

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 144

グルタルアルデヒド

Glutaraldehyde

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-66

CAS 登録番号：111-30-8

2008 年 10 月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

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・産業技術総合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。

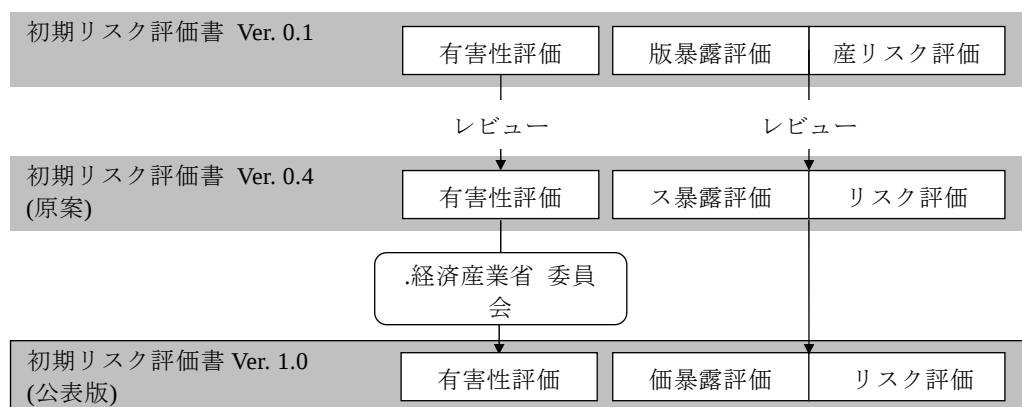
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

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. 2.0」及び「作成マニュアル Ver. 2.0」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

グルタルアルデヒドは無色の液体であり、水と混和する。

グルタルアルデヒドは主に殺菌剤（病院などで使用される内視鏡機器、手術・歯科医療機器の消毒剤）、クーリングタワー等の殺藻剤、レントゲン写真の現像液として使われている。また、試薬、架橋剤、なめし剤としても使用されており、2002年度の国内供給量は300～400トンである。2004年度PRTRデータによると、グルタルアルデヒドは1年間に全国合計で届出事業者から大気へ140 kg、公共用水域へ240 kg 排出され、廃棄物として2.6トン、下水道へ4.6トン移動している。土壌への排出はない。また、対象業種の届出外（高等教育機関）から1.4トンの排出が推定されている。環境への主な排出経路は、高等教育機関からの公共用水域への排出と推定される。

グルタルアルデヒドの蒸気圧は2.2 kPa (20℃)、ヘンリー定数は 1.11×10^{-2} Pa・m³/mol (25℃)であり、水に混和することから、環境水中に排出された場合には、水中から大気中への揮散性は低いと推定される。グルタルアルデヒドは、好氣的条件下で生分解されやすいと推定される。また、水生生物に対する生物濃縮性は低いと推定される。

グルタルアルデヒドの環境中の濃度として、大気（室内）、公共用水域（河川、湖沼、海域）及び飲料水（地下水）中の濃度が測定されている。食物中の濃度及び魚体内濃度に関する報告は調査した範囲内では入手できなかった。2004年度に室内環境中濃度を調査した結果、グルタルアルデヒドは不検出であった。2000年度における河川での測定値の95パーセンタイルは0.15 μg/Lであり、湖沼及び海域においてグルタルアルデヒドは不検出であった。また、2000年度地下水中濃度の調査においても、グルタルアルデヒドは不検出であった。

一方、2004年度PRTR排出量データと数理モデルを用いて、大気中濃度及び河川水中濃度の推定を行った。その結果、推定値の最大値はそれぞれ 2.6×10^{-3} μg/m³及び0.090 μg/Lであった。グルタルアルデヒドの水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度（EEC）として、公共用水域中の測定値と数理モデルによる河川水中濃度の推定値を比較し、より大きい値である0.15 μg/Lを用いた。

また、ヒトがグルタルアルデヒドに暴露する経路としては、呼吸による大気からの吸入暴露、飲料水及び食物を摂取することによる経口暴露が主として考えられる。グルタルアルデヒドの大気中濃度（ 2.6×10^{-3} μg/m³: 推定値）、飲料水中濃度（0.15 μg/L: 地下水 検出限界の1/2の値）及び魚体内濃度（0.48 μg/kg: 推定値）から、ヒトの体重1 kgあたりの1日推定摂取量を 1.0×10^{-3} μg/kg/日（吸入経路）、 7.2×10^{-3} μg/kg/日（経口経路）と推定した。

グルタルアルデヒドの環境中の水生生物への有害性に関しては、藻類、甲殻類及び魚類についての急性毒性試験結果が得られている。長期毒性試験については信頼性のある報告は得られていない。急性毒性試験の最小値は、藻類であるセテナストラムに対する生長阻害（バイオマス）を指標とした96時間EC₅₀の3.9 mg/Lである。この値とEEC 0.15 μg/Lを用いて暴露マージン（MOE）を算出した結果、MOEは26,000となり、この値はリスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積1,000より大きく、現時点ではグルタルアルデヒドが環境中の水

生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

グルタルアルデヒドのヒトに対する影響としては、グルタルアルデヒドに暴露されることにより、鼻炎、息切れ、喘息等の呼吸器症状及びアレルギー性接触皮膚炎を起こすことが知られている。また、頭痛、倦怠感、心悸亢進、頻脈を起こすとの報告もある。厚生労働省は、その防止対策として、大気中濃度の目安を 0.05 ppm に設定している。グルタルアルデヒドの実験動物における反復投与毒性試験では、マウスに 13 週間吸入暴露した試験で、雄に体重増加抑制、雌に鼻前庭の炎症がみられ、LOAEL は 0.0625 ppm (0.077 mg/kg/日) である。また、経口経路では、ラットに腎臓重量への影響が示唆されるが、いずれの報告も信頼性が低いことから、NOAEL を設定することができず、LOAEL を雌の骨髄の過形成から 6 mg/kg/日と判断した。ラットに 35 日間経皮暴露した試験において、雌に胸腺の萎縮、雄に肝臓の相対重量の増加がみられ、NOAEL は 1 mg/kg/日であった。

グルタルアルデヒドの実験動物に対する生殖毒性については、ラットにグルタルアルデヒドを含む飲水を与えた 2 世代試験で、生殖への影響は最高用量の 1,000 ppm (69.1～99.6 mg/kg/日) までみられていない。発生毒性については、ウサギに妊娠 7～19 日目に強制経口投与した試験で、最高用量の 45 mg/kg/日群の母動物に死亡、体重増加抑制、摂餌量減少、消化管の刺激症状、軟糞、下痢、子宮重量減少、吸収胚率増加がみられ、児動物には胎児体重の減少がみられているが、奇形はみられていない。これらの値は、一般毒性の NOAEL の値よりも大きいためリスク評価に用いない。

グルタルアルデヒドの遺伝毒性については、*in vitro* の突然変異試験、DNA 損傷試験の多くで陽性結果が得られているが、*in vivo* の試験では陰性結果が多いことから、グルタルアルデヒドの遺伝毒性について明確に判断することはできない。

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

ヒトの推定摂取量と実験動物の反復投与毒性試験より得られた無毒性量を用いて MOE を算出した結果、グルタルアルデヒドの吸入経路及び経口経路に対する MOE は 77,000 及び 830,000 となり、これらの値はいずれもそれぞれの不確実係数 5,000 よりも大きく、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

以上のことから、グルタルアルデヒドは現時点では環境中の水生生物及びヒト健康に対し、悪影響を及ぼすことはないと判断する。

目 次

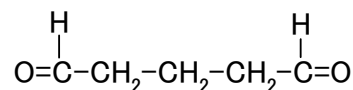
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号	1
1.4 CAS登録番号.....	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤または安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状	1
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等	2
4.2 用途情報	2
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....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

6.	暴露評価	7
6.1	環境中濃度	7
6.1.1	環境中濃度の測定結果	7
6.1.2	環境中濃度の推定	9
6.2	水生生物生息環境における推定環境濃度	12
6.3	ヒトへの暴露シナリオ	12
6.3.1	環境経由の暴露	12
6.3.2	消費者製品経由の暴露	12
6.4	ヒトの推定摂取量	12
7.	環境中の生物への影響	13
7.1	水生生物に対する影響	13
7.1.1	微生物に対する毒性	13
7.1.2	藻類に対する毒性	14
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	15
7.1.4	魚類に対する毒性	16
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	16
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	17
8.1	生体内運命	17
8.2	疫学調査及び事例	19
8.3	実験動物に対する毒性	24
8.3.1	急性毒性	24
8.3.2	刺激性及び腐食性	25
8.3.3	感作性	26
8.3.4	反復投与毒性	28
8.3.5	生殖・発生毒性	34
8.3.6	遺伝毒性	36
8.3.7	発がん性	40
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	42
9.	リスク評価	43
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	43
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	43

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	43
9.1.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	44
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	44
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	44
9.2.1	リスク評価に用いるヒトの推定摂取量	45
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	45
9.2.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	46
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	47
9.3	まとめ	48
文 献		49

1. 化学物質の同定情報

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



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

2. 一般情報

2.1 別 名

グルタルジアルデヒド、1, 5-ペンタンジアル

2.2 純 度

99%以上^{注)}

(化学物質評価研究機構, 2006)

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

(化学物質評価研究機構, 2006)

2.3 不純物

グルタル酸 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2006)

2.4 添加剤または安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法: 第一種指定化学物質

消防法: 危険物第四類第二石油類

労働安全衛生法: 名称等を通知すべき危険物及び有害物

変異原性が認められた既存化学物質

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

3. 物理化学的性状

外 観 : 無色液体

(IPCS, 2004)

融点	: -14℃	(IPCS, 2004; Merck, 2001)
沸点	: 187～189℃	(IPCS, 2004; Merck, 2001)
引火点	: データなし (不燃性)	(IPCS, 2004)
発火点	: データなし	
爆発限界	: データなし	
比重	: 0.72 (20℃/4℃)	(Gangolli, 1999)
蒸気密度	: 3.45 (空気 = 1、計算値)	
蒸気圧	: 2.2 kPa (20℃)	(Verschuieren, 2001)
分配係数	: オクタノール/水分配係数 log Kow = -0.33 (測定値)	(PTRL, 1994c)
	-0.18 (推定値)	(SRC: KowWin, 2006)
解離定数	: 解離基なし	
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント	
	m/z 44 (基準ピーク = 1.0)、27 (0.39)、82 (0.36)	(NIST, 1998)
吸脱着性	: 土壌吸着係数 Koc = 380 (測定値)	(PTRL, 1994a)
	1 (推定値)	(SRC: PcKocWin, 2006)
溶解性	: 水: 混和	(IPCS, 2004)
	エタノール、ベンゼン、エーテル: 可溶	(Merck, 2001)
ヘンリー定数	: $1.11 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($1.10 \times 10^{-7} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25℃、推定値)	
		(SRC: HenryWin, 2006)
換算係数	: (気相、20℃) 1 ppm = 4.16 mg/m^3 、 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.240 \text{ ppm}$ (計算値)	
その他	: 加熱により重合することがある。	(化学物質評価研究機構, 2006)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

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

表 4-1 グルタルアルデヒドの国内供給量 (トン)

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

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.2 用途情報

グルタルアルデヒドの用途及びその使用割合を表 4-2 に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。

グルタルアルデヒドには殺菌剤 (病院などで使用される内視鏡機器、手術・歯科医療機器の消毒剤)、クーリングタワー等の殺藻剤、レントゲン写真の現像液としての用途がある。

表 4-2 グルタルアルデヒドの用途別使用量の割合

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

(製品評価技術基盤機構, 2004)

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

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

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

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

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

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

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

業種名	届出					届出外	届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量 (推計)	排出計 ¹⁾	割合 (%)
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
高等教育機関	0	0	0	0	2.3	1.4	1.4	77
なめし革・同製品・毛皮製造業	0.12	0.095	0	2.0	0.076	—	0.22	12
パルプ・紙・紙加工品製造業	0.007	0.14	0	0.059	1.3	—	0.15	8
自然科学研究所	—	—	—	—	—	0.045	0.045	2
化学工業	0.012	0.005	0	0.55	0.96	—	0.017	1

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)	排出計 ¹⁾	割合 (%)
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
石油製品・石炭 製品製造業	0.004	0	0	0	0	—	0.004	0
合計 ¹⁾	0.14	0.24	0	2.6	4.6	1.4	1.8	100

(経済産業省・環境省, 2006a,b)

1) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

—: 届出なしまたは推計されていない。

4.3.2 その他の排出源

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

4.4 環境媒体別排出量の推定

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

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

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

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

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

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

(製品評価技術基盤機構, 2007)

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

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

4.5 排出シナリオ

2002 年のグルタルアルデヒドの製造量及び 2003 年度の製造段階における排出量原単位 (日

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

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

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OH ラジカルとの反応性

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

b. オゾンとの反応性

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

c. 硝酸ラジカルとの反応性

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

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

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

5.2.2 生分解性

グルタルアルデヒドは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 59% であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 86%、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 100% であった (通商産業省, 1995)。

グルタルアルデヒドは、殺菌剤や殺藻剤としての用途があり (4.2 参照)、低濃度でも微生物に対して毒性を有しており (6.1.1 参照)、100 mg/L のように高濃度の被験物質濃度の場合、微生物

物の代謝や増殖を阻害するとの指摘がある (Leung, 2001)。

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

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

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

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

5.2.3 下水処理による除去

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

5.3 環境中分布推定

グルタルアルデヒドが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に排出されて定常状態に到達した状態、すなわち、大気、水域、土壌及び底質間の移動、系外への移動・分解などによる減少が釣り合った後に残存しているグルタルアルデヒド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) により推定した (表 5-1)。なお、環境への排出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に排出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

グルタルアルデヒドが大気に排出された場合は土壌に 4 割強、水域に約 4 割、大気に 1 割強分布し、水域に排出された場合は主に水域に分布し、また、土壌に排出された場合は土壌に 6 割強、水域に 3 割強分布するものと推定される。

表 5-1 グルタルアルデヒドのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布推定結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100%排出)	14.8	41.1	44.0	0.2
シナリオ 2 (水域中に 100%排出)	0.0	99.6	0.0	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100%排出)	0.0	33.4	66.4	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001)

1) 四捨五入のため、表記上、合計があていない場合がある。

5.4 環境水中での動態

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

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

5.5 生物濃縮性

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

6. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集、整理と、PRTR 排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路及び経口経路の推定摂取量を決定する。

6.1 環境中濃度

6.1.1 環境中濃度の測定結果

ここでは、環境中濃度に関する既存の測定報告についての調査を行い、その結果の概要を示すとともに、暴露評価に用いる濃度の採用候補を選定する。

a. 大気中の濃度

グルタルアルデヒドの大気中濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られなかった。

室内空気中濃度の調査結果として、福岡市保健環境研究所による調査結果を表 6-1 に示す (山崎ら, 2002,2003; 志水ら, 2005)。この調査は福岡市内及び周辺の一般住宅軒において 2001、2002 及び 2004 年度に室内空気中化学物質 (アルデヒド類 14 種、ケトン類 5 種) を調査した測定結果である。その結果、グルタルアルデヒドは、測定した全ての試料において不検出であった (検出限界 $0.88 \sim 1.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$)。

表 6-1 グルタルアルデヒドの室内空気中濃度

調査年度	検出家庭数/ 調査家庭数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
2001	0/8	0/20	nd	0.88
2002	0/11	0/26	nd	0.88
2004	0/9	0/20	nd	1.1

(山崎ら, 2002,2003; 志水ら, 2005)

nd: 不検出

上記の調査結果に関連し、グルタルアルデヒドの一般消費者製品や室内暴露に関する情報収集を行ったが、得ることはできなかった。また、用途情報 (4.2 参照) から、グルタルアルデヒドの消費者製品に関する情報は得られておらず、一般消費者が室内空気中のグルタルアルデヒドに暴露する可能性はないと考える。

上記調査結果においても、すべて不検出であることから、グルタルアルデヒドに室内暴露する機会はないと判断した。ここでは暴露評価で用いる大気中濃度の測定結果の採用候補は求めない。

b. 公共用水域中の濃度

グルタルアルデヒドの公共用水域中の濃度として、環境省による 2000 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果を表 6-2 に示す (環境省, 2001)。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、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等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測定したものである。この調査において、2000 年度における河川での測定値の 95 パーセンタイルを求めると $0.15 \mu\text{g}/\text{L}$ となる。

表 6-2 グルタルアルデヒドの公共用水域中の濃度

調査年度	水域	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	95 パーセンタイル ($\mu\text{g}/\text{L}$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
2000	河川	2/59	2/59	nd-0.4	0.15	0.3
	湖沼	0/6	0/6	nd		
	海域	0/11	0/11	nd		

(環境省, 2001)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出

以上の報告より、調査年度が新しく測定地点も多いことから、環境省の 2000 年度の測定結果より算出した 95 パーセンタイルの $0.15 \mu\text{g/L}$ を暴露評価に用いる河川水中濃度の採用候補とした。また、海水中濃度における測定結果については、環境省の 2000 年度の測定結果から、すべての検体において不検出であったため、採用候補は検出限界 $0.30 \mu\text{g/L}$ の 1/2 の値である $0.15 \mu\text{g/L}$ とした。

参考として、2002 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査として環境省により測定されたグルタルアルデヒドの底質中濃度を表 6-3 に示す (環境省, 2003)。この調査結果によると、グルタルアルデヒドはいずれの検体からも不検出であった (検出限界 $7.0 \mu\text{g/kg-dry}$)。

表 6-3 グルタルアルデヒドの底質中の濃度

調査年度	検出地点数/ 測定地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/kg-dry}$)	検出限界 ($\mu\text{g/kg-dry}$)
2002	0/24	0/24	nd	7.0

(環境省, 2003)

nd: 不検出

c. 飲料水中の濃度

グルタルアルデヒドの水道水中濃度に関する報告は調査した範囲内では得られなかった。グルタルアルデヒドの地下水中の濃度として、環境省による 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 に示す (環境省, 2001)。この調査結果によると、グルタルアルデヒドはいずれの検体からも不検出であった (検出限界 $0.30 \mu\text{g/L}$)。

表 6-4 グルタルアルデヒドの地下水中の濃度

調査 年度	水域	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
2000	地下水	0/15	0/15	nd	0.3

(環境省, 2001)

nd: 不検出

以上の報告より、環境省による 2000 年度の地下水の測定結果を暴露評価に用いる飲料水中濃度とした。この測定結果では、すべての検体において不検出であったことから、採用候補は検出限界 $0.30 \mu\text{g/L}$ の 1/2 の値である $0.15 \mu\text{g/L}$ とした。

d. 食物中の濃度

グルタルアルデヒドの食物中濃度及び魚体内濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られなかった。

6.1.2 環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川の濃度推定を行う。また食物に関する利用可能

な測定結果が得られなかったため、魚体内濃度の推定も行う。

a. 大気中濃度の推定

グルタルアルデヒドの2004年度PRTR排出量データと広域大気拡散モデルAIST-ADMER Ver. 1.5 (産業技術総合研究所, 2006; 東野ら, 2003) を用いて、全国11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) の大気中濃度を推定した。

大気への排出量分布の推定

届出データについては、事業所所在地を排出地点とし、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った (製品評価技術基盤機構, 2007)。

以下に排出量分布の推定に利用した主なデータを示す。

届出外排出量 : 事業所数及び従業員数 (統計情報研究開発センター, 2004a)
業種別製品出荷額 (経済産業調査会, 2004)

計算条件

グルタルアルデヒドの大気環境中での存在状態に関する情報は得られなかったため、以下のよう

に計算条件を設定した。

数理モデル : AIST-ADMER Ver.1.5
計算対象地域 : 全国 (11地域) 5 km×5 kmメッシュ
年間排出量 : 680 kg (4. 参照)
計算対象期間 : 1年
気象データ : アメダス気象年報 2004 年 (気象業務支援センター, 2006)
パラメータ¹⁾ : 雨による洗浄比 0
大気中での分解係数 0 (1/s)
大気からの乾性沈着速度 0 (m/s)
バックグラウンド濃度 0 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

推定結果

各地域での推定値を表 6-5に示す (製品評価技術基盤機構, 2007)。全国の年平均の最大値は、東北地域における $2.6 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-5 グルタルアルデヒドの年平均大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
--------	------------------------------------	------------------------------------

¹⁾ 雨による洗浄比、大気中での分解係数及び大気からの乾性沈着速度に関する情報が得られなかったため、これらのパラメータを0として拡散のみを考慮した。また、バックグラウンド濃度に関する情報も得られなかったため0とした。

計算対象地域	最小 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
北海道	1.7×10^{-9}	7.2×10^{-5}
東北	1.3×10^{-8}	2.6×10^{-3}
北陸	7.3×10^{-9}	2.5×10^{-5}
関東	2.7×10^{-9}	2.0×10^{-4}
中部	6.6×10^{-8}	3.2×10^{-5}
東海	1.2×10^{-7}	1.2×10^{-4}
近畿	7.7×10^{-8}	1.9×10^{-4}
中国	2.0×10^{-8}	9.1×10^{-5}
四国	1.1×10^{-8}	5.2×10^{-5}
九州	$< 10^{-9}$	2.1×10^{-4}
沖縄	$< 10^{-9}$	$< 10^{-9}$

(製品評価技術基盤機構, 2007)

$10^{-9} \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の推定結果はすべて「 $< 10^{-9}$ 」と表記した

b. 河川水中濃度の推定

グルタルアルデヒドの2004年度PRTRデータから推定した全国における公共用水域への排出量1.1トン/年のうち、河川への排出量は1.0トン/年であった。そのうち、関東地域における河川への排出量は202 kg/年であった。

関東地域における河川への排出割合が20%を占めるため、全国を代表できると考え、河川中化学物質濃度分布予測モデル IRM1 (化学物質評価研究機構, 2002,2003) を用いて、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した。

河川への排出量分布の推定

大気と同様の方法により、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った。

計算条件

数理モデル : IRM1

計算対象地域 : 関東3水系 (利根川、荒川、多摩川) 1 km×1 km メッシュ

計算対象期間 : 1年

流量データ : 平成12年度流量年表 (国土交通省, 2002)

アメダス気象年報 2000 年 (気象業務支援センター, 2002) 等から作成

パラメータ : ヘンリー定数 $1.11 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (3.参照)

生物分解速度定数¹⁾ $5.4 \times 10^{-7} (1/\text{s})$

分配係数 (付着藻類吸着態)²⁾ 0.032 (-)

分配係数 (懸濁物吸着態)³⁾ $0.082 (\text{cm}^3/\text{g})$

分配係数 (底泥吸着態)⁴⁾ $0.041 (\text{cm}^3/\text{g})$

吸着速度定数⁵⁾ $1.0 \times 10^{-6} (1/\text{s})$

¹⁾ (生物分解速度定数) = $\log_e 2 \div \text{半減期}$ (5.2.2 参照) ことから 360 時間と仮定 $= 5.4 \times 10^{-7} (1/\text{s})$

²⁾ 分配係数 (付着藻類吸着態) = $10^{(\log K_{ow} - 1.32)}$ = 0.032 $\log K_{ow} = -0.18$ (3.参照)

³⁾ 分配係数 (懸濁物吸着態) = $0.2 \times 10^{(\log K_{ow} - 0.21)}$ = $0.082 (\text{cm}^3/\text{g})$

⁴⁾ 分配係数 (底泥吸着態) = $0.1 \times 10^{(\log K_{ow} - 0.21)}$ = $0.041 (\text{cm}^3/\text{g})$

推定結果

推定の結果、グルタルアルデヒド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 $0.088 \mu\text{g/L}$ 、荒川水系で $0.090 \mu\text{g/L}$ 、多摩川水系で $0.0052 \mu\text{g/L}$ であった（製品評価技術基盤機構, 2007）。

c. 魚体内濃度の推定

グルタルアルデヒドの魚体内濃度は、海域に生息する魚の体内に濃縮されると仮定し、海水中濃度と生物濃縮係数（BCF）を乗じて魚体内濃度を推定する。

海水中濃度は環境省による 2000 年度の測定結果を用いる。この測定結果では、海域におけるすべての検体において不検出であったため、検出限界 $0.30 \mu\text{g/L}$ の 1/2 の値である $0.15 \mu\text{g/L}$ をグルタルアルデヒドの海水中濃度とした。

計算条件及び推定結果

海水中濃度： $0.15 (\mu\text{g/L})$

生物濃縮係数： $3.2 (\text{L/kg})$ (5.5 参照)

魚体内濃度： $0.15 (\mu\text{g/L}) \times 3.2 (\text{L/kg}) = 0.48 (\mu\text{g/kg})$

魚体内濃度の推定結果は $0.48 \mu\text{g/kg}$ であった。

6.2 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における EEC として、測定結果の採用候補 $0.15 \mu\text{g/L}$ と推定結果 $0.090 \mu\text{g/L}$ を比較し、より大きい値である $0.15 \mu\text{g/L}$ を採用した（6.1.1 b、6.1.2 b 参照）。

6.3 ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1 環境経由の暴露

グルタルアルデヒドの環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸による吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が主として考えられる。食物中の濃度に関する測定結果は得られていないため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.3.2 消費者製品経由の暴露

用途情報（4.2 参照）から、グルタルアルデヒドの消費者製品に関する定量的な情報は得られておらず、一般消費者がグルタルアルデヒドに暴露される可能性はないとした。

6.4 ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の大気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人/日}$ 、飲料水摂水量を $2 \text{ L}/\text{人/日}$ 、魚類の摂食量を $120 \text{ g}/\text{人/日}$ とした。

⁵⁾ 吸着速度定数は 1×10^{-6} と仮定した

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取量推定に用いる大気中濃度は、測定結果の採用候補が得られていないため、大気中濃度の推定結果における最大値 $2.6 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$ を採用した (6.1.1 a、6.1.2 a 参照)。

飲料水からの摂取量推定に用いる飲料水中濃度は、浄水に関する測定結果が得られなかったため地下水中濃度で代用することとし、地下水の測定結果である $0.15 \mu\text{g}/\text{L}$ (検出限界の 1/2) を採用した (6.1.1 c 参照)。

魚類からの摂取量推定に用いる魚体内濃度は、魚体内濃度の推定結果から $0.48 \mu\text{g}/\text{kg}$ を採用した (6.1.2 c 参照)。

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。

大気からの摂取量： $2.6 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 0.052 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

飲料水からの摂取量： $0.15 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.30 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

魚類からの摂取量： $0.48 (\mu\text{g}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人}/\text{日}) = 0.058 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

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。

吸入摂取量： $0.052 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 1.0 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

経口摂取量： $(0.30 + 0.058) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 7.2 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

合計摂取量： $1.0 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 7.2 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 8.2 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

7. 環境中の生物への影響

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

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

グルタルアルデヒドの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

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

表 7-1 グルタルアルデヒドの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 活性汚泥	ND	EC_{50}	呼吸阻害	25.34 (n)	Alsop et al., 1980

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

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) MIC: 最小阻止濃度

7.1.2 藻類に対する毒性

グルタルアルデヒドの藻類に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

淡水緑藻のセテナストラム及びセネデスマスを用いた生長阻害試験について報告されている。セテナストラムでは、バイオマスによって算出した 96 時間 EC₅₀ は 3.9 mg/L であった (Union Carbide, 1974)。また、セネデスマスでは、バイオマスによって算出した 96 時間 EC₅₀ は 0.9 mg/L、NOEC は 0.625 mg/L であった。この試験では、測定した試験液中の被験物質濃度が開始時では設定濃度の 20%程度に、96 時間後には 5%あるいはそれ以下に低下したため、設定濃度により結果を評価している (RCC, 1990)。従って、本評価書では本データを信頼性のあるデータと評価しない。なお、生長速度を指標としたデータは得られていない。

海産種についての試験報告は得られていない。

表 7-2 グルタルアルデヒドの藻類に対する毒性試験結果

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

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

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

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

グルタルアルデヒドの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3 に示す。

淡水種としてオオミジンコ及びテナガエビ科の一種 (*Palaemonetes vulgaris*) を用いた報告がある。このうちオオミジンコの試験報告では、48 時間 LC₅₀ が 0.35 mg/L 及び 16.3 mg/L であったが (Union Carbide, 1977,1978a)、前者では用量反応関係に逆転がみられ、信頼性に欠けるとしている (OECD/UNEP, 1998)。また、テナガエビ科の一種 (*P. vulgaris*) に対する 96 時間 LC₅₀ が 41 mg/L であった (Union Carbide, 1975)。海産種として、アメリカガキに対する 48 時間 LC₅₀ が 2.1 mg/L であった (Union Carbide, 1975)。

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

表 7-3 グルタルアルデヒドの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	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	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	0.35 (n)	Union Carbide, 1978a
		U.S. EPA 止水 閉鎖系	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	16.3 (n)	Union Carbide, 1977
		OECD 202 GLP 半止水 閉鎖系	ND	ND	ND	21 日間 LC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	>4.3 2.1 (a, n)	Cytotest Cell Research, 1990
<i>Palaemonetes vulgaris</i> (甲殻類、テナガエビ科の一種)	ND	U.S. EPA 止水 閉鎖系	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	41 (m)	Union Carbide, 1975
海水								
<i>Carcinus maenas</i> (甲殻類、ヨーロッパミナモトガキ)	ND	止水 閉鎖系	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	465 (m)	Union Carbide, 1975
<i>Crassostrea virginica</i> (貝類、アメリカガキ)	幼生	止水 閉鎖系	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	2.1 (n)	

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

グルタルアルデヒドの魚類に対する毒性試験結果を表 7-4 に示す。

急性毒性としては、淡水魚ではブルーギル及びニジマスに対するデータがある。96 時間 LC₅₀ はそれぞれ 11.2 mg/L (Union Carbide, 1978b)、10 mg/L (EG & G Bionomics, 1981a) であった。

海水魚ではシーブスヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ が 39 mg/L であった (EG & G Bionomics, 1981b)。

長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 7-4 グルタルアルデヒドの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	ND	U.S. EPA 止水 閉鎖系	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	11.2 (n)	Union Carbide, 1978b
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	U.S. EPA 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	10 (n)	EG & G Bionomics, 1981a
海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シーブスヘッドミノー)	ND	止水	21-22	ND	7.6- 7.7	96 時間 LC ₅₀	39 (n)	EG & G Bionomics, 1981b

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

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

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

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

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

7.2.2 植物に対する毒性

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

7.2.3 動物に対する毒性

マガモ及びコリンウズラに対する LD₅₀ はそれぞれ 408 mg/kg、2,500 mg/kg 超であった (WIL, 1978a,b)。

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

グルタルアルデヒドの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、繁殖、生長阻害などを指標に検討が行われている。得られたデータから、グルタルアルデヒドは試験液中では安定ではなく、試験水中で分解されるため (5.2 参照)、試験中に濃度低下を起こしていると推察される報告もある。

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

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

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

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

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

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

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

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

グルタルアルデヒドの生体内運命の試験結果を表 8-1 に示す。

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

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

雌雄の F344 ラットに[1,5- ^{14}C]-グルタルアルデヒドの 0.075、0.75%水溶液 0.2 mL を静脈内投

与し、24 時間後の放射能の分布と排泄を調べた実験で、ほとんどの器官で血漿中濃度よりも高濃度の放射能が検出された。特に脾臓、肺、血球、腎臓、甲状腺で高かった。排泄半減期は 9.6～12 時間であり、24 時間後までに、投与放射能の 64～78%、8.5～12%、2.5～4.3%が呼気（二酸化炭素）、尿及び糞中に排泄された (McKelvey et al., 1992)。

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

マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ヒトの摘出皮膚に[1,5-¹⁴C]-グルタルアルデヒドの 0.75、7.5%水溶液 250 μ L を適用後 6 時間の透過量を調べた実験で、すべての皮膚において、透過量は投与放射能の 1%未満であった (Frantz et al., 1993)。

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

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

表 8-1 グルタルアルデヒドの生体内運命試験結果

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雌雄 各 4 匹/群	経皮	0.075、0.75、7.5% 水溶液 0.2 mL/匹 [1,5- ¹⁴ C]-グルタル アルデヒド	24 時間後の放射能の分布: 投 与 部 位 皮 膚 (45-61%)、屠 体 (1.0-3.1%)、各種器官 (合計で 1%以下) 24 時間後までの放射能の排泄: 呼気中二酸化炭素 (0.6-3.2%)、尿中 (0.5-1.7%)、糞中 (0.5-1.0%)	McKelvey et al., 1992
ウサギ NZW 雌雄 各 2 匹/群	経皮	0.75、7.5%水溶液 2.5 mL [1,5- ¹⁴ C]-グルタル アルデヒド	24 時間後の放射能の分布: 投 与 部 位 皮 膚 (31-45%)、屠 体 (4.7-36%)、各種器官 (合計で 1.6%以下) 24 時間後までの放射能の排泄: 呼気中二酸化炭素 (2.4-17.3%)、尿中 (2.1-12.4%)、糞中 (0.5-1.1%)	McKelvey et al., 1992

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雌雄 各 4 匹/群	静脈内	0.075、0.75% 水溶液 0.2 mL/匹 [1,5- ¹⁴ C]-グルタルアルデヒド	24 時間後の放射能の分布: ほとんどの器官で血漿中濃度よりも高濃度。特に脾臓、肺、血球、腎臓、甲状腺で高濃度 24 時間後までの放射能の排泄: 呼気中二酸化炭素 (64-78%)、尿中 (8.5-12%)、糞中 (2.5-4.3%) 排泄半減期: 9.6-12 時間	McKelvey et al., 1992
ウサギ NZW 雌雄 各 2 匹/群	静脈内	0.075、0.75% 水溶液 2.5 mL/匹 [1,5- ¹⁴ C]-グルタルアルデヒド	24 時間後の放射能の分布: ほとんどの器官で血漿中濃度よりも高濃度。特に脾臓、肺、血球、腎臓、肝臓で高濃度 0.75%溶液投与では、骨髄にも高濃度 24 時間後までの放射能の排泄: 0.075%; 呼気中二酸化炭素 (66-71%)、尿中 (15-17%)、糞中 (0.2-0.9%) 0.75%; 呼気中二酸化炭素 (22-47%)、尿中 (17-28%)、糞中 (0.2-1.5%) 排泄半減期: 14-29 時間	McKelvey et al., 1992
<i>in vitro</i> 実験				
マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ヒト摘出皮膚	[1,5- ¹⁴ C]-グルタルアルデヒドの 0.75、7.5%水溶液 250 μ L を適用後 6 時間の透過量を調べた。 すべての皮膚において、透過量は投与放射能の 1%未満			Frantz et al., 1993
ヒトの腹部表皮、足底部、胸部及び腹部の角質層	グルタルアルデヒドの 10%水溶液 450 μ L を適用後 6 時間の透過量を調べた。 腹部表皮で投与量の 3-4%、胸部及び腹部角質層で 3-14%が透過したが、足底部角質層では透過みられず			Reifenrath et al., 1985

8.2 疫学調査及び事例

グルタルアルデヒドの疫学調査及び事例を表 8-2 に示す。

a. 事例

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

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

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

内視鏡検査室及び放射線科スタッフ 8 人が殺菌消毒剤、現像液に含まれるグルタルアルデヒド

ドに暴露されるようになってから 6 か月～23 年後に喘息を発症した。吸入誘発試験で、7/7 例が 0.015～0.019 ppm グルタルアルデヒドに対して陽性反応を示した。内視鏡室でのグルタルアルデヒドの平均暴露濃度を測定したところ、0.04 ppm (0.03～0.23 ppm) であった (Gannon et al., 1995)。

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

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

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

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

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

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

b. 疫学調査

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

カンザス大学病院皮膚科のアレルギー性皮膚炎患者 468 人を対象としたパッチテストで、医療従事者 (51 人) では、検査した抗原中、グルタルアルデヒドに対する陽性率が最も高かった。非医療従事者 (417 人) との比較では、グルタルアルデヒド、チメロザール、ベンズアルコニウ

ム及びメチルメタクリレートへの陽性率が医療従事者では有意に高く、特に、グルタルアルデヒドへの陽性率は、非医療従事者で 1.9% (8/417 例) であったのに対し、医療従事者では 17.6% (9/51 例、 $p < 0.001$) と極めて高かった (Shaffer and Belsito, 2000)。

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

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

1980年にフィンランドの病院で殺菌消毒に従事していた全看護師を対象としたコホート研究が行われた。妊娠期間中に殺菌消毒に従事した看護師 (545例) における自然流産発生率は 15.1%であり、対照群 (1,179例) における発生率10.5%に比べ、有意に高かった。暴露された消毒剤と自然流産との関連を調べたところ、グルタルアルデヒド、ホルムアルデヒドについては、妊娠前、妊娠中のいずれの暴露においても自然流産との関連はみられなかった。一方、エチレンオキシドについては、妊娠中の暴露により、自然流産発生率が有意に増加していた (Hemminki et al., 1982)。

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

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

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

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

表 8-2 グルタルアルデヒドの疫学調査及び事例

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文 献
看護師 (46 歳女性)	グルタルアルデヒドを使用する内視鏡検査室に 7 年間勤務	息切れ、喘鳴、胸部の圧迫感、咳などの喘息症状を発症 その後、グルタルアルデヒドへの暴露なしに 7 か月間経過してから、強制呼気量を指標とした吸入誘発試験を職場で実施。0.32 ppm で 10 分間暴露しても、喘息反応示さず	Stenton et al., 1994
X 線技師 (25 歳女性)	フィルム現像時に 11%グルタルアルデヒド溶液を使用	勤務 4 年後から突発性喘息症状 発症 1 年後の盲検吸入試験により、グルタルアルデヒドが原因物質であることが判明	Cullinan et al., 1992
内視鏡検査室看護師 4 人	殺菌消毒剤として 2%グルタルアルデヒドを使用	検査室に勤務し始めてから 2 週間～5 年後に鼻炎、胸部圧迫感、喘息症状 殺菌消毒剤がグルタルアルデヒドを含まないものに替わってからは、これらの症状は軽減	Corrado et al., 1986
内視鏡検査室及び放射線科スタッフ 8 人	殺菌消毒剤、現像液に含まれるグルタルアルデヒドに暴露 内視鏡室での平均暴露濃度: 0.04 ppm (0.03-0.23 ppm)	グルタルアルデヒドに暴露されるようになってから 6 か月-23 年後に喘息を発症 吸入誘発試験で、7/7 例が 0.015-0.019 ppm グルタルアルデヒドに対して陽性	Gannon et al., 1995
内視鏡検査室スタッフ 9 人	殺菌消毒剤として 2%グルタルアルデヒドを使用 作業時暴露濃度: 0.05-0.12 ppm	問診の結果、8 人に流涙、鼻炎、息切れ、皮膚炎などの訴えあり	Jachuck et al., 1989
病院職員 (56 歳女性)	呼吸療法機器の殺菌消毒作業に従事	2%グルタルアルデヒドを含む殺菌消毒剤に替わってから数か月後に手、腕、顔、首にそう痒性皮膚炎を発症 勤務中に症状は悪化するが、数日間休暇を取ると回復 パッチテストで、1%グルタルアルデヒドに対して陽性	Fowler, 1989
歯科看護師 (44 歳女性)	殺菌消毒剤としてグルタルアルデヒドを使用	15 年前に殺菌消毒剤としてグルタルアルデヒドを使用し始めてから手の指に湿疹を発症 パッチテストで 0.125-1%グルタルアルデヒドに対して陽性	Kanerva et al., 2000
美容師 2 人 (26 歳及び 46 歳女性)	器具の殺菌消毒剤に含まれるグルタルアルデヒドに暴露	アレルギー性接触皮膚炎を発症 26 歳女性: 勤務開始 4 か月後頃から両手に丘疹を伴った紅斑を発症。その後、紅斑は顔面にも発症 46 歳女性: 8 年前から、両手及び顔面に突発性のそう痒性紅斑を発症 パッチテスト: 2 人とも 0.2%のグルタルアルデヒドに対して陽性	Kiec-Swierczynska & Krecisz, 2001
22 歳女性	1%未満のグルタルアルデヒドを含むヘアーリンスを使用	グルタルアルデヒドを含むヘアーリンスを使用し始めてから頭皮に湿疹を発症。使用を止めると症状は改善したが、再び使用したところ、湿疹が再発 パッチテストで 0.1%以上のグルタルアルデヒドに対して陽性	Jaworsky et al., 1987
労働者 7 人	職業暴露	心悸亢進、頻脈。グルタルアルデヒドへの暴露のない仕事に替わると、消失	Connaughton, 1993

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文 献																				
内視鏡検査 受診者 271 人 (対照 群、1989 年 10 月以前の 受診者 231 人)	内視鏡検査を受診	1989 年 10 月以降、内視鏡の殺菌消毒に 2%グルタルアルデヒドを使用するようになってから、内視鏡検査後 24 時間以内に結腸炎を発症する受診者が多発 結腸炎発症率: <table border="1"> <tr> <th></th><th>10 月以前</th><th>10 月以降</th><th>リスク比 (RR)</th></tr> <tr> <td>受診者</td><td>231 人</td><td>271 人</td><td></td></tr> <tr> <td>検査回数</td><td>242 回</td><td>299 回</td><td></td></tr> <tr> <td>結腸炎</td><td>3 例</td><td>14 例</td><td>3.78¹⁾</td></tr> <tr> <td>重度出血性結腸炎</td><td>0 例</td><td>6 例²⁾</td><td></td></tr> </table> 1) $p = 0.02$、2) $p = 0.04$		10 月以前	10 月以降	リスク比 (RR)	受診者	231 人	271 人		検査回数	242 回	299 回		結腸炎	3 例	14 例	3.78 ¹⁾	重度出血性結腸炎	0 例	6 例 ²⁾		Dolce et al., 1995
	10 月以前	10 月以降	リスク比 (RR)																				
受診者	231 人	271 人																					
検査回数	242 回	299 回																					
結腸炎	3 例	14 例	3.78 ¹⁾																				
重度出血性結腸炎	0 例	6 例 ²⁾																					
カンザス大学病院皮膚科のアレルギー性皮膚炎患者 468 人	不明	パッチテストによる抗原検査: 医療従事者 (51 人) では、検査した抗原中、グルタルアルデヒドに対する陽性率が最も高い 非医療従事者 (417 人) との比較では、グルタルアルデヒド、チメロザール、ベンズアルコニウム、メチルメタクリレートへの陽性率が、医療従事者で有意に高い。 特に、グルタルアルデヒドで顕著 グルタルアルデヒド陽性率: 非医療従事者; 8/417 例 (1.9%) 医療従事者; 9/51 例 (17.6%) ($p < 0.001$)	Shaffer & Belsito, 2000																				
スウェーデンの病院のスタッフ 39 人 (対照群 68 人)	1983 年 10 月-1984 年 3 月の半年間に 2%グルタルアルデヒド溶液による殺菌消毒に月 1 回以上従事 作業時平均暴露濃度: 0.01 ppm (<0.002-0.14 ppm)	(横断研究) 調査期間の半年間に手の湿疹及び発疹、鼻炎症状、喉のうずき、頭痛、吐き気の発症頻度は暴露群で有意に高い 発症頻度は暴露頻度と関連あり	Norback, 1988																				
オーストラリアの病院看護師 135 人 (対照群 132 人)	1-2%グルタルアルデヒドによる殺菌消毒に 1 年以上従事 作業時平均暴露濃度: 0.032 ppm (0.003-0.25 ppm)	(横断研究) 暴露群では、過去 1 年間の皮膚炎、眼刺激症状、頭痛、けん怠感の発症頻度は有意に高い 症状の発症頻度は、累計暴露時間と関連がみられたが、累計暴露量との関連はなし	Pisaniello et al., 1997																				

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文 献																																																											
1980 年にフィンランドの病院で殺菌消毒に従事した全看護師 (対照群；殺菌消毒に従事しなかった全看護師)	職業暴露	(コホート研究) 自然流産発生率: <table><tr><td></td><td>妊娠例</td><td colspan="2">自然流産 (%)</td></tr><tr><td>暴露群全体</td><td>1,443</td><td colspan="2">9.7</td></tr><tr><td>妊娠中暴露あり</td><td>545</td><td colspan="2">15.1*</td></tr><tr><td>妊娠中暴露不明</td><td>293</td><td colspan="2">11.3*</td></tr><tr><td>妊娠中暴露なし</td><td>605</td><td colspan="2">4.6</td></tr><tr><td>対照群</td><td>1,179</td><td colspan="2">10.5</td></tr></table> *$p < 0.001$ 暴露された殺菌消毒剤の影響: <table><tr><td></td><td colspan="4">妊娠中暴露</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">あり</td><td colspan="2">なし</td></tr><tr><td></td><td>妊娠例</td><td>流産 (%)</td><td>妊娠例</td><td>流産 (%)</td></tr><tr><td>グルタルアルデヒド他</td><td>440</td><td>9.3</td><td>710</td><td>7.7</td></tr><tr><td>ホルムアルデヒド他</td><td>50</td><td>8.4</td><td>1,100</td><td>8.3</td></tr><tr><td>エチレンオキシド他</td><td>146</td><td>12.7*</td><td>1,004</td><td>7.7</td></tr><tr><td>エチレンオキシドのみ</td><td>82</td><td>16.1**</td><td>1,068</td><td>7.8</td></tr></table> *$p < 0.05$、** $p < 0.01$		妊娠例	自然流産 (%)		暴露群全体	1,443	9.7		妊娠中暴露あり	545	15.1*		妊娠中暴露不明	293	11.3*		妊娠中暴露なし	605	4.6		対照群	1,179	10.5			妊娠中暴露					あり		なし			妊娠例	流産 (%)	妊娠例	流産 (%)	グルタルアルデヒド他	440	9.3	710	7.7	ホルムアルデヒド他	50	8.4	1,100	8.3	エチレンオキシド他	146	12.7*	1,004	7.7	エチレンオキシドのみ	82	16.1**	1,068	7.8	Hemminki et al., 1982
	妊娠例	自然流産 (%)																																																												
暴露群全体	1,443	9.7																																																												
妊娠中暴露あり	545	15.1*																																																												
妊娠中暴露不明	293	11.3*																																																												
妊娠中暴露なし	605	4.6																																																												
対照群	1,179	10.5																																																												
	妊娠中暴露																																																													
	あり		なし																																																											
	妊娠例	流産 (%)	妊娠例	流産 (%)																																																										
グルタルアルデヒド他	440	9.3	710	7.7																																																										
ホルムアルデヒド他	50	8.4	1,100	8.3																																																										
エチレンオキシド他	146	12.7*	1,004	7.7																																																										
エチレンオキシドのみ	82	16.1**	1,068	7.8																																																										
フィンランドで 1973-1979 年に自然流産、奇形児を出産した看護師 217 人、46 人 (各対象者につき適合対照 3 人)	職業暴露	(症例対照研究) 自然流産: <table><tr><td></td><td colspan="2">グルタルアルデヒド暴露</td><td rowspan="2">オッズ比</td></tr><tr><td></td><td>あり</td><td>なし</td></tr><tr><td>症例群</td><td>34 人</td><td>164 人</td><td rowspan="2">1.1¹⁾</td></tr><tr><td>対照群</td><td>88 人</td><td>464 人</td></tr></table> 1) 統計的有意差不明 奇形児出産: <table><tr><td></td><td colspan="2">グルタルアルデヒド暴露</td><td rowspan="2">オッズ比</td></tr><tr><td></td><td>あり</td><td>なし</td></tr><tr><td>症例群</td><td>5 人</td><td>34 人</td><td rowspan="2">0.8</td></tr><tr><td>対照群</td><td>17 人</td><td>95 人</td></tr></table>		グルタルアルデヒド暴露		オッズ比		あり	なし	症例群	34 人	164 人	1.1 ¹⁾	対照群	88 人	464 人		グルタルアルデヒド暴露		オッズ比		あり	なし	症例群	5 人	34 人	0.8	対照群	17 人	95 人	Hemminki et al., 1985																															
	グルタルアルデヒド暴露		オッズ比																																																											
	あり	なし																																																												
症例群	34 人	164 人	1.1 ¹⁾																																																											
対照群	88 人	464 人																																																												
	グルタルアルデヒド暴露		オッズ比																																																											
	あり	なし																																																												
症例群	5 人	34 人	0.8																																																											
対照群	17 人	95 人																																																												
米国グルタルアルデヒド製造工場 で 1959-1978 年に雇用された男性従業員 186 人	グルタルアルデヒドの製造に従事 1977-1988 年平均暴露濃度: 0.05 ppm (0.01-0.17 ppm)	(コホート研究) 1988 年まで追跡調査 死亡率: 14/186 人 (SMR = 0.55、$p = 0.15$) がん死亡率: 4/186 人 (SMR = 0.65、$p = 0.59$)	Teta et al., 1995																																																											

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

グルタルアルデヒドの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-3 に示す (Ballantyne and Myers, 2001; Ballantyne et al., 1997; Miner et al., 1977; Ohsumi and Kuroki, 1988; Stonehill et al., 1963; 上満ら, 1976)。

グルタルアルデヒドの経口投与による LD₅₀ は、マウスで 14～352 mg/kg、ラットでは 66～733 mg/kg であり、吸入暴露による LC₅₀ はラットで 23.5～44.4 ppm (4 時間) である。経皮投与による LD₅₀ は、マウスで 4,500 mg/kg 超、ラットで 2,500 mg/kg 超、ウサギでは 434～4,256 mg/kg である。

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

表 8-3 グルタルアルデヒドの急性毒性試験結果

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

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

グルタルアルデヒドの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 8-4 に示す。

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

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

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

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

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

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

以上、グルタルアルデヒドは実験動物の皮膚及び眼に対して刺激性を示す。

表 8-4 グルタルアルデヒドの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ NZW 6 匹/群	皮膚刺激性 剪毛皮膚 閉塞適用	4 時間	1-50%水溶液: 0.5 mL	濃度依存の刺激性: 45%以上で重度 1%では明確な刺激性なし	Ballantyne & Myers, 2001
ウサギ 6 匹/群	皮膚刺激性 剪毛皮膚 閉塞適用	24 時間	0.2、0.7、2、7、25%水 溶液: 0.5 mL	25%水溶液で軽度の刺激 性 7%以下では刺激性なし	上満ら, 1976
ウサギ NZW 6 匹/群	眼刺激性	未洗浄	0.1-45%水溶液: 0.1 mL	濃度依存の刺激性: 45%で重度 0.1%では刺激性なし 角膜損傷: 5%以上で重度 2%で中等度 0.5%以下で損傷なし	Ballantyne & Myers, 2001
ウサギ 3 匹/群	眼刺激性	洗浄、未洗 浄	0.2、2、25%水溶液: 0.1 mL	0.2、2%水溶液で軽度の刺 激性 25%水溶液で重度の刺激 性 4、10 秒後に洗眼: 25%水溶液適用の場合 は刺激性軽減効果あり 0.2、2%水溶液適用では 軽減効果なし	上満ら, 1976
ウサギ 5 匹/群	眼刺激性	未洗浄	2%水溶液: 0.1 mL	重度の刺激性	Stonehill et al., 1963
ウサギ	眼刺激性 (角膜損傷 性)	未洗浄 24 時間適 用	25%水溶液: 0.005-0.5 mL 0.25-10%水溶液: 0.005 mL	重度の角膜損傷	Carpenter & Smyth, 1962; Smyth et al., 1962

8.3.3 感作性

グルタルアルデヒドの実験動物に対する感作性試験結果を表 8-5 に示す。

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

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

雌のマウスにグルタルアルデヒドの 1%溶液 (溶媒、70%エタノール) をフロイント完全アジュバントとともに皮内投与後 4 回皮膚適用して感作し、最終感作の 1 週間後に 10%溶液で惹起

した MEST (mouse ear swelling test) 試験で、陽性結果が得られた (Gad et al., 1986)。

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

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

以上、グルタルアルデヒドは実験動物に対して感作性を示す。

表 8-5 グルタルアルデヒドの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
モルモット 雌雄	Maximization 法	感作: フロイント完全アジュバントとともに 6 回皮内投与。1 週間後に 0.1 mL を皮膚適用 惹起: 最終感作の 2 週間後	感作: 2.2%水溶液及びその中和液 惹起: 0.2%溶液 (溶媒、70%エタノール)	陽性	Ballantyne et al., 1997
モルモット 雌	ND	感作: 14 日間連続で 0.1 mL を有傷皮膚に適用 惹起: 最終感作の 1 週間及び 2 週間後	感作: 0.3、1、3%溶液 惹起: 10%溶液 溶媒、オリーブ油/アセトン (1/4)	陽性	Stern et al., 1989
マウス 雌	MEST (mouse ear swelling test) 法	感作: フロイント完全アジュバントとともに皮内投与後 4 回皮膚適用 惹起: 最終感作の 1 週間後	感作: 1%溶液 惹起: 10%溶液 溶媒、70%エタノール	陽性	Gad et al., 1986
マウス 雌雄	MEST (mouse ear swelling test) 法	感作: 2 日連続で皮膚適用 惹起: 最終感作の 5 日後	感作: 3%溶液 惹起: 3%溶液 溶媒、アセトン	陽性	Sailstad et al., 1993
マウス 雌	マウス局所リンパ節増殖試験	感作: 3 日連続で耳介部裏皮膚適用	感作: 0.1、0.75、3%溶液 溶媒、ジメチルホルムアミド	陽性	Azadi et al., 2004

ND; データなし

8.3.4 反復投与毒性

グルタルアルデヒドの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-6 に示す。

a. 経口投与

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

雌雄の F344 ラット (各 100 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、50、250、1,000 ppm (雄; 0、4、17、64 mg/kg/日、雌; 0、6、25、86 mg/kg/日) 含む飲水を 104 週間与えた試験で、50 ppm 以上の群で雌に骨髓の過形成、250 ppm 以上の群で雌雄に摂餌量及び摂水量の減少、体重増加抑制、腎臓絶対重量の抑制傾向、尿量の減少及び尿浸透圧の増加、雌には尿細管色素沈着がみられ、1,000 ppm 群では、雌雄に前胃の胃炎、水腫及び扁平上皮の過形成、雄には骨髓の過形成及び尿細管色素沈着がみられた (Van Miller et al., 2002)。これより本評価書では雌の骨髓の過形成から LOAEL を 50 ppm (6 mg/kg/日) と判断する。

b. 吸入暴露

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

雌雄の B6C3F₁ マウス (各 5 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、0.16、0.50、1.6、5.0、16 ppm を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 2 週間吸入暴露した試験で、0.5 ppm 以上の群で雄に咽頭呼吸上皮の扁平上皮化生がみられた。1.6 ppm 以上の群では、雌雄に呼吸困難、眼脂、鼻汁がみられ、暴露期間中に全例が死亡した。病理組織所見として、雌雄に鼻腔呼吸上皮の扁平上皮化生、鼻腔呼吸上皮、嗅上皮及び喉頭呼吸上皮の壊死及び炎症、雌には咽頭呼吸上皮の扁平上皮化生がみられ、16 ppm 群ではさらに、雌雄に気管呼吸粘膜の壊死及び炎症がみられた (U.S. NTP, 1993)。

雌雄の B6C3F₁ マウス (各 10 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、0.0625、0.125、0.25、0.50、1.00 ppm (0、0.26、0.52、1.04、2.08、4.16 mg/m³) を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 13 週間吸入暴露した試験で、0.0625 ppm 以上の群で雄に用量依存性の体重増加抑制、雌に鼻前庭の炎症、0.25 ppm 以上の群では、雌雄に鼻腔呼吸上皮の扁平上皮化生、炎症及びびらん、雌には体重増加抑制がみられた。さらに、0.50 ppm 以上の群で雌雄に呼吸困難、1.00 ppm 群では、雌雄に自発運動低下、頻呼吸、被毛粗剛、腹臥位、喉頭呼吸粘膜の扁平上皮化生及び壊死がみられ、暴露期間中に 0.50 ppm 群の雌 2/10 例と 1.00 ppm 群の全例が死亡した (U.S. NTP, 1993)。以上の結果から、本評価書では、LOAEL を 0.0625 ppm (0.26 mg/m³) と判断する。

雌雄の B6C3F₁ マウス (各 30 匹/群) にグルタルアルデヒド 0、0.1 ppm を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 78 週間吸入暴露した試験で、0.1 ppm 群で雌に体重増加抑制、鼻前庭の扁平上皮過形成、

鼻腔の扁平上皮炎症性はく離、びらん及び潰瘍がみられた (Zissu et al., 1998)。

雌雄のB6C3F₁マウス (各50匹/群) にグルタルアルデヒド0、0.0625、0.125、0.25 ppmを6時間/日、5日間/週の頻度で104週間吸入暴露した試験で、0.0625 ppm以上の群で雌に呼吸上皮の硝子滴変性、0.125 ppm 以上の群で雌に呼吸上皮の扁平上皮化生、0.25 ppm群で雄に呼吸上皮の扁平上皮化生、雌に体重の低値、鼻腔の炎症がみられた (U.S. NTP, 1999)。

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

雄のWistarラットにグルタルアルデヒド0、0.025、0.1 ppmを6時間/日、5日間/週の頻度で4週間吸入暴露し、肺への影響を調べた試験で、0.1 ppm群で肺相対重量の増加、細気管支上皮細胞の空胞化、細気管支クララ細胞及び肺泡毛細血管内皮細胞の脂肪変性、及び暴露終了7日後に肺胞壁のコラーゲン線維巣がみられた (Halatek et al., 2003)。

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

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

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

c. 経皮暴露

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

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

以上、グルタルアルデヒドの実験動物に対する経口投与による反復投与毒性については、ラットに腎臓重量への影響が示唆されるが、NOAELを設定するために十分な報告がないため決定することができず、LOAELを雌の骨髄の過形成から50 ppm(6 mg/kg/日)と判断した。吸入暴露では、マウス及びラットで鼻腔の病変がみられており、マウスにグルタルアルデヒド0、0.0625、0.125、0.25、0.50、1.00 ppmを13週間吸入暴露した試験で、0.0625 ppm以上の群の雄に用量依存性の体重増加抑制、雌には鼻前庭の炎症がみられ、LOAELは0.0625 ppm(0.26 mg/m³)である。経皮投与では、ラットにグルタルアルデヒド0、1、5、25、125 mg/kg/日を35日間投与した試験で、5 mg/kg/日以上で、雄に肝臓相対重量の増加、雌には胸腺の萎縮がみられ、NOAELは1 mg/kg/日である。

表 8-6 グルタルアルデヒドの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雌雄 各20匹/群	経口 (飲水)	90日間	0、50、250、1,000 ppm(雄; 0、5、25、100 mg/kg/日、雌; 0、7、35、120 mg/kg/日)	250 ppm 以上: 雌雄; 腎臓相対重量の増加、尿量減少 雄; 摂水量の減少 雌; 投与6週間目にBUN増加 1,000 ppm: 雌雄; 摂餌量の減少、体重増加抑制 雌; 摂水量の減少	Bushy Run Research Centre, 1985

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

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 各 10 匹/群	吸入	13 週間 6 時間/日、 5 日間/週	0、0.0625、0.125、 0.25、0.50、1.00 ppm (0、0.26、 0.52、1.04、2.08、 4.16 mg/m ³)	0.0625 ppm 以上: 雄; 用量依存性の体重増加抑制 雌; 鼻前庭の炎症 0.25 ppm 以上: 雌雄; 鼻腔呼吸上皮の扁平上皮化 生、炎症、びらん 雌; 体重増加抑制 0.50 ppm 以上: 雌雄; 呼吸困難、暴露期間中に雌 2/10 例が死亡 1.00 ppm: 雌雄; 自発運動低下、頻呼吸、被毛 粗剛、腹臥位、暴露期間中に全 例死亡。喉頭呼吸粘膜の扁平上 皮化生及び壊死 LOAEL: 0.0625 ppm (0.26 mg/m ³) (本評価書の判断)	U.S. NTP, 1993
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 30 匹/群	吸入	78 週間 6 時間/日、 5 日間/週	0、0.1 ppm	0.1 ppm: 雌; 体重増加抑制、鼻前庭の扁平上 皮過形成、鼻腔の扁平上皮炎症 性はく離、びらん及び潰瘍	Zissu et al., 1998
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 50 匹/群	吸入	104 週間 6 時間/日、 5 日間/週	0、0.0625、0.125、 0.25 ppm	0.0625 ppm 以上: 雌; 呼吸上皮の硝子滴変性 0.125 ppm 以上: 雌; 呼吸上皮の扁平上皮化生 0.25 ppm: 雄; 呼吸上皮の扁平上皮化生 雌; 体重の低値、鼻腔の炎症	U.S. NTP, 1999
ラット F344/N 雌雄 各 5 匹/群	吸入	2 週間 6 時間/日、 5 日間/週	0、0.16、0.50、1.6、 5.0、16 ppm	0.5 ppm 以上: 雌雄; 鼻腔の扁平上皮化生 雄; 呼吸上皮過形成 1.6 ppm 以上: 雌雄; 努力呼吸、眼脂、鼻汁、被毛 粗剛、体重増加抑制、鼻腔及び 喉頭の壊死、炎症、喉頭の扁平 上皮化生 雌; 呼吸上皮過形成 5.0 ppm 以上: 雌雄; 気管の壊死、炎症、全例が暴 露期間中に死亡 16 ppm: 雌雄; 肺の炎症、気管及び肺の扁平 上皮化生、舌の炎症、壊死	U.S. NTP, 1993
ラット Wistar 雄	吸入	4 週間 6 時間/日、 5 日間/週	0、0.025、0.1 ppm	0.1 ppm: 肺相対重量増加、細気管支上皮細胞 の空胞化、細気管支クララ細胞 及び肺胞毛細血管内皮細胞の脂肪 変性、暴露終了 7 日後に肺胞壁の コラーゲン線維巣 肺への影響のみ検査	Halatek et al., 2003

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344/N 雌雄 各 10 匹/群	吸入	13 週間 6 時間/日、 5 日間/週	0、0.0625、0.125、 0.25、0.50、1.00 ppm	0.25 ppm 以上: 雌雄; 鼻腔上皮の病変 (鼻前庭の 扁平上皮化生、呼吸上皮の炎症、 過形成など) 0.5 ppm 以上: 雌; 体重増加抑制 1 ppm: 雌雄; 消瘦、呼吸困難、被毛粗剛 雄; 体重増加抑制 NOAEL: 0.125 ppm	U.S. NTP, 1993
ラット F344 雌雄 各 20 匹/群	吸入	14 週間 6 時間/日、 5 日間/週	0、0.021、0.049、 0.194 ppm	0.049 ppm 以上: 雌雄; 鼻腔への刺激症状 雄; 体重減少 0.194 ppm: 雌; 体重減少	Bushy Run Research Centre, 1983
ラット F344/N 雌雄 各 50 匹/群	吸入	104 週間 6 時間/日、 5 日間/週	0、0.25、0.50、0.75 ppm	0.25 ppm 以上: 雌雄; 扁平上皮の過形成及び炎症 雄; 体重の低値 0.50 ppm 以上: 雌雄; 呼吸上皮の過形成、炎症、扁 平上皮化生 雌; 生存率低下、体重の低値、嗅上 皮の硝子滴変性 0.75 ppm: 雌雄; 呼吸上皮杯細胞の過形成 雄; 嗅上皮の硝子滴変性 雌; 消瘦	U.S. NTP, 1999
ラット F344 雌雄 各 10 匹/群	経皮	4 週間 6 時間/日、 5 日/週	0、50、100、150 mg/kg/日	50 mg/kg/日以上: 雌雄; 投与局所の紅斑 雄; BUN の用量依存性の増加 雌; 摂水量減少、血小板及び赤血球 数増加 100 mg/kg/日以上: 雄; 投与 4 日目まで体重増加抑制 150 mg/kg/日: 雄; 投与局所の浮腫 雌; 副腎相対重量増加	Werley et al., 1996
ラット SD 雌雄 各 10 匹/群	経皮	35 日間	0、1、5、25、125 mg/kg/日	5 mg/kg/日以上: 雌雄; 投与部位の硬結化 雄; 肝臓相対重量の増加 雌; 胸腺組織の萎縮 25 mg/kg/日以上: 雌雄; 歩行困難 (跛行) と動作の 緩慢化、体重増加抑制、白血球 数の増加、Hb、Ht 値の減少、リ ンパ球数の減少、好中球数の増 加、赤血球数の減少 雄; コレステロールの増加 雌; 肝臓及び腎臓相対重量増加 125 mg/kg/日: 雄; 摂餌量の低下、腎臓の相対重量 の増加、胸腺の萎縮 NOAEL: 1 mg/kg/日 (本評価書の判 断)	上満ら, 1976

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

グルタルアルデヒドの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表8-7に示す。

a. 生殖毒性

雌雄のSDラット (各28匹/群) にグルタルアルデヒド0、50、250、1,000 ppm (F₀雄; 0、4.3、17.5、69.1 mg/kg/日、F₀雌; 0、6.7、28.3、98.4 mg/kg/日、F₁雄; 0、4.5、22.0、71.1 mg/kg/日、F₁雌; 0、6.7、29.6、99.6 mg/kg/日) 含む飲水を交配前10週間、交配期間、妊娠期間及び授乳期間を通して与えた2世代試験で、親動物では、250 ppm以上の群でF₀、F₁の雌雄に摂水量の減少、F₀の雄及びF₁の雌には摂餌量減少が、1,000 ppm群では、F₀、F₁の雌雄に体重の低値、F₀の雌及びF₁の雄には摂餌量減少がみられた。児動物では、1,000 ppm群のF₁、F₂で離乳前後に児体重の増加抑制がみられた。児体重の増加抑制は親動物への毒性影響と考えられることから、生殖毒性のNOAELを最高用量の1,000 ppm (69.1～99.6 mg/kg/日) としている (Neeper-Bradley and Ballantyne, 2000)。

b. 発生毒性

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

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

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

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

以上、グルタルアルデヒドの実験動物に対する生殖毒性については、ラットにグルタルアルデヒド0、50、250、1,000 ppm含む飲水を与えた2世代試験で、親動物では、250 ppm以上の群でF₀、F₁に摂水量や摂餌量の減少がみられ、児動物では、1,000 ppm群のF₁、F₂で離乳前後に親動物への毒性影響と考えられる児体重の増加抑制がみられているが、生殖への影響は最高

用量の 1,000 ppm (69.1～99.6 mg/kg/日) までみられていない。発生毒性については、マウス、ラット及びウサギで経口投与による試験が行われている。ウサギにグルタルアルデヒド 0、5、15、45 mg/kg/日を妊娠 7～19 日目に強制経口投与した試験で、45 mg/kg/日群の母動物に死亡、体重増加抑制、摂餌量減少、消化管の刺激症状、軟糞、下痢、子宮重量減少、吸収胚率増加がみられ、児動物には胎児体重の減少がみられているが、奇形はみられていない。

表 8-7 グルタルアルデヒドの生殖・発生毒性試験結果

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

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

8.3.6 遺伝毒性

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

in vitro

a. 突然変異

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

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

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

b. 染色体異常

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

c. DNA 損傷性

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

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

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

in vivo

a. 突然変異

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

b. 染色体異常

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

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

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

c. DNA 損傷性

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

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

表 8-8 グルタルアルデヒドの遺伝毒性試験結果

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

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

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

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

表 8-9 グルタルアルデヒドの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

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

+: 陽性、-: 陰性、ND: データなし

8.3.7 発がん性

グルタルアルデヒドの実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-10 に示す。

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

雌雄のB6C3F₁マウス (各30匹/群) にグルタルアルデヒド0、0.1 ppmを6時間/日、5日間/週の頻度で、78週間吸入暴露した試験で、鼻腔、気管の腫瘍を含め、投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられなかった (Zissu et al., 1998)。

雌雄のB6C3F₁マウス (各50 匹/群) にグルタルアルデヒド0、0.0625、0.125、0.25 ppm を6時間/日、5日間/週の頻度で104週間吸入暴露した試験で、鼻腔、気管の腫瘍を含め、投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられなかった (U.S. NTP, 1999; Van Birgelen et al., 2000)。

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

以上、雌雄の F344 ラットにグルタルアルデヒドを 104 週間飲水投与した試験で、毒性学的意義は明確ではないが、雌に大顆粒リンパ球白血病発生率の増加がみられたとの報告がある。雌雄の B6C3F₁ マウス及びF344/N ラットにグルタルアルデヒドを 78～104 週間吸入暴露した試験では、鼻腔、気管の腫瘍を含め、投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられていない。

グルタルアルデヒドの国際機関等での発がん性評価を表 8-11 に示す。

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

表 8-10 グルタルアルデヒドの発がん性試験結果

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

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

表 8-11 グルタルアルデヒドの国際機関等での発がん性評価

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

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

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

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

グルタルアルデヒドの経口投与による LD₅₀ は、マウスで 14～352 mg/kg、ラットでは 66～733 mg/kg であり、吸入暴露による LC₅₀ はラットで 23.5～44.4 ppm (4 時間) である。経皮投与による LD₅₀ は、マウスで 4,500 mg/kg 超、ラットで 2,500 mg/kg 超、ウサギでは 434～4,256 mg/kg である。毒性症状として、経口投与では、うずくまり姿勢、自発運動低下、歩行異常、浅速呼吸、立毛、腹部膨満、眼瞼下垂、紅涙、鼻粘膜の出血、下痢、肺の充血及び腺胃のびらんが、吸入暴露では、自発運動低下、身づくろい及び洗顔動作の増加、呼吸数減少、流涙、眼瞼下垂及び鼻出血、肺にうっ血及び気腫がみられている。また、経皮投与では、身づくろい及び洗顔動作の増加、ラッセル音及び被毛の黄変がみられている。

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

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

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

体重増加抑制、雌には鼻前庭の炎症がみられ、LOAELは0.0625 ppm (0.26 mg/m³) である。経皮投与では、ラットにグルタルアルデヒド 0、1、5、25、125 mg/kg/日を35日間投与した試験で、5 mg/kg/日以上で、雄に肝臓相対重量の増加、雌には胸腺の萎縮がみられ、NOAELは1 mg/kg/日である。

グルタルアルデヒドの実験動物に対する生殖毒性については、ラットにグルタルアルデヒド 0、50、250、1,000 ppm 含む飲水を与えた2世代試験で、親動物では、250 ppm 以上の群でF₀、F₁に摂水量や摂餌量の減少がみられ、児動物では、1,000 ppm 群のF₁、F₂で離乳前後に親動物への毒性影響と考えられる児体重の増加抑制がみられているが、生殖への影響は最高用量の1,000 ppm (69.1～99.6 mg/kg/日) までみられていない。発生毒性については、マウス、ラット及びウサギで経口投与による試験が行われている。ウサギにグルタルアルデヒド 0、5、15、45 mg/kg/日を妊娠7～19日目に強制経口投与した試験で、45 mg/kg/日群の母動物に死亡、体重増加抑制、摂餌量減少、消化管の刺激症状、軟糞、下痢、子宮重量減少、吸収胚率増加がみられ、児動物には胎児体重の減少がみられているが、奇形はみられていない。

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

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

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）で評価する。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データに関する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、グルタルアルデヒドのEECとして、河川水中濃度の測定結果と推定結果を比較し、より大きい値である測定結果の0.15 µg/Lを採用した（6.2参照）。

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グルタルアルデヒドの水生生物に対する無影響濃度等を表9-1に示す。3つの栄養段階（藻類、甲殻類、魚類）全てにおいて、急性毒性試験結果（Union Carbide, 1974, 1977; EG & G Bionomics, 1981a）を用いる（7.参照）。

これらの結果から、グルタルアルデヒドの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無

影響濃度等として、最小値である藻類のセテナストラムに対する 96 時間 EC₅₀ の 3.9 mg/L (Union Carbide, 1974) を採用した (表 9-1 参照)。

表 9-1 グルタルアルデヒド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>Selenastrum Capricornutum</i> (セテナストラム)	96 時間 EC ₅₀ 生長阻害 バイオマス	3.9	Union Carbide, 1974
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミシソコ)	48 時間 LC ₅₀	16.3	Union Carbide, 1977
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	96 時間 LC ₅₀	10	EG & G Bionomics, 1981a

太字はリスク評価に用いたデータを示す

9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

グルタルアルデヒドの環境中の水生生物に対する MOE を、藻類の生長阻害 (バイオマス) を指標とした 96 時間 EC₅₀ の 3.9 mg/L と EEC 0.15 μg/L を用いて、以下のように算出した。また、3 つの栄養段階からそれぞれ採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

$$\begin{aligned}
 \text{MOE} &= \text{EC}_{50} / \text{EEC} \\
 &= 3,900 (\mu \text{ g/L}) / 0.15 (\mu \text{ g/L}) \\
 &= 26,000
 \end{aligned}$$

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

急性毒性試験結果のみから長期毒性結果を推定するための不確実係数 (100)

不確実係数積: 1,000

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

表 9-2 に示すように、MOE 26,000 は不確実係数積 1,000 より大きく、グルタルアルデヒド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。

表 9-2 グルタルアルデヒドの環境中の生物に対するリスク評価結果

EEC (μg/L)		EC ₅₀ (mg/L)	MOE	不確実係数積
測定値	0.15	3.9	26,000	1,000 ¹⁾

1) 室内試験 (10) × 急性毒性試験 (100)

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

グルタルアルデヒドのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、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データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

グルタルアルデヒドは、主に大気、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 9-3 に示す (6.4 参照)。

吸入及び経口経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 1.0×10^{-3} 及び $7.2 \times 10^{-3} \mu \text{g/kg/日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いる。

表 9-3 グルタルアルデヒドの 1 日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に用いた採用濃度の種類	1 日推定摂取量 ($\mu \text{g/人/日}$)	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu \text{g/kg/日}$)
吸入	大気	モデル推定値 (AIST-ADMER)	0.052	1.0×10^{-3}
経口	飲料水	地下水中濃度 (検出限界の 1/2)	0.30	7.2×10^{-3}
	食物	魚体内濃度 (海域中濃度 $\times$ 生物濃縮係数)	0.058	
全経路 (合計)			0.41	8.2×10^{-3}

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ヒトにおいては、殺菌消毒剤等に使用されるグルタルアルデヒドに反復暴露されることにより、鼻炎、息切れ、喘息等の呼吸器症状及びアレルギー性接触皮膚炎を起こすことが広く知られている。また、頭痛、けん怠感、心悸亢進、頻脈を起こすとの報告もある。なお、グルタルアルデヒドは我が国の医療機関においても殺菌消毒剤として広く利用されており、これを取り扱う労働者に皮膚炎等が発生する事例がみられるため、厚生労働省は、その防止対策として、作業環境空气中濃度の目安を 0.05 ppm に設定している。

グルタルアルデヒドの反復投与毒性については、吸入経路では、マウスに 13 週間吸入暴露した試験で雄の用量依存性の体重増加抑制、雌の鼻前庭の炎症を指標とした LOAEL は 0.0625 ppm (0.26 mg/m^3) (U.S. NTP, 1993) である。この値は、マウスによる 6 時間/日、5 日間/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると、 0.077 mg/kg/日 ⁶⁾ となる。

経口経路では、ラットに 104 週間飲水投与した試験で、雌の骨髄の過形成を指標とした LOAEL 50 ppm (換算値: 6 mg/kg/日) (Van Miller et al., 2002) を採用した。

経皮経路では、ラットにグルタルアルデヒド 0、1、5、25、125 mg/kg/日 を 35 日間投与した試験で、5 mg/kg/日 以上の群で、雄に肝臓相対重量の増加、雌には胸腺の萎縮がみられ、NOAEL

⁶⁾ LOAEL の換算値 $= 0.26 (\text{mg/m}^3) \times 0.05 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 6 (\text{時間}) / 24 (\text{時間}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日})$
 $\times 1.0 (\text{吸収率}) / 0.03 (\text{kg 体重})$
 $= 0.077 (\text{mg/kg/日})$

は 1 mg/kg/日 (上満ら、1976) である。

グルタルアルデヒドの生殖・発生毒性については、生殖毒性については、ラットにグルタルアルデヒド 0、50、250、1,000 ppm 含む飲水を与えた 2 世代試験で、親動物では、250 ppm 以上の群で F₀、F₁ に摂水量や摂餌量の減少がみられ、児動物では、1,000 ppm 群の F₁、F₂ で親動物への毒性影響と考えられる児体重の増加抑制がみられているが、生殖への影響は最高用量の 1,000 ppm (69.1～99.6 mg/kg/日) までみられていない。児動物への影響は親動物の一般毒性の影響と考えられる。発生毒性については、マウス、ラット及びウサギで経口投与による試験が行われている。ウサギにグルタルアルデヒド 0、5、15、45 mg/kg/日を妊娠 7～19 日目に強制経口投与した試験で、45 mg/kg/日群の母動物に死亡、体重増加抑制、摂餌量減少、消化管の刺激症状、軟糞、下痢、子宮重量減少、吸収胚率増加がみられ、児動物には胎児体重の減少がみられているが、奇形はみられていない。これらの値は、一般毒性の NOAEL の値よりも大きいためリスク評価に用いない。

グルタルアルデヒドの遺伝毒性については、*in vitro* では突然変異試験、DNA 損傷試験の多くで陽性結果が得られているが、染色体異常試験では陽性と陰性の結果があり、*in vivo* の試験においても陰性結果が多いことから、グルタルアルデヒドの遺伝毒性の有無について明確に判断することはできない。また、グルタルアルデヒドの発がん性については、雌雄の F344 ラットに 104 週間飲水投与した試験で、毒性学的意義は明確ではないが、雌に大顆粒リンパ球白血病発生率の増加がみられたとの報告がある。マウス及びラットにグルタルアルデヒドを 78～104 週間吸入暴露した発がん性試験では、鼻腔、気管の腫瘍を含め、暴露に関連した腫瘍発生率の増加はみられていない。IARC 等の国際機関ではグルタルアルデヒドの発がん性を評価していないが、ACGIH はグルタルアルデヒドを、「ヒトに対して発がん性が分類できない物質」として、A4 に分類している。

なお、OECD では、吸入経路について本評価書と同じ試験 (U.S. NTP, 1993) を、経口経路については、ラットに 90 日間飲水投与した試験より、腎臓相対重量の増加、尿量減少を指標とした NOAEL 50 ppm (5 mg/kg/日) (Bushy Run Research Centre, 1985) を採用している (OECD/UNEP, 2002)。また、オーストラリア保健・高齢者担当省では、吸入経路についてラットに 14 週間の吸入暴露試験で鼻腔の病変を指標とした LOAEL 0.049 ppm (Bushy Run Research Centre, 1983) (NICNAS, 1994) を、我が国の環境省では、吸入経路について本評価書と同じ試験 (U.S. NTP, 1993) を採用している (環境省, 2005)。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

グルタルアルデヒドは、ヒトに対して主に吸入と経口の暴露経路からの摂取が推定される。ここでは、吸入及び経口投与試験から得られた LOAEL を用いて、各経路の摂取量に対する MOE を算出した。また、採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

a. 反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

a-1. 吸入経路

マウスの 13 週間吸入暴露した試験の LOAEL 0.0625 ppm (換算値: 0.077 mg/kg/日) を用いて、

以下のように算出した。

$$\begin{aligned}\text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 77 (\mu \text{ g/kg/日}) / 1.0 \times 10^{-3} (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 77,000\end{aligned}$$

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)
LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)
試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積: 5,000

a-2. 経口経路

ラットに 104 週間飲水投与した試験の LOAEL 50 ppm (換算値: 6 mg/kg/日) を用いて、以下の
ように算出した。

$$\begin{aligned}\text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 6,000 (\mu \text{ g/kg/日}) / 7.2 \times 10^{-3} (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 830,000\end{aligned}$$

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)
LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)
試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積: 5,000

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-4 に示すように、グルタルアルデヒドの吸入経路及び経口経路に対する MOE 77,000 及び 830,000 は、いずれも不確実係数積よりも大きく、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表 9-4 グルタルアルデヒドのヒト健康に対するリスク評価結果

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu \text{ g/kg/日}$)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	1.0×10^{-3}	0.077 ¹⁾	77,000	5,000 ²⁾
経口	7.2×10^{-3}	6.0 ¹⁾	830,000	5,000 ²⁾

1) LOAEL を用いた

2) 種差 (10) × 個人差 (10) × LOAEL の使用 (10) × 試験期間 (5)

9.3 まとめ

グルタルアルデヒドは現時点では環境中の水生生物及びヒト健康に対し、悪影響を及ぼすことはないと判断する。

文 献 (文献検索時期：2006 年 4 月 ⁷⁾)

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

⁷⁾ データベースの検索を 2006 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

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

- Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr>から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm>から引用)
- Jachuck, S.J., Bound, C.L., Steel, J. and Blain, P.G. (1989) Occupational hazard in hospital staff exposed to 2 per cent glutaraldehyde in an endoscopy unit. *J. Soc. Occup. Med.*, **39**, 69-71.
- Jaworsky, C., Taylor, J.S., Evey, P. and Handel, D. (1987) Allergic contact dermatitis to glutaraldehyde in a hair conditioner. *Cleveland Clinic J. Med.*, **54**, 443-444.
- Jung, R., Engelhart, G., Herbolt, B., Jackh, R. and Muller, W. (1992) Collaborative study of mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat. Res.*, **278**, 265-270.
- Kanerva, L., Miettinen, P., Alanko, K., Estlander, T. and Jolanki, R. (2000) Occupational allergic contact dermatitis from glyoxal, glutaraldehyde and neomycin sulfate in a dental nurse. *Contact Dermatitis*, **42**, 116-117.
- Kiec-Swierzczynska, M. and Krecisz, B. (2001) Occupational allergic contact dermatitis in hair dressers due to glutaraldehyde. *Contact Dermatitis*, **44**, 185-186.
- Kosako, M. and Nishioka, H. (1982) New forward mutation assay using low-concentration streptomycin resistance mutation in *E. coli* strains with plasmid PKM101. *Sci. Eng. Rev.*, **22**, 239-249.
- Leung, H.-W. (2001) Ecotoxicology of glutaraldehyde: review of environmental fate and effects studies. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, **49**, 26-39.
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Marks, T.A., Worthy, W.C. and Staples, R.E. (1980) Influence of formaldehyde and Sonacide® (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology*, **22**, 51-58.
- Marnett, L.J., Hurd, H.K., Hollstein, M.C., Levin, D.E., Esterbauer, H. and Ames, B.N. (1985) Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA104. *Mutat. Res.*, **148**, 25-34.
- McGregor, D.B., Brown, A., Cattanach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C. and Caspary, W.J. (1988) Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: +! III. 72 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **12**, 85-154.
- McKelvey, J.A., Garman, R.H., Anuszkiewicz, C.M., Tallant, M.J. and Ballantyne, B. (1992) Percutaneous pharmacokinetics and material balance studies with glutaraldehyde. *J. Toxicol.-Cut. Ocular Toxicol.*, **11**, 341-367.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Miner, N.A., McDowell, J.W., Willcockson, G.W., Bruckner, N.I., Stark, R.L. and Whitmore, E.J. (1977) Antimicrobial and other properties of a new stabilized alkaline glutaraldehyde disinfectant/sterilizer. *J. Hosp. Pharm.*, **34**, 376-382.
- Mirsalis, J.C., Tyson, C.K., Steinmetz, K.L., Loh, E.K., Hamilton, C.M., Bakke, J.P. and Spalding, J.W. (1989) Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes

- following *in vivo* treatment: Testing of 24 compounds. Environ. Mol. Mutagen., **14**, 155-164.
- Muller, W., Engelhart, G., Herbold, B., Jackh, R. and Jung, R. (1993) Evaluation of mutagenicity testing with *Salmonella typhimurium* TA102 in three different laboratories. Environ. Health Perspect., **101**, 33-36.
- Neeper-Bradley, T.L. and Ballantyne, B. (2000) Two-generation reproduction study by dosing with glutaraldehyde in the drinking water of CD rats. J. Toxicol. Environ. Health A, **61**, 107-129.
- NICNAS, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Australia (1994) Priority Existing Chemical No. 3: Glutaraldehyde. Full Public Report.
(<http://www.nicnas.gov.au/publications/CAR/PEC.asp#other> から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Norback, D. (1988) Skin and respiratory symptoms from exposure to alkaline glutaraldehyde in medical services, Scand. J. Work Environ. Health, **14**, 366-371.
- OECD/UNEP (1998) Glutaraldehyde. Screening Information Data Set (SIDS), agreed at SIAM 3, 1995.
(<http://www.che.unep.ch/irptc/sids/oecd/sids/sidspub.html> から引用)
- Ohsumi, T. and Kuroki, K. (1988) Acute toxicity of glutaraldehyde. Kyushu Shika Gakkai Zasshi, **42**, 470-476.
- Pisaniello, D.L., Gun, R.T., Tkaczuk, M.N., Nitschke, M. and Crea, J. (1997) Glutaraldehyde exposures and symptoms among endoscopy nurses in South Australia. Appl. Occup. Environ. Hyg., **12**, 171-177.
- PTRL, Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West (1992) Hydrolysis of [1,5-¹⁴C]-glutaraldehyde at pH 5, 7 and 9. Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West, Inc., Report No., 284W-1, Richmond, CA. (Leung, H.-W., 2001 から引用)
- PTRL, Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West (1993) Aerobic aquatic metabolism of [1,5-¹⁴C]-glutaraldehyde in river water and sediment. Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West, Inc., Report No., 364W-1, Richmond, CA. (Leung, H.-W., 2001 から引用)
- PTRL, Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West (1994a) Soil adsorption/desorption of [1,5-¹⁴C]-glutaraldehyde by the batch equilibrium method. Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West, Inc., Report No., 363W-1, Richmond, CA. (Leung, H.-W., 2001 から引用)
- PTRL, Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West (1994b) Anaerobic aquatic metabolism of [1,5-¹⁴C]-glutaraldehyde in river water and sediment. Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West, Inc., Report No., 365W-1, Richmond, CA. (Leung, H.-W., 2001 から引用)
- PTRL, Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West (1994c) Partition coefficient (*n*-octanol/deionized water) of [1,5-¹⁴C]-glutaraldehyde by the batch equilibrium method. Pharmacology and Toxicology Research Laboratory-West, Inc., Report No., 554W-1, Richmond, CA. (Leung, H.-W., 2001 から引用)
- RCC (1990) Acute toxicity of prior 850 to *Scenedesmus subspicatus*, RCC Umweltchemie Project No

- 2453-40, May 1990. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- Reifenrath, W.G., Prystowsky, S.D., Nonomura, J.H. and Robinson, P.B. (1985) Topical glutaraldehyde-percutaneous penetration and skin irritation. *Arch. Dermatol. Res.*, **277**, 242-244.
- Rubbo, S.D. et al. (1967) *J. Appl. Bacteriol.*, **30**, 78-87. (EU, 2000から引用)
- Ruiz-Rubio, M., Alexandre-Duran, E., and Pueyo, C. (1985) Oxidative mutagens specific for A-T base pairs induce forward mutations to L-arabinose resistance in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, **147**, 153-163.
- Ryden, E., Ekstrom, C., Hellmer, L. and Bolcsfoldi, G. (2000) Comparison of the sensitivities of *Salmonella typhimurium* strains TA102 and TA2638a to 16 mutagens. *Mutagenesis*, **15**, 495-502.
- Sailstad, D.M., Tepper, J.S., Doerfler, D.L. and Selgrade, M.K. (1993) Evaluation of several variations of the mouse ear swelling test (MEST) for detection of weak and moderate contact sensitizers. *Toxicol. Methods*, **3**, 169-182.
- Sakagami, Y., Yamasaki, K., Yokoyama, H., Ose, Y. and Sato, T. (1988a) DNA repair test of disinfectants by liquid *rec*-assay. *Mutat. Res.*, **193**, 21-30.
- Sakagami, Y., Yamasaki, H., Ogasawara, N., Yokoyama, H., Ose, Y. and Sato, T. (1988b) The evaluation of genotoxic activities of disinfectants and their metabolites by *umu* test. *Mutat. Res.*, **209**, 155-160.
- Sasaki, Y. and Endo, R. (1978) Mutagenicity of aldehydes in *Salmonella*. *Mutat. Res.*, **54**, 251-252.
- Shaffer, M.P. and Belsito, D.V. (2000) Allergic contact dermatitis from glutaraldehyde in health-care workers. *Contact Dermatitis*, **43**, 150-156.
- Slesinski, R.S., Hengler, W.C., Guzzie, P.J. and Wagner, K.J. (1983) Mutagenicity evaluation of glutaraldehyde in a battery of *in vitro* bacterial and mammalian test systems. *Food Chem. Toxicol.*, **21**, 621-629.
- Smyth, H.F., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C. and Striegel, J.A. (1962) Range-finding toxicity data: list VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **23**, 95-107.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- St. Clair, M.B., Bermudez, E., Gross, E.A., Butterworth, B.E. and Recio, L. (1991) Evaluation of the genotoxic potential of glutaraldehyde. *Environ. Mol. Mutagen.*, **18**, 113-119.
- Stenton, S.C., Beach, J.R., Dennis, J.H., Keaney, N.P. and Hendrick, D.J. (1994) Glutaraldehyde, asthma and work - a cautionary tale. *Occup. Med.*, **44**, 95-98.

- Stern, M.L., Holsapple, M.P., McCay, J.A. and Munson, A.E. (1989) Contact hypersensitivity response to glutaraldehyde in Guinea pigs and mice. *Toxicol. Ind. Health*, **5**, 31-43.
- Stonehill, A.A., Krop, S. and Borick, P.M. (1963) Buffered glutaraldehyde: a new chemical sterilizing solution. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **20**, 458-465.
- Tamada, M., Sasaki, S., Kadono, Y., Kato, S., Amitani, M., Ogasahara, Y., Tamura, T. and Sato, N. (1978) Mutagenicity of glutaraldehyde in mice. *J. Antibacteriol. Antifung. Agent*, **6**, 62-68.
- Teta, M.J., Avashia, B.H., Cawley, T.J. and Yamin, A.T. (1995) Absence of sensitizations and cancer increases among glutaraldehyde workers. *Toxic. Subst. Mech.*, **14**, 293-305.
- Union Carbide (1974) Toxicity of 25% glutaraldehyde to *Selenastrum capicornutum* in PAAP medium, Union Carbide Aquatic Environmental Services, December 1974. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- Union Carbide (1975) The acute toxicity to oyster larvae (*Crassostrea virginica*), green crabs (*Carcinus maenas*) and grass shrimp (*Palaemonetes vulgaris*), Union Carbide Aquatic Environmental Services, December 1975. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- Union Carbide (1977) The acute toxicity of 50% glutaraldehyde to water flea, *Daphnia magna* Stratus, Union Carbide Environmental Services Project No 11506-61-03, January 1977. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- Union Carbide (1978a) The acute toxicity of 50% glutaraldehyde to water flea, *Daphnia magna* Stratus, Union Carbide Environmental Services Project No 11506-61-04, January 1978. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- Union Carbide (1978b) The acute toxicity of 50% glutaraldehyde to bluegill sunfish, *Lepomis macrochirus* Rafinesque, Union Carbide Environmental Services Project No 11506-61-06, January 1978. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2006) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1993) NTP Technical Report on the Toxicity studies of glutaraldehyde (CAS No. 111-30-8) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 mice. National Toxicology Program Toxicity Report Series Number 25, NIH Publication No. 93-3348, U.S. Department of Health and Human Services.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1999) Toxicology and carcinogenesis studies of glutaraldehyde (CAS No. 111-30-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Technical Report Number 490, NIH Publication No. 99-3980, U.S. Department of Health and Human Services.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- van Birgelen, A.P.J.M., Chou, B.J., Renne, R.A., Grumbein, S.L., Roycroft, J.H., Hailey, J.R. and Bucher, J.R. (2000) Effects of glutaraldehyde in a 2-year inhalation study in rats and mice. *Toxicol. Sci.*, **55**, 195-205.
- Van Miller, J.P., Hermansky, S.J., Losco, P.E. and Ballantyne, B. (2002) Chronic toxicity and oncogenicity study with glutaraldehyde dosed in the drinking water of Fischer 344 rats.

- Toxicology. **175**, 177-189.
- Vera-Cortes, M.L. et al. (1987) Ig. Mod., **87**, 309-320. (EU, 2000 から引用)
- Vergnes, J.S. and Ballantyne, B. (2002) Genetic toxicology studies with glutaraldehyde. J. Appl. Toxicol., **22**, 45-60.
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- von der Hude, W., Behm, C., Gurtler, R. and Basler, A. (1988) Evaluation of the SOS chromotest. Mutat. Res., **203**, 81-94.
- Watanabe, K., Sakamoto, K. and Sasaki, T. (1998) Comparisons on chemically-induced mutation among four bacterial strains, *Salmonella typhimurium* TA102 and TA2638, and *Escherichia coli* WP2/pKM101 and WP2 uvrA/pKM101: collaborative study II. Mutat. Res., **412**, 17-31.
- Werley, M.S., Ballantyne, B., Neptun, D.A. and Losco, P.E. (1996) Four-week repeated skin contact study with glutaraldehyde in rats. J. Toxicol.-Cut. Ocular Toxicol., **15**, 179-193.
- Wilcox, P., Naidoo, A., Wedd, D.J. and Gatehouse, D.G. (1990) Comparison of *Salmonella typhimurium* TA102 with *Escherichia coli* WP2 tester strains. Mutagenesis, **5**, 285-291.
- WIL, Wildlife International Ltd. (1978a) Acute oral LD50-Mallard duck: Glutaraldehyde 25%, Project No. 142-114, January 1978. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- WIL, Wildlife International Ltd. (1978b) Eight day dietary LC50 -Bobwhite quail: Glutaraldehyde 25%, Project No. 142-112, January 1978. (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- WIL, Wildlife International Ltd. (1996) A carbon dioxide evolution test. Wildlife International Ltd., Report 142E-101, Easton, MD. (Leung, H.-W., 2001 から引用)
- WIL, Wildlife International Ltd. (2000) Ucaricide®250 Antimicrobial: Ready biodegradability by the dissolved organic carbon die-away test method. Wildlife International Ltd., Report 142E-103, Easton, MD. (Leung, H.-W., 2001 から引用)
- Witt, K.L., Knapton, A., Wehr, C.M., Hook, G. J., Mirsalis, J., Shelby, M.D. and MacGregor, J.T. (2000) Micronucleated erythrocyte frequency in peripheral blood of B6C3F1 mice from short-term, prechronic, and chronic studies of the NTP. Environ. Mol. Mutagen., **36**, 163-194.
- Yoon, J.S., Mason, J.M., Valencia, R., Woodruff, R.C. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ. Mutagen., **7**, 349-367.
- Zimmering, S., Mason, J.M. and Valencia, R. (1989) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. VII. Results of 22 coded compounds tested in larval feeding experiments. Environ. Mol. Mutagen., **14**, 245-251.
- Zissu, D., Gagnaire, F. and Bonnet, P. (1994) Nasal and pulmonary toxicity of glutaraldehyde in mice. Toxicol. Lett., **71**, 53-62.
- Zissu, D., Bonnet, P. and Binet, S. (1998) Histopathological study in B6C3F1 mice chronically exposed by inhalation to glutaraldehyde. Toxicol. Lett., **95**, 131-139.

上満信男, 川崎一, 古橋忠和, 三好幸二, 大高忠彦, 野村章, 長谷川隆司, 清水康資, 仲沢政雄

(1976) Glutaraldehydeの急性・亜急性毒性及び眼粘膜・皮膚刺激性試験. 応用薬理, **12**, 11-32.

化学工業日報社 (2001) 化学物質管理促進法 PRTR・MSDS 対象物質全データ (改訂版)

化学物質評価研究機構 (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 (2002) 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.

化学物質評価研究機構 (2006) 調査資料 (未公表).

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

環境省 (2001) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 12 年度調査)

環境省 (2003) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 14 年度調査)

ホームページアドレス : <http://www.env.go.jp/water/chosa/index.html>

気象業務支援センター (2002) アメダス気象年報 2000 年 (平成 12 年)

気象業務支援センター (2006) アメダス気象年報 2004 年 (平成 16 年)

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

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

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

経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成 12 年)

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

国土交通省 (2002) 流量年表 (平成13年), 財団法人日本河川協会, 東京

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

産業技術総合研究所 (2006) 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/>).

志水友梨, 中島亜矢子, 山崎誠 (2005) 福岡市の一般家庭における室内空气中揮発性化合物実態調査 (2004) 福岡市保健環境研究所報, **30**, 93～100

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/

平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
 製品評価技術基盤機構 (2007) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/
 平成 18 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
 通商産業省 (1995) 通商産業公報 (1995 年 12 月 28 日), 3 省共同化学物質データベース.
 (<http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do> から引用)
 統計情報研究開発センター (2004a) 平成 13 年事業所・企業統計調査地域メッシュ統計
 日本化学工業協会 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンスブル・ケアによる PRTR の実施
 について－2004 年度化学物質排出量調査結果－ (2003 年度実績).
 日本化学物質安全・情報センター (2000) (社) 労働安全衛生法 有害性調査制度に基づく 既存
 化学物質 変異原性試験データ集 補遺 2 版
 日本産業衛生学会 (2006) 許容濃度等の勧告 (2006 年度). 産衛誌, **48**, 98-123.
 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.
 山崎誠, 臼井暁子, 重岡昌代 (2002) 室内空気中の揮発性化合物実態調査 (その 1: HPLC 法) 福
 岡市保健環境研究所報, 27, 69～73
 山崎誠, 臼井暁子, 重岡昌代 (2003) 室内空気中の揮発性化合物実態調査-2002- (その 1: HPLC
 法) 福岡市保健環境研究所報, 28, 51～55
 労務安全情報センター (2006) 医療機関におけるグルタルアルデヒドによる労働者の健康障害
 防止について (<http://www.campus.ne.jp/~labor/saigai/gurutaruarudehido.html> に記載あり).

化学物質の初期リスク評価書

No.144 グルタルアルデヒド

作成経緯

2006 年 12 月	初期リスク評価指針 Ver.2.0 に基づき原案作成
2007 年 12 月	有害性評価部分 経済産業省・化学物質審議会管理部会・審査部会 第 32 回安全評価管理小委員会 審議了承
2008 年 10 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ア

大分大学 教育福祉科学部	吉 岡 義 正
東京都健康安全研究センター	中 江 大
財団法人食品農医品安全性評価センター	今 井 清

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
	北 村 公 義
	酒 井 綾 子
	星 野 歳 三
	石 井 かおり
独立行政法人 製品評価技術基盤機構	久 松 江 理

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
住所 〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10
tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959