

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.0

No.143

メタクリロニトリル

Methacrylonitrile

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-321

CAS 登録番号：126-98-7

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

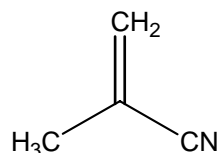
目 次

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.....	2
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.....	3
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.....	4
5.1 大気中での安定性.....	4
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.....	5
5.3 環境水中での動態.....	5
5.4 生物濃縮性.....	6

6. 環境中の生物への影響.....	6
6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性.....	6
6.1.2 藻類に対する毒性.....	6
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	7
6.1.4 魚類に対する毒性.....	7
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	7
6.2 陸生生物に対する影響.....	8
6.2.1 微生物に対する毒性.....	8
6.2.2 植物に対する毒性.....	8
6.2.3 動物に対する毒性.....	8
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	8
7. ヒト健康への影響.....	8
7.1 生体内運命.....	8
7.2 疫学調査及び事例.....	19
7.3 実験動物に対する毒性.....	20
7.3.1 急性毒性.....	20
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	21
7.3.3 感作性.....	21
7.3.4 反復投与毒性.....	21
7.3.5 生殖・発生毒性.....	26
7.3.6 遺伝毒性.....	30
7.3.7 発がん性.....	32
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	33
文 献.....	35
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	39
有害性評価書外部レビュー一覧.....	39

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : メタクリロニトリル
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-1514
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-321
1.4 CAS登録番号 : 126-98-7
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₄H₅N
1.7 分子量 : 67.09

2. 一般情報

2.1 別名

2-メチル-2-プロペンニトリル、2-メチル-アクリロニトリル、 α -メチルアクリロニトリル、2-シアノプロペン、イソプロペニルニトリル

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

アセトニトリル (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤または安定剤

ヒドロキノンモノメチルエーテル、ヒドロキノンモノエチルエーテル
(50 ppm 程度、重合禁止剤) (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2006)

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：危険物第四類第一石油類

毒劇物取締法：劇物 (有機シアン化合物)

労働安全衛生法：危険物引火性の物

名称等を通知すべき危険物及び有害物

海洋汚染防止法：有害液体物質 Y 類

船舶安全法：引火性液体類

航空法：引火性液体

港則法：引火性液体類

3. 物理化学的性状

外 観	: 無色液体	(IPCS, 2004)
融 点	: -35.8°C	(IPCS, 2004; Merck, 2001)
沸 点	: 90.3°C	(IPCS, 2004; Merck, 2001)
引 火 点	: 1.1°C (密閉式)	(IPCS, 2004; NFPA, 2002)
発 火 点	: データなし	
爆 発 限 界	: 2~6.8 vol % (空気中)	(IPCS, 2004; NFPA, 2002)
比 重	: 0.8001 (20°C/4°C)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	: 2.31 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧	: 5.3 kPa (13°C)、8.7 kPa (25°C)、13 kPa (33°C)	(Verschuieren, 2001)
分 配 係 数	: オクタノール/水分配係数 log Kow = 0.68 (測定値)、0.76 (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 41 (基準ピーク = 1.0)、67 (0.65)、39 (0.16)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性	: 土壌吸着係数 Koc = 13 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2006)
溶 解 性	: 水 : 25.7 g/kg (20°C)	(Merck, 2001)
	アセトン、トルエン、オクタン : 混和	(Merck, 2001)
ヘンリー定数	: 25.0 Pa·m ³ /mol (2.47×10 ⁻⁴ atm·m ³ /mol) (25°C、測定値)	(SRC:HenryWin, 2006)
換 算 係 数	: (気相、20°C) 1 ppm = 2.79 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.358 ppm (計算値)	
そ の 他	: 重合しやすい	(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

メタクリロニトリルの 2001 年、2002 年の国内供給量を表 4-1 に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。2003 年以降の情報は得られていない。

表 4-1 メタクリロニトリルの国内供給量 (トン)

年	2001	2002
国内供給量	3,000-4,000	3,000-4,000

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.2 用途情報

メタクリロニトリル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)。

メタクリロニトリルは、紙コーティング等に使用される SBR (スチレンブタジエンゴム) ラテックスや塩化ビニリデン共重合樹脂の重合原料として使用される。

表 4-2 メタクリロニトリルの用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
合成原料	SBR ラテックス (紙コーティング用)	30
	塩化ビニリデン共重合樹脂	30
	その他	40
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

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, 2006) (以下、「2004 年度 PRTR データ」と言う。)によると、メタクリロニトリルは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 200 kg、公共用水域へ 310 kg 排出され、廃棄物として 2.7 トン移動している。土壌への排出及び下水道への移動はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者、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、メタクリロニトリル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, 2006)。

届出対象業種からのメタクリロニトリルの排出量のうち、ほとんどは化学工業からの排出である。また、全体的に環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-3 メタクリロニトリル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					排出量合計	
	排出量			移動量		排出計 ¹⁾	割合 (%)
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道		
化学工業	0.13	0.31	0	2.7	0	0.44	83
プラスチック製品製造業	0.070	0	0	0	0	0.070	17
合計 ¹⁾	0.20	0.31	0	2.7	0	0.51	100

(経済産業省, 環境省, 2006)

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。

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メタクリロニトリル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

各排出源におけるメタクリロニトリルの環境媒体別排出量を表4-4に示す（経済産業省，環境省，2006）。

メタクリロニトリルの環境媒体別排出量については、届出対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭、移動体のいずれからも排出が推計されていないことから、届出排出量を環境媒体別の排出量とする。

以上のことからメタクリロニトリルは大気へ 200 kg、公共用水域へ 310 kg 排出され、土壌への排出はない（経済産業省，環境省，2006）。

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 メタクリロニトリル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	0.20	0.31	0

(経済産業省，環境省，2006)

また、公共用水域への排出量 310 kg については、すべて海域への排出として届け出られている（経済産業省，2006）。

4.5 排出シナリオ

日本化学工業協会加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象として実施している調査によると、メタクリロニトリルの使用段階での排出については、紙コーティング用の SBR (スチレンブタジエンゴム) ラテックスの重合原料等に使用されているという用途情報及び 2004 年度 PRTR データ等から判断して、その主な排出経路は、化学工業からの大気及び公共用水域への排出と考えられる。

なお、2003 年度のメタクリロニトリルの製造段階での排出量は、大気へ 0.1 トンであり、公共用水域及び土壌への排出はないと報告されている（日本化学工業協会，2005）。

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、メタクリロニトリルと 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、推定値) 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 1~2 日と計算される。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、メタクリロニトリルとオゾンとの反応速度定数は $5.70 \times 10^{-19} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ 以下 (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2006)。オゾン濃度を $7 \times 10^{11} \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 20 日と計算される。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、メタクリロニトリル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。

d. 直接光分解性

メタクリロニトリルは、290 nm 以上の光を吸収しないので、対流圏大気中では、直接光分解されないと推定されている (U.S. NLM:HSDB, 2006)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

メタクリロニトリルは、一般環境中では加水分解されないと推定されている (U.S. NLM:HSDB, 2006)。

5.2.2 生分解性

メタクリロニトリルは、揮発性物質用改良型培養瓶を用いた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 83% (N の残留形態を NH_3 として算出) 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 98%、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, 2000)。

ニトリル類は、微生物により加水分解され、主にアンモニアとカルボン酸を生じるとの報告があり、1 g/L (pH 7) のメタクリロニトリルを用いた 48 時間の微生物培養実験では、アンモニアを発生し、pH 値は 8.17 となったとの報告がある (Chapatwala et al., 1992)。メタクリロニトリルの微生物による加水分解では、アンモニアとメタクリル酸を生じると推定される。

以上のことから、メタクリロニトリルは、好氣的条件下で生分解されやすいと推定される。

調査した範囲内では、メタクリロニトリルの嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、メタクリロニトリル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 環境水中での動態

メタクリロニトリルは、蒸気圧が 8.7 kPa (25°C)、水に対する溶解度が 25.7 g/kg (20°C)、ヘンリー一定数が $25.0 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) である (3 章参照)。ヘンリー一定数を基にした水中から大気中へのメタクリロニトリルの揮散性に関する報告があり、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河

川での半減期は3時間、水深1 m、流速0.05 m/秒、風速0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は4日と推算されている (Lyman et al., 1990)。メタクリロニトリルの土壌吸着係数 (Koc) の値は13(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難いと推定される。

以上のこと及び5.2の結果より、環境水中にメタクリロニトリルが排出された場合は、主に生分解及び揮散により水中から除去されると推定される。

5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、メタクリロニトリルの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、メタクリロニトリルのBCFはオクタノール/水分配係数 (log Kow) の値0.68(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. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、メタクリロニトリルの微生物に関する試験報告は得られていない。

6.1.2 藻類に対する毒性

メタクリロニトリルの藻類に対する毒性試験結果を表6-1に示す。

淡水緑藻のセレナストラムを用いた生長阻害試験について報告されている。バイオマス及び生長速度によって算出した72時間EC₅₀はそれぞれ15.1 mg/L、21.7 mg/Lであり、72時間NOECはともに1.0 mg/Lであった (環境庁, 2000a)。

海産種での試験報告は得られていない。

表 6-1 メタクリロニトリルの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セレナストラム)	OECD 201 GLP 止水	23±2	72時間EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	15.1	環境庁, 2000a
			24-48時間EC ₅₀	生長速度	> 100	
			24-72時間EC ₅₀	生長速度	25.3	
			0-72時間EC ₅₀ ²⁾	生長速度	21.7	
			72時間NOEC	バイオマス	1.0	
			24-48時間NOEC	生長速度	10	
			24-72時間NOEC	生長速度	10	
			0-72時間NOEC ²⁾	生長速度	1.0	

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 文献をもとに再計算した値

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

メタクリロニトリルの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

無脊椎動物に対する影響については、オオミジンコを用いた急性毒性及び繁殖試験報告がある。オオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 250 mg/L であった (環境庁, 2000b)。長期毒性として、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 EC₅₀ は 6.33 mg/L、NOEC は 2.2 mg/L であった (環境庁, 2000c)。

海産種での試験報告は得られていない。

表 6-2 メタクリロニトリル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	OECD 202 GLP 止水	20.3- 20.7	人工調製水 (>200)	8.2- 8.6	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	250 (a, n)	環境庁, 2000b
		OECD 211 GLP 半止水	20.2- 20.9	221-294	7.4- 8.5	21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	6.33 2.2 (a, n)	環境庁, 2000c

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示

6.1.4 魚類に対する毒性

メタクリロニトリルの魚類に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

淡水魚の急性毒性としては、メダカに対する 96 時間 LC₅₀ が 100 mg/L 超であった (環境庁, 2000d)。

長期毒性試験及び海水魚での試験報告は得られていない。

表 6-3 メタクリロニトリル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>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.81 cm 0.101 g	OECD 203 GLP 半止水	23.9- 24.2	30.3	7.4- 8.2	96 時間 LC ₅₀	> 100 (a, n)	環境庁, 2000d

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、メタクリロニトリル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。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、メタクリロニトリルの微生物（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。

6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、メタクリロニトリルの植物に関する試験報告は得られていない。

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、メタクリロニトリルの動物に関する試験報告は得られていない。

6.3 環境中の生物への影響（まとめ）

メタクリロニトリルの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害などを指標に検討が行われている。海産生物や陸生生物に関する試験報告は得られていない。なお、水中から揮散するとの情報（5.3 参照）もあるが、得られた試験報告では試験期間中被験物質の濃度は維持されており、室内試験において短期間（0～72 時間）では水中から除去されないと考えられる。

淡水緑藻のセレナストラムの生長阻害試験での 72 時間 EC₅₀ は 15.1 mg/L（バイオマス）及び 21.7 mg/L（生長速度）であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。また、NOEC は同じ試験での 1.0 mg/L（バイオマス及び生長速度）であった。

無脊椎動物に対する急性毒性として、甲殻類のオオミジンコの 48 時間 EC₅₀（遊泳阻害）は 250 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。長期毒性については、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 EC₅₀ は 6.33 mg/L、NOEC は 2.2 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性は、メダカに対する 96 時間 LC₅₀ が 100 mg/L 超であり、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。魚類の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、メタクリロニトリルの水生生物に対する急性毒性は、藻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性についての NOEC は、藻類では 1.0 mg/L、甲殻類では 2.2 mg/L である。

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 72 時間 NOEC の 1.0 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

メタクリロニトリルの生体内運命の試験結果を表 7-1 に示す。

a. 吸収・分布

雄の SD ラットに [¹⁴C]-メタクリロニトリル 100 mg/kg（溶媒：ベニバナ油）を強制経口投与した試験で、血漿中の放射能濃度は投与後 6 時間で最大（メタクリロニトリルに換算して 0.78 μg/mL）

となり、その後速やかに減少して、5 日間で濃度は最大濃度の 13%に低下した。また、チオシアン酸イオンの血漿中濃度は投与後 6 時間で最大 ($87 \mu\text{M}$) となり、2 日間後に 6%に低下した。一方、血液中の赤血球に放射能が検出された。投与後 3 時間で赤血球中濃度は最大となり、その後徐々に減少したが、投与後 5 日間で最大時の 31%と赤血球にかなりの量の放射能が残存した。5 日間後の赤血球中の放射能の 50%以上がヘモグロビンや膜タンパク質に共有結合していた (Cavazos et al., 1989)。

雄の SD ラットに ^{14}C -メタクリロニトリル 100 mg/kg (溶媒: ベニバナ油) を強制経口投与し、放射能の器官・組織及び細胞下器官の分布と付加体形成を調べた。器官の放射能濃度は、投与後 30 分では胃とその内容物で最も高く、投与量の 19%であったが、48 時間後には 1%に減少した。次いで骨での濃度が高く、3 時間で最大となり、10 日後でもかなりの濃度を保った。肝臓、腎臓、脾臓、肺では放射能が 48 時間まで増加し、その後徐々に減少した。腎臓では投与後 3 時間から 6 時間の間に最大となった。心臓、脳、皮膚、精巣、脂肪組織、筋肉では 24 時間から 48 時間にかけて最大となり、その後徐々に減少したが、10 日後でも検出された。器官・組織から調製したホモジネート (器官・組織の破碎均一液) をトリクロロ酢酸処理して得られたタンパク質画分の放射能を調べたところ、すべての器官・組織のタンパク質画分に放射能が検出された。検出された放射能は投与後 3 時間で最大となり、肝臓を除いて、急速に減少した。タンパク質画分の放射能の器官分布は、3 時間後では肝臓で 50%、脾臓、脳、肺、腎臓で 17~25%であり、72 時間後では肝臓で 67%、その他の器官合計で 46~57%であった。肝臓では放射能はタンパク質及びリン脂質画分から検出されたが、核酸成分からは検出されなかった (Farooqui et al., 1990)。

雄の F344 ラットに ^{14}C -メタクリロニトリル 11.5、115 mg/kg (溶媒: 水) を強制経口投与した試験で、11.5 mg/kg の投与後 8 時間で、放射能濃度は特に肝臓で高く、次いで腎臓、膀胱、小腸、副腎、胸腺の順であった。時間とともに各器官の濃度は減少し、72 時間後に体内残存放射能は 3%以下となった。各器官の放射能濃度は用量に依存し、器官の血液中に対する濃度比は、脳を除いて、8、24、72 時間で 1 以上であった (Ghanayem et al., 1992)。

雄の F344 ラットに ^{14}C -メタクリロニトリル 29、58、116 mg/kg (溶媒: 生理的食塩水) を静脈内投与または 58 mg/kg を強制経口投与し、メタクリロニトリルの血液中濃度と放射能の時間変化を測定したトキシコキネティクス試験で、静脈内投与では、血液中のメタクリロニトリル濃度は 2 相性の減少を示した。それぞれの半減期は用量に依存しなかった。早い相の半減期はおよそ 2 分であり、遅い相の半減期は 39 分であった。消失の早い相ではメタクリロニトリルの器官・組織への分布が速く、9 分間以内に分布し終えることを示唆し、消失の遅い相では投与量の 99%が 5 時間以内に排泄されることを示し、体内残留は微量であることを示唆している。経口投与では、メタクリロニトリルの血液中濃度は投与後 22 分で最大となり、 $51.0 \mu\text{g/mL}$ を示した。その後 8 時間にわたって減少した (Demby et al., 1993)。

雄の F344 ラットに ^{14}C -メタクリロニトリル 14.5 mg/kg (溶媒: 水) を静脈内投与し、定量的全身オートラジオグラフィーを用いてメタクリロニトリルの分布を調べた。投与後 5 分で肺、鼻腔粘膜に高い放射能が検出され、次いで副腎皮質、甲状腺、肝臓に検出された。8 時間後には消化管粘膜及び消化管内容物、肝臓に高い放射能が検出され、涙腺、顎下腺、骨髄、脾臓、皮膚が次いだ。精巣上体、精のうにも検出された。24、48 時間後では主に肝臓、涙腺、鼻腔粘膜、胸腺に放射能が検出された。他に、タンパク質または核酸などの酸不溶性画分に局在する放射能の器官

分布を酸溶出法を用いて調べた結果、投与後 5 分では肺に高濃度の放射能が検出されたが、時間とともに減少し、投与後 48 時間では微量となった。48 時間では主に肝臓と消化管粘膜に分布した (Ahmed et al., 1996)。

b. 代謝

メタクリロニトリルの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

雄の F344 ラットに¹⁴C-メタクリロニトリル 11.5 mg/kg (溶媒: 水) を強制経口投与し、投与後 12 時間以内に尿中及び呼気中に排泄された主な代謝物を同定した試験で、尿中の主な代謝物は *N*-アセチル-*S*-(2-ヒドロキシプロピル)-*L*-システイン (NAHPC)、*N*-アセチル-*S*-(2-シアノプロピル)-*L*-システイン (NACPC)、デオキシウリジン異性体であった。メタクリロニトリルのエポキシド中間体である 1-シアノ-1-メチルオキシランは検出されなかった。呼気中に未変化体のメタクリロニトリル、アセトン、二酸化炭素が検出された。24 時間以内の尿中排泄量は、デオキシウリジン異性体では投与量の 7%、NAHPC では 7% であり、NACPC ではおよそ 1% であった。これらの結果に基づいて、著者らは、メタクリロニトリルの代謝経路に関して、① 主な代謝経路はエポキシ化反応が関与した経路であり、エポキシド中間体である 1-シアノ-1-メチルオキシランが生成され、グルタチオンと反応してグルタチオン抱合体を形成し、メルカプツール酸抱合体の NAHPC に代謝される。また、1-シアノ-1-メチルオキシランから抱合体形成を経ずにアセトンに代謝される。一方、② 副次的な経路としてメタクリロニトリルが直接グルタチオンと反応してグルタチオン抱合体を生じ、メルカプツール酸抱合体の NACPC に代謝される経路があると考察している (Ghanayem et al., 1994)。

雄の F344 ラットに¹⁴C-メタクリロニトリル 58 mg/kg (溶媒: 水) を強制経口投与し、胆汁中の代謝物を分析した。投与後 6 時間以内に回収された胆汁中の、主な代謝物として、グルタチオン抱合体である *S*-(2-オキシプロピル)グルタチオンと *S*-(2-シアノプロピル)グルタチオンが同定された。これら 2 代謝物の含有率比はおよそ 2:1 であった。シトクロム P450 阻害剤の β -ジエチルアミノエチル=ジフェニルプロピルアセタートの 2 代謝物の含有率比に対する効果を調べた。メタクリロニトリルの経口投与の 30 分前に阻害剤 60 mg/kg を腹腔内投与した結果、2 代謝物の含有率比はおよそ 1:2 に減少した。これらの結果は、メタクリロニトリルはシトクロム P450 によって生成されるエポキシド中間体を介してグルタチオン抱合体に代謝されることを示唆している (Ghanayem and Burka, 1996)。

雌雄の F344 ラットにメタクリロニトリルを 0、7.5、15、30、60、120 mg/kg/日 (最高用量: 雄, 60 mg/kg/日; 雌, 120 mg/kg/日) (溶媒: 水) まで 13 週間強制経口投与した試験で、血液中シアン化物イオン、血清中チオシアン酸イオン濃度が用量に依存して増加した。雄では、それぞれ、対照群から最高用量までの濃度は 0.37~1.82 μ mol/L、158.4~790.1 μ g/L であり、雌では 0.11~1.58 μ mol/L、128.8~861.1 μ g/L であった (U.S. NTP, 2000)。

メタクリロニトリルの代謝におけるシトクロム P450 2E1 の関与を雌雄の野生型及び P450 2E1 ノックアウトマウスを用いて調べた。¹⁴C-メタクリロニトリル 12 mg/kg (溶媒: 水) を強制経口投与し、投与後 24 時間以内の尿中及び呼気中の代謝物を定量分析した。加えてシトクロム P450 阻害剤である 1-アミノベンゾトリアゾル 50 mg/kg をメタクリロニトリル投与 2 時間前に腹腔内投与して阻害剤の効果を調べた。尿中代謝物の NAHPC は雄の野生型マウス、2E1 ノックアウトマウス

ス、阻害剤前処理 2E1 ノックアウトマウスでは、それぞれ、投与放射能の 22.2、11.6、1.6%であり、NACPC は、それぞれ、0.3、4.7、10.6%であった。雌の野生型マウス、2E1 ノックアウトマウスでは、雄と同様な増減を示した。呼気中の未変化体のメタクリロニトリルは、雄の野生型、2E1 ノックアウト、阻害剤前処理 2E1 ノックアウトマウスでは、それぞれ、投与放射能の 1~3、34、44%であり、二酸化炭素は、それぞれ、28、11、2%であった。メタクリロニトリル、二酸化炭素の排泄にわずかな雌雄差が認められた。これらの結果、メタクリロニトリルの酸化的代謝でシトクロム P450 2E1 が主に関与しているが、それ以外の P450 もまた代謝に関与していることを示している (Ghanayem et al., 1999)。

メタクリロニトリルの代謝におけるシトクロム P450 2E1 及びエポキシドヒドロラーゼ (EH) の関与を雌雄の野生型マウス、P450 2E1 ノックアウトマウス及びマイクロソーム型エポキシドヒドロラーゼ (mEH) ノックアウトマウスを用いて調べた。野生型マウスは 129/Sv 及び C57BL6 マウスの遺伝交雑型を有する。メタクリロニトリル 0.19 mmol/kg (溶媒: 水) を強制経口投与し、投与後 1 時間の血液中シアン化物イオン濃度を測定した。血液中シアン化物イオン濃度は雄の野生型、P450 2E1 ノックアウト及び mEH ノックアウトマウスでは、32、8、32 nmol/mL であったが、雌では 25、9、32 nmol/mL であった。P450 2E1、mEH 及び水溶性エポキシドヒドロラーゼ (sEH) に対する抗体を用いた免疫ブロッティング法で各タンパク質の発現量を測定したところ、P450 2E1、mEH タンパク質は、それぞれの遺伝子を欠損したマウスでは検出されなかったが、雌雄の野生型、P450 2E1 ノックアウト及び mEH ノックアウトマウスすべてに sEH が検出され、発現量は野生型、mEH ノックアウト、P450 2E1 ノックアウトマウスの順に減少を示した。野生型では sEH 量は雄の方が雌よりおよそ 2 倍多かった。これらの結果、① P450 2E1 ノックアウトマウスでシアン化物イオン濃度が野生型より低いことから、P450 2E1 がシアン化物イオンの生成に関与していること、② mEH ノックアウトマウスが野生型と同程度のシアン化物イオンを生成していることから、mEH はシアン化物イオンの生成に関与していない。しかし、③ sEH 量は野生型の雄の方が雌より多く、シアン化物イオン濃度が高いことから、sEH がシアン化物イオン生成に関与していると、著者らは考察している (El Hadri et al., 2005)。

以上の結果から、メタクリロニトリルの主な代謝経路はシトクロム P450 によるエポキシ化反応が関与した経路である。エポキシ化反応にはシトクロム P450 2E1 を含むシトクロム P450 が関与し、エポキシ化中間体である 1-シアノ-1-メチルオキシランに代謝された後、グルタチオン抱合体 S-(2-オキシプロピル)グルタチオンを形成し、メルカプツール酸抱合体の NAHPC に代謝されるとともに、グルタチオン抱合体形成を経ずに最終的にアセトンに代謝される。シアン化水素はアセトンまたは S-(2-オキシプロピル)グルタチオンに代謝される過程で生ずる。シアン化水素は解離してシアン化物イオンとなり、チオシアン酸イオンに代謝される。一方、副次的な経路としてメタクリロニトリルが直接グルタチオンと反応して S-(2-シアノプロピル)グルタチオンを生じ、メルカプツール酸抱合体の NACPC に代謝される。

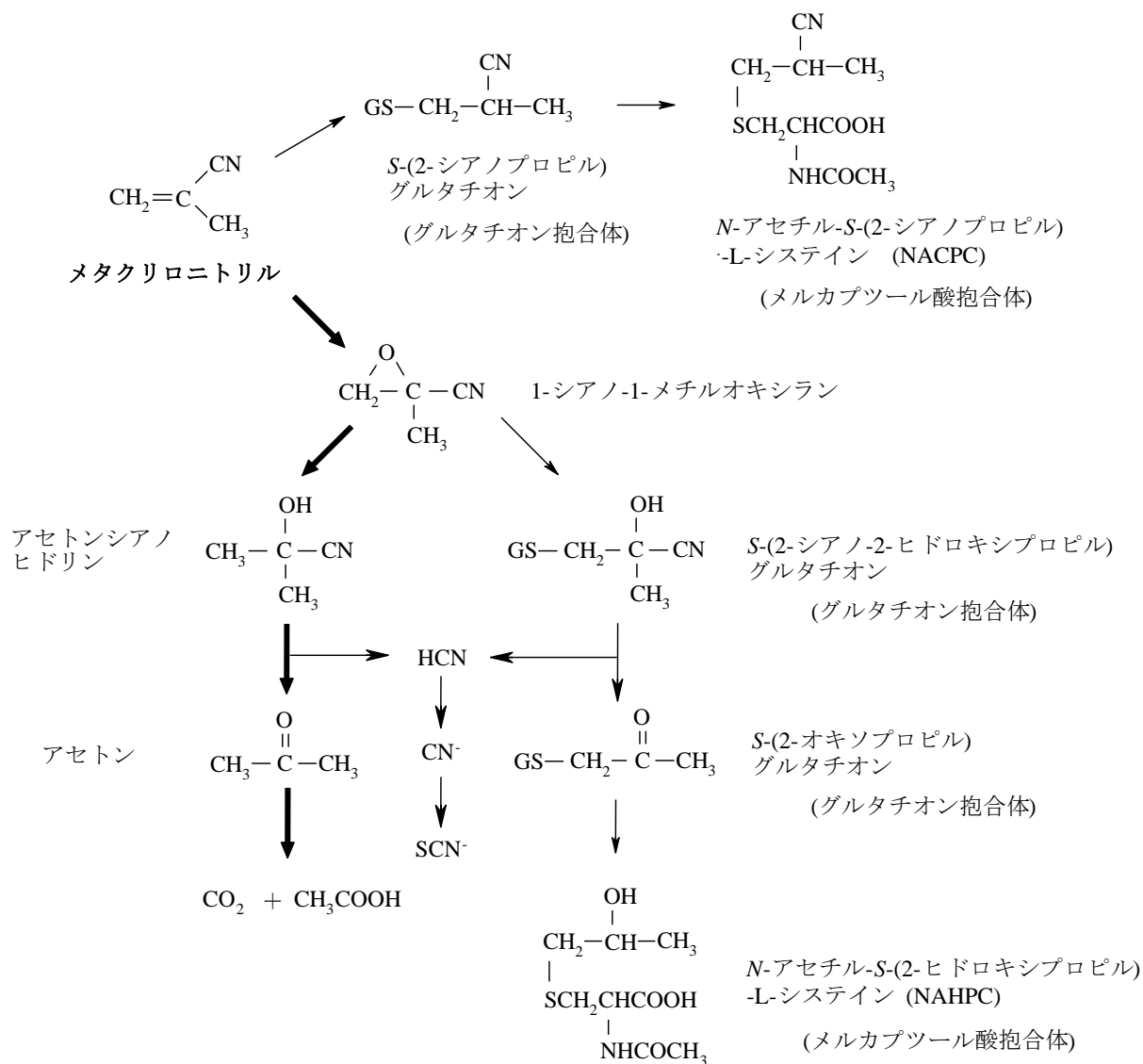


図 7-1 メタクリロニトリルの代謝経路図 (Ghanayem and Burka, 1996より作成)

c. 排泄

雄のSDラットに ^{14}C -メタクリロニトリル 100 mg/kg (溶媒: ベニバナ油) を強制経口投与した試験で、投与後 24 時間以内に投与放射能の 32% が尿中に、9% が糞中に、2% が呼気中に排泄された。5 日間以内に、それぞれ、43%、14%、2% が排泄され、排泄量は合計して 59% であった。したがって、投与されたメタクリロニトリルの 40% が体内に残存していることが示唆された。尿中排泄物中にシアン化物イオンは検出されなかったが、チオシアン酸イオンが検出された。投与後 6 時間で尿中チオシアン酸イオン濃度は $56 \mu\text{M}$ と最大となり、その後減少し、48 時間後には最大濃度の 7% まで減少した。5 日間のチオシアン酸イオンの排出量合計は投与放射能の 12% に相当した (Cavazos et al., 1989)。

雄のF344ラットに ^{14}C -メタクリロニトリル 1.15、11.5、115 mg/kg (溶媒: 水) を強制経口投与した試験で、72 時間以内に 1.15、11.5、115 mg/kg 投与では、それぞれ、投与放射能の 71、64、

26%が二酸化炭素として呼気中に排泄され、二酸化炭素への代謝が 115 mg/kg で飽和することが示唆された。呼気中の揮発性有機物として、投与放射能の 9、12、43%が排泄された。呼気中の揮発性有機物は未変化体のメタクリロニトリルとアセトンと同定された。24 時間以内に 11.5、115 mg/kg 投与では、未変化体のメタクリロニトリルが投与放射能の 4、35%、アセトンが 9、8%排泄された。すべての投与群で 72 時間以内に 20~30%が尿中に、1~5%が糞中に排泄された (Ghanayem et al., 1992)。

雄の F344 ラットに¹⁴C]-メタクリロニトリル 58 mg/kg (溶媒: 生理的食塩水) を静脈内投与または強制経口投与した試験で、投与後 24 時間以内に、静脈内投与では、呼気中に投与量のおよそ 36%が未変化体、26%が二酸化炭素、17%がアセトンとして排泄され、尿中に 16%排泄された。一方、経口投与では、呼気中に投与量の 18%が未変化体、39%が二酸化炭素、13%がアセトンとして排泄され、尿中に 22%排泄された。両投与経路ともに、血液中にアセトンは検出されなかった。メタクリロニトリルの排泄は投与経路に依存することを示している (Demby et al., 1993)。

雄の F344 ラットに¹⁴C]-メタクリロニトリル 58 mg/kg (溶媒: 水) を強制経口投与し、胆汁中への排泄が調べられた。その結果、投与後 6 時間以内に投与放射能の 4~6%が胆汁中に排泄された (Ghanayem and Burka, 1996)。

メタクリロニトリルの代謝と排泄は投与時溶媒、生物種、系統によって相違があることが報告されている。

投与時溶媒及び系統の相違に関して、雄の F344 ラット (3 匹/群) にメタクリロニトリル 115 mg/kg を強制経口投与した場合、溶媒が水であると 72 時間後でも生存していたが、ベニバナ油であると 8 時間と 24 時間の間に死亡した。死亡前にあたる投与後 8 時間で呼気中の二酸化炭素の排泄量は溶媒が水 (6.9%)、ベニバナ油 (7.0%) で変わらなかったが、揮発性有機物 (未変化体とアセトン) の呼気中排泄量は水とベニバナ油では、それぞれ、30.5%、17.5%に、尿中排泄量は 8.9%、4.4%であり、水と比べてベニバナ油の方が少なかった。著者らは、水ではメタクリロニトリルの吸収が速く、代謝速度に上限があるので、代謝されずにメタクリロニトリルが呼気中に多く排泄されるが、ベニバナ油では吸収が遅く、排泄量が少ない分、毒性代謝物をより多く生成するといった違いがあると推察している。また、F344 ラットと系統の違う雄の SD ラットに 115 mg/kg を強制経口投与した場合、投与後 72 時間以内では、水、ベニバナ油による死亡例はなく、呼気中及び尿中の排泄量に有意な相違はなかった。SD ラットでは F344 ラットより代謝能が高く、毒性代謝物をも速やかに代謝してしまうため、溶媒による吸収速度の差の影響が現れないと、著者らは考察している (Ghanayem et al., 1992)。

種差に関して、雄の F344 ラットと B6C3F₁ マウスにメタクリロニトリル 11.5 mg/kg (溶媒: 水) を強制経口投与し、24 時間以内の排泄代謝物を比較した。尿中代謝物である NAHPC はラットでは投与放射能の 7%、マウスでは 49%とマウスの方が多く排泄した。NACPC はラット、マウスともに 1%と同程度であった。一方、呼気中の二酸化炭素はラットでは 55%、マウスでは 32%、尿中のデオキシウリジンはラット 7%、マウス 2%と、二酸化炭素とデオキシウリジンはラットの方が多く排泄した (Ghanayem et al., 1994)。

雄の SD ラット、Swiss マウス、Mongolian スナネズミに、それぞれ、メタクリロニトリル 200、17、3.8 mg/kg (溶媒: ベニバナ油) (半数致死量 LD₅₀ に相当) を強制経口投与し、血液中シアン化物イオン濃度を比較した。血液中シアン化物イオン濃度はラットでは投与後 3 時間で最大となり、

濃度 338 nmol/mL、マウス、スナネズミでは投与後 1 時間で最大となり、マウス 238 nmol/mL、スナネズミ 59 nmol/mL であった。投与量あたりの比率に換算すると、ラット、マウス、スナネズミでは 0.09、2.42、5.31% 投与量/mL であり、血液中の相対シアン化物イオン濃度はラットの方がマウス、スナネズミより低かった (Farooqui et al., 1992)。

これらの結果は、ラットとマウスを比較すると、メタクリロニトリルのエポキシ化を経由する代謝の程度はラットの方がマウスより小さく、シアン化物イオンの生成が少ないことを示している。

以上の結果、メタクリロニトリルは、F344 ラットにおいて経口投与直後、肝臓に、次いで腎臓、膀胱、小腸、副腎、胸腺の順に分布し、72 時間後に大部分が排泄され、投与放射能の 25% が二酸化炭素、35% が未変化体、10% がアセトンとして呼気中に、その他 20~30% が尿中に排泄される。主な代謝物はデオキシウリジン異性体、*N*-アセチル-*S*-(2-ヒドロキシプロピル)-*L*-システイン (NAHPC)、*N*-アセチル-*S*-(2-シアノプロピル)-*L*-システイン (NACPC)、*S*-(2-オキシプロピル)グルタチオンである。また、血液中にシアン化物イオン、チオシアン酸イオンが検出されるが、尿中にはシアン化物イオンはなく、チオシアン酸イオンが排泄される。メタクリロニトリルの代謝と排泄は投与溶媒、生物種、系統によって相違がある。

表 7-1 メタクリロニトリル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 SD 雄	[¹⁴ C]-メタクリロニトリル 強制経口投与	100 mg/kg (溶媒: ベニバナ油)	<p>吸収・分布: 血漿中の放射能濃度: 投与後 6 時間で最大、その後速やかに減少して、5 日間で濃度は最大濃度の 13% に低下 血漿中チオシアン酸イオン濃度: 投与後 6 時間で最大、2 日間後に 6% に低下</p> <p>赤血球中放射能濃度: 投与後 3 時間で最大、その後徐々に減少、投与後 5 日間で最大時の 31% に低下</p> <p>5 日間後の赤血球中放射能の 50% 以上がヘモグロビンや膜タンパク質に共有結合</p> <p>排泄: 排泄量 (投与放射能あたり) 24 時間以内 5 日間以内</p> <table border="1"> <tr> <td>尿中</td> <td>32%</td> <td>43%</td> </tr> <tr> <td>糞中</td> <td>9%</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>呼気中</td> <td>2%</td> <td>2%</td> </tr> </table> <p>5 日間排泄量合計 59% 体内残存量 40%</p> <p>尿中排泄物中: シアン化物イオンは不検出 チオシアン酸イオン 検出</p>	尿中	32%	43%	糞中	9%	14%	呼気中	2%	2%	Cavazos et al., 1989
尿中	32%	43%											
糞中	9%	14%											
呼気中	2%	2%											

動物種等	投与条件	投与量	結果	文献
			<p>投与後 6 時間で最大濃度 (56 μ M)、48 時間後に最大濃度の 7% に減少</p> <p>5 日間の排出量合計: 投与放射能の 12% に相当</p>	
ラット SD 雄	[¹⁴ C]-メタクリロニトリル 強制経口投与	100 mg/kg (溶媒: ベニバナ油)	<p><u>分布:</u> 器官の放射能濃度は、投与後 30 分で、胃とその内容物で最も高く、投与量の 19%、48 時間後には 1% に減少 次いで骨での濃度が高く、3 時間で最大、10 日後でもかなりの濃度を保持 肝臓、腎臓、脾臓、肺では放射能が 48 時間まで増加、その後徐々に減少。腎臓では投与後 3 時間から 6 時間の間に最大 心臓、脳、皮膚、精巣、脂肪組織、筋肉では 24 時間から 48 時間にかけて最大、その後徐々に減少、10 日後でも検出</p> <p>トリクロロ酢酸処理後タンパク質画分に検出された放射能: すべての器官・組織で検出。投与後 3 時間で最大、肝臓を除いて急速に減少</p> <p>タンパク質画分中の放射能の器官分布: 3 時間後 肝臓 50% 脾臓、脳、肺、腎臓で 17-25% 72 時間後 肝臓 67% その他の器官 46-57%</p> <p>肝臓では放射能はタンパク質とリン脂質から検出、核酸成分からは不検出</p>	Farooqui et al., 1990
ラット F344 雄	[¹⁴ C]-メタクリロニトリル 強制経口投与	1.15、11.5、115 mg/kg (溶媒: 水)	<p><u>吸収・分布:</u> 11.5 mg/kg の投与後 8 時間で、放射能濃度は特に肝臓で高く、次いで腎臓、膀胱、小腸、副腎、胸腺の順 72 時間後に体内残存放射能は 3% 以下 各器官の血液中に対する放射能濃度比は、脳を除いて、8、24、72 時間で 1 以上</p> <p><u>排泄:</u> 72 時間以内の排泄放射能率 (%) 投与量 (mg/kg) 1.15 11.5 115 呼気中 揮発性有機物 9 12 43 二酸化炭素 71 64 26</p>	Ghanayem et al., 1992

動物種等	投与条件	投与量	結果	文献
			尿中 24 28 21 糞中 4 5 1 <u>24 時間以内の排泄放射能率 (%)</u> 投与量 (mg/kg) 1.15 11.5 115 呼気中 未変化体 — 4 35 アセトン — 9 8	
ラット F344 雄	[¹⁴ C]-メタクリロ ニトリル 静脈内投与 または 強制経口投与	静脈内投与 29、58、116 mg/kg (溶媒: 生理 的食塩水) 経口投与: 58 mg/kg (溶媒: 生理 的食塩水)	<u>吸収・分布:</u> 静脈内投与: 血液中のメタクリロニトリル濃 度は 2 相性の減少。早い相の半減 期はおよそ 2 分、遅い相の半減期 は 39 分 メタクリロニトリルの器官・組 織への分布は速く、9 分間以内に 分布。血液中の放射能の 99% が 5 時間以内に消失 経口投与: メタクリロニトリルの血液中濃 度は投与後 22 分で最大 (51.0 μ g/mL)。その後 8 時間にわたって 減少 <u>排泄</u> 静脈内投与 (58 mg/kg): <u>24 時間以内の排泄放射能</u> 呼気中 36% (未変化体) 26% (二酸化炭素) 17% (アセトン) 尿中 16% 血液中 アセトン不検出 経口投与 (58 mg/kg): <u>24 時間以内の排泄放射能</u> 呼気中 18% (未変化体) 39% (二酸化炭素) 13% (アセトン) 尿中 22% 血液中 アセトン不検出	Demby et al., 1993
ラット F344 雄	[¹⁴ C]-メタクリ ロニトリル 静脈内投与	14.5 mg/kg (溶媒: 水)	<u>分布:</u> 投与後 5 分で肺、鼻腔粘膜に高い 放射能、次いで副腎皮質、甲状腺、 肝臓に検出 8 時間後には消化管粘膜及び 消化管内容物、肝臓に高い放射 能、涙腺、顎下腺、骨髄、脾臓、 皮膚の順に検出。他に、精巣上体、 精のうにも検出 24、48 時間後では主に肝臓、 涙腺、鼻腔粘膜、胸腺に検出 <u>放射能の非可逆的分布:</u> 投与後 5 分 肺に高濃度検出 48 時間 肝臓と消化管粘膜に 主に分布、肺では微量	Ahmed et al., 1996

動物種等	投与条件	投与量	結果	文献
ラット F344 雄	[¹⁴ C]-メタクリロニトリル 強制経口投与	11.5 mg/kg (溶媒: 水)	代謝: 尿中の主な排泄代謝物 (12 時間以内): デオキシウリジン異性体 NAHPC ¹⁾ NACPC ²⁾ 呼気中の代謝物 (12 時間以内): アセトン、二酸化炭素 他に、未変化体のメタクリロニトリル	Ghanayem et al., 1994
ラット F344 雄	[¹⁴ C]-メタクリロニトリル 強制経口投与	58 mg/kg (溶媒: 水)	代謝: 投与後 6 時間以内に回収した胆汁中の主な代謝物: S-(2-オキソプロピル)グルタチオン S-(2-シアノプロピル)グルタチオン 排泄: 投与後 6 時間以内に回収した胆汁中に投与放射能の 4-6% を排泄	Ghanayem & Burka, 1996
ラット F344 雌雄	メタクリロニトリル 13 週間強制経口投与	0、7.5、15、 30、60、120 mg/kg/日 (最高用量: 雄, 60 mg/kg/ 日; 雌, 120 mg/kg/日) (溶媒: 水)	代謝: 血液中シアン化物イオン、血清中チオシアン酸イオン濃度が用量に依存して増加 シアン化物イオン (μ mol/L) (対照群から最高用量) 雄 0.37-1.82 雌 0.11-1.58 チオシアン酸イオン (μ g/L) (対照群から最高用量) 雄 158.4-790.1 雌 128.8-861.1	U.S. NTP, 2000
マウス 野生型 P450 2E1 ノックアウト 雌雄	[¹⁴ C]-メタクリロニトリル 強制経口投与 シトクロム P450 阻害剤の効果: 1-アミノベンゾトリアゾル 50 mg/kg をメタクリロニトリル投与前 2 時間に腹腔内投与	12 mg/kg (溶媒: 水)	代謝: 投与後 24 時間以内の尿中及び呼気中の代謝物を定量分析 尿中代謝物: 雄 NAHPC NACPC (%投与放射能) 野生型 22.2 0.3 2E1 ノックアウト 11.6 4.7 阻害剤前処理 2E1 ノックアウト 1.6 10.6 雌の野生型、2E1 ノックアウトマウスは、雄と同様な増減 呼気中代謝物(投与放射能の%): メタクリロニトリル 二酸化炭素 雄 野生型 1-3 28 2E1 ノックアウト 34 11 阻害剤前処理 2E1 ノックアウト 44 2 メタクリロニトリル、二酸化炭	Ghanayem et al., 1999

動物種等	投与条件	投与量	結果	文献																		
			<p>素の排泄にわずかな雌雄差</p> <p>結論: メタクリロニトリルの酸化的代謝でシトクロム P450 2E1 が主に関与しているが、それ以外の P450 もまた関与</p>																			
<p>マウス 野生型 P450 2E1 ノックアウト マイクロソーム型エポキシドヒドロラーゼ (mEH) ノックアウト 雌雄</p> <p>野生型マウスは 129/Sv 及び C57BL6 マウスの遺伝交雑型</p>	<p>メタクリロニトリル 強制経口投与</p>	<p>0.19 mmol/kg (溶媒: 水)</p>	<p>代謝 投与後 1 時間の血液中シアン化物イオン濃度を測定</p> <p>血液中シアン化物イオン濃度 (nmol/mL)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>野生型</td> <td>32</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>ノックアウト</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> P450 2E1</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td> mEH</td> <td>32</td> <td>32</td> </tr> </tbody> </table> <p>P450 2E1、mEH 及び水溶性エポキシドヒドロラーゼ (sEH) の発現量測定</p> <p>P450 2E1、mEH: 対応した遺伝子を欠損したマウスで不検出</p> <p>sEH: 雌雄の発現量 野生型 > mEH ノックアウト > P450 2E1 ノックアウトマウス 野生型では 雄 > 雌 (2: 1)</p> <p>結論: シアン化物イオンの生成に P450 2E1 と sEH が関与しているが、mEH は関与していないことを示唆</p>		雄	雌	野生型	32	25	ノックアウト			P450 2E1	8	9	mEH	32	32	<p>El Hadri et al., 2005</p>			
	雄	雌																				
野生型	32	25																				
ノックアウト																						
P450 2E1	8	9																				
mEH	32	32																				
<p>ラット F344 及び SD 雄 3 匹/群</p>	<p>メタクリロニトリル 強制経口投与</p>	<p>115 mg/kg (溶媒: 水またはベニバナ油)</p>	<p>溶媒の影響 (F344 ラット): 溶媒が水では 72 時間後でも生存 ベニバナ油では 8 時間と 24 時間の間に死亡</p> <p>排泄量 (死亡前の投与後 8 時間) (投与量あたり%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>水</th> <th>ベニバナ油</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼気中</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 二酸化炭素</td> <td>6.9</td> <td>7.0</td> </tr> <tr> <td> 揮発性有機物 (未変化体とアセトン)</td> <td>30.5</td> <td>17.5</td> </tr> <tr> <td>尿中</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 揮発性有機物</td> <td>8.9</td> <td>4.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>考察: 水ではメタクリロニトリルの吸収が速く、代謝速度に上限があるので、代謝されずにメタクリロニトリルが呼気中に多く排泄されるが、ベニバナ油では吸収が遅く、排泄量が少ない分、代謝されて毒性代謝物をより多く生成</p> <p>系統の比較 (SD ラット): 投与後 72 時間以内では、水、ベニ</p>		水	ベニバナ油	呼気中			二酸化炭素	6.9	7.0	揮発性有機物 (未変化体とアセトン)	30.5	17.5	尿中			揮発性有機物	8.9	4.4	<p>Ghanayem et al., 1992</p>
	水	ベニバナ油																				
呼気中																						
二酸化炭素	6.9	7.0																				
揮発性有機物 (未変化体とアセトン)	30.5	17.5																				
尿中																						
揮発性有機物	8.9	4.4																				

動物種等	投与条件	投与量	結果	文献
			バナ油による死亡例なし 呼気中及び尿中の排泄量に有意な相違なし 考察: SD ラットでは F344 ラットより代謝能が高く、毒性代謝物をも速やかに代謝するため、溶媒による吸収速度の差の影響なし	
ラット F344 雄 マウス B6C3F ₁ 雄	メタクリロニトリル 強制経口投与	11.5 mg/kg (溶媒: 水)	種差: 24 時間以内の排泄代謝物を比較 排泄量 (投与放射能あたりの%) ラット マウス 尿中 NAHPC 7 49 NACPC 1 1 デオキシウリジン 7 2 呼気中 二酸化炭素 55 32 二酸化炭素とデオキシウリジンはラットの方が多く排泄	Ghanayem et al., 1994
ラット SD 雄 マウス Swiss 雄 スナネズミ Mongolian 雄	メタクリロニトリル 強制経口投与	200 mg/kg 17 mg/kg 3.8 mg/kg (半数致死量 LD ₅₀ に相当) (溶媒: ベニ バナ油)	種差: 血液中シアン化物イオン濃度を比較 最大濃度 時間(投与後) (nmol/mL) (時間) ラット 338 3 マウス 238 1 スナネズミ 59 1 投与量あたりの相対濃度 (%投与量/mL) ラット 0.09 マウス 2.42 スナネズミ 5.31	Farooqui et al., 1992

1) NAHPC: N-アセチル-S-(2-ヒドロキシプロピル)-L-システイン

2) NACPC: N-アセチル-S-(2-シアノプロピル)-L-システイン

7.2 疫学調査及び事例

メタクリロニトリルの疫学調査及び事例を表 7-2 に示す。

調査した範囲内では、メタクリロニトリルの急性影響に関する試験報告はあるが、慢性影響に関する試験報告は得られていない。

ボランティア (8~9 人/群) にメタクリロニトリル蒸気 0、2、7、14、24 ppm (0、6、19、38、66 mg/m³) を 1 分間、その後 45 分間以上の間隔をおいて 1 分間と 2 回吸入暴露した結果、2 ppm では臭気を感じた人はいなかったが、7 ppm で 47%、14 ppm 以上で 88% の人が臭気を感じ、24 ppm (66 mg/m³) で鼻、喉あるいは眼に刺激を感じた人は 6、22、17% であった。次に 9 人に 2 ppm、7 人に 14 ppm を 10 分間吸入暴露したところ、最初の 1 分間で 2 ppm 暴露では 4 人、14 ppm では 7 人が臭気を感じしたが、3 分間後にはともに感知しなくなった。これらの結果は、ヒトがメタク

リロニトリル蒸気に順応しやすいことを示唆している (Pozzani et al., 1968)。

表 7-2 メタクリロニトリル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
ボランティア 8-9 人/群	メタクリロニトリル蒸気 0、2、7、14、24 ppm (0、6、19、38、66 mg/m ³) を 1 分間、その後 45 分間以上の間隔をおいて 1 分間と 2 回吸入暴露	暴露濃度 (ppm) 0 2 7 14 24 臭気感知 (%) 0 0 47 88 89 鼻刺激性 (%) 0 0 0 0 6 喉刺激性 (%) 0 0 0 0 22 眼刺激性 (%) 0 0 0 0 17	Pozzani et al., 1968
	2 ppm (9 人)、14 ppm (7 人)を 10 分間吸入暴露	10 分間吸入暴露後、最初の 1 分間で 2 ppm 暴露では 4 人、14 ppm では 7 人が臭気を感じ、3 分間後にはともに感知せず	

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

メタクリロニトリルの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3 に示す (OECD/UNEP, 2002)。

メタクリロニトリルの経口投与による LD₅₀ はマウスでは 17 mg/kg (Tanii and Hashimoto, 1984)、ラットでは 64~240 mg/kg (Kurzaliev, 1985; Pozzani et al., 1968; 須永ら, 2001)、ウサギでは 16 mg/kg であった (Kurzaliev, 1985)。メタクリロニトリル蒸気の吸入暴露による 4 時間 LC₅₀ は、マウスでは 36 ppm (雄)、ラットでは 328 ppm (雄)、496 ppm (雌)、ウサギでは 37 ppm (雄)、モルモットでは 88 ppm (雄)であった (Pozzani et al., 1968)。経皮投与による LD₅₀ はラットでは 2,080 mg/kg (Kurzaliev, 1985)、ウサギでは 256 mg/kg であった (Pozzani et al., 1968)。

SD ラットの雄にメタクリロニトリルを 50、60、70、85、100 mg/kg、雌に 60、70、85、100、120 mg/kg を強制経口投与した OECD テストガイドライン 401 に準拠した試験で、LD₅₀ は雄では 64 mg/kg、雌では 73 mg/kg であった。すべての投与群で自発運動の低下、腹臥または横臥、呼吸促迫が投与後数分から 4 時間までにみられ、死亡は投与後 1 時間から 24 時間までに認められた。死亡例の剖検で、雌雄ともに肺の明橙色化、腺胃粘膜の暗赤色斑、右心房の拡張が観察されたが、生存例では雌雄とも異常は認められなかった (須永ら, 2001)。

4 時間吸入暴露による急性毒性はラットよりマウス、ウサギに強く現れた。マウス、ラット、ウサギに共通して認められた症状は意識消失、強直性・間代性けいれんであった (Pozzani et al., 1968)。

経皮投与による NZW ウサギの雄の LD₅₀ は 256 mg/kg であり、195 mg/kg で 1/4 匹に喘ぎ呼吸、けいれんがみられ、2 時間 45 分後に死亡した。残りの 3/4 匹は 14 日間の観察期間中異常は認められず、体重増加も正常であった (Pozzani et al., 1968)。

以上から、メタクリロニトリルは、ラットに自発運動の低下、腹臥または横臥、呼吸促迫、強直性・間代性けいれんの一過性の症状を生じ、死亡した雌雄ともに肺の明橙色化、腺胃粘膜の暗赤色斑、右心房の拡張がみられた。マウス、ウサギに対して、意識消失、強直性・間代性けいれんを生ずる。メタクリロニトリルの急性毒性における標的器官 (系) は肺、胃、心臓及び中枢神経

系である。

表 7-3 メタクリロニトリルの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	17	64-240	16	ND
吸入 LC ₅₀ (ppm) (mg/m ³ 換算値)	雄 36 (4 時間) (100)	雄 328 (4 時間) (918) 雌 496 (4 時間) (1,390)	雄 37 (4 時間) (100)	雄 88 (4 時間) (250)
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	2,080	256	ND

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

メタクリロニトリルの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-4 に示す。

ウサギの皮膚にメタクリロニトリル 500 mg を 24 時間適用した皮膚一次刺激性試験で、軽度の刺激性がみられた (Marhold, 1986)。

ウサギの眼にメタクリロニトリル 500 mg を適用し、24 時間後に観察した眼刺激性試験で、軽度の刺激性がみられた (Marhold, 1986)。

以上から、メタクリロニトリルは、ウサギに対して軽度の皮膚及び眼刺激性を示す。

表 7-4 メタクリロニトリル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	皮膚一次刺激性	24 時間	500 mg	軽度の皮膚刺激性を示す	Marhold et al., 1986
ウサギ	眼刺激性	24 時間後 に観察	500 mg	軽度の眼刺激性を示す	

7.3.3 感作性

調査した範囲内では、メタクリロニトリルの感作性に関する試験報告は得られていない。

7.3.4 反復投与毒性

メタクリロニトリルの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-5 に示す。

a. 経口投与

雌雄の B6C3F₁ マウス (20 匹/群) にメタクリロニトリル 0、0.75、1.5、3、6、12 mg/kg/日 (溶媒: 水) を 5 日/週の頻度で 13 週間強制経口投与した試験で、0.75 mg/kg/日以上で雌雄に投与後数分以内に嗜眠、振戦、けいれん、運動失調、不規則呼吸が用量に依存してみられたが、2~3 時間後には消失した。投与後 32 日目の中間検査で、3 mg/kg/日以上で雄の胃重量 (胃内容物を除く) の増加、12 mg/kg/日で雄の胸腺重量の減少がみられたが、その後回復し、13 週間後では 12 mg/kg/日で雄の 1/20 匹だけに胃重量の増加がみられた。用量に関連した病理組織学的変化は観察されなかった。これらの結果、投与に関連した一過性の急性影響はみられるが、慢性的な影響は最高用量の

12 mg/kg/日まで現れていない (U.S. NTP, 2000)。

雌雄の B6C3F₁ マウス (50 匹/群) にメタクリロニトリル 0、1.5、3、6 mg/kg/日 (溶媒: 水) を 5 日/週の頻度で 2 年間 (104~105 週間) 強制経口投与した一般毒性及び発がん性試験で、すべての投与群で生存、体重は対照群と比べて変化がなく、病理組織学的変化もなかった (Nyska and Ghanayem, 2003; U.S. NTP, 2001)。

雌雄の SD ラット (12 匹/群) にメタクリロニトリル 0、7.5、15、30 mg/kg/日 (溶媒: オリーブ油) を雄には交配前 14 日目から交配期間を含む 46 日間、雌には交配前 14 日目から交配期間、妊娠期間を通して授乳 4 日目までの期間、強制経口投与した反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験で、7.5 mg/kg/日以上で雌に肝臓の相対重量増加、心臓の絶対重量増加、腺胃粘膜の暗赤色斑、病理組織学的にびらんが認められ、15 mg/kg/日以上で雄に血清カリウム濃度の 7%減少、雌に心臓の相対重量増加、脾臓での髄外造血の亢進が認められた。30 mg/kg/日で雄に赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の低下、クレアチニン値の増加、肝臓の相対重量増加、腺胃粘膜の暗赤色斑とびらん、雌に血清総ビリルビン及びグルコース値の増加、肝臓の絶対重量増加、脾臓の絶対及び相対重量増加がみられたが、病理組織学的検査では雌雄の肝臓、雄の腎臓、雌の心臓に異常は認められなかった。これらの結果から、雄の赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の低値の血液学的変化、雌の脾臓造血の亢進、心臓の重量変化は溶血性貧血の影響によると推察し、雄の血清カリウム濃度の減少から NOEL は 7.5 mg/kg/日であり、雌では心臓の絶対重量増加、腺胃粘膜のびらんから NOEL は 7.5 mg/kg/日未満であると、著者らは考察している (須永ら, 2001)。これらの結果は、メタクリロニトリルの毒性影響が雄よりも雌に強く現れることを示しており、7.5 mg/kg/日は雄に対して NOAEL であるが、雌に対しては LOAEL と考えられる。しかし、雌は妊娠状態であって一般成熟状態ではないので、本評価書では、雌に対する LOAEL を反復投与毒性の LOAEL とみなさず、メタクリロニトリルの NOAEL は雄の血清カリウム濃度の減少を指標とした 7.5 mg/kg/日であると判断する。

雄の SD ラット (12 匹/群) にメタクリロニトリル 0、50、70、90 mg/kg/日 (溶媒: オリーブ油) を 5 日/週の頻度で 12 週間強制経口投与した神経毒性試験で、50 mg/kg/日で 2 匹、90 mg/kg/日で 8 匹が死亡した。70 mg/kg/日以上で体重増加抑制がみられたが、行動異常は認められなかった。尾部の運動神経及び感覚神経の電気生理学的検査で、両神経の伝導速度、活動電位の大きさに変化はみられなかった (Gagnaire et al., 1998)。

雌雄の F344/N ラット (20 匹/群) にメタクリロニトリル 0、7.5、15、30、60、120 mg/kg/日 (溶媒: 水) を 5 日/週の頻度で 13 週間強制経口投与した試験で、7.5 mg/kg/日以上で雌雄に嗜眠、振戦、けいれん、運動失調、不規則呼吸が投与後毎数分以内にみられたが、数時間以内から翌日までに消失した。血液中シアン化物イオン、血清チオシアン酸イオン濃度の増加が用量に依存してみられた。雌雄を比べて、血液中シアン化物イオン濃度は雄の方が、血清チオシアン酸イオン濃度は雌の方が高かった。雄に血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性、ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性及び血中尿素窒素 (BUN) 量の増加、胃の相対重量増加がみられた。15 mg/kg/日以上で雌に BUN 量の増加、30 mg/kg/日以上で雄に肝臓の絶対及び相対重量の増加、肺の相対重量増加、60 mg/kg/日で雄に投与 1 週間以内に 2 匹の死亡、体重増加抑制、ヘモグロビン濃度の減少、胃の絶対重量増加、鼻腔嗅上皮の呼吸上皮化生及び壊死、60 mg/kg/日以上で雌に性周期の長期化、胃の絶対及び相対重量増加、胸腺の絶対重量減少がみられた。120 mg/kg/日で雄では

19 匹死亡、雌では 1 匹が死亡した。雌に体重増加抑制、ヘモグロビン濃度の減少、血清 ALT 活性の増加、心臓、腎臓及び肝臓の相対重量増加、胸腺の相対重量減少、鼻腔嗅上皮の呼吸上皮化生及び壊死がみられた。器官重量変化を示した雄の肝臓・胃・肺、雌の心臓・腎臓・肝臓・胸腺に病理組織学的変化は観察されなかった。生存率と体重変化のデータからみて、雄は雌より血液中シアン化物イオン濃度が高く、メタクリロニトリルに対する毒性影響を強く受けている。メタクリロニトリルの主な標的組織は病理組織学的に病変が認められた鼻腔嗅上皮である。一方、肝細胞に病理組織学的損傷が認められていないことから、血清 ALT 活性、ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の増加は、シアン化物イオンの細胞呼吸阻害による肝細胞の細胞膜透過性あるいは細胞機能の変化に起因しているかもしれないと考察している (U.S. NTP, 2000)。しかし、7.5 mg/kg/日以上で雌雄に ALT 活性、ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性及び BUN 量の増加の血液生化学的変化が認められることから、本評価書では、これらの血液生化学的変化をメタクリロニトリルの毒性影響とみなし、メタクリロニトリルの LOAEL が 7.5 mg/kg/日であると判断する。

雌雄の F344/N ラット (50 匹/群) にメタクリロニトリル 0、3、10、30 mg/kg/日 (溶媒: 水) を 5 日/週の頻度で 2 年間 (104~105 週間) 強制経口投与した一般毒性及び発がん性試験で、すべての投与群で雌雄ともに生存率は対照群と同様であり、一般状態に変化はなかった。30 mg/kg/日で雌雄に体重増加抑制、鼻腔嗅上皮の萎縮及び立方体様あるいは円柱様上皮細胞への化生、肝細胞の空胞化、雌に主に骨髓球と赤血球を含む骨髓の過形成の発生率増加がみられた。主な標的組織は鼻腔嗅上皮である (Nyska and Ghanayem, 2003; U.S. NTP, 2001)。したがって、本評価書では、鼻腔嗅上皮の萎縮及び立方体様あるいは円柱様上皮細胞への化生、肝細胞の空胞化を指標に NOAEL は 10 mg/kg/日であると判断する。

b. 吸入暴露

雌雄の Wistar ラット (12 匹/群) にメタクリロニトリル蒸気 0、19.3、52.6、109.3 ppm (0、54、147、306 mg/m³) を 7 時間/日、5 日/週の頻度で 91 日間吸入暴露した試験で、52.6 ppm で雄 1/12 匹に意識消失、その後死亡が認められた。52.6 ppm 以上で雄に肝臓の相対重量の有意な増加がみられた。109.3 ppm で雄 7/12 匹の死亡がみられたが、剖検及び 19 器官・組織の病理組織学的検査で異常は観察されなかった。雌に肝臓の相対重量の有意な増加がみられた。毒性影響からみて、雌ラットの方が雄よりメタクリロニトリル蒸気に抵抗性があり、no ill-effect level は 19.3 ppm と 52.6 ppm の間にあると、著者らは結論している (Pozzani et al., 1968)。しかし、当試験では一般状態の観察結果報告がなく、また血液学及び血液生化学的検査を行っていないことから、本評価書では、NOAEL が 19.3 ppm と 52.6 ppm の間にあるとは結論できず、NOAEL を求めることはできないと考える。

雄の Beagle イヌ (3 匹/群) にメタクリロニトリル蒸気 0、3.2、8.8、13.5 ppm (0、9、25、38 mg/m³) を 7 時間/日、5 日/週の頻度で 90 日間吸入暴露した試験で、8.8 ppm で 1/3 匹に投与 21 日目に ALT 活性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性の 3 日間の一時的増加、13.5 ppm で 2/3 匹に投与 39 日目から 64 日目の間に各 1 回ずつの強直性けいれんと各 2 回ずつの後肢の運動失調を生じ、それぞれ翌朝までに回復した。吸入暴露終了後の病理組織学的検査で第 3 脳室床の軟化、脳梁の脱髄が認められた。no ill-effect level は 3.2 ppm と 8.8 ppm の間にあると、著者らは結論

している (Pozzani et al., 1968)。しかし、これらの毒性症状は用量に依存せず、散発的かつ一過性の症状であるので、メタクリロニトリルとの関連性は明確ではない。したがって、本評価書では、NOAEL が 3.2 ppm と 8.8 ppm の間にあるとは結論できず、NOAEL を求めることはできないと考える。

以上から、メタクリロニトリルは、経口経路では、ラットに対して雌雄に嗜眠、振戦、けいれん、運動失調、不規則呼吸の一過性の急性症状、体重増加抑制を引き起こし、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少を生じて貧血症状を示すとともに、ALT 活性、ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性及び BUN 量の増加、鼻腔嗅上皮の萎縮及び立方体様あるいは円柱様上皮細胞への化生、肝細胞の空胞化を生ずる。雄に血清カリウム濃度の減少、雌に胃の絶対重量増加、性周期の長期化を生じ、生殖器系への影響を示す。妊娠した雌に肝臓の相対重量増加、心臓の絶対及び相対重量増加、腺胃粘膜の暗赤色斑、びらん、脾臓造血の亢進を生ずる。主な標的器官(系)・組織は肝臓、鼻腔嗅上皮、中枢神経系、生殖器系及び血液系である。吸入経路では、ラットに意識消失、肝臓の相対重量の有意な増加や死亡、イヌに対して散発的かつ一過性の強直性けいれん、後肢の運動失調、また ALT 活性、AST 活性の一時的増加を生ずる。NOAEL に関して、経口経路では、マウスに対して 13 週間投与で最高用量の 12 mg/kg/日、2 年間投与で最高用量の 6 mg/kg/日まで毒性影響は認められていないので、NOAEL を確定できない。ラットに対する 13 週間投与で最低用量の 7.5 mg/kg/日において ALT 活性、ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性及び BUN 量の増加の血液生化学的変化が認められることから、NOAEL は求められず、LOAEL が 7.5 mg/kg/日である (U.S. NTP, 2000)。吸入経路では、ラットの一般状態観察結果の報告がなく、また血液及び血液生化学的検査が行われていないこと、イヌに用量に依存しない散発的かつ一過性の症状がみられるが、メタクリロニトリルとの関連性が明確でないことから、吸入経路のラット及びイヌに対する NOAEL を求めることはできないと結論する。

表 7-5 メタクリロニトリル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
マウス B6C3F ₁ 雌雄 20 匹/群	強制経口 投与	13 週間 5 日/週	0、0.75、1.5、3、6、 12 mg/kg/日 (溶媒: 水)	0.75 mg/kg/日以上: 雌雄: 嗜眠、振戦、けいれん、運動 失調、不規則呼吸、2-3 時間後に 消失 3 mg/kg/日以上: 雄: 投与後 32 日目に胃重量の増加 12 mg/kg/日: 雄: 投与後 32 日目に胸腺重量の減 少、13 週間後では 1/20 匹に 胃重量の増加 用量に関連した病理組織学的変化 なし 結論: 投与に関連した影響は最高用量の 12 mg/kg/日までなし	U.S. NTP, 2000

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 50 匹/群	強制経口 投与	2 年間 (104-105 週間) 5 日/週	0、1.5、3、6 mg/kg/日 (溶媒: 水)	1.5 mg/kg/日以上: 生存、平均体重に変化なし、 病理組織学的変化なし	Nyska & Ghanayem, 2003; U.S. NTP, 2001
ラット SD 雌雄 12 匹/群	強制経口 投与	雄: 交配 前 14 日 目から交 配期間を 含む 46 日間 雌: 交配 前 14 日 目から交 配期間、 妊娠期間 を通して 授乳 4 日 目まで	0、7.5、15、30 mg/kg/日 (溶媒:オリーブ油)	7.5 mg/kg/日以上: 雌: 肝臓の相対重量増加、心臓の絶対 重量増加、腺胃粘膜の暗赤色斑、 びらん 15 mg/kg/日以上: 雄: 血清カリウム濃度の減少 雌: 心臓の相対重量増加、脾臓造血 の亢進 30 mg/kg/日: 雄: 赤血球数、ヘマトクリット値、 ヘモグロビン量の低値、クレアチ ニン値の増加、肝臓の相対重量増 加、腺胃粘膜の暗赤色斑とびらん 雌: 血清総ビリルビン及びグルコー ス値の増加、肝臓の絶対重量増加、 脾臓の絶対及び相対重量増加 病理組織学的検査では雌雄の肝臓、 雄の腎臓、雌の心臓に異常なし NOEL: 雄: 7.5 mg/kg/日 (血清カリウム濃度の減少) 雌: 7.5 mg/kg/日未満 (心臓の絶対重量増加、腺胃粘膜の びらん) NOAEL: 7.5 mg/kg/日 (本評価書の判断)	須永ら, 2001
ラット SD 雄 12 匹/群	強制経口 投与	12 週間 5 日/週	0、50、70、90 mg/kg/日 (溶媒:オリーブ油)	50 mg/kg/日: 死亡 2 匹 70 mg/kg/日以上: 体重増加抑制 行動異常なし 尾部の運動神経及び感覚神経の電 気生理学的検査で、両神経の伝導速 度、活動電位の大きさに変化なし 90 mg/kg/日: 死亡 8 匹	Gagnaire et al., 1998
ラット F344/N 雌雄 20 匹/群	強制経口 投与	13 週間 5 日/週	0、7.5、15、30、60、 120 mg/kg/日 (溶媒: 水)	7.5 mg/kg/日以上: 雌雄: 嗜眠、振戦、けいれん、運動失 調、不規則呼吸の投与後毎数分以 内に発症、数時間以内から翌日ま でに消失、 血液中シアン化物イオン、血清チ オシアン酸イオン濃度の増加 雄: 血清 ALT ¹⁾ 活性、ソルビトール デヒドロゲナーゼ活性及び BUN ²⁾ 量の増加、胃の相対重量増加 15 mg/kg/日以上: 雌: BUN 量の増加 30 mg/kg/日以上: 雄: 肝臓の絶対・相対重量の増加、肺 の相対重量増加 60 mg/kg/日: 雄: 投与 1 週間以内に 2 匹の死亡、	U.S. NTP, 2000

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
				体重増加抑制、ヘモグロビン濃度の減少、胃の絶対重量増加、鼻腔嗅上皮の呼吸上皮化生及び壊死 60 mg/kg/日以上: 雌: 性周期の長期化、胃の絶対及び相対重量増加、胸腺の絶対重量減少 120 mg/kg/日: 雄: 19 匹の死亡 雌: 1 匹の死亡、 体重増加抑制、ヘモグロビン濃度の減少、血清 ALT 活性の増加、心臓・腎臓・肝臓の相対重量増加、胸腺の相対重量減少、鼻腔嗅上皮の呼吸上皮化生及び壊死 LOAEL: 7.5 mg/kg/日 (本評価書の判断)	
ラット F344/N 雌雄 50 匹/群	強制経口 投与	2 年間 (104-105 週間) 5 日/週	0、3、10、30 mg/kg/日 (溶媒: 水)	30 mg/kg/日: 雌雄: 体重増加抑制、鼻腔嗅上皮の萎縮及び立方体様あるいは円柱様上皮細胞への化生、肝細胞の空胞化 雌: 骨髄の過形成 NOAEL: 10 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Nyska & Ghanayem, 2003; U.S. NTP, 2001
ラット Wistar 雌雄 12 匹/群	吸入暴露	91 日間 7 時間/日 5 日/週	メタクリロニトリル蒸気 0、19.3、52.6、109.3 ppm (0、54、147、306 mg/m ³)	52.6 ppm: 雄: 死亡率 1/12 52.6 ppm 以上: 雄: 肝臓の相対重量増加 109.3 ppm: 雄: 死亡率 7/12、ただし剖検及び病理組織学的検査で異常なし 雌: 肝臓の相対重量増加 No ill-effect level: 19.3-52.6 ppm の間	Pozzani et al., 1968
イヌ Beagle 雄 3 匹/群	吸入暴露	90 日間 7 時間/日 5 日/週	メタクリロニトリル蒸気 0、3.2、8.8、13.5 ppm (0、9、25、38 mg/m ³)	8.8 ppm: ALT 及び AST ³⁾ 活性の一過性増加 (1/3 匹) 13.5 ppm: 散発的な強直性けいれん、後肢の運動失調を生じ、翌朝までに回復 (2/3 匹)、第 3 脳室床の軟化、脳梁の脱髄 (2/3 匹のうちの 1 匹) No ill-effect level: 3.2-8.8 ppm の間	

1) ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、2) BUN: 血中尿素窒素、3) AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

7.3.5 生殖・発生毒性

メタクリロニトリルの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-6に示す。

a. 生殖毒性

雌雄の SD ラット (12 匹/群) にメタクリロニトリル 0、7.5、15、30 mg/kg/日 (溶媒: オリーブ油)

を雄には交配前 14 日目から交配後までの 46 日間、雌には交配前 14 日目から交配及び妊娠期間、授乳 4 日目までの期間、強制経口投与した反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験で、すべての投与群で雌雄の交尾率、雌の受胎率、母動物の妊娠期間、着床率、出産率、分娩率、出産児数、出産時生存児数、出生率に変化は認められなかった。他に、雌雄の生殖器（精巣、精巣上体及び卵巣）に病理組織学的異常、また雌の性周期に異常はみられなかった。新生児の一般状態、新生児生存率、体重及び剖検結果に影響は認められなかった。これらの結果から、生殖・発生毒性の NOEL は 30 mg/kg/日以上である（須永ら, 2001）。

雌雄の SD ラット（20 匹/群）にメタクリロニトリル 0、2、7、20 mg/kg/日（溶媒：水）を強制経口投与した連続交配生殖毒性試験が行われた。F₀ 世代では、暴露開始 1 週間後から雌雄を 16 週間同居させ、交配・妊娠・授乳期間を通して経口投与した。0、20 mg/kg/日を強制経口投与した母動物が同居期間中の最後に出産した雌雄の児動物を残して授乳させ、F₁ 世代として離乳時から親動物と同量のメタクリロニトリル 0、2、7、20 mg/kg/日を経口投与した。81 日齢で雌雄（20 匹/群）を交配し、妊娠、出産させた。F₀ 及び F₁ ラットの雌雄に 20 mg/kg/日で肝臓の相対重量の増加がみられたが、生殖能に影響はなかった。F₀ の雄では 2、20 mg/kg/日で精管内の精子の形態異常精子出現率が対照群の 0.29%に対して、それぞれ、0.95、1.20%とわずかに増加したが、精巣上体の精子数には変化はなかった。F₁ の雄では 20 mg/kg/日で雄の精巣上体の精子形態に異常は認められなかったが、精子数が 19%減少した。これらの結果から、メタクリロニトリルは生殖毒性を示さないが、発生毒性を有し、発生毒性の NOAEL は F₁ 世代の雄の精巣上体での精子数減少を指標とした 7 mg/kg/日であると、著者らは結論している（Wolfe and Delaney, 1997）。

b. 発生毒性

妊娠した雌 SD ラット（6 匹/群）にメタクリロニトリル 0、50 mg/kg/日（溶媒：ベニバナ油）を妊娠後 7 日目まで、あるいは 50、100 mg/kg/日を妊娠 8～14 日目強制経口投与し、20 日目に帝王切開した発生毒性試験で、妊娠維持母動物数は 6/6、0/6、1/6、0/6 匹であり、投与群ではほぼすべての母動物が流産した。一腹児数は対照群では 12 匹であり、投与群の 1 母動物の胎児数は 9 匹であった。また、母動物に用量に依存した体重増加抑制、卵管の軽度から重度の水腫がみられた。結論として、メタクリロニトリルは母動物毒性を有する（Farooqui and Villarreal, 1992）。また、流産を生じていることから、溶媒としてベニバナ油を用いたメタクリロニトリルは生殖・発生毒性を示している。

妊娠した雌 SD ラット（25～26 匹/群）にメタクリロニトリル 0、5、25、50 mg/kg/日（溶媒：水）を妊娠 6～15 日目強制経口投与し、20 日目に帝王切開した発生毒性試験で、すべての投与群で母動物に死亡、体重、摂餌量、摂水量、一般状態の変化はみられなかったが、25 mg/kg/日以上で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。児動物に生存胎児数、体重に変化はなく、形態異常も認められなかった。肝臓重量の変化はメタクリロニトリルに対する適応現象であって、母動物毒性ではないと考えられるので、母動物毒性及び発生毒性の NOAEL は、ともに 50 mg/kg/日以上であると、著者らは結論している（George et al., 1996）。

妊娠した雌 NZW ウサギ（17～22 匹/群）にメタクリロニトリル 0、1、3、5 mg/kg/日（溶媒：水）を妊娠 6～19 日目強制経口投与し、30 日目に帝王切開した発生毒性試験で、すべての投与群で母動物に摂餌量、体重、体重増加、子宮重量、肝臓重量に変化はみられなかった。児動物に生存同

腹児数、体重に変化はなく、形態異常も認められなかったが、一腹あたりの雄/雌の性比が対照群の61% (6.1 匹/腹) と比べて、5 mg/kg/日で40% (6.8 匹/腹) に減少し、有意差を示した。しかし、この性比の偏りは、同腹児数の減少を伴っていないので、生物学的な意味はない。したがって、母動物毒性及び発生毒性の NOAEL はともに 5 mg/kg/日以上であると、著者らは結論している (George et al., 1996)。

妊娠した雌 SD ラット (21~22 匹/群) にメタクリロニトリル蒸気 0、12、25、50、100 ppm (0、34、70、140、280 mg/m³) を 6 時間/日で妊娠 6~20 日目吸入暴露し、21 日目に帝王切開した発生毒性試験で、100 ppm で母動物の体重増加抑制、児動物の体重の減少がみられた。しかし、子宮重量を除いた母動物の絶対体重は対照群と比べて有意差がなかったことから、母動物の体重増加抑制は児動物の体重の減少に起因していると考えられ、母動物毒性はみられていない。着床数、生存胎児数、性比、形態異常の発生率は対照群と比べて有意差はなかった。ただし、50 ppm で雄/雌の性比の減少がみられたが、偶然の結果と考えられた。これらの結果から、胎児体重の減少に基づいた発生毒性の NOEL は 50 ppm (140 mg/m³) であると、著者らは結論している (Saillenfait et al., 1993)。

以上から、メタクリロニトリルは、経口経路では、ラットに対して生殖毒性を示していないが、第 2 世代の雄に対して精巣上体の精子数の減少を生ずる発生毒性を示す。ウサギに対して母動物毒性及び発生毒性を示していない。吸入経路では、ラットに対する母動物毒性は示していないが、児動物には胎児体重の減少を示している。したがって、経口経路では発生毒性の NOAEL は F₁ 世代の雄ラット精巣上体の精子数減少を指標とした 7 mg/kg/日であり (Wolfe and Delaney, 1997)、吸入経路では発生毒性の NOAEL は胎児体重の減少に基づいた 50 ppm (140 mg/m³) である (Saillenfait et al., 1993)。

表 7-6 メタクリロニトリルの生殖・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 12 匹/群	強制経口 投与	雄: 交配 前 14 日 目から交 配期間を 含む 46 日間 雌: 交配 前 14 日 目から交 配期間、 妊娠期間 を通して 授乳 4 日 目まで	0、7.5、15、30 mg/kg/日 (溶媒:オリーブ油)	7.5 mg/kg/日以上: 雌雄: 交尾率に変化なし 雌: 受胎率に変化なし 母動物: 妊娠期間、着床率、出産率、 分娩率、出産児数、出産時生存児 数、出生率に変化なし 児動物: 新生児の一般状態、新生児生 存率、体重及び剖検に影響なし 他に、 雌雄: 生殖器 (精巣、精巣上体及び卵 巣) に病理組織学的異常なし 雌: 性周期に異常なし NOEL (生殖・発生毒性): 30 mg/kg/日以上	須永ら, 2001

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 20 匹/群	強制経口 投与	F ₀ 世代暴露開始 1 週間後から雌雄を 16 週間同居、交配・妊娠・授乳期間中投与 F ₁ 世代最後に出産した児動物の離乳時から親動物と同量を経口投与 81 日齢で交配	F ₀ 世代 0、2、7、20 mg/kg/日 (溶媒: 水) F ₁ 世代 (0、20 mg/kg/日投与の F ₀ から生まれた F ₁) 0、2、7、20 mg/kg/日 (溶媒: 水)	生殖毒性: F ₀ 及び F ₁ ラットの生殖能に影響なし F ₀ 世代: 2、20 mg/kg/日で雄の精管内の精子に形態異常精子数が対照群の 0.29% に対して、それぞれ、0.95、1.20% とわずかに増加、ただし、精巣上体の精子数に変化なし 発生毒性: F ₁ 世代: 20 mg/kg/日: 雄の精巣上体の精子数が 19% 減少、ただし、精子形態異常なし NOAEL (発生毒性): 7 mg/kg/日	Wolfe & Delaney, 1997
ラット SD 雌(妊娠) 6 匹/群	強制経口 投与	① 妊娠後 7 日目まで ② 妊娠 8-14 日目 妊娠 20 日目に帝王切開	① 0、50 mg/kg/日 (溶媒: ベニバナ油) ② 50、100 mg/kg/日 (溶媒: ベニバナ油)	妊娠維持母動物数: ① 6/6、0/6、② 1/6、0/6 匹 投与群では大多数の母動物が流産、一腹児数は対照群で 12 匹、投与群の 1 母動物の胎児数 9 匹 50 mg/kg/日以上: 母動物: 用量に依存した体重増加抑制、軽度から重度の卵管の水腫	Farooqui & Villarreal, 1992
ラット SD 雌(妊娠) 25-26 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、5、25、50 mg/kg/日 (溶媒: 水)	5 mg/kg/日以上: 母動物: 致死、一般状態、体重に変化なし 児動物: 生存胎児数、体重に変化なし、形態異常なし NOAEL (発生毒性): 50 mg/kg/日以上	George et al., 1996
ウサギ NZW 雌(妊娠) 17-22 匹/ 群	強制経口 投与	妊娠 6-19 日目 妊娠 30 日目に帝王切開	0、1、3、5 mg/kg/日 (溶媒: 水)	1 mg/kg/日以上: 母動物: 摂餌量、体重、体重増加、子宮重量、肝臓重量に変化なし 児動物: 生存同腹児数、体重に変化なし、形態異常なし 5 mg/kg/日: 児動物: 一腹あたりの雄/雌の性比が 40% に減少 (対照群の 61%) NOAEL (発生毒性): 5 mg/kg/日以上	
ラット SD 雌(妊娠) 21-22 匹/ 群	吸入暴露	妊娠 6-20 日目 6 時間/日 妊娠 21 日目に帝王切開	メタクリロニトリル蒸気 0、12、25、50、100 ppm (0、34、70、140、 280 mg/m ³)	100 ppm: 母動物: 体重増加抑制 児動物: 体重の減少 ただし、着床数、生存胎児数、性比の変化、形態異常なし NOEL (発生毒性): 50 ppm (140 mg/m ³)	Saillenfait et al., 1993

7.3.6 遺伝毒性

メタクリロニトリルの遺伝毒性試験結果を表 7-7 に示す。

a. *in vitro* 試験結果

メタクリロニトリルは、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2 *uvrA* を用いたプレインキュベーション法 (37°C、20 分間) による復帰突然変異試験で、313~5,000 μg /プレート の用量範囲で、S9 添加の有無にかかわらず陰性を示した (澁谷ら, 2001)。同様に、ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537 を用いたプレインキュベーション法 (37°C、20 分間) による復帰突然変異試験で、100~10,000 μg /プレート の用量範囲で、S9 添加の有無にかかわらず陰性を示した (Nyska and Ghanayem, 2003; U.S. NTP, 2000,2001)。

メタクリロニトリルは、マウスリンパ腫細胞 L5178 株を用いた突然変異試験で、陰性を示したという短報がある (Knaap et al., 1985)。

メタクリロニトリルは、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験で、24 時間連続処理及び S9 非存在下の短時間 (6 時間) 処理では最高濃度 670 $\mu\text{g/mL}$ まで染色体の構造及び数的異常は認められなかった。S9 存在下の短時間 (6 時間) 処理では 68、140、270 $\mu\text{g/mL}$ でギャップを除く構造異常率が 7.5、15.0、62.0% と増加し、有意な構造異常の誘発がみられた。数的異常は低、中濃度群で有意な増加が認められたが、濃度依存性は認められなかった。これは、高濃度群の 270 $\mu\text{g/mL}$ では細胞増殖率は 57.5% と高かったが、細胞分裂指数は 1.6% と低下し、分裂遅延の可能性があると著者らは推察し、これらの結果から、メタクリロニトリルは染色体異常誘発性を有すると結論している (田中ら, 2001)。

メタクリロニトリルは、ヒト肝細胞 HepG2 株を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験で、陽性を示したという報告がある。10~40 nmol (0.7~2.7 μg)/プレート の用量範囲で、20 nmol/プレート で UDS 活性が最大となり、40 nmol/プレート で活性は低下し、対照群と同程度となった。30 nmol/プレート 以上での UDS 活性の低下は細胞毒性による可能性があると考えしている (Vasanthakumari et al., 1997)。

b. *in vivo* 試験結果

メタクリロニトリルは、雄のキイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で、最高用量 6,000 mg/kg まで、試験結果はすべて陰性であった (U.S. NTP, 2000)。

雄の B6C3F₁ マウス (5 匹/群) と F344/N ラット (5 匹/群) の骨髄赤血球を用いたメタクリロニトリルの小核試験で、マウスにメタクリロニトリル (溶媒: コーン油) 0、6.25、12.5、25 mg/kg、ラットに 0、12、25、50、100、200 mg/kg を 24 時間間隔で 3 回腹腔内に投与し、24 時間後に調製した骨髄細胞中の多染性赤血球の小核を観察した結果、マウス、ラットともに小核細胞の増加はなく、試験結果は陰性であった (Nyska and Ghanayem, 2003; U.S. NTP, 2000, 2001)。

雌雄の B6C3F₁ マウス (20 匹/群) にメタクリロニトリル 0、0.75、1.5、3、6、12 mg/kg/日 (溶媒: コーン油) を 5 日/週の頻度で 13 週間強制経口投与した後に調製した末梢血赤血球の小核試験で、陰性であった (Nyska and Ghanayem, 2003; U.S. NTP, 2001)。

以上から、メタクリロニトリルは、*in vitro* 試験では、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞 L5178 株を用いた突然変異試験で陰性であるが、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験で S9 添加条件下において陽性を示している。他に、ヒト肝細胞 HepG2 株を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験で陽性を示したという報告がある。*in vivo* 試験では、キイロシヨウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、マウスとラットの骨髄赤血球及びマウス末梢血赤血球を用いた小核試験で陰性を示す。したがって、一部の *in vitro* 試験で陽性であるが、他の *in vitro* 試験や *in vivo* 試験の陰性の結果を総合して、メタクリロニトリルは遺伝毒性を有しないと判断する。

表 7-7 メタクリロニトリル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、 TA1535、TA1537	プレインキ ュベーション 法	313-5,000 μ g/plate	-	-	澁谷ら、 2001
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>			-	-	
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、 TA100、TA1535、 TA1537	プレインキ ュベーション 法	100-10,000 μ g/plate	-	-	Nyska & Ghanayem, 2003; U.S. NTP, 2000,2001
	突然変異試験	マウスリンパ腫 細胞 L5178 株		ND	-	-	Knaap et al., 1985
	染色体異常試験	CHL/IU 細胞	処理時間 24 時間	170-670 μ g/mL	-	ND	田中ら、 2001
			処理時間 6 時間	S9-: 170-670 S9+: 68-270 μ g/mL	-	+	
不定期 DNA 合成試験	ヒト肝細胞 HepG2 株		10-40 nmol/plate (0.7-2.7 μ g/plate)	+	ND	Vasanthaku mari et al., 1997	
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死 試験	キイロシヨウジ ョウバエ 雄		6,000 mg/kg	-		U.S. NTP, 2000
	小核試験	マウス B6C3F ₁ 雄 5 匹/群 骨髄細胞 (多染性赤血球)	腹腔内 24 時間間隔 で 3 回	0、6.25、12.5、 25 mg/kg (溶媒: コー ン油)	-		Nyska & Ghanayem, 2003; U.S. NTP, 2000, 2001
		ラット F344/N 雄 5 匹/群 骨髄細胞 (多染性赤血球)	腹腔内 24 時間間隔 で 3 回	0、12、25、50、 100、200 mg/kg (溶媒: コー ン油)	-		

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
	小核試験	マウス B6C3F ₁ 雌雄 20匹/群 末梢血赤血球	経口投与 (強制) 13週間 5日/週	0、0.75、1.5、 3、6、12 mg/kg/日 (溶媒: コーン 油)	-	-	Nyska & Ghanayem, 2003; U.S. NTP, 2001

+: 陽性、-: 陰性、(+): 弱い陽性、ND: データなし
 CHL/IU 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞

7.3.7 発がん性

メタクリロニトリルの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-8 に示す。

雌雄の B6C3F₁ マウス (50 匹/群) にメタクリロニトリル 0、1.5、3、6 mg/kg/日 (溶媒: 水) を 5 日/週の頻度で 2 年間 (104~105 週間) 強制経口投与した一般毒性及び発がん性試験で、すべての投与群で腫瘍発生率に変化がなく、投与物質により誘発されたと考えられる非腫瘍性病変の発生もみられなかった。その結果、メタクリロニトリルは 6 mg/kg/日までの投与で雌雄の B6C3F₁ マウスに発がん性を示す証拠はないと結論している (Nyska and Ghanayem, 2003; U.S. NTP, 2001)。

雌雄の F344/N ラット (50 匹/群) にメタクリロニトリル 0、3、10、30 mg/kg/日 (溶媒: 水) を 5 日/週の頻度で 2 年間 (104~105 週間) 強制経口投与した一般毒性及び発がん性試験で、30 mg/kg/日で雌雄に体重増加抑制、鼻腔嗅上皮の萎縮及び化生、肝細胞の空胞化の発生率の増加など、鼻と肝臓に非腫瘍性病変が認められたが、メタクリロニトリルに関連した腫瘍発生は観察されなかった。これらの結果から、メタクリロニトリルは 30 mg/kg/日までの投与で雌雄の F344/N ラットに発がん性を示す証拠はないと結論している (Nyska and Ghanayem, 2003; U.S. NTP, 2001)。

以上の 2 試験データから、メタクリロニトリルは発がん性を示さないことが示唆されるが、マウスに対する試験では体重増加抑制はみられず、用量不足の可能性が考えられるので、現時点ではメタクリロニトリルにおける発がん性の有無は判断できない。

なお、国際機関等ではメタクリロニトリルの発がん性を評価していない (ACGIH, 2006; IARC, 2006; U.S. EPA, 2006; U.S. NTP, 2005; 日本産業衛生学会, 2006)。

表 7-8 メタクリロニトリル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
マウス B6C3F ₁ 雌雄 50 匹/群	強制経口 投与	2 年間 (104-105 週 間) 5 日/週	0、1.5、3、6 mg/kg/日 (溶媒: 水)	1.5 mg/kg/日以上: 腫瘍発生率に変化なし、 非腫瘍性病変なし 結論: メタクリロニトリルは 6 mg/kg/日ま での投与で雌雄の B6C3F ₁ マウスに 発がん性を示す証拠はない	Nyska & Ghanayem, 2003; U.S. NTP, 2001

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 50匹/群	強制経口 投与	2年間 (104-105週 間) 5日/週	0、3、10、30 mg/kg/日 (溶媒: 水)	30 mg/kg/日: 腫瘍発生率に変化なし、 非腫瘍性病変として体重増加抑 制、鼻腔嗅上皮の萎縮及び化生、 肝細胞の空胞化 結論: メタクリロニトリルは 30 mg/kg/日 までの投与で雌雄の F344/N ラット に発がん性を示す証拠はない	

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

メタクリロニトリルの生体内運命に関して、ヒトに関するデータはないが、実験動物のラットに関するデータがある。経口投与されたメタクリロニトリルは、経口投与直後、肝臓に、次いで腎臓、膀胱、小腸、副腎、胸腺の順に分布し、72時間後に大部分が排泄され、呼気中に投与放射能の25%が二酸化炭素、35%が未変化体、10%がアセトンとして、尿中に20~30%が排泄される。主な代謝物はデオキシウリジン、*N*-アセチル-*S*-(2-ヒドロキシプロピル)-*L*-システイン、*N*-アセチル-*S*-(2-シアノプロピル)-*L*-システイン、*S*-(2-オキソプロピル)グルタチオンである。また、血液中にシアン化物、チオシアン化物を生ずる。メタクリロニトリルの代謝と排泄は投与溶媒、生物種、系統によって相違が認められる。

実験動物に対する急性毒性に関して、メタクリロニトリルの経口投与によるLD₅₀はマウスでは17 mg/kg、ラットでは64~240 mg/kg、ウサギでは16 mg/kgである。吸入暴露による4時間LC₅₀は、マウスの雄では36 ppm、ラットの雄では328 ppm、雌では496 ppm、ウサギの雄では37 ppm、モルモットの雄では88 ppmであり、経皮投与によるLD₅₀はラットでは2,080 mg/kg、ウサギでは256 mg/kgである。メタクリロニトリルの暴露により、ラットに自発運動の低下、腹臥または横臥、呼吸促迫、強直性・間代性けいれんの一過性の症状を生じ、死亡例に、雌雄ともに肺の明橙色化、腺胃粘膜の暗赤色斑、右心房の拡張がみられる。マウス、ウサギに対して、意識消失、強直性・間代性けいれんを生ずる。メタクリロニトリルの急性毒性における標的器官(系)は肺、胃、心臓及び中枢神経系である。

刺激性・腐食性に関して、メタクリロニトリルはウサギに対して軽度の皮膚及び眼刺激性を示す。

感作性に関して、調査した範囲内では、メタクリロニトリルの感作性に関する試験報告は得られていない。

反復投与毒性に関して、メタクリロニトリルは、経口経路では、ラットに対して雌雄に嗜眠、振戦、けいれん、運動失調、不規則呼吸の一過性の急性症状、体重増加抑制、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数の減少を生じて貧血症状を示すとともに、ALT 活性、ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性及びBUN量の増加、鼻腔嗅上皮の萎縮及び立方体様あるいは円柱様上皮細胞への化生、肝細胞の空胞化を生ずる。雄に血清カリウム濃度の減少、雌に胃の絶対重量増加、性周期の長期化を生じ、生殖器系への影響を示す。妊娠した雌に肝臓の相対重量増加、心臓の絶対及び相対重量増加、腺胃粘膜の暗赤色斑、びらん、脾臓造血の亢進を生ずる。主な標的器官(系)・

組織は肝臓、鼻腔嗅上皮、中枢神経系、生殖器系及び血液系である。吸入経路では、ラットに意識消失、肝臓の相対重量の有意な増加や死亡、イヌに対して散発的かつ一過性の強直性けいれん、後肢の運動失調、また ALT 活性、AST 活性の一時的増加を生ずる。NOAEL に関して、経口経路では、マウスに対して 13 週間投与で最高用量の 12 mg/kg/日、2 年間投与で最高用量の 6 mg/kg/日まで毒性影響は認められていないので、NOAEL を確定できない。ラットに対する 13 週間投与で最低用量の 7.5 mg/kg/日において ALT 活性、ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性及び BUN 量の増加の血液生化学的変化が認められることから、NOAEL は求められず、LOAEL が 7.5 mg/kg/日である。吸入経路では、ラットの一般状態観察結果の報告がなく、また血液及び血液生化学的検査が行われていないこと、イヌに用量に依存しない散発的かつ一過性の症状がみられるが、メタクリロニトリルとの関連性が明確でないことから、吸入経路のラット及びイヌに対する NOAEL を求めることはできないと結論する。

生殖・発生毒性に関して、メタクリロニトリルは、経口経路では、ラットに対して母動物の生殖器系に影響を示すが、生殖毒性を示していない。しかし、第 2 世代の精巣上体の精子数の減少を生ずる発生毒性を示す。ウサギに対して母動物毒性及び発生毒性を示していない。吸入経路では、ラットに対する母動物毒性は示していないが、児動物には胎児体重の減少を示す。したがって、経口経路では発生毒性の NOAEL は第 2 世代の雄ラット精巣上体の精子数減少を指標とした 7 mg/kg/日であり、吸入経路では発生毒性の NOAEL は胎児体重の減少に基づいた 50 ppm (140 mg/m³) である。

遺伝毒性に関して、メタクリロニトリルは、*in vitro* 試験では、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞 L5178 株を用いた突然変異試験で陰性であるが、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験で S9 添加条件下において陽性を示している。他に、ヒト肝細胞 HepG2 株を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験で陽性を示したという報告がある。*in vivo* 試験では、キイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、マウスとラットの骨髄赤血球及びマウス末梢血赤血球を用いた小核試験で陰性を示す。したがって、一部の *in vitro* 試験で陽性であるが、他の *in vitro* 試験や *in vivo* 試験の陰性の結果を総合して、メタクリロニトリルは遺伝毒性を有しないと判断する。

発がん性に関して、メタクリロニトリルをマウス及びラットに 2 年間強制経口投与した発がん性試験で、メタクリロニトリルに関連した腫瘍発生は観察されていない。したがって、これらの 2 試験データからメタクリロニトリルは発がん性を示さないことが示唆されるが、マウスに対する試験では用量不足の可能性が考えられるので、現時点ではメタクリロニトリルにおける発がん性の有無は判断できない。なお、IARC はメタクリロニトリルの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期 : 2006 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) TLVs and BEIs.
- Ahmed, A.E., Jacob, S., and Ghanayem, B.I. (1996) Comparative disposition of acrylonitrile and methacrylonitrile: Quantitative whole-body autoradiographic studies in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* **33**, 49-59.
- Cavazos, R., Jr., Farooqui, M.Y.H., Day, W.W., Villarreal, M.I., and Massa, E. (1989) Disposition of methacrylonitrile in rats and distribution in blood components. *J. Appl. Toxicol.* **9**, 53-57.
- Chapatwala, K.D., Babu, G.R.V. and Nawaz, M.S. (1992) Degradation of acetonitrile and biphenyl compounds by a mixed microbial culture. *Environ. Toxicol. Chem.*, **11**, 1145-1151.
- Demby, K.B., Sanchez, I.M., and Ghanayem, B.I. (1993) Single dose blood toxicokinetics of methacrylonitrile in the F344 rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **119**, 115-121.
- El Hadri, L., Chanas, B. and Ghanayem, B.I. (2005) Comparative metabolism of methacrylonitrile and acrylonitrile to cyanide using cytochrome P4502E1 and microsomal epoxide hydrolase-null mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **205**, 116-125.
- Farooqui, M.Y.H. and Mumtaz, M.M. (1991) Review paper: Toxicology of methacrylonitrile. *Toxicology* **65**, 239-250.
- Farooqui, M.Y.H. and Villarreal, M.I. (1992) Maternal toxicity of methacrylonitrile in Sprague-Dawley rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **48**, 696-700.
- Farooqui, M.Y.H., Cavazos, R., Jr., Villarreal, M.I. and Massa, E. (1990) Toxicity and tissue distribution of methacrylonitrile in rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **20**, 185-196.
- Farooqui, M.Y.H., Diaz, R.G., and Deleon, J.H. (1992) Methacrylonitrile: *In vivo* metabolism to cyanide in rats, mice, and gerbils. *Drug Metab. Dispos.* **20**, 156-160.
- Gagnaire, F., Marignac, B. and Bonnet, P. (1998) Relative neurotoxicological properties of five unsaturated aliphatic nitriles in rats. *J. Appl. Toxicol.*, **18**, 25-31.
- George, J.D., Price, C.J., Marr, M.C., Myers, C.B., Schwetz, B.A., Heindel, J.J. and Hunter, E.S. (1996) Evaluation of the developmental toxicity of methacrylonitrile in Sprague-Dawley rats and New Zealand White rabbits. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **34**, 249-259.
- Ghanayem, B.I., and Burka, L.T. (1996) Excretion and identification of methacrylonitrile metabolites in the bile of male F344 rats. *Drug Metab. Dispos.* **24**, 390-394.
- Ghanayem, B.I., Sanchez, I.M., and Burka, L.T. (1992) Effects of dose, strain, and dosing vehicle on methacrylonitrile disposition in rats and identification of a novel exhaled metabolite. *Drug Metab. Dispos.* **20**, 643-652.
- Ghanayem, B.I., Sanchez, I.M., and Burka, L.T. (1994) Investigation of methacrylonitrile metabolism and the metabolic basis for the differences in its toxicity in rats and mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **269**, 581-588.
- Ghanayem, B.I., Sanders, J.M., Chanas, B., Burka, L.T. and Gonzalez, F.J. (1999) Role of cytochrome

¹⁾ 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。

- P-450 2E1 in methacrylonitrile metabolism and disposition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 289, 1054-1059.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2006). (<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)
- Knaap, A.G.A., Voogd, C.E., and Kramers, P.G.N. (1985) Mutagenicity of vinyl compounds. *Mutat. Res.*, **147**, 303. (Abstr.)
- Kurzaliev, S.A. (1985) *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 5, 37-40. (in Russian) (OECD/UNEP, 2002から引用)
- Lyman, W.J. et al. (1990) Handbook of chemical property estimation methods. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2006 から引用)
- Marhold, J. (1986) "Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky," Prague, Czechoslovakia, Avicenum. (OECD/UNEP, 2002から引用)
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire protection guide to hazardous materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nyska, A. and Ghanayem, B.I. (2003) Characterization of the toxicity, mutagenicity, and carcinogenicity of methacrylonitrile in F344 rats and B6C3F1 mice. *Arch. Toxicol.*, **77**, 233-242.
- OECD/UNEP, Organization for Economic Cooperation and Development/United Nations Environment Programme (2002) Methyl acrylonitrile. CAS No:126-98-7. Screening Information Data Set (SIDS).
(<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/126987.pdf>から引用)
- Pozzani, U.C., Kinkead, E.R., and King, J.M. (1968) The mammalian toxicity of methacrylonitrile. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **29**, 202-210.
- Saillenfait, A.M., Bonnet, P., Guenier, J.P. and de Ceaurriz, J. (1993) Relative developmental toxicities of inhaled aliphatic mononitriles in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **20**, 365-375.
- 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.
- Tanii, H., and Hashimoto, K. (1984) Studies on the mechanism of acute toxicity of nitriles in mice. *Arch. Toxicol.* **55**, 47-54.
- 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. NLM, National Library of Medicine (2006) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2000) Toxicity studies of methacrylonitrile (CAS No. 126-98-7) administered by gavage to F344/N Rats and B6C3F₁ Mice. Toxicity reports series No. 47. NIH Publication No. 00-4403. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) Toxicology and carcinogenesis studies of methacrylonitrile (CAS No. 126-98-7) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (gavage studies). Technical report series No. 497. NIH Publication No. 02-4431. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.
- 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.
- Vasanthakumari, V., Nalini, R., Devaraj, H. and Devaraj, S.N. (1997) Cytotoxicity of methacrylonitrile. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **59**, 274-278.
- Verschuere, K. (2001) Handbook of environmental data on organic chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Wolfe, G.W. and Delaney, J.C. (1997) Methacrylonitrile: reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats by oral gavage. R.O.W. Sciences Study No. 8989-31, NTP-RACB-94-019, NTIS/PB97-176390, U.S. National Institute of Environmental Health Sciences.
- 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_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 化学物質評価研究機構 (2006) 調査資料 (未公表).
- 環境庁 (2000a) メタクリロニトリルの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (クレハ分析センター, 試験番号: 1999-生 13, 2000年7月17日).
- 環境庁 (2000b) メタクリロニトリルのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (クレハ分析センター, 試験番号: 1999-生 14, 2000年7月17日).
- 環境庁 (2000c) メタクリロニトリルのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (クレハ分析センター, 試験番号: 1999-生 15, 2000年7月17日).
- 環境庁 (2000d) メタクリロニトリルのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (クレハ分析センター, 試験番号: 1999-生 16, 2000年7月17日).
- 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 (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 (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).

澁谷徹, 原巧, 川上久美子, 山本明子, 三枝克彦, 加藤初美 (2001) メタクリロニトリルの細菌を用いる復帰変異試験. 厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室監修, 化学物質毒性試験報告, **8**, 651-655.

須永昌男, 堀川裕尚, 咲間正志, 山本美代子, 平田真理子, 古川正敏, 吉村浩幸 (2001) メタクリロニトリルのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験. 厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室監修, 化学物質毒性試験報告, **8**, 638-650.

須永昌男, 堀川裕尚, 咲間正志, 山本美代子, 古川正敏, 吉村浩幸 (2001) メタクリロニトリルのラットを用いる単回経口投与毒性試験. 厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室監修, 化学物質毒性試験報告, **8**, 635-637.

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).

田中憲穂, 山影康次, 日下部博一, 佐々木澄志, 高橋俊孝, 若栗忍, 橋本恵子 (2001) メタクリロニトリルのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. 厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室監修, 化学物質毒性試験報告, **8**, 656-659.

通商産業省 (2000) 通商産業公報 (2000 年 3 月 17 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)

日本化学工業協会 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・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).

日本産業衛生学会 (2006) 許容濃度等の勧告 (2006 年度), 産衛誌, **48**, 98-123.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	浦谷 善彦

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

大嶋 雄治 九州大学 農学研究院生物機能科学部門

ヒト健康への影響 (7章)

堤 雅弘 済生会中和病院

改訂記録

2007年 3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づき原案作成

2007年 12月 Ver.1.0 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