

3.6.3.2.2 希釈

混合物が、他の成分の発がん性に影響を与えないと予想される希釈剤で希釈される場合、新しい混合物は、元の混合物と同等として分類してもよいとされる場合がある。

3.6.3.2.3 製造バッチ

混合物の製造バッチの発がん性は、同じ製造業者によって、またはその管理下で生産された同じ商品の別のバッチにおける発がん性と実質的に同等とみなすことができる。ただし、バッチ間の発がん性が変化するような有意の組成の変動があると考えられる理由がある場合はこの限りではない。このような場合には、新しい分類を行う必要がある。

3.6.3.2.4 本質的に類似した混合物

次を仮定する：

- (a) 2つの混合物：(i) A+B
(ii) C+B
- (b) 発がん性物質 B の濃度は、両方の混合物で同じである。
- (c) 混合物(i)の成分 A の濃度は、混合物(ii)の成分 C の濃度に等しい。
- (d) A と C の毒性に関するデータは利用でき、実質的に同等である、すなわち、A と C は同じ有害性区分に属し、かつ、B の発がん性に影響を与えることは予想されない。

混合物(i)が既に試験によって分類されている場合には、混合物(ii)は同じ有害性区分に分類することができる。

3.6.3.3 混合物の全成分についてまたは一部の成分だけについてデータが入手できる場合の混合物の分類

少なくとも1つの成分が区分1または区分2発がん性物質として分類され、区分1と2それぞれについて表3.6.1に示したような適切なカットオフ値/濃度限界以上で存在する場合、混合物は、発がん性物質として分類される。

表 3.6.1 混合物の分類基準となる発がん性成分のカットオフ値/濃度限界¹

| 成分の分類： | 混合物の分類基準となるカットオフ値/濃度限界： | |
|------------|-------------------------|-------------|
| | 区分1 発がん性物質 | 区分2 発がん性物質 |
| 区分1 発がん性物質 | ≥0.1% | - |
| 区分2 発がん性物質 | - | ≥0.1% (注記1) |
| | | ≥1.0% (注記2) |

¹ この妥協案的分類体系は、既存システムの有害性に関する情報伝達の実施方法の相違を考慮したものである。影響を受ける混合物の数は少ないであろうし、そのシステム間の相違もラベル警告に限られるであろう。また、こうした状況は、時間と共に、より調和した手法に発展していくことが期待される。

注記 1：区分 2 の発がん性物質成分が 0.1%と 1%の間の濃度で混合物中に存在する場合には、すべての規制所管官庁は、製品の SDS に関する情報を要求する。しかしながら、ラベル警告を求めるかどうかはそれぞれの判断（任意）となる。一部所管官庁は成分が 0.1%と 1%の間で混合物中に存在する場合にラベル表示を選択するであろうが、他の所管官庁は、通常、このような場合にはラベル表示を要求しないであろう。

注記 2：区分 2 発がん性物質成分が $\geq 1\%$ の濃度で混合物中に存在する場合、一般に SDS とラベルの両方が期待される。

3.6.4 危険有害性情報の伝達

表示要件についての一般のおよび個別の考察は、「危険有害性に関する情報の伝達：ラベル表示」（第 1.4 章）に記載されている。附属書 2 には、分類と表示についての総括表が、附属書 3 に、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な絵表示の例を記載する。表 3.6.2 には、本章の判定基準に基づいて発がん性に分類された物質と混合物の個別のラベル要素を示す。

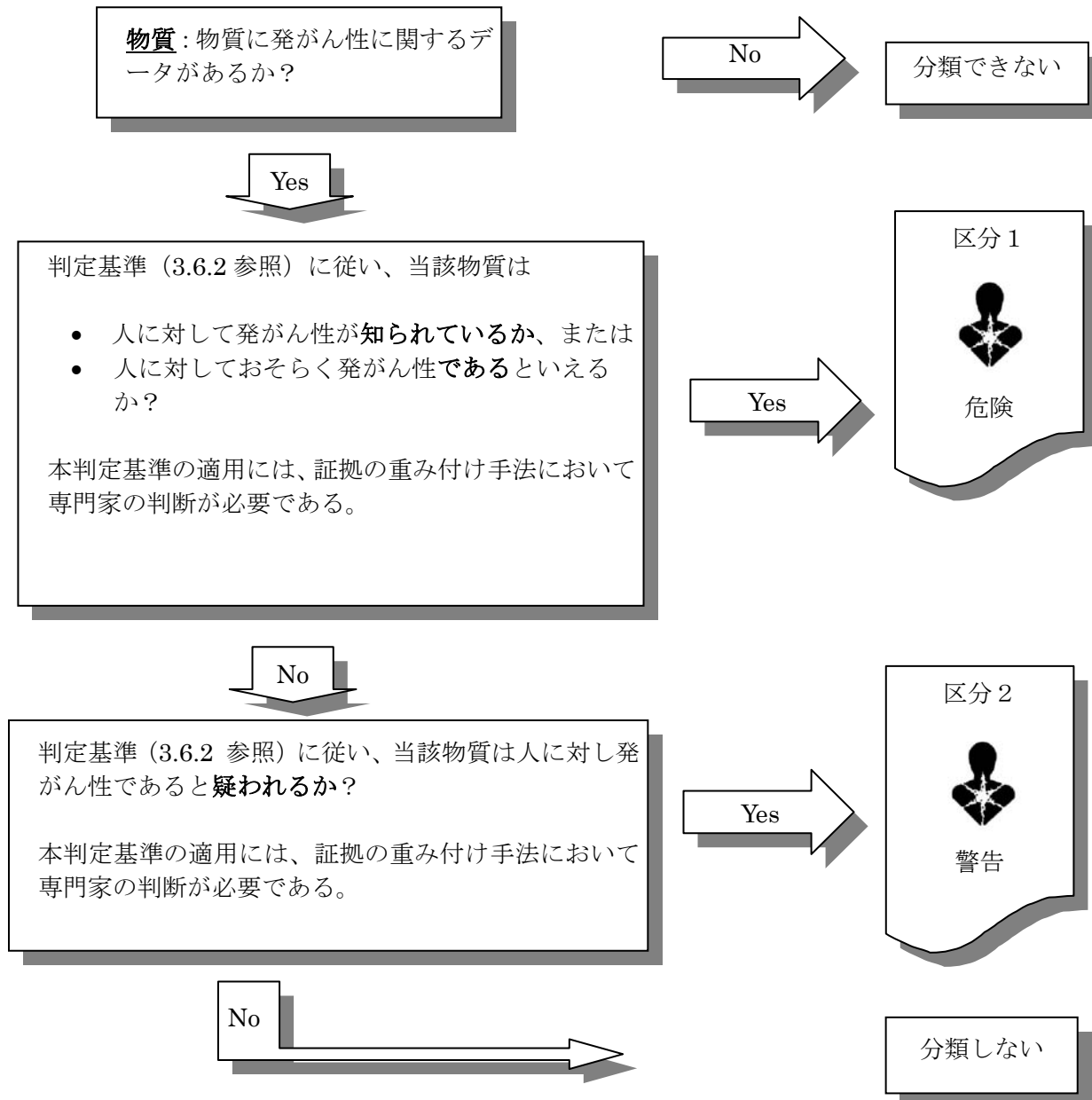
表 3.6.2 発がん性のラベル要素

| | 区分 1A | 区分 1B | 区分 2 |
|---------|---|---|--|
| シンボル | 健康有害性 | 健康有害性 | 健康有害性 |
| 注意喚起語 | 危険 | 危険 | 警告 |
| 危険有害性情報 | 発がんのおそれ (他の経路からの暴露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害な暴露経路を記載) | 発がんのおそれ (他の経路からの暴露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害な暴露経路を記載) | 発がんのおそれの疑い (他の経路からの暴露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害な暴露経路を記載) |

3.6.5 発がん性の判定論理と手引き

以下に示す判定論理は、調和分類システムには含まれないが、追加の手引きとしてここに示す。分類の責任者に対し、この判定論理を使用する前および使用する際に、判定基準についてよく調べ理解することを強く勧める。

3.6.5.1 物質の判定論理 3.6.1



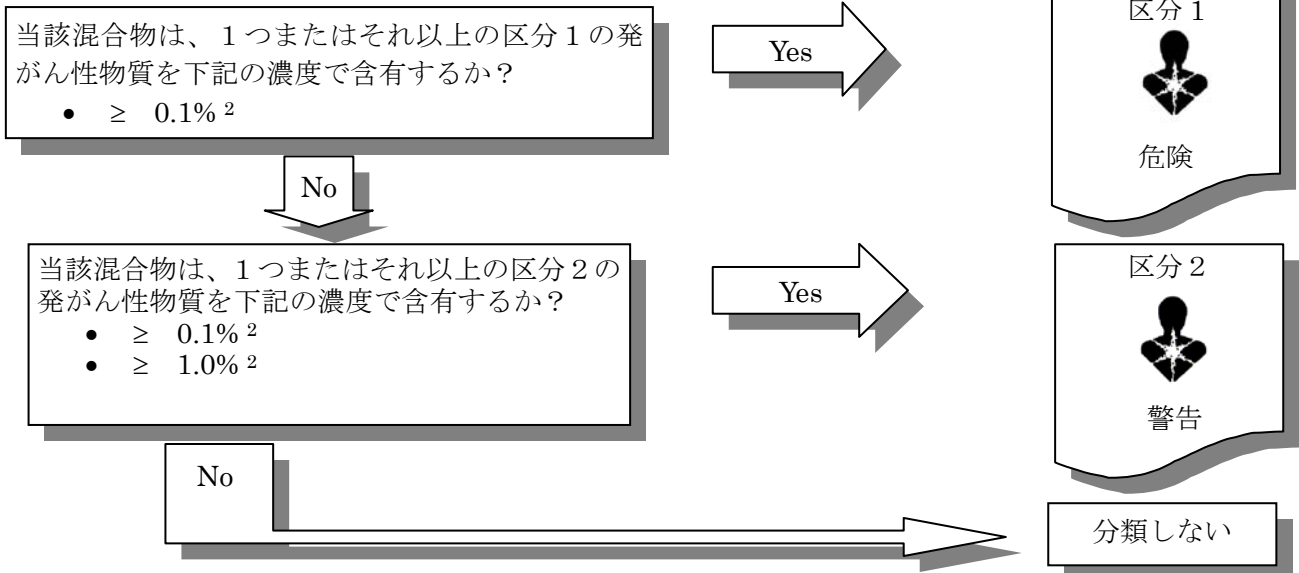
次ページに続く

3.6.5.2 混合物の判定論理 3.6.2

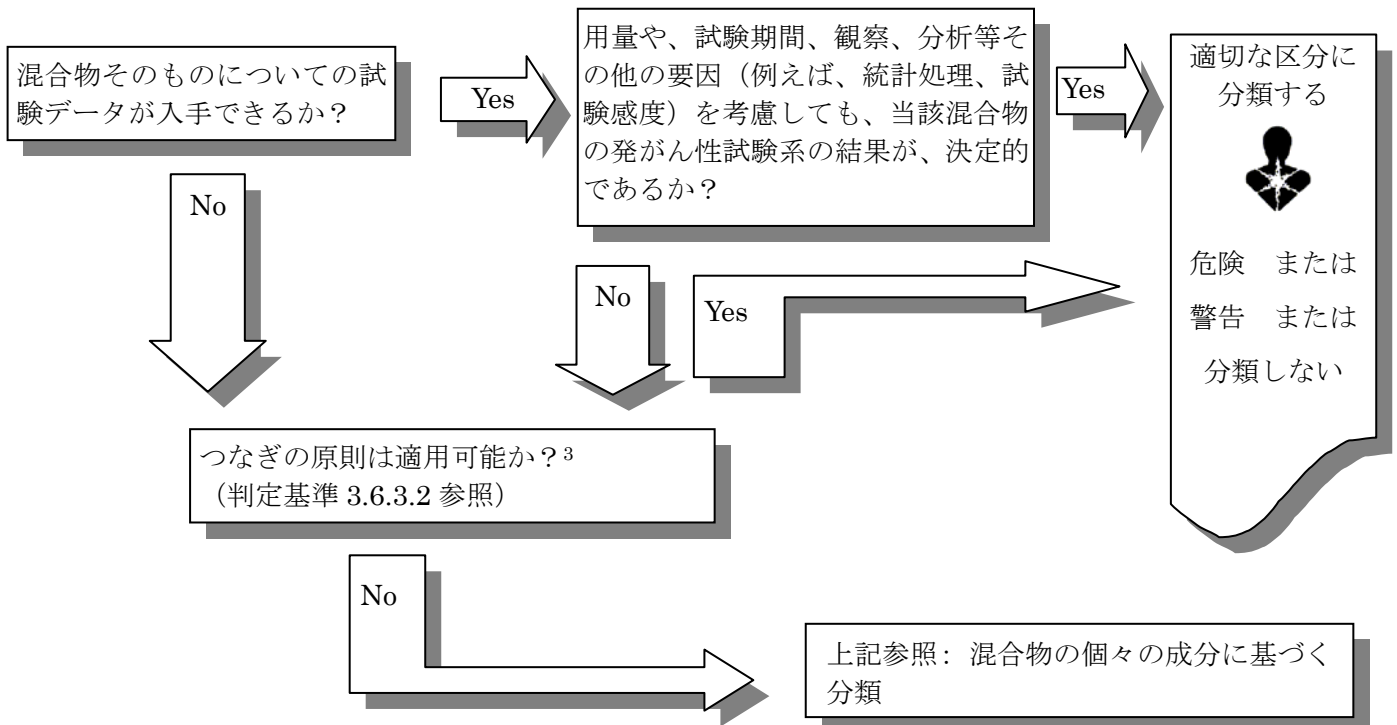
混合物：

混合物の分類は、成分のカットオフ値／濃度限界を用いて、当該混合物の個々の成分の入手可能な試験データに基づいて行われる。混合物そのものについての入手可能な試験データ、あるいはつなぎの原則に基づき、分類はケースバイケースで修正できる（下記参照）。詳細は判定基準（3.6.2.7, 3.6.3.1, 3.6.3.2）を参照。

混合物の個々の成分に基づく分類



ケースバイケースでの分類の修正



² 個々の濃度の限度については、第1.3章の1.3.3.2「カットオフ値／濃度限度の使用」および本章の表3.6.1を参照
³ 他の混合物のデータをつなぎの原則に用いた場合は、その混合物のデータは3.6.3.1に照らして決定的なものでなければならぬ。

3.6.5.3 背景情報⁴

国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer : IARC）による「人の発がん性リスクの証拠の強さの評価についてのモノグラフ」からの抜粋を以下の3.6.5.3.1および3.6.5.3.2に示す⁵。

3.6.5.3.1 人に対する発がん性

3.6.5.3.1.1 人の調査から得られた発がん性に関する証拠は、次の区分のいずれかに分類される。

- (a) 発がん性の十分な証拠：作業部会によれば、物質、混合物、暴露環境における暴露と人の発がんとの因果関係が確立されたもの。すなわち、偶然性、偏り、交絡要因が排除された研究において、暴露とがんとの間に陽性の関係が観察されることを意味する。
- (b) 発がん性の限定的証拠：物質、混合物に対する暴露、または暴露環境における暴露と発がんとの間に陽性の関連性があると解釈され、その因果関係の信頼性を上記作業部会が認めているが、合理的信頼性を持って、偶然性、偏り、交絡要因が排除されていないものを意味する。

3.6.5.3.1.2 一部の事例においては、上記の区分は特定の臓器または組織における発がん性に関する証拠の重要度の分類に使用される場合もある。

3.6.5.3.2 実験動物に対する発がん性

実験動物に対する発がん性に関する証拠は、次の区分のうちいずれかに分類される。

- (a) 発がん性の十分な証拠：作業部会によれば、(i)複数種の動物または(ii)1種の動物に関して別個の時期、別個の研究機関、もしくは別個のプロトコールの下で行われた複数の独立した研究において、当該物質または混合物と悪性新生物、または良性および悪性新生物の特有な組み合わせの発生率の増加との間に因果関係が確立されていること。
- (b) 例外的に、単一種の動物に関する単回の研究によっても、悪性新生物の発生率、発生箇所、腫瘍形態、発生時の年齢という観点から見て異常な程度の発生を示す場合は、発がん性の十分な証拠になると考えられる。
- (c) 発がん性の限定的証拠：データは発がん作用を示しているが、断定的な評価を下すには限定的である場合、例えば、(i)発がん性の証拠が単一の実験に限定される場合、(ii)当該研究の設計、実施、解釈の妥当性に関して未解決の疑問がある場合、または、(iii)当該物質または混合物が良性新生物もしくは不特定の新生物性の病変、あるいは一部の系統に高い比率で自然発生することがある特定の新生物の発生数のみを増加させる場合である。

⁴ IARC モノグラフからの抜粋は OECD 分類と表示の調和に関する中間報告から来ているものである。これらは OECD 分類と表示の調和に関するタスクフォースで承認されたテキストではないが、ここでは追補として持ち出されている。

⁵ 3.6.2.4 参照

第 3.7 章

生殖毒性

3.7.1 定義および一般的考察

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。

授乳期または授乳を通しての悪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。

3.7.2 物質の分類基準

3.7.2.1 有害性区分

生殖毒性の分類目的に照らし、化学物質は2種類の区分に振り分けられる。性機能および生殖能に対する作用と発生に対する作用とは別の問題であると見なされている。更に、授乳に対する影響については、別の有害性区分が割り当てられている。

図 3.7.1(a) 生殖毒性物質の有害性区分

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

この区分には、人の性機能および生殖能あるいは発生に悪影響を及ぼすことが知られている物質、またはできれば他の補足情報もあることが望ましいが、動物試験によりその物質が人の生殖を阻害する可能性があることが強く推定される物質が含まれる。規制のためには、分類のための証拠が主として人のデータによるものか (区分1A)、あるいは動物データによるものなのか (区分1B) によってさらに区別することもできる。

区分1A：人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、主に人における証拠をもとに行われる。

区分1B：人に対して生殖毒性があると考えられる物質

この区分への物質の分類は、主に実験動物による証拠をもとに行われる。動物実験より得られたデータは、他の毒性作用のない状況で性機能および生殖能または発生に対する悪影響の明確な証拠があるか、または他の毒性作用も同時に生じている場合には、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2次的な非特異的影響ではないと見なされるべきである。ただし、人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には、区分2に分類する方がより適切である。

区分2：人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。できれば他の補足情報もあることが望ましいが、人または実験動物から、他の毒性作用のない状況で性機能および生殖能あるい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、または、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されるが、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。例えば、試験に欠陥があり、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。

図 3.7.1(b) 授乳影響の有害性区分

授乳期または授乳を通しての影響

授乳期または授乳を通しての影響は別の区分に振り分けられる。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無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、また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、哺乳中の乳児に対するこの有害性に分類して示すべきである。この分類は下記の事項をもとに指定される。

- (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うる濃度で存在する可能性が認められた場合、または
- (b) 動物を用いた一世代また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また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、または
- (c) 授乳期間中の乳児に対する有害性を示す証拠が人で得られた場合。

3.7.2.2 分類の根拠

3.7.2.2.1 分類は、上記に概略を記した適切な判定基準、および証拠の重みの総合的評価をもとに行われる。生殖毒性物質としての分類は、生殖に対して、固有かつ特異的な性質の有害影響をもたらす物質に適用されることを目的としており、もしそのような影響が単に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にすぎないならば、化学物質をそのように分類すべきではない。

3.7.2.2.2 発生中の子に対する毒性作用の評価では、母体に対する毒性が影響を及ぼしている可能性についても考慮することが重要である。

3.7.2.2.3 区分1 A分類の重要な根拠となる、人で得られた証拠は、人の生殖に対する有害影響を示す信頼性のある証拠でなくてはならない。分類に用いる証拠は、理想的には、適切な対照群を設け、バランスのとれた評価が行われ、偏りまたは交絡要因について当然払うべき注意が払われているような、入念に実施された疫学的調査より得られたものにすべきである。人から得られても厳密性を欠くデータは、実験動物を用いた試験により得られた十分なデータで補足すべきであり、区分1Bへの分類も考えるべきである。

3.7.2.3 証拠の重み

3.7.2.3.1 生殖毒性物質としての分類は、証拠の重みの総合的評価をよりどころとして行われる。これはすなわち、生殖毒性の決定に関わるすべての入手可能な情報が一括して考慮されることを意味している。これには、人での疫学的調査や症例報告と共に、動物を用いた亜慢性、慢性および特定試験で生殖器官ならびに関連内分泌器官に対する毒性関連情報が得られる特異的生殖試験の結果も含まれる。当該物質自体に関する情報がわずかしかない場合には、試験対象である物質と化学的に関連性のある物質の評価も含まれることもある。入手可能な証拠に対する重みは、試験の質、結果の一貫性、作用の特徴および重篤度、群間差の統計的有意性のレベル、影響を受けるエンドポイントの数、投与経路が人との関連性で妥当であるかどうか、および偏りが排除されているかによって異なってくる。陽性結果と陰性結果の両者を組み合わせ、証拠の重みが決定される。単一の陽性試験であっても、優れた科学的原則に従って実施され、また、統計的または生物学的に有意な陽性結果が得られたものならば、分類の正当性の判断理由となりうる（3.7.2.2.3も参照）。

3.7.2.3.2 動物および人でのトキシコキネティクスの試験、作用部位および作用メカニズムまたは作用機序の試験結果からも関連情報が得られることがあり、これによって人の健康に対する有害性に関する懸念が増えることもあれば減ることもある。もし、作用メカニズムまたは作用機序が明らかに特定され、それが人には関係ないことが最終的に実証されるならば、またはトキシコキネティクスの違いが著しく異なるために人ではこの有害性が発現されないことを明確に示すことができるならば、実験動物で生殖に有害影響を及ぼす物質であっても分類すべきでない。

3.7.2.3.3 実験動物を用いた生殖試験で、記録された作用が、毒性学的な重要性が低いかまたは最小限なものしかないと見なされるならば、必ずしも結果的に分類されるとは限らない。そうした作用の例として、例えば精液に関する測定項目のわずかな変化、または胎児の偶発的異常の発生率のわずかな変化、例えば骨格検査で測定されるような一般的な胎児奇形または胎児体重の比率のわずかな変化、または出生後の発生評価結果のわずかな違いなどがある。

3.7.2.3.4 動物試験より得られたデータは、原則的には、特異的な生殖毒性の明確な証拠を、その他の全身毒性を伴わない状況で示すべきである。ただし、発生毒性が母動物におけるその他の毒性影響と同時に起きる場合には、総合的な有害作用の潜在的影響について、できる限り評価すべきである。まず胚または胎児における有害影響を検討し、ついで母動物に対する毒性を評価し、こうした有害影響に影響していると思われるようなその他の要因も合わせて、証拠の重みの一部として評価することが望ましい方法である。一般的に、母動物に毒性を示す用量において認められる発生毒性を機械的に無視してしまうべきでない。母動物に毒性を示す用量で認められる発生毒性を無視してよいのは、因果関係を確立または否定するデータが利用できる場合だけで、それもケースバイケースで行われる。

3.7.2.3.5 適切な情報が入手されたならば、発生毒性が、母動物の介在する特異的なメカニズムによるものなのか、それとも例えば母動物のストレスやホメオスタシスのかく乱のような非特異的な2次的メカニズムによるものなのかを判断するよう試みるのが重要である。一般的に、胚または胎児に対する影響が2次的な非特異的影響であることが明確に実証されない限り、母体に対する毒性があることを胚または胎児に対する影響の知見を否定するのに用いるべきではない。特に子における影響が顕著である場合、例えば奇形のような非可逆的影響である場合にこれが当てはまる。また状況によっては、生殖毒性が母体に対する毒性の2次的結果であるとして、胚または胎児に対する作用を割り引いて考えることが合理的であることもある。例えば、その化学物質の毒性が極めて高いために母動物が生長できず、重度の栄養障害があり、幼児の哺育ができない、または衰弱したり瀕死の状態であったりする場合などである。

3.7.2.4 母体に対する毒性

3.7.2.4.1 妊娠期間中から出生後の早期段階に至るまでの子の発達は、ストレスおよび母体のホメオスタシスのかく乱に関係した非特異的なメカニズム、または母体が介在する特異的なメカニズムを通して、母体における毒性作用に影響される。そのため、発生毒性に関する分類決定のために発生の結果を解釈する際には、母体に対する毒性が影響している可能性を考慮することが重要である。このことは、母体に対する毒性と発生への影響の関係が明らかでないために、困難な問題である。発生毒性作用に関する分類のための判定基準を解釈する場合、母体の毒性に帰すべき影響の程度を決定するために、利用可能なあらゆるデータを用い、専門家の判断と証拠の重みによる手法を利用すべきである。まず胚または胎児に対する有害影響を検討し、次に母体に対する毒性に加え、こうした作用に影響する可能性があると思われるその他の要因があれば、証拠の重みとして検討して、分類に関する結論に到達するのに役立つべきである。

3.7.2.4.2 実際上の所見をもとに、母体に対する毒性は、その重篤度にもよるが、非特異的な2次的メカニズムによって発生に影響を及ぼし、胎児体重増加抑制、骨化遅延、ならびにある生物種の系統において組織吸収や奇形等の影響を誘発すると考えられている。しかしながら、発生に対する影響と母体に対する一般的な毒性の関連性を検討している限られた研究においても、種間における一貫した、再現性のある関連性を実証できていない。母体に対する毒性があったとしても発生に対する影響が認められた場合、その発生に対する作用がケースバイケースで母体に対する毒性の2次作用であると確実に実証されない限り、発生毒性の証拠であると見なされる。さらに、子に重大な毒性作用、例えば奇形、胚また

は胎児致死、出生後の著しい機能障害等の不可逆的作用などが認められる場合には、(訳者注：生殖毒性ありと)分類することを検討すべきである。

3.7.2.4.3 母体に対する毒性との関連性によってのみ発生毒性を生じるような化学品については、たとえ母体が介在する特異的メカニズムが示されているとしても、分類を機械的に否定すべきでない。そうした場合には、区分1に分類するより区分2に分類する方がふさわしいと考えられることもある。ただし、化学品の毒性がきわめて高いために母動物が死亡したり重度の栄養失調となるか、または母動物が衰弱して子の哺育ができない場合には、発生毒性は単に母体毒性に誘発された2次的結果にすぎないと推測して、発生影響を無視する方が合理的である。例えば、胎児または子の体重のわずかな低下や骨化の遅延などが母体に対する毒性との関連性で観察される場合には、必ずしも分類を行う必要はない。

3.7.2.4.4 母体に対する毒性評価に用いられる影響のいくつかを以下に示す。これらの影響に関するデータが入手可能であれば、その統計的または生物学的有意性ならびに用量反応関係に照らして評価する必要がある。

母体の死亡：対照群と比べて投与群母動物の死亡率が増加した場合、その増加に用量依存性があるならば、これは母体に対する毒性の証拠であると見なされる必要があり、被験物質の全身毒性を表すものとされる。母動物の死亡率が10%を超えているならば過度であると見なされ、その用量レベルで得られたデータは通常、それより先の評価に考慮されるべきではない。

交尾率 (交尾栓または精子が認められた動物数/交配した動物数×100)¹

受胎率 (着床が認められた動物数/交尾動物数×100)¹

妊娠期間 (出産に至る場合)

体重および体重変化：母動物の体重変化または調整(補正)後の母体体重に関するデータが利用可能であるならば、これらは必ず評価に含めるべきである。試験開始時の母体体重より試験終了時の母体体重から妊娠子宮重量(または、胎児体重合計値)を除いた値を差し引いた差である調整(補正)後の母体平均体重の変化で、その作用が母体に対するものか、または子宮内に対する作用かがわかることもある。ウサギでは、妊娠期間中に体重変動があるのが普通であるため、体重増加率は母体に対する毒性の有効な指標とならない場合もある。

摂餌量および摂水量 (該当する場合)：投与群母動物で対照群と比べて平均摂餌量または摂水量の有意な低下が認められれば、特にその被験物質を飼料中または飲料水中に混入して投与した場合に、母体に対する毒性評価に有用となる。観察された作用が母体に対する毒性を反映しているかどうか、それとも、より単純に、飼料中または水中の被験物質の味が摂取に適していないためであるのかを決定する場合、摂餌量または摂水量の変化は、母体の体重と関連させて評価すべきである。

臨床評価 (臨床症状、マーカー、血液学的検査および臨床化学検査等)：投与群母動物で対照群に比べて有意な毒性の臨床症状発生率の増加が認められれば、母体に対する毒性評価に有用となる。もしこれを母体に対する毒性評価の根拠として採用するならば、臨床症状の種類、発生率、程度および継続期間の長さが試験で報告されているべきである。母体に対する毒性の臨床症状として確実であるのは、昏睡、衰弱、自発運動亢進、直立反射の消失、歩行失調または呼吸困難などである。

¹ この指標は雄によっても影響されることが認められている。

剖検データ：剖検所見の発生率または重篤度の上昇が、母体に対する毒性の指標となることもある。これには、肉眼または顕微鏡病理所見や、例えば臓器の絶対重量、体重に対する臓器重量比または脳に対する臓器重量比などの臓器重量データが含まれる。投与群母動物で対照群に比べて、標的臓器と推測される臓器平均重量に有意な変化が認められた場合、作用を受ける臓器に病理組織学的有害影響の所見が認められればそれが裏付けとなって、母動物に対する毒性の証拠であると見なしてよい。

3.7.2.5 動物データおよび実験データ

3.7.2.5.1 国際的に容認されている試験方法として何種類かが利用可能である。例えば、発生毒性試験方法（例：OECD テストガイドライン 414、ICH ガイドライン S5A 1993）、周産期および出生後の毒性試験方法（例：ICH S5B 1995）および一代または二世世代生殖毒性試験方法（例：OECD テストガイドライン 415、416）がある。

3.7.2.5.2 スクリーニング試験（例：OECD テストガイドライン 421・生殖／発生毒性スクリーニング試験、および 422・反復投与毒性試験と生殖／発生毒性スクリーニング試験を組み合わせた試験）も分類の判断に用いることができるが、これより得られる証拠の質は、完全な試験より得られた証拠より信頼性に劣ることは認識されている。

3.7.2.5.3 例えば重大な一般的毒性を伴わずに生じる有害影響または変化が短期または長期反復投与毒性試験で認められ、生殖腺の組織病理学的変化など、生殖機能を損なう見込みがあると判断されたならば、分類の根拠として採用されることもある。

3.7.2.5.4 *In vitro* 試験または哺乳類以外の動物での試験より得られた証拠、および構造活性相関(SAR)を用いて類似物質より得られた証拠は、分類手順に役立てられる。その性格上、そのデータの妥当性の評価には専門家の判断が採用されなければならない。妥当性を欠くデータは分類の第一義的裏付けとして採用すべきでない。

3.7.2.5.5 動物試験は、人での暴露があり得る経路に関連した適切な投与経路により実施することが望ましい。ただし実際には、生殖毒性試験は一般的に経口経路により実施され、そうした試験ではその物質の生殖毒性に関する有害性評価に適切となる。ただし、明確な作用メカニズムまたは作用機序が特定されたが人には該当しないこと、またはトキシコキネティクスの違いが著しいためにその有害性が人では発現されないことが結論として実証できるならば、実験動物の生殖に有害影響を生じるような物質でも分類すべきでない。

3.7.2.5.6 静脈注射または腹腔内注射などの投与経路を用いる試験では、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ってしまう場合、または、例えば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、細心の注意を払って解釈すべきであり、そうした試験だけでは通常分類の根拠とはならない。

3.7.2.5.7 それを超える有害影響を誘発して分類の判定基準を外れるであろうと思われる限界用量の概念に関する一般的同意はなされている。しかし、OECD タスクフォース内部では、特定の用量を限界用量として判定基準に算入することは同意されていない。試験指針には限界用量を定めているものもあれば、または人の予想暴露濃度が高いために適切な暴露マージンが取れそうにない場合には、より高い用量が必要かもしれないと述べた上で限界用量を認めているガイドラインもある。また、トキシコキネティクスには種差があるために、人の感受性の方が動物モデルより高いような状況では、特定の限界用量を設定することは適切でない場合もある。

3.7.2.5.8 原則として、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は、例えば人の感受性の方が動物より高いことを示すトキシコキネティクスの情報のようなその他の情報が入手されて、その分類が適切であ

ることを裏付けることがない限り、通常は分類の根拠とはならない。この分野の更なる手引きについては「母体に対する毒性」の項を参照されたい。

3.7.2.5.9 ただし、実際の「限界用量」の内容は、試験結果を得るために採用されている試験方法によって異なってくる。例えば経口経路による反復投与毒性に関する OECD テストガイドラインでは、人では予想される反応から用量段階を高める必要性が示唆されない限りは、試験に採用する高い方の用量 1000mg/kg が限界用量として推奨されている。

3.7.2.5.10 特定の用量を限界用量として判定基準に含めるには更なる議論が必要である。

3.7.3 混合物の分類基準

3.7.3.1 混合物そのものについて試験データが入手できる場合の混合物の分類

混合物の分類は、当該混合物の個々の成分について入手できる試験データに基づき、成分のカットオフ値／濃度限界を使用して行われる。当該混合物そのものについて試験データが入手できる場合には、分類はケースバイケースで修正されることがある。このような場合、混合物そのものの試験結果は、生殖毒性試験系の用量や、試験期間、観察、分析などの他の要因（例えば、統計分析、試験感度）を考慮した上で確実であることが示されなければならない。分類が適切であることの証拠書類を保持し、要請に応じて示すことができるようにするべきである。

3.7.3.2 混合物そのものについて試験データが入手できない場合の混合物の分類：つなぎの原則 (Bridging principle)

3.7.3.2.1 混合物そのものは生殖毒性有害性を決定する試験がなされていないが、各成分および試験された類似の混合物に関して十分なデータがあり、混合物の有害性が適切に特性化できる場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの規則に従って使用される。これによって、分類プロセスで動物試験を追加する必要もなく、混合物の有害性判定に入手されたデータを可能な限り最大限に用いることが可能になる。

3.7.3.2.2 希釈

混合物が、他の成分の生殖毒性に影響を与えないと予想される希釈剤で希釈される場合、新しい混合物は、元の混合物と同等として分類してよい。

3.7.3.2.3 製造バッチ

混合物の製造バッチの生殖毒性は、同じ製造業者によって、またはその管理下で生産された同じ商品の別のバッチの毒性と実質的に同等とみなすことができる。ただし、バッチ間の生殖毒性能が変化するような有意の変動があると考えられる理由がある場合はこの限りではない。このような場合には、新しい分類が必要である。

3.7.3.2.4 本質的に類似した混合物

次を仮定する：

(a) 2つの混合物：(i) A+B

(ii) C+B

(b) 生殖毒性をもつ成分 B の濃度は、両方の混合物で同じである。

(c) 混合物(i)の成分 A の濃度は、混合物(ii)の成分 C の濃度に等しい。

- (d) A と C の毒性に関するデータは利用でき、実質的に同等である、すなわち、A と C は同じ有害性区分に属し、かつ、B の生殖毒性に影響を与えることは予想されない。

混合物(i)が既に試験によって分類されている場合には、混合物(ii)は同じ有害性区分に分類することができる。

3.7.3.3 混合物の全成分についてまたは一部の成分だけについてデータが入手できた場合の混合物の分類

3.7.3.3.1 混合物は、少なくとも1つの成分が区分1または区分2生殖毒性物質として分類され、区分1と2それぞれについて表3.7.1に示したような適切なカットオフ値/濃度限界以上で存在する場合、生殖毒性物質として分類される。

3.7.3.3.2 混合物は、少なくとも1つの成分が、授乳期または授乳を通しての影響について分類され、授乳期または授乳を通しての影響に関する追加区分のために表3.7.1に示したような適切なカットオフ値/濃度限界以上で存在する場合、授乳期または授乳を通しての影響について分類される。

表 3.7.1 混合物の分類基準となる生殖毒性物質成分のカットオフ値/濃度限界²

| 成分の分類： | 混合物の分類基準となるカットオフ値/濃度限界： | | |
|-------------------------|-------------------------|------------|-------------------------|
| | 区分1 生殖毒性物質 | 区分2 生殖毒性物質 | 授乳期または授乳を通しての影響のための追加区分 |
| 区分1 生殖毒性物質 | ≥0.1% (注1) | | |
| | ≥0.3% (注2) | | |
| 区分2 生殖毒性物質 | | ≥0.1% (注3) | |
| | | ≥3.0% (注4) | |
| 授乳期または授乳を通しての影響のための追加区分 | | | ≥0.1% (注1) |
| | | | ≥0.3% (注2) |

注記1： 区分1生殖毒性成分あるいは授乳期または授乳を通しての影響のための追加区分に分類される物質が0.1%と0.3%の間の濃度で混合物に存在する場合には、すべての規制所管官庁は、製品のSDSに情報の記載を要求することになる。しかし、ラベルへの警告表示は任意となる。一部の規制所管官庁は、成分が0.1%と0.3%の間に混合物に存在する場合に表示を選択するであろうが、他の所管官庁は、通常、この場合に表示を要求しないことになる。

注記2： 区分1生殖毒性成分あるいは授乳期または授乳を通しての影響のための追加区分に分類される物質が≥0.3%の濃度で混合物に存在する場合には、一般にSDSとラベル表示の両方に記載することになる。

注記3： 区分2生殖毒性成分が0.1%と3.0%の間の濃度で混合物に存在する場合には、すべての規制所管官庁は、製品のSDSに情報の記載を要求することになる。しかし、表示は任意である。一部の規制所管官庁は、成分が0.1%と3.0%の間に混合物に存在する場合に表示を選択するであろうが、他の所管官庁は、通常、この場合には表示を要求しないことになる。

² この妥協の産物である分類方法は現行の危険有害性の情報伝達における相違を考慮して作成された。影響を受ける混合物の数が少なく、相違はラベル表示に限られ、さらなる調和により状況が良くなることが期待される。

注記4：区分2生殖毒性成分が $\geq 3.0\%$ の濃度で混合物に存在する場合には、一般にSDSと表示の両方に記載することになる。

3.7.4 危険有害性情報の伝達

表示要件についての一般のおよび個別考察は、「危険有害性に関する情報の伝達：表示」（第1.4章）に記載されている。附属書2には、分類と表示についての総括表がある。附属書3に、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な絵表示の例を記載する。

表 3.7.2 生殖毒性のラベル要素

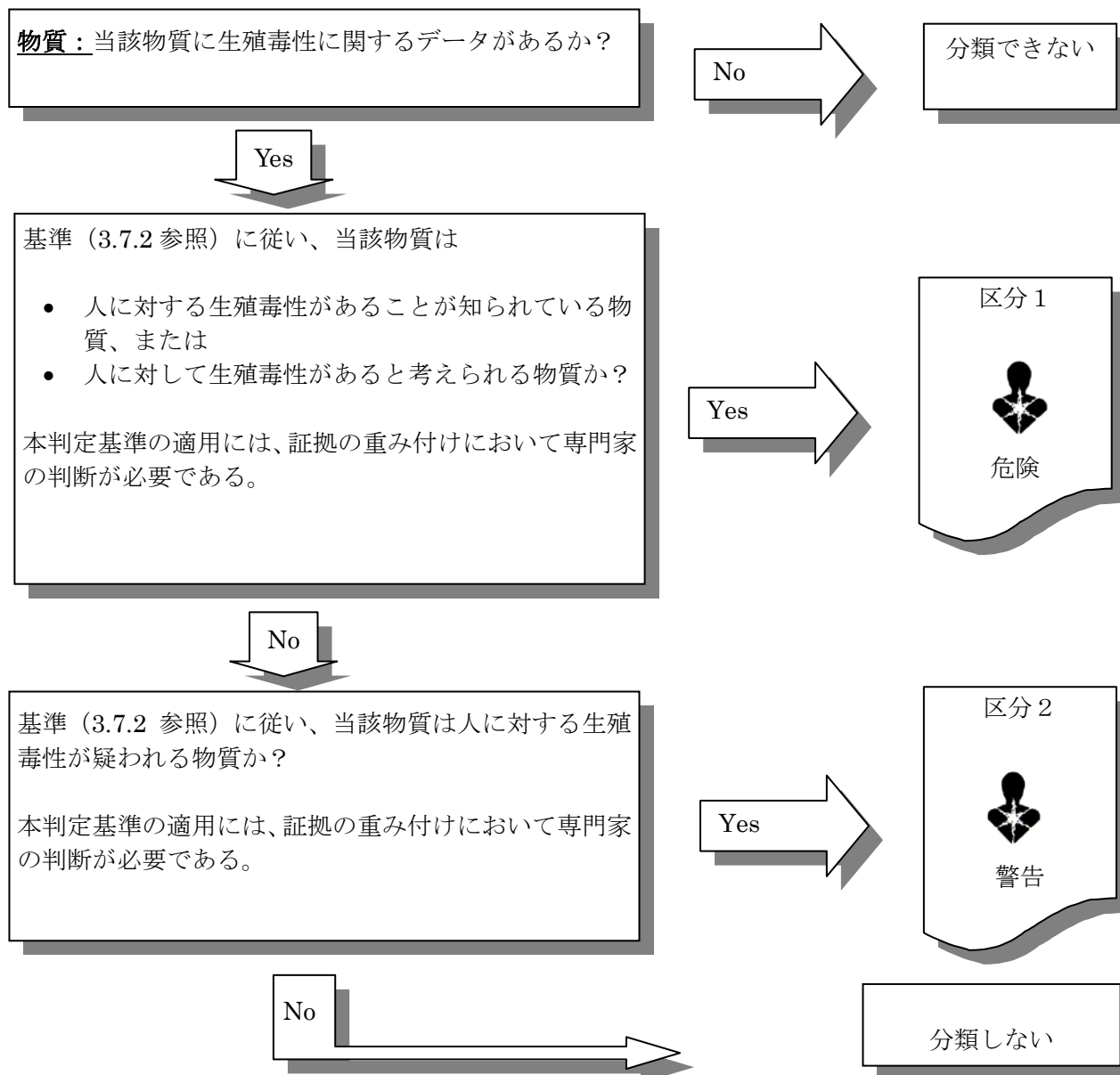
| | 区分 1A | 区分 1B | 区分 2 | 授乳期または授乳を通しての影響に関する追加区分 |
|---------|--|--|---|-------------------------|
| シンボル | 健康有害性 | 健康有害性 | 健康有害性 | シンボルなし |
| 注意喚起語 | 危険 | 危険 | 警告 | 注意喚起語なし |
| 危険有害性情報 | 生殖能または胎児への悪影響のおそれ (もし判れば影響の内容を記載する)(他の経路からの暴露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害な暴露経路を記載) | 生殖能または胎児への悪影響のおそれ (もし判れば影響の内容を記載する)(他の経路からの暴露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害な暴露経路を記載) | 生殖能または胎児への悪影響のおそれの疑い (もし判れば影響の内容を記載する)(他の経路からの暴露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害な暴露経路を記載) | 授乳中の子に害を及ぼすおそれ |

3.7.5 分類判定論理

3.7.5.1 生殖毒性の判定論理

以下に示す判定論理は、調和分類システムには含まれないが、追加の手引きとしてここに述べる。分類の責任者に対し、この判定論理を使用する前および使用する際に判定基準についてよく調べ理解することを強く勧める。

3.7.5.1.1 物質の判定論理 3.7.1



次ページに続く

3.7.5.1.2 混合物の判定論理 3.7.2

混合物： 混合物の分類は、成分のカットオフ値／濃度限界を用いて、当該混合物の個々の成分の入手可能な試験データに基づいて行われる。混合物そのものについての入手可能な試験データ、あるいはつなぎの原則に基づき、分類はケースバイケースで修正できる。以下のケースバイケースでの分類の修正を参照。詳細は判定基準（3.7.3.1, 3.7.3.2, および 3.7.3.3）を参照。

混合物の個々の成分に基づく分類

当該混合物は、1つまたはそれ以上の区分1の生殖毒性物質を下記の濃度で含有するか？

- $\geq 0.1\%^3$
- $\geq 0.3\%^3$

Yes

区分1



危険

No

当該混合物は、1つまたはそれ以上の区分2の生殖毒性物質を下記の濃度で含有するか？

- $\geq 0.1\%^3$
- $\geq 3.0\%^3$

Yes

区分2



警告

No

分類しない

ケースバイケースでの分類の修正

混合物そのものについての試験データは入手できるか？

Yes

用量、試験期間、観察、分析等その他の要因（例えば、統計処理、試験感度）を考慮しても、当該混合物の生殖毒性試験系の結果が、确实であるか？

Yes

適切な区分に分類する



危険 または
警告 または
分類しない

No

No

つなぎの原則は適用可能か？⁴
(3.7.3.2.1-3.7.3.2.4 の判定基準参照)

Yes

上記参照：当該混合物の個々の成分に基づく分類

No

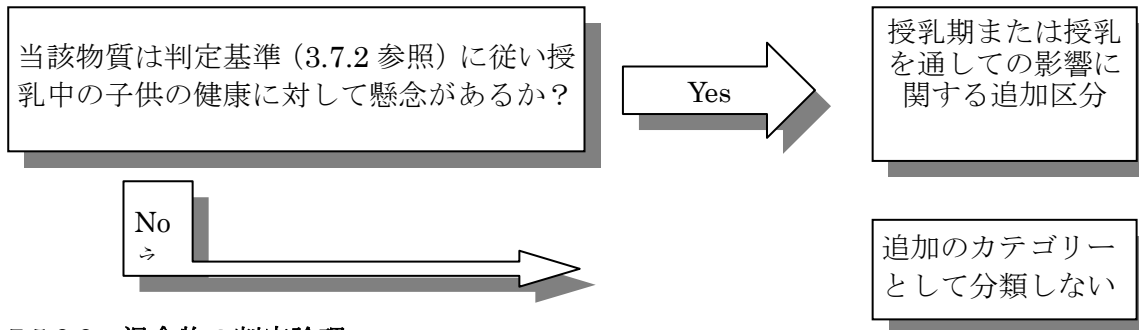
次ページに続く

³ 個々の濃度の限度については、第1.3章の1.3.3.2「カットオフ値／濃度限度の使用」および本章の表3.7.1を参照。

⁴ 他の混合物のデータをつなぎの原則に用いた場合は、その混合物のデータは3.7.3.2に照らして断定的なものでなければならない。

3.7.5.2 授乳期または授乳を通しての影響の判定論理

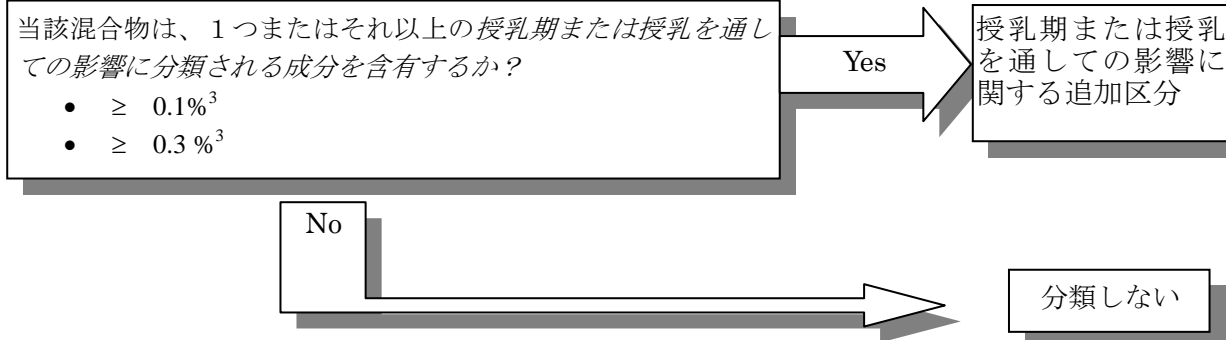
3.7.5.2.1 物質の判定論理 3.7.3



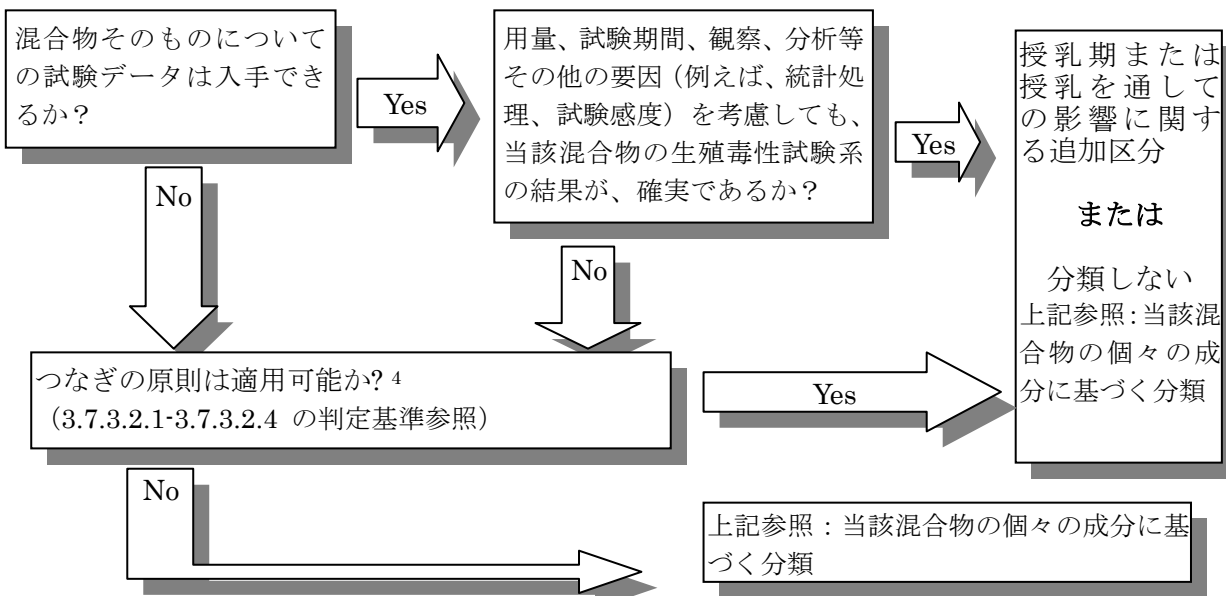
3.7.5.2.2 混合物の判定論理

混合物: 混合物の分類は、成分のカットオフ値/濃度限界を用いて、当該混合物の個々の成分の入手可能な試験データに基づいて行われる。混合物そのものについての入手可能な試験データ、あるいはつなぎの原則に基づき、分類はケースバイケースで修正できる。以下のケースバイケースでの分類の修正を参照。詳細は判定基準 (3.7.3.1, 3.7.3.2, および 3.7.3.3) を参照。

混合物の個々の成分に基づく分類



ケースバイケースでの分類の修正



³ 個々の濃度の限度については、第 1.3 章の 1.3.3.2「カットオフ値/濃度限度の使用」および本章の表 3.7.1 を参照。

⁴ 他の混合物のデータをつなぎの原則に用いた場合は、その混合物のデータは 3.7.3.2 に照らして決定的なものではない。

第 3.8 章

特定標的臓器／全身毒性（単回暴露）

3.8.1 定義および一般的考察

3.8.1.1 本章の目的は、単回暴露で起こる特異的な非致死性の特定標的臓器／全身毒性を生ずる物質を分類する方法を規定することである。可逆的と不可逆的、あるいは急性および遅発性かつ第 3.1 章から 3.7 章において明確に扱われていない双方の機能を損ないうるすべての重大な健康への影響がこれに含まれる。

（3.8.1.6 参照。）

3.8.1.2 この分類は、ある化学物質が特定標的臓器／全身毒性物質であるかどうか、および、それに暴露した人に対して健康に有害な影響を及ぼす可能性が存在するかどうかを特定する。

3.8.1.3 分類は、ある物質に対する単回暴露が人における一貫性のある、かつ特定できる毒性影響を与えたこと、あるいは実験動物において、組織／臓器の機能または形態に影響する毒性学的に有意な変化が示されたか、または生物の生化学的項目または血液学的項目に重大な変化が示され、これらの変化が人の健康状態に関連性があるということについての信頼できる証拠が入手できるかに依存する。この有害性クラスに関しては、人のデータを優先的な証拠とすることが確認されている。

3.8.1.4 評価においては、単一臓器または生物学的システムにおける重大な変化だけでなく、いくつかの臓器に対するそれほど重度でない一般的变化も考慮すべきである。

3.8.1.5 特定標的臓器／全身毒性は、人に関連するいずれの経路によっても、すなわち主として経口、経皮または吸入によって起こりうる。

3.8.1.6 GHS における反復暴露による特定標的臓器／全身毒性の分類については、第 3.9 章「特定標的臓器／全身毒性—反復暴露」で述べられているので、本章から除外されている。以下に記載されている他の特定の毒性は、GHS において別に扱われ、ここには含まれていない。

- (a) 急性致死／毒性（第 3.1 章）
- (b) 皮膚腐食性／刺激性（第 3.2 章）
- (c) 目に対する重篤な損傷性／目刺激性（第 3.3 章）
- (d) 皮膚および呼吸器感作性（第 3.4 章）
- (e) 生殖細胞変異原性（第 3.5 章）
- (f) 発がん性（第 3.6 章） および
- (g) 生殖毒性（第 3.7 章）
- (f) 吸入毒性（第 3.10 章）

3.8.1.7 この章における分類基準は、区分 1 および 2 の物質(3.8.2.1 参照)の基準、区分 3 の物質(3.8.2.2)の基準および混合物の区分(3.8.3)の基準として体系化されている。図 3.8.1.参照。

3.8.2 物質の分類基準

3.8.2.1 区分1および区分2の物質

3.8.2.1.1 物質は、勧告されたガイダンス値（3.8.1.9 参照）の使用を含む入手されたすべての証拠の重み付けに基づく専門家の判断によって、急性と遅発性の影響に分けて分類される。そして、観察された影響の性質および重度によって区分1または2のいずれかに分類される。（図 3.8.1.）

図 3.8.1 特定標的臓器／全身毒性（単回暴露）のための区分

区分1：人に重大な毒性を示した物質、または実験動物での試験の証拠に基づいて単回暴露によって人に重大な毒性を示す可能性があると考えられる物質

区分1に物質を分類するには、次に基づいて行う：

- 人の症例または疫学的研究からの信頼でき、かつ質の良い証拠、または、
- 実験動物における適切な試験において、一般的に低濃度の暴露で人の健康に関連のある有意な、または強い毒性作用を生じたという所見。証拠の重み付けの評価の一環として使用すべき用量／濃度ガイダンス値は後述する（3.8.2.1.9 参照）。

区分2：実験動物を用いた試験の証拠に基づき単回暴露によって人の健康に有害である可能性があると考えられる物質

物質を区分2に分類するには、実験動物での適切な試験において、一般的に中等度の暴露濃度で人の健康に関連のある重大な毒性影響を生じたという所見に基づいて行われる。ガイダンス用量／濃度値は分類を容易にするために後述する（3.8.2.1.9 参照）。

例外的に、人での証拠も、物質を区分2に分類するために使用できる（3.8.2.1.9 参照）。

区分3：一時的な特定臓器への影響

物質または混合物が上記に示された区分1または2に分類される基準に合致しない特定臓器への影響がある。これらは、暴露の後、短期間だけ、人の機能に悪影響を及ぼし、構造または機能に重大な変化を残すことなく合理的な期間において回復する影響である。この区分は、麻酔の作用および気道刺激性を含む。物質／混合物は、3.8.2.2 において議論されているように、これらの影響に対して明確に分類できる。

注記： これらの区分においても、分類された物質によって一次的影響を受けた特定標的臓器／器官が明示されるか、または一般的な全身毒性物質であることが明示される。毒性の主標的臓器を決定し、その意義にそって分類する、例えば肝毒性物質、神経毒性物質のように分類するよう努力するべきである。そのデータを注意深く評価し、できる限り二次的影響を含めないようにすべきである。例えば、肝毒性物質は、神経または消化器官で二次的影響を起こすことがある。

3.8.2.1.2 分類した物質が障害を起こした暴露経路を明示すべきである。

3.8.2.1.3 分類は、後述のガイダンス値を含む利用可能なすべての証拠の重み付けに基づいて、専門家の判断によって決定する。

3.8.2.1.4 人での疾患の発生、疫学および実験動物を用いて実施した試験を含むすべてのデータの証拠の重み付けは、分類を助ける特定標的臓器／全身毒性影響を証明するために使用される。

3.8.2.1.5 特定標的臓器／全身毒性を評価するために必要な情報は、人における単回暴露、例えば、家庭、職場あるいは環境中での暴露か、または実験動物を用いて実施した試験のいずれからも得られる。この情報を提供するラットまたはマウスにおける標準的動物試験は急性毒性試験であり、標的組織／臓器に及ぼす毒性影響の確認をするための臨床所見および詳細な肉眼および顕微鏡による検査を含んでいる。他の動物種を用いて実施された急性毒性試験の結果も適切な情報となりうる。

3.8.2.1.6 例外的に、標的臓器／全身毒性の人での証拠を有するある種の物質は専門家の判断に基づいて区分2に分類するのが適切な場合がある：それは(a)人での証拠の重み付けが区分1への分類を正当化することが十分には確信できない場合、または(b)影響の性質および重篤度に基づく場合である。

人における用量／濃度レベルは、分類において考慮すべきではなく、動物試験で入手されたいかなる証拠も、区分2への分類と矛盾しないことである。換言すれば、化学物質について区分1への分類を保証する動物試験データも入手されている場合、その化学物質は区分1として分類すべきである。

3.8.2.1.7 区分1および2への分類を支持すると考えられる影響

3.8.2.1.7.1 物質への単回暴露が、一貫した特定の毒性作用を示した場合には、分類への根拠となる。

3.8.2.1.7.2 人での経験／疾患の発生から得られる証拠は、通常、健康被害の報告に限定され、暴露条件が不確実であることがしばしばあり、実験動物で適切に実施された試験から得られるような科学的な詳細情報が提供されないと理解されている。

2.8.2.1.7.3 実験動物における適切な試験の証拠は、臨床所見、肉眼および顕微鏡による病理組織学的検査の形をとって多くのより詳しい内容を供給することができ、そして、生命への危険に至らない機能障害を起こすかも知れない有害性を、しばしば明らかにすることができる。したがって、入手されたすべての証拠および人の健康状態への関連性は、分類の過程において考慮を払う必要がある。

人または実験動物における関連性のある毒性影響の実例を以下に示す：

- (a) 単回暴露に起因する罹患；
- (b) 中枢神経系抑制の徴候および特殊感覚器（例：視覚、聴覚および嗅覚）に及ぼす影響を含む本質的に一時的なものにとどまらない呼吸器系、中枢または末梢神経系、他の器官、あるいはその他の器官系における重大な機能変化；
- (c) 臨床生化学的検査、血液学的検査または尿検査の項目における一貫した重大で有害な変化
- (d) 剖検時に観察され、またはその後の病理組織学的検査時に認められた、または確認された重大な臓器損傷；
- (e) 再生能力を有する生体臓器における多発性またはびまん性壊死、線維症または肉芽腫形成；

- (f) 潜在的に可逆的であるが、臓器の著しい機能障害の明確な証拠を提供する形態学的変化；
- (g) 再生が不可能な生体臓器における明白な細胞死（細胞の退化および細胞数の減少を含む）の証拠

3.8.2.1.8 区分1および2への分類を支持しないと考えられる影響

分類を正当化しないと考えられる影響があることが認められている。人または実験動物におけるこのような影響の実例を以下に示す：

- (a) 毒性学的にはいくらかの重要性をもつかもしいないが、それだけでは「重大な」毒性を示すものではない臨床所見、または体重増加量、摂餌量または摂水量のわずかな変化；
- (b) 臨床生化学的検査、血液学的検査または尿検査の項目における軽度の変化または一時的な影響で、このような変化または影響に疑いがある場合、または毒性学的意義がほとんどない場合
- (c) 臓器機能障害の証拠がない臓器重量の変化；
- (d) 毒性学的に重要と考えられない適応反応；
- (e) 物質が誘発する種特異的な毒性作用メカニズムで、合理的な確実性を持って人の健康との関連性を持たないことが実証された場合は、分類を正当化すべきではない

3.8.2.1.9 実験動物を用いて実施した試験で得られた結果に基づく区分1および2への分類を補助するガイダンス値

3.8.2.1.9.1 物質を分類すべきであるか否か、また、どのランク（区分1か、区分2か）に分類するかについての決定を下すことを助ける目的で、重大な健康影響を生じることが認められた用量／濃度「ガイダンス値」を示した。そのようなガイダンス値を提案する主要な論拠は、すべての化学品は潜在的に有毒であり、それ以上ではある程度の毒性影響が認められる妥当な用量／濃度があるはずだからである。

3.8.2.1.9.2 したがって、動物試験においては、分類を示す重大な毒性影響が認められた場合、提案されたガイダンス値に照らして、これらの影響の認められた用量／濃度の考察をすることは、分類の必要性を評価する有益な情報を提供する（毒性影響は、有害性と用量／濃度の結果であるから）。

3.8.2.1.9.3 重大な非致死性の毒性影響を生じる単回投与暴露について提案されたガイダンス値の範囲は、以下に示すように急性毒性試験に適用されるものである。

表 3.8.1 単回暴露に関するガイダンス値の範囲^a

| 暴露経路 | 単位 | ガイダンス値の範囲： | | |
|------------------------|------------|---------------|----------------------|----------------------------|
| | | 区分 1 | 区分 2 | 区分 3 |
| 経口（ラット） | mg/kg 体重 | $C \leq 300$ | $2000 \geq C > 300$ | ガイダンス値は、適用しない ^b |
| 経皮（ラットまたはウサギ） | mg/kg 体重 | $C \leq 1000$ | $2000 \geq C > 1000$ | |
| 吸入（ラット） 気体 | Ppm | $C \leq 2500$ | $5000 \geq C > 2500$ | |
| 吸入（ラット） 蒸気 | mg/l | $C \leq 10$ | $20 \geq C > 10$ | |
| 吸入（ラット） 粉塵／ミスト／ヒューム | mg/l /4 時間 | $C \leq 1.0$ | $5.0 \geq C > 1.0$ | |

^a 上記の表 3.8.1 に記載したガイダンス値および範囲は、あくまでもガイダンスとしてのものである。すなわち、証拠の重み付けの一環として、分類の決定を助けるためのものであって、厳密な境界値として意図されたものではない。

^b この分類は主として人間のデータに基づいているので、ガイダンス値は示されていない。動物のデータは、証拠の重み付け評価に含まれる。

3.8.2.1.9.4. 特定の毒性プロフィールは、ガイダンス値以下の用量／濃度、例えば、2000 mg/kg 体重以下の経口投与で起こることがありうるが、影響の性質から分類をしない決定をする結果となる場合もある。逆に、特定の毒性プロフィールは、動物試験においてガイダンス値以上の用量／濃度、例えば、2000 mg/kg 体重以上の経口投与で認められ、そして、その他の情報源からの補足情報、例えば、他の単回投与試験または人での症例経験など結論を支持するものがある場合は、証拠の重み付けを考慮して分類することが賢明であろう。

3.8.2.1.10 その他の考慮事項

3.8.2.1.10.1 ある化学物質が動物データの使用だけによって特徴付けられている場合（新規化学物質では典型的な事例で、しかしまた、多くの既存化学物質にも当てはまる）、分類の過程では、証拠の重み付け手法への寄与要素の1つとして、用量／濃度ガイダンス値を参照することが含まれるであろう。

3.8.2.1.10.2 化学物質に対する単回暴露に確かに起因するとされる特定標的臓器／全身毒性影響が明確に実証された人のデータが入手できた場合、当該物質は分類できる。投与量が推定でしかなくても、人の陽性データは、動物データに対して優先される。したがって、認められた特定標的臓器／全身毒性が人との関連性がない、または重要でないと考えて化学物質を分類しなかった場合、もしその後、特定標的臓器／全身毒性影響を示す人での発症データが入手できれば、当該物質を分類すべきである。

3.8.2.1.10.3 特定標的臓器／全身毒性について試験をされていない化学物質でも、場合によっては、検証された構造活性相関データ、および共通の重要な代謝物を生成することのような他の重要な要因の考慮からの実質的な支援も合わせて、すでに分類されている構造類似体から専門家の判断に基づいた外挿を用いて分類することも可能であろう。

3.8.2.1.10.4 一部の規制システムでは、特別な健康および安全保護のために、飽和蒸気濃度を追加要因として利用してもよいと認められている。

3.8.2.2 区分3の物質

3.8.2.2.1 気道刺激性の基準

区分3としての気道刺激性の基準は以下の通りである。

- (a) 咳、痛み、息詰まり、呼吸困難等の症状で機能を阻害する（局所的な赤化、浮腫、かゆみあるいは痛みによって特徴付けられる）ものが気道刺激性に含まれる。この評価は、主として人のデータに基づく認められている。
- (b) 主観的な人の観察は、明確な気道刺激性(RTI)の客観的な測定により支持されうる。（例：電気生理学的反応、鼻腔または気管支肺胞洗浄液での炎症に関する生物学的指標）
- (c) 人において観察された症状は、他に見られない特有の反応または敏感な気道を持った個人においてのみ誘発された反応であることより、むしろ暴露された個体群において生じる典型的な症状でもあるべきである。「刺激性」という単なる漠然とした報告については、この用語は、この分類のエンドポイントの範囲外にある臭い、不愉快な味、くすぐったい感じや乾燥といった感覚を含む広範な感覚を表現するために一般に使用されるので除外するべきである。
- (d) 明確に気道刺激性を扱う検証された動物試験は現在存在しないが、有益な情報は、単回及び反復吸入毒性試験から得ることができる。例えば、動物試験は、毒性の症候（呼吸困難、鼻炎等）及び可逆的な組織病理（充血、浮腫、微少な炎症、肥厚した粘膜層）について有益な情報を提供することができ、上記で述べた特徴的な症候を反映しうる。このような動物実験は証拠の重み付けに使用できるであろう。
- (e) この特別な分類は、呼吸器系を含むより重篤な臓器／全身性の影響は観察されない場合にのみ生じるであろう。

3.8.2.2.2 麻酔作用の判定基準

区分3としての麻酔作用の判定基準は以下の通りである。

- (a) 眠気、うとうと感、敏捷性の減少、反射の消失、協調の欠如およびめまいといった人における麻酔作用を含む中枢神経系の抑制を含む。これらの影響は、ひどい頭痛または吐き気としても現れ、判断力低下、めまい、過敏症、倦怠感、記憶機能障害、知覚や協調の欠如、反応時間（の延長）や嗜眠に到ることもある。
- (b) 動物試験において観察される麻酔作用は、不活発、協調正向反射の欠如、立ち直り反射、昏睡、運動失調を含む。これらの影響が本質的に一時的なものでないならば、区分1また2に分類されると考えるべきである。

3.8.3 混合物の分類基準

3.8.3.1 混合物は、物質に対するものと同じ判定基準、または以下に述べる判定基準を用いて分類される。物質と同じように、混合物は、単回暴露、反復暴露、またはその双方によって、特定標的臓器／全身毒性について分類される。

3.8.3.2 混合物そのものについて試験データが入手できる場合の混合物の分類

物質に関する判定基準で述べたように、混合物について人の経験または適切な実験動物での試験から信頼できる質の良い証拠が入手された場合、当該混合物はこのデータの証拠の重みの評価によって分類できる。混合物に関するデータを評価する際には、用量、試験期間、観察、または分析が、結論を不確定にすることのないように注意を払うべきである。

3.8.3.3 混合物そのものについてデータが入手できない場合の混合物の分類：つなぎの原則 (Bridging principles)

3.8.3.3.1 混合物そのものは特定標的臓器／全身毒性有害性を決定する試験がなされていないが、各成分および試験された類似の混合物に関して十分なデータがあり、混合物の有害性が適切に特定できる場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの規則に従って使用される。これによって、分類プロセスで動物試験を追加する必要もなく、混合物の有害性判定に入手されたデータを可能な限り最大限に利用できるようになる。

3.8.3.3.2 希釈

混合物が、毒性の最も低い成分と同等またはそれ以下の毒性分類に属する希釈剤で希釈され、希釈剤が他の成分の毒性に影響を与えないと予想されれば、新しい混合物を元の混合物と同等であると分類してもよい。

3.8.3.3.3 製造バッチ

混合物の製造バッチの毒性は、同じ製造業者によって、またはその管理下で生産された同じ商品の別のバッチの毒性と実質的に同等とみなすことができる。ただし、バッチ間の毒性が変化するような有意な変動があると考えられる理由がある場合はこの限りではない。このような場合、新しい分類が必要である。

3.8.3.3.4 毒性の高い混合物の濃縮

区分1の混合物で、毒性成分の濃度が増加する場合には、その濃縮された混合物は追加試験なしで区分1に分類すべきである。

3.8.3.3.5 1つの毒性区分内の内挿

成分が同一である3つの混合物において、AとBは同じ毒性区分に分類され、混合物Cの毒性活性成分の濃度が混合物AとBの間であるような場合には、混合物Cは混合物AおよびBと同じ毒性区分にあると見なされる。

3.8.3.3.6 本質的に類似した混合物

次を仮定する：

- (a) 2つの混合物：(i) A+B
(ii) C+B

(b) 成分Bの濃度は、両方の混合物で本質的に同じである。

(c) 混合物(i)の成分Aの濃度は、混合物(ii)の成分Cの濃度に等しい。

(d) AとCの毒性に関するデータは利用でき、実質的に同等である、すなわち、AとCは同じ有害性区分に属し、かつ、Bの毒性に影響を与えることは予想されない。

混合物(i)が既に試験によって分類されている場合には、混合物(ii)は同じ有害性区分に分類することができる。

3.8.3.3.7 エアゾール

エアゾール形態の混合物は、添加された噴射剤が噴霧の際、混合物の毒性に影響しないという条件下では、経口および経皮毒性について試験された非エアロゾル形態の混合物の分類と同じ有害性区分に分類してよい。エアゾール化された混合物の吸入毒性に関する分類は、別個に考えるべきである。

3.8.3.4 混合物の全成分について、または一部の成分だけについてデータが入手できる場合の混合物の分類

3.8.3.4.1 当該混合物それ自体について信頼できる証拠または試験データがなく、つなぎの原則を用いて分類できない場合には、混合物の分類は成分物質の分類に基づいて行われる。この場合、混合物の少なくとも1つの成分が区分1または区分2 特定標的臓器/全身毒性物質として分類され、そして区分1または区分2それぞれについて以下の表 3.8.2 に示されるカットオフ値/濃度限界値以上で存在する場合、その混合物は、単回投与、反復投与、または双方について特定標的臓器/全身毒性物質（特定の臓器指定）として分類される。

表 3.8.2 混合物の分類の分類基準となる特定標的臓器/全身毒性物質として分類された混合物成分の区分1および2のカットオフ値/濃度限界値¹

| 成分の分類 | 混合物の分類基準となるカットオフ値/濃度限界： | |
|--------------------|-------------------------|----------------------|
| | 区分1 | 区分2 |
| 区分1 標的臓器/全身毒性物質 | ≥1.0%（注記1） | 1.0% ≤ 成分 < 10%（注記3） |
| | ≥10%（注記2） | |
| 区分2 標的臓器/全身毒性物質 | — | ≥1.0%（注記4） |
| | | ≥10%（注記5） |

注記1： 区分1の標的臓器/全身毒性物質が1.0%と10%の間の濃度で成分として混合物中に存在する場合は、すべての規制所管官庁は、製品のSDSに情報の記載を要求することになる。しかし、ラベルへの警告表示は任意となる。ある規制所管官庁は、成分が1.0%と10%の間に混合物中に存在する場合に表示を選択し、他の所管官庁は通常この場合に表示を要求しないことになる。

注記2： 区分1の標的臓器/全身毒性物質が、10%以上の濃度で成分として混合物中に存在する場合には、一般にSDSと表示の両方が対象となる。

注記3： 区分1の標的臓器/全身毒性物質が1.0%と10%の間の濃度で成分として混合物中に存在する場合には、ある規制所管官庁は、この混合物を区分2の標的臓器/全身毒性物質として分類するのに対して、他の所管官庁はそうしないことになる。

注記4： 区分2の標的臓器/全身毒性物質が1.0%と10%の間の濃度で成分として混合物中に存在する場合には、すべての規制所管官庁は、製品のSDSに情報の記載を要求することになる。しかし、ラ

¹ この妥協の産物である分類方法は現行の危険有害性の情報伝達における相違を考慮して作成された。影響を受ける混合物の数が少なく、相違はラベル表示に限られ、さらなる調和により状況が良くなることが期待される。