

sperm motility and concentration. *Epidemiology* 2007; 18: 270-3.

- 7) Laskey JW, Rehnberg GL, Hein JF. Effects of chronic manganese (Mn₃O₄) exposure on selected reproductive parameters in rats. *J Toxicol Environ Health* 1982; 9: 677-87.
- 8) Ponnappakkam TP, Bailey KS, Graves KA, et al. Assessment of male reproductive system in the CD-1 mice following oral manganese exposure. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 547-51.
- 9) Lee B, Pine M, Johnson L, Rettori V, Hiney JK, Dees WL. Manganese acts centrally to activate reproductive hormone secretion and pubertal development in male rats. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 580-5.
- 10) Torrente M, Colomina MT, Domingo JL. Effects of prenatal exposure to manganese on postnatal development and behavior in mice: influence of maternal restraint. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24: 219-25.

メタノール
CH₃OH
[CAS No.67-56-1]
生殖毒性 第2群

メタノールの発生毒性に関して、ヒトでは適切なデータはみあたらないが、ラットおよびマウスからは一致した結果が得られており、吸入あるいは経口曝露で発生毒性を有すると判断するに十分である。生殖能に対する影響に関しては、ヒトでは適切なデータは存在せず、げっ歯類における繁殖試験でも明確な影響は示されていない。

発生毒性について、ヒトの疫学としては Lorente ら¹⁾ が口蓋裂について妊娠初期 (3 カ月) に受けた職業性化学物質曝露との関連を調べた症例対照研究 (症例 100 例対照 751 例) があり、少なくとも 10% の対象者が当該期間中に曝露を受けた物質について解析結果が示されているが、メタノールについてはオッズ比は口唇裂で 3.61 (C.I.: 0.91-14.4)、口蓋裂のみでは 3.77 (C.I.: 0.65-21.8) と有意な結果とならず、以下に示す動物実験に対応するデータは得られていない。動物実験では、Rogers ら²⁾ は、妊娠マウスに 1,000-15,000 ppm の濃度で、1 日 7 時間妊娠 6 日-15 日に吸入曝露を行うと、頸肋の有意な上昇が 2,000 ppm 以上で、口蓋裂、脳脱、頸肋、骨格異常の有意な上昇が 5,000 ppm で、さらに 10,000 ppm では全胚吸収も認められたことを報告しており、この研究はメタノールが催奇形性・発生毒性を示す十分な証拠と考えられる。発生毒性の NOAEL は 1,000 ppm であったが、母体毒性は 15,000 ppm まで観察されなかった。Bolton ら³⁾ 及び Rogers ら⁴⁾ はともに発生毒性の高感受性期を調べており、原腸 (囊胚) 形成期及び初期器官形成期の感受性が高いという結果が示されているが、これらの研究においても母体毒性のない曝露濃度 (10,000 ppm) で催奇形性が明確に示されている。

生殖能への影響について、NEDO⁵⁾ はラットを用いた 2 世代繁殖試験の結果を報告している。ラットを用いた 10-1,000 ppm の吸入曝露実験で、F1 および F2 で脳重量の減少が 1,000 ppm で認められたものの、他には影響はなかったとしている。脳重量の減少は追加の 1 世代試験 (500-2,000 ppm) でも再現されている。また Burbacher ら⁶⁻⁸⁾ の研究では、カニクイザルを用いて、雌に交配前及び交配期 (約 180 日) 及び妊娠期 (約 168 日) の間に 1 日 2 時間 30 分、200-1,800 ppm の濃度で吸入曝露を行っている。全ての濃度で若干の妊娠期間の短縮 (6-8 日) を報告しているが、母動物における月経周期・妊娠率や、児の体重・生理学的及び行動学的指標には影響がなかったとしている。

米国国家毒性プログラム⁹⁾はメタノールの生殖発生毒性についてレビューを行い、上述したRogersら²⁾のげっ歯類の研究報告等を根拠に、これらの動物実験で示された結果からヒトへの影響を推定し得ると判断し、メタノールは催奇形性物質と考えられると結論している。

以上により、メタノールの生殖毒性としては、動物実験で母体毒性発現より低い曝露レベルにおいて催奇形性が認められる等の十分な証拠があること、しかしヒトでは適切な疫学的証拠はないことから、第2群と判断される。

許容濃度

日本産業衛生学会 (1963年) 200 ppm (260 mg/m³)
ACGIH (1948年) TLV-TWA 200 ppm (262 mg/m³)

文 献

- 1) Lorente C, Cordier S, Bergeret A, et al. Maternal occupational risk factors for oral clefts. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26: 137-45.
- 2) Rogers JM, Mole ML, Chernoff N, et al. The developmental toxicity of inhaled methanol in the CD-1 mouse, with quantitative dose-response modeling for estimation of benchmark doses. *Teratology* 1993; 47: 175-88.
- 3) Bolon B, Dorman DC, Janszen D, Morgan KT, Welsch F. Phase-specific developmental toxicity in mice following maternal methanol inhalation. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 21: 508-16.
- 4) Rogers JM, Mole ML. Critical periods of sensitivity to the developmental toxicity of inhaled methanol in the CD-1 mouse. *Teratology* 1997; 55: 364-72.
- 5) NEDO. Toxicological research of methanol as a fuel for power station: Summary report on tests with monkeys, rats and mice. Tokyo, Japan: New Energy Development Organization; 1987.
- 6) Burbacher T, Shen D, Grant K, et al. HEI Research Report Number 89: Part I: Methanol disposition and reproductive toxicity in adult females. Reproductive and offspring developmental effects following maternal inhalation exposure to methanol in nonhuman primates. Seattle, Washington: Health Effects Institute (HEI), 1999a.
- 7) Burbacher T, Grant K, Shen D, Damian D, Ellis S, Liberato N. HEI Research Report Number 89: Part II: Developmental effects in infants exposed prenatally to methanol. Reproductive and offspring developmental effects following maternal inhalation exposure to methanol in nonhuman primates. Seattle, Washington: Health Effects Institute -- HEI, 1999b.
- 8) Burbacher T, Grant K, Shen D, et al. Chronic maternal methanol inhalation in nonhuman primates (*Macaca Fascicularis*): reproductive performance and birth outcome. *Neurotoxicol and Teratol* 2004; 26: 639-50.
- 9) NTP, CERHR Expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of methanol, 2002.

エチレンイミン C₂H₅N [CAS No.151-56-4] 生殖毒性 第3群

別名：アミノエチレン，アジリジン，ジメチレンイミン。

ヒトにおける報告は見当たらなかった。動物においては、胎児毒性と催奇形性があると報告¹⁾されているが、ロシア語文献で詳細は不明である。ACGIH²⁾によると、妊娠ラットに10 mg/m³のエチレンイミンを20日間曝露させた実験では、母動物の有意な体重増加抑制、妊娠率の低下、血腫のある胎児が見られたとされ、Sheftel³⁾によるとLOAELは1.0 mg/kg bwと報告されている。キイロシヨウジョウバエとC57BL/6雄マウスにおいて、優性致死試験が陽性と報告されている⁴⁾。産業衛生学会許容濃度等理由勧告書には生殖毒性に関する記載はない。

ヒトでの報告はないが、動物実験により生殖毒性が疑われるとともに、優性致死陽性の報告があることを考慮し、第3群とする。

許容濃度

日本産業衛生学会：0.5 ppm (0.88 mg/m³)，発がん分類：2B，皮，(1990年度)
ACGIH：0.05 ppm (0.09 mg/m³)，発がん分類：A3，(2008年)
DFG：MAK：設定なし，発がん分類：2，Skin，Germ cell mutagen: 2

文 献

- 1) Bepamiatnova AV, Zaugol'nikov SD, Sukhov IuZ. Embryotoxic and teratogenic effect of ethyleneimine. *Farmakol Toksikol* 1970; 33: 357-60.
- 2) ACGIH. Ethyleneimine In: ACGIH, ed. 2011 TLVs and BEIs with 7th Edition Documentation CD-ROM. Cincinnati, OH: ACGIH; 2011.
- 3) Shefter VO. Indirect food additives and polymers. In *Migration and Toxicology*, Lewis Publishers, Boca Raton, FL, p.83-5, 2000.
- 4) IARC, Aziridine, IARC Monographs 71: 337-44, 1999.