの遺伝毒性を示す報告、および *in vivo* における接触部位での遺伝毒性に関するデータの少なさが適切ではないことを考慮すると、この物質の発がんの可能性を排除できない。したがって、さらなる試験が望ましい。

11.1.2 耐容摂取量または指針値の設定基準

11.1.2.1 吸 入

数種の動物で行われた吸入試験で、重要な試験に認められた影響と同じ影響を、もっとも低い濃度で気道は一貫して受けていたが、感受性や主要部位に若干種差がみられた。短期調査において、アクロレイン 0.57 mg/m^3(0.25 ppm)に暴露(吸入)されたラットの鼻腔内気道上皮に退行性変化が観察された(Cassee et al., 1996)。鼻腔内嗅上皮、気管、気管支や肺での退行性変化は高濃度($\geq$0.9 mg/m^3 あるいは$\geq$0.4 ppm)で数種の動物に認められた(Lyon et al., 1970; Buckley et al., 1984; Kutzman et al., 1984, 1985; Leach et al., 1987)。準長期吸入試験で、LOAEL と考えられる濃度 0.50 mg/m^3(0.22 ppm)に連続暴露したイヌは、もっとも感受性が高く、肺(鼻腔の評価は行なわれていない)に組織病理学的変化が認められた(Lyon et al., 1970)。3.2 mg/m^3 (1.4 ppm)を暴露されたラットは、鼻腔に中程度の組織病理学的変化と顕著な成長阻害があった(Feron et al., 1978)。暴露反応関係は、げっ歯類で単一の濃度のアクロレインに暴露された 2 件の限定的長期吸入試験で明らかにな

っていない(Feron & Kruysse, 1977; LeBouffant et al., 1980)。これらの調査で、ハムスターの鼻腔での非腫瘍性の病変が 9.2 mg/m^3(4.0 ppm)で観察された。

実験動物の気道での非腫瘍性影響が重要と考えられるので、もっとも感受性の高い種のひとつであるラットのベンチマーク濃度(BMC)を基に、不確実係数で除して、アクロレインの耐容濃度(TC)が算出された。しかしながら、単一の試験で濃度反応関係を確定する明らかに優れている試験はないので、比較のための数個の値が導き出されている。ヒトの気道は、解剖学上また生理学上実験動物と異なっているが、気道防御機構は同じである。さらに、ヒトに低濃度のアクロレイン蒸気を暴露すると知覚刺激(鼻および眼)があることを、データは不十分ながら示している。このように、ヒトの気道粘膜のアクロレインへの反応は、実験動物の反応と質的に同じであろうと推定することは妥当であるが、げっ歯類に比べて、ヒトの口鼻呼吸パターン、および表面積がより大きいことによる量的相違がある。しかし、この量的な違いを明らかにするには、データが不足している。

ラットに短期吸入させた 2 件の試験、すなわち Cassee ら(1996)の 3 日間と Kutzman ら(1985)の 62 日間暴露試験は、BMC[5]を算出するには十分な情報であった。Cassee ら(1996)は最も低いレベルで影響を観察した。これは上下気道での組織病理学的影響が査定された数件の試験のなかのひとつであった。しかしながら、この試験で投与濃度はコントロールに加えて 2 種類に限られていた。さらに暴露群それぞれの動物の数は少なかった(暴露群 5～6 匹、コントロール群 19 匹)。したがって、TC は、BMC および最も感度の高い調査での作用量に基づいて算出された(Cassee et al., 1996)。Cassee ら(1996)の試験から算出された BMC は、Kutzman ら(1985)が 3 種類の投与濃度とコントロールを用いて報告した BMC と比較されている。その TC は、情報が BMC を算出するには不十分な他の感受性の高い種であるイヌでの LOAEL に基づいて算出された TC(Lyon et al., 1970)と比較されている。

多くのタイプの影響に対して、短期間の試験は、TC の算出の基礎として好ましくない。しかしながら、Cassee ら(1996)による試験は、実験動物の気道における組織病理学的変化の発生率を報告しているもっとも感度の高い吸入試験である。そのデータは短期試験から算出されたが、この試験の雄 Wistar ラットの鼻腔内気道上皮に観察された退行性変化のタイプは、同系のラット(Feron et al., 1978)およびハムスター(Feron & Kruysse, 1977)に同濃度で実施された長期バイオアッセイで観察されたものと異なっていなかった。このように、上述の濃度反応関係の確定のための重要試験のデータに基づき、3 日間アクロレ

[5] 重要試験に対する BMC の根拠となる元のデータへアクセスするためのあらゆる試みがなされた。

Table 6: Benchmark concentrations for acrolein using a multistage model.

Lesion[a]	Incidence (at 0, 0.58, 1.56 mg/m³)	BMC_{05} (mg/m³)	$BMCL_{05}$ (mg/m³)	χ^2	df	*P*-value
Disarrangement, necrosis, thickening, and desquamation of the respiratory/ transitional epithelium	0/19, 1/5, 3/6	0.14	0.06	0	0	1
Basal cell hyperplasia and/or increased mitotic figures in the respiratory/transitional epithelium	0/19, 0/5, 4/6	0.68	0.13	0	0	1

[a] Moderate and severe histopathological changes in nasal passages of rats exposed (6 h/day) for 3 days (Cassee et al., 1996).

インに暴露(吸入)された雄 Wistar ラットの鼻腔内気道上皮での変性に対して、非腫瘍性影響 BMC が算出されている(Cassee et al., 1996)。重要なデータは Table 6 に示されている。分析は、データが濃度反応関係[6]を確定するのに十分と考えられるエンドポイントの中程度～重度の変化に限定される。これらは、2 つの濃度群とコントロール群の発生率に関する十分なデータであった病変、“基底細胞過生成あるいは気道上皮/移行上皮での分裂数の増加”および “気道上皮／移行上皮の配列不整、壊死、肥厚、剥離”である。これに基づき、雄 Wister ラット(これらのエンドポイントにもっとも感受性の高い)の BMC_{05} (鼻腔内気道上皮における病変発生率 5%増加に関与した濃度)は、0.14 mg/m³(Figure 3)である。これは、中程度～重度の配列不整、壊死、肥厚、剥離に基づく。この値($BMCL_{05}$)に対する 95%信頼限界の下限値は 0.06 mg/m³ である。比較のため示すと、Kutzman (1981)と Kutzman ら(1985)が報告した鼻甲介への病変に対する最低 BMC_{05} は、0.76 mg/m³(0.33 ppm)($BMCL_{05}$=0.27 mg/m³[0.12 ppm])であった。

TC はラットの鼻腔内気道上皮での非腫瘍性病変に対する BMC_{05} 基づいて以下のように、算出された。

$$TC = \frac{0.14\ mg/m^3}{100} \times \frac{6}{24}$$

$$= 0.000\ 35\ mg/m^3$$

$$約\ 0.4\ \mu g/m^3$$

[6] 用量反応曲線の最大用量で、曲線が下向あるいは水平になる領域ではデータは不適切であると考えられる。

- 0.14 mg/m^{3}は、アクロレインに 3 日間暴露(吸入)されたラットの鼻腔内気道上皮における配列不整、壊死、肥厚、剥離、過生成などの 5%増加と結びついた濃度である(Cassee et al., 1996)。95%信頼限界の下限値(0.06 mg/m^3)は、群が小さくデータが不安定であるので、使用されなかった[7]。

- 6/24 は、断続的な暴露(6 時間/日)を連続的暴露に調整する。病変は連続的暴露によってさらに悪化すると思われるが、そのような調整がアクロレインに対しては適当かどうかについての直接的証拠を提供するデータはない。

- 100 は不確実係数(種差によるばらつきに 10、種内のばらつきに 10)である。利用できるデータは、物質特異的データを基に算出された値を用いて不確実性のトキシコキネティクスおよびトイシコダイナミクスの観点にさらに取り組むには不十分であるが、処置濃度に関連した接触部位での影響が種差およびヒトでばらついていることについて、欠如している動態論的要素をより一般化した要素に置換するための指針は、現在(WHO, 1994)明確になっていない。また、他のアルデヒドによって誘発された呼吸刺激のデータや、アクロレインの重要影響の重症度が暴露期間の長さに比例して増加するという指摘がないことと一致して、TC の基礎として、短期試験を使用することについて不確実係数を追加することは妥当とは考えられない。吸入部位での重要影響に基づいた TC の値は、全身的影響(催奇形性を含む)に防御的と思われるので、吸入経路での適切な発がん性試験がないことなどのデータベースの限界に取り組む追加の量的要素は含まれていない。細胞毒性、細胞増殖、および *in vitro* で観察された DNA-タンパク質架橋などの相対的役割の可能性についての更なる試験が望まれるが、経口による慢性毒性試験が利用可能である。さらに、重要とみなされた試験で有害影響が観察された濃度より低い濃度で、グルタチオン量の減少をラットの他の系に観察したという事実からみると、この TC は、控えめな値と思われる(McNulty et al., 1984; Cassee et al., 1996)。

この試験(NOAEL の代わりに LOAEL を使うため追加係数 10 を取り込んでいる)の LOAEL を基礎にして算出された TC は、わずかに低め(0.1 μg/m^3)であると思われる。

この TC は、Lyon ら(1970)により準長期吸入試験で連続暴露されたイヌの肺の非腫瘍性病変(肺気腫、うっ血、局所的空胞生成)に対する LOAEL0.50 mg/m^3(0.22 ppm)に基づき防御的であると考えられる。不確実係数 1000(種差によるばらつきに 10、種内のばらつきに 10、NOEL ではなく LOAEL を使うことで 10)を掛けた値(0.5 μg/m^3)は、0.1 および 0.4 μg/m^3 に近似している。

[7] $BMCL_{05}$ に基づく TC は 0.2 μg/m^3。

ヒトでの試験で限られたデータに基づいて、上で算出された TC(0.1～0.5 μg/m^3)は、それぞれ、臭気知覚(70 μg/m^3)(Sinkuvene, 1970)と感覚刺激(130 μg/m^3)(Darley et al., 1960)それぞれに対する閾値より 2、3 オーダー低い。ヒトでの呼吸(vs.感覚)刺激に関する量的データは、暴露反応関係に関する結論を引きだすには不十分である。

11.1.2.2　経口摂取

飲水暴露された動物が受ける用量が不確実なため(水中でのアクロレインの揮発性と不安定性による)、初期の試験は、経口摂取後のアクロレインの用量反応関係を確定する情報ではなく(Newell, 1958; Lijinsky & Reuber, 1987)、他の試験も、最低用量あるいは濃度で観察された影響の性質に関して、おそらく非常に低濃度であったためか、結果に一貫性がない。メチルセルロースに溶かしたアクロレインを強制投与投与したラットおよびマウスでの準長期毒性試験において、胃での病変(前胃の過生成および壊死、炎症、腺胃と前胃での出血など)がアクロレイン 1.25 mg/kg 体重/日で観察された(投与濃度は、ラットで 0.25 mg/mL、マウスで 0.125 mg/mL) (NTP, 1998)。マウスに飲水を高濃度で 14 日間強制経口投与した試験で、範囲が限られたエンドポイントに基づくと、影響は 5.8 mg/kg 体重/日以上で腺粘膜の扁平上皮肥厚に限られていた(投与濃度 0.58 mg/mL) (BSC, 1983)。反対に、飲水で 2.5 mg/kg 体重/日(投与濃度 0.25 mg/mL)をラットに、4.5 mg/kg 体重/日(投与濃度 0.45 mg/mL)をマウスに強制投与した慢性毒性試験では、観察された影響は、死亡率の上昇のみが観察されたが、その原因は明らかではない(Parent et al., 1991, 1992a)。しかしながら、同試験者ら(Parent et al., 1992c)によるラットでの生殖試験において、腺胃のびらんと前胃の過形成/過角化がもっとも低い用量(3.0 mg/kg 体重/日、投与濃度 0.6 mg/mL)で観察された。アクロレインを含んだゼラチンカプセルを経口投与したイヌでの慢性毒性試験で、血清生化学的パラメーターの変化と毒性の臨床徴候(一過性)が、2.0 mg/kg 体重/日(NOAEL 考えられる)で観察された。これらの結果のばらつきの理由は明瞭ではないが、媒体あるいは長期試験の間に出てきた耐容性のためであることが示唆されている。しかしながら、慢性毒性試験において 90 日で中間屠殺したラットの胃に病変が観察されなかった(Parent et al., 1992a)というデータは、後の仮説とは一致しない。病変の進展についての系統だった試験なしで、これまでのデータから結論をひきだすのは不適切である。

これまでのデータに基づくと、アクロレイン経口投与後、接触部位での影響は限られているであろう。さらに、ラットとマウスでのもっとも感度の高い試験(NTP, 1998)は、この点で用量・濃度反応関係を確定する情報としてもっとも価値がある。0.25 mg/mL(ラット)および 0.125 mg/mL(雄マウス 1/10)で投与された影響は記録されているが、0.15 mg/mL 投与されたラットに影響はなかった(NTP, 1998)。この値は、0.75 mg/kg 体重/日に相当す

る。接触部位での影響は、投与量より投与濃度により関連するので、投与濃度に基づく TC が算出され、体重に基づく用量が比較のため示されている。

暫定 TC[8]は、胃腸管での非腫瘍性病変に対する NOEL に基づいて以下のように、算出された。

$$TC = \frac{0.15\ mg/ml}{100}$$

$$= 0.0015\ mg/ml$$

$$= 1.5\ \mu g/ml\ (corresponding\ to\ 7.5\ \mu g/kg\ body\ weight\ per\ day)$$

- 0.15 mg/mL は、5%アクロレインを含んだメチルセルロース液を 13 週間強制経口投与したラットでの胃腸管への影響(前胃の過生成、壊死、炎症、腺胃と前胃での出血)に対する NOEL である(NTP, 1998)。前胃がないためイヌ(Parent et al. 1992b)がヒトにもっと適したモデルであろうと考えられ、あるいは TC の値が、最初の接触部位での化合物の反応性に関与する影響の性格を考慮して、ラットの腺胃でみられたさらに高い影響レベルに基づくこともできるが、ここで用いられたより控えめな影響レベルが選択された。

- 100 は、不確実係数である(種差によるばらつきに 10、種内のばらつきに 10)。重要影響の重症度が暴露の期間とともに増大するという兆しがないということを考慮(アクロレインに短期暴露後ラットあるいはマウスの腺胃および前胃に観察されたある種の退行性変化[BSC, 1983; Parent et al., 1992c]は、同種、同濃度[NTP, 1998]で行われた長期バイオアッセイで観察された変化と、異なってはいなかった)して、TC の基礎に準長期毒性試験を用いることについて不確実係数を追加することは適切ではないと考えられた。

---

[8] この値は 13 週間 NTP 試験(1998)の予備段階の結果に基づくもので暫定的なものと考えられる。マウスの LOEL の 0.125 mg/mL(雄 10 匹中 1 匹における胃腸菅の非腫瘍性病変)による暫定 TC の導出はラットの NOEL の 0.15 mg/mL に基づき得られた暫定 TC と同様と考えられる。

このような TC は、重要濃度がアクロレイン 5%を含むメチルセルロース液で強制経口投与された試験に基づいているという事実から、控えめな値であると考えられる。

11.1.3　リスクの総合判定例

本 CICAD の原資料作成国(カナダ)での大気中の濃度に関する比較的広範なデータに基づくと、住民は基本的に、TC(吸入)0.1～0.5 μg/m^3 より高い大気中アクロレイン濃度に暴露されているとみられる。事実、カナダの 24 時間の時間加重平均濃度分布の平均値、中央値、および 95 パーセンタイル値は、この値を超えているが 10 倍以内である。

さらに、他の国々で測定された食品中の濃度の範囲(調理法などの要因に左右されるが)は、経口摂取に対する暫定 TC の範囲内である(1 μg/g vs. 1.5 μg/mL、濃度 1 g/mL と仮定)。

11.1.4　ヒトの健康リスク評価における不確実性

CICAD の暴露推定量はリスクの総合判定の基準として供されているので、このセクションでの焦点を危険有害性の(総合)判定と暴露反応関係の分析に関連した不確実性においた。

摂取部位で起きる重要影響の確実性は比較的高いが、吸入および経口摂取に対する TC 算出のための基礎として役立つ毒性に関するデータベースの中の信頼度は、中程度である。感覚刺激に関する自覚的報告に主として限定されるヒトでの関連試験がわずかにあるが、アクロレイン暴露後の上気道での組織病理学的変化を動物での試験結果と比較して調べた試験はない。信頼できるデータがないため、反復暴露によってアクロレインへの耐性が生じる可能性があるという考えの信頼度は低い。鼻と眼の感覚刺激の徴候を 130 μg /m^3 という低濃度で観察したヒトでの限られたデータに比べ、吸入に対して算出された TC は非常に控えめな値である。他のアルデヒドのデータに基づくと、接触部位での刺激作用に対する防御が生じる濃度が発がん性に対しても防御的であるかもしれないという可能性があるが、吸入されたアクロレインの発がん性について十分に調査されておらず、さらなる研究が待たれる。

13 週 NTP 試験(1998)の簡単な結果をさらに詳細に確認することによって、暫定的な経口摂取 TC の信頼度は、増大するであろう。

11.2　環境への影響評価

11.2.1　評価エンドポイント

物理的化学的性質に基づくと、アクロレインが大気中に放出された時、大気からほかの媒体へ分配されることはないと考えられる。水、底質および土壌中で農薬以外の発生源は確認されておらず、アクロレインはこれらの媒体中で分解される。これらの媒体への関心が欠如しているのは、カナダでの大気モニタリングデータ、および水、底質、土壌内のアクロレイン不検出によっても、立証されている。アクロレインは、生命体に生物蓄積されない。したがって、アクロレインの評価は、都市地域の大気に暴露された陸生生物に焦点をあわせるであろう。

陸生生物に対して選択された評価エンドポイントは、アクロレイン暴露による陸生動植物の成長、生存あるいは生殖などの減退である。シロアシネズミあるいは鳴鳥類のような小動物は、かれらの早い呼吸数と高い代謝のため、もっとも高濃度の暴露にさらされると考えられる。

陸生植物のアクロレインへの短時間暴露による影響の評価でもっとも感受性が高いエンドポイントは、アルファルファの生存率である。植物における慢性毒性のデータがないため、単回および長期暴露のシナリオはともにこのエンドポイントに基づいている。陸生動物のアクロレインへの短期暴露による影響の評価でもっとも感受性が高いエンドポイントは、単回および長期暴露シナリオに基づく、ラットへの短期吸入暴露である。

11.2.2　環境リスクの総合判定例

それぞれのエンドポイントに対して、推定暴露量(EEV)が選択され、推定無影響量(ENEV)は、critical toxicity value(CTV、最小毒性値)を調整係数で除して決定される。カナダでの生態系へのリスクの可能性があるかどうかを決定するためにそれぞれの評価エンドポイントついて、指数(EEV/ENEV)が計算されている(Table 7 にまとめられている)。

カナダでは、アクロレインは自然および人為的発生源から放出される。非農薬源から発生したアクロレインは、主として大気に放出される。最大の発生源は、ディーゼルおよびガソリン車からの排気と思われる。アクロレインは大気中に残存することはないので、環境への影響は交通量が多く持続している都市地域でもっとも大きいと考えられる。これは、カナダの大気中のアクロレイン濃度をモニターしたデータによって、裏付けられている。

Table 7: Summary of the environmental risk analysis.

Exposure scenario	EEV (µg/m³)	CTV (µg/m³)	Application factor	ENEV (µg/m³)	Quotient
Single / Plant	2.47	233	10	23	0.11
Single / Animals	2.47	570	10	57	0.04
Long-term / Plant	1.58	233	100	2.33	0.68
Long-term / Animals	1.58	570	10	57	0.03

11.2.2.1　陸生動植物への単回暴露

1989～1996 年カナダの 7 都市で報告されたアクロレインの大気中最高濃度は 2.47 µg/m³ である。これは、陸生動植物への単回暴露のシナリオでの分析における EEV と考えられる。

11.2.2.1.1　陸生植物

アルファルファに斑点状に壊死を起こす 9 時間暴露濃度に基づくと、大気中アクロレインに陸生植物を単回暴露した場合の CTV は、233 µg/m³ である(Haagen-Smit et al., 1952)。この値は、単子葉植物と双子葉植物を代表する 7 種の作物でおこなわれた 3 件の 2 世代にわたる急性毒性試験から成るデータセットから選択された。

陸生植物に対する ENEV は、CTV を調整係数 10 で除して導かれる。この係数は、最低影響濃度(LOEC)の長期無影響量への変換、実験室から自然界条件への外挿、感受性における種差および種内のばらつきにかかわる不確実性を調整する。算出された ENEV は 23 µg/m³ である。

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

$$= \frac{2.47\ \mu g/m^3}{23\ \mu g/m^3}$$

$$\text{約}\ 0.11$$

指数は、1 未満なので、アクロレイン放出は原資料作成国(カナダ)の陸生植物に急性の有

害影響を引き起こすことはないと考えられる。

11.2.2.1.2　陸生動物

陸生動物が空気中アクロレイン単回暴露される CTV は、6 時間/日、3 日間吸入暴露されたラットの LOAEL に基づくと、570 μg/m^3 である。この暴露は、鼻腔内気道上皮に細胞増殖および組織病理学的変化を起こした。実験動物の気道への非腫瘍性作用は重要影響と考えられるため、この試験はこれまで報告されたもっとも感受性の高い吸入試験である(11.1.2.1 参照)。この CTV は、実験哺乳類 6 種と家禽 1 種に施行された 10 件を超える試験からなる大きなデータセットから最低短期影響濃度として選択された。

ENEV は CTV を調整係数 10 で除して導かれた。この係数は、LOAEL を非影響値への変換、実験室から自然界の条件に外挿、感受性上の種外と種内における変動などの不確定性を調整する。算出された ENEV は、57 μg/m^3 である。

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

$$= \frac{2.47\ \mu g/m^3}{57\ \mu g/m^3}$$

$$\text{約}\ 0.04$$

この指数は 1 未満なので、排出アクロレインは、カナダの陸生動物に急性の有害影響を引き起こすことはないと考えられる。

11.2.2.2　陸生動植物への長期暴露

1989～1996 年にカナダ 15 ヵ所で連続 3 ヵ月間、毎週測定された大気中アクロレインの最高濃度は、1.58 μg/m^3 である。この値は、都市部で得られた(Environment Canada, 1996b)。この値は、陸生動植物にたいする長期暴露のシナリオの分析の際に EEV として用いられる。3 ヵ月平均値は、試験生物の一生にとっては長期間の暴露に相当するので、それを慢性 EEV として選択した。

11.2.2.2.1　陸生植物

大気中のアクロレインに 9 時間暴露したアルファルファに斑点状の表面壊死が生じることに基づいた陸生植物の長期暴露に対する CTV は、233 μg/m^3 である(Haagen-Smit et al., 1952)。この値は、単子葉と双子葉植物を代表する作物のうち 7 種におこなわれた 3 件の 2 世代にわたる急性毒性試験からなるデータセットから選択された。

ENEV は、CTV を調整係数 100 で除することによって導かれる。この係数は、急性 LOEC から長期無影響値への変換、実験室から自然界の条件への外挿、感受性の種間差および種内差のばらつきにかかわる不確実性を調整する。算出された ENEV は、2.33 μg/m^3 である。

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

$$= \frac{1.58\ \mu g/m^3}{2.33\ \mu g/m^3}$$

$$\text{約}\quad 0.68$$

指数は 1 未満であるので、アクロレイン排出は、カナダの陸生植物群に有害影響を引き起こすことはないと考えられる。

11.2.2.2.2　陸生動物

大気中のアクロレインに陸生動物を長期間暴露した、Cassee ら(1996)の試験もまた、ENEV のための基礎となる。この評価では、Cassee ら(1996)の試験に示されたように、哺乳類の大気中アクロレインへの暴露では気道が、もっとも感受性が高い部位であると考えられている。したがって、CTV は 6 時間/日、3 日間吸入した暴露ラットに対する LOAEL に基づいて 570 μg/m^3 である。この CTV 値は、実験動物 6 種に行われた 10 件を超える試験から成る大きなデータセットから選択されたものである。

ENEV は、調整係数 10 で CTV を除することによって導かれる。この係数は、LOAEL の無影響値への外挿、実験室条件から自然界の条件への外挿、感受性の種間差および種内差におけるばらつきにかかわる不確実性を調整している。接触部位でのアクロレイン濃度は、長期暴露後のみ観察されると思われる累積用量でなく、重要な作用濃度である。したがって、長期暴露に対する ENEV の算出のために、短い暴露に見合う追加調整係数は取り

込まれていない。調整係数の選択は、集団レベルの影響から防御している他の環境リスク評価と一致している。算出された ENEV は 57 μg/m^3 である。

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

$$= \frac{1.58\ \mu g/m^3}{57\ \mu g/m^3}$$

$$\text{約} \quad 0.03$$

この指数は、1 未満なので、アクロレイン排出は、カナダの陸生動物集団に有害な影響を及ぼさないであろう。

11.2.3 環境リスク評価における不確実性

暴露推定量は、リスクの総合判定のひとつの例として本 CICAD に提供されているので、このセクションでは危険有害性の判定にかかわる不確実性に焦点をあてる。

陸生生物へのアクロレインの影響について、入手可能なデータから生態系の影響へ外挿するには不確実性がつきまとうのは避けられない。植物に関する毒性データセットは単子葉植物と双子葉植物を含んでいるが、大気汚染にとくに感受性が高い針葉樹のデータを含んでいない。また、アルファルファの葉表面壊死が長期間にわたって生態系にダメージを与える程度もわかっていない。動物では、草食動物と肉食動物の毒性試験のデータセットが揃っている。しかしながら、小さな哺乳類より感受性が高いと考えられている鳴鳥類のような小さな野鳥についてのデータはない(L. Brownlee, personal communication, 1997)。ラットで観察された生理学的影響が、長期間ではどの程度生態系にダメージを与えることになるのかも未解明である。このような不確実性に対応するために、ENEV 値を算出するための環境リスク分析に適切な調整係数が用いられた。

12. 国際機関によるこれまでの評価

IARC (1979, 1985, 1995)は、アクロレインをヒトで発がん性を示すものとは分類できな

い物質と結論した(Group 3)。これは、アクロレインの発がん性に対するヒトおよび実験動物における証拠が不十分であることに基づいている。

REFERENCES

Adams JD, Klaidman LK (1993) Acrolein-induced oxygen radical formation. *Free Radical Biology and Medicine*, 15:187–193.

Alarcon R (1970) Acrolein: Evidence for the formation of the cytotoxic aldehyde acrolein from enzymatically oxidized spermine or spermidine. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 137:365–372.

Alarcon R (1972) Acrolein, a component of universal cell growth regulatory system: a theory. *Journal of Theoretical Biology*, 37:159–167.

Alarcon R (1976) Formation of acrolein from various amino acids and polyamines under degradation at 100°C. *Environmental Research*, 12:317–326.

Albin TB (1964) Handling and toxicology. In: Smith CW, ed. *Acrolein*. New York, NY, John Wiley and Sons, pp. 34–239.

Apol AG (1973) *Health hazard evaluation/toxicity determination report 72-32*. Pocatello, ID, Union Pacific Railroad; Cincinnati, OH, US National Institute for Occupational Safety and Health [cited in IARC, 1995].

Aranyi C, O'Shea W, Graham J, Miller F (1986) The effects of inhalation of organic chemical air contaminants on murine lung host defenses. *Fundamental and Applied Toxicology*, 6:713–720.

ARET Secretariat (1998) *Environmental leaders 2. ARET voluntary action on toxic substances. Update*. Ottawa, Ontario, Accelerated Reduction/Elimination of Toxics Secretariat, 49 pp.

Astry C, Jakab G (1983) The effects of acrolein exposure on pulmonary antibacterial defences. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 67:49–54.

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

Atkinson R, Aschmann SM, Goodman MA (1987) Kinetics of gas-phase reactions of nitrate radicals with a series of alkynes, haloalkenes, and alpha, beta-unsaturated aldehydes. *International Journal of Chemical Kinetics*, 19:299–308.

ATSDR (1990) *Toxicological profile for acrolein*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 145 pp. (ATSDR/TP-90/01).

Au W, Sokova O, Kopnin B, Arrighi F (1980) Cytogenetic toxicity of cyclophosphamide and its metabolites *in vitro*. *Cytogenetics and Cell Genetics*, 26:108–116.

Badré R, Guillerm R, Abran N, Bourding M, Dumas C (1978) Pollution atmosphérique par la fumée de tabac. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 36:443.

Barrows ME, Petrocelli SR, Macek KJ, Carroll JJ (1980) Bioconcentration and elimination of selected water pollutants by bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*). In: Hague R, ed. *Proceedings of the 1978 Symposium on Dynamics, Exposure, and Hazard Assessment of Toxic Chemicals*. Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science Publishers, pp. 379–392.

Beauchamp R, Andjelkovich D, Klingerman A, Morgan K, Heck H (1985) A critical review of the literature on acrolein toxicity. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 14:309–380.

Beeley J, Crow J, Jones J, Minty B, Lynch R, Pryce D (1986) Mortality and lung histopathology after inhalation lung injury. The effect of corticosteroids. *American Review of Respiratory Disease*, 133:191–196.

Bell RW, Chapman RE, Kruschel BD, Spencer MJ (1994a) A comparison of smoking and non-smoking areas: private homes and bingo halls. In: *Proceedings of the US Environmental Protection Agency/Air and Waste Management Association International Symposium*, Durham, NC, pp. 898–900 (Report No. EPA/600/R-94/136).

Bell RW, Chapman RE, Kruschel BD, Spencer MJ (1994b) *Windsor Air Quality Study personal exposure survey results. Fall 1994*. Windsor, Ontario, Ontario Ministry of Environment and Energy, Science and Technology Branch; Toronto, Ontario, Queen's Printer for Ontario (Publication No. PIBS 3262E; ISBN 0-7778-3492-8).

Ben-Jebria A, Crozet Y, Eskew M, Rudeen B, Ultman J (1995) Acrolein-induced smooth muscle hyperresponsiveness and ecosanoid release in excised ferret trachea. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 135:35–44.

Boor PJ, Ansari GAS (1986) High-performance liquid chromatographic method for quantification of acrolein in biological samples. *Journal of Chromatography*, 375:159–164 [cited in IARC, 1995].

Bouley G, Dubreuil A, Godin J, Boisset M, Boudene C (1976) Phenomena of adaptation in rats continuously exposed to low concentrations of acrolein. *Annals of Occupational Hygiene*, 19:27–32.

Bowmer KH, Higgins ML (1976) Some aspects of the persistence and fate of acrolein herbicide in water. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 5:87–96.

Boyd E, Keeney G, Patton S (1965) The measurement of monocarbonyl classes in cocoa beans and chocolate liquor with special reference to flavour. *Journal of Food Science*, 30:854–859.

BPCI (1991) *Magnatreat® M Hydrogen Sulfide Scavenger application manual*. Bakersfield, CA, Baker Performance Chemicals Inc., 14 pp.

BPCI (1994) *Magnacide® B Microbiocide description and use manual*. Bakersfield, CA, Baker Performance Chemicals Inc., 15 pp.

BPCI (1997) *Magnacide® H Herbicide application and safety manual*. Bakersfield, CA, Baker Performance Chemicals Inc., 53 pp.

Bronstein A, Sullivan J (1992) Herbicides, fungicides, biocides and pyrethrins. In: Sullivan J, Krieger G, eds. *Hazardous materials toxicology, clinical principles of environmental health*. Baltimore, MD, Williams and Wilkins, pp. 1063–1077.

BSC (1980a) *Primary skin irritation study of acrolein in rabbits*. Woburn, MA, Bioassay Systems Corporation (BSC Project No. 10258).

BSC (1980b) *Primary eye irritation study of acrolein in rabbits*. Woburn, MA, Bioassay Systems Corporation (BSC Project No. 10258).

BSC (1982a) *21-day dermal test of acrolein in rabbits*. Woburn, MA, Bioassay Systems Corporation (BSC Project No. 10258).

BSC (1982b) *Effects of acrolein on the in vivo induction of chromosomal aberrations in rat bone marrow cells*. Woburn, MA, Bioassay Systems Corporation (BSC Project No. 10258).

BSC (1982c) *Teratology study of acrolein in rats*. Woburn, MA, Bioassay Systems Corporation (BSC Project No. 10258).

BSC (1982d) *Teratology study of acrolein in mice*. Woburn, MA, Bioassay Systems Corporation (BSC Project No. 10258).

BSC (1983) *14-day oral toxicity test in mice*. Woburn, MA, Bioassay Systems Corporation (BSC Project No. 11496).

BUA (1994) *Acrolein*. GDCh Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance. Stuttgart, S. Hirzel Publishers, 236 pp. (BUA Report No. 157).

Buckley L, Jiang X, James R, Morgan T, Barrow C (1984) Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at RD50. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 74:417–429.

Cantoni C, Bianchi MA, Renon P, Calcinardi C (1969) Bacterial and chemical alterations during souring in salted pork. *Atti della Societa Italiana delle Scienze Veterinarie*, 23:752–756 (in Italian) [cited in IPCS, 1992].

CARB (1991) *Assessment of indoor concentrations, indoor sources and source emissions of selected volatile organic compounds. Final report.* Sacramento, CA, California Environmental Protection Agency, Research Division, Air Resources Board, March 1991 (Contract No. A933-063).

Casanova M, Morgan KT, Gross EA, Moss OR, Heck H d'A (1994) DNA–protein cross-links and cell replication at specific sites in the nose of F344 rats exposed subchronically to formaldehyde. *Fundamental and Applied Toxicology*, 23:525–536.

Cassee F, Groten J, Feron V (1996) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. *Fundamental and Applied Toxicology*, 29:208–218.

Castle CN, Smith TN (1974) *Environmental sampling at a copper smelter*. Cincinnati, OH, US National Institute for Occupational Safety and Health, pp. 4–7, 13–14, 22, 29–30 (US NTIS PB82-164948) [cited in IARC, 1995].

Champeux J, Courtial L, Perche E, Catalina P (1966) Broncho-pneumopathie aigue par vapeurs d'acroleine. [Acute bronchopneumopathy from acrolein vapours.] *Archives des Maladies Professionnelles*, 27:794–796.

Chou T-W, Spanggord RJ (1990a) *Estimation of the anaerobic biotransformation rates for acrolein (Magnacide® H Herbicide, Magnacide® B Biocide) in soil–water mixtures*. Prepared by SRI International for Baker Performance Chemicals, Inc., Houston, TX, 414 pp.

Chou T-W, Spanggord RJ (1990b) *Estimation of the aerobic biotransformation rates for acrolein (Magnacide® Herbicide, Magnacide® Biocide) in soil.* Prepared by SRI International for Baker Performance Chemicals, Inc., Houston, TX, 414 pp.

Choudhury TK, Kotiaho T, Cooks RG (1992) Analysis of acrolein and acrylonitrile in aqueous solution by membrane introduction mass spectrometry. *Talanta*, 39:1113–1120 [cited in IARC, 1995].

Cohen SM, Garland EM, St John M, Okamura T, Smith RA (1992) Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Research*, 52:3577–3581.

Collin S, Osman M, Delcambre S, El-Zayat AI, Dufour J-P (1993) Investigation of volatile flavor compounds in fresh and ripened Domiati cheeses. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 41:1659–1663.

Comendador MA, Sierra LM, Gonzalez M (1989) Genetic architecture of tolerance to acrolein in *Drosophila melanogaster*. *Genetics Selection Evolution*, 21:415–425.

Conor Pacific Environmental (1998) *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances*. Prepared by Conor Pacific Environmental (formerly Bovar

Environmental) and Maxxam Analytics Inc. for Health Canada, Ottawa, Ontario (Project No. 741-6705; Contract No. DSS File No. 025SS.H4078-6-C574).

Costa D, Kutzman R, Lehmann J, Drew R (1986) Altered lung function and structure in the rat after subchronic exposure to acrolein. *American Review of Respiratory Disease*, 133:286–291.

Curren R, Yang L, Conklin P, Grafstrom R, Harris C (1988) Mutagenesis of xeroderma pigmentosum fibroblasts by acrolein. *Mutation Research*, 209:17–22.

Dahlgren S, Dalen H, Dalhamn T (1972) Ultra-structural observations on chemically induced inflammation in guinea-pig trachea. *Virchows Archiv Abteilung B: Zellpathologie*, 11:211–223.

Dann T, Wang D, Steenkamer A, Halman R, Lister M (1994) *Volatile organic compound measurements in the Greater Vancouver Regional District (GVRD) 1989–1992.* Ottawa, Ontario, Environment Canada, Technology Development Directorate, Pollution Measurement Division, Environmental Technology Centre (Report No. PMD 94-10).

Darley E, Middleton J, Garber M (1960) Plant damage and eye irritation from ozone–hydrocarbon reactions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 8:483–485.

Davis T, Battista S, Kensler C (1967) Mechanism of respiratory effects during exposure of guinea-pigs to irritants. *Archives of Environmental Health*, 15:412–419.

Decisioneering, Inc. (1996) *Crystal Ball Version 4.0c. User manual*. Denver, CO, 286 pp.

Denine EP, Ribbins SL, Kensler CJ (1971) The effects of acrolein inhalation on the tracheal mucosa of the chicken. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 19:416.

DFO (1995) *Discussion paper for Magnacide-H® (acrolein)*. Ottawa, Ontario, Department of Fisheries and Oceans.

Dypbukt JM, Atzori L, Edman CC, Grafstrom RC (1993) Thiol status and cytopathological effects of acrolein in normal and xeroderma pigmentosum skin fibroblasts. *Carcinogenesis*, 14:975–980.

Edney EO, Shepson PB, Kleindienst TE, Corse EW (1986a) The photooxidation of allyl chloride. *International Journal of Chemical Kinetics*, 18:597–608.

Edney EO, Kleindienst TE, Corse EW (1986b) Room temperature rate constants for the reaction of OH with selected chlorinated and oxygenated hydrocarbons. *International Journal of Chemical Kinetics*, 18:1355–1371.

Egle J (1972) Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde, and acrolein by the dog. *Archives of Environmental Health*, 25:119–124.

EHD (1997) *Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Draft internal report (November 1997; incorporating revisions to 22 January 1998)*. Ottawa, Ontario, Environment Canada, Environmental Health Directorate, Bureau of Chemical Hazards.

Einhorn I (1975) Physiological and toxicological aspects of smoke produced during the combustion of polymeric materials. *Environmental Health Perspectives*, 11:163–189.

Eisenbrand G, Schumacher J, Golzer P (1995) The influence of glutathione and detoxifying enzymes on DNA damage induced by 2-alkenals in primary rat hepatocytes and human lymphoblastoid cells. *Chemical Research in Toxicology*, 8:40–46.

Eisler R (1994) *Acrolein hazards to fish, wildlife, and invertebrates: a synoptic review.* Washington, DC, US Department of the Interior, National Biological Survey, 29 pp. (Biological Report 23; Contaminant Hazard Reviews Report 28).

Eller PM, ed. (1994) Methods 2501 and 2539. In: *NIOSH manual of analytical methods*, 4th ed. *Volume 1*. Washington, DC, US Government Printing Office (DHHS (NIOSH) Publication No. 94-113) [cited in IARC, 1995].

näs E (1990) Exposure to paintXEngström B, Henricks-Eckerman M-L, degradation products when welding, flame cutting, or straightening painted steel. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 51:561–565 [cited in IARC, 1995].

Environment Canada (1989a) *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, Inland Waters Directorate, Water Quality Branch (Report IWD-AR-WQB-89-156).

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, Inland Waters Directorate, Water Quality Branch (Report 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 Newfoundland (1985–1988)*. Moncton, New Brunswick, Environment Canada, Inland Waters Directorate, Water Quality Branch (Report IWD-AR-WQB-89-157).

Environment Canada (1989d) *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, Inland Waters Directorate, Water Quality Branch (Report IWD-AR-WQB-89-154).

Environment Canada (1993) *Mobile5C user guide*. Hull, Quebec.

Environment Canada (1994) *Database of notifications of import of hazardous wastes*. Hull, Quebec, Environment Canada, Hazardous Waste Branch.

Environment Canada (1996a) *Voluntary response to special request for information on PSL2 substances which accompanied the NPRI (National Pollutant Release Inventory) survey, 1993 reporting year.* Hull, Quebec.

Environment Canada (1996b) *National Air Pollution Surveillance (NAPS) database*. Ottawa, Ontario, Environment Canada, Conservation and Protection, Pollution Measurement Division, Air Toxics Section.

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 acrolein*. Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch.

Environment Canada, Health Canada (2000) *Canadian Environmental Protection Act, 1999. Priority Substances List assessment report. Acrolein*. Ottawa, Ontario, Minister of Public Works and Government Services, May.

Epstein S, Arnold E, Andrea J, Bass W, Bishop Y (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 23:288–325.

EU (1999) *Acrolein risk assessment. Final report*. Prepared for the European Union (European Economic Community) by the Netherlands Organization for Applied Scientific Research (TNO) and the National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, 10 November.

Feldstein M, Bryan RJ, Hyde DL, Levaggi DA, Locke DC, Rasmussen RA, Warner PO (1989a) 114. Determination of acrolein content of the atmosphere (colorimetric). In: Lodge JP Jr, ed. *Methods of air sampling and analysis*, 3rd ed. Chelsea, MI, Lewis Publishers, pp. 271–273 [cited in IARC, 1995].

Feldstein M, Bryan RJ, Hyde DL, Levaggi DA, Locke DC, Rasmussen RA, Warner PO (1989b) 826. Determination of acrolein in air. In: Lodge JP Jr, ed. *Methods of air sampling and analysis*, 3rd ed. Chelsea, MI, Lewis Publishers, pp. 646–648 [cited in IARC, 1995].

Ferguson FF, Richards CS, Palmer JR (1961) Control of *Australorbis glabratus* by acrolein in Puerto Rico. *Public Health Reports*, 76:461–468.

Feron V, Kruysse A (1977) Effects of exposure to acrolein vapour in hamsters simultaneously treated with benzo[a]pyrene or diethylnitrosamine. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 3:379–394.

Feron V, Kruysse A, Immel H (1978) Repeated exposure to acrolein vapour: subacute studies in hamsters, rats and rabbits. *Toxicology*, 9:47–57.

Feron V, Til HP, de Vrijer F, Woutersen RA, Cassee FR, van Bladeren PJ (1991) Aldehydes: occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mutation Research*, 259:363–385.

Finnish Institute of Occupational Health (1994) [*Finnish occupational exposure database*.] Helsinki (in Finnish) [cited in IARC, 1995].

Foiles P, Akerkar S, Chung F (1989) Application of an immunoassay for cyclic acrolein deoxyguanosine adducts to assess their formation in DNA of *Salmonella typhimurium* under conditions of mutation induction by acrolein. *Carcinogenesis*, 10:87–90.

Galloway S, Armstrong M, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom A, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin B, Resnick M, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 10:1–175.

Ghilarducci DP, Tjeerdema RS (1995) Fate and effects of acrolein. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 144:95–146.

Glaze WH, Koga M, Cancilla D (1989) Ozonation byproducts. 2. Improvement of an aqueous-phase derivatization method for the detection of formaldehyde and other carbonyl compounds formed by the ozonation of drinking water. *Environmental Science and Technology*, 23:838–847.

Gosselin B, Wattel F, Chopin C, Degand P, Fruchart J, Van der Loo D, Crasquin O (1979) Intoxication augue par acroléine. [Acute poisoning by acrolein.] *Nouvelle Presse Médicale*, 8:2469–2472.

Grafstrom RC, Dypbukt JM, Willey JC, Sundqvist K, Edman C, Atzori L, Harris CC (1988) Pathobiological effects of acrolein in cultured human bronchial epithelial cells. *Cancer Research*, 48:1717–1721.

Greenhoff K, Wheeler RE (1981) Analysis of beer carbonyls at the part per billion level by combined liquid chromatography and high pressure liquid chromatography. *Journal of the Institute of Brewing*, 86:35–41.

Grey TC, Shrimpton DH (1967) Volatile components of raw chicken breast muscle. *British Poultry Science*, 8:23–33.

Grosjean D, Wright B (1983) Carbonyls in urban fog, ice fog, cloudwater and rainwater. *Atmospheric Environment*, 17:2093–2096.

Guerin MR, Higgins CE, Jenkins RA (1987) Measuring environmental emissions from tobacco combustion. *Atmospheric Environment*, 21:291–297.

Gurtoo H, Marinello A, Struck R (1981) Studies on the mechanism of denaturation of cytochrome P-450 by cyclophosphamide and its metabolites. *Journal of Biological Chemistry*, 256:11691–11701.

Haag WR, Yao CD, Pettit T, Mill T (1988a) *Estimation of photolysis rate constants for acrolein (Magnacide® H Herbicide, Magnacide® B Microbiocide) in the environment*. Prepared by SRI International for Baker Performance Chemicals, Inc., Houston, TX, 54 pp.

Haag WR, Yao CD, Pettit T, Mill T (1988b) *Estimation of hydrolysis rate constants for acrolein (Magnacide® H Herbicide, Magnacide® B Microbiocide) in the environment.* Prepared by SRI International for Baker Performance Chemicals, Inc., Houston, TX, 54 pp.

Haagen-Smit AJ, Darley EF, Zaitlin M, Hull H, Noble W (1952) Investigation on injury to plants from air pollution in the Los Angeles area. *Plant Physiology*, 27:18–34.

Hales B (1982) Comparison of the mutagenicity and teratogenicity of cyclophosphamide and its active metabolites, 4-hydroxycyclophosphamide, phosphoramide mustard, and acrolein. *Cancer Research*, 42:3016–3021.

Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environmental Mutagenesis*, S1:3–142.

Hayase F, Chung T-Y, Kato H (1984) Changes of volatile components of tomato fruits during ripening. *Food Chemistry*, 14:113–124.

Health Canada (1994) *Canadian Environmental Protection Act —- Human health risk assessment for priority substances*. Ottawa, Ontario.

Heck H, Casanova M, McNulty M, Lam C (1986) *Mechanisms of nasal toxicity induced by formaldehyde and acrolein*. In: Barrow C, ed. *Toxicology of the nasal passages*. Washington, DC, Hemisphere Publishing, pp. 235–247.

Hemminki K, Falck K, Vainio H (1980) Comparison of alkylation rates and mutagenicity of directly acting industrial and laboratory chemicals: epoxides, glycidyl ethers, methylating and ethylating agents, halogenated hydrocarbons, hydrazine derivatives, aldehydes, thiuram and dithiocarbamate derivatives. *Archives of Toxicology*, 46:277–285.

Highsmith V, Zweidinger R, Merrill R (1988) Characterization of indoor and outdoor air associated with residences using wood stoves: a pilot study. *Environment International*, 14:213–219.

Hirayama T, Yamaguchi M, Nakata T, Okumura M, Yamazaki T, Watanabe T, Fukui S (1989) Formation of acrolein by the autooxidation of unsaturated fatty acid methyl esters. *Eisei Kagaku*, 35:303–306.

Hirayama T, Miura S, Mori Y, Ueta M, Tagami E, Yoshizawa T, Watanabe T (1991) High-performance liquid chromatographic determination of 2-alkenals in oxidized lipid as their 7-amino-6-methylquinoline derivatives. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 39:1253–1257.

Hoffmann D, Melikian S, Brunnemann K (1991) Studies in tobacco carcinogenesis. *IARC Scientific Publications*, 105:482–484.

Holcombe GW, Phipps GL, Sulaiman AH, Hoffman AD (1987) Simultaneous multiple species testing: Acute toxicity of 13 chemicals to 12 diverse freshwater amphibian, fish, and invertebrate families. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 16:697–710.

Horvath J, Witmer C, Witz G (1992) Nephrotoxicity of the 1:1 acrolein–glutathione adduct in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 117:200–207.

Howard P (1989) *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Volume 1. Large production and priority pollutants.* Boca Raton, FL, Lewis Publishers, 12 pp.

Howard P, Boethling R, Jarvis W, Meylan W, Michalenko E (1991) *Handbook of environmental degradation rates*. Boca Raton, FL, Lewis Publishers.

Howe RB (1995) *THRESH: a computer program to compute a reference dose from quantal animal toxicity data using the benchmark dose method*. Ruston, LA, ICF Kaiser Engineers, Inc.

Howes P (1989a) *Light duty vehicles operating on low percentage alcohol blend fuel and winter grade commercial unleaded gasoline*. Ottawa, Ontario, Environment Canada, Technology Development Directorate, Environmental Technology Centre, 35 pp. (MSED No. 89-02).

Howes P (1989b) *Effects of low blend alcohol (methanol/ethanol) fuels on exhaust emissions from light/heavy duty vehicles.* Ottawa, Ontario, Environment Canada, Technology Development Directorate, Environmental Technology Centre, 42 pp. (MSED No. 89-01).

Hrdlicka J, Janicek G (1968) Volatile carbonyl compounds isolated from sugar cane molasses. *Chemical Abstracts*, 71:62461a (abstract).

Hrdlicka J, Kuca J (1965) The changes of carbonyl compounds in the heat-processing of meat. 2. Turkey meat. *Poultry Science*, 44:27–31.

Hudson RH, Tucker RK, Haegele MA (1984) *Handbook of toxicity of pesticides to wildlife.* Washington, DC, US Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, 90 pp.

IARC (1979) *Some monomers, plastics, and synthetic elastomers, and acrolein*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 479–495 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Volume 19).

IARC (1985) *Allyl compounds, aldehydes, epoxides, and peroxides*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 133–161 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 36).

IARC (1987) *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, p. 78 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Supplement 7).

IARC (1995) *Acrolein*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 337–372 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 63).

IPCS (1992) *Acrolein*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 127).

IPCS (1993) *International Chemical Safety Card — Acrolein*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0900).

IPCS (1994) *Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for heath-based exposure limits*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 73 pp. (Environmental Health Criteria 170).

IPCS (1996) *Diesel fuel and exhaust emissions*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 389 pp. (Environmental Health Criteria 171).

Irwin K (1987) *Henry's law constant for acrolein (Magnacide® H Herbicide, Magnacide® B Microbiocide)*. Prepared by SRI International for Baker Performance Chemicals, Inc., Houston, TX.

Irwin K (1988) *Soil adsorption coefficient for acrolein (Magnacide® H Herbicide and Magnacide® B Microbiocide).* Prepared by SRI International for Baker Performance Chemicals, Inc., Houston, TX, 24 pp.

Ismerov NF, ed. (1984) *Acrolein (scientific reviews of Soviet literature on toxicity and hazards of chemicals).* Geneva, United Nations Environment Programme, International Register of Potentially Toxic Chemicals [cited in IARC, 1995].

ITII (1975) *Toxic and hazardous industrial chemicals safety manual for handling and disposal with toxicity and hazard data*. Tokyo, International Technical Information Institute, pp. 13–14.

Jacobson B, Gresham M (1991a) *Magnitude of residue for acrolein in potable water — Arizona site*. Prepared by Analytical Bio-Chemistry Laboratories, Inc., for Baker Performance Chemicals Inc., Houston, TX, 178 pp.

Jacobson B, Gresham M (1991b) *Magnitude of residue for acrolein in potable water — Washington site.* Prepared by Analytical Bio-Chemistry Laboratories, Inc., for Baker Performance Chemicals Inc., Houston, TX, 230 pp.

Jacobson B, Gresham M (1991c) *Aquatic field dissipation for acrolein*. Prepared by Analytical Bio-Chemistry Laboratories, Inc., for Baker Performance Chemicals Inc., Houston, TX, 244 pp.

Jakab G (1977) Adverse effects of a cigarette smoke component, acrolein, on pulmonary antibacterial defense and on viral–bacterial interactions in the lung. *American Review of Respiratory Disease*, 115:33–38.

Kallio H, Linko RR (1973) Volatile monocarbonyl compounds of arctic bramble (*Rubus arcticus* L.) at various stages of ripeness. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 153:23–30.

Kilburn K, McKenzie W (1978) Leukocyte recruitment to airways by aldehyde–carbon combinations that mimic cigarette smoke. *Laboratory Investigation*, 38:134–142.

King L, Sherbin G (1986) Point source of toxic organics to the upper St. Clair River. *Water Pollution Research Journal of Canada*, 21:433–446.

Kirk R, Othmer D, Grayson M, Eckroth D (1991) *Encyclopedia of chemical technology*, 4th ed. *Volume 1.* New York, NY, Wiley, pp. 232–251.

Klochkovskii SP, Lukashenko RD, Podvysotsii KS, Kagramanyan NP (1981) [Acrolein and formaldehyde content in the air of quarries.] *Bezopasnost Truda v Promyshiennosti*, 12(38) (in Russian) [*Chemical Abstracts*, 96-128666] [cited in IARC, 1995].

Kutzman R (1981) *A subchronic inhalation study of Fischer 344 rats exposed to 0, 0.4, 1.4 or 4.0 ppm acrolein*. Upton, NY, Brookhaven National Laboratory.

Kutzman R, Wehner R, Haber S (1984) Selected responses of hypertension-sensitive and resistant rats to inhaled acrolein. *Toxicology*, 31:53–65.

Kutzman R, Popenoe E, Schmaeler M, Drew R (1985) Changes in rat lung structure and composition as a result of subchronic exposure to acrolein. *Toxicology*, 34:139–151.

Lacroix M, Burckel H, Foussereau J, Grosshans E, Cavelier C, Limasset J, Ducos P, Gradinski D, Duprat P (1976) Irritant dermatitis from diallylglycol carbonate monomer in the optical industry. *Contact Dermatitis*, 2:183–195.

Lam C, Casanova M, Heck H (1985) Depletion of nasal mucosa glutathione by acrolein and enhancement of formaldehyde-induced DNA–protein cross-linking by simultaneous exposure to acrolein. *Archives of Toxicology*, 51:67–71.

Lam C-L, Casanova M, Heck H (1986) Decreased extractibility of DNA and proteins in the rat nasal mucosa after acetaldehyde exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 6:541–550.

Lane R, Smathers J (1991) Monitoring aldehyde production during frying by reversed-phase liquid chromatography. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 74:957–960.

Leach C, Hatoum N, Ratajczac H, Gerhart J (1987) The pathologic and immunologic effects of inhaled acrolein in rats. *Toxicology Letters*, 39:189–198.

LeBouffant L, Martin J, Daniel H, Henin J, Normand C (1980) Action of intensive cigarette smoke inhalations on the rat lung. Role of particulate and gaseous cofactors. *Journal of the National Cancer Institute*, 64:273–284.

Leikauf G (1992) *Mechanisms of aldehyde-induced bronchial reactivity: role of airway epithelium.* Boston, MA, The Health Effects Institute, pp. 1–35 (Research Report No. 49).

Le Lacheur RM, Sonnenburg LB, Singer PC, Christman RF, Charles MJ (1993) Identification of carbonyl compounds in environmental samples. *Environmental Science and Technology*, 27:2745–2753 [cited in IARC, 1995].

Leonardos G, Kendall D, Barnard N (1969) Odour threshold determinations of 53 odourant chemicals. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 19:91–95.

Lijinsky W, Andrews A (1980) Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 1:259–267.

Lijinsky W, Reuber M (1987) Chronic carcinogenesis studies of acrolein and related compounds. *Toxicology and Industrial Health*, 3:337–345.

Lindstrom AB, Proffitt D, Fortune CR (1995) Effects of modified residential construction on indoor air quality. *Indoor Air*, 5:258–269.

Linnainmaa M, Eskelinen T, Louhelainen K, Piirainen J (1990) [*Occupational hygiene survey in bakeries. Final report.*] Kuopio, Kuopio Regional Institute of Occupational Health (in Finnish) [cited in IARC, 1995].

Lipari F, Dasch JM, Scruggs WF (1984) Aldehyde emission from wood-burning fireplaces. *Environmental Science and Technology*, 18:326–330.

Löfroth G, Burton RM, Forehand L, Hammond SK, Seila RL, Zweindinger RB, Lewtas J (1989) Characterization of environmental tobacco smoke. *Environmental Science and Technology*, 23:610–614.

Lutz D, Eder E, Neudecker T, Henschler D (1982) Structure–mutagenicity relationship in unsaturated carbonylic compounds and their corresponding allylic alcohols. *Mutation Research*, 93:305–315.

Lyon JP, Jenkins LJ, Jones RA, Coon RA, Siegel J (1970) Repeated and continuous exposure of laboratory animals to acrolein. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 17:726–732.

Macek KJ, Lindenberg MA, Sauter S, Buxton GV, Costa PA (1976) *Toxicity of four pesticides to water fleas and fathead minnows.* Duluth, MN, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Environmental Research Laboratory (EPA-600/3-76-099).

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.

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

Magin DF (1980) Gas chromatography of simple monocarbonyls in cigarette whole smoke as the benzyloxime derivatives. *Journal of Chromatography*, 202:255–261.

Mahut B, Delacourt C, deBlic J, Mani T, Scheinmann P (1996) Bronchiectasis in a child after acrolein intoxication. *Chest*, 104:1286–1287.

Maldotti A, Chiorboli C, Bignozzi CA, Bartocci C, Carassiti V (1980) Photooxidation of 1,3-butadiene containing systems: rate constant determination for the reaction of acrolein with hydroxyl radicals. *International Journal of Chemical Kinetics*, 12:905–913.

Manning DL, Maskarinec MP, Jenkins RA, Marshall AH (1983) High performance liquid chromatographic determination of selected gas phase carbonyls in tobacco smoke. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 66:8–12.

Marinello A, Bansal S, Paul B, Koser P, Love J, Struck R, Gurtoo H (1984) Metabolism and binding of cyclophosphamide and its metabolite acrolein in rat hepatic microsomal cytochrome P-450. *Cancer Research*, 44:4615–4621.

Marnett L, Hurd H, Hollstein M, Levin D, Esterbauer H, Ames B (1985) Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA104. *Mutation Research*, 148:25–34.

Mašek V (1982) Aldehydes in the air at workplaces in coal and pitch coking plants. *Staub-Reinhaltung der Luft*, 32:26–28 [cited in IARC, 1995].

Masaru N, Syozo F, Saburo K (1976) Effects of exposure to various injurious gases on germination of lily pollen. *Environmental Pollution*, 11:181–187.

Materna BL, Jones JR, Sutton PM, Rothman N, Harrison RJ (1992) Occupational exposures in California wildland fire fighting. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 53:69–76 [cited in IARC, 1995].

McNulty M, Heck H, Casanova-Schmitz M (1984) Depletion of glutathione in rat respiratory mucosa by inhaled acrolein. *Federation Proceedings*, 43:1695 (Abstract No. 1695).

Meek ME, Newhook R, Liteplo R, Armstrong V (1994) Approach to assessment of risk to human health for priority substances under the *Canadian Environmental Protection Act*. *Journal of Environmental Science and Health*, C12:105–134.

Mitchell DY, Petersen DR (1989) Metabolism of the glutathione–acrolein adduct, *S*-(2-aldehydo-ethyl)glutathione, by rat liver alcohol and aldehyde dehydrogenase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 251:193–198.

Morris J (1996) Uptake of acrolein in the upper respiratory tract of the F344 rat. *Inhalation Toxicology*, 8:387–403.

Murphy S, Klingshrin D, Ulrich C (1963) Respiratory response of guinea-pigs during acrolein inhalation and its modification by drugs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 141:79–83.

Nath R, Ocando J, Richie J, Chung F (1997) Effects of L-butathionine-[S,R]-sulfoximine on 1,N2-propanodeoxyguanosine adduct levels in tissue DNA of F344 rats. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Association on Cancer Research*, 38:A848.

Newell G (1958) *Acute and subacute toxicity studies of acrolein*. Menlo Park, CA, Stanford Research Institute (SRI Project No. S-868-2).

Nishikawa H, Hayakawa T, Sakai T (1987a) Determination of acrolein and crotonaldehyde in automobile exhaust by gas chromatography with electron-capture detection. *Analyst*, 112:859–862 [cited in IARC, 1995].

Nishikawa H, Hayakawa T, Sakai T (1987b) Gas chromatographic determination of acrolein in rain water using bromination of *O*-methoxylamine. *Analyst*, 112:45–48 [cited in IARC, 1995].

Nordone AJ, Matherly R, Bonnivier B, Doane R, Caravello H, Paakonen S, Parent RA (1996a) The mobility and degradation of acrolein in agricultural canals treated with Magnacide H Herbicide. *Chemosphere*, 32:807–814.

Nordone AJ, Dotson TA, Kovacs MF, Doane R, Biever RC (1996b) The metabolism of [^{14}C] acrolein (Magnacide H® Herbicide): nature and magnitude of residues in freshwater fish and shellfish. In: *Proceedings of the 17th Annual SETAC Meeting*, 16–21 November, Society of Environmental Toxicology and Chemistry, Washington, DC.

Nordone AJ, Dotson TA, Kovacs MF, Doane R, Biever RC (1998) The metabolism of [^{14}C] acrolein (Magnacide H® Herbicide): nature and magnitude of residues in freshwater fish and shellfish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17:276–281.

Novamann International (1997) *SWARU incinerator emission characterization for compliance with certificate of approval*. Prepared by Novamann (Ontario) Inc. for Regional Municipality of Hamilton-Wentworth and Laidlaw Technologies, Mississauga, Ontario.

NTP (National Toxicology Program) (1998) *13-week gavage toxicity studies of allyl acetate, allyl alcohol and acrolein in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice, October 1995*. Abstract of study and Pathology Working Group Review received from S. Soward. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Institute of Environmental Health Sciences.

OMEE (1993) *Twelve month data report: Organic chemical manufacturing sector (October 1, 1989, to September 30, 1990).* Toronto, Ontario, Ontario Ministry of Environment and Energy, Water Resources Branch, Municipal/Industrial Strategy for Abatement, 38 pp.

OMEE (1994) *Windsor Air Quality Study: ambient air monitoring activities*. Windsor, Ontario, Ontario Ministry of Environment and Energy, Windsor Air Quality Committee; Toronto, Ontario, Queen's Printer for Ontario (PIBS 3263E; ISBN 0-7778-3491-X).

Otson R (1987) Purgeable organics in Great Lakes raw and treated water. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 31:41–53.

Otson R, Fellin P, Tran Q, Stoyanoff R (1993) Examination of sampling methods for assessment of personal exposures to airborne aldehydes. *Analyst*, 118:1253–1259 [cited in IARC, 1995].

Ott MG, Teta J, Greenberg HL (1989) Lymphatic and hematopoietic tissue cancer in a chemical manufacturing environment. *American Journal of Industrial Medicine*, 16:631–643.

Parent R, Caravello H, Long J (1991) Oncogenicity study of acrolein in mice. *Journal of the American College of Toxicology*, 10:647–659.

Parent R, Caravello H, Long J (1992a) Two-year toxicity and carcinogenicity study of acrolein in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 12:131–139.

Parent R, Caravello H, Balmer M, Shellenberger T, Long J (1992b) One-year toxicity of orally administered acrolein to the beagle dog. *Journal of Applied Toxicology*, 12:311–316.

Parent R, Caravello H, Hoberman A (1992c) Reproductive study of acrolein on two generations of rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 19:228–237.

Parent R, Caravello H, Christian M, Hoberman A (1993) Developmental toxicity of acrolein in New Zealand white rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology*, 20:248–256.

Parent R, Caravello H, San R (1996) Mutagenic activity of acrolein in *S. typhimurium* and *E. coli. Journal of Applied Toxicology*, 16:103–108.

Pfäffli P (1982) III. Industrial hygiene measurements. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 8(Supplement 2):27–43 [cited in IARC, 1995].

Phillips G, Waller R (1991) Yields of tar and other smoke components from U.K. cigarettes. *Food and Chemical Toxicology*, 29:469–474.

Protsenko GA, Danilov VI, Timchenko AN, Nanartovich AV, Trubilko VI, Savchenkov VA (1973) Working conditions when metals to which primer has been applied are welded, evaluated from the health and hygienic aspect. *Avtomaticheskaya Svarka*, 2:65–68 [cited in IARC, 1995].

Ramu K, Perry C, Ahmed T, Pakenham G, Kehrer J (1996) Studies on the basis for the toxicity of acrolein mercapturates. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 140:487–498.

Rickert W, Robinson J, Young J (1980) Estimating the hazards of "less hazardous" cigarettes. I. Tar, nicotine, carbon monoxide, acrolein, hydrogen cyanide, and total aldehyde deliveries of Canadian cigarettes. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 6:351–365.

Rietz B (1985) Determination of three aldehydes in the air of working environments. *Analytical Letters*, 18:2369–2379 [cited in IARC, 1995].

Risner CH (1995) High-performance liquid chromatographic determination of major carbonyl compounds from various sources in ambient air. *Journal of Chromatographic Science*, 33:168–176.

Robles E (1968) *Thermal decomposition products of cellophane*. McClellan Air Force Base, CA, US Air Force Environmental Health Library (Report AD-752515).

Roemer E, Anton H, Kindt R (1993) Cell proliferation in the respiratory tract of the rat after acute inhalation of formaldehyde or acrolein. *Journal of Applied Toxicology*, 13:103–107.

Rorison D, McPherson S (1992) Acute toxic inhalations. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 10:409–435.

Sakata T, Smith R, Garland E, Cohen S (1989) Rat urinary bladder epithelial lesions induced by acrolein. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 9:159–170.

Schielke D (1987) [Gastrectomy following a rare caustic lesion.] *Chirurg*, 58:50–52 (in German) [cited in IPCS, 1992].

Sheldon L, Clayton A, Jones B, Keever J, Perritt R, Smith D, Whitaker D, Whitmore R (1992) *Indoor pollutant concentrations and exposures. Final report*. Prepared for Research Division, Air Resources Board, California Environmental Protection Agency, Sacramento, CA (Contract No. A833-156).

Sherwood R, Leach C, Hatoum N, Aranyi C (1986) Effects of acrolein on macrophage function in rats. *Toxicology Letters*, 32:41–49.

Shields PG, Xu GX, Blot WJ, Trivers GE, Weston A, Pellizzari ED, Qu YH, Harris CC (1993) Volatile emissions of wok cooking oil. *Proceedings of the American Association on Cancer Research*, 34:118 (Abstract 701) [cited in IARC, 1995].

Shields PG, Xu GX, Blot WJ, Trivers GE, Pellizzari ED, Qu YH, Gao YT, Harris CC (1995) Mutagens from heated Chinese and U.S. cooking oils. *Journal of the National Cancer Institute*, 87:836–841.

Sinkuvene D (1970) [Hygienic evaluation of acrolein as an air pollutant.] *Gigiena i Sanitariya*, 35:6–10 (in Russian) [cited in IPCS, 1992].

Slooff W, Bont PFH, Janus JA, Pronk MEJ, Ros JPM (1994) *Update of the exploratory report: acrolein*. Bilthoven, National Institute of Public Health and Environmental Protection (Report No. 601014001).

Smith AM, Mao J, Doane RA, Kovacs MF Jr (1995) Metabolic fate of (^{14}C) acrolein under aerobic and anaerobic aquatic conditions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43:2497–2503.

Smith R, Cohen S, Lawson T (1990) Short communication: Acrolein mutagenicity in the V79 assay. *Carcinogenesis*, 11:479–498.

Sprince H, Parker C, Smith G (1979) Comparison of protection by L-ascorbic acid, L-cysteine, and adrenergic-blocking agents against acetaldehyde, acrolein, and formaldehyde toxicity: implications in smoking. *Agents and Actions*, 9:407–414.

Springall D, Edginton J, Price P, Swanston J, Noel C, Bloom S, Polak J (1990) Acrolein depletes the neuropeptides CGRP and substance P in sensory nerves in rat respiratory tract. *Environmental Health Perspectives*, 85:51–157.

Springborn Laboratories (1993) *(^{14}C-Acrolein) — Determination of the aerobic aquatic metabolism.* Prepared for Baker Performance Chemicals Inc., Houston, TX, 125 pp. (SLI No. 91-3-3747).

Staples CA, Werner AF, Hoogheem TJ (1985) Assessment of priority pollutant concentrations in the United States using STORET database. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 4:131–142.

Subden RE, Krizus A, Akhtar M (1986) Mutagen content of Canadian apple eau-de-vie. *Canadian Institute of Food Science and Technology Journal*, 19:134–136.

Susten AS, Breitenstein MJ (1990) Failure of acrolein to produce sensitization in the guinea pig maximization test. *Contact Dermatitis*, 22:299–230.

Sverdrup GM, Riggs KB, Kelly TJ, Barrett RE, Peltier RG, Cooper JA (1994) Toxic emissions from a cyclone burner boiler with an ESP and with the SNOX demonstration and from a pulverized coal burner boiler with an ESP/wet flue gas desulfurization system. In: *87th Annual Meeting & Exhibition for the Air and Waste Management Association. Volume 3B.* Cincinnati, OH, Air and Waste Management Association, pp. 1–15.

Tabak HH, Quaves SA, Mashni CI, Barth EF (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 53:1503–1518.

US EPA (1978) *Acrolein: Ambient water quality criteria*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Water Planning and Standards, Criteria and Standards Division (PB-296788).

US EPA (1986) Method 8030: Acrolein, acrylonitrile, acetonitrile. In: *Test methods for evaluating solid waste — Physical/chemical methods*, 3rd ed. *Volume 1A*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste and Emergency Response, pp. 1–11 (EPA No. SW-846) [cited in IARC, 1995].

US EPA (1987) *Health effects assessment for acrolein*. Prepared by the Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, for the Office of Solid Waste and Emergency Response, US Environmental Protection Agency, Washington, DC (NTIS/PB87-139960).

US EPA (1988) Methods T05 and T011. In: *Compendium of methods for determination of toxic organic compounds in ambient air*. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (EPA Report No. EPA-600/4-89-017; NTIS PB90-116989) [cited in IARC, 1995].

US EPA (1996) *ASTER ecotoxicity profile*. Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development.

US OSHA (1989) OSHA Method 52 for acrolein and formaldehyde. In: *OSHA analytical methods*. Salt Lake City, UT, Occupational Safety and Health Administration.

Vainiotalo S, Matveinen K (1992) Determination of acrolein in air with 2,4-dinitrophenylhydrazine impregnated adsorbent tubes in the presence of water. In: Brown RH, Curtis M, Saunders KJ, Vandendriessche S, eds. *Clean air at work. New trends in assessment and measurement for the 1990s*. Luxembourg, European Commission, pp. 204–206 [cited in IARC, 1995].

Vainiotalo S, Matveinen K (1993) Cooking fumes as a hygienic problem in the food and catering industries. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 54:376–382.

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 PR, Hendricks AC, eds. *Aquatic toxicology*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 116–129 (ASTM STP 707).

Volkova ZA, Bagdinov ZM (1969) [Industrial hygiene problems in vulcanization processes of rubber production.] *Gigiena i Sanitariya*, 34:33–40 (in Russian) [*Chemical Abstracts*, 71-128354b] [cited in IARC, 1995].

Walk R, Haussmann H (1989) Biochemical responses of the rat nasal epithelia to inhaled and intraperitoneally administered acrolein. In: *Proceedings of the Organization for Applied Scientific Research (TNO)-CIVO/NYU Nose Symposium*, Veldoven, 24–28 October 1988, pp. 134–139.

Watanabe T, Aviado D (1974) Functional and biochemical effects on the lung following inhalation of cigarette smoke and constituents: skatole, acrolein, and acetaldehyde. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 30:201–209.

Weber A, Fischer T, Grandjean E (1979) Passive smoking in experimental and field conditions. *Environmental Research*, 20:205–216.

Weber-Tschopp A, Fischer T, Gierer R, Grandjean E (1977) Experimentalle Reizwirkungen von akrolein auf den menschen. [Experimental irritation by acrolein in humans.] *Zeitschrift für Arbeitswissenschaft*, 32:166–171 (in German) [cited in IPCS, 1992].

Williams ID, Revitt DM, Hamilton RS (1996) A comparison of carbonyl compound concentrations at urban roadside and indoor sites. *Science of the Total Environment*, 189/190:475–483.

Wilmer J, Erexson G, Klingerman A (1986) Attenuation of cytogenetic damage by 2-mercaptoethanesulfonate in cultured human lymphocytes exposed to cyclophosphamide and its reactive metabolites. *Cancer Research*, 46:203–210.

WSSA (1983) Acrolein. In: Beste EC, ed. *Herbicide handbook of the Weed Science Society of America*, 5th ed. Champaign, IL, Weed Science Society of America, pp. 8–11.

Zitting A, Heinonen T (1980) Decrease of reduced glutathione in isolated rat hepatocytes caused by acrolein, acrylonitrile and the thermal degradation products of styrene copolymers. *Toxicology*, 17:333–341.

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 acrolein 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 acrolein were prepared by staff of Health Canada and Environment Canada. H. Hirtle, Health Canada, assisted in the preparation of the draft CICAD through inclusion of additional relevant information.

Environmental sections of the assessment report and the supporting documentation (Environment Canada, 1998) were reviewed externally by C. Jacobs (Degussa AG, Germany), R. Parent (Consultox Ltd.), G. Rawn (Fisheries and Oceans Canada), S. Semeniuk (E.B. Eddy Forest Products Ltd.), N. Tolson (Pest Management Regulatory Agency), and J. van Koten (The Netherlands' National Institute of Public Health and the Environment).

Sections of the assessment report and supporting documentation on genotoxicity were reviewed by D. Blakey of the Environmental and Occupational Toxicology Division of Health Canada. Sections of the supporting documentation pertaining to human health were reviewed externally by R. Parent (Consultox Ltd.) and W.F. Mayr and S. Jacobi (both from Degussa AG), primarily to address adequacy of coverage. 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 16 November 1998 in Cincinnati, Ohio:

M. Aardema, Procter & Gamble

J. Christopher, California Environmental Protection Agency

M. Dourson, TERA

M. Friedman, private consultant

M. Gargas, ChemRisk Division of McLaren/Hart

H. Heck, The Chemical Industry Institute of Toxicology (written comments)

G. Leikauf, University of Cincinnati

M. Moore, US Environmental Protection Agency

R. Tardiff, The Sapphire Group, Inc.

V. Vu, US Environmental Protection Agency

V. Walker, New York State Department of Health

APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on acrolein 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:

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

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

R. Cary, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

J. Curless, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

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

M. Greenberg, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

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

C. Hiremath, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

H. Nagy, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Ottawa, Canada,

29 October – 1 November 2001

Members

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr T. Chakrabarti, National Environmental Engineering Research Institute, Nehru Marg, India

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA (*teleconference participant*)

Dr B.-H. Chen, School of Public Health, Fudan University (formerly Shanghai Medical University), Shanghai, China

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA (*Chairman*)

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom (*Vice-Chairman*)

Dr O. Faroon, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA

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

Ms R. Gomes, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr M. Gulumian, National Centre for Occupational Health, Johannesburg, South Africa

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

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

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom (*Co-Rapporteur*)

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany (*Co-Rapporteur*)

Dr S.-H. Lee, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Ms B. Meek, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr J.A. Menezes Filho, Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

Dr R. Rolecki, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

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

Dr S.A. Soliman, Faculty of Agriculture, Alexandria University, Alexandria, Egypt

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

Dr J. Temmink, Department of Agrotechnology & Food Sciences, Wageningen University, Wageningen, The Netherlands

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Sydney, Australia

Representative of the European Union

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, DG Employment and Social Affairs, Luxembourg

Observers

Dr R.M. David, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA

Dr R.J. Golden, ToxLogic LC, Potomac, MD, USA

Mr J.W. Gorsuch, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA

Mr W. Gulledge, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Mr S.B. Hamilton, General Electric Company, Fairfield, CN, USA

Dr J.B. Silkworth, GE Corporate Research and Development, Schenectady, NY, USA

Dr W.M. Snellings, Union Carbide Corporation, Danbury, CN, USA

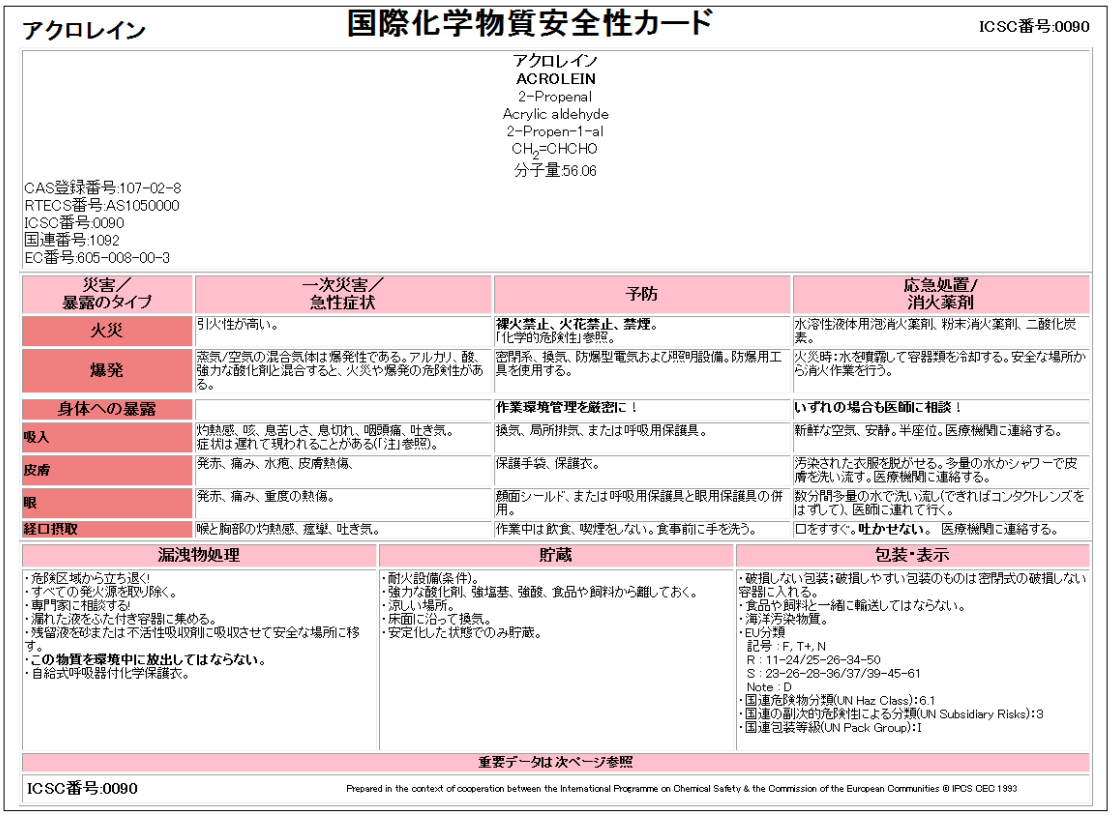
Dr E. Watson, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Secretariat

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

Mr T. Ehara, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

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



アクロレイン

国際化学物質安全性カード

ICSC番号:0090

アクロレイン
ACROLEIN
2-Propenal
Acrylic aldehyde
2-Propen-1-al
CH_2=CHCHO
分子量:56.06

CAS登録番号:107-02-8
RTECS番号:AS1050000
ICSC番号:0090
国連番号:1092
EC番号:605-008-00-3

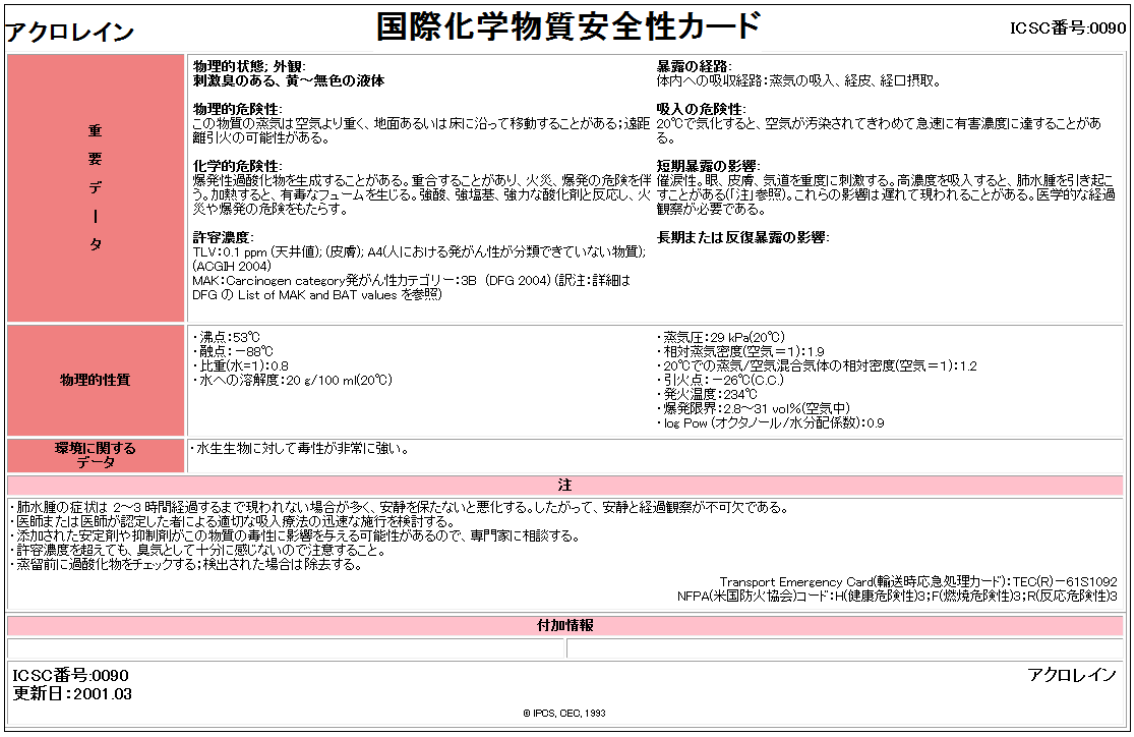
災害/暴露のタイプ	一次災害/急性症状	予防	応急処置/消火薬剤
火災	引火性が高い。	**裸火禁止、火花禁止、禁煙。**「化学的危険性」参照。	水溶性液体用泡消火薬剤、粉末消火薬剤、二酸化炭素。
爆発	蒸気/空気の混合気体は爆発性である。アルカリ、酸、強力な酸化剤と混合すると、火災や爆発の危険性がある。	密閉系、換気、防爆型電気および照明設備。防爆用工具を使用する。	火災時:水を噴霧して容器類を冷却する。安全な場所から消火作業を行う。
身体への暴露		**作業環境管理を厳密に！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	灼熱感、咳、息苦しさ、息切れ、咽頭痛、吐き気。症状は遅れて現われることがある(「注」参照)。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。半座位。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤、痛み、水疱、皮膚熱傷。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み、重度の熱傷。	顔面シールド、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す(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	喉と胸部の灼熱感、痙攣、吐き気。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。**吐かせない。** 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! ・すべての発火源を取り除く。 ・専門家に相談する! ・漏れた液を込めた付き容器に集める。 ・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。 ・**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、強酸、食品や飼料から離しておく。 ・涼しい場所。 ・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。 ・海洋汚染物質。 ・EU分類 記号:F, T+, N R:11-24/25-26-34-50 S:23-26-28-36/37/39-45-61 Note:D ・国連危険物分類(UN Haz Class):6.1 ・国連の副次的危険性による分類(UN Subsidiary Risks):3 ・国連包装等級(UN Pack Group):I

重要データは次ページ参照

ICSC番号:0090

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



アクロレイン

国際化学物質安全性カード

ICSC番号:0090

重要データ

物理的状態; 外観:
刺激臭のある、黄～無色の液体

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:
爆発性過酸化物を生成することがある。重合することがあり、火災、爆発の危険を伴う。加熱すると、有毒なフュームを生じる。強酸、強塩基、強力な酸化剤と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

許容濃度:
TLV:0.1 ppm (天井値); (皮膚); A4(人における発がん性が分類できていない物質); (ACGIH 2004)
MAK:Carcinogen category発がん性カテゴリー:3B (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:
催涙性。眼、皮膚、気道を重度に刺激する。高濃度を吸入すると、肺水腫を引き起こすことがある(「注」参照)。これらの影響は遅れて現われることがある。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:

物理的性質

・沸点:53℃
・融点:−88℃
・比重(水=1):0.8
・水への溶解度:20 g/100 ml(20℃)
・蒸気圧:29 kPa(20℃)
・相対蒸気密度(空気=1):1.9
・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1):1.2
・引火点:−26℃(C.C.)
・発火温度:234℃
・爆発限界:2.8～31 vol%(空気中)
・log Pow (オクタノール/水分配係数):0.9

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が非常に強い。

注

・肺水腫の症状は 2～3 時間経過するまで現われない場合が多く、安静を保たないと悪化する。したがって、安静と経過観察が不可欠である。
・医師または医師が認定した者による適切な吸入療法の迅速な施行を検討する。
・添加された安定剤や抑制剤がこの物質の毒性に影響を与える可能性があるので、専門家に相談する。
・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。
・蒸留前に過酸化物をチェックする;検出された場合は除去する。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−61S1092
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)3;F(燃焼危険性)3;R(反応危険性)3

付加情報

ICSC番号:0090
更新日:2001.03

アクロレイン

© IPCS, CEC, 1993

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。