

第 3 部

健康に対する有害性

第 3.1 章

急性毒性

3.1.1 定義

急性毒性は、物質の経口または経皮からの単回投与、あるいは 24 時間以内に与えられる複数回投与ないしは 4 時間の吸入暴露によっておこる有害な影響をいう。

3.1.2 物質の分類基準

3.1.2.1 化学品は、経口、経皮および吸入経路による急性毒性に基づいて表に示されるようなカットオフ値の判定基準によって 5 つの毒性区分の 1 つに割当てることができる。急性毒性の値は LD₅₀（経口、経皮）または LC₅₀（吸入）値または、急性毒性推定値（ATE）で表わされる。注記は表の次に示した。

表 3.1.1 急性毒性区分および
それぞれの区分を定義する急性毒性推定値（ATE）

暴露経路	区分 1	区分 2	区分 3	区分 4	区分 5
経口 (mg/kg 体重) 参照：注記 a	5	50	300	2000	詳細な判定基準 (f) 参照
経皮 (mg/kg 体重) 参照：注記 a	50	200	1000	2000	
気体 (ppm) 参照：注記 a 注記 b	100	500	2500	20000	
蒸気 (mg/l) 参照：注記 a 注記 b 注記 c 注記 d	0.5	2.0	10	20	
粉塵およびミスト (mg/l) 参照： 注記 a 注記 b 注記 e	0.05	0.5	1.0	5	

注記：気体濃度は容積での百万分の 1 (ppmV) を単位として表されている。

表 3.1.1 への注記

(a) 物質又は混合物成分の分類のための急性毒性推定値(ATE)は、次を用いて得られる：

- (i) 利用可能な LD₅₀ / LC₅₀
- (ii) 範囲試験の結果に関連した表 3.1.2 からの適切な変換値、または
- (iii) 成分の分類区分に関連した表 3.1.2 からの適切な変換値

- (b) 表中の吸入試験のカットオフ値は4時間試験暴露に基づく。1時間暴露で求めた、既存の吸入毒性データを換算するには、気体および蒸気の場合は2、粉塵およびミストの場合は4はで割る。
- (c) ある規制システムでは、飽和蒸気濃度を追加要素として使用し、特別な健康および安全保護規定を設けている。(例：国連危険物輸送に関する勧告)
- (d) 化学品によっては、試験対象となる物質の状態が蒸気だけでなく、液体相と気体相で混成される。また他の化学品では、試験雰囲気、ほぼ気体相に近い蒸気であることもある。この後者の例では、区分1(100ppmV)、区分2(500ppmV)、区分3(2500ppmV)、区分4(20000ppmV)のように、ppmV濃度により分類すべきである。

「粉塵」、「ミスト」および「蒸気」という用語は以下のとおり定義される：

(i) 粉塵：ガス(通常空気)の中に浮遊する物質または混合物の固体の粒子；

(ii) ミスト：ガス(通常空気)の中に浮遊する物質または混合物の液滴；

(iii) 蒸気：液体または固体の状態から放出されたガス状の物質または混合物。

一般に粉塵は、機械的な工程で形成される。一般にミストは、過飽和蒸気の凝縮または液体の物理的な剪断で形成される。粉塵およびミストの大きさは、一般に1 μ m未満からおよそ100 μ mまでである。

- (e) 粉塵およびミストの数値については、今後OECDテストガイドラインが、吸入可能な形態での粉塵およびミストの発生、維持および濃度測定のための技術的境界のために変更された場合、これらに適合できるよう見直すべきである。
- (f) 区分5の判定基準は、急性毒性の有害性は比較的低い、ある状況下では高感受性集団に対して危険を及ぼすような物質を識別できるようにすることを目的としている。こうした物質は、経口または経皮LD₅₀値が2000-5000mg/kg、また吸入で同程度の投与量であると推定されている。区分5に対する特定の判定基準は：
- (i) LD₅₀(またはLC₅₀)が区分5の範囲内にあることを示す信頼できる証拠がすでに得られている場合、またはその他の動物試験あるいはヒトにおける毒性作用から、ヒトの健康に対する急性的な懸念が示唆される場合、その物質は区分5に分類される。
- (ii) より危険性の高い区分へ分類されないことが確かな場合、データの外挿、推定または測定により、および下記の場合に、その物質は区分5に分類される。
- ヒトにおける有意の毒性作用を示唆する信頼できる情報が得られている、または
 - 経口、吸入または経皮により区分4の数値に至るまで試験した場合に1匹でも死亡が認められた場合、または
 - 区分4の数値に至るまで試験した場合に、専門家の判断により意味のある毒性の臨床症状(下痢、立毛、不十分な毛繕いは除く)が確認された場合、または
 - 専門家の判断により、その他の動物試験から意味のある急性作用の可能性を示す信頼できる情報があると確認された場合。

動物愛護の必要性を認識した上で、区分5の範囲での動物の試験は必要ないと考えられ、動物試験結果からヒトの健康保護に関する直接的関連性が得られる可能性が高い場合にのみ検討

されるべきである。

3.1.2.2 急性毒性に関する調和分類システムは、既存システムの要求と合致するように策定されている。IOMC CG/HCCS (Coordinating Group/Harmonization of Chemical Classification Systems) の定めた基本原則では「調和とは、化学品の有害性の分類および情報伝達のための共通かつ首尾一貫した基盤を確立することを意味する。これより輸送手段、消費者、労働者および環境保護に関連する適切な条項の選択が可能である」としている。このために、急性毒性の体系には5つの分類区分が含まれている。

3.1.2.3 経口および吸入経路による急性毒性評価のために望ましい試験動物種はラットであり、急性経皮毒性評価にはラットおよびウサギが望ましい。既存システムのもとで化学品の分類のためにすでに得られた試験データは、これらの化学品を調和システムに従って再分類する際に受け入れられるべきである。複数種の動物での急性毒性実験データが利用可能である場合には、有効であり、適切に実施された試験の中から、最もふさわしいLD₅₀値を選択する際に科学的判断を行うべきである。

3.1.2.4 区分1は、最も毒性が強い区分であり、そのカットオフ値(表3.1.1参照)は、主として輸送分野で容器等級の分類に採用されている。

3.1.2.5 区分5は、急性毒性は比較的低いが、特定条件下で特に高感受性の集団に有害性の可能性がある化学品である。区分5に分類される物質を特定するための判定基準を表の追加部分に示す。これらの物質の経口または経皮LD₅₀値は2000-5000mg/kgの範囲内、また吸入経路でもこれに相当する数値であると想定される¹。動物愛護の観点から、区分5の範囲での動物の試験は必要ないと考えられ、動物試験結果からヒトの健康保護に関する直接的関連性が得られる可能性が高い場合にのみ検討されるべきである。

3.1.2.6 吸入毒性に関して特別に留意すべき事項

3.1.2.6.1 吸入毒性に関する数値は、4時間の動物試験に基づいている。1時間の暴露試験からの実験値を採用する場合には、1時間での数値を、気体および蒸気の場合は2で、粉塵およびミストの場合は4で割ることで、4時間に相当する数値に換算できる。

3.1.2.6.2 吸入毒性の単位は吸入された物質の形態によって決定される。粉塵およびミストの場合の数値はmg/lとして表示される。気体の場合の数値はppmVとして表示される。液体相および蒸気相で混成されるような蒸気を試験する困難さを認め、表中では単位をmg/lとして数値の表示をしている。ただし、気相に近いような蒸気の場合には、分類はppmV濃度に基づくべきである。吸入試験方法を更新する場合には、OECDおよびその他のテストガイドライン(試験指針)プログラムは、蒸気について、ミストとの関係をより明確にして定義することが必要となろう。

3.1.2.6.3 蒸気吸入の数値は、あらゆる分野での急性毒性分類に採用されることを目的としている。また、化学品の飽和蒸気濃度は輸送分野で、化学品を容器等級で分類する際に追加要素として採用されている。

3.1.2.6.4 特に重要なのは、粉塵およびミストの高毒性区分において明確な数値を用いることである。空気力学的質量中央径(MMAD)が1~4ミクロンの吸入された粒子は、ラットの呼吸器のすべての部分に沈着する。この粒子サイズ範囲で約2mg/lの最大用量に対応する。動物実験の結果をヒトの暴露に外挿することができるためには、粉塵およびミストはラットにおいてこのサイズで試験することが理想的である。粉塵およびミストの表におけるカットオフ値は、様々な試験条件下で測定された広範囲の毒性をもつ物質に対して明確な区別ができるようになっている。粉塵およびミストに関する値については、将来的に見直しを行い、吸入可能な形態での粉塵とミストの生成、維持、測定 of 技術的制約に関するOECDや他のテストガイドライン(試験指針)の将来的な変更に対応していくべきである。

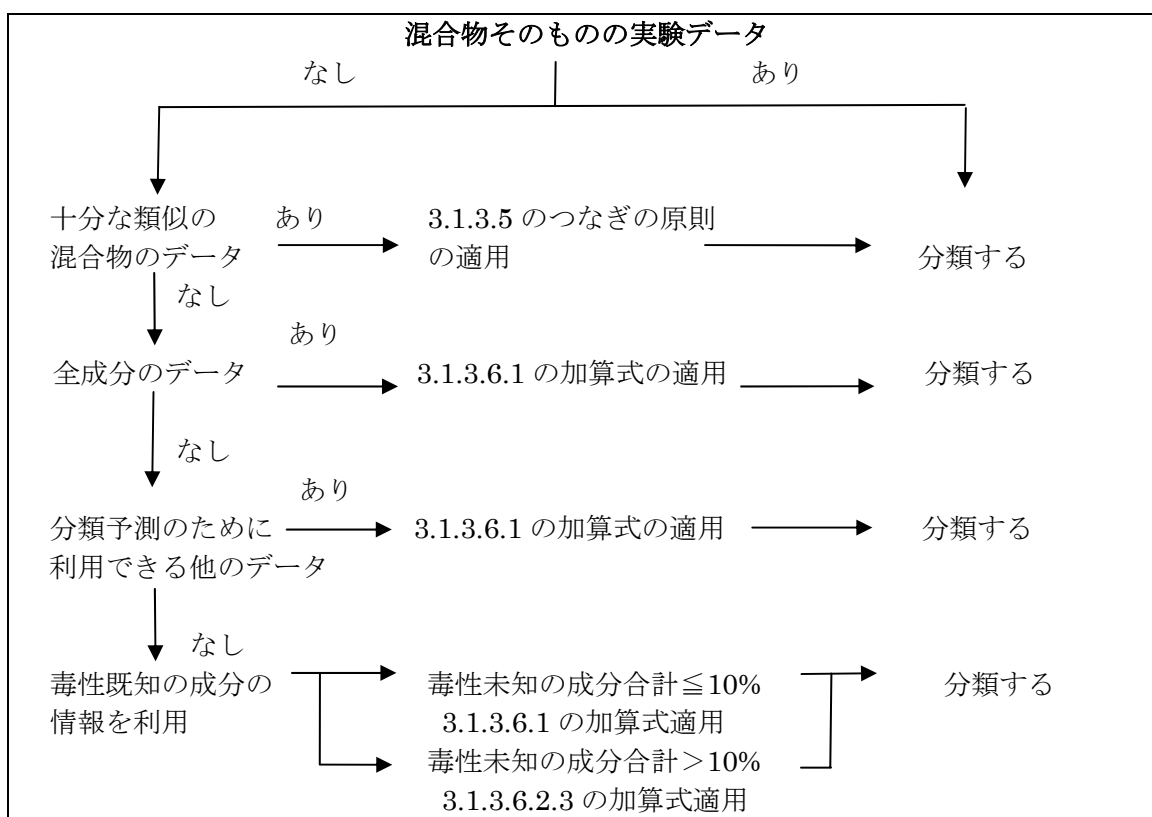
¹ 区分5の吸入値についての指針：分類と表示の調和に関するOECDタスクフォース(HCL)は区分5の急性吸入毒性について上記の3.1.1に数値を示さず、かわりに経口あるいは経皮での2000-5000mg/kg体重に相当する投与量を指定した(表3.1.1の(f)参照)。システムによっては、所管官庁が値を規定してもよい

3.1.2.6.5 吸入毒性の分類に加えて、物質または混合物の毒性のメカニズムが腐食性であることを示すデータがあれば、所管官庁は気道に対する腐食性を表示する選択をしてもよい。気道の腐食は、皮膚の腐食に類似した、一回の限られた時間での暴露後の気道組織の破壊（粘膜の破壊を含む）として定義される。ヒトおよび動物での経験、既存の（*in vitro*）データ、pHの値、類似の物質からの情報、他の適切なデータなどの証拠を使用し、専門家の判断に基づいて、腐食性の評価をすることができる。

3.1.3 混合物の分類基準

3.1.3.1 物質に対する判定基準では、致死量データ（試験または予測による）を使用して急性毒性を分類する。混合物については、分類の目的で判定基準を適用するための情報を入手または予測する必要がある。急性毒性の分類方法は、段階的で、混合物そのものとその成分について利用できる情報の量に依存する。図 3.1.1 のフローチャートに、従うべき手順の概要を示す：

図 3.1.1 混合物の急性毒性に関する分類 段階的なアプローチ



3.1.3.2 急性毒性に関する混合物の分類は、各暴露経路について行うことができるが、1つの暴露経路だけが全成分について検討（推定または試験）されている場合には、その経路だけが分類される。急性毒性が複数の暴露経路についてわかっている場合には、より重度な有害性の区分に分類する。危険有害性情報の伝達のために、利用できるあらゆる情報を考慮すべきであり、すべての暴露経路を特定すべきである。

3.1.3.3 混合物の有害性を分類する目的で利用できるあらゆるデータを使用するために、ある条件が与えられており、該当する段階的方法が適用される：

- (a) 混合物の「考慮すべき成分」とは、1%以上の濃度（固体、液体、粉塵、ミストおよび蒸気については重量/重量、気体については体積/体積）で存在するものである。ただし1%より低い濃度で存在する成分が、なお急性毒性についての分類に関係する可能性はないと

いう条件が必要である。これは特に、区分1や区分2に分類される成分を含む未試験の混合物を分類する場合に關係する。

- (b) 分類された混合物が別の混合物の成分として使用される場合は、3.1.3.6.1 および 3.1.3.6.2.3 の式を用いて新しい混合物の分類を計算する際に、分類された混合物の実際のあるいは予測される急性毒性推定値 (ATE) を使用してもよい。

表 3.1.2 実験的に得られた急性毒性範囲推定値（または急性毒性区分）から各暴露経路に関する分類のための急性毒性点推定値への変換

	分類または実験で得られた急性毒性範囲推定値 (注記1参照)	変換値 (Conversion Value) (注記2参照)
経口 (mg/kg 体重)	0 < 区分1 ≤ 5 5 < 区分2 ≤ 50 50 < 区分3 ≤ 300 300 < 区分4 ≤ 2000 2000 < 区分5 ≤ 5000	0.5 5 100 500 2500
経皮 (mg/kg 体重)	0 < 区分1 ≤ 50 50 < 区分2 ≤ 200 200 < 区分3 ≤ 1000 1000 < 区分4 ≤ 2000 2000 < 区分5 ≤ 5000	5 50 300 1100 2500
気体 (ppmV)	0 < 区分1 ≤ 100 100 < 区分2 ≤ 500 500 < 区分3 ≤ 2500 2500 < 区分4 ≤ 20000 区分5 3.1.2.5 脚注参照	10 100 700 4500
蒸気 (mg/l)	0 < 区分1 ≤ 0.5 0.5 < 区分2 ≤ 2.0 2.0 < 区分3 ≤ 10.0 10.0 < 区分4 ≤ 20.0 区分5 3.1.2.5 脚注参照	0.05 0.5 3 11
粉塵/ミスト (mg/l)	0 < 区分1 ≤ 0.05 0.05 < 区分2 ≤ 0.5 0.5 < 区分3 ≤ 1.0 1.0 < 区分4 ≤ 5.0 区分5 3.1.2.5 脚注参照	0.005 0.05 0.5 1.5

注記：気体濃度は容積当りの ppm (ppmV) で表される。

注記1：区分5は、急性毒性は比較的低いがある特定の状況で影響を受けやすい集団に有害性を示す可能性がある混合物に対するものである。これらの混合物は、2000~5000mg/kg の範囲の経口または経皮 LD₅₀ 値か、または他の暴露経路で同等の急性毒性値をもつものと予想される。動物愛護の観点から、区分5の範囲での動物の試験は必要ないと考えられ、動物試験結果からヒトの健康保護に関する直接的関連性が得られる可能性が高い場合にのみ検討されるべきである。

注記2：変換値は、混合物の各成分の情報に基づき混合物の分類のための ATE 値を計算する目的のためのものであり、試験結果を示すものではない。変換値は、区分1と2では範囲の下限を、区分3から5では、範囲の幅の 1/10 程度下限から上にずらした値で設定されている。

3.1.3.4 混合物そのものの急性毒性試験データが利用できる場合の混合物の分類

混合物は、その急性毒性を決定するためにそのものが試験されている場合、3.1.1 に示した物質についての判定基準に従って分類される。混合物に関するこのような試験データが利用できない状況にある場合には、以下に示した手順に従うべきである。

3.1.3.5 混合物そのものの急性毒性試験データが利用できない場合の混合物の分類：つなぎの原則 (Bridging principles)

3.1.3.5.1 混合物そのものは急性毒性を決定する試験がなされていないが、当該混合物の有害性を適切に特定するための、個々の成分および類似の試験された混合物に関して十分なデータがある場合、これらのデータは以下の承認されたつなぎの原則に従って使用される。これによって、分類手順において動物試験を追加する必要もなく、混合物の有害性の判定に利用可能なデータを可能な限り最大限に用いることができる。

3.1.3.5.2 希釈

混合物が毒性の最も低い成分に比べて同等以下の毒性分類に属する物質で希釈され、その物質が他の成分の毒性に影響を与えないことが予想されれば、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。あるいは 3.1.3.6.1 で説明した式も適用できる。

混合物が水や他の全く毒性のない物質で希釈されている場合、混合物の毒性は希釈されていない混合物に関する試験データから計算できる。例えば、LD₅₀が 1000mg/kg の混合物を等容量の水で希釈すれば、希釈した混合物の LD₅₀ は 2000mg/kg となる。

3.1.3.5.3 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本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。

3.1.3.5.4 毒性の高い混合物の濃縮

混合物が区分 1 に分類され、区分 1 にある混合物の成分の濃度が増加する場合、新しい混合物は、追加試験なしで区分 1 に分類するべきである。

3.1.3.5.5 ひとつの毒性区分内での内挿

3 つの混合物が同じ成分を持っており、A と B が同じ毒性区分にあり、混合物 C が持つ毒性学的に活性な成分の濃度が混合物 A と B の中間である場合、混合物 C は A および B と同じ毒性区分にあるとする。

3.1.3.5.6 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、実質的に同等であり、すなわちAとCは同じ有害性区分に属し、かつ、Bの毒性には影響を与えることは予想されない。

混合物(i)が既に試験データ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。

3.1.3.5.7 エアゾール

エアゾール形態の混合物は、添加された噴霧剤が噴霧時に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ゾール形態の混合物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、個別に考慮すべきである。

3.1.3.6 混合物の成分に基づく混合物の分類 (加算式)

3.1.3.6.1 全成分についてデータが利用できる場合

混合物の分類を正確にし、すべてのシステム、部門および区分について計算を一度だけで済むようにするために、成分の急性毒性推定値(ATE)は次のように考えるべきである：

- (a) 急性毒性が知られており、GHS 急性毒性区分のいずれかに分類される成分を含める。
- (b) 急性毒性ではないと考えられる成分を無視する（例えば、水、砂糖）。
- (c) 経口限界用量試験で 2000mg/kg 体重において急性毒性を示さない成分は無視する。

これらの範囲内に入る成分を急性毒性推定値(ATE)が既知の成分であるとする。

混合物のATE値は、経口、経皮、吸入毒性について、以下の加算式に従い、すべての関連成分のATE値から計算によって決定される：

$$\frac{100}{ATE_{mix}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

ここで：

C_i = 成分 i の濃度

成分数 n のとき、i は 1 から n

ATE_i = 成分 i の急性毒性推定値

3.1.3.6.2 混合物の1つまたは複数の成分についてデータが利用できない場合

3.1.3.6.2.1 混合物の個々の成分についてはATE値が利用できないが、以下に挙げたような利用できる情報から、予測された変換値が提供される場合には、3.1.3.6.1の加算式が適用される。

これには次の評価を用いてもよい：

- (a) 経口、経皮、および吸入急性毒性推定値間の外挿²。このような評価には、適切なファーマコダイナミクスおよびファーマコキネティクスのデータが必要となることがある；
- (b) 毒性影響はあるが致死量データのない、ヒトへの暴露からの証拠；
- (c) 急性毒性影響はあるが、必ずしも致死量データはない物質に関して利用できる他の毒性試験/分析からの証拠；または
- (d) 構造活性相関を用いた極めて類似した物質からのデータ。

この方法は一般に、急性毒性を信頼できる程度に推定するために、多くの補足技術情報と高度に訓練され経験豊かな専門家の能力を必要とする。このような情報が利用できない場合には、3.1.3.6.2.3 の規定に進むこと。

3.1.3.6.2.2 利用できる情報の全くない成分が混合物中に1%以上の濃度で使用されている場合には、混合物は明確な急性毒性推定値を割当てることができないと結論される。この場合には、混合物のxパーセントは毒性が未知の成分から成るという追加の記述と共に混合物は既知の成分だけに基づいて分類すべきである。

3.1.3.6.2.3 急性毒性が未知の成分の全濃度が $\leq 10\%$ の場合には、3.1.3.6.1 に示した加算式を用いるべきである。毒性が未知の成分の全濃度が $> 10\%$ の場合には、3.1.3.6.1 に示した加算式は、次のように加算式（未知成分補正）により未知の成分の全%について調整するように補正すべきである：

$$\frac{100 - (\sum C_{\text{unknown}} \text{ if } > 10\%)}{ATE_{\text{mix}}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

² 最も可能性のある暴露経路以外の経路でしか毒性評価が入手できない成分については、入手できる暴露経路から、最も可能性のある経路へ値を外挿してもよい。経皮および吸入経路のデータは各成分について必ずしも必要としない。しかし、特定の成分についてのデータ要件に経皮および吸入経路の急性毒性評価が含まれている場合には、式の中で使用される値は要求されている暴露経路からのものでなければならない。

3.1.4 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特別に留意すべき事項は、*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統括表がある。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。下の表には、本章で述べられた判定基準に基づき急性毒性区分1から5に分類された物質および混合物について、そのラベル要素を示す。

表 3.1.3 急性毒性のラベル要素

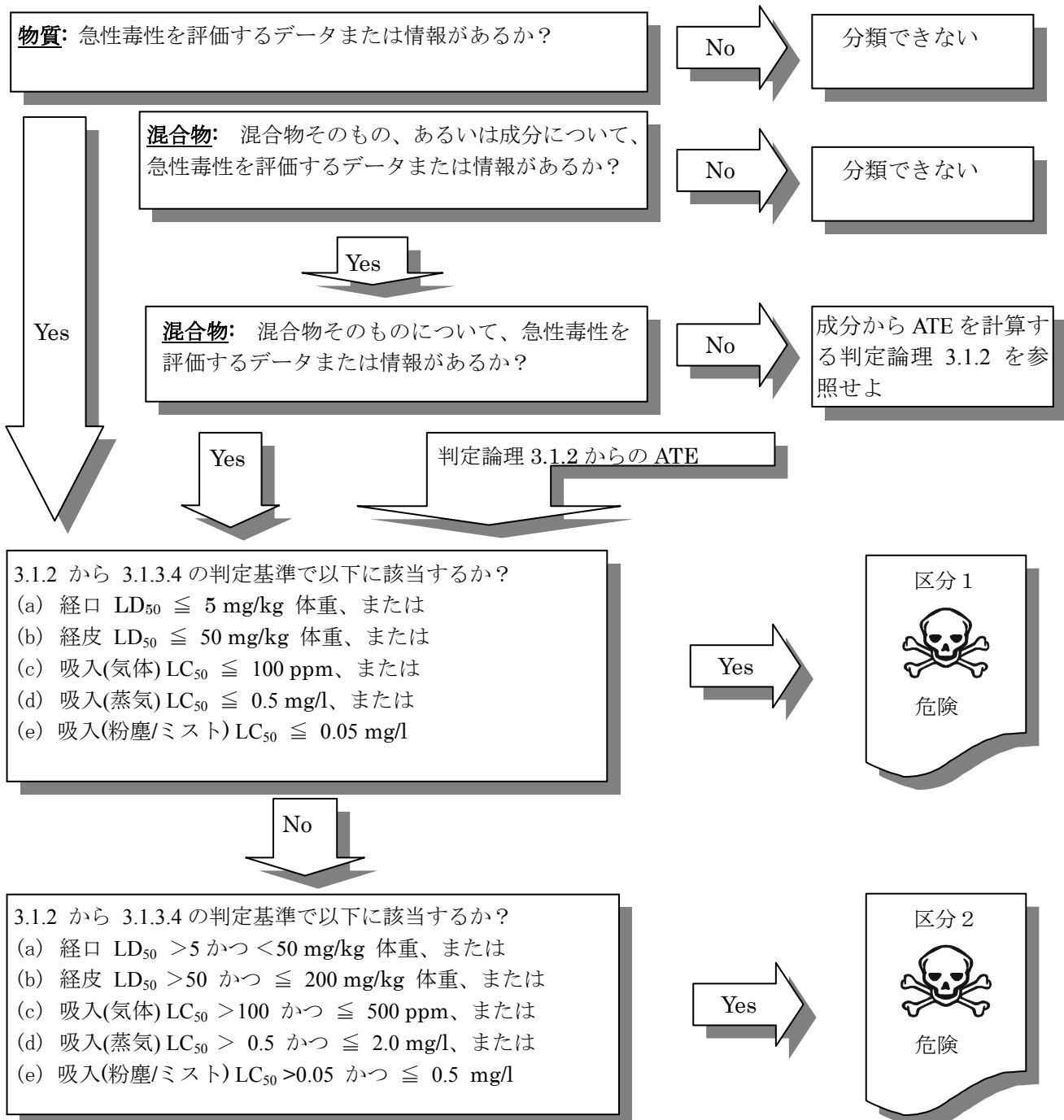
	区分 1	区分 2	区分 3	区分 4	区分 5
シンボル	どくろ	どくろ	どくろ	感嘆符	シンボル なし
注意喚起語	危険	危険	危険	警告	警告
危険有害性情報 --経口	飲み込むと 生命に危険	飲み込むと 生命に危険	飲み込むと 有毒	飲み込むと 有害	飲み込むと 有害のおそれ
--経皮	皮膚に接触 すると生命 に危険	皮膚に接触 すると生命 に危険	皮膚に接触 すると有毒	皮膚に接触 すると有害	皮膚に接触 すると有害 のおそれ
--吸入 注記参照	吸入すると 生命に危険	吸入すると 生命に危険	吸入すると 有毒	吸入すると 有害	吸入すると 有害のおそれ

注記：物質/混合物が（皮膚または眼に関するデータに基づき）腐食性であると決定される場合、所管官庁は、腐食性をシンボルまたは危険有害性情報として伝達してもよい。すなわち、適切な急性毒性のシンボルに加えて、「腐食性」あるいは「気道に腐食性」などの腐食性の危険有害性情報とともに腐食性のシンボル（皮膚と眼の腐食性のために用いられる）を追加してもよい。

3.1.5 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、ここで述べる。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。

3.1.5.1 判定論理 3.1.1 急性毒性




(次ページに続く)

No

- 3.1.2 から 3.1.3.4 の判定基準で以下に該当するか？
- (a) 経口 LD₅₀ > 50 かつ ≤ 300 mg/kg 体重、または
 - (b) 経皮 LD₅₀ > 200 かつ ≤ 1000 mg/kg 体重、または
 - (c) 吸入(気体) LC₅₀ > 500 かつ ≤ 2500 ppm、または
 - (d) 吸入(蒸気) LC₅₀ > 2 かつ ≤ 10.0 mg/l、または
 - (e) 吸入(粉塵/ミスト) LC₅₀ > 0.5 かつ ≤ 1.0 mg/l

Yes

区分 3



危険

No

- 3.1.2 から 3.1.3.4 の判定基準で以下に該当するか？
- (a) 経口 LD₅₀ > 300 かつ ≤ 2000 mg/kg 体重、または
 - (b) 経皮 LD₅₀ > 1000 かつ ≤ 2000 mg/kg 体重、または
 - (c) 吸入(気体) LC₅₀ > 2500 かつ ≤ 20000 ppm、または
 - (d) 吸入(蒸気) LC₅₀ > 10 かつ ≤ 20 mg/l、または
 - (e) 吸入(粉塵/ミスト) LC₅₀ > 1 かつ ≤ 5 mg/l

Yes

区分 4



警告

No

- 3.1.2 から 3.1.3.4 の判定基準で以下に該当するか？
- (a) 経口 LD₅₀ > 2000 かつ < 5000 mg/kg 体重、または
 - (b) 経皮 LD₅₀ > 2000 かつ < 5000 mg/kg 体重、または
 - (c) 吸入(気体、蒸気または粉塵/ミスト) LC₅₀ が経口 および経皮 LD₅₀ に相当する範囲 (すなわち、2000–5000 mg/kg 体重) にある

Yes

区分 5

シンボルなし

警告

No

- (a) 人への有意な毒性影響を示す信頼できる情報があるか？ または
- (b) 経口、吸入または皮膚での区分 4 の値までの試験で致死した動物がいたか？ または
- (c) 区分 4 の値までの試験で、下痢、立毛、不十分な毛繕い以外の毒性の有意な徴候が専門家により判定されたか？ または
- (d) 他の動物試験で、有意な急性影響の可能性を示す信頼できる情報を専門家が確認したか？

Yes

区分 5
に分類 (警告)

シンボルなし

より危険度の高い区分に分類する根拠がない場合

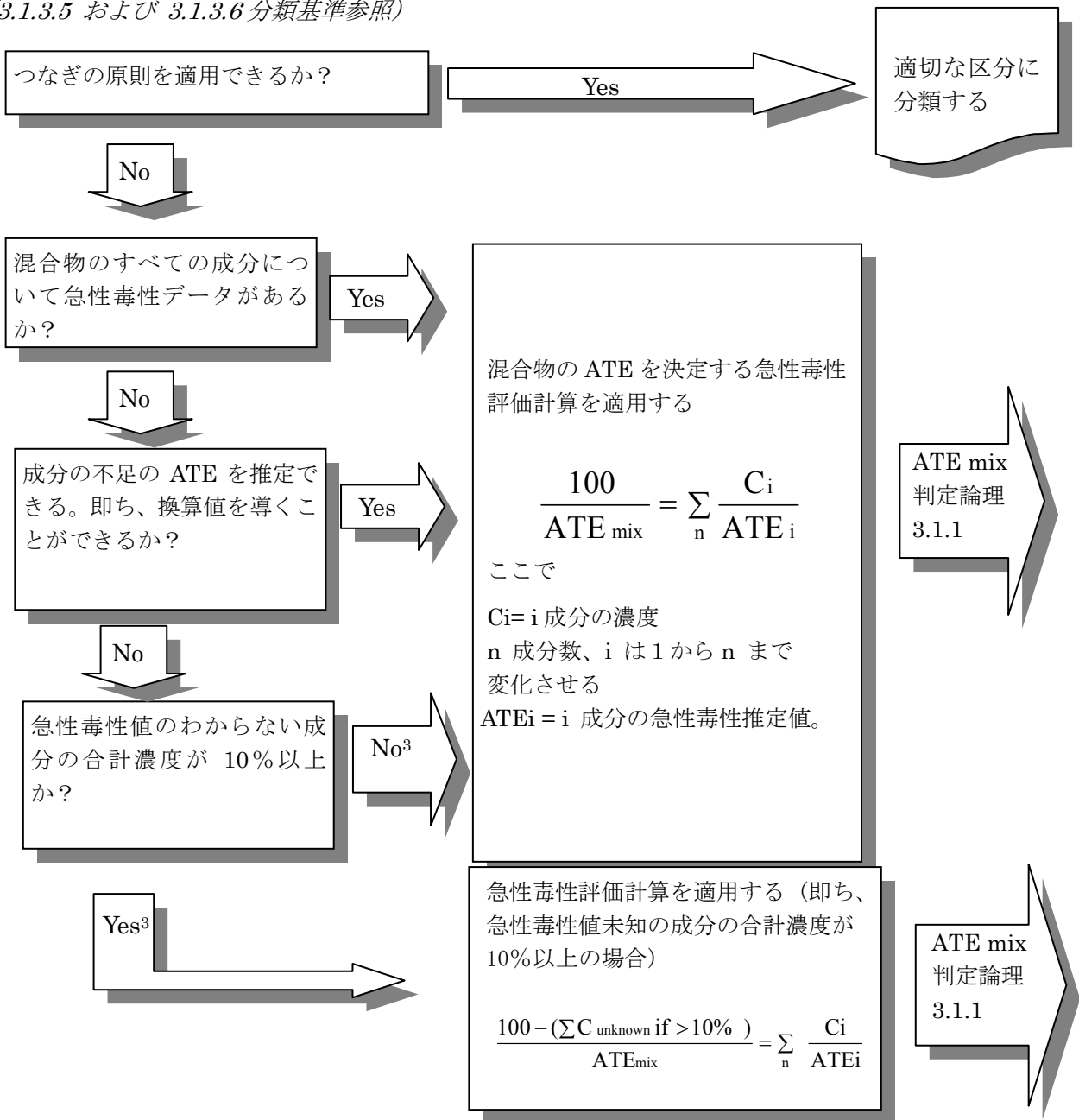
No

区分外

(次ページに続く)

3.1.5.2 判定論理 3.1.2 急性毒性

(3.1.3.5 および 3.1.3.6 分類基準参照)



³ 利用できる情報がない成分が混合物中に $\geq 1\%$ の濃度で使用されている場合、分類は急性毒性が既知の成分のみに基づいて行われるべきであり、ラベルには追加の記述で混合物中の x % の成分について急性毒性が未知であることを明記すべきである

第 3.2 章

皮膚腐食性/刺激性

3.2.1 定義

皮膚腐食性とは皮膚に対する不可逆的な損傷を生じさせることである。即ち、試験物質の 4 時間以内の適用で、表皮を貫通して真皮に至る明らかに認められる壊死である¹。腐食反応は潰瘍、出血、出血性痂皮により、また 14 日間の観察での、皮膚脱色による変色、付着全域の脱毛、および瘢痕によって特徴づけられる。疑いのある病変部の評価には組織病理学的検査を検討すべきである。

皮膚刺激性とは、試験物質の 4 時間以内の適用で、皮膚に対する可逆的な損傷を生じさせることである¹。

3.2.2 物質の分類基準

3.2.2.1 調和システムには皮膚腐食性および刺激性に関する動物試験が実施される前に評価されるデータ要素を用いるための手引きが含まれる。また、腐食性および刺激性の有害性分類も含まれる。

3.2.2.2 化学品の腐食性および刺激性の決定では、試験を実施する前にいくつかの要因を考慮すべきである。固体(粉)は、湿らせるか若しくは湿った皮膚または粘膜に接触すると、腐食物物質または刺激物物質になることがある。既存のヒトでの経験、単回または反復暴露からのデータ、ならびに動物の観察やデータは、皮膚に対する作用に直接帰因し得る情報を与えるので、解析において第一に考慮すべきである。構造的に関連した化合物から、分類決定のための十分な情報が得られるような場合もある。同様に、 ≤ 2 または ≥ 11.5 のような極端な pH 値の場合、特に緩衝能力が知られている場合には、完全に相関するわけではないが、皮膚作用があると考えてよい。一般的にそのような物質は、皮膚に有意な作用を生じると予測される。また、もし化学品が経皮で毒性が高いならば、皮膚刺激性/腐食性試験で塗布される被験物質の量が毒性用量を著しく超過して、動物が死亡する原因となるので、このような試験は実施すべきでないとも当然の理である。急性毒性試験で皮膚刺激性/腐食性についての知見が得られ、またそれが限界用量までも観察される場合は、希釈法および試験動物種が同等であるならば、追加の試験は必要とされないであろう。有効性が確認され承認されている *in vitro* の代替試験法もまた、分類決定の手助けとして用いられる。

化学品に関して利用可能な上述のような情報はすべて、*in vivo* 皮膚刺激性試験が必要かどうかの決定に用いるべきである。例えば極端な pH の苛性アルカリは皮膚腐食性物質と考えられる場合のように、評価段階 (3.2.2.3 参照) で一つの要因の評価から得られる情報もあるが、既存情報を全体的に検討し、総合的な証拠の重みの決定をすることには利点がある。因子のいくつかに対して情報が入手されているだけで、全部に入手されていない場合には特にあてはまる。一般的に、まず既存のヒトでの経験およびデータ、次に動物での経験および試験データ、そして他の情報源からのデータの順に重視すべきであるが、ケースバイケースでの判断が必要である。

3.2.2.3 該当する場合には、初期情報を評価する段階を追った方法 (図 3.2.1) が検討されるべきであるが、場合によっては、すべての要素が当てはまるとは限らない。

¹ これは本文書における定義である。

図 3.2.1 皮膚腐食性および刺激性の段階的試験および評価

段階	測定項目	知見	結論
1a	ヒトまたは動物での 既存の経験 ^(g) ↓ 腐食性でない、またはデータなし	→ 腐食性	→ 腐食性物質として分類 ^(a)
1b	ヒトまたは動物での 既存の経験 ^(g) ↓ 刺激性でない、またはデータなし	→ 刺激性	→ 刺激性物質として分類 ^(a)
1c	ヒトまたは動物での 既存の経験 ↓ データなし	→ 腐食性でも 刺激性でもない	→ 追加試験の必要なし、区分 外
2a	構造活性相関または 構造特性相関 ^(b) ↓ 腐食性でない、またはデータなし	→ 腐食性である	→ 腐食性物質として分類 ^(a)
2b	構造活性相関または 構造特性相関 ^(b) ↓ 刺激性でない、またはデータなし	→ 刺激性である	→ 刺激性物質として分類 ^(a)
3	緩衝作用のある pH ^(c) ↓ pH が極端でない、またはデータなし	→ pH ≤ 2、≥ 11.5	→ 腐食性物質として分類 ^(a)
4	動物の既存皮膚試験データから 動物試験の必要性は示唆されない ^(d) ↓ 何らの示唆も、あるいはデータもない	→ Yes	→ 追加試験は必要ないと考 えられ、腐食性/刺激性物質 とされる
5	有効かつ承認された in vitro 皮膚腐食性試験 ^(e) ↓ 陰性反応またはデータなし	→ 陽性反応	→ 腐食性物質として分類 ^(a)

(次ページに続く)

図 3.2.1 (続き) 皮膚腐食性および刺激性の段階的試験および評価

段階	測定項目	知見	結論
6	有効かつ承認された <i>in vitro</i> 皮膚刺激性試験 ^(f)	→ 陽性の結果	→ 刺激性物質として分類 ^(a)
	↓ 陰性反応またはデータなし		
7	有効かつ承認された <i>In vivo</i> 皮膚刺激性試験(動物 1 匹)	→ 陽性の結果	→ 腐食性物質として分類 ^(a)
	↓ 陰性反応		
8	<i>In vivo</i> 皮膚刺激性試験(動物 3 匹合計) ^(h)	→ 陽性の結果	→ 刺激性物質として分類 ^(a)
	↓ 陰性反応	→ 追加試験の必要なし	→ 追加試験の必要なし、区分外
9	ヒトでパッチテストの実施が倫理的に許容される場合 ^(g)	→ 陽性の結果	→ 刺激性物質として分類 ^(a)
	↓ 上述以外	→ 陰性の結果	→ 追加試験の必要なし、区分外

- (a) 3.2.1 に示した調和された区分で分類すること。
- (b) 構造活性相関と構造特性相関は分けて表示されるが平行して行われることになる。
- (c) pH のみの測定でもよいが、酸またはアルカリ予備の評価が望ましい。緩衝能力評価の方法が必要である。
- (d) すでに存在している動物データを詳しく見直し、*in vivo* 腐食性/刺激性試験が必要であるかどうかを決定すべきである。例えば、被験試料により、急性経皮毒性試験において限界用量で皮膚刺激が生じていない場合や、急性経皮毒性試験できわめて毒性の高い作用が生じている場合には、試験は必要でないと思われる。後者の場合、この試料は経皮経路による急性毒性では、きわめて有害であるとして分類されることになる。しかし、この試料が皮膚に対して刺激性または腐食性であるかどうかには議論の余地がある。急性経皮毒性情報を評価する際には、皮膚病変部の報告が不完全であったり、試験の実施や所見が得られたのがウサギ以外の動物種であったり、また動物種はその反応の感受性が異なったりすることを留意しておくべきである。
- (e) 皮膚腐食性物質の *in vitro* 試験法には、国際的に承認された実例として OECD テストガイドライン 430 および 431 がある。
- (f) 皮膚刺激性の *in vitro* 試験法には有効性が確認され国際的に承認された試験法は今のところまだない。
- (g) この証拠は単回または反復暴露により導くことも可能である。ヒト皮膚刺激性試験法には国際的に承認された試験方法はないが、OECD ガイドラインが提案されている。
- (h) 試験は通常動物 3 匹を用いて実施される。うち 1 匹は腐食性試験で陰性となった動物を流用する。

3.2.2.4 腐食性

3.2.2.4.1 動物試験結果による、単一の調和された腐食性区分を表 3.2.1 に示す。腐食性物質とは、皮膚組織の破壊、すなわち最大で 4 時間暴露した後に試験動物 3 匹中 1 匹以上に、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる被験試料である。腐食性反応では、潰瘍、出血、出血性の痂皮、さらに 14 日間の観察期間終了時迄には、皮膚の脱色による変色や付着全域におよぶ脱毛および癬痕が特徴的に見られる。疑いのある病変部の評価には組織病理学的検査を検討すべきである。

3.2.2.4.2 腐食性について一つ以上の区分を望む所管官庁のために、腐食性区分(区分 1、表 3.2.1 参照)の中に 3 つの細区分を与えた。細区分 1A は 3 分間以内の暴露後、1 時間以内の観察期間で反応が認められる場合、細区分 1B は 3 分間から 1 時間までの暴露期間後、14 日以内の観察期間に反応が認められる場合、細区分 1C は 1 時間から 4 時間までの暴露後、14 日以内の観察期間に反応が認められる場合である。

表 3.2.1 皮膚腐食性の区分および細区分^a

腐食性 区分 1	腐食性 細区分 (限られた所管官庁に適用される)	動物 3 匹中 1 匹以上における腐食性	
		暴露時間	観察期間
腐食性 (細区分を採用しない所管官庁に適用される)	1A	≤3 分間	≤1 時間
	1B	>3 分間 - ≤1 時間	≤14 日間
	1C	>1 時間 - ≤4 時間	≤14 日間

^a ヒトのデータを使用する場合については 3.2.2.1 および「有害物質および混合物の分類」(1.3.2.4.7.1) で論じている。

3.2.2.5 刺激性

3.2.2.5.1 単一の刺激性区分が表 3.2.2 に示されている。これは、

- (a) 既存の分類方法の中で感度において中間的である、
- (b) 試験期間全体にわたって継続する作用のある被験物質も認められている、および
- (c) 試験中の動物の反応はきわめて多様性があることが認められている。皮膚刺激性物質の区分を一つ以上設けることを望む所管官庁は、さらにもう一つの軽度刺激性物質の区分を利用できる。

3.2.2.5.2 皮膚病変の可逆性は、刺激性反応評価において考慮すべきもう一つの事項である。試験動物 2 匹以上で炎症が試験期間終了時まで継続する場合には、脱毛(限定領域)、過角化症、過形成および落屑を考慮に入れて、試料を刺激性物質であると考えべきである。

3.2.2.5.3 試験中の動物の刺激性反応は、腐食性の場合と同様にきわめて多様である。有意な刺激性反応はあるが、陽性試験の平均スコア基準値よりも低いような例も加えられるようにするために、別の刺激性の判定基準も加えるべきである。例えば、試験動物 3 匹中 1 匹で、通常 14 日間の観察期間終了時においてもまだ病変が認められるなど、試験期間中を通じて平均スコアがきわめて上昇しているのが認められたならば、被験試料は刺激性物質としてよいかもしれない。他の反応でもこの判定基準が充足されることがある。ただし、その反応は化学品への暴露によるものであることを確認すべきである。この判定基準を加えれば、本分類システムの精度は高くなる。

3.2.2.5.4 動物試験結果から単一の刺激性区分(区分2)が表に示されている。所管官庁(例:駆除剤)によっては、軽度の刺激性区分(区分3)も利用できる。数種類の判定基準によって、この2種類の区分が区別されている(表3.2.2)。これらの区分は主として皮膚反応の重篤度に違いがある。刺激性区分の主な分類基準は、試験動物のうち少なくとも2匹で平均スコアが $\geq 2.3 - \leq 4.0$ となることである。軽度刺激性の区分では、少なくとも動物2匹で平均スコア・カットオフ値が $\geq 1.5 - < 2.3$ となることである。刺激性区分に分類されている試験試料は軽度刺激性区分への分類からは除外されることになる。

表 3.2.2 皮膚刺激性の区分^a

区分	判定基準
刺激性 (区分2) (すべての所管官庁に適用される)	(1) 試験動物3匹のうち少なくとも2匹で、パッチ除去後24、48および72時間における評価で、または反応が遅発性の場合には皮膚反応発生後3日間連続しての評価結果で、紅斑/痂皮または浮腫の平均スコア値が $\geq 2.3 - \leq 4.0$ である、または (2) 少なくとも2匹の動物で、通常14日間の観察期間終了時まで炎症が残る、特に脱毛(限定領域内)、過角化症、過形成および落屑を考慮する、または (3) 動物間にかんがりの反応の差があり、動物1匹で化学品暴露に関してきわめて決定的な陽性作用が見られるが、上述の判定基準ほどではないような例もある。
軽度刺激性 (区分3) (限られた所管官庁のみに適用)	試験動物3匹のうち少なくとも2匹で、パッチ除去後24、48および72時間における評価で、または反応が遅発性の場合には皮膚反応発生後3日間連続しての評価結果で、紅斑/痂皮または浮腫の平均スコア値が $\geq 1.5 - < 2.3$ である(上述の刺激性区分には分類されない場合)

^a ヒトのデータを使用する場合については3.2.2.1および「有害物質および混合物の分類」(1.3.2.4.7.1)で論じている。

3.2.3 混合物の分類基準

3.2.3.1 混合物そのもののデータが利用できる場合の混合物の分類

3.2.3.1.1 混合物は、物質に関する判定基準を用い、これらの有害性クラスについてデータを作成する試験および評価方法を考慮に入れて分類される。

3.2.3.1.2 他の有害性クラスと異なり、ある種の物質の皮膚腐食性に関しては、分類を目的とした場合に簡便で比較的安価に実行できるだけでなく、正確な結果を与える代替試験法が存在する。混合物の試験実施について検討する際には、正確に分類しかつ不必要な動物試験を回避するため、皮膚腐食性および刺激性に関する物質の分類基準に記載されているとおり、証拠の重み付けのための段階的な戦略をとることが推奨される。混合物のpHが2以下もしくは11.5以上の場合には腐食性物質(皮膚区分1)に分類する。もし、pHがこれより低いあるいは高いにもかかわらず、アルカリ/酸予備により、物質や調剤が腐食性でないと考えられる場合には、in vitroの試験を用いて確認することが望ましい。

3.2.3.2 混合物そのものについてデータが利用できない場合の混合物の分類：つなぎの原則(Bridging principle)

3.2.3.2.1 混合物そのものは皮膚の刺激性/腐食性を決定する試験がなされていないが、当該混合物の有害性を適切に特定するための、個々の成分および類似の試験された混合物に関して十分なデータがある場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの原則に従って利用される。これによって分類手順において、動物試験を追加する必要もなく、混合物の有害性判定に利用可能なデータを可能な限り最大限に用いられるようになる。

3.2.3.2.2 希釈

混合物が腐食性/刺激性の最も低い元の成分に比べて同等以下の腐食性/刺激性分類に属する物質で希釈され、その物質が他の成分の腐食性/刺激性に影響を与えないことが予想されれば、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。あるいは、3.2.2.3 節で説明する方法も適用できる。

3.2.3.2.3 製造バッチ

混合物の製造バッチの刺激性/腐食性は、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本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。

3.2.3.2.4 最も高い腐食性/刺激性区分の混合物の濃縮

腐食性について最も高い細区分に分類された試験混合物が濃縮された場合には、より濃度が高い混合物は追加試験なしで最も高い腐食性の細区分に分類するべきである。皮膚刺激性について最も高い区分に分類された試験混合物が濃縮され、腐食性成分を含まなければ、より濃度が高い混合物は追加試験なしで最高の刺激性区分に分類するべきである。

3.2.3.2.5 一つの毒性区分の中での内挿

3つの混合物が同じ成分をもっており、混合物 A と B が同じ刺激性/腐食性の区分で、混合物 C の毒性的に活性な成分が混合物 A と B の中間の濃度である場合、混合物 C は、A および B と同じ刺激性/腐食性の区分であると推定される。

3.2.3.2.6 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、実質的に同等であり、すなわち A と C は同じ有害性区分に属し、かつ、B の毒性には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。

3.2.3.2.7 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時に混合物の刺激性または腐食性に影響しないという条件下では、試験された非エアゾール形態の混合物と同じ有害性区分に分類してよい。

3.2.3.3 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利用できる場合の混合物の分類

3.2.3.3.1 混合物の皮膚の刺激性/腐食性を分類する目的のため利用可能なすべてのデータを使用するために、以下の前提が必要で、その際には、段階的な方法が適用される。

混合物の「考慮すべき成分」とは、1%以上の濃度（固体、液体、粉塵、ミストおよび蒸気については重量/重量、気体については体積/体積）で存在するものである。ただし、（特に腐食性の成分の場合に）1%より低い濃度で存在する成分が、なお皮膚腐食性あるいは刺激性についての分類に関係する可能性はないという条件が必要である。

3.2.3.3.2 一般的に、各成分のデータは利用可能であるが、混合物そのもののデータがない場合、皮膚への刺激性あるいは腐食性として混合物を分類する方法は加成性の理論に基づいている。すなわち、刺激性あるいは腐食性の各成分は、その程度と濃度に応じて、混合物そのものの刺激性あるいは腐食性に寄与していると考える。腐食性成分が区分1と分類できる濃度以下で、しかし混合物を刺激性に分類するのに寄与する濃度で含まれる場合には、加重係数として10を用いる。各成分の濃度の合計が分類基準となるカットオフ値/限界濃度を超えた場合、その混合物は腐食性ないし刺激性として分類される。

3.2.3.3.3 表 3.2.3 に混合物が皮膚の刺激性あるいは腐食性に分類されると考えるべきかどうかを決定するためのカットオフ値/濃度限界値を示した。

3.2.3.3.4 酸、塩基、無機塩、アルデヒド類、フェノール類および界面活性剤のような特定の種類の化学品を分類する場合には特別の注意を払わなければならない。これらの化合物の多くは1%未満の濃度であっても腐食性ないし刺激性を示す場合があるので、3.2.3.3.1 および 3.2.3.3.2 に記述した方法は機能しないであろう。強酸または強塩基を含む混合物に関して、pHは表 3.2.3 の濃度限界値よりも、腐食性のよりよい指標であるから、分類基準として使用すべきである（3.2.3.1.2 参照）。また、刺激性あるいは腐食性成分を含む混合物は、化学物質の特性により、表 3.2.3 に示された相加的方法で分類できない場合で1%以上の腐食性成分を含む場合には、皮膚区分1に、また3%以上の刺激性成分を含む場合は皮膚区分2または3に分類する。表 3.2.3 の方法が適用できない混合物の分類は表 3.2.4 にまとめられている。

3.2.3.3.5 時には、表 3.2.3 から 3.2.4 に示されている一般的なカットオフ濃度レベル以上の濃度であっても、成分の皮膚の刺激性/腐食性の影響を否定する信頼できるデータがある場合がある。この場合には、混合物はそのデータに基づき分類を行う（有害な物質および混合物の分類—カットオフ値/濃度限界の活用（1.3.3.2）参照）。また表 3.2.3 から 3.2.4 に示されている一般的なカットオフ濃度レベル以上の濃度であっても、成分の皮膚刺激性/腐食性がないと予想される場合は、混合物そのものでの試験実施を検討してもよい。これらの場合、3.2.3.1 および図 3.2.1 に示した証拠の重み付けのための段階的な戦略を適用すべきである。

3.2.3.3.6 ある成分に関して腐食性の場合1%、刺激性の場合3%未満の濃度で刺激性/腐食性であることを示すデータがある場合には、その混合物はそれに従って分類されるべきである（危険有害性物質および混合物の分類—カットオフ値/濃度限界値の活用（1.3.3.2）参照）。

表 3.2.3 皮膚区分1、2または3として分類される成分の濃度、
これで混合物の分類が皮膚に有害性とされる（区分1、2または3）

各成分の合計による分類	混合物を分類するための成分濃度		
	皮膚腐食性	皮膚刺激性	
	区分1 (下記注参照)	区分2	区分3
皮膚区分1	≥5%	<5%、≥1%	
皮膚区分2		≥10%	<10%、≥1%
皮膚区分3			≥10%
(10×皮膚区分1)+ 皮膚区分2		≥10%	<10%、≥1%
(10×皮膚区分1)+ 皮膚区分2+ 皮膚区分3			≥10%

注記：皮膚区分1（腐食性）の細区分は限られた所管官庁のみが使用するであろう。この場合、混合物を1A、1B、1Cに分類するためには、皮膚区分1A、1B、1Cと分類されている混合物の成分の合計が、各々5%以上であるべきである。1Aの対象成分となる濃度が5%未満の場合で1A+1Bの濃度が5%以上の場合には1Bと分類すべきである。同様に1A+1Bの対象成分となる濃度が5%未満の場合でも1A+1B+1Cの合計が5%以上であれば1Cに分類する。

表 3.2.4 加算方式が適用できない混合物の成分の濃度
これで混合物の分類が皮膚に有害性とされる

成分	濃度	混合物の分類：皮膚
酸 pH≤2	≥1%	区分1
塩基 pH≥11.5	≥1%	区分1
その他の腐食性（区分1）成分で 加算計算の対象にならないもの	≥1%	区分1
その他の刺激性（区分2/3）成分 で加算計算の対象にならないもの、 酸、塩基を含む	≥3%	区分2

3.2.4 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考慮すべき事項は、*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統括表がある。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。下の表には、本章で述べられた判定基準に基づいて、皮膚に腐食性ないし刺激性と分類された物質および混合物について、ラベル要素を示す。

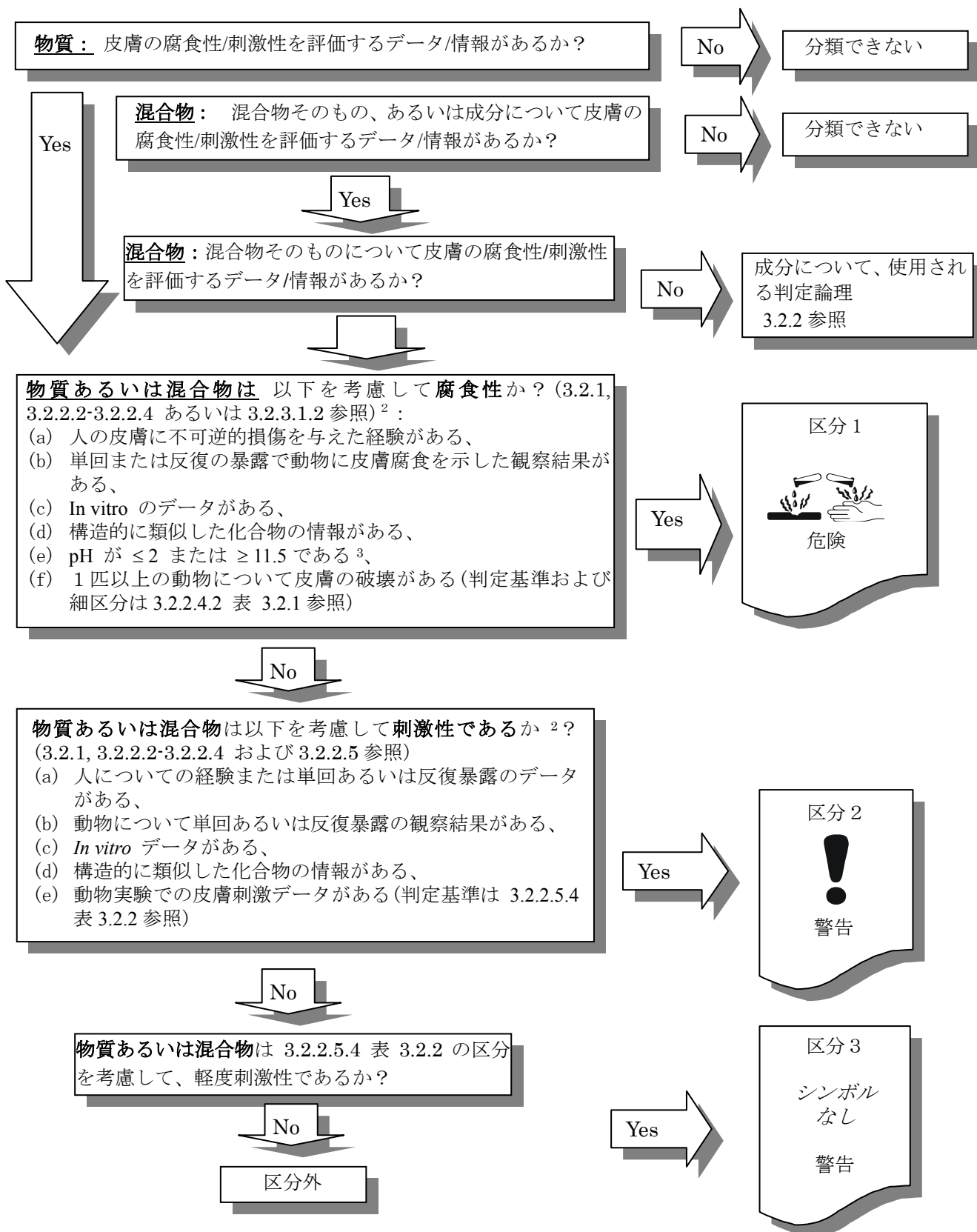
表 3.2.5 皮膚腐食性/刺激性のラベル要素

	区分 1			区分 2	区分 3
	1 A	1 B	1 C		
シンボル	腐食性	腐食性	腐食性	感嘆符	シンボルなし
注意喚起語	危険	危険	危険	警告	警告
危険有害性情報	重篤な皮膚の薬傷・眼の損傷	重篤な皮膚の薬傷・眼の損傷	重篤な皮膚の薬傷・眼の損傷	皮膚刺激	軽度の皮膚刺激

3.2.5 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、ここで述べる。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。

3.2.5.1 判定論理 3.2.1 皮膚腐食性/刺激性

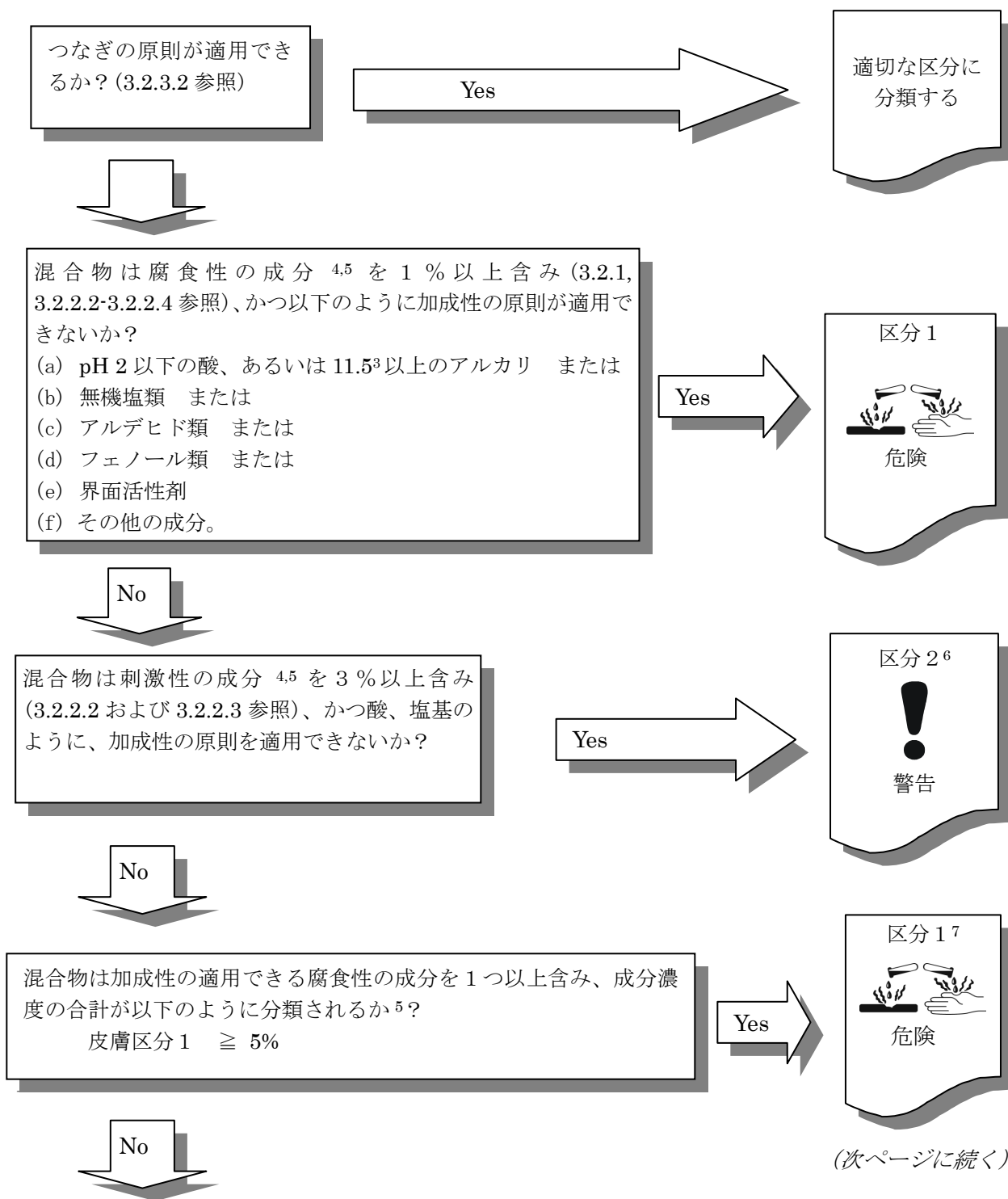


² 図 3.2.1 は試験方法および評価の詳細を含む。

³ 必要なら、酸/アルカリの緩衝能力についての考察を含む。

3.2.5.2 判定論理 3.2.2 皮膚腐食性/刺激性

成分の情報/データに基づく混合物分類



³ 必要なら、酸/アルカリの緩衝能力についての考察を含む。

⁴ あるいは1%未満の場合もある (3.2.3.3.1 参照)。

⁵ 特定の濃度限界については本章 3.2.3.3.6、および 1.3 章 1.3.3.2 「カットオフ値/濃度限界の利用」を参照せよ。

⁶ 混合物が加成性の適用できる腐食性/刺激性の成分を含んでいるなら、下のボックスに移る。

⁷ 区分 1 の細区分の使用の詳細は表 3.2.3 の注を参照せよ。

No

混合物は加成性の適用できる腐食性あるいは刺激性の成分を1つ以上含み、成分濃度の合計が以下のように分類されるか⁵？

- (a) 皮膚区分1 $\geq 1\%$ かつ $\leq 5\%$ または
- (b) 皮膚区分2 $\geq 10\%$ または
- (c) $(10 \times \text{皮膚区分1}) + \text{皮膚区分2} \geq 10\%$

Yes

区分2



警告

No

混合物は加成性の適用できる腐食性あるいは刺激性の成分を1つ以上含み、成分濃度の合計が以下のように分類されるか⁵？

- (a) 皮膚区分2 $\geq 1\%$ かつ $< 10\%$ または
- (b) 皮膚区分3 $\geq 10\%$ または
- (c) $(10 \times \text{皮膚区分1}) + \text{皮膚区分2} \geq 1\%$ かつ $< 10\%$ または
- (d) $(10 \times \text{皮膚区分1}) + \text{皮膚区分2} + \text{皮膚区分3} \geq 10\%$

Yes

区分3

シンボル
なし
警告

No

区分外

⁵ 特定の濃度限界については本章 3.2.3.3.6、および 1.3 章 1.3.3.2 「カットオフ値/濃度限界の利用」を参照せよ。

第 3.3 章

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

3.3.1 定義

眼に対する重篤な損傷性は、眼の表面に試験物質を付着させることによる、眼の組織損傷の生成、あるいは重篤な視力低下で、付着後 21 日以内に完全には治癒しないものをいう¹。

眼刺激性は、眼の前表面に試験物質を付着させることによる、眼の変化の生成で、付着後 21 日以内に完全に治癒するものをいう¹。

3.3.2 物質の分類基準

3.3.2.1 段階的な試験および評価の体系が、不必要な動物試験を回避するために、これまでに判った眼組織損傷および眼刺激性に関する情報（過去のヒトまたは動物での経験に関するデータも含めて）、構造活性相関(SAR)や構造特性相関(SPR)ならびに有効性の確認された *in vitro* 試験の結果と共に示されている。

3.3.2.2 眼刺激性および眼に対する重篤な損傷性の分類のための本案には、調和され、すべての所管官庁に採用されるようになる条項と同時に、限られた所管官庁（例：農薬を分類している規制所管官庁）によって適用されるような、任意選択の細区分も含まれている。

本調和システムには、眼に対する損傷作用に関する動物試験を行う前に評価されなければならないデータ要素に関する手引きも含まれている。また、眼の局所病変に関する有害性区分も含む。

3.3.2.3 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性に関するいかなる *in vivo* 試験でも、これを行う前に、試験試料に関するすべての既存情報を見直すべきである。既存のデータによって、ある物質が眼に対し重篤な（すなわち不可逆的な）損傷を起こすかどうかについて、予備的決定が行われることも多い。試験試料が分類できるならば、試験は必要でない。物質に関する既存情報評価の、またはまだ検討されていない新規物質の評価のために、きわめて適切であると思われる方法とは、眼に対する重篤な損傷性/刺激性に関する段階的試験戦略を採用することである。

3.3.2.4 試験を行う前に、化学物質の眼に対する重篤な損傷性または眼刺激性を判定するのに、いくつかの要因を考慮するべきである。ヒトおよび動物で蓄積された経験からは、眼に対する作用に直接関連する情報が得られるので、それが分析の第一段階に置かれるべきである。また、構造的に関連している化合物から有害性決定に十分な情報が得られる例もある。同様に、 $\text{pH} \leq 2$ および ≥ 11.5 など極端な pH は、特に有意な緩衝能力をともなっている場合は、眼に対する重篤な損傷作用があることを示唆している。そのような物質は眼に有意な作用を生じると予測される。皮膚腐食性物質について、局所的な作用である眼への試験を行うことを回避するために、眼に対する重篤な損傷性/刺激性を考えるに先立って、皮膚腐食性の可能性について評価しておかなければならない。有効性が確認され、承認されている *in vitro* 代替試験を用いて分類決定をおこなってもよい。

3.3.2.5 ある化学物質に関して入手された、上述のような情報をすべて用いて、*in vivo* での眼刺激性試験が必要かどうかを決定すべきである。ある段階の一つの因子を評価して情報が得られることもある（例、pH が極端な苛性アルカリは局所腐食性であると見なすべきである）が、既存情報を総合的に検討し、全体的な証拠の重みを決定することも大切である。因子のいくつかに対して情報が入手されているだけで、全部は入手されていない場合には特にあてはまる。一般的に、まずその物質のヒトに対する刺激性についての経験、次に皮膚刺激性試験および十分に有効性が確認された代替法より得られた結果、の順

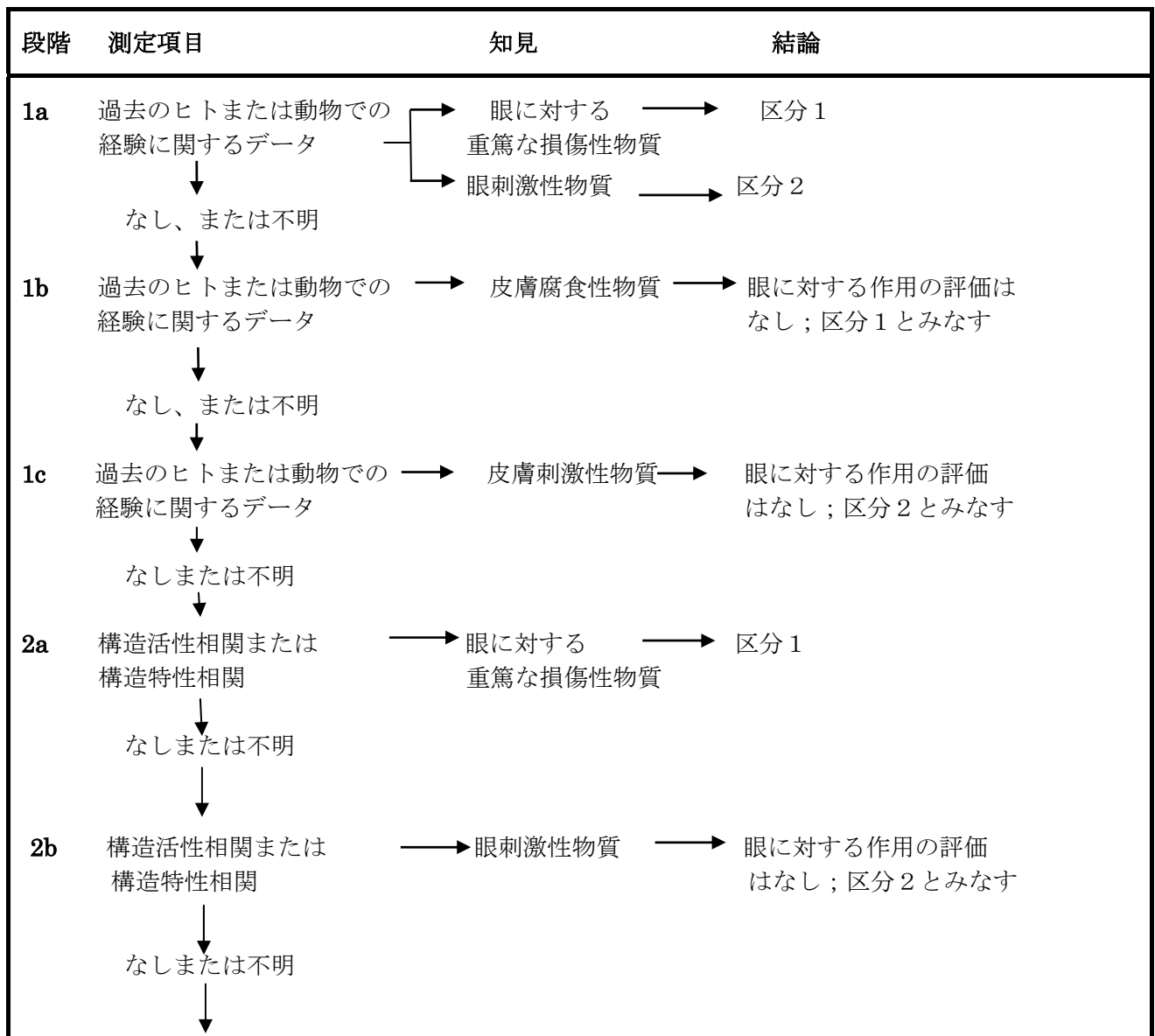
¹ これは本文書における定義である。

に考慮された専門家の判断を重視すべきである。腐食性物質についての動物試験は、できる限り回避すべきである。

3.3.2.6 ある場合にはすべての条項が該当するとは限らないことを理解して、初期情報を評価する段階的方法を考慮すべきである。図 3.3.1 に示した段階的方法は、動物試験代替試験法の検討および有効性評価に関する（国際）国内センターおよび委員会の協力により、スウェーデンの Solna で開催されたワークショップにおいて策定されたものである²。

3.3.2.7 そのような試験戦略に必要なデータが要求されない場合、本提案の段階的な試験方法は、理想的には新たな動物試験を行わずに、試験試料に関する既存情報をどのようにまとめるか、および有害性の評価および有害性の分類に証拠の重みの決定をどのようにするかについての、優れた手引きを示している。

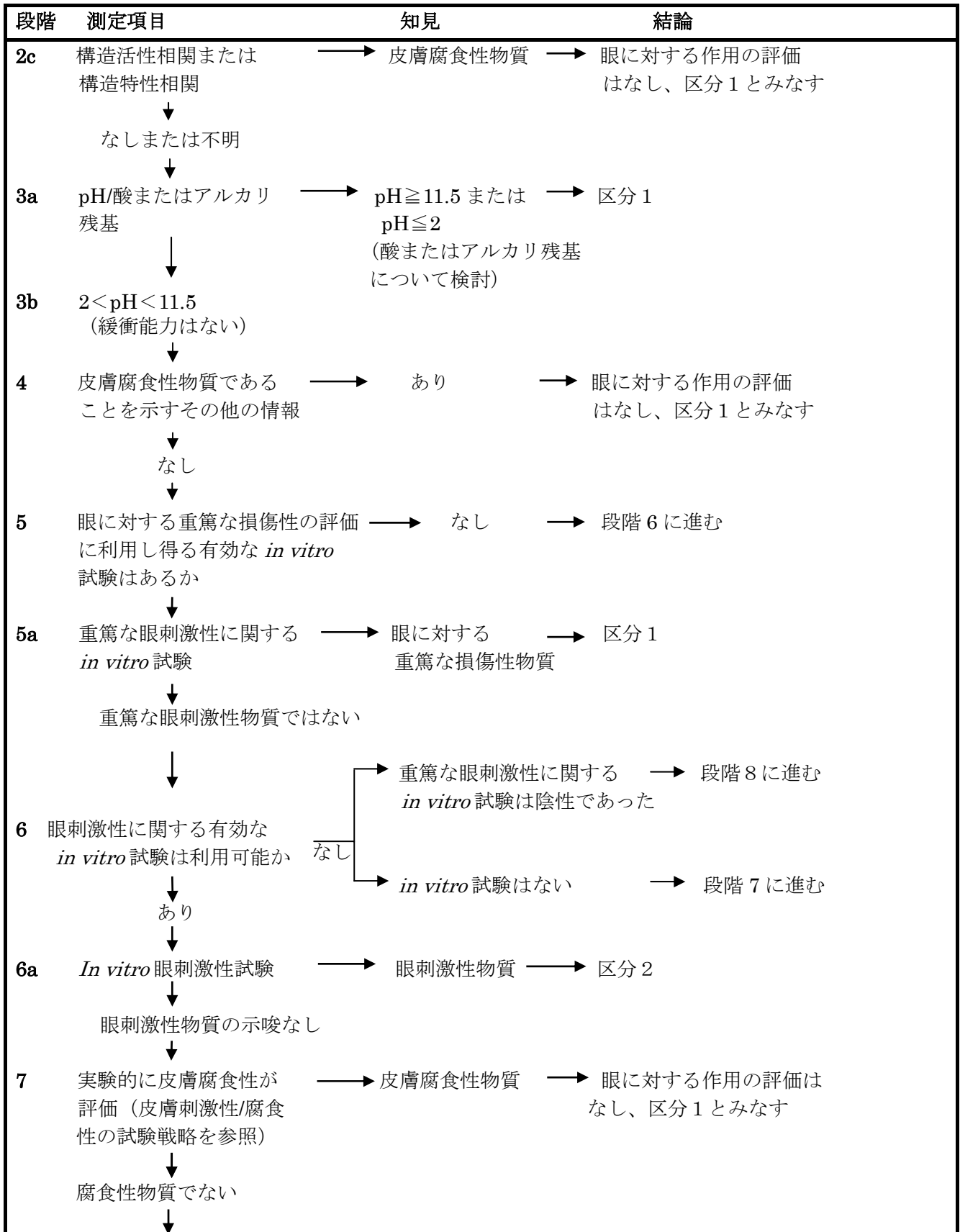
図 3.3.1 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性試験および評価の戦略
 （「皮膚刺激性/腐食性試験および評価の戦略」図 3.2.1 も参照のこと）



(次ページに続く)

² OECD (1996) 毒性学的検査の代替案に対する検証と承認の判定基準に関する調和のための OECD ワークショップの最終報告書文書 ENV/MC/TG(96)9 (<http://www.oecd.ehs/background.htm>)

図 3.3.1 (続き) 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性試験および評価の戦略
 (「皮膚刺激性/腐食性試験および評価の戦略」図 3.2.1 も参照のこと)



(次ページに続く)

図 3.3.1 (続き) 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性試験および評価の戦略
 (「皮膚刺激性/腐食性試験および評価の戦略」図 3.2.1 も参照のこと)

段階	測定項目	知見	結論
8	ウサギ 1 匹を用いた 眼の試験 ↓ 重篤な損傷なし ↓	→ 眼に対する重篤 の損傷性物質	→ 区分 1
9	追加の 1 または 2 匹を 用いた眼の試験 ↓	→ 眼刺激性物質	→ 区分 2
	↓	→ 眼刺激性物質 でない	→ 区分外

図 3.3.1 についての注記：

第 1a/b 段階：過去のヒトまたは動物での経験に関するデータ：眼に対する局所作用に関する情報がない場合、皮膚腐食性の評価を考慮しなければならないため、眼刺激性および皮膚腐食性に関する既存情報は個別に示される。その化学物質を用いた既存の経験を分析すれば、皮膚および眼の両方に対する作用に関する重篤な損傷、腐食性と刺激性が特定されることもある。すなわち、

- (i) 第 1a 段階 - ヒトまたは動物での経験にもとづいた眼刺激性の信頼できる決定 - 専門家の判断による。多くの場合、ヒトでの経験は事故発生の際の事象であるために、事故後に検出される局所作用を、動物試験データ評価のために作成された分類基準と比較する必要がある。
- (ii) 第 1b 段階 - 皮膚腐食性に関するデータの評価 - 皮膚腐食性物質は動物の眼に滴下すべきではない。このような物質は眼に対する重篤な損傷につながると見なすべきである。(区分 1)

第 2a/b/c 段階：眼刺激性および皮膚腐食性の SAR (構造活性相関) /SPR (構造特性相関) は個別に示されるが、おそらく実際には並行して行われる。この段階は、有効な承認された SAR/SPR 方法を用いて完了されるべきである。SAR/SPR 分析により、皮膚および眼両方に対する重篤な損傷、腐食性および刺激性が特定されるであろう。すなわち、

- (i) 第 2a 段階 - 理論的評価だけによる眼刺激性の信頼できる決定 - 多くの場合、このことは特性が十分にわかっている物質の類似物質にのみあてはまることになる。
- (ii) 第 2c 段階 - 皮膚腐食性の理論的評価 - 皮膚腐食性物質は動物の眼に滴下すべきでない。そのような物質は眼に対する重篤な損傷につながると見なすべきである。(区分 1)

第 3 段階：2 以下または 11.5 以上の極端な pH は、特に酸またはアルカリ残基の評価と組合せると、強力な局所作用を示唆している。そのような物理化学的性質を示す物質は眼に対する重篤な損傷性物質であると見なすべきである。(区分 1)

第 4 段階：ヒトで考えられる経験も含めて、入手された情報をすべて用いるべきである。ただしこうした情報は既存のものだけに限定すべきである (例：経皮 LD₅₀ 試験または過去の皮膚腐食性に関する情報)。

第 5 段階：これらは、国際的に合意された原則および判定基準 (第 1.3 章 1.3.2 参照) に従って有効性が確認された、眼刺激性または重篤な損傷性 (例：角膜の不可逆的白濁) 評価の代替法でなくてはならない。

第 6 段階：現在、この段階は近い将来に達成できそうにない。(可逆的) 眼刺激性の信頼できる評価のための有効な代替法を開発する必要がある。

第7段階：その他に何ら該当する情報がない場合には、ウサギ眼刺激性試験に進む前に、国際的に承認された腐食性/刺激性試験により、本情報入手する事が不可欠である。これは段階的なやり方で実施されなければならない。可能であれば、有効でありかつ承認された *in vitro* 皮膚腐食性試験によりこれを達成すべきである。それが利用できないならば、次に動物試験により評価を完結すべきである (3.2.2「皮膚刺激性/腐食性の分類基準」参照)。

第8段階：眼刺激性の段階的 *in vivo* 評価。ウサギ1匹を用いた限定試験で、眼に対する重篤な損傷が認められたならば、さらに試験を行う必要はない。

第9段階：(重篤な作用の評価に用いた1匹も含めて) 2匹の動物を用いた刺激性試験で、その2匹で一致して、明らかな刺激性または明らかに刺激性でない反応が認められたならば、その2匹だけが採用されることもある。反応が異なるかまたは紛らわしい反応であるならば、3匹目の動物が必要となる。この3匹目の動物の試験結果によって、分類が必要となることも、ならないこともある。

3.3.2.8 眼への不可逆的作用/眼に対する重篤な損傷 (区分1)

眼を重篤に損傷する可能性を有する物質には、単一の調和された有害性区分が適用される。この有害性区分 - 区分1 (眼への不可逆的作用) - には、下記に示した判定基準が含まれている。これらの所見には、試験中のどこかの時点で観察された第4段階の角膜病変およびその他の重篤な反応 (例：角膜破壊)、持続性の角膜白濁、色素物質による角膜の着色、癒着、角膜の血管増殖、および虹彩機能の妨害、または視力を傷害するその他の作用を伴った動物が含まれる。ここで持続性の病変とは、通常21日間の観察期間内で完全に可逆的ではない病変をいう。有害性分類：区分1にはまた、ウサギを用いた Draize 法による眼の試験で、角膜白濁 ≥ 3 、または虹彩炎 > 1.5 が検出されるとする判定基準を充足する物質も含まれる。なぜなら、これらのような重篤な病変は、21日間の観察期間内には通常回復しないからである。

表 3.3.1 不可逆的な眼への影響に関する区分^a

眼刺激性物質区分1 (眼に対する不可逆的影響) とは、下記の状況を生じる試験物質である。

- (a) 少なくとも1匹の動物で角膜、虹彩または結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または通常21日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる、または
- (b) 試験動物3匹中少なくとも2匹で、試験物質滴下後24、48および72時間における評価の平均スコア計算値が
 - (i) 角膜混濁 ≥ 3 かつ/または
 - (ii) 虹彩炎 > 1.5で陽性反応が得られる。

^a ヒトのデータの使用については、「目的、領域および応用」(1.1.2.5(c))ならびに「有害物質および混合物の分類」(1.3.2.4.7)で述べている。

3.3.2.9 眼に関する可逆的影響 (区分2)

可逆的な眼刺激を誘発する可能性のある物質には、単一の区分が適用される。この単一の有害性区分には、任意選択できるものとして、この区分内で、7日間の観察期間内に回復する眼刺激性作用を誘発する物質についての一つの細区分を設けている。

「眼刺激性物質」の分類のために単一の区分を望む所管官庁は、この総合的に調和された区分2 (眼に対して刺激性である) を用いてよい。また所管官庁によっては、区分2A (眼に対して刺激性である) と区分2B (眼に対して軽度の刺激性である) を区別する方を望むこともあろう。

表 3.3.2 可逆的な眼への影響に関する区分

<p>眼刺激性物質区分 2 A (眼に対する刺激性作用) とは、下記の状況を生じる試験物質である。</p> <p>(a) 試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、試験物質滴下後 24、48 および 72 時間における評価の平均スコア計算値が</p> <ul style="list-style-type: none">(i) 角膜混濁≥ 1 かつ/または(ii) 虹彩炎 ≥ 1 かつ/または(iii) 結膜発赤≥ 2 かつ/または(iv) 結膜浮腫≥ 2 <p>で陽性反応が得られ、かつ</p> <p>通常 21 日間の観察期間内で完全に回復する。</p> <p>上記の区分について、上述の作用が 7 日間の観察期間内に完全に可逆的である場合には、眼刺激性は軽度の眼刺激性 (区分 2 B) であると見なされる。</p>
--

動物間で反応にきわめて多様性が認められる化学品に対しては、分類の決定において、その情報を考慮してもよい。

3.3.3 混合物の分類基準

3.3.3.1 混合物そのもののデータが利用できる場合の混合物の分類

混合物は、物質に関する判定基準を用い、これらの有害性クラスについてデータを作成する試験および評価方法を考慮に入れて分類される。

他の有害性クラスと異なり、ある種の物質の皮膚腐食性に関しては、分類の目的に対して正確な結果を与える、簡便で比較的安価に実行できる代替試験法が存在する。製造業者が混合物の試験実施について検討する際には、正確に分類しかつ不必要な動物試験を回避するため、皮膚腐食性、眼に対する重篤な損傷性および眼刺激性に関する物質の分類基準に記載されているとおり、証拠の重み付けのための段階的な戦略をとることが推奨される。混合物の pH が 2 以下もしくは 11.5 以上の場合には、重篤な眼損傷を起こす (眼区分 1) と推定する。もし、アルカリ/酸残基により pH がこれより低いあるいは高いにもかかわらず、物質や調剤が重篤な眼の損傷を起こさないと考えられる場合には、*in vitro* の試験を用いて確認することが望ましい。

3.3.3.2 混合物そのものについてデータが利用できない場合の混合物の分類：つなぎの原則 (*Bridging principle*)

3.3.3.2.1 混合物そのものは皮膚腐食性、眼に対する重篤な損傷性ないし眼の刺激性を決定する試験がなされていないが、当該混合物の有害性を適切に特定するための、個々の成分および類似の試験された混合物に関して十分なデータがある場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの原則に従って利用される。これによって分類手順において、動物試験を追加する必要もなく、混合物の有害性判定に利用可能なデータを可能な限り最大限に用いることができるようになる。

3.3.3.2.2 希釈

混合物が損傷性/刺激性の最も低い元の成分に比べて同等以下の損傷性/刺激性分類に属する物質で希釈され、その物質が他の成分の損傷性/刺激性に影響を与えないことが予想されれば、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。あるいは、3.3.3.3 節で説明する方法も適用できる。

3.3.3.2.3 製造バッチ

混合物の製造バッチの眼刺激性/重篤な損傷性は、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与本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。

3.3.3.2.4 最も高い眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性区分の混合物の濃縮

眼に対する重篤な損傷について最も高い細区分に分類された試験混合物が濃縮された場合には、より濃度が高い混合物は追加試験なしで最も高い細区分に分類すべきである。皮膚/眼刺激性について最も高い区分に分類された試験混合物が濃縮され、重篤な眼損傷を起こす成分を含まなければ、より濃度が高い混合物は追加試験なしで最高の刺激性区分に分類すべきである。

3.3.3.2.5 一つの毒性区分の中での内挿

3つの混合物が同じ成分をもっており、混合物 A と B が同じ眼刺激性/重篤な眼損傷性の毒性区分で、混合物 C も同じ毒性学的に活性な成分を含み、その濃度が混合物 A と B の中間である場合、混合物 C は、A および B と同じ眼刺激性/重篤な眼損傷性の区分であると推定される。

3.3.3.2.6 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 の眼刺激性/重篤な眼損傷に関するデータが利用でき、実質的に同等であり、すなわち A と C は同じ有害性区分に属し、かつ、B の毒性には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。

3.3.3.2.7 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時に混合物の刺激性または腐食性に影響しないという条件下では、試験された非エアゾール形態の混合物と同じ有害性区分に分類してよい³。

³ つなぎの原則はエアゾールの本質的な有害性分類に適用されるが、スプレーの物理的な力による「機械的な」眼損傷の可能性も評価する必要があることが理解されている。

3.3.3.3 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された場合の混合物の分類

3.3.3.3.1 混合物の眼の刺激性/重篤な損傷性を分類する目的のため利用可能なすべてのデータを使用するために、以下の前提が必要で、その際には、段階的な方法が適用される。

混合物の「考慮すべき成分」とは、1%以上の濃度（固体、液体、粉塵、ミストおよび蒸気については重量/重量、気体については体積/体積）で存在するものである。ただし、（特に腐食性の成分の場合に）1%より低い濃度で存在する成分が、なお皮膚腐食性あるいは刺激性についての分類に関係する可能性はないという条件が必要である。

3.3.3.3.2 一般的に、各成分のデータは入手されたが、混合物そのもののデータがない場合、眼の刺激性/重篤な損傷性として混合物を分類する方法は加算法の理論に基づく。すなわち、腐食性ないし刺激性の各成分がその程度と濃度に応じて、混合物そのものの刺激性、腐食性に寄与しているという理論である。腐食性成分が区分1と分類できる濃度以下であるが、混合物を刺激性に分類するのに寄与する濃度で含まれる場合には、加重係数として10を用いる。各成分の濃度の合計がカットオフ値/限界濃度を越えた場合、その混合物は眼に対する重篤な損傷性または眼刺激性として分類される。

3.3.3.3.3 表 3.3.3 に混合物を眼刺激性あるいは眼に対する重篤な損傷性に分類すべきかを決定するためのカットオフ値/濃度限界を示した。

3.3.3.3.4 酸、塩基、無機塩、アルデヒド、フェノールおよび界面活性剤のようなある特定の種類の化学品を分類する場合には特別の注意を払わなければならない。これらの化合物の多くは1%未満の濃度であっても腐食性ないし刺激性を示す場合があるので、3.3.3.3.1 および 3.3.3.3.2 に記述した方法は機能しないであろう。強酸または強塩基を含む混合物に関して、pH は表 3.3.3 の濃度限界値よりも重篤な眼損傷性のよりよい指標であるから、分類基準として使用すべきである（3.3.3.1 参照）。腐食性ないし刺激性の成分を含む混合物で、化学物質の特性により、表 3.3.3 に示された加算法に基づいて分類できない場合、1%以上の腐食性成分を含む場合には、眼区分1に分類する。また、3%以上の刺激性成分を含む場合は眼区分2に分類する。表 3.3.3 の方法が適用できない混合物の分類は表 3.3.4 にまとめられている。

3.3.3.3.5 時には、表 3.3.3 および 3.3.4 に示されている一般的なカットオフ値/濃度限界を超えるレベルで存在するのに、眼の可逆/不可逆な影響を否定する信頼できるデータがある場合がある。この場合には、混合物はそのデータに基づき分類できる（1.3.3.2 「カットオフ値/濃度限界の使用」参照）。また、ある成分が表 3.3.3 および 3.3.4 に述べる一般的な濃度/カットオフレベル以上であっても、皮膚の腐食性/刺激性、あるいは眼への可逆的/不可逆的影響がないと予想される場合は、混合物そのものの試験実施を検討してもよい。これらの場合、3.3.2 および図 3.3.1 で述べ、本章で詳細に説明したように、証拠の重み付けのための段階的な戦略を適用すべきである。

3.3.3.3.6 ある成分について、腐食性の場合1%未満、刺激性の場合3%未満の濃度でも、腐食性ないし刺激性であることを示すデータがある場合は、混合物はそれに従って分類されるべきである（1.3.3.2 「カットオフ値/濃度限界の使用」参照）。

表 3.3.3 皮膚区分1または眼区分1、2として分類される成分の濃度、これで混合物の分類が眼に有害とされる（区分1または2）

各成分の合計による分類	混合物を分類するための成分濃度	
	眼不可逆性影響	眼可逆性影響
	区分1	区分2
眼または皮膚区分1	≥3%	<3%、≥1%
眼区分2/2A		≥10%
(10×眼区分1)+眼区分2/2A		≥10%
眼区分1+皮膚区分1	≥3%	<3%、≥1%
10×(皮膚区分1+眼区分1)+眼区分2A/2B		≥10%

表 3.3.4 加算方式が適用できない混合物の成分の濃度これで混合物の分類が眼に有害とされる

成分	濃度	混合物の分類 眼
酸 pH≤2	≥1%	区分1
塩基 pH≥11.5	≥1%	区分1
その他の腐食性(区分1)成分で加算計算の対象にならないもの	≥1%	区分1
その他の刺激性(区分2)成分で加算計算の対象にならないもの(酸、塩基を含む)	≥3%	区分2

3.3.4 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特別の考察は、*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統括表がある。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。

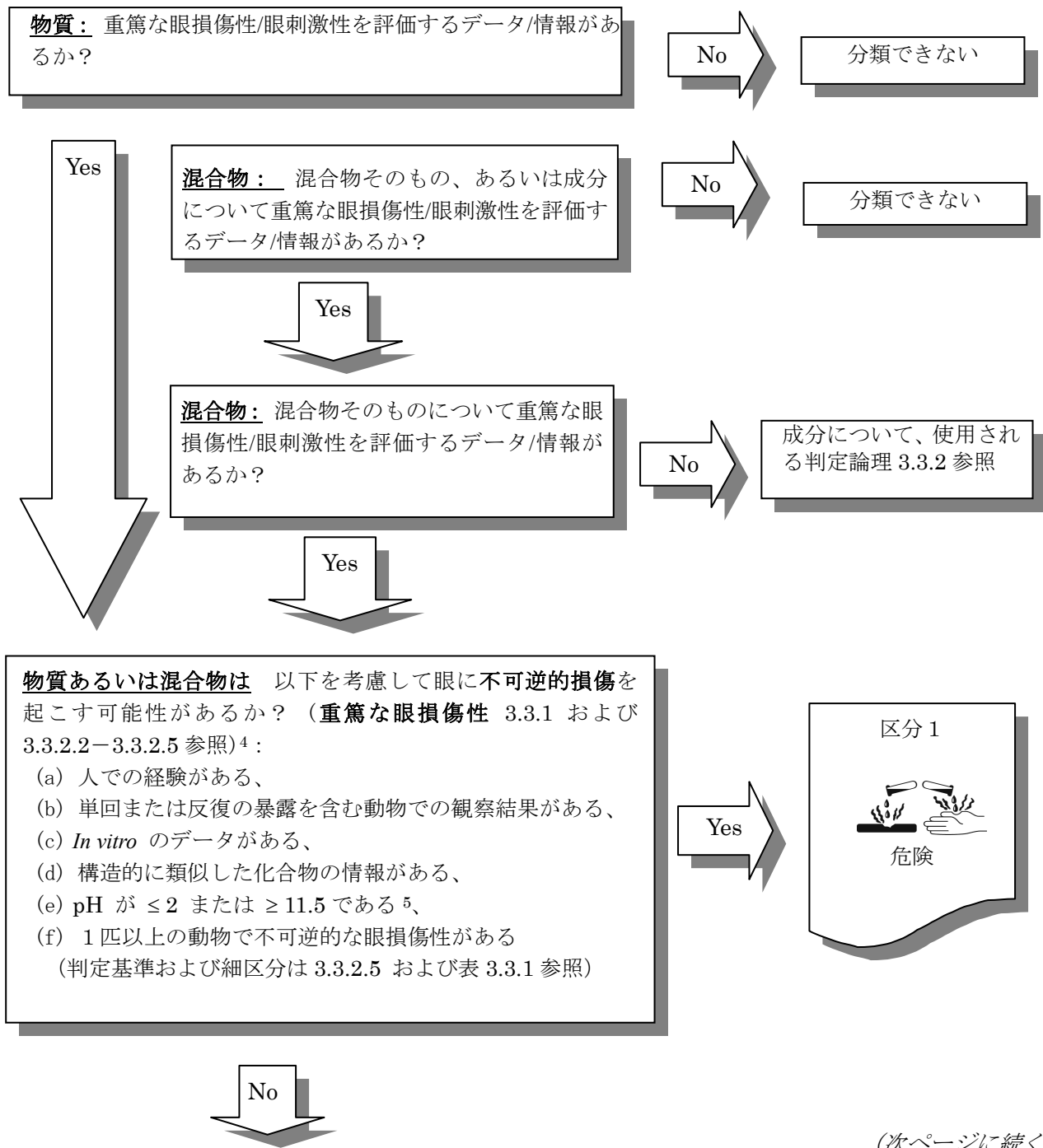
表 3.3.5 眼に対する重篤な損傷/眼刺激性のラベル要素

	区分1	区分2A	区分2B
シンボル	腐食性	感嘆符	シンボルなし
注意喚起語	危険	警告	警告
危険有害性情報	重篤な眼の損傷	重篤な眼への刺激	眼への刺激

3.3.5 判定論理

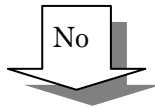
以下に示す判定論理は、調和分類システムには含まれないが、追加の手引きとして、ここで述べる。分類の責任者に対し、この判定論理を使用する前および使用する際に判定基準についてよく調べ理解することを強く勧める。

3.3.5.1 判定論理 3.3.1 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性



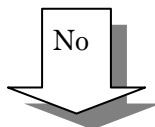
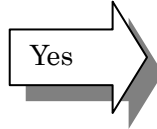
⁴ 図 3.3.1 は試験法および評価の詳細を含んでいる。

⁵ 必要なら、酸/アルカリの緩衝能力についての考察を含む。

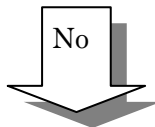
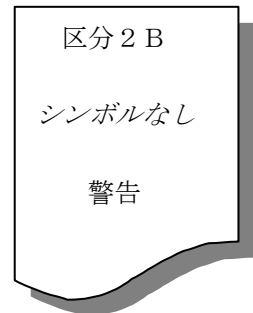
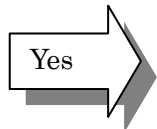


物質あるいは混合物は以下を考慮して眼刺激性であるか⁴？ (3.3.1、3.3.2.2-3.3.2.4 および 3.3.2.6 参照)

- (a) 単回または反復暴露で人での経験またはデータがある、
- (b) 単回または反復暴露を含む動物での観察結果がある、
- (c) *In vitro* のデータがある、
- (d) 構造上、類似した化合物の情報がある、
- (e) 動物実験での刺激性データがある (区分 2 A の判定基準は 3.3.2.6、表 3.3.2 参照)



物質あるいは混合物は 3.3.2.6 および表 3.3.2 の判定基準を考慮して、軽度の眼刺激・区分 2 B であるか？ (3.3.2.6 参照)

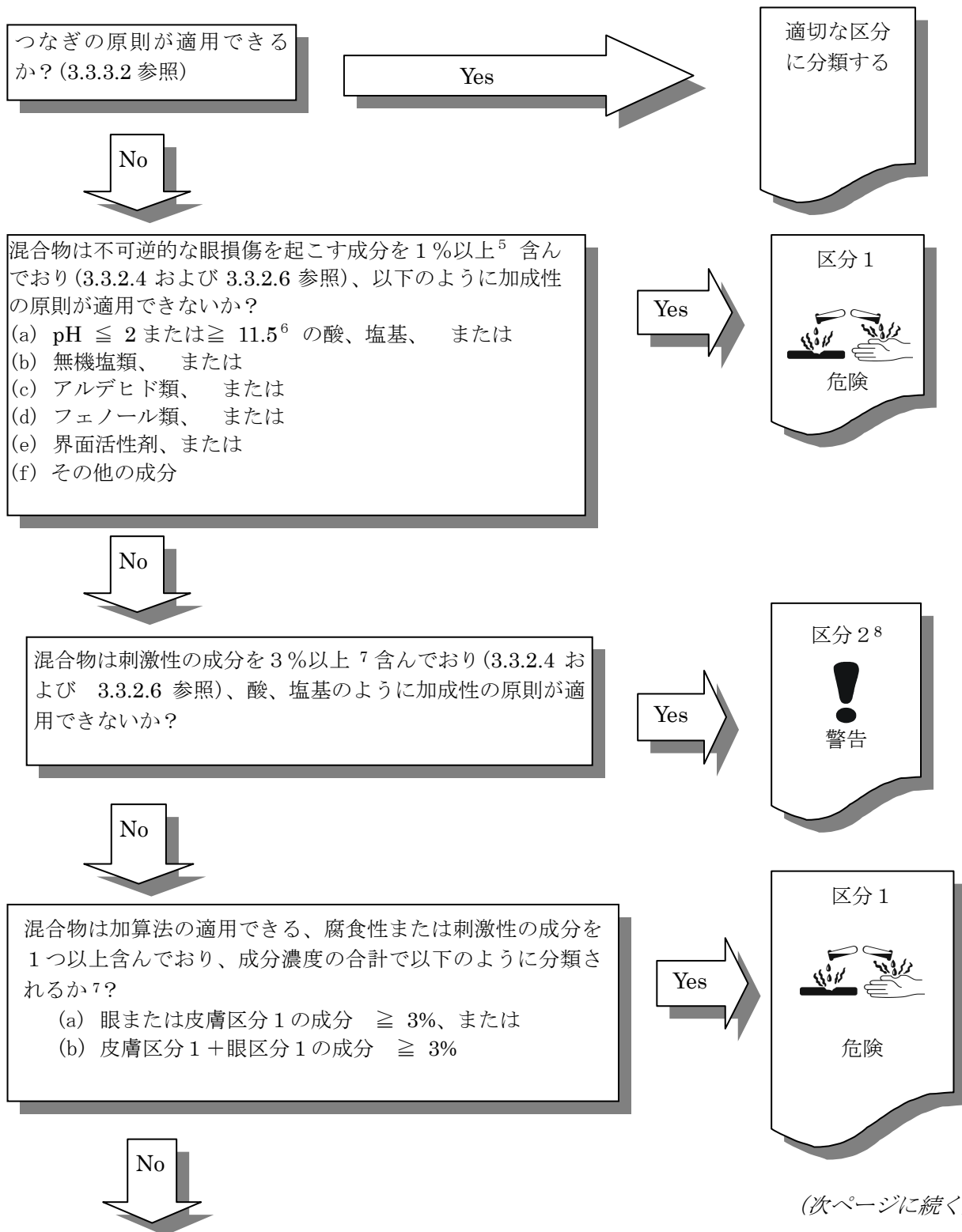


区分外

⁴ 図 3.3.1 は試験法および評価の詳細を含んでいる。

3.3.5.2 判定論理 3.3.2 重篤な眼損傷性/眼刺激性

成分の情報/データに基づいた混合物の分類

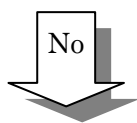


⁵ 場合によっては <1%、3.3.3.3.1 参照。

⁶ 必要なら酸/アルカリ予備を考慮に入れる。

⁷ 特別な濃度限界については本章 3.3.3.3.4 を参照のこと。また 1.3 章 1.3.3.2 「カットオフ値/濃度限界の使用」も参照せよ。

⁸ 混合物が加成性の適用できる腐食性成分を含んでいるときは、下のボックスに移動する。



混合物は加算法の適用できる、腐食性または刺激性の成分を1つ以上含んでおり、成分濃度の合計で以下のように分類されるか⁷？

- (a) 眼または皮膚区分1の成分 $\geq 1\%$ かつ $< 3\%$ 、または
- (b) 眼区分 2/2A $\geq 10\%$ 、または
- (c) $(10 \times \text{眼区分} 1) + \text{眼区分} 2A/2B \geq 10\%$ または
- (d) 皮膚区分1+眼区分1 $\geq 1\%$ かつ $< 3\%$ 、 または
- (e) $10 \times (\text{皮膚区分} 1 + \text{眼区分} 1) + \text{眼区分} 2A/2B \geq 10\%$

Yes

区分2



警告

No

区分外

⁷ 特別な濃度限界については本章 3.3.3.3.4 を参照のこと。また 1.3 章 1.3.3.2 「カットオフ値/濃度限界の使用」も参照せよ。

第 3.4 章

呼吸器感作性または皮膚感作性

3.4.1 定義および一般的考察

3.4.1.1 呼吸器感作性物質とは、物質の吸入の後で気道過敏症を引き起こす物質である¹。

皮膚感作性物質とは、物質との皮膚接触の後でアレルギー反応を引き起こす物質である¹。

3.4.1.2 本章では感作性に二つの段階を含んでいる。最初の段階はアレルゲンへのばく露による個人の特異的な免疫学的記憶の誘導（訳者注：induction）である。次の段階は惹起（訳者注：elicitation）、すなわち、感作された個人がアレルゲンに暴露することにより起こる細胞性あるいは抗体性のアレルギー反応である。

3.4.1.3 呼吸器感作性で、誘導から惹起段階へと続くパターンは一般に皮膚感作性でも同じである。皮膚感作性では、免疫システムが反応を学ぶ誘導段階を必要とする。続いて起こる暴露が視認できるような皮膚反応を惹起するのに十分であれば臨床症状となって現れる（惹起段階）。したがって、予見的試験は、まず誘導期があり、さらにそれへの反応が通常はパッチテストを含んだ標準化された惹起期によって測定されるパターンに従う。誘導反応を直接的に測定する局所のリンパ節試験は例外的である。ヒトでの皮膚感作性の証拠は普通診断学的パッチテストで評価される。

3.4.1.4 通常皮膚および呼吸器感作性では、惹起に必要なレベルは誘導に必要なレベルよりも低い。感作された人に混合物中の感作物質の存在を知らせるための対策を 3.4.4 に示した。

3.4.2 物質の分類基準

3.4.2.1 呼吸器感作性物質

3.4.2.1.1 有害性区分

物質は下記の判定基準に従って呼吸器感作性物質（区分 1）に分類される。

- (a) ヒトに対し当該物質が特異的な呼吸器過敏症を引き起こす証拠がある場合、または
- (b) 適切な動物試験より陽性結果が得られている場合。

3.4.2.1.2 ヒトでの証拠

3.4.2.1.2.1 物質が特異的な呼吸器過敏症を誘導する可能性があるとする証拠は、通常はヒトでの経験をもとにして得られる。この場合、過敏症は通常喘息として観察されるが、例えば鼻炎/結膜炎および肺炎のようなその他の過敏症なども考えられる。アレルギー性反応の臨床的特徴を有することが条件となる。ただし、免疫学的メカニズムは示す必要はない。

¹ これは本文書における定義である。

3.4.2.1.2.2 ヒトでの証拠を考える場合、分類の決定には事例から得られる証拠に加えて、さらに下記のことを考慮する必要がある。

- (a) 暴露された集団の大きさ
- (b) 暴露の程度

3.4.2.1.2.3 上記に述べた証拠には下記のものが考えられる。

- (a) 臨床履歴および当該物質への暴露に関連する適切な肺機能検査より得られたデータで、下記の項目、およびその他の裏付け証拠により確認されたもの
 - (i) *in vivo*免疫学的試験（例：皮膚プリック試験）
 - (ii) *in vitro*免疫学的試験（例：血清学的分析）
 - (iii) 例えば反復低濃度刺激、薬理的介在作用など、免疫学的作用メカニズムがまだ証明されていないその他の特異的過敏症反応の存在を示す試験
 - (iv) 呼吸器過敏症の原因となることがわかっている物質に関連性のある化学構造
- (b) 特異的過敏症反応測定のために認められた指針に沿って実施された、当該物質についての気管支負荷試験の陽性結果

3.4.2.1.2.4 臨床履歴には、特定の物質に対する暴露と呼吸器過敏症発生の間の関連性を決定するための、病歴および職歴の両方が記載されるべきである。該当する情報として、家庭および職場の両方での悪化要因、疾患の発症および経過、問題となっている患者の家族歴および病歴などが含まれる。この病歴にはさらに、子供時代からのその他のアレルギー性または気道障害についての記録および喫煙歴についても記載されるべきである。

3.4.2.1.2.5 気管支負荷試験の陽性結果から、分類のための十分な証拠が得られると考えられている。ただし、実際には上記の実験の多くはすでに実施されていることが望ましい。

3.4.2.1.3 動物試験

ヒトに吸入された場合に過敏症³の原因となる可能性を示すような適切な動物試験²から得られるデータには、下記のようなものがある。

- (a) 例えばマウスを用いた免疫グロブリン E (IgE) およびその他特異的免疫学的項目の測定
- (b) モルモットにおける特異的肺反応

² 現時点では、呼吸器過敏症試験用として認められた動物モデルはない。一定の環境下では、例えば、タンパク質の相対的アレルギー誘発性判断のためのモルモットを用いた修正 *maximisation test* などの動物試験を用いることができる。これらの試験は、さらなる検証を必要としている。

³ 物質が喘息の症状を誘発するメカニズムはまだ完全に解明されていない。予防のために、このような物質を呼吸器感作性物質であるとみなす。ただし、証拠をもとに、これらの物質が刺激作用により気管支過敏症の人にだけに喘息症状を誘発することが実証された場合、これらは呼吸器感作性物質であるとみなされるべきではない。

3.4.2.2 皮膚感作性物質

3.4.2.2.1 有害性区分

物質は下記の判定基準に従って接触感作性物質（区分1）に分類される。

- (a) 物質が相当な数のヒトに皮膚接触により過敏症を引き起こす証拠がある場合、または
- (b) 適切な動物試験より陽性結果が得られている場合。

3.4.2.2.2 特別に留意すべき事項

3.4.2.2.2.1 物質の分類では、下記の項目のいずれか、またはすべてが証拠に含まれているべきである。

- (a) 通常、複数の皮膚科診療所でのパッチテストより得られた陽性データ
- (b) 当該物質によりアレルギー性接触皮膚炎が生じることを示した疫学的調査。症例数が少なくとも、特徴的な症状を示した暴露例の比率が高かった状況については、特に注意して確認する必要がある
- (c) 適切な動物試験より得られた陽性データ
- (d) ヒトにおける実験的研究より得られた陽性データ。（第1.3章 1.3.2.4.7を参照）
- (e) 通常、複数の皮膚科診療所で得られたアレルギー性接触皮膚炎についての、十分に記録された事例

3.4.2.2.2.2 ヒトまたは動物で認められた陽性の影響は通常、分類を証拠立てるものとなる。動物試験より得られた証拠は、ヒトの暴露より得られた証拠よりはるかに信頼できることが多い。ただし、両方の情報源より証拠が得られ、そして結果に矛盾があるような場合には、両情報源からの証拠の質および信頼性を評価して、分類上の疑問点をケースバイケースで解決しなければならない。通常は、ヒトのデータは、分類を目的としてボランティアを用いた管理された試験で得られるのではなく、リスク評価の一部として動物試験における無影響を確認するために得る。したがって、接触感作性に関してヒトで陽性データが得られるのは、患者-対照研究またはその他の、それほど確定的でない調査によることが多い。このように、ヒトのデータの評価は、症例頻度が当該物質の本来の性質だけでなく、暴露状況、生物学的利用能、個人素因および講じられている予防策を反映しているので注意して評価しなければならない。ヒトの陰性データを、通常は動物試験の陽性結果の否定に使用すべきではない。

3.4.2.2.2.3 上述の条件が一つも適合しないならば、その物質は接触感作性物質として分類される必要はない。ただし、下記に示すような接触感作性を示唆する項目が2種類あるいはそれ以上あれば判断が変更されることもある。これもケースバイケースで考えるべきである。

- (a) アレルギー性接触皮膚炎の単発的事例。
- (b) 偶然性、偏りまたは交絡要因などが合理的な確信を持って除外できないケースのような、限定された検出力のもとでの疫学的調査。
- (c) 既存の指針に従って実施され、3.4.2.2.4.1に示された陽性の判定基準には適合しないが、有意であると考えられる限界には十分に近い動物試験データ。

(d) 標準的方法以外の方法で得られた陽性データ。

(e) 構造的に近い類似物質より得られた陽性の結果。

3.4.2.2.3 免疫性接触じんましん

呼吸器感作性物質に分類するための判定基準に適合する物質は、さらに免疫性接触じんましんを引き起こすことがある。これらの物質を接触感作性物質としても分類することも検討すべきである。免疫性接触じんましんを誘発する物質で、呼吸器感作性物質の判定基準には適合しない物質もまた、接触感作性物質として分類することを検討すべきである。

免疫性接触じんましんを生じる物質を識別するのに利用可能な動物モデルは認められていない。したがって、分類は、通常、皮膚感作性物質と同様にヒトでの証拠に基づいて行われる。

3.4.2.2.4 動物試験

3.4.2.2.4.1 皮膚感作性について、アジュバントを用いる種類の試験方法が用いられる場合、動物の 30% 以上で反応があれば陽性であると考えられる。アジュバントを用いないモルモット試験方法では、動物の少なくとも 15% 以上で反応があれば陽性であると考えられる。皮膚感作性に関する試験方法は、OECD ガイドライン 406 (モルモット Maximisation 試験および Buehler モルモット試験) とガイドライン 429 (局所リンパ節検定) に定められている。他の方法でも有効性が確認され科学的な根拠が得られているならば使用してもよい。マウス耳介腫脹試験 (MEST) は、中程度から強い感作性物質検出に信頼できるスクリーニング法であると思われ、皮膚感作性評価の第一段階として用いることができる。いずれかの方法で陽性結果が得られたならば、モルモットでさらに検査を実施する必要はないと考えられる。

3.4.2.2.4.2 皮膚感作性に関する OECD またはそれに相当するガイドライン (指針) に従った試験により得られた動物データ評価の際には、感作された動物の比率を考慮してもよい。この比率は物質が軽度の刺激性を生じる用量で感作させる能力を反映している。この用量は物質ごとに異なっている。物質について量-反応の関係がわかっているならば、その物質の感作能力のより適切な評価を行うこともできる。この分野はさらに開発が必要な領域である。

3.4.2.2.4.3 低用量でもきわめて感作性の高い物質もあれば、感作に高用量と長期間暴露が必要な物質もある。有害性分類には、強い感作性物質と中程度の感作性物質を区別した方がよい。ただし、現時点では、感作性物質を細区分に分類するための動物またはその他の試験系は、まだ有効性が確認されておらず承認もされていない。

したがって、細区分への分類については、本調和分類システムの一部として考える必要はない。

3.4.3 混合物の分類基準

3.4.3.1 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

混合物について、物質に関する分類判定基準で記述されている通り、ヒトの経験または適切な動物実験から信頼できる質の良い証拠が利用できる場合には、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、使用する用量によって結論に達しないということのないように注意を払うべきである。(一部の所管官庁による特別なラベル表示要件については、本章の注記 1、3、5 および表 3.4.1 を参照)

3.4.3.2 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)

3.4.3.2.1 混合物そのものは感作性を決定する試験がなされていないが、当該混合物の有害性を適切に特定するための、個々の成分および類似の試験された混合物に関して十分なデータがある場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの原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られるようになる。

3.4.3.2.2 希釈

混合物が、感作物質ではなく、また他の成分の感作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。

3.4.3.2.3 製造バッチ

混合物の製造バッチの感作特性は、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本質的に同等とみなすことができる。ただし、バッチ間で感作特性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もし後者が起こるなら、新しい分類が必要である。

3.4.3.2.4 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) 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) 成分 B は感作物質であり、成分 A と C は感作物質ではない。
- (e) A と C は、B の感作性に影響しないと予想される。

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。

3.4.3.2.5 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時に混合物の感作性に影響しないという条件下では、試験された非エアゾール形態の混合物と同じ有害性区分に分類してよい。

3.4.3.3 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

混合物は、少なくとも 1 つの成分が呼吸器感作性物質または皮膚感作性物質として分類され、固体/液体と気体についてそれぞれ表 3.4.1 に示したように、それぞれの生体影響に示されたカットオフ値/濃度限界以上で存在する場合、呼吸器感作性物質または皮膚感作性物質として分類されるべきである。

表 3.4.1 混合物の分類基準となる皮膚感作性物質または呼吸器感作性物質として分類された混合物成分のカットオフ値/濃度限界

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		
	皮膚感作性物質	呼吸器感作性物質	
	すべての物理的状态	固体/液体	気体
皮膚感作性物質	≥0.1% (注記 1)	—	—
	≥1.0% (注記 2)	—	—
呼吸器感作性物質	—	≥0.1% (注記 3)	≥0.1% (注記 5)
	—	≥1.0% (注記 4)	≥0.2% (注記 6)

注記 1： 0.1%から 1.0%の間の濃度で皮膚感作性物質が成分として存在する場合は、一般的には SDS とラベルの両方に記載する。さらに、一部の所管官庁では、0.1%以上皮膚感作性物質を含む混合物に追加のラベル表示を要求してもよい。0.1%から 1.0%の間の皮膚感作性物質のラベル警告は所管官庁の示す要件によって、1.0%以上の皮膚感作性物質のラベル警告と違いがあってもよい。現行のカットオフ濃度は既存のシステムを反映したものであり、特別なケースでは、これ以下のレベルでも情報を伝えてもよいことは広く認められている。

注記 2： 1.0%以上の濃度で皮膚感作性物質が混合物中に存在する場合、一般的には SDS とラベルの双方に記載される。

注記 3： 0.1%から 1.0%の間の濃度で固体または液体の呼吸器感作性物質が成分として存在する場合には、一般的には SDS とラベルの両方に記載する。さらに、一部の所管官庁では、0.1%以上皮膚感作性物質を含む混合物に追加のラベル表示を要求してもよい。0.1%から 1.0%の間の固体または液体の呼吸器感作性物質のラベル警告は所管官庁の要請によっては、1.0%以上の固体または液体の呼吸器感作性物質のラベル警告と違いがあってもよい。現行のカットオフ濃度は既存のシステムを反映したものであり、特別なケースでは、これ以下のレベルでも情報を伝えてもよいことは広く認められている。

注記 4： 1.0%以上の濃度で固体または液体の呼吸器感作性物質が混合物中に存在する場合、一般的には SDS とラベルの双方に記載する。

注記 5： 0.1%から 0.2%の間の濃度で気体状の呼吸器感作性物質が成分として存在する場合には、一般的には SDS とラベルの両方に記載する。さらに、一部の所管官庁では、0.1%以上皮膚感作性物質を含む混合物に追加のラベル表示を要求してもよい。0.1%から 0.2%の間の気体状の呼吸器感作性物質のラベル警告は所管官庁の要請によって、0.2%以上の気体状の呼吸器感作性物質のラベル警告と違いがあってもよい。現行のカットオフ濃度は既存のシステムを反映したものであり、特別なケースでは、これ以下のレベルでも情報を伝えてもよいことは広く認められている。

注記 6： 0.2%以上の濃度で気体状の呼吸器感作性物質が混合物中に存在する場合、一般的には SDS とラベルの両方に記載する。

3.4.4 危険有害性情報の伝達

3.4.4.1 表示要件についての一般のおよび個別考察は、第 1.4 章 *危険有害性に関する情報の伝達：表示* 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。下記の表 3.4.2 には、本章の判定基準に基づいて呼吸器感作性および皮膚感作性と分類された物質と混合物の個別のラベル要素を示す。

表 3.4.2 呼吸器感作性および皮膚感作性のラベル要素

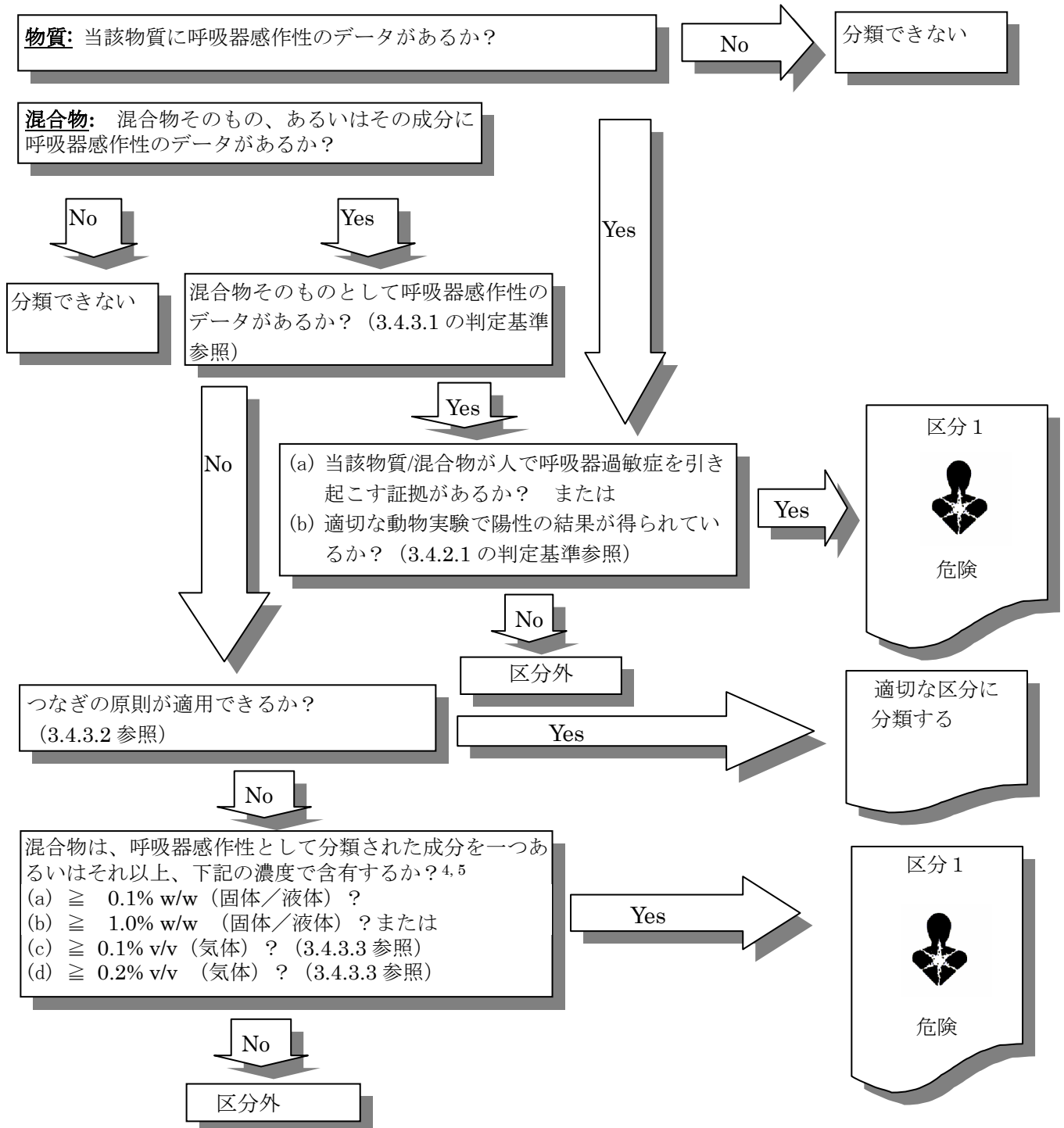
	呼吸器感作性 区分 1	皮膚感作性 区分 1
シンボル	健康有害性	感嘆符
注意喚起語	危険	警告
危険有害性情報	吸入するとアレルギー、喘息または、呼吸困難を起こすおそれ	アレルギー性皮膚反応を起こすおそれ

3.4.4.2 感作性ありと分類されている一部の化学品は、表 3.4.1 のカットオフ値よりも少ない量で混合物中に存在しても、すでに感作されている個人に反応を惹起することがあろう。これらの人々を保護するために、関係所管官庁は、混合物としては感作性ありと分類されていなくてもラベルに補足的な情報として成分名の記載を要求することができる。また、表 3.4.1 の注記 1、3、および 5 にしたがって混合物を感作性ありと分類し、ラベルに記載することも可能であろう。

3.4.5 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、ここで述べる。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。

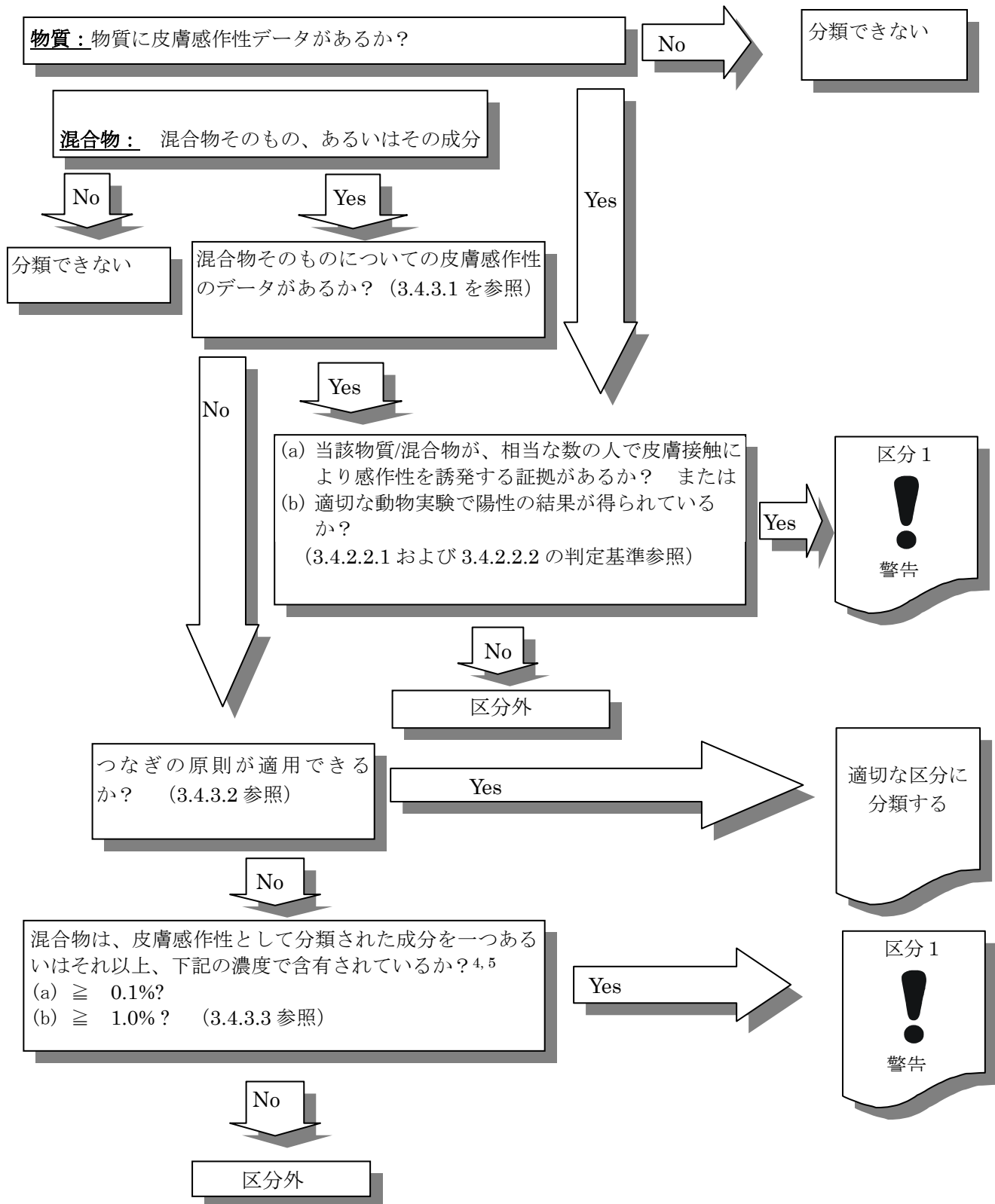
3.4.5.1 判定論理 3.4.1 呼吸器感作性



4 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」を参照のこと。

5 3.4.4.2 参照。

3.4.5.2 判定論理 3.4.2 皮膚感作性



4 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」を参照のこと。

5 3.4.4.2 参照。

第 3.5 章

生殖細胞変異原性

3.5.1 定義および一般的考察

3.5.1.1 この有害性クラスは主として、ヒトにおいて次世代に受継がれる可能性のある突然変異を誘発すると思われる化学物質に関するものである。一方、*in vitro*での変異原性/遺伝毒性試験、および *in vivo*での哺乳類体細胞を用いた試験も、この有害性クラスの中で分類する際に考慮される。

3.5.1.2 本文書では、変異原性、変異原性物質、突然変異および遺伝毒性についての一般的な定義が採用されている。ここで突然変異とは、細胞内遺伝物質の量または構造の恒久的変化として定義されている。

3.5.1.3 突然変異という用語は、表現型レベルで発現されるような経世代的な遺伝的变化と、その根拠となっている DNA の変化（例えば、特異的塩基対の変化および染色体転座など）の両方に適用される。変異原性および変異原性物質という用語は、細胞または生物の集団における突然変異の発生を増加させる物質について用いられる。

3.5.1.4 より一般的な用語である遺伝毒性物質および遺伝毒性とは、DNA の構造や含まれる遺伝情報、または DNA の分離を変化させる物質あるいはその作用に適用される。これには、正常な複製過程の妨害により DNA に損傷を与えるものや、非生理的な状況において（一時的に）DNA 複製を変化させるものもある。遺伝毒性試験結果は、一般的に変異原性作用の指標として採用される。

3.5.2 物質の分類基準

3.5.2.1 本分類システムは、利用可能な証拠の重みを取り入れられるように、生殖細胞に対する変異原性物質に 2 種類の区分を設けている。この 2 種類の区分によるシステムを以下に示す。

3.5.2.2 分類のためには、暴露動物の生殖細胞または体細胞における変異原性または遺伝毒性作用を判定する実験より得られた試験結果が考慮される。*In vitro*試験で判定された変異原性または遺伝毒性作用もまた考慮されて良い。

3.5.2.3 本システムは有害性にに基づき、生殖細胞に突然変異を誘発する性質を本来持っている化学物質を分類する。したがって本スキームは、化学物質の（定量的）リスク評価のためのものではない。

3.5.2.4 ヒト生殖細胞に対する経世代的な影響の分類は、適切に実施され、十分に有効性が確認された試験に基づいて行う。OECD テストガイドラインに定められた方法に従った試験を用いるのが望ましい。試験結果は専門家の判断により評価され、入手可能な証拠すべてを比較検討して分類すべきである。

3.5.2.5 生殖細胞を用いる *in vivo* 経世代変異原性試験の例

げっ歯類を用いる優性致死試験 (OECD478)

マウスを用いる相互転座試験 (OECD485)

マウスを用いる特定座位試験

3.5.2.6 体細胞を用いる *in vivo* 変異原性試験の例

哺乳類骨髄細胞を用いる染色体異常試験 (OECD475)

マウススポット試験 (OECD484)

哺乳類赤血球を用いる小核試験 (OECD474)

図 3.5.1 生殖細胞変異原性物質の有害性区分

区分 1 : ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発することが知られているかまたは経世代突然変異を誘発すると見なされている化学物質

区分 1 A : ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発することが知られている化学物質
ヒトの疫学的調査による陽性の証拠。

区分 1 B : ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発すると見なされるべき化学物質

- (a) 哺乳類における *in vivo* 経世代生殖細胞変異原性試験による陽性結果、または
- (b) 哺乳類における *in vivo* 体細胞変異原性試験による陽性結果に加えて、当該物質が生殖細胞に突然変異を誘発する可能性についての何らかの証拠。この裏付け証拠は、例えば生殖細胞を用いる *in vivo* 変異原性/遺伝毒性試験より、あるいは、当該物質またはその代謝物が生殖細胞の遺伝物質と相互作用する機能があることの実証により導かれる。または
- (c) 次世代に受継がれる証拠はないがヒト生殖細胞に変異原性を示す陽性結果；例えば、暴露されたヒトの精子中の異数性発生頻度の増加など。

区分 2 : ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発する可能性がある化学物質

哺乳類を用いる試験、または場合によっては下記に示す *in vitro* 試験による陽性結果

- (a) 哺乳類を用いる *in vivo* 体細胞変異原性試験、または
- (b) *in vitro* 変異原性試験の陽性結果により裏付けられたその他の *in vivo* 体細胞遺伝毒性試験

注記 : 哺乳類を用いる *in vitro* 変異原性試験で陽性となり、さらに既知の生殖細胞変異原性物質と化学的構造活性相関を示す化学物質は、区分 2 変異原性物質として分類されるとみなすべきである。

3.5.2.7 生殖細胞を用いる *in vivo* 変異原性/遺伝毒性試験の例

- (a) 変異原性試験
 - 哺乳類精原細胞を用いる染色体異常試験 (OECD483)
 - 哺乳類精子細胞を用いる小核試験

- (b) 遺伝毒性試験
 - 哺乳類精原細胞を用いる姉妹染色分体交換 (SCE) 試験
 - 哺乳類精巣細胞を用いる不定期 DNA 合成 (UDS) 試験

3.5.2.8 体細胞を用いる *in vivo* 遺伝毒性試験の例

- 哺乳類肝臓を用いる不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (OECD486)
- 哺乳類骨髄細胞を用いる姉妹染色分体交換 (SCE) 試験

3.5.2.9 *In vitro* 変異原性試験の例

- 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (OECD473)
- 哺乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験 (OECD476)
- 細菌を用いる復帰突然変異試験 (OECD471)

3.5.2.10 個々の物質の分類は、専門家の判断を取り入れて、入手可能な証拠全体の重みに基づいて行うべきである。適切に実施された単一の試験を用いて分類する場合には、その試験から明確で疑いのない陽性結果が得られているべきである。十分に有効性が確認された新しい試験法が開発されたならば、それらも考慮すべき総合的な証拠の重み付けのために採用することもできる。ヒト暴露経路と比較して、当該化学物質の試験に用いられた暴露経路が妥当であるかも考慮すべきである。

3.5.3 混合物の分類基準

3.5.3.1 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、生殖細胞変異原性物質として分類される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の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、生殖細胞変異原性試験系の用量や、試験期間、観察、分析（例えば、統計学的解析、試験感度）などの他の要因を考慮して決定的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。

3.5.3.2 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)

3.5.3.2.1 混合物そのものは生殖細胞変異原性を決定する試験がなされていないが、当該混合物の有害性を適切に特定するための、個々の成分および類似の試験された混合物に関して十分なデータがある場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの原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できるようになる。

3.5.3.2.2 希釈

混合物が、他の成分の生殖細胞変異原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。

3.5.3.2.3 製造バッチ

混合物の製造バッチの生殖細胞変異原性は、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ものと実質的に同等とみなすことができる。ただし、バッチ間の生殖細胞変異原性が変化するような有意な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。

3.5.3.2.4 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) 変異原性成分 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、実質的に同等であり、すなわち、A と C は同じ有害性区分に属し、かつ、B の生殖細胞変異原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。

3.5.3.3 混合物の全成分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

混合物は、少なくとも 1 つの成分が区分 1 または区分 2 変異原性物質として分類され、区分 1 と 2 それぞれについて表 3.5.1 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、変異原性物質として分類される。

表 3.5.1 混合物の分類の基準となる混合物の生殖細胞変異原性物質として分類された成分のカットオフ値/濃度限界

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 変異原性物質	区分 2 変異原性物質
区分 1 変異原性物質	≥0.1%	-
区分 2 変異原性物質	-	≥1.0%

注記：上の表のカットオフ値/濃度限界は、気体（体積/体積単位）および、固体と液体（重量/重量単位）にも適用される。

3.5.4 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：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 には、所管官庁が許可すれば使用できる注意書きと絵表示の例が示されている。下記の表には、本章の判定基準に基づいて生殖細胞変異原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 3.5.2 生殖細胞変異原性のラベル要素

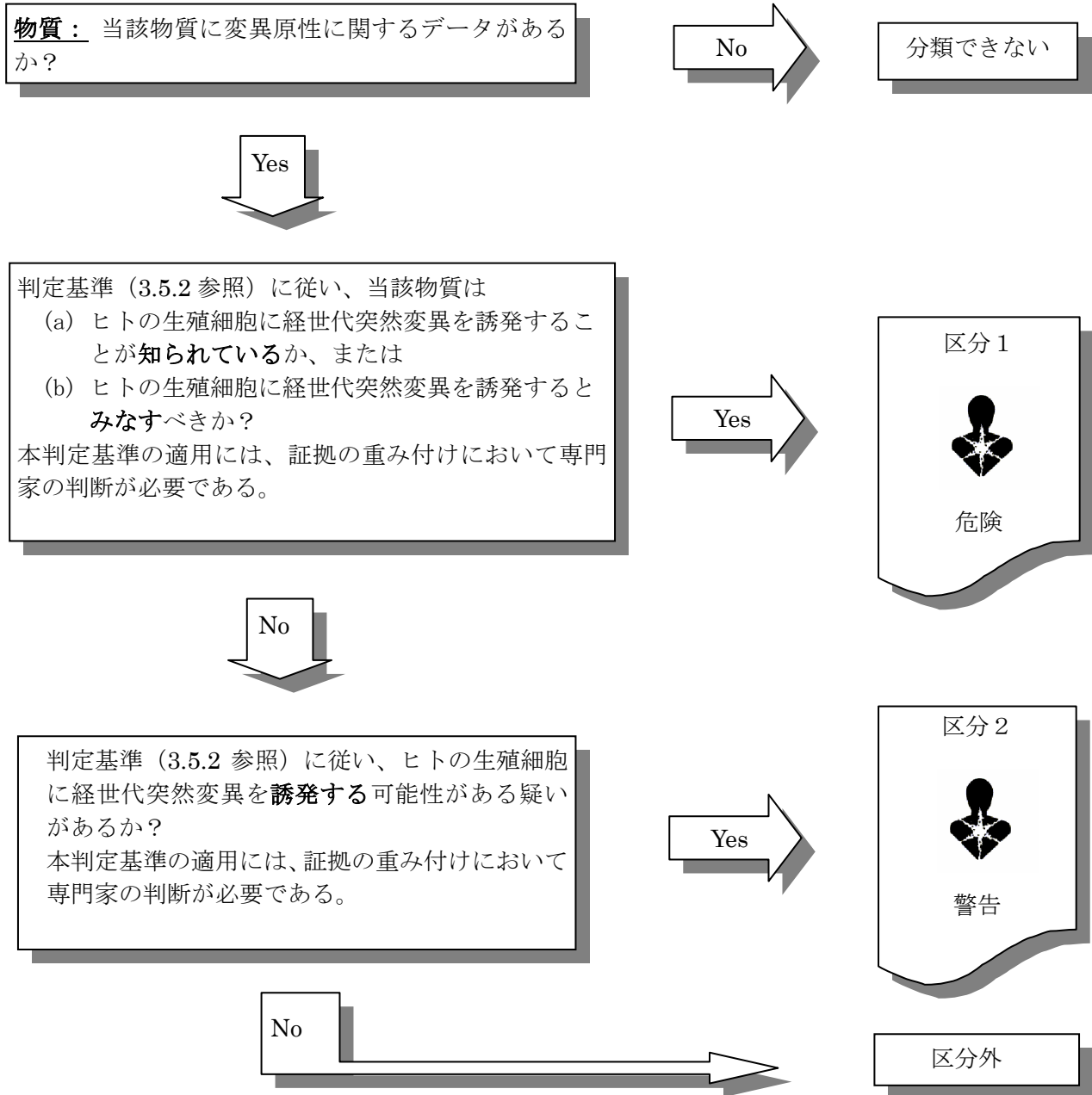
	区分 1A	区分 1B	区分 2
シンボル	健康有害性	健康有害性	健康有害性
注意喚起語	危険	危険	警告
危険有害性情報	遺伝性疾患のおそれ （他の経路からの暴露 が有害でないことが決 定的に証明されている 場合、有害な暴露経路 を記載）	遺伝性疾患のおそれ （他の経路からの暴露 が有害でないことが決 定的に証明されている 場合、有害な暴露経路 を記載）	遺伝性疾患のおそれの 疑い （他の経路からの暴露 が有害でないことが決 定的に証明されている 場合、有害な暴露経路 を記載）

3.5.5 判定論理と手引き

3.5.5.1 生殖細胞変異原性の判定論理

以下に示す判定は、GHS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。

3.5.5.1.1. 生殖細胞変異原性の判定論理 3.5.1：単一の物質

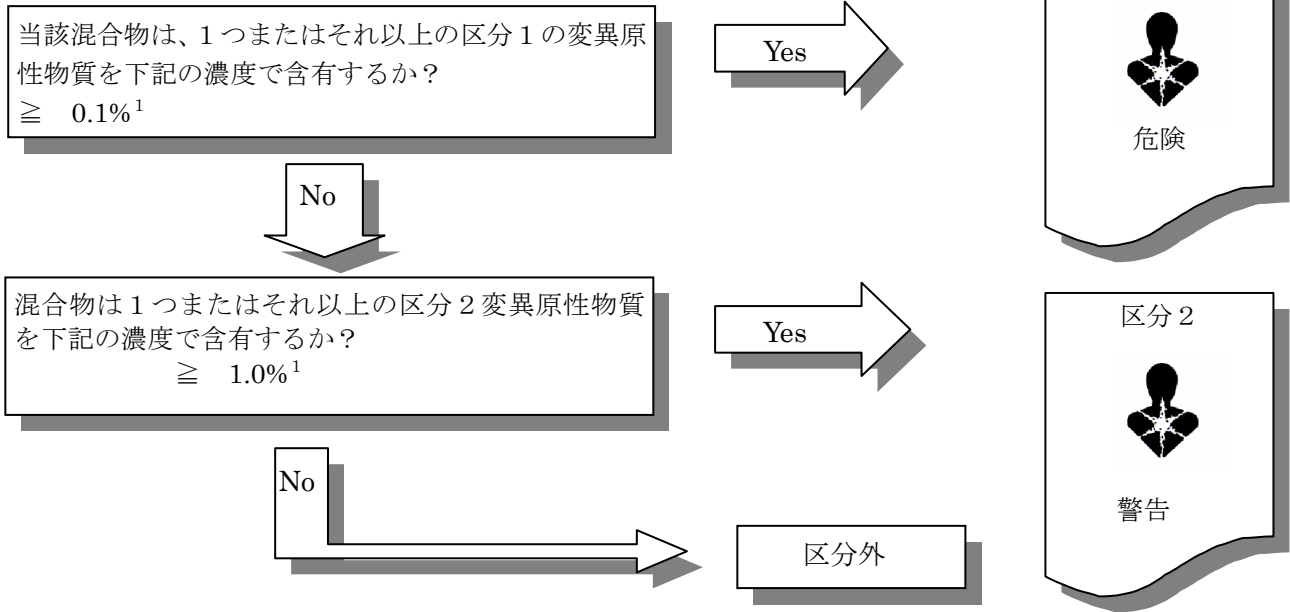


(次ページに続く)

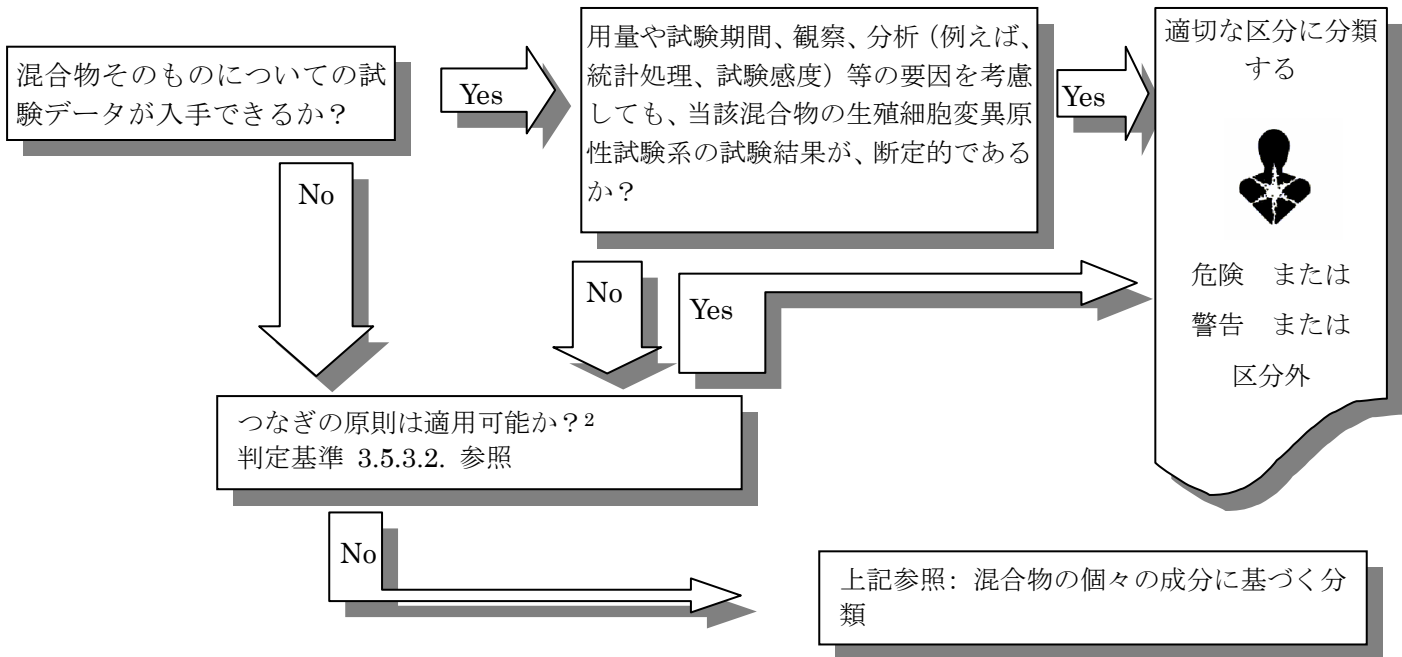
3.5.5.1.2. 生殖細胞変異原性の判定論理 3.5.2 : 混合物

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（3.5.3）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



¹ 個々の濃度限界については、第1.3章の1.3.3.2「カットオフ値/濃度限界の使用」および本章の表3.5.1を参照。

² 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3.5.3.2に照らして決定的なものではない。

3.5.5.2 手引き

ヒトおよび動物において化学的に誘発される腫瘍形成の過程は、がん原遺伝子、または体細胞の腫瘍抑制遺伝子の遺伝的変化を伴うということはかなり認められるようになってきている。そのため、化学物質が *in vivo* において哺乳動物の体細胞、または生殖細胞における変異原性を有することの証明は、その化学物質は発がん性物質として分類され得るといふことの可能性を示すものである（第 3.6 章 3.6.2.5.3 発がん性、参照）。

第 3.6 章

発がん性

3.6.1 定義

発がん性物質とは、がんを誘発するか、またはその発生率を増加させる化学物質、あるいは化学物質の混合物を意味する。動物を用いて適切に実施された実験研究で良性および悪性腫瘍を誘発した物質もまた、腫瘍形成のメカニズムがヒトには関係しないとする強力な証拠がない限りは、ヒトに対する発がん性物質として推定されるかまたはその疑いがあると考えられる。

化学物質の発がん有害性を有するものとしての分類は、当該物質固有の特性に基づきなされるものであり、このように分類されることによって、当該化学物質の使用により生ずる可能性のあるヒトのがんリスクの程度に関する情報を提供するものではない。

3.6.2 物質の分類基準

3.6.2.1 発がん性の分類では、化学物質は証拠の強さおよび追加検討事項（証拠の重み）をもとに 2 種類の区分のいずれかに指定される。特殊な例では、経路に特化した分類を要すると判断される場合もある。

図 3.6.1 発がん性物質の有害性 区分

区分 1：ヒトに対する発がん性が知られているあるいはおそらく発がん性がある

化学物質の区分 1 への分類は、疫学的データまたは動物データをもとに行う。個々の化学物質はさらに次のように区別されることもある：

区分 1 A：ヒトに対する発がん性が知られている：主としてヒトでの証拠により化学物質をここに分類する

区分 1 B：ヒトに対しておそらく発がん性がある：主として動物での証拠により化学物質をここに分類する

証拠の強さとその他の事項も考慮した上で、ヒトでの調査により化学物質に対するヒトの暴露と、がん発生の因果関係が確立された場合を、その証拠とする（ヒトに対する発がん性が知られている物質）。あるいは、動物に対する発がん性を実証する十分な証拠がある動物試験を、その証拠とすることもある（ヒトに対する発がん性があると考えられる物質）。さらに、試験からはヒトにおける発がん性の証拠が限られており、また実験動物での発がん性の証拠も限られている場合には、ヒトに対する発がん性があると考えられるかどうかは、ケースバイケースで科学的判定によって決定することもある。

分類：区分 1 (A および B) 発がん性物質

区分 2：ヒトに対する発がん性が疑われる

化学物質の区分 2 への分類は、化学物質を確実に区分 1 に分類するには不十分な場合ではあるが、ヒトまたは動物での調査より得られた証拠をもとに行う。証拠の強さとその他の事項も考慮した上で、ヒトでの調査で発がん性の限られた証拠や、または動物試験で発がん性の限られた証拠が証拠とされる場合もある。

分類：区分 2 発がん性物質

3.6.2.2 発がん性物質としての分類は、信頼でき、かつ承認されている方法によって得られる証拠に基づいて行われるものである。また、この分類はこうした毒性を生じる固有の性質を有する化学品を対象とすることを意図としている。評価は、すべての既存データ、ピアレビューされて発表された調査、および規制所管官庁が承認した追加データに基づき行われるべきである。

3.6.2.3 発がん性物質分類は、一段階の1つの判定基準に基づくプロセスであるが、2種類の相互に関連した判断が関与する。すなわち、証拠の強さの評価と、他の関連情報の考慮（潜在的なヒトに対する発がん性を有する化学品を有害性区分に分類することに関連する情報）である。

3.6.2.4 証拠の強さには、ヒトおよび動物試験を用いた腫瘍数の計測およびその統計的有意性レベルの決定がかかわっている。ヒトで十分な証拠が得られたなら、ヒトの暴露とがん発生間の因果関係が証明されるのに対し、動物で十分な証拠が得られたなら、その物質と腫瘍発生率の増加の因果関係が示される。暴露とがんの間に陽性の関係があれば、ヒトでの限定された証拠が認められることになるが、因果関係を証明することはできない。データより発がん作用が示唆されれば、動物での限定された証拠となるが、それで十分とはならない。ここで用いた「十分」および「限定された」という言葉は、国際がん研究機関(IARC)により定義されていた通りに本書でも使われており、3.6.5.3.1に概説した。

3.6.2.5 追加検討事項（証拠の重み）：発がん性の証拠の強さの決定以外にも、その物質がヒトで発がん性を示すことについての全体的な可能性に影響するその他の多くの要因を考慮すべきである。この決定に影響する要因をすべて列挙すると非常に多くなるため、ここでは重要なものいくつかについて検討した。

3.6.2.5.1 こうした要因は、ヒトに対する発がん性の懸念レベルを上昇または低下させるものと見なすことができる。各要因の相対的な重要度は、それぞれに付随している証拠の量および一貫性によって異なる。一般的に、懸念レベルを上げるより下げることの方により完全な情報が要求される。追加検討事項は、腫瘍の知見の評価等において、ケースバイケースで、活用されるべきである。

3.6.2.5.2 総合的な懸念のレベルを評価する際に考慮される重要な要因をいくつか、下記に示した。

- (a) 腫瘍の種類およびバックグランド発生率
- (b) 複数部位における反応
- (c) 病変から悪性腫瘍への進行
- (d) 腫瘍発生までの潜伏期間の短縮

その他懸念レベルを上昇あるいは低下させる可能性のある要因には次のものが含まれる。

- (e) 反応は雌雄いずれかであるか、または両方で認められるかどうか
- (f) 反応は単一種のみであるか、それともいくつかの生物種にも認められるかどうか
- (g) 発がん性の明確な証拠がある化学物質に構造的に類似しているかどうか
- (h) 暴露経路
- (i) 試験動物とヒトの間の吸収、分布、代謝および排泄の比較
- (j) 試験用量での過剰な毒性作用が交絡要因となっている可能性
- (k) 変異原性、成長刺激を伴った細胞毒性、有糸分裂誘発性、免疫抑制などの作用機序およびヒトに対する関連性

発がん性の分類における重要な因子に関する考え方は 3.6.5.3 に含まれている。

3.6.2.5.3 変異原性： 遺伝子レベルでの変化はがん発生の全体的な過程で中心的役割を占めることが認められている。したがって、*in vivo* での変異原性の証拠があれば、化学物質が発がん性を有する可能性が示唆される。

3.6.2.5.4 下記の追加検討事項は、化学物質を区分 1 または区分 2 へ分類する際に適用する。発がん性について試験がなされていない化学物質は、構造的類似体の腫瘍データに加え、例えばベンジジン系の染料のように共通の重要な代謝物の生成などその他の重要な要因の検討より得られるしっかりした裏付けデータをもとに、区分 1 または区分 2 に分類される事例がある。

3.6.2.5.5 分類に際しては、当該化学物質が投与経路で吸収されるかどうか、あるいは、試験経路では投与部位のみにしか局所腫瘍が認められないかどうか、更に、その他の主要経路による適切な試験から発がん性はないことが認められているかどうか等についても考慮すべきである。

3.6.2.5.6 分類の際には、さらに、化学的構造類似体に関して利用可能な関連情報、すなわち構造活性相関と同様に、当該物質の物理化学的性質、トキシコキネティクス、トキシコダイナミクスがどの程度解明されているかについても、考慮することが重要である。

3.6.2.6 規制所管官庁によっては、有害性分類スキームにおいて策定されているものよりも広い柔軟性を要求する。優れた科学的な原則に則って実施された発がん性試験で、統計的に有意である陽性結果が得られたならば、安全データシートへの記載も考慮される場合がある。

3.6.2.7 化学品の相対的な有害性の強さは、その物質固有の特性である。化学品によって特性は大きく異なっており、こうした特性の違いを考慮することが重要な場合もある。こうした特性の推定方法の検討は残された課題である。ここで述べた発がん性特性は、リスク評価を排除するものではない。WHO/IPCS のワークショップ「発がん性と変異原性に関するリスク評価手法の調和——スコーピングのための会合 (1995, Carshalton, UK)」において、化学品の分類に関して提起されている種々の科学的疑問、例えば、マウス肝腫瘍、ペルオキシソーム増殖、レセプター介在反応、毒性用量では発がん性であるが変異原性は示さない物質などが指摘されている。したがって、これまで一貫せず様々な分類を行う原因となったこれらの科学的課題を解決するために、必要な原則を明確に示す必要がある。こうした課題が解決されれば、種々の発がん性化学物質の分類は確たるものとなるであろう。

3.6.3 混合物の分類基準

3.6.3.1 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、各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判断されることがある。このような場合、混合物そのものの試験結果は、発がん性試験系の用量や、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べきである。

3.6.3.2 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)

3.6.3.2.1 混合物そのものについては発がん性を決定する試験はなされていないが、当該混合物の有害性を適切に特定するための、個々の成分および類似の試験された混合物に関して十分なデータがある場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの原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

いることができるようになる。

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^a

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)

^a 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%の間に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。

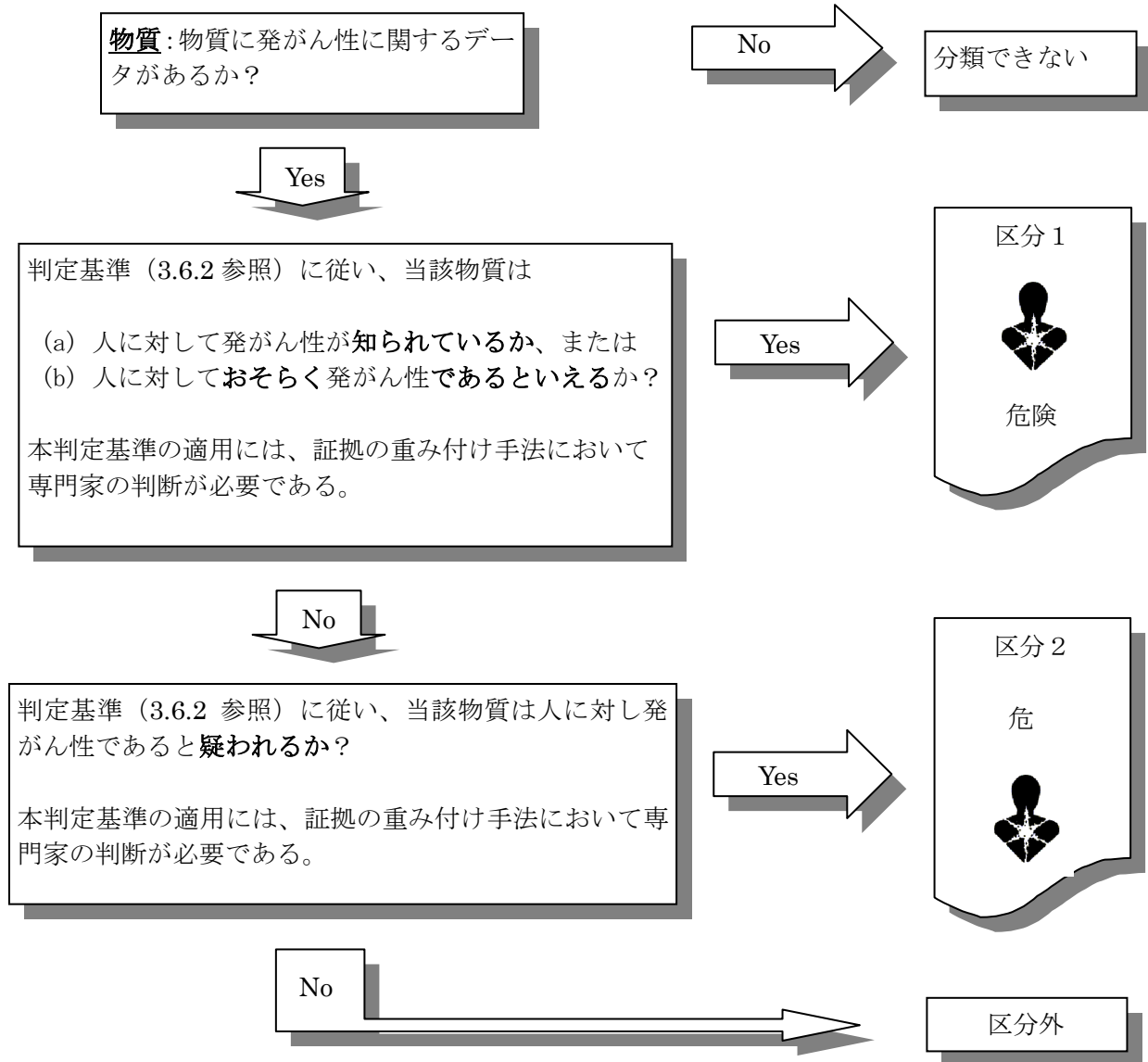
表 3.6.2 発がん性のラベル要素

	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



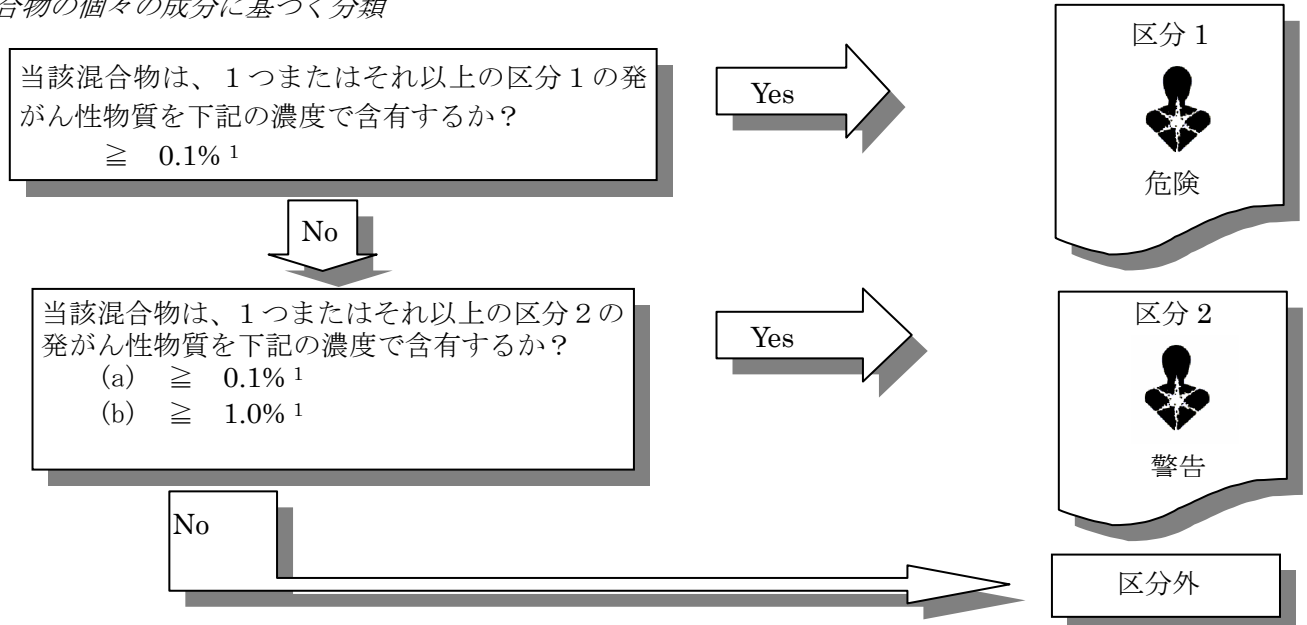
(次ページに続く)

3.6.5.2 混合物の判定論理 3.6.2

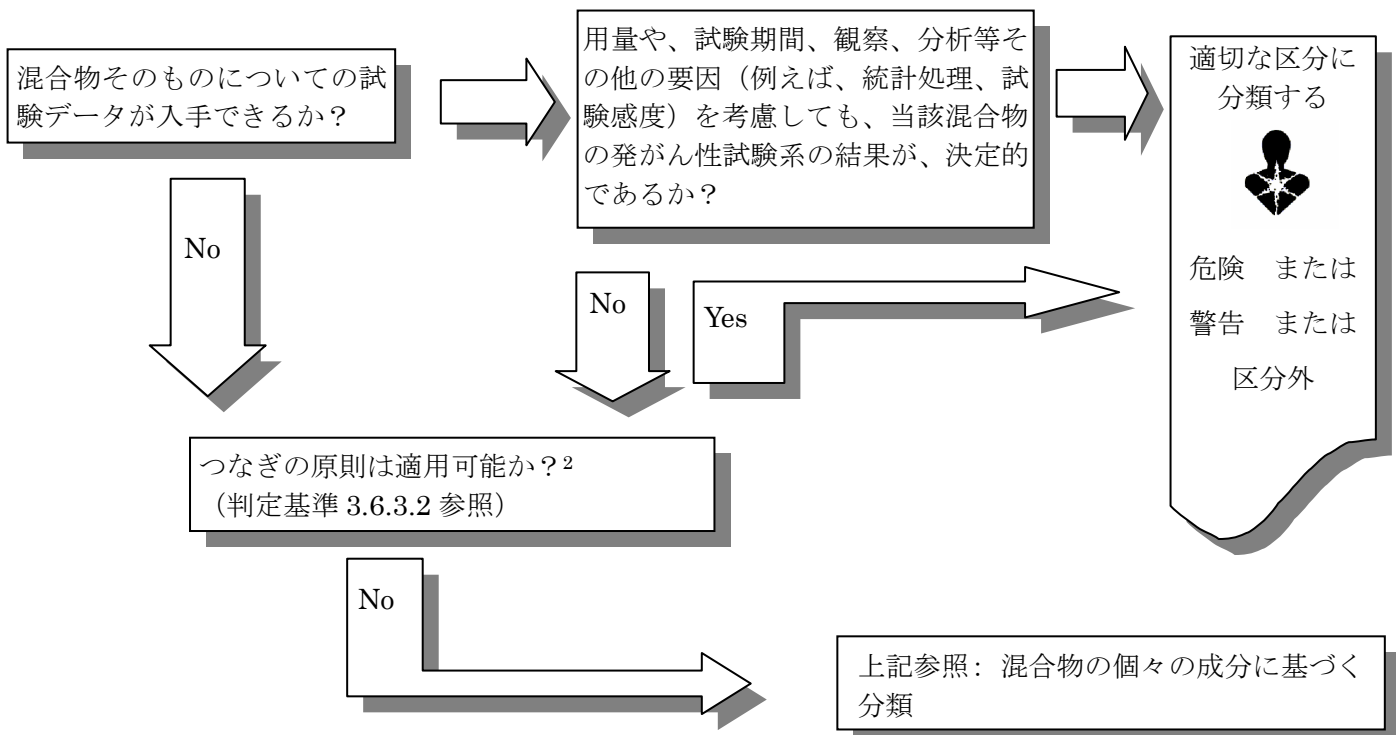
混合物：

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



¹ 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。

² 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3.6.3.2に照らして決定的なものでなければならない。

3.6.5.3 背景文書

3.6.5.3.1 国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer : IARC）³によるヒト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⁴。

3.6.5.3.1.1 ヒトに対する発がん性

3.6.5.3.1.1.1 ヒト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ヒト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。

3.6.5.3.1.1.2 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。

3.6.5.3.1.2 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) 当該の研究の設計、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。

³ 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。

⁴ 3.6.2.4 参照

3.6.5.3.2 発がん性分類における重要な因子についての考え方の手引き*

本手引きは厳密な規則というよりは分析方法を提供するものである。この節ではいくつかの考察について記述している。GHSで求めている証拠の重み付けは、証拠の強さの分析とともに発がん性の可能性を決定する重要な因子を検討する包括的な方法である。IPCSの“*Conceptual Framework for Evaluating a Mode of Action for Chemical carcinogenesis*” (2001)、国際生命科学研究所 (ILSI) の“*Framework for Human Relevance Analysis of Information on Carcinogenic Modes of Action*” (Meek et al., 2003; Cohen et al., 2003, 2004) および IARC (前文 12(b)) が、国際的に統一された方法で実施可能な系統的な評価の基礎を提供している。IPCSはまた2004年にも、ヒトに関連した枠組みをさらに発展させ明確にするためのパネルを開催した。しかし国際的に入手可能な文書は、答えを与えることを意図したものでも、照合されるべき判断基準のリストを提供するものでもない。

3.6.5.3.2.1 作用様式

発がん性評価に関する種々の国際的な文書ではすべて、作用式の結果および作用様式そのものあるいは比較代謝の検討はケースバイケースで評価されなければならないとし、これらは分析評価方法の一部であるとしている。実験結果のヒトに対する妥当性を調べるために、実験動物種とヒトの間の比較トキシコキネティクス/トキシコダイナミクス (毒物動態/毒性動力学) を考慮しながら、動物実験においては、どのような作用様式も注意深く観察しなければならない。これによりある種の化学品の非常に特異的な影響が割り引かれる可能性もあろう。細胞分化に与えるライフステージ依存性の影響はヒトと動物の質的な違いに結びつく可能性もある。腫瘍発生のある作用様式がヒトでは機能しないと確定されるならば、その腫瘍に対する発がんの証拠は割り引かれるであろう。しかし化学品に対する証拠の重みづけ評価は腫瘍形成に関与する他のいかなる作用も同様に評価することを求めている。

3.6.5.3.2.2 複数の動物実験での反応

いくつかの動物種での陽性反応は、化学品が発がん性であるという、証拠の重み付けに加わる。3.6.2.5.2 のリストに含まれる全ての要因以上のものを考慮に入れて、二つ以上の動物種で陽性結果を示す化学品は、動物試験の結果のヒトへの関連性が完全に評価されるまでは、暫定的に GHS 区分 1B に分類してよいであろう。一方、少なくとも二つの独立した研究における一種での陽性結果、あるいは悪性度の極めて強い証拠を示す一つの陽性結果もまた区分 1B になるであろう。

3.6.5.3.2.3 片方あるいは両性での反応

性特異的腫瘍の場合、当該物質の発がん性を検討する際には、他の部位で観察された全ての腫瘍形成反応 (多部位での反応やバックグラウンドを超えた発生率) をふまえて評価しなければならない。

もし、ある動物種の片方の性でのみ腫瘍が見られた場合には、反応が想定される作用様式と一致しているかどうか、作用様式を注意深く評価しなければならない。一つの実験種の片性でのみ見られた影響は、片性での反応を説明する作用様式と一致する明らかな病理-生理学的相違がない限り、両性で見られた影響よりも説得力は低いであろう。

3.6.5.3.2.4 過剰な毒性あるいは局所作用の交絡的影響

重篤な毒性を伴う過剰用量でのみ生じる腫瘍は、通常、ヒトに対する発がん性の可能性は疑わしい。加えて、試験物質が直接暴露する部位のみ、および/あるいは過剰用量でのみで生じる腫瘍も、ヒトでの発がん性の妥当性を注意深く評価する必要がある。例えば、刺激性あるいは腐食性を有するものの変異原性のない化学品の胃チューブによる経口投与によってできた前胃腫瘍は妥当性が疑わしいであろう。しかし、ヒトに対する発がん性の有無を明らかにするには、そのような決定は注意深く行わなければならない。投与遠位部位におけるいかなる他の腫瘍の発生も考慮されなければならない。

3.6.5.3.2.5 腫瘍のタイプ、腫瘍形成時間の減少

通常見られないタイプの腫瘍あるいは形成までに要する時間が減少した腫瘍は、たとえ腫瘍の発生頻度が統計学的に有意でなかったとしても、化学品の発がん性に対する証拠の重み付けに加えられるであろう。

通常、トキシコキネティクスは少なくとも質的な観点からは動物とヒトで同じであると仮定されている。一方、動物におけるある種の腫瘍は、試験に用いる動物種に特有なトキシコキネティクスやトキシコダイナミクスに関連している可能性があり、ヒトの発がん性の予測には使えないであろう。非常にわずかながらそのような例が国際的に認められている。一つの例は、 α 2u-グロブリン腎障害を誘発する化学物質による雄ラットでの腎腫瘍にはヒトでの妥当性がないというものである (IARC, Scientific Publication No147)。特殊な腫瘍タイプを割り引いて考えたとしても、動物実験における腫瘍形成の評価においては専門家の判断がなされなければならない。

* 参考文献

Cohen, S.M., J. Klaunig, M.E. Meek, R.N. Hill, T. Pastoor, L. Lehman-McKeeman, J. Bucher, D.G. Longfellow, J. Seed, V. Dellarco, P. Fenner-Crisp, and D. Patton. 2004. *Evaluating the human relevance of chemically induced animal tumors. Toxicol. Sci.*, 78(2): 181-186.

Cohen, S.M., M.E. Meek, J.E. Klaunig, D.E. Patton, P.A. Fenner-Crisp. 2003. *The human relevance of information on carcinogenic modes of action: overview. Crit. Rev. Toxicol.* 33(6), 581-9.

Meek, M.E., J.R. Bucher, S.M. Cohen, V. Dellarco, R.N. Hill, L. Lehman-McKeeman, D.G. Longfellow, T. Pastoor, J. Seed, D.E. Patton. 2003. *A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action. Crit. Rev. Toxicol.*, 33(6), 591-653.

Sonich-Mullin, C., R. Fielder, J. Wiltse, K. Baetcke, J. Dempsey, P. Fenner-Crisp, D. Grant, M. Hartley, A. Knapp, D. Kroese, I. Mangelsdorf, E. Meek, J.M. Rice, and M. Younes. 2001. *The Conceptual Framework for Evaluating a Mode of Action for Chemical Carcinogenesis. Reg. Tox. Pharm.* 34, 146-152.

International Programme on Chemical Safety Harmonization Group. 2004 *Report of the First Meeting of the Cancer Working Group. World Health Organization. Report IPCS/HSC-CWG-1/04. Geneva*

International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Preambles to volumes. World Health Organization. Lyon, France.*

S.M. Cohen, P.A. Fenner-Crisp, and D.E. Patton. 2003. *Special Issue: Cancer Modes of Action and Human Relevance. Critical Reviews in Toxicology, R.O. McClellan, ed., Volume 33/Issue 6. CRC Press.*

C.C. Capen, E. Dybing and J.D. Wilbourn. 1999. *Species differences in Thyroid, Kidney and Urinary Bladder Carcinogenesis. International Agency for Research on Cancer, Scientific Publication No 147.*

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。

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：ヒト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、ヒト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ヒト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ヒト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：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行われる。

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、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には、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。できれば他の補足情報もあることが望ましいが、ヒト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

授乳に対するまたは授乳を介した影響

授乳に対するまたは授乳を介した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、または授乳中の子供の健康に懸念をもたらす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ヒトで得られた場合。

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、固有成因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、ヒトで得られた証拠は、ヒト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。ヒト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、ヒト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、投与経路がヒト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て、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 動物およびヒト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、これによってヒト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、それがヒト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ヒト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思なされるならば、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。

- (a) 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。
- (b) 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
- (c) 受胎率 (着床が認められた動物数/交尾動物数×100)¹
- (d) 妊娠期間 (出産に至る場合)
- (e) 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。
- (f) 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。
- (g) 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。

(h) 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、ヒト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ヒト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ヒト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ない。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、またはヒト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なることも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、ヒト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、例えばヒト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、ヒトで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、当該混合物の有害性を適切に特定するための、個々の成分および類似の試験された混合物に関して十分なデータがある場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの原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、授乳に対するまたは授乳を介した影響について分類され、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、授乳に対するまたは授乳を介した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^a

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	授乳に対するまたは授乳を介した影響に関する追加区分
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)	
授乳に対するまたは授乳を介した影響に関する追加区分			≥0.1% (注 1)
			≥0.3% (注 2)

^a 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 1： 区分 1 生殖毒性成分あるいは授乳に対するまたは授乳を介した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% の間で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に対するまたは授乳を介した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% の間で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。

注記 4： 区分 2 生殖毒性成分が ≥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

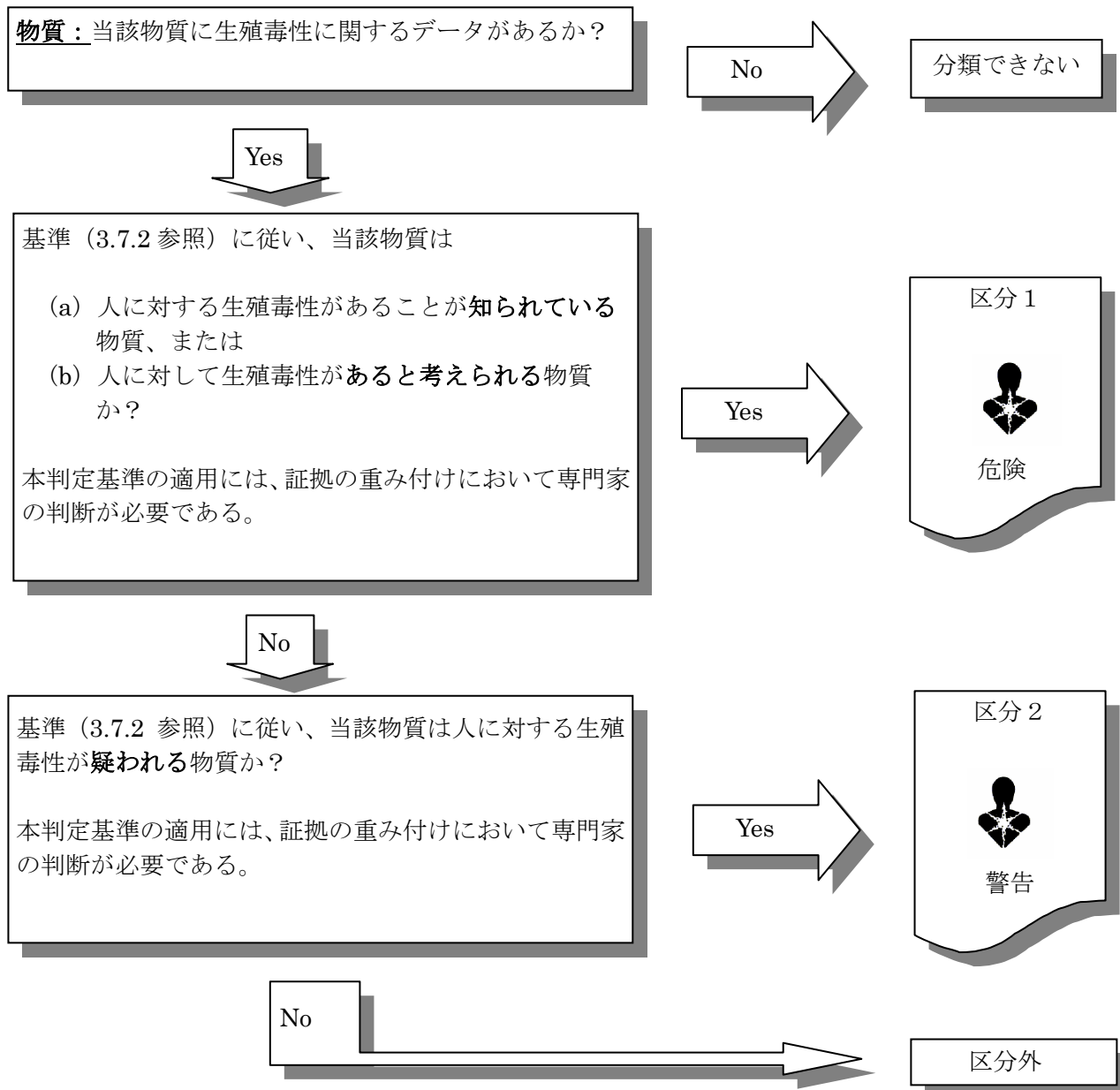
	区分 1A	区分 1B	区分 2	授乳に対するまたは授乳を介した影響に関する追加区分
シンボル	健康有害性	健康有害性	健康有害性	シンボルなし
注意喚起語	危険	危険	警告	注意喚起語なし
危険有害性情報	生殖能または胎児への悪影響のおそれ (もし判れば影響の内容を記載する)(他の経路からの暴露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害な暴露経路を記載)	生殖能または胎児への悪影響のおそれ (もし判れば影響の内容を記載する)(他の経路からの暴露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害な暴露経路を記載)	生殖能または胎児への悪影響のおそれの疑い (もし判れば影響の内容を記載する)(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

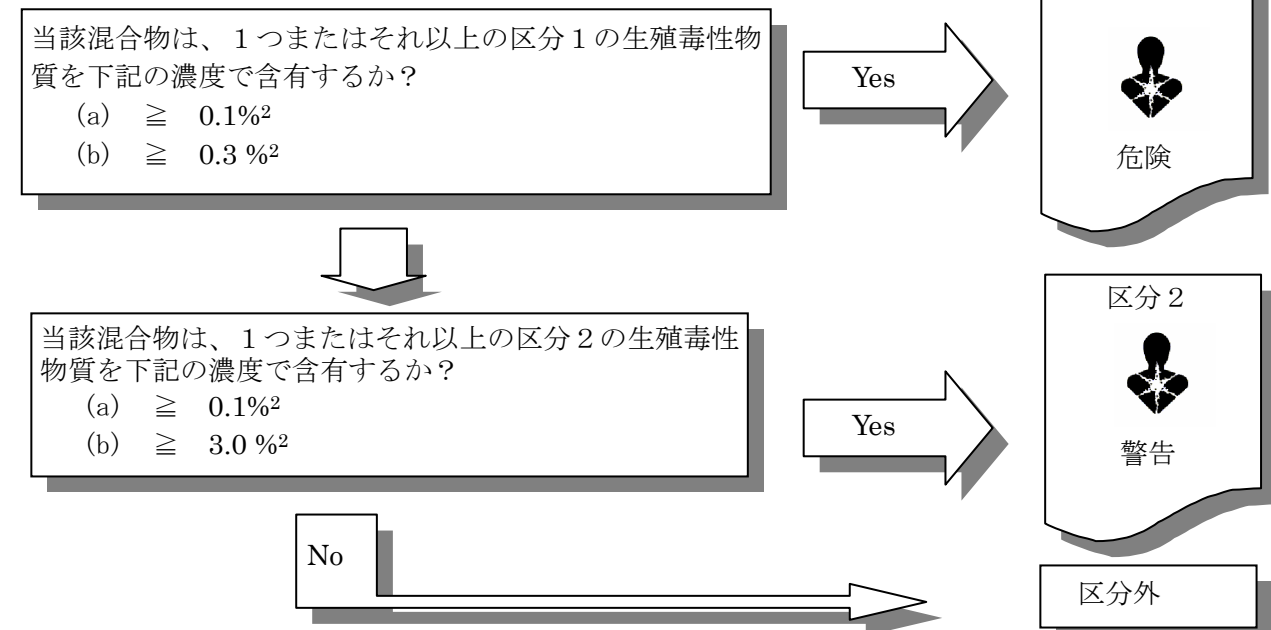


(次ページに続く)

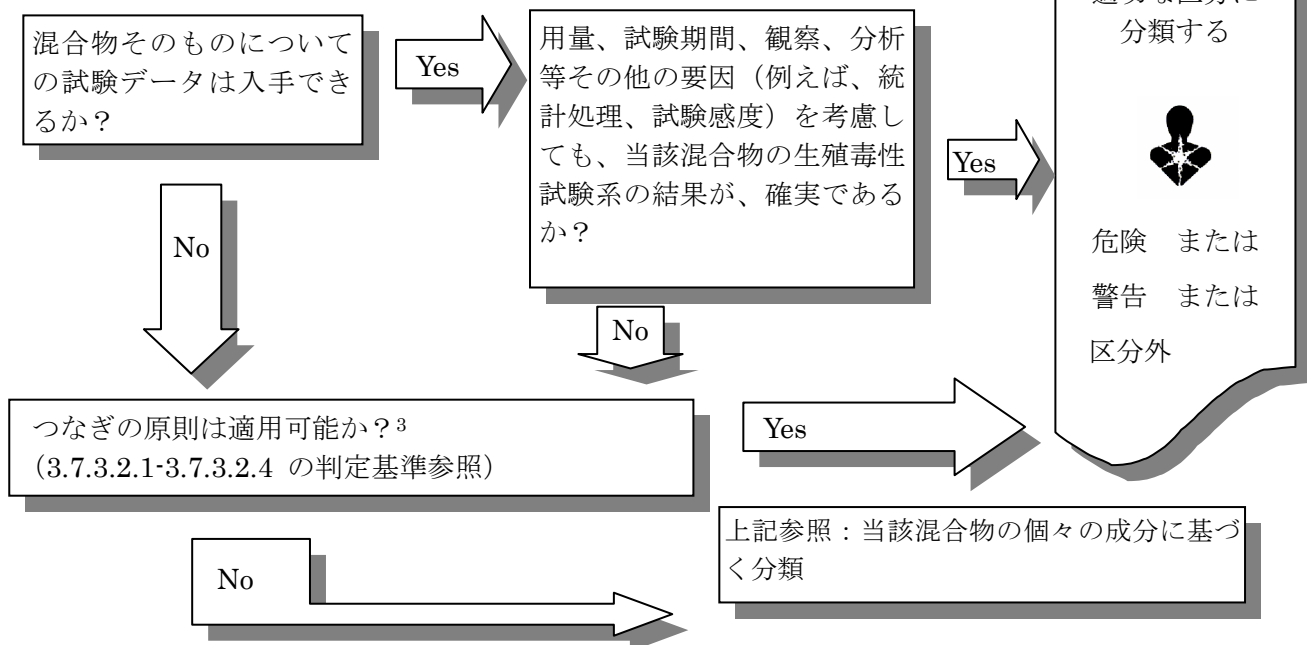
3.7.5.1.2 混合物の判定論理 3.7.2

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



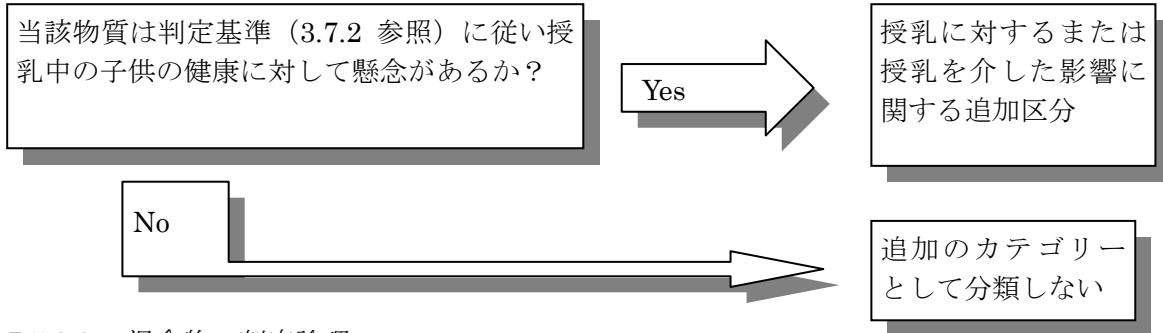
ケースバイケースでの分類の修正



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3.7.1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3.7.3.2に照らして断定的なものではない。

3.7.5.2 授乳に対するまたは授乳を介した影響の判定論理

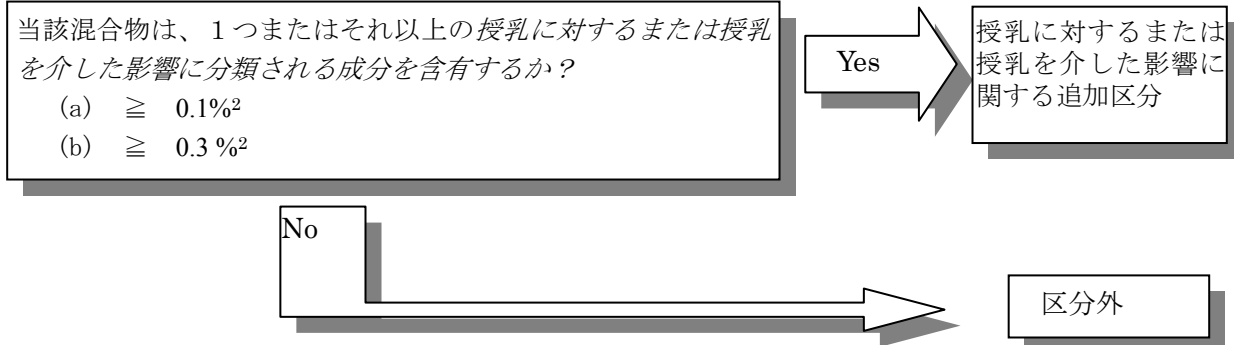
3.7.5.2.1 物質の判定論理 3.7.3



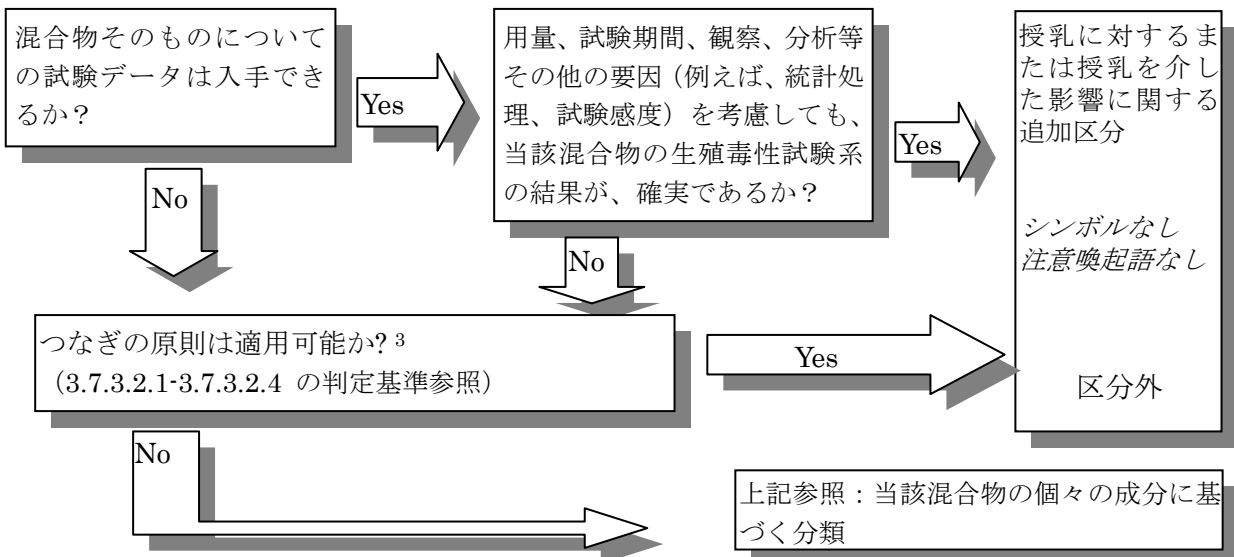
3.7.5.2.2 混合物の判定論理

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



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 3.7.1 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 3.7.3.2 に照らして決定的なものでなければならない。

第 3.8 章

特定標的臓器毒性（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毒性物質であるかどうか、および、それに暴露したヒト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ヒト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、これらの変化がヒト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、ヒト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 特定標的臓器毒性は、ヒト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毒性の分類については、*特定標的臓器毒性—反復暴露*（第 3.9 章）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/眼刺激性（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）
- (h) 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 参照）の基準および混合物の区分（3.8.3 参照）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 特定標的臓器毒性（単回暴露）のための区分

区分1：ヒト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ヒト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：

- (a) ヒト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、
- (b) 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ヒト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るべき用量/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ヒト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ヒト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、ヒトでの証拠も、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、ヒト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 ヒトでの疾患の発生、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 特定標的臓器毒性を評価するために必要な情報は、ヒトにおける単回暴露、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、標的臓器毒性のヒト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)ヒト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。

ヒトにおける用量/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 ヒトでの経験/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。

3.8.2.1.7.3 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ヒト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。

ヒト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。ヒト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ヒト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適切な用量/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ためのものである。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ヒト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. 特定の毒性プロファイルは、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、特定の毒性プロファイルは、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ヒト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毒性影響が明確に実証されたヒト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、ヒトの陽性データは、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毒性がヒトとの関連性がない、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、特定標的臓器毒性影響を示すヒト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、主としてヒトのデータに基づく認められている。
- (b) 主観的なヒトの観察は、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) ヒト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へ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ヒト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、混合物についてヒト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毒性有害性を決定する試験がなされていないが、当該混合物の有害性を適切に特定するための、個々の成分および類似の試験された混合物に関して十分なデータがある場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの原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^a

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 標的臓器毒性物質	≥1.0%（注記 1） ≥10%（注記 2）	1.0% ≤ 成分 < 10%（注記 3）
区分 2 標的臓器毒性物質	—	≥1.0%（注記 4） ≥10%（注記 5）

^a 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 1: 区分 1 の標的臓器毒性物質が 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% の間で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、ラベル表示は、任意となる。ある規制所管官庁は、その成分が 1.0%と 10%の間で混合物中に存在する場合には表示を選択し、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 5: 区分 2 の特定標的臓器毒性物質が、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。

3.8.3.4.2 これらのカットオフ値およびその結果として生じる分類は、単回および反復投与標的臓器毒性物質の両方に同等にそして適切に適用されるべきである。

3.8.3.4.3 混合物は、単回および反復投与毒性のいずれかまたは両方について、独立して分類されるべきである。

3.8.3.4.4 複数の臓器系に影響を与える毒性物質が組合せて使用される場合は、増強作用または相乗作用を考慮するように注意を払うべきである。なぜなら、一部の物質は、混合物中の他の成分がその毒性影響を増強することが知られている場合、<1%の濃度で標的臓器毒性を引き起こす可能性があるからである。

3.8.3.4.5 区分 3 の成分を含む混合物の毒性を外挿する際には、注意を払うべきである。20%のカットオフ値が提案されてきた。しかしながら、区分 3 の成分によっては、このカットオフ値がさらに大きくなったり小さくなったりすることがあること、気道刺激性の影響はある濃度以下では生じないが、麻酔作用等他の影響はこの 20%の値以下でも生じうるということを認識するべきである。専門家の判断が行われるべきである。

3.8.4 危険有害性情報の伝達

3.8.4.1 表示要件についての一般のおよび特別の考察は、*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。

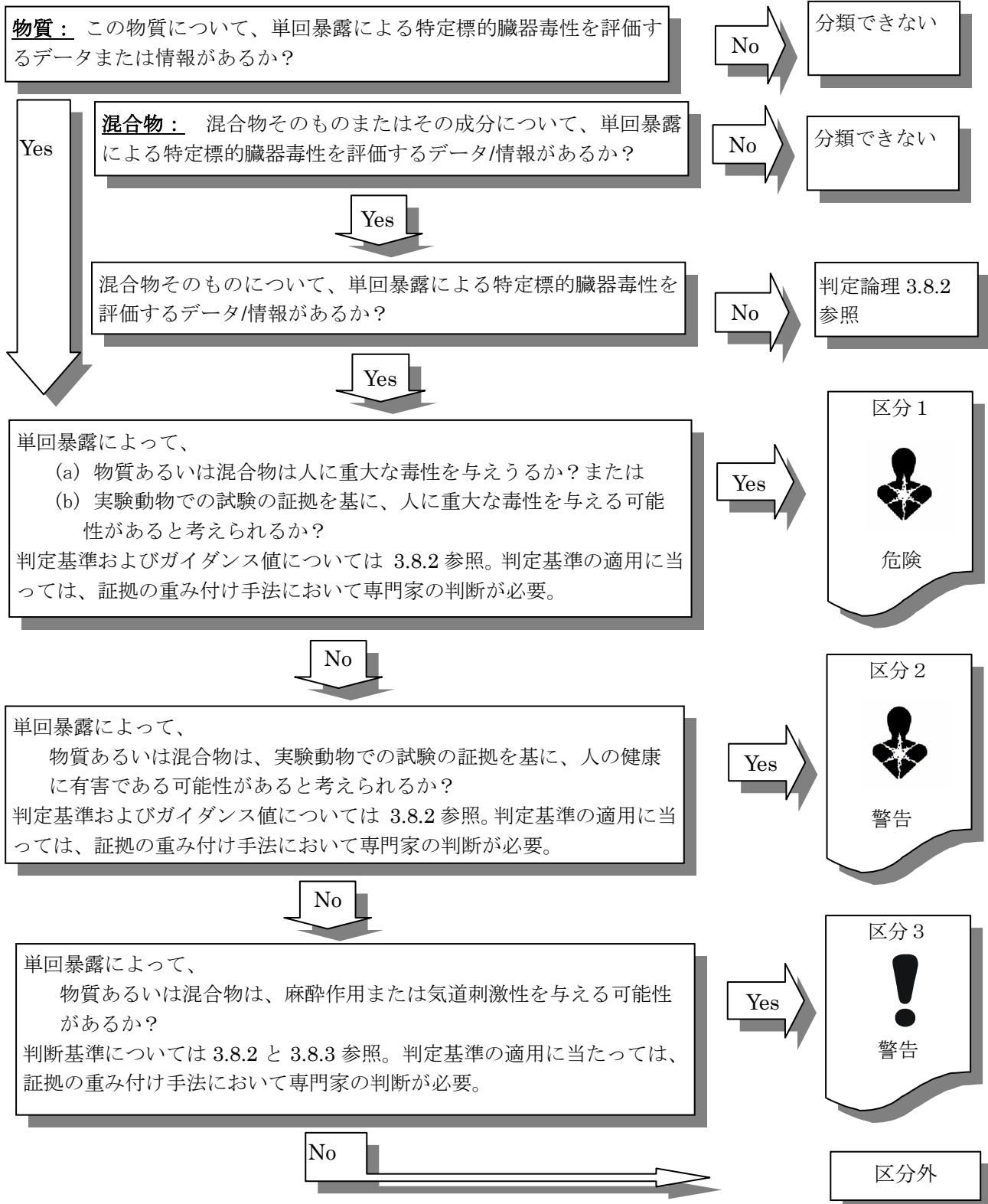
表 3.8.3 単回暴露による特定標的臓器毒性のラベル要素

	区分 1	区分 2	区分 3
シンボル	健康有害性	健康有害性	感嘆符
注意喚起語	危険	警告	警告
危険有害性情報	臓器の障害 (もし判れば影響を受けるすべての臓器を記載) (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)	臓器の障害のおそれ (もし判れば影響を受けるすべての臓器を記載) (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)	(気道刺激性) 呼吸器への刺激のおそれ または (麻酔作用) 眠気やめまいのおそれ

3.8.5 単回暴露による特定標的臓器毒性の判定論理

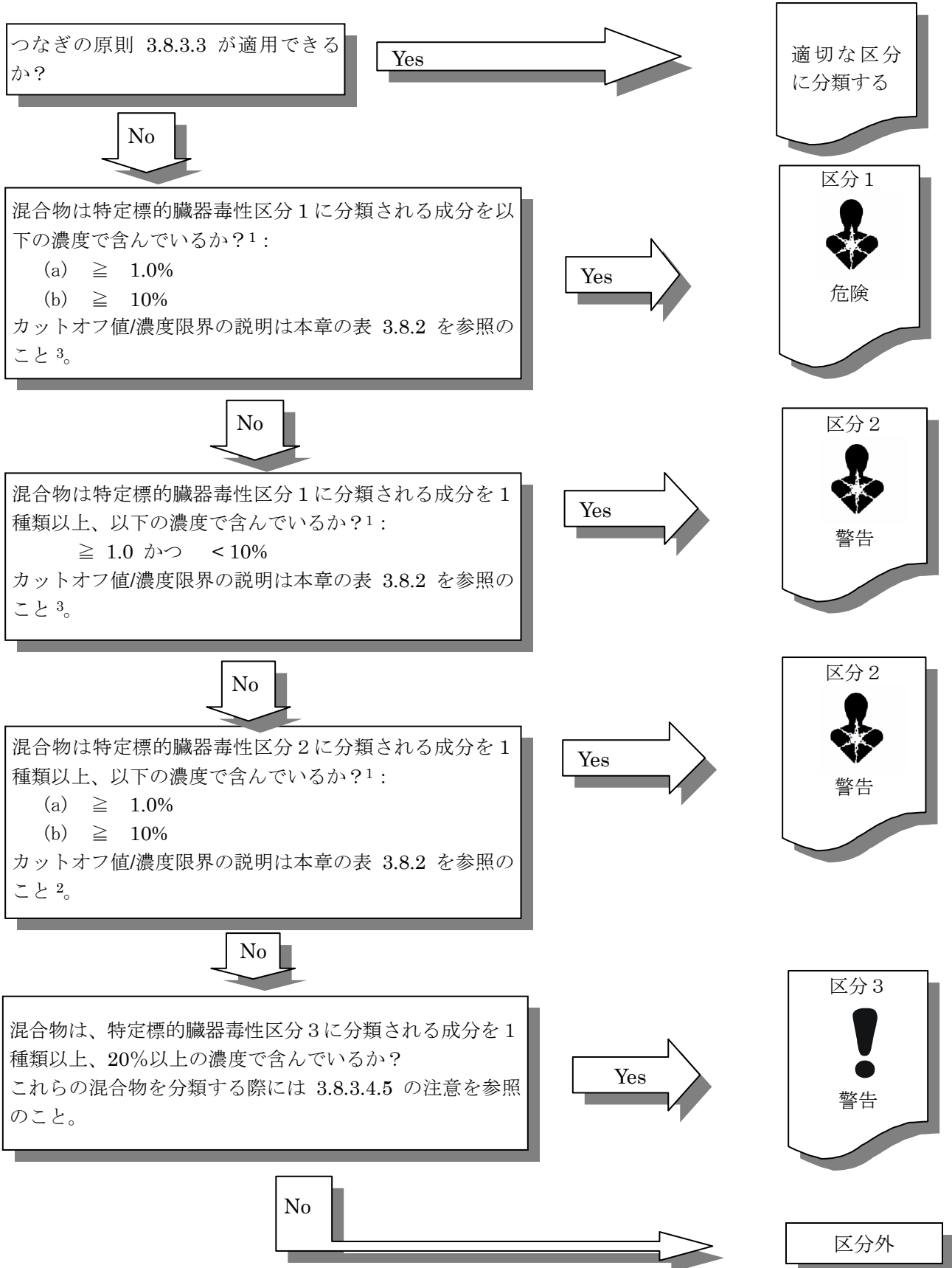
以下に示す判定論理は、調和分類システムには含まれないが、追加の手引きとして、ここで述べる。分類の責任者に対し、この判定論理を使用する前および使用する際に判定基準についてよく調べ理解することを強く勧める。

3.8.5.1 判定論理 3.8.1



(次ページに続く)

3.8.5.2 判定論理 3.8.2



¹ 本章の 3.8.2 ならびに 1.3 章の 1.3.3.2 「カットオフ値/濃度限界の使用」を参照のこと。

² 説明ならびに手引きについては 3.8.3.4 ならびに表 3.8.2 を参照のこと。

第 3.9 章

特定標的臓器毒性（反復暴露）

3.9.1 定義および一般的考察

3.9.1.1 この文書の目的は、反復暴露によって起こる特異的な非致死性の特定標的臓器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、不可逆的、あるいは急性または遅発性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。

3.9.1.2 この分類は、ある化学物質が特定標的臓器毒性物質であるか、およびそれに暴露されるヒトに対して健康への悪影響を及ぼす可能性があるものかどうかを識別する。

3.9.1.3 分類は、ある物質に対する反復暴露がヒト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、これらの変化がヒトの健康状態に関連性があるということについて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、ヒトのデータを優先的な証拠とすることが確認されている。

3.9.1.4 評価においては、単一の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、いくつも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。

3.9.1.5 特定標的臓器毒性は、ヒト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、起こり得る。

3.9.1.6 GHS における単回暴露での非致死性毒性の分類については **特定標的臓器毒性－単回暴露**（第 3.8 章）に述べられており、したがって本章からは除外されている。急性毒性、眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性、皮膚腐食性/刺激性、皮膚および呼吸器の感作性、発がん性、変異原性、生殖毒性などその他の個々の毒性については GHS で別個に扱われているため、本章には含まれない。

3.9.2 物質の分類基準

3.9.2.1 物質は、影響を生ずる暴露期間および用量/濃度を考慮に入れて勧告されたガイダンス値（3.9.2.9 参照）の使用を含む、入手されたすべての証拠の重みに基づいて専門家の行った判断によって、特定標的臓器毒性物質として分類される。そして、観察された影響の性質および重度によって 2 種の区分のいずれかに分類される。

図 3.9.1 特定標的臓器毒性（反復暴露）のための区分

区分1：ヒト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反復暴露によってヒトに重大な毒性を示す可能性があると考えられる物質

物質を区分1に分類するのは、次に基づいて行う：

- (a) ヒト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、
- (b) 実験動物での適切な試験において、一般的に低い暴露濃度で、ヒトの健康に関連のある重大な、または強い毒性影響を生じたという所見。証拠評価の重み付けの一環として使用すべき用量/濃度のガイダンス値は後述する（3.9.2.9 参照）。

区分2：動物実験の証拠に基づき反復暴露によってヒト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、ヒト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う。分類に役立つ用量/濃度のガイダンス値は後述する（3.9.2.9 参照）。

例外的なケースにおいてヒトでの証拠を、物質を区分2に分類するために使用できる（3.9.2.6 参照）。

注記：いずれの区分においても、分類された物質によって最初に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（例えば肝毒性物質、神経毒性物質）、その目的にそって分類するよう努力すべきである。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に二次的影響を起こすことがある。

3.9.2.2 分類した物質が損傷を起こした暴露経路を明示すべきである。

3.9.2.3 分類は、後述の手引きを含む、入手された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。

3.9.2.4 ヒトでの疾患の発生情報、疫学情報および実験動物を用いて実施した試験結果を含む、すべてのデータについての証拠の重み付けは、分類に役立つ特定標的臓器毒性影響を実証するために使用される。これは長年にわたって集められた大量の産業毒性学データを利用することになる。評価は、校閲され公表された研究論文および規制所管官庁が受理し得る追加データを含む、すべての既存データに基づくべきである。

3.9.2.5 特定標的臓器毒性を評価するために必要な情報は、ヒトにおける反復暴露、例えば、家庭、作業場あるいは環境中での暴露、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 28 日間、90 日間または生涯試験（2 年間まで）であり、標的組織/臓器に対する毒性影響を確認するための血液学的検査、臨床化学的検査、詳細な肉眼的および病理組織学的検査を含んでいる。その他の動物種を用いて実施された反復投与試験のデータも利用し得る。また、その他の長期暴露試験、例えば、発がん性試験、神経毒性試験または生殖毒性試験も、分類評価のために使用する特定標的臓器毒性の証拠を提供するかもしれない。

3.9.2.6 例外的な場合に、特定標的臓器毒性のヒトでの証拠を有するある種の物質を、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)ヒト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度に基づく場合である。ヒトにおける用量/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証拠が、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が入手されている場合、その化学物質は区分1に分類するべきである。

3.9.2.7 分類を支持すると考えられる影響

3.9.2.7.1 一貫して特定できる毒性作用を有する物質に反復暴露したという証拠がある場合には、分類を支持する。

3.9.2.7.2 ヒトでの経験/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、暴露条件については不確実なことがしばしばであり、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は提供されないと理解されている。

3.9.2.7.3 実験動物での適切な試験からの証拠は、臨床所見、血液学検査、臨床化学検査、肉眼および顕微鏡による病理組織学的検査の形で、はるかに詳細な内容を提供することができ、そして、これは生命への危険には至らないが機能障害を起こすかもしれない有害性を、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ヒトの健康との関連性は、分類の過程において考慮を払う必要がある。ヒトまたは実験動物における関連のある毒性影響の例を、以下に示す。

- (a) 反復あるいは長期暴露に起因する罹患または死亡。比較的低い用量/濃度においても、当該物質またはその代謝物の生物蓄積によって、あるいは反復暴露によって解毒過程が機能しなくなることによって、反復暴露で罹患または死亡に至る可能性がある；
- (b) 中枢神経系抑制、および特定の感覚器（例えば視覚、聴覚および嗅覚）に及ぼす影響を含む、中枢または末梢神経系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、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（例えば、肝臓における重度の脂肪変化）；
- (g) 再生が不可能な生体臓器における明白な細胞死の証拠（細胞の退化および細胞数の減少を含む）；

3.9.2.8 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ている影響があることが認められている。ヒトまたは実験動物におけるこのような影響の例を、以下に示す；

- (a) 毒性学的にはいくらか重要かもしれないが、それだけでは「有意な」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の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) 物質が誘発する種に特異な毒性メカニズムで、合理的確実性をもってヒトの健康との関係性を持たないことが実証されたものは分類を正当化すべきでない。

3.9.2.9 実験動物を用いて実施した試験で得られた結果に基づいた分類を補助するガイダンス値

3.9.2.9.1 実験動物を使って行われた研究において、実験の暴露時間および用量/濃度を参照することなく影響の観察にのみ依存することは、「すべての物質は潜在的に毒性を有し、毒性は用量/濃度および暴露時間の関数となる」という毒物学の基本概念の1つを無視していることになる。実験動物を使った研究の大半においては、試験指針には上限値の用量が使われている。

3.9.2.9.2 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示されたことのある用量/濃度を考察するための用量/濃度「ガイダンス値」を表3.9.1に掲げる。そのようなガイダンス値を提案する主要な論拠は、すべての化学物質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確認される妥当な用量/濃度が存在するに違いないからである。また、動物を用いて実施される反復投与試験は、試験目的を最も効果的にするために、使用した最高用量で毒性を生ずるよう設計され、ほとんどの試験では、少なくとも最高用量ではいくつかの毒性影響を示す。したがって、決定すべきことは、どのような作用が生ずるかだけでなく、どのような用量/濃度で作用が生じるか、そして、それをヒトに対してどのように関連づけるかである。

3.9.2.9.3 したがって、動物試験において、分類すべきかもしれない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と比較して、試験した暴露期間およびこれらの影響が認められた用量/濃度を考察することは、分類の必要性を評価するのを助けるための有益な情報を提供する（毒性影響は有害性と、暴露期間および用量/濃度との結果であるから）。

3.9.2.9.4 ガイダンス値またはそれ以下の用量/濃度で重大な毒性影響が観察されたかを参照することで、分類の決定が影響されることがある。

3.9.2.9.5 提案されたガイダンス値は、基本的にはラットを用いて実施した標準の90日間毒性試験で認められた影響に基づいている。このガイダンス値は、「有効用量は暴露濃度および暴露時間に正比例する」という吸入についてのハーバー規則に類似した用量/暴露時間外挿を用いて、より長期の、またはより短期の暴露毒性試験に相当するガイダンス値を外挿する基礎として使用される。その評価はケースバイケースを原則に行うべきである。例えば、28日間の試験については、下記のガイダンス値を3倍して使用する。

3.9.2.9.6 したがって区分1への分類に当たっては、実験動物を使った90日間の反復投与試験において、表3.9.1に示すガイダンス値（案）またはこれを下回る値で観察された重大な毒性影響が、分類を正当化するものとなる。

表 3.9.1 区分1への分類を助けるガイダンス値

暴露経路	単位	ガイダンス値(用量/濃度)
経口 (ラット)	mg/kg 体重/日	10
経皮 (ラットまたはウサギ)	mg/kg 体重/日	20
吸入 (ラット) 気体	ppm/6 時間/日	50
吸入 (ラット) 蒸気	mg/リットル/6 時間/日	0.2
吸入 (ラット) 粉塵/ミスト/ヒューム	mg/リットル/6 時間/日	0.02

注記: 「bw」は「体重」、「h」は「時間」、「d」は「日」を表す。

3.9.2.9.7 区分2への分類については、実験動物を用いて実施した90日間反復投与試験で観察され、かつ表3.9.2に示すガイダンス値(案)の範囲内で起こることが認められた有意な毒性影響が、分類を正当化するものとなる。

表 3.9.2 区分2への分類を助けるガイダンス値

暴露経路	単位	ガイダンス値範囲(用量/濃度)
経口 (ラット)	mg/kg 体重/日	10~100
経皮 (ラットまたはウサギ)	mg/kg 体重/日	20~200
吸入 (ラット) 気体	ppm/6 時間/日	50~250
吸入 (ラット) 蒸気	mg/リットル/6 時間/日	0.2~1.0
吸入 (ラット) 粉塵/ミスト/ヒューム	mg/リットル/6 時間/日	0.02~0.2

注記: 「bw」は「体重」、「h」は「時間」、「d」は「日」を表す。

3.9.2.9.8 3.2.9.9.6 および 3.2.9.9.7 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ためのものである。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。

3.9.2.9.9 反復投与動物試験においてガイダンス値以下の用量/濃度、例えば 100mg/kg 体重/日以下の経口投与で、ある毒性が観察されても、この影響を受けやすいことが知られている特定系統の雄ラットだけに認められた腎毒性のように、影響の性質によっては分類しないと決定することもありうる。逆に、特定の毒性プロフィールが、動物試験においてガイダンス値以上の用量/濃度、例えば 100mg/kg 体重/日以上での経口投与で起こることがあり、そして他の情報源からの補足情報、例えば、他の長期投与試験またはヒトでの症例経験などその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。

3.9.2.10 その他の考慮事項

3.9.2.10.1 化学物質が動物データのみによって特徴付けられる場合(新規化学物質に典型的な事例であるが、多くの既存化学物質も同様に)、分類プロセスには、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。

3.9.2.10.2 化学物質への反復または長期暴露に確実に起因するとされる特定標的臓器毒性影響を示す、適正に実証されたヒトのデータが入手できた場合、その物質は分類できる。投与量が推定でしかなくても、ヒトの陽性データは動物データに優先する。したがって、ある化学物質が、動物試験のために提案された用量/濃度ガイダンス値、またはそれ以下の投与量で特定標的臓器毒性が認められず、分類されなかつ

た場合、もしもその後に特定標的臓器毒性影響を示すヒトでの疾患の発生データが入手されれば、その物質を分類すべきである。

3.9.2.10.3 特定標的臓器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等他の重要な要因の考慮からの実質的な支援も合わせて、すでに分類された構造類似体から専門家の判断に基づいて外挿して、分類することも可能であろう。

3.9.2.10.4 規制システムによっては、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。

3.9.3 混合物の分類基準

3.9.3.1 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、特定標的臓器毒性について分類される。

3.9.3.2 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、混合物についてヒトで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、混合物はこのデータの証拠の重み付け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、暴露期間、観察、または分析が、結論を不確かたにさせることのないように注意を払うべきである。

3.9.3.3 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)

3.9.3.3.1 混合物そのものは、特定標的臓器毒性を決定するために試験が行われていないが、当該混合物の有害性を適切に特定するための、個々の成分および類似の試験された混合物に関して十分なデータがある場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの原則に従って使用される。これによって、分類プロセスに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できる。

3.9.3.3.2 希釈

混合物が、毒性の最も低い成分と同等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ことが予想されれば、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。

3.9.3.3.3 製造バッチ

複合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。

3.9.3.3.4 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、その混合物は追加試験なしで区分1に分類すべきである。

3.9.3.3.5 1つの毒性区分内の内挿

混合物 A と B は同じ毒性区分に分類され、混合物 C の毒性学的活性成分の濃度が混合物 A と B の中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みなされる。

3.9.3.3.6 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。

3.9.3.3.7 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時に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ゾール形態の混合物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、個別に考慮されるべきである。

3.9.3.4 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た場合の混合物の分類

3.9.3.4.1 当該混合物自身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、少なくとも1つの成分が特定標的臓器毒性物質について区分1または区分2として分類され、そして区分1や区分2それぞれについて以下の表 3.9.3 に示される適切なカットオフ値/濃度限界またはそれ以上の濃度で存在する場合、その混合物は、単回暴露、反復暴露、または両方について、特定標的臓器毒性物質（指定された特定の器官臓器の）として分類される。

表 3.9.3 混合物の分類のための、特定標的臓器毒性物質として分類された混合物の成分のカットオフ値/濃度限界^a

成分の分類：	混合物の分類のためのカットオフ値/濃度限界：	
	区分 1	区分 2
区分 1 標的臓器毒性物質	≥ 1.0% (注 1)	1.0% ≤ 成分 < 10% (注 3)
	≥ 10% (注 2)	1.0% ≤ 成分 < 10% (注 3)
区分 2 標的臓器毒性物質		≥ 1.0% (注 4)
		≥ 10% (注 5)

^a 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 1：区分 1 の特定標的臓器毒性物質が 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%の間で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ラベル表示を要求しないことになる。

注記 2：区分 1 の特定標的臓器毒性物質が、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 の特定標的臓器毒性物質が 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 の特定標的臓器毒性物質が 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、ラベル表示は、任意となる。ある規制所管官庁は、その成分が 1.0%と 10%の間で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、この場合にラベル表示を要求しないことになる。

注記 5：区分 2 の特定標的臓器毒性物質が、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。

3.9.3.4.2 これらのカットオフ値およびその結果として生じる分類は、単回および反復投与標的臓器毒性物質の両方に同等にそして適切に適用されるべきである。

3.9.3.4.3 混合物は、単回および反復投与毒性のいずれかまたは両方について、独立して分類されるべきである。

3.9.3.4.4 複数の臓器系に影響を与える毒性物質が組合せて使用される場合は、増強作用または相乗作用を考慮するように注意を払うべきである。なぜなら、一部の物質は、混合物中の他の成分がその毒性影響を増強することが知られている場合、1%未満の濃度で特定標的臓器毒性を引き起こす可能性があるからである。

3.9.4 危険有害性情報の伝達

表示要件についての一般的小および特別の考察は、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統括表がある。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。

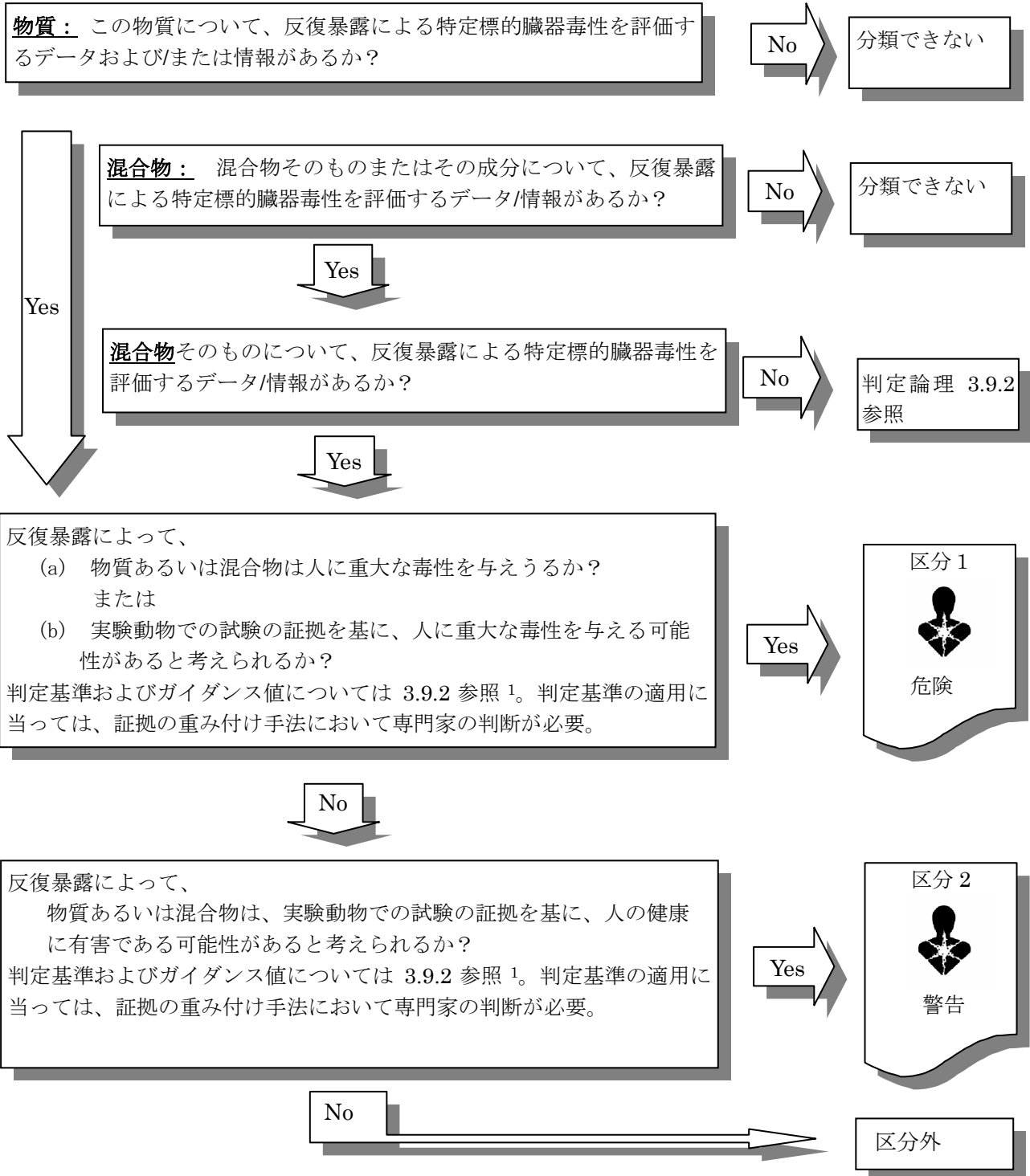
表 3.9.4 反復暴露による特定標的臓器毒性のラベル要素

	区分 1	区分 2
シンボル	健康有害性	健康有害性
注意喚起語	危険	警告
危険有害性情報	長期にわたるまたは反復暴露による臓器の障害（判っていれば影響を受けるすべての臓器名を記載）（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）	長期にわたるまたは反復暴露による臓器の障害のおそれ（判っていれば影響を受けるすべての臓器名を記載）（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）

3.9.5 反復暴露による特定標的臓器毒性の判定論理

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、ここで述べる。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。

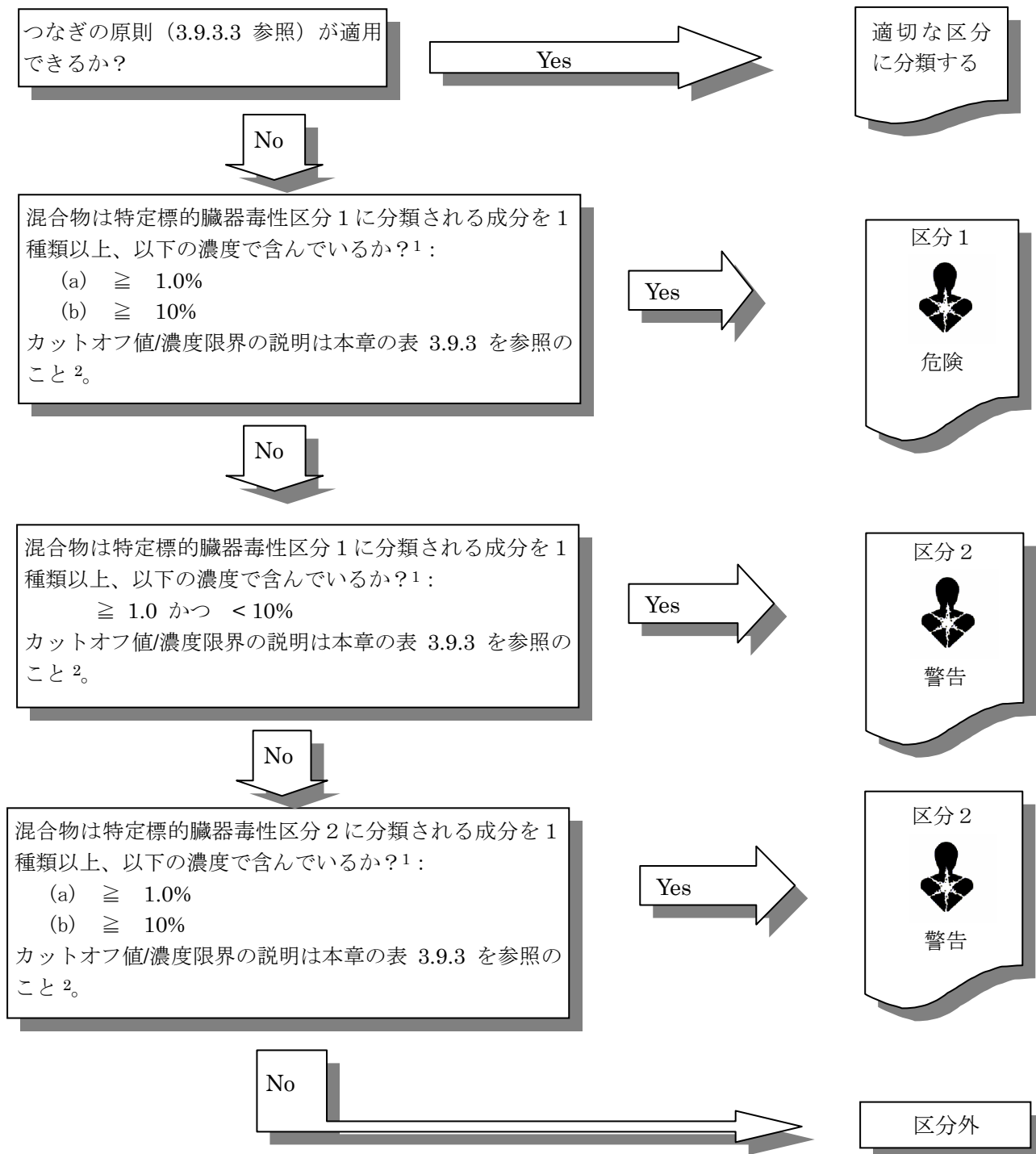
3.9.5.1 判定論理 3.9.1



(次ページに続く)

¹ 本章の 3.9.2、表 3.9.1 および 3.9.2、ならびに 1.3 章の 1.3.3.2「カットオフ値/濃度限界の使用」を参照のこと。

3.9.5.2 判定論理 3.9.2



¹ 本章の 3.9.2、表 3.9.1 および 3.9.2、ならびに 1.3 章の 1.3.3.2 「カットオフ値/濃度限界の使用」を参照のこと。

² 説明ならびに手引きについては 3.9.3.4 および 3.9.4 ならびに表 3.9.3 を参照のこと。

第 3.10 章

吸引性呼吸器有害性

3.10.1 定義と一般のおよび特殊な問題

3.10.1.1 この章の目的は、ヒトに吸引性呼吸器有害性をもつ物質または混合物を分類する方法を示すことである。

3.10.1.2 誤嚥とは、液体または固体の化学物質が口または鼻腔から直接、または嘔吐によって間接的に、気管および下気道へ侵入することをいう。(訳者注：Aspiration を「誤嚥」、Aspiration Hazard を「吸引性呼吸器有害性」と訳している)

3.10.1.3 吸引性呼吸器有害性は、誤嚥後に化学肺炎、種々の程度の肺損傷を引き起こす、あるいは死亡のような重篤な急性の作用を引き起こす。

3.10.1.4 誤嚥は、原因物質が喉頭咽頭部分の上気道と上部消化官の岐路部分に入り込むと同時になされる吸気により引き起こされる。

3.10.1.5 物質または混合物の誤嚥は、それを摂取した後に嘔吐した時も起こりうる。このことは、急性毒性を有するため摂取後吐かせることを推奨している場合、表示に影響を及ぼすかもしれない。物質/混合物が誤嚥の危険性に分類される毒性も示す場合は、吐かせることについての推奨は修正する必要があるであろう。

3.10.1.6 特殊な考慮

3.10.1.6.1 化学物質の誤嚥に関する医学文献レビューでは、ある炭化水素(石油留分)およびある種の塩素化炭化水素は、ヒトに吸引性呼吸器有害性をもつことを明らかにした。一級アルコール、およびケトン¹は動物実験にのみ吸引性呼吸器有害性が示されている。

3.10.1.6.2 動物における吸引性呼吸器有害性を決定するための方法論は活用されているが、標準化されたものはない。動物実験で陽性であるという証拠は、ヒトに対して、吸引性呼吸器有害性に分類される毒性があるかもしれないという指針として役立つ程度である。吸引性呼吸器有害性に関する動物データを評価する際は、特別な配慮をしなければならない。

3.10.1.6.3 分類基準は動粘性率を参照している。以下に、粘性率と動粘性率の変換を示す。

$$\text{粘性率 (mPa}\cdot\text{s)} \div \text{密度 (g/cm}^3\text{)} = \text{動粘性率 (mm}^2\text{/s)}$$

3.10.1.6.4 エアゾール/ミスト製剤の分類

エアゾールおよびミスト製剤は通常、自己加圧式容器、引き金となる装置、ポンプなどで形成される容器から噴霧される。これらの製剤の分類の鍵は、製剤が噴霧後に誤嚥されるほどに口内に溜まるかどうかである。容器からのミストまたはエアゾールが微細であれば、口内には溜まらないかもしれないが、製剤が(霧状ではなく)流れのようになって噴霧されれば、口内に溜まり誤嚥される可能性がある。通常、引き金となる装置とポンプで形成される噴霧器によって噴霧されるミストは粗い粒子であるため、口内に溜まり誤嚥される場合がある。ポンプ装置を取り外すことができ、直接内容物を飲み込むことが可能な場合には、分類を考慮すべきである。

3.10.2 物質の分類基準

表 3.10.1 : 吸引性呼吸器有害性の区分

区分	判定基準
区分 1: ヒトへの吸引性呼吸器有害性があると知られている、またはヒトへの吸引性呼吸器有害性があるとみなされる化学物質	区分 1 に分類される物質： (a) ヒトに関する信頼度が高く、かつ質の良い有効な証拠に基づく（注記 1 を参照）；. または (b) 40°C で測定した動粘性率が 20.5 mm ² /s 以下の炭化水素の場合。
区分 2: ヒトへの吸引性呼吸器有害性があると推測される化学物質	40°C で測定した動粘性率が 14 mm ² /s 以下で区分 1 に分類されない物質であって、既存の動物実験、ならびに表面張力、水溶性、沸点および揮発性を考慮した専門家の判断に基づく（注記 2 を参照）

注記 1: 区分 1 に含まれる物質の例はある種の炭化水素であるテレピン油およびパイン油である。

注記 2: この点を考慮し、次の物質をこの区分に含める所管官庁もあると考えられる: 3 以上 13 を超えない炭素原子で構成された一級のノルマルアルコール; イソブチルアルコールおよび 13 を超えない炭素原子で構成されたケトン。

3.10.3 混合物の分類基準

3.10.3.1 混合物そのものについてデータが利用できる場合の分類

混合物は、ヒトに関する信頼度が高く、かつ質の良い有効な証拠に基づき区分 1 に分類される。

3.10.3.2 混合物そのものについてデータが利用できない場合の混合物の分類: つなぎの原則 (*Bridging Principles*)

3.10.3.2.1 混合物そのものは吸引性呼吸器有害性を決定するための試験がなされていないが、当該混合物の有害性を適切に特定するための、個々の成分および類似の試験された混合物に関して十分なデータがある場合、これらのデータは以下のつなぎの原則に従って利用される。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利用可能なデータを可能な限り最大限に用いられるようになる。

3.10.3.2.2 希釈

混合物が吸引性呼吸器有害性をもたない物質で希釈され、その物質が他の成分または混合物の有害性に影響を与えないことが予想されれば、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。しかし、吸引性呼吸器有害性をもつ物質の濃度は 10% 以下に下げなければならない。

3.10.3.2.3 製造バッチ

混合物の製造バッチの吸引性呼吸器有害性は、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本質的に同等とみなすことができる。ただし、吸引性呼吸器有害性が、粘性または濃度によりもたらされ、バッチ間の有害性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。

3.10.3.2.4 区分1の混合物の濃縮

混合物が区分1に分類され、区分1である混合物の成分の濃度が増加すれば、新しい混合物は、追加試験なしで区分1に分類すべきである。

3.10.3.2.5 ひとつの毒性区分内での内挿

3つの混合物が同じ成分を持っており、混合物AとBが同じ毒性区分にあり、混合物Cの毒性学的に活性な成分が混合物AとBの中間の濃度である場合、混合物Cは、AおよびBと同じ毒性の区分であるとする。

3.10.3.2.6 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の吸引毒性に関するデータは実質的に同等であり、すなわちAとCは同じ有害性区分に属し、かつ、Bの吸引毒性には影響を与えることは予想されない。

混合物(i)が既に表3.10.1の判定基準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指定することができる。

3.10.3.3 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利用できる場合の混合物の分類

3.10.3.3.1 区分1

3.10.3.3.1.1 区分1に分類される物質を10%またはそれ以上含み、かつ40°Cで測定した動粘性率が 20.5 mm²/s以下である混合物。

3.10.3.3.1.2 2以上の明瞭な相に分離する混合物を分類する場合、いずれかの1相が、吸引性呼吸器有害性の区分1に分類される物質を10%以上含みかつ40°Cで測定した動粘性率が 20.5 mm²/s以下であるもの。

3.10.3.3.2 区分2

3.10.3.3.2.1 区分2に分類される物質を10%以上含み、かつ40°Cで測定した動粘性率が 14 mm²/s以下である混合物。

3.10.3.3.2.2 この区分に混合物を分類する場合、表面張力、水溶性、沸点、揮発性を考慮した専門家の判定が重要である。特に区分2物質が水と混合されている場合はそうである。

3.10.3.3.2.3 2以上の明瞭な相に分離する混合物を分類する場合、いずれかの1相で、吸引性呼吸器有害性の区分2に分類される物質を10%またはそれ以上含みかつ40°Cで測定した動粘性率が 14 mm²/s以下であるものは、全混合物は区分2に分類される。

3.10.4 危険有害性情報の伝達

3.10.4.1 表示要件についての一般のおよび考慮すべき事項は、*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。下の表には、本章で述べられた判定基準に基づいて、吸引性呼吸器有害性を引き起こすとされた、分類区分 1 と 2、物質および混合物について、ラベル要素を示す。

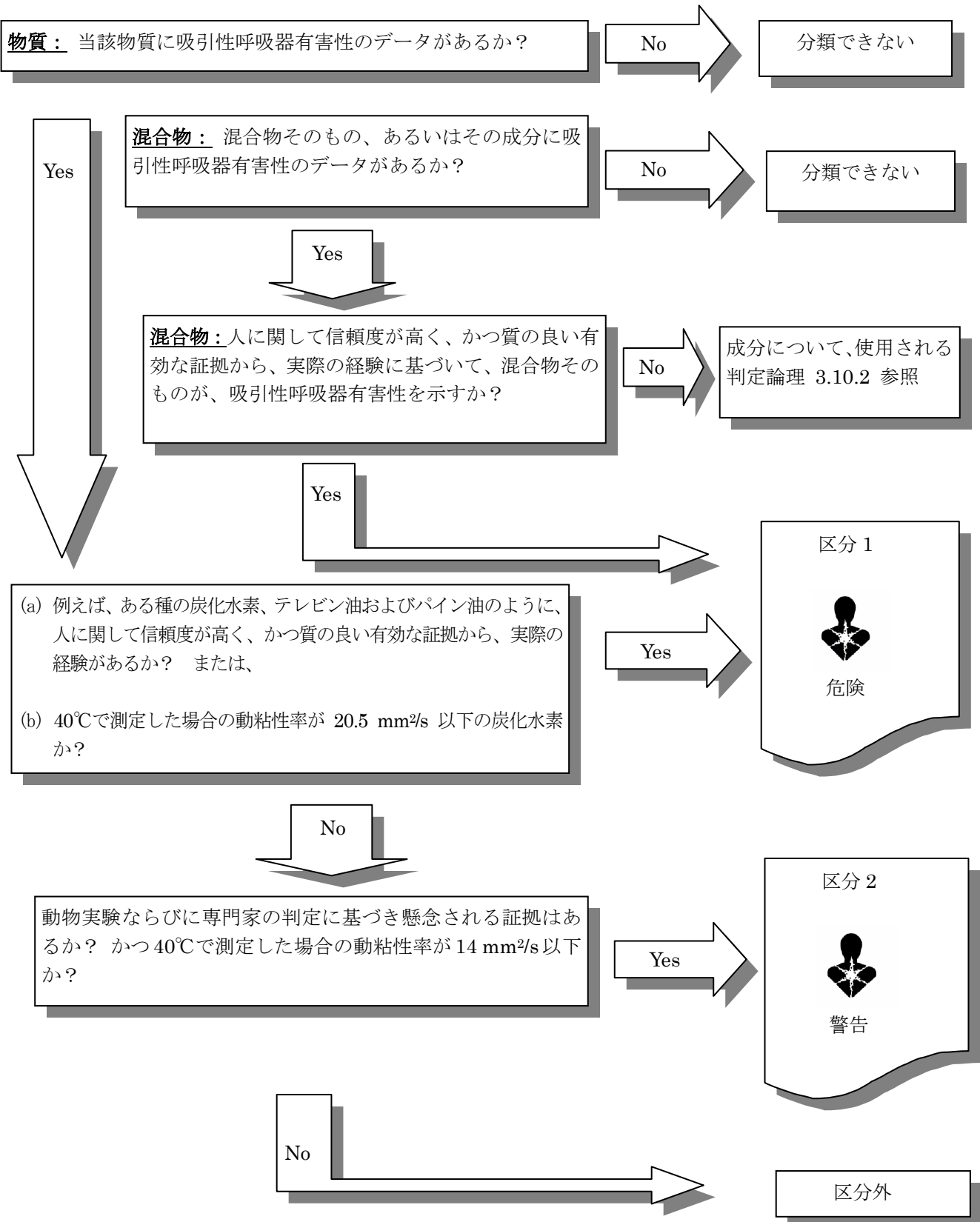
表 3.10.2 吸引性呼吸器有害性のラベル要素

	区分 1	区分 2
シンボル	健康有害性	健康有害性
注意喚起語	危険	警告
危険有害性情報	飲み込んで気道に侵入すると生命に危険のおそれ	飲み込んで気道に侵入すると有害のおそれ

3.10.5 吸引性呼吸器有害性の判定論理

以下に示す判定は、GHS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。

3.10.5.1 判定論理 3.10.1



(次ページに続く)

3.10.5.2 判定論理 3.10.2 吸引性呼吸器有害性

