

リスク評価書

No. 76 (初期)

メタクリロニトリル (Methacrylonitrile)

目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	7
別添2 有害性評価書	10
別添3 ばく露作業報告集計表	19
別添4 測定分析法	20

2014年7月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

1 物理化学的性質

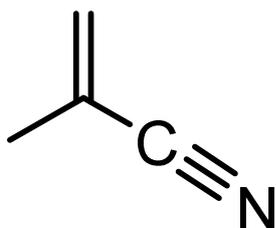
(1) 化学物質の基本情報

名 称：メタクリロニトリル

別 名：メチルアクリロニトリル、2-シアノプロペン、2-メチル-2-プロペニトリル

化学式： C_4H_5N

構造式：



分子量：67.1

CAS番号：126-98-7

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558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.) : 1.1 °C
比重：0.8 爆発限界 (空気中) : 2 ~ 6.8 vol %、
オクタノール/水分配係数 logPow: 0.68

沸点：90.3 °C

蒸気圧：8.66 kPa (25°C)

蒸気密度 (空気=1) : 2.3

融点：-35.8 °C

換算係数：

1ppm = 2.74 mg/m³ (25°C)

1mg/m³ = 0.365 ppm (25°C)

(3) 生産・輸入量、使用量、用途

製造・輸入量：3,560トン (平成21年度化審法第2種監視化学物質届出結果)

用途：紙コーティング等に使用されるSBR (スチレンブタジエンゴム) ラテックスや塩化ビニリデン共重合樹脂の重合原料

製造業者：旭化成

2 有害性評価の結果 (別添1及び別添2参照)

(1) 発がん性

○ヒトに対する発がん性について判断できない

根拠

NTP の発がん性試験ではラット、マウスの雌雄とも腫瘍の発生増加は認められていない。ACGIH はメタクリロニトリルの発がん性を「ヒト発がん物質として分類できない物質」A4 と評価している。

(各評価区分)

IARC：情報なし
産衛学会：情報なし
EU CLP：情報なし
NTP 12th：情報なし
ACGIH：A4

(2) 発がん性以外の有害性

○急性毒性

吸入毒性：LC₅₀ = 899-1206 mg/m³/4hrs (ラット)

LC₅₀ = 99 mg/m³/4hrs (マウス)

経口毒性：LD₅₀ = 120 mg/kg bw/4hrs (ラット)

LD₅₀ = 17 mg/kg bw (マウス)

経皮毒性：LD₅₀ = 2080 mg/kg bw (ラット)

LD₅₀ = 268 mg/kg bw (ウサギ)

○皮膚刺激性／腐食性：あり

○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

○皮膚感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。

○呼吸器感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。

○反復投与毒性：NOAEL=10 mg/kg 体重/日 (経口試験)

根拠：雌雄のF344/Nラット (50匹/群) にメタクリロニトリル0、3、10、30 mg/kg 体重/日 (溶媒：水) を2年間 (5日/週、104～105週間) 強制経口投与した試験で、すべての投与群で雌雄ともに生存率は対照群と同等であり、一般状態に変化はなかった。30 mg/kg体重/日で雌雄に体重増加抑制、鼻腔嗅上皮の萎縮および立方体様あるいは円柱様上皮細胞への化生、肝細胞の空胞化、雌に主に骨髓球と赤血球を含む骨髓の過形成の発生率増加がみられた。主な標的組織は鼻腔嗅上皮であったことから、鼻腔嗅上皮の変化をエンドポイントとしてNOAELを10 mg/kg体重/日とした。

不確実性係数 UF = 10

根拠：種差 (10)

経口から吸入への換算：60 kg/10 m³

評価レベル =6 mg/m³ (2.2 ppm)

計算式：10 mg/kg体重/日 × 60 kg/10 m³ (吸入への換算) × 5/5 (日数補正) × 1/10 (UF) =

6 mg/m³

(神経毒性)

NOAEL= 8.8 ppm

根拠：ビーグル犬に、0、3.2、8.8、13.5 ppm (0、9、24、37

mg/m³) のメタクリロニトリル蒸気を7時間/日、5日/週で90日間吸入ばく露した。13.5 ppm群の3匹中2匹で投与期間の半ば過ぎから強直性痙攣と後肢の運動失調を伴う中枢神経毒性がみられた。このうちの1匹で脳に病理組織学的障害が認められた。

○生殖毒性：あり

NOAEL = 50 ppm

根拠：雌SDラット（21～22匹/群）にメタクリロニトリル蒸気0、12、25、50、100 ppm（0、33、69、137、274 mg/m³）を6時間/日で妊娠6～20日に吸入ばく露し、21日目に帝王切開した試験で、いずれのばく露群においても母動物毒性が認められなかったが、100 ppmばく露群で胎児の体重の減少が認められた。ただし、すべてのばく露群において着床数、生存胎児数、性比および形態異常の発生率は対照群と比べて有意差はなかった。胎児体重の減少を指標としたNOAELは50 ppmであった。

不確実性係数 UF = 10

根拠：種差（10）

評価レベル = 3.75 ppm（10.3 mg/m³）

計算式：50 ppm × 1/10 × 6/8 = 3.75 ppm

○遺伝毒性（変異原性を含む）なし

根拠：In vitro試験では、ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞L5178株を用いた突然変異試験で代謝活性化の有無にかかわらず陰性であったが、CHL/IU細胞を用いた染色体異常試験で代謝活性化条件下において陽性を示した。ヒト肝細胞HepG2株を用いた不定期DNA合成試験で陽性であった。In vivo試験では、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、マウスとラットを用いた小核試験で陰性であった。したがって、一部のin vitro試験で陽性であるが、他のin vitro試験やin vivo試験の陰性であることから、遺伝毒性はないと判断する。

(3) 許容濃度等

○ACGIH TLV-TWA 1 ppm（2.7 mg/m³）、経皮吸収

○日本産業衛生学会：情報なし

○DFG MAK：情報なし

○NIOSH：1 ppm（3 mg/m³）、Skin（経皮吸収に注意）

○UK：Long term Exposure Limit 1 ppm（2.8 mg/m³）Sk（経皮吸収に注意）

(4) 評価値

○一次評価値：評価値なし

反復投与毒性試験及び生殖毒性試験より導き出された無毒性量 (NOEL) から不確実係数を考慮して算定した評価レベルが二次評価値の十分の一以上であるため。

○二次評価値：1 ppm

米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) が提言している、ばく露限界値 (TLV-TWA) を二次評価値とした。

3 ばく露実態評価

(1) 有害物ばく露作業報告の提出状況 (詳細を別添3に添付)

平成 23 年におけるメタクリロニトリルの有害物ばく露作業報告については、14 事業場から計 15 作業について報告があり、対象物質の用途は主に「他の製剤等の原料として使用」、「対象物の製造」で、作業の種類は、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」、「サンプリング、分析、試験又は研究の作業」、「充填又は袋詰め作業」、「その他」であった。

対象物質の年間製造・取扱量は、「1t 以上 10t 未満」が 20%、「10t 以上 100t 未満」が 13%、「100t 以上 1000t 未満」が 33%、「1000t 以上」が 33%で、作業 1 回当たりの製造・取扱量は、「1kg 未満または 1l 未満」が 20%、「1kg 以上 1t 未満または 1l 以上 1kl 未満」が 47%、「1t 以上または 1kl 以上」が 33%であった。

また、当該作業従事労働者数は、「5 人未満」が 67%、「5 人以上 10 人未満」が 20%、「10 人以上 20 人未満」が 7%、「20 人以上」が 7%であった。

さらに、1 日当たりの作業時間は、「15 分/日未満」が 62%、「15 分/日以上 30 分/日未満」が 23%、「1 時間/日以上 3 時間/日未満」が 15%で、局所排気装置が設置されている作業は 44%であった。

(2) ばく露実態調査結果

有害物ばく露作業報告のあった 5 事業場を選定してばく露実態調査を実施した。

対象作業場においては、製造・取扱い作業に従事する 9 人について個人ばく露測定を行うとともに、1 単位作業場所について作業環境測定のア測定、21 地点についてスポット測定を実施した。個人ばく露測定結果については、ガイドラインに基づき、8 時間加重平均濃度 (8 時間 TWA) を算定した。

○測定分析法 (詳細な測定分析法は別添 4 に添付)

- ・サンプリング：球状活性炭捕集管を用いて捕集
- ・分析法：ガスクロマトグラフ質量分析法

○対象事業場における作業の概要

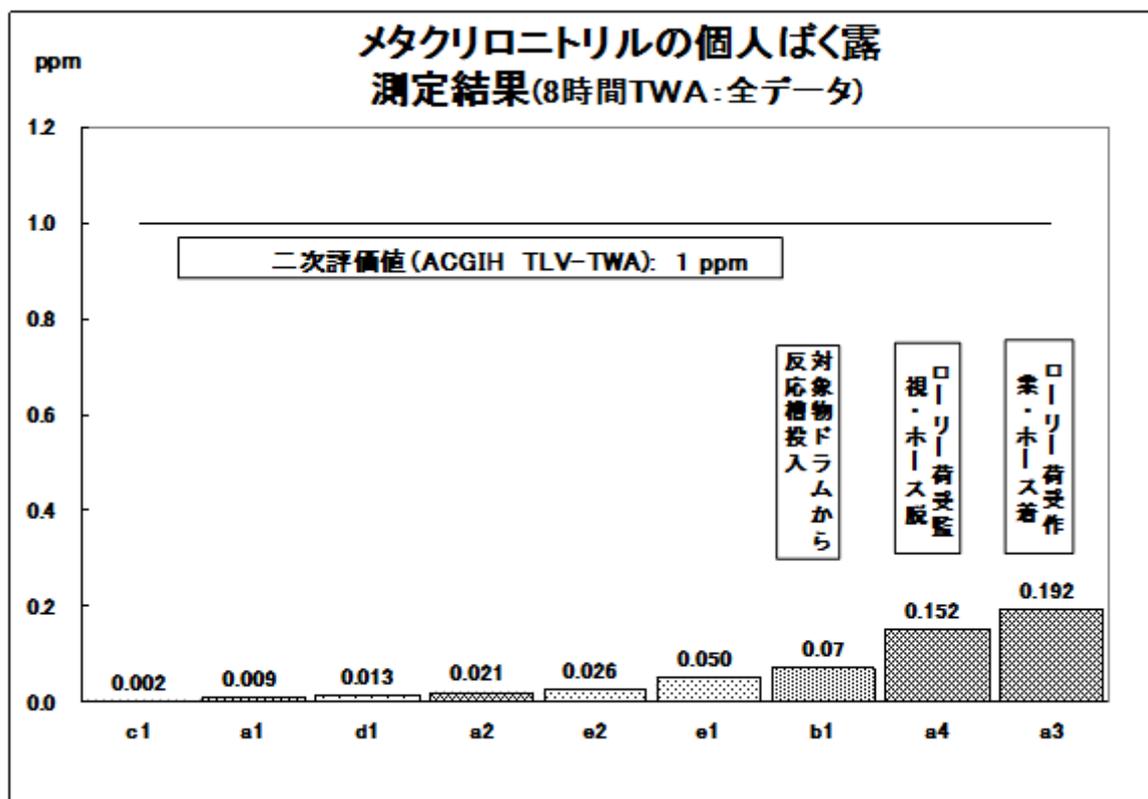
対象事業場におけるメタクリロニトリルの主な用途は「メタクリロニトリルを含む製剤その他の物を製造するために原料として使用」であった。

メタクリロニトリルのばく露の可能性のある主な作業は、「ホースの接続・取り外し」、「配管内ガス排気」、「排液吸引」、「原料排液」等の作業で、1回当たり数分間の短時間作業を繰り返す作業が多くを占めていた。

また、作業環境は50%の作業は屋内で行われ、ばく露防止対策は13%の作業で局所排気装置が設置され、63%の作業で呼吸用保護具（80%が有機ガス用、20%は防じんマスクを使用）が使用されていた。

○測定結果

測定は9人の労働者に対して実施し、個人ばく露測定の結果から、8時間TWAの最大値は0.192ppmであった。また、全データを用いて信頼率90%で区間推定した上限値（上側5%）は0.510ppmであった。



このことから、最大ばく露量は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又は最大測定値の高い方の値を最大値とする）に準拠し、0.510ppmとなった。

これらの結果、8時間TWAの最大値、区間推定上側限界値いずれも、二次評価値（1ppm）を下回っていた。

なお、スポット測定の実測データは、最大でホースの取り外し作業で14.00ppmであり、1回の作業時間は11分間であった。

4 リスクの判定及び今後の対応

以上のことからメタクリロニトリルの製造・取扱事業場においては、最大ばく露量（区間推定上側限界値）は2次評価値を下回っており、リスクは低いと考えられるが、当該物質はヒトに対して神経毒性をもつ可能性がある物質であり、事業者は当該作業に従事する労働者等を対象として自主的なリスク管理を行うことが必要と考える。

ばく露実態調査集計表

	対象事業場数	個人ばく露測定結果、ppm				スポット測定結果、ppm			作業環境測定結果（A測定準拠）、ppm		
		測定数	平均（※1）	8時間TWAの平均（※2）	最大（※3）	単位作業場所数	平均（※4）	最大値（※3）	単位作業場所数	平均（※5）	最大値（※3）
メタクリロニトリル											
2. ばく露作業報告対象有害物を含有する製剤その他の物の製造を目的とした原料としての使用	4	8	0.019	0.025	0.192	20	0.129	14.00	1	0.011	0.023
12. その他	1	1	0.47	0.07	0.07	1	0.135	0.14	—	—	—
計	5	9	0.023	0.028	0.192	21	0.130	14.00	1	0.011	0.023
集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した(1以上は有効数字3桁) ※1：測定値の幾何平均値 ※2：8時間TWAの幾何平均値 ※3：個人ばく露測定結果においては、8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す ※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均 ※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均											

有害性総合評価表

物質名：メタクリロニトリル

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></p> <p>吸入毒性：LC₅₀ = 899-1206 mg/m³ /4H</p> <p>経口毒性：LD₅₀ = 120 mg/kg 体重</p> <p>経皮毒性：LD₅₀ = 2080 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u></p> <p>吸入毒性：LC₅₀ = 99 mg/m³/4H</p> <p>経口毒性：LD₅₀ = 17 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u></p> <p>吸入毒性：LC₅₀ = 101 mg/m³ /4H</p> <p>経口毒性：LD₅₀ = 16 mg/kg 体重</p> <p>経皮毒性：LD₅₀ = 268 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <p>・ラットへの経口投与では、自発運動の低下、腹臥または横臥、呼吸促迫がみられた。吸入ばく露では、ラット、マウスおよびウサギに共通して意識消失、強直性・間代性痙攣が認められた。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>・ウサギの皮膚にメタクリロニトリル 500 mg を 24 時間適用した試験で、軽度の刺激性がみられた。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <p>・ウサギの眼にメタクリロニトリル 500 mg を適用し、24 時間後に観察した眼刺激性試験で、軽度の刺激性がみられた。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。</p> <p>呼吸器感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。</p>

<p>エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)</p>	<p>(参考) 経口から吸入へ換算 NOAEL=10 mg/kg 体重/日 (経口試験) 根拠: 雌雄の F344/N ラット (50 匹/群) にメタクリロニトリル 0、3、10、30 mg/kg 体重/日(溶媒: 水) を 2 年間(5 日/週、104~105 週間)強制経口投与した試験で、すべての投与群で雌雄ともに生存率は対照群と同等であり、一般状態に変化はなかった。30 mg/kg 体重/日で雌雄に体重増加抑制、鼻腔嗅上皮の萎縮および立方体様あるいは円柱様上皮細胞への化生、肝細胞の空胞化、雌に主に骨髓球と赤血球を含む骨髓の過形成の発生率増加がみられた。主な標的組織は鼻腔嗅上皮であったことから、鼻腔嗅上皮の変化をエンドポイントとして NOAEL を 10 mg/kg 体重/日とした。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠: 種差 (10) 経口から吸入への換算: 60 kg/10 m³ 評価レベル =6 mg/m³ (2.2 ppm) 計算式: 10 mg/kg 体重/日×60 kg/10 m³(吸入への換算)×5/5(日数補正)×1/10(UF)= 6 mg/m³</p> <p>[神経毒性] NOAEL 8.8 ppm 根拠: ビーグル犬に、0、3.2、8.8、13.5 ppm (0、9、24、37 mg/m³) のメタクリロニトリル蒸気を 7 時間/日、5 日/週で 90 日間吸入ばく露した試験で、13.5 ppm 群の 3 匹中 2 匹で投与期間の半ば過ぎから強直性痙攣と後肢の運動失調を伴う中枢神経毒性がみられた。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠: 種差 (10) 評価レベル = 0.77 ppm (2.1 mg/m³) 計算式: 8.8 ppm × 1/10(UF) × 7/8(労働時間補正) = 0.77 ppm</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性: あり NOAEL = 50 ppm 根拠: 雌 SD ラット (21~22 匹/群) にメタクリロニトリル蒸気 0、12、25、50、100 ppm (0、33、69、137、274 mg/m³) を 6 時間/日で妊娠 6~20 日に吸入ばく露し、21 日目に帝王切開した試験で、いずれのばく露群においても母動物毒性が認められなかったが、100 ppm ばく露群で胎児の体重の減少が認められた。ただし、すべてのばく露群において着床数、生存胎児数、性比および形態異常の発生率は対照群と比べて有意差はなかった。胎児体重の減少を指標とした NOAEL は 50 ppm であった。</p>

	<p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 3.75 ppm (10.3 mg/m³)</p> <p>計算式：50 ppm × 1/10 × 6/8 = 3.75 ppm</p>
<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p>	<p>遺伝毒性：なし</p> <p>根拠：In vitro 試験では、ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞 L5178 株を用いた突然変異試験で代謝活性化の有無にかかわらず陰性であったが、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験で代謝活性化条件下において陽性を示した。ヒト肝細胞 HepG2 株を用いた不定期 DNA 合成試験で陽性であった。In vivo 試験では、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、マウスとラットを用いた小核試験で陰性であった。したがって、一部の in vitro 試験で陽性であるが、他の in vitro 試験や in vivo 試験が陰性であることから、遺伝毒性はないと判断する。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性は判断できない。</p> <p>根拠：NTP の発がん性試験ではラット、マウスの雌雄とも腫瘍の発生増加は認められていない。ACGIH はメタクリロニトリルの発がん性を「ヒト発がん物質として分類できない物質」A4 と評価している。</p>
<p>コ 許容濃度の設 定</p>	<p>ACGIH</p> <p>TWA：1 ppm (2.7 mg/m³)、経皮吸収</p> <p>根拠：TLV-TWA 1 ppm (2.7 mg/m³) は、13.5 ppm メタクリロニトリルをビーグル犬に吸入ばく露させた場合に痙攣および後肢の運動失調が認められたことを考慮し、メタクリロニトリルによる中枢神経系への悪影響、眼および皮膚の刺激の可能性を最小限とすることを意図している。この値は、メタクリロニトリルと類似性のあるアクリロニトリルに対する TLV (2 ppm) も加味し算出された。メタクリロニトリルが皮膚より急速に吸収されることと、死亡を含む経皮毒作用を示すことから、「Skin」の注記を勧告する。マウスおよびラットの 2 年間発がん性試験で、投与に関連した腫瘍の発生は認められなかったことから、「ヒト発がん物質として分類できない物質」A4 に分類する。「SEN」表記、TLV-STEL を勧告するまでの十分なデータはない。</p> <p>日本産業衛生学会：情報なし</p> <p>DFG MAK：情報なし</p> <p>NIOSH：1 ppm (3 mg/m³)、Skin (経皮吸収に注意)</p> <p>UK：Long term Exposure Limit 1 ppm (2.8 mg/m³) Sk (経皮吸収に注意)</p>

有害性評価書

物質名：メタクリロニトリル

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：メタクリロニトリル

別 名：メチルアクリロニトリル、2-シアノプロペン、2-メチル-2-プロペニトリル

化 学 式：C₄H₅N

分 子 量：67.1

CAS 番号：126-98-7

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 558 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体

引火点 (C.C.) : 1.1 °C

比重：0.8

爆発限界 (空気中) : 2 ~ 6.8 vol%、

沸 点：90.3 °C

オクタノール/水分配係数 logPow: 0.68

蒸気圧：8.66 kPa (25°C)

換算係数 : ¹⁷⁾

蒸気密度 (空気=1) : 2.3

1ppm = 2.74 mg/m³ (25°C)

融 点：-35.8 °C

1mg/m³ = 0.365 ppm (25°C)(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性 : 引火性が高い。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

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 : この蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある; 遠距離引火の可能性がある。蒸気は重合防止剤が含まれないため、重合して通気孔を塞ぐことがある。

エ 化学的危険性 : 酸、塩基、光の影響下で激しく重合することがあり、火災や爆発の危険を伴う。加熱すると重合することがあり、火災や爆発の危険を伴う。燃焼すると、シアン化物、窒素酸化物を含む有毒で腐食性のフェームを生成する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途

製造・輸入量：3,560 トン (平成 21 年度化審法第 2 種監視化学物質届出結果)

用 途 : 紙コーティング等に使用される SBR (スチレンブタジエンゴム) ラテックスや塩化ビニリデン共重合樹脂の重合原料⁵⁾

製造業者： 旭化成

4. 健康影響

【体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）】

メタクリロニトリルは、呼吸器、消化管、皮膚から容易に吸収される。

メタクリロニトリルは、*in vivo* でチトクローム P450 によって酸化され、グルタチオン抱合体を生成する。メタクリロニトリルのチトクローム P450 2E1 および他のアイソフォームによる酸化によりエポキシド 1-シアノ-1-メチルオキシランを生じ、これがグルタチオンと抱合するか、あるいは分解してシアン化物、アセトン、二酸化炭素を生じる。メタクリロニトリルはまた、Michael 付加により直接グルタチオンと反応し、S-シアノプロピルグルタチオンを生じる。グルタチオン抱合体およびエポキシド代謝物は、胆汁に排泄され、さらに分解して尿中に N-アセチルシステイン抱合体として排泄される。SD 雄ラットへのメタクリロニトリル 100 mg/kg 経口投与により、肝臓、腎臓、心臓、肺および脾臓のグルタチオンがおよそ 60 %まで枯渇した。F344 雄ラットへのメタクリロニトリル 60 mg/kg 経口投与により、肺、肝臓および鼻腔の P450 2E1 の発現が増加し、メタクリロニトリルはそれ自身の代謝を誘導することが示された。ラットに比べマウスで高い毒性を示すのは、マウスでより高い効率でエポキシド代謝物を生成することによると提案されている。SD 雄ラットに[2-¹⁴C]-メタクリロニトリルを 100 mg/kg 経口投与することにより、5 日間に尿中に 43 %、糞中に 15 %、呼気中に[¹⁴C]-CO₂として 2.5 %が排泄された。F344 雄ラットに[2-¹⁴C]-メタクリロニトリルを 1.15, 11.5 または 115 mg/kg 経口投与した実験では、低および中用量では 72 時間で 60-70 %が、高用量では 25 %が[¹⁴CO₂]として排泄された。高用量では 72 時間で 40 %が未変化メタクリロニトリルおよびアセトンとして排泄されたが、低用量では 9-12 %が揮発性有機物として排泄された。尿中排泄はすべての用量で 20-30 %であった。F334 ラットへの静脈内投与（29, 58 または 116 mg/kg）では、血中半減期は 39 分と速かった¹⁷⁾。

製品評価技術基盤機構：初期リスク評価書 メタクリロニトリル (2008)⁵⁾ の 16 ページにメタクリロニトリルの代謝経路が図示されている。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するメタクリロニトリルの急性毒性試験結果を以下にまとめる。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	99 mg/m ³ /4H ⁴⁾	899-1206 mg/m ³ (4H) ⁴⁾	101 mg/m ³ (4H) ⁴⁾
経口、LD ₅₀	17 mg/kg 体重 ⁴⁾	120 mg/kg 体重 ⁴⁾	16 mg/kg 体重 ⁴⁾
経皮、LD ₅₀	情報なし	2080 mg/kg 体重 ⁴⁾	268 mg/kg 体重 ⁷⁾
腹腔内、LD ₅₀	情報なし	情報なし	情報なし

健康影響

- ・ラットへの経口投与では、自発運動の低下、腹臥または横臥、呼吸促迫がみられた。吸入ばく露では、ラット、マウス、ウサギに共通して意識消失、強直性・間代性痙攣が認められた⁵⁾。

イ 刺激性および腐食性

- ・ウサギの皮膚にメタクリロニトリル500 mgを24時間適用した試験で、軽度の刺激性がみられた⁵⁾。
- ・ウサギの眼にメタクリロニトリル500 mgを適用し、24時間後に観察した眼刺激性試験で、軽度の刺激性がみられた⁵⁾。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・雌雄のWistarラット（12匹/群）にメタクリロニトリル蒸気0、19.3、52.6、109.3 ppm（0、53、144、299 mg/m³）を7時間/日×5日/週×91日間吸入ばく露した試験で、52.6 ppmで雄 1/12匹に意識消失、その後死亡が認められた。52.6 ppm 以上で雌雄に肝臓の相対重量の有意な増加がみられた。109.3 ppmで雄 7/12 匹の死亡がみられたが、剖検及び19器官・組織の病理組織学的検査で異常は観察されなかった。しかし、当試験では一般状態の観察結果報告がなく、また血液学及び血液生化学的検査を行っていなかった⁵⁾。
- ・ビーグル犬に、0、3.2、8.8、13.5 ppm（0、9、24、37 mg/m³）のメタクリロニトリル蒸気を7時間/日、5日/週で90日間吸入ばく露した。13.5 ppm群の3匹中2匹で投与期間の半ば過ぎから強直性痙攣と後肢の運動失調を伴う中枢神経毒性がみられた。このうちの1匹で脳に病理組織学的障害が認められた。5日目に下痢がみられた。8.8 ppm群で21日目に血清アミノトランスフェラーゼ値の一時的増加がみられた。他に重要な変化や死亡はなかった。NOELは3.2 ppmと8.8 ppmの間と考えられた¹⁷⁾。

経口投与

- ・雌雄のF344/Nラット（20匹/群）にメタクリロニトリル0、7.5、15、30、60、120 mg/kg 体重/日（溶媒：水）を13週間（5日/週）強制経口投与した試験で、7.5 mg/kg体重/日以上群で雌雄に嗜眠、振戦、痙攣、運動失調、不規則呼吸が投与後数分以内にみられたが、数時間以内から翌日までに消失した。血液中シアン化物イオン、血清チオシアン酸イオン濃度の増加が用量に依存してみられた。雄では尿素窒素量の増加がみられた。15 mg/kg体重/日以上群で雌に尿素窒素量の増加、30 mg/kg体重/日以上群で雄に肝臓の絶対および相対重量の増加、肺の相対重量増加、60 mg/kg体重/日の群で雄に投与1週間以内に2匹の死亡、体重増加抑制、ヘモグロビン濃度の減少、鼻腔嗅上皮の呼吸上皮化生

および壊死、60 mg/kg体重/日以上で雌に性周期の長期化、胸腺の絶対重量減少がみられた。120 mg/kg体重/日の群で雄では19匹死亡、雌では1匹が死亡した。雌に体重増加抑制、ヘモグロビン濃度の減少、血清ALT活性の増加、心臓、腎臓および肝臓の相対重量増加、胸腺の相対重量減少、鼻腔嗅上皮の呼吸上皮化生および壊死がみられた。器官重量変化を示した雄の肝臓・胃・肺、雌の心臓・腎臓・肝臓・胸腺に病理組織学的変化は観察されなかった。メタクリロニトリルの主な標的組織は病理組織学的に病変が認められた鼻腔嗅上皮であった。NTPでは鼻腔嗅上皮の変化をエンドポイントとしてNOAELを30 mg/kg体重/日としている⁶⁾。

- ・雌雄のF344/Nラット (50匹/群) にメタクリロニトリル0、3、10、30 mg/kg 体重/日(溶媒: 水) を2年間(5日/週、104~105週間)強制経口投与した試験で、すべての投与群で雌雄ともに生存率は対照群と同等であり、一般状態に変化はなかった。30 mg/kg体重/日で雌雄に体重増加抑制、鼻腔嗅上皮の萎縮および立方体様あるいは円柱様上皮細胞への化生、肝細胞の空胞化、雌に主に骨髓球と赤血球を含む骨髓の過形成の発生率増加がみられた。主な標的組織は鼻腔嗅上皮であった⁷⁾。
- ・雄のSDラット (12匹/群) にメタクリロニトリル0、50、70、90 mg/kg 体重/日 (溶媒: オリーブ油)を12週間(5日/週)強制経口投与した神経毒性試験で、50 mg/kg体重/日で2匹、90 mg/kgで8匹が死亡した。70 mg/kg体重/日以上で体重増加抑制がみられたが、行動異常は認められなかった。尾部の運動神経および感覚神経の電気生理学的検査で、両神経の伝導速度および活動電位の大きさに変化はみられなかった⁸⁾。
- ・雌雄のB6C3F1マウス (20匹/群 うち10匹は投与後32日目の中間検査) にメタクリロニトリル0、0.75、1.5、3、6、12 mg/kg 体重/日 (溶媒: 水) を13週間(5日/週)強制経口投与した試験で、0.75 mg/kg体重/日以上で雌雄に投与後数分以内に嗜眠、振戦、痙攣、運動失調、不規則呼吸が用量に依存してみられたが、2~3時間後には消失した。投与後32日目の中間検査で(10匹/群)、12 mg/kg体重/日群で雄の胸腺重量の減少がみられたが、投与後13週で回復した。いずれの群においても投与に関連した病理組織学的変化はみられなかった⁹⁾。
- ・雌雄のB6C3F1マウス (50匹/群) にメタクリロニトリル0、1.5、3、6 mg/kg 体重/日(溶媒: 水) を2年間(5日/週、104~105週間)強制経口投与した試験で、すべての投与群で生存率および体重は対照群と比べて有意な変化はなく、投与に関連した病理組織学的変化もみられなかった⁷⁾。

[神経毒性]

- ・ビーグル犬に、0、3.2、8.8、13.5 ppm (0、9、24、37 mg/m³) のメタクリロニトリル蒸気を7時間/日、5日/週で90日間吸入ばく露した。13.5 ppm群の3匹中2匹で投与期間の半ば過ぎから強直性痙攣と後肢の運動失調を伴う中枢神経毒性がみられた。このうちの1匹で脳に病理組織学的障害が認められた。¹⁷⁾

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- ・雌SDラット (21~22匹/群) にメタクリロニトリル蒸気0、12、25、50、100 ppm (0、33、69、137、274 mg/m³) を6時間/日で妊娠6~20日に吸入ばく露し、妊娠21日に帝王切開した発生毒性試験で、いずれのばく露群においても母動物の毒性は認められなかったが、100 ppmばく露群で胎児体重の減少が認められた。しかし、すべてのばく露群において着床数、生存胎児数、形態異常の発生率は対照群と比べて有意差はなかった。著者らは、これらの結果から、胎児体重の減少に基づき発生毒性のNOELは50 ppmと決定した⁵⁾。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・雌雄のSDラット (12匹/群) にメタクリロニトリル0、7.5、15、30 mg/kg 体重/日 (溶媒：オリーブ油) を雄には交配前14日から交配後までの46日間、雌には交配前14日から妊娠期間を経て、授乳4日までの期間、強制経口投与した試験で、すべての投与群で交尾率、受胎率、妊娠期間、着床率、出産率、分娩率、出産児数、出産時生存児数および出生率に変化は認められなかった。雌雄の生殖器 (精巣、精巣上体および卵巣) に重量および病理組織学的異常はみられなかった。なお、新生児の一般状態、新生児生存率、体重および剖検結果にも影響は認められなかった⁵⁾。
- ・雌雄のSDラット (20匹/群) にメタクリロニトリル0、2、7、20 mg/kg 体重/日 (溶媒：水) を強制経口投与した、最長16週間の連続交配生殖毒性試験が行われた。F₀世代では、雌雄に交配1週間前から、交配、妊娠、授乳期間を通して経口投与した。さらに、0あるいは20 mg/kgを強制経口投与した母動物が同居期間中の最後に出産した雌雄の児動物をF₁世代として離乳時からメタクリロニトリル0、2、7、20 mg/kg/日を経口投与した。81日齢で雌雄 (20匹/群) を交配し、妊娠、出産させた。その結果、F₀およびF₁ラットの雌雄に肝臓の相対重量の増加がみられたが、生殖能に影響はみられなかった。F₁雄ラットの20 mg/kg投与群では精巣上体の精子濃度の有意な減少が認められたが、精子の形態及び運動性に異常はみられなかった。著者らは、メタクリロニトリルは繁殖能には影響を及ぼさず、次世代への影響のNOAELは雄で7 mg/kg 体重/日と結論した⁵⁾。
- ・妊娠SDラット (6匹/群) にメタクリロニトリル0、50 mg/kg 体重/日 (溶媒：ベニバナ油) を妊娠7日まで、あるいは50、100 mg/kg 体重/日を妊娠8~14日に強制経口投与し、20日に帝王切開した試験で、妊娠動物数はそれぞれ6/6、0/6、1/6、0/6匹であったが、投与群ではほぼすべての母動物が流産した。母動物に用量に依存した体重増加抑制、卵管の水腫 (軽度から重度) がみられた⁵⁾。
- ・妊娠SDラット (25~26匹/群) にメタクリロニトリル0、5、25、50 mg/kg 体重/日 (溶媒：水) を妊娠6~15日に強制経口投与し、20日に帝王切開した発生毒性試験で、すべての投与群で生存胎児数および胎児体重に変化はなく、形態異常も認められなかった。25 および50 mg/kg投与群で母動物の肝臓重量の増加がみられたが、死亡および体重の変化はみられなかった⁵⁾。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

・*In vitro*試験では、ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞L5178株を用いた突然変異試験で代謝活性化の有無にかかわらず陰性であったが、CHL/IU細胞を用いた染色体異常試験で代謝活性化条件において陽性を示した。ヒト肝細胞HepG2株を用いた不定期DNA合成試験で陽性であった。*In vivo*試験では、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、マウスとラットを用いた小核試験で陰性であった⁵⁾。

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TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537、大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> (代謝活性化-および+) ⁵⁾	-
	突然変異試験	マウスリンパ腫細胞L5178株(代謝活性化-および+) ⁵⁾	-
	不定期DNA合成試験	ヒト肝細胞 HepG2株 (代謝活性化+) ⁵⁾	+
	染色体異常試験	CHL/IU細胞(代謝活性化-) ⁵⁾	-
		CHL/IU細胞(代謝活性化+) ⁵⁾	+
<i>In vivo</i>	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ(雄) ⁵⁾	-
	小核試験	B6C3F1マウス(雄) ⁵⁾	-
		F344/Nラット(雄) ⁵⁾	-
		B6C3F1マウス(雌雄) ⁵⁾	-

- : 陰性 + : 陽性

CHL/IU細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞

キ 発がん性

吸入ばく露

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

・雌雄のF344/Nラット (50匹/群) にメタクリロニトリル0、3、10、30 mg/kg 体重/日(溶媒: 水)を2年間(5日/週、104~105週間)強制経口投与した試験で、いずれの投与群においても腫瘍発生率は対照群と比較して有意な差はなく、投与に関連した腫瘍発生は認められなかった。メタクリロニトリルは雌雄のF344/Nラットに発がん性を示さないと結論された⁷⁾。

・雌雄のB6C3F1マウス (50匹/群) にメタクリロニトリル0、1.5、3、6 mg/kg 体重/日(溶媒: 水)を2年間(5日/週、104~105週間)強制経口投与した試験で、いずれの投与群においても腫瘍発生率に対照群と比較して有意な差はなく、投与に関連した腫瘍発生は認めら

れなかった。メタクリロニトリルは雌雄のB6C3F1マウスに発がん性を示さないと結論した⁷⁾。

(2) ヒトへの影響（疫学調査および事例）

ア 急性毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

イ 刺激性および腐食性

- ・ボランティア（8～9人/群）にメタクリロニトリル蒸気0、2、7、14、24 ppm（0、5、19、38、66 mg/m³）を1分間吸入暴露した結果、2 ppmでは臭気を感じた人はいなかったが、7 ppmで47%、14 ppmで88%の人が臭気を感じし、24 ppmで鼻、喉あるいは眼に刺激を感じた人は6、22および17%であった⁵⁾。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

オ 生殖毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

キ 発がん性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

発がんの定量的リスク評価

- ・メタクリロニトリルについてのユニットリスクに関する報告はない^{8), 9) 10), 11), 12)}。

発がん性分類

IARC：情報なし¹³⁾

産衛学会：情報なし¹⁴⁾

EU CLP：情報なし¹⁵⁾

NTP 12th：情報なし¹⁶⁾

ACGIH：A4¹⁷⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH : TLV-TWA 1 ppm (2.7 mg/m³)、Skin (経皮吸収に注意) (1973年 TLV 設定、2011年発がん性注記設定)¹⁷⁾

勧告根拠 :

・ TLV-TWA 1 ppm (2.7 mg/m³) は、13.5 ppmメタクリロニトリルをビーグル犬に吸入ばく露させた場合に痙攣および後肢の運動失調が認められたことを考慮し、メタクリロニトリルによる中枢神経系への悪影響、眼および皮膚の刺激の可能性を最小限とすることを意図している。この値は、メタクリロニトリルと類似性のあるアクリロニトリルに対するTLV (2 ppm)も加味し算出された。メタクリロニトリルが皮膚より急速に吸収されることと、死亡を含む経皮毒作用を示すことから、「Skin」の注記を勧告する。マウスおよびラットの2年間発がん性試験で、投与に関連した腫瘍の発生は認められなかったことから、「ヒト発がん物質として分類できない物質」A4に分類する。「SEN」表記、TLV-STELを勧告するまでの十分なデータはない¹⁷⁾。

日本産業衛生学会 : 設定なし¹⁴⁾

DFG MAK : 設定なし¹⁸⁾

NIOSH : 1 ppm (3 mg/m³)、Skin (経皮吸収に注意)¹⁹⁾

UK : Long term Exposure Limit 1 ppm (2.8 mg/m³) Sk (経皮吸収に注意)²⁰⁾

引用文献

- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語/英語版 ICSC 番号 652 (2005)
- 2) 化学工業日報社 : 16313 の化学商品 (2013) 収録なし
- 3) 経済産業省 : 平成 23 年度製造・輸入量実態調査集計結果 収録なし
- 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 5) 製品評価技術基盤機構、化学物質評価研究機構、新エネルギー産業技術総合開発機構 : 初期リスク評価書 : メタクリロニトリル (2008)
- 6) National Toxicology Program : NTP Technical report on the toxicity studies of methacrylonitrile. Administred by gavage to F344 rats and B6C3F1 mice. () (2000)
- 7) National Toxicology Program : NTP Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of methacrylonitrile in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage studies). (TR-497) (2001)
- 8) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values
- 9) WHO : "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition", (2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 10) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005"
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 11) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)

- (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 12) 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 2009”(2009)
 - 13) IARC : Agents Classified by the IARC Monographs.
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
 - 14) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 55 卷 5 号 (2013)
 - 15) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
 - 16) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
 - 17) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for methylacrylonitrile. (2011)
 - 18) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2010)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
 - 19) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
 - 20) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments Oct.'07)
(<http://www.hse.gov.uk/cosHH/table1.pdf>)

作業の種類	用途												事業場数※	作業数	年間製造・取扱量						作業1回当たりの			対象物等の物理的性状					対象物等の温度						一日当たりの作業時間						ばく露作業従事者数				発散抑制措置の状況				
	① 対象物の製造	② 他の製剤等の原料として使用	③ 触媒又は添加剤として使用	④ 溶剤、希釈又は溶媒として使用	⑤ 洗浄を目的とした使用	⑥ 表面処理又は防錆を目的とした使用	⑦ 顔料、染料、塗料又は印刷インキとして使用	⑧ 除草、殺菌、剥離等を目的とした使用	⑨ 試験分析用の試薬として使用	⑩ 接着を目的とした使用	⑪ 建材の原料として使用	⑫ その他			① 500kg未満	② 500kg以上1t未満	③ 1t以上10t未満	④ 10t以上100t未満	⑤ 100t以上1000t未満	⑥ 1000t以上	① 1kg未満又は1l未満	② 1kg以上1l未満又は1l以上1kl未満	③ 1t以上又は1kl以上	① ペレット状の固体	② 結晶又は粒状の固体	③ 微細・軽量パウダー状の固体	④ 液体（練粉、液状混合物を含む）	⑤ 気体	① 0℃未満	② 0℃以上25℃未満	③ 25℃以上50℃未満	④ 50℃以上100℃未満	⑤ 100℃以上150℃未満	⑥ 150℃以上	① 15分未満	② 15分以上30分未満	③ 30分以上1時間未満	④ 1時間以上3時間未満	⑤ 3時間以上5時間未満	⑥ 5時間以上	① 5人未満	② 5人以上10人未満	③ 10人以上20人未満	④ 20人以上	① 密閉化設備	② 局所排気装置	③ フッシュアップ	④ 全体換気装置	⑤ その他
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			1	2	3	4	5	6	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5				
33 計量、配合、注入、投入又は小分け		7										7	7		3	1	3			6	1			7			6	1			5	2					5	1	1		2	3			3				
34 サンプル、分析、試験又は研究の作業	1	2										3	3		1		2		2	1			3			1	2			2	1					1	2				3								
35 充填又は袋詰め							1					1	2	2		1	1			2			2			2						2				2					1	1							
50 その他												3	3	3		1	2	1			2			3			1	2			1				2							1				3			
合計 (%表示は全作業における割合)	1	9	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	(※) 14	15	0%	0%	20%	13%	33%	33%	20%	47%	33%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	67%	33%	0%	0%	0%	62%	23%	0%	15%	0%	0%	67%	20%	7%	7%	19%	44%	0%	0%	38%

※ 1事業場で複数の作業を行っている場合は重複してカウントしているため、実際の事業場数より多くなっている。ただし、合計欄は実事業場数。

メタクリロニトリル標準測定法

化学式 : C ₄ H ₅ N	分子量 : 67.09	CASNo. : 126-98-7
許容濃度等 OSHA - NIOSH - ACGIH (TLV-TWA) 1 ppm	物性等 沸点 : 90.3 °C 融点 : -35.8 °C 形状 : 無色液体	
別名 : 2-メチル-2-プロペンニトリル, α-メチルアクリロニトリル		
サンプリング	分析	
サンプラー : Cat.No.258 球状活性炭捕集管 (100mg/50mg, 株式会社ガステック) サンプリング流量 : 0.1L/min サンプリング時間 : 4 時間 (24L) 保存性 : 添加量が 148.4µg, 0.074µg では 冷蔵庫 保管で少なくとも 6 日間まで保存率が 90% 以上で あることを確認した。	分析方法 : ガスクロマトグラフ質量分析法 脱着 : 1mL 10%(v/v) 2-プロパノール-二硫 化炭素 1 時間放置 (内部標準物質 : トルエン-d8) 機器 : GCMS-QP2010 SE (島津製作所) カラム : ZB-1 (phenomenex) 100% ジメチルポリシロキサン 60m (長さ) × 0.25mm (内径) , 1.00µm (膜 厚) 注入口温度 : 250°C MS インターフェイス温度 : 230°C MS イオン源温度 : 230°C m/z : 定量イオン ; 67 確認イオン ; 41,52 内部標準物質 (トルエン-d8) 定量イオン ; 98 確認イオン ; 70 カラム温度 : 40°C (5min) -15°C/min-150°C 分析時のリテンションタイム (7.8min) 注入法 : スプリット 10:1 試料液導入量 : 1µL キャリアーガス : He 1.6 mL/min 検量線 : 0.069~138.0 µg/mL の範囲で直線 性 定量法 : 内部標準法	
精度		
脱着率 : 添加量(µg) 148.4 98% 7.418 96% 0.074 93% 回収率 : 添加量(µg) 148.4 98% 7.418 100% 0.074 103% 定量下限 (10σ) 0.0352 µg/mL 0.0005 ppm (個人ばく露測定 24L 捕集) 0.013 ppm (作業環境測定 1L 捕集) 検出下限 (3σ) 0.0105 µg/mL 0.0002 ppm (24L 捕集)		
適応 : 作業環境測定, 個人ばく露濃度測定		
妨害 :		

作成日 平成 26 年 2 月 27 日