

## 第 3 部

# 健康および環境 に対する有害性

## 第 3.1 章

### 急性毒性

#### 3.1.1 定義

急性毒性は、物質の経口または経皮からの単回投与、あるいは24時間以内に与えられる複数回投与ないしは4時間の吸入暴露によっておこる有害な影響をいう。

#### 3.1.2 物質の分類基準

3.1.2.1 化学品は、経口、経皮および吸入経路による急性毒性に基づいて5つの毒性区分の1つに割当てることができ、LD<sub>50</sub>（経口、経皮）またはLC<sub>50</sub>（吸入）値で表現される判定基準は下表に示されている。注記は表の次に示した。

表 3.1.1 急性毒性区分および  
それぞれの区分を定義する（およその）LD<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub> 値

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

注記：気体濃度は容積での百万分の1 (ppmV) を単位として表されている。

表 3.1.1 への注記

- (a) 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。
- (b) ある規制システムでは、飽和蒸気濃度を追加要素として使用し、特別な健康および安全保護規定を設けている。(例：国連危険物輸送に関する勧告)
- (c) 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、液体相と気体相で混成される。また他の化学品では、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。OECD試験プログラムでは、「粉塵」、「ミスト」および「蒸気」という用語を吸入毒性試験と関連させてさらに詳しく定義すべきである。
- (d) 「粉塵」および「ミスト」の数値については、今後OECDテストガイドラインが、吸入可能な形態での粉塵およびミストの発生、維持および濃度測定のための技術的限界のために変更された場合、これらに適合できるよう見直すべきである。
- (e) 区分5の判定基準は、急性毒性の有害性は比較的低いが、ある状況下では高感受性集団に対して危険を及ぼすような物質を識別できるようにすることを目的としている。こうした物質は、経口または経皮LD<sub>50</sub>値が2000-5000mg/kg、また吸入で同程度の投与量であると推定されている。区分5に対する特定の判定基準は：
- (i) LD<sub>50</sub>または(LC<sub>50</sub>)が区分5の範囲内にあることを示す信頼できる証拠がすでに得られている場合、またはその他の動物試験あるいは人における毒性作用から、人の健康に対する急性的な懸念が示唆される場合、その物質は区分5に分類される。
- (ii) より危険性の高い区分へ分類されないことが確かな場合、データの外挿、推定または測定により、および下記の場合に、その物質は区分5に分類される。
- 人における有意の毒性作用を示唆する信頼できる情報が得られている、または
  - 経口、吸入または経皮により区分4の数値に至るまで試験した場合に1匹でも死亡が認められた場合、または
  - 区分4の数値に至るまで試験した場合に、専門家の判断により意味のある毒性の臨床症状(下痢、立毛、不十分な毛繕いは除く)が確認された場合、または
  - 専門家の判断により、その他の動物試験から意味のある急性作用の可能性を示す信頼できる情報があると確認された場合。

動物愛護の必要性を認識した上で、区分5の範囲での動物の試験は必要ないと考えられ、動物試験結果から人の健康保護に関する直接的関連性が得られる可能性が高い場合にのみ検討されるべきである。

3.1.2.2 急性毒性に関する調和分類システムは、既存システムの要求と合致するように策定されている。IOMC CG/HCCS の定めた基本原則では「調和とは、化学品の有害性の分類および情報伝達のための共通かつ首尾一貫した基盤を確立することを意味する。これより輸送手段、消費者、労働者および環境保護に関連する適切な条項の選択が可能である」としている。このために、急性毒性の体系には5つの分類区分が含まれている。

3.1.2.3 経口および吸入経路による急性毒性評価のために望ましい試験動物種はラットであり、急性経皮毒性評価にはラットおよびウサギが望ましい。既存システムのもとで化学品の分類のためにすでに得られた試験データは、これらの化学品を調和システムに従って再分類する際に受け入れられるべきである。複数種の動物での急性毒性実験データが利用可能である場合には、有効であり、適切に実施された試験の中から、最もふさわしいLD<sub>50</sub>値を選択する際に科学的判断を行うべきである。

3.1.2.4 区分1は、最も毒性が強い区分であり、そのカットオフ値（表3.1.1参照）は、主として輸送分野で容器等級の分類に採用されている。

3.1.2.5 区分5は、急性毒性は比較的低いが、特定条件下で特に高感受性の集団に有害性の可能性がある化学品である。区分5に分類される物質を特定するための判定基準を表の追加部分に示す。これらの物質の経口または経皮LD<sub>50</sub>値は2000-5000mg/kgの範囲内、また吸入経路でもこれに相当する数値であると想定される<sup>1</sup>。動物愛護の観点から、区分5の範囲での動物の試験は必要ないと考えられ、動物試験結果から人の健康保護に関する直接的関連性が得られる可能性が高い場合にのみ検討されるべきである。

#### 3.1.2.6 吸入毒性に関して特別に留意すべき事項

3.1.2.6.1 吸入毒性に関する数値は、4時間の動物試験に基づいている。1時間の暴露試験からの実験値を採用する場合には、1時間での数値を、気体および蒸気の場合は2で、粉塵およびミストの場合は4で割ることで、4時間に相当する数値に換算できる。

3.1.2.6.2 吸入毒性の単位は吸入された物質の形態によって決定される。粉塵およびミストの場合の数値はmg/lとして表示される。気体の場合の数値はppm（容積）として表示される。液体相および蒸気相で混成されるような蒸気を試験する困難さを認め、表中では単位をmg/lとして数値の表示をしている。ただし、気相に近いような蒸気の場合には、分類はppmV濃度に基づくべきである。吸入試験方法を更新する場合には、OECDおよびその他のテストガイドライン（試験指針）プログラムは、蒸気について、ミストとの関係をより明確にして定義することが必要となろう。

3.1.2.6.3 蒸気吸入の数値は、あらゆる分野での急性毒性分類に採用されることを目的としている。また、化学品の飽和蒸気濃度は輸送分野で、化学品を容器等級で分類する際に追加要素として採用されている。

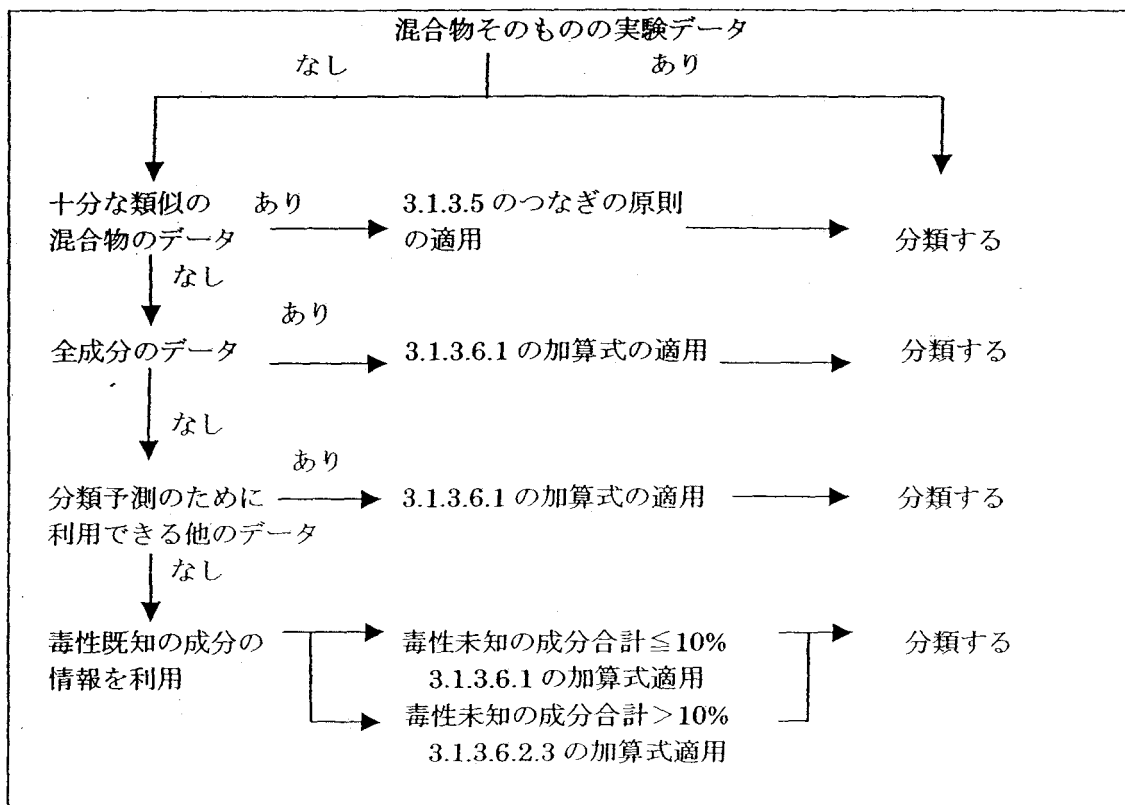
3.1.2.6.4 特に重要なのは、粉塵およびミストの高毒性区分において明確な数値を用いることである。空気力学的質量中央径(MMAD)が1~4ミクロンの吸入された粒子は、ラットの呼吸器のすべての部分に沈着する。この粒子サイズは、約2mg/mlの最大用量に対応する。動物実験の結果を人の暴露に外挿することができるためには、粉塵およびミストはラットにおいてこのサイズで試験することが理想的である。粉塵およびミストの表におけるカットオフ値は、様々な試験条件下で測定された広範囲の毒性をもつ物質に対して明確な区別ができるようになっている。粉塵およびミストに関する値については、将来的に見直しを行い、吸入可能な形態での粉塵とミストの生成、維持、測定 of 技術的制約に関するOECDや他のテストガイドライン（試験指針）の将来的な変更に対応していくべきである。

<sup>1</sup> 区分5の吸入値についての指針：分類と表示の調和に関するOECDタスクフォース（HCL）は区分5の急性吸入毒性について上記の3.1.1に数値を示さず、かわりに経口あるいは経皮での2000-5000mg/kg体重に相当する投与量を指定した（表3.1.1の(e)参照）。システムによっては、当局が値を規定してもよい。

### 3.1.3 混合物の分類基準

3.1.3.1 物質に対する判定基準では、致死量データ（試験または予測による）を使用して急性毒性を分類する。混合物については、分類の目的で判定基準を適用するための情報を入手または予測する必要がある。急性毒性の分類方法は、段階的で、混合物そのものとその成分について利用できる情報の量に依存する。図 3.1.1 のフローチャートに、従うべき手順の概要を示す：

図 3.1.1 混合物の急性毒性に関する分類 段階的なアプローチ



3.1.3.2 急性毒性に関する混合物の分類は、各暴露経路について行うことができるが、1つの暴露経路だけが全成分について検討（推定または試験）されている場合には、その経路だけが分類される。急性毒性が複数の暴露経路についてわかっている場合には、より重度な有害性の区分に分類する。危険有害性情報の伝達のために、利用できるあらゆる情報を考慮すべきであり、すべての暴露経路を特定すべきである。

3.1.3.3 混合物の有害性を分類する目的で利用できるあらゆるデータを使用するために、ある条件が与えられており、該当する段階的方法が適用される：

- (a) 混合物の「考慮すべき成分」とは、1%以上の濃度（固体、液体、粉塵、ミストおよび蒸気については重量/重量、気体については体積/体積）で存在するものである。ただし1%より低い濃度で存在する成分が、なお急性毒性についての分類に関係する可能性はないという条件が必要である。これは特に、区分1や区分2に分類される成分を含む未試験の混合物を分類する場合に関係する。

(b)混合物成分の急性毒性推定値(ATE)は、次を用いて得られる：

- ・利用可能な LD<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub>。
- ・成分の範囲試験の結果に関連した表 3.1.2 からの適切な変換値、または
- ・成分の分類に関連した表 3.1.2 からの適切な変換値。

(c)分類された混合物が別の混合物の成分として使用される場合は、3.1.3.6.1 および 3.1.3.6.2.3 の式を用いて新しい混合物の分類を計算する際に、分類された混合物の実際のあるいは予測される急性毒性推定値(ATE)を使用してもよい。

表 3.1.2 実験的に得られた急性毒性範囲推定値（または急性毒性区分）から各暴露経路に関する急性毒性点推定値への変換

	分類または実験で得られた 急性毒性範囲推定値 (注1参照)	変換値 (Conversion Value) (注2参照)
経口 (mg/kg 体重)	0 < 区分1 ≤ 5	0.5
	5 < 区分2 ≤ 50	5
	50 < 区分3 ≤ 300	100
	300 < 区分4 ≤ 2000	500
	2000 < 区分5 ≤ 5000	2500
経皮 (mg/kg 体重)	0 < 区分1 ≤ 50	5
	50 < 区分2 ≤ 200	50
	200 < 区分3 ≤ 1000	300
	1000 < 区分4 ≤ 2000	1100
	2000 < 区分5 ≤ 5000	2500
気体 (ppmV)	0 < 区分1 ≤ 100	10
	100 < 区分2 ≤ 500	100
	500 < 区分3 ≤ 2500	700
	2500 < 区分4 ≤ 5000	3000
	区分5 3.1.2.5 脚注参照	
蒸気 (mg/l)	0 < 区分1 ≤ 0.5	0.05
	0.5 < 区分2 ≤ 2.0	0.5
	2.0 < 区分3 ≤ 10.0	3
	10.0 < 区分4 ≤ 20.0	11
	区分5 3.1.2.5 脚注参照	
粉塵/ミスト (mg/l)	0 < 区分1 ≤ 0.05	0.005
	0.05 < 区分2 ≤ 0.5	0.05
	0.5 < 区分3 ≤ 1.0	0.5
	1.0 < 区分4 ≤ 5.0	1.5
	区分5 3.1.2.5 脚注参照	

注：気体濃度は容積当りの ppm で表される。

注1：区分5は、急性毒性は比較的低いが、ある特定の状況で影響を受けやすい集団に有害性を示す可能性がある混合物に対するものである。これらの混合物は、2000～5000mg/kgの範囲の経口または経皮LD<sub>50</sub>値か、または他の暴露経路で同等の急性毒性値をもつものと予想される。動物愛護の観点から、区分5の範囲での動物の試験は必要ないと考えられ、動物試験結果から人の健康保護に関する直接的関連性が得られる可能性が高い場合にのみ検討されるべきである。

注2：変換値は、混合物の各成分の情報に基づき混合物のATE値を計算する目的のためのものであり、試験結果を示すものではない。変換値は、区分1と2では範囲の下限を、区分3から5では、範囲の幅の1/10程度下限から上にずらした値で設定されている。

### 3.1.3.4 混合物そのものの急性毒性試験データが利用できる場合の混合物の分類

混合物は、その急性毒性を決定するためにそのものが試験されている場合、3.1.1に示した物質についての判定基準に従って分類される。混合物に関するこのような試験データが利用できない状況にある場合には、以下に示した手順に従うべきである。

### 3.1.3.5 混合物そのものの急性毒性試験データが利用できない場合の混合物の分類：つなぎの原則 (Bridging principles)

3.1.3.5.1 混合物そのものは急性毒性を決定する試験がなされていないが、個々の成分に関して十分なデータがあるか、混合物の有害性が適切に特定できる類似の混合物に関して十分なデータがある場合、これらのデータは以下の承認されたつなぎの規則に従って使用される。これによって、分類手順において動物試験を追加する必要もなく、混合物の有害性の判定に利用可能なデータを可能な限り最大限に用いることができる。

#### 3.1.3.5.2 希釈

混合物が毒性の最も低い成分に比べて同等以下の毒性分類に属する物質で希釈され、その物質が他の成分の毒性に影響を与えないことが予想されれば、新しい混合物は元の混合物と同等として分類してもよい。あるいは 3.1.3.6.1 で説明した式も適用できる。

混合物が水や他の全く毒性のない物質で希釈されている場合、混合物の毒性は希釈されていない混合物に関する試験データから計算できる。例えば、LD<sub>50</sub>が 1000mg/kg の混合物を等容量の水で希釈すれば、希釈した混合物の LD<sub>50</sub>は 2000mg/kg となる。

#### 3.1.3.5.3 製造バッチ

混合物の製造バッチの毒性は、同じ製造業者によってまたはその管理下で生産された同じ商品の別のバッチの毒性と本質的に同等とみなすことができる。ただし、バッチ間の毒性が変化するような有意の変動があると考えられる理由がある場合はこの限りではない。このような場合には、新しい分類が必要である。

#### 3.1.3.5.4 毒性の高い混合物の濃度

混合物が区分 1 に分類され、区分 1 にある混合物の成分の濃度が増加する場合、新しい混合物は、追加試験なしで区分 1 に分類するべきである。

#### 3.1.3.5.5 ひとつの毒性区分内での内挿

3つの混合物が同じ成分を持っており、AとBが同じ毒性区分にあり、混合物Cが持つ毒性学的に活性な成分の濃度が混合物AとBの間である場合、混合物CはAおよびBと同じ毒性区分にあるとする。

#### 3.1.3.5.6 本質的に類似した混合物

次を仮定する：

- (a) 2つの混合物：(i) A+B  
(ii) C+B

- (b) 成分Bの濃度は、両方の混合物で本質的に同じである。



- (c) 混合物(i)の成分Aの濃度は、混合物(ii)の成分Cの濃度に等しい。  
(d) AとCの毒性に関するデータは利用でき、実質的に同等であり、すなわちAとCは同じ有害性区分に属し、かつ、Bの毒性には影響を与えることは予想されない。

混合物(i)が既に試験データによって分類されている場合には、混合物(ii)は同じ有害性区分に分類することができる。

#### 3.1.3.5.7 エアゾール

エアゾール形態の混合物は、添加された噴霧剤が噴霧時に混合物の毒性に影響しないという条件下では、経口および経皮毒性について試験された非エアゾール形態の混合物と同じ有害性区分に分類してよい。エアゾール化された混合物の吸入毒性に関する分類は、個別に考慮すべきである。

#### 3.1.3.6 混合物の成分に基づく混合物の分類 (加算式)

##### 3.1.3.6.1 全成分についてデータが利用できる場合

混合物の分類を正確にし、すべてのシステム、部門および区分について計算を一度だけで済むようにするために、成分の急性毒性推定値(ATE)は次のように考えるべきである：

- ・ 急性毒性が知られており、GHS 急性毒性区分のいずれかに分類される成分を含める。
- ・ 急性毒性ではないと考えられる成分を無視する（例えば、水、砂糖）。
- ・ 経口限界用量試験で 2,000mg/kg 体重において急性毒性を示さない成分は無視する。

これらの範囲内に入る成分を急性毒性推定値(ATE)が既知の成分であると考える。

混合物の ATE 値は、経口、経皮、吸入毒性について、以下の加算式に従い、すべての関連成分の ATE 値から計算によって決定される：

$$\frac{100}{ATE_{mix}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

ここで：

$C_i$  = 成分 i の濃度

成分数 n のとき、i は 1 から n

$ATE_i$  = 成分 i の急性毒性推定値

##### 3.1.3.6.2 混合物の 1 つまたは複数の成分についてデータが利用できない場合

3.1.3.6.2.1 混合物の個々の成分については ATE 値が利用できないが、以下に挙げたような利用できる情報から、予測された変換値が提供される場合には、3.1.3.6.1 の加算式が適用される。

これには次の評価を用いてもよい：

- (a) 経口、経皮、および吸入急性毒性推定値間の外挿<sup>2</sup>。このような評価には、適切なファーマコダイナミクスおよびファーマコキネティクスのデータが必要となることがある；
- (b) 毒性影響はあるが致死量データのない、人への暴露からの証拠；
- (c) 急性毒性影響はあるが、必ずしも致死量データはない物質に関して利用できる他の毒性試験／分析からの証拠；または
- (d) 構造活性相関を用いた極めて類似した物質からのデータ。

この方法は一般に、急性毒性を信頼できる程度に推定するために、多くの補足技術情報と高度に訓練され経験豊かな専門家の能力を必要とする。このような情報が利用できない場合には、3.1.3.6.2.3の規定に進むこと。

3.1.3.6.2.2 利用できる情報の全くない成分が混合物中に1%以上の濃度で使用されている場合には、混合物は明確な急性毒性推定値を割当てることができないと結論される。この場合には、混合物のxパーセントは毒性が未知の成分から成るといふ追加の記述と共に混合物は既知の成分だけに基づいて分類すべきである。

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

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

<sup>2</sup> 最も可能性のある暴露経路以外の経路でしか毒性評価が入手できない成分については、入手できる暴露経路から、最も可能性のある経路へ値を外挿してもよい。経皮および吸入経路のデータは各成分について必ずしも必要としない。しかし、特定の成分についてのデータ要件に経皮および吸入経路の急性毒性評価が含まれている場合には、式の中で使用される値は要求されている暴露経路からのものでなければならない。

### 3.1.4 危険有害性情報の伝達

表示要件についての一般のおよび特別に留意すべき事項は、第 1.4 章「危険有害性に関する情報の伝達：表示」に記載されている。附属書 2 には、分類と表示についての統括表がある。附属書 3 には、当局が許可すれば使用できる注意書きと絵表示の例が示されている。下の表には、本章で述べられた判定基準に基づき急性毒性区分 1 から 5 に分類された物質および混合物について、そのラベル要素を示す。

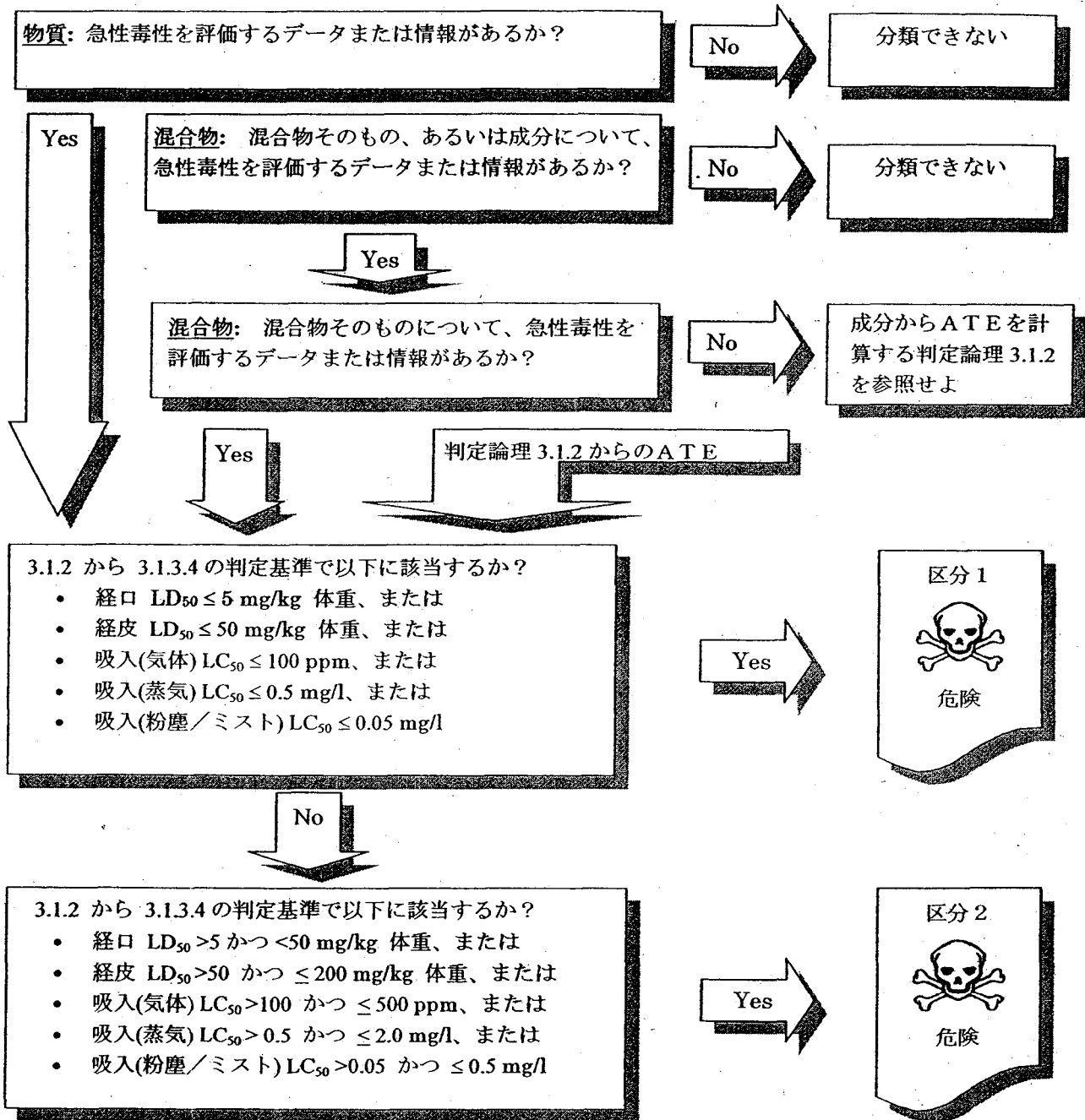
表 3.1.3 急性毒性のラベル要素

	区分 1	区分 2	区分 3	区分 4	区分 5
シンボル	どくろ	どくろ	どくろ	感嘆符	なし
注意喚起語	危険	危険	危険	警告	警告
危険有害性情報 --経口	飲み込むと 生命に危険	飲み込むと 生命に危険	飲み込むと 中毒	飲み込むと 有害	飲み込むと 有害のおそれ
--経皮	皮膚に接触 すると生命 に危険	皮膚に接触 すると生命 に危険	皮膚に接触 すると中毒	皮膚に接触 すると有害	皮膚に接触 すると有害 のおそれ
--吸入	吸入すると 生命に危険	吸入すると 生命に危険	吸入すると 中毒	吸入すると 有害	吸入すると 有害のおそれ

### 3.1.5 判定論理

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

#### 急性毒性の判定論理 3.1.1



次ページに続く

No

3.1.2 から 3.1.3.4 の判定基準で以下に該当するか？

- 経口 LD<sub>50</sub> >50 かつ ≤300 mg/kg 体重、または
- 経皮 LD<sub>50</sub> >200 かつ ≤1000 mg/kg 体重、または
- 吸入(気体) LC<sub>50</sub> >500 かつ ≤2500 ppm、または
- 吸入(蒸気) LC<sub>50</sub> >2 かつ ≤10.0 mg/l、または
- 吸入(粉塵/ミスト) LC<sub>50</sub> >0.5 かつ ≤1.0 mg/l

Yes

区分3



危険


No

3.1.2 から 3.1.3.4 の判定基準で以下に該当するか？

- 経口 LD<sub>50</sub> >300 かつ ≤2000 mg/kg 体重、または
- 経皮 LD<sub>50</sub> >1000 かつ ≤2000 mg/kg 体重、または
- 吸入(気体) LC<sub>50</sub> >2500 かつ ≤5000 ppm、または
- 吸入(蒸気) LC<sub>50</sub> >10 かつ ≤20 mg/l、または
- 吸入(粉塵/ミスト) LC<sub>50</sub> >1 かつ ≤5 mg/l

Yes

区分4



警告

No

3.1.2 から 3.1.3.4 の判定基準で以下に該当するか？

- 経口 LD<sub>50</sub> >2000 かつ <5000 mg/kg 体重、または
- 経皮 LD<sub>50</sub> >2000 かつ <5000 mg/kg 体重、または
- 吸入(気体、蒸気または粉塵/ミスト) LC<sub>50</sub> が経口 および経皮 LD<sub>50</sub> に相当する範囲 (すなわち□2000-5000 mg/kg 体重)にある

Yes

区分5

警告

No

次ページに続く

- 人への有意な毒性影響を示す信頼できる情報があるか？  
または
- 経口、吸入または皮膚での区分4の値までの試験で致死した動物がいたか？ または
- 区分4の値までの試験で、下痢、立毛、不十分な毛繕い以外の毒性の有意な徴候が専門家により判定されたか？  
または
- 他の動物試験で、有意な急性影響の可能性を示す信頼できる情報を専門家が確認したか？

Yes

区分5  
に分類 (警告)

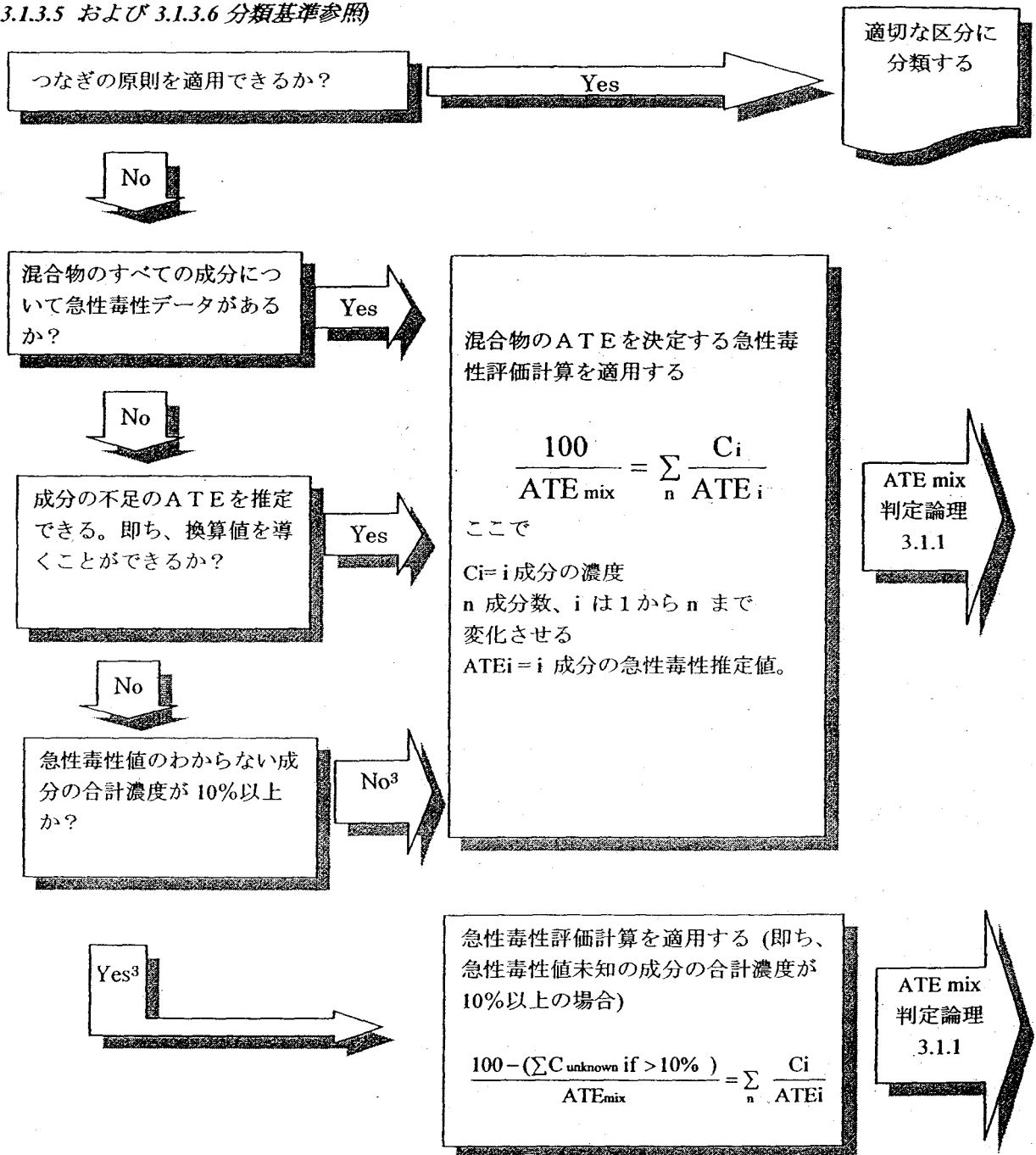
より危険度の高い  
区分に分類する根  
拠がない場合

No

分類しない

急性毒性の判定論理 3.1.2

(3.1.3.5 および 3.1.3.6 分類基準参照)



<sup>3</sup> 利用できる情報がない成分が混合物中に $\geq 1\%$ の濃度で使用されている場合、分類は急性毒性が既知の成分のみに基づいて行われるべきであり、ラベルには追加の記述で混合物中の  $x\%$  の成分について急性毒性が未知であることを明記すべきである。