

## 第 3 部 G H S 健康有害性分類マニュアル

### [ 3 - 1 ] 分類判定に利用可能な情報

以下に示す参照すべき情報源から必要なデータを入手して、分類基準に基づき分類区分を行う。

下記に示したものは、総説的なものあるいはデータベースとして参考となる主な情報源とその優先順位 ( Priority ) である。各々の Priority の中では、情報源の信頼性に大幅な差はなく、優先順位はない。ただし、それぞれの情報源の対象毒性指標には違いのある場合がある ( 例えば、IARC は発がん性や変異原性関連情報に特化しているなど )。また、ここに挙げたもの以外の信頼性のある有用な情報源 ( 例えば、農薬における JMPR など ) の利用を制限するものではない。なお、情報源に記載されている物質数は 2004 年 10 月現在の概数である。

分類調査に際しては、まず、Priority 1 にある既入手済みあるいは閲覧可能なすべての評価文書にあたり、当該物質情報の有無を確認するとともに、選択した情報源に必要な情報がない、あるいは不足している場合は他の情報源を追加して調べる。Priority 1 で必要な情報が確保できない場合は、Priority 2 にあたり、同様に調査を進める。Priority 3 は参考のためのもので、原則として調査する必要はない。

#### Priority 1 :

国際機関、主要各国等で作成され、信頼性が認知されている情報源であり、原則として、一次資料に遡ることができ、必要な場合に情報の確からしさを確認できる評価文書や成書である。

- 1-1) (財)化学物質評価研究機構(CERI):「化学物質安全性(ハザード)データ集」(2005/9 現在 294 物質)

[http://www.cerij.or.jp/ceri\\_ip/koukai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_ip/koukai/sheet/sheet_indx4.htm)

[http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk\\_list.html?table\\_name=hyoka&rank=sheet&sort=cas&page=1](http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka&rank=sheet&sort=cas&page=1)

- 1-2) (財)化学物質評価研究機構(CERI)・(独)製品評価技術基盤機構(NITE):「有害性評価書」(2005/9 現在 99 物質:継続作成中)

[http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk\\_search\\_frm.html?search\\_type=list](http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_search_frm.html?search_type=list)

- 1-3) (独)製品評価技術基盤機構:「初期リスク評価書」

<http://www.safe.nite.go.jp/risk/riskdoc2.html>

- 1-4) 厚生省試験報告:「化学物質毒性試験報告」化学物質点検推進連絡協議会(300 物質)

<http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/html/db1-j.html>

- 1-5) 環境省環境リスク評価室:「化学物質の環境リスク評価」第 1 巻、第 2 巻、第 3 巻(2005/9 現在)

<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>

- 1-6) OECD: SIDS レポート ( SIDS Initial Assessment Report )( 2004/11 現在 180 物質 )

<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDsids/sidspub.html>

- 1-7) WHO/IPCS:「環境保健クライテリア ( EHC )」( 2005/9 現在 No.1~No.231 )

<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>

- <http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/en/index.html>  
EHC 日本語訳「化学物質の安全性評価 第1集、第2集、第3集、第4集」  
企画/編集 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部 発行所 化学工業日報社  
EHC 日本語抄訳：<http://www.nihs.go.jp/DCBI/PUBLIST/ehchsg/>
- 1-8) WHO/IPCS：「国際簡潔評価文書（CICAD）」（Concise International Chemical Assessment Documents）[http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/CICAD Executive Summary](http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/CICAD_Executive_Summary.pdf) の抄訳および全文訳（2005年現在 84物質）  
<http://www.nihs.go.jp/cicad/cicad2.html>
- 1-9) 米国産業衛生専門家会議：ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (7<sup>th</sup> edition, 2001)（690物質）  
及び“TLVs and BEIs”（ACGIH、毎年発行）
- 1-10) ドイツ学術振興会(DFG)：“Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 1～20.（300物質）  
及び“List of MAK and BAT values”（DFG、毎年発行）
- 1-11) EU：リスク評価書（EU Risk Assessment Report）（2005/9現在 1巻～55巻）  
以下のサイトの“DOCUMENT”タブ “RISK ASSESSMENT”からアクセス可。  
<http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/>
- 1-12) カナダ、オーストラリア：Assessment Report  
Environment Canada：Priority Substance Assessment Reports（2005/9現在 66物質）  
Australia NICNAS：Priority Existing Chemical Assessment Reports（2005/9現在 No.1～No.26）  
各々、以下の(独)製品評価技術基盤機構のサイトにある“各国有害性評価対象物質”からアクセス可能。  
[http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk\\_search\\_frm.html?search\\_type=list](http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_search_frm.html?search_type=list)
- 1-13) European Center of Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals(ECETOC)：  
Technical Report シリーズ（100物質）及び JACC Report シリーズ
- 1-14) Patty's Toxicology (5<sup>th</sup> edition, 2001)
- 1-15) WHO 国際がん研究機関(IARC):IARC Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, <http://monographs.iarc.fr/> 又は  
<http://monographs.iarc.fr/htdig/search.html>  
上記のサイトでは、評価書のうち.Summary of Data reported and Evaluation のみ閲覧可能である。全文は IARC 発行の刊行物にて確認する。
- 1-16) 米国 EPA Integrated Risk Information System (IRIS)：<http://www.epa.gov/iris/>
- 1-17) 米国国家毒性プログラム (NTP)：<http://ntp-server.niehs.nih.gov/>
- NTP Database Search Home Page:  
[http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp\\_tox/index.cfm](http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm)  
[For Standard Toxicology & Carcinogenesis Studies, Reproductive Studies, Developmental Studies, Immunology Studies, Genetic Toxicity Studies]  
又は、<http://ntp-server.niehs.nih.gov/> Study Results & Research Projects  
Study Data Searches

- Report on Carcinogens:  
<http://ntp-server.niehs.nih.gov/> Public Health Report on Carcinogens 11<sup>th</sup> RoC (The 11<sup>th</sup> RoC contains 246 entries, 58 of which are listed as *known to be human carcinogens* and with the remaining 188 being listed as *reasonably anticipated to be human carcinogens*.)  
 あるいは、<http://ehp.niehs.nih.gov/roc/toc10.html> 又は  
<http://ehp.niehs.nih.gov/ntp/docs/ntp.html>
- 発がん性テクニカルレポート  
<http://ntp-server.niehs.nih.gov/> Study Results & Research Projects  
 NTP Study Reports (発がん性を含む各種試験報告書/抄録) Long-term TR1~TR533 (発がん性のレポート)  
 1-19) 日本産業衛生学会「許容濃度の勧告(2004年度)」, 産衛誌 46 巻、p124-148, 2004

なお、EHC、CICAD、IARC などを含む WHO 関連評価文書は以下のサイト(1)から一括検索及び閲覧可能で、また、国際機関を含む日本、米国などいくつかの国の有害性評価文書が以下のサイト(2)からリンクされている：

(1) <http://www.inchem.org/>

(2) [http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk\\_search\\_frm.html?search\\_type=list](http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_search_frm.html?search_type=list)

### **Priority 2 :**

一次資料を要約収集したデータベース等。

2-1) 米国国立労働衛生研究所 (NIOSH): RTECS (156,000 物質)

2-2) WHO/IPCS : 「ICSC カード (International Chemical Safety Cards)」(1,400 物質)

国際的にレビューされているため信頼性は高く priority 1 レベルであるが、引用文献が表示されていないため priority 2 とした。

<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm>

「IPCS カード日本語版」: <http://www.nihs.go.jp/ICSC/>

2-3) EU European Chemicals Bureau (ECB)

International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) (2,000 物質)

IUCLID CD-ROM (Update 版 Edition 2 - 2000) (2,600 物質)

以下のサイトから IUCLID のデータをダウンロードできる：

<http://ecb.jrc.it/esis/esis.php?PGM=hpv&DEPUIIS=autre>

2-4) EU 第 7 次修正指令 Annex (最新版：委員会指令第 29 次適応化指令)：

Annex 1 の分類結果 (7400 物質)；European Chemicals Bureau (ECB) “SEARCH CLASSLAB”より検索可能

<http://ecb.jrc.it/classification-labelling/>

2-5) HSDB: Hazardous Substance Data Bank.

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

2-6) ATSDR: Toxicological Profile

<http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>

2-7) Hazardous Substance Fact Sheet (New Jersey Department of Health and Senior Services): <http://www.state.nj.us/health/eoh/rtkweb/rtkhsfs.htm>

2-8) Sittig's Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens (4<sup>th</sup> edition, 2002)

2-9) German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance: "BUA Report" (230 物質、ただし公開サイトからは full report は入手できない。)

2-10) Dreisbach's Handbook of Poisoning (13<sup>th</sup> edition, 2002)

### **Priority 3 :**

一次文献検索および参考データベースである。原則としてこれらを調査する必要はない。なお、既存の MSDS 等から各製品の有害性情報が入手可能だが、健康有害性に関する GHS 分類には使用すべきでない。

#### 3-1) 文献データベース (一次文献情報の検索)

- Pub-Med/NLM (原文献調査)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
- NLM TOXNET (TOXLINE (原文献調査)を含むオンライン検索)  
<http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>
- JICST 科学技術(医学)文献ファイル (JOIS オンライン検索)  
<http://pr.jst.go.jp/db/db.html>

#### 3-2) 化学物質に関する総合情報データベース

- (独)製品評価技術基盤機構「化学物質総合情報提供システム」:  
<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>
- GESTIS-database on hazardous substances (BIA) :  
<http://www.hvbg.de/e/bia/fac/stoffdb/index.html>
- (独)国立環境研究所「WebKis-Plus 化学物質データベース」:  
<http://w-chemdb.nies.go.jp/>

### **複数データが存在する場合の優先順位**

信頼できる機関において評価されたデータ (例えば Priority 1 に示した参考資料から得られたもの)。

報告書のデータに信頼性があると判断できるもの (GLP 試験機関による測定であること、あるいは判断の根拠となるデータが明記されて評価されていること等)

その他の情報源から収集したデータ (例えば Priority 2、3 に示した参考資料から得られたもの)

同じ優先順位のデータが複数存在する場合には、できるだけ最新のデータであること、あるいは発表された文献の信頼性等を考慮する。

最終的には安全サイドのデータを採用するが、その際に、他のデータと比較して異常値

と思われるものは除外する。また、複数データに基づく分類結果がいくつかの危険有害性区分に跨る場合には、一番多くデータが存在する区分を採用することができる。

## [3 - 2] 健康有害性の分類

### (3 - 2 - 1) 急性毒性

#### A) 評価基準

	区分 1	区分 2	区分 3	区分 4	区分 5
経口(mg / kg) 注記 a	5	50	300	2000	5000 詳細な判定 基準は注記 (f)参照
経皮(mg / kg) 注記 a	50	200	1000	2000	
気体(ppm) 参照：注記 a, b	100	500	2500	5000	
蒸気 (mg / L) 参照：注記 a, b 注記 c, d	0.5	2.0	10	20	
粉塵および ミスト(mg / L) 参照：注記 a,b,e	0.05	0.5	1.0	5	

#### 注記

- (a) 急性毒性の値は  $LD_{50}$  (経口、経皮) または  $LC_{50}$  (吸入) 値または、急性毒性推定値 (ATE) で表わされる。
- (b) ガス濃度は体積あたりの百万分の 1 部 (ppmV) を単位として表される。表中の吸入試験のカットオフ値は 4 時間試験暴露に基づく。1 時間暴露で求めた、既存の吸入毒性データを換算するには、気体および蒸気の場合 2 で割り、粉塵およびミストの場合 4 で割る。
- (c) ある規制システムは、飽和蒸気濃度を追加要素として使用し、特別な健康および安全保護規定を設けていることは認識している。(例：国連危険物輸送に関する勧告)
- (d) 化学品によっては、試験対象となる雰囲気蒸気が蒸気だけでなく、液体相と気体相の混合物で構成されることもあり、また化学品によっては、試験雰囲気が、ほぼ気体相に近い蒸気であることもある。この後者の例では、区分 1(100ppm)、区分 2(500ppm)、区分 3(2500ppm)、区分 4(5000ppm) のように、ppm 濃度により分類されることになる。「粉塵」、「ミスト」および「蒸気」という用語は以下のとおり定義される：
- ・ 粉塵： ガス(通常空気)の中に浮遊する物質または混合物の固体の粒子;
  - ・ ミスト： ガス(通常空気)の中に浮遊する物質または混合物の液滴;
  - ・ 蒸気： 液体または固体の状態から放出されたガス状の物質または混合物。
- 一般に粉塵は、機械的な工程で形成される。一般にミストは、過飽和蒸気の凝縮または液体の物理的な剪断で形成される。粉塵およびミストの大きさは、一般に  $1\mu\text{m}$  未満からおよそ  $100\mu\text{m}$  までである。
- (e) 「粉塵」および「ミスト」の数値については、今後 OECD 試験ガイドラインが、吸入可能な形態での粉塵およびミストの発生、維持および濃度測定のための技術的境界のために変更された場合、これらに適合できるよう見直しを行うこと。
- (f) 区分 5 の判定基準は、急性毒性の有害性は比較的低いが、ある状況下では高感受性集団に対して危険を及ぼすような物質を識別できるようにすることを目的としている。こうした物質は、経口または経皮  $LD_{50}$  値が  $2000\text{-}5000\text{mg/kg}$ 、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)  $LD_{50}$  または ( $LC_{50}$ ) が区分 5 の範囲内にあることを示す信頼できる証拠がすでに得

- られている場合、またはその他の動物試験あるいはヒトにおける毒性作用から、ヒト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) より危険性の高いカテゴリーへ分類指定されないと保証できる場合、データの外挿、推定または測定により、および下記の場合に、その物質は区分5に分類される。
- ヒトにおける意味のある毒性作用を示唆する信頼できる情報が得られている、または
  - 経口、吸入または経皮経路により区分4の数値に至るまで試験した場合に1匹でも死亡が認められた場合、または
  - 区分4の数値に至るまで試験した場合に、専門家の判断により意味のある毒性の臨床症状（ただし下痢、立毛、被毛光沢の消失は除く）が確認された場合、または
  - 専門家の判断により、その他の動物試験から意味のある急性作用の可能性を示す信頼できる情報があると確認された場合。

#### B) データの入手可能性

- ・物質の状態と暴露経路とで整理すると以下のようになる。

	気体	液体	固体
経口	N.A.	多い	多い
経皮	ごく稀	比較的多い	ごく稀
吸入	多い	少ない（蒸気・ミスト）	少ない（粉塵）

- ・分類判定に利用可能な情報などに公表された毒性値に基づいて分類する方法をとる。

#### C) 複数データが存在する場合の優先順位

信頼できる機関において評価されたデータ（例えば Priority 1 に示した参考資料から得られたもの）。

報告書のデータに信頼性があると判断できるもの（GLP 試験機関による測定であること、あるいは判断の根拠となるデータが明記されて評価されていること等）

その他の情報源から収集したデータ（例えば Priority 2、3 に示した参考資料から得られたもの）。RTECS について、収載データ数は多いが、編集機関である NIOSH においてデータの信頼度について評価を行ったものではないので、下記 の選択基準に照らして吟味する必要がある。

同じ優先順位のデータが複数存在する場合には、できるだけ最新のデータであること、あるいは発表された文献の信頼性等を考慮する。

最終的には安全サイドのデータを採用するが、その際に、他のデータと比較して異常値と思われるものは除外する。また、複数データに基づく分類結果がいくつかの危険有害性区分に跨る場合には、一番多くデータが存在する区分を採用することができる。

#### D) 従来の分類システムとの比較

- ・完全に一致するシステムはない。
- ・EU - Annex I はおおまかな目安として参考にできるが完全には一致しない。

区分		1	2	3	4	5
(経口) mg/kg	GHS	5	50	300	2000	5000
	EU-R phrase	R28 25	R25 200	R22 2000		
(経皮) mg/kg	GHS	50	200	1000	2000	5000
	EU-R phrase	R27 50	R24 400	R21 2000		
(吸入) mg/L	GHS	0.5	2.0	10	20	
	EU-R phrase	R26 0.5	R23 2.0	R20 20		

・ UNRTDG クラス 6 . 1 は暴露経路で分けられていない。

#### E) 手引き

・ 吸入毒性についてはデータの単位が物質の性状によって単位が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(ppm)、液体であって沸点が比較的低い物は蒸気 (mg/L) 、その他の物は粉じん及びミスト (mg/L) の数値を用いて分類する。

(参考) ppm 単位と mg/L 単位の換算 (1 気圧、25 °C において)

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

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

- ・ 最近の経口・経皮毒性試験では、用量の限度を 2000mg/kg としているので、区分 5 に相当するデータのあるものはかなり以前の試験報告のみである。最近の試験報告で分類するためには、区分 4 の数値に至るまでの試験において、試験動物に一匹でも死亡が認められたか、あるいは急性毒性作用があるとする情報が得られているかどうか、報告書のデータ内容についての検討を要する。
- ・ 吸入毒性の区分 5 のクライテリアは示されておらず、経口または経皮 LD50 値 2000 ~ 5000 に相当するものとして定義されている。どこまでのものを区分 5 とすべきかは、A) 評価基準の注記を参照して判断するが、区分 5 は本来、急性毒性が比較的低いが、特定条件下で特に高感受性集団に有害性を及ぼすことのある化学品とされているので、データからこのような懸念が判断される場合に分類すべきである。



### ( 3 - 2 - 2 ) 皮膚腐食性 / 刺激性

#### A) 評価基準

腐食性区分	腐食性 細区分	動物 3 匹中 1 匹以上における腐食性	
(細区分を採用しない 当局に適用される)	(限られた当局のみ適用 される)	暴露時間	観察期間
腐食性	1A	3 分間	1 時間
	1B	> 3 分間 - 1 時間	14 日間
	1C	> 1 時間 - 4 時間	14 日間

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

#### B) データの入手可能性

- ・分類区分は刺激性試験データに基づいて定義されているが、GHS 評価基準を適用できる詳細な Draize スコアを記載したデータ集は少ない。詳細なデータがない場合には区分 1 の細区分 ( 1 A、1 B、1 C ) の分類はできない。  
( OECD で皮膚腐食性分類 ( 1 A、1 B、1 C ) の区分を行うための試験法ガイドライン 435 ( in vitro membrane barrier test method ) の提案がなされている。 )
- ・データに基づく適切な情報源が容易に入手できない場合は、試験報告書あるいは既存の MSDS の皮膚腐食性 / 刺激性に関する Severe, Moderate, Mild などの所見を参考とすることができる。
- ・EU 第 7 次修正指令 Annex の皮膚腐食性 / 刺激性に関する R-Phrase ( R34、R35、R38、R36/37、R36/38、R37/38、R36/37/38 ) を参考とすることができる。

#### C) 複数データが存在する場合の優先順位

信頼できる機関において評価されたデータ ( 例えば Priority 1 に示した参考資料から得られたもの ) において、皮膚腐食性 / 刺激性の記述のあるものを優先する。  
報告書のデータに信頼性があると判断できるもの ( GLP 試験機関による測定であること、あるいは判断の根拠となるデータが明記されて評価されていること等 )  
その他の情報源から収集したデータ ( 例えば Priority 2、3 に示した参考資料から得ら



### ( 3 - 2 - 3 ) 眼に対する重篤な損傷 / 眼刺激性

#### A) 評価基準

**眼刺激性物質区分 1 ( 眼に対する非可逆的作用 )**とは、下記の状況を生じる被験物質である。

- 少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩または結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる、

および / または

- 試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 および 72 時間における評価の平均スコア計算値が

角膜混濁 3 および / または  
虹彩炎 > 1.5

で陽性応答が得られる。

**眼刺激性物質区分 2 A ( 眼に対する刺激性作用 )**とは、下記の状況を生じる被験物質である。

- 試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 および 72 時間における評価の平均スコア計算値が

角膜混濁 1 および / または

虹彩炎 1 および / または

結膜発赤 2

結膜浮腫 2

で陽性応答が得られ、かつ

- 通常 21 日間の観察期間内で完全に回復する。

上記の区分について、上述の作用が 7 日間の観察期間内に完全に可逆的である場合には、眼刺激性は「**軽度の眼刺激**」( 区分 2 B ) であると見なされる。

#### B) データの入手可能性

- ・分類区分は眼刺激性試験データに基づいて定義されているが、GHS 分類基準を適用できる詳細な Draize スコアを記載したデータ集は少ない。
- ・皮膚腐食性物質については、通常、動物の眼に滴下する試験は行われず。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 ) とする。
- ・データに基づく適切な情報源が容易に入手できない場合は、試験報告書あるいは既存の MSDS の眼損傷性 / 刺激性に関する Severe, Moderate, Mild などの所見を参考とすることができる。
- ・EU 第 7 次修正指令 Annex 1 の眼に対する重篤な損傷 / 眼刺激性に関する R-Phrase ( R36、R41、R36/37、R36/38、R36/37/38 ) を参考とすることができる。

#### C) 複数データが存在する場合の優先順位

信頼できる機関において評価されたデータ ( 例えば Priority 1 に示した参考資料から得られたもの ) において、眼に対する重篤な損傷 / 眼刺激性の記述のあるものを優先

する。

報告書のデータに信頼性があると判断できるもの( GLP 試験機関による測定であること、あるいは判断の根拠となるデータが明記されて評価されていること等)

その他の情報源から収集したデータ(例えば Priority 2、3 に示した参考資料から得られたもの)

同じ優先順位のデータが複数存在する場合には、できるだけ最新のデータであること、あるいは発表された文献の信頼性等を考慮する。

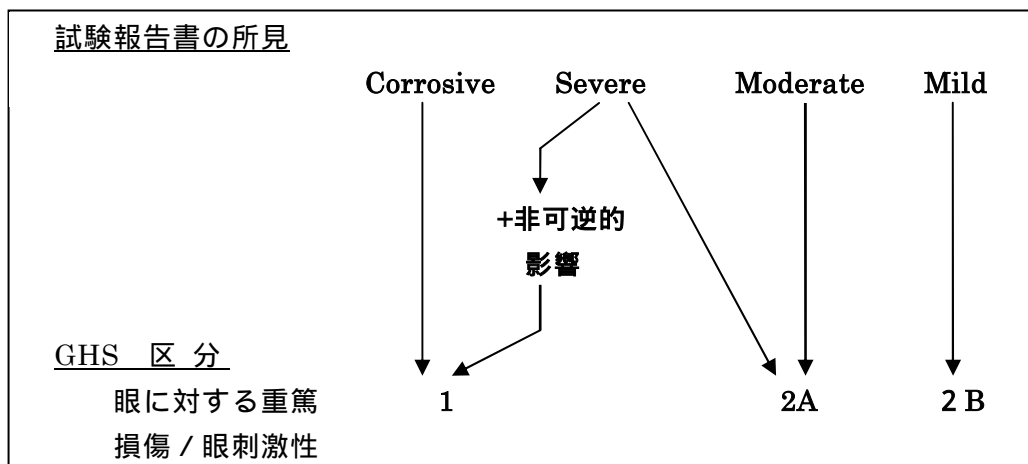
最終的には安全サイドのデータを採用するが、その際に、他のデータと比較して異常値と思われるものは除外する。また、複数データに基づく分類結果がいくつかの危険有害性区分に跨る場合には、一番多くデータが存在する区分を採用することができる。

#### D) 従来分類システムとの比較

- EU - Annex I で R41( 眼に重度の障害を与える ) と分類されているものは区分 1 に相当する。
- EU - Annex I で R36( 眼を刺激する ) および R36 を組み合わせた R-Phrase ( R36/37、R36/38、R36/37/38 ) が適用されているものは区分 2 に相当する。

#### E) 手引き

- 試験報告書の所見として Severe, Moderate, Mild の評価で示している場合が多い。これはそれぞれ区分 1、区分 2 A、区分 2 B に相当するものと判断できるが、区分 1 は眼損傷性 / 刺激性試験の観察期間内において、角膜、虹彩などに対する非可逆的作用が観察された場合に適用される。Severe の評価であっても非可逆的作用が観察されていない場合は区分 2 A に相当する。



### ( 3 - 2 - 4 ) 呼吸器または皮膚感作性

#### A) 評価基準

##### 呼吸器感作性物質

下記の判定基準に従って**呼吸器感作性物質（区分 1）**に分類される。

- 人に対し当該物質が特異的な呼吸過敏症を誘発しうる証拠がある場合、または
- 適切な動物試験より陽性結果が得られている場合。

##### 皮膚感作性物質

下記の判定基準に従って**接触感作性物質（区分 1）**に分類される。

- 物質が相当な数の人に皮膚接触により感作誘導しうる証拠がある場合、または
- 適切な動物試験より陽性結果が得られている場合。

#### B) データの入手可能性

- 呼吸器または皮膚感作性に対する証拠の重みで判定される。諸文献にも感作性の情報は極めて少ない。
- 呼吸器感作性、皮膚感作性ともに、感作性が認められる（区分 1）か、否か（危険有害性区分非該当）の 1 ランクの分類である。呼吸器感作性の方が人の健康に対する影響が重大であるとみて、注意喚起語は「危険」であるが、皮膚感作性の場合は、同じカテゴリ - 1 でも注意喚起語は「警告」である。

#### C) 複数データが存在する場合の優先順位

信頼できる機関において評価されたデータ（例えば Priority 1 に示した参考資料から得られたもの）において、呼吸器または皮膚感作性の記述のあるものを優先する。

データに基づく適切な情報源が用意に入手できない場合は、EU - Annex : R42・R43・R42/43、日本産業衛生学会許容濃度勧告：気道感作性・皮膚感作性、ACGIH の TLV 表の：SEN または Sensitization 物質、ドイツ MAK リスト Sensitization 物質（Sa、Sh、Sah）表示に基づき分類する。

報告書のデータに信頼性があると判断できるもの（GLP 試験機関による測定であること、あるいは判断の根拠となるデータが明記されて評価されていること等）

その他の情報源から収集したデータ（例えば Priority 2、3 に示した参考資料から得られたもの）

#### D) 従来分類システムとの比較

- 感作性に関する EU - Annex I の R-Phrase として、R42（吸入により感作性を引き起こすことがある）、R43（皮膚接触により感作を引き起こすことがある）、R42/43（吸入及び皮膚接触により感作性を引き起こすことがある）がある。
- 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。ACGIH・TLV 表では、感作性物質である場合には SEN マーク、ドイツ DGF の MAK 表では Sa・Sh・Sah マークが付けられている。いずれも該当する物質の数は

少ない。

#### E) 手引き

- 試験報告書、総説、評価書などに感作性に関する記述がある場合にはそれに従って分類する。
- EU - Annex 1・R42 および R42/43、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。EU - Annex 1・R43 および R42/43、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。ACGIH・SEN 物質が呼吸器感作性と皮膚感作性のいずれであるかについては、ACGIH Documentation に遡って確認する必要がある。

### ( 3 - 2 - 5 ) 生殖細胞変異原性

#### A) 評価基準

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

**区分 1 A : ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発することが知られている化学物質**

判定基準 : ヒトの疫学的調査による陽性の証拠。

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

判定基準 :

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

**区分 2 : ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発する可能性がある化学物質**

判定基準 :

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

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

注記 :

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

#### B) データの入手可能性

- 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、哺乳動物の生殖細胞を対象とした *in vivo* 試験は少ない。In vitro および *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。
- GHS 3.5.5.1 「物質の判定論理 3.5.1」の判断樹の出発点において、“当該物質に変異原性に関するデータがあるか？”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 *in vitro* あるいは *in vivo* の全ての通常用いられる変異原性試験あるいは遺伝毒性試験から得られるデータを意味する。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助けが必要である。
- 変異原性試験データから分類する場合、人の疫学調査による陽性の証拠のある物質を区

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

- ・生殖細胞を用いた *in vivo* 変異原性試験など多くの試験法において陽性の結果が得られており、人の生殖細胞に遺伝子突然変異または染色体異常を誘発するとみなすべき物質を区分 1B と分類する。

これには、哺乳類を用いた生殖細胞の *in vivo* 遺伝性変異原性試験（げっ歯類優性致死突然変異試験、マウス遺伝性転座検定、マウス特定座位試験など）で陽性の場合、

または、哺乳類を用いた体細胞の *in vivo* 変異原性試験（哺乳類骨髓細胞染色体異常試験、哺乳類赤血球小核試験、マウススポット試験など）の陽性に加えて、当該物質が生殖細胞に突然変異を誘発する可能性についての何らかの証拠（例えば、哺乳類精原細胞染色体異常試験、精子細胞小核試験、精原細胞を用いた姉妹染色分体交換分析、精巣細胞を用いた不定期 DNA 合成試験（UDS）などでの陽性結果や、活性を示す当該物質あるいは代謝物質の生殖細胞への曝露の証拠など）がある場合、または、次世代への遺伝の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、暴露されたヒトの精子細胞中の異数性発生頻度の増加など）が該当する。

- ・その他の情報から人の生殖細胞に遺伝子突然変異または染色体異常を誘発する疑いのある物質を区分 2 とする。

これには、哺乳類を用いた体細胞の *in vivo* 変異原性試験（哺乳類骨髓細胞染色体異常試験、哺乳類赤血球小核試験、マウススポット試験など）で陽性の場合、または、体細胞を用いた *in vivo* 遺伝毒性試験（*in vivo* 肝臓不定期 DNA 合成（USD）、哺乳類骨髓姉妹染色分体交換（SCE）など）での陽性結果があり、かつ *in vitro* 変異原性試験（*in vitro* 哺乳類染色体異常試験、*in vitro* 哺乳類細胞遺伝子突然変異試験、バクテリア復帰突然変異試験など）の陽性結果がある場合が該当する。なお、哺乳類を用いた *in vitro* 変異原性試験における陽性結果しか存在しない場合であっても、それが既知の生殖細胞変異原性物質（カテゴリー 1A あるいは 1B）と化学構造的に（強い）類似性を示す場合は、区分 2 に分類する。

- ・ GHS 3.5.2 分類の基礎となる試験データ

(1) 生殖細胞を用いる *in vivo* 経世代変異原性試験の例

げっ歯類を用いる優性致死試験(OECD478)

マウスを用いる相互転座試験(OECD485)

マウスを用いる特定座位試験

(2) 体細胞を用いる *in vivo* 変異原性試験の例

哺乳類骨髓細胞を用いる染色体異常試験(OECD475)

マウススポット試験(OECD484)

哺乳類赤血球を用いる小核試験(OECD474)

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

(a) 変異原性試験

哺乳類精原細胞を用いる染色体異常試験(OECD483)

哺乳類精子細胞を用いる小核試験

(b) 遺伝毒性試験

哺乳類精原細胞を用いる姉妹染色分体交換(SCE)試験

哺乳類精巣細胞を用いる不定期 DNA 合成(UDS)試験



(4)体細胞を用いる *in vivo* 遺伝毒性試験の例

哺乳類肝臓を用いる不定期 DNA 合成(UDS)試験(OECD486)

哺乳類骨髄細胞を用いる姉妹染色分体交換(SCE)試験

(5) *In vitro* 変異原性試験の例

哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(OECD473)

哺乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験(OECD476)

細菌を用いる復帰突然変異試験(OECD471)

C) 複数データが存在する場合の優先順位

変異原性試験に関しては比較的多くデータが存在するが、その中から人の生殖細胞に遺伝的突然変異を誘発するデータ ( *in vitro* 試験より *in vivo* 試験、哺乳類より人の細胞での評価、体細胞より生殖細胞を用いての評価試験 ) を優先する。

GHS 文書の分類判定基準からもわかるように ( B 項参照 ) *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。同様に、ショウジョウバエを用いた *in vivo* 変異原性試験の結果についても留意が必要である。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。

D) 従来分類システムとの比較

- EU - Annex の変異原性物質のカテゴリ 1 , 2 , 3 と GHS の生殖細胞変異原性区分の分類の考え方は基本的には一致している。

E) 手引き

- EU - Annex で R46・変異原性カテゴリ 1 の物質は区分 1A に相当する。  
( 現時点では該当する物質はない。 )

EU - Annex で R46・変異原性カテゴリ 2 の物質は区分 1B に相当する。

EU - Annex で R68・変異原性カテゴリ 3 の物質は区分 2 に相当する。

- 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 の分類やドイツの MAK 委員会の分類は参考になろう。

### ( 3 - 2 - 6 ) 発がん性

#### A) 評価基準

##### **区分 1 : ヒトに対する発がん性が知られているあるいはおそらく発がん性がある**

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

##### **区分 1 A : 人に対して発がん性があることが知られている : 主として人での証拠により化学物質をここに分類する**

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

証拠の強さをもとに、その他の検討も加えた上で、人での調査で化学物質に対するヒトの暴露とがん発生の因果関係が確立された場合を、その証拠とする ( 人に対する発がん性が既知である物質 )。あるいは、動物に対する発がん性を実証する十分な証拠がある動物試験を、その証拠とすることもある ( 人に対する発がん性が推定される物質 )。さらに、試験からは人における発がん性の証拠が限られており、また実験動物での発がん性の証拠も限られている場合には、人に対する発がん性が推定されるかどうかは、ケースバイケースで科学的判定によって決定することもある。

**分類 :** 区分 1 ( A および B ) 発がん物質

##### **区分 2 : 人に対する発がん性の疑いがある物質**

化学物質の区分 2 への分類は、人および / または動物での調査より得られた証拠をもとに行うが、その証拠は化学物質を確実に区分 1 に分類するには不十分な場合である。証拠の強さをもとに、その他の検討も加えた上で、人での調査で発がん性の証拠が限られている、または動物試験で発がん性の証拠が限られていることのいずれかを、その証拠とすることもある。

**分類 :** 区分 2 発がん物質

#### B) データの入手可能性

- ・危険有害性の総説やデータ集には発がん性に関して多くの記述がなされている。多くの機関から発がん性評価のランク付けが報告されているので分類の参考になる ( WHO 国際がん研究機関 ( IARC )、EU 第 7 次修正指令 Annex の分類結果、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” 発がん性注記など、[3-1]項参照のこと )。

#### C) 複数データが存在する場合の優先順位

信頼できる機関において評価されたデータ ( 例えば Priority 1 に示した参考資料から得られたもの )、IARC と EU の情報は多くの専門家によって検討された結果であり、この評価がある場合には優先する。これに次いで、日本産業衛生学会、US - EPA、US - NTP、ACGIH、ドイツ DGF の情報がある場合には参考とする。

報告書のデータに信頼性があると判断できるもの( GLP 試験機関による測定であること、あるいは判断の根拠となるデータが明記されて評価されていること等 )  
その他の情報源から収集したデータ ( 例えば Priority 2、3 に示した参考資料から得られたもの )

D) 従来の分類システムとの比較

- ・ IARC の発がん性グループ分類、および EU - Annex の発がん性カテゴリー分類と GHS の発がん性区分の分類の考え方は一致している。

E) 手引き

- ・ 発がん性試験データから分類する場合、人に対する発がん性が既知である物質を区分 1A とする。大部分が動物実験の証拠から人に対する発がん性があると推定される物質を区分 1B とする。その他、人に対する発がん性があると疑われる物質を区分 2 とする。
- ・ 従来の分類システムと GHS の区分カテゴリーはほとんど同一である。従来の分類を用いる場合は次のように位置づける。

区分 1A : IARC ・ グループ 1、日本産業衛生学会 ・ 第 1 群、  
EU - Annex ・ R45, R49 でカテゴリー 1 の物質  
US - EPA A、US - NTP A、ACGIH A1

区分 1B : IARC ・ グループ 2A、日本産業衛生学会 ・ 第 2 群 A、  
EU - Annex ・ R45, R49 でカテゴリー 2 の物質  
US - EPA B1、US - NTP B、ACGIH A2

区分 2 : IARC ・ グループ 2B、日本産業衛生学会 ・ 第 2 群 B、  
EU - Annex ・ R40 でカテゴリー 3 の物質  
US - EPA B2、ACGIH A3

### ( 3 - 2 - 7 ) 生殖毒性

#### A) 判定基準

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

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

##### **区分 1 A : 人に対して生殖毒性があることが知られている物質**

この区分への物質の分類は、主に人における証拠をもとにして行われる。

##### **区分 1 B : 人に対して生殖毒性があると考えられる物質**

この区分への物質の分類は、主に実験動物による証拠をもとにして行われる。動物実験より得られたデータは、他の毒性作用のない状況で性機能および生殖能または発生に対する悪影響の明確な証拠があるか、または他の毒性作用も同時に生じている場合には、その生殖に対する悪影響が、他の毒性作用が原因となった二次的な非特異的影響ではないと見なされるべきである。ただし、人に対する影響の妥当性について疑いが生じるようなメカニズムに関する情報がある場合には、区分 2 に分類する方がより適切である。

##### **区分 2 : 人に対する生殖毒性が疑われる物質**

この区分に分類するのは次のような物質である。できれば他の補足情報もあることが望ましいが、人または実験動物から、他の毒性作用のない状況で性機能および生殖能あるいは発生に対する悪影響についてある程度の証拠が得られている物質、または、他の毒性作用も同時に生じている場合には、他の毒性作用が原因となった二次的な非特異的影響ではないと見なされるが、当該物質を区分 1 に分類するにははまだ証拠が充分でないような物質。例えば、試験に欠陥があり、証拠の信頼性が低いため、区分 2 とした方がより適切な分類であると思われる場合がある。

##### **授乳に対する、または授乳を介した影響**

授乳に対する、または授乳を介した影響は別の区分に振り分けられる。多くの物質には、授乳によって幼児に悪影響を及ぼす可能性についての情報がないことが認められている。ただし、女性によって吸収され、授乳を妨害する、または授乳中の子供の健康に懸念をもたらすに十分な量で母乳中に存在すると思われる物質(代謝物も含めて)は、哺乳中の乳児に対するこの有害性に分類して示すべきである。この分類は下記の事項をもとに指定される。

- (a) 吸収、代謝、分布および排泄に関する試験で、当該物質が母乳中で毒性をもちうる濃度で存在する可能性が認められた場合、または
- (b) 動物を用いた一世代または二世代試験の結果より、母乳中への移行による子への悪影響または母乳の質に対する悪影響の明らかな証拠が得られた場合、または
- (c) 授乳期間中の乳児に対する有害性を示す証拠が人で得られた場合。

## B) データの入手可能性

- ・CERI「化学物質安全性（ハザード）データ集」、EHC、ECETOC、SIDS などに生殖毒性に関する評価が報告されている。
- ・生殖毒性の報文データ引用は多く入手できるが、専門家が元の文献に当たってクライテリアに該当するかどうかの判断しなければならない。

## C) 複数データが存在する場合の優先順位

信頼できる機関において評価されたデータ（例えば Priority 1 に示した参考資料から得られたもの）。

データに基づく適切な情報源が容易に入手できない場合は、生殖毒性について評価を行ってきた唯一の機関である EU の評価に基づき分類する。

報告書のデータに信頼性があると判断できるもの（GLP 試験機関による測定であること、あるいは判断の根拠となるデータが明記されて評価されていること等）

その他の情報源から収集したデータ（例えば Priority 2、3 に示した参考資料から得られたもの）

## D) 従来分類システムとの比較

- ・EU - Annex の生殖毒性カテゴリー分類と GHS の生殖毒性区分の分類の考え方は一致している。

## E) 手引き

- ・生殖毒性試験データから分類する場合、人に対する生殖毒性が既知である物質を区分 1A とする。主に動物実験の証拠から人に対する生殖毒性が推定される物質を区分 1B とする。その他、人に対する生殖毒性が疑われる物質を区分 2 とする。
- ・EU - Annex   ・R60, R61 でカテゴリー 1 の物質は区分 1A に相当する。  
EU - Annex   ・R60, R61 でカテゴリー 2 の物質は区分 1B に相当する。  
EU - Annex   ・R62, R63 でカテゴリー 3 の物質は区分 2 に相当する。
- ・EU - Annex   ・R64( 母乳栄養児に害を及ぼすことがある ) が付与されている物質は「授乳に対する、または授乳を介した影響に関する追加区分」に該当するので、危険有害性情報として「授乳中の子に害をおよぼすおそれ」を適用する。

## ( 3 - 2 - 8 & 9 )) 特定標的臓器 / 全身毒性 ( 単回暴露 / 反復暴露 )

### A) 評価基準

#### 特定標的臓器 / 全身毒性 ( 単回暴露 )

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

区分 1 に物質を分類するには、次に基づいて行う：

- 人の症例または疫学的研究からの信頼でき、かつ質の良い証拠、または、
- 実験動物における適切な試験において、一般的に低濃度の暴露で人の健康に関連のある有意な、または強い毒性作用を生じたという所見。

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

物質を区分 2 に分類するには、実験動物での適切な試験において、一般的に中等度の暴露濃度で人の健康に関連のある有意な毒性作用を生じたという所見に基づいて行われる。

例外的に、人での証拠も、物質を区分 2 に分類するために使用できる。

#### 区分 3 : 一時的な特定臓器への影響

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

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

#### 特定の標的臓器 / 全身毒性 ( 反復暴露 )

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

物質を区分 1 に分類するのは、次に基づいて行う：

- 人の症例または疫学的研究からの信頼でき、かつ質の良い証拠、または、
- 実験動物での適切な試験において、一般的に低い暴露濃度で、ヒトの健康に関連のある重大な、または強い毒性作用を生じたという所見。

**区分 2:** 動物実験の証拠に基づき反復暴露によって人の健康に有害である可能性があるとして推定できる物質

物質を区分 2 に分類するには、実験動物での適切な試験において、一般的に中等度の暴露濃度で、人の健康に関連のある重大な毒性作用を生じたという所見に基づいて行う。

例外的なケースにおいて人での証拠を、物質を区分 2 に分類するために使用できる。

**注記：**いずれの区分においても、分類された物質によって最初に影響を受けた特定標的臓器 / 器官系が明示されるか、または一般的な全身毒性物質であることが明示される。毒性の主標的臓器を決定し（例えば肝臓毒物、神経毒物）その目的にそって分類するよう努力すべきである。そのデータを注意深く評価し、できる限り二次的影響を含めないにすべきである。例えば、肝臓毒物は、神経または消化器官に二次的影響を起こすことがある。

#### B) データの入手可能性

- 既存の MSDS の簡単な記載からでは分類のための十分な情報は得られない。しっかりした総説情報、あるいは毒性作用に関する 1 次情報の文献検索を行う必要がある。
- EU - Annex 7 で R39（非常に重大な不可逆的影響の懸念がある）、R48（長期暴露により重度の健康障害を生じる危険がある）あるいはこれらを組み合わせた R-Phrase が附されているものには、特定臓器 / 全身毒性（単回暴露 / 反復暴露）の懸念がある。

#### C) 複数データが存在する場合の優先順位

信頼できる機関において評価されたデータ（例えば Priority 1 に示した参考資料から得られたもの）。

データに基づく適切な情報源が容易に入手できない場合は、特定標的臓器 / 全身毒性に関する評価を行ってきた唯一の機関である EU の評価（R-39、R-48）に基づき分類する。

報告書のデータに信頼性があると判断できるもの（GLP 試験機関による測定であること、あるいは判断の根拠となるデータが明記されて評価されていること等）

その他の情報源から収集したデータ（例えば Priority 2、3 に示した参考資料から得られたもの）

#### D) 従来分類システムとの比較

- わが国においては新しい分類の考え方であり、一致するシステムはない。

#### E) 手引き

- 単回暴露あるいは反復暴露で起きる特異的な非致死性の特定臓器 / 全身毒性に関する情報が得られた場合、それが人の健康に対して有意の毒性作用であるかどうか、専門家が判断しなければならない。
- 分類した物質が損傷を起こした暴露経路を明示すべきである。
- 特定臓器 / 全身毒性の分類において考慮を払う必要がある人または実験動物における毒性影響の実例を以下に示す。（GHS 国連勧告 3.8.2.1.7 及び 3.9.2.7）
  - 単回暴露に起因する罹病
  - 反復あるいは長期暴露に起因する罹病または死亡。比較的低い用量 / 濃度においても当該物質またはその代謝物の生物蓄積によって、あるいは反復暴露によって解毒作用が機能しなくなることによって、罹病または死亡に至る可能性がある。
  - 中枢神経系抑制の徴候および特殊感覚器（例：視覚、聴覚および嗅覚）に及ぼす影響を含む本質的に一時的なものにとどまらない呼吸器系、中枢または末梢神経系、他の器官、あるいはその他の器官系における重大な機能変化

- 臨床生化学的検査、血液学的検査または尿検査の項目における一貫した重大な悪性の変化
- 剖検時に観察され、またはその後の病理組織学的検査時に認められた、または確認された重大な臓器損傷
- 再生能力を有する生体臓器における多発性またはびまん性壊死、線維症または肉芽腫形成
- 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
- 再生が不可能な生命を維持する臓器における目立った細胞死（細胞の退化および細胞数の減少を含む）の証拠
- ・以下に記載されている有害性は、GHSにおいて別の有害性として扱われているので、特定臓器 / 全身毒性には含まれていない。
  - 急性致死 / 毒性（3 - 2 - 1）
  - 皮膚腐食性 / 刺激性（3 - 2 - 2）
  - 目に対する重篤な損傷性 / 目刺激性（3 - 2 - 3）
  - 皮膚および呼吸器感作性（3 - 2 - 4）
  - 生殖細胞変異原性（3 - 2 - 5）
  - 発がん性（3 - 2 - 6） および
  - 生殖毒性（3 - 2 - 7）
- ・特定臓器 / 全身毒性(単回投与)区分3「気道刺激性」の基準は以下の通りである。(GHS国連勧告3.8.2.2.1)
  - 咳、痛み、息詰まり、呼吸困難と言った症状で機能を阻害する（局所的な赤化、浮腫、かゆみあるいは痛みによって特徴付けられる）ものが気道刺激性に含まれる。この評価は、主として人のデータに基づくものと認められている。
  - 主観的な人の観察は、明確な気道刺激性(RTI)の客観的な測定により支持されうる。（例：電気生理学的反応、鼻腔または気管支肺胞洗浄液での炎症に関する生物学的指標）
  - 人において観察された症状は、他に見られない特有の反応または敏感な気道を持った個人においてのみ誘発された反応であることより、むしろ暴露された個体群において生じる典型的な症状でもあるべきである。
  - “刺激性”という単なる漠然とした報告については、この用語は、この分類のエンドポイントの範囲外にある臭い、不愉快な味、くすぐったい感じや乾燥といった感覚を含む広範な感覚を表現するために一般に使用されるので除外するべきである。
  - 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、臨床的毒性兆候（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慢性症状を反映しうる。
  - この特別な分類は、呼吸器系を含むより重篤な臓器 / 全身の影響が観察されない場合にのみ生じるであろう。
- ・特定臓器 / 全身毒性(単回投与)区分3「麻酔作用」の基準は以下の通りである。(GHS



国連勧告 3.8.2.2.2.)

- 眠気、昏睡、敏捷性の減少、反射の消失、協調の欠如および目眩といった人における麻酔作用を含む中枢神経系の抑圧を含む。これらの影響は、ひどい頭痛または吐き気としても現れ、判断力低下、目眩、過敏性、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。
- 動物試験において観察される麻酔作用は、不活発、協調正向反射の欠如、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 - 2 - 1 0 ) 吸引性呼吸器有害性

#### A) 評価基準

区分	判定基準
区分 1: 人への吸引性呼吸器有害性があると知られている、または人の吸引性呼吸器有害性があるとみなされる化学物質	区分 1 に分類される物質： (a) 人に関する信頼度が高く、かつ有効な証拠に基づく（注 1 を参照）； . または (b) 40 で測定した動粘性率が 20.5 mm <sup>2</sup> /s以下の炭化水素の場合。
区分 2: 人への吸引性呼吸器有害性があると推定される化学物質	区分 2 に分類される物質： 40 で測定した動粘性率が 14 mm <sup>2</sup> /s またはそれ以下の区分 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、水溶解性、沸騰点および揮発性、を考慮した専門家の判定に基づく（注 2 を参照）

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

注 2: この点を考慮し、次の物質をこの区分に含める当局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; 13 を超えない炭素原子で構成されたイソブチルアルコールおよびケトン。

#### B) データの入手可能性

- ・吸引性呼吸器有害性とは、誤嚥後に化学肺炎、種々の程度の肺損傷を引き起こす、あるいは死亡のような重篤な急性の作用である。ここで、「誤嚥」とは、液体または固体の化学物質が口または鼻腔から直接、または嘔吐によって間接的に、気管および下部呼吸器系へ侵入することをいう。
- ・動物における吸引性呼吸器有害性を決定するための方法論は活用されているが、標準化されたものはない。動物実験で陽性であるという証拠は、人に対して、吸引性呼吸器有害性に分類される毒性があるかもしれないという指針として役立つ程度である。

#### C) 複数データが存在する場合の優先順位

信頼できる機関において評価されたデータ（例えば Priority 1 に示した参考資料から得られたもの）において、皮膚腐食性 / 刺激性の記述のあるものを優先する。

報告書のデータに信頼性があると判断できるもの（GLP 試験機関による測定であること、あるいは判断の根拠となるデータが明記されて評価されていること等）

その他の情報源から収集したデータ（例えば Priority 2、3 に示した参考資料から得られたもの）

同じ優先順位のデータが複数存在する場合には、できるだけ最新のデータであること、あるいは発表された文献の信頼性等を考慮する。

#### D) 従来の分類システムとの比較

新しい分類の考え方であり、一致するシステムはない。

E) 手引き

- ・ 化学物質の誤嚥に関する医学文献レビューでは、ある炭化水素（石油留分）およびある種の塩素化炭化水素は、人に吸引性呼吸器有害性をもつことを明らかにした。一級アルコール、およびケトン<sup>1</sup>は動物実験にのみ吸引性呼吸器有害性が示されている。区分1、区分2に該当する物質の例がA)評価基準の注1および注2に記載されている。
- ・ 分類基準は動粘性率を参照している。以下に、粘性率と動粘性率の変換を示す。

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