有　害　性　評　価　書

Ver. 1.0

No.93

メタクリル酸メチル

Methyl methacrylate

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：**1-320**

CAS 登録番号：**80-62-6**

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 2

4.　発生源情報 2
4.1 製造・輸入量等 2
4.2 用途情報 3
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 6
5.3 環境水中での動態 6
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 7
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 8
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 10
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 14
7.3 実験動物に対する毒性 17
7.3.1 急性毒性 17
7.3.2 刺激性及び腐食性 18
7.3.3 感作性 19
7.3.4 反復投与毒性 21
7.3.5 生殖・発生毒性 27
7.3.6 遺伝毒性 30
7.3.7 発がん性 31
7.3.8 その他の影響 33
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 34

文 献 36

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 46

有害性評価報告書外部レビュア一覧 46

1. 化学物質の同定情報

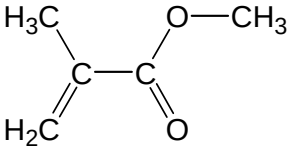
1.1　物質名　：メタクリル酸メチル

1.2　化学物質審査規制法官報公示整理番号　：2-1036

1.3　化学物質排出把握管理促進法政令号番号　：1-320

1.4　CAS登録番号　：80-62-6

1.5　構造式



1.6　分子式　：$C_5H_8O_2$

1.7　分子量　：100.12

2. 一般情報

2.1　別　名

メチルメタクリレート、2-メチルプロペン酸メチル

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

イソ酪酸メチル、ヒドロキシイソ酪酸メチル、アクリル酸メチル (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、2, 4 -ジメチル-6-*tert*-ブチルフェノール
(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：危険物第四類第一石油類
労働基準法：疾病化学物質
労働安全衛生法：引火性の物、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：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　(Verschueren, 2001)
融　　点：-48℃　(SRC:PhysProp, 2002)
沸　　点：100.5℃　(SRC:PhysProp, 2002)
引　火　点：10℃ (開放式)　(IPCS, 1999)
発　火　点：421℃　(IPCS, 1999)
爆 発 限 界：1.7～12.5 vol% (空気中)　(IPCS, 1999)
比　　重：0.94 (20℃/4℃)　(Verschueren, 2001)
蒸 気 密 度：3.45 (空気 = 1、計算値)
蒸　気　圧：3.7 kPa (20℃)、5.3 kPa (26℃)、6.5 kPa (30℃)　(Verschueren, 2001)
分 配 係 数：ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow = 1.38 (測定値)、1.28 (推定値)　(SRC:KowWin, 2002)
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)、86 (0.71)、69 (0.14)　(NIST, 1998)
吸 脱 着 性：土壌吸着係数 Koc = 10 (推定値)　(SRC:PcKocWin, 2002)
溶　解　性：水：150 g/L (20℃)　(SRC:PhysProp, 2002)
一般的な有機溶媒：可溶、エチレングリコール、グリセリン：難溶
(大木ら:化学辞典, 1995)
ﾍﾝﾘｰ定 数: 34.1 Pa･m^3/mol (3.37×10^{-4} atm･m^3/mol) (25℃、推定値)
(SRC:HenryWin, 2002)
換 算 係 数：(気相、20℃) 1 ppm = 4.16 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.240 ppm (計算値)
そ　の　他：重合しやすい　(大木ら:化学辞典, 1995)

4. 発生源情報

4.1　製造・輸入量等

メタクリル酸メチルの 2001 年度の製造・輸入量は、100,000～1,000,000 トンの範囲と報告されている (経済産業省, 2003)。

また、別途調査したところ、メタクリル酸メチルの 1997 年から 2001 年までの 5 年間の製造量、輸入量等は表 4-1 の通りである (製品評価技術基盤機構, 2003; 財務省, 2004)。

表 4-1　メタクリル酸メチルの製造・輸入量等　(トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	456,537	425,149	431,320	488,214	489,275
輸入量 1)	13,538	4,893	5,924	11,411	16,919
輸出量	98,313	94,384	87,068	85,100	95,357
国内供給量 2)	371,762	335,658	350,176	414,525	410,837

(製造・輸出量: 製造量製品評価技術基盤機構, 2003、輸入量: 財務省, 2004)
1) メタクリル酸エステル類すべて含む。
2) 国内供給量＝製造量＋輸入量－輸出量とした。

4.2　用途情報

メタクリル酸メチ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, 2003)。

メタクリル酸メチルは主に樹脂合成原料として使用され、成型用アクリル樹脂 (建築材料、照明器具、骨セメント材料、義歯歯科材料、化粧品原料等)、塗料樹脂 (自動車用塗料、家電用塗料、建築用塗料等)、透明 ABS 樹脂、紙及び樹脂の改質剤、繊維処理剤等に使用されている。また、樹脂合成原料以外の用途としては、ポリメタクリル酸メチルシート (水族館浴槽用等の大型プラスチックガラス) の製造等に使用されている。

表4-2　メタクリル酸メチルの用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
樹脂原料	成型用アクリル樹脂	41
	塗料樹脂	15
	透明 ABS 樹脂原料	10
	紙及び樹脂の改質剤	11
	繊維処理剤等	17
ポリメタクリル酸メチルシート等		6
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2003)

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、メタクリル酸メチルは、届出事業者から 2001 年度 1 年間に全国で、大気に 758 トン、公共用水域に 74 トン、土壌に 39 kg 排出され、下水道に 5 トン、廃棄物として 680 トン移動している。

また、届出外排出量としては、対象業種の届出外事業者から 316 トンと推計されている。非対象業種の事業者、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)。

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、メタクリル酸メチルの対象業種別の環境媒体 (大気、公共用水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-3 に示す。その際、経済産業省及び環境省による裾切り分の排出量推計値は、環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの環境媒体別配分は、業種合計の届出データと同じ配分と仮定し、排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

それによると、業種別の排出量は、化学工業からの排出が約 8 割を占め、その多くが大気への排出と推定される。次いで、プラスチック製品製造業、倉庫業の順になっている。

表 4-3　メタクリル酸メチルの届出対象業種別の環境媒体への排出量等　(トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量(推計)[1]				
	大気	公共用水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用水域	土壌	排出計[3]	割合(%)
化学工業	623	71	＜0.5	1	400	239	23	＜0.5	956	83
プラスチック製品製造業	90	3	0	＜0.5	42	＜0.5	＜0.5	＜0.5	93	8
倉庫業	22	0	0	0	3	49	5	＜0.5	76	6
窯業・土石製品製造業	13	0	0	0	7	＜0.5	＜0.5	＜0.5	13	1
精密機械器具製造業	3	0	0	0	2	＜0.5	＜0.5	＜0.5	3	1
その他[2]	7	＜0.5	0	4	226	0	0	0	7	1
合計[3]	758	74	＜0.5	5	680	288	28	＜0.5	1,148	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) 大気、公共用水域、土壌への配分を業種合計の届出データと同じ配分と仮定し、推定した。
2) 「その他」には、残りの届出対象業種の合計排出量を示した。
3) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
0.5 トン未満の排出量はすべて「＜0.5」と表記した。

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、メタクリル酸メチルの製造量及び製造段階での排出原単位 (日本化学工業協会, 2002) から、メタクリル酸メチルの製造段階における排出量は、大気へ 105 トンと推定される (製品評価技術基盤機構, 2004)。したがって、メタクリル酸メチルの届出対象業種からの排出量の多くは、合成原料としての使用段階における排出と推定される。

4.3.2　その他の排出源

メタクリル酸メチルを原料とする樹脂からの残存モノマーの排出の可能性が考えられるが、詳細な情報が得られず、その実態は不明である。

4.4　放出経路の推定

メタクリル酸メチルは、そのほとんど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、主たる排出経路は、メタクリル酸メチル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。

メタクリル酸メチルの放出シナリオとしては、2001 年度 1 年間に大気へ 1,046 トン、公共用水域へ 103 トン排出されると推定される。ただし、下水道への移動量及び廃棄物としての移動量については、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、メタクリル酸メチルと OH ラジカルとの反応速度定数が 2.60×10^{-11} cm^3/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。OH ラジカル濃度を 5×10^5～1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は 7～15 時間と計算される。反応生成物としては、ピルビン酸、ピルビン酸メチルが報告されている (U.S. NLM:HSDB, 2003)。

b.　オゾンとの反応性

対流圏大気中では、メタクリル酸メチルとオゾンとの反応速度定数が 1.44×10^{-17} cm^3/分子/秒 (25℃、推定値) である (SRC:AopWin, 2002)。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm^3 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

調査した範囲内では、メタクリル酸メチ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

対流圏大気中では、メタクリル酸メチルは 290 nm 以上の光を吸収しないので直接光分解しないと推定される (U.S. NLM:HSDB, 2003)。

5.2　水中での安定性

5.2.1　非生物的分解性

メタクリル酸メチルの塩基触媒による 25℃における加水分解速度定数は、5.6×10^{-2} L/mol/秒と測定されている (Collette, 1990)。この速度定数から算出される加水分解半減期は、pH 7 では 4 年、pH 8 では 140 日、pH 9 では 14 日である。また、25℃における加水分解半減期は、pH 7 では 65 年、pH 8 では 6.5 年と推定されるとの報告もある (SRC:HydroWin, 2002)。 加水分解生成物としては、メタクリル酸及びメタノールが推定される。

5.2.2　生分解性

メタクリル酸メチルは、化学物質審査規制法に基づく好気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 94%であり、良分解性と判定されている。なお、試験中には、微生物による分解に加えて、揮散や加水分解が同時に起こったとされている (通商産業省, 1976)。

クローズドボトルを用いた 28 日間の好気的生分解性試験では、二酸化炭素発生量測定での分解率は 88%であったとの報告 (Greim et al., 1995) や、汚水処理場由来の活性汚泥を用いた循環式装置による好気的な生分解試験では、初期濃度 75 mg/L の場合には生分解速度は 9.3 mg/L/h であり、8 時間で 89%が生分解され、11%は揮散により消失したとの報告がある (Jung et al.,

1993)。

その他、メタクリル酸メチルの生分解性に関する総説があり、未馴化の微生物を用いた分解半減期は、好気的な条件下では 7～28 日、嫌気的な条件下では 28～112 日とされている (Howard et al., 1991)。

以上のことから、メタクリル酸メチルは好気的条件下で生分解され、嫌気的条件下でもゆっくりではあるが生分解されると推定される。

5.2.3　下水処理による除去

調査した範囲内では、メタクリル酸メチ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

メタクリル酸メチルの蒸気圧は 3.7 kPa (20℃)、水に対する溶解度は 150 g/L (20℃) であり、ヘンリー定数は 34.1 Pa･m^3/mol (25℃)である (3 章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのメタクリル酸メチルの揮散については、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 6 時間で、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 5 日と推算されるとの報告がある (Lyman et al., 1990)。メタクリル酸メチルの土壌吸着係数 Koc の値は 10 (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ル酸メチルが排出された場合は、一部は加水分解により除去される可能性もあるが、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、メタクリル酸メチルの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、メタクリル酸メチルの BCF はオクタノール/水分配係数 log Kow の値 1.38 (3 章参照) から 2.3 と計算されており (SRC:BcfWin, 2003)、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

メタクリル酸メチルの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌、原生動物に関する試験が報告されている。最小の毒性値は、細菌ではシュードモナスの増殖阻害を指標とした 16 時間毒性閾値 (EC_3) の 100 mg/L、原生動物では鞭毛虫類 (*Chilomonas paramecium*) の増殖阻害を指標とした 48 時間毒性閾値 (EC_5) の 178 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1977a, 1980) であった。

表 6-1　メタクリル酸メチル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 *Pseudomonas putida* (ｼｭｰﾄﾞﾓﾅｽ)	25	16 時間毒性閾値 1)	増殖阻害	100	Bringmann & Kuhn, 1977a
原生動物 *Entosiphon sulcatum* (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 2)	増殖阻害	447	Bringmann, 1978
Uronema parduczi (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 2)	増殖阻害	556	Bringmann & Kuhn, 1980
Chilomonas paramecium (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 2)	増殖阻害	178	Bringmann et al., 1980

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC_3)、2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC_5)

6.1.2　藻類に対する毒性

メタクリル酸メチルの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

セレナストラムの生長阻害を指標としてバイオマスによって算出された 96 時間 EC_{50} 及び NOEC はそれぞれ 170 mg/L、100 mg/L であったが、この試験では 96 時間後の試験液中のメタクリル酸メチルの濃度は検出限界以下であったため、設定濃度により毒性値を示している (Forbis, 1990)。また、同じセレナストラムの生長阻害試験で、密閉系で実施した 72 時間 EC_{50} が 110 mg/L 超 (生長速度)、72 時間 NOEC が 49 mg/L (バイオマス) 及び 110 mg/L (生長速度) であった (Zeneca, 1999)。また、セネデスムスの 8 日間毒性閾値は 37 mg/L との報告もある (Bringmann and Kuhn, 1977a, 1978)。しかし、この試験系は金属蓋で覆われてはいるがメタクリル酸メチルの揮散を防ぐには完全ではなかった (ECB, 2002)。また、藻類の指数的生長に対して 8 日間の試験期間は長く、結果に影響を及ぼしている可能性がある。また、通常の成長阻害試験のエンドポイントではないため、有害性評価には使用しない。

表 6-2　メタクリル酸メチル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						
Selenastrum capricornutum[1)] (緑藻、ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)	止水 OECD 201 GLP	ND	96 時間 EC_{50} 96 時間 NOEC	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ	170 100 (a, n)	Forbis, 1990
	止水 OECD 201 EC L383 Part C.3[2)] 密閉	24±2	72 時間 EC_{50} 72 時間 NOEC	生長阻害 生長速度 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度	>110 49 110 (n)	Zeneca, 1999

生物種	試験法/方式	温度(℃)	エンドポイント		濃度(mg/L)	文献
Senedesmus quadricauda (緑藻 ｾﾈﾃﾞｽﾑｽ)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 3)	生長阻害	37 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a, 1978
Microcystis aeuginosa (藍藻、ﾐｸﾛｼｽﾃｨｽ)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 3)	増殖阻害	120 (n)	Bringmann & Kuhn, 1978

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が検出限界以下であったため設定濃度により表示、(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、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態
1) 現学名： *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 現欧州連合 (EU) テストガイドライン、3) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC_3)

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

メタクリル酸メチルの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

オオミジンコに対する急性毒性は、流水式で実施した遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} が 69 mg/L であった (Burgess, 1990)。その他に、遊泳阻害を指標とした 24 時間 EC_{50} の 1,760、720 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1977b; 1982) の報告もあるが、これらはいずれも止水・開放系での試験であり、設定濃度が低下している可能性が高い。

長期毒性としては、オオミジンコの繁殖試験で親ミジンコの遊泳阻害を指標とした 21 日間 EC_{50} が 49 mg/L、致死、繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 37 mg/L であった (SLI, 1997)。

表 6-3 メタクリル酸メチ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(℃)	硬度 (mg $CaCO_3$ /L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Daphnia magna (ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	1 日齢	止水	20-22	70	7.6-7.7	24 時間 EC_{50} 遊泳阻害	1,760 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
	ND	止水	ND	ND	ND	24 時間 EC_{50} 遊泳阻害	720 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
	生後 24 時間以内	流水 U.S.EPA GLP	ND	ND	ND	48 時間 EC_0 48 時間 EC_{50} 遊泳阻害	48 69 (m)	Burgess, 1990
	生後 24 時間以内	流水 U.S.EPA 797.1330 OECD 202	19-21	160-180	7.9-8.3	21 日間 EC_{50} 遊泳阻害 21 日間 LOEC 致死 21 日間 NOEC 致死、繁殖	49 68 37 (m)	SLI, 1997

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

6.1.4 魚類に対する毒性

メタクリル酸メチル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､ブルーギル、ファットヘッドミノー、キンギョ、グッピー、ニジマス等に対する急性毒性値が報告されている。96 時間 LC_{50} は多くの魚で 100 mg/L を超えている。流水式で実施した 96 時間 LC_{50} の範囲は 79 mg/L 超～259 mg/L であり、最小値は止水式でファットヘッドミノーの 130 mg/L、流水式でブルーギルの 191 mg/L であった (Bailey et al., 1985)。

海水魚及び長期毒性の試験報告は得られていない。

表 6-4　メタクリル酸メチ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(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Pimephales promelas (ﾌｧﾄﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ)	15.4 m 0.054 g 31 日齢	流水	24.4	46	7.5	96 時間 LC_{50}	259 (m)	Geiger et al., 1990
	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA[1)] 止水	25	20	7.5	48 時間 LC_{50} 96 時間 LC_{50}	338.2 159.1 (n)	Pickering & Henderson, 1966
	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA[1)] 止水	25	360	7.5	48 時間 LC_{50} 96 時間 LC_{50}	338.2 311.0 (n)	
	孵化後 1 日目	APHA[1)] 止水	25	170	8.6	48 時間 LC_{50} 96 時間 LC_{50}	410 410 (n)	
	孵化後 2 日目	APHA[1)] 止水	25	168	8.6	48 時間 LC_{50} 96 時間 LC_{50}	420 410 (n)	
	孵化後 4 日目	APHA[1)] 止水	25	168	8.6	48 時間 LC_{50} 96 時間 LC_{50}	490 460 (n)	
	成魚	APHA[1)] 止水	25	24	7.5	48 時間 LC_{50} 96 時間 LC_{50}	450 130 (n)	
	成魚	APHA[1)] 止水	25	370	8.2	48 時間 LC_{50} 96 時間 LC_{50}	420 320 (n)	
Poecilia reticulata (ｸﾞｯﾋﾟｰ)	1.9-2.5 cm 0.1-0.2 g 6 か月齢	APHA[1)] 止水	25	20	7.5	48 時間 LC_{50} 96 時間 LC_{50}	368.1 368.1 (n)	Pickerring & Henderson, 1966
Lepomis macrochirus (ﾌﾞﾙｰｷﾞﾙ)	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA[1)] 止水	25	20	7.5	48 時間 LC_{50} 96 時間 LC_{50}	357.5 232.2	Pickering & Henderson, 1966
	3.65 cm 0.90 g 幼魚	止水	22	ND	6-9	96 時間 LC_{50}	283 (m)	Bailey et al., 1985
	3.65 cm 0.90 g 幼魚	U.S. EPA 流水	22	ND	6-8	48 時間 LC_{50} 96 時間 LC_{50}	264 191 (m)	
	3.65 cm 0.90 g 幼魚	流水	22	ND	6-8	24 時間 LC_{50}	356 (m)	
Oncorhynchus mykiss (ﾆｼﾞﾏｽ)	1.2±0.25 g 42±2.9 mm	U.S. EPA 流水	12 ±1	45-48	7.8-8.0	96 時間 LC_{50} 96 時間 NOEC 行動	>79 40 (n)	Bowman, 1990

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
Leuciscus idus melanotus (ｺﾞｰﾙﾃﾞﾝｵﾙﾌｪ、ｺｲ科)	ND	ND	ND	ND	ND	48 時間 LC_{50}	350 (n)	Juhnke & Luedemann, 1978
Carassius auratus (ｷﾝｷﾞｮ)	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA[1)] 止水	20	ND	7.5	48 時間 LC_{50} 96 時間 LC_{50}	423.3 277.1 (n)	Pickering & Henderson, 1966

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) 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、メタクリル酸メチルのその他水生生物 (両生類等) に対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

自然土壌中のマイクロフロラの呼吸阻害試験が報告されている。2 日間の培養で用量依存の呼吸阻害がみられた。しかし、28 日間後の試験終了時に最高濃度 (1,000 mg/kg) において影響はわずかで、対照と統計学的に有意差はなかった (Hossack and Thomas, 1992)。

6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、メタクリル酸メチルの植物に対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、メタクリル酸メチルの動物に対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)

メタクリル酸メチルの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、生長阻害、遊泳阻害などを指標に検討が行われている。

微生物について、毒性の最小値は細菌ではシュードモナスの増殖阻害を指標とした 16 時間毒性閾値 (EC_3) の 100 mg/L、原生動物では鞭毛虫類 (*Chilomonas paramecium*) の増殖阻害を指標とした 48 時間毒性閾値 (EC_5) の 178 mg/L であった。

藻類に対する生長阻害試験では、セレナストラムを用いた 96 時間の EC_{50} が 170 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。また、セレナストラムの生長阻害を指標とした 72 時間 NOEC (生長速度) は 110 mg/L であった。

無脊椎動物に対する急性毒性としては、甲殻類オオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} が 69 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性としてはオオミジンコの致死、繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 37 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性としては、多くの魚類の 96 時間 LC_{50} が 100 mg/L を超えており、その

最小値は、止水式でファトヘッドミノーの 130 mg/L、流水式でブルーギルの 191 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。魚類の長期試験の報告は得られていない。

陸生の微生物への影響に関する試験報告が得られているが、有害性を示唆するものはなかった。

以上から、メタクリル酸メチルの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類に対して 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 110 mg/L、甲殻類では 37 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、甲殻類であるオオミジンコの致死、繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 37 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

a. 吸収

Wistar ラットに ^{14}C-メタクリル酸メチル 5.7 mg/kg を経口投与した試験で、^{14}C 投与量の 65% が 2 時間以内に呼気中に排泄された (Bratt and Hathway, 1977)。また、メタクリル酸メチル 800 mg/kg を経口投与した試験では、代謝物のメタクリル酸が投与 5 分後に血清中に現われ、10～15 分後に最高値となり、さらに 50 分後には減少に転じており (Bereznowski, 1995)、メタクリル酸メチルの消化管からの吸収は速やかであった。

SD 雄ラットにメタクリル酸メチル 100 ppm を 1、2、3、4 時間吸入暴露した試験で、いずれの暴露時間後でも、血液中に約 110 μg/ mL のメタクリル酸メチルが検出された (Raje et al., 1985)。

ヒト (ボランティア) から摘出した皮膚を用いたメタクリル酸メチルの *in vitro* 皮膚吸収試験で、皮膚表面を閉塞するとかなりの透過がみられるが、閉塞しない場合は、適用量のわずか 0.56%しか透過しなかった。これは、適用量の大部分が蒸発するためと考えられている (CEFIC, 1993)。

b. 分布

SD 雄ラットにメタクリル酸メチル 100 ppm を 1、2、3、4 時間吸入暴露 (頭/鼻部) した試験で、いずれの暴露時間後でも、血液中に約 110 μg/mL、肺に約 21 μg/g、脳に約 25 μg/g のメタクリル酸メチルが検出された。これらのいずれの組織でも暴露開始後すぐに定常状態に達すると考えられた (Raje et al., 1985)。

Alderley-Park ラット に 1,3-(^{14}C) メタクリル酸メチルの 10 mg/kg (50 μCi/kg) を静脈内投与し、2、5、15 分後に全身オートラジオグラフィーで放射能分布を調べた試験で、投与後の時間に関係なく、放射能は血液、心臓、肺、肝臓、腎臓、唾液腺に分布した。また、精のうにもごく少量の分布がみられた (ICI, 1983)。

Wistar ラットに放射能で標識したメタクリル酸メチルを静脈内投与し、5 分後に全身オートラジオグラフィーで放射能分布を調べた試験で、放射能は血液及び腎臓に最も多く分布し、肝臓及

び骨髄にも分布がみられたが、脳と臍帯には分布しなかった。4～8 時間後には骨、肝臓、小腸及び唾液腺以外に分布はみられなかった (Wenzel et al., 1973)。

c. 代謝･排泄

メタクリル酸メチルの推定代謝経路を図 7-1 に示す。

Wistar 雄ラットに ^{14}C-メタクリル酸メチル 5.7 mg/kg を経口投与した試験で、^{14}C 投与量の 65%が 2 時間以内に、88%が 10 日以内に呼気中に排泄された。未変化体の呼気中排泄は 0.1%未満であった。尿中及び糞中排泄はそれぞれ 4.7%及び 2.7%であった。屠体中の残留は投与量の 4.1%であった。静脈内投与でも排泄パターンは経口投与とほぼ同様で、尿中代謝物として、メタクリル酸 (投与量の 0.8%)、メチルマロン酸 (同 1.4%)、コハク酸 (同 0.2%) であり、微量の 2-プロピオン酸ホルミル、β-ヒドロキシイソ酪酸が検出されたが、未変化体はなかった。(Bratt and Hathway, 1977)。

ラットに ^{14}C-メタクリル酸メチルを腹腔内投与した実験で、24 時間以内に ^{14}C の 80%が呼気中に二酸化炭素として、7～14%が尿中に排泄された。組織残留は 3%であった (Crout et al., 1982)。

イヌ (7 匹) にメタクリル酸メチル 47 mg/kg を 4 分間かけて静脈内投与した実験で、呼気中に排泄された未変化体は投与開始から 2～4 分後に最大となり、同 7 分後にはほとんど検出できなかった。総排泄量は投与量の 3%以下であった。投与開始から 9 分後には血中にも検出されなかった (Derks et al., 1977)。

メタクリル酸メチルに暴露された労働者の尿中には吸入量の約 1.5%がメタノールとして排泄された。暴露濃度 20 ppm 以下では検出限界以下であった (Mizunuma et al., 1993)。

メタクリル酸メチルを経口投与したボランティアの尿中からメチルマロン酸が検出された (Crout et al., 1982)。

メタクリル酸メチルをヒト血清またはラット血清とインキュベートすると、メタクリル酸の増加がみられ、典型的な「酵素基質－飽和曲線」を示すこと、及びカルボキシルエステラーゼ阻害剤添加や加熱不動化によりメタクリル酸の増加が認められないことから、メタクリル酸メチルは酵素によって加水分解され、メタクリル酸とメタノールとなると考えられる (Bereznowski, 1995)。

ラットにメタクリル酸メチル 1,000 mg/kg を 3 日間腹腔内投与した実験で、投与 1、5、12 日後の肝臓及び腎臓のグルタチオンレベルに変化はなかったが、2,000 mg/kg 群では投与 3 時間後のグルタチオンレベルはそれぞれ対照群の 20%及び 48%であった (Elovaara et al., 1983)。

トリ-*o*-トリルフォスファートの前処理 (125 mg/kg) でカルボキシルエステラーゼ活性を抑制した Wistar ラットにメタクリル酸メチル 140 mg/kg を腹腔内投与した実験で、投与 24 時間後までの尿中にメルカプツール酸 (N-アセチル-S-(2-カルボキシプロピル)システイン) 排泄量の増加 (投与量の約 11%) が認められた。カルボキシルエステラーゼによる加水分解と競合する代謝経路としてグルタチオン抱合が存在すると考えられた (Delbressine et al., 1981)。

メタクリル酸メチル (1) の代謝経路は以下 (図 7-1) のように推定されている (Bratt and Hathway, 1977; Crout et al., 1982)。即ち、メタクリル酸メチルは血清中のカルボキシルエステラーゼによりメタクリル酸 (2) とメタノールに分解される。その後、メタクリル酸 CoA エステル (4) にエステル化される。CoA 誘導体はβ-ヒドロキシイソ酪酸にヒドロキシル化され、酸化され、

CoA によりメチルマロン酸 CoA (5) にエステル化される。そしてコハク酸 CoA (6) となり、クエン酸回路で CO_2 となる (Crout et al., 1982)。

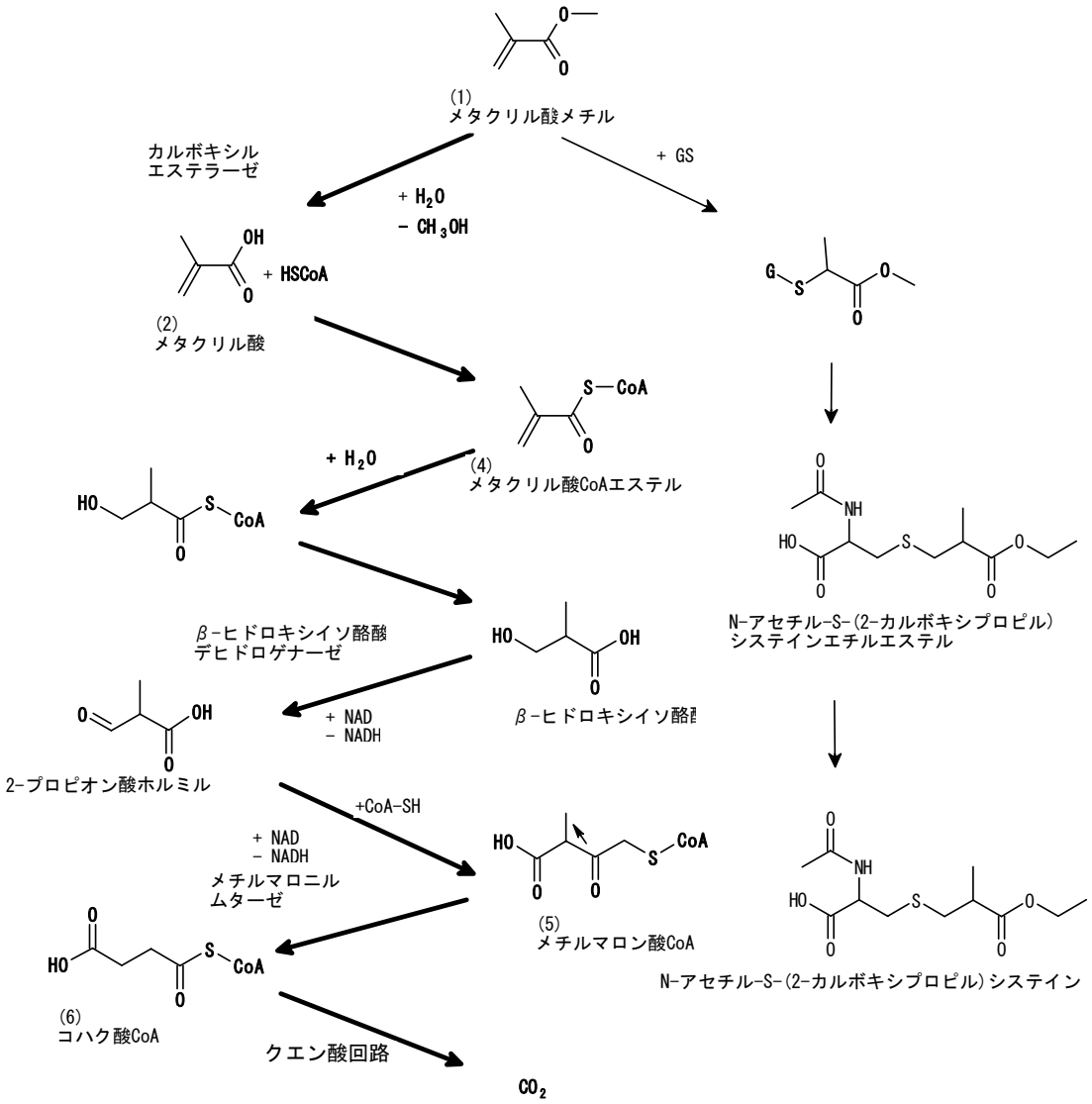


図 7-1　メタクリル酸メチルの推定代謝経路

(出典：Bratt and Hathway, 1977; Crout et al., 1982)

麻酔した F344 ラットの気道にメタクリル酸メチル蒸気 90、437、2,262 mg/m^3 を吸入暴露した実験で、カルボキシルエステラーゼ阻害剤で前処理したラットの気道からのメタクリル酸メチル取り込み量は、未処理群の 1/3 であった (Morris and Frederick 1995)。

ラットにメタクリル酸メチルの蒸気 566 ppm を 35～42 μg/分の割合で暴露した実験で、鼻腔の非タンパクスルフヒドリル (NPSH：注 細胞内分子の損傷を防護する働きがある) は 20%減少し、メタクリル酸メチルが鼻腔に傷害をを与えることが示唆された (Tanii and Hashimoto, 1982)。一方、メタクリル酸メチルは鼻腔でメタクリル酸に加水分解され、メタクリル酸は、酸として鼻腔に傷害を与えるが、ラットへのメタクリル酸の暴露は、NPSH を減少させないこと

から、加水分解前のメタクリル酸メチル自体も鼻腔に傷害を与えることが判明した (Miller et al., 1981, 1985)。

以上のように、メタクリル酸メチルは経口、吸入によって体内に取り込まれる。蒸発しやすいため、経皮経路は通常、重要ではない。吸収されたメタクリル酸メチルはカルボキシルエステラーゼによってメタクリル酸とメタノールに分解される。この反応は呼吸器でも生じる。メタクリル酸は CoA とエステル化し、加水分解され、β-ヒドロキシイソ酪酸、メチルマロン酸 CoA 、コハク酸 CoA となり、クエン酸回路で CO_2 となる。暴露経路にかかわらず、80%以上は呼気中に二酸化炭素として排泄され、尿中、糞中への排泄は比較的少ない。

7.2 疫学調査及び事例

a. 急性影響

ボランティア (人数不明) にメタクリル酸メチルの 48～480 ppm (197～1,970 mg/m^3) を 20～90 分間吸入暴露した実験で、呼吸器及び気道の刺激、脱力、発熱、めまい、吐き気、頭痛、眠気が報告されている (Karpov, 1954a,b,1955a,b)。

メタクリル酸メチルに暴露された (幾何平均濃度 6 ppm、最高濃度 112 ppm) 労働者 32 人の尿、血液を 1 日 (8 時間) の作業終了時に採取し、ガスクロマトグラフィーで尿中、血液中、血清中の代謝物であるメタノール濃度を測定した試験で、メタノール濃度はいずれもメタクリル酸メチルの時間加重平均濃度と用量依存性を示し、尿中排泄量はメタクリル酸メチル吸入量の 1.5%に相当した。数名にのどの刺激、咳、痰の訴えがあった以外に症状変化、血清生化学的変化、血液学的変化はなかった (Mizunuma et al., 1993)。

ボランティア (男性 20 人) の皮膚にメタクリル酸メチルの 5%を含有する流動パラフィンまたはオリーブ油溶液を用いた 48 時間のパッチテストで、18 人に紅斑と湿疹がみられた (Nyquist, 1958)。

ボランティア (50 人) にメタクリル酸メチル飽和水溶液含有の綿球を手の前腕部に 48 時間貼付した試験で、被験者の 1/3 の適用部に中等度の紅斑がみられた (Spealman et al., 1945)。

イギリス Darwen における ICI 社のメタクリル酸メチル・アクリル系重合シート及び液状メタクリル酸メチル組成物製造工場おける 2 つの疫学研究がなされた。その作業環境は過去 10 年間ほぼ 100 ppm (8 時間加重平均) であった。第 1 報は全作業者 412 人中 384 人の横断的報告で、肺機能検査 (スパイロメトリーによる FEV_1 と FVC の測定) と著者らによる健康質問表を用いた健康状態の確認であり、各人の既往歴確認と職業喘息を推測するピークフローの測定が行われた。多くのヒトがメタクリル酸メチルの高濃度、一過性の暴露で、眼と呼吸器系の刺激を訴えた。第 2 報は、第 1 報での未確認者、退職者、第 1 報で作業に関連すると思われる 2 人またはそれ以上の呼吸器障害をもつ人々の追跡調査であった。この報告では、現在の作業者には呼吸器感作の症例はみられなかったと報告されている。また、退職者 140 人中 83 人に対し、第 1 報と同様追跡調査がなされた。その結果、退職者についても結果は現作業者とほぼ同様であった (ICI, 1993; Pickring et al., 1993)。

b.　感作性

b-1.　整形外科関連

骨セメント (骨と人工関節等の接着剤で、成分としてメタクリル酸メチルを含む) を取り扱い、皮膚炎に罹っている 13 人のパッチテストの結果、7 人にメタクリル酸メチル (10%オリーブ溶液、純度、安定剤含量不明) に陽性の反応があった (Fries et al., 1975)。

骨セメントを取り扱い、皮膚炎に罹っている整形外科担当の看護師 (1 人) へのパッチテストの結果、5%メタクリル酸メチル (純度、安定剤不明) に陽性の反応があった。この皮膚炎はブチルゴム手袋を使用することで解消した (Darre et al., 1983)。

骨セメントを取り扱っており、接触性皮膚炎を持つ整形外科担当の看護師 (1 人) に対する背中へのパッチテスト (開放適用) の結果、メタクリル酸メチルモノマー、重合開始剤、安定剤には陰性であった。しかし、未希釈のメタクリル酸メチルモノマーを指に閉塞適用したところ 24 時間後に弱い陽性反応がみられた (Kassis et al., 1984)。

39 歳の整形外科手術室付き看護師は、骨セメント混合作業時、常に息苦しさを、また以前より、鼻炎、結膜炎、発作的な寒気も訴えていた。肺活量、胸部 X 線写真には異常はなかった。メタクリル酸メチルを含む骨セメントの誘発試験では、暴露の 30 分以内に最大呼気量が 25%低下した。呼吸は喘息治療薬 (β-2-mimetic) を投与することにより、正常に戻った。典型的な喘息発症物質であるアセチルコリンに対する気管支の反応は陽性であった (Reynaud-Gaubert et al., 1991)。

56 歳の整形外科手術室付き看護師は、11 年間定常的に骨セメントを取扱う職場で働いており、最近の 7 年間は、週 12 回の割合でセメントの混合作業を行っていた。メタクリル酸メチルの暴露試験では遅発性の喘息反応がみられた。喘息反応は、一過性の高濃度の暴露によるものであった。非就労時の肺機能試験は、正常であった (Pickering et al., 1986)。

メタクリル酸メチルを含む人工爪を使用している 4 人の皮膚炎患者に 1%メタクリル酸メチルを含む流動パラフィンによるパッチテストを実施した結果、4 人とも陽性の反応が認められた。メタクリル酸 *n*-ブチル、メタクリル酸エチルには、交差反応はなかった (Maibach et al., 1978)。

b-2.　歯科医、歯科技工士関連

手に接触性皮膚炎症状を持つ 106 人の歯科技工士に関する調査で、メタクリル酸メチルによるアレルギー性皮膚炎と判定されたのは 4 人であった。著者らはアクリルまたはメタクリル系モノマーを取り扱っている歯科技工士のメタクリル酸メチルによるアレルギー性皮膚炎の発症は比較的少なく 10%以下であると推定している。皮膚炎の発症は適切な保護手袋の着用により防げるとされている (Estlander et al., 1984)。

175 人の歯科技工士または研修生に 2%メタクリル酸メチルの皮膚パッチテストを実施したが、メタクリル酸メチルを含む歯科材料の取り扱い経験の有無に係わらず、全て陰性であった (Marx et al., 1982)。

1974 年から 1992 年の間の義歯製作作業者の職業暴露による接触性皮膚炎発症者の 4 人に対するメタクリル酸メチル (1～10%流動パラフィン溶液) のパッチテストでは、3 人に陽性の反

応がみられた。またアクリル酸ブチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸ヒドロキシプロピルに陽性の反応がみられた (Kanerva et al., 1993)。

義歯装着による口内炎 20 人の患者に対するメタクリル酸メチル (純度、安定剤不明) のパッチテストでは、1 人にメタクリル酸メチルのアレルギー性過敏症がみられた (Kanzaki et al., 1989)。

義歯使用により口内に灼熱感を訴えた、4 人の患者のアレルゲンを調べた試験で、1 人はメタクリル酸メチルに陽性反応を示し、1 人はエポキシ樹脂に陽性反応を示した。残り 2 人のアレルゲンは不明であった (Van Joost et al., 1988)。

メタクリル酸メチル (算術平均濃度 1.40 ppm、幾何平均濃度 0.91 ppm、最高濃度 37.71 ppm) に暴露された歯科技工士 19 人の尿を 1 日の作業終了時に採取し、尿中の代謝物であるメタノール濃度を測定した試験で、メタノール濃度は平均 4.79 mg/L (2.86～10.13 mg/L) であり、咳と肺機能 (呼出量) の低下がみられた。また、感覚神経伝導速度の低下がみられたが、作業に使用する研磨機械の振動の影響を除外することはできなかった (Nishiwaki et al., 2001)。

種々のメタクリル酸エステルに暴露された 10 人、及びメタクリル酸メチルに暴露された 2 人に対するプリックテスト (注：皮膚に浅い傷をつけそこにアレルギー原因物質と疑われる物質をしみこませて反応をみる試験) は全て陰性であった。IgE (じんま疹やショックなど短時間に起きるアレルギー反応の仲介をするタンパク質) テストでは、5 人のみが全 IgE が 100 kU/I 以上に上昇した。メタクリル酸エステルへの平均暴露期間は 22 年で、呼吸器障害がみられた期間は最後の 8 年であった。2 人のメタクリル酸メチル暴露者のうち 1 人は、IgE が 200 kU/I に上昇し、PEF (最大呼気流量) の測定結果に影響がみられた。症状は、喘息、鼻炎、咽頭炎であった。2 人目のメタクリル酸メチルの暴露者は喉頭炎のみがみられ、最初の 1 人にみられた IgE、PEF の変化はみられなかった。著者らは、メタクリル酸エステルはおそらく IgE 仲介 (IgE-mediated) ではない呼吸器過敏症を引き起こす可能性があると記している。また、報告例が少ないのは、発症前に長い期間の暴露が必要であることも原因のひとつとしている (Piirila et al., 1998)。

b-3. その他

ボランティア (30 人) に原体のメタクリル酸メチル (1%ヒドロキノン安定剤含有) の 48 時間閉塞パッチテストを行ったところ、2 日後、1 人に紅斑がみられた。10 日後には、全ての人に皮膚への陽性反応はみられなかった。19 日後、20 人に背中の別の部分に同種の閉塞パッチテストを実施したところ、48 時間後 2 人に陽性の反応がみられた。10 日後に、さらに 1 人に陽性の反応及び皮膚のリンパ球浸潤がみられた (Cavelier et al., 1981)。

ボランティア (45 人) に対するメタクリル酸メチル (安定剤ヒドロキノン 1%含有) オリーブ油溶液の 48～72 時間のパッチテスト (フィンチェンバーテスト) で、2、10、20、30 日後に、皮膚陽性反応はみられなかった。30 日後の惹起試験でもその 2 日後まで陽性反応はみられなかった (Cavelier et al., 1981)。

c. その他疫学事例

1976 年から 1985 年にかけて、メタクリル酸メチルに職業的に暴露された 502 人の妊娠女性のコホート研究で、自然流産と新生児の一般状態に関して、病院のカルテを利用した遡及疫学調

査が行われた。メタクリル酸メチルの 20 mg/m^3 以上の職場環境の作業女性が 10 mg/m^3 以下の作業環境の女性に比べ早期流産 (12 週まで) の割合が統計学的に有意に大きかった。新生児に関しては、10 mg/m^3 以下の職場環境の女性に、仮死、先天性奇形、死産の増加がみられた　との報告があるが (Fedetova, 1997)、ロシア文献の要約で原著が入手できず詳細は不明である。

d.　まとめ

メタクリル酸メチル蒸気を吸入すると、呼吸器及び気道の刺激、脱力、発熱、吐き気等の症状をもたらす。皮膚に接触した場合は、中等度の刺激をもたらす。眼への蒸気暴露は、弱い刺激性をもたらす。メタクリル酸メチルは、皮膚感作性物質である。発症例は少ないが、吸入暴露による呼吸気道感作は職業暴露された一部の作業者にみられた。ヒトに対するメタクリル酸メチルの暴露影響に関する報告の大部分は定性的なものであり、重要な情報 (暴露濃度、分析方法、他の物質の暴露情報、対象者の健康状況等) が欠けていた。したがってこれらの疫学的及び暴露事例から刺激性の閾値等定量的な結果は得られなかった。

7.3　実験動物に対する毒性

7.3.1　急性毒性

メタクリル酸メチルの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-1 に示す。

a.　経口投与

経口投与による LD_{50} の範囲は、マウスでは 5,200～5,300 mg/kg (Lawrence et al., 1974; Schwach and Hofer, 1978; Tanii and Hashimoto, 1982)、ラットでは 7,900～9,400 mg/kg (Deichmann, 1941; Ouyang et al., 1988; Spealman et al., 1945)、ウサギでは 6,000 mg/kg (ACGIH, 1986)、モルモットでは 5,900 mg/kg (Spealman et al., 1945)、イヌでは 4,700 mg/kg (Spealman et al., 1945) であった。

ラットとウサギの経口投与で、不規則呼吸、排便・排尿の増加、反射能力の低下がみられた。また、血尿もみられた (Deichmann, 1941)。

Swiss マウスの咽頭への単回直接投与試験で、軽～中程度の肝臓毒性がみられた。メタクリル酸メチル 6%含有オリーブオイル投与では肉眼所見では肝臓に変化はなかったが、病理組織学的変化として、メタクリル酸メチル 11%含有オリーブオイルの投与で、肝臓の小葉中心及びその周辺に脂肪変性がみられた。メタクリル酸メチル 15～20％含有オリーブオイル投与で、肝臓の核の破壊及び変性を伴った脂肪浸潤がみられた (Mallory et al., 1973)。

b.　吸入暴露

吸入暴露による LC_{50} はマウスで 13,200 ppm (3 時間)、ラットで 7,093 ppm (4 時間)～16,800 ppm (2 時間) であった (Oberly and Tansy, 1985; Rohm and Haas, 1985; Spealman, 1945; Tansy et al., 1980b)。

メタクリル酸メチルの高濃度暴露により死亡したマウス、モルモット、イヌでは、呼吸機能低下、うっ血、出血を伴った肝臓及び腎臓の変性、腫脹、及び肺の気腫がみられた。血液学的な変化はみられなかった (Spealman et al., 1945)。

表 7-1　メタクリル酸メチルの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	イヌ
経口 LD_{50} (mg/kg)	5,200-5,300	7,900-9,400	6,000	5,900	4,700
吸入 LC_{50} (ppm)	13,200 (3 時間)	7,093 (4 時間) -16,800 (2 時間)	ND	ND	ND
経皮 LD_{50} (mg/kg)	ND	37,500 以上(開放) 7,500,以上(閉塞)	ND	ND	ND

ND: データなし

7.3.2　刺激性及び腐食性

メタクリル酸メチルの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-2 に示す。

a.　皮膚刺激

ウサギ (雄 2 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0.2、2、5 g/kg を皮膚に適用し、24 時間閉塞適用した試験で、適用 24 時間後の観察では、全ての適用濃度で、強度の紅斑と、中心にくぼみを持った中程度から強度の浮腫がみられた。0.2 g/kg 適用のウサギは、3 日後から刺激は消失した。2 及び 5g/kg 適用のウサギは、痂皮が 2 日後から形成され 14 日後まで継続した(Rohm and Haas, 1982)。

b.　眼刺激性

雄ウサギ (2 匹) に原液のメタクリル酸メチル 0.1 mL を点眼した試験で、24 時間後の結膜に軽微な刺激がみられた。48、72 時間及び 7 日後には眼の刺激はみられなかった (Rohm and Haas, 1982)。

ウサギの眼に 1 日おきに 7 回、0.5 ml のメタクリル酸メチルを点眼した試験で、結膜の中程度の充血と流涙がみられた (Castellino and Colicchio, 1969)。

ウサギ (3 匹) にメタクリル酸メチルの 13.7～14.4 ppm (57～60 mg/m^3) を 2 時間蒸気暴露した試験で、眼の刺激性は観察されなかった (Rohm and Haas, 1958)。

表 7-2　メタクリル酸メチ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 (雄 2 匹)	皮膚適用	24 時間	0.2、2、5 g/kg	全ての適用量で強度の紅斑と中程度～強度の浮腫 0.2 g/kg : 3 日以降刺激なし 2、5g/kg : 14 日後も刺激継続	Rohm and Haas, 1982
ウサギ	角膜滴下	24 時間	原液 0.1 mL	24 時間後 結膜にわずかの刺激 48、72 時間、7 日後 眼の刺激なし	Rohm and Haas, 1982
ウサギ	結膜に滴下	1 日おき 7 回	0.5 mL	結膜に中程度の充血と流涙	Castellino & Colicchio, 1969
ウサギ (3 匹)	気中暴露	2 時間	13.7-14.4 ppm (57-60 mg/m^3)	眼への刺激徴候なし	Rohm and Haas, 1958

7.3.3　感作性

メタクリル酸メチルの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-3 に示す。

皮膚感作性に関する動物試験は非常に多く実施されており、陰性の結果 (Lawrence et. al., 1974; Marzulli and Maguire, 1982; 1983; Nyquist et al., 1972; Parker and Turk, 1983; Van der Walle et al., 1982) と陽性の結果 (Cavelier et al., 1981; Chung and Giles, 1977; Clemmensen, 1984; Nethercott et al., 1983; Nyquist et al., 1972) がある。陽性の結果は、アジュバンドを用い、高濃度での誘導と惹起を行い、またメタクリル酸メチルの蒸発を防ぐため、高粘度の溶媒を用いるか、または閉塞貼付した場合に認められる。

表 7-3　メタクリル酸メチルの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間・投与量	結　　果	文献
モルモット	Maximization 法	感作 不明 惹起 不明	陰性	Lawrence et. al., 1974
モルモット	Maximization 法	感作 0 日: 0.05 M MMA [1)] (アラキス油) 皮内注射 7 日: 1 M MMA (80%エタノール) 24 時間閉塞貼付 惹起 21 日、31 日: MMA (最大非刺激濃度)	陰性	Van der Walle et al., 1982
モルモット	修正 Maximization 法	感作 0 日：0.1 mL 5-25% MMA (プロピレングリコール) 皮内注射 7 日: 5-25% MMA (ワセリン) 48 時間閉塞貼付 惹起 21 日: 最大非刺激濃度 (数値未記載) で 24 時間閉塞貼付	5%: 陰性 10%:陽性 15%:陽性 25%:陽性	Nethercott et al., 1983
モルモット	Polak FCA (100 μg 足裏中)	感作 0 日:3×MMA (95%エタノール) 局所注射 (総量 0.0077 mL) 惹起 25 日: 1×0.05 mL (エタノール) 局所注射 60 日: 1×0.05 mL (オリーブ油) 局所注射	陽性	Chung & Giles, 1977
モルモット ハートレイ 雄	Maximization 法	感作 0 日: 0.1 mL FCA (蒸留水) 皮内注射 0.1 mL 2.5%MMA (生理食塩水) 皮内注射 0.1mL 10%MMA (生理食塩水＋FCA) 皮内注射 7 日：0.5 mL 10%MMA (エタノール) 24 時間閉塞貼付 惹起 21 日：.5 mL 10%MMA (エタノール) 24 時間閉塞貼付	陰性 (0/30)	Marzulli & Maguire, 1982; 1983
モルモット	Maximization: Magnusson and Klingman 法	感作 0 日: 0.5%MMA (FCA＋生理食塩水) 量未記載 7 日:100%MMA 閉塞貼付 (時間未記載) 惹起	1%惹起 陰性 5%惹起	Cavelier et al., 1981

動物種等	試験法 投与方法	投与期間・投与量	結　　果	文献
		1%MMA (ワセリン) 5%MMA (ワセリン)	陽性	
モルモット	Maximization 法	感作 0 日: 2×50 μL FCA (蒸留水) 皮内注射 2×50 μL FCA (大豆油) 皮内注射注射 2×50 μL 5%MMA (蒸留水＋FCA) 皮内注射 7 日: 250 mg ドデシル硫酸ナトリウム (ワセリン溶液) を試験部位に塗布 8 日: 400 μL 100%MMA 48 時間閉塞貼付 惹起 21 日: 25 μL 3%MMA (ワセリン) 24 時間閉塞貼付	陽性 (9/10)	Clemmensen, 1984
モルモット ハートレイ 雄雌	Maximization 法	感作 0 日: 0.1 mL FCA 皮内注射 0.1 mL 1%MMA (生理食塩水＋FCA) 皮内注射 惹起 14 日後より 1/週、12 週間、5%MMA (アセトン＋オリーブオイル) 塗布 (未閉塞)	陰性 (0/6)	Parker & Turk, 1983
モルモット	Maximization 法	感作 0 日: 5%MMA (蒸留水) 皮内注射 10%MMA (FCA) 皮内注射 7 日: 100%MMA 48 時間閉塞貼付 惹起 21 日: 5%MMA 24 時間閉塞貼付	陽性 (4/26)	Nyquist et al., 1972
モルモット	Maximization 法	感作 0 日: 0.15%MMA (蒸留水) 皮内注射 0.3%MMA (FCA) 皮内注射 7 日: 0.15%MMA (蒸留水) 48 時間皮膚閉塞貼付 惹起 21 日：100%MMA 24 時間閉塞貼付	陰性 (0/13)	Nyquist et al., 1972
モルモット	Maximization 法	感作 0 日: 0.001%MMA (蒸留水) 皮内注射 0.002%MMA (FCA) 皮内注射 7 日: 0.001%MMA (蒸留水) 48 時間皮膚閉塞貼付 惹起 21 日：100%MMA 24 時間閉塞貼付	陰性 (0/12)	Nyquist et al., 1972
モルモット	Maximization 法	感作 0 日: 5%MMA (蒸留水) 皮内注射 10%MMA (FCA) 皮内注射 7 日: 100%MMA 48 時間皮膚閉塞貼付 惹起 21 日：100%MMA 24 時間閉塞貼付	陽性 (20/26)	Nyquist et al., 1972

1) MMA：メタクリル酸メチル

7.3.4　反復投与毒性

メタクリル酸メチルの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-4 に示す。

(1)　経口投与

雌雄 Wistar ラット (各 25 匹/群) にメタクリル酸メチルを 0、6、60、2,000 ppm 含む水を 5 か月間、6 か月以降 0、7、70、2,000 ppm に変更し (104 週における換算：雌 0、0.6、5.7、147 mg/kg/日相当、雄 0、0.5、4.6、121 mg/kg 相当) 、計 2 年間与えた試験で、2,000 ppm 投与群の雌雄に摂水量の低下がみられた。摂餌量、血液学的検査 (Hct、Hb、WBC、白血球分画) は、対照と有意差はなかった。病理組織学的検査は、2,000 ppm 投与群のみを実施したが、雌ラットの腎臓の相対重量が増加した以外投与に関連した影響はみられなかった (Borzelleca et al., 1964)。本評価書では、摂水量の低下はメタクリル酸メチルの味覚に基づく二次的影響によるものであり、腎臓相対重量増加は病理組織学的変化がないため、摂水量低下に基づくものと判断し、この試験の NOAEL を 2,000 ppm (雌 147 mg/kg/日、雄 121 mg/kg/日相当) と判断した。

ラットにメタクリル酸メチルを 3 か月間 (20 回 総投与量: 2,750 mg/kg)、5 か月間 (41 回 総投与量: 5,500 mg/kg)、8 か月間 (63 回 総投与量: 8,125 mg/kg) 経口投与した試験で、著者らは投与量依存の肝臓の病理組織学的変化、及び胃の潰瘍形成の増加、生化学的変化 (血清酵素活性の上昇) がみられた (Motoc et al., 1971)。と報告している。しかし、それ以上の詳細は報告されていない。

雌雄イヌ (ビーグル、各 2 匹/群) にメタクリル酸メチルを 0、10、100、1,000 ppm (コーンオイル中) 含む飼料を 2 年間投与えた試験 (最高投与量は、5 週目より 1,200 ppm、7 週目より 1,400 ppm、9 週目以降 1,500 ppm に変更) で、血液、尿、器官重量、病理組織学的検査に投与による影響はみられなかった。使用動物数が少ないため、NOAEL は決定されなかった (Borzelleca et al., 1964)。

(2)　吸入暴露

雌雄 B6C3F$_1$ マウス (各 5 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、75、125、500、1,000 ppm (0、312、520、2,080、4,160 mg/m^3) を、6 時間/日、10 日間吸入暴露した試験で、死亡率、体重、剖検及び病理組織学的検査で投与に関連する影響はみられなかった (U.S. NTP, 1986)。

雌雄 B6C3F$_1$ マウス (各 5 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、500、1,000、2,000、3,000、5,000 ppm (0、2,080、4,160、8,320、12,480、41,600 mg/m^3) を、6 時間/日、11 日間吸入暴露した試験で、雄マウスは全ての投与群で死亡がみられた (500 ppm: 2/5、1,000 ppm: 1/5、2,000 ppm: 3/5、3,000 ppm: 4/5、5,000 ppm: 5/5)。投与関連の影響は、雌雄とも高濃度暴露における呼吸困難と鼻腔の発赤及び腫脹であった (U.S. NTP, 1986)。

雌雄 B6C3F$_1$ マウス (各 50 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、500、1,000 ppm (0、2,080、4,160 mg/m^3) を、6 時間/日、5 日/週、102 週間吸入暴露した試験で、各暴露群の死亡率は対照と有意差はなかった。500 ppm 以上で雌雄とも体重増加抑制がみられた。また、鼻腔における急性及び慢性の炎症、鼻腔上皮過形成、鼻腔上皮細胞の細胞質内封入体 (cytoplasmic inclusion) 及び嗅上皮の変性が有意に増加した。鼻腔の傷害の NOAEL は決定できなかった (Chan et al., 1988; U.S.

NTP, 1986)。

雄 SD ラット (19 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、1,000 ppm (0、4,160 mg/m^3) を 8 時間/日、7 日間吸入暴露した試験で、血中アルブミン、グルコース、血中尿素窒素 (BUN) 量、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性が対照群に比べ有意に低かった。剖検では異常はみられなかった。病理組織学的検査では、肺の水腫、繊維腫、気腫の前徴が対照群より多くみられた。電子顕微鏡による病理組織学的検査では、副鼻腔上皮に線毛の欠失がみられた (Tansy et al., 1980a)。

雌雄 F344 ラット (各 5 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、75、125、500、1,000 ppm (0、312、520、2,080、4,160 mg/m^3) を、6 時間/日、10 日間吸入暴露した試験で、試験中の死亡はなく、一般状態、解剖所見に異常はみられなかった。試験終了時の体重はわずかに対照群より低かったが有意差はなかった (U.S. NTP, 1986)。

雌雄 F344 ラット (各 5 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、500、1,000、2,000、3,000、5,000 ppm (0、2,080、4,160、8,320、12,480、41,600 mg/m^3) を、6 時間/日、11 日間吸入暴露した試験で、5,000 ppm 暴露の全てのラット及び 3,000 ppm の雌ラットの 2/5 が試験終了前に死亡した。生存動物への暴露の影響は、2,000 及び 3,000 ppm 暴露の立毛と体重の減少であった (U.S. NTP, 1986)。

雄 F344 ラット (50 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、500、1,000 ppm (0、2,080、4,160 mg/m^3) を、雌 F344 ラット (50 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、250、500 ppm (0、1,040、2,080 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日/週、102 週間吸入暴露した試験で、各暴露群の死亡率は対照と有意差はなかった。雄の 1,000 ppm 暴露群で 81 週目から 雌の 500 ppm 暴露群で 73 週目から体重増加抑制がみられた。鼻腔の強度の刺激と嗅上皮の変性が全ての暴露濃度で観察された。鼻腔の傷害のため NOAEL は決定できなかった (U.S. NTP, 1986; Chan et al., 1988)。

雌F344ラット (各5匹/群) にメタクリル酸メチルの0、110、400 ppm (0、440、1,600 mg/m^3) を6時間/日で、1、2、5、10、28日間の吸入暴露、また28日間吸入暴露群に1、3、6、9か月の回復群をおいた試験で、試験期間及び回復期間とも死亡及び一般状態への悪影響はみられなかった。体重のわずかな減少が400 ppm 暴露群の暴露第1週目にのみみられた。暴露 1 日目には、110 ppmでは極く軽度の、400 ppmでは中等度の嗅上皮の変性/壊死がみられた。400 ppmでは鼻腔内の炎症性滲出液と粘膜下の炎症細胞浸潤が暴露および回復群の全ての動物でみられた。基底膜を覆う一層の大きな多角形細胞を伴った嗅上皮再生の初期像が、400 ppmでは2日目から、110 ppmでは5日目から認められた。28日間暴露後では、110 ppmでは鼻腔に傷害はみられなかったが、400 ppmでは嗅上皮の軽度の変性/壊死および細胞配列の乱れ/再生がみられた。
同じく、28 日間暴露群は、全体の 4/5 に呼吸上皮にわずかな化生がみられ、その 3/4 には鼻甲介と隔壁間に癒着がみられた。110 ppm 回復群は、完全に回復した。400 ppm 回復群では、9 か月後でも嗅上皮のわずかな細胞配列の乱れ、炎症、呼吸上皮化生、鼻甲介と隔壁間の癒着が継続した。メタクリル酸メチルの鼻腔及び嗅上皮への影響は暴露初期に一番高く時間経過とともに影響が少なくなっていることから、メタクリル酸メチルの鼻腔及び嗅上皮への影響は長期投与による影響の増大はないと判断された。これらの結果から、呼吸上皮の局所影響に基づく LOAEL を 110 ppm (440 mg/m^3) と報告されている (CEFIC, 1997)。

雌雄 F344 ラット (雌雄各 70 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、25、100、400ppm (0、104、416、1,664 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日/週、104 週間暴露した試験で、各暴露群の死亡率は対照

と有意差はなかった。52 週以降に 400 ppm 暴露群の雌に体重増加抑制がみられた。一般状態及び血液学及び血清化学的検査では、雌雄全ての暴露群において影響はみられなかった。104 週目における最終の病理組織学的検査では、25 ppm 以上で鼻甲介の粘膜上皮に軽度の鼻炎の発生がみられた。統計学的には、これらの傷害は暴露量依存性を示さなかった。最低暴露量の 25 ppm 暴露で影響がみられており、NOAEL は決定できなかった。鼻部の炎症がメタクリル酸メチル暴露の直接的影響か、又はメタクリル酸メチルの暴露が自然発生的傷害の増加を助長したのかは、この試験のみからは判断できないが、著者らは、後者がより可能性が高いと結論している (Lomax et al., 1997; Rohm and Haas, 1979)。

1992 年、上記 Rohm and Haas (1979)の試験は、U.S.EPA により、鼻腔の病理組織スライドの再検査が要請された。保存されていた組織から新たに検査切片を作製し、鼻腔の傷害を病理組織学的に再評価した結果、25 ppm 暴露群の雌雄とも鼻腔では対照群と比較して形態学的に差はなかった。100 ppm 及び 400 ppm 暴露群には雌雄とも、鼻腔に暴露量に比例した嗅上皮の変性、萎縮がみられた。鼻腔のこれらの部分は、扁平上皮、嗅上皮、呼吸上皮より構成されているがメタクリル酸メチルは扁平上皮には影響を与えていなかった。著者 (Lomax) は、吸入暴露によるメタクリル酸メチルの標的器官は鼻腔であり、嗅上皮が主な標的組織と報告している。その NOAEL は嗅上皮の変性、萎縮を指標とし 25 ppm (104 mg/m^3) とした (Lomax, 1992)。

以上のデータから、メタクリル酸メチルの経口投与による NOAEL は、ラットへの飲水による 2 年間の投与試験での最大投与量の 2,000 ppm (雌 147 mg/kg/日、雄 121 mg/kg/日相当) (Borzelleca et al., 1964)であり、吸入暴露による NOAEL は、ラットへの 104 週間の試験から得られた嗅上皮の変性、萎縮を指標とした 25 ppm (Lomax, 1992)である。

表 7-4　メタクリル酸メチル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 Wistar 雌雄各 25 匹/群	経口 (飲水)	2 か年	0、6、60、2,000 ppm 、6 か月以降 0、7、70、2,000 ppm (104 週における換算：雌 0、0.6、5.7、147 mg/kg/日相当、雄 0、0.5、4.6、121 mg/kg/日相当)	2,000 ppm 雌雄：摂水量の低下 雌　：腎臓相対重量の増加 摂水量低下は味覚によるもの、腎臓相対重量の増加はこれに原因するもので、病理組織学的変化はないため、NOAEL: 2,000 ppm (雌 147 mg/kg/日、雄 121 mg/kg/日相当) とした (本評価書判断) 。	Borzelleca et al., 1964
ラット	経口	3 か月 (20 回) 5 か月 (41 回) 8 か月 (63 回)	総投与量 3 か月 (2,750 mg/kg) 5 か月 (5,500 mg/kg) 8 か月 (8,125 mg/kg)	投与量依存の肝臓の病理組織学的変化、及び胃の潰瘍形成の増加、 生化学的変化 (血清酵素活性の上昇)	Motoc et al., 1971
イヌ ビーグル	経口 (強制経口	2 か年	0、10、100、1,000 ppm (最終的に	投与に関連する影響はみられない	Borzelleca et al.,

動物種等	試験法投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
雌雄各 2 匹/群	コーンオイル中、カプセル投与)		1,500 ppm まで増加)		1964
マウス B6C3F$_1$ 雌雄各 5 匹/群	吸入暴露	10 日間 6 時間/日	0、75、125、500、1,000 ppm (0、312、520、2,080、4,160 mg/m^3)	全暴露群とも死亡率、体重、剖検及び病理組織学的検査に異常なし	U.S. NTP, 1986
マウス B6C3F$_1$ 雌雄各 5 匹/群	吸入暴露	11 日間 6 時間/日	0、500、1,000、2,000、3,000、5,000 ppm (0、2,080、4,160、8,320、12,480、41,600 mg/m^3)	500 ppm 雄：2/5 死亡 1,000 pm 雄：1/5 死亡 2,000 ppm 雄：3/5 死亡 3,000 ppm 雄：4/5 死亡 5,000 ppm 雄：5/5 死亡 投与関連の影響：雌雄の高濃度暴露における呼吸困難と鼻腔の赤色化と腫脹	U.S. NTP, 1986
マウス B6C3F$_1$ 雌雄各 50 匹/群	吸入暴露	102 週間 6 時間/日 5 日/週	0、500、1,000 ppm (0、2,080、4,160 mg/m^3)	500 ppm 以上 雌雄：体重増加の抑制 鼻腔における急性及び慢性の炎症、鼻腔上皮過形成、鼻腔上皮細胞の細胞質内封入体の出現、嗅上皮の変性の増加	U.S. NTP, 1986; Chan et al., 1988
ラット SD 雄 19 匹/群	吸入暴露	7 日間 8 時間/日	0、1,000 ppm (0、4,160 mg/m^3)	1,000 ppm ・血中アルブミン、グルコース、血中尿素窒素 (BUN) 量、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の低下 ・肺の水腫、繊維腫、気腫の前徴が対照群より増加 ・副鼻腔上皮に線毛の欠失	Tansy et al., 1980a
ラット F344 雌雄各 5 匹/群	吸入暴露	10 日間 6 時間/日	0、75、125、500、1,000 ppm (0、312、520、2,080、4,160 mg/m^3)	全暴露群とも死亡率、体重、剖検及び病理組織学的検査に異常なし	U.S. NTP, 1986
ラット F344 雌雄各 5 匹/群	吸入暴露	11 日間 6 時間/日	0、500、1,000、2,000、3,000、5,000 ppm (0、2,080、4,160、8,320、12,480、41,600 mg/m^3)	2,000 ppm 立毛、体重低値 3,000 ppm 立毛、体重低値 雌：2/5 死亡 5,000 ppm 雌雄全て死亡	U.S. NTP, 1986

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 各 5 匹/群	吸入暴露	1、2、5、28 日間 6 時間/日 28 日間暴露の回復観察期間 1、3、6、9 か月	0、110、400 ppm (0、440、1,600 mg/m^3)	各暴露群とも試験期間及び回復観察期間を通じ、死亡、一般状態への影響はみられず 110 ppm 暴露 1 日目より嗅上皮の変性/壊死がわずかにあり 暴露 5 日目より基底膜を覆う一層の大きな多角形細胞を伴った嗅上皮再生の初期像 暴露 28 日で鼻腔傷害はみられず 回復群は 9 か月までに完全回復 400 ppm 暴露 1 週：体重わずかに減少 暴露 1 日目より嗅上皮の変性/壊死中程度、鼻腔内炎症による滲出液と粘膜下炎症細胞浸潤 暴露 2 日目より基底膜を覆う一層の大きな多角形細胞を伴った嗅上皮再生の初期像　暴露 28 日では嗅上皮の変性/壊死及び細胞破壊/再生 鼻甲介と隔壁間に癒着 回復群は 9 か月後でも嗅上皮にわずかな細胞配列の乱れ破壊/再生、炎症、呼吸上皮化生、鼻甲介と隔壁間癒着が継続 LOAEL: 110 ppm	CEFIC, 1997
ラット F344 雌雄各 50 匹/群	吸入暴露	102 週間 6 時間/日 5 日/週	雄 0、500、1,000 ppm (0、2,080、4,160 mg/m^3) 雌 0、250、500 ppm (0、1,040、2,080 mg/m^3)	250 (雌)、500 (雄) ppm 以上 鼻腔の強度の刺激と嗅上皮の変性 500 ppm 雌：体重増加抑制 1,000 ppm 雄：体重増加抑制 下垂体腫瘍及び包皮腺腫瘍の対照との負の有意差	U.S. NTP, 1986; Chan et al., 1988
ラット F344 雌雄各 70 匹/群	吸入暴露	104 週 6 時間/日 5 日/週	0、25、100、400 ppm (0、104、416、1,664 mg/m^3)	400 ppm 雌：体重増加抑制 鼻甲介の変化 濃度 (ppm) 0 25 100 400 雄 検査数 48 49 49 48 強度の滲出液 3 11 12 16 化膿性滲出液 2 6 4 8 細胞浸潤 1 4 6 19 粘膜下分泌腺腫張 5 21 21 12 扁平上皮化生 (限局) 2 3 1 5 炎症性ポリープ 0 0 1 2 濃度 (ppm) 0 25 100 400 雌 検査数 44 48 44 44 強度の滲出液 15 8 17 23 化膿性滲出液 2 9 6 9 細胞浸潤 3 14 9 11	Rohm and Haas, 1979; Lomax et al., 1997

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
				粘膜下分泌腺腫張 3 14 12 9 扁平上皮化生 (限局) 0 5 1 2 炎症性ポリープ 0 0 0 0	
Rohm and Haas (1979) の鼻腔の病理組織再検査結果					Lomax, 1992

		雄				雌			
	濃度 (ppm)	0	25	100	400	0	25	100	400
嗅上皮	検査数	39	47	40	38	44	45	41	41
変性/萎縮		0	0	39	36	0	0	23	33
基底細胞の過形成		1	0	32	33	0	0	17	29
繊毛化		0	0	0	9	0	0	7	16
炎症 慢性/活性 粘膜/粘膜下		0	0	16	25	0	0	1	24
滲出液		1	0	0	1	1	0	0	1
単核細胞浸潤		0	1	0	0	0	1	0	0
血栓症 血管 粘膜下		0	0	0	0	0	0	1	0
呼吸上皮	検査数	44	47	48	42	45	45	41	42
炎症 慢性/活性 粘膜/粘膜下		0	0	1	26	1	0	0	8
過形成 粘膜下腺/杯細胞		0	0	1	25	0	0	0	8
単核細胞浸潤		0	1	0	0	0	1	0	0
異物 炎症		3	0	1	0	4	1	3	1
血栓症 血管 粘膜下		0	0	0	0	1	0	1	0
気管支腺腫		0	0	1	1	0	0	0	0
扁平上皮化生		0	0	0	1	0	0	0	0

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
				雄 雌 (ppm) 強度 0 25 100 400 0 25 100 400 嗅上皮 変性/萎縮 軽　微 0 0 7 0 0 0 0 0 軽　度 0 0 33 11 0 0 24 10 中等度 0 0 2 28 0 0 0 29 強　度 0 0 0 1 0 0 0 0 基底細胞　過形成 軽　微 5 3 5 0 0 1 0 0 軽　度 0 0 27 14 0 0 18 23 中等度 0 0 2 28 0 0 0 29 強　度 0 0 1 19 0 0 0 8 繊毛化 軽　度 0 0 2 12 0 0 7 16 中等度 0 0 0 3 0 0 0 5 炎症　粘膜/粘膜下 軽　度 0 0 16 21 0 0 5 17 中等度 0 0 1 7 0 0 0 8 呼吸上皮 過形成 粘膜下腺/杯細胞 軽　度 0 0 1 13 0 0 0 6 中等度 1 0 0 12 0 0 1 3 炎症 粘膜/粘膜下 軽　度 3 0 2 20 2 0 0 8 中等度 1 0 0 6 0 0 0 1 NOAEL 25 ppm (104 mg/m^3)	Lomax, 1992
ラット SD 雄 19 匹/群	吸入暴露	8 時間/日 7 日間	0、1,000 ppm (0、4,160 mg/m^3)	1,000 ppm 血中アルブミン、グルコース、血中尿素窒素 (BUN) 量、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の有意な低下 肺の水腫、繊維腫、気腫の前徴の増加 呼吸上皮に線毛の欠失	Tansy et al., 1980a

7.3.5　生殖・発生毒性

メタクリル酸メチルの実験動物に対する生殖･発生毒性試験結果を表 7-5 に示す。

a.　生殖毒性

雄 ICR マウス (14～16 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、100、1,000、9,000 ppm (0、416、4,160、37,440 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日間暴露後、非暴露の雌マウスと 8 週間交配させた優性致死試験で､雄の生存率､授精率、雌の全着床数、着床後の早期または後期死亡は暴露群と対照群の間に有意差はなかった (ICI, 1976b)

b.　発生毒性

雌 ICR マウス (18 匹/暴露群、14 匹対照群) にメタクリル酸メチルの 0、平均 1,330 ppm (0、5,533 mg/m^3) を妊娠 6～15 日に 2 時間/日吸入暴露した試験で、胎児体重のわずかな増加がみられたが、胎児毒性や催奇形性はみられなかった (McLaughlin et al., 1978)。母体毒性に関しては記載がなかった。

雌 ICR マウス (18 又は 32 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、116、400 ppm (0、483、1,664 mg/m^3) を妊娠 4～13 日に 6 時間/日、吸入暴露した試験で、胎児の体重にわずかな増加抑制があったが、生存率、剖検による外表異常、及び骨格、内臓の異常はみられず催奇形性はなかった (Tansy, 1978)。母体毒性に関する記載はないため、胎児の体重の増加抑制がメタクリル酸メチルの影響かは判断できない。

雌 SD ラット (雌 27 匹/群) にメタクリル酸メチル 0、99、304、1,178、2,028 ppm (0、412、1,285、4,900、8,436 mg/m^3) を妊娠 6～15 日に 6 時間/日、吸入曝露し、20 日目に帝王切開した試験 (OECD テストガイドライン 414、U.S. EPA CFR. Part 798. 4350 準拠) で、全ての投与群の母体に体重及び摂餌量に影響がみられた。低投与群 (99 及び 304 ppm) でみられた体重増加抑制は一過性のものであった。その他の母体毒性は観察されなかった。著者らは母体の NOAEL は報告していない。奇形を含む胎児毒性はなかった。この試験の胎児に対する NOAEL は 2,028 ppm であった (Solomon et al., 1993)。

雌 Alderley Park SPF ラット (各 30 匹/群) にメタクリル酸メチル 0、100、1,000 ppm (0、416、4,160 mg/m^3) を妊娠 6～15 日に 5 時間/日、吸入暴露した試験で、100 ppm 暴露群にわずかな母体毒性 (吸収胚数の増加) がみられた。胎児体重は正常であり、奇形もみられなかった。1,000 ppm 暴露群の胎児にわずかな骨化遅延がみられた。NOAEL はこの骨化遅延を指標とした 100 ppm であった (ICI, 1977)。著者らはメタクリル酸メチルの吸入暴露は催奇形性をもたらさないが、高濃度では胎児毒性があると結論している。

雌 SD ラット (22～27 匹/群) にメタクリル酸メチルの 15℃における飽和蒸気 (27,000 ppm) を妊娠 6～15 日に 7.2 分/日及び 54.2 分/日、鼻部暴露した試験で、母体毒性として死亡 (4 匹) がみられ、胎児毒性として、早期の胎児の死亡、頭臀長の減少、骨化遅延、体重増加抑制、血腫の発生がみられた (Nicholas et al., 1979a, b, c)。

雌 Dutch ウサギ (12 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、0.004、0.04、0.4 mL/kg を妊娠 6～18 日に腹腔内投与し、妊娠 29 日に帝王切開した試験で、0.4 mL/kg 投与群の母体の呼吸数の増加、腹膜炎、吸収胚の増加がみられた。また 0.4 mL/kg 投与群の胎児の体重低値がみられたが、内臓及び骨格に異常はみられなかった (ICI, 1976c)。

c.　生殖･発生毒性試験のまとめ

調査した範囲内では、メタクリル酸メチルの経口投与による生殖・発生毒性試験に関する試験報告は得られていない。

吸入暴露の生殖試験は、雄マウス にメタクリル酸メチルの最大 9,000 ppm (37,440 mg/m^3)を 6 時間/日、5 日間暴露後、非暴露の雌マウスと 8 週間交配させた優性致死試験で生殖毒性はみられなかった (ICI, 1976b)。吸入暴露による発生毒性試験では、マウスを用いた試験 (McLaughlin et al., 1978) で、発生毒性はみられなかった。ラットを用いた主要な試験は、2 報 (ICI, 1977、

Solomon et al., 1993) であるが、ICI の報告は、詳細については未公表のため、総説書以上の詳細は入手できなく、ECB (2002) によればこの試験は、方法論的に欠陥 (試験動物の不十分なランダマイズ、プロトコールの不完全、結果の記述不完全) があり、著者の解釈に従うことはできないとされている (ECB, 2002)。

一方、Solomon らの試験 (Solomon et al., 1993) は、実施時期も新しく OECD 及び U.S.EPA の生殖・発生毒性試験法ガイドラインに準拠した試験である。従ってこの試験結果を採用し、メタクリル酸メチルの吸入暴露による胎児に対する発生毒性の NOAEL を、本評価書では 2,028 ppm と判断した。

これらのデータ及び考察から、メタクリル酸メチルの投与期間が若干短い吸入暴露試験では、生殖毒性はみられなかった。発生毒性は、マウスを用いた吸入暴露試験ではみられなかった。ラットを用いた吸入暴露による発生毒性試験では、妊娠6～15日に、6時間/日、最高暴露濃度まで胎児に毒性はみられず、本評価書では、そのNOAELを、2,028 ppmと判断する。

表 7-5　メタクリル酸メチルの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス ICR 雄 14-16 匹/群	吸入暴露	5 日間 6 時間/日	0、100、1,000、9,000 ppm	暴露後、2 匹の非暴露雌マウスと 8 週間同居 暴露群と対照群に雄の授精率、生存率、雌の全着床数、早期または後期の着床後死亡に有意差なし	ICI, 1976b
マウス ICR 雌 18 匹/群	吸入暴露 (全身)	妊娠 6-15 日 2 時間/日	0、1,330 ppm (0、5,533 mg/m^3)	1,333 ppm 胎児：わずかな体重増加	McLaughlin et al., 1978
マウス ICR 雌 18 又は 32 匹/群	吸入暴露 (全身)	妊娠 4-13 日 6 時間/日	0、116、400 ppm (0、483、1,664 mg/m^3)	116 ppm 以上 胎児:わずかな体重増加抑制	Tansy, 1978
ラット SD 雌 (27 匹)	吸入暴露 (全身) OECD414、U.S.EPA CFR. Part 798.4350	妊娠 6-15 日 6 時間/日	0、99、304、1,178、2,028 ppm (0、412、1,285、4,900、8436 mg/m^3)	母体 99、304 ppm 妊娠 6-8 日の体重増加抑制 胚、胎児 毒性及び奇形又は変異の発生なし 胎児に対する NOAEL：2,028 ppm (本評価書の判断)	Solomon et al., 1993
ラット Alderley Park 雌 30 匹/群	吸入暴露	妊娠 6-15 日 5 時間/日	0、100、1,000 ppm (0、416、4,160 mg/m^3)	100 ppm 母体：早期及び後期吸収胚数の増加 1,000 ppm 胎児：骨化遅延 NOAEL: 100 ppm (骨化遅延指標)	ICI, 1977

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	吸入暴露	妊 娠 6-18 日 2 時間/3 日	0、125、1,080 ppm (0、520、4,480 mg/m^3)	125 ppm 以上 わずかな骨化遅延 1,080 ppm 吸収胚の増加 NOAEL：125 ppm	Luo et al., 1986
ラット SD 雌 22-27 匹/群	鼻部暴露	妊 娠 6-15 日 7.2 分/日 54.2 分/日	27,000 ppm (112,320 mg/m^3 15℃における飽和濃度)	54.2 分/日 母体：4 匹死亡 胎児：早期死亡、頭臀長の減少、骨化遅延、体重増加抑制、血腫の発生	Nicholas et al., 1979a, b, c)
ウサギ Dutch 雌 12 匹/群	腹 腔 内 投 与	妊 娠 6-18 日 29 日剖検	0 、 0.004 、 0.04 0.4 mL/kg	0.4 mL/kg 母体: 腹膜炎の多発 呼吸数の増加 早期吸収数の増加 胎児: 体重低値、軟組織及び骨格に異常なし	ICI, 1976c

7.3.6 遺伝毒性

メタクリル酸メチルの遺伝毒性試験結果を表 7-6 に示す。

メタクリル酸メチルは微生物を用いた復帰突然変異試験で陰性であった (Hachiya et al., 1981; Zeiger et al., 1987)。哺乳動物培養細胞を用いた試験では高濃度領域で、染色体異常を誘発する (Moor et al., 1988; Anderson et al., 1990)。姉妹染色分体交換試験は、ヒトリンパ球細胞を用いた試験では陰性であったが (Cannas et al., 1987)、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた試験では、S9 添加の有無にかかわらず陽性であった (Anderson et al., 1990)。雄 SD マウスの吸入暴露による優性致死試験は陰性であった (ICI, 1976b)。ラットを用いた *in vivo* の吸入及び腹腔内投与における骨髄細胞の染色体異常試験は陰性と陽性の結果があり、明確な結論が得られなかった (Fedyukovich et al., 1988; Fedyukovich and Egorova, 1991; ICI, 1976a,1979)。

経口投与によるマウスの骨髄細胞小核試験では 4,520 mg/kg まで陰性であった (Hachiya et al., 1981)。

以上、メタクリル酸メチルは、*in vitro* において、微生物を用いた復帰突然変異試験は陰性であり、哺乳動物細胞を用いたマウスリンフォーマ試験、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験に一部陽性の結果がみられるが、いずれも 10 mM (約 1,000 μg/mL) を越す高濃度領域においてである。*in vivo* においては、染色体異常試験で明確な陽性の結果はみられず、小核試験及び優性致死試験は陰性を示している。よってこれらの結果を総合するとメタクリル酸メチルは遺伝毒性を有さないと判断される。

表 7-6　メタクリル酸メチルの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量 1) (LED/HID) 2)	結果 －S9	 ＋S9	文献
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレインキュベーション法	150-4,700 μg/plate	 － － － － －	 － － － － －	Hachiya et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレインキュベーション法	10-10,000 μg/plate	 － － － － －	 － － － － －	Zeiger et al., 1987
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y TK		3,100 μg/ml	＋	ND	Moor et al., 1988
	染色体異常試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y	4 時間培養	1,000-3,000 μg/ml	＋	ND	Moor et al., 1988
		CHO細胞		5,000 μg/ml	ND	＋	Anderson et al., 1990
	姉妹染色分体交換	ヒトリンパ球細胞		細胞毒性の出るレベルまで	－		Cannas et al., 1987
		CHO細胞		1,250-5,000 μg/ml	＋	＋	Anderson et al., 1990
in vivo	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, 1976b
	染色体異常試験	ラット 骨髄細胞	吸入暴露	100、1,000、9,000 ppm 2 時間	ギャップタイプの異常出現率わずかに増加、		ICI, 1976a : 1979
		ラット 骨髄細胞	吸入暴露	100、1,000、9,000 ppm 5 時間/日、5 日	ギャップタイプの異常出現率わずかに増加、		
		ラット 骨髄細胞	腹腔内投与	0.5×LD_{50}	－		Fedyukovich et al., 1988
		ラット 骨髄細胞	腹腔内投与	0.5×LD_{50}	＋		Fedyukovich & Egorova, 1991
	小核試験	マウス 骨髄細胞	経口投与	1.13 g/kg×4	－		Hachiya et al., 1981

＋: 陽性、－: 陰性、ND: データなし
1) *in vitro*: μg/mL、*in vivo*: mg/kg　2) LED: 最小作用量 Lowest effective dose、HID: 最大無作用量 Highest ineffective dose　3) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

7.3.7　発がん性

メタクリル酸メチルの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-7 に示す。

B6C3F$_1$ マウス (雌雄各 50 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、500、1,000 ppm (0、2,080、4,160

mg/m^3) を、6 時間/日、5 日間/週、102 週間吸入暴露した試験で、メタクリル酸メチルの暴露による前がん病変及び腫瘍の発生増加はみられなかった (一般毒性: 7.3.4 反復投与毒性参照) (Chan et al., 1988; U.S. NTP, 1986)。

F344 雄ラット (50 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、500、1,000 ppm (0、2,080、4,160 mg/m^3) を、F344 雌ラット (50 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、250、500 ppm (0、1,040、2,080 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日間/週、102 週間吸入暴露した試験で、73 週目から体重増加抑制がみられた。雌の 500 ppm 暴露群に単核細胞白血病の増加 (対照: 11/50、250 ppm: 13/50、500 ppm: 20/50) がみられたが、統計学的に有意差はなかった (この増加は、背景データの範囲内である。IARC, 1994)。雄ラットの下垂体腫瘍 (腺腫+がん腫) は暴露濃度と負の用量依存性を示し、1,000 ppm 暴露群は対照と有意差がみられた。また、包皮腺腫瘍 (腺腫+がん腫) も暴露濃度と負の用量依存性を示し、1,000 ppm 暴露群は対照群の間に有意差がみられた。メタクリル酸メチルの暴露による前がん病変及び腫瘍の発生増加はこの試験ではみられなかった (一般毒性: 7.3.4 反復投与毒性参照) (Chan et al., 1988; U.S. NTP, 1986)。

F344 ラット (雌雄各 70 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、25、100、400 ppm (0、104、416、1,664 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日間/週、104 週間吸入暴露した試験で、各暴露群の死亡率は対照と有意差はなかった。52 週以降の 400 ppm 暴露群における雌の体重増加抑制はメタクリル酸メチル暴露による影響と考えられた。一般毒性は、雌雄全ての暴露群において認められなかった。暴露に関連する腫瘍の発生はなかった (Lomax et al., 1997)。

Lakeview Golden ハムスター (雌 56～59 匹/群、雄 53～56 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0、25、100、400ppm (0、104、416、1,664 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日間/週、78 週間吸入暴露した試験で、暴露に関連する腫瘍の発生はなかった (Lomax et al., 1997)。

メタクリル酸メチルの発がん性については、マウス、ラット及びハムスターに対し吸入暴露による試験が実施されているがいずれの試験でも発がん性はみられなかった。

メタクリル酸メチルの国際機関等での発がん性評価を表 7-8 に示す。

IARC は、メタクリル酸メチルをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。また、ACGIH では A4 と分類している。

表 7-7　メタクリル酸メチルの発がん性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F$_1$ 雌 雄 各 50 匹/群	吸入暴露	102 週間 6 時間/日 5 日/週	0、500、1,000 ppm (0、2,080、4,160 mg/m^3)	前がん病変及び腫瘍の発生増加なし	U.S. NTP, 1986; Chan et al., 1988
ラット F344 雌雄各 50 匹/群	吸入暴露	102 週間 6 時間/日 5 日間/週	雄 0、500、1,000 ppm (0、2,080、4,160 mg/m^3) 雌	500 ppm 雌：単核細胞白血病の発生対照と有意 (対照：11/50、250 ppm：13/50、500 ppm：20/50) 生命表分析による解析では	U.S. NTP, 1986; Chan et al., 1988

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
			0、250、500 ppm (0、1,040、2,080 mg/m^3)	生物学的に有意差はなし	
ラット F344 雌雄各 70 匹/群	吸入暴露	104 週 6 時間/日 5 日/週	0、25、100、400 ppm (0、104、416、1,664 mg/m^3)	腫瘍の発生増加なし	Lomax et al., 1997
ゴールデンハムスター 雌 56-59 匹/群 雄 53-56 匹/群	吸入暴露	78 週 6 時間/日 5 日間/週	0、25、100、400 ppm (0、104、416、1,664 mg/m^3)	腫瘍の発生増加なし	Lomax et al., 1997

表 7-8　国際機関等でのメタクリル酸メチルの発がん性評価

機　関／出　典	分　類	分　類　基　準
IARC (2003)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない。
ACGIH (2003)	A4	ヒトに対して発がん性が分類できない物質
日本産業衛生学会 (2003)	－	発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2003b)	－	発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2002)	－	発がん性について評価されていない。

7.3.8　その他の影響

a.　神経毒性

分離したカエルの坐骨神経にメタクリル酸メチルの 5、10、20、25、50、100 mM を 15、55、60 分間処理した実験で、複合活動電位の減少が用量に依存してみられた。活動電位は 50 mM、15 分間処理で完全になくなった。過分極は、10、20、50 mM では 15 分間継続したが 100 mM では 10 分間であった。メタクリル酸メチルの処理によるカルシウムとベラトリジンの脱分極影響は可逆的であった。50 mM 処理後のランビエ絞輪の電位固定測定では、ナトリウムとカリウム電流の減少がみられた (Bohling et al., 1977)。

SD ラット (雄 21 匹) にメタクリル酸メチルの 200 μL/日を皮下投与し、3、7、14 日に剖検した実験で、血漿コリンエステラーゼ活性が各剖検日で対照に比べ低く、3 日目の測定では有意であった (3 日目コリンエステラーゼ活性平均値：5,260 pg/mL、対照；2,260 pg/mL)。アドレナリンとノルアドレナリンが有意な上昇を示した。ドーパミンは投与期間中対照と有意差はなかった。著者らはメタクリル酸メチルは交感神経系に有害影響をもたらす可能性を示唆している (Wynkoop et al., 1982)。

Wistar ラット (雄 30 匹/群) にメタクリル酸メチル (オリーブオイル溶液) の 500 mg/kg を 21 日間強制経口投与した試験で、投与期間中に 3 匹死亡がみられた。投与後の剖検では体重及び脳

重量に有意差があった。投与直後は歩行のふらつき、後肢機能の低下がみられたが、これは 10 分以内に完全に回復した。行動試験では、自発的運動量及び条件回避反応が低下し、攻撃的行動が亢進した。最終投与 24 時間後の脳中のノルアドレナリン、ドーパミン、5-ヒドロキシトリプタミンの分析では、海馬においては 3 物質とも対照に比べ高かった。大脳皮質では、ノルアドレナリンレベルが高く、線条体においては、ノルアドレナリンレベルが高く、ドーパミンレベルが低かった。中脳では 5-ヒドロキシトリプタミンが高かった。著者らは生体内発生アミンの変化が行動試験における変化に影響を及ぼしている可能性を示唆している。一方、投与期間中に死亡が発生したことから、行動変化の原因の幾つかは他の原因、例えば気道粘膜の刺激による二次的影響の可能性もあると考察している (Husain et al., 1985)。

Wistar ラット (雄 20 匹) にメタクリル酸メチルの 200 mg/kg (コーンオイル中) を 21 日間強制経口投与した試験で、最終投与の 24 時間後、全脳の脂質組成の変化はなかったが、坐骨神経においては、コレステロール、トリグリセリイドが増加し、リン脂質がわずかに減少した。脳ミエリン脂質の組成に変化はみられなかったが、坐骨神経では、ミエリンの全コレステロール量が増えていた。ミエリンタンパクは脳、坐骨神経とも変化はみられなかった。著者らはこれらの結果からメタクリル酸メチルは末梢神経に毒性を示すとしている (Husain et al., 1989)。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

メタクリル酸メチルをラットに吸入または経口で投与すると、速やかに吸収され、体内に分布する。実験動物及びヒトでメタクリル酸メチルは、速やかに代謝され、メタクリル酸とメタノールに加水分解される。メタクリル酸は、クエン酸回路を介して二酸化炭素に変換され、肺を介して呼気中に排出される。

実験動物に対するメタクリル酸メチルの急性毒性値 (LD_{50} または LC_{50}) は、ラットの経口投与で 7,900～9,400 mg/kg、ラットの吸入暴露で 7,093 (4 時間)～16,800 (2 時間) ppm、ラット経皮 (閉塞貼付) で 7,500 mg/kg と高い数値を示している。メタクリル酸メチルをげっ歯類及びウサギに暴露した場合、眼、皮膚及び気道粘膜に刺激作用が観察される。皮膚感作性は動物試験では陽性と陰性の結果がみられるが、ヒトの疫学調査の結果を合わせてメタクリル酸メチルは、皮膚感作性物質と判断する。発症例は少ないが、メタクリル酸メチルによる職業暴露による喘息例が報告されている。

反復吸入暴露試験で、鼻腔への刺激による炎症性変化である嗅上皮の変性及び萎縮がみられた。吸入反復投与試験での NOAEL はラットに 2 年間投与し、嗅上皮の変性及び萎縮を指標とした 25 ppm (104 mg/m^3) である。

経口による反復投与ではラットに飲水で 2 年間投与した試験でメタクリル酸メチルによる影響はなく、その NOAEL は 2,000 ppm (雌 147 mg/kg/日、雄 121 mg/kg/日相当) である。

生殖毒性試験では、雄マウスにメタクリル酸メチルの最大 9,000 ppm を 6 時間/日、5 日間暴露後、非暴露の雌マウスと同居させた優性致死試験で生殖毒性はみられなかった。吸入暴露による発生毒性試験では、マウスを用いた試験では発生毒性はみられず、ラットを用いた場合では信頼性ある試験で、最高暴露濃度の 2,028 ppm まで胎児に発生毒性は現れなかった。

メタクリル酸メチルは、*in vitro* において、微生物を用いた復帰突然変異試験は陰性であり、哺乳動物培養細胞を用いたマウスリンフォーマ試験、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験

に一部陽性の結果がみられるが、いずれも 10 mM (約 1,000 μg/mL) を越す高濃度領域においてである。*in vivo* においては、染色体異常試験で明確な陽性の結果はみられず、小核試験及び優性致死試験は陰性を示している。よってこれらの結果を総合するとメタクリル酸メチルは遺伝毒性を有さないと判断される。。

発がん性については、マウス、ラット、ハムスターへの吸入暴露試験で、腫瘍の発生増加はみられなかった。

なお、IARC は、メタクリル酸メチルをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に、ACGIH では A4 (ヒトに対して発がん性が分類できない物質) に分類している。

神経毒性試験ではラットにメタクリル酸メチルの 500 mg/kg を 21 日間経口投与した試験で、行動試験における自発運動量及び条件回避反応の低下、脳中のノルアドレナリン、ドーパミン等の濃度の高値等ラットに対する神経毒性が示唆された。

文　　献　(文献検索時期：2003 年 4 月 [1])

ACGIH, American Conference of Govermental Industrial Hygienists (1986) Documentation of threshold limit values and biological exposure indices. 5th ed. ACGIH, Cincinatti OH., 406-407.

ACGIH, American Conference of Govermental Industrial Hygienists (2003) TLVs and BEIs.

Anderson, B.E., Zeiger, E., Shelby, M.D., Resnick, M.A., Gulati, D.K., Ivett, J.L. and Loveday, K.S. (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. Environ. Mol. Mutagen, **16**, 55-137. (ECETOC, 1995 から引用)

Bailey, H. C., Liu, D. H. W. and Javitz, H. A. (1985) Time/toxicity relationships short-term static, dynamic and plug-flow bioassays. In Bahner, R. C. and Hansen D.J. (Eds.), Aquatic toxicology and hazard assessment, 8th symposium, ASTM STP 891, Philadelphia, PA: 193-212. (U.S. EPA, 2003a から引用)

Bereznowski, Z. (1995) *in vivo* assessment of methyl methacrylate metabolism and toxicity. Int. J. Biochem. Cell Biol., **27**, 1311-1316. (U.S. EPA, 1998 から引用)

Bohling, H.G., Borchard, U. and Drouin, H. (1977) Monomeric methylmethacrylate acts on the desheathed myelinated nerve and on the node of Ranvier. Arch. Toxicol., **38**, 307-314. (ECETOC, 1995 から引用)

Borzelleca, J.F., Larson, P.S., Hennigar, G.R., Huf, E.G., Crawford, E.M. and Blackwell, S.R. (1964) Studies on the chronic oral toxicity of monomeric ethyl acrylate and methyl methacrylate.

Bowman, J. H. (1990) Acute flow-through toxicity of methyl methacrylate to rainbowtrout (*salmo gairdneri*). Anal. Bio-Chem. Lab. Rep. 37327. 1-97. Methacrylate Producers Association, Washington D.C.

Bratt, H. and Hathway, D.E. (1977) Fate of methyl methacrylate in rats. Brit. J. Cancer, **36**, 114-119.

Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvemehrungshemmtest. Z. Wasser-Abwasser-Forsch., **10**, 87-98. (ECETOC,1998 から引用)

Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) The effects of water pollutants on *Daphnia magna*. Z. Wasser-Abwasser-Forsch., **10**, 161-166. (AQ、ECETOC から引用)

Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978a) Limiting values for the noxious effects of water pollutant material to blue algae (*Microcystis aeruginosa*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*). Vom. Wasser, **50**, 45-60. (U.S. EPA, 2003a から引用)

Bringmann , G. and Kuhn, R. (1978b) Investigation of biological harmful effects of chemical substances which are classified as dangerrous for water on protoza. Z. Wasser-Abwasser-Forsch., **11**, 210-215. (GER) (U.S. EPA, 2003a 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手した際には文献を更新した。

Bringmann , G. and Kuhn, R. (1980) Determination of the harmful biological effect of water pollutantsin protozoa. II. Bacteriovorous Ciliates Z. Wasser-Abwasser-Forsch., **1**, 26-31. (GER) (U.S. EPA, 2003a から引用)

Bringmann, G. and Kuhn, R. (1981) Comparison of effect of toxic substances on the flagellate organisms such as ciliates and holozoic bacteria-devouring organisumus such as. Gwf-Wasser Abwasser, **122**, 308-313. (Ger.) (Eng. Abs.) (U.S. EPA, 2003a から引用)

Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Results of toxic action of water pollutants on *Daphnia magna* straus tested by an improved standardized procedure. Z. Wasser-Abwasser-Forsch., **15**, 1-6. ((AQ、ECETOC から引用)

Burgess, D. (1990) Acute flow-through toxicity of methyl methacrylate to *Daphnia magna*. Anal. Bio-Chem. Lab. Rep. 37328. Methacrylate Producers Association, Washington DC. (ECB, 2002 から引用)

Cannas, M., Bigatti, P., Rossi, E. and Rossi, P. (1987) *in vitro* research on the possibility of chromosomal damage caused by polymethyl methacrylate in orthopaedics. A preliminary report. Ital. Orthop. Trraumatol., **13**, 387-391. (ECETOC, 1995 から引用)

Castellino, N. and Colicchio, G. (1969) Experimental research on the acute toxicity of methyl methacrylate. Folia. Med., **52**, 337-347. (Italian) (ECETOC, 1995 から引用)

Cavelier, C., Jelen, G., Herve-Bazin, B. and Foussereau, J. (1981) Irritation et allergie aux acrylates et methaacrylates: premiere partie, monoacylates et monomethacrylates simples, Ann. Dematol. Venerol., **108**, 549-556. (ECETOC, 1995、ECB, 2002 から引用)

CEFIC , European Chemical Industry Council (1993) Methyl methacrylate. In vitro absorption through human epidermis. Ward, R. J. and Heylings, J.R. Zenecca Central Toxicology Lab/, CEFFIC Methylacrylates Toxicology Committee, Brussfls. (ECB, 2002 から引用)

CEFIC, European Chemical Industry Council (1997) Report No. CTL/P/5159. Methyl methacrylate: 28 day subchronic inhalation study in rats. CAS. 80-62-6. Central Toxicology Laboratory, Alderley Park Macclesfield, Cheshire UK (ECB, 2002 から引用)

Chan, P.C., Eustis, S.L., Huff, J.E., Haseman, J.K. and Ragan, H. (1988) Two-year inhalation carcinogenicis studies of methyl methacrylate in rats and mice: inflammation and degeneration of nasal epithelium. Toxicology, **52**, 237-252. (ECETOC, 1995 から引用)

Chung, C.W. and Giles, A.L. (1977) Sensitization potentials of methyl, ethyl, n-butyl methacrylate and mutual cross-sensitivity in guinea pigs. J. Invest. Dermatol., **68**, 187-190. (ECETOC, 1995 から引用)

Clemmensen, S. (1984) Cross- reaction patterns in guinea pigs sensitized to acrylic monomers. Drug Chem. Toxicol., **7**, 527-540. (ECETOC, 1995 から引用)

Collette, T.W. (1990) Ester hydrolysis rate constant prediction from infrared interferograms. Environ. Sci. Technol., **24**, 1671-1676.

Crout, D.H.G., Lloyd, E.J. and Singh, J. (1982) Metabolism of methyl methacrylate: evidence for metabolism by the valine pathway of carbolism in rat and in man. Xenobiotica, **12**, 821-829.

Darre, E., Vedel, P. and Kassis, V. (1983) Forebyggelse af kontaktdermatitis forarsaget af metylmetakrylat. Ugeskr. Laeg., **145**, 3262. (ECB, 2002 から引用)

Darre, E., Jorgensen, L.G., Vedel, P. and Jensen, J.S. (1992) Breathing zone concentrations methyl methacrylate monomer during joint replacement operations. Phamacol. Toxicol., **71**, 198-202. (ECB, 2002 から引用)

Deichmann, W. (1941) Toxicity of methyl-, ethyl- and n-butyl methacrylate. J. Ind. Hyg. Toxicol., **23**, 343-351. (ECB, 2002 から引用)

Delbressine, L.P.C., Seutter-Berlage, F. and Seutter, E. (1981) Identification of urinary mercapturic acids formed from acrylate, methacrylate and crotonate in the rat. Xenobiotica, **11**, 241-247. (U.S. EPA, 1998 から引用)

Derks, C.M., D´Hollander, A.A., Lafabregues-Guy, M.T. and Donkerwolcke, M. (1977) Some aspects of pulmonary excretion of methyl methacrylate monomer (MMM) in dogs. J. Surg. Res., **22**, 9-15.

ECB, European Chemicals Bureau (2002) Europian Union Risk Assessment Report, Methyl metacrylate

ECETOC, European Chemical Industry Ecology & Toxicology Center (1995) Methyl methacrylate. Joint Assessment of Commodity Chemicals, No. 30.

Elovaara , E., Kivistoe, H. and Vainio, H. (1983) Effects of methyl methacrylate on non-protein thiols and drug metabolizing enzymes in rat liver and kidneys. Arch. Toxicol., **52**, 109-121. (ECB, 2002 から引用)

Estlander, T., Rajaniemi, R. and Jolanki, R. (1984) Hand dermatitis in dental technicians. Contact Dermatitis, **10**, 201-205. (ECB, 2002 から引用)

Fedetova, I.V. (1997) Occupational contact of women with methylmethacrylate and the negative tendency in the process of child bearing. Gig. Saint., **4**, 19-21. (ECB, 2002 から引用)

Fedyukovich, L.V. and Ergova, A.B. (1991) Genotoxic effects of acrylates. Gig. Saint., **12**, 62-64. (Russian) (ECETOC, 1995 から引用)

Fedyukovich, L.V., Kotlovskii, Y.V., Sviderskaya, L.N. and Borisov, Yu. M. (1988) Mutagenic and cytotoxic effects of acrylates. Genetika, **24**, 1132-1134. (Russian) (ECETOC, 1995 から引用)

Forbis, A.D. (1990) Acute toxicity of methyl methacrylate to *selenastrum capricortum* Printz. Anal. Bio-Chem. Lab. Rep. 37329. Methacrylate Producers Association, Washington, DC. (ECB, 2002 から引用)

Fries, I.B., Fisher, A. and Salvati, E.A. (1975) Contact dermatitis from methyl methacrylate in an above-knee prosthesis. Contact Dermatitis, **20**, 69-70. (ECB, 2002 から引用)

Geiger, D. L., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1990) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*primephales promelas*), vol. 5. Center for lake superior environmental Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI. 332.

Greim, H., Ahlers, J., Bias, R., Broecker, B., Hollander, H., Gelbke, H.P., Jacobi, S., Klimisch, H.J., Mangelsdorf, I., Mayr, W., Schon, N., Stropp, G., Stahnecker, P., Vogel, R., Weber, C., Ziegler-Skylakakis, K. and Bayer, E. (1995) Assessment of structurally related

chemicals: Toxicity and ecotoxicity of acrylic acid and acrylic acid alkyl esters (acrylates), methacrylic acid and methacrylic acid alkyl esters (methacrylates). Chemosphere, **31**, 2,637-2,659.

Hachiya, N., Taketani, A. and Takizawa, Y. (1981) Studies on mutagenicity of life –related environmental agents. III. Ames and bone marrow micronucleous assays of acryl resin monomers and major addiives. Nippon Koshu Eisei Zasshi., **29**, 236-239. (ECETOC, 1995 から引用)

Hansh, C., Leo, A. and Hoekman, D. (1995) Exploring QSAR. Hydrophobic, Electronic, And Steric Constants. ACS Professional Reference Book. Washington, DC: Amer. Chem. Soc. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)

Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. Eds. (1991) Handbook of Environmental Degradation Rates, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.

Hossack, D.J.N. and Thomas, F.J.(1992) Methyl methacrylate: Effects on soil carbon cycle (respiration). Prepared by Huntington Research Centre, England. U.S. Methacrylate Association, Washington DC. (ECB, 2002 から引用)

Husain, R., Khan, S., Seth, P.K. and Pandya, K.P. (1989) Effects of methyl methacrylate on selected lipids in rat brain and sciatic nerve. Ind. Health, **27**, 121-124. (ECETOC, 1995 から引用)

Husain, R., Srivastava, S.P. and Seth, P.K. (1985) Methyl methacrylate induced behavioural and neurochemical changes in rats. Arch. Toxicol., **58**, 33-36. (ECETOC, 1995 から引用)

IARC, International Agency for Research on Cancer (1994) Methyl methacrylate in IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans.,Vol. 60, 444-474.

IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans (http://www.iarc.fr から引用).

ICI (1976a) Methylmethacrylate monomer: cytogenetic study in the rat. Anderson, D. and Richhardson, C. R. Rep. CTL/P/292. ICI, Macclesfield, Cheshire. (ECETOC, 1995 から引用)

ICI (1976b) Methyl metacrylate monomer: Dominant lethal study in the mouse. Anderson, D. and Hodge, M.C.E., Rep. CTL/P/295. ICI, Macclesfield. Cheshire. (ECETOC, 1995 から引用)

ICI (1976c) Methyl methacrylate monomer: Teratogenicity in the rabbit. Unpublished results. ICI, Macclesfield, Cheshire. (ECB, 2002 から引用)

ICI (1977) Methyl methacrylate monomer. Teratogenicity studies in the rat. Hodge, M.C.E. and Palmer, S. Report CTL/P/316. ICI, Macclesfield, Cheshire. (ECETOC, 1995 から引用)

ICI (1979) Methylmethacrylate monomer: a second cytgenetic study in the rats. Anderson, D., Richardson, C.R. and Weight, T.M. Rep. CTL/P/449. ICI, Macclesfield, Cheshire. (ECETOC, 1995 から引用)

ICI (1983) Methyl methacrylate. Whole body autoradiography study in rats. Batten, P.L. and Hudson, C.P. Rep. CTL/R/634. ICI, Macclesfield, Cheshire. (ECETOC, 1995 から引用)

ICI (1993) A study of prevalence of occupational asthma at the ICI acrlyicas site at Dawen, Lancashire,

by Pickering, C.A.C., Niven, R., Simpson, J. ICI Acrylics, Darwen, Lancashire. (ECB, 2002 から引用)

IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards,Geneva.(http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm から引用)

Jung, J. and Sofer, S. (1993) A comparative study on biodegradation of selected monomers : Effect of molecular structure. Haz. Waste Haz. Mat., **10**, 3-10.

Junke, I. and Luedemann, D. (1978) Results of the investigation of 200 chemical compounds for acute fish toxicity the golden orfe test. Z. Wasser-Abwasser-Forsch, **11**, 161-164. (GER)

Kanerva, L., Estlander, T., Jolanki, R. and Tarvainen, K. (1993) Occupational allergic contact dermatitis caused by exposure to acrylates during work with dental prostheses. Contact Dermatitis, **28**, 268-275. (ECB, 2002 から引用)

Kanzaki, T., Kabasawa, Y., Jinno, T. and Isayama, K. (1989) Contact stomatitis due to methyl methacrylate monomer. Contact Dermatitis, **20**, 146-148. (ECB, 2002 から引用)

Karpov, B.D. (1954a) Methyl methacrylate from the viewpoint of labor hygiene. (Russian) Gig. Sanit., 10, 25-28. (ECETOC, 1995 から引用)

Karpov, B.D. (1954b) Toxicity of methyl acrylate. (Russian) Famakol. Toksikol., 17, 49-51. (ECETOC, 1995 から引用)

Karpov, B.D. (1955a) Effect of small concentrations of Methylmethacrylate vapors on the processes of checkking and excitation in the brain. (Russian) Trudy Leningrad Saint Gigien Med. Inst., 14, 43-48. (ECETOC, 1995 から引用)

Karpov, B.D. (1955b) Toxicological assessment of methylacrylate. (Russian) Gig. Sanit., 8, 19-22. (ECETOC, 1995 から引用)

Kassis, V., Vedel, P. and Dare, E. (1984) Contact dermatitis to methyl methacrylate. Contact Dermatitis, **11**, 26-28. (ECB, 2002 から引用)

Lawrence, W.H., Malik, M. and Autian, J. (1974) Development of a toxicity evaluation for dental materials and products; 2. Screening for systematic toxicity. J. Biomed. Mater. Res., **8**, 11-34. (ECB, 2002 から引用)

Lomax, L.G.(1992) Histpathrogical evaluation of nasal cavities from Fisher 344 rats exposed to methyl methacrylate vapor for two years. Rohm and Haas, Spring House, PA.

Lomax, L.G., Krivanek, N.D. and Frame, S.R. (1997) Chronic inhalation toxicity and oncogenicity of methyl methacrylate in rats and hamsters. Food Chem. Toxicol., **35**, 393-407.

Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behaviour of Organic Compounds. pp. 15-1 to 15-29, American Chemical Society, Washington, DC. (U.S.NLM: HSDB, 2003 から引用)

Maibach, H., Hjorth, N., Fregert, S., Menghini, C. et al. (1978) Butyl methacrylate monomer and ethyl methacrylate monomer – frequency of reaction. Contact Dermatitis, **4**, 60. (ECB, 2002 から引用)

Mallory, T.H., Stone, W.A. and St. Pierre, R. L. (1973) Potential hepatotoxic efects of methyl

methacrylate monomer. Clin. Orthop. Relat. Res., **93**, 366-368. (ECETOC, 1995 から引用)

Marx, H., Bork, K. and Schubert, A. (1982) Zur Epikutantestung bei Allergie auf Prothesenkunststoff. Dtsch. zahnarztl. Z., **37**, 783-786. (ECB, 2002 から引用)

Marzulli, F. and Maguire, H.C. (1982) Usefulness and limitations of various guinea pig test methods in detecting human skin sensitizers-validation of guinea pig tests for skin hypersensitivity. Fd. Chem. Toxic., **20**, 67-74. (ECETOC, 1995 から引用)

Marzulli, F. and Maguire, H.C. (1983) Validation of guinea pig test for skin hypersensitivity. In: Marzulli, F.N. and Maibach, H.I. (eds), Dermatotoxicology, 2nd ed. Hemisphere, Washington DC, 237-250. (ECETOC, 1995 から引用)

McLaughlin, R.E., Reger, S.I., Barkalow, J.A., Allen, M.S. and Difazio, C.A. (1978) Methyl methacrylate: A study of teratogenicity and fetal toxicity of the vapor in the mouse. J. Bone Joint Surg., **60**, 355-358. (ECETOC, 1995 から引用)

Miller, R.R., Ayres, J.A., Jersey, G.C. and McKenna, M.J. (1981) Inhalation toxicity of acrylic acid. Fundam. Appl. Toxicol., **1**, 271-277.

Miller, R.R., Young, J.T., Kociba, R.J., Keyes, D.G., Bodner, K.M., Calhoun, L.L. and Ayres, J.A. (1985) Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled ethyl acrylate in Fischer 344 rats and B6C3F$_1$ mice. Drug. Chem. Toxicol., **8**, 1-42.

Mizunuma, K., Kawai, T., Yasugi, T., Horiguchi, S., Takeda, S., Miyashita, K., Taniuchi, T., Moon, C.S. and Ikeda, M. (1993) Biological monitoring and possible health effects in workers occupationally exposed to methyl methacrylate. Int. Arch. Occup. Environ. Health **65,** 227-232.

Moor, M.M., Amtower, A., Doerr, C.L., Brock, K.H. and Deafield, K.L. (1988) Genotoxicity of acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate and ethyl methacrylate in L5178Y mouse lymphoma cells. Environ. Molec. Mutagen.,**11**, 49-63. (ECETOC, 1995 から引用)

Morris, J.B. and Frederick, C.B. (1995) Upper respiratory tract uptake of acrylate ester and acid vapors. Inhal. Toxicol., **7**, 557-574. (U.S. EPA, 1998 から引用)

Motoc, F., Constantinescu, S, Filipescu, G., Dobre, M., Bichir, E. and Pambuccian, G. (1971) Noxious effects of certain substances used in the plastics industry (acetone cyanohydrin, methyl methacrylate, azobis-isobutylronitrile and anthracene oil). Relation between the aggressor agent and its efects. Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc., **32**, 653-658. (U.S. EPA, 1998 から引用)

Nethercott, J.R., Jakubovic, H.R., Pilger, C. and Smith, J.W. (1983) Allergic contact dermatitis due to urethane acrylate in ultraviolet cured inks. Brit. J. Ind. Med., **40**, 241-250. (ECETOC, 1995 から引用)

Nicholas, C.A., Lawrence, W.H. and Autian, J. (1979a) Embryotoxicity and fetotoxicity from maternal inhalation of methyl methacrylate monomer in rats. Toxicol. Appl. Phamacol., **50**, 451-458. (ECETOC, 1995 から引用)

Nicholas, C.A., Lawrence, W.H. and Autian, J. (1979b) Toxicity study of methyl metacrylate inhalation and embryofetal development in the pregnant rat. Pharmacologist., **20**, 146. (abstract) (ECETOC, 1995 から引用)

Nicholas, C.A., Lawrence, W.H. and Autian, J. (1979c) Embryotoxicity and fetotoxicity from maternal inhalation of methyl methacrylate monomer in rats. Toxicol., **50**, 1-8. (ECETOC, 1995 から引用)

Nishiwaki, Y., Saitoh, T., Takebayashi, T., Tanaka, S., Etoh, N., Eitaki, Y. and Omae, K. (2001) cross-sectional study of health effects of Methyl methacrylate monomer among dental laboratory technicians. J. Occup. Health, **43**, 375-378.

NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.

Nyquist, G. (1958) Sensitivity to methyl methacrylate. Trans. Royyal School Dent., **1**, 36-51. (ECETOC, 1995 から引用)

Nyquist, G., Koch, G. and Magnusson, B. (1972) Contact allergy to medicaments and materials used in dentistry III, Sensitization and sensitivity study in guinea pigs on methyl methacrylate used in a dentifrice. Odont. Revy., **23**, 197-204. [Excerpta. Medica. Occup. Health, 3, 1981, 362.] (ECETOC, 1995 から引用)

Oberly, R. and Tansy, M.F. (1985) LC_{50} values for rats acutely exposed to vapors of acrylic and methacrylic acid esters. J. Toxicol. Environ. Health, **16**, 811-821. (ECETOC, 1995 から引用)

Ouyang, G., Shi, T., Fan, Z., Zhang, B., Yu, T., Hao, A. and Tag, G. (1988) Acute toxicity and toxicokinetics of methyl methacrylate. Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi, **6**, 211-214. (ECETOC, 1995 より引用)

Parker, D. and Turk, J.L. (1983) Contact sensitivity to acrylate compounds in guinia pigs. Contact Dermatitis, **9**, 55-60. (ECETOC, 1995 から引用)

Pickering C.A., Brainbridge, D., Birtwistle, I.H. and Griffiths, D.L. (1986) Occupational asthma due to methyl methacrylate in an orthpaedic theatre sister. Brit. Med. J., **292**, 1362-1363. (ECB, 2002 から引用)

Pickering, Q.H. and Henderson, C. (1966) Acute toxicity of some importnant petrochemical to fish. J. Water Pollut. Control Fed., **38**, 1419-1429.

Pickring, C.A.C., Niven, R. and Simpson, J. (1993) A study of occupational asthma at the IOI acrylic site at Darwen, Lancashire. ICI Acrylics, Darwen, Lancashire. (U.S.EPA, 1998 から引用)

Piirila, P., Kanerva, H., Estander, T., Hytonen, M., Tuppurainen, M. and Nordman, H. (1998) Occupationnal respiratory hypersensitivity caused by preparations containing acrylates in dental personnel. Clin. Exp. Allergy, **28**, 000-000. (ECB, 2002 から引用)

Raje, R.R., Ahmad, S. and Weisbroth, S.H. (1985) Methyl methacrylate: tissue distribution and pulmonary damage in rats following acute inhalation. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., **50**, 151-154. (ECETOC, 1995 から引用)

Reynaud-Gaubelt, M., Philip-Joet, F. and Amaud, A. (1991) Astme Professionnel au methyl-methacrylate. Press. Med., **20**, 386. (ECB, 2002 から引用)

Rohm and Hass (1958) Acute inhalation toxicity of methyl methacrylate monomer vapor to rats and observations on its irritative effects on the eyes of rabbits. Prepared by Larson PS, Medical College of Virginia. Rohm and Haas, Spring House PA. (ECETOC, 1995 から引用)

Rohm and Hass (1979) A two-year vapor inhalation safety evaluation study in rat, methyl methacrylate. Final report by Hazleton Lab America, with addendum. Rohm and Haas, Spring House PA (ECETOC, 1995 から引用)

Rohm and Haas (1982) Acute oral LD_{50} range finding rat, acute dermal LD_{50} range finding rabbit, acute skin irritation range finding rabbit 4-hr contact, acute eye irritaton range finding rabbit. Test substance methyl methacrylate 10 ppm. Topanol A. Report No 82R 0133. Rohm and Haas, Philadelphia PA. (ECETOC, 1995 から引用)

Rohm and Haas (1985) Mutagenicity evaluetion of TD-80-254 in the mouse lymphoma forward mutation assay. Litton Bionetics Report 81 RC-136. (ECB, 2002 から引用)

Schwach, G.W. and Hofer, H. (1978) Determination of the oral acute toxicity of methacrylates and vinylpyrrolidone in mouse. Ber. Osterr. Studienges, Atomenerg, SGAE Ber. 3004, Forschungszentrum Seibersdorf. (ECB, 2002 から引用)

SLI, Springborn Laboratories, Inc. (1997) Methyl methacrylate – the chronic toxicity to Daphnia magna under flow through conditions. SLI report # 96-12-6804, study # 13536.0696. 6120. 130. Methacrylates Producers Association. Final report

Solomon, H. M., McLaughlin, J.E., Swenson, R.E., Hagan, J.V., Wanner, F.J., O'Hara, G.P. and Krivanek, N.D. (1993) Methyl methacrylate: Inhalation development toxicity study in rats. Teratology, **48**, 115-125.

Spealman, C.R., Main, R.J., Haag, H.B. and Larson, P.S. (1945) Monomeric methyl methacrylate studies on toxicity. Ind. Med., **14**, 292-298. (ECB, 2002 から引用)

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HydroWin Estimation Software, ver. 1.67, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm から引用)

Tanii, H. and Hashimoto, K. (1982) Structure-toxicity relationship of acrylates and methacrylates.

Toxicol. Lett., **11**, 125-129. (ECB, 2002 から引用)

Tansy, M.F. (1978) Final report on teratology studies of mice exposed to methyl methaacrylate monomer vapor. Revised manuscript Feb. **10**, 1978. Rohm and Haas, Spring House (PA) (ECETOC, 1995 から引用)

Tansy , M.F., Hohenleitner, F.J., White, D.K., Oberly, R., Landin, W.E. and Kendall, F.M. (1980a) Chronic biological effects of methyl methacrylate vapor, III, Histpathology, blood chemistries and hepatic ciliary function in the rats. Environ. Res., **21**, 117-125. (ECETOC, 1995 から引用)

Tansy, M.F., Landin, W.E. and Kendall, F.M. (1980b) LC_{50} values for rats acutely exposed to methyl methacrylate monomer vapor. J. Dent. Res., **59**, 1074. (ECETOC, 1995 から引用)

U.S. EPA, Environmental Protecton Agency (1998) Toxicological review of methyl methacrylate (In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS) U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (http://toxnet. nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS から引用)

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003a) ECOTOX (ECOTOXicology) database (http://www.epa.gov/ecotox/から引用).

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003b) Integrated Risk Informaton System, National Library of Medicine. (http://toxnet. nlm. nih.gov/cgi-bin/sis/htmgen?IRIS から引用)

U.S. NTP, National Toxicology Program (1986) Toxicology and carcinogenisis studies of methyl methacrylate (CAS No. 80-62-6) in F344N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP TR 314, NIH 87-2570, NTP, Research Triangle Park NC.

U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S.Department of Health and Himan Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.

Van der Walle, H.B., Klecak, G., Geleick, H. and Bensink, T. (1982) Sensitizing potential of 14 mono (meth) acrylates in the guinea pig. Contact Dermatitis**, 8**, 223-235. (ECETOC, 1995 から引用)

Van Joost, T., Van Ulsen, J. and Van Loon, L.A.J. (1988) Contact allergy to denture materials in the burning mouth syndrome. Contact Dermatitis, **18**, 97-99. (EBC, 2002 から引用)

Verkkala, E., Rajaniemi, R. and Savolainen, H. (1983) Local neurotoxicity of methylmethacrylate monomer. Toxicol. Lett.,**18**, 111-114. (U.S. EPA, 1998 から引用)

Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic chemicals, 4th ed., Van Jhon Wiley & Sons, Inc., New York, NY.

Wenzel, H., Garbe, A. and Nowak, H. (1973) Untersuchungen zur pharmakokinetik von monomethyl methacrylat. 1st Int. Kongr. Prothesentecknok funkt. Rehabil Wien (Cited in Borchard, 1982). (U.S. EPA, 1998 から引用)

Wynkoop, II. Jr., Miller, R.A., Cheong, V. and Lorton, L. (1982) Levels of neuroactive substances following exposure to methyl methacrylate monomer. J. Dent. Res., **61**, 202 (abstract) (ECETOC, 1995 から引用)

Zeneca (1999) Methyl methacrylate: Determination of toxicity to the green alga *selenastrum capricortum*. Brixham Environmental Laboratory ZENECA Limited, Report# BL6654/B, 17pp. (ECB より引用)

Ziger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Morteimans, K. and Speck, W. (1987) *Salmonella* mutagenicity tests III. Results from the testing of 255 chemicals. Environ. Mutagen., **9**, 1-110. (ECETOC, 1995 から引用)

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) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度) の確報値 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical-management/sitei/kakuhou.htm 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 届出外排出量の推計方法等の概要. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり)

財務省, 貿易統計. (http://www.customs.go.jp/toukei/info/から引用)

製品評価技術基盤機構 (2003) 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 14 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 (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).

通商産業省 (1976) 通商産業公報 (1976 年 5 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)

日本化学工業協会 (2002) （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－2002 年度化学物質排出量調査結果－(2001 年度実績).

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	林　浩次
6.　生態影響評価	野坂　俊樹 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ア一覧

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

2006 年 2 月　Ver.0.4　初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加

2006 年 6 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 26 回安全評価管理小委員会審議了承