

GHS による健康有害性分類にかかる作業指針

～ 生殖毒性 編 ～

本技術上の指針は、GHS 国内実施に向けた基盤整備として国が実施する約 1500 物質の分類に際し、その分類実施者の手引きとして作成したものである。また、限られた時間内に限られたリソースで暫定的な作業を実施することを前提としたものである。すなわち、有害性情報の検索を一定のレビュー文書に限定して実施していること、分類の基準となる数値が得られず定性的な記載しか情報がない場合に暫定的な手法を提示していること、本来専門家による証拠の重みづけの検討を経て分類の判断をすべき場合に専門家にたよらない便法を提示していることなどが含まれている。したがって、GHS に準拠した分類を行う場合に遵守すべき一般的な原則を示したものではない点に注意が必要である。

生殖毒性の分類結果については、「分類できない」ものを除き、専門家の確認を受けることとする。

(留意事項)

- 1 EU Risk phrase のみで、分類の根拠となる情報が他に入手できない場合は、「分類できない」とする。
- 2 Priority1 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。ただし、同様の記述が多数ある場合に、CERI の入力シートにすべての評価文書の記述を転記する必要はない。
- 3 「区分外」の取扱いについて、Priority 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。

1. 定義および一般的考察

「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。

「性機能または生殖能に対する悪影響」

化学物質による性機能または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、受胎能や分娩に対する悪影響、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。

「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児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。。

2. 物質の判定論理及び分類

H17.12.6 版

1) 物質の判定論理

「化学品の分類および表示に関する世界調和システム（GHS）」（関係省連絡会議仮訳、2006年1月 p. 184, 3.7.5 生殖毒性の判定論理）に従って行う。

2) 分類

関係省庁作成の分類マニュアル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1 A：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）

(Priority 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1 A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【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、分類マニュアルに基づく文献調査の結果、区分1 A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1 B：ヒトの性機能、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）

次の二つ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

(1)Priority1 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、雌雄の親動物にたい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、1で定義される生殖毒性をいう。すなわち、親の性機能及び生殖能、発生影響をいう。本指針内すべて同じ。

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）

Priority1 又は Priority2 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」及び「区分外」に当てはまるものは除く

(1)動物実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

(2) 動物実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

H17.12.6 版

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

(特例)

Priority 2 の情報で、動物実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、Priority 2 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/発生毒性がないことが明らかである物質

(判定基準)

適切な生殖毒性試験結果によって、生殖毒性がないことが明確になっている場合に、「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、区分外とする。

- (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物質は、「区分外」とする。
- (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物質、または、トシココキネティクスの違いが著しく異なるためにヒトでは有害性が発現しないことが示される物質も、「区分外」とする。
- (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)のみを誘発する物質も「区分外」とする。

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。動物試験できわめて高い用量段階(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コ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く「分類できない」とする。必要に応じて、専門家の判断をあおぐこと。

【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記述があった場合は、【特記】にその旨記載して、専

H17.12.6 版

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。

【分類に当たって注意を要する物質】

参考書として本指針の末尾に示した文献 1 .では、ヒトにおける催奇形物質として、Alcohol, Anticancer agents (Aminopterin, Busulfan, Chlorambucil, Methotrexate, Cytarabine, Cyclophosphamide, Mechlorethamine), Androgenic hormones, Antithyroid drugs, Aminoglycoside antibiotics, Coumarine anticoagulants, Diethylstilbestrol, Methyl mercury, PCBs, Thalidomide, Anticonvulsants (Hydantoin, Primidone, Carbamazepine, Diones, Valproic acid), Penicillamine, Lithium, Cocaine, Retinoic acids, ACE inhibitors, Toluene, Tetracyclines (Schardein, 2000、Table 1-18) が掲げられている。これらに該当する物質については「区分 1 A」に該当する可能性があるため、関係省庁作成の分類マニュアルにしたがって特に慎重に情報を収集すること。

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) 及び 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、関係省庁作成の分類マニュアル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。

参考文献

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

3.7.5 生殖毒性の判定論理

