

2000; 15: 207-224.

- 38) Matsushita T, Yoshioka M, Arimatsu Y, Nomura S. Experimental study on contact dermatitis caused by fungicides benomyl and thiophanate-methyl. Ind Health 1977; 15: 141-147.
- 39) Matsushita T, Aoyama K. Cross reactions between some pesticides and the fungicide benomyl in contact allergy. Ind Health 1981; 19: 77-83.

**メタクリル酸-2,3-エポキシプロピル
(メタクリル酸グリシジル)**

C₇H₁₀O₃

[CAS No. 106-91-2]

許容濃度 0.01 ppm (0.06 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第2群A

感作性分類 皮膚第2群

生殖毒性分類 第3群

別名 メタクリル酸グリシジル, メタクリル酸オキシラニルメチル, グリシジルメタクリレート, グリシドールメタクリレート, メタクリル酸オキシラン-2-イルメチル, グリシジルメタクリレート, メタクリル酸 2,3-エポキシプロパン-1-イル, 2,3-エポキシプロピルメタクリレート, 2-メチルプロペン酸オキシラニルメチル, 2-(2-メチルアクリロイルオキシメチル) オキシラン, 2-メチルアクリル酸グリシジル, glycidyl methacrylate (GMA), 2,3-epoxypropyl methacrylate, methacrylic acid 2,3-epoxypropyl ester, glycidyl alpha-methyl acrylate, 1-propanol-2,3-epoxy methacrylate

1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量 142.15, 融点 -10℃ 未満, 沸点 189℃, 比重 1.08, 蒸気圧 0.42 kPa (25℃), 20℃での飽和蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1) 4.9, 水への溶解度 5 g/100 ml (25℃), 引火点 61℃ 未満, log Pow (オクタノール/水分配係数) 0.96, 特徴的な臭気のある無色の液体, 加熱および光, 過酸化物, 塩基の影響下で重合することがある. 強酸, 強塩基, 強力な酸化剤と激しく反応し火災の危険をもたらす¹⁾. 1 ppm = 5.91 mg/m³ (20℃・760 torr) 計算値; 1 mg/m³ = 0.169 ppm (20℃・760 torr) 計算値. アクリル樹脂原料, エポキシ樹脂接着剤の希釈剤, 塩ビ安定剤, イオン交換樹脂, 印刷インキのバインダーとして使用される²⁾. 経済産業省による一般化学物質の製造・輸入数量によると, 2010年度7000トン, 2013年度9000トン, 2015年度7000トンと公表されている³⁾.

2. 体内動態

吸入, 経皮, 経口摂取により体内へ吸収される¹⁾. ウサギに 200 mg/kg のメタクリル酸-2,3-エポキシプロピル(メタクリル酸グリシジル: 以下, GMA) を静脈注射した実験では, 10分以内に GMA の 95% 以上が血中から消失した. GMA は, 全血, 血漿, 赤血球懸濁液, 脳・心臓・肝臓・肺・脾臓・腎臓・小腸・筋肉のホモジネートで代謝されたが, 代謝速度は血液と肝臓ホモジネートで最も速かった. カルボキシルエステラーゼ活性抑制剤であるトリ-*o*-リン酸クレシルを GMA と同時に皮下投与し

たところ、GMA の最大血中濃度は GMA 単独投与に比べて約 10 倍に増加し、*In vitro* 試験でもトリ-*o*-リン酸クレシル同時投与で代謝速度が低下した⁴⁾。

ヒト、ラット、ウサギの鼻腔組織と肝臓ホモジネートを用いた *In vitro* 試験において、GMA の代謝物としてグリシドールが確認されたが、他の代謝物は確認されなかった。2 mM の GMA の加水分解による半減時間は、ヒトの鼻腔組織では 2 時間であった。しかしラットとウサギでは 30 分以内とヒトより速かった。肝臓ホモジネートでの代謝はウサギで最も速く、次いでラット、ヒトの順であった。本実験からは、GMA は主にカルボキシエステルラーゼによってグリシドールに代謝され、エポキシド加水分解酵素で代謝生成されるグリセロールや GMA ジオールは生成されなかった。従って、エポキシド加水分解は主要な代謝経路ではないと考えられた⁵⁾。なお、国際がん研究機関 (IARC) は 2000 年にグリシドールをグループ 2A に分類している⁶⁾。

3. ヒトに対する影響

現在までのところ、ヒトでの疫学研究は報告されていない。ヒトでの神経毒性、生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性等他の毒性も知られていない。ヒトでの皮膚感受性について、以下の症例が報告されている。

GMA を原料とするシーリング剤を扱っていた工場労働者 3 名 (女性 2 人、男性 1 人) の手に重度の湿疹、紅斑、浮腫、小水疱がみられた。そこで 1% の GMA ホワイート油溶液を用いたパッチテストを行ったところ、全例で GMA に対する強い陽性反応がみられ、国際接触皮膚炎研究班の判定基準で 2+ であった⁷⁾。

GMA を含む乳剤を実験で扱っていた 31 歳の女性化学者の手に重度のかゆみや発熱を伴った胞状丘疹性皮膚炎が生じた。GMA のアセトン溶液でパッチテストを行ったところ、0.05% 以上の溶液で陽性反応がみられ、0.01% 以下の溶液では陰性であった⁸⁾。

GMA を含む半製品を 3 年間扱っていた 50 歳の男性工場労働者の膝や手首や指で緊満性水疱や紅斑がみられた。GMA のホワイート油溶液でパッチテストを行い、国際接触皮膚炎研究班の基準で判定したところ、0.1% 以上の溶液で陽性反応がみられ、0.03% 以下の溶液では陰性であった⁹⁾。

4. 動物に対する影響

1) 急性毒性

LD₅₀ (経口) は、ラットで 451 mg/kg¹⁰⁾、597 mg/kg¹¹⁾、700 mg/kg、1,050 mg/kg¹²⁾、マウスで 390 mg/kg¹¹⁾、モルモットで 697 mg/kg¹¹⁾ であった。経気道曝露による LC₅₀ は ChR-CD ラットで 45 ppm (266 mg/m³) (4 hr) であった¹³⁾。雌雄の F344 ラット (各群 5 匹) に、105 (310

mg/m³)、269 (1,563 mg/m³)、412 (2,394 mg/m³) ppm を 4 時間吸入曝露したところ、いずれの曝露濃度の群でも死亡はみられなかったが、269 ppm 以上の群で呼吸困難、眼の刺激や角膜混濁、体重減少がみられた¹⁴⁾。経皮曝露の LD₅₀ はウサギで 480 mg/kg であった¹²⁾。

2) 刺激性

ウサギの皮膚に 0.01 ml の GMA を 24 時間適用したところ中等度の刺激性がみられ¹²⁾、0.5 ml では強度の刺激性がみられた¹⁵⁾。ウサギの皮膚に 0.1 ml の GMA を適用したところ、1 日から 2 日後に紅斑、浮腫、水疱がみられ、3 日後には皮下出血や潰瘍、5 日後には皮膚の硬化、肥厚、亀裂、色素沈着がみられた。病理学的所見からは、皮膚組織の変性、皮膚表面の細胞の壊死、細胞境界の消失、膿瘍の形成をともなった真皮細胞における出血やリンパ球浸潤がみられた¹⁶⁾。

モルモットの皮膚に 10% の GMA フタル酸ジメチル溶液または 0.05 ml の GMA 原液を 24 および 48 時間適用したところ、GMA 原液では軽度の刺激性がみられ、10% 溶液では刺激性はみられなかった^{17,18)}。

ウサギの眼に 0.005~0.5 ml の GMA を単回適用したところ刺激性がみられ¹²⁾、0.1 ml の GMA では中等度の刺激性がみられた¹⁵⁾。

3) 感作性

雄のモルモットの皮膚に 10% の GMA フタル酸ジメチル溶液または 0.05 ml の GMA 原液を 2 日間適用し、その後週 1 回の頻度で 1% の同溶液 0.1 ml を 4 回皮下投与して感作を行い、その 2 週間後に 5、50% の同溶液を皮膚に 0.05 ml 適用して惹起したところ感作反応はみられなかった^{17,18)}。

Buehler 試験法に基づき、雄の Hartley モルモット 10 匹に 1、2 週目は 25% の GMA ジプロピレングリコールモノメチルエーテル溶液、3 週目は 10% の同溶液を 0.4 ml 皮膚に適用して感作を行い、その 2 週間後に 1% の同溶液を皮膚に 400 μl 適用して惹起したところ、7/10 匹で感作反応がみられた¹⁹⁾。

モルモットを用いた遅延型アレルギー反応検査において、1% の GMA アセトン溶液 0.1 ml を皮膚に 10 日間局所塗布または皮内投与したところ、充血、浮腫、硬腫、壊死を生じた。アレルギー反応の強度を評価したところ、皮膚塗布では 14、皮内投与では 13 となり、いずれも強度のアレルギー反応に分類された¹⁶⁾。

モルモットに 0.5% の GMA 同種血清アルブミン溶液を 10 日間皮内投与し、21 日後に同一の溶液を静脈注射したところ、呼吸困難、喘鳴、口腔と鼻腔における分泌物の増加、痙攣および死亡がみられた。アレルギー反応の強度を評価したところ、強度のアレルギー反応である 13 と評価された¹⁶⁾。

感作されたモルモットから採取した血清を 1:3、1:

10, 1:30 の比率で生理食塩水を用いて希釈し, 別のモルモットに 0.1 ml 皮下投与し, その 1 時間後に 0.1% の GMA 同種血清アルブミン溶液 0.5 ml を静脈注射した. その結果, 1:3 の希釈比率の部位で青色の環や斑点が顕著にみられ, 同 1:10 および 1:30 の順でわずかな青色斑点が観察され, 量反応関係がみられた. アレルギー反応の強度を評価したところ, 強度のアレルギー反応と評価された¹⁶⁾.

4) 亜慢性・慢性毒性

雄の SD ラット (各群 10 匹) に, 0, 35 ppm を 6 時間/日, 5 日間/週, 2 週間吸入曝露した実験において, 35 ppm 群で体重増加の抑制, ラッセル音, 喘鳴, 赤血球数の増加がみられ, 2 週間の回復期間後に肺の炎症性変化がみられた¹³⁾.

雌雄の F344 ラット (各群 10 匹) に, 0, 0.5, 2, 15 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 13 週間吸入曝露した実験で, 15 ppm 群の全数で鼻腔の呼吸上皮における軽度の過形成がみられ, 過形成を生じた呼吸上皮の厚さは対照群に比べて約 2~3 倍であった²⁰⁾.

雌雄の F344 ラット (各群 12 匹) に, 0, 0.5, 2, 15 ppm を 6 時間/日, 5 日間/週, 13 週間吸入曝露した実験において, 機能観察バッテリー, 自発運動量, 視力・聴覚・体性感覚・尾神経の神経毒性試験などを行ったが神経系への影響はみられなかった²¹⁾.

雌雄の F344/DuCrjCrlj ラット (各群 10 匹) に, 0, 1, 2, 5, 10, 20 ppm を 6 時間/日, 5 日間/週, 13 週間吸入曝露した実験において, 5 ppm 以上の群の雌雄で鼻腔組織内に炎症性細胞浸潤 (雌雄ともに 0 ppm: 0/10, 1 ppm: 0/10, 2 ppm: 0/10, 5 ppm: 1/10, 10 ppm: 1/10, 20 ppm: 5/10) がみられた. 10 ppm 以上の群では, 雌雄で呼吸上皮の再生, 扁平上皮化生, 雄で呼吸上皮の過形成がみられた. 5 ppm 群までにみられた炎症性細胞浸潤は, GMA への吸入曝露により所見が好発する鼻甲介で生じたことから, GMA への曝露で生じたと考えられた²²⁾.

雌雄の F344/DuCrjCrlj ラット (各群 50 匹) に, 0, 3.2, 8, 20 ppm を 6 時間/日, 5 日間/週, 104 週間吸入曝露した実験で鼻腔への影響がみられた. 3.2 ppm 以上の群の雌で呼吸上皮の扁平上皮化生 (0 ppm: 0/50, 3.2 ppm: 6/50, 8 ppm: 28/50, 20 ppm: 18/50) と移行上皮の過形成 (0 ppm: 0/50, 3.2 ppm: 8/50, 8 ppm: 38/50, 20 ppm: 33/50), 8 ppm 以上の群の雄で呼吸上皮の扁平上皮化生と異型を伴う扁平上皮化生, 嗅上皮での呼吸上皮化生と萎縮, 雌で呼吸上皮の炎症, 嗅上皮での萎縮が有意に増加した. 嗅上皮での呼吸上皮化生と呼吸上皮での異型を伴う扁平上皮化生は雌では 20 ppm 群で有意に増加した²³⁾.

雌雄の B6D2F1/Crlj マウス (各群 10 匹) に, 0, 1,

2, 5, 10, 20 ppm を 6 時間/日, 5 日間/週, 13 週間吸入曝露した実験において, 1 ppm 以上の群の雄で鼻腔の呼吸上皮での再生 (0 ppm: 0/10, 1 ppm: 7/10, 2 ppm 以上では全数), 雌では嗅上皮の嗅腺で過形成 (0 ppm: 0/10, 1 ppm: 7/10, 2 ppm 以上では全数), 呼吸上皮 (0 ppm: 0/10, 1 ppm: 10/10, 2 ppm: 5/10, 5 ppm 以上では全数) と嗅上皮 (0 ppm: 0/10, 1 ppm: 9/10, 2 ppm 以上では全数) での再生, 嗅上皮の萎縮 (0 ppm: 0/10, 1 ppm: 5/10, 2 ppm: 6/10, 5 ppm: 9/10, 10 ppm 以上では全数), 2 ppm 以上の群の雄の嗅上皮で再生, 嗅上皮の嗅腺で過形成が有意に増加した²⁴⁾.

雌雄の B6D2F1/Crlj マウス (各群 50 匹) に, 0, 0.6, 2.5, 10 ppm を 6 時間/日, 5 日間/週, 104 週間吸入曝露した実験で鼻腔への影響がみられた. 0.6 ppm 以上の群の雌雄で嗅上皮の呼吸上皮化生 (雄で 0 ppm: 4/50, 0.6 ppm: 16/50, 2.5 ppm: 32/50, 10 ppm: 46/50, 雌で 0 ppm: 0/50, 0.6 ppm: 41/50, 2.5 ppm: 39/50, 10 ppm: 50/50), 呼吸上皮や嗅上皮の固有層に分布する腺の呼吸上皮化生 (雄で 0 ppm: 12/50, 0.6 ppm: 22/50, 2.5 ppm: 37/50, 10 ppm: 49/50, 雌で 0 ppm: 16/50, 0.6 ppm: 47/50, 2.5 ppm: 49/50, 10 ppm: 50/50), 雌で鼻咽頭におけるエオジン好性変化 (0 ppm: 4/50, 0.6 ppm: 14/50, 2.5 ppm: 17/50, 10 ppm: 27/50), 2.5 ppm 以上の群の雌で呼吸上皮の再生が有意に増加した²⁵⁾.

ウサギ (系統および各群数不明) に, 0, 0.5, 2, 5, 10 ppm を 6 または 7 時間/日, 13 日間吸入曝露した実験において, 2 ppm 以上の群で鼻腔の嗅上皮の変性, 5 ppm 以上の群で嗅上皮の過形成, びらん, 潰瘍および炎症がみられたが, 4 週間の回復期間後では 5, 10 ppm 群の鼻腔嗅上皮の変性を除いて回復した. 曝露 1 ヶ月後における 2 ppm 群の鼻腔組織は対照群と区別できなかった²⁶⁾.

NZW ウサギ (各群 7 匹) に, 0, 5, 10, 50 ppm を 6 時間/日, 妊娠 7~19 日に吸入曝露し, 妊娠 20 日に帝王切開した実験において, 母動物の 5 ppm 以上の群で鼻腔の呼吸上皮における過形成と壊死, 鼻腔嗅上皮の変性, びらん及び潰瘍がみられ, 10 ppm 群で眼の充血, 鼻口部の湿潤, くしゃみがみられた²⁷⁾. なお, 50 ppm 群は呼吸困難のため妊娠 9 日で切迫屠殺されている.

NZW ウサギ (各群 18 匹) に, 0, 0.5, 2, 10 ppm を 6 時間/日, 妊娠 7~19 日に吸入曝露し, 妊娠 28 日に帝王切開した実験において, 母動物の 2 ppm 以上の群で鼻腔嗅上皮の変性 (0 ppm: 0/18, 0.5 ppm: 0/18, 2 ppm: 13/18, 10 ppm: 18/18), 10 ppm 群で鼻腔嗅上皮 (0 ppm: 0/18, 0.5 ppm: 0/18, 2 ppm: 0/18, 10 ppm: 16/18), 呼吸上皮のびらん及び潰瘍, 鼻腔の呼吸上皮における過形成と炎症がみられた²⁸⁾.

5) 生殖毒性

NZW ウサギ (各群 7 匹) に, 0, 5, 10, 50 ppm を 6

時間/日, 妊娠 7~19 日に吸入曝露し, 妊娠 20 日に帝王切開した実験において, 胎児への影響はみられなかった²⁷⁾.

NZW ウサギ (各群 18 匹) に, 0, 0.5, 2, 10 ppm を 6 時間/日, 妊娠 7~19 日に吸入曝露し, 妊娠 28 日に帝王切開した実験において, 胎児への影響はみられなかった²⁸⁾.

Wistar ラット (各群 14~18 匹) に, 0, 5.38, 10.76, 21.52, 108 mg/kg/日, 妊娠 5~15 日に強制経口投与し, 妊娠 19 日に帝王切開した実験において, 母動物では 108 mg/kg/日の群で吸収胚の有意な増加がみられたが, 胎児への影響はみられなかった¹⁶⁾.

雌雄の SD ラット (各 12 匹/群) に, 0, 10, 30, 100 mg/kg/日を交配前 2 週間および交配期間の 2 週間, さらに雄では交配期間終了後の 17 日間, 雌では妊娠期間中および分娩後の 3 日間強制経口投与したところ, 100 mg/kg/日群で受胎率の低下がみられたが, 胎児への影響はみられなかった. 追加実験から受胎率の低下は雄ラットの精子運動性の低下によるものと報告されている²⁹⁾.

6) 遺伝毒性

in vitro 試験系では, TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 のネズミチフス菌を用いた変異原性試験において, 代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらず陽性であった³⁰⁻³⁴⁾. 肺炎杆菌を用いた変異原性試験では S9 無添加で陽性であった³⁵⁾.

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた HGPRT アッセイでは, S9 添加でのみ陽性であった^{36, 37)}. チャイニーズハムスター肺線維芽 V79 細胞を用いた HGPRT アッセイでは, S9 無添加でのみ陽性であった³⁸⁾. チャイニーズハムスター肺線維芽 CHL 細胞を用いた染色体異常試験では, S9 添加の有無にかかわらず陽性であった^{39, 40)}. V79 細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験では S9 無添加で陽性であった⁴¹⁾. 大腸菌を用いた DNA 修復試験では S9 無添加で陽性であった⁴²⁾. ラットおよびヒトのリンパ球を用いた不定期 DNA 合成試験では S9 無添加で陽性であった⁴³⁾. ヒトの末梢血リンパ球を用いた Comet 試験で DNA 損傷を引き起こした⁴⁴⁾.

in vivo 試験系では, 雌雄の BDF1 マウスに GMA を雄で 188, 375, 750 mg/kg, 雌で 250, 500, 1,000 mg/kg 単回強制経口投与した小核試験において, 投与 48 時間後に採取した骨髓細胞で小核出現頻度の有意な増加が雌雄ともに最高投与量群でみられた⁴⁵⁾. 雌雄の CD-1 マウスに GMA を 75, 150, 300 mg/kg 単回腹腔内投与した骨髓小核試験では, 投与 24, 48, 72 時間後に採取した骨髓細胞で小核出現頻度の有意な増加はみられなかった⁴⁶⁾. 雄マウスに GMA を 0, 25, 50, 100 mg/kg 単回腹腔内投与後に生殖細胞における精子異常試験と不定期 DNA 合成試験を行ったところ, DNA の損傷を引き起こして精

子異常数の有意な増加と生殖細胞の減少がみられ, 生殖細胞における不定期 DNA の合成が増加した⁴³⁾. 雄の F344 ラットに GMA を 0, 50, 100, 150 mg/kg/day で 29 日間, 250 mg/kg/day で 3 日間強制経口投与した実験において, 用量依存的に, 骨髓, 肝臓, 腎臓の細胞での DNA 損傷, 末梢血の赤血球における小核出現頻度の増加, 末梢血の *Pig-a* 試験で遺伝子突然変異を引き起こした⁴⁷⁾.

雄の Big Blue[®] トランスジェニック F344 ラット (各群 15 匹) に, 0, 1, 10, 25 ppm を 6 時間/日, 5 日間/週, 2 週間吸入曝露した実験において, 25 ppm 曝露群の嗅上皮と呼吸上皮における lacI 遺伝子突然変異の発現頻度が有意な増加はみられなかった⁴⁸⁾.

7) 発がん性

雌雄の Fischer ラットに 0.1 mg/kg/日 (各群 15 匹), 0.3 mg/kg/日 (各群 3 匹) を 5 日間/週, 1 年間強制経口投与した実験において, 腫瘍発生率の有意な増加はみられなかった⁴⁹⁾.

雌雄の F344/DuCrIj ラット (各群 50 匹) に, 0, 3.2, 8, 20 ppm を 6 時間/日, 5 日間/週, 104 週間吸入曝露した実験では, 3.2 ppm 以上の群の雄で腹膜中皮腫 (0 ppm : 0/50, 3.2 ppm : 7/50, 8 ppm : 16/50, 20 ppm : 14/50), 鼻腔の腫瘍 (腺腫+腺癌+扁平上皮乳頭腫+扁平上皮癌+腺扁平上皮癌) (0 ppm : 0/50, 3.2 ppm : 7/50, 8 ppm : 10/50, 20 ppm : 33/50), 雌で乳腺の腫瘍 (腺腫+線維腺腫+腺癌) (0 ppm : 7/50, 3.2 ppm : 15/50, 8 ppm : 15/50, 20 ppm : 23/50), 20 ppm の群の雄で皮膚の腫瘍 (基底細胞腫+基底細胞癌), 鼻腔の悪性腫瘍 (腺癌+扁平上皮癌+腺扁平上皮癌+鼻腔神経上皮腫), 皮下組織の線維腫, 雌で鼻腔の腫瘍 (腺腫+腺扁平上皮癌+扁平上皮癌) と鼻腔の悪性腫瘍 (腺扁平上皮癌+扁平上皮癌+鼻腔神経上皮腫+血管肉腫) が有意に増加した. 雌では子宮内膜間質性肉腫の増加もみられた²³⁾.

雌雄の B6D2F1/Crlj マウス (各群 50 匹) に, 0, 0.6, 2.5, 10 ppm を 6 時間/日, 5 日間/週, 104 週間吸入曝露した実験では, 10 ppm の群の雄で鼻腔の血管腫と血管肉腫, 雌で血管腫, 鼻腔の血管腫+血管肉腫+腺癌, 鼻腔の血管肉腫+腺癌が有意に増加した. 雄では前胃の扁平上皮乳頭腫, 雌では肺の細気管支-肺胞上皮癌と子宮の組織球性肉腫の増加もみられた²⁵⁾.

5. 許容濃度の提案

ヒトの疫学研究に基づく評価はできなかった. 動物実験では, ラットとマウスの慢性毒性試験において, 鼻腔への影響が用量依存的に確認されている. また, 発がん性に関する動物実験や遺伝毒性の試験結果からは, 齧歯類では閾値のない発がん物質である可能性が高いと考えられる. しかしながら, ヒトでの発がん性に関する知見

がないことから、閾値のない発がん物質としてヒトへの定量的な推定を行うことは現時点では大きな不確実性を生じる。従って、確率的影響に基づいた許容濃度の導出は行わないこととする。そこでヒトへの推定に際しては、最も低い濃度で慢性毒性が観察されたマウスの 104 週間吸入曝露実験の 0.6 ppm における鼻腔内での嗅上皮と呼吸上皮への影響²⁵⁾を LOAEL とし、低濃度域での発生率が高いことから LOAEL から NOAEL への不確実係数として 10 を適用する。種差については、鼻腔内での局所影響であり、鼻腔組織での代謝がヒトでは齧歯類よりも遅い⁵⁾ことから不確実係数を適用しない。なお、雌雄のラットとマウスの鼻腔で腫瘍の増加がみられ、*in vitro* 試験や *in vivo* 試験の結果から遺伝毒性があると考えられることから発がん影響への重大性として 5 の不確実係数を適用し、許容濃度として 0.01 ppm を提案する。但し、齧歯類では閾値のない発がん物質である可能性が高いと考えられることから、許容濃度以下であっても実行可能な限り曝露濃度を低く管理することが望ましい。

発がん性については、ラットの雄で鼻腔、腹膜、皮膚、皮下組織に腫瘍の増加がみられ、雌では鼻腔、乳腺、子宮に腫瘍の増加がみられたことから雌雄のラットに対するがん原性を示す明らかな証拠と考えられた²³⁾。マウスの雄では鼻腔と前胃に腫瘍の増加がみられ、雌では鼻腔、肺、子宮に腫瘍の増加がみられたことから雌雄のマウスに対するがん原性を示す明らかな証拠と考えられた²⁵⁾。従って、疫学研究からの証拠はなかったが、動物実験からの証拠が複数の動物種で十分であった。また、広範囲にわたる *in vitro* 試験や齧歯類での *in vivo* 試験の結果から GMA には遺伝毒性があると考えられた。特に、*in vitro* 試験では代謝活性化無添加系で陽性反応を示したことから GMA は DNA に直接作用すると考えられること、ヒトのリンパ球を用いた遺伝毒性試験で陽性反応を示したことを考慮し、GMA の発がん性分類については第 2 群 A とする。なお、許容濃度を発がん以外の健康影響を指標に設定したため、許容濃度の表中の発がん性分類で「 Ψ 」のマークを付し、注意を喚起することとした。

感作性については、GMA を取り扱うヒトの症例報告 3 件で接触皮膚炎症状が報告されており、いずれもパッチテストで全例に感作反応が確認されている⁷⁻⁹⁾。また、モルモットを用いた皮膚感作性実験で強い感作反応が報告されている^{16, 19)}。ヒトの疫学研究は報告されていないが、ヒトの症例報告で感作反応がみられていることから、皮膚感作性を第 2 群とする。

ウサギでの経皮曝露の LD₅₀ は低く¹²⁾、経皮吸収は GMA の重要な曝露経路のひとつである¹⁾。また、GMA の皮膚透過係数は、分子量と log Pow から 3.3×10^{-7} cm/sec と推計される⁵⁰⁾。この値は皮膚の角質細胞層の透過閾値とされる 1.0×10^{-9} cm/sec⁵¹⁾よりも十分に大きく、皮膚に

付着すると皮膚を透過して体内に吸収されると考えられる。従って、皮膚マーク「皮」を付す。

生殖毒性については、雄ラットの精子運動性の低下によるものと思われる受胎率の低下が報告されている²⁹⁾。この結果は強制経口投与試験からではあるが、GMA の重要な体内摂取経路には吸入や経皮があり、これらの経路で体内に侵入した場合にもあてはまると考えられる。従って、生殖毒性分類を第 3 群とする。

6. 他機関の提案

DFG (ドイツ): 感作性分類 Sh (danger of sensitization of the skin)⁵²⁾

AIHA (米国): WEEL-TWA : 0.5 ppm ; 皮膚感作性⁵³⁾
※2000 年に設定

IARC : 発がん性について評価対象としていない⁵⁴⁾

7. 勧告の履歴

2018 年度 (新設案)

許容濃度 0.01 ppm (0.06 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第 2 群 A

感作性分類 皮膚第 2 群

生殖毒性分類 第 3 群

文 献

- 1) IPCS. Glycidyl Methacrylate. International Chemical Safety Cards 1679. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, 2006.
- 2) 化学工業日報社. メタクリル酸グリシジル. 2017 年版 16817 の化学商品 PDF. 東京: 化学工業日報社, 2017: 393.
- 3) 経済産業省. 一般化学物質の製造・輸入数量実績. 平成 22 年度, 平成 25 年度, 平成 28 年度; 東京: 経済産業省化学物質管理課化学物質安全室; 2017.
- 4) Shi T, Zhang BZ, Yu TJ. Zhongguo Yaolixue Yu Dulixue Zazhi 1988; 2: 226-231. (in Chinese)
- 5) Domoradzki JY, et al. Metabolism of Glycidyl Methacrylate in nasal epithelium and liver of Fischer 344 rats, New Zealand rabbits and humans. PTR# 35242-310-1. Testing laboratory: DOW chemical company. Report no.: File# HET K-031916-020. Owner company: DOW. Study number: 981091; 2004. (cited in ECHA CLH report for 2,3-epoxypropyl methacrylate, 2015.)
- 6) IARC. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 77, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2000: 469-486.
- 7) Dempsey KJ. Hypersensitivity to Sta-Lok and Loctite anaerobic sealants. J Am Acad Dermatol 1982; 7: 779-784.
- 8) Matura M, Poesen N, De Moor A, Kerre S, Dooms-Goossens A. Glycidyl methacrylate and ethoxyethyl acrylate: new allergens in emulsions used to impregnate paper and textile materials. Contact Dermatitis 1995; 33: 123-124.
- 9) Vogel TA, Christoffers WA, Engfeldt M, Bruze M, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Severe bullous allergic contact dermatitis caused by glycidyl methacrylate and other acrylates.

- Contact Dermatitis 2014; 71: 247-249.
- 10) Rhone-Poulenc Inc. Acute Oral Toxicity (LD50) Study of Glycidyl Methacrylate and Chloromethyloxirane Mixture in Albino Rats. EPA Doc 88-920010076, NTIS/OTS055558; 1992.
 - 11) Zdravko BI, Manenko AK, Onishuk IN. Finding on the hygienic regulation of glycidylmethacrylate in water bodies. *Gigiena I Sanitariya* 1985; 50: 67-69.
 - 12) Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 1969; 30: 470-476.
 - 13) E.I. Du Pont. Acute inhalation toxicity. Haskell Laboratory, EPA Doc 878220438, NTIS/OTS0215042; 1982.
 - 14) Nitschke K, et al. Acute inhalation. Unpublished report of the Dow Chemical Company, 1990. (cited in OECD SIDS for glycidyl methacrylate, 1999.)
 - 15) Rhone-Poulenc Inc. 2-Propenoic acid, 2-methyl-oxiranylmethyl ester: acute toxicity studies. EPA Doc 88-920006660, NTIS/OTS0543732; 1992.
 - 16) Ouyang GS, Xie DY, Xu GL, et al. Study on Subacute Toxicity Mutagenesis and Teratogenesis of Glycidyl Methacrylate (GMA). *J Hyg Res* 1988; 17: 1-5. (in Chinese)
 - 17) E.I. Du Pont. Primary skin irritation and sensitization test on Guinea pigs. EPA Doc 878220442, NTIS/OTS0215042; 1982.
 - 18) E.I. Du Pont. Primary skin irritation and sensitization test on Guinea pigs. EPA Doc 878220443, NTIS/OTS0215042; 1982
 - 19) Dow Chemical. Glycidyl methacrylate: dermal sensitization potential in Hartley Guinea pig (final report). EPA Doc 88-920003257S, NTIS/OTS0536599; 1992.
 - 20) Dow Chemical. Glycidyl methacrylate: thirteen-week vapor inhalation toxicity study in Fischer 344 rats. EPA Doc 44632, NTIS/OTS0558871; 1996.
 - 21) Dow Chemical. Glycidyl methacrylate: 13-week inhalation neurotoxicity study in Fischer 344 rats. EPA Doc 44633, NTIS/OTS0558872; 1996.
 - 22) 日本バイオアッセイ研究センター. メタクリル酸=2,3-エポキシプロピルのラットを用いた吸入による13週間毒性試験報告書. 試験番号0770; 秦野, 神奈川: 日本バイオアッセイ研究センター; 2012.
 - 23) 日本バイオアッセイ研究センター. メタクリル酸=2,3-エポキシプロピルのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 試験番号0794; 秦野, 神奈川: 日本バイオアッセイ研究センター; 2015.
 - 24) 日本バイオアッセイ研究センター. メタクリル酸=2,3-エポキシプロピルのマウスを用いた吸入による13週間毒性試験報告書. 試験番号0771; 秦野, 神奈川: 日本バイオアッセイ研究センター; 2012.
 - 25) 日本バイオアッセイ研究センター. メタクリル酸=2,3-エポキシプロピルのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 試験番号0795; 秦野, 神奈川: 日本バイオアッセイ研究センター; 2015.
 - 26) Cieszlak F, et al. Short-term inhalation in rabbits with recovery period. Unpublished report of the Dow Chemical Company; 1996. (cited in OECD SIDS for glycidyl methacrylate, 1999.)
 - 27) Dow Chemical. Glycidyl methacrylate: inhalation teratology probe study in New Zealand white rabbits. EPA Doc 44624, NTIS/OTS0558852; 1996.
 - 28) Dow Chemical. Glycidyl methacrylate: inhalation teratology study in New Zealand white rabbits. EPA Doc 44624, NTIS/OTS0558853; 1996.
 - 29) 化学物質点検推進連絡協議会. メタクリル酸2,3-エポキシプロピルエステルのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験. 化学物質毒性試験報告 1997; 5: 363-376.
 - 30) E.I. Du Pont. Mutagenic activity of methacrylic acid, glycidyl ester in the Salmonella/microsome assay. Haskell Laboratory, EPA Doc 878220444, NTIS/OTS0215042; 1982.
 - 31) Du Pont. Mutagenicity evaluation of glycidyl methacrylate in the Ames-Salmonella/microsome plate test. Litton Bionetics Inc., EPA Doc. I.D. 88-920009251, NTIS/OTS0571001; 1992.
 - 32) The Goodyear Tire & Rubber. Mutagenicity evaluation of glycidyl methacrylate. Laboratory Report No. 81-4-5. EPA Doc 878210412, NTIS/OTS0206047; 1981.
 - 33) Canter DA, Zeiger E, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in Salmonella. *Mutat Res* 1986; 172: 105-138.
 - 34) Schweikl H, Schmalz G, Rackebrandt K. The mutagenic activity of unpolymerized resin monomers in Salmonella typhimurium and V79 cells. *Mutat Res* 1998; 415: 119-130.
 - 35) Voogd CE, van der Stel JJ, Jacobs JJJAA. The mutagenic action of aliphatic epoxides. *Mutat Res* 1981; 89: 269-282.
 - 36) E.I. Du Pont. 2-Methyl-2-propenoic acid, oxiranylmethyl ester: Chinese hamster ovary cell mutagenicity assay. Haskell Laboratory, EPA Doc 88-920002845, NTIS/OTS0539805; 1992.
 - 37) GMA Industry Group. Evaluation of glycidyl methacrylate (GMA) in the Chinese hamster ovary cell/hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase forward mutation assay. Dow Chem. Co., EPA Doc 44620, NTIS/OTS0558847; 1995.
 - 38) Schweikl H, Schmalz G, Rackebrandt K. The mutagenic activity of unpolymerized resin monomers in Salmonella typhimurium and V79 cells. *Mutat Res* 1998; 415: 119-130.
 - 39) Kusakabe H, Yamakage K, Wakuri S, et al. Relevance of chemical structure and cytotoxicity to the induction of chromosome aberrations based on the testing results of 98 high production volume industrial chemicals. *Mutat Res* 2002; 517: 187-198.
 - 40) 化学物質点検推進連絡協議会. メタクリル酸2,3-エポキシプロピルエステルのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. 化学物質毒性試験報告 1997; 5: 377-380.
 - 41) von der Hude W, Carstensen S, Obe G. Structure-activity relationship of epoxides: induction of sister-chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells. *Mutat Res* 1991; 249: 55-70.
 - 42) von der Hude W, Seelbach A, Basler A. Epoxides: comparison of the induction of SOS repair in *Escherichia coli* PQ37 and the bacterial mutagenicity in the Ames test. *Mutat Res* 1990; 231: 205-218.
 - 43) Xie DY, Zhang W, Cao LF, et al. Studies of the genotoxicity of glycidyl methacrylate (GMA). *Biomed Environ Sci* 1990; 3: 281-289.
 - 44) Poplawski T, Pawlowska E, Wisniewska-Jarosinska M, et al. *Chem Biol Interact* 2009; 180: 69-78.
 - 45) 化学物質点検推進連絡協議会. メタクリル酸2,3-エポキシプロピルエステルのマウスを用いる小核試験. 化学物質毒性試験報告 1997; 5: 381-385.
 - 46) GMA Industry Group. Evaluation of glycidyl methacrylate (GMA) in the mouse bone marrow micronucleus test. Dow Chem. Co., EPA Doc 44620, NTIS/OTS0558846; 1995.
 - 47) Dobrovolsky VN, Pacheco-Martinez MM, McDaniel LP, Pearce

- MG, Ding W. In vivo genotoxicity assessment of acrylamide and glycidyl methacrylate. *Food Chem Toxicol* 2016; 87: 120-127.
- 48) Gollapudi B, et al. Glycidyl methacrylate: Evaluation in an in vivo assay for gene mutation using transgenic Big Blue Fisher 344 rats. CRI Number 991592; PTR # 35242-310-2. Testing laboratory: Health and Environmental Research Laboratories. The Dow Chemical Company. Report no.: File # HET K-031916-018. Owner company: The Dow Chemical Company. Study number: Study ID 981081; 1999. (cited in ECHA CLH report for 2,3-epoxypropyl methacrylate, 2015.)
- 49) Hadidian Z, Fredrickson TN, Weisburger EK, Weiburger JH, Glass RM, Mantel N. Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines, and purine antimetabolites. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41: 985-1036.
- 50) Potts RO, Guy RH. Predicting skin permeability. *Pharm Res* 1992; 9: 663-669.
- 51) Kimura E, Kawano Y, Todo H, Ikarashi Y, Sugibayashi K. Measurement of skin permeation/penetration of nanoparticles for their safety evaluation. *Biol Pharm Bull* 2012; 35: 1476-1486.
- 52) DFG. Glycidylmethacrylat [MAK Value Documentation in German Language, 2015]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim: Wiley-VCH; 2015: DOI: 10.1002/3527600418.mb10691d0058.
- 53) AIHA. WEEL[®] Values (2011). 2013 ERPG/WEEL Handbook. AIHA Guideline Foundation, 2013.
- 54) IARC. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.

発がん性分類暫定物質 (2018) の提案理由

平成 30 年 5 月 17 日

日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

2-ニトロトルエン



[CAS No. 88-72-2]

発がん性分類 第 2 群 A

1. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会は、2-ニトロトルエンの発がん性分類について分類していなかったが、国際がん研究機関 (IARC) の分類見直しがあり、2-ニトロトルエンを発がん性分類対象物質として取り上げて検討した。

IARC は 2-ニトロトルエンについて 1996 年に Group 3 に分類した¹⁾。1996 年以降に新たにいくつかの文献が示されたことから、IARC は 2010 年の専門家会議を経て、2013 年のモノグラフ Volume 101 で見直し、Group 3 から Group 2A に変更した²⁾。

2-ニトロトルエンのみに曝露されたとするヒト集団での発がんに関する疫学的な結果の報告はみられない。2-ニトロトルエンの曝露の可能性が考えられる報告として、マゼンタ (フクシン) など芳香族アミン染料製造工場でのケース報告³⁾と 2 つのコホート研究^{4,5)}がある。北イタリアの染料工場で 1922~1970 年の間に働いていた 906 人のコホート研究⁵⁾で、Group 1 に分類される「マゼンタの製造工程」⁶⁾(マゼンタは発がん性分類第 2 群 B⁷⁾) で 2-ニトロトルエンが中間体として使用され、2-ニトロトルエンの曝露の程度は示されていないが、職務、曝露および合成過程で細かく作業者を分類して行った評価で、β-ナフチルアミンおよびベンジジンの影響を除外してもフクシン製造が膀胱がんの過剰発生に寄与し、2 つのフクシン製造工程で 2-ニトロトルエンおよび 4,4'-メチレンビス (2-メチルアニリン) が原料あるいは中間体として存在し、2-ニトロトルエンの膀胱がん発症率の増加への寄与は否定できないとしている⁵⁾。したがって、2-ニトロトルエンのヒト発がんの証拠は限定的であると考えられる。

動物実験における発がん性については、多くの報告がある。B6C3F1 マウス (雌雄各 60 匹/群) に 1250, 2500, 5000 ppm の濃度で 105 週間混餌投与 (雄で約 165, 360, 700, 雌で約 150, 320, 710 mg/kg 体重/日に相当) したところ、雌雄で骨格筋、皮下組織あるいは腸間膜の血管肉腫および盲腸癌、雌で肝細胞腺腫および肝細胞癌の増加が認められた^{8,9)}。F344 ラット (雌雄各 60 匹/群) に 625, 1250, 2000 ppm の濃度で 105 週間混餌投与 (雄で約 25, 50, 90, 雌で約 30, 60, 100 mg/kg 体重/日に相