

Table 8
Mouse (ICR) bone marrow micronucleus tests of the AstraZeneca MEK kinase inhibitor

Agent	Dose (mg/kg)	MNPCE/1000 PCE			% Centromere positive MN from experiment 2
		Experiment 1 (males)	Experiment 1 ^a (females)	Experiment 2 ^b (males)	
Vehicle control	0	0.4	0.5	1.15	10
Test agent	500	0.3	0.5	2.55 ^c	82
	1000	0.7	0.5	3.28 ^c	74
	2000	2.5 ^c	2.9 ^c	2.72 ^c	39
CPA (positive control)	50	19.3	21.5	–	–
	65	–	–	27.5	–

All data is from bone marrows sampled 24 h after oral dosing (no effect at 48 h). PCE: polychromatic erythrocyte; MNPCE: micronucleated PCE; MN: micronuclei; CPA: cyclophosphamide.

^a Erythrocytes stained with May–Gruenwald–Giemsa.

^b Erythrocytes stained with Acridine Orange.

^c $p < 0.05$.

MAPK become altered in established cell lines. It would be of interest to determine if MEK inhibitors induce aneugenicity in primary cells, such as cultured human peripheral lymphocytes.

3.3. Merck compound B (a kinase inhibitor)

Data on this compound were obtained via the IWGT questionnaire and were previously unpublished. The compound was negative in Ames tests up to 6 mg/plate, and CHO cell chromosome aberration assays were negative when tested to 100 μ M. Micronucleus tests also were conducted in CHO cells, and one assay showed a slight increase at a single concentration and sampling time (1.1–2.6%) that was not reproduced in second assay when tested up to 120 μ M. As is normal practise at Merck, alkaline elution tests for DNA breakage were carried out in primary rat hepatocytes (at concentrations up to 40 μ M); these tests were also negative.

Compound B produced strong positive responses in the *in vivo* mouse bone marrow micronucleus test at 50,

100, 200 mg/kg (a no-effect level was not achieved). A marked suppression in the PCE/NCE ratio was observed at all the test doses, indicating bone marrow toxicity (Table 9). No mechanistic studies, e.g., kinetochore staining, were done to determine if the micronuclei observed were chromosome fragments or whole chromosomes.

There was no evidence for a mouse-specific metabolite or evidence for *in vivo* metabolites not seen *in vitro*. It is possible that the *in vivo* micronucleus induction was related to the high levels of bone marrow toxicity seen at all test doses (some apoptotic nuclei were observed).

A limited bone marrow micronucleus test (single rat per dose level) was subsequently carried out in rats (3 daily oral gavage doses, sacrificed 6 h after the last dose, 2000 PCEs scored/rat). Whereas firm conclusions cannot be drawn from this study, it is of interest to note that no effects were seen at doses of compound B below 100 mg/kg, but sharp increases in micronuclei were observed at both 100 and 200 mg/kg at relatively

Table 9
Mouse micronucleus assay of Merck compound B kinase inhibitor

Agent	Dose (mg/kg)	24 h		48 h	
		PCE/NCE ratio	MNPCE/1000 PCE	PCE/NCE ratio	MNPCE/1000 PCE ^a
Solvent control	0	0.73	1.7	0.96	1.5
Compound B	50	0.30	23.0	0.05	19.3
	100	0.13	37.9	0.06	53.2
	200	0.13	29.8	0.05	57.4
Mitomycin C (positive control)	2.0	0.90	59.5	–	–

Mice were dosed orally in groups of five males; one set of groups was killed 24 h after dosing, the second set after 48 h. 2000 PCEs scored for micronuclei. PCE: polychromatic erythrocyte; MNPCE: micronucleated PCE.

^a Statistical analysis not provided.

Table 10
Bone marrow micronucleus assay of compound B kinase inhibitor in the rat

Compound B dose (mg/(kg day))	MNPCE/1000 PCE's	PCE/NCE ratio ^a
0 (vehicle control, 3 rats)	1.0	1.20 (range 0.93–1.50)
12.5	1.5	0.46
25	1.0	1.10
50	1.5	0.89
100	10.5	0.27
200	6.5	0.43

Three daily oral gavage doses, sacrificed 6 h after last dose; except as noted, *single rat per dose level*; 2000 PCEs scored per rat. PCE: polychromatic erythrocyte; MNPCE: micronucleated PCE.

^a Statistical analysis not provided.

moderate levels of bone marrow suppression as measured by the PCE/NCE ratio (Table 10).

Merck has conducted genotoxicity assays on three other kinase inhibitors from the same series; two produced the same profile as compound B, i.e., negative *in vitro* and positive *in vivo*, whilst the third was negative in all the tests (Sheila Galloway, pers. commun.).

3.4. Pharmacia example

Data on this example, a receptor kinase inhibitor, were received through the IWGT questionnaire. The Ames test was negative at concentrations up to 317 µg/plate (+/– S9). Chromosome aberration tests using human peripheral lymphocytes were negative up to the relatively low concentrations of 3 µg/ml (–S9) and 10 µg/ml (+S9); the test concentrations were limited by toxicity.

The test compound produced a weak, but statistically positive response in a rat bone marrow micronucleus test conducted at doses up to 1000 mg/kg (1.1 MNPCE/1000 PCE in the negative control, maximum 2.5 MNPCE/1000 PCE in treated animals) (Table 11). Further studies on this compound are planned, including a rat bone marrow metaphase analysis to help determine the mechanism of chromosome damage (clastogenicity versus aneugenicity).

Table 11
Rat bone marrow micronucleus test with pharmacia compound X

Treatment	Dose	MNPCE/1000 PCE (±S.D.)	PCE:NCE (±S.D.)
Vehicle	Methylcellulose	1.1 (0.02)	0.98 (0.07)
Cyclophosphamide (positive control)	60 mg/kg	21.7 ^a (0.24)	0.79 (0.06)
Compound X	250 mg/(kg day)	1.8 ^a (0.02)	1.06 (0.04)
	500 mg/(kg day)	2.2 ^a (0.03)	1.14 (0.06)
	1000 mg/(kg day)	2.5 ^a (0.02)	1.04 (0.06)

PCE: polychromatic erythrocyte; NCE: normochromatic erythrocyte; MNPCE: micronucleated PCE.

^a Significantly greater than corresponding vehicle control, $p < 0.05$.

3.5. Roche example 1

Data on this compound were received through the IWGT questionnaire. Example 1 is a tubulin synthesis inhibitor developed for anti-cancer chemotherapy. Ames tests were negative up to 5 mg/plate. The compound was highly toxic in the mouse lymphoma *Tk* assay (maximum tested concentrations –S9: 0.02 µg/ml for 3 h treatment, 0.004 µg/ml for 24 h treatment; +S9: 3 µg/ml for both 3 and 24 h treatments). No clear treatment-related increase in mutant frequency was detected.

A mouse bone marrow micronucleus test was carried out by dosing animals i.v. with 1, 2, and 4 mg/kg of example 1, and assaying the animals 24 h later. Non-dose-related increases were observed at all doses, up to a maximum eight-fold increase in MNPCEs (at the lowest dose). There was a marked dose-related reduction of the PCE/NCE ratio, indicating bone marrow toxicity (Table 12). The response was similar to the colcemid positive control.

Further analyses indicated that the toxicity to the bone marrow was progressive with time in that the PCE/NCE ratio declined a further 4.5-fold in next 24 h.

In vitro micronucleus tests of intermediates in the chemical synthesis of example 1, which are structurally related to the parent compound, were clearly positive; thus, it is possible that the parent compound itself may

Table 12
Mouse bone marrow micronucleus test of Roche tubulin inhibitor, compound 1

Agent	Dose (mg/kg)	PCE/NCE ratio	MNPCE/1000 PCE
Vehicle control	0	1.82	1.0
Compound 1	1.0	0.50	8.5 ^a
	2.0	0.42	5.0 ^a
	4.0	0.18	5.0 ^a
Colcemid (positive control)	2.5	0.75	10.7 ^a

Mice were given single i.v. doses (apart from the positive control which was dosed orally), and the bone marrow harvested 24 h later. PCE: polychromatic erythrocyte; NCE: normochromatic erythrocyte; MNPCE: micronucleated PCE.

^a $p < 0.01$.

have produced positive responses *in vitro* if such a test had been used in addition to the mouse lymphoma test.

3.6. AstraZeneca examples

Data on these compounds were received through the IWGT questionnaire and have not been published elsewhere. Compounds A–C are compounds from the same chemical series and have similar pharmacological profiles; B and C are very closely related in both structure and pharmacology. All three compounds were completely negative in regulatory Ames tests and either a mouse lymphoma *Tk* assay or an *in vitro* cytogenetics assay using lymphocytes in whole blood.

Compounds A and B were tested in chronological order; bone marrow micronucleus tests were negative using male rats treated up to the maximum tolerated doses (MTDs) of each compound, 1000 mg/kg A and 250 mg/kg B. In marked contrast, compound C was positive in the rat micronucleus test at doses from 25 mg/kg to the MTD, 760 mg/kg (Table 13). Metabolism data then showed that there was less extensive metabolism in female rats than in males, and little metabolism in any *in vitro* system. Therefore, compound C was tested in the bone marrow micronucleus test in female rats, with negative results up to the MTD, 380 mg/kg (Table 14).

Subsequently, compound C was tested in an *in vitro* Comet assay using hepatocytes from male and female rats. Consistent with the *in vivo* responses, clearly positive results were obtained in male, but not female hepatocytes. If the sex difference in the responses in rats is due to metabolism, metabolism by CYP2C11 is an obvious candidate. Limited DMPK data, and a structural similarity to sildenafil (Viagra) [39] for which CYP2C11-mediated *N*-demethylation of a piperazine ring is an important route of metabolism, are consistent with CYP2C11 metabolism being involved in the genotoxic activation of compound C.

Table 13
Bone marrow micronucleus tests of AstraZeneca compound C in male rats

Compound C oral dose (mg/kg)	MNPCE/1000 PCE		
	Test 1	Test 2	Test 3
0.0 (vehicle control)	0.7	0.7	1.1
0.8			0.9
2.5			0.5
8		1.5 ^a	0.9
25		2.4 ^a	
76	1.8 ^a	2.7 ^a	
380	2.5 ^a		
760	2.4 ^a		

All results 24 h after oral dosing (2000 PCE scored); no increases seen after 48 h. No evidence of aneugenicity (increased kinetochore-staining micronuclei). PCE: polychromatic erythrocyte; MNPCE: micronucleated PCE.

^a $p < 0.001$.

Table 14
Bone marrow micronucleus test of AstraZeneca compound C in female rats

Oral dose (mg/kg)	MNPCE/1000 PCE
0 (vehicle control)	1.1
25	2.0 ^a
76	1.7
380	1.2

Results 24 h after dosing (2000 PCEs scored). PCE: polychromatic erythrocyte; MNPCE: micronucleated PCE.

^a $p < 0.05$.

4. Discussion

The working group concluded that some compounds are much more easily detected as genotoxic agents with *in vivo* tests than with *in vitro* tests. It is noted that many of the compounds identified in this study interfere with cell cycle kinetics and this can result in either aneugenicity or chromosome breakage. For some of these compounds, variations of the *in vitro* methodology or cell

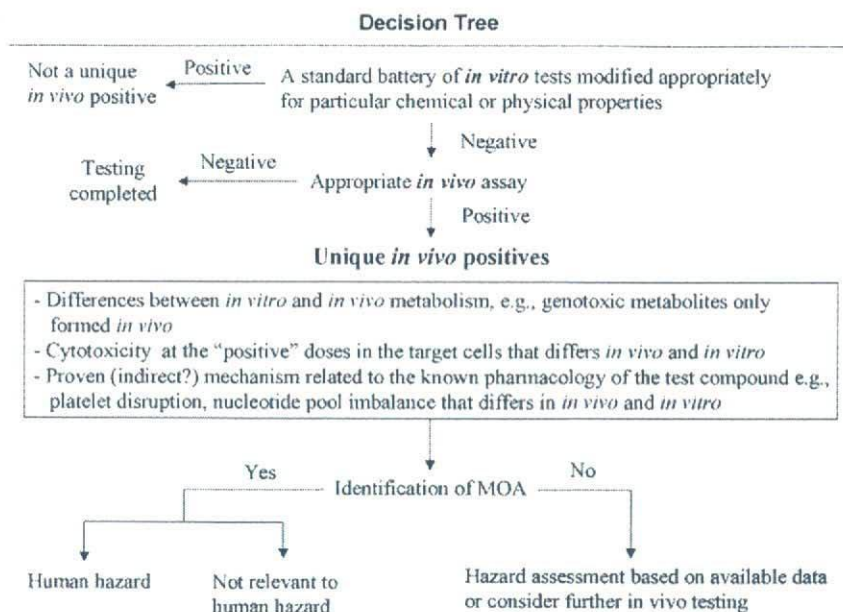


Fig. 1. Decision tree for evaluating possible 'unique' *in vivo*-positive compounds.

system can detect genotoxic activity, but for an unknown compound, the variations are not always obvious. The pharmacology of the test material may be important in limiting *in vitro* responses, e.g., depletion of nucleotide pools and/or related effects on folate metabolism (e.g., Alimta[®], SASP and SP). In these cases, *in vitro* detection may be possible if chromosome damage is assessed in human peripheral lymphocytes rather than in Chinese hamster cells.

There may be differences between *in vitro* and *in vivo* metabolism, as is the case for urethane. Some compounds may be metabolized by gut flora *in vivo* (e.g., SASP) to release genotoxic metabolites. Higher exposures may be possible *in vivo* than *in vitro* (Roche example 1, Pharmacia example). Certain genotoxic receptor kinases appear to be difficult to detect as genotoxic agents *in vitro* (in established cell lines), but are clearly active in rodent bone marrow micronucleus tests (Pfizer, Merck, Pharmacia and AstraZeneca examples). From the research done at AstraZeneca with their example, it appears that such compounds may be aeneugens. Further research using different primary or near-primary cells may provide a means of detecting these compounds *in vitro*. It is likely that these compounds have been selected as kinase inhibitors in *in vitro* model systems. It is feasible that the cells used may provide models where genotoxicity could be detected *in vitro*. If these compounds still prove difficult to detect *in vitro*, prudence dictates that bone marrow micronu-

cleus tests be performed early in the toxicological programme for future drug candidates in this pharmacological class.

A decision tree is provided as a guide for the evaluation of compounds that appear to be genotoxic agents *in vivo* but not *in vitro* (Fig. 1).

5. Implications for different product classes

5.1. Pharmaceuticals

The ICH M3 guideline 'Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals' states that 'Prior to first human exposure, *in vitro* tests for the evaluation of mutations and chromosomal damage are generally needed . . . The standard battery of tests for genotoxicity should be completed prior to the initiation of Phase II studies'. Based on the evidence above, the IWGT working group advises that the entire standard battery should be completed before the initiation of Phase I human studies provided that the characteristics of the compound under question imply certain mechanisms of metabolic activation, receptor interaction or pivotal cell cycle targets that were not fully taken into account under *in vitro* genotoxicity testing conditions. For pharmaceutical candidate compounds, such information is generally available from the standard metabolism and receptor panel studies normally carried out prior to initiating clinical trials.

5.2. Cosmetics

A European Union Directive prohibits the use of animal tests for the development of new cosmetics starting in 2009 (2003/15/EC). The working group feels that reliance on *in vitro*-only test batteries may run the risk of missing some important genotoxic agents. Given the nature of cosmetics, these risks may be lower than for pharmaceuticals. Cosmetics are normally much less well characterized than pharmaceuticals regarding their effects on biological systems. A conscious decision not to do *in vivo* genotoxicity tests can be made for low exposures, knowledge about closely related compounds, etc. However, for novel cosmetic chemicals the information gained from *in vivo* genotoxicity tests may be necessary for a comprehensive risk assessment. This is supported by two additional considerations: (a) such compounds are normally not tested for carcinogenicity in animals (as opposed to pharmaceuticals) and (b) novel chemicals being used in some cosmetic formulations are being designed that may have a pharmacological mechanism of action. In such cases, and when there is significant use/systemic exposure, etc. more comprehensive testing than is provided by *in vitro* genotoxicity tests may be needed.

The analysis below also suggests that in those situations where there may be such a risk, such chemicals could be avoided as development compounds for cosmetics.

5.3. Industrial chemicals

Industrial chemicals, like cosmetics are normally much less well characterized than pharmaceuticals regarding their effects on biological systems. A conscious decision not to do *in vivo* genotoxicity tests can be made on absence of or low exposure, protection measures to limit exposure, knowledge about closely related compounds, etc. Where the potential for human exposure is high, the level of concern may drive the need for *in vivo* tests despite negative *in vitro* tests, again as for cosmetics carcinogenicity tests are not normally carried out for these chemicals, so additional genotoxicity testing may be required.

5.4. Food additives

There is a potential for long-term exposure to compounds in this product class; at present *in vivo* data on key compounds is often lacking. Again, a small subset of compounds with negative *in vitro* data may be worthy of *in vivo* testing.

6. *In vitro*-only test batteries

The testing of compounds with both *in vitro* and *in vivo* assays indicates that there are small subsets of compounds where conventional *in vitro* test batteries may miss inherent genotoxicity. Therefore, there is a case for including *in vivo* tests in regulatory test guidelines to ensure that the genotoxicity of such compounds is evaluated in an adequate manner. However, it can be envisioned that most compounds from these subsets could be identified prior to *in vivo* testing. Thus, for compounds that are negative *in vitro*, but are suspected of having activity that may be more easily detected *in vivo* (i.e., where there is prior knowledge that metabolism is likely to be different *in vitro* and *in vivo*; where the compound is likely to affect nucleotide pools through folate disruption; where metabolism by gut flora is suspected; where receptor kinase inhibitors are to be tested; where cytotoxicity at the 'positive' doses in the target cells differs *in vivo* and *in vitro* such that higher exposures may be achievable *in vivo*), it is prudent to conduct *in vivo* tests. The working group points out that modified *in vitro* test batteries may be capable of identifying many of those compounds currently shown to be positive only *in vitro*, and notes that reliance solely on *in vitro* tests may be acceptable in some cases of limited exposure.

Whilst the discussion above is relevant to the sensitivity of current genotoxicity test batteries, the problem remains of the poor specificity of currently used *in vitro* test batteries for finding non-carcinogens negative [40]. At present, *in vivo* tests are often used to determine if the genotoxic potential seen *in vitro* is realised in the whole animal. All-*in vitro* test batteries would result in many compounds that in fact do not pose a genotoxic hazard in the whole animal or man being discarded or labelled as genotoxic agents. Thus, there is a major challenge to develop new *in vitro* assays with higher overall accuracy for resolving genotoxic carcinogens from non-genotoxic non-carcinogens or to modify existing assays to improve specificity.

Acknowledgements

The workgroup is grateful to all the companies and individuals that supplied data to the IWGT questionnaire on 'unique' *in vivo* positives or supplied data and analyses from their Institutes. Apart from some of the authors of this paper and their Institutes, these include: Todd Bunch (ex Pharmacia); Sheila Galloway (Merck); Mike Garriott (Eli Lilly); Elmar Gocke (Hoffmann-La Roche); Warren Ku (Pfizer); Jim MacGregor (Toxi-

cology Consulting Services) and Veronique Thybaud (sanofi-aventis).

Appendix A. IWGT questionnaire: examples of 'unique' *in vivo* positives

1. Do you have data on unequivocal *in vivo* genotoxic agents, where all standard *in vitro* tests are negative? If so, please proceed to the next questions.
2. Please give details of:
 - (i) Chemical structure (if not confidential);
 - (ii) Relevant mode of action if known, e.g., topoisomerase inhibitor; spindle poison; alkylating agent, etc.
3. Please list *in vitro* tests used in primary screening for each chosen compound.
4. Please submit summary test data for primary *in vitro* tests, i.e., test concentrations; mean plate counts for each strain (Ames test); mean *Tk* mutant frequencies and RTG scores for each concentration and time point (mouse lymphoma assay); mean aberration counts and mitotic index scores (chromosome aberration assays) for each concentration and time point, etc.
5. Please submit summary test data for primary positive *in vivo* tests, e.g., PCE/NCE ratios and mean micronucleated PCE counts for each time point and dose (*in vivo* micronucleus test), etc.
6. If further testing was carried out to explore differences between *in vitro* and *in vivo* test results, e.g., qualitative and quantitative comparisons of metabolites *in vitro* and *in vivo*, please give summary details and outcome of test.
7. If further testing was carried out *in vitro*, e.g., variations in composition and/or nature of the metabolic activation system; tests on isolated metabolites; use of different test systems, etc., please provide details and summary data as above.

References

- [1] L. Müller, D. Blakey, K.L. Dearfield, S. Galloway, P. Guzzie, M. Hayashi, P. Kasper, D. Kirkland, J.T. MacGregor, J.M. Parry, L. Schechtman, A. Smith, N. Tanaka, D. Tweats, H. Yamasaki, Strategy for genotoxicity testing and stratification of genotoxicity test results—report of the initial activities of the IWGT Expert Group, *Mutat. Res.* 540 (2003) 177–181.
- [2] K. Inai, K. Arihiro, Y. Takeshima, S. Yonehara, Y. Tachiyama, N. Khatum, T. Nishisaka, Quantitative risk assessment of carcinogenicity of urethane (ethyl carbamate) on the basis of long-term oral administration to B6C3F1 mice, *Jpn. J. Cancer Res.* 82 (1991) 380–385.
- [3] IARC, Urethane, IARC Monograph. Some Anti-thyroid and Related Substances, Nitrofurans and Industrial Chemicals, vol. 7, 1974, pp. 111–140.
- [4] D. Anderson, J.A. Styles, An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. Appendix 2. The bacterial mutation test, *Br. J. Cancer* 37 (1974) 924–930.
- [5] M. Ishidate Jr., M.C. Harnois, T. Sofuni, A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures, *Mutat. Res.* 195 (1988) 151–213.
- [6] P. Hubner, P.M. Groux, B. Weibel, C. Sengstag, J. Horlbeck, P.-M. Leong-Morgenthaler, J. Luthy, Genotoxicity of ethyl carbamate (urethane) in *Salmonella*, yeast and human lymphoblastoid cells, *Mutat. Res.* 390 (1997) 11–19.
- [7] R.E. Sotomayor, T.F.X. Collins, Mutagenicity, metabolism and DNA interactions of urethane, *Toxicol. Ind. Health* 6 (1990) 71–108.
- [8] J. Ashby, H. Tinwell, R.D. Callander, Activity of urethane and *N,N'*-dimethylurethane in the mouse bone marrow micronucleus assay; equivalence of oral and intraperitoneal routes of exposure, *Mutat. Res.* 245 (1990) 227–230.
- [9] C.V. Williams, K. Fletcher, H. Tinwell, J. Ashby, Weak mutagenicity of ethyl carbamate to Lac-Z transgenic mice, *Mutagenesis* 13 (1998) 133–137.
- [10] J.C. Mirsalis, J.A. Shimon, A. Johnson, D. Fairchild, N. Kanazawa, T. Nguyen, J. de Boer, B. Glickman, R.A. Winegar, Evaluation of mutant frequencies of chemically induced tumors and normal tissues in lambda/cII transgenic mice, *Environ. Mol. Mutagen.* 45 (2005) 17–35.
- [11] R.C. Fernando, J. Nair, A. Barbin, J.A. Miller, J.A. Bartsch, Detection of 1,*N*⁶-ethenodeoxyadenosine and 3,*N*⁴-ethenodeoxycytidine by immunoaffinity/³²P-postlabelling in liver and lung DNA of mice treated with ethyl carbamate (urethane) or its metabolites, *Carcinogenesis* 17 (1996) 1711–1718.
- [12] P.G. Forkert, R.P. Lee, Metabolism of ethyl carbamate by pulmonary cytochrome P450 and carboxylesterase isozymes: involvement of CYP2E1 and hydrolase A, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 146 (1997) 245–254.
- [13] F.P. Guegerich, D.-H. Kim, Enzymatic oxidation of ethyl carbamate to vinyl carbamate and its role as an intermediate in the formation of 1,*N*⁶-ethenoadenosine, *Chem. Res. Toxicol.* 4 (1991) 413–421.
- [14] U. Hoffler, D. Dixon, S. Peddada, B.I. Ghanayem, Inhibition of urethane-induced genotoxicity and cell proliferation in CYP2E1-null mice, *Mutat. Res.* 572 (2005) 58–72.
- [15] D.A. Burke, D.J. Wedd, D. Herriott, M.K. Bayliss, D.J. Spalding, P. Wilcox, Evaluation of pyrazole and ethanol induced S9 fraction in bacterial mutagenicity testing, *Mutagenesis* 9 (1994) 23–29.
- [16] J. Whyssner, M.V. Reddy, P.M. Ross, M. Mohan, E.A. Lax, Genotoxicity of benzene and its metabolites, *Mutat. Res.* 566 (2004) 99–130.
- [17] J.B. Bishop, K.L. Witt, D.K. Gulati, J.T. MacGregor, Evaluation of the mutagenicity of the anti-inflammatory drug salicylazosulfapyridine, *Mutagenesis* 5 (1990) 549–554.
- [18] K.L. Witt, J.B. Bishop, A.F. McFee, V. Kumaroo, Induction of chromosomal damage in mammalian cells *in vitro* and *in vivo* by sulfapyridine or 5-aminosalicylic acid, *Mutat. Res.* 283 (1992) 59–64.
- [19] K.L. Witt, R. Gudi, J.B. Bishop, Induction of kinetochore positive and negative micronuclei in mouse bone marrow cells by salicylazosulfapyridine and sulfapyridine, *Mutat. Res.* 283 (1992) 53–57.
- [20] I.A. Eskine, J.M. Mackay, D.P. Fox, Monitoring patients on long-term drug therapy for genotoxic effects, *Basic Life Sci.* 29 (1984) 895–905.
- [21] D.P. Fox, J.M. Mackay, P.W. Brunt, G.M. Hawksworth, J. Brown, Abnormal chromosomes and sulfasalazine therapy, in: 5-ASA:

- The State of the Art, The Medicine Publishing Foundation Symposium, Series 21, MES Medical Education Services, Toronto, 1987, pp. 15–28.
- [22] L. Pironi, G.L. Cornia, M.A. Ursitti, M.A. Dallasta, R. Miniero, F. Fasano, M. Miglioli, L. Barbara, Evaluation of oral administration of folic and folinic acid to prevent folate deficiency in patients with inflammatory bowel disease treated with salicylazosulfapyridine, *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 8 (1988) 143–148.
- [23] M. Krogh Jensen, S. Ekelund, L. Svendsen, Folate and homocysteine status and haemolysis in patients treated with sulphasalazine for arthritis, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 56 (1996) 421–429.
- [24] NTP, NTP toxicology and carcinogenesis studies of salicylazosulfapyridine (CAS no. 599-79-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Gavage Studies), *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.* 457 (1997) 1–327.
- [25] R.B. Everson, C.M. Wehr, G.L. Erexson, J.T. MacGregor, Association of marginal folate depletion with increased human chromosomal damage *in vivo*: demonstration by analysis of micronucleated erythrocytes, *J. Natl. Cancer Inst.* 80 (1988) 525–529.
- [26] J.T. MacGregor, C.M. Wehr, R.A. Hiatt, B. Peters, J.D. Tucker, R. Langlois, R. Jacob, R. Jensen, J.W. Yager, M.K. Shigenaga, B. Frei, B. Eynon, B.N. Ames, "Spontaneous" genetic damage in man: evaluation of interindividual variability, relationship among markers of damage, and influence of nutritional status, *Mutat. Res.* 377 (1997) 125–135.
- [27] M.J. Iatropoulos, G.M. Williams, K.M. Abdo, F.W. Kari, R.W. Hart, Mechanistic studies on genotoxicity and carcinogenicity of salicylazosulfapyridine an anti-inflammatory medicine, *Exp. Toxicol. Pathol.* 49 (1997) 15–28.
- [28] R.H. Heflich, Z. Djuric, Z. Zhou, N.F. Fullerton, D.A. Casciano, F.A. Beland, Metabolism of 2-acetylaminofluorene in the Chinese hamster ovary cell mutation assay, *Environ. Mol. Mutagen.* 11 (1988) 167–181.
- [29] J.M. Mackay, D.P. Fox, P.W. Brunt, G.M. Hawksworth, J.E. Brown, *In vivo* induction of chromosome damage by sulphasalazine in human lymphocytes, *Mutat. Res.* 222 (1989) 27–36.
- [30] PDR 2005 Physicians Desk Reference, Medical Economics Montvale, NJ, 2005.
- [31] M.P. Nair, S.A. Schwartz, R. Polasani, J. Hou, A. Sweet, K.C. Chadha, Immunoregulatory effects of morphine on human lymphocytes, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 4 (1997) 127–132.
- [32] P. Singhal, A. Kapasi, K. Reddy, N. Franki, Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway, *Adv. Exp. Med. Biol.* 493 (2001) 127–135.
- [33] D.B. Couch, S.G. Sawant, The clastogenicity of morphine sulfate *in vivo*, *Adv. Exp. Med. Biol.* 373 (1995) 123–129.
- [34] S.G. Sawant, R.S. Kozlowski, D.B. Couch, The role of adrenal corticosteroids in induction of micronuclei by morphine, *Mutat. Res.* 498 (2001) 129–133.
- [35] A.K. Baker, T.F. Meert, Functional effects of systemically administered agonists and antagonists of mu, delta, and kappa opioid receptor subtypes on body temperature in mice, *Pharmacol. Exp. Therap.* 302 (2002) 1253–1264.
- [36] D.A. Schafer, Y. Xie, A. Falek, Detection of opiate-enhanced increases in DNA damage, HPRT mutants and the mutation frequency in human HUT-78 cells, *Environ. Mol. Mutagen.* 23 (1994) 37–44.
- [37] F.S. Willard, M.F. Crouch, MEK, ERK, and p90RSK are present on mitotic tubulin in Swiss 3T3 cells: a role for the MAP kinase pathway in regulating mitotic exit, *Cell. Signal.* 13 (2001) 653–664.
- [38] W.L. Zhang, P. Huitorel, R. Glass, M. Fernandez-Serra, M.I. Arnone, S. Chiri, A. Picard, B. Ciapa, A MAPK pathway is involved in the control of mitosis after fertilization of the sea urchin egg, *Dev. Biol.* 282 (2005) 192–206.
- [39] D.K. Walker, M.J. Ackland, G.C. James, G.J. Muirhead, D.J. Rance, P. Wastall, P.A. Wright, Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in mouse, rat, rabbit, dog and man, *Xenobiotica* 29 (1999) 297–310.
- [40] D. Kirkland, M. Aardema, L. Henderson, L. Müller, Evaluation of the ability of a battery of three *in vitro* genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens. I. Sensitivity, specificity and relative predictivity, *Mutat. Res.* 584 (2005) 1–256.

GHS 対応に向けた国際化学物質安全性カードの 新たな取組み

森 田 健* Emmert Clevenstine** 横 手 規 子*
佐々木史歩* 山 本 都* 森 川 馨*

New Efforts of the International Chemical Safety Cards Toward
the Implementation of the Globally Harmonized System of
Classification and Labelling of Chemicals

By

Takeshi MORITA*, Emmert CLEVENSTINE**, Noriko YOKOTE*,
Shiho SASAKI*, Miyako YAMAMOTO*, Kaoru MORIKAWA*

The partner institutions of the International Programme on Chemical Safety (IPCS) are committed to promoting the implementation of the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). One way to do this is to see that the GHS is reflected in the International Chemical Safety Cards (ICSC), one of the hazard communication tools produced by the IPCS. The ICSC project began implementing the GHS several years ago and the new and updated ICSCs (79 ICSCs as of June 2007) have been incorporating GHS information (pictograms, signal words and hazard statements). Currently, the standard phrases and their criteria that are described in the "Compiler's Guide" are being updated to take account of the GHS. In addition, for effective preparation, collection and administration of the ICSCs, a new system is being constructed at the International Labour Office. The new ICSC system would reduce the variability in ways of expressing a given fact that one sees in some ICSCs today. This variability puts a heavy burden on translators (the ICSCs are translated into at least 25 languages) and undermines the ability of the highly structured compilation process to make the ICSCs a uniquely coherent information source. It is clear that the GHS and the ICSC project are compatible and complementary, although their processes for generating hazard communication material are not identical or interchangeable because their outputs have different purposes. Harmonization of criteria for statements of hazards and their prevention will ensure that users of outputs from the two systems receive consistent messages, enhancing the credibility of both. Given the international vocation of the two systems, collaboration could be of immense benefit to both the GHS and the ICSC project in the production of hazard communication documents in languages other than English. The closer collaboration of the two systems is expected to contribute to the future development of hazard communication, occupational health and safety and chemicals management.

* 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals, National Institute of Health Sciences

** 元国際労働機関国際労働安全衛生情報センター

Former International Occupational Safety and Health Information Centre, International Labour Office

キーワード：国際化学物質安全性カード (ICSC)；GHS；ハザードコミュニケーション；労働安全衛生；化学物質管理

Key words: International chemical safety cards (ICSC); GHS; Hazard communication; Occupational health and safety; Chemical management

I. 緒 言

International Chemical Safety Cards (ICSC；国際化学物質安全性カード) は、企業による化学製品の Material Safety Data Sheet (MSDS, 製品安全データシート) 作成の参考となる基本情報を提供している。さらに、ICSC は、それぞれの企業や作業現場における化学物質による災害や健康被害の防止、ならびに化学物質の適切な輸送や保管など、労働安全衛生管理ならびに化学物質管理に寄与するものである。ICSC プロジェクトの開始以来約 20 年が経過したが、この間、ICSC は飛躍的な発展を遂げた。現在、1600 を超える ICSC が作成され、2007 年 5 月時点で 1565 の国際英語版¹⁾が、1587 の米国英語版²⁾が公開されている。また、ICSC は、日本語、フランス語、スペイン語、ロシア語、中国語、タイ語など少なくとも 25 言語に翻訳され、18 言語がインターネットで利用できる^{1,2)}。著者らの所属する国立医薬品食品衛生研究所は、International Programme on Chemical Safety (IPCS；国際化学物質安全性計画) の日本担当機関であり、ICSC 英語原案の作成に携わると同時に、ICSC を日本語に翻訳して提供している (2007 年 5 月時点で 1565 ICSC)。インターネットによる 2006 年の ICSC への月間アクセス数は IPCS INCHEM (<http://www.inchem.org/pages/icsc.html>) では約 6 万件、International Occupational Safety and Health Information Centre, International Labour Office (CIS/ILO；国際労働安全衛生情報センター/国際労働機関, <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm>) では約 15 万件、当研究所における日本語版 (<http://www.nihs.go.jp/ICSC/>) では約 2.3 万件である。

このように世界中で利用されている ICSC であるが、更なる継続発展を目指し、国連勧告の Globally Harmonized System of Classification

and Labelling of Chemicals (GHS^{3,4)}：化学品の分類および表示に関する世界調和システム) への対応に向け、新たな取組みを開始している。すなわち、ICSC への GHS ラベル情報の表示、ICSC と GHS における表記の整合のための ICSC 標準語句の改訂、ICSC 作成とその集積維持のための新たな集中管理システムの構築などである。GHS の目的は、化学品の物理化学的危険性、健康有害性および環境有害性に関する情報を消費者、労働者、輸送担当者ならびに緊急時対応者に伝達することであり、化学品の製造業者や輸入業者は、GHS 基準に従い化学品の分類・表示を行う必要がある。これにより、化学品の危険有害性が正しく認識され、事故などの軽減が期待されるとともに⁵⁾、GHS を利用した新たな化学品管理システムの構築が望まれている⁶⁾。なお、本稿において「化学品」は「化学物質」と基本的に同義であるが、一般向けに販売される化学製品を包括する用語として用いている。ICSC は GHS と同様にハザードコミュニケーションツール (危険有害性情報の伝達手段) であり、2008 年の GHS 本格導入に向け、多くの化学品事業者により ICSC がより一層利用されるものと思われる。GHS によるハザードコミュニケーションの向上は、労働安全衛生や化学物質管理に大きく寄与すると考えられる。

本稿では、GHS への対応に向けた ICSC プロジェクトの新たな取組みについて概説する。

II. ICSC とは

ICSC プロジェクトは IPCS の事業の 1 つで、IPCS および Commission of the European Union (EC；欧州委員会) の協力の下に進められている。IPCS は World Health Organization (WHO；世界保健機関)、United Nations Environment Programme (UNEP；国連環境計画) および ILO の共同事業で、その目的は、化学物質がヒトの健康および環境に与える危害を評価しその情報を提供することである。ICSC は、多くの作業現場で労働

働者が使用する化学物質の健康影響や危険性などに関する重要な情報を簡潔にまとめたものである。ICSC は法的な拘束力を持つ文書ではないが、専門家が必要な情報を収集・検証し、詳細な議論を経てまとめたものであり、信頼性の高い文書である。また、ICSC は化学物質を扱う労働者など化学や毒性の専門家ではない人々を対象に作成されており、作業現場で使用する化学物質の性質に関する情報提供手段といえる。

ICSC と化学品製造業者が作成する MSDS あるいは Safety Data Sheet (SDS: 安全データシート) の各項目には大きな類似性があるものの、両者は同じではない。MSDS の記述は、多くの場合、作業現場での迅速な対応には範囲が広すぎ、かつ専門的である。これに対し ICSC は、詳細に検討された物質情報をより簡潔な様式で提供するものである。特に、ICSC の毒性情報はヒトへの影響を主体に記載されているため、動物における知見も含めた MSDS ほど詳細なものではない。また、MSDS は他の化学物質も含む製品に対し、あるいは様々な濃度の溶液についても作成されるが、ICSC では純品が対象であり、工業的純度のものであり、各種濃度溶液を扱うことはまれである。従って、ICSC と MSDS は相補的なものであり、状況や目的に応じて使い分けることで、より適切な情報伝達手段となる⁷⁾。

Ⅲ. GHS と ICSC の関係

IPCS 関連機関は、GHS 導入の促進に向けて新たな活動を開始した⁸⁾。その1つのが、IPCS 作成のハザードコミュニケーション文書に反映させることである。ICSC は、IPCS 作成文書の中でも最も広く知られたものの1つであり、その対象として適している。ICSC を GHS に対応させることには、2つの大きな利点がある。まず、ICSC は、化学物質についてどの包装表示情報が適用されるかを使用者に提示している。すなわち、ICSC には、United Nations Transport of Dangerous Goods (UNTDG; 国連危険物輸送専門家小委員会)⁹⁾ ならびに European Union (EU) Annex 1 (欧州連合理事会指令附属書 1)¹⁰⁾ による分類が記載されている。GHS はそれらの後継システムであるため、GHS の包装表示情報は TDG や EU の表示情報に

付加するもの、そして最終的にはそれらに置き換わるものである。次に、ICSC は、SDS の記載様式や内容に関する GHS 文書 (表紙が紫色のため「パープルブック」と呼ばれる) 第 15 章の規定と一致している^{1,4)}。GHS の SDS, International Council of Chemical Associations (ICCA; 国際化学工業協会協議会) の MSDS ならびに ICSC における記載項目ならびにその順序を表 1 に示す。GHS によって提案された 16 項目のデータシートフォーマットは、多くの標準的文書に記載されているものや MSDS で広く使われているものと同じだが、欠点もある。詳細な 16 項目のデータと注意書きの記述は数ページにわたるものとなり、作業現場における迅速なハザードコミュニケーションには理想的なものとは言い難い。他方、ICSC では、1 枚の紙の両面に 16 項目の情報を優先付けした形で提供されており利便性に優れている¹¹⁾。ICSC はその簡潔なフォーマットの利点を維持する一方、その表記を GHS の注意書きに合わせ、GHS と同じ適用基準を採用することにより、GHS をより反映させることができる。

ICSC プロジェクトは、この数年間 GHS への対応に取り組んできている。すなわち、ICSC プロジェクト参加機関 (ICSC 作成機関) は新規作成ならびに更新される ICSC に、GHS 注意喚起語、ピクトグラム (絵表示) および危険有害性情報の記載を始めた (図 1 および図 2 参照)。また、ICSC 作成機関のワーキンググループ (メンバーの多くは GHS の開発にも関与) は、ICSC の記載内容を GHS に適合させるために検討を加えてきた。その結果、ICSC を GHS に対応させ、ICSC 作成機関の個別に作成された ICSC を集積維持するためには、新たに集中管理システムを構築する必要があることが示された。集中管理システム構築のために、ICSC に用いる全ての記述の抽出ならびに照合を行い、ICSC の新システムにおけるカード (ICSC と同意) の記述を、GHS の附属書 3 「注意書きおよび注意絵表示」の記述と適合させることにした。

Ⅳ. ICSC と GHS ラベルの作成手順における類似性

ICSC または GHS ラベルの作成は、危険有害

Table 1 Headings in the order in International Chemical Safety Cards (ICSC), Material Safety Data Sheets by International Council of Chemical Associations (ICCA MSDS) or GHS Safety Data Sheets (GHS SDS)

表 1 国際化学物質安全性カード (ICSC), 国際化学工業協会協会の製品安全性データシート (ICCA MSDS) および GHS の安全データシート (GHS SDS) における記載項目およびその順序

GHS SDS	ICCA MSDS	ICSC
1. Identification	1. Chemical product identification, and Company identification	1. Chemical identification
2. Hazard (s) identification	2. Composition/Information on ingredients	2. Composition/formula
3. Composition/information on ingredients	3. Hazards identification	3. Hazard identification from fire and explosion, and from exposure by inhalation, skin, eyes and ingestion, and Prevention measures (with personal protective equipment)
4. First-aid measures	4. First-aid measures	First-aid measures
5. Fire-fighting measures	5. Fire-fighting measures	Fire-fighting measures
6. Accidental release measures	6. Accidental release measures	4. Spillage, disposal
7. Handling and storage	7. Handling and storage	5. Storage
8. Exposure controls/personal protection	8. Exposure controls/Personal measures	6. Packaging, labelling & transport See 3. above
See 15 below	See 15 below	7. Important data: Occupational exposure limits
9. Physical and chemical properties	9. Physical & chemical properties	See 8 below
10. Stability and reactivity	10. Stability & reactivity	Physical & chemical dangers
11. Toxicological information	11. Toxicological information	Routes of exposure Effects of short- and long-term exposure
See 9 above	See 9 above	8. Physical properties
12. Ecological information	12. Ecological information	9. Environmental data
13. Disposal considerations	13. Disposal considerations	See 4 above
14. Transport information	14. Transport information	See 6 above
15. Regulatory information	15. Regulatory information	See 7 above
16. Other information	16. Other information	10. Notes 11. Additional information



BENZALDEHYDE		ICSC 0102 May 2006	
CAS #	100-52-7	Benzoic aldehyde	
RTECS #	CU4375000	Artificial almond oil	
UN #	1990	Benzenecarbonal	
EC #	605-012-00-5	C ₇ H ₆ O / C ₈ H ₈ CHO	
EINECS #	202-860-4	Molecular mass: 106.1	
TYPES OF HAZARD / EXPOSURE	ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS	PREVENTION	FIRST AID / FIRE FIGHTING
FIRE	Combustible. Gives off irritating or toxic fumes (or gases) in a fire.	NO open flames.	Water spray, foam, powder, carbon dioxide.
EXPLOSION	Above 63°C explosive vapour/air mixtures may be formed.	Above 63°C use a closed system, ventilation.	
EXPOSURE			
Inhalation	Cough, Sore throat.	Ventilation, local exhaust, or breathing protection.	Fresh air, rest.
Skin	Redness.	Protective gloves. Protective clothing.	Remove contaminated clothes. Rinse skin with plenty of water or shower.
Eyes	Redness. Pain.	Safety spectacles or face shield.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
Ingestion	Sore throat.	Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth. Rest.
SPILLAGE DISPOSAL		PACKAGING & LABELLING	
Personal protection: filter respirator for organic gases and vapours. Collect leaking liquid in sealable containers. Absorb remaining liquid in sand or inert absorbent and remove to safe place. Do NOT let this chemical enter the environment.		EU Classification Symbol: Xn R: 22 S: (2-)24 UN Classification UN Hazard Class: 9 UN Pack Group: III GHS Classification Signal: Warning Flammable liquid and vapour Harmful if swallowed Harmful in contact with skin Toxic to aquatic life	
EMERGENCY RESPONSE		STORAGE	
Transport Emergency Card: TEC (R)-90S1990 NFPA Code: H2; F2, R0		Separated from incompatible materials (See Chemical Dangers). Well closed. Ventilation along the floor. Store in an area without drain or sewer access. Cool. Keep in the dark.	
		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 1999 SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK	

Fig. 1 ICSC in International English version (ICSC 0102: Benzaldehyde)

図 1 ICSC 国際英語版 (ICSC 0102: ベンズアルデヒド)

ICSC: 0102		BENZALDEHYDE	
IMPORTANT DATA			
PHYSICAL STATE; APPEARANCE COLOURLESS TO YELLOW LIQUID, WITH CHARACTERISTIC ODOUR.		ROUTES OF EXPOSURE The substance can be absorbed into the body by inhalation of its vapour, through the skin and by ingestion.	
CHEMICAL DANGERS The substance can form explosive peroxides under special conditions. Reacts violently with aluminium, bases, iron, oxidants and phenol causing fire and explosion hazard.		INHALATION RISK No indication can be given about the rate in which a harmful concentration in the air is reached on evaporation of this substance at 20°C.	
OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS TLV not established. MAK: 11b (not established but data is available) (DFG 2005).		EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE The substance is irritating to the eyes	
PHYSICAL PROPERTIES			
Boiling point: 179°C Melting point: -26°C Relative density (water = 1): 1.05 Solubility in water, g/100 ml: (poor) at 25°C Vapour pressure, Pa at 26°C: 133 Relative vapour density (air = 1): 3.7		Flash point: 63°C c.c. Auto-ignition temperature: 192°C Explosive limits, vol% in air: 1.4 Octanol/water partition coefficient es log Pow: 1.48	
ENVIRONMENTAL DATA			
The substance is harmful to aquatic organisms.			
NOTES			
Rinse contaminated clothes with plenty of water because of fire hazard. Check for peroxides prior to distillation; eliminate if found.			
ADDITIONAL INFORMATION			
LEGAL NOTICE		Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information	
© IPCS, CEC 1999			

Fig. 1 (Cont.)

図 1 (続き)

国際化学物質安全性カード

ベンズアルデヒド

ICSC番号:0102

ベンズアルデヒド BENZALDEHYDE Benzoic aldehyde Artificial almond oil Benzenecarbonal C_7H_6O / C_6H_5CHO 分子量:106.1 CAS登録番号:100-52-7 RTECS番号:CU4375000 ICSC番号:0102 国連番号:1990 EC番号:605-012-00-5			
災害/ 暴露のタイプ	一次災害/ 急性症状	予防	応急処置/ 消火薬剤
火災	可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。	裸火禁止。	水噴霧、泡消火薬剤、粉末消火薬剤、二酸化炭素。
爆発	63°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。	63°C以上では、密閉系および換気。	
身体への暴露			
吸入	咳、咽頭痛。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。
皮膚	発赤。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。
眼	発赤、痛み。	安全眼鏡または顔面シールド。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	咽頭痛。	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。安静。
漏洩物処理	貯蔵	包装・表示	
<ul style="list-style-type: none"> 個人用保護具:有機ガスおよび蒸気用フィルタ一付マスク。 漏れた液を密閉式の容器に集める。 残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。 この物質を環境中に放出してはならない。 	<ul style="list-style-type: none"> 混触危険物質から離しておく(「化学的危険性」参照)。 密封。 床面に沿って換気。 排水管や下水管へのアクセスのない場で貯蔵する。 涼しい場所。 暗所に保管。 	<ul style="list-style-type: none"> EU分類 記号: Xn R: 22 S: 2-24 国連危険物分類(UN Hazard Class): 9 国連包装等級(UN Packing Group): III GHS 分類 注意喚起語: 警告 シンボル: 感嘆符-炎 引火性液体および蒸気 飲み込むと有害 皮膚に接触すると有害 水生生物に毒性 	
重要データは次ページ参照			
ICSC番号:0102		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993	

Fig. 2 ICSC in Japanese version (ICSC 0102: Benzaldehyde)

図 2 ICSC 日本語版 (ICSC 0102: ベンズアルデヒド)

国際化学物質安全性カード

ベンズアルデヒド

ICSC番号:0102

重 要 デ ー タ	<p>物理的状態: 外観: 特徴的な臭気のある、無色～黄色の液体。</p> <p>物理的危険性:</p> <p>化学的危険性: 特定の条件下で爆発性過酸化物を生成することがある。アルミニウム、塩基、鉄、酸化剤、フェノールと激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。</p> <p>許容濃度: TLV は設定されていない。</p> <p>MAK: IIb (MAK値は設定されていないが、資料は公表されている) (DFG 2005)。</p>	<p>暴露の経路: 体内への吸収経路: 蒸気の吸入、経皮、経口摂取。</p> <p>吸入の危険性: 20°Cで気化したとき、空気中で有害濃度に達する速度は不明である。</p> <p>短期暴露の影響: 眼を刺激する。</p> <p>長期または反復暴露の影響:</p>
	<p>物理的性質</p> <ul style="list-style-type: none"> ・沸点: 179°C ・融点: -26°C ・比重(水=1): 1.05 ・水への溶解度: 溶けにくい(25°C) 	<ul style="list-style-type: none"> ・蒸気圧: 133 Pa(26°C) ・相対蒸気密度(空気=1): 3.7 ・引火点: 63°C (c.c.) ・発火温度: 192°C ・爆発限界: 1.4 vol%(空气中) ・log Pow (オクタノール/水分配係数): 1.48
環境に関するデータ	<p>・水生生物に対して毒性がある。</p>	
注		
<p>・汚染された衣服は(火災の危険があるため)、多量の水ですすぎ洗う。</p> <p>・蒸留前に過酸化物をチェックし、検出された場合は除去する。</p> <p style="text-align: center;">Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード): TEC(R)-90S1990 NFPA(米国防火協会)コード: H(健康危険性)2; F(燃焼危険性)2; R(反応危険性)0</p>		
付加情報		
ICSC番号:0102 更新日:2006.04		ベンズアルデヒド
© IPCS, CEC, 1993		

Fig. 2 (Cont.)

図 2 (続き)

性情報提供の1つの過程である。入手できる情報をもとに、化学物質または製品の使用者や環境に悪影響を与える化学的、物理的あるいは生物的特性(毒性)の有無を検討する。なお、ICSC、GHSラベルの両文書とも、使用できるスペースは限られており、その制限のないGHSのSDSとは異なる性格のものである。

ICSCの作成は32の空のボックスから開始する。各ボックス(項)には、ピア・レビューされた標準語句リストから、適用基準に従い、1つ

以上の標準語句をあてはめていく。すなわち、ICSCは、標準語句から構成されている。“Compiler's Guide”(「コンパイラズガイド」)と呼ばれるICSC作成指針には、標準語句とその適用基準ならびに解説が記載されている¹²⁾。ICSCを作成する上での最大の特徴が、このコンパイラズガイドである。これは作成者によって文章やデータ選択基準が異なることを防ぎ、ICSC全体を整合性のとれたものにするためのものである。現在、ICSC作成者は、編集機能、書式設定機能

ならびにデータベース管理機能とともにこのコンパイラズガイドを組み込んだソフトウェアを搭載したパーソナルコンピュータ (PC) を利用している。各ボックスには物質の特性、取り扱いに関する指針、必要な背景情報などが記される。国際英語版および日本語版による典型的なカード (ICSC0102: Benzaldehyde) をそれぞれ図1および図2に示す (1 ページ目を (1)、2 ページ目を (2) で表示)。なお、国際英語版と日本語版では、若干フォーマットが異なっている。例えば、国際英語版 1 ページ下部にある「EMERGENCY RESPONSE」項の内容は、日本語版では 2 ページ下部の「注 (国際英語版の“NOTE”に相当)」に記載され、対応する「非常時対応」の項はない。国際英語版では「PHYSICAL HAZARDS/ 物理的危険性」および「EFFECTS OF LONG-TERM OR REPEATED EXPOSURE/ 長期または反復暴露の影響」の項は、情報が無いあるいは危惧される危険有害性がないために、項目そのものが削除されているが、日本語版では項目は残したまま空欄としている。さらに、国際英語版では GHS 分類ならびに EU 分類におけるピクトグラムを記載しているが、日本語版では、その作成ソフトウェアがピクトグラムを組み込む機能をまだ有していないため記載していない。

一方、GHS ラベルでは、ラベル作成者は GHS 文書の各章の記述をもとに、その章の決定に従い化学品が分類可能な特性を有するかどうかを検討する (GHS 附属書 8「分類例」参照)。当該化学品が GHS 分類に該当すると判断されれば、関連する各章のカテゴリー、ピクトグラム、注意喚起語、危険有害性情報および注意書きを検討し、優先順位に従い、適切なラベルを当該製品の包装や使用説明書に添付することになる。

ICSC と GHS ラベル両システムの作成手順の類似性から、一方からもう一方にラベル関連情報を自動的に転送することは容易であり、いずれかのシステム使用者は、もう一方のシステムで作成されたラベル関連情報ファイルを利用することができる。しかし、その際少なくとも 3 つの大きな問題点がある。第一に、ICSC にとって GHS 分類そのものは重要事項ではない。ICSC プロジェクトは新たに化学物質の分類を生み出すことは意

図しておらず、基本原則は既存の分類を提示するものであり、両システムは全く同じ適用基準を採用しているわけではない。例えば、GHS 文書第 3.2 章では、皮膚に対する腐食性/刺激性を示す物質の分類に明確な定量的基準を示している。腐食性/刺激性は皮膚以外の器官にも影響する作用であるが、GHS では皮膚に対する腐食性/刺激性として一括して扱っている。一方、ICSC コンパイラズガイドでは、腐食による危険性の扱いは皮膚、眼および気道に分けられているものの、GHS ほど厳格な適用基準 (ある作用が示す影響の大きさに対応した表現、語句あるいは分類の規定) に基づきその影響が記載されているわけではない。従って、皮膚に対する腐食性/刺激性に関して、ICSC の記載内容から GHS に規定された詳細な分類は困難である。第二に、2 つのシステムで同じ適用基準の形態がとられていない。ICSC コンパイラズガイドでは、適用基準は「Indications」と呼ばれ、それらはすべて番号管理された標準語句の後に記載されている。一方、GHS では、物質の分類のための基準とその分類に対応した特定の注意書きを適用するための基準の 2 段階があり、前者は GHS 附属書 2「分類および表示に関する一覧表」に、後者は附属書 3「注意書きおよび注意絵表示」に分けて記載されている。第三に、多くの ICSC 標準語句は、他の標準語句との組み合わせや自由語句 (フリーフレーズ) の付加により文章を完成させることを目的とした文の小片であるため、両システムの記述間の整合性を図るには検討が必要である。

V. 現在の ICSC における GHS の表示

これまでに 100 以上の ICSC について、そこに記載された危険有害性情報に関し GHS 基準の適用性が検討され、2007 年 6 月現在、79 (新規および更新分) の ICSC に GHS 情報が収載されている (表 2)。これらの一部について、「PACKAGING & LABELLING / 包装・表示」項などに記載された GHS 要素 (ピクトグラム、注意喚起語および危険有害性情報) の内容を検討したところ、不要なピクトグラムあるいは危険有害性情報の記載、あるいは両者の不整合などがみられたものの、本質的な間違いはほとんど認められなかつ

(68)

Table 2 List of ICSC that includes GHS Pictograms, Signal Words and Hazard Statements as Packaging & Labelling Data (as of April 2007)

表 2 GHS 情報 (絵表示, 注意喚起語および危険有害性情報) を包装表示データとして記載した ICSC のリスト (2007年6月現在)

ICSC No.: Chemical Name	
0021: Carbon dioxide	0053: Lindane
0065: Nitrobenzene	0073: Styrene
0074: Sulphur dioxide	0102: Benzaldehyde
0106: Biphenyl	0183: Nitric acid
0187: 2-Nitropropane	0196: Sodium bromate
0209: Acetic anhydride	0266: Ethane
0303: Copper naphthenate	0304: Lead naphthenate
0331: Terephthaloyl dichloride	0387: Benzethonium chloride
0393: Bromodichloromethane	0403: Butyraldehyde
0430: Diallyl phthalate	0432: Diborane
0434: 1,1-Dichloro-1-nitroethane	0450: 2-Dimethylaminoethyl methacrylate
0455: Vanadium trioxide	0466: Diphenylamine
0539: Phenyl acetate	0547: Potassium acetate
0565: Sodium acetate	0592: Triisopropanolamine
0593: Trimethyl borate	0644: 2-Chloropropionic acid
0655: Fenthion	0716: Potassium
0717: Sodium	0736: trans-beta-Methylstyrene
0760: Chloroacetone	0764: Magnesium chloride anhydrous
0767: Paraformaldehyde	0768: Phthalic acid
0769: Potassium oxide	0770: Pyrogallic acid
0771: Sodium methylate	0773: p-Toluenesulfonic acid (max. 5% sulfuric acid)
0829: Diisobutyl phthalate	0864: Demeton-s
0921: n-Methylaniline	0942: Propylenediamine
0961: Tri-o-cresyl phosphate	1129: Disodium hydrogen phosphate
1134: Sodium bisulfite 38-40 % aqueous solution	1201: Styrene oxide
1260: Phenylacetic acid	1312: Succinic anhydride
1584: Benzalkonium chloride	1597: White mineral oil
1607: Barium chromate	1615: 1-tert-Butoxy-2-propanol
1635: N-(1,3-Dimethylbutyl)-N ¹ -phenyl-p-phenylenediamine	1636: Methoxyflurane
1637: N-Methylolacrylamide	1639: Calcium cyanamide
1641: Cyclonite	1643: Cyclohexanedicarboxylic acid anhydride
1644: Methylhexahydrophthalic acid anhydride	1651: Isobutyl nitrite
1652: 2-Amino-4-chlorophenol	1653: Sodium oxide
1654: Naphthenic acids	1659: Methidathion
1660: Ethoprophos	1670: Sodium tetrahydroborate
1671: Thiocyanic acid	1672: Chrysene
1674: Acenaphthene	1676: Ethidium bromide
1679: Glycidyl methacrylate	1680: 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazine
1681: Chlorethoxyfos	1682: Dhlormcphos
1688: Tetrasodium ethylenediaminetetraacetate	

た。コンパイラズガイド 2006 年 8 月版（改訂内容を 1 つに整備したものはまだ公開されていない）には、19 の標準語句の適用基準に関連して GHS が引用されている。コンパイラズガイドの適用基準に GHS を引用することにより、ICSC の有効性がさらに増すと考えられる。

VI. ICSC 作成システムの変更

ICSC の記載文は、事前に定義された標準語句から構成されている。コンパイラズガイドにまとめられた標準語句は、完全な文の場合もあるが通常は文の小片であり、他の語句と組み合わせで完全な文を作成する。この作成システムは、1980 年代後半に米国の National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH; 米国国立労働衛生研究所) で BASIC を用いて開発された。その後 Windows 対応版に改良されてきているが、作成の仕組みや語句の番号付けの方法などいくつかの特徴は維持されたままである。これまで、ICSC は作成機関の個別の PC で原案が作成され、ピア・レビュー終了後の ICSC 英語原本は、ジュネーブにある WHO 本部の PC で管理され、そこから、各作成機関や他の使用者に再配付されてきた。また、各ピア・レビュー会議後の整合性保持のため、ICSC 英語原本の事後校正が WHO 本部で行われてきた。効率性と WHO の経済的理由から、ICSC 英語原本の集中管理と配布を可能な限り自動化することが必要不可欠であり、そのため、現在、新たなシステムを ILO において構築中である⁸⁾。新システムでは、IPCS 作成機関がインターネット経由で集中管理されたデータベースを用いて ICSC を作成し、編集することができる。この新システムにより、これまで ICSC の翻訳者に重い負担となり、かつ、明快で理路整然とした記載方針を損なう可能性のあった表現方法の変動（ゆれ）が減少するものと期待される。

表現方法の変動要因の 1 つはフリーフレーズの使用である。ICSC 作成機関がフリーフレーズを多用するのには理由がある。ICSC 作成者は標準語句にない文の選択理由を示すのに、ICSC 作成ソフトウェアに組み込まれたリファレンス領域（参照用余白域）を使用する。そこに書かれた注記は同じ ICSC ファイルのコピーを利用して別

の ICSC を作成する際の作成者にも利用可能となる。そのため、結果的にフリーフレーズの多用が進んでいた。残念ながら、注記のための余白は非常に限られており、時にその注記は解釈しづらいものであった。一方、それらのフリーフレーズは、「Indications (適用基準)」と「Explanations (解説)」を加えた形で標準語句として採用されるべき価値のあるものも多く、そのことも考慮してコンパイラズガイドの更新を進める必要がある。既存の文の変動性にもかかわらず、それらのセットから可能な限り新システム用の文を選択することは、これまでに作成してきた ICSC の記載内容との整合性を保持し、コンパイラズガイドの適用基準を維持するために妥当であると考えられる。また、GHS では、対象化学物質は通常状態にあるものと仮定して、SDS やラベルに記載する危険有害性情報や注意書きを作成しており、ICSC で使用している“this substance”や“this gas”といった語句は排除されている。これらの語句は記述量の増加や文法的複雑性を与えるだけで、情報としてあまり意味がない。新しい ICSC システムに組み込むために提案される文は、この GHS の原則に従い余計な語句は除かれることになる。なお、ICSC 日本語版では、これらの語句は翻訳の際に除かれており、記載されていない。

VII. ICSC 標準語句と GHS 危険有害性情報の関係

ICSC 作成機関による 5 つのワーキンググループ（物理的危険性、腐食性、発癌性/変異原性/生殖毒性、特定標的臓器および環境有害性）は、ICSC 標準語句と GHS の基準ならびに表現との関連性を調査し、その結果、ICSC を GHS に対応させるためには、現行の標準語句やその適用基準の変更や追加が必要であると判断した。現在、改訂された標準語句をコンパイラズガイドに組み込むための作業が実施されており、これにより、これらの項目の整合性は高まるものと考えられる。また、GHS 附属書 3「注意書きおよび注意絵表示」は、第 A3.1.3 章がコンパイラズガイドを引用しており^{13,14)}、標準語句と類似の表現を多用している。また、コンパイラズガイドは、更新の際に適用基準の中に GHS 基準を組み込ん

であり、今後、両者はより密接な関係を構築していくものと考えられる。

しかしながら、現状ではいくつかの相違点もあり、語句の組み合わせによる ICSC システムは、時に不適切な文を生成する。例えば、「Refer for medical attention if you feel unwell/気分がすぐれない場合は、医療機関に連絡する」(ICSC0760: Chloroacetone, ICSC0770: Pyrogalllic acid などで使用)があげられる。「Refer」は調子が悪くなった人の世話をしている人に向けたものだが、「you」は調子の悪くなった人に直接向けられたものである。この種の不適切な語句の組み合わせは、新しい ICSC システムでは、完全文の使用により回避される。この場合には、「Refer for medical attention/医療機関に連絡する」、「Refer for medical attention immediately/直ちに医療機関に連絡する」および「Seek medical attention if you feel unwell (日本語版標準語句は未設定)」が新システムに組み込まれることとなろう。なお、この語句に関し、日本語版では前述したように意識表現を用いており、英語のように主体者を意識させるものではない。また、ICSC と GHS では類似の項目を扱っているものの、ICSC の「ROUTES OF EXPOSURE/暴露の経路」、「PACKAGING & LABELLING/包装・表示」および「EMERGENCY RESPONSE (前述のように ICSC 日本語版では当該項の内容を“注”に移している)」の各項目は、GHS には対応するものがない。GHS 附属書 3 の「Disposal/廃棄」の項は、現時点では空白か各国当局のための参照が記されており、ICSC の「SPILLAGE DISPOSAL/漏洩物処理」との比較はできない。例えば、急性毒性に係る ICSC の「Inhalation: ACUTE SYMPTOMS/吸入:急性症状」と GHS の「Acute toxicity (Inhalation)/急性毒性(吸入)」に記載された各項目との一致性はよいが、一方、発がん性や生殖毒性などに関しては、GHS の「Response/対応」項に記述はあるものの、ICSC にはそれに対応する記述を有していない。また、ICSC の「FIRE/火災」、「EXPLOSION/爆発」、「CHEMICAL DANGERS/化学的危険性」、および「PHYSICAL DANGERS/物理的危険性」は、GHS の当該分野との対応がない。GHS 文書第 3.10

章において、低粘性液体の誤嚥による吸引性呼吸器有害性があげられているが、ICSC では経口摂取の急性症状としては取り上げられておらず、「EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE/短期暴露の影響」の項に肺炎の可能性として記載されている。

さらに、ICSC の「ACUTE SYMPTOMS/急性症状」の記述と GHS の危険有害性情報を比較すると、GHS では、物質の暴露による生理的あるいは代謝にともなう影響について記述する傾向にある。この内容は ICSC の「IMPORTANT DATA/重要データ」項に記載されているが、カード 1 ページ目の「ACUTE SYMPTOMS/急性症状」項では、基礎疾患(例えば、メトヘモグロビン血症)よりむしろ症状(例えば、青い唇と爪)を記述する傾向にある。また ICSC では、暴露ならびにその結果に関し、カード 1 ページ目で 4 つの組織・臓器(気道、皮膚、目、および消化管)を特別に取り上げ、2 ページ目の「IMPORTANT DATA/重要データ」項では、特定標的臓器をより一般的に取り扱っている。また、作業者の安全性確保の観点からは GHS の注意書きにも重大な欠落があり、それは、個人保護具に関する指針のないことである。これは使用者に対する重要性が高いにもかかわらず、ICSC においても十分カバーされていない領域の 1 つである。ICSC の新システムでは、この領域に関する適切な文の作成に向け専門家に助言を求めており、その結果は、GHS においても反映される可能性がある。

Ⅶ. ま と め

ICSC プロジェクトでは既に GHS への対応が開始されている。コンパイラズガイドにある GHS の引用数は 19 に達し、2007 年 6 月現在、79 の ICSC が GHS ラベルデータを有している。コンパイラズガイドが、ICSC 作成ならびに管理のための新たな集中管理システムに向けて今後改訂されるため、コンパイラズガイドにおける GHS の引用数ならびに GHS 情報を収載した ICSC の数は増していくと考えられる。

コンパイラズガイドに GHS の表現と適用基準を取込むことは可能ではあるが、いくつかの問題がある。ICSC システムに GHS を組み入れる過

程で最も重要な懸案事項は、新システムのための標準語句とその適用基準ならびに根拠のライブラリを早急に構築することである。記述内容に関し症状か影響かの選択、GHSではなされていない区別(例えば、抗受胎作用と発達毒性)のICSCでの適用、遅延影響と長期影響の区分の記載、不十分あるいは冗長な表現の排除など、ICSC作成における実用的意義を伴う「哲学的」問題は、ICSC作成機関とIPCS事務局による活発かつ徹底的な議論によってのみ解決可能といえる。

GHSとICSCは別の目的を有しているため、ハザードコミュニケーションツールとしての両者の作成方法は同じではなく、また単純に相互変換可能ではないが、GHSとICSCプロジェクトは互換的かつ相補的といえる。危険有害性とそれらの防止のための適用基準を調和させることにより、両システムの利用者は整合性のある情報を入手でき、かつ、両者の信頼性を高めることができると考えられる。同じ試験データを両システムに適用可能ならば、文書を作成する人々や関連する機関の仕事量を少なくすることができる。両システムの活動の国際的使命を考慮すると、その共同作業は、英語以外の言語によるハザードコミュニケーション文書の作成において計り知れない利点をもたらすものと思われる。前述したように、ICSCは18言語でインターネット利用可能であり、一方、GHS文書は国連言語³⁾ならびに日本語⁴⁾でも公開されている。これらの文書を完成させるために多大な努力が払われており、両システムのより緊密な協調が、地球規模におけるハザードコミュニケーション、労働安全衛生および化学物質管理の今後の発展に資するものと期待される。

引用文献

- 1) CIS/ILO, International Chemical Safety Cards (ICSCs), <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm> (Accessed May 2007)
- 2) NIOSH, International Chemical Safety Cards (ICSC): International Programme on Chemical Safety (IPCS), <http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html> (Access May 2007)
- 3) UN, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), First revised edition (ST/SG/AC.10/30/Rev.1), Geneva, 2005, http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_welcome_e.html (Accessed May 2007)
- 4) GHS関係省庁連絡会議, 化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS), 改訂初版, http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kokusai/GHS/GHS texts/kariyaku.htm (Accessed May 2007)
- 5) 城内 博, 化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS), 労働科学, 2004; 80(5): 220-230.
- 6) 原 邦夫, 中明賢二, 国連GHS勧告を利用した職場での化学品管理の方法, 労働科学, 2005; 81(1): 32-48.
- 7) 国立医薬品食品衛生研究所, 国際化学物質安全性カード (ICSC) について, <http://www.nihs.go.jp/ICSC/des-note.html> (Accessed May 2007)
- 8) WHO, Cooperation between the World Health Organization and the United Nations Sub-Committee of Experts on the GHS, UN/SCEGHS/12/INF.22, 2006, <http://www.unece.org/trans/doc/2006/ac10c4/UN-SCEGHS-12-inf22e.pdf> (Accessed May 2007)
- 9) UN, Recommendations on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations, Fourteenth revised edition (ST/SG/AC.10/1/Rev.14 (Vol.1)), Geneva, United Nations, 2005, http://www.unece.org/traus/danger/publi/unrec/rev14/14files_e.html (Accessed May 2007)
- 10) EU, Annex I to Directive 67/548/EEC on Classification, packaging and Labelling of Dangerous Substances, <http://ecb.jrc.it/esis/index.php?PGM=cla> (Accessed May 2007)
- 11) CIS/ILO, ICSCs and/or Material Safety Data Sheets, Descriptive Note, International Chemical Safety Cards (ICSCs), <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/intro.htm> (Accessed May 2007)
- 12) IPCS, Compiler's Guide, Version 1.25.03, 2005, http://www.who.int/ipcs/publications/icsc/comp_guide.pdf (Access May 2007), or <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/compguide.pdf> (Accessed May 2007)
- 13) IPCS, The Globally Harmonized System for the Classification and Labelling of Chemicals (GHS), First-aid and Poisons Centres Training Materials, Summary Report, IPCS/GHS/04/1, 2004, http://www.who.int/ipcs/capacity_building/en/summary_report.pdf (Accessed May 2007)
- 14) WHO, Precautionary Statements: Comments on Document ST/SG/AC.10/C.4/2004/8, UN/SCEGHS/7/INF.25, 2004, <http://www.unece.org/trans/doc/2004/ac10c4/UN-SCEGHS-07-inf25e.pdf> (Accessed May 2007)

(受付: 2007年6月25日)