部分翻訳

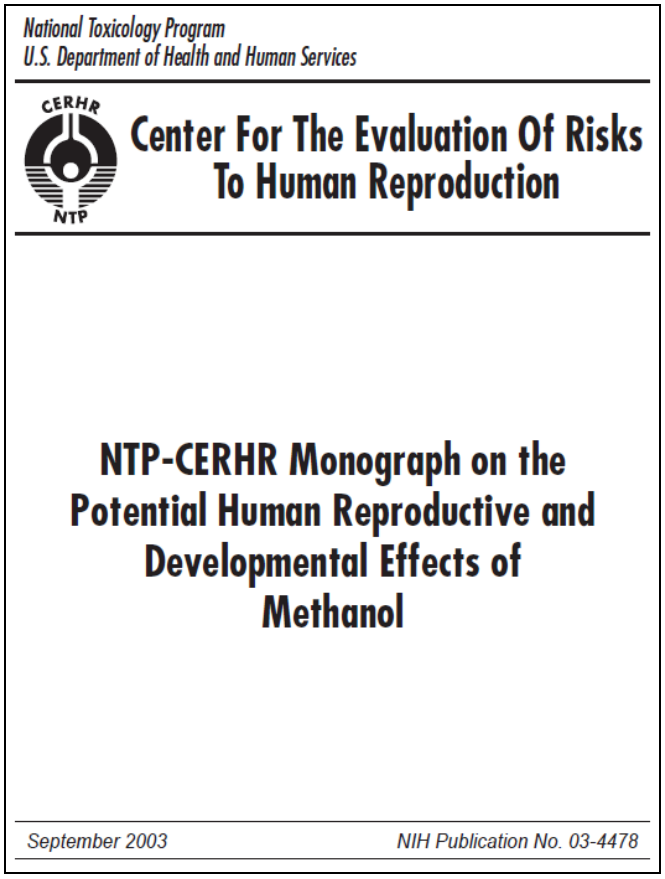
Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Methanol

September 2003　NIH Publication No. 03-4478

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
メタノールのヒト生殖発生影響に関するNTP-CERHRモノグラフ
September 2003　NIH Publication No. 03-4478

メタノール (CAS No: 67-56-1)



国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部
2008 年 3 月

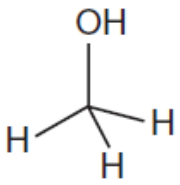
本部分翻訳文書は，Methanol (CAS No: 67-56-1)に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 03-4478, September 2003)の NTP 概要 (NTP Brief on Acrylamide)および付属書 II の Methanol に関する専門委員会報告 (Appendix II. Methanol Expert Panel Report)の第 5 章「要約、結論および必要とされる重要データ」を翻訳したものである。原文（モノグラフ全文）は，
http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/methanol/Methanol_Monograph.pdf
を参照ください。

メタノールに関する NTP の要約

メタノールとは?

メタノールは，化学式 CH_3OH および Fig. 1 に示す化学構造を有する無色澄明な液体である。

Figure 1. Chemical structure of methanol



世界中で製造されるほとんどのメタノールは，ホルムアルデヒド，メチル-*t*-ブチルエーテル（MTBE），酢酸，メタクリル酸メチルおよびテレフタル酸ジメチルのような化学物質の製造に用いられる。廃水や下水処理にも使用される。メタノールはニス，ペンキ，不凍剤，接着剤および窓用洗浄液など多様な消費者製品に用いられている。メタノールは種々の新鮮な果物および野菜中に自然に存在し，また，アルコール飲料やタバコの煙中にも存在する。

メタノールは主に天然ガスと二酸化炭素から作られる。また，バイオマス，特に植物資材から生産される。専門委員会が使用した報告書によれば，米国は 1998 年に約 22 億ガロン（140 億ポンド）のメタノールを製造した。最新の情報では，2001 年の米国のメタノール総製造量は 15 億ガロンを突破した。米国需要量の約半分は国内製造で賄われ，残りはトリニダード，チリ，ベネズエラおよびカナダから輸入される（Methanol Institute，2003）。

ヒトはメタノールに暴露されているか? *

回答：はい。

メタノールはヒト体内で作られる自然発生性化学物質で，呼気および体液中にも検出される。外部起源からのヒトのメタノール暴露は，メタノール含有消費者製品の使用，環境中メタノー

---

* この質問と以降の質問に対する回答：*はい，おそらく，多分，おそらくいいえ，いいえ，あるいは，不明*

ル，およびメタノールや製造時にメタノールを使用する化学物質の製造や使用により生ずる。

環境暴露は空気，水あるいは食品を介して起こる。食品はヒトのメタノール暴露の主要起源である。メタノールは新鮮な果物および野菜中に自然に存在する。ヒトは，食品添加物のアスパルテームや二炭酸ジメチル（DMDC）を介してもメタノールに暴露される。これら 2 つの食品添加物は、代謝されてメタノールを生成する。暴露はアルコール飲料摂取およびタバコの喫煙によっても生ずる。自動車燃料は，吸入や皮膚接触による別の重要な暴露源である。自動車燃料によるメタノール暴露の程度を測定する試験は実施されていない。

専門委員会は, 米国一般集団の血中メタノール濃度の背景値は 3 mg/L 血液以下とする試験を採用した。職業暴露は, 主としてメタノール製造中あるいは使用中に蒸気の吸入により起こる。専門委員会は，許容暴露限度での暴露は 25 mg/kg 体重/日 [訳注 : 以下 kg 体重の”体重”を略] 以下と推定した。管理された試験において，200 ppm のメタノールを含む空気を呼吸したヒトの血中濃度は 10 mg/L 以下であった。

ある種の職業，趣味あるいはその他の活動は，より高いメタノール暴露を招く可能性があるが，このような暴露に関するデータはない。

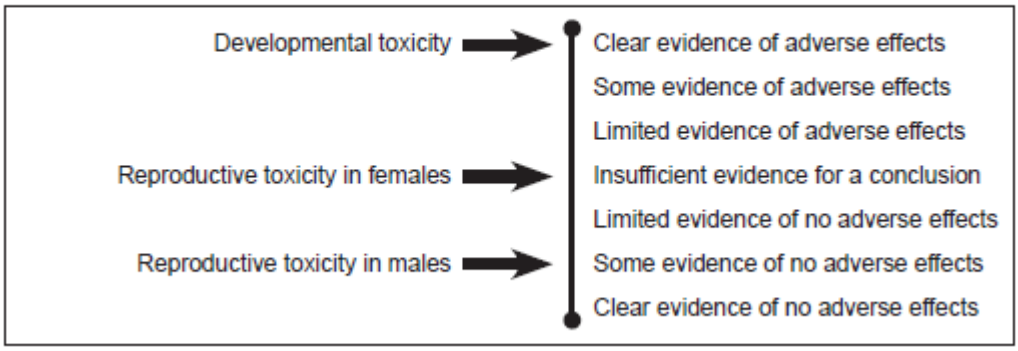
メタノールはヒトの生殖発生に影響を及ぼす可能性があるか?

回答 : おそらくある。

ヒトへのメタノール暴露が生殖発生に有害な影響を及ぼす直接の証拠はない。専門委員会が評価した動物試験および培養マウス胚を用いた追加の公表試験では，メタノールが発生に影響を及ぼすことを示している（Fig. 2）。ヒトにおけるメタノールの吸収，代謝および排泄に関する最近のデータに基づき，実験動物で報告された結果は，ヒトに有害作用を誘発する可能性を示唆していると結論することが妥当かつ賢明であると NTP は考える。

健康リスクに関する科学的決定は，通常「証拠の重み」アプローチに基づく。本事例では，ヒトのデータがなく，実験動物への影響の明らかな証拠があることから（Fig. 2），NTP は，暴露が十分に高い場合には，メタノールはヒトの発生に有害作用を示すと結論するに足る科学的根拠があると判断した。

Figure 2. *The weight of evidence that methanol causes adverse developmental or reproductive effects in laboratory animals*



支持所見

専門委員会の報告書に記述されているように(詳細は報告書および引用文献参照),委員会は,発生毒性が懸念すべき最も影響を受けやすいエンドポイントであると結論した。

動物を用いた重要な発生毒性試験では，1,000 ppm のメタノールを妊娠マウスに吸入暴露した結果，発生に影響はなかったが，2,000 ppm 暴露では胎児の頸肋の有意な増加がみられた。より高い暴露量では，口蓋裂，脳ヘルニアおよび骨格奇形の発生頻度が有意に増加した。

生殖毒性試験では，800 ppm までのメタノール蒸気を暴露した成熟雄ラットで，雄生殖器系の構造に影響は認められなかった。1,500 ppm まで暴露した別の試験では，雄ラットの性ホルモン濃度に変化はみられなかった。

200～1,800 ppm のメタノールを暴露した霊長類（カニクイザル）では，性周期あるいは受胎率に影響はみられなかった。投与動物において，妊娠期間の変動および用量相関性を欠く帝王切開数の増加がみられた。さらに,出生児ではわずかな神経行動学的影響がみられた。しかし,試験にはいくつか制限があり，ヒト健康影響評価におけるデータの有用性を減じている。

メタノールの代謝には種差がみられ，専門委員会によって検討が加えられた。ヒトを含む霊長類では，メタノールはアルコール脱水素酵素によってホルムアルデヒドに変換される。齧歯類ではこの変換はカタラーゼによって行なわれる。メタノールのホルムアルデヒドおよびその後のギ酸への代謝は，齧歯類と霊長類において同じ速度で起こる。しかし，霊長類におけるギ酸の二酸化炭素への変換は，ラットの半分の速度で進行する。これは，霊長類が他の動物種よりも低いメタノール用量でギ酸を蓄積することを示している。試験は，ギ酸が，メタノールの毒性，すなわち霊長類における全身的な一般状態の変化，代謝性アシドーシスおよび眼影響の原因となるメタノール代謝物であることを示している。メタノール中毒患者の動態試験では,血中のギ酸の半減期は 3.4 時間であった（Kerns ら，2002)。

ギ酸はメタノールの急性毒性の原因であるが，メタノール自身が齧歯類で観察された発生毒性を発現すると考えられる。委員会は，マウスで発生影響が観察された母動物の血中濃度の約 500 mg/L が，急性メタノール中毒患者でみられたことに注目した。したがって，ヒトでメタノール毒性の臨床症状をきたすメタノール用量と，齧歯類で発生毒性を発現させる用量が重なる可能性がある。

専門委員会は，ヒト胎児は齧歯類に比べメタノールの有害作用に対する感受性が高いか低いかを判断する証拠は不十分であると結論した。さらに，何らかの遺伝的状態，または母体の葉酸濃度などの他の要因により，ヒトでは低濃度のメタノールで発生毒性を発現しやすい可能性があることに注目した。

専門委員会は，雄の生殖に対するメタノールの影響に関するデータが限られていることを認識している。妊娠ラットの試験において，800 ppm のメタノール蒸気への長期暴露は，雄出生児の生殖器系構造に有害作用を及ぼさなかった。いくつかの齧歯類の試験では，血中メタノール濃度が約 1,500 mg/L まで達した成熟雄動物において，性ホルモン濃度は一貫して変わらなかった。

専門委員会は入手できなかったが，メタノールがマウス胚（妊娠 8 日目）の DNA のメチル化を変化させるか否かを検討するための *in vitro* 試験が実施された（Huang ら，2001）。本試験では，4 mg/mL のメタノールにおいて培養細胞の DNA のメチル化が増加したが，8 mg/mL では増加しなかった。著者らは，高濃度で影響がみられなかったのは，胚の成長遅延によるとの仮説を立てた。本試験ではさらに，メタノール暴露はマウス胚のタンパク濃度あるいはタンパク合成を変化させなかったが，メタノールはライフステージ特有の胚性タンパクに特異的に取り込まれることが示された。著者らは，試験に用いた濃度が，10,000 および 15,000 ppm のメタノールを 7 時間吸入暴露した妊娠マウスでみられた血清メタノールのピーク濃度と相関することに注目した。本試験は，メタノールが高濃度では胚発生に有害な影響を及ぼすとのさらなる証拠を示した。しかし，本試験では高濃度しか用いておらず，ヒト健康影響評価における試験の有用性は限定されたものである。

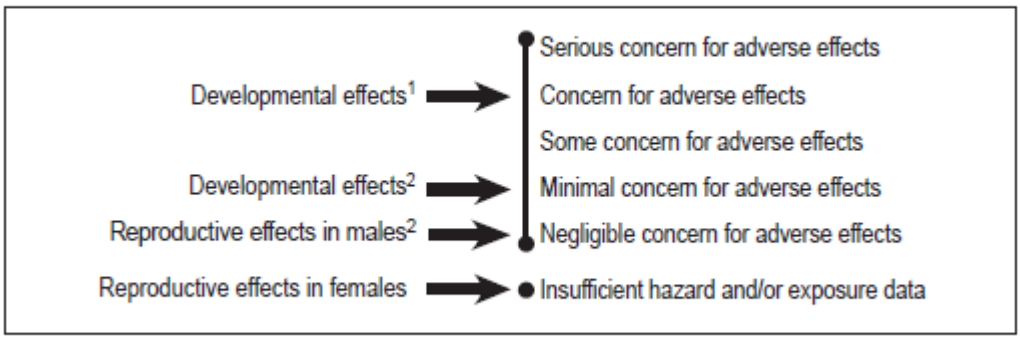
最近の試験で（Aziz ら，2002），授乳期にメタノールに暴露されたラット出生児における葉酸の役割が評価された。雌ラットを交配前から葉酸含有飼料（FS）または葉酸欠乏飼料（FD）で飼育した。出産後に，母動物にはメタノール含有飲料水を与えたことから，出生児は出生後 1～21 日まで母乳を介してメタノールに暴露されたと推察された。その結果，授乳を介したメタノール暴露により，FS および FD 飼育母動物の出生児において，体重の減少および行動の変化が示された。これらの影響は，FD 飼育母動物の産児で大きかった。著者らは，授乳期暴露のラットにおけるメタノール誘発性神経毒性の重篤度に，母動物の葉酸の状況が影響していると結論した。

現在のメタノール暴露は懸念するほど十分に高いか?

回答：おそらくいいえ。

米国一般集団は現在，生殖発生への悪影響発現について差迫った懸念ではないものの，あるレベルでメタノールに暴露されていると考えられる。しかし，母体へのメタノール急性中毒量の暴露が子供の発生に影響することを示唆する試験がある。種々の年齢群，職業および社会経済層における影響に関して結論を下せるデータはない。したがって，NTP は以下のとおり結論した（Fig. 3 も参照）。

Figure 3. *NTP conclusions regarding the possibilities that human development or reproduction might be adversely affected by exposure to methanol*



[1]Based on exposure of pregnant women to acutely toxic or near toxic doses
[2]Based on exposure resulting in blood methanol levels of <10 mg/L blood

NTP は，高い血中メタノール濃度をきたすレベルに妊娠女性が暴露される場合，胎児の発生に有害作用を及ぼす懸念があるとするCERHR メタノール専門委員会に同意する。

本結論は，急性メタノール中毒患者の血中メタノール濃度が，齧歯類で発生毒性を発現した母動物の血中メタノール濃度と同程度であるという証拠に基づいている。さらに，この証拠は，メタノール代謝物よりも，メタノールが発生毒性を発現することを示唆している。

NTP は，低い血中メタノール濃度（<10 mg/L 血液）をきたすレベルにヒトが暴露される場合，発生に有害作用を及ぼす懸念は最小限であるとするCERHR メタノール専門委員会に同意する。

10 mg/L 以上の血中メタノール濃度は，通常の食事あるいは職業暴露では考えられない。NTP は，この値を最高「安全」血中濃度であるとするつもりはない。実質的には，これよりかなり高い血中濃度でも発生毒性は発現しないであろう。

NTP は，低い血中メタノール濃度（<10 mg/L 血液）をきたすレベルに男性が暴露される場合，生殖に有害作用を及ぼす懸念は無視できるとするCERHR メタノール専門委員会に同意する。

専門委員会が使用したデータは，毒性発現レベルでの男性の生殖影響の可能性を除外するには不十分である。

NTP は，女性の生殖へのメタノールの影響を評価する証拠は十分ではないとする CERHR メタノール専門委員会に同意する。

以上の結論は，本要約作成時に入手可能な情報に基づいている。新たな毒性および暴露情報が蓄積するにつれ，結論で述べた懸念のレベルを上下する必要がある。

参考文献

Aziz MH, Agrawal AK, Adhami VM, Ali MM, Baig MA, Seth PK. Methanol-induced neurotoxicity in pups exposed during lactation through mother: Role of folic acid. *Neurotoxicology and Teratology* **24**:519-527 (2002).

Huang YS, Held GA, Andrews JE, Rogers JM. 14C methanol incorporation into DNA and proteins of organogenesis stage mouse embryos *in vitro*. *Reproducive Toxicology* **15**: 429-435 (2001).

Kerns II W, Tomaszewski C, McMartin K, Ford M, Brent J, META study group. Formate kinetics in methanol poisoning. *Clinical Toxicology* **40**:137-143 (2002).

Methanol Institute. About Methanol. <*http://www.methanol.org/pdf/AboutMethanol.pdf* >. Washington, DC. (2003).

Appendix II. NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT ON THE REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY OF METHANOL, “5.0 SUMMARIES, CONCLUSIONS AND CRITICAL DATA NEEDS”

5.0 要約，結論および必要とされる重要データ

5.1 生殖発生ハザードの要約および結論

発生毒性

専門委員会は，メタノールの発生毒性を評価するヒトのデータは十分ではないと判断した。委員会は，ラット，マウスおよび非ヒト霊長類で実施した発生毒性試験の評価を行なった。マウスとラットのデータは一致しており，これらのデータは，メタノールの吸入あるいは経口暴露は発生に有害性を示すと結論付けるのに十分であると考えられた。吸入投与では，マウスは，より低いチャンバー内濃度で影響がみられたことから，ラットよりメタノール感受性が高いと判断された。専門委員会は，メタノールは齧歯類の発生神経毒性物質であるとの十分な証拠があるとも結論した。しかし，霊長類の吸入試験データから同じ結論を引き出すには不十分であった。霊長類の試験では，試験した 9 区画中 7 区画で，対照群とメタノール投与群の出生児で神経行動に差はみられなかった。しかしながら，感覚運動および認知能力に関する初期に実施した 2 試験では，決定的ではないがわずかな有害作用が認められた。Rogers らの試験は，発生毒性評価に重要な試験であった。本試験は，2,000 ppm 以上の濃度でのメタノール蒸気の妊娠 6～15 日における 1 日 7 時間の出生前マウスへの暴露は，口蓋裂，脳ヘルニアおよび骨格奇形の発生毒性を生ずると結論するのに十分である（2,000 ppm 暴露終了時の母動物の平均血中メタノール濃度は 537 mg/L であった）。発生毒性に対する無毒性量（NOAEL）は，1,000 ppm（母動物の平均血中濃度の 97 mg/kg 体重/日 [訳注 : 以下 kg 体重の”体重”を略] に相当）であった。本試験では，母体毒性は，試験最高濃度の 15,000 ppm の暴露まで認められなかった。メタノール暴露が吸入あるいは経口の場合，胎児への影響の性質および発現頻度が血中メタノール濃度と相関していることを示唆する，限定的だが優れたデータがある。Bolon と共同研究者ならびに Rogers と Mole は，原腸形成および早期器官形成期の胚は，メタノールの発生毒性に特に感受性が高いことを証明した。Dorman らの結果から，専門委員会は，ギ酸よりもメタノールが直接的な催奇形性物質であると結論した。しかし，メタノールによる障害に基づく，確たる生物学的事象はまだ知られていない。専門委員会は，早期胚発生には動物種間で類似性があることが知られているため，入手した齧歯類のデータはヒトに関連する，ならびに，メタノールの催奇形性の評価に用いた実験モデル（すなわち，齧歯類の *in vivo* および *in vitro* 試験）は，既知のヒト催奇形性物質に有用であると結論した。

生殖毒性

専門委員会は，メタノールの生殖毒性を評価するヒトのデータは十分ではないと判断した。委員会は，齧歯類の生殖に関するデータベースが断片的で一様でないことを認識している。委員会は，雌の霊長類の生殖機能試験についても評価を行なった。ラットでは，800 ppm の吸入投与（20 時間/日×7 日/週×13 週）は雄の生殖器系の構造に影響を及ぼさなかった。本試験では，血中メタノール濃度は測定されなかった。血中メタノール濃度が約 1,500 mg/L となる暴露

によっても，雄のホルモンに明らかな影響はみられなかった。発生毒性試験の 1 つにおいて，5,000 ppm の吸入暴露濃度（血中メタノール濃度は報告されていないが，他試験に基づいた専門委員会による推測では約 700～1,000 mg/L）で，出産，同腹児数および出生児の生存に影響がみられた。1,000 ppm 以下では影響はみられなかった。ラットの 2 世代試験があることが注目されたが，英語での結果の報告は不十分であった。したがって専門委員会は，雌あるいは雄の生殖機能に対するメタノールの影響に関して結論を下すには，齧歯類のデータは現時点では十分ではないと結論した。齧歯類の生殖生理はヒトに関連すると考えられる。雄の生殖能の減弱が，主として組織学的変化あるいはホルモンの変化が生じるよりも高い用量で発現することに着目し，委員会は，入手した集積データが，800 ppm 以下の吸入暴露では雄ラットの生殖に対する有害作用が発現しないことを示すのに十分であると判断した。

雌のカニクイザルを用いて，生殖機能に関する試験が実施された。交配前，交配期間（約 180 日）および全妊娠期間（約 168 日）に 1 日約 2.5 時間，メタノール蒸気（1,800 ppm まで）を暴露した。この暴露による血中メタノール濃度は約 35 mg/L であった。Burbacher らは，性周期あるいは妊娠率に影響がないと報告した。Burbacher および共同研究者は，投与動物の妊娠期間が短縮したが，出産児の出生時における体重あるいは他の生理的または行動のパラメーターに対する影響はなかったとも報告している。Burbacher らのデータは，メタノール投与に関連した性周期あるいは妊娠率への影響がないことを示すには十分であるが，霊長類の出産に対するメタノールの影響を評価するには不十分と考えられた。委員会は，妊娠後期に観察された影響が投与に関連するか否かについて決定できなかった。したがって，霊長類の出産に対するメタノールの影響については不確かなままである。

5.2　ヒト暴露の要約

メタノールはヒト体内で自然に生成され，呼気および体液中に存在する。ヒトは，人為的発生源および自然発生源との接触によってもメタノールに暴露される。メタノールの自然発生源は，果物，野菜および発酵酒類である。メタノールは，人口甘味料のアスパルテームやさまざまな飲料に添加される酵母不活化剤の二炭酸ジメチル（DMDC）などの食品添加物の代謝によっても生ずる。メタノールは，製造量や環境放出の観点から，最上級にランクされる米国の化学物質の 1 つである。米国のガソリンにおけるメタノールの使用は現在制限されているが，代替燃料の使用増加および燃料電池工学の発展により，将来，メタノールの使用はますます多くなるだろう。

ヒトは，吸入，経口摂取および皮膚接触によってメタノールに暴露，吸収される。委員会は，血中メタノール濃度は暴露のバイオマーカーとして有用であり，また，メタノールの代謝および毒性は暴露経路と関連性がないと判断した。委員会は，3 つのメタノール暴露の可能性を考慮した。すなわち，食事，職業および偶発的状況である。食事による暴露は一般集団が対象で，調査から特徴が明らかになってきた。一般に，食事による暴露源が血中メタノール濃度の背景値（<5～10 mg/L）に寄与していると考えられている。このレベルのメタノール濃度では，ギ酸の蓄積や健康への有害作用をもたらさないであろう。委員会が考えた 2 つ目の暴露のシナリオは，現時点の TWA-TLV（時間荷重平均濃度 - 許容濃度，200 ppm）以下のメタノールの吸入による職業暴露であった。ヒトチャンバー試験において，200 ppm のメタノールの短時間吸入暴露による血中メタノール濃度は<10 mg/L であり，血中ギ酸濃度の増加はみられなかった。委員会が検討した 3 つ目の暴露のシナリオは，高用量のメタノールへの偶発的暴露であった。臨床

文献は，2000 年には 2,474 人が偶発的に高（中毒）用量のメタノールに暴露されたと報告している。これらの暴露の大きさに関する記録はしばしば不十分であり，これらの血中メタノール濃度は，引用されている齧歯類およびサルの高用量投与による試験で測定された濃度に近いかあるいはそれを超えるものかも知れない。高濃度のメタノール暴露の結果，血中ギ酸濃度の上昇および眼毒性の発生，ならびにメタノール中毒の他の顕著な特徴があらわれる。専門委員会は，2000 年に 6 歳未満の子供 5,859 名がガソリンを飲んだと中毒管理センターに報告があったことに注目した。自動車燃料および燃料電池におけるメタノールの使用の増加により，子供のメタノール中毒の発生頻度が増すことが容易に予測される。

食品起源のメタノール暴露と密接に関連するデータの専門委員会評価は，限定されたものであった。果物，野菜，発酵酒類および食品添加物アスパルテームなど普通の食品起源からのメタノール暴露集団の分布に関する資料は入手できたが，食品添加物 DMDC あるいはその他の起源（飲料水）の寄与に関するデータは乏しかった。DMDC の特別使用を許可する最終規則に関する連邦官報の通知は，メタノール暴露の考慮が，許可された使用法の安全性評価における 1 つの要因であったことを明確に述べている。専門委員会は，FDA が利用可能な，これらの安全性の結論を実証する科学的データの評価は行なわなかった。

すべての起源からの，集団における日々のメタノール総暴露量の分布の特徴は示されていない。通常のあるいはある典型的な状態での暴露情報，ならびに小さいが重要な集団に適用する，必ずしも偶然的である必要はないが，高暴露状態での暴露情報を集めることが必要である。血中メタノール濃度は暴露の有用なバイオマーカーであるが，血中メタノール濃度の集団データは限られている。

最後に，委員会は，身体からのメタノール除去能が減弱した規模の分からない亜集団の存在を承知している。この減弱した除去能は，メタノールを代謝する脱水素酵素の遺伝子多型あるいは疾患の状態，食事要因あるいは葉酸濃度を減少させる薬物治療を反映しているのかもしれない。葉酸濃度の低下は，後期のメタノール代謝を順次減弱させる。これらの亜集団が，一般集団よりもどの程度メタノール暴露に起因する有害影響を受けやすいか（もし影響を受けるなら）についての研究は行われていない。

5.3　全体の結論

専門委員会は，ヒトのメタノール暴露による生殖リスクを評価する上で，メタノールの代謝および毒性の種差を考慮する必要性を認めた。血中メタノール濃度が多くの試験結果の比較に有用な情報を提供することで専門委員会の意見は一致した。生殖発生に対する有害作用に関連した齧歯類の血中メタノール濃度を測定した薬物動態データは豊富にある。妊娠 6～15 日に 7 時間/日で 1,000 ppm（すなわち，マウス胎児の催奇形性に対する NOAEL）のメタノールを吸入暴露したマウス母動物の平均血中メタノール濃度は 97 mg/L であった。また，妊娠 6～15 日に 7 時間/日で 2,000 ppm（すなわち，マウス胎児の催奇形性に対する LOAEL）のメタノールを吸入暴露したマウス母動物の平均血中メタノール濃度は 537 mg/L であった。ヒトでこの血中メタノール濃度に達した場合には，ギ酸の蓄積，代謝性アシドーシス，眼毒性および他のメタノール毒性の徴候が発現した。これらの所見は，急性毒性の臨床症状をきたす暴露レベルとヒトで発生毒性を発現する可能性のある暴露レベルとが重なっていることを示唆している。委員会がサルに関して集めた毒性データは，母動物に毒性を示さない用量でも，メタノールの吸入暴露

を受けた霊長類では発生に対する有害作用が誘発される可能性を示唆するが，証拠としては不十分である。多重検定で調整した統計解析をデータに適用すれば，委員会のこれらのデータへの確信は強まるであろう。専門委員会は，メタノールの催奇形性に対して最も感受性の高い齧歯類（すなわち，マウス）よりもヒトの胎児の感受性が高いか低いかを決定する十分な証拠に欠けると結論している。さらに，メタノール代謝を変える他の要因（例えばキーとなる代謝酵素の遺伝子多型，母体の葉酸の状況）により，比較的低い血中メタノール濃度（<100 mg/L）でヒトが発生毒性を発現させやすくなる可能性がある。専門委員会が，妊娠女性および他の潜在的に感受性の高い亜集団の限定されたヒト暴露データの存在を認識していることから，この警告は特に重要である。

専門委員会は，ヒトのメタノール暴露による生殖リスク評価に関して，発生毒性が懸念のある最も感受性の高いエンドポイントであったと結論した。特に，齧歯類から得られたデータは，原腸形性および早期器官形成期の胚が，メタノールの発生に対する有害作用に特に感受性が高いことを示している。委員会は，メタノールがおそらく直接的な催奇形性物質であると結論した。しかし，このような影響を誘発する生物学的基盤は不明である。委員会は，使用した齧歯類データはヒトに関連すると推察した。

- 委員会は，低い血中メタノール濃度（<10 mg/L）をきたすメタノール暴露がヒトで発生毒性を生じるとの最小限の懸念をもっている。このレベルのメタノール濃度は，通常の米国製食品の摂取および米国の職業暴露許容値以下の労働暴露と関連がある。

- 委員会は，メタノールに高度に暴露された妊娠女性においては，メタノールは発生毒性物質の可能性があるとの懸念をもっている。

- 委員会は，10 mg/L 以下の血中メタノール濃度をきたす食事状態あるいは職業暴露下では，メタノールが男性の生殖毒性物質である懸念は無視できると考える。しかし，高い急性毒性用量のメタノールが男性の生殖に影響を及ぼす可能性を排除するデータは十分ではない。

- 委員会は，メタノールが女性において生殖に対するハザードであるか否かを評価するデータは乏しいと判断した。

5.4 必要とされる重要データ

必要とされる重要データは，実質的にヒトの生殖リスク評価を向上させる情報を提供可能な試験または実験と定義される。下記の項目は，必要とされる重要データと委員会が判断した事項である。

暴露：

- 食品，食品添加物，職業および環境暴露を含むすべての起源からのメタノールの総暴露を評価する試験が必要である。このような試験が行なわれれば，ヒト血中メタノール濃度のより優れた定量化が可能となり，結果的に，ヒトのリスク評価が改善されるであろう。全国健康栄養試験調査（NHANES）で評価された化学物質の 1 つにメタノールを加

えることは，米国国民集団の血中メタノール濃度の範囲の特徴を明らかにする手段となろう。

作用：

- 日本の新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）が実施したラット 2 世代生殖発生毒性試験の要約を受領したが，データは入手できず，専門委員会の評価には詳細が不十分であった。完全な日本語の報告書が入手可能なことが分かったため，この 2 世代試験の英訳が必要とされる重要データとなっている。翻訳したデータによって，専門家は NEDO の要約で入手できた情報を具体的に把握でき，生殖機能に対するメタノールの影響についてのより明確な判断基準が提供されるかもしれない。

- 委員会は，NEDO の発生毒性試験のプロトコールに，投与母動物からの出生児における数種類の神経行動機能検査が含まれていることにも注目した。これらの試験の翻訳版は，メタノールの発生神経毒性のより強固な評価に寄与できる。これらのデータの翻訳も必要とされる重要データの 1 つである。

- Burbacher らの試験で実施された統計解析の信頼性が検討された。委員会のメンバーのほとんどが，これらの試験データ，特に妊娠期間および出生児の神経行動への影響に関して評価することを推奨した。多重比較で調整したより厳密な統計学的評価は，メタノールがサルにおける発生神経毒性物質であることを示す証拠があるか否かについて，意見統一を可能にするだろう。

- 委員会は，Dr. Burbacher が最初の試験から引き続き，出生児の神経行動を評価していることをおおよそ知っていた。委員会は，これらの継続試験の定期的な報告あるいは公表は，ヒトの生殖発生に対するメタノールの作用の評価に価値があると考える。委員会はまた，試験終了時の脳の病理組織学的検査は，科学的データベースに資料として寄与しうるとの見解を表明した。

必要とされる重要データとは判断されなかったが，以下の試験は，我々のメタノール毒性の理解に寄与する情報を提供するものと考えられる。

- *毒性の根拠*

  メタノールの早期胚における催奇形性作用および胎児暴露の神経行動影響の両方において，発生毒性の根拠を解明するための試験が必要である。以下に限定されるものではないが，細胞増殖，細胞移動，細胞死および形態発生を含む本質的な発生過程をメタノールが乱すかどうかを調べるための，発症機序試験が必要である。それらは，メタノールによる発生毒性の標的部位を解明する生化学的および分子レベルでの試験である。このようなデータにより，メタノールとエタノールが共通の毒性機序をもつか否かを委員会が究明することが可能となり，その結果，エタノールの毒性に関するより広範囲にわたる論文報告に部分的には基づいて，委員会が追加の結論を出すことも可能となるだろう。

- *感受性*

メタノールの生殖または発生毒性に対して感受性を亢進させる可能性のある要因に関し，入手できる情報はほとんどない。CYP2E1 およびアルコール脱水素酵素を含むメタノール代謝酵素の遺伝子多型は重要であろう。葉酸状態とメタノール毒性の間に相互作用がある可能性があるため，葉酸の栄養状態だけでなく，葉酸輸送あるいは代謝タンパクにおける遺伝子多型がメタノールの感受性に強い影響を与えるだろう。委員会は，必要な研究として，メタノールの生殖発生毒性に対する感受性を決定するために，メタノールあるいは葉酸の代謝における遺伝子多型の役割および葉酸状態を解明することをあげた。このようなデータは，集団内で，メタノールの生殖発生毒性のリスクが潜在的に増している個人を特定する助けになるであろう。

- *累積リスク*

メタノールの生殖に対する作用を考慮すると，齧歯類においては，発生毒性がメタノール毒性に最も感受性が高いエンドポイントであった。また，メタノールはエタノールに類似した化学的および代謝的性質を有する。したがって，メタノールとエタノールの同時暴露による発生毒性試験データは有用であろう。