

「毒物劇物の判定基準」の改定について

1 見直しの経緯

近年、毒物及び劇物の指定又は除外の検討を行うに当たり、以下の問題点が顕在化してきているところである。

- ・ 吸入試験・経皮毒性試験実施の要否の基準がない。
- ・ 判定基準の2（1）②のベンチマーク化合物の記載が混乱を招いている。

また、判断に当たっては、最新の OECD ガイドライン等との整合性を考慮して検討を行う必要がある。

現在の「毒物劇物の判定基準」について、最新の OECD ガイドライン等との比較検討を行い、上記問題点を加味した上で、別添の改定案を作成した。

当該改正案の妥当性について御議論いただきたい。

2 改正概要

1) 「毒物劇物の判断基準」に係る改正

- ・ 全身急性毒性と局所毒性の判定基準が明確になるように、動物の知見に関する記載を全身急性毒性と局所毒性に分割。
- ・ 原体の急性毒性の判定基準（判定基準値1）と製剤について知見がない場合の「判定基準値2」との関連性を明確化。
- ・ 全身急性毒性の判断において参考とすべき項目に、「その他の試験で保健衛生上の有害性が認められる場合」を追記（その他の内容を具体化）。
- ・ 局所毒性に関する判定基準を皮膚に対する腐食性と眼等の粘膜に対する重篤な損傷に分けて記載。さらに代替法による評価法をそれぞれに追記し、局所毒性に関する判断基準を明確化。
- ・ 動物試験免除の基準の記載について、OECD のガイダンスドキュメントに基づき、経口毒性試験、経皮毒性試験、吸入ばく露試験の場合について、新たに追記。

2) 「毒物劇物の製剤の除外に関する考え方」に係る改正

- ・ 全身急性毒性と局所毒性を分け、製剤の除外に関する考え方を記載。
- ・ 除外する製剤について、劇物の最も大きい急性毒性値（LD₅₀ 又は LC₅₀）との差が 10 倍以上である場合は除外可能という考え方は、10%以上の製剤を除外する場合に原体よりも厳しい条件を課すことになるなど、整合がとれないルールであることから、当該ルールを見直し。

- ・皮膚、粘膜に対する刺激が強いために劇物に判定された物の製剤を除外する場合に、劇性のベンチマーク化合物として記載されていた例示（10%硫酸、5 %水酸化ナトリウム、5 %フェノール）について、代替法を用いた試験結果判定時に誤った解釈を招くことから削除。
- ・製剤について知見が無い場合の除外のうち【判断基準値 2】について、わかりにくい記載であったことから記載を整備

3) その他

- ・「毒物劇物の判定基準」により、毒物及び劇物取締法上、毒物又は劇物に該当する物を自己判断で、該当しない物と見なす事業者が見受けられることから、「薬事審議会における審議の参考とするものである」旨を追記。
- ・本文中の記載内容を精査し、適切な位置に移動。

3 今後の予定

毒物劇物部会にて了承された場合には、パブリックコメントを踏まえた上で、次回以降の毒物劇物調査会での審議において今般の改正を反映した判定基準を参考に毒物劇物の指定及び除外の判断をいただきたい。

毒物劇物の判定基準（改定案）

1. 毒物劇物の判定基準

毒物劇物の判定は、動物における知見、有効な代替法、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする。

毒物のうちで毒性が極めて強く、当該物質が広く一般に使用されるか又は使用されると考えられるものなどで、危害発生の恐れが著しいものは特定毒物とする。

なお、本判断基準は、毒物及び劇物指定令（昭和40年政令第2号）の制定又は改廃に当たって、薬事審議会における審議の参考とするものである。

1.1 動物における知見

1.1.1 全身急性毒性【判定基準値1】

原則として、得られる限り多様なばく露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つのばく露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定されるばく露経路がなく、どれか一つのばく露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する。

（a）経口

毒物：LD₅₀が50mg/kg以下のもの

劇物：LD₅₀が50mg/kgを越え300mg/kg以下のもの

（b）経皮

毒物：LD₅₀が200mg/kg以下のもの

劇物：LD₅₀が200mg/kgを越え1,000mg/kg以下のもの

（c）吸入

イ）ガス

毒物：LC₅₀が500ppm(4hr)以下のもの

劇物：LC₅₀が500ppm(4hr)を越え2,500ppm(4hr)以下のもの

ロ）蒸気

毒物：LC₅₀が2.0mg/L(4hr)以下のもの

劇物：LC₅₀が2.0mg/L(4hr)を越え10mg/L(4hr)以下のもの

ハ）ダスト、ミスト

毒物：LC₅₀が0.5mg/L(4hr)以下のもの

劇物：LC₅₀が0.5mg/L(4hr)を越え1.0mg/L(4hr)以下のもの

（d）その他

上記のほか、次に掲げる項目に関して知見が得られている場合は、当該項目をも参考にして判定を行う。

- イ) 中毒徴候の発現時間、重篤度並びに器官、組織における障害の性質と程度
- ロ) 吸収・分布・代謝・排泄動態・蓄積性及び生物学的半減期
- ハ) 生体内代謝物の毒性と他の物質との相互作用
- ニ) 化学物質の反応性等の物理化学的性質に関する知見
- ホ) その他の試験で保健衛生上の有害性が認められる場合

1.2 局所毒性

皮膚または眼等の粘膜に対する重篤な傷害を有する物質は、劇物と判定する。

1.2.1 皮膚に対する腐食性

動物実験：ウサギを用いる皮膚腐食性試験にて、最高4時間までのばく露の後試験動物3匹中1匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合。

代替法：有効な代替法による評価によって腐食性陽性と判断される場合。^{※1}

1.2.2 眼等の粘膜に対する重篤な損傷

動物実験：ウサギを用いた Draize 試験において、少なくとも1匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、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場合。または、試験動物3匹中少なくとも2匹で、被験物質滴下後24、48及び72時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁 ≥ 3 または虹彩炎 > 1.5 で陽性応答が見られる場合。

代替法：有効な代替法による評価によって腐食性陽性と判断される場合。^{※1}

1.3 ヒトにおける知見

ヒトの事故例等を基礎として毒性の検討を行い、判定を行う。

1.4 試験免除基準

現実的かつ効率的な毒物及び劇物の指定を行うため、動物を用いた全身急性毒性、及び局所毒性の試験の実施に際しては、物性、使用頻度、及び製品形態から、試験の実施が困難なもの、腐食性が自明なもの、経皮吸収、又は吸入ばく露が想定し難い場合は試験の免除を考慮する。

(1) 経口毒性試験の場合：

イ) 蒸気圧、溶解度、サイズ等から、経口投与が実施困難な場合

ロ) 皮膚腐食性を有しており、経口投与が実施困難な場合

(例) 当該物質の pH2 以下又は 11.5 以上 等

(2) 経皮毒性試験の場合：

イ) 蒸気圧、溶解度等から、経皮投与が実施困難、又は、経皮吸収が極めて低い場合

ロ) 急性経口毒性試験のデータがあり、LD₅₀が2000 mg/kg以上の場合

ハ) 急性経口投与の LD₅₀が300mg/kgより低い場合（経口毒性が毒物又は劇物に該当する場合）

ニ) 皮膚腐食性を有しており、経皮投与が実施困難な場合
(例) 当該物質の pH2 以下又は 11.5 以上 等

(3) 吸入ばく露試験の場合：

イ) 蒸気圧、粒子径サイズ等から、吸入ばく露が想定されない場合

ロ) 急性経口毒性試験又は急性経皮毒性試験において、毒物(GHS 区分 1,2)と判定される場合

詳細は下記ガイダンスドキュメントを参照

① OECD GD19 Guidance document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation, 2000.Nov

② OECD GD237 Guidance Document on Considerations for Waiving or Bridging of Mammalian Acute Toxicity Tests, 2016.Aug

2. 毒物劇物の製剤の除外に関する考え方

毒物又は劇物に判定された物の製剤について、普通物への除外を考慮する場合には、その判断は、概ね次に定めるところによるものとする。なお、製剤について何らかの知見がある場合には 2.1 を優先すること。

ただし、毒物に判定された物の製剤は、原則として、除外は行わない。^{※2}

2.1 製剤について知見が有る場合^{※3}

急性毒性が強いため劇物に判定された物の製剤を除外する場合は、原則として、次の要件を満たす必要があること。

下記の規定にかかわらず、当該物の物理的・化学的性質、用途、使用量、製品形態等からみて、当該物の製剤による保健衛生上の危害発生の恐れがある場合には、製剤の除外は行わない。

(1) 当該製剤の経口、経皮及び吸入ばく露では、判定基準値 1 の劇物相当より毒性が弱く、劇物の基準から外れたものであること。

(2) 皮膚・粘膜に対する刺激性が強いため劇物に判定された物の製剤を除外する場合は、当該製剤の刺激性は、劇物相当（皮膚に対する腐食性、眼に対し重篤な損傷性又は同等の刺激性）より弱いものであること。

2.2 製剤について知見が無い場合^{※4}

急性毒性が強いため劇物に判定された物の製剤を除外する場合は、原則として、次の要件を満たす必要があること。^{※5, ※6}

下記の規定にかかわらず、当該物の物理的・化学的性質、用途、使用量、製品形態等からみて、当該物の製剤による保健衛生上の危害発生の恐れがある場合には、製剤の除外は行わない。

(1) 判定基準値 1 の閾値及び当該物質の原体の全身急性毒性値を基に、下記の式により値を求める（判定基準値 2）。各投与経路における判定基準値 2 をそれぞれ算出し、最も値の低い判定基準値 2 を適用する。製剤中の含有率（%）が判定基準値 2 以下の含有率については劇物から除外することができる。

$$\text{【判定基準値2】} = \frac{\text{【原体の急性毒性値】}}{\text{各投与経路における【劇物の判定基準閾値】} \times 10} \times 100 \%$$

※【劇物の判定基準閾値】には、投与経路によりその値は異なるものとなる。

例えば、用いる【原体の急性毒性値】が急性経口毒性の場合は、300mg/kgを、急性経皮毒性の場合は、1,000mg/kgを挿入する。

(例) 急性経口毒性の判定基準値2を求める場合、用いる【原体の急性毒性値】が 100mg/kgの場合、【劇物の判定基準閾値】には300mg/kgを適用し、 $100 / (300 \times 10) \times 100\% = 3.3\%$ 【判定基準値2】となる。

また、急性経皮毒性の判定基準値2を求める場合、用いる【原体の急性毒性値】が200mg/kgの場合、【劇物の判定基準閾値】には1,000mg/kgを適用し、 $200 / (1,000 \times 10) \times 100\% = 2.0\%$ 【判定基準値2】となる。

(吸入ばく露試験の急性毒性値がある場合は、吸入ばく露試験の判定基準値2も算出する。)

算出された【判定基準値2】を比較し、最も値の低い【判定基準値2】2.0%(急性経皮毒性)を適用する。

(2) 皮膚・粘膜に対する刺激性が強いため劇物に判定された物の製剤を除外する場合は、製剤の含有率が3%未満を含有するものについては劇物から除外する。ただし、pH2以下の酸、又はpH11.5以上の塩基等については、1%未満を含有するものについて劇物から除外する。 ※7, ※8

- ※1 皮膚に対する作用は皮膚腐食性試験 (TG430, TG431) と皮膚刺激性試験 (TG439) の併用が推奨される。化学物質の皮膚腐食性又は皮膚刺激性が明確に分類され、皮膚刺激性を有するものと分類された場合は動物を用いた皮膚腐食性試験は不要であり、皮膚腐食性を有すると分類された場合は新たに急性経皮毒性試験は不要である。眼等の粘膜に対する作用は眼腐食性及び強度刺激性試験 (TG437, TG438, TG460, TG491) が推奨される。上記の *in vitro* 試験の実施に際しては、各試験の適用限界に留意が必要である。(TG[数字]; OECD 毒性試験ガイドライン No. [数字])
- ※2 用途、物質濃度、製品形態等から、保健衛生上の危害発生の恐れが考えられない場合は、例外的に除外している。
- ※3 国際機関や主要国等で作成され信頼性が認知されており、情報源を確認できる評価書等の知見が有る場合、当該知見を活用して製剤の除外を考慮しても差し支えない。
- ※4 試験の実施が技術的に困難な場合や、活用できる既知見が存在しない場合等に限られる。推定された判定基準値2 (%)以下において劇物相当以上の健康有害性を有するという知見、又は物性、並びに毒性学的知見等より、劇物相当以上の健康有害性を示唆する知見がある場合は、この考え方は適用できない。
- ※5 この考え方は、国連勧告「化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS)」3.1.3を参照している。
具体的には、LD₅₀ が 1,000mg/kg の製剤を等容量の判定に影響のない物質 (例えば水) で希釈すれば、希釈製剤の LD₅₀ は 2,000mg/kg となるという考え方を元としている。
- ※6 判定に影響のない物質 (例えば水) で希釈した場合を想定している。
- ※7 この考え方は、GHS3.2.3、GHS3.3.3を参照している。
- ※8 判定に影響のない物質 (例えば水) で希釈した場合を想定している。

毒物劇物の判定基準

1. 毒物劇物の判定基準

毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする。

(1) 動物における知見

①急性毒性

原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する。

(a) 経口 毒物：LD₅₀ が 50mg/kg 以下のもの
劇物：LD₅₀ が 50mg/kg を越え 300mg/kg 以下のもの

(b) 経皮 毒物：LD₅₀ が 200mg/kg 以下のもの
劇物：LD₅₀ が 200mg/kg を越え 1,000mg/kg 以下のもの

(c) 吸入 毒物：LC₅₀ が 500ppm(4hr) 以下のもの
(ガス) 劇物：LC₅₀ が 500ppm(4hr) を越え 2,500ppm(4hr) 以下のもの

吸入 毒物：LC₅₀ が 2.0mg/L (4hr) 以下のもの
(蒸気) 劇物：LC₅₀ が 2.0mg/L (4hr) を越え 10mg/L (4hr) 以下のもの

吸入 毒物：LC₅₀ が 0.5mg/L (4hr) 以下のもの
(ダスト、ミスト) 劇物：LC₅₀ が 0.5mg/L (4hr) を越え 1.0mg/L (4hr) 以下のもの

(d) その他

②皮膚に対する腐食性

劇物：最高 4 時間までの暴露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合

③眼等の粘膜に対する重篤な損傷

眼の場合

劇物：ウサギを用いた Draize 試験において、少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる

または

試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁 ≥ 3 または虹彩炎 >1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、上記のほか次に掲げる項目に関して知見が得られている場合は、当該項目をも参考にして判定を行う。

- イ 中毒徴候の発現時間、重篤度並びに器官、組織における障害の性質と程度
- ロ 吸収・分布・代謝・排泄動態・蓄積性及び生物学的半減期
- ハ 生体内代謝物の毒性と他の物質との相互作用
- ニ 感作の程度
- ホ その他

- (2) ヒトにおける知見
ヒトの事故例等を基礎として毒性の検討を行い、判定を行う。
- (3) その他の知見
化学物質の反応性等の物理化学的性質、有効な *in vitro* 試験^{※1}等における知見により、毒性、刺激性の検討を行い、判定を行う。
- (4) 上記(1)、(2)又は(3)の判定に際しては次に掲げる項目に関する知見を考慮し、例えば、物性や製品形態から投与経路が限定されるものについては、想定しがたい暴露経路については判定を省略するなど現実的かつ効率的に判定するものとする。
- イ 物性(蒸気圧、溶解度等)
 - ロ 解毒法の有無
 - ハ 通常の使用頻度
 - ニ 製品形態
- (5) 毒物のうちで毒性が極めて強く、当該物質が広く一般に使用されるか又は使用されると考えられるものなどで、危害発生の恐れが著しいものは特定毒物とする。

2. 毒物劇物の製剤の除外に関する考え方

毒物又は劇物に判定された物の製剤について、普通物への除外を考慮する場合には、その判断は、概ね次に定めるところによるものとする。なお、製剤について何らかの知見がある場合には(1)を優先すること。
ただし、毒物に判定された物の製剤は、原則として、除外は行わない。^{※2}

(1) 製剤について知見が有る場合^{※3}

①急性毒性が強いため劇物に判定された物の製剤を除外する場合は、原則として、次の要件を満たす必要があること。

- (a) 除外する製剤について、本基準で示された劇物の最も大きい急性毒性値(LD₅₀, LC₅₀)の10倍以上と考えられるものであること。この場合において投与量、投与濃度の限界において安全が確認されたものについては、当該経路における急性毒性は現実的な危害の恐れがないものと考えること。

(例) 経口 対象製剤 2,000mg/kg の投与量において使用した動物すべてに投与物質に起因する毒性徴候が観察されないこと。

- (b) 経皮毒性、吸入毒性が特異的に強いものではないこと。

②皮膚・粘膜に対する刺激性が強いため劇物に判定された物の製剤を除外する場合は、当該製剤の刺激性は、劇物相当(皮膚に対する腐食性、眼に対し重篤な損傷性又は同等の刺激性)より弱いものであること。

(例) 10%硫酸、5%水酸化ナトリウム、5%フェノールなどと同様以下の刺激性

③上記①及び②の規定にかかわらず、当該物の物理的・化学的性質、用途、使用量、製品形態等からみて、当該物の製剤による保健衛生上の危害発生の恐れがある場合には、製剤の除外は行わない。

(2) 製剤について知見が無い場合^{※4}

①急性毒性が強いため劇物に判定された物の製剤を除外する場合は、原則として、次の要件を満たす必要があること。^{※5, ※6}

下記の式により、【判定基準2. (1). ①に相当する含有率】を算出した含有率(%)以下を含有するものについては劇物から除外する。

$$\text{【判定基準2. (1). ①に相当する含有率】} = \frac{\text{【原体の急性毒性値】}}{\text{【毒性の最も大きい急性毒性値の10倍の値】}} \times 100\%$$

(例えば、経口急性毒性の場合: LD₅₀=300mg/kg × 10)

②皮膚・粘膜に対する刺激性が強いため劇物に判定された物の製剤を除外する場合は、原則として、次の要件を満たす必要があること。^{※7, ※8}

2. (1). ②に相当する含有率(%)は、3%であり、3%未満を含有するものについては劇物から除外する。ただし、pH2 以下の酸、又は pH11. 5 以上の塩基等については、1%未満を含有するものについて劇物から除外する。

③上記①及び②の規定にかかわらず、当該物の物理的・化学的性質、用途、使用量、製品形態等からみて、当該物の製剤による保健衛生上の危害発生の恐れがある場合には、製剤の除外は行わない。

- ※1 皮膚に対する作用は皮膚腐食性試験 (TG 430, TG 431) と皮膚刺激性試験 (TG 439) の併用が推奨される。化学物質の皮膚腐食性又は皮膚刺激性が明確に分類され、皮膚刺激性を有するものと分類された場合は動物を用いた皮膚腐食性試験は不要であり、皮膚腐食性を有すると分類された場合は新たに急性経皮毒性試験は不要である。眼等の粘膜に対する作用は眼腐食性及び強度刺激性試験 (TG 437, TG 438, TG 460, TG 491) が推奨される。上記の *in vitro* 試験の実施に際しては、各試験の適用限界に留意が必要である。(TG[数字]; OECD 毒性試験ガイドライン No. [数字])
- ※2 用途、物質濃度、製品形態等から、保健衛生上の危害発生の恐れが考えられない場合は、例外的に除外している。
- ※3 国際機関や主要国等で作成され信頼性が認知されており、情報源を確認できる評価書等の知見が有る場合、当該知見を活用して製剤の除外を考慮しても差し支えない。
- ※4 試験の実施が技術的に困難な場合や、活用できる既知見が存在しない場合等に限られる。推定された含有率(%)以下において劇物相当以上の健康有害性を有するという知見、又は物性、拮抗作用等の毒性学的知見等より、劇物相当以上の健康有害性を示唆する知見がある場合は、この考え方は適用できない。
- ※5 この考え方は、国連勧告「化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS)」3.1.3 を参照している。
具体的には、LD₅₀ が 1,000mg/kg の製剤を等容量の判定に影響のない物質 (例えば水) で希釈すれば、希釈製剤の LD₅₀ は 2,000mg/kg となるという考え方を元にして。
- ※6 判定に影響のない物質 (例えば水) で希釈した場合を想定している。
- ※7 この考え方は、GHS3.2.3、GHS3.3.3 を参照している。
- ※8 判定に影響のない物質 (例えば水) で希釈した場合を想定している。