

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 64

アクリロニトリル

Acrylonitrile

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-7

CAS 登録番号：107-13-1

2005 年 11 月

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

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

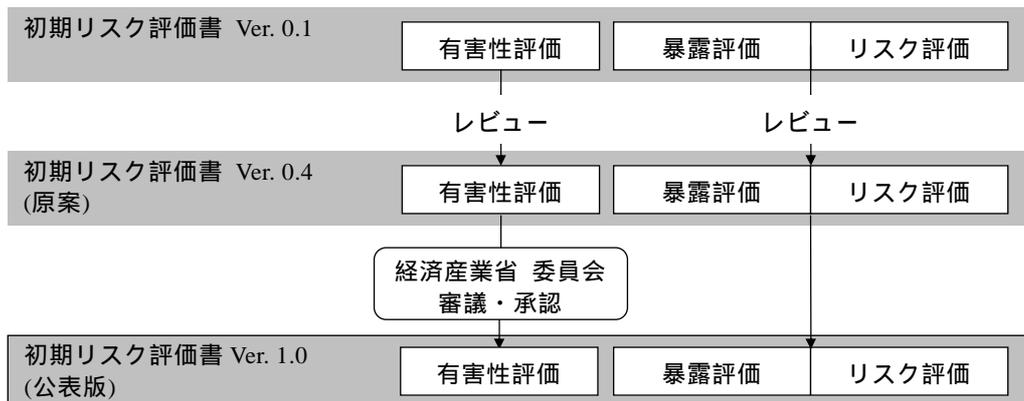
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

アクリロニトリルは、主に合成繊維、ABS樹脂、AS樹脂、合成ゴム (NBR) 等の樹脂原料及び塗料、化粧品原料などの合成原料、アクリルアミドの原料などに用いられている。化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 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」によると、アクリロニトリルの届出排出・移動量は、2001 年度 1 年間に全国で、大気に 880 トン、公共用水域に 72 トン排出され、廃棄物として 623 トン移動している。土壌への排出、下水道への移動はない。届出外排出量として対象業種の届出外事業者から 956 トン排出されたと推計されている。非対象業種、家庭及び移動体からの排出は推計対象となっていない。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: アクリロニトリルの河川水中濃度は、環境庁における 2000 年度の調査結果があり、河川の利水目的類型 AA~C 水質基準点の河川水中濃度の 95 パーセントイルは $0.20 \mu\text{g/L}$ であった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、 $0.20 \mu\text{g/L}$ を採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、魚類であるファットヘッドミノアの成長を指標とした 30 日間 LOEC の 0.34 mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) 1,700 は、本評価における不確実係数積 20 より大きく、現時点ではアクリロニトリルが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: ヒトはアクリロニトリルを大気 ($1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、飲料水 (地下水: $0.10 \mu\text{g}/\text{L}$)、食物 ($0.25 \mu\text{g}/\text{kg}$) を経由し摂取すると考えられ、吸入、経口及び全経路におけるヒトの体重 1 kg あたりの 1 日摂取量をそれぞれ 0.64 、 0.014 、 $0.65 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と推定した。アクリロニトリルのヒトにおける定量的な健康影響データは限られているため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データを用いた。吸入経路では、ラットの 2 年間吸入暴露試験における体重減少又は増加抑制、死亡率の増加、化膿性の鼻炎、肝臓及び脾臓の髄外造血及び肝臓の限局性壊死等を指標とした LOAEL の 20 ppm (換算値: $6.0 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$) を用い、経口経路では、ラットの 2 年間経口 (飲水) 投与試験における雄で死亡率の増加、雌でアルカリフォスファターゼ活性の上昇を指標とした NOAEL の 3 ppm (雄、換算値: $0.25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$) を用いた。また、吸入経路では刺激性の影響のほか、全身影響もみられることから、吸入経路と経口経路の合計摂取量に対する MOE も算出した。アクリロニトリルの吸入及び経口経路の MOE 9,400、18,000 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 1,000、100 より大きい。さらに、1 日合計摂取量に対する MOE 380 も、不確実係数積 100 より大きく、アクリロニトリルは、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと考えられる。ただし、アクリロニトリルは遺伝毒性を有する発がん物質であり、発がん性について詳細なリスク評価が必要な候補物質である。

目 次

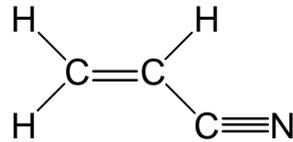
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	3
4.1 製造・輸入量等.....	3
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管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 排出経路の推定.....	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.....	6
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. 暴露評価	7
6.1 環境中分布予測.....	7

6.2 環境中濃度	7
6.2.1 環境中濃度の測定結果	7
6.2.2 環境中濃度の推定	9
6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度	11
6.4 ヒトへの暴露シナリオ	11
6.4.1 環境経由の暴露	11
6.4.2 消費者製品経由の暴露	11
6.5 推定摂取量	11
7. 環境中の生物への影響	12
7.1 水生生物に対する影響	12
7.1.1 微生物に対する毒性	12
7.1.2 藻類及び水生植物に対する毒性	12
7.1.3 無脊椎動物に対する毒性	13
7.1.4 魚類に対する毒性	14
7.1.5 その他の水生生物に対する毒性	16
7.2 陸生生物に対する影響	16
7.2.1 微生物に対する毒性	16
7.2.2 植物に対する毒性	16
7.2.3 動物に対する毒性	17
7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)	17
8. ヒト健康への影響	18
8.1 生体内運命	18
8.2 疫学調査及び事例	29
8.3 実験動物に対する毒性	32
8.3.1 急性毒性	32
8.3.2 刺激性及び腐食性	33
8.3.3 感作性	34
8.3.4 反復投与毒性	34
8.3.5 生殖・発生毒性	40
8.3.6 遺伝毒性	42
8.3.7 発がん性	46
8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)	51
9. リスク評価	53
9.1 環境中の生物に対するリスク評価	53
9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度	53
9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度	53

9.1.3 暴露マージンの算出	53
9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果.....	54
9.2 ヒト健康に対するリスク評価	54
9.2.1 ヒトの推定摂取量	54
9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量	54
9.2.3 暴露マージンの算出	56
9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果	57
文 献	58

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : アクリロニトリル
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-1513
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-7
1.4 CAS登録番号 : 107-13-1
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₃H₃N
1.7 分子量 : 53.06

2. 一般情報

2.1 別名

シアノエチレン、2-プロペンニトリル、ビニルシアニド

2.2 純度

99 %以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

不明

2.4 添加剤又は安定剤

ヒドロキノンモノメチルエーテル (35 ~ 45 ppm) (重合禁止剤、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：危険物第四類第一石油類

毒劇物取締法：劇物

労働基準法：疾病化学物質

労働安全衛生法：危険物引火性の物、特定化学物質等第二類物質、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物、変異原性が認められた既存化学物質、管理濃度 2 ppm

大気汚染防止法：有害大気汚染物質 (優先取り組み物質)

海洋汚染防止法：有害液体物質 B 類

船舶安全法：引火性液体類

航空法：引火性液体

港則法：引火性液体類高压ガス保安法：毒性ガス、可燃性ガス、液化ガス

3. 物理化学的性状

外 観：無色液体 (U.S. NLM:HSDB, 2002)

融 点：-83.55 (Merck, 2001)

沸 点：77.3 (Merck, 2001)

引 火 点：0 (開放式) (NFPA, 2002 ; Merck, 2001)

-1 (密閉式) (IPCS, 2001)

発 火 点：481 (IPCS, 2001 ; NFPA, 2002)

爆 発 限 界：3.0 ~ 17 vol% (空气中) (NFPA, 2002)

比 重：0.806 (20 /4) (有機合成化学協会:有機化学物辞典, 1985)

蒸 気 密 度：1.83 (空気 = 1)

蒸 気 圧：11.0 kPa (20) (IPCS, 2001)

13 kPa (23)、18 kPa (30) (Verschueren, 2001)

分 配 係 数：オクタン/水分配係数 $\log K_{ow} = 0.25$ (測定値)、0.21 (推定値) (SRC:KowWin, 2002)

解 離 定 数：解離基なし

スペクトル：主要マススペクトルフラグメント

m/z 53 (基準ピーク = 1.0)、52 (0.79)、26 (0.85) (NIST, 1998)

吸 脱 着 性：土壌吸着係数 $K_{oc} = 8$ (推定値) (SRC:PcKocWin, 2002)

溶 解 性：水：74.5 g/L (25) (SRC:PhysProp, 2002)

アセトン、ベンゼン、エタノールなどの有機溶媒：混和 (有機合成化学協会:有機化学物辞典, 1985)

ハ ン リ - 定 数：14.0 Pa·m³/mol (1.38 × 10⁻⁴ atm·m³/mol) (25 、測定値) (SRC:PhysProp, 2002)

換 算 係 数：(気相、20) 1 ppm = 2.21 mg/m³、1 mg/m³ = 0.452 ppm

そ の 他：重合しやすい。 (NFPA, 2002)

水、四塩化炭素、メタノールなどと共沸する。 (有機合成化学協会:有機化学物辞典, 1985)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

アクリロニトリルの1997年から2001年までの5年間の製造量、輸入量等を表4-1に示す（通商産業省, 1998-2000; 経済産業省, 2001,2002; 財務省, 2003）。

表4-1 アクリロニトリルの製造・輸入量等（トン）

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	730,077	667,133	737,724	732,089	737,813
輸入量	147,664	133,378	105,861	114,713	81,981
輸出量	118,806	105,356	186,359	134,497	139,093
国内供給量 ¹⁾	758,935	695,155	657,226	712,305	680,701

(製造量: 通商産業省, 1998-2000; 経済産業省, 2001-2002、輸出入量: 財務省, 2003)

1) 国内供給量=製造量+輸入量-輸出量

4.2 用途情報

アクリロニトリル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, 2003)。

アクリロニトリルは、主に合成繊維、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン (ABS) 樹脂、アクリロニトリル-スチレン (AS) 樹脂、合成ゴム (ニトリルゴム) (NBR) 等の樹脂原料として使用される。その他として塗料、化粧品原料などの合成原料、アクリルアミドの原料としてそれぞれ使用される。

表4-2 アクリロニトリルの用途別使用量割合及び使用方法

用途	用途内訳	使用方法	割合 (%)
樹脂原料	合成繊維	衣料用繊維、産業資材用繊維、機能性不織布・紙	53
	ABS 樹脂	車両、電気器具、一般機器、建材住宅部品、雑貨他	21
	合成ゴム (NBR)	特殊ゴム	4
	AS 樹脂	弁当箱、冷水筒等食品容器、化粧品容器、ブラシ他日用雑貨、プロペラファン	3
合成原料		塗料、繊維樹脂加工、化粧品原料、合成糊料	10
その他	アクリルアミド	紙力増強剤、凝集剤の重合原料	9
合計			100

(製品評価技術基盤機構, 2003)

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 13 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, 2003,2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、アクリロニトリルは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 880 トン、公共用水域へ 72 トン

排出され、廃棄物として 623 トン、下水道に 204 kg 移動している。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 956 トンと推計されている。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

2001 年度 PRTR データに基づき、アクリロニトリルの対象業種別の環境媒体（大気、公共用水域、土壌）への排出量と移動量を表 4-3 に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、公共用水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表4-3 アクリロニトリルの届出対象業種別の環境媒体への排出量等（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 (推計) ¹⁾			排出計 ²⁾	割合 (%)
	大気	公共用水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用水域	土壌		
化学工業	638	24	0	<0.5	612	879	72	0	1,612	85
繊維工業	97	6	0	0	0	-	-	-	103	5
倉庫業	76	0	0	0	3	5	0	0	81	4
窯業・土石製品製造業	35	42	0	0	1	0	0	0	77	4
プラスチック製品製造業	34	0	0	0	4	0	0	0	34	2
合計 ²⁾	880	72	0	<0.5	623	884	72	0	1,908	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計があていない場合がある。

- : 推計されていない。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001 年のアクリロニトリルの製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会, 2002）からアクリロニトリルの製造段階における排出量は、大気へ 45 トン、水域へ 3kg と推定される（製品評価技術基盤機構, 2004）。したがって、2001 年度 PRTR データに基づく届出対象業種からのアクリロニトリルの排出量のほとんどは、製造段階ではなく、使用段階での排出と考えられる。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データでは、アクリロニトリルの非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計対象となっていない（経済産業省, 環境省, 2003b）。

4.3.2 その他の排出源

アクリロニトリルは、たばこの主流煙中に 1.14 ~ 20.3 $\mu\text{g}/\text{本}$ 、副流煙中に 80.0 ~ 104 $\mu\text{g}/\text{本}$ が含まれていたとの分析結果が報告されている（厚生労働省, 2002）。

また、2001 年度 PRTR データでは、たばこの煙に係るアクリロニトリルの排出量は、推計されていないが、2002 年度では、届出外排出量として「たばこの煙に係わる排出量」が年間 30 トン排出されると推計されている（経済産業省、環境省、2004）。

また、合成樹脂中に未反応成分としてアクリロニトリルが残存モノマーとして 50～100 ppm 含まれているという報告がある（製品評価技術基盤機構、2004）。

4.4 排出経路の推定

アクリロニトリルは、大部分が樹脂原料として使用されているという用途情報がある。2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、アクリロニトリルを樹脂原料として使用する段階からの排出と考えられる。

アクリロニトリルの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 1,764 トン、水域へ 143 トン排出されると推定した。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。

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、アクリロニトリルと OH ラジカルとの反応速度定数は $4.1 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。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 2～4 日と計算値される。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、アクリロニトリルとオゾンとの反応速度定数は $1.0 \times 10^{-19} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ 以下 (25、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。オゾン濃度を $7 \times 10^{11} \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 4 か月以上と計算値される。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

アクリロニトリルと硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

d. 直接光分解

アクリロニトリルは 290 nm 以上光を吸収しないので、大気環境中では直接光分解されない (Gangolli, 1999)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

アクリロニトリルには加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。アクリロニトリルの 10 ppm 水溶液は、pH 4～10 では安定であり、23 日間加水分解さ

れないとの報告がある (Gangolli, 1999)。

5.2.2 生分解性

アクリロニトリルは、揮発性物質用改良型培養瓶を用いた化学物質審査規制法に基づく好気的生分解性試験では、被験物質濃度 30 mg/L、活性汚泥濃度 100 mg/L (逆転法)、試験期間 2 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、41、67、74% (最終分解物を NO_2 とした場合) 及び 65、107、117% (最終生成物を NH_3 とした場合) 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 100% で、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, 1988)。

クローズドボトルを用いた生分解性試験では、28 日間の分解率は 5% 以下であったことが報告されている (BASF AG, 1996)。一方、都市下水の上澄みを生物源とした静置培養試験 (培養液に微生物の生育を助ける酵母エキスを 5 mg/L 添加) では、7 日間で、100% の分解率を示した (Tabak et al., 1981) 例も報告されている。また、工業排水処理施設の馴化した微生物を用いて、アクリロニトリル濃度を徐々に上昇させたフラスコ培養試験では、20 mg/L のアクリロニトリルは、21 日間で、二酸化炭素生成量測定での分解率は 60% で、溶存有機炭素の減少率測定での分解率は 70% 以上を示した (Watson, 1993)。

生物的下水処理を模した連続式活性汚泥試験や半連続式活性汚泥試験において、アクリロニトリルの分解率は 90 ~ 98% であった (Kinncannon et al., 1983 ; Ludzack et al., 1961)。

以上のように、アクリロニトリルは、易分解性試験では十分に生分解されない例がみられるが、低濃度や馴化された微生物を用いた本質的生分解試験では速やかに分解されることが示されている。

5.2.3 下水処理による除去

アクリロニトリルの下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。しかし、アクリロニトリルは、工場廃水処理施設では馴化汚泥によって分解除去されることが期待され (EU, 2004)、連続式活性汚泥試験での結果 (5.2.2 参照) から、下水処理場では 90% 以上の除去率が得られると予測される。

5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのアクリロニトリルの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 1.2 日間と推算される (Lyman et al., 1982)。

アクリロニトリルは、土壌吸着係数 K_{oc} の値 8 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。アクリロニトリルについては、蒸気圧が 11 kPa (20) と大きい、水への溶解度が 74.5 g/L (25) と大きいので、ヘンリー定数は $14 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25) と余り大きくない (3 章参照)。したがって、アクリロニトリルは水環境から大気へゆっくりと揮散されると推定される。

以上及び 5.2 より、環境水中にアクリロニトリルが排出された場合は、主に生分解により除去され、揮散による除去もあると推定される。

5.4 生物濃縮性

アクリロニトリルの生物濃縮係数 (BCF) は、28 日間の濃縮性試験で、水中濃度が $10 \mu\text{g/L}$ の場合、ブルーギルについては 48 であった (Barrows et al., 1978)。したがって、アクリロニトリルの水生生物への濃縮性は低いと推測される。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

アクリロニトリルが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 $100 \text{ km} \times 100 \text{ km}$ を想定して大気の高さ $1,000 \text{ m}$ 、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm 、水圏表面積 20%、平均水深 10 m 、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

アクリロニトリルは、大気に放出された場合は、大気に約 8 割、水域に約 2 割分布、水域に放出された場合は主として水域に分布、また、土壌に放出された場合は、水域に約 2 割、土壌に約 8 割分布するものと予測される。

表 6-1 アクリロニトリルのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 放出)	79.9	18.9	1.1	0.1
シナリオ 2 (水域中に 100% 放出)	4.2	95.4	0.1	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出)	4.0	19.6	76.3	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

アクリロニトリルの大気中濃度として、環境省による 2001 年度の地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査の結果 (環境省, 2002a) を測定地点の属性毎に整理して表 6-2 に示す。測定地点は一般環境、固定発生源周辺及び沿道の 3 区分から選定されている。測定は、各地点において原則月 1 回以上行われており、その測定結果の算術平均値が求められている。その結果、年平均の最大値は、 $1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-2 アクリロニトリルの大気中濃度 (2001年度)

地域分類	検出地点数 /調査地点数	検体数	年平均の 最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	年平均の 最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	年平均の 算術平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
一般環境	231/231	2,487	< (0.0036)	1.2	0.12
発生源周辺	72/72	734	< (0.00015)	1.6	0.21
沿道	56/56	619	< (0.01)	0.29	0.12
全体	359/359	3,840	< (0.00015)	1.6	0.14

(環境省, 2002a)

年平均の最小については、検出限界の 1/2 を用いた平均値が検出限界以下となった場合に括弧書きとした。

アクリロニトリルの大気中濃度の経年変化は、表 6-3 に示したように漸減傾向にあると考えられる。

表 6-3 アクリロニトリルの大気中濃度の検出状況経年変化

調査 年度	地点数	検体数	年平均の 最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	年平均の 最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	年平均の 算術平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1997	17	204	0.030	2.7	0.33
1998	218	2,616	0.011	2.6	0.24
1999	247	2,965	0.0025	2.5	0.18
2000	270	3,240	0.0047	2.2	0.15
2001	269	3,229	0.0036	1.6	0.13

(環境省, 2002a)

b. 公共用水域中の濃度

アクリロニトリルの公共用水域中の濃度として、環境庁による 2000 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果を

表 6-4 に整理する (環境省, 2002b)。この調査は、環境省が水環境中で一定の検出率を超えて検出されている物質及び水環境を経由して人の健康や生態系に有害な影響を与える可能性がある物質を要調査項目に選定し、その水環境中の存在状況を全国的に調査したものである。

この調査について、2000 年度における河川 (AA~C 類型) での測定値の 95 パーセンタイルを求めると $0.20 \mu\text{g}/\text{L}$ となる。

表 6-4 アクリロニトリルの環境水中濃度 (2000年度)

調査対象	検出地点数 /調査地点数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	算術平均 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	幾何平均 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	95 th -センタイル ($\mu\text{g}/\text{L}$)	
河川及び湖沼	8/65	nd-0.24	0.05	0.03	0.20	
河川	AA-C 類型	6/49	nd-0.24	0.05	0.03	0.20
	D,E,無指定	1/10	nd-0.18	0.04	0.03	0.07
海域 (内湾)	3/11	nd-0.39	0.10	0.05	0.36	
地下水	1/15	nd-0.27	0.04	0.03	0.10	

(環境省, 2002b)

nd:不検出

検出限界: $0.05 \mu\text{g}/\text{L}$

環境中のアクリロニトリル濃度について環境庁が 1992 年度にも河川、底質及び魚類について測定した結果が報告されている。河川では調査した 54 地点のいずれからも検出されなかった（検出限界: 2.2 $\mu\text{g/L}$ ）。また、底質からは一部の地点において 0.007 ~ 0.016 $\mu\text{g/g}$ の濃度で検出された（環境省, 2002c）。

c. 水道水中の濃度

調査した範囲ではアクリロニトリルにおける水道水中の濃度の調査結果は入手できなかった。

d. 食物中の濃度

環境庁による 1999 年度の食事からのアクリロニトリル濃度の調査結果では測定した 45 試料のすべてにおいて不検出であった（検出限界: 0.5 $\mu\text{g/kg}$ ）。この調査は一世帯の任意の連続 3 日間の朝食、昼食、夕食等を陰膳方式で採取し、全国 9 地域の各 5 世帯の計 45 試料を分析し、食物中の化学物質の暴露状況を把握することを目的としたものである（日本食品分析センター, 2000）。

また、アクリロニトリルの魚体内濃度に関して、環境庁が 1992 年に測定した結果が報告されているが、いずれも不検出であった（検出限界: 0.01 $\mu\text{g/g}$ ）。

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 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, 2003a）（以下、「2001 年度 PRTR データ」という。）をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った。

届出外排出量については、対象業種届出外事業者からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、環境媒体別の排出量を届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて推定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

アクリロニトリルの全国における環境媒体別排出量を表 6-5 に整理した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表 6-5 アクリロニトリルの全国における環境媒体別排出量（トン/年）

排出区分	大気	公共用水域	土壌
届出	880	72	0
対象業種届出外 ¹⁾	884	72	0
合計	1,764	143	0

（製品評価技術基盤機構, 2004）

1) 大気、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。

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象データをもとに、AIST-ADMER Ver. 1.0 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003) を用いて、5 kmメッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) のうち、大気への排出密度 (2001年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積) が最も高い地域の濃度とする。

アクリロニトリルの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表 6-6に示す。アクリロニトリルは、東海地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、東海地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、 $1.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 6-6 アクリロニトリルの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 合計(トン/年)	地域面積 (km ²)	大気への排出密度 (トン/km ² /年)	排出密度 順位
北海道	18.1	83,500	0.000217	11
東北	36.9	64,000	0.000576	10
北陸	33.1	17,900	0.00185	6
関東	435	32,100	0.0136	2
中部	36.1	31,200	0.00116	9
東海	276	18,200	0.0152	1
近畿	311	27,200	0.0114	3
中国	348	31,800	0.0109	5
四国	211	18,800	0.0112	4
九州	55.5	39,900	0.00139	7
沖縄	3.07	2,270	0.00135	8
全国	1,760	378,000	0.00467	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。
太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

アクリロニトリルの2001年度PRTRデータ (届出及び届出外排出量) から推定した全国における水域への排出量143トン/年のうち、河川への排出量は120トン/年と推定される。そのうち、関東地域における河川への排出量は25.3トン/年であった。

アクリロニトリルの主な排出源は、関東地域にあるため、利根川水系、荒川水系及び多摩川水系について濃度を推定する。

推定には河川中化学物質濃度分布予測モデル (化学物質評価研究機構, 2002b, 2003) を使用し、対象化学物質の上記の方法で推計したメッシュ毎の公共用水域への排出量、物理化学的性状及び関東3河川 (利根川、荒川、多摩川) 水域の水文データ (流量、流域) 及び気象データ等を用いた。

推定の結果、アクリロニトリルの河川の利水目的類型 AA～C の水質基準点での河川水中濃度の最大値は、利根川水系で $0.16 \mu\text{g/L}$ 、荒川水系で $0.37 \mu\text{g/L}$ 、多摩川水系で $0.88 \mu\text{g/L}$ であった（化学物質評価研究機構, 2003）。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度（EEC）を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃度から求める。

アクリロニトリルの河川の利水目的類型 AA～C 水質基準点における河川水中濃度は、環境庁の 2000 年度の調査における 95 パーセンタイルが $0.20 \mu\text{g/L}$ であった。

また、2001 年度 PRTR データから推定した関東地域 3 河川の利水目的類型 AA～C の水質基準点での最大値が多摩川水系の $0.88 \mu\text{g/L}$ であった。

そこで、本評価書では EEC として、調査年度も新しく測定地点も多いことから、公共用水域中濃度の測定結果が EEC に採用する濃度として適切であると判断し、調査結果より算出した 95 パーセンタイルの $0.20 \mu\text{g/L}$ を採用する。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

アクリロニトリルの環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

アクリロニトリルの消費者製品からの暴露として、たばこの主流煙中に $1.14 \sim 20.3 \mu\text{g/本}$ 、副流煙中に $80.0 \sim 104 \mu\text{g/本}$ のアクリロニトリルが含まれていたとの分析結果が報告されている（厚生労働省, 2002）（4.3.2 参照）。したがって、喫煙（喫煙者の近傍での生活者を含む）によってもアクリロニトリルを摂取することになる。この発生量は、たばこの銘柄と燃焼条件によって異なり、喫煙は嗜好等による個人差が大きいなど多くの不確定要因を含むため、喫煙に特化して評価するのが適切と判断し、本評価書においては考慮しない。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人/日}$ 、飲料水摂水量を 2 L/人/日 、食事摂食量を $2,000 \text{ g/人/日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

アクリロニトリルの大気中濃度としては、環境省による 2001 年度の測定結果があり、その年平均値の最大値は、 $1.6 \mu\text{g/m}^3$ であった。一方、AIST-ADMER モデルを用いた関東地域の推定大気中濃度の年平均の最大値は、 $1.2 \mu\text{g/m}^3$ であった。ここでは、調査年度が新しく測定地点も多いモニタリング調査結果を採用することが適切であると判断し、測定結果の年平均の最大値である $1.6 \mu\text{g/m}^3$ を用いる。

飲料水濃度として、アクリロニトリルの水道水（浄水）中濃度の測定結果を入手できなかったため、ここでは地下水中濃度を水道水中濃度の代わりに採用することとした。アクリロニト

リルの地下水中濃度は、環境庁による 2000 年度の調査で測定されており、測定結果の 95 パーセントイルである 0.10 µg/L を採用する。

食物中濃度として、環境庁の調査結果があるが、すべて不検出であるため、検出限界の 1/2 の値である 0.25 µg/kg を採用する。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気からの摂取量} : 1.6 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 32 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{飲料水からの摂取量} : 0.10 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.20 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{食物からの摂取量} : 0.25 \mu\text{g}/\text{kg} \times 2 (\text{kg}/\text{人}/\text{日}) = 0.50 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

$$\text{吸入摂取量} : 32 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.64 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{経口摂取量} : (0.20+0.50) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.014 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{合計摂取量} : 0.64 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 0.014 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.65 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

アクリロニトリルの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

細菌での毒性が報告されており、最小値はアンモニア酸化細菌のアンモニア消費阻害を指標とした 24 時間 EC₅₀ の 6 mg/L であった (Blum and Speece, 1991)。

表 7-1 アクリロニトリルの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 活性汚泥	20	24 時間 EC ₅₀	呼吸阻害	400 (n)	Buzzel et al., 1968
<i>Nitrosomonas</i> (アンモニア酸化細菌)	25	24 時間 EC ₅₀	アンモニア消費 阻害	6 (n)	Blum & Speece, 1991
Methanogen (メタン生成細菌)	35	48 時間 EC ₅₀	嫌気ガス 生成阻害	90 (n)	
Aerobic heterotroph (好氣的従属栄養細菌)	25、35	15 時間 EC ₅₀	酸素消費 阻害	52 (n)	
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	30 分間 EC ₅₀	発光阻害	254 (n)	Xu & Dutka, 1988

(n): 設定濃度

7.1.2 藻類及び水生植物に対する毒性

アクリロニトリルの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

淡水緑藻のセネデスムス、単子葉植物のウキクサ及び海産珪藻のスケルトネマを用いた生長

阻害試験について報告されている。このうちセネデスムスとスケルトネマでのバイオマスで算出した 72 時間 EC₅₀ は、それぞれ 3.1 mg/L と 1.63 mg/L であった。また、NOEC は、セネデスムスでは 0.8 mg/L (バイオマス)、スケルトネマでは 0.41 mg/L (バイオマス) 及び 3 mg/L (生長速度) であった (AN group, 1997a; Bayer AG, 1995)。これらの試験では暴露終了時 (72 時間後) に揮発性のため、試験液中の濃度がかかなり低下しており、実測値による毒性値はさらに小さくなることが予想される。

閉鎖系で実施されたウキクサ試験では、葉状体数による生長阻害を指標した 96 時間 EC₅₀ は 27.1 mg/L、NOEC は 6.25 mg/L であった (Zhang et al., 1996a; Zhang and Jin, 1997)。

表 7-2 アクリロニトリルの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 ()	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水					
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスムス)	止水	ND	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス 3.1	Bayer AG, 1995
			72 時間 NOEC	生長速度 バイオマス > 7.1 0.8 (n)	
<i>Lemna minor</i> (単子葉植物、ウキクサ)	半止水 閉鎖系	23±2	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 葉状体数 27.1	Zhang et al., 1996a, Zhang & Jin, 1997
			96 時間 NOEC	6.25	
			96 時間 LOEC	12.5 (n)	
海水					
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトネマ)	止水	ND	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス 1.63	AN group, 1997a
			72 時間 NOEC	生長速度 バイオマス 14.1 0.41 3.0 (m) ¹⁾	

ND: データなし、(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

1) 暴露開始時の平均測定濃度から算出

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

アクリロニトリルの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3 に示す。

無脊椎動物に対するアクリロニトリルの急性毒性については、淡水種として甲殻類、昆虫類、貧毛類及び貝類等を用いた報告がある。しかし、アクリロニトリルの揮発性を考慮した試験報告は少ない。この中で甲殻類のオオミジンコは最も影響を受けやすく、48 時間 LC₅₀ は 7.6 ~ 10 mg/L、48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 8.7 ~ 10.95 mg/L であった。また、昆虫類のユスリカ、貧毛類のイトミミズ及び貝類のモノアラガイに対する毒性は同程度であった (Zhang et al., 1996a)。

長期毒性としては、オオミジンコの 21 日間繁殖試験での NOEC が 0.5 mg/L (Zhang et al., 1996a) の報告がある。

海産種として甲殻類のブラウンシュリンプ、ミシッドシュリンプ及びブラインシュリンプで

の報告があり、そのうちブラウンシュリンプとミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ は 5.81 ~ 6.0 mg/L (Adema, 1976; Carr, 1987) であり、その感受性はオオミジンコと同程度であると考えられた。海産種での長期試験の報告は得られていない。

表 7-3 アクリロニトリルの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 止水 閉鎖系	22±1	173	8± 0.2	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	13 7.6 (n)	LeBlanc, 1980
		止水	22	89.5-180	7.0 8.2	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	10.95 (n)	Randall & Knopp, 1980
		OECD 202 半止水	25±1	1.86	7.0 ±0.5	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害 21 日間 NOEC 繁殖	8.7 (n) 0.5 (n)	Zhang et al., 1996b
		半止水	24	1.86	6.5- 7.5	48 時間 LC ₅₀	10 (n)	Zhang et al., 1996a
<i>Chironomus.sp</i> (昆虫類、スリカ 科の一種)	幼生 24 時間 以内	止水 閉鎖系	20±1	1.86	7.0 ±0.5	48 時間 EC ₅₀	14.21 (n)	Zhang et al., 1996a
<i>Limnodrilus hoffmeisteri</i> (貧毛類、イトミ ズ科の一種)	1-2 cm	止水	15±2	1.86	7.0 ±0.5	96 時間 LC ₅₀	16.90 (n)	
<i>Radix plicatula</i> (貝類、モリアガイ 科の一種)	3-4 日齢	止水 閉鎖系	22±1	1.86	7.0 ±0.5	96 時間 LC ₅₀	17.94 (n)	
海水								
<i>Crangon crangon</i> (甲殻類、 ブラウンシュリンプ、 ヒシヤコ科)	5.5±0.5 cm	止水	15±1	ND	8.0	96 時間 LC ₅₀	6.0 (n)	Adema, 1976
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミシッドシュリンプ、 アミ科)	0-72 時間	ASTM ¹⁾ 止水 閉鎖系	20.9	塩分濃度: 32‰	8.05	96 時間 LC ₅₀	5.81 (n)	Carr, 1987
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、 ブラインシュリンプ)	卵	半止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	14.34 (n)	Zhang et al., 1996a

ND: データなし、(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

1) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

アクリロニトリルの魚類に対する毒性試験結果を表 7-4 に示す。

淡水魚としては、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノ、コイ、メダカ、ブルーギル、グッピー、ニジマス及びソウギョに関する急性毒性データ（48～96時間）がある。そのうちアクリロニトリルの揮発性を考慮した報告は少ないが、最も信頼できる毒性値は流水式を用い、測定濃度で算出したファットヘッドミノに対する96時間LC₅₀が8.4 mg/Lであった（Sabourin, 1987）。

長期毒性としては、ファットヘッドミノの稚魚を用いた30日間LC₅₀が2.6 mg/L（Henderson et al., 1961）、ファットヘッドミノの初期生活段階毒性試験で成長を指標にした30日間LOECが0.34 mg/L（Analytical Bio Chemistry Laboratory Inc., 1980）であった。また、ニジマスの100日間LC₅₀が2.2 mg/L（Jackson et al., 1970）の報告があるが、この試験では暴露条件についての情報がなく、評価できない。

海水魚に関する急性毒性試験報告のうち、アクリロニトリルの揮発性を考慮した試験（半止水で試験用水中濃度を測定）がシ - プスヘッドミノ - を用いて行われ、96時間LC₅₀が8.6 mg/Lであった（AN group, 1997b）。

表 7-4 アクリロニトリルの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	ND	流水	20±2	10.1	8.0 ±0.2	48時間LC ₅₀	15.0 (n)	Slooff, 1979
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノ)	1.5-2 か月齢	流水	21.4- 22.3	94-108	7.1- 7.4	96時間LC ₅₀	8.4 (m)	Sabourin, 1987
	5.1-6.4 cm 約1.5 g	流水	25	320	8.2	96時間LC ₅₀	14.3 (n)	Henderson et al., 1961
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	31.8±3.4 mg	半止水	23±2	1.86	7.0 ±0.5	96時間LC ₅₀	19.64 (n)	Zhang et al., 1996a
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2 cm 0.2 g	JIS 止水	25	ND	ND	48時間LC ₅₀	32 (n)	Tonogai et al., 1982
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	1.5-3.8 cm 約2 g	止水	25	20	7.4	96時間LC ₅₀	11.8 (n)	Henderson et al., 1961
	0.32-1.2 g	U.S. EPA 止水	22±1	32-48	6.5- 7.9	96時間LC ₅₀	10 (n)	Buccafusco et al., 1981
	3.65 cm 0.90 g	流水	22	ND	6-8	96時間LC ₅₀	9.3 (m)	Bailey et al., 1985
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2.5 cm 約0.1 g	止水	25	20	7.4	96時間LC ₅₀	33.5 (n)	Henderson et al., 1961
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	半止水	14.5- 15.5	ND	7.8- 8.0	48時間LC ₅₀	56 (n)	Shumway & Palensky, 1973
<i>Ctenopharyngodon idellus</i> (ウギョ、コイ科)	31.4±0.61 g	半止水	17±2	1.86	7.0 ±0.5	96時間LC ₅₀	5.16 (n)	Zhang et al., 1996a
急性毒性 海水								
<i>Gobius minutus</i> (サトコビ、ハセ科)	6.04±1.5 cm	止水	15±1	ND	8.0	96時間LC ₅₀	14 (n)	Adema, 1976

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Cyprinodon variegates</i> (シブ°スヘッド°ミノ)	0.55-0.75 g	半止水	21±1	塩分濃度: 34-35‰	7.8- 8.1	96 時間 LC ₅₀	8.6 (m)	AN group, 1997b
長期毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (魚類、 ファットヘッド°ミノ)	5.1-6.4 cm 約 1.5 g	流水	25	20	7.4	30 日間 LC ₅₀	2.6 (n)	Henderson et al., 1961
	受精後 24 時間以内 の卵	ASTM ¹⁾ 流水	25	ND	ND	30 日間 LOEC 成長	0.34 (m)	Analytical Bio Chemistry Laboratory, 1980
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	ND	ND	硬水	ND	100 日間 LC ₅₀	2.2 (n)	Jackson et al., 1970

ND: データなし、(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

1) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

アクリロニトリルの両生類に対する毒性試験結果を表 7-5 に示す。

アジアヒキガエル幼生 (オタマジャクシ) を 28 日間アクリロニトリルに暴露して、致死や肢の発育について調べた。その結果、致死に関する NOEC が 3.2 mg/L、前肢の発育を指標とした NOEC は 0.4 mg/L であった (Zhang et al., 1996a)。

表 7-5 アクリロニトリルの両生類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 生長段階	暴露 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Bufo gargarizans</i> (アジ°アヒガ°エル、 ヒガ°エル科)	幼生 2-3 日齢	流水	21±1	1.86	7.0 ±0.5	96 時間 LC ₅₀ 28 日間 NOEC 致死 28 日間 NOEC 発育	11.64 3.2 0.4 (n)	Zhang et al., 1996a

(n): 設定濃度

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

土壌細菌に対するアクリロニトリルの影響が調べられ、0.5 mg/kg 乾土の添加で呼吸阻害 (CO₂ 発生の減少) がみられ、その阻害は有機炭素含量の高い土壌ほど大きかった (Walton et al., 1989)。

7.2.2 植物に対する毒性

エンドウ (*Pisum sativum*) の苗に対するアクリロニトリルの影響が調べられ、9 mg/L 以下で

は形態的な影響は観察されなかった (Burg and Burg, 1967)。

7.2.3 動物に対する毒性

アクリロニトリルの昆虫類に対する毒性試験結果を表 7-6 に示す。アクリロニトリルの動物に対する毒性については、穀類や乾燥食品を食害する昆虫・甲虫類についての試験報告がある。アクリロニトリルに燻蒸暴露した9種の甲虫に対する6~8時間LD₅₀は、0.7~2.8 mg/Lの範囲であった (Bond and Buckland, 1976; Lindgren et al., 1954)。また、アズキマメゾウムシ (*Callosobruchus chinensis*) に対する異なる成長段階に関する毒性が調べられ、サナギが卵、幼虫及び成体に較べて感受性が低かったという報告もある (Adu and Muthu, 1985)。

表 7-6 アクリロニトリルの昆虫類に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	濃度 (mg/L air)	文献
<i>Sitophilus oryzae</i> (コクゾウウシ、ゾウウシ科)	2-6 週齢、21	6 時間 LD ₅₀	1.0	Lindgren et al., 1954
<i>Labrotes pectoralis</i> (メキシコウシ、ゾウウシ科)	1-2 週齢、21	6 時間 LD ₅₀	1.0	
<i>Acanthoscelides obtectus</i> (インゲノマメウシ、マメウシ科)	1-2 週齢、21	6 時間 LD ₅₀	1.1	
<i>Rhizopertha dominica</i> (コナガシクイ、ナガシクイ科)	2-6 週齢、21	6 時間 LD ₅₀	0.8	
<i>Stegobium paniceum</i> (シロコシクイ、シクイ科)	1-2 週齢、21	6 時間 LD ₅₀	1.7	
<i>Oryzaephilus surinamensis</i> (ノコギリヒラタムシ、ヒラタムシ科)	2-6 週齢、21	6 時間 LD ₅₀	0.8	
<i>Sitophilus granaries</i> (ゲラリアコクゾウウシ、オサウウシ科)	2-6 週齢、21 成体	8 時間 LD ₅₀	0.7	
<i>Tenebroides mauritanicus</i> (コクヌスト、コクヌスト科)	25、幼生	8 時間 LD ₅₀	2.8	
<i>Tribolium confusum</i> (ヒラタコクヌストモドキ、コムシダマシ科)	2-6 週齢、21 成体	8 時間 LD ₅₀	1.9	
<i>Callosobruchus chinensis</i> (アズキマメウシ、マメウシ科)	温度 25-27、湿度 70-75%	24 時間 LD ₅₀ 卵 幼虫 サナギ 成体	0.107 0.129 1.259 0.153	Adu & Muthu, 1985

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

アクリロニトリルの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長 (成長) 阻害、繁殖などを指標に比較的多くの検討が行われている。しかしながら、そのうちアクリロニトリルの揮発性を考慮した試験報告は少ない。

微生物に関しては、細菌の報告があり、最小値はアンモニア酸化細菌のアンモニア消費阻害を指標とした 24 時間 EC₅₀ の 6 mg/L である。

水生植物の生長阻害に関しては、淡水緑藻のセネデスムスと海産珪藻のスケルトネマでのバイオマスで算出した 72 時間 EC₅₀ は、それぞれ 3.1 mg/L と 1.63 mg/L であった。これらの値は

GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。ウキクサでは葉状体数による生長阻害を指標した 96 時間 EC_{50} が 27.1 mg/L であった。また、生長阻害の 72 時間 NOEC はセネデスムスでは 0.8 mg/L (バイオマス)、スケルトネマでは 0.41 mg/L (バイオマス) 及び 3 mg/L (生長速度) であった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種として甲殻類、昆虫類、貧毛類及び貝類等を用いた報告がある。このうち特にオオミジンコは最も影響を受けやすく、48時間 LC_{50} (7.6 ~ 10 mg/L) あるいは48時間 EC_{50} (遊泳阻害、8.7 ~ 10.95 mg/L) は、GHS急性毒性有害性区分IIに相当し、強い有害性を示す。海水種として甲殻類のブラウンシュリンプ、ミシッドシュリンプ及びブラインシュリンプでの報告がある。そのうちブラウンシュリンプとミシッドシュリンプでの96時間 LC_{50} の5.81 ~ 6.0 mg/Lであり、その感受性はオオミジンコと同程度であると考えられた。

長期毒性としては、オオミジンコの 21 日間繁殖試験での NOEC が 0.5 mg/L の報告がある。海産種での長期試験の報告はない。

魚類の急性毒性データは、淡水魚としては、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、コイ、メダカ、ブルーギル、グッピー、ニジマス及びソウギョに関する急性毒性データ (48 ~ 96 時間) がある。そのうち最も信頼できる毒性値は流水式を用い、測定濃度で算出したファットヘッドミノーの 96 時間 LC_{50} が 8.4 mg/L であった。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。海水魚に関する急性毒性試験報告のうちアクリロニトリルの揮発性を考慮した試験 (半止水で試験用水中濃度を測定) がシープスヘッドミノーを用いて行われ、96 時間 LC_{50} が 8.6 mg/L であった。

長期毒性としては、ファットヘッドミノーの稚魚を用いた 30 日間 LC_{50} が 2.6 mg/L 及びファットヘッドミノーの初期生活段階毒性試験で成長を指標にした 30 日間 LOEC が 0.34 mg/L であった。

その他、両生類であるカエル幼生を 28 日間暴露した時の後肢の発育を指標とした NOEC は 0.4 mg/L であった。

陸生生物に関しては、植物のエンドウや穀類や乾燥食品を食害する昆虫・甲虫類についての試験報告がある。このうちアクリロニトリルに暴露した9種の甲虫に対する6~8時間 LD_{50} は、0.7~2.8 mg/Lの範囲であった。また、アズキマメゾウムシに対する異なる成長段階に関する毒性が調べられ、サナギが卵、幼虫及び成体に較べて感受性が低かったという報告もある。

以上から、アクリロニトリルの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対し GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性の最小値は、魚類であるファットヘッドミノーの成長を指標とした 30 日間 LOEC の 0.34 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、ファットヘッドミノーの成長を指標とした 30 日間 LOEC の 0.34 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

アクリロニトリルの生体内運命の試験結果を表 8-1に示す。

a. 吸収

経口投与されたアクリロニトリルは速やかに吸収され、広範囲に分布することがラットの実験で示されている (ATSDR, 1990; EU, 2004; GDCh BUA, 1993)。ラットに 0.09 ~ 28.8 mg/kg で単回経口投与した実験では 95 ~ 98% が吸収された (Kedderis et al., 1993)。

ラットに $[1-^{14}\text{C}]$ -アクリロニトリル 46.5 mg/kg を単回経口投与した実験では、血中濃度は 3 ~ 6 時間で最高に達した (Ahmed et al., 1982; Farooqui and Ahmed, 1982)。

F344 ラットに $[2,3-^{14}\text{C}]$ -アクリロニトリルを 25 ~ 750 ppm で吸入暴露した実験で吸収は 2 相性を示し、60 分までは速く、60 分からは遅くなった。吸収速度は両方の相ともにチャンバー内のアクリロニトリル濃度に依存した。暴露濃度が 100 ppm のとき早い相の吸収速度は 4.82 mg/kg/時間であった (Pilon et al., 1988a)。

アクリロニトリルを 5 及び 10 mg/m³ でヒトに吸入暴露した実験では平均 52% が肺から吸収された (Jakubowski et al., 1987)。

液体のアクリロニトリルをヒトの腕に経皮暴露した実験では吸収速度は 0.6 mg/cm²/時間であった (Rogaczewska and Piotrowski, 1968)。

ウサギの実験において、皮膚経路による暴露の場合は 44 ~ 62 g/m³ で 2.5 ~ 4 時間に死亡するのに対し、吸入暴露の場合は 0.58 ~ 0.67 g/m³ で 2 ~ 3 時間以内に死亡することから、吸収において約 100 倍の差があることが示された (Rogaczewska, 1975)。

腹腔内投与の場合は経口投与よりも吸収速度が速く、ラットに腹腔内投与した実験では血中濃度が数分で最高に達した (Gut et al., 1981; Nerudova et al., 1980)。

b. 分布

ラットに 0.5 及び 0.75 mmol/kg で経口投与した実験で、血中及び肝臓におけるアクリロニトリル濃度の半減期は、61 及び 70 分であった。同量を静脈内投与及び腹腔内投与した場合には、経口投与よりも血中及び肝臓中においてより高濃度に達し、血中からは半減期 19 分、肝臓からは半減期 15 分で速やかに減少した (Gut et al., 1981)。

ラット及びサルに標識したアクリロニトリルを経口投与した実験で、全身オートラジオグラフィで肝臓、腎臓、腸粘膜、副腎皮質及び血中において高レベルの放射能が検出された。ラットに静脈内投与した実験で、放射能は、肝臓、腎臓、腸粘膜、副腎皮質、血中に加え毛嚢において高レベルで検出された。また、妊娠 16 日目のラットに静脈内投与した実験では、胎児の水晶体において高レベルの放射能が検出された (Sandberg and Slanina, 1980)。

雄の SD ラットに ^{14}C -アクリロニトリルを 46.5 mg/kg で単回経口投与 (n=3) 10 日間モニタリングした実験で、24 時間以内に放射能が尿中に投与量の 40%、糞中に 2%、呼気中に 9% が $^{14}\text{CO}_2$ として、0.5% が H^{14}CN 及び 4.8% が未変化のアクリロニトリルとして排泄された。アクリロニトリルの投与後、胆汁流量が 3 倍に増加し、6 時間で 27% の ^{14}C が胆汁から回収された。10 日後の総排泄量は投与量の約 75% で、25% の残留が示された (Ahmed et al., 1982; 1983)。

ラットに ^{14}C -アクリロニトリル 46.5 mg/kg を単回経口投与した実験で、最初に胃及び腸において最も高い濃度で放射能が検出された。投与 24 時間後まで肝臓、腎臓、及び肺組織において高濃度であることが示された。心臓、胸腺、脾臓、副腎、脳及び皮膚は 3 時間から 6 時間の間で最高濃度を示し、放射能は次第に減少した。消化管において 72 時間後まで ^{14}C で放射標識し

たアクリロニトリルレベルが最も高いことから、アクリロニトリル、シアニドあるいはその他の代謝物と胃粘膜との結合が示唆された。10 日後まで赤血球においては有意な保持がみられたが、種々の組織において非結合性放射能レベルは時間とともに徐々に減少した。一方、共有結合した放射能の全放射能に対する割合は付随して増加し、共有結合したほとんどの放射能は非サイトゾル細胞分画（核、ミトコンドリア及びミクロソーム分画）に存在した (Ahmed et al., 1982)。

ラットに[2,3-¹⁴C]-アクリロニトリル 4 mg/kg を吸入暴露した実験で、アクリロニトリルは速やかに体内に分布し、放射能は吸入暴露後 1 時間以内に脳、胃、肝臓、腎臓、肺及び血中から検出された (Pilon et al., 1988a)。

グルタチオンを枯渇させたラットでは吸入暴露させたアクリロニトリルの吸収速度が増加する。グルタチオンの枯渇により、脳、胃、肝臓、腎臓及び血中の総放射能は減少した。グルタチオンが枯渇していないラットにおいて放射能は脳の RNA において最も高くなったが、どの器官の DNA から検出されなかった。グルタチオンを枯渇させたラットにおいて放射能は肝臓及び胃の RNA よりも脳の RNA において高いが、グルタチオンを枯渇させていないラットの 50% であった (Pilon et al., 1988a)。

ラットに[1-¹⁴C]-アクリロニトリルを 100 mg/kg で静脈内投与した実験では、投与 15 ~ 90 分で血液、肝臓、十二指腸、腎臓及び副腎が最も高い放射能を示した。投与終了後 90 分間の総放射能は、血中では増加したが、それ以外では一定量の保持又は減少が見られた (Silver et al., 1987)。

[2,3-¹⁴C]-アクリロニトリルを 4 mg/kg でラット単回経口投与し 24 時間モニタリングした実験ではフォロン/ブチオニン スルフォキシミン処置でグルタチオンを枯渇させた F344 ラットの方が未処置ラットよりもより多く脳、胃、肝臓、腎臓及び血液へ取り込まれることが観察された。標的臓器に対する共有結合の増加もみられた (Pilon et al., 1988a; 1988b)。

アクリロニトリルは、シアノエチル付加物を形成し、多くの部位でヘモグロビンと結合する (EU, 2004)。[2,3-¹⁴C]-アクリロニトリルをげっ歯類に単回経口投与した実験で、ヘモグロビンとの結合が観察された。結合レベルと用量との関係は非直線的であった (Fennell et al., 1989)。ラットに経口投与した実験では、アクリロニトリルの代謝物は、主にシステイン残基と結合するが、その他 N-末端のバリン残基とも結合することが示された (Fennell et al., 1991; Osterman-Golkar et al., 1994)。

F344 ラットにアクリロニトリル 50 mg/kg を腹腔内投与した実験で、肝臓の DNA 付加物は少なく、7-オキソエチルグアニン付加物は 108 fmol/mg DNA であり、脳において付加物は検出されなかった (Hogy and Guengerich, 1986)。高用量での慢性投与でも DNA 付加物が検出されていない (Butterworth et al., 1992) ことや、*in vitro* の実験で 2-シアノエチレンオキシドとヌクレオチド及び DNA との反応生成物が不安定であることが示されている (Yates et al., 1994) ことから、アクリロニトリルの代謝物である 2-シアノエチレンオキシドの DNA 付加物がラットにおける発がん性の原因であるという説を疑問視する見方もある (EU, 2004)。

ラットに ¹⁴C-アクリロニトリルを単回腹腔内投与した実験で、ほとんどの放射能が肝臓、肺、脾臓及びその他の組織のタンパクと不可逆的に結合した (Peter and Bolt, 1981)。

c. 代謝及び排泄

アクリロニトリルの動物における代謝経路を図 8-1 に示す。

[2,3-¹⁴C]-アクリロニトリルを F344 ラットに 4 mg/kg を単回経口投与あるいは吸入暴露した実験で、尿中に排泄されたチオシアネートはそれぞれ投与量の 16% 及び 27% であり、投与経路により代謝速度が異なることが示された。また、グルタチオンを枯渇させたラットに経口投与した実験では、尿中に排泄されたチオシアネートは、投与量の 58% に増加した。放射能と RNA との不可逆的な結合は、グルタチオンを枯渇させると経口投与の場合には 37 ~ 92% 増加したが、吸入暴露の場合は 30 ~ 53% 減少した (Pilon et al., 1988a,b)。

経口投与後アクリロニトリルは 2 つの経路、すなわちグルタチオンによる抱合及び P-450 が関与する 2-シアノエチレンオキシドへの酸化によって代謝される (Burka et al., 1994; Dahl and Waruszewski, 1989; Fennel et al., 1991; Gargas et al., 1995; Kedderis et al., 1993)。2-シアノエチレンオキシドへの酸化は活性化ステップで、グルタチオンによるアクリロニトリルあるいは 2-シアノエチレンオキシドとの抱合が解毒ステップであると考えられている (EU, 2004)。

アクリロニトリルとグルタチオンの抱合は、ミカエル反応により非酵素的に起こるかグルタチオン S-転移酵素によって起こるため、アクリロニトリルの投与後に脳、肺、肝臓、胃及び赤血球においてグルタチオンの枯渇が生じる (Cote et al., 1984; Gut et al., 1985)。

ラット、ウサギなどに経口投与されたアクリロニトリルの主な代謝物は、*N*-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインであることが示された (Ahmed and Patel, 1979; Dahm, 1977; Ghanayem and Ahmed, 1982; Van Bladeren et al., 1981)。

[2,3-¹⁴C]-アクリロニトリルを雄の F344 ラットに単回経口投与した実験で、全尿中代謝物の 85% がグルタチオン抱合体であった (Fennel et al., 1991; Kedderis et al., 1993)。

ラットの経口投与、静脈内投与及び腹腔内投与のような投与経路では、P-450 に依存した代謝経路の飽和が生じ、優先的に *N*-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインへと代謝されるが、混餌投与や吸入暴露される場合は 2-シアノエチレンオキシドの代謝の方がより優先的であった (Kedderis et al., 1993; Muller et al., 1987)。

アクリロニトリル及び 2-シアノエチレンオキシドは求電子性でグルタチオンやその他組織高分子における求核性部位と反応しやすい。2-シアノエチレンオキシドはエポキシドであり、アクリロニトリルよりも容易に DNA と反応すると思われるため、発がん性が示唆されている (Roberts et al., 1991)。ラット、マウス及びヒトの肝ミクロソームは、肺及び脳のミクロソームよりも 2-シアノエチレンオキシドの生成速度が速いため、*in vivo* における 2-シアノエチレンオキシドの生成は、主に肝臓で行われると考えられる (Roberts et al., 1989)。

ラット及びマウスの経口投与実験で 2-シアノエチレンオキシド (CEO) は 2-位あるいは 3-位がグルタチオン (GSH) により抱合され、GS-2-CEO 抱合体は、さらにメルカプツール酸 *N*-アセチル-S-(1-シアノ-2-ヒドロキシエチル)システインに代謝されることが示されている (Fennel et al., 1991)。一方 GS-3-CEO 抱合体は、無機シアン酸に代謝され最終的にはローダナーゼにより転換されチオシアン酸として排泄される。Wistar ラットに経口投与した実験で、投与量の約 20% がチオシアン酸として尿中排泄された (Gut et al., 1975; Lambotte-Vandepaer et al., 1985)。

SD ラットに [1-¹⁴C]-アクリロニトリル 46.5 mg/kg を単回経口投与した実験で、呼気中の未変化体は、30 分でピークに達し、その後急速に減少して、2.5 時間後には検出されなかった。最

初の 12 時間では、投与量の 2.5%が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄され、24 時間までに投与量の 9%が $^{14}\text{CO}_2$ として、0.5%が H^{14}CN として、4.8%が未変化体として呼気中に排泄された (Ahmed et al., 1983)。

ラットにアクリロニトリルを経口投与した際の主な排泄経路は尿中であり、糞中の排泄は投与量のわずか 3 ~ 8%である (Ahmed et al., 1983; Kedderis et al., 1989; 1993; Tardif et al., 1987)。

SD ラットは、24 時間で 40%を尿中に、2%を糞中に、14.3%を呼気中に排泄した。10 日後の時点での総排泄量は投与量の 75%であり、25%は体内で高分子と結合し、あるいは排泄されない抱合体を形成したと考えられる (Ahmed et al., 1983)。

[2- ^{14}C]-アクリロニトリルを 46 mg/kg で雄の F344 ラットに単回経口投与した実験で、24 時間後に 10.7±0.8%が CO_2 として、2.0±0.4%が呼気中の揮発成分、67.0±2.2%が尿中、11.4±0.6%が糞中から検出され、9.8±0.2%が血中、4.1±0.02%が組織中に残留した (Burka et al., 1994)。

ラットに 5 及び 100 ppm (11 及び 220 mg/m³) で 6 時間鼻部暴露した実験で、暴露開始から 9 日間で、82.2%及び 68.5%が尿中、3 ~ 4%が糞中、6%及び 2.6%が呼気から $^{14}\text{CO}_2$ として回収された (Young et al., 1977)。

ラットの吸入暴露実験で、アクリロニトリルの約 15%がチオシアネートとして尿中に排泄された (Gut et al., 1985; Tardif et al., 1987)。

SD ラットの雄にアクリロニトリル 0、4、20 あるいは 100 ppm を 6 時間吸入暴露した実験で、主な尿中代謝物はチオシアネートであり、*N*-アセチル-S-(1-シアノ-2-ヒドロキシエチル)システインは、*N*-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインよりも高いレベルで排泄された。より高用量では、シトクロム P-450 による代謝経路の飽和が生じるが、100 ppm までは 2-シアノエチレンオキシドが主要な代謝経路であることが示唆された (Tardif et al., 1987)。

Wistar 雄ラットにアクリロニトリル 0、1、5、10、50 あるいは 100 ppm を 8 時間吸入暴露した実験で、用量に依存して尿中に排泄される未変化体の量が増加することから、代謝経路の飽和が示された。暴露中の主な尿中代謝物は、*N*-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインで、用量に依存して増加し、その後 24 時間で減少した。一方 *N*-アセチル-S-(1-シアノ-2-ヒドロキシエチル)システインは、暴露中よりも暴露終了後 24 時間の方が多く排泄された。100 ppm 群において、尿中に排泄された低レベルの代謝物である S-カルボキシメチルシステインは、暴露中は 2.43 µmol/L であったが、暴露終了後に 1.2 µmol/L まで低下した。チオグリコール酸は、暴露中は 2.7 µmol/L であったが暴露終了後に 3.2 µmol/L に増加した (Muller et al., 1987)。

SD ラット雄にアクリロニトリル 0.6 ~ 15 mg/kg を静脈内投与又は腹腔内投与した実験で、尿中に排泄された *N*-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインは全代謝物の 74 ~ 78%であったが、吸入暴露の場合はわずか 8%であった。このことから、一度に大量のアクリロニトリルを暴露するとグルタチオン抱合が促進され、シアニドの直接放出よりも *N*-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインのメルカプツール酸が保持されると考えられる (Tardif et al., 1987)。

ラットに経口投与した実験で、メルカプツール酸抱合体 (*N*-アセチル-S-(2-シアノエチル)システイン) の排泄量は、投与量と相関することが示された (Kedderis et al., 1993)。

肝ミクロソームを用いた *in vitro* の実験において、アクリロニトリルから 2-シアノエチレンオキシドへの代謝は、マウスの方がラットよりも 4 倍速く、ラットはヒトよりも 1.5 倍速いことが示された。また、アクリロニトリルのグルタチオン抱合は、マウスの方がラット及びヒトよ

りも 2 倍速く、2-シアノエチレンオキシドとグルタチオンの抱合はヒトの方がマウス及びラットよりも 1.5 倍速いことが示された。これらの結果から、アクリロニトリルはラット及びマウスではグルタチオン抱合によって無毒化されると共に、2-シアノエチレンオキシドに代謝された後にグルタチオン抱合によって無毒化されるが、ヒトでは 2-シアノエチレンオキシドに酸化された後にグルタチオン抱合されると共に、エポキシド加水分解酵素により 2-シアノエチレンオキシドが加水分解されて無毒化すると考えられる (Kedderis et al., 1995; Roberts et al., 1991)。

アクリロニトリルを 4 mg/kg で単回経口投与した実験では、代謝物である 2-シアノエチレンオキシドの血中濃度は投与後 0.5、1、4、及び 24 時間において F344 ラットよりも B6C3F₁ マウスの方が終始低い値を示した (Roberts et al., 1991)。

[2,3-¹⁴C]-アクリロニトリルを 10 mg/kg で経口投与した実験で、アクリロニトリルのエポキシ化とグルタチオン抱合の比は雄の B6C3F₁ マウスでは 0.67 であったのに対し、雄の F344 ラットでは 0.5 であった。また、エポキシ化代謝経路の生成物であるチオジグリコール酸の排泄量は、ラットよりもマウスの方が 10 倍高いことが示された (Kedderis et al., 1993)。

男性のボランティアにアクリロニトリルを 9.0 mg/m³ (4.1 ppm) で 8 時間吸入暴露した実験では暴露 90 分後に平均 51.8% が保持され、吸収されたアクリロニトリルの 12.8% ~ 38.7% が *N*-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインとして尿中に排泄された (Jakubowski et al., 1987)。

生体内での挙動には、いくつかの報告がある。アクリロニトリルに 20 mg/m³ (9.1 ppm) で 4 時間まで暴露されたヒトの気道内に保持されるアクリロニトリルの残留濃度は 46% で、吸入暴露期間中は変化しない (EU, 2004; IPCS, 1983)。ヒト体内では、アクリロニトリルは、一部がチオシアネートに代謝される。45 mg/m³ (20.4 ppm) 以下のアクリロニトリルに 30 分間暴露された場合、血中のチオシアネート濃度は 24 時間以内に回復するが、110 mg/m³ (49.8 ppm) で 30 分間暴露された場合では、血中濃度はなお 12 時間高い値が続いた (Wilson and McCormick, 1949)。また、3 ~ 10 ppm の蒸気体のアクリロニトリルに暴露された場合には、尿中に 50 ~ 200 ng/L の *N*-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインが検出されている (EU, 2004)。アクリロニトリル 2.6 ppm あるいは 5 ppm に 8 時間暴露された場合、体内に残留した濃度の平均 21.8% が *N*-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインとして尿中に排泄され、半減期の個人差が大きいですが、尿中の *N*-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインの半減期は 6 ~ 8 時間であることが報告されている (Jakubowski et al., 1987)。

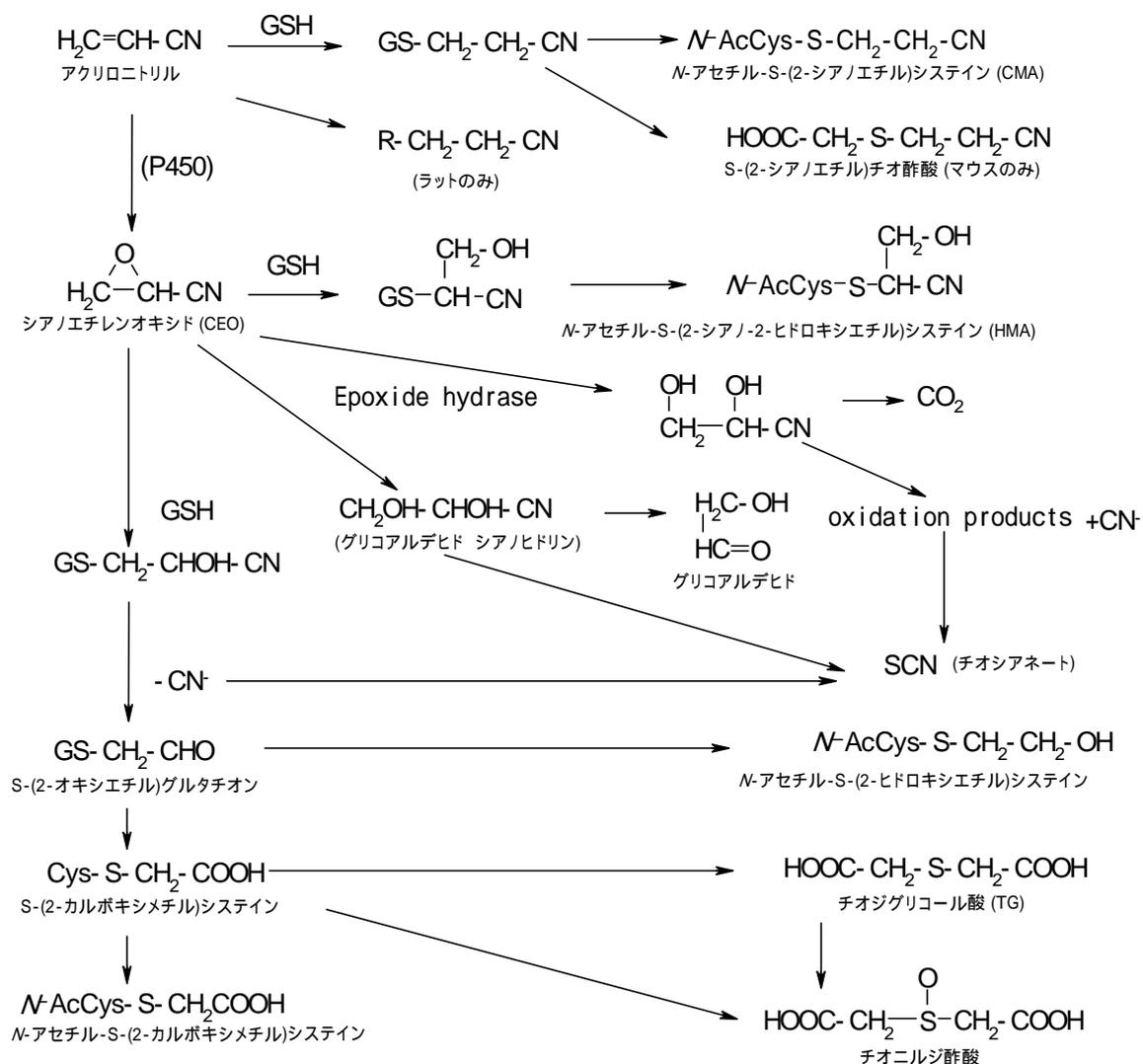
d. まとめ

ラットにおいて、アクリロニトリルは速やかに吸収され、経口投与後 3 ~ 6 時間で血中濃度が最高に達している。腹腔内投与ではさらに吸収が速く、数分で血中濃度が最高に達している。ウサギの実験では、吸入暴露した際の吸収量は経皮暴露の 100 倍となっている。

投与後アクリロニトリル及びその代謝物は広範囲に分布し、脳、胃、肝臓、腎臓、十二指腸、腸粘膜、副腎皮質、肺及び血中において高レベルで検出されている。

アクリロニトリルは、直接グルタチオン抱合あるいは P-450 による 2-シアノエチレンオキシドへの酸化のいずれかの経路によって代謝される。代謝経路は投与経路や投与量によって異なり、ラットにおける経口投与、静脈内投与及び腹腔内投与あるいは高用量で吸入暴露した場合は、P-450 による代謝の飽和が生じるため主な代謝経路はグルタチオン抱合であり、グルタチ

オン抱合体あるいはさらに *N*-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインへと代謝されるが、混餌投与や吸入暴露される場合は、2-シアノエチレンオキシドへの代謝の方がより優先的となる。2-シアノエチレンオキシドへ代謝された場合、ラットにおいてはグルタチオン抱合が生じるが、ヒトにおいてはエポキシド加水分解酵素により 2-シアノエチレンオキシドは加水分解される。主な排泄経路は尿中である。アクリロニトリルの代謝物である 2-シアノエチレンオキシドは、反応性の高いエポキシドであり、ヘモグロビンや DNA と結合することから、発がん性が示唆されている。一方、2-シアノエチレンオキシドの DNA 付加物は不安定であることからラットにおける発がん性の原因であるという説を疑問視する見方もある。ラットにおいては、主にシステイン残基と結合するが、*N*-末端のバリン残基とも結合する。*N*-末端のバリン残基と結合したシアノエチレンは、ヒトにおけるアクリロニトリル暴露量を評価するためのバイオマーカーである。



GSH = グルタチオン ; P450 = 混合機能酸化酵素

図 8-1 アクリロニトリルの代謝経路 (Ahmed et al., 1983; Fennell et al., 1991; Kedderis et al., 1993; Linhart et al., 1988; Muller et al., 1987; Roberts et al., 1989)

表 8-1 アクリロニトリルの生体内運命の結果

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雄	単回経口 投与	ラット 0.09-28.8 mg/kg	吸収: 95-98%が吸収。 代謝: メルカプトール酸抱合体 (N-アセチル-S-(2-シアノエチル)システイン)を尿中より検出。排泄量は投与量と相関。 排泄: 投与量の 77-104%に相当する放射能が尿及び糞中から回収。	Kedderis et al., 1993
マウス B6C3F ₁ 雄		マウス 0.09-10.0 mg/kg	排泄: 投与量の 85-102%に相当する放射能が尿及び糞中から回収 (呼吸からの排泄はわずかであることを示唆)。	
ラット SD 雄	単回経口 投与	46.5 mg/kg	吸収: 血中濃度が 3-6 時間で最高に到達。	Ahmed et al., 1982
ラット SD 雄	単回経口 投与	46.5 mg/kg	吸収: タンパク質との結合は最初胃において最も高く (5 pmol/μg)、次いで肝臓及び脳が高値。RNA のアルキル化は肝臓において最大であり (3 pmol/μg)、DNA のアルキル化は肝臓よりも脳及び胃において多かった (119 pmol/mg 及び 81 pmol/mg)。アルキル化はいずれも経時的に増加。	Farooqui & Ahmed, 1982
ラット F344 雄	吸入暴露	25-750 ppm	吸収: 吸収速度はアクリロニトリル濃度に依存。暴露濃度が 100 ppm のとき吸収速度は 4.82 mg/kg/時間。	Pilon et al., 1988a
ヒト	吸入暴露	5、10 mg/m ³	吸収: 52%が肺から吸収。	Jakubowski et al., 1987
ヒト	経皮暴露	原液	吸収: 吸収速度は 0.6 mg/cm ² /時間。	Rogaczewska & Piotrowski, 1968
ウサギ	経皮・吸入 暴露	44-62 g/m ³ (経皮)、 0.58-0.67 g/m ³ (吸入)	吸収: 経皮暴露よりも吸入暴露の方が 100 倍吸収容易。	Rogaczewska, 1975
ラット Wistar 雄	経口、静脈 内、皮下、 腹腔内投 与	0.5、0.75 mmol/kg	吸収: 0.75 mmol/kg で投与した実験で投与後 48 時間までに尿中に排泄されたチオシアネートは投与量に対して経口投与では 23%、腹腔内投与では 4.0%、皮下投与では 4.6%、静脈内投与では 1.2%。 0.5 mmol/kg で投与した実験で投与後 48 時間までに尿中に排泄された放射能は投与量に対して経口投与では 100%であったが、腹腔内投与、皮下投与及び静脈内投与では 75%-84%。 いずれの投与経路においても糞中の排泄量は 1%未満。	Gut et al., 1981
ラット Wistar	経口、腹腔 内投与	125 mg/kg	吸収: 経口投与よりも腹腔内投与の方が速く最高濃度に到達。	Nerudova et al., 1980
ラット Wistar 雄	経口、静脈 内、皮下、 腹腔内投 与	0.5、0.75 mmol/kg	分布: 経口投与では、血中及び肝臓におけるアクリロニトリル濃度の半減期は、61 及び 70 分であった。静脈内投与及び腹腔内投与では、血中での半減期は 19 分、肝臓での半減期 15 分で、経口投与に比べ速やかに減少。	Gut et al., 1981
ラット SD	経口投与・ 静脈内投与	26 mg/kg (ラット 経口投与、13	分布: ラット及びサルへの経口投与では肝臓、腎臓、腸粘膜、副腎皮質及び血	Sandberg & Slanina, 1980

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献
雄雌 サル	(ラット)、 経口投与 (サル)	mg/kg (ラット静 脈内投与)、4 及び 6 mg/kg (サル経口 投与)	中において高レベルで検出。ラットにお ける静脈内投与では加えて毛嚢におい て高濃度で検出。妊娠 16 日目のラット に静脈内投与した実験では胎児の水晶 体において高濃度で検出。	
ラット SD 雄	単回経口 投与	46.5 mg/kg	分布: 尿中に 40%、糞中に 2%、呼気中 に 9%が $^{14}\text{CO}_2$ 、0.5%が H^{14}CN 及び 4.8% が未変化体として 24 時間で排泄。投与 後胆汁流量が 3 倍に増加し、6 時間に渡 り 27%の ^{14}C が胆汁から回収。10 日後 の総排泄量は投与量の約 75% (25%の保 持)。	Ahmed et al., 1983
ラット SD 雌	静脈内投 与	100 mg/kg	分布: 投与 15-90 分で血液、肝臓、十二 指腸、腎臓及び副腎に最も高い放射能検 出。投与終了後 90 分間の総放射能は血 中では増加したが、それ以外では一定量 の保持又は減少。	Silver et al., 1987
ラット F344 雄	単回経口 投与	4 mg/kg	分布: グルタチオンを枯渇させたラッ トの方がより多く脳、胃、肝臓、腎臓及 び血液へ取り込み。	Pilon et al., 1988a
ラット F344 雄	単回経口 投与	4、10、28 mg/kg	分布: アクリロニトリル及び 2-シアノ エチレンオキシドはヘモグロビンと結 合しやすい。グロビンと結合した放射能 は ^{14}C で放射標識したアクリロニトリル を 4 mg/kg で投与し 6 時間後に採血した 場合では 96 nmol 当量/g、10 及び 28 mg/kg で投与し、10 時間後に採血した場 合では 1,180 及び 3,670 nmol 当量/g。	Fennell et al., 1989
ラット F344 雄 マウス B6C3F ₁ 雄	経口投与	10、30 mg/kg	分布: ラットの尿中代謝物としてチオ シアネート、 <i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -(2-シアノエ チル)システイン、 <i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -(2-ヒド ロキシエチル)システイン、 <i>N</i> -アセチル - <i>S</i> -(1-シアノ-2-シアノエチル)システイ ン、チオジグリコール酸、チオニルジ酢 酸及び <i>S</i> -(カルボキシメチル)システイ ンあるいはその <i>N</i> -アセチル誘導体が同 定された。マウスの尿中においても同様 の代謝物が同定。	Fennell et al., 1991
ラット F344 雄	105 日間 経口投与 (飲水)	0、3、10、35、100、 300 ppm	分布: 赤血球における <i>N</i> 末端のパリン との反応生成物である <i>N</i> -(2-シアノエチ ル)パリンのレベルは用量に依存して直 線的に増加。	Osterman-Golkar et al., 1994
ラット F344	腹腔内投 与	50 mg/kg	分布: 肝臓における DNA 付加物は少な く、7-oxo-エチルグアニン付加物は 108 fmol/mg DNA であり、脳において付加物 は不検出。	Hogy & Guengerich, 1986
ラット F344 雄 9-11 週齢	反復経口 投与	60 mg/kg	分布: アクリロニトリルは DNA 修復ア ッセイにおいて活性無し。	Butterworth et al., 1992
ND	ND	ND	分布: 2-シアノエチレンオキシドとヌク レオチド及び DNA との反応性生物は不 安定。	Yates et al., 1994
ラット Wistar 雄	単回腹腔 内投与	0.2 mol	分布: 放射能は肝臓、肺、脾臓及びその 他の組織におけるタンパク質と不可逆 的に結合。	Peter & Bolt, 1981

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット F344 雄 2-3 か月齢	単回経口 投与 (給餌及び 飲水)	46 mg/kg	代謝及び排泄: 投与量の 11%に相当する放射能が CO ₂ として排泄され、67%が尿中に排泄。主な尿中代謝物はアクリロニトリルのグルタチオン抱合体。	Burka et al., 1994
ラット F344 雄 10-16 週齢	鼻及び肝 ミクロソーム	1 mmol/L	代謝及び排泄: ラット鼻腔は高濃度のロダネーゼを含んでいるため、アクリロニトリルからシアニドへ代謝する速度は篩骨甲介組織のミクロソームが肝ミクロソームの約 10 倍。	Dahl & Waruszewski, 1989
ラット F344 雄	静脈内投 与	3.4、47、55、84 mg/kg	代謝及び排泄: アクリロニトリルは2つの経路すなわちグルタチオンによる抱合及びP-450が関与する2-シアノエチレンオキシドへの酸化によって代謝。	Gargas et al., 1995
ラット SD 雌雄 6 週齢 マウス CD-1 雌雄 6 週齢 ハムスター Syrian Golden 雌雄 6 週齢	皮下投与	75 mg/kg	代謝及び排泄: アクリロニトリルの投与後ラットでは脳、肺、肝臓、腎臓において、マウス及びハムスターでは肝臓においてグルタチオンが減少。	Cote et al., 1984
ラット Wistar 雄	吸入暴露 5 日間/週 8 時間/日	271mg/m ³	代謝及び排泄: アクリロニトリルの暴露後、脳中のグルタチオンレベルは変化しなかったが、肝臓中のグルタチオンはコントロールの 50%まで低下。	Gut et al., 1985
ラット	経口投与	90 mg/kg	代謝及び排泄: <i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -(2-シアノエチル)システインが検出。 投与 1 時間後の肝臓中グルタチオン濃度はコントロールの 30%に低下。	Ahmed & Patel, 1979
不明	経口投与	不明	代謝及び排泄: 経口投与されたアクリロニトリルの主な代謝物は <i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -(2-シアノエチル)システイン。	Dahm, 1977
ラット SD 雄	単回経口 投与	46.5 mg/kg	代謝及び排泄: 胆汁中代謝物として <i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -(2-シアノエチル)システインが検出。	Ghanayem & Ahmed, 1982
ラット Wistar 雌雄	経口投与	雄: 0.05、0.1、0.15、 0.20、0.25 mmol/rat 雌: 0.05、0.25 mmol/rat	代謝及び排泄: 経口投与されたアクリロニトリルの主な尿中代謝物は <i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -(2-シアノエチル)システイン及び <i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -(2-ヒドロキシエチル)システインであり、その存在比は用量に依存せず。	Van Bladeren et al., 1981
ラット Wistar 雄	単回 8 時間 吸入暴露	1、5、10、50、100 ppm	代謝及び排泄: 尿中代謝物として <i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -(2-シアノエチル)システインが最も多く検出。	Muller et al., 1987
ラット F344 雄 マウス B6C3F ₁ 雄 ヒト	ラット、マウス、ヒトの肝及び肺ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 試験、ラット及びマウスにおける	4 mg/kg 又は 1、4、8、10 mg/kg (単回経口投与)	代謝及び排泄: ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> の実験で 2-シアノエチレンオキシドへの代謝速度は肝ミクロソームの方が肺ミクロソームよりも速く、またヒトとラットではほぼ同等であるがマウスは 4 倍速い。しかし、経口投与後の血中 2-シアノエチレンオキシド濃度はラットの方がマウスよりも 3 倍も高いことからマウスの方がラットよりもグルタチオン <i>S</i> -トランスフェラーゼあるいは	Roberts et al., 1991

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献
	単回経口投与		はエポキシド加水分解酵素活性が高いことを示唆。2-シアノエチレンオキシドはマウスでは投与後 4 時間で消失するがラットでは 4 時間以上血中に保持されるため肝臓から離れた臓器に到達の可能性。	
ラット F344 雄	ラットの肝及び肺ミクロソーム及び肺細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験	3.75 µmol/L-2.4 mmol/L (ミクロソーム)、1.2 mmol/L (細胞)	代謝及び排泄: 肝ミクロソームは肺ミクロソームよりもアクリロニトリルの 2-シアノエチレンオキシドへの代謝速度が速い。肺の細胞の中でも特にクララ細胞は P-450 を多く含み、アクリロニトリルの 2-シアノエチレンオキシドへの高い代謝能。	Roberts et al., 1989
ラット Wister 雌 マウス チャイニーズハムスター	単回経口投与、腹腔内投与、静脈内投与	0.5, 0.75 mmol/kg	代謝及び排泄: ラットの実験では尿中代謝物としてチオシアン酸が排泄され、その量は経口投与、腹腔内投与及び静脈内投与でそれぞれ投与量の 20%、2-5% 及び 1% であった。アクリロニトリルはハムスター及びマウスでも同様に経口投与の方が腹腔内投与及び静脈内投与よりもより多く代謝された。また、チオシアン酸への代謝能力はハムスター及びラットよりもマウスの方が高い。	Gut et al., 1975
ラット Wistar 雄	単回腹腔内投与	30 mg/kg	代謝及び排泄: 投与量の約 20% が <i>N</i> -アセチル-S-(2-シアノエチル)システイン、14.5% が <i>N</i> -アセチル-S-(2-ヒドロキシエチル)システイン、3.7% がチオシアン酸として尿中排泄。	Lambotte-Vandepaer et al., 1985
ラット F344 雄 マウス B6C3F ₁ 雄	経口投与	1, 2, 4, 10, 28 (ラットのみ) mg/kg	代謝及び排泄: 投与後 24 時間で尿中に排泄された代謝物はラット、マウスともに 1 mg/kg では投与量の 40-70%、それ以上の用量では投与量の 80-100% に相当。主な尿中代謝物のうちの 1 つは <i>N</i> -アセチル-S-(2-シアノエチル)システインであることが同定。	Kedderis et al., 1989
ラット SD 雄	6 時間吸入暴露・静脈内投与・腹腔内投与	4, 20, 100 ppm (吸入暴露)、0.6, 3, 15 mg/kg (静脈内投与、腹腔内投与)	代謝及び排泄: 主な尿中代謝物は静脈内投与及び腹腔内投与では <i>N</i> -アセチル-S-(2-シアノエチル)システインが最も多かったが吸入暴露ではチオシアネートが最も多かった。吸入暴露においては暴露量の増加に従って尿中代謝物中のチオシアネートの割合が増加。	Tardif et al., 1987
ラット	吸入暴露 (鼻部)	5, 100 ppm (11, 220 mg/m ³)	代謝及び排泄: 暴露開始から 9 日間で 82.2% 及び 68.5% が尿中、3-4% が糞中、6% 及び 2.6% が呼気から ¹⁴ CO ₂ として回収。	Young et al., 1977
ラット F344 雄 マウス B6C3F ₁ 雄 ヒト	肝ミクロソーム及びサイトゾルを用いた <i>in vitro</i> 実験	0-60 mmol/L	代謝及び排泄: ラット及びマウスでは 2-シアノエチレンオキシドのグルタチオン抱合によって解毒化され、ヒトではエポキシド加水分解酵素による 2-シアノエチレンオキシドの加水分解によって解毒化。	Kedderis et al., 1995
3 名のボランティア	4 時間以内	20 mg/m ³ (9.1 ppm)	被験者の呼吸管内のアクリロニトリル残留濃度は 46% で、吸入暴露中は変化が認められず。	IPCS, 1983

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
5名の男性 ボランティア	8時間	9 mg/m ³ (4.1 ppm)	アクリロニトリルの体内残留濃度は平均 51.8%。	Jakubowski et al., 1987
ND	30 分間	45 mg/m ³ (20 ppm) 以下及び 110 mg/m ³ (50 ppm)	アクリロニトリル 45 mg/m ³ (20 ppm) 以下で 30 分間暴露された場合、血中のチオシアネート濃度は 24 時間以内に正常値に回復したが、110 mg/m ³ (50 ppm) で 30 分間暴露された場合、血中濃度はなお 12 時間高い値が継続。	Wilson & McCormick, 1949
13名の作 業員	ND	3-10 ppm	気体のアクリロニトリルに暴露された場合、50-200 ng/l の 2-Cyanoethylmectauric acid が尿中に検出。	EU, 2004
6名の男性 ボランティア	8時間	2.6 ppm あるいは 5 ppm)	アクリロニトリルの 2.6 あるいは 5 ppm に 8 時間暴露された場合、暴露期間中は、肺に 52% 残留し、個人差は大きいですが、平均 21.8% が N-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインとして尿中に排泄され、N-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインの半減期は 6-8 時間と報告。	Jakubowski et al., 1987

ND: データなし

8.2 疫学調査及び事例

アクリロニトリルの疫学調査及び事例を表 8-2に示す。

a. 急性・慢性影響

吸入暴露の軽度の例としては、5.4～10.9 mg/m³ (2.4～4.9 ppm) のアクリロニトリルに暴露されたボランティアの場合があり、呼吸器系に対する障害などの毒性症状は認められていない (Jakubowski et al., 1987)。比較的低濃度の吸入暴露を受けた作業者の場合、アクリロニトリル濃度が 11 mg/m³ (5 ppm) 以上で、眼、鼻、のど、気道の痛み、頭痛、めまい、手足の倦怠感、わずかな肝臓肥大及び黄疸がみられたと報告されている (EU, 2004; IPCS, 1983; VROM, 1984)。合成ゴム工場で蒸気のアクリロニトリル 35～219 mg/m³ (16～99 ppm) に 20～45 分吸入暴露された作業員の例では、粘膜の刺激、頭痛、悪心、憂うつ、神経性のイライラ、軽度の貧血、白血球増加、腎臓の痛み及び軽い黄疸が認められているが、暴露の停止によりこれらの症状はおさまった (Wilson et al., 1948)。また、作業者がアクリロニトリル蒸気に対する吸入暴露を受けた 16 の症例をまとめた報告では、暴露後の症状として、悪心、吐き気、頭痛及びめまいが 5～15 分認められたと記されている (Zeller et al., 1969)。しかし、吸入暴露のより重篤なケースでは、振戦、痙れん、意識喪失及び死亡も報告されている (Buchter and Peter, 1984)。一例として、アクリロニトリルが主成分のくん蒸剤でスプレーされた部屋で一晩就寝した 3 歳の少女の例では、呼吸不全、唇のチアノーゼ、頻拍がみられ死に至った (EU, 2004; IPCS, 1983)。

経皮暴露の場合には、全身的な毒性症状を生じることが報告されている。10 歳の少女がシラミ駆除のためアクリロニトリルを含む駆虫剤を頭皮に塗られた事例で死亡したとの報告がある (Lorz, 1950) ほか、24 歳の男性が船荷のアクリロニトリルの荷揚げ中にバルブが破裂しアクリロニトリルを浴びた例では、30 分以内にめまい、紅潮、悪心及び吐き気が起こり、引き続き、

結膜炎、紅斑、幻覚及び痺れを生じたとされる。さらに、シアン化物による毒性徴候が 72 時間以上続いたことは、皮膚組織からのアクリロニトリル又はその代謝物の吸収が長時間にわたり行われることを示唆するものと報告されている (Vogel and Kirkendall, 1984)。

5 年以上アクリロニトリルを取扱ったアクリロファイバー工場作業員 (アクリロニトリルの個人サンプラーによる平均濃度は 0.2 mg/m^3 (0.1 ppm) ~ 9.3 mg/m^3 (4.2 ppm)) について断面疫学調査を実施し、その医学的検査の結果では、全ての項目でアクリロニトリル作業員と対照者との間に有意の差を認めなかった。目と咽頭の発赤と、触診により肝を触れる者の率が暴露者でやや多い傾向を認めたが、その差は有意でなかった。4 ppm 程度以下の暴露では肝機能異常を含め通常の臨床化学検査によって検出されるような健康障害は起こらないと報告されている (Sakurai et al., 1978)。

アクリロニトリルに 5.6、7 及び 8.6 年 (それぞれ平均 4 mg/m^3 (1.8 ppm)、 16 mg/m^3 (7.4 ppm)、 31 mg/m^3 (14.1 ppm)) 暴露された作業員自身の訴えによれば、「のどがつまる」以外に暴露との関連性が認められる症状はなかった (Kaneko and Omae, 1992)。

1988 年に日本のアクリル繊維製造 7 工場で、平均 17 年間作業したアクリロニトリル交替勤務作業員 157 人と対照作業員 537 人を対象に行ったアクリロニトリルの影響調査がある。調査時の濃度は 0.53 ppm (0.01 ~ 2.80 ppm)、最高暴露群の濃度は、1.13 ppm であり、急性刺激による症候を完全には除外できなかったが慢性的な健康影響は認められなかった (Muto et al., 1992)。

b. 生殖影響

アクリロニトリルとヒト生殖毒性との関連性については、Weiai et al. (1995) による疫学調査がある。その中で、アクリロニトリル工場の同物質に暴露された 475 名の女性作業員と対照群として織物工場の 527 名の女性作業員 (化学物質暴露はなし) について調べたところ、アクリロニトリル暴露群で未熟分娩 (相対リスク RR 1.55)、貧血 (RR 2.79)、流産 (対照群に比べ増加したが、統計的有意差なし)、出生時欠損 (RR 1.84)、妊娠中の重篤な悪所 (RR 1.64) が対照群に比べ高頻度を示したと報告された。Weiai et al. (1995) は同調査が対象となった作業員の妊娠時の両親の年齢、アルコール歴及び喫煙歴、病歴、X 線照射歴など生殖毒性の統計解析に影響を与える可能性のある要因を考慮した上で行われたものであると述べているが、EU (2001) は、このアクリロニトリル暴露群がブタジエンゴム、ABS プラスチック、ポリアクリロニトリルファイバーにも暴露されており、これら共連暴露がある限り同報告の結果は信憑性が低く、アクリロニトリルによるヒトの妊娠所見への影響を結論付けることはできないとしている (EU, 2004)。

c. 発がん

アクリロニトリルとヒト腫瘍発生との関連性は、Collins and Acquavella (1989) による meta-analysis study や Blair et al. (1998)、Wood et al. (1998)、Swaen et al. (1998) 他いくつかの調査事例が報告され、その中には Blair et al. (1998) のように両者の関連性を示唆したものもある。同報告では、1950 ~ 1989 年、アクリロニトリルを生産、加工する 8 工場における 25,460 人の作業員を対象にポアソン回帰を用いるコホート研究により暴露-反応関係を各種のがんについ

て調べた。その結果、肺がん以外では対照群と比べ高い相対リスクは認められなかったが、非暴露従事者との相対リスクは 1.5 (95%CI:0.9-2.4) で、特に 20 年以上暴露された群では 2.1 (95%CI:1.2-3.8) と高かった (Blair et al., 1998)。しかし、この結果は、相対リスクと暴露濃度との間に用量相関が認められていないこと、アクリロニトリル暴露群は他の化学物質にも暴露されているといった事実から、他では同報告の信憑性は薄いとされている (EU, 2004)。

上記のように、実験動物を用いる発がん性試験結果のようなアクリロニトリルの発がんとの明確な関連性は、ヒト暴露事例では得られておらず、むしろ現在までの評価では、アクリロニトリルとヒト発がんの関連性は低い情報に欠けるとされている (EU, 2004; IARC, 1999)。

なお、アクリロニトリルは、IARC で 1999 年にグループ 2A からグループ 2B へ変更されたが、国際機関等による評価は分かれており、グループ B1 (疫学研究から、ヒトへの発がん性の限定された証拠がある物質) (U.S. EPA, 2002b) との評価もある。

表 8-2 アクリロニトリル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
作業員	ND	11 mg/m ³ (5 ppm) 以上	比較的低濃度の暴露を受けた作業員の場合、アクリロニトリル濃度が 11 mg/m ³ (5 ppm) 以上で、眼、鼻、のど、気道の痛み、頭痛、めまい、手足の倦怠感、わずかな肝臓肥大、黄疸等。	IPCS, 1983; VROM, 1984
合成ゴム 工場の作 業員	20-45 分	35-219 mg/m ³ (16-99 ppm)	合成ゴム工場で蒸気のアクリロニトリル 35-219 mg/m ³ (16-99 ppm) により 20-45 分吸入暴露された作業員の例では、粘膜の刺激、頭痛、悪心、憂うつ、神経性のイライラ、軽度の貧血、白血球増加、腎臓刺激、軽い黄疸が認められているが、暴露の停止によりこれらの症状は消失。	Wilson et al., 1948
作業員	ND	ND	作業員が蒸気のアクリロニトリルに吸入暴露された 16 のケースでは、悪心、吐き気、頭痛、めまいが 5-15 分認められたとの報告。	Zeller et al., 1969
ND	ND	5.4-10.9 mg/m ³ (2.4-4.9 ppm)	特に呼吸器に対する障害などの有毒な症状は認められず。	Jakubowski et al., 1987
ND	ND	ND	アクリロニトリルによる暴露の結果、振戦、痙攣、意識喪失、呼吸及び心停止、死亡が報告。	Buchter & Peter, 1984
3 歳の少女	ND	ND	アクリロニトリルが主成分のくん蒸剤でスプレーされた部屋に一晚寝かされた 3 歳の少女の例では、呼吸不全、唇のチアノーゼ、頻拍が見られ死亡。	IPCS, 1983
10 歳の少女	ND	ND	シラミ駆除のためアクリロニトリルを含む駆虫剤を頭皮に塗られたことにより死亡。	Lorz, 1950
24 歳の男性	ND	ND	船荷のアクリロニトリルの荷揚げ中にバルブが破裂しアクリロニトリルを浴びた。30 分以内にめまい、紅潮、悪心、吐き気、引き続き結膜炎、紅斑、幻覚、痙攣を引き起こした。さらに、シアン化物による毒性徴候が 72 時間以上続いたことから、皮膚組織からのアクリロニトリル又はその代謝物の吸収が長時間にわたり行われると報告。	Vogel & Kirkendall, 1984
102 名のア クリロファ イバー工場 作業員と 62 名の対照群	5 年以上	高濃度の アクリロ ニトリル に暴露さ れた場合 の平均濃 度は、	アクリロファイバー工場作業員について断面疫学調査を実施し、その医学的検査の結果では、全ての項目でアクリロニトリル作業員と対照者との間に有意の差を認めなかった。目と咽頭の発赤と、触診により肝を触れる者の率が暴露者でやや多い傾向を認めたが、その差は有意でなかった。4 ppm 程度以下の暴露では肝機能異常を含め通常の臨床化学検査によって検出されるような健康障害は起こらないと報告。	Sakurai et al., 1978

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
		9.3mg/m ³ (4.2 ppm)		
アクリロニトリルに暴露された作業員	5.6、7 及び 8.6 年	平均 4 mg/m ³ (1.8 ppm) 16 mg/m ³ (7.4ppm) 31 mg/m ³ (14.1 ppm)	アクリロニトリルに暴露された作業員自身の訴えによれば、「のどがつまる」以外に暴露との関連性が認められる症状はなかった	Kaneko & Omae, 1992
日本のアクリロニトリル繊維製造7工場 交替勤務作業員157人、 対照作業員537人 1988年	平均 17 年間	0.53 ppm (0.01 ~ 2.80 ppm) 最高暴露 群の濃度 1.13 ppm	急性刺激による症候を完全には除外できない。 慢性的な健康影響は認められず。	Muto et al., 1992
アクリロニトリルに暴露された作業員と対照群	1988-1990年	ND	アクリロニトリル工場の同物質に暴露された 475 名の女性作業員と対照群として織物工場の 527 名の女性作業員 (化学物質暴露はなし) について調べたところ、アクリロニトリル暴露群で未熟分娩 (RR 1.55)、貧血 (RR 2.79)、流産 (対照群に比べ増加したが、統計的有意性なし)、出生時欠損 (RR 1.84)、妊娠中の重篤な悪所 (RR 1.64) が対照群に比べ高頻度。	Weiai et al., 1995
アクリロニトリルに暴露された作業員と対照群	1950-1989年	ND	アクリロニトリルを生産、加工する 8 工場における 25,460 人の作業員を対象にポアソン回帰を用いるコホート研究により暴露-反応関係を各種のがんについて調べた。その結果、肺がん以外では対照群と比べ高い相対リスクは認められなかったが、非暴露従事者との相対リスクは 1.5 (95%CI:0.9-2.4) で、特に 20 年以上暴露された群では 2.1 (95%CI:1.2-3.8) と高かった	Blair et al., 1998

ND: データなし

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

アクリロニトリルの実験動物に対する急性毒性試験の結果を表 8-3 に示す。

アクリロニトリルの経口投与における LD₅₀ は、マウスで 25 ~ 48 mg/kg、ラットで 72 ~ 186 mg/kg である。吸入暴露 (4 時間) の LC₅₀ はマウスで 300 mg/m³、ラットで 470 ~ 1,210 mg/m³ である (Appel et al., 1981; Cote et al., 1984; Dudley and Neal, 1942)。

単回経口投与及び単回吸入暴露で見られる主な一般症状は、中枢神経系への影響として流涎、流涙、縮腫、排尿及び排便障害等のコリン作動性神経への影響のほか、痙攣、四肢の麻痺、昏睡等である。高濃度の吸入暴露においては著しい皮膚の発赤がみられており、ラット及びウサギにおいて顕著である (Burhan et al., 1991; Dudley and Neal, 1942; Nerland et al., 1989; Vernon et al., 1985)。

単回投与におけるアクリロニトリルの主な標的器官は中枢神経系であり、このほかに副腎、肺、肝臓、腎臓、胃及び十二指腸、脾臓、血液等への影響の報告もある (Jaeger et al., 1982; Rouisse et al., 1986; Silver and Szabo, 1982; Silver et al., 1982; Szabo et al., 1976, 1980)。

表 8-3 アクリロニトリルの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	イヌ	ハムスター
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	25-48	72-186	93	50-85	ND	ND
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³)	300 (4 時間)	5,740-7,880 (0.5 時間) 3,410-4,000 (1 時間) 2,030 (2 時間) 470-1,210 (4 時間) 690-890 (6 時間)	580-670 (4 時間)	990 (4 時間)	200 (4 時間)	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	148-282	<200-226	260-690	ND	ND
腹腔 LD ₅₀ (mg/kg)	47-50	65-100	ND	ND	ND	ND
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	69	72	ND	ND
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	25-50	80-100	ND	130	ND	60

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

アクリロニトリルの実験動物への皮膚及び眼刺激性試験結果を表 8-4に示す。

ウサギの擦過傷を施した皮膚及び擦過傷を施さない皮膚にそれぞれアクリロニトリルを 0.5 mL、24 時間適用した実験では紅斑及び浮腫がみられ、擦過傷を施さない皮膚における 0 から 72 時間後の平均評点（紅斑及び浮腫の評点区分はそれぞれ 0 から 4）は 3.6、擦過傷を設けた皮膚では若干高い評点を示した（Vernon et al., 1969）。また、適用時間は不明であるが、ウサギの皮膚に 1 mL を閉塞適用した実験では、擦過傷を施した皮膚にのみ紅斑がみられている（Tuller, 1947）。さらに、アクリロニトリルをウサギの皮膚に 15 分間適用（適用量は不明）した実験では浮腫が、24 時間適用した実験では組織の明らかな壊死がみられている（Zeller et al., 1969）。

アクリロニトリル 0.05 または 0.1 mL をウサギの眼に適用した実験において、角膜混濁、結膜への刺激性等がみられ、それらの反応は 0.05 mL の適用では適用 7 日後までに回復したが、0.1 mL の適用では適用 21 日後においても血管新生を伴う角膜混濁がみられている（BASF, 1963; EU, 2004）。なお、0.1 mL 適用において、適用 20 秒後から 1 分間洗眼した場合、一時的な角膜混濁、結膜への刺激性がみられるにとどまり、それらの反応は適用 3 日後までに回復している（EU, 2004）。アクリロニトリル 0.1 mL をウサギの眼に 24 時間適用した実験では、適用 24、48、72 時間後の評点（ドレイズの評点、最高 110）はそれぞれ 35、31、22 であったとの報告がある（Vernon et al., 1969）。その他、適用時間は不明であるが、ウサギの眼にアクリロニトリル 0.02 mL を適用した実験で角膜の火傷がみられている（VROM, 1984）。また、0.05 mL を適用した実験では適用 1 時間後に軽度の結膜炎がみられたものの、その反応は適用 24 時間後には回復している（McOmie, 1949）。さらに、適用条件は不明であるが、ウサギの眼において適用 8 日後に結膜の浮腫及び軽度の壊死がみられたとの報告がある（Zeller et al., 1969）。

表 8-4 アクリロニトリルの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ 若齢	皮膚に適用	24 時間	0.5 mL	紅斑及び浮腫がみられ、0-72 時間後の平均評点（紅斑及び浮腫の評点は 0-4）は 3.6、擦過傷を施した皮膚では若干高い評点。	Vernon et al., 1969
ウサギ	皮膚に閉塞適用	不明	1 mL	擦過傷を施した皮膚の 3 区画中 1 区画にのみ紅斑。	Tuller, 1947
ウサギ	皮膚に適用	15 分間 (15 分後適用部位を洗淨)	不明	浮腫のみ。	Zeller et al., 1969
		24 時間		組織の明らかな壊死。	
ウサギ	眼に適用	1 時間	0.05 mL	適用 1 時間後に軽度の結膜発赤、広汎な角膜混濁、浮腫、縮腫、分泌物。2 例中 1 例は適用 72 時間後には回復、他の 1 例では結膜の発赤、点状出血、角膜の白濁が残存し、適用 7 日後に回復。	BASF, 1963
ウサギ	眼に適用	1 時間 2 例中 1 例は適用 20 秒後から 1 分間洗淨	0.1 mL	非洗淨眼では中等度の角膜混濁、中等度の虹彩炎、強度の結膜刺激性、適用 21 日後においても血管新生を伴う角膜混濁。 洗淨眼では一時的な軽度の角膜混濁、中等度の虹彩の充血、中等度の結膜刺激性、適用 3 日以内に回復。	EU, 2004
ウサギ	眼に適用	24 時間	0.1 mL	適用 24、48、72 時間後の評点 (Draize Score 最高 110) はそれぞれ、35、31、22。	Vernon et al., 1969
ウサギ	眼に適用	不明	0.05 mL	適用 1 時間後に軽度の結膜炎、24 時間後には回復。	McOmie, 1949
ウサギ	眼に適用	不明	0.02 mL	角膜に強度の火傷。	VROM, 1984
ウサギ	眼に適用	不明	不明	適用 8 日後に結膜の浮腫及び軽度の壊死。	Zeller et al., 1969

ND: データなし

8.3.3 感作性

アクリロニトリルは、モルモットを用いたマキシマイゼーションテスト（皮内感作濃度 2.5%、貼付感作濃度 2%、惹起濃度 0.2、0.5、1%）において皮膚感作性が認められている（Koopmans and Daamen, 1989）。

8.3.4 反復投与毒性

アクリロニトリルの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-5 に示す。

アクリロニトリルの反復投与における標的器官は中枢神経系、腎臓及び副腎と考えられ、呼吸器もまたアクリロニトリルの吸入暴露により刺激性に起因した影響を受ける。中枢神経系への影響として、痙攣、麻痺、斜傾、旋回などの機能的変化、脳の局在性グリオース及び血管周囲の細胞浸潤などの器質的变化が報告されている（Dudley and Neal, 1942; Quast et al., 1980a）。腎毒性としては、尿量増加及び腎集合管の硝子円柱が認められており（Dudley and Neal,

1942; Szabo et al., 1984)、副腎への影響は、重量減少、副腎皮質の萎縮、コルチコステロン及びアルドステロンなどの副腎ホルモンの減少が報告されている (Szabo et al., 1984)。アクリロニトリルの呼吸器への影響に関連する変化として、化膿性の鼻炎及び気管支肺炎、鼻甲介の呼吸上皮の過形成、呼吸上皮粘膜のびらん及び扁平上皮化生などが報告されており、いずれもアクリロニトリルの刺激性に起因した変化とされている (Dudley and Neal, 1942; Quast et al., 1980a)。そのほか、肝臓及び脾臓における髓外造血が報告されている (Quast et al., 1980a)。

アクリロニトリルの精巣に対する影響として、精子数減少及び運動能低下、精母細胞及び精子細胞の減少、精細管萎縮、核濃縮及び多核巨細胞を伴う精子細胞の変性、間質の水腫がみられている (Abdel Naim, 1995; Abdel Naim et al., 1994; Tandon et al., 1988)。

a. 経口投与

マウスにアクリロニトリル 10 mg/kg/日を 60 日間強制経口投与した実験で、同用量において精巣への生化学的及び病理組織学的影響、即ち精巣のソルビトールデヒドロゲナーゼ及び酸性フォスファターゼの減少、乳酸デヒドロゲナーゼ及び α -グルクロニダーゼの増加による精細管萎縮、核濃縮及び多核巨細胞を伴う精子細胞の変性、間質の水腫がみられている (Tandon et al., 1988)。

マウスにアクリロニトリル 0、11.5、23、46 mg/kg/日を 2 又は 4 週間以上強制経口投与した実験で、11.5 mg/kg 以上に精巣及び精巣上体の重量減少、精子数減少及び運動能低下が認められ、23 mg/kg 以上で精母細胞及び精子細胞の減少が観察され精巣に対する影響を示唆した (Abdel Naim, 1995; Abdel Naim et al., 1994)。

ラットにアクリロニトリル 0、100、500、2,000 ppm を 2 週間飲水投与した実験では、100 ppm 以上で用量依存的に血漿中コルチコステロン及びアルドステロンの減少がみられ、500 ppm 以上では副腎相対重量の減少、血漿中電解質の減少、副腎皮質 (特に束状帯) の萎縮、及び 2,000 ppm の 2/18 例で副腎の出血及び壊死が認められた他、0、1、20、100、500 ppm を 60 日間飲水投与した実験でも、100 ppm 以上に腎臓の腫大、前胃・腺胃境界縁粘膜の過形成、また用量依存的に血漿中コルチコステロンの減少が認められた (Szabo et al., 1984)。副腎への影響は強制経口投与でも得られている (Szabo et al., 1984)。

ラットにアクリロニトリル 1、3、10、30 及び 100 ppm (雄 0.08、0.25、0.84、2.49、8.36 mg/kg/日、雌 0.12、0.36、1.25、3.65、10.89 mg/kg/日) を 2 年間飲水投与した実験では、10 ppm において雌のアルカリフォスファターゼ活性の上昇がみられ、NOAEL は 3 ppm (雄 0.25 mg/kg/日、雌 0.36 mg/kg/日) とされている (Bio/dynamics, 1980b)。

F344 ラットにアクリロニトリル 0、100、500 ppm を 2 年間飲水投与した実験では、用量依存的に、麻痺、斜傾、旋回、痙れんの神経症状が投与 12~18 か月後に観察された (Bigner et al., 1986)。

イヌに 100、200、300 mg/mL を 180 日間飲水投与した実験では、100 mg/L (雄 10、雌 8 mg/kg/日相当) において摂餌量及び摂水量の減少、腎臓の相対重量の増加がみられている (Quast et al., 1975)。

b. 吸入暴露

ラットに 0、20 及び 80 ppm (0、45 及び 180 mg/m³) を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入暴露

した実験では、20 ppm (45 mg/m³) において体重減少、20 ppm 以上で化膿性の鼻炎、鼻甲介の呼吸上皮の過形成、呼吸上皮粘膜の限局性びらん及び扁平上皮化生、肝臓及び脾臓の髓外造血、肝臓の限局性壊死がみられており、また 80 ppm では雌で呼吸上皮粘膜の化生様増殖、脳の限局性グリオーシス及び血管周囲の細胞浸潤が観察された。LOAEL は 20 ppm (45 mg/m³) と報告されている (Quast et al., 1980a)。

モルモットに 100 ppm (225 mg/m³) を 4 時間/日、5 日/週、8 週間吸入暴露した実験で、体重増加抑制及び腎臓への影響がみられている (Dudley and Neal, 1942)。

ウサギに 100 ppm (225 mg/m³) を 4 時間/日、5 日/週、8 週間吸入暴露した実験では、傾眠などの神経症状、体重増加停止及び腎臓への影響がみられている (Dudley and Neal, 1942)。

ネコに 100 ppm を 4 時間/日、5 日/週、8 週間吸入暴露した実験では、嗜眠、体重減少、嘔吐及び腎臓への影響がみられている (Dudley and Neal, 1942)。

サルに 153 ppm (344 mg/m³) を 4 時間/日、5 日/週、8 週間吸入暴露した実験で傾眠、死亡等がみられているが、56 ppm (126 mg/m³)、4 週間吸入暴露においては、毒性影響がみられていない (Dudley and Neal, 1942)。

以上の結果から、アクリロニトリルの反復投与毒性における標的器官は、腎臓、中枢神経系及び副腎であり、呼吸器も吸入暴露により刺激性に起因した影響を受ける。また、肝臓及び脾臓における髓外造血及び精巣への各種影響も認められている。

ラットの 2 年間飲水投与における NOAEL は 3 ppm (雄 0.25、雌 0.36 mg/kg/日) (Bio/dynamics, 1980b)、吸入暴露試験では、ラットの 2 年間暴露における LOAEL は 20 ppm (45 mg/m³) (Quast et al., 1980a) である。

表 8-5 アクリロニトリル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
マウス B6C3F ₁	強制経口 投与	13 週間 (5 日/週暴露)	0、1.2、2.4、 4.8、9.6、12.0 mg/kg/日	毒性変化は認められず、NOEL は 12.0 mg/kg/日以上	Serota et al., 1996
マウス ICR	強制経口 投与	60 日間	10 mg/kg/日	10 mg/kg/日 精巣のソルピトールデヒドロゲナー ゼ及び酸性フォスファターゼの減少、 乳酸デヒドロゲナーゼ及び -グルク ロニダーゼの増加による精細管萎縮、 核濃縮及び多核巨細胞を伴う精子細 胞の変性、間質の水腫	Tandon et al., 1988
ラット	経口投与 (飲水)	2 週間	0.0、0.01、0.05、 0.2% (0、100、500、 2,000 ppm)	100 ppm 以上: 用量依存的に血漿中コルチコステロ ン及びアルドステロンの減少、尿量減 少、尿中 Na 及び K の増加 500 ppm 以上: 摂餌量及び摂水量の低値、副腎相対重 量の減少、血漿中電解質の減少、副腎 皮質 (特に束状帯) の萎縮 2,000 ppm: 2/18 例で副腎の出血及び壊死、それら に伴う死亡、体重減少	Szabo et al., 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
		60 日	0、1、20、100、500 ppm	100 ppm 以上: 腎臓の腫大、前胃・腺胃境界縁粘膜の過形成、用量依存的に血漿中コルチコステロンの減少 500 ppm: 体重増加抑制、摂水量の減少 NO(A)EL: 20 ppm	
	強制経口投与	2 週間 (2 回/日暴露)	100 mg/kg/日 (50 mg/kg/回) (2,000 ppm 飲水投与相当)	100 mg/kg/日: 体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の低値、副腎の腫大、尿量増加 (多尿)、尿中 Na 及び K の減少、血漿中コルチコステロンの減少、副腎皮質の過形成	
		60 日間 (1 回/日暴露)	0、0.2、4.0、20、60 mg/kg (0、1、20、100、500 ppm 飲水投与相当)	4.0 mg/kg 以上: 用量依存的に血漿中コルチコステロンの減少 60 mg/kg: 摂水量の増加、副腎重量の増加 (絶対・相対不明)、血漿中アルドステロンの減少	
ラット SD 雄	経口投与 (飲水)	2 年間	0、20、100、500 ppm	100 ppm 以上: 体重増加抑制 500 ppm: 死亡率の増加 (2 年以内に全例死亡、摂水量の減少傾向)	Gallagher et al., 1988
ラット SD	強制経口投与 (オリーブ油)	52 週間 (3 回/週暴露)	5 mg/kg	異常なし	Maltoni et al., 1977
ラット SD 週齢不明 (成熟)	経口投与 (飲水)	90 日間	10-42 mg/kg/日 (詳細な濃度設定は不明)	10 mg/kg/日以上: 摂水量の減少、肝相対重量の増加 22 mg/kg/日以上: 成長抑制 (雌で顕著、雄でも 42 mg/kg/日で) 38 mg/kg: 摂餌量の減少 (投与 7 週目、17 mg/kg/日では投与 2 週目に)	Humiston & Frauson, 1975
ラット 雄 週齢不明	強制経口投与	5 日間	45、60、68、75、90 mg/kg/日	60 mg/kg/日: 体重への影響 (投与後 3-4 週の間 ; 詳細不明)	Working et al., 1987
ラット	強制経口投与	2 又は 4 週間以上	11.5、23、46 mg/kg/日	11.5 mg/kg 以上: 体重増加抑制、精巣及び精巣上体の重量減少、精子数減少及び運動能低下 23 mg/kg 以上: 精母細胞及び精子細胞の減少	Abdel Naim et al., 1994; Abdel Naim, 1995
ラット 週齢不明	強制経口投与	7 週間以上	(30 mg/kg/日、15 回) + (50 mg/kg/日、7 回) + (75 mg/kg/日、13 回)	体重への影響なし 神経系への影響 (歩行、後肢の動き) なし	Barnes, 1970
ラット F344 雌雄 週齢不明	経口投与 (飲水)	2 年間	1、3、10、30、100 ppm (雄 0.08、0.25、0.84、2.49、8.36 mg/kg/日、雌 0.12、0.36、1.25、3.65、10.89)	10 ppm: 雄で死亡率の増加、雌でアルカリフォスファターゼ活性の上昇 30 ppm: 雌で死亡率が僅かに増加、雄で体重の低値、雌で心臓及び肝臓の絶対及び相対重量の増加、雌でアルカリフォスフ	Bio/dynamics , 1980b

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
			mg/kg/日)	<p>アターゼ活性の上昇</p> <p>100 ppm: 雌雄共に死亡率の増加 (雄で26か月、雌で23か月目に全例を安楽殺)、雌雄共に体重の低値、雌で摂餌量の低値 (投与後1年以降)、雌雄共に摂水量の低値、肝及び腎臓の相対重量増加、投与18か月後の解剖時に心臓の相対重量増加、雌でヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球の減少、雌で投与開始12か月後～投与終了後まで、雄で投与開始18か月後～投与終了後までアルカリフォスファターゼの増加、雄で尿比重の増加</p> <p>NO(A)EL 3 ppm (雄 0.25 mg/kg/日、雌 0.36 mg/kg/日)</p>	
ラット SD 週齢不明	経口投与 (飲水)	2年間	0、35、100、300 ppm (投与21日目までは0、35、85、210 ppm) (雄 3.4、8.5、21.2 mg/kg/日、雌 4.4、10.8、25.0 mg/kg/日)	35 ppm 以上: 死亡率の増加、摂水量及び摂餌量の減少 (濃度依存性に)、体重減少 (投与群の全例で、特に雌で顕著)	Quast et al., 1980b
ラット F344 雌雄 6週齢	経口投与 (飲水)	2年間	100、500 ppm	100 ppm: 雄で体重減少 (投与2か月後に) 500 ppm: 投与2-3週間後に体重減少 被験物質の濃度依存性に、麻痺、斜傾、旋回、痺れんといった神経症状 (投与12-18か月後)、急激な体重減少、活動性の低下、ケージの隅でのうずくまり	Bigner et al., 1986
イヌ Beagle 月齢不明	経口投与 (飲水)	180日間 (6か月間)	100、200、300 mg/L (雄 10、16、17 mg/kg/日 ; 雌 8、17、18 mg/kg/日相当)	100 mg/L: 摂餌量及び摂水量の減少、腎臓の相対重量の増加 100 mg/L 以上: 被毛粗剛、嘔吐 200 mg/L 以上: 死亡 (詳細な例数は不明、雌雄各4匹/群、2群のうち5例死亡) もしくは衰弱のため屠殺	Quast et al., 1975
ラット Wister 雄	吸入暴露	5日間 (8時間/日暴露)	130 ppm (280 mg/m ³)	体重減少、腹部の脂肪の減少、肝臓の相対重量の減少、血清中のコレステロール及びトリグリセライドの減少、肝臓ミクロソームタンパク及びシトクロム P-450 の減少、血液及び脳中のグルコース、乳酸及びピルビン酸の増加	Gut et al., 1985
ラット	吸入暴露	5日間 (5時間/日暴露)	100 ppm (225 mg/m ³)	暴露期間終了後、肺胞マクロファージの凝血原活性の増加 (暴露終了14日後まで継続し、暴露終了28日後には回復)	Bhooma et al., 1992
ラット SD	吸入暴露	2年間 (6時間/日、5日/週暴露)	0、20、80 ppm (0、45、180 mg/m ³)	20 ppm: 雌で暴露開始1か月後以降に体重減少又は増加抑制 (文章上で区別が困難)、雌で死亡率の増加	Quast et al., 1980a

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				<p>20 ppm 以上: 化膿性の鼻炎、鼻甲介の呼吸上皮の過形成、呼吸上皮粘膜の限局性びらん及び扁平上皮化生、肝臓及び脾臓の髓外造血、肝臓の限局性壊死</p> <p>80 ppm: 体重減少又は増加抑制 (文章上で区別が困難)、死亡率の増加、顕微鏡的に雌で呼吸上皮粘膜の化生様増殖、脳の限局性グリオーシス及び血管周囲の細胞浸潤</p> <p>LOAEL: 20 ppm (45 mg/m³)</p>	
ラット 週齢不明	吸入暴露	8 週間 (4 時間/日、5 日/週暴露)	100 ppm (225 mg/m ³)	軽度の嗜眠、脾臓にヘモジデリンの増加、腎集合管の硝子円柱、亜急性の気管支肺炎 (肺胞壁のうっ血及び水腫、赤血球及び血漿の肺胞への漏出、リンパ球及び多型核白血球の集ぞく巣を特徴とした)	Dudley & Neal, 1942
ラット 週齢不明	吸入暴露	8 週間 (4 時間/日、5 日/週暴露)	153 ppm (344 mg/m ³)	体重減少、被毛粗剛、暴露 3-4 週目に 50% が死亡、若齢動物で成長の抑制及び著明な眼及び鼻への刺激 (そのうちの 1 例が死亡)、成熟動物の全例で眼及び鼻への刺激性 (暴露最終週にそのうちの 4 例が死亡)、血中好酸球数の増加 (1-21%)	Dudley & Neal, 1942
モルモット 週齢不明	吸入暴露	8 週間 (4 時間/日、5 日/週暴露)	100 ppm (225 mg/m ³)	体重増加抑制、軽度の嗜眠、亜急性間質性腎炎 (腎集合管の硝子円柱、リンパ球の浸潤巣、多型核白血球及び線維化巣 (一部尿細管の拡張を伴う))	Dudley & Neal, 1942
モルモット 週齢不明	吸入暴露	8 週間 (4 時間/日、5 日/週暴露)	153 ppm (344 mg/m ³)	暴露開始週に眼及び鼻への刺激及び流涎、暴露 5 週目に 3/16 例の死亡	Dudley & Neal, 1942
ウサギ 月齢不明	吸入暴露	8 週間 (4 時間/日、5 日/週暴露)	153 ppm (344 mg/m ³)	眼及び鼻への中等度の刺激、1/4 例が死亡 (暴露 5 週目に)、血中好酸球数の増加 (4 例各々で 0-35, 42, 36, 42%)	Dudley & Neal, 1942
ウサギ 月齢不明	吸入暴露	8 週間 (4 時間/日、5 日/週暴露)	100 ppm (225 mg/m ³)	傾眠、無関心、体重増加停止、亜急性間質性腎炎 (腎集合管の硝子円柱、リンパ球の浸潤巣、多型核白血球及び線維化巣 (一部尿細管の拡張を伴う))	Dudley & Neal, 1942
ネコ 月齢不明	吸入暴露	8 週間 (4 時間/日、5 日/週暴露)	153 ppm (344 mg/m ³)	虚脱、著明な鼻粘膜及び結膜の刺激、一時的な後肢虚弱化、暴露 2 日目に 1/4 例が死亡	Dudley & Neal, 1942
ネコ 月齢不明	吸入暴露	8 週間 (4 時間/日、5 日/週暴露)	100 ppm (220 mg/m ³)	嗜眠、体重減少、嘔吐、1 例で一時的な後肢虚弱 (2 日目以降) 及び瀕死状態 (10 日目以降)、腎集合管の硝子円柱、リンパ球の浸潤巣、多型核白血球、線維症巣 (一部尿細管上皮の膨張を伴う)、肝病変あり (詳細は不明)	Dudley & Neal, 1942
イヌ 月齢不明	吸入暴露	4 週間 (4 時間/日、5 日/週暴露)	56 ppm (126 mg/m ³)	1/2 例が初日に痙れんを起こして死亡、1/2 例で一時的な後肢麻痺	Dudley & Neal, 1942
サル Rhesus monkey 月齢不明	吸入暴露	4 週間 (4 時間/日、5 日/週暴露)	56 ppm (126 mg/m ³)	毒性なし	Dudley & Neal, 1942

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
サル Rhesus monkey 月齢不明	吸入暴露	8 週間 (4 時間/日、5 日/週暴露)	153 ppm (344 mg/m ³)	傾眠、虚弱化、食欲廃絶、流涎及び嘔吐、暴露 6 週目以降に 1/2 例が死亡し、他の 1 例は暴露 7 及び 8 週に虚脱 (暴露直後)	Dudley & Neal, 1942
ラット 週齢不明	皮下投与	4 週間	40 mg/kg/日	死亡なし、食物条件反射時間の著明な延長及びその動物数の増加	Krysiak & Knobloch, 1971
ラット 週齢不明	腹腔内投与	6 週間	20 mg/kg/日	死亡なし、食物条件反射時間の著明な延長及びその動物数の増加	Krysiak & Knobloch, 1971
ラット 週齢不明 (成熟)	腹腔内投与	3 週間	50 mg/kg/日	心臓及び肝の重量の著明な増加、脾及び腎の相対重量の増加、肝及び腎における実質の変性、脳皮質神経細胞の空胞化	Knobloch et al., 1971

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

アクリロニトリルの実験動物に対する生殖・発生毒性の試験結果を表 8-6 に示す。

ラットにアクリロニトリルを 0、100 及び 500 ppm (0、8.5 及び 35 mg/kg/日相当) の用量で、交配 100 日前から哺育 21 日まで飲水経口投与した 3 世代繁殖試験において、母動物では 100 ppm 以上の用量で体重増加抑制、飲水量低値、500 ppm の用量で摂餌量低値、歩行異常、星状膠細胞腫及びジンバル腺腫がみられている。児動物では、100 ppm 以上の用量で生存率低下、授乳率低下、500 ppm の用量で体重低値がみられている。これらの児動物に対する影響は、母動物の一般状態悪化に伴う変化と考えられる (Beliles et al., 1980)。

ラットに 0、10、25 及び 65 mg/kg/日の用量で妊娠 6～15 日に強制経口投与した実験において、母動物では 25 mg/kg の用量で腺胃の壁肥厚、65 mg/kg/日の用量で興奮、流涎、死亡、体重減少、摂餌量減少、飲水量増加、腺胃の壁肥厚及び受胎率の低下がみられている。児動物では、25 mg/kg/日以上 の用量で大動脈弓の右方位、短尾、65 mg/kg/日の用量で体重減少、頭臀長の短縮、短尾、短躯、鎖肛、腎臓の無形成、卵巣の位置異常、胸骨分節化骨遅延、胸骨分離及び頸椎の化骨遅延がみられている (Murray et al., 1978)。本評価では本実験の NOAEL を 10 mg/kg/日と判断した。

ラットに 0、40 及び 80 ppm (0～23 mg/kg/日相当) の用量で吸入暴露した実験において、母動物では 40 ppm 以上の用量で体重低値、摂餌量減少、摂水量増加、児動物では 80 ppm の用量で短尾、短躯、臍ヘルニア、半側椎骨及び頭蓋の骨化遅延がみられている (Murray et al., 1978)。

ハムスターに 4.8、10、25、65、80 及び 120 mg/kg の用量で妊娠 8 日目に単回腹腔内投与した実験で、母動物では、80 mg/kg の用量で呼吸困難、喘ぎ呼吸、失調、体温低下、流涎及び痙れんが、120 mg/kg の用量で投与数分後に死亡がみられている。児動物では、80 mg/kg の用量で外脳症、肋骨融合及び分岐がみられている (Willhite et al., 1981)。

以上の結果から、アクリロニトリルには生殖毒性は認められないが、ラットを用いた経口投与試験で 25 mg/kg/日に児動物において内臓と骨格に奇形を示し、発生毒性がある可能性がみられた。ただし、児動物での変化はいずれも母動物に毒性がみられた用量か又はそれ以上の用量

でのみ観察されたことに留意する必要がある。

表 8-6 アクリロニトリルの生殖・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 SD (交配は各世代で2回実施)	経口投与 (飲水)	3 世代 (交配 100 日前-哺育 21 日)	0、100、500 ppm (0、8.5、35 mg/kg/日)	F ₀ : 100 ppm 以上: 飲水量低値 500 ppm: 体重増加抑制、摂餌量低値、星状膠細胞腫、ジンバル腺腫、1 例に歩行異常 F ₁ : 100 ppm: 生存率低下 (98%、90%)、授乳率低下 (93%、95%)、体重低値 500 ppm: 4 日及び 21 日の体重低値、生存率低下 (94%、91%)、授乳率低下 (66%、88%)、星状膠細胞腫、ジンバル腺腫 F ₂ : 100 ppm: 生存率低下 (96%、96%)、授乳率低下 (91%、96%)、体重増加抑制 500 ppm: 生存率低下 (95%、100%)、授乳率低下 (94%、100%)、体重増加抑制、星状膠細胞腫、ジンバル腺腫 F ₃ : 500 ppm: 生存率低下 (95%、94%)、体重低値	Beliles et al., 1980
ラット SD 雌	強制経口 投与	妊娠 6-15 日、 21 日に解剖	0、10、25、65 mg/kg/日	F ₀ : 25 mg/kg: 腺胃の壁肥厚 65 mg/kg: 興奮、流涎、死亡、体重減少、摂餌量減少、飲水量増加、腺胃の壁肥厚、受胎率の低下 (69%) F ₁ : 25 mg/kg: 大動脈弓の右方位 (1/29)、短尾 (2/29) 65 mg/kg: 体重減少、頭臀長の短縮 (8/17)、短尾 (8/17)、短軀 (3/17)、鎖肛 (3/17)、大動脈弓の右方位 (1/17)、腎臓の無形成(1/17)、卵巢の位置異常 (1/17)、胸骨分節化骨遅延、胸骨分離、頸椎の化骨遅延 NOAEL: 10 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Murray et al., 1978
ラット	吸入暴露	6 時間/日、妊 娠 6-15 日	0、40、80 ppm 0、88.4、176.8 mg/m ³ (0-23 mg/kg/日)	F ₀ : 40 ppm 以上: 体重低値、摂餌量減少、摂水量増加 F ₁ : 80 ppm: 短尾 (2/35)、短軀 (1/35)、臍ヘルニア (1/35)、半側椎骨 (7/35)、頭蓋の骨化遅延	Murray et al., 1978
ラット SD 雌	吸入暴露	6 時間/日、妊 娠 6-20 日、21 日に解剖	0、12、25、50、 100 ppm (0、26.52、	F ₀ : 25-100 ppm: 体重増加抑制	Saillenfait et al., 1993

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
			55.25、110.5、 221 mg/m ³)	F ₁ : 25 ppm 以上: 体重低値	
ハムスター	腹腔内投 与	妊娠 8 日目、14 日に解剖	4.8、10、25、 65、80、120 mg/kg	F ₀ : 80 mg/kg: 呼吸困難、喘ぎ呼吸、失調、体温低下、 流涎、痙れん 120 mg/kg: 投与数分後に全例死亡 F ₁ : 80 mg/kg: 外脳症、肋骨融合及び分岐 120 mg/kg: - (母動物死亡のため)	Willhite et al., 1981

8.3.6 遺伝毒性

アクリロニトリルの遺伝毒性試験の結果を表 8-7に示す。

in vitro の試験系では、微生物を用いる変異原性試験でいくつか陰性の結果が報告されている (Matsushima et al., 1985; Rexroat and Probst, 1985) もの、代謝活性化系を中心に陽性の結果が多く得られている (Arni, 1985; Green et al., 1976; Lijinsky and Andrews, 1980; Mehta and von Borstel, 1985; Zeiger and Haworth, 1985)。また、哺乳類培養細胞を用いる試験においては、L5178Y を用いる遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ試験)、チャニーズハムスター及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、姉妹染色分体交換 (SCE) 試験などにおいて、若干例を除き代謝活性化系を中心に陽性の報告が多くなされている (Amacher and Turner, 1985; Chang et al., 1990; Danford, 1985; Douglas et al., 1985; Gulati et al., 1985; Ishidate and Sofuni, 1985; Lee and Webber, 1985; Natarajan et al., 1985; Obe et al., 1985; Oberly et al., 1985; Parry, 1985; Perocco, et al., 1982; Styles and Clay, 1985)。

一方、*in vivo* の試験系では、ラット肝臓を用いる不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、ショウジョウバエを用いる試験 (染色体組み換え、常染色体突然変異及び性染色体異数性) で陽性が示されている (Vogel, 1985; Fujikawa et al., 1985) もの、ラットの優性致死試験、マウスの骨髄を用いる小核試験では陰性と報告されている (Hogy and Guengerich, 1986; Leonard et al., 1981; Working et al., 1987) ことから、*in vivo* の試験系によってはアクリロニトリルやその代謝物が標的器官に到達していないことが示唆されている。すなわち、エポキシドであるアクリロニトリルの代謝物 2-シアノエチレンオキシド (CEO) がグルタチオン抱合経路を経て解毒されるため変異原性が検出されない可能性が指摘されている (EU, 2004; IARC, 1999)。また、アクリロニトリル工場でアクリロニトリルに暴露された作業員のリンパ球で染色体異常、姉妹染色分体交換を調べた例でも陰性と報告されている (Borba et al., 1996; Thiess and Fleig, 1978)。

以上、*in vitro* では復帰突然変異、染色体異常、遺伝子突然変異試験、姉妹染色分体交換など多くの試験において、若干例を除き代謝活性化系を中心に陽性の報告が多くなされている。*in vivo* の試験系では、ラット肝臓を用いる不定期 DNA 合成試験、ショウジョウバエを用いる試

験で陽性が示されているが、ラットの優性致死試験、マウスの骨髄を用いる小核試験では陰性と報告されている。本評価書では、アクリロニトリルは遺伝毒性を有すると判断する。

表 8-7 アクリロニトリルの遺伝毒性試験結果

試験系		試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)} -S9 +S9	文献
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535 TA1537 TA1538 TA98 TA100	プレート法 (± S9)	5-1,000 µg/plate	- + TA1535のみ陽性 100-1,000 µg/plate	Lijinsky & Andrews, 1980
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535 TA97 TA100	プレインキュベーション法 (± S9)	100-10,000 µg/plate	- + TA1535、TA100 で陽性	Zeiger & Haworth, 1985
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535 TA1537 TA1538 TA98 TA100	プレインキュベーション法 (± S9)	50-5,000 µg/plate	- -	Rexroat & Probst, 1985
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA97 TA102 TA98 TA100	プレインキュベーション法 (± S9)	20-3,000 µg/plate	- -	Matsushima et al., 1985
	突然変異試験	酵母菌 3種類の菌株	処理法不明 (± S9)	0.8-800 µg/mL	+ 用量不明 (± S9 不明)	Mehta & von Borstel, 1985
	復帰突然変異試験 (trp 要求性)	酵母菌 D7	処理法不明 (± S9)	用量不明	+ 6.25-50 µg/mL (± S9 不明)	Arni, 1985
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y TK ^{+/+}	2 時間処理後、4 日間培養 (± S9)	80-225 µg/mL	+ + -S9: 125-177 µg/mL +S9: 125-177 µg/mL	Lee & Webber, 1985
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y TK ^{+/+}	3 時間処理後、48 時間培養 (± S9)	-S9: 22-43 µg/mL +S9: 5-69 µg/mL	+ + -S9: 43 µg/mL +S9: 69 µg/mL	Amacher & Turner, 1985
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y TK ^{+/+}	4 時間処理後、48 時間培養 (± S9)	1-60 µg/mL	+ + -S9: 50 µg/mL +S9: 30 及び 40 µg/mL	Oberly et al., 1985
遺伝子突然変異試験	L5178Y TK ^{+/+} 、ウ アバイン抵抗性	2 時間処理後、48 時間培養 (± S9)	12.5-100 µg/mL	- (TK) - (ouabain 抵抗性)	Styles & Clay, 1985	

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)}		文献
				-S9	+S9	
姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、DNA 切断試験	ヒト気管支上皮細胞 継代数 3 及び 4	20 時間処理 DNA 切断試験では処理終了後 90 分ごとに 15 時間後まで DNA フラクションを回収。	姉妹染色分体交換試験 150-600 µg/mL DNA 切断試験 200-500 µg/mL	+	150-300 µg/mL DNA 切断 + 200 及び 500 µg/mL いずれにおいても時間の経過に応じて DNA 分子量が減少した。	Chang et al., 1990
姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO)細胞	姉妹染色分体交換試験 +S9: 2 時間処理 -S9: 26 時間処理 染色体異常試験 +S9: 2 時間処理 -S9: 8-20 時間処理	姉妹染色分体交換試験 +S9: 1.6-160 µg/mL -S9: 0.16-50 µg/mL 染色体異常試験 +S9: 1-150 µg/mL -S9: 5-100 µg/mL	姉妹染色分体交換試験 + + (検定の結果、± S9 いずれも 30 µg/mL において 1% で有意差がみられた) 染色体異常試験 + (+S9) (6% から 11% の異常の出現がみられた)		Gulati et al., 1985
姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、染色体異常試験	CHO 細胞	姉妹染色分体交換試験 1 時間処理、 25-36 時間後固定 (± S9) 染色体異常試験 1 時間処理 13-19 時間後固定 (± S9)	姉妹染色分体交換試験 53-106 µg/mL 染色体異常試験 53-212 µg/mL	姉妹染色分体交換試験 - + +S9: 106 µg/mL 染色体異常試験 + ± S9 いずれも 212 µg/mL		Natarajan et al., 1985
染色体異常 (異数性) 試験、染色体異常試験	チャイニーズハムスター肝臓由来線維芽細胞 (CH1-L)	36 時間処理	2.5-25 µg/mL	- (異数性) + (染色体異常)2.5-25 µg/mL		Danford, 1985
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肝臓由来線維芽細胞 (CH1-L)	処理法不明	2.5-25 µg/mL	+		Parry, 1985
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 CHL 細胞	24 時間処理(-S9) 48 時間処理(-S9)	3.13-12.5 µg/mL	+	(24 時間処理、48 時間処理いずれも) (12.5 µg/mL) - (数的異常)	Ishidate & Sofuni, 1985
姉妹染色分体交換 (SCE)試験	ヒトリンパ球細胞	1 時間処理後 72 時間培養 (± S9)	0.05-5 mM	- + (5 mM)		Perocco, et al., 1982

試験系		試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)} -S9 +S9	文献
	姉妹染色 分体交換 (SCE)試験	ヒトリンパ球細胞	+S9: 1時間処理 -S9: 24時間処理 処理から24時間 後標本作製	1-10 µg/mL	- -	Obe et al., 1985
	小核試験、 DNA切断 試験	CHO細胞	小核試験 1時間処理後、24 時間培養(±S9) DNA切断試験 アルカリ性ショ糖 勾配溶出法	DNA切断試験 531-53,100 µg/mL 小核試験 用量不明	+ (小核試験) (用量不明) + (DNA切断試験) 3.7-53.1 mg/mL	Douglas et al., 1985
	DNA修復 試験	ラット肝初代培 養細胞	オートラジオグラ フィー法	0.01-10 mM	-	Butterworth et al., 1992
	DNA修復 試験	ラット肝初代培 養細胞	オートラジオグラ フィー法 18-20時間処理	0.1-100 µg/mL	-	Williams et al., 1985
<i>in vivo</i>	染色体組 み換え、 常染色体 突然変異	雌ショウジョウ バエ white, white-coral	雌が産卵する4日 間経口投与(給 餌)し、生まれた 子を10-11日間培 養し観察	5-20 mM	+ (5mM)	Vogel, 1985
	性染色体 異数性 (ZESTE system)	ショウジョウバエ	生後24時間の幼 虫を被験物質1 mLを添加した18 cm ² の培養器で4 日間処理後、雄の 成虫の眼を観察	1-8 mM	+ (8mM)	Fujikawa et al., 1985
	不定期 DNA合成 (UDS)試験	F344ラット雄	経口投与から6時 間後までに3.0 mCi/kg ³ Hチミジ ンを投与し、最終 投与2時間後解剖	50 mg/kg	+ (肝) - (脳)	Hogy & Guengerich , 1986
	優性致死 試験	F344ラット	雄を5日間連続経 口投与1日後から 雌と交配させた。 1週間毎に雌を交 換し8週間後まで 交配させた。 交配初日から18 日後雌を解剖 (溶媒は生食)	60 mg/kg	-	Working et al., 1987
	小核試験、 染色体異 常試験、 優性致死 試験	NMRIマウス (8-10週齢)	単回腹腔内投与 (優性致死試験で は投与から1-5週 後にそれぞれの雄 を3匹の雌と交配 し、交配から17 日後に解剖)	20, 30 mg/kg	- (骨髓)	Leonard et al., 1981
<i>in vivo/in vitro</i>	染色体異 常試験	アクリロニトリ ルに平均15.4年 間暴露された労 働者18人から末 梢血リンパ球を	ND	1963-1974年の 暴露濃度: 5 ppm 1975-1977年の 暴露濃度: 1.5	-	Thiess & Fleig, 1978

試験系		試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)} -S9 +S9	文献
		採取		ppm		
<i>in vivo/in vitro</i>	姉妹染色分体交換(SCE)試験 染色体異常試験	アクリル線維工場の連続ポリマー作業区域で働く労働者(CP)14人と設備管理労働者(MM)10人、 対照として同工場働く管理サービス部門20人から血液を採取	ND	ND	- (SCE) + (染色体異常) MM と対照との間に有意差あり(p=0.002)	Borba et al., 1996

ND: データなし

a) -: 陰性、+: 陽性

b) カッコ内は陽性反応が観察された用量

8.3.7 発がん性

アクリロニトリルの発がん性試験結果は表 8-8 に示す。

a. 経口投与

雌雄の B6C3F₁ マウスにアクリロニトリル (純度 99%超) 0、2.5、10 及び 20 mg/kg/日を 5 日/週、104 ~ 105 週間強制経口投与した実験では、2.5 mg/kg 以上の雄及び 10 mg/kg 以上の雌でハーダー腺の腺腫又はがんの発生率が有意に増加しているほか、10 mg/kg 以上の雌雄で前胃の扁平上皮乳頭腫又はがんの発生率が増加している。また、10 mg/kg の雌では肺の細気管支/肺胞上皮腺腫又はがん発生率の有意な増加、卵巣の顆粒膜細胞腫発生率の増加がみられている (NTP, 2001)。

雌雄の SD ラットにアクリロニトリル (純度 99.9%超) 0 及び 5 mg/kg/日を 3 回/週、52 週間強制経口投与した実験では、乳腺及び前胃での腫瘍発生率が増加傾向にあるが、投与との関連は明らかでなく、発がん性は認められなかったと報告されている (Maltoni et al., 1977; Maltoni et al., 1988)。

雌雄の SD ラットに 0、0.1 及び 10 mg/kg/日を 5 日/週、20 か月間強制経口投与した実験では、雌雄の 10 mg/kg で脳の星状膠細胞腫、ジンバル腺の扁平上皮がん、前胃の乳頭腫及びがんの発生率が増加している (Bio/dynamics, 1980c)。

SD ラットに 0、1 及び 100 ppm (雄: 0、0.093 及び 7.98 mg/kg/日、雌: 0、0.146 及び 10.69 mg/kg/日に相当) を雄に 22 か月間、雌に 19 か月間飲水経口投与した実験では、100 ppm で脳と脊髄の星状膠細胞腫、ジンバル腺のがん及び腺腫、前胃の扁平上皮がんと乳頭腫の発生率が増加している (Bio/dynamics, 1980a; Hogan and Rinehart, 1980)。

F344 ラットに 0、1、3、10、30 及び 100 ppm (雄: 0、0.08、0.25、0.84、2.49 及び 8.36 mg/kg/日、雌: 0、0.12、0.36、1.25、3.65 及び 10.89 mg/kg/日に相当) を雄に 26 か月間、雌に 23 か月間飲水経口投与した実験では、雌雄とも 10 ppm 以上の群で悪性腫瘍 (脳と脊髄の星状膠細胞腫、ジンバル腺の扁平上皮がん) の発生が増加している。雌では 100 ppm で乳がんの発生が増加している (Bio/dynamics, 1980b; Hogan and Rinehart, 1980)。

SD ラットに 0、35、100 及び 300 ppm (雄：0、3.4、8.5 及び 21.2 mg/kg/日、雌：0、4.4、10.8 及び 25.0 mg/kg/日に相当) を 2 年間飲水経口投与した実験では、35 ppm 以上の雌雄で中枢神経系 (特に脳) の星状膠細胞腫、雌でジンバル腺のがん腫、100 ppm 以上の雌雄で前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん、雌で小腸の腺がん、300 ppm の雌雄で舌の扁平上皮乳頭腫又はがん、雄でジンバル腺のがん腫の発生率が有意に増加している。また、雌の 35 及び 100 ppm で乳腺の良性又は悪性腫瘍の発生率が有意に増加している (Quast et al., 1980a)。

雌雄の F344 ラットに 0、100 及び 500 ppm (0、14 及び 70 mg/kg/日に相当) を 6 週齢から生涯飲水経口投与した実験では、500 ppm で脳、ジンバル腺、胃及び皮膚での腫瘍発生率が増加している (Bigner et al., 1986)。

雄の SD ラットに 0、20、100 及び 500 ppm (0、2.8、14 及び 70 mg/kg/日に相当) を 2 年間飲水経口投与した実験では、500 ppm でジンバル腺、前胃での腫瘍発生率が増加している (Gallagher et al., 1988)。

b. 吸入暴露

雌雄の SD ラットにアクリロニトリル (純度 99.9%超) 0、5、10、20 及び 40 ppm (0、11、22、44 及び 88 mg/m³) を 52 週間 (4 時間/日、5 日/週) 吸入暴露した実験では、乳腺及び前胃での腫瘍発生率が増加傾向にあるほか、20 ppm 以上で脳の神経膠細胞腫の発生がみられている。また、0 及び 60 ppm (0 及び 132 mg/m³) を 4 時間/日、5 日/週で妊娠 (胎齢) 12 日から 7 週間吸入暴露後、引き続き 7 時間/日、5 日/週で 97 週間吸入暴露した実験では、60 ppm の雌で乳腺の悪性腫瘍、雌雄で脳の神経膠細胞腫の発生率が有意に増加している (Maltoni et al., 1977; Maltoni et al., 1988)。

SD ラットに 0、20、80 ppm (0、44、177 mg/m³) を 24 か月間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入暴露した実験では、80 ppm で中枢神経系 (脳)、ジンバル腺、舌、小腸及び乳腺での腫瘍発生率の増加がみられている (Quast et al., 1980b)。

以上、アクリロニトリルの発がん性については多くの発がん性試験の結果が報告されており、経口投与では、マウスにおいては 2.5 mg/kg/日以上でハーダー腺の腺腫又はがんの発生率が有意に増加しているほか前胃の扁平上皮乳頭腫又はがんの発生率の増加、肺の細気管支/肺胞上皮腺腫又はがん発生率の有意な増加、卵巣の顆粒膜細胞腫発生率の増加がみられている。F344 ラットでは、10 ppm (0.84 mg/kg/日) 以上の群で悪性腫瘍 (脳と脊髄の星状膠細胞腫、ジンバル腺の扁平上皮がん) の発生の増加がみられ、SD ラットでは最低用量の 35 ppm (3.4 mg/kg/日) 以上で中枢神経系 (特に脳) の星状膠細胞腫、雌でジンバル腺のがん腫、100 ppm (10.8 mg/kg/日) 以上の雌雄で前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん、雌で小腸の腺がん、300 ppm (25.0 mg/kg/日) の雌雄で舌の扁平上皮乳頭腫又はがん、雄でジンバル腺のがん腫の発生率の有意な増加がみられている。また、吸入暴露では、SD ラットで 20 ppm (44 mg/m³) 以上で脳の神経膠細胞腫の発生がみられている。

アクリロニトリルの国際機関等での発がん性評価は表 8-9に示す。

アクリロニトリルは、マウス及びラットを用いた実験で発がん性との関連が明らかにされて

いるものの、ヒトでの疫学調査による暴露と発がん性についての報告は評価が分かれており、国際機関等による分類も U.S.EPA (2002b) ではグループ B1 (ヒトに対しておそらく発がん性を示す物質)、IARC は、グループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。なお、IARC ではヒトでの疫学調査が不十分であるとして、1999 年にグループ 2A からグループ 2B へ変更している。

表 8-8 アクリロニトリル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				
マウス B6C3F ₁ 雌雄 6 週齢	強制 経口 投与	2 年間 (104-105 週間)	0、2.5、10、 20 mg/kg/日、 5 日/週	2.5 mg/kg: 雄:ハーダー腺の腺腫又はがん発生率の有意な増加 雌:影響なし	NTP, 2001				
				10 mg/kg: 雄:ハーダー腺の腺腫又はがん発生率の有意な増加、前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん発生率の増加 雌:ハーダー腺の腺腫又はがん、肺の細気管支/肺胞上皮腺腫又はがん発生率の有意な増加、前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん、卵巣の良性又は悪性顆粒膜細胞腫発生率の増加					
				20 mg/kg: 雌雄:ハーダー腺の腺腫又はがん発生率の有意な増加、前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん発生率の増加					
				雄 (mg/kg/日)		0	2.5	10	20
				前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん		3/50	4/50	26/50**	32/50**
				ハーダー腺の腺腫又はがん		6/50	16/50**	27/50**	30/50**
雌 (mg/kg/日)	0	2.5	10	20					
前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん	3/50	7/50	25/50**	29/50**					
ハーダー腺の腺腫又はがん	11/50	10/50	26/50**	25/50**					
肺の細気管支/肺胞上皮腺腫又はがん	6/50	6/50	14/50*	9/50					
卵巣の良性又は悪性顆粒膜細胞腫	0/50	0/50	4/50	1/50					
				* P 0.05 で対照群との有意差あり (Poly-3 test) ** P 0.01 で対照群との有意差あり (Poly-3 test)					
ラット SD 雌雄	強制 経口 投与	2 年間(20 か月間)	0、0.1、10 mg/kg/日、 5 日/週	10 mg/kg 群: 雌雄:脳の星状膠細胞腫、ジンバル腺の扁平上皮がん、胃の乳頭腫及びがん発生率の増加 (原著入手不可のため発生率詳細不明)	Bio/dynamics, 1980c				
ラット SD 雌雄	経口 投与 (飲水)	2 年間 (雄:22 か 月間、 雌:19 か月 間)	0、1、100 ppm (雄:0、0.09、 8.0 mg/kg/日、 雌:0、0.15、 10.7 mg/kg/日 に相当)	100 ppm: 雄:脳の星状膠細胞腫、ジンバル腺がん、前胃の乳頭腫及び扁平上皮がん発生率の増加 雌:脳の星状膠細胞腫、ジンバル腺がん、前胃の乳頭腫及び扁平上皮がん発生率の増加、脊髄の星状膠細胞腫発生率の有意な増加	Bio/dynamics, 1980a				

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
				(原著入手不可のため発生率詳細不明)	
ラット F344 雌雄	経口 投与 (飲水)	2年間 (雄:26か 月間、 雌:23か 月間)	0、1、3、10、 30、100 ppm (雄:0、0.08、 0.25、0.84、 2.49、8.36 mg/kg/日、 雌:0、0.12、 0.36、1.25、 3.65、10.89 mg/kg/日に相 当)	30 ppm 以上: 雌雄:脳の星状膠細胞腫、ジンバル腺がん発生率 の有意な増加 雄 (ppm) 0 1 3 10 30 100 脳及び脊 髄の腫瘍 5/182 2/90 1/89 2/90 10/89 22/90 雌 (ppm) 0 1 3 10 30 100 脳及び脊 髄の腫瘍 1/178 1/90 2/90 5/88 6/90 26/90 原著入手不可のため有意差検定結果等の詳細不明	Bio/dynam- ics, 1980b
ラット SD 雌雄 6-8 週齢	経口 投与 (飲水)	2年間	0、35、100、 300 ppm (雄:0、3.4、 8.5、21.2 mg/kg/日、 雌:0、4.4、 10.8、25.0 mg/kg/日に相 当)	35 ppm: 雄:中枢神経系の星状膠細胞腫発生率の有意な増 加 雌:中枢神経系の星状膠細胞腫、ジンバル腺のが ん腫、乳腺の良性又は悪性腫瘍発生率の有意 な増加 100 ppm: 雄:中枢神経系の星状膠細胞腫、前胃の扁平上皮 乳頭腫又はがん発生率の有意な増加 雌:中枢神経系の星状膠細胞腫、前胃の扁平上皮 乳頭腫又はがん、小腸の腺がん、ジンバル腺 のがん腫、乳腺の良性又は悪性腫瘍発生率の 有意な増加 300 ppm: 雄:腫瘍の早期発生、中枢神経系の星状膠細胞腫、 舌及び前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん、ジン バル腺のがん腫発生率の有意な増加 雌:腫瘍の早期発生、中枢神経系の星状膠細胞腫、 舌及び前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん、小腸の腺が ん、ジンバル腺のがん腫、乳腺の悪性腫瘍発生率の 有意な増加 雄 (ppm) 0 35 100 300 中枢神経系の星状 膠細胞腫 1/80 12/47* 22/48* 30/48* 舌の扁平上皮乳頭 腫又はがん 1/80 2/47 4/48 5/48* 前胃の扁平上皮乳 頭腫又はがん 0/80 2/47 23/48* 39/48* ジンバル腺のがん 腫 3/80 4/47 3/48 16/48* 雌 (ppm) 0 35 100 300 中枢神経系の星状 膠細胞腫 1/80 20/48* 26/48* 31/48* 舌の扁平上皮乳頭 腫又はがん 0/80 1/48 2/48 12/48* 前胃の扁平上皮乳 頭腫又はがん 1/80 1/48 12/48* 30/48* 小腸の腺がん 0/80 1/48 4/48* 4/48* ジンバル腺のがん 腫 1/80 5/48* 8/48* 18/48* 乳腺の良性又は悪 性腫瘍 58/80 42/48* 42/48* 35/48 乳腺の悪性腫瘍 1/80 1/48 3/48 10/48*	Quast et al. 1980a

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				* P<0.05 で対照群との有意差あり (Fisher's Exact Probability Test)	
ラット F344 雌雄 6週齢	経口 投与 (飲水)	生涯	0、100、500 ppm (0、14、 70 mg/kg/日 に相当)	500 ppm: 雌雄:脳腫瘍発生率の有意な増加、ジンバル腺腫 瘍、前胃乳頭腫及び皮膚乳頭腫の発生率増加。 (発生率の詳細記載なし)	Bigner et al., 1986
ラット SD 雄	経口 投与 (飲水)	2年間	0、20、100、 500 ppm (0、 2.8、14、70 mg/kg/日に相 当)	500 ppm: ジンバル腺腫瘍発生率の有意な増加、前胃乳頭腫の 発生率増加 雄 (ppm) 0 20 100 500 ジンバル腺の腫瘍 0/18 0/20 1/19 9/18* 前胃の腫瘍 0/20 0/20 0/20 4/20 * P<0.005 で対照群との有意差あり (Chi-square analysis)	Gallagher et al., 1988
ラット SD 雌雄 12週齢	吸入 暴露	52週間	0、5、10、20、 40 ppm (0、 11、22、44、 88 mg/m ³)、 4時間/日、 5日/週	20 ppm 以上の雌雄で脳の神経膠細胞腫の発生がみ られた。 雄 (ppm) 0 5 10 20 40 脳の神経膠細胞腫 0/30 0/30 0/30 1/30 2/30 雌 (ppm) 0 5 10 20 40 脳の神経膠細胞腫 0/30 0/30 0/30 1/30 1/30 雌雄 (ppm) 0 5 10 20 40 脳の神経膠細胞腫 0/60 0/60 0/60 2/30 3/30	Maltoni et al., 1977
ラット SD 雌雄	経胎盤 及び 吸入 暴露	104週間	0、60 ppm、 4時間/日、 5日/週、 7週間 (胎齢 12日から) + 0、60 ppm、 7時間/日、 5日/週、 97週間	雄:脳の神経膠細胞腫発生率が有意に増加。 雌:脳の神経膠細胞腫、乳腺の悪性腫瘍発生率が有 意に増加 雄 (ppm) 0 60 脳の神経膠細胞腫 2/158 11/67** 乳腺の悪性腫瘍 3/158 0/67 雌 (ppm) 0 60 脳の神経膠細胞腫 2/149 10/54** 乳腺の悪性腫瘍 8/149 9/54* 雌雄 (ppm) 0 60 脳の神経膠細胞腫 4/307 21/121** 乳腺の悪性腫瘍 11/307 9/121 * P<0.05 で対照群との有意差あり ** P<0.01 で対照群との有意差あり (統計学的方法不明)	Maltoni et al., 1988
ラット SD 雌雄	吸入 暴露	2年間	0、20、80 ppm (0、44、177 mg/m ³)、 6時間/日、 5日/週	80 ppm: 雄:脳及び脊髄の腫瘍、ジンバル腺腫瘍、舌及び 小腸の腫瘍発生率の増加 雌:脳及び脊髄の腫瘍、ジンバル腺腫瘍、乳腺の 腺がんの発生率増加 脳及び脊髄の腫瘍発生率 雄 雌 対照群 0/98 0/99 20 ppm 群 4/97 8/100 80 ppm 群 22/98 21/99 雄 (ppm) 0 20 80 脳及び脊髄の腫瘍 0/98 4/97 22/98 雌 (ppm) 0 20 80 脳及び脊髄の腫瘍 0/99 8/100 21/99	Quast et al. 1980b

表 8-9 国際機関等でのアクリロニトリルの発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2002)	グループ 2B ¹⁾	ヒトに対して発がん性がある可能性がある。
ACGIH (2002)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2002)	第 2 群 A	人間に対しおそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠がより十分な物質。
U.S. EPA (2002b)	グループ B1	恐らくヒト発がん性物質。疫学研究から、ヒトへの発がん性の限定された証拠がある物質。
U.S. NTP (2002)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質。

1) 1999 年に従来のグループ 2A からグループ 2B に変更した。

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

アクリロニトリルはラットでは速やかに吸収され、経口投与後 3～6 時間で、腹腔内投与では数分で血中濃度が最高に達する。ウサギでは、吸入暴露による吸収量は経皮暴露の 100 倍となる。投与後アクリロニトリル及びその代謝物は広範囲に分布し、脳、胃、肝臓、腎臓、十二指腸、腸粘膜、副腎皮質、肺及び血中において高レベルで検出される。

アクリロニトリルは直接グルタチオン抱合あるいは P-450 による 2-シアノエチレンオキシドへ酸化のいずれかの経路によって代謝されるが、代謝経路は投与経路や投与量によって異なる。ラットにおける経口投与、静脈内投与及び腹腔内投与あるいは高用量で吸入暴露した場合は、P-450 による代謝の飽和が生じるため主な代謝経路はグルタチオン抱合であり、グルタチオン抱合体あるいはさらに *N*-アセチル-S-(2-シアノエチル)システインへと代謝される。経口投与(給餌)や吸入暴露では 2-シアノエチレンオキシドへの代謝の方がより優先的となる。2-シアノエチレンオキシドへ代謝された場合、ラットではグルタチオン抱合が生じるが、ヒトではエポキシド加水分解酵素による 2-シアノエチレンオキシドの加水分解が生じる。主な排泄経路は尿中である。代謝物の 2-シアノエチレンオキシドは反応性の高いエポキシドであり、ヘモグロビンや DNA と結合することから発がん性が示唆されているが、DNA 付加物が不安定であることからラットにおける発がん性の原因であるという説を疑問視する見方もある。ラットでは、主にシステイン残基と結合するが、*N*-末端のバリン残基とも結合する。*N*-末端のバリン残基と結合したシアノエチレンは、ヒトでのアクリロニトリル暴露量を評価するためのバイオマーカーとして用いられている。

ヒトでは、アクリロニトリルは吸入暴露 11 mg/m³ (5 ppm) 以上で、眼、鼻、気道の痛み、頭痛、吐き気、めまい、手足の虚脱、わずかな肝臓肥大及び黄疸がみられ、重篤なケースでは、痙攣、意識喪失及び死亡も報告されている。経皮暴露の場合には、全身的な毒性症状を生じる。アクリロニトリルに 5～9 年 (それぞれ平均 4 mg/m³ (1.8 ppm)、16 mg/m³ (7.2 ppm)、31 mg/m³ (14.0 ppm)) 暴露された作業者に粘膜刺激、気道の刺激、頭痛及び倦怠感が一般症状としてみられた。生殖毒性については信頼性の高い報告はない。アクリロニトリルの発がんとの明確な関連性は低いか情報に欠けるとされている。

実験動物に対する毒性では、アクリロニトリル単回投与による急性毒性は、主として中枢神経系であり、副腎、肺、肝臓、腎臓、胃及び十二指腸、脾臓及び血液への影響も認められる。

アクリロニトリルの刺激性については、ウサギの皮膚に紅斑、浮腫、組織の壊死がみられたという報告があり、ウサギで角膜混濁、結膜への刺激性等眼刺激性の報告もみられる。

反復投与毒性における標的器官は、腎臓、中枢神経系及び副腎と考えられており、呼吸器も吸入暴露により刺激性に起因した影響を受ける。また、肝臓及び脾臓における髄外造血及び精巣への各種影響も認められている。

経口投与試験では、ラットの2年間経口投与（飲水）におけるNOAELが3 ppm（雄0.25、雌0.36 mg/kg/日）、吸入暴露試験では、ラットの2年間暴露におけるLOAELが20 ppm（45 mg/m³）である。

生殖毒性については、異常は認められない。兎動物において内臓と骨格に奇形を示すことから、発生毒性がある可能性があるが、兎動物での変化はいずれも母動物に毒性がみられた用量か又はそれ以上の用量でのみ観察されたことに留意する必要がある。

遺伝毒性については、*in vitro* では復帰突然変異、染色体異常、遺伝子突然変異試験、姉妹染色分体交換など多くの試験において、若干例を除き代謝活性化系を中心に陽性の報告が多くなされている。*in vivo* の試験系では、ラット肝臓を用いる不定期DNA合成試験、ショウジョウバエを用いる試験で陽性が示されているが、ラットの優性致死試験、マウスの骨髄を用いる小核試験では陰性と報告されている。アクリロニトリルは遺伝毒性を有すると判断する。

アクリロニトリルの発がん性については、ヒトでの疫学調査では発がんとの関連性は明確ではないが、実験動物の用いた多くの発がん性試験の結果が報告されており、経口投与では、マウスにおいては2.5 mg/kg/日以上でハーダー腺の腺腫又はがんの発生率が有意に増加しているほか前胃の扁平上皮乳頭腫又はがんの発生率の増加、肺の細気管支/肺胞上皮腺腫又はがん発生率の有意な増加、卵巣の顆粒膜細胞腫発生率の増加がみられている。F344ラットでは、10 ppm（0.84 mg/kg/日）以上の群で悪性腫瘍（脳と脊髄の星状膠細胞腫、ジンバル腺の扁平上皮がん）の発生の増加がみられ、SDラットでは最低用量の35 ppm（3.4 mg/kg/日）以上で中枢神経系（とくに脳）の星状膠細胞腫、雌でジンバル腺のがん腫、100 ppm（10.8 mg/kg/日）以上の雌雄で前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん、雌で小腸の腺がん、300 ppm（25.0 mg/kg/日）の雌雄で舌の扁平上皮乳頭腫又はがん、雄でジンバル腺のがん腫の発生率の有意な増加がみられている。また、吸入暴露では、SDラットで20 ppm（44 mg/m³）以上で脳の神経膠細胞腫の発生がみられている。IARCは、グループ2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質）に分類している。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階（藻類・甲殻類・魚類）で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等（NOEC、LC、EC）を推定環境濃度（EEC）で除した値である暴露マージン（MOE）と、無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、アクリロニトリルの EEC として、環境庁の 2000 年度調査における河川水中濃度の測定結果が調査年度も新しく、測定地点数も多いことから EEC に採用する濃度として適切であると判断し、調査結果より算出した AA～C 水質基準点における河川水中濃度の 95 パーセンタイルである 0.20 µg/L を採用した（6.3 参照）。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるアクリロニトリルの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示した。3 つの栄養段階を代表する生物種（藻類、甲殻類、魚類）のうち、いずれも長期毒性試験結果（Analytical Bio Chemistry Laboratory, 1980; AN group, 1997a; Zhang et al., 1996a）を用いた。

これらの結果から、アクリロニトリルの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた魚類であるファットヘッドミノの成長を指標とした 30 日間 LOEC の 0.34 mg/L（Analytical Bio Chemistry Laboratory, 1980）を採用した。

表 9-1 アクリロニトリルの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Skeletonema costatum</i> (スケルトナ)	72 時間 NOEC 生長阻害 (P' イマス)	0.41	AN group, 1997a
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オミジソコ)	21 日間 NOEC 繁殖	0.5	Zhang et al., 1996a
魚類	<i>Pimephamelas promelas</i> (ファットヘッドミノ)	30 日間 LOEC 成長	0.34	Analytical Bio Chemistry Laboratory, 1980

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

アクリロニトリルの環境中の水生生物に対する MOE を、魚類の成長を指標とした 30 日間 LOEC の 0.34 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOEC} / \text{EEC} \\ &= 340 (\mu\text{g/L}) / 0.20 (\mu\text{g/L}) \\ &= 1,700 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

試験の種類、質等により評価者の判断で追加する不確実係数 (2)*

*リスク評価に用いるデータは長期毒性であるが NOEC ではなく、LOEC であるため

不確実係数積: 20

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE 1,700 は、不確実係数積 20 より大きく、アクリロニトリルの EEC においては、現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。アクリロニトリルのヒトにおける定量的な健康影響データは限られているため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

アクリロニトリルは、主に大気を通じて、また、わずかに飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 に示した (6.5 参照)。

吸入、経口及び全経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.64、0.014、0.65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2 アクリロニトリルの1日推定摂取量

摂取経路		1 日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気 (呼吸)	32	0.64
経口	飲料水	0.20	0.014
	食物	0.5	
	小計	0.7	
全経路	合計	33	0.65

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

アクリロニトリルの反復投与毒性に関しては、腎臓、中枢神経系及び副腎が標的器官と考えられており、呼吸器も吸入暴露により刺激性に起因した影響を受ける。また、肝臓及び脾臓における髄外造血及び精巣への各種影響もみられている。

吸入経路では、ラットの 2 年間吸入暴露試験 (Quast et al., 1980a) における体重減少又は増加抑制、死亡率の増加、化膿性の鼻炎、肝臓及び脾臓の髄外造血及び肝臓の限局性壊死等を指標とした LOAEL の 20 ppm ($45\text{ mg}/\text{m}^3$) を用いた。この値を 1 日推定吸入摂取量に換算すると、

6.0mg/kg/日¹⁾となる。

経口経路では、ラットの2年間経口（飲水）投与試験（Bio/dynamics, 1980b）における雄での死亡率の増加、雌でのアルカリフォスファターゼ活性の上昇を指標とした NOAEL の 3 ppm（雄 0.25、雌 0.36 mg/kg/日）を採用した。

アクリロニトリルの生殖・発生毒性については、生殖毒性は認められない。なお、児動物に内臓と骨格の奇形を引き起こすことから発生毒性がある可能性があるが、児動物での変化はいずれも母動物に毒性がみられた用量か、又はそれ以上の用量でのみ観察されたことから、本評価書ではリスク評価を行わない。

アクリロニトリルの遺伝毒性については、*in vitro* では復帰突然変異、染色体異常、遺伝子突然変異試験、姉妹染色分体交換など多くの試験において、若干例を除き代謝活性化系を中心に陽性の報告が多くなされている。*in vivo* の試験系では、ラット肝臓を用いる不定期 DNA 合成試験、ショウジョウバエを用いる試験で陽性が示されているが、ラットの優性致死試験、マウスの骨髄を用いる小核試験では陰性と報告されている。これらの結果から、アクリロニトリルは遺伝毒性を有すると判断する。

アクリロニトリルの発がん性に関して、IARC ではグループ 2B（ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質）に分類している。また、ヒトでの疫学調査では発がんとの関連性は明確ではないが、実験動物を用いた多くの発がん性試験の結果が報告されており、経口投与では、マウスにおいては、2.5 mg/kg/日以上でハーダー腺の腺腫又はがんの発生率が有意に増加している。また、前胃の扁平上皮乳頭腫、肺の細気管支/肺胞上皮腺腫の有意な増加、卵巣の顆粒膜細胞腫発生率の増加などがみられている。F344 ラットでは、10 ppm (0.84 mg/kg/日) 以上の群で悪性腫瘍（脳と脊髄の星状膠細胞腫、ジンバル腺の扁平上皮がん）の発生の増加がみられ、SD ラットでは、最低用量の 35 ppm (3.4 mg/kg/日) 以上で中枢神経系（特に脳）の星状膠細胞腫、雌でジンバル腺のがん腫、100 ppm (10.8 mg/kg/日) 以上の雌雄で前胃の扁平上皮乳頭腫又はがん、雌で小腸の腺がん、300 ppm (25.0 mg/kg/日) の雌雄で舌の扁平上皮乳頭腫又はがん、雄でジンバル腺のがん腫の発生率の有意な増加がみられている。また、吸入暴露では、SD ラットにおいて、20 ppm (44 mg/m³) 以上で脳の神経膠細胞腫の発生がみられている。

これらの結果からアクリロニトリルは遺伝毒性を有する発がん物質と判断する。

なお、吸入経路に関して、EU、米国 EPA、カナダ環境省及び保健省、我が国の環境省では、本評価書と同じ試験結果（Quast et al., 1980a）を採用しているが、カナダ環境省及び保健省においては、NOEL として 20 ppm を採用している。経口経路に関しては、EU では、本評価書と同じ試験結果（Bio/dynamics, 1980b）を評価に用いており、我が国の環境省では、ラットの複数の試験から腎臓及び心臓の重量増加を指標とした NOAEL として 0.25 mg/kg/日と採用している（Environment Canada, Health Canada, 2000; EU, 2004; U.S.EPA, 2002b; 環境省, 2003）。また、我が国の環境省では、アクリロニトリルの大気中濃度の指針値の算出に際し、アクリロニトリルの慢性影響に関するデータを中心に総合的に判断し、労働者に影響がみられない濃度を 1 mg/m³

¹ LOAEL の換算値 = 45 (mg/m³) × 0.26 (m³/日呼吸量) × 6 (時間) / 24 (時間) × 5 (日) / 7 (日) × 1.0 (吸収率) / 0.35kg = 6.0 (mg/kg/日)

とし、その値を一般環境に換算して $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ としている (環境庁, 1995)。

9.2.3 暴露マージンの算出

アクリロニトリルは、ヒトに対して主に吸入から、またわずかに経口の暴露経路からの摂取が推定される。ここでは各々の経路の摂取量から MOE を算出した。また、吸入経路では刺激性の影響もみられるが、全身影響もみられることから、合計摂取量に対する MOE も算出した (表 9-3)。

a. 反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージン

ラットの 2 年間吸入暴露試験の LOAEL 20 ppm ($45 \text{ mg}/\text{m}^3$) (換算値: $6.0 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned}\text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 } 1 \text{ kg あたりの } 1 \text{ 日推定吸入摂取量} \\ &= 6,000 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) / 0.64 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) \\ &= 9,400\end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

不確実係数積: 1,000

b. 反復投与毒性に対する経口経路での暴露マージン

ラットの 2 年間経口投与 (飲水) 試験の NOAEL の 3 ppm (雄 0.25 、雌 $0.36 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$) について、より値の小さい雄の $0.25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned}\text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 } 1 \text{ kg あたりの } 1 \text{ 日推定経口摂取量} \\ &= 250 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) / 0.014 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) \\ &= 18,000\end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

不確実係数積: 100

c. 反復投与毒性に対する 1 日合計推定摂取量での暴露マージン

吸入及び経口経路の各毒性量から、より低値である経口経路の NOAEL $0.25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned}\text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 } 1 \text{ kg あたりの } 1 \text{ 日合計推定摂取量} \\ &= 250 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) / 0.65 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) \\ &= 380\end{aligned}$$

この場合、不確実係数積は、経口経路での 100 とした。

表 9-3 アクリロニトリルの暴露マージンと不確実係数積

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μ g/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.64	6.0 ¹⁾	9,400	1,000 ²⁾
経口	0.014	0.25	18,000	100 ³⁾
全経路 (合計)	0.65	0.25 ⁴⁾	380	100 ³⁾

1) LOAEL の値を用いた。

2) 種差 (10) × 個人差 (10) × LOAEL の使用 (10)

3) 種差 (10) × 個人差 (10)

4) 経口ならびに吸入経路の各無毒性量から、より低値である 0.25 mg/kg/日を採用した。

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3 に示したようにアクリロニトリルの吸入及び経口経路の MOE 9,400、18,000 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 1,000、100 より大きい。さらに、1 日合計摂取量に対する MOE 380 も、不確実係数積 100 より大きく、アクリロニトリルは、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと考えられる。

ただし、アクリロニトリルは遺伝毒性を有する発がん物質であり、発がん性について詳細なリスク評価が必要な候補物質である。

文 献 (文献検索時期：2002年4月¹⁾)

- Abdel Naim, A.B. (1995) Studies on the mechanisms of testicular toxicity induced by acrylonitrile. Ph.D. thesis, Department of Pharmacology and Toxicology, Al-Azhar University, Cairo (EU, 2004 から引用)
- Abdel Naim, A.B., Hamada, F.M., Abdel Aziz, A.H. and Ahmed, A.E. (1994) Acrylonitrile (VCN)-induced testicular toxicity in the rat. *The Toxicologist*, **14**, 87. (EU, 2004 から引用)
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- Adema, D.M.M. (1976) TNO Report No. MD-N&E 76/1. Acute toxiciteitstoetsen met 1,2-dichloorethaan, fenol acrylonitril en alkylbenzeensulfonaat in seawater. (EU, 2004 から引用)
- Adu, O.O. and Mathu, M. (1985) The relative toxicity of seven fumigants to life cycle stages of *Callosobruchus Chinensis* (L). *Insect Sci. Applic.*, **6**, 75-78. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Ahmed, A.E. and Patel, K. (1979) Studies on the metabolism of aliphatic nitriles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **48**, A91 (abstract). (EU, 2004 から引用)
- Ahmed, A.E., Farooqui, M.Y.H., Upreti, R.K. and EI-Shabrawy, O. (1982) Distribution and covalent interactions of (1-14C) acrylonitrile in rat. *Toxicology*, **23**, 159-175. (ATSDR, 1990; EU, 2004 から引用)
- Ahmed, A.E., Farooqui, M.Y.H., Upreti, R.K. and EI-Shabrawy, O. (1983) Comparative toxicokinetics of 2,3-14C-and 1-14C-acrylonitrile in the rat. *J. Appl. Toxicol.*, **3**, 39-47. (EU, 2004; IARC, 1999 から引用)
- Amacher, E.E. and Turner, G.N. (1985) Tests for gene mutational activity in the L5178Y/TK assay system. In: Ashby, J., de Serres, F. J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B. H., Matter, B. E., Shelby, M. D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 487-496.
- Analytical Bio Chemistry Laboratory Inc. (1980) Early life stage toxicity of acrylonitrile to fathead minnow (*Pimephales promelas*) in a flow-through system. Final Report No. 25673. (EU, 2004 から引用)
- AN Group Washington DC (1997a) Acrylonitrile: marine alga growth inhibition test (72h, EC50). Inveresk Research, Tranent, Scotland. (EU, 2004 から引用)
- AN Group Washington DC (1997b) Acrylonitrile: determination of acute toxicity (LC50) to sheepshead minnow (96h, semi-static). Inveresk Research, Tranent, Scotland. (EU, 2004 から引用)
- Appel, K.E., Peter, H. and Bolt, H.M. (1981) Effect of potential antidotes on the acute toxicity of acrylonitrile. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **49**, 157-163. (EU, 2004 から引用)
- Arni, P. (1985) Induction of various genetic effects in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* strain D7. In:

1) データベースの検索を2002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。また、2004年4月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 217-224.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1990) Toxicological Profile for Acrylonitrile, Atlanta, GA.
- Bailey, H.C., Liu, D.H. W. and Javitz, H.A. (1985) Time/toxicity relationships in short-term static, dynamic, and plug-flow bioassays. In: Bahner, R. C. and Hansen, D. J. (Eds.), Aquatic Toxicology and Hazard Assessment, 8th Symposium, ASTM STP 891, Philadelphia, PA:193-212.
- Barnes, J.M. (1970) Effects on rats of compounds related to acrylamide. Br. J. Ind. Med., **27** (2), 147-149. (Summarized in WHO (1983), VROM (1984), DECOS (1994)).
- Barrows, M.E., Petrocelli, S.R., Macek, K.J. and Carroll, J.J. (1980) Bioconcentration and elimination of selected water pollutants by bluegill sunfish. Dyn Exposure Hazard Assess. Toxic Chem. (Paper Symp.) Meeting Date 1978, Haque, R. Ann Arbor Sci., s. 379-392, Ann Arbor Mich.(GDCh,1995 から引用)
- BASF (1963), (RTCS, 2002 から引用)
- BASF (1996), Internal Report. Determination of biodegradability of Acrylonitrile in the Closed Bottle Test. BASF Laboratory of Microbiology, Project No.96/0439/23/1(EU,2004 から引用)
- Bayer (1995) Algal inhibition test on acrylonitrile, study No. 533A/95. (EU, 2004 から引用)
- Beliles, R.P., Paulin, H.J., Makris, N.G. and Weir, R.J. (1980) Three-generation reproduction study of rats receiving acrylonitrile in drinking water. Litton Bionetics Inc., Project no. 2660, OTS0536313, DOC.I.D.88-920002178. (EU, 2004 から引用)
- Bhooma, T., Padmavathi, B. and Niranjali Devaraj, S. (1992) Effect of acrylonitrile on the procoagulant activity of rat lung. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **48**, 321-326.
- Bigner, D.D., Bigner, S.H., Burger, P.C., Shelburne, J.D. and Friedman, H.S. (1986) Primary brain tumors in Fischer 344 rats chronically exposed to acrylonitrile in their drinking water. Fd.Chem.Toxicol., **24**, 129-137. (EU, 2004; Environment Canada, Health Canada, 2000; IARC, 1999; GDCh BUA, 1993; ATSDR, 1990 から引用)
- Bio/dynamics (1980a) A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered in the drinking water to Spartan rats, 1980. Bio/dynamics Inc., Division of Biology and safety Evaluation, East Millstone, N.J., under project no. 77-1745 for Monsanto Company, St. Louis, Mo. (EU, 2004; Environment Canada, Health Canada, 2000; ATSDR, 1990; IPCS, 1983 から引用)
- Bio/dynamics (1980b) A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered in the drinking water to Fischer 344 rats, 1980. Bio/dynamics Inc., Division of Biology and safety Evaluation, East Millstone, N.J., under project no. 77-1746 for Monsanto Company, St. Louis, Mo. (EU, 2004; Environment Canada, Health Canada, 2000; ATSDR, 1990; IPCS, 1983 から引用)

- Bio/dynamics (1980c) A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered by intubation to Spartan rats. Final report. Two volumes. Submitted to Monsanto Company, St. Louis, Missouri (Project No. 77-1746; BDN-77-29). (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Blair, A., Stewart, P. A., Zaebst, D., Pottern, L., Zey, J., Bloom, T., Miller, B., Ward, E. and Lubin, J. (1998) Mortality study of industrial workers exposed to acrylonitrile. *Scand. J. Work Environ. Health*, **24**, suppl. 2, 25-41.
- Blum, D.J.W. and Speece, R.E. (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. *Research Journal WPCF*, **63**, 198-207.
- Bond, E.J. and Buckland, C.T. (1976) Control of insects with fumigants at low temperature: toxicity of mixtures of methyl bromides and acrylonitrile to three species of insects. *J. Econ. Entomol.*, **69**, 725-727. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Borba, H., Monteiro, M., Proenca, M.J., Chaveca, T., Pereira, V., Lynce, N. and Rueff, J. (1996) Evaluation of some biomonitoring markers in occupationally exposed populations to acrylonitrile. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, **16**, 205-218.
- Buccafusco, R.J., Ells, S.J. and LeBlanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **26**, 446-452
- Buchter, A. and Peter, H. (1984) Clinical toxicology of acrylonitrile. *G. Ital. Med. Lav.*, **6**, 83-86. (EU, 2004 から引用)
- Burg, S.P. and Burg, E.A. (1967) Molecular requirements for the biological activity of ethylene. *Plant Physiol.*, **42**, 144-152. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Burhan, I., Ghanayem, B.I., Farooqui, M.Y.H., Elshabrawy, O., Mumtaz, M.M. and Ahmed, A.E. (1991) Assessment of the acute acrylonitrile-induced neurotoxicity in rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, **13**, 499-502. (EU, 2004 から引用)
- Burka, L.T., Sanchez, I.M., Ahmed, E.A. and Ghanayem, B.I. (1994) Comparative metabolism and deposition of acrylonitrile and methacrylonitrile in rats. *Arch. Toxicol.*, **68**, 611-618. (Environment Canada, Health Canada, 2000; EU, 2004 から引用)
- Butterworth, B.E., Eldridge, S.R., Sprankle, C.S., Working, P.K., Bentley, K.S. and Hurtt, M.E. (1992) Tissue-specific genotoxic effects of acrylamide and acrylonitrile. *Environ. Mol. Mutagen.*, **20**, 148-155. (EU, 2004 から引用)
- Buzzell, J.C. Jr., Young, R.H.F. and Ryckman, D.W. (1968) Behaviour of organic chemicals in the aquatic environment. part II-behavior in dilute system. Research report for the Environmental and Sanitary Engineering Laboratories of Washington University, St. Louis, Mo., Manufacturing Chemicals Association, Washington D.C. (EU, 2004から引用)
- Carr, R.S. (1987) Memorandum. Battelle Ocean Sciences, Duxbury, MA:71.
- Chang, C.-M., Hsia, M.T.S., Stoner, G.D. and Hsu, I.-C. (1990) Acrylonitrile-induced sister-chromatid exchanges and DNA single-strand breaks in adult human bronchial epithelial cells. *Mutat. Res.*, **241**, 355-360.
- Collins, J.J. and Acquavella, J.F. (1998) Review and meta-analysis of studies of acrylonitrile workers.

- Scand. J. Work Environ. Health, **24**, suppl. 2, 71-80.
- Cote, I.L., Bowers, A. and Jaeger, R.J. (1984) Effects of acrylonitrile on tissue glutathione concentrations in rat, mouse and hamster. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., **43**, 507-510. (EU, 2004 から引用)
- Dahl, A.R. and Waruszewski, B.A. (1989) Metabolism of organonitriles and cyanide by rat nasal tissue enzymes. Xenobiotica, **19**, 1201-1205. (Environment Canada, Health Canada, 2000; EU, 2004 から引用).
- Dahm, D.J. (1977) Identification of metabolites of acrylonitrile. Testimony before the US FDA (Industrial Biotest Report No. 74-42, Appendix 4: A.1-A.19, prepared for the Monsanto Company) (EU, 2004 から引用)
- Danford, N. (1985) Tests for chromosome aberrations and aneuploidy in the Chinese hamster fibroblast cell line CHL-1. In: Ashby, J., de Serres, F. J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 397-411.
- Douglas, G.R., Blakey, D.H., Liu-Lee, V.W., Bell, R.D.L. and Bayley, J.M. (1985) Alkaline sucrose sedimentation, sister-chromatid exchange and micronucleus assays in CHO cells. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 359-366.
- Dudley, H.C. and Neal, P.A. (1942) Toxicology of acrylonitrile (vinyl cyanide). I. Study of the Acute Toxicity. J. Ind. Hyd. Toxicol., **24** (2), 27-36. (EU, 2004 から引用)
- Environment Canada, Health Canada (2000) Priority Substances List Assessment Report: Acrylonitrile. Canadian Environmental Protection Act (CEPA).
- EU, European Union Bureau (2004) European Union Risk Assessment Report, Acrylonitrile. European Commission Joint Research Centre.
- Farooqui, M.Y.H. and Ahmed A.E. (1982) *In vivo* covalent binding of acrylonitrile to DNA, RNA and proteins. Toxicologist, **2**, 108. (ATSDR, 1990; EU, 2004 から引用)
- Fennell, T.R., Kedderis, G.L. and Sumner, S.C.J. (1991) Urinary metabolites of [1,2,3-¹³C] acrylonitrile in rats and mice detected by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. Chem. Res. Toxicol., **4**, 678-687. (Environment Canada, Health Canada, 2000; EU, 2004 から引用)
- Fennell, T.R., MacNeela, J.P., Turner, M.J. and Swenberg, J.A. (1989) Hemoglobin adducts formed on administration of acrylonitrile (AN) to rats. Toxicologist, **9**, 128. (EU, 2004 から引用)
- Fujikawa, K., Ryo, H. and Kondo, S. (1985) The Drosophila reversion assay using the unstable zeste-white somatic eye color system. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 319-324.

- Gallagher, G.T., Maull, E.A., Kovacs, K. and Szabo, S. (1988) Neoplasm in rats ingesting acrylonitrile for two years. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **7** (5), 603-615. (EU, 2004; Environment Canada, Health Canada, 2000; GDCh BUA, 1993; ATSDR, 1990 から引用)
- Gangolli, S. (1999) *The Dictionary of Substances and their Effects*, 2nd. Edition, The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- Gargas, M.L., Anderson, M.E., Teo, S.K.O., Batra, R., Fennell, T.R. and Kedderis, G.L. (1995) A physiologically-based dosimetry description of acrylonitrile and cyanoethylene oxide in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **134**, 185-194. (Environment Canada, Health Canada, 2000; EU, 2004 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1993) *Acrylonitrile*, BUA Report No.142, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Ghanayem, B.I. and Ahmed, A.E. (1982) *In vivo* biotransformation and biliary excretion of 1-¹⁴C acrylonitrile in rats. *Arch. Toxicol.*, **50**, 175-185. (EU, 2004 から引用)
- Green, M.I.H., Muriel, W.J. and Bridges, B.A. (1976) Use of simplified fluctuation test to detect low levels of mutagens. *Mutat. Res.*, **38**, 33-42.
- Gulati, D.K., Sabharwal, P.S. and Shelby, M.D. (1985) Tests for the induction of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays.* *Progress in Mutation Research*, **5**, 413-426.
- Gut, I., Kopecky, J. and Filip, J. (1981) Acrylonitrile ¹⁴C metabolism in rats: effect of the route of administration on the elimination of thiocyanate and other radioactive metabolites in urine and feces. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, **25** (1), 12-16. (EU, 2004; IPCS, 1983 から引用)
- Gut, I., Nerudov, J. and Holecek, V. (1975) Acrylonitrile biotransformation in rats, mice and Chinese hamsters as influenced by the route of administration and by phenobarbital, SKF 525-A, cysteine, dimercaptol or thiosulfate. *Arch. Toxicol.*, **33**, 151-161. (EU, 2004 から引用)
- Gut, I., Nerudov, J., Stiborov, A., Kopecky, J. and Frantjk, E. (1985) Acrylonitrile inhalation in rats II. Excretion of thioethers and thiocyanate in urine. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, **29**, 9-13. (EU, 2004 から引用)
- Henderson, C., Pickering, Q.H. and Lemke, A.E. (1961) The effect of some organic cyanides (nitriles) on fish. *Proc.15th Ind.Waste Conf., Eng.Bull.Purdue Univ., Ser.No.106*, **65**, 120-130.
- Hogan, G.K. and Rinehart, W.E. (1980) A 24-month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered by inhalation to Spartan rats. Bio/dynamics Inc. (Final report Vols. I and II, Project No. 77-1746). (EU, 2004; Environment Canada, Health Canada, 2000; ATSDR, 1990; IPCS, 1983 から引用)
- Hogy, L.L. and Guengerich, F.P. (1986) *In vivo* interaction of acrylonitrile and 2-cyanoethylene oxide with DNA in rats. *Cancer Res.*, **46**, 3932-3938. (EU, 2004 から引用)
- Humiston, C.G. and Frauson, L.O. (1975) 90-day oral toxicity study incorporating acrylonitrile in the

- drinking water of rats. Midland, MI, Dow Chemical Toxicology Research Laboratory, 99pp.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Acrylonitrile, Vol. 71, pp. 43-108
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1983) Acrylonitrile. Environmental Health Criteria, 28, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2001) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Ishidate Jr., M. and Sofuni, T. (1985) The *in vitro* chromosomal aberration test using Chinese hamster lung (CHL) fibroblast cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 427-432.
- Jackson, S. and Brown, V.M. (1970) Effects of toxic wastes on treatment processes and watercourses. Jour. Water Poll. Control Fed., **69**, 292-303.
- Jaeger, R.J., Cote, I.L., Silver, E.M. and Szabo, S. (1982) Effect of hypoxia on the acute toxicity of acrylonitrile. Research communications in chemical pathology and pharmacology, **36**, 345-348 (EU, 2004 から引用)
- Jakubowski, M., Linhart, I., Pielas, G. and Kopecky, J. (1987) 2-cyanoethylmercapturic acid (CEMA) in the urine as a possible indicator of exposure to acrylonitrile. Br. J. Ind. Med., **44**, 834-840. (ATSDR, 1990; EU, 2004 から引用)
- Kaneko, Y. and Omae, K. (1992) Effect of chronic exposure to acrylonitrile on subjective symptoms. Keio J. Med., 41, 25-32.
- Kedderis, G.L., Batra, R. and Turner, Jr., M.J. (1995) Conjugation of acrylonitrile and 2-cyanoethylene oxide with hepatic glutathione. Toxicol. Appl. Pharmacol., **135**, 9-17. (EU, 2004; IARC, 1999 から引用)
- Kedderis, G.L., Held, S.D., Batra, R., Turner, Jr., M.J. and Roberts, A.E. (1989) Dose dependent urinary excretion of acrylonitrile (ACN) metabolites in F-344 rats and B6C3F1 mice. Toxicologist, **9**, 84. (EU, 2004; IARC, 1999 から引用)
- Kedderis, G.L., Summer, S.C.J., Held, S.D., Batra, R., Turner, Jr., M.J., Roberts, A.E. and Fennell, T.R. (1993) Dose-dependent urinary excretion of acrylonitrile metabolites by rats and mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., **120**, 288-297. (Environment Canada, Health Canada, 2000; EU, 2004 から引用)
- Kincannon, D.F., Stover, E.L., Nicholas, V. and Medley, D. (1983) Removal mechanisms for toxic priority pollutants. Jour. Water Poll. Control Fed., **55**, 157-163
- Knobloch, K., Szendzikowski, S., Czajkowska, T. and Krysiak, B. (1971) Experimental studies on acute

- and subacute toxicity of acrylonitrile. *Med. Pr.*, **22** (3), 257-269.
- Koopmans, M.J.E. and Daamen, P.A.M. (1989) Skin sensitisation to acrylonitrile in albino guinea pig (maximization test). Study 012972 of RCC NOTOX BV, The Netherlands.
- Krysiak, B. and Knobloch, K. (1971) Effect of acrylonitrile on the central nervous system. *Med. Pr.*, **22** (6), 601-610.
- Lambotte-Vandepaer, M., Duverger-van Bogaert, M. and Rollmann, B. (1985) Metabolism and mutagenicity of acrylonitrile: An *in vivo* study. *Environ. Mutagen.*, **7**, 655-662. (EU, 2004 から引用)
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- Lee, C.G. and Webber, T.D. (1985) The induction of gene mutations in the mouse lymphoma L5178Y/TK+/- assay and the Chinese hamster V79/HGPRT assay. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 547-554.
- Leonard, D.L., Vincent, L.E. and Krohne, H.E. (1981) Mutagenicity of acrylonitrile in mouse. *Toxicol. Lett.*, **7**, 329-334.
- Lijinsky, W. and Andrews, A.W. (1980) Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, **1**, 259-267.
- Lindgren, D.L., Vincent, L.E. and Krohne, H.E. (1954) Relative effectiveness of ten fumigants to adults of eight species of stored product insects. *Journal of Economic Entomology*, **47**, 923-926. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Linhart, I, Smejkal, J, Novak, J. (1988) N-acetyl-s-(1cyano-2-hydroxyethyl)-L-cysteine, a new urinary metabolite of acrylonitrile and oxiranecarbonitrile. *Arch Toxcol* **61**, 484-488 (ATSDR, 1990 から引用)
- Lorz, H. (1950) On the percutaneous poisoning by acrylonitrile (Ventox). *Dtsch. Med. Wochenscher*, **75** (33/34), 1087-1088. (EU, 2004; IPCS, 1983 から引用)
- Ludzack, F.J., Schafer, R.B. and Bloomhuff, R.N. (1961) Experimental treatment of organic cyanides by conventional processes. *Jour. Water Poll. Control Fed.*, **33**, 492-505. (EU, 2004 から引用)
- Lyman, W.J. et al (1982), Handbook of Chemical property estimation methods. Environmental behavior of organic compounds, McGraw-Hill, NY(Howard, 1989 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Maltoni, C., Ciliberti, A. and Dimaio, V. (1977) Carcinogenicity bioassays on rats of acrylonitrile administered by inhalation and ingestion. *Med. Lavoro*, **68**, 401-411. (EU, 2004; Environment Canada, Health Canada, 2000; IARC, 1999; GDCh BUA, 1993; ATSDR, 1990; IPCS, 1983 から引用)
- Maltoni, C., Ciliberti, A., Cotti, G. and Perino, G. (1988) Long-term carcinogenicity bioassays on acrylonitrile administered by inhalation and by ingestion to Sprague-Dawley rats. *Ann. NY*

- Acad. Sci., **534**, 179-202. (EU, 2004; Environment Canada, Health Canada, 2000; IARC, 1999; GDCh BUA, 1993; ATSDR, 1990; IPCS, 1983 から引用)
- Matsushima, T., Muramatsu, M. and Haresaku, M. (1985) Mutation tests on *Salmonella typhimurium* by the preincubation method. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 181-186.
- McOmie, W.A. (1949) Comparative toxicity of methacrylonitrile and acrylonitrile. J. Ind. Hyg. Toxicol., **31**, 113-116. EU, 2004 から引用)
- Mehta, R.D. and von Borstel, R.C. (1985) Tests for genetic activity in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* using strains D7-144, XV185-14C and RM52. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate, Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 271-284.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Muller, G., Verkoyen, C., Soton, N. and Norpoth, K. (1987) Urinary excretion of acrylonitrile and its metabolites in rats. Arch. Toxicol., **60**, 464-466. (EU, 2004 から引用).
- Murray, F.J., Schwetz, B.A., Nitschke, K.D., John, J.A., Norris, J.M. and Gehring, P.J. (1978) Teratogenicity of acrylonitrile given to rats by gavage or by inhalation. Food Cosmet. Toxicol., **16**, 547-551.
- Muto, T., Sakurai, H., Omae, K., Minaguchi, H., Tachi, M. (1992) Health profiles of workers exposed to acrylonitrile. Keio J. Med., **41**, 154-160.
- Natarajan, A.T., Bussmann, C.J.M., van Kesteren-van Leeuwen, A.C., Meijers, M. and van Rijn, J.L.S. (1985) Tests for chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 433-437.
- Nerland, E.E., Benz, F.W. and Babiuk, C. (1989) Effect of cysteine isomers and derivatives on acute acrylonitrile toxicity. Drug Metab., Rev., **20**, 233-246. (EU, 2004 から引用)
- Nerudova, J., Holecek, V., Gut, I. and Kopecky, J. (1980) Relation between kinetics of acrylonitrile after different routes of administration and its conversion to thiocyanate. Prakt. Léč., **32**, 15-18. (IPCS, 1983 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Obe, G., Hille, A., Jonas, R., Schmidt, S. and Thenhaus, U. (1985) Tests for the induction of sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes in culture. In: Ashby, J., de Serres,

- F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 439-442.
- Oberly, T.J., Bewsey, B.J. and Probst, G.S. (1985) Tests for the induction of forward mutation at the thymidine kinase locus of L5178Y mouse lymphoma cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 569-582.
- Osterman-Golkar, S.M., MacNeela, J.P., Turner, M.J., Walker, V.E., Swenberg, J.A., Sumner, S.J., Youtsey, N. and Fennell, T.R. (1994) Monitoring exposure to acrylonitrile using adducts with N-terminal valine in hemoglobin. *Carcinogenesis*, **15**, 2701-2707. (EU, 2004 から引用)
- Parry, J.M. (1985) Tests for effects on mitosis and the mitotic spindle in Chinese hamster primary liver cells (CH1-L) in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 479-485.
- Perocco, P., Pane, G., Bolognesi, S. and Zannotti, M. (1982) Increase in sister chromatid exchange and unscheduled synthesis of deoxyribonucleic acid by acrylonitrile in human lymphocytes *in vitro*. *Scand. J. Work Environ. Health*, **2-8**, 290-293.
- Peter, H. and Bolt, H.M. (1981) Irreversible protein binding of acrylonitrile. *Xenobiotica*, **11**, 51-56. (EU, 2004 から引用)
- Phalen, R.F. *Inhalation Studies: Foundations and Techniques*, p224 (CRC press から引用)
- Pilon, D., Roberts, A.E. and Rickert, D.E. (1988a) Effect of glutathione depletion on the uptake of acrylonitrile vapors and on its irreversible association with tissue macromolecules. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **95**, 265-278. (ATSDR, 1990; GDCh BUA, 1993; EU, 2004 から引用)
- Pilon, D., Roberts, A.E. and Rickert, D.E. (1988b) Effect of glutathione depletion on the irreversible association of acrylonitrile with tissue macromolecules. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **95**, 311-320. (ATSDR, 1990; GDCh BUA, 1993; EU, 2004 から引用)
- Quast, J.F., Enriquez, R.M., Wade, C.E., Humiston, C.G. and Schwezt, B.A. (1975). Toxicity and drinking water containing acrylonitrile in rats: results after 12 months. Midland MI, USA, Dow toxicology Research Laboratory. (EU, 2004; Environment Canada, Health Canada, 2000; ATSDR, 1990; IPCS, 1983 から引用)
- Quast, J.F., Schuetz, D.J., Balmer, M.F., Gushow, T.S., Park, C.N. and McKenna, M.J. (1980a) A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile following inhalation exposure of rats. Dow Chemical Co. Toxicology Research Laboratory, Midland Michigan for the Chemicals Manufacturing Association, Washington, D.C. (TSCATS Accession No. 45647; Document I.D. No.88-920002471; Microfiche No. OTS0537281)
- Quast, J.F., Wade, C.E., Humiston, C.G., Carreon, R.M., Herman, E.A., Park, C.N. and Schwezt, B.A. (1980b) A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile incorporated in the

- drinking water of rats. Prepared by the Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Dow Chemical USA, Midland MI, for the Chemical Manufacturers Association, Washington, D.C. (unpublished report). (TSCATS Accession No. 48306; Document I.D. No. 88-920003736; Microfiche No. OTS0540235).
- Randall, T.L. and Knopp, P.V. (1980) Detoxification of specific organic substances by wet oxidation. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **52**, 2117-2130.
- Rexroat, M.A. and Probst, G.S. (1985) Mutation tests with Salmonella using the plate-incorporation assay. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 201-212.
- Roberts, A.E., Kedderis, G.L., Turner, M.J., Rickert, D.E. and Swenberg, J.A. (1991) Species comparison of acrylonitrile epoxidation by microsomes from mice, rats, and humans: Relationship to epoxide concentrations in mouse and rat blood. *Carcinogenesis*, **12**, 401-404. (EU, 2004; IARC, 1999 から引用)
- Roberts, A.E., Lacy, S., Pilon, D., Turner Jr., M.J. and Rickert, D.E. (1989) Metabolism of acrylonitrile to 2-cyanoethylene oxide in F-344 rat liver microsomes, lung microsomes and lung cells. *Drug Metab. Disposition*, **17**, 481-486. (EU, 2004 から引用)
- Rogaczewska, T. (1975) Percutaneous absorption of acrylonitrile vapours in animals. *Med. Pr.*, **26**(6), 459-465. (IPCS, 1983 から引用)
- Rogaczewska, T. and Piotrowski, J. (1968) Experimental evaluation of the absorption routes of acrylonitrile in man. *Med. Pr.*, **19**, 349-354. (IPCS, 1983 から引用)
- Rouisse, L., Chakrabarti, S. and Tuchweber, B. (1986) Acute nephrotoxic potential of acrylonitrile in Fischer-344 rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **53**, 347-360. (EU, 2004 から引用).
- Sabourin, T.D. (1987) July 29 Memorandum to D.Call, University of Wisconsin, Superior, WI. Battelle-Columbus Laboratories, Columbus, O H:16-Superior, Superior, WI. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Saillenfait, A.M., Bonnet, P., Guenier, J.P. and De Ceaurriz, J. (1993) Relative developmental toxicities of inhaled aliphatic mononitriles in rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, **20**, 365-375.
- Sakurai, H., Onodera, M., Utsunomiya, T., Minakuchi, H., Iwai, H. and Mutsumura, H. (1978) Health effects of acrylonitrile in acrylic fibre factories. *Brit. J. Ind. Med.*, **35**, 219-225. (EU, 2004 から引用)
- Sandberg, E.C. and Slanina, P. (1980) Distribution of (1-14C) acrylonitrile in rat and monkey. *Toxicol. Lett.*, **6**, 187-191. (ATSDR, 1990; IPCS, 1983; EU, 2004 から引用)
- Serota, D.G., Giles, H.D., Coyne, J.M. and Hogan, D.B. (1996) Subchronic toxicity study in B6C3F1 mice. Southern Research Institute, Birmingham, AL (SRI-LIF-95-593-8618-I).
- Shumway, D.L. and Palensky, J.R. (1973) Impairment of the flavor of fish by water pollutants. EPA-R3-73-010, Office of Research and Monitoring, U.S.EPA, Washington, D.C. :80. (U.S. EPA, 2002a から引用)

- Silver, E.H. and Szabo, S. (1982) Possible role of lipid peroxidation in the action of acrylonitrile in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **64**, 131-139. (EU, 2004 から引用)
- Silver, E.H., McComb, D.J., Kovacs, K. and Szabo, S. (1982) Limited hepatotoxic potential of acrylonitrile in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **64**, 131-139. (SRI-LIF-95-593-8618-I). (EU, 2004 から引用)
- Silver, E.H., Szabo, S., Cahill, M. and Jaeger, R.J. (1987) Time-course studies of the distribution of [1-¹⁴C]acrylonitrile in rats after intravenous administration. *J. Appl. Toxicol.*, **7**, 303-306. (EU, 2004 から引用)
- Slooff, W (1979) Detection limits of a biological monitoring system based on fish respiration. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **23**, 517-523. (EU, 2004 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY.
(<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- Styles, J.A. and Clay, P. (1985) Assays for the gene mutations at the thymidine kinase at the Na⁺/K⁺ ATPase loci in two different mouse lymphoma cell lines in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 587-596.
- Swaen, G.M., Bloemen, L.J., Twisk, J., Scheffers, T., Slangen, J.J., Collins, J.J., ten Berge, W.F. and Sturmans, F. (1998) Mortality update of workers exposed to acrylonitrile in the Netherlands. *Scand. J. Work Environ. Health*, **24** (Suppl. 2), 10-16.
- Szabo, S., Gallagher, G.T., Silver, E.H., Maull, E.A. and Horner, K. (1984) Subacute and chronic action of acrylonitrile on adrenals and gastrointestinal tract: Biochemical, functional and ultrastructural studies in the rat. *J. Appl. Toxicol.*, **4**, 131-140.
- Szabo, S., Huttner, I., Kovacs, K., Horvath, E., Szabo, D. and Horner, H.C. (1980) Pathogenesis of experimental adrenal hemorrhagic necrosis ("apoplexy"). Ultrastructural, biochemical, neuropharmacological and blood coagulation studies with acrylonitrile in the rat. *Lab. Invest.*, **42**, 533-546. (EU, 2004 から引用)
- Szabo, S., Reynolds, E.S. and Kovacs, K. (1976) Animal model of human disease. Waterhouse-Friderichsen syndrome. Animal model: Acrylonitrile-induced adrenal apoplexy. *Am. J. Pathol.*, **82**, 653-656. (EU, 2004 から引用)
- Tabak, H.H., Quave, S.A., Mashni, C.I. and Barth, E.F. (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds, *Jour. Water Poll. Control Fed.*, **53**, 1503-1518
- Tandon, R., Saxena, D.K., Chandra, S.V., Seth, P.K. and Srivastava, S.P. (1988) Testicular effects of

- acrylonitrile in mice. *Toxicol. Lett.*, **42**, 55-63. (EU, 2004 から引用)
- Tardif, R., Talbot, D., Grin, M. and Brodeur, J. (1987) Urinary excretion of mercapturic acid and thiocyanate in rats exposed to acrylonitrile: Influence of dose and route of administration. *Toxicol. Lett.*, **39**, 255-261. (EU, 2004; IARC, 1999 から引用)
- Thiess, A.M. and Fleig, I. (1978) Analysis of chromosomes of workers exposed to acrylonitrile. *Arch. Toxicol.*, **41**, 149-152.
- Tonogai, Y., Ogawa, S., Ito, Y., and Iwaida, M. (1982) Actual survey on TLM (median tolerance limit) values of environmental pollutants, especially on amines, nitriles, aromatic nitrogen compounds and artificial dyes. *J. Toxicol. Sci.*, **7**, 193-203.
- Tullar, P.E. (1947) Final report on the pharmacology and toxicology of acrylonitrile and acrylon. Washington, Palusowski Memorial Reserch Laboratory, George Washington University.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002a) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002b) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://www.epa.gov/iriswebp/iris/>から引用).
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, Toxicology and Carcinogenesis Studies of Acrylonitrile (CAS No. 107-13-1) in B6C3F1 Mice (Gavage Studies) (Tech. Rep. Ser. No. 506).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Van Bladeren, P.J., Delbressine, L.P., Hoogeterp, J.J., Beaumont, A.H., Breimer, D.D., Seutter-Berlage, F. and Van der Gen, A. (1981) Formation of mercapturic acids from acrylonitrile, crotononitrile and cinnamonitrile by direct conjugation and via an intermediate oxidation process. *Drug Metab. Disposition*, **9**, 246-249. (EU, 2004 から引用)
- Vernon, P.A., Dulak, L.H. and Deskin, R. (1969) Acute toxicologic ecaluation of acrylonitrile. Reported in the *Journal of the American College of Tociology* (1990), **1**, 114-115. (EU, 2004 から引用)
- Vernon et.al. (1985) Reported in the *Journal of the American College of Toxicology* (1990). (EU, 2004 から引用)
- Verschueren, K. (2001) *Handbook of Environmental Data on Organic chemicals*, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Vogel, E.W. (1985) The *Drosophila* somatic recombination and mutation assay (SRM) using the whitecoral somatic eye color system. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays.* *Progress in Mutation Research*, **5**, 313-317.
- Vogel, R.A. and Kirkendall, M.M. (1984) Acrylonitrile (vinyl cyanide) poisoning: a case report. *Texas Medicine*, **80**, 48-51. (EU, 2004 から引用)

- VROM (1984) Criteria Document on Acrylonitrile. Lucht 29. Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, 1984, 1-129.
- Walton, B.T., Anderson, T.A., Hendricks, M.S. and Talmage, S.S. (1989) Physicochemical properties as predictors of organic chemical effects on soil microbial respiration. *Environ. Toxicol. Chem.*, **8**, 53-63. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Watonson, H.M. (1993) A comparison of the effects of two methods of acclimation on aerobic biodegradability., *Environ. Toxicol. Chem.* **12**,2023-2030. (EU, 2001 から引用)
- Weiai, W., Jiang, S. and Meiyuan, H. (1995) An epidemiological study on reproductive effects in female workers exposed to acrylonitrile. *Chinese Preventive Medicine Magazine*, Vol. 29, Issue 2. (EU, 2004 から引用)
- Willhite, C.C., Ferm, V.H. and Smith, R.P. (1981) Teratogenic effects of aliphatic nitriles. *Teratology*, **23**, 317-323. (EU, 2004 から引用)
- Williams, G.M., Zhang, C. and Ved Brat, S. (1985) Tests with the rat hepatocyte primary culture/DNA-repair test. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progress in Mutation Research*, **5**, 341-345.
- Wilson, R.H., Hough, G.V. and McCormick, W.E. (1948) Medical problems encountered in the manufacture of American-made rubber. *Ind. Med.*, **17**, 199-207. (EU, 2004 から引用)
- Wilson, R. and McCormick, W.E. (1949) Acrylonitrile: its physiology and toxicology. *Ind. Med.*, **17**, 199-207. (EU, 2004 から引用).
- Wood, S.M., Buffler, P.A., Burau, K. and Krivanek, N. (1998) Mortality and morbidity of workers exposed to acrylonitrile in fibre production. *Scand. J. Work Health*, **24**, Suppl. 2, 54-62.
- Working, P.K., Bentley, K.S., Hurtt, M.E. and Mohr, K.L. (1987) Comparison or the dominant lethal effects of acrylonitrile and acrylamide in male Fischer 344 rats. *Mutagenesis*, **2**, 215-220 (Summarized in WHO(1983), VROM(1984), DECOS(1994)).
- Xu, H. and Dutka, B.J. (1988) ATP-TOX system- a new, rapid, sensitive bacterial toxicity screening system based on the determination of ATP. *Toxicity assessment* **2**, 496 (1987). Zitiert nach Walker, J. D.: Effects of chemical on microorganisms. *J. Water Poll. Control Fed.*, **60**, 1106-1121. (EU, 2004 から引用)
- Yates, J.M., Fennell, T.R., Turner, M.J. Jr., Recio, L. and Sumner, S.C. (1994) Characterization of phosphodiester adducts produced by the reaction of cyanoethylene oxide with nucleotides. *Carcinogenesis*, **15**, 277-283. (EU, 2004 から引用)
- Young, J.D., Slaurer, R.W. and Karbowski, R.J. (1977) The pharmacokinetics and metabolism profile of ¹⁴C-acrylonitrile given to rats by three routes. Midland MI, USA, *Toxicol. Res. Lab. Dow Chem.* (prepared for the Manufacturing Chem. Assoc.). (EU, 2004; IPCS, 1983 から引用)
- Zeiger, E. and Haworth, S. (1985) Tests with preincubation modification of the Salmonella/microsome assay. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate Jr., M., Margolin, B.H., Matter, B.E., Shelby, M.D. (Eds.): Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international

- programme on chemical safety's collaborative study on *in vitro* assays. Progress in Mutation Research, **5**, 187-199.
- Zeller, H., Hofmann, H.T., Thiess, A.M. and Hey, W. (1969) Toxicity of nitriles. Results of animal experiments and industrial experiences during 15 years. Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz, **19**, 225-237. (EU, 2004 から引用)
- Zhang, T., Jin, H. and Zhu H. (1996a) Quality criteria of acrylonitrile for the protection of aquatic life in China. Chemosphere, **32**, 2083-2093.
- Zhang, T. and Jin, H. (1997) Use of duckweed (*Lemna minor* L.) growth inhibition test to evaluate the toxicity of acrylonitrile, sulphocyanic sodium and acetonitrile in China. Environ. Pollut., **98**, 143-147.
- Zhang, T., Jin, H. and Zhu, H. (1996b) Chronic toxicity of acrylonitrile and acetonitrile to *Daphnia magna* in 14-d and 21-d toxicity tests. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **57**, 655-659.
- 化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書 - PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響 -, 平成 12 年度通商産業省委託研究.
- 化学物質評価研究機構編 (2002a) 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.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 (2002b) 平成 13 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.
- 化学物質評価研究機構 (2003) 平成 14 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.
- 環境省 (2002a) 平成 13 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果 (http://www.env.go.jp/air/osen/mon_h13/index.html に記載あり).
- 環境省 (2002b) 水環境関係要調査項目, 平成 12 年度 (<http://www.env.go.jp/water/chosa/h12.pdf> に記載あり).
- 環境省 (2002c) 平成 13 年度版化学物質と環境.
- 環境省 (2003) 化学物質の環境リスク評価, 第 2 巻, アクリロニトリル. (<http://www.env.go.jp/chemi/report/h15-01/index.html> に記載あり)
- 環境庁 (1995) 健康影響評価検討会有機塩素系化合物・炭化水素類, 重金属評価作業小委員会報告 -アクリロニトリルの健康影響について-, 大気環境学会誌, **30** (6), A104 ~ A121.
- 経済産業省 (2001) 平成 12 年化学工業統計年報.
- 経済産業省 (2002) 平成 13 年化学工業統計年報.
- 経済産業省, 環境省 (2003) 平成 13 年度 PRTR データの概要 - 化学物質の排出量・移動量の集計結果.
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 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 13 年度 .
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm から引用).

経済産業省, 環境省 (2004) 平成 14 年度 PRTR データの概要 - 化学物質の排出量・移動量の集計結果

厚生労働省 (2002) 平成 11 - 12 年度たばこ煙の成分分析について (概要)
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/tobacco/houkoku/seibun.html> から引用)

財務省 (2003) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用).

産業技術総合研究所 (2003) 産総研 - 曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)
(<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>から引用).

製品評価技術基盤機構 (2003) 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 14 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 (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).

通商産業省 (1998) 平成 9 年化学工業統計年報.

通商産業省 (1999) 平成 10 年化学工業統計年報.

通商産業省 (2000) 平成 11 年化学工業統計年報.

日本化学工業協会 (2002) (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 - 2002 年度化学物質排出量調査結果 - (2001 年度実績).

日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-164.

日本食品分析センター (2000) 平成 11 年度 食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書
(環境省請負業務).

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル
(ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100 ~ 115.

有機合成化学協会編 (1985) 有機化学物辞典, 講談社, 東京.

化学物質の初期リスク評価書

No.64 アクリロニトリル

作成経緯

2003年 3月	Ver.0.4 初期リスク評価書作成指針 Ver.3.0 に基づき原案作成
2003年 10月	有害性評価部分：経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会 第17回安全評価管理小委員会 審議了承
2004年 7月	初期リスク評価指針 Ver.1.0 ^{注)} に基づく修正、及び新たな情報の追加
2005年 2月	有害性評価部分：初期リスク評価指針 Ver.1.0 ^{注)} に基づく修正、新たな情報の追加のため、経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会 第21回安全評価管理小委員会 再審議了承

注)「初期リスク評価作成指針」を平成15年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、ver.1.0とした。

2005年 9月 Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー

中西 準 子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

九州大学名誉教授

小林 邦 男

ヒト健康への影響 (8章)

昭和大学客員教授

高橋 道 人

初期リスク評価実施機関 リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

高 月 峰 夫

野 坂 俊 樹

林 浩 次

三 浦 千 明

安心院 祥 三

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

木 幡 隆 男

平 井 祐 介

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959