

初期評価プロファイル (SIAP)

メタクリル酸エステル(短鎖)

物質名	Ethyl Methacrylate : EMA	Iso-Butyl Methacrylate : i-BMA
CAS No.	97-63-2	97-86-9
構造		
物質名	n-Butyl Methacrylate : n-BMA	2-Ethylhexyl Methacrylate : 2-EHMA
CAS No.	97-88-1	688-84-6
構造		

SIAR 結論の要旨

カテゴリーの理論的根拠

このカテゴリーに含まれる短鎖(C₂-C₈)の不飽和直鎖及び側鎖メタクリル酸アルキルは環境毒性、分布と運命、並びに哺乳動物毒性に関して構造活性相関を示す。これらのエステル類は迅速にいくつかの組織において、非特異的カルボキシルエステラーゼにより、メタクリル酸 (CAS No. 79-41-4) 並びに構造的に相当するアルコールに代謝される。C₁ エステルであるメチルメタクリレート (MMA) (CAS No.80-62-6) は、OECD HPV 化学物質計画において広範囲に研究され、レビューされた最も量が多いメタクリル酸エステルである。このように、MMA はこのカテゴリーにとっての堅固な参照化学物質である。

物理-化学的特性

MMA、EMA、i-BMA、n-BMA、並びに 2-EHMA の物理-化学的特性はそれぞれ、次のようである。沸点 : 100.5°C、118.8°C、155°C、163°C、227.6°C ; 凝固点 : -48°C、<-75°C、-35°C、-50°C、≤-50°C ; 蒸気圧 : 20°Cでそれぞれ、42、20、2.1、2.1、0.065hPa ; logK_{ow} : 20/25°C で 1.38、1.87、2.95、2.99-3.03、4.95-5.59 ; 水溶解度 : 16g/L (20°C)、4.69g/L (20°C)、0.47g/L (25°C)、0.36g/L (25°C)、0.0016g/L (25°C)。

ヒトの健康

本カテゴリーに含まれる化合物は経口、経皮、並びに吸入経路による急性毒性は低い。カテゴリー物質全般の有害性の傾向は、最近のガイドライン試験のばく露用量制限の採用により覆い隠されている。LD₅₀ 値は

2000 mg/kg よりも大きい。吸入 LC₅₀ 値は 29 mg/L (約 5000 ppm) を超えると思われる。2-EHMA の急性吸入毒性データは入手できないが、この毒性指標は蒸気圧 (20°C で <1hPa) が低いために重大であるとは考えられない。これらの化学物質はすべて、閉塞条件及び長期接触で塗布するとウサギの皮膚に典型的な刺激性がある。EMA は眼に僅かから中程度の刺激性があるが、i-BMA、n-BMA、並びに 2-EHMA は最悪でも僅かな刺激性を示すだけである。4 つのエステルすべてが adjuvant を用いたモルモットにおける接触感作性試験であいまいな結果を与えるようである。EMA、n-BMA、並びに i-BMA はヒトにおける陽性の臨床チャレンジ反応を与えると報告されたが、メタクリル酸エステルは動物とヒトの両方に他のメタクリル酸エステルとの交叉-反応を示すので、臨床症例試験において誘発する物質がもう一つのメタクリル酸エステルであるかもしれないという可能性は除外できない。アクリル酸エステルとの交叉-反応は報告されていない。これらのデータは短鎖のメタクリル酸エステルは弱い皮膚感作性物質であると結論している。これらのエステル類と呼吸器系アレルギーを結びつける臨床症例試験報告はない。

n-BMA の反復経口ばく露試験(OECD 422)において、雄ラットにおける NOEL は脾臓重量の減少及び脾臓赤色髄の萎縮に基づいて 30 mg/kg bw/日であった。雌における NOEL は腎臓に対する影響を示唆する血液及び尿パラメーターの変化に基づいて、300 mg/kg bw /日であったが、これらは組織病理学的には認められなかった。EHMAの同様な反復経口ばく露試験(OECD 422)において、雄ラットにおいて腎臓(絶対的及び相対的、確証的な組織病理なし)、下垂体(相対的)、並びに肝臓(相対的)における臓器重量の変化、及び、雌ラットにおいて肝臓(絶対的及び相対的)及び腎臓(相対的のみ)の両方における臓器重量の変化に基づいて、雄における NOAEL は100 mg/kg bw/日、及び雌における NOAEL は30 mg/kg bw/日であった。

n-BMA のラットにおける亜慢性吸入試験において、初期影響(lead effect)は気道の嗅部における病変の発達であった。この影響の LOEC は 952 ppm(5626 mg/m³)で、NOEL は 310 ppm (1832 mg/m³) であった。他の反復用量吸入試験は本カテゴリーの他の化合物について入手できないが、広範囲の試験が本カテゴリーの参照化学物質である MMA の吸入毒性について報告された。これらの試験は一貫して、初期影響が鼻腔内の嗅覚組織の局所的変性であると指摘している。この影響について、ラットにおける 2 年間吸入試験における NOAEC が 25 ppm (104 mg/m³)ということが同定されたが、嗅覚組織に対する僅かな影響だけが 100 ppm(416 mg/m³)で観察された。毒性機構は、組織のカルボキシルエステラーゼによる親エステルの加水分解からメタクリル酸 (MAA) が放出されたためと特定された。MMA についての研究は、急性影響から慢性ばく露影響への進行がほとんどないか、またはないことを指摘している。

ラットにおける最近の吸入試験も EMA 200 ppm(948 mg/m³)急性ばく露後に MMA に対比しうる嗅覚病変を生じるが、EMA より大きいアルキル-メタクリル酸エステルはこの用量レベルでは毒性反応を誘発しないことを示した。それは主に物理化学的性質が蒸気の重要な局所摂取を妨げるからであろう。入手可能なデータに基づいて、鼻嗅覚病変の NOAEC/LOAEC がエステルの大きさが増加するのに伴って増加するような明白な傾向が短鎖アルキルメタクリレートカテゴリーに認められる。

それゆえ、EMA による嗅覚病変の NOAEC は、MMA に匹敵するか、またはそれより僅かに高い、すなわち 25 ppm (119 mg/m³) である。i-BMA の場合、NOAEC は n-BMA (310 ppm(1832 mg/m³)) に匹敵すると思われる。EHMA の蒸気圧が低いことと、平衡状態での飽和蒸気濃度が僅かに 99 ppm (814 mg/m³) であることを考慮すると、EHMA が正常の使用条件で鼻の病変を引き起こすことはありえない。メタクリル

酸エステルは遺伝子突然変異、染色体突然変異、並びに異数体形成影響について *in vitro* 及び *in vivo* で適切な用量を超えた範囲で試験された。本カテゴリーのメタクリル酸エステルの遺伝子突然変異誘発の示唆は得られなかった。

本カテゴリーのどの化合物についても発がん性試験は入手できないが、ヒト及び動物における MMA の発がん性について関連する懸念はない。MMA にばく露した集団における腫瘍率増加を示す疫学データは信頼性に限界があり、MMA 単独を原因物質として関連付けることはできない。MMA に関する類推及びこれらのエステル類の一般に迅速な代謝と体からの排出に基づいて、発がん性リスクは呈しそうにない。

生殖毒性のいくつかの証拠は n-BMA 及び 2-EHMA について OECD TG422 によって実施された 1 世代ラット生殖毒性試験で論証された。n-BMA の試験において、1000 mg/kg/日レベルで黄体数及び着床数が減少し、NOEL は 300 mg/kg/日であった。同様に 2-EHMA の試験において、1000 mg/kg/日レベルで妊娠期間の延長、黄体数及び着床箇所の減少があり、NOEL は 300 mg/kg/日であった。MMA への短期ばく露の優性致死試験において、マウス雄の受精能力に対する影響は交配前 5 日間で 9000 ppm までにはばく露した動物で観察されなかった。

ラットにおける n-BMA 及び EMA の高濃度の吸入ばく露は胎仔体重減少の発生毒性を引き起こすが、明白な母獣毒性濃度においても胚致死および催奇形性を生じなかった。同様に、MMA は母獣毒性を生じる吸入ばく露レベルにおいてもラットの発生影響を引き起こさない。経口ばく露で、n-BMA または EHMA の発生毒性のいくつかの証拠が OECD TG422 スクリーニング試験 (すなわち、授乳 0 日目の新生仔数の減少、1000 mg/kg/日用量群における分娩、出生率、並びに仔の総数における減少) により示されたが、このスクリーニング試験プロトコルの限界は、催奇形性試験としてさらに重きを置くべきことが示唆されている。ブチルメタクリラートの代謝物(メタクリル酸及び相当するアルコール)の試験において、発生に対する影響はイソブタノールのラット及びウサギへの経口ばく露後、またはイソ-または第三級ブタノールへの吸入ばく露後には観察されなかった。n-ブタノールは 8000 ppm(TWA の約 50 倍)で未発達の頸助増加を生じたが、誘発は母獣毒性が存在する場合だけであった。加水分解によりメタクリル酸及び相当するアルコールを生成するブチルメタクリル酸エステル類へのばく露は発生毒性を生じるのに十分なほど高いアルコールの血中レベルを生じることがありそうにない。エステルの親化合物 i-BMA について入手できるデータはないが、n-BMA、EMA、EHMA、並びに MMA の類似性により、本化学物質は発生毒性を示さないだろうと予想された。

神経毒性が示唆される Morris 水迷路試験(Morris Water Maze Test) において、用量に関係した反応が EMA で観察された。しかしながら、臨床観察は神経毒性影響よりもむしろ一般的全身毒性与一致していて、再調査に当たった病理学者達は報告された脊髄の空胞化は artifact であり、末梢神経及び脳で報告された病変は投与に関係しないと考察した。

環境

モデル計算はエステル類が大気中の OH ラジカルの影響を受けて、大気中で迅速に光分解するだろうと指摘している。それらは酸性及び中性条件で安定であり、pH9 以上で迅速に加水分解する。Mackay レベル III の計算に基づくと、短鎖のメタクリル酸エステルは優先的に大気中に分配され、2-EHMA 以下のより小さいエステルは水系にかなり存在するだろう。EMA、i-BMA、並びに n-BMA は土壌または底質中にそれ程は存

在しないが、一方、EHMA は水生環境中に放出されると、土壌または底質中に分配される可能性がある。本カテゴリーのエステル化合物は皆、易生分解性である。短鎖のメタクリル酸エステル類の LogK_{ow} 値に基づいて、生物蓄積性は MMA、EMA、i-BMA、n-BMA の順であるが、一方、魚類を用いた生体濃縮試験において、2-EHMA は 37 という低い生物濃縮係数を示した。水系コンパートメントからの排出は迅速であると予測され、蒸発及び生分解は関連する主な消失過程である。

エステル類は水生生物に低から高い毒性があり、本カテゴリー全般において親油性及び分子の大きさが増加すると共に毒性が増加し、EMA の毒性が最小で、2-EHMA が最も強い毒性を示す。この傾向は一般的な毒性レベルで試験された 3 つの栄養レベル（藻類、ミジンコ、並びに魚）すべての中で、一致した。魚急性毒性(96 時間 LC_{50})は 100 mg/L (EMA) から 2.78 mg/L (2-EHMA) の範囲である。同様に、無脊椎動物急性毒性(48 時間 EC_{50})は EMA の >66 mg/L から 2-EHMA の 4.6 mg/L の範囲で、藻類急性毒性(72 時間 EC_{50})は EMA の >110 mg/L から 2-EHMA の 7.68 mg/L の範囲である。この一般的傾向も長期及び慢性水生試験で観察された。魚慢性毒性試験は本カテゴリーのどの化合物についても入手できない。水生無脊椎動物の慢性毒性データ(21 日)は NOEC が 18 mg/L (EMA) から 0.105 mg/L (2-EHMA) の範囲である。藻類慢性毒性試験(72 時間)は NOEC が 110 mg/L (EMA) から 5.8 mg/L (i-BMA) の範囲である。慢性水生毒性について信頼できると考慮されるデータはすべて分子重量及び親油性が増加すると共に毒性が増加する傾向を支持している。

ばく露

EMA、i-BMA、n-BMA、並びに 2-EHMA はポリマー工業で用いられる。EMA を基礎とするポリマーは自動車のコーティング剤、ネイルアート剤、インク、並びに歯科用材料を作るために用いられる。i-BMA を基礎にしたポリマーは自動車のコーティング剤、ラッカー、並びにエナメル製造に用いられ、n-BMA を基礎とするポリマーは自動車のコーティング剤、トナー、潤滑油、建築塗料、他のラッカーとエナメル、粉末コーティング剤、接着剤、並びに床の艶出し剤に用いられ、2-EHMA を基本とするポリマーは潤滑油、自動車のコーティング剤、塗料、印刷インク、接着剤、添加剤の原料ならびに接着剤に用いられる。推定の世界生産量は EMA (10kt/年)、n-BMA (100kt/年)、i-BMA (10kt/年)、並びに 2-EHMA (2.5kt/年) (米国の数量、ヨーロッパにおける匹敵する生産量、日本における 1.7kt/年の 2-EHMA の推定生産量に基づく) である。エステル類は樹脂及びポリマー産業において、製造及び使用中に漏洩排出 (fugitive emission) 及び堆積排出 (stack emission)、あるいは廃水を通して環境へ放出されるかもしれない。EU におけるモノマー及びポリマー製造からの環境への推定排出は大気中へ n-BMA が <0.3t/年、i-BMA が <0.15t/年、水中に n-BMA が <0.15t/年、i-BMA が <0.05t/年であり、土壌中への排出はない。n-BMA/i-BMA 加工 (重合) に関する限定された入手可能なデータは大気中に 15g/t 及び水系に 10g/t のモノマーが消失することを示唆している。これらのモノマーの製造、それに続くこれらのモノマーから作られるポリマーの製造及び使用に職業的に関係する作業者のばく露の可能性は非常に低い。これらのモノマーは産業または消費者用途のためのポリマー製造にほとんど用いられる。最終用途の消費者製品は、僅かな濃度のエステル (重合の結果) しか含まないので、メタクリレートモノマーへの消費者ばく露は非常に低いと思われる。少量の EMA、並びにより少量の i-BMA は人工爪の生産及び修復に用いられる。ネイルサロンにおける職業ばく露に関する公表されたデータは吸入ばく露が発生するが、典型的な濃度は相対的に低く、現行のばく露限界値以下であることを示唆している。この使用シナリオにおける皮膚ばく露の可能性は排除することができない。メタクリレートモノマーも訓練された歯科技術によりポリマーを基本とした入れ歯や人工装具の製造に用いられる。これらの装具における残

留モノマーのレベルは ISO 基準に基づいて管理されている；このため、経口粘膜からのばく露は非常に低
いだろう。

勧告の理論的根拠並びに勧告された追加研究の特徴

健康

これらの化学物質はヒトの健康に有害性(皮膚感作性、皮膚と眼の刺激)を示す。提供国によって提出された
データに基づいて、ヒトへのばく露は低いと予想され、そのために、これらの化学物質は現在のところ、追
加研究の優先度は低い。諸国は提供国によって提出されなかったばく露シナリオを調査するよう要望する
かもしれない。

環境

カテゴリーメンバーは、環境に対して有害性を示す特性を有する(急性毒性: 1~100 mg/Lの間)。しかし、
その急速な生分解性及び限定的な生物蓄積性により、このカテゴリーの物質は追加作業の優先度は低い。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写(電子媒体への複写を含む)は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

[免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を
負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。