

有害物ばく露作業報告の告示予定物質の生殖毒性に関する情報

平成 23 年の有害物ばく露作業報告告示の予定物質（注 1）について、生殖毒性に関する①症例報告、②疫学調査、③動物試験、に関する情報のうち、主なものを掲げた。（同種の試験が複数ある場合、できるだけ低用量のものを選んだ。）

出典は、生殖毒性に関する GHS 分類に使用した二次文献（略称は注 2 参照）及びその根拠となった一次文献を示した。

注 1：リスク評価の予定物質であり、平成 24 年 1 月～12 月のばく露作業について、平成 25 年 1 月～3 月に報告を求める予定のもの

注 2：二次文献の略称及び正式名称

○環境リスク評価：環境省 化学物質の環境リスク評価

○US-RTECS：US Registry of Toxic Effects of Chemical Substances

○EU-RAR：EU Risk Assessment Report

○EU-IUCLID：EU International Uniform Chemical Information Database

○WHO/IPCS-ICSC：WHO/IPCS International Chemical Safety Cards

○OECD SIDS：OECD Screening Information DataSet

物質名 (CAS No.) 及び GHS区分	出典及び症例報告・疫学調査・動物試験方法	症状・疫学調査結果・動物試験結果
①アクリル酸メチル (CAS 96-33-3) 生殖毒性GHS区分：分類 できない	[出典] <一次文献>2BASF (1986): Supplementary histopathological examinations for possible lesions of the nasalmucosa after a 12- and 13-week inhalation study on methyl and n-butyl acrylate respectively in Sprague-Dawley rats. Substance No. XXVI/352 (n-butyl acrylate). (English translated version.)NTIS/OTS00003674. <二次文献>環境リスク評価第7巻 (2009) [動物種・性別] Sprague-Dawley ラット、雌雄 [投与方法・期間] 吸入投与、12 週間 [用量] 6 時間/日、5 日/週 0、23、124、242、626 ppm (0、81、436、852、2,200 mg/m³)	[試験結果] ・124 ppm 以上の群の雄で精巣相対重量の有意な増加を認めたが、組織に影響はなかった。
	[出典] <一次文献>Rohm and Haas Company (1985): 2-Year inhalation study with methyl acrylate in rats. Volume 1 and 2. NTIS/OTS00003674 <二次文献>環境リスク評価第7巻 (2009) [動物種・性別] Sprague-Dawley ラット、雌雄 [投与方法・期間] 吸入投与、2 年間 [用量] 6 時間/日、5 日/週、	[試験結果] ・生殖器官の重量や組織に影響はなかった。

	最初の 13 週間は 1/3 濃度でばく露 0、15、45、135 ppm (0、53、158、475 mg/m³) [出典] <一次文献> Saillenfait, A.M., P. Bonnet, F. Gallissot, J. C. Protois, A. Peltier and J.F. Fabriès (1999): Relative developmental toxicities of acrylates in rats following inhalation exposure. Toxicol. Sci. 48: 240-254. <二次文献> 環境リスク評価第 7 巻 (2009) [動物種・性別] Sprague-Dawley ラット、雌 [投与方法・期間] 吸入投与、①、②とも妊娠 6 日目～20 日目 [用量] ①6 時間/日、199 ppm (700 mg/m³) (予備試験) ②6 時間/日、0、25、50、100 (0、88、176、352 mg/m³)	[試験結果] ①妊娠 6～13 日に体重の減少、妊娠 13～21 日に著明な体重増加の抑制がみられ、死亡も発生した。 ②50 ppm 以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、100 ppm 群の胎仔の体重は有意に低かったが、着床や生存胎仔の数、死亡胚や吸収胚の発生率、胎仔の性比に影響はなかった。また、100 ppm 群の胎仔 1 匹に複数の奇形(頭蓋脊椎裂、舌突出、胸部椎弓の融合など)がみられたものの、外表系や骨格系、内臓系の変異の発生率にも有意な増加はなかった。 ・この結果から、NOAEL を母ラットで 25 ppm (ばく露状況で補正: 6.3 ppm (22mg/m³))、胎仔で 50 ppm (ばく露状況で補正: 13 ppm (44 mg/m³)) とする。
--	---	---

	[出典] <一次文献>Saillenfait, A.M., Bonnet, P., Gallissot, F., P rotois, C., Peltier, A. and Fabries, J.F. (1999) Relative dev elopment toxicities of acrylates in rats following inhalatio n exposure. Toxicol. Sciences, 48,240-254. <二次文献>CERINITE 初期リスク評価書 (2008) [動物種・性別] SD ラット、雌 [投与方法・期間] 吸入投与、妊娠 6 日目～20 日目 [用量] 1 日 6 時間 0、25、50、100 ppm	[試験結果] ・ 0 ppm 以上で母動物に体重増加抑制、摂 餌量の減少がみられた。また、25 ppm 以上 の胎児に暴露量依存性の体重低値 (100 ppm で有意差あり、対照の 17%減) がみられた。 着床痕、生存胎児、吸収、胎児の性比、外 形、内臓、骨格の異常発現率に暴露の影響 はみられなかった。以上から、アクリル酸メ チルの生殖毒性に関する試験結果は得られ なかった。 ・ ラットに妊娠 6～20 日の間最大 100 ppm の吸入暴露した試験では、母体毒性を示さ ない 25 ppm の濃度で胎児に有意ではない が用量依存性の体重低値がみられるため、 弱い発生毒性があると判断されるが催奇形 性はみられなかった。
②アセチルサリチル酸 (CAS 50-78-2) 生殖毒性GHS区分：1A	[出典] <一次文献>New England Journal of Medicine, 307,909,1982(volume/page/year) <二次文献>US-RTECS (2004) [性別等] ヒト女性 [摂取方法・期間] 経口摂取、妊娠後37週間 [毒性の生じた最小用量] 100mg/kg	[症状] 新生児の大きさに影響あり

②アセチルサリチル酸 (つづき)	[出典] <一次文献>New England Journal of Medicine, 321,357,1989(volume/page/year) <二次文献>US-RTECS (2004) [性別等] ヒト女性 [摂取方法・期間] 経口摂取、妊娠後12～39週間 [毒性の生じた最小用量] 189 mg/kg	[症状] ・母体の出産への影響あり ・胎児毒性あり（発育不全等） ・血液及びリンパシステムの発達異常あり
	[出典] <一次文献>Clinical Pediatrics (Philadelphia), 32,740,1993(volume/page/year) <二次文献>US-RTECS (2004) [性別等] ヒト女性 [摂取方法・期間] 経口摂取、妊娠後37～39週間 [毒性の生じた最小用量] 546mg/kg	[症状] ・中枢神経系の発達異常あり ・顔、頭蓋骨の発達異常あり（鼻、舌） ・その他の発達異常あり
	[出典] <一次文献>Nature, 240,21,1972(volume/page/year) <二次文献>US-RTECS (2004) [動物種・性別] ラット、雌 [投与方法・期間] 経口投与、妊娠後22日間 [毒性の生じた最小用量] 10mg/kg	[試験結果] ・母体の出産への影響あり ・新生児の死産あり ・生存出生数に影響あり

②アセチルサリチル酸 (つづき)	[出典] <一次文献>Teratology, The International Journal of Abnormal Development,16,127,1977(volume/page/year) <二次文献>US-RTECS [動物種・性別] ラット、雌 [投与方法・期間] 経口投与、妊娠後 9 日間 [毒性の生じた最小用量] 200mg/kg	[試験結果] ・胎児毒性あり（発育不全等）
③イソシアン酸メチル (CAS 624-83-9) 生殖毒性GHS区分：1B	[出典] <二次文献>WHO/IPCS-ICSC：0004（2003）	[症状] ・人で生殖・発生毒性を引き起こす。 （詳細は不明）
	[出典] <一次文献>Journal of Toxicology and Environmental Health, 30,1,1990(volume/page/year) <二次文献>US-RTECS（2004） [動物種・性別] ラット、雌 [投与方法・期間] 吸入投与、妊娠後10日間 [毒性の生じた最小用量] 9ppm/3H	[試験結果] ・着床後の死亡 ・胎児毒性あり（発育不全等）
④塩化ホスホリル (CAS 10025-87-3) 生殖毒性GHS区分：分類できない	[出典] <二次文献>OECD SIDS（2006） [動物種・性別] ラット、雌 [投与方法・期間] 吸入投与、4ヶ月間 [用量] 0.48, 1.34mg/m³	[試験結果] ・卵巣の濾胞細胞の減少、閉経、性周期の変化が見られたが、著者らは被験物質の毒性による二次的影響であるとしている。

⑤クロロエタン (CAS 75-00-3) 生殖毒性GHS区分：分類できない	[出典] <一次文献>Landry T.D., <i>et al.</i> (1986) <二次文献>環境リスク評価第4巻 (2005) [動物種・性別] CF-1マウス、雌 [投与方法・期間] 吸入投与、妊娠6日目～15日目 [用量] 6時間/日 0, 1,300, 4,000, 13,200mg/m³ [出典] <一次文献>Gigiena Truda I Professional'nye Zabolevaniya. Labor Hygiene and Occupational Diseases. V.1-36,1957-1992 <二次文献>環境リスク評価第4巻 (2005) [動物種・性別] ラット、雄 [投与方法・期間] 吸入投与、26週間 [用量] 4時間/日 60mg/m³	[試験結果] ・母マウスへの影響はなかったが、13,200mg/m³群の胎仔の頭蓋骨で骨化遅延の発生率に優位な増加を認め、頸肋の増加傾向も認められた。 [試験結果] ・精子形成（遺伝物質、子の形態及び運動性、数）に影響を認めたという報告があるが、詳細は不明。
⑥2-クロロフェノール (CAS 95-75-8) 生殖毒性GHS区分：1B	[出典] <一次文献>Exon,J.H. <i>et al.</i> (1982):Effects of Transplacental Exposure to Chlorinated Phenols. Environ. Health Perspect. 46:137-140 <二次文献>環境リスク評価第6巻 (2008) [動物種・性別] ラット、雌 [投与方法・期間] 飲水投与、交尾前10週～交尾、妊娠、哺育期間 [用量] 0, 0.0005, 0.005, 0.05%	[試験結果] ・0.05%群で受胎率の増加、一腹あたりの胎仔数の減少、死産仔数の増加がみられた。

⑦臭素 (CAS 7726-95-6) 生殖毒性GHS区分：分類 できない	情報なし	
⑧ピリジン (CAS 110-86-1) 生殖毒性GHS区分：2	[出典] <一次文献>NTP(2000):Toxicology and carcinogenesis of pyridine in F344/N rats, wister rats, and B6C3F₁ mice (Drinking water studies). TR-470 <二次文献>環境リスク評価第3巻(2004) [動物種・性別] Fischer 344/Nラット、雌雄 [投与方法・期間] 飲水投与、13週間 [用量] 0, 25, 55, 90mg/kg/day	[試験結果] ・90mg/kg/day群の雄で睪丸及び副睪丸の重量の有意な減少、雌で発情周期の有意な延長を認めた。
	[出典] <一次文献>NTP(2000):Toxicology and carcinogenesis of pyridine in F344/N rats, wister rats, and B6C3F₁ mice (Drinking water studies). TR-470 <二次文献>環境リスク評価第3巻(2004) [動物種・性別] B6C3F₁マウス、雌雄 [投与方法・期間] 飲水投与、13週間 [用量] 雄 0, 50, 85, 160mg/kg/day 雌 0, 60, 100, 190mg/kg/day	[試験結果] ・50 mg/kg/day以上の群の雄で精子の運動性に有意な減少を認めたが、雌の発情周期に影響はなかった。

⑨メタクリル酸 (CAS 79-41-4) 生殖毒性GHS区分：分類 できない	[出典] <一次文献>CIIT (Chemical Industry Institute of toxicology) (1984): 90-Day vapour inhalation toxicity study of methacrylic acid in BC3F1 mice, Sprague-Dawley rats and Fischer 344 rats. Toxicogenics study no. 420-1086. <二次文献>環境リスク評価第2巻 (2003) [動物種・性別] Sprague-Dawley ラット及び Fischer 344 ラット、B6C3F1 マウス [投与方法・期間] 吸入投与、90 日間 [用量] 6 時間/日、5 日/週 0、71.4、357、1,071 mg/m³	[試験結果] ・両種で 1,071 mg/m³ 群で体重増加の抑制、肝臓重量の減少を認め、ラットでは下顎リンパ節の過形成、雄マウスでは尿細管上皮細胞の巨細胞化などを認めた。 ・ラットでは 71.4 mg/m³ 以上の群で鼻甲介前部に炎症を認め、1,071 mg/m³ 群では潰瘍や上皮の過形成、小胞形成、気道上皮の浸出などを併発していた。 ・マウスでは 357 mg/m³ 以上の群で嗅上皮の変性、1,071 mg/m³ 群で鼻甲介前部に炎症、潰瘍がみられた。 ・これらの結果から、71.4 mg/m³ (暴露条件で補正；13 mg/m³) はラットで LOAEL、マウスで NOAEL であった。 ・上記の 90 日間の吸入実験では、ラット及びマウスのすべての群で生殖器官への影響を認めていない。
---	--	---

⑩メタクリル酸メチル (CAS 80-62-6) 生殖毒性GHS区分：2	[出典] <一次文献>Fedetova,I.V.(1997) Occupational contact of women with methylmethacrylate and the negative tendency in process of child bearing. Gig. Sanit. 4 :19-21.(in Russian) <二次文献>環境リスク評価第3巻 (2004) [性別等] 女性労働者のコホート調査 (1976年～1985年の間に本物質のばく露を受けた女性労働者)	[調査結果] ・合計502例の妊娠を対象にした分析では、10mg/m³未満又は未ばく露の労働環境で働いていた女性と比べて、20 mg/m³以上の労働環境にあった女性で早期流産の発生率に有意な増加が認められた。 ・合計319例の分娩を対象にした分析では、より高濃度となる労働環境にあった妊婦で後期流産及び妊娠中の合併症の発生率に増加がみられ、新生児データの分析では、バックグランドデータと比べて、10mg/m³未満の労働環境にあった女性で仮死、先天性奇形、死産の発生率に増加がみられた。
	[出典] <一次文献>Solomon,H.M. <i>et al.</i> (1993) :Methyl methacrylate : inhalation developmental toxicity study in rats. Teratology. 48:115-125 <二次文献>環境リスク評価第3巻 (2004) [動物種・性別] CD-BRラット、雌 [投与方法・期間] 吸入投与、妊娠6日目～15日目 [用量] 0, 410, 1,250, 4,820, 8,300mg/m³ (6時間/日)	[試験結果] ・410mg/m³以上の群で母ラットの体重抑制、摂餌量の減少がみられたが、410及び1,250mg/m³群での体重増加の抑制は一過性のものであった。一方、生殖・発生に関連したパラメータ（子宮重量、黄体数、着床部位、吸収胚、胎仔数、胎児の体重、性比、外表及び内臓系、骨格系の奇形・変異）には影響を認めなかった。

⑩メタクリル酸メチル (つづき)	[出典] <一次文献>Solomon,H.M. <i>et al.</i>(1993):Methyl methacrylate : inhalation developmental toxicity study in rats. <i>Teratology</i>. 48:115-125 <二次文献>環境リスク評価第3巻(2004) [動物種・性別] CD-1マウス、雌 [投与方法・期間] 吸入投与、妊娠4日目～13日目 [用量] 0, 475, 1,640mg/m³(3時間/日を2回/日、間に1時間休止)	[試験結果] ・母マウスではばく露に関連した影響を認めなかった。また、475mg/m³以上の群で生存胎仔の体重に有意な減少を認めたが、その変化に用量依存性はなく、胎仔の生存率、外表及び内臓系、骨格系の奇形の発生率にも影響はなかった。
	[出典] <一次文献>Nicholas <i>et al.</i>(1979) <二次文献>EU-RAR Vol. 22 (2002) [動物種・性別] Sprague-Dawleyラット、雌 [投与方法・期間] 頭部のみ吸入投与、妊娠6日目～15日目 [用量] 110mg/l (26,800ppm) 17分又は54分/日 ※急性致死量よりもわずかに低い濃度での試験	[試験結果] ・両用量で母ラットに投与数日で死亡、体重減少が、投与期間中を通じて摂餌減少がみられた。 ・高用量で早期胎児死亡の増加、両用量で胎児体重の減少、頭尻長の減少がみられた。 ・高用量で血腫及び骨化遅延の発生率の増加がみられた。

⑪エチレングリコールモノエチルエーテル (CAS 110-80-5) 生殖毒性GHS区分：1B	[出典] <一次文献> Welch, L.S. <i>et al.</i> (1988) : Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters : II. Male reproduction. <i>Am. J. Ind. Med.</i> 14 : 509-526 <二次文献> 環境リスク評価第4巻 (2005) [性別等] 造船所の塗装作業員73人 (男性) [ばく露] 本物質に最高で80.5mg/m³ (平均で9.9mg/m³) 又は2-EM (エチレングリコールモノメチルエーテル) に17.7mg/m³ (同2.6mg/m³)	[調査結果] ・対照群の40人に比べて低精子数の傾向にあり、精子過少症及び無精子症の割合は対照群よりも高く、非喫煙者のみで比較すると精子過少症には有意差があった。
	[出典] <一次文献> Foster, P.M. <i>et al.</i> (1983) : Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. <i>Toxicol. Appl. Pharmacol.</i> 69: 385-399 <二次文献> 環境リスク評価第4巻 (2005) [動物種・性別] Sprague-Dawleyラット、雄 [投与方法・期間] 強制経口投与、11日間 [用量] 0, 250, 500, 1,000mg/kg/day	[試験結果] ・500mg/kg/day以上の群で睪丸相対重量の減少、精母細胞の変性及び精子細胞の喪失、1,000mg/kg/day群で精嚢相対重量の減少に有意差を認めた。

⑪エチレングリコールモノエチルエーテル (つづき)	[出典] <一次文献>長野嘉介ら (1979):エチレングリコールモノアルキルエーテル類によるマウス精巣の萎縮. 産業医学. 21:29-35 <二次文献>環境省リスク評価第4巻 (2005) [動物種・性別] ICRマウス、雄 [投与方法・期間] 強制経口投与、11日間 [用量] 0, 500, 1,000, 2,000, 4,000mg/kg/day	[試験結果] ・4,000mg/kg/dayでは全数が死亡した。 ・1,000mg/kg/day以上の群で睾丸重量の有意な減少、2,000mg/kg/day群で白血球数の有意な減少を認め、睾丸重量の減少に対応した精細管萎縮（精子、精子細胞、精母細胞の減少）の進行も認めた。
	[出典] <一次文献>Lamb,J.C.4th. <i>et al.</i> (1984): Reproductive toxicity of ethylene glycol monoethyl ether tested by continuous breeding of CD-1 mice. Environ. Health. Perspect. 57:85-90 <二次文献>環境省リスク評価第4巻 (2005) [動物種・性別] CD-1マウス、雌雄 [投与方法・期間] 飲水投与、交尾1週間前から15週間 [用量] 0, 760, 1,500, 2,600mg/kg/day	[試験結果] ・1,500mg/kg/day以上の群で生殖能力の有意な低下を認め、2,600mg/kg/day群では妊娠はみられなかった。 ・1,500mg/kg/day以上の群の雌雄を対照群の雌雄とそれぞれ交尾させたところ、用量に依存した受胎率の低下がみられ、2,600mg/kg/day群の受胎率低下は有意であった。 ・雄では1,500mg/kg/day以上の群で奇形精子の増加、2,600mg/kg/day群で睾丸重量の減少、精子運動性の低下に有意差を認め、用量に依存した精子数の減少は睾丸萎縮の所見と合致していた。

⑫エチレングリコールモノメチルエーテル (CAS 111-77-3) 生殖毒性GHS区分：1B	[出典] <一次文献> Nagano <i>et al.</i> (1984) <二次文献> CERI 有害性評価書 (2007) [動物種・性別] ICRマウス、雌 [投与方法・期間] 強制経口投与、妊娠7日目～14日目 [用量] 0, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1,000mg/kg/day	[試験結果] ・母マウスは、250mg/kg/day以上で体重増加抑制、生存児数減少、1000mg/kg/dayで全胎児死亡がみられた。 ・胎児は、31.25mg/kg/day以上で骨格変異（頸椎弓の分岐・分離）、化骨遅延、62.5 mg/kg/dayで骨格奇形（肋・椎骨の癒合又は形成不全）、125mg/kg/dayで胎児体重低値、250mg/kg/dayで外表奇形（外脳、指の奇形）がみられた。
	[出典] <一次文献> Nelson <i>et al.</i> (1989) <二次文献> CERI 有害性評価書 (2007) [動物種・性別] SDラット、雌 [投与方法・期間] 経口投与（混餌）、妊娠7日目～18日目 [用量] 0, 60, 120, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000ppm (0, 16, 31, 73, 140, 198, 290, 620mg/kg/dayに相当)	[試験結果] ・母ラットは、250ppm以上で全吸収母動物数増加、500ppm以上で体重増加抑制、全胎児死亡、2,500ppm以上で運動性低下、被毛粗剛、1例死亡、5,000ppmで下痢、呼吸困難、眼及び鼻からの分泌、脱毛がみられた。 ・胎児は、60ppm以上で胎児体重低値、120 ppmで骨格変異（癒合肋骨）、心血管系の奇形、250ppmで心血管系の奇形がみられた。
	[出典] <一次文献> Hanley <i>et al.</i> (1984) <二次文献> CERI 有害性評価書 (2007) [動物種・性別] CF-1マウス、雌 [投与方法・期間] 吸入投与、妊娠6日目～15日目 [用量] 0, 10, 50ppm、6時間/日 (0, 31, 155mg/m³)	[試験結果] ・母マウスは、50ppmで体重増加抑制がみられた。 ・胎児は、50ppmで精巣低形成の有意な発生率増加、骨格変異（腰肋）の有意な発生率増加がみられた。