

3-2-7 生殖毒性

(1) 定義

国連 GHS では、以下のとおり定義されており、本ガイダンスではこれを採用する。

【国連 GHS 改訂 3 版】(3.7.1)

3.7.1.1 生殖毒性

生殖毒性には、雌雄の成体の生殖機能および受精能力に対する悪影響に加えて、子の発生毒性も含まれる。下記に示された定義は、IPCS/EHC の文書番号 225、化学品への暴露と関連する生殖に対する健康リスクの評価原則における仮の定義に従って作成したものである。分類という目的から、遺伝子要因に基づく子への遺伝的影響の誘発については、生殖細胞に対する変異原性という別の有害性クラスの方がより適切であると思われるため、第 3.5 章「生殖細胞変異原性」に示してある。

本分類システムでは、生殖毒性は以下の二つの主項目に分けられている。

(a)性機能および生殖能に対する悪影響

(b)子の発生に対する悪影響

ある種類の生殖毒性の影響は、性機能および生殖能の損傷によるものであるか、または発生毒性によるものであるか明確に評価することはできない。それにもかかわらず、これらの影響を持つ化学品は、一般的な危険有害性情報には生殖毒性物質と分類されるであろう。

3.7.1.2 性機能および生殖能に対する悪影響

化学品による性機能および生殖能を阻害するあらゆる影響。これには雌雄生殖器官の変化、生殖可能年齢の開始時期、配偶子の生成および移動、生殖周期の正常性、性的行動、受精能/受胎能、分娩、妊娠の予後に対する悪影響、生殖機能の早期老化、または正常な生殖系に依存する他の機能における変化などが含まれるが、必ずしもこれらに限られるわけではない。

授乳に対するまたは授乳を介した影響も生殖毒性に含められるが、この分類においては、別に扱っている (3.7.2.1 を参照)。なぜならば、特に授乳に対して悪影響を及ぼす化学品を分類することは、授乳中の母親に対して有害性情報を提供するためにも望ましいからである。

3.7.1.3 子の発生に対する悪影響

発生毒性を広義にとらえると、胎盤、胎児あるいは生後の子の正常な発生を妨害するあらゆる作用が含まれる。それは受胎の前のいずれかの親の暴露、胎児期における発生中の胎児の暴露、あるいは出生後の性的成熟期までの暴露によるものがある。ただし、発生毒性という分類においては、妊娠女性および生殖能のある男女に対して有害性警告

を提供することを第一の目的としていると考えることができる。

したがって、分類するという目的のために、発生毒性とは本質的に妊娠中または親の暴露によって誘発される悪影響をいう。このような影響は、その生体の生涯のいかなる時点においても発現され得る。発生毒性の発現には主として(a)発生中の生体の死亡、(b)構造異常、(c)生育異常、および(d)機能不全が含まれる。

(2) 分類基準

A) 分類 JIS による分類基準

分類 JIS における生殖毒性物質および授乳影響の有害性区分を以下に示す。

表 3-11 生殖毒性物質の有害性区分

区分 1：ヒトに対して生殖毒性があることが知られている物質、又はあると考えられる物質

この区分には、ヒトの性機能および生殖能又は発生に悪影響を及ぼすことが知られている物質、又はできれば他の補足情報もあることが望ましいが、動物試験によってその物質がヒトの生殖を阻害する可能性があることを強く推定できる物質が含まれる。分類のための証拠が、主としてヒトのデータによるものか（区分 1A）、又は動物データによるものなのか（区分 1B）によってさらに次のように分類することもできる。

区分 1A：ヒトに対して生殖毒性があることが知られている物質

この区分への物質の分類は、主にヒトにおける証拠をもとにして行う。

区分 1B：ヒトに対して生殖毒性があると考えられる物質

この区分への化学物質の分類は、主に実験動物による証拠をもとにして行う。動物実験から得られたデータは、他の毒性作用のない状況で性機能および生殖能若しくは発生に対する悪影響の明確な証拠があるか、又は他の毒性作用も同時に生じている場合は、その生殖に対する悪影響が、他の毒性作用が原因となった二次的な非特異的影響ではないと判断されることが必要である。ただし、ヒトに対する影響の妥当性について疑いが生じるようなメカニズムに関する情報がある場合は、区分 2 に分類する方がより適切である。

区分 2：ヒトに対する生殖毒性が疑われる物質

この区分に分類するのは次のような物質である。

- a) 他の補足情報もあることが望ましいが、ヒト若しくは実験動物から、他の毒性作用のない状況で性機能および生殖能又は発生に対する悪影響についてある程度の証拠が得られている物質
- b) 他の毒性作用も同時に生じている場合には、他の毒性作用が原因となった 2 次的な非特

異的影響ではないと見なしてよいが、当該物質を区分 1 に分類するにはまだ証拠が十分でないような物質

c) 例えば、試験に欠陥があるなど、証拠の信頼性が低いため、区分 2 とした方がより適切な分類であると思われる場合がある物質

表 3-12 授乳影響の有害性区分

授乳に対する又は授乳を介した影響

授乳に対する又は授乳を介した影響は別の区分に振り分ける。多くの物質には、授乳によって幼児に悪影響を及ぼす可能性についての情報がないことが認められている。ただし、女性によって吸収され、母乳分泌に影響を与える、又は授乳中の子供の健康に懸念をもたらすに十分な量で母乳中に存在すると思われる物質（代謝物も含めて）は、母乳中の乳児に対するこの有害性に分類して示す。この分類は次の事項をもとに判定する。

- a) 吸収、代謝、分布および排泄に関する試験で、当該物質が母乳中で毒性を持ち得る濃度で存在する可能性が認められた場合。
- b) 動物を用いた一世代又は二世代試験の結果より、母乳中への移行による子への悪影響又は母乳の質に対する悪影響の明らかな証拠が得られた場合、又は
- c) 授乳期間中の乳児に対する有害性を示す証拠がヒトで得られた場合。

B) GHS における分類基準（参考情報）

分類 JIS および GHS における分類基準では、同一の区分を採用している。

（3）情報源およびデータに関する事項

※分類の手順については、「3-1-1 分類判定に利用可能な情報源」を参照のこと。

A) データの入手可能性

- ・ SIDS、EHC、ECETOC、CERI「化学物質安全性（ハザード）データ集」、などに生殖毒性に関する評価が報告されている。
- ・ 生殖毒性の報文データ引用は多く入手できるが、専門家が元の文献に当たってクライテリアに該当するかどうかを判断しなければならない。
- ・ OECD テストガイドラインには、生殖毒性に関連する下記の試験法がある。

OECD TG 414 Prenatal development toxicity study

OECD TG 415 One-generation reproduction toxicity study

OECD TG 416 Two-generation reproduction toxicity

OECD TG 421 Reproduction / developmental toxicity screening test

OECD TG 422 Combined repeated dose toxicity study with the reproduction / developmental toxicity screening test

B) 複数データが存在する場合の優先順位

「3-1-2 複数データが存在する場合の優先順位」(p.90)を参照のこと。

データに基づく適切な情報源が容易に入手できない場合は、生殖毒性に相当する EUDSD 分類 (R60、R61、R62、R63、R64) から、元となった EU の評価書文書の入手を試みる。評価文書入手できた場合は、それに基づき分類する。

C) 従来の分類システムとの比較

- ・ EU 分類の生殖毒性カテゴリー分類と GHS の生殖毒性区分の分類の考え方は一致している。
- ・ EUDSD 分類・R60, R61 でカテゴリー1の物質は区分 1A に相当する。
- ・ EUDSD 分類・R60, R61 でカテゴリー2の物質は区分 1B に相当する。
- ・ EUDSD 分類・R62, R63 でカテゴリー3の物質は区分 2 に相当する。
- ・ EUDSD 分類・R64 (母乳栄養児に害を及ぼすことがある) が付与されている物質は「授乳に対する、または授乳を介した影響に関する追加区分」に該当するので、危険有害性情報として「授乳中の子に害をおよぼすおそれ」を適用する。
- ・ EU CLP 分類で、H360D 及び H360F に分類されるものは区分 1A あるいは区分 1B、H361d 及び H361f に分類されるものは区分 2 と一致する。また、H360FD、H360Fd、H36Df に分類されるものも区分 1A あるいは区分 1B、H361fd に分類されるものは区分 2 と一致する。

D) データに係る手引き

生殖毒性試験データから分類する場合、ヒトに対する生殖毒性が既知である物質を区分 1A とする。主に動物実験の証拠から人に対する生殖毒性が推定される物質を区分 1B とする。その他、ヒトに対する生殖毒性が疑われる物質を区分 2 とする。

(4) 分類・判定等に係る指針

A) 本項の背景および留意点

本項の背景については、第 1 部序を参照のこと。なお、分類に際しては、以下の点を留意すること。

※List1 にあるすべての評価文書について、調査物質に係る記述の存在の有無を必ず確認すること。

※「区分外」の取扱いについて、List 1 において明確に有害性を否定する、又は有害性が極めて低いと記述している場合をのぞき、「区分外」の判定は慎重に行うこと。疑義があれば、むしろ判断を行うに十分な情報が無く「分類できない」とする。

B) 分類の要点

- ・ 試験動物種とヒトの投与形態、作用機作など、試験動物とヒトの間に違いがある場合には試験動物の結果が証拠としての重みを失うことに留意が必要である。例えば、作用メカニズムがヒトと試験動物とで異なり、ヒトにはその有害性が発現しないことが明確に示される場合には、実験動物に生殖毒性が発現する物質であっても、この区分に分類されるべきではない。
- ・ 被試験物質が試験動物の母体に対して毒性を発現することによって、あたかも生殖毒性が発症しているように観察されることがある。従って、生殖毒性の証拠が、他の毒性作用が原因となった 2 次的な非特異的影響である場合は、分類に用いるべきではない。胚や胎児に対しても同様である。

C) 一般的考察

①「生殖毒性」

GHS では、生殖毒性として、雌雄の成体の性機能および生殖能、子の発生に対する毒性を対象としている。

②「性機能および生殖能に対する悪影響」

化学物質による性機能および生殖能を阻害するあらゆる影響。これには雌雄生殖器官の変化、生殖可能年齢の開始時期、配偶子の生成および移動、生殖周期の正常性、性的行動、受精能／受胎能、分娩、妊娠の予後に対する悪影響、生殖機能の早期老化、またはその他の正常な生殖機能からの変化などを含む。

③「子の発生に対する悪影響」

発生毒性を広義にとらえると、胎盤、胎児あるいは生後の子の正常な発生を妨害するあらゆる作用が含まれるが、分類するという目的のために、発生毒性とは本質的に妊娠中または親の暴露によって誘発される悪影響をいう。

D) 物質の判定論理および分類

①物質の判定論理

国連 GHS 改訂 3 版 3.7.5.1 生殖毒性の判定論理に従って行う。なお母動物に対する毒性については、二次的結果である可能性も十分検討し、分類を行う。(例、国連 GHS 改訂 3 版 3.7.2.4 参照)

②分類

本ガイダンスにしたがって情報を収集し、収集したデータにしたがって分類することを原則とする。

【分類できないとするもの】

当該物質に関する生殖毒性に関するデータがないものについては「分類できない」とする。

【分類をするもの】

区分 1A：ヒトの性機能、生殖能または子の発生に悪影響を及ぼすことが知られている物質

(判断基準)

List 1 の情報でヒトにおいて生殖毒性が認められると明確に記載している物質
※その他の物質で区分 1A に該当すると考えられる場合は、専門家の判断を仰ぐこと。

※ 下記の「③4) 分類に当たって注意を要する物質」に該当する場合であって、分類ガイダンスに基づく文献調査の結果、区分 1A に該当するだけの情報が得られなかった場合は、専門家の判断を仰ぐこと。

区分 1B：性機能、生殖能または子の発生に悪影響を及ぼすと推定される物質

(判断基準)

次の条件を満たすもの。ただし、「区分外」に当てはまるものは除く。

List1 の情報で、動物実験において親動物で一般毒性（母体毒性のみではなく、雌雄の親動物に対する生殖毒性以外の影響、以下同じ）が示されない用量で明確な生殖毒性※（精液の測定項目、胎児の偶発的異常の発生率、変異・化骨遅延、胎児／生後児の体重、生後の発生指標のわずかな変化等を除く）が発現すると記載されている物質。

※ここでの生殖毒性とは、C)で定義される生殖毒性をいう。すなわち、親の性機能および生殖能、発生影響をいう。本ガイダンス内すべて同じ。

区分 2：ヒトに対する生殖／発生毒性が疑われる物質

(判断基準)

List1 又は List2 の情報で次のいずれかの条件を満たすもの。ただし、「区分 1」および「区分外」に当てはまるものは除く。

1)動物試験で、親動物での一般毒性が発現する用量で明確な生殖毒性（精液の測定項目、胎児の偶発的異常の発生率、変異・化骨遅延、胎児／生後児の体重、生後の発生指標のわずかな変化等を除く）が発現すると記載されている物質。

ただし、親動物での重篤な影響（死亡、顕著な体重増加抑制など）と胎児への影響の関連性を示す事例は報告されており（Khera KS 1984: Teratology 29, 411-416, Carny EW et.al. 2004: Toxicol. Sci. 82, 234-249, Fleeman TL et.al. 2005: Birth Defects Research (Part B) 74, 442-449）、両者の関連性が明確な場合は区分 2 への分類の証拠としない。

2)動物試験で親動物での一般毒性に関する記述がないが、明確な生殖毒性（精液の測定項目、胎児の偶発的異常の発生率、変異・化骨遅延、胎児／生後児の体重、生後の発生指標のわずかな変化等を除く）が発現すると記載されて

いる物質

(レビュー文献は一般的に一般毒性が出る用量が不明な場合があり、その場合は原文献に立ち戻って確認することが望まれる。)

(特例)

List2 の情報で、動物試験において親動物での一般毒性が示されない用量で明確な生殖毒性（精液の測定項目、胎児の偶発的異常の発生率、変異・化骨遅延、胎児／生後児の体重、生後の発生指標のわずかな変化等を除く）が発現すると記載されている物質については、区分 1 B にするほど確かな証拠（根拠）はないとし、本指針においては区分 2 と整理する。

3) ヒトでの生殖毒性に関する報告があるが、十分とは言えない物質（区分 1 A に分類されない物質）※

※ここには、List2 の情報でヒトにおいて生殖毒性が認められる旨の記述がある場合も含まれる。

区分外：ヒトに対する生殖／発生毒性がないと判断される物質

(判定基準)

適切な生殖毒性試験が実施されており、その結果生殖／発生毒性を示す証拠が認められていない場合には、生殖毒性がないことが示されていると判断し、「区分外」と判定する。そのほか、下記の条件に該当する場合は、区分 1 や区分 2 と判断するのは不適當であるため、後述の「③分類する場合の留意事項」の 2) を参照すること。

- 1) 生殖機能、生殖能力または発生に対する悪影響が報告されているものの、他の毒性作用の非特異的な二次的影響として誘発されたと考えられる場合。
- 2) 生殖毒性を発現する動物種特有の機序により発現することが実証される場合、または、トシキコキネティクスの違いが著しく異なるためにヒトでは当該有害性が発現しないことが示される場合。
- 3) 毒性学的な重要性が低いかまたは最小限な影響（精液の測定項目、胎児の偶発的異常の発生率、変異・化骨遅延、胎児／生後児の体重、生後の発生指標のわずかな変化）を誘発する場合。

③分類する場合の留意事項

- 1) 静脈注射または腹腔内注射などの投与経路を用いた試験で被験物質の生殖器官の暴露濃度が非現実的なほどに高濃度となる場合、または、刺激性などにより生殖器官に局所的損傷をもたらす場合には分類の根拠とはしない。動物試験で極めて高い用量段階（例えば、衰弱、重度の食欲不振、高い死亡率を生じるような用量）でのみ認められる生殖に対する有害影響については、例えば人の感受性の方が動物より高いことを示すトシキコキネティクス等の情報があり、そ

の分類が適切であることを裏付けることができない限り分類の根拠とはしない。

2)生殖毒性に関連する情報があるにもかかわらず、最終的な判断をするには不十分と判断した場合には、**GHS** 分類を行うのに十分な情報がないので「分類できない」とする。必要に応じて、専門家の判断を仰ぐこと。

3)授乳に対する又は授乳を介した影響

授乳に対する又は授乳を介した影響に関する 述があった場合は、専門家の判断を仰ぐこと。専門家においては、**GHS** に基づき専門的な知見から、【授乳に対する又は授乳を介した影響】があるかどうか判断する。

4)分類に当たって注意を要する物質

本項の末尾に示した参考文献1では、ヒトにおける催奇形物質として、以下の物質を挙げている。これらに該当する物質については「区分1A」に該当する可能性があるので、本ガイダンスに従って特に慎重に情報を収集すること。

(Schardein, 2000, Table 1-18)

- ・ アルコール類
- ・ 抗がん剤（アミノプテリン、ブスルファン、クロラムブシル、メトトレキサート、シタラビン、シクロホスファミド、メクロレタミン）
- ・ 男性ホルモン
- ・ 抗甲状腺薬、アミノグリコシド系抗菌薬、
- ・ クマリン抗凝血薬類
- ・ ジエチルスチルベストロール
- ・ メチル水銀
- ・ PCBs
- ・ サリドマイド
- ・ 抗痙攣薬（ヒダントイン、プリミドン、カルバマゼピン、ジオン、バルプロ酸）
- ・ ペニシラミン
- ・ リチウム
- ・ コカイン
- ・ レチノイン酸
- ・ ACE 阻害薬
- ・ トルエン、テトラサイクリン

また、文献1では、**Male-mediated** 発生毒性を示すとされている物質リスト (Schardein, 2000, Table 1-9) および **California Proposition 65** により発生毒性物質として例示されている物質リスト (Schardein, 2000, Table 1-16) が掲載されている。そこに示された物質については、本ガイダンスにしたがって特に慎重に調査を行い、判断するのに十分な情報の収集に努めること。

5)限界用量

国連 GHS 改訂 3 版 3.7.2.5.9 には、限界用量として 1000mg/kg を採用することができるとの記載があるが、投与量が 1000mg/kg を超えていれば一律で限界用量を適用するのではなく、採用の適否については専門家の判断を仰ぐこと。限界用量を規定する OECD テストガイドラインおよび限界用量を以下に示す。

番号	試験名称	限界用量
414	Prenatal Development Toxicity Study	1000 mg/kg 体重/日
415	One-Generation Reproduction Toxicity Study	1000 mg/kg 体重
416	Two-Generation Reproduction Toxicity Study	1000 mg/kg 体重/日

- 参考文献 1. Schardein JL, Chemically Induced Birth Defects-3rd edition, Marcel Dekker, New York, 2000
- 参考文献 2. Shepard TH, Lemire RJ, Catalog of Teratogenic Agents, 11th edition, Johns Hopkins Univ Press, Baltimore, 2004