

表 5 毒性情報データベースおよびウェブアドレス一覧

国内外	データベース	作成機関	アドレス	備考
	1) GINC	厚生労働省	http://www.wdb.mhlw.go.jp/ginc/html/db1-j.html	毒性試験報告書
	2) 環境リスク評価	環境省	http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html	
	3) ファクトシート	環境省	http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html	
	4) 初期リスク評価書	新エネルギー・産業技術開発機構	http://www.safe.nite.go.jp/risk/riskdoc2.html	
	5) 有害性評価書	製品評価技術基盤機構	http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka&a&rank=syo&sort=cas	
国内毒性DB	6) ハザード評価シート	化学物質評価研究機構	http://www.ceril.or.jp/db/date_sheet_list/sideindex_cot.html http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka&rank=sheet&sort=cas	有料書籍 概要のみ無料公開
	7) 詳細リスク評価書	産業技術総合研究所	http://unit.aist.go.jp/crm/mainmenu/1.html	
	8) SIAP日本語版	OECD/日本化学物質安全情報センター	http://www.ietoc.or.jp/HP_SIDS/SIDSbase.htm http://www.ietoc.or.jp/HP_SIDS/SIAP_1.htm	
	9) 食品健康影響評価	内閣府食品安全委員会	http://www.ffcr.or.jp/zaidan/FFCRHOME.nsf/pages/info_cao	食品添加物等
	10) 農薬抄録	各申請企業	http://www.acis.go.jp/syouroku/index.htm	新規農薬
	11) 農薬安全性情報	各申請企業	http://www.icpa.or.jp/nouan/index.html	農薬
	1) ACGIH	ACGIH	—	有料書籍/CD
	2) ATSDR	US ATSDR	http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html	
	3) CICAD	IPCS	http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad_numerical/en/index.html http://www.nihs.go.jp/cicad/cicad2.html	日本語版あり
	4) DFGOT	DFG	—	有料書籍
	5) EHC	IPCS	http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc_numerical/en/index.html http://www.nihs.go.jp/DCBI/PUBLIST/ehcsg/index.html	日本語版あり

国内外	データベース	作成機関	アドレス	備考
	6) EU RAR	担当EU加盟国	http://ecb.jrc.it/home.php?CONTENU=/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/	
	7) HSDB	US NLM	http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/isis/htmlgen?HSDB	
	8) HSFS	US New Jersey	http://web.doh.state.nj.us/rtkhsfs/indexfs.aspx?lan=english	
	9) IARC	WHO IARC	http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos90.php	有料書籍 要旨のみ無料公開
海外毒 性DB	10) ICSC	IPCS	http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/ics/index.htm http://www.nihs.go.jp/ICSC/	日本語版あり
	11) IRIS	US EPA	http://www.epa.gov/iris/index.html	
	12) IUCLID	各企業	http://ecb.jrc.it/esis/esis.php?PGM=hpv&DEPUIS=autre	
	13) JECFA	FAO/WHO JECFA	http://www.inchem.org/pages/lecfa.html	食品添加物等
	14) JMPR	FAO/WHO JMPR	http://www.inchem.org/pages/jmpr.html	残留農薬
	15) NTP RoC	US NTP	http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/toc11.html	
	16) PATTY	John Wiley & Sons, Inc.	-	有料書籍
	17) PECAR	Australia NICNAS	http://www.nicnas.gov.au/publications/car/PEC.asp	
	18) PSAR	Environment Canada & Health Canada	http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/psap/final/main.cfm	無料CD 要旨のみ公開
	19) RTECS	MDL Information Systems, Inc.	http://www.cdc.gov/niosh/ntp/npqdrtec.html	有料オンライン(一部 NIOSHより無料公開)
	20) SIDS	担当OECD加盟国	http://www.chem.unep.ch/jirptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html	
	21) IPCS INCHEM	IPCS	http://www.inchem.org/	IPCS作成評価文書検索 素サイト

GHS 動向のフォローアップ研究

OECD 分類表示タスクフォースにおける GHS 分類基準の修正に関わる検討状況 感作性分類のための生物試験と国内関係学会の状況

分担研究者	独立行政法人労働安全衛生総合研究所健康障害予防研究グループ	宮川宗之
分担研究者	国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第四室	森田 健
研究協力者	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科環境医学分野	青山公治
研究協力者	福井大学医学部国際社会医学講座環境保健学領域	梅村朋弘
研究協力者	独立行政法人労働者健康福祉機構・東京労災病院産業中毒センター	圓藤陽子
研究協力者	川崎医科大学衛生学	大槻剛己
研究協力者	福井大学医学部国際社会医学講座環境保健学領域	日下幸則
研究協力者	福井大学医学部国際社会医学講座環境保健学領域	佐藤一博
研究協力者	和歌山県立医科大学医学部公衆衛生学教室	竹下達也
研究協力者	群馬大学医学部保健学科	土橋邦生
研究協力者	熊本大学医学部保健学科	原田幸一
研究協力者	熊本大学大学院医学薬学研究部環境保健医学分野	皆本景子
研究協力者	ダイセル化学工業（株）評価・解析センター	山下邦彦

化学品の分類と表示に関する世界調和システム（GHS）は、国連勧告として 2003 年に公表され、2008 年が国際的な実施目標となっているが、2005 年には早くも改訂初版が公表されている。国連 GHS 小委員会においては、さらに必要な修正を取り入れる作業が進んでおり、感作性に関しては改訂第 2 版（2007 年公表予定）からの一部修正が決定している。さらには感作性の potency を考慮した分類の大幅な修正議論もあり、他の健康・環境有害性エンドポイントと同様に、国連 GHS 小委員会から付託を受けて OECD の分類表示調和のためのタスクフォース及び専門家グループによって継続検討中である。感作性以外では、水生環境有害性慢性影響分類基準の修正とオゾン層破壊物質の分類基準の追加に関する議論が OECD タスクフォースレベルで、ほぼ決定あるいはまとまりつつある。これらの現状を報告する。また、感作性に関しては、GHS の動向を踏まえて最新の試験法の状況や国内関連学会の判定基準について、広く情報を収集することが重要と考えられる。今年度は産業衛生学会許容濃度等委員会感作性小委員会の議論に関与し、感作性判定のための各種試験方法や判定基準のあり方などについて審議している専門家の協力を得て、感作性試験法および日本産業衛生学会における判定基準と見直しに関わる議論の方向性について検討会を開催し情報を収集した。感作性試験法および産業衛生学会の感作性判定基準に関わる総括を報告する。

A. 研究目的

化学品の分類と表示に関する世界調和システム（GHS）は、国連勧告として 2003 年に公表され、2008 年が国際的な実施目標となっているが、2005 年には早くも改訂初版が公表されている。国連 GHS 小委員会においては、さらに必要な修正を取り入れる作業が進んでおり、感作性に関しては改訂第 2 版（2007 年公表予定）からの一部修正が決定している。このように、GHS の内容は、欧米の主要国が GHS を導入・実施する以前に度々修正されているのが実情である。我が国では化学品の危険有害性の表示や MSDS 作成

基準をさだめた JIS に GHS 基準が採用され、労働安全衛生法においても、これらを取り入れられている。このような状況では、GHS 分類基準に関わる状況を遅滞なくフォローし、国内に情報提供することが重要である。

一方、GHS において分類基準の修正・追加が検討されている項目に関しては、科学技術の進歩に対応すべく、国内の関連学会の動向を適切に把握し、OECD や国連における議論に反映させることが必要である。

本研究では、以上の背景を考慮して、OECD

の化学品の分類表示の調和に関するタスクフォース会議や国連 GHS 小委員会の動向を逐次把握するとともに、産業衛生学会等の関連学会における有害性評価基準などを収集することを目的とした。

B. 研究方法

今年度は、(I) OECD の「化学品の分類表示の調和に関するタスクフォース」における GHS 有害性分類基準の修正に関わる検討状況の調査と、(II) 感作性評価のための生物試験の現状と感作性分類に関わる国内関係学会の状況の調査を実施した。

前者については、同タスクフォースメンバーである分担研究者が会議資料にもとづき修正が決定した事項を中心に状況をまとめた。

後者については、産業衛生学会許容濃度等委員会感作性小委員会の議論に関与し、感作性判定のための各種試験方法や判定基準のあり方などについて審議している専門家の協力を得て、感作性試験法および日本産業衛生学会における判定基準と見直しに関わる議論の方向性について検討会を開催し情報を収集した。動物試験方法の現状および産業衛生学会許容濃度等委員会感作性小委員会が作成している感作性物質分類のための基準に関わる改正案については、それぞれの専門家にまとめを依頼した。

C. 研究結果

I. OECD 分類表示タスクフォースにおける GHS 分類基準の修正に関わる検討状況

1. 感作性分類基準改訂について

ここでは、2006 年の国連 GHS 委員会で承認された GHS 文書の感作性に関わる章の文言の修正を中心に報告する。また、感作性の potency を考慮した分類の大幅な修正については、OECD が各国の状況と potency を考慮した分類導入に際しての問題点をまとめ、国連 GHS 小委員会に提出した文書「Scientific Issue Paper (ST/SG/AC.10/C.4/2006/16-24 May 2006)」が参考となる。国内の専門家からも意見を伺うこと

も重要と考える。

1) OECD における審議の経過と国連 GHS 小委員会で承認された修正について

感作性に関わる分類・表示は GHS 文書の第 3 章で規定されている。感作性物質が生体に及ぼす作用には induction と elicitation の二つの相 (phase) があり、これに応じた記載をすべきとの考えから修正が行なわれ、今年 (2006 年) の国連 GHS 小委員会で承認された。前者 induction は当該化学物質への曝露によって特異的な免疫学的記憶が誘導される過程 (induction of specialized immunological memory in an individual by exposure to an allergen)、後者 elicitation はすでに当該物質に感作された者が同物質に曝露された際に生じる免疫細胞や抗体を介したアレルギー反応の誘発作用 (production of a cell-mediated or antibody-mediated allergic response by exposure of a sensitized individual to an allergen) として区別される。

GHS 次回改訂 (2007 年) に反映される、主な修正点は、1) 感作誘導とアレルギー反応の惹起を明確に定義し、現行版では両者を区別せず包括的に induce という表現を使用していたところを lead to に改めた、2) 混合物分類のカットオフ値以下の含有量の場合でも、高感受性者に対する惹起作用を考慮して、当該物質名をラベルに表示するよう要求可能とするオプションを設けた、の二つである。

健康影響の分類基準を審議してきた OECD のタスクフォース会議及びエキスパートグループ会議では、高感受性を有する者に対する惹起作用については、より低い曝露レベルで有害作用が生じる場合が想定されることから、惹起作用を考慮して混合物の分類基準 (含有量のカットオフ値) を設定すべきとの議論が以前から行なわれていた。現行国連 GHS 文書のもととなった OECD の草案文書 (2001 年公表) でも、このことが今後の検討課題として残る旨の注釈が付与されていた。なお、2001 年の段階では混合物のカットオフ値は現行基準のような二重基準とはなっておらず、その後の議論で 0.1% という低い方のカットオフ値が導入されて、以下の Table 3.4.1. に示した現在の混合物分類基準となった経緯がある。

Table 3.4.1: Cut-off values/concentration limits of ingredients of a mixture classified as either skin sensitizers or respiratory sensitizers that would trigger classification of the mixture

Ingredient Classified as:	Cut-off/concentration limits triggering classification of a mixture as:		
	Skin Sensitizer	Respiratory Sensitizer	
	All physical states	Solid/Liquid	Gas
Skin Sensitizer	≥ 0.1% (Note 1)	-	-
	≥ 1.0% (Note 2)	-	-
Respiratory Sensitizer	-	≥ 0.1% (Note 3)	≥ 0.1% (Note 5)
	-	≥ 1.0 % (Note 4)	≥ 0.2% (Note 6)

NOTE 1: If a skin sensitizer is present in the mixture as an ingredient at a concentration between 0.1% and 1.0%, both an SDS and a label would generally be expected. In addition, some competent authorities may require supplemental labelling for mixtures containing a sensitizing ingredient at concentrations above 0.1%. The label warning for skin sensitizers between 0.1% and 1.0% may differ from the label warning for skin sensitizers ≥1.0%, depending on competent authority requirements. While the current cut-off values reflect existing systems, all recognize that special cases may require information to be conveyed below that level.

(NOTE 2~NOTE 6 : 省略)

一昨年春（2005年）の第14回OECD分類表示タスクフォース会議では、感作誘導とアレルギーの惹起についての定義の導入や、それにし

たがった文言の修正については最終的な合意が得られた。主な修正（下線部が追加部分）を以下に示した。

3.4.1 Definitions and general considerations

3.4.1.1 A *respiratory sensitizer* is a substance that will lead to hypersensitivity of the airways following inhalation of the substance¹.

A *skin sensitizer* is a substance that will lead to an allergic response following skin contact¹.

3.4.1.2 For the purpose of this chapter, sensitization includes two phases: the first phase is induction of specialized immunological memory in an individual by exposure to an allergen. The second phase is elicitation, i.e. production of a cell-mediated or antibody-mediated allergic response by exposure of a sensitized individual to an allergen.

3.4.1.3 For respiratory sensitization, the pattern of induction followed by elicitation phases is shared in common with skin sensitization. For skin sensitization, an induction phase is required in which the immune system learns to react; clinical symptoms can then arise when subsequent exposure is sufficient to elicit a visible skin reaction (elicitation phase). As a consequence, predictive tests usually follow this pattern in which there is an induction phase, the response to which is measured by a standardized elicitation phase, typically involving a patch test. The local lymph node assay is the exception, directly measuring the induction response. Evidence of skin sensitization in humans normally is assessed by a diagnostic patch test.

3.4.1.4 Usually, for both skin and respiratory sensitization, lower levels are necessary for elicitation than are required for induction. Provisions for alerting sensitized individuals to the presence of a particular sensitizer in a mixture can be found at section 3.4.4.

このように感作誘導とアレルギー反応の惹起を明確に定義するとともに、現行版では両者を区別せずに induce という表現を使用していたところを lead to に改める修正も同時におこなわれた。

一方、惹起作用を考慮した混合物の分類については個体差の問題などから一律に安全と考えられるより低いカットオフ値を導入することは

“ 3.4.4.2 Some chemicals that are classified as sensitizers may elicit a response, when present in a mixture in quantities below the cut-offs established in Table 3.4.1, in individuals who are already sensitized to the chemicals. To protect these individuals, certain authorities may choose to require the name of the ingredient as a supplemental label element even though the mixture as a whole is not classified as sensitizer. Others may choose to classify and label the mixture as a sensitizer in accordance with notes 1, 3 and 5 to Table 3.4.1.”

この修正により、感作性物質については表に示された混合物分類基準の 0.1% よりも低い含有量（したがって混合物自体は感作性に該当しない場合）でも、アレルギー反応の惹起を防ぐために当該物質の名称のラベル表示をオプションとして所管官庁が要求することが可能となった。結局、混合物の分類自体にアレルギー反応の惹起作用を考慮した分類を取り入れることとはせず、物質名のラベル表示オプションのみを設けたこととなった。

これに関連して、Table 3.4.1. にしめされている二つのカットオフ値については、改めて注意が必要なので指摘しておきたい。他のエンドポイント（例えば発がん性）でも混合物の分類基準を示す表に二つのカットオフ値が示されている場合があるが、これらは「小さい方の基準値のみを満たす場合は、MSDS への記載は通常求められるもののラベル表示はオプションとする」との意味であって、そのような説明が注釈として与えられている。一方、感作性については既存のシステムとの乖離を最小にしたいとの意向により後から追加された完全な二重基準値であって、「小さい方の基準値のみを満たす場合と、大きい方の基準値を満たす場合で記載がことなっても良い」旨の注釈がなされている。国連 GHS 小委員会では、この記載が錯誤に基づいたものとの考えにたったのか、ドイツからは他のエンドポイントと同様の注釈に修正すべきとの提案文書（UN/SCEGHS/10/INF.19）が 2005 年に提出された経緯もある。感作性については他のエンドポイントの場合と過去の経緯もことな

困難との方向に議論が収束し、「現行の表に示された基準値よりもよりも低い濃度で惹起作用を起こすとの情報がある場合には、当該成分名を提示する追加のラベル表示を当局は要求してもよい」といった趣旨のパラグラフを追加することで合意した。OECD タスクフォースで審議された原案は、国連 GHS 小委員会で一部修正された後、以下のパラグラフが採用された。

り、完全な二重基準であって MSDS とラベル表示の分離ではないことに注意が必要であろう。

2) 感作性の potency を考慮した分類の大幅な修正について

国連 GHS 小委員会からの依頼を受けて、OECD 分類表示タスクフォース・エキスパートエキスパートグループでは、GHS 感作性分類基準を作用の potency を考慮したものとする場合の考え方・問題点を整理する作業が行われた。上述したように、作業の結果は potency を考慮した分類導入に際しての問題点をまとめた Scientific Issue Paper (ST/SG/AC.10/C.4/2006/16-24 May 2006) として国連 GHS 小委員会に提出された。現状では、OECD タスクフォースでも、国連 GHS 小委員会でも、potency を考慮した分類基準の導入には拙速をさけ、試験方法・評価方法を検討したいというのが現状である。

米国では CPSC が（強い）感作性物質をどのように定義するかといった問題を中心に 2005 年に専門家によるパネルを開催し、2006 年 10 月に報告書をまとめている（CPSC Staff Report on the Draft Proposal Revision of the FHSA “Strong Sensitizer” Supplemental Definition）。また、2006 年 10 月には、WHO/IPCS Workshop on Skin Sensitization in Chemical Risk Assessment がドイツで開催されているが、報告書など具体的成果は入手していない。この会議では、皮膚感作性のリスク評価方法、特に量-反応関係の把握、

高感受性集団の問題、アレルギー反応惹起に関する high-potential 物質と low-potential 物質の判別、構造活性相関による評価を中心に議論するとなっていた。

国連 GHS 小委員会及び OECD タスクフォースでは、いずれもこのような会議の成果をまっぴろげ方向づけをしたいとの状況である。作用の強度を加味した分類を GHS に導入するためには、作用の定義、試験方法と判定基準、ヒトのデータの扱い、作用の強弱に応じた表示、混合物のカットオフ基準などを具体化する必要がある、現行基準を大幅に修正することとなる。直ちに導入されることはないものと思われるが、継続的な情報収集とともに、国内における対応（政府・学会）を考える際には、将来の導入を考慮しておく必要がある。

2. 水生環境有害影響に関わる修正について

水生生物環境有害性については、現行の GHS 基準は急性 3 区分、慢性 4 区分が設けられている。この内、慢性影響については現行基準決定の際に使用可能な慢性影響試験結果が十分ではないことを理由に、急性影響区分 1 から 3 に該当し且つ急速分解性がないものを、それぞれ慢性の区分 1 から区分 3 に分類するとともに、急

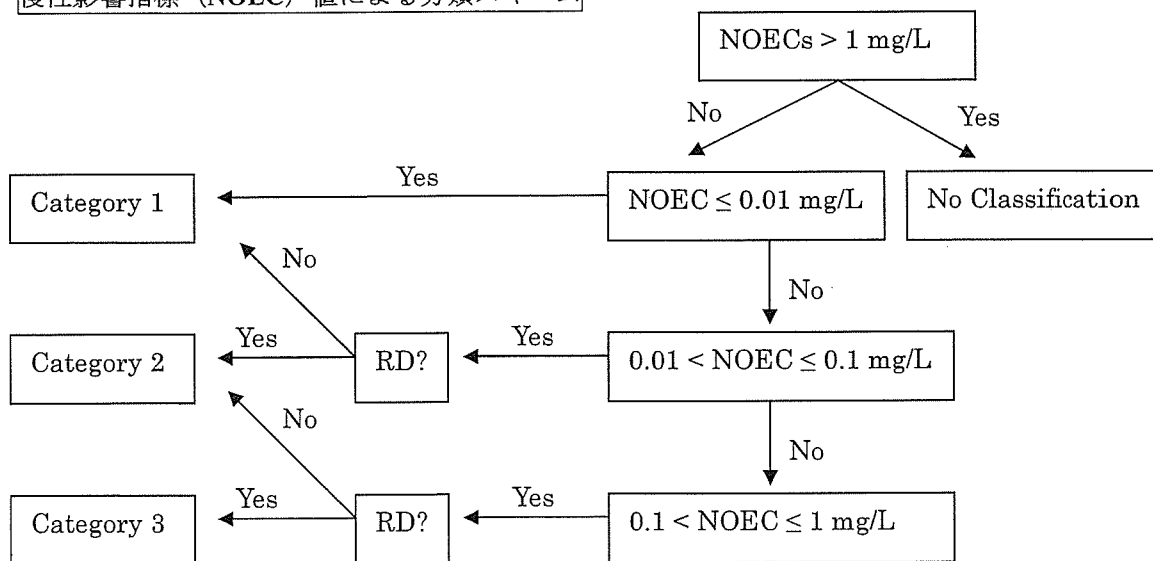
性毒性データがなくとも急速分解性のないものについてはセイフティーネットの考え方にたって慢性区分 4 に分類するのが基本となっている。

今回の改正は、慢性影響試験結果を利用して慢性区分を決定する方法を定めたものである。本改正案は、OECD のタスクフォースでは文書回覧による承認手続きが 2007 年 2 月末で終了見込みであったが、細部の表現などで議論が収束していない。以下同「案」の概略を説明する。

1) 慢性影響試験結果が利用可能な場合

慢性影響試験結果が存在する場合は、無影響濃度 (NOEC) あるいは X% 影響濃度 (ECx) を基準に、下図に示した方法によって慢性の区分 1 ~ 区分 3 に分類する。図中「RD?」は急速分解性の有無を示す。現行の分類基準では急速分解性があるものは慢性区分の対象外であったが、慢性影響試験結果を用いた分類では、急速分解性のあるものも区分対象となる。急速分解性がないものについては、図に示されたように、急速分解性のあるものよりも無影響濃度等による区分が 1 区分厳しいものとなる。すなわち、急速分解性のない物質で NOEC 値が 1 mg/L 以下の場合には区分 1 または区分 2 のいずれかに分類されることとなる。

慢性影響指標 (NOEC) 値による分類スキーム



RD: rapidly degradable

2) 慢性影響試験結果が利用できない場合

慢性影響試験結果が利用できない場合については、現行の分類方法と同様、急速分解性のないものを対象に、急性影響試験結果で得られたLC₅₀/EC₅₀にもとづいて、慢性影響の区分を決定する。慢性区分4は、より明確にセーフティネットとして位置づけられ、適切な急性影響のデータがとれない場合や内分泌攪乱作用が予想される場合に適用する区分となっている。水生環境有害性分類基準の修正提案は、Table 4.1.1のようにまとめられている。

3. オゾン層破壊物質に関わる分類基準の新規提案について

オゾン層破壊物質については、現在 OECD タスクフォースレベルで文書回覧による承認手続きの最中であり、今後若干の修正があり得るが概要が決定した状況にある。

基本は、オゾン層破壊物質に関するモントリオール議定書に定められて物質を当該区分（オゾン層破壊物質）に分類し、混合物については当該物質を0.1%以上含有する場合（何れかの物質が0.1%以上で、合計含有量ではない）に分類するといった内容となっている。タスクフォースでの承認過程で議論が残っているのは、危険有害性情報（hazard statement）の内容と絵表示についてである。

1) 定義および分類基準

オゾン層破壊物質の定義としては、パラグラフ4.2.1.1.1に示されたものが提案されている。また、実際の区分基準としてはTable 4.2.1のような提案となっている。細部の表現修正案はあるが、特段の反対コメントは寄せられていない。

2) 表示について

表示については、Table 4.2.2 に示した内容がエキスパートグループ・事務局からの提案である。

表示については、新しいシンボルマークの提

案、ピクトグラムとしてシンボルなしで枠のみを表示するといった案、水生環境影響と同じシンボルを使用する案等がコメントとして寄せられている。

有害性情報の記載については、健康や環境に有害といった文言の前に「間接的に」といった文言をいれた方が良いとのコメントや、健康影響にはふれずにオゾン層を破壊することのみを記載すべきといったコメントが寄せられており、最終的にはどのように決着するかは、現段階では予測困難である。

(以上、平成19年3月現在の状況にもとづく)

II. 感作性分類のための生物試験と国内関係学会の状況

現在の状況は以下のように総括される。

1. 政府関係省庁は、国内法令対象物質についてGHS準拠分類事業を実施しているが、感作性物質に関しては関連学会による既存の分類結果が重要な資料とされおり、日本産業衛生学会による感作性判定結果も参考とされる。

2. 一方、日本産業衛生学会許容濃度等委員会では、感作性に関わる判定基準などの改正に関わる議論を実施すべく、同委員会の下に感作性小委員会（日下幸則委員長）を設け、今後のGHSの導入を踏まえて、動物試験結果にもとづいた分類の可否を含めた議論が行なわれており、改正提案文書が作成されている。しかし、許容濃度等委員会における状況を勘案すると、最終的な基準修正までには時間を要するかもしれない。

3. 皮膚感作性のみならず呼吸器感作性に関しても、動物試験による評価法の開発が進みつつある。

以上、最新の生物試験法の状況や国内関連学会の判定基準について、広く情報を収集することの重要が確認された。研究協力者による感作性試験法および産業衛生学会の感作性判定基準に関わる総括報告を本稿末に添付した。

Table 4.1.1: Categories for substances hazardous to the aquatic environment (Note 1)

A: Acute (short-term) aquatic hazard	
<u>Category: Acute 1</u> (Note 2)	
96 hr LC ₅₀ (for fish)	≤1 mg/l and/or
48 hr EC ₅₀ (for crustacea)	≤1 mg/l and/or
72 or 96hr ErC ₅₀ (for algae or other aquatic plants)	≤1 mg/l (Note 3)
Category: Acute 1 may be subdivided for some regulatory systems to include a lower band at L(E)C ₅₀ ≤ 0.1 mg/l.	
<u>Category: Acute 2</u>	
96 hr LC ₅₀ (for fish)	>1 - ≤10 mg/l and/or
48 hr EC ₅₀ (for crustacea)	>1 - ≤10 mg/l and/or
72 or 96hr ErC ₅₀ (for algae or other aquatic plants)	>1 - ≤10 mg/l (Note 3)
<u>Category: Acute 3</u>	
96 hr LC ₅₀ (for fish)	>10 - ≤100 mg/l and/or
48 hr EC ₅₀ (for crustacea)	>10 - ≤100 mg/l and/or
72 or 96hr ErC ₅₀ (for algae or other aquatic plants)	>10 - ≤100 mg/l (Note 3)
Some regulatory systems may extend this range beyond an L(E)C ₅₀ of 100 mg/l through the introduction of another category.	
B: Long-term aquatic hazard (see also figure 4.1.1)	
→ a: Non rapidly degradable substances (Note 4) for which there are adequate chronic toxicity data available	
<u>Category: Chronic 1</u> (Note 2)	
Chronic NOEC or EC _x (for fish)	≤ 0.1 mg/l and/or
Chronic NOEC or EC _x (for crustacea)	≤ 0.1 mg/l and/or
Chronic NOECs or EC _{x,s} (for algae or other aquatic plants)	≤ 0.1 mg/l
<u>Category: Chronic 2</u>	
Chronic NOEC or EC _x (for fish)	≤ 1 mg/l and/or
Chronic NOEC or EC _x (for crustacea)	≤ 1 mg/l and/or
Chronic NOECs or EC _{x,s} (for algae or other aquatic plants)	≤ 1 mg/l
→ b: Rapidly degradable substances for which there are adequate chronic toxicity data available	
<u>Category: Chronic 1</u> (Note 2)	
Chronic NOEC or EC _x (for fish)	≤ 0.01 mg/l and/or
Chronic NOEC or EC _x (for crustacea)	≤ 0.01 mg/l and/or
Chronic NOECs or EC _{x,s} (for algae or other aquatic plants)	≤ 0.01 mg/l
<u>Category: Chronic 2</u>	
Chronic NOEC or EC _x (for fish)	≤ 0.1 mg/l and/or
Chronic NOEC or EC _x (for crustacea)	≤ 0.1 mg/l and/or
Chronic NOECs or EC _{x,s} (for algae or other aquatic plants)	≤ 0.1 mg/l
<u>Category: Chronic 3</u>	
Chronic NOEC or EC _x (for fish)	≤ 1 mg/l and/or
Chronic NOEC or EC _x (for crustacea)	≤ 1 mg/l and/or
Chronic NOECs or EC _{x,s} (for algae or other aquatic plants)	≤ 1 mg/l

Table 4.1.1: Categories for substances hazardous to the aquatic environment (cont'd)

→ <u>c</u> : If adequate chronic toxicity data is not available	
<u>Category: Chronic 1</u> (Note 2)	
96 hr LC ₅₀ (for fish)	≤ 1 mg/l and/or
48 hr EC ₅₀ (for crustacea)	≤ 1 mg/l and/or
72 or 96hr ErC ₅₀ (for algae or other aquatic plants)	≤ 1 mg/l (Note 3)
and the substance is not rapidly degradable and/or the experimentally determined BCF ≥ 500 (or, if absent, the log K _{ow} ≥ 4). (Note 4 and 5)	
<u>Category: Chronic 2</u>	
96 hr LC ₅₀ (for fish)	> 1 to ≤ 10 mg/l and/or
48 hr EC ₅₀ (for crustacea)	> 1 to ≤ 10 mg/l and/or
72 or 96hr ErC ₅₀ (for algae or other aquatic plants)	> 1 to ≤ 10 mg/l (Note 3)
and the substance is not rapidly degradable and/or the experimentally determined BCF ≥ 500 (or, if absent, the log K _{ow} ≥ 4). (Note 4 and 5)	
<u>Category: Chronic 3</u>	
96 hr LC ₅₀ (for fish)	> 10 to ≤ 100 mg/l and/or
48 hr EC ₅₀ (for crustacea)	> 10 to ≤ 100 mg/l and/or
72 or 96hr ErC ₅₀ (for algae or other aquatic plants)	> 10 to ≤ 100 mg/l (Note 3)
and the substance is not rapidly degradable and/or the experimentally determined BCF ≥ 500 (or, if absent, the log K _{ow} ≥ 4). (Note 4 and 5)	
C: "Safety net" classification	
<u>Category: Chronic 4</u>	
Cases when data do not allow classification under the formal criteria (A and B, above), but there are nevertheless some grounds for concern.	
Two examples are:	
1. Poorly soluble substances for which no acute toxicity is recorded at levels up to the water solubility (Note 6), and which are not rapidly degradable and have an experimentally determined BCF ≥ 500 (or, if absent, the log K _{ow} ≥ 4, indicating a potential to bioaccumulate), unless there are adequate long-term toxicity data available (that cover the endpoint of concern) greater than 1 mg/l or greater than the water solubility of the substances under consideration.	
2. Substances with specific types of chronic effect (for example endocrine disruption shown in studies with mammals), unless there are adequate chronic toxicity data, covering the particular endpoint(s) of concern, showing that the NOEC is greater than 1 mg/l.	

注) 2007年3月13日現在、細部の表現で議論が継続中であり、Chronic 4の例示の文は最終案では修正される可能性が高い。

4.2.1.1 Definitions

Ozone Depletion Potential (ODP) is an integrative quantity, distinct for each halocarbon source species, that represents the extent of ozone depletion in the stratosphere expected from the halocarbon on a mass-for-mass basis relative to CFC-11. The formal definition of ODP is the ratio of integrated perturbations to total ozone, for a differential mass emission of a particular compound relative to an equal emission of CFC-11.

Montreal Protocol is the Montreal Protocol on substances that deplete the ozone layer as adjusted and amended by the meetings of the Parties.

Table 4.2.1: Criteria for substances and mixtures hazardous to the ozone layer

Category	Criteria
1	Any controlled substances listed in annexes of the Montreal Protocol
	Any mixture containing a component classified as hazardous to the ozone layer at a concentration $\geq 0.1\%$

Table 4.2.2 Label elements for substances and mixtures hazardous to the ozone layer

	Hazardous to the ozone layer Category 1
Symbol	<i>No symbol</i>
Signal word	Warning
Hazard statement	Harms public health and the environment by destroying ozone in the upper atmosphere

D. 考察

感作性の potency を考慮して GHS 分類基準を修正する議論については、結論をいそがずゆっくりと審議したいとの意向が各国にあり、早急な導入は見込まれない状況にある。GHS 文書が修正され、induction と elicitation を分けた記載となるが、これらのことばの日本語訳においては、混同を招かないよう注意が必要と思われる。

水生環境有害性慢性区分の修正に関しては、OECD のタスクフォースが作成した修正案は、既存の急性毒性と分解性にもとづく分類の枠組みを保持しており、修正前の基準による分類結果との間での混乱は少ないと予想される。しかし、慢性試験結果にもとづく分類では、分解性のないものでは区分は1または2となり、一部修正前の基準による分類と齟齬を来す場合も考えられるので注意が必要であろう。OECD タスクフォースで文書回覧による最終承認手続き中であるが、米国から細部の表現について多くのコメントが寄せられていることから、事務局による部分修正と文書回覧承認手続きが繰り返されている状況にある。本年（2007年）3月中に決着し、次回の OECD 化学品合同会議及び国連 GHS 小委員会に送付されて修正が決定するかどうか微妙な段階である。

オゾン層破壊物質については、モントリオール議定書のリストを使用することで分類自体はスムーズに実施されるものと思われる。表示については今後の推移を見守る必要がある。

国内の感作性分類に関しては、日本産業衛生学会許容濃度等委員会の議論において、同委員会感作性小委員会提案がどのように扱われるか、見守る必要がある。産業衛生学会の議論等を踏まえて、potency 問題を含め動物試験結果をどのように GHS 分類に反映させるべきか（GHS の呼吸器感作性分類基準では動物試験データは現在採用されない）、慎重に検討する必要がある。

E. 結論

1) GHS 感作性分類基準は 2007 年改訂第 2 版から一部が修正されることが決定している。

2) GHS 水生環境有害性分類基準修正案は、OECD タスクフォースで承認の手続き中。細部表現などの修正要求があり、最終決着するかどうかは微妙な状況。

3) GSH オゾン層破壊物質の基準案は OECD タスクフォースレベルでは、表示要素を除きほぼ終了した。

4) 皮膚感作性のみならず呼吸器感作性に関しても、動物試験による評価法の開発が進みつつある。

5) 日本産業衛生学会許容濃度等委員会感作性小委員会では、動物試験データをも考慮した感作性に関わる判定基準などの改正について、審議が進行している。

F. 健康危惧情報

特になし

G. 研究発表

2. 学会発表

1) 宮川宗之. GHS の概要（オーガナイズドセッション「化学物質のハザードコミュニケーションー化学品の分類および表示に関する世界調和システム」). 日本学術会議・総合工学委員会安全工学シンポジウム 2006.

感作性試験について；動物試験や QSAR に関わる現状報告

研究協力者 ダイセル化学工業(株) 評価解析センター 山下邦彦
研究協力者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科環境医学分野 青山公治

多種の化学物質が開発・流通されるなか、化学物質の管理のうえで、有害性の情報は必須のものである。化学物質の感作性についても近年情報の提供が進んでいるが、それらのほとんどは人での疫学研究、症例報告など実際に健康問題として顕現化して初めて注目され、その情報を得ているのが実情である。これらの問題を解決するために、動物実験等により予め感作性の評価試験の実施が必要になる。皮膚感作性については、モルモットやマウスを用いた適切な試験法が確立しており、動物実験のデータがかなり蓄積されてきている。これに対し、呼吸器感作性については、現在のところ、適切な特定の試験法はない。そこで、すでに確立された皮膚感作試験法および未だ未開発の呼吸器感作性評価法の現状について報告する。

1. 皮膚感作試験法の現状

これまで報告されている皮膚感作性の試験手法について報告する。皮膚感作性の試験手法に関しては、既に公的なガイドラインに記載されているものと、現在開発中の試験手法があり、それぞれのバリデーションレベルに応じて分類を試みた結果を報告する。

1) OECD テストガイドライン(OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS)記載の試験方法

TG 406: TG406 はモルモットを用いた Guinea pig maximization 試験、Buehler 試験、並びにマウスを用いた LLNA(Local Lymph Node Assay)及び MEST(mouse ear swelling test)が記載されている。TG406 においては、MEST は、陽性結果がでた場合は、他の試験による確認は必要ないが、陰性の場合には、モルモットを用いた他の試験手法で確認が必要とされている。

TG429: LLNA 法が、バリデーションを経て、2002年に独立した試験として新たに記載された。

2) GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals) の分類において考慮すべき試験としてあげられている試験方法

以下にあげる試験は、TG406 並びに、TG429 に記載された試験ほどのバリデーションは行われていないが、複数の試験機関で実施され、多数の論文報告がある試験手法である。

- Adjuvant and Patch Test
- Draize Test
- Freund' s Complete Adjuvant Test
- Open Epicutaneous Test
- Optimization Test
- Split Adjuvant Test

3) 現在開発が進んでいる新規な皮膚感作性試験手法

現在日本では、RI(放射性同位元素)を使わない LLNA の代替法(non-RI LLNA)の開発と、動物を用いない培養細胞を用いた新規試験法の開発が、日本動物実験代替法学会、並びに化粧品企業を中心に行われている。

- non-RI LLNA 法:現在、日本動物実験代替法学会が中心となりバリデーション実施中の試験
 - ✓ LLNA-DA 法
 - ✓ LLNA-BrdU 法
- 動物を使用しない新規試験法:化粧品企業 7社が中心となり共同研究が進行中
 - ✓ h-CLAT (human Cell Line Activation Test) 法

4) コンピュータを用いた皮膚感作性予測(市販されているもの)

- Derek(CTC ラボラトリーシステムズ社):ナレッジベースの予測ソフト
- TOPKAT(Accelrys 社):QSAR による構造活性相関ソフト

5) まとめ

皮膚感作性に関する動物試験手法に関しては、OECD に記載された試験法を中心に十分な実績があり、これらの試験手法を活用することで、感作性の定性的な評価は十分可能である。更に LLNA 法は、従来のモルモットを用いた手法に比較し、より定量的な試験結果が得られることから、より定量的なリスクアセスメントもヨーロッパを中心に提案され始めている。

一方国内では、RI を使用しない LLNA 代替法の開発と、培養細胞を用いた試験法の開発が精力的に行われている。これらの試験に関しては、今後数年以内に公的なガイドラインに記載されることが期待されている。

皮膚感作性を予測するコンピューターソフトは、構造活性相関(QSAR)タイプのソフト(TOPKAT)と、これまでの動物試験の結果から得られた構造的知見(ナレッジベース)から予測するタイプのソフト(DEREK)が市販されている。これらの予測性に関しては、開発されている他の動物試験代替法の結果と比較することを目的に、8 種類の化学物質に関し調査した結果が、第 19 回日本動物実験代替法学会大会において小嶋等により報告された。この報告によると、感作性物質 5 種に関しては同じ陽性結果が得られたが、非感作性物質 3 種に関しては、判定結果が分かれる結果となった。

以上をまとめると、皮膚感作性に関する動物試験に関しては、既に十分な実績があると考えられ、それぞれの試験法、代替法の特徴を理解したうえで評価に用いることで、人への感作性を正確に評価できると思われる。

2. 呼吸器感作性評価法の現状と可能性

呼吸器感作性を評価する適切な試験法は現在のところ存在しない。しかし、これまで、喘息の発症機序の解明あるいは薬効評価を目的とした、卵白アルブミンや職業性喘息の原因となる数種の化学物質を用いた動物モデルが数多くの研究室から報告されている。したがって、感作性評価を目的とした試験法はないが、今後そのような評価試験法の開発は進むと予測される。そこで、これまで報告され

てきた動物モデルに関する文献を収集し、評価法としてのプロトコールの素案を提示する目的でレビューした。

1) 方法

PubMed により、以下のキーワードによる文献収集を行った。まず、①“asthma & animal & model & guinea”、②“asthma & animal & model & mice” および ③“(TDI & TMA) & asthma & animal & model” 収集された文献について、被験物質、使用動物種、感作曝露経路、惹起曝露経路、アレルギー反応の評価項目などを検討した。

2) 結果および考察

検索①の結果、195 編、検索②では 500 編がヒットし、合計 695 編を対象とした。一方、検索③の結果、39 編の文献がヒットし、そのうちオンラインで入手できた文献 33 編について分析を行った。なお、検索①および②の文献中には、検索③の文献の一部を除き含まれていた。

モルモットあるいはマウスを使用した喘息モデルの報告(検索①、②、以下 M&M 喘息モデル報告群と略す)では、その 88% が卵白アルブミンをアレルゲンとするモデルであった。その他に、TDI や TMA によるものが 10% 程度あった。検索③の TDI および TMA に絞り込んだ報告(以下、TDI&TMA 喘息モデル報告群と略す)においては、使用動物種は約 50% がモルモットであり、次いでマウス(35%)、ラット(16%)の順であった。

感作曝露の経路については、M&M 喘息モデル報告群では、卵白アルブミンの使用が多かったことを反映して、腹腔注射が全報告のうち 50% を占めた。以下吸入経路(30%)、鼻腔投与(8%)、皮膚投与(7%)の順であった。TDI&TMA 喘息モデル報告群では、皮膚経路がむしろ増え 58% に達した。以下鼻腔投与(24%)、吸入(15%)で、気管投与は 3% に過ぎなかった。

惹起曝露の経路については、M&M 喘息モデル報告群では、吸入経路が多く報告で採用されており(81%)、ついで鼻腔投与(16%)、気管投与(3%)の順であった。一方、TDI&TMA 喘息モデル報告群では、吸入経路が 43% に減少し、気管投与が 27% と増えた。感作および惹起経路の組み合わせでみると、M&M 喘息モデル報告群では、感作経路が腹腔投与で惹起経路は吸入投与(腹腔一吸入)が 32% で、

ついで吸入—吸入(25%)であった。一方、TDI&TMA 喘息モデル報告群では、皮膚—気管(22%)、皮膚—吸入(21%)、鼻腔—鼻腔(15%)および吸入—吸入(12%)の順であった。

化学物質の感作曝露の投与方法が、毒性や技術面の制約などを考慮して、腹腔、吸入、気管投与を避け、簡易な皮膚投与になる傾向が明らかに認められた。本来のアレルゲンの進入経路とはかけ離れている点が懸念された。一方、惹起曝露は、むしろ吸入、気管および鼻腔が多かった。アレルギー反応を検出するためには、反応の場である呼吸器での惹起が必要との考えと思われる。

惹起反応の検出項目は、M&M 喘息モデル報告群と TDI&TMA 喘息モデル報告群とも同様な傾向がみられた。すなわち、気管支肺胞洗浄液(BALF)の細胞分画が最も多く(30~43%)、次いで IgE 抗体の測定(13~27%)、病理組織検査(21%)、サイトカイン測定の間であった。ただし、TDI&TMA 喘息モデル報告群の特徴は、M&M 喘息モデル報告群に比べて呼吸機能検査が 14%と多かったことである。検出項目の組み合わせで見ると、TDI&TMA 喘息モデル報告群の場合、検出項目が 2 ないし 3 種類の検出項目を選択しており、複数の項目による評価をしていることがわかった。M&M 喘息モデル報告群では、BALF 単独あるいは病理組織検査あるいはサイトカインとの組み合わせ、あるいは病理組織検査の単独などであった。TDI&TMA 喘息モデル報告群では、BALF と IgE 抗体測定あるいは IgE および病理組織検査の組み合わせ、あるいは IgE と呼吸機能検査との組み合わせなどが多かった。化学物質の喘息モデルの開発あるいはその発症機序の解明の目的からその検出項目が充実しているように思われた。

以上の結果をもとに、呼吸器感作性評価法としてのプロトコールをまとめると以下のようになる。

動物種:

マウス、ラット、モルモット

感作経路:

鼻腔投与、吸入投与、気管投与、皮膚投与

惹起経路:

鼻腔投与、吸入投与、気管投与

惹起反応検出項目:

気管支肺胞洗浄液中の細胞分画、肺病理組織学的検索、IgE 抗体測定、呼吸器機能検査、サイトカイン測定

最近、数種の既知の呼吸器感作性物質を用いて、呼吸器感作性試験法としての有用性を示す研究が報告されている。それらのほとんどは、感作曝露法として皮膚塗布を採用しており、その根拠として、投与が簡易であることと、IgE 抗体およびサイトカインパターンを惹起反応のエンドポイントとした場合、呼吸器感作物質を適切に鑑別できることをあげている。しかし、エンドポイントとして気道過敏性を用いた場合、必ずしも皮膚感作曝露では呼吸器感作性を十分に検出できないことも示している。あらゆる化学物質を対象に偏りなく感作性物質を識別できる評価法の開発が望まれることから、本来の気管投与あるいは吸入投与が、容易にまた安価に実施できるような手法の開発も必要であり、今後適切に吟味されたプロトコールが提示され、種々の化学物質を対象にその検証がなされていくことが期待される。

我国（労働衛生分野）における感作性判定基準の改正の方向性についての提案・意見

研究協力者 福井大学医学部環境保健学 佐藤一博、日下幸則

現行の日本産業衛生学会の「許容濃度等の勧告（日本産業衛生学会許容濃度等委員会）」では、動物試験結果のみを根拠に感作性物質とする扱いをしていない。GHSの導入や試験法の進歩を勘案し、同学会許容濃度等委員会に感作性小委員会を設置し、新しい分類基準案を検討中である。本稿では、現行の基準および小委員会で検討中の改訂案を概説する。

現行の日本産業衛生学会の「許容濃度等の勧告（日本産業衛生学会許容濃度等委員会）」では、動物実験の報告のみの場合、感作性物質として一切扱っていない(1998年提案:産衛誌2006(4), 98, 2006)。感作性に関わる基準は、「IV. 感作性物質」の項に、以下のように記載されている。

現行日本産業衛生学会基準

IV. 感作性物質

感作性物質を、反応の場としての気道と皮膚に分けて基準を設け、「人間に対して明らかに感作性がある物質（第1群）」と、「人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質（第2群）」に分類する。第1群及び第2群の分類の基準は、以下のごとくである。

なお、感作性のある物質の許容濃度の勧告にあたっては、労働者の感作の予防、または感作成立後の感作反応の発生予防が、必ずしも考慮されていないことに注意すること。

1. 気道感作性物質

第1群

①曝露状況、呼吸器症状、特異抗体およびアレルギー素因との関連を明確に示した疫学的研究があるとともに、②呼吸器症状の有症者として下記の条件のいずれかを満たす症例研究が、異なる研究機関から報告されていること。

1. 曝露と呼吸器症状との間に関連性があると同時に、同物質に対する特異抗体が検出されるか、皮内試験が陽性反応を示すこと。
2. 曝露と呼吸器症状との間に関連性があると同時に、特異的吸入誘発試験で陽性反

応を呈すること。但し、それが非アレルギー反応でないことを間接的にでも支持する証拠があること。

第2群

上記に準ずるものであるが、疫学的研究では、必ずしも明確にされていない物質。

2. 皮膚感作性物質

第1群

① 曝露状況、接触皮膚炎症状およびパッチテスト（皮膚貼付試験）との関連性を明確に示した疫学的研究があり、かつ、② 皮膚炎症状とパッチテストとの関係を検討した症例研究が異なる研究機関から報告されていること。実施されたパッチテストは、対照を設けた適切な方法のものであること。

第2群

上記に準ずるものであるが、疫学的研究は必ずしも明確にされていない物質。

IV. Occupational Sensitizers

This list of occupational sensitizers is recommended for the airway and skin. The sensitizers are classified into Group 1 substances which induce allergic reactions in humans and Group 2 substances which probably induce allergic reactions in humans. Recommendation of occupational exposure limits for the occupational sensitizers does not necessarily consider either prevention of sensitization or allergic reaction.

しかし、ドイツのMAKやEUのECB、アメリカのACGIH、そして2008年度から（日本は一部2006年度から）世界的に導入されるGHS（化学物質の有害性表示に関する国際調和システム）では、適当な動物実験（OECD承認）のみの報告の化学物質も、感作性物質として扱っている（GHSでは、呼吸器感作性については、

原則としてヒトのデータにもとづくこととされ、動物試験結果は皮膚感作性に限られる。

このような現状を踏まえて、日本産業衛生学会許容濃度等委員会感作性小委員会では、現在、動物試験の結果の取扱いを含めて検討を重ね、以下の感作性物質分類（案）をまとめたところである。この（案）は日本産業衛生学会許容濃度等委員会に、感作性物質分類基準として提案される予定である。

改訂案

感作性物質

〔感作性物質の定義〕

気道感作性物質とは、その物質の吸入によりアレルギー性呼吸器疾患*を誘発する物質とする。皮膚感作性物質とは、その物質との皮膚接触によりアレルギー性皮膚反応を誘発する物質とする。

*鼻炎、喘息、過敏性肺臓炎、好酸球性肺炎等、アレルギーの関与が考えられる疾患

〔感作性物質の分類〕

感作性物質を、反応の場としての気道と皮膚に分けて基準を設け、「人間に対して明らかに感作性がある物質（第1群）」、「人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質（第2群）」および「人間に対して感作性を起こす可能性がある物質（第3群）（皮膚感作性のみ）」に分類する。

第1群、第2群、及び第3群の分類の基準は、以下のごとくである。

〔許容濃度〕

感作性のある物質の許容濃度の数値を勧告するにあたっては、労働者の感作の予防、または感作成立後の感作反応の発生予防が、必ずしも考慮されていないことに注意すること。

気道感作性物質

第一群 人間に対して明らかに感作性がある物質

〔判断基準〕

(1) 呼吸器症状と曝露歴（職歴）が密接な

関連性があると同時に、吸入誘発試験（環境誘発試験）における肺機能検査による陽性反応、血清学的陽性反応、または皮膚試験の陽性反応のうち、いずれかひとつを満たす症例研究が、異なる機関から報告されている。

<とともに>

(2) 呼吸器症状と曝露歴（職歴）との関連性を明確に示した適切な疫学研究があること。ここでは、(1) に示す条件を満たす対象者が含まれており、曝露量の把握と曝露集団の規模が考慮されていること。

第二群 人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質

〔判断基準〕

(1) 上記に準ずるものであるが、疫学的研究では、必ずしも明確にされていない物質。

<または>

(2) 異なる研究機関から以下の条件をすべて満たす気道感作性の動物実験において陽性の報告があること。

(i) 感作および惹起方法は、吸入、鼻投与、気管投与のうちのいずれかであること

(ii) 惹起反応の検出項目は、気管支肺胞洗浄またはそれに代わる手法による細胞分画および病理組織学的検索を実施しており、さらに呼吸機能、抗体産生あるいはサイトカイン解析のうちのいずれかひとつを実施していること

(iii) 陰性対照として、少なくとも惹起のみ群と感作のみ群の両群を設定していること

(iv) 陽性対照として、トルエンジイソシアネートまたは無水トリメリット酸などを実験に組み入れていること

<または>

(3) 単独の研究機関による上記試験 ((i) ~ (iv)) につき陽性の報告があり、本条件 ((i) ~ (iv)) に該当しないけれど適切な感作性試験法による感作性の陽性の報告がいずれかの機関からすでにあること。

本条件 ((i) ~ (iv)) を満たす試験法により、陽性と判断されないことは、当該化学物質に気

道感作性がないことと必ずしも同義ではない。

皮膚感作性物質

第一群 人間に対して明らかに感作性がある物質

(判断基準)

(1) 曝露状況、接触皮膚炎症状およびパッチテスト(皮膚貼付試験)との関連性を明確に示した疫学的研究があり、かつ、皮膚炎症状とパッチテストとの関係を検討した症例研究が異なる研究機関から2つ以上報告されていること。実施されたパッチテストは、対照を設けた適切な方法のものであること。

<または>

(2) 上記第一群(1)の基準に準ずるものであり複数の症例報告はあるが、疫学的研究は必ずしも明確にされていない物質で、かつ当該物質に関し第二群または、第三群に示した試験で陽性の結果がひとつでもある場合。

第二群 人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質

(判断基準)

(1) 上記第一群の基準に準ずるものであり、複数の症例研究はあるが疫学的研究は必ずしも明確にされていない物質。

<または>

(2) 適当な皮膚感作性の動物実験(OECD Guideline 406: モルモットを用いた Magnuson と Kligman の Maximization test、Buehler guinea pig test。もしくは OECD Guideline 429: マウスを用いた Local Lymph Node Assay(LLNA))による陽性の報告があり、各試験における試験結果が以下の基準を満たすこと。

GPMT test: 陽性率が30%以上であること

Buehler test: 陽性率が、15%以上であること

LLNA: 試験結果に濃度依存性があり、SI値が3を超えること

<または>

(3) 第三群(1)で示す試験結果陽性で、そ

の実施された試験に同時に適切な陽性対照が含まれており、その試験が第二群に指定した試験との相関が明らかにできる場合。

第三群 人間に対して感作性を起こす可能性がある物質

(判断基準)

(1) 第二群(2)に記載した試験で、陽性と判定されているが、試験結果が第二群(2)における陽性の基準値未満であるもの。

<または>

(2) 下記に示す動物試験における結果が陽性であるもの。

その他に考慮すべき動物試験

Mouse Ear Swelling Test

Adjuvant and Patch Test

Draize Test

Freund's Complete Adjuvant Test

Open Epicutaneous Test

Optimization Test

Split Adjuvant Test

Non-RI LLNA (non-RI Local Lymph Node Assay)*

In Vitro Skin Sensitization Test**

QSAR (TOPKAT, DEREK 等)の構造活性相関等は、試験結果からの分類において考慮すべきであるが、QSARの結果のみで分類すべきではない。

補遺

*検討されている Non-RI LLNA としては、以下の試験が挙げられる

LLNA-BrdU 法

LLNA-IMDS 法

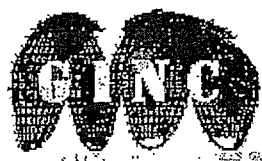
LLNA-DA 法

**検討されている In Vitro Skin Sensitization Test としては、以下の試験が挙げられる

THP-1 細胞を用いた試験 (h-CLAT 法)

<または>

(3) 第二群(2)の試験で陽性が疑われ、QSAR (TOPKAT, DEREK 等)の構造相関活性で陽性である場合。



[化学物質毒性試験報告作成の経緯および報告書の構成\(英語\)](#)

[既存化学物質の安全性点検と日本における化学物質の安全対策\(英語\)](#)

一覧表示

[報告化学物質の一覧表示](#)

[毒性試験報告の一覧表示](#)

一般検索

検索項目を選択し、キーワードを入力してください。

検索項目 CAS 番号 物質名称 分子式

キーワード

試験種別

すべての試験
 単回経口投与毒性試験
 28日間反復経口投与毒性試験
 経口投与簡易生殖毒性試験
 反復投与毒性・生殖毒性併合試験
 復帰突然変異試験
 ほ乳類染色体異常試験
 小核試験

試験結果検索

検索項目

NOEL mg/kg/day 以上 mg/kg/day 以下

LD50 mg/kg 以上 mg/kg 以下

結果 陽性
 陰性

[GINC 化学物質総合データベースホームページに戻る](#)

化学物質の環境リスク初期評価関連

■ 報道発表資料

- [化学物質の環境リスク初期評価\(第5次とりまとめ\)の結果について](#)
(平成18年10月18日報道発表資料)
- [化学物質の環境リスク初期評価等\(第4次とりまとめ\)の結果について](#)
(平成17年8月9日報道発表資料)
- [化学物質の環境リスク初期評価等\(第3次とりまとめ\)の結果について](#)
(平成16年7月26日報道発表資料)
- [化学物質の環境リスク初期評価等\(第2次とりまとめ\)の結果について](#)
(平成15年1月21日報道発表資料)
- [化学物質の環境リスク初期評価\(平成9～12年度、パイロット事業\)の結果について](#)
(平成14年1月28日報道発表資料)

■ 化学物質の環境リスク評価

- [化学物質の環境リスク評価 第4巻\(平成17年10月\)](#)
- [化学物質の環境リスク評価 第3巻\(平成16年9月\)](#)
- [化学物質の環境リスク評価 第2巻\(平成15年3月\)](#)
- [化学物質の環境リスク評価 第1巻\(平成14年3月\)](#)