令和元年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：プロパ-２-エン-１-イル=２

CAS No.：96-05-9

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部

令和２年３月

要　約

プロパ-2-エン-１-イル=2（別名：アリル=メタクリレート(AMA)）の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50}値）は、ラット経口で 401 mg/kg （GHS 区分 4）、ウサギ経皮で 467 mg/kg （GHS 区分 3）、ラット吸入で 1.47 mg/L/4H（蒸気、GHS 区分 2）であった。AMA の急性毒性値は、吸入において毒物に相当する。一方、AMA は、皮膚および眼に対して腐食性を示さない。以上より、AMA は毒物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、国連危険物輸送および EU による GHS 分類と一部合致している。

1.　目的

本報告書の目的は、AMA について、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

情報・文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を評価した。

情報・文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベース、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 20 の情報源を調査した。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性、毒性を含む総合簡易情報 [日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- ChemID：US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]。
- GESTIS：ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp] あるいは [http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]
- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)：US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB)：NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2019 版)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD)：IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書 [http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]
- EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EU による化学物質のリスク評価書[ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing Substances Regulation (ESR), http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation]
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECDの化学物質初期評価報告書 [http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx、

http://www.inchem.org/pages/sids.html 、あるいはhttp://www.inchem.org/]

- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍 [http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]
- REACH Document (REACH)：各企業により作成された REACH（欧州の化学物質規制制度）用登録提出文書 [http://echa.europa.eu/information-on-chemicals あるいは http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances]

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC)：IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]
- Patty's Toxicology (Patty, 6th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）：OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む） [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、21st ed, 2019)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev21/21files_e.html]
- EU C&L Inventory database (EUCL)：ECHA の化学物質分類・表示情報（Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類）提供システム [http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database]

3. 結果

認められた各資料を本報告書に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、AMAの国際的評価文書等としてACGIH, SIDS,およびREACHが認められた。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC	: なし	・ EURAR	: なし
・ CRC (資料 1)	: あり	・ SIDS (資料 7)	: あり
・ Merck	: なし	・ MAK	: なし
・ ChemID (資料 2)	: あり	・ REACH (資料 8)	: あり
・ GESTIS (資料 3)	: あり	・ Patty	: なし
・ RTECS (資料 4)	: あり	・ HPVIS	: なし
・ HSDB (資料 5)	: あり	・ J-GHS（資料 9）	: あり
・ ACGIH (資料 6)	: あり	・ TDG (資料 10)	: あり
・ ATSDR	: なし	・ EUCL (資料 11)	: あり
・ CICAD	: なし		

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名： プロパ-2-エン-1-イル=2、アリル=メタクリレート、メタクリル酸アリル、2-メチル-2-プロペン酸 2-プロペニルエステル

英名： prop-2-yn-1-ly=2, Ally methacrylate (AMA), Methacryl acid allyl ester, 2-methyl-2-propenoic acid 2-propenyl ester

3.1.2. 物質登録番号

CAS：96-05-9

UN TDG：2929

EC (Index)：202-473-0（607-246-00-3）

3.1.3. 物性

分子式：$C_7H_{10}O_2$（資料 7）

分子量：126.16（資料 7）

構造式：図 1

外観：液体（資料 7）

密度：0.934 g/cm^3 (20℃)（資料 7）
沸点：141℃（資料 7）
融点：-75℃（資料 7）
引火点：34.5℃　（資料 7）
蒸気圧：7.7 hPa (25℃)（資料 7）
相対蒸気密度（空気＝1）：1.03（資料 3）
水への溶解性：2200 mg/L（資料 7）
オクタノール/水分配係数 (Log P)：2.15（資料 7）
その他への溶解性：―
安定性・反応性：―
換算係数：1 mL/m^3 (ppm) = 5.16 mg/m^3, 1 mg/m^3 = 0.19 ppm (1 気圧、25℃)（資料 6）

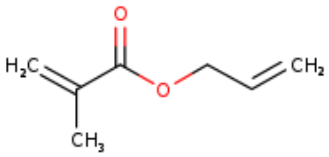

図 1

3.1.4. 用途

歯科用、レンズ用などのメタクリル酸メチル共重合樹脂（資料 9）

3.2.　急性毒性に関する情報

Chem ID（資料 2)、GESTIS（資料 3)、RTECS（資料 4)、HSDB（資料 5)、ACGIH（資料 6)、SIDS（資料 7）および REACH（資料 8）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1.　ChemID（資料 2）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	70 mg/kg	[1]
ウサギ	経皮	500 μL/kg　(⇒467 mg/kg) #1	[2]
ラット	吸入	1800 mg/m$_3$ (⇒1.8 mg/L) #2	[1]

#1：密度 0.934 g/cm^3 を用いて換算した。

#2：本物質の蒸気圧は 7.7 hPa (25℃)であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 0.77 kPa / 101 kPa = 7624 ppm (= 39.3 mg/L)と計算される。試験濃度の 1.8 mg/mL は飽和蒸気濃度より低い為、本試

験は蒸気曝露で行われたと推察される。暴露時間は不明。

3.2.2. GESTIS（資料 3）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	470 mg/kg	[3]
ラット	経口	401 mg/kg	[2, 4]
ウサギ	経皮	469 mg/kg #1	[2]
ラット	吸入	1470 mg/m^3/4H (⇒ 1.47 mg/L/4H) #2	[5]
ラット	吸入	1600 mg/m^3/4H (⇒ 1.6 mg/L/4H) #3	[6]

#1：3.2.1 参照。密度 0.934 g/cm^3 を用いて換算した。数値は異なるが、文献 2 より 467mg/kg と同じである。

#2：資料 7 より蒸気暴露と記載。

#3：資料 7 より蒸気暴露と記載。

3.2.3. RTECS（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	70 mg/kg	[1]
ウサギ	経皮	500 μL/kg （⇒467 mg/kg）#1	[2]
ラット	吸入	1800 mg/m^3 （⇒ 1.8 mg/L）#2	[1]

#1：3.2.1 参照。

#2：3.2.1 参照。曝露時間不明。

3.2.4. HSDB（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	430 mg/kg	7 [7]
ウサギ	経皮	500 mg/kg	7 [7]

3.2.5. ACGIH（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	430 mg/kg	[1]
ラット	経口	70 mg/kg	[8]

ウサギ	経皮	500 mg/kg	[2]
ラット	吸入	1800 mg/m^3 （⇒ 1.8 mg/L）#1	[1]
ラット	吸入	4560 mg/m^3 （⇒ 4.56 mg/L）#2	[1]
ラット	吸入	1470 mg/m^3/4H （⇒ 1.47 mg/L）#3	[5]

#1：3.2.1 参照。蒸気暴露と推察。曝露時間不明。

#2：3.2.1 参照。蒸気暴露と推察。全身曝露。曝露時間不明。

#3：資料 7 より蒸気と記載あり。鼻部曝露。

3.2.6. SIDS（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	470 mg/kg #1	[3]
ラット	経口	401 mg/kg	[3]
ラット	経口	421 mg/kg	[3]
ラット	経口	雄 70 mg/kg 雌 148 mg/kg	[3]
ウサギ	経皮	467 mg/kg (345-635 mg/kg) #2	[2]
ウサギ	経皮	210 mg/kg	[9]
ラット	吸入	1.47 mg/L/4H #3	[5]
ラット	吸入	1545 ppm/H (⇒ 7.97 mg/L/H) (⇒ 3.97 mg/L/4H) #4	[6]
ラット	吸入	310 ppm/4H (⇒ 1.60 mg/L/4H) #5	[6]
ラット	吸入	雄 1800 mg/m^3 (⇒ 1.80 mg/L) #6 雌 2650 mg/m^3 (⇒ 2.65 mg/L) #6	[3]

#1：1 群雄 10 例を用い、コーンオイルを媒体として本物質の 10%懸濁液を 157、313、625 および 1250 mg/kg 投与し、14 日間観察した。死亡例はそれぞれ 0/10、2/10、7/10、10/10 であった。LD_{50} 値は 470 mg/kg と算出された。

#2：0.5 mL/kg (0.37-0.68 ml/k)は 467 mg/kg (345-635 mg/kg)と等しい。

#3：1 群雌雄各 5 例を用い、本物質を 0、1.02 および 2.13 mg/L の濃度で 4 時間曝露（蒸気、鼻部曝露）し 14 日間観察した。試験は EPA OTS 870.1300 Acute Inhalation Toxicity に従い GLP にて実施された。死亡率は雌雄でそれぞれ 0/5、0/5、5/5 であった。LC_{50} 値は 1.47 mg/L/4H と算出された。

#4 : 1 群雌雄各 5 例を用い、本物質を 1200、1500 および 1800 ppm（6.18、7.73 および 9.27 mg/L）の濃度で 1 時間曝露（蒸気）して観察した。死亡例は雄でそれぞれ 2/5、3/5、5/5、雌でそれぞれ 0/5、1/5、3/5 であった。LD_{50} 値は 1545 ppm/H (7.97 mg/kg/H)と算出された。4 時間暴露値は 7.97×√1/√4=3.97 mg/L/4H であった。

#5 : 1 群雌雄各 5 例を用い、本物質を 0、210、300 および 350 ppm（0、1.08、1.55 および 1.60 mg/L）の濃度で 4 時間曝露（蒸気）して観察した。死亡例は雄でそれぞれ 0/5、2/5、5/5、雌でそれぞれ 0/5、2/5、3/5 であった。LD_{50} 値は 310 ppm/4H (1.60 mg/kg/4H)と算出された。

#6 : 評価のための十分な情報が認められない。

3.2.7. REACH（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	470 mg/kg #1	[3]
ラット	経口	401 mg/kg #2	[2, 4]
ラット	経口	雄 70 mg/kg 雌 148 mg/kg	[10]
マウス	経口	雄 57 mg/kg 雌 184 mg/kg	[10]
ウサギ	経皮	雄 467 mg/kg #3	[2, 4]
ラット	吸入	1.47 mg/L/4H #4	[5]
ラット	吸入	7.97 mg/L/H （⇒ 3.97 mg/L/4H）#5	[6]
ラット	吸入	1.6 mg/L/4H #5	[6]
ラット	吸入	雄 1800 mg/m^3 （⇒ 1.8 mg/L）#6 雌 2650 mg/m^3 （⇒ 2.65 mg/L）#6	[10]
マウス	吸入	雄 5500 mg/m^3 （⇒ 5.5 mg/L）#6 雌 10000 mg/m^3 （⇒ 10.0 mg/L）#6	[10]

#1 : 3.2.6 参照。試験は OECD TG 401 と類似の方法に従って実施された。

#2 : 1 群雄 5 例を用い、本物質を投与し、14 日間観察した。試験は OECD TG 401 と類似の方法に従って実施された。LD50 値は 401 mg/kg と算出された。

#3 : 1 群雄 4 例を用い、無希釈の本物質をそれぞれ 0.5 mL/kg および 0.37-0.68 mL/kg の用量で 24 時間閉塞適用し 14 日間観察した。試験は OECD TG 402 と類似の方法に従って実施された。LD_{50} 値は 467 mg/kg と算出された。

#4：1 群雌雄各 5 例を用い、本物質を 0、2.13 および 1.02 mg/L の濃度で 4 時間曝露（蒸気、鼻部曝露）し 14 日間観察した。試験は OECD TG 403 および EPA OTS 870.1300 Acute Inhalation Toxicity に従い GLP にて実施された。死亡率は雌雄でそれぞれ 0/5、0/5、5/5 であった。LC_{50} 値は 1.47 mg/L/4H と算出された。

#5：1 群雌雄各 5 例を用い、本物質を 6.18、7.73 および 9.27 mg/L の濃度で 1 時間曝露（蒸気、全身曝露）および 0、1.08、1.55 および 1.60 mg/L の濃度で 4 時間曝露（蒸気、全身曝露）し観察した。試験は EPA OTS 798.1150（Acute inhalation toxicity）に従い GLP にて実施された。1 時間曝露試験の死亡率は、雄でそれぞれ 2/5、3/5、5/5、雌でそれぞれ 0/5、1/5、3/5 であった。4 時間曝露試験の死亡率は、雄でそれぞれ 0/5、0/5、2/5、5/5、雌でそれぞれ 0/5、0/5、2/5、3/5 であった。1 時間曝露試験の LC_{50} 値は 7.97 mg/L/H と算出された。4 時間換算値は、$7.948\times\sqrt{1}/\sqrt{4}=3.97$ mg/L/4 と換算された。4 時間曝露試験の LC_{50} 値は 1.6 mg/L/4H と算出された。

#6：暴露時間不明。

3.2.8. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 96-05-9 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する新たな情報得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. GESTIS（資料 3）

- 皮膚

無希釈の本物質をウサギ皮膚に適用した。試験は OECD TG 404 と類似の方法に従い実施された。弱い刺激性が認められたが、素早く回復したので、皮膚刺激性には分類しなかった（文献―）。

- 眼

無希釈の本物質をウサギ眼に適用した。試験は OECD TG 405 と類似の方法に従い実施された。結膜に弱い刺激性が認められたが、4 日以内に回復した。一方、角膜へのどんな反応は認められなかったので、眼刺激性には分類しなかった。別のウサギ眼を用いた試験でも、眼の刺激性は認められなかった（文献―）。

3.3.2. RTECS（資料 4）

- 皮膚

本物質 20 mg をウサギ皮膚に 24 時間適用した結果、中等度の刺激性であった（文献[11]）。

- 眼

本物質 500 mg をウサギ眼に 24 時間適用した結果、軽度の刺激性が認められた（文献[11]）。

3.3.3. HSDB（資料 5）

皮膚および眼に対して刺激性が認められた（文献[12]）。

3.3.4. ACGIH（資料 6）

- 皮膚

皮膚の刺激性に関する情報は認められなかった。

- 眼

本物質0.1 mgをウサギ眼に適用した（洗浄無し）結果、刺激性は認められなかった。試験の評価はドライズスコアに従って実施された（文献[13]）。一方、別の試験結果では、軽度刺激性が認められた（文献[14]）。

3.3.5 SIDS（資料 7）

- 皮膚

無希釈の本物質を 6 例のウサギ皮膚に 24 時間、半閉塞適用した。試験は GLP にて実施された。初期刺激指数は 1.5 であり、軽度または、明確な刺激性が 6/6 例に認められた（文献[13]）。

無希釈の本物質を 6 例のウサギ皮膚に 24 時間閉塞適用した。初期刺激指数は 0.25/4（最大値）であり、刺激性は認められなかった（文献[14]）。

オリーブオイルを媒体とした 3%の本物質を 3 名のヒトに対して適用した結果、皮膚刺激性が認められた（文献[15]）

- 眼

2 件の報告によると、本物質 0.1mL をウサギ眼に適用（洗浄無し）すると、軽度刺激性または刺激性なしと認められた。最終的に、眼刺激なしと判断された（文献[13, 16]）。

3.3.6 REACH（資料 8）

- 皮膚

無希釈の本物質0.5 mLを6例のウサギ皮膚（1例中に有傷および無傷部位）に24時間半閉塞適用し、適用後72時間観察した。試験はOECD TG 404と類似の方法に従い、GLPにて実施された。有傷および無傷皮膚ともに適用後24時間時点において、軽度の浮腫を伴うまたは伴わない、紅斑（軽度から中等度）が6/6例に認められ、初期刺激指数は1.5であった。発赤および浮腫スコアは、適用後24時間時点よりも適用後72時間時点の方がより低下したので、刺激性について21日以降は完全に回復すると予想される。よって、皮膚刺激性なしと判断された（文献[13]）。

無希釈の本物質0.5 mLを6例のウサギ皮膚（1例中に有傷および無傷部位）に24時間閉塞適用し、適用後72時間観察した。試験はOECD TG 404に従い実施された。平均発赤スコア（24、72時間）は0.416/4（最大値）、平均浮腫スコア（24、72時間）は0/4（最大値）であ

った。よって、皮膚刺激性なしと判断された（文献[14]）。

- 眼

無希釈の本物質0.1mLを6例のウサギ眼に適用（洗浄無し）し7日間観察した。試験はOECD TG 405と類似の方法に従い、GLPにて実施された。角膜平均スコア（1、24、72時間）は0、虹彩平均スコア（1、24、72時間）は0.1、結膜平均スコア（1、24、72時間）は、赤み1.1、結膜浮腫0.3であった。最大平均スコアは5.8であった。また、2～4日以内に状態が回復したウサギも認められた。よって、刺激性なしと判断された（文献[17]）。

無希釈の本物質0.1mL（純度99%）を6例のウサギ眼の結膜嚢（右眼：対照）に適用（洗浄無し）し7日間観察した。試験はOECD TG 405と類似の方法に従い実施された。2/6例に適用後3日以内に一過性の刺激がそれぞれ2回認められた。すべての反応は適用後4日目時点で完全に回復し、4日目以降のスコアは全て0であった。よって、本物質は眼刺激性なしと判断された（文献[18]）。

3.3.7 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 96-05-9 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する新たな情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- 国連危険物輸送分類（資料 3,10）
  2929 (TOXIC LIQUID, FLAMMABLE, ORGANIC, N.O.S.)、Class6.1（毒物）、副次的危険性 Class 3（引火性液体）、Packing group（容器等級）II

- EU CLP GHS 調和分類（資料 11）
  Acute Tox. 4*（oral, H302：Harmful if swallowed）、Acute Tox. 4*（dermal, H312：Harmful in contact with skin）、Acute Tox. 3*（H331: Toxic if inhaled）

4. 代謝および毒性機序

代謝および急性毒性機序に関する情報は認められなかった。しかし、アクリル酸アルキル、アクリル酸グリコール、メタクリル酸アルキルおよびメタクリル酸グリコールは容易に吸収されること、アクリル酸またはメタクリル酸そしてそれに対応するアルコールに加水分解されることが示されている。これらのデータに基づいて、本物質も同様に加水分解されると予想される（資料 7）。

5. 毒物劇物判定基準

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ､ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物:ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する､可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性 （不可逆的損傷）	刺激性 （可逆的損傷）	軽度刺激性 （可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷 （不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

6. 有害性評価

以下に、得られた AMA の急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源 (資料番号)	文献	GHS 分類
ラット	経口	70 mg/kg	ChemID(2), RTECS(4) ACGIH(6)	[1, 8]	区分 3
ラット	経口	470 mg/kg	GESTIS(3), SIDS(7) REACH(8)	[3]	区分 4
ラット	経口	401 mg/kg	GESTIS(3), SIDS(7) REACH(8)	[2-4]	区分 4
ラット	経口	430 mg/kg	HSDB(5), ACGIH(6)	[1, 7]	区分 4
ラット	経口	421 mg/kg	SIDS(7)	[3]	区分 4
ラット	経口	雄 70 mg/kg 雄 148 mg/kg	SIDS(7), REACH(8)	[3, 10]	区分 3
マウス	経口	雄 57 mg/kg	REACH(8)	[10]	区分 3

		雄 184 mg/kg			
ウサギ	経皮	雄 467 mg/kg #1	ChemID(2), GESTIS(3) RTECS(4), SIDS(7) REACH(8)	[2, 4]	区分 3
ウサギ	経皮	500 mg/kg	HSDB(5), ACGIH(6)	[2, 7]	区分 4
ウサギ	経皮	210 mg/kg	SIDS(7)	[9]	区分 3
ラット	吸入 （蒸気）	1.8 mg/L #2	ChemID(2), RTECS(4) ACGIH(6),	[1]	—
ラット	吸入 （蒸気）	1.47 mg/L/4H	GESTIS(3), ACGIH(6) SIDS(7), REACH(8)	[5]	区分 2
ラット	吸入 （蒸気）	3.97 mg/L/4H	SIDS(7), REACH(8)	[6]	区分 3
ラット	吸入 （蒸気）	1.6 mg/L/4H	GESTIS(3), SIDS(7) REACH(8)	[6]	区分 2
ラット	吸入 （蒸気）	4.56 mg/L #2	ACGIH(6)	[1]	—
ラット	吸入 （蒸気）	雄 1.8 mg/L #2 雌 2.65 mg/L #2	SIDS(7), REACH(8)	[3, 10]	—
マウス	吸入 （蒸気）	雄 5.5 mg/L #2 雌 10.0 mg/L #2	REACH(8)	[10]	—

#1：資料によっては 469 mg/kg と記載されているものもあるが、467 mg/kg として記載。

#2：暴露時間不明の為、GHS 分類できない。

6.1. 経口投与

AMA の急性経口毒性試験による LD_{50} 値が認められた（文献[1-4, 7, 8, 10]）。最低値の LD_{50} 値 70 mg/L/4H は試験内容が不明であるので代表値とすることは妥当でない。一方、LD_{50} 値 401 mg/kg は、試験方法等文献から確認できること、国際的評価文書で引用されていること、OECD TG 401 と類似の方法に従い実施されていることから、401 mg/kg を代表値とすることは妥当と考えられる。

以上より、本物質のラット急性経口毒性試験による LD_{50} 値は、401 mg/kg（GHS 区分 4）であり、毒劇物に該当しない。

6.2. 経皮投与

AMA の急性経皮毒性試験による LD_{50} 値が認められた（文献[2, 4, 7]）。最低値の LD_{50}

値 210 mg/L/4H は、文献から試験内容を確認することができず不明であるので代表値とすることは妥当でない。一方、LD_{50} 値 雄 467 mg/kg は、OECD TG 402 に類似の方法で実施されているので、この値を代表値とすることは妥当であると考えられる。

以上より、AMA のラット経皮投与による LD_{50} 値は 雄 467mg/kg（GHS 区分 3）であり、劇物であると判断した。

6.3. 吸入投与

- 蒸気暴露について

AMA の急性吸入毒性試験による LC_{50} 値が認められた（文献[1, 3, 5, 6, 10]）。ラットで LC_{50} 値 1.47 mg/L/4H があった。試験は OECD TG 403 および EPA OTS 870.1300 Acute Inhalation Toxicity に従い GLP にて実施されているので、この値を代表値とすることは妥当であると考えられる。

以上より、AMA のラット吸入暴露試験による LC_{50} 値は 1.47 mg/L/4H（GHS 区分 2）であり、毒物であると判断した。

- エアロゾル暴露について

エアロゾル曝露に関する情報は認められなかった。

6.4. 皮膚刺激性

OECD TG 404と類似の方法に従い、GLPにて実施された試験によると、無希釈の本物質0.5 mLを6例のウサギ皮膚（1例中に有傷および無傷部位）に24時間、半閉塞適用し、適用後72時間観察すると、有傷および無傷皮膚ともに適用後24時間時点において、紅斑（軽度から中等度）が認められ、初期刺激指数は1.5であった。発赤および浮腫スコアは、適用後時間と共に低下したので、刺激性について適用後21日以降は完全に回復すると予想される。よって、皮膚刺激性なしと判断された（文献[13]）。また別の試験では、OECD TG 404に従い実施された試験によると、無希釈の本物質0.5 mLを6例のウサギ皮膚（1例中に有傷および無傷部位）に24時間閉塞適用し、適用後72時間観察すると、平均紅斑スコア（24、72時間）は0.416/4（最大値）、平均浮腫スコア（24、72時間）は0/4（最大値）であった。よって、皮膚刺激性なしと判断された（文献[14]）。

これらの知見は、GHS 区分 3 となる軽度刺激性（可逆的損傷）を示すものであり、皮膚刺激性の観点から、AMA は劇物にしない。

6.5. 眼刺激性

OECD TG 405と類似の方法に従い、GLPにて実施された試験によると、無希釈の本物質0.1mLを6例のウサギ眼に適用（洗浄無し）し7日間観察したら、角膜平均スコア（1、24、

72時間）は0、虹彩平均スコア（1、24、72時間）は0.1、結膜平均スコア（1、24、72時間）は、赤み1.1、結膜浮腫0.3であり、最大平均スコアは5.8であった。また、2～4日以内に状態が回復したウサギも認められた。よって、刺激性なしと判断された（文献[17]）。また別の試験OECD TG 405と類似の方法に従い実施された試験によると、無希釈の本物質0.1mL（純度99%）を6例のウサギ眼の結膜嚢（右眼：対照）に適用（洗浄無し）し7日間観察したら、2/6例に適用後3日以内に一過性の刺激がそれぞれ2回認められた。すべての反応は適用後4日目時点で完全に回復し、4日目以降のスコアは全て0となった。よって、本物質は眼刺激性なしと判断された（文献[18]）。

この知見は、GHS区分2Bとなる軽度刺激性（可逆的損傷）を示すものであり、眼刺激性の観点から、AMAは劇物に該当しない。

6.6. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、AMA の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 401 mg/kg（GHS 区分 4）、経皮で 467 mg/kg（GHS 区分 3）、吸入で 1.47 mg/L/4H（蒸気、GHS 区分 2）と判断された。また、皮膚に対しては軽度刺激性（GHS 区分 3）および眼に対して軽度刺激性（GHS 区分 2B）と判断された。

この結果を既存の国連危険物輸送分類及び EU CLP による分類と比較し、下表に示した。今回の評価結果は、容易に比較できるように、相当する GHS 区分で示した。

AMA は、国連危険物輸送分類では 2929（TOXIC LIQUID, FLAMMABLE, ORGANIC, N.O.S.）、が適用され、Class 6.1（毒物）、副次的危険性 Class 3（引火性液体）、容器等級 II とされている。毒物による容器等級 II の判定基準は、経口 LD_{50} 値 5～50 mg/kg、経皮 LD_{50} 値 50～200 mg/kg、吸入（蒸気）では、V≧LC_{50} 及び LC_{50}≦3000 mL/m^3 (ppm)であって、容器等級 I の判定基準（V≧10 LC_{50} 及び LC_{50}≦1000 mL/m_3、ここで V は 20℃の標準大気圧における飽和蒸気濃度(mL/m^3)）に適合しないものである。粉塵/ミストで 0.2～2.0 mg/L/1H（= 0.05～0.5 mg/L/4H）である。なお、本物質の V は 7624 ppm (ml/m^3)（39.3 mg/L）である。一方、本物質は CLP に収載された EU GHS 調和分類は、急性毒性の GHS 分類を経口に対し区分 4、経皮に対して区分 4、吸入に対して区分 3、皮膚腐食性および、眼腐食性に対し区分なしとしている。AMA について認められた今回の知見は、国連危険物輸送分類について、毒物であり結論は一致するが、判定基準（毒物、容器等級 II）には適合せず、容器等級 I の判定基準に適合した。一方、EU GHS 分類とは、経口毒性についてのみ整合し、経皮および吸入については今回評価の方が厳しい区分となった。

以上より、今回の評価における急性吸入毒性（蒸気）に基づく AMA の毒物指定は、国連および EU GHS 分類と一部整合しており、妥当なものと判断される。

項目	今回評価（相当する	国連分類	EU GHS による分類

			Hazard Class /Category Code	Health hazard statements
急性毒性（経口）	区分 4	毒物	Acute Tox. 4	Harmful if swallowed
急性毒性（経皮）	区分 3		Acute Tox. 4	Harmful in contact with skin
急性毒性（吸入：蒸気）	区分 2		Acute Tox. 3	Toxic if inhaled
皮膚腐食性／刺激性	区分 3		—	—
眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分 2B		—	—

7. 結論

- AMA の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：401 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮：467 mg/kg（GHS 区分 3）、ラット吸入：1.47 mg/L/4H（蒸気、GHS 区分 2）。
- AMA の急性毒性値は吸入において毒物に相当する。
- AMA は、皮膚および眼において腐食性を示さない。
- 以上より、AMA は毒物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「AMA の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案）」を参考資料 1 にとりまとめた。

8. 文献

以下の各文献は、各情報源からの 2 次引用（文献[2, 4, 5, 9]を除く）。

1. Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya. Labor Hygiene and Occupational Diseases. Vol. 34(8), Pg. 59, 1990.
2. Range-Finding Toxicity Data: List VII, Smyth, H.F. et al., 1969, American Industrial Hygiene Association Journal: 30(5), 470 – 476.
3. Rohm and Haas Company. 1975. Acute Rat Oral LD50. Rohm and Haas Study No. 75-278. Unpublished report.
4. Range-Finding Toxicity Data: List VI, A Smyth, H.F. et al., 1962, American Industrial Hygiene Association Journal: 23(2), 95 – 107.
5. Paul, G. (Rohm GmbH Chemische Fabrik). 2000. Allyl methacrylate. Acute (4-hour) inhalation study in rat. Huntingdon Life Science Ltd. Report No. RGC 028/994951. Unpublished Report.
6. HLS, Huntingdon Life Sciences. 1997. An Acute (4-hour) Inhalation Toxicity

Study of Allyl Methacrylate in the Rat via Whole-Body Exposure. Huntingdon Study No 97-5314 for Mitsubishi Rayon America, Inc.
7. Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 103.
8. Nationl TechnicaI Information Service (NTIS): Volume OTS0559078. As cited in : US National Library of Medicine: Allyl Methacrylate. In: ChemlDplus. Toxicology Data Network (TOXNET), Online at: https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/96-05-9. Accessed: 2016.
9. Siddiqui, W.H. and Hobbs, E.J. 1982. Subchronic dermal toxicity study of allyl methacrylate in rabbits. Drug and Chemical Toxicology: 5(2), 165-82.
10. Aspects of the Biological Action and Toxicometry of the Allyl Methacrylate. Smirnova, et al. 1990.
11. 'Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky,' Marhold, J., Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1986 (-,371,1986).
12. Lewis, R.J. Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ. 2004., p. 120.
13. Elf Atochem. 1984. Methacrylate d` allyle (AMA) JORF Skin irritation and eye irritation tests in the rabbit, Magnusson & Kligman maximization study in the guinea pig. SafePharm Laboratories Study No. 835/8403.
14. Roehm GmbH. 1977. Prüfung von Allylmethacrylat auf primäre Hautreizwirkung am Kaninchen. Roehm GmbH Darmstadt. Unpublished report.
15. Cavelier, C., Jelen, G., Herve-Bazin, B., and Foussereau J. 1981. Irritation et allergie aux Acrylates et Methacrylates. Premiere partie, monoacrylates et monomethacrylates samples. Ann. Dermatol. Venerol. 108:549-556.
16. Roehm GmbH. 1978. Prüfung von "Allylmethacrylat" in Augenreiztest am Kaninchen. Roehm GmbH Darmstadt. Unpublished report.
17. Eye Irritation : Updated Reference Chemicals Data Bank, Bagley, D. M.; Gardner, J. R.; Holland; Lewis, R. W.; Vrijhof, H. and Walker, A. P, 1999, Toxicology in Vitro 13 (1999), 505-510.
18. Study report Unnamed 1978.

9. 別添

- 参考資料 1
- 資料 1～11

- 文献[2, 4, 5, 9]。

以上