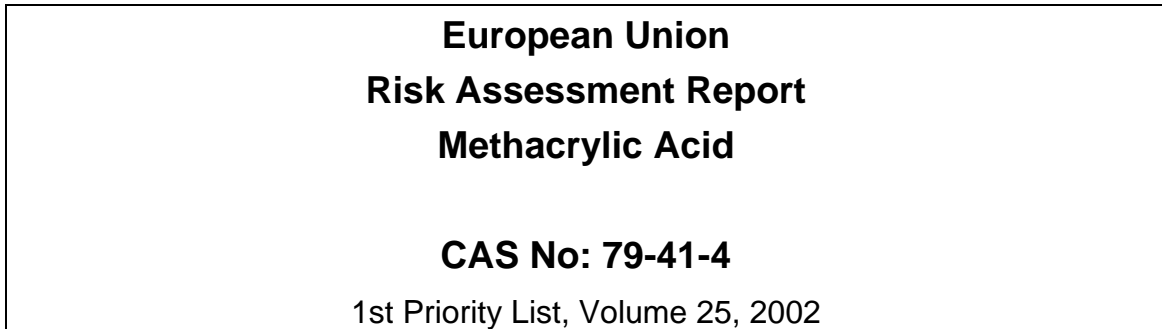
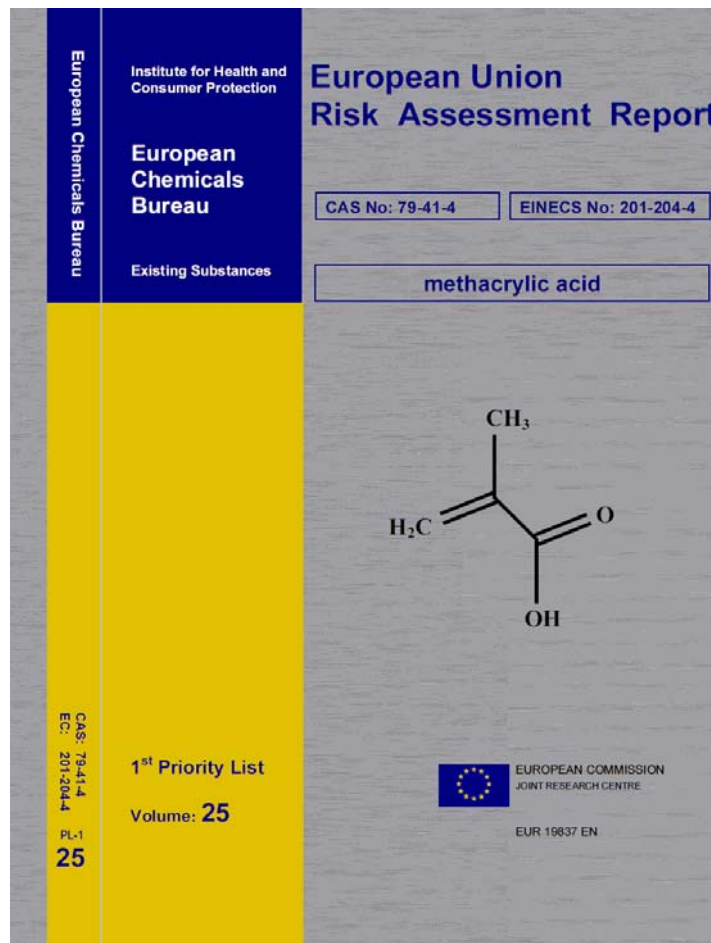


部分翻訳



欧州連合  
リスク評価書 (Volume 25, 2002)  
メタクリル酸



国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部  
2012年7月

本部分訳文書は、Methacrylic Acid, CAS No: 79-41-4)に関するEU Risk Assessment Report, (Vol. 25, 2002)の第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量反応関係」を翻訳したものである。原文（評価書全文）は、

[http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/existing-chemicals/risk\\_assessment/REPORT/methacrylicacidreport033.pdf](http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/existing-chemicals/risk_assessment/REPORT/methacrylicacidreport033.pdf)

を参照のこと。

#### 4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量（濃度）-反応（影響）評価

##### 4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

既存化学物質メタクリル酸のトキシコキネティクス（代謝、哺乳類の組織構成要素との潜在的な反応性も含む）に関する明示的な試験は見当たらない。したがって、アクリル酸、アクリル酸のエステル、メタクリル酸のエステルに関する既存文献が考察されているものの、本項目に関するすべての論述は、推論的な性格を帯びたものである。

メタクリル酸は低分子量分子で、水溶性は比較的高く（89 g/L）、オクタノール/水分配係数は低い（log Pow = 0.93）。0.8～0.9 hPa（20°C）の蒸気圧で、やや揮発性を示す。酸性度（pKa）は4.66である。メタクリル酸は、市販品では200 ppm（最低含有量の場合）のヒドロキノンモノメチルエーテルで安定化されており、室温では、10～25%の水溶液または0.1M塩酸中で1週間安定である。したがって、メタクリル酸は、水性媒体中で自然に重合することはないと結論できる（Degussa AG, 1995）。

麻酔したラットから外科的に分離した上気道（URT）に、450 µg/L（133 ppm）のメタクリル酸蒸気を60分間、一方向流（環流による試験は、環流ポンプに蒸気が吸収されるため不可能）で吸入させた際の、メタクリル酸の蓄積率が調べられている（Morris and Frederick, 1995）。メタクリル酸の蓄積率の測定は、曝露期間の全体にわたって、吸気中とURTからの呼気中のメタクリル酸蒸気の濃度差を測定する方法で行われた。一方向流の速度が200 mL/分の条件では、蓄積率（曝露後30～60分）は約95%であった。ただし、下層にある細胞への浸透度は、この試験から導くことはできなかった。

この結果から、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が示唆される。この結果は、90日間吸入試験の結果、主要な影響は鼻への刺激、すなわち接触部位での局所的影響であったことと整合している。

メタクリル酸のナトリウム塩を Wistar ラットに単回経口投与(540 mg/kg 体重)した後、HPLC を用いて、血清中からのメタクリル酸の検出が行われている。メタクリル酸は、10 分後に最大濃度に達し、60 分後には検出されなくなっている (Bereznowski et al., 1994)。

外因的に投与されたメタクリル酸の代謝に焦点を絞った試験は見当たらない。ただし、メタクリル酸補酵素 A (CoA) が自然発生的なバリン経路の中間体であることは、一般に認められている。メタクリル酸 CoA は、エノイル CoA 加水酵素によって、速やかに(S)-3-ヒドロキシイソブチリル CoA に変換される。この経路はクエン酸回路へと繋がり、最終的に二酸化炭素と水が生成される (Rawn, 1983; Shimomura et al., 1994; Boehringer, 1992)。

#### 構造的に関連のある化合物

メタクリル酸メチルを Wistar ラットの雄に単回経口投与後 (800 mg/kg 体重)、メタクリル酸が 5 分以内に検出されている (Bereznowski, 1995)。メタクリル酸メチルの投与後 10~15 分間に、HPLC 分離・UV 検出定量法により、血清中メタクリル酸の最大濃度が検出されている。その後、メタクリル酸濃度は徐々に減少し、1 時間後には検出限界以下に達している。メタクリル酸メチルは、血清中の非特異的カルボキシエステラーゼにより、速やかに加水分解されると結論される。

メタクリル酸のメチルエステルは、毒性学的試験のモデル物質として使用することができ、メタクリル酸自体が標的器官に到達する。メタクリル酸のメチルエステルは、その高い親油性 ( $\log P_{ow} = 1.38$ )、非イオン特性、投与部位における反応性がわずかであることから、メタクリル酸より吸収速度が速く、吸収率もはるかに高いと考えられるため、メタクリル酸のメチルエステルの試験から得られた結果は、最悪の場合を想定したものとしてみなすことができる。

メタクリル酸メチルのトキシコキネティクスのデータは、メタクリル酸メチルの EU リスク評価書に詳細に記載されている。ただし、メタクリル酸とメタクリル酸メチルでは、微小用量での影響との関係 (microdosimetric relationship) が異なっている可能性があり、そのような場合においては比較が困難である。メタクリル酸メチルへの曝露により、カルボキシエステラーゼによって細胞内にメタクリル酸が生成される。対照的に、吸い込まれたメタクリル酸の蒸気は、最初に粘液表層に細胞外蓄積し、この表層中に拡散してからでないと、上皮と相互作用しない。

Frederick ら (1998) は、計算流体力学 (CFD) と生理学的薬物動態 (PBPK) とのハイブリッド吸入モデルを構築して、ラットとヒトについて、鼻腔組織へのアクリル酸の蓄積量を

推定している。ラットのモデルでは、Bush ら (1998) のラットのコンパートメント鼻モデルに基づいて、2つの嗅覚器のコンパートメントを使用し、背側鼻道に沿って伸びる突起上の嗅上皮と篩骨嗅部 (ethmoid olfactory region) とを両方組み込んでいる。ヒトのモデルでは、1つの嗅覚器のコンパートメントを使用している (Subramaniam et al., 1998)。Subramaniam らのモデルでは、メタクリル酸の緩衝能の影響を考慮して、液相が一部変更されている。

Frederick (1998) は、CFD と PBPK とのハイブリッドモデルを用いた、メタクリル酸の種間比較についても報告している。アクリル酸のモデルをメタクリル酸用に変更するため、様々な組織についてメタクリル酸固有の分配係数が測定され、また、分子量と酸性度 (pKa) の値もメタクリル酸の値に変更されている。残りのパラメータはすべて、構造的によく似たアクリル酸と同じであると仮定されている。

ヒト鼻腔の曝露が 18.9 L/分の一方向流量でシミュレートされ、鼻全体では吸入濃度 (10~80 ppm のメタクリル酸メチル) の 78% が吸収されると予想された。同じ曝露条件 (一方向流または環流) の場合、このモデルでは、鼻腔の嗅覚組織中のアクリル酸濃度が、ヒトではラットの3分の1~2分の1であると予測された (Frederick, 1998)。

この予測結果を解釈する上で、様々な側面が適切な方法で考慮されていない。第1に、測定された蓄積率について、ラットのモデルに設定されたパラメータが、メタクリル酸の1段階 (約 130 ppm) の曝露濃度でしか「検証」されていない。蒸気濃度のモデルシミュレーションは、0~75 ppm で行われた。組織の用量濃度曲線は、ラットとマウスでは非線形であった。第2に、マウスのモデルのパラメータが得られていない。第3に、環流シミュレーションの実験データが得られていない。第4に、パラメータの感度データが得られていない。第5に、粘膜毛様体による排除機能や代謝などのクリアランス機構が、モデルに組み込まれていない。ただし、排除や代謝の両方のプロセスが、取り込みよりも遅く、意義のある程度まで実際の組織中濃度に影響し得ることは無いだろうと、関係者は主張している。

大きな欠点として、ヒトでの状況に関するモデル予測が、吸入による取り込み量の測定によって裏付けられていないことが挙げられる。さらに、教科書的記載事項であり、あらゆる予測に関して信頼限界と見なされる、周知の「種内差」が、考慮されていないことも問題である。したがって、予測濃度に関する点推定は、実際の *in vivo* での状況には適さない精度を示すため、注意して行う必要がある。

さらに、このモデルは、トキシコキネティクスの種差には対応しているが、毒物動力学の種差を考慮していない。データが追加されない場合、濃度-反応関係は種間で同じであると仮定される。この仮定は、モデルから導かれる曝露の安全レベルの量的推定に関して、不

確実性を増大させる。

結論として、このモデルは、メタクリル酸の局所動態に関して考えられるメカニズムについて、いくつかの興味深い側面を示しているが、変動性が適切に考慮されていない。モデルの動的な部分についての考察も欠けている。濃度-影響関係の種間差（ラットとヒト）の問題が取り扱われていない。安全な曝露レベルの範囲の推定値を導く際には、種内（ヒト同士）の変動も考慮に入れるべきである。

#### トキシコキネティクス、代謝、分布の要約

メタクリル酸は、ラットでは、経口および吸入投与後、速やかに吸収される。高用量で経口投与されたメタクリル酸メチルは、エステラーゼによって速やかに加水分解され、1時間後には、メタクリル酸の血清中濃度は非常に低くなる。麻酔したラットから外科的に分離された上気道を用いた吸入試験では、95%という蓄積率が測定されている。ただし、下層にある細胞への浸透度は、この試験から導くことはできなかった。外因的に投与されたメタクリル酸の代謝に焦点を絞った試験は見当たらない。

### 4.1.2.2 急性毒性

#### 動物における試験

メタクリル酸の急性毒性について報告されているデータは、妥当性に乏しく、重要な試験の詳細が示されていないものがほとんどである。それぞれのデータは国際統一化学物質情報データベース（IUCLID）で調べることができる。

#### 経口

いくつかの動物種において報告されている複数の LD<sub>50</sub> 値に基づき、急性経口毒性は中等度であると判断される。ラットについては、1,320 mg/kg 体重（Elf Atochem, 1977、無希釈メタクリル酸、未発表報告）、2,260 mg/kg（Eastman Kodak Company, 1979、メタクリル酸の 10% コーン油溶液、未発表報告）、2,224 mg/kg（Rohm and Haas, 1957、メタクリル酸の 25% 水溶液、未発表報告）といった経口 LD<sub>50</sub> 値が得られている。値に差がみられる原因として最も可能性があるのは、投与濃度と使用した溶媒の違いである。ラット、ウサギ、マウスでは、経口 LD<sub>50</sub> 値の大部分は 2,000 mg/kg 未満である。

無希釈のメタクリル酸（純度 99%）を用いた場合は、投与後 24 時間以内に、900 mg/kg 投与群では 0 匹、1,000 mg/kg 投与群では 10 匹中 2 匹、1,250 mg/kg 投与群では 10 匹中 4 匹、1,500 mg/kg 投与群では 8 匹中 6 匹、1,750 mg/kg 投与群では 8 匹中 8 匹のラットが死亡し、ラットの LD<sub>50</sub> は 1,320 mg/kg 体重である（Elf Atochem, 1977、未発表報告）。

メタクリル酸を 10%コーン油溶液として、200、400、800、1,600、3,200 mg/kg 体重の用量で、1 群あたり 4 匹の雄ラットに投与した場合の LD<sub>50</sub> は、2,260 mg/kg であった。ラットは、14 日間観察された。脱力と被毛粗剛以外の臨床徴候は報告されていない。また、剖検は行われなかった。同様の試験がマウスで行われている。メタクリル酸を 10%コーン油溶液として、200、400、800、1,600、3,200 mg/kg 体重の用量で、1 群あたり 4 匹のマウスに投与した場合の LD<sub>50</sub> は、1,600 mg/kg であった。マウスは 14 日間観察された。また、剖検は行われなかった。臨床徴候はラットの場合と同じで、脱力と被毛粗剛であった（Eastman Kodak Company, 1979、未発表報告）。

メタクリル酸の 25%水溶液について、雄のラットで 2,210 mL/kg (2,224 mg/kg) という LD<sub>50</sub> が報告されている。この試験では、6.5、8.0、10.0、12.0 mL/kg の用量で、1 群あたり 10 匹の雄のアルビノラットに投与されている。6.5 mL/kg 投与群では 10 匹中 1 匹が、8.0 mL/kg 投与群では 10 匹中 4 匹が、10.0 mL/kg 投与群では 10 匹中 7 匹が、12.0 mL/kg 群では 10 匹中 9 匹が死亡している。死亡したラットは、投与後 24 時間以内に死亡したものがほとんどであるが、一部のラットは、投与後 5 日以上経ってから死亡している。顕著な脱力以外の臨床徴候は、報告されていない。剖検により、重度の胃刺激症状が認められている（Rohm and Haas, 1957、未発表報告）。

## 皮膚

皮膚経路による急性毒性に関する試験は、該当するものがほとんど見当たらなかった。ウサギを用いた皮膚吸収に関する用量設定試験において、メタクリル酸（純度に関するデータなし）の経皮 LD<sub>50</sub> が 500 mg/kg～1,000 mg/kg であるという報告が確認されている。この試験では、メタクリル酸が 50%水溶液として、500 mg/kg、1,000 mg/kg、2,000 mg/kg の用量で、1 群あたり 2 匹のウサギに投与された。その結果、500 mg/kg 投与群ではウサギは 2 匹とも死亡せず、1,000 mg/kg 投与群では 2 匹とも死亡した。臨床徴候として、500 mg/kg 投与群では軽度の体重減少と重度の皮膚熱傷が、1,000 mg/kg 投与群と 2,000 mg/kg 投与群では、それぞれ一晩と 2 時間以内に、全例の死亡がみられている（Dow Chemical Company, 1956、未発表報告）。

## 吸入

ラットでは、吸入経路による急性毒性が低いことが報告されている。OECD ガイドライン 403 に従い、空気力学的粒径の異なるエアロゾル/蒸気（各群の粒径の中央値：10、6.5、5.5、7.2  $\mu\text{m}$ ）に、1 群あたり雌 5 匹と雄 5 匹のラットを曝露させた試験で、メタクリル酸（純度 98.5%）の吸入  $\text{LC}_{50}$  値 7.1 mg/L（4 時間）が得られている。臨床徴候として体重減少が認められ、13～14 日間の観察期間後の剖検では気道刺激性が認められている（DuPont de Nemours and Company, 1993、未発表報告）。

ラットを用い、3 段階の蒸気濃度を設定した急性吸入毒性試験では、1,000 ppm の蒸気で 1 時間吸入曝露した場合、肺の変色がみられたが、死亡はみられていない。氷メタクリル酸について行われた急性吸入毒性試験では、1 群あたり 6 匹のアルビノラットを用い、325 L の吸入チャンバー内で、目標最大濃度 100、250、1,000 ppm の蒸気で 1 時間曝露し、曝露後、すべてのラットについて 14 日間にわたって観察を行った。100 ppm 曝露群と 250 ppm 曝露群では、死亡および有害な行動反応は認められず、剖検でも肉眼病理学的な変化は認められていない。1,000 ppm 曝露群では、曝露中血性鼻汁が認められたが、この反応は曝露終了後 3 時間以内に沈静化している。剖検によって、6 匹中 5 匹のラットの肺に軽微～軽度のびまん性または限局性の変色が認められている（これ以外の臨床徴候や剖検に関するデータはない）（Rohm and Haas, 1973、未発表報告）。

呼吸機能の試験で報告されている感覚刺激  $\text{RD}_{50}$ （呼吸数が 50%抑制される濃度）に基づく、感覚刺激は軽微なレベルである。メタクリル酸（純度 98.5%）の  $\text{RD}_{50}$  については、マウスを用いた米国材料試験協会（ASTM）に準拠した方法による試験で、22,000 ppm/30 分という値が報告されている。4,900、9,400、18,000、27,000、42,000 ppm の曝露濃度群を設け、1 群あたり 4 匹のマウスを使用し、前曝露（10 分）、曝露、後曝露（10 分）の間、呼吸機能パラメータがモニタリングされた。4,900 ppm 曝露群で、曝露から 1 分以内に軽度の感覚刺激が引き起こされた。また、呼吸数に用量依存的な減少がみられた（DuPont de Nemours and Company, 1993b、未公表報告）。

## ヒトにおける試験

該当なし。

## 急性毒性の要約

ヒトにおけるメタクリル酸の急性毒性に関するデータは、見当たらない。メタクリル酸の急性毒性に関する動物試験で認められる主要な臨床徴候は、接触部位に対する重度の刺激性である。メタクリル酸は、塗布部位に強力な化学反応性を示す化学物質である。ラットで 1,320~2,260 mg/kg という経口 LD<sub>50</sub> 値が、ウサギで 500~1,000 mg/kg という経皮 LD<sub>50</sub> 値が報告されている。指令 67/548/EEC の付属書 I に従い、メタクリル酸は「R21/22（皮膚と接触した場合および飲み込んだ場合に有害）」に分類される（第 1 章を参照）。

### 4.1.2.3 刺激性/腐食性

#### 動物における試験

メタクリル酸は腐食性物質であり、接触すると重度の熱傷を起こすことが、皮膚（US American TLV, 1980; Elf Atochem, 1980、未発表報告）および眼（Rohm and Haas, 1957、未発表報告）について、報告されている。

ウサギを用いた試験では、腐食性があることを示す皮膚刺激（凹状の焼痂）が、曝露してから 4 時間後、1 時間後、3 分後の観察時にみられている。ウサギを用いた Draize 皮膚刺激性試験が、OECD ガイドライン 404 および指令 92/69/EEC B.4 に従って行われ、雄のウサギ（1 匹）の剃毛した皮膚（無傷の部分）に、無希釈のメタクリル酸（純度 99.38%）0.5 mL が塗布された。塗布部分は、4 時間、半閉塞状態に置かれた。4 時間曝露した後、水道水を十分に含ませたペーパータオルで塗布部分をぬぐい、さらにペーパータオルで水分を吸い取って乾かした。メタクリル酸を除去してから約 1、24、48、72 時間後と、7、14 日後に、皮膚刺激性が Draize 基準に従って評価された。試験中、死亡や全身毒性の臨床徴候はみられなかったが、重度の紅斑と、腐食性があることを示す皮膚への影響（凹状の焼痂）がみられている。この 4 時間の曝露試験によって腐食性があることが示されたことから、別の個体で、米国運輸省包装等級確認試験が行われた。雄のウサギ（1 匹）の剃毛した皮膚（無傷の部分）2 ヶ所に無希釈メタクリル酸を 0.5 mL ずつ塗布し、それぞれ 1 時間（左側）と 3 分間（右側）の曝露が行われた。曝露している間、1 時間曝露部分は布製の圧迫帯で半閉塞状態に、3 分間曝露部分は開放状態に置かれた。それぞれ、所定の時間、曝露を行った後、水道水を十分に含ませたペーパータオルで塗布部分をぬぐい、さらにペーパータオルで水分を吸い取って乾かした。1 時間曝露した部分と 3 分間曝露した部分で、重度の紅斑と、腐食性があることを示す皮膚への影響（凹状の焼痂、糜爛、潰瘍）がみられている。1 時間曝露した部分では、重度の紅斑（グレード 4）と浮腫（グレード 3）が 1 時間後と 24 時間後



の観察時に、真皮全層の破壊と皮下筋層の露出と発赤が 24 時間後の観察時に、それぞれみられている。3 分間曝露した部分では、重度の紅斑（グレード 4）と浮腫（グレード 3）が 1 時間後の観察時に、凹状の焼痂が 48 時間後の観察時に、それぞれみられている。被験動物は 7 日間の観察後に安楽死させ、剖検により、真皮への不可逆的な損傷を示す確実な証拠が得られている（Rohm and Haas, 1997、未発表報告）。

OECD ガイドライン 405 に準じた Draize 眼刺激性試験が、メタクリル酸（純度に関するデータなし）について実施され、7 日間の観察期間中、角膜、虹彩、結膜に重度の刺激が持続したことが報告されている。この試験では、アルビノウサギ 6 匹の右眼にメタクリル酸 0.1 mL を単回点眼投与し、24 時間後にすべてのウサギでグレード 4 の角膜混濁、グレード 2 の虹彩刺激、グレード 3 の結膜発赤、グレード 3 の結膜浮腫がみられている。これらの病変は 4 日目まで、変化がみられなかった。試験は 7 日後に終了され、その時点の観察で、グレード 4 の角膜混濁、グレード 3 または 4 の虹彩刺激と結膜刺激がみられ、また、化学熱傷、上皮脱落、前房蓄膿がみられている（Rohm and Haas, 1973、未発表報告）。

メタクリル酸が眼に接触すると、緊急事態となる。メタクリル酸の薄い水溶液でも、眼に重度の損傷を生じさせ得る。液体のメタクリル酸が眼や皮膚に直接接触すると、失明や皮膚の腐食が起こる可能性がある（Documentation of Threshold Limit Values for substances in workroom air; 1980）。

反復吸入曝露後にみられた局所刺激作用については、セクション 4.1.2.5 を参照のこと。

### ヒトにおける試験

該当なし。

### 刺激性/腐食性の要約

メタクリル酸は、塗布した部位に有害な影響を引き起こし、その強さは曝露濃度および曝露頻度・時間によって異なる。原液は、皮膚および眼腐食性と気道病変を引き起こす。指令 67/548/EEC の付属書 I に従い、メタクリル酸は「C, 腐食性」および「R35, 重度の熱傷を引き起こす」に分類される（第 1 章を参照）。

#### 4.1.2.4 感作性

##### 動物における試験

メタクリル酸は、モルモットを用いた改良ビューラー法では、感作特性を示していない (DuPont de Nemours and Company, 1993、未発表データ)。この試験では、メタクリル酸の20%水溶液を塗布して初回惹起を行った後、72時間で20匹中16匹のモルモットに焼痂がみられた。そのため、2回目と3回目の惹起では、メタクリル酸の濃度を15%に下げ、別の試験部位に塗布を行った。20匹中2匹に48時間で斑状の軽微な発赤がみられたが、それ以外の症状はみられなかった。また、10%の濃度でチャレンジを行ったところ、発赤はみられなかった。同様の症状が、溶媒対照群の10匹中2匹にもみられている。

モルモットを用いた Polak adjuvant 法でも、メタクリル酸は同様の結果を示している (Parker and Turk, 1983)。この試験では、0日目に、フロイント完全アジュバント (FCA) 中にエタノール：生理食塩水 (1：4) で溶かしたメタクリル酸を2 mg/mL 含有する乳剤0.1 mLが、雌雄各15匹の4つの足蹠それぞれに注射され、さらに、首筋にも、乳剤0.1 mLが注射されて、1匹に全部で1 mgのメタクリル酸が投与された。7日目に、皮膚のオープンテストが行われた。すなわち、アセトン：オリーブ油 (4：1) 中にメタクリル酸を1%または5%含有する溶液0.02 mLを、剃毛した側腹部に滴下した。皮膚テストは、12週間まで毎週、側腹部で場所を変えて繰り返された。3ヵ月間の試験期間中、接触過敏性皮膚反応は惹起されなかった。

メタクリル酸が動物で呼吸器感作性を引き起こす可能性について、情報は得られていない。

##### ヒトにおける試験

嫌気性アクリル系シール剤でアレルギー性接触皮膚炎を起こした患者6名を対象に、様々なアクリル酸エステルとメタクリル酸エステルについてのパッチテストが行われた。メタクリル酸に関する試験は、全例とも陰性であった (Condé-Salazar et al., 1988)。

##### 感作性の要約

メタクリル酸は、ヒトにおける知見、および実験動物における試験から、感作性物質であるとはいえない。

#### 4.1.2.5 反復投与毒性

##### 動物における試験

適切な 90 日間吸入曝露試験 (CIIT, 1984) が行われており、Sprague-Dawley ラット、Fischer-344 ラット、B6C3F1 マウスが、20、100、300 ppm (0.0714、0.357、1.071 mg/L に相当) のメタクリル酸 (純度 99%超) に、1 日 6 時間、週 5 日間、全身曝露された。各投与群と対照群の構成は、1 群につき雄 10 匹と雌 10 匹であった。さらに、別の各群雌雄 10 匹について、4 日間吸入曝露を行い、5 日目に剖検した。

試験は、指令 67/548/EEC の付属書 VB.29 に従ったが、いくつかの限定 (血清の化学的パラメータ測定項目を少なくして、タンパク代謝のパラメータを省いた。また副腎について検討しなかった。) の下で実施された。

曝露に関連した死亡例は、観察されなかった。90 日間の曝露により、高用量群において、Fischer-344 ラットの雄では体重増加抑制 (-10%) と摂餌量減少 (-9%) がみられ、B6C3F1 マウスの雄と雌では体重増加抑制がみられている (雄は-11%、雌は-12%)。B6C3F1 マウスの高用量群の雌では、白血球数の減少とアルカリホスファターゼ活性の上昇がみられている。Fischer-344 ラットの高用量群の雄では、BUN 値の上昇がみられている。

肝臓の絶対重量の減少が、両系統のラットの高用量群の雄と、B6C3F1 マウスの高用量群の雄と雌の両方でみられている。肝臓/体重比は対照群と同等であったが、脳重量での調整の結果、肝臓の相対重量の有意な減少が認められた。マウスでは、肝臓/体重比は、雌雄ともに高用量群で低く (有意に低かったのは雄のみ)、また、肝臓/脳重量比は、高用量群の雄で有意に高く、高用量群の雌では有意に低かった。

Sprague-Dawley ラット、Fischer-344 ラット、B6C3F1 マウスのいずれも、高用量群では、顕微鏡検査で鼻甲介前部に鼻炎 (レベル A、Tables 4.5、4.6、4.7 を参照) が認められている。ラットでは、この鼻炎の発生率と用量との間に明確な関連性は認められていないが、高用量群の炎症の程度は、他の用量群より強かった。さらなる病変をほとんど伴わない軽度の鼻炎は、対照群の一部のラットでもみられている (対照群のマウスではみられていない)。高用量群における鼻炎の発生頻度は、対照群に比較して高く、曝露群のラットの一部では、鼻炎に付随して、潰瘍、上皮の過形成と小胞形成、杯細胞の過形成、気道上皮からの浸出物がみられている。鼻前部の潰瘍も、高用量群のマウスの雄と雌で何例かみられている。鼻腔中部の嗅上皮の変性が、高用量群と中用量群のマウスでみられているが、ラットではみられていない。病変は、線毛細胞の細胞質に蓄積した橙桃色物質 (好酸球形小滴) から成り、病変レベル B と C の組織切片では、鼻中隔の中間部分と鼻甲介背側渦の背内側面を

覆う支持細胞になっていると思われた。重症例では、この物質が細胞内を満たして核の位置が移動し、最も大きな影響を受けた部位では、上皮細胞の脱落がみられている。

Sprague-Dawley ラットすべての曝露群で、雌雄ともに喉頭にリンパ球浸潤の増加がみられ、雄の肺周囲にリンパ球の限局性集簇の増加がみられているが、いずれも用量との間に明確な関連性は認められていない。

上気道以外では、下顎リンパ節のリンパ球過形成が、ラットの両系統とも高用量群で、対照群に比較して高頻度に見られている。高用量群のマウスの雄では、腎臓に尿細管上皮の巨大細胞がみられている。これ以外の症状で、用量との間に関連性が認められたものはない。

5 日目の中間屠殺では、各系統の動物では急性炎症が認められ、マウスでは、90 日間吸入曝露試験で報告されたものと類似した、鼻甲介前部の気道上皮の壊死がみられている。摂餌量減少（雄が-16%、雌が-14%）、体重増加抑制（雄が-30%、雌が-38%）、最終平均体重の減少（雄が-5%、雌が-6%、有意性なし）が、Fischer-344 ラットの高用量群で見られている。また、高用量群のマウスで、最終平均体重の減少（雄が-8%、雌が-7%）、Sprague-Dawley ラットの高用量群の雄で、摂餌量の減少（-13%）がみられている。

ラットのすべての用量群と、マウスの中用量群と高用量群で、鼻上皮への毒性がみられたことから、気道に対する局所的な影響について、ラットの LOAEC は 20 ppm (0.0714 mg/L)、マウスの NOAEC は 20 ppm (0.0714 mg/L) とされた。全身毒性の症状は、ラットの両系統ともみられていない。最終体重の減少は、摂餌量の減少が付随してみられることから、鼻上皮へのメタクリル酸の刺激性が原因である可能性がある。最終的に、ラットでは、高用量群の曝露量である 300 ppm (1.071 mg/L) が、全身に対する影響に関する NOAEC であるとされた。マウスでは、高用量群 (300 ppm) の体重増加抑制に摂餌量の減少が付随してみられないことから、全身に対する影響に関する NOAEC は、100 ppm (0.357 mg/L) であるとされた。肝臓の絶対重量の減少は、臨床病理学的・組織病理学的に整合する知見がないため、明確な有害影響であるとはみなされなかった。説明では、肝臓/体重比がラットでは正常であるため、肝臓の絶対重量の減少は、最終体重の低下と関連している可能性があるということであったが、マウスでは確証は得られていない。同様に、雄のラットにおける下顎リンパ節のリンパ球過形成の高い発生頻度は、明確な有害影響とはみなされていない。おそらくは、この影響は、上気道および下気道の炎症性変化と、最低限の微量のメタクリル酸が嚥下され得たことに関連があると解釈することができる。

メタクリル酸について、他に妥当な試験は見当たらなかった。

Table 4.5 Methacrylic acid induced nasal lesions in F-344 rats

Conc. (ppm)	Males						Females			
	0	20	100	300	0	20	100	300		
Nasal turbinates, Level A (No. examined)	10	9	10	9	10	10	10	10		
Acute rhinitis	5 (1.2)*	6 (1.33)	4 (1.25)	9 (2.1)	5 (1.2)	9 (1.44)	1 (2)	7 (1.5)		
Epithelial vesicles				2			1	7		
Lymphocytic infiltrate						1	1			
Exudate	1	1		4				4		
Epithelial hyperplasia		2		1		4		1		
Goblet cell hyperplasia		2			3	3				
Acute inflammation								1		
Level B (No. examined)	10	10	10	10	10					
Acute rhinitis			1 (2)							
Level C (No. examined)	10	10	10	10	10	10	10	10		
Acute rhinitis						1 (1)				
Exudate								1		
Lymphocytic infiltrate						1				

\* Number of animals affected; in parentheses: mean severity (grading 1-5), only reported here for rhinitis

**Table 4.6** Methacrylic acid induced nasal lesions in Sprague-Dawley rats

Conc. (ppm)	Males						Females			
	0	20	100	300	0	20	100	300		
Nasal turbinates, Level A (No. examined)	10	10	10	10	10	10	10	10		
Acute rhinitis	5 (1)*	6 (1.5)	10 (1.3)	8 (1)	2 (1)	4 (2)	2 (1.5)	7 (1.14)		
Exudate		2	7	4		2	2	4		
Acute inflammation		1								
Goblet cell hyperplasia		3								
Epithelial vesicles			2	2						
Epithelial hyperplasia		3	5	3		1	1	3		
Level B (No. examined)	10	10	10	10	10	10	10	10		
Acute rhinitis			1 (1)*							
Exudate								1		
Level C (No. examined)	10	10	10	10	10	10	10	10		
Acute rhinitis		1 (1)*								
Exudate		1				1		1		
Level D (No. examined)	10	10	10	10	10	10	10	10		
Exudate			1							

\* Number of animals affected; in parentheses: mean severity (grading 1-5), only reported here for rhinitis

**Table 4.7** Methacrylic acid induced nasal lesions in B6C3F1 mice

Conc. (ppm)	Males				Females			
	0	20	100	300	0	20	100	300
Nasal turbinates, Level A (No. examined)	10	10	10	10	10	10	10	10
Acute rhinitis				4 (1)*				3 (1)
Ulceration				3 (1)				2 (1)
Level B (No. examined)	10	10	10	10	10	10	10	10
Acute rhinitis								1 (1)
Eosinophilic globules, degeneration of olfactory epithelium						1 (1)*		1 (1) 9 (1.4)
Level C (No. examined)	10	9	10	10	10	10	10	10
Eosinophilic globules, degeneration of olfactory epithelium						1 (2)*		3 (1) 9 (2)

\* Number of animals affected; in parentheses: mean severity (grading 1-5).

反復曝露による毒性作用に関するその他の情報

吸入または皮膚投与による試験で、妥当性のあるものは、他には見当たらない。試験方法と結果の報告内容に不備や欠陥があるため、試験のほとんどは抄録の形でしか報告されていない。追加情報として、これらの試験の評価が行われた。

これらの試験から、中枢神経系（神経機能障害）、造血系、肝臓、腎臓、皮膚、生化学的変化への、物質関連の影響が新たに想定されている（Gage et al., 1970; Labonov et al., 1979; Rumyantsev et al., 1981; Rohm and Haas, 1986）。想定されたこれらの影響の信頼性や妥当性は、不確かである。不備な点が残されたままであるが、引用した試験について以下に述べる。

情報が不十分であるが、Labonov ら（1979）の試験では、慢性吸入（期間と回復時間に関するデータなし）により、実験動物（使用した種に関するデータなし）を曝露したところ、好氣的/嫌氣的解糖の比の指標となる腎臓の乳酸脱水素酵素の LDH1/LDH5 比の低下が引き起こされている（影響を受ける用量に関するデータなし）。すべての用量群（0.44、8.9、221.3 mg/m<sup>3</sup>）で、神経系、下垂体-副腎軸、赤血球、白血球、肺・肝臓・腎臓の機能、体重増加に影響がみられている。試験デザインに関する詳細なデータも、観察された知見に関する正確な説明や定量的データも示されていない。

同様の影響を、Rumyantsev ら（1981）が、メタクリル酸に吸入曝露させたラットで報告している。曝露の経路と用量、使用した動物の各性別の個体数および系統、使用した方法と結果についての詳細が、いずれも入手できなかった（ケミカルアブストラクト誌内の翻訳された論文）。乳酸脱水素酵素（LDH）の活性が血清中では低下し、肝臓・腎臓中では生理学的範囲内で変動したことが報告されている。好氣的解糖に関与する腎臓の LDH アイソザイム LD1 と LD2 は減少したが、LD4 と LD5（嫌氣的解糖を触媒する）は相対的に増加したことが報告されている。著者らは、腎臓では好氣的解糖が低下するが、嫌氣的解糖は確認されると結論している。同様のパターンは、肝臓でもみられている。これらの好氣的解糖と嫌氣的解糖の変化は、結果的に組織の低酸素症を引き起こしている。

Gage ら（1970）は、1,300 ppm（4.5 mg/L）の飽和メタクリル酸に、1日5時間、5日間曝露させたラット（雌雄各2匹）において、鼻と眼への刺激と体重減少がみられたことを報告している。血液検査と尿検査は正常で、剖検では器官に変化は認められていない。300 ppmで1日6時間、20日間曝露したラット（雌雄各4匹）には、毒性の症状はみられず、剖検でも変化はみられなかった。腎臓における軽微な鬱血は、不確実な所見であった。観察された知見の詳細については、他に記載されていない。使用した動物の個体数と、組織病理学的に検査した器官の数が少なく、メタクリル酸との関連で正確に報告されていない。



メタクリル酸の皮膚刺激性の影響については、セクション 4.1.2.3 に述べた。Rohm および Haas (1986) は、雄のマウス (8 匹) の剃毛した背中の皮膚に、メタクリル酸の 0.56M 水溶液を、週 3 回、3 週間塗布し、皮膚刺激がみられなかったことを報告している (対照群には、水が塗布されている)。メタクリル酸の 0.56M アセトン溶液の投与では、軽微～中等度の皮膚刺激性が引き起こされている。高用量 (メタクリル酸の 1.12M と 2.24M のアセトン溶液) では、より重度の皮膚病変が引き起こされている。体重の減少はすべて、メタクリル酸への曝露によるものであった。これ以外には全身毒性のパラメータが調べられていないため、この試験からは、皮膚への塗布による全身毒性に関する正確な情報を得ることができない。

経口や皮膚投与による亜急性、亜慢性、および慢性の毒性についての、妥当な試験は見当たらなかった。

#### ヒトにおける試験

抄録で、Stulova ら (1962) が、メタクリル酸蒸気に慢性吸入曝露された労働者への影響を報告している。報告によると、メタクリル酸製造区域のメタクリル酸濃度は、0.006～1.2 mg/L であったが、ほとんどの場所では 0.08～0.02 mg/L であった。メタクリル酸との接触がある労働者 109 名と、メタクリル酸との接触がない労働者 63 名が、6 ヶ月の間隔を置いて 3 回検査されている。メタクリル酸との接触がある労働者の大半に、血小板減少傾向がみられている。一部の労働者にみられた症状には、頻脈、低血圧、側頭肩係数 (temporal shoulder coefficient) の変化、振動指数 (oscillatory index) の非対称性、ニトログリセリンに対する過剰反応、低体温、加熱・紫外線曝露に対する反応の低下、アシュネル反射姿勢反射の病理学的変化、先端チアノーゼ、伸ばした手指の振戦、病理学的・皮膚描記症反応がある。上気道と眼の粘膜への刺激性は、認められていない。

この抄録には、方法と結果に関するデータがこれ以上示されておらず、他の化学物質との複合曝露の可能性が除外できない。

#### その他の情報

メタクリル酸を含む溶液は、ウサギ摘出灌流心臓の収縮速度、収縮力、冠状動脈血流量を、薬力学的に抑制することが報告されている (Mir et al., 1973)。

無毒性量 (NOAEL) と最小毒性量 (LOAEL)

ラットおよびマウスにおける 90 日間吸入試験 (6 時間/日、5 日間/週) で得られた、気道に対する局所的な影響に関する NOAEC と LOAEC (CIIT, 1984) :

NOAEC : 20 ppm (0.0714 mg/L に相当)、マウス

LOAEC : 20 ppm (0.0714 mg/L に相当)、ラット

全身に対する影響に関する NOAEC :

NOAEC : 100 ppm (0.357 mg/L に相当)、マウス

NOAEC : 300 ppm (1.071 mg/L に相当)、ラット

#### 4.1.2.6 変異原性

メタクリル酸の変異原性については、細菌を用いる突然変異試験のデータ以外、見当たらない。細菌を用いる突然変異試験では、サルモネラ菌株 TA 1535、TA 1537、TA 98、TA 100 について、S-9 mix の存在下および非存在下のいずれにおいても、4,000 µg/plate までの濃度で陰性であった。4,000 µg/plate より高い濃度で、毒性作用が誘発された。この試験は、ラットとハムスターの肝 S-9 mix を用いて、プレインキュベーション変法で行われた。被験物質の純度は示されていない (Haworth et al., 1983)。

メタクリル酸に関する試験データは、これ以外に見当たらない。

#### 構造的に関連のある化学物質のデータ

メタクリル酸メチルについては、細菌を用いる遺伝子突然変異試験は陰性であった。哺乳類培養細胞試験では、メタクリル酸メチルは、高毒性の染色体異常誘発物質 (染色体異常の誘発が高い毒性用量で生ずる) であると結論づけられている。この作用は、S-9 mix の有無に左右されない。これらの知見は、マウスリンフォーマ試験での小コロニーの誘発によると思われる陽性の所見と一致している。姉妹染色分体交換 (SCE) 頻度のほんのわずかな増加については、有意性は低い。

*In vivo* では、経口によるマウス骨髄小核試験は、4,520 mg/kg の用量まで陰性であった。ラットを用いた骨髄染色体異常試験では、明確な結論を導くことはできていない。雄のマウスを用いた優性致死試験の結果は、陰性であった。

*In vitro* では、メタクリル酸メチルには変異原性誘発能（特に、染色体異常誘発能）が認められるが、変異原性誘発能は、強力な毒性作用のある高用量の場合に限られるようである。さらに、*in vivo* 小核試験が陰性であること、また、優性致死試験が陰性であることも加味すると、変異原性誘発能は、*in vivo* では発現しない可能性があることが示唆される。

### 変異原性の要約

メタクリル酸については、細菌を用いる遺伝子突然変異試験は陰性である。メタクリル酸の変異原性に関するデータは、この試験以外に見当たらなかった。ただし、構造的に関連のある化学物質であるメタクリル酸メチルが *in vivo* では遺伝毒性を発現しないというデータを考慮すると、これ以上の試験は不要である。

#### 4.1.2.7 発癌性

メタクリル酸に関する発癌性試験は、見当たらない。CHT 試験（1984）でみられたような気道上皮の限局性過形成と下顎リンパ節のリンパ球過形成は、前癌性病変とはみなされず、被験物質の刺激作用に対する反応過程または炎症過程であるとみなされている。

### 構造的に関連のある化合物

メタクリル酸メチル（メタクリル酸のメチルエステル）は、カルボキシエステラーゼによって比較的速やかにエステルが開裂されて、メタクリル酸になる可能性があるため、メタクリル酸メチルのデータを考慮の対象とすることができる。

### 動物における試験

- 吸入

メタクリル酸メチル [純度>99%、重合阻害剤として、ヒドロキノンのモノメチルエチルエーテルを 0.04 mg/L (10 ppm に相当) 含む] に、F344/N ラットの雄は 0、2.1、4.2 mg/L (0、500、1,000 ppm に相当) で、F344/N ラットの雌は 0、1.0、2.1 mg/L (0、250、500 ppm に相当) で、B6C3F1 マウスの雄と雌は 2.1、4.2 mg/L (500、1,000 ppm に相当) で、1 群につき 50 匹が、1 日 6 時間、週 5 日間、102 週間にわたって吸入曝露された (NTP, 1986; Chan et al.,

1988)。ラットは 111～112 週齢で、マウスは 113～114 週齢で屠殺された。試験終了時の対照群、低用量群、高用量群の生存数は、ラットでは、雄が 26、29、28 匹、雌が 30、27、29 匹、マウスでは、雄が 44、42、47 匹、雌が 27、26、33 匹であった。試験 2 年目のほとんどの期間、すべての用量群の雄マウスと高用量群の雌マウスの平均体重は、対照群より 10～18%低かった。

既存対照にみられる値の範囲内での、ほんのわずかな単核細胞白血病の増加（対照群では 50 匹中 11 匹、低用量群では 50 匹中 13 匹、高用量群では 50 匹中 20 匹）が、雌のラットで見られている。マウス、ラットともに、曝露による腫瘍の発生はみられていない。

メタクリル酸メチルに 0、25、100、400 ppm (0、102.5、410、1,640 mg/m<sup>3</sup>) で、1 日 6 時間、週 5 日間、78 週間にわたって曝露したゴールデンハムスターで、腫瘍の用量依存的な増加はみられなかったが、高用量群では、体重の減少と死亡率の上昇がみられている (Rohm and Haas, 1979c, cited from Chan et al., 1994)。

#### • 経口

以前に実施された 2 年間慢性試験では、イヌとラットをメタクリル酸メチルに経口曝露させているが、高用量群のイヌにおける体重増加抑制と、高用量群のラットの雌における腎臓重量の増加以外には、有害影響はみられていない (Borzelleca et al., 1964)。この試験では、雌雄各 2 匹のイヌに、メタクリル酸メチルを 10、100、1,000 ppm コーン油溶液として含む、ゼラチンカプセルが投与された。高用量群では、嘔吐症状がみられたため、投与量は、2 日目は 500 ppm、3～13 日目は 0 ppm、14 日目は 300 ppm に、それぞれ減量された後、5 週目は 1,200 ppm、7 週目は 1,400 ppm、9 週目は 1,500 ppm に、それぞれ増量された。雌雄各 25 匹のラットにメタクリル酸メチルが 6、60、2,000 ppm で飲水投与され、低用量群と中用量群では 5 ヶ月後に、それぞれ 7 ppm と 70 ppm に増量された。

これらの試験では、イヌとラットに腫瘍性病変の増加はみられなかった。ただし、これらの試験は、現在の発がん性試験のガイドラインに準拠しておらず（組織病理学的検査が行われた器官の数が少ないなど）、信頼性は低い。

#### がんの疫学

米国の 2 つの工場でアクリル製シート製造中に、メタクリル酸メチルの気相、低割合のアクリル酸エチル、メタクリル酸メチルとアクリル酸エチルの重合過程の揮発性副産物に曝露された労働者を対象に行われた、後向き死亡率調査がある。労働者は、3 つのコホート（コホート I：1933～1945 年に雇用された白人男性 3,934 名、コホート II：1946～1986 年に雇用

された白人男性 6,548 名、コホート III：1943～1982 年に雇用された白人男性 3,381 名）に分けられ、結腸直腸がん死に関し、詳細な分析が行われた。業務に特化した半定量評価尺度に基づいて、曝露量が推定された。結腸がん死亡率は、コホート I で有意に上昇し、コホート III で非有意に上昇した。結腸がんのリスクが最も高かったのは、1940 年代前半の主要な労働力であり、曝露量が最も高かった労働者グループである。最初の曝露からの経過年数や曝露の強さと結腸がんの発生との間に、比例関係は認められていない。直腸がんの割合は、コホート I で上昇した (Walker et al., 1991; IARC, 1994)。コホート III では、呼吸器がんや非悪性の呼吸器疾患による死亡率が増加していることを示す、いくつかの証拠が報告されている (Rohm and Haas, 1987)。

別の後向き死亡率調査 (Collins et al., 1989) が、2 つのアクリル製繊維製造工場それぞれ 1951～1974 年および 1957～1974 年に雇用された男性 2,671 名のコホートを対象に行われた。メタクリル酸メチルに曝露されたのは、このコホートの 1,561 名のみで、平均濃度は 1 ppm 以下であった。呼吸器がんのわずかな増加が報告されている。がん死亡数には、有意な増加はみられていない。

Tomenson ら (1994) のコホート調査では、結腸直腸がん死亡率が推定されている (観察された死亡数 17 に対し、推定値 16.9)。また、呼吸器がん死亡率は推定値より低かった (標準化死亡比 SMR=93)。胃がん死亡数は、約 3 分の 1、増加した。

ヒトに関する疫学的データからは、ヒトにおける発がん作用を示す一貫した証拠が得られていない。ヒトに関する疫学的調査からは、特有の器官や様々な器官における腫瘍発生率に対して、メタクリル酸メチルを原因物質として強く結びつけることはできなかった。

### 発癌性の要約

メタクリル酸自体の発がん性に関するデータは見当たらない。メタクリル酸メチルのデータからは、メタクリル酸の発がん性に関する懸念はない。

#### **4.1.2.8 生殖に対する毒性**

##### 生殖能障害

メタクリル酸に関する試験で、該当するものは見当たらない。

最大 300 ppm のメタクリル酸を用いた 90 日間吸入試験 (CIIT, 1984) (セクション 4.1.2.5 に記載) では、雌雄のラットおよびマウスの生殖器に、組織病理学的な変化は検出されていない。

#### **構造的に関連のある化合物**

メタクリル酸のメチルエステルに関する優性致死試験では、CD-1 マウス (雄 20 匹/群) が、メタクリル酸を 100、1,000、9,000 ppm 含む空気の吸入により、1 日 6 時間、5 日間曝露された。これらの曝露濃度は、予備的な毒性試験の結果に基づいており、100、1,000、9,000 ppm における死亡率は、それぞれ、1/20、1/20、6/20 であった。生き残った雄は、1 匹ごとに、未交尾の雌 2 匹と週 1 回、8 週間にわたって交配させた。この試験デザインでは、生殖能や着床前発生への有害な影響は検出されていない (ICI, 1976a)。ただし、5 日間という曝露期間は、マウスの精子形成周期 (35 日間) の長さに照らして短かすぎる。

メタクリル酸メチルの潜在的な生殖能障害については、近く米国で予定されている 2 世代吸入試験で明確な評価が得られると思われる。

#### **発生毒性**

メタクリル酸に関するデータで、該当するものは見当たらない。

#### **構造的に関連のある化合物**

マウスとラットを用いた一連の発生毒性試験で、メタクリル酸のメチルエステルが検討されている。

GLP 基準に準拠し、OECD 414 に従って行われた発生毒性試験では、妊娠が推定された (CrI: CDBR) ラット (27 匹/群) 5 群に、メタクリル酸メチル (有効成分 99.9%) が、0 ppm (対照群)、99、304、1,178、2,028 ppm (0、412、1,285、4,900、8,436 mg/m<sup>3</sup>) の濃度で、1 日 6 時間、妊娠 6~15 日目に吸入曝露された (Rohm and Haas, 1991)。いずれの群でも、動的条件下で全身吸入曝露が行われている。妊娠 0~20 日目に、毎日、一般状態が記録され、妊娠 0、6、8、10、13、16、20 日目に、雌親の体重が測定され、妊娠期間中、摂餌量が記録された。妊娠 20 日目に雌親は安楽死され、胸腔と腹腔の肉眼的変化が調べられた。個体ごとに子宮の重量が測定され、黄体数、着床部位数、吸収胚数が調べられ、さらに、同腹仔あたりの胎仔数と、子宮内の胎仔の位置が調べられた。胎仔はすべて、体重、性別、外表

変化が調べられ、各同腹仔の半数の胎仔について、内臓の変化が調べられた (Staples technique)。すべての胎仔は、浸軟、染色され、骨格の変化が調べられた。

曝露による死亡は、試験したいずれの濃度でもみられていない。臨床徴候でみられたのは、2,028 ppm 群における糞便減少の発生頻度のわずかな増加だけである。試験したすべての曝露レベルで、母体重の減少または増加抑制と、母体摂餌量の減少がみられている。1,178 ppm 曝露群と 2,028 ppm 曝露群では、曝露の 1 日目と 2 日目における母体重減少と、その後の曝露期間全体における母体重増加抑制がみられている。99 ppm 曝露群と 304 ppm 曝露群で、軽微な影響、すなわち、一過性 (曝露の 1 日目と 2 日目) の母体重増加抑制がみられている。このため、著者らは、母体の無影響量 (NOEL) は示すことができないとしている。2,028 ppm までの曝露レベルでは、胚毒性や胎仔毒性は認められず、奇形や異形の発生率の上昇も認められていない。したがって、明白な母体毒性が引き起こされた曝露レベルでも、受胎産物への毒性は認められていない。

2つの別々の試験において、ラットが、妊娠 6~15 日の期間、0、100、1,000 ppm のメタクリル酸メチルに吸入曝露されている。母体の NOAEL は、1,000 ppm と報告されている。胎仔に、形態学的な異常や奇形はみられていない。著者らは、早期吸収数の増加が、両試験の高用量群で認められ、後期吸収の増加が、片方の試験の高用量群で認められたため、メタクリル酸メチルの、胚についての NOAEL は 100 ppm であるとしている (ICI, 1977)。ただし、この試験には方法論的な問題があるため (実験動物の無作為化が不十分、試験プロトコルが不十分、結果の記載が不十分など)、著者らによる結果の解釈をそのまま受け入れることはできない。

Nicholas ら (1979) の試験では、急性致死量よりわずかに低い濃度で吸入曝露が行われ、さらなるデータが得られている。妊娠した Sprague-Dawley ラット (22 匹~27 匹/群) が、110 mg/L (26,800 ppm) の濃度のメタクリル酸メチルの蒸気に、それぞれ、1 日 17 分間と 54 分間 (72.2 分間の単回曝露による半数致死量の約 25%と 75%)、妊娠 6~15 日目に曝露された (頭部のみ)。胎仔は、肉眼的奇形と骨格奇形のみが調べられている。両濃度において、母体の死亡、曝露開始から数日間の母体重の減少、曝露期間中の摂餌量減少などがみられ、雌親に対する毒性が認められた。高曝露群で、早期胎仔死亡について少しではあるが有意な増加がみられ、両曝露群で、胎仔の体重減少と頭殿長の短縮がみられている。高曝露群では、血腫の発生頻度の上昇と骨化遅延がみられている。

一連のメタクリル酸エステル試験の中で、メタクリル酸メチルが液体として、0、0.133、0.266、0.443 mL/kg 体重 [急性 LD<sub>50</sub> 値 (1.33 mL/kg 体重) の 1/10、1/5、1/3] の用量で、Sprague-Dawley ラットの雌 (5 匹/群) に、妊娠 5 日目、10 日目、15 日目に腹腔内注射により投与されている (Singh et al., 1972)。この試験では、雌親の母体毒性は調べられていない

が、以下の有害影響についてのパラメータが検討されている。すなわち、吸収と死産を指標とする胚胎仔毒性、胎仔の肉眼的（外表）奇形、および骨格奇形と胎仔体重である。試験終了時（妊娠 20 日目）に、吸収、生産仔数、死産仔数、平均胎仔体重について、投与群と陰性対照群（蒸留水または生理食塩水を投与）で、有意な差はみられなかった。胎仔に肉眼的異常（血管腫）の用量依存的な増加がみられたが、骨格奇形はみられていない。

さらに別の試験では、Dutch ウサギの既交尾雌（12 匹/群）に、0.004、0.04、0.4 mL/kg 体重/日の用量で、腹腔内注射により、妊娠 6～18 日目に投与されている（ICI, 1976b）。試験中、一定間隔で体重が測定され、毎日、一般状態の変化の有無が観察された。29 日目に屠殺し、子宮について、生存胎仔、早期吸収、後期吸収が調べられた。胎仔は摘出され、その体重、性別、生存率、異常が調べられた。各群均等な割合で 9 匹が、試験中に死亡したか、あるいは試験終了以前に屠殺された。加えて、最高用量群では、メタクリル酸メチルの刺激性に起因すると思われる腹膜炎が高率に発生し、呼吸数の増加がみられた。0.4 mL/kg 体重/日の用量では、胎仔体重の有意な減少がみられている。また、早期吸収数の増加が、最高用量群でのみ、みられている。軟組織の増加と骨格異常はみられていない。

### ヒトにおける試験

メタクリル酸に関するデータで、該当するものは見当たらない。

### *構造的に関連のある化合物*

1976～1985 年にメタクリル酸メチルに職業曝露された女性のコホートを評価した調査において、自然流産の発生率の増加と、被験者の新生児の臨床所見が報告されている（Fedetova, 1997）。この調査は、ひとえに過去の診療録の後ろ向き評価に基づいている。合計 502 妊娠例の評価からは、職場濃度が 20 mg/m<sup>3</sup> より高かった群では、職場濃度が 10 mg/m<sup>3</sup> より低かった群や非曝露対照群（詳細なし）に比較して、早期流産（妊娠 12 週までの流産）の発生率が統計学的に有意に高いという知見が得られている。合計 319 分娩例の評価からは、職場濃度が高かった群では、晩期流産と妊娠中の合併症の発生率が高いという知見が得られている。新生児のデータシートの評価からは、母親の職場濃度が 10 mg/m<sup>3</sup> 未満の新生児では、背景データに比較して、仮死、先天性奇形（詳細なし）、死産の発生率が高いという知見が得られている。この調査は、全体として記載が不十分であることに加え、被験者に関する詳細な職場や曝露条件が示されていないという重大な問題がある。評価したコホートの曝露状況が非常に曖昧で不明確なため、この調査の重要性や報告されたデータの意義は不明瞭である。詳細なデータがないことと曝露の状況が不明確であることを考慮すると、



これらの影響を、主にメタクリル酸メチルによるものとすることはできない。この調査は妥当性が不確定なため、リスク評価において、この調査のデータはこれ以上考慮されない。2件のロシアの調査において、メタクリル酸メチルと塩化ビニルの両方に職業曝露された男性労働者と女性労働者での性障害（詳細なし）が報告されている（Makarov, 1984; Makarov et al., 1984）。この2件の調査（抄録）は妥当性が不確定なため、リスク評価において、これらの調査のデータはこれ以上考慮されない。

### 生殖に対する毒性の要約

メタクリル酸の生殖毒性に関するデータは、該当するものが見当たらない。ただしその代わりに、メタクリル酸のメチルエステルが、非特異的なカルボキシエステラーゼによって比較的速やかにエステルの開裂が起こる可能性があることから、考慮の対象とすることができる（セクション 4.1.2.1 参照）。これらの知見に基づき、生殖毒性に関する懸念はない。