

有害性評価書

Ver. 1.0

No.92

メタクリル酸

Methacrylic acid

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-314

CAS 登録番号：79-41-4

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

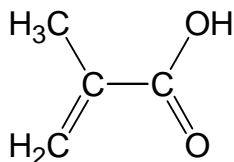
目 次

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 添加剤又は安定剤	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	1
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	4
4.4 放出経路の推定	4
5. 環境中運命	5
5.1 大気中での安定性	5
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	8
6.1.4 魚類に対する毒性.....	9
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性	9
6.2 陸生生物に対する影響.....	10
6.2.1 微生物に対する毒性	10
6.2.2 植物に対する毒性.....	10
6.2.3 動物に対する毒性.....	10
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	10
7. ヒト健康への影響.....	11
7.1 生体内運命.....	11
7.2 疫学調査及び事例.....	13
7.3 実験動物に対する毒性.....	14
7.3.1 急性毒性	14
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	15
7.3.3 感作性	16
7.3.4 反復投与毒性.....	16
7.3.5 生殖・発生毒性.....	21
7.3.6 遺伝毒性	21
7.3.7 発がん性.....	23
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	23
文 献	24
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	30
有害性評価報告書外部レビュー一覧	30

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : メタクリル酸
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-1025
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-314
1.4 CAS登録番号 : 79-41-4
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₄H₆O₂
1.7 分子量 : 86.09

2. 一般情報

2.1 別名

2-メチルプロペン酸、 -メチルアクリル酸

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

アクリル酸 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤又は安定剤

ヒドロキノン、ヒドロキノンモノメチルエーテル (一般的な製品)
(化学物質評価研究機構, 2002)

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：危険物第四類第三石油類

毒劇物取締法：劇物 (含有量が 25% を越えるもの)

労働安全衛生法：名称等を通知すべき有害物

海洋汚染防止法：有害液体物質 D 類

船舶安全法：腐食性物質 (安定剤入りのもの)

航空法：腐食性物質 (安定剤入りのもの)

港則法：腐食性物質 (安定剤入りのもの)

3. 物理化学的性状

外 観：無色液体 (Verschueren, 2001)

融 点：16 (Merck, 2001)

沸 点: 163 (Merck, 2001)
 引 火 点: 68 (密閉式) (IPCS, 2002)
 77 (開放式) (IPCS, 2002)
 発 火 点: 400 (NFPA, 2002)
 爆 発 限 界: 1.6 ~ 8.8 vol% (空气中) (IPCS, 2002; NFPA, 2002)
 比 重: 1.0153 (20 /4) (Merck, 2001)
 蒸 気 密 度: 2.97 (空気 = 1)
 蒸 気 圧: 86 Pa (20), 130 Pa (25), 190 Pa (30) (Verschueren, 2001)
 分 配 係 数: オクタン/水分配係数 log Kow = 0.93 (測定値)、0.99 (推定値) (SRC:KowWin, 2003)
 解 離 定 数: pKa = 4.26 (25 、測定値) (Dean, 1999)
 スペクトル: 主要マススペクトルフラグメント
 m/z 59 (基準ピーク = 1.0)、31 (0.33)、41 (0.22)、57 (0.10) (NIST, 1998)
 吸 脱 着 性: 土壌吸着係数 Koc = 2 (推定値、pH の影響を受ける可能性あり) (SRC:PcKocWin, 2003)
 溶 解 性: 水: 98 g/L (20) (Verschueren, 2001)
 アルコール、エーテルなどの有機溶媒: 混和 (Gangolli, 1999)
 ハンリー定数: $3.93 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($3.88 \times 10^{-7} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25 、測定値) (SRC:HenryWin, 2003)
 換 算 係 数: (気相、20) 1 ppm = 3.58 mg/m³、1 mg/m³ = 0.279 ppm
 そ の 他: 重合しやすい (大木道則ら:化学辞典, 1995)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

メタクリル酸の2001年度の製造・輸入量は10,000～100,000トンの範囲となっている(経済産業省, 2003)。

また、別途調査したところ、メタクリル酸の1998年から2002年の5年間の国内使用量は表4-1の通りである(製品評価技術基盤機構, 2004)。なお、表4-1の使用量にはイソブチレン直接酸化法によるメタクリル酸メチル合成時の中間体であるメタクリル酸は含まない。

表 4-1 メタクリル酸の国内使用量¹⁾ (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
国内使用量	21,000	22,000	23,000	24,000	25,500

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) イソブチレン直接酸化法によるメタクリル酸メチル合成時の中間体であるメタクリル酸は含まない。

4.2 用途情報

メタクリル酸の用途は表4-2に示す通りであり、メタクリル酸2-エチルヘキシル(2-EHMA)とメタクリル酸n-ブチル(nBMA)の合成原料で約4分の3を占める(製品評価技術基盤機構, 2004)。2-EHMAの用途には塗料、被覆材料、潤滑油添加剤、繊維処理剤、接着剤、歯科材料、

分散剤等があり、nBMA の用途には繊維処理剤、紙加工材、紙コーティング剤、潤滑油添加剤、金属表面処理剤等がある（化学物質評価研究機構, 2002a）。

表 4-2 メタクリル酸の用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
メタクリル酸 2-エチルヘキシル 合成原料	45
メタクリル酸 <i>n</i> -ブチル 合成原料	30
メタクリル酸グリシジル 合成原料	12
その他メタクリル酸エステル合成原料	10
合成樹脂原料	3
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 13 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, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、メタクリル酸は 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 95 トン、公共用水域へ 20 トン排出され、下水道へ 394 kg、廃棄物として 320 トン移動している。土壌への排出はない。届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 3 トン排出されたと推計されている。非対象業種を営む事業者、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

2001 年度 PRTR データに基づき、メタクリル酸の届出対象業種別の環境媒体（大気、水域、土壌）への排出量と移動量を表 4-3 に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推定値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じと仮定し、環境媒体別の排出量を推定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表 4-3 メタクリル酸の届出対象業種別の環境への排出量等 (トン/年)

業種名	届出					推計 (裾切り) 排出量 ¹⁾			届出と推計の排出量合計	
	排出量			移動量		大気	水域	土壌	排出計	割合 (%)
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物					
化学工業	95	20	0	0 ³⁾	320	-	-	-	115	97
石油製品・石炭製品製造業	0	0	0	0	0	2	<0.5	0	2	2
倉庫業	<0.5	0	0	0	<0.5	<0.5	<0.5	0	<0.5	0 ³⁾
なめし革・同製品・毛皮製造業	-	-	-	-	-	<0.5	<0.5	0	<0.5	0 ³⁾
ゴム製品製造業	0	0	0	0	0	<0.5	<0.5	0	<0.5	0 ³⁾

業種名	届出					推計（裾切り）排出量 ¹⁾			届出と推計の 排出量合計	
	排出量			移動量		大気	水域	土壌	排出計	割合 (%)
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物					
その他の製造業	<0.5	0	0	<0.5	<0.5	0	0	0	<0.5	0 ³⁾
その他 ²⁾	<0.5	0	0	0	0 ³⁾	<0.5	<0.5	0	0.0	0 ³⁾
合計	95	20	0	<0.5	320	2	<0.5	0	118	100 ³⁾

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じと仮定し、推計した。

2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

3) パーセントの小数第1位で四捨五入して表記したため、表示上、合計があわない場合がある。

- : 届出なし又は推計されていない

0.5トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001年のメタクリル酸の製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会, 2002）からメタクリル酸の製造段階における排出量は、大気へ3トン、水域へ17トンと推定される（製品評価技術基盤機構, 2004）。したがって、2001年度PRTRデータに基づく届出対象業種からのメタクリル酸の排出量の大部分は、製造段階ではなく、使用する段階での排出と考えられる。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001年度PRTRデータでは、メタクリル酸は非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計されていない（経済産業省, 環境省, 2003b）。

4.3.2 その他の排出源

メタクリル酸は、消費者製品である塗料や接着剤中に残存モノマーとして含まれる可能性があるが、2001年度PRTR届出外排出量の推計では、塗料・接着剤等における含有率が1%未満の物質については環境への排出率が不明等の理由により推計対象とはなっていない（経済産業省, 環境省, 2003b）。メタクリル酸とその他のモノマーから製造されるポリマー中のメタクリル酸モノマーの残存率は0.001~0.4%、塗料中のメタクリル酸モノマーの含有率は噴霧塗料（dispersion paints）で0.2%以下、溶剤塗料（paints on solvent basis）で0.7%以下という報告がある（ECB, 2002）。

4.4 放出経路の推定

メタクリル酸は、そのすべてが樹脂の合成原料として使用されているという用途情報及び2001年度PRTRデータ等から判断して、主たる放出経路は、メタクリル酸の製造段階及びメタクリル酸を原料として使用する樹脂合成段階からの排出と考えられる。樹脂に合成された後の用途として塗料・接着剤等があるが、2001年度PRTRデータでは、塗料・接着剤等における含有率が1%未満の物質については環境への排出率が不明等の理由により推計対象とはなっていないため、本評価書においても排出量として考慮しない。

メタクリル酸の放出シナリオとして、1年間に全国で、大気へ97トン、水域へ21トン排出されると推定した。なお、下水道への移動分及び廃棄物としての移動分については、各処理施設での処理後の環境への排出は考慮していない。

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、メタクリル酸とOHラジカルとの反応速度定数が 1.87×10^{-11} cm³/分子/秒 (25℃、推定値) である (SRC:AopWin, 2003)。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³とした時の半減期は10~20時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、メタクリル酸とオゾンとの反応速度定数が 1.14×10^{-17} cm³/分子/秒 (25℃、推定値) である (SRC:AopWin, 2003)。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm³とした時の半減期は1日と計算される。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

メタクリル酸と硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

メタクリル酸には加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

メタクリル酸は、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 2 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 91% であり、良分解性と判定されている。なお、溶存有機炭素 (DOC) 測定での分解率は 98%、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 100% であった (通商産業省, 1993)。また、クロードボトルを用いた好氣的生分解性試験では、試験期間 28 日間の条件において、BOD 測定での分解率は 86% との報告もある (MPA, 1992)。

5.2.3 下水処理による除去

メタクリル酸の下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。

5.3 環境水中での動態

生分解性に関する知見から、メタクリル酸は環境水中で主として生分解によって分解、除去されると推定される。また、メタクリル酸は水溶性であり、水中からの揮発は少ないと考えら

れる。ヘンリー定数に基づく揮散の半減期はモデル河川（水深 1 m/秒、流速 1 m/秒、風速 1 m/秒）で 27 日、モデル湖水（水深 1 m/秒、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒）で 200 日と推算されている (Lyman et al., 1990)。

メタクリル酸の解離定数 pKa の値が 4.26 (25) であり、土壌吸着係数 Koc の値が 2 (3 章参照) であることから、一般環境水中では、大部分が解離して存在し水中の懸濁物質及び底質には吸着され難く水中を自由に移動すると推定される。メタクリル酸の水への溶解度は 98 g/L (20) と大きく、蒸気圧は 86 Pa (20) であり、ヘンリー定数は $3.93 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25) と小さい (3 章参照)。

以上及び 5.2 から、環境水中にメタクリル酸が排出された場合は、主に生分解により水中から除去され、揮散による除去は殆んどないと推定される。

5.4 生物濃縮性

メタクリル酸の生物濃縮係数 (BCF) の測定値は、調査した範囲内では報告されていない。しかし、メタクリル酸の BCF はオクタノール/水分配係数 log Kow の値 0.93 から 0.2 と推算されており (Veith et al., 1979)、生物濃縮性は低いと考えられる。

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

メタクリル酸の微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。細菌のシュードモナスの増殖阻害を指標とした 16.5 時間 EC₅₀ は 32 mg/L、中和した場合は、270 mg/L であった。著者は、メタクリル酸の 10 mg/L 以上の溶解は pH を 3.4 ~ 4.7 とするため、この毒性の違いは pH の影響と推察している (Degussa, 1992)。

表 6-1 メタクリル酸の微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 ()	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シフト 145)	ND	16.5 時間 EC ₁₀ EC ₅₀ 中和(中性) 16.5 時間 EC ₁₀ EC ₅₀	12 32 100 270	Degussa, 1992
	ND	16 時間 EC ₁₀ Bringmann & Kuhn 法	28	

ND: データなし

6.1.2 藻類に対する毒性

メタクリル酸の藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 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。セレナストラム

の急性毒性は OECD テストガイドライン 201 の標準条件である pH 無調整、開放系での 72 時間 EC₅₀ は、バイオマスによる算出で 10 mg/L、生長速度による算出で 14 mg/L であった (Zeneca, 1999b)。また、長期毒性とされる 72 時間 NOEC は閉鎖系の試験報告値によると、中和・閉鎖系でのバイオマス及び生長速度算出で、8.2 mg/L (Zeneca, 1999c)、中和・開放系での生長速度による算出で、18 mg/L (Zeneca, 1999b)、pH 調整なし、開放系でのバイオマス及び生長速度による算出では、共に 9.8 mg/L であった (Zeneca, 1999b)。また、pH 調整・開放系でバイオマスによる算出で、6.2 mg/L、生長速度による算出で 13.6 mg/L であった (Zeneca, 1999d)。

この他に、セレナストラムを用いた生長阻害試験で、96 時間 EC₅₀ が 0.59 mg/L 及び 96 時間 NOEC が 0.38 mg/L (MPA, 1990) との報告があった。この試験では 96 時間後には試験溶液中にメタクリル酸は検出されなかった。著者は、この現象はメタクリル酸が揮発、又は器壁への付着、そして、藻細胞への取り込みによると推察している。Zeneca は、CEFIC (The European Chemical Industry Council: 欧州化学工業連盟) の依頼により、この MPA (1990) の結果の再現性を確認するため、試験条件を変えた上記試験(開放系、閉鎖系、pH 調整の有無、設定濃度と測定濃度の結果の差等)を行ったが、このような強い生態毒性は再現できなかった (Zeneca, 1999a, b, c, d)。

メタクリル酸の藻類に対する毒性試験では、MPA (1990) の試験結果における 96 時間 NOEC 0.38 mg/L が最小値ではあるが、Zeneca の一連の検討結果を考慮すると、試験系に何らかの特別な条件が付加された結果であると判断した。したがって、藻類に対する毒性の信頼性ある最小値は、OECD テストガイドライン 201 の標準条件 (開放系、pH 無調整) 下で測定したセレナストラムに対する 72 時間 NOEC (バイオマス及び生長速度) の 9.8 mg/L とする。

表 6-2 メタクリル酸の藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セレストラム)	U.S. EPA 止水	ND	96 時間 EC ₅₀ 96 時間 NOEC	生長阻害 生長速度 生長速度	0.59 0.38 (m)	MPA, 1990
	OECD 201 中和・ 密閉系	24 ± 2	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC	生長阻害 生長速度 バイオマス 生長速度 バイオマス	45 20 8.2 8.2 (m)	Zeneca, 1999c
	OECD 201 中 和・ 開放系	24 ± 2	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC	生長阻害 生長速度 バイオマス 生長速度	160 41 18 (n)	Zeneca, 1999b

生物種	試験法/ 方式	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献	
	OECD 201 pH 調整 なし・ 開放系	24 ± 2	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 生長速度 ハ イマ	14	Zeneca, 1999b	
			72 時間 NOEC	生長速度 ハ イマ	9.8 9.8 (n)		
	OECD 201 pH6.3 に 調整 開放系	24 ± 2	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 生長速度 ハ イマ	33 15.4		Zeneca, 1999d
			72 時間 NOEC	生長速度 ハ イマ	13.6 6.2 (n)		

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

メタクリル酸の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

甲殻類のオオミジンコ及び輪虫類のツボウムシを用いた試験結果があり、急性毒性はオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 24 時間 EC₅₀ が 100 ~ 180 mg/L (Degussa, 1990b)、48 時間 EC₅₀ が 130 mg/L 超 (Burgess, 1990) であった。

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 NOEC が 53 mg/L であった。また、ミジンコ繁殖試験では時間と費用がかかることから、そのスクリーニング法として実施されたツボウムシの繁殖を指標とした 48 時間 NOEC は 50 mg/L であった。著者らはメタクリル酸を含む 25 物質についてこれらの試験を実施し、このツボウムシを用いた試験の結果と

ミジンコの 21 日間繁殖試験結果 (NOEC) 間の決定係数 (R²) は 0.88 であり、非常に高い相関があることを示した (Radix et al., 1999)。

表 6-3 メタクリル酸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 ()	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)	ND	OECD 202	ND	ND	4.2-8.0	24 時間 EC ₀ 24 時間 EC ₅₀ 24 時間 EC ₁₀₀ 遊泳阻害	56 100-180 180	Degussa, 1990b
	ND	U.S.EPA 797, 1300	ND	ND	ND	48 時間 EC ₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	130 >130	Burgess, 1990
	生後 24 時間以 内	OECD202 流水	20	140-160	8.5	21 日 間 NOEC 繁殖	53 (n)	Radix et al., 1999
<i>Brachionus calyciflours</i> (輪虫類、 ツボウムシ)	ND	ND	25	ND	7.5	48 時間 EC ₅₀ 48 時 間 NOEC 繁殖	75.2 50 (n)	Radix et al., 1999

ND: データなし

6.1.4 魚類に対する毒性

メタクリル酸の魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚としては、ギンザケ、ニジマス、ゼブラフィッシュ等に関する急性毒性の報告（24～96 時間 LC₅₀）があり、LC₅₀ の範囲は 85～224 mg/L にあった。その中で最小値は、ニジマスに対する 96 時間 LC₅₀ の 85 mg/L であった (Bowman, 1990)。EU (EU, 2002) は、この試験におけるメタクリル酸の高濃度区での試験水の pH は、7.8 (試験開始時) から 5.3 (試験終了時) へ低下しており、死亡には pH 低下による影響を受けている可能性があるとしている。

長期毒性及び海水魚に関する報告は、調査した範囲内では得られていない。

魚類に対するメタクリル酸の毒性の最小値は、試験水の pH 低下の影響で低めの値がでている可能性もあるが、Bowman (1990) のニジマスに対する 96 時間 LC₅₀ の 85 mg/L である。

表 6-4 メタクリル酸の魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	2.2 ± 0.1 cm 0.1 ± 0.01 g	OECD 203 半止水	24.2- 24.9	ND	<5.1	96 時間 LC ₀ 96 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₁₀₀	100 100-180 180 (n)	Degussa, 1990a
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	U.S. EPA 797, 1400 流水	ND	ND	7.8 5.3	96 時間 LC ₀ 96 時間 LC ₅₀	12 85 (m)	Bowman, 1990
<i>Ptychocheilus oregonesis</i> (ノザンパイクミナ、コイ科)	5-10 cm	止水	11	0-17	7.2	24 時間 LC ₀	10 (n)	MacPhee & Ruelle, 1969
<i>Oncorhynchus kisutch</i> (ギンザケ) ¹⁾	5-10 cm	止水	11	0-17	7.2	24 時間 LC ₀	10 (n)	MacPhee & Ruelle, 1969
<i>Oncorhynchus tshawytscha</i> (マスノスケ) ¹⁾	5-10 cm	止水	11	0-17	7.2	24 時間 LC ₀	10 (n)	MacPhee & Ruelle, 1969
<i>Leuciscus idus</i> (コールテソルフイ、コイ科)	ND	DIN ²⁾ 38412 part 15	ND	ND	7.7 に調 整	48 時間 LC ₀ 48 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₁₀₀	200 224 250 (n)	Rohm, 1987

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 試験に供した 5～10 cm のギンザケ、マスノスケは、淡水生活期であるため、淡水魚に分類、2) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

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、メタクリル酸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、メタクリル酸の微生物（土壤中の細菌や菌類等）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、メタクリル酸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

メタクリル酸の鳥類のハゴロモガラスに対する経口経路による LD₅₀ は 111 mg/kg 超であった (Schafer et al., 1983)。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

メタクリル酸の水系微生物に対する毒性は、細菌ではシュードモナスの増殖阻害を指標とした 16.5 時間 EC₅₀ は 32 mg/L、中和した場合で 270 mg/L であった。

藻類については、緑藻セレナストラムについての報告があり、pH 無調整・開放系での生長阻害を指標とした 72 時間 EC₅₀ はバイオマスの測定で 10 mg/L、生長速度の測定で 14 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。また、長期毒性とされる 72 時間 NOEC はバイオマス及び成長速度による測定で、9.8 mg/L であった。

無脊椎動物に対する毒性は、甲殻類のオオミジンコ及び輪虫類のツボウムシの試験結果があり、オオミジンコの急性毒性は遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ が 130 mg/L 超であり、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。長期毒性はオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 53 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性は、淡水魚のニジマス、ゼブラフィッシュ等の試験結果があり、その最小値はニジマスの 96 時間 LC₅₀ の 85 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性及び海水魚に関する報告は得られていない。

陸生生物については、鳥類のハゴロモガラスの経口投与による LD₅₀ が 111 mg/kg 超であった。陸生微生物、植物に関する毒性試験報告は得られていない。

以上から、メタクリル酸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 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性の NOEC は、藻類では 9.8 mg/L、甲殻類では 53 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 9.8 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

メタクリル酸それ自体の代謝を含む生体内運命に関する具体的な研究は少なく、それ故、7.1 及び 7.2 節では、メタクリル酸エステル、メタクリル酸塩、アクリル酸、アクリル酸エステルでの知見も含まれている。

a. 吸収・分布

Wistar ラット にメタクリル酸ナトリウムを 540 mg/kg 強制経口投与した試験で、高速液体クロマト分析により、メタクリル酸が血清中に検出され、最大濃度は投与 10 分後で、60 分後にはメタクリル酸は検出されなかった (Bereznowski et al., 1994)。

雄 Wistar ラットにメタクリル酸メチルを 800 mg/kg 強制経口投与した試験で、投与 5 分後にはメタクリル酸が血清中に検出された。血清中のメタクリル酸濃度は 10 ~ 15 分後に最高濃度に達し、60 分後には分析検出限界以下となった (Bereznowski, 1995)。

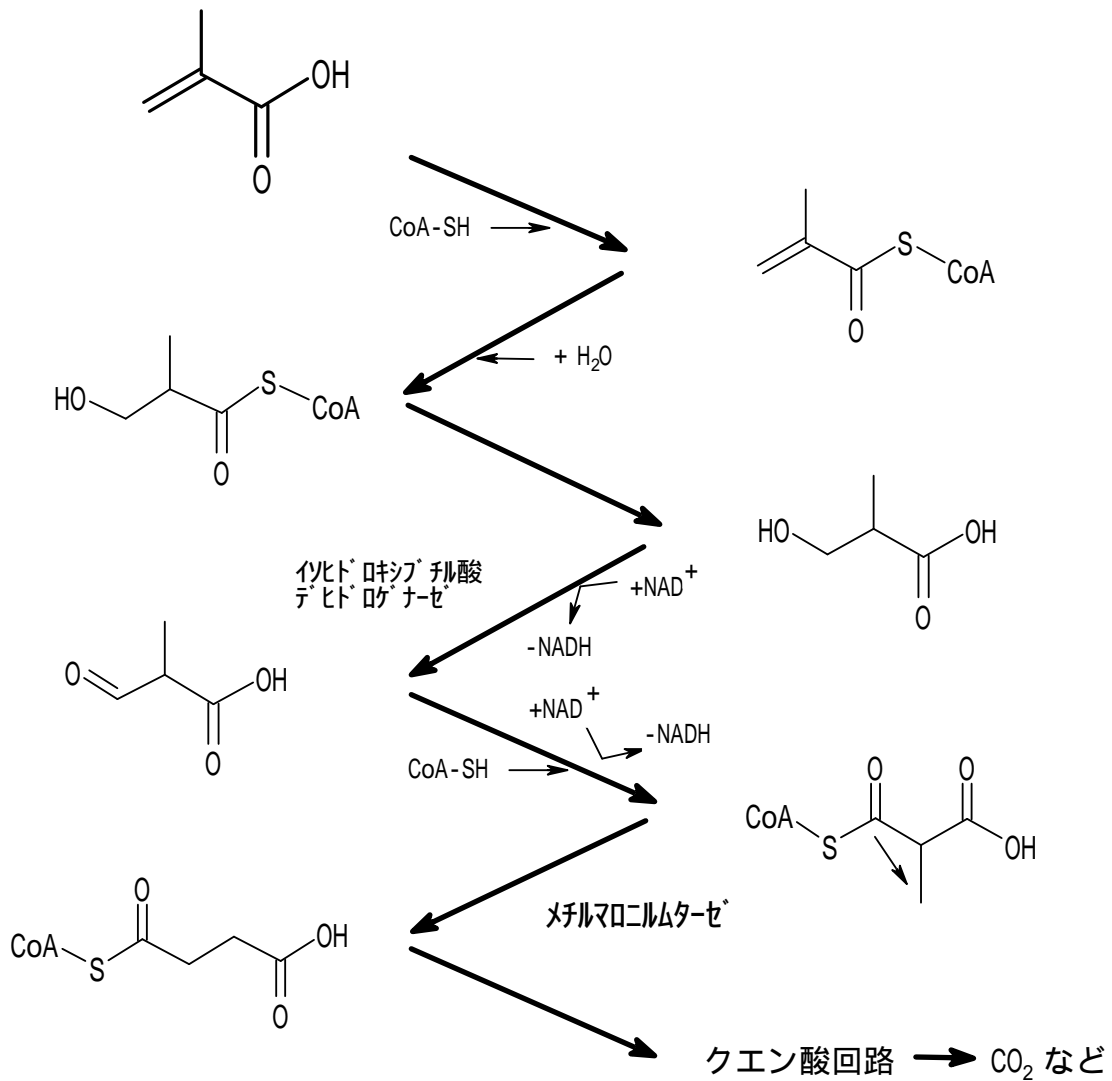
麻酔したラットから外科的に取り出した上気道に、133 ppm (476 mg/m³) のメタクリル酸蒸気を 200 mL/分の割合で 60 分間通気し、入口、出口のメタクリル酸濃度測定から上気道への沈着率を測定した試験で、メタクリル酸の約 95% が上気道に沈着した (Morris and Frederick, 1995)。

この結果は、ラットでは吸入したメタクリル酸の大部分は肺に到達しないことを示唆しており、メタクリル酸の吸入試験における主影響が鼻腔刺激で、接触部位の局所的影響に限られていることと一致する (EU, 2002)。

b. 代謝・排泄

メタクリル酸の第一段階の代謝物メタクリルロイル-Co-A (コエンザイム A) は必須アミノ酸バリンの代謝経路 (バリン → メチルマロン酸 → メチルマロニル-CoA → スクシニル-CoA → クエン酸回路) の中間代謝物として自然に発生することが知られている。メタクリロイル-CoA は急速にエノイル-CoA-ヒドラーゼにより 1-メチル-2-ヒドロキシプロピオニル-CoA へと変換される。この経路はクエン酸サイクルへとつながり、最終生成物は二酸化炭素と水となる (Boehringer, 1992; Rawn, 1983; Shimomura et al., 1994)。

ラベル化したメタクリル酸メチルのコーン油溶液を雄 Wistar ラットに強制経口投与した試験で、体内生成で代謝生成されたメタクリル酸は哺乳類細胞中でバリン代謝経路を経て、最終的には炭酸ガスと水に代謝されることが示された (Bratt and Hathway, 1977; ICI, 1977)。



略号：

CoA-SH: コエンザイム A、 X-CoA: X-コエンザイム A (X: メタクロイル等)、 NAD⁺ : 酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、 NADH: 還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド

: メタクリル酸 : メタクロイル-CoA : 1-メチル-2-ヒドロキシプロピオン-CoA
 : 1-メチル-2-ヒドロキシプロピオン酸 : 1-メチル-2-オキシプロピオン酸
 : 1-メチルマロニル-CoA : スクシニル-CoA

図 7-1 メタクリル酸の主代謝経路 (Bratt and Hathway, 1977; ICI, 1977 より)

7.2 疫学調査及び事例

メタクリル酸の疫学調査及び事例を表 7-1 に示す。

a. 急性影響

21 人 (22 ~ 30 歳) のボランティアによる眼及び上気道への刺激性試験で、メタクリル酸の $0.4 \sim 3 \text{ mg/m}^3$ (0.1 ~ 0.8 ppm) の濃度で刺激がみられた (Grudzinskii, 1988)。しかしながら、この報告は 1980 年代のソビエト連邦における報告で、かつ文献の要約であるため、数値の信頼性については確認できない。

アクリル酸ヒドロキシプロピル、及びメタクリル酸エステル (メタクリル酸ヒドロキシエチル、エチレングリコールジメタクリラート) にアレルギー性皮膚反応を示した患者にメタクリル酸は交差性アレルギー反応を示さなかった (Lovell et al., 1985; Conde-Salazar et al., 1988; Fisher, 1980)。

メタクリル酸エステルが主成分のシーリング材によるアレルギー性接触皮膚炎を発症した 31 人の患者をメタクリル酸 (1% 石油溶液) で惹起したが、メタクリル酸には陽性反応を示さなかった (Dempsey, 1982)。

メタクリル酸メチルから作られた人工補綴具で皮膚炎を発生した患者に対し、メタクリル酸 (1% 石油溶液)、種々のアクリル酸エステル、及びメタクリル酸エステルを用いてパッチテストを実施した結果は、メタクリル酸にも陽性の交差性アレルギー反応が認められたが、パッチテストに用いられたメタクリル酸の入手先や純度に関する情報得られなかった (Romaguera et al., 1985)。

b. 発がん性

2 つのアクリル繊維製造工場に 1951 ~ 1974 年の間雇用されていた労働者 (2,671 人) の後ろ向きコホート調査では、集団中の 1,561 人がメタクリル酸に暴露され、その濃度は 1 ppm 又はそれ以下であった。呼吸器系がんのわずかな過剰発生 (SMR: 非暴露 0.75、暴露 1.20) が報告されたが、統計的有意差はみられなかった (Collins et al., 1989)。

2 つの米国の製造工場におけるアクリルシート製造工程で、メタクリル酸及び少量のメタクリル酸メチル、アクリル酸メチル、重合時の揮発性副生物に暴露された作業者の結腸・直腸がんによる死亡率を対象とした後ろ向きコホート調査がなされた。

集団 I: 1935 ~ 1945 年に作業に従事した白人男性 3,934 人

集団 II: 1946 ~ 1986 年に雇用された白人男性 6,545 人

集団 III: 1943 ~ 1982 年に雇用された白人男性 3,381 人

暴露量は仕事内容で半定量的に決定した。直腸がんによる死亡率は I で有意に、III では有意ではないが増加していた。直腸がんのリスクは、1940 年以前に作業に従事していた高暴露者に高かった。しかし、直腸がんのリスクと暴露開始時、暴露時間、暴露量との間には特定の関係は認められなかった。呼吸器系のがんによる死亡、及び非腫瘍性の呼吸器系障害が集団 III に増加していた (Rohm and Haas, 1987)。

表 7-1 メタクリル酸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 21人 (22-30歳)	0.1-0.8 ppm (0.4-3 mg/m ³)	目及び上気道の刺激	Grudzinski, 1988
アクリル酸ヒドロキシプロピル、及びメタクリル酸エステルにアレルギー疾患を持つ患者	不明	メタクリル酸はアクリル酸ヒドロキシプロピル、及びメタクリル酸エステルに交差性アレルギー反応を示さない	Lovell et al., 1985 Conde-Salazar et al., 1988 Fisher, 1980
メタクリル酸エステルにアレルギー性接触皮膚炎を示す患者 (31人)	メタクリル酸 1%石油溶液による惹起	メタクリル酸はメタクリル酸エステル交差性アレルギー反応を示さなかった	Dempsey, 1982
メタクリル酸メチルより作成の補装具による皮膚炎発生患者	メタクリル酸 1%石油溶液	メタクリル酸はメタクリル酸メチルに交差性アレルギー反応を示した	Romaguea et al., 1985
アクリル繊維製造プラント労働者 (2,671人)	メタクリル酸の暴露 1,561人 暴露濃度 1 ppm またはそれ以下	呼吸器系がんのわずかな過剰発生 (SMR: 非暴露 0.75、暴露 1.20)、しかし統計的には有意差なし	Collins et al., 1989
米国アクリルシート製造 2 工場の男性作業員 I: 1935-1945 の 3,934人 II: 1946-1986 の 6,545人 III: 1943-1982 の 3,381人	メタクリル酸の暴露量は仕事内容により半定量的に決定	直腸がんの死亡率: I に有意に増加、III に有意ではないが増加 直腸がんのリスク: 1940 年以前の高暴露者に多いが暴露開始時、暴露時間、暴露量の規則性なし 呼吸器系がん及び非腫瘍性呼吸器系障害 III に多い	Rohm & Haas, 1987; Walker et al., 1991

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

メタクリル酸の実験動物における急性毒性試験結果を表 7-2 に示す。

a. 経口投与

経口投与による LD₅₀ の範囲は、マウスでは 1,250 ~ 1,600 mg/kg (Eastman Kodak, 1979; Klimkina, 1973; Lobanova et al., 1979) であり、ラットでは 1,060 ~ 2,260 mg/kg (Eastman Kodak, 1979; Elf Atochem, 1977; Klimkina, 1973; Lobanova et al., 1979; Rohm and Haas, 1957)、ウサギでは 1,200 mg/kg (Klimkina, 1973) であった。

経口投与による毒性症状は、衰弱、被毛粗剛、及び胃への顕著な刺激であった (Eastman Kodak, 1979; Rohm and Haas, 1957)。

b. 吸入暴露

吸入暴露によるラットの LC₅₀ は、1,981 ppm (4 時間) (Kelly, 1993)、1,841 以上 56,916 ppm (1 時間) 以下 (Rohm and Haas, 1973a, b; Dupont de Nemours, 1993) であった。

吸入暴露による毒性症状は暴露後 13 ~ 14 日間の観察期間で、体重の減少がみられ、剖検で呼

吸器経路の刺激、高濃度の場合は、軽度から中程度のび慢性、または限局性の肺の退色がみられた (Dupont de Nemours, 1993; Rohm and Haas, 1973)。

マウス (Swiss Webster 雄 4 匹) にメタクリル酸のミスト 4,900、9,400、18,000、27,000、42,000 ppm を 30 分間暴露し、呼吸様式を調べた試験で、4,900 ppm 暴露で中等度の刺激を示し、呼吸数は一時的に正常値の 8.1% まで著しく減少した。呼吸数の減少は暴露直後より観察され、暴露中止で速やかに回復した。RD₅₀ (呼吸数を 50% 下げる濃度) は 22,000 ppm と計算された (Stadler, 1993)。

c. 経皮投与

経皮投与による LD₅₀ はウサギで 500 ~ 2,000 mg/kg ((Dow Chemical, 1956, 1977; Rohm and Haas, 1973a)、モルモットで 1,000 ~ 5,100 mg/kg であった (Eastman Kodak, 1979)。

経皮投与による毒性症状は、観察期間中のわずかな体重減少、及び皮膚の腐食がみられた (Dow Chemical, 1956)。

表 7-2 メタクリル酸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)	1,250-1,600	1,060-2,260	1,200	ND
吸入 LC ₅₀ (ppm)	ND	1,981 (4 時間) >1,841 (1 時間) <56,916 (1 時間)	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	500-2,000	1,000- 5,100

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

a. 皮膚刺激性

ウサギの刈毛した皮膚に原液のメタクリル酸 0.5 mL を 4 時間閉塞適用後、1 時間、24 時間、48 時間、72 時間、7 日間及び 14 日間後に観察した試験 (OECD テストガイドライン 404) で、いずれにも紅斑及び腐食がみられた (Rohm and Hass, 1997)。

1 匹のウサギの刈毛した左側背部皮膚に原液のメタクリル酸 0.5 mL を 1 時間適用 (半閉塞)、右側背部皮膚に 3 分間開放適用 (閉塞なし) し、適用後、水を浸したペーパータオルでメタクリル酸を拭った試験 (米国運輸省包装等級確認試験) で、適用の終了直後の観察で、1 時間及び 3 分間適用とも腐食性がみられた。また、1 時間適用の場合は、24 時間及び 48 時間後の観察で、潰瘍がみられた (Rohm and Hass, 1997)。

b. 眼刺激性

Albino ウサギ (6 匹) の眼にメタクリル酸 0.1 mL 適用した試験 (OECD テストガイドライン 405) で、24 時間後の観察結果は、全てのウサギに角膜混濁、虹彩刺激、結膜充血、結膜浮腫がみられた。観察は 7 日間継続したが、7 日目でも角膜混濁、虹彩刺激、結膜刺激は回復せず、化学火傷、角膜上皮の壊死脱落、前眼房の蓄膿がみられた (Rohm and Hass, 1973)。

7.3.3 感作性

モルモット (20 匹) に対する皮膚アレルギー試験 (ビューラー法) で、感作は初回 20%メタクリル酸水溶液の皮膚適用で実施したが、皮膚に痂皮が生じたため、2 回目、3 回目は 15%水溶液を用いて実施した。これらの感作では 3 回目適用の 48 時間後に一部の動物に刺激によるわずかな紅斑が認められた。3 回目の適用 14 日後、10%メタクリル酸水溶液の皮膚適用惹起では紅斑は見られず、著者は、この試験ではメタクリル酸に感作性はみられなかったと判断した (DuPont de Nemours, 1993)。

モルモット (雌雄各 15 匹) を用いた皮膚アレルギー性試験 (Polak adjuvant 法) で、メタクリル酸 2mg/mL のエタノール・生理食塩水溶液注射で感作し、1%又は 5%のメタクリル酸アセトン・オリーブ油溶液の皮膚適用で惹起した結果、陽性の反応はみられなかった (Parker and Turk, 1983)。

7.3.4 反復投与毒性

メタクリル酸の実験動物における反復投与毒性試験結果を表 7-3 に示す。

a. 経口投与

ラットにメタクリル酸 0、5、10 mg/kg/日を 10 日間強制経口投与した試験で、摂餌量、体重増加、血液化学検査、肉眼剖検所見に異常はみられなかった。病理組織学的検査では、5 mg/kg/日以上以上の群の肺に軽度の出血、脂肪肉芽腫が、肝臓の細胞質に顆粒の出現がみられた。著者はこれらの障害をメタクリル酸の腐食性によるものと推察している (Guest et al., 1982)。

ラット (40 匹) にメタクリル酸 (水溶液) 0、0.05、0.5、5 mg/kg/日を 6 か月強制経口投与した試験で、5 mg/kg/日群に反射能低下 (hyporeflexia)、肝臓中の酵素の変化、電解質の変化、肝臓、副腎の重量減少、肝臓、腎臓・副腎の萎縮、赤血球減少がみられた。0.5 mg/kg/日群にも幾つかの悪影響 (詳細不明) がみられた。著者は NOAEL を 0.05 mg/kg/日と報告している (Klimkina et al., 1973)。

ウサギ (20 匹) にメタクリル酸 (水溶液) 0、0.05、0.5、5 mg/kg/日を 6 か月強制経口投与した試験で、5 mg/kg/日投与群に刺激応答の喪失、脾臓・副腎の重量減少、赤血球減少、カタラーゼ活性の減少、アルカリホスファターゼ活性の増加、軽度のアシドーシスがみられた。0.5 mg/kg/日投与群にも幾つかの悪影響 (詳細不明) がみられた。著者は NOAEL を 0.05 mg/kg/日と報告している (Klimkina et al., 1973)。

b. 吸入暴露

B6C3F₁ マウス (雌雄各 10 匹/群) にメタクリル酸 (純度 99%以上) 0、20、100、300 ppm (0、71.4、357、1,071 mg/m³) を 6 時間/日、4 日間吸入暴露し、5 日目に剖検した試験では、20 ppm 以上の群でわずかな鼻腔の炎症性変化 (鼻炎、滲出液) がみられ、100 ppm 以上の群の雌雄に鼻腔上皮変性がみられた (CIIT, 1984)。

B6C3F₁ マウス (雌雄各 10 匹/群) にメタクリル酸 (純度 99%以上) 0、20、100、300 ppm (0、71.4、357、1,071 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、90 日間吸入暴露した試験 (Annex VB29, 67/548/EEC ガイドライン一部修正) で、100 ppm 以上の群の雌雄に、鼻腔嗅上皮変性がみられた。300 ppm 群では雌雄に体重増加抑制、肝臓絶対重量減少、鼻甲介前部に鼻炎、その一部には局所の潰瘍

化がみられた。雌では白血球数減少、アルカリホスファターゼ活性増加、肝臓/脳重量比の低値が、雄では肝臓/脳重量比の高値、腎臓尿管上皮の巨大細胞化がみられた。著者らは NOAEL を鼻腔嗅上皮変性を指標とした場合 20 ppm、全身毒性を指標とした場合は 100 ppm としている (CIIT, 1984)。

ラット (雌雄各 4 匹) にメタクリル酸 0、300 ppm を 6 時間/日、20 日間吸入暴露した試験で、腎臓にわずかなうっ血がみられた (Gage, 1970)。

ラット (雌雄各 2 匹) にメタクリル酸 0、1,300 (空気中飽和濃度) ppm を 5 時間/日、5 日間吸入暴露した試験で、鼻と眼への刺激が認められた (Gage, 1970)。

Gage は上記の二つの試験及び同類物質であるアクリル酸の職業上の暴露限界を考慮し、メタクリル酸の暫定的なヒト職業上の暴露限界を 20 ppm と提言した (Gage, 1970)。ACGIH はこれを基に、眼と皮膚及び呼吸器の刺激予防のための TLV-TWA を 20 ppm と設定 (1979 年提案、1981 年設定) した (ACGIH, 2003)。

SD ラット (雌雄各 10 匹/群) にメタクリル酸 (純度 99% 以上) 0、20、100、300 ppm (0、71.4、357、1,071 mg/m³) を 6 時間/日、4 日間暴露、5 日目に剖検した試験で、20 ppm 以上の群で、雌雄にわずかな鼻腔の炎症性変化 (鼻炎、滲出液)、鼻腔上皮変性がみられた。著者らはこの試験の LOAEL を 20 ppm としている (CIIT, 1984)。

F344 ラット (雌雄各 10 匹/群) にメタクリル酸 0、20、100、300 ppm (0、71.4、357、1,071 mg/m³) を 6 時間/日、4 日間暴露、5 日目に剖検した試験で 20 ppm 以上の群で、雌雄にわずかな鼻腔の炎症性変化 (鼻炎、滲出液)、鼻腔上皮変性がみられた。著者らはこの試験の LOAEL を 20 ppm としている (CIIT, 1984)。

F344 ラット (雌雄各 10 匹/群) にメタクリル酸 (純度 99% 以上) 0、20、100、300 ppm (0、71.4、357、1,071 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、90 日間吸入暴露した試験 (Annex VB29, 67/548/EEC ガイドライン一部修正) で、20 ppm 以上の群で雌雄に鼻甲介前部の鼻炎がみられた。この鼻炎は対照群にも一部発生し、また、明確な用量依存はないが、300 ppm 群は他の暴露群に比べ症状は重度で、一部潰瘍化し、上皮過形成、小胞化、コブレット細胞過形成がみられた。300 ppm 群では、雄に体重増加抑制、摂餌量の低下、肝臓重量の減少、BUN 値の増加、下顎リンパ節のリンパ球過形成がみられた。著者らはこの試験の LOAEL を鼻甲介前部の鼻炎を指標に 20 ppm としている (CIIT, 1984)。

SD ラット (雌雄各 10 匹/群) にメタクリル酸 (純度 99% 以上) 0、20、100、300 ppm (0、71.4、357、1,071 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、90 日間吸入暴露した試験 (Annex VB29, 67/548/EEC ガイドライン一部修正) で、20 ppm 以上の群で雌雄に鼻甲介前部の鼻炎がみられた。この鼻炎は対照群にも一部発生し、また、明確な用量依存はないが、300 ppm 群は他の暴露群に比べ症状は重度で、一部潰瘍化し、上皮過形成、小胞化、コブレット細胞過形成がみられた。300 ppm 群では、雄に肝臓重量の減少、雌雄に咽喉のリンパ球浸潤増加、下顎リンパ節のリンパ球過形成、雄では肺リンパ球の限局性集簇の増加がみられた。著者らはこの試験の LOAEL を鼻甲介前部の鼻炎を指標に 20 ppm としている (CIIT, 1984)。

経口反復投与試験は Klimkina et al. (1973) のラット、ウサギに対する試験 (6 月間)、Guest et al. (1982) のラットに対する試験 (10 日間) があるが、ともに要約のみであった。Klimkina ら

(1973)の試験は長期投与であり、肝臓、腎臓、副腎、血液への影響が記載されており、その NOAEL は 0.05 mg/kg/日と報告されているが、その標的器官・指標に関する記述がなく、その信頼性は確認できず、経口投与では信頼性のある NOAEL は求められなかった。

メタクリル酸のマウス及びラットを用いた吸入反復投与試験における影響指標は、鼻腔の炎症、及び嗅上皮の変性であった (CIIT, 1984)。マウスにメタクリル酸を最大 300 ppm まで 4 日間、及び 90 日間吸入暴露した十分な精度で実験された試験で、4 日間の暴露では、20 ppm 以上で鼻腔の炎症が、100 ppm 以上で鼻腔上皮の変性がみられた。90 日の暴露では、20 ppm では変化なく、100 ppm 以上で鼻腔上皮の変性が見られた。著者らはこの一連の試験で、4 日間、20 ppm 暴露の鼻腔の炎症は一時的なもので、より長期の暴露では出現していないため、マウスの鼻腔上皮変性を指標とした NOAEL を 20 ppm とした (CIIT, 1984)。同様に、ラットにメタクリル酸を最大 300 ppm まで 4 日間、及び 90 日間吸入暴露した試験では、4 日間の暴露では 20 ppm 以上で鼻腔の炎症がみられた。90 日の暴露でも 20 ppm 以上で鼻腔の炎症がみられた。著者らはこの一連の試験で、ラットに対する局所影響を対象とした LOAEL は、鼻腔の炎症を指標とした 20 ppm とした (CIIT, 1984)。しかしながら、ラット 20 ppm、90 日暴露の鼻腔の炎症は対照群にも現われており、また、明確な用量依存性がないため、これを LOAEL とすることは過大評価の可能性もある。300 ppm、90 日暴露群ではマウス、ラットに体重増加抑制、肝臓重量減少、腎臓障害、咽頭リンパ球浸潤増加等の全身毒性が現われ、この吸入暴露試験において、全身毒性を対象とした NOAEL はマウスで 100 ppm であった (CIIT, 1984)。

以上から、メタクリル酸の反復投与毒性は、経口投与では信頼性のある NOAEL は得られなかった。吸入暴露では、マウス及びラットの 90 日間の十分な精度で行われた試験があり、マウスでは鼻腔上皮変性を指標とした NOAEL が 20 ppm であった。ラットでは鼻腔の炎症を指標とした LOAEL が 20 ppm であった。この鼻腔の炎症は対照群にも現われており、これを指標とすることは過大評価になる可能性もあるが本評価書ではこれを採用し、メタクリル酸の反復投与毒性の LOAEL は、ラットの鼻腔の炎症を指標とした 20 ppm とする。

表 7-3 メタクリル酸の反復投与毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット	強制経口	10 日	0、5、10 mg/kg/日	5 mg/kg/日以上 肺の出血、及び脂肪肉芽腫 肝臓の細胞質に顆粒出現	Guest et al., 1982
ラット (40 匹)	水溶液の 強制経口 投与	6 か月	0、0.05、0.5、 5 mg/kg/日	0.5 mg/kg/日 数種の悪影響 5 mg/kg/日 反射能低下、肝臓中の酵素変化、電解 質の変化肝臓・副腎の重量減少、肝 臓・腎臓・副腎の萎縮、赤血球減少 NOAEL 0.05 mg/kg/日	Klimkina et al., 1973
ウサギ (20 匹)	水溶液の 強制経口 投与	6 か月	0、0.05、0.5、 5 mg/kg/日	0.5 mg/kg/日 数種の悪影響 5 mg/kg/日 刺激応答の喪失、脾臓・副腎の重量減 少、赤血球減少、カタラーゼ活性の減少、	Klimkina et al., 1973

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献																																																												
				アルカリホスフォターゼ活性の増加、軽度のアシドーシス NOAEL 0.05 mg/kg/日																																																													
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 10 匹/群	吸入暴露	4 日間 6 時間/日 5 日目剖検	0、20、100 300 ppm (0、 71.4、357、 1,071 mg/m ³)	20 ppm 以上 雌雄にわずかな鼻腔の炎症性変化 (鼻炎、滲出液) がみられた 100 ppm 以上 雌雄に鼻腔上皮変性	CIIT, 1984																																																												
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 10 匹/群	吸入暴露	90 日間 6 時間/日 5 日/週	0、20、100 300 ppm (0、 71.4、357、 1,071 mg/m ³)	100 ppm 以上 雌雄： 鼻腔中間部嗅上皮の変性 300 ppm 雌雄： 体重増加抑制、肝臓絶対重量の減少、 鼻甲介前部の鼻炎(一部潰瘍化等重 度化) 雌： 白血球数減少、アルカリホスフォター ゼ活性増加、肝臓/脳重量比低値 雄： 肝臓/脳重量比の高値 腎臓尿細管上皮の巨大細胞化 鼻腔前部の変化 雄 <table border="1"> <thead> <tr> <th>濃度 (ppm)</th> <th>0</th> <th>20</th> <th>100</th> <th>300</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>匹数</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>鼻腔炎症</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>潰瘍形成</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> 雌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>濃度 (ppm)</th> <th>0</th> <th>20</th> <th>100</th> <th>300</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>匹数</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>鼻腔炎症</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>潰瘍形成</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> 鼻腔中央部の変化 <table border="1"> <thead> <tr> <th>濃度 (ppm)</th> <th>0</th> <th>20</th> <th>100</th> <th>300</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>匹数</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>上皮変性 (雄)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>上皮変性 (雌)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table> NOAEL: 20 ppm (鼻腔上皮変性) NOAEL: 100 ppm (全身毒性)	濃度 (ppm)	0	20	100	300	匹数	10	10	10	10	鼻腔炎症	0	0	0	4	潰瘍形成	0	0	0	3	濃度 (ppm)	0	20	100	300	匹数	10	10	10	10	鼻腔炎症	0	0	0	3	潰瘍形成	0	0	0	2	濃度 (ppm)	0	20	100	300	匹数	10	10	10	10	上皮変性 (雄)	0	0	2	9	上皮変性 (雌)	0	0	3	9	CIIT, 1984
濃度 (ppm)	0	20	100	300																																																													
匹数	10	10	10	10																																																													
鼻腔炎症	0	0	0	4																																																													
潰瘍形成	0	0	0	3																																																													
濃度 (ppm)	0	20	100	300																																																													
匹数	10	10	10	10																																																													
鼻腔炎症	0	0	0	3																																																													
潰瘍形成	0	0	0	2																																																													
濃度 (ppm)	0	20	100	300																																																													
匹数	10	10	10	10																																																													
上皮変性 (雄)	0	0	2	9																																																													
上皮変性 (雌)	0	0	3	9																																																													
ラット 雌雄各 4 匹	吸入暴露	20 日間 6 時間/日	0、300 ppm	300 ppm わずかな腎臓のうっ血	Gage, 1970																																																												
ラット 雌雄各 2 匹	吸入暴露	5 日間 5 時間/日	0、1,300 ppm	1,300 ppm 鼻、眼の刺激																																																													
ラット SD 雌雄 各 10 匹/群	吸入暴露	4 日間 6 時間/日 5 日目剖検	0、20、100 300 ppm (0、 71.4、357、 1,071 mg/m ³)	20 ppm 以上 雌雄にわずかな鼻腔の炎症性変化 (鼻炎、滲出液)、鼻腔上皮変性がみ られた LOAEL 20 ppm (鼻腔の炎症性変化)	CIIT, 1984																																																												

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット F344 雌雄 各 10 匹/群	吸入暴露 (全身)	90 日間 6 時間/日 5 日/週	0、20、100 300 ppm (0、 71.4、357、 1,071 mg/m ³)	20 ppm 以上 雌雄：鼻甲介前部の鼻腔炎症 300 ppm 雌雄：鼻甲介前部の鼻腔炎症(一部潰瘍 化等重度化) 下顎リンパ節のリンパ球過形成 雄：体重増加抑制、摂餌量の低下 肝臓重量の減少、BUN 値の増加 鼻腔前部の変化 (詳細) 雄 濃度 (ppm) 0 20 100 300 匹数 10 9 10 10 鼻腔炎症 5 6 4 9 上皮小胞 0 0 0 2 リンパ球浸潤 0 0 0 0 滲出物 1 1 0 4 上皮過形成 0 2 0 1 雌 濃度 (ppm) 0 20 100 300 匹数 10 10 10 10 鼻腔炎症 5 9 1 7 上皮小胞 0 0 1 7 リンパ球浸潤 0 1 1 0 滲出物 0 0 0 4 上皮過形成 0 4 0 1 LOAEL 20 ppm (鼻腔の炎症性変化)	CIIT, 1984
ラット SD 雌雄 各 10 匹/群	吸入暴露 (全身)	90 日間 6 時間/日 5 日/週	0、20、100 300 ppm (0、 71.4、357、 1,071 mg/m ³)	20 ppm 以上 雌雄：鼻甲介前部の鼻腔炎症 肝臓/脳重量比低値 300 ppm 雌雄：鼻甲介前部の鼻腔炎症(一部潰瘍 化等重度化) 咽喉のリンパ球浸潤増加 下顎リンパ節のリンパ球過形成、 雄；肝臓重量の減少 肺リンパ球の限局性集簇の増加 鼻腔前部の変化 (詳細) 雄 濃度 (ppm) 0 20 100 300 匹数 10 10 10 10 鼻腔炎症 5 6 10 8 上皮小胞 0 0 2 2 滲出物 1 2 7 4 上皮過形成 0 3 5 3 雌 濃度 (ppm) 0 20 100 300 匹数 10 10 10 10 鼻腔炎症 2 4 2 7 上皮小胞 0 0 0 0 滲出物 0 2 2 4	CIIT, 1984

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
				上皮過形成 0 1 1 3 LOAEL 20 ppm (鼻腔の炎症性変化)	

7.3.5 生殖・発生毒性

調査した範囲では、生殖及び発生毒性ともメタクリル酸に関する試験報告は得られていない。

7.3.6 遺伝毒性

メタクリル酸の遺伝毒性試験結果を表 7-4 に示す。

ネズミチフス菌 (TA1535, 1537, 98, 100) を用いた復帰突然変異試験で、S9 の添加の有無にかかわらず、最高 4,000 μ g/plate まで陰性であった (Haworth et al., 1983)。

in vivo におけるメタクリル酸の試験結果は存在しなかった。しかし、メタクリル酸メチルは *in vivo* で速やかにメタクリル酸とメタノールに分解される (Crout et al., 1979, 1982; Bereznowski, 1995)。そのため、メタクリル酸の遺伝毒性を判断するための支援として、以下にメタクリル酸メチルの *in vivo* における遺伝毒性試験結果を表 7-5 に示す。

雄 Alderley Park ラット (2-5 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、100、1,000、9,000 ppm を 2 時間単回 (2 回の繰り返し試験) 又は 5 時間/日、5 日間連続暴露し、骨髓細胞の染色体異常を試験した。用量設定に関する根拠及び標的標的組織における細胞毒性の程度は記載されていない。3 試験とも 1,000 及び 9,000 ppm の暴露群でわずかに染色体異常を持った細胞の増加がみられた。しかしながら、その異常の大部分は、現在では生物学的意義に疑問が持たれているギャップタイプであり、また増加は統計的にも有意差のある変化ではなかった (ICI, 1976c)。

雄 Alderley Park ラットに 0、100、400、700、1,000 ppm を 2 時間単回又は 5 時間/日、5 日間連続暴露し骨髓細胞の染色体異常をみた試験で、1,000 ppm 暴露では両試験とも骨髓細胞の分裂活動が有意に低下した。両試験とも量-反応関係の染色体異常を持った細胞のわずかな増加がみられた。この増加のほとんどはギャップタイプであり、単回暴露の 400 ppm 及び反復暴露の 700 ppm のみであった (ICI, 1979)。

ラットにメタクリル酸メチルの 1,3 g/kg (約 1/2 LD₅₀) を腹腔内投与し、骨髓細胞の染色体異常を調べた試験で、Fedyukovich et al. (1988) は陰性の結果を報告している。一方、同じ著者を含む Fedyukovich and Egorova (1991) は同用量の試験で陽性の報告をしている。Fedyukovich et al. (1988) の試験は要約のみでほとんど情報がなく、また Fedyukovich and Egorova (1991) の試験も染色体異常の分析の基準が示されておらず、異常のタイプも不明であり、これらの試験からはメタクリル酸メチルの腹腔内投与による骨髓細胞の染色体異常の有無は判断できない。

マウスに経口でメタクリル酸メチルを投与した骨髓小核試験で、4,520 mg/kg まで陰性であった (Hachiya et al., 1981)。

雄 SD マウスに吸入暴露でメタクリル酸メチルを投与した優性致死試験は陰性であった (ICI,

1976d)。

以上の結果より、メタクリル酸の遺伝毒性に関する試験結果は非常に限られているが *in vitro* における復帰突然性試験の陰性結果及び生体内では迅速にメタクリル酸に代謝されるメタクリル酸メチルの *in vivo* 試験 における陰性の試験結果から、メタクリル酸は遺伝毒性を示さないと判断する。

表 7-4 メタクリル酸の遺伝毒性試験結果

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100 TA1535、TA1537	プレート法	(μ g/plate) 最高 4,000	-	-	Haworth et al., 1983

表 7-5 メタクリル酸メチルの *in vivo* における遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果	文献
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	Alderley Parkラット 骨髄細胞	吸入暴露 2時間単回 (2回繰り返す)	0、100、1,000、 9,000 ppm	ギャップタイ プの異常出現 率わずかに増 加 (統計的有 意差なし)	ICI, 1976c
		Alderley Parkラット 骨髄細胞	吸入暴露 5時間/日、5日	0、100、1,000、 9,000 ppm	ギャップタイ プの異常出現 率わずかに増 加 (統計的有 意差なし)	
		Alderley Parkラット 骨髄細胞	吸入暴露 2時間単回	0、100、400、 700、1,000 ppm	ギャップタイ プの異常出現 率わずかに増 加 (量-反応関 係なし)	ICI, 1979
		Alderley Parkラット 骨髄細胞	吸入暴露 5時間/日、5日	0、100、400、 700、1,000、ppm	ギャップタイ プの異常出現 率わずかに増 加 (量-反応関 係なし)	
	ラット 骨髄細胞	腹腔内投与	1.3 g/kg (約 1/2 LD ₅₀)	-	Fedyukovich et al., 1988	
	ラット 骨髄細胞	腹腔内投与	1.3g/kg (約 1/2 LD ₅₀)	+	Fedyukovich & Egorova, 1991	
	小核試験	マウス 骨髄細胞	経口投与	1.52 g/kg または 1.13 g/kg × 4	-	Hachiya et al., 1981
	優性致死 試験	雄SDマウス	吸入暴露	100、1,000、 9,000 ppm 6時間/日、5日	-	ICI, 1976d

+: 陽性、 -: 陰性

7.3.7 発がん性

調査した範囲では、メタクリル酸の発がん性に関する試験報告は得られていない。

また、国際機関等ではメタクリル酸の発がん性を評価していない (ACGIH, 2003; IARC, 2003; U.S. NTP, 2002; U.S. EPA, 2003; 日本産業衛生学会, 2003)。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

メタクリル酸の蒸気又はミストは、眼、及び上気道に刺激性を持つ。多くの疫学調査はアクリル酸エステル、メタクリル酸エステルにアレルギー反応を示すヒトに対してもメタクリル酸は感作性試験で陽性反応及び交差性感作を示さなかった。

メタクリル酸の実験動物への急性毒性は、ラットへの経口投与 LD₅₀ が 1,060 ~ 2,260 mg/kg の範囲にあった。また、ラットに対する吸入暴露の 4 時間 LC₅₀ は 1,981 ppm であった。

ウサギに対する刺激性試験では、眼及び皮膚に腐食性を示した。

モルモットに対する皮膚アレルギー性試験 (ビューラー法、Polak adjuvant 法) ではメタクリル酸は陰性であった。

反復投与試験では、マウスに最大 300 ppm を 90 日間吸入暴露した試験で、100 ppm 以上の暴露群の雌雄に鼻腔上皮変性がみられ、これを指標とした NOAEL が 20 ppm であった。同様にラットに最大 300 ppm を 90 日間投与した試験では、20 ppm 以上の暴露群の雌雄に鼻腔の炎症がみられ、これを指標とした LOAEL が 20 ppm であった。この鼻腔の炎症は対照群にも現われており、これを LOAEL の指標とすることは過大評価になる可能性もあるが本評価書ではこれを採用し、メタクリル酸の反復投与毒性の LOAEL は、ラットの鼻腔の炎症を指標とした 20 ppm と判断した。経口投与による反復投与試験は、1970 年代のソビエトにおいて実施された低投与量の試験があるが、要約文献のみで、入手できる情報が少なく信頼性のある NOAEL は求められなかった。

生殖・発生毒性に関しては、調査した範囲では試験報告はなかった。

遺伝毒性は、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で、代謝活性の有無に係わらず陰性であり、*in vitro* では速やかにメタクリル酸とメタノールに代謝されるメタクリル酸メチルの *in vivo* における遺伝毒性試験結果も陰性であったため、メタクリル酸は遺伝毒性を示さないと判断する。

発がん性に関しては、調査した範囲では試験報告はなく、国際機関等でも発がん性に関する評価は行われていない。

文 献 (文献検索時期：2003 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, Ohio.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) TLVs and BEIs.
- Bereznowski, Z. (1995) In vivo assessment of methyl methacrylate metabolism and toxicity. Int. J. Biochem. Cell. Biol., **27**, 1311-1316. (EU, 2002 から引用)
- Bereznowski, Z., Mariewski, M. and Somolenski, R.T. (1994) High performance liquid chromatographic determination of methacrylate in blood serum. Biomed. Chromatogr., **8**, 42-44. (EU, 2002 から引用)
- Boehringer (1992) Biochemical Pathways, Mannheim (EU, 2002 から引用)
- Bowman, J.H. (1990) Acute flow-through toxicity of glacial methacrylic acid to rainbow trout (*Salmo gairdneri*). Analytical Biochemical Laboratories. Methacrylate Producers Association, Washington DC. (ECETOC, 1996 から引用)
- Bratt, H. and Hathway D.E. (1977) Fate of methyl methacrylate in rats. Brit. J. Cancer, **36**, 111-119. (ECETOC, 1996 から引用)
- Burgess, D. (1990) Acute flow-through toxicity of methacrylic acid to *Daphnia magna*. Analytical Biochemistry Laboratories. Methacrylate Producers Association, Washington DC., unpublished (ECETOC, 1996 から引用)
- CIIT, Chemical Industry Institute of Toxicology (1984) 90-day vapour inhalation toxicity study of methacrylic acid in B6C3F₁ mice, Sprague-Dawley rats and Fischer-344 rats. Toxicogenetics study No. 420-1086. (CIIT の好意により入手)
- Collins, J.J., Page, L.C., Caporossi, J.C., Uidjian, H.M. and Saipher, J.N. (1989) Mortality patterns among men exposed to methyl methacrylate. J. Occup. Med., **31**, 41-46. Conde-Salzar, L., Guimaraens, D. and Romero, L.V. (1988) Occupational allergic contact dermatitis from anaerobic acrylic sealants. Contact Dermatitis, **18**, 129-132.
- Crout D.H.G., Corkill, J.A., James, M.L. and Ling, R.S.M. (1979) Methylmethacrylate metabolism in man, the hydrolysis of methylmethacrylate to methacrylic acid during total hip replacement. Clin. Orthop. Relat. Res. **141**, 90-95. (ECETOC, 1996 から引用)
- Crout, D.H.G., Lloyd, E.J. and Singh, J. (1982) Metabolism of methyl methacrylate: evidence for metabolism by the valine pathway of carbonyl in rat and in man. Xenobiotica, **12**, 821-829.
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- Degussa (1990a) The acute toxicity of methacrylate to *Brachydanio rerio* (OECD guideline No. 203). Hoftman, RN and Van Drongelen-Sevenhuijsen, D. TNO rep. R 90/044, Degussa, Hanau. (ECETOC, 1996 から引用)

¹⁾ データベースの検索を 2003 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入力した際には文献を更新した。

- Degussa (1990b) The acute toxicity of Methacrylsäure to *Daphnia magna* (OECD guideline No. 202, 24 h). Hooftman RN and Van Drongelen-Sevenhuijsen D., 1990. TNO rep R 90/043, Degussa, Hanau. (Degussa 社の好意により入手)
- Degussa (1992) The effect of methacrylsäure on the growth of the bacterium *Pseudomonas putida* according to (draft) DIN 38 412, L8. Hanstveit AO and Pullens MAHL, TNO rep IMW-R 91/288. Degussa, Hanau. (ECETOC, 1996 から引用)
- Dempsey, K. J. (1982) Hypersensitivity to Sta-lok and Loctite anaerobic sealants. J. Am. Acad. Derm., 6, 779-784. (ECETOC, 1996 から引用)
- Dow Chemical (1956) Results of range finding toxicological tests on metacrylic acid. Unpublished report 31. 07. 1956 (EU, 2002 から引用)
- Dow Chemical (1977) Unpublished data, Dow Chemical, Midland, MI. In ACGIH, 1991, Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 6th ed. 899-900 (1991) より引用
- DuPont de Nemours (1993) Delayed contact hypersensitivity test (Buehler method) with methacrylic acid in Guinea pigs. Biosearch Inc., study No. 733-92. (DuPont de Nemours 社の好意により入手)
- Eastman Kodak (1979) Unpublished data [on acute oral toxicity, acute dermal toxicity, skin irritation, skin sensitisation.] Personal communication to Mayr, W., Degussa. Eastman Kodak, Rochester, NY. (ECETOC, 1996 から引用)
- ECETOC, European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre (1996) Joint assessment of commodity chemicals No. 35 Methacrylic acid.
- Elf Atochem (1977) Département toxicologie industrielle, service hygiène industrielle toxicologique, toxicité aiguë de l'acide métacrylique. Unpublished report 22. 12. 1977 (EU, 2002 から引用)
- EU, European Union (2002) European Union Risk Assessment Report, Methacrylic acid. ECB, European Chemicals Bureau.
- Fisher, A.A. (1980) Permanent loss of finger nails from sensitization and reaction to acrylic in a preparation designed to make artificial nails. J. Dermatol. Surg. Oncol., 6, 70-71. (ECETOC, 1996 から引用)
- Gage, J.C. (1970) The substance inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. Brit. J. Ind. Med., 27, 1-8. (EU, 2002、ACGIH, 2001 から引用)
- Gangolli, S. (1999) The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- Guest, D., Katz, G.V. and Astill, B.D. (1982) Aliphatic Carboxylic Acids. In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Rev. ed., Vol. 2C, Toxicology, 4952-4953; 4956- 4958.
- Grudzinskii, V.Yu. (1988) Definition of single maximum allowable concentrations of acrylic and methacrylic acid in atmospheric air of residential areas. Gig. Saint., 9, 64-65. (Russian)
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) *Salmonella* mutagenicity test

- results for 250 chemicals. Environ. Mutagen., Supp. **1**, 3-142. (EU, 2002 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- ICI (1977) The biological fate of methylmethacrylate in rats. Rep. CTL/R/396 by Hathway, D.E., Bratt, H. ICI Alderley Park, Macclesfield, Cheshire. (ECETOC, 1996 から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Kelly, D.P. (1993) Inhalation median lethal concentration (LC₅₀) studies with methacrylates in rats.: methacrylic acid, butyl methacrylate, ethyl methacrylate and methyl methacrylate. Haskell lab. Methacrylate Producers Association, Washington, DC. (ECETOC, 1996 から引用)
- Klimkina, N.V., Ekhina, R.S., Sergeev, A.N. and Zhidkova, L.V. (1973) Data for hygienic standardization of methacrylic acid in water bodies. Gig. Saint., **38**, 13-16. (Russian) (ECETOC, 1996 から引用)
- Lobanova, E.Ya., Astapova, S.A., Efremenko, A.A., Kustova, Z.R., Oustroumova, N.A., Savchenko, N.A., Stepanov, S.V., Tiunova, L.V. and Chemikova, V.V. (1979) Materials on the toxicology methacrylic acid. Khim. Prom-st. Ser Toksikol Saint Khim Plastmass **3**, 21-23. (Russian) (ECETOC, 1996 から引用)
- Lovell, C.R., Rycroft, R.J.G., Williams, D.M.J. and Hamlin, J.W. (1985) Contactdermatitis from the irritancy (immediate and delayed) and allergenicity of hydroxypropyl acrylate. Contact Dermatitis, **12**, 117-118. (ECETOC, 1996 から引用)
- Lyman et al., (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC: Amer Chem Soc pp. 4-9, 5-4, 5-10, 15-1 to 15-29. (U.S.NLM:HSDB から引用)
- MacPhee, C. and Ruelle, R. (1969) Lethal effect of 1888 chemicals upon four species of fish from Western North America. Univ. of Idaho Forest, Wildl. Range Exp. Station Bull. No.3, Moscow, ID, 112p. (EPA, 2003 から引用)
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Morris, J.B. and Frederick, C.B. (1995) Upper respiratory tract uptake of acrylate ester and acid vapours. Inhalation Toxicol., **7**, 557-574. (EU, 2002 から引用)
- MPA (1992) The Methacrylic Acid Task Force Methacrylate Producers Association. Washington, USA; Huntington Research Centre Ltd., Assessment of ready biodegradability of methacrylic acid (closed bottle test) ; Report No.:MPA 1(a)/91332,6.1.92. (EU, 2002 から引用)
- MPA, The Methacrylic Acid Task Force Methacrylate Producers Association (1990) Acute toxicity of methacrylic acid to *Selenastrum capricornutum* Printz. Washington, USA, ABC Laboratory, Unpublished report No. 37333. U.S. EPA/OPTS Public Files Fiche #: OTS0539526 , Doc #: 88-920002767.
- 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.
- Parker, D. and Turk, J.L. (1983) Contact sensitivity to acrylate compounds in guinea pigs. *Contact Dermatitis*, **9**, 55-60. (EU, 2002 から引用)
- Radix, P., Lenard, M., Papantoniou, C., Roman, G., Saouter, E., Gallotti-Schmitt, S., Thiebaud, H. and Vasseur, P. (1999) Comparison of *Brachionus clayciflorus* 2-d and Microtox chronic 22 h. test with *Daphnia magna* 21-d test for chronic toxicity assessment of chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.*, **18**, 2178-2185.
- Rawn, D.J. (1983) *Biochemistry, catabolism of amino acids, succinyl-CoA family*. Harper and Row Pub., New York, 843-845. (ECB, 2002 から引用)
- Rohm (1987) Okotoxikologische pufung des produktes methacrysaure auf seine wirkung im fisch test akut (DIN 38412 Teil 15) mit Goldorfen. Scheuberl, J.B. and Scholz, N., Huls. Rohm, Damstadt. (ECETOC, 1996 から引用)
- Rohm (1988) Bakterien- Toxizitatstest nach Bringmann-Kuhn, Metacrylsaure. Schoberl, Huls. Rohm, Damstadt. (ECETOC, 1996 から引用)
- Rohm and Haas (1973) Unpublished report No. 73RC-1043, Industrial Bio-Test Laboratories Inc. (EU, 2002 から引用)
- Rohm and Haas (1973a) Acute toxicity profile with methacrylic acid, acute oral toxicity, acute dermal toxicity, eye irritation, acute inhalation. Swann, R.L., Food and Drug Research Lab. Rohm and Haas, Spring House, PA. (ECETOC, 1996 から引用)
- Rohm and Haas (1973b) Acute inhalation toxicity study with glacial methacrylic [100、 250 and 1000 ppm MEHQ] acid in albino rats. Mastri, C.W., Industrial Bio-test Lab. Rohm and Haas, Spring House, PA. (ECETOC, 1996 から引用)
- Rohm and Haas (1987) Mortality study of Knoxville plant employees (1943-1982) Prepared Maher, K.V. and DeFonso, R., Rohm and Haas, Bristol, PA. (EU, 2002 から引用)
- Rohm and Haas (1997) Revised Report Final May 29 , 1997. Methacrylic acid: skin irritation study in rabbits. Toxicology Department. Unpublished report No. 96R-132A, Protocol No. 96P-132. (EU, 2002 から引用)
- Rohm and Hass (1957) Acute oral toxicity of methacrylic acid to rats. Larson, P.L., Medical College of Virginia. Rohm and Haas, Spring House PA. (ECETOC, 1996 から引用)
- Romaguera, C., Grimalt, F. and Vilaplana, J. (1985) Methyl methacrylate prosthesis dermatitis. *Contact Dermatitis*, **12**, 172.
- Schafer, E.W., Bowles, W.A. and Hurlbut, J. (1983) The acute oral toxicity, repellency and hazard potential of 998 chemicals to one or more species of wild and domestic birds. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **12**, 355-382. (ECETOC, 1996 から引用)
- Shimomura, Y., Murakami, T., Fujitsuka, N., Nakai, N., Sato, Y., Sugiyama, S., Shimomura, N., Irwin, J., Hawer, J.W. and Harris, R.A. (1994) Purification and partial characterization of 3-Hydroxyisobutyryl-Coenzyme-A hydrolase of rat-liver. *J. Biol. Chem.*, **269**, 14248-14253. (EU, 2002 から引用)

- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Stadler, J.C. (1993) Inhalation sensory irritation (RD₅₀) study in mice with selected methacrylates and methacrylic acid. Haskell lab. Methacrylate Producers Association, Washington, DC. (ECETOC, 1996 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Veith, G.D., Defoe, D.L. and Bergstedt, B.V. (1979) Measuring and estimating the bioconcentration factor of chemicals in fish. J. Fish board can, **36**, 1040-1048. (EU, 2002 から引用)
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY
- Zeneca (1999a) Methacrylic acid. Determination of toxicity to green alga *Selenastrum capricornutum* in closed vessels. Brixham Environmental Laboratory, Zeneca Limited. unpublished results (raw data) (EU, 2002 から引用)
- Zeneca (1999b) Methacrylic acid: Determination of toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum* in open vessels. Brixham Environmental Laboratory, Zeneca Limited. BL6576/B, March 1999. (Zeneca 社の好意により入手)
- Zeneca (1999c) Methacrylic acid: Determination of toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum* in closed vessels. Brixham Environmental Laboratory, Zeneca Limited. BL6576/B, March 1999. (Zeneca 社の好意により入手)
- Zeneca (1999d) Methacrylic acid: Investigation into the pH of methacrylic acid in different media and a screening test for toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum* at a low pH. Brixham Environmental Laboratory, Zeneca Limited. BL6576/B, November 1999 (Zeneca 社の好意により入手)
- 大木道則, 大沢利昭, 田中元治, 千原秀昭編 (1995) 化学辞典, 東京化学同人, 東京.
- 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)
- 経済産業省 (2003) 平成 13 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/index.html から引用)

経済産業省, 環境省 (2003a) 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 13 年度 .

経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR データの概要 - 化学物質の排出量・移動量の集計結果.

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/平成 15 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究.

通商産業省 (1993) 通商産業広報 (1993 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003 年度), 産衛誌, **45**, 147-171.

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	三浦 千明
6. 生態影響評価	金井 勝彦
7. ヒト健康影響評価	金井 勝彦

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

吉岡 義正 大分大学教育福祉科学部

ヒト健康への影響 (7章)

今井 清 財団法人食品農医薬品安全性評価センター

改訂記録

2004年 3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき原案作成

2005年 2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21回安全評価管理小委員会審議了承