

リスク評価書（案）

（有害性評価部分）

メタクリル酸2,3-エポキシプロピル (2,3-Epoxypropyl methacrylate)

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 1 物理化学的性質

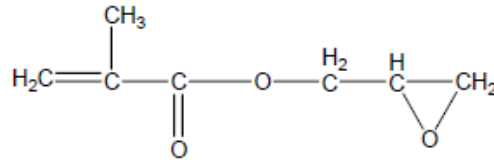
2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称：メタクリル酸2,3-エポキシプロピル

4 別 名：メタクリル酸グリシジル、グリシジルメタクリレート (GMA)

5 化学式：C₇H₁₀O₃

6 構造式：



7
8
9
10 分子 量：142.2

11 CAS番号：106-91-2

12 強い変異原性が認められた化学物質第209号

13

14 (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.)：<61°C

比重 (水=1)：1.08

発火点：—

沸 点：189°C

爆発限界 (空気中)：—

蒸気圧：0.42 kPa (25°C)

溶解性 (水)：5 g/100 mL (溶ける) (25°C)

蒸気密度 (空気=1)：4.9

オクタノール/水分配係数 log Pow：0.96

融 点：-41.5°C、-50°C

換算係数：

1 ppm=5.81 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³=0.172 ppm (25°C)

15

16 (3) 生産・輸入量、使用量、用途

17 製造・輸入量：7000 t (経産省 2017)

18 用 途：熱硬化性塗料、繊維処理剤、接着剤、帯電防止剤、塩ビ安定剤、ゴム、樹脂など
19 の改質剤、イオン交換樹脂、印刷インキのバインダー

20 製造業者：三菱レイヨン、三菱ガス化学、日油

21

22 2 有害性評価の結果 (別添 1 及び別添 2 参照)

23 (1) 発がん性

24 ○ ヒトに対しておそらく発がん性がある

25 根拠：ラットを用いたGMAの2年間吸入ばく露による発がん性試験において、雌雄で鼻

26 腔、雄で腹膜、皮膚及び皮下組織、雌で乳腺及び子宮の腫瘍の発生増加が認められ
27 た。又、マウスを用いたGMAの2年間吸入ばく露による発がん性試験において、雌

28 雄で鼻腔、雄で前胃、雌で肺及び子宮の腫瘍の発生増加が認められた。これらの腫
29 瘍発生の増加は、ラット及びマウスに対する明らかな発がん性の証拠と考えられ

30 た。ヒトにおける発がん性については報告なし。

31

32 (各評価区分)

33 IARC：情報なし

34 産衛学会：第 2 群 A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) (提案年 2018)

35 EU CLP : 情報なし
36 NTP 14th : 情報なし
37 ACGIH : 情報なし
38 DFG : 情報なし

39

40 閾値の有無 : なし

41 根拠 : 「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

42 発がんの定量的リスク評価 : 吸入ばく露については調査した範囲内では報告は得られてい
43 ない。

44 (参考)

45 LOAEL = 3.2 ppm

46 根拠 : F344/DuCrjラット (1群雌雄各50匹)にGMA 0、3.2、8、20 ppmを6時間/日、5日間/
47 週、2年間 (104週間)吸入ばく露した発がん性試験において、鼻腔では雌雄に扁平上皮
48 癌及び腺腫、雄に鼻腔神経上皮腫の発生増加が認められ、さらに、雌雄に腺扁平上皮
49 癌、雄に扁平上皮乳頭腫、腺癌、雌に鼻腔神経上皮腫、血管肉腫の発生もみられ、腫
50 瘍の前段階と考えられる異型扁平上皮過形成、呼吸上皮の扁平上皮化生、異型を伴う
51 扁平上皮化生、移行上皮過形成の発生増加がばく露群にみられた。鼻腔の腫瘍の発生
52 増加は雄では3.2 ppm群以上の群で、雌では20 ppm群で認められた。又、雄では腹膜の
53 中皮腫が3.2 ppm以上の群で、皮膚の基底細胞腫及び基底細胞腫と基底細胞癌を合わせ
54 た腫瘍、ならびに皮下組織の線維腫が20 ppm群で、雌では乳腺の線維腺腫が20 ppm群
55 で、乳腺の線維腺腫と腺腫、腺癌を合わせた腫瘍が3.2 ppm以上の群で、子宮の子宮内
56 膜間質性肉腫が20 ppm群で、それぞれ発生増加を示した。以上のように、雌雄で鼻腔、
57 雄で腹膜、皮膚及び皮下組織、雌で乳腺及び子宮の腫瘍の発生増加が認められ、これ
58 らの腫瘍の発生増加はGMAのラットに対する発がん性を示す明らかな証拠と考えら
59 れた。

60

61 不確実係数 UF = 1000

62 根拠 : LOAEL→NOAEL の変換 (10)、種差 (10)、がんの重大性 (10)

63 評価レベル = 0.0024 ppm (0.014 mg/m³)

64 計算式 : $3.2 \times 6/8$ (労働時間補正) $\times 1/10$ (LOAEL) $\times 1/10$ (種差) $\times 1/10$ (がんの重大性)
65 = 0.0024 ppm

66

67 (2) 発がん性以外の有害性

68 ○急性毒性

69 致死性

70 ラット

71 吸入毒性 : LC₅₀ = 45 ppm/4h、LC₀ = 412 ppm/4h、LCLo = 241 ppm/6h

72 経口毒性 : LD₅₀ = 290~827 mg/kg体重

73 経皮毒性 : LDLo = 報告なし

74 マウス

75 吸入毒性 : 報告なし

76 経口毒性：LD₅₀ = 390～1,050 mg/kg体重

77 経皮毒性：報告なし

78 ウサギ

79 吸入毒性：1400 mg/m³/6h

80 経口毒性：LD₅₀ = 報告なし

81 経皮毒性：LDLo = 480～996 mg/kg体重

82

83 健康影響

- 84 ・ F344ラット (1群雌雄各5匹)に105、269、412 ppm (610、1,563、2,394 mg/m³)のメタクリル
85 ル酸2,3-エポキシプロピル (以下GMA)を4時間単回ばく露した急性吸入毒性試験にお
86 いて、死亡例は認められなかったが、269 ppm (1,563 mg/m³)においても呼吸の変化 (努
87 力性呼吸)、眼の変化 (刺激、角膜混濁)及び体重減少が認められた。
- 88 ・ ChR-CD (SD)ラット (1群雄6匹)に22、26、53、61、64 ppmのGMAを4時間単回ばく露し
89 した急性吸入毒性試験において、26 ppm以上のばく露群で死亡が認められ、その用量にお
90 ける毒性症状として、努力性呼吸、喘ぎ呼吸及び体重減少が認められた。死亡の認めら
91 れなかった22 ppmでは呼吸の増加、赤色鼻汁及び体重減少が認められた。
- 92 ・ ChR-CD (SD)ラット (1群雄10匹)に179、266 ppmのGMAを4時間単回ばく露した急性吸
93 入毒性試験において、266 ppm群で1例が死亡した。両群において、不規則呼吸、肺雑音、
94 体重減少が認められた。
- 95 ・ SDラット (1群雌雄各2匹)に400、600、900、1,350 mg/kg体重のGMAを単回経口投与し
96 た試験において、900 mg/kg以上の投与群において死亡が認められた。全投与群で自発
97 運動の低下、粗毛及び努力性呼吸が、600 mg/kg以上の投与群ではそれに加えて筋力低
98 下が認められ、さらに900 mg/kg以上では痙攣が認められた。
- 99 ・ 白色ウサギ (1群雌雄各2匹)の正常皮膚及び損傷皮膚 に600、900、1,350、2,025、3,000
100 mg/kg体重のGMAを24時間適用した急性経皮毒性試験において、900 mg/kg以上の群で
101 死亡が認められた。全適用投与群において自発運動の低下、筋力低下、低体温及び血管
102 収縮が認められた。900 mg/kg以上の群では痙攣が認められた。
- 103 ・ ラット、ウサギ、モルモット及びイヌに1,400 mg/m³ のGMAを6時間単回吸入ばく露し
104 た結果、肺、胸部及び呼吸に変化が認められた

105

106 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

107 根拠：ヒトにおいてGMAの0.1%及び原液による皮膚刺激性が報告されている。

108 ・ ウサギにおいて GMA 原液の適用で中等度から重度の皮膚刺激性が報告されている。

109

110 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

111 根拠：ウサギにおいてGMA原液の適用で中等度から重度の刺激性及び角膜損傷が認められ
112 た。

113

114 ○皮膚感作性：あり

115 根拠：接着シーリング材の製造におけるGMAに対するアレルギー性接触過敏症が3例、又
116 実験に使用したGMAを含む乳剤にばく露した研究者で接触皮膚炎が報告されている

117 。

- 118 • Hartley 系モルモット (1 群雄 10 匹)に 1、2 週目は GMA の 25%溶液 (溶媒、ジブ
119 ロピレングリコールモノメチルエーテル)を、3 週目は 10%溶液を 400 μ L 皮膚に適用
120 して感作を行い、最終感作の 2 週間後に 1%溶液を 400 μ L 皮膚に適用して惹起した
121 試験で、7/10 例で感作反応が認められた。

122
123 ○呼吸器感作性： 報告なし

124
125 ○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)

126 LOAEL=0.6 ppm

127 根拠：B6D2F1/Crljマウス (1群雌雄各50匹)にGMA 0、0.6、2.5、10 ppmを6時間/日、5日間/
128 週、2年間 (104週間) 吸入ばく露した試験において、生存率は、雄では2.5 ppm以上
129 の群で、雌では0.6及び10 ppm群で対照群に比べ低下した。体重は、雄では10 ppm群
130 が投与期間を通じて対照群よりやや低値で推移し、雌では0.6及び10 ppm群で投与期
131 間の初期に軽度の増加抑制がみられた。摂餌量は、雄の10 ppm群で投与期間を通じ
132 て、雌では全投与群で投与期間の前半に、それぞれ対照群よりやや低値であった。血
133 液学的検査では、血小板数の低値が雄の10 ppm群にみられた。血液生化学的検査、
134 尿検査及び臓器重量では、ばく露の影響と思われる変化はみられなかった。病理組織
135 学的検査における非腫瘍性病変としては、雌雄とも鼻腔 (呼吸上皮の炎症、再生、扁
136 平上皮化生、エオジン好性変化、嗅上皮の呼吸上皮化生、エオジン好性変化、壊死及
137 び固有層の腺の呼吸上皮化生)と鼻咽頭 (エオジン好性変化)にばく露の影響がみられ
138 た。鼻腔の変化 (嗅上皮と腺の呼吸上皮化生)は最低濃度の0.6 ppmまでみられた。

139
140 不確実係数 UF = 100

141 根拠：LOAEL→NOAELの変換 (10)、種差 (10)

142 評価レベル = 0.0045 ppm (0.026 mg/m³)

143 計算式：0.6×6/8 (労働時間補正)×1/10 (LOAEL)×1/10 (種差) = 0.0045 ppm

144
145 ○生殖毒性：あり

146 NOAEL = 21.52 mg/kg 体重/日

147 根拠：Wistarラット (1群雌14~18匹)に0、5.38、10.76、21.52、108.0 mg/kg体重/日のG
148 MAを妊娠5~15日の間強制経口投与し、妊娠19日に解剖した結果、母動物への影響
149 として108.0 mg/kg群で体重増加量が低値を示した。同群で胎児吸収率の増加が認
150 められた。先天異常や胎児異常は認められなかった。胎児の体重にも対照群との差
151 はなかった。従ってSIDSは、NOAELを母動物については21.52 mg/kg体重/日、催
152 奇形性については108.0 mg/kg体重/日と判断した。本評価委員会では、108.0 mg/k
153 g群で胎児吸収が認められたことから、胚・胎児毒性のNOAELを21.52 mg/kg体重/
154 日と判断した。

155
156 不確実係数 UF = 10

157 根拠：種差 (10)

158 評価レベル = 2.2 ppm (12.9 mg/m³) (経口投与から換算)
159 計算式 : 21.52 mg/kg体重/日 × 1/10 (種差) × 60 kg/10 m³ = 12.9 mg/m³ (2.2 ppm)

160
161 (参考)

162 NOAEL = 30 mg/kg体重/日

163 根拠 : Crj:CD(SD)ラット (1群雌雄各12匹)に0、10、30、100 mg/kg体重/日のGMAを交
164 配前14日から雄には交配後14日まで、雌には哺育3日まで強制経口投与した反復投
165 与毒性試験と生殖発生毒性スクリーニング試験の併合試験 (GLP、OECD テストガ
166 イドライン422準拠)において、100 mg/kg群で受胎率が低下した。性周期、交尾率
167 及び妊娠期間に影響は認められなかった。黄体数、着床痕数、出産児数、出生児
168 数、着床率、分娩率、出産率、出生率、4日生存率にも影響はなかった。生殖腺の病
169 理組織学的検査の結果、全ての投与群において、不妊の原因となるような影響は認
170 められなかった。100 mg/kg群の生存例の雄で、精細管の精上皮細胞 (ステージVIII)
171 におけるセルトリ細胞あたりの始原生殖細胞数には変化はなかった。生存児の体重
172 及び児の剖検において、GMA投与に起因する異常は認められなかった。受胎率の低
173 下の再現性及び雌雄のどちらに起因するかを確認するため、受胎能の確認試験を行
174 い、受胎率の低下は主として雄側の精子活力の低下によるものと考えられた。又、
175 確認試験で100 mg/kg群で雄に対する影響より強くはないが雌の受胎能にも若干の
176 影響が認められた。以上の結果から、親動物の生殖能及び児の発達におけるNOAEL
177 はそれぞれ30 mg/kg体重/日及び100 mg/kg体重/日と判断された。

178
179 不確実係数 UF = 10

180 根拠 : 種差 (10)

181 評価レベル = 3.1 ppm (18 mg/m³) (経口投与から換算)

182 計算式 : 30 mg/kg体重/日 × 1/10 (種差) × 60 kg/10 m³ = 18 mg/m³ (3.1 ppm)

183
184 ○遺伝毒性 : あり

185 根拠 : *In vitro*においてネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、肺炎桿菌を用いた前
186 進突然変異試験、大腸菌を用いたDNA修復試験、ヒト及びラットのリンパ球を用い
187 た不定期DNA合成試験、哺乳類培養細胞 (CHO及びV79細胞) を用いた遺伝子突然
188 変異試験、CHL細胞を用いた染色体異常試験、ならびにV79細胞を用いた姉妹染色
189 分体交換試験でいずれも陽性であった。*In vivo*においてはマウスを用いた不定期
190 DNA合成試験及び小核試験で陽性であった。以上のことからGMAは遺伝毒性を有
191 すると判断される。

192
193 生殖細胞変異原性等 : 以上の他に情報なし。

194
195 ○神経毒性 : なし

196 根拠 : F344ラット (1群雌雄各12匹)に0.5、2、15 ppm (2.9、12、87 mg/m³) のGMAを
197 6時間/日、5日/週、13週間吸入ばく露した。4週目に2及び15 ppm で発生率は低
198 が鼻汁と鼻孔の拡大が観察された。その他には投与に関連した影響はみられなかつ

た。ばく露開始前及び開始後は1ヵ月ごとに機能観察総合検査 (FOB)と運動量測定が実施され、ばく露期間終了後に視覚誘発電位、聴覚誘発電位、体性感覚誘発電位、尾神経活動電位が測定され、広範囲の神経病理学的検査も実施されたが、いずれのばく露濃度においても神経毒性影響を示す証拠は見つからなかった。

(3) 許容濃度等

ACGIH TLV-TWA : 設定なし

日本産業衛生学会 : 0.01 ppm (0.06 mg/m³)、経皮吸収、生殖毒性 3 (提案年度 2018)

根拠 : 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 週間吸入ばく露実験の 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、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バク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。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。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。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。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

240 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、
241 経皮吸収はGMAの重要なばく露経路のひとつである。また、GMAの皮膚透過係数
242 は、分子量とlog Powから 3.3×10^{-7} cm/secと推計される。この値は皮膚の角質細
243 胞層の透過閾値とされる 1.0×10^{-9} cm/secよりも十分に大きく、皮膚に付着する
244 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
245 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
246 率の低下が報告されている。この結果は強制経口投与試験からではあるが、GMAの
247 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
248 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。

249
250 DFG MAK：設定なし

251 NIOSH REL：設定なし

252 OSHA PEL：設定なし

253

254

255 (4) 評価値

256 ○一次評価値：なし

257 動物試験から導き出された無毒性量 (NOAEL) 又は最小毒性量 (LOAEL) から不確実係数
258 を考慮して算定した評価レベルが何れも二次評価値の十分の一以上であるため。

259 ※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、
260 そ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。

261

262 ○二次評価値：0.01 ppm (0.06 mg/m³)

263 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。

264 ※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
265 も、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
266 測される濃度で、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」
267 に基づき、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
268 用している。

有害性総合評価表

物質名：メタクリル酸2,3-エポキシプロピル

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p>致死性</p> <p>ラット</p> <p>吸入：LC₅₀ = 45 ppm/4h、 LC₀ = 412 ppm/4h、 LCLo = 241 ppm/6h</p> <p>経口：LD₅₀ = 290～827 mg/kg体重</p> <p>マウス</p> <p>経口：LD₅₀ = 390～1,050 mg/kg体重</p> <p>ウサギ</p> <p>吸入：LCLo = 1400 mg/m³/6h</p> <p>経皮：LD₅₀ = 480～996 mg/kg体重</p> <p>健康影響</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ F344ラット (1群雌雄各5匹)に105、269、412 ppm (610、1,563、2,394 mg/m³)のメタクリル酸2,3-エポキシプロピル (以下GMA)を4時間単回ばく露した急性吸入毒性試験において、死亡例は認められなかったが、269 ppm (1,563 mg/m³)においても呼吸の変化 (努力性呼吸)、眼の変化 (刺激、角膜混濁) 及び体重減少が認められた。 ・ ChR-CD (SD)ラット (1群雄6匹)に22、26、53、61、64 ppm の GMA を4時間単回ばく露した急性吸入毒性試験において、26 ppm 以上のばく露群で死亡が認められ、その用量における毒性症状として、努力性呼吸、喘ぎ呼吸及び体重減少が認められた。死亡の認められなかった22 ppm では呼吸の増加、赤色鼻汁及び体重減少が認められた。 ・ ChR-CD (SD)ラット (1群雄10匹)に179、266 ppm の GMA を4時間単回ばく露した急性吸入毒性試験において、266 ppm 群で1例が死亡した。両群において、不規則呼吸、肺雑音、体重減少が認められた。 ・ SDラット (1群雌雄各2匹)に400、600、900、1,350 mg/kg 体重の GMA を単回経口投与した試験において、900 mg/kg 以上の投与群において死亡が認められた。全投与群で自発運動の低下、粗毛及び努力性呼吸が、600 mg/kg 以上の投与群ではそれに加えて筋力低下が認められ、さらに900 mg/kg 以上では痙攣が認められた。 ・ 白色ウサギ (1群雌雄各2匹)の正常皮膚及び損傷皮膚に600、900、1,350、2,025、3,000 mg/kg 体重の GMA を24時間適用した急性経皮毒性試験において、900 mg/kg 以上の群で死亡が認められた。全適用投与群において自発運動の低下、筋力低下、低体温及び血管収縮が認められた。900 mg/kg 以上の群では痙攣が認められた。

	<p>・ラット、ウサギ、モルモット及びイヌに1,400 mg/m³ のGMAを6時間単回吸入ばく露した結果、肺、胸部及び呼吸に変化が認められた。</p>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性：あり</p> <p>根拠： <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトにおいてGMAの0.1%及び原液による皮膚刺激性が報告されている。 ・ウサギにおいてGMA原液の適用で中等度から重度の皮膚刺激性が報告されている。 </p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <p>根拠： <ul style="list-style-type: none"> ・ウサギにおいてGMA原液の適用で中等度から重度の刺激性及び角膜損傷が認められた。 </p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠： <ul style="list-style-type: none"> ・接着シーリング材の製造における GMA に対するアレルギー性接触過敏症が3例、又実験に使用した GMA を含む乳剤にばく露した研究者で接触皮膚炎が報告されている。いずれの例でもパッチテストにおいて GMA に対して陽性反応が観察された。 ・Hartley 系モルモット (1 群雄 10 匹)に1、2週目は GMA の 25%溶液 (溶媒、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル)を、3週目は 10%溶液を 400 μL 皮膚に適用して感作を行い、最終感作の2週間後に 1%溶液を 400 μL 皮膚に適用して惹起した試験で、7/10 例で感作反応が認められた。 </p> <p>呼吸器感作性：報告なし</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>LOAEL=0.6 ppm</p> <p>根拠：B6D2F1/Crljマウス (1群雌雄各50匹)にGMA 0、0.6、2.5、10 ppmを6時間/日、5日間/週、2年間 (104週間) 吸入ばく露した試験において、生存率は、雄では2.5 ppm以上の群で、雌では0.6及び10 ppm群で対照群に比べ低下した。体重は、雄では10 ppm群が投与期間を通じて対照群よりやや低値で推移し、雌では0.6及び10 ppm群で投与期間の初期に軽度の増加抑制がみられた。摂餌量は、雄の10 ppm群で投与期間を通じて、雌では全投与群で投与期間の前半に、それぞれ対照群よりやや低値であった。血液学的検査では、血小板数の低値が雄の10 ppm群にみられた。血液生化学的検査、尿検査及び臓器重量では、ばく露の影響と思われる変化はみられなかった。病理組織学的検査における非腫瘍性病変としては、雌雄とも鼻腔 (呼吸上皮の炎症、再生、扁平上皮化生、エオジン好性変化、嗅上皮の呼吸上皮化生、エオジン好性変化、壊死及び固有層の腺の呼吸上皮化生)と鼻咽頭 (エオジン好性変化) にばく露の影響がみられた。鼻腔の変化 (嗅上皮と腺の呼吸上皮化生)</p>

	<p>は最低濃度の0.6 ppmまでみられた。</p> <p>不確実係数 UF = 100 根拠：LOAEL→NOAELの変換 (10)、種差 (10)</p> <p>評価レベル = 0.0045 ppm (0.026 mg/m³) 計算式：0.6×6/8 (労働時間補正)×1/10 (LOAEL)×1/10 (種差) = 0.0045 ppm</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：あり</p> <p>NOAEL = 21.52 mg/kg体重/日</p> <p>根拠：Wistarラット (1群雌14～18匹)に0、5.38、10.76、21.52、108.0 mg/kg体重/日のGMAを妊娠5～15日の間強制経口投与し、妊娠19日に解剖した結果、母動物への影響として108.0 mg/kg群で体重増加量が低値を示した。同群で胎児吸収率の増加が認められた。先天異常や胎児異常は認められなかった。胎児の体重にも対照群との差はなかった。従ってSIDSは、NOAELを母動物については21.52 mg/kg体重/日、催奇形性については108.0 mg/kg体重/日と判断した。本評価委員会では、108.0 mg/kg群で胎児吸収が認められたことから、胚・胎児毒性のNOAELを21.52 mg/kg体重/日と判断した。</p> <p>不確実係数 UF = 10 根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 2.2 ppm (12.9 mg/m³) (経口投与から換算) 計算式：21.52 mg/kg体重/日 × 1/10 (種差) × 60 kg/10 m³ = 12.9 mg/m³ (2.2 ppm)</p> <p>(参考)</p> <p>NOAEL = 30 mg/kg体重/日</p> <p>根拠：Crj:CD(SD)ラット (1群雌雄各12匹)に0、10、30、100 mg/kg体重/日のGMAを交配前14日から雄には交配後14日まで、雌には哺育3日まで強制経口投与した反復投与毒性試験と生殖発生毒性スクリーニング試験の併合試験 (GLP、OECD テストガイドライン422準拠)において、100 mg/kg群で受胎率が低下した。性周期、交尾率及び妊娠期間に影響は認められなかった。黄体数、着床痕数、出産児数、出産生児数、着床率、分娩率、出産率、出生率、4日生存率にも影響はなかった。生殖腺の病理組織学的検査の結果、全ての投与群において、不妊の原因となるような影響は認められなかった。100 mg/kg群の生存例の雄で、精細管の精上皮細胞 (ステージVIII)におけるセルトリ細胞あたりの始原生殖細胞</p>

	<p>数には変化はなかった。生存児の体重及び児の剖検において、GMA投与に起因する異常は認められなかった。受胎率の低下の再現性及び雌雄のどちらに起因するかを確認するため、受胎能の確認試験を行い、受胎率の低下は主として雄側の精子活力の低下によるものと考えられた。又、確認試験で100 mg/kg群で雄に対する影響より強くはないが雌の受胎能にも若干の影響が認められた。以上の結果から、親動物の生殖能及び児の発達におけるNOAELはそれぞれ30 mg/kg体重/日及び100 mg/kg体重/日と判断された。</p> <p>不確実係数 UF = 10 根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 3.1 ppm (18 mg/m³) (経口投与から換算) 計算式：30 mg/kg体重/日 × 1/10 (種差) × 60 kg/10 m³ = 18 mg/m³ (3.1 ppm)</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：あり 根拠：In vitroにおいてネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、肺炎桿菌を用いた前進突然変異試験、大腸菌を用いたDNA修復試験、ヒト及びラットのリンパ球を用いた不定期DNA合成試験、哺乳類培養細胞 (CHO及びV79細胞) を用いた遺伝子突然変異試験、CHL細胞を用いた染色体異常試験、ならびにV79細胞を用いた姉妹染色分体交換試験でいずれも陽性であった。In vivoにおいてはマウスを用いた不定期DNA合成試験及び小核試験で陽性であった。以上のことからGMAは遺伝毒性を有すると判断される。</p> <p>生殖細胞変異原性等：以上の他に情報なし。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある 根拠：ラットを用いたGMAの2年間吸入ばく露による発がん性試験において、雌雄で鼻腔、雄で腹膜、皮膚及び皮下組織、雌で乳腺及び子宮の腫瘍の発生増加が認められた。又、マウスを用いたGMAの2年間吸入ばく露による発がん性試験において、雌雄で鼻腔、雄で前胃、雌で肺及び子宮の腫瘍の発生増加が認められた。これらの腫瘍発生の増加は、ラット及びマウスに対する明らかな発がん性の証拠と考えられた。ヒトにおける発がん性については報告なし。</p> <p>閾値の有無：なし 根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p>閾値なしの場合</p>

	<p>ユニットリスクの情報なし</p> <p>(参考)</p> <p>LOAEL=3.2 ppm</p> <p>根拠：F344/DuCrIjラット (1群雌雄各50匹)にGMA 0、3.2、8、20 ppmを6時間/日、5日間/週、2年間 (104週間)吸入ばく露した発がん性試験において、鼻腔では雌雄に扁平上皮癌及び腺腫、雄に鼻腔神経上皮腫の発生増加が認められ、さらに、雌雄に腺扁平上皮癌、雄に扁平上皮乳頭腫、腺癌、雌に鼻腔神経上皮腫、血管肉腫の発生もみられ、腫瘍の前段階と考えられる異型扁平上皮過形成、呼吸上皮の扁平上皮化生、異型を伴う扁平上皮化生、移行上皮過形成の発生増加がばく露群にみられた。鼻腔の腫瘍の発生増加は雄では3.2 ppm群以上の群で、雌では20 ppm群で認められた。又、雄では腹膜の中皮腫が3.2 ppm以上の群で、皮膚の基底細胞腫及び基底細胞腫と基底細胞癌を合わせた腫瘍、ならびに皮下組織の線維腫が20 ppm群で、雌では乳腺の線維腺腫が20 ppm群で、乳腺の線維腺腫と腺腫、腺癌を合わせた腫瘍が3.2 ppm以上の群で、子宮の子宮内膜間質性肉腫が20 ppm群で、それぞれ発生増加を示した。以上のように、雌雄で鼻腔、雄で腹膜、皮膚及び皮下組織、雌で乳腺及び子宮の腫瘍の発生増加が認められ、これらの腫瘍の発生増加はGMAのラットに対する発がん性を示す明らかな証拠と考えられた。</p> <p>不確実係数 UF = 1000</p> <p>根拠： LOAEL→NOAEL の変換 (10)、種差 (10)、がんの重大性 (10)</p> <p>評価レベル = 0.0024 ppm (0.014 mg/m³)</p> <p>計算式：3.2×6/8 (労働時間補正)×1/10 (LOAEL)×1/10 (種差)×1/10 (がんの重大性)</p> <p style="text-align: center;">= 0.0024 ppm</p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：なし</p> <p>根拠：F344ラット (1群雌雄各12匹)に0.5、2、15 ppm (2.9、12、87 mg/m³)のGMAを6時間/日、5日/週、13週間吸入ばく露した。4週目に2及び15 ppmで発生率は低い鼻汁と鼻孔の拡大が観察された。その他には投与に関連した影響はみられなかった。ばく露開始前及び開始後は1ヵ月ごとに機能観察総合検査 (FOB)と運動量測定が実施され、ばく露期間終了後に視覚誘発電位、聴覚誘発電位、体性感覚誘発電位、尾神経活動電位が測定され、広範囲の神経病理学的検査も実施されたが、いずれのばく露濃度においても神経毒性影響を示す証拠は見つからなかった。</p>

ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TLV：設定なし</p> <p>日本産業衛生学会：設定なし</p> <p>DFG MAK：設定なし、Sh</p> <p>NIOSH REL：設定なし</p> <p>OSHA PEL：設定なし</p> <p>UK：設定なし</p> <p>AIHA WEEL：8-hr TWA 0.5 ppm、skin、DSEN</p> <p>根拠：動物種による代謝の相違が、鼻上皮への影響に対する感受性の違いに関連している可能性が高い。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 吸入試験における毒性の原理あるいは唯一の指標は、ラット及びウサギにおける鼻の嗅上皮および気道上皮の炎症であった。低 GMA 濃度での鼻への影響はわずかであるため、このエンドポイントに基づく WEEL は、急性、亜慢性、慢性の影響を含むヒトにおける他の潜在的な健康影響に対しても保護すると判断される。ウサギにおける 13 回連続ばく露後の鼻への影響の NOEL は 0.5 ppm であった。しかしながら、2 ppm でみられたわずかな影響は、4 週間後には完全に回復した（例えば、鼻組織は、ばく露 1 ヶ月後には対照群と区別できなかった）。5 及び 10 ppm では嗅上皮に対する影響の部分的な回復のみが見られた。ラットでの 13 週間ばく露後の鼻の嗅上皮への影響に対する NOEL も 2ppm であった。これらの試験における最も低い NOEL は 0.5 ppm であり、GMA の WEEL の確立に使用するために最も適切な値であると判断される。 ・ ラットでの 2 週間の遺伝子突然変異試験において、GMA は変異原性ではなかった。GMA によって誘発される鼻への影響について、他の種と比較したヒトの相対的感受性に関する直接的なデータはないが、GMA へのばく露が十分高い場合、機能損失を伴うヒトの嗅上皮の損傷を招くリスクが起り得ると仮定しなければならない。 ・ 種間の外挿を可能にし、ヒトにおける潜在的な影響を予測するデータは、現時点では入手できない。それにもかかわらず、現在入手可能な最良のデータは、ウサギでの亜急性試験において 2 ppm での鼻への影響が完全に回復すること、ラットでの亜慢性試験における鼻への影響の NOEL が 2 ppm であることを示している。WEEL 委員会は、ヒトが最も敏感な試験動物種よりも感受性が高いと信じる理由はないと考えている。 ・ 以上から、GMA の推奨 WEEL は 0.5 ppm (2.91 mg/m³)とし、GMA は急性毒性量で皮膚を通して吸収されるため、“Skin”表記とする。GMA は皮膚感作性物質であるため、“DSEN”表記を含める。
-----------	---

270

有害性評価書

271 物質名：メタクリル酸2,3-エポキシプロピル

272

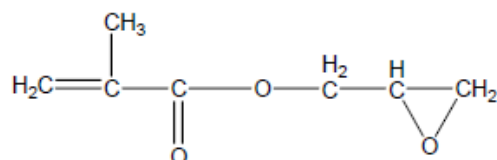
273 1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2006) (SIDS 2000)

274 名 称：メタクリル酸2,3-エポキシプロピル

275 別 名：メタクリル酸グリシジル、グリシジルメタクリレート (GMA)

276 化学式：C₇H₁₀O₃

277 構造式：



278 分子 量：

142.2

279 CAS番号：106-91-2

280 強い変異原性が認められた化学物質 第209号

281

282 2. 物理化学的情報

283 (1) 物理化学的性状 (ICSC 2006) (環境省 2004) (NITE 2008)

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体 引火点 (C.C.)：<61°C

比重 (水=1)：1.08

発火点：—

沸 点：189°C

爆発限界 (空气中)：—

蒸気圧：0.42 kPa (25°C)

溶解性 (水)：5 g/100 mL (溶ける) (25°C)

蒸気密度 (空気=1)：4.9

オクタノール/水分配係数 log Pow：0.96

融 点：-41.5°C、-50°C

換算係数：

1 ppm=5.81 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³=0.172 ppm (25°C)

284

285 (2) 物理的化学的危険性 (ICSC 2006)

286 ア 火災危険性：可燃性。

287 イ 爆発危険性：61°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

288 ウ 物理的危険性：—

289 エ 化学的危険性：加熱や光、過酸化物、塩基の影響下で、重合することがある。強酸、強塩基及び強酸化剤と激しく反応する。火災の危険を生じる。

291

292 3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2015)

293 製造・輸入量：7000 t (経産省 2017)

294 用途：熱硬化性塗料、繊維処理剤、接着剤、帯電防止剤、塩ビ安定剤、ゴム、樹脂などの改質剤、イオン交換樹脂、印刷インキのバインダー

296 製造業者：三菱レイヨン、三菱ガス化学、日油

297

298 4. 健康影響

299 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

300 ・メタクリル酸 2,3-エポキシプロピル (以下 GMA と記す)のトキシコキネティクス試験がウサギを用いて実施されている。200 mg/kg 体重の GMA を静脈内投与した結果、濃度-時間曲線は
 301 2-コンパートメントオープンモデルにフィットし、未変化体の 95%以上が 10 分以内に血液から
 302 消失した。800 mg/kg 体重の GMA を皮下投与した結果、トキシコキネティクスは一次吸収
 303 過程の 1-コンパートメントオープンモデルにフィットした。GMA を全血、血漿、赤血球懸濁
 304 液、又は脳、心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓、小腸及び筋肉のホモジネートとインキュベートす
 305 ると一次反応速度過程に従い代謝された。最も消失速度の高かったのは血液及び肝臓ホモジ
 306 ネット中であつた。Tri-o-cresyl-phosphate (カルボキシエステラーゼの阻害剤)と GMA を同時
 307 に皮下投与した結果、GMA を単独投与した動物に比べ、血中最高濃度が約 10 倍上昇した。
 308 *In vitro* においても tri-o-cresyl-phosphate によって消失速度が減少した (SIDS 2000)。
 309 ・哺乳動物における GMA の代謝は少なくとも 2 つの競合する酵素システム、エポキシドヒド
 310 ラターゼ及び非特異的カルボキシエステラーゼによって進むと考えられる。これらの酵素活
 311 性には種差があり、ウサギの鼻の組織においてはカルボキシエステラーゼ経路 (グリシドール
 312 及びメタクリル酸が生成する)が優勢であり、ラット及びヒトではエポキシドヒドラーゼ経
 313 路が優勢 (メタクリル酸グリセロールが生成し、次いでカルボキシエステラーゼによってグリ
 314 セロールとメタクリル酸が生成する)であることが示唆される (SIDS 2000)。
 315

316

317 (1) 実験動物に対する毒性

318 ア 急性毒性

319 致死性

320 実験動物に対するGMAの急性毒性試験結果を以下にまとめる (RTECS 2011) (SIDS 2000)
 321 (NITE 2008)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	報告なし	45 ppm/4h (266 mg/m ³ /4h) LC ₀ 412 ppm/4h (2,394 mg/m ³ /4h) LCLo 241 ppm/6h (1,400 mg/m ³ /6h)	LCLo 241 ppm/6h (1,400 mg/m ³ /6h)
経口、LD ₅₀	390 mg/kg体重 1,050 mg/kg体重	290 mg/kg体重 500 mg/kg体重 597 mg/kg体重 約700 mg/kg体重 827 mg/kg体重	報告なし
経皮、LD ₅₀	報告なし	報告なし	480 mg/kg体重 996 mg/kg体重

322

323 健康影響

324 ・F344 ラット (1 群雌雄各 5 匹)に 105、269、412 ppm(610、1,563、2,394 mg/m³)の GMA を

325 4 時間単回ばく露した急性吸入毒性試験 (GLP、OECD テストガイドライン 403 準拠)にお
326 いて、死亡例は認められなかったが、269 ppm (1,563 mg/m³)以上の群で呼吸の変化 (努力
327 性呼吸)、眼の変化 (刺激、角膜混濁)及び体重減少が認められた (SIDS 2000)。
328 • ChR-CD (SD)ラット (1 群雄 6 匹)に 22、26、53、61、64 ppm の GMA を 4 時間単回ばく
329 露した急性吸入毒性試験において、26 ppm 以上のばく露群で死亡が認められ、その用量
330 における毒性症状として、努力性呼吸、喘ぎ呼吸及び体重減少が認められた。死亡の認め
331 られなかった 22 ppm では呼吸の増加、赤色鼻汁及び体重減少が認められた (E.I. Du Pont
332 1982)。
333 • ChR-CD(SD)ラット (1 群雄 10 匹)に 179、266 ppm の GMA を 4 時間単回ばく露した急性
334 吸入毒性試験において、266 ppm 群で 1 例が死亡した。両群において、不規則呼吸、肺雑
335 音、体重減少が認められた (E.I. Du Pont 1982)。
336 • SD ラット (1 群雌雄各 2 匹)に 400、600、900、1,350 mg/kg 体重の GMA を単回経口投与
337 した試験において、900 mg/kg 以上の投与群において死亡が認められた。全投与群で自発
338 運動の低下、粗毛及び努力性呼吸が、600 mg/kg 以上の投与群ではそれに加えて筋力低下
339 が認められ、さらに 900 mg/kg 以上では痙攣が認められた。
340 • 白色ウサギ (1 群雌雄各 2 匹)の正常皮膚及び損傷皮膚 に 600、900、1,350、2,025、3,000
341 mg/kg 体重の GMA を 24 時間適用した急性経皮毒性試験において、900 mg/kg 以上の群で
342 死亡が認められた。全適用群において自発運動の低下、筋力低下、低体温及び血管収縮が
343 認められた。900 mg/kg 以上の群では痙攣が認められた (Rhone-Poulenc 1992)。
344 • ラット、ウサギ、モルモット及びイヌに 1,400 mg/m³ の GMA を 6 時間単回吸入ばく露し
345 た結果、肺、胸部及び呼吸に変化が認められた (SIDS 2000)。

346
347 イ 刺激性及び腐食性

348 • ウサギの皮膚に 0.1 mL の GMA 原液を 5 日間適用した結果、1 又は 2 日後には紅斑、腫
349 脹及び水疱が、3 日後には皮下出血及び潰瘍が、5 日後には皮膚の硬化、肥厚、ひび割れ
350 及び色素沈着がそれぞれ観察された。観察期間後の皮膚の病理組織学的変化として、表皮
351 細胞の変性及び壊死、細胞境界の消滅、淡紅色の物質の存在、真皮組織における出血
352 (bleeding in the corium cells)及び膿瘍形成を伴うリンパ球の浸潤が見られた (SIDS 2000)。
353 • 白色ウサギの皮膚に GMA を 4 時間閉塞適用した結果、軽度から中等度の浮腫を伴った
354 壊死がみられ、中等度から重度の皮膚刺激性が観察された (SIDS 2000)。
355 • NZW ウサギ (1 群 6 匹)の皮膚に 500 µL の GMA 原液を 24 時間適用した試験で、強度の
356 刺激性が見られた (NITE 2008)。
357 • ウサギの皮膚に 10 µL の GMA 原液を 24 時間適用した結果、中等度の刺激性が見られた
358 (NITE 2008)。
359 • モルモットの皮膚に 50 µL の GMA10%溶液 (溶媒、フタル酸ジメチル)及び原液を 24、48
360 時間適用した結果、原液で軽度の刺激性が見られたが、10%溶液では刺激性は見られな
361 かった (NITE 2008)。
362 • 白色ウサギの眼に GMA 原液を適用した結果、中等度から重度の刺激性及び角膜損傷が
363 観察された。角膜損傷は適用後 7 日以内に回復しなかった。適用後 30 秒以内の水洗によ
364 る洗浄効果が認められた (SIDS 2000)。
365 • NZW ウサギ (1 群 6 匹)の眼に 100 µL の GMA 原液を適用した結果、中等度の刺激性が認

366 められた (NITE 2008)。
367 ・ウサギの眼に5~500 μL の GMA 原液を適用した結果、刺激性が認められた (NITE 2008)。
368 ・F344 ラット (1 群雌雄各 5 匹)に 105、269、412 ppm (610、1,563、2,394 mg/m^3) の GMA を
369 4 時間単回ばく露した急性吸入毒性試験 (GLP、OECD テストガイドライン 403 準拠)にお
370 いて、269 ppm 以上の群で眼刺激性が観察された。角膜混濁は全ばく露濃度で観察され、
371 吸入ばく露後 14 日以内に回復することは無かった (SIDS 2000)。

372
373 ウ 感作性

374 ・モルモット (1 群雄 10 匹)に GMA の 10%溶液 (溶媒、フタル酸ジメチル)及び原液を 50
375 μL 皮膚に適用した 2 日後から 1 回/週の頻度で 4 回、1%溶液を 100 μL 皮下投与して感作
376 を行い、最終感作の 2 週間後に 5、50%溶液を 50 μL 皮膚に適用して惹起した試験で、感
377 作性はみられなかった (NITE 2008)。
378 ・Hartley 系モルモット (1 群雄 10 匹)に 1、2 週目は GMA の 25%溶液 (溶媒、ジプロピレ
379 ングリコールモノメチルエーテル)を、3 週目は 10%溶液を 400 μL 皮膚に適用して感作を
380 行い、最終感作の 2 週間後に 1%溶液を 400 μL 皮膚に適用して惹起した試験で、7/10 例
381 で感作反応が認められた (NITE 2008)。
382 ・モルモットを用いた遅延型アレルギー試験として、0.1 mL の 1%GMA のアセトン溶液を
383 局所塗布又は皮内注射でそれぞれ 10 匹の動物に対して 10 日間適用し、21 日後まで局所
384 反応を観察したところ、適用部位に充血、浮腫、硬化症及び壊死が見られ、適用 4 日目に
385 最大反応を迎えた。遅延反応の強度評価基準に従って評価したところ、局所塗布での強度
386 は 14、皮内投与での強度は 13 であり、いずれも強度アレルギー性に分類された (SIDS
387 2000)。
388 ・モルモットを用いた能動全身性アナフィラキシー試験 (ASA 試験)及び受動皮膚アナフィ
389 ラキシー試験 (PCA 試験)を行った。ASA 試験においては、0.5%GMA 同種血清アルブミ
390 ン溶液をモルモット 8 匹に 10 日間皮内投与し、21 日後に、8 匹中 5 匹に同様の溶液を静
391 脈内投与し反応を観察した。対照群として同種血清アルブミンのみを残りの 3 匹に静脈
392 内投与した。投与群で呼吸困難、喘鳴、口及び鼻からの分泌物増加、痙攣及び死亡が観察
393 された。即時型アレルギー反応強度分類基準に従って評価したところ、反応強度は 13 と
394 なり、強度アレルギー性に分類された。PCA 試験においては、モルモットから得られた
395 血清を希釈し、他のモルモットに皮内投与し 1 時間後に 0.5 mL の 0.1%GMA 同種血清ア
396 ルブミン溶液を同じ動物に静脈内投与し局所反応を観察した。強いアレルギー性に付随
397 する青色斑や青色円が観察された。反応は用量依存的であった。即時型アレルギー反応強
398 度分類基準に従って評価したところ、強い感作性を有することが示された。GMA のエポ
399 キシラジカルとタンパク質が容易に結合することが原因と推察された (SIDS 2000)。

400
401 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)

402 吸入ばく露

403 ・F344/DuCrIj ラット (1 群雌雄各 5 匹)に GMA 0、5、10、20、40、80 ppm を 6 時間/日、
404 5 日/週で 2 週間吸入ばく露した試験において、80 ppm 群の雄 3 匹と雌 1 匹が死亡し、死
405 亡動物を含めて 80 ppm 群において不整呼吸、異常鼻音、角膜混濁、立毛、呼吸緩徐、呼
406 吸困難、鼻血性分泌物、深呼吸、円背位等がみられた。40 ppm 群でも異常鼻音、不整呼

407 吸、立毛がみられた。体重では、雌雄の 40 ppm 以上の群で投与濃度に対応した減少、又
408 又は増加抑制がみられ、摂餌量は雌雄の 20 ppm 以上の群で低値であった。血液学的検査で
409 は、血小板数と網赤血球比の低値が雄の 40 ppm 以上の群、赤血球数及びヘマトクリット
410 値の高値が雌雄の 80 ppm 群、ヘモグロビン濃度の高値が雄の 80 ppm 群でみられた。血
411 液生化学的検査では、雄で総コレステロール、リン脂質の高値及び ALP の低値が 40 ppm
412 以上の群でみられ、雌ではアルブミンの低値が 40 ppm 以上の群で、AST の高値及び ALP、
413 Na、Cl の低値が 80 ppm 群でみられた。剖検では、80 ppm 群の雌雄に胸腺の萎縮がみら
414 れ、雌雄とも胸腺の重量低下が 40 ppm 以上の群で、脾臓の重量低下が 80 ppm 群でみら
415 れた。病理組織学的検査では、80 ppm 群の死亡動物には鼻腔の呼吸上皮に炎症性細胞浸
416 潤、壊死、潰瘍、萎縮及び扁平上皮化生、嗅上皮に萎縮及び配列不整、喉頭の上皮に炎症
417 性細胞浸潤、壊死、萎縮及び扁平上皮化生、気管に上皮の壊死、肺に気管支上皮の炎症性
418 細胞浸潤及び壊死が、又雄では角膜炎も認められ、死因は鼻腔から肺の気管支に至る気道
419 の傷害による呼吸不全と推察された。80 ppm 群では生存動物の雌雄でも鼻腔に呼吸上皮
420 の炎症性細胞浸潤、壊死、潰瘍、萎縮及び扁平上皮化生、嗅上皮の萎縮、配列不整及び壊
421 死、鼻咽頭に上皮の壊死、喉頭に上皮の扁平上皮化生、気管に炎症性細胞浸潤、肺に肉芽
422 性炎症が、又雌では角膜炎がみられた。40 ppm 群では雌雄とも鼻腔の呼吸上皮及び嗅上
423 皮に 80 ppm 群と同様の変化がみられ、又雄で移行上皮の過形成がみられた。20 ppm 群で
424 は鼻腔に呼吸上皮の炎症性細胞浸潤、壊死、萎縮及び潰瘍がみられたが、雌雄とも軽度な
425 変化であった (JBRC 2010a)。

- 426 ・ ラット (系統、雌雄、匹数不明) に GMA 10、40、160 ppm (58.2、233、931 mg/m³) を 6 時間
427 /日、5 日/週、2 週間吸入ばく露した試験では、40 及び 160 ppm (233 及び 931 mg/m³) 群に
428 体重の減少がみられた。160 ppm (931 mg/m³) 群ではばく露 4 日目に呼吸雑音と呼吸困難
429 を伴う一般状態の悪化と眼の刺激、角膜混濁、及び腹部の膨満が観察されたため、呼吸困
430 難と眼への影響を考慮してこの群の動物を 4 日目に安楽死させた。組織学的には鼻腔の
431 嗅上皮に高度の多発性壊死と炎症が観察された。40 ppm (233 mg/m³) 群には鼻腔の呼吸上
432 皮及び嗅上皮に軽度から中等度の多発性壊死及び炎症が観察された。10 ppm (58.2 mg/m³)
433 群には雄の 2/5 例及び雌の 3/5 例において呼吸上皮細胞にごく軽度の多発性壊死が観察さ
434 れた。気道におけるこれらの変化は GMA の刺激性に起因するものと考えられた。その他
435 の組織に病理組織学的変化は認められなかった。従って、気道への組織学的障害により
436 LOAEL が 10 ppm (58.2 mg/m³) と考えられた (SIDS 2000)。
- 437 ・ SD ラット (1 群雄 10 匹) に GMA 蒸気 0、35 ppm を 6 時間/日、5 日間/週、2 週間吸入ば
438 く露した試験で、35 ppm 群で体重増加抑制、ラッセル音、喘鳴及び赤血球数増加、ヘマ
439 トクリット値及びヘモグロビン値の軽度の増加がみられ、2 週間の回復期間後には肺の炎
440 症性変化が認められた (NITE 2008)。
- 441 ・ F344/DuCrIj ラット (1 群雌雄各 10 匹) に GMA 0、1、2、5、10、20 ppm を 6 時間/日、
442 5 日間/週、13 週間吸入ばく露した試験において、死亡はみられず、一般状態の観察でも
443 変化はみられなかったが、体重増加抑制が雌雄の 20 ppm 群 (雌は投与期間の初期) に認め
444 られた。同群の最終体重は対照群に対し、雄は 89%、雌は 95% であった。摂餌量は、雄
445 では 20 ppm 群で投与期間を通して、雌では 10 ppm 以上の群で投与期間の前半で、それ
446 ぞれやや低値であった。血液学的検査及び尿検査では変化がみられず、血液生化学的検査
447 で ALT の低値が雌の 10 ppm 以上の群でみられたのみであった。剖検及び臓器重量の測

448 定でも、雌雄ともばく露の影響と思われる変化はみられなかった。病理組織学的検査で
449 は、20 ppm 群で鼻腔の呼吸部の呼吸上皮には、雌雄で再生、過形成、扁平上皮化生、雄
450 で壊死、雌で糜爛がみられ、嗅部では雌雄で嗅上皮の壊死、萎縮、再生がみられた。又、
451 雌雄とも鼻腔組織内に炎症性細胞浸潤がみられた。鼻腔の変化（炎症性細胞浸潤）は雌雄
452 とも 5 ppm 群まで少数例にみられた。以上の結果より、本試験における NOAEL は、2 ppm
453 であると考えられた (JBRC 2012a)。

- 454 • F344ラット (1群雌雄各10匹)にGMA蒸気 0、0.5、2、15 ppm (0、2.9、12、87 mg/m³)を6
455 時間/日、5日/週、13週間吸入ばく露した試験で、ばく露期間中の観察でばく露に関連し
456 た変化はなく、いずれのばく露群においても体重、尿検査、生化学的検査、血液学的パ
457 ラメータ、剖検、臓器重量についてばく露に関連した変化は認められなかった。ばく露
458 に関連した変化として15 ppm (87 mg/m³)群の全例に鼻腔の呼吸上皮過形成が認められた
459 のみであった。これらの動物では呼吸上皮の過形成は対照群の2~3倍の厚さになってお
460 り、甲介の前端と後壁を含む鼻腔の前部に局在していた。これらの変化は呼吸器刺激性
461 により起こったものと考えられた。従って、雌雄ともに2 ppm (12 mg/m³)がNOAELであ
462 ると考えられた (SIDS 2000) (Dow Chemical 1996a)。
- 463 • F344/DuCrIjラット (1群雌雄各50匹)にGMA 0、3.2、8、20 ppmを6時間/日、5日間/
464 週、2年間 (104週間)吸入ばく露した試験において、生存率は雌雄の20 ppm群で低下
465 し、雌雄のばく露群に外部腫瘍の発生、雄の20 ppm群に不整呼吸と異常鼻音が多くみら
466 れ、雌の8 ppm以上の群で不整呼吸がやや多くみられた。体重は、雄では20 ppm群は投
467 与期間を通じて、雌では20 ppm群は投与期間後半、8 ppm群は投与期間終盤、それぞれ
468 対照群より低値で推移した。摂餌量も、雌雄の20 ppm群及び雌の8 ppm群で体重と同様
469 の推移を示した。血液学的検査では、雄の8 ppm群と雌の全投与群で軽度の貧血がみら
470 れた。血液生化学的検査及び尿検査ではばく露による有害性を直接示唆するような変化
471 はみられなかった。解剖時の肉眼的観察では、雄で眼球の混濁が20 ppm群でみられた。
472 臓器重量では、心臓及び脾臓の重量増加が雄の8 ppm群にみられたが、心臓には関連す
473 ると思われる病理組織学的変化はみられなかった。病理組織学的検査において、非腫瘍
474 性病変としては、雌雄の鼻腔（呼吸上皮、嗅上皮、固有層の腺）、前胃、骨髄、脾臓及
475 び雄の眼にばく露の影響がみられた (JBRC 2015a)。
- 476 • B6D2F1/CrIj マウス (1群雌雄各5匹)にGMA 0、5、10、20、40、80 ppmを6時間/日、5
477 日/週、2週間吸入ばく露した試験において、80 ppm群の雌雄全動物が死亡し、死亡動物
478 では角膜混濁、異常鼻音、不整呼吸、自発運動量減少、呼吸困難、異常呼気音、立毛、
479 腹部膨隆、体温低下がみられた。40 ppm群でも角膜混濁、不整呼吸、異常呼気音がみら
480 れた。体重では、雌雄の40 ppm以上の群で投与濃度に対応した減少又は増加抑制がみら
481 れ、摂餌量も雌雄の40 ppm以上の群で低値であった。血液学的検査では、ヘマトクリッ
482 ト値とMCV の低値が雌の20及び40 ppm群でみられた。血液生化学的検査では、雄で総
483 蛋白、グルコース、トリグリセライド、リン脂質の低値及び総ビリルビンの高値が40
484 ppm 群で、雌でALTの高値が20及び40 ppm群で、アルブミンの低値が40 ppm群でみられ
485 た。剖検では、80 ppm群の死亡動物で胸腺の萎縮、胃、小腸や大腸のガス貯留、少数例
486 で眼球の混濁がみられた。臓器重量では、胸腺の重量低下が雌雄の40 ppm群で、脾臓の
487 重量低下が雌の40 ppm群でみられた。病理組織学的検査では、80 ppm群の死亡動物に雌
488 雄とも鼻腔の呼吸上皮の壊死及び過形成、嗅上皮の萎縮、呼吸上皮化生、配列不整、壊

489 死及びポリープ、並びに少数例に角膜の糜爛がみられ、死亡動物の死因は鼻腔傷害による
490 呼吸不全と推察された。40 ppm以下の群の生存動物でも呼吸上皮の壊死、嗅上皮の萎
491 縮、配列不整、呼吸上皮化生、壊死及びポリープがみられた。又、20 ppm群では嗅上皮
492 に配列不整等の変化がみられたが、いずれも軽度な変化であった (JBRC 2010b)。

493 • B6D2F1/Crlj マウス (1群雌雄各10匹)にGMA 0、1、2、5、10、20 ppmを6時間/日、5
494 日間/週、13 週間吸入ばく露した試験において、死亡はみられず、一般状態の観察でも
495 変化はみられなかった。体重は、10 ppm以上の群の雌雄で増加抑制 (雌は軽度)が認めら
496 れ、摂餌量は、雌雄の10 ppm以上の群でやや低値であった。血液学的検査では、網赤血
497 球比の高値が雄の20 ppm群で、ヘモグロビン濃度の低値が雌の20 ppm群でみられた。血
498 液生化学的検査、尿検査及び剖検では雌雄ともばく露の影響と思われる変化はみられな
499 かった。臓器重量では、心臓の絶対重量の低値が雌の10 ppm以上の群でみられた。病理
500 組織学的検査では、20 ppm群で雌雄とも鼻腔の呼吸上皮に再生、壊死、エオジン好性変
501 化、嗅上皮に萎縮、再生、呼吸上皮化生、壊死、嗅上皮の下に分布する嗅腺に過形成、
502 萎縮、呼吸上皮化生がみられ、雌では嗅上皮のエオジン好性変化もみられた。又、雌雄
503 で鼻腔の内腔に好中球の浸潤を伴う滲出液と鼻腔組織内に炎症性細胞浸潤がみられた。
504 鼻腔に見られた変化の程度は軽度から中等度であり、呼吸上皮、嗅上皮及び嗅腺の変化
505 は雌雄とも最低濃度の1 ppm群までみられた。又、雌では鼻咽頭管に変化がみられ、上
506 皮のエオジン好性変化が20 ppm群から2 ppm群までみられた。以上の結果より、LOAEL
507 は1 ppmであると考えられた (JBRC 2012b)。

508 • B6D2F1/Crljマウス (1群雌雄各50匹)にGMA 0、0.6、2.5、10 ppmを6時間/日、5日間/
509 週、2 年間 (104週間)吸入ばく露した試験において、生存率は、雄では2.5 ppm以上の
510 群で、雌では0.6及び10 ppm群で対照群に比べ低下した。体重は、雄では10 ppm群が投
511 与期間を通じて対照群よりやや低値で推移し、雌では0.6及び10 ppm群で投与期間の初
512 期に軽度の増加抑制がみられた。摂餌量は、雄の10 ppm群で投与期間を通じて、雌で
513 は全投与群で投与期間の前半に、それぞれ対照群よりやや低値であった。血液学的検査
514 では、血小板数の低値が雄の10 ppm群にみられた。血液生化学的検査、尿検査及び臓
515 器重量では、ばく露の影響と思われる変化はみられなかった。病理組織学的検査におけ
516 る非腫瘍性病変としては、雌雄とも鼻腔 (呼吸上皮の炎症、再生、扁平上皮化生、エオ
517 ジン好性変化、嗅上皮の呼吸上皮化生、エオジン好性変化、壊死及び固有層の腺の呼吸
518 上皮化生)と鼻咽頭 (エオジン好性変化)にばく露の影響がみられた。鼻腔の変化 (嗅上皮
519 と腺の呼吸上皮化生)は最低濃度の0.6 ppmまでみられた (JBRC 2015b)。

520 • ウサギ (系統、雌雄、匹数不明)に GMA 0、0.5、2、5、10 ppm (0、2.91、11.6、29.1、58.2
521 mg/m³)を 6 時間/日、13 日間吸入ばく露した試験では、2 ppm 群においてばく露に関連し
522 た鼻腔嗅上皮の変性が認められた。5 及び 10 ppm 群において、嗅上皮の変性及び鼻腔上
523 皮の炎症、びらん、潰瘍、過形成が認められた。4 週間の回復期間終了後、5 及び 10 ppm
524 群における嗅上皮の変性に部分的な回復が観察されたが、その他の変化はいずれも完全
525 に回復が認められ、2 ppm 群の鼻腔組織は対照群と差がなかった。SIDS は NOAEL を 0.5
526 ppm (2.91 mg/m³)としている (SIDS 2000)。

527

528 経口投与/経皮投与/その他の経路等

529 • Crj:CD (SD)ラット (雌雄各 12 匹/群)を用いた反復投与毒性試験と生殖発生毒性スクリー

530 ニング試験の併合試験 (GLP、OECD テストガイドライン 422 準拠)が実施されている。
531 雄は 45 日間、雌は交配 14 日前から哺乳 3 日までの期間、10、30、100 mg/kg 体重/日の
532 GMA を経口投与した。雄の 10 mg/kg 群で投与 21 日に 1 例、100 mg/kg 群で投与 26 日に
533 1 例が死亡したが、GMA 投与とは関連のないものと考えられた。体重には影響が認めら
534 れなかった。雄では 30 mg/kg 群の 5/12 例と 100 mg/kg 群の 12/12 例に流涎がみられた。
535 雌雄の 100 mg/kg 群において腎臓の絶対及び相対重量が増加又は増加傾向を示した。組織
536 学的検査において雄の 30 及び 100 mg/kg 群に前胃の扁平上皮過形成、雌の 100 mg/kg 群
537 に前胃の細胞浸潤が認められた。これらの組織学的な変化は GMA の刺激性に起因する
538 ものと考えられ、NOAEL は雄では 10 mg/kg 体重/日、雌では 30 mg/kg 体重/日と判断され
539 た (厚労省 1997) (SIDS 2000)。

- 540 • F344 ラット (1 群雌雄各 3 匹、0.1 mg/匹/日群は各 15 匹、対照群は各 30 匹)に GMA 0、
541 0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/匹/日を 5 日間/週の頻度で 1 年間強制経口投与した
542 試験で、投与に関連した器官への影響はみられなかった (NITE 2008) (Hadidan et al. 1968)。
543 • 雄マウスに 0、5、25、100 mg/kg 体重/日の GMA を 5 日間腹腔内投与した結果、100 mg/kg
544 群で精巣上体尾部の重量の低値、精巣重量の軽度低値が、25 mg/kg 以上の投与群におい
545 て精子数の減少及び異常精子の増加が認められ、精子に対する影響の NOAEL は 5 mg/kg
546 体重/日であった (SIDS 2000)。

547

548 オ 生殖毒性

549 吸入ばく露

- 550 • NZW ウサギ (1 群雌 7 匹)に GMA 蒸気 0、5、10、50 ppm (0、29.1、58.2、291 mg/m³) を
551 妊娠 7~19 日の間 6 時間/日で吸入ばく露し、妊娠 20 日に解剖した結果、50 ppm 群でば
552 く露中に呼吸促進及びばく露後に呼吸困難がみられたため 50 ppm 群は 3 回ばく露後、試
553 験から除外された。10 ppm 群で眼の赤色化、ならびにばく露後の鼻の周囲の濡れ及びく
554 しゃみなど、眼及び気道刺激の症状が認められた。ばく露した全ての動物において、鼻の
555 呼吸上皮及び嗅上皮に過形成、壊死などが認められた。5 及び 10 ppm 群で生殖及び胚・
556 胎児に関するパラメータに影響は認められなかった。母動物に関する LOAEL は 5 ppm
557 (29.1 mg/m³)、催奇形性に関する NOAEL は 10 ppm (58.2 mg/m³)であった (SIDS 2000)。
558 (原著によれば、母動物における NOEL は得られず、胚・胎児及び生殖毒性に関する NOEL
559 は 10 ppm (58.2 mg/m³)であった (Dow Chemical 1996b))。

- 560 • NZW ウサギに GMA 0、0.5、2、10 ppm (0、2.91、11.6、58.2 mg/m³)を妊娠 7 日~19 日の
561 間 7 時間/日で吸入ばく露した結果、2 ppm 以上の群の母動物で嗅上皮及び呼吸上皮の炎
562 症がみられた。生殖及び胚・胎児に関するパラメータにはいずれの群においても影響は認
563 められなかった。従って、NOAEL は母動物について 0.5 ppm (2.91 mg/m³)、胚・胎児毒性
564 及び催奇形性について 10 ppm (58.2 mg/m³)と判断された (Dow Chemical 1996c) (SIDS
565 2000)。

566

567 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 568 • Crj:CD (SD)ラット (1 群雌雄各 12 匹)に 0、10、30、100 mg/kg 体重/日の GMA を交配前
569 14 日から雄には交配後 14 日まで、雌には哺育 3 日まで強制経口投与した反復投与毒性試
570 験と生殖発生毒性スクリーニング試験の併合試験 (GLP、OECD テストガイドライン 422

571 準抛)において、100 mg/kg 群で受胎率が低下した。性周期、交尾率及び妊娠期間に影響は
 572 認められなかった。黄体数、着床痕数、出産児数、出產生児数、着床率、分娩率、出産率、
 573 出生率、4 日生存率にも影響はなかった。生殖腺の病理組織学的検査の結果、全ての投与
 574 群において、不妊の原因となるような影響は認められなかった。100 mg/kg 群の生存例の
 575 雄で、精細管の精上皮細胞 (ステージVIII)におけるセルトリ細胞あたりの始原生殖細胞数
 576 には変化はなかった。生存児の体重及び児の剖検において、GMA 投与に起因する異常は
 577 認められなかった。受胎率の低下の再現性及び雌雄のどちらに起因するかを確認するた
 578 め、受胎能の確認試験を行い、受胎率の低下は主として雄側の精子活力の低下によるもの
 579 と考えられた。又、確認試験で 100 mg/kg 群で雄に対する影響より強くはないが雌の受胎
 580 能にも若干の影響が認められた。以上の結果から、雌雄の親動物の生殖能及び児の発達に
 581 おける NOAEL は、それぞれ 30 mg/kg 体重/日及び 100 mg/kg 体重/日と判断された (厚労
 582 省 1997) (SIDS 2000)。

583 • Wistarラット (1群雌14~18匹)に0、5.38、10.76、21.52、108.0 mg/kg体重/日のGMAを妊
 584 娠5~15日の間、強制経口投与し、妊娠19日に解剖した結果、母動物への影響として
 585 108.0 mg/kg群で体重増加量が低値を示した。同群で胎児吸収率の増加が認められた。先
 586 天異常や胎児異常は認められなかった。胎児の体重にも対照群との差はなかった。従っ
 587 て、SIDSは、NOAELを母動物については21.52 mg/kg体重/日、催奇形性については108.0
 588 mg/kg体重/日と判断した (SIDS 2000)。

589

カ 遺伝毒性

591 • *In vitro* において GMA は、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (±S9mix) 及び肺
 592 炎桿菌を用いた前進突然変異試験 (-S9mix)、大腸菌を用いた DNA 修復試験、ならびに
 593 ヒト及びラットのリンパ球を用いた不定期 DNA 合成試験 (-S9mix) で陽性であった。
 594 哺乳類培養細胞を用いた *HGPRT* 遺伝子突然変異試験ではチャイニーズハムスター卵巣
 595 (CHO)細胞 (+S9mix)及びチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 V79 (-S9mix)で、い
 596 ずれも陽性であった。チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL)を用いた染色体異常試
 597 験では±S9mix で陽性、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 V79 を用いた姉妹染色分
 598 体交換試験では-S9mix で陽性であった (SIDS 2000) (NITE 2008)。

599 • *In vivo* において GMA は、雄マウスの生殖細胞で不定期 DNA 合成を誘発した。マウスを
 600 用いた小核試験は経口投与で陽性であったが、腹腔内投与では 300 mg/kg 体重投与まで陰
 601 性であった。Big Blue® トランスジェニックラットを用いた吸入ばく露による遺伝子突然
 602 変異試験では、25 ppm において嗅上皮、呼吸上皮でいずれも陰性だった (OECD 2000)
 603 (NITE 2008)。

試験方法		使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量	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 160~800 µg/plate (±S9)	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 5.37~10,740 µg/plate (±S9)	+

試験方法		使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量	結果	
		ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、 TA1537 100~2,000 µg/plate (-S9) 32~1,000 µg/plate (+S9)	+ +	
		ネズミチフス菌TA97、TA98、TA100、TA1535 10~1,000 µg/plate (±S9)	+	
		ネズミチフス菌TA97、TA98、TA100、TA102 250~12,500 µg/plate (±S9)	+	
		ネズミチフス菌 TA95、TA100 112~896 µg/plate (±S9)	+	
	その他の細菌を用いた試験	前進突然変異試験 肺炎桿菌 4.7~95 µg/mL (-S9)	+	
	DNA 修復試験		大腸菌 PQ37 9.5~95 µg/plate (+S9)	+
	不定期DNA合成試験		ヒトリンパ球 185~2,218 µg/mL (-S9)	+
			ラットリンパ球 185~1,478 µg/mL (-S9)	+
	姉妹染色分体交換試験		V79細胞 2.8~44 µg/mL (-S9)	+
	哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験	HGPRT試験	CHO細胞 10~40 µg/mL (-S9)	-
CHO細胞 50~350 µg/mL (+S9)			+	
CHO細胞 5~80 µg/mL (-S9)			-	
CHO細胞 25~600 µg/mL (+S9)			+	
V79 細胞 14.2~28.4 µg/mL (-S9)			+	
V79 細胞 28.4~42.6 µg/mL (+S9)			-	
染色体異常試験		CHL細胞 0.0031~0.050 mg/mL (24、48h処理) (-S9) 0.0055~0.088 mg/mL (6h処理) (-S9) 0.022~0.35 mg/mL (6h処理) (+S9)	+ (構造異常、異数性)	
<i>In vivo</i>	不定期DNA合成試験	マウス雄、生殖細胞、腹腔内単回、16日間、25、50、100 mg/kg	+	
	遺伝子突然変異試験	Big Blue®トランスジェニックラット (F344) 雄、嗅上皮、呼吸上皮、吸入ばく露、1、10、25 ppm (5.82、58.2、145.5 mg/m ³)、6時間/日、5日/週 (投与期間不明)	-	
	小核試験	マウス (BDF1)、骨髓細胞、強制経口単回、48時間、雄: 188、375、750 mg/kg、雌: 250、500、1,000 mg/kg	+	

試験方法	使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量	結果
	マウス (ICR) 雌雄、骨髓細胞、腹腔内単回 24、48、72時間、75、150、300 mg/kg	—

604 - : 陰性 + : 陽性

605

606 キ 発がん性

607 吸入ばく露

608 ・ F344/DuCrIjラット (1群雌雄各50匹)にGMA 0、3.2、8、20 ppmを6時間/日、5日間/
609 週、2年間 (104週間)吸入ばく露した発がん性試験において、鼻腔では雌雄に扁平上皮癌
610 及び腺腫、雄に鼻腔神経上皮腫の発生増加が認められ、さらに、雌雄に腺扁平上皮癌、
611 雄に扁平上皮乳頭腫、腺癌、雌に鼻腔神経上皮腫、血管肉腫の発生もみられ、腫瘍の前
612 段階と考えられる異型扁平上皮過形成、呼吸上皮の扁平上皮化生、異型を伴う扁平上皮
613 化生、移行上皮過形成の発生増加がばく露群にみられた。鼻腔の腫瘍の発生増加は雄で
614 は3.2 ppm群以上の群で、雌では20 ppm群で認められた。又、雄では腹膜の中皮腫が
615 3.2 ppm以上の群で、皮膚の基底細胞腫及び基底細胞腫と基底細胞癌を合わせた腫瘍、
616 ならびに皮下組織の線維腫が20 ppm群で、雌では乳腺の線維腺腫が20 ppm群で、乳腺
617 の線維腺腫と腺腫、腺癌を合わせた腫瘍が3.2 ppm以上の群で、子宮の子宮内膜間質性
618 肉腫が20 ppm群で、それぞれ発生増加を示した。以上のように、雌雄で鼻腔、雄で腹
619 膜、皮膚及び皮下組織、雌で乳腺及び子宮の腫瘍の発生増加が認められ、これらの腫瘍
620 の発生増加はGMAのラットに対する発がん性を示す明らかな証拠と考えられた (JBRC
621 2015a)。

622

623 GMAの発がん性試験における主な腫瘍発生 (ラット 雄)

	ばく露濃度 (ppm)		0	3.2	8	20	Peto 検定	Cochran- Armitage検 定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性 腫瘍	皮膚	基底細胞腫	0	1	1	4	↑↑	↑
		皮下組織	5	4	4	13*	↑↑	↑↑
	鼻腔	腺腫	0	7**	9**	0		
		扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1		
悪性 腫瘍	鼻腔	腺癌	0	0	0	2		
		扁平上皮癌	0	0	0	29**	↑↑	↑↑
		腺扁平上皮癌	0	0	1	1		
		鼻腔神経上皮腫	0	0	0	7**	↑↑	↑↑
	腹膜	中皮腫	1	7*	16**	14**	↑↑	↑↑
皮膚 鼻腔	基底細胞腫+基底細胞癌		0	1	2	5*	↑↑	↑↑
	腺腫+腺癌+扁平上皮乳頭腫+扁平上皮癌+腺扁平上皮癌		0	7**	10**	33**	↑↑	↑↑
	腺癌+扁平上皮癌+腺扁平上皮癌+鼻腔神経上皮腫		0	0	1	38**	↑↑	↑↑

624

625

GMAの発がん性試験における主な腫瘍発生 (ラット 雌)

		ばく露濃度 (ppm)	0	3.2	8	20	Peto検 定	Cochran- Armitage検 定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	鼻腔	腺腫	0	3	3	1		
	乳腺	線維腺腫	7	14	14	23**	↑↑	↑↑
悪性 腫瘍	鼻腔	扁平上皮癌	0	0	0	10**	↑↑	↑↑
		腺扁平上皮癌	0	0	0	1		
		鼻腔神経上皮腫	0	0	0	2		
		血管肉腫	0	0	0	1		
	子宮	子宮内膜間質性肉腫	1	1	1	5	↑↑	↑
	鼻腔	腺腫+扁平上皮癌+腺扁 平上皮癌	0	3	3	12**	↑↑	↑↑
		扁平上皮癌+腺扁平上皮 癌+鼻腔神経上皮腫+血 管肉腫	0	0	0	14**	↑↑	↑↑
	乳腺	腺腫+線維腺腫+腺癌	7	15*	15*	23**	↑↑	↑↑

626

* : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$ (Fisher検定)

627

↑ : $p \leq 0.05$ ↑↑ : $p \leq 0.01$ (Peto、Cochran-Armitage検定)

628

629

・ B6D2F1/Crljマウス (1群雌雄各50匹)にGMA 0、0.6、2.5、10 ppmを6時間/日、5日間/
 630 週、2年間 (104週間)吸入ばく露した発がん性試験において、雄では10 ppm群で鼻腔に
 631 血管肉腫、血管腫及び腺腫の発生増加がみられ、又、前胃の扁平上皮乳頭腫が同群でわ
 632 ずかに増加した。雌でも、10 ppm群で鼻腔に血管肉腫及び血管腫の発生増加が認めら
 633 れ、同群で1匹ではあるが腺癌もみられた。又、雌では同群で肺に細気管支-肺胞上皮
 634 癌、子宮に組織球性肉腫の発生増加が認められた。さらに、鼻腔の上皮系腫瘍の前段階
 635 と考えられる移行上皮過形成の発生増加が雌雄の10 ppm群にみられ、血管系腫瘍に関
 636 連すると思われる血管拡張の発生も雌の10 ppm群で増加した。以上のように、雌雄で
 637 鼻腔、雄で前胃、雌で肺及び子宮の腫瘍の発生増加が認められ、これらの腫瘍の発生増
 638 加は、GMAのマウスに対する発がん性を示す明らかな証拠と考えられた (JBRC 2015b)
 639 。

640

641

GMAの発がん性試験における主な腫瘍発生 (マウス雄)

		ばく露濃度 (ppm)	0	0.6	2.5	10	Peto 検定	Cochran- Armitage検 定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	鼻腔	血管腫	0	0	3	8**	↑↑	↑↑
		腺腫	0	0	0	3	↑↑	↑↑
	前胃	扁平上皮乳頭腫	0	1	0	3	↑↑	↑
悪性 腫瘍	鼻腔	血管肉腫	0	0	1	10**	↑↑	↑↑
	鼻腔	血管腫+血管肉腫	0	0	4	16**	↑↑	↑↑
		血管腫+血管肉腫+腺腫	0	0	4	19**	↑↑	↑↑

642

643 GMAの発がん性試験における主な腫瘍発生 (マウス 雌)

	ばく露濃度 (ppm)		0	0.6	2.5	10	Peto 検定	Cochran- Armitage検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性 腫瘍	鼻腔	血管腫	0	0	3	7**	↑↑	↑↑
悪性 腫瘍	鼻腔	血管肉腫	0	0	1	4	↑↑	↑↑
		腺癌	0	0	0	1		
	肺	細気管支-肺胞上皮癌	0	2	0	5*	↑↑	↑↑
	子宮	組織球性肉腫	11	10	12	18	↑↑	↑
	鼻腔	血管腫+血管肉腫	0	0	4	11**	↑↑	↑↑
		血管腫+血管肉腫+腺癌	0	0	4	12**	↑↑	↑↑
		血管肉腫+腺癌	0	0	1	5*	↑↑	↑↑

644 * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$ (Fisher検定)

645 ↑ : $p \leq 0.05$ ↑↑ : $p \leq 0.01$ (Peto、Cochran-Armitage検定)

646

647 経口投与/経皮投与/その他の経路等

648 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

649

650 ク 神経毒性

651 吸入ばく露

652 ・ F344 ラット (1群雌雄各12匹)に0.5、2、15 ppm (2.9、12、87 mg/m³)のGMAを6時間/
653 日、5日/週、13週間吸入ばく露した。4週目に2及び15 ppm で発生率は低いが鼻汁と鼻
654 孔の拡大が観察された。その他には投与に関連した影響はみられなかった。ばく露開始前
655 及び開始後は1ヵ月ごとに機能観察総合検査 (FOB)と運動量測定が実施され、ばく露期
656 間終了後に視覚誘発電位、聴覚誘発電位、体性感覚誘発電位、尾神経活動電位が測定され、
657 広範囲の神経病理学的検査も実施されたが、いずれのばく露濃度においても神経毒性影
658 響を示す証拠は見つからなかった (SIDS 2000) (Dow Chemical 1996d)。

659

660 経口投与/経皮投与/その他の経路等

661 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

662

663 ケ その他の試験

664 ・ シリアンハムスター胚細胞に GMA0.9~3.6 µg/mL (S9mix 非添加)処置で形質転換が誘発
665 された (NITE 2008)。

666

667 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

668 ア 急性毒性

669 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

670

671 イ 刺激性及び腐食性

672 ・ ヒトにおいて、0.1%のGMAによる皮膚刺激性が認められたとの報告がある (RTECS

673 2011)。
674 ・ GMA を誤って足に約 6 時間浴びた学生の例では、翌朝ばく露局所に紅斑が見られ、数日
675 後には水疱 (blasigen) に悪化した。ばく露直後に洗った手には病変は認められなかった
676 (MAK 2015)。

677

678 ウ 感作性

- 679 ・ 接着シーリング材の製造において GMA に対するアレルギー性接触過敏症が 3 例報告さ
680 れている。3 例共に閉塞及び開放パッチテストにおいてワセリン中 1% の GMA に対して
681 陽性の反応が見られた。症状として紅斑、浮腫、小疱が認められ、ICDRG (International
682 Contact Dermatitis Research Group) の判定基準 2+ の陽性所見であった (SIDS 2000)。
- 683 ・ 31 歳の女性研究者が半年間 (頻度不明)、実験に使用した GMA を含む乳剤に皮膚接触ば
684 く露され、手に疱状丘疹性皮膚炎を発症した。パッチテストで、GMA の 0.05 及び 0.1%
685 溶液 (溶媒、アセトン) に対しては陽性反応が、0.01%、0.005 及び 0.001% 溶液に対しては
686 陰性反応が認められた (Matura et al. 1995) (NITE 2008)。
- 687 ・ アクリル酸化合物に対するアレルギーが疑われる患者についてのパッチテストの結果、
688 GMA に対して次のような陽性反応が報告されている。ただし、いずれも他のアクリル酸
689 若しくはメタクリル酸化合物又は脂肪族グリシジル化合物に対する反応の交叉反応であ
690 るうとされている。
- 691 ・ 1994 年～2006 年間の 473 人の調査において、歯科医 7 人、歯科技工士 7 人及び歯科助
692 手 10 人の計 24 人中 1 人が、陽性反応を示した。又アクリル酸化合物を含む接着剤にば
693 く露した作業員 9 人中 3 人が陽性反応を示した。
- 694 ・ 1994 年～2008 年間の患者 521 人の調査において、5 種類のエポキシ基を持つアクリル
695 酸又はメタクリル酸化合物の少なくとも 1 化合物に陽性を示した 20 人中 10 人が陽性反
696 応を示した。
- 697 ・ 1994 年～2009 年間の患者 521 人の調査において、アクリル酸又はメタクリル酸化合物
698 の少なくとも 1 化合物に対して陽性を示した患者 53 人中 6 人が陽性反応を示した。
- 699 ・ 塗料及びワニス用結合剤の製造に携わった 87 人の作業員中 1 人が陽性であった。
- 700 ・ 光学ガラスのアクリル酸又はメタクリル酸化合物による UV 硬化に携わる作業員 1 人が
701 陽性反応を示した。同時にテストを受けた対照 45 人は陰性であった (MAK 2015)。

702

703 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)

- 704 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

705

706 オ 生殖毒性

- 707 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

708

709 カ 遺伝毒性

- 710 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

711

712 キ 発がん性

- 713 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754

発がんの定量的リスク評価

(IRIS) (2017/06/28検索)、(WHO/AQG-E 2000)、(WHO/AQG-G 2005) 及び (CalEPA 2011) に、ユニットリスクに関する情報なし。

発がん性分類

IARC：情報なし (IARC 2017)
産衛学会：情報なし (産衛 2016)
EU CLP：情報なし (EU CLP) (2017/06/28検索)
NTP RoC 14th：情報なし (NTP 2016)
ACGIH：情報なし (ACGIH 2017)
DFG：情報なし (MAK 2015)

ク 神経毒性

- ・ 調査した範囲内では、報告はない。

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV：設定なし (ACGIH)
日本産業衛生学会：設定なし (産衛 2016)
DFG MAK：設定なし、Sh (2014：設定年) (MAK 2015)
NIOSH REL：設定なし (NIOSH 2016)
OSHA PEL：設定なし (OSHA) (2017/06/28検索)
UK：設定なし (UK/HSE 2011)
AIHA WEEL：8-hr TWA 0.5 ppm、skin、DSEN (AIHA 2011)

根拠：動物種による代謝の相違が、鼻上皮への影響に対する感受性の違いに関連している可能性が高い。

- ・ 吸入試験における毒性の原理あるいは唯一の指標は、ラット及びウサギにおける鼻の嗅上皮および気道上皮の炎症であった。低 GMA 濃度での鼻への影響はわずかであるため、このエンドポイントに基づく WEEL は、急性、亜慢性、慢性の影響を含むヒトにおける他の潜在的な健康影響に対しても保護すると判断される。ウサギにおける 13 回連続ばく露後の鼻への影響の NOEL は 0.5 ppm であった。しかしながら、2 ppm でみられたわずかな影響は、4 週間後には完全に回復した (例えば、鼻組織は、ばく露 1 ヶ月後には対照群と区別できなかった)。5 及び 10 ppm では嗅上皮に対する影響の部分的な回復のみが見られた。ラットでの 13 週間ばく露後の鼻の嗅上皮への影響に対する NOEL も 2ppm であった。これらの試験における最も低い NOEL は 0.5 ppm であり、GMA の WEEL の確立に使用するために最も適切な値であると判断される。
- ・ ラットでの 2 週間の遺伝子突然変異試験において、GMA は変異原性ではなかった。GMA によって誘発される鼻への影響について、他の種と比較したヒトの相対的感受性に関する直接的なデータはないが、GMA へのばく露が十分高い場合、機能損失を伴うヒトの嗅上皮の損傷を招くリスクが起り得ると仮定しなければなら

755 い。

756 ・ 種間の外挿を可能にし、ヒトにおける潜在的な影響を予測するデータは、現時点で

757 は入手できない。 それにもかかわらず、現在入手可能な最良のデータは、ウサギ

758 での亜急性試験において 2 ppm での鼻への影響が完全に回復すること、ラットでの

759 亜慢性試験における鼻への影響の NOEL が 2 ppm であることを示している。WEEL

760 委員会は、ヒトが最も敏感な試験動物種よりも感受性が高いと信じる理由はないと

761 考えている。

762 ・ 以上から、GMA の推奨 WEEL は 0.5 ppm (2.91 mg / m³) とし、GMA は急性毒性量で

763 皮膚を通して吸収されうるため、"Skin" 表記とする。 GMA は皮膚感作性物質である

764 ため、 "DSEN" 表記を含める。

引用文献

- (ACGIH 2017) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs (Booklet 2017)
- (AIHA 2007) American Industrial Hygiene Association (AIHA) 2007 WEELs COMPLETE SET; GLYCIDYL METHACRYLATE
- (AIHA 2013) American Industrial Hygiene Association (AIHA) : 2013-ERPG-WEEL-Handbook_v3.indd
(<https://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/2011WEELValues.pdf>)
- (CERI 2002) 化学物質評価研究機構：既存化学物質安全性（ハザード）評価シート：メタクリル酸2,3-エポキシプロピル（2002）
(http://www.cerij.or.jp/evaluation_document/hazard/F2000_38.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)
- (Dow Chemical 1996a) Dow Chemical: Glycidyl methacrylate: 13-week inhalation toxicity study in Fischer 344 rats. EPA Doc.I.D. 44632, OTS0558871 (1996)
- (Dow Chemical 1996b) Dow Chemical: Glycidyl methacrylate: inhalation teratology study in New Zealand white rabbits. EPA Doc.I.D. 44624, OTS0558852 (1996)
- (Dow Chemical 1996c) Dow Chemical: Glycidyl methacrylate: inhalation teratology study in New Zealand white rabbits. EPA Doc.I.D. 44624, OTS0558853 (1996)
- (Dow Chemical 1996d) Dow Chemical: Glycidyl methacrylate: 13-week inhalation neurotoxicity study in Fischer 344 rats. EPA Doc.I.D. 44633, OTS0558872 (1996)
- (E.I. Du Pont 1982) E.I. Du Pont: Acute inhalation toxicity. EPA Doc.I.D. 878220438, OTS0215042 (1982)
- (EU CLP) The European Chemicals Agency (ECHA): Substance information. 2,3-epoxypropyl methacrylate. Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation) (<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/112609>)
- Hadidian et al. 1968) Hadidian Z, Fredrickson TN, Weisburger EK, Weisburger JH, Glass, M and Mantel N. Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolones, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines, and purine antimetabolites. Journal of the National Cancer Institute. 1968; 41:985 – 1036
- (HSDB 2003) Hazardous Substances Data Bank (HSDB): GLYCIDYL METHACRYLATE, CASRN: 106-91-2 (2003)
- (IARC 2017) Agents Classified by the IARC Monographs. LIST OF CLASSIFICATIONS, VOLUMES 1–118 (Last update 19 May 2017)
(http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php)
- (ICSC 2006) 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版 メタクリル酸グリシジル ICSC番号1679 (2006)

- (http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0160&p_version=1)
- (IRIS) Integrated Risk Information System (IRIS) US EPA : A to Z Quicklist of Chemicals
(https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/simple_list.cfm)
 - (JBRC 2010a) 中央労働災害防止協会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2週間毒性試験報告書 (2010)
 - (JBRC 2010b) 中央労働災害防止協会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2週間毒性試験報告書 (2010)
 - (JBRC 2012a) 中央労働災害防止協会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 (2012a)
 - (JBRC 2012b) 中央労働災害防止協会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 (2012a)
 - (JBRC 2015a) 中央労働災害防止協会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 (2015a)
 - (JBRC 2015b) 中央労働災害防止協会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 (2015b)
 - (MAK 2015) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG):Glycidylmethacrylat [MAK Value Documentation in German Language, 2015]
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10691d0058/pdf>)
 - (Matura et al. 1995) 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(2): 123-4.
 - (NIOSH 2016) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards.
(<https://www.cdc.gov/niosh/npg/>)
 - (NITE 2008) (独)製品評価技術基盤機構 (NITE) : 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0、No.106 メタクリル酸2,3-エポキシプロピル (2008)
(http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/316riskdoc.pdf)
 - (NTP 2016) National Toxicology Program (NTP):14th Report on Carcinogens (2016)
(<https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html>)
 - (OSHA) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : OSHA Occupational Chemical Database.
(<https://www.osha.gov/chemicaldata/>)

- (RTECS 2011) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH: 米国国立労働安全衛生研究所) : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版 : 最新版) RTECS® Search
- (Rhone-Poulenc 1992) 2-Propenoic acid, 2-methyl-oxiranylmethyl ester: acute toxicity studies. Industrial Bio-Test Lab., EPA Doc. I.D.88-920006660, OTS0543732 (1992)

• (SIDS 2000) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : OECD SIDS Glycidyl methacrylate (2000)
(http://webnet.oecd.org/Hpv/UI/SIDS_Details.aspx?id=FC6FBF64-9578-4AAE-93B8-5444D46FBE60)
- (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)
- (化工日 2015) 化学工業日報社 : 16615の化学商品 (2015)
- (環境省 2004) 環境省環境リスク評価室 : 化学物質の環境リスク評価、第3巻、第1編、II、(III)化学物質の生態リスク初期評価 (32物質 : 追加実施分)の結果、[29]メタクリル酸2,3-エポキシプロピル (2004)
(http://www.env.go.jp/chemi/report/h16-01/pdf/chap02/02_2_49.pdf)
- (経産省 2017) 経済産業省 : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (H27年度実績)
- (厚労省 1997) 厚生労働省 : 既存化学物質毒性データ、5、359-385 (1997)
(http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF106-91-2d.pdf)
- (産衛 2016) 日本産業衛生学会 (JSOH) : 許容濃度の勧告 (2016年度)、産業衛生学雑誌58巻5号 (2016)