

アクリル酸メチルのラットを用いた吸入による2週間毒性試験報告書

試験番号：0796

CAS No. 96-33-3

2012年12月28日

中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

目次

標題	i
試験目的	i
試験法	i
動物福祉	i
試験委託者	i
試験施設及び運営管理者	i
試験日程	ii
試験関係者一覧	ii
試資料の保管	iii
試験責任者（最終報告書作成者）の署名、捺印及び日付	iii
陳述書	iv
本文	v
TABLES	A~K	6
FIGURES	1~2	
APPENDICES	1-1~3	

標題

アクリル酸メチルのラットを用いた吸入による 2 週間毒性試験

試験目的

アクリル酸メチルの吸入によるがん原性試験の投与濃度決定試験（13 週間試験）の予備試験として、アクリル酸メチルをラットに 2 週間全身暴露（経気道投与）して、その生体影響を検索した。

試験法

本試験は OECD 化学品テストガイドライン 412（亜急性吸入毒性：28 日試験 2009 年 9 月 7 日採択）を参考にして実施した。

動物福祉

本試験は、平成 18 年 4 月 28 日付け、環境省告示第 88 号「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」、平成 18 年 6 月 1 日付け、厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本方針」及び平成 18 年 11 月 27 日付け、日本バイオアッセイ研究センター制定「動物実験に関する指針」を遵守した。また、本試験は日本バイオアッセイ研究センターの動物実験委員会で承認された。

試験委託者

厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課
東京都千代田区霞が関 1-2-2

アクリル酸メチルのラットを用いた吸入による2週間毒性試験報告書

試験番号：0796

本文

本文目次

	頁
要約	1
試験材料	2
- 1 被験物質の性状等	2
- 1 - 1 名称等	2
- 1 - 2 示性式及び分子量	2
- 1 - 3 物理化学的性状等	2
- 2 被験物質の使用ロット等	2
- 3 被験物質の特性	3
- 3 - 1 同一性	3
- 3 - 2 安定性	3
- 4 試験動物	3
試験方法	4
- 1 投与	4
- 1 - 1 投与経路	4
- 1 - 2 被験物質の投与方法	4
- 1 - 3 投与期間	4
- 1 - 4 投与濃度	4
- 1 - 5 投与経路、投与期間及び投与濃度の設定理由	4
- 1 - 6 被験物質の発生方法と濃度調整	5
- 1 - 7 被験物質濃度の測定	5
- 2 動物管理	6
- 2 - 1 各群の使用動物数	6
- 2 - 2 群分け及び個体識別方法	6
- 2 - 3 飼育条件	6
(1) 飼育環境	6
(2) 飼料	7
(3) 飲水	7

- 3 観察・検査項目及び方法	8
- 3 - 1 動物の生死及び一般状態の観察	8
- 3 - 2 体重測定	8
- 3 - 3 摂餌量測定	8
- 3 - 4 血液学的検査	8
- 3 - 5 血液生化学的検査	8
- 3 - 6 病理学的検査	9
(1) 剖検	9
(2) 臓器重量	9
(3) 臓器の採取保存	9
(4) 病理組織学的検査	9
- 4 数値処理と統計方法	10
- 4 - 1 数値の取り扱いと表示	10
- 4 - 2 統計処理	10
試験成績	11
- 1 生死状況	11
- 2 一般状態	11
- 3 体重	11
- 4 摂餌量	12
- 5 血液学的検査	12
- 6 血液生化学的検査	13
- 7 病理学的検査	13
- 7 - 1 剖検	13
- 7 - 2 臓器重量	13
- 7 - 3 病理組織学的検査	14
考察及びまとめ	18
- 1 用量 - 反応関係	18
- 2 13 週間試験の濃度決定	20
文献	21

予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び
試験計画書に従わなかつたこと 22

要約

アクリル酸メチルのがん原性試験の投与濃度決定試験(13週間試験)の予備試験として、その生体影響を検索する目的でF344/DuCr1Cr1jラットを用いた吸入による2週間の試験を実施した。

本試験は、被験物質投与群5群と対照群1群の計6群の構成で、各群雌雄とも5匹とし、合計60匹を用いた。被験物質の投与は、アクリル酸メチルを1日6時間、1週5日間で2週間、動物に全身暴露することにより行った。投与濃度は、雌雄とも0(対照群)、50、100、200、400及び800 ppm (v/v)とした。観察、検査として、生死確認、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

アクリル酸メチルの暴露の結果、800 ppm群で雌雄全動物が死亡した。他の群に死亡はみられなかった。一般状態の観察では、800 ppm群の死亡動物に雌雄とも呼吸困難、異常呼気音、不整呼吸、鼻血性分泌物がみられ、400 ppm群の雌雄では異常呼気音や角膜混濁がみられた。体重では、雌雄の200 ppm以上の群で投与濃度に対応した増加抑制がみられた。摂餌量は雌雄の100 ppm以上の群で低値であったが、2週目は回復傾向を示した。

血液学的検査では、雄に200 ppm以上の群で血小板数の低値、400 ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び好中球比の高値と網赤血球比及びリンパ球比の低値がみられ、雌に400 ppm群で赤血球数、ヘマトクリット値及び好中球比の高値と血小板数及びリンパ球比の低値がみられた。

剖検では、雌雄の400 ppm以上の群で眼球の混濁、800 ppm群の死亡動物に胃や腸管へのガス貯留がみられた。臓器重量の測定では、雌雄の400 ppm群で胸腺の実重量と体重比の低値がみられた。

病理組織学的検査ではアクリル酸メチルの影響が50 ppm群までみられた。投与群の雌雄には主に呼吸器(鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺)に変化がみられた。特に800 ppm群では、非常に強い急性の壊死性変化がみられ、雌雄とも肺水腫により死亡した。400 ppm群の雌雄でも呼吸器に強い壊死性の変化がみられたが、同時に軽度な再生性の変化もみられた。200 ppm群の雌雄では、鼻腔の嗅上皮に依然重度の壊死が残ったが、移行上皮と呼吸上皮では再生上皮によって傷害された部位のほとんどが修復され、鼻咽頭、喉頭、気管にみられた主な所見も再生性の所見が主体であった。100と50 ppm群では、鼻腔にのみに変化がみられたが、重度の傷害性の変化はみられず、より再生性の変化が強くみられた。

以上の結果より、アクリル酸メチルの13週間試験の投与濃度は、200 ppmを最高濃度として、以下、100 ppm、50 ppm、25 ppm、12.5 ppmとした。

試験材料

- 1 被験物質の性状等

- 1 - 1 名称等

名 称 : アクリル酸メチル
(Methyl acrylate)
別 名 : 2-プロペン酸メチル、アクリル酸メチルエステル
C A S N o . : 96-33-3

- 1 - 2 示性式及び分子量 (文献 1)

示 性 式 :
$$\text{CH}_2=\text{CH COO CH}_3$$

分 子 量 : 86.09

- 1 - 3 物理化学的性状等 (文献 1)

性 状 : 無色の揮発性の液体
比 重 : 0.9535 (20)
沸 点 : 80.7
蒸 気 圧 : 86.6 mmHg (25)
溶 解 性 : エタノール、エチルエーテル、アセトン、クロロホルム、ベンゼン
に可溶
保 管 条 件 : 室温、暗所に保管

- 2 被験物質の使用ロット等

製 造 元 : 和光純薬工業(株)
規 格 : 和光特級
純 度 : 99.9 %(和光純薬工業(株)検査成績データ)
ロ ッ ト 番 号 : DCE1892

- 3 被験物質の特性

- 3 - 1 同一性

被験物質の同一性は、被験物質のマスペクトルを質量分析計(株)日立製作所 M-80B)にて測定した。これらの測定値をそれぞれの文献値と比較することにより確認した。

その結果、被験物質のマスペクトルは文献値(文献2)と同じ擬分子イオン及びフラグメントピークを示し、被験物質はアクリル酸メチルであることを確認した。

それらの結果は APPENDIX 1- 1 に示した。

- 3 - 2 安定性

被験物質の安定性は、使用開始前及び使用終了後にガスクロマトグラムをガスクロマトグラフ(アジレントテクノロジー(株) 5890A)を用いて測定し、それぞれのデータを比較することにより確認した。

その結果、使用開始前と使用終了後の測定結果に差はみられず、使用期間中の被験物質は安定であることを確認した。それらの結果は APPENDIX 1-2 に示した。

- 4 試験動物

動物は、アクリル酸メチルのがん原性試験で使用する動物種及び系統に合わせ、日本チャールス・リバー(株)(厚木飼育センター:神奈川県厚木市下古沢 795)の F344/DuCrIjラット(SPF)の雌雄を使用した。

雌雄各 36 匹を 4 週齢で導入し、検疫、馴化を各 1 週間実施した後、発育順調で一般状態に異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各 30 匹(群構成時体重範囲、雄: 111~129g、雌: 93~104g)を選別し、試験に用いた。

なお、がん原性試験に F344/DuCrIjラット(SPF)を選択した理由は、遺伝的に安定していること、過去に多くのがん原性試験に用いたデータがあり、化学物質による腫瘍発生の感受性が知られていることによる。

試験方法

- 1 投与

- 1 - 1 投与経路

投与経路は全身暴露による経気道投与とした。

- 1 - 2 被験物質の投与方法

投与は、試験動物を収容した吸入チャンバー内に、設定濃度に調整した被験物質を含む空気を送り込み、動物に全身暴露することにより行った。

- 1 - 3 投与期間

投与期間は、1日6時間、1週5日の暴露で2週間とし、計10回の暴露を行った。

- 1 - 4 投与濃度

投与濃度は、50、100、200、400及び800 ppm（体積比 v/v）の5段階に設定した。なお、対照群は清浄空気による換気のみとした。

- 1 - 5 投与経路、投与期間及び投与濃度の設定理由

投与経路は、被験物質を生産、使用する作業環境における労働者への主な暴露経路に合わせ、全身暴露による経気道投与とした。

投与期間は、がん原性試験の投与濃度決定試験（13週間試験）に使用する投与濃度を決定するため2週間とした。

投与濃度は文献を参考に以下のように決定した。ドイツの BASF 社はアクリル酸メチルのラットを用いた12週間（6時間/日、5日/週）反復吸入投与試験を0、23、124、242及び626 ppmの濃度で行った（文献3）。その結果、626 ppm群では体重増加抑制が認められ、全匹が死亡（2～27回目の暴露の間）した。一般症状としては血性分泌物（鼻、目）及び重度の呼吸困難、病理組織学的変化としては鼻粘膜萎縮、呼吸上皮と嗅上皮との移行部の角化、鼻炎、気管炎、肺の充血及び気管支肺炎等がみられた。242 ppm群では、雌雄の体重増加抑制、雌雄の肺と雌の肝臓の体重比の増加がみられたが、形態学的な変化は認められなかった。124 ppm群では、雌で体重増加抑制、肺と肝臓の体重比の増加がみられた。23 ppm

群では著変がみられなかったことから、この濃度を NOEL としている。また、Reiningausら（文献 4）の行った全身暴露による吸入試験では、5、15 及び 45 ppm の濃度で 13 週間投与しても体重増加の抑制はなかったとしている。

これらの報告より、本試験の投与濃度は雌雄とも 800 ppm を最高濃度とし、以下 400、200、100、50 ppm（公比 2）と決定した。

- 1 - 6 被験物質の発生方法と濃度調整

被験物質供給装置（柴田科学(株)特注）の発生容器内の被験物質を循環式恒温槽で加熱しながら、清浄空気のパブリングにより蒸発させた。この被験物質の蒸気を循環式恒温槽で一定温度に冷却した後、清浄空気（希釈空気）と混合しながら再加熱し、一定濃度にした後、流量計を用いて一定量を各吸入チャンバー上部のラインミキサーに供給した。

吸入チャンバー内の被験物質濃度はガスクロマトグラフで監視し、その濃度データをもとに設定濃度になるように被験物質の吸入チャンバーへの供給量を調節した。

- 1 - 7 被験物質濃度の測定

吸入チャンバー内の被験物質濃度は、自動サンプリング装置付ガスクロマトグラフ（(株)島津製作所 GC-14B）により、暴露開始前から暴露終了後まで 15 分毎に測定した。

濃度測定結果を TABLE A に示した。各投与群の被験物質濃度は、その平均値と設定濃度の差（（平均値 - 設定濃度）/ 設定濃度 × 100）が 0.4%以内、変動係数（標準偏差 / 平均値 × 100）が 0.6%以内であり、高い精度でチャンバー内濃度が管理されていることが示された。

- 2 動物管理

- 2 - 1 各群の使用動物数

投与群 5 群及び対照群 1 群の計 6 群を設け、各群雌雄各 5 匹の動物を用いた。

群番号	群名称	雄 使用動物数(動物番号)	雌 使用動物数(動物番号)
0	対照群	5 匹 (1001 ~ 1005)	5 匹 (2001 ~ 2005)
1	50 ppm群	5 匹 (1101 ~ 1105)	5 匹 (2101 ~ 2105)
2	100 ppm群	5 匹 (1201 ~ 1205)	5 匹 (2201 ~ 2205)
3	200 ppm群	5 匹 (1301 ~ 1305)	5 匹 (2301 ~ 2305)
4	400 ppm群	5 匹 (1401 ~ 1405)	5 匹 (2401 ~ 2405)
5	800 ppm群	5 匹 (1501 ~ 1505)	5 匹 (2501 ~ 2505)

- 2 - 2 群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、一般状態及び体重の推移に異常を認めなかった動物を体重の重い順より各群に 1 匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して、小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより、群間の体重の偏りを小さくする群分け方法（適正層別方式）により実施した（文献 5）。

動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間では尾に油性マーカーによる色素塗布、投与期間では耳パンチにより行った。また、ケージには個体識別番号を記したラベルを付した。

なお、動物はバリア区域内の独立した室（検疫 605 室、馴化・投与 601 室）に収容し、室の扉に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験及び異種動物と区別した。

- 2 - 3 飼育条件

(1) 飼育環境

検疫期間中は検疫室（605 室）で、馴化期間及び投与期間中は、吸入試験室（601 室）の吸入チャンバー内で動物を飼育した。

検疫室、吸入試験室及び吸入チャンバー内の環境条件及び使用したケージを以下に示した。検疫室、吸入試験室の温度、湿度は実測値（平均値 ± 標準偏差）を < > 内に、また、吸入チャンバー内環境の測定結果は APPENDIX 2 に示した。検疫室、吸入試験室及び吸入チャンバー内の環境には、動物の健康状態に影響を与えるような大きな変化は認められなかった。

温度 : 検疫室 ; 23 ± 2 < 605 室 ; 22.7 ± 0.0 >

吸入試験室； 21 ± 2 < 601 室； 20.9 ± 0.3 >
 吸入チャンバー内；20～24
 湿度： 検疫室； $55 \pm 15\%$ < 605 室； $52 \pm 1\%$ >
 吸入試験室； $55 \pm 15\%$ < 604 室； $54 \pm 1\%$ >
 吸入チャンバー内；30～70%
 明暗サイクル： 12 時間点灯(8:00～20:00) / 12 時間消灯(20:00～8:00)
 換気回数： 検疫室・吸入試験室；15～17 回 / 時
 吸入チャンバー内； 12 ± 1 回 / 時
 圧力： 吸入チャンバー内；0～-15×10Pa
 ケージへの動物の収容方法： 単飼
 ケージの材質・形状・寸法等：
 検疫期間；ステンレス製 2 連網ケージ (170(W)×294(D)×176(H) mm/匹)
 馴化期間；ステンレス製 6 連網ケージ (125(W)×216(D)×176(H) mm/匹)
 投与期間；ステンレス製 5 連網ケージ (150(W)×216(D)×176(H) mm/匹)

(2) 飼料

飼料は、全飼育期間を通して、オリエンタル酵母工業(株) (千葉工場：千葉県千葉市美浜区新港 8-2) の CRF-1 固型飼料 (30kGy- 線照射滅菌飼料) を固型飼料給餌器により自由摂取させた。ただし、被験物質暴露中及び定期解剖前日の夕方からは飼料を摂取させなかった。

なお、試験に使用した飼料中の栄養成分と夾雑物についてはオリエンタル酵母工業(株) から分析データを使用ロットごとに入手し保管した。また、飼料中の夾雑物は試験計画書に規定した許容基準と照合して異常のないことを確認した。

(3) 飲水

飲水は、全飼育期間を通して、市水 (神奈川県秦野市水道局供給) をフィルターろ過した後、紫外線照射し、自動給水装置により自由摂取させた。ただし、被験物質暴露中は給水しなかった。

なお、飲水は、試験施設として実施している定期サンプリングによる飲水を(財)食品薬品安全センター秦野研究所 (神奈川県秦野市落合 729-5) に依頼して、水道法を参考にして規定した項目について分析し、結果を試験計画書に規定した許容基準と照合して異常のないことを確認し、保管した。

- 3 観察・検査項目及び方法

- 3 - 1 動物の生死及び一般状態の観察

動物の生死の確認は、検疫及び馴化期間中は毎日 1 回行い、投与期間中は暴露を行った日には暴露前と暴露後の 2 回、暴露をしなかった土曜日と日曜日には午前中に 1 回行った。

一般状態の詳細観察は、検疫及び馴化期間中は検疫開始日（導入時）、検疫終了・馴化開始日及び馴化最終日（群構成時）に行い、投与期間中は 2、4、7、10、14 日目の暴露開始前（暴露を行わない日は午前中）に行った。なお、暴露開始初日については、暴露終了後にも詳細観察を行った。

- 3 - 2 体重測定

体重測定は、検疫及び馴化期間中は検疫開始日（導入時）、検疫終了・馴化開始日及び馴化最終日（群構成時）に行い、投与期間中は 2、4、7、10、14 日目の暴露開始前（暴露を行わない日は午前中）に行った。また、死亡動物及び定期解剖動物の搬出時にも体重（搬出時体重）を測定した。

- 3 - 3 摂餌量測定

摂餌量は週 1 回、給餌量及び残餌量を測定し、その値から 1 匹 1 日当たりの摂餌量を算出した。

- 3 - 4 血液学的検査

定期解剖時に生存していた採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より EDTA-2 カリウム入り採血管に採血した血液を用いて、下記の項目について検査を行った。検査方法は APPENDIX 3 に示した。

検査項目：赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数、網赤血球比、白血球数、白血球分類

- 3 - 5 血液生化学的検査

定期解剖時に生存していた採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離し、得られた血漿を用いて、

下記の項目について検査を行った。検査方法は APPENDIX 3 に示した。

検査項目：総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン

- 3 - 6 病理学的検査

(1) 剖検

全動物について肉眼的に観察を行った。

(2) 臓器重量

定期解剖時の生存動物について、下記に示した臓器の湿重量（臓器実重量）を測定した。また、各臓器の湿重量の搬出時体重に対する百分率（臓器重量体重比）を算出した。

測定臓器：胸腺、副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、脳

(3) 臓器の採取保存

全動物について下記に示した器官、組織を摘出し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液で固定した。

皮膚、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺（左肺に固定液を注入する）、骨髓（大腿骨）、リンパ節（腋窩、鼠径等）、胸腺、脾臓、心臓、舌、唾液腺、食道、胃、小腸（十二指腸を含む）、大腸、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、脳、脊髄、末梢神経（坐骨神経）、眼球、ハーダー腺、筋肉、骨（大腿骨）、肉眼的に変化のみられた器官及び組織

(4) 病理組織学的検査

全動物について、下記の器官、組織を切り出し、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、光学顕微鏡により検査した。

なお、鼻腔については切歯の後端（レベル1）、切歯乳頭（レベル2）、第一臼歯の前端（レベル3）の3ヶ所（文献5）で切り出し（横断）、検査した。

鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、肝臓、腎臓、眼球

- 4 数値処理と統計方法

- 4 - 1 数値の取り扱いと表示

各数値データは測定機器の精度に合わせて表示した。

吸入チャンバー内の被験物質濃度は ppm を単位として、小数点以下第 3 位まで測定し、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

体重は g を単位とし、整数値の 1 の位まで測定し、表示した。

摂餌量は g を単位とし、給餌量及び残餌量を小数点以下第 1 位まで測定し、給餌量値から残餌量値を減じて摂餌量とした。この値を測定期間の日数で除し、1 日当たりの平均摂餌量を算出し、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

臓器実重量は g を単位とし、小数点以下第 3 位まで測定し、表示した。臓器重量体重比は臓器実重量値を搬出時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第 4 位を四捨五入し、小数点以下第 3 位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査は APPENDIX 3 に示した単位と桁数により表示した。

なお、各数値データの平均値及び標準偏差は、上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示した。

- 4 - 2 統計処理

各群の有効動物数は、供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた動物数とした。

病理組織学的検査は、臓器ごとに検査不能臓器を除いた臓器数、その他の検査及び測定は、実施できた動物数を検査（測定）数とした。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量の測定値は、対照群を基準群として、まず Bartlett 法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett の多重比較により平均値の検定を行った。また、分散の等しくない場合には、各群を通して測定値を順位化して、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合には、Dunnett 型の多重比較を行った。

各検定は 5% の有意水準で両側検定を行い、検定結果を表示する場合には 5% 及び 1% の有意水準の表示を行った。

試験成績

- 1 生死状況

生死状況を TABLE B1, B2 に示す。

- 雄 -

800 ppm 群で全動物 (5 匹) が死亡した。投与 1 週の 2 日目に 3 匹、3 日目に 2 匹が死亡した。

400 ppm 以下の群では動物の死亡はみられなかった。

- 雌 -

800 ppm 群で全動物 (5 匹) が投与 1 週の 2 日目に死亡した。

400 ppm 以下の群では動物の死亡はみられなかった。

- 2 一般状態

一般状態の観察結果を TABLE C1, C2 に示す。

- 雄 -

800 ppm 群では、初回暴露後から異常呼吸音と不整呼吸がみられ、翌日には呼吸困難、鼻血性分泌物がみられた。動物は、投与 1 週の 3 日目までにすべて死亡した。

400 ppm 群では、初回暴露後から異常呼吸音がみられ、投与 1 週の 4 日目より角膜混濁がみられた。なお、異常呼吸音は暴露のなかった休日に一度消失したが、暴露再開とともにみられるようになった。

200 ppm 以下の群では被験物質の影響と思われる変化はみられなかった。

- 雌 -

800 ppm 群では、初回暴露後から不整呼吸と異常呼吸音がみられ、翌日の暴露前までには 4 匹が死亡し、1 匹には呼吸困難、異常呼吸音及び鼻血性分泌物がみられたが、暴露終了後死亡した。

400 ppm 群では、初回暴露後から異常呼吸音がみられ、投与 1 週の 7 日目より角膜混濁がみられた。なお、異常呼吸音は暴露のなかった休日に一度消失したが、暴露再開とともにみられるようになった。

200 ppm 以下の群では被験物質の影響と思われる変化はみられなかった。

- 3 体重

体重の推移を TABLE D1 ~ D4 及び FIGURE 1, 2 に示す。

なお、雌雄の 800 ppm 群では全動物が途中死亡したため、検定から除外した。

- 雄 -

400 ppm 群では投与開始後、群構成時よりも体重が減少し、200 ppm 群では体重増加の抑制がみられた。

投与群の最終体重は対照群に対し、50 ppm 群：99%、100 ppm 群：99%、200 ppm 群：88%、400 ppm 群：66%であった。

- 雌 -

400 ppm 群では投与開始後、群構成時よりも体重が減少し、200 ppm 群では体重増加の抑制がみられた。

投与群の最終体重は対照群に対し、50 ppm 群：99%、100 ppm 群：98%、200 ppm 群：91%、400 ppm 群：77%であった。

- 4 摂餌量

摂餌量を TABLE E1 ~ E4 に示す。(雌雄の 800 ppm 群は投与 1 週以内に全動物死亡のためデータなし)

- 雄 -

100 ppm 以上の群で摂餌量の低値がみられた。ただし、100 ppm 群の投与 2 週目の摂餌量には対照群と比較して差はみられなかった。なお、各群の 1 日当たりの平均摂餌量は、対照群：15.3 g、50 ppm 群：15.4 g、100 ppm 群：14.6 g、200 ppm 群：12.6 g、400 ppm 群：9.0 g であった。

- 雌 -

100 ppm 以上の群で摂餌量の低値がみられた。ただし、100 と 200 ppm 群の投与 2 週目の摂餌量には対照群と比較して差はみられなかった。なお、各群の 1 日当たりの平均摂餌量は、対照群：11.6 g、50 ppm 群：11.9 g、100 ppm 群：10.7 g、200 ppm 群：10.3 g、400 ppm 群：7.6 g であった。

- 5 血液学的検査

血液学的検査の結果を TABLE F1, F2 に示す。(雌雄の 800 ppm 群は全動物死亡のためデータなし)

- 雄 -

200 ppm 以上の群で血小板数の低値、400 ppm 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び好中球比の高値と網赤血球比及びリンパ球比の低値がみられた。

- 雌 -

400 ppm 群で赤血球数、ヘマトクリット値及び好中球比の高値と血小板数及びリンパ球比の低値がみられた。

- 6 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE G1, G2 に示す。(雌雄の 800 ppm 群は全動物死亡のためデータなし)

- 雄 -

400 ppm 群で総コレステロール、リン脂質、AST 及び γ -GTP の高値がみられた。また、200 ppm 以上の群で ALP、400 ppm でクレアチニンの低値がみられた。

- 雌 -

400 ppm 群で総ビリルビン及び AST の高値とクレアチニンの低値がみられた。

- 7 病理学的検査

- 7 - 1 剖検

剖検所見を TABLE H1, H2 に示す。

- 雄 -

800 ppm 群(死亡動物 5 匹)には、眼球の混濁が全動物にみられ、胃のガス貯留が 4 匹、小腸のガス貯留が 3 匹にみられた。

400 ppm 群には、眼球の混濁が 4 匹にみられた。

200 ppm 以下の群には被験物質の影響と考えられる所見は認められなかった。

- 雌 -

800 ppm 群(死亡動物 5 匹)には、眼球の混濁が全動物にみられ、胃のガス貯留が 2 匹、小腸と大腸のガス貯留が各 1 匹にみられた。

400 ppm 群には、眼球の混濁が 3 匹にみられた。

200 ppm 以下の群には被験物質の影響と考えられる所見は認められなかった。

- 7 - 2 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を TABLE I1, I2 と J1, J2 に示す。(雌雄の 800 ppm 群は全動物死亡のためデータなし)

- 雄 -

胸腺の実重量の低値が 200 ppm 以上の群に、体重比の低値が 400 ppm 群にみられた。

なお、200 または 400 ppm 群で体重比の高値が副腎、精巣、心臓、肺、腎臓及び脳にみられ、実重量の低値が 200 ppm 以上の群で脾臓と肝臓に、400 ppm 群の精巣、心臓、腎臓及び脳にみられたが、これらの臓器の重量変化は 200 ppm 以上の群でみられた解剖時体重の低値によるものと思われた。

- 雌 -

胸腺の実重量と体重比の低値が 400 ppm 群にみられた。

なお、200 ppm 以上の群で体重比の高値が副腎、心臓、肺、腎臓、脳と 400 ppm 群の脾臓に、実重量の低値が 400 ppm 群の脾臓、肝臓及び脳にみられたが、これらの臓器の重量変化は 200 ppm 以上の群でみられた解剖時体重の低値によるものと思われた。

- 7 - 3 病理組織学的検査

病理組織学的検査は鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、肝臓、腎臓及び眼球について行い、その結果を TABLE K1 ~ K6 に示す。

- 雄 -

[800 ppm 群：死亡動物 5 匹]

鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、肝臓、腎臓及び眼球に変化がみられた。

鼻腔では、移行上皮の剥離（超重度）が 5 匹、呼吸上皮の剥離（重度）が 5 匹、嗅上皮の剥離（軽度）と壊死（重度）が 5 匹にみられた。また、呼吸部と嗅部の鼻腔内腔に多数の好中球の浸潤を伴った滲出液（重度）が 5 匹にみられた。

鼻咽頭では、上皮の壊死（重度～超重度）が 5 匹、組織内への炎症性細胞浸潤（軽度～中等度）が 5 匹にみられた。

喉頭では、上皮の壊死（重度～超重度）が 5 匹、組織内への炎症性細胞浸潤（中等度～重度）が 5 匹にみられた。

気管では、上皮の剥離（超重度）が 3 匹、上皮の壊死（超重度）が 2 匹、組織内への炎症性細胞浸潤（中等度～重度）が 5 匹にみられた。

肺では、気管支上皮の剥離（中等度～重度）が 5 匹、鬱血（重度）、水腫（中等度）が 5 匹が 4 匹、気管支関連リンパ組織（BALT）の萎縮（軽度）が 5 匹にみられた。

肝臓では小葉中心性の空胞変性（軽度～中等度）が 5 匹にみられた。

腎臓では近位尿細管の尿細管壊死（中等度）が 5 匹にみられた。

眼球では角膜の変性（軽度）が 3 匹、糜爛（軽度）が 2 匹にみられた。

[400 ppm 群：生存動物 5 匹]

鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺及び眼球に変化がみられた。

鼻腔では、移行上皮の壊死（重度）が 5 匹、組織内への炎症性細胞浸潤（重度）が 5 匹、再生（中等度）が 5 匹、過形成（軽度）が 5 匹、扁平上皮化生（軽度）が 5 匹、呼吸上皮の組織内への炎症性細胞浸潤（軽度）が 5 匹、再生（中等度）が 5 匹、扁平上皮化生（軽度）が 3 匹、嗅上皮の壊死（重度）が 5 匹、萎縮（重度）が 5 匹、潰瘍（軽度）が 3 匹、組織内への炎症性細胞浸潤（軽度）が 5 匹にみられた。また、呼吸部と嗅部の鼻腔内腔に多数の好中球の浸潤を伴った滲出液（軽度～中等度）が 5 匹にみられた。

鼻咽頭では、組織内への炎症性細胞の浸潤（軽度～重度）が 5 匹、上皮の再生（中等度）

が 5 匹、扁平上皮化生（軽度）が 4 匹にみられた。

喉頭では、上皮の剥離（軽度）が 1 匹、組織内への炎症性細胞浸潤（軽度～中等度）が 5 匹、再生（中等度）が 5 匹、過形成（軽度）が 5 匹にみられた。

気管では、上皮の壊死（中等度）が 1 匹、組織内への炎症性細胞浸潤（軽度）が 5 匹、再生（中等度）が 5 匹にみられた。

肺では、気管支上皮の壊死（軽度）が 5 匹、気管支関連リンパ組織の萎縮（軽度）が 5 匹、再生（中等度）が 5 匹、過形成（軽度）が 2 匹にみられた。

眼球では角膜の変性（軽度）が 3 匹、角膜炎（軽度）が 2 匹、虹彩炎（軽度）が 1 匹にみられた。

[200 ppm 群：生存動物 5 匹]

鼻腔、鼻咽頭、喉頭及び気管に変化がみられた。

鼻腔では、移行上皮の組織内への炎症性細胞浸潤（軽度）が 3 匹、再生（高度）が 5 匹、過形成（軽度）が 5 匹、扁平上皮化生（軽度～中等度）が 5 匹、呼吸上皮の組織内への炎症性細胞浸潤（軽度）が 3 匹、再生（高度）が 5 匹、扁平上皮化生（軽度）が 1 匹、嗅上皮の壊死（重度）が 5 匹、萎縮（重度）が 5 匹、組織内への炎症性細胞浸潤（軽度）が 4 匹にみられた。また、軽度の滲出液が呼吸部と嗅部の鼻腔内腔にそれぞれ 3 匹と 4 匹にみられた。

鼻咽頭では、上皮の再生（高度）が 5 匹にみられた。

喉頭では、組織内への炎症性細胞浸潤（軽度）が 2 匹、上皮の再生（中等度）が 5 匹にみられた。

気管では、組織内への炎症性細胞浸潤（中等度）が 1 匹、上皮の再生（中等度）が 5 匹にみられた。

[100 ppm 群：生存動物 5 匹]

鼻腔に変化がみられた。

鼻腔では、移行上皮の再生（高度）が 5 匹、過形成（軽度）が 4 匹、扁平上皮化生（軽度）が 2 匹、嗅上皮の壊死（中等度）が 5 匹、萎縮（中等度）が 4 匹にみられた。

[50 ppm 群：生存動物 5 匹]

鼻腔に変化がみられた。

鼻腔では、移行上皮の再生（高度）が 5 匹、過形成（軽度）が 1 匹、嗅上皮の壊死（軽度）が 4 匹、再生（中等度）が 5 匹にみられた。

- 雌 -

[800 ppm 群：死亡動物 5 匹]

鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、肝臓、腎臓及び眼球に変化がみられた。

鼻腔では、移行上皮の剥離（超重度）が 5 匹、呼吸上皮の剥離（重度）が 5 匹、嗅上皮の剥離（軽度）と壊死（重度）が 5 匹にみられた。また、呼吸部と嗅部の鼻腔内腔に多数

の好中球の浸潤を伴った滲出液（重度）が5匹にみられた。

鼻咽頭では、上皮の壊死（重度）が5匹、組織内への炎症性細胞浸潤（軽度）が5匹にみられた。

喉頭では、上皮の壊死（重度）が5匹、組織内への炎症性細胞浸潤（重度）が5匹にみられた。

気管では、上皮の剥離（超重度）が5匹、組織内への炎症性細胞浸潤（中等度～重度）が5匹にみられた。

肺では、気管支上皮の剥離（重度）が5匹、水腫（中等度）が5匹、鬱血（重度）が5匹、気管支関連リンパ組織の萎縮（軽度）が5匹にみられた。

肝臓では小葉中心性の空胞変性（軽度）が4匹にみられた。

腎臓では近位尿細管の尿細管壊死（中等度）が5匹にみられた。

眼球では角膜の変性（軽度）が4匹、糜爛（軽度）が1匹、虹彩炎（軽度）が1匹にみられた。

[400 ppm 群：生存動物 5 匹]

鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺及び眼球に変化がみられた。

鼻腔では、移行上皮の壊死（重度）が5匹、組織内への炎症性細胞浸潤（重度）が5匹、再生（中等度）が5匹、過形成（軽度）が5匹、扁平上皮化生（軽度）が5匹、呼吸上皮の組織内への炎症性細胞浸潤（軽度）が5匹、再生（中等度）が5匹、扁平上皮化生（軽度～中等度）が5匹、嗅上皮の壊死（重度）が5匹、萎縮（重度）が5匹、潰瘍（軽度）が1匹、組織内への炎症性細胞浸潤（軽度～中等度）が5匹にみられた。また、好中球の浸潤を伴った滲出液の貯留が呼吸部の鼻腔内腔に5匹（軽度）、嗅部の鼻腔内腔に5匹（中等度～重度）にみられた。

鼻咽頭では、組織内への炎症性細胞の浸潤（軽度～重度）が5匹、上皮の再生（中等度）が5匹、扁平上皮化生（軽度）が5匹にみられた。

喉頭では、上皮の剥離（軽度）が2匹、組織内への炎症性細胞浸潤（軽度）が5匹、再生（中等度）が5匹、過形成（軽度）が5匹にみられた。

気管では、組織内への炎症性細胞浸潤（軽度）が5匹、再生（中等度）が5匹にみられた。

肺では、気管支上皮の壊死（軽度）が3匹、再生（中等度）が5匹、気管支関連リンパ組織の萎縮（軽度）が5匹にみられた。

眼球では角膜の変性（軽度）が4匹、糜爛（軽度）が1匹、虹彩炎（軽度）が1匹にみられた。

[200 ppm 群：生存動物 5 匹]

鼻腔、鼻咽頭、喉頭及び気管に変化がみられた。

鼻腔では、移行上皮の組織内への炎症性細胞浸潤（軽度）が5匹、再生（高度）が5匹、過形成（軽度）が5匹、扁平上皮化生（軽度～中等度）が3匹、呼吸上皮の組織内への炎

症性細胞浸潤（軽度）が 5 匹、再生（高度）が 5 匹、嗅上皮の壊死（重度）が 5 匹、萎縮（重度）が 5 匹、組織内への炎症性細胞浸潤（軽度）が 5 匹にみられた。また、呼吸部の鼻腔内腔に軽度の滲出液が 3 匹みられた。

鼻咽頭では、上皮の再生（高度）が 5 匹にみられた。

喉頭では、上皮の組織内への炎症性細胞浸潤（軽度）が 2 匹、再生（中等度）が 5 匹にみられた。

気管では、上皮の組織内への炎症性細胞浸潤（中等度）が 1 匹、再生（中等度）が 4 匹にみられた。

[100 ppm 群：生存動物 5 匹]

鼻腔に変化がみられた。

鼻腔では、移行上皮の再生（高度）が 5 匹、過形成（軽度）が 2 匹、扁平上皮化生（軽度）が 1 匹、嗅上皮の壊死（中等度）が 5 匹、萎縮（中等度）が 5 匹にみられた。

[50 ppm 群：生存動物 5 匹]

鼻腔に変化がみられた。

鼻腔では、移行上皮の再生（高度）が 5 匹、嗅上皮の壊死（軽度）が 5 匹、再生（中等度）が 5 匹にみられた。

考察及びまとめ

アクリル酸メチルのがん原性を検索する目的で、F344/DuCr1Cr1j ラットを用いた吸入による 2 年間 (104 週間) の試験を実施するに当たり、その予備試験である 13 週間試験の投与濃度を決定するための予備試験として本試験 (2 週間試験) を実施した。

本試験は、投与群 5 群、対照群 1 群の計 6 群 (各群雌雄各 5 匹) を設け、アクリル酸メチルの投与濃度は、0 (対照群) 50、100、200、400 及び 800 ppm とした。投与期間は 1 日 6 時間、1 週 5 日間の投与 (全身暴露による経気道投与) で 2 週間とし、投与期間中、生死及び一般状態の観察、体重、摂餌量の測定を行い、投与期間終了後、動物を解剖し、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。また、投与期間中の死亡動物についても剖検観察及び病理組織学的検査を行った。

- 1 用量 - 反応関係

アクリル酸メチルの投与は、ウサギの皮膚及び眼球に強い刺激性を示し、また、多くの哺乳動物の気道系組織に刺激性を示すことから、ECETOC (欧州化学物質生態毒性および毒性センター) はアクリル酸メチルの主な毒性は接触部位における刺激性または腐食性と結論している (文献 6)。本試験においてもアクリル酸メチルの刺激によると思われる変化が呼吸器を中心に多くみられた。

アクリル酸メチルの暴露の結果、800 ppm 群の雄は投与 1 週の 3 日目までに、雌は投与 1 週の 2 日目までに全動物が死亡した。一般状態の観察では、主に呼吸に異常がみられた。初回の暴露直後に雌雄に異常呼吸音と不整呼吸がみられ、翌日の状態観察時には呼吸困難、鼻血性分泌物がみられた。剖検では、呼吸障害により食道を經由して消化器に呼吸が流入したガス貯留が胃、小腸または大腸にみられた。病理組織学的検査では、鼻腔から肺にかけての呼吸器にアクリル酸メチルの刺激によって、非常に強い急性・壊死性変化が雌雄にみられた。鼻腔においては移行上皮、呼吸上皮及び嗅上皮の剥離、嗅上皮の壊死がみられ、また、呼吸部と嗅部の鼻腔内腔に多数の好中球の浸潤を伴った滲出液もみられた。鼻腔から続く鼻咽頭、喉頭では上皮の壊死、気管では上皮の剥離がみられ、いずれの組織でも組織内への炎症性細胞浸潤がみられた。肺では鬱血、水腫、気管支上皮の剥離、気管支関連リンパ組織の萎縮がみられた。800 ppm 群におけるこれらの呼吸器 (鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺) に認められた炎症を伴う強い傷害性変化、特に肺水腫が主な死因と考えられた。また、一般状態の観察時にすべての動物に眼球の混濁がみられた。雌雄の動物の眼球には病理組織学検査で角膜の変性、糜爛、虹彩炎のいずれかがみられており、これらの変化もアクリル酸メチルの刺激によるものと考えられた。消化器系への影響としては肝臓に小葉中心性空胞変性が、泌尿器系への影響としては腎臓に近位尿細管の壊死がみられた。

400 ppm 以下の群に死亡はみられなかった。400 ppm 群では、一般状態の観察で初回暴露

直後から異常呼吸音がみられた。体重は雌雄とも投与開始後、群構成時よりも減少し、最終体重は対照群に対し、雄 66%、雌 77%であった。摂餌量は投与期間を通して低値であり、投与期間中の平均摂餌量は対照群に対し、雄 59%、雌 66%であった。胸腺の重量は、雌雄とも実重量と体重比が低値を示した。病理組織学検査では、雌雄とも鼻腔から肺に強い傷害・壊死性変化がみられたが、同時に軽度な再生性変化もみられた。鼻腔では、特に移行上皮と嗅上皮に強い傷害性の変化がみられた。すなわち、雌雄の移行上皮に重度の壊死、嗅上皮に重度の壊死と萎縮がみられ、嗅上皮には軽度の潰瘍も数匹にみられた。また、移行上皮、呼吸上皮及び嗅上皮の組織中には炎症性細胞の浸潤が認められ、呼吸部と嗅部の鼻腔内腔にも多数の好中球の浸潤を伴った滲出液がみられた。一方、移行上皮と呼吸上皮には上皮の再生や過形成及び扁平上皮化生などの傷害部位の修復に関連する所見も雌雄ともにみられ、これら修復に係わる所見の程度は軽度から中等度であった。鼻咽頭では、雌雄ともに組織内に炎症性細胞の浸潤がみられ、上皮の再生及び扁平上皮化生もみられた。喉頭では、雌雄とも上皮の剥離と組織内に炎症性細胞の浸潤がみられ、上皮の再生、過形成もみられた。気管では、雌雄に上皮組織内への炎症性細胞浸潤と上皮の再生が同時にみられた。また、雄の1匹には気管支上皮の壊死がみられた。肺では、雌雄とも気管支上皮の壊死、気管支関連リンパ組織の萎縮がみられ、雌雄に上皮の再生、雄には過形成もみられた。また、雌雄の眼球には、一般状態観察時に試験中途より角膜混濁がみられるようになり、剖検においても雌雄の数匹に眼球の混濁がみられた。これらの動物の眼球には病理組織学的検査で角膜の変性、角膜炎、虹彩炎、糜爛等がみられた。血液学的検査では、雄に血小板数の低値、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び好中球比の高値と網赤血球比及びリンパ球比の低値がみられ、雌に赤血球数、ヘマトクリット値及び好中球比の高値と血小板数及びリンパ球比の低値がみられた。また、血液生化学的検査では、雄に総コレステロール、リン脂質、AST及び-GTPの高値とALP及びクレアチニンの低値がみられた。雌では総ビリルビン及びASTの高値とクレアチニンの低値がみられた。

200 ppm 群の雌雄では、一般状態観察では、著変はみられなかったが、体重の増加が対照群に対して雄で 12%、雌で 9%抑制され、また、摂餌量は雌の 2 週目を除いて雌雄とも低値であった。病理組織学検査においては、鼻腔、鼻咽頭、喉頭及び気管に変化がみられた。鼻腔では、雌雄ともに嗅上皮の傷害性変化が強く、重度の嗅上皮の壊死と萎縮がみられ、組織内に炎症細胞浸潤もみられた。また、軽度の滲出液が呼吸部または嗅部の鼻腔内腔にみられた。組織内の炎症細胞の浸潤は移行上皮と呼吸上皮にもみられたが、移行上皮と呼吸上皮にみられた主な所見は、上皮の再生、過形成、扁平上皮化生（呼吸上皮は雄のみ）などで、傷害された組織はほとんど修復されていた。鼻腔から続く、鼻咽頭、喉頭、気管でも上皮の再生と組織内の炎症性細胞浸潤（喉頭と気管）が同時にみられた。また、400 ppm 群でみられた肺や角膜の病変はみられなかった。血液学的検査では、雄に血小板数の低値がみられた。血液生化学的検査では、雄で ALP の低値がみられた。

100 ppm 群では、雌雄とも病理組織学検査においてのみ変化がみられた。雌雄の鼻腔の嗅

上皮に中等度の壊死と萎縮がみられ、移行上皮には上皮の再生、過形成、扁平上皮化生など傷害部位の修復に係わる変化のみがみられた。

50 ppm 群でも、雌雄とも病理組織学検査においてのみ変化がみられた。雌雄の鼻腔の嗅上皮に軽度の壊死がみられ、中等度の上皮の再生も同時にみられた。また、移行上皮には雌雄に上皮の再生、雄には過形成もみられた。

- 2 13 週間試験の濃度決定

本試験の結果より、13 週間試験の投与濃度を以下のように決定した。

本試験では、800 ppm 群では主に肺水腫が原因で、雌雄とも全ての動物が死亡した。400 ppm 以下の群では死亡はみられなかった。400 ppm 群では雌雄とも顕著な体重増加の抑制（最終体重は対照群に対して雄：66%、雌：77%）、摂餌量の低値、一般状態の変化（異常呼気音、角膜混濁等）がみられたのに加え、病理組織学的検査では、雌雄とも角膜、鼻腔、鼻咽頭管、喉頭、気管及び肺にアクリル酸メチルの刺激による傷害性または炎症性の変化が多くみられ、400 ppm は 13 週間試験の最高濃度としては高すぎると考えられた。200 ppm 群では雌雄とも体重増加の抑制（最終体重は対照群に対して雄：88%、雌：91%）と摂餌量の低値がみられたが、一般状態に変化はみられなかった。また、病理組織学的検査では、雌雄とも鼻腔から気管にかけて変化がみられたが、組織の傷害所見よりも再生所見の方が優勢となり、動物の生死に関わるものではないと判断した。これらのことから、13 週間試験の最高濃度は 200 ppm が適切と考えた。

従って、13 週間試験の投与濃度は 200 ppm を最高濃度として、以下、100、50、25 及び 12.5 ppm（公比 2）とした。

文献

1. U.S. National Library of Medicine. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Available: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> [accessed 2012/1/4].
2. McLafferty FW, ed. 1994. Wiley Registry of Mass Spectral Data. 6th ed. New York, NY: John Wiley and Sons.
3. BASF, 1978. Bericht über die Prüfung der subakuten Toxizität von Methylacrylat im Inhalations-versuch an Sprague-Dawley-Ratten (12 Wochen). Klimisch HJ, Deckardt K, Freisberg KO and Mirea D. BASF, Ludwigshafen.
(ECETOC. 1998. Joint Assessment of Commodity Chemicals No. 37から引用)
4. Reininghaus W, Koestner A and Klimisch H-J, 1991. Chronic toxicity and oncogenicity of inhaled methyl acrylate and n-butyl acrylate in Sprague-Dawley rats. *Fd Chem Toxic* 29, 329-339.
5. 阿部正信 . 1986 . 長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別方式の確立 . *薬理と治療* 14 : 7285-7302.
6. ECETOC. 1998. Joint Assessment of Commodity Chemicals No. 37

予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたこと

予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態はなかつた。