

## 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

急性毒性とは、物質または混合物への単回または短時間の経口、経皮または吸入ばく露後に生じる健康への重篤な有害影響（すなわち致死作用）をさす。

#### 3.1.2 物質の分類基準

3.1.2.1 物質は、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 つの有害性区分の 1 つに割当てることができる。急性毒性の値は LD<sub>50</sub> (経口、経皮) または LC<sub>50</sub> (吸入) 値または、急性毒性推定値 (ATE) で表わされる。in vivo 試験により直接的に LD<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub> が求められる一方、他の新しい in vivo 試験 (例、より少ない動物を使用した) では、毒性の重要な臨床徴候など有害性区分の割り当てに参照されるような、急性毒性の他の指標も考慮される。説明のための注記は表 3.1.1 に続いて示されている。

表 3.1.1 急性毒性推定値 (ATE) および急性毒性区分に関する判定基準

ばく露経路	区分 1	区分 2	区分 3	区分 4	区分 5
経口 (mg/kg 体重) 注記(a),(b)参照	ATE ≤ 5	5 < ATE ≤ 50	50 < ATE ≤ 300	300 < ATE ≤ 2000	2000 < ATE ≤ 5000 注記(g)詳細な判定基準参照
経皮 (mg/kg 体重) 注記(a),(b)参照	ATE ≤ 50	50 < ATE ≤ 200	200 < ATE ≤ 1000	1000 < ATE ≤ 2000	
気体 (ppmV) 注記(a),(b),(c)参照	ATE ≤ 100	100 < ATE ≤ 500	500 < ATE ≤ 2500	2500 < ATE ≤ 20000	注記(g)詳細な判定基準参照
蒸気 (mg/l) 注記(a),(b),(c),(d),(e)参照	ATE ≤ 0.5	0.5 < ATE ≤ 2.0	2.0 < ATE ≤ 10.0	10.0 < ATE ≤ 20.0	
粉塵およびミスト (mg/l) 注記(a),(b),(c),(f)参照	ATE ≤ 0.05	0.05 < ATE ≤ 0.5	0.5 < ATE ≤ 1.0	1.0 < ATE ≤ 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) 物質の分類のための急性毒性推定値(ATE)は、利用可能な LD<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub> から得られる。
- (b) 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 LD<sub>50</sub> / LC<sub>50</sub>
  - (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) 分類区分に関連した表 3.1.2 からの適切な変換値
- (c) 表中の吸入試験のカットオフ値は 4 時間試験ばく露に基づく。1 時間ばく露で求めた、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 4 はで割る。
- (d) 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：危険物輸送に関する国連勧告)
- (e) 物質によっては、試験対象となる物質の状態が蒸気だけでなく、液体相と蒸気相で混成される。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 $\mu$ m未満からおよそ100 $\mu$ mまでである。

(f) 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限界のために変更された場合、これらに適合できるように見直すべきである。

(g) 区分5の判定基準は、急性毒性の有害性は比較的低いが、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LD<sub>50</sub>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) LD<sub>50</sub> (またはLC<sub>50</sub>)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LD<sub>50</sub>値を選択する際に科学的判断を行うべきである。またヒトの経験に基づいたデータ(すなわち職業データ、事故情報データベース、疫学研究、臨床報告)を入手した時には、これらは1.3.2.4.9に記載されている原則に従った証拠の重み付けにより検討されなければならない。

3.1.2.4 区分1は、最も有害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、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物質である。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LD<sub>50</sub>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<sup>1</sup>。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時間のばく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最も有害性が強い区分において明確な数値を用いることである。空気学的質量中央径(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ばく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。

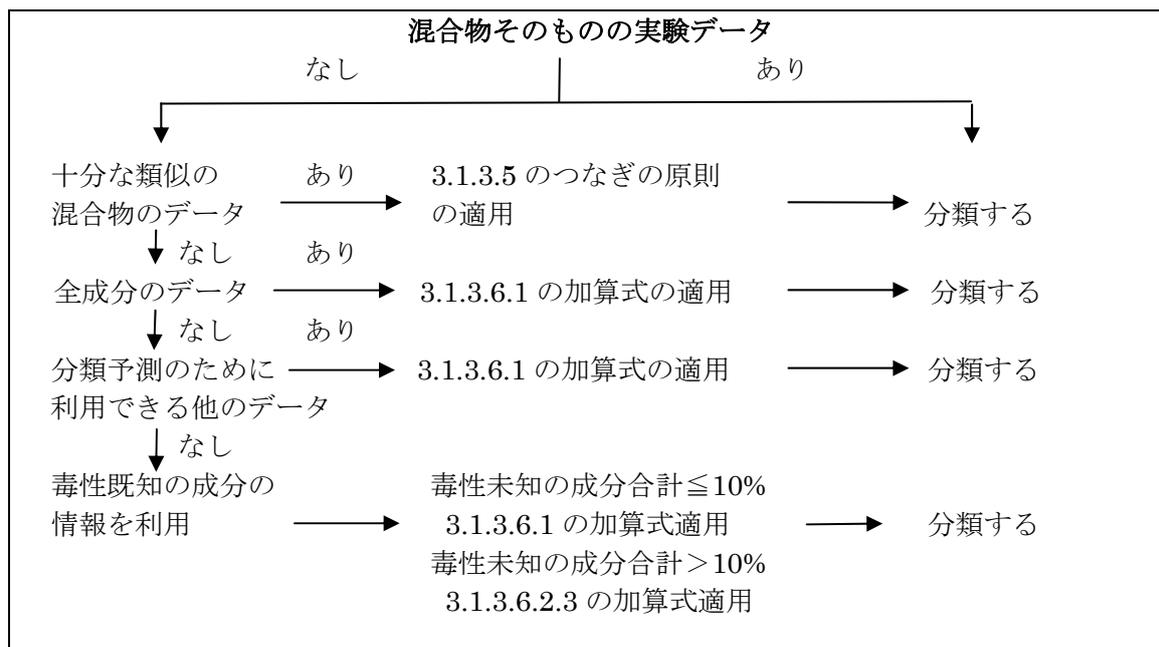
3.1.2.6.5 吸入毒性の分類に加えて、物質または混合物の毒性のメカニズムが腐食性であることを示すデータがあれば、所管官庁は気道に対する腐食性を表示する選択をしてもよい。気道の腐食は、皮膚の腐食に類似した、一回の限られた時間でのばく露後の気道組織の破壊（粘膜の破壊を含む）として定義される。ヒトおよび動物での経験、既存の(in vitro)データ、pHの値、類似の物質からの情報、他の適切なデータなどの証拠を使用し、専門家の判断に基づいて、腐食性の評価をすることができる。

### 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：

<sup>1</sup> 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(g)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

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、各ばく露経路について行うことができるが、1つのばく露経路だけが全成分について検討（推定または試験）され、複数の経路による急性毒性を示唆する適当な証拠はないとされる場合には、その経路だけが分類される。複数のばく露経路による毒性に関して適当な証拠がある場合には、全経路からのばく露に対しての区分を決める。利用できるすべての情報を考慮すべきである。用いる絵表示や注意喚起語はもっとも重篤な有害性区分を反映させるべきであり、すべての危険有害性情報を記載すべきである。

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%未満の成分でも、その混合物の急性毒性を分類することに関連すると予想される場合は、この限りではない。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関係する。
- (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。
- (c) 混合物のすべての成分に対する変換した急性毒性点推定値が同じ区分にあれば、混合物は同じ区分とするべきである。
- (d) 3.1.3.6.1 および 3.1.3.6.2.3 における式を利用して新しい混合物の区分を計算する際に、混合物の成分に関して範囲を示すデータ（または急性毒性の区分に関する情報）のみが利用できるときは、それらを表 3.1.2 にしたがって点推定値に変換する。

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）から式を利用して混合物を分類するための急性毒性点推定値への変換

ばく露経路	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	0.5
	5 < 区分2 ≤ 50	5
	50 < 区分3 ≤ 300	100
	300 < 区分4 ≤ 2000	500
	2000 < 区分5 ≤ 5000	2500
経皮 (mg/kg 体重)	0 < 区分1 ≤ 50	5
	50 < 区分2 ≤ 200	50
	200 < 区分3 ≤ 1000	300
	1000 < 区分4 ≤ 2000	1100
	2000 < 区分5 ≤ 5000	2500
気体 (ppmV)	0 < 区分1 ≤ 100	10
	100 < 区分2 ≤ 500	100
	500 < 区分3 ≤ 2500	700
	2500 < 区分4 ≤ 20000	4500
	区分5 3.1.2.5 脚注参照	
蒸気 (mg/l)	0 < 区分1 ≤ 0.5	0.05
	0.5 < 区分2 ≤ 2.0	0.5
	2.0 < 区分3 ≤ 10.0	3
	10.0 < 区分4 ≤ 20.0	11
	区分5 3.1.2.5 脚注参照	
粉塵/ミスト (mg/l)	0 < 区分1 ≤ 0.05	0.005
	0.05 < 区分2 ≤ 0.5	0.05
	0.5 < 区分3 ≤ 1.0	0.5
	1.0 < 区分4 ≤ 5.0	1.5
	区分5 3.1.2.5 脚注参照	

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ですが、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 LD<sub>50</sub> 値か、または他のばく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、表 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の両方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

試験された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、新しい希釈された混合物は、試験された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。

### 3.1.3.5.3 製造バッチ

混合物の試験された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試験されていない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、試験されていないバッチ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

試験された混合物が区分 1 に分類され、区分 1 にある試験された混合物の成分の濃度が増加する場合、試験されていない新しい混合物は、追加試験なしで区分 1 に分類すべきである。

### 3.1.3.5.5 ひとつの有害性区分内での内挿

3 つの混合物 (A、B および C) は同じ成分を持ち、A と B は試験され同じ有害性区分にある。試験されていない混合物 C は混合物 A および B と同じ毒性学的に活性な成分を持ち、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 と同じ有害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ないと判断される。

混合物 (i) または (ii) が既に試験データによって分類されている場合には、他方の混合物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 急性毒性有害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) 限界用量試験（表 3.1.1 における適当なばく露経路に対して区分 4 に相当する上限値）のデータが利用でき、急性毒性を示していない成分を無視する。

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考え、利用できるデータを下記および 3.1.3.6.2.3 の式に適当に当てはめるためには表 3.1.1 注記(b)および 3.1.3.3 を参照。

混合物の ATE 値は、経口、経皮、吸入毒性について、以下の式に従い、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<sub>i</sub> = 成分 i の濃度

成分数 n のとき、i は 1 から n

ATE<sub>i</sub> = 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<sup>2</sup>。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、ヒトへのばく露からの証拠；
- (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 分類のための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 パーセントは急性（経口/経皮/吸入）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るべきである。所管官庁はその追加的な記述をラベルまたは SDS あるいはその両方で伝達することを明記するかどうか、またその記述をどこにするかの選択を製造者/供給者に委ねるかどうかを決めることができる。

<sup>2</sup> 混合物が、それぞれのばく露経路について急性毒性のデータがない成分を含む場合には、急性毒性推定値は利用できるデータから外挿して適当な経路に適用する (3.1.3.2 参照)。所管官庁は特定の経路に対して試験を要求してもよい。この場合、分類は所管官庁の要求に基づいた経路に対して行うべきである。

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

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

### 3.1.4 危険有害性情報の伝達

3.1.4.1 表示要件に関する通則および細則は、*危険有害性に関する情報の伝達：表示*（第 1.4 章）に定める。附属書 1 に、分類と表示に関する概要表を示す。附属書 3 には、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な注意絵表示の例を示す。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有害性区分 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

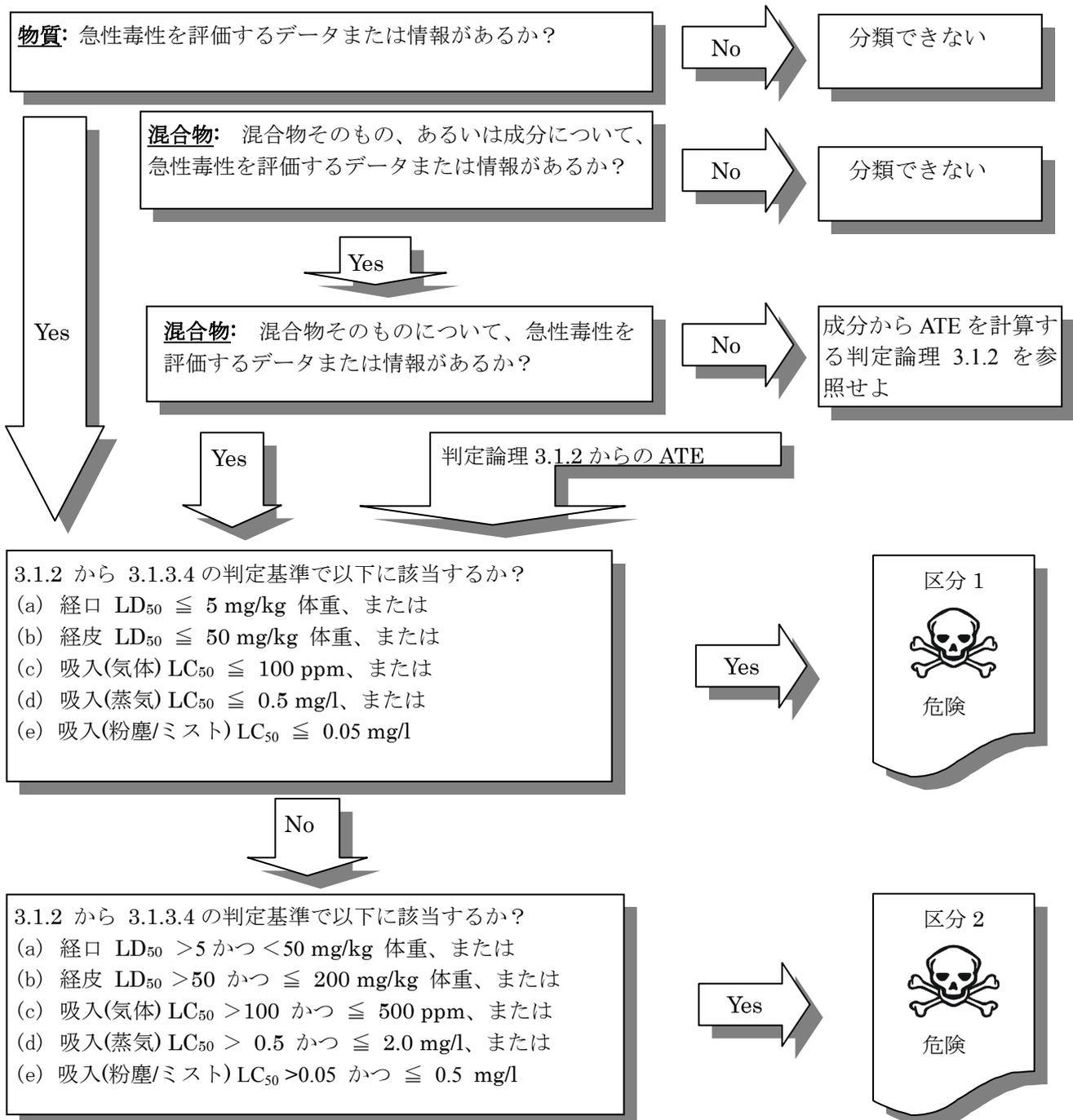
**注記：**物質/混合物が（皮膚または眼に関するデータに基づき）腐食性であると決定される場合、所管官庁は、腐食性をシンボルまたは危険有害性情報として伝達してもよい。すなわち、適切な急性毒性のシンボルに加えて、「腐食性」あるいは「気道に腐食性」などの腐食性の危険有害性情報とともに腐食性のシンボル（皮膚と眼の腐食性のために用いられる）を追加してもよい。

3.1.4.2 急性毒性の危険有害性情報はばく露経路による危険有害性を区別している。急性毒性分類の伝達もまたこの区別を反映させるべきである。例えば、急性経口毒性区分 1、急性経皮毒性区分 1 そして急性吸入毒性区分 1 である。物質あるいは混合物が 1 つ以上のばく露経路に対して分類される場合は、全ての関連した分類は附属書 4 に明記されているように SDS で伝達されなければならないし、関連した危険有害性に関する要素は 3.1.3.2 で規定されているようにラベルに含まなければならない。3.1.3.6.2.2 で規定されているように、「混合物の x%は急性（経口/経皮/吸入）毒性が未知の成分からなる」という記述が伝達される場合、ばく露の経路による区別もまた可能であろう。例えば、「混合物の x%は急性経口毒性が未知の成分からなる」また「混合物の x%は急性経皮毒性が未知の成分からなる」など。

### 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 LD<sub>50</sub> > 50 かつ ≤ 300 mg/kg 体重、または  
(b) 経皮 LD<sub>50</sub> > 200 かつ ≤ 1000 mg/kg 体重、または  
(c) 吸入(気体) LC<sub>50</sub> > 500 かつ ≤ 2500 ppm、または  
(d) 吸入(蒸気) LC<sub>50</sub> > 2 かつ ≤ 10.0 mg/l、または  
(e) 吸入(粉塵/ミスト) LC<sub>50</sub> > 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 LD<sub>50</sub> > 300 かつ ≤ 2000 mg/kg 体重、または  
(b) 経皮 LD<sub>50</sub> > 1000 かつ ≤ 2000 mg/kg 体重、または  
(c) 吸入(気体) LC<sub>50</sub> > 2500 かつ ≤ 20000 ppm、または  
(d) 吸入(蒸気) LC<sub>50</sub> > 10 かつ ≤ 20 mg/l、または  
(e) 吸入(粉塵/ミスト) LC<sub>50</sub> > 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 LD<sub>50</sub> > 2000 かつ ≤ 5000 mg/kg 体重、または  
(b) 経皮 LD<sub>50</sub> > 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) LC<sub>50</sub> が経口 および  
経皮 LD<sub>50</sub> 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)

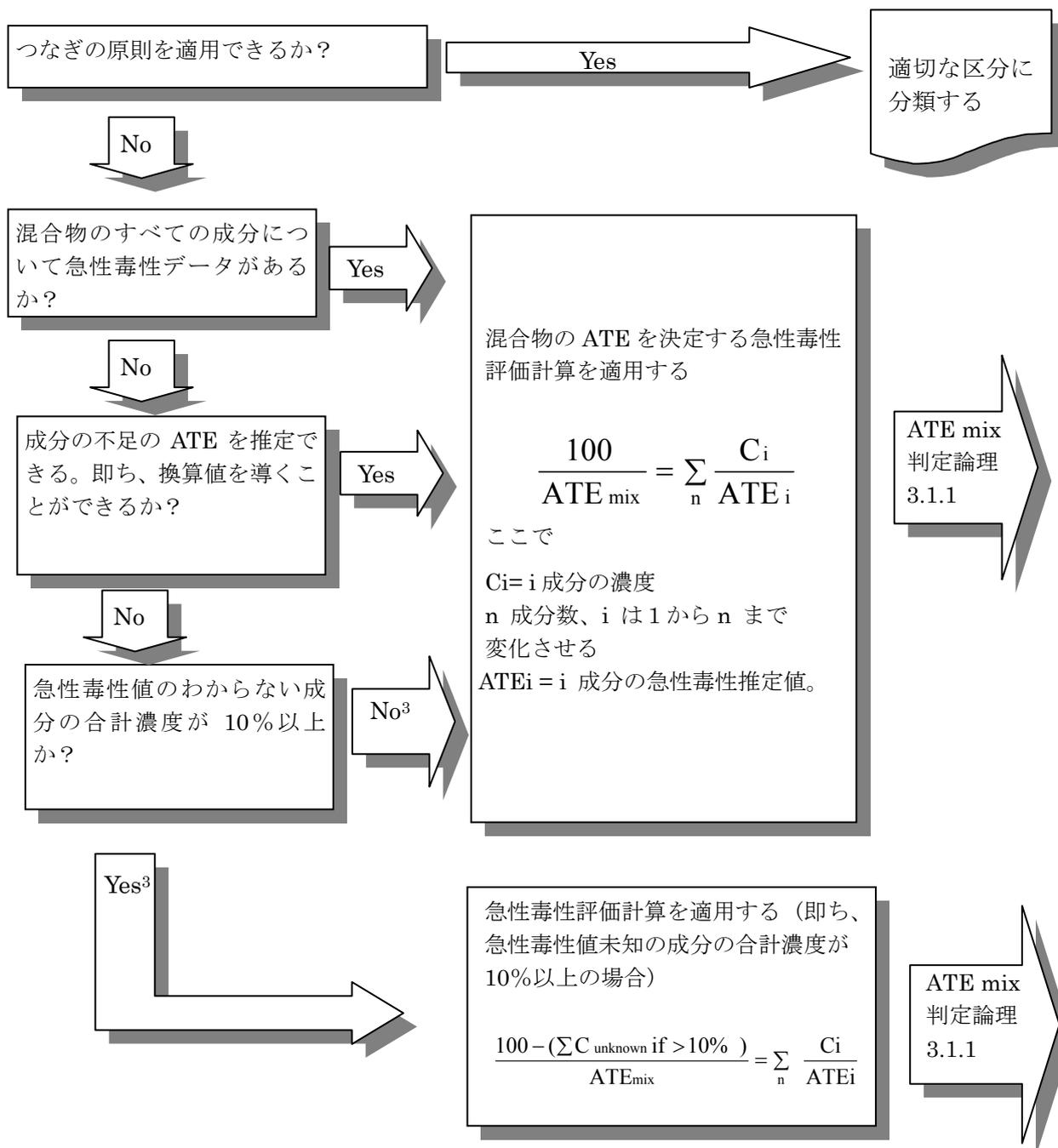
シンボルなし

より危険度の高い区分に分類する根拠がない場合

No

区分に該当しない

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)



<sup>3</sup> 利用できる情報がない成分が混合物中に ≥ 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、追加の記述で混合物中の x% は急性（経口/経皮/吸入）毒性が未知の成分からなるという事実を明記するべきである。所管官庁はその追加的な記述をラベルまたは SDS あるいはその両方で伝達することを明記するかどうか、またその記述をどこにするかの選択を製造者/供給者に委ねるかどうかを決めることができる。



## 第 3.2 章

### 皮膚腐食性/刺激性

#### 3.2.1 定義および一般事項

3.2.1.1 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をさす；すなわち物質または混合物へのばく露後に起こる、表皮を貫通して真皮に至る明らかに認められる壊死。

皮膚刺激性とは、物質または混合物へのばく露後に起こる、皮膚に対する可逆的な損傷を生じさせることをさす。

3.2.1.2 段階的アプローチにおいては、既存のヒトのデータ、既存の動物のデータ、*in vitro* のデータそしてその他の情報の順に、重きが置かれるべきである。データが判定基準を満足した時には直接に分類がされる。物質または混合物の分類は、各段階の中で、証拠の重みづけに基づいてなされる場合もある。総合的に証拠の重みづけによるアプローチを行う場合には、適切に評価された *in vitro* 試験で得られた結果、関連する動物データおよび疫学や臨床研究さらに詳しく記載された症例報告や観察などヒトのデータを含め皮膚腐食性/刺激性の決定に関係するすべての入手可能な情報を合わせて検討される（第 1.3 章 1.3.2.4.9 参照）。

#### 3.2.2 物質の分類基準

この有害性クラスでは、物質は以下の 3 つの区分の内の 1 つに割り当てられる：

(a) 区分 1（皮膚腐食性）

本区分はさらに、腐食性を複数に分けることを要求する所管官庁が使用することができるように、3 つの細区分（1A、1B および 1C）に分けてもよい（表 3.2.1 参照）。

(b) 区分 2（皮膚刺激性）（表 3.2.2 参照）

(c) 区分 3（軽度の皮膚刺激性）

本区分は 2 つ以上の皮膚刺激性区分（表 3.2.2 参照）を望む所管官庁（例えば農薬）に適用される。

#### 3.2.2.1 標準的動物試験データに基づいた分類

##### 3.2.2.1.1 皮膚腐食性

3.2.2.1.1.1 物質が皮膚の組織を破壊、すなわち表皮を通して真皮に達する目に見える壊死が、4 時間までのばく露後に少なくとも 1 匹の試験動物で見られた場合に、皮膚腐食性とする。

3.2.2.1.1.2 所管官庁が細区分を必要としていない場合あるいはデータが細区分には十分でない場合には、腐食性物質は区分 1 とするべきである。

3.2.2.1.1.3 データが十分で、かつ所管官庁により要求されている場合には、物質は表 3.2.1 の判定基準にしたがって 3 つの細区分 1A、1B または 1C に分類されるであろう。

3.2.2.1.1.4 皮膚腐食性について 1 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 分間以内のばく露後、1 時間以内の観察期間で腐食性反応が認められる場合、細区分 1B は 3 分間を超え 1 時間までのばく露期間後、14 日以内の観察期間に腐食性反応が認められる場合、細区分 1C は 1 時間を超え 4 時間までのばく露後、14 日以内の観察期間に腐食性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<sup>a</sup>

	判定基準
区分 1	4 時間以内のばく露で、少なくとも 1 匹の試験動物で、皮膚の組織を破壊、すなわち表皮を通して真皮に達する目に見える壊死
細区分 1A	3 分以下のばく露の後で、少なくとも 1 匹の動物で、1 時間以内の観察により腐食反応
細区分 1B	3 分を超え 1 時間以内のばく露で、少なくとも 1 匹の動物で、14 日以内の観察により腐食反応
細区分 1C	1 時間を超え 4 時間以内のばく露で、少なくとも 1 匹の動物で、14 日以内の観察により腐食反応

<sup>a</sup> ヒトのデータを使用する場合については 3.2.2.2 および第 1.1 章 (1.1.2.5(c))、さらに 1.3 章 (1.3.2.4.7) で論じている。

### 3.2.2.1.2 皮膚刺激性

3.2.2.1.2.1 物質が 4 時間までのばく露後に皮膚に可逆的な損傷を与えた場合に皮膚刺激性とする。

3.2.2.1.2.2 刺激性区分 (区分 2) は以下のようになる：

- (a) 試験期間全体にわたって継続する作用を生じうる被験物質がある、および
- (b) 試験における動物の反応は多様でありうる。

皮膚刺激性物質の区分を 1 つ以上設けることを望む所管官庁は、さらにもう 1 つの軽度刺激性物質の区分 (区分 3) を利用できる。

3.2.2.1.2.3 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 1 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。

3.2.2.1.2.4 試験中の動物の刺激性反応は、腐食性の場合と同様に多様である。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知れない。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ばく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。

3.2.2.1.2.5 動物試験結果から刺激性区分 (区分 2) が表 3.2.2 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 3 匹のうち 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 3 匹のうち 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。

表 3.2.2 皮膚刺激性の区分 a, b, c

区分	判定基準
<b>刺激性</b> <b>(区分 2)</b> (すべての所管官庁に適用)	(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が $\geq 2.3$ かつ $\leq 4.0$ 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 匹で化学品ばく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。
<b>軽度刺激性</b> <b>(区分 3)</b> (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が $\geq 1.5$ かつ $< 2.3$ である (上述の刺激性区分には分類されない場合)

<sup>a</sup> ヒトのデータを使用する場合については 3.2.2.2 および第 1.1 章 (1.1.2.5 (c)) さらに第 1.3 章 (1.3.2.4.7) で論じている。

<sup>b</sup> 評価基準は OECD テストガイドライン 404 に記載されている。

<sup>c</sup> 4, 5 または 6 匹の動物実験の評価は 3.2.5.3 にある判定基準にしたがうべきである。

### 3.2.2.2 段階的アプローチにおける分類

3.2.2.2.1 該当する場合には、初期情報を評価する段階的アプローチ (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。

3.2.2.2.2 既存の単回または反復ばく露による人および動物のデータは、皮膚に対する作用に直接関係し得るような情報を与えるので、評価において最初に考慮すべきである。

3.2.2.2.3 急性経皮毒性データは分類に使えるかもしれない。もし物質が経皮で毒性が高いならば、皮膚腐食性/刺激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であろう。急性毒性試験で皮膚腐食性/刺激性についての観察が行われ、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、このようなデータは分類に使用される。固体の物質(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、腐食性物質または刺激性物質になることがある。

3.2.2.2.4 有効性が確認され承認されている *in vitro* の代替試験法も分類決定のために用いられる。

3.2.2.2.5 同様に、 $\leq 2$  または  $\geq 11.5$  のような極端な pH 値の場合、特に相当量の酸/アルカリ予備 (緩衝能力) がある場合には、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。他に情報が無く、物質の pH が 2 以下あるいは 11.5 以上の場合には、その物質は腐食性 (皮膚区分 1) と考える。しかし低あるいは高 pH にもかかわらず、酸/アルカリ予備の検討により、物質が腐食性でないかもしれない場合には、これは他のデータ、できれば適当な検証された *vitro* 試験によるデータ、によって確認される必要がある。

3.2.2.2.6 構造的に関連した物質から、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。

3.2.2.2.7 この段階的アプローチは、物質に関する既存の情報を系統立て、危険有害性評価と危険有害性分類に関して証拠の重みづけによる判定をどのように行うか (理想的には新たな動物試験を行うことなしに) についてのガイダンスを提供する。1 つの段階における単一のパラメーターの評価からも情報は得られるであろうが (3.2.2.2.1 参照)、全ての既存の情報および総合的な証拠の重みづけを検討すべきである。これは特にいくつかのパラメーターに関する情報に矛盾があるときにあてはまる。

図 3.2.1 皮膚腐食性および刺激性の段階的評価

段階	パラメーター	知見	結論
1a:	ヒトまたは動物での既存の皮膚腐食性/刺激性データ <sup>a</sup> ↓ 腐食性でない/データなし ↓	皮膚腐食性 →	皮膚腐食性と分類 <sup>b</sup> する
1b:	ヒトまたは動物での既存の皮膚腐食性/刺激性データ <sup>a</sup> ↓ 刺激性でない/データなし ↓	皮膚刺激性 →	皮膚刺激性と分類 <sup>b</sup> する
1c:	ヒトまたは動物での既存の皮膚腐食性/刺激性データ <sup>a</sup> ↓ データなし/データ不十分 ↓	皮膚腐食性でも皮膚刺激性でもない	区分に該当しないとする
2:	他の動物による既存のデータ <sup>c</sup> ↓ データなし/データ不十分 ↓	はい;物質が皮膚腐食性または皮膚刺激性を起こす可能性を示す他の既存のデータ	皮膚腐食性 <sup>b</sup> または皮膚刺激性 <sup>b</sup> とみなしうる
3:	既存の <i>ex vivo/in vitro</i> データ <sup>d</sup> ↓ データなし/データ不十分/陰性反応 ↓	陽性: 皮膚腐食性 → 陽性: 皮膚刺激性 →	皮膚腐食性 <sup>b</sup> と分類する → 皮膚刺激性 <sup>b</sup> と分類する →
4:	pH に基づいた評価 (化学品の酸/アルカリ予備を検討) <sup>e</sup> ↓ 極端な pH ではない、pH データなし、または極端な pH であるが酸/アルカリ予備の低/無を示すデータあり ↓	pH2 以下または 11.5 以上、高い酸/アルカリ予備または酸/アルカリ予備に関するデータなし	皮膚腐食性と分類する
5:	検証された構造活性相関 (SAR) による方法 ↓ データなし/データ不十分 ↓	皮膚腐食性 → 皮膚刺激性 →	皮膚腐食性 <sup>b</sup> とみなす → 皮膚刺激性 <sup>b</sup> とみなす →
6:	全体的な証拠の重みづけ <sup>f</sup> を検討 ↓	皮膚腐食性 → 皮膚刺激性 →	皮膚腐食性 <sup>b</sup> とみなす → 皮膚刺激性 <sup>b</sup> とみなす →
7:	区分に該当しない		

<sup>a</sup> ヒトまたは動物の既存のデータは、単回あるいは反復ばく露から得られるであろう;例えば職業、消費者、輸送あるいは緊急時対応場面など;または実証され国際的に容認された試験方法にしたがった動物研究による目的を持って得られたデータ。事故あるいは中毒に関するセンター等のデータベースからのヒトデータは分類の証拠となるが、ばく露が一般には未知であるあるいは不確かなので、事例がないということがそれ自体で分類しなくてもよいという証拠にはならない;

<sup>b</sup> 適当な区分/細区分に分類する、適用する場合;

<sup>c</sup> 十分な皮膚腐食性/刺激性に関する証拠が入手可能であるならば、全ての既存の動物データを注意深く検討し決定するべきである。しかしデータの評価において、検討する者は、皮膚の損傷に関する報告は不完

全かもしれず、試験および観察はウサギ以外の種で行われているかもしれず、さらに種によって反応の感受性が異なるかもしれないことに留意すべきである；

- d 分離されたヒト/動物の組織を用いた検証されたプロトコールあるいは他の検証されてはいるが組織は用いないプロトコールを使った試験からの証拠が評価されるべきである。国際的に容認され、検証された皮膚腐食性に関する試験方法の例として、OECD テストガイドライン 430 (*Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER)*)、431 (*Human Skin Model Test*) および 435 (*Membrane Barrier Test Method*) がある。検証され国際的に容認された皮膚刺激性に関する *in vitro* 試験方法の例として OECD テストガイドライン 439 (*Reconstructed Human Epidermis Test Method*) がある；
- e pH だけの測定で十分であろうが、酸またはアルカリ予備（緩衝能力）の評価が望ましい。現在、このパラメーターを評価するための検証された国際的に容認されている方法はない；
- f 入手可能な全ての情報は検討されるべきであり、総合的な証拠の重みづけがなされるべきである。これは特にいくつかのパラメーターに関する情報に矛盾があるときにあてはまる。このような決定をする前に専門家の判断が行われるべきである。検証された皮膚腐食性/刺激性 *in vitro* 試験からの陰性結果は総合的な証拠の重みづけ評価により検討される。

### 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て、本有害性クラスに関するデータを評価するための段階的アプローチ（図 3.2.1 に示す）を考慮に入れて分類するべきである。

3.2.3.1.2 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アプローチをとることが推奨される。他の情報が無い場合、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。しかしながら、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、混合物が腐食性でないと考えられる場合には、他のデータ、出来れば適切な検証された *in vitro* の試験で確認することが必要である。

#### 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腐食性/刺激性があるかどうか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の両方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

試験された混合物が皮膚腐食性/刺激性の最も低い元の成分に比べて同等以下の皮膚腐食性/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皮膚腐食性/刺激性に影響を与えないことが予想されれば、新しい希釈された混合物は試験された元の混合物と同等として分類してもよい。あるいは、3.2.3.3 節で説明する方法も適用できる。

##### 3.2.3.2.3 製造バッチ

混合物の試験された製造バッチに皮膚の腐食性/刺激性があるかどうかは、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試験されていない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、試験されていないバッチ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

皮膚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

試験されていな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。皮膚刺激性に分類された試験混合物が濃縮され、皮膚腐食性成分を含まなければ、より濃度が高い試験されていない混合物は追加試験なしで刺激性区分（区分 2）に分類するべきである。

#### 3.2.3.2.5 1つの有害性区分の中での内挿

3つの混合物（A、BおよびC）は同じ成分を持ち、AとBは試験され同じ皮膚腐食性/刺激性の区分にある。試験されていない混合物Cは混合物AおよびBと同じ毒性学的に活性な成分を持ち、毒性学的に活性な成分の濃度が混合物AとBの間である場合、混合物Cは、AおよびBと同じ皮膚腐食性/刺激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の皮膚腐食性/刺激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の皮膚腐食性/刺激性かどうかには影響を与えることはないと判断される。

混合物(i)または(ii)が既に試験によって分類されている場合には、他方の混合物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皮膚腐食性/刺激性の性質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 混合物の皮膚の皮膚腐食性/刺激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、下記の仮定が設定され、段階的なアプローチで適宜その仮定が適用される。

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、（例えば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/刺激性についての分類に関係する可能性があるという前提がある場合はこの限りではない。

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、皮膚への腐食性あるいは刺激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、皮膚への腐食性あるいは刺激性の各成分は、その程度および濃度に応じて、混合物そのものの皮膚への腐食性あるいは刺激性に寄与していると考えられる。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 に混合物が皮膚の皮膚への腐食性あるいは刺激性に分類されると考えるべきかどうかを決定するために使用されるカットオフ値/濃度限界を示した。

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。強酸または強アルカリを含む混合物に関して、pH は表 3.2.3 における濃度限界値よりも、腐食性のより適した指標であるから、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、化学品の特性により、表 3.2.3 に示された加成方式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、皮膚腐食性区分 1 に、また 3%以上の刺激性成分を含む場合は皮膚刺激性区分 2 または区分 3 に分類する。表 3.2.3 における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濃度限界/カットオフ値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 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アプローチ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%未満の濃度で皮膚に対して刺激性/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 として分類される混合物成分の濃度、混合物を皮膚有害性と分類する際の基準 (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) の細区分が用いられる場合、混合物を 1 A、1 B、1 C に分類するためには、皮膚区分 1 A、1 B、1 C 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。1 A の対象成分となる濃度が 5% 未満の場合で 1 A + 1 B の濃度が 5% 以上の場合には、1 B と分類すべきである。同様に 1 A + 1 B の対象成分となる濃度が 5% 未満の場合でも 1 A + 1 B + 1 C の合計が 5% 以上であれば 1 C に分類する。混合物の少なくとも 1 つの成分が細区分なしに区分 1 に分類されている場合には、皮膚に対して腐食性である成分の合計が 5% 以上である場合、混合物は細区分なしに区分 1 と分類されるべきである。

表 3.2.4 加成方式を適用しない混合物成分の濃度、混合物を皮膚有害性と分類する際の基準

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	≥ 1%	区分 1
その他の刺激性 (区分 2/3) 成分 酸、塩基を含む	≥ 3%	区分 2/3

### 3.2.4 危険有害性情報の伝達

表示要件に関する通則および細則は、*危険有害性に関する情報の伝達：表示*（第 1.4 章）に定める。附属書 1 に分類と表示に関する概要表を示す。附属書 3 には、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な注意絵表示の例を示す。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。

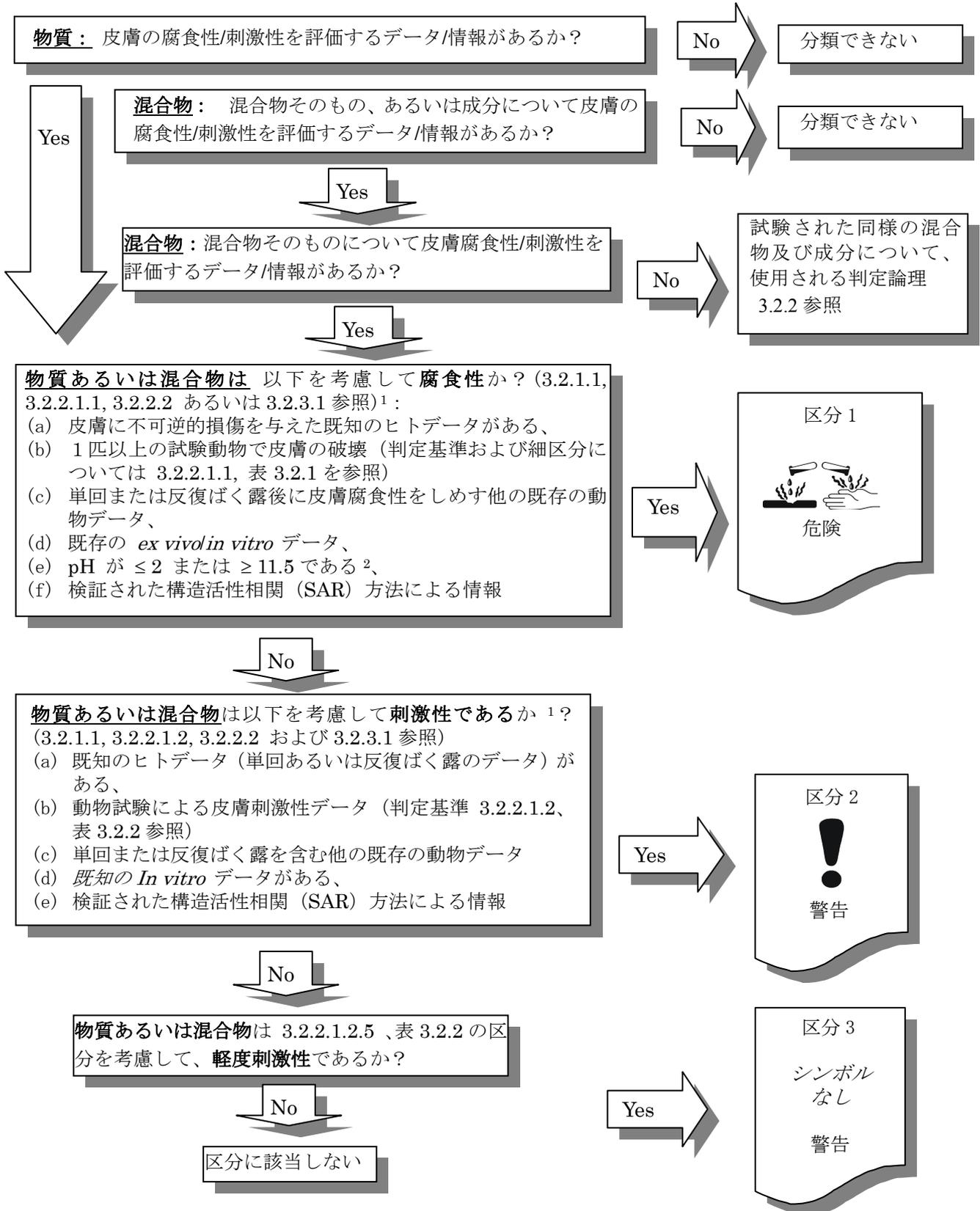
表 3.2.5 皮膚腐食性/刺激性のラベル要素

	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 判定論理および手引き

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

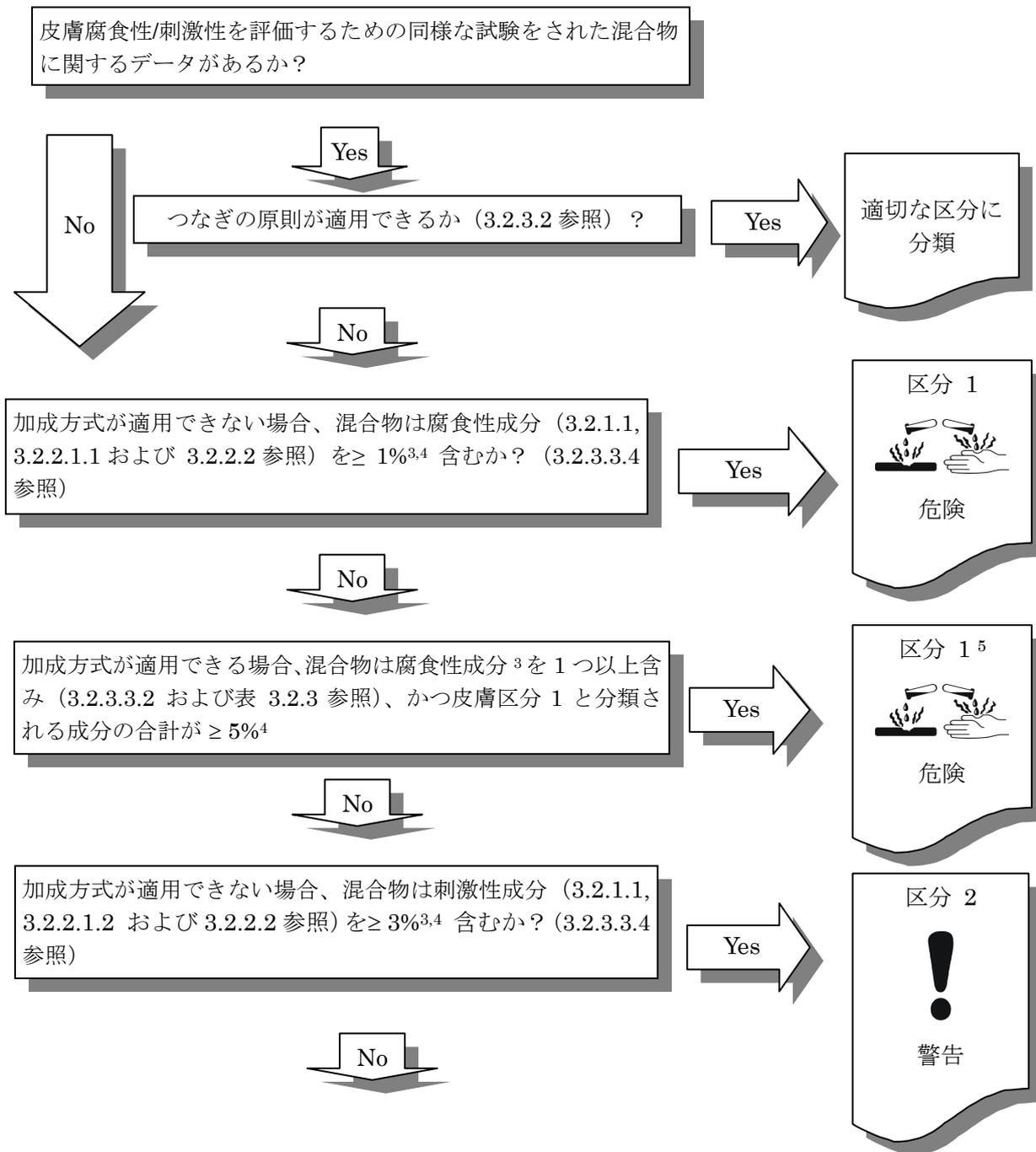


¹ 必要に応じて総合的な証拠の重みづけを考慮する；

² pH および酸/アルカリ予備の検討により、物質あるいは混合物が腐食性でないかもしれないことが示され、他のデータ、できれば適当な検証された vitro 試験によるデータ、によって確認された場合には、適用しない。

### 3.2.5.2 判定論理 3.2.2 皮膚腐食性/刺激性

試験された同様な混合物および/または成分に基づいた情報/データによる混合物の分類

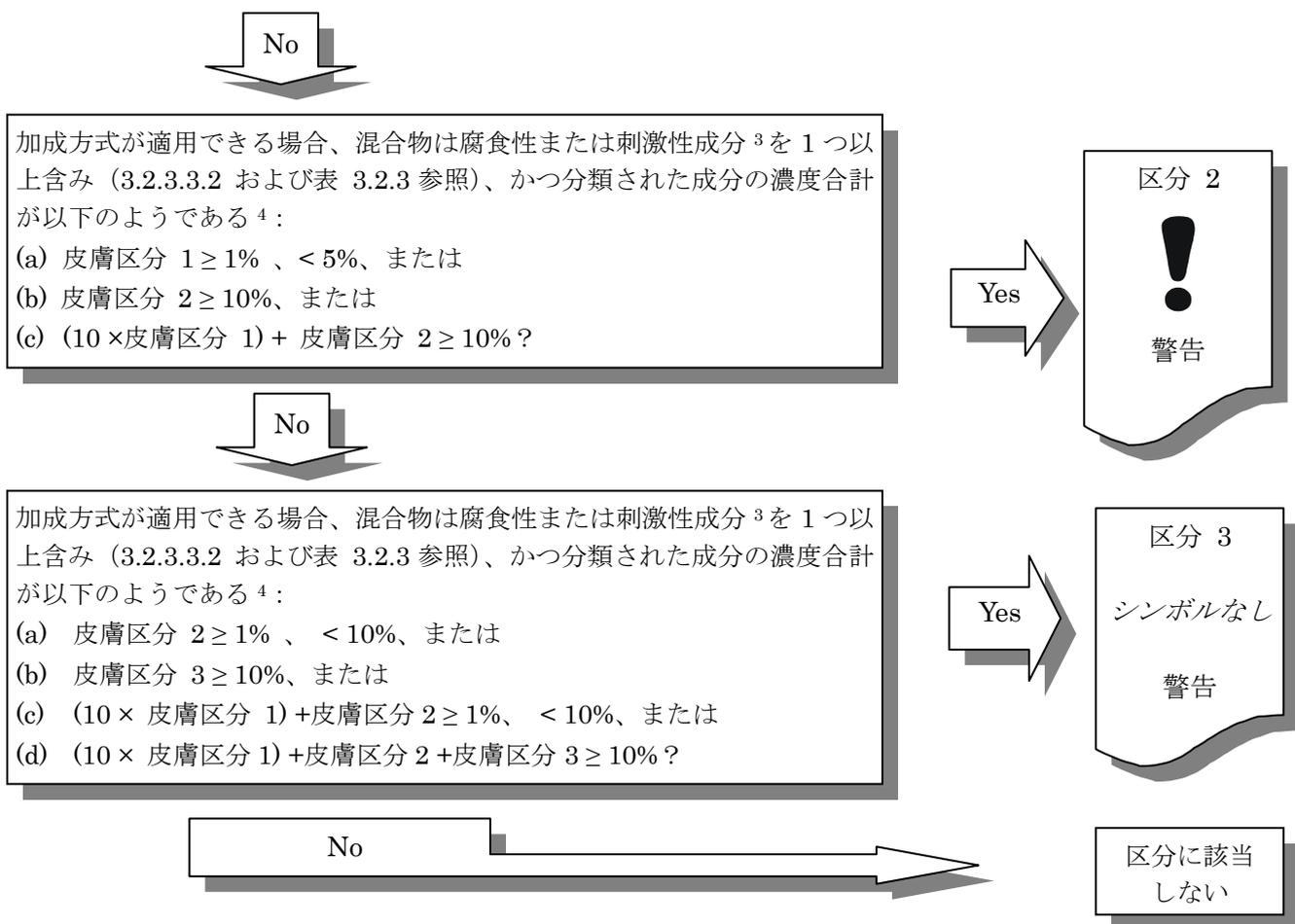


(次ページに続く)

<sup>3</sup> 考慮すべき成分 < 1%、 3.2.3.3.1 参照

<sup>4</sup> 特定の濃度限界については 3.2.3.3.6 参照、「カットオフ値/濃度限界値の活用」については第 1.3 章 1.3.3.2 も参照

<sup>5</sup> 区分—細区分の使用の詳細については表 3.2.3 の注記を参照



### 3.2.5.3 背景文書

3.2.5.3.1 皮膚および眼の有害性クラスに対する分類判定基準は3匹動物試験としてGHSに詳述されている。動物を6匹まで使用したとみられる古い試験方法も知られている。しかし、GHSの判定基準では3匹を超える動物の試験による既存のデータに基づいた分類方法について明記していない。4匹以上の動物を用いた試験による既存データに基づいた分類方法に関するガイダンスを以下のパラグラフに示す。

3.2.5.3.2 3匹の動物試験に基づいた分類判定基準は3.2.2.1に詳述されている。4、5または6匹の動物試験の評価は、試験動物の数により、以下のパラグラフによる判定基準にしたがうべきである。紅斑/痂皮および浮腫のスコアは、ばく露後24、48および72時間後、または反応が遅延している場合、皮膚反応の開始後3連続日の進行度から、とるべきである。

3.2.5.3.3 6匹の動物試験の場合、次の原則を適用する：

- (a) 皮膚の組織の破壊（すなわち表皮を通して真皮に達する目に見える壊死）が、4時間以内のばく露後に少なくとも1匹の動物で起きた場合に、物質または混合物は皮膚腐食性区分1と分類する；
- (b) 6匹中少なくとも4匹で、動物ごとの紅斑/痂皮または浮腫に関する平均スコアが $\geq 2.3$  および  $\leq 4.0$  の場合、物質または混合物は皮膚刺激性区分2と分類される；
- (c) 6匹中少なくとも4匹で、動物ごとの紅斑/痂皮または浮腫に関する平均スコアが $\geq 1.5$  および  $< 2.3$  の場合、物質または混合物は皮膚刺激性区分3と分類される。

<sup>3</sup> 考慮すべき成分 < 1%、3.2.3.3.1 参照

<sup>4</sup> 特定の濃度限界については3.2.3.3.6 参照、「カットオフ値/濃度限界値の活用」については第1.3章1.3.3.2も参照

3.2.5.3.4 5匹の動物試験の場合、次の原則を適用する：

- (a) 皮膚の組織の破壊（すなわち表皮を通して真皮に達する目に見える壊死）が、4時間以内のばく露後に少なくとも1匹の動物で起きた場合に、物質または混合物は皮膚腐食性区分1と分類する；
- (b) 5匹中少なくとも3匹で、動物ごとの紅斑/痂皮または浮腫に関する平均スコアが $\geq 2.3$  および $\leq 4.0$ の場合、物質または混合物は皮膚刺激性区分2と分類される；
- (c) 5匹中少なくとも3匹で、動物ごとの紅斑/痂皮または浮腫に関する平均スコアが $\geq 1.5$  および $< 2.3$ の場合、物質または混合物は皮膚刺激性区分3と分類される。

3.2.5.3.5 4匹の動物試験の場合、次の原則を適用する：

- (a) 皮膚の組織の破壊（すなわち表皮を通して真皮に達する目に見える壊死）が、4時間以内のばく露後に少なくとも1匹の動物で起きた場合に、物質または混合物は皮膚腐食性区分1と分類する；
- (b) 4匹中少なくとも3匹で、動物ごとの紅斑/痂皮または浮腫に関する平均スコアが $\geq 2.3$  および $\leq 4.0$ の場合、物質または混合物は皮膚刺激性区分2と分類される；
- (c) 4匹中少なくとも3匹で、動物ごとの紅斑/痂皮または浮腫に関する平均スコアが $\geq 1.5$  および $< 2.3$ の場合、物質または混合物は皮膚刺激性区分3と分類される。

## 第 3.3 章

### 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

#### 3.3.1 定義および一般事項

3.3.1.1 眼に対する重篤な損傷性とは、物質または混合物へのばく露後に起こる、眼の組織損傷を生じさせること、すなわち視力の重篤な機能低下で、完全には治癒しないものをさす。

眼刺激性とは、物質または混合物へのばく露後に起こる、眼に変化を生じさせることで、完全に治癒するものをさす。

3.3.1.2 段階的アプローチにおいては、既存のヒトのデータ、既存の動物のデータ、*in vitro* のデータそしてその他の情報の順に、重さが置かれるべきである。データが判定基準を満足した時には直接に分類がされる。物質または混合物の分類は、一つの段階の中で、証拠の重みづけに基づいてなされる場合もある。証拠の重みづけによるアプローチでは、適切に評価された *in vitro* 試験の結果、関連する動物データおよび疫学や臨床研究さらに記録の確かな症例報告や観察などヒトのデータを含んだ眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性の決定に関係のあるすべての入手可能な情報は同時に検討される（第 1.3 章 1.3.2.4.9 参照）。

#### 3.3.2 物質の分類基準

物質はこの有害性クラスでは、以下のように区分 1（眼に対する重篤な損傷性）または区分 2（眼刺激）のうちの 1 つに割り当てられる：

(a) 区分 1（眼に対する重篤な損傷性/眼に対する不可逆的作用）：

眼に対して重篤な損傷を与える可能性のある物質（表 3.3.1 参照）。

(b) 区分 2（眼刺激性/眼に対する可逆的影響）：

可逆的な眼刺激作用を起こす可能性のある物質（表 3.3.2 参照）。

「眼刺激」の分類に関して 1 つの区分を望む所管官庁は総合的な区分 2 を使用すればよい；区分 2A および区分 2B を区別したいところもあろう（表 3.3.2 参照）。

#### 3.3.2.1 標準的動物試験データによる分類

##### 3.3.2.1.1 眼に対する重篤な損傷（区分 1）/眼への不可逆的作用

眼を重篤に損傷する可能性を有する物質には、単一の区分 1 の有害性区分が適用される。この有害性区分には、表 3.3.1 にある判定基準としての観察が含まれている。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）、持続性の角膜混濁、色素物質による角膜の着色、癒着、角膜の血管増殖、および虹彩機能の障害、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、3 匹の試験動物の内少なくとも 2 匹で、角膜混濁  $\geq 3$ 、または虹彩炎  $> 1.5$  が観察されるとする判定基準を満たす物質も含まれる。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 眼に対する重篤な損傷性/眼への不可逆的作用区分 a, b, c

	判定基準
区分 1: 眼に対する重篤な 損傷性/眼に対する 不可逆的作用	以下の作用を示す物質： (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、および/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 $\geq 3$ ；および/または (ii) 虹彩 $> 1.5$ ； で陽性反応がえられる。

- a ヒトのデータの使用については、3.3.2.2 および第 1.1 章(1.1.2.5(c))ならびに第 1.3 章(1.3.2.4.7)で述べている。
- b 評価基準は OECD テストガイドライン 405 に記載されている。
- c 4, 5 または 6 匹の動物実験の評価は 3.3.5.3 にある判定基準にしたがうべきである。

### 3.3.2.1.2 眼刺激性 (区分 2) /眼に関する可逆的作用

3.3.2.1.2.1 所管官庁によりさらに区分 2A および 2B に分類する必要がない、あるいはさらに分類するためのデータが十分でない場合には、可逆的な眼刺激を起こす可能性のある物質は区分 2 に分類すべきである。化学品が区分 2 と分類され、さらなる分類がない場合、分類の判定基準は区分 2A とおなじである。

3.3.2.1.2.2 可逆的な眼刺激に対して 2 つ以上の割り当てを望む所管官庁には、2A および 2B がある。

- (a) データが十分で、所管官庁により要求されている場合には、物質を表 3.3.2 の判定基準にしたがって区分 2A または 2B と分類してもよい；
- (b) 通常 21 日間の観察期間内に回復する眼刺激作用を起こす物質は区分 2A とする。7 日間の観察期間内に回復する目刺激作用を起こす物質は区分 2B とする。

3.3.2.1.2.3 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。

表 3.3.2 可逆的な眼への作用に関する区分 a, b, c

	判定基準
	可逆的な眼刺激作用の可能性を持つ物質
区分 2/2A	試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で以下の陽性反応がえられる。 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： (a) 角膜混濁 $\geq 1$ ；および/または (b) 虹彩 $\geq 1$ ；および/または (c) 結膜発赤 $\geq 2$ ；および/または (d) 結膜浮腫 $\geq 2$ かつ通常 21 間の観察期間内で完全に回復する。
区分 2B	区分 2A において、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 2B) であるとみなされる。

- a ヒトのデータの使用については第 1.1 章 3.3.2.2 (1.1.2.5(c)) および第 1.3 章 (1.3.2.4.7) で述べている。
- b 評価基準は OECD テストガイドライン 405 に記載されている。
- c 4, 5 または 6 匹の動物実験の評価は 3.3.5.3 にある判定基準にしたがうべきである。

### 3.3.2.2 段階的アプローチにおける分類

3.3.2.2.1 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ために、適用可能であるならば（図 3.3.1）、段階的アプローチを考慮すべきである。

3.3.2.2.2 既存のヒトおよび動物でのデータから、眼に対する作用に直接関連する情報が得られるので、それらによる評価の第一段階に置かれるべきである。皮膚腐食性物質について、眼への局所的な作用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/刺激性に関する試験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。

3.3.2.2.3 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うべきである。

3.3.2.2.4 同様に、 $\text{pH} \leq 2$  および  $\geq 11.5$  など極端な pH は、特に相当な酸/アルカリ予備（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を示すことがある。一般に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。他に情報が無く、物質が  $\text{pH} < 2$  あるいは  $> 11.5$  であれば、その物質は眼に対する重篤な損傷性がある（区分 1）と考える。しかし、酸/アルカリ予備の検討により物質が、高 pH あるいは低 pH にもかかわらず、眼に対して重篤な損傷を起さないと考えられる場合には、他のデータ、できれば適切な *in vitro* の試験のデータを用いて、これを確認する必要がある。

3.3.2.2.5 また、構造的に関連している物質から有害性決定に十分な情報が得られる例もある。

3.3.2.2.6 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、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。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。ある段階の 1 つの因子を評価して情報が得られることもある（3.3.2.1.1 参照）が、既存情報の全体および証拠の重みづけによる決定を検討すべきである。これは特に因子のいくつかに対して情報が矛盾していた場合に当てはまる。

図 3.3.1： 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性の段階的評価

(図 3.2.1 も参照のこと)

段階	パラメーター	知見	結論
1a:	ヒトまたは動物での既存の眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性データ <sup>a</sup> ↓ 陰性データ/不十分なデータ/データなし ↓	→ 眼に対する重篤な損傷性 → 眼刺激性	→ 眼に対する重篤な損傷性と分類する → 眼刺激性 <sup>b</sup> と分類する
1b:	ヒトまたは動物での既存のデータ、皮膚腐食性 ↓ 陰性データ/不十分なデータ/データなし ↓	→ 皮膚腐食性	→ 眼に対する重篤な損傷性とみなす
1c:	ヒトまたは動物での既存の眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性データ <sup>a</sup> ↓ データなし/不十分なデータ ↓	→ 既存のデータでは物質は眼に対する重篤な損傷性または眼刺激性ではない	→ 区分に該当しないとする
2:	他の、動物による皮膚/眼に対する既存のデータ。 ↓ データなし/不十分なデータ ↓	→ はい;物質が眼に対する重篤な損傷性または眼刺激性を起こす可能性を示す他の既存のデータ	→ 眼に対する重篤な損傷性または眼刺激性 <sup>b</sup> と分類してもよい
3:	既存の <i>ex vivo/in vitro</i> 眼データ <sup>d</sup> ↓ データなし/不十分なデータ/陰性反応 ↓	→ 陽性:眼に対する重篤な損傷性 → 陽性:眼刺激性	→ 眼に対する重篤な損傷性と分類する → 眼刺激性 <sup>b</sup> と分類する
4:	pH に基づいた評価 (化学品の酸/アルカリ予備を検討)。 <sup>e</sup> ↓ 極端な pH ではない、pH データなし、または極端な pH であるが酸/アルカリ予備の低/無を示すデータあり ↓	→ pH2 以下または 11.5 以上、高い酸/アルカリ予備または酸/アルカリ予備に関するデータなし	→ 眼に対する重篤な損傷性と分類する
5:	→ 検証された構造活性相関 (SAR) による方法 ↓ → データなし/不十分なデータ ↓	→ 眼に対する重篤な損傷性 → 眼刺激性 → 皮膚腐食性	→ 眼に対する重篤な損傷性とみなす → 眼刺激性 <sup>b</sup> とみなす → 眼に対する重篤な損傷性とみなす
6:	→ 全体的な証拠の重みづけ <sup>f</sup> を検討 ↓	→ 眼に対する重篤な損傷性 → 眼刺激性	→ 眼に対する重篤な損傷性とみなす → 眼刺激性 <sup>b</sup> とみなす
7:	→ 区分に該当しない		

- a ヒトまたは動物の既存のデータは、単回あるいは反復ばく露から得られるであろう；例えば職業、消費者、輸送あるいは緊急時対応場面など；または検証され国際的に容認された試験方法にしたがった動物研究による目的を持って得られたデータ。事故あるいは中毒センターデータベースからのヒトデータは分類の証拠となるが、ばく露が一般には未知であるあるいは不確かなので、事例がないということがそれ自体で分類しなくてもよいという証拠にはならない；
- b 適当な区分に分類する、適用する場合；
- c 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性に関する十分な証拠が入手可能かどうかをみるために、他の同様な情報を通して、既存の動物データを注意深く検討するべきである。全ての皮膚刺激物質が眼刺激物質とは限らないことが知られている。このような決定をする前に専門家の判断が行われるべきである。
- d 分離されたヒト/動物の組織を用いた検証されたプロトコルあるいは他の検証されてはいるが組織は用いないプロトコルを使った試験からの証拠が評価されるべきである。国際的に容認され、検証された眼腐食性および重篤な刺激性（すなわち眼に対する重篤な損傷性）を同定する試験方法の例として、OECD TG 437 (Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP))、438 (Isolated Chicken Eye (ICE))および460 (Fluorescein leakage(FL))がある。現在、眼刺激性に関して、検証され国際的に容認されている *in vitro* 試験方法はない。皮膚腐食性に関して検証された *in vitro* 試験による陽性の試験結果が、眼に対する重篤な損傷を起こすとした分類に結びついている；
- e pH だけの測定で十分であろうが、酸またはアルカリ予備（緩衝能力）の評価が望ましい。現在、このパラメーターを評価するための検証された国際的に容認されている方法はない；
- f 入手可能な全ての情報は検討されるべきであり、総合的な証拠の重みづけがなされるべきである。これは特にいくつかのパラメーターに関する情報に矛盾があるときにあてはまる。皮膚刺激に関する情報を含んだ証拠の重みづけが眼刺激性の分類につながる可能性がある。検証された *in vitro* 試験による陰性結果は総合的な証拠の重みづけにおいて考慮される。

### 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

3.3.3.1.1 混合物は、物質に関する判定基準を用いて、本有害性クラスに関するデータを評価するために段階的アプローチ（図 3.3.1 に示す）を考慮に入れて分類するべきである。

3.3.3.1.2 分類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アプローチをとることが推奨される。他の情報が無い場合には、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。しかし、酸/アルカリ予備の検討により混合物が、高あるいは低 pH にもかかわらず、眼に対して重篤な損傷を起さないと考えられる場合には、他のデータ、できれば適切な検証された *in vitro* の試験のデータを用いて、これを確認する必要がある。

#### 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、個々の成分および試験された類似の混合物の両方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

試験された混合物が眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性の最も低い元の成分に比べて同等以下の眼に対する重篤な損傷性/眼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眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性に影響を与えないことが予想されれば、新しい希釈された混合物は、試験された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

混合物の試験された製造バッチの眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性は、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試験されていない別のバッチの眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性と本質的に同等とみなすことができる。ただし、試験されていないバッチの眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性の可能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、眼に対する重篤な損傷性（区分 1）に分類された試験混合物が濃縮された場合には、より濃度が高い試験されていない混合物は追加試験なしで眼に対する重篤な損傷性（区分 1）に分類すべきである。皮膚/眼刺激性について眼刺激性（区分 2 または 2A）分類された試験混合物が濃縮され、眼に対して重篤な損傷を起こす成分を含まなければ、より濃度が高い試験されていない混合物は追加試験なしで眼刺激性（区分 2 または 2A）に分類すべきである。

### 3.3.3.2.5 1つの有害性区分の中での内挿

3つの混合物（A、BおよびC）は同じ成分を持ち、AとBは試験され同じ眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性の有害性区分にある。混合物Cは混合物AおよびBと同じ毒性学的に活性な成分を持ち、毒性学的に活性な成分の濃度が混合物AとBの間である場合、混合物Cは、AおよびBと同じ眼に対する重篤な損傷性/眼刺激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の眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性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の眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性の可能性には影響を与えることはない判断される。

混合物(i)または(ii)が既に試験によって分類されている場合には、他方の混合物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眼に対する重篤な損傷性/眼刺激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<sup>1</sup>。

## 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 混合物の眼に対する重篤な損傷性/眼刺激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、下記が仮定されており、段階的なアプローチで適宜その仮定が適用される。

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、（例えば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、なお眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性についての分類に関する可能性があるという前提がある場合はこの限りではない。

<sup>1</sup> 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。

3.3.3.3.2 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、眼の重篤な損傷性または眼刺激性として混合物を分類する方法は加成分の理論に基づく。すなわち、腐食性ないし重篤な損傷性/刺激性の各成分がその程度と濃度に応じて、混合物そのものの眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性に寄与しているという理論である。腐食性および眼に対する重篤な損傷性の成分が区分1と分類できる濃度以下であるが、混合物を眼に対する重篤な損傷性/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/濃度限界を超えた場合、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 に混合物を眼に対する重篤な損傷性あるいは眼刺激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な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眼に対する重篤な損傷性/眼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 にある濃度限界値よりも眼に対する重篤な損傷性(酸/アルカリ予備の検討が必要)のより適切な指標であるから、分類基準として使用すべきである(3.3.3.1.2 参照)。眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性の成分を含む混合物で、化学品の特性により、表 3.3.3 に示された加成分方式に基づいて分類できない場合、1%以上の腐食性および眼に対する重篤な損傷性の成分を含む場合には、眼区分1に分類する。また、3%以上の眼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、眼の不可逆的/可逆的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、あるいは眼への不可逆的/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、3.3.3 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アプローチを適用すべきである。

3.3.3.3.6 ある成分について、皮膚腐食性ないし眼に対する重篤な損傷性の場合 1%未満、眼刺激性の場合 3%未満の濃度でも、皮膚腐食性ないし眼に対する重篤な損傷性/眼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として分類される混合物成分の濃度、混合物を眼有害性と分類する際の基準(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	
	眼に対する重篤な損傷性	眼刺激性
	区分1	区分2/2A
皮膚区分1 + 眼区分1 <sup>a</sup>	≥ 3%	≥ 1%、< 3%
眼区分2		≥ 10% <sup>b</sup>
10 × (皮膚区分1 + 眼区分1) <sup>a</sup> + 眼区分2		≥ 10%

<sup>a</sup> 1つの成分が皮膚区分1および眼区分1の両方に分類されていた場合、その濃度は計算に一度だけ入れる；

<sup>b</sup> すべての関連する成分が眼区分2Bと分類されている場合、混合物は眼区分2Bと分類しても良い。

表 3.3.4 加成分方式を適用しない混合物成分の濃度、混合物を眼有害性と分類する際の基準

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(眼区分1)成分	≥ 1%	区分1
その他の眼刺激性(眼区分2)成分(酸、塩基を含む)	≥ 3%	区分2

### 3.3.4 危険有害性情報の伝達

表示要件に関する通則および細則は、*危険有害性に関する情報の伝達：表示*（第 1.4 章）に定める。附属書 1 に分類と表示に関する概要表を示す。附属書 3 には、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な注意絵表示の例を示す。

表 3.3.5 眼に対する重篤な損傷/眼刺激性のラベル要素<sup>a</sup>

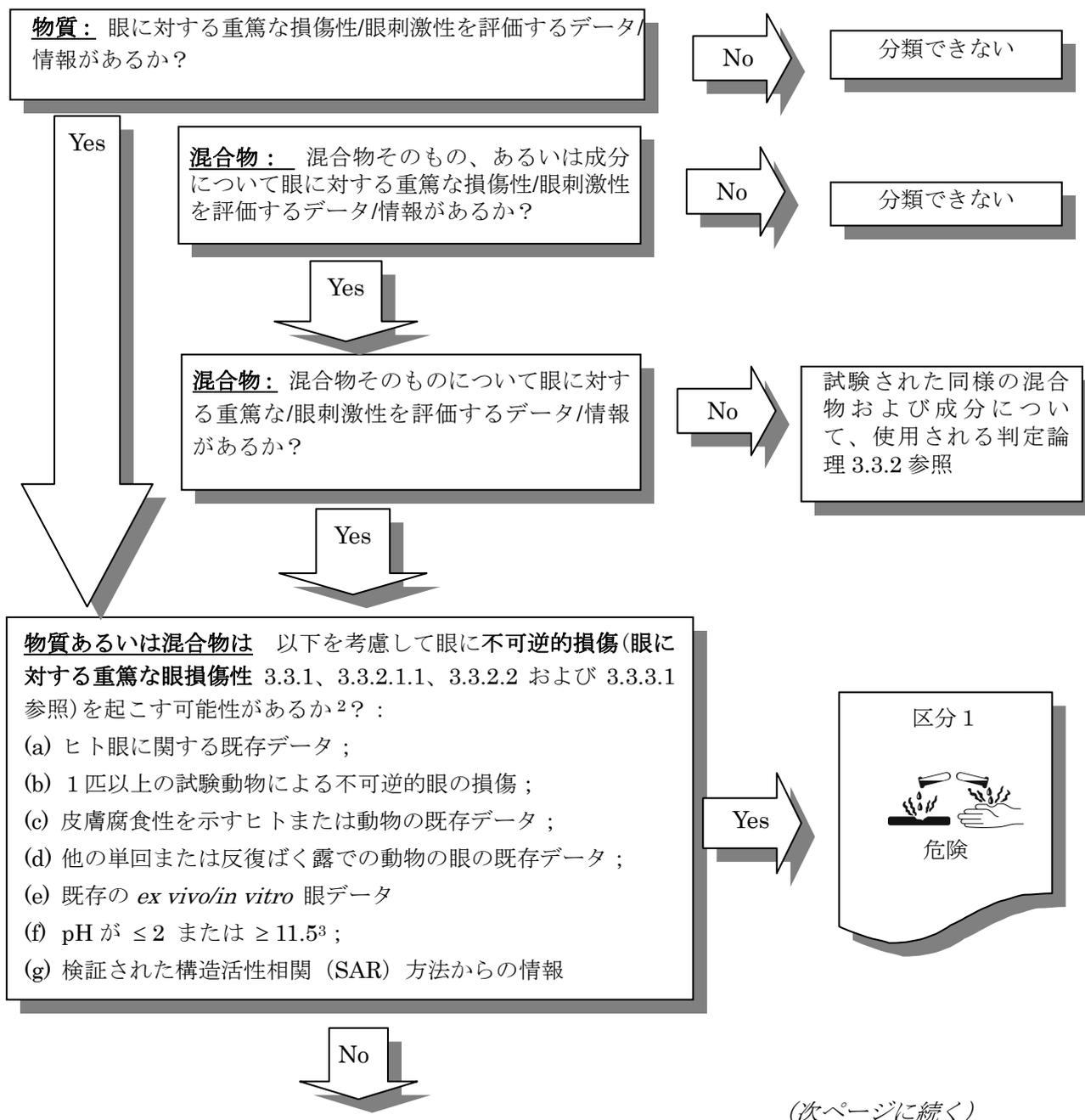
	区分 1	区分 2A	区分 2B
シンボル	腐食性	感嘆符	シンボルなし
注意喚起語	危険	警告	警告
危険有害性情報	重篤な眼の損傷	強い眼刺激	眼刺激

<sup>a</sup> 化学品が皮膚区分 1 と分類されている場合、眼に対する重篤な損傷性/眼刺激の表示は省略しても良い。この情報はすでに皮膚区分 1 に対する有害性情報の中に含まれている（重篤な皮膚の薬傷・眼の損傷）（第 1.4 章 1.4.10.5.3.3 参照）。

### 3.3.5 判定論理

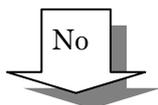
以下に示す判定論理は、調和分類システムには含まれないが、追加の手引きとして、ここで述べる。分類の責任者に対し、この判定論理を使用する前および使用する際に判定基準についてよく調べ理解することを強く勧める。

#### 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



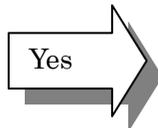
<sup>2</sup> 必要に応じて総合的な証拠の重みづけを検討する。

<sup>3</sup> pH および酸/アルカリ予備の検討により、物質や混合物が眼に対する重篤な損傷を起さないかもしれないことが示され、さらに他のデータ、できれば適切な検証された *in vitro* 試験によるデータ、によって確認された場合には、適用しない。

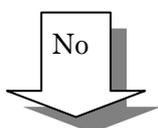


物質あるいは混合物は以下を考慮して眼刺激性（3.3.1、3.3.2.1.2、3.3.2.2 および 3.3.3.1 参照）であるか<sup>2</sup>？

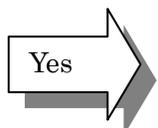
- (a) 単回または反復ばく露でヒトの既存データ；
- (b) 動物試験での眼刺激性データ（3.3.2.1.2、表 3.3.2 区分 2/2A の判定基準）；
- (c) 他の単回または反復ばく露での動物の眼の既存データ；
- (d) 既存 *ex vivo/in vitro* データ；
- (e) 検証された構造活性相関（SAR）方法からの情報



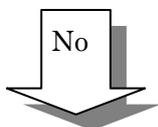
区分 2 / 2 A  
! 警告



物質あるいは混合物は眼刺激・区分 2B であるか？（3.3.2.1.2、表 3.3.2 参照）



区分 2 B  
シンボルなし  
警告

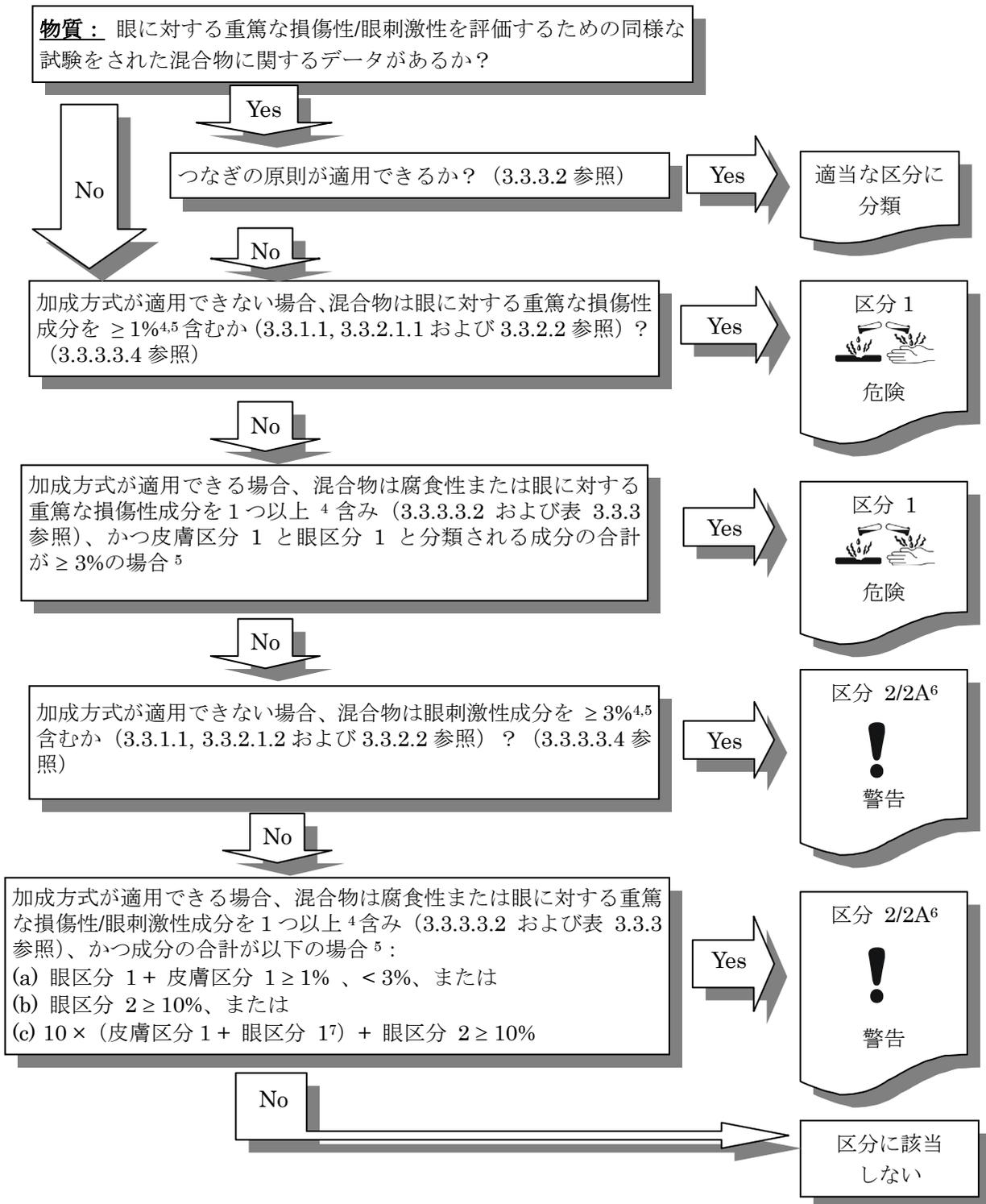


区分に該当しない

<sup>2</sup> 必要に応じて総合的な証拠の重みづけを検討する。

### 3.3.5.2 判定論理 3.3.2 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

試験された同様な混合物および成分の情報/データに基づいた混合物の分類



<sup>4</sup> 考慮すべき成分  $< 1\%$ 、3.3.3.3.1 参照

<sup>5</sup> 具体的な濃度限界については 3.3.3.3.5 および 3.3.3.3.6 参照、「カットオフ値/濃度限界値の活用」については第 1.3 章 1.3.3.2 も参照。

<sup>6</sup> すべての考慮すべき成分が眼区分 2B と分類されている場合、混合物は眼区分 2B と分類しても良い。

<sup>7</sup> 1 つの成分が皮膚区分 1 および眼区分 1 の両方に分類されていた場合、その濃度は計算に一度だけ入れる。

### 3.3.5.3 背景文書

3.3.5.3.1 皮膚および眼の有害性クラスに対する判定基準は3匹動物試験としてGHSに詳述されている。動物を6匹まで使用してもよいとする古い試験方法も知られている。しかし、GHSの判定基準では3匹を超える動物の試験による既存のデータに基づいた分類について明記していない。4匹以上の動物を用いた試験による既存データに基づいてどのように分類を行うかに関するガイダンスを以下のパラグラフに示す。

3.3.5.3.2 3匹の動物試験に基づいた分類判定基準は3.3.2.1に詳述されている。4、5または6匹の動物試験の評価は、試験動物の数により、以下のパラグラフによる判定基準にしたがうべきである。スコアは試験物質の滴下後、24、48および72時間に行うべきである。

3.3.5.3.3 6匹の動物試験の場合、次の原則を適用する：

- (a) 以下のような場合、物質または混合物を眼に対する重篤な損傷性区分1と分類する：
  - (i) 少なくとも1匹の動物で、角膜、虹彩または結膜に対する作用の回復が期待できない、または通常21日間の観察期間中に完全には回復しない、および/または
  - (ii) 動物6匹中少なくとも4匹で、動物ごとの平均スコアが角膜混濁  $\geq 3$ 、および/または虹彩炎  $> 1.5$ 。
- (b) 6匹の中少なくとも4匹で、動物ごとの平均スコアが以下のような場合、物質または混合物を眼刺激区分2/2Aと分類する：
  - (i) 角膜混濁  $\geq 1$  および/または
  - (ii) 虹彩炎  $\geq 1$  および/または
  - (iii) 結膜発赤  $\geq 2$  および/または
  - (iv) 結膜浮腫  $\geq 2$   
かつ、通常21日間の観察期間中に完全に回復する。
- (c) 上記(b)に記載された作用が7日間の観察で完全に回復した場合には、物質または混合物は眼刺激(区分2B)と分類する。

3.3.5.3.4 5匹の動物試験の場合、次の原則を適用する：

- (a) 以下のような場合、物質または混合物を眼に対する重篤な損傷性区分1と分類する：
  - (i) 少なくとも1匹の動物で、角膜、虹彩または結膜に対する作用の回復が期待できない、または通常21日間の観察期間中に完全には回復しない、および/または
  - (ii) 動物5匹中少なくとも3匹で、動物ごとの平均スコアが角膜混濁  $\geq 3$ 、および/または虹彩炎  $> 1.5$ 。
- (b) 5匹の中少なくとも3匹で、動物ごとの平均スコアが以下のような場合、物質または混合物を眼刺激区分2/2Aと分類する：
  - (i) 角膜混濁  $\geq 1$  および/または
  - (ii) 虹彩炎  $\geq 1$  および/または
  - (iii) 結膜発赤  $\geq 2$  および/または
  - (iv) 結膜浮腫  $\geq 2$

かつ、通常 21 日間の観察期間に完全に回復する。

- (c) 上記(b)に記載された作用が 7 日間の観察で完全に回復した場合には、物質または混合物は眼刺激（区分 2B）と分類する。

3.3.5.3.5 4 匹の動物試験の場合、次の原則を適用する：

- (a) 以下のような場合、物質または混合物を眼に対する重篤な損傷性区分 1 と分類する：
  - (i) 少なくとも 1 匹の動物で、角膜、虹彩または結膜に対する作用の回復が期待できない、または通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない、および/または
  - (ii) 動物 4 匹中少なくとも 3 匹で、動物ごとの平均スコアが角膜混濁  $\geq 3$ 、および/または虹彩炎  $> 1.5$ 。
- (b) 4 匹の中少なくとも 3 匹で、動物ごとの平均スコアが以下のような場合、物質または混合物を眼刺激区分 2/2A と分類する：
  - (i) 角膜混濁  $\geq 1$  および/または
  - (ii) 虹彩炎  $\geq 1$  および/または
  - (iii) 結膜発赤  $\geq 2$  および/または
  - (iv) 結膜浮腫  $\geq 2$

かつ、通常 21 日間の観察期間に完全に回復する。

- (c) 上記(b)に記載された作用が 7 日間の観察で完全に回復した場合には、物質または混合物は眼刺激性（区分 2B）と分類する。



## 第 3.4 章

### 呼吸器感作性または皮膚感作性

#### 3.4.1 定義および一般事項

3.4.1.1 呼吸器感作性とは、物質または混合物の吸入後に起こる、気道の過敏症をさす。

皮膚感作性とは、物質または混合物に皮膚接触した後に起こる、アレルギー性反応をさす。

3.4.1.2 本章では感作性に 2 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 (induction) である。次の段階は惹起 (elicitation)、すなわち、感作された個人がアレルゲンにばく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。続いて起こるばく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 3.4.4.2 に示した。

3.4.1.5 「呼吸器感作性または皮膚感作性」の有害性区分は次のように分かれる。

(a) 呼吸器感作性、および

(b) 皮膚感作性

#### 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

3.4.2.1.1.1 呼吸器感作性物質は、所管官庁によって細区分が要求されていない場合または細区分のためのデータが十分でない場合には、区分 1 に分類しなければならない。

3.4.2.1.1.2 データが十分にありまた所管官庁が要求している場合には、3.4.2.1.1.3 にしたがって細区分 1A (強い感作性物質) または細区分 1B (他の呼吸器感作性物質) に細かく評価する。

3.4.2.1.1.3 呼吸器感作性物質については、通常ヒトまたは動物で見られた影響は証拠の重みづけにより分類の根拠となる。表 3.4.1 における判定基準にしたがいヒトの症例または疫学的研究および/または実験動物における適切な研究結果による信頼できる質の良い証拠に基づいて、証拠の重みづけにより、物質は 2 つの細区分 1A または 1B のどちらかに分類される。

表 3.4.1 呼吸器感作性物質の有害性区分および細区分

区分 1 :	呼吸器感作性物質
	物質は呼吸器感作性物質として分類される (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) 適切な動物試験により陽性結果が得られている場合 <sup>1</sup> 。
細区分 1A :	ヒトで高頻度に症例が見られる；または動物や他の試験 <sup>1</sup> に基づいたヒトでの高い感作率の可能性がある。反応の重篤性についても考慮する。
細区分 1B :	ヒトで低～中頻度に症例が見られる；または動物や他の試験 <sup>1</sup> に基づいたヒトでの低～中の感作率の可能性がある。反応の重篤性についても考慮する。

#### 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起こす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。

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) ばく露された集団の大きさ
- (b) ばく露の程度

3.4.2.1.2.3 上記に述べた証拠には下記のものと考えられる。

- (a) 臨床履歴および当該物質へのばく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、薬理学的介在作用など、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ばく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は、分類のための十分な証拠になると考えられる。しかし、臨床現場では、実際には上記の試験の多くはすでに実施されているであろう。

<sup>1</sup> 現時点では、呼吸器過敏症の試験用として認められ、検証された動物モデルはない。ある場合には、動物実験によるデータは証拠の重みづけ評価において貴重な情報を提供するであろう

### 3.4.2.1.3 動物試験

ヒトに吸入された場合に過敏症<sup>2</sup>の原因となる可能性を示すような適切な動物試験<sup>1</sup>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

### 3.4.2.2 皮膚感作性物質

#### 3.4.2.2.1 有害性区分

3.4.2.2.1.1 皮膚感作性物質は、所管官庁によって細区分が要求されていない場合または細区分のためのデータが十分でない場合には、区分 1 に分類しなければならない。

3.4.2.2.1.2 データが十分にありまた所管官庁が要求している場合には、3.4.2.2.1.3 にしたがって細区分 1A (強い感作性物質) または細区分 1B (他の皮膚感作性物質) に細かく評価する。

3.4.2.2.1.3 皮膚感作性物質については、3.4.2.2.2 に記載されているように、通常ヒトまたは動物で見られた影響は証拠の重みづけにより分類の根拠となる。表 3.4.2 における判定基準により、細区分 1A については 3.4.2.2.2.1 および 3.4.2.2.3.2、細区分 1B については 3.4.2.2.2.2 および 3.4.2.2.3.3 のガイダンスにしたがい、ヒトの症例または疫学的研究および/または実験動物における適切な研究結果による信頼できる質の良い証拠に基づいて、証拠の重みづけにより、物質は2つの細区分 1A または 1B のどちらかに分類される。

表 3.4.2 皮膚感作性物質の有害性区分および細区分

区分 1 :	皮膚感作性物質
	物質は皮膚感作性物質として分類される (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) 適切な動物試験により陽性結果が得られている場合。
細区分 1A :	ヒトで高頻度に症例が見られるおよび/または動物での高い感作能力からヒトに重大な感作を起こす可能性が考えられる。反応の重篤性についても考慮する。
細区分 1B :	ヒトで低～中頻度に症例が見られるおよび/または動物での低～中の感作能力からヒトに感作を起こす可能性が考えられる。反応の重篤性についても考慮する。

#### 3.4.2.2.2 ヒトでの証拠

3.4.2.2.2.1 細区分 1A となるヒトでの証拠には以下のものがある；

- (a)  $\leq 500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (HRIPT、HMT—誘導閾値) で陽性反応；
- (b) 比較的低レベルのばく露を受けた対象集団において、比較的高い率で相当程度の陽性反応を示すパッチテストのデータ；
- (c) 比較的低レベルのばく露を受けた対象集団において、アレルギー性接触皮膚炎の比較的高い率で相当程度の陽性反応を示す他の疫学的な証拠。

<sup>1</sup> 現時点では、呼吸器過敏症の試験用として認められ、検証された動物モデルはない。ある場合には、動物実験によるデータは証拠の重みづけ評価において貴重な情報を提供するであろう

<sup>2</sup> 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。

3.4.2.2.2 細区分 1B となるヒトでの証拠には以下のものがある；

- (a) >500  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (HRIPT、HMT-誘導閾値) で陽性反応；
- (b) 比較的高レベルのばく露を受けた対象集団において、比較的低い率ではあるが相当程度の陽性反応を示すパッチテストのデータ；
- (c) 比較的高レベルのばく露を受けた対象集団において、アレルギー性接触皮膚炎の比較的低い率ではあるが相当程度の陽性反応を示す他の疫学的な証拠。

### 3.4.2.2.3 動物試験

3.4.2.2.3.1 皮膚感作性区分 1 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。区分 1 に関して、局所リンパ節検査において刺激指標値が 3 以上であれば陽性反応と考えられる。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。

3.4.2.2.3.2 動物試験結果による細区分 1A は、下記の表 3.4.3 に示されている値による：

表 3.4.3 動物試験結果による細区分 1A

検査	判定基準
局所リンパ節検査	EC3 値 $\leq 2\%$
モルモット Maximisation 試験	皮内投与量 $\leq 0.1\%$ で、 $\geq 30\%$ の反応 <u>または</u> 皮内投与量 $>0.1\%$ 、 $\leq 1\%$ で、 $\geq 60\%$ の反応
Buehler モルモット試験	局所投与量 $\leq 0.2\%$ で、 $\geq 15\%$ の反応 <u>または</u> 局所投与量 $>0.2\%$ 、 $\leq 20\%$ で、 $\geq 60\%$ の反応

3.4.2.2.3.3 動物試験結果による細区分 1B は、下記の表 3.4.4 に示されている値による：

表 3.4.4 動物試験結果による細区分 1B

検査	判定基準
局所リンパ節検査	EC3 値 $>2\%$
モルモット Maximisation 試験	皮内投与量 $>0.1\%$ 、 $\leq 1\%$ で、 $\geq 30\%$ 、 $<60\%$ の反応 <u>または</u> 皮内投与量 $>1\%$ で、 $\geq 30\%$ の反応
Buehler モルモット試験	局所投与量 $>0.2\%$ 、 $\leq 20\%$ で、 $\geq 15\%$ 、 $<60\%$ の反応 <u>または</u> 局所投与量 $>20\%$ で、 $\geq 15\%$ の反応

### 3.4.2.2.4 特別に留意すべき事項

3.4.2.2.4.1 物質の分類では、証拠の重みづけを考慮し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ばく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
- (f) 反応の重篤性についても考慮する。

3.4.2.2.4.2 動物試験より得られた証拠は、ヒトのばく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、皮膚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、ばく露状況、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に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。動物およびヒトのデータの両方に関して、媒剤の影響について考慮すべきである。

3.4.2.2.4.3 上述の条件が1つも適合しないならば、その物質は皮膚感作性物質として分類される必要はない。ただし、下記に示すような皮膚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、3.4.2.2.3 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。

#### 3.4.2.2.4.4 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。これらの物質を皮膚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、皮膚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。

### 3.4.3 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、本章の表 3.4.5 の注記および 3.4.4.2 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の両方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

試験された混合物が、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、新しい希釈された混合物は、元の試験された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

混合物の試験された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試験されていない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、試験されていないバッチ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 毒性の高い混合物の濃縮

試験された混合物が区分 1 または細区分 1A に分類され、区分 1 および細区分 1A にある試験された混合物の成分の濃度が増加する場合、試験されていない新しい混合物は、追加試験なしで区分 1 または細区分 1A に分類するべきである。

#### 3.4.3.2.5 ひとつの毒性区分内での内挿

3 つの混合物 (A、B および C) は同じ成分を持ち、A と B は試験され同じ区分/細区分にある。試験されていない混合物 C は混合物 A および B と同じ毒性学的に活性な成分を持ち、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 と同じ区分/細区分にあるとする。

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

#### 3.4.3.2.7 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 3.4.5 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 3.4.5 混合物の分類基準となる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		
	呼吸器感作性物質 区分 1		皮膚感作性物質 区分 1
	固体/液体	気体	すべての物理的状態
呼吸器感作性物質 区分 1	≥0.1% (注記) ≥1.0%	≥0.1% (注記) ≥0.2%	
呼吸器感作性物質 細区分 1A	≥0.1%	≥0.1%	
呼吸器感作性物質 細区分 1B	≥1.0%	≥0.2%	
皮膚感作性物質 区分 1			≥0.1% (注記) ≥1.0%
皮膚感作性物質 細区分 1A			≥0.1%
皮膚感作性物質 細区分 1B			≥1.0%

注記：一部の所管官庁は、3.4.4.2 に記載されているように 0.1%～1.0%（またはガス状の呼吸器感作性物質については 0.1～0.2%）の間の濃度で感作性成分を含む混合物に対して、SDS および/または追加のラベル表示のみを要求してもよい。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。

### 3.4.4 危険有害性情報の伝達

3.4.4.1 表示要件に関する通則および細則は、*危険有害性に関する情報の伝達：表示*（第 1.4 章）に定める。附属書 1 に分類と表示に関する概要表を示す。附属書 3 には、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な注意絵表示の例を示す。下記の表 3.4.6 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 3.4.6 呼吸器感作性および皮膚感作性のラベル要素

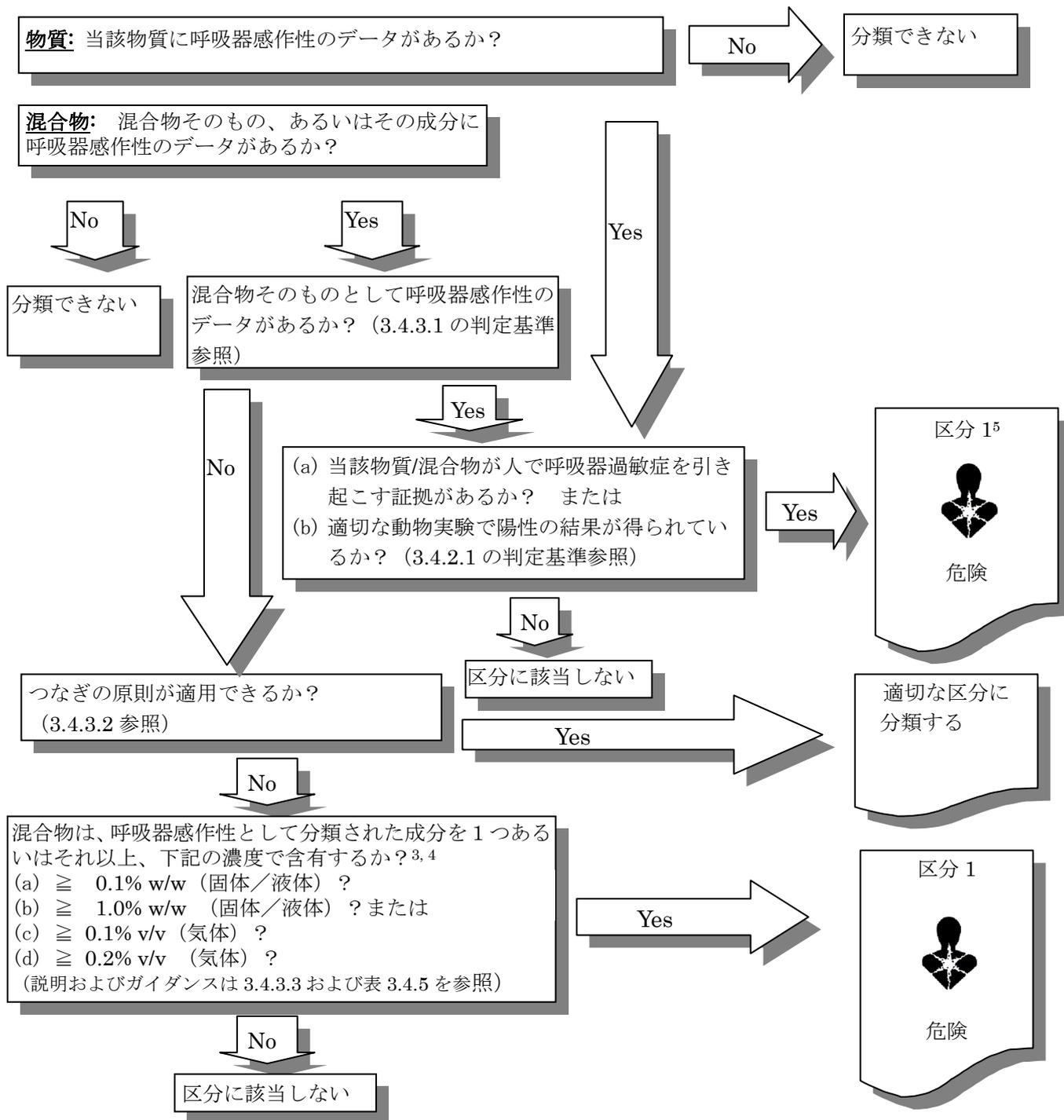
	呼吸器感作性 区分 1 細区分 1A および 1B	皮膚感作性 区分 1 細区分 1A および 1B
シンボル	健康有害性	感嘆符
注意喚起語	危険	警告
危険有害性情報	吸入するとアレルギー、喘息または、呼吸困難を起こすおそれ	アレルギー性皮膚反応を起こすおそれ

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 3.4.5 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、混合物として感作性物質であるかないかにかかわらず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。

### 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

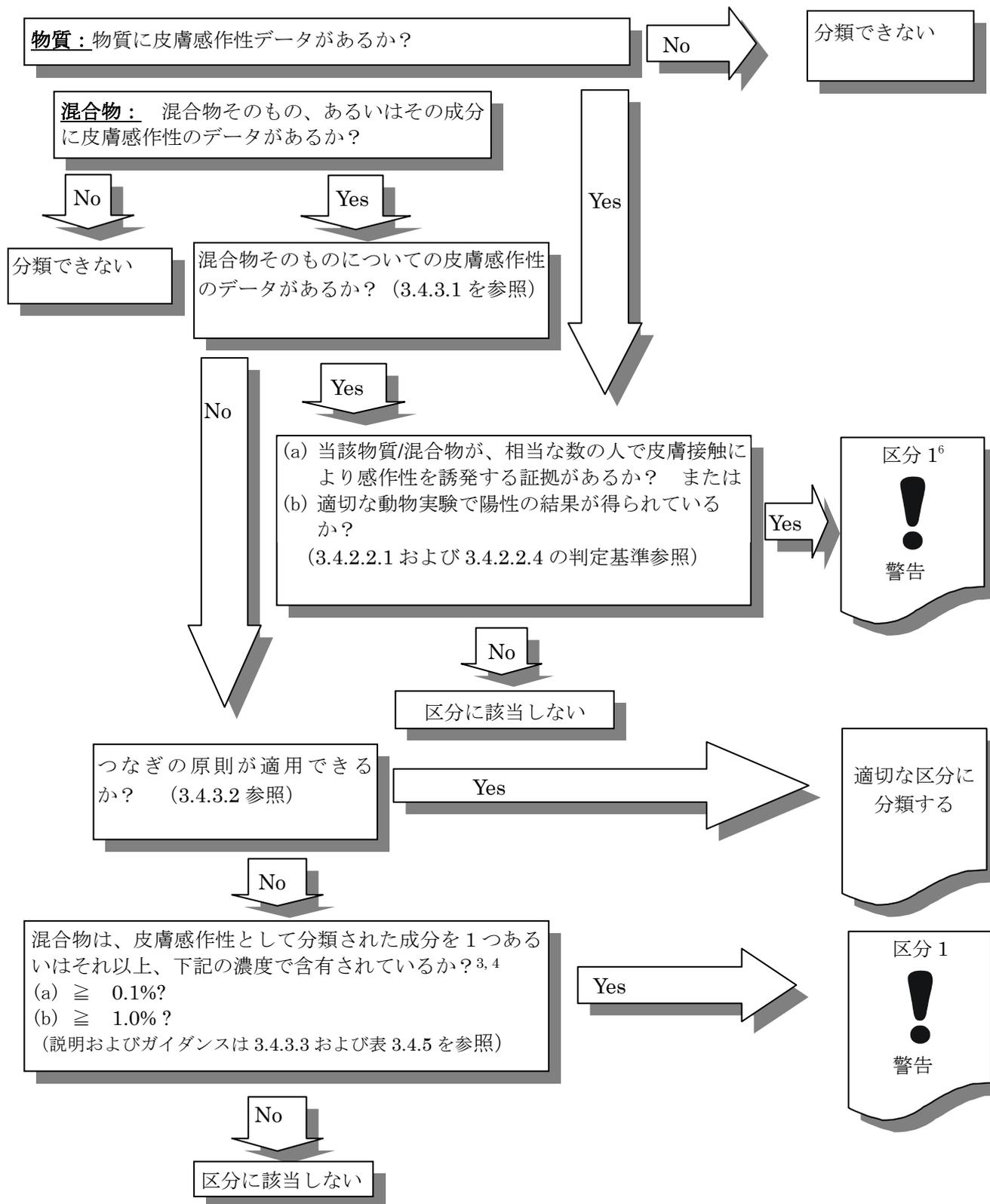


3 個々の濃度の限度については、第1.3章の1.3.3.2「カットオフ値/濃度限度の使用」を参照のこと。

4 3.4.4.2 参照。

5 区分1の細区分の詳細については3.4.2.1.1を参照。

3.4.5.2 判定論理 3.4.2 皮膚感作性



3 個々の濃度の限度については、第1.3章の1.3.3.2「カットオフ値/濃度限度の使用」を参照のこと。

4 3.4.4.2 参照。

6 区分1の細区分の使用に関する詳細は3.4.2.2.1を参照。



## 第 3.5 章

### 生殖細胞変異原性

#### 3.5.1 定義および一般事項

3.5.1.1. 生殖細胞変異原性とは、物質または混合物へのばく露後に起こる、生殖細胞における構造的および数的な染色体の異常を含む、遺伝性の遺伝子変異をさす。

3.5.1.2 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品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。

3.5.1.3 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。

3.5.1.4 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。

3.5.1.5 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、ばく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物質を分類する。したがって本スキームは、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 *in vivo* 生殖細胞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 *in vivo* 体細胞変異原性試験の例

- 哺乳類骨髄細胞を用いる染色体異常試験 (OECD475)
- 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、ばく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。ヒトばく露経路と比較して、当該物質の試験に用いられたばく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た上で確実であることが示されなければならない。分類が適切であることの証拠書類を保持し、要請に応じて示すことができるようにするべきである。

#### 3.5.3.2 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の両方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

試験された混合物が、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、新しい希釈された混合物は、試験された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

混合物の試験された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試験されていない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、試験されていないバッチ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ない判断される。

混合物 (i) または (ii) が既に試験によって分類されている場合には、他方の混合物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 1A	区分 1B	
区分 1A 変異原性物質	≥0.1%	--	--
区分 1B 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

表示要件に関する通則および細則は、危険有害性に関する情報の伝達：表示（第 1.4 章）に定める。附属書 1 に分類と表示に関する概要表を示す。附属書 3 には、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な注意絵表示の例を示す。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

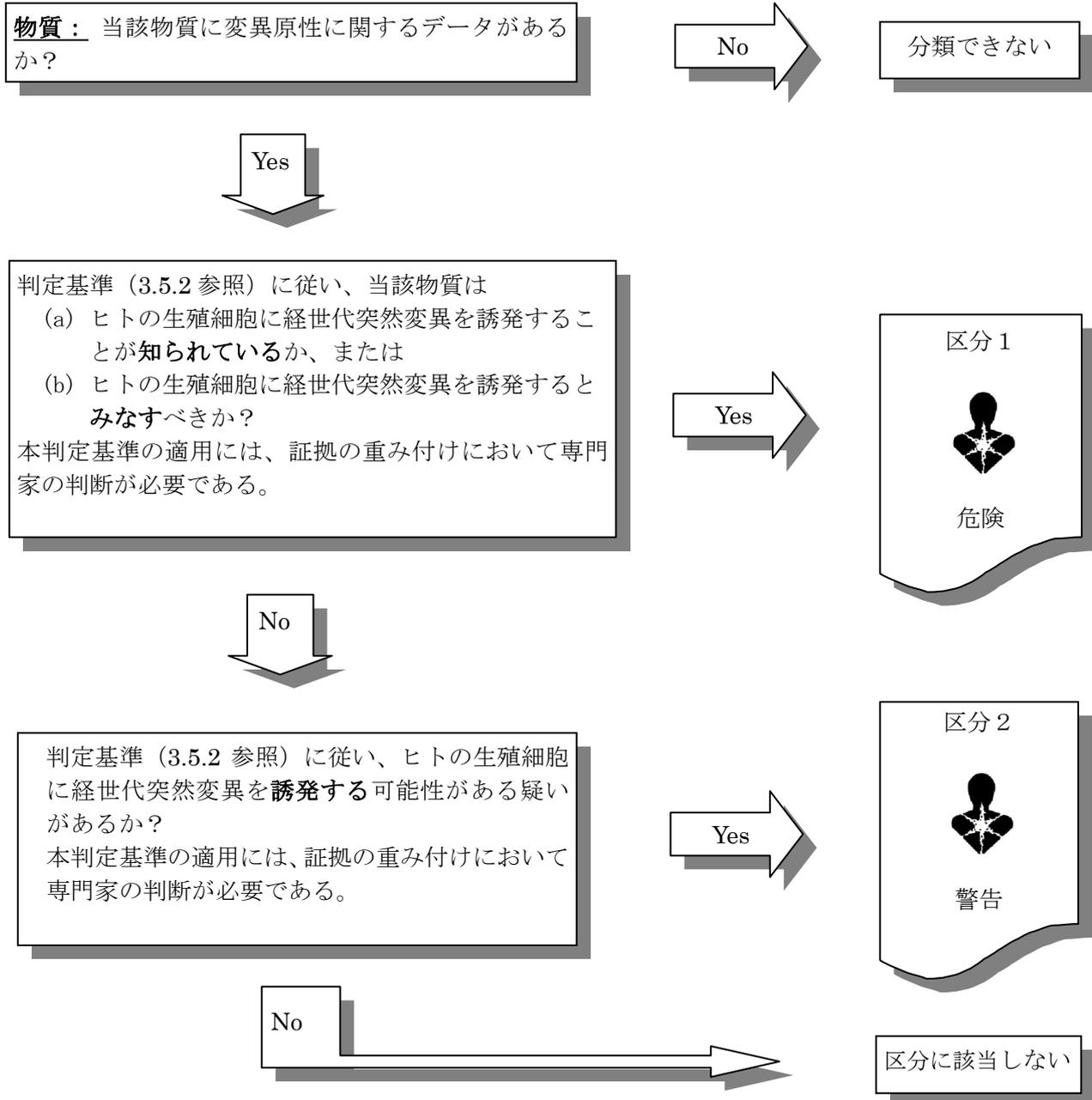
	区分 1 (区分 1A、1B)	区分 2
シンボル	健康有害性	健康有害性
注意喚起語	危険	警告
危険有害性情報	遺伝性疾患のおそれ (他の経路からのばく露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害なばく露経路を記載)	遺伝性疾患のおそれの疑い (他の経路からのばく露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害なばく露経路を記載)

### 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。

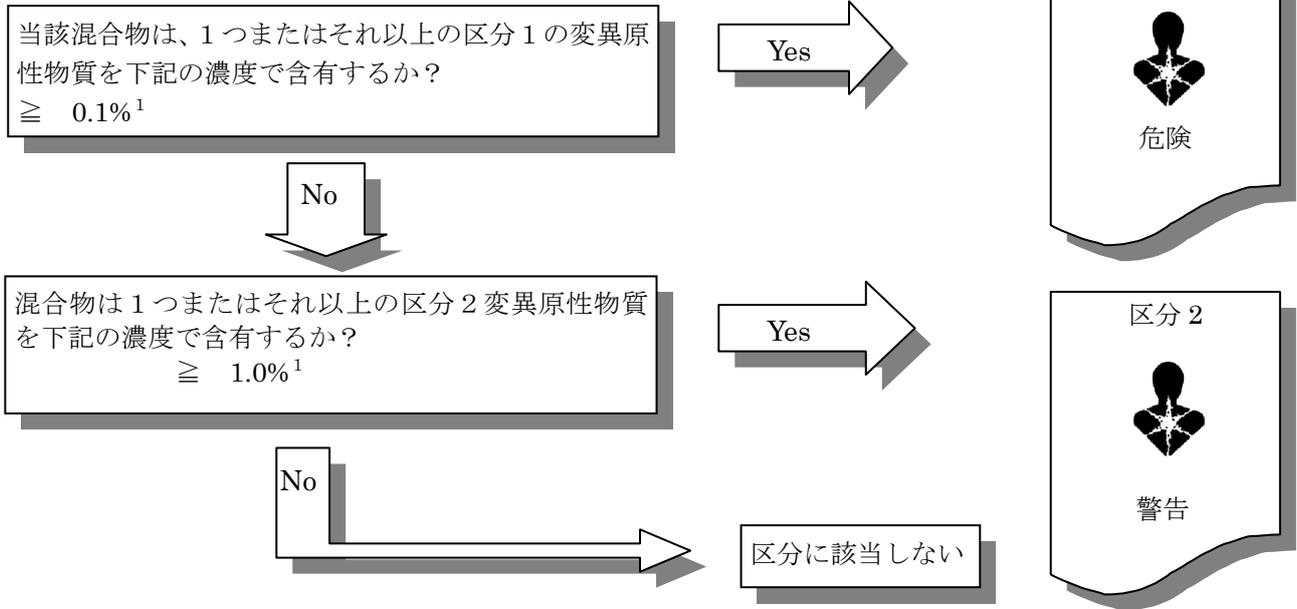
##### 3.5.5.1.1. 物質の判定論理 3.5.1



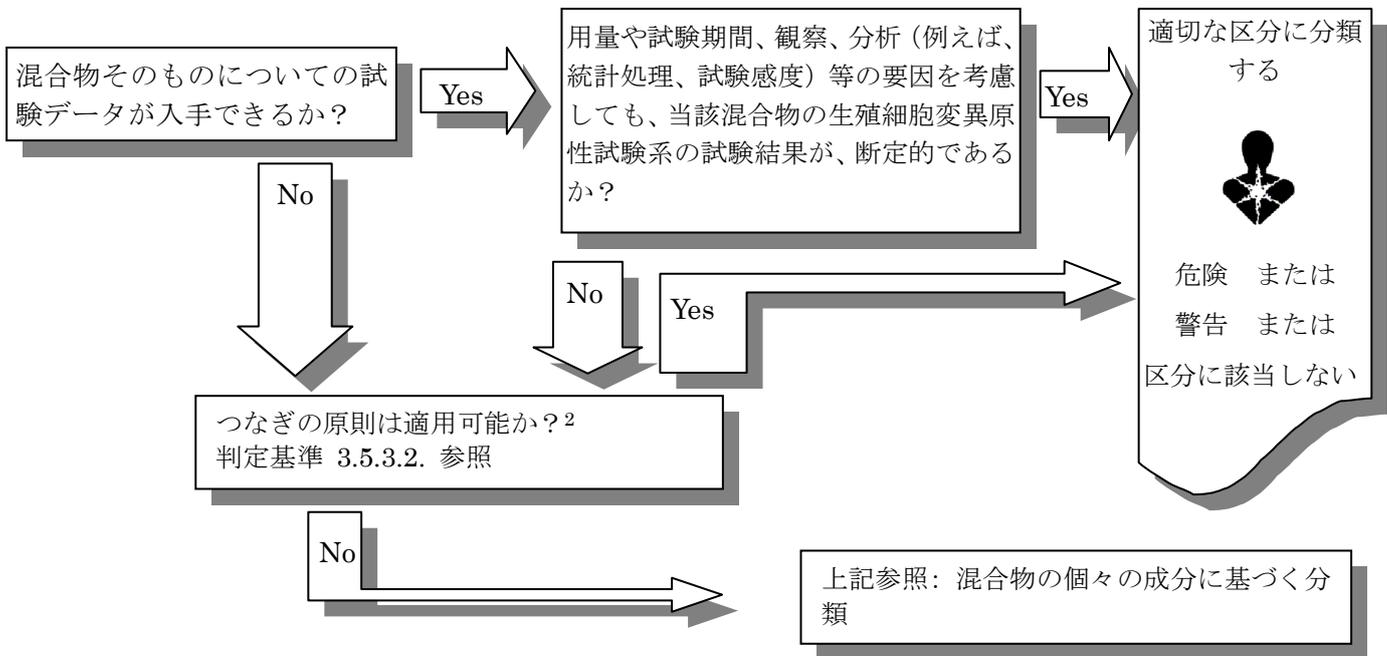
3.5.5.1.2. 混合物の判定論理 3.5.2

**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（3.5.3）を参照のこと。

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



<sup>1</sup> 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。

<sup>2</sup> 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、化学用品が *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、その化学用品は発がん性物質として分類され得るという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

発がん性とは、物質または混合物へのばく露後に起こる、がんの誘発またはその発生率の増加をさす。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および混合物もまた、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。

物質または混合物の発がん有害性を有するものとしての分類は、それら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、当該物質または混合物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、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

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物質に対するヒトのばく露と、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

物質の区分 2 への分類は、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物質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物質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、ヒトのばく露とがん発生の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。ばく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ウンド発生率
- (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物質に構造的に類似しているかどうか
- (h) ばく露経路
- (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、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、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「発がん性に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、発がん性試験系の用量や、試験期間、観察、分析（例えば、統計分析、試験感度）などの他の要因を考慮した上で確実であることが示されなければならない。分類が適切であることの証拠書類を保持し、要請に応じて示すことができるようにするべきである。

#### 3.6.3.2 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

試験された混合物が、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、新しい希釈された混合物は、試験された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

混合物の試験された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試験されていない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、試験されていないバッチ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ないと判断される。

混合物 (i) または (ii) が既に試験によって分類されている場合には、他方の混合物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<sup>a</sup>

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1A	区分1B	
区分1A 発がん性物質	≥0.1%	--	--
区分1B 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)

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

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

**注記2：** 区分2発がん性物質成分が≥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

表示要件に関する通則および細則は、危険有害性に関する情報の伝達：表示（第1.4章）に定める。附属書1に分類と表示に関する概要表を示す。附属書3には、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な注意絵表示の例を示す。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。

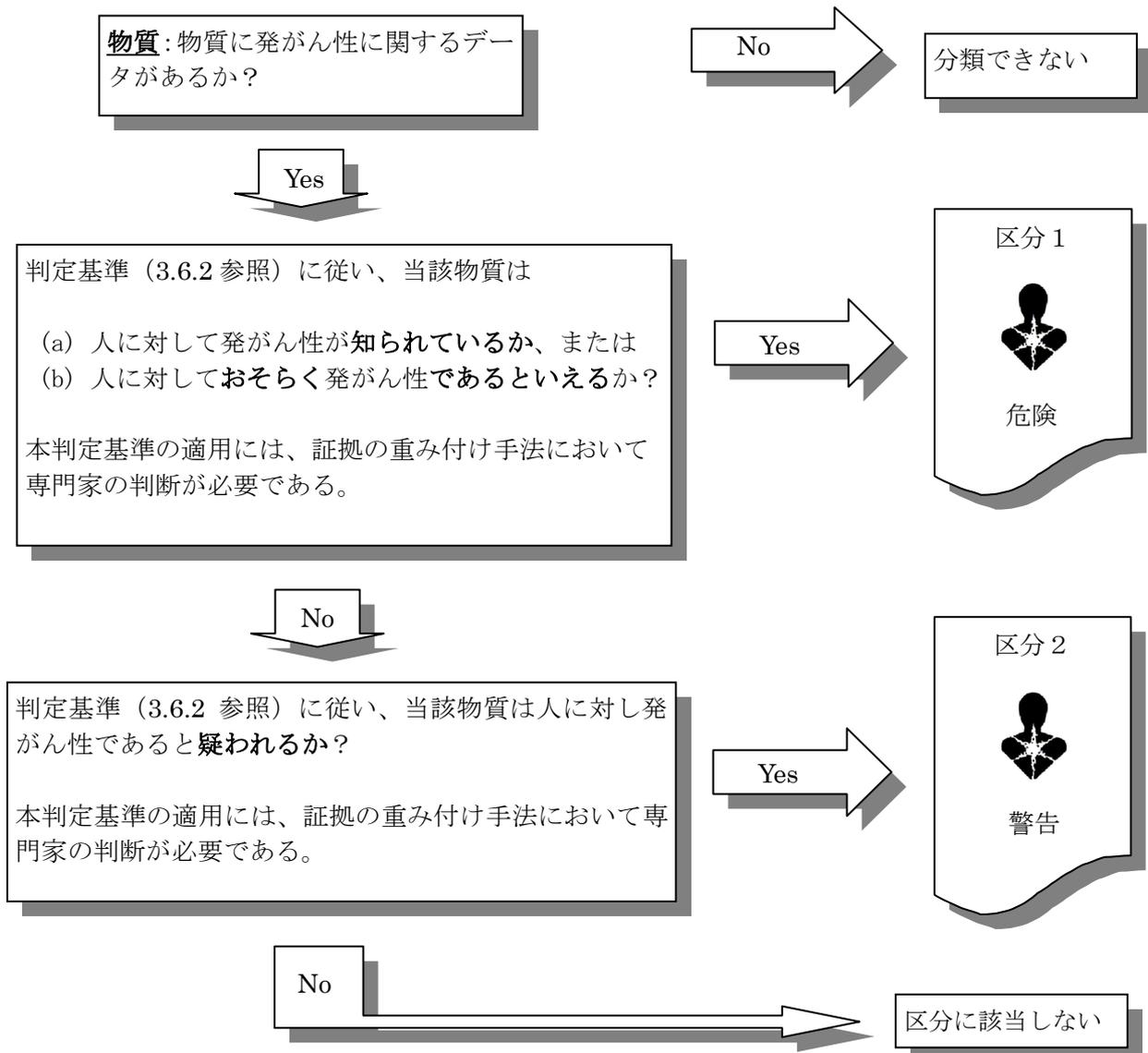
表 3.6.2 発がん性のラベル要素

	区分 1 (区分 1A、1B)	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	発がんのおそれ (他の経路からのばく露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害なばく露経路を記載)	発がんのおそれの疑い (他の経路からのばく露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害なばく露経路を記載)

### 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

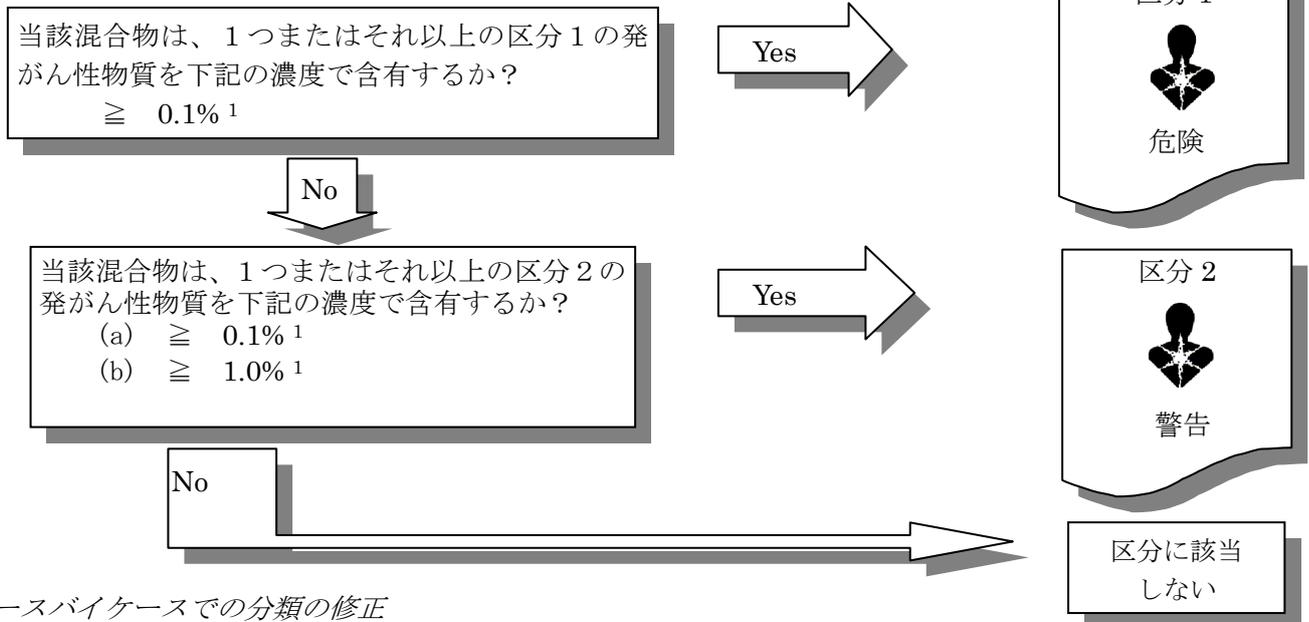


### 3.6.5.2 混合物の判定論理 3.6.2

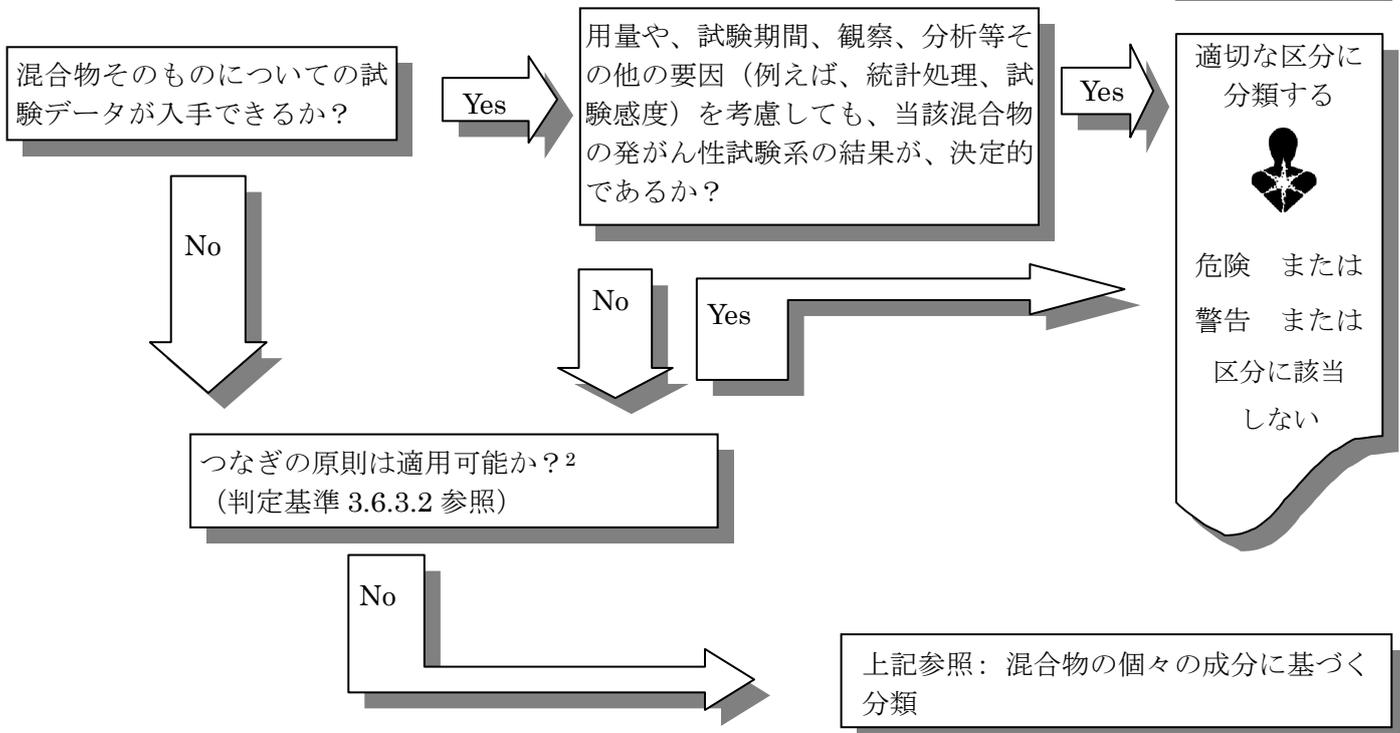
#### 混合物：

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）を参照のこと。

#### 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



<sup>1</sup> 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。

<sup>2</sup> 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）<sup>3</sup>によると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 3.6.5.3.1.1 および 3.6.5.3.1.2 に示す<sup>4</sup>。

#### 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、ばく露環境におけるばく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、ばく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、混合物に対するばく露、またはばく露環境におけるばく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。

#### 3.6.5.3.2 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

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 3.6.2.4 参照

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、2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2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1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。1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、試験物質が直接ばく露する部位のみ、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。1つの例は、 $\alpha$ 2u-グロブリン腎障害を誘発する化合物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. Mcke, 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 N° 147.



## 第 3.7 章

### 生殖毒性

#### 3.7.1 定義および一般事項

##### 3.7.1.1 生殖毒性

生殖毒性とは、物質または混合物へのばく露後におこる、雌雄の成体の性機能および生殖能に対する悪影響に加えて、子世代における発生毒性をさす。下記に示された定義は、IPCS/EHC の文書番号 225、化学品へのばく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、「生殖細胞変異原性（第 3.5 章）」に示してある。

本分類システムでは、生殖毒性は以下の 2 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物質および混合物は、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ばく露、胎児期における発生中の胎児のばく露、あるいは出生後の性的成熟期までのばく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ばく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、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に加えて、発生に対する作用も考慮の対象となる。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を提供しているべきであるが、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考えるべきである。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考えるが、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場合、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に十分な量で母乳中に存在すると思われる物質（代謝物も含めて）は、哺乳中の乳児に対するこの有害性に分類して示すべきである。この分類は下記の事項をもとに指定される。

- (a) 吸収、代謝、分布および排泄に関する試験で、当該物質が母乳中で毒性を持ちうる濃度で存在する可能性が認められた場合、または
- (b) 動物を用いた一世代または二世代試験の結果より、母乳中への移行による子への悪影響または母乳の質に対する悪影響の明らかな証拠が得られた場合、または
- (c) 授乳期間中の乳児に対する有害性を示す証拠が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、固有成つ特異的な性質の有害影響をもたらす化学品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、化学品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、理想的には、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、その化学品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メカニズム、または母体が介在する特異的メカニズムを通して、母体における毒性作用に影響されうる。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、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）<sup>1</sup>
- (c) 受胎率（着床が認められた動物数/交尾動物数×100）<sup>1</sup>
- (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、

<sup>1</sup> 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。

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。
- (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、443）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させた試験）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、ヒトでのばく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ばく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 それを超えると有害影響を誘発して分類の判定基準を外れるであろうと思われる限界用量の概念に関する一般的同意はなされている。しかし、OECD タスクフォース内部では、特定の用量を限界用量として判定基準に算入することは同意されていない。試験指針には限界用量を定めているものもあれば、またはヒトの予想ばく露濃度が高いために適切なばく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の情報のようなその他の情報が入手されて、その分類が適切であることを裏付けることがない限り、通常は分類の根拠とはならない。この分野の更なる手引きについては「母体に対する毒性」の項を参照されたい。

3.7.2.5.9 ただし、実際の「限界用量」の内容は、試験結果を得るために採用されている試験方法によって異なってくる。例えば経口経路による反復投与毒性に関する OECD テストガイドラインでは、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（例えば、統計分析、試験感度）などの他の要因を考慮した上で確実であることが示されなければならない。分類が適切であることの証拠書類を保持し、要請に応じて示すことができるようにするべきである。

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

3.7.3.2.1 混合物そのものは生殖毒性有害性を決定する試験がなされていないが、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の両方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

試験された混合物が、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、新しい希釈された混合物は、試験された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

混合物の試験された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試験されていない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、試験されていないバッチ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ない判断される。

混合物 (i) または (ii) が既に試験によって分類されている場合には、他方の混合物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<sup>a</sup>

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1A	区分1B		
区分1A 生殖毒性物質	≥0.1% (注記1)	--	--	--
	≥0.3% (注記2)			
区分1B 生殖毒性物質	--	≥0.1% (注記1)	--	--
	--	≥0.3% (注記2)		
区分2 生殖毒性物質	--	--	≥0.1% (注記3)	--
	--	--	≥3.0% (注記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% (注記1)
	--	--	--	≥0.3% (注記2)

<sup>a</sup> 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

表示要件に関する通則および細則は、*危険有害性に関する情報の伝達：表示*（第 1.4 章）に定める。附属書 1 に分類と表示に関する概要表を示す。附属書 3 には、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な注意絵表示の例を示す。

表 3.7.2 生殖毒性のラベル要素

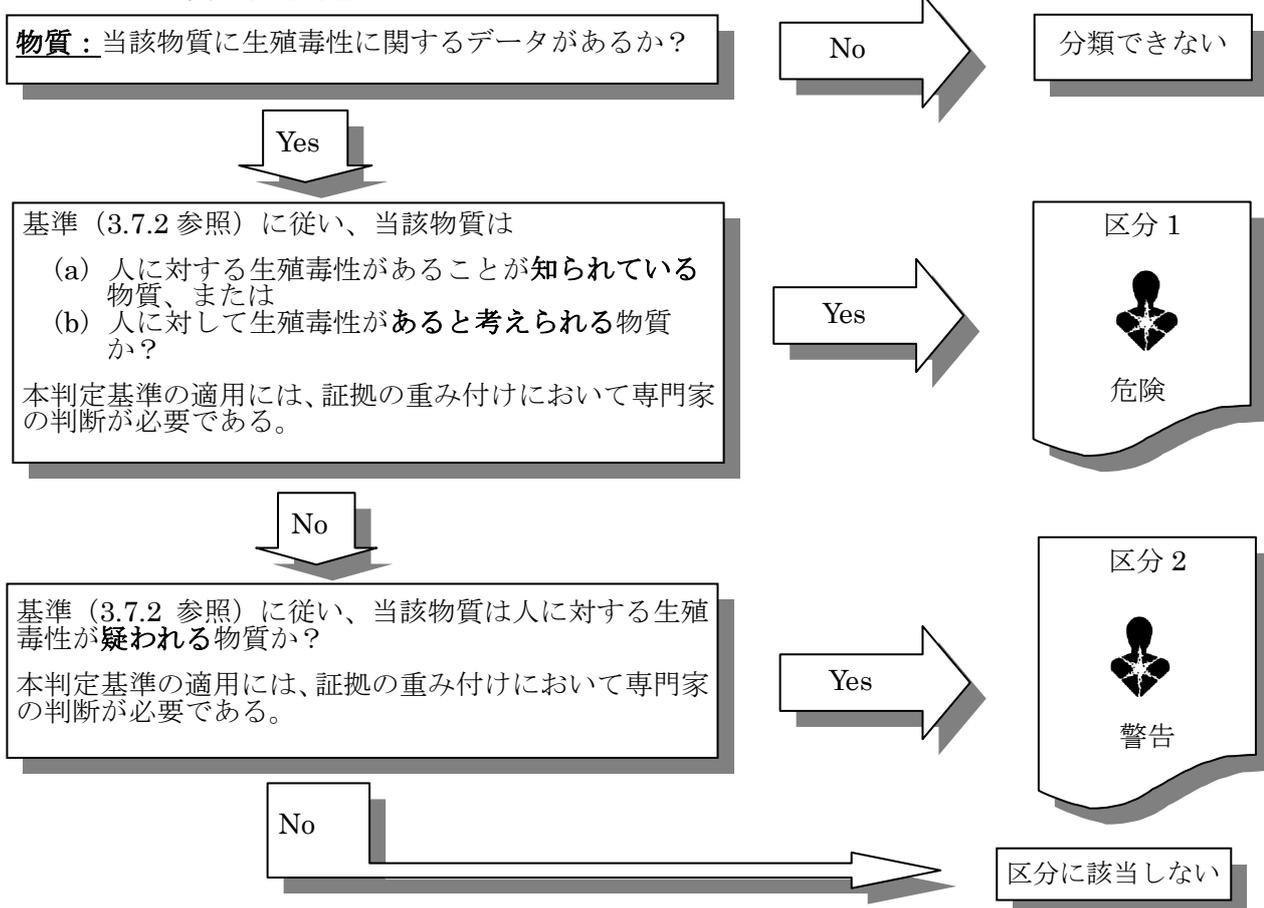
	区分 1 (区分 1A、1B)	区分 2	授乳に対するまたは授乳を介した影響に関する追加区分
シンボル	健康有害性	健康有害性	シンボルなし
注意喚起語	危険	警告	注意喚起語なし
危険有害性情報	生殖能または胎児への悪影響のおそれ (もし判れば影響の内容を記載する) (他の経路からのばく露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害なばく露経路を記載)	生殖能または胎児への悪影響のおそれの疑い (もし判れば影響の内容を記載する) (他の経路からのばく露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害なばく露経路を記載)	授乳中の子に害を及ぼすおそれ

### 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。

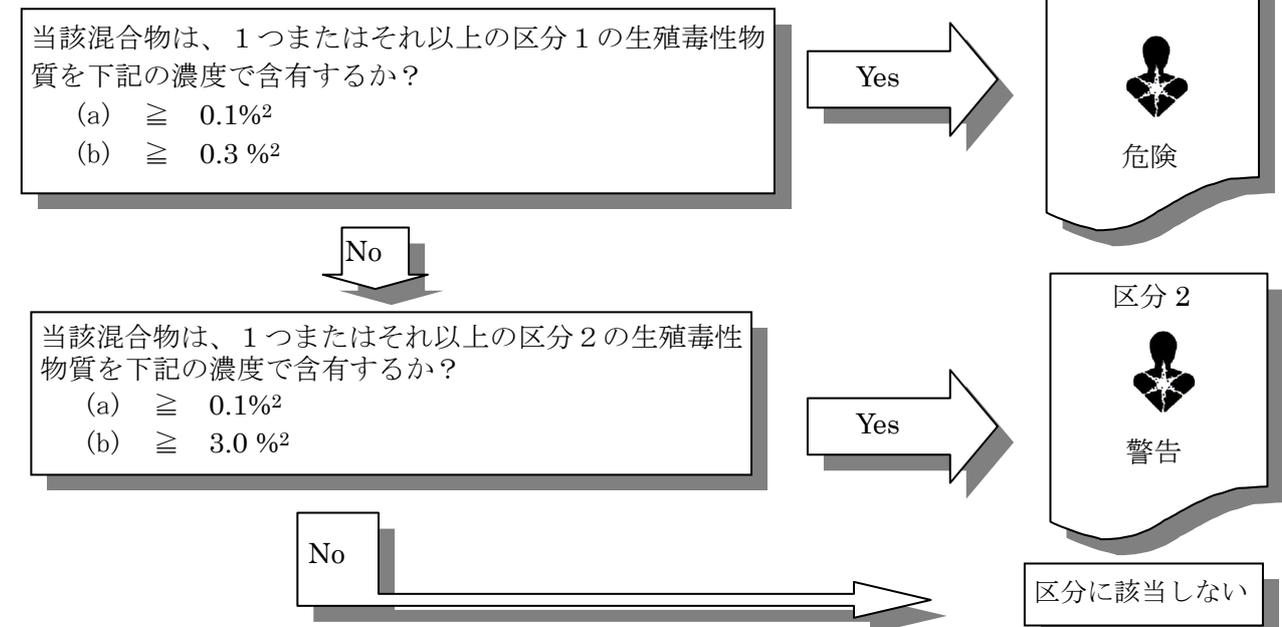
##### 3.7.5.1.1 物質の判定論理 3.7.1



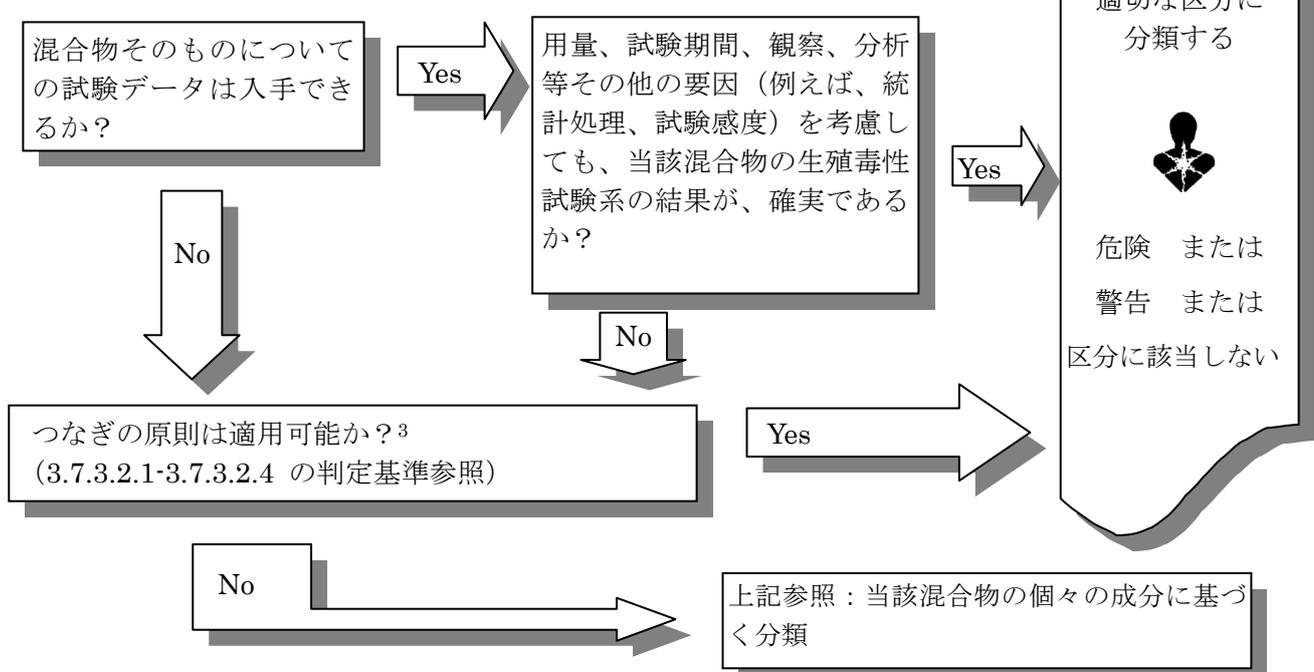
3.7.5.1.2 混合物の判定論理 3.7.2

**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



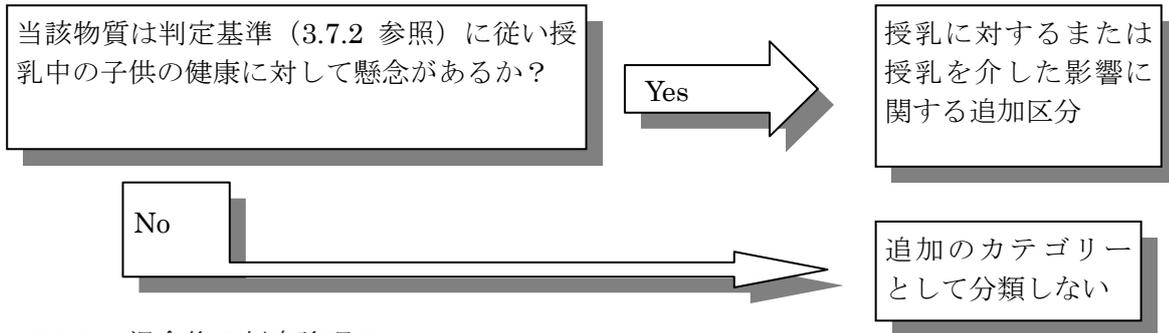
ケースバイケースでの分類の修正



<sup>2</sup> 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。  
<sup>3</sup> 他の混合物のデータをつなぎの原則に用いた場合は、その混合物のデータは3.7.3.2に照らして断定的なものでなければならない。

### 3.7.5.2 授乳に対するまたは授乳を介した影響の判定論理

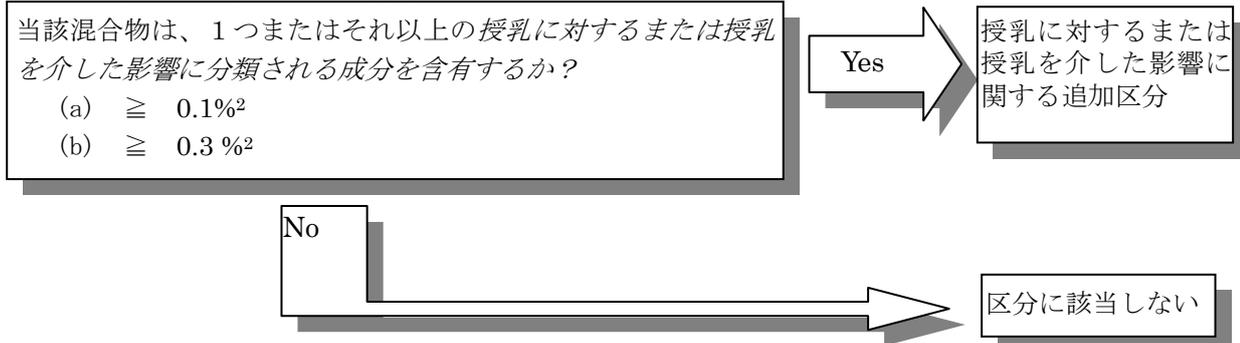
#### 3.7.5.2.1 物質の判定論理 3.7.3



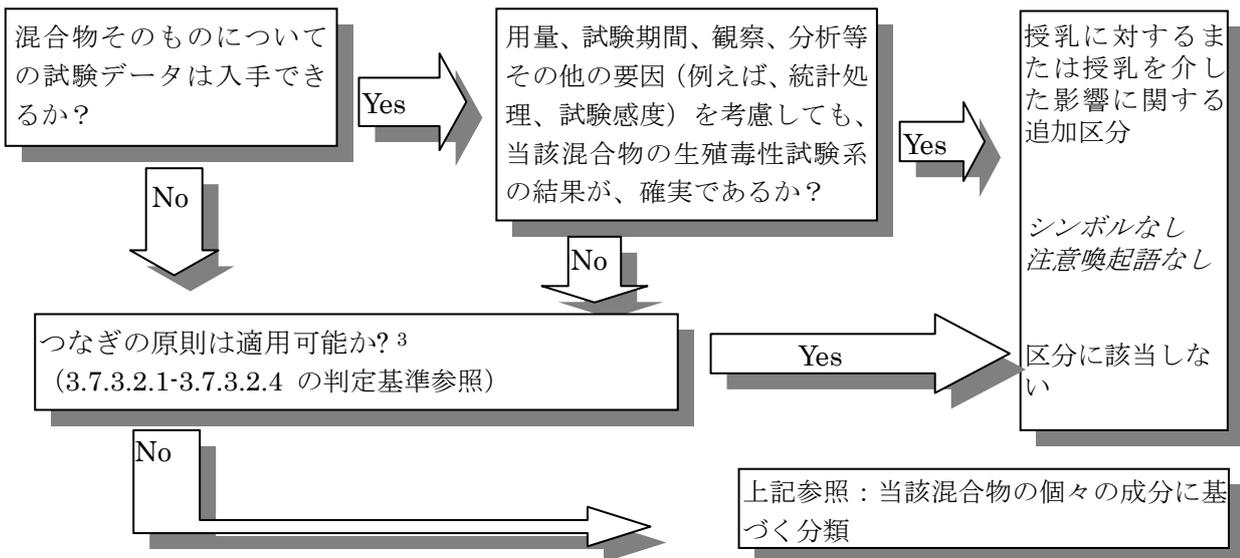
#### 3.7.5.2.2 混合物の判定論理 3.7.4

**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



<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup> 他の混合物のデータをつなぎの原則に用いた場合は、その混合物のデータは 3.7.3.2 に照らして決定的なものではない。

## 第 3.8 章

### 特定標的臓器毒性

#### (単回ばく露)

#### 3.8.1 定義および一般事項

3.8.1.1 特定標的臓器毒性 (単回ばく露) とは、物質または混合物への単回のばく露後に起こる、特異的な非致死性の標的臓器への影響をさす。可逆的と不可逆的、あるいは急性および遅発性両方の、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、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 も参照)。

3.8.1.2 この分類は、ある物質または混合物が特定標的臓器毒性があるか、およびそれにばく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あるかどうかを確認する。

3.8.1.3 分類は、ある物質または混合物に対する単回ばく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 における反復ばく露による特定標的臓器毒性の分類については、*特定標的臓器毒性一反復ばく露* (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) 急性毒性 (第 3.1 章)
- (b) 皮膚腐食性/刺激性 (第 3.2 章)
- (c) 眼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)
- (g) 生殖毒性 (第 3.7 章) および
- (h) 誤えん有害性 (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 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 (3.8.2.1.9 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（単回ばく露）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ばく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、一般的に低濃度のばく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ばく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、一般的に中等度のばく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、ばく露の後、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のみを含む。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ばく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、ヒトにおける単回ばく露、例えば、家庭、職場あるいは環境中でのばく露か、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、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 物質への単回ばく露が、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、ばく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) 単回ばく露に起因する罹患；
- (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かもしれないが、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妥当な用量/濃度があるはずだからである。

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

3.8.2.1.9.3 重大な非致死性の毒性影響を生じる単回投与ばく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 単回ばく露に関するガイダンス値の範囲<sup>a</sup>

ばく露経路	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 <sup>b</sup>
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	ppmV/4 時間	$C \leq 2500$	$20000 \geq C > 2500$	
吸入（ラット）蒸気	mg/l /4 時間	$C \leq 10$	$20 \geq C > 10$	
吸入（ラット） 粉塵/ミスト/ヒューム	mg/l /4 時間	$C \leq 1.0$	$5.0 \geq C > 1.0$	

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 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. 特定の毒性プロフィールは、ガイダンス値以下の用量/濃度、例えば、2000 mg/kg 体重以下の経口投与で起こることがありうるが、影響の性質から分類をしない決定をする結果となる場合もある。逆に、特定の毒性プロフィールは、動物試験においてガイダンス値以上の用量/濃度、例えば、2000 mg/kg 体重以上の経口投与で認められ、そして、その他の情報源からの補足情報、例えば、他の単回投与試験または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（新規物質では典型的な事例で、しかしまた、多くの既存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 物質に対する単回ばく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、むしろばく露された個体群において生じる典型的な症状でもあるべきである。「刺激性」という単なる漠然とした報告については、この用語は、この分類のエンドポイントの範囲外にある臭い、不愉快な味、くすぐったい感じや乾燥といった感覚を含む広範な感覚を表現するために一般に使用されるので除外するべきである。
- (d) 明確に気道刺激性を扱う検証された動物試験は現在存在しないが、有益な情報は、単回及び反復吸入毒性試験から得ることができる。例えば、動物試験は、毒性の症候（呼吸困難、鼻炎等）及び可逆的な組織病理（充血、浮腫、微少な炎症、肥厚した粘膜層）について有益な情報を提供することができ、上記で述べた特徴的な症候を反映しうる。このような動物実験は証拠の重み付けに使用できるであろう。
- (e) この特別な分類は、呼吸器系を含むより重篤な臓器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、嗜眠、協調・立ち直り反射の欠如、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、単回ばく露、反復ばく露、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、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、ばく露期間、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。

### 3.8.3.3 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の両方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

試験された混合物が、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、新しい希釈された混合物は、試験された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

混合物の試験された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試験されていない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、試験されていないバッチ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の試験された混合物で、毒性成分の濃度が増加する場合には、結果として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つの有害性区分内の内挿

3つの混合物(A、BおよびC)は同じ成分を持ち、AとBは試験され同じ有害性区分にある。混合物Cは混合物AおよびBと同じ毒性学的に活性な成分を持ち、毒性学的に活性な成分の濃度が混合物AとBの間である場合、混合物Cは、AおよびBと同じ有害性区分であると推定される。

#### 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ない判断される。

混合物(i)または(ii)が既に試験によって分類されている場合には、他方の混合物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、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 に示される適切なカットオフ値/濃度限界またはそれ以上で存在する場合、その混合物は、単回ばく露、反復ばく露、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 3.8.2 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<sup>a</sup>

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	$\geq 1.0\%$ （注記1） $\geq 10\%$ （注記2）	$1.0\% \leq \text{成分} < 10\%$ （注記3）
区分2 標的臓器毒性物質	—	
		$\geq 1.0\%$ （注記4） $\geq 10\%$ （注記5）

<sup>a</sup> 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%の間に混合物中に存在する場合に表示を選択し、他の所管官庁は通常この場合に表示を要求しないことになる。

**注記2:** 区分1の標的臓器毒性物質が、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%の間に混合物中に存在する場合に表示を選択し、他の所管官庁は通常、この場合に表示を要求しないことになる。

**注記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。気道刺激性と麻酔作用は3.8.2.2に示された判定基準にしたがって別々に評価される。これらの有害性について分類するときは、影響が相加的でないという証拠がない限り、それぞれの成分の寄与について相加的に考えるべきである。

3.8.3.4.6 区分3に加成方式が使われる場合、混合物の「関連する成分」とは、 $\geq 1\%$ （固体、液体、粉じん、ミスト及び蒸気の場合の場合 w/w、ガスの場合 v/v）の濃度で存在するものである。ただし、気道刺激性または麻酔作用に関して混合物を分類するとき、 $< 1\%$  の濃度で存在する成分が関連していると疑われる理由がある場合を除く。

### 3.8.4 危険有害性情報の伝達

3.8.4.1 表示要件に関する通則および細則は、*危険有害性に関する情報の伝達：表示*（第 1.4 章）に定める。附属書 1 に分類と表示に関する概要表を示す。附属書 3 には、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な注意絵表示の例を示す。

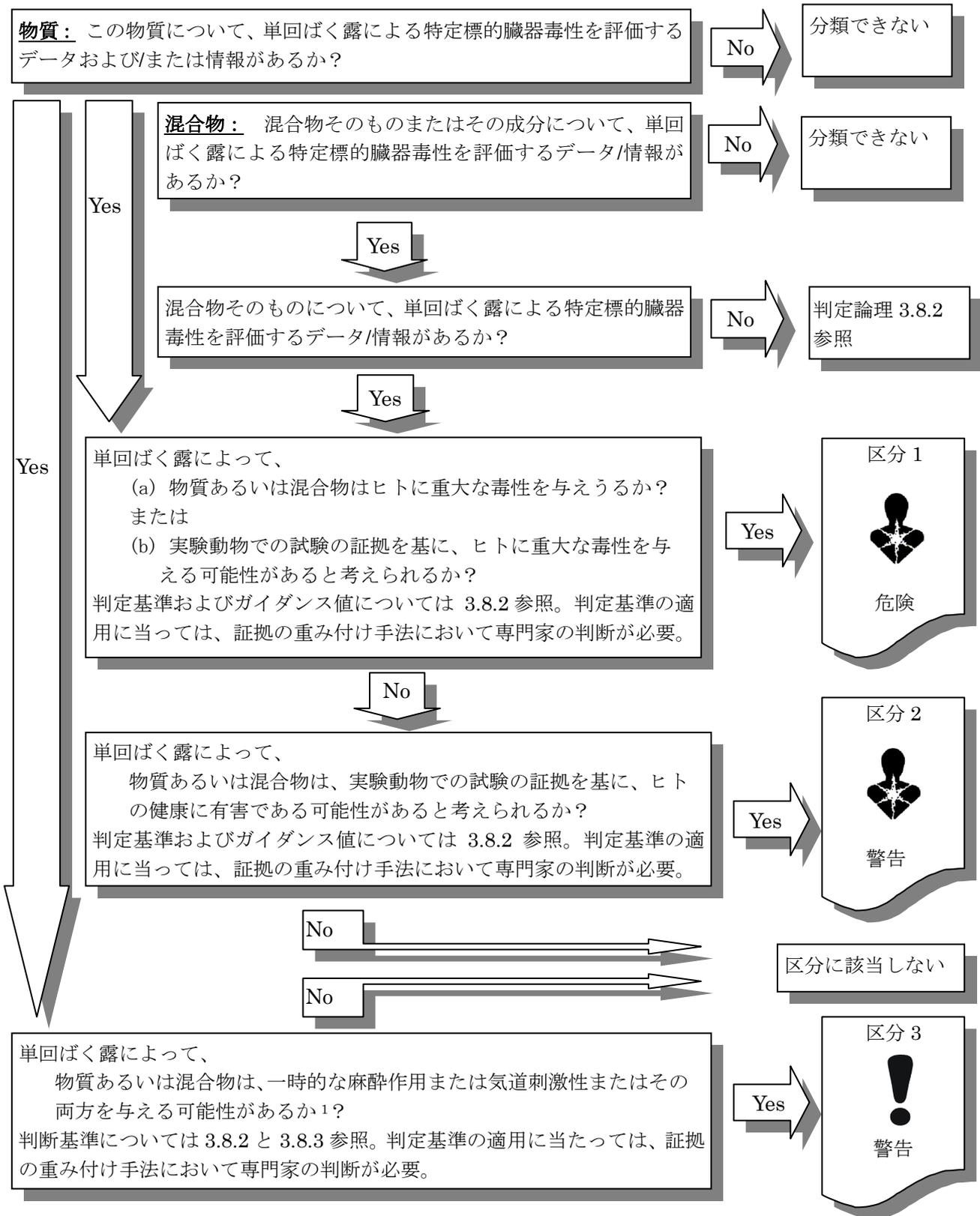
表 3.8.3 単回ばく露による特定標的臓器毒性のラベル要素

	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) (他の経路からのばく露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害なばく露経路を記載)	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) (他の経路からのばく露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害なばく露経路を記載)	呼吸器への刺激のおそれ  または  眠気またはめまいのおそれ

### 3.8.5 単回ばく露による特定標的臓器毒性の判定論理

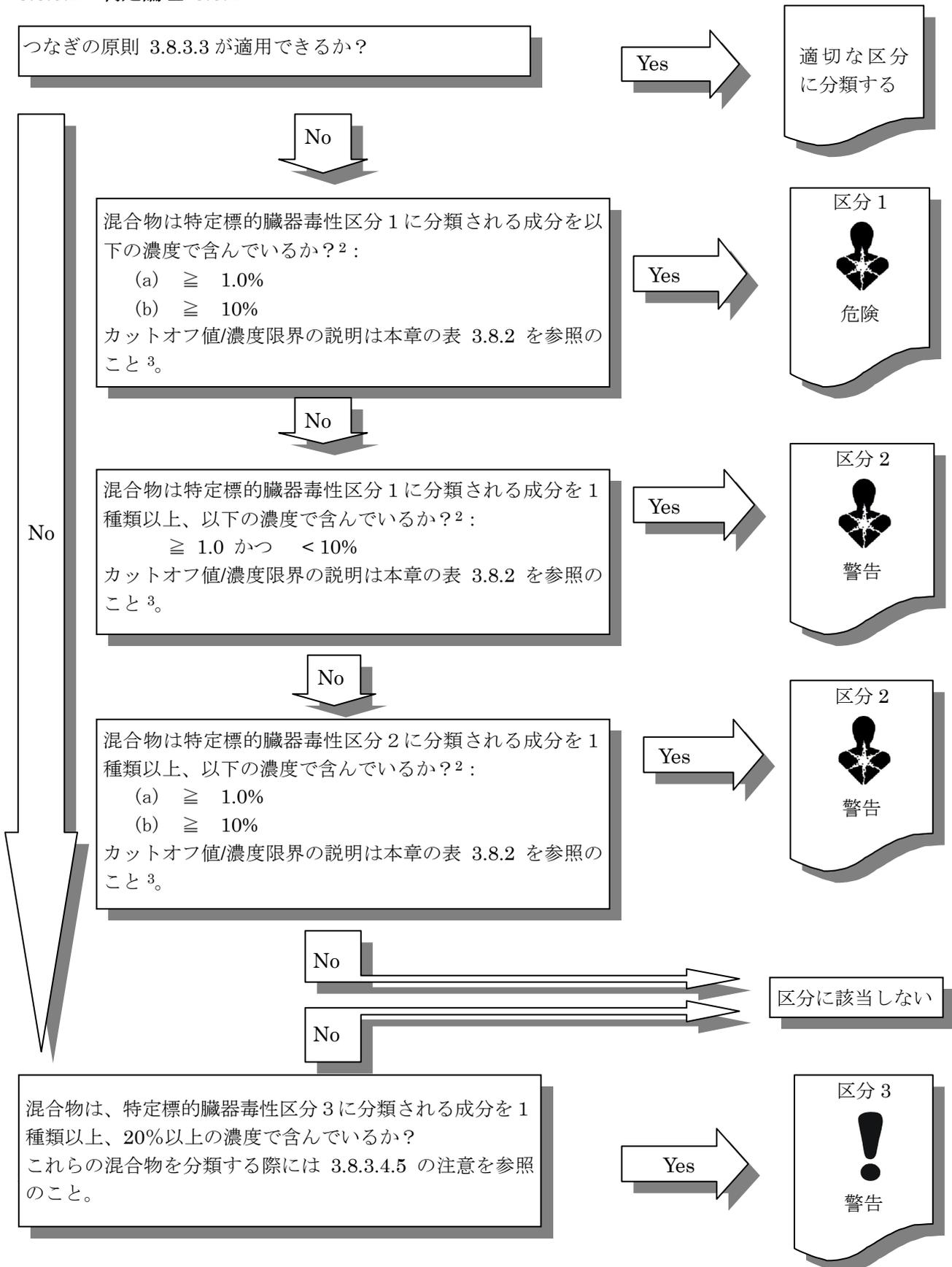
以下に示す判定論理は、調和分類システムには含まれないが、追加の手引きとして、ここで述べる。分類の責任者に対し、この判定論理を使用する前および使用する際に判定基準についてよく調べ理解することを強く勧める。

### 3.8.5.1 判定論理 3.8.1



<sup>1</sup> 区分 3 への分類は、区分 1 または区分 2（一時的でないさらに過酷な気道への影響または麻酔作用に基づく）への分類が確実でない場合のみ、行われる。3.8.2.2.1(e)（気道への影響）および 3.8.2.2.2(b)（麻酔作用）を参照。

### 3.8.5.2 判定論理 3.8.2



<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup> 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 (反復ばく露)

#### 3.9.1 定義および一般事項

3.9.1.1 特定標的臓器毒性 (反復ばく露) とは、物質または混合物への反復ばく露後に起こる、特異的な標的臓器への影響をさす。可逆的、不可逆的、あるいは急性または遅発性両方の、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。

3.9.1.2 この分類は、ある物質または混合物が特定標的臓器毒性があるか、およびそれにばく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あるかどうかを確認する。

3.9.1.3 分類は、ある物質または混合物に対する反復ばく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。

3.9.1.5 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における単回ばく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－単回ばく露* (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、影響を生ずるばく露期間および用量/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（反復ばく露）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ばく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、一般的に低いばく露濃度で、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ばく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、一般的に中等度のばく露濃度で、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ばく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、ヒトにおける反復ばく露、例えば、家庭、作業場あるいは環境中でのばく露、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、その他の長期ばく露試験、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、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ばく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、ばく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) 反復あるいは長期ばく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、あるいは反復ばく露によって解毒過程が機能しなくなることによって、反復ばく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、実験のばく露時間および用量/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/濃度およびばく露時間の関数となる」という毒性学の基本概念の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、試験したばく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、ばく露期間および用量/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。これらのガイダンス値は、より長期の、またはより短期のばく露による毒性試験に対する等価ガイダンス値を外挿するための基礎として使用できる。これは、吸入毒性についてのハーバー則（有効な用量はばく露濃度とばく露期間に比例する）と同様な、用量やばく露時間に関する外挿をするものである。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

ばく露経路	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	ppmV/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

ばく露経路	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 < C ≤ 100
経皮 (ラットまたはウサギ)	mg/kg 体重/日	20 < C ≤ 200
吸入 (ラット) 気体	ppmV/6 時間/日	50 < C ≤ 250
吸入 (ラット) 蒸気	mg/リットル/6 時間/日	0.2 < C ≤ 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 < C ≤ 0.2

注記: 「bw」は「体重」、「h」は「時間」、「d」は「日」を表す。

3.9.2.9.8 3.9.2.9.6 および 3.9.2.9.7 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/日以上を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 物質が動物データのみによって特徴付けられる場合(新規物質に典型的な事例であるが、多くの既存物質も同様に)、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 物質への反復または長期ばく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、分類されなかった場合、もしもその後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、単回ばく露、反復ばく露、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、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、ばく露期間、観察、または分析が、結論を不確かにするものが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の両方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

試験された混合物が、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、新しい希釈された混合物は、試験された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

混合物の試験された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試験されていない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、試験されていないバッチ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

試験された混合物が区分 1 に分類され、毒性成分の濃度が増加する場合には、結果として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。

#### 3.9.3.3.5 1つの有害性区分内の内挿

3つの混合物 (A、B および C) は同じ成分を持ち、A と B は試験され同じ有害性区分にある。試験されていない混合物 C は混合物 A および B と同じ毒性学的に活性な成分を持ち、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 と同じ有害性区分にあるとする。

#### 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ないと判断される。

混合物 (i) または (ii) が既に試験によって分類されている場合には、他方の混合物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、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、単回ばく露、反復ばく露、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<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> 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%の間に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%の間に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

表示要件に関する通則および細則は、*危険有害性に関する情報の伝達：表示*（第 1.4 章）に定める。附属書 1 に分類と表示に関する概要表を示す。附属書 3 には、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な注意絵表示の例を示す。

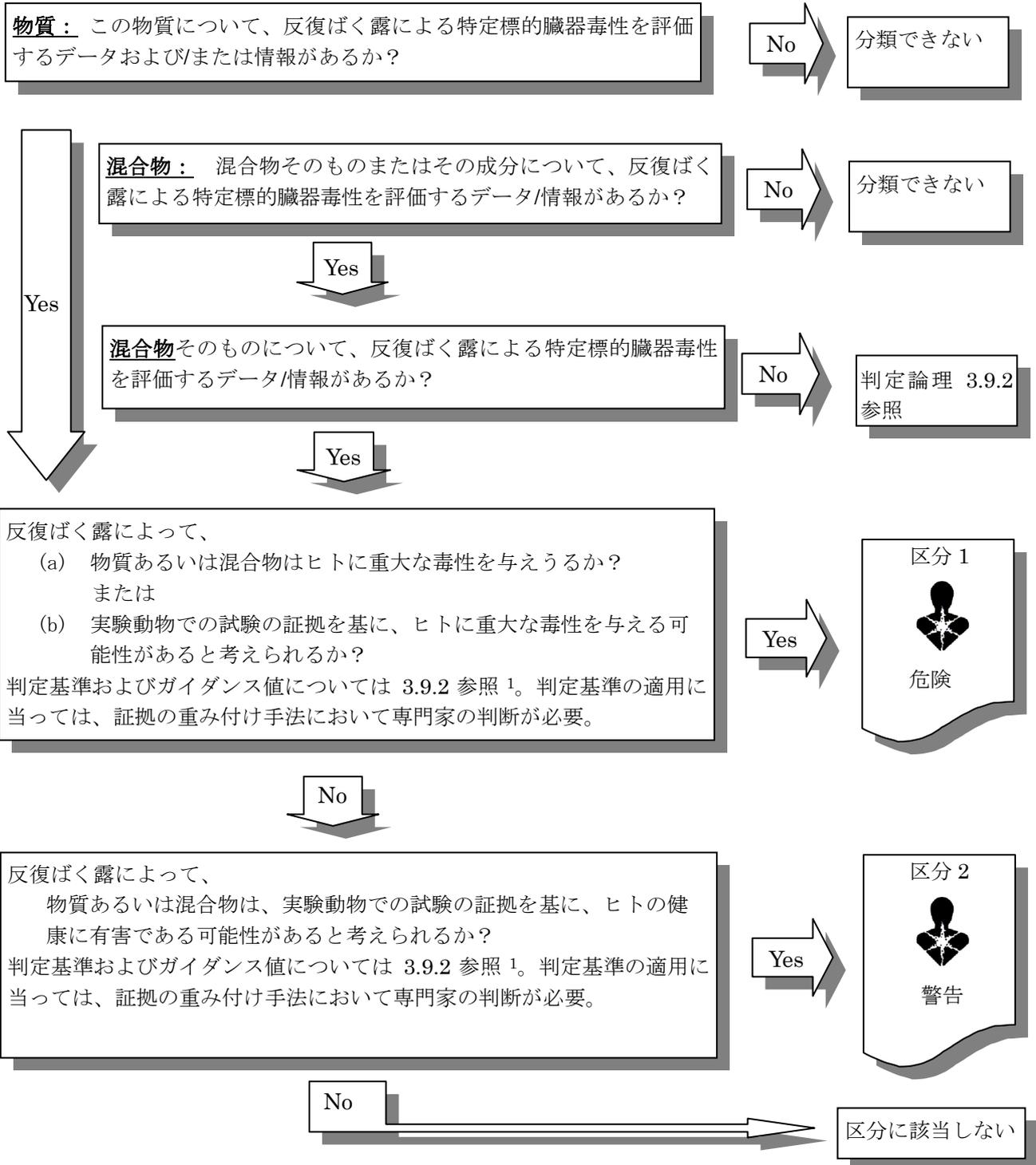
表 3.9.4 反復ばく露による特定標的臓器毒性のラベル要素

	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、または反復ばく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）（他の経路からのばく露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害なばく露経路を記載）	長期にわたる、または反復ばく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）（他の経路からのばく露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害なばく露経路を記載）

### 3.9.5 反復ばく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。

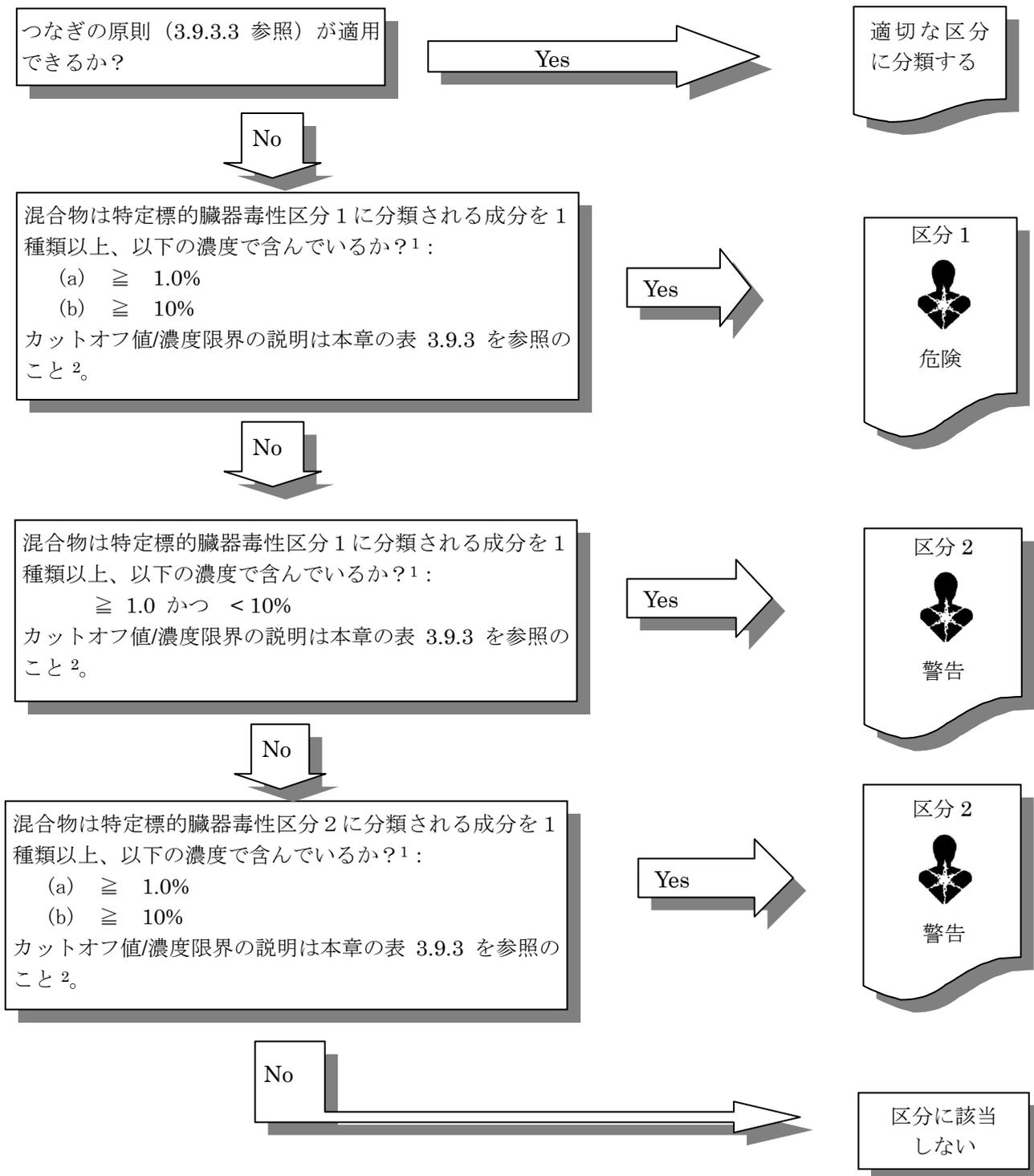
#### 3.9.5.1 判定論理 3.9.1



(次ページに続く)

<sup>1</sup> 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

### 誤えん有害性

#### 3.10.1 定義および一般的事項

3.10.1.1 誤えんとは、液体または固体の化学品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。

3.10.1.2 誤えん有害性とは、物質または混合物の誤えん後に起こる、化学肺炎、肺損傷あるいは死のような重篤な急性影響をさす。

3.10.1.3 誤えんは、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。

3.10.1.4 物質または混合物の誤えんは、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/混合物が誤えん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。

#### 3.10.1.5 特別に留意すべき事項

3.10.1.5.1 化学品の誤えん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、ヒトに誤えん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 は動物実験にのみ誤えん有害性が示されている。

3.10.1.5.2 動物における誤えん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、誤えん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。誤えん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。

3.10.1.5.3 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。

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

3.10.1.5.4 3.10.1.2 における誤えん有害性の定義には呼吸器系への固体の侵入を含んでいるが、区分 1 あるいは区分 2 に対する表 3.10.1 の(b)による分類は液体の物質及び混合物のみへの適用を意図したものである。

#### 3.10.1.5.5 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、自己加圧式容器や引き金ポンプ式噴霧器などの容器に入れられて供される。これらの製剤の分類の鍵は、製剤が噴霧後に誤えんされるほどに口内に溜まるかどうかである。加圧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供されれば、口内に溜まり誤えんされる可能性がある。通常、引き金ポンプ式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、口内に溜まり誤えんされる場合がある。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 : 誤えん有害性の区分

区分	判定基準
区分 1 : ヒトへの誤えん有害性があると知られている、またはヒトへの誤えん有害性があるとみなされる化学品	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 <sup>2</sup> /s 以下の炭化水素の場合。
区分 2 : ヒトへの誤えん有害性があると推測される化学品	40°C で測定した動粘性率が 14 mm <sup>2</sup> /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 混合物そのものは誤えん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の両方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

試験された混合物が誤えん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、新しい希釈された混合物は、試験された元の混合物と同等として分類してもよい。しかし、誤えん有害性をもつ物質の濃度は 10% 以下に下げるべきではない。

##### 3.10.3.2.3 製造バッチ

混合物の試験された製造バッチの誤えん有害性は、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試験されていない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、誤えん有害性が、粘性または濃度によりもたらされ、試験されていないバッチ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

試験された混合物が区分 1 に分類され、区分 1 である試験された混合物の成分の濃度が増加すれば、結果として濃縮された混合物は、追加試験なしで区分 1 に分類するべきである。

### 3.10.3.2.5 1つの有害性区分内での内挿

3つの混合物（A、BおよびC）は同じ成分を持ち、AとBは試験され同じ有害性区分にある。試験されていない混合物Cは混合物AおよびBと同じ毒性学的に活性な成分を持ち、毒性学的に活性な成分の濃度が混合物AとBの間である場合、混合物CはAおよびBと同じ有害性区分にあるとする。

### 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の誤えん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の誤えん毒性には影響を与えることはないと判断される。

混合物(i)または(ii)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、他方の混合物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 混合物の「関連する成分」は、 $\geq 1\%$ の濃度で存在するものである。

#### 3.10.3.3.2 区分1

3.10.3.3.2.1 区分1の成分の濃度の合計が $\geq 10\%$ で、しかも $40^{\circ}\text{C}$ における動粘性率が $\leq 20.5 \text{ mm}^2/\text{s}$ の時に混合物は区分1と分類される。

3.10.3.3.2.2 混合物が2つ以上の相に明確に分離している場合、もしどの明確に分離している相においても、区分1の成分の濃度の合計が $\geq 10\%$ で、しかも $40^{\circ}\text{C}$ における動粘性率が $\leq 20.5 \text{ mm}^2/\text{s}$ の時には、混合物全体としては区分1と分類される。

#### 3.10.3.3.3 区分2

3.10.3.3.3.1 区分2の成分の濃度の合計が $\geq 10\%$ で、しかも $40^{\circ}\text{C}$ における動粘性率が $\leq 14 \text{ mm}^2/\text{s}$ の時に混合物は区分2と分類される。

3.10.3.3.3.2 混合物をこの区分に分類する場合、表面張力、水溶解度、沸点、揮発性を検討する専門家判断は不可欠であり、特に区分2の成分が水と混合されている場合にはそうである。

3.10.3.3.3.3 混合物が2つ以上の層に明確に分離している場合、もしどの明確に分離している層においても、区分2の成分の濃度の合計が $\geq 10\%$ で、しかも $40^{\circ}\text{C}$ における動粘性率が $\leq 14 \text{ mm}^2/\text{s}$ の時には、混合物全体としては区分2と分類される。

### 3.10.4 危険有害性情報の伝達

3.10.4.1 表示要件に関する通則および細則は、*危険有害性に関する情報の伝達：表示*（第1.4章）に定める。附属書1に分類と表示に関する概要表を示す。附属書3には、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な注意絵表示の例を示す。下の表には、本章で述べられた判定基準に基づいて、誤えん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。

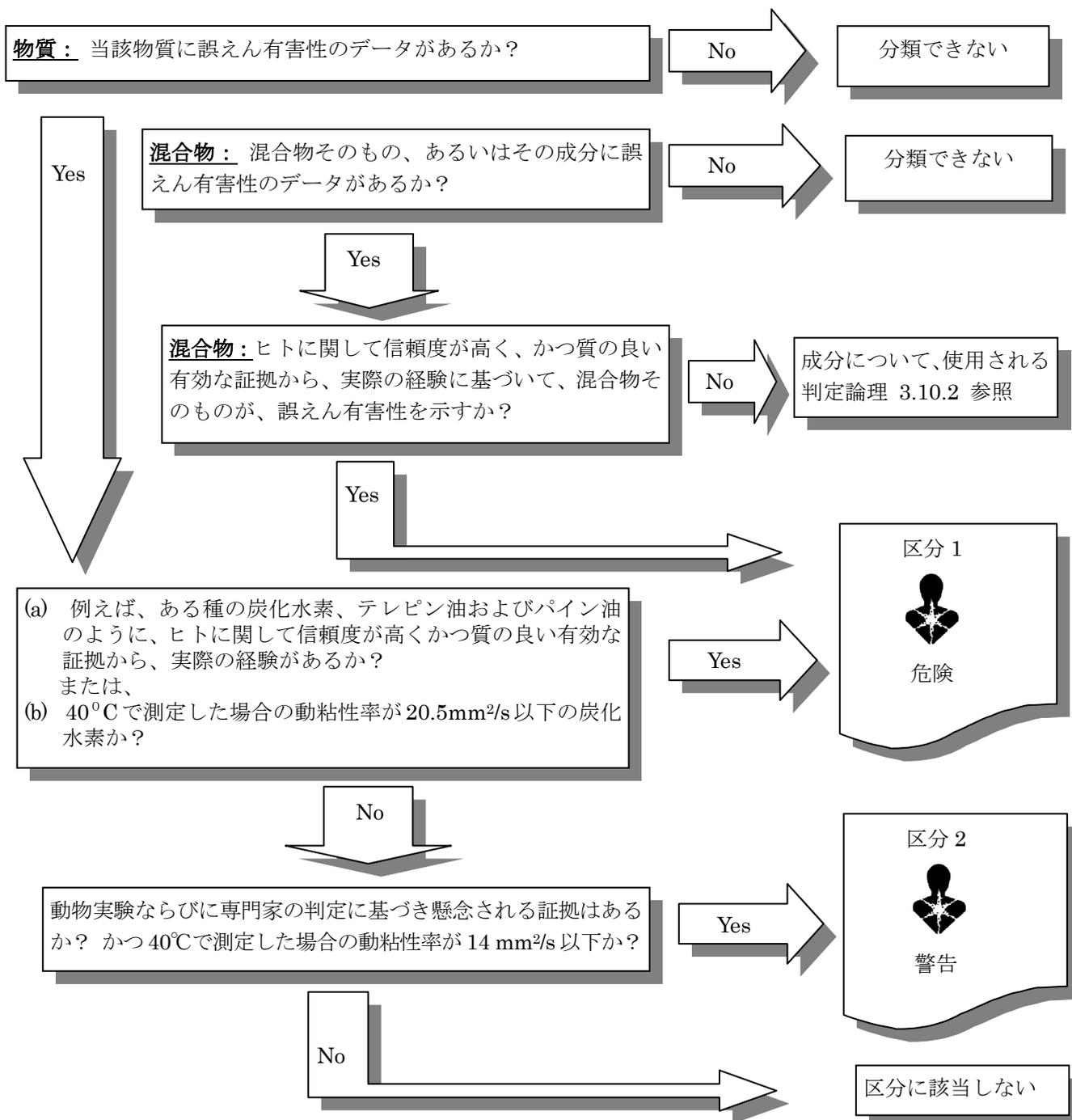
表 3.10.2 誤えん有害性のラベル要素

	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 誤えん有害性の判定論理

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



### 3.10.5.2 判定論理 3.10.2

