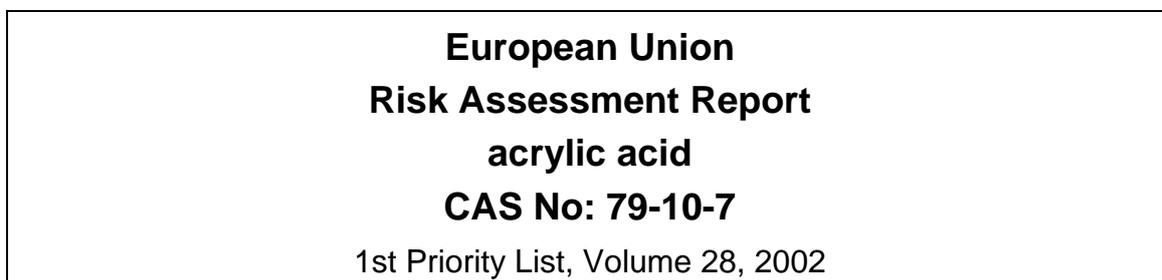


部分翻訳



欧州連合
リスク評価書 (Volume 28, 2002)
アクリル酸



国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部
2012年3月

本部分訳文書は、acrylic acidに関するEU Risk Assessment Reportの第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量反応関係」を翻訳したものである。原文（評価書全文）は、

http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/existing-chemicals/risk_assessment/REPORT/acrylicacidreport028.pdf

を参照のこと。

4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量反応関係

4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

トキシコキネティクス

ラットに[¹⁴C]-アクリル酸（26 μg/kg 体重）を水溶液として強制経口投与すると、アクリル酸は速やか（1時間以内）に吸収され、主に ¹⁴CO₂ として排泄された。胃挿管したラットでは、投与放射能の37.0%が65分後にも残存していたが、約60%は ¹⁴CO₂ として呼出されていた。65分後の放射能の保持比は、1%以上が肝臓（2.6%）、脂肪組織（1.9%）、小腸（1.5%）、腎臓（1.2%）、および脾臓（1.0%）で、1%未満が肺、皮膚、血液、心臓、脳、および筋肉であった。投与放射能の約6%は尿中に排泄された（Kutzman et al., 1982）。

ラットに[2,3-¹⁴C]-アクリル酸（4、40、400 mg/kg 体重、溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液）を単回経口投与すると、8時間以内に投与量の35～60%が動物から排泄された（大部分はCO₂として呼出）。72時間後には、放射能の44～65%が呼気を通じて排泄されていた一方、尿中に2.9～4.3%、糞中に2.4～3.6%、検査した組織中に18.9～24.6%（脂肪組織9～15%、肝臓1.7～2.2%、血液0.8～1.1%）が残存していた（De Bethizy et al., 1987）。

ラットに[2,3-¹⁴C]-アクリル酸400 mg/kg 体重を単回経口投与すると、3日以内に放射能標識の78%が ¹⁴CO₂ として呼出された一方、6.3%は尿中に、1.1%は糞中に排泄され、12.8%は組織に残存していた（筋肉4.8%、肝臓3%、脂肪1.3%、皮膚2%）。この排泄パターンは、[1-¹⁴C]-プロピオン酸を同様の方法で投与したときのパターンと一致していた（Winter et al., 1992）。

ラットに[1-¹⁴C]-アクリル酸 400 mg/kg 体重を水溶液として強制経口投与すると、アクリル酸の吸収は良好で、投与後 24 時間以内に主に (約 80%) ¹⁴CO₂ として排泄された。揮発性化合物の呼出はほとんどなかった (投与量の 0.5%未満)。3 日以内の尿中への排泄は 5%、糞中への排泄は 9%であった。3 日後における組織中のアクリル酸由来の放射能濃度は一般に低く、肝臓で投与量の 0.4%、筋肉で 0.4%、皮膚で 0.2%、その他の組織で 0.1%未満であった (Winter and Sipes, 1993)。

マウスおよびラットのそれぞれに対し、[1-¹⁴C]-アクリル酸を経口 (40、150 mg/kg 体重) および経皮 (10、40 mg/kg 体重、溶媒：アセトン) 投与した。その結果、マウスは経口投与されたアクリル酸を速やかに吸収、代謝し、24 時間以内に投与量の約 80%を ¹⁴CO₂ として呼出した。尿および糞中への排泄は、それぞれ投与量の約 3%および約 1%であった。血漿、肝臓および腎臓からの ¹⁴C 放射能標識の排泄は速やかであったが、脂肪からはやや遅かった。ラットにおける経口投与後のアクリル酸の動態も、マウスで得られた結果と同様であった。一方、マウスに経皮適用した場合には、投与量の約 12%が吸収されたが、残りは気化したようであった。投与量のうち吸収された分の約 80%は 24 時間以内に ¹⁴CO₂ に代謝され、尿および糞中への排泄はともに投与量の 0.5%未満であった。血漿、肝臓および腎臓からの排泄は速やかであったが、脂肪中濃度は 8 時間後 (高用量の 0.1%) より 72 時間後 (高用量の 0.5%) の方が高かった。ラットに対する経皮投与では、投与量の 19~26%が吸収された。投与量のうち吸収された分の動態は、マウスで得られた結果と同様であった (Black et al., 1995)。

ラットに対し、[¹⁴C]-標識アクリル酸 (5 mg/kg 体重) をリン酸緩衝液 (pH 6、pH 7.4) またはアセトンを溶媒として 24 時間経皮投与した。試験では、刈毛した皮膚上の蓋付きプレキシングラス製セル (表面積 7.3 cm²) 内に、投与液 (0.1 mL) を均一に塗布した。吸収率の指標としては、呼気中への ¹⁴CO₂ の発現率を用いた。その結果、吸収率は溶媒に依存し、アセトン > pH 6 の緩衝液 > pH 7.4 の緩衝液の順に低下した。24 時間後の累積吸収率は、アセトン 22%、pH 6 の緩衝液約 19%、pH 7.4 の緩衝液 9%であった (D'Souza and Francis, 1988)。

4% (v/v) [1-¹⁴C]-アクリル酸アセトン溶液 100 μL を局所投与して、アクリル酸の経皮吸収を検討した。投与は放射能標識を完全に回収できるように、アルミニウム製の固着ディスクで覆われた活性炭含有トラップを皮膚に装着して行い、尿、糞および呼気中へのアクリル酸由来の放射能の排泄を 3 日間測定した。その結果、3 日後には放射能の 73%が皮膚から揮発し、6%が皮膚に検出された。また、適用量の 16% (吸収量の 75%) が 12 時間以内に ¹⁴CO₂ として呼出された。72 時間後には、適用放射能のわずか 0.9%が尿中に、0.2%が糞中に、0.4%が主要組織中に検出されたのみであった (Winter and sipes, 1993)。

ラットを ^{14}C -アクリル酸ガスに 1 分間鼻部暴露した。その結果、1.5 分後には暴露量の 18.3%がラットに残存しており、比較的多くの放射能が上気道に認められた。65 分後には鼻部の放射能は 8.1%に減少し、放射能標識の約 60%は $^{14}\text{CO}_2$ として呼出されていた。 $^{14}\text{CO}_2$ の排泄は二相性で、 α 相の半減期 ($t_{1/2}$) は 30.6 分であった。肝臓、脂肪および胃の残存放射エネルギーは暴露後 1.5 分から 65 分の間に顕著に増加したが、これについて著者らは、アクリル酸の一部が吸入後に飲み込まれたものと推察している。65 分後までの尿および糞中への排泄は 15%と推定された (Kutzman et al., 1982)。

ラットおよびヒトそれぞれの鼻腔におけるアクリル酸の局所組織用量を推定するため、数値流体力学 (CFD) 的および生理学的薬物動態 (PBPK) 学的な、複合吸入用量測定モデルが構築された (Frederick et al., 1998)。げっ歯類のモデルでは、背側鼻道に沿って延びる突出部にある嗅上皮と篩骨嗅部との両方が組み込まれる様に、嗅部を 2 コンパートメントとした。このモデルは、Bush ら (1998) によるラットの鼻腔コンパートメントモデルに基づいている。一方、ヒトの鼻腔にはげっ歯類の篩骨嗅部に相当する部分がないため、ヒトのモデルの嗅部は 1 コンパートメントとした (Subramaniam et al., 1998)。さらに、Bush らのモデルの液体相を修正して、酸のイオン化に対する粘液の緩衝能の影響、イオン化した酸とイオン化していないもの双方の拡散、液相：気相分配係数、組織：血液分配係数 (Black and Finch, 1995)、およびアクリル酸の代謝 (Black and Finch, 1995) を採り入れたものとした。

CFD によるシミュレーションでは、休息時から軽度活動時までの各生理的状态での吸入流量 (ラット：100~500 mL/min、ヒト：11,400 または 18,900 mL/min、層流) における、ラットとヒトそれぞれの鼻腔の様々な部分を通る空気の流量を推定できる。それによると、気相の局所的物質移動係数は、ラットの鼻腔の方がヒトの鼻腔より 1~2 桁大きいと試算された。

アクリル酸蒸気の吸入濃度とラットおよびヒトそれぞれの鼻腔の様々な部位における組織中濃度の関係を検討するため、CFD - PBPK 複合吸入モデルを構築したが、その際、モデルで用いるラットおよびヒトのパラメータは、実験データか、物理化学的原理から得ることとし、モデルパラメータを「すり合わせる」ことはしないように十分注意した [気相拡散係数：0.1 cm^2/sec 、毎分換気量：250 mL/min (ラット) および 7,500 mL/min (ヒト)、鼻腔への血流量 (ヒト) は推定値]。モデルパラメータの定量的感度解析結果はまだ出揃っていないが、ラットの鼻腔への蒸気の付着は気相の物質移動係数が大きく変動しても比較的影響を受けなかったのに対し、ヒトの CFD-PBPK モデルでは、気相および液相のパラメータ (液体拡散係数、粘液：空気分配係数) の変動に対して鋭敏であった。アクリル酸 (イオン化および非イオン化) の粘液および上皮における拡散係数は、調整可能なパラメータとして 0.01 cm^2/h に設定した。また、粘液：空気分配係数は 1,780 とした (pH 2.0

の食塩液。なお、pH 7.4 の生理食塩液における液体：空気分配係数は 3,210 である)。

このモデルを用いて流量 500 mL/min (ラット) で一方向流のシミュレーションを行い、広範囲のアクリル酸蒸気濃度 (0~25 ppm、1 時間) について、ラット鼻腔の背側鼻道を覆う前部嗅上皮における定常状態の組織中濃度を推定した。また、休息時の成獣雄ラットと休息時の成人男性について、(各動物種の毎分換気量に基づく) 適切な吸気流量、鼻の解剖学、および CFD シミュレーションから得た鼻腔の気流パターンを用い、アクリル酸暴露量の用量反応関係をシミュレートした。さらに、参考のため、2 ppm のアクリル酸に 3 分間暴露した休息時のラットおよびヒト [毎分換気量 250 mL/min (ラット) または 7,500 mL/min (ヒト)] について、循環流によるシミュレーションを行った。

その結果、CFD-PBPK モデルからは、ヒトの鼻腔の嗅上皮におけるアクリル酸の組織中濃度は、一方向流の暴露条件下および循環流の条件下とも、げっ歯類の鼻腔の嗅上皮に比べて 1/2~1/3 であることが推測された。Frederick ら (1998) は、このモデルにより、*in vivo* (ラット、チャンバー内で 75 ppm のアクリル酸に 3 または 6 時間暴露) で観察された急性の病理組織学的変化や、*in vitro* (ラット鼻中隔、0.0~6.0 mM のアクリル酸中で 37°C、2 時間インキュベート) で観察された急性変化に関連する、嗅組織中のアクリル酸濃度を推測できるとしている。

代謝

ラットに[2,3-¹⁴C]-アクリル酸 4、40、400 mg/kg 体重を 0.5%メチルセルロース水溶液を溶媒として経口投与すると、72 時間以内に放射能の 44~65%が呼気中に排泄され、2.9~4.3%が尿中に残存していた。ラットの尿で観察された代謝物の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) プロファイルでは、2 種類の主要代謝物が認められた。共溶出した主要代謝物の一つは、3-ヒドロキシプロピオン酸であった。2,3-エポキシプロピオン酸または N-アセチル-S-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)システインに相当する保持時間には、放射能は検出されなかった。また、ラットにアクリル酸 (4、40、400、1,000 mg/kg) を経口投与すると、1 時間後に 4 mg/kg より高い用量で腺胃の非蛋白スルフヒドリル化合物 (NPSH) の顕著な減少が認められた。さらに、前胃でも 1,000 mg/kg の用量で NPSH の減少が認められた。ただし、血液および肝臓の NPSH には、アクリル酸による明らかな影響は認められなかった (DeBethizy et al., 1987)。

Winter ら (1992) は、ラットにアクリル酸とプロピオン酸を単回強制経口投与 (400 mg/kg 体重) し、¹³C-核磁気共鳴 (NMR) 法を用いて尿を分析し、それらの代謝物を比較した。その結果、アクリル酸の代謝物として、3-ヒドロキシプロピオン酸、N-アセチル-S-

(2-カルボキシエチル) システインおよび N-アセチル-S- (2-カルボキシエチル) システイン-S-オキシドが同定された。未変化のアクリル酸は検出されなかった。一方、プロピオン酸投与ラットの尿スペクトルでは、 ^{13}C に富むシグナルは少数で弱いものしかなく、これはメチルマロン酸のものであった。これらの代謝物 (CO_2 およびメチルマロン酸) は、哺乳類におけるプロピオン酸の主要代謝経路として知られているビタミン B_{12} 依存性経路と一致している。また、別の経路では β -酸化がみられ、アクリル CoA は 3-ヒドロキシプロピオン酸を生成し、それが酸化されてマロン酸セミアルデヒドとなり、さらにこれが異化されてアセチル CoA と CO_2 になる。なお、メルカプトツール酸が排泄・検出されているが、それはこの試験において高用量が設定されていたためと考えられる。

ラットに[1- ^{14}C]-アクリル酸 (40、150 mg/kg) を単回投与し、尿中代謝物と組織を HPLC で分析したところ、同定不能な 1 種類の主要極性代謝物が、投与量の約 2~3% を占めていた。また、3-ヒドロキシプロピオン酸と共溶出する代謝物 1 種類も検出され、さらに他の代謝物数種類が少量ずつ認められた。経口投与されたラットの血漿と肝臓についてもアクリル酸と代謝物を HPLC で分析したところ、40 mg/kg 体重での投与 1 時間後には、3-ヒドロキシプロピオン酸と共溶出する血漿中の代謝物 1 種類が投与量の約 0.5% を占めていた。この代謝物は、高用量での投与後にも血漿中に検出された。1 時間を超えると、アクリル酸および代謝物とも、血漿および肝臓中には検出されなかった。また、これらは投与後のいずれの時点でも、腎臓には検出されなかった (Black et al., 1995)。

別の試験では、同様の投与計画に従ってマウスに強制経口投与し、その肝臓について、アクリル酸および代謝物を HPLC で分析した。その結果、アクリル酸より極性の高い数種類の代謝物 (3-ヒドロキシプロピオン酸を含む) が投与 1 時間後に検出されたが、それ以降には検出されなかった。また、40 mg/kg 体重を経皮投与したマウスの肝臓では、投与後のいずれの時点でもアクリル酸は検出されなかった。一方、ラットに経皮投与した場合、尿中には、経口投与後に認められた主要代謝物とともに、アクリル酸と共溶出する 1 つのピークが検出された。さらに、40 mg/kg 体重での経皮投与群ではもう 1 種類の微量な代謝物も尿中に認められたが、10 mg/kg 体重での投与後には認められなかった (Black et al., 1995)。

In vitro 試験

ラットから通常の方法で肝ミクロソームを調製し、[2,3- ^{14}C]-アクリル酸 10 μL を添加してインキュベーションを開始した。その結果、エポキシド代謝物は検出されず、インキュベーション混合液からは親化合物が未変化のまま回収された (DeBethizy et al., 1987)。

ヒトの死体から摘出した皮膚を用いた *in vitro* の経皮吸収試験では、アクリル酸の吸収は pH 値と溶媒の性質によって大きく変化することが示された。*In vitro* での 1 mg 投与後の推定吸収速度は、試験した投与群によって 600 倍もばらつき、アセトン >> pH 6.0 の緩衝液 > pH 7.4 の緩衝液の順に減少した (D'Souza and Francis, 1988)。

Miller ら (1981c) は、ラットの組織ホモジネートを用いてアクリル酸の代謝を検討した。その結果、アクリル酸は、可溶性画分の酵素の存在下および非存在下のいずれでも、還元型グルタチオン (GSH) と反応しなかった。また、血中において *in vitro* でアクリル酸を添加しても、NPSH 濃度の明らかな低下はみられなかった。

ラットの肝細胞調製液を用いて [^{14}C]-アクリル酸からの $^{14}\text{CO}_2$ 産生速度を *in vitro* で測定したところ、アクリル酸から CO_2 への速やかな酸化が観察された。また、肝ホモジネートからミトコンドリアを分離して同じ条件下でアクリル酸とインキュベートしたところ、ホモジネートよりアクリル酸の酸化が盛んであった。このミトコンドリアのインキュベーション混合液を HPLC 分析したところ、主要代謝物は 3-ヒドロキシプロピオン酸であった (Finch & Frederick, 1992)。

Black ら (1993) は、マウスの 13 種類の組織について、アクリル酸の酸化速度を *in vitro* で測定した。その結果、腎臓、肝臓および皮膚におけるアクリル酸酸化の最大速度は、それぞれ 2,890、616 および 48 nmol/h/g であった。その他の組織におけるアクリル酸の酸化速度は肝臓における速度の 40%未満であった。HPLC 分析では、3-ヒドロキシプロピオン酸が唯一の代謝物であった。

[1- ^{14}C]-アクリル酸を用い、ラットの組織スライスにおけるアクリル酸の酸化速度と血液：組織分配係数について検討した。その結果、ラットの腎および肝スライスにおけるアクリル酸の酸化は、それぞれ最大速度約 4 および 2 $\mu\text{mol/h/g}$ で飽和する動態を示した。また、その他の 11 種類の組織におけるアクリル酸の酸化速度は、肝臓における値の 40%以下であった (Black & Finch, 1995)。

結論

アクリル酸は、ラットおよびマウスにおいて、経口または吸入投与後速やかに吸収される。数値流体力学 - 生理学的薬物動態複合吸入曝露用量測定モデルを構築し、鼻腔嗅部におけるアクリル酸の組織用量について種間 (ラット - ヒト間) の外挿を行ったところ、このモデルのシミュレーションでは、同様の暴露条件下において、ヒトの嗅上皮のアクリル酸暴露量はラットの嗅上皮の 1/2~1/3 であった。また、アクリル酸は、経皮投与後一部は気化し、残りは速やかに動物に吸収される。この経皮吸収は、溶媒および溶液の pH 値に大き

く依存している。

アクリル酸は、酸化経路によって速やかに代謝されて CO₂ になる。アクリル酸の主要代謝経路は、プロピオン酸の二次的代謝経路であるビタミン B₁₂ 非依存性経路で、脂肪酸β-酸化と同様の反応からなっているようである。尿中にはアクリル酸より極性の高い物質が検出されているが、特性はほとんど不明である。また、尿中には未代謝のアクリル酸は検出されなかったが、少量の 3-ヒドロキシプロピオン酸が認められた。エポキシド中間代謝産物は検出されなかった。アクリル酸は *in vitro* (胃組織) と *in vivo* で GSH および NPSH とごくわずかに反応する。また、組織の損傷を引き起こすような高用量のアクリル酸では、少量のメルカプツール酸誘導体が形成される。

4.1.2.2 急性毒性

動物における試験

動物を用いた試験において、アクリル酸は経口および経皮暴露で急性の有害作用を引き起こす。アクリル酸の急性毒性試験に関する総説は、Tyler ら (1993) の論文にみることができる。

ラットで報告されている経口 LD₅₀ 値は、被験物質の濃度により、140 mg/kg という低値から 1,400 mg/kg までの範囲に及ぶ (Dow Chemical 1979a、未公表報告)。また、マウスおよびウサギでも同様の急性経口毒性が示されている (Carpenter et al., 1974)。本腐食性物質の急性経口毒性試験で観察された症状は、短期間の運動亢進とそれに続く嗜眠のみであった。

アクリル酸を経口投与したときに生じる病変については、雄ラットに 10%アクリル酸水溶液 (アクリル酸純度 99%、水溶液の pH は 2.5) を投与した試験の報告書にさらに詳細な情報が記載されている。同試験での経口 LD₅₀ 値は、1,350 mg/kg 体重であった。また、この水溶液では投与後 2 日以内に動物が死亡した (方法に関するそれ以上のデータなし)。投与 48 時間後に屠殺された 700 mg/kg (非致死用量) ならびに 900 および 1,100 mg/kg 群のラットでは、病理組織学的検査において、評価した動物の約 50%に胃上皮の壊死および胃粘膜における炎症性細胞浸潤が認められた。また、これらの動物では肝実質の急性変性、および一部の例では肝壊死も観察された。投与 14 日後に剖検した動物には、投与に関連した病理学的変化は認められなかった (Majka et al., 1974)。

急性経皮毒性に関しては、最も主要な所見は、皮膚との接触によって生じた高度の局所腐

食性であり、ウサギの経皮 LD₅₀ 値は、300 mg/kg (Carpenter et al., 1974) および 640 mg/kg (BASF AG 1979、未公表報告) とされている。このうち BASF の試験では、未希釈のアクリル酸 400 および 640 mg/kg を、各用量雌雄各 5 匹のウサギの皮膚に 24 時間閉塞適用した。その結果、400 mg/kg の適用では雄 1/5 例、雌 1/5 例が 7 日目以降に死亡し、640 mg/kg の適用では雄 2/5 例、雌 3/5 例が 24 時間以内に死亡した。また、高度な局所壊死に加えて、無関心、努力性呼吸および全身状態悪化が観察され、剖検では心臓の拡張と肺の浮腫が認められた。

アクリル酸の急性吸入毒性のデータでは通常、高度の気道刺激性は認められるが、死亡はない。しかし、Majka ら (1974) は、詳細な報告のない試験において、雄ラットの吸入 LC₅₀ が 3,600 mg/m³/4 h (3.6 mg/L/4 h) であったと述べている。この試験では、動物を容積 0.045 m³ の吸入チャンバー内でアクリル酸蒸気 (純度 99%) に暴露した (流量 100 ~ 120 L/h の動的システム、方法に関するその他のデータなし)。その結果、暴露後 48 時間以内に死亡が生じ、LC₅₀ は 3,600 mg/m³/4 h であった。また、暴露 48 時間後に屠殺したラットの病理組織学的検査では、2,970 mg/m³ (非致死濃度) および 3,600 mg/m³ (LC₅₀ 値の濃度) 群で内臓の充血が認められた。さらに、呼吸器系において、高度の気管支粘膜刺激、気管支腔内浸出液、肺胞内マクロファージ集簇、および肺における限局性実質内刺激が観察された。14 日間の観察期間終了時の剖検でも、呼吸器系への刺激性の徴候が認められた。

Carpenter ら (1974) は、多数の様々な化学物質についての試験結果の一覧の中で、精製アクリル酸 (純度データなし) を被験物質として用いたラットにおける蒸気吸入試験のデータを報告している。そこで示されたアクリル酸の吸入毒性についてのデータによれば、アクリル酸の「濃縮蒸気」(この濃度については情報なし) を吸入したラットでは最大吸入時間 1 時間で死亡は認められず、2,000 ppm の被験物質を 4 時間 (5.9 mg/L/4 h) 吸入した 6 匹のラットにも死亡はなかった (試験方法のデータなし)。

他の大多数の試験報告書でも急性吸入毒性は低いと述べられているが、これはおそらくアクリル酸が気道に到達する前に空気中の水分との間で相互作用が起き (BAMM, 1998、未発表報告)、急性吸入毒性よりも気道刺激性を引き起こすためであろう (BASF AG, 1980、未発表報告)。アクリル酸蒸気を吸入したラットの LC₅₀ は、5.12 mg/L/4 h を上回ると報告されている (BASF AG, 1980、未発表報告)。これらの急性吸入毒性試験は、ラットを「飽和」アクリル酸蒸気に全身暴露して行われた。これらの試験では死亡はなかったが、「気道刺激性」の症状として、鼻周囲の濡れおよび付着物ならびに腹式呼吸が認められた。剖検では病理学的変化は観察されなかった。なお、1988 年の試験の担当者は、蒸気が気道に到達する前に水溶性の被験物質が相対湿度をなす水分と相互作用したものと考えており、すなわち、認められた気道刺激性の症状は、被験物質の蒸気が通常では肺に到達しないこ

とを示しているといえた。

ヒトにおける試験

入手データなし

急性毒性の結論

ヒトにおけるアクリル酸の急性暴露のデータは入手できていない。純粋なアクリル酸は非常に反応性の高い化学物質であるため、生体物質と接触すると高度の腐食性を示す。その結果、動物試験で認められる急性毒性は、水や生体物質との化学的相互作用が主となる。このような特性から、アクリル酸は経口および経皮暴露で急性の有害作用を引き起こす。ラットの経口 LD₅₀ 値は、被験物質の濃度により、140 mg/kg という低値から 1,400 mg/kg までの範囲に及ぶ。なお、10%アクリル酸水溶液を用いた試験では、雄ラットにおける経口 LD₅₀ は 1,350 mg/kg 体重であったが、この溶液の pH は 2.5 であったため、同試験で認められた腐食性作用は被験物質の pH によるものではない (Majka et al., 1974)。また、未希釈のアクリル酸を用いた試験では、ウサギの経皮 LD₅₀ 値として約 640 mg/kg が得られている (BASF AG, 1979)。一方、アクリル酸は気道の深部に到達する前に空気中の水分と相互作用を起こすため、急性吸入毒性は通常低いとされている。ただし、それにもかかわらず、Majka らの試験では、雄ラットにおいて吸入 LC₅₀ 3.6 mg/L/4 h という値が得られている。気道の急性毒性所見は暴露様式によるようである。分類についてはセクション 1.4 を参照のこと。

4.1.2.3 刺激性／腐食性

動物における試験

アクリル酸は皮膚および眼に重度の熱傷を、また気道に重度の刺激を引き起こす。アクリル酸による急性毒性作用の用量反応評価に関する報告は、この化学物質が持つ強い腐食性が用量依存性であることを示すことに準じてなされている。

EEC と OECD のガイドラインに従ったある試験では、純度 99.8%の精製アクリル酸 0.5 mL を、アルビノウサギ 5 匹の無処置皮膚に半閉塞包帯を用いて 3 分間単回局所適用したところ、すべての動物の皮膚で被験物質適用後 1 時間以内に褐色変化が認められた。うち 2 匹について、1 時間後の観察の後で同所見を肉眼病理学的に検査したところ、適用部位

における表層の壊死、軽度の浮腫および変色が認められた。また、残り 3 匹の褐色変化部について 14 日後に病理組織学的に検査したところ、適用部位では深部に至る限局性壊死（全層壊死）、壊死部での表皮付属器消失、病巣周囲の中等度表皮過形成およびびまん性炎症反応（真皮～皮下組織）が認められた（BASF AG, 1998、未公表報告）。

400 mg/kg をウサギの皮膚に 24 時間閉塞適用すると、10 匹中 2 匹が暴露後 7 日以降に死亡し、640 mg/kg の適用では、10 匹中 5 匹が 24 時間以内に死亡した（BASF AG, 1979、未公表報告）。また、未希釈のアクリル酸または 50%アクリル酸水溶液では、1 分間の暴露でウサギの皮膚に壊死が認められ、10%の水溶液では、5 分間の暴露で皮膚刺激が生じた（BASF AG, 1958、未公表報告）。

アクリル酸によって生じる眼の重篤な損傷は、この化学物質の酸としての性質によるものではない。実際、水酸化カリウムで中和したアクリル酸（中性の 60%アクリル酸カリウム水溶液となる）を用いた実験でも、その中性溶液滴下直後に水で洗わなかったウサギの眼には重度の損傷が認められている。この実験では、60%（中性）アクリル酸カリウム水溶液 0.1 mL を 9 匹のアルビノウサギのそれぞれの眼に滴下し、このうち 6 匹について微温湯で洗眼した。その結果、滴下 2 秒後に洗眼した 3 匹および滴下 4 秒後に洗眼した 3 匹では角膜混濁が発現したが、7 日以内に透明になった。洗眼しなかった 3 匹では非可逆的な重度の眼の損傷が認められ、角膜混濁が 1 時間後に発現し、試験期間（18 日間）を通じて持続した。さらに、1 匹に溶液 0.1 mL を投与して 20 秒後に洗眼し、1 匹を 0.1 mL で処置し 4 秒後から 1 分間洗眼したが、両動物とも、非可逆的な角膜混濁が発現した（Hoechst Celanese Corp., 1992、未公表報告）。

ウサギを用いた一連の Draize 試験（ただし、詳細は不明）では、眼病変とアクリル酸（純度 99%）水溶液の濃度との間に以下のような関係が認められた。すなわち、未希釈の酸は強い刺激性を示し、この刺激性は 20 日以内に消失したものの、眼瞼の癢痕や角膜混濁などの非可逆的な組織変化が残った。10%水溶液を滴下した場合にも、同様の、ただしそれほど重度ではない病変が認められた。3%水溶液では、刺激性はみられたものの 6 日以内に消失し、1%水溶液によって生じた病変は、被験物質滴下後 2 日で消失した。それ以上のデータは報告されていない（Majka et al., 1974）。

アクリル酸の急性吸入毒性を評価するために実施された試験では、いずれも強い気道刺激性が認められた。Majka らは、ラットを容積 0.045 m³ の吸入チャンバー内でアクリル酸蒸気（酸の純度 99%）に暴露した（流量 100～120 L/h の動的システム、方法に関するその他のデータなし）。その結果、暴露後 48 時間以内に死亡が生じ、LC₅₀ は 3,600 mg/m³/4 h であった。また、暴露 48 時間後に屠殺したラットの病理組織学的検査では、2,970 mg/m³（非致死濃度）および 3,600 mg/m³（LC₅₀ 値の濃度）群で内臓の充血が認められた。

さらに、呼吸器系において、強い気管支粘膜刺激性、気管支腔内浸出液、肺胞内マクロファージおよび肺の限局性実質内刺激性が観察された。14 日間の観察期間終了時の剖検でも、呼吸器系への刺激性の徴候が認められた (Majka et al., 1974)。更なる情報については、セクション 4.1.2.2 に示すアクリル酸の急性毒性を参照のこと。

ヒトにおける試験

業界から提出されたヒトのデータによれば、1967～1992 年の間にアクリル酸で 3 件の事故が起きており、このうち 2 人の作業員は皮膚の腐食のため、1 人の作業員は気道刺激性のため入院が必要であった (BASF AG, 1992、非公表情報)。

刺激性および腐食性の結論

職場での事故のデータから、アクリル酸は、ヒトにおいて皮膚の腐食と気道刺激性を生じさせることが示されている。また、ウサギを用いた試験では、純粋なアクリル酸は皮膚および眼に重度の熱傷を引き起こした。さらに、50%アクリル酸水溶液は 1 分間の暴露でウサギの皮膚に壊死を生じさせ、10%水溶液でも 5 分以内に皮膚刺激性を示した。アクリル酸による眼の重度の損傷は、酸を中和しても防止できなかった。分類についてはセクション 1 を参照のこと。

4.1.2.4 腐食性

セクション 4.1.2.3 参照。

4.1.2.5 感作性

動物における試験

モルモットを用いてスプリットアジュバント法の変法により、アクリル酸、アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、メタクリル酸アミノエチル塩酸塩、2-スルホエチルメタクリル酸ナトリウム、2-スルホエチルメタクリル酸、メタクリル酸ヒドロキシエチルおよびメタクリル酸ヒドロキシプロピルを含む 8 種類のアクリル酸塩とメタクリル酸塩、ならびにその他 64 種類の物質の試験を行った。なお、被験物質の純度については記載されていない。また、一次刺激性を生じない最高濃度を用いているが、試験濃

度のデータは示されていない。各試験では 10 匹の動物を用い、被験物質を 10 日間に 4 回、0.1 mL ずつ背部に投与した。3 回目の投与時に、Freund のアジュバント 0.2 mL を被験物質投与部位近傍の 1 か所に注射した。2 週間の休薬期間後、被験物質を一方の側腹部に、溶剤（使用した場合）を他方の側腹部に投与してチャレンジし、24 および 48 時間後にチャレンジ部位について紅斑および浮腫を評価した。その結果、アクリル酸と他の 6 種類のアクリル酸塩およびメタクリル酸塩は陰性（0/10）で、メタクリル酸アミノエチル塩酸塩のみが 1/10 例で陽性であった（Rao et al., 1981）。

Freund の完全アジュバント（FCA）法の変法を用いた試験では、1 群 8 匹のモルモットに対し、感作期間中、0、5、9 日の 3 回、皮内投与を行った（被験物質は FCA と混合して 0.1 mL を投与）。チャレンジは、刺激性を示さなかった濃度で 21 日目に行った。皮内投与の被験物質濃度は 1.2%、チャレンジ濃度は 7.2%で、溶媒には Aramek（メチルエチルケトン 2 容とピーナッツ油 1 容を混合したもの）を用いた。その結果、蒸留アクリル酸は陰性であったが、市販のアクリル酸は強力な皮膚感作性物質であった。この皮膚反応は、様々な量（最高 7%）の α,β -ジアクリロキシプロピオン酸（DAPA）の存在によるものであり、皮膚の陽性反応は 49 日目の第 3 回のチャレンジ後にも認められた（Waegemakers and van der Walle, 1984）。

なお、工業用アクリル酸中の DAPA の有無に関する最近の調査によれば、現在市販されているアクリル酸のサンプル中に DAPA は含まれていない（検出限界 20 ppm）（Elf Atochem, 1998）。

また、流通している製品に添加されている安定剤（ヒドロキノンモノメチルエーテル）は既知の皮膚感作性物質である（EHC 191）が、添加濃度は非常に低く（0.02% w/w）、表示を提案するほどではない。

アクリル酸の動物における呼吸器感作性については、情報が得られていない。

ヒトにおける試験

ヒトではアクリル酸の強い局所腐食性を示すデータがある。また、暴露されたヒトは接触性皮膚炎を生じる可能性がある。1 人の作業員はアクリル酸のパッチテストで陽性反応を示したが、アクリル樹脂では示さなかった（Fowler, 1990）。また、1 人の女性は、フィクソムル（Fixomull®）テープの接着剤の各成分についてパッチテストを行ったところ、アクリル酸（テープの成分の 1 つ）に対する陽性反応が認められた（Daecke et al., 1993）。さらに、6 人の作業員において、ワセリンを媒体とする 0.1%のアクリル酸に対するパッチテストの結果が陰性であったことも報告されている（Conde-Salazar et al., 1988）。ただ

し、これらの著者はアクリル酸製品の純度データを示していない。なお、1989年以降、アクリル酸を原料とする生産プラントでは作業員 450 人以上が定期的に健康診断を受けているが、アクリル酸に対する感作性を示す症例は認められていない (BASF AG からの情報、1998)。

呼吸器感作性は認められていない。

感作性の結論

純粋なアクリル酸は、動物を用いた感作性試験で皮膚感作性を示さない。ヒトでは皮膚感作性が認められているが、これはアクリル酸の不純物 (DAPA) によって生じた可能性がある。ただし、ヒトで試験したアクリル酸サンプル中の不純物のデータは得られなかった。なお、工業用アクリル酸中の DAPA の有無に関する最近の調査によれば、現在市販されているアクリル酸のサンプル中に DAPA は含まれていない (検出限界 20 ppm)。また、アクリル酸を原料とする生産プラントの作業員 450 人以上について実施してきた健康診断から、1989年以降の市販のアクリル酸の品質および労働衛生保護のための現在の予防措置は、職場での感作の危険性を避けるのに十分であることが示された。

ヒトにおける呼吸器感作性は認められていない。

4.1.2.6 反復投与毒性

動物における試験

ラットおよびマウスにアクリル酸を反復経口投与または吸入暴露したときの影響を調べた試験の中には、指令 793/93/EEC の要件に照らして妥当であると考えられるものがいくつかある。

経口投与

ある 90 日間経口投与試験 (BASF AG, 1987; Hellwig et al., 1993) では、Wistar ラットにアクリル酸 (約 99%) を 2 用量 (150、375 mg/kg 体重/日) で強制経口投与した。

その結果、一般状態の観察では、投与 1 週間後から異常発声が認められた。また、3 週以降は大多数の動物で消化管の鼓脹が観察され、しばしばチアノーゼと呼吸困難を伴っていた。高用量群の雄 6 匹、雌 9 匹および低用量群の雄 5 匹、雌 5 匹が試験途中 (投与 14~81

日)に死亡し、死亡前には無関心、低体温および立毛が認められていた。用量依存性の重度の毒性影響として、体重増加抑制、胃粘膜襞の肥厚、および胃粘膜の充血またはびらん／潰瘍が、両用量群で認められた。また、試験途中で死亡した動物では、腎尿細管の変性／壊死が雄では両用量群とも各5匹、雌では低および高用量群でそれぞれ4および7匹に観察された。血液学的検査、臨床生化学的検査および尿検査は、試験項目に含まれていなかった。病理組織学的検査は、一部の器官、すなわち、消化管、肝臓、腎臓、膀胱、副腎、舌、頬部粘膜、鼻腔粘膜について実施された。本試験の最小毒性量 (LOAEL) は 150 mg/kg であり、無毒性量 (NOAEL) は得られなかった。

Wistar ラットにアクリル酸を 120、800、2,000、5,000 ppm (雄 : 約 6、40、100、200 mg/kg 体重/日、雌 : 10、66、150、375 mg/kg 体重/日) の用量で 3 か月間 (各群雌雄各 10 匹) または 12 か月間 (各群雌雄各 20 匹) 飲水投与したところ、2,000 および 5,000 ppm 群で摂水量の減少が認められた (BASF AG, 1987; Hellwig et al., 1993)。投与に関連した試験途中で死亡はなかったが、摂餌量の減少が高用量群の雄で、体重増加抑制が 2,000 および 5,000 ppm 群の雄で認められた。また、高用量群の雄で 12 週時にのみ赤血球数およびヘマトクリット値の一過性の減少と平均赤血球血色素量 (MCH) および平均赤血球血色素濃度 (MCHC) の増加が観察されたものの、血液学的検査、臨床化学的検査および尿検査項目において投与に関連した影響はみられなかった。さらに、高用量 2 群については各器官の顕微鏡検査を網羅的に行ったが、被験物質に関連した毒性影響は観察されなかった。投与動物では明らかに嗜好性の悪さから摂水量が減少し、それによって摂餌量の減少と体重増加抑制が生じたものと考えられた。強制経口投与試験でみられた動物の死亡と腎臓および胃における毒性影響は、当該試験のほぼ同じ用量では確認されず、これらの影響が挿管によるボーラス投与の結果生じた局所および血中ピーク濃度の高さに起因するものであることを示していた。以上の結果、雄における体重増加抑制と雌雄における摂水量の減少から、この試験の NOAEL は 800 ppm (40 mg/kg) と判断された。ただし、雌については、摂水量の減少が健康に対する明らかな有害影響であるとはみなされなかったことから、NOAEL は 5,000 ppm (331 mg/kg) であると考えられた。

別の 90 日間飲水投与試験 (Bushy Run Research Center, Inter-Company Acrylate Study Group, 1980) では、Fischer 344 ラット (各群雌雄各 15 匹) にアクリル酸を 83、250、750 mg/kg 体重/日の用量で投与した。その結果、投与期間中の死亡はみられなかったが、明らかな用量依存性の影響が観察された。

高用量群では、摂餌量および摂水量の減少、体重増加抑制、肝臓、腎臓、脾臓、心臓および脳重量の減少、精巣重量の増加、ならびに一部の臨床生化学的検査項目の変化 (血清尿素窒素、血糖、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼの増加) が認められた。また、高用量群の雌では、血清総コレステロールの統計学的に有意な減少も

認められた。さらに、雌雄とも、尿蛋白および尿比重の増加ならびに尿 pH の低下が観察された。顕微鏡的病変の明らかな発生増加はいずれの動物にも認められなかった。

250 mg/kg 体重群では、雌雄において摂水量の減少が認められた。また、雌で体重増加抑制が認められた。さらに、腎臓重量が雌雄ともに増加し、相対精巣重量が雄で増加した。雌の血清尿素窒素、コレステロールおよびアルカリホスファターゼに対する影響ならびに雌雄の尿比重および尿蛋白に対する影響は高用量群で認められたものと同様であったが、それほど顕著ではなかった。

83 mg/kg 体重群では、認められた影響は雄における摂水量の減少と雌における赤血球数の軽度の増加のみであった。両所見はいずれも毒性学的に意味があるものとは考えられなかったため、本試験の NOAEL は 83 mg/kg であった。

吸入投与

Fischer 344 ラットと B6C3F1 マウスを用いた 90 日間吸入試験 (Miller et al., 1981a, 1981b; Dow Chemical Company, 1979b) では、各群雌雄各 15 匹をアクリル酸蒸気に 5、25、75 ppm (約 0.015、0.074、0.221 mg/L) の用量で 1 日 6 時間、週 5 日間暴露したところ、25 および 75 ppm 群の雌マウスで平均体重増加量の減少が認められた。なお、病理組織学的検査は各群雌雄各 10 匹について実施された。

25 および 75 ppm 群の雄マウスならびに 75 ppm 群の雌マウスでは、血色素量の平均値が軽度に減少したが、他に裏付けとなる血液学的検査項目の変化は認められず、したがって、器官重量、血液学的検査項目、臨床生化学的検査項目および尿検査項目には、投与に関連した意味のある影響はみられなかった。

75 ppm 群の雄ラット 7/10 例、雌ラット 10/10 例では、アクリル酸蒸気によって鼻腔嗅上皮の軽度な限局性変性が生じた。中間および低用量群では、鼻粘膜の病変は認められなかった。

投与に関連した同様の鼻粘膜病変は、顕微鏡検査を行った全投与群のマウスでも認められた。すなわち、軽度から中等度の限局性嗅上皮変性が、高用量群の雄 10/10 例、雌 11/11 例、中間用量群の雄 11/11 例、雌 9/10 例、低用量群の雄 1/10 例、雌 4/12 例で観察された。嗅上皮変性がみられた高用量群の動物の鼻腔病変は、呼吸上皮に似た丈の低い円柱状上皮による嗅上皮の限局性置換を伴っており、またこれらの病変を有するすべての動物では、粘膜下腺のごく軽度な限局性過形成と粘膜および粘膜下組織の炎症細胞浸潤もみられるようであった。一方、通常呼吸上皮で覆われている部分には、全く影響がないようであった。

限局性炎症細胞浸潤は、中間用量群の雄 1/11 例、雌 2/10 例でも観察されたが、対照群ではいずれのマウスにもこのような病変は認められなかった。

この試験では、鼻甲介が標的組織であることが明らかになったことから、各群雌雄各 10 匹について、鼻甲介の様々な部位で 4 枚の横断切片を作製して、病理組織学的検査を行った。

局所的な影響に関するこの試験のラットでの無毒性量 (NOAEC) は 25 ppm であった。マウスでは局所の NOAEC は得られず、最小毒性量 (LOAEC、局所) は 5 ppm であった。ラットおよび雄マウスでは全身毒性は認められなかったため、全身的な NOAEC は 75 ppm であった。雌マウスでは体重増加抑制が認められたため、NOAEC は 5 ppm であった。

以下では、アクリル酸について更に情報を示すため、28 日間反復投与毒性試験に関する OECD/EEC ガイドラインの最低要件に完全には準拠していないその他の試験について述べる。

ある用量設定試験において、Fischer 344 ラットおよび B6C3F1 マウス (1 用量雌雄各 5 匹) にアクリル酸蒸気を 25、75、225 ppm (約 0.074、0.221、0.662 mg/L) の用量で 2 週間 (1 日 6 時間、週 5 日) 吸入させた (Miller et al., 1979)。その結果、高用量群では、鼻かき行動などの症状と体重増加抑制が雌雄のラットおよびマウスに、貯蔵脂肪減少が雌のラットに認められた。また、用量依存的な鼻粘膜の炎症性および変性性病変が、高用量群のすべてのラットおよびマウス、中間用量群のすべてのマウス、ならびに低用量群のマウス雄 2/5 例、雌 4/5 例に観察された。さらに、225 ppm 群の雌雄すべてのラットでは、鼻の組織の一部に限局性扁平上皮化生が認められた。

雌の B6C3F1 マウス 15 匹に 5 または 25 ppm のアクリル酸を 15 日間 (1 日 4.4、6 または 22 時間) 吸入させたところ、嗅上皮の構造破壊と萎縮、扁平上皮への分化を伴う基底細胞の肥大、剥離を伴う上皮壊死、およびボーマン腺の変性が認められた (Lomax et al., 1994; Rohm and Haas, 1994)。また、各群雌 5 匹について設けた 6 週間の回復期間後には、25 ppm のアクリル酸蒸気に 1 日 22 時間暴露した動物で、呼吸上皮化生を示す部位が認められた。

各群雌雄各 4 匹のラットにアクリル酸蒸気を 1 日 6 時間反復吸入させたときの毒性影響について簡潔な報告がある (Gage, 1970)。それによると、1,500 ppm のアクリル酸蒸気に 4 日間暴露された雄 4 匹、雌 4 匹では、鼻汁、嗜眠、体重減少および腎臓うっ血が認められた。また、アクリル酸蒸気 300 ppm の 20 日間の吸入では、鼻の刺激、嗜眠および体重

増加抑制が認められた。蒸気濃度 80 ppm では毒性徴候はみられなかった。

雄ラットおよび雄マウスに 75 ppm のアクリル酸蒸気を 5 日間（1 日 6 時間）吸入させると、呼吸機能（毎分換気量）および呼吸数の軽度な減少（それぞれラット-23%、マウス-27~-34%、およびラット-17%。マウス-32~-37%）が認められた（Barrow, 1986）。アクリル酸の分布が均一であると仮定すると、アクリル酸濃度（ $\mu\text{L/L}$ ）／毎分換気量（ L/min ）／鼻腔表面積（ cm^2 ）で表される用量は、マウス（ $3.5\sim 3.8 \mu\text{L/min/cm}^2$ ）がラット（ $1.8\sim 2.1 \mu\text{L/min/cm}^2$ ）の約 2 倍であった。鼻腔の 4 部位の切片について病理組織学的検査を行ったところ、両動物種で重度の病変が認められたが、マウスの病変はより重度で、より多量の鼻腔内細胞性滲出物と、はるかに多くの感覚細胞の消失が認められた。化学物質の分布が均一であるという仮定に基づけば、組織障害も鼻腔全体で一定の分布を示すはずであるが、実際には、病変は主に鼻腔構造の 3 層目にあたる部位の背側鼻道に分布しており、そこでは上皮細胞数がラット 15%に対してマウスでは 50%減少していた。また、細胞増殖試験では、両動物種の背側鼻道で嗅上皮細胞の代謝回転において統計学的に有意な増加が認められ、代謝回転率は、投与群のラットで 4%（対照群 0.9%）、マウスで 1.7%（対照群 0.1%）であった。

経皮投与

4%のアクリル酸を 13 週間（週 3 日）経皮適用したマウスでは、1%アクリル酸または溶媒対照（アセトン）に比べて皮膚刺激性の発現が顕著で、その発生率と重篤度が増大した（Basic Acrylate Monomer Manufactures, 1991; Tegeris et al., 1988）。一方、マウスにアセトンを溶媒とする 1%アクリル酸を長期適用しても、刺激作用を示す所見は認められなかった（Inter-Company Acrylate Study Group, 1982、セクション 4.1.2.8 参照）。

ヒトにおける試験

入手データなし。

リスク判定に用いた影響量

無毒性量（NOAEL/NOAEC）

経口投与： 40 mg/kg 体重/日（90 日、雄ラット）
（BASF AG, 1987; Hellwig et al., 1993）

83 mg/kg 体重/日 (90 日、雌ラット)

(Bushy Run Research Center, Inter-Company Acrylate Study Group, 1980)

吸入暴露： 局所的な影響の LOAEC

5 ppm (約 0.015 mg/L) (90 日、マウス)

(Miller et al., 1981a, 1981b; Dow Chemical Company, 1979b)

吸入暴露： 全身的な影響の NOAEC

5 ppm (0.015 mg/L) (90 日、雌マウス)

75 ppm (0.221 mg/L) (90 日、雌雄ラット、雄マウス)

(Miller et al., 1981a, 1981b; Dow Chemical Company, 1979b)

反復投与毒性の結論

アクリル酸の毒性プロファイルは、適用方法によらず概して局所刺激作用が中心である。長期吸入では、嗅粘膜の変性がマウスで 5 ppm 以上、ラットで 75 ppm の濃度において誘発された。反復強制経口投与では、胃粘膜の高度な障害が 150 mg/kg 体重/日以上で生じたが、同程度またはそれ以上の用量の飲水投与ではそのような障害は生じなかった。また、皮膚を 1%より高い濃度のアクリル酸に長期暴露すると刺激性が認められたが、1%では皮膚に対する影響は明らかでなかった (セクション 4.1.2.8 の経皮がん原性試験も参照のこと)。あるラットの 3 か月試験では、150 mg/kg 体重/日以上用量の強制経口投与により、試験途中の死亡と腎臓の尿細管変性/壊死が認められたが、それを除いては、経口、経皮または吸入暴露によるその他の全身毒性は認められなかった。この試験で認められた影響はピーク濃度が高かったことによるもので、同程度またはそれ以上の用量の飲水投与試験では発現しなかった。一部の反復投与試験ではそれぞれの赤血球項目に軽微な変化が認められたが、明らかな血液毒性は認められなかった。飲水投与試験で観察された臨床生化学的検査項目の変化は、摂水量や摂餌量の減少に関連するものと推察された。

4.1.2.7 変異原性

細菌系

ネズミチフス菌の試験菌株 TA98、TA100、TA1535 および TA1537 を用いた細菌における突然変異試験は、S-9 mix 存在下および非存在下とも、5,000 µg/plate まで陰性であった。なお、1,000 µg/plate 以上の用量では細胞毒性が認められた (Cameron et al., 1991)。

陰性結果は細菌を用いたその他の突然変異試験でも認められた (Zeiger et al., 1987; BASF, 1977)。

哺乳類細胞を用いた *in vitro* 系

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた哺乳類細胞の遺伝子突然変異試験 (HPRT 遺伝子座) は、S-9 mix 非存在下で 1.9 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (2,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、S-9 mix 存在下で 2.4 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (2,500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の用量まで陰性であった。最高濃度での生存率は、それぞれ 35 および 24% であった (McCarthy et al., 1992)。

マウスリンフォーマ試験では、二つの独立した試験において、突然変異頻度の増加が認められた。まず、Cameron ら (1991) は、代謝活性化系の存在下および非存在下で陽性であったマウスリンフォーマ試験について報告している。それによると、S-9 mix 非存在下では、2.65~5.44 mmol/L (191~392 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の用量範囲で突然変異頻度が用量に依存して 3~6 倍に増加し、S-9 mix 存在下では、16.2~26.5 mmol/L (1,167~1,910 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の用量範囲で 3~8 倍に増加した。最高濃度における相対的総増殖率は、それぞれ 15 および 20% であった。また、もう一つのマウスリンフォーマ試験は代謝活性化系の非存在下でのみ行われたが、その結果、変異コロニー数は、300~600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量範囲で用量に依存した再現性のある 4~8 倍の増加を示した。最高濃度における生存率は約 20% であった (Moore et al., 1988)。両試験とも、突然変異体の大多数は小さなコロニーを形成した。

陽性の影響は、*in vitro* の染色体異常試験に関しても記載されている。McCarthy ら (1992) は、CHO 細胞を用いた染色体異常試験が代謝活性化系の存在下および非存在下で陽性であったと報告した。それによると、S-9 mix 非存在下では、3.8 および 5.0 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (3,942 および 5,230 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の用量で 11 および 30% の細胞に異常が誘発され (陰性対照群では 2%)、S-9 mix 存在下では、1.6~2.8 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (1,689~2,977 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の用量範囲で用量に依存して 9~28% の異常発生頻度が認められた (陰性対照群では 1%)。この陽性反応は強い細胞毒性によるものではなく (最高濃度における相対的コロニー形成率は 42 および 35%)、pH の低下によるものでもなかった (pH は 7.0 に調整されていた)。また、L5178Y マウスリンフォーマ細胞を用いた染色体異常試験が S-9 mix 非存在下でのみ実施され、300~500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量範囲では用量に依存して 7~21% の細胞に異常が誘発された (対照培養細胞では 4%)。この影響は強い細胞毒性によるものでもなかった (Moore et al., 1988)。さらに、Ishidate (1988) は、アクリル酸が CHL 細胞において S-9 mix 非存在下の 750 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (試験した最高用量) で染色体異常を誘発したと報告している。細胞毒性のデータは示されていない。

アクリル酸は、ラットの初代培養肝細胞において、毒性のない 0.4 $\mu\text{L/mL}$ (420 $\mu\text{g/mL}$) までの用量で、不定期 DNA 合成 (UDS) を誘発しなかった。これより高い用量については、強い細胞毒性のため解析できなかった (McCarthy et al., 1992)。

Wiegand ら (1989) は、培養 3 代目のシリアンハムスター胚 (SHE) 細胞を用い、外因性の代謝活性化系を添加せずに、小核、UDS および細胞形質転換の誘導を検討した。その結果は、三つの評価項目すべてで陰性であったが、試験のスクリーニング的性質、詳細な記述の欠如および方法論的な不十分さ (例えば、小核試験では細胞毒性のない範囲の用量しか解析していない、陽性対照としてジエチルスチルベスチロールとベンゾ[a]ピレン [B(a)P] のいずれを用いたか混乱している、濃度が記載されていない、小核を有する細胞の割合が記載されていない、など) から、この結果の信頼性は低かった。

ショウジョウバエを用いた試験

キイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死突然変異の誘発を調べる試験では、混餌投与でも注射でも陰性であった (McCarthy et al., 1992)。

哺乳類を用いた *in vivo* 系

ラットを用いた二つの *in vivo* 骨髄染色体異常試験では、結果は陰性であった (McCarthy et al., 1992)。これらの試験では、アクリル酸 100、333、1,000 mg/kg の経口投与の 6、12 および 24 時間後に、もしくは 2,000 または 5,000 ppm での 5 日間の飲水投与後に、染色体異常を解析した (各性 5 匹、分裂中期細胞 50 個/匹)。その結果、単回および反復投与方法とも、最高用量では体重増加抑制が認められたが、骨髄細胞の有糸分裂活性は投与の影響を受けなかった。

ある優性致死試験では陰性の結果が得られている。同試験では、雄マウスに対して 324 mg/kg までの用量で単回 (強制) 経口投与、または 162 mg/kg までの用量で 1 日 1 回 5 日間経口投与し、投与直後に交配させた。毎朝雌の膣栓を確認し、交尾した雌は未交配の雌と入れ替えた。交配は 46 日間継続した。膣栓確認後 12~15 日に、雌マウスの子宮内容物を検査した (McCarthy et al., 1992)。

構造的に類似したアクリル化合物の変異原性データ

構造的に類似した以下のいくつかのアクリル化合物については、*in vivo* 骨髄試験 (小核または染色体異常試験) において陰性の結果が報告されている。

- メタクリル酸メチル (Hachiya et al., 1982)
- アクリル酸エチル (Ashyby et al., 1989; Morita et al., 1997)
- アクリル酸メチル (Fh-ITA, 1994)
- アクリル酸ブチル (Engelhardt and Klimisch, 1983)

小核試験陽性の報告もあるが、信頼性が低いようである (Przybojewska et al., 1984; 方法的に不十分) (Kligerman, et al., 1991; 毒性用量でマウスの脾臓細胞に弱い影響がみられたが、骨髄の染色体異常試験では陰性)。

変異原性の結論

アクリル酸は、ネズミチフス菌や CHO 細胞 (HPRT 遺伝子座) では遺伝子突然変異を誘発しなかったが、マウスリンフォーマ試験および *in vitro* の染色体異常試験では明らかに陽性であった。マウスリンフォーマ試験では主に小型のコロニーが誘発されたことから、アクリル酸の変異原性は染色体異常誘発性に限定されるようである。アクリル酸は、*in vivo* ではラット骨髄細胞でもマウス胚細胞でも経口投与による変異原性を示さなかった。これらの試験結果に基づき、また構造的に類似したアクリル化合物のデータも考慮に入れると、アクリル酸が *in vivo* で変異原性を示すとは考え難い。

4.1.2.8 がん原性

動物における試験

ある信頼できるがん原性試験 (BASF AG, 1989; Hellwig et al., 1993) では、Wistar ラットにアクリル酸 (99%、安定化剤としてヒドロキノンモノメチルエーテル 200 ppm を添加) を 120、400、1,200 ppm (平均被験物質摂取量 : 9、31、88 mg/kg 体重/日) の用量で 26 か月間 (雄) または 28 か月間 (雌) 飲水投与した。その結果、高用量群の雌雄における摂水量の軽度な減少以外、一般状態、血液学的検査および病理組織学的検査には、対照群と比較して投与に関連した変化は認められなかった。また、アクリル酸投与群での腫瘍の発生頻度および臓器分布の所見も、対照群のものと比較して差は認められなかった (Table 4.4)。

規制を目的として行われる試験プロトコルに関するガイドラインが設けられているが、その要件を満たしていない試験からも、アクリル酸に関して以下のような更なる情報を得ることができる (Table 4.5 も参照のこと)。

ある経皮がん原性試験では、投与群のマウスにも溶媒対照群にも、皮膚または皮下組織に腫瘍の誘発は認められなかった (Intercompany Acrylate Study Group, 1982)。この試験では、雄 C3H/HeJ マウス 40 匹からなる 1 群に対し、アセトンで 1.0% (v/v) に希釈したアクリル酸 25 μ L を適用した。陰性対照群には、アセトンのみを投与した。被験物質は背部皮膚に週 3 回、生涯にわたって適用し、投与群のすべてのマウスの背部皮膚および肉眼病変について組織学的検査を行った。その結果、投与による死亡率への影響はなかった (平均生存期間はアクリル酸群 515 日、アセトン群 484 日)。また、皮膚刺激性の徴候は観察されなかった。ただし、アクリル酸群の雄 1 匹で表皮過形成が認められた。

別の経皮がん原性試験では、2 系統のマウス (C3H/HeN Hsd BR、Hsd:(ICR)BR) に対し、アセトンを溶媒とする 1% (v/v) アクリル酸 25 または 100 μ L を 21 か月間 (週 3 回) 適用した。病理組織学的検査は、皮膚、一部の内部器官、および通常見受けられない肉眼病変について行った。その結果、投与に関連した皮膚刺激性の徴候、毒性、症状および皮膚腫瘍は認められなかった。また、体重増加量および死亡率にも投与に関連した影響はなかった。アクリル酸 100 μ L 投与群の雌 C3H マウスでは、リンパ肉腫が 7/50 例に認められ、アセトン対照群と比較してその発生頻度は有意に高かった (BAMM 1990, 1991; TSCATS, 1992a) が、リンパ肉腫は 18~24 か月齢の大部分の系統のマウスでよくみられるものであり (Frith and Wiley, 1981)、投与との関連性ははっきりしないと考えられた。

アクリル酸 1.4 mg をトリオクタノイン 0.5 mL に溶解して雌 Hsd-(ICR)Br マウスに皮下投与 (週 1 回) したところ、2/30 例において、49.5 週後に肉腫 2 個が適用部位に認められた (Segal et al., 1987)。溶媒 (トリオクタノイン) のみを投与したマウス 20 匹および無処置マウス 100 匹には腫瘍は認められなかった。しかし、適用経路の観点から、この結果は意味のあるものではないと考えられた (Grasso, 1987)。

ヒトにおける試験

ヒトにおけるがん原性に関する情報は得られていない。

がん原性の結論

ラットに経口投与またはマウスに経皮適用したときのアクリル酸のがん原性を示す所見はない。また、ヒトの暴露に関する腫瘍のデータは得られていない。

Table 4.4 Oral carcinogenicity study on acrylic acid (AA)

Species/strain No. of animals/ sex/group	Exposure time	Treatment schedule	Mortality rate	Treatment-related tumour response	Study design according to the B32/B33 method	Reference
Rat/ Wistar, 50/sex/ group	26/28 months	120, 400, 1200 ppm AA in drinking water	Ø	no	yes	BASF (1989)

Ø No treatment-related effects on the mortality rate and mean survival time

Table 4.5 Dermal carcinogenicity studies with acrylic acid (AA)

Species/strain No. of animals/ sex/group	Exposure time	Treatment schedule	Mortality rate	Skin irritation	Skin hyper plasia	Skin tumours	Tumour response of internal organs	Study design according to the B32/B33 method	Reference
Mouse/ C3H/ HeJ 40 males	life time	25 µl AA (1% v/v in acetone)	Ø	no	1/40	0/40	no	no	Intercompany Acrylate Study Group (1982)
Mouse/ C3H/ HeN Hsd BR, 50/sex/group	life time	25 or 100 µl AA (1% v/v in acetone)	Ø	no	0/50 for each sex	0/50 for each sex	100 µl AA: 7/50 females with lympho sarcoma	no	BAMM (1990) BAMM (1991)
Mouse/ Hsd: (ICR)BR 50/sex/ group	life time (86-92 weeks)	25 or 100 µl AA (1% v/v in acetone)	Ø	no	0/50 for each sex	0/50 for each sex	no	no	BAMM (1990) BAMM (1991)

Ø No treatment-related effects on the mortality rate and mean survival time

4.1.2.9 生殖毒性

受胎能

生殖能へ影響がもたらされる可能性について、ラットを用いた二つの異なる経口（飲水）投与試験で検討されている。

F344/N ラットを用いた一世代試験（DePass et al., 1983）では、動物（各用量群雄 10 匹、雌 20 匹）に対し、アクリル酸を 0、83、250、750 mg/kg 体重/日に相当する用量で 13 週間投与した。その後、各雄を雌 2 匹と交配させ、雌雄ともさらに妊娠および授乳期間を通じて暴露を継続した。その結果、F₀ 動物では用量依存性の摂餌量および摂水量の減少とそれによる体重増加抑制が認められ、これらの変化は 750 mg/kg 体重/日群で最も顕著かつ統計学的に有意であった。また、高用量群では、受胎率（雌雄）、出産率、生存出生仔数および離乳仔の割合が、明らかに減少した。さらに、高用量群の雌雄の仔動物では体重増加抑制が認められ、雄では肝臓の絶対および相対重量の減少、雌では脾臓の絶対および相対重量の減少も認められた。しかし、投与群と対照群との間には統計学的有意差がなかったことから、これらの所見はアクリル酸の生殖能に対する重大な有害作用を示すものとは考えられなかった。ただし、この試験の対照群における受胎率と同腹仔数は例外的に低かった。

ある二世代試験（OECD 416）では、Wistar ラットにアクリル酸を 0、500、2,500、5,000 mg/L（53、240、460 mg/kg 体重/日）の用量で経口（飲水）投与したところ、以下の結果が得られた（BASF, 1994c; Hellwig et al., 1997）。雄の F₀ 親世代では、全身毒性の徴候はみられなかった。雌の親世代では、妊娠期間中、5,000 mg/L 群において摂餌量および摂水量の減少が認められた。また、授乳期間中は、用量依存性の摂餌量および摂水量の減少が 2,500 mg/L 群で認められた。

雌雄の F₁ 世代では、用量依存性の摂餌量および摂水量の減少が 2,500 mg/L 群で認められた。また、雌雄とも体重および体重増加量が減少した。しかし、F₀ および F₁ 世代の雌雄とも、異常な症状は認められなかった。受胎能および着床前の発生に対する有害な影響は検出されず、生殖器官に対する影響も認められなかった。雄の交尾率は両世代のすべての用量群で 100%であった。

F₀ 世代の受胎率は 92~96%であり、F₁ 世代の受胎率はすべての用量群で 100%であった。また、両世代とも妊娠率の低下はなく、生存出生仔数にも差はなかった。

以上から、生殖機能に関する NOAEL は、460 mg/kg 体重/日であった。

また、一般毒性に関する NOAEL は、F₀ 世代では 240 mg/kg 体重/日であったが、F₁ 世代では 53 mg/kg 体重/日であった。

発生毒性

経口

経口投与での発生に関する試験は見当たらない。しかし、ラットを用いた上記二つの生殖毒性試験では、親世代に摂餌量および摂水量の減少を生じさせ、F₁ 世代に体重増加抑制を生じさせる用量で、親をアクリル酸に暴露（飲水投与）すると、子孫において出生後の発達毒性を示すいくつかの徴候が認められた。その主なものは体重増加抑制であった。ただし、いずれの試験でも、子孫に肉眼的異常は認められなかった（DePass et al., 1983; BASF, 1994c; Hellwig et al., 1997）。

NOAEL（子孫）：53 mg/kg 体重/日

吸入

各群 30 匹の妊娠 Sprague-Dawley ラットを、0、40、120、360 ppm（0、120、350、1,060 mg/m³）の濃度でアクリル酸を含む空気に妊娠 6 日から 15 日まで暴露し（1 日 6 時間、全身）、暴露後、妊娠 20 日まで母動物を観察した（Klimisch and Hellwig, 1991）。動物の体重および摂餌量を、妊娠 0 日およびその後は妊娠 20 日まで 3 日ごとに測定した。屠殺後、母動物について肉眼病理学的検査を行った。また、各胎仔は外表検査後、体重と体長を測定し、さらに骨格および内臓検査のための処置を施した。その結果、母動物では、最高用量群で気道および眼への刺激性が認められた。また、120 および 360 ppm 群で用量依存性の摂餌量および摂水量の減少と、それによる体重増加抑制が認められた。さらに、40 ppm 群でも母動物の体重増加量に、軽度ながら統計学的に有意な影響が観察された。このため、この試験では母動物毒性に関する NOAEL は得られなかった。ただし、生殖能に対する影響は認められず、着床前胚損失、生存胎仔数および胚吸収には、用量群に関連した一定の傾向の徴候や群間の有意差はなかった。また、胎仔の全身の外表、体重および内臓や骨格の状態に関する異常、変異または発育遅延の発生頻度において、用量群に関連した差の徴候はなかった。

各群 16 匹の妊娠 New Zealand ウサギを、0、25、75、225 ppm の濃度でアクリル酸を含む空気に妊娠 6 日から 18 日まで暴露した（1 日 6 時間、全身）（Bushy Run Research Center, 1993; Neepers-Bradley et al., 1997）。試験では、全用量群について、毎日疾病の

有無および生死を確認した。また、暴露期間中は、毎日の暴露前後に加え、実際の暴露中にもチャンバー外から動物の症状を観察した。母動物の体重を妊娠 0、3、6、12、24、29 日に測定し、摂餌量を妊娠 3 日以降、試験期間を通じて毎日測定した。妊娠 29 日に母動物を屠殺後、肝臓および腎臓重量を測定した。さらに、すべての胎仔について体重を測定し、外表の奇形と変異、胸腔および腹腔内臓器の異常（内生殖器を含む）、頭蓋顔面の異常、ならびに骨格の奇形と変異を検査した。その結果、75 および 225 ppm 群では、用量依存性のある徴候（鼻周囲／口周囲の濡れ、鼻のうっ血、体重増加抑制、摂餌量の減少）が認められた。妊娠率は全群で同等であった（94～100%）。母動物の生殖機能には用量依存性のある影響は認められず、卵巣の黄体数ならびに 1 腹あたりの生存着床数および非生存着床（早期および後期吸収、死亡胎仔）数に影響はなかった。また、生存胎仔率および性比は全群で同等であった。胎仔の体重には、被験物質暴露による影響はなかった。さらに、外表、内臓および骨格の奇形または変異について、暴露に関連した発生頻度の増加は認められなかった。

以上から、母動物毒性に関する NOAEL は 25 ppm であった（Bushy Run Research Center, 1993; Neeper-Bradley et al., 1997）。

また、妊娠ラットおよび妊娠ウサギを、最高 360 ppm（ラット）および 225 ppm（ウサギ）の濃度でアクリル酸を含む空気に吸入暴露しても、発生毒性を示す所見はいずれの動物種にも認められなかった。

NOAEL（ラット）： 360 ppm = 1,060 mg/m³

NOAEL（ウサギ）： 225 ppm = 663 mg/m³

（BASF, 1983; Klimisch and Hellwig, 1991; Bushy Run Research Center, 1993; Neeper-Bradley et al., 1997）

ヒトのデータ：入手なし

生殖毒性に関する結論

経口生殖毒性試験（ラット）では、生殖機能（受胎能）に対する影響は認められなかった。親世代の暴露により、出生後の発達毒性を示すいくつかの徴候（仔動物の体重増加遅延など）が認められたが、これらは母動物で摂餌量と体重増加量の減少がみられる用量における所見であった。出生仔に肉眼的異常は観察されなかった。ガイドランに従ったラットにおける二世代試験から、受胎能に関する NOAEL として 460 mg/kg 体重/日が得られた（BASF, 1994c; Hellwig et al., 1997）。一方、出生前発生毒性は、ある程度の母動物毒性の徴候を生じさせる濃度でも認められなかった（ラットおよびウサギ、吸入）。最高 360

ppm (ラット) および 225 ppm (ウサギ) の用量まで、明確な催奇形性は認められず、ウサギにおける発生毒性試験から、発生毒性に関する NOAEL として 225 ppm (663 mg/m³) が得られた (Bushy Run Research Center, 1993; Neeper-Bradley et al., 1997)。したがって、生殖毒性に関する現在のデータベースからは、アクリル酸を生殖毒性物質に分類すべき理由は認められない。