

(4) メトキシ酢酸

Compound	Category	Indication	Treatment days, route, dosage,	Species	Results	NOAEL LOAEL (mg/kg/day)	memo	参考文献
メトキシ酢酸	P						ヒト疫学調査: 流産、胎児奇形あり	
			単回 LD50	ラット	1000-1500 mg/kg (ECETOC TR95 vol.2)		変異原性情報なし	職場の安全サイト
			急性神経毒性 経口	ラット	1000-1500 mg/kgの用量で中枢神経系(痙攣、不全麻痺、筋弛緩) (ECETOC TR95 vol.2)			職場の安全サイト
			反復毒性	雄ラット	精巣毒性あり(精巣萎縮、精母細胞破壊、喪失)			
			反復 20日 300 mg/kg/day	ラット(Wistar系)	1,2,5,20日観察 2日: 肝臓、脾臓、精巣、胸腺wt ↓ (胸腺は5日で細胞枯渇) 20日: 精巣wt ↓			ECETOC-TR-095 p18
			反復 20日 100 mg/kg/day	ラット(Wistar系)	20日: 精巣、胸腺wt ↓			(Kawamoto et al, 1990a). ECETOC-TR-095 p18
			反復 20日 0, 50, 100, 200 mg/kg/day 5日間, 7週間休業	ラット(F344)	50 mg/kg群 3週間後: 遊離精子細胞の凝集(4〜5週間後最大、7週間後影響なし) 100および200 mg/kgbw 3週間後: 異なる段階の死んだ精母細胞が90%の細管で観察 7週間後: 50%の細管正常、残り50%細管には精母細胞とセルトリ細胞のみ 前立腺および精囊の重量変化なし(テストステロン不足の兆候なし)。	LOAEL 50		(Chapin et al, 1985a). ECETOC-TR-095 p19
			反復 20日 500 mg/kg/day 11日間、8週間休業	Indian wild houseラット	精細管に精巣病変 ライディヒ細胞およびセルトリ細胞に病理組織変化なし 精巣ステロイド生成(アンドロゲンレベル)に変化なし 著者らは、精巣で観察された細胞減少は細胞成熟の停止によるものと推測。 8週間後に精子形成の回復(VIIからVIII期の細胞の頻度は制御レベルを維持または再達成)	1用量		Aich and Manna, 1996 ECETOC-TR-095 p19
			反復 2〜5週間	ICL-ICR and B6C3F1 マウス SD ラット ハムスター、モルモット	精巣萎縮および骨髄と胸腺への影響 B6C3F1マウス骨髄: EGMEへの4日間の曝露後に細胞性および顆粒球系幹細胞減少(16週目までに回復、Hong et al, 1988a)	ECETOC記載なし 用量要精査		Nagano et al, 1979; House et al, 1985, Hong et al, 1988a Nagano et al, 1984 ECETOC-TR-095 p19
			二世代繁殖試験 飲水0, 0.012, 0.03, 0.1%	ラット	親 P世代体重増加抑制、受胎率低下 F1世代: 高用量群妊娠成立せず 低用量群以上: 同服産児数および生存児数減少	0.012% 雄親8.1- 9.6mg/kg 母動物: 14.2- 15.3mg/kg	出生前および父系の精巣毒性を引き起こすため、これらの影響が繁殖パラメータに及ぼす影響を区別することは困難	職場の安全サイト ECETOC-TR-095 (Gulatiら、1990a, b)

(4) メトキシ酢酸

Compound	Category	Indication	Treatment days, route, dosage,	Species	Results	NOAEL LOAEL (mg/kg/day)	memo	参考文献
		催奇形性	器官形成期試験 GD12 経口 158, 315 mg/kg/day	ラット(Wistar系)	死亡胎児、奇形あり	LOAEL 158	Ritter et al, 1985	職場の安全サイト
			器官形成期試験 GD9-15 経口 50, 100 mg/kg/day	ラット(SD系)	100 mg/kg群: 吸収胚増加 総、イオン化Ca増加、 1,25-dihydroxy-vitamin Dレベル減少 (不妊動物ではCa,V,D変化なし) 50 mg/kg群: 同腹児数、胎児体重減少 内臓異常増加	LOAEL 50	Toraason et al (1985)	職場の安全サイト
			器官形成期試験	ラット	吸収胚、奇形増加(水腎、四肢及び心臓奇形)	記載なし		職場の安全サイト
				マウス	吸収胚、奇形増加(指、足)	記載なし		職場の安全サイト
			In vitro Foetotoxicity, embryotoxicity and teratogenicity		After culture for 46 hours, EGME (5 mmol/l) did not affect the development of post-implantation rat embryos (Yonemoto et al, 1984).	ECETOC記 載なし 用量要精査		ECETOC-TR-095 p24
			GD12 oral 158, 315 mg/kg/day	Wistar ラット	胎児死亡、形態異常	毒性量		ECETOC-TR-095 p24 Ritter et al, 1985
			妊娠期7日間 oral 25, 50, 75 mg/kg/day	SDラット	50 mg/kg: 心電図異常(QRS波の延長)および心血管奇形 25 mg/kg: 異常なし	25		ECETOC-TR-095 p24 Toraason et al (1985, 1986a)
			GD9-15 oral 0, 50, 100 mg/kg/day	SDラット	50 mg/kg: 一腹胎児数↓、胎児体重↓、内臓異常↑ 100 mg/kg: 全胚死亡、総カルシウムおよびイオン化カルシウム が増加し、1,25-ジヒドロキシビタミンDのレベルが低下 非妊娠の未交配ラットに100 mg/kgbw/dを7日間投与してもカル シウムやビタミンDの代謝に影響なし(Toraasonら、1986b)。	LOAEL 50		ECETOC-TR-095 p24 Toraason et al (1986b)
			GD7-18 リキットダイエット 0, 16, 31, 73, 140, 198, 290 or 620 mg/kg/day	SDラット	73 mg/kg以上: 全胚死亡 31 mg/kg: 心血管奇形 16 mg/kg: 催奇形性なし、生存胎児体重↓ 出生児行動異常なし	16		ECETOC-TR-095 p24 (Nelson et al, 1989)
			GD6-15 経口 0, 50, 250 mg/kg/day	Wistarラット	母: 立毛(50以上)、臍出血(250) 胎児: 全児死亡	毒性量	a modified Chernoff-Kavlock protocol	ECETOC-TR-095 p25 (Leber et al, 1990).
			GD13 経口 0, 50, 100, 250 mg/kg/day	SDラット	250 mg/kg: 全胎児発育不全 50, 100 mg/kg: 四肢芽異常。	毒性量	a modified Chernoff-Kavlock protocol	ECETOC-TR-095 p25 (Sleet and Ross, 1997)
			妊娠期14日間 経口 10-600 mg/kg/day	SDラット	100 mg/kg以上: 性周期性を抑制、黄体肥大、排卵抑制 300 mg/kg: 血清プロゲステロンレベル上昇、血清エストラジ オール、FSH、LH、およびプロラクチン変化なし 10 mg/kgbw: 影響なし	10	a modified Chernoff-Kavlock protocol	ECETOC-TR-095 p25 (Davies et al, 1997)

(4) メトキシ酢酸

Compound	Category	Indication	Treatment days, route, dosage,	Species	Results	NOAEL LOAEL (mg/kg/day)	memo	参考文献
		催奇形性	GD8-20 経口 100, 200, 400 mg/kg/day	SDラット	用量依存的に異常胎児、発育遅延、吸収胚増加	毒性量	a modified Chernoff-Kavlock protocol	ECETOC-TR-095 p25 (Saavedra et al, 1997).
			GD7-14 経口 0~1000 mg/kg/day	ICL-ICR マウス	31.15 mg/kg以上群:骨格異常↑	毒性量	a modified Chernoff-Kavlock protocol	ECETOC-TR-095 p25 (Nagano et al, 1981, 1984).
			GD7-14 経口 1400 mg/kg/day	CD-1 マウス	胚致死	毒性量	a modified Chernoff-Kavlock protocol	ECETOC-TR-095 p25 Schuler et al, 1984
			妊娠期臨界期 経口 100, 250, 500 mg/kg/day	CD-1 マウス	250 mg/kg以上:外表異常(無脳症および足指異常)胎児の体重減少、胚死亡喪失 単回投与のEGMEでも同様の影響あったが、胚致死性なし 3試験	100	a modified Chernoff-Kavlock protocol	ECETOC-TR-095 p25 (Horton et al, 1985)
			妊娠11日 経口 175, 350, 500mg/kg/day	CD-1 マウス	EGME:四肢に感受性あり 350 mg/kg群:処理後2時間で前肢芽の細胞毒性、6時間で最大効果。	175	a modified Chernoff-Kavlock protocol	ECETOC-TR-095 p25 HardinとEisenmann (1987) およびGreeneら (1987) Greeneら, 1987
			妊娠8日 経口 250, 325 mg/kg/day	CD-1 マウス	用量依存的に神経堤および前部神経管の内側領域における細胞死の領域↑	毒性量	a modified Chernoff-Kavlock protocol	ECETOC-TR-095 p25 (Ambrosoら, 1998)
			GDs 20 to 45 0, 12, 24, 36 mg/kg	サル Macaca fascicularis	36 mg/kg:母体毒性が顕著。妊娠全例(8)全胚致死 1胚に外部奇形(各前肢の指が欠損) 24 mg/kg群で10例中3例、12 mg/kg群で13例中3例で全胚致死 36 mg/kg:母動物:顕著な摂餌量減少 治療期間終了後、動物は回復 12, 24 mg/kg群:軽度な摂餌量減少 主要代謝物であるMAAは、生物学的半減期が約20時間であり、すべての投与群で蓄積	LOAEL 12		ECETOC-TR-095 p26 (Scottら, 1989)

EGME is a well-established testicular toxicant following repeated oral administration

Several studies demonstrated that EGME affects the germ cell population with a specific vulnerability of certain stages of the cell cycle, i.e. pachytene spermatocytes, particularly at stages VII and VIII. Necrotic and apoptotic effects were both observed, depending on study design, species and dose.

In vivo

EGME, through its metabolite MAA (Section 4.1.4.7), exerts pronounced foetotoxic, embryotoxic and teratogenic effects in all species investigated (rat, mouse, rabbit, monkey and Drosophila) and via all routes of exposure (oral, dermal, inhalation) in the presence and absence of maternal toxicity. The critical dose levels are approximately 10 mg/kgbw/d; the NOAEL after inhalation being 3 to 10 ppm (9 - 32 mg/m³). For MAA, critical dose levels have not yet been established but appear to be lower than those for EGME.