

政府向け GHS 分類ガイドンス
(令和元年度改訂版 (Ver. 2.0))

(抜粋)

令和2年3月

GHS 関係省庁等連絡会議

目次

1.	序	1
1.1.	「GHS 分類ガイダンス」について	1
1.2.	分類結果の表現方法について	3
2.	物理化学的危険性ガイダンス	5
2.1.	情報収集の方法	6
2.1.1.	分類判定に利用可能な情報源	6
2.1.2.	GHS の分類に直接利用可能な情報（国連危険物輸送勧告等による分類）	11
2.2.	物理的、化学的状态及び化学構造による対象項目	13
2.2.1.	序	13
2.2.2.	物理化学的状态の定義	13
2.2.3.	気体、ガス	13
2.2.4.	液体	13
2.2.5.	固体	13
2.2.6.	化学構造による評価項目の選別	13
2.2.7.	爆発性に関連する原子団	15
2.2.8.	自己反応性に関連する原子団	16
2.3.	UNRTDG 分類を用いた GHS 分類の方法	16
2.3.1.	個別危険性項目における UNRTDG 区分と GHS 区分の関係	16
2.3.2.	一つの物質に複数の UNRTDG 分類がある場合の GHS 分類	19
2.4.	物理化学的危険性の分類	23
2.4.1.	爆発物	23
2.4.2.	可燃性ガス	34
2.4.3.	エアゾール	41
2.4.4.	酸化性ガス	47
2.4.5.	高压ガス	51
2.4.6.	引火性液体	55
2.4.7.	可燃性固体	59
2.4.8.	自己反応性化学品	63
2.4.9.	自然発火性液体	69
2.4.10.	自然発火性固体	72
2.4.11.	自己発熱性化学品	74
2.4.12.	水反応可燃性化学品	80
2.4.13.	酸化性液体	86
2.4.14.	酸化性固体	91
2.4.15.	有機過酸化物	96

2.4.16.	金属腐食性化学品	101
2.4.17.	鈍性化爆発物	105
3.	健康有害性分類ガイダンス	110
3.1.	情報収集の方法	111
3.1.1.	分類判定に利用可能な情報源	111
3.1.2.	情報収集の手順及び留意点	117
3.2.	データ採用基準	117
3.2.1.	動物試験データの扱い方	117
3.2.2.	疫学データの扱い方	118
3.2.3.	採用可能なデータの範囲（物質範囲）	118
3.2.4.	動物試験データの換算表	119
3.3.	健康有害性の分類	121
3.3.1.	急性毒性	121
3.3.2.	皮膚腐食性／皮膚刺激性	129
3.3.3.	眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	139
3.3.4.	呼吸器感作性又は皮膚感作性	148
3.3.5.	生殖細胞変異原性	159
3.3.6.	発がん性	168
3.3.7.	生殖毒性	177
3.3.8.	特定標的臓器毒性（単回ばく露）	185
3.3.9.	特定標的臓器毒性（反復ばく露）	192
3.3.10.	誤えん有害性	198
4.	環境有害性分類ガイダンス	203
4.1.	情報収集の方法	204
4.1.1.	分類判定に利用可能な情報源	204
4.1.2.	情報収集の手順	209
4.1.3.	情報収集の留意点	209
4.2.	環境有害性の分類	210
4.2.1.	水生環境有害性	210
4.2.2.	オゾン層への有害性	227

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.1 急性毒性

3.3. 健康有害性の分類

3.3.1. 急性毒性

(1) 定義

分類 JIS では、国連 GHS に基づき以下のとおり定義されている。なお、単回ばく露で起こる非致死性の臓器への影響は、急性毒性ではなく特定標的臓器毒性（単回ばく露）として取り扱う。

3.29.1 急性毒性 (acute toxicity)

化学品の経口若しくは経皮からの単回ばく露、24 時間以内の複数回ばく露、又は 4 時間の吸入ばく露によって動物を死に至らしめる等によってヒトに対しても致死性の影響があると考えられる又は知られている性質。

(2) 分類基準

A) 分類 JIS による分類基準

分類 JIS では、経口、経皮又は吸入経路による急性毒性に対して、図表 3.3.1 のとおり化学物質の急性毒性を 4 つの区分に割り当てている。

図表 3.3.1 急性毒性値又は急性毒性推定値 (ATE) に基づく区分

ばく露経路	区分 1	区分 2	区分 3	区分 4
経口 (mg/kg 体重)	ATE ≤ 5	5 < ATE ≤ 50	50 < ATE ≤ 300	300 < ATE ≤ 2,000
経皮 (mg/kg 体重)	ATE ≤ 50	50 < ATE ≤ 200	200 < ATE ≤ 1,000	1000 < ATE ≤ 2,000
気体 (ppmV)	ATE ≤ 100	100 < ATE ≤ 500	500 < ATE ≤ 2,500	2500 < ATE ≤ 20,000
蒸気 ¹² (mg/L)	ATE ≤ 0.5	0.5 < ATE ≤ 2.0	2.0 < ATE ≤ 10	10 < ATE ≤ 20
粉じん ¹³ 及びミスト ¹⁴ (mg/L)	ATE ≤ 0.05	0.05 < ATE ≤ 0.5	0.5 < ATE ≤ 1.0	1.0 < ATE ≤ 5

注 1) ATE は Acute Toxicity Estimates の略であるが、ここでは、急性毒性値、急性毒性推定値の両方を指す。

注 2) 気体濃度は、体積での百万分の 1 (ppmV) を単位として表している。

注 3) 一般に粉じんは、機械的な工程で形成される。一般にミストは、過飽和蒸気の凝縮又は液体の物理的なせん断 (剪断) で形成される。粉じん及びミストの大きさは、一般に 1 μm 未満～約 100 μm である。

注 4) 分類 JIS 図 A.22 による。

図表 3.3.1 の吸入試験の ATE は、4 時間試験ばく露に基づく。1 時間ばく露で得られた既存の吸入毒性データを換算するには、気体及び蒸気の場合は 2 で除し、粉じん及びミストの場合は 4 で除す。

¹² 液体又は固体の状態から放出されたガス状の物質又は混合物。

¹³ ガス (通常空気) の中に浮遊する物質又は混合物の固体の粒子。

¹⁴ ガス (通常空気) の中に浮遊する物質又は混合物の液滴。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.1 急性毒性

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、液体相と蒸気相との混成の場合もある。また、他の化学物質等では、試験雰囲気、ほぼ気体相に近い蒸気である場合もある。この後者の例では、区分 1 (100ppmV)、区分 2 (500ppmV)、区分 3 (2,500 ppmV) 及び区分 4 (20,000 ppmV) のように、ppmV (体積分率) 濃度によって分類する。

B) 国連 GHS における分類基準

国連 GHS 分類においては、分類 JIS に加えて、区分 5 を設定している。区分 5 に関する注記も以下に述べる。

区分 5 の判定基準に関する注記

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、経口又は経皮の LD50 値が 2,000~5,000 mg/kg、また吸入で同程度の投与量であると推定されている。区分 5 に対する特定の判定基準は；

- (i) LD50 (又は LC50) が区分 5 の範囲内にあることを示す信頼できる証拠が既に得られている場合、又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、推定又は測定により、及び下記の場合に、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、又は
 - ◇ 経口、吸入又は経皮により区分 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、又は
 - ◇ 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、又は
 - ◇ 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) 分類に用いるデータに関する考え方

A) 情報収集

情報収集に係る基本的な考え方は 3.1 に示したとおりである。

なお、一つの急性毒性データが複数の情報源（評価書やデータベース）で参照されている場合がある。そのため、各情報源の引用文献等に当たり、同一データの重複を避ける。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.1 急性毒性

B) データ採用基準

データ採用基準は 3.2 に示したとおりである。

基本的には OECD テストガイドライン (以降「TG」という。) 若しくはそれに類する TG で実施された試験であることが望ましい。急性毒性に関連する OECD TG には、図表 3.3.2 の試験法がある¹⁵。

図表 3.3.2 急性毒性に関連する OECD TG

OECD TG No	試験名(原文)	試験名(和訳)
TG 401	Acute Oral Toxicity	急性経口毒性試験
TG 402	Acute dermal toxicity	急性経皮毒性試験
TG 403	Acute inhalation toxicity	急性吸入毒性試験
TG 420	Acute oral toxicity - Fixed dose procedure	急性経口毒性試験 - 固定用量法
TG 423	Acute oral toxicity - Acute toxic class method	急性経口毒性試験 - 急性毒性等級法
TG 425	Acute oral toxicity - Up-and-down procedure (UDP)	急性経口毒性試験上げ下げ法 (UDP)
TG 436	Acute Inhalation Toxicity - Acute Toxic Class Method	急性吸入毒性試験 - 急性毒性等級法

注：TG401 は、2002.12.20 に廃止となっているが、本試験に基づいて実施されたデータについては採用する。

既存分類を分類に用いる場合には、その根拠を確認して分類することが望ましい。例えば、UNRTDG クラス 6.1 はばく露経路で分けられていないため、根拠の確認が必須である。

C) ppmV 単位と mg/L 単位の換算方法

1気圧、25°Cにおいて、以下の関係式が成り立つ。

$$(\text{ppmV}) = \{ (\text{mg/L}) \times 24.45 \times 10^3 \} / \text{分子量}$$

$$(\text{mg/L}) = \{ (\text{ppmV}) \times \text{分子量} \times 10^{-3} \} / 24.45$$

(4) 分類の指針

A) 基本的な考え方

得られた急性毒性値又は急性毒性推定値(ATE)を用いて、図表 3.3.1 に従って分類する。

B) 急性毒性に係る記述が複数あった場合の決定

最も信頼性が高い(基本的には TG に従った GLP 試験)と判断されるデータを採用する。

¹⁵ これらのガイドラインには以下の URL からアクセスできる。

https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788/titleasc?componentsLanguage=en#collectionsort

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

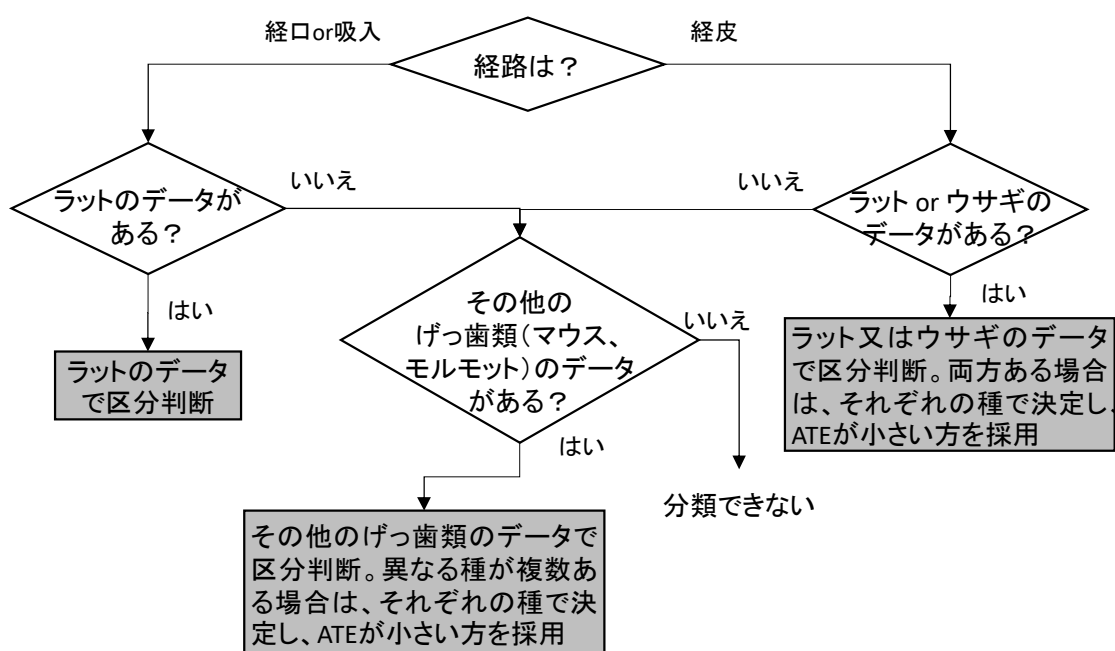
3.3.1 急性毒性

必要に応じ、試験の妥当性・適切性を考慮する。信頼性の判断が困難な場合、あるいは急性毒性値が2つの区分にまたがる範囲で記載されている場合（例：LD50値は10～100mg/kgの間）には、それぞれ最も多くのデータが該当する区分、あるいはより値の低い区分を採用する。

C) 試験動物種の取扱いの留意点

試験動物種には、経口及び吸入経路による急性毒性評価にはラットが望ましく、急性経皮毒性評価にはラット又はウサギが望ましい。前述におけるラット又はウサギのデータがない場合にはその他のげっ歯類のデータを利用する。

試験動物種の取扱いに関する留意点を図表 3.3.3 に示す。



図表 3.3.3 試験動物種の取扱いについて

D) 区分に該当しないとなる場合

いずれの経路においても、国連分類に基づいて「区分5」に相当する場合、分類 JIS では、「区分に該当しない」となるため、分類 JIS に基づいて記載をするときには「区分に該当しない（国連分類基準の区分5）」とする。

(5) 分類の手順

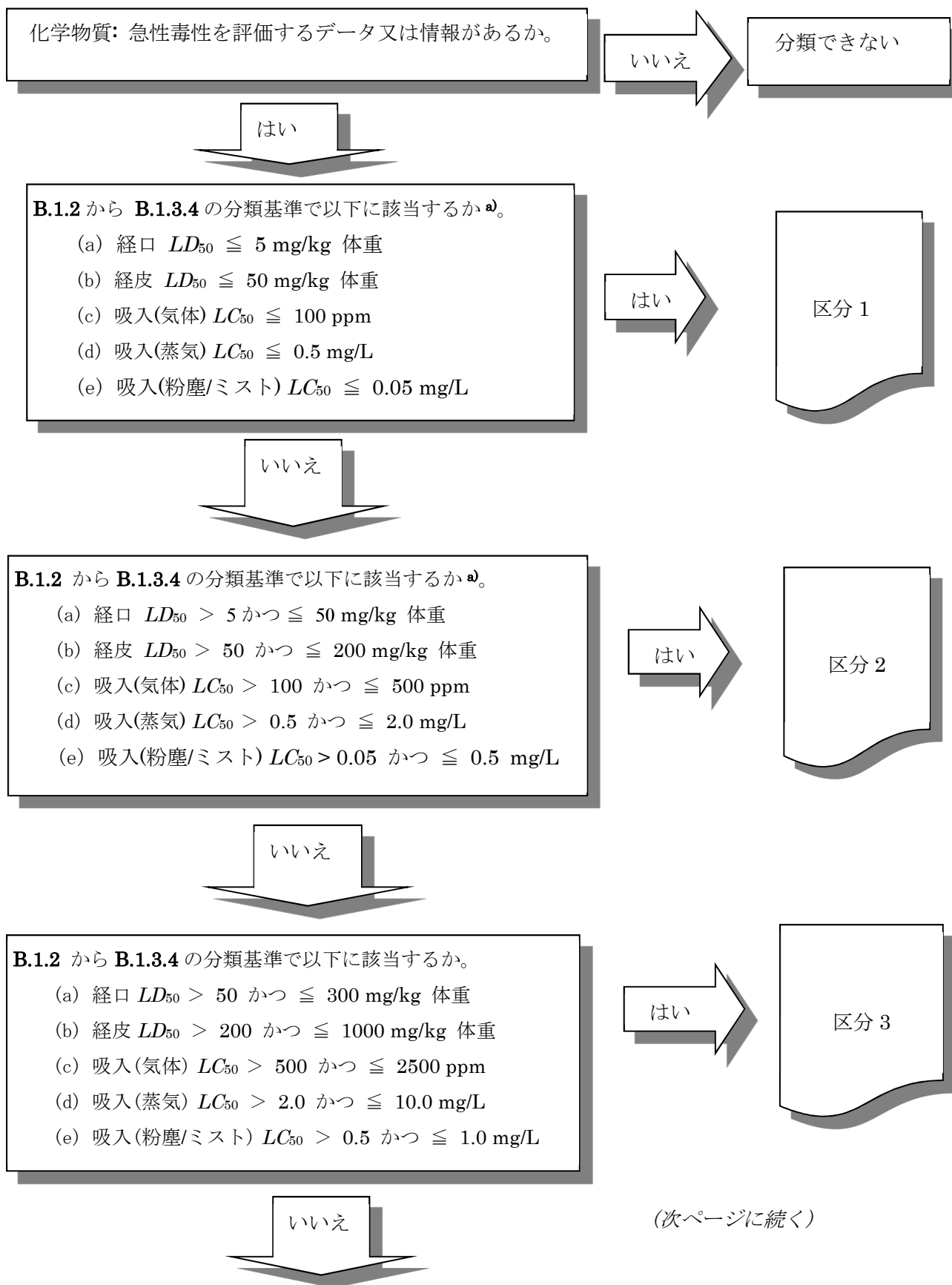
A) 基本的な考え方

図表 3.3.4 に分類フローを示す。これに従って分類を行う。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

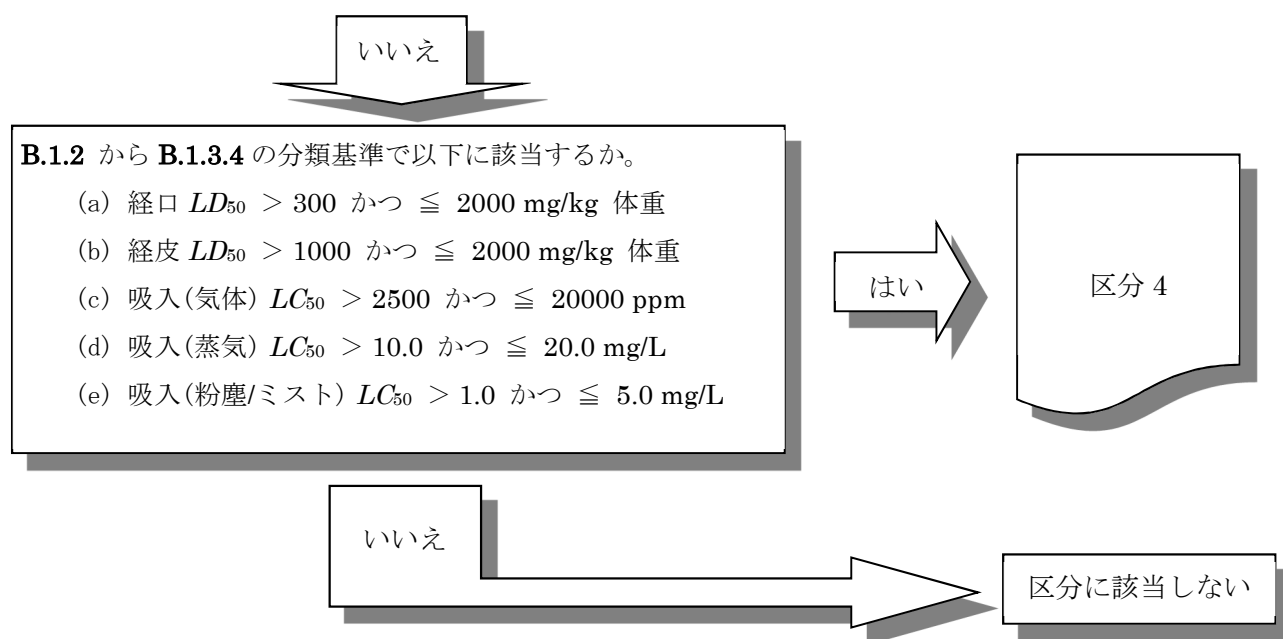
3.3.1 急性毒性



3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.1 急性毒性



注 a) 以下, (a)~(e) について, それぞれ独立に評価を行う。

図表 3.3.4 急性毒性の分類フロー

注) 分類 JIS 図 B.2 による。

B) 吸入経路 (ガス、蒸気、粉じん/ミスト) における留意点

吸入毒性についてはデータ (濃度) の単位が物質の性状によって異なるので注意を要する。試験雰囲気はほぼ気体に近い蒸気を含めてガス状である場合は気体 (ppmV)、液体あるいは固体でばく露濃度が飽和蒸気圧よりもある程度低い場合は蒸気 (mg/L)、その他の固体・液体は粉じん及びミスト (mg/L) の数値を用いて分類する。本項における留意点は以下のとおりである。

①急性毒性 LC50 値から分類を行う場合

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。データが複数存在する場合は 3.2.1 に記載されている方法によりデータを選択するが、同じ信頼性の場合には下記の基準に基づきデータを採用し、4 時間以外の試験データは図表 3.3.5 の変換式を用いて 4 時間に換算して用いる。

- 1) 30 分~8 時間¹⁶のデータを用いる。4 時間に近いデータを優先する。
- 2) 1) に該当するデータがなければ、「分類できない」とする。ただし、区分 1 の基準値以下の濃度で 4 時間未満 (30 分未満を含む) のばく露により致死作用が示されたもの (ATE/LC50 で判断) については、区分 1 (吸入) に分類する。

¹⁶ ECHA (2017) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.7a: Endpoint specific guidance, p.369

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.1 急性毒性

図表 3.3.5 A 時間の LC50 値 (B) から C 時間の LC50 推定値 (D) への変換式

ばく露形態	変換式
気体・蒸気	$D = B\sqrt{A}/\sqrt{C}$
粉じん・ミスト	$D = BA/C$

注 1 GHS 分類を行う場合には、C には 4 (時間) が入る。

注 2 1 時間のばく露試験から実験値を採用する場合には、1 時間での数値を、気体及び蒸気の場合には 2 で、粉じん及びミストの場合では 4 で除することで、4 時間に相当する数値に換算する。なお、1 時間以外の場合には国連 GHS 改訂 6 版には記載されていないが、上述の変換式を用いて GHS 分類の判定に必要な 4 時間での LC50 を求める。

②ガス、蒸気、粉じん／ミストを判断する場合

急性毒性の分類では、蒸気吸入の際の基準が、図表 3.3.1 のみを見ると誤解しやすいものとなっているため、国連 GHS 及び分類 JIS の記載に注意して分類する必要がある。

吸入毒性では、「蒸気」として試験をしたと記載されていても、実際は「ミストが混在」している場合がある。このような場合は mg/L でないと正確な濃度表示ができないことから図表 3.3.1 の蒸気吸入の欄には mg/L で基準値が定められているが、一方、きちんと気化させた蒸気で試験を実施している場合は ppmV で示された基準値で分類するよう国連 GHS に基づいた分類 JIS は指示をしている。分類 JIS には以下のように記載されている。

B.1.2.3.2 吸入毒性の単位は、吸入された化学物質の形態によって決定する。粉じん及びミストの場合の数値は、mg/L 単位で表示する。気体の場合の数値は、ppmV (体積分率) 単位で表示する。液相及び蒸気相で混成される蒸気の試験の困難さのため、表 B.1 では単位を mg/L として数値の表示をする。ただし、気相に近い蒸気の場合には、区分 1 (100 ppmV)、区分 2 (500 ppmV)、区分 3 (2 500 ppmV)、区分 4 (20 000 ppmV) のように、ppmV (体積分率) 単位によって分類する。

国連 GHS 及び分類 JIS に従って、「吸入」の場合の急性毒性については、以下の方針で分類を実施する。

- ① 国連 GHS 及び分類 JIS の定義による「気体」(「(i) 50°C で 300kPa (絶対圧) を超える蒸気圧を有する物質、又は (ii) 101.3kPa の標準気圧、20°C において完全にガス状である物質」と定義されている) については、「気体」の区分基準値 (ppmV) を適用する。
- ② 液体から発生する蒸気で、飽和蒸気圧以下の濃度で吸入実験が実施された場合は、「蒸気」として扱う。ただし、「蒸気」として扱う場合には、国連 GHS 及び分類 JIS に従って、ミストが混在していると推定される場合とミストがほとんど混在していないと推定される場合があるが、その具体的な基準は、国連 GHS 及び分類 JIS には明示されていない。そこで政府向け GHS 分類ガイダンスにおいては、以下の 1)、2) に従い、飽

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.1 急性毒性

和蒸気圧と試験で得られた ATE (LC50) 値の比較により、区分を行う。なお、文献での記載が mg/L である場合は分子量と温度条件から ppmV に変換して上述した方式を適用する。吸入試験時の温度の記載がない場合は、25°Cを仮定して 1 モルの気体の体積を 24.45 リットルとして単位変換を行う。

1) 試験で得られた ATE (LC50) 値が、当該物質の飽和蒸気圧濃度とその 90%※に相当する濃度の値の間にある場合は、ミストが混在していると推定し、表の「蒸気」の行に示された mg/L を単位とする基準値により区分する。

2) 試験で得られた ATE (LC50) 値が、当該物質の飽和蒸気圧濃度の 90%より低い濃度の場合には、便宜的にミストがほとんど混在してないと推定し、図表 3.3.1 に示された ppmV を単位とする基準値 (気体ーガスーと同じ値) により区分を実施する。

※) 試験濃度が飽和蒸気圧濃度の 90%よりも小さい場合、気体(ppm)の基準値を適用することとしているが、この 90%という値は適用に際しての暫定的なものである。

- ③ 液体から発生する蒸気で、飽和蒸気圧を超えた濃度で吸入実験が実施された場合は「ミスト」として「粉じん・ミスト」の区分基準値を適用する。
- ④ ②、③の飽和蒸気圧による判定ができない場合において、明確に「ミスト」として試験を実施した旨の記載がある場合は、ミストとして扱う。
- ⑤ 固体から発生した蒸気を吸入させる場合も想定されるので、固体 (気体・液体以外) から発生するものについては「蒸気」と明示されていたり、吸入濃度が ppmV を単位として表示されていたりする場合は「蒸気」として扱う。

なお、採用したデータが、蒸気の吸入試験であるか、ミストの吸入試験であるか不明な場合がある。その場合、各状態における吸入試験について、それぞれの基準で分類する。(根拠への記載例：試験条件が不明であるが、蒸気であれば区分 2、ミストであれば区分 4 に該当する)。

ミストであっても LC50 が ppmV で記載されている場合、またはガスであっても LC50 が mg/L で記載されている場合がある。評価文書においては、LC50 値のみが記載され、通常、温度等の試験条件が記載されていない場合が多く、正確な換算はできない場合は、下記の式により換算を行う。

$$\text{ppmV} \cong \text{mg/L} \times 1000 \times 24.45 / \text{分子量} \quad (1 \text{ 気圧、} 25^\circ\text{C} \text{ で換算した場合})$$

$$\begin{aligned} \text{飽和蒸気圧濃度} &= \text{飽和蒸気圧} / \text{大気圧} \\ &= \text{値} \times 10^6 \text{ (ppm)} \end{aligned}$$

※得られた飽和蒸気圧の単位により、大気圧は 101.3 kPa あるいは 760 mmHg を用いる。

- 3 健康有害性分類ガイダンス
 - 3.3 健康有害性の分類
 - 3.3.2 皮膚腐食性／皮膚刺激性

3.3.2. 皮膚腐食性／皮膚刺激性

(1) 定義

分類 JIS では、国連 GHS に基づき以下のとおり定義されている。

3.29.3 皮膚腐食性 (skin corrosion, dermal corrosion)

化学品の 4 時間以内の皮膚接触で、皮膚に対して不可逆的な損傷を発生させる性質。
注記 不可逆的な損傷は、皮膚組織の破壊 [表皮から真皮に至る視認可能なえ (壊) 死] として認識される。

3.29.4 皮膚刺激性 (skin irritation, dermal irritation)

化学品の 4 時間以内の皮膚接触で、皮膚に可逆的な損傷を発生させる性質。

3.29.5 腐食性反応 (corrosive reaction)

潰瘍、出血若しくは出血性か (痂) 皮、又は 14 日間の観察期間終了時点での皮膚脱色による変色、適用部位全域の脱毛若しくは傷跡によって特徴付けられる皮膚の反応。

(2) 分類基準

A) 分類 JIS による分類基準

標準的な動物試験データによる分類

皮膚腐食性／刺激性の区分は、皮膚腐食性を区分 1、皮膚刺激性を区分 2 の 2 種類で分類し (後述するように国連 GHS では、分類 JIS に加えて区分 3 (軽度の皮膚刺激性) を設定している)、そのうち皮膚腐食性は、データが十分である場合には、ばく露時間、観察期間に応じて細区分される。その基準をそれぞれ図表 3.3.6、図表 3.3.7 に示す。

図表 3.3.6 皮膚腐食性の区分及び細区分 a) b)

	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え (壊) 死が認められる。
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って腐食反応が認められる。
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 日以内の観察によって腐食反応が認められる。
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 日以内の観察によって腐食反応が認められる。

注a) ヒトのデータを使用する場合は、ヒトから得られた証拠による (JIS Z7252:2019 5.3.5 参照)。

注b) 4 匹、5 匹、6 匹の動物試験の評価は、JIS Z7252:2019 B2.4 にある判定基準に従う。

注c) 分類 JIS 表 B.3 による。

3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.2 皮膚腐食性／皮膚刺激性

図表 3.3.7 皮膚刺激性の区分 (区分 2) a) b) c)

区分	判定基準
区分 2	次のいずれかである。 a) 試験動物 3 匹のうち少なくとも 2 匹で、パッチ除去後 24 時間、48 時間及び 72 時間における評価又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、紅斑及び／又はか(痂) 疲若しくは浮腫の平均スコア値が 2.3 以上かつ 4.0 以下である。 b) 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、過形成及び落せつ(屑)を考慮する。 c) a)又は b)の判定基準ほどではないが、動物間にかかなりの反応差があり、動物 1 匹で化学品へのばく露に関して極めて明白な陽性作用がみられる。

注 a) ヒトのデータを使用する場合は、ヒトから得られた証拠による (JIS Z7252:2019 5.3.5 参照)。

注 b) 評価基準は OECD Test Guideline 404 に記載されている。

注 c) 4 匹、5 匹又は 6 匹の動物試験の評価は、JIS Z7252:2019 B2.4 にある判定基準に従う。

注 d) 分類 JIS 表 B.4 による。

B) 国連 GHS による分類基準

国連 GHS 分類においては、分類 JIS に加えて、区分 3 (軽度の皮膚刺激性) を設定している (図表 3.3.8)。

図表 3.3.8 皮膚刺激性の区分 (区分 3)

区分	判定基準
軽度刺激性 (区分 3)	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 及び 72 時間における評価で、又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/痂皮又は浮腫の平均スコア値が ≥ 1.5 、 < 2.3 である(上述の刺激性区分には分類されない場合)。

注) ヒトのデータを使用する場合については、「ヒトより得られた証拠」(国連 GHS 改訂 6 版 1.3.2.4.7) で論じている。

(3) 分類に用いるデータに関する考え方

A) 情報収集

情報収集に係る基本的な考え方は 3.1 に示した通りである。

なお、情報源によっては複数の箇所で腐食性・刺激性について触れていることがあるため、抜け漏れを防ぐためにも「corrosion」「irritation/irritating」等のワードで全文検索を行って確認することが望ましい。

3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.2 皮膚腐食性／皮膚刺激性

REACH 登録情報には、List1 の情報源には記載のない皮膚腐食性／皮膚刺激性に関する詳細な情報が記載されていることがあり、当該情報を収集しない場合には分類結果に影響を与える場合があるため、当該情報源の掲載状況は情報収集時に参照する。

B) データ採用基準

データ採用基準は 3.2 に示した通りである。

基本的には OECD TG 若しくはそれに類する TG で実施された試験であることが望ましい。皮膚腐食性／刺激性に関連する OECD TG は図表 3.3.9 のとおりである。

図表 3.3.9 皮膚腐食性／刺激性に関連する OECD TG

種類	OECD TG No	試験方法	
		試験名(原文)	試験名(日本語)
in vivo	TG404	Acute dermal irritation / corrosion	急性皮膚刺激性／腐食性試験
ex vivo / in vitro*	TG430	In vitro skin corrosion: Transcutaneous electrical resistance test (TER)	in vitro 皮膚腐食性: 経皮電気抵抗 (TER) 試験
	TG431	In vitro skin corrosion: Human skin model test	in vitro 皮膚腐食性: ヒト皮膚モデル(再生ヒト表皮: RhE) 試験
	TG435	In vitro membrane barrier test method for skin corrosion	皮膚腐食性評価のための in vitro 膜バリア試験法
	TG439	In vitro skin irritation: Reconstructed human epidermis test method	in vitro 皮膚刺激性: 再構築ヒト表皮試験法

注) 基本的にこれら 4 試験以外の ex vivo/in vitro 試験は分類判断には用いない。なお、TG430、TG431 及び TG435 は腐食性か否かを判定する試験のため、刺激性の評価はできない。また、TG439 は刺激性か否かを判定する試験のため、軽度刺激性(区分 3)の評価はできない。

(4) 分類の指針

A) 証拠の重みづけにおける考え方

腐食性／刺激性を示す信頼性のある陽性データは、陰性データよりも優先される。

ヒトにおける知見と動物試験データの結論に乖離がある場合には、各データの信頼性を加味して、信頼性の高いと考えられるデータを合理的に選択するが、ヒトにおける陰性データと動物試験における陽性データがある場合には、後者に重みがあると考えられる。

「腐食性あり」「刺激性あり」等の一般的な記述のみに基づき判断するのではなく、分類にあたっては、根拠データを証拠の重みづけに用いることが望ましい。

B) 区分に該当しないとなる場合

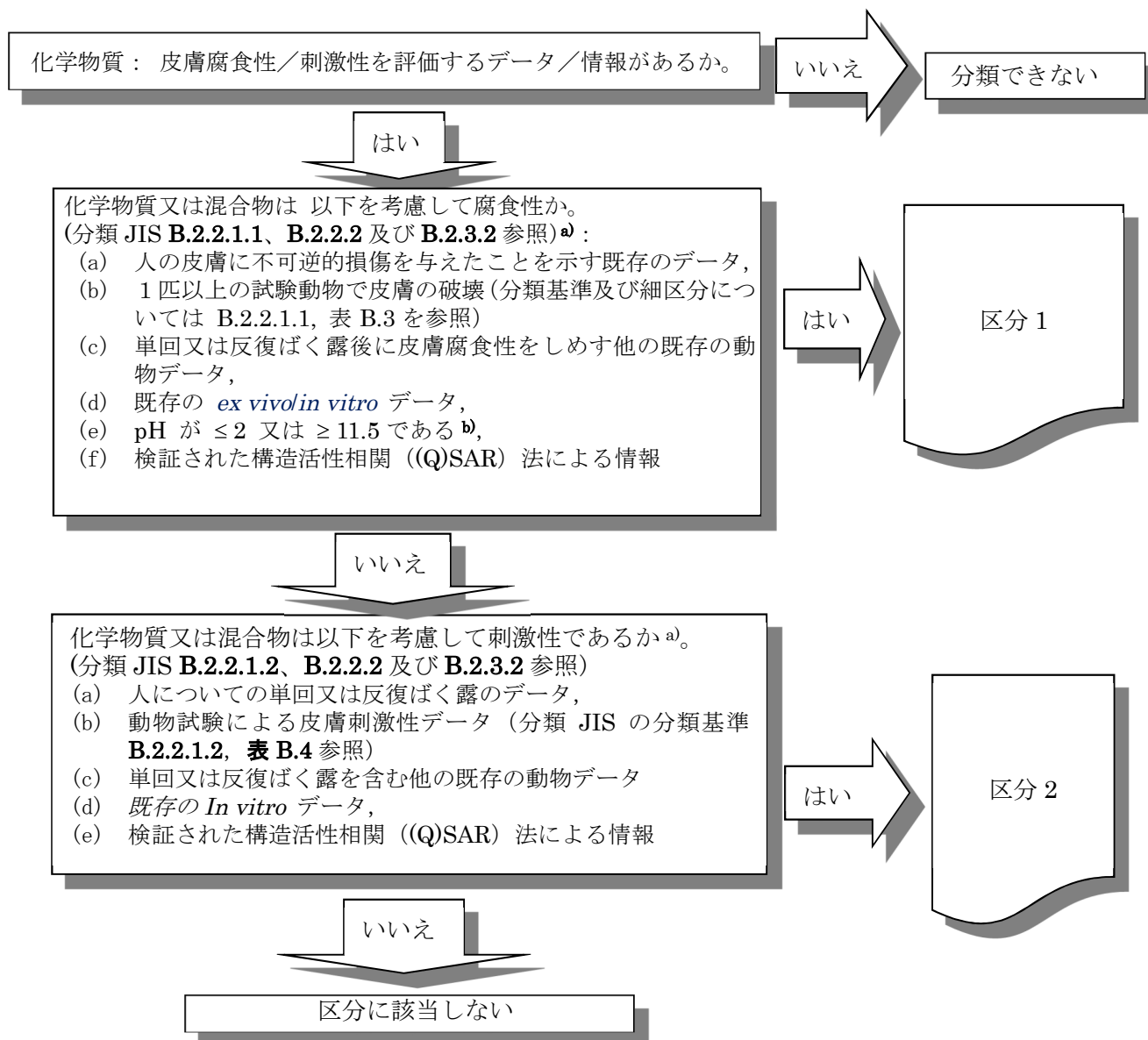
国連分類に基づいて「区分 3」に相当する場合、分類 JIS では「区分に該当しない」となるため、分類 JIS に基づいて記載するときには「区分に該当しない(国連分類基準の区分

- 3 健康有害性分類ガイダンス
 - 3.3 健康有害性の分類
 - 3.3.2 皮膚腐食性／皮膚刺激性

3)」とする。

(5) 分類の手順

図表 3.3.10 に分類 JIS の手順（判定論理）を示す。これには、既存データを活用し、不要な試験を削減するために示された段階的アプローチ（分類 JIS の B.2.2.2 参照）が含まれる。これに従って分類を行う。



注 a) 必要に応じて全体的な証拠の重みづけを考慮する。
 b) pH 及び酸／アルカリ予備の検討により、化学物質又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、できれば適切な検証された *in vitro* 試験データ、によって確認された場合には、適用しない。

図表 3.3.10 皮膚腐食性／皮膚刺激性の分類 JIS の判定論理

注) 分類 JIS 図 B.5 による。

3 健康有害性分類ガイダンス
3.3 健康有害性の分類
3.3.2 皮膚腐食性／皮膚刺激性

段階的アプローチによる分類（分類 JIS の B.2.2.2）

- ・適用できる場合には、初期情報を評価する段階的アプローチ（分類 JIS の図 B.4）を検討する。
- ・既存の単回又は反復ばく露によるヒト及び動物のデータは、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る。
- ・急性経皮毒性データは分類に使える可能性がある。物質の経皮毒性が高い場合は、塗布される試験物質の量が毒性用量を著しく超過し、動物が死亡する原因となるので、皮膚腐食性／刺激性試験は実施に適さない。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、それが限界用量まで観察されている場合は、希釈法及び試験動物種が皮膚腐食性・刺激性試験と同等のものであるならば、このようなデータは分類に使用できる。固体の物質（粉）は、湿らせるか若しくは湿った皮膚又は粘膜に接触すると、腐食性物質又は刺激性物質になることがある。
- ・有効性が確認され承認されているインビトロ（*in vitro*）の代替試験法も分類決定のために用いる。
- ・同様に pH が 2 以下及び 11.5 以上など極端な場合、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。一般にそのような化学物質は、皮膚に有害な作用を生じると予測される。他の情報がない場合、化学物質の pH が 2 以下又は 11.5 以上の場合には、その化学物質は皮膚腐食性（区分 1）とみなす。しかし低 pH 又は高 pH にもかかわらず、酸／アルカリ予備を考慮すると化学物質が腐食性でない可能性がある場合には、他のデータ、できれば適切な検証されたインビトロ（*in vitro*）試験のデータによってこれを確認する必要がある。
- ・構造的に関連した化学物質から、分類決定のための十分な情報が得られないような場合もある。
- ・この段階的アプローチは、化学物質に関する既存の情報を系統立て、危険有害性評価及び危険有害性分類に関して証拠の重み付け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）についての手順を提供するものである。一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かもしれないが（分類 JIS の B2.2.2.1 参照）、全ての既存の情報及び総合的な証拠の重み付けを検討することが望ましい。これは特に幾つかのパラメーターに関する情報に矛盾があるときに当てはまる。

A) ヒトデータによる分類

ヒトでの知見で腐食性（区分 1）あるいは刺激性（区分 2）と判断できる事例がある場合は、そのように分類する。事故又は中毒に関する情報センター等のデータベースから得られるデータは分類根拠となる可能性がある。

- 3 健康有害性分類ガイダンス
- 3.3 健康有害性の分類
- 3.3.2 皮膚腐食性／皮膚刺激性

B) 動物試験データによる分類

基本的には、①の試験結果に基づき分類するが、情報源によってはデータ表示がなく結論等における簡単な記述（報告書所見）のみの場合があり、そのような場合は、②に基づき分類する。ばく露時間、ばく露方法、観察期間に留意し、データの利用率を確認する。

①試験結果に基づく判定

区分1（皮膚腐食性）

基本的に図表 3.3.6 に沿って区分1の判定を行い、ばく露時間と観察期間が明確であれば区分1A、1B、1Cの判定を行う。なお、「皮膚腐食性」とは、具体的には以下1)～4)の病変が観察された場合とする。

- 1) 4時間までのばく露で真皮に至る壊死が認められる
- 2) 適用部位の潰瘍、出血、出血性痂皮
- 3) 14日間の観察期間終了時に皮膚の脱色、適用部位全域の脱毛、及び痂痕が認められる
- 4) 紅斑・痂皮スコアあるいは浮腫スコアが4（ただし、非可逆的病変が観察されない場合は区分2）

区分2（皮膚刺激性）

基本的に図表 3.3.8 に沿って区分2の判定を行う。

②試験報告書の所見に基づく判定

報告書の所見（データ表示がなく結論等における記述）を利用する場合は、以下の判定が可能な場合がある。適用時間がGHS基準の4時間とは異なる場合には注意を要する。

区分1（皮膚腐食性）

「Corrosive」又は「Severe」と判定された場合は区分1とする。なお、Severeの皮膚一次刺激指数¹⁷（Primary Irritation index、「PII」という。）は6～8に相当する。

区分2（皮膚刺激性）

「Severe」と判定された場合であっても、非可逆的病変が観察されていない場合は区分2とする。

「Moderate」と判定された場合は区分2とする。なお、「Moderate」であってもその根拠となった皮膚反応の程度が異なる可能性があるため、少なくともどのような刺激性データに基づくものかを確認することが望ましい。PIIは3～5に相当する。

区分に該当しない（国連分類基準の区分3）

国連分類に基づいて「区分3」に相当する場合（「Slightly/Mild」と判定された物質）、分類JISでは区分に該当しないとなるため、分類JISに基づいた分類結果を記載するときには「区分に該当しない（国連分類基準の区分3）」とする。「Slightly/Mild」の判定について

¹⁷ 計算式は以下のとおり；

$$PII = \left\{ \sum \text{紅斑 (24/48/72hour)} + \sum \text{浮腫 (24/48/72hour)} \right\} / (3 \times \text{動物数})$$

3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.2 皮膚腐食性／皮膚刺激性

は、可能な限り原文献にあたることを望ましい。

C) 他の動物試験データに基づく分類

他の動物試験データには、以下のようなものがある。なお、利用にあたっての留意点が十分に検討される必要がある。

①OECD TG404 以外の試験方法によるデータに基づく分類

(留意点) 皮膚の損傷に関する報告は不完全の可能性はある。

②別の動物種による皮膚腐食性／刺激性データに基づく判定

(留意点) 動物種によって感受性が異なる可能性がある。

③急性経皮毒性試験データに基づく判定

(留意点 1) 試験物質の経皮毒性が高い場合は、皮膚腐食性／刺激性を判断することは困難である（塗布される試験物質量が毒性用量を著しく超過することで試験動物が死亡し、皮膚腐食性／刺激性の判定ができないため）。

(留意点 2) 急性経皮毒性試験において、皮膚腐食性／刺激性についての観察が行われ、それが限界用量まで観察されている場合は、希釈法及び試験動物種が皮膚腐食性／刺激性試験と同等のものであるならば、分類に利用可能である。

参考：CLP ガイダンスでは、以下の留意点も記載されている。

(留意点) 未希釈の試験物質（液体あるいは湿潤化固体）をウサギあるいはラットに適用した急性経皮毒性試験において、その物質が皮膚腐食性の兆候（非可逆的な皮膚の損傷等）がある場合、区分 1 として分類することができる。

D) 既存の ex vivo / in vitro データに基づく分類

既存の ex vivo / in vitro データとして、基本的に図表 3.3.11 に示す 4 試験のデータを用い、これ以外の ex vivo / in vitro 試験データは分類判断には用いない。なお、TG によって判断可能な区分が限定される点に留意が必要である。

図表 3.3.11 皮膚腐食性／刺激性に関連する ex vivo / in vivo 試験 (OECD TG) と各区分の判定基準

OECD TG No	試験名		判断可能な区分	
	原文	日本語	区分	判定基準
TG430	In vitro skin corrosion: Transcutaneous electrical resistance test (TER)	in vitro 皮膚腐食性: 経皮電気抵抗 (TER) 試験	区分 1	試験物質から得られた TER 平均値が 5k Ω以下で、皮膚ディスクに明らかな損傷 (例えば穿孔) が認められる場合。又は、試験物質から得られた TER 平均値が 5k Ω以下であり、かつ、皮膚ディスクには明らかな損傷 (例

3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.2 皮膚腐食性／皮膚刺激性

OECD TG No	試験名		判断可能な区分															
	原文	日本語		判定基準														
				えば穿孔)が認められないが、ディスクの平均色素含有量が同時に得られた 10M 塩酸陽性対照のディスクの平均色素含有量以上である場合。														
TG431	In vitro skin corrosion: Human skin model test	in vitro 皮膚腐食性: ヒト皮膚モデル(再生ヒト表皮: RhE)試験	区分 1A	○EpiSkin™ ・ばく露時間(T)3分で細胞生存率(R) < 35% ○EpiDerm™SCT、SkinEthic™RHE 及び epiCS® ・T=3、R < 50%														
			区分 1B & 1C	○EpiSkin™ ・T=3分で R ≥ 35%かつ T=60で R ≤ 35% ・T=60分で R ≥ 35%かつ T=240分で R < 35% ○EpiDerm™SCT、SkinEthic™RHE 及び epiCS® ・T=3分で R ≥ 50%かつ T=60で R ≤ 15%														
TG435	In vitro membrane barrier test method for skin corrosion	皮膚腐食性評価のための in vitro 膜バリア試験法	区分 1A、1B、1C	カテゴリ・変色時間を元に判定 ^{注1)} 。In Vitro International 社(米国)の CORROSITEX®の場合は以下のとおり;														
			<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">変色時間</th> <th rowspan="2">区分</th> </tr> <tr> <th>カテゴリ 1</th> <th>カテゴリ 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0~3</td> <td>0~3</td> <td>区分 1A</td> </tr> <tr> <td>>3~60</td> <td>>3~30</td> <td>区分 1B</td> </tr> <tr> <td>>60~240</td> <td>>30~60</td> <td>区分 1C</td> </tr> </tbody> </table>		変色時間		区分	カテゴリ 1	カテゴリ 2	0~3	0~3	区分 1A	>3~60	>3~30	区分 1B	>60~240	>30~60	区分 1C
変色時間		区分																
カテゴリ 1	カテゴリ 2																	
0~3	0~3	区分 1A																
>3~60	>3~30	区分 1B																
>60~240	>30~60	区分 1C																
TG439	In vitro skin irritation: Reconstructed human epidermis test method	in vitro 皮膚刺激性: 再構築ヒト表皮試験法	区分 2	ばく露した後のインキュベーション後の細胞生存率が 50%以下の場合														
			区分に該当しない ^{注2)}	ばく露した後のインキュベーション後の細胞生存率が 50%より高い場合														

注 1) pH が 4.5~8.5 の水溶性物質は多くの場合、判定できない。

注 2) OECD TG439 の結果からは国連分類基準の区分 3 を判定できない。

E) 物理化学的性状による分類

物理化学的性状で強酸 (pH ≤ 2) あるいは強アルカリ (pH ≥ 11.5) とされているものは、一般的に皮膚に重篤な作用を生じると予測されることから、他に分類可能な情報がなければ区分 1 に分類する。

なお、緩衝力によってその pH がばく露時にも維持されていること(酸塩基の緩衝能)を確認する必要があるが、緩衝能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¹⁸(酸塩基の緩衝能の説明については図表 3.3.12 参照)。また、低 pH 又は高 pH にも関わらず、緩衝能力を考慮すると腐食性でない可能性がある場合には、他のデータ、できれば適切に検証された in vitro 試験のデータによってこれを確認する必要がある。

¹⁸ Booman et al (1989) は、眼刺激性で 0.2 meq HCl/g を提唱している。なお、Young et al. (1988) は、刺激性は pH のみによって決定されるのではなく、酸やアルカリの内容による影響を受けるとしている。Booman, K.A. et al. (1989) The sda alternatives program: comparison of in vitro data with draize test data. J. Toxicol. Cutan. Ocul. Toxicol., 8, 35-49.
 Young, J. et al. (1988) Classification as Corrosive or irritant to Skin of Preparations Containing Acidic or Alkaline Substances, without Testing on Animals, Toxicol in vitro, 2(1), 19-26.

3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.2 皮膚腐食性／皮膚刺激性

図表 3.3.12 酸塩基の緩衝能（酸／アルカリ予備）

<p>【JIS Z7252 : 2019】(3.29.6)</p> <p>皮膚腐食性、及び眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性において、溶液がもつアルカリ又は酸に対する緩衝能力。対象試料液を滴定することによって当該溶液が緩衝作用で供給する OH⁻ 又は H⁺ の量で表す。</p> <p>注記 1 同一の pH 値を示す強アルカリ性又は強酸性試料であっても、アルカリ又は酸による皮膚に対する腐食性の強さは同一とは限らず、当該試料に pH 値を一定に保とうとする緩衝能力がある場合は、新たな解離によって水酸化物イオン(OH⁻)又は水素イオン(H⁺)が生じ pH 値が維持され、皮膚腐食性、及び眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性が高くなる。</p> <p>注記 2 Health Canada:Reference Manual for the Consumer Chemicals and Containers Regulations, 2001 では、アルカリ予備は pH 11～pH 13 の試料について求められ、同試料を pH 10.0 にするために必要な塩酸量を、それを中和するために必要な水酸化ナトリウムの量として計算されている。また、酸予備は、pH 1～pH 3 の酸性試料について求められ、同酸性試料を pH 4.0 にするために必要な水酸化ナトリウムの量として計算されている。</p>

*: <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/sor-2001-269/FullText.html>

F) 構造活性相関による分類

構造活性相関による解析も分類に使用することができるが、基本的にはヒト又は動物試験データが優先される。List 1 の評価文書等に「構造活性相関の解析により、区分〇〇に該当すると判断される」旨の記載があった場合、その判断の妥当性を加味して分類する。

(6) 平均スコアの計算方法

①OECD TG404 に基づく試験動物 3 匹による試験

OECD TG404 に基づく試験動物 3 匹による試験結果（例）を図表 3.3.13 に示す。

仮に当該試験結果が得られている場合、紅斑の平均スコアが 2.3 を超える動物が 3 匹中 2 匹見られ、14 日以内に完全に回復するため、区分 2 と判断することができる。なお、参考までに当該試験結果の PII は 3.7 である。

図表 3.3.13 OECD TG404 に基づく試験動物 3 匹による試験結果（例）

ばく露 後観察 時間	(1) Draize スコア (OECD TG404 の評 点を用いた反応の程度)						(2) (1)を踏まえた各試験動物の平均 スコア					
	紅斑			浮腫			紅斑			浮腫		
	No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3
1h	3	3	1	1	1	1						
24h	3	3	1	2	2	1	2.7	3.0	0.7	2.0	1.7	1.0
48h	3	3	1	2	2	1						
72h	2	3	0	2	1	1						
7d	0	0	0	0	0	0						
14d	-	-	-	-	-	-						

- 3 健康有害性分類ガイダンス
 - 3.3 健康有害性の分類
 - 3.3.2 皮膚腐食性／皮膚刺激性

②OECD TG404 に基づく試験動物 4 匹による試験

OECD TG404 に基づく試験動物 4 匹による試験結果（例）を図表 3.3.14 に示す。

仮に当該試験結果が得られている場合、紅斑及び浮腫の平均スコアが 2.3 を超える動物が 4 匹中 1 匹見られ、14 日以内に完全に回復するため、区分に該当しない（国連分類の区分 3 に相当）と判断することができる。なお、参考までに当該試験結果の PII は 3.8 である。

図表 3.3.14 OECD TG404 に基づく試験動物 4 匹による試験結果（例）

ばく露 後観 察時 間	(1) Draize スコア (OECD TG404 の評点を用いた反 応の程度)								(2) (1) を踏まえた各試験動物の平均スコア							
	紅斑				浮腫				紅斑				浮腫			
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4
1h	3	3	2	2	2	2	2	2								
24h	3	2	2	2	3	2	2	2	2.3	2.0	1.3	1.3	2.3	2.0	2.0	2.0
48h	2	2	1	1	2	2	2	2								
72h	2	2	1	1	2	2	2	2								
7d	1	1	1	1	1	1	1	1								
14d	0	0	0	0	0	0	0	0								

- 3 健康有害性分類ガイダンス
 - 3.3 健康有害性の分類
 - 3.3.3 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

3.3.3. 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

(1) 定義

分類 JIS では、国連 JIS に基づき以下のとおり定義されている。

3.29.7 眼に対する重篤な損傷性 (serious eye damage)

眼の表面に対する化学品のばく露に伴う眼の組織損傷の発生又は重篤な視力低下で、ばく露から 21 日以内に完全には治癒しないものを発生させる性質。

3.29.8 眼刺激性 (eye irritation)

眼の表面に化学品をばく露した後に生じた眼の変化で、ばく露から 21 日以内に完全に治癒するものを生じさせる性質。

(2) 分類基準

A) 分類 JIS による分類基準

標準的な動物試験データによる分類

眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性の区分は、眼に対する重篤な損傷性を区分 1、眼刺激性を区分 2 の 2 種類で分類し、そのうち眼刺激性は、データがあり、判断可能であれば、回復性に応じて細区分される。その基準を図表 3.3.15 に示す。

図表 3.3.15 眼に対する重篤な損傷性 (区分 1)、眼刺激性 (区分 2/2A/2) の基準

区分	判定基準		
	試験動物数	影響動物数	影響等の詳細
区分 1	N=3	X=2	a) 少なくとも 1 匹の動物で角膜、こう(虹)彩又は結膜に対する可逆的であると予測できない作用が認められる、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、又は b) 試験動物 N 匹中少なくとも X 匹で試験物質滴下後 24 時間、48 時間及び 72 時間における評価の平均値が、 ・角膜混濁 ≥ 3 又は ・こう(虹)彩炎 > 1.5 の陽性反応が得られる。
	N=4	X=3	
	N=5	X=3	
	N=6	X=4	
区分 2/2A	N=3	X=2	試験動物 N 匹中少なくとも X 匹で、以下の陽性反応が得られる。 試験物質滴下後 24 時間、48 時間及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が、 ・角膜混濁 ≥ 1 又は ・こう(虹)彩炎 ≥ 1 又は ・結膜発赤 ≥ 2 又は ・結膜浮腫 ≥ 2 かつ、通常 21 日間の観察期間内で完全に回復する。
	N=4	X=3	
	N=5	X=3	
	N=6	X=4	
区分 2B	—	—	区分 2A の作用が 7 日間の観察期間内に完全に可逆的な軽度の眼刺激性である。

注) 分類 JIS 表 B.7 及び表 B.8 による。

- 3 健康有害性分類ガイダンス
 - 3.3 健康有害性の分類
 - 3.3.3 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

B) 国連 GHS による分類基準

国連 GHS における分類基準は分類 JIS と同一の区分を採用している。

(3) 分類に用いるデータに関する考え方

A) 情報収集

情報収集に係る基本的な考え方は 3.1 に示したとおりである。

なお、REACH 登録情報には、List1 の情報源には記載のない詳細な情報が記載されることがあり、当該情報源は必ず確認する。

B) データ採用基準

データ採用基準は 3.2 に示したとおりである。

基本的には OECD TG 若しくはそれに類する TG で実施された試験であることが望ましい。眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性に関連する OECD TG は図表 3.3.16 のとおりである。

図表 3.3.16 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性に関連する OECD TG

種類	試験方法		
	OECD TG No	試験名(原文)	試験名(日本語)
in vivo	TG 405	Acute eye irritation / corrosion	急性眼刺激性／腐食性試験
ex vivo /in vitro <small>注)</small>	TG 437	Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage	i) 眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、及び ii) 眼刺激性又は眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性試験法
	TG 438	Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage	i) 眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、及び ii) 眼刺激性又は眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、ニワトリ摘出眼球を用いる試験法
	TG 460	Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants	眼腐食性物質及び眼に対する重篤な刺激性物質を同定するためのフルオレセイン漏出試験法
	TG 491	Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage	i) 眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、及び ii) 眼刺激性又は眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、in vitro 短時間ばく露法

注) 基本的にこれら 4 試験以外の ex vivo/in vitro 試験は分類判断には用いない。

- 3 健康有害性分類ガイダンス
 - 3.3 健康有害性の分類
 - 3.3.3 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

(4) 分類の指針

A) 証拠の重みづけにおける考え方

腐食性／刺激性を示す信頼性のある陽性データは、陰性データよりも優先される。

ヒトにおける知見と動物試験データの結論に乖離がある場合には、各データの信頼性を加味して、信頼性の高いと考えられるデータを合理的に選択する。

古い文献に基づく知見については、原著を参照して、その科学的妥当性を検討することが望ましい。

「腐食性あり」「刺激性あり」等の一般的な記述のみに基づき判断するのではなく、分類にあたっては、根拠データを証拠の重みづけに用いる。

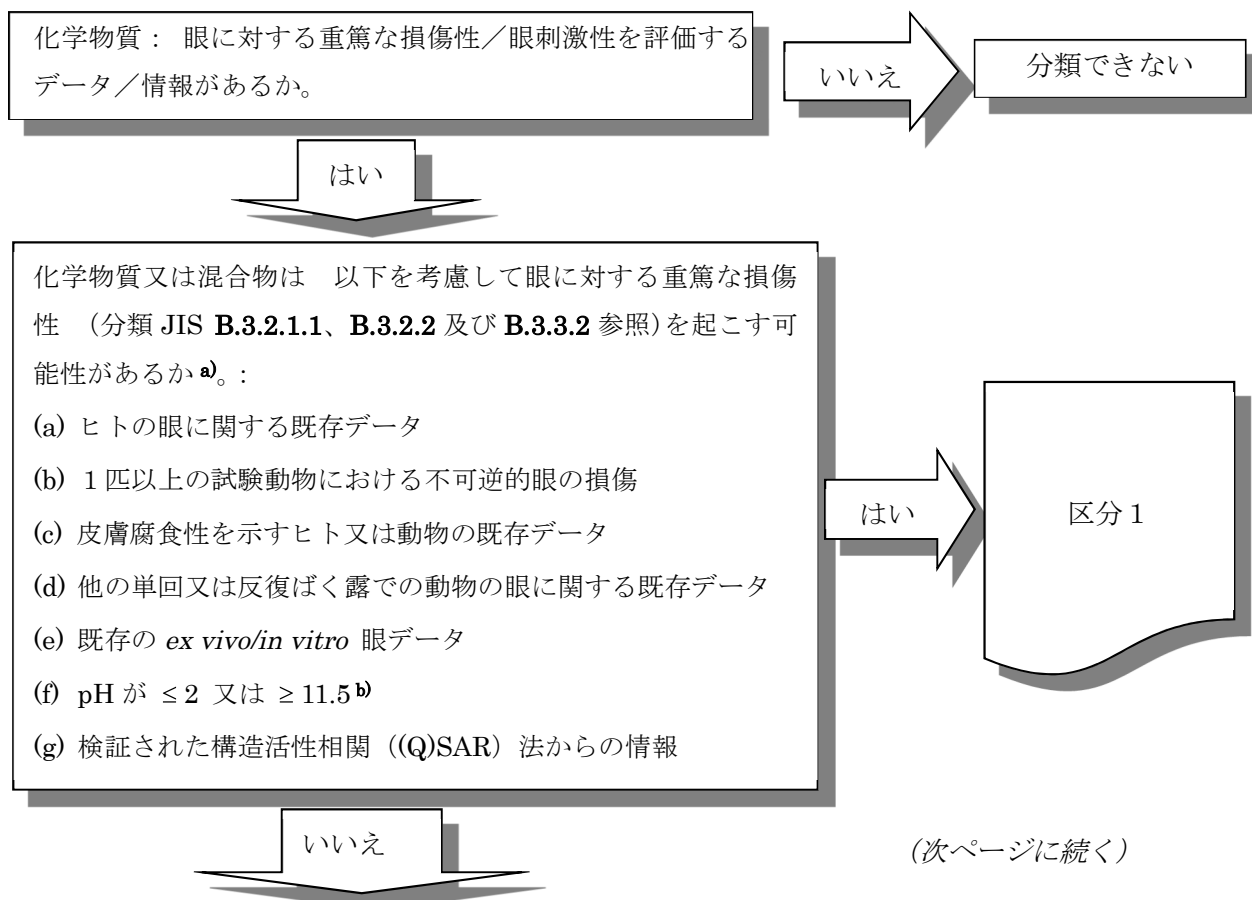
B) 区分に該当しないとなる場合

区分 2 に明確に該当する知見がない場合は、区分に該当しないとなる。

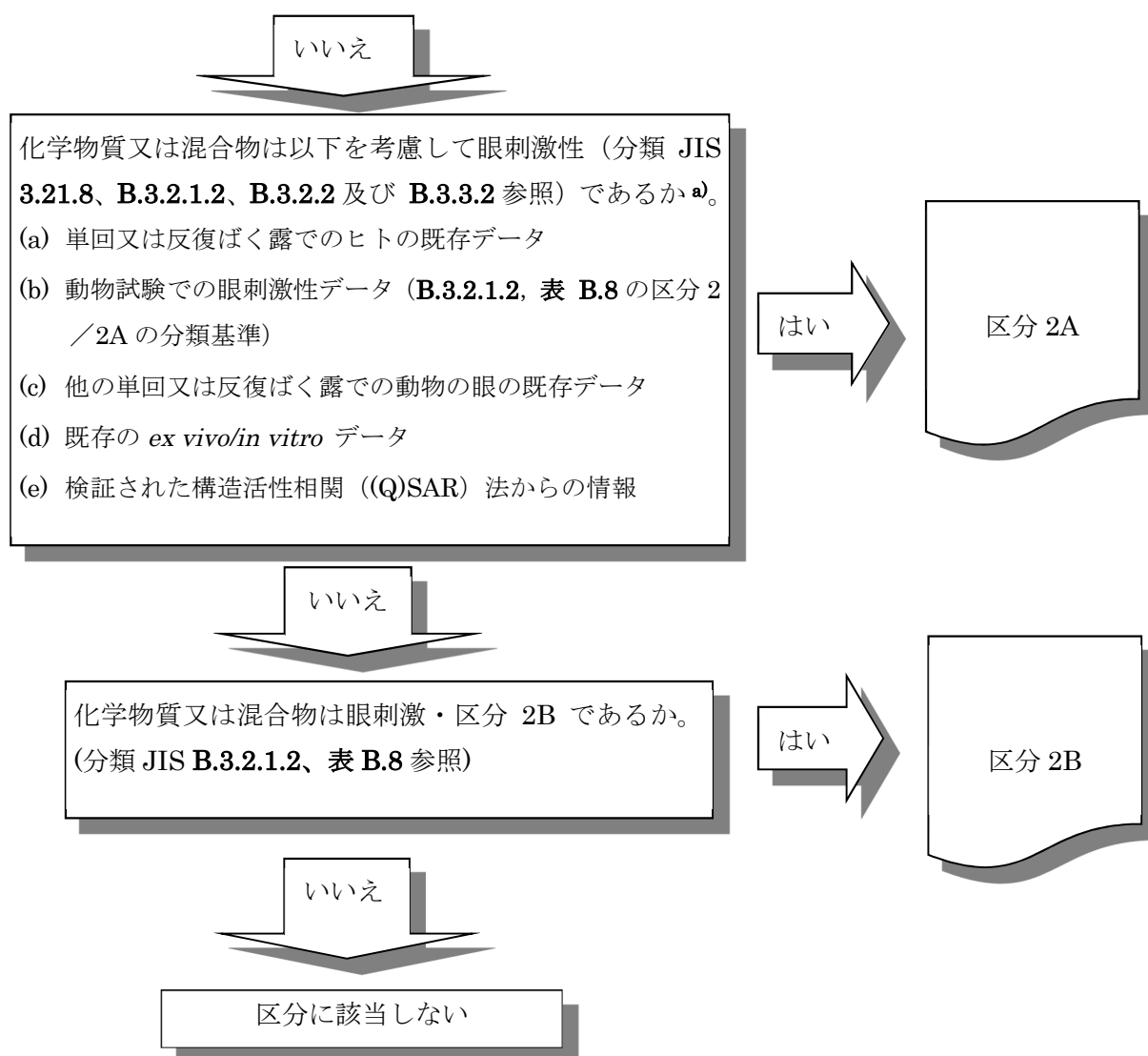
(5) 分類の手順

図表 3.3.17 に分類 JIS の手順（判定論理）を示す。これに従って分類を行う。

また、既存データを活用し、不要な試験を削減するために、下記に示す JIS で新設された段階的アプローチを参考にする（分類 JIS の B3.2.2 参照）。



3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.3 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性



- 注 a) 必要に応じて全体的な証拠の重みづけを考慮する。
 b) pH 及び酸／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* 試験データ、によって確認された場合には、適用しない。

図表 3.3.17 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性の分類 JIS の判定論理

注) 分類 JIS 図 B.8 による。

段階的アプローチによる分類（分類 JIS の B.3.2.2）

- ・ 適用できる場合には、初期情報を評価する段階的アプローチ（図 B.7）を検討する。
- ・ 既存のヒト及び動物でのデータは、眼に対する作用に直接関連する情報を与えるため、それらを実際の第一段階に置く。皮膚腐食性物質で眼への局所的な作用の試験を行うことを避けるために、眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性に関する試験を考えるのに先立って、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 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.3 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

- ・ 有効性が確認され、承認されているインビトロ (*in vitro*) 代替試験を用いて分類を行う。
- ・ 同様に、pH が 2 以下及び 11.5 以上など極端な場合は、特に相当な酸／アルカリ予備 (緩衝能力) を伴っている場合は、眼に対する重篤な損傷性を示すことがある。一般にそのような化学物質は眼に有意な作用を生じると予測される。他の情報がない場合、化学物質の pH が 2 以下又は 11.5 以上の場合は、その化学物質は眼に対する重篤な損傷性がある (区分 1) とみなす。しかし低 pH 又は高 pH にもかかわらず、酸／アルカリ予備を考察すると化学物質が眼に対して重篤な損傷性を起こさない可能性がある場合には、他のデータ、できれば適切な検証されたインビトロ (*in vitro*) 試験のデータによって、これを確認する必要がある。
- ・ 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ている例もある。
- ・ 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、この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、現存情報をどのようにまとめるか、及び有害性の評価及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、優れた基準を示している。腐食性物質についての動物試験は、できるだけ回避する。ある段階の一つの因子を評価して情報が得られることもある (B.3.2.11 参照) が、既存情報の全体及び証拠の重み付けによる決定を検討する。これは特に因子の幾つかに対して情報が矛盾していた場合に当てはまる。

A) ヒトデータによる分類

ヒトでの知見で眼に対する重篤な損傷性 (区分 1) あるいは眼刺激性 (区分 2) と判断できる事例がある場合は、そのように分類すること。事故又は中毒に関する情報センター等のデータベースから得られるデータは分類根拠となる。

なお、ヒトで影響が見られないという情報については、ばく露後すぐに眼を洗い流したことによる結論の可能性もあるため、ばく露の程度及び期間を考慮する等、情報の扱いには注意が必要である。

B) 動物試験データによる分類

基本的には、下記①の試験結果に基づき分類するが、情報源によってはデータ表示がなく結論等における簡単な記述 (報告書所見) のみの場合があり、そのような場合は②に基づき分類する。

①試験結果に基づく判定

区分 1 (眼に対する重篤な損傷性)

基本的に図表 3.3.15 に沿って区分 1 の判定を行う。なお、「重篤な損傷性」とは具体的には、試験中のいずれかの時点で試験動物に観察された以下の病変である。

- 1) 角膜病変 Draize スコア 4 及びその他の重篤な反応 (例えば、角膜破壊)
- 2) 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

- 3 健康有害性分類ガイダンス
- 3.3 健康有害性の分類
- 3.3.3 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

3) 虹彩機能の障害、又は視力を弱めるその他の作用

区分 2 (刺激性)

基本的に図表 3.3.15 に沿って区分 2 の判定を行い、データがあり、判断可能であれば、回復性に応じて区分 2A、2B の判定を行う。

②試験報告書の所見に基づく判定

区分 1 (眼に対する重篤な損傷性)

「Corrosive」又は「Severe」と判定された場合は区分 1 とする。なお、急性眼刺激指数 (Acute ocular irritation index、「AOI」という。) は 80 以上に相当する。

区分 2 (眼刺激性)

「Severe」と判定された場合であっても、非可逆的病変が観察されていない場合は区分 2A とする。

「Moderate」と判定された場合は区分 2A とする。なお、AOI は 30～80 に相当する。

区分 2B (眼刺激性)

「Mild」と判定された場合は区分 2B とする¹⁹。なお、AOI は 15～30 に相当する。

区分に該当しない

「Not irritating」と判定された場合は「区分に該当しない」とする。「Mild」と「Slightly」を使い分けている試験報告書の場合、「Slightly」と判定された場合は区分に該当しないとするが、可能な限り原文献にあたることを望ましい。

C) 皮膚腐食性を示すヒト／動物試験データによる分類

皮膚腐食性物質については、通常、動物愛護の観点から動物の眼に適用する試験は行われ
ない。そのため、眼刺激性試験のデータがない場合、皮膚腐食性物質は重篤な眼の損傷を
与える物質 (区分 1) と判断する。

D) 他の動物試験データに基づく分類

他の動物試験での既存データの利用にあたっての留意点は以下のとおり。

- ✓ 皮膚刺激性物質のすべてが眼刺激性物質とは限らないことが知られている。
- ✓ Draize スコアが計算されていたとしても、非 OECD TG 試験で得られたデータの場合
は、そのスコアと図表 3.3.15 に基づき区分を判断することはできない。なお、非 OECD

¹⁹ Mild と Slightly を区別する所見もあるが、IUCLID では Mild の代わりに Slightly と記載されてきた。

3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.3 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

TG 試験データは証拠の重みづけにおいて考慮することができる。

E) ex vivo / in vitro データに基づく分類

ex vivo / in vitro データとして、基本的に図表 3.3.18 に示す 4 試験のデータを用い、これ以外の ex vivo / in vitro 試験データは分類判断には用いない。なお、TG によって判断可能な区分が限定される点に留意が必要である。

図表 3.3.18 のとおり、ex vivo / in vivo 試験は、眼に対する重篤な損傷性を検出するものであり、眼刺激性の評価には利用できない。

図表 3.3.18 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性に関連する ex vivo / in vivo 試験 (OECD TG) と各区分の判定基準

OECD TG No	試験名		判断可能な区分	
	原文	日本語		判定基準
TG 437	Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage	i) 眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、及び ii) 眼刺激性又は眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性試験法	区分 1	IVIS ^{注1)} > 55
			区分に該当しない	IVIS ≤ 3
TG 438	Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage	i) 眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、及び ii) 眼刺激性又は眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、ニワトリ摘出眼球を用いる試験法	区分 1	3つの指標の組み合わせのパターンが以下の場合；①3xIV、②2xIV,1xIII、③2xIV,1xII、④2xIV,1xI、⑤30分後の角膜混濁度が3以上(2個以上の眼球で)、⑥すべての時点で角膜混濁度が4(2個以上の眼球で)、⑦上皮組織の重篤な緩み(1個以上の眼球で)
			区分に該当しない	3つの指標の組み合わせのパターンが以下の場合；①3xI、②2xI,1xII
TG 460	Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants	眼腐食性物質及び眼に対する重篤な刺激性物質を同定するためのフルオレセイン漏出試験法	区分 1	FL ₂₀ ^{注2)} ≤ 100 mg/mL
TG 491	Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage	i) 眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、及び ii) 眼刺激性又は眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、in vitro 短時間ばく露法	区分 1	5%濃度の細胞生存率 ≤ 70%、0.05%濃度の細胞生存率 ≤ 70%
			区分に該当しない ^{注3)}	5%濃度の細胞生存率 > 70%、0.05%濃度の細胞生存率 > 70%

- 3 健康有害性分類ガイダンス
- 3.3 健康有害性の分類
- 3.3.3 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

注 1) In Vitro Irritancy Score

注 2) 無処理のコンフルエントな細胞の単層と無細胞のインサートで記録された値を基準にして 20%のフルオレセイン漏出 (FL) を引き起こす濃度

注 3) 蒸気圧が 6kPa を超える高い揮発性物質、界面活性剤及び界面活性剤のみからなる混合物以外の固体化学品は試験の適用対象外である。

F) 物理化学的性状による分類

物理化学的性状で強酸 ($\text{pH} \leq 2$) あるいは強アルカリ ($\text{pH} \geq 11.5$) とされているものは、一般的に眼に重篤な作用を生じると予測されることから、他に分類可能な情報がなければ区分 1 に分類する。

なお、緩衝力によってその pH がばく露時にも維持されていること (酸塩基の緩衝能) を確認する必要があるが、緩衝能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²⁰。また、低 pH 又は高 pH にも関わらず、緩衝能力を考慮すると眼に対する重篤な損傷を起こさない可能性がある場合には、他のデータ、できれば適切に検証された *in vitro* 試験のデータによってこれを確認する必要がある。

G) 構造活性相関による分類

構造活性相関による解析も分類に使用することができるが、基本的にはヒト又は動物試験データが優先される。List 1 の評価文書等に「構造活性相関の解析により、区分〇〇に該当すると判断される」旨の記載があった場合、その判断の妥当性を加味して分類する。

(6) 平均スコアの計算方法

① OECD TG405 に基づく試験動物 3 匹による試験

OECD TG405 に基づく試験動物 3 匹による試験結果 (例) を図表 3.3.19 に示す。

この場合、角膜混濁若しくは虹彩炎の平均スコアが 1 を超える動物が 3 匹中 3 匹に見られ、それらが 21 日以内に完全に回復するため、区分 2A と判断することができる。

²⁰ Booman et al (1989) は、眼刺激性で 0.2meq HCl/g を提唱している。なお、Young et al. (1988) は、刺激性は pH のみによって決定されるのではなく、酸やアルカリの内容による影響を受けるとしている。Booman, K.A. et al. (1989) The sda alternatives program: comparison of in vitro data with draize test data. *J. Toxicol. Cutan. Ocul. Toxicol.*, 8, 35-49.
Young, J. et al. (1988) Classification as Corrosive or irritant to Skin of Preparations Containing Acidic or Alkaline Substances, without Testing on Animals, *Toxicol in vitro*, 2(1), 19-26.

- 3 健康有害性分類ガイダンス
 - 3.3 健康有害性の分類
 - 3.3.3 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

図表 3.3.19 OECD TG405 に基づく試験動物 3 匹による試験結果 (例)

ばく露後 観察時間	(1) Draize スコア (OECD TG405 の評点を用いた反応の程度)						(2) (1) を踏まえた各試験動物の平均スコア					
	角膜混濁			虹彩炎			角膜混濁			虹彩炎		
	No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3
1h	0	2	2	0	1	1						
24h	2	2	2	1	1	1	2.0	2.0	1.3	1.0	1.0	1.0
48h	2	2	1	1	1	1						
72h	2	2	1	1	1	1						
21d	0	0	0	0	0	0						

② OECD TG405 に基づく試験動物 4 匹による試験

OECD TG405 に基づく試験動物 4 匹による試験結果 (例) を図表 3.3.20 に示す。

この場合、結膜発赤若しくは結膜浮腫の平均スコアが 2 を超える動物は 4 匹中に見られないものの、21 日以内で完全に回復しなかったため、区分 1 と判断することができる。

図表 3.3.20 OECD TG405 に基づく試験動物 4 匹による試験結果 (例)

ばく露後 観察時間	(1) Draize スコア (OECD TG404 の評点を用いた反応の程度)								(2) (1) を踏まえた各試験動物の平均スコア							
	結膜発赤				結膜浮腫				結膜発赤				結膜浮腫			
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4
1h	2	2	2	2	2	2	2	2								
24h	2	2	2	2	2	2	2	2	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.3	1.7	1.7
48h	2	2	2	2	2	1	2	2								
72h	1	1	1	1	1	1	1	1								
7d	1	1	1	0	1	1	1	1								
14d	1	0	1	0	1	0	1	1								
21d	0	0	1	0	0	0	1	1								

- 3 健康有害性分類ガイダンス
 - 3.3 健康有害性の分類
 - 3.3.4 呼吸器感作性又は皮膚感作性

3.3.4. 呼吸器感作性又は皮膚感作性

(1) 定義

分類 JIS では、国連 GHS に基づき以下のとおり定義されている。

3.29.9 呼吸器感作性 (respiratory sensitization)

化学品の吸入によって気道過敏症を引き起こす性質。

3.29.10 皮膚感作性 (skin sensitization)

化学品の皮膚接触によってアレルギー反応を引き起こす性質。

注記 “皮膚感作性” は、“接触感作性 (contact sensitization)” ともいう。

(2) 分類基準

A) 分類 JIS による分類基準

①呼吸器感作性

呼吸器感作性は、図表 3.3.21 の判定基準に基づき呼吸器感作性物質区分 1 に分類され、データが十分にある場合には、区分 1A (強い呼吸器感作性物質) 又は区分 1B (他の呼吸器感作性物質) に細区分される。

図表 3.3.21 呼吸器感作性物質の区分及び細区分

区分	判定基準
区分 1	次のいずれかの場合、呼吸器感作性物質と分類する。 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。 b) 適切な動物試験によって陽性結果が得られている場合 ^{注1)} 。
区分 1A	ヒトで高頻度に症例が見られる、又は動物若しくは他の試験 ^{注2)} 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。
区分 1B	ヒトで低～中頻度に症例が見られる、又は動物若しくは他の試験 ^{注2)} 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。

注1) 現時点では、呼吸器過敏症試験用として認められた動物モデルはない。場合によっては、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。

注2) 分類 JIS 表 B.11 による。

②皮膚感作性

皮膚感作性は、図表 3.3.22 の判定基準に基づき皮膚感作性物質区分 1 に分類され、データが十分にある場合には、区分 1A (強い皮膚感作性物質) 又は区分 1B (他の皮膚感作性物質) に細区分される。

図表 3.3.22 皮膚感作性物質の区分及び細区分

区分	判定基準
区分 1	次のいずれかの判定基準によって、皮膚感作性物質と分類する。 a) 相当な数のヒトに、皮膚接触によって過敏症を引き起こす証拠がある。 b) 適切な動物試験によって陽性結果が得られている。

3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.4 呼吸器感作性又は皮膚感作性

区分	判定基準
区分 1A	ヒトで高頻度に症例が見られる及び／又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。
区分 1B	ヒトで低～中頻度に症例が見られる及び／又は動物での低～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。

注) 分類 JIS 表 B.12 による。

B) 国連 GHS による分類基準

国連 GHS における分類基準は分類 JIS と同一の区分を採用している。

(3) 分類に用いるデータに関する考え方

A) 情報収集

情報収集に係る基本的な考え方は 3.1 に示したとおりである。

なお、REACH 登録情報には、List1 の情報源には記載のない詳細な情報が記載されることがあり、当該情報は必ず確認する。

一般的な感作性物質については、以下の情報も参考になる。

- ☆ Johansen, J.D., et al. (2011) Contact Dermatitis 5th Ed. Springer
<https://www.springer.com/gp/book/9783642038266>
- ☆ 「ジャパニーズスタンダードアレルゲン 2015」日本皮膚免疫アレルギー学会
http://www.jsdacd.org/jpn_std_allergen2015.html

B) データ採用基準

データ採用基準は 3.2 に示したとおりである。

基本的には OECD TG 若しくはそれに類する TG で実施された試験であることが望ましい。呼吸器感作性／皮膚感作性に関連する OECD TG は図表 3.3.23 のとおりである。

図表 3.3.23 皮膚感作性試験に関する OECD TG

種類	OECD TG No	試験方法		備考
		試験名(原文)	試験名(日本語)	
in vivo	TG 406	Skin Sensitisation	皮膚感作性試験	以下の 2 つの方法がある; ✓アジュバント(免疫増強剤)を用いるモルモットのマキシマイゼーション法(Maximisation Test) ✓アジュバントを用いないモルモットのビューラー法(Buehler Test)
	TG 429	Skin Sensitisation: Local Lymph Node Assay	皮膚感作:局所リンパ節試験	LLNA 法とも呼ばれる。
	TG 442A	Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: DA	皮膚感作性:局所リンパ節試験:DA	LLNA:DA 法とも呼ばれる。

3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.4 呼吸器感作性又は皮膚感作性

種類	OECD TG No	試験方法		備考
		試験名(原文)	試験名(日本語)	
	TG 442B	Local lymph node assay: BRDU-ELISA or -FCM	皮膚感作性:局所リンパ節試験: BrdU-ELISA	LLNA:BrdU 法とも呼ばれる。
動物実験代替試験	TG 442C	In Chemico Skin Sensitisation: Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA)	in Chemico 皮膚感作性:ペプチド結合性試験	感作成立の初期反応である化学物質とタンパク質の結合に着目した試験。
	TG 442D	In vitro skin sensitisation assays addressing the AOP key event on keratinocyte activation	角化細胞活性化の AOP key event に着目した in vitro 皮膚感作性試験	・以下の2つの方法がある; ✓The ARE-Nrf2 luciferase KeratinoSens™ test method ✓The ARE-Nrf2 luciferase LuSens test method
	TG 442E	In vitro skin sensitisation assays addressing the key event on activation of dendritic cells on the adverse outcome pathway for skin sensitisation	樹枝状細胞活性化の AOP key event に着目した in vitro 皮膚感作性試験	・以下の3つの方法がある; ✓Human Cell Line Activation test (h-CLAT) ✓U937 cell line activation Test (U-SENS™) ✓Interleukin-8 Reporter Gene Assay (IL-8 Luc assay)

C) 既存分類との比較

日本産業衛生学会許容濃度勧告の気道感作性・皮膚感作性物質、ACGIH の TLV 表の SEN 又は Sensitization 物質 (DSEN/皮膚感作性、RSEN/呼吸器感作性)、ドイツ DFG の MAK リストの Sensitization 物質表示 (Sa/気道感作性、Sh/皮膚感作性、Sah/気道皮膚感作性)を参考とすることができるが、分類に用いる場合には既存分類の根拠を確認し、根拠に基づいて分類することが望ましい。

- ◇ 日本産業衛生学会・許容濃度勧告の中に感作性物質と認められた物質のリストが掲載されている。
- ◇ 日本産業衛生学会許容濃度勧告・気道感作性は、呼吸器感作性区分 1 に相当する。特に、日本産業衛生学会の気道感作性物質第 1 群、2 群については 1A 相当として扱う。
- ◇ 日本産業衛生学会許容濃度勧告・皮膚感作性は皮膚感作性区分 1 に相当する。特に、日本産業衛生学会の皮膚感作性物質第 1 群、2 群については 1A 相当として扱う。

(4) 分類の指針

A) 証拠の重みづけにおける考え方

① 呼吸器感作性

- ◇ 信頼できるデータにおける感作性有無の判断を重視する。
- ◇ 基本的にはヒトにおける知見を優先する。
- ◇ ヒトにおける知見と動物試験データの結論に乖離がある場合には、各データの信頼性を加味して、信頼性の高いと考えられるデータを合理的に選択する。

3 健康有害性分類ガイダンス
3.3 健康有害性の分類
3.3.4 呼吸器感作性又は皮膚感作性

- ☆ 「感作性あり」等の一般的な記述が得られたとしても、分類にあたっては、その判断の根拠データを証拠として重みづけに用いる。

②皮膚感作性

- ☆ 信頼できるデータにおける感作性有無の判断を重視する。次のいずれか、又は全てが証拠に含まれる。
- 1)通常、複数の皮膚科診療所でのパットテストから得られる陽性データ。
 - 2)当該化学物質によって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。症例数が少なくても、特徴的な症状を示すばく露例の比率が高い状況については、特に注意して確認する必要がある。
 - 3)適切な動物試験から得られる陽性データ。
 - 4)ヒトにおける試験的研究から得られる陽性データ。
 - 5)通常、複数の皮膚科診療所で得られるアレルギー性接触皮膚炎について、十分に記録された事例。
 - 6)反応の重篤性についても考慮してもよい。
- ☆ ヒト又は動物試験から得られた「陽性」の情報は分類の根拠とするが、動物試験から得られる証拠は、ヒトのばく露から得られる証拠よりもはるかに信頼できる場合が多い²¹。従って、ヒトの「陰性」データで、動物試験の「陽性」データを否定することはできない。一方、ヒトの「曖昧な陽性」データは、動物試験の「明確な陰性」データを参考にして区分すべきである²²。
- ☆ ヒト及び動物のデータについて、溶媒の影響についても考慮する。
- ☆ 皮膚感作性を示唆するが弱い証拠（以下）も、2 ケース以上が得られている場合にはケースバイケースで陽性を判断できる。
- アレルギー性接触皮膚炎の単発的な症例
 - 限られた検出力の下での疫学的調査（偶発性、バイアス又は交絡要因等が合理的な確信を持って完全に除外されていない場合等）
 - ガイドラインに沿って実施された動物試験から得られた陽性の判定基準を満たしていないデータだが、有意と見なされる限界値に十分近い場合
 - 標準的方法以外の方法で得られた陽性結果
 - 構造的に類似度の高い化学物質で得られた陽性結果

²¹ ヒトのデータは、有害性の分類を目的としてボランティアによるコントロールされた試験ではなく、動物試験における影響の見落としを確認するために行われた試験から得られるため、皮膚感作性に関してヒトで陽性データが得られるのは、ケースコントロール若しくはその他のそれほど定義されていない試験によることが多い。

²² ヒトのデータと各種動物試験データの一致性に関しては、①Magnusson B et.al. (1969) J Investigative Dermatol. 52, 268-276、②Robinson MK et.al. (1990) Toxicology 61, 91-107、③Schneider K and Akkan Z (2004) Reg. Toxicol. Pharmacol., 39(3):245-255.等に報告がある。国内誌のレビュー論文としては、青山 (2010) 日本衛生学会誌 65, 14-19 等がある。

3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.4 呼吸器感作性又は皮膚感作性

B) 区分に該当しないとなる場合

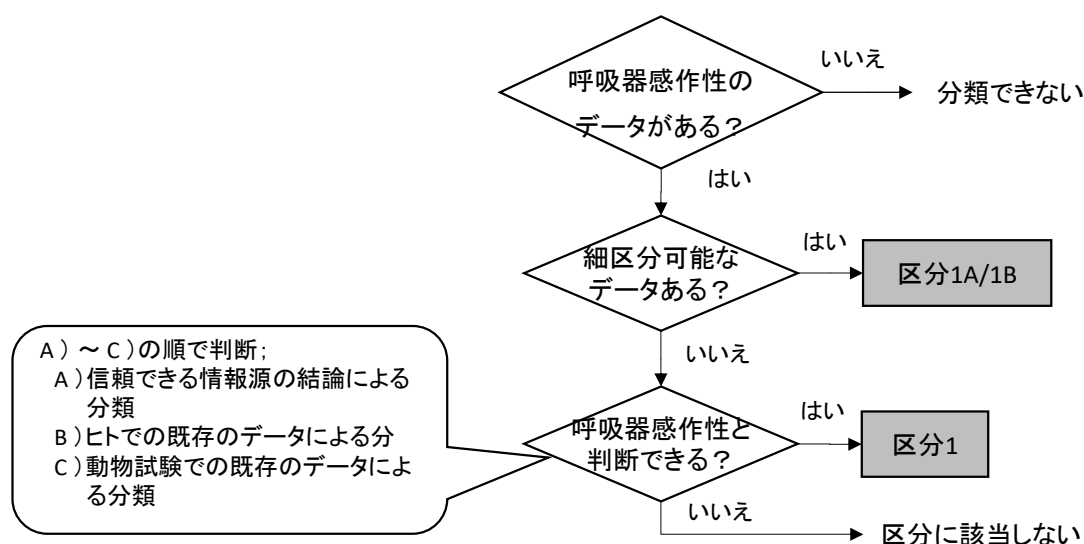
感作性が認められない、あるいは区分 1 とする十分な知見が認められない場合は、区分に該当しないとなる。

C) 細区分の考え方

区分 1A とする判断が難しい場合には、区分 1B とせずに区分 1 と判断する。

(5) 分類の手順（呼吸器感作性）

図表 3.3.24 に分類の手順（判定論理）を示す。これに従って分類を行う。



図表 3.3.24 呼吸器感作性の分類フロー

A) 信頼できるデータの結論による分類

List 1 のいずれかの評価文書で陽性と結論付けている場合は、これを根拠に区分判断をすることができる。なお、「結論付けている」は、明らかに陽性であると明言しているものとする。

B) ヒトデータによる分類

呼吸器感作性の証拠は、ヒトでの知見に基づくのが一般的であり、具体的には以下の 2 種類がある。

- (a) 臨床履歴²³及び当該化学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

²³ 臨床履歴には、「特定の化学物質に対するばく露」と「呼吸器過敏症発生」との間の関連性を決定するための「病歴」と「職歴」が含まれているべきである。例えば、患者の家庭及び職場での悪化要因、疾患

3 健康有害性分類ガイダンス
3.3 健康有害性の分類
3.3.4 呼吸器感受性又は皮膚感受性

一タ。ただし、以下の項目、及びその他の裏付け証拠により確認されたもの；

- 1) *in vivo* 免疫学的試験（例：皮膚プリック試験）
 - 2) *in vitro* 免疫学的試験（例：血清学的分析）
 - 3) 反復低濃度刺激、薬理学的介在作用等、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
 - 4) 呼吸器過敏症の原因となることがわかっている化学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一般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。

なお、ヒトでの証拠については、以下の点を考慮する。

- ◇ ばく露を受けた集団の大きさに比べて過敏症の発症割合が極めて小さいとき等²⁴は、判定が困難になる場合があるため、「ばく露された集団の大きさ」、「ばく露の程度」を確認する。
- ◇ 気管支過敏症の人だけに喘息症状を誘発することが実証されている場合は、呼吸器感受性の証拠としては弱く、それ以外の情報がない場合は区分に該当しないを検討する。
- ◇ 過敏症はぜん息症状として観察されるが、アレルギー性反応の臨床的特徴を有していれば、鼻炎、結膜炎、肺炎のようなその他の過敏症も呼吸器感受性の証拠となる²⁵。

C) 動物試験データによる分類

適切な動物試験より陽性結果が得られている場合には、区分判断をすることができるが²⁶、現時点では呼吸器過敏症試験用として承認・検証された動物モデルはない（国連 GHS 改訂 6 版）ため、例えば以下の呼吸器過敏症の動物試験は参考とし当該知見のみでは区分の証拠にはしない。

- ✓ マウスにおける免疫グロブリン E (IgE) 及びその他特異的免疫学的項目の測定データ
- ✓ モルモットにおける特異的肺反応

(6) 分類の手順（皮膚感受性）

図表 3.3.25 に分類の手順（判定論理）を示す。これに従って分類を行う。

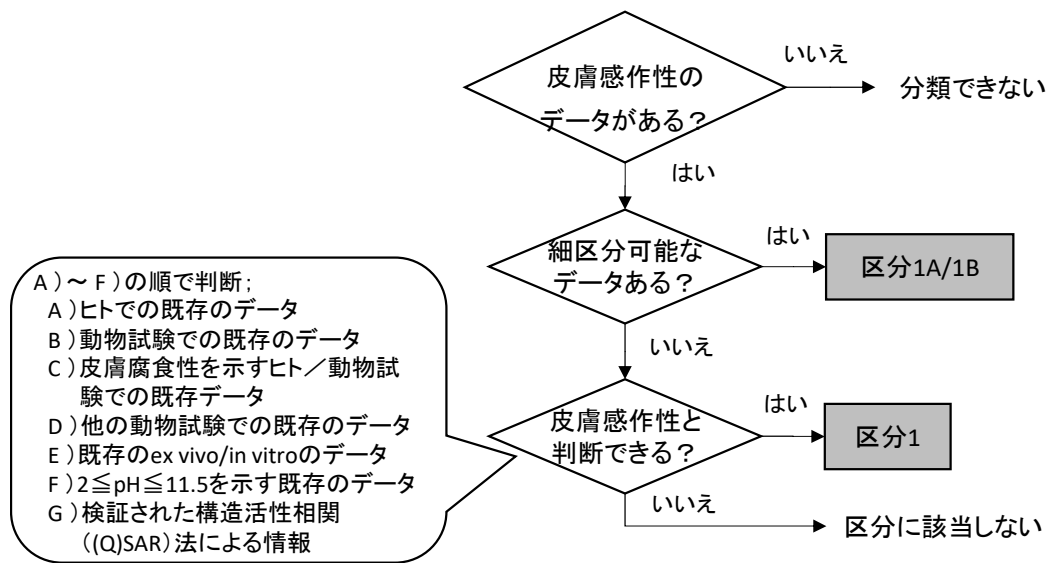
の発症及び経過、家族歴及び病歴等が含まれる。さらに、「病歴」には、子供時代からのその他のアレルギー性疾患又は気道疾患についての記録及び喫煙歴についても同様に含まれる。

²⁴ このような場合は、過敏症の発症頻度と作用の強さに十分に留意して判断しなければならないため、専門家の判断を仰ぐことが望ましい。

²⁵ 免疫学的メカニズムを示す必要はない。

²⁶ 一定の環境下では動物試験を用いることができる。例えば、たばく質の相対的アレルギー誘発性判断のためのモルモットを用いた修正マキシマイゼーション (Maximisation) 試験 (OECD TG406) 等がある。

3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.4 呼吸器感受性又は皮膚感受性



図表 3.3.25 皮膚感受性の分類フロー

A) 信頼できるデータの結論による分類

List 1 のいずれかの評価文書で陽性と結論付けている場合は、これを根拠に区分判断をすることができる。

B) ヒトのデータによる分類

区分 1、区分 1A、区分 1B を判定可能なヒトでの証拠は図表 3.3.26 のとおり。

図表 3.3.26 区分を判定可能なヒトでの証拠

区分	区分を判定可能な証拠
区分 1	<ul style="list-style-type: none"> ✓ List 1 のいずれかの評価文書で、ヒトに対し当該物質が皮膚接触により特異的な症状を引き起こす証拠がある場合。 ✓ List 1 又は List 2 において、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報告があるか、別々の医療機関からの 2 症例以上の症例報告がある場合。
区分 1A	<ul style="list-style-type: none"> ✓ HRIPT、HMT での感作誘導の閾値濃度 $\leq 500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ で陽性反応 ✓ 比較的低レベルのばく露を受けた対象集団において、比較的高い頻度で相当程度の陽性反応を示すパッチテストのデータ ✓ 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頻度で相当程度の陽性反応を示すその他の疫学的な証拠
区分 1B	<ul style="list-style-type: none"> ✓ HRIPT、HMT での感作誘導の閾値濃度 $> 500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ で陽性反応 ✓ 比較的高レベルのばく露を受けた対象集団において、比較的低い頻度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 ✓ 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頻度ではあるが相当程度の陽性反応を示すその他の疫学的な証拠

- 3 健康有害性分類ガイダンス
 - 3.3 健康有害性の分類
 - 3.3.4 呼吸器感受性又は皮膚感受性

C) 動物試験データによる分類

適切な動物試験により陽性結果が得られている場合には、図表 3.3.27 に基づき区分判断をすることができる。なお、以下の点に留意が必要である。

- ✓ 感作された動物の頻度が明確でない場合も少なからずある。頻度が不明の場合は、原文献に戻り内容を確認し頻度を精査することが望ましい。List 1 でその試験を根拠として皮膚感受性がある旨が報告されている場合で頻度等が不明な場合も同様に頻度を精査する。なお、List 1 でその試験を根拠として皮膚感受性がある旨が明らかに結論づけられている場合は、区分 1 とする。
- ✓ List 2 については、下記に示される OECD で承認された試験方法で実施されており、かつ感作された動物の頻度が明確で、皮膚感受性が陽性であると結論づけている場合は、区分 1 とする。

図表 3.3.27 皮膚感受性に関連する動物試験 (OECD TG) と各区分の判定基準

OECD TG No	試験方法		試験動物		アジュバント有無	判定可能な区分	
	TG 名	具体的な試験名	動物種	推奨数		区分	判定基準 (n: 動物数の割合)
TG 406	Skin Sensitisation	Guinea Pig Maximisation Test; GPMT	モルモット	投与群: ≥ 10 、対照群: ≥ 5 <small>注 2)</small>	有	区分 1A	皮内投与量 $\leq 0.1\%$ で、 $n \geq 30\%$ が反応 又は 0.1% < 皮内投与量 $\leq 1\%$ で、 $n \geq 60\%$ の反応
						区分 1B	0.1% < 皮内投与量 $\leq 1\%$ で、 $30\% \leq n < 60\%$ が反応 又は 皮内投与量 $> 1\%$ で、 $n \geq 30\%$ が反応
		Buehler Test	モルモット	投与群: ≥ 20 、対照群: ≥ 20	無	区分 1A	局所投与量 $\leq 0.2\%$ で、 $n \geq 15\%$ が反応 又は 0.2% < 局所投与量 $\leq 20\%$ で、 $n \geq 60\%$ が反応
						区分 1B	0.2% < 局所投与量 $\leq 20\%$ で、 $15\% \leq n < 60\%$ が反応 又は 局所投与量 $> 20\%$ で、 $n \geq 15\%$ が反応
TG 429	Skin Sensitisation: Local Lymph Node Assay	—	マウス	≥ 4 (投与群あたり) $\times 3$ 濃度区 <small>注 3)</small>	無	区分 1	SI 値 ^{注 4)} ≥ 3
						区分 1A	EC3 値 ^{注 5)} $\leq 2\%$
						区分 1B	EC3 値 ^{注 5)} $> 2\%$
TG 442A <small>注 1)</small>	Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: DA	—	マウス	≥ 4 (投与群あたり) $\times 3$ 濃度区 <small>注 3)</small>	無	区分 1	SI 値 ≥ 1.8 ^{注 6)}
TG 442B <small>注 1)</small>	Local lymph node assay: BRDU-ELISA or -FCM	—	マウス	≥ 4 (投与群あたり) $\times 3$ 濃度区 <small>注 3)</small>	無	区分 1	SI 値 ≥ 1.6 ^{注 7)}

3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.4 呼吸器感作性又は皮膚感作性

- 注 1) これらの TG は区分 1 の判定が可能としているが、国連 GHS 改訂 6 版には、当該 TG の結果に基づく区分判定の可否について記載はない。
- 注 2) 感作性物質を結論できない場合には、処置群 \geq 20 匹、対照群 \geq 10 匹が推奨される。
- 注 3) 投与群以外に、陰性対照群、陽性対照群も設ける必要がある。
- 注 4) Stimulation index (SI) 値； ^3H -Methylthymidine 若しくは ^{125}I -deoxyuridine を静脈注射した後、5 時間後にリンパ節を摘出してラジオアイソトープの取り込み量を測定し、対照群との比を取ったもの。
- 注 5) Effective concentration 3 (EC3) 値；対照群の 3 倍のリンパ節細胞の増殖を誘導するのに必要な感作濃度。SI 値が 3 となる濃度とも言い換えることができる。
- 注 6) SI 値が 1.8~2.5 の間の場合には、用量反応関係の強さ、統計学的有意性、溶媒/媒体及び陽性対照 (PC) 応答の一貫性も参考にして陽性の可否を判定する。
- 注 7) SI 値が 1.6~1.9 の間の場合には、用量反応関係の強さ、統計学的有意性、溶媒/媒体及び陽性対照 (PC) 応答の一貫性も参考にして陽性の可否を判定する。

D) 他の動物試験データによる分類

①他の皮膚感作性試験データに基づく分類

図表 3.3.28 のような皮膚感作性試験方法もあるが、OECD TG として承認されていないことから、政府の分類には用いない。

図表 3.3.28 OECD TG として承認されていない皮膚感作性試験

試験名	動物	アジュバント有無
Adjuvant and Patch Test	モルモット	使用
Draize Test	モルモット	非使用
Freund' s Complete Adjuvant Test	モルモット	使用
Open Epicutaneous Test	モルモット	非使用
Optimization Test	モルモット	使用
Split Adjuvant Test	モルモット	使用
Mouse Ear Swelling Test (MEST)	マウス	非使用

②反復投与毒性試験データに基づく分類

反復投与毒性試験では、稀に皮膚感作性の徴候が生じることがある。これらの試験は多くの場合ラットによる経皮毒性試験であり、反復適用の後、紅斑/浮腫の徴候が生じた場合には、皮膚感作性物質の可能性を検討する。

E) 動物実験代替試験による分類

近年、皮膚感作性の有害性を評価する場合、発生機序に基づく in chemico 及び in vitro 試験法が化学的に妥当であると考えられ、図表 3.3.29 に示す OECD TG が採択されている。なお、図表 3.3.29 以外の動物実験代替試験は分類判断には用いるべきではない。

3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.4 呼吸器感作性又は皮膚感作性

図表 3.3.29 皮膚感作性に関連する動物実験代替試験 (OECD TG) と各区分の判定基準

OECD TG No	試験方法		区分	判定方法
	TG 名	具体的な試験名		
TG 442C	In Chemico Skin Sensitisation: Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA)	—	区分 1	○システイン 1:10 及びリジン 1:50 の予測モデル システインとリジンの減少率の平均値 > 6.38% ○システイン 1:10 のみの予測モデル システインの減少率の平均値 > 13.89%
TG 442D	In vitro skin sensitisation assays addressing the AOP key event on keratinocyte activation	The ARE-Nrf2 luciferase KeratinoSens™ test method	区分 1	以下の 4 つの条件を全て満たす場合; <ul style="list-style-type: none"> ✓ I_{max} が 1.5 倍超となり、溶媒(陰性)対照との比較では、(対応のないスチューデントの両側 t 検定により測定される場合)統計的有意差が認められること ✓ ルシフェラーゼ活性の誘導倍率が 1.5 超となる最低濃度(すなわち、$EC_{1.5}$ の判定濃度)において、細胞生存率は 70%超であること ✓ $EC_{1.5}$ 値が 1000 μM 未満(又は分子量不明の試験物質の場合 200 μg/mL 未満)であること ✓ ルシフェラーゼの誘導に明らかに全体的な用量反応(又は、段落 28 で述べた二相性の反応)が認められること
		The ARE-Nrf2 luciferase LuSens test method	区分 1	以下の条件を満たす場合; <ul style="list-style-type: none"> ✓ ルシフェラーゼ誘導が 1.5 倍以上であり、少なくとも 2 つの連続した細胞毒性を示さない試験濃度において溶媒対照と比較して統計的に有意(細胞生存率 70%以上)であり、それにより少なくとも 3 つの試験濃度は非細胞毒性であること(細胞生存率 70%以上)
TG 442E	In vitro skin sensitisation assays addressing the key event on activation of dendritic cells on the adverse outcome pathway for skin sensitisation	Human Cell Line Activation test (h-CLAT)	区分 1	2 回の独立した測定の 2 回、又は 3 回の独立した測定の 2 回において、以下の条件を 1 つ以上満たす場合; <ul style="list-style-type: none"> ✓ CD86 の RFI が細胞生存率が 50%以上となるいずれかの濃度で 150%以上 ✓ CD54 の RFI が細胞生存率が 50%以上となるいずれかの濃度で 200%以上
		U937 cell line activation Test (U-SENS™)	区分 1	陽性と判断された場合(CD86 発現測定では、陽性若しくは陰性を判断するために各測定は少なくとも 4 濃度、さらに少なくとも 2 回の独立した測定が行われるため、その結果を踏まえて、OECD TG に記載の判定論理に基づき判断)
		Interleukin-8 Reporter Gene Assay (IL-8 Luc assay)	区分 1	4 回の測定を踏まえて、最終的に陽性と判断された場合。なお、各測定における陽性/陰性の判断基準は以下のとおり; <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ind-IL8LA が 1.4 以上及び Ind-IL8LA の 95%信頼区間の下限が 1.0 以上の場合、IL-8 Luc アッセイ予測は陽性 ✓ Ind-IL8LA が 1.4 未満又は Ind-IL8LA の 95%信頼区間の下限が 1.0 未満の場合、IL-8 Luc アッセイ予測は陰性

- 3 健康有害性分類ガイダンス
 - 3.3 健康有害性の分類
 - 3.3.4 呼吸器感作性又は皮膚感作性

F) 免疫性接触じんましんによる分類

呼吸器感作性物質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ため、呼吸器感作性物質は皮膚感作性物質として分類することも検討する。なお、呼吸器感作性の判定基準には適合しない物質であっても、免疫性接触じんましんを誘発する物質は、皮膚感作性物質として分類することを検討する²⁷。

²⁷ 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ため、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う。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.5 生殖細胞変異原性

3.3.5. 生殖細胞変異原性

(1) 定義

分類 JIS では、国連 GHS に基づき以下のとおり定義されている。

3.29.11 生殖細胞変異原性 (germ cell mutagenicity)

次世代に受け継がれる可能性のある突然変異を誘発する性質。

3.29.12 変異原性 (mutagenicity)

細胞の集団又は生物体における突然変異の発生率を増加させる性質。

3.29.13 突然変異 (mutation)

細胞内遺伝物質の量又は構造の恒久的変化。“突然変異”は、表現型として認識される経世代的な遺伝的变化、及びその基となるデオキシリボ核酸 (DNA) の変化の両方に適用される。

3.29.14 遺伝毒性 (genotoxicity)

DNA の構造、含まれる遺伝情報、又は染色体の分離を変化させる性質。

注記 例として、正常な複製過程の妨害による DNA 損傷作用又は非生理的な状況での一時的な DNA 複製への影響など。

(2) 分類基準

A) 分類 JIS による分類基準

分類 JIS における生殖細胞変異原性物質の有害性区分を図表 3.3.30 に示す。

図表 3.3.30 生殖細胞変異原性物質の有害性区分

区分	判定分類基準
区分 1 ^{a)}	ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発することが知られている化学物質、又は経世代突然変異を誘発するとみなされる化学物質
区分 1A	ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発することが知られている化学物質。区分 1A への化学物質の分類は、ヒトの疫学的調査による陽性の証拠による。
区分 1B	ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発するとみなされる化学物質。区分 1B への化学物質の分類は、次のいずれかによる。 a) 哺乳類におけるインビボ (<i>in vivo</i>) 生殖細胞経世代変異原性試験による陽性結果。 b) 哺乳類におけるインビボ (<i>in vivo</i>) 体細胞変異原性試験による陽性結果に加えて、当該化学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、生殖細胞を用いるインビボ (<i>in vivo</i>) 変異原性若しくは遺伝毒性試験によって、又は当該化学物質若しく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って導かれる。 c) 次世代に受け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。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.5 生殖細胞変異原性

区分 2 注)	ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発する可能性がある化学物質。 化学物質の区分 2 への分類は、次のいずれかによる。 a) 哺乳類を用いるインビボ (<i>in vivo</i>) 体細胞変異原性試験の陽性結果。 b) インビトロ (<i>in vitro</i>) 変異原性試験の陽性結果によって裏付けられたその他のインビボ (<i>in vivo</i>) 体細胞遺伝毒性試験の陽性結果。
注) 哺乳類を用いるインビトロ (<i>in vitro</i>) 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の化学的構造活性相関を示す化学物質は、区分 2 として分類する。	

注) 分類 JIS 表 B.16 による。

B) 国連 GHS による分類基準

国連 GHS における分類基準は分類 JIS と同一の区分を採用している。

(3) 分類に用いるデータに関する考え方

A) 情報収集

情報収集に係る基本的な考え方は 3.1 に示したとおりである。

B) データ採用基準

3.2 を考慮しつつ、全ての適切なデータを利用し、全体的な証拠の重みづけに基づき分類する。その際には以下の点に留意する。

- 1) 適切に実施され、十分に有効性が確認された試験に基づく。例えば、OECD テストガイドライン等国際的に認められた方法に従い、GLP で実施された試験が該当する。
- 2) 変異原性試験に関しては多くのデータが存在するが、その中から、よりヒトの生殖細胞に遺伝的突然変異を誘発させると判断するのが妥当と考えられるデータ (*in vivo* 試験では体細胞より生殖細胞を用いた試験、*in vitro* 試験より *in vivo* 試験、*in vitro* 試験では哺乳類培養細胞よりヒトの培養細胞を用いた試験) に証拠の重みがある。
- 3) *in vitro* 変異原性試験での陽性結果のみで区分 2 に分類されることは、通常ない。また、試験結果には複数の陰性あるいは陽性報告がなされていることがあり、一部の陽性結果をもとに分類する場合には、その妥当性を検証する必要がある。
- 4) 国連 GHS では、「変異原性試験」と「遺伝毒性試験」を使い分けており、変異原性試験は遺伝子突然変異、染色体の構造あるいは数的異常を指標としたものが該当し、遺伝毒性試験はそれら以外の、例えば、DNA 損傷や DNA 修復を指標としたものが該当する。変異原性試験あるいは遺伝毒性試験には非常に多くの種類があるが、ヒトに対する経世代変異原性物質²⁸かどうかを分類する基準となる試験を国連 GHS では例示している。

²⁸ GHS 区分の趣旨は、ヒトにおける経代的な変異原性作用を勘案するものであり、本ガイダンスでは、理解を容易にするために「生殖細胞変異原性 (germ cell mutagenicity)」に加え、「経世代変異原性 (heritable mutagenicity)」という用語を用いている。「生殖細胞変異原性」は生殖細胞において変異原

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.5 生殖細胞変異原性

図表 3.3.31 に、国連 GHS の例示に加え、いくつかの試験を追加して分類に利用可能な試験データを示す。

- 5) 図表 3.3.32 では出発点において、“変異原性のデータがあるか？”とあるが、ここでいう変異原性に関するデータとは、原則として、汎用されている *in vivo* の変異原性試験あるいは遺伝毒性試験であり、さらに *in vitro* 試験を含むものを意味する。結果の異なる多数の実験報告から判定を下すには専門家の判断が必要である。
- 6) 多くの化学物質について、*in vitro* 試験を含む多数の変異原性（あるいは遺伝毒性）試験の結果が報告されているが、ほ乳動物の生殖細胞を対象とした *in vivo* 試験は少ない。*in vitro* 及び *in vivo* の多数の実験報告から、ヒトの生殖細胞に対する変異原性の判定を下すには専門家の評価と判断が必要である。
- 7) ヒトを用いたデータは貴重であるが、ある化学物質にばく露されたヒトのモニタリングによって得られたデータ（例えば、ヒト末梢リンパ球の染色体分析）は、当該物質自体による影響が明確でない場合や一般的結論を下すに十分な数が調査されていない場合が多く、疫学データの利用は極めて限定されたものとなる。疫学データでは相反する結果が得られることもあり、専門家によるレビューが行われている評価書等で、当該知見（陰性あるいは陽性）が妥当なものと認知されているかを確認する。
- 8) *in vivo* 及び *in vitro* 試験からなるデータセットが得られる化学物質よりもむしろ *in vitro* 試験データしか得られない化学物質が多い。*in vitro* 試験データの結果のみから、ヒトに対する経世代変異原性の可能性の有無を判断することは、通常困難である。
- 9) げっ歯類を用いる精子形態異常試験は、遺伝物質以外への影響に起因する場合があります、原則として分類には用いない。
- 10) ショウジョウバエを用いた各種試験（伴性劣性致死試験や翅毛スポット試験等）は、昆虫とほ乳類では化学物質の体内動態や生殖発生過程等が異なることから、原則として分類には用いない。ただし、他に適切なほ乳類 *in vivo* 変異原性／遺伝毒性試験データがない場合で、特にショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で陽性結果のある場合には、その利用の可否並びに分類区分について、専門家の判断を仰ぐ。
- 11) 数多くの *in vitro* 遺伝毒性試験（ほ乳類培養細胞を用いるコメット試験、ほ乳類培養細胞を用いる UDS 試験、枯草菌を用いる DNA 修復試験（Rec-assay）、ネズミチフス菌を用いる *umu* 試験、大腸菌を用いる SOS 試験、酵母を用いる異数性を含む染色体異常試験／遺伝子変換試験等）や宿主経路試験があるが、原則としてこれらの試験結果は分類に用いない。
- 12) *in vivo* 変異原性／遺伝毒性試験では様々な投与経路が使われているが、通常ヒトばく露経路の知見が優先されるものの、当該投与経路が妥当ではないことが合理的に説

性／遺伝毒性を誘発する作用として、また「経世代変異原性」は、生殖細胞に認められた変異原性が以降の世代に遺伝子突然変異あるいは染色体異常を誘発する作用として用いている。なお、国連 GHS 改訂 6 版では“heritable mutagenicity”という用語は用いられていないが、それに相当する語句として“to induce heritable mutations in germ cells of humans”が使用されている。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.5 生殖細胞変異原性

明されない限り、いずれの投与経路の試験データも利用可能である。

- 13) 分類は適切な情報源のデータに基づき実施するが、(生殖細胞) 変異原性分類について評価を行ってきた EU CLP による GHS 分類やドイツ DFG の MAK による生殖細胞変異原性分類は参考になる。

C) 採用可能な試験方法

OECD TG には、変異原性/遺伝毒性に関連する下記の試験法がある。

遺伝毒性ならびに各試験法の概説については、国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部による「遺伝毒性概要」²⁹が参考となる。

図表 3.3.31 生殖細胞変異原性を分類可能な OECD TG 及び GHS 分類に利用可能な試験データ (*: 国連 GHS の例示に追加)

分類	該当するテストガイドライン	試験名(日本語)	試験名(英語)
(1) 経世代性の証拠はないがヒトの生殖細胞に変異原性を示したデータの例	—	ヒトの精子における異数性の分析*	Analysis of aneuploidy in sperm cells of exposed people
(2) ほ乳類を用いる in vivo 生殖細胞経世代変異原性試験の例	OECD TG478	げっ歯類を用いる優性致死試験	Rodent dominant lethal test
	OECD TG485	マウスを用いる相互転座試験	Mouse heritable translocation assay
	—	マウスを用いる特定座位試験	Mouse specific locus test
(3) ほ乳類を用いる in vivo 体細胞変異原性試験の例	OECD TG475	ほ乳類骨髄を用いる染色体異常試験	Mammalian bone marrow chromosome aberration test
	OECD TG474	ほ乳類赤血球を用いる小核試験	Mammalian erythrocyte micronucleus test
	—	ヒトの末梢リンパ球における染色体/小核分析(ヒトモニタリング解析)*	Metaphase or micronucleus formation analysis of peripheral lymphocytes of exposed people (Human monitoring)
	—	ほ乳類の末梢リンパ球を用いる染色体異常試験*	Mammalian peripheral lymphocytes chromosome aberration test
	—	げっ歯類肝臓を用いる昇格試験	Rodent liver micronucleus test
	OECD TG488	トランスジェニックげっ歯類を用いる体細胞および生殖細胞を用いた遺伝子突然変異試験*	Transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assays
(4) ほ乳類を用いる in vivo 生殖細胞変異原性試験の例	OECD TG483	ほ乳類精原細胞を用いる染色体異常試験	Mammalian spermatogonial chromosomal aberration test
	—	ほ乳類精子細胞を用いる小核試験	Spermatid micronucleus assay
	OECD TG488	トランスジェニックげっ歯類を用いる体細胞および生殖細胞を	Transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assays

²⁹<http://www.nihs.go.jp/dgm/genotoxicitytest2R.html#anchor3>

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.5 生殖細胞変異原性

分類	該当するテストガイドライン	試験名(日本語)	試験名(英語)
		用いた遺伝子突然変異試験*	
(5) ほ乳類を用いる in vivo 生殖細胞遺伝毒性試験の例	—	ほ乳類精原細胞を用いる姉妹染色分体交換(SCE)試験	Sister chromatid exchange (SCE) analysis in spermatogonia
	—	ほ乳類精巢細胞を用いる不定期 DNA 合成(UDS)試験	Unscheduled DNA synthesis (UDS) test in testicular cells
	—	ほ乳類生殖細胞 DNA との(共有)結合試験や付加体形成試験*	Assays of (covalent) binding or adduct formation to germ cell DNA
	—	ほ乳類生殖細胞における DNA 損傷試験(コメット試験、アルカリ溶出試験等)*	Assays of DNA damage in germ cells (comet assay, alkaline elution assay, etc.)
(6) ほ乳類を用いる in vivo 体細胞遺伝毒性試験の例	OECD TG486	ほ乳類の肝臓を用いる不定期 DNA 合成(UDS)試験	Unscheduled DNA Synthesis (UDS) test with mammalian liver cells in vivo
	OECD TG489	In vivo ほ乳類アルカリコメットアッセイ*	In vivo mammalian alkaline comet assay
	—	ほ乳類の骨髄を用いる姉妹染色分体交換(SCE)試験	Bone marrow or peripheral lymphocytes SCE analysis
	—	ほ乳類体細胞 DNA との(共有)結合試験や付加体形成試験*	Assays of (covalent) binding or adduct formation to somatic cell DNA
		本行削除	
(7) in vitro 変異原性試験の例(in vitro mutagenicity tests)	OECD TG471	細菌を用いる復帰突然変異試験	Bacterial reverse mutation test
	OECD TG473	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	In vitro mammalian cell chromosome aberration test
	OECD TG476	Hprt 遺伝子と xprt 遺伝子を用いるほ乳類培養細胞の in vitro 遺伝子突然変異試験	In vitro mammalian cell gene mutation test using the Hprt and xprt genes
	OECD TG487	ほ乳類培養細胞を用いる小核試験*	In vitro mammalian cell micronucleus test
	OECD TG490	チミジンキナーゼ遺伝子を用いた哺乳類細胞の in vitro 遺伝子突然変異試験*	In vitro mammalian cell gene mutation tests using the thymidine kinase gene

【参考】 上述した試験以外にも、以下のような試験があるが、以下は原則として分類の際に利用する必要はない。

- ・ げっ歯類を用いる精子形態異常試験
- ・ ショウジョウバエを用いる各種試験 (伴性劣性致死試験など)
- ・ in vitro 遺伝毒性試験
 - ほ乳類培養細胞を用いるコメット試験
 - ほ乳類培養細胞を用いる UDS 試験
 - 枯草菌を用いる DNA 修復試験 (Rec-assay)
 - 細菌を用いる umu 試験あるいは SOS 試験
 - 酵母を用いる各種試験等
- ・ 宿主経路試験

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.5 生殖細胞変異原性

(4) 分類の指針

A) 基本的な考え方

- ◇ 分類に際して入手可能なデータを全て比較検討する。
- ◇ 信頼できるデータに基づき分類を行う。試験結果の陽性/陰性の妥当性を評価し、認められた知見の証拠の重み付けを考慮する。
- ◇ 必要に応じ、試験結果の評価は専門家の判断に基づく。
- ◇ *In vitro* 変異原性試験データしかない場合には、原則「区分に該当しない」とする。ただし、当該試験に陽性を示すものがあり、既知の生殖細胞変異原性区分 1 の物質と化学的構造活性相関を示す化学物質は、区分 2 変異原性物質として分類する。この場合、専門家の判断を仰ぐのが望ましい。

B) ヒト又は動物試験データによる判定

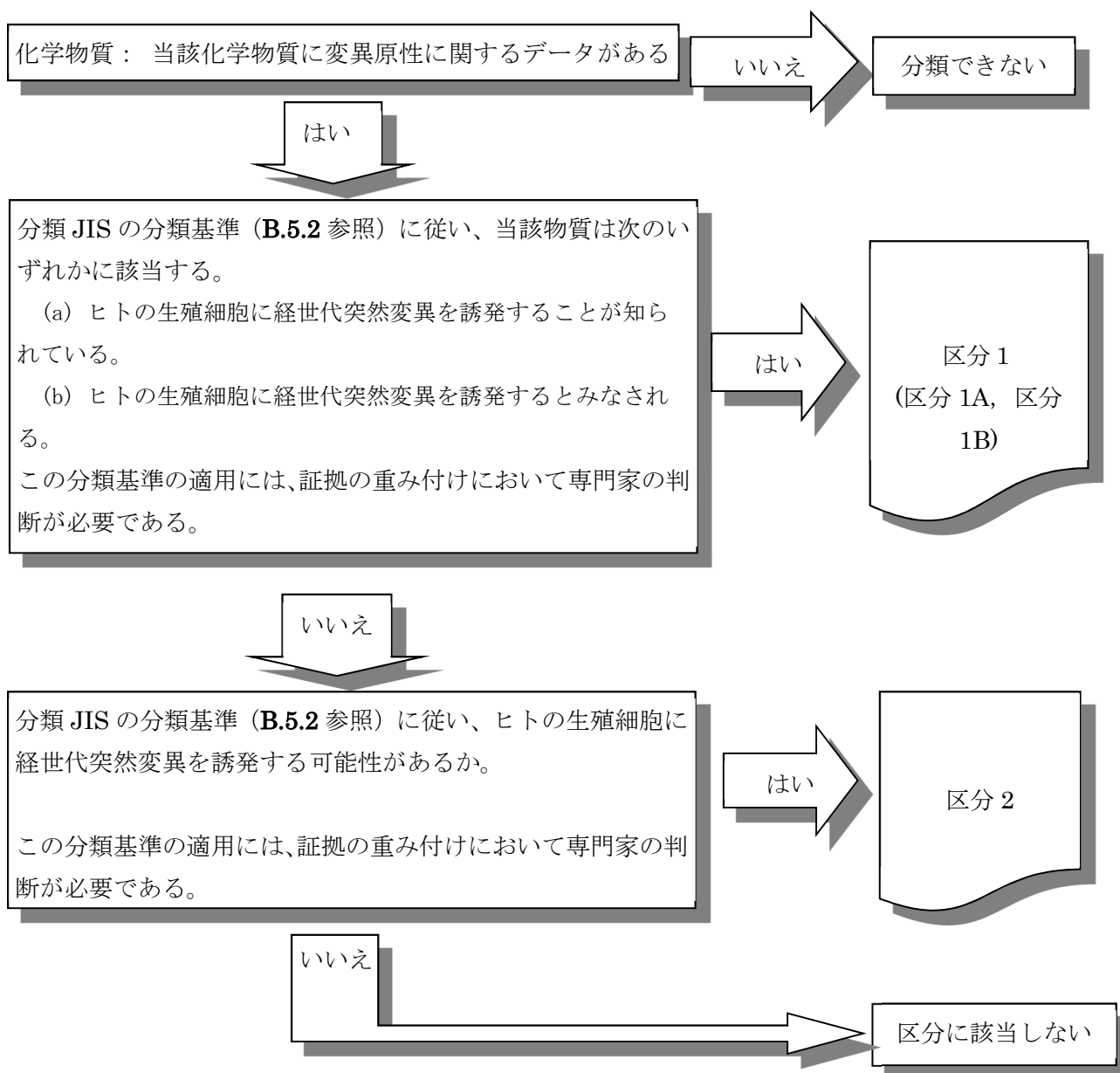
- ◇ ヒトにおける知見が利用できる場合は優先するが、疫学データの利用は非常に限られている。利用可能なすべての *in vitro*, *in vivo* の試験データを総合的に評価し、証拠の重みづけを考慮して判定する。

(5) 分類の手順

A) 基本的な考え方

図表 3.3.32 に示す分類 JIS の判定論理（フロー）に基づき、各データの妥当性を考慮し、証拠の重みづけにより分類を行う。なお、図表 3.3.32 は、国連 GHS 同様、上位区分（区分 1）から下位区分（区分 2）へ向けての分類フローとなっているが、生殖細胞変異原性の分類における実務的なフローは、データの有無ならびに証拠の重み付けに基づき、下位区分（区分 2）から上位区分（区分 1）への妥当性を評価する。各試験における陰性結果ならびに陽性結果の妥当性を検証する。“陰性”結果は、多数ある指標のうち 1 つだけの指標の結果（例えば、細菌を用いる復帰突然変異試験における一部の菌株だけの使用）や、適切に行われたとは言い難い試験結果（例えば、骨髄小核試験における適切ではないサンプリング時間や投与用量）の場合がある。また、“陽性”結果は、過剰な濃度/用量による非生理的状态における知見、用量反応関係や再現性が不明確な知見の場合がある。

3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.5 生殖細胞変異原性



図表 3.3.32 生殖細胞変異原性の分類 JIS の判定論理

注) 分類 JIS 図 B.12 による。

区分 1A：ヒト生殖細胞における疫学的評価がある場合

ヒトの疫学調査により、生殖細胞に経世代突然変異を示す情報がある場合に区分 1A に分類する。ただし、現時点では、このような物質の存在は確認されていない。

区分 1B：in vivo 変異原性試験データがあり、かつ、生殖細胞の変異原性を示唆する情報がある場合

ほ乳類を用いる in vivo 生殖細胞変異原性試験を含む複数の試験法において陽性の結果が

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.5 生殖細胞変異原性

得られており、ヒトにおいて経世代変異原性を示すとみなすべき物質を区分 1B とする。具体的には、以下のような場合等が当てはまる；

- 1) 次世代に影響を及ぼす証拠はないが、ヒト生殖細胞に変異原性を示す陽性結果がある場合。例えば、ばく露されたヒトの精子における異数性発生頻度の増加等。
- 2) ほ乳類を用いる *in vivo* 生殖細胞経世代変異原性試験（げっ歯類を用いる優性致死試験、マウスを用いる相互転座試験、マウスを用いる特定座位試験等）での陽性結果の場合。
- 3) ほ乳類を用いる *in vivo* 体細胞変異原性試験（ほ乳類の骨髄を用いる染色体異常試験、マウススポット試験、ほ乳類赤血球を用いる小核試験等）において陽性であり、かつ、当該物質がほ乳類の生殖細胞に突然変異原性を示す可能性についての何らかの証拠がある場合。例えば、ほ乳類を用いる *in vivo* 生殖細胞変異原性試験（ほ乳類精原細胞を用いる染色体異常試験、ほ乳類精子細胞を用いる小核試験等）、又は、ほ乳類を用いる *in vivo* 生殖細胞遺伝毒性試験（ほ乳類精原細胞を用いる姉妹染色分体交換（SCE）試験、ほ乳類精巣細胞を用いる不定期 DNA 合成（UDS）試験等）での陽性結果や、活性を示す当該物質あるいはその代謝物質の生殖細胞へのばく露の証拠等。

区分 2： *in vivo* 変異原性/遺伝毒性試験データがあるが、生殖細胞の突然変異を示唆する直接の情報がない場合

ヒトに経世代変異原性を誘発する疑いのある物質を区分 2 とする。例えば、以下の場合等が当てはまる：

- 1) ほ乳類を用いる *in vivo* 体細胞変異原性試験（ほ乳類骨髄を用いる染色体異常試験、マウススポット試験、ほ乳類赤血球を用いる小核試験等）で陽性であるが、当該物質がほ乳類の生殖細胞に突然変異原性を示すデータは得られていない場合。
- 2) ほ乳類を用いる *in vivo* 体細胞遺伝毒性試験（ほ乳類の肝臓を用いる不定期 DNA 合成（UDS）試験、ほ乳類骨髄を用いる姉妹染色分体交換（SCE）試験等）において陽性であり、かつ、*in vitro* 変異原性試験（ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、細菌を用いる復帰突然変異試験等）で陽性の場合。ただし、必要に応じて専門家判断をおおぐこと。
- 3) *in vivo* 試験データがないものの、哺乳類培養細胞を用いる *in vitro* 変異原性試験において陽性であり、かつ、細菌を用いる復帰突然変異試験による陽性の結果ならびに既知の生殖細胞変異原性物質（区分 1、すなわち経世代変異原性物質）と化学的構造活性相関がある場合。ただし、分類区分の判断には専門家判断をおおぐこと。なお、国連 GHS 改訂 6 版による“哺乳類 *in vitro* 変異原性試験陽性”とは“Ames 陽性かつ哺乳類 *in vitro* 変異原性試験（多くは *in vitro* 染色体異常/小核試験やマウスリンフォーマ試験）陽性”と解釈される。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.5 生殖細胞変異原性

区分が決定しない場合（区分 1（1A、1B）及び区分 2 以外）

○区分に該当しない (Not classified 又は No classification) :

データを考慮したものの、上記の区分に該当しない場合。ここには、区分 1 あるいは区分 2 とする十分な根拠が認められない場合や、陽性結果が得られていない場合が含まれる。

○分類できない (Classification not possible) :

試験データが全く得られていない場合や、関連する適切な試験データが不十分な場合は、分類できないとなる。

なお、令和元年度改訂版以前の分類ガイダンスに従い、分類できないと判定されていたものが、本ガイダンスの基準においては、区分に該当しないとなる場合もある。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.6 発がん性

3.3.6. 発がん性

(1) 定義

分類 JIS では、国連 GHS に基づき以下のとおり定義されている。

3.29.15 発がん性 (carcinogenicity)

がんを誘発させる性質、又はその発生率を増大させる性質。

(2) 分類基準

A) 分類 JIS による分類基準

分類 JIS における発がん性物質の有害性区分を図表 3.3.33 に示す。

図表 3.3.33 発がん性物質の有害性区分

区分	判定分類基準
区分 1 ^{a)}	ヒトに対する発がん性が知られている又は恐らく発がん性がある。 区分 1 への化学物質の分類は、疫学的データ又は動物データを基に行う。個々の化学物質は、さらに区分 1A 又は区分 1B に区別してもよい。
区分 1A	ヒトに対する発がん性が知られている化学物質。主としてヒトでの証拠によって区分 1A に分類する。
区分 1B	ヒトに対して恐らく発がん性がある化学物質。主として動物での証拠によって区分 1B に分類する。
区分 2 ^{b)}	ヒトに対する発がん性が疑われる。

注 a) 証拠の強さ及び追加検討事項 (証拠の重み付け) も考慮した上で、ヒトでの調査によって化学物質に対するヒトへのばく露とがん発生との因果関係が確立された場合は、ヒトに対する発がん性が知られている化学物質の証拠としてもよい。又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、ヒトに対する発がん性があるとみなせる化学物質である証拠としてもよい。試験でのヒトに対する発がん性の証拠に限られていて、かつ、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みなせるかどうかは、個別事例に応じて科学的判断によって判定してもよい。

b) 化学物質の区分 2 への分類は、ヒト又は動物での調査から得られた証拠があるが、それが確実に区分 1 に分類するには不十分な場合に行う。証拠の強さ及び追加検討事項 (証拠の重み付け) も考慮した上で、ヒトでの調査での発がん性の限られた証拠、又は動物試験での発がん性の限られた証拠を採用してもよい。

注) 分類 JIS 表 B.18 による。

B) 国連 GHS による分類基準

国連 GHS における分類基準は分類 JIS と同一の区分を採用している。

(3) 分類に用いるデータに関する考え方

A) 情報収集

情報収集に係る基本的な考え方は 3.1 に示したとおりである。

危険有害性の報告書/総説や評価書あるいはデータ集には発がん性に関して多くの記述が

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.6 発がん性

なされている。本ガイダンスでは、多くの機関³⁰から報告されている発がん性評価のランク付け（図表 3.3.34 参照）を基本的に分類に活用している。なお、以下の化学構造を有する場合若しくは発がん性機序を有する場合には、専門家による慎重な判断が求められることから、情報収集に留意する。

①発がん性を有するとされている化学構造

次に掲げる物質は、一般に発がん性物質と分類されており、慎重に情報収集及び分類判断を行う必要がある。なお、物質によって、代謝系の違い等、ヒトとは異なるメカニズムによって動物に特有の発がん所見（種差による異なる）が認められることもあるため、一概には類推判断できないことにも留意が必要³¹である。

- a) 芳香族炭化水素
- b) 芳香族アミン
- c) N-ニトロソ化合物
- d) キノリン誘導体
- e) ニトロフラン誘導体
- f) アゾ化合物
- g) ハロエーテル及びその他の活性ハロゲン化物
- h) 金属（砒素、カドミウム、クロム、ニッケル等）

②種差によりヒトでの発がん性を否定できる可能性のある機序

動物からヒトへの外挿を行うに当たって、種差によってヒトでの発がん性が否定できる可能性のあるものとしては以下の発がん性等が知られている。なお、以下の機序に基づき発がん性を否定する際には専門家の判断が必要となる。

- a) α 2u グロブリンの尿細管への過剰蓄積によるラット腎臓発がん
- b) PPAR- α に依存したげっ歯類の肝臓腫瘍
- c) 肝臓での甲状腺ホルモンの代謝促進作用に起因したラット甲状腺発がん
- d) ドーパミン作動性の視床下部刺激性を介したラット精巣発がん
- e) 尿中代謝物による膀胱粘膜への物理的刺激によって惹起される膀胱発がん

B) データ採用基準

データ採用基準は 3.2 に示したとおりである。

原則として、最近の国内外の機関による評価及びその根拠となったデータを利用する。発がん性を評価している機関には、IARC、EU（但し根拠情報が明らかな場合のみ）、日本産

³⁰ WHO 国際がん研究機関 (IARC)、EU CLP 分類、米国国家毒性プログラム (NTP)、日本産業衛生学会「許容濃度等の勧告」発がん物質、ACGIH “TLVs And BEIs” 発がん性注記、米国 EPA Integrated Risk Information System (IRIS)、ドイツ DFG “List of MAK and BAT Values” 発がん性注記

³¹ 参考文献：「トキシコロジー 第3版」、日本トキシコロジー学会教育委員会編集、朝倉書店(2018)

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.6 発がん性

業衛生学会、US-EPA、US-NTP、ACGIH、ドイツ MAK (DFG)等がある。既存分類間で区分が異なる場合、原則として最近の分類を優先するものの、根拠情報等を勘案し総合的に判断する。また、厚生労働省の発がん性試験結果や同省有害性評価小検討会の結論についても根拠情報として利用する。

国連 GHS の発がん性分類区分と他の機関による既存分類との比較を図表 3.3.34 のように位置づける。IARC の発がん性グループ分類と国連 GHS の発がん性区分の分類の考え方は概ね一致している。

図表 3.3.34 発がん性分類の比較 (GHS 分類区分と他の機関の分類の比較)

GHS	IARC	産衛 学会	ACG IH	EPA 1986	EPA 1996	EPA 1999/2005	NTP	EU CLP	MAK (DFG)	厚労省 有害性評価
1A	1	第 1 群	A1	A	K/L	CaH	K	1A	1	ヒトに対する 発がん性が知 られている
1B	2A	第 2 群 A	A2	B1, B2		L	R	1B	2	ヒトに対してお そらく発がん 性がある
2	2B	第 2 群 B	A3	C		S		2	(3, 4, 5)	ヒトに対する発 がん性が疑わ れる

注 1) EPA の分類の表記は年によって変わっているので注意が必要。

注 2) 既存分類の分類表記の内容を図表 3.3.35 に示す。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.6 発がん性

図表 3.3.35 分類表記の内容

機関	分類表記
IARC	Group 1: Carcinogenic to humans Group 2A: Probably carcinogenic to humans Group 2B: Possibly carcinogenic to humans Group 3: Not classifiable as to carcinogenicity to humans Group 4: Probably not carcinogenic to humans
日本産業衛生学会(産衛学会)	第1群: ヒトに対して発がん性があると判断できる物質 第2群A: ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質(疫学研究からの証拠は限定的であるが、動物実験からの証拠が十分な物質) 第2群B: ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質(疫学研究からの証拠が限定的であり、動物実験からの証拠が十分でない物質)
ACGIH	A1: Confirmed human carcinogen A2: Suspected human carcinogen A3: Confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans A4: Not classifiable as a human carcinogen A5: Not suspected as a human carcinogen
EPA (1986)	A: Human carcinogen B1: Probably human carcinogen (Limited human evidence of carcinogenicity in humans) B2: Probably human carcinogen (sufficient animal evidence, but inadequate human evidence for carcinogenicity) C: Possible human carcinogen (human data are inadequate and animal data demonstrate limited evidence of carcinogenicity) D: Not classifiable as to human carcinogenicity E: Evidence of Non-carcinogenicity for human
EPA (1996)	K: Known human carcinogens L: Likely to produce cancer in humans CBD: Cannot be determined NL: Not likely to be carcinogenic in humans
EPA (1999)	CaH: Carcinogenic to humans L: Likely to be carcinogenic to humans S: Suggestive evidence of carcinogenicity, but not sufficient to assess human carcinogenic potential I: Data are inadequate for an assessment of human carcinogenic potential NL: Not likely to be carcinogenic to humans
EPA (2005)	CaH: Carcinogenic to humans L: Likely to be carcinogenic to humans S: Suggestive evidence of carcinogenic potential I: Inadequate information to assess carcinogenic potential NL: Not likely to be carcinogenic to humans
NTP	K: Known to be human carcinogens R: Reasonably suspected to be a human carcinogen
EU CLP	1A: Known to have carcinogenic potential for humans, classification is largely based on human evidence 1B: Presumed to have carcinogenic potential for humans, classification is largely based on animal evidence 2: Suspected human carcinogens
MAK	1: Substances that cause cancer in man and can be assumed to contribute to cancer risk. Epidemiological studies provide adequate evidence of a positive

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.6 発がん性

機関	分類表記
	<p>correlation between the exposure of humans and the occurrence of cancer. Limited epidemiological data can be substantiated by evidence that the substance causes cancer by a mode of action that is relevant to man.</p> <p>2: Substances that are considered to be carcinogenic for man because sufficient data from long-term animal studies or limited evidence from animal studies substantiated by evidence from epidemiological studies indicate that they can contribute to cancer risk. Limited data from animal studies can be supported by evidence that the substance causes cancer by a mode of action that is relevant to man and by results of in vitro tests and short-term animal studies.</p> <p>3A: Substances that cause cancer in humans or animals or that are considered to be carcinogenic for humans for which the criteria for classification in Category 4 or 5 are in principle fulfilled. However, the database for these substances is insufficient for the establishment of a MAK or BAT value.</p> <p>3B: Substances for which in vitro or animal studies have yielded evidence of carcinogenic effects that is not sufficient for classification of the substance in one of the other categories. Further studies are required before a final decision can be made. A MAK or BAT value can be established provided no genotoxic effects have been detected.</p> <p>4: Substances that cause cancer in humans or animals or that are considered to be carcinogenic for humans and for which a MAK value can be derived. A non-genotoxic mode of action is of prime importance and genotoxic effects play no or at most a minor part provided the MAK and BAT values are observed. Under these conditions no contribution to human cancer risk is expected. The classification is supported especially by evidence that, for example, increases in cellular proliferation, inhibition of apoptosis or disturbances in cellular differentiation are important in the mode of action. The classification and the MAK and BAT values take into consideration the manifold mechanisms contributing to carcinogenesis and their characteristic dose-time-response relationships.</p> <p>5: Substances that cause cancer in humans or animals or that are considered to be carcinogenic for humans and for which a MAK value can be derived. A genotoxic mode of action is of prime importance but is considered to contribute only very slightly to human cancer risk, provided the MAK and BAT values are observed. The classification and the MAK and BAT values are supported by information on the mode of action, dose-dependence and toxicokinetic data.</p>

OECD TG には、発がん性に関連する図表 3.3.36 の試験法がある。これらの TG に従い、GLP にて実施された試験を優先して利用する。

図表 3.3.36 発がん性に関連する OECD TG

OECD TG No	試験名(原文)	試験名(日本語)
TG 451	Carcinogenicity studies	がん原性試験
TG 453	Combined chronic toxicity / carcinogenicity studies	慢性毒性／がん原性併合試験

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.6 発がん性

(4) 分類の指針

A) 基本的な考え方

分類の基本的な考え方は以下のとおりである。

- ① 発がん性物質の分類は、信頼でき、かつ、一般に認められている方法によって得られた証拠に基づいて行う。評価は、すべての既存データ、ピアレビューされて公表された研究、及び適切な追加データに基づいて行う。
- ② 発がん性物質の分類は、相互に関連した情報の総合的判断に基づく。すなわち、証拠の強さ、証拠の重み及び他の関連情報（潜在的なヒトに対する発がん性をもつ化学物質を有害性区分に分類することに関連する情報）を考慮する。
- ③ 証拠の強さには、例えばヒト及び動物試験を用いた腫瘍数の計測及びその統計的有意性のレベルが関わっている。
 - 1) ヒトで十分な証拠が得られた場合は、ヒトへのばく露程度とがん発生の間の因果関係が示されるのに対し、動物で十分な証拠が得られた場合は、その化学物質と腫瘍発生率の増加との因果関係が示される。
 - 2) ヒトばく露の程度とがん発生との間に正の相関関係がある場合は、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。
 - 3) 動物試験データから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、それだけでは“十分”とはならない。（ここで用いた“十分”及び“限定された”という用語は、IARCの定義による。）
- ④ 証拠の重みでは、例えば、TGに従ったGLP試験、十分なばく露期間の試験、試験物質の純度が明確な試験に重みがある。
- ⑤ 発がん性の証拠の強さの評価以外にも、その化学物質がヒトで発がん性を示す可能性に影響するその他の多くの重要な要因を考慮する。
 - 1) 重要な要因はヒトに対する発がん性の懸念のレベルを増やす又は減らすものとみなせる。それらの例を2)に示す。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と一貫性で異なる。一般的に、懸念レベルを上げるより下げる場合の方が、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、個別事例に応じて活用する。
 - 2) ヒトに対する発がん性の懸念レベルを増減させる要因には以下がある。
 - a) 総合的な懸念のレベルの評価を考慮すべき重要な要因の例
 - ✧ 腫瘍の種類及びバックグラウンド発生率
 - ✧ 複数部位における反応
 - ✧ 病変から悪性腫瘍への進行
 - ✧ 腫瘍発生までの潜伏期間の短縮
 - b) その他の懸念レベルを増減させる可能性のある要因の例

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.6 発がん性

- ◇ 反応は雌雄いずれかであるか、又は両方で認められるかどうか
- ◇ 反応は単一種だけか、又は幾つかの生物種にも認められるかどうか
- ◇ 発がん性の明確な証拠がある化学物質に構造的に類似しているか
- ◇ ばく露経路
- ◇ 試験動物とヒトの間の吸収、分布、代謝及び排泄（泄）の比較
- ◇ 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
- ◇ 作用機序及びヒトに対する関連性、例えば、変異原性、成長刺激を伴う細胞毒性、有糸分裂誘発性、免疫抑制

3) 変異原性を考慮する。

遺伝的変化は、がん発生の過程で中心的役割を占めることが認められている。in vivo の変異原性の証拠は、その化学物質が発がん性を有する可能性を示唆する。

4) 次の追加検討事項（証拠の重み付け）は、化学物質を区分 1 又は区分 2 へ分類する場合に適用する。発がん性の試験が行われていない化学物質を、構造類似化合物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等その他の重要な要因の検討から得られる裏付けデータをもとに、区分 1 又は区分 2 に分類する事例がある。

- a) 分類には、当該化学物質が投与経路で吸収されるかどうか、又は、試験で用いた投与経路では投与部位だけにしか局所腫瘍が認められないかどうか、さらに、その他の主要投与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る。
- b) 構造類似化合物に関して化学的に利用可能な関連情報、すなわち構造活性相関と同様、化学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。

B) ヒト又は動物実験データによる分類

- ◇ 基本的にヒトの知見がある場合には、それを優先する。
- ◇ ヒトにおける知見と動物試験データの結論に乖離がある場合には、信頼性が高いと考えられるデータを合理的に選択する。試験動物種とヒトの投与形態や作用機序等、試験動物とヒトの間に違いがある場合には試験動物の結果が証拠としての重みを失うことに留意が必要。例えば、作用メカニズムがヒトと試験動物とで異なり、ヒトでは発現しないことが明確に示される場合には、実験動物に発がん性が発現する物質であっても、区分 1B 又は区分 2 に分類すべきではない。

(5) 分類の手順

A) 基本的な考え方

図表 3.3.37 に示す分類 JIS の判定論理（フロー）に基づき、各データの信頼性を考慮し、

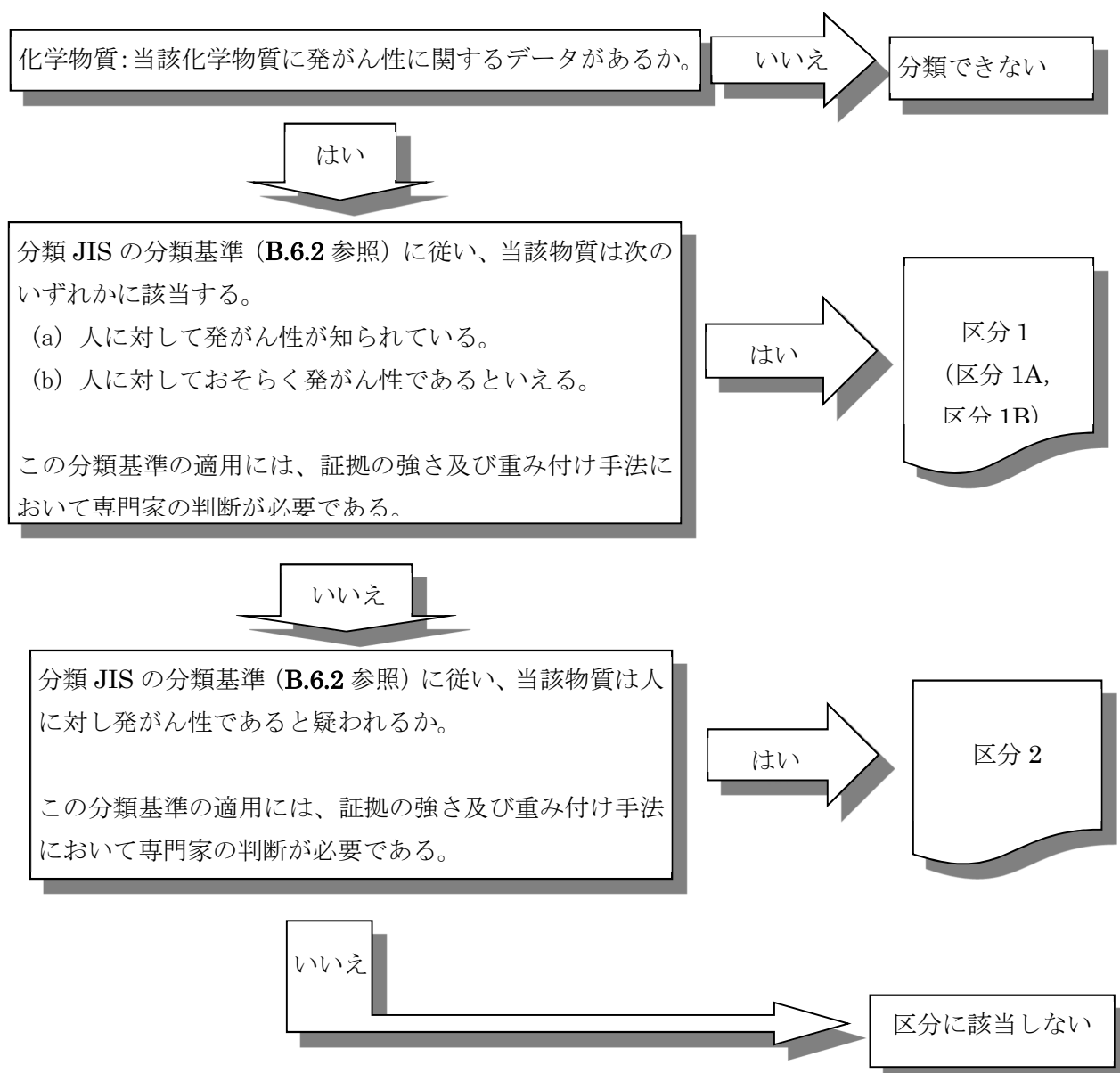
3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.6 発がん性

証拠の重みづけにより分類を行う。その他の基本的な手順は以下のとおりである。

- ◇ 判断に当たっては、国内外の分類機関による既存分類を考慮する。
 - 基本的には IARC の評価を優先させるが、複数の評価文書があり、それらの間で区分が異なる場合は、原則、最近の評価文書の分類を優先する。なお、可能な限り分類に至った評価書の内容も考慮する。
- ◇ 各データの評価にあたっては、用量依存性や統計学的有意差の有無も確認する。
- ◇ 既存分類がない場合は、専門家の判断を仰ぐことが望ましい。



図表 3.3.37 発がん性の分類 JIS の判定論理

注) 分類 JIS 図 B.14 による。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.6 発がん性

区分 1A：ヒトに対する発がん性が知られている化学物質

ヒトにおいて発がん性が認められると明確に分類/記載している物質が該当する。

区分 1B：ヒトに対して恐らく発がん性がある化学物質

動物実験において、当該物質のばく露と悪性腫瘍の発生率の増加、又は良性と悪性腫瘍を適切に組み合わせた発生率の増加との間に因果関係が確立されており、発がん性の十分な証拠があると考えられる場合が該当する。具体的には、以下の場合が考えられる。

- (i) 2つ以上の動物種での陽性結果
- (ii) 1種の動物における、別個の時期、別個の研究機関、もしくは別個のプロトコルの下で行われた複数の独立した研究の陽性結果
- (iii) GLP に従った適正な試験での、1種類の動物種の両性における陽性結果
- (iv) 例外的ではあるが、1つの試験の1種類の動物種の片性における陽性結果でも、悪性腫瘍の発生が、発生率、発生部位、腫瘍の種類、発生時期からみて異常な場合

区分 2：ヒトに対する発がん性が疑われる

動物試験において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が該当する。例えば、以下の場合があげられる。

- (i) 限定的な発がん性の証拠が単一の試験により提供される場合
- (ii) 当該物質が良性腫瘍もしくは催腫瘍性が不明確な病変、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腫瘍の発生数のみを増加させる場合
- (iii) 当該試験/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

区分が決定しない場合（区分 1（1A、1B）及び区分 2 以外）

○区分に該当しない (Not classified 又は No classification) :

データを考慮したものの、上記の区分に該当しない場合が該当する。例えば、分類基準に従い、専門家によるレビューが行われている評価書において明確に発がん性を否定する、又は発がん性が極めて低いと記述している場合や、区分 1 あるいは区分 2 とする十分な根拠が認められない場合は、いずれも「区分に該当しない」とする。

○分類できない (Classification not possible) :

発がん性データが全く得られていない場合や、発がん性に関連する適切な情報が不十分な場合は、「分類できない」とする。

なお、令和元年度改訂版以前の分類ガイダンスに従い、「分類できない」と判定されていたものが、本ガイダンスの基準においては「区分に該当しない」となる場合もある。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.7 生殖毒性

3.3.7. 生殖毒性

(1) 定義

分類 JIS では、国連 GHS に基づき以下のとおり定義されている。

3.29.16 生殖毒性 (reproductive toxicity)

雌雄の成体の生殖機能及び受精能力に対し悪影響を及ぼす性質及び子の発生に対し悪影響を及ぼす性質。

(2) 分類基準

A) 分類 JIS による分類基準

分類 JIS における生殖毒性物質及び授乳影響の有害性区分をそれぞれ図表 3.3.38、図表 3.3.39 に示す。

図表 3.3.38 生殖毒性物質の有害性区分

区分	判定分類基準
区分 1	<p>ヒトに対して生殖毒性があることが知られている化学物質, 又はあるとみなせる化学物質</p> <p>この区分には、ヒトの性機能及び生殖能, 又は発生に悪影響を及ぼすことが知られている化学物質, 又はできれば他の補足情報もあることが望ましいが、動物試験によってその化学物質がヒトの生殖を阻害する可能性があることを強く推定できる化学物質が含まれる。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), 又は動物データによるものなのか (区分 1B) によって更に分類する。</p>
区分 1A	<p>ヒトに対して生殖毒性があることが知られている化学物質</p> <p>この区分への化学物質の分類は、主にヒトにおける証拠を基にして行う。</p>
区分 1B	<p>ヒトに対して生殖毒性があるとみなせる化学物質</p> <p>この区分への化学物質の分類は、主に実験動物による証拠を基にして行う。動物実験から得られたデータは、他の毒性作用のない状況で性機能及び生殖能若しくは発生に対する悪影響の明確な証拠があるか、又は他の毒性作用も同時に生じている場合は、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二次的な非特異的影響ではないものとみなす。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は、区分 2 への分類がより適切である。</p>
区分 2	<p>次のようなヒトに対する生殖毒性が疑われる化学物質</p> <p>この区分に分類するのは、次のいずれかの化学物質であって、区分 1 とするには証拠に十分な説得力がない化学物質である。</p> <p>a) 他の補足情報もあることが望ましいが、ヒト又は実験動物から、他の毒性作用のない状況で性機能又は生殖能、又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化学物質</p> <p>b) 他の毒性作用も同時に生じている場合は、他の毒性作用が原因となった二次的な非特異的影響ではないとみなされる物質</p>

注) 分類 JIS 表 B.20 による。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.7 生殖毒性

図表 3.3.39 授乳影響の有害性区分

区分	判定分類基準
授乳に対する又は授乳を介した影響	<p>授乳に対する又は授乳を介した影響はこの区分（授乳に対する又は授乳を介した影響の有害性区分）に分類する。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を持つ化学物質は少ない。ただし、女性に吸収され、母乳分泌に影響を与える、又は授乳中の子供の健康に懸念をもたらすのに十分な量で母乳中に存在すると思われる化学物質（代謝物も含む。）は、哺乳中の乳児に対するこの有害性に分類する。この分類は次のいずれかの事項を基に判定する。</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 吸収、代謝、分布及び排せつ（泄）に関する試験で、当該化学物質が母乳中に毒性発現濃度で存在する可能性が認められた場合 b) 動物を用いた一世代又は二世代試験の結果によって、母乳中への移行による子への悪影響又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 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

注) 分類 JIS 表 B.21 による。

B) 国連 GHS による分類基準

国連 GHS における分類基準は分類 JIS と同一の区分を採用している。

C) 本ガイダンスで分類の際に考慮する有害性影響の範囲

「生殖毒性」

国連 GHS 及び分類 JIS では、生殖毒性として、雌雄の成体の性機能及び生殖能、子の発生に対する悪影響を対象としている。

✓ 「性機能及び生殖能に対する悪影響」

化学物質による性機能及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、配偶子の生成及び移動、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、又はその他の正常な生殖機能からの変化等を含む。

✓ 「子の発生に対する悪影響」

発生毒性を広義にとらえると、胎盤、胎児あるいは生後の子の正常な発生を妨害するあらゆる作用が含まれるが、分類するという目的のために、発生毒性とは本質的に妊娠中又は親のばく露によって誘発される悪影響をいう。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.7 生殖毒性

(3) 分類に用いるデータに関する考え方

A) 情報収集

情報収集に係る基本的な考え方は 3.1 に示したとおりである。なお、Schardein (2000)³²では、ヒトにおける催奇形物質として、以下の物質を挙げている。これらと構造的類似性を示す物質は「区分 1A」に該当する可能性があるため、特に慎重に情報を収集する必要がある。

- アルコール類
- 抗がん剤（アミノプテリン、ブスルファン、クロラムブシル、メトトレキサート、シタラビン、シクロホスファミド、メクロレタミン）
- 男性ホルモン
- 抗甲状腺薬、アミノグリコシド系抗菌薬
- クマリン抗凝血薬類
- ジエチルスチルベストロール
- メチル水銀
- PCBs
- サリドマイド
- 抗癌薬（ヒダントイン、プリミドン、カルバマゼピン、ジオン、バルプロ酸）
- ペニシラミン
- リチウム
- コカイン
- レチノイン酸
- ACE 阻害薬
- トルエン、テトラサイクリン

B) データ採用基準

データ採用基準は 3.2 に示したとおりである。

OECD テストガイドラインには、生殖毒性に関連する図表 3.3.40 の試験法がある。ただしこれら以外の試験方法においても、短期又は長期反復投与試験で、重篤な毒性が全身に生じていないときに、例えば生殖腺の病理組織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るような有害な影響や変化が認められた場合は、分類の根拠としてよい。

³² Schardein JL, Chemically Induced Birth Defects-3rd edition, Marcel Dekker, New York, 2000.

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.7 生殖毒性

図表 3.3.40 生殖毒性に関連する試験方法 (国連 GHS の 3.7.2.5.1 及び 3.7.2.5.2 に記載されている例示等)

ガイドライン番号等	試験名(原文)	試験名(日本語)
OECD TG 414	Prenatal development toxicity study	出生前発生毒性試験
ICH S5A 1993*	Detection of toxicity to reproduction for medical products	生殖発生毒性試験
ICH S5B 1995*	Toxicity to male fertility	雄受胎能の評価
OECD TG 415	One-generation reproduction toxicity study	一世代生殖毒性試験
OECD TG 416	Two-generation reproduction toxicity	二世代生殖毒性試験
OECD TG 421	Reproduction / developmental toxicity screening test	生殖／発生毒性スクリーニング試験
OECD TG 422	Combined repeated dose toxicity study with the reproduction / developmental toxicity screening test	反復投与毒性試験と生殖発生毒性スクリーニング試験の併合試験
OECD TG 426	Developmental Neurotoxicity Study	発達神経毒性試験
OECD TG 443	Extended one-generation reproductive toxicity study	拡張一世代生殖毒性試験

* 1997 年及び 2000 年に改定された S5(R2)が使用されているが、2017 年現在で S5(R3)への改定が検討されている。

(4) 分類の指針

A) 基本的な考え方

分類は、ヒトでの疾患の発生情報、疫学情報及び実験動物を用いて実施した試験結果を含む利用可能な全ての証拠の重みづけに基づいて、図表 3.3.38 に従って判定される。

B) ヒト又は動物試験データによる分類

- ◇ 基本的にはヒトにおける知見を優先する。
- ◇ ヒトにおける知見と動物試験データの結論に乖離がある場合には、各データの信頼性を評価し、種差、ばく露経路、作用機序等を考慮して、適切と判断されるデータを合理的に選択する。ヒトにはその有害性が発現しないことが明確に示される場合には、実験動物に生殖毒性が発現する物質であっても、区分 1B 又は区分 2 に分類すべきではない。

C) 留意事項

分類に際しては、分類 JIS/国連 GHS に記載された以下の点に留意する。

- ◇ 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。
 - 母動物に毒性を示す用量で認められる発生毒性を機械的に無視してはならない。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.7 生殖毒性

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又はホメオスタシスのかく乱のような非特異的な二次的メカニズムによるものなのかを判断する。

- 母体に対する毒性があり、かつ、発生に対する影響が認められた場合は、その発生に対する作用が個別事例に応じて母体に対する毒性の二次作用と確実に実証されない限り、発生毒性の証拠であるとみなす。さらに、子に重大な毒性作用、例えば、奇形、胚若しくは胎児致死、出生後の著しい機能障害などの不可逆的作用などが認められる場合には、これらを考慮する。
- 化学物質の毒性が極めて高いために母動物が死亡若しくは重度の栄養失調となるか、又は母動物が衰弱して子の哺育が出来ない場合は、発生毒性は単に母体毒性に誘発された二次的結果にすぎないとみなして、発生影響を無視する方が合理的である。
- ◇ 生殖毒性を発現する動物種特有の機序により発現することが実証される場合、又は、体内動態（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当該有害性が発現しないことが示される場合は、分類に用いるべきではない。
- ◇ 毒性学的な重要性が低いか又は最小限の影響、例えば、精液の測定項目、胎児の偶発的異常の発生率、変異・骨化遅延、胎児／生後児の体重、生後の発生指標等に対して、わずかな変化を誘発する場合は、分類に用いるべきではない。「雄における精巣、精巣上体の萎縮」などの影響のみが見られたものの生殖能への影響がないような場合は、生殖毒性の分類に用いるべきではなく、標的臓器毒性（反復）の分類に用いることを検討する。
- ◇ 授乳に対する又は授乳を介した影響に関する記述があった場合は、専門家の判断が必要である。有害性が知られている物質が乳汁に移行することが示されている場合は、乳児の健康障害が明白でない場合でも、授乳に影響ありと判断する場合がある。
- ◇ 静脈注射又は腹腔内注射等の投与経路を用いた試験において、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る場合、又は、刺激性等により生殖器官に局所的損傷をもたらす場合は、分類に用いるべきではない。
- ◇ 動物試験で極めて高い用量段階（例えば、衰弱、重度の食欲不振、高い死亡率を生じるような用量）でのみ認められる生殖に対する有害影響については、例えば人の感受性の方が動物より高いことを示す体内動態（トキシコキネティクス）等の情報があり、その分類が適切であることを裏付けることができない場合は、分類に用いるべきではない。
- ◇ 国連 GHS 改訂 6 版 3.7.2.5.9 には、限度用量として例えば OECD TG では 1,000 mg/kg 体重/日があるとの記載があるが、限度用量を超えた用量の知見を一律に排除するのではなく、採用の適否については専門家の判断をあおぐべきである。生殖毒性関連 OECD TG の限度用量を図表 3.3.41 に示す。
- ◇

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

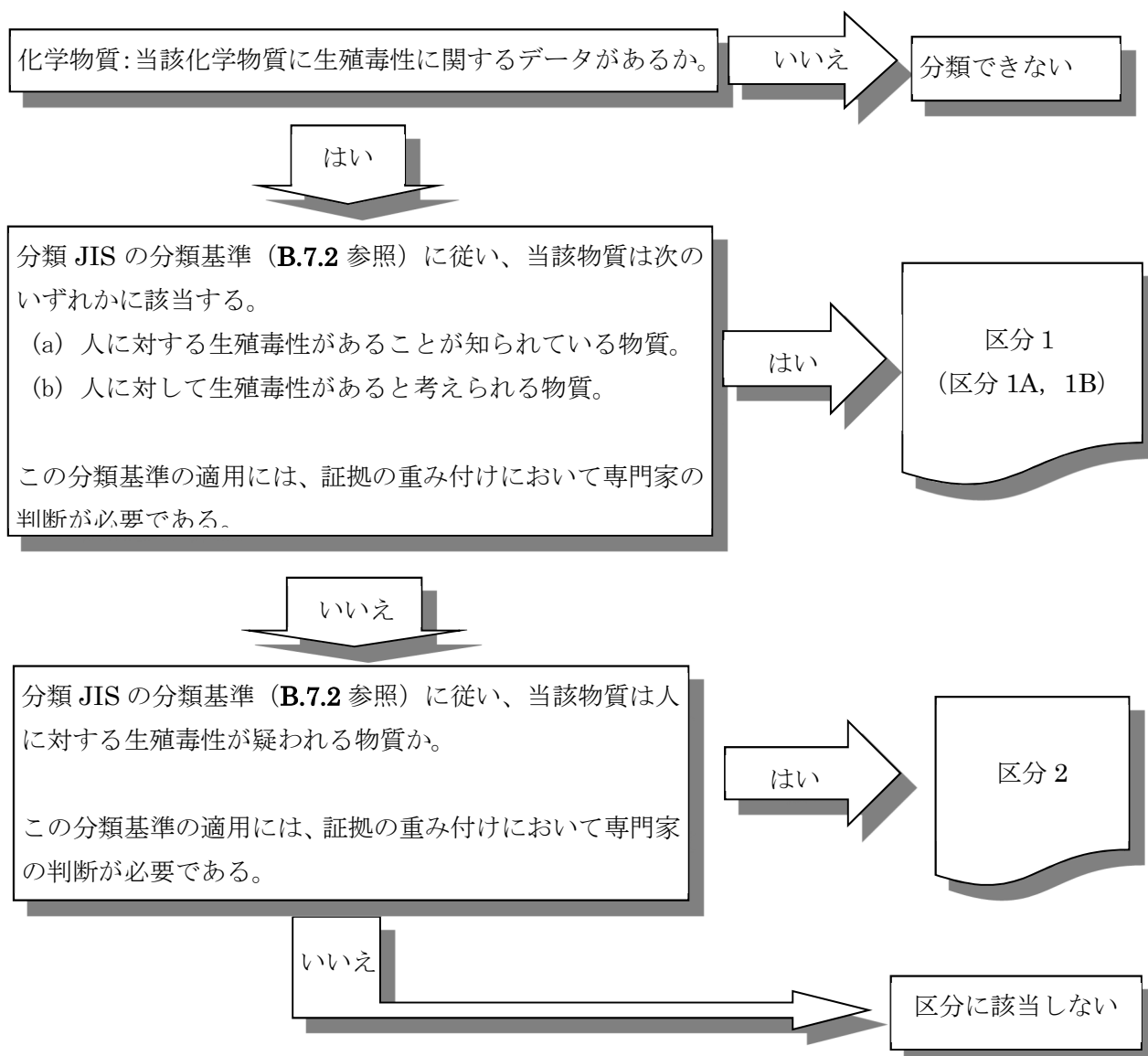
3.3.7 生殖毒性

図表 3.3.41 生殖毒性関連 OECD TG の限度用量

テストガイドライン番号	試験名称	限度用量
OECD TG414	Prenatal Development Toxicity Study	1,000 mg/kg 体重/日
OECD TG415	One-Generation Reproduction Toxicity Study	1,000 mg/kg 体重/日
OECD TG416	Two-Generation Reproduction Toxicity Study	1,000 mg/kg 体重/日

(5) 分類の手順

図表 3.3.42 に示す分類 JIS の判定論理に基づき、各データの信頼性を考慮し、証拠の重みづけにより分類を行う。



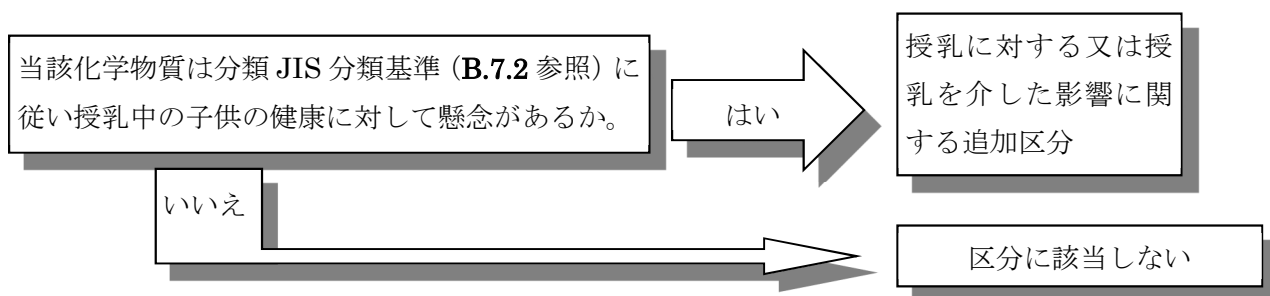
図表 3.3.42 生殖毒性の分類 JIS の判定論理

注) 分類 JIS 図 B.16 による。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.7 生殖毒性



図表 3.3.43 授乳に対する又は授乳を介した影響の分類 JIS の判定論理

注) 分類 JIS 図 B.18 による。

区分 1A：ヒトの性機能、生殖能又は子の発生に悪影響を及ぼすことが知られている物質

List 1 の情報でヒトにおいて生殖毒性が認められると明確に記載している物質が該当する。

区分 1B：性機能、生殖能又は子の発生に悪影響を及ぼすと推定される物質

List 1 の情報で、動物実験において親動物で一般毒性（母体毒性のみではなく、雌雄の親動物に対する生殖毒性以外の影響、以下同じ）が示されない用量で明確な生殖毒性が発現すると記載されている物質。

区分 2：ヒトに対する生殖／発生毒性が疑われる物質

List 1 又は List 2 の情報で次のいずれかの条件を満たす物質。ただし、「区分 1」及び「区分に該当しない」にあてはまる物は除く。

- 1) 動物試験で、親動物での一般毒性が発現する用量で明確な生殖毒性が発現すると記載されている物質。ただし、親動物での重篤な影響（死亡、顕著な体重増加抑制等）と胎児への影響の関連性を示す事例が報告されており³³、両者の関連性が明確な場合は区分 2 への分類の証拠としない。
- 2) 動物試験で親動物での一般毒性に関する記述がないが、明確な生殖毒性が発現すると記載されている物質³⁴。
- 3) ヒトでの生殖毒性に関する報告があるが、信頼性が十分とは言えない物質（区分 1 に分類されない物質）※。

※ここには、List 2 の情報でヒトにおいて生殖毒性が認められる旨の記述がある場合も

³³ Khara KS (1984) Maternal toxicity -a possible factor in fetal malformations in mice. Teratology. 29(3). 411-416.; Carny EW, et al. (2004) The Effects of Feed Restriction during in Utero and Postnatal Development in Rats. Toxicological Sciences. 82(1). 237-249.; Fleeman TL, et al. (2005) The effects of feed restriction during organogenesis on embryo - fetal development in the rat. Birth Defects Research (Part B). 74(5). 442-449.

³⁴ レビュー文献は一般的に一般毒性が出る用量が不明な場合があり、その場合は原文献に立ち戻って確認することが望まれる。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.7 生殖毒性

含まれる。

区分が決定しない場合（区分 1（1A、1B）及び区分 2 以外）

○区分に該当しない（Not classified 又は No classification）：

データを考慮したものの、上記の区分 1 あるいは 2 に該当しない場合が該当する。例えば、分類基準に従い、専門家によるレビューが行われている評価書において明確に有害性を否定する、又は有害性が極めて低いと記述している場合や、適切な生殖毒性試験が実施されており、その結果生殖毒性を示す証拠が認められない場合、ならびに区分 1 あるいは区分 2 とする十分な根拠が認められない場合には「区分に該当しない」とする。

○分類できない：上記区分を判定することができない物質

生殖毒性データが全く得られていない場合や、生殖毒性に関連する情報があるが最終的な判断をするには不十分と判断した場合は、「分類できない」とする。また、生殖毒性試験と発生毒性試験のうち片方しか評価されておらず、それが有害性を示さない場合には、片方の評価しかなされていらないことから、データ不足のため分類できないとなる。なお、片方の評価であっても、有害性を示す場合は、その知見に基づき分類する。

なお、本改定版以前の分類ガイダンスに従い、分類できないと判定されていたものが、本ガイダンスの基準においては、区分に該当しないとなる場合もある。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.8 特定標的臓器毒性（単回ばく露）

3.3.8. 特定標的臓器毒性（単回ばく露）

(1) 定義

分類 JIS では、国連 GHS に基づき以下のとおり定義されている。

3.29.17 特定標的臓器毒性、単回ばく露 (specific target organ toxicity, single exposure)

単回ばく露によって起こる特定臓器に対する特異的な非致死性^{注)}の毒性。

なお、単回ばく露は、可逆的若しくは不可逆的、又は急性若しくは遅発性の機能を損なう可能性がある、全ての重大な健康への影響を含む。

注) 非致死性の作用となっているものの、死亡動物で観察されたことをもって該当しないと判断することは不適切。瀕死など全身状態が悪化した状態で生じる 2 次的影響は除外が適当であるが、非致死用量でも影響が生じるかどうか重要。例えば神経毒性や麻酔作用を示す物質でも大量投与すれば致死性となり、これらは特定標的臓器毒性として分類すべきである。

(2) 分類基準

A) 分類 JIS による分類基準

分類 JIS における特定標的臓器毒性（単回ばく露）物質の有害性区分を図表 3.3.44 に示す。

図表 3.3.44 特定標的臓器毒性（単回ばく露）物質の有害性区分

区分	判定分類基準
区分 1	ヒトに対して重大な毒性をもつ化学物質、又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対して重大な毒性を示す可能性があるともなせる化学物質 区分 1 に化学物質を分類するには、次のいずれかによる。 a) ヒトの症例又は疫学的研究からの信頼でき、かつ、質のよい証拠。 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、又は強い毒性影響を生じたという所見。証拠の重みづけの評価の一環として使用すべき用量又は濃度ガイダンス値は図表 3.3.45 に規定する。
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もなせる化学物質 区分 2 への化学物質の分類は、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。分類を容易にするためのガイダンス値は図表 3.3.45 に規定する。例外的に、ヒトでの証拠も、化学物質を区分 2 に分類するために使用できる。
区分 3	一時的な特定臓器への影響 化学品が上記に規定した区分 1 又は区分 2 に分類される基準に適合しない特定臓器への影響をもつ場合がある。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、構造又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、麻酔作用及び気道刺激

- 3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.8 特定標的臓器毒性（単回ばく露）

性だけを含む。
区分 1～区分 3 への分類において、化学物質によって一次的影響を受けた特定標的臓器若しくは器官を明示するか、又は一般的な全身毒性物質（general toxicant）であることを明示する。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）、その目的に沿って分類する。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のがよい。例えば、肝毒性物質は、神経又は消化器官で二次的影響を起こすことがある。

注) 分類 JIS 表 B.23 による。

図表 3.3.45 単回ばく露に関するガイダンス値の範囲 a)

項目		ガイダンス値(C)範囲		
ばく露経路	単位	区分1	区分2	区分3
経口(ラット)	mg/kg 体重	$C \leq 300$	$300 < C \leq 2000$	ガイダンス値は適用しない ^{b)}
経皮(ラット又はウサギ)	mg/kg 体重	$C \leq 1000$	$1000 < C \leq 2000$	
吸入(ラット)気体	ppmV/4 時間	$C \leq 2500$	$2500 < C \leq 20000$	
吸入(ラット)蒸気	mg/L/4 時間	$C \leq 10$	$10 < C \leq 20$	
吸入(ラット)粉じん/ミスト/ヒューム	mg/L/4 時間	$C \leq 1.0$	$1.0 < C \leq 5.0$	

- a) ガイダンス値及び範囲は、あくまでもガイダンスのためのものである。すなわち、証拠の重みづけの一環として、分類を判定するためのものであって、厳密な境界値として意図されたものではない。
- b) この分類は、主に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、証拠の重みづけ評価に含まれる。

注) 分類 JIS 表 B.24 による。

B) 国連 GHS による分類基準

国連 GHS における分類基準は分類 JIS と同一の区分を採用している。また、ガイダンス値の範囲も同様である。

なお、GHS における特定標的臓器毒性（単回投与）区分 3「気道刺激性」の基準は以下のとおりである。

【国連 GHS 改訂 6 版】(3.8.2.2.1)

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と認められている。
- (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る（例：電気生理学的反応、鼻腔又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又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

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.8 特定標的臓器毒性（単回ばく露）

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する。このような動物実験は証拠の重みづ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。

また、特定標的臓器毒性（単回投与）区分3「麻酔作用」の基準は以下のとおりである。

【国連 GHS 改訂 6 版】(3.8.2.2.2)

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、協調の欠如及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、ひどい頭痛又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) 分類に用いるデータに関する考え方

A) 情報収集

情報収集に係る基本的な考え方は3.1に示した通りである。

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（家庭、作業場、環境中でのばく露など）、又は実験動物を用いた試験のいずれからも得ることができる。実験動物を用いた標準的動物試験は、ラット又はマウスにおける急性毒性試験であり、標的組織又は臓器に及ぼす毒性影響を確認するための臨床所見及び詳細な肉眼及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利用できる。

B) データ採用基準

データ採用基準は3.2に示したとおりである。また、以下の点に留意する。

- ☆ 単回ばく露で起きる特異的な非致死性の特定標的臓器毒性に関する情報が得られた場合、それがヒトの健康に対して有意の毒性作用であるかどうか、専門家の判断が必要な

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.8 特定標的臓器毒性（単回ばく露）

場合がある。

- ◇ 分類した物質が損傷を起こしたばく露経路を明示する。
- ◇ 特定標的臓器毒性の分類において考慮を払う必要があるヒト又は実験動物における毒性影響の実例を以下に示す。
 - 単回ばく露に起因する罹患
 - 中枢神経系抑制の徴候及び特殊感覚器（例：視覚、聴覚及び嗅覚）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、中枢又は末梢神経系、他の器官/器官系における重大な機能変化
 - 臨床生化学的検査、血液学的検査又は尿検査の項目における一貫した重大で有害な変化
 - 剖検時に観察され、又はその後の病理組織学的検査時に認められた、又は確認された重大な臓器損傷
 - 再生能力を有する生体臓器における多発性又はびまん性壊死、線維症又は肉芽腫形成
 - 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
 - 再生が不可能な生体臓器における明白な細胞死（細胞の変性及び細胞数の減少を含む）の証拠

(4) 分類の指針

A) 基本的な考え方

分類は、ヒトでの疾患の発生情報、疫学情報及び実験動物を用いて実施した試験結果を含む利用可能な全ての証拠の重みづけに基づいて判定される。

B) ヒト又は動物試験データによる分類

ヒトのデータは、動物データに優先する。

C) 区分に該当しないとなる場合

データを考慮したものの、上記の区分 1/2/3 に該当しない場合が該当する。例えば、分類基準に従い、専門家によるレビューが行われている評価書において明確に有害性を否定する、又は有害性が極めて低いと記述している場合や、適切な毒性試験において標的臓器毒性を示す証拠が認められない場合、ならびに区分 1/2/3 とする十分な根拠が認められない場合に、区分に該当しないとする。

D) 特定標的臓器毒性（単回ばく露）の分類における蒸気吸入ガイダンス値の扱い

特定標的臓器毒性（単回ばく露）の分類については、動物データをもとに区分する「ガイ

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.8 特定標的臓器毒性（単回ばく露）

「ダンス値」が図表 3.3.45（国連 GHS 改訂 6 版表 3.8.1）に示されており、蒸気吸入については mg/L を単位としたものとなっている。しかし、急性毒性の判定基準の図表 3.3.1 のような蒸気の気相ばく露に関する注記はなされていない。従って、特定標的臓器毒性（単回ばく露）では蒸気吸入時の毒性発現濃度を mg/L で調べ、表に示された値と比較して評価することとする。原文献の記載が ppmV であれば単位を mg/L に変換し比較する。

飽和蒸気圧を超える濃度であればミスト（あるいは粉じん）として急性毒性の場合を参考に扱う。

E) 留意事項

特に刺激性を有する化学物質の経口投与試験の場合、強制経口投与と飼料あるいは飲料水に添加して投与する場合とでは毒性標的臓器・毒性発現機序が異なり、それに伴い試験結果のヒトへの外挿が全く異なる場合があることに注意が必要である（例えば、前胃に見られるびらん、潰瘍などという所見は強制経口という手法でなければ出現しない病変であり、ヒトには外挿出来ない）。さらに、分類に際しては、以下の点に留意する。

- ◇ 影響を受ける臓器が特定できる場合は、該当する区分と影響を受ける臓器を明確にする。臓器が特定できない場合は、「全身毒性」と考える（例：区分 1（肝臓、腎臓、血液）、区分 1（全身毒性））。
- ◇ 区分 3 は、区分 1 又は区分 2 と同時に分類することができる（例：区分 1（肝臓）、区分 3（気道刺激性）又は区分 2（肝臓）、区分 3（気道刺激性））。
- ◇ 区分 1（呼吸器）や区分 2（呼吸器）に分類される場合は、区分 3（気道刺激性）として分類しない。
- ◇ 区分 1（中枢神経系）や区分 2（中枢神経系）に分類される場合であっても、区分 3（麻酔作用）として分類することができる。

(5) 分類の手順

区分 1: ヒトに対して重大な毒性をもつ化学物質、又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対して重大な毒性を示す可能性があるものとみなせる化学物質

以下の【判定基準 1a】又は【判定基準 1b】に該当するものを区分 1 とする。

【判定基準 1a】 List 1 でヒトへの毒性症状を誘発する証拠がある。

(注意事項)

- ◇ 影響を受ける臓器のうち、明らかに二次的影響とわかる場合は分類対象から除外する。二次的影響か否かについては、必要に応じ専門家の判断が必要である。二次的影響かどうか判断が難しい場合は、影響を受ける全ての器官を考慮する。
- ◇ 呼吸器系への局所影響は、区分 1（呼吸器）とする。ただし、気道以外の局所影響、例えば腐食性/刺激性物質を経口投与した場合の消化器系での刺激性/炎症性反応は、皮膚

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.8 特定標的臓器毒性（単回ばく露）

腐食性などの他の毒性項目に該当するものとして、特定標的臓器には分類しない。

- ◇ 軽微な毒性症状（微熱、だるいなど）のみが記載されている場合は、そのデータからのみでは分類しない。
- ◇ List 1 に記載された影響を受けている臓器は全て考慮する。ただし、同じ試験に基づいて複数の評価書での臓器の記載が異なるときは、共通に記載されている臓器を主に考慮する。毒性症状のみが記載され、影響を受けた臓器が特定できない場合は、全身毒性とする。
- ◇ 1 例のみの症例報告は基本的に採用しない。

【判定基準 1b】 次の条件を全て満たしている動物試験において、重大な毒性影響が認められる。

- 1) 動物種は問わない。
- 2) ばく露量が明らかで、ガイダンス値の区分 1 の範囲で毒性影響がみられる。
- 3) List 1 に記載されている、又は List 2 で適切に実施された試験（OECD TG に従った GLP 適合試験が最も望ましい）であり、一定の評価（複数者のレビュー）を受けているもの。

（注意事項）

- ◇ 影響を受ける臓器のうち、明らかに二次的影響とわかる場合は除外する。二次的影響か否かについては、必要に応じ専門家の判断を求める。
- ◇ 呼吸器系への局所影響も適用可能である。ただし、気道以外の局所影響、例えば腐食性/刺激性物質を経口投与した場合の消化器系での刺激性/炎症性反応は、皮膚腐食性などの他の毒性項目に該当するものとして、特定標的臓器には分類しない。
- ◇ 軽微な毒性症状（微熱など）のみが記載されている場合は、そのデータからのみでは分類しない。
- ◇ List 1 に記載された影響を受けている臓器は全て考慮する。ただし、同じ試験に基づいて複数の評価書での臓器の記載が異なるときは、共通に記載されている臓器を主に考慮する。毒性聴講のみが記載され、影響を受けた臓器が特定できない場合は、全身毒性とする。

区分 2：実験動物を用いた試験の証拠等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るとみなせる化学物質

以下の【判定基準 2a】又は【判定基準 2b】に該当するものを区分 2 とする。

【判定基準 2a】 List 2 でヒトへの毒性症状を誘発する証拠がある。

（注意事項）

区分 1 における【判定基準 1a】（注意事項）に準じる。

3 健康有害性分類ガイダンス
3.3 健康有害性の分類
3.3.8 特定標的臓器毒性（単回ばく露）

【判定基準 2b】 次の条件を全て満たしている動物試験において、重大な毒性影響が認められる。

- 1) 動物種は問わない。
- 2) ばく露量が明らかで、ガイダンス値の区分 2 の範囲で毒性影響がみられる。（複数の文献があった場合は、ばく露量の最も小さいもので判断する）
- 3) List 1 又は List 2 に記載されている。

（例外事項） 動物種は問わないが、ばく露量が明らかで、ガイダンス値の区分 1 の範囲にあるものでも、List 2 のみに記載があり、【判定基準 1b】 の条件（OECD TG 試験でかつ一定の評価を受けている）に適合しない場合は、例外的に区分 2 として分類する。

（注意事項）

区分 1 における【判定基準 1b】（注意事項）に準じる。

区分 3：一時的な特定臓器への影響

【判定基準 3】 次の条件を全て満たしているヒトでの証拠又は動物試験

- 1) ばく露後、短期間だけ、気道刺激性又は麻酔作用の分類基準に適合する影響が認められる場合。
- 2) その作用に回復性が認められる。
- 3) List 1 又は List 2 に記載されている。

（注意事項）

- ◇ 神経系機能抑制や行動抑制を根拠とした麻酔作用を示唆する影響は、区分 3 に分類する。
- ◇ 気道刺激性の場合、呼吸器系により重篤な影響が観察される場合は、区分 1 又は 2 に分類し、区分 3 は適用しない。麻酔作用についても、影響が本質的に一時的でないものならば、区分 1 又は 2 を適用する。
- ◇ 気道刺激性、麻酔作用物質のいずれであるか明確にする（例：区分 3（気道刺激性））。
- ◇ 軽度の可逆的な神経系への抑制的影響は、麻酔作用として捉えることもできる。

- 3 健康有害性分類ガイダンス
 - 3.3 健康有害性の分類
 - 3.3.9 特定標的臓器毒性（反復ばく露）

3.3.9. 特定標的臓器毒性（反復ばく露）

(1) 定義

分類 JIS では、国連 GHS に基づき以下のとおり定義されている。

3.29.18 特定標的臓器毒性、反復ばく露（specific target organ toxicity, repeated exposure）

反復ばく露によって起こる特定臓器に対する特異的な非致死性^{注)}の毒性。

なお、反復ばく露は、可逆的若しくは不可逆的、又は急性若しくは遅発性の機能を損なう可能性がある、全ての重大な健康への影響を含む。

注) 非致死性の作用となっているものの、死亡動物で観察されたことをもって該当しないと判断することは不適切。瀕死など全身状態が悪化した状態で生じる 2 次的影響は除外が適当であるが、非致死用量でも影響が生じるかどうか重要。例えば神経毒性や麻酔作用を示す物質でも大量投与すれば致死的となり、これらは特定標的臓器毒性として分類すべきである。

分類基準

A) 分類 JIS による分類基準

分類 JIS における特定標的臓器毒性（反復ばく露）物質の有害性区分を**図表 3.3.46**に示す。

図表 3.3.46 特定標的臓器毒性（反復ばく露）物質の有害性区分

区分	判定分類基準
区分 1	<p>ヒトに対して重大な毒性をもつ化学物質、又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対して重大な毒性をもつ可能性があるとみなせる化学物質</p> <p>区分 1 に化学物質を分類するには、次のいずれかによる。</p> <p>a) ヒトの症例又は疫学的研究からの信頼でき、かつ、質のよい証拠。</p> <p>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、又は強い毒性影響を生じたという所見。証拠の重みづけの評価の一環として使用する用量、又は濃度のガイダンス値は図表 3.3.47に規定する。</p>
区分 2	<p>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みなせる化学物質</p> <p>区分 2 への化学物質の分類は、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。分類を容易にするためのガイダンス値は図表 3.3.47に規定する。例外的に、ヒトでの証拠も、化学物質を区分 2 に分類するために使用できる。</p>
<p>いずれの区分への分類においても、化学物質によって一次的影響を受けた特定標的臓器、若しくは器官を明示するか、又は一般的な全身毒性物質(general toxicant)であることを</p>	

3 健康有害性分類ガイダンス
 3.3 健康有害性の分類
 3.3.9 特定標的臓器毒性（反復ばく露）

明示する。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）、その目的に沿って分類する。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のがよい。例えば、肝毒性物質は、神経又は消化器官に二次的影響を起こすことがある。

注) 分類 JIS 表 B.26 による。

図表 3.3.47 反復ばく露に関するガイダンス値

項目		ガイダンス値(C)範囲	
ばく露経路	単位	区分 1	区分 2
経口(ラット)	mg/kg 体重/日	$C \leq 10$	$10 < C \leq 100$
経皮 (ラット又はウサギ)	mg/kg 体重/日	$C \leq 20$	$20 < C \leq 200$
吸入(ラット)気体	ppmV/6 時間/日	$C \leq 50$	$50 < C \leq 250$
吸入(ラット)蒸気	mg/L/6 時間/日	$C \leq 0.2$	$0.2 < C \leq 1.0$
吸入(ラット) 粉じん/ミスト/ヒューム	mg/L/6 時間/日	$C \leq 0.02$	$0.02 < C \leq 0.2$

注) 分類 JIS 表 B.27 及び表 B.28 による。

B) 国連 GHS による分類基準

国連 GHS における分類基準は分類 JIS と同一の区分を採用している。また、ガイダンス値の範囲も同様である。

(2) 分類に用いるデータに関する考え方

A) 情報収集

情報収集に係る基本的な考え方は 3.1 に示した通りである。

特定標的臓器毒性（反復ばく露）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、作業場若しくは環境中でのばく露）、又は実験動物を用いて実施した試験のいずれからも得ることができる。この情報を提供するラット又はマウスにおける標準的動物試験は、28 日間、90 日間又は生涯試験（2 年間まで）である。この観点から単回ばく露の評価とは異なることに注意する必要がある。

B) データ採用基準

データ採用基準は 3.2 に示したとおりである。また、以下の点に留意する。

- ✧ 反復ばく露で起きる特異的な非致死性の特定標的臓器毒性に関する情報が得られた場合、それがヒトの健康に対して有意の毒性作用であるかどうか、専門家の判断が必要な場合がある。
- ✧ 特定標的臓器毒性の分類において考慮を払う必要があるヒト又は実験動物における毒性影響の実例を以下に示す。
 - 反復あるいは長期ばく露に起因する罹患又は死亡。比較的低い用量/濃度においても、当該物質又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

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.9 特定標的臓器毒性（反復ばく露）

毒過程が機能しなくなることによって、反復ばく露で罹患又は死亡に至る可能性がある

- 中枢神経系抑制、及び特定の感覚器（例えば視覚、聴覚及び嗅覚）に及ぼす影響を含む、中枢又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
- 臨床生化学的検査、血液学的検査又は尿検査の項目における、一貫した重大で有害な変化
- 剖検時に観察され、又はその後の病理組織学的検査時に認められ、又は確認された、重大な臓器損傷
- 再生能力を有する臓器における多発性又はびまん性壊死、線維症又は肉芽腫形成
- 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）
- 再生が不可能な生体臓器における明白な細胞死の証拠（細胞の変性及び細胞数の減少を含む）

以下に記載されている有害性は、国連 GHS 及び分類 JIS において別の有害性として扱われているので、特定標的臓器毒性には含まれない。

－急性毒性（3.3.1）

－皮膚腐食性／刺激性（3.3.2）

－眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性（3.3.3）

－呼吸器感作性又は皮膚感作性（3.3.4）

－生殖細胞変異原性（3.3.5）

－発がん性（3.3.6）

－生殖毒性（3.3.7）

－誤えん有害性（3.5.10）

(3) 分類の指針

A) 基本的な考え方

分類は、ヒトでの疾患の発生情報、疫学情報及び実験動物を用いて実施した試験結果を含む利用可能な全ての証拠の重みづけに基づいて判定される。

B) ヒト又は動物試験データによる分類

ヒトの陽性データは、動物データに優先する。

C) 区分に該当しないとなる場合

データを考慮したものの、上記の区分 1 あるいは 2 に該当しないと考えられる場合。例えば、分類基準に従い、専門家によるレビューが行われている評価書において明確に有害性

3 健康有害性分類ガイダンス
3.3 健康有害性の分類
3.3.9 特定標的臓器毒性（反復ばく露）

を否定する、又は有害性が極めて低いと記述している場合や、適切な毒性試験において標的臓器毒性を示す証拠が認められない場合、ならびに区分 1 あるいは 2 とする十分な根拠が認められない場合に、区分に該当しないとなる。

D) 特定標的臓器毒性（反復ばく露）の分類における蒸気吸入ガイダンス値の扱い

特定標的臓器毒性（反復ばく露）の分類については、動物データをもとに区分する際に利用する「ガイダンス値」が図表 3.3.47（国連 GHS 改訂 6 版表 3.9.1、表 3.9.2）に示されており、蒸気の気相ばく露については mg/L を単位としたものとなっている。しかし、急性毒性用の表 3.1.1. のような蒸気吸入に関する注記はなされておらず、国連 GHS 改訂 6 版にも記載はない。従って、特定標的臓器毒性（反復ばく露）では蒸気吸入時の毒性発現濃度を mg/L で調べ、表に示された値と比較して評価することとする。原資料の記載が ppmV であれば単位を mg/L に変換し比較する。

飽和蒸気圧を超える濃度であればミスト（あるいは粉じん）として急性毒性の場合を参考に扱う。

E) 留意事項

分類に際しては、以下の点に留意する。

- ◇ 影響を受ける臓器が特定できる場合は、該当する区分と影響を受ける臓器を明確にする。臓器が特定できない場合は、「全身毒性」と考える（例：区分 1（肝臓、腎臓、血液）、区分 1（全身毒性））。

(4) 分類の手順

区分 1: ヒトに対して重大な毒性をもつ化学物質、又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対して重大な毒性をもつ可能性があるともみなせる化学物質

以下の【判定基準 1a】又は【判定基準 1b】に適合するものを「区分 1」とする。

【判定基準 1a】

List 1 でヒトへの毒性症状を誘発する証拠がある。

(注意事項)

- ◇ 影響を受ける臓器のうち、明らかに二次的影響とわかる場合は分類対象から除外する。二次的影響か否かについては、必要に応じて専門家の判断を求める。二次的影響かどうか判断が難しい場合は、影響を受ける全ての器官を考慮する。
- ◇ 呼吸器系への局所影響は、「区分 1（呼吸器）」とする。ただし、気道以外の局所影響、例えば腐食性/刺激性物質を経口投与した場合の消化器系での刺激性/炎症性反応は、皮膚腐食性などの他の毒性項目で評価されているので、特定標的臓器の分類には考慮しない。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.9 特定標的臓器毒性（反復ばく露）

- ◇ 軽微な毒性症状（微熱、だるいなど）のみが記載されている場合は、そのデータのみからは分類しない。
- ◇ List 1 に記載された影響を受けている臓器は全て考慮する。ただし、同じ試験に基づいて複数の評価書での臓器の記載が異なるときは、共通に記載されている臓器を主に考慮する。毒性症状のみが記載され、影響を受けた臓器が特定できない場合は、全身毒性として記載する。
- ◇ 1 例のみの症例報告は基本的に採用しない。

【判定基準 1b】

次の条件を全て満たしている動物試験において重大な毒性が認められる。

- 1) 動物種は問わない
- 2) ばく露量が明らかで、ガイダンス値の区分 1 の範囲で毒性影響がみられる
- 3) List 1 に記載されている、又は List 2 で適切に実施された試験（OECD TG に従った GLP 適合試験が最も望ましい）であり、かつ一定の評価（複数者のレビュー）を受けているもの。

（注意事項）

- ◇ 標準的動物試験はラット又はマウスにおける 28 日間、90 日間又は生涯試験（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、詳細な肉眼的及び病理組織学的検査を含んでいる。
- ◇ ラット又はマウス以外の動物種を用いて実施された反復投与試験のデータも参照する。
- ◇ その他の長期ばく露試験、例えば、発がん性試験、神経毒性試験又は生殖毒性試験も、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しうることに留意する。
- ◇ 影響を受ける臓器のうち、明らかに二次的影響とわかる場合は除外する。二次的影響か否かについては、必要に応じ専門家の判断を求める。
- ◇ 吸入ばく露による呼吸器系への局所影響も適用可能である。ただし、気道以外の局所影響、例えば腐食性／刺激性物質を経口投与した場合の消化器系での刺激性/炎症性反応は、皮膚腐食性等の他の毒性項目に該当するものとして、特定標的臓器には分類しない。
- ◇ 毒性徴候のみが記載され、影響を受けた臓器が特定できない場合は、全身毒性とする。
- ◇ 反復ばく露では原則として 14 日以上（かつ吸入ばく露では 1 回のばく露時間が 1 時間以上）の反復ばく露等のデータがある場合とする。ばく露量とガイダンス値の比較を行う場合は、日数及び 1 回当たりのばく露時間をガイダンス値の条件（90 日・6 時間／日）と比較してガイダンス値を補正（ばく露日数及び 1 日ばく露時間で反比例計算）する。ただし、90 日を超える反復ばく露データでは 1 日当たりのばく露時間についてのみ補正を行い、日数による補正は実施しない。

- 3 健康有害性分類ガイダンス
- 3.3 健康有害性の分類
- 3.3.9 特定標的臓器毒性（反復ばく露）

区分 2：動物実験等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みなせる化学物質

以下の【判定基準 2a】又は【判定基準 2b】に適合するものを区分 2 とする。

【判定基準 2a】

List 2 でヒトへの毒性症状を誘発する証拠がある。

(注意事項)

区分 1 における【判定基準 1a】(注意事項) に準じる。

【判定基準 2b】

次の条件を全て満たしている動物試験において、重大な毒性影響が認められる。

- 1) 動物種は問わない。
- 2) ばく露量が明らかで、ガイダンス値の区分 2 の範囲で毒性影響がみられる。(複数の文献があった場合は、ばく露量の最も小さいもので判断する)
- 3) List 1 又は List 2 に記載されている。

(例外事項) 動物種は問わないが、ばく露量が明らかで、ガイダンス値の区分 1 の範囲にあるものでも、List 2 のみに記載があり、【判定基準 1b】の条件 (OECD TG 試験でかつ一定の評価を受けている) に適合しない場合は、例外的に区分 2 として分類する。

(注意事項)

区分 1 における【判定基準 1b】(動物試験について) 及び (注意事項) に準じる。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.10 誤えん有害性

3.3.10. 誤えん有害性

(1) 定義

分類 JIS では、国連 GHS に基づき以下のとおり定義されている。

なお、JIS Z 7252:2014 においては、「吸引力呼吸器有害性」と記載されていたが、JIS Z 7252:2019 では、「誤えん有害性」に変更された。

3.29.19 誤えん有害性 (aspiration hazard)

誤えんの後、化学肺炎若しくは種々の程度の肺損傷を引き起こす性質、又は死亡のような重篤な急性の作用を引き起こす性質。

3.29.20 誤えん (aspiration)

液体又は固体の化学品が、口若しくは鼻くう（腔）から直接、又はおう（嘔）吐によって間接的に気管及び下気道へ侵入すること。

注記 “誤えん” は、原因物質が喉頭、咽頭部分の上気道と上部消化器官との分岐部分に入り込んだ場合、吸気によって引き起こされる。

(2) 分類基準

A) 分類 JIS による分類基準

分類 JIS における誤えん有害性物質の有害性区分を図表 3.3.48 に示す。

図表 3.3.48 誤えん有害性物質の有害性区分

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化学物質、又はヒトへの誤えん有害性があるとみなされる化学物質	区分 1 に分類する化学物質を次に示す。 a) ヒトに関する信頼度が高く、かつ、質のよい有効な証拠に基づく(注記参照) b) 40°C で測定した動粘性率が 20.5 mm ² /s 以下の炭化水素

注記 1) 区分 1 に含まれる化学物質の例は、ある種の炭化水素であるテレピン油及びパイン油である。

注記 2) 分類 JIS 表 B.30 による。

B) 国連 GHS による分類基準

国連 GHS では、分類 JIS の区分 1 に加えて、区分 2 を設定している。GHS 分類について以下に示す。

【国連 GHS 改訂 6 版】

表 3.10.1 誤えん有害性の区分³⁵

区分	判定基準
----	------

³⁵ 国連 GHS 改訂 6 版で、「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。」(3.10.1.6.4) とされた。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.10 誤えん有害性

区分 1: ヒトへの誤えん有害性があると知られている、又はヒトへの誤えん有害性があるとみなされる化学物質	区分 1 に分類される物質: (a) ヒトに関する信頼度が高く、かつ質の良い有効な証拠に基づく(注記 1 を参照); 又は (b) 40°C で測定した動粘性率が 20.5 mm ² /s 以下の炭化水素の場合。
区分 2: ヒトへの誤えん有害性があると推測される化学物質	40°C で測定した動粘性率が 14 mm ² /s 以下で区分 1 に分類されない物質であって、既存の動物実験、ならびに表面張力、水溶性、沸点及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及びパイン油である。

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

(3) 分類に用いるデータに関する考え方

A) 情報収集

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。動物試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。

B) データの採用基準

データ採用基準は 3.2 に示したとおりである。また、以下の点に留意する。

- ☆ 化学物質の誤えんに関する医学文献レビューにより、いくつかの炭化水素(石油留分)及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が明らかにされた。一級アルコール、及びケトンは動物試験においてのみ誤えん有害性が示されている。

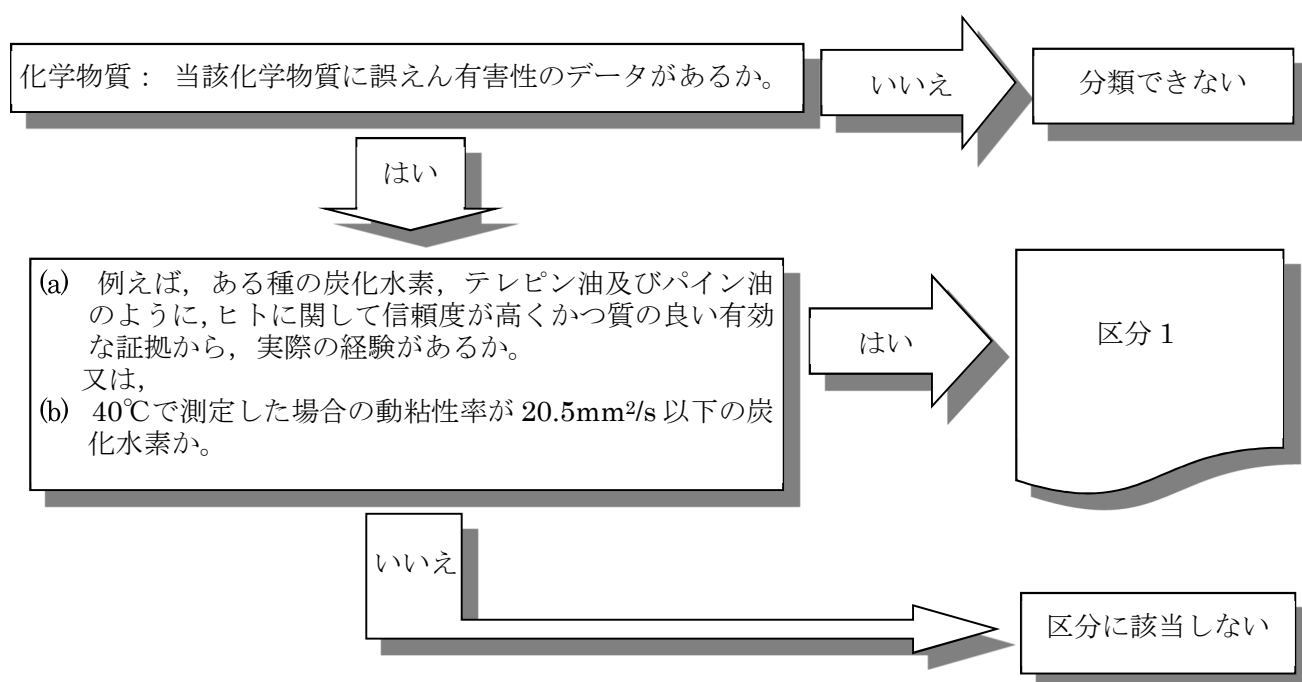
(4) 分類の指針

A) 基本的な考え方

分類は、ヒトでの疾患の発生情報、疫学情報及び実験動物を用いて実施した試験結果を含む利用可能な全ての証拠の重みづけに基づいて、

3 健康有害性分類ガイダンス
3.3 健康有害性の分類
3.3.10 誤えん有害性

図表 3.3.49 に従って判定される。



図表 3.3.49 誤えん有害性の分類フロー

注) 分類 JIS 図 B.24 による。

B) ヒト又は動物試験データによる分類

基本的にはヒトにおける知見を分類に用いる。適切なヒト知見がない場合は、40°Cの動粘性率に基づく。

3 健康有害性分類ガイダンス

3.3 健康有害性の分類

3.3.10 誤えん有害性

C) 区分に該当しない場合

誤えん有害性については、分類 JIS では国連 GHS 区分 2 を採用していないため、当該区分に該当する場合には、区分に該当しないとなる。

(5) 分類の手順

【判定基準 1a】又は【判定基準 1b】に適合するものを区分 1 とする。

【判定基準 1a】

List 1 又は List 2 でヒトで誤えんにより化学性肺炎を引き起こした旨の記述がある。

(注意事項)

- 1) 動粘性率は考慮しない
- 2) 液体及び固体（粉体）が対象であり、気体は除外する。気相に浮遊したものの吸入ではなく、液体・固体の誤えんに関わるものであるため、エアロゾル、ダスト及びミストについては国連 GHS 改訂 6 版 3.10.1.6.5.を参照し、当該物質の性状や提供される容器（スプレー缶等）の性能等を加味して判断する（気相に浮遊した状態で気道・呼吸器に吸入される場合は対象外となる）。

【判定基準 1b】

炭化水素であって、かつ動粘性率が 40°C で 20.5 mm²/s 以下である。

(注意事項)

- ◇ ヒトの証拠の有無は考慮しない
- ◇ 粘性率は温度に依存し、液体の場合、一般には温度が高いほど粘性率は小さくなる。よって、粘性率を密度で除して求められる動粘性率についても常温で 20.5 mm²/s 以下なら、区分 1 とする。ただし、液体の粘性率の温度依存性は、直線的でないものがほとんどなので、当該物質の 40°C での粘性率を確認、又は個別物質で認められた経験式より推定した方が望ましい。
- ◇ 液体及び固体が対象であり、気体は除外する。気相に浮遊したものの吸入ではなく、液体・固体の誤えんに関わるものであるため、エアロゾル、ダスト及びミストについては国連 GHS 改訂 6 版 3.10.1.6.5.を参照し、当該物質の性状や提供される容器（スプレー缶等）の性能等を加味して判断する（気相に浮遊した状態で気道・呼吸器に吸入される場合は対象外となる）。
- ◇ 炭化水素とは、基本的に炭素と水素からなるものとし、直鎖ではない場合もここに含めるとする。ハロゲン置換体等はケースバイケースで検討する。

◆動粘性率に係る一般的注意◆

- ◇ 粘性率は、cgs 単位で書かれることが多い（dyn・s/cm²=poise（又は P））ため、下

- 3 健康有害性分類ガイダンス
- 3.3 健康有害性の分類
- 3.3.10 誤えん有害性

記の換算式を適宜活用する。

$$1 \text{ poise} = 0.1 \text{ Pa}\cdot\text{s}$$

- ☆ 分類基準は動粘性率を参照している。以下に、粘性率から動粘性率への変換式を示す。

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