IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.4　Methyl　Methacrylate　(1998)

世界保健機関 国際化学物質安全計画

国立医薬品食品衛生研究所　　化学物質情報部

2001

国立医薬品食品衛生研究所　安全性予測評価部

2024 改訂

目　次

はじめに

１．要約　２

２．物質の同定、物理的・化学的特性　４

３．分析方法　４

４．ヒトおよび環境中への暴露源　５

５．環境中における移行、分布および変換　５

６．環境中濃度とヒトへの暴露　６

７．実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較　９

８．実験動物と *in vitro* 試験系に対する影響　１０

９．ヒトへの影響　２６

１０．実験室と自然界の他の生物への影響　３２

１１．影響評価　３２

１２．国際機関によるこれまでの評価　３７

１３．ヒトの健康保護と緊急アクション　３７

１４．現在の規制、ガイドラインおよび基準　３９

REFERENCES　３９

付録１　出典資料　５２

付録２　CICADのピアレビュー　５４

付録３　CICAD の最終レビュー組織のメンバー　５５

国際簡潔評価文書（Concise International Chemical Assessment Document）

No.4　Methyl　Methacrylate

序言　http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html　を参照のこと

1．要約

メタクリル酸メチルのCICADは、カナダ保健省の環境保健部により主として次のレビューに基づいて作られた。すなわち一般環境中へのメタクリル酸メチルの間接的な暴露による人の健康および環境への影響の可能性を評価したカナダ政府のレビュー（1993）と、発がん性の危険性評価を基本とする国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer) のレビュー（IARC、1994）が用いられた。カナダ政府のレビュー（1993）では1992年３月までのデータが考察された。その後、それらのデータは、1995年9月に行われたオンラインデータベースおよび国際有害化学物質登録制度 (International Register of Potentially Toxic Chemicals) データベースを用いた網羅的な文献検索に基づいて、更新がなされた。カナダ政府のレビュー（1993）とIARCのレビュー（1994）におけるピアレビューと、各レビューの入手方法に関する情報は付録１に記してある。このCICADについてのピアレビューの過程で、英国健康安全管理庁 (United Kingdom Health and Safety Executive)(Caryら、1995) と欧州連合の（メタクリル酸メチルに関する評価草案）追加レビュー草案、およびECETOC（1992）とフィンランド化学物質諮問委員会 (1992) の公表されたレビューが、主に査読に関する追加情報を特定するために検討された。登録機関と専門家 (Contact Points) によるレビューと、最終検討委員会（Final Review Board）での検討で特定された追加情報もまた盛り込まれている。本CICADのピアレビューに関する情報は付録2に記してある。このCICADは1996年11月18～20日にベルギー、ブリュッセルで開かれた最終検討委員会で出版が承認された。最終検討委員会の参加者は付録3に示してある。IPCSが1993年に作成したメタクリル酸メチルの国際化学物質安全性カード（ICSC0300）が原本のCICADに添付されており、本訳中ではリンク先を示している。

メタクリル酸メチル（CAS番号：80-62-6）は、吹きつけアクリル板 (cast acrylic sheet)、アクリルエマルジョン、押出成形樹脂の製造で主として用いられる揮発性の合成化学物質である。メタクリル酸メチルの重合体および共重合体は、水性、溶剤、不溶性表面塗料、接着剤、密封剤、皮革および紙の表面処理、インキ、床光沢剤、布地仕上げ、歯科補綴物、外科用骨セメント、有鉛アクリル製放射線シールドに使用されており、また、合成指爪や義肢装具 (orthotic shoe inserts) の製造にも使用されている。メタクリル酸メチルの大部分は大気に放出され、極めてわずかな量が水や土壌中に排出されていると予測されている。メタクリル酸メチルの大気中での滞留は短く、直接的にこの化学物質がオゾン層を破壊するとは見なされていない。メタクリル酸メチルは環境中で生物濃縮されると考えられ、空気からの吸入がヒトの暴露の主たる経路と推定される。

メタクリル酸メチルを実験動物に吸入または経口で投与すると迅速に吸収されて体内に分布される。経皮暴露については限られた吸収データしかない。実験動物とヒトにおいて、メタクリル酸メチルは迅速に代謝されてメタクリル酸になる。ラットでは吸入後、メタクリル酸メチルの16～20%が上気道に沈着して、そこで局所組織のエステラーゼにより代謝される。

メタクリル酸メチルの急性毒性は低い。皮膚、眼、鼻腔に対する刺激が、比較的高濃度のメタクリル酸メチルにげっ歯類およびウサギを暴露したときに認められている。メタクリル酸メチルは動物では軽度の皮膚の感作物質である。メタクリル酸メチルに最も低い濃度で反復暴露した後、最も多く認められた影響は、鼻腔の刺激である。高濃度では腎臓と肝臓にも影響があることが報告されている。報告されているメタクリル酸メチルの吸入による影響レベルの最低値は、2年間ラットに暴露させた場合の410 mg/m^3 であった（鼻上皮の炎症変性に基づいて）。この試験での無影響量 (no-observed-effect level=NOEL) はおよそ100 mg/m^3 であった。

ラットでの良好に実施された試験で、母体体重の減少が吸入濃度を8315 mg/m^3まで上げたときに認められたが、発生毒性は認められなかった。発生毒性に関するその他の入手できるデータは、初期か文書化が不十分な試験結果に限られているが、それらの結果によると胎児毒性は母体に対して毒性が現れる濃度で認められている。メタクリル酸メチルの生殖毒性については利用できるデータが限られている。マウスにメタクリル酸メチルを36900 mg/m^3まで暴露した優性致死試験で、受胎能の減少はみられておらず、現在まで行われた反復投与試験でも生殖器官に対する有害作用は認められていない。メタクリル酸メチルの神経毒性に関して入手できるデータは限られているが、ラットへの経口投与により500 mg/kg体重/日に21日間暴露したとき、運動および学習機能障害、行動性の影響と脳への生化学的影響が認められた。

メタクリル酸メチルについては、ラットおよびマウスに対して吸入による広範な、よく記述された2年間の生物試験が行われ、さらにラットとハムスターで長期の追加試験が行われたが、発がん性は認められなかった。メタクリル酸メチルは、試験管内の細菌試験系では変異原性は認められなかったが、哺乳動物細胞における変異原性と染色体異常誘発性が認められた。生体を用いる試験（主として吸入経路による）では、標的組織内では明らかに毒性が示された濃度でもメタクリル酸メチルの遺伝毒性については限られた証拠しか認められなかった。

メタクリル酸メチルはヒトに軽度の皮膚刺激性を示し、感受性の高いヒトに対して皮膚感作を誘発する可能性がある。メタクリル酸メチルと関連した職業性の喘息も報告されているが、メタクリル酸メチルが呼吸器に対して感作性を示すという決定的な証明はない。全体として、利用できる疫学的試験研究によれば、メタクリル酸メチルがヒトのどの標的器官に対しても、発がん作用があるという強いあるいは一貫した証明はないが、また、余剰リスク増加の可能性はないと推論する信頼しうる根拠もない。

メタクリル酸メチルの水生生物に対する毒性は低い。水生生物についての慢性試験は行われていないが、魚、オオミジンコ (Daphnia magna) および藻類について急性試験が行われている。最も鋭敏な影響としては、緑藻類Scenedesmus quadricaudaに37 mg/Lの濃度で8日間暴露させたとき、細胞増殖阻害をもたらした場合であった。オオミジンコの遊泳阻害について、報告されている最も低い24時間のEC_{50}は720 mg/Lである。流水式での幼若ブルーギル (Lepomismacrochirus) の96時間LC_{50}は191 mg/Lであったが、1～24時間のLC_{50}値はそれぞれ420 mg/Lと356 mg/Lであった。ニジマス (Oncorhynchus mykiss) の流水式での96時間LC_{50}は、＞79 mg/L（試験濃度での最高濃度）であった。致死に至らない行動異常反応が40 mg/L濃度のときにニジマスで観察された。

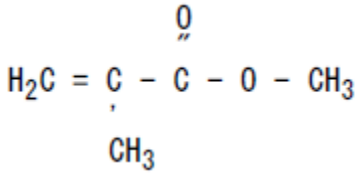
利用できるヒトでのデータは、指針値の推算のための主要な根拠とするには不十分である。

したがって、指針の参考として、メタクリル酸メチルを410 mg/m^{3}の濃度で2年間ラットに暴露させたときの、鼻上皮の炎症変化を用いて耐容濃度tolerable concentrationが設定された。この試験におけるNOELは約100 mg/m^{3}であった。一般環境下での間接的暴露、あるいは消費者での暴露を見積もるための根拠として利用できるデータは非常に限られている。推算されたおよそ0.2 mg/m^3 （控えめともいえる） のメタクリル酸メチルの耐容濃度は、一般環境の大気中で参考として予測された濃度よりも数オーダーも高かった。メタクリル酸メチルの放散および油性塗料の使用から予測されている吸入暴露は、耐容濃度レベルで暴露されたときの耐容摂取量tolerable intakeよりも高いオーダーまでになる可能性がある。しかしながら、数カ国において、これらの製品は一般には供給されていないと報告されている。その他の国でのこれらの製品の使用パターンに関する情報は確認されなかった。経口投与による慢性試験に基づいて、1.2 mg/kg 体重/日という耐容1日摂取量tolerable daily intake (TDI) が導入された。

メタクリル酸メチルの環境中生物への影響に関して利用できるデータは限られており、各種の媒体中濃度での予測値も極めて不確かであるが、認められるメタクリル酸メチルの影響濃度と不確かではあるところの環境予測濃度との間には広範な安全幅がある。

2. 物質の同定、物理的・化学的特性

メタクリル酸メチル（CAS番号80－62－6）は、無色、刺激性で果実様の匂いがある揮発性液体である。本物質は、比較的高い蒸気圧（20℃で4 kPa)で、水に対する溶解度は中程度（15.8 g/L）、オクタノール／水分配係数（Kow=1.38）は低い（カナダ政府、1993）。メタクリル酸メチルの実験式は$C_5H_8O_2$である。メタクリル酸メチルの構造式は下記の通りである。追加された物理的・化学的特性が、本文書で複製された国際化学物質安全性カードInternational Chemical Safety Cardに示されている。



メタクリル酸メチルの純度は通常は99.9%である。メタクリル酸（最高0.003%；製品規格は最高0.005%）として僅かな酸度および水分（最高0.03%；製品規格は最高0.05%）がある。保存および輸送のために添加される安定剤は、ジメチルーtertーブチルフェノールのような他のフェノール系安定剤も使用されているかもしれないが、通常は2～100 ppmのヒドロキノンのメチルエーテルおよび2～100 ppmのヒドロキノンである（IARC、1994;M.Pemberton、私信、1996）。

3． 分析方法

通常用いられているアクリル酸化合物の分析法には、ガスクロマトグラフィ (GC)、質量分析 (MS)、GC/MS、核磁気共鳴、および赤外分光法がある（カナダ政府、1993）。メタクリル酸メチルの大気中濃度は水素炎イオン化検出器付きのガスクロマトグラフィで定量できる。すなわち、試料を溶融シリカ (XAD-2樹脂) または4-tert-ブチルカテコールで被覆した活

性炭に吸着させてから、二硫化炭素またはトルエンで脱着させる。この方法の測定限界は試料当り0.01 mgである。検出限界0.8 mg/m^{3}という値が、活性炭から二硫化炭素中の5%イソプロパノールにより脱着させる方法で得られている (IARC、1994)。

4. ヒトおよび環境中への暴露源

メタクリル酸メチルが天然産物として存在することは知られていない (IARC,1994)。メタクリル酸メチルの主な用途は、吹きつけアクリル板 (cast acrylic sheet)、アクリルエマルジョン、および押出成形樹脂の製造である (IARC,1994)。メタクリル酸メチルの重合体および共重合体は、水性、溶解性、および不溶性等の表面コーティングで用いられている（メタクリル酸メチル含有エマルジョンをベースにした外装ラテックス塗料は、最も広く用いられている表面コーティングである。）。メタクリル酸メチルを含有する溶剤還元性ポリマーは、工業製仕上げ、金属・箔コーティング、および特殊目的のオーバレイに使用される。メタクリル酸メチルを含有する溶剤およびエマルジョン重合体は、接着剤、密封剤、皮革および紙の表面処理、インキ、床光沢剤、布地上塗り剤でも用いられている（IARC,1994）。メタクリル酸メチルおよびメタクリル酸メチルの重合体は、歯科補綴物、外科用骨セメント、有鉛アクリル製放射線シールドに使用されており、また、合成指爪や義肢装具 (orthotic shoe inserts) の製造にも使用されている（IARC,1994）。

メタクリル酸メチルの全世界生産量は、1988年には140万トンと推定された（IARC,1994）。米国と日本において、1990～1992年の間のメタクリル酸メチル生産量は、それぞれ380000～536000トンと384000～403000トンの範囲であった（IARC、1994）。欧州連合内での総生産高は1993年に447000トンであった（CEFIC、1994）。

メタクリル酸メチルは、その輸送、大量保管、および使用の間に環境中に移行する。（米国）有害物質排出目録US Toxic Chemical Release Inventoryからのデータに基づくと、米国における工業から大気、水圏、および土壌への放出は生産量のおよそ0.46%であると推定されている[1]。放出されたメタクリル酸メチルの大部分（すなわち、98%）は大気へ放出され、極めて少量が水圏および土壌中へ放出されるものと推定されている。他の諸国におけるメタクリル酸メチルの排出量に関するデータは確認されていない。米国における生産量が1992年にはおよそ500000トン（IARC,1994）であったと仮定すれば、およそ2300トンが環境へ放出されたものと推定される。

———————————————————————————

１出典：有害化学物質排出目録 Toxic Chemical Release Inventory (TRI)、米国国立医学図書館 National Library of Medicine およびアメリカ環境保護庁 US Environmental Protection Agency により作成されたデータバンク (1989)。

5. 環境中における移行、分布および変換

メタクリル酸メチルはヒドロキシルラジカルとの反応性が強いので、対流圏における推定半減期は短いと推定されている。すなわち、カナダのトロントのような緯度では、夏季で5

時間未満であり、冬季には数日間である。報告されているメタクリル酸メチルの光酸化半減期は1.1～9.7時間である。メタクリル酸メチルは、光と熱によって容易に重合するが、光分解はしないと考えられている（カナダ政府、1993）。

中性または酸性の水圏環境では、メタクリル酸メチルの加水分解はほとんど起こらない。測定された二次の加水分解速度定数が25℃で200 $(mol/L)^{-1}$ h^{-1}であったことに基づき、メタクリル酸メチルの加水分解半減期は、pH7では3.9年、pH9で14.4日と推定されている(Howard、1989)。

メタクリル酸メチルの揮発速度についてのデータは確認されなかった。しかし、河川の水深 1 m、水流 1 m/s、風速 3 m/sの場合の蒸発による半減期は、6.3時間と計算されている。高い蒸気圧と土壌への弱い吸着性のために、土壌からのメタクリル酸メチルの蒸発は速いものと推定されている。

ある評価環境におけるレベルⅠフガシティーモデル(Level Ⅰ fugacity model) では次のようなメタクリル酸メチルの平衡分配が予想されている：大気、86.6%; 水圏、13.1%; 土壌/底質、<0.4% (Mackayら、1995)。

生分解が環境からメタクリル酸メチルを除去するのに有意に寄与している。水圏好気的分解半減期は1～4週間、また嫌気的分解半減期は4～16週間と推定されている(Howard,1989)。

メタクリル酸メチルの生物濃縮係数を測定するための試験は行なわれていないが、log K_{ow}（オクタノール／水分配係数）から生物濃縮係数は3と推定されている。この数値に基づいて、メタクリル酸メチルは、食物連鎖における生物濃縮または生物学的拡大（biomagnify）が生じるとは推測されていない（カナダ政府、1993）。

6. 環境中濃度とヒトへの暴露

6.1 環境中濃度

米国における14個所の高度に工業化された河川流域から収集された204件の水の分析で(EwingおよびChian、1977)、1976年にメタクリル酸メチルがイリノイ州のシカゴで塩素処理後の最終水道水中に、10 μg/Lの濃度で一度だけ検出された（検出限界 1.0 μg/L）。追加情報は提供されなかった。1979 年に日本の8地域（港湾または河口域）で採取された24件の水試料（定量限界 0.005～1 μg/L）または24件の堆積物試料（定量限界 0.00011～0.01 μg/g乾燥重量）でメタクリル酸メチルは検出されなかった（それ以上の情報提供なし）（S.Tsuda、私信、1996）。カナダ大西洋域の数地域から採取された（食用）貝類の30試料でメタクリル酸メチルは検出されなかった（検出限界 0.01 μg/g 湿重量）（Environment Canada、1989）。ポリメタクリル酸メチルで作られている食品容器からのモノマーの移行の結果として、メタクリル酸メチルが食品に存在している可能性がある (IARC,1994)。例えば、プラスチック容器に詰められていたメープルシロップ中に180

～275 ppb (ng/g) の濃度範囲で存在していた (Hollifieldら、1980)。メタクリル酸メチルの市販のプラスチック製ラップから20%エタノールへの移行は25℃で1日に1 ppm、90日で10 ppmであった。水および酢酸への移行は検出されなかった（検出限界 0.05 ppm) (Inoueら、1981)。

入手し得るモニタリングデータが限られていることを考慮して、カナダの環境におけるメタクリル酸メチルの動向および濃度の推定がレベルⅢフガシティーモデル (LevelⅢfugacity model) で行われた（MackayおよびPaterson,1981、1982、1991;Mackayら、1985)。本モデルは南部オンタリオ湖のために開発されたものであり、本化学物質の物理化学的性状（カナダ政府、1993）、変換半減期 (Howardら、1991)、および米国の生産高から環境媒体へ放出した割合（第4節を参照）をカナダへ輸入された量に当てはめて算出された環境放出量データを取り込んで行われた。カナダではメタクリル酸メチルは製造されておらず、およそ22000トンが輸入されている (CPI、1989)。本モデルは大気へ95%、水圏へ4.5%、および土壌へ0.5%の排出を仮定した。定常状態での大気、水圏、土壌、および堆積物に対して予測されたメタクリル酸メチルの推定相対割合は、それぞれ26.6%、60.8%、12.6%、および0.03%であった。魚類への分配に推定されたメタクリル酸メチルの量は無視し得るものであった。大気の場合に比べて水圏でのメタクリル酸メチルの半減期が相対的に長いのは、水圏コンパートメントに対して予測された相対的割合が、より高く推定されているためである。濃度の定量的な推定に対するよりも、むしろ主として各種の媒体から暴露される相対的割合の確認に対して、そのようなモデルは有用である。しかし、本文書では測定された濃度との比較ベースラインとして、濃度の定量的推定の方を主に提示する。そのような予測値はメタクリル酸メチルの生産量と放出量に依存するため、国によって変わることに留意しなければならない。本モデルに基づく平均推定濃度は、大気で2.44×10^{-4} μg/m^3、表層水で0.13 ng/Ｌ、土壌で1.2×10^{-6} μg/g、堆積物で8.7×10^{-8} μg/g、および魚類で1.5×10^{-7} μg/gであった (カナダ政府、1993)。

6.2 ヒトへの暴露

一般環境下で消費製品を使用している期間中の推定される間接暴露の例をここに示す。各種の職業環境において測定された濃度レベルもまた要約されている。関連入力データが入手できるために、一般環境下での間接暴露の推定値はカナダのものに基づいている。しかし、それぞれの国における製造および使用の実態に従って、予測濃度レベルはかなり異なるであろう。消費者の推定暴露量は、欧州の製造業者により提供された製品中のメタクリル酸メチルの百分率構成データに基づいている。職業環境における濃度レベルは諸国から報告されたものである。しかし、諸国もできればここで概説しているのと同様のやり方で、現地のデータに基づいて暴露量を推定するように強く奨励されている。

大気、飲料水、食品、および土壌中のメタクリル酸メチルの測定濃度に関する十分なデータは確認されていない。実際、それらのデータは限られた数の小規模調査における非検出の値に限られている。フガシティーモデリングに基づいた環境媒体中の予測濃度は不確かであるが、それらのデータは各種媒体からの暴露量の割合を推定するのに役に立

つ。成人の1日吸気量が22 m^3、男女の平均体重は64 kg、メタクリル酸メチルのカナダの大気中濃度が2.44×10^{-4} μg/m^3（フガシティーモデリングにより；6.1節参照）であることに基づき、大気からの一般の人々のメタクリル酸メチルの推定摂取量は、大気、飲料水、魚類、および土壌からの総摂取量のおよそ97%に相当する。成人の1日の水の消費量が1.4 L、平均体重64 kg、およびカナダにおける表層水中のメタクリル酸メチルの予測濃度が0.13 ng/Lであることに基づき（6.1節参照）、一般の人々の飲料水からのメタクリル酸メチルの推定摂取量は、総摂取量のおよそ3.3%を示している。食品からのメタクリル酸メチルの摂取量を推定するには、魚類からの摂取を例外として、入手し得るデータが不十分であった。成人の毎日の魚類摂取量が23 g/日、成人の平均体重が64 kg、およびカナダにおける魚類中のメタクリル酸メチルの予測濃度が1.5×10^{-7} μg/gであることに基づき（6.1節参照）、魚類からのメタクリル酸メチルの推定摂取量は総摂取量の0.06%を示している。成人の１日の土壌の摂取量が20 mg、成人の平均体重が64 kg、およびカナダにおける土壌中の予測濃度が1.2×10^{-6} μg/gであることに基づき（6.1節参照）、土壌からのメタクリル酸メチルの推定摂取量は、総摂取量に対する割合をとれば、無視できる程度である（0.0004%）。したがって、カナダの環境で予測されたデータに基づけば、一般の人々の大部分にとって、メタクリル酸メチルに対する圧倒的に重要な間接的暴露源は大気である。

メタクリル酸メチルを含む消費者製品（例えば、分散塗料および油性塗料）からのメタクリル酸メチルに対する吸入暴露が、米国環境保護庁「消費者吸入暴露スクリーニングソフトウエア」コンピュータモデル（US EPA Screening Consumers Inhalation Exposure Software (SCIES) computer model）を用いてモデル化された。全ての筋書きは、分散塗料、ワニス、またはラッカーの配合物中のメタクリル酸メチルベースのポリマーの組成が15%であるという仮定に基づいていたが、メタクリル酸メチルの残留モノマーははるかに少なく(欧州連合のメタクリル酸メチルに関する評価草案)　100%が吸収される。数カ国でこれらの製品は一般の人々には供給されていないと報告されているが、その他の国における使用形態に関する情報は入手できなかった。

分散性塗料の使用に関し、SCIESモデルの標準デフォルト値 standard default values が次のようなパラメータのために仮定された：使用頻度が年に6回、製品全量が13.6 kg、部屋の大きさが40 m^3、使用時間が4.9時間、室内空気交換率が1時間に0.2、および使用者吸入速度が1.3 m^3/h。メタクリル酸メチルの蒸気圧は38.4 Torr (5.12 kPa) と考えられた(Howard,1989)。吸入による推定消費者暴露の結果は10～100 mg/kg体重/日であった。しかし、分散性塗料中の残存メタクリル酸メチル単量体は0.1%と規定されているので(ECETOC,1995)、メタクリル酸メチルに対する消費者暴露は10～100 μg/kg体重/日の範囲内に収まるであろう。

油性塗料（溶媒性塗料）の使用のために、製品全量6.71 kgおよび使用時間3.2時間のパラメータを除き、SCIESモデルの標準デフォルト値 standard default values は、上記と同じパラメータを仮定した。メタクリル酸メチルの蒸気圧および吸収は上で述べられた筋書きの通りであった。吸入による推定消費者暴露の結果は、やはり10～100 mg/kg体重/日であった。しかし、溶媒性塗料中の残存メタクリル酸メチルモノマーは1.5%と製造者によって推測されているので (欧州連合のメタクリル酸メチルに関する評価草案 European Union Draft Assessment on Methyl Methacrylate)、メタクリル酸メチルに対する消費者暴露は100～1000 μg/kg体重/日の範囲内に収まるであろう。

メタクリル酸メチル暴露の可能性がある職業には、化学処理オペレータ、外科医と外科助手、手術室の看護婦、歯科技術者と衛生士、および合成指爪を塗る美容技術者のような、医学、歯科、および美容の専門職が該当する (IARC,1994)。作業所でのメタクリル酸メチルへの暴露は一般環境下での暴露よりもかなり甚大である。英国における経験に基づくと、例えば、従業員の長期間暴露量は平均ほぼ2 ppm (8.2 mg/m^3) になり、60 ppm (246 mg/m^3) 未満である (Caryら、1995)。キャストシート製造のような開放系工業では、長期間暴露量はさらに多く、平均22.2 ppm (91 mg/m^3)、0.5〜165 ppm (2〜677 mg/m^3) の範囲である。エアロスペース製造、プラスチック加工、および人工歯製造を含む各種のメタクリル酸メチルの最終使用では、従業員の長期間平均暴露量は13.4 ppm (55 mg/m^3)、0.8〜109 ppm (3.3〜447 mg/m^3) の範囲であった。医用及び歯科への応用では、短期の時間加重平均暴露値はおそらく100 ppm (410 mg/m^3) 未満であるが、ピーク濃度は374 ppm (1533 mg/m^3)まで達することが記録されている。

各種化学製品製造および加工工場（欧州、米国、カナダ、ロシア、日本、および中国にある）での空気中メタクリル酸メチルの平均レベル（期間はしばしば明記されていない）は大幅に異なっており、その範囲は非検出（検出限界は報告されていない）から1,500 mg/m^{3}まで及んでいる（CEFIC,1993;Mizunumaら、1993;IARC,1994;M. Baril、私信、1996）。7900 mg/m^{3}にも及ぶピーク値が数カ所の製造施設で見られたことが報告されている（M.Baril、私信、1996）。歯科医院および歯科技工所（米国、ノルウエー、デンマーク、および英国における）の空気中メタクリル酸メチルの平均濃度は、咬合義歯作製および修理中に非検出（検出限界は報告されていない）から273 mg/m^{3}までの範囲に及んだ（IARC、1994）。人工指爪を塗っている間の美容院（米国での）の空気中メタクリル酸メチルの平均濃度は、21.7から87.5 mg/m^{3}までの範囲に及んだ（IARC,1994）。ある場合には、これらの値は時間加重平均よりむしろ、より短期のピーク暴露を反映していることに留意しなければならない。メタクリル酸メチル含有樹脂による床のコーティング中に、レベル上昇（およそ1500 mg/m^3）が報告されているが、もっともその場合のレベルは、通常フルシフトを対応しない作業時の測定であった。それ故に、時間加重平均濃度であればもっと低下するであろう。[1]

———————————————————————

[1]出典：BG Chemie社が提供した工業および通商におけるメタクリル酸メチルに対する職業性暴露測定データのBIAファイルからの抜粋。

Bundesinsttitut fur Gesundheitlichen Verbraucherschutzt und Veterinarmedizin (BgVV)（消費者用品の安全性と動物薬に関する中央政府の機関）への通信

———————————————————————

７．　実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較

メタクリル酸メチルをラットに吸入または経口投与すると、速やかに吸収されて体内に分布する。入手し得るデータに基づくと、実験動物およびヒトで、メタクリル酸メチルは速やかに代謝されてメタクリル酸になり、次いでクエン酸回路を介して二酸化炭素に変換される。メタクリル酸メチルの皮膚吸収に関する十分な試験は確認されなかった。メタクリル酸メチルは主として肺を介して呼気中に速やかに排出される。ラットに経口または静脈内投与すると、2時間以内に投与量のおよそ65%が呼気中に$^{14}CO_2$として吐き

出された（BrattおよびHathway、1977）。それよりも少ない量が尿中に排出され、さらに少ない一部が糞に排出される。速やかな代謝と排出のために、組織にメタクリル酸メチルが蓄積する可能性はほとんどないように思われる（カナダ政府、1993;ECETOC,1995）。

ウレタン麻酔した雄のF344ラットにメタクリル酸メチルを90、437、または2262 mg/m^{3}の濃度で灌流条件下に暴露し、外科的に摘出した上気道中の沈着は16～20%であった（MorrisおよびFrederick、1995）。沈着は灌流グループの場合よりも、一方向流グループの場合の方が平均で3%少なかった。機序については解らないが、低および中濃度よりも高濃度の方が沈着率は劣っていた。（同様の条件下で吸入したメタクリル酸の沈着率ははるかに高く、一方向流の場合の平均は95%であった）カルボキシエステラーゼ阻害剤（ビスニトロフェニルリン酸）での前処理によって、メタクリル酸メチルの取り込みが1/3減少した。このことからメタクリル酸メチルは鼻組織のカルボキシエステラーゼにより加水分解され、その代謝がメタクリル酸メチルの沈着性を高めることが示唆された。メタクリル酸メチルは鼻粘膜の非タンパク含量（nasal non-protein content）（訳者註；SH化合物含量の意）を最高濃度ではおよそ25%減少させたが、それよりも低濃度では影響しなかった。メタクリル酸はメタクリル酸メチルよりも2倍の用量暴露でさえも鼻粘膜の非タンパク含量（nasal non-protein content）を減少させなかったことから、この影響はエステル自体によるものであって、酸代謝物によるものではないことが推定された (MorrisおよびFrederick、1995)。

8． 実験動物と*in vitro*試験系に対する影響

8.1 単回暴露

計画が不備の試験において比較的低濃度で肺に対する明確でない影響が報告されたが (Rajeら、1985)、メタクリル酸メチルの急性毒性が低いのは確かである。ラットでの4時間LC_{50}（50%致死濃度）は3750～7093 ppm (15375～29080 mg/m^3) の範囲であった。経口投与のLD_{50}は、イヌで5.0 mL/kg体重 (4.7 g/kg体重)、ラットでは10.0 mL/kg体重 (9.44 g/kg体重) の範囲であった（カナダ政府、1993）。

8.2 刺激作用および感作

比較的高濃度のメタクリル酸メチルに暴露したげっ歯類およびウサギで、皮膚、眼、および気道粘膜の刺激作用が観察されている（皮膚への用量はおよそ2～38 g/kg体重、吸入量100～17600 ppm [410～72600 mg/m^3]、または角膜におよそ0.1 mLを滴下注入）(Spealmanら、1945; CastellinoおよびColicchio、1969; Rohm&Haas,1982;Rajeら、1985; KanervaおよびVerkkala,1986; NTP、1986;Ouyangら、1990)。

メタクリル酸メチルは動物で皮膚感作物質であることが、証拠の積み重ねによって示

されている (Caryら、1995;ECETOC,1995)。

8.3 短期暴露

ラットとマウスに対しメタクリル酸メチルを5000 ppm (20500 mg/m^3) まで吸入させた短期反復投与試験での高濃度暴露後に、死亡、体重減少、呼吸数の変化、血液尿素窒素レベルの上昇、および肺障害が観察された（カナダ政府、1993）。心臓血管系への影響（不整心電図、血圧変化）も、記載されていない濃度の気化メタクリル酸メチルをラットに、21日間または42日間暴露（20分/日）させた限られた試験で観察された（Blanchetら、1982）。

短期の試験では、マウスはラットよりも影響されやすく、500 ppm (2,050 mg/m^3;試験における最低濃度) で1日間暴露したときに気道への影響（鼻部の発赤および腫脹）が観察されている（NTP、1986）。全身的な組織病理学的影響は5000 ppm (20500 mg/m^3) まで吸入しても観察されなかった。

8.4 長期暴露

メタクリル酸メチルに関する入手し得る長期試験の計画および結果を表1に要約している。

8.4.1 亜慢性暴露

現在まで行われているほとんどの亜慢性試験で、マウスおよびラットは吸入によりメタクリル酸メチルに暴露されている。これらの調査で最も共通して観察されている影響は、体重の減少および高濃度（およそ500 ppm [2,050 mg/m^3] 以上）での皮膚、鼻腔、および眼の刺激であった（RohmおよびHaas、1977;NTP,1986）。さらに高濃度では、その他の影響、腎皮質壊死、尿細管変性（ラットおよびマウス）および肝壊死（マウス）も報告されている（Tansyら、1980a;NTP,1986;Deichmann-GrueblerおよびRead、日付なし）。

最終平均体重の減少および流入部位（すなわち、鼻部上皮層）での扁平上皮化生に基づいて、いくつかの濃度レベルを投与した亜慢性の吸入バイオアッセイで報告された無影響量（NOEL）および最小影響量lowest-observed-effect level (LOEL) は、マウスにメタクリル酸メチルを64日間または14週間暴露させた場合、それぞれ250および500 ppm (1025および2050 mg/m^3) であった (RohmおよびHaas、1977;NTP、1986)。流入部位での影響を除き、組織病理学的変化は、メタクリル酸メチルを64日間または14週間、1000 ppm (4100 mg/m^3) までラットに暴露させた2件の最も詳細な亜慢性生物検定法で観察されなかった (RohmおよびHaas、1977;NTP,1986)。

Tansyら (1976,1980a,b) により実施された広範ではなく、よく文書化されていない研究では、気管に対する影響および肝障害の発現が、唯一の試験濃度116 ppm (476 mg/m^3) を7時

間/日で3ヶ月間または 6ヶ月間投与したラットで観察された。ただし、肺の変化の統計的有意性は明記されておらず、同様の影響は偽暴露sham-exposedの数匹の対照動物にも観察されていた。追加試験において、メタクリル酸メチルの「間欠的日周暴露」“intermittent daily exposures” 100 ppm (410 mg/m^3) により、計160時間処理された雄のラットで、肝機能に対する影響の弱い証拠が得られた (Tansyら、1980b)。初期の報告にあった3ヶ月間暴露した後の脂肪沈着の減少は、同じ研究者達による同様の計画でその後実施された試験で確認されなかった (Tansyら、1980a,b)。

8.4.2 慢性暴露と発がん性

メタクリル酸メチルの慢性毒性および発がん性を調べた試験で確認されているものは数少ないが、一般に、観察された影響は短期および亜慢性試験で報告されているのと同様の影響であり、鼻腔の炎症並びに上皮過形成、および臭覚上皮の変性があった。NTP (1986) およびChanら (1988) によって報告されたF344/NラットおよびB6C3F$_1$マウスを用いたよく文書化吸入試験結果に基づくと、2年間、50匹の雄F344/Nラットおよび雌雄各50匹のB6C3F$_1$マウス群に対して500または100 ppm (2050または4100 mg/m^3) を暴露、そして50匹の雌ラット群には250または500 ppm (1025または2050 mg/m^3) を暴露しても、メタクリル酸メチルによる発がん性の証拠は得られなかった。鼻腔における炎症並びに臭覚上皮の変性（粘膜下神経束の不定萎縮、および最も厳しく影響を受けた部位では感覚神経上皮細胞の気道上皮細胞による置換）、および鼻腔肺胞マクロファージ数の全ての用量レベルでの最小の増加に基づき、ラットにおける最小影響量（LOEL）は250 ppm (1025 mg/m^3)と考えられた。マウスの場合は、暴露動物での体重低下および流入部位での限局性組織病理学的影響（嗅上皮の炎症および変性を含む）に基づいて、最小影響量（LOEL）は500 ppm (2,050 mg/m^3) と考えられた。

RohmおよびHaas (1979a、b) によるさらに早期の試験では、各56匹の雌雄のゴールデンハムスター群または各70匹の雌雄の白色種F344ラット群に、メタクリル酸メチルを0、25、100、または400 ppm (0、102.5、410、または1640 mg/m^3) の濃度で、5時間/日、それぞれ18ヶ月間および2年間暴露したが、いずれの群でも処理に関連した腫瘍発生率の増加は起こらなかった。最高濃度では、両種動物で有意な体重減少、ハムスターでの死亡率増大、およびラットでの鼻腔粘膜における軽度な鼻炎の発症増加があった。

上記のRohmおよびHaas (1979a) 試験におけるラット鼻組織の組織病理学的再調査を米国メタクリル酸製造者協会US Methacrylate Producers Associationに委任した (Lomax、1992;Lomaxら、1997)。各群から無作為に抽出したラットの少なくとも10%の鼻組織の顕微鏡検査、および元の試験のスライドに加えて深部組織塊からとった組織切片のスライドについて再調査がなされた。25 ppm (102.5 mg/m^3) のメタクリル酸メチルに2年間暴露された雌雄のラット組織は、対照群の組織と形態学的に同様であった。100または400 ppm (410または1640 mg/m^3) のメタクリル酸メチルに暴露されたラットには、鼻腔前部の背側鼻道に沿った嗅上皮に、暴露と関係した濃度依存性の光顕的変化があった。光顕的変化には、嗅上皮および下方にある嗅腺Bowman’s glandsの変性/萎縮、基底（貯蔵）細胞の過形成、感覚神経上皮細胞の繊毛（気道様）上皮細胞による置換、および粘膜ないし粘膜下組織の炎症があった (Lomaxら、1997)。気道上皮の変化は、高濃度 (400 ppm [1640 mg/m^3]) でのみ観察され、鼻腔前部の粘膜下組織ないし杯状細胞に限定されていた。鼻腔の扁平上皮は影響を受けていなかった。100および400 ppm (410および1640 mg/m^3) のメタ

表 1　長期試験における影響濃度の要約

動物種	試 験 計 画	影　響	影響濃度	意見	参考
吸入					
ラット、Sprague-Dawley、雄 50 匹/群	0 または 116 ppm (476 mg/m^3)のメタクリル酸メチルに、8 時間/日、5 日/週暴露。3 ヶ月間後に各群のおよそ半数のラットを屠殺して血液および組織試料を採った。 残りのラットを 6 ヶ月間暴露した。	内臓および皮下脂肪の沈着がなかった 3 ヶ月間暴露ラットは、体重、肺重量、および脾重量の有意な減少、平均血清アルカリホスファターゼ濃度の有意な上昇があった。6 ヶ月間暴露ラットは、対照群と比較すると、少ない皮下脂肪沈着、低い平均体重、少ない膝窩脂肪体、短い平均腸循環時間、有意に高いアルカリホスファターゼと無機リン濃度を示した。	116 ppm (476 mg/m^3)で影響	1 群のみである	Tansy ら、1976
ラット、Sprague-Dawley、雄 23 匹/群	0 または 116 ppm (476 mg/m^3)のメタクリル酸メチルに、5 日/週、平均 7 時間/日、542 時間（3 ヶ月間）暴露。 各群 9 匹のラットで排泄試験；心、肺、腎、脾、胃、小腸、肝および副腎の組織病理検査。	暴露ラットは有意に低い総ビリルビンおよび総コレステロールレベルを示した：暴露群で肝障害の可能性があったが、詳細は報告されなかった。	116 ppm (476 mg/m^3)で影響	1 群のみである	Tansy ら、1980a
ラット、Sprague-Dawley、雄 23 匹/群で 3 ヶ月間、および数が明記されていないが 6 ヶ月間	0 または 116 ppm (476 mg/m^3)のメタクリル酸メチルに、7 時間/日、5 日/週、 3 または 6 ヶ月間暴露。 心、肺、腎、脾、胃、小腸、肝および副腎の組織病理検査。	3 および 6 ヶ月間暴露、さらに偽暴露によっても数匹のラットに軽い肺の障害が見られた。 6 ヶ月間暴露ラットに気管粘膜の障害があった。上皮は繊毛剥皮していて、3 ヶ月間暴露したラットでは微絨毛を覆う細胞が減っていた。	116 ppm (476 mg/m^3)で影響	1 群のみである；統計的有意差が報告されていない；偽暴露対照にも同様の影響あり	Tansy ら、1980b
ラット、 F344、10 匹/性/群	0、63、125、250、500、または 1,000 ppm (0、 258、 512、 1,025、 2、025 または 4,100 mg/m^3)のメタクリル酸メチルに、6 時間/日、65 日間暴露。完全肉眼的病理および組織病理検査。	63 ppm 暴露群および対照群のそれぞれに、臨床的症状と死亡 1 例が見られたが、濃度依存性はなかった。	無影響量 NOEL = 1,000 ppm (4,100 mg/m^3)		Rohm および Haas、1977

ラット、F344/N 、 10 匹/性/群	0、63、125、250、500、または 1,000 ppm (0、 258、 512、 1,025、 2、025 または 4,100 mg/m^3)のメタクリル酸メチルに、6 時間/日、5 日/週、14 週間（65 日間）暴露。 試験終了以前に死亡した範囲が明記されてない高濃度暴露と対照ラットの組織学的検査が行なわれた。その他の群からも数匹が調べられた。	メタクリル酸メチルに関係した影響はなかった。	無影響量 NOEL = 1,000 ppm (4,100 mg/m^3)		NTP、1986
ラット、F344/N 、 10 匹/性/群	0、 500、 1,000、 2,000、 3,000 または 5,000 ppm (0、 2,050、 4,100、 8,200、 12,300 または 20,500 mg/m^3) のメタクリル酸メチルに、6 時間/日、 5 日/週、14 週間（65 日間）暴露。 対照群、最高濃度の 2 群、および試験終了前に死亡したラットについて組織学的検査が行なわれた。 1,000 ppm と 2,000 ppm で曝露された全てのラットに対しては、鼻道、喉頭、気管、肺、および脳の組織についても組織病理学的に検査された。	1,000 ppm で雌の脳および鼻道に軽度の影響が低い発生率で見られた。2,000～5,000 ppm では、体重への影響と鼻道および脳の病変が見られた。3,000 ppm とそれ以上で脾臓に変化が見られた。さらに、 4/10 の雄に脾臓の濾胞萎縮、8/10 の雄（5,000 ppm 暴露群）に骨髄萎縮、および 3,000 と 5,000 ppm 暴露で早期に死亡した雌に小脳うっ血と小脳脚出血。5,000 ppm で、最初の 2 日間に、無関心、鼻化膿と希薄な眼漏、および活動性低下；雄では、壊死と上皮の剥離を伴う鼻腔の炎症、脾臓の濾胞萎縮、および骨髄萎縮。3,000 と 5,000 ppm 暴露で早期に死亡した雌に小脳うっ血と小脳脚出血、および 2,000 ppm 暴露雌の 5/9 と 1,000 ppm 暴露雌の 1/8 に軟化と神経膠症。	最小影響量 LOEL = 1,000 ppm (4,100 mg/m^3) 無影響量 NOEL = 500 ppm (2,050 mg/m^3)		NTP、 1986

ラット、アル ビノ F344、70 匹/性/群	0、 25、 100、または 400 ppm (0、102.5、 410、または 1,640 mglm^3)のメタクリル酸メチルに、6 時間/日、 5 日/週、 104 週間まで暴露。他の濃度群で選択された組織（卵巣または精巣、および鼻道）と同様に、対照および高濃度群の広範な組織について組織病理検査。Rohm および Haas (1979a)によるラット鼻組織の試験の再試験が行なわれた。各群から無作為に少なくとも 10％を選択したラットの鼻組織の顕微鏡検査、および原試験のスライドに加えて深部組織塊からとった組織切片のスライドについて再調査がなされた。	体重の減少;鼻腔粘膜における軽度な鼻炎の発症増加。 再試験で次のようなことが明らかになった。100 または 400 ppm のメタクリル酸メチルに暴露されたラットには、鼻腔前部の背側鼻道に沿った嗅上皮に、暴露と関係した濃度依存性の光顕的変化があった。光顕的変化には、嗅上皮および下方にある嗅腺 Bowman’s glands の変性/萎縮、基底（貯蔵）細胞の過形成、感覚神経上皮細胞の繊毛（気道様）上皮細胞による置換、および粘膜ないし粘膜下組織の炎症があった。鼻腔の扁平上皮は影響を受けていなかった。100 および 400 ppm のメタクリル酸メチルに暴露されたラットでは、病変が両側性に分布する傾向があった。100 および 400 ppm 暴露の両群に、一個の小さな鼻部ポリープ様腺腫が 1 匹の雄に見られた。	無影響量 NOEL = 25 ppm (102.5 mg/m^3) 最小影響量 LOEL = 100 ppm (410 mg/m^3).		Rohm および Haas 、 1979a; Lomax 、 1992; Lomax ら 、 1997
ラット、 F344/N 、 50 匹/性/群	ラットにメタクリル酸メチルを、0、2,050 または 4,100 mglm^3（雄）、および 0、1,025 または 2,050 mglm（^{3} 雌）に、6 時間/日、 5 日/週、 102 週間まで暴露。組織の全般的範囲の組織学的検査。	嗅上皮の炎症並びに変性（粘膜下神経束の不定萎縮、および最も厳しく影響を受けた部位では感覚神経上皮細胞の気道上皮細胞による置換）および鼻腔肺胞マクロファージ数の全ての用量レベルでの最小の増加。肺の限局性または多巣性線維症発生率が、2,050 mg/m^3 の雌での暴露で増加した。	最小影響量 LOEL = 250 ppm (1,025 mg/m^3).		NT、1986; Chan ら、1988
ラット、 Fischer 344、 雌雄 (数は明記されてない)	0、 25、 100 または 400 ppm (0、102.5、 410 または 1,640 mg/m^3)のメタクリル酸メチルに、6 時間/日、 5 日/週、 24 ヶ月間暴露。 肉眼的組織病理検査ばかりでなく、末梢血液像、臨床化学、および尿の試験。	軽度の鼻炎が見られた（濃度は明記されていない）。		要約のみである	Smith ら 、 1979

マウス、B6C3F1 、 10 匹/性/群	0、 63、 125、 250、 500、 または 1,000 ppm (0、 258、 512、1,025、 2,050、 または 4,100 mg/m^3)のメタクリル酸メチルに、6 時間/日、 5 日/週、4 週間(64 日間)暴露。 範囲が明記されてない高濃度暴露のマウスと対照マウス、試験終了以前に死亡したのすべてのマウス、およびその他の群からも数匹について、組織学的検査が行なわれた。	最高濃度で暴露した雄の最終平均体重は、対照群よりも 7%低かった。	無影響量無影響量 NOEL = 500 ppm (2,050 mg/m^3) 最小影響量最小影響量 LOEL = 1,000 ppm (4、100 mg/m^3)		NTP、1986
マウス、B6C3F1、 10 匹/性/群	0、 63、 125、 250、 500、 または 1,000 ppm (0、 258、 512、1,025、 2,050、 または 4,100 mg/m^3)のメタクリル酸メチルに、6 時間/日、64 日間暴露。 完全肉眼的病理検査および組織病理検査。	500 ppm 暴露群に、臨床的症状と死亡 1 例が見られたが、濃度依存性はなかった。最高濃度（2 種）で暴露した雄の体重が、11～13 週 (500 ppm) と 6、11、 および 12 週(1,000 ppm)に有意に低下した。雌マウスでは、総体重変化は 500 ppm 暴露動物よりも統計的に有意に低かったが、1,000 ppm 暴露動物とは差がなかった。	無影響量 NOEL = 250 ppm (1,025 mg/m^3) 最小影響量 LOEL = 500 ppm (2,050 mg/m^3)		Rohm および Haas、 1977
マウス、B6C3F1、 10 匹/性/群	Exposure to 0、 500、 1,000、 2,000、 3,000、 または 5,000 ppm (0、 2,050、 4,100 、 8,200 、 12,300 、 または 20,500 mg/m^3)のメタクリル酸メチルに、6 時間/日、5 日/週、14 週間暴露。最高濃度暴露および対照群の全マウスと試験終了前に死亡したマウスの主な器官、2,000 と 3,000 ppm 群の雄の肺と鼻道および全ての雌の鼻粘膜、および 2,000 ppm 群の雄の肝について組織学的検査。1,OOO ppm の場合、雌雄の鼻道および	暴露されたマウスの全ての群の最終平均体重は、対照群よりも低かった。2,000 ppm およびそれ以上で死亡例。腎皮質壊死、腎皮質尿細管変性および/または限局性の石灰化、壊死を伴った鼻腔炎症、および嗅上皮の消失が 2,000～5,000 ppm 暴露の雄に、また、5,000 ppm 暴露雄では広範囲の肝の壊死。2,000 ppm およびそれ以上の濃度暴露の雌に鼻道の炎症。全ての暴露マウスに嗅上皮の化生。	最小影響量 LOEL = 500 ppm (2,050 mg/m^3)		NTP、 1986

	雄の脳も組織学的に調べられた。				
マウス、B6C3F1、 50 匹/性/群	0、 2,050、または 4,100 mg/m^3 のメタクリル酸メチルに、 6 時間/日、5 日/週、102 週間暴露。組織全般の組織学的検査。	平均体重低下： 嗅上皮における局在した組織病理的影響(嗅上皮の炎症および壊死)。	最小影響量 LOEL = 500 ppm (2,050 mg/m^3)		NTP、1986; Chan ら.、1988
ゴールデンハムスター、 56 匹 / 性/群	O、 25、 100、 または 400 ppm (O、102.5、 410、 または 1,640 mg/m^3) のメタクリル酸メチルに、6 時間/日、 5 日/週、 18 ヶ月間暴露。血液検査、および組織全般の肉眼・顕微鏡検査。	体重減少; 死亡率増大。	最小影響量 LOEL = 400 ppm (1,640 mg/m^3) 無影響量 NOEL = 100 ppm (41O mg/m^3)		Rohm および Haas、 1979b
ゴールデンハムスター、 雌雄 (数は明記されてない)	O、 25、 100、 または 400 ppm (O、102.5、 410、 または 1,640 mg/m^3) のメタクリル酸メチルに、6 時間/日、 5 日/週、 18 ヶ月間暴露。 肉眼的組織病理検査ばかりでなく、末梢血液像、臨床化学、および尿の試験。	暴露量に関連した毒性影響は見られなかった。	無影響量 NOEL = 400 ppm (1,640 mg/m^3)	要約のみ	Smith ら . 、1979

イヌ、 ビーグル、 6 匹 / 群、 性別は明記されていない	O、 100、 または 400 ppm (O、 410、または 1,640 mg/m^3) のメタクリル酸メチルに、6 時間/日、 5 日/週、 3 ヶ月間暴露。 各イヌは外腸骨動脈カテーテル処置をされた。各群より 2 匹が 3 ヶ月試験の終わりに屠殺され、残りのイヌはあと 1 ヶ月観察された。	収縮期および拡張期血圧、心電図 ECG、心拍・呼吸数、末梢血液像、臨床化学、および尿検査に有意な差異はなかった。主要器官の組織病理検査結果に問題となるようなところはなかった。	無影響量 NOEL = 400 ppm (1,640 mg/m^3)		Tansy および Dress、 1797
イヌ、 ビーグル、 雄 (数は明記されていない)	O、 100、 または 400 ppm (O、 410、または 1,640 mg/m^3) のメタクリル酸メチルに、6 時間/日、 5 日/週、 3 ヶ月間暴露。末梢血液像、臨床化学、および尿検査、さらに心電図 ECG と血圧のほかに肉眼および組織病理検査。	暴露量に関連した毒性影響は見られなかった。	無影響量 NOEL = 400 ppm (1,640 mg/m^3)	要約のみ	Smith ら、 1979
経口摂取					
ラット (性別および系統は明記されていな い、 5 群)	0、 1、 3、 または 5 mL/kg 体重 (0、 0.9、 2.8、 または 4.7 mg/kg 体重)を 70 日間、2 日毎に強制経口投与により摂取。尿検体を定期的に採取して血液検査が行なわれた。組織病理検査は明記されていない。	中間用量群のラットは低用量群のラットほどは体重が増えなかった。高用量群のラットは第 4 回目の処置の前に死亡した。高用量群のラットでは膀胱が血液が充満して膨張していた。中程度の肝細胞変性があったが、壊死または線維化は見られなかった。腎への影響（尿細管出血、著明な充血、および尿細管上皮の変性）。	無毒性量 NOAEL = 3 mL/kg 体 重 (2,832 mg/kg 体重)	群サイズが小さい; 組織病理的検査が明記されていない	Deichmann-Gruebler および Read、 年号無記載

ラット、Wistar、 25 匹 /性 /群	O、 6、 60、または 2,000 ppm (mg/L) (O、 0.4、 4、 および 121 mg/kg 体重（雄）/日；O、 0.5、 5、 および 146 mg/kg 体重（雌）/日)の飲料水中濃度のメタクリル酸メチルを 2 年間摂取。（6 および 60 ppm を 5 ヶ月間摂取した群は、それ以後の 2 年間の残りの期間、7 および 70 ppm に増量された。）。 中および高濃度群の広範な組織について組織病理検査。血液および尿検査が限定して行なわれた。	雌の場合だけに腎の相対的重量が増加している。	無影響量 NOEL = 60 ppm (5 mg/kg 体重/日) 無毒性量 NOAEL = 2,000 ppm (146 mg/kg 体重/日)		Borzellecaら、 1964
イヌ、 ビーグル、 2 匹 /性 /群	メタクリル酸メチルを 0、 10、 100、または 1,000 ppm (mg/kg)の濃度でコーン油に溶解し、 混餌で 2 年間摂取させた（高用量群は 9 週目に 1,500 ppm に増量された；38 mg/kg 体重/日に相当）。血液および尿検査が限定して行なわれた。	処置に関連した影響は見られなかった。	無影響量 NOEL = 1,500 ppm (38 mg/kg 体重/日)	動物数が極端に少ない	Borzellecaら、 1964

クリル酸メチルに暴露されたラットでは、病変が両側性に分布する傾向があった。100および400 ppm (410および1640 mg/m^3) 暴露の両群のうち、1匹の雄に小さな鼻部ポリープ様腺腫が見られた。この再審査に基づいて、無影響量（NOEL）および最小影響量（LOEL）が、各々25 ppm (102.5 mg/m^3) および100 ppm (410 mg/m^3) と考えられている。

経口摂取したメタクリル酸メチルの影響について入手し得るデータは限られている。体重に対する器官の重量比が決定され、さらに限られた血液学的および尿分析ばかりでなく、広範囲の組織について組織病理学的検査も行われた1件の初期の試験 (Borzellecaら、1964) では、飲料水中に2000 ppm (mg/L) のメタクリル酸メチルを雌ラットの1群 (小さな群で、n=25) に2年間暴露して、相対的腎重量が増加している。この影響は雄では見られておらず、組織病理学的検査でも損傷は見られなかった。著者は2000 ppm暴露したラットで飲水量の低下も報告した。したがって、無毒性量 non-observed-adverse-effect level（NOAEL）は2000 ppm（著者によって示されている飲水量および体重のデータに基づいて、雌ではおよそ146 mg/kg体重/日および雄では121 mg/kg体重/日に相当する。）と考えられた。ビーグル犬での極端に小さな群 (n=2) にメタクリル酸メチルを1500 ppm (mg/kg) まで混餌で2年間暴露させたときの全体的または組織病理学的検査に基づけば、処置に関連した影響は見られなかった (Borzellecaら、1964)。

8.5 遺伝毒性と関連エンドポイント（評価項目）

入手し得るメタクリル酸メチルの遺伝毒性試験の結果を表2に要約している。蒸発を抑えるように注意しながら行われた多数の*in vitro*試験で、メタクリル酸メチルは代謝活性化の有無にかかわらず、ネズミチフス菌では変異原性がなかった。1件の試験において (Possら、1979)、結果が陽性であったが、この試験はネズミチフス菌TM677を用い、代謝活性化の下に、明らかに細胞毒性を示す濃度で行なわれた有効性に欠ける正突然変異試験の結果であった。ちなみに、代謝活性化を行なわない場合、結果は陰性であった。

メタクリル酸メチルは、培養系哺乳類細胞で変異原性および染色体異常誘発性がある。メタクリル酸メチルは、5件の調査において代謝活性化を行なわずに、マウスのリンパ腫L5178Y細胞で遺伝子変異を誘発させ、また、代謝活性化を行なった場合には、メタクリル酸メチルについて試験された3件すべての調査で陽性であった。染色体異常および小核形成の試験結果も、代謝活性化を行なわずにこの細胞株で陽性であったが、この濃度では細胞の生存率がよくなかった (Doerrら、1989)。染色体異常および姉妹染色分体交換の増大が、2ヶ所の研究室で代謝活性化が有る場合と無い場合にも、チャイニーズハムスター卵巣細胞で観察された (NTP、1986;Andersonら、1990)。

現在までに行われた*in vivo*試験で、遺伝毒性については証拠が限られている。メタクリル酸メチルのラットへの暴露を9000 ppm (36900 mg/m^3) までの濃度で5日間、1 回当りの暴露を 2時間/日または5時間/日とした初期の試験では、多回暴露試験の最高濃度で暴露されたラットの骨髄細胞において、若干ではあるが有意な染色体異常が増加した (AndersonおよびRichardson、1976)。生物学的意義は疑わしいが、最高濃度で2回、ギャップのわずかな増加も認められた。中間用量レベルを多数適用した追跡試験で、単回お

よび反復暴露により染色体異常の有意な増加が見られた (Andersonら、1979)。なおこの場合、明確な用量－反応関係は存在しなかったが、影響パターンは化学的に誘発された細胞周期遅延に起因していた可能性がある (Andersonら、1979)。その追跡試験で試験された最大濃度 (1000 ppm [4100 mg/m^3]) は、暴露されたすべての動物の骨髄で有糸分裂能の有意な低下をもたらした。マウスにメタクリル酸メチルを9000 ppm (36900 mg/m^3) までの濃度で、6時間/日、5日間暴露させた十分に実施された優性致死試験において、結果は陰性であった (AndersonおよびHodge、1976)。メタクリル酸メチルをマウスに最大用量4.52 g/kg体重まで単回強制経口投与、または1.13 g/kg体重/日で4日間暴露させた1 群の追加調査で、骨髄における小核発生率の有意な増加は見られなかった。しかし、この試験では、細胞が一時点（24時間目）のみで収集されており、標的組織における毒性根拠がなかった (Hachitaniら、1981)。不十分な用量レベルのために、マウスでの追加の*in vivo*小核試験の陰性結果は、遺伝毒性証拠の確かな評価に寄与していない (Jensenら、1991)。公表された入手可能なデータはメタクリル酸メチル腹腔内投与後に、ラット骨髄細胞の染色体異常が検査された2件の追加試験の結果を評価するのに不十分であった (FedyukovichおよびEgorova、1991)。

メタクリル酸メチルには*in vitro*の細菌系で変異原性はないが*in vitro*の哺乳類細胞系では突然変異および染色体異常を誘発させている。標的組織で明らかな毒性証拠が示された*in vivo*の吸入試験では、メタクリル酸メチルによる遺伝毒性の証拠は限られている。

8.6 生殖発生毒性

Crl:CDBRラットを用いたよく実施された試験において、メタクリル酸メチルを99～2028 ppm (406～8315 mg/m^3;無影響量（NOEL）=8315 mg/m^3) の範囲で、妊娠6～15日に6時間/日暴露した場合に、胚毒性または胎児毒性は見られず、奇形または変異の発生率の増加もなかった。しかし、すべての濃度で、処置に関係した母体体重への影響があった (Solomonら、1993)。妊娠ICRマウスにメタクリル酸メチルを妊娠6～15日の間に、1日2回、2時間、1330 ppm (5450 mg/m^3) 暴露させた初期の試験では、発生毒性影響が現れなかった。その報告には母体毒性について述べられていなかった (McLaughlinら、1978)。

要約のみで報告された試験において、子宮内死亡、血管症状を伴った胎児数の増加、および「機能未熟」の発生頻度の増加を含む多くの影響が、メタクリル酸メチルを0.01 mg/m^{3}の低濃度でラット母体に暴露させて得られた出生児に認められた (FarmakovskayaおよびTikhomirov、1993)。この試験の公表報告に示されている情報は、試験の計画および結果について評価を行なうのには不十分である。

初期の試験において、胎児重量の低下、胚・胎児死亡、および骨格異常を含む発生への影響が、母体に対して毒性があった濃度のメタクリル酸メチルをラットに吸入させて認められた (HodgeおよびPalmer、1977;Nicholasら、1979)。同様の影響が、母体毒性は述べられていないマウスでの試験 (Tansy、975)、および試験の計画と結果が適切には記載されていないラットでの試験で報告された (Luoら、1986)。

生殖への影響に関するデータは、反復投与毒性試験における優性致死試験および性腺検査に限定されている。100、1000または9000 ppm (410、4100、または36900 mg/m^3) のメ

表 2 遺伝的影響 (国際がん研究機関IARC（1994）より改変)

			結 果[b]		
試験系	エンドポイント	用量[a] (LED/HID)	外来代謝系 あり	なし	参考
ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TM677	正突然変異	5,000	−	+	Poss ら、1979
ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA100	復帰突然変異	500	−	−	Lijinsky および Andrews、1980
		5,000	−	−	Hachitani ら、1981
		2,300	−	−	Waegemaekers および Bensink、1984
		5,000	−	−	Zeiger ら、1987
		25 mg/プレート	−	−	Schweikl ら、1994
ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA1535	復帰突然変異	500	−	−	Lijinsky および Andrews、1980
		2,300	−	−	Hachitani ら、1981
		5,000	−	−	Waegemaekers および Bensink、1984
		1,700	−	−	Zeiger ら、1987
ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA1537	復帰突然変異	500	−	−	Lijinsky および Andrews、1980
		2,300	−	−	Hachitani ら、1981
		5,000	−	−	Waegemaekers および Bensink、1984
		5,000	−	−	Zeiger ら、1987
ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA1538	復帰突然変異	500	−	−	Lijinsky および Andrews、1980

		2,300	−	−	Hachitani ら、 1981
		5,000	−	−	Waegemaekers および Bensink、 1984
ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA98	復帰突然変異	500	−	−	Lijinsky および Andrews、 1980
		2,300	−	−	Hachitani ら、 1981
		5,000	−	−	Waegemaekers および Bensink、 1984
		5,000	−	−	Zeiger ら、 1987
		25 mg/プレート			Schweikl ら、 1994
ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA97	復帰突然変異	1,700	−	−	Zeiger ら、 1987
ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA97a		25 mg/プレート	−	−	Schweikl ら、 1994
ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA102		25 mg/プレート	−	−	Schweikl ら、 1994
ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA104		25 mg/プレート	−	−	Schweikl ら、 1994
マウスリンパ腫 L5178Y 細胞、試験管内（*in vitro*）	遺伝子突然 変 異 (*tk* 遺伝子座)	2,200	−	0	Doerr ら、 1989
		2,000	−	0	Moore ら、 1988
		250	−	+	Myhr ら、 1990
		500	−		Myhr ら、 1990
		500	−	+	Dearfield ら、 1991
		117.5 (0.125 µL/mL)	−	+	NTP、 1986
マウスリンパ腫 L5178Y 細胞、試験管内（*in vitro*）	小核形成	2,200	(+)	0	Doerr ら、 1989
チャイニーズハムスター卵巣細胞、試験管内（*in vitro*）	姉妹染色分体交換	16	−	+	Anderson ら、 1990

		750	–		NTP、 1986
		500	–	+	NTP、 1986
チャイニーズハムスター卵巣細胞、試験管内（*in vitro*）	染色体異常	1,600	+	(+)	Anderson ら、 1990
		5,000		+ c	NTP、 1986
		1,600	+ c		NTP、 1986
マウスリンパ腫 L5178Y 細胞、試験管内（*in vitro*）	染色体異常	2,200	(+)	0	Doerr ら、 1989
ヒトリンパ芽球、試験管内（ *in vitro*）	姉妹染色分体交換	0.1	?	0	Cannas ら、 1987
マウス骨髄細胞、生体内（*in vivo*）	小核形成	≦4.52 g/kg 体重 x 1 p.o.[d]	–		Hachitani ら、. 1981
		1.13 g/kg 体重 x 4 p.o.[d]	–		Hachitani ら、 1981
ラット骨髄細胞、生体内（*in vivo*）	染色体異常	36,900 mg/m^3、 2 時間 x 1 吸入	–		Anderson および Richardson、 1976
		36,900 mg/m^3、 5 時間/日、 5 日間吸入	+		Anderson および Richardson、 1976
		4,100 mg/m^3、 2 時間 x 1 吸入	決定的ではない		Anderson ら、 1979
		4,100 mg/m^3、 5 時間/日、 5 日間吸入	決定的ではない		Anderson ら、 1979
雄性マウス、生体内（*in vivo*）	優性致死試験	≦36,900 mg/m^3、 6 時間/日、 5 日間吸入	–		Anderson および Hodge、 1976

a *in vitro***試験 、** µg/ml ； *in vivo***試験、** mg/kg **体重**; LED = **最小作用量** lowest effective dose; HID = **最大無作用量** highest ineffective dose.

b +、 陽性反応: (+)、 弱陽性反応; -、 陰性反応: O、 試験されなかった; ?、 結論が出ない(十分な内容の試験内でそれぞれの実験の反応がばらつく)。不十分な用量レベルのために、マウスでの追加の*in vivo*小核試験の陰性結果は、遺伝毒性証拠の確かな評価に寄与していない(Jensen ら、1991)。メタクリル酸メチルを腹腔内投与して、ラット骨髄細胞の染色体異常が検査された 2 件の追加試験は、まちまちな結果であり、これらは

公表されている入手可能なデータから評価するのに耐えなかった(Fedyukovich ら、1988; Fedyukovich および Egorova、1991)。

c 外来の代謝活性化系の非存在下で 5%の細胞が影響を受けた: 外来の代謝活性化系の存在下で 30％の細胞が影響を受けた

[d] 標的組織で毒性が無い。 p.o. = 経口投与 per os.

タクリル酸メチルを6時間/日、5日間、吸入暴露した優性致死試験で、各週の交尾の回数・成功率および妊娠した雌マウスの割合を基に計測した受精率は低下していなかった (AndersonおよびHodge、1976)。

実験動物の生殖器官への有害影響は、反復投与試験でメタクリル酸メチルに暴露された動物で観察されていない (8.3及び8.4節を参照)。

8.7　免疫学的および神経学的影響

メタクリル酸メチルが潜在的義歯口内炎の原因物質であるかを判定するために白血球遊走阻止法を利用した試験で、雌雄の5 匹の白色種ウサギよりなる3群に1 mLのメタクリル酸メチルを1、5、および114日目に筋肉内投与した (Zafiropoulosら、1985)。白血球遊走阻止を試験するために36日目に採血した。メタクリル酸メチルは細胞免疫反応を誘発できる特異抗原であることが試験結果で示された。

メタクリル酸メチルを雄ラットに21日間、500 mg/kg体重を経口投与すると有意に攻撃行動が増大したのに、自発運動および学習機能は著しく障害された (Husainら、1985)。脳橋および海馬で生体アミンのレベルが全般的に上昇した。大脳皮質のノルアドレナリンおよび中脳・視床下部のセロトニンのレベルは上昇したが、他方、線条体のドパミンのレベルが僅かに低下した (Husainら、1985)。同じ実験条件下で別個に行われた試験で、コレステロール (26%) およびトリグリセリド (65%) の有意な増加と坐骨神経の総リン脂質含量の僅かな減少が認められた (Husainら、1989)。

アクリルアミドの神経毒性影響を調査した試験において、18800 ppm (mg/kg) のメタクリル酸メチルを含有する混餌を5週間摂取した雄ラットにおいて、神経毒性の証拠（運動失調の観察で評価した）またはアクリルアミド神経障害の亢進は観察されなかった（メタクリル酸メチルの摂取量は410 mg/日と推定された）(Edwards、1975)。確認されているその他の限られた試験は、メタクリル酸メチルの神経毒性を我々が理解するのに貢献していない (InnesおよびTansy、1981;Wynkoopら、1982;KanervaおよびVerkkala、1986)。

9．　ヒトへの影響

メタクリル酸メチルのヒトへの影響に関するデータは、主として刺激・感作（経皮および吸入暴露のために）、呼吸器系への影響、および発がん性に関して有益である。しかし、現在までに行われた横断的疫学研究において、神経 (SeppalainenおよびRajaniemi、1984;Schwartzら、1989) および心臓 (CromerおよびKronoveter、1976;NIOSH,1976) 系への影響が調べられている。

低血圧、脈拍変化、および心停止が、ポリメタクリル酸メチル接着固定義肢による骨置換術後に報告されている。しかし、メタクリル酸メチルの血漿中濃度と報告されている影響との間に相関性が欠けていることと、さらに若年の患者では同様の影響が無いことから、メタクリル酸メチル暴露に関するこれらの知見の重要性は疑わしい (カ

ナダ政府、1993;Caryら、1995;ECETOC,1995)。

9.1 症例報告

ボランティア、および歯科材料または嫌気性シーラント（歯科接着剤）暴露によりアクリル酸塩に対する職業性の感作が疑われている患者において、皮膚の刺激作用と感作に関する報告がある (Spealmanら、1945;Estlanderら、1984;Kassisら、1984;RajaniemiおよびTola、1985;Conde-Salazarら、1988;Kanervaら、1988,1989;Farliら、1990;Guerraら、1993)。メタクリル酸メチルに関係する職業性の喘息も報告されている (Lozewiczら、1985;Pickeringら、1986,1993)。しかし、メタクリル酸メチルが気道感作物質であるという確定的な証拠はなく、気道刺激作用による非特異的反応である可能性を排除することはできない。

9.2 疫学的研究

メタクリル酸メチルの呼吸器系への影響が、職業的に暴露された集団で調査された横断的研究計画および結果が表3に示されている。例えば、喫煙を考慮した研究では、慢性咳嗽の罹患率（アンケートで調べられた）の増加は、2ヶ所の工場で少なくとも5年間、メタクリル酸メチルのみに暴露された小グループの作業員 (n=40) に見られた（その2ヶ所の工場のメタクリル酸メチルの大気レベルは18.5および21.6 ppm [75.8および88.6 mg/m^3] であった）(Marezら、1993)。なお、この調査は類似の範疇の仕事に従事はしたが、メタクリル酸メチル暴露を受けていない対照グループと比較された。肺活量測定値は仕事の変更前と変わらなかったが、9パラメータのうち2つのパラメータが仕事シフト中に低下した。その他の呼吸器系刺激性物質への暴露に関する情報は供されなかった。また、咳嗽の進行および弱い気道抵抗はメタクリル酸メチル暴露と関連していたが、暴露量の最大と平均の比較が調べられなかった。暴露量についてある程度定量的情報があったその他の研究の場合、結果が様々であり、呼吸器系機能への影響はいくつかの症例では平均濃度が11 mg/m^3 (Jedrychowski,1982) の低濃度でも見られていたが、他の調査では加重平均濃度が40〜50 ppm (164〜205 mg/m^3) でも影響が見られていなかった (CromerおよびKronoveter、1976;NIOSH,1976;Röhm,1994)。しかし、暴露量の平均暴露とピーク暴露を評価する試みがほとんどなされていなかったので、これらの研究で影響を及ぼした暴露レベルに関し、意味のある結論を引き出すことは困難である。

調査のうちの数件は、調べた集団が他の物質にも同時に暴露されていたために、解釈が複雑になっている。現在までに報告されているその他の調査では、メタクリル酸メチルに対する作業員の暴露に関して、定量的なデータが含まれていなかった (Andrewsら、1979;Schwartzら、1989)。メタクリル酸メチルに暴露された作業員における臭覚障害の罹患率について、追加の横断的研究が進行中である (A.Muttray、私信、1997)。

以前の調査で暴露された作業員の間に見られた大腸癌による死亡率が過大であったため、ブリストル（英国）、ペンシルバニア州、およびテネシー州のノックスビルにおいて、2ヶ所のプラスチック製造工場で雇用されている男性作業員の間に見られた大腸または直腸癌による死亡率の調査を目的とし、数件の来歴コホート研究 historical cohort studies が行なわれた (DeFonsoおよびMaher、1981,1986;MaherおよびDeFonso、1987a、b;Walkerら、1991)。英国における少数のポリメタクリル酸メチル板製造工業での作業員について追加コホート研究もまた確認されている (TomensonおよびBonner、1994;Caryら、1995)。しか

表 3　横断的疫学研究 - 呼吸器系への影響

実施計画	結　果	参　考
2 ヶ所の工場でメタクリル酸メチルに 5 年以上暴露された 40 人の作業員、および類似の範疇の仕事に従事はしたが、メタクリル酸メチル暴露を受けていない 45 人の対照者からこの研究集団が構成されていた。その 2 ヶ所の工場のメタクリル酸メチルの平均大気濃度は 、18.5 ppm(75.9 mg/m^3)（範囲は 9〜32 ppm [36.9〜131.2 mg/m^3]）および 21.6 ppm （88.6 mg/m^3）（範囲は 11 .9〜38.5 ppm [48.8〜1 57.9 mg/m^3]）であった。喫煙歴と呼吸器系症状の有無に関する情報はアンケートによって収集された。 呼吸機能測定（最大呼気流量[MEFV]、強制肺活量 [FVC]、努力性呼気肺活量[FEV])が肺活量計によって行われた（作業交替の前に最初の測定と 8－時間交替の最後 2 時間に第 2 回目）。	対照群に比べて、暴露作業者に慢性的咳嗽の罹患率の増加が見られた (p = 0.04)。喫煙調節後も、有意な差として続いた(p = 0.03)。メタクリル酸メチルに暴露される 8 時間交替作業の間に、気道抵抗が増大した（測定値は、MEF_{50}[p = 0.04] および MEF_{50}/MEF [p = 0.0]）。気道閉塞は軽度で、１秒当たりの努力呼気肺活量(FEV_1)は作業交替の間に減少しなかった。	Marez ら、1993
ポリメタクリル酸メチル板製造の 5 工場で、91 人の被暴露作業員と 43 人の非暴露作業員が評価された。被暴露作業員に対し、メタクリル酸メチルの 8 時間加重平均濃度は 4〜49 ppm (16.4〜200.9 mg/m^3)であった。慢性影響評価は、広範な質問表、平均血圧の 1971〜1972 年（米国）国民健康調査による予測値との比較、および検査結果（肺機能、ヘモグロビン値・白血球数、尿検査、および血液生化学検査）によって行われた。	肺機能、慢性的な肝臓および胃腸障害、皮膚・アレルギー症状、血圧・心拍数、白血球数、およびヘモグロビン値に有意な影響は見られなかった。影響が見られたパラメータは、血糖値、血液尿素窒素、コレステロール、アルブミン、および総ビリルビン値であったが、これらの影響の意義については明確にされていない。統計的には有意ではなかったが、皮膚および神経系の総体症状、尿検査所見、および血清トリグリセリドでも変化を推測させるデータもあった。	Cromer および Kronoveter、 1976

Rohm & Haas 社（アクリル酸、アクリル酸塩、およびメタクリル酸塩を製造している）の従業員が－ 909 人の短期間および長期間の全従業員のうち、618 人の男性と 113 人の女性（平均年齢 42.9 歳）－「ペンシルバニア大学嗅覚識別検査 University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)」、および個人的・医療上の情報だけでなく仕事歴についての質問表を完成させるように依頼された。従業員は 4 種の暴露カテゴリーに群別された。すなわち、当該化学物質に暴露は格別無い(n = 319)、他の種類の化学物質暴露あり(n = 193)、低レベルのアクリル酸塩・メタクリル酸塩に暴露(n = 164)、および高レベルのアクリル酸塩・メタクリル酸塩に暴露 (n = 55)であった。巣ごもり型患者対照研究の場合に、UPSIT で自分らの年齢群において、 10 パーセント点より得点が低かった 77 人の作業員が、対照群（50 パーセント点以上を得点）に匹敵した。作業員が過去に少なくとも 6 週間メタクリル酸メチルに暴露されたことがあるか否か、工場での総雇用期間、および各作業員に対する累積暴露スコア（アクリル酸塩に対する生涯暴露の半定量的指標）の点から、暴露が分類された。	年齢、人種、および喫煙状況を考慮した断面的分析で、平均 UPSIT 得点は 4 暴露群で差が無かった。「当該化学物質に暴露は格別無い」、「他の種類の化学物質暴露あり」、「低レベルのアクリル酸塩・メタクリル酸塩に暴露」、および「高レベルのアクリル酸塩・メタクリル酸塩に暴露 」の得点は、それぞれ 37.8、37.4、37.0、および 37.6 であった。ロジスティック回帰分析に基づき、巣ごもり型患者対照研究で多重交絡要因を補正すると、メタクリル酸メチル暴露と UPSIT 得点の関係に対するオッズ比は、全ての作業員では 13.5 (95%信頼限界は 2.1～87.6)、喫煙しない作業員では 13.5 (95%信頼限界は 2.1～ 87.6)であった。さらに、粗オッズ比はそれぞれ 2.0 と 6.0 であった。量反応関係が嗅覚機能障害と累積暴露量の間に認められた。オッズ比は、最大暴露カテゴリーでの低下以外は、累積暴露得点とともに増大した。最終暴露後は日数経過に連れてオッズ比は低下したので、嗅覚機能障害は可逆的なのかもしれない。	Schwartz ら、 1989
スチレンおよびメタクリル酸メチルを製造している工場（A 工場）の 554 人の男性が、炭素誘導体製造工場の 683 人の男性（対照とされた）と比較された（仕事は両工場とも類似していたが、後者の工場ではスチレンまたはメタクリル酸メチルの暴露がなかった。）。胸部症状についての標準化問診、身長測定、肺機能試験、および慢性気管支炎・喘息症状検査が行われた。作業員は非喫煙者、過去喫煙者、および現在喫煙者の群に分けられた。A 工場の 18 ヶ所の作業所でスチレンまたはメタクリル酸メチルの濃度が測定された。メタクリル酸メチルの場合、A 工場の平均濃度は 11 mg/m^3 であった。	対照群(19.5%)と比較して、気管支炎および/または喘息の有意とは言えない発生低下が、暴露群（17.8%）に見られた。慢性胸部症状の発生率は 2 群の間に有意な差はなかった。しかし、肺閉塞頻度は暴露作業員で 2 倍以上高かった（45.4% 対 18.0%）。この割合は、非喫煙者よりも喫煙者の方が高かった(20.9% 対 13.6%)。暴露群のなかでは、喫煙者と非喫煙者における肺閉塞の発生は有意な違いはなかった。肺閉塞がある対照群の 56%と 76%の暴露作業員に、何らの慢性的胸部症状が無かった。暴露群の肺機能は対照群よりも有意に劣っていた。また、両群における喫煙者の間で、やや悪い影響が現れていた。肺閉塞の相対危険度（非暴露の過去喫煙者および非喫煙者に比べて）は、非暴露の喫煙者では 1.7、暴露の過去喫煙者および非喫煙者では 4.7、および暴露の喫煙者では 5.5 であった。	Jedrychowski、1982

502 人の歯科学生（実験室でメタクリル酸メチルを取り扱った）が、実験室での作業と関連のある過去の病歴と症状に関する自己管理多項選択式の質問表に回答した。アレルギー性の鼻炎があったり、喫煙していたり、あるいは通常の暴露時に症状がでる 77 人の学生に対して、メタクリル酸メチル（報告されていない量の）に暴露させる前と後で肺活量検査が行われた。	暴露学生では、6%の学生がメタクリル酸メチルに対する暴露と関連した呼吸器系症状を報告し（88%に喘息またはアレルギー性鼻炎歴があった）、高速ドリル使用時には 5%の学生が報告した。肺活量試験を受けた 77 人の学生の間に、症状または肺活量に有意な異常はなかった。	Andrews ら、 1979
米国にある 5 ヶ所のメタクリル酸メチル吹きつけ板製造工場の作業員のうち、91 人の暴露作業員と 43 人の非暴露作業員についての研究。医学的質問、臨床症状測定、血圧、心拍数、肺機能試験、血液臨床検査、尿検査、および白血球数測定値が調査された。メタクリル酸メチル 8 時間加重平均暴露に基づき、作業員は 5 カテゴリー分けられた。すなわち、 <5 ppm (20.5 mg/m^3) (n = 13)、5〜25 ppm (20.5〜102.5 mg/m^3) (n = 20)、25〜50 ppm (102.5〜205 mg/m^3) (n = 33)、現在は暴露が無いが過去に 1 年以上の暴露があった(n = 25)、および暴露が無い対照群(n = 43)。ボランティア数が少なかったために、暴露群のうちの年齢および喫煙歴はうまく照合されなかった。	咳嗽と吐出物の点ではある程度の有意な差異があったが、喫煙習慣による可能性が大きかった。喫煙歴を考慮したとき、暴露群の間の肺機能に有意な差異はなかった。血圧または白血球数測定値に有意な差は見られなかった。「現在暴露なし」群の血液臨床検査でいくつか有意な差があったが、これは対照群よりも年齢が高かった事実によるためと推定された。	NIOSH、1976
ドイツのポリメタクリル酸メチル板製造工場の 211 人の作業員が含まれる断面的研究。研究期間は 1991〜1993 年であった。作業領域が次のような暴露範囲に分類された。すなわち、3〜10 ppm (12.3〜41 mg/m3)、10〜20 ppm (41〜82 mg/m^3)、 20〜30 ppm (82〜123 mg/m^3)、 および 30〜40 ppm (123〜164 mg/m^3)（8 時間時間加重平均; 範囲は幾何平均を示す）。各暴露群における人数は、それぞれ 7、 128、 20、 および 56 であった。作業員への試験は、鼻腔の肉眼的検査のほかに、自己管理質問表（関連生活様式、職業、および鼻・咽喉・呼吸器系の不全、さらに皮膚・喘息を含むアレルギー反応の不調に関する点を重視した医療歴）よりなっていた。	いずれの群においても暴露に関連した有意な呼吸器系への影響はなかった。眼および気道の刺激例がいくつか観察されたが、それらは一過性で、100 ppm (410 mg/m^3)の濃度以上での短期暴露（5〜15 分間続けて）に限定されていた。	Rohm、1994

し、現時点で入手し得る文書は評価するのには不十分である。Walkerら (1991) の上述のプラスチック製造工場における最も新しい詳細な追跡調査で、データが作業員の雇用期間の関数として再分析された。この調査で、2種のコホートは、ブリストルの工場で1933～1982 年の期間働いた10482人、およびノックスビルの工場で1943～1982年の期間雇用されていた3381人で構成されていた。ブリストルの工場の作業員集団は、さらに初期コホート（1933～1945年の間のある時期に雇用された人を含めて）および後期コホート（1946～1982年を含めて）に分けられた。アクリル酸エチル/メタクリル酸メチル重合工程の各種の揮発性副産物ばかりでなく、単体のアクリル酸エチルおよびメタクリル酸メチルの気相に対して高度に暴露されたと考えられる条件下で、初期コホートは作業を行なった。

最初の雇用の遅い日付の2種のコホート（ノックスビルおよび後期ブリストル）では、大腸または直腸癌による超過死亡率は見られなかった。初期コホート（ブリストル）では、直腸癌による超過死亡が見られた（蓄積量が0単位より大きな人の全体のうちで38例が観察されており、比較基準の予想例数は25.4である。）。最も高いリスクは最も高い累積暴露がある作業員のサブグループにあったが、長期の潜在期間を与えた後の暴露増加であれば、リスク増大の傾向はなかった。他の部位では、がんのリスク差の系統的パターンはなかった。しかし、呼吸器系のがんに対しては、有意に高い標準化死亡比（1.44）がノックスビルのコホートに認められたが、ブリストルの場合はいずれのコホートでも過大ではなかった。この研究には多数の統計学的推定値があり、また明確な量－反応傾向がなかったために、メタクリル酸メチルの呼吸器系がんとの関係は明確ではない。がんの明らかな超過発生は、統計変動または当時の環境における他の職業性の暴露による交絡confoundingに起因するのかもしれない。

Collinsら (1989) は、1951～1983年の期間にメタクリル酸メチルを製造または他の製品の製造で使用した2ヶ所の工場で、かなり短期間メタクリル酸メチルに暴露された作業員に関し、はるかに小さなコホートの限られた研究を報告した。検査されたどのようなタイプのがんに対しても超過死亡率は見られなかった (Collinsら、1989)。カナダのモントリオールでメタクリル酸メチルに暴露された少数の作業員に関する集団に基づく研究population-based studyにおいて、直腸がんの超過発生（予想症例数が1.0よりもはるかに小さい暴露作業員に2症例）が極めて低い度合いで見られ、さらに肺がん（オッズ比4～5）のリスク差が低～中程度の度合いで見られた。

職業性に暴露された集団でのメタクリル酸メチルの遺伝毒性に関して確認されている研究は、限られている情報を補足し、かつ貢献している。4工場で職業性にメタクリル酸メチルに暴露された31人の男性作業員（8時間当りの平均暴露値は0.70～21.6 ppm [2.9～88.6 mg/m^3] の範囲）の末梢血リンパ球の試験で、同じ平均年齢と喫煙習慣のある31人の非暴露作業員の場合と比較したが、姉妹染色分体交換数の増加はなかった (Marezら、1991)。しかし、姉妹染色分体交換の分布頻度は、このサブグループの個人数は n=6 で小さかったが、メタクリル酸メチルのピーク濃度が 114～400 ppm (467～1640 mg/m^3) に暴露されたグループで有意に高かった。同様に、染色体異常頻度の増加が、有機ガラス製造（ポリメタクリル酸メチル板）に従事し、8時間、時間加重平均濃度 0.9～71.9 ppm (3.7～295 mg/m^3) のメタクリル酸メチルに暴露された38人の男性作業員の末梢血リンパ球で観察された (Seijiら、1994)。姉妹染色分体交換の頻度が対照群よりも暴露群で高かったが、これは暴露作業員のより高い年齢構成のためであると見なされた。

10. 実験室と自然界の他の生物への影響

10.1 水生環境

Baileyら (1985) はスズキの稚魚におけるメタクリル酸メチルの毒性を、22℃、各種時間(1～96時間)の止水および流水条件下で試験した。流水条件下での96時間LC_{50}（50%致死濃度）は191 mg/Lであったが、他方、1～24時間のLC_{50}値はそれぞれ420 mg/Lと356 mg/Lであった。流水条件下でのニジマスに対する96時間LC_{50}は、試験での最高濃度の79 mg/Lよりも大きかった。致死に至らない行動異常反応が40 mg/Lおよび79 mg/Lの濃度群のニジマスで観察された (Bowman,1990)。

オオミジンコ Daphnia magna の遊泳阻害の24時間EC_{50}（50%影響濃度）は720 mg/Lで、外挿によりEC_0およびEC_{100}値は、それぞれ502 mg/Lと1042 mg/Lであった(BringmannおよびKuhn、1982)。24 時間LC_{50}（50%致死濃度）は1760 mg/Lで、外挿によりLC_0およびLC_{100}値は、それぞれ875 mg/Lと2500 mg/Lであった (BringmannおよびKuhn、1977)。鞭毛原虫 Entosiphon sulcatumに対する細胞増殖阻害の発現閾値は、72時間の暴露後に447 mg/Lであった (Bringmann、1978)。これらの試験は、止水条件下、開放系、報告されている名目上の濃度でのみ行われた。

メタクリル酸メチルによる細胞増殖阻害の発現閾値は、pH7で8日間暴露させたとき、ラン藻類 Microcystis aeruginosa に対して120 mg/L、緑藻類 Scenedesmus quadricauda に対しては37 mg/Lであった (BringmannおよびKuhn、1976、1978a、b)。緑色藻に対する96時間LC_{50}は170 mg/Lで、無影響量（NOEL）が100 mg/Lであった (Forbis,1990)。より高等の水性植物に及ぼすメタクリル酸メチルの影響についての試験は確認されなかった。

10.2 陸生環境

陸生生物に対するメタクリル酸メチルの毒性に関するデータは、生物学的に有意な影響が見られなかった土壌菌叢での1件の試験に限られている (HossackおよびThomas、1992)。

11. 影響評価

11.1 健康への影響の評価

11.1.1 ハザードの特定および用量反応評価

メタクリル酸メチルのヒトへの影響に関するデータは、主として刺激・感作（経皮および吸入による暴露の両方）および発がん性に関して有益である。他のエンドポイントを

用いた入手可能な横断的調査で、メタクリル酸メチル暴露に関するいくつかの定量的データがあるが (NIOSH、1976;Jedrychowski、1982;Marezら、1993)、研究計画の限界と交絡要因の潜在的役割のために、それらのデータはハザードの特定および用量反応評価のための主要な根拠としては不十分であると見なされている。したがって、刺激・感作および発がん性以外の影響に関するハザードの特定および用量反応評価に関するデータは主として実験動物における研究から得られている。

メタクリル酸メチルの急性毒性は低い。皮膚、眼、鼻腔に対する刺激が、比較的高濃度のメタクリル酸メチルに、げっ歯類およびウサギを暴露したときに認められている。メタクリル酸メチルは動物では軽度の皮膚の感作物質である。メタクリル酸メチルはヒトに軽度の皮膚刺激性を示し、感受性の高いヒトに対して皮膚感作を誘発する可能性がある。メタクリル酸メチルと関連した職業性の喘息も報告されているが、メタクリル酸メチルが呼吸器に対して感作性を示すという決定的な証明はない。

実験動物に最も低い濃度のメタクリル酸メチルを吸入させて反復暴露した後、最も多く認められた影響は、鼻腔の刺激である。高濃度では腎臓と肝臓にも影響があることが報告されている。

限られた入手可能なデータによれば、メタクリル酸メチルは母体に対して毒性が無い用量では胎児毒性を誘発しないようである。入手し得る限られたデータに基づけば（反復投与毒性試験におけるマウスでの優性致死試験および性腺検査）、生殖毒性の存在根拠はない。入手し得る限られたデータに基づけば、神経への影響は最小限の腎毒性を誘起する用量よりも多くの量を経口摂取したときに観察されている。

全体として言えることは、利用できる疫学的試験研究によって、メタクリル酸メチルがヒトのどの標的器官に対しても、発がん作用があるという確かなあるいは一貫した証明はなく、また、過剰リスクの可能性が反証されたと推論する信頼できる根拠もない。メタクリル酸メチルは、ラットおよびマウスに対して吸入による広範な、十分な記録のある2年間の生物試験が行われ、さらにラットとハムスターで追加慢性試験が行われたが、発がん性は認められなかった。メタクリル酸メチルは、*in vitro*の細菌試験系で変異原性は認められなかったが、哺乳動物細胞における変異原性と染色体異常誘発性が*in vitro*で認められた。*In vivo*での試験（主として吸入経路による）では、標的組織内では明らかに毒性が示された濃度でもメタクリル酸メチルの遺伝毒性については限られた証拠しか認められなかった。これらの観察に基づき、メタクリル酸メチルはヒトにおける発がん性に関しては、分類できないと考えられている。

メタクリル酸メチルに対する長期暴露に関係する影響について、入手し得る試験研究がヒトの場合には限られているために、臨界濃度レベルを定めるためには、動物での試験から得られた情報に主として頼らざるを得ない。報告されているメタクリル酸メチルの吸入による影響レベルの最低値は、2年間ラットに暴露させた場合の100 ppm (410 mg/m^3) であった（鼻上皮の炎症変性に基づいて）。この試験での無影響量 (NOEL) は25 ppm (102.5 mg/m^3) であった (RohmおよびHaas、1979a;Lomax、1992;Lomaxら、1997)。

11.1.2 メタクリル酸メチルの指針値設定基準

次の定量的な指針が、暴露限界の導入および環境媒体の質の判断のための可能性のある根拠の一例として、関係当局により提供されている。メタクリル酸メチルは「ヒトにおける発がん性に関しては分類できない」と考えられているので、指針値は最低有害影響量 [LO(A)EL]（lowest-observed-(adverse)-effect level）または非腫瘍性病変評価のための無毒性量 [NO(A)EL]（no-observed-(adverse)-effect level）に基づいたものである。この場合、一般の人々に最も関係のある暴露経路はおそらく吸入である。

大気における耐容濃度の設定根拠として最も適切と考えられる値は、メタクリル酸メチルをラットに2年間暴露させたときのNOELの25 ppm (102.5mg/m^3) である (RohmおよびHaas、1979a;Lomax、1992;Lomaxら、1997)。その次に高い濃度での影響は嗅上皮における変性作用であった。

ヒトへのリスク評価に際して、げっ歯類で観察された嗅上皮刺激データの外挿について現在討議されている。鼻腔構造において種族間に有意な形態学的な違いがあって、鼻組織での吸入物質濃度の相違をもたらしている。これらは、分時換気量に正規化された表面積の違いに反映されており、げっ歯類ではヒトよりも5倍大きい (DeSesso、1993)。ラットではヒトよりも、鼻腔の大部分を嗅上皮が占めている。その上、げっ歯類は鼻呼吸に限定されており、他方、ヒトは口からも呼吸ができるので、集団の多くにとって鼻上皮の暴露を軽減させると推定される。また鼻腔の空気の流れ方も異なり、呼気相のときに空気の多くがヒトの嗅上皮を横切るが、蒸気濃度は下気道での吸収の結果、この呼気相空気ではかなり低下している。

動物試験におけるメタクリル酸メチルの吸入臨界影響パターン（すなわち、嗅上皮が影響を受ける最小濃度）は、嗅組織カルボキシエステラーゼが関与する吸入物質のメタクリル酸への物質代謝による毒性と一致している。嗅組織カルボキシエステラーゼの種差に関するデータは確認されていない。しかし、ポリープ生検で採取された形態学的には正常ではなかった可能性のあるヒト組織サンプルからの限られたデータに基づくと、ヒトの鼻呼吸器組織のα－ナフチルブチレートカルボキシエステラーゼ活性はラットの場合よりも低い (MattesおよびMattes、1992)。

おそらくヒトはげっ歯類よりもメタクリル酸メチルが引き起こす鼻上皮病変に対する感受性が劣っているが、現在入手し得るデータは感度の種間変動を定量的に説明するのに不十分である。しかし、現在進行中の試験はこの局面の解決にいくぶんかは役に立つであろう (T.Green、私信、1997;P.J.Pinto、私信、1997)。したがって、利用できるデータに基づいて、耐容濃度tolerable concentration (TC) は下記のように、種間変動に通常採用されている10倍のデフォルト値（default value）を基に導かれている。

TC= (102.5 mg/m^3/100) × (6/24) × (5/7)

= 0.2 mg/m^3 (有効数字小数一桁に丸めた)

ただし：

- 102.5 mg/m^3 (25 ppm) は、現在までに動物（ラット）で行われた適切な品質の吸入バイオアッセイ報告された最低の無影響量（NOEL）である（暴露と関係

した濃度依存性の光顕的変化[嗅上皮および下方にある嗅腺Bowman's glandsの変性/萎縮、基底（貯蔵）細胞の過形成、感覚神経上皮細胞の繊毛（気道様）上皮細胞による置換、および粘膜ないし粘膜下組織の炎症] が、次に高い濃度に暴露されたラットの鼻腔前部で観察された）

(RohmおよびHaas、1979a;Lomax、1992;Lomaxら、1997) ;

■ 6/24および5/7は、ラットの断続的暴露（すなわち、6時間/日、5日/週）からヒト連続暴露への換算である。メタクリル酸メチル連続暴露は、断続的暴露に対する無毒性量（NOAEL）以下の濃度で影響が現れることを推定しているデータから見て、これは妥当である (Lomaxら、1994)。次に高い用量レベルでの影響が吸入部位に限られているため、体重対吸入量のスケーリング係数は用いられなかった ;

■ 100は不確定性係数（種内変動が ×10 ; 種間変動が ×10）である。

ヒト集団における呼吸器系への影響に関する入手可能な限られた横断的研究結果に基づけば、この値は保護的である可能性が高い。

雌ラットにおける無毒性量（NOAEL）が146 mg/kg体重/日であると考えられた2年間の飲料水試験に基づいて、耐容1日摂取量 (tolerable daily intake=TDI) を導くことが可能である。雄での無影響量（NOEL）は試験されたうちの最高濃度の121 mg/kg体重/日であった (Borzellecaら、1964)。不確定性係数100（種内変動が×10 ; 種間変動が×10）を組み入れるならば、耐容1日摂取量（TDI）1.2mg /kg体重/日となる。

II.I.3 試料のリスク特性

一般環境集団に対するメタクリル酸メチルの間接的暴露の予測および消費製品の使用による推定暴露量のため、ここに提出されている比較データを解釈するに当たり、暴露量推定根拠として利用できるデータは極度に限定されていることに留意すべきである。さらに、6.2節に示された試料暴露推定値は、各国の生産・使用パターンや規制措置の状況によってかなり異なるであろう。

大気中のメタクリル酸メチルの試料予測濃度（フガシティーモデリングに基づいて）の2.44×10^{-4} μg/m^3（6.1節に示されている）に基づくと、周辺空気中のメタクリル酸メチルのレベルは計算値の耐容濃度 200 μg/m^{3}よりも数桁も低い。

メタクリル酸メチルを含む消費製品、例えば、分散塗料（推定暴露量範囲、10～100 μg/kg体重/日）および油性塗料（予想暴露量範囲、100～1000 μg/kg体重/日）（6.2節参照）を使用している間の吸入暴露に関係する推定摂取量（コンピュータモデリングでの予想）は、耐容濃度での暴露による耐容摂取量よりも高い桁数になる可能性がある。数カ国において、これらの製品は一般人には供給されていないと報告されているが、その他の国でのこれら製品の使用形態に関する情報は入手できなかった。

職業性の暴露に関して、加工工程・製造施設および歯科技工所の空気中メタクリル酸メチルの平均濃度は、数百mg/m^{3}にも及んでいるが、美容院での濃度は100 mg/m^{3}よりも一般的に低い (IARC,1994)。時間加重平均濃度であればもっと低いであろうが、メタクリル酸メチルが含まれている樹脂で床のコーティング中に、レベル上昇（1500 mg/m^{3}よりも高い）が報告されている。

11.2 環境影響の評価

メタクリル酸メチルは工場からの排出物に主として放出され、その高い揮発性のために、大気がメタクリル酸メチルの主な環境消滅域である。メタクリル酸メチルはヒドロキルラジカルとの反応性が強く、大気における半減期は短い。大気中半減期が1年を超えない物質は地球温暖化をもたらすとは見なされていない。したがって、メタクリル酸メチルは地球温暖化ガスであるとは考えられてはおらず、またオゾン層破壊に直接かかわってはいないであろう。メタクリル酸メチルの環境中での生物濃縮は推測されていない。

陸生生物が大気中のメタクリル酸メチルに暴露される可能性が最も大きい。しかし、鳥類、陸生無脊椎動物または陸生植物に関する実地または実験室での調査が確認されなかったため、これらの生物に対するメタクリル酸メチルの毒性を評価できなかった。しかしながら、水生哺乳類のメタクリル酸メチルに対する暴露濃度のデータばかりでなく、実験用哺乳類の慢性試験データも入手し得ることから、これらの生物に対する暴露影響と環境暴露量の比較が可能となる。食事の最大100%を水生生物が占めるミンクがモデル動物種として選ばれた。フガシティーモデリングによって予測された大気、水、および魚のメタクリル酸メチル濃度に基づき、さらにミンクの1日摂取割合を空気0.55 m^3、水0.1 L、および魚158 gと仮定すると、カナダの南部オンタリオ湖におけるミンクによるメタクリル酸メチルの総1日摂取量は0.17 ng/kg体重/日となり、その暴露のおよそ80%が吸入によるものである (カナダ政府、1993)。実験動物での慢性暴露試験で観察された最も低い無影響量（NOEL）は102.5 mg/m^{3}である。このデータは、鼻腔前部における暴露と関係した濃度依存性の光顕的変化（嗅上皮および下方にある嗅腺 Bowman's glandsの変性/萎縮、基底細胞の過形成、感覚神経上皮細胞の繊毛上皮細胞による置換、および粘膜ないし粘膜下組織の炎症）に基づいたものである (Rohm および Haas 、1979a;Lomax,1992;Lomaxら、1997)。感度の種間変動を償う係数10を用いると、無影響量（NOEL）はカナダの環境下で予測されているレベル（すなわち、0.24 ng/m^3）よりも10^8倍高い。

水生生物についての慢性試験は確認されなかった。しかし、急性試験が魚類、オオミジンコDaphnia magna、および藻類で行なわれていた。最も著明な影響は、緑藻類 Scenedesmus quadricauda を用いて、37 mg/Lで8日間暴露させたときの細胞増殖阻害の発現であった。これは致死に至らない行動異常反応がニジマスで96時間暴露させたときに見られた濃度（すなわち、40 mg/L）に近い。急性エンドポイントから慢性エンドポイントへ変換する係数20および感度の種間変動を償う係数10を用いると、推定影響閾値はカナダにおける表層水で予測されている濃度（すなわち、0.13 ng/L）よりも、およそ10^6倍高い。

したがって、メタクリル酸メチルの環境中生物への影響に関して利用できるデータは限られており、各種の媒体中濃度での予測値も極めて不確かであるが、認められるメタクリル酸メチルの影響濃度と不確かな環境予測濃度との間には広範な安全幅がある。そのような理由で、環境中に予測されているメタクリル酸メチルの濃度では、水生生物または陸生生物に対する危険性はまずない。

12. 国際機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関 International Agency for Research on Cancer (IARC,1994) は、ヒトでは発がん性の証拠が十分ではないこと、および実験動物においては発がん性がないことを推測する証拠があることに基づいて、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分類できない）に分類した。

国際的なハザード分類および表示に関する情報は、国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Cardに収められているが、本文では割愛している。

13. ヒトの健康保護と緊急アクション

ヒトの健康障害は、予防・防止手段および適切な応急処置法と共に、国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card（ICSC0300）(https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=ja) に紹介されている。

13.1 健康障害

メタクリル酸メチルは極めて引火性が強い。長期または反覆暴露すると、皮膚感作性や喘息を引き起こし、神経系にも影響を与える可能性がある。

13.2 医師への忠告

中毒の場合は支持療法を行なう。全人工股関節置換術での骨セメントとしてメタクリル酸メチルを用いたとき、全身性の血管拡張および一過性の低血圧が報告されているため、低血圧および呼吸抑制のモニタリングが勧められる。安定剤または重合抑制剤が常に組成の一部であるため、毒性学的特性が異なる合がある。

13.3 健康モニタリングに対する忠告

メタクリル酸メチルに暴露された部分の皮膚の定期健診、神経系の障害判定試験、および呼吸器系の監視が健康モニタリング計画に含まれる必要である。

13.4　爆発および火災災害

13.4.1　爆発災害

メタクリル酸メチルは、熱、火花、または炎にさらされると蒸気の形で爆発性する。蒸気が着火源まで床に沿って移動し引火することもある。メタクリル酸メチルは自発的な爆発的重合を起こすことがある。空気中で反応して熱に不安定な爆発性物質になる。メタクリル酸メチルが入っている容器は火災時の熱で爆発する恐れがある。下水管への流出は火災または爆発の危険をもたらす可能性がある。

13.4.2　火災災害

メタクリル酸メチルは非常に引火性が強い物質である。加熱されて分解すると、つんと鼻をつく煙と刺激性の蒸気を出す。

13.4.3　防止

熱を吸収したり、容器を冷却したり、むき出しのものを保護すること以外に、水は効果がない場合がある。

13.5　貯蔵

直射日光を避けて、冷所、換気がよい場所に保管する。熱源および着火源、および引火性・可燃性物、燃焼を促進させる物質（酸化剤）、腐食性物質（強酸または強塩基）のような望ましくない物質から離して保管する。冷蔵して少量を保管する場合は、認定されている防爆冷蔵庫を使用する。単体のメタクリル酸メチルを1年以上保管してはならない。

13.6　輸送

メタクリル酸メチルを旅客または貨物航空機で運んではならない。

13.7　漏洩

メタクリル酸メチルは極めて引火性が強い。漏洩が生じた場合、付近の着火源となるものを全て取り除く。本物質は皮膚を介して吸収されるので、漏洩された物に適切な防護用具を使用せずに、触れたりまたはその上を跨いだりしてはならない。燃焼危険

性を避けるため、直ちに濡れたまたは汚染された衣類を脱ぎ、清掃には火花を散らさない用具を使用する。下水や河川に流してはならない。

14. 現行の規則、ガイドラインおよび基準

各国の規則、ガイドラインおよび基準に関する情報は、国際有害化学物質登録制度 International Register of Potentially Toxic Chemicals（IRPTC）の法的ファイルから入手できる。

ある国で採用されている化学物質に関する規制決定は、その国の法律の枠組においてのみ十分に理解され得るものだということを読者は認識しておかねばならない。全ての国の規則およびガイドラインは、改定されるものであり、適用される前に適切な規制当局によって常に確かめられる必要がある。

ＣＩＣＡＤ原著にはMethylMethacrylayeの国際化学物質安全性カードが添付されているが https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=ja を参照されたい.

REFERENCES

Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, Resnick MA, Gulate DK, Ivett JL, Loveday KS (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. Environmental and molecular mutagenesis, 16 (Suppl. 18):55-137 [cited in IARC, 1994].

Anderson D, Hodge MCE (1976) Methyl methacrylate monomer: dominant lethal study in the mouse. Macclesfield, Cheshire, ICI (Report No. CTL/P/295).

Anderson D, Richardson CR (1976) Methyl methacrylate monomer: cytogenetic study in the rat. Macclesfield, Cheshire, ICI (Report No. CTL/P/292).

Anderson D, Richardson CR, Weight TM (1979). Methyl methacrylate monomer: a second cytogenetic study in the rat. Macclesfield, Cheshire, ICI (Report No. CTL/P/449).

Andrews CP, Smith JD, Johanson WG Jr (1979) Pulmonary effects of methyl methacrylate vapor exposure in dental students. Clinical research, 27:759A (abstract).

Bailey HD, Liu DHW, Javitz HA (1985) Time/toxicity relationships in short-term static, dynamic and plug-flow bioassays. In: Bahner RC, Hansen DJ, eds. Aquatic toxicology and hazard assessment: eighth symposium. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 193-212 (ASTM Special Technical Publication 891).

Blanchet LJ, Bowman BC, McReynolds HD (1982) Effects of methyl methacrylate monomer vapors on respiration and circulation in unanesthetized rats. Journal of prosthetic dentistry, 48:344-348.

Borzelleca JF, Larson PS, Hennigar GR, Hluf EG, Crawford EM, Blackwell Smith R (1964) Studies on the chronic oral toxicity of monomeric ethyl acrylate and methyl methacrylate. Toxicology and applied pharmacology, 6:29-36.

Bowman JH (1990) Acute flow-through toxicity of methyl methacrylate to rainbow trout. Analytical Bio-Chemistry Laboratories Inc. (Report No. 37327) [cited in Clary JJ (1991) Methyl methacrylate: a

toxicity review. Prepared by Bio Risk. New York, NY, US Methacrylate Producers Association].

Bratt H, Hathway DE (1977) Fate of methyl methacrylate in rats.British journal of cancer, 36:114-119.

Bringmann VG (1978) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Protozoen. Zeitschrift für Wasser-und Abwasser-Forschung, 6:210-215.

Bringmann VG, Kuhn R (1976) Vergleichende Befunde der Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Bakterien (Pseudomonas putida) und Blaualgen (Microcystis aeruginosa). Gwf-wasser/Abwasser,

117:410-413.

Bringmann VG, Kuhn R (1977) Befunde der Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Daphnia magna. Zeitschrift für Wasser-und Abwasser-Forschung, 5:161-166.

Bringmann VG, Kuhn R (1978a) Testing of substances for their toxicity threshold: model organisms Microcystis (Diplocystis) aeruginosa and Scenedesmus quadricauda. Mitteilungen Internationale Vereinigung für Theoretische und Angewandte Limnologie, 21:275-284.

Bringmann VG, Kuhn R (1978b) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Blaualgen (Microcystis aeruginosa) und Grunalgen (Scenedesmus quadricauda) im Zellvermehrungshemmtest. Vom Wasser, 50:45-60.

Bringmann VG, Kuhn R (1982) Ergebnisse der Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Daphnia magna in einem weiterentwickelten standardisierten Testverfahren. Zeitschrift für Wasser-und Abwasser-Forschung, 15:1-6.

Cannas M, Bigatti P, Rossi E, Rossi P (1987) In vitro research on the possibility of chromosomal damage caused by polymethyl methacrylate in orthopaedics. Italian journal of orthopaedics and traumatology, 13:387-391 [cited in IARC, 1994].

Cary R, Morris L, Cocker J, Groves J, Ogunbiyi A (1995) Methyl methacrylate, criteria for an occupational exposure limit. London, UK Health and Safety Executive.

Castellino N, Colicchio G (1969) [Experimental research on the acute toxicity of methyl methacrylate.] Folia Medica, 52:337-347 (in Italian) [cited in ECETOC, 1995].

CEFIC (1993) Questionnaire on exposure data, methyl methacrylate (MMA). Data from ELF-ATOCHEM, ICI, Repsol, and Röhm. Brussels, CEFIC, Methacrylates Toxicology Committee.

CEFIC (1994) MMA - Quarterly statistics on sales; effective capacity, production, captive use. Brussels, CEFIC, Methyl Methacrylate Sector Group.

Chan PC, Eustis SL, Huff JE, Haseman JK, Ragan H (1988) Two-year inhalation carcinogenesis studies of methyl methacrylate in rats and mice: Inflammation and degeneration of nasal epithelium.

Toxicology, 52:237-252.

Collins JJ, Page LC, Caporossi JC, Utidjian HM, Saipher JN (1989) Mortality

patterns among men exposed to methyl methacrylate. Journal of occupational medicine, 31:41-46.

Conde-Salazar L, Guimaraens D, Romero L (1988) Occupational allergic contact dermatitis from anaerobic acrylic sealants. Contact dermatitis, 18(3):129-132 [cited in Cary et al., 1995].

CPI (1989) CPI product profiles: Methyl methacrylate. Don Mills, Ontario, Canadian Process Industries, Corpus Information Services.

Cromer J, Kronoveter K (1976) A study of methyl methacrylate exposures and employee health. Cincinnati, OH, US Department of Health, Education and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health (DHEW (NIOSH) Publication No. 77-119; NTIS PB-27489).

Dearfield KL, Harrington-Brock K, Doerr CL, Rabinowitz JR, Moore MM (1991) Genotoxicity in mouse lymphoma cells of chemicals capable of Michael addition. Mutagenesis, 6:519-525 [cited in IARC, 1994].

DeFonso LR, Maher KV (1981) Texas Plant mortality study (1948-1978). Report prepared for Rohm and Haas Company.

DeFonso LR, Maher KV (1986) A matched case-control study nested within an historical cohort study of acrylate/methacrylate workers. Report prepared for Rohm and Haas Company for the US Environmental Protection Agency's TSCA Section 8(d) submission.

Deichmann-Gruebler A, Read RT (undated) In: Submission to US Environmental Protection Agency under TSCA Section 8(d) by E.I. duPont Company, 1989 (NTIS/OTS 0520934).

DeSesso JM (1993) The relevance to humans of animal models for inhalation studies of cancer in the nose and upper airways.

Quality assurance: good practice, regulation and law, 2:213-231.

Doerr CL, Harrington-Brock K, Moore MM (1989) Micronucleus, chromosome aberration, and small-colony TK mutant analysis to quantitate chromosomal damage in L51784 mouse lymphoma cells. Mutation research, 222:191-203.

ECETOC (1995) Methyl methacrylate - CAS No. 80-62-6. Brussels, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, 167 pp. (Joint Assessment of Commodity Chemicals No. 30).

Edwards PM (1975) Neurotoxicity of acrylamide and its analogues and effects of these analogues and other agents on acrylamide neuropathy. British journal of industrial medicine, 32:31-38.

Environment Canada (1989) Analysis of shellfish for organic and inorganic contaminants. Zenon Environmental Inc., March.

Estlander T, Rajaniemi R, Jolanki R (1984) Hand dermatitis in dental technicians. Contact dermatitis, 10(4):201-205 [cited in Cary et al., 1995].

Ewing BB, Chian ESK (1977) Monitoring to detect previously unrecognized pollutants in surface waters. US Environmental Protection Agency (USEPA/560/6-77/015A).

Farli M, Gasperini M, Francalanci S, Gola M, Sertoli A (1990) Occupational contact dermatitis in two dental technicians. Contact dermatitis, 22(5):282-287.

Farmakovskaya TB, Tikhomirov YP (1993) The influence of methylmethacrylate and butylmethacrylate on the reproductive function of animals during round-the-clock inhalation. Reproductive toxicology, 7(5):520-521.

Fedyukovich LV, Egorova AB (1991) [Genotoxic effect of acrylates.] Gigiena i Sanitariya, 12:62-64 (in Russian) [cited in IARC, 1994].

Fedyukovich L, Kotlovskii Y, Sviderskaya L, Borisov Y (1988) [Mutagenic and cytotoxic effect of acrylates.] Genetika, 24:1132-1134 (in Russian) [cited in ECETOC, 1995].

Finnish Advisory Board of Chemicals (1992) Acrylate compounds: Uses and evaluation of health effects. Helsinki.

Forbis DA (1990) Acute toxicity of methyl methacrylate to Selenastrum capricornutum printz. Analytical Bio-Chemistry

Laboratories Inc. (Report No. 37329) [cited in Clary JJ (1991) Methyl methacrylate: a toxicity review. Prepared by Bio Risk. New York, NY, US Methacrylate Producers Association].

Government of Canada (1993) Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List assessment report for methyl methacrylate. Prepared by Health Canada and Environment Canada. Ottawa, Ontario, Canada Communication Group Publishing (ISBN 0-662-20418-2).

Guerra L, Vincenzi C, Peluso AM, Tosti A (1993) Prevalence and sources of occupational contact sensitization to acrylates in Italy. Contact dermatitis, 28:101-103 [cited in ECETOC, 1995].

Hachitani N, Taketani A, Takizawa Y (1981) [Mutagenicity study on environmental substances. 3. Ames test and mouse bone marrow micronucleus test on acrylic resin monomer and other additives.] Nippon Koshu Eisei Zasshi, 29:236-239 (in Japanese).

Hodge MCE, Palmer S (1977) Methylmethacrylate monomer teratogenicity studies in the rat. Submission by Rohm and Haas Company to the US Environmental Protection Agency under TSCA Section 8(d), July 1979.

Hollifield H, Breder C, Dennison J, Roach J, Adams W (1980) Container-derived contamination of maple syrup with methyl methacrylate, toluene and styrene as determined by headspace gas-liquid chromatography. Journal of the Association of Official Analytical Chemists, 63:173-177.

Hossack DJN, Thomas FJ (1992) Methyl methacrylate: Effects on soil carbon cycle (respiration). Prepared by Huntingdon Research Centre, Huntingdon, England. Washington, DC, US Methacrylate Producers Association [cited in ECETOC, 1995].

Howard P (1989) Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Vol. 1. Chelsea, MI, Lewis Publishers Inc., pp. 402-407.

Howard P, Boethling RS, Jarvis WF, Meyland WM, Michalenko EM (1991) Handbook of environmental degradation rates. Chelsea, MI, Lewis Publishers Inc.

Husain R, Srivastava SP, Seth PK (1985) Methyl methacrylate induced behavioural and neurochemical changes in rats. Archives of toxicology, 58:33-36.

Husain R, Khan S, Husain I, Seth PK, Pandya KP (1989) Effect of methyl methacrylate on selected lipids in rat brain and sciatic nerve. Industrial health, 27:121-124.

IARC (1994) Some industrial chemicals. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 445-474 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 60).

Innes D, Tansy MF (1981) Central nervous system effects of methyl methacrylate vapours. Neurotoxicology, 2:515-522.

Inoue T, Tatsuno T, Tanimura A (1981) Hygienic chemical studies on plastics. III. Migration test of methyl methacrylate and plastic additives from polymethyl methacrylate. Bulletin. National Institute of Hygienic Sciences (Tokyo), 99:144-147.

IPCS (1993) International Chemical Safety Card - Methyl methacrylate. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (No. 0300).

Jedrychowski W (1982) Styrene and methyl methacrylate in the industrial environment as a risk factor of chronic obstructive lung disease. International archives of occupational and environmental health, 51:151-157.

Jensen JS, Sylvest A, Trap B, Jensen JC (1991) Genotoxicity of acrylic bone cements. Pharmacology and toxicology, 69:386-389.

Kanerva L, Verkkala E (1986) Electron microscopy and immunohistochemistry of toxic and allergic effects of methyl methacrylate on the skin. Archives of

toxicology, Suppl. 9:456-459.

Kanerva L, Estlander T, Jolanki R (1988) Sensitization to patch test acrylates. Contact dermatitis, 18:10-15 [cited in ECETOC, 1995].

Kanerva L, Estlander T, Jolanki R (1989) Allergic contact dermatitis from dental composite resins due to aromatic and aliphatic epoxy acrylates. Contact dermatitis, 20(3):201-211 [cited in Cary et al., 1995].

Kassis V, Vedel P, Darre E (1984) Contact dermatitis due to methyl methacrylate. Contact dermatitis, 11(1):26-28.

Lijinsky W, Andrews AW (1980) Mutagenicity of vinyl compounds in Salmonella typhimurium. Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis, 1:259-267.

Lomax LG (1992) Histopathologic evaluation of nasal cavities from Fischer 344 rats exposed to methyl methacrylate vapor for two years. Spring House, PA, Rohm and Haas Company, Toxicology Department (Project No. 3302.5E, finalized 7 May 1992).

Lomax LG, Brown DW, Frederick CB (1994) Regional histopathology of the mouse nasal cavity following two weeks of exposure to acrylic acid for either 6 or 22 hours per day. Spring House, PA, Rohm and Haas Company.

Lomax LG, Krivanek ND, Frame SR (1997) Chronic inhalation toxicity and oncogenicity of methyl methacrylate in rats and hamsters. Food and chemical toxicology, 35:393-407.

Lozewicz S, Davison A, Hopkirk A, Burge P, Boldy D, Riordan J, McGivern DV, Platts B, Davies D, Taylor A (1985) Occupational asthma due to methyl methacrylate and cyanoacrylates. Thorax,

40(11):836-839.

Luo SQ, Gang BQ, Sun SZ (1986) Study on embryotoxicity and fetotoxicity in rats by maternal inhalation of low level methyl methacrylate. Toxicology letters, 31:80 (abstract no. P3-29).

Mackay D, Paterson S (1981) Calculating fugacity. Environmental science and technology, 15:1006-1014.

Mackay D, Paterson S (1982) Fugacity revisited. Environmental science and technology, 16:654-660.

Mackay D, Paterson S (1991) Evaluating the regional multimedia fate of organic chemicals: a Level III fugacity model. Environmental science and technology, 25:427.

Mackay D, Paterson S, Cheung B, Neely W (1985) Evaluating the environmental behaviour of chemicals with a Level III fugacity model. Chemosphere, 14:335-374.

Mackay D, Shiu WY, Ma KC (1995) Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals. Vol. IV. Boca Raton, FL, CRC Press, Inc./Lewis Publishers.

Maher K, DeFonso LR (1987a) Mortality study of Bristol Plant employees hired 1946-1982. Draft report prepared for Rohm and Haas Company.

Maher K, DeFonso LR (1987b) Mortality study of Knoxville Plant employees (1943-1982). Report prepared for Rohm and Haas Company.

Marez T, Shirali P, Hildebrand HF, Haguenoer JM (1991) Increased frequency of sister chromatid exchange in workers exposed to high doses of methylmethacrylate. Mutagenesis, 6:127-129.

Marez T, Edmé JL, Boulenguez C, Shirali P, Haguenoer JM (1993) Bronchial symptoms and respiratory function in workers exposed to methylmethacrylate. British journal of industrial medicine, 50:894-897.

Mattes PM, Mattes WB (1992) alpha-Naphthyl butyrate carboxylesterase activity in human and rat nasal tissue. Toxicology and applied pharmacology, 114:71-76.

McLaughlin RE, Reger SJ, Barkalow JA, Allen MJ, Diffazio CA (1978) Methyl methacrylate: A study of teratogenicity and fetal toxicity of the vapor in the mouse. Journal of bone and joint surgery,

60A:355-358.

Mizunuma K, Kawai T, Yasagui T, Horiguichi S, Takeda S, Miyashita K, Taniuchi T, Moon C-S, Ikeda M (1993) Biological monitoring and possible health effects in workers occupationally exposed to methyl methacrylate. Archives of occupational and environmental health, 65:227-232.

Moore MM, Amanda A, Doerr CL, Brock KH, Dearfield KL (1988) Genotoxicity of acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate and ethyl methacrylate in L5178Y mouse lymphoma cells. Environmental and molecular mutagenesis, 11:49-63.

Morris JB, Frederick CB (1995) Upper respiratory tract uptake of acrylate ester and acid vapours. Inhalation toxicology, 7:557-574.

Myhr B, McGregor D, Bowers L, Riach C, Brown AG, Edwards I, McBride D, Martin R, Caspary WJ (1990) L5178Y mouse lymphoma cell mutation assay results with 41 compounds. Environmental and molecular mutagenesis,16 (Suppl. 18):138-167 [cited in IARC, 1994].

Nicholas CA, Lawrence WH, Autian J (1979) Embryotoxicity and genotoxicity from maternal inhalation of methyl methacrylate monomer in rats. Toxicology and applied pharmacology, 50:451-458.

NIOSH (1976) A study of methyl methacrylate exposures and employee health. Cincinnati, OH, US Department of Health, Education and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health (Publication No. 77-119).

NTP (1986) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of methyl methacrylate (CAS No. 80-62-6) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (inhalation studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program, 202 pp. (NTP TR314).

Ouyang G, Shi T, Fan Z, Zhang B, Yu T, Hao A, Tang G (1990) Acute toxicity and toxicokinetics of methyl methacrylate. Chinese chemical abstracts, 112:133952q.

Pickering C, Bainbridge D, Birtwistle I, Griffiths D (1986) Occupational asthma due to methyl methacrylate in an orthopaedic theatre sister. British medical journal, 292:1362-1363.

Pickering CAC, Niven R, Simpson J (1993) A study of the prevalence of occupational asthma at the ICI Acrylics site at Darwen, Lancashire. Lancashire, ICI Acrylics.

Poss R, Thilly WG, Kaden DA (1979) Methylmethacrylate is a mutagen for Salmonella typhimurium. Journal of bone and joint surgery, 61-A:1203-1207 [cited in IARC, 1994].

Rajaniemi R, Tola S (1985) Subjective symptoms among dental technicians exposed to the monomer methyl methacrylate. Scandinavian journal of work, environment & health, 11:281-286.

Raje RR, Ahmad S, Weisbroth SH (1985) Methyl methacrylate: tissue distribution and pulmonary damage in rats following acute inhalation. Research communications in chemical pathology and pharmacology, 50:151-154.

Röhm (1994) Medical examination of workers in acrylic sheet production exposed to methyl methacrylate. Pausch, Höffer, Claus, Lehr, Jacobi, 15.03.1994. Darmstadt, Röhm [cited in ECETOC, 1995].

Rohm and Haas (1977) Subchronic vapor inhalation study with methyl methacrylate (C50680) in F344 rats and B6C3F$_1$ mice. Report to Tracor Jitco, Inc., submitted by IBT Laboratories Inc.

Rohm and Haas (1979a) A two-year vapor inhalation safety evaluation study in rats. Methyl methacrylate. Final report. Submitted by Hazleton Laboratories America Inc., 217 pp.

Rohm and Haas (1979b) 18-month vapor inhalation safety evaluation study in

hamsters. Methyl methacrylate vapor. Final report. Submitted by Hazleton Laboratories America Inc., 85 pp. (Project No. 417-354).

Rohm and Haas (1982) Acute oral LD50 range finding rat, acute dermal LD50 range finding rabbit, acute skin irritation range finding rabbit 4-hr contact, acute eye irritation range finding rabbit. Test substance methyl methacrylate - 10 ppm Topanol A [cited in ECETOC, 1995].

Schwartz BS, Doty RL, Monroe C, Frye R, Baker S (1989) Olfactory function in chemical workers exposed to acrylate and methacrylate vapours. American journal of public health, 79:613-618.

Schweikl H, Schmalz G, Bey B (1994) Mutagenicity of dentin bonding agents. Journal of biomedical materials research, 28:1061-1067.

Seiji K, Inoue O, Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, Moon C, Takeda S, Ikeda M (1994) Absence of mutagenicity in peripheral lymphocytes of workers occupationally exposed to methyl methacrylate. Industrial health, 32:97-105.

Seppalainen AM, Rajaniemi TC (1984) Local neurotoxicity of methyl methacrylate among dental technicians. American journal of industrial medicine, 5:471-478.

Siemiatycki J (1991) Risk factors for cancer in the workplace. Boca Raton, FL, CRC Press, 310 pp.

Smith JM, Cruzan G, Drees JA, Tansy MF, Coate WB, Reno FE (1979) Methyl methacrylate: subchronic, chronic and oncogenic inhalation safety evaluation studies. Toxicology and applied pharmacology, 48:A30.

Solomon HM, McLaughlin JE, Swenson RE, Hagan JV, Wanner FJ, O'Hara GP, Krivanek ND (1993) Methyl methacrylate: inhalation developmental toxicity study in rats. Teratology, 48:115-125.

Spealman CR, Main RJ, Haag HB, Larson PS (1945) Monomeric methyl methacrylate - Studies on toxicity. Industrial medicine, 14:292-298.

Tansy MF (1975) Progress report on teratology studies of mice exposed to methyl methacrylate monomer vapour. Submitted to Rohm and Haas Company, 5 pp.

Tansy MF, Drees JA (1979) Methyl methacrylate, three month subchronic vapour inhalation safety evaluation study, beagle dogs. Prepared for Rohm and Haas Company, 239 pp.

Tansy MF, Kendall FM, Benhayem S, Hohenleitner FJ, Landin WE, Gold M (1976) Chronic biological effects of methyl methacrylate vapor. 1. Body and tissue weights, blood chemistries, and intestinal transit in the rat. Environmental research, 11:66-77.

Tansy MF, Hohenleitner FJ, Landin WE, Kendall FM (1980a) Chronic biological effects of methyl methacrylate vapor. II. Body and tissue weights, blood chemistries and gross metabolic performance in the rat. Environmental research, 21:108-116.

Tansy M, Hohenleitner F, White D, Oberly R, Landin W, Kendall F (1980b) Chronic biological effects of methyl methacrylate vapour. III. Histopathology, blood chemistries and hepatic and ciliary function in the rat. Environmental research, 21:117-125.

Tomenson JA, Bonner SM (1994) A cohort study of employees in Perspex plants. Northwich, Cheshire, ICI Epidemiology Unit, 15 December.

Waegemaekers THJM, Bensink MPM (1984) Nonmutagenicity of 27 aliphatic acrylate esters in the Salmonella microsome test. Mutation research, 137:95-102.

Walker AM, Cohen AJ, Loughlin JE, Rothman KJ, DeFonso LR (1991) Mortality from cancer of the colon or rectum among workers exposed to ethyl acrylate and methyl methacrylate. Scandinavian journal of work, environment & health, 17:7-19.

Wynkoop JR, Miller RA, Cheong V, Lorton L (1982) Levels of neuroactive substances following exposure to methyl methacrylate monomer. Journal of dental research, 61:202 (abstract no. 213).

Zafiropoulos GG, Apostolopoulos AX, Patramani I (1985) Study of the antigenic properties of methyl methacrylate using the leukocyte-migration inhibition test.

Dental materials, 1:200-204.

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W (1987) Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environmental mutagenesis, 9 (Suppl. 9):1-110 [cited in IARC, 1994].

付録１—出典資料

カナダ政府（1993）

カナダ環境保護法Canadian Environmental Protection Act (CEPA)・優先取組み物質リスト（カナダ政府、1993）およびメタクリル酸メチルに関する未刊の「解説文書」の写しは下記の機関から入手できる：

Commercial Chemicals Branch
Environment Canada

14th Floor, Place Vincent Massey

351 St. Joseph Blvd. Hull, Quebec

Canada K1A OH3

Environmental Health Centre Health Canada

Address Locator: 0801A
Tunney's Pasture Ottawa, Ontario

Canada K1A OL2

メタクリル酸メチルに関する初期の「評価レポート」と「解説文書」は、カナダ保健省Health Canadaおよびカナダ環境省Environment Canadaのスタッフにより作成された。本文書のヒトに関連した部分は、Dr J. Siemiatycki (ケベック大学)、Dr N. Krivanek(E.I. duPont de Nemours)、およびBIBRA毒性学インターナショナル（英国）の情報部門Information Department of BIBRA Toxicology International,UKによって外部でレビューされた。これらの部分はカナダ化学品健康危害局の規格並びにガイドライン裁定委員会Standards and Guidelines Rulings Committee of the Bureau of Chemical Hazards of Health Canadaにより承認された。環境に関する部分は、Dr N. Bunce (ワーテルロ大学) およびDr N. Krivanek (E.I.duPont de Nemours)により外部でレビューされた。

国際癌研究機関IARC(1994)

数種の工業化学薬品（ヒトの発がんリスク評価のIARCモノグラフ69巻）(IARC,1994)の写しは下記から入手できる。

International Agency for Research on Cancer

150 cours Albert Thomas
69372 Lyon Cedex 08
France

数種の工業化学薬品のヒトの発がんリスク評価に関するワーキンググループの委員は1994年2月15〜22日にリヨンで会合を開いた。出席者は下記の通りであった。

P.A. Bertazzi, Institute of Occupational Health, Clinica del Lavoro “Luigi Devoto,” University of Milan, via S. Barnaba 8, 20122 Milan, Italy

C.J. Calleman, School of Public Health and Community Medicine, Department of Environmental Health, SC-34, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA

D. Coggon, MRC Environmental Epidemiology Unit, Southampton General Hospital, Southampton, SO9 4XY, United Kingdom

T.A. Dragani, Division of Experimental Oncology A, National Institute for the Study and Treatment of Tumours, via Venezian 1, 20133 Milan, Italy

M.R. Elwell, Toxicology Research and Testing Program, National Institute of Environmental Health Sciences, PO Box 12233, Research Triangle Park, NC 27709, USA

H.J. Evans, MRC Human Genetic Unit, Western General Hospital, Crewe Road, Edinburgh EH4 2XU, United Kingdom (Chairperson)

J.G. Filser, GSF Institute of Toxicology, Neuherberg, PO Box 1129, 85758 Oberschleissheim, Germany

M. GJrin, University of MontrJal, Department of Occupational and Environmental Health, Faculty of Medicine, CP 6128, Station A, MontrJal, QuJbec, Canada H3C 3J7

K. Hemminki, Centre for Nutrition and Toxicology, Karolinska Institute, Novum, 141 57 Huddinge, Sweden

C. Hogstedt, National Institute of Occupational Health, 171 84 Solna, Sweden

M. Kirsch-Volders, Laboratorium Antropogenetica, Free University of Brussels, Pleinlaan

2, 1050 Brussels, Belgium

W. Lutz, Institute of Toxicology, Swiss Federal Institute of Technology, Schorenstrasse 16, 8603 Schwerzenbach, Switzerland

S.S. Olin, International Life Sciences Institute, Risk Science Institute, 1126 Sixteenth Street NW, Washington, DC 20036, USA

A. Pinter, “Johan Bela ” National Institute of Hygiene, Gyali ut. 2-6, 1966 Budapest, Hungary

P. Schulte, Screening and Notification Section, National Institute for Occupational Safety and Health, Robert A Taft Laboratories, 4676 Columbia Parkway, R-42, Cincinnati, OH 45226-1998, USA

T. Sofuni, Division of Genetics and Mutagenesis, Biological Safety Research Centre, National Institute of Hygienic Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158, Japan

M. Sorsa, Institute of Occupational Health, Topeliuksenkatu 41 a A, 00250 Helsinki, Finland (Vice-Chairperson)

F.M. Sullivan, Division of Pharmacology and Toxicology, UMDS, St. Thomas=s Hospital, Lambeth Palace Road, London SE17EH, United Kingdom

V.S. Turusov, Cancer Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Kashirskoye Shosse 24, 115478 Moscow, Russia

M.A. Waters, National Institute for Occupational Safety and Health, 4676 Columbia Parkway, R-14, Cincinnati, OH 45226-1998, USA

M.D. Waters, International Programs, MD-51A, Health Effects Research Laboratory, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park,

NC 27711, USA

付録２—CICADのピアレビュー

メタクリル酸メチルに関するCICAD草案を、IPCSの各国コンタクト・ポイントおよび参加機関と予め連絡をとり、専門家、国際化学物質安全性計画IPCSにより認定された機関および組織に審査のために送付した。コメントを下記の機関から受け取った。

Bundesinstitut fhr Gesundheitlichen Verbraucherschutz und

Veterinarmedizin, Berlin, Germany

CEFIC, Brussels, Belgium

Department of Health, London, United Kingdom

Department of Public Health, Albert Szent-Gyorgyi University Medical School, Szeged, Hungary

Direccion General de Salud Ambiental, Subsecretario de Regulacion y Fomento Sanitario, San Luis Potosi, Mexico

ECETOC, Brussels, Belgium

Guy's & St. Thomas' Hospital Trust, Medical Toxicology Unit, London, United Kingdom

International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

Ministry of Health, National Centre of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition, Sofia, Bulgaria

Ministry of Health and Welfare, International Affairs Division, Government of Japan, Tokyo, Japan

National Institute for Working Life, Solna, Sweden National Institute of Public Health, Oslo, Norway

Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances, Moscow, Russia

United States Department of Health and Human Services (National Institute of Environmental Health Sciences)

United States Environmental Protection Agency (Office of Pollution Prevention and Toxics; National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development; Office of Drinking Water)

付録3—CICADの最終レビュー組織のメンバー

ブリュッセル、ベルギー、1996年11月18 〜20日

委員

Dr A. Aitio, Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr K. Bentley, Director, Environment Policy Section, Commonwealth Department of Human Services and Health, Canberra, Australia

Mr R. Cary, Toxicology and Existing Substances Regulation Unit, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr J. de Fouw, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands

Dr C. DeRosa, Director, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr W. Farland, Director, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA (Chairperson)

Dr T.I. Fortoul, Depto. Biologia Celular y Tisular, National University of Mexico and Environmental Health Directorate of the Health Ministry, Mexico D.F., Mexico

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Mr J.R. Hickman, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr T. Lakhanisky, Head, Division of Toxicology, Institute of Hygiene and Epidemiology, Brussels, Belgium (Vice-Chairperson)

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer

Institute for Toxicology and Aerosol Sciences, Hanover, Germany

Ms E. Meek, Head, Priority Substances Section, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr K. Paksy, National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary Mr D. Renshaw, Department of Health, London, United Kingdom

Dr J. Sekizawa, Division of Chemo-Bio Informatics, National Institute of Hygienic Sciences, Tokyo,

Japan

Dr H. Sterzl-Eckert, GSF-Forschungszentrum fhr Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut fhr Toxikologie, Oberschleissheim, Germany

Professor S. Tarkowski, Department of Environmental Health Hazards, The Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr M. Wallen, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden