

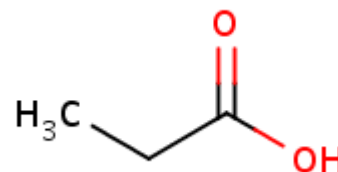
初期評価プロファイル (SIAP)

プロピオン酸

物質名 : Propionic Acid

化学式 : C₃H₆O₂

CAS No. : 79-09-4



SIARの概要

類縁化合物の理論的根拠

プロピオン酸カルシウム(CAS No.4075-81-4)のデータは、プロピオン酸の発生毒性を満たすために、またいくつかの環境毒性指標(魚類、無脊椎動物、藻類の急性毒性)を補強するために使用された。

プロピオン酸カルシウムは水中で解離してプロピオン酸イオンを生じる。

ヒトの健康

ラットに投与された放射線ラベル化プロピオン酸は、グリコーゲン、グルコース、脂質、アミノ酸、およびたんぱく質中に出現した。代謝経路は、コエンザイムAとの相互作用、メチルマロニルコエンザイムAを形成するカルボキシル化、そしてコハク酸への転換からなり、続いてクエン酸回路に入る。プロピオン酸のトキシコキネティクスに関する利用可能なデータはない。

プロピオン酸蒸気の約0.14mg/L(設定値36ppm)に8時間ばく露したラットに死亡例はなかった;ばく露したラットは鼻、眼、皮膚刺激の兆候を示した。19.7mg/Lのプロピオン酸を蒸気/エアロゾル大気として1時間ばく露した20匹のラットに1匹の死亡例が認められた。ばく露したラットは、鼻、眼、呼吸器の刺激の兆候を示した。ウサギ雄の経皮LD₅₀は490mg/kg bwであった。死亡した動物は、肺と腸管の出血と、肝臓と腎臓の充血を示した。プロピオン酸の報告されたラットの急性経口LD₅₀値は、351と3470 mg/kg bwの間であった。これらの値の変動の理由は、おそらく年齢、体重、飼料の状態に原因がある。臨床兆候は、うずくまり姿勢、興奮あるいは鎮静、呼吸困難、チアノーゼ、粗毛(ruffed fur)を含んでいた。腹水、肺および胃腸管の出血、消化管と接触する臓器表面の「burned」が死亡した動物に観察された。

プロピオン酸は、重篤な皮膚刺激、眼刺激を引き起こし、気道に対しても刺激性である。鼻、眼、呼吸器および皮膚刺激の兆候は、上記に述べた急性吸入試験でプロピオン酸にばく露した動物で見られた。プロピオン酸に対する動物の感受性のデータはない。プロピオン酸ナトリウムに局所的にばく露したヒトでも感受性の反応はなかった。91人の慢性じんま疹のある被験者のうち3人は(食品防腐剤としてのプロピオン酸に事前にばく露されたと推測される)、5%のプロピオン酸溶液に対して再現性のある皮膚プリック反応で陽性を示した。じんま疹のない対照247人の被験者は陽性反応を示さなかった。

OECDのガイドラインに類似した試験において反復投与経口毒性は、イヌの100日、ラットの91日間試験で評価された。両試験とも全身の毒性は認められず、接触部位の影響のみが観察され、それには、炎症と増殖性の修復反応を伴う慢性刺激性が含まれていた。更に、ラットでの追加の混餌試験は28日から生涯までの範囲であった。しかし、これらの試験は、前胃の接触点にのみ焦点を当てていた。試験の結果は、飼料の形状(ペレット対粉末)に伴い変化した。

イヌによる混餌試験は、プロピオン酸反復投与毒性の検討について信頼のおける試験であると考えられる。雌雄のビーグル犬は、0、0.3、1.0、3.0%のプロピオン酸(雄は0、196、660、1,848mg/kg bw/日、雌は0、210、696、1,832 mg/kg bw/日)を約100日間、混餌でばく露した。死亡例はなく、毒性の臨床兆候もなかった。三つの高用量群は、食道に拡散した食道粘膜上皮の過形成を含む接触部位への影響があった。6週の回復期間の後、高用量群動物の食道領域における傷害の程度は対照と同じであった。この試験のLOAELは飼料中プロピオン酸3%であった(雄1,848mg/kg bw-day、雌1,832mg/kg-bw)。NOAELは飼料中プロピオン酸1%であった(雄660、雌696mg/kg bw-day)。

雌雄のSDラットに粉末飼料中0、0.62%、1.25%、2.5%、5%のプロピオン酸を91日間ばく露した。死亡例はなかった。高用量群(5%)の雄は、体重増加の抑制が示されたが、他の臨床的毒性兆候は認められなかった。高用量群における前胃粘膜上皮に接触部位変化が認められたが、これらの変化は6週間の回復期間後には認められなかった。この試験における雌雄ラットのNOAELは飼料中プロピオン酸2.5%であった(約1600 mg/kg bw/日)。

雄ラットに投与された異なる形状の餌(ペレット、粉末、粉砕)の反復投与試験は、餌の形状が観察される作用の種類に影響を及ぼすかもしれない。ウイスターラットに、4%の試験物質(約2,700 mg/kg bw/日)を24週間ペレット形状飼料で与えたとき、前胃や胃の粘膜に影響は認められなかった。

しかし、ウイスターラットに12週間同量の粉末飼料を投与したとき、前胃に重篤な変化(クレーター様細胞増殖、辺縁の過形成、中央の潰瘍)が観察された。腺胃には変化は認められなかった。フィッシャー344ラットに4週間4%粉末飼料を用いた試験では、27日投与群に前胃で表皮肥厚と角質増殖を伴う肥厚粘膜と白血球の浸潤を含む病理学的変化が見られた。

最終的に、雄ラットに0.4%プロピオン酸含有の粉砕飼料(約270 mg/kg bw/日)を20および24週間与えた試験は、前胃に僅かな影響をきたした(過形成と角質増殖)。同じ試験で、4%プロピオン酸含有粉砕飼料(約2,700 mg/kg bw/日)の20-24週間投与試験では、乳頭腫の増加(“がん性”変化については同定されていない)、著しい扁平上皮過形成、潰瘍および前胃粘膜の過形成を生じた。この様な試験で、高用量の飼料で観察される変化は、慢性的刺激と炎症の結果であり、また付随する過形成の増殖性修復反応であった。

プロピオン酸は、*in vitro*で標準培養と、プレインキュベーションのプロトコールにより *Salmonella typhimurium* TA98、100、102、104、1535、1537、1538株を用いた細菌の復帰突然変異試験が行われてきた。試験物質は、代謝活性化の有無にかかわらず遺伝子変異を生じなかった。*Schistosaccharomyces pombe* (酵母)を用いた *in vitro* 遺伝子変異原性試験でもまた、陰性であった。代謝活性化の存在下で、大腸菌を用いたDNA修復試験でも陰性であった。しかし、代謝活性化なしで、投与量に無関係の陽性反応を示した。プロピ

オン酸はまた、雌雄のChinese hamster を用いた *in vivo* 小核試験で陰性であった。これらの結果に基づいて、プロピオン酸は、遺伝子変異と染色体異常の誘発能はないことが判明した。

プロピオン酸について有効な生殖、受胎能、発生毒性試験はない。反復投与毒性試験で、3%までのプロピオン酸(雄は1848、雌は1832 mg/kg bw/日)約100日間の食餌で、雌雄イヌの生殖器官には、何等変化はなかった。91日間5%までのプロピオン酸を含む飼料を給餌した雌雄ラットの生殖器官(精巣、卵巣)に変化はなかった。発生試験では、プロピオン酸カルシウムを妊娠マウスおよびラットに妊娠期間6-15日間にわたり、3から300 mg/kg bw/日を給餌した。妊娠ウサギおよびハムスターに、プロピオン酸カルシウムをウサギ妊娠期間6日-18日、ハムスター妊娠期間6日-10日の期間、4から400 mg/kg bw/日の投与範囲で給餌した。全ての種類で、母獣または胎仔の生存、あるいは胎仔または同腹仔の大きさへの影響はなかった。胎仔の異常または骨格異常の増加は対照と比較して全ての種で観察されなかった。

環境

プロピオン酸は、融点が -21.5°C 、沸点が 141°C 、蒸気圧が $4.7\text{hPa}(25^{\circ}\text{C})$ 、 $\log K_{ow}$ が $0.33(25^{\circ}\text{C})$ であり、水混和性がある。 pK_a が4.9であることから、中性pHではプロピオン酸イオンが主であろう；酸性環境では非イオン型は顕著な濃度で見出されるだろう。

加水分解可能な官能基がないので、加水分解は生じないと予想される。大気中での蒸気相プロピオン酸の光化学的消失は、ヒドロキシラジカルにより仲介され、その推定半減期7.7日と9.2日の間を伴って生じる。プロピオン酸の分布モデルレベルIII(大気、水、土壤に等量の連続的放出を仮定)に基づいて環境に放出されたプロピオン酸の大部分は、大気(5.5%)、水(37.4%)、土壤(56.5%)、そして底質に少量($<0.1\%$)が分布するであろうことが推定される。 $\log K_{ow}$ を用いたプロピオン酸のフガシティモデルは非イオン型プロピオン酸について推定した。しかし、プロピオン酸は中性pHで、プロピオン酸アニオンとして主に存在することから水系に分配する物質量はこれらの予測では過少評価されるかもしれない。プロピオン酸は、水系から容易に蒸発するとは推定されない(推定されたプロピオン酸の蒸発半減期はモデル河川から61日、モデル湖沼から1.83年である)。プロピオン酸は、好気性条件下、嫌気性条件下で容易に生分解される。プロピオン酸は、 $\log K_{ow}$ 値に基づいて水生生物に蓄積されそうもない。

急性水生毒性データ(魚類、ミジンコ、藻類)は、プロピオン酸について入手できる。ファットヘッドミノール(*Pimephales promelas*)の LC_{50} (96時間)は 51.8mg/L (止水式)であった。オオミジンコ(*Daphnia magna*)の EC_{50} (48時間)は 22.7mg/L (止水式)であった。緑藻(*Scenedesmus subspicatus*)を用いた試験では、 ErC_{50} (72時間)は 48.7mg/L 、 EbC_{50} (72時間)は 43.3mg/L と推定された。これらの試験では試験溶液は試験生物種の添加の前に緩衝化されていないため、試験溶液のpHは低かった。カルシウムプロピオン酸の水溶液は顕著なpH変化を示さず、水生生物に対する毒性は低い。魚類の LC_{50} (96時間) $>10,000\text{mg/L}$ (*Leuciscus idus*)、オオミジンコの EC_{50} (48時間) $>500\text{mg/L}$ (*Daphnia magna*)、藻類については生長速度とバイオマスの何れも EC_{50} (72時間) $>500\text{mg/L}$ (*S.subspicatus*)である。これらの結果はプロピオン酸で観察される毒性は、pHの変化に関係する可能性があるかもしれない。

ばく露

約11万5千メートルトンが米国で製造され、12万4千メートルトンが西ヨーロッパで製造された。日本での

年間製造量は、3千メートルトンと報告されている。米国で、プロピオン酸は、三つの企業で閉鎖系の連続する合成と蒸留プロセスで製造される。製造施設では、ばく露、燃焼危険性と臭気苦情を最小限にするために、コンテナに直接的に連結され固定された適切なパイプとホースが製造と転送と荷積み操作の間、用いられる。気体洗浄装置が積荷からの放出を抑えるために使われる。気体洗浄装置により得られた濃縮物は、再蒸留され、リサイクルされた有機物は、燃料として使われるか、または溶媒として売却される。米国のプロピオン酸の年間消費量は2003年で約9万1千メートルトンであった。

プロピオン酸は、飼料、とうもろこしの保存剤そして除草剤として用いられるプロピオン酸塩の製造のための中間体として用いられる。中間体として用いられるときは、通常プロピオン酸は入荷後、硬質パイプラインを通して反応器に転送され、硬質パイプはばく露の可能性を減らす。プロピオン酸は、また、穀物用保存剤として直接的に用いられ、そして家畜や家禽の飲み水中の細菌やカビを抑制するための添加剤として用いられる。職業ばく露は、飼料保存剤としてプロピオン酸を使用する間に、特に生育中の穀物や収穫後の穀物に使用する際に生じる可能性がある。

プロピオン酸は、またセルロースプロピオン酸プラスチック、他のポリマーや医薬の化学品中間体として用いられる。更に少量の用途にはプロピオン酸無水物、メチルプロピオン酸、塩素誘導体の製造も含まれる。

プロピオン酸はまた、合成芳香剤の製造にも用いる。それはまた、ヒトが消費する食品の保存剤としても用いられる。

担当国におけるプロピオン酸の8時間職業ばく露限界は10ppm(30mg/m³)である。

プロピオン酸は、正常な全血清脂肪酸の4%までが正常な中間代謝物として自然にヒトに見出される。プロピオン酸はアミノ酸の異化作用の結果として、長鎖脂肪酸の酸化における末端の3-炭素断片として、またコレステロール側鎖の酸化により形成される。プロピオン酸は、食物中に自然に存在し、他の短鎖の脂肪酸とともにヒトや動物の胃腸管中に微生物消化の末端産物として広範に分布する。

一般のヒトは、一時的に放出されるプロピオン酸に、または、天然にプロピオン酸を含む食物の摂取か、保存剤としてまたは、内因性の化学物質としてばく露されるかもしれない。プロピオン酸は食物、埋め立て地、下水からも放出されるかもしれない。プロピオン酸は、一般的に安全とみなされると考えられ、米国食品医薬品局(U.S.FDA)により、保存剤として用いるとき、ヒト食品への直接添加についてGRAS(食品添加物安全表示)物質と考えられており、1日許容摂取量(ADI)は「無制限」とFAO/WHO食品添加物専門委員会では考えている。

プロピオン酸は、おそらく長距離輸送(long-range transport)される人工的物質の光酸化の結果として大気中に検出されてきた。1970年代および1980年代に、石炭ガス化設備近くの地下水に、そして生活ゴミと産業ゴミの埋め立て地と有害廃棄物地域から出る浸出液の汚染物質として検出された。

勧告と勧告の理由、推奨される追加作業の性質

ヒトの健康

現時点ではこの物質の追加作業の優先度は低い。この物質は、腐食性で、ヒト健康に有害性を有する(皮膚刺激性、眼刺激性、気道刺激性)。これらの有害性は、急性毒性であり、追加作業の理由とならない。しかしそれらの事は、化学物質安全性専門家とユーザーにより留意されなければならない

環境

この物質は現在追加作業の優先性は低い。この化学物質は、pH影響のために環境有害性を示す特性を有する(水生生物に対する急性毒性は1と100mg/Lの間にある)。しかし、本物質は易生分解性であり、生物蓄積性は限定的な可能性しかない。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写(電子媒体への複写を含む)は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

[免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。