

# 有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.0**

**No.144**

グルタルアルデヒド

**Glutaraldehyde**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-66

**CAS 登録番号：111-30-8**

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

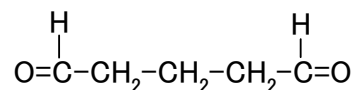
## 目 次

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 1. 化学物質の同定情報.....               | 1 |
| 1.1 物質名 .....                   | 1 |
| 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....      | 1 |
| 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....     | 1 |
| 1.4 CAS 登録番号 .....              | 1 |
| 1.5 構造式 .....                   | 1 |
| 1.6 分子式 .....                   | 1 |
| 1.7 分子量 .....                   | 1 |
| 2. 一般情報 .....                   | 1 |
| 2.1 別 名 .....                   | 1 |
| 2.2 純 度 .....                   | 1 |
| 2.3 不純物 .....                   | 1 |
| 2.4 添加剤または安定剤 .....             | 1 |
| 2.5 現在の我が国における法規制 .....         | 1 |
| 3. 物理化学的性状.....                 | 2 |
| 4. 発生源情報 .....                  | 2 |
| 4.1 製造・輸入量等.....                | 2 |
| 4.2 用途情報 .....                  | 2 |
| 4.3 排出源情報 .....                 | 3 |
| 4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源..... | 3 |
| 4.3.2 その他の排出源.....              | 4 |
| 4.4 環境媒体別排出量の推定 .....           | 4 |
| 4.5 排出シナリオ.....                 | 5 |
| 5. 環境中運命 .....                  | 5 |
| 5.1 大気中での安定性.....               | 5 |
| 5.2 水中での安定性.....                | 5 |
| 5.2.1 非生物的分解性.....              | 5 |
| 5.2.2 生分解性.....                 | 5 |
| 5.2.3 下水処理による除去.....            | 6 |
| 5.3 環境水中での動態.....               | 6 |
| 5.4 生物濃縮性 .....                 | 7 |

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 6. 環境中の生物への影響 .....               | 7  |
| 6.1 水生生物に対する影響 .....              | 7  |
| 6.1.1 微生物に対する毒性 .....             | 7  |
| 6.1.2 藻類に対する毒性 .....              | 8  |
| 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 .....           | 8  |
| 6.1.4 魚類に対する毒性 .....              | 9  |
| 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 .....        | 10 |
| 6.2 陸生生物に対する影響 .....              | 10 |
| 6.2.1 微生物に対する毒性 .....             | 10 |
| 6.2.2 植物に対する毒性 .....              | 10 |
| 6.2.3 動物に対する毒性 .....              | 10 |
| 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....         | 10 |
| 7. ヒト健康への影響 .....                 | 11 |
| 7.1 生体内運命 .....                   | 11 |
| 7.2 疫学調査及び事例 .....                | 13 |
| 7.3 実験動物に対する毒性 .....              | 18 |
| 7.3.1 急性毒性 .....                  | 18 |
| 7.3.2 刺激性及び腐食性 .....              | 19 |
| 7.3.3 感作性 .....                   | 20 |
| 7.3.4 反復投与毒性 .....                | 21 |
| 7.3.5 生殖・発生毒性 .....               | 27 |
| 7.3.6 遺伝毒性 .....                  | 29 |
| 7.3.7 発がん性 .....                  | 33 |
| 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ) .....          | 35 |
| 文 献 .....                         | 37 |
| 有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧 ..... | 45 |
| 有害性評価書外部レビュー一覧 .....              | 45 |

## 1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : グルタルアルデヒド  
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-509  
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-66  
1.4 CAS登録番号 : 111-30-8  
1.5 構造式



- 1.6 分子式 :  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$   
1.7 分子量 : 100.12

## 2. 一般情報

### 2.1 別 名

グルタルジアルデヒド、1, 5-ペンタンジアル

### 2.2 純 度

99%以上<sup>注)</sup>

(化学物質評価研究機構, 2006)

注：一般的に、製品は、濃度が10%、20%、25%、70%等の水溶液として販売されている。

(化学物質評価研究機構, 2006)

### 2.3 不純物

グルタル酸 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2006)

### 2.4 添加剤または安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法: 第一種指定化学物質

消防法: 危険物第四類第二石油類

労働安全衛生法: 名称等を通知すべき危険物及び有害物

変異原性が認められた既存化学物質

海洋汚染防止法: 有害液体物質 Y 類 (溶液、濃度が 50 重量%以下のものに限る)

### 3. 物理化学的性状

|         |                                                                                                         |                           |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 外 観     | ：無色液体                                                                                                   | (IPCS, 2004)              |
| 融 点     | ：-14℃                                                                                                   | (IPCS, 2004; Merck, 2001) |
| 沸 点     | ：187～189℃                                                                                               | (IPCS, 2004; Merck, 2001) |
| 引 火 点   | ：データなし (不燃性)                                                                                            | (IPCS, 2004)              |
| 発 火 点   | ：データなし                                                                                                  |                           |
| 爆 発 限 界 | ：データなし                                                                                                  |                           |
| 比 重     | ：0.72 (20℃/4℃)                                                                                          | (Gangolli, 1999)          |
| 蒸 気 密 度 | ：3.45 (空気 = 1、計算値)                                                                                      |                           |
| 蒸 気 圧   | ：2.2 kPa (20℃)                                                                                          | (Verschuieren, 2001)      |
| 分 配 係 数 | ：オクタノール/水分配係数 log Kow = -0.33 (測定値)                                                                     | (PTRL, 1994c)             |
|         | -0.18 (推定値)                                                                                             | (SRC:KowWin, 2006)        |
| 解 離 定 数 | ：解離基なし                                                                                                  |                           |
| スペクトル   | ：主要マスマススペクトルフラグメント                                                                                      |                           |
|         | m/z 44 (基準ピーク = 1.0)、27 (0.39)、82 (0.36)                                                                | (NIST, 1998)              |
| 吸 脱 着 性 | ：土壌吸着係数 Koc = 380 (測定値)                                                                                 | (PTRL, 1994a)             |
|         | 1 (推定値)                                                                                                 | (SRC:PcKocWin, 2006)      |
| 溶 解 性   | ：水：混和                                                                                                   | (IPCS, 2004)              |
|         | エタノール、ベンゼン、エーテル：可溶                                                                                      | (Merck, 2001)             |
| ヘンリー定数  | ：1.11×10 <sup>-2</sup> Pa・m <sup>3</sup> /mol (1.10×10 <sup>-7</sup> atm・m <sup>3</sup> /mol) (25℃、推定値) | (SRC:HenryWin, 2006)      |
| 換 算 係 数 | ：(気相、20℃) 1 ppm = 4.16 mg/m <sup>3</sup> 、1 mg/m <sup>3</sup> = 0.240 ppm (計算値)                         |                           |
| そ の 他   | ：加熱により重合することがある。                                                                                        | (化学物質評価研究機構, 2006)        |

### 4. 発生源情報

#### 4.1 製造・輸入量等

グルタルアルデヒドの2000年から2002年までの3年間の国内供給量を表4-1に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-1 グルタルアルデヒドの国内供給量 (トン)

| 年     | 2000    | 2001    | 2002    |
|-------|---------|---------|---------|
| 国内供給量 | 300-400 | 300-400 | 300-400 |

(製品評価技術基盤機構, 2004)

#### 4.2 用途情報

グルタルアルデヒドの用途及びその使用割合を表 4-2 に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。  
グルタルアルデヒドには殺菌剤 (病院などで使用される内視鏡機器、手術・歯科医療機器の

消毒剤)、クーリングタワー等の殺藻剤、レントゲン写真の現像液としての用途がある。

表 4-2 グルタルアルデヒドの用途別使用量の割合

| 用途            | 割合 (%) |
|---------------|--------|
| 殺菌剤 (消毒剤)、殺藻剤 | 60     |
| レントゲン写真の現像液   | 40     |
| 合計            | 100    |

(製品評価技術基盤機構, 2004)

また、試薬、架橋剤 (化学工業日報社, 2001)、電子顕微鏡観察用試料固定剤 (厚生労働省, 2005)、なめし剤 (労務安全情報センター, 2006) としても使用されている。

### 4.3 排出源情報

#### 4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 16 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2006a) (以下、「2004 年度 PRTR データ」と言う。)によると、グルタルアルデヒドは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 140 kg、公共用水域へ 240 kg 排出され、廃棄物として 2.6 トン、下水道に 4.6 トン移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 1.4 トン排出され、非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

#### a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2004 年度 PRTR データに基づき、グルタルアルデヒドの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-3 に示す (経済産業省, 環境省, 2006a,b)。

届出対象業種からのグルタルアルデヒドの排出量は、主になめし革・同製品・毛皮製造業からの大気への排出及びパルプ・紙・紙加工品製造業からの公共用水域への排出である。対象業種の届出外 (高等教育機関) から 1.4 トンの排出が推定されている。また、全体的に環境への排出量より、むしろ移動量のほうが多い。

表 4-3 グルタルアルデヒドの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2004 年度実績) (トン/年)

| 業種名            | 届出    |       |    |       |       | 届出外         | 届出と届出外の排出量合計      |           |
|----------------|-------|-------|----|-------|-------|-------------|-------------------|-----------|
|                | 排出量   |       |    | 移動量   |       | 排出量<br>(推計) | 排出計 <sup>1)</sup> | 割合<br>(%) |
|                | 大気    | 公共用水域 | 土壌 | 廃棄物   | 下水道   |             |                   |           |
| 高等教育機関         | 0     | 0     | 0  | 0     | 2.3   | 1.4         | 1.4               | 77        |
| なめし革・同製品・毛皮製造業 | 0.12  | 0.095 | 0  | 2.0   | 0.076 | —           | 0.22              | 12        |
| パルプ・紙・紙加工品製造業  | 0.007 | 0.14  | 0  | 0.059 | 1.3   | —           | 0.15              | 8         |

| 業種名              | 届出    |           |    |      |      | 届出外         | 届出と届出外の<br>排出量合計  |           |
|------------------|-------|-----------|----|------|------|-------------|-------------------|-----------|
|                  | 排出量   |           |    | 移動量  |      | 排出量<br>(推計) | 排出計 <sup>1)</sup> | 割合<br>(%) |
|                  | 大気    | 公共用<br>水域 | 土壌 | 廃棄物  | 下水道  |             |                   |           |
| 自然科学研究所          | —     | —         | —  | —    | —    | 0.045       | 0.045             | 2         |
| 化学工業             | 0.012 | 0.005     | 0  | 0.55 | 0.96 | —           | 0.017             | 1         |
| 石油製品・石炭<br>製品製造業 | 0.004 | 0         | 0  | 0    | 0    | —           | 0.004             | 0         |
| 合計 <sup>1)</sup> | 0.14  | 0.24      | 0  | 2.6  | 4.6  | 1.4         | 1.8               | 100       |

(経済産業省, 環境省, 2006a,b)

1) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

—: 届出なしまたは推計されていない。

#### 4.3.2 その他の排出源

2004 年度 PRTR データで推計対象としている以外のグルタルアルデヒドの排出源に関する情報については、調査した範囲では得られていない。

#### 4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるグルタルアルデヒドの環境媒体別排出量を表 4-4 に示す (製品評価技術基盤機構, 2007)。

その際、届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、排出先媒体別に集計されていないため、業種ごとの届出データにおける大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、環境媒体別の排出量をそれぞれ推定した。

以上のことから、グルタルアルデヒドは、1 年間に全国で、大気へ 680 kg、公共用水域へ 1.1 トン排出され、土壌への排出はないと推定した。

ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-4 グルタルアルデヒドの環境媒体別排出量 (2004 年度実績) (トン/年)

| 排出区分                  | 大気   | 公共用水域 | 土壌 |
|-----------------------|------|-------|----|
| 対象業種届出                | 0.14 | 0.24  | 0  |
| 対象業種届出外 <sup>1)</sup> | 0.54 | 0.90  | 0  |
| 合計                    | 0.68 | 1.1   | 0  |

(製品評価技術基盤機構, 2007)

1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

また、公共用水域へ排出される届出排出量 240 kg のうち、排水の放流先が河川と届け出られている排出は 98 kg であった (経済産業省, 2006)。届出以外の公共用水域への排出についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は 1.0 トンとなる。

## 4.5 排出シナリオ

2002 年のグルタルアルデヒドの製造量及び 2003 年度の製造段階における排出量原単位 (日本化学工業協会, 2005) からグルタルアルデヒドの製造段階での排出量は 68 kg と推定される。なお、グルタルアルデヒドの製造量が得られなかったため、ここでは、国内供給量を使用した (製品評価技術基盤機構, 2007)。

また、グルタルアルデヒドについては、用途情報及び 2004 年度 PRTR データから判断して、試薬や殺菌剤の使用に伴う高等教育機関からの公共用水域への排出が環境中へ主たる排出経路と推定される。

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性

#### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、グルタルアルデヒドと OH ラジカルとの反応速度定数は  $8.40 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$  (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2006)。OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$  とした時の半減期は 8~20 時間と計算される。

#### b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、グルタルアルデヒドとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

#### c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、グルタルアルデヒドと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

### 5.2 水中での安定性

#### 5.2.1 非生物的分解性

グルタルアルデヒドの 25°C における加水分解半減期は、pH 5 では 508 日、pH 7 では 102 日、pH 9 では 46 日との報告があり、分解生成物としては、環状の二量体である 3-ホルミル-6-ヒドロキシ-2-シクロヘキセン-1-プロパナール (CAS 登録番号: 130434-30-9) が検出されている (PTRL, 1992)。したがって、塩基性の環境水中では比較的容易に分解されると推定される。また、溶存酸素により酸化されてグルタル酸になる可能性もある。

#### 5.2.2 生分解性

グルタルアルデヒドは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 59% であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 86%、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 100% であった (通商産業省,



1995)。

下水処理場由来の活性汚泥を用いた好氣的な生分解性試験があり、修正 AFNOR 試験 (OECD テストガイドライン 301A) では、被験物質濃度 25 mg/L、微生物数  $2.2 \times 10^8$  コロニー形成単位 (CFU)/L、試験期間 5 日間における溶存有機炭素量 (DOC) 測定での分解率は 83%であったとの報告 (WIL, 2000) や、修正 Strum 試験 (OECD テストガイドライン 301B) では、被験物質濃度 8.3 mg/L、微生物数  $1.0 \times 10^7$  CFU/L、試験期間 5 日間、14 日間、28 日間における発生する二酸化炭素測定での分解率は 0%、37%、60%であったとの報告がある (WIL, 1996)。

河川水と底質を用いたグルタルアルデヒドの好氣的な生分解性試験では、被験物質濃度 9.45 mg/L、微生物数  $1.0 \times 10^8$  CFU/L、試験期間 7 日間で、グルタルアルデヒドは完全に消失し、二酸化炭素となることが確認された。試験開始 4 時間～1 日間においてグルタル酸が分解中間体として確認され、その後消失したことから、グルタル酸を経て二酸化炭素に到る生分解経路が推定されている (PTRL, 1993)。

一方、河川水と底質を用いた嫌氣的な生分解性試験では、被験物質濃度 9.45 mg/L、微生物数  $1.9 \times 10^7$  CFU/L、試験期間 7 日間で、グルタルアルデヒドは完全に消失し、一次分解生成物としての 1,5-ペンタンジオール、3-ホルミル-6-ヒドロキシ-2-シクロヘキセン-1-プロパナール (5.2.1 参照)、5-ヒドロキシペンタナールが確認された。5-ヒドロキシペンタナールは、試験開始 60 日までは消失したことから、グルタルアルデヒドの分解中間体と推定されている (PTRL, 1994b)。なお、1,5-ペンタンジオールと 3-ホルミル-6-ヒドロキシ-2-シクロヘキセン-1-プロパナールについては、存在割合が試験開始 123 日目と試験開始 7 日目とはほとんど変化しておらず (PTRL, 1994b)、これ以上、生分解され難いことが示唆される。

この他、グルタルアルデヒドは、殺菌剤や殺藻剤としての用途があり (4.2 参照)、低濃度でも微生物に対して毒性を有しており (6.1.1 参照)、高濃度の被験物質濃度の場合、微生物の代謝や増殖を阻害するとの指摘もある (Leung, 2001)。

以上のことから、グルタルアルデヒドは好氣的条件下及び嫌氣的条件下で生分解されやすいと推定される。ただし、好氣的条件下では二酸化炭素までの完全な分解に対し、嫌氣的条件下では一次分解生成物までの分解に留まると推定される。

### 5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、グルタルアルデヒドの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

## 5.3 環境水中での動態

グルタルアルデヒドは、蒸気圧が 2.2 kPa (20℃)、水には混和し、ヘンリー定数が  $1.11 \times 10^{-2}$  Pa·m<sup>3</sup>/mol (25℃) (3 章参照) であるので、水中から大気中への揮散性は低いと推定される。グルタルアルデヒドの土壌吸着係数 (Koc) の値は 380 (3 章参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質には吸着されると推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にグルタルアルデヒドが排出された場合は、懸濁物質に吸着したものは底質に移行し、好氣的な条件下では主に生分解により水中から除去され、嫌氣的な条件下では親化合物としては除去されるが、一次分解生成物として水中に留まると推

定される。

## 5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、グルタルアルデヒドの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、グルタルアルデヒドの BCF はオクタノール/水分配係数 (log Kow) の値 -0.33 (3 章参照) から 3.2 と計算されており (SRC:BcfWin, 2006)、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

## 6. 環境中の生物への影響

得られたデータはほとんどが未公開の企業データであるため、原著が入手不可能であるが、OECD では信頼性のあるデータとして評価していることから (OECD/UNEP, 1998)、本評価書では信頼性の確認されたデータとして判断した。

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

グルタルアルデヒドの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌での毒性影響については殺菌剤という用途から、数多く報告されている。活性汚泥の呼吸阻害を指標とする EC<sub>50</sub> は 25.34 mg/L (Alsop et al., 1980)、シュードモナス (*Pseudomonas putida*) の増殖阻害を指標とする 17 時間 EC<sub>50</sub> は 13.3 mg/L (BASF, 1988) であった。また、シュードモナス (*P. fluorescens*) の 48 時間最小阻止濃度 (MIC) は 0.3 mg/L であった (Vera-Cosrtes et al., 1987)。

表 6-1 グルタルアルデヒドの微生物に対する毒性試験結果

| 生物種                                         | 温度 (°C) | エンドポイント                 |      | 濃度 (mg/L) | 文献                        |
|---------------------------------------------|---------|-------------------------|------|-----------|---------------------------|
| 細菌<br>活性汚泥                                  | ND      | EC <sub>50</sub>        | 呼吸阻害 | 25.34 (n) | Alsop et al., 1980        |
| <i>Pseudomonas putida</i><br>(シュードモナス)      | ND      | 17 時間 EC <sub>50</sub>  | 増殖阻害 | 13.3 (n)  | BASF, 1988                |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br>(シュードモナス)  | 37      | 48 時間 MIC <sup>1)</sup> | 増殖阻害 | 0.62      | Vera-Cosrtes et al., 1987 |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i><br>(シュードモナス) | 37      | 48 時間 MIC <sup>1)</sup> | 増殖阻害 | 0.3       |                           |
| <i>Bacillus subtilis</i><br>(バチルス)          | 20      | 1 時間 LC <sub>100</sub>  | 増殖阻害 | 20        | Miner et al., 1977        |
| <i>Escherichia coli</i><br>(大腸菌)            | 20      | 30 分間 MIC <sup>1)</sup> | 増殖阻害 | 10        | Rubbo et al., 1967        |
| <i>Proteus vulgaris</i><br>(プロテウス)          | 20      | 30 分間 MIC <sup>1)</sup> | 増殖阻害 | 5         |                           |
| <i>Staphylococcus aureus</i><br>(黄色ブドウ球菌)   | 20      | 10 分間 LC <sub>100</sub> | 増殖阻害 | 20        | Miner et al., 1977        |

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) MIC 最小阻止濃度

### 6.1.2 藻類に対する毒性

グルタルアルデヒドの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセテナストラム及びセネデスムスを用いた生長阻害試験について報告されている。セテナストラムでは、バイオマスによって算出した 96 時間 EC<sub>50</sub> は 3.9 mg/L であった (Union Carbide, 1974)。また、セネデスムスでは、バイオマスによって算出した 96 時間 EC<sub>50</sub> は 0.9 mg/L、NOEC は 0.625 mg/L であった。この試験では、測定した試験液中の被験物質濃度が開始時では設定濃度の 20%程度に、96 時間後には 5%あるいはそれ以下に低下したため、設定濃度により結果を評価している (RCC, 1990)。従って、本評価書では本データを信頼性のあるデータと評価しない。なお、生長速度を指標としたデータは得られていない。

海産種についての試験報告は得られていない。

表 6-2 グルタルアルデヒドの藻類に対する毒性試験結果

| 生物種                                                                | 試験法/<br>方式     | 温度<br>(℃) | エンドポイント                |               | 濃度<br>(mg/L)    | 文献                  |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------------|---------------|-----------------|---------------------|
| 淡水                                                                 |                |           |                        |               |                 |                     |
| <i>Selenastrum<br/>Capricornutum</i> <sup>1)</sup><br>(緑藻、セテナストラム) | U.S. EPA<br>止水 | ND        | 96 時間 EC <sub>50</sub> | 生長阻害<br>バイオマス | 3.9<br>(n)      | Union Carbide, 1974 |
| <i>Scenedesmus<br/>subspicatus</i> <sup>2)</sup><br>(緑藻、セネデスス)     | OECD<br>201    | 24        | 96 時間 EC <sub>50</sub> | 生長阻害<br>バイオマス | 0.9             | RCC, 1990           |
|                                                                    | GLP<br>止水      |           | 96 時間 NOEC             | バイオマス         | 0.625<br>(a, n) |                     |

ND: データなし、(a, n): 暴露開始時の被験物質測定濃度が設定値の 20%程度であったため設定濃度により表示、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 現学名: *Desmodesmus subspicatus*

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

グルタルアルデヒドの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

淡水種としてオオミジンコ及びテナガエビ科の一種 (*Palaemonetes vulgaris*) を用いた報告がある。このうちオオミジンコの試験報告では、48 時間 LC<sub>50</sub> が 0.35 mg/L 及び 16.3 mg/L であったが (Union Carbide, 1977,1978a)、前者では用量反応に逆転がみられ、信頼性に欠けるとしている (OECD/UNEP, 1998)。また、テナガエビ科の一種 (*P. vulgaris*) に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 41 mg/L であった (Union Carbide, 1975)。海産種として、アメリカガキに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> が 2.1 mg/L であった (Union Carbide, 1975)。

長期毒性としては、オオミジンコを用いた繁殖試験の報告があり、繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 2.1 mg/L であった。この試験では、暴露期間中に測定した試験液中の被験物質濃度は設定濃度の 90%以上維持した濃度区がある一方、検出限界値以下に低下した濃度区もあったため、設定濃度により結果を評価している (Cytotest Cell Research, 1990)。従って、本評価書では本データを信頼性のあるデータと評価しない。

表 6-3 グルタルアルデヒドの無脊椎動物に対する毒性試験結果

| 生物種                                                     | 大きさ/<br>成長段階      | 試験法/<br>方式                       | 温度<br>(°C) | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH | エンドポイント                                    | 濃度<br>(mg/L)          | 文献                                    |
|---------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------|------------|---------------------------------|----|--------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| <b>淡水</b>                                               |                   |                                  |            |                                 |    |                                            |                       |                                       |
| <i>Daphnia magna</i><br>(甲殻類、<br>オシロイソウ)                | 生後<br>24 時間<br>以内 | U.S.<br>EPA<br>止水<br>閉鎖系         | ND         | ND                              | ND | 48 時間 LC <sub>50</sub>                     | 0.35<br>(n)           | Union<br>Carbide,<br>1978a            |
|                                                         |                   | U.S.<br>EPA<br>止水<br>閉鎖系         | ND         | ND                              | ND | 48 時間 LC <sub>50</sub>                     | 16.3<br>(n)           | Union<br>Carbide,<br>1977             |
|                                                         |                   | OECD<br>202<br>GLP<br>半止水<br>閉鎖系 | ND         | ND                              | ND | 21 日間 LC <sub>50</sub><br>21 日間 NOEC<br>繁殖 | >4.3<br>2.1<br>(a, n) | Cytotest<br>Cell<br>Research,<br>1990 |
| <i>Palaemonetes<br/>vulgaris</i><br>(甲殻類、テナガ<br>エビ科の一種) | ND                | U.S.<br>EPA<br>止水<br>閉鎖系         | ND         | ND                              | ND | 96 時間 LC <sub>50</sub>                     | 41<br>(m)             | Union<br>Carbide,<br>1975             |
| <b>海水</b>                                               |                   |                                  |            |                                 |    |                                            |                       |                                       |
| <i>Carcinus<br/>maenas</i><br>(甲殻類、ヨーロッパ<br>ミナミカニ)      | ND                | 止水<br>閉鎖系                        | ND         | ND                              | ND | 96 時間 LC <sub>50</sub>                     | 465<br>(m)            | Union<br>Carbide,<br>1975             |
| <i>Crassostrea<br/>virginica</i><br>(貝類、アメリカ<br>カキ)     | 幼生                | 止水<br>閉鎖系                        | ND         | ND                              | ND | 48 時間 LC <sub>50</sub>                     | 2.1<br>(n)            |                                       |

ND: データなし、(a, n): 被験物質測定濃度に基づきがみられたため、設定濃度により表示、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

#### 6.1.4 魚類に対する毒性

グルタルアルデヒドの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

急性毒性としては、淡水魚ではブルーギル及びニジマスに対するデータがある。96 時間 LC<sub>50</sub> はそれぞれ 11.2 mg/L (Union Carbide, 1978b)、10 mg/L (EG & G Bionomics, 1981a) であった。

海水魚ではシーブスヘッドミノーに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 39 mg/L であった (EG & G Bionomics, 1981b)。

長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 6-4 グルタルアルデヒドの魚類に対する毒性試験結果

| 生物種                                       | 大きさ/<br>成長段階 | 試験法/<br>方式               | 温度<br>(°C) | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH | エンドポイント                | 濃度<br>(mg/L) | 文献                         |
|-------------------------------------------|--------------|--------------------------|------------|---------------------------------|----|------------------------|--------------|----------------------------|
| <b>淡水</b>                                 |              |                          |            |                                 |    |                        |              |                            |
| <i>Lepomis<br/>macrochirus</i><br>(ブルーギル) | ND           | U.S.<br>EPA<br>止水<br>閉鎖系 | ND         | ND                              | ND | 96 時間 LC <sub>50</sub> | 11.2<br>(n)  | Union<br>Carbide,<br>1978b |

| 生物種                                                | 大きさ/<br>成長段階 | 試験法/<br>方式        | 温度<br>(°C) | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH          | エンドポイント                | 濃度<br>(mg/L) | 文献                            |
|----------------------------------------------------|--------------|-------------------|------------|---------------------------------|-------------|------------------------|--------------|-------------------------------|
| <i>Oncorhynchus mykiss</i><br>(ニジマス)               | ND           | U.S.<br>EPA<br>止水 | ND         | ND                              | ND          | 96 時間 LC <sub>50</sub> | 10<br>(n)    | EG & G<br>Bionomics,<br>1981a |
| <b>海水</b>                                          |              |                   |            |                                 |             |                        |              |                               |
| <i>Cyprinodon variegatus</i><br>(シーフ スヘット ミノ<br>ー) | ND           | 止水                | 21-22      | ND                              | 7.6-<br>7.7 | 96 時間 LC <sub>50</sub> | 39<br>(n)    | EG & G<br>Bionomics,<br>1981b |

ND: データなし、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、グルタルアルデヒドのその他の水生生物（両生類等）に関する試験報告は得られていない。

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、グルタルアルデヒドの微生物（土壌中の細菌や菌類）に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、グルタルアルデヒドの植物に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.3 動物に対する毒性

マガモ及びコリンウズラに対する LD<sub>50</sub> はそれぞれ 408 mg/kg、2,500 mg/kg 超であった (WIL, 1978a, b)。

## 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

グルタルアルデヒドの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、繁殖、生長阻害などを指標に検討が行われている。得られたデータから、グルタルアルデヒドは試験液中では安定ではなく、試験水中で分解されるため (5.3 参照)、試験中に濃度低下を起こしていると推察される報告もある。

微生物については、活性汚泥の呼吸阻害を指標とする EC<sub>50</sub> は 25.34 mg/L、シュードモナスの増殖阻害を指標とする 17 時間 EC<sub>50</sub> は 13.3 mg/L であった。

藻類の生長阻害試験では、緑藻のセレナストラムを用いた 96 時間 EC<sub>50</sub> が 3.9 mg/L (バイオマス) であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

無脊椎動物に対する急性毒性としては、甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> が 16.3 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。信頼性のある長期毒性試験の報告は得られていない。

魚類に対する急性毒性としては、ニジマスに対する 96 時間  $LC_{50}$  が 10 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性についての試験報告は得られていない。

陸生生物については、マガモ及びコリンウズラに対する  $LD_{50}$  はそれぞれ 408 mg/kg、2,500 mg/kg 超であった。長期毒性についての試験報告は得られていない。

以上から、グルタルアルデヒドの水生生物に対する急性毒性は、藻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性については信頼性のある報告は得られていない。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセレナストラムの生長阻害を指標とした 96 時間  $EC_{50}$  の 3.9 mg/L である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

グルタルアルデヒドの生体内運命の試験結果を表 7-1 に示す。

雌雄の F344 ラットに[1,5- $^{14}C$ ]-グルタルアルデヒドの 0.075、0.75、7.5%水溶液 0.2 mL を経皮投与し、24 時間後の放射能の分布と排泄を調べた実験で、投与放射能の 45～61%は投与部位皮膚に検出され、屠体には 1.0～3.1%、各種器官には合計で 1%以下が検出された。また、24 時間後までに、投与放射能の 0.6～3.2%、0.5～1.7%、0.5～1.0%がそれぞれ呼気 (二酸化炭素)、尿及び糞中に排泄された (McKelvey et al., 1992)。

雌雄の NZW ウサギに[1,5- $^{14}C$ ]-グルタルアルデヒドの 0.75、7.5%水溶液 2.5 mL を経皮投与し、24 時間後の放射能の分布と排泄を調べた実験で、投与放射能の 31～45%は投与部位皮膚に検出され、屠体には 4.7～36%、各種器官には合計で 1.6%以下が検出された。また、24 時間後までに、投与放射能の 2.4～17.3%、2.1～12.4%、0.5～1.1%が呼気 (二酸化炭素)、尿及び糞中に排泄された (McKelvey et al., 1992)。

雌雄の F344 ラットに[1,5- $^{14}C$ ]-グルタルアルデヒドの 0.075、0.75%水溶液 0.2 mL を静脈内投与し、24 時間後の放射能の分布と排泄を調べた実験で、ほとんどの器官で血漿中濃度よりも高濃度の放射能が検出された。特に脾臓、肺、血球、腎臓、甲状腺で高かった。排泄半減期は 9.6～12 時間であり、24 時間後までに、投与放射能の 64～78%、8.5～12%、2.5～4.3%が呼気 (二酸化炭素)、尿及び糞中に排泄された (McKelvey et al., 1992)。

雌雄の NZW ウサギに[1,5- $^{14}C$ ]-グルタルアルデヒドの 0.075、0.75%水溶液 2.5 mL を静脈内投与し、24 時間後の放射能の分布と排泄を調べた実験で、ほとんどの器官で血漿中濃度よりも高濃度の放射能が検出された。特に脾臓、肺、血球、腎臓、肝臓で高かった。排泄半減期は 14～29 時間であり、24 時間後までに、0.075%溶液の場合で投与放射能の 66～71%、15～17%、0.2～0.9%が呼気 (二酸化炭素)、尿及び糞中に排泄された。また、0.75%溶液の場合には、投与放射能の 22～47%、17～28%、0.2～1.5%が呼気、尿及び糞中に排泄された (McKelvey et al., 1992)。

マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ヒトの摘出皮膚に[1,5- $^{14}C$ ]-グルタルアルデヒドの 0.75、7.5%水溶液 250  $\mu$ L を適用後 6 時間の透過量を調べた実験で、すべての皮膚において、透過量

は投与放射能の1%未満であった (Frantz et al., 1993)。

ヒトの腹部表皮、足底部、胸部及び腹部の角質層にグルタルアルデヒドの10%水溶液 450  $\mu$  L を適用後6時間の透過量を調べた実験で、腹部表皮で投与量の3~4%、胸部及び腹部角質層では3~14%が透過したが、足底部角質層では透過はみられなかった (Reifenrath et al., 1985)。

以上、経皮投与されたグルタルアルデヒドの多くは投与部位皮膚に残存する。体内に吸収されたグルタルアルデヒドのアルデヒド基は酸化され、9.6~29時間の半減期で、主として呼気中に二酸化炭素として排泄される。なお、経口投与及び吸入暴露されたグルタルアルデヒドの生体内運命に関する情報は得られていない。

表 7-1 グルタルアルデヒドの生体内運命試験結果

| 動物種等                       | 投与条件 | 投与量                                                                            | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                        | 文 献                      |
|----------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| ラット<br>F344<br>雌雄<br>各4匹/群 | 経皮   | 0.075、0.75、7.5%<br>水溶液<br>0.2 mL/匹<br><br>[1,5- <sup>14</sup> C]-グルタル<br>アルデヒド | 24時間後の放射能の分布:<br>投与部位皮膚 (45-61%)、屠体<br>(1.0-3.1%)、各種器官 (合計で1%以下)<br><br>24時間後までの放射能の排泄:<br>呼気中二酸化炭素 (0.6-3.2%)、尿中<br>(0.5-1.7%)、糞中 (0.5-1.0%)                                                                                                              | McKelvey et<br>al., 1992 |
| ウサギ<br>NZW<br>雌雄<br>各2匹/群  | 経皮   | 0.75、7.5%水溶液<br>2.5 mL<br><br>[1,5- <sup>14</sup> C]-グルタル<br>アルデヒド             | 24時間後の放射能の分布:<br>投与部位皮膚 (31-45%)、屠体<br>(4.7-36%)、各種器官 (合計で1.6%以下)<br><br>24時間後までの放射能の排泄:<br>呼気中二酸化炭素 (2.4-17.3%)、尿中<br>(2.1-12.4%)、糞中 (0.5-1.1%)                                                                                                           | McKelvey et<br>al., 1992 |
| ラット<br>F344<br>雌雄<br>各4匹/群 | 静脈内  | 0.075、0.75%水溶<br>液<br>0.2 mL/匹<br><br>[1,5- <sup>14</sup> C]-グルタル<br>アルデヒド     | 24時間後の放射能の分布:<br>ほとんどの器官で血漿中濃度よりも高<br>濃度。特に脾臓、肺、血球、腎臓、甲<br>状腺で高濃度<br><br>24時間後までの放射能の排泄:<br>呼気中二酸化炭素 (64-78%)、尿中<br>(8.5-12%)、糞中 (2.5-4.3%)<br><br>排泄半減期: 9.6-12 時間                                                                                        | McKelvey et<br>al., 1992 |
| ウサギ<br>NZW<br>雌雄<br>各2匹/群  | 静脈内  | 0.075、0.75%水溶<br>液<br>2.5 mL/匹<br><br>[1,5- <sup>14</sup> C]-グルタル<br>アルデヒド     | 24時間後の放射能の分布:<br>ほとんどの器官で血漿中濃度よりも高<br>濃度。特に脾臓、肺、血球、腎臓、肝<br>臓で高濃度<br>0.75%溶液投与では、骨髄にも高濃度<br><br>24時間後までの放射能の排泄:<br>0.075%; 呼気中二酸化炭素 (66-71%)、<br>尿中 (15-17%)、糞中 (0.2-0.9%)<br>0.75%; 呼気中二酸化炭素 (22-47%)、<br>尿中 (17-28%)、糞中 (0.2-1.5%)<br><br>排泄半減期: 14-29 時間 | McKelvey et<br>al., 1992 |

| 動物種等                     | 投与条件                                                                                                        | 投与量 | 結 果 | 文 献                     |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-------------------------|
| <i>in vitro</i> 実験       |                                                                                                             |     |     |                         |
| マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ヒト摘出皮膚 | [1,5- <sup>14</sup> C]-グルタルアルデヒドの 0.75、7.5%水溶液 250 $\mu$ L を適用後 6 時間の透過量を調べた。<br>すべての皮膚において、透過量は投与放射能の 1%未満 |     |     | Frantz et al., 1993     |
| ヒトの腹部表皮、足底部、胸部及び腹部の角質層   | グルタルアルデヒドの 10%水溶液 450 $\mu$ L を適用後 6 時間の透過量を調べた。<br>腹部表皮で投与量の 3-4%、胸部及び腹部角質層で 3-14%が透過したが、足底部角質層では透過みられず    |     |     | Reifenrath et al., 1985 |

## 7.2 疫学調査及び事例

グルタルアルデヒドの疫学調査及び事例を表 7-2 に示す。

### a. 事例

グルタルアルデヒドを使用する内視鏡検査室に 7 年間勤務する看護師 (46 歳女性) が息切れ、喘鳴、胸部の圧迫感、咳などの喘息症状を発症した。その後、グルタルアルデヒドへの暴露なしに 7 か月間が経過してから、一秒量を指標とした吸入誘発試験を職場で実施したところ、グルタルアルデヒド 0.32 ppm を 10 分間暴露しても、喘息反応を示さなかった (Stenton et al., 1994)。

25 歳の女性 X 線技師が、勤務 4 年後から突発性喘息症状を発症するようになった。発症 1 年後の盲検吸入誘発試験の結果、フィルム現像時に使用される 11%グルタルアルデヒド溶液が原因物質であることが判明した (Cullinan et al., 1992)。

殺菌消毒剤として 2%グルタルアルデヒドを使用する内視鏡検査室の看護師 4 人が、勤務開始後 2 週間～5 年後に鼻炎、胸部圧迫感、喘息症状を発症した。殺菌消毒剤がグルタルアルデヒドを含まないものに替わってからは、これらの症状は軽減した (Corrado et al., 1986)。

内視鏡検査室及び放射線科スタッフ 8 人が殺菌消毒剤、現像液に含まれるグルタルアルデヒドに暴露されるようになってから 6 か月～23 年後に喘息を発症した。吸入誘発試験で、7/7 例が 0.015～0.019 ppm グルタルアルデヒドに対して陽性反応を示した。内視鏡室でのグルタルアルデヒドの平均暴露濃度を測定したところ、0.04 ppm (0.03～0.23 ppm) であった (Gannon et al., 1995)。

殺菌消毒剤として 2%グルタルアルデヒドを使用する内視鏡検査室のスタッフ 9 人を対象とした問診調査で、8 人に流涙、鼻炎、息切れ、皮膚炎などの訴えがあった。殺菌消毒作業時のグルタルアルデヒドの暴露濃度を測定したところ、0.05～0.12 ppm であった (Jachuck et al., 1989)。

呼吸療法機器の殺菌消毒作業に従事する 56 歳女性病院職員が、2%グルタルアルデヒドを含む殺菌消毒剤に替わってから数か月後に手、腕、顔、首にそう痒性皮膚炎を発症した。勤務中に症状は悪化するが、数日間休暇を取ると症状は回復した。パッチテストの結果、1%グルタルアルデヒドに対して陽性反応が認められた (Fowler, 1989)。

歯科看護師 (44 歳女性) が 15 年前にグルタルアルデヒドを殺菌消毒剤として使用し始めてから手の指に湿疹を発症した。パッチテストの結果、0.125～1%グルタルアルデヒドに対して陽性反応を示した (Kanerva et al., 2000)。

美容師 2 人 (26 歳及び 46 歳女性) が器具の殺菌消毒剤に含まれるグルタルアルデヒドに暴露



されてアレルギー性接触性皮膚炎を発症した。26歳女性美容師の例では、勤務開始4か月後頃から両手に丘疹を伴った紅斑を発症し、その後、紅斑は顔面にも広がっており、46歳女性美容師の例では、8年前から、両手及び顔面に突発性のそう痒性紅斑を発症している。パッチテストでは、2人とも0.2%のグルタルアルデヒドに対して陽性を示した (Kiec-Swierczynska and Krecisz, 2001)。

22歳の女性が1%未満のグルタルアルデヒドを含むヘアーリンスを使用し始めてから頭皮に湿疹を発症した。使用を止めると症状は改善したが、再び使用したところ、湿疹は再発した。パッチテストの結果、0.1%以上のグルタルアルデヒドに対して陽性反応を示した (Jaworsky et al., 1987)。

グルタルアルデヒドに職業暴露された労働者7人に心悸亢進、頻脈が認められた。グルタルアルデヒドへの暴露のない仕事に替わると、これらの症状は消失した (Connaughton, 1993)。

## b. 疫学調査

1989年10月以降、内視鏡の殺菌消毒に2%グルタルアルデヒドを使用するようになってから、内視鏡検査後24時間以内に結腸炎を発症する受診者が多発するようになった。検査による結腸炎の発症率を調べたところ、10月以前の受診者(231人)では3例/242回であったのに対して、10月以降の受診者(271人)では14例/299回であり、結腸炎の発症率(リスク比(RR) = 3.78)は有意に高かった。また、重度の出血性結腸炎の発症率も、10月以前の受診者で0例/242回であるのに対して、10月以降の受診者では6例/299回であり、有意に高かった。この原因として、殺菌消毒後の内視鏡の洗浄が不十分であったことが考えられている (Dolce et al., 1995)。

カンザス大学病院皮膚科のアレルギー性皮膚炎患者468人を対象としたパッチテストで、医療従事者(51人)では、検査した抗原中、グルタルアルデヒドに対する陽性率が最も高かった。非医療従事者(417人)との比較では、グルタルアルデヒド、チメロザール、ベンズアルコニウム及びメチルメタクリレートへの陽性率が医療従事者では有意に高く、特に、グルタルアルデヒドへの陽性率は、非医療従事者で1.9%(8/417例)であったのに対し、医療従事者では17.6%(9/51例、 $p < 0.001$ )と極めて高かった (Shaffer and Belsito, 2000)。

スウェーデンの病院で1983年10月～1984年3月の半年間に2%グルタルアルデヒド溶液による殺菌消毒に月1回以上従事したスタッフ39人を対象とした横断研究で、調査期間の半年間に手の湿疹及び発疹、鼻炎症状、喉のうずき、頭痛、吐き気の発症頻度は暴露群では有意に高く、暴露頻度とも関連がみられた。作業時のグルタルアルデヒドの平均暴露濃度は0.01 ppm ( $< 0.002 \sim 0.14$  ppm)であった (Norback, 1988)。

オーストラリアの病院で1～2%グルタルアルデヒドによる殺菌消毒に1年以上従事した看護師135人を対象とした横断研究で、過去1年間に皮膚炎、眼刺激症状、頭痛、けん怠感を発症した頻度は暴露群で有意に高かった。作業時のグルタルアルデヒドの平均暴露濃度は0.032 ppm (0.003～0.25 ppm)であった。また、これらの症状の発症頻度は、累計暴露時間と関連がみられたが、累計暴露量との関連はみられなかった (Pisaniello et al., 1997)。

1980年にフィンランドの病院で殺菌消毒に従事していた全看護師を対象としたコホート研究が行われた。妊娠期間中に殺菌消毒に従事した看護師(545例)における自然流産発生率は15.1%であり、対照群(1,179例)における発生率10.5%に比べ、有意に高かった。暴露された消

毒剤と自然流産との関連を調べたところ、グルタルアルデヒド、ホルムアルデヒドについては、妊娠前、妊娠中のいずれの暴露においても自然流産との関連はみられなかった。一方、エチレンオキシドについては、妊娠中の暴露により、自然流産発生率が有意に増加していた (Hemminki et al., 1982)。

フィンランドで1973～1979年に自然流産及び奇形児を出産した看護師217人及び46人を対照として症例対照研究が行われた。自然流産及び奇形児出産のグルタルアルデヒド暴露に対するオッズ比はそれぞれ1.1 (統計的有意差不明)、0.8であり、グルタルアルデヒドへの暴露によるこれらのリスクの増加は認められなかった (Hemminki et al., 1985)。

米国のグルタルアルデヒド製造工場で1959～1978年に雇用された男性従業員186人を対象に1988年まで追跡調査したコホート研究で、死亡率は14/186人 (SMR = 0.55、 $p = 0.15$ )、がん死亡率は4/186人 (SMR = 0.65、 $p = 0.59$ ) であり、グルタルアルデヒドへの暴露によるがんの過剰発生はみられなかったとの報告がある (Teta et al., 1995)。

なお、グルタルアルデヒドは我が国の医療機関においても内視鏡等の医療器具等の殺菌消毒剤として広く利用され、これを取り扱う労働者に皮膚炎等の健康障害が発生する事例がみられるため、厚生労働省はその防止対策として、作業環境気中濃度の最大値の目安を0.05 ppmに設定している (厚生労働省, 2005)。

以上、ヒトにおいては、殺菌消毒剤等に使用されるグルタルアルデヒドに反復暴露されることにより、鼻炎、息切れ、喘息等の呼吸器症状及びアレルギー性接触皮膚炎を起こすことが広く知られている。また、頭痛、けん怠感、心悸亢進、頻脈を起こすとの報告もある。厚生労働省は、作業環境気中濃度の最大値の目安を 0.05 ppm に設定している。

表 7-2 グルタルアルデヒドの疫学調査及び事例

| 対象集団性別・人数         | 暴露状況/暴露量                     | 結 果                                                                                                                 | 文 献                   |
|-------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 看護師<br>(46 歳女性)   | グルタルアルデヒドを使用する内視鏡検査室に 7 年間勤務 | 息切れ、喘鳴、胸部の圧迫感、咳などの喘息症状を発症<br>その後、グルタルアルデヒドへの暴露なしに 7 か月間経過してから、強制呼吸量を指標とした吸入誘発試験を職場で実施。0.32 ppm で 10 分間暴露しても、喘息反応示さず | Stenton et al., 1994  |
| X 線技師<br>(25 歳女性) | フィルム現像時に 11%グルタルアルデヒド溶液を使用   | 勤務 4 年後から突発性喘息症状<br>発症 1 年後の盲検吸入試験により、グルタルアルデヒドが原因物質であることが判明                                                        | Cullinan et al., 1992 |
| 内視鏡検査室看護師 4 人     | 殺菌消毒剤として 2%グルタルアルデヒドを使用      | 検査室に勤務し始めてから 2 週間～5 年後に鼻炎、胸部圧迫感、喘息症状<br>殺菌消毒剤がグルタルアルデヒドを含まないものに替わってからは、これらの症状は軽減                                    | Corrado et al., 1986  |

| 対象集団性別・人数                                    | 暴露状況/暴露量                                                                       | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 文 献                               |        |        |           |     |       |       |  |      |       |       |  |     |     |      |                    |          |     |                   |  |                    |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------|--------|-----------|-----|-------|-------|--|------|-------|-------|--|-----|-----|------|--------------------|----------|-----|-------------------|--|--------------------|
| 内視鏡検査室及び放射線科スタッフ 8 人                         | 殺菌消毒剤、現像液に含まれるグルタルアルデヒドに暴露<br><br>内視鏡室での平均暴露濃度:<br>0.04 ppm<br>(0.03-0.23 ppm) | グルタルアルデヒドに暴露されるようになってから 6 か月-23 年後に喘息を発症<br>吸入誘発試験で、7/7 例が 0.015-0.019 ppm グルタルアルデヒドに対して陽性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Gannon et al., 1995               |        |        |           |     |       |       |  |      |       |       |  |     |     |      |                    |          |     |                   |  |                    |
| 内視鏡検査室スタッフ 9 人                               | 殺菌消毒剤として 2%グルタルアルデヒドを使用<br>作業時暴露濃度:<br>0.05-0.12 ppm                           | 問診の結果、8 人に流涙、鼻炎、息切れ、皮膚炎などの訴えあり                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Jachuck et al., 1989              |        |        |           |     |       |       |  |      |       |       |  |     |     |      |                    |          |     |                   |  |                    |
| 病院職員 (56 歳女性)                                | 呼吸療法機器の殺菌消毒作業に従事                                                               | 2%グルタルアルデヒドを含む殺菌消毒剤に替わってから数か月後に手、腕、顔、首にそう痒性皮膚炎を発症<br>勤務中に症状は悪化するが、数日間休暇を取ると回復<br>パッチテストで、1%グルタルアルデヒドに対して陽性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Fowler, 1989                      |        |        |           |     |       |       |  |      |       |       |  |     |     |      |                    |          |     |                   |  |                    |
| 歯科看護師 (44 歳女性)                               | 殺菌消毒剤としてグルタルアルデヒドを使用                                                           | 15 年前に殺菌消毒剤としてグルタルアルデヒドを使用し始めてから手の指に湿疹を発症<br>パッチテストで 0.125-1%グルタルアルデヒドに対して陽性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kanerva et al., 2000              |        |        |           |     |       |       |  |      |       |       |  |     |     |      |                    |          |     |                   |  |                    |
| 美容師 2 人 (26 歳及び 46 歳女性)                      | 器具の殺菌消毒剤に含まれるグルタルアルデヒドに暴露                                                      | アレルギー性接触皮膚炎を発症<br>26 歳女性:<br>勤務開始 4 か月後頃から両手に丘疹を伴った紅斑を発症。その後、紅斑は顔面にも発症<br>46 歳女性:<br>8 年前から、両手及び顔面に突発性のそう痒性紅斑を発症<br>パッチテスト: 2 人とも 0.2%のグルタルアルデヒドに対して陽性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kiec-Swierczynska & Krecisz, 2001 |        |        |           |     |       |       |  |      |       |       |  |     |     |      |                    |          |     |                   |  |                    |
| 22 歳女性                                       | 1%未満のグルタルアルデヒドを含むヘアーリンスを使用                                                     | グルタルアルデヒドを含むヘアーリンスを使用し始めてから頭皮に湿疹を発症。使用を止めると症状は改善したが、再び使用したところ、湿疹が再発<br>パッチテストで 0.1%以上のグルタルアルデヒドに対して陽性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Jaworsky et al., 1987             |        |        |           |     |       |       |  |      |       |       |  |     |     |      |                    |          |     |                   |  |                    |
| 労働者 7 人                                      | 職業暴露                                                                           | 心悸亢進、頻脈。グルタルアルデヒドへの暴露のない仕事に替わると、消失                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Connaughton, 1993                 |        |        |           |     |       |       |  |      |       |       |  |     |     |      |                    |          |     |                   |  |                    |
| 内視鏡検査受診者 271 人 (対照群、1989 年 10 月以前の受診者 231 人) | 内視鏡検査を受診                                                                       | 1989 年 10 月以降、内視鏡の殺菌消毒に 2%グルタルアルデヒドを使用するようになってから、内視鏡検査後 24 時間以内に結腸炎を発症する受診者が多発<br>結腸炎発症率:<br><table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>10 月以前</th><th>10 月以降</th><th>リスク比 (RR)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>受診者</td><td>231 人</td><td>271 人</td><td></td></tr> <tr> <td>検査回数</td><td>242 回</td><td>299 回</td><td></td></tr> <tr> <td>結腸炎</td><td>3 例</td><td>14 例</td><td>3.78<sup>1)</sup></td></tr> <tr> <td>重度出血性結腸炎</td><td>0 例</td><td>6 例<sup>2)</sup></td><td></td></tr> </tbody> </table><br>1) $p = 0.02$ , 2) $p = 0.04$ |                                   | 10 月以前 | 10 月以降 | リスク比 (RR) | 受診者 | 231 人 | 271 人 |  | 検査回数 | 242 回 | 299 回 |  | 結腸炎 | 3 例 | 14 例 | 3.78 <sup>1)</sup> | 重度出血性結腸炎 | 0 例 | 6 例 <sup>2)</sup> |  | Dolce et al., 1995 |
|                                              | 10 月以前                                                                         | 10 月以降                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | リスク比 (RR)                         |        |        |           |     |       |       |  |      |       |       |  |     |     |      |                    |          |     |                   |  |                    |
| 受診者                                          | 231 人                                                                          | 271 人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                   |        |        |           |     |       |       |  |      |       |       |  |     |     |      |                    |          |     |                   |  |                    |
| 検査回数                                         | 242 回                                                                          | 299 回                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                   |        |        |           |     |       |       |  |      |       |       |  |     |     |      |                    |          |     |                   |  |                    |
| 結腸炎                                          | 3 例                                                                            | 14 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3.78 <sup>1)</sup>                |        |        |           |     |       |       |  |      |       |       |  |     |     |      |                    |          |     |                   |  |                    |
| 重度出血性結腸炎                                     | 0 例                                                                            | 6 例 <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                   |        |        |           |     |       |       |  |      |       |       |  |     |     |      |                    |          |     |                   |  |                    |

| 対象集団性別・人数                                             | 暴露状況/暴露量                                                                                                          | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 文 献                     |        |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------|----------|-------|-------|-----|---------|-----|-------|---------|-----|-------|---------|-----|-----|-----|-------|------|--|-------|--|--|--|--|----|--|----|--|--|-----|--------|-----|--------|------------|-----|-----|-----|-----|-----------|----|-----|-------|-----|-----------|-----|-------|-------|-----|------------|----|--------|-------|-----|-----------------------|
| カンザス大学病院皮膚科のアレルギー性皮膚炎患者 468 人                         | 不明                                                                                                                | パッチテストによる抗原検査:<br>医療従事者 (51 人) では、検査した抗原中、グルタルアルデヒドに対する陽性率が最も高い<br>非医療従事者 (417 人) との比較では、グルタルアルデヒド、チメロザール、ベンズアルコニウム、メチルメタクリレートへの陽性率が、医療従事者で有意に高い。<br>特に、グルタルアルデヒドで顕著<br>グルタルアルデヒド陽性率:<br>非医療従事者; 8/417 例 (1.9%)<br>医療従事者; 9/51 例 (17.6%) ( $p < 0.001$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Shaffer & Belsito, 2000 |        |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
| スウェーデンの病院のスタッフ 39 人 (対照群 68 人)                        | 1983 年 10 月-1984 年 3 月の半年間に 2%グルタルアルデヒド溶液による殺菌消毒に月 1 回以上従事<br><br>作業時平均暴露濃度:<br>0.01 ppm<br>( $<0.002$ -0.14 ppm) | (横断研究)<br>調査期間の半年間に手の湿疹及び発疹、鼻炎症状、喉のうずき、頭痛、吐き気の発症頻度は暴露群で有意に高い<br>発症頻度は暴露頻度と関連あり                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Norback, 1988           |        |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
| オーストラリアの病院看護師 135 人 (対照群 132 人)                       | 1-2%グルタルアルデヒドによる殺菌消毒に 1 年以上従事<br><br>作業時平均暴露濃度:<br>0.032 ppm<br>(0.003-0.25 ppm)                                  | (横断研究)<br>暴露群では、過去 1 年間の皮膚炎、眼刺激症状、頭痛、けん怠感の発症頻度は有意に高い<br>症状の発症頻度は、累計暴露時間と関連がみられたが、累計暴露量との関連はなし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Pisaniello et al., 1997 |        |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
| 1980 年にフィンランドの病院で殺菌消毒に従事した全看護師 (対照群、殺菌消毒に従事しなかった全看護師) | 職業暴露                                                                                                              | (コホート研究)<br>自然流産発生率: <table><tr><td></td><td>妊娠例</td><td>自然流産 (%)</td></tr><tr><td>暴露群全体</td><td>1,443</td><td>9.7</td></tr><tr><td>妊娠中暴露あり</td><td>545</td><td>15.1*</td></tr><tr><td>妊娠中暴露不明</td><td>293</td><td>11.3*</td></tr><tr><td>妊娠中暴露なし</td><td>605</td><td>4.6</td></tr><tr><td>対照群</td><td>1,179</td><td>10.5</td></tr></table><br>* $p < 0.001$<br><br>暴露された殺菌消毒剤の影響: <table><tr><td></td><td colspan="4">妊娠中暴露</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">あり</td><td colspan="2">なし</td></tr><tr><td></td><td>妊娠例</td><td>流産 (%)</td><td>妊娠例</td><td>流産 (%)</td></tr><tr><td>グルタルアルデヒド他</td><td>440</td><td>9.3</td><td>710</td><td>7.7</td></tr><tr><td>ホルムアルデヒド他</td><td>50</td><td>8.4</td><td>1,100</td><td>8.3</td></tr><tr><td>エチレンオキシド他</td><td>146</td><td>12.7*</td><td>1,004</td><td>7.7</td></tr><tr><td>エチレンオキシドのみ</td><td>82</td><td>16.1**</td><td>1,068</td><td>7.8</td></tr></table><br>* $p < 0.05$ , ** $p < 0.01$ |                         | 妊娠例    | 自然流産 (%) | 暴露群全体 | 1,443 | 9.7 | 妊娠中暴露あり | 545 | 15.1* | 妊娠中暴露不明 | 293 | 11.3* | 妊娠中暴露なし | 605 | 4.6 | 対照群 | 1,179 | 10.5 |  | 妊娠中暴露 |  |  |  |  | あり |  | なし |  |  | 妊娠例 | 流産 (%) | 妊娠例 | 流産 (%) | グルタルアルデヒド他 | 440 | 9.3 | 710 | 7.7 | ホルムアルデヒド他 | 50 | 8.4 | 1,100 | 8.3 | エチレンオキシド他 | 146 | 12.7* | 1,004 | 7.7 | エチレンオキシドのみ | 82 | 16.1** | 1,068 | 7.8 | Hemminki et al., 1982 |
|                                                       | 妊娠例                                                                                                               | 自然流産 (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |        |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
| 暴露群全体                                                 | 1,443                                                                                                             | 9.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |        |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
| 妊娠中暴露あり                                               | 545                                                                                                               | 15.1*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |        |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
| 妊娠中暴露不明                                               | 293                                                                                                               | 11.3*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |        |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
| 妊娠中暴露なし                                               | 605                                                                                                               | 4.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |        |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
| 対照群                                                   | 1,179                                                                                                             | 10.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |        |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
|                                                       | 妊娠中暴露                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                         |        |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
|                                                       | あり                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | なし                      |        |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
|                                                       | 妊娠例                                                                                                               | 流産 (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 妊娠例                     | 流産 (%) |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
| グルタルアルデヒド他                                            | 440                                                                                                               | 9.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 710                     | 7.7    |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
| ホルムアルデヒド他                                             | 50                                                                                                                | 8.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1,100                   | 8.3    |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
| エチレンオキシド他                                             | 146                                                                                                               | 12.7*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1,004                   | 7.7    |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |
| エチレンオキシドのみ                                            | 82                                                                                                                | 16.1**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1,068                   | 7.8    |          |       |       |     |         |     |       |         |     |       |         |     |     |     |       |      |  |       |  |  |  |  |    |  |    |  |  |     |        |     |        |            |     |     |     |     |           |    |     |       |     |           |     |       |       |     |            |    |        |       |     |                       |

| 対象集団性別・人数                                                                  | 暴露状況/暴露量                                                                 | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 文 献               |             |  |      |  |    |    |     |      |       |                   |     |      |       |  |             |  |      |  |    |    |     |     |      |     |     |      |      |                       |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------|--|------|--|----|----|-----|------|-------|-------------------|-----|------|-------|--|-------------|--|------|--|----|----|-----|-----|------|-----|-----|------|------|-----------------------|
| フィンランドで<br>1973-1979<br>年に自然流産、奇形児を出産した看護師 217 人、46 人<br>(各対象者につき適合対照 3 人) | 職業暴露                                                                     | (症例対照研究)<br>自然流産:<br><table border="1"> <tr> <td></td><td colspan="2">グルタルアルデヒド暴露</td><td rowspan="2">オッズ比</td></tr> <tr> <td></td><td>あり</td><td>なし</td></tr> <tr> <td>症例群</td><td>34 人</td><td>164 人</td><td rowspan="2">1.1<sup>1)</sup></td></tr> <tr> <td>対照群</td><td>88 人</td><td>464 人</td></tr> </table> 1) 統計的有意差不明<br>奇形児出産:<br><table border="1"> <tr> <td></td><td colspan="2">グルタルアルデヒド暴露</td><td rowspan="2">オッズ比</td></tr> <tr> <td></td><td>あり</td><td>なし</td></tr> <tr> <td>症例群</td><td>5 人</td><td>34 人</td><td rowspan="2">0.8</td></tr> <tr> <td>対照群</td><td>17 人</td><td>95 人</td></tr> </table> |                   | グルタルアルデヒド暴露 |  | オッズ比 |  | あり | なし | 症例群 | 34 人 | 164 人 | 1.1 <sup>1)</sup> | 対照群 | 88 人 | 464 人 |  | グルタルアルデヒド暴露 |  | オッズ比 |  | あり | なし | 症例群 | 5 人 | 34 人 | 0.8 | 対照群 | 17 人 | 95 人 | Hemminki et al., 1985 |
|                                                                            | グルタルアルデヒド暴露                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | オッズ比              |             |  |      |  |    |    |     |      |       |                   |     |      |       |  |             |  |      |  |    |    |     |     |      |     |     |      |      |                       |
|                                                                            | あり                                                                       | なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |             |  |      |  |    |    |     |      |       |                   |     |      |       |  |             |  |      |  |    |    |     |     |      |     |     |      |      |                       |
| 症例群                                                                        | 34 人                                                                     | 164 人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1.1 <sup>1)</sup> |             |  |      |  |    |    |     |      |       |                   |     |      |       |  |             |  |      |  |    |    |     |     |      |     |     |      |      |                       |
| 対照群                                                                        | 88 人                                                                     | 464 人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |             |  |      |  |    |    |     |      |       |                   |     |      |       |  |             |  |      |  |    |    |     |     |      |     |     |      |      |                       |
|                                                                            | グルタルアルデヒド暴露                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | オッズ比              |             |  |      |  |    |    |     |      |       |                   |     |      |       |  |             |  |      |  |    |    |     |     |      |     |     |      |      |                       |
|                                                                            | あり                                                                       | なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |             |  |      |  |    |    |     |      |       |                   |     |      |       |  |             |  |      |  |    |    |     |     |      |     |     |      |      |                       |
| 症例群                                                                        | 5 人                                                                      | 34 人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0.8               |             |  |      |  |    |    |     |      |       |                   |     |      |       |  |             |  |      |  |    |    |     |     |      |     |     |      |      |                       |
| 対照群                                                                        | 17 人                                                                     | 95 人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |             |  |      |  |    |    |     |      |       |                   |     |      |       |  |             |  |      |  |    |    |     |     |      |     |     |      |      |                       |
| 米国グルタルアルデヒド製造工場<br>で<br>1959-1978<br>年に雇用された男性従業員 186 人                    | グルタルアルデヒドの製造に従事<br><br>1977-1988 年平均暴露濃度:<br>0.05 ppm<br>(0.01-0.17 ppm) | (コホート研究)<br>1988 年まで追跡調査<br>死亡率: 14/186 人 (SMR = 0.55、p = 0.15)<br>がん死亡率: 4/186 人 (SMR = 0.65、p = 0.59)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Teta et al., 1995 |             |  |      |  |    |    |     |      |       |                   |     |      |       |  |             |  |      |  |    |    |     |     |      |     |     |      |      |                       |

### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性

グルタルアルデヒドの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3 に示す (Ballantyne and Myers, 2001; Ballantyne et al., 1997; Miner et al., 1977; Ohsumi and Kuroki, 1988; Stonehill et al., 1963; 上満ら, 1976)。

グルタルアルデヒドの経口投与による LD<sub>50</sub> は、マウスで 14～352 mg/kg、ラットでは 66～733 mg/kg であり、吸入暴露による LC<sub>50</sub> はラットで 23.5～44.4 ppm (4 時間) である。経皮投与による LD<sub>50</sub> は、マウスで 4,500 mg/kg 超、ラットで 2,500 mg/kg 超、ウサギでは 434～4,256 mg/kg である。

毒性症状として、経口投与では、うずくまり姿勢、自発運動低下、歩行異常、浅速呼吸、立毛、腹部膨満、眼瞼下垂、紅涙、鼻粘膜の出血、下痢、肺の充血及び腺胃のびらんが、吸入暴露では、自発運動低下、身づくろい及び洗顔動作の増加、呼吸数減少、流涙、眼瞼下垂及び鼻出血、肺にうっ血及び気腫がみられている。また、経皮投与では、身づくろい及び洗顔動作の増加、ラッセル音及び被毛の黄変がみられている。

表 7-3 グルタルアルデヒドの急性毒性試験結果

|                              | マウス         | ラット              | ウサギ       |
|------------------------------|-------------|------------------|-----------|
| 経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)  | 14-352      | 66-733           | ND        |
| 吸入 LC <sub>50</sub> (ppm)    | ND          | 23.5-44.4 (4 時間) | ND        |
| 経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)  | >4,500      | >2,500           | 434-4,256 |
| 静脈内 LD <sub>50</sub> (mg/kg) | 15.0-16.1   | 9.8-15.6         | ND        |
| 皮下 LD <sub>50</sub> (mg/kg)  | 1,430-2,630 | 2,390-4,860      | ND        |

ND: データなし

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

グルタルアルデヒドの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-4 に示す。

NZW ウサギの剪毛皮膚にグルタルアルデヒドの 1～50%水溶液 0.5 mL を 4 時間閉塞適用した試験で、濃度依存の刺激性がみられた。45%以上では重度の刺激性がみられたが、1%では明確な刺激性は認められなかった (Ballantyne and Myers, 2001)。

ウサギの剪毛皮膚にグルタルアルデヒドの 0.2、0.7、2、7、25%水溶液 0.5 mL を 24 時間閉塞適用した試験で、25%水溶液では軽度の刺激性が認められたが、7%以下では刺激性はみられなかった (上満ら, 1976)。

NZW ウサギの眼にグルタルアルデヒドの 0.1～45%水溶液 0.1 mL を適用した試験で、濃度依存の刺激性がみられ、45%では重度の刺激性が認められたが、0.1%では刺激性はみられなかった。また、角膜の損傷は、5%以上で重度、2%で中等度であったが、0.5%以下ではみられなかった (Ballantyne and Myers, 2001)。

ウサギの眼にグルタルアルデヒドの 0.2、2、25%水溶液 0.1 mL を適用した試験で、25%水溶液で重度の刺激性、0.2、2%水溶液で軽度の刺激性がみられた。25%水溶液を適用した場合には、適用 4、10 秒後の洗眼により刺激性の軽減効果が認められたが、0.2、2%水溶液を適用した場合には、洗眼による軽減効果はみられなかった (上満ら, 1976)。

ウサギの眼にグルタルアルデヒドの 2%水溶液 0.1 mL を適用した試験で、重度の刺激性がみられた (Stonehill et al., 1963)。

ウサギの眼にグルタルアルデヒドの 25%水溶液 0.005～0.5 mL、0.25～10%水溶液 0.005 mL を 24 時間適用した試験で、重度の角膜損傷性がみられた (Carpenter and Smyth, 1962; Smyth et al., 1962)。

以上、グルタルアルデヒドは実験動物の皮膚及び眼に対して刺激性を示す。

表 7-4 グルタルアルデヒドの刺激性及び腐食性試験結果

| 動物種等                | 試験法<br>投与方法           | 投与期間  | 投与量                               | 結 果                                                                             | 文献                          |
|---------------------|-----------------------|-------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| ウサギ<br>NZW<br>6 匹/群 | 皮膚刺激性<br>剪毛皮膚<br>閉塞適用 | 4 時間  | 1-50%水溶液:<br>0.5 mL               | 濃度依存の刺激性:<br>45%以上で重度<br>1%では明確な刺激性なし                                           | Ballantyne &<br>Myers, 2001 |
| ウサギ<br>6 匹/群        | 皮膚刺激性<br>剪毛皮膚<br>閉塞適用 | 24 時間 | 0.2、0.7、2、7、25%水<br>溶液:<br>0.5 mL | 25%水溶液で軽度の刺激性<br>7%以下では刺激性なし                                                    | 上満ら, 1976                   |
| ウサギ<br>NZW<br>6 匹/群 | 眼刺激性                  | 未洗浄   | 0.1-45%水溶液:<br>0.1 mL             | 濃度依存の刺激性:<br>45%で重度<br>0.1%では刺激性なし<br>角膜損傷:<br>5%以上で重度<br>2%で中等度<br>0.5%以下で損傷なし | Ballantyne &<br>Myers, 2001 |

| 動物種等         | 試験法<br>投与方法     | 投与期間           | 投与量                                                 | 結 果                                                                                                      | 文 献                                                  |
|--------------|-----------------|----------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| ウサギ<br>3 匹/群 | 眼刺激性            | 洗浄、未洗浄         | 0.2、2、25%水溶液:<br>0.1 mL                             | 0.2、2%水溶液で軽度の刺激性<br>25%水溶液で重度の刺激性<br>4、10 秒後に洗眼:<br>25%水溶液適用の場合<br>は刺激性軽減効果あり<br>0.2、2%水溶液適用では<br>軽減効果なし | 上満ら, 1976                                            |
| ウサギ<br>5 匹/群 | 眼刺激性            | 未洗浄            | 2%水溶液:<br>0.1 mL                                    | 重度の刺激性                                                                                                   | Stonehill et al.,<br>1963                            |
| ウサギ          | 眼刺激性<br>(角膜損傷性) | 未洗浄<br>24 時間適用 | 25%水溶液:<br>0.005-0.5 mL<br>0.25-10%水溶液:<br>0.005 mL | 重度の角膜損傷                                                                                                  | Carpenter &<br>Smyth, 1962;<br>Smyth et al.,<br>1962 |

### 7.3.3 感作性

グルタルアルデヒドの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-5 に示す。

雌雄モルモットにグルタルアルデヒドの 2.2%水溶液及びその中和液をフロイント完全アジュバントとともに 6 回皮内投与、1 週間後に 0.1 mL を皮膚適用して感作した後、2 週間後に 0.2% 溶液 (溶媒、70%エタノール) で惹起したマキシマイゼーション試験で、陽性結果が得られた (Ballantyne et al., 1997)。

雌のモルモットにグルタルアルデヒドの 0.3、1、3%溶液 0.1 mL (溶媒、オリーブ油/アセトン [1/4]) を 14 日間連続で有傷皮膚に適用して感作し、最終感作の 1 週間及び 2 週間後に 10%溶液で惹起した試験で、陽性結果が得られた (Stern et al., 1989)。

雌のマウスにグルタルアルデヒドの 1%溶液 (溶媒、70%エタノール) をフロイント完全アジュバントとともに皮内投与後 4 回皮膚適用して感作し、最終感作の 1 週間に 10%溶液で惹起した MEST (mouse ear swelling test) 試験で、陽性結果が得られた (Gad et al., 1986)。

雌雄のマウスにグルタルアルデヒドの 3%溶液 (溶媒、アセトン) を 2 日間連続で皮膚適用して感作し、最終感作の 5 日後に 3%溶液で惹起した MEST 試験で、陽性結果が得られた (Sailstad et al., 1993)。

雌のマウスをグルタルアルデヒド 0.1、0.75、3%溶液 (溶媒、ジメチルホルムアミド) を 3 日連続で耳介部裏皮膚に適用して感作したマウス局所リンパ節増殖試験で、陽性結果が得られた (Azadi et al., 2004)。

以上、グルタルアルデヒドは実験動物に対して感作性を示す。

表 7-5 グルタルアルデヒドの感作性試験結果

| 動物種等        | 試験法<br>投与方法       | 投与期間                    | 投与量                | 結 果 | 文 献                        |
|-------------|-------------------|-------------------------|--------------------|-----|----------------------------|
| モルモット<br>雌雄 | Maximization<br>法 | 感作: フロイント完全アジュバントとともに 6 | 感作: 2.2%水溶液及びその中和液 | 陽性  | Ballantyne<br>et al., 1997 |

| 動物種等       | 試験法<br>投与方法                            | 投与期間                                                                          | 投与量                                                            | 結 果 | 文 献                      |
|------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----|--------------------------|
|            |                                        | 回皮内投与。1<br>週間後に 0.1 mL<br>を皮膚適用<br><br>惹起: 最終感作<br>の 2 週間後                    | 惹起: 0.2%溶液 (溶<br>媒、70%エタノール)                                   |     |                          |
| モルモット<br>雌 | ND                                     | 感作: 14 日間連<br>続で 0.1 mL を<br>有傷皮膚に適用<br><br>惹起: 最終感作<br>の 1 週間及び 2<br>週間後     | 感作: 0.3、1、3%溶液<br><br>惹起: 10%溶液<br><br>溶媒、オリーブ油/ア<br>セトン (1/4) | 陽性  | Stern et al.,<br>1989    |
| マウス<br>雌   | MEST (mouse<br>ear swelling<br>test) 法 | 感作: フロイン<br>ト完全アジュバ<br>ントとともに皮<br>内投与後 4 回皮<br>膚適用<br><br>惹起: 最終感作<br>の 1 週間後 | 感作: 1%溶液<br><br>惹起: 10%溶液<br><br>溶媒、70%エタノール                   | 陽性  | Gad et al.,<br>1986      |
| マウス<br>雌雄  | MEST (mouse<br>ear swelling<br>test) 法 | 感作: 2 日連続<br>で皮膚適用<br><br>惹起: 最終感作<br>の 5 日後                                  | 感作: 3%溶液<br><br>惹起: 3%溶液<br><br>溶媒、アセトン                        | 陽性  | Sailstad et<br>al., 1993 |
| マウス<br>雌   | マウス局所<br>リンパ節増<br>殖試験                  | 感作: 3 日連続<br>で耳介部裏皮膚<br>適用                                                    | 感作: 0.1、0.75、3%<br>溶液<br><br>溶媒、ジメチルホル<br>ムアミド                 | 陽性  | Azadi et al.,<br>2004    |

ND; データなし

### 7.3.4 反復投与毒性

グルタルアルデヒドの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-6 に示す。

#### a. 経口投与

雌雄の F344 ラット (各 20 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、50、250、1,000 ppm (雄; 0、5、25、100 mg/kg/日、雌; 0、7、35、120 mg/kg/日) 含む飲水を 90 日間与えた試験で、250 ppm 以上の群で雌雄に腎臓相対重量の増加、尿量の減少、雄に摂水量の減少、雌に投与 6 週間目に血中尿素窒素 (BUN) 増加がみられ、1,000 ppm 群では、雌雄に摂餌量の減少及び体重増加抑制、雌には摂水量の減少がみられたとの報告 (Bushy Run Research Centre, 1985) があるが、原著が入手不可能であるため、信頼性を確認することができない。

雌雄の F344 ラット (各 100 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、50、250、1,000 ppm (雄; 0、4、17、64 mg/kg/日、雌; 0、6、25、86 mg/kg/日) 含む飲水を 104 週間与えた試験で、50 ppm 以上の群で雌に骨髄の過形成、250 ppm 以上の群で雌雄に摂餌量及び摂水量の減少、体重増加抑制、腎臓絶対重量の抑制傾向、尿量の減少及び尿浸透圧の増加、雌には尿細管色素沈着がみられ、



1,000 ppm 群では、雌雄に前胃の胃炎、水腫及び扁平上皮の過形成、雄には骨髄の過形成及び尿細管色素沈着がみられた (Van Miller et al., 2002)。これより本評価書では雌の骨髄の過形成から LOAEL を 50 ppm (6 mg/kg/日) と判断する。

## b. 吸入暴露

雄の Swiss マウス (10 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、0.3、0.9 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 14 日間吸入暴露し (0.9ppm 群については 1、2、4 週間の回復期間を設定)、気道への影響を調べた試験で、0.3 ppm 以上の群で呼吸上皮の病変 (線毛消失、扁平上皮化生、壊死など) がみられた。0.9 ppm 群でみられた呼吸上皮の病変は、暴露終了 1、2 週間後では回復しなかったが、4 週間後には回復した (Zissu et al., 1994)。

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各 5 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、0.16、0.50、1.6、5.0、16 ppm を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 2 週間吸入暴露した試験で、0.5 ppm 以上の群で雄に咽頭呼吸上皮の扁平上皮化生がみられた。1.6 ppm 以上の群では、雌雄に呼吸困難、眼脂、鼻汁がみられ、暴露期間中に全例が死亡した。病理組織所見として、雌雄に鼻腔呼吸上皮の扁平上皮化生、鼻腔呼吸上皮、嗅上皮及び喉頭呼吸上皮の壊死及び炎症、雌には咽頭呼吸上皮の扁平上皮化生がみられ、16 ppm 群ではさらに、雌雄に気管呼吸粘膜の壊死及び炎症がみられた (U.S. NTP, 1993)。

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各 10 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、0.0625、0.125、0.25、0.50、1.00 ppm (0、0.26、0.52、1.04、2.08、4.16 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 13 週間吸入暴露した試験で、0.0625 ppm 以上の群で雄に用量依存性の体重増加抑制、雌に鼻前庭の炎症、0.25 ppm 以上の群では、雌雄に鼻腔呼吸上皮の扁平上皮化生、炎症及びびらん、雌には体重増加抑制がみられた。さらに、0.50 ppm 以上の群で雌雄に呼吸困難、1.00 ppm 群では、雌雄に自発運動低下、頻呼吸、被毛粗剛、腹臥位、喉頭呼吸粘膜の扁平上皮化生及び壊死がみられ、暴露期間中に 0.50 ppm 群の雌 2/10 例と 1.00 ppm 群の全例が死亡した (U.S. NTP, 1993)。以上の結果から、本評価書では、LOAEL を 0.0625 ppm (0.26 mg/m<sup>3</sup>) と判断する。

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各 30 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、0.1 ppm を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 78 週間吸入暴露した試験で、0.1 ppm 群で雌に体重増加抑制、鼻前庭の扁平上皮過形成、鼻腔の扁平上皮炎症性はく離、びらん及び潰瘍がみられた (Zissu et al., 1998)。

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各 50 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、0.0625、0.125、0.25 ppm を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 104 週間吸入暴露した試験で、0.0625 ppm 以上の群で雌に呼吸上皮の硝子滴変性、0.125 ppm 以上の群で雌に呼吸上皮の扁平上皮化生、0.25 ppm 群で雄に呼吸上皮の扁平上皮化生、雌に体重の低値、鼻腔の炎症がみられた (U.S. NTP, 1999)。

雌雄の F344/N ラット (各 5 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、0.16、0.50、1.6、5.0、16 ppm を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 2 週間吸入暴露した試験で、0.5 ppm 以上の群で雌雄に鼻腔の扁平上皮化生、雄には呼吸上皮の過形成が、1.6 ppm 以上の群では、雌雄に努力呼吸、眼脂、鼻汁、被毛粗剛、体重増加抑制、鼻腔及び喉頭の壊死、炎症、及び喉頭の扁平上皮化生、雌には呼吸上皮過形成がみられた。5.0 ppm 以上の群では、雌雄に気管の壊死及び炎症がみられ、全例が暴露期間中に死亡した。16 ppm 群ではさらに、肺の炎症、気管及び肺の扁平上皮化生、舌の炎症及び壊死がみられた (U.S. NTP, 1993)。

雄の Wistar ラットにグルタルアルデヒド 0、0.025、0.1 ppm を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 4 週

間吸入暴露し、肺への影響を調べた試験で、0.1 ppm群で肺相対重量の増加、細気管支上皮細胞の空胞化、細気管支クララ細胞及び肺泡毛細血管内皮細胞の脂肪変性、及び暴露終了7日後に肺胞壁のコラーゲン線維巣がみられた (Halatek et al., 2003)。

雌雄のF344/Nラット (各10匹/群) にグルタルアルデヒド0、0.0625、0.125、0.25、0.50、1.00 ppmを6時間/日、5日間/週の頻度で13週間吸入暴露した試験で、0.25 ppm以上の群で雌雄に鼻腔上皮の病変 (鼻前庭の扁平上皮化生、呼吸上皮の炎症、過形成など)、0.5 ppm以上の群で雌に体重増加抑制がみられ、1 ppm群では、雌雄に消瘦、呼吸困難及び被毛粗剛、雄には体重増加抑制がみられたことから、NOAELを0.125 ppmとしている (U.S. NTP, 1993)。

雌雄のF344ラット (各20匹/群) にグルタルアルデヒド0、0.021、0.049、0.194 ppmを6時間/日、5日間/週の頻度で14週間吸入暴露した試験で、0.049 ppm以上の群で雌雄に鼻腔への刺激症状、雄には体重減少がみられ、0.194 ppm群では雌に体重減少みられたとの報告 (Bushy Run Research Centre, 1983) があるが、原著が入手不可能であるため、信頼性を確認することができない。

雌雄のF344/Nラット (各50匹/群) にグルタルアルデヒド0、0.25、0.50、0.75 ppmを6時間/日、5日間/週の頻度で104週間吸入暴露した試験で、0.25 ppm以上の群で雌雄に扁平上皮の過形成及び炎症、雄には体重の低値、0.50 ppm以上の群で雌雄に呼吸上皮の過形成、炎症及び扁平上皮化生、雌には生存率低下、体重の低値及び嗅上皮の硝子滴変性がみられた。さらに、0.75 ppm群では、雌雄に呼吸上皮杯細胞の過形成、雄に嗅上皮の硝子滴変性、雌には消瘦がみられた (U.S. NTP, 1999)。

### c. 経皮暴露

雌雄のF344ラット (各10匹/群) にグルタルアルデヒド0、50、100、150 mg/kg/日を6時間/日、5日間/週の頻度で4週間経皮投与した試験で、50 mg/kg/日以上以上の群で雌雄に投与局所の紅斑、雄にBUNの用量依存性の増加、雌には摂水量の減少、血小板及び赤血球数の増加がみられた。100 mg/kg/日以上以上の群で雄に投与4日目まで体重増加抑制がみられ、150 mg/kg/日群では、雄に投与局所の浮腫、雌には副腎相対重量増加がみられた (Werley et al., 1996)。

雌雄のSDラット (各10匹/群) にグルタルアルデヒド0、1、5、25、125 mg/kg/日を35日間経皮投与した試験で、5 mg/kg/日以上以上の群で雌雄に投与部位の硬結化、雄に肝臓相対重量の増加、雌には胸腺の萎縮、25 mg/kg/日以上以上の群では、雌雄に歩行困難 (跛行) と動作の緩慢化、体重増加抑制、白血球数の増加、ヘモグロビン及びヘマクリット値の減少、リンパ球数の減少、好中球数の増加、赤血球数の減少、雄にコレステロールの増加、雌には肝臓及び腎臓相対重量の増加がみられた。さらに、125 mg/kg/日群では、雄に摂餌量の低下、腎臓相対重量の増加、胸腺の萎縮がみられた (上満ら, 1976)。以上の結果から、本評価書ではNOAELを1 mg/kg/日と判断する。

以上、グルタルアルデヒドの実験動物に対する経口投与による反復投与毒性については、ラットに腎臓重量への影響が示唆されるが、NOAELを設定するために十分な報告がないため決定することができないがLOAELは雌の骨髄の過形成から50 ppm (6 mg/kg/日) と判断した。吸入暴露では、マウス及びラットで鼻腔の病変がみられており、マウスにグルタルアルデヒド0、

0.0625、0.125、0.25、0.50、1.00 ppm を 13 週間吸入暴露した試験で、0.0625 ppm 以上の群の雄に用量依存性の体重増加抑制、雌には鼻前庭の炎症がみられ、LOAEL は 0.0625 ppm (0.26 mg/m<sup>3</sup>) である。経皮投与では、ラットにグルタルアルデヒド 0、1、5、25、125 mg/kg/日を 35 日間投与した試験で、5 mg/kg/日以上で、雄に肝臓相対重量の増加、雌には胸腺の萎縮がみられ、NOAEL は 1 mg/kg/日である。

表 7-6 グルタルアルデヒドの反復投与毒性試験結果

| 動物種等                                       | 投与方法       | 投与期間                       | 投与量                                                              | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 文 献                             |  |          |  |  |  |  |  |   |    |     |       |   |  |    |    |    |    |   |  |    |    |    |    |                         |
|--------------------------------------------|------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--|----------|--|--|--|--|--|---|----|-----|-------|---|--|----|----|----|----|---|--|----|----|----|----|-------------------------|
| ラット<br>F344<br>雌雄<br>各 20 匹/群              | 経口<br>(飲水) | 90 日間                      | 0、50、250、1,000 ppm (雄; 0、5、25、100 mg/kg/日、雌; 0、7、35、120 mg/kg/日) | 250 ppm 以上:<br>雌雄; 腎臓相対重量の増加、尿量減少<br>雄; 摂水量の減少<br>雌; 投与 6 週間目に BUN 増加<br>1,000 ppm:<br>雌雄; 摂餌量の減少、体重増加抑制<br>雌; 摂水量の減少                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Bushy Run Research Centre, 1985 |  |          |  |  |  |  |  |   |    |     |       |   |  |    |    |    |    |   |  |    |    |    |    |                         |
| ラット<br>F344<br>雌雄<br>各 100 匹/群             | 経口<br>(飲水) | 104 週間                     | 0、50、250、1,000 ppm (雄; 0、4、17、64 mg/kg/日、雌; 0、6、25、86 mg/kg/日)   | 50 ppm 以上:<br>雌; 骨髄の過形成<br><br>250 ppm 以上:<br>雌雄; 摂餌量及び摂水量の減少、体重増加抑制、腎臓の絶対重量増加抑制傾向、尿量の減少、尿浸透圧の増加<br>雌; 尿細管色素沈着<br>1,000 ppm:<br>雌雄;前胃に胃炎、水腫、扁平上皮の過形成<br>雄; 骨髄の過形成<br>尿細管色素沈着<br><br>死亡率 (%) <table><tr><th colspan="2"></th><th colspan="4">用量 (ppm)</th></tr><tr><th></th><th></th><th>0</th><th>50</th><th>250</th><th>1,000</th></tr><tr><td>雄</td><td></td><td>25</td><td>29</td><td>29</td><td>30</td></tr><tr><td>雌</td><td></td><td>19</td><td>34</td><td>28</td><td>23</td></tr></table> LOAEL: 50 ppm (6 mg/kg/日) (本評価書の判断) |                                 |  | 用量 (ppm) |  |  |  |  |  | 0 | 50 | 250 | 1,000 | 雄 |  | 25 | 29 | 29 | 30 | 雌 |  | 19 | 34 | 28 | 23 | Van Miller et al., 2002 |
|                                            |            | 用量 (ppm)                   |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                 |  |          |  |  |  |  |  |   |    |     |       |   |  |    |    |    |    |   |  |    |    |    |    |                         |
|                                            |            | 0                          | 50                                                               | 250                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1,000                           |  |          |  |  |  |  |  |   |    |     |       |   |  |    |    |    |    |   |  |    |    |    |    |                         |
| 雄                                          |            | 25                         | 29                                                               | 29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 30                              |  |          |  |  |  |  |  |   |    |     |       |   |  |    |    |    |    |   |  |    |    |    |    |                         |
| 雌                                          |            | 19                         | 34                                                               | 28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 23                              |  |          |  |  |  |  |  |   |    |     |       |   |  |    |    |    |    |   |  |    |    |    |    |                         |
| マウス<br>Swiss<br>雄<br>10 匹/群                | 吸入         | 14 日間<br>6 時間/日、<br>5 日間/週 | 0、0.3、0.9 ppm<br><br>回復期間: 1、2、4 週間 (0.9 ppm 群のみ)                | 0.3 ppm 以上:<br>呼吸上皮の病変 (線毛消失、扁平上皮化生、壊死など)<br><br>0.9 ppm 群でみられた呼吸上皮の病変は、暴露終了 1、2 週間後では回復しなかったが、4 週間後には回復<br><br>検査は気道のみ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Zissu et al., 1994              |  |          |  |  |  |  |  |   |    |     |       |   |  |    |    |    |    |   |  |    |    |    |    |                         |
| マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雌雄<br>各 5 匹/群 | 吸入         | 2 週間<br>6 時間/日、<br>5 日間/週  | 0、0.16、0.50、1.6、5.0、16 ppm                                       | 0.5 ppm 以上:<br>雄; 咽頭呼吸上皮の扁平上皮化生<br>1.6 ppm 以上:<br>雌雄; 呼吸困難、眼脂、鼻汁がみられ、暴露期間中に全例死亡。鼻腔呼吸上皮の扁平上皮化生、鼻腔呼吸上皮、嗅上皮及び喉頭呼                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | U.S. NTP, 1993                  |  |          |  |  |  |  |  |   |    |     |       |   |  |    |    |    |    |   |  |    |    |    |    |                         |

| 動物種等                                        | 投与方法 | 投与期間                        | 投与量                                                                                              | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 文 献                   |
|---------------------------------------------|------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                                             |      |                             |                                                                                                  | 吸上皮の壊死及び炎症<br>雌; 咽頭呼吸上皮の扁平上皮化生<br>16 ppm:<br>雌雄; 気管呼吸粘膜の壊死、炎症                                                                                                                                                                                                                                                |                       |
| マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雌雄<br>各 10 匹/群 | 吸入   | 13 週間<br>6 時間/日、<br>5 日間/週  | 0、0.0625、0.125、<br>0.25、0.50、1.00<br>ppm (0、0.26、<br>0.52、1.04、2.08、<br>4.16 mg/m <sup>3</sup> ) | 0.0625 ppm 以上:<br>雄; 用量依存性の体重増加抑制<br>雌; 鼻前庭の炎症<br>0.25 ppm 以上:<br>雌雄; 鼻腔呼吸上皮の扁平上皮化<br>生、炎症、びらん<br>雌; 体重増加抑制<br>0.50 ppm 以上:<br>雌雄; 呼吸困難、暴露期間中に雌<br>2/10 例が死亡<br>1.00 ppm:<br>雌雄; 自発運動低下、頻呼吸、被毛<br>粗剛、腹臥位、暴露期間中に全<br>例死亡。喉頭呼吸粘膜の扁平上<br>皮化生及び壊死<br><br>LOAEL: 0.0625 ppm (0.26mg/m <sup>3</sup> )<br>(本評価書の判断) | U.S. NTP,<br>1993     |
| マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雌雄<br>各 30 匹/群 | 吸入   | 78 週間<br>6 時間/日、<br>5 日間/週  | 0、0.1 ppm                                                                                        | 0.1 ppm:<br>雌; 体重増加抑制、鼻前庭の扁平上<br>皮過形成、鼻腔の扁平上皮炎症<br>性はく離、びらん及び潰瘍                                                                                                                                                                                                                                              | Zissu et al.,<br>1998 |
| マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雌雄<br>各 50 匹/群 | 吸入   | 104 週間<br>6 時間/日、<br>5 日間/週 | 0、0.0625、0.125、<br>0.25 ppm                                                                      | 0.0625 ppm 以上:<br>雌; 呼吸上皮の硝子滴変性<br>0.125 ppm 以上:<br>雌; 呼吸上皮の扁平上皮化生<br>0.25 ppm:<br>雄; 呼吸上皮の扁平上皮化生<br>雌; 体重の低値、鼻腔の炎症                                                                                                                                                                                          | U.S. NTP,<br>1999     |
| ラット<br>F344/N<br>雌雄<br>各 5 匹/群              | 吸入   | 2 週間<br>6 時間/日、<br>5 日間/週   | 0、0.16、0.50、1.6、<br>5.0、16 ppm                                                                   | 0.5 ppm 以上:<br>雌雄; 鼻腔の扁平上皮化生<br>雄; 呼吸上皮過形成<br>1.6 ppm 以上:<br>雌雄; 努力呼吸、眼脂、鼻汁、被毛<br>粗剛、体重増加抑制、鼻腔及び<br>喉頭の壊死、炎症、喉頭の扁平<br>上皮化生<br>雌; 呼吸上皮過形成<br>5.0 ppm 以上:<br>雌雄; 気管の壊死、炎症、全例が暴<br>露期間中に死亡<br>16 ppm:<br>雌雄; 肺の炎症、気管及び肺の扁平<br>上皮化生、舌の炎症、壊死                                                                      | U.S. NTP,<br>1993     |

| 動物種等                            | 投与方法 | 投与期間                        | 投与量                                      | 結 果                                                                                                                                                                         | 文 献                             |
|---------------------------------|------|-----------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| ラット<br>Wistar<br>雄              | 吸入   | 4 週間<br>6 時間/日、<br>5 日間/週   | 0、0.025、0.1 ppm                          | 0.1 ppm:<br>肺相対重量増加、細気管支上皮細胞の空胞化、細気管支クララ細胞及び肺泡毛細血管内皮細胞の脂肪変性、暴露終了 7 日後に肺胞壁のコラーゲン線維巣<br><br>肺への影響のみ検査                                                                         | Halatek et al., 2003            |
| ラット<br>F344/N<br>雌雄<br>各 10 匹/群 | 吸入   | 13 週間<br>6 時間/日、<br>5 日間/週  | 0、0.0625、0.125、<br>0.25、0.50、1.00<br>ppm | 0.25 ppm 以上:<br>雌雄; 鼻腔上皮の病変 (鼻前庭の扁平上皮化生、呼吸上皮の炎症、過形成など)<br>0.5 ppm 以上:<br>雌; 体重増加抑制<br>1 ppm:<br>雌雄; 消瘦、呼吸困難、被毛粗剛<br>雄; 体重増加抑制<br><br>NOAEL: 0.125 ppm                       | U.S. NTP, 1993                  |
| ラット<br>F344<br>雌雄<br>各 20 匹/群   | 吸入   | 14 週間<br>6 時間/日、<br>5 日間/週  | 0、0.021、0.049、<br>0.194 ppm              | 0.049 ppm 以上:<br>雌雄; 鼻腔への刺激症状<br>雄; 体重減少<br>0.194 ppm:<br>雌; 体重減少                                                                                                           | Bushy Run Research Centre, 1983 |
| ラット<br>F344/N<br>雌雄<br>各 50 匹/群 | 吸入   | 104 週間<br>6 時間/日、<br>5 日間/週 | 0、0.25、0.50、0.75<br>ppm                  | 0.25 ppm 以上:<br>雌雄; 扁平上皮の過形成及び炎症<br>雄; 体重の低値<br>0.50 ppm 以上:<br>雌雄; 呼吸上皮の過形成、炎症、扁平上皮化生<br>雌; 生存率低下、体重の低値、嗅上皮の硝子滴変性<br>0.75 ppm:<br>雌雄; 呼吸上皮杯細胞の過形成<br>雄; 嗅上皮の硝子滴変性<br>雌; 消瘦 | U.S. NTP, 1999                  |
| ラット<br>F344<br>雌雄<br>各 10 匹/群   | 経皮   | 4 週間<br>6 時間/日、<br>5 日/週    | 0、50、100、150<br>mg/kg/日                  | 50 mg/kg/日以上:<br>雌雄; 投与局所の紅斑<br>雄; BUN の用量依存性の増加<br>雌; 摂水量減少、血小板及び赤血球数増加<br>100 mg/kg/日以上:<br>雄; 投与 4 日目まで体重増加抑制<br>150 mg/kg/日:<br>雄; 投与局所の浮腫<br>雌; 副腎相対重量増加               | Werley et al., 1996             |
| ラット<br>SD<br>雌雄<br>各 10 匹/群     | 経皮   | 35 日間                       | 0、1、5、25、125<br>mg/kg/日                  | 5 mg/kg/日以上:<br>雌雄; 投与部位の硬結化<br>雄; 肝臓相対重量の増加<br>雌; 胸腺組織の萎縮<br>25 mg/kg/日以上:<br>雌雄; 歩行困難(跛行) と動作の緩慢化、体重増加抑制、白血球数の増加、Hb、Ht 値の減少、リンパ球数の減少、好中球数の増加、赤血球数の減少<br>雄; コレステロールの増加     | 上満ら, 1976                       |

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果                                                                                                | 文 献 |
|------|------|------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|      |      |      |     | 雌; 肝臓及び腎臓相対重量増加<br>125 mg/kg/日:<br>雄; 摂餌量の低下、腎臓の相対重量<br>の増加、胸腺の萎縮<br><br>NOAEL: 1 mg/kg/日(本評価書の判断) |     |

BUN: 血中尿素窒素、Hb:ヘモグロビン量、Ht:ヘマトクリット (血液中における赤血球容積比)

### 7.3.5 生殖・発生毒性

グルタルアルデヒドの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-7に示す。

#### a. 生殖毒性

雌雄のSDラット (各 28 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、50、250、1,000 ppm (F<sub>0</sub> 雄; 0、4.3、17.5、69.1 mg/kg/日、F<sub>0</sub> 雌; 0、6.7、28.3、98.4 mg/kg/日、F<sub>1</sub> 雄; 0、4.5、22.0、71.1 mg/kg/日、F<sub>1</sub> 雌; 0、6.7、29.6、99.6 mg/kg/日) 含む飲水を交配前 10 週間、交配期間、妊娠期間及び授乳期間を通して与えた 2 世代試験で、親動物では、250 ppm 以上の群で F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> の雌雄に摂水量の減少、F<sub>0</sub> の雄及び F<sub>1</sub> の雌には摂餌量減少が、1,000 ppm 群では、F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> の雌雄に体重の低値、F<sub>0</sub> の雌及び F<sub>1</sub> の雄には摂餌量減少がみられた。児動物では、1,000 ppm 群の F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> で離乳前後に児体重の増加抑制がみられた。児体重の増加抑制は親動物への毒性影響と考えられることから、生殖毒性の NOAEL を最高用量の 1,000 ppm (69.1～99.6 mg/kg/日) としている (Neeper-Bradley and Ballantyne, 2000)。

#### b. 発生毒性

ICR マウス (18～48 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、16、20、24、40、50、100 mg/kg/日を妊娠 6～15 日目に強制経口投与し、妊娠 18 日目に帝王切開した試験で、母動物には、16、24、100 mg/kg/日群で体重増加抑制、40 mg/kg/日以上で生存率の低下がみられ、児動物には 100 mg/kg/日群で発育不全胎児の増加がみられた (Marks et al., 1980)。

Wistar ラット (21～26 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、25、50、100 mg/kg/日を妊娠 6～15 日目に強制経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、100 mg/kg/日群で母動物に死亡 (5/26 例)、摂餌量の減少及び体重増加抑制が、児動物には胎児体重の低値がみられたが、吸収胚率、奇形発生率の増加はみられなかった (Ema et al., 1992)。

Wistar ラット (25 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、50、250、750 ppm (0、5、26、68 mg/kg/日) 含む飲水を妊娠 6～16 日目に与え、妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、母動物には 250 ppm 以上の群に摂水量の低下がみられたが、児動物には 750 ppm まで影響はみられなかった (BASF, 1991a)。

ウサギ (15 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、5、15、45 mg/kg を妊娠 7～19 日目に強制経口投与し、妊娠 29 日目に帝王切開した試験で、45 mg/kg/日群で母動物に死亡 (5/15 例)、体重増加抑制、摂餌量の減少、消化管の刺激症状、軟糞、下痢、子宮重量減少、吸収胚率増加が、児動物には胎児体重の減少がみられたが、奇形はみられなかった (BASF, 1991b)。

以上、グルタルアルデヒドの実験動物に対する生殖毒性については、ラットにグルタルアルデヒド 0、50、250、1,000 ppm 含む飲水を与えた 2 世代試験で、親動物では、250 ppm 以上の群で F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> に摂水量や摂餌量の減少がみられ、児動物では、1,000 ppm 群の F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> で離乳前後に親動物への毒性影響と考えられる児体重の増加抑制がみられているが、生殖への影響は最高用量の 1,000 ppm (69.1～99.6 mg/kg/日) までみられていない。発生毒性については、マウス、ラット及びウサギで経口投与による試験が行われている。ウサギにグルタルアルデヒド 0、5、15、45 mg/kg/日を妊娠 7～19 日目に強制経口投与した試験で、45 mg/kg/日群の母動物に死亡、体重増加抑制、摂餌量減少、消化管の刺激症状、軟糞、下痢、子宮重量減少、吸収胚率増加がみられ、児動物には胎児体重の減少がみられているが、奇形はみられていない。

表 7-7 グルタルアルデヒドの生殖・発生毒性試験結果

| 動物種等                            | 投与方法       | 投与期間                                        | 投与量                                                                                                                                                                                          | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 文献                                |
|---------------------------------|------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| ラット<br>SD<br>雌雄<br>各 28 匹/群     | 経口<br>(飲水) | 2 世代試験<br><br>交配前 10 週間、交配期間、<br>妊娠期間及び授乳期間 | 0、50、250、1,000 ppm (F <sub>0</sub> 雄; 0、4.3、17.5、69.1 mg/kg/日、F <sub>0</sub> 雌; 0、6.7、28.3、98.4 mg/kg/日、F <sub>1</sub> 雄; 0、4.5、22.0、71.1 mg/kg/日、F <sub>1</sub> 雌; 0、6.7、29.6、99.6 mg/kg/日) | 親動物<br>250 ppm 以上:<br>F <sub>0</sub> 、F <sub>1</sub> の雌雄; 摂水量の減少<br>F <sub>0</sub> 雄、F <sub>1</sub> 雌; 摂餌量減少<br>1,000 ppm:<br>F <sub>0</sub> 、F <sub>1</sub> の雌雄; 体重の低値<br>F <sub>0</sub> 雌、F <sub>1</sub> 雄; 摂餌量減少<br><br>児動物<br>1,000 ppm:<br>F <sub>1</sub> 、F <sub>2</sub> ; 離乳前後に児体重増加抑制<br><br>児体重増加抑制は親動物への毒性影響と考察<br><br>生殖毒性 NOAEL: 1,000 ppm | Neeper-Bradley & Ballantyne, 2000 |
| マウス<br>ICR<br>雌<br>18-48 匹/群    | 強制経口<br>投与 | 妊娠 6-15 日目<br><br>妊娠 18 日目に帝王切開             | 0、16、20、24、40、50、100 mg/kg/日                                                                                                                                                                 | 母動物:<br>16、24、100 mg/kg/日; 体重増加抑制<br>40 mg/kg/日以上; 生存率低下<br><br>児動物:<br>100 mg/kg/日; 発育不全胎児の増加                                                                                                                                                                                                                                                         | Marks et al., 1980                |
| ラット<br>Wistar<br>雌<br>21-26 匹/群 | 強制経口<br>投与 | 妊娠 6-15 日目<br><br>妊娠 20 日目に帝王切開             | 0、25、50、100 mg/kg/日                                                                                                                                                                          | 母動物:<br>100 mg/kg/日; 死亡 (5/26 例)、体重増加抑制、摂餌量の減少<br><br>児動物:<br>100 mg/kg/日; 胎児体重の低値<br><br>吸収胚率、奇形発生率の増加なし                                                                                                                                                                                                                                              | Ema et al., 1992                  |
| ラット<br>Wistar<br>雌<br>25 匹/群    | 経口<br>(飲水) | 妊娠 6-16 日目<br><br>妊娠 20 日目に帝王切開             | 0、50、250、750 ppm (0、5、26、68 mg/kg/日)                                                                                                                                                         | 母動物:<br>250 ppm 以上; 摂水量減少<br><br>児動物:<br>影響なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | BASF, 1991a                       |

| 動物種等               | 投与方法       | 投与期間                                    | 投与量                   | 結 果                                                                                                                                       | 文 献         |
|--------------------|------------|-----------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| ウサギ<br>雌<br>15 匹/群 | 経口<br>(強制) | 妊娠 7-19 日<br>目<br><br>妊娠 29 日目<br>に帝王切開 | 0、5、15、45 mg/kg/<br>日 | 母動物:<br>45 mg/kg/日; 死亡 (5/15 例)、体重<br>増加抑制、摂餌量減少、消化管の<br>刺激症状、軟糞、下痢、子宮重量<br>減少、吸収胚率増加<br><br>児動物:<br>45 mg/kg/日; 胎児体重減少<br><br>奇形発生率の増加なし | BASF, 1991b |

### 7.3.6 遺伝毒性

グルタルアルデヒドの遺伝毒性試験結果を表 7-8、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-9 に示す。

#### *in vitro*

##### a. 突然変異

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では、陽性とする報告 (Dillon et al., 1998; Haworth et al., 1983; Jung et al., 1992; Marnett et al., 1985; Muller et al., 1993; Ryden et al., 2000; U.S. NTP, 1999; Vergnes and Ballantyne, 2002; Watanabe et al., 1998; Wilcox et al., 1990) と、S9 添加の有無にかかわらず陰性とする報告 (Sakagami et al., 1988b; Sasaki and Endo, 1978; Slesinski et al., 1983) がある。

細菌を用いる前進突然変異試験では、ネズミチフス菌 BA9 及び BA13 を用いた試験 (Ruiz-Rubio et al., 1985)、及び大腸菌 WP2 *uvrA*/pKM101 を用いた試験 (Kosako and Nishioka, 1982) のいずれにおいても、S9 の無添加で陽性であった。

動物細胞を用いる前進突然変異試験では、マウスリンパ腫細胞 L5178Y/TK<sup>+</sup>をグルタルアルデヒド 0.5~16  $\mu$ g/mL で 4 時間処理した試験 (McGregor et al., 1988; U.S. NTP, 1999)、ヒトリンパ芽球細胞 TK6 を 1~20  $\mu$ M で 2 時間処理した試験 (St. Clair et al., 1991) のいずれにおいても、S9 の無添加で陽性であった。一方、チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO 細胞) を 0.03~40.8  $\mu$ M で 5 時間処理した試験 (Slesinski et al., 1983)、0.5~50  $\mu$ g/mL で 4 時間処理した試験 (Vergnes and Ballantyne, 2002) では、S9 添加の有無にかかわらず陰性であった。

##### b. 染色体異常

動物細胞を用いる染色体異常試験では、CHO 細胞をグルタルアルデヒド 0.3~16  $\mu$ g/mL で 8.5~12 時間処理した試験 (Galloway et al., 1985; U.S. NTP, 1999)、0.01~10  $\mu$ g/mL で 4 時間処理した試験 (Vergnes and Ballantyne, 2002) で、S9 添加の有無にかかわらず陰性であった。また、シリアンハムスター胚細胞を 3~30  $\mu$ M で 24 時間処理した試験 (Hikiba et al., 2005) においても、S9 の無添加で陰性であった。一方、CHL/IU 細胞を用いた試験では S9 添加の有無にかかわらず陽性の結果であった (日本化学物質安全・情報センター, 2000)。



### c. DNA 損傷性

細菌を用いる DNA 損傷性試験では、ネズミチフス菌の pSK1002 形質転換株を用いた *umu* 試験 (Sakagami et al., 1988a; 後藤ら, 1993)、及び枯草菌 M-45 (*rec*<sup>-</sup>) 及び H-17 (*rec*<sup>+</sup>) を用いた *rec* アッセイ (Sakagami et al., 1988b) で、S9 添加の有無にかかわらず陽性であったが、大腸菌 PQ37 を用いた SOS クロモテスト (von der Hude et al., 1988) では、S9 添加の有無にかかわらず陰性であった。

CHO 細胞を用いる姉妹染色分体交換 (SCE) 試験では、グルタルアルデヒド 0.36~16  $\mu$  g/mL で 25.5~26 時間処理した試験 (Galloway et al., 1985; U.S. NTP, 1999) で、S9 添加の有無にかかわらず陽性であったが、0.6~2.5  $\mu$  g/mL で 5 時間処理した試験 (Slesinski et al., 1983)、0.02~0.5  $\mu$  g/mL で 4 時間処理した試験 (Vergnes and Ballantyne, 2002) では、S9 添加の有無にかかわらず陰性であった。

ラット肝臓細胞を用いる不定期 DNA 合成 (UDS) 試験では、グルタルアルデヒド 0.1~100  $\mu$  M で 18 時間処理した試験 (St. Clair et al., 1991) で、S9 の無添加で陽性であったが、0.05~51  $\mu$  M で 2 時間処理した試験 (Slesinski et al., 1983) では、S9 添加の有無にかかわらず陰性であった。

### *in vivo*

#### a. 突然変異

雄ショウジョウバエの成虫及び幼虫にグルタルアルデヒド 3,000~10,000 ppm を混餌及び注入投与した伴性劣性致死試験で、陰性であった (U.S. NTP, 1999; Yoon et al., 1985; Zimmering et al., 1989)。

#### b. 染色体異常

染色体異常試験では、マウスにグルタルアルデヒド 15~60 mg/kg を単回腹腔内投与し、36 時間後に骨髓赤芽球を調べた試験 (U.S. NTP, 1999) で、陽性であったが、ラットに 7.5~60 mg/kg を単回強制経口投与し、12~48 時間後に骨髓赤芽球を調べた試験 (Vergnes and Ballantyne, 2002) では、陰性であった。

マウスを用いる小核試験では、グルタルアルデヒド 15~60 mg/kg を単回腹腔内投与し、36 時間後に骨髓赤芽球を調べた試験 (U.S. NTP, 1999) では陽性、陰性の判断ができなかったが、40~125 mg/kg を単回強制経口投与し、30~72 時間後に末梢血赤芽球を調べた試験 (Vergnes and Ballantyne, 2002)、5~20 mg/kg/日を 3 日間腹腔内投与し、最終投与の 24 時間後に骨髓赤芽球を調べた試験 (U.S. NTP, 1999)、及び 0.063~0.5 ppm を 13 週間吸入暴露した後の末梢血赤芽球を調べた試験 (U.S. NTP, 1999; Witt et al., 2000) では、陰性であった。

雄マウスにグルタルアルデヒド 30~60 mg/kg を単回強制経口投与した後、6 週間雌と交配させた優性致死試験で、陰性であった (Tamada et al., 1978)。

### c. DNA 損傷性

ラットにグルタルアルデヒド 30~600 mg/kg を単回強制経口投与した後に肝臓細胞を調べた UDS 試験で、陰性であった (Mirsalis et al., 1989)。

以上、グルタルアルデヒドは *in vitro* の突然変異試験、DNA 損傷試験の多くで陽性結果が得られているが、*in vitro* の染色体異常試験では陽性と陰性の結果があり、*in vivo* の試験においても、腹腔内投与後の骨髄赤芽球で染色体異常がみられたとの報告はあるものの、陰性結果が多いことから、グルタルアルデヒドの遺伝毒性の有無については明確に判断することはできない。

表 7-8 グルタルアルデヒドの遺伝毒性試験結果

|                 | 試験系      | 試験材料                                                    | 処理条件                                     | 用量                         | 結果  |     | 文献                                                                    |
|-----------------|----------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|-----|-----|-----------------------------------------------------------------------|
|                 |          |                                                         |                                          |                            | -S9 | +S9 |                                                                       |
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌<br>TA98、TA100、TA102、<br>TA104、TA1535、<br>TA1537 | ブレインキュベーション法<br>マウス、ラット<br>及びハムスター<br>S9 | 3.3-3,333<br>$\mu$ g/plate | +   | +   | Dillon et al.,<br>1998;<br>Haworth et al., 1983;<br>U.S. NTP,<br>1999 |
|                 |          | ネズミチフス菌<br>TA102                                        | プレート法<br>ラット S9                          | -600<br>$\mu$ g/plate      | +   | +   | Jung et al.,<br>1992; Muller<br>et al., 1993                          |
|                 |          | ネズミチフス菌<br>TA104                                        | ブレインキュベーション法                             | -0.5<br>$\mu$ moles/plate  | +   | ND  | Marnett et al.,<br>1985                                               |
|                 |          | ネズミチフス菌<br>TA102、TA2638a                                | プレート法                                    | 5-101<br>$\mu$ g/plate     | +   | ND  | Ryden et al.,<br>2000                                                 |
|                 |          | ネズミチフス菌<br>TA98、TA100                                   | プレート法<br>ラット S9                          | -20<br>$\mu$ g/plate       | -   | -   | Sakagami et al., 1988b                                                |
|                 |          | ネズミチフス菌<br>TA98、TA100                                   | ブレインキュベーション法<br>ラット S9                   | ND                         | -   | -   | Sasaki &<br>Endo, 1978                                                |
|                 |          | ネズミチフス菌<br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537、<br>TA1538      | プレート法<br>ラット S9                          | 0.15-51.6<br>$\mu$ g/plate | -   | -   | Slesinski et al., 1983                                                |
|                 |          | ネズミチフス菌<br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537、<br>TA1538      | プレート法<br>ラット S9                          | 2-150<br>$\mu$ g/plate     | -   | w+  | Vergnes &<br>Ballantyne,<br>2002                                      |
|                 |          | ネズミチフス菌<br>TA102、TA2638                                 | プレート法                                    | 20-1,000<br>$\mu$ g/plate  | +   | ND  | Watanabe et al., 1998                                                 |
|                 |          | 大腸菌<br>WP2/pKM101<br>WP2 <i>uvrA</i> /pKM101            |                                          |                            |     |     |                                                                       |
|                 |          | ネズミチフス菌<br>TA102                                        | プレート法                                    | 5-100<br>$\mu$ g/plate     | +   | ND  | Wilcox et al.,<br>1990                                                |
|                 |          | 大腸菌<br>WP2/pKM101<br>WP2 <i>uvrA</i> /pKM101            |                                          |                            |     |     |                                                                       |
| <i>in vitro</i> | 前進突然変異試験 | ネズミチフス菌<br>BA9、BA13                                     | ブレインキュベーション法                             | 31-250<br>$\mu$ M          | +   | ND  | Ruiz-Rubio et al., 1985                                               |
|                 |          | 大腸菌<br>WP2 <i>uvrA</i> /pKM101                          | ブレインキュベーション法                             | 4-20<br>$\mu$ g/plate      | +   | ND  | Kosako &<br>Nishioka,<br>1982                                         |

|         | 試験系                             | 試験材料                                                          | 処理条件                   | 用量                  | 結果<br>-S9 +S9 | 文献                                                           |
|---------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|---------------|--------------------------------------------------------------|
|         |                                 | マウスリンパ腫細胞<br>L5178Y/TK <sup>+/-</sup>                         | 4 時間処理                 | 0.5-16<br>μ g/mL    | + ND          | McGregor et al., 1988;<br>U.S. NTP, 1999                     |
|         |                                 | CHO 細胞                                                        | 5 時間処理<br>ラット S9       | 0.03-40.8<br>μ M    | - -           | Slesinski et al., 1983                                       |
|         |                                 | CHO 細胞                                                        | 4 時間処理<br>ラット S9       | 0.5-50<br>μ g/mL    | - -           | Vergnes & Ballantyne, 2002                                   |
|         |                                 | ヒトリンパ芽球細胞<br>TK6                                              | 2 時間処理                 | 1-20<br>μ M         | + ND          | St. Clair et al., 1991                                       |
|         | 染色体異常試験                         | CHO 細胞                                                        | 8.5-12 時間処理<br>ラット S9  | 0.3-16<br>μ g/mL    | - -           | Galloway et al., 1985;<br>U.S. NTP, 1999                     |
|         |                                 | CHO 細胞                                                        | 4 時間処理<br>ラット S9       | 0.01-10<br>μ g/mL   | - -           | Vergnes & Ballantyne, 2002                                   |
|         |                                 | シリアンハムスター<br>胚細胞                                              | 24 時間処理                | 3-30<br>μ M         | - ND          | Hikiba et al., 2005                                          |
|         |                                 | CHL/IU 細胞                                                     | 6 時間処理                 | 0.8-20 μ M          | + +           | 日本化学物質安全・情報センター, 2000                                        |
|         | umu 試験                          | ネズミチフス菌<br>TA1535/pSK1002                                     | ラット S9                 | 1-100<br>μ g/mL     | + +           | Sakagami et al., 1988a                                       |
|         |                                 | ネズミチフス菌<br>TA1535/pSK1002<br>TA4107/pSK1002<br>TA4113/pSK1002 |                        | 4.7-18.6<br>μ g/mL  | + ND          | 後藤ら, 1993                                                    |
|         | SOS クロモテスト                      | 大腸菌<br>PQ37                                                   | ラット S9                 | ND                  | - -           | von der Hude et al., 1988                                    |
|         | rec アッセイ                        | 枯草菌<br>M-45 (rec <sup>-</sup> )<br>H-17 (rec <sup>+</sup> )   | ラット S9                 | 1-300<br>μ g/mL     | + +           | Sakagami et al., 1988b                                       |
|         | 姉妹染色<br>分体交換<br>(SCE) 試験        | CHO 細胞                                                        | 25.5-26 時間処理<br>ラット S9 | 0.36-16<br>μ g/mL   | + +           | Galloway et al., 1985;<br>U.S. NTP, 1999                     |
|         |                                 | CHO 細胞                                                        | 5 時間処理<br>ラット S9       | 0.6-2.5<br>μ g/mL   | - -           | Slesinski et al., 1983                                       |
|         |                                 | CHO 細胞                                                        | 4 時間処理<br>ラット S9       | 0.02-0.5<br>μ g/mL  | - -           | Vergnes & Ballantyne, 2002                                   |
|         | 不 定 期<br>DNA 合<br>成 (UDS)<br>試験 | ラット肝臓細胞                                                       | 18 時間処理                | 0.1-100<br>μ M      | + ND          | St. Clair et al., 1991                                       |
|         |                                 | ラット肝臓細胞                                                       | 2 時間処理<br>ラット S9       | 0.05-51<br>μ M      | - -           | Slesinski et al., 1983                                       |
| in vivo | 伴性劣性<br>致死試験                    | ショウジョウバエ<br>雄成虫及び幼虫                                           | 混餌及び注入                 | 3,000-10,000<br>ppm | -             | U.S. NTP, 1999; Yoon et al., 1985;<br>Zimmering et al., 1989 |

|  | 試験系                       | 試験材料          | 処理条件                  | 用量               | 結果<br>-S9 +S9 | 文献                                      |
|--|---------------------------|---------------|-----------------------|------------------|---------------|-----------------------------------------|
|  | 染色体異常試験                   | マウス<br>骨髄赤芽球  | 腹腔内 (単回)<br>36 時間     | 15-60<br>mg/kg   | +             | U.S. NTP,<br>1999                       |
|  |                           | ラット<br>骨髄赤芽球  | 強制経口 (単回)<br>12-48 時間 | 7.5-60<br>mg/kg  | -             | Vergnes &<br>Ballantyne,<br>2002        |
|  | 小核試験                      | マウス<br>末梢血赤芽球 | 強制経口 (単回)<br>30-72 時間 | 40-125<br>mg/kg  | -             | Vergnes &<br>Ballantyne,<br>2002        |
|  |                           | マウス<br>骨髄赤芽球  | 腹腔内 (単回)<br>36 時間     | 15-60<br>mg/kg   | +/-           | U.S. NTP,<br>1999                       |
|  |                           | マウス<br>骨髄赤芽球  | 腹腔内 (3 日間)<br>72 時間   | 5-20<br>mg/kg/日  | -             | U.S. NTP,<br>1999                       |
|  |                           | マウス<br>末梢血赤芽球 | 吸入暴露<br>13 週間         | 0.063-0.5<br>ppm | -             | U.S. NTP,<br>1999; Witt et<br>al., 2000 |
|  | 優性致死試験                    | マウス<br>雄      | 強制経口 (単回)<br>6 週間雌と交配 | 30-60<br>mg/kg   | -             | Tamada et al.,<br>1978                  |
|  | 不定期<br>DNA 合成 (UDS)<br>試験 | ラット<br>肝臓細胞   | 強制経口 (単回)             | 30-600<br>mg/kg  | -             | Mirsalis et<br>al., 1989                |

+: 陽性; w+: 弱い陽性; +/-: 陽性、陰性の判断できず (equivocal); -: 陰性; ND: データなし  
CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞

表 7-9 グルタルアルデヒドの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

|                | 突然変異 | 染色体異常 | DNA 損傷 |
|----------------|------|-------|--------|
| バクテリア          | +    | ND    | +      |
| カビ/酵母/植物       | ND   | ND    | ND     |
| 昆虫             | -    | ND    | ND     |
| 培養細胞           | +    | -     | +      |
| ほ乳動物 (in vivo) | -    | +     | -      |

+: 陽性、-: 陰性、ND: データなし

### 7.3.7 発がん性

グルタルアルデヒドの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-10 に示す。

雌雄のF344ラット (各100匹/群) にグルタルアルデヒド0、50、250、1,000 ppm (雄; 0、4、17、64 mg/kg/日、雌; 0、6、25、86 mg/kg/日) を含む飲水を104週間与えた試験で、50 ppm以上の群で雌に大顆粒リンパ球白血病発生率の有意な増加がみられた。大顆粒リンパ球白血病はラットにおいて加齢により高頻度にみられる腫瘍である上、雌の投与群でみられた発生率の増加には明確な用量依存性がみられないことから、毒性学的意義は明確ではないと考察されている (Van Miller et al., 2002)。

雌雄のB6C3F<sub>1</sub>マウス (各30匹/群) にグルタルアルデヒド0、0.1 ppmを6時間/日、5日間/週の頻度で、78週間吸入暴露した試験で、鼻腔、気管の腫瘍を含め、投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられなかった (Zissu et al., 1998)。

雌雄のB6C3F<sub>1</sub>マウス (各50 匹/群) にグルタルアルデヒド0、0.0625、0.125、0.25 ppm を6時間/日、5日間/週の頻度で104週間吸入暴露した試験で、鼻腔、気管の腫瘍を含め、投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられなかった (U.S. NTP, 1999; Van Birgelen et al., 2000)。

雌雄のF344/Nラット (各50匹/群) にグルタルアルデヒド0、0.25、0.50、0.75 ppmを6時間/日、5日間/週の頻度で104週間吸入暴露した試験で、鼻腔、気管の腫瘍を含め、投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられなかった (U.S. NTP, 1999; Van Birgelen et al., 2000)。

以上、雌雄の F344 ラットにグルタルアルデヒドを 104 週間飲水投与した試験で、毒性学的意義は明確ではないが、雌に大顆粒リンパ球白血病発生率の増加がみられたとの報告がある。雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス及びF344/N ラットにグルタルアルデヒドを 78～104 週間吸入暴露した試験では、鼻腔、気管の腫瘍を含め、投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられていない。

グルタルアルデヒドの国際機関等での発がん性評価を表 7-11 に示す。

IARC ではグルタルアルデヒドの発がん性を評価していないが、ACGIH はグルタルアルデヒドを、「ヒトに対して発がん性が分類できない物質」として、A4 に分類している。

表 7-10 グルタルアルデヒドの発がん性試験結果

| 動物種等                                        | 投与方法       | 投与期間                        | 投与量                                                                          | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 文献                                                 |          |  |  |  |  |   |    |     |       |                            |
|---------------------------------------------|------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------|--|--|--|--|---|----|-----|-------|----------------------------|
| ラット<br>F344<br>雌雄<br>各 100 匹/群              | 経口<br>(飲水) | 104 週間                      | 0、50、250、1,000<br>ppm (雄; 0、4、17、<br>64 mg/kg/日、雌;<br>0、6、25、86 mg/kg/<br>日) | 腫瘍発生率<br><table><tr><th></th><th colspan="4">用量 (ppm)</th></tr><tr><th></th><th>0</th><th>50</th><th>250</th><th>1,000</th></tr></table> 大顆粒リンパ球白血病 (%)<br>脾臓:<br>雄 43 51 40 46<br>雌 20 41* 41* 53**<br>肝臓:<br>雄 37 48 45 39<br>雌 23 40* 40* 54**<br><br>* <i>p</i> < 0.05; ** <i>p</i> < 0.01<br><br>大顆粒リンパ球白血病はラットに<br>おいて加齢により高頻度に見られ<br>る腫瘍である上、雌の投与群でみ<br>られた発生率の増加には明確な用<br>量依存性がみられないことから、<br>毒性学的意義は明確ではないと考<br>察 |                                                    | 用量 (ppm) |  |  |  |  | 0 | 50 | 250 | 1,000 | Van Miller et<br>al., 2002 |
|                                             | 用量 (ppm)   |                             |                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                    |          |  |  |  |  |   |    |     |       |                            |
|                                             | 0          | 50                          | 250                                                                          | 1,000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                    |          |  |  |  |  |   |    |     |       |                            |
| マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雌雄<br>各 30 匹/群 | 吸入         | 78 週間<br>6 時間/日、<br>5 日間/週  | 0、0.1 ppm                                                                    | 鼻腔、気管の腫瘍を含め、投与に<br>関連した腫瘍発生率の増加なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Zissu et al.,<br>1998                              |          |  |  |  |  |   |    |     |       |                            |
| マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雌雄<br>各 50 匹/群 | 吸入         | 104 週間<br>6 時間/日、<br>5 日間/週 | 0、0.0625、0.125、<br>0.25 ppm                                                  | 鼻腔、気管の腫瘍を含め、投与に<br>関連した腫瘍発生率の増加なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | U.S. NTP,<br>1999; Van<br>Birgelen et<br>al., 2000 |          |  |  |  |  |   |    |     |       |                            |

| 動物種等                            | 投与方法 | 投与期間                        | 投与量                     | 結 果                               | 文 献                                                |
|---------------------------------|------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| ラット<br>F344/N<br>雌雄<br>各 50 匹/群 | 吸入   | 104 週間<br>6 時間/日、<br>5 日間/週 | 0、0.25、0.50、0.75<br>ppm | 鼻腔、気管の腫瘍を含め、投与に<br>関連した腫瘍発生率の増加なし | U.S. NTP,<br>1999; Van<br>Birgelen et<br>al., 2000 |

表 7-11 グルタルアルデヒドの国際機関等での発がん性評価

| 機関/出典           | 分 類 | 分 類 基 準              |
|-----------------|-----|----------------------|
| IARC (2006)     | —   | 発がん性について評価されていない。    |
| ACGIH (2006)    | A4  | ヒトに対して発がん性が分類できない物質。 |
| 日本産業衛生学会(2006)  | —   | 発がん性について評価されていない。    |
| U.S. EPA (2006) | —   | 発がん性について評価されていない。    |
| U.S. NTP (2005) | —   | 発がん性について評価されていない。    |

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

経皮投与されたグルタルアルデヒドの経皮吸収性は低い。体内吸収されたグルタルアルデヒドのアルデヒド基は酸化され、9.6～29 時間の半減期で、主として呼気中に二酸化炭素として排泄される。なお、経口投与及び吸入暴露されたグルタルアルデヒドの吸収性、及びグルタルアルデヒドの生体内代謝に関する報告は得られていない。

ヒトにおいては、殺菌消毒剤等に使用されるグルタルアルデヒドに反復暴露されることにより、鼻炎、息切れ、喘息等の呼吸器症状及びアレルギー性接触皮膚炎を起こすことが広く知られている。また、頭痛、けん怠感、心悸亢進、頻脈を起こすとの報告もある。なお、グルタルアルデヒドは、我が国においても医療機関で皮膚炎等の事例がみられるため、厚生労働省は、その防止対策として、作業環境気中濃度の目安を 0.05 ppm に設定している。

グルタルアルデヒドの経口投与による LD<sub>50</sub> は、マウスで 14～352 mg/kg、ラットでは 66～733 mg/kg であり、吸入暴露による LC<sub>50</sub> はラットで 23.5～44.4 ppm (4 時間) である。経皮投与による LD<sub>50</sub> は、マウスで 4,500 mg/kg 超、ラットで 2,500 mg/kg 超、ウサギでは 434～4,256 mg/kg である。毒性症状として、経口投与では、うずくまり姿勢、自発運動低下、歩行異常、浅速呼吸、立毛、腹部膨満、眼瞼下垂、紅涙、鼻粘膜の出血、下痢、肺の充血及び腺胃のびらんが、吸入暴露では、自発運動低下、身づくろい及び洗顔動作の増加、呼吸数減少、流涙、眼瞼下垂及び鼻出血、肺にうっ血及び気腫がみられている。また、経皮投与では、身づくろい及び洗顔動作の増加、ラッセル音及び被毛の黄変がみられている。

グルタルアルデヒドは実験動物 (ウサギ) の皮膚及び眼に対して刺激性を示す。

グルタルアルデヒドは実験動物 (マウス、モルモット) に対して感作性を示す。

グルタルアルデヒドの実験動物に対する経口投与による反復投与毒性については、ラットに腎臓重量への影響が示唆されるが、信頼できる報告がないことから、NOAEL を設定することができないが LOAEL は雌の骨髄の過形成から 50 ppm (6 mg/kg/日) と判断した。吸入暴露では、マウス及びラットで鼻腔の病変がみられており、マウスにグルタルアルデヒド 0、0.0625、0.125、0.25、0.50、1.00 ppm を 13 週間吸入暴露した試験で、0.0625 ppm 以上の群の雄に用量依存性の

体重増加抑制、雌には鼻前庭の炎症がみられ、LOAELは0.0625 ppm (0.26 mg/m<sup>3</sup>) である。経皮投与では、ラットにグルタルアルデヒド 0、1、5、25、125 mg/kg/日を35日間投与した試験で、5 mg/kg/日以上群で、雄に肝臓相対重量の増加、雌には胸腺の萎縮がみられ、NOAELは1 mg/kg/日である。

グルタルアルデヒドの実験動物に対する生殖毒性については、ラットにグルタルアルデヒド 0、50、250、1,000 ppm 含む飲水を与えた2世代試験で、親動物では、250 ppm 以上の群でF<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>に摂水量や摂餌量の減少がみられ、児動物では、1,000 ppm 群のF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>で親動物への毒性影響と考えられる児体重の増加抑制がみられているが、生殖への影響は最高用量の1,000 ppm (69.1~99.6 mg/kg/日) までみられていない。発生毒性については、マウス、ラット及びウサギで経口投与による試験が行われている。ウサギにグルタルアルデヒド 0、5、15、45 mg/kg/日を妊娠7~19日目に強制経口投与した試験で、45 mg/kg/日群の母動物に死亡、体重増加抑制、摂餌量減少、消化管の刺激症状、軟糞、下痢、子宮重量減少、吸収胚率増加がみられ、児動物には胎児体重の減少がみられているが、奇形はみられていない。

グルタルアルデヒドは*in vitro*では突然変異試験、DNA損傷試験の多くで陽性結果が得られているが、染色体異常試験では陽性と陰性の結果があり、*in vivo*の試験においても陰性結果が多いことから、グルタルアルデヒドの遺伝毒性について明確に判断することはできない。

グルタルアルデヒドの発がん性については、雌雄のF344ラットに104週間飲水投与した試験で、毒性学的意義は明確ではないが、雌に大顆粒リンパ球白血病発生率の増加がみられたとの報告がある。マウス及びラットに78~104週間吸入暴露した発がん性試験では、鼻腔、気管の腫瘍を含め、暴露に関連した腫瘍発生率の増加はみられていない。IARCではグルタルアルデヒドの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期：2006 年 4 月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) TLVs and BEIs.
- Alsop, G.M., Waggy, G.T. and Conway, R.A. (1980) Bacterial growth inhibition test. Journal WPCF, **52**, 2452-2456. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- Azadi, S., Klink, K.J. and Meade, B.J. (2004) Divergent immunological responses following glutaraldehyde exposure. Toxicol. Appl. Pharmacol., **197**, 1-8.
- Ballantyne, B. and Myers, R.C. (2001) The acute toxicity and primary irritancy of glutaraldehyde solutions. Veter. Hum. Toxicol., **43**, 193-202.
- Ballantyne, B., Myers, R.C. and Blaszcak, D.L. (1997) Influence of alkalinization of glutaraldehyde biocidal solutions on acute toxicity, primary irritancy, and skin sensitization. Veter. Hum. Toxicol., **39**, 340-346.
- BASF (1988) unpublished data, (0011/88). (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- BASF (1991a) Study of the prenatal toxicity of glutaraldehyde in rats after oral administration (drinking water). EPA Doc. I.D. 86-920000654, OTS0535537.
- BASF (1991b) Study of the prenatal toxicity of glutaraldehyde in rabbits after oral administration (gavage). EPA Doc. I.D. 86-920000655, OTS0535538.
- Bushy Run Research Centre (1983) Glutaraldehyde vapor subchronic inhalation study on rats. Project Report 46-101. (NICNAS, 1994; OECD/UNEP, 1998から引用)
- Bushy Run Research Centre (1985) Glutaraldehyde: 90-day inclusion in drinking water of rats. Project Report 48-107. (NICNAS, 1994; OECD/UNEP, 1998から引用)
- Carpenter, C.P. and Smyth, H.F., Jr. (1962) Chemical burns of the rabbit cornea. Am. J. Ophthal., **29**, 1363-1372.
- Connaughton, P. (1993) Occupational exposure to glutaraldehyde associated with tachycardia and palpitations. Med. J. Aust., **159**, 567.
- Corrado, O.J., Osman, J. and Davies, R.J. (1986) Asthma and rhinitis after exposure to glutaraldehyde in endoscopy units. Human Toxicol., **5**, 325-327.
- Cullinan, P., Hayes, J., Cannon, J., Madan, I., Heap, D. and Newman Taylor, A. (1992) Occupational asthma in radiographers. The Lancet, **340**, 1477.
- Cytotest Cell Research (1990) Influence of prior 850 on the reproduction of *Daphnia magna*, Cytotest Cell Research Project No 164002, March 1990. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- Dillon, D., Combes, R. and Zeiger, E. (1998) The effectiveness of *Salmonella* strains TA100, TA102, and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides. Mutagenesis, **13**, 19-26.
- Dolce, P., Gourdeau, M., April, N. and Bernard, P.-M. (1995) Outbreak of glutaraldehyde-induced proctocolitis. Am. J. Infect. Control, **23**, 34-39.
- EG & G Bionomics (1981a) Acute toxicity of glutaraldehyde 50% to rainbow trout (*Salmo gairdneri*), EG & G Bionomics, Aquatic Toxicology Laboratory, Wareham, Massachusetts 1981 Report Nr.

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2006 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。



- BW-81-12-1058.
- EG & G Bionomics (1981b) Acute toxicity of glutaraldehyde to sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*), EG & G Bionomics Marine Research Laboratory, Pensacola, Florida 1981 Report Nr. BP-81-11-178.
- Ema, M., Itami, T. and Kawasaki, H. (1992) Teratological assessment of glutaraldehyde in rats by gastric intubation. *Toxicol. Lett.*, **63**, 147-153.
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database.
- Fowler, J.F. (1989) Allergic contact dermatitis From glutaraldehyde exposure. *J. Occup. Med.*, **31**, 852-853.
- Frantz, S.W., Beskitt, J.L., Tallant, M.J., Futrell, J.W. and Ballantyne, B. (1993) Glutaraldehyde: species comparisons of *in vitro* skin penetration. *J. Toxicol.-Cut. Ocular Toxicol.*, **12**, 349-361.
- Gad, S.C., Dunn, B.J., Dobbs, D.W., Reilly, C. and Walsh, R.D. (1986) Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test (MEST). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **84**, 93-114.
- Galloway, S.M., Bloom, A.D., Resnick, M., Margolin, B.H., Nakamura, F., Archer, P. and Zeiger, E. (1985) Development of a standard protocol for *in vitro* cytogenetic testing with Chinese hamster ovary cells: Comparison of results for 22 compounds in two laboratories. *Environ. Mutagen.*, **7**, 1-51.
- Gangolli, S. (1999) *The Dictionary of Substances and their Effects*, 2nd ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- Gannon, P.F.G., Bright, P., Campbell, M., O'Hickey, S.P. and Burge, P.S. (1995) Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and X-ray departments. *Thorax*, **50**, 156-159.
- Halatek, T., Opalska, B., Swiercz, R., Palczynski, C., Gorski, P., Rydzynski, K. and Bernard, A. (2003) Glutaraldehyde inhalation exposure of rats: effects on lung morphology, Clara-cell protein, and hyaluronic acid levels in BAL. *Inhalation Toxicol.*, **15**, 85-97.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.*, **5**, 3-142.
- Hemminki, K., Mutanen, P., Saloniemä, I., Niemi, M.L. and Vainio, H. (1982) Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents. *Br. Med. J.*, **285**, 1461-1463.
- Hemminki, K., Kyyronen, P. and Lindbohm, M.L. (1985) Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J. Epidemiol. Commun. Health*, **39**, 141-147.
- Hikiba, H., Watanabe, E., Barrett, J.C. and Tsutsui, T. (2005) Ability of fourteen chemical agents used in dental practice to induce chromosome aberrations in Syrian hamster embryo cells. *J. Pharmacol. Sci. (Tokyo)*, **97**, 146-152.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2006) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr>から引用)

- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Jachuck, S.J., Bound, C.L., Steel, J. and Blain, P.G. (1989) Occupational hazard in hospital staff exposed to 2 per cent glutaraldehyde in an endoscopy unit. *J. Soc. Occup. Med.*, **39**, 69-71.
- Jaworsky, C., Taylor, J.S., Evey, P. and Handel, D. (1987) Allergic contact dermatitis to glutaraldehyde in a hair conditioner. *Cleveland Clinic J. Med.*, **54**, 443-444.
- Jung, R., Engelhart, G., Herbolt, B., Jackh, R. and Muller, W. (1992) Collaborative study of mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat. Res.*, **278**, 265-270.
- Kanerva, L., Miettinen, P., Alanko, K., Estlander, T. and Jolanki, R. (2000) Occupational allergic contact dermatitis from glyoxal, glutaraldehyde and neomycin sulfate in a dental nurse. *Contact Dermatitis*, **42**, 116-117.
- Kiec-Swierczynska, M. and Krecisz, B. (2001) Occupational allergic contact dermatitis in hair dressers due to glutaraldehyde. *Contact Dermatitis*, **44**, 185-186.
- Kosako, M. and Nishioka, H. (1982) New forward mutation assay using low-concentration streptomycin resistance mutation in *E. coli* strains with plasmid PKM101. *Sci. Eng. Rev.*, **22**, 239-249.
- Leung, H.-W. (2001) Ecotoxicology of glutaraldehyde: review of environmental fate and effects studies. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, **49**, 26-39.
- Marks, T.A., Worthy, W.C. and Staples, R.E. (1980) Influence of formaldehyde and Sonacide® (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology*, **22**, 51-58.
- Marnett, L.J., Hurd, H.K., Hollstein, M.C., Levin, D.E., Esterbauer, H. and Ames, B.N. (1985) Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA104. *Mutat. Res.*, **148**, 25-34.
- McGregor, D.B., Brown, A., Cattanaach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C. and Caspary, W.J. (1988) Responses of the L5178Y tk<sup>+</sup>/tk<sup>-</sup> mouse lymphoma cell forward mutation assay: +! III. 72 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **12**, 85-154.
- McKelvey, J.A., Garman, R.H., Anuszkiewicz, C.M., Tallant, M.J. and Ballantyne, B. (1992) Percutaneous pharmacokinetics and material balance studies with glutaraldehyde. *J. Toxicol.-Cut. Ocular Toxicol.*, **11**, 341-367.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Miner, N.A., McDowell, J.W., Willcockson, G.W., Bruckner, N.I., Stark, R.L. and Whitmore, E.J. (1977) Antimicrobial and other properties of a new stabilized alkaline glutaraldehyde disinfectant/sterilizer. *J. Hosp. Pharm.*, **34**, 376-382.
- Mirsalis, J.C., Tyson, C.K., Steinmetz, K.L., Loh, E.K., Hamilton, C.M., Bakke, J.P. and Spalding, J.W. (1989) Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following *in vivo* treatment: Testing of 24 compounds. *Environ. Mol. Mutagen.*, **14**, 155-164.
- Muller, W., Engelhart, G., Herbold, B., Jackh, R. and Jung, R. (1993) Evaluation of mutagenicity testing with *Salmonella typhimurium* TA102 in three different laboratories. *Environ. Health*

- Perspect., **101**, 33-36.
- Neeper-Bradley, T.L. and Ballantyne, B. (2000) Two-generation reproduction study by dosing with glutaraldehyde in the drinking water of CD rats. *J. Toxicol. Environ. Health A*, **61**, 107-129.
- NICNAS, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Australia (1994) Priority Existing Chemical No. 3: Glutaraldehyde. Full Public Report.  
(<http://www.nicnas.gov.au/publications/CAR/PEC.asp#other> から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Norback, D. (1988) Skin and respiratory symptoms from exposure to alkaline glutaraldehyde in medical services, *Scand. J. Work Environ. Health*, **14**, 366-371.
- OECD/UNEP (1998) Glutaraldehyde. Screening Information Data Set (SIDS), agreed at SIAM 3, 1995.  
(<http://www.che.unep.ch/irptc/sids/oecd/sids/sidspub.html> から引用)
- Ohsumi, T. and Kuroki, K. (1988) Acute toxicity of glutaraldehyde. *Kyushu Shika Gakkai Zasshi*, **42**, 470-476.
- Pisaniello, D.L., Gun, R.T., Tkaczuk, M.N., Nitschke, M. and Crea, J. (1997) Glutaraldehyde exposures and symptoms among endoscopy nurses in South Australia. *Appl. Occup. Environ. Hyg.*, **12**, 171-177.
- PTRL, Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West (1992) Hydrolysis of [1,5-<sup>14</sup>C]-glutaraldehyde at pH 5, 7 and 9. Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West, Inc., Report No., 284W-1, Richmond, CA. (Leung, H.-W., 2001 から引用)
- PTRL, Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West (1993) Aerobic aquatic metabolism of [1,5-<sup>14</sup>C]-glutaraldehyde in river water and sediment. Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West, Inc., Report No., 364W-1, Richmond, CA. (Leung, H.-W., 2001 から引用)
- PTRL, Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West (1994a) Soil adsorption/desorption of [1,5-<sup>14</sup>C]-glutaraldehyde by the batch equilibrium method. Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West, Inc., Report No., 363W-1, Richmond, CA. (Leung, H.-W., 2001 から引用)
- PTRL, Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West (1994b) Anaerobic aquatic metabolism of [1,5-<sup>14</sup>C]-glutaraldehyde in river water and sediment. Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West, Inc., Report No., 365W-1, Richmond, CA. (Leung, H.-W., 2001 から引用)
- PTRL, Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West (1994c) Partition coefficient (*n*-octanol/deionized water) of [1,5-<sup>14</sup>C]-glutaraldehyde by the batch equilibrium method. Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West, Inc., Report No., 554W-1, Richmond, CA. (Leung, H.-W., 2001 から引用)
- RCC (1990) Acute toxicity of prior 850 to *Scenedesmus subspicatus*, RCC Umweltchemie Project No 2453-40, May 1990. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- Reifenrath, W.G., Prystowsky, S.D., Nonomura, J.H. and Robinson, P.B. (1985) Topical glutaraldehyde-percutaneous penetration and skin irritation. *Arch. Dermatol. Res.*, **277**, 242-244.

- Rubbo, S.D. et al. (1967) J. Appl. Bacteriol., **30**, 78-87. (EU, 2000から引用)
- Ruiz-Rubio, M., Alejandre-Duran, E., and Pueyo, C. (1985) Oxidative mutagens specific for A-T base pairs induce forward mutations to L-arabinose resistance in *Salmonella typhimurium*. Mutat. Res., **147**, 153-163.
- Ryden, E., Ekstrom, C., Hellmer, L. and Bolcsfoldi, G. (2000) Comparison of the sensitivities of *Salmonella typhimurium* strains TA102 and TA2638a to 16 mutagens. Mutagenesis, **15**, 495-502.
- Sailstad, D.M., Tepper, J.S., Doerfler, D.L. and Selgrade, M.K. (1993) Evaluation of several variations of the mouse ear swelling test (MEST) for detection of weak and moderate contact sensitizers. Toxicol. Methods, **3**, 169-182.
- Sakagami, Y., Yamasaki, K., Yokoyama, H., Ose, Y. and Sato, T. (1988a) DNA repair test of disinfectants by liquid *rec*-assay. Mutat. Res., **193**, 21-30.
- Sakagami, Y., Yamasaki, H., Ogasawara, N., Yokoyama, H., Ose, Y. and Sato, T. (1988b) The evaluation of genotoxic activities of disinfectants and their metabolites by *umu* test. Mutat. Res., **209**, 155-160.
- Sasaki, Y. and Endo, R. (1978) Mutagenicity of aldehydes in Salmonella. Mutat. Res., **54**, 251-252.
- Shaffer, M.P. and Belsito, D.V. (2000) Allergic contact dermatitis from glutaraldehyde in health-care workers. Contact Dermatitis, **43**, 150-156.
- Slesinski, R.S., Hengler, W.C., Guzzie, P.J. and Wagner, K.J. (1983) Mutagenicity evaluation of glutaraldehyde in a battery of *in vitro* bacterial and mammalian test systems. Food Chem. Toxicol., **21**, 621-629.
- Smyth, H.F., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C. and Striegel, J.A. (1962) Range-finding toxicity data: list VI. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **23**, 95-107.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- St. Clair, M.B., Bermudez, E., Gross, E.A., Butterworth, B.E. and Recio, L. (1991) Evaluation of the genotoxic potential of glutaraldehyde. Environ. Mol. Mutagen., **18**, 113-119.
- Stenton, S.C., Beach, J.R., Dennis, J.H., Keaney, N.P. and Hendrick, D.J. (1994) Glutaraldehyde, asthma and work - a cautionary tale. Occup. Med., **44**, 95-98.
- Stern, M.L., Holsapple, M.P., McCay, J.A. and Munson, A.E. (1989) Contact hypersensitivity response to glutaraldehyde in Guinea pigs and mice. Toxicol. Ind. Health, **5**, 31-43.
- Stonehill, A.A., Krop, S. and Borick, P.M. (1963) Buffered glutaraldehyde: a new chemical sterilizing

- solution. Am. J. Hosp. Pharm., **20**, 458-465.
- Tamada, M., Sasaki, S., Kadono, Y., Kato, S., Amitani, M., Ogasahara, Y., Tamura, T. and Sato, N. (1978) Mutagenicity of glutaraldehyde in mice. J. Antibacteriol. Antifung. Agent, **6**, 62-68.
- Teta, M.J., Avashia, B.H., Cawley, T.J. and Yamin, A.T. (1995) Absence of sensitizations and cancer increases among glutaraldehyde workers. Toxic. Subst. Mech., **14**, 293-305.
- Union Carbide (1974) Toxicity of 25% glutaraldehyde to *Selenastrum capicornutum* in PAAP medium, Union Carbide Aquatic Environmental Services, December 1974. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- Union Carbide (1975) The acute toxicity to oyster larvae (*Crassostrea virginica*), green crabs (*Carcinus maenas*) and grass shrimp (*Palaemonetes vulgaris*), Union Carbide Aquatic Environmental Services, December 1975. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- Union Carbide (1977) The acute toxicity of 50% glutaraldehyde to water flea, *Daphnia magna* Stratus, Union Carbide Environmental Services Project No 11506-61-03, January 1977. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- Union Carbide (1978a) The acute toxicity of 50% glutaraldehyde to water flea, *Daphnia magna* Stratus, Union Carbide Environmental Services Project No 11506-61-04, January 1978. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- Union Carbide (1978b) The acute toxicity of 50% glutaraldehyde to bluegill sunfish, *Lepomis macrochirus* Rafinesque, Union Carbide Environmental Services Project No 11506-61-06, January 1978. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2006) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1993) NTP Technical Report on the Toxicity studies of glutaraldehyde (CAS No. 111-30-8) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 mice. National Toxicology Program Toxicity Report Series Number 25, NIH Publication No. 93-3348, U.S. Department of Health and Human Services.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1999) Toxicology and carcinogenesis studies of glutaraldehyde (CAS No. 111-30-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Technical Report Number 490, NIH Publication No. 99-3980, U.S. Department of Health and Human Services.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- van Birgelen, A.P.J.M., Chou, B.J., Renne, R.A., Grumbein, S.L., Roycroft, J.H., Hailey, J.R. and Bucher, J.R. (2000) Effects of glutaraldehyde in a 2-year inhalation study in rats and mice. Toxicol. Sci., **55**, 195-205.
- Van Miller, J.P., Hermansky, S.J., Losco, P.E. and Ballantyne, B. (2002) Chronic toxicity and oncogenicity study with glutaraldehyde dosed in the drinking water of Fischer 344 rats. Toxicology. **175**, 177-189.
- Vera-Cortes, M.L. et al. (1987) Ig. Mod., **87**, 309-320. (EU, 2000 から引用)
- Vergnes, J.S. and Ballantyne, B. (2002) Genetic toxicology studies with glutaraldehyde. J. Appl.

- Toxicol., **22**, 45-60.
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- von der Hude, W., Behm, C., Gurtler, R. and Basler, A. (1988) Evaluation of the SOS chromotest. Mutat. Res., **203**, 81-94.
- Watanabe, K., Sakamoto, K. and Sasaki, T. (1998) Comparisons on chemically-induced mutation among four bacterial strains, *Salmonella typhimurium* TA102 and TA2638, and *Escherichia coli* WP2/pKM101 and WP2 uvrA/pKM101: collaborative study II. Mutat. Res., **412**, 17-31.
- Werley, M.S., Ballantyne, B., Neptun, D.A. and Losco, P.E. (1996) Four-week repeated skin contact study with glutaraldehyde in rats. J. Toxicol.-Cut. Ocular Toxicol., **15**, 179-193.
- Wilcox, P., Naidoo, A., Wedd, D.J. and Gatehouse, D.G. (1990) Comparison of *Salmonella typhimurium* TA102 with *Escherichia coli* WP2 tester strains. Mutagenesis, **5**, 285-291.
- WIL, Wildlife International Ltd. (1978a) Acute oral LD50-Mallard duck: Glutaraldehyde 25%, Project No. 142-114, January 1978. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- WIL, Wildlife International Ltd. (1978b) Eight day dietary LC50 -Bobwhite quail: Glutaraldehyde 25%, Project No. 142-112, January 1978. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- WIL, Wildlife International Ltd. (1996) A carbon dioxide evolution test. Wildlife International Ltd., Report 142E-101, Easton, MD. (Leung, H.-W., 2001 から引用)
- WIL, Wildlife International Ltd. (2000) Ucarcide®250 Antimicrobial: Ready biodegradability by the dissolved organic carbon die-away test method. Wildlife International Ltd., Report 142E-103, Easton, MD. (Leung, H.-W., 2001 から引用)
- Witt, K.L., Knapton, A., Wehr, C.M., Hook, G. J., Mirsalis, J., Shelby, M.D. and MacGregor, J.T. (2000) Micronucleated erythrocyte frequency in peripheral blood of B6C3F1 mice from short-term, prechronic, and chronic studies of the NTP. Environ. Mol. Mutagen., **36**, 163-194.
- Yoon, J.S., Mason, J.M., Valencia, R., Woodruff, R.C. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ. Mutagen., **7**, 349-367.
- Zimmering, S., Mason, J.M. and Valencia, R. (1989) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. VII. Results of 22 coded compounds tested in larval feeding experiments. Environ. Mol. Mutagen., **14**, 245-251.
- Zissu, D., Gagnaire, F. and Bonnet, P. (1994) Nasal and pulmonary toxicity of glutaraldehyde in mice. Toxicol. Lett., **71**, 53-62.
- Zissu, D., Bonnet, P. and Binet, S. (1998) Histopathological study in B6C3F1 mice chronically exposed by inhalation to glutaraldehyde. Toxicol. Lett., **95**, 131-139.
- 上満信男, 川崎一, 古橋忠和, 三好幸二, 大高忠彦, 野村章, 長谷川隆司, 清水康資, 仲沢政雄 (1976) Glutaraldehydeの急性・亜急性毒性および眼粘膜・皮膚刺激性試験. 応用薬理, **12**, 11-32.
- 化学工業日報社 (2001) 化学物質管理促進法 PRTR・MSDS 対象物質全データ (改訂版)

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/ceri\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_idx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)

化学物質評価研究機構 (2006) 調査資料 (未公表).

経済産業省 (2006) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第 11 条に基づく開示 (排出年度 : 平成 16 年度、平成 15 年度(修正版)).

経済産業省, 環境省 (2006a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度 : 平成 16 年度) [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h16kohyo/shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h16kohyo/shukeikekka.htm) に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2006b) 平成 16 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) に記載あり).

厚生労働省 (2005) 通達: 医療機関におけるグルタルアルデヒドによる労働者の健康障害防止について. 基発第0224007.

後藤純雄, 遠藤治, 溝口次夫, 松下秀鶴, 小林朋子, 深井文雄, 片山敬, 小田美光 (1993) アルデヒド類の変異原性簡易測定法の開発: *umu* マイクロタイタープレート法による検討. 環境化学, **3**, 482-483.

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

製品評価技術基盤機構 (2007) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 18 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

通商産業省 (1995) 通商産業公報 (1995 年 12 月 28 日), 3 省共同化学物質データベース. (<http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do> から引用)

日本化学工業協会 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2004 年度化学物質排出量調査結果— (2003 年度実績).

日本化学物質安全・情報センター (2000) (社) 労働安全衛生法 有害性調査制度に基づく 既存化学物質 変異原性試験データ集 補遺 2 版

日本産業衛生学会 (2006) 許容濃度等の勧告 (2006 年度). 産衛誌, **48**, 98-123.

労務安全情報センター (2006) 医療機関におけるグルタルアルデヒドによる労働者の健康障害防止について (<http://www.campus.ne.jp/~labor/saigai/gurutaruarudehido.html> に記載あり).

## 有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

### 有害性評価責任者及び担当者

|              |                         |
|--------------|-------------------------|
| 有害性評価責任者     | 高月 峰夫                   |
| 有害性評価担当者     |                         |
| 1. 化学物質の同定情報 | 林 浩次                    |
| 2. 一般情報      | 林 浩次                    |
| 3. 物理化学的性状   | 林 浩次                    |
| 4. 発生源情報     | 独立行政法人<br>製品評価技術基盤機構    |
| 5. 環境中運命     | 林 浩次                    |
| 6. 生態影響評価    | 野坂 俊樹                   |
| 7. ヒト健康影響評価  | 北村 公義<br>酒井 綾子<br>星野 歳三 |

### 有害性評価書外部レビュー一覧

#### 環境中の生物への影響（6章）

吉岡 義正 大分大学 教育福祉科学部

#### ヒト健康への影響（7章）

中江 大 東京都健康安全研究センター

### 改訂記録

2007年3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づき原案作成

2007年12月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会  
第32回安全評価管理小委員会審議了承