

# リスク評価書 (案)

## (有害性評価部分)

### メタクリル酸メチル

### **(Methacrylic acid methyl ester)**

#### 目 次

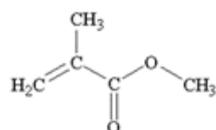
本文	1
別添 1 有害性総合評価表	8
別添 2 有害性評価書	14

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29

## 1 物理化学的性質

### (1) 化学物質の基本情報

名 称：メタクリル酸メチル  
別 名：Methacrylic acid methyl ester、Methyl 2-methylpropenoate  
化 学 式：CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)COOCH<sub>3</sub> / C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>  
構 造 式：



分 子 量：100.1

CAS番号：80-62-6

労働安全衛生法施行令別表第9（名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物）第557号

### (2) 物理的・化学的性状

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体	引火点（C.C.）：10℃
	発火点：421℃
比重（水=1）：0.94	爆発限界（空気中）：1.7～12.5 vol%
沸 点：100.5℃	溶解性（水）：1.6 g/100 ml（20℃）
蒸気圧：3.9 kPa（20℃）	オクタン/水分配係数 log Pow：1.38
蒸気密度（空気=1）：3.5	換算係数：
	1 ppm=4.10 mg/m <sup>3</sup> （25℃）
融 点：-48℃	1 mg/m <sup>3</sup> =0.247 ppm（25℃）

### (3) 生産・輸入量、使用量、用途

製造・輸入数量：200,000 トン（平成29年度）

用 途：建築材料、成型用ペレット、照明器具、広告看板、日用品、塗料、接着剤

製造業者：三菱レイヨン、クラレ、旭化成ケミカルズ、三井化学、三菱ガス化学、住友化学、  
（輸入）エポニック デグサ ジャパン、三井物産

## 2 有害性評価の結果（別添1及び別添2参照）

### (1) 発がん性

○なし

根拠：ラット、マウス、ハムスターを用いた発がん性試験の成績は、いずれも陰性であった（(1)実験動物に対する毒性、キ 発がん性の項を参照）。また、報告されているヒトの疫学的調査の結果にもメタクリル酸メチルがヒトに対して発がん性があるとする明瞭な証拠は認められない（(2)ヒトへの影響（疫学調査及び事例）、キ 発がん性の項を参照）。なお、得られている疫学的データは信頼性が低く、ばく露されたコ

30 ホートで腫瘍発生率が増加していることが示された場合でも、メタクリル酸メチル  
31 だけをその増加の原因物質として関連づけることはできない。したがって、メタク  
32 リル酸メチルがヒトに対して発がん性があるとする根拠はない。

33

34 (各評価区分)

35 IARC : 3 (ヒト発がん性について分類できない) (1994年設定)

36 産衛学会 : 情報なし (産衛2018)

37 EU CLP : 情報なし (EU CLP)

38 NTP 14th : 情報なし (NTP 2016)

39 ACGIH : A4 (ヒト発がん性因子として分類できない) (1996年設定)

40 DFG : 情報なし (DFGMAK and BAT 2018)

41

42 閾値の有無 : なし

43 根拠 : メタクリル酸メチルは、*in vitro* において、微生物を用いた復帰突然変異試験は陰  
44 性である。哺乳動物細胞を用いた染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験で陽性の  
45 結果がみられているが、メタクリル酸メチルに染色体異常誘発能が認められるの  
46 は、強い細胞毒性作用が示される高用量の場合に限られるようである。In vivo小核  
47 試験及び優性致死試験は陰性である。

48 また、ヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験において陰性の報告が  
49 2例ある。以上の結果から、総合して、当該物質には遺伝毒性はないと判断する。  
50 発がんの定量的リスク評価は調査した範囲内では報告は得られていない。

51

52 (2) 発がん性以外の有害性

53 ○急性毒性

54 致死性

55 ラット

56 吸入毒性 :  $LC_{50} = 78,000 \text{ mg/m}^3$

57 経口毒性 :  $LD_{50} = 7,872 \text{ mg/kg}$ 体重

58 マウス

59 吸入毒性 :  $LC_{50} = 18,500 \text{ mg/m}^3$

60 経口毒性 :  $LD_{50} = 3,625 \text{ mg/kg}$ 体重

61 ウサギ

62 経口毒性 :  $LD_{50} = 8,700 \text{ mg/kg}$ 体重

63

64 健康影響

65 ・高濃度のメタクリル酸メチルへの急性職業ばく露では、ばく露を受けた労働者の一部  
66 に呼吸器刺激症状が引き起こされる。48~480 ppm (約0.197~1.968 mg/L) のメタク  
67 リル酸メチル蒸気に20~90分間吸入ばく露されると、気道刺激、脱力、発熱、浮動性  
68 めまい、悪心、頭痛、および眠気が生じたことが報告されている。

69

70 ○皮膚刺激性／腐食性：あり  
71 根拠：メタクリル酸メチル（モノマー）にばく露された被験者で、皮膚および呼吸器への  
72 刺激性が報告されている。メタクリル酸メチルは、ヒトの皮膚に対して明らかな刺  
73 激性がある。メタクリル酸メチル（パラフィンまたはオリーブ油中5%）をボランテ  
74 ィア20名の皮膚に適用した時、そのうち18名に、紅斑と湿疹性皮膚炎が認められ  
75 た。

76  
77 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：なし  
78 根拠：メタクリル酸メチルは、眼に接触すると、極めて弱い結膜刺激を引き起こすことが  
79 示されている。メタクリル酸メチルには、皮膚や眼に対する腐食性はない。

80  
81 ○皮膚感作性：あり  
82 根拠：多数の動物実験によってポテンシャルが確認されており、ヒトでの事例報告も多数  
83 存在する。日本産業衛生学会による感作性物質分類は、第2群（人間に対して恐ら  
84 く感作性があると考えられる物質）とされている。

85  
86 ○呼吸器感作性：あり  
87 根拠：動物実験により呼吸器感作性を検討した報告はないが、ヒトでの事例報告が複数あ  
88 り、日本産業衛生学会による感作性物質分類では、第2群（人間に対して恐らく感  
89 作性があると考えられる物質）と記載されている。

90  
91 ○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）  
92 **LOAEL = 20 ppm**  
93 根拠：メタクリル酸メチルばく露作業員108名と対照者105名を対象者として、呼吸器症  
94 状と呼吸機能に関する疫学調査が行われた。5年以下の作業歴、炭鉱等での作業経  
95 験者を対象者から除き、最終的にばく露作業員40名（32名は10年以上、8名は5  
96 年から10年のばく露歴）、対照群は45名について比較解析した。ばく露作業員が  
97 働く二つ工場での算術平均濃度はそれぞれ18.5 ppm（9-32 ppm）、21.6 ppm（11.9-  
98 38.5 ppm）であった。両群間で、平均年齢、身長、体重、喫煙歴に有意な差は認め  
99 られていない。慢性の咳が、対照群では1%に対し、ばく露群では20%認められた。  
100 また、メタクリル酸メチルにばく露される勤務時間中に末梢気道抵抗（MEV50、  
101 MEV50/MEF）の有意な増加が認められた。しかし、気道閉塞は軽度であり、努力  
102 性肺活量（FVC）、1秒量（FEV1）の減少は認められなかった。本評価表ではLOAEL  
103 を二つ工場のばく露濃度の算術平均濃度の平均である20 ppmとした。

104  
105 不確実係数UF = 10  
106 根拠：LOAEL→NOAEL（10）  
107 評価レベル = 2 ppm（8.2 mg/m<sup>3</sup>）  
108 計算式：20（LOAEL）ppm × 1/10（LOAEL→NOAEL）=2 ppm

109

110 (参考)

111 NOAEL = 25 ppm

112 根拠：雌雄 F344 ラット（雌雄各70 匹/ 群）にメタクリル酸メチルの0、25、100、400 ppm  
113 （0、104、416、1,664 mg/m<sup>3</sup>）を6 時間/ 日、5 日/ 週、24 ヶ月（104-106週間）吸  
114 入ばく露した試験で、各ばく露群の死亡率は対照群と有意差はなかった。52 週以  
115 降に400 ppm ばく露群の雌に体重増加抑制がみられた。血液学及び血清化学的検  
116 査、尿検査では、雌雄全てのばく露群において影響はみられなかった。104 週目  
117 における最終の病理組織学的検査では、100 ppm 以上で鼻甲介の粘膜上皮に変性、炎  
118 症、再生変化がみられた。しかし、100 ppm と400 ppm ばく露量において、統計学  
119 的に用量依存性を示さなかった。

120

121 不確実係数UF = 10

122 根拠：種差（10）

123 評価レベル = 2.5 ppm（10.4 mg/m<sup>3</sup>）

124 計算式：25 (NOAEL) ppm × 1/10（種差）=2.5 ppm

125

126 ○生殖毒性：判断できない

127 根拠：実験動物におけるメタクリル酸メチルの生殖毒性試験で生殖毒性は認められていな  
128 い。一方、ヒトでは、メタクリル酸メチルのばく露を受けた女性労働者のコホート  
129 調査で、20 mg/m<sup>3</sup> 以上の労働環境にあった女性で早期流産の発生率に有意な増  
130 加、より高濃度となる労働環境にあった妊婦で後期流産及び妊娠中の合併症の発生  
131 率の増加、10 mg/m<sup>3</sup>未満の労働環境にあった女性の新生児データで、仮死、先天性  
132 奇形、死産の発生率に増加がみられたと報告されているが、詳細は不明である。し  
133 たがって、メタクリル酸メチルの生殖毒性は判断できない。

134

135 ○遺伝毒性：なし

136 根拠：メタクリル酸メチルは、*in vitro* において、微生物を用いた復帰突然変異試験は陰性  
137 である。哺乳動物細胞を用いた染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験で陽性の結  
138 果がみられているが、メタクリル酸メチルに染色体異常誘発能が認められるのは、  
139 強い細胞毒性作用が示される高用量の場合に限られるようである。*In vivo*小核試験  
140 及び優性致死試験は陰性である。

141 また、ヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験において陰性の報告が  
142 2例ある。以上の結果から、総合して、当該物質には遺伝毒性はないと判断する。

143

144 ○神経毒性：あり

145 NOAEL = 500 ppm

146 根拠：F344ラット（雌雄各10匹/群）を用い、メタクリル酸メチルの0、500、1,000、2,000、  
147 3,000、5,000 ppmを6 時間/日、5 日/週、14週間吸入ばく露した試験で、1,000 ppm  
148 以上のばく露群において脳軟化とグリオシスが認められている。

149

150 不確実係数UF = 10  
151 根拠：種差 (10)  
152 評価レベル = 37.5 ppm (153.8 mg/m<sup>3</sup>)  
153 計算式：500 (NOAEL) ppm × 6/8 (時間補正) × 5/5 (日数補正) × 1/10 (種差) = 37.5  
154 ppm

156 (3) 許容濃度等

157 ACGIH：TWA 50ppm (205 mg/m<sup>3</sup>) (2000年設定)  
158 STEL 100 ppm (410 mg/m<sup>3</sup>) (2000年設定)  
159 SEN (2000年設定)

160 根拠：メタクリル酸メチル (MMA)の職業的許容濃度としてTLV-TWA 50 ppmが勧告され  
161 る。この値は、動物試験及びMMA被ばく労働者の知見から推定されるMMAの有害  
162 作用、すなわち眼及び呼吸器への刺激、肺水腫、嗅覚機能障害ならびに肺疾患の可  
163 能性を最小化することを意図している。また、TLV-STEL 100 ppmは、ばく露が100  
164 ppmを超えるとまれに認められる眼及び上気道刺激による症状を減ずることを意図  
165 している。

166 SEN notationはMMAに経皮ばく露された労働者でアレルギー性皮膚炎、紅斑及び  
167 水腫が認められることに基づいている。MMAが呼吸器感作物質であることを示す  
168 に足る明瞭なデータはない。がん原性については、ラット及びマウス試験でのがん  
169 原性が陰性であったこと、慢性ばく露された労働者について公表されている疫学試  
170 験は限定的であることから、A4、Not Classifiable as a Human Carcinogenと認定し  
171 た。

172 Skin notationについては勧告に資するに十分なデータがない。

173  
174 日本産業衛生学会：2 ppm (8.3 mg/m<sup>3</sup>) (2012年提案)

175 感作性物質 皮膚；第2 群、気道；第2 群 (提案年2011)

176 根拠：ヒト健康影響に関する疫学調査においてメタクリル酸メチル単独ばく露による研  
177 究は、肺機能と呼吸器症状を影響指標としたMarezらの論文 (Marez et.al. 1993) で  
178 ある。この報告では、調査対象とした二つの工場においてメタクリル酸メチル算術  
179 平均濃度がそれぞれ18.5 ppm (9-32 ppm)、21.6 ppm (11.9-38.5 ppm) までは、慢性  
180 の咳数の増加といった軽度な影響しか認められていない。そこで、このMarez らの  
181 論文を根拠論文として用いることとし、18.5 ppm と21.6 ppm の平均である20 ppm  
182 を影響のみられる最低濃度と考え、不確実性として10 を考慮し、許容濃度として2  
183 ppm を提案する。ラットを用いた吸入ばく露試験結果からも、NOAEL は25 ppm  
184 と考えられ、種差の不確実性10 を考慮した結果として、提案値2 ppm は妥当な濃  
185 度と考えられる。また、メタクリル酸メチルの感作性に関しては、[感作性物質分  
186 類] 皮膚；第2 群 (人間に対して恐らく感作性があると考えられる物質)、気道；  
187 第2 群 (人間に対して恐らく感作性があると考えられる物質) と記載する。

188  
189 DFG MAK：50 ppm (210 mg/m<sup>3</sup>) (設定年1988)、Sh (設定年1984)、

妊娠リスクグループC(設定年1985)

190 根拠：In vitroにおいて染色体異常誘発作用が毒性用量で観察されている。この知見を評価  
191 するためにはin vivo試験の結果が非常に重要である。In vivo試験には方法論的な限界  
192 のため多くの問題があり、評価にほとんど役に立たない。したがってin vivo試験  
193 は、メタクリル酸メチルが染色体異常誘発作用を有するというin vitro試験から得ら  
194 れた疑惑に反論することはできない。ラット、マウスあるいはハムスターを用いた  
195 がん原性試験において発がん性の証拠は認められなかった。利用可能なデータに基づ  
196 き、発癌性物質としての分類はされていない。限られたデータしかないため生殖  
197 細胞変異原性物質のカテゴリーに分類することは不可能である。いくつかのラット  
198 における反復ばく露試験において、メタクリル酸メチル100 ppmの濃度で嗅上皮にお  
199 ける明確な鼻の病変が観察された。2年間の試験でNOAEC 25 ppm が得られた。しか  
200 かし、鼻のカルボキシルエステラーゼレベルに関するin vitro研究及びPBPKモデルで、  
201 ヒトよりラットにおいて嗅上皮の高いばく露が明らかされた。したがって、ヒトの  
202 ばく露研究の結果のみがMAK値を導出するために用いられる。ほぼメタクリル酸メ  
203 チルのみにばく露されたアクリル板生産に従事した労働者の研究では、鼻科学的に  
204 検出可能な刺激作用を示さなかった(Röhms 1994)、あるいは平均40 ppm までのメタ  
205 クリル酸メチルに8時間ばく露で平均8.8年就労後に嗅覚障害が示された(Muttray et al.  
206 1997)。感覚刺激は100 ppm 以上をピークとした短期ばく露後にのみみられた(Röhms  
207 1994)。これらの結果に基づいて、50 ppmのMAK値が保持されている。局所刺激は  
208 100 ppm 以上をピークとした短期ばく露後の労働者に発生したことから、ピークば  
209 く露限度カテゴリーI、excursion factor 2を保持することができる。In vitro試験にお  
210 いて107  $\mu$  g/cm<sup>2</sup>/時間の吸収率が測定され、皮膚吸収の評価に利用可能である。この吸  
211 収率によれば手と前腕(2,000 cm<sup>2</sup>)における1時間のばく露後に214 mgのメタクリル酸  
212 メチルが吸収される。がん原性試験において400 ppmで雌ラットの体重増加抑制が観  
213 察され、全身NOAECは、約100 ppm(420 mg/m<sup>3</sup>)である。吸入量を10m<sup>3</sup>と仮定する  
214 と、皮膚吸収の算定値は全身NOEC(4,200 mg)の1/20にすぎない。このように皮膚吸  
215 収は全身毒性に寄与しない。したがって、メタクリル酸メチルはまだ "H"に指定さ  
216 れていない。1997年のMAKドキュメント以来発表されているヒトでの知見および動  
217 物試験の結果は、メタクリル酸メチルが接触感作性を有していることを示してい  
218 る。ヒトでの気道への影響に関するいくつかの補足的知見もある。それにもかかわ  
219 らず、これらの知見はメタクリル酸メチルが気道の感作を誘導することができるこ  
220 とを立証するのに十分ではない。したがって、メタクリル酸メチルは、"Sa" ではな  
221 く"Sh"と指定されている。メタクリル酸メチルは、現在までに妊娠リスクグルー  
222 プCに分類されている。確かなガイドラインに従って実施された吸入ばく露によるラ  
223 ットの出生前発生毒性試験で、最高濃度(>2,000 ppm)で全く発生毒性を示さなかつ  
224 た。ラット及びウサギで行われたその他の出生前発生毒性試験は、方法論的不適切  
225 や非生理的な投与(腹腔内)のために評価に用いられていない。初期の研究のみマウス  
226 が使用されている。100あるいは400 ppmのメタクリル酸メチルにばく露したマウス  
227 の試験で、胎児体重の僅かな、しかし統計学的に有意な差が観察されたが、別の  
228 1,330 ppmのみの試験では、メタクリル酸メチルは、胎児体重の増加以外の発生毒性  
229

230 を示さなかった。ラットとマウスを用いた吸入試験で得られた知見から、メタクリ  
231 ル酸メチルは妊娠リスクグループCのままである。

232

233 NIOSH REL: TWA 100 ppm (410 mg/m<sup>3</sup>)

234 OSHA PEL: TWA 100 ppm (410 mg/m<sup>3</sup>)

235 UK WEL: Long-term exposure limit: 50 ppm (208 mg/m<sup>3</sup>)

236 Short-term exposure limit: 100 ppm (416 mg/m<sup>3</sup>)

237

238 (4) 評価値

239 ○一次評価値：なし

240 動物試験から導き出された無毒性量 (NOAEL) から不確実係数を考慮して算定した評価レ  
241 ベルが二次評価値の十分の一以上であるため。

242 ※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合に、そ  
243 れ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

244

245 ○二次評価値：2 ppm (8.3 mg/m<sup>3</sup>)

246 日本産業衛生学会が勧告している許容濃度を二次評価値とした。

247 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合にも、  
248 当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測され  
249 る濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づき、  
250 原則として日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用している。

251

## 有害性総合評価表

252 物質名：メタクリル酸メチル

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 78,000 mg/m<sup>3</sup>  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 7,872 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 18,500 mg/m<sup>3</sup>  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 3,625 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u>  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 8,700 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <p>・高濃度のメタクリル酸メチルへの急性職業ばく露では、ばく露を受けた労働者の一部に呼吸器刺激症状が引き起こされる。48～480 ppm（約 0.197～1.968 mg/L）のメタクリル酸メチル蒸気に 20～90 分間吸入ばく露されると、気道刺激、脱力、発熱、浮動性めまい、悪心、頭痛、および眠気が生じたことが報告されている。</p>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性：あり  皮膚腐食性：なし  呼吸器刺激性：あり  呼吸器腐食性：なし  眼に対する重篤な損傷性/刺激性：なし</p> <p>根拠：メタクリル酸メチル（モノマー）にばく露された被験者で、皮膚および呼吸器への刺激性が報告されている。メタクリル酸メチルは、ヒトの皮膚に対して明らかな刺激性がある。メタクリル酸メチル（パラフィンまたはオリーブ油中 5%）をボランティア 20 名の皮膚に適用した時、そのうち 18 名に、紅斑と湿疹性皮膚炎が認められた。48～480 ppm（約 0.197～1.968 mg/L）のメタクリル酸メチル蒸気に 20～90 分間吸入ばく露した後、気道刺激、脱力、発熱、浮動性めまい、悪心、頭痛、および眠気が生じた。メタクリル酸メチルは、眼に接触すると、極めて弱い結膜刺激を引き起こすことが示されている。メタクリル酸メチルには、皮膚や眼に対する腐食性はない。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠：多数の動物実験によってポテンシャルが確認されており、ヒトでの事例報告も多数存在する。日本産業衛生学会による感作性物質分類は、第 2 群（人間に対して恐らく感作性があると考えられる物質）とされている。</p>

有害性の種類	評 価 結 果
	<p>呼吸器感作性：あり</p> <p>根拠：動物実験により呼吸器感作性を検討した報告はないが、ヒトでの事例報告が複数あり、日本産業衛生学会による感作性物質分類では、第2群（人間に対して恐らく感作性があると考えられる物質）と記載されている。</p>
<p>エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)</p>	<p><b>LOAEL=20 ppm</b></p> <p>根拠：メタクリル酸メチルばく露作業員 108 名と対照者 105 名を対象者として、呼吸器症状と呼吸機能に関する疫学調査が行われた。5 年以下の作業歴、炭鉱等での作業経験者を対象者から除き、最終的にばく露作業員 40 名（32 名は 10 年以上、8 名は 5 年から 10 年のばく露歴）、対照群は 45 名について比較解析した。ばく露作業員が働く二つ工場での算術平均濃度はそれぞれ 18.5 ppm（9-32 ppm）、21.6 ppm（11.9-38.5 ppm）であった。両群間で、平均年齢、身長、体重、喫煙歴に有意な差は認められていない。慢性の咳が、対照群では 1% に対し、ばく露群では 20% 認められた。また、メタクリル酸メチルにばく露される勤務時間中に末梢気道抵抗（MEV50、MEV50/MEF）の有意な増加が認められた。しかし、気道閉塞は軽度であり、努力性肺活量（FVC）、1 秒量（FEV<sub>1</sub>）の減少は認められなかった。本評価表では LOAEL を二つ工場のばく露濃度の算術平均濃度の平均である 20 ppm とした。</p> <p>不確実性係数 UF=10</p> <p>根拠：LOAEL→NOAEL 変換(10)</p> <p>評価レベル=2 ppm (8.2 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：20×1/10=2 ppm</p> <p>(参考)</p> <p><b>NOAEL = 25 ppm</b></p> <p>根拠：雌雄 F344 ラット（雌雄各 70 匹/群）にメタクリル酸メチルの 0、25、100、400 ppm（0、104、416、1,664 mg/m<sup>3</sup>）を 6 時間/日、5 日/週、24 ヶ月（104-106 週間）吸入ばく露した試験で、各ばく露群の死亡率は対照群と有意差はなかった。52 週以降に 400 ppm ばく露群の雌に体重増加抑制がみられた。血液学及び血清化学的検査、尿検査では、雌雄全てのばく露群において影響はみられなかった。104 週目における最終の病理組織学的検査では、100 ppm 以上で鼻甲介の粘膜上皮に変性、炎症、再生変化がみられた。しかし、100 ppm と 400 ppm ばく露量において、統計学的に用量依存性を示さなかった。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 2.5 ppm (10.4 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：25 ppm (NOAEC)×1/10(種差) = 2.5 ppm</p>

有害性の種類	評 価 結 果
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：実験動物におけるメタクリル酸メチルの生殖毒性試験で生殖毒性は認められていない。一方、ヒトでは、メタクリル酸メチルのばく露を受けた女性労働者のコホート調査で、20 mg/m<sup>3</sup> 以上の労働環境にあった女性で早期流産の発生率に有意な増加、より高濃度となる労働環境にあった妊婦で後期流産及び妊娠中の合併症の発生率の増加、10 mg/m<sup>3</sup> 未満の労働環境にあった女性の新生児データで、仮死、先天性奇形、死産の発生率に増加がみられたと報告されているが、詳細は不明である。したがって、メタクリル酸メチルの生殖毒性は判断できない。</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：なし</p> <p>根拠：メタクリル酸メチルは、<i>in vitro</i> において、微生物を用いた復帰突然変異試験は陰性である。哺乳動物細胞を用いた染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験で陽性の結果がみられているが、メタクリル酸メチルに染色体異常誘発能が認められるのは、強い細胞毒性作用が示される高用量の場合に限られるようである。<i>In vivo</i> 小核試験及び優性致死試験は陰性である。</p> <p>また、ヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験において陰性の報告が2例ある。以上の結果から、総合して、当該物質には遺伝毒性はないと判断する。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：なし</p> <p>根拠：ラット、マウス、ハムスターを用いた発がん性試験の成績は、いずれも陰性であった（(1)実験動物に対する毒性、キ 発がん性の項を参照）。また、報告されているヒトの疫学的調査の結果にもメタクリル酸メチルがヒトに対して発がん性があるとする明瞭な証拠は認められない（(2)ヒトへの影響（疫学調査及び事例）、キ 発がん性の項を参照）。なお、得られている疫学的データは信頼性が低く、ばく露されたコホートで腫瘍発生率が増加していることが示された場合でも、メタクリル酸メチルだけをその増加の原因物質として関連づけることはできない。したがって、メタクリル酸メチルがヒトに対して発がん性があるとする根拠はない。</p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり</p> <p>NOAEL=500 ppm</p> <p>根拠：F344ラット（雌雄各10匹/群）を用い、メタクリル酸メチルの0、500、1,000、2,000、3,000、5,000 ppmを6時間/日、5日/週、14週間吸入ばく露した試験で、1,000 ppm以上のばく露群において脳軟化とグリオーシスが認められている。</p> <p>不確実性係数 UF=10</p> <p>根拠：種差(10)</p> <p>評価レベル=37.5 ppm (153.8 mg/m<sup>3</sup>)</p>

有害性の種類	評 価 結 果
	計算式： $500 \times 6/8 \times 5/5 \times 1/10 = 37.5 \text{ ppm}$
ケ 許容濃度 の設定	<p>ACGIH (2001) :</p> <p>TWA <u>50</u> ppm (<u>205</u> mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>STEL <u>100</u> ppm (<u>410</u> mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>SEN (以上 設定年 2000)</p> <p>根拠：メタクリル酸メチル (MMA)の職業的許容濃度として TLV-TWA 50 ppm が勧告される。この値は、動物試験及び MMA 被ばく労働者の知見から推定される MMA の有害作用、すなわち眼及び呼吸器への刺激、肺水腫、嗅覚機能障害ならびに肺疾患の可能性を最小化することを意図している。また、TLV-STEL 100 ppm は、ばく露が 100 ppm を超えるとまれに認められる眼及び上気道刺激による症状を減ずることを意図している。</p> <p>SEN notation は MMA に経皮ばく露された労働者でアレルギー性皮膚炎、紅斑及び水腫が認められることに基づいている。MMA が呼吸器感作物質であることを示すに足る明瞭なデータはない。がん原性については、ラット及びマウス試験でのがん原性が陰性であったこと、慢性ばく露された労働者について公表されている疫学試験は限定的であることから、A4、Not Classifiable as a Human Carcinogen と認定した。</p> <p>Skin notation については勧告に資するに十分なデータがない。</p> <p>日本産業衛生学会：2 ppm (8.3 mg/m<sup>3</sup>) (提案年 2012)、感作性物質 皮膚；第 2 群、気道；第 2 群 (提案年 2011)</p> <p>根拠：ヒト健康影響に関する疫学調査においてメタクリル酸メチル単独ばく露による研究は、肺機能と呼吸器症状を影響指標としたMarezらの論文 (Marez et.al. 1993) である。この報告では、調査対象とした二つの工場においてメタクリル酸メチル算術平均濃度がそれぞれ18.5 ppm (9-32 ppm)、21.6 ppm (11.9-38.5 ppm) までは、慢性の咳数の増加といった軽度な影響しか認められていない。そこで、このMarez らの論文を根拠論文として用いることとし、18.5 ppm と 21.6 ppm の平均である20 ppm を影響のみられる最低濃度と考え、不確実性として10 を考慮し、許容濃度として2 ppm を提案する。ラットを用いた吸入ばく露試験結果からも、NOAEL は25 ppm と考えられ、種差の不確実性10 を考慮した結果として、提案値2 ppm は妥当な濃度と考えられる。また、メタクリル酸メチルの感作性に関しては、[感作性物質分類] 皮膚；第2 群 (人間に対して恐らく感作性があると考えられる物質)、気道；第2 群 (人間に対して恐らく感作性があると考えられる物質) と記載する。</p> <p>DFG MAK：50 ppm (210 mg/m<sup>3</sup>) (設定年 1988)、Sh (設定年 1984)、妊娠リスクグル</p>

有害性の種類	評 価 結 果
	<p>ープ C (設定年 1985)</p> <p>勧告根拠： <i>In vitro</i> において染色体異常誘発作用が毒性用量で観察されている。この知見を評価するためには <i>in vivo</i> 試験の結果が非常に重要である。 <i>In vivo</i> 試験には方法論的な限界のため多くの問題があり、評価にほとんど役に立たない。したがって <i>in vivo</i> 試験は、メタクリル酸メチルが染色体異常誘発作用を有するという <i>in vitro</i> 試験から得られた疑惑に反論することはできない。ラット、マウスあるいはハムスターを用いたがん原性試験において発がん性の証拠は認められなかった。利用可能なデータに基づき、発癌性物質としての分類はされていない。限られたデータしかないため生殖細胞変異原性物質のカテゴリーに分類することは不可能である。いくつかのラットにおける反復ばく露試験において、メタクリル酸メチル 100 ppm の濃度で嗅上皮における明確な鼻の病変が観察された。2年間の試験で NOAEC 25 ppm が得られた。しかし、鼻のカルボキシエステラーゼレベルに関する <i>in vitro</i> 研究及び PBPK モデルで、ヒトよりラットにおいて嗅上皮の高いばく露が明らかされた。したがって、ヒトのばく露研究の結果のみが MAK 値を導出するために用いられる。ほぼメタクリル酸メチルのみにばく露されたアクリル板生産に従事した労働者の研究では、鼻科学的に検出可能な刺激作用を示さなかった(Röhms 1994)、あるいは平均 40 ppm までのメタクリル酸メチルに 8 時間ばく露で平均 8.8 年就労後に嗅覚障害が示された(Muttray et al. 1997)。感覚刺激は 100 ppm 以上をピークとした短期ばく露後にのみみられた(Röhms 1994)。これらの結果に基づいて、50 ppm の MAK 値が保持されている。局所刺激は 100 ppm 以上をピークとした短期ばく露後の労働者に発生したことから、ピークばく露限度カテゴリーI、excursion factor 2 を保持することができる。 <i>In vitro</i> 試験において 107<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>/時間の吸収率が測定され、皮膚吸収の評価に利用可能である。この吸収率によれば手と前腕(2,000 <math>\text{cm}^2</math>)における 1 時間のばく露後に 214 mg のメタクリル酸メチルが吸収される。がん原性試験において 400 ppm で雌ラットの体重増加抑制が観察され、全身 NOAEC は、約 100 ppm(420 <math>\text{mg}/\text{m}^3</math>)である。吸入量を 10<math>\text{m}^3</math> と仮定すると、皮膚吸収の算定値は全身 NOEC(4,200 mg)の 1/20 にすぎない。このように皮膚吸収は全身毒性に寄与しない。したがって、メタクリル酸メチルはまだ "H" に指定されていない。1997 年の MAK ドキュメント以来発表されているヒトでの知見および動物試験の結果は、メタクリル酸メチルが接触感作性を有していることを示している。ヒトでの気道への影響に関するいくつかの補足的知見もある。それにもかかわらず、これらの知見はメタクリル酸メチルが気道の感作を誘導することができることを立証するのに十分ではない。したがって、メタクリル酸メチルは、"Sa" ではなく "Sh" と指定されている。メタクリル酸メチルは、現在までに妊娠リスクグループ C に分類されている。</p>

有害性の種類	評 価 結 果
	<p>確かなガイドラインに従って実施された吸入ばく露によるラットの出生前発生毒性試験で、最高濃度(&gt;2,000 ppm)で全く発生毒性を示さなかった。ラット及びウサギで行われたその他の出生前発生毒性試験は、方法論的不適切や非生理的な投与(腹腔内)のために評価に用いられていない。初期の研究のみマウスが使用されている。100あるいは400 ppmのメタクリル酸メチルにばく露したマウスの試験で、胎児体重の僅かな、しかし統計学的に有意な差が観察されたが、別の1,330 ppmのみの試験では、メタクリル酸メチルは、胎児体重の増加以外の発生毒性を示さなかった。ラットとマウスを用いた吸入試験で得られた知見から、メタクリル酸メチルは妊娠リスクグループCのままである。</p> <p>NIOSH REL: TWA 100 ppm (410 mg/m<sup>3</sup>)          OSHA PEL: TWA 100 ppm (410 mg/m<sup>3</sup>)          UK WEL Long-term exposure limit: 50 ppm (208 mg/m<sup>3</sup>)          UK WEL Short-term exposure limit: 100 ppm (416 mg/m<sup>3</sup>)</p>

## 有害性評価書

253  
254  
255  
256  
257  
258  
259  
260  
261  
262  
263  
264  
265  
266  
267  
268  
269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284

物質名：メタクリル酸メチル

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2003)

名称：メタクリル酸メチル

別名：Methacrylic acid methyl ester

Methyl 2-methylpropenoate

化学式： $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$  /  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$

分子量：100.1

CAS番号：80-62-6

労働安全衛生法施行令別表9(名称を通知すべき有害物)第557号

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状 (ICSC 2003)

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体

比重：0.94

沸点：100.5℃

蒸気圧：3.9 kPa (20℃)

蒸気密度 (空気=1)：3.5

融点：-48℃

引火点 (C.C.)：10℃

発火点：421℃

爆発限界 (空气中)：1.7～12.5 vol%

溶解性 (水)：1.6 g/100 ml (20℃)

オクタノール/水分配係数  $\log Pow$ ：1.38

換算係数：

1ppm = 4.10 mg/m<sup>3</sup> (25℃)

1mg/m<sup>3</sup> = 0.244 ppm (25℃)

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2003)

ア 火災危険性：引火性が高い。

イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性：この物質の蒸気は空気とよく混合し、爆発性混合物を生成しやすい。  
蒸気は抑制されておらず、重合して排気孔を詰まらせることがある。

エ 化学的危険性：加温や加熱、光や重合触媒、強力な酸化剤の影響下で重合し、火災や爆発の危険を伴う。強酸、強塩基と反応する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2014) (経産省 2014)

製造・輸入量：200,000 トン

用途：建築材料、成型用ペレット、照明器具、広告看板、日用品、塗料、接着剤

製造業者：三菱レイヨン、クラレ、旭化成ケミカルズ、三井化学、三菱ガス化学、住友化学

、

(輸入) エボニック デグサ ジャパン、三井物産

## 285 4. 健康影響

## 286 【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

- 287 ・ 体内動態の概要：経口または吸入投与されたメタクリル酸メチルは、急速に吸収さ  
288 れ、分布する。経皮経路については、ヒト皮膚を用いた*in vitro* 吸収試験によって  
289 、メタクリル酸メチルがヒトの皮膚から体内に吸収され得ること、塗布面を閉塞し  
290 た状態では相当量が吸収され得ることが示されている。しかし、塗布面を開放した  
291 状態では、塗布量のうち、非常にわずかな量（0.56%）しか皮膚を透過しない。メ  
292 タクリル酸メチルが皮膚表面から速やかに蒸発することが、理由の一つとして推測  
293 されている。ラットに吸入ばく露すると10から20%が上気道に沈着し、同局所にお  
294 いて組織エステラーゼにより代謝を受ける。ヒトの鼻上皮細胞の局所組織エステラ  
295 ーゼ活性は、げっ歯類より低い可能性がある。メタクリル酸メチルのトキシコキネ  
296 ティクスは、ヒトと実験動物で類似しており、ばく露経路によらず、吸収後は速や  
297 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（C  
298 O<sub>2</sub>）に変換され、投与された量の大半がCO<sub>2</sub>として呼気中に排泄される。ラットに  
299 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 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>  
300 として吐き出され、それよりも少ない量が尿中に、さらに少ない一部が糞に排出  
301 される。グルタチオン（GSH）や非蛋白スルフヒドリル（NPSH）との抱合は、メ  
302 タクリル酸メチルの代謝において重要な役割を果たしておらず、組織中の濃度が高  
303 くないと起こらない。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  
304 蓄積する可能性はほとんどないと考えられている（CICAD 1998; OECD SIAR 20  
305 01; EU RAR 2002）。
- 306
- 307 ・ SD 系雄ラット（4匹）にメタクリル酸メチル100 ppm を1、2、3、4 時間吸入さ  
308 せるばく露試験の結果、血液中に11.1 ± 1.1 mg%、脳に25.2 ± 2.0 μ g/g、肺に  
309 約20.6 ± 1.1 μ g/g のメタクリル酸メチルが検出され、ばく露時間の違いによる有  
310 意な差は認められなかった（産衛 2012）。
- 311
- 312 ・ Fischer344 雄ラット（10 匹以上）にメタクリル酸メチルを、平均90 mg/m<sup>3</sup>（23  
313 ppm）、437 mg/m<sup>3</sup>（109 ppm）、2,262 mg/m<sup>3</sup>（566 ppm）を吸入（還流条件）  
314 させたばく露試験で、外科的に切除した上気道へのメタクリル酸メチル沈着率は、  
315 それぞれ18%、20%、16%であった（産衛 2012）。
- 316
- 317 ・ Wistar雄ラット（3 匹）に<sup>14</sup>C-メタクリル酸メチル5-7 mg/kg を経口投与した試  
318 験で、<sup>14</sup>C 投与量の65%が2 時間以内に、88%が10 日以内に呼気中に排泄された  
319 。未変化体の呼気中排泄は0.1%未満であった。尿中及び糞中排泄はそれぞれ4.7%  
320 および2.7%であった。屠体中の残留は投与量の4.1%であった。また、Wistar 雄ラ  
321 ット（20 匹）にメタクリル酸メチル8 mmol/kg 体重を経口投与した試験では、代  
322 謝物のメタクリル酸が投与5 分後に血清中に現われ、10-15 分後に最高値となり、  
323 さらに60 分後にはほとんど消失していた（産衛 2012）。
- 324

325 ・イヌ（7匹）にメタクリル酸メチル47 mg/kg を4分間かけて静脈内投与した試験  
 326 で、呼気中に排泄された未変化体は投与開始から2-4分後に最大となり、同7分後  
 327 （実質3分後）にはほとんど検出できなかった。投与開始から9分後には血中にも  
 328 検出されなかった（産衛 2012）。

330 ・メタクリル酸メチルは、血清中のカルボキシルエステラーゼによりメタクリル酸と  
 331 メタノールに分解される。その後メタクリル酸は、コエンザイムA エステルとなり  
 332 、加水分解され、β-ヒドロキシイソ酪酸、メチルマロン酸CoA、コハク酸CoA と  
 333 なり、クエン酸回路でCO<sub>2</sub>となる（産衛 2012）。

335 ・メタクリル酸メチルを使用する11人の歯科技術者に協力を依頼して実施された研  
 336 究で、メタクリル酸メチルは健全な皮膚から吸収されることが報告されている（産衛  
 337 2012）。

### 339 (1) 実験動物に対する毒性

#### 340 ア 急性毒性

#### 341 致死性 (NIOSH RTECS 2009)

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	イヌ
吸入、LC <sub>50</sub> または LCLo	LC <sub>50</sub> 18,500 mg/ m <sup>3</sup> (2hr)	LC <sub>50</sub> 78,000 mg/ m <sup>3</sup> (4hr)	LCLo 17,500 mg/ m <sup>3</sup> (4.5hr)	LCLo 19,000 mg/ m <sup>3</sup> (5hr)	LCLo 41,200 mg/ m <sup>3</sup> (3hr)
経口、LD <sub>50</sub>	3,625 mg/kg 体重	7,872 mg/kg 体重	8,700 mg/kg 体重	5,954 mg/k g体重	4,725 mg/kg 体重
経皮、LD <sub>50</sub>	NA	NA	>5,000 mg/ kg体重	NA	NA
腹腔内LD <sub>50</sub>	945 mg/kg体 重	1,328 mg/kg 体重	NA	1,890 mg/kg 体重	NA

342 NA データなし; LCLo Lowest Lethal Concentration (最小致死濃度)

#### 344 健康影響

345 ・Swiss マウス（性別記載なし、各群20匹）に、1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 15, 20%  
 346 メタクリル酸メチル含有オリーブオイルの経口単回投与試験を行った。投与72時間後  
 347 の病理組織学的変化として、メタクリル酸メチルの5%投与群までは肝臓に変化は認め  
 348 られなかったが、6%投与では、投与群の15%に肝臓の細胞膨化、細胞核変形と類洞に  
 349 うっ血が認められた。メタクリル酸メチル15-20%の投与では、投与群の70%に、肝臓  
 350 の核の破壊及び変性を伴った脂肪浸潤がみられた（産衛、2012）。

352 ・ラット、マウス、ウサギ及びイヌにメタクリル酸メチルの致死量を経口投与した際に認  
 353 められる主な臨床徴候は、約2~5分で呼吸数の増加、次いで運動麻痺、15~40分間で呼

354 吸減少、変色、立毛である。イヌでは、剖検で、腎臓の尿細管に退行性変化が認められ  
355 ている (EU RAR 2002)。

356

357 ・マウスの急性吸入毒性についてみられた主な臨床徴候は、自発運動低下、運動失調、過  
358 剰な唾液分泌であった。メタクリル酸メチルに単回吸入ばく露されたラットにおける局  
359 所的影響と全身的影響が報告されている。肺胞間うっ血・出血、肺血管拡張、および肺  
360 浮腫が、100 ppm (約0.410 mg/L) で2、3、および4時間ばく露されたラットで認めら  
361 れたが、1時間ばく露では認められなかった。いずれのばく露時間でも、ラットの脳に  
362 病理組織学的変化は認められなかった (EU RAR 2002)。

363

364 ・ウサギにおけるメタクリル酸メチルの経皮LD50値は、閉塞包帯法を用いた場合、5,000  
365 mg/kg体重より大きかったことが報告されている。40 mL/kg (37,760 mg/kg) を適用  
366 した場合の臨床徴候は、一過性の中樞神経系抑制であった (EU RAR 2002)。

367

368 イ 刺激性及び腐食性

369 ・皮膚に対する刺激性

370 ウサギ2匹を用いた用量設定試験において、メタクリル酸メチル (純度：99.8%) 0.5 m  
371 Lへの4時間ばく露により、72時間以内にスコア2～2.5の紅斑が認められた。7日後の紅  
372 斑のスコアは、2であった。浮腫も認められ、スコアは72時間以内が1.5～1、7日後が0.5  
373 であった。この他に、褪色、痂皮形成、乾燥が認められた。続いてウサギ (雄2匹/群)  
374 に、メタクリル酸メチルを、0.2、2、または5 g/kg体重の用量で24時間閉塞適用した。  
375 褪色を伴う明確～重度の紅斑と、ポケットの形成を伴う中等度～重度の浮腫が、24時間  
376 の時点で認められた。2 g/kg群および5 g/kg群では、14日後にも皮膚刺激症状が認めら  
377 れたが、0.2 g/kg群では、3日後に皮膚刺激症状は認められなかった。2 g/kg群および5  
378 g/kg群では、2日の時点で痂皮形成が認められ、痂皮の一部は、下層の皮膚に新しい毛が  
379 生えて、12日の時点で剥がれ落ちた。4日目の時点では、3つの用量群とも、乾燥が認め  
380 られた (EU RAR 2002)。

381

382 ・眼に対する刺激性

383 ウサギ2匹あるいはウサギ6匹を用いた2件の試験において、メタクリル酸メチル原液0.1  
384 mLの眼刺激性が調べられている。いずれの試験でも虹彩および角膜に影響は認められな  
385 かった。一つの試験では、グレード2の結膜発赤が、24時間の時点でのみ認められたが  
386 、もう一つの試験では、影響は何も認められなかった (EU RAR 2002)。

387

388 ・呼吸器に対する刺激性

389 ラットを100 ppm (約0.410 mg/L) のメタクリル酸メチルに時間を変えて吸入ばく露  
390 し、局所的影響と全身的影響が調べられた。2時間ばく露群および4時間ばく露群では、  
391 変化 (肺胞間うっ血・出血、肺血管拡張、および肺浮腫) が認められたが、1時間ばく  
392 露群では変化が認められなかった。これについて、著者は、メタクリル酸メチルは直接  
393 的な刺激作用を有し、その作用が肺の毛細血管だけでなく、肺胞の毛細血管にまで及ん

394 だことを示すものと結論づけている (EU RAR 2002)。

395

396 ・腐食性

397 メタクリル酸メチルに腐食性はないとされている (EU RAR 2002)。

398

399 ウ 感作性

400 皮膚感作性

401 ・モルモットマキシミゼーション法を用いたMagnusson Kligman皮膚感作試験では、濃度5%のメタクリル酸メチルで皮内感作誘導を行い、濃度100%のメタクリル酸メチルで局所感作誘導を行った後、濃度1%または5%のメタクリル酸メチルで感作惹起を行った。その結果、感作率は、それぞれ10%と50%であった。別のMagnusson Kligman皮膚感作試験では、50～100%の濃度のメタクリル酸メチルで陽性反応が認められているが、感作作用が認められていない報告もある。報告された陰性の結果の多くは、試験液のメタクリル酸メチル濃度が低かったことによるものである。非アジュバント試験では、陰性反応が示されている (UE RAR 2002)。

409

410 ・動物実験 (Local Lymph Node Assay) によってメタクリル酸メチルの感作性を報告している論文があり、stimulation index 値が、濃度依存性であり、3 を超えることが示されている (産衛 2012)。

413 [この試験におけるメタクリル酸メチルのEC3値 (stimulation index 値が3となる%濃度) は、アセトン/オリーブオイルを媒体としたとき90%(w/v)であり、陽性対照である2,4-Dinitrochlorobenzene (DNCB) の0.036%(w/v)に比して著しく高い。本データは次のECHA webで公開されている : [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9da0e2f4-11bb-60e1-e044-00144f67d249/AGGR-878c160f-7713-4e0b-a968-89716eb6291f\\_DISS-9da0e2f4-11bb-60e1-e044-00144f67d249.html#AGGR-878c160f-7713-4e0b-a968-89716eb6291f](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9da0e2f4-11bb-60e1-e044-00144f67d249/AGGR-878c160f-7713-4e0b-a968-89716eb6291f_DISS-9da0e2f4-11bb-60e1-e044-00144f67d249.html#AGGR-878c160f-7713-4e0b-a968-89716eb6291f)]

420

421 呼吸器感作性

422 ・調査した範囲内で報告は得られていない (DFG MAK 2010)。

423

424

425 エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

426 吸入ばく露

427 ・雄SD ラット (19 匹/ 群) にメタクリル酸メチルの0、1,000 ppm (0、4,160 mg/m<sup>3</sup>) を8 時間/ 日、7 日間吸入ばく露した試験で、血中のアルブミン、グルコース、血中尿素窒素 (BUN) 量、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性が、対照群に比べ有意に低かった。病理組織学的検査では、肺の水腫、線維腫、気腫を疑わせる変化が対照群より多くみられた。電子顕微鏡による病理組織学的検査では、副鼻腔上皮に線毛の欠失がみられた (産衛、2012)。

433

- 434
- 435 ・雌雄 B6C3F1 マウス (各50 匹/ 群) にメタクリル酸メチルの0、500、1,000 ppm (
- 436 0、2,080、4,160 mg/m<sup>3</sup>) を、6 時間/ 日、5 日/ 週、102 週間吸入ばく露した試験で
- 437 、各ばく露群の死亡率は対照群と有意差はなかった。ただ、500 ppm 以上のばく露群
- 438 で雌雄とも体重増加抑制がみられた。また、鼻腔における急性および慢性の炎症、鼻腔
- 439 上皮過形成、鼻腔上皮細胞の細胞質内封入体及び嗅上皮の変性が、いずれのばく露濃度
- 440 群でも有意に増加していた (産衛、2012)。
- 441
- 442 ・雄 F344 ラット (50 匹/ 群) にメタクリル酸メチルの0、500、1,000 ppm (0、2080
- 443 、4,160 mg/m<sup>3</sup>) を、雌F344 ラット (50 匹/ 群) に0、250、500 ppm を、6 時間/
- 444 日、5 日/ 週、102 週間吸入ばく露した試験で、各ばく露群の死亡率は対照群と有意差
- 445 はなかった。鼻腔の重度の炎症と嗅上皮の変性がいずれのばく露濃度でも有意に増加し
- 446 ていた (産衛、2012)。
- 447
- 448 ・雌雄 F344 ラット (各70 匹/ 群) にメタクリル酸メチルの0、25、100、400 ppm (0
- 449 、104、416、1,664 mg/m<sup>3</sup>) を6 時間/ 日、5 日/ 週、24 ヶ月 (104-106週間) 吸入ば
- 450 く露した試験で、各ばく露群の死亡率は対照群と有意差はなかった。52 週以降に400 p
- 451 pm ばく露群の雌に体重増加抑制がみられた。血液学及び血清化学的検査、尿検査では
- 452 、雌雄全てのばく露群において影響はみられなかった。104 週目における最終の病理組
- 453 織学的検査では、100 ppm 以上で鼻甲介の粘膜上皮に変性、炎症、再生変化がみられ
- 454 た。しかし、100 ppm と400 ppm ばく露量において、統計学的に用量依存性を示さな
- 455 かった。これらの結果から、著者は、吸入ばく露によるメタクリル酸メチルの標的器官
- 456 は鼻腔であり、嗅上皮が主な標的組織と報告している (Lomax et. al.1997) (産衛、20
- 457 12)。
- 458
- 459 ・雌雄F344ラット (各10 匹/ 群) および雌雄B6C3F1マウス (各10 匹/ 群) を用い、メ
- 460 タクリル酸メチルの0、500、1,000、2,000、3,000、5,000 ppmを6 時間/ 日、5 日/ 週
- 461 、14週間吸入ばく露した試験 (NTP, 1986) では、全身的な毒性影響が、肝臓、腎臓、
- 462 中枢神経系、および脾臓で認められた。マウスでは、肝壊死の発生率増加 (5,000 ppm
- 463 曝露群で雄3匹) と、腎皮質壊死および腎皮質尿管変性の発生率増加 (2,000 ppmば
- 464 く露群で雄1匹、3,000 ppmばく露群で雄3匹、5,000 ppmばく露群で雄5匹) が認めら
- 465 れた。ラットでは、3,000 ppmおよび5,000 ppmの両ばく露群で早期死亡した雌におい
- 466 て、小脳での広範なうっ血と、小脳脚での出血が認められた。3,000 ppmばく露群で生
- 467 残した雌と、5,000 ppmばく露群で試験後半に死亡した雌において、脳軟化とグリオー
- 468 シスが認められた。また、2,000 ppmばく露群の雌5匹、1,000 ppmばく露群の雌1匹に
- 469 も、脳軟化とグリオーシスが認められた。1,000 ppmばく露群では脳への毒性を示す病
- 470 変が1匹にしか認められなかったが、2,000 ppmばく露群では同じ病変の発生率が増加
- 471 したことから、この病変は、ばく露による有害な影響と解釈された。5,000 ppmばく露
- 472 群では、雄ラットで脾臓の濾胞の萎縮、雌ラットで骨髄の萎縮が認められた。全身的影
- 473 響に関するNOAECは、マウスで1,000 ppm、ラットで500 ppmであった (EU RAR 2

474 002)。

475 なお、この試験において2,000 ppm以上はラット、マウスともに致死量であり、死亡  
476 数は用量依存的に増加した(例: 5,000 ppm群における死亡率 ラット100%、マウス80  
477 %)。1,000 ppm以下ではラット、マウスともに体重減少が認められた。また、両種とも  
478 嗅上皮の壊死、消失の用量依存的な増加がみられ、マウスでは鼻甲介の炎症および上皮  
479 の化生が全用量で認められた(EPA OPPT 1994)。

480

#### 481 経口投与

482 ・雌雄Wistar ラット(各25 匹/群)に、メタクリル酸メチルを0、6、60、2,000 ppm  
483 含む水を4 ヶ月間、5 ヶ月目以降0、7、70、2,000 ppm に変更し、計2 年間で与えた飲  
484 水試験を行った。各投与群間での死亡率に有意差は認められなかった。2,000 ppm 投  
485 与群の雌雄ともに摂水量の低下がみられた。いずれの投与群においても、摂餌量、血液  
486 学的検査(Hct、Hb、WBC、白血球分画)、尿蛋白濃度は対照群と有意差はなかった。  
487 臓器の相対重量は、2,000 ppm 投与群の雌ラットの腎臓が増加した以外、投与に関連  
488 した影響はみられなかった。病理学的検査には、自然発生的な変化以外に病的な異常は  
489 認められなかった(産衛、2012)。

490

#### 491 オ 生殖毒性

##### 492 吸入ばく露

493 ・雌SD ラット(27 匹/群)にメタクリル酸メチル 0、99、304、1,178、2,028 ppm (0  
494 、412、1,285、4,900、8,436 mg/m<sup>3</sup>)を妊娠6-15 日に6 時間/日吸入ばく露し、20  
495 日に帝王切開した試験で、胚・胎児毒性は見られず、奇形の発生率の増加もなかった。  
496 しかし、全ての投与群の母体に体重及び摂餌量に影響がみられた。ただし低投与群(99  
497 および304 ppm)でみられた体重増加抑制は一過性のものであり、その他の母体毒性は  
498 観察されなかった(産衛 2012)。

499

500 ・雄CD-1マウス(20匹/群)が、100、1,000、9,000 ppmの濃度のメタクリル酸メチルを  
501 含む空気に、1日6時間、5日間吸入ばく露した優性致死試験で、100 ppm、1,000 ppm、  
502 9,000 ppmの各ばく露群20匹中、それぞれ、1匹、1匹、6匹が死亡した。生き残った雄は  
503 、8週間にわたって交配させた。雄1匹につき、未交配の雌2匹が交配に供された。雌は1  
504 週間毎に別の未交配の雌と入れ替えられた。この試験では、受胎能や着床前発生への有害  
505 な影響は認められていない。ただし、生殖能を評価するためには、5日間というばく露期  
506 間は、マウスの精子形成周期(35日間)の長さに照らして短すぎる(EU RAR 2002)。

507

##### 508 経口投与/経皮投与/その他の経路等

##### 509 経口投与

510 ・Wistarラットにメタクリル酸メチル0、50、150、400 mg/kg 体重/日を強制経口投与し  
511 、2世代生殖毒性試験が行われた。その結果、NOAELは、母動物の全身毒性について50  
512 mg/kg体重/日、受胎能、生殖能力および発生について400 mg/kg 体重/日であったこ  
513 とが報告されている(Schneider et al 2010)。

514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553

#### 腹腔内投与

- ・雌SDラット（5匹/群）に、液体のメタクリル酸メチルを、0、0.133、0.266、0.443 mL/kg体重〔急性LD<sub>50</sub>値（1.33 mL/kg体重）の1/10、1/5、1/3〕の用量で、妊娠5日、10日、15日に腹腔内投与した。この試験では、母体毒性は調べられていない。以下の有害影響についてのパラメータが検討されている。すなわち、吸収と死産を指標とする胚胎児毒性、胎児の肉眼的（外表）奇形、および骨格奇形と胎児体重である。試験終了時（妊娠20日）に、吸収胚、生存胎児数、死亡胎児数、平均胎児体重について、投与群と陰性対照群（蒸留水投与群および生理食塩水投与群）とで、有意な差は認められなかった。胎児に肉眼的異常（血管腫：hemangiomas）の用量依存的な増加（発生率：0.133mL/kg群 2.3 %、0.266mL/kg群 8.0 %、0.443 mL/kg群 16.7 %、陰性対照群 0-2%）が認められたが、骨格奇形は認められなかった（Singh et al., 1972）（EU RAR 2002）（DFG MAK 2010）。

#### カ 遺伝毒性

- ・メタクリル酸メチルはネズミチフス菌TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 を用いた復帰突然変異試験（150-4,700 µg/plate（蜂谷 et.al.,1982）、10-10,000 µg/plate（Zeiger et al.,1987）で代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった（産衛 2012、EU RAR 2002）。
  - ・マウスリンフォーマ細胞（L5178Y）を用いた遺伝毒性試験（用量範囲1,000～3,000 µg/mL、代謝活性化なし、4時間ばく露、回復14時間）において、2,799 µg/mL の濃度で遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発した（Moor et. al., 1988）（産衛 2012）。
  - ・姉妹染色分体交換試験は、ヒトリンパ球細胞を用いた試験（10 µg/mL）では陰性であったが（Cannas et. al. 1987）、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた試験では、S9 添加の有無にかかわらず、16 µg/mL 以上で陽性であった（Anderson et . al., 1990）（産衛 2012）。
- なお、Anderson らの試験では、同時に強い細胞毒性が生じるとされる高濃度で、染色体異常の誘発が確認されている。S-9 mixの存在下では、2時間のばく露後、8～10時間の回復期間が設けられた。1,600 µg/mLまでの濃度では陰性であったが、5,000 µg/mLでは異常細胞が30%の頻度で認められた。また、S-9 mixの非存在下では、8時間のばく露後、2.0～2.5時間の回復期間が設けられた。500 µg/mLまでの濃度では陰性であったが、1,600 µg/mLと3,000 µg/mLの濃度では、染色体異常を有する細胞が5～10%の頻度で認められた。（EU RAR 2002）。
- ・経口投与による雄ddy マウスの骨髓細胞小核試験では4,520 mg/kg まで陰性であった（蜂谷 et.al.1982）（産衛 2012）。この試験では、メタクリル酸メチルが強制経口により、急性試験では1,130～4,520 mg/kgの用量で投与され、亜急性試験では1,130 mg/kg/日の用量で連続4日間投与された。いずれの群も6匹で構成され、（最終）投与の24時間後に試料が採取された。小核を有する多染性赤血球の出現頻度の増加は認められなかった。全骨髓細胞に占める網状赤血球の割合に変化は認められなかった（EU RAR 2002）。
  - ・CD-1マウスに、メタクリル酸メチル100～9,000 ppm を6 時間/日、5 日間吸入ばく露し

554 た優性致死試験は陰性であった(EU RAR 2002)。

555

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 150-4,700µg/plate (-S9/+S9)	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 10-10,000µg/plate (-S9/+S9)	-
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y 1,000-3,000µg/ml (-S9) 遺伝子突然変異 (tk遺伝子座) 及び染色体異常	+
	姉妹染色分体交換試験	培養ヒトリンパ球 用量は細胞毒性が出るレベルまで	-
		CHO細胞 5-1,250 µg/ml (-S9), 50-5,000µg/ml (+S9)	+
	染色体異常試験	CHO細胞 ~500, 1,600, 3,000 µg/ml (-S9), 160-5,000µg/ml (+S9)	+
<i>In vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞 1,130~4,520 mg/kg×1回または1,130 mg/kg/日×4日	-
	優性致死試験	CD-1マウス 100~9,000 ppm 6 時間/日, 5 日間	-

556 - : 陰性 + : 陽性

557

558 キ 発がん性

559 吸入ばく露

560 ・雌雄B6C3F1 マウス (各50 匹/ 群) にメタクリル酸メチル0、500、1,000 ppm (0、2、  
561 080、4,160 mg/m<sup>3</sup>) を、6 時間/ 日、5 日間/ 週、102 週間吸入ばく露した試験で、  
562 メタクリル酸メチルのばく露による前がん病変及び腫瘍の発生増加はみられなかった(産  
563 衛 2012)。

564 ・雄F344 ラット (50 匹/ 群) にメタクリル酸メチル0、500、1,000 ppm (0、2,080、4、  
565 160 mg/m<sup>3</sup>) を、雌F344 ラット (50 匹/ 群) にメタクリル酸メチルの0、250、500 p  
566 pm (0、1,040、2,080 mg/m<sup>3</sup>) を6 時間/ 日、5 日間/ 週、102週間吸入ばく露した試験  
567 を行った。雌の500 ppm ばく露群に単核細胞白血病の増加 (対照 : 11/50、250 ppm :  
568 13/50、500 ppm : 20/50) がみられたが、生命表解析では有意差はなかった。雄ラット  
569 の下垂体腫瘍 (腺腫+がん腫) と包皮腺腫瘍 (腺腫+がん腫) はばく露濃度と負の用量  
570 依存性を示した(産衛 2012)。

571 ・雌雄F344 ラット (各70 匹/ 群) にメタクリル酸メチルの0、25、100、400 ppm (0、  
572 104、416、1,664 mg/m<sup>3</sup>) を6 時間/ 日、5 日間/ 週、104 週間吸入ばく露した試験で  
573 、各ばく露群の死亡率は対照群と有意差はなかった。ばく露に関連する腫瘍の発生増加  
574 は認められなかった(産衛 2012)。

575 ・Lakeview Goldenハムスター (雄53-56 匹/ 群、雌56-59 匹/ 群) にメタクリル酸メチ

576 ルの0、25、100、400 ppm (0、104、416、1,664 mg/m<sup>3</sup>) を6時間/日、5日間/  
577 週、78週間吸入ばく露した試験で、ばく露に関連する腫瘍の発生増加は認められな  
578 かった(産衛 2012)。

579

580 経口投与/経皮投与/その他の経路等

581 ・雌雄Wistarラット(各25匹/群)にメタクリル酸メチルを0、6、60、2,000 ppm含む飲料  
582 水を2年間投与した(6及び60 ppmは5ヶ月目以降7及び70 ppmに変更)。心臓、肺臓、肝  
583 臓、腎臓、膀胱、脾臓、胃腸、骨格筋、骨髄、皮膚、脳、甲状腺、副腎、膵臓、下垂体  
584 、生殖腺の病理組織学的検索を行ったが、異常あるいは病変はみられなかった (IRIS 19  
585 98)。

586

## 587 ク 神経毒性

588 ・雄Wistarラット(30匹/群)にメタクリル酸メチル(オリーブオイル溶液)の500 m  
589 g/kgを21日間経口投与した試験で、投与期間中に3匹死亡がみられた。投与後の剖検  
590 では体重および脳重量に有意差は認められなかった。投与直後は歩行のふらつき、後肢  
591 機能の低下がみられたが、これは10分以内に完全に回復した。行動試験では、自発的  
592 運動量、学習能力(条件回避反応)が低下し、攻撃的行動が亢進した。最終投与24時  
593 間後の脳中のノルアドレナリン、ドーパミン、5-ヒドロキシトリプタミンの分析では、  
594 脳橋髄、海馬においては3物質とも対照群に比べ高値を示した。大脳皮質では、ノルア  
595 ドレナリンレベルが高く、線条体においては、ノルアドレナリンレベルが高く、ドーパ  
596 ミンレベルが低かった。視床下部、中脳では5-ヒドロキシトリプタミンが高かった。著  
597 者らは生体内アミンの変化が、行動試験における変化に影響を及ぼしている可能性を示  
598 唆している(産衛 2012)。

599

600 ・雄Wistarラット(20匹)にメタクリル酸メチルの200 mg/kg(コーンオイル)を21  
601 日間経口投与した試験で、最終投与の24時間後、全脳の脂質組成の変化はなかったが  
602 、坐骨神経においては、コレステロール、トリグリセライドが増加し、リン脂質がわず  
603 かに減少した。脳ミエリン脂質の組成に変化はみられなかったが、坐骨神経では、ミエ  
604 リンの全コレステロール量が増えていた。著者らはこれらの結果からメタクリル酸メチ  
605 ルは末梢神経に毒性を示すとしている(産衛 2012)。

606

607 ・F344ラット(雌雄各10匹/群)を用い、メタクリル酸メチルの0、500、1,000、2,000  
608 、3,000、5,000 ppmを6時間/日、5日/週、14週間吸入ばく露した試験(NTP, 1986  
609 )では、1,000 ppm以上のばく露群において脳軟化とグリオーシスが認められている。  
610 (反復投与毒性の項参照)

611

## 612 (2) ヒトへの影響(疫学調査及び事例)

## 613 ア 急性毒性

614 ・NIOSH 2011における Immediately Dangerous To Life or Health Concentration (I  
615 DLH)は1,000 ppmであり、旧値(4,000 ppm)からの改訂に当たって発出されたDocu

616 mentation for Immediately Dangerous To Life or Health Concentrations (IDLHs)  
617 中にその根拠データとしてメタクリル酸メチル2,300 ppmはヒトで不忍耐 (intolerable)  
618 )であった旨が報告されている (NIOSH 2011)。

619

620 ・高濃度のメタクリル酸メチルへの急性職業ばく露については、ばく露を受けた労働者の  
621 一部に呼吸器刺激症状が引き起こされると認識されており、このことは、複数事例報告  
622 によって確認されている (EU RAR 2002)。

623

624 ・ヒトのLCLo として60 mg/m<sup>3</sup> あるいは510mg/m<sup>3</sup> という報告がある(NIOSH RTECS  
625 2009)。

626

627 イ 刺激性及び腐食性

628 ・メタクリル酸メチル (モノマー) にばく露された被験者で、皮膚および呼吸器への刺激  
629 性が報告されている。メタクリル酸メチルは、ヒトの皮膚に対して明らかな刺激性があ  
630 る。メタクリル酸メチル (パラフィンまたはオリーブ油中5%) をボランティア20名の  
631 皮膚に貼付した時、そのうち18名に、紅斑と湿疹性皮膚炎が認められたと報告されてい  
632 る。48~480 ppm (約0.197~1.968 mg/L) のメタクリル酸メチル蒸気に20~90分間吸  
633 入ばく露した後、気道刺激、脱力、発熱、浮動性めまい、悪心、頭痛、および眠気が生  
634 じたと報告されている。メタクリル酸メチルは、眼に接触すると、極めて弱い結膜刺激  
635 を引き起こすことが示されているが、EU規制に照らしてラベル表示が必要となるほど  
636 ではない。メタクリル酸メチルには、皮膚や眼に対する腐食性はない。上述のデータに  
637 基づき、メタクリル酸メチルは、呼吸器系および皮膚に刺激性がある物質 (R 37/38)  
638 に分類されている (EU RAR, 2002)。

639

640 ウ 感作性

641 皮膚感作性

642 ・特定の職業環境における皮膚感作の事例が数多く報告されている。それらの環境では、  
643 モノマーを含む組成物が無防備の皮膚に頻回かつ長時間にわたって接触することが慣行  
644 となっていた。文献では、アクリル系骨セメントの注入を受けた患者、補聴器装着患者  
645 、および人工爪の使用者における感作の事例が報告されている。メタクリル酸メチルは  
646 、R 43 (皮膚接触により感作を引き起こすことがある) に分類されている (EU RAR,  
647 2002)。

648

649 ・メタクリル酸メチルの職業ばく露 (看護師) によると思われる接触性皮膚炎の症例が報  
650 告されており、patch test によってもメタクリル酸メチルの感作性が確認されている(  
651 産衛、2012)。

652

653 呼吸器感作性

654 ・メタクリル酸メチルへのばく露によって、呼吸器への刺激が引き起こされることが分か

655 っているが、少数の症例調査で、メタクリル酸メチルへのばく露と職業性喘息との関連  
656 性が検討されている。報告されているのは、気道刺激に起因している可能性が最も高い  
657 即時型反応についてのみである。少数の事例で、免疫学的機序の関与が推論されている  
658 が、ほとんどの事例は、呼吸器感作を引き起こす機序は関与しておらず、刺激性の反応  
659 に起因して発症していると推定されている。(EU RAR, 2002)。

660

661 ・メタクリル酸メチルの職業ばく露により喘息を発症した看護師の症例報告があり、**prov**  
662 **ocation test** でもメタクリル酸メチルの関与が確かめられている。また、メタクリル酸  
663 メチルによる職業ばく露が原因と思われる喘息様症状を呈した歯科助手に対して、ばく  
664 露離脱時にmonomerとpolymerの混合物によるprovocation testを行ったところ、喘  
665 息様症状(peak expiratory flow, PEFの低下)が生じたという報告がある(産衛、201  
666 2)。

667

668

669 エ 反復ばく露毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

670 ・メタクリル酸メチルにばく露された(幾何平均濃度6.1 ppm、範囲0.4-112.3 ppm)男  
671 性労働者32人の血液、尿を1日(8時間)の作業終了時に採取し、ガスクロマトグラ  
672 フィーで尿中、血液中、血清中の代謝物であるメタノール濃度を測定した。メタノール  
673 濃度はいずれもメタクリル酸メチルの時間加重平均濃度と用量依存性(相関係数0.8-0.9  
674 )を示し、尿中排泄量はメタクリル酸メチル吸入量の1.5%に相当した。高濃度ばく露作  
675 業者にのどの刺激、咳や痰の増加があったが、それ以外の臨床症状の変化、血液生化学  
676 的变化はなかった(産衛、2012)。

677

678 ・メタクリル酸メチル(算術平均濃度 1.40 ppm、幾何平均濃度 0.91 ppm、範囲0.16-4.  
679 38 ppm)にばく露された男性歯科技工士19人の尿を1日の作業終了時に採取した。尿  
680 中の代謝物であるメタノール濃度は平均4.79 mg/l (2.86-10.13 mg/l)であり、咳の回  
681 数の増加と肺機能の(% FVC/HT(身長)、% FEV1.0/HT(身長))の統計学的に有意  
682 な低下がみられた。しかし、メタクリル酸メチル以外の粉じん、金属ばく露がある点を  
683 考慮する必要性が指摘されている。また、右側の感覚神経伝導速度の低下がみられたが  
684 、作業に使用する研磨機械の振動の影響を除外することはできなかった(産衛、2012)

685

686

687 ・スチレンとメタクリル酸メチルばく露作業員454名と対照者683名を対象者として、呼  
688 吸器症状と呼吸機能を指標とした疫学調査が実施された。メタクリル酸メチルの算術平  
689 均濃度は2.7 ppm、範囲は0.05 ppm-93.4 ppm、スチレンの算術平均濃度は0.6 ppm、  
690 範囲は0.01 ppm-7.6 ppmであった。慢性呼吸器症状の有病率に差はなかったが、1秒  
691 当たりの努力性肺活量(FEV1)/期待FEV1の分布には統計学的に有意な差が認めら  
692 れ、ばく露群では閉塞性肺疾患のリスクの存在が示唆された。ただしスチレンばく露に  
693 は、閉塞性障害の報告がある。本研究では慢性呼吸器症状に有意差は認められないこと  
694 から、閉塞性障害の要因としてスチレンの影響が否定できない(産衛 2012)。

695  
696  
697  
698  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734

- ・アクリル酸化合物とメタクリル酸化合物ばく露作業員731名を対象とし、嗅覚機能に関する断面調査が行われた。測定されたアクリル酸エチルとアクリル酸の工場内のばく露レベルは、0.01 から56 ppm であった。嗅覚機能への有意な影響は認められなかった。ただし、コホート内ケース・コントロール研究(Nested case-control study) (77名)を試みたところ、ばく露量との可逆的な嗅覚機能への影響が認められた(産衛 2012)。
- ・メタクリル酸メチルばく露作業員108名と対照者105名を対象者として、呼吸器症状と呼吸機能に関する疫学調査が行われた。5年以下の作業歴、炭鉱等での作業経験者を対象者から除き、最終的にばく露作業員40名(32名は10年以上、8名は5年から10年のばく露歴)、対照群は45名について比較解析した。ばく露作業員が働く二つ工場での算術平均濃度はそれぞれ18.5 ppm (9-32 ppm)、21.6 ppm (11.9-38.5 ppm)であった。両群間で、平均年齢、身長、体重、喫煙歴に有意な差は認められていない。慢性の咳が、対照群では1%に対し、ばく露群では20%認められた。また、メタクリル酸メチルにばく露される勤務時間中に末梢気道抵抗(MEV50、MEV50/MEF)の有意な増加が認められた。しかし、気道閉塞は軽度であり、努力性肺活量(FVC)、1秒量(FEV1)の減少は認められなかった(Marez et.al., 1993)(産衛 2012)。

#### オ 生殖毒性

- ・1976年から1985年の間にメタクリル酸メチルのばく露を受けた女性労働者のコホート調査では、合計502例の妊娠を対象にした分析の結果、10 mg/m<sup>3</sup>未満あるいは未ばく露の労働環境で働いていた女性と比べて、20 mg/m<sup>3</sup>以上の労働環境にあった女性で早期流産の発生率に有意な増加が認められた。また、合計319例の分娩を対象にした分析では、より高濃度となる労働環境にあった妊婦で後期流産及び妊娠中の合併症の発生率に増加がみられ、新生児データの分析では、バックグランドデータと比べて、10 mg/m<sup>3</sup>未満の労働環境にあった女性で仮死、先天性奇形、死産の発生率に増加がみられたとの報告がある(Fedetova, 1997)。また、本物質及び塩化ビニルにばく露された男女の労働者で性障害(詳細不明)を認めたという報告もあるが、どちらも詳細なばく露状況は報告されていない。(EU RAR 2002)

#### カ 遺伝毒性

- ・2件の試験の情報が得られており、男性労働者におけるメタクリル酸メチルへのばく露による影響が、末梢血リンパ球を用いた細胞遺伝学的方法によって検討された。
  - 1) メタクリル酸メチルにばく露された38名を対象に、染色体異常と姉妹染色分体交換(SCE)が調べられた。ばく露濃度の幾何平均は、1日8時間ばく露で7.35 ppm (範囲0.9~71.9 ppm)であった。ばく露期間は示されていない。喫煙習慣を考慮の上、ばく露されていない38名からなる対照群が置かれた。染色体異常については明らかに陰性で、SCEについてはほんのわずかな増加(細胞あたりのSCE数が対照では4.90カ所であったのに対し6.11カ所)が認められたが、これは、年齢に関係したものである(メタクリル

735 酸メチルへのばく露によるものではない) とみなされた (Seiji et al. 1994)。

736 2) 4つの工場 (1日の平均ばく露濃度は、それぞれ2.71、18.5、0.70、21.6 ppm) の男  
737 性労働者31名 (ばく露期間は、2.1~22.14年間) と陰性対照とした男性労働者31名を対  
738 象に、SCEの発生頻度が調べられた。喫煙習慣及び平均年齢は両者で同様であった。試  
739 験の結果は、31名を1つのグループとしてみた場合でも、工場別の4つのサブグループを  
740 別々にみた場合でも、SCE数に陰性対照群に比較して差はなく陰性であった。ただし、  
741 メタクリル酸メチルのピーク濃度が114~400 ppmのサブグループ (6名) では、わずかな  
742 増加であったがSCE数が有意に高値であった (The number of SCE : exposed work  
743 ers 7.85 ± 2.66, control group 7.49 ± 2.33, workers in 114-400 ppm group 10.0  
744 ± 1.65)。事前に設定されたすべてのグループ (31名の労働者全員からなるグループと  
745 、工場別の労働者からなる4つのサブグループ) について、それぞれ陰性の結果が示さ  
746 れていることから、高いピーク濃度でメタクリル酸メチルにばく露された6名で認めら  
747 れたわずかな影響に意味はないと考えられる (Marez et al. 1991) (EU RAR 2002、  
748 IRIS 1998)。

#### 749 キ 発がん性

- 751 ・ 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  
752 所の工場で、メタクリル酸メチルにばく露された作業員1,561名に関するコホート研究  
753 の結果を報告した。平均ばく露濃度は0.13-1 ppm であり、近年に近いほどばく露濃度  
754 は低かった。調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つ  
755 た ((産衛 2012)。
- 756 ・ 2 つのアメリカのアクリルシート製造工場の男性労働者を対象とし、結腸がんと直腸が  
757 んを評価指標とした後ろ向きコホート調査が行われた。この調査における2 種のコホー  
758 トは、ブリストルの工場で1933-1982 年の期間に雇用された労働者とノックスビルの工  
759 場で1943-1982 年の期間雇用された労働者3,381 人で構成されていた。ブリストルの工  
760 場の労働者集団は、さらに初期コホート (1933-1945 年の間の時期に雇用された人) お  
761 よび後期コホート (1946-1982 年の間の時期に雇用された人) に分けられた。ブリスト  
762 ルの工場の初期コホート労働者は、アクリル酸エチル/ メタクリル酸メチル重合工程の  
763 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  
764 の気相に対し高濃度ばく露されたと考えられる作業員である。ブリストルの初期コホー  
765 トでは、大腸がんによる超過死亡が見られた。しかし、ブリストルの後期コホートとノ  
766 ックスビルのコホートでは、大腸または直腸がんによる超過死亡率は見られなかった。  
767 呼吸器系のがんに対しては、ノックスビルのコホートには有意に高い標準化死亡比 (14  
768 4) が認められたが、ブリストルの場合は初期・後期のいずれのコホートでも標準化死  
769 亡比は高くなかった (産衛 2012)。
- 770 ・ 二つのイギリスのアクリルシート製造工場 (ダーウェン工場、ウルトン工場) の男性  
771 労働者4,324 名を対象者とし、後ろ向きコホート調査を行った。ダーウェン工場の労働  
772 者1,526 人のばく露評価を行ったところ、平均ばく露期間7.6 年、13.2 ppm (8時間加  
773 重平均) であったが、そのうちある作業グループは100 ppm の曝露があった。ダーウ  
774 ェンコホートで622 名、ウルトンコホートで700 名の死亡があった。ダーウェンコホ

775 ートにおいて、すべての死亡に関する標準化死亡比は94 であり、結腸・直腸がんの標  
776 準化死亡比は92、すべてのがん死亡に関する標準化死亡比は104と軽度の上昇が認めら  
777 れた。ウイルトンコホートでは、すべての死亡に関する標準化死亡比89 と有意な減少  
778 を示したが、結腸・直腸がんの標準化死亡比は124、すべてのがん死亡に関する標準化  
779 死亡比103 と上昇が認められた。著者らは、メタクリル酸メチルはばく露作業者の死亡  
780 率に悪影響はないと結論している（産衛 2012）。

781

782 発がんの定量的リスク評価

783 (IRIS)(WHO/AQG-E)(WHO/AQG-G)(CalEPA)に、ユニットリスクに関する情報なし。(2  
784 014/10/20検索)

785

786 発がん性分類

787 IARC : 3 (IARC 1994)

788 産衛学会 : 情報なし (産衛 2013)

789 EU CLP : 情報なし (EU CLP)

790 NTP 12<sup>th</sup> : 情報なし (NTP 2011)

791 ACGIH : A4 (ACGIH 2001)

792

793 ク 神経毒性

794 ・ 吸入ばく露された床張り作業員において、局所的な神経毒性が、肺機能障害は伴わず、  
795 四肢の末梢神経機能の低下という形で現れた事例が報告されている。作業員は、62～  
796 601 ppm の濃度で約 20 分間ずつ、間に 30～60 分間の非ばく露時間を挟んでばく露さ  
797 れたと推定され、総ばく露時間は、0.7～12 年間であった。眼の刺激症状が、3 名で週  
798 に 1 回以上、別の 3 名で月に 1～3 回認められ、高濃度に達した際の急性反応であると  
799 考えられた。床張り作業中の、メタクリル酸メチル以外の物質へのばく露については、  
800 検討が行われなかった (EU RAR 2002)。

801 ・ メタクリル酸メチルにばく露された歯科技工士の事例において、全身性の末梢感覚  
802 運動神経障害と、指の遠心方向の感覚伝導速度の低下が報告されている (EU RAR 2  
803 002)。

804

805 (3) 許容濃度の設定

806 ACGIH TLV-TWA : 50 ppm (205 mg/m<sup>3</sup>)、STEL 100 ppm (410 mg/m<sup>3</sup>)、SEN  
807 (以上 設定年2000) (ACGIH2001)

808 勧告根拠 : メタクリル酸メチル (MMA)の職業的許容濃度としてTLV-TWA 50 ppmが勧告  
809 される。この値は、動物試験及びMMA被ばく労働者の知見から推定されるMMAの有害  
810 作用、すなわち眼及び呼吸器への刺激、肺水腫、嗅覚機能障害ならびに肺疾患の可能性  
811 を最小化することを意図している。また、TLV-STEL 100 ppmは、ばく露が100 ppm  
812 を超えるとまれに認められる眼及び上気道刺激による症状を減ずることを意図している  
813 。SEN notationはMMAに経皮ばく露された労働者でアレルギー性皮膚炎、紅斑及び水  
814 腫が認められることに基づいている。MMAが呼吸器感作物質であることを示すに足る明

815 瞭なデータはない。がん原性については、ラット及びマウス試験でのがん原性が陰性で  
816 あったこと、慢性ばく露された労働者について公表されている疫学試験は限定的である  
817 ことから、A4、Not Classifiable as a Human Carcinogenと認定した。

818 Skin notationについては勧告に資するに十分なデータがない (ACGIH 2001)。

819

820 日本産業衛生学会：2 ppm (8.3 mg/m<sup>3</sup>) (提案年2012)、感作性物質 皮膚；第2 群、気道  
821 ；第2 群(提案年2011) (産衛 2013)

822 根拠：ヒト健康影響に関する疫学調査においてメタクリル酸メチル単独ばく曝露による研  
823 究は、肺機能と呼吸器症状を影響指標としたMarezらの論文 (Marez et.al. 1993) であ  
824 る。この報告では、調査対象とした二つの工場においてメタクリル酸メチル算術平均濃  
825 度がそれぞれ18.5 ppm (9-32 ppm)、21.6 ppm (11.9-38.5 ppm) までは、慢性の咳数  
826 の増加といった軽度な影響しか認められていない。そこで、このMarez らの論文を根拠  
827 論文として用いることとし、18.5 ppm と21.6 ppm の平均である20 ppm を影響のみ  
828 られる最低濃度と考え、不確実性として10 を考慮し、許容濃度として2 ppm を提案す  
829 る。ラットを用いた吸入ばく露試験結果からも、NOAEL は25 ppm と考えられ、種差  
830 の不確実性10 を考慮した結果として、提案値2 ppm は妥当な濃度と考えられる。また  
831 、メタクリル酸メチルの感作性に関しては、[感作性物質分類] 皮膚；第2 群 (人間に対  
832 して恐らく感作性があると考えられる物質)、気道；第2 群 (人間に対して恐らく感作性  
833 があると考えられる物質) と記載する (産衛 2012)。

834

835 DFG MAK：50 ppm (210 mg/m<sup>3</sup>) (設定年1988)、Sh (設定年1984)、妊娠リスクグルー  
836 プC (設定年1985) (DFG MAK 2014)

837 勧告根拠：*In vitro*において染色体異常誘発作用が毒性用量で観察されている。この知見を  
838 評価するためには*in vivo*試験の結果が非常に重要である。*In vivo*試験には方法論的な限  
839 界のため多くの問題があり、評価にほとんど役に立たない。したがって*in vivo*試験は、  
840 メタクリル酸メチルが染色体異常誘発作用を有するという*in vitro*試験から得られた疑惑  
841 に反論することはできない。ラット、マウスあるいはハムスターを用いたがん原性試験  
842 において発がん性の証拠は認められなかった。利用可能なデータに基づき、発癌性物質  
843 としての分類はされていない。限られたデータしかないため生殖細胞変異原性物質のカ  
844 テゴリーに分類することは不可能である。いくつかのラットにおける反復ばく露試験に  
845 おいて、メタクリル酸メチル100 ppmの濃度で嗅上皮における明確な鼻の病変が観察さ  
846 れた。2年間の試験でNOAEC 25 ppm が得られた。しかし、鼻のカルボキシルエステ  
847 ラーゼレベルに関する*in vitro*研究及びPBPKモデルで、ヒトよりラットにおいて嗅上皮  
848 の高いばく露が明らかされた。したがって、ヒトのばく露研究の結果のみがMAK値を導  
849 出するために用いられる。ほぼメタクリル酸メチルのみにばく露されたアクリル板生産  
850 に従事した労働者の研究では、鼻科学的に検出可能な刺激作用を示さなかった(Röhm 19  
851 94)、あるいは平均40 ppm までのメタクリル酸メチルに8時間ばく露で平均8.8年就労後  
852 に嗅覚障害が示された(Muttray et al. 1997)。感覚刺激は100 ppm 以上をピークとし  
853 た短期ばく露後にのみみられた(Röhm 1994)。これらの結果に基づいて、50 ppmのMA  
854 K値が保持されている。局所刺激は100 ppm 以上をピークとした短期ばく露後の労働者

855 に発生したことから、ピークばく露限度カテゴリーI、excursion factor 2を保持するこ  
856 とができる。In vitro試験において107µg/cm<sup>2</sup>/時間の吸収率が測定され、皮膚吸収の評  
857 価に利用可能である。この吸収率によれば手と前腕(2,000 cm<sup>2</sup>)における1時間のばく露  
858 後に214 mgのメタクリル酸メチルが吸収される。がん原性試験において400 ppmで雌  
859 ラットの体重増加抑制が観察され、全身NOAECは、約100 ppm(420 mg/m<sup>3</sup>)である。  
860 吸入量を10m<sup>3</sup>と仮定すると、皮膚吸収の算定値は全身NOEC(4,200 mg)の1/20にすぎな  
861 い。このように皮膚吸収は全身毒性に寄与しない。したがって、メタクリル酸メチルは  
862 まだ "H"に指定されていない。1997年のMAKドキュメント以来発表されているヒトで  
863 の知見および動物試験の結果は、メタクリル酸メチルが接触感作性を有していることを  
864 示している。ヒトでの気道への影響に関するいくつかの補足的知見もある。それにもか  
865 かわらず、これらの知見はメタクリル酸メチルが気道の感作を誘導することができるこ  
866 とを立証するのに十分ではない。したがって、メタクリル酸メチルは、"Sa"ではなく"Sh"  
867 と指定されている。メタクリル酸メチルは、現在までに妊娠リスクグループCに分類され  
868 ている。確かなガイドラインに従って実施された吸入ばく露によるラットの出生前発生  
869 毒性試験で、最高濃度(>2,000 ppm)で全く発生毒性を示さなかった。ラット及びウサギ  
870 で行われたその他の出生前発生毒性試験は、方法論的不適切や非生理的な投与(腹腔内)の  
871 ために評価に用いられていない。初期の研究のみマウスが使用されている。100あるいは  
872 400 ppmのメタクリル酸メチルにばく露したマウスの試験で、胎児体重の僅かな、しか  
873 し統計学的に有意な差が観察されたが、別の1330 ppmのみの試験では、メタクリル酸  
874 メチルは、胎児体重の増加以外の発生毒性を示さなかった。ラットとマウスを用いた吸  
875 入試験で得られた知見から、メタクリル酸メチルは妊娠リスクグループCのままである (   
876 DFG MAK 2010)。

877

878 NIOSH REL: TWA 100 ppm (410 mg/m<sup>3</sup>) (NIOSH 2011)879 OSHA PEL: TWA 100 ppm (410 mg/m<sup>3</sup>) (NIOSH 2011)880 UK WEL Long-term exposure limit: 50 ppm (208 mg/m<sup>3</sup>)881 UK WEL Short-term exposure limit: 100 ppm (416 mg/m<sup>3</sup>) (UK/HSE 2011)

882

883 引用文献

- (ACGIH 2001) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): 2013 TLVs and BELs with 7th Edition Documentation CD-ROM
- (Anderson et. al. , 1990) Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, et al. Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. Environ Mol Mutagen 1990; 18: 55-137.
- (CalEPA 2009) California EPA (OEHHA): Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II "Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. May 200

- 9” (2009). ([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf))
- (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” (updated 2011)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf))
  - (Cannas et. al. 1987) Cannas M, Bigatti P, Rossi E, Rossi P. In vitro research on the possibility of chromosomal damage caused by polymethyl methacrylate in orthopaedics. Ital J Orthop Traumatol 1987; 13: 387-91.19
  - (CICAD 1998) WHO/IPCS Concise International Chemical Assessment Document No. 4 Methyl Methacrylate (1998)
  - (DFG MAK 2010) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentation for methyl methacrylate, 2010
  - (DFG MAK 2014) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会) : List of MAK and BAT values (2014). ([http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat\\_chemicals\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))
  - (EPA OPPT 1994) OPPT Chemical Fact Sheets (1994) (METHYL METHACRYLATE) Fact Sheet: Support Document (CAS No. 80-62-6), US EPA Office of Pollution Prevention and Toxics  
<http://www.epa.gov/chemfact/methy-sd.txt>
  - (EU CLP) European Chemical Substances Information System (ESIS) : Summary of Classification and Labeling, Harmonised classification-Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation)
  - (EU RAR 2002) European Commission : European Chemical Substances Information System(ESIS):EU Risk Assessment Report (EU RAR) Vol. 22, Methyl methacrylate (2002)
  - (Fedetova, 1997) Fedetova, I.V. (1997): Occupational contact of women with methylmethacrylate and the negative tendency in the process of child bearing. Gig. Sanit. 4: 19-21. ( in Russian).
  - (IARC 1994) International Agency for Research on Cancer (IARC) : IARC Monographs Vol. 60 Methyl Methacrylate (1994)
  - (ICSC 2003) 国際化学物質安全性カード メタクリル酸メチル ICSC番号:0300 (更新日 2003.11)
  - (IRIS 1998) U. S. Environmental Protection Agency (US EPA) : Integrated Risk Information System (IRIS) , Toxicological Review of Methyl Methacrylate (1998)

- (Lomax et. al. 1997) Lomax LG, Krivanek ND, Frame SR. Chronic inhalation toxicity and oncogenicity of methyl methacrylate in rats and hamsters. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 393-407.
- (Marez et.al., 1993) Marez T, Edme JL, Boulenguez C, Shirali P, Haguenoer JM. Bronchial symptoms and respiratory function in workers exposed to methyl methacrylate. *Br J Ind Med* 1993; 50: 894-7.
- (Moor et. al., 1988) Moore MM, Amtower A, Doerr CL, Brock KH, Dearfield KL. Genotoxicity of acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, and ethyl methacrylate in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ Mol Mutagen* 1988; 11: 49-63.
- (NIOSH 2011) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH:米国国立労働安全衛生研究所) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Methyl methacrylate, last reviewed April 4, 2011
- (NTP 1986) NTP (US National Toxicology Program) (1986). Toxicology and carcinogenesis studies of methyl methacrylate in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). NTP TR 314, NIH Publication No. 87-2570, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.
- (NTP 2011) National Toxicology Program (NTP:米国国家毒性プログラム) :12th Report on Carcinogens (2011)
- (OECD SIAR 2001) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : SIDS Initial Assessment Report, Methyl methacrylate, 2001
- (Schneider et al 2010) Schneider, S., Strauss, V, Treumann, S., and Ravenzwaay, B. (c) Methyl Methacrylate Two-Generation Reproduction Toxicity Study in Wistar Rats Oral Administration (Gavage). October 15, 2010. Lab: BASF Corporation, Project 73R0751/07101. Study Sponsor: Methacrylate REACH Task Force. <http://www.mpausa.org/reproductive-developmental-ef/>
- (Seiji et al. 1994) 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.
- (Singh et al., 1972) Singh AR, Lawrence WH, Autian J (1972). Embryonic-Fetal Toxicity and Teratogenic Effects of a Group of Methacrylate Esters in Rats. *J. Dent Res.* 51, 1632-1638.
- (UK/HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2011)

- (WHO/AQG-E 2000) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” (2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- (WHO/AQG-G 2005) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005”  
([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf))
- (Zeiger et al.,1987) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W (1987). Salmonella Mutagenicity Tests III: Results from the testing of 255 chemicals. Environ. Mutagenesis 9, 1-110.
- (化工日 2014) 化学工業日報社：16514の化学商品 (2014)
- (経産省 2014) 経済産業省：一般化学物質等の製造・輸入数量 (H24年度実績)
- (産衛 2012) 日本産業衛生学会 (JSOH)：許容濃度等の勧告(2012)、許容濃度の暫定値の提案理由 メタクリル酸メチル, 産業衛生学雑誌 54巻 228-234 (2012)
- (産衛 2013) 日本産業衛生学会(JSOH)：許容濃度の勧告(2013年度)、産業衛生学雑誌55巻5号182-208 (2013).
- (蜂谷 et.al.,1982) 蜂谷紀之、竹谷明美、滝澤行雄。生活環境物質の変異原性に関する研究。日本公衛誌 1982; 5: 236-9.