平成 25 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：アクリル酸 2-ヒドロキシエチル

CAS No.：818-61-1

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 26 年 3 月

要　約

アクリル酸 2-ヒドロキシエチル（2-ヒドロキシエチルアクリレート、HEA）の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で 548 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮で 154 mg/kg（GHS 区分 2）、ラット吸入（ミスト）で 1.87～18.52 mg/L/4H の範囲（GHS 区分 4 あるいは区分外）であった。経口および吸入による急性毒性値は毒劇物には該当しないが、経皮では毒物に該当する。HEA は皮膚および眼に刺激性を示し、特に眼に対しては GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。以上より、HEA は毒物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類（国連危険物輸送分類および EU GHS 分類）とも整合している。

1.　目的

本報告書の目的は、HEA について、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベースあるいは成書を対象に行った。情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。

情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 30 の情報源を調査した。なお、以下の情報源は、各項との重複を避けるため、一方にしか記載していない。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性，毒性を含む総合簡易情報［日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm］
- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (NFPA, 13th ed., 2002; 14th ed, 2010) : NFPA（米国防火協会）による防火指針で、物理化学的危険性に関するデータ

を収載

- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典
- ChemID : US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、物理化学的情報および急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]
- GESTIS : ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) : US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB) : NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。 RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) : ECB（欧州化学品庁）の化学物質データベース [http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=dat]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012) : Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）: OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004, 12th edition, 2012) : Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

さらに、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質か否かについて以下により確認し、評価物質の場合には利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC) : IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) : IPCS による EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書

[http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]
EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EU による化学物質のリスク評価書
[http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=ora]

- Screening Information Data Set (SIDS)：OECD の化学物質初期評価報告書 [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html あるいは、http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx]
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2010 版)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍 [http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む） [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google Scholar (Google-S)：Google 社による文献検索サイト [http://scholar.google.com/]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]
- Yahoo：Yahoo 社によるネット情報検索サイト [http://www.yahoo.co.jp/]

2.3. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、17th ed., 2011; 18th ed., 2013)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev17/17files_e.htm, および http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/1files_e.html]
- ESIS (European chemical Substances Information System)：ECB の化学物質情報提供システム（EU-Annex VI/EU GHS 分類） [http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=cla]

3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質の急性毒性や刺激性に係る安全性に関する国際的評価文書として SIDS が認められた。本報告書には、各資料をそれぞれ添付した。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC (資料 1)	: あり	・ ATSDR	: なし
・ NFPA (資料 2)	: あり	・ CICAD	: なし
・ CRC (資料 3)	: あり	・ EURAR	: なし
・ Merck	: なし	・ SIDS (資料 10)	: あり
・ ChemID (資料 4)	: あり	・ EHC	: なし
・ GESTIS (資料 5)	: あり	・ ACGIH	: なし
・ RTECS (資料 6)	: あり	・ MAK	: なし
・ HSDB (資料 7)	: あり	・ JECDB	: なし
・ IUCLID (資料 8)	: あり	・ TDG (資料 11)	: あり
・ SAX (資料 9)	: あり	・ ESIS (資料 12)	: あり
・ Patty	: なし	・ 化学商品（資料 13）	: あり

3.1. 物理化学的特性（資料 1-8, 10, 13）

3.1.1. 物質名

和名：アクリル酸 2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチルアクリレート、エチレングリコールモノアクリレート

英名：Acrylic acid 2-hydroxyethyl ester, 2-Hydroxyethyl acrylate, Ethylene glycol monoacrylate, HEA

3.1.2. 物質登録番号

CAS：818-61-1

RTECS：AT1750000

UN TDG：2927

ICSC：1723

EC (Annex VI Index)：212-454-9 (607-072-00-8)

3.1.3. 物性

分子式： $C_5H_8O_3$

分子量：116.1

構造式：図 1

外観：特徴的な臭気のある無色の液体

密度：1.1 g/mL (25℃)
沸点：210℃（1013 hPa)
融点：－60.2℃
引火点：101℃(c.c.)
蒸気圧：7.0 Pa (25℃)
相対蒸気密度（空気＝1）：4.0
水への溶解性：混和（1000 g/L、25℃）
オクタノール/水 分配係数 (Log P)：－0.21
その他への溶解性：通常の有機溶媒に溶解
安定性・反応性：自然重合
換算係数：1 mL/m^3 (1 ppm) = 4.83 mg/m^3 (4.83 µg/L) [1 気圧 20℃]

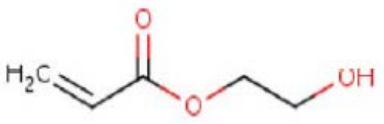

図 1

3.1.4. 用途

ポリマー製造のコモノマーとして、また、塗料や接着剤などの樹脂改質剤や UV 硬化用反応性希釈剤として用いられる。

3.2. 急性毒性に関する情報（資料 4-10）

ChemID（資料 4)、GESTIS（資料 5)、RTECS（資料 6)、HSDB（資料 7)、SAX（資料 9）及び SIDS（資料 10）に記載された急性毒性情報を以下に示す。なお、IUCLID（資料 8）については、SIDS に包含されているため、割愛した。

3.2.1. ChemID（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
マウス	経口	300 mg/kg	1
ラット	経口	548 mg/kg	2
ウサギ	経皮	298 mg/kg	2
ラット	吸入	LCLo: 500 ppm (2.37 mg/L)/4H*	3

* : HEA の蒸気圧が 7.0 Pa (25℃)であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 0.007 kPa / 101 kPa = 69.3 ppm (= 335 mg/m^3 = 0.335 mg/L)と計算される。したがって、本物質の曝露はミストによるものと推察される。

3.2.2. GESTIS（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	548 mg/kg	2
ラット	経口	650～1070 mg/kg	IUCLID
ウサギ	経皮	298 mg/kg	2
ラット	吸入	LCLo: 500 ppm (2.37 mg/L)/4H*	IUCLID

*：室温での飽和蒸気の 8 時間曝露では死亡例なし。500 ppm での 4 時間曝露では 5/6 例が死亡。なお、500 ppm はミスト曝露と推察（3.2.1.項参照）。

3.2.3. RTECS（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
マウス	経口	300 mg/kg	1
ラット	経口	548 mg/kg	2
ウサギ	経皮	298 mg/kg	2
ラット	吸入	LCLo: 500 ppm (2.37 mg/L)/4H*	3

*： 500 ppm はミスト曝露と推察（3.2.1.項参照）。

3.2.4. HSDB（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
マウス	経口	601 mg/kg	IUCLID
ラット	経口	548 mg/kg	SIDS
ウサギ	経皮	154 mg/kg	SIDS
ラット	経皮	>1000 mg/kg	SIDS
ラット	吸入	1.87 mg/L/4H	IUCLID
ラット	吸入	LCLo: 500 ppm (2.37 mg/L)/4H*	SIDS
ウサギ	経皮	130 mg/kg	SAX

*：500 ppm はミスト曝露と推察（3.2.1.項参照）。

3.2.5. SAX（資料 9）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	650 mg/kg	4
ウサギ	経皮	1010 mg/kg	3
ラット	吸入	LCLo: 500 ppm (2.37 mg/L)/4H*	3

*： 500 ppm はミスト曝露と推察（3.2.1.項参照）。

3.2.7. SIDS（資料 10）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
マウス	経口	601 mg/kg #1	5
ラット	経口	548 mg/kg #2	6
ラット	経口	650 mg/kg #3	7
ラット	経口	540 mg/kg #4	8
ラット	経口	810 mg/kg #5	9
ラット	経口	1070 mg/kg #6	3
ウサギ	経皮	298 mg/kg #7	6
ウサギ	経皮	154 mg/kg #8	10
ウサギ	経皮	154 mg/kg #9	11
ウサギ	経皮	250 mg/kg #10	12
ラット	経皮	>1000 mg/kg #11	13
ラット	吸入*	LCLo: 500 ppm (2.37 mg/L)/4H #12	3
ラット	吸入*	LCLo: 1.58 mg/L (333 ppm)/8H #13 ⇒ 3.16 mg/L/4H	7
ラット	吸入*	LCLo: 1.87 mg/L (394 ppm)/4H #14	7
ラット	吸入*	LC_0/LC_{100}: 1.25/10.58 mg/L (264/2231 ppm)/7H #15 ⇒ 2.19/18.52 mg/L/4H	8

*：HEA の蒸気圧から、飽和蒸気濃度は 69.3 ppm と計算される。したがって、本物質の吸入曝露はいずれもミストによるものと推察される（3.2.1.項参照）。

#1：1 群 4 例の雄 ddY マウスに、異なる 4 用量を投与（95%信頼性区間：502 – 720 mg/kg）。

#2：雌雄の SD ラットを 1 用量 4 例で用い、266.7, 400, 600 あるいは 900 mg/kg で投与（95%信頼性限界：460.5 – 652.1 mg/kg）。HEA は 10%水溶液として強制経口投与され、動物は投与後 14 日間観察された。死亡率は、それぞれ 0/4, 0/4, 3/4, 4/4 であった[キースタディとして評価]。

#3：無希釈の HEA を 0.5 mL/kg あるいは 1.0 mL/kg で 1 群 5 例の動物に投与。

#4:シャーマン系雄ラットを 1 用量 5 例で用い、126, 252, 500, 1000 あるいは 2000 mg/kg で投与（95%信頼性限界：390 – 750 mg/kg）。

#5：1 群 10 例のラットを用い、500, 700, 1100, 1300 あるいは 1500 mg/kg で投与。500 mg/kg では死亡例は認められず、700, 1100, 1300, 1500 mg/kg の死亡率はそれぞれ 2/10, 8/10, 10/10, 10/10 であった。

#6：無希釈の HEA を 1 群 5 例のラットに投与。

#7：無希釈の HEA を 1 群 4 例のアルビノウサギの剃毛体幹（体表の約 30%）の無傷皮膚に、118.5, 177.8, 266.7, 400, 600, 900, 3000 mg/kg の用量で、不浸透性プラスチックシート下で 24 時間適用し、14 日間観察した。死亡率はそれぞれ 0/4, 2/4, 1/4, 2/4, 4/4, 4/4, 4/4 であった（95%信頼性限界：220 – 402 mg/kg）。

#8：無希釈の HEA を NZW ウサギの剃毛体幹（体表の約 30%）の無傷皮膚に、不浸透性プラスチッ

クシート下で 24 時間適用した（GLP 試験）。1 用量あたり雌雄各 2 例を用い、63, 130, 160, 200 あるいは 250 mg/kg で処理し、死亡率はそれぞれ 0/4, 0/4, 3/4, 4/4, 4/4 であった（95%信頼性限界：131 – 174 mg/kg）[キースタディとして評価]。

#9：無希釈の HEA を 1 群 4 例の雄ウサギの無傷皮膚に、0.1 mL/kg あるいは 0.2 mL/kg の用量で、不浸透性プラスチックシート下で 24 時間適用。LD_{50} 値は 0.14 mL/kg から変換（密度 1.1 mg/mL）。

#10：無希釈の HEA を 1 群 3 例の雄ウサギの剃毛無傷皮膚に 110, 220, 440, 880 mg/kg の用量で 24 時間適用し、14 日間観察した。死亡率はそれぞれ 0/3, 1/3, 3/3 , 3/3 であった。

#11：雌雄各 5 例のラットを用い、OECD-TG 402 に基づき実施した GLP 試験。無希釈の HEA による 400 mg/kg では死亡例は認められず、5 例の雄にオリーブ油を媒体として 1000 mg/kg を約 50 cm^2 の無傷皮膚に半閉塞で 24 時間適用したが、死亡例は認められなかった。

#12：1 群 6 例のラット（雌雄）を用い、500 ppm（2.37 mg/L）で 4 時間曝露し、14 日間観察したところ、5/6 例の死亡が認められた。

#13：6 例中 1 例が死亡（22℃で曝露）。なお、ミスト曝露による 8 時間曝露値 1.58 mg/L/8H は、4 時間曝露値では 1.58 x 8 / 4 = 3.16 mg/L/4H と換算される。

#14：22℃で飽和蒸気（394 ppm）曝露により 6 例中 1 例が死亡。

#15：雌ラットへの室温での飽和蒸気曝露（目標濃度 264 ppm、7 時間）では死亡例は認められず、100℃加熱による飽和蒸気曝露（2231 ppm）では、5 時間以内に全例（5/5）が死亡した。なお、ミスト曝露による 7 時間曝露値 1.25 mg/L//7H あるいは 10.58 mg/L/7H は、4 時間曝露値ではそれぞれ 1.25 x 7 / 4 = 2.19 mg/L/4H あるいは 10.58 x 7 / 4 = 18.52 mg/L/4H と換算される。

3.2.8. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 818-61-1 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報（資料 5-10）

3.3.1. GESTIS（資料 5）

ウサギの皮膚の試験では、ほとんどが軽微～中等度の刺激性（発赤、腫脹）を示したが、一部の試験では壊死も見られた。

ウサギの眼を用いた試験では、強い刺激性が認められた。無希釈液は、結膜炎と角膜の明確な損傷（軽微～中等度の混濁、壊死）を引き起こした。

3.3.2. RTECS（資料 6）

ウサギ皮膚のオープンドレイズ試験において、10 mg の 24 時間適用は、軽度の刺激性を示した（文献 3）。また、別の同試験において、500 mg の適用は、中等度の刺激性を示した（文献 4）。

ウサギ眼の標準ドレイズ試験において、20 mg の 24 時間適用は、中等度の刺激性を示した（文献 14）。

3.3.3. HSDB（資料 7）

無希釈のHEAは、十分な時間皮膚に接触させると、強い刺激性を示した（SIDS/資料10）。

3.3.4. SAX（資料 9）

ウサギ皮膚のオープンドレイズ試験において、500 mgの適用は中等度の刺激性を示し（文献 4）、10 mg の 24 時間適用では、軽度の刺激性を示した（文献 3）。

ウサギ眼の標準ドレイズ試験において、1 mg の適用は強い刺激性を示し（文献 4）、10 mg の 24 時間適用は中等度の刺激性を示した（文献 14）。

3.3.5. SIDS（資料 10）

無希釈の HEA は、十分な時間皮膚に接触させると、皮膚に強い刺激性を示した。すなわち、HEA は、ウサギ皮膚に閉塞適用すると強い皮膚損傷を示した（文献 15）。また、無希釈の HEA のウサギ皮膚への適用は、壊死、紅斑、浮腫を生じ、耳への適用は 24 時間後に中等度の壊死と強い浮腫を生じ、8 日後では中等度の壊死を生じた（文献 11）。HEA を剃毛したウサギ皮膚にガーゼパッチを用いて、不浸透性のプラスチックシート下で 24 時間適用したところ、壊死を生ずる強い刺激性を示した（文献 6）。米国運輸省による皮膚試験では、4 時間の適用で可逆的な刺激性を示したが、腐食性作用は認められなかった（文献 16, 17）。別の試験では、2 例のニュージーランド白色ウサギの腹部皮膚を剃毛し、0.5 mL の無希釈の HEA あるいは HEA の 10%溶液を綿パッドに浸し、4 ヵ所に置いた。無希釈の HEA は、15 分および 1 時間の曝露で軽微な発赤を示し、4 時間では強い浮腫と熱傷を伴う中等度の紅斑を示した。10%溶液の 15 分処理は皮膚刺激性を示さなかったが、1 時間あるいは 3.25 時間処理は、軽微な紅斑あるいは浮腫を認め、6 時間処理では、中等度の発赤、腫脹および軽微な熱傷を認め、5 日後にかさぶたとなって治癒した（文献 8）。結論として、無希釈の HEA は、ウサギ皮膚に強い刺激性を示し 24 時間の直接接触は腐食性を示すが、4 時間までの接触では可逆性の刺激性を示すものの、腐食性は認められなかった。また、6 時間の直接接触では回復性のある刺激性および組織損傷を示した。

無希釈の HEA は眼に強い刺激性を示し、眼の損傷をきたす。すなわち、0.1 mL の無希釈の HEA を 6 例のニュージーランド白色ウサギの右眼結膜嚢に適用し（左眼は対照として無処理）、処理後 1 分、60 分、1、3、7、14 日後に検査したところ、6 例全例に強い眼刺激性が認められた。それは、処理 3 日後までに 6 例中 5 例のウサギにおいて、結膜、虹彩および角膜への影響が最大値あるいは近最大値を示すもので、14 日後まで持続した（文献 6）。別の試験では、HEA の無希釈液あるいは 10%水溶液をニュージーランド白色ウサギの結膜嚢に直接適用し、約 30 秒以内に片方の眼を流水洗浄し、もう片方はそのまま無洗浄とした。無希釈液による 1 時間処理では、洗浄眼および非洗浄眼ともに、結膜に炎症が認められ、50%を超える角膜混濁が見られた。この反応は、2 および 7 日後でも認められた。10%水溶液の処理では、いくつかの軽微な刺激が認められ、無洗浄眼では 2 日間持続した。洗浄眼では、処理後 1 時間で刺激性は認められなかった（文献 8）。さらに別の試験では、無希釈

の HEA 0.005 mL のウサギ結膜嚢への適用は、角膜壊死と眼の刺激性を生じた（文献 5, 7）。結論として、無希釈の HEA はウサギの眼に直接適用した場合、角膜損傷を伴う強い刺激性を示す。眼への直接接触は、永続的視覚障害（失明）を生ずる可能性がある。HEA の 10% 水溶液による処理は、ただちに洗浄しなければ軽微な眼刺激性を示し、それは 2 日間持続した。

3.3.6. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 818-61-6 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報（資料 11, 12）

- 国連危険物輸送分類（資料 11）
  2927（TOXIC LIQUID, CORROSIVE, ORGANIC, N.O.S.）、Class 6.1（毒物）, Subsidiary risk 8（副次的危険性 8, 腐食性）、Packing group（容器等級）I/II
- EU GHS 分類（資料 12）
  Acute Tox. 3* (Toxic in contact with skin；*, mimimum classification), Skin Corr. 1B (Causes severe skin burns and eye damage), Skin Sens. 1, Aquatic Acute 1

4. 代謝および毒性機序

本物質はエステルの加水分解により速やかに代謝され、加水分解産物は代謝されて呼気中の二酸化炭素あるいは尿中代謝物（メルカプト酸誘導体）を生成する（資料 10）。毒性機序に関する知見は認められなかった。

5. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ､ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物:ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する､可逆的であると予測されない作用が認められる､または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD50, LC50）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性 （不可逆的損傷）	刺激性 （可逆的損傷）	軽度刺激性 （可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷 （不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

以下に、得られた HEA の毒性評価における急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源(資料番号)	文献
マウス	経口	300 mg/kg	ChemID(4), RTECS(6)	1
マウス	経口	601 mg/kg	HSDB(7), SIDS(10)	5
ラット	経口	540 mg/kg	SIDS(10)	8
ラット	経口	548 mg/kg	ChemID(4), GESTIS(5), RTECS(6), HSDB(7), SIDS(10)	2, 6
ラット	経口	650 mg/kg	SAX(9), SIDS(10)	4, 7
ラット	経口	810 mg/kg	SIDS(10)	9
ラット	経口	1070 mg/kg	SIDS(10)	3
ウサギ	経皮	154 mg/kg	HSDB(7), SIDS(10)	10
ウサギ	経皮	154 mg/kg	SIDS(10)	11
ウサギ	経皮	250 mg/kg	SIDS(10)	12
ウサギ	経皮	298 mg/kg	ChemID(4), GESTIS(5), RTECS(6), SIDS(10)	2, 6
ウサギ	経皮	1010 mg/kg	SAX(9)	3
ラット	経皮	>1000 mg/kg	SIDS(10)	13
ラット	吸入	LCLo: 1.58 mg/L/8H (= 3.16 mg/L/4H)	SIDS(10)	7
ラット	吸入	LCLo: 1.87 mg/L/4H	SIDS(10)	7
ラット	吸入	LCLo: 2.37 mg/L/4H	ChemID(4), GESTIS(5), RTECS(6), HSDB(7), SAX(9), SIDS(10)	3
ラット	吸入	LC_0/LC_{100}: 1.25/10.58 mg/L /7H (= 2.19/18.52 mg/L/4H)	SIDS(10)	8

経口投与

認められた HEA の急性経口毒性 LD_{50} 値 7 件すべて（マウス 2 件 300, 601 mg/kg；ラット 5 件 540, 548, 650, 810, 1070 mg/kg）は、いずれも GHS 区分 4（300～2000 mg/kg）の範囲内にあった。ラットによる LD_{50} 値 548 mg/kg（文献 2, 6）は、最も多くの情報源で引用されており、また SIDS ではキースタディとされている。従って、本知見の信頼性は高いものと判断され、得られた知見の中でも低い毒性値である 548 mg/kg を代表値として採用することは妥当と判断される。

以上より、HEA のラット経口投与による LD_{50} 値は 548 mg/kg で、これは GHS 区分 4 に該当し、毒物劇物には相当しない。

経皮投与

HEA の急性経皮毒性 LD_{50} 値は、ウサギによる 5 件（154, 154, 250, 298, 1010 mg/kg）およびラットによる 1 件（>1000 mg/kg）が認められ、ラットに比べウサギは高感受性であることが示唆された。ウサギでは 1010 mg/kg（文献 3）を除き、いずれも GHS 区分 2（50～200 mg/kg；毒物相当）あるいは区分 3（200～1000 mg/k；劇物相当）の範囲内にあり、SIDS でキースタディとされた知見は LD_{50} 値 154 mg/kg であった（文献 10）。本試験は GLP にて実施されており、信頼性は十分に高いものと判断される。従って、得られた知見の中で最も低い毒性値でもある 154 mg/kg を代表値として採用することは妥当と判断される。なお、十分な試験とは言えないが、別の試験においても同じ LD_{50} 値 154 mg/kg が得られている（文献 11）。

以上より、HEA のウサギ経皮投与による LD_{50} 値は 154 mg/kg で、これは GHS 区分 2 に該当し、毒物に相当する。

吸入投与

LC_{50} 値が求められた急性吸入毒性試験は認められなかった。しかしながら、SIDS（資料 10）において記載されているように、ラットにおいて LCLo（最小致死濃度）あるいは LC_{100} 値として 1.87, 2.37, 3.16 (=1.58 mg/L/8H)あるいは 18.52 mg/L/4H (=10.58 mg/L/8H)が得られており、死亡率はそれぞれ 1/6, 5/6, 1/6, 5/5 例であった（文献 3, 7, 8）。一部の吸入毒性試験は飽和蒸気濃度で実施され、またすべての情報源で mg/L 濃度および ppm 濃度が併記されているものの、HEA の蒸気圧（7.0 Pa）から算出される飽和蒸気濃度は 69.3 ppm であり、曝露実態はいずれもミストと推察される。前述の知見から、LC_{50} 値は 1.87～18.52 mg/L/4H の範囲にあり、これは GHS 区分 4（1.0～5.0 mg/mL/4H）あるいは区分外に該当する。

以上より、HEA のラット吸入投与による LC_{50} 値は、GHS 区分 4（1.0～5.0 mg/mL/4H）あるいは区分外にあるものと推察され、毒劇物には相当しない。

皮膚刺激性

SIDS（資料 10）でまとめられているように、無希釈の HEA は、ウサギ皮膚に強い刺激

性を示し、24 時間の接触は腐食性を示した（文献 6、11）。一方、4 時間までの接触は可逆性の刺激性を示したが、腐食性を認めなかった（文献 16、17）。また、6 時間の接触は回復性のある刺激性および組織損傷を示した（文献 8）。

認められた知見は、半閉塞 4 時間までの適用による GHS 分類において、腐食性区分 1 を示すものではなく、区分 2 の刺激性に相当する。したがって、皮膚刺激性から HEA を劇物に指定することは適当ではないと判断される。

眼刺激性

SIDS（資料 10）でまとめられているように、HEA の眼への直接接触は、永続的視覚障害（失明）を生ずる可能性がある。すなわち、無希釈の HEA はウサギの眼に直接適用した場合、角膜損傷を伴う強い刺激性（結膜炎、角膜混濁）を示し、2 および 7 日後でも認められた（文献 8）。また、無希釈の HEA 0.005 mL のウサギ結膜嚢への適用は、角膜壊死と眼の刺激性を生じた（文献 5, 7）。

これらの知見は、HEA が眼に重篤な損傷を起こすことを示しており、GHS 区分 1 に該当する。したがって、眼刺激性の観点から HEA は劇物に相当する。

既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、HEA の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 548 mg/kg（GHS 区分 4）、経皮で 154 mg/kg（GHS 区分 2）、吸入で GHS 区分 4 の範囲（ミストとして 1.0～5.0 mg/L）あるいは区分外と判断された。

HEA は、国連危険物輸送分類では腐食性および毒性のある有機液体としてクラス 6.1（毒物）、副次的危険性 8（腐食性）、容器等級 I/II とされている。毒性による容器等級 I あるいは II の判定基準は、それぞれ経口 LD_{50} 値≦5.0 mg/kg あるいは 5～50 mg/kg、経皮 LD_{50} 値≦50 mg/kg あるいは 50～200 mg/kg、吸入 LC_{50} 値（粉塵/ミスト）≦0.2 mg/L あるいは 0.2～2.0 mg/L である。なお、腐食性による容器等級 I あるいは II の判定基準は、それぞれ「3 分以下の皮膚への曝露で、60 分の観察期間中に当該部位に完全な壊死をきたすもの」あるいは「3～60 分の皮膚への曝露で、14 日間の観察期間中に当該部位に完全な壊死をきたすもの」である。国連危険物輸送分類のクラス 6.1（毒物）は、ウサギ経皮 LD_{50} 値 154 mg/kg（文献 10, 11）に基づいたものと考えられる。一方、EU GHS 分類では、最低区分として経皮急性毒性区分 3、皮膚腐食性区分 1B（重篤な皮膚の薬傷・眼の損傷）に分類されている。HEA により認められた知見は、皮膚刺激性分類に関しては必ずしも整合しているものではないが、これらの分類がほぼ妥当であることを示している。

以上より、今回の評価における急性経皮毒性に基づく HEA の毒物指定は、国連危険物輸送分類、EU GHS 分類とも整合しており、妥当なものと判断される。

5. 結論

- HEA の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：548 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮：154 mg/kg（GHS 区分 2）。ラット吸入（ミスト）：1.87～18.52 mg/L/4H の範囲（GHS 区分 4 あるいは区分外）。
- HEA の急性毒性値は、経口および吸入経路では毒劇物に相当しないが、経皮経路において毒物に相当する。
- HEA は皮膚および眼に対する刺激性物質で、特に眼に対しては GHS 区分 1（劇物相当）に該当する知見が認められる。
- 以上より、HEA は毒物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「アクリル酸 2-ヒドロキシエチル及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案）」を参考資料 1 にとりまとめた。

6. 文献

入手可能であった文献 2, 3, 5 および 6 を報告書に添付した。

1. Gigiena Truda I Professional'nye Zabolevaniya. Labor Hygiene and Occupational Diseases. Vol. 24 (4), Pg. 56, 1980.
2. National Technical Information Service. Vol. OTS0555795（= 文献6）
3. Smyth H.F., Carpenter, C.P. and Weil, C.S. Range-Finding Toxicity Data List IV. (1951) Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 4: 119-122.
4. UCDS (Union Carbide Data Sheet), 3/23/73.
5. Tanii, H. and Hashimoto, K. (1982). Structure-Toxicity Relationship of Acrylates and Methacrylates. Toxicology Letters, 11, 125-129.
6. Hintz, C. and Kretchmar, B. (1974) Acute Toxicity Studies With SN-1509. IBT No. 601-04930. Industrial BIO-TEST Laboratories, Inc. Report to Celanese Corporation.
7. West J.S. and Carpenter, (1966) Range-finding tests on 2-hydroxyethyl acrylate. Report 29-16 of Union Carbide Corporation, March 10, 1966.
8. Olson, K (1962) Results of range-finding toxicological tests on 2-hydroxyethyl acrylate. Report of the Dow Chemical Company, Midland, MI.
9. Nalco Chemical Company, (1979a): Acute Oral Toxicity in albino rats administered test article BX-2204. Unpublished report.
10. Carreon, R.E., Yano, B.L. and Wall, J.M. (1981) 2-Hydroxyethyl acrylate: Acute percutaneous absorption potential. Report of the Dow Chemical Company, Midland, MI.
11. West J.S. and Carpenter, (1966) Range-finding tests on 2-hydroxyethyl acrylate. Report 29-16 of Union Carbide Corporation, March 10, 1966.

12. Rohm & Haas (1975) Unpublished report. Acute Dermal Toxicity
13. Wiemann, C. and Hellwig, J. (1999) 2-Hydroxyethyl acrylate: Acute Dermal Toxicity in Rats. Unpublished report of BASF Aktiengesellschaft, 11A0184/981042.
14. 'Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky,' Marhold, J., Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 666, 1986.
15. Carpanini, F.M.B. (1981). Toxicity Studies With HEMA and Related Substances Part I. Toxicology Report 25-90-0044. Group Occupational Health Centre, British Petroleum Company Ltd., Sunburyon-Thames, Middlesex, UK.
16. Rampy, L.W. and Keeler, P.T. (1973) DOT Test for corrosiveness conducted on 2-hydroxyethyl acrylate. Report of the Dow Chemical Company, Midland, MI.
17. Lockwood, D.D. and Borrego, V. (1981) DOT (Department of Transportation) Test for Corrosiveness to the Skin of 2-Hydroxyethyl acrylate. Report of the Dow Chemical Company, Midland, MI.

7. 別添（略）

- 参考資料 1
- 資料 1～13
- 文献 2, 3, 5, 6

以上