

GHS による健康有害性分類にかかる技術上の指針 ～ 特定標的臓器 / 全身毒性（反復暴露） 編 ～

本技術上の指針は、GHS 国内実施に向けた基盤整備として国が実施する約 1500 物質の分類に際し、その分類実施者の手引きとして作成したものである。また、限られた時間内に限られたリソースで暫定的な作業を実施することを前提としたものである。すなわち、有害性情報の検索を一定のレビュー文書に限って実施するとしていること、分類の基準となる数値が得られず定性的な記載しか情報がない場合に暫定的な手法を提示していること、本来専門家による証拠の重みづけの検討を経て分類の判断をすべき場合に専門家にたよらない便法を提示していることなどが含まれている。したがって、GHS に準拠した分類を行う場合に遵守すべき一般的な原則を示したものではない点に注意が必要である。

（留意事項）

- 1 EU Risk phrase のみで、分類の根拠となる情報が他に入手できない場合は、「分類できない」とする。
- 2 混合物のデータしかないもの（毒性のない溶媒等によって混合・希釈されている場合にかぎる）については、適宜濃度等から推算して純物質の場合の GHS 分類を行い、「根拠」にその推定の過程を記載する。
- 3 「区分外」の取扱いについて、Priority 1 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をのぞき、「区分外」の判定は慎重に行うこと。疑義があれば、むしろ判断を行うに十分な情報が無く「分類できない」としたほうが望ましい。
- 4 影響を受ける臓器が特定できる場合は、「GHS 分類」には、該当する区分と括弧を付して影響を受ける臓器を記載すること。臓器が特定できない場合は、括弧内に「全身毒性」と記載すること。（「GHS 分類」例：区分 1（肝臓、腎臓、血液）又は区分 1（全身毒性））
- 5 影響を受ける臓器ごとに区分が異なる場合は、それぞれの臓器ごとに区分を記載すること（「GHS 分類」例：区分 1（肝臓、腎臓） 区分 2（血液））

1. 分類手順について

1) 【判定基準 1a】または【判定基準 1b】に適用するものを区分 1 とする。

【判定基準 1a】 Priority1 で人への毒性症状を誘発する証拠がある。

（注意事項）

- （1） 毒性影響については、GHS 本文及び下記【参考】をよく読むこと
- （2） 臓器の中、明らかに二次的影響とわかる場合は記載から除外すること。二次的影響が

どうか判断が難しい場合は、影響を受ける全ての器官をあげること

- (3) 人の場合、ガイダンス値は考慮しない。
- (4) 呼吸器系への局所影響 (site of contact) による影響については、ここに適用し、区分 1 (じん肺など) とする。ただし、気道以外の局所影響 (site of contact) 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フォローしているので、特定標的臓器の分類には考慮しない。
- (5) 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、区分外とする。
- (6) Priority1 に記載された影響を受けた臓器は、すべて書き出すこと。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記載すること。また、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。なお、標的臓器が特定された場合は、毒性症状の記載は基本的には記載する必要はない。
- (7) 影響を受ける臓器が特定できる場合は、「GHS 分類」には、該当する区分と括弧を付して影響を受ける臓器を記載すること。臓器が特定できない場合は、括弧内に「全身毒性」と記載すること。(「GHS 分類」例：区分 1 (肝臓、腎臓、血液) 又は、区分 1 (全身毒性))

【判定基準 1b】次の条件をすべて満たしている動物試験

動物種は問わない

暴露量が明らかで、ガイダンス値の区分 1 の範囲で毒性症状がみられる。

Priority1 に記載されている、

又は Priority2 で OECD TG 試験であり、かつ GLP 適合試験であり、かつ一定の評価 (複数者のレビュー) を受けているもの

(動物試験について)

- ・ 標準的動物試験はラットまたはマウスにおける 28 日間、90 日間または生涯試験 (2 年間まで) であり、標的組織 / 臓器に対する毒性影響を確認するための血液学的検査、臨床化学的検査、詳細な肉眼的および病理組織学的検査を含んでいる。
- ・ ラットまた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こと。
- ・ その他の長期暴露試験、例えば、発がん性試験、神経毒性試験または生殖毒性試験も、分類評価のために使用する特定標的臓器 / 全身毒性の証拠を提供しうることと留意すること。

(注意事項)

- (1) 毒性影響については、GHS 本文及び下記【参考】をよく読むこと
- (2) 臓器の中、明らかに二次的影響とわかる場合は記載から除外すること。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あげること
- (3) 呼吸器系への局所影響 (site of contact) による影響については、ここに適用し、区分 1 (じん肺など) とする。ただし、気道以外の局所影響 (site of contact) 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。
- (4) 軽微な毒性症状 (微熱など) のみが記載されている場合は、区分外とする。
- (5) Priority1 に記載された影響を受けた臓器は、すべて書き出すこと。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記載すること。また、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、全身毒性として記載する。なお、標的臓器が特定された場合は、毒性徴候の記載は基本的には記載する必要はない。
- (6) 反復曝露では 14 日以上 (且つ吸入曝露では 1 回の曝露時間が 1 時間以上) の反復曝露等のデータがある場合とする。暴露量とガイダンス値の比較を行う場合は、日数及び 1 回当たりの曝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 (曝露日数及び 1 日曝露時間で反比例計算) する。ただし、90 日を超える反復曝露データでは 1 日当たりの曝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。
- (7) 影響を受ける臓器が特定できる場合は、「GHS 分類」には、該当する区分と括弧を付して影響を受ける臓器を記載すること。臓器が特定できない場合は、括弧内に「全身毒性」と記載すること。(「GHS 分類」例：区分 1 (肝臓、腎臓、血液) 又は、区分 1 (全身毒性))

2) 【判定基準 2a】または【判定基準 2b】に適用するものを区分 2 とする。

【判定基準 2a】Priority 2 で人への毒性症状を誘発する証拠がある。

(注意事項)

- 1) の【判定基準 1a】(注意事項) (1) ~ (7) に準じる

【判定基準 2b】次の条件をすべて満たしている動物試験

動物種は問わない

暴露量が明らかで、ガイダンス値の区分 2 の範囲で毒性症状がみられる。(複数の文献があった場合は、暴露量の最も小さいもので判断する)

Priority1 又は Priority2 に記載されている

(例外事項) 動物種は問わないが、暴露量が明らかで、ガイダンス値の区分 1 の範囲にあるものでも、Priority2 にのみ記載があり【判定基準 1b】の条件に適合しないもの(OECD TG 試験であり、かつ GLP 適合試験であり、かつ一定の評価(複数者のレビュー)を受けている、との条件を満たさない)については、例外的に区分 2 として分類し、特記事項に『ガイダンス値から判断すると区分 1 相当であるが、Priority2 のデータであって、判定基準 1b を満たさないため、技術指針にしたがって区分 2 とした』記載すること。

(注意事項)

1) の【判定基準 1b】(動物試験について)及び(注意事項)(1)～(7)に準じる

(その他の注意点)

以下に記載されている特定の毒性は、GHS において別に扱われているため、ここで扱う特定標的臓器/全身毒性(反復暴露)には含まれていないので注意すること。

- ・急性毒性
- ・皮膚腐食性/刺激性
- ・目に対する重篤な損傷性/目刺激性
- ・皮膚および呼吸器感作性
- ・生殖細胞変異原性
- ・発がん性
- ・生殖毒性