

201032007B

厚生労働科学研究費補助金
労働安全衛生総合研究事業

化学物質の国際調和分類基準（GHS）に対応した感作性化学物質のリスト作りとその応用による化学物質の安全使用

平成20年度～22年度 総合研究報告書

主任研究者 日下幸則

平成23（2011）年3月

目次

I. 総合研究報告

- 化学物質の国際調和分類基準(GHS)に対応した感作性化学物質
のリスト作りとその応用による化学物質の安全使用 1
(資料) 許容濃度の提案(2010年度)
産衛誌 52(5): 230-232, 259-266, 2010,
J Occup Health 52(5): 318, 2010

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 9

III. 研究成果の刊行物・別刷 10

1. 宮川宗之. 化学物質の危険有害性に関する分類・表示の世界調和システム(GHS)とわが国における実施について. 日衛誌 65(1): 5-13, 2010.
2. 青山公治. 動物による皮膚および呼吸器感作性試験の最近の動向
日衛誌 65(1): 14-19, 2010.
3. 皆本景子. 化粧品、医薬部外品性文中の皮膚感作性物質と接触皮膚炎.
日衛誌 65(1): 20-29, 2010.
4. 鹿庭正明. 家庭用品に使用される化学物質による健康被害と安全対策.
日衛誌 65(1): 30-36, 2010.
5. Sato K, Umemura T, Tamura T, Kusaka Y, Aoyama K, Ueda A, Harada K, Minamoto K, Otsuki T, Yamashita K, Takeshita T, Shibata E, Dobashi K, Kame S, Miyagawa M, Kaniwa M, Endo Y, Yuta K. Skin sensitization study by Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR). AATEX 14: 940-946, 2009.
6. Sato K, Umemura T, Tamura T, Ido T, Kusaka Y, Aoyama K, Ueda A, Harada K, Minamoto K, Otsuki T, Yamashita K, Takeshita T, Shibata E, Dobashi K, Kame S, Miyagawa M, Kaniwa M, Yoshida T, Fukushima T, Yuta K. A respiratorySkin study by a new Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR). AATEX 15: in press, 2010.
7. Sato K. Validation study of the new criteria for sensitizer using german sensitizers of deutsche forschungsgemeinschaft (DFG). Int J Immunopathol Pharmacol 24(1): 17-21, 2011.

平成22年度厚生労働科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究事業）
総合研究報告

化学物質の国際調和分類基準(GHS)に対応した感作性化学物質のリスト作りとその応用による化学物質の安全使用

主任研究者：日下幸則（福井大学医学部環境保健学）

研究要旨：

化学物質の危険・有害性の絵表示や化学物質安全性データシート(MSDS)の交付が、2008年度から Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (GHS、国際調和分類基準)により世界的に統一された。政府 GHS 省庁連絡会議が行なった絵表示や MSDS を交付すべき 1500 の化学物質の分類作業の期間、気道感作性物質については我々の作成した感作性物質リスト（職業・環境アレルギー誌：12(1):95-97,2004）が和文英文とも判定基準に採用されていた。

我国の日本産業衛生学会による感作性物質の分類基準では、その根拠としてヒトの報告（症例、疫学、検査）のみを採用しており、動物実験の結果を根拠として採用していない。ヨーロッパ共同体(EU)や GHS の基準は動物実験の結果も採用している。そこで、調査検討を重ね、動物実験結果を根拠として取り入れた皮膚・気道感作性分類基準を新たに独自に作成し、既存の感作性物質リストを再分類し提案し暫定案として承認された。

ヨーロッパ共同体(EU)では、動物実験を行った原料を使用した化粧品の製造輸入が2013年には全面的に禁止される。化学物質の登録、評価、認可及び制限(REACH)でも *in vitro* やコンピューターを使用した定量的構造活性相関(QSAR)ソフトによる代替法が推奨されている。QSAR ソフトに関しては、富士通九州システムズ(FJQS)との共同開発で、最新のバージョン(ADMEWORKS/Modelbuilder, ver. 6)で将来的にも互換性のある我国初の皮膚感作性 QSAR モデル及び世界的にも稀有な気道感作性 QSAR モデルを作成した。

ドイツ学術振興協会(DFG)の許容濃度 (MAK) 委員会の事務局を訪問し感作性分類基準について根拠論文収集した。ハイデルベルグ大学を訪問し感作性分類について情報交換した。オランダ国立公衆衛生環境研究所を訪問し EU における化学物質評価の代替法について調査した。

<分担研究者>

青山公治 鹿児島大学医学部衛生学
上田 厚 熊本大学名誉教授
原田幸一 熊本大学医学部保健学科
大槻剛己 川崎医科大学医学部衛生学
柴田英治 愛知医科大学医学部衛生学
竹下達也 和歌山県立大学医学部衛生学
山下邦彦 ダイセル化学工業(株)評価解析

センター

土橋邦生 群馬大学医学部保健学科
佐藤一博 福井大学医学部環境保健学
皆本景子 熊本大学医学部衛生学
梅村朋弘 福井大学医学部環境保健学
田村太朗 福井大学医学部環境保健学
亀尾聡美 群馬大学医学部公衆衛生学
井戸敏子 福井大学医学部皮膚科

吉田貴彦 旭川医科大学医学部健康科学
福島哲仁 福島県立医科大学医学部衛生学
<研究協力者>

宮川宗之 労働安全衛生総合研究所
鹿庭正昭 国立医薬品食品衛生研究所

A. 研究目的

化学物質の危険・有害性の絵表示やMSDSの交付が、2008年度からGHS(国際調和分類基準)により世界的に統一された。GHS省庁連絡会議が行い(独)製品評価技術基盤機構(NITE)のホームページにある絵表示やMSDSを交付すべき1500の化学物質の分類作業のうち、感作性物質については我々の作成した感作性物質リスト(職業・環境アレルギー誌:12(1):95-97,2004)が和文英文とも判定基準に採用されていた。

我国の感作性物質の分類基準では、その根拠としてヒトの報告(症例、疫学、検査)のみを採用しており、動物実験の結果を根拠として採用しておらず検討が必要である。ヨーロッパの基準は動物実験の結果も採用しており、調査が必要である。

従来分類では、ヒトにおける疫学研究および症例報告の情報を基に化学物質を二群に分類してきた。これは、ヒトへの感作性を問題にした場合に極めて直接的な分類根拠であり、動物実験の結果の取り扱いにおいて常に問題となる、ヒトへの外挿の不確実性を考慮する必要がなく、簡便で合理的な分類基準である。しかしながら、一方で近年の動物を用いる試験手法は大きな進歩をとげた。たとえば皮膚感作性に関しては、Local Lymph Node Assay(LLNA)法が独立した皮膚感作性試験手法としてOECD(OECD No.429)に採択された。

また、それにより明らかになってきたヒト

での試験結果との相関に関する報告をみた場合、限られた物質のデータではある定性的相関に加え、定量的相関もあることが示唆されている。更に、原理の異なる複数の試験手法が確立されたことにより、ひとつの化学物質に対して、多面的な考察を行うことも可能となった。一方、呼吸器感作性に関しては、皮膚感作性試験と比較して、評価された物質の種類が少なく、比較しうるヒトでの情報も少ないことから、現時点で評価に値する試験手法を限定することはできないが、逆にすべてを棄却することも適当ではないと判断した。皮膚感作性および呼吸器感作性のいずれにおいても、化学物質のヒトに対する感作性を、動物実験の結果をもとに予測することは、科学的にみて十分根拠があり労働災害の予防の立場からも望ましいと思われ、動物試験を取り入れた呼吸器及び皮膚感作性分類基準を作成した。既感作性物質を再分類し日本産業衛生学会に提案し暫定案として承認された。

ヨーロッパ共同体(EU)では、2007年より化学物質の登録、評価、認可及び制限(REACH)が導入され、EUで年間1トン以上生産または持ち込まれる化学物質はヒトに対する健康影響と環境影響を調べなければならなくなった。REACHは、*in vitro*やコンピューターを用いた代替法を推奨している。しかし現在感作性に関しては、確立した*in vitro*検査はなくコンピューターを持ちいた定量的構造活性相関(QSAR)ソフトしかない。更に、EUでは動物実験により安全性(主に皮膚感作性試験)が確認された化粧品の販売が禁止された(EU化粧品指令第7次改正)。皮膚感作性に関しては、QSARソフトの開発が急務である。また、環境意識の高まりにより有害物質そのものを作らないという「生産前対策」を究極の

目標とする「グリーンケミストリー」が注目を集めている。上の事からコンピュータを用いた化学物質の2次3次構造から定量的構造活性相関 QSAR(quantitative structure-activityrelationships)により毒性を立体構造式より知る(予測)分野が急速に注目を集めている。今回、昨年度作成した皮膚感作性及び呼吸器感作性物質の QSAR ソフトを最新版にバージョンアップし将来的にも下位互換性のある物とした。

一連の研究をまとめた分担研究者の佐藤一博が 2011 年日本産業衛生学会奨励賞を受賞した。

B. 研究方法

1. 新感作性分類基準の提案

我国の感作性分類基準は根拠として、動物実験の結果を取り入れていない。そこで化学物質管理の専門家による班会議を重ね、気道皮膚感作とも動物実験の結果を取り入れた分類基準(案)を作成し、現在ある感作性分類リストを再分類し日本産業衛生学会に提案し、暫定案として承認された(資料)。

2. ドイツ、オランダ訪問

我々が作成した新感作性分離基準によりドイツ学術振興協会(DFG)の許容濃度等(MAK)委員会の感作性物質を再分類し分類根拠が不明の物質の分類根拠をドイツライジングの MAK 事務局を訪問し入手した。ハイデルベルグでも感作性分類基準について情報収集した。

3. 皮膚感作性物質の定量的構造活性相関(QSAR)ソフトの開発

ドイツ学術振興協会(DFG)の MAK (許容濃度)委員会の感作性物質リストから皮膚感作性物質を GHS 省庁連絡会議が分類し製品評価技術基盤機構(NITE)のホームページにある政府分類の非皮膚感作性物質をコントロールとして

ADMEWORKS/ModelBuilder(富士通九州システムズ)を用いて皮膚感作性 QSAR モデルを昨年度作成した。今年度更に、皮膚感作性物質として Frosch 等の Contact Dermatitis の教科書にある 413 の皮膚感作性物質と政府分類で新たに追加された最新の物にバージョンアップし、将来的にも下位互換性のある物とした。

4. 呼吸器感作性物質の定量的構造活性相関(QSAR)の開発

呼吸器感作性物質に関しては公表されている数が最も多いと思われるEUの欧州化学品庁(ECB)のR42とR42/43を呼吸器感作性物質に GHS 省庁連絡会議が分類し製品評価技術基盤機構(NITE)のホームページにある非皮膚感作性物質(かつ呼吸器感作性物質とは分類不能)をコントロールとして ADMEWORKS/ModelBuilder(富士通九州システムズ)を用いて世界的にも稀な呼吸器感作性 QSAR モデルを作成した。

C. 研究結果

1. 新感作性分類基準の提案

ヒトにおける皮膚感作性及び呼吸器感作性の予測における動物実験の情報の利用について、以下に案を示す。今回は、あくまでヒトに対する感作性の分類という観点から、呼吸器感作性に関しては従来の第一群の判定基準は変更しないが、皮膚感作性に関しては確立した動物実験手法があるため第三群の判定基準にも動物実験を取り入れた。呼吸器感作性に関しては、評価に値する結果を得るための、動物実験の試験手法の一定の基準を示す形で、第三群の判断基準に取り入れた。我国の感作性物質リストを上記の新しい感作性分類基準で再分類した。

以上は、日本産業衛生学会に提案し暫定案として承認された(資料)。

2. ドイツ、オランダ訪問

分類困難な4物質の分類根拠を入手し、2物質は分類可能となったが、2物質の分類根拠は製薬メーカーの内部文書であったため分類不能のままであった。以上の結果を論文としても公表した（刊行物・別刷7参照）

オランダ国立公衆衛生環境研究所（RIVM）を訪問し、EUにおけるin vitroやQSARによる代替法の重要性を認識した。

3. 皮膚感作性物質の定量的構造活性相関（QSAR）ソフトの開発

最新のADMEWORKS/ModelBuider software（富士通九州システムズFJQS）ver.6を用いて、この593物質の二次元三次元構造から約800のパラメーターを創出し、特徴抽出により81、69、28パラメーターセットを作成しstep1, step2, step3のK step Yard sampling method（KY）法を行なった。全ての予測モデルは最小二乗アルゴリズムによる判別分析法を用いた。分類率はstep3では100%となった。予測率は今後新たな化合物を用いて調査する予定である。

4. 呼吸器感作性物質の定量的構造活性相関（QSAR）の開発

40の呼吸器感作性物質と150のコントロールの計190物質を用いて、その二次元三次元構造から約800のパラメーターを創出し、特徴抽出により17パラメーターセットを作成した。このパラメーターセットを用いて、ADMEWORKS/ModelBuider software（富士通九州システムズ、FJQS）ver.6によりIterative Least Squares linear discriminant（最小二乗アルゴリズム、TILSQ）とAdaBoostの判別分析を行なった。TILSQでは分類率100%で予測率92.6%であった。Adaboostでは分類率100%で予測率94.7%であった。このモデ

ルは将来的にも下位互換性があり、呼吸器感作性の初期予測に充分適応できると考えられた。

D. 考察

1. 新感作性分類基準の提案

我国の感作性分類も動物実験の結果を取り入れた基準ができた。新しい分類基準で再分類した感作性物質リストとともに、日本産業衛生学会に暫定案として承認された（資料参照）。また感作性物質リストはドイツMAKやEUのECBのようにリストの拡大も必要と思われる。

2. ドイツ、オランダ訪問

ドイツオランダをはじめ、EU諸国では化学物質の取り扱い、代替法が進んでおり、今後とも交流が重要と思われた。

3. 皮膚感作性物質の定量的構造活性相関（QSAR）の開発

我国初の皮膚感作性が出来た。最新の物にバージョンアップした。将来的に下位互換性があり、新規化学物質の初期分析に充分実用可能と思われた。今回の結果は、論文として公表し、2010年日本動物実験代替法学会論文賞を受賞した（刊行物・別刷5参照）。

4. 呼吸器感作性物質の定量的構造活性相関（QSAR）の開発

呼吸器感作は皮膚感作に比べて重篤となることがあるが、頻度は皮膚感作に比べて少ない。呼吸器感作性物質の数も少なく、特にコントロールとしての非呼吸器感作性物質は皆無に等しい。今回特徴抽出がうまくいき、分類率・予測率も非常に高い最新のバージョンのQSARモデルができた。論文としても公表した（刊行物・別刷6参照）。

E. 結論

項目1, 2, 3, 4は平成22年度の研究計画を達成できた。

表Ⅲ-1. (つづき)

トリパンプルー	1,3-プロパンスルトン
トルエンジイソシアネート類	β-プロピオラクトン
ナイトロジェンマスタード・N-オキシド	プロピレンオキシド
鉛および鉛化合物 (無機)*	ヘキサクロロシクロヘキサン類
ニッケル (金属)	ヘキサメチルホスホルアミド
ニトリロトリ酢酸とその塩	ヘプタクロル
5-ニトロアセナフテン	ベンジルバイオレット4B
2-ニトロアニソール	(2-ホルミルヒドラジノ)-4-(5-ニトロ-2-フリル)
N-ニトロソジエタノールアミン	チアゾール
N-ニトロソモルホリン	ポリクロロフェノール類 (工業用)
2-ニトロプロパン	ポリ臭化ビフェニル類
ニトロベンゼン	ボンソー-3R
ニトロメタン	ボンソー-MX
2,2-ビス (プロモメチル) プロパン-1,3-ジオール	マイレックス
ピチューメン (ピツメン; 瀝青質)	マゼンタ (CIベシックレッド9含有製品)
ヒドラジン	メタンスルホン酸エチル
4-ビニルシクロヘキセン	2-メチルアジリジン (プロピレンイミン)
4-ビニルシクロヘキセンジエポキシド	メチル水銀化合物
フェニルグリシジルエーテル	2-メチル-1-ニトロアントラキノン
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	N-メチル-N-ニトロソウレタン
β-ブチロラクトン	4,4'-メチレンジアニリン
フラン	4,4'-メチレンビス (2-メチルアニリン)
プロモジクロロメタン	硫酸ジイソプロピル

*発がんに関する物質のすべてが同定されているわけではない。

† 暫定物質。

表Ⅲ-2. 過剰発がん生涯リスクレベルと対応する評価値

物質名	過剰発がん 生涯リスクレベル	評価値	評価方法	評価年度	
石綿	クリンタイトルのみの時	10 ⁻³	0.15 繊維/ml	平均相対リスクモデル	'00
		10 ⁻⁴	0.015 繊維/ml		
	クリンタイトルの石綿繊維を含むとき	10 ⁻³	0.03 繊維/ml	平均相対リスクモデル	'00
		10 ⁻⁴	0.003 繊維/ml		
ニッケル化合物 (製錬粉塵)†	10 ⁻³	10 μg/m ³	平均相対リスクモデル	'09	
	10 ⁻⁴	1 μg/m ³			
ヒ素およびヒ素化合物 (Asとして)	10 ⁻³	3 μg/m ³	平均相対リスクモデル	'00	
	10 ⁻⁴	0.3 μg/m ³			
ベンゼン	10 ⁻³	1 ppm	平均相対リスクモデル	'97	
	10 ⁻⁴	0.1 ppm			

† 過剰発がん生涯リスクレベルと対応する評価値暫定物質。

IV. 感作性物質 (暫定)

〔感作性物質の定義〕

気道感作性物質とは、その物質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, 過敏性肺炎, 好酸球性肺炎等, アレルギーの関与が考えられる疾患。

〔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。

人間への健康影響の重篤度は、気道において高い場合がある。

〔感作性物質リスト〕

本分類で感作性ありと分類されないことは、感作性がないということと同義ではない。

〔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)」

「動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質(第3群)」

第1群、第2群、第3群の分類の基準は、以下のごとくである。

1. 気道感作性物質

第1群 人間に対して明らかに感作性がある物質

(判断基準)

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、抗原特異的誘発試験(環境誘発試験)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報告が、異なる機関からなされている。かつ、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。

第2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)

上記に準ずるものであるが、疫学研究では必ずしも明確にされていない物質。

第3群 動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質

(判断基準)

(1) 異なる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) 明らかな陽性対照を実験に組み入れていること。

<または>

(2) 単独の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))に該当しないが適切な感作性試験法による感作性の陽性の報告があること。

2. 皮膚感作性物質

第1群 人間に対して明らかに感作性がある物質

(判断基準)

皮膚炎症状とパッチテストとの関係を検討した症例報告が異なる機関から2つ以上なされていること。かつ、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研究があること。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 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)

上記に準ずるものであるが、疫学研究は必ずしも明確にされていない物質。

第3群 動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質

(判断基準)

適切な皮膚感作性の動物実験による陽性の報告*がある場合。

参考

*例えば OECD Guideline 406ではモルモットを用いた Magnusson と Kligman の Guinea-Pig Maximization test (GPMT) で陽性率が30%以上、Buehler testで陽性率が15%以上、もしくは OECD Guideline 429: マウスを用いた Local Lymph Node Assay (LLNA) の試験結果に濃度依存性があり、Stimulation Index (SI) 値が3以上であるとしている。

表V-1. 感作性物質¹

気道	
第1群	
グルタルアルデヒド	ヘキサン-1, 6-ジイソシアネート
コバルト*	ベリリウム*
コロホニウム (ロジン)*	無水トリメリット酸
ジフェニルメタン-4, 4'-ジイソシアネート (MDI)	無水フタル酸
トルエンジイソシアネート (TDI) 類	メチルテトラヒドロ無水フタル酸
白金*	
第2群	
エチレンジアミン	ホルムアルデヒド
クロム*	無水マレイン酸
ニッケル*	メタクリル酸メチル
ピペラジン	
皮膚	
第1群	
過酸化ジベンゾイル	テレピン油*
グルタルアルデヒド	ニッケル*
クロム*	白金*
コバルト*	ヒドラジン
コロホニウム (ロジン)*	<i>p</i> -フェニレンジアミン
水銀*	ホルムアルデヒド
チウラム	レゾルシノール
第2群	
アクリル酸ブチル	ヒドロキノン
アクリル酸メチル	フタル酸ジブチル
ウスニッケル酸	ベリリウム*
エチレンオキシド	ポリ塩化ビニル可塑剤 ²
エチレンジアミン	無水マレイン酸
ジクロロプロパン*	メタクリル酸メチル
銅*	ヨウ素*
トルエンジイソシアネート (TDI) 類	ロジウム*
第3群	
<i>o</i> -フェニレンジアミン	<i>m</i> -フェニレンジアミン

1 表IV-1は、1998年に提案された感作性物質と、それ以降に提案された感作性物質を新分類基準で見直したものであり、全物質を見直したリストではない。なお、全ての物質に許容濃度が勧告されているわけではない。

2 全ての可塑剤が同定されているわけではない。

*当該物質自体ないしその化合物を示すが、感作性に関与するすべての物質が同定されているわけではない。

V. 騒音の許容基準

常習的な曝露に対する騒音の許容基準を、聴力保護の立場から次のように定める。

1. 許容基準

図V-1あるいは表V-1に示す値を許容基準とする。この基準以下であれば、1日8時間以内の曝露が常習的に10年以上続いた場合にも、騒音性永久閾値移動 (NIPTS; noise-induced permanent threshold shift) を1 kHz以下の周波数で10 dB以下、2 kHz以下で15 dB

以下、3 kHz以上の周波数で20 dB以下にとどめることが期待できる。

2. 適用する騒音

広帯域騒音および狭帯域騒音 (帯域幅が1/3オクターブ以下の騒音) に対して適用する。ただし、純音は狭帯域騒音とみなして暫定的にこの基準を適用する。また、衝撃騒音に対しては除外する。

Table III-2. Reference values corresponding to an individual excess lifetime risk of cancer

Substance	Individual excess lifetime risk of cancer	Reference value	Method of estimation	Year of estimation
Arsenic and compounds (as As)	10 ⁻³	3 µg/m ³	Average relative risk model	'00
	10 ⁻⁴	0.3 µg/m ³		
Asbestos	10 ⁻³	0.15 fibers/ml	Average relative risk model	'00
		0.015 fibers/ml		
	10 ⁻⁴	0.03 fibers/ml		
		0.003 fibers/ml		
Benzene	10 ⁻³	1 ppm	Average relative risk model	'97
	10 ⁻⁴	0.1 ppm		
Nickel smelting dusts (as Ni) [†]	10 ⁻³	10 µg/m ³	Average relative risk model	'09
	10 ⁻⁴	1 µg/m ³		

[†]Provisional.

IV. Occupational Sensitizers (Provisional)¹

This table is the list of occupational sensitizers to the airway and skin (Table IV-1). The sensitizers are classified into Group 1 substances which induce allergic reactions in humans, Group 2 substances which probably induce allergic reactions in humans, and Group 3 substances which are considered possibly to induce allergic reactions in humans based on animal

experiments.

Recommendation of occupational exposure limits for the occupational sensitizers does not necessarily consider either prevention of sensitization or allergic reaction. Any substance which is not included in the list does not indicate that the substance is not a sensitizer.

Table IV-1. Occupational sensitizers

Airway
Group 1
Beryllium*, Cobalt*, Colophony (Rosin)*, Diphenylmethane-4,4'-diisocyanate (MDI), Glutaraldehyde, Hexane-1,6-diisocyanate, Methyltetrahydrophthalic anhydride, Phthalic anhydride, Platinum*, Toluene diisocyanates, Trimellitic anhydride
Group 2
Chromium*, Ethylenediamine, Formaldehyde, Maleic anhydride, Methyl methacrylate, Nickel*, Piperazine
Skin
Group 1
Benzoyl peroxide, Chromium*, Cobalt*, Colophony (Rosin)*, Formaldehyde, Glutaraldehyde, Hydrazine, Mercury*, Nickel*, p-Phenylenediamine, Platinum*, Resorcinol, Thiuram, Turpentine*
Group 2
Beryllium*, Butyl acrylate, Copper*, Dibutyl phthalate, Dichloropropane, Ethylene oxide, Ethylenediamine, Hydroquinone, Iodine*, Maleic anhydride, Methyl acrylate, Methylmethacrylate, Polyvinyl chloride plasticizers ² , Rhodium, Toluene diisocyanates, Utric acid
Group 3
o-Phenylenediamine, m-Phenylenediamine

1. The list above reflects the results of re-examination by the newly proposed classification on the substances previously proposed as the sensitizers and it is not the results of examination on all substances. 2. All the sensitizing plasticizers are not identified. *: Evaluation does not necessarily apply to all individual chemicals within the group.

V. Occupational Exposure Limits for Continuous or Intermittent Noise

Occupational exposure limits (OELs) for continuous or intermittent noise exposure are recommended as follows to protect against noise-induced hearing loss.

1. OELs for continuous or intermittent noise

Values in Fig. V-1 or Table V-1 show OELs, at or below which noise-induced permanent threshold shift (NIPTS) is expected to be below 10 dB at or below a frequency of 1 kHz, below 15 dB at 2 kHz, and below

20 dB at or more than 3 kHz after more than 10 years of continuous or intermittent noise exposure for 8 hours a day in most workers.

2. Applicable noise

OELs can be applied to wide- and narrow-band noise with band width below 1/3 octave. OELs are temporarily applicable to pure tones regarded as narrow-band noise. Impulsive or impact noise is excluded from the

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
宮川宗之	化学物質の危険有害性に関する分類・表示の世界調和システム	日衛誌	65(1)	5-13	2010
青山公治	動物による皮膚および呼吸器感作性試験の最近の動向	日衛誌	65(1)	14-19	2010
皆本景子	化粧品、医薬部外品成分中の皮膚感作性物質と接触皮膚炎.	日衛誌	65(1)	20-29	2010
鹿庭正昭	家庭用品に使用される化学物質による健康被害と安全対策.	日衛誌	65(1)	30-36	2010
Sato K, Umemura T, Tamura T, Kusaka Y, Aoyama K, Ueda A, Harada K, Minamoto K, Otsuki T, Yamashita K, Takeshita T, Shibata E, Dobashi K, Kameo S, Miyagawa M, Kaniwa M, Endo Y, Yuta K.	Skin sensitization study by Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR).	Alternative to animal experimentation and testing (AATEX)	14(3)	960-967	2009
Sato K, Umemura T, Tamura T, Ido T, Kusaka Y, Aoyama K, Ueda A, Harada K, Minamoto K, Otsuki T, Yamashita K, Takeshita T, Shibata E, Dobashi K, Kameo S, Miyagawa M, Kaniwa M, Yoshida T, Fukushima T, Yuta K.	A respiratorySkin study by a new Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR).	Alternative to animal experimentation and testing (AATEX)	15(3)	123-129	2010
Sato K	Validation study of the new criteria for sensitizer using german sensitizers of deutsche forschungsgemeinschaft (DFG)	Int J Immunopathol Pharmacol	24(1)	17-21	2011

特集

第78回日本衛生学会

メインシンポジウム1『職域および生活環境中の感作性物質を全ての人々に知ってもらおう』

化学物質の危険有害性に関する分類・表示の世界調和システム (GHS) と わが国における実施について

宮川 宗之

独立行政法人労働安全衛生総合研究所

Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) and its Implementation in Japan

Muneyuki MIYAGAWA

National Institute of Occupational Safety and Health, Japan

Abstract The Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) is a set of recommendations by the United Nations, first issued in 2003 as a communication tool for the sound management of chemicals, comprising harmonized classification criteria for physical, health and environmental hazards, a unified format for material safety data sheets (MSDS), and labeling elements including pictograms and hazard statements preassigned to each classification category. The GHS has been introduced into Japan and implemented in the regulatory framework for chemical safety. The Japanese Industrial Standards (JIS) adopted the GHS, and the GHS-based JIS rules have become the Japanese standards for labels and MSDS. The use of the JIS format for labels and MSDS is recommended by several competent authorities in Japan although mostly on a voluntary basis. In the workplace, however, GHS-based JIS labels and MSDS have become legal requirements by the Industrial Safety and Health Law since 2006; namely, issuing MSDS in such a format is mandatory for the 640 specified chemicals and also labeling for the 99 targeted chemicals*. Although the GHS provides definitions and classification criteria for 10 classes of health hazards (acute toxicity, skin and eye corrosion/irritation, sensitization, germ cell mutagenicity, carcinogenicity, reproductive toxicity, specific target organ toxicity single/repeated exposures, and aspiration hazard), it does not provide actual classification of chemicals, so that competent authorities and industries need to classify a number of chemicals and/or mixtures. Weight-of-evidence judgment and/or expert judgment would be necessary in many cases. In this paper, the outline of the GHS classification is described and problems of the GHS and its implementation are discussed.

Key words: Globally Harmonized System (GHS) (世界調和システム (GHS)),
risk communication (リスクコミュニケーション), chemical hazard (化学物質の有害性),
classification and labeling (分類と表示)

1. 国連勧告「化学品の分類と表示のための 世界調和システム (GHS)」とは

化学品の分類と表示のための世界調和システムとは、2003年に公表された国連勧告「Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals」の日本語訳であり、英語名の頭文字をとって国際的に「GHS」と呼ばれている化学品の危険有害性の分類と表示に関する基準である。化学物質及びその混合物からなる製品に

受付 2008年9月10日, 受理 2009年1月8日

Reprint requests to: Muneyuki MIYAGAWA

JNIOOSH, 21-1, Nagao 6-chome, Tama-ku, Kawasaki 214-8585, Japan

TEL: +81(44)865-6111, FAX: +81(44)865-6124

E-mail: miyagawa@h.jniosh.go.jp

* The number of the targeted chemicals has been increased from 99 to 100 since April 2009, after acceptance of this article, due to the amendment of the Industrial Safety and Health Law.

ついて、その危険有害性を世界共通の基準で分類し、分類結果に応じて(言語は異なっても)共通の文言や絵表示によって危険有害性の表示を行なうことを目的として作成された。GHS の内容をまとめた文書は 2003 年に初版(1)が公表され、その 2 年後の 2005 年には改訂初版(2)が、また 2007 年には最新の改訂第 2 版(3)が公表され、改訂第 2 版の日本語翻訳版(4)も出版されている(脚注 1)。GHS は強制力のある国際条約ではないが、ILO や OECD 等の国際機関を中心に主要国の協力のもと原案が作成され、現在では国連 GHS 小委員会が勧告文書の改訂や世界規模での実施にむけた調整を行なっている。本年(2008 年)が世界規模での実施目標とされていたが、GHS を国内の法規制に取り入れ、GHS に準拠した危険有害性表示を国内基準とした国は現在のところ多くはない(5)。しかし、化学物質の有害性管理に関して先進的なシステムを採用しつつある EU では、GHS についても段階的な導入を決めており、今後 GHS を導入する国が増加するものと期待されている。日本では、化学品の危険有害性に関するラベル表示に関して GHS に準拠した JIS 規格が新たに制定されるとともに、MSDS (安全性データシート)に関する JIS 規格も GHS 準拠に改定されている。労働安全衛生分野では GHS 基準を取り入れた JIS 準拠のラベル表示と MSDS の交付が一部の化学物質及びそれらの混合物について義務化されている。また、毒劇法、化管法等、化学品に関わる幾つかの法規に関しては、法令独自の既存の表示要求が存続しているものの、同時に JIS/GHS 準拠のラベル表示や MSDS が推奨されているといった状況である。したがって日本では全面的とはいえないものの GHS が既に「実施」されているといえよう。しかしながら、GHS 準拠の表示が世間で広く認識され化学品の危険有害性情報の伝達に活用されているとはいえず、化学品を取り扱う実務家や有害性に関わる衛生学の専門家にも十分浸透していないのが現状と思われる(6)。

ところで、なぜ GHS のような世界調和システムが必要とされるのであろうか。化学物質による事故や健康障害の予防、環境汚染の防止のためには、当該化学物質を含む製品の危険有害性を適切に把握し、それに基づいた取り扱いが求められる。そのためには、危険有害性に関する情報を的確に表示・伝達するシステムが必要となる。国際的な流通を考えると、世界中で統一された基準に基づく危険有害性の分類と表示が望ましいことも明白である。例えば、「ドクロマーク」の絵表示や「急性毒性物質」に該当する旨の MSDS 記載があったとしても、これらの記載に対応する分類判定基準が共通でなければ、当該物質の毒性を的確に伝達することは困難である。1992 年の国連環境開発会議で化学品の適切な管理のためのツール、危険有害性情報伝達のツールとして GHS を

制定することが決定されたのは、このような考え方が背景となっている。なお、GHS が情報伝達の相手として想定しているのは、化学品の管理者のみならず、労働者、一般消費者、輸送担当者、救急担当者などであり、また対象となる化学品は、工業用原材料から生活用品まで種々の製品が対象となるが、意図的摂取が目的に生産され独自の規制を受ける医薬品、食品中の添加物、化粧品は除かれる。現に存在する個別の化学品(製品)について、その危険有害性を(言語の違いはあっても)世界中で同一の規格にしたがって分類・表示するためのものであり、単一の化学物質と混合物が対象となる。個々の製品について、その危険有害性の種類と程度を評価して GHS 基準による分類区分を決定し、分類区分に応じてあらかじめ定められている表示要素(絵表示、注意喚起語、危険有害性情報を表す定型句)を用いて、ラベルや MSDS の記載をすることが求められる。GHS が導入されると、化学品を譲渡・提供する者は、当該化学品の危険有害性に関わるデータを収集し、必要に応じて専門家の判断を仰ぎつつ GHS の基準に基づいて分類を行ない、分類結果にしたがった表示(ラベル及び MSDS 記載)により、当該製品を受けとる者に危険有害性についての情報を提供することとなる。GHS は、このような情報伝達の枠組を定めたものであるが、個々の化学物質について、統一的な分類結果を定めて統一表示を求めるものではない。すなわち危険有害性の登録や承認を行なうものではなく、GHS には分類結果は含まれない。化学品の提供者が自己の責任で分類とラベル表示・MSDS 記載を実施するのが基本となるが、国や地域によっては GHS 準拠の分類結果を当局が定め、それにしたがった表示を求めることも想定される。GHS 準拠のラベル表示が実施された場合、例えばラベル表示は Figure 1 のようなものとなる。従来のラベルとの相違で最も重要なところは、世界共通で使用される「絵表示 (symbol/pictogram)」に加えて、「危険 (Danger)」又は「警告 (Warning)」の「注意喚起語 (signal words)」と、「飲み込むと生命に危険 (Fatal if swallowed)」といった定型句による「危険有害性情報 (Hazard Statement)」が容器に貼付されるラベル上に列挙記載されるところであろう。これによって当該物質の毒性が明確に示されることとなる。また、事故予防、事故対応、保管、廃棄に関する注意を示すために使用する定型句「注意書き (Precautionary Statement)」も準備されている。

2. GHS の有害性分類区分と判定基準

1) 分類と表示の原則

GHS では、爆発や火災などの物理的危険性、人の健康に及ぼす影響および環境影響(現時点では水生生物に対する影響のみ定められているが、オゾン層破壊物質について追加が決定している)を対象として、分類区分(category)と分類基準及び分類区分に応じた表示要素が定められている(3, 4)。物理的危険性としては、1)

脚注 1 本稿受理後 2009 年に GHS 改訂第 3 版が発行されている。本稿のもととなった日本衛生学会での講演(2008 年 3 月)時点を基準とした記載である。以下同様。

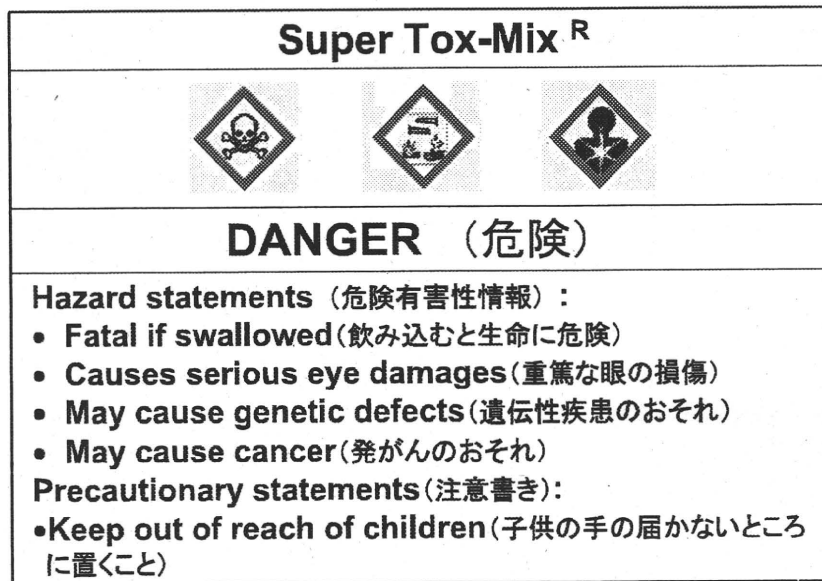


Fig. 1 GHS ラベル表示の例

explosives, 2) flammable gases, 3) flammable aerosols, 4) oxidizing gases, 5) gases under pressure, 6) flammable liquids, 7) flammable solids, 8) self-reactive substances, 9) pyrophoric liquids, 10) pyrophoric solids, 11) self-heating substances, 12) substances which, in contact with water, emit flammable gases, 13) oxidizing liquids, 14) oxidizing solids, 15) organic peroxide, 16) corrosive to metals の 16 種の危険性クラスが、また健康影響としては、1) acute toxicity, 2) skin corrosion/irritation, 3) serious eye damage/eye irritation, 4) respiratory or skin sensitization, 5) germ cell mutagenicity, 6) carcinogenicity, 7) reproductive toxicity, 8) specific target organ toxicity—single exposure, 9) specific target organ toxicity—repeated exposure, 10) aspiration hazard の 10 種類の有害性クラスが、さらに環境影響として、1) hazardous to the aquatic environment の 1 種類の有害性クラスが対象となっており (脚注 2)、これらの危険有害性の種類 (クラス) 毎に、作用の強さや証拠の確からしさに応じて幾つかの分類区分が定められている。本稿では、有害性すなわち健康影響に関する GHS 分類区分と基準について概要を紹介する。

GHS の有害性に関する分類・表示には幾つかの原則が採用されている。重要と思われるものを挙げると以下のようなになる。第 1 はハザード準拠である。すなわち各化学物質に固有の危険有害性に基づくもので、曝露のシナリオを考慮したリスク (危害発生の可能性—確率—とその程度) に基づいたものではない。第 2 は既存データの使用である。分類のための健康有害性評価にあたっては、ヒトにおけるデータ (疫学研究や症例報告) や動物を用

脚注 2 GHS 改訂第 3 版 (2009) では、新しい環境有害性のクラス (hazardous to the ozone layer) が正式に追加された。

いた試験結果が使用されるが、あらたな試験実施を求めるものではなく、原則として可能な範囲で既存の資料を利用して評価を行うこととなる。第 3 は製品 (混合物) としての評価である。複数の化学物質を含む混合物の分類については、混合物自体の試験データが存在する場合は当該データに基づき評価し、このようなデータが利用できない場合は、類似製品から類推する方法や、含有成分の毒性値から一定の計算式によって全体の有害性の程度を推定したり、当該有害性を示す成分の含有量を予め設定されているカットオフ値と比較して判断したりする方法が定められている。第 4 は適用分野に応じた選択方式である。多くの分類区分が定められているが、Building Block Approach といわれる選択可能方式が採用されており、GHS を採用した国の各所管官庁は、当該分野で必要と思われる区分のみを採用することが可能となっている。柔軟な適用を前提としたものとなっているが、このために同一製品のラベル表示内容が国や使用場面 (消費者・工場・輸送等) によって異なる可能性がある。GHS は世界調和システムといわれ、統一した分類や表示の基準が定められているものの、上述したように危険有害性の登録・承認システムではないことと、この選択可能方式という柔軟な原則のため、必ずしも表示内容を世界中で統一するよう求めてはいない点に注意が必要である。

2) 有害性の定義と分類基準

GHS 文書では健康有害性のクラス毎に、(a) 当該有害性の定義、(b) 区分設定と分類区分判定のための基準、(c) 参考事項、(d) 混合物の分類法 (既存類似製品からの類推法、及び計算式または含有量基準値による判定法)、(e) 分類区分に応じた表示要素 (symbol/pictogram, signal word, hazard statement)、(f) 判定ロジックを示す

Table 1 急性毒性分類区分と判定基準

	区分 1	区分 2	区分 3	区分 4	区分 5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
ガス (ppm/4h)	100	500	2500	20000	(経口・経皮 吸入も同等 ヒトで重篤な障害報告 区分 4 以下の用量で死亡例)
蒸気 (mg/l/4h)	0.5	2.0	10	20	
(ほぼ完全気化の場合はガスの基準で)					
粉じん / ミスト (mg/l/4h)	0.05	0.5	1.0	5	

急性毒性推定値 (LD₅₀/LC₅₀ あるいは少数の被験動物を用いて求められる致死量 / 致死濃度の推定値)。主にラットのデータ。

Table 2 皮膚腐食性・刺激性の判定基準

区分 1 腐食性			区分 2 刺激性	区分 3 弱い刺激性
3 匹中少なくとも 1 匹の試験動物における組織の破壊・壊死			可逆的な皮膚組織への有害影響	可逆的な皮膚組織への有害影響
細区分 1A	細区分 1B	細区分 1C	3 匹中少なくとも 2 匹の試験動物における、紅斑・痂皮、浮腫の平均スコア (Draize Score) の値が $\geq 2, 3, \leq 4, 0$, (または)	3 匹中少なくとも 2 匹の試験動物における、紅斑・痂皮、浮腫の平均スコア (Draize Score) の値が $\geq 1.5, < 2.3$
曝露 ≤ 3 分	曝露 ≤ 1 時間 > 3 分	曝露 ≤ 4 時間 > 1 時間	3 匹中少なくとも 2 匹の試験動物における炎症持続(至 14 日観察期間終了時)	
観察 ≤ 1 時間	観察 ≤ 14 日	観察 ≤ 14 日		

Table 3 発がん性の分類区分と判定基準

区分 1	区分 2
ヒトに対する発がん性が知られている, あるいは, おそらく発がん性がある	ヒトに対する発がん性が疑われる
区分 1A ヒトに対する発がん性が知られている 主としてヒトでの証拠により分類	区分 1B ヒトに対しておそらく発がん性がある 主として動物での証拠により分類
	ヒトまたは動物での調査による発がん性の限定的な証拠 区分 1 とするには不十分な場合

樹状図, が記載されている。多くの場合, 各有害性クラスには複数の「区分」が設けられており, 最終的にどのような表示を行なうかは区分ごとに決められている。また, 区分の設定は有害性の種類によって, 当該作用の強さに応じた設定となっているもの(急性毒性, 皮膚腐食・刺激性, 眼損傷性・刺激性), 当該有害作用に関わる根拠の確からしさに応じた設定となっているもの(生殖細胞変異原性, 発がん性, 生殖毒性, 吸引性呼吸器有害性), 作用の強さと証拠の確からしさの両方を加味した設定のもの(特定標的臓器毒性), 一つの「区分」しかないもの(呼吸器感作性・皮膚感作性)がある。例えば「急性毒性」では Table 1 に示したように, 区分 1 から区分 5 までの分類基準が, 曝露経路(経口や吸入)や物質の性状(ガス, 蒸気, ミスト/ダスト)毎に致死量・致死濃度で示されている。また, 皮膚腐食性・刺激性では, Table 2 に示したように, 生物試験で得られるドレイズスコアによって区分 2 (皮膚刺激性)と区分 3 (弱い皮膚刺激性)が区別され, 腐食性に相当する区分 1 では, 生物試験で作用が示されるまでの曝露時間や観察期間で区分 1A から区分 1C までを分けることとされている。一方, 発が

ん性では Table 3 に示したように, 発がん性有りだと判断する証拠が十分かどうか, すなわち証拠の重みに応じて分類するよう区分が定められている。疫学調査等, 発がん性を示すヒトでの証拠がある場合は区分 1A, 動物実験からヒトでの発がん性が示唆されている場合は 1B, 疫学, 動物実験ともに証拠が不十分である場合を区分 2 と分類する。なお, 特定標的臓器毒性では, ヒトでの証拠がある場合は区分 1 とするのを原則としつつ, 動物実験結果については, 当該毒性が発現する用量を基準に区分 1 と区分 2 をわけることとなっており, 証拠の重みと作用の強さの両方を組み合わせた区分設定となっている。

感作性分類では, 皮膚感作性及び呼吸器感作性について各 1 区分が設けられており, Table 4-1 に示したような証拠に基づく定性的判定をすることとなっている。現在, 作用の強さ (potency) を考慮した修正案が検討されており, 2009 年の GHS 改訂第 3 版に反映されるものと予想される。修正案は OECD の化学品の分類と表示の調和に関するタスクフォースで原案作成作業が終了し, 国連 GHS 小委員会最終審理を受けている段階であるが, 現行の皮膚感作性区分 1 及び呼吸器感作性区分 1 の中に, それ

Table 4-1 呼吸器・皮膚感作性の区分判定のための証拠

呼吸器感作性区分 1	<ul style="list-style-type: none"> ヒトでの証拠：喘息・鼻炎/結膜炎・肺炎炎（アレルギー性反応の臨床的特徴を有するもの）、気管支負荷試験陽性結果 適切な動物試験結果陽性：マウスにおける IgE 等、特異的免疫学的項目の測定、モルモットにおける特異的肺反応「現時点では呼吸器過敏症試験用として認められた動物モデルはない」と記載されている。
皮膚感作性区分 1	<ul style="list-style-type: none"> ヒトでの証拠：複数の皮膚科診療機関からのパッチテスト陽性報告、アレルギー性接触皮膚炎が生じることを示した疫学調査、被験者実験による陽性結果、複数の皮膚科診療機関でのアレルギー性接触皮膚炎の事例 適切な動物試験陽性結果：モルモット Maximization Test & Buehler Test (OECD/TG406), LLNA (OECD/TG429), Mouse Ear Swelling Test

Table 4-2 作用の強さに基づいた皮膚感作性細区分の判定基準案（動物試験結果を用いる場合）（脚注 3）

	criteria
1A 強い皮膚感作性物質	LLNA: EC ₃ value ≤2%; GPMT: ≥30% responding at ≤0.1% intradermal induction dose or ≥60% responding at >0.1% to ≤1% intradermal induction dose; BA data: ≥15% responding at ≤0.2% topical induction dose or ≥60% responding at >0.2% to ≤20% topical induction dose.
	criteria
1B その他の皮膚感作性物質	LLNA data: EC ₃ value of >2%; GPMT: ≥30% to <60% responding at >0.1% to ≤1% intradermal induction dose or ≥30% responding at >1% intradermal induction dose; BA data: ≥15% to <60% responding at >0.2% to ≤20% topical induction dose or ≥15% responding at >20% topical induction dose

それ（オプションとして）「強い感作性物質（strong sensitizers）」を対象とする細区分 1A と「その他の感作性物質（other sensitizers）」を対象とする細区分 1B を設けるというものである（脚注 3）。細区分の判定基準であるが、概念としてはヒトでの感作の頻度、動物試験における potency とされている。皮膚感作性物質について動物試験に基づいて細区分を判定するための基準（案）を Table 4-2 に示した。皮膚感作性評価のための生物試験としては、Local Lymph Node Assay (LLNA)、Guinea Pig Maximisation Test (GPMT)、Buehler Assay (BA) の 3 種類の試験が記載されており、修正案では細区分 1A 及び細区分 1B の基準として、これらの試験における EC₃ 値

脚注 3 GHS 改訂第 3 版 (2009) では、ここに記載した修正案・細区分判定基準が正式に採用された。

や陽性率の値と、当該反応を引き起こす濃度が示されている。これにより皮膚については動物試験結果から細区分の判定が可能となる。現行の GHS 改訂第 2 版では、皮膚感作性（区分 1）を動物試験によって判断する場合の基準として、上述の 3 種の試験及びスクリーニング試験としての Mouse Ear Swelling Test (MEST) が紹介されており、GPMT で 30%、BA で 15% の動物で反応があれば陽性と判断し分類することとなっている。したがって、この部分は修正案における細区分 1B の基準と同様である。修正案では上述したように細区分はオプションと考えられており、オプションを採用せず区分 1 のみを使用する場合、1B の基準を適用すれば基本的に現行の区分 1 と同様の判断となる。ただし、修正案では MEST に関する記載が削除されたため、この点のみ区分 1 の基準が若干変更となるものと考えられる。なお、呼吸器感作性に関しては適切な生物試験方法が確立していない旨の記載があり、具体的な potency の判定基準が示されるのは皮膚感作性についてのみの予定である。

以上のように、GHS 健康影響の分類区分基準には明確な数値基準と概念的な判定基準が混在しているが、いずれにせよ新たな生物試験を要求しないのが原則であり、既存資料にもとづいた分類が要求される。したがって、数値基準が定められているものについても、実際は証拠の重み付けによる総合判定、専門家による判定が必要な場合も多く、GHS 文書に記載された範囲では判定が困難な場合が多く予想される (6-8)。例えば、複数の LD₅₀ 値が存在する場合にどの値をとるかといった実際上の手続きは GHS 本文には記載されておらず、このような場合のガイダンス文書の必要性が指摘されている。

3) 混合物の分類基準

混合物の分類は、1) 混合物自体について試験データ等がある場合は、そのデータに基づいて分類、2) 分類済みの類似混合物から類推する方法として GHS 文書に示された「つなぎの原則 (Bridging Principle)」による推定、3) 含有成分の有害性（分類区分等）と含有量から判定、という 3 段階の分類手順にしたがって分類することとされている。本稿では「つなぎの原則」については詳しく言及しないが、たとえば「分類済みの既存混合物と一部の成分が異なるものの、当該成分の毒性が既存混合物に含まれるものと同様とみなせるような場合は、既存混合物と同一分類でよい」といったような判定方法が列挙されている。常識的な判断をすれば問題はないが、つなぎの原則には技術的な吟味が不十分な記述が含まれており、機械的な適用をすると論理的に不適切な区分判定となる可能性があり注意が必要である (9)。

混合物の有害性分類では、多くの場合は含有成分の有害性と含有量による判定となる。すなわち、有害性を示す含有成分について、その有害性の程度（分類区分等）と含有量を評価し、混合物の分類を実施することとなる。急性毒性については、式

Table 5 皮膚腐食性・刺激性の混合物区分判定基準

各区分に該当する 成分物質の 総量 (%)	混合物分類のための成分の濃度基準値		
	皮膚腐食性	皮膚刺激性	
	区分 1	区分 2	区分 3
皮膚区分 1	≥5%	<5%, ≥1%	
皮膚区分 2		≥10%	<10%, ≥1%
皮膚区分 3			≥10%
(10 × 皮膚区分 1) + 皮膚区分 2		≥10%	<10%, ≥1%
(10 × 皮膚区分 1) + 皮膚区分 2 + 皮膚区分 3			≥10%

$$100/ATEmix = \sum(Ci/ATEi)$$

ATEmix : 混合物の急性致死量・致死濃度

ATEi : 有害性成分 i の急性致死量・致死濃度

Ci : 有害性成分 i の % 濃度

を用いて、含有成分の致死量・致死濃度と含有量から混合物の致死量・致死濃度を計算し、分類区分を決定することとされている。含有量で重みづけをした調和平均を算出するものである。計算式による方法は一見明確に見えるが、実際には適用困難な事例が存在する。例えば、混合有機溶剤の蒸気吸入による区分を決定しようとする、各成分の蒸気吸入での致死濃度を利用することとなるが、成分濃度をどうするかは難しい問題を含んでいる(9)。液体混合物での重量濃度をそのまま使用することは不適切である。全ての成分を気化させた状態を仮定する、混合溶液の気相・液相平衡状態を仮定する等、幾つかの仮定に基づく方法がありえるが、GHS 自体にはなにも記載されていない。なお、GHS ではガスと蒸気とミストの吸入では、そもそも区分の基準が異なる上に、蒸気とミストを判定する基準も示されていないという問題も存在する(常識的にはミストは液体、蒸気は気体であるが、溶剤が気化して完全に気体となっている場合はガス用の基準値を使用することとされており、蒸気の基準はミストを含んだ蒸気を前提とされているなど、不明確な点が多い)。

その他の有害性クラスでは、含有量基準値の表を利用するのが原則となる。皮膚腐食性・刺激性では Table 5 に示したように、当該作用を示す成分(皮膚腐食性・刺激性のいずれかの区分に分類される成分)の濃度の合計を求めて基準値と比較し、合計値が基準値以上となれば混合物を該当する区分に分類することとなる。この皮膚腐食性・刺激性のように区分が作用の強さによって分けられているような場合は、濃度の合算を行なうのが原則となる(6)。一方、発がん性では、Table 6 に示すように、発がん性の区分 1 と区分 2 別に含有量基準値が示されていて、当該区分に該当する成分の一つでも基準値以上含

Table 6 発がん性混合物区分判定基準

成分の分類	混合物分類のための成分の濃度基準値	
	発がん性区分 1	発がん性区分 2
発がん性物質区分 1	≥ 0.1%	—
発がん性物質区分 2	—	≥ 0.1% (イ) ≥ 1.0% (ロ)

イ) MSDS への記載が求められるが、ラベル表示は規制省庁に依存。

ロ) MSDS への記載とラベル表示の両方が求められる。

むとき、当該混合物を、それぞれ区分 1 もしくは区分 2 に分類することとなっている。濃度の合算は行なわれない。生殖細胞変異原性、生殖毒性、感作性、特定標的臓器毒性も同様である。

感作性について多少詳しく説明をすると、当該成分の濃度から混合物を分類する場合の基準値として、皮膚感作性については 0.1% と 1%、呼吸器感作性については 0.1% と 1% (液体・固体用) 及び 0.1% と 0.2% (気体用) と、それぞれ 2 種類の基準値が示されている。このような二重の基準値を使用するにあたっては、ラベルや MSDS における表示要求事項について、所管官庁は二つの基準値によって異なる表示要求をしても良いとの注意書きがなされている。これは GHS 文書原案作成時の議論で、一つの基準値に合意するのが困難であったことから生じたものであり、妥協のために二重の基準が持ち込まれた結果、意味が判りに難いものとなっている。さらに、感作性では、既に感作が成立している場合等、非常に低い曝露レベルでも有害影響が生じる恐れがあるため、所管官庁は必要に応じて上述の基準値以下であっても当該成分名の表示を求めるなど特段の措置をしてよいこととされている。ところで、GHS 文書の次回改訂で感作性分類基準に potency を考慮した細区分がオプションとして導入される予定であるが、その場合は、含有成分の細区分ごとに基準値が設定されることとなる。すなわち、修正案では、皮膚感作性については細区分 1A に該当する成分については 0.1%、1B に該当する成分については 1% が基準値とされ、呼吸器感作性については 1A に該当する成分については 0.1%、1B に該当する成分については 1% (固体と液体の場合で、気体の場合は 0.2%) を基準値とすることとされている。ただし、これらの基準値を適用して混合物を分類する場合も、混合物としては細区分を行わず、いずれも区分 1 とのみ分類する方式が提案されている。また、当該有害性を有する成分が複数存在する場合、濃度の合算は行なわず、個々の成分毎に基準値を適用する点に変更されない。なお、上述した二重基準の意味について、説明文が多少修正される予定である。

3. GHS 分類区分に応じた危険有害性表示

収集されたデータに基づき分類区分が決定されると、各有害性クラスの各区分に対応して使用すべき表示要素

Table 7 急性毒性分類区分と表示要素

表示項目	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
絵表示・シンボル Pictgram・Symbol					なし
注意喚起語 Signal word	危険 Danger	危険 Danger	危険 Danger	警告 Warning	警告 Warning
危険有害性情報	飲み込むと (皮膚に接触すると) (吸い込むと) 生命に危険	飲み込むと (皮膚に接触すると) (吸い込むと) 生命に危険	飲み込むと (皮膚に接触すると) (吸い込むと) 有毒	飲み込むと (皮膚に接触すると) (吸い込むと) 有害	飲み込むと (皮膚に接触すると) (吸い込むと) 有害のそれぞれ
Hazard statement	Fatal if swallowed (in contact with skin) (if inhaled)	Fatal if swallowed (in contact with skin) (if inhaled)	Toxic if swallowed (in contact with skin) (if inhaled)	Harmful if swallowed (in contact with skin) (if inhaled)	May be harmful if swallowed (in contact with skin) (if inhaled)

注：区分1と区分2は同一のラベル表示要素が使用される

Table 8 呼吸器感作性・皮膚感作性の分類区分と表示要素

表示項目	呼吸器感作性 区分1	皮膚感作性 区分1
絵表示・シンボル Pictgram・Symbol		
注意喚起語 Signal word	危険 Danger	警告 Warning
危険有害性情報	吸入するとアレルギー、喘息または呼吸困難を起こすおそれ	アレルギー性皮膚反応を起こすおそれ
Hazard statement	May cause allergy or asthma symptoms or breathing difficulties if inhaled	May cause an allergic skin reaction



Fig. 2 GHS絵表示(ピクトグラム)一覧。(I)～(IX)の絵表示は、各危険有害性に以下のように対応する。一つの絵表示が複数の危険有害性に使用される。逆に、同一の危険有害性でも区分により異なる絵表示を使用する場合もある。I：火薬類(Explosives)・自己反応性(Self-reactive)・有機過酸化物(Organic peroxides), II：引火性/可燃性(Flammable)・自己反応性物質(Self-reactive)・自然発火性(Pyrophoric)及び自然発熱性(Self-heating)物質, III：酸化性(Oxidizing)・有機過酸化物(Organic peroxides), IV：高圧ガス(Gases under pressure), V：金属腐食性(Corrosive to metals)・皮膚腐食性(Skin corrosion)・眼に対する重篤な損傷性(Serious eye damage), VI：水生環境有害性(Aquatic toxicity), VII：急性毒性(Acute toxicity), VIII：急性毒性(Acute toxicity)・皮膚刺激性(Skin irritation)・眼刺激性(Eye irritation)・皮膚感作性(Skin sensitization)・特定標的臓器毒性—単回曝露—気道刺激性/麻酔作用(Specific target organ toxicity—single exposure—respiratory tract irritation/narcotic effects), IX：生殖細胞変異原性(Germ cell mutagenicity)・発がん性(Carcinogenicity)・生殖毒性(Reproductive toxicity)・呼吸器感作性(Respiratory sensitization)・特定標的臓器毒性—単回曝露/反復曝露(Specific target organ toxicity—single exposure/repeated exposure)・吸引性呼吸器有害性(Aspiration hazard)。

(symbol/pictogram, signal word, hazard statement) があらかじめ定められているので、基本的にはラベル表示要素やMSDSの危険有害性情報の要約に記載すべき事項が自動的に決定される。急性毒性についてはTable 7に、感作性についてはTable 8に、それぞれ割り当てられている表示要素を示した。またFigure 2にはGHSで使用される絵表示の一覧を示した。このように、一旦分類区分が確定すればラベル表示に使用すべき要素は一意的に定められており、言語の相違はあっても基本的には同一のラベル表示が世界中で使用されることが期待される。しかしながら、すでに述べたように、GHSは広汎な化学品を対象としており、産業現場における労働者を対象とする場合と一般消費者を対象とする場合などで、実際に化学品の管理上求められる危険有害性情報は異なることを考慮して、このような要求に柔軟に対応するための選択可能方式 (Building Block Approach) を採用している。すなわち、情報伝達の基礎となる分類 (区分) 基準や各区分に応じた表示内容は統一しつつも、どの分類区分までを使用するかについては、国や所管官庁により分野に応じた選択が可能なものとなっており、危険有害性のレベルの低い方のいくつかの区分を採用しない国や所管官庁が出現するであろう。細区分の使用や混合物のラベル表示も所管官庁によるオプション選択を前提としたものとなっている。したがって、現実の表示は国により分野により異なったものとなる可能性が高い。一つには適用分野の特殊性を考慮した結果、またもう一つには調和のための妥協策として事実上の不調和を容認した結果、GHSは多数のオプションを含む柔軟なシステムとなっていることを指摘したい。

4. 分類・表示実施上の問題点

実際の分類判定は、GHS基準に準拠したとしても、根拠となる学術情報の収集の仕方や試験データをどう評価するかによって異なったものとなる可能性がある。GHS健康有害性分類では、統一された方法による新たな試験の実施を求めておらず、既存データの利用を基本としていることや、GHS勧告自体がマニュアルとしては不完全なこと (不十分な編集や国際間の妥協のための玉虫色の記載) 等、GHS自体の特性から、実際に区分判定を実施しようとする、既存データ利用等に関する判断基準が必要となる。例えば、急性毒性について異なるデータがあった場合にどれを採用すれば良いのか等、具体的な取り決めがあれば便利である。しかし、そのようなGHS分類実施のための細則はGHS文書や附属書には含まれていない。国際間で実質的な調和を目指すためには、単品の化学物質の分類結果について今後調整が必要であるし、有害性情報収集や証拠の重み付け判定の方法、既存データにもとづく判断に関わる細則等を示したガイダンス文書の作成が望まれるが、国際的な合意のもとに作成するのは困難であろう。現状では、ある化学物質につい

て同一のデータセットが得られたとしても、区分の判定が国によって異なる場合が想定される (8)。なお、様々なオプションを含む柔軟なシステムは、表示においては有効な手法かもしれないが、分類自体では基本的にGHSが定めたすべての区分・細区分を適用すべくデータを収集し結果を整理することが望ましいと考える。化学品の分類は、それを含む混合物の分類にも影響を与えることもあり、世界共通で使用可能なデータベースを作成し、表示の基礎となる分類自体を世界で共通のものとする努力が重要と考えられる。

5. GHSの導入実施と国内における対応状況

日本国内では、厚生労働省、経済産業省、環境省等の関係機関が中心となり、GHSに基づくMSDSやラベル表示の作成に参考となるよう、法規制の対象となる物質について、危険有害性の分類を行なう事業が実施され、約1400物質の分類結果が公表されている (10)。この事業では、実際の作業に従事した担当者の判定基準をより統一のとれたものとするため、収集すべき情報源等について規定した「分類マニュアル」(11)と、既存データにもとづく判断等のための「技術指針」(12)が関係省庁連絡会議により作成され使用された。この事業による分類結果の公表に際しては、より詳細な文献収集や自社試験データの活用等によって分類判定が異なるものとなる可能性も表明されており、事業者が異なる内容でMSDSやラベル表示を作成することを妨げるものではないとされている。分類結果の公表に対しては、個別の研究論文等に基づき詳細なデータを提示して別の分類判定をを求めるパブリックコメントも寄せられたが、このような情報を総合的に活用することで、より適切な分類と表示にたどり着くことも可能であろう。分類結果については、現在も追加・修正といった見直し作業が関係省庁によって実施されており、分類マニュアル・技術指針を一般的な使用により適したものに修正する作業も行なわれている (脚注4)。また、表示とMSDSを定めたJISに加えて、GHS同様の分類基準を定めた分類に関わる新しいJISの策定作業も進行しており、Building Block Approachを含めたオプション選択について、JISとして統一した方向が示される予定である (脚注5)。なお、GHSでは消費者製品については慢性健康影響 (発がん性、生殖毒性、標的臓器毒性) の表示をリスクベースで行なうことも可とされているが、そのためのリスク評価手法のガイダンス文書が製品評価技術基盤機構によって作成されている (13)。労働安全衛生関係では、GHS/JIS準拠のラベル表示とMSDS作成が、

脚注4 分類マニュアルと技術指針を改訂・統合した文書「政府向けGHS分類ガイダンス」及び「事業者向けGHS分類ガイダンス」が2009年3月に作成され、経済産業省のウェブサイトで公開されている。

脚注5 「GHSに基づく化学物質等の分類方法 JIS Z 7252」が2009年10月に制定された。

規制対象として指定された物質（ラベル表示は 99 物質（脚注 6）、MSDS 交付は 640 物質）及びその混合物について義務化されている（正確には、MSDS については GHS/JIS に準拠することにより法の要求を満たすとされている）が、条件によっては猶予期間が設定されており、詳しい情報は厚生労働省のウェブサイトから入手可能である（14）。

6. まとめ

世界中で「同一物質・同一分類・同一表示」という、分類結果と表示の完全調和が実現するまでには解決すべき様々な課題が存在することを認識する必要がある。しかしながら、今後 GHS による危険有害性の分類と表示は、世界的な標準となることは間違いない。少なくとも絵表示や定型句による危険有害性情報の表示は広く使用されることとなろう。しかし、ラベル上の「(PL 法対応のための) 注意書きの氾濫」が「(内容が理解されない) 危険有害性情報の氾濫」にかわっただけでは化学品の適切な管理に結びつかない。ハザード表示を正しく理解してリスクの回避に結びつけられるよう、GHS 表示に関する知識の一般への普及が重要である。専門家には、有害性情報の創出、収集、整理、解釈、活用を通じて化学品の適正な管理に貢献することが求められる。分類に使用可能な世界共通の有害性データベースが作成され、広く利用されるようになることが望ましい。絵表示など GHS の表示要素の意味するところが一般常識となり、消費者製品を含めて、危険有害性情報の伝達において GHS 表示が広く活用されるようになることを期待する。

最後に以下の点を強調したい。GHS では何れかの区分に該当する場合に当該有害性を示す表示を行なうが、有害性に関わる情報がなく区分の判定ができない場合（分類不能）も、試験データなどによりいずれの区分にも該当しないことが示されている場合（該当せず）も、ともに何も「表示されない」のが基本である。「該当せず」を示す表示要素は規定されていない。したがって、「ある区分に該当することを示す表示がないこと」は「当該有害性を持たないことを積極的に示すものではない」ことを認識することが重要である。

本総説は平成 20 年 3 月の第 78 回日本衛生学会メインシンポジウムにおける講演内容を中心にまとめたものである。厚生労働科学研究費 (H18-化学-一般-009) 及び (H20-労働-一般-011) を使用した。

文 献

- (1) United Nations. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) 1st Edition. New York and Geneva: United Nations, 2003.
- (2) United Nations. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) 1st Revised Edition. New York and Geneva: United Nations, 2005.
- (3) United Nations. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) 2nd Revised Edition. New York and Geneva: United Nations, 2007.
- (4) GHS 関係省庁連絡会議 (訳). 化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS), 改訂第 2 版. 東京: 化学工業日報社, 2007.
- (5) United Nations Economic Commission for Europe (UNECE). GHS: Status of implementation, http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/implementation_e.html, Accessed August 12, 2008.
- (6) 城内 博, 宮川宗之, 森田 健. GHSQ & A 実務者のためのガイドブック. 東京: 化学工業日報, 2007.
- (7) 宮川宗之. 化学物質管理に関する世界調和システム—その後の展開と GHS 導入にむけた動向. 産業医学レビュー 2005; 18:153-187.
- (8) Miyagawa M. Implementation of GHS and Chemical Risk Management for Workers in Japan. In: CD Proceedings of the XVIII World Congress on Safety and Health at Work. Seoul: KOSHA, 2008.
- (9) 宮川宗之. 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・国連 GHS ドキュメント及び GHS 分類実施上における問題. 厚生労働科学研究費補助金化学物質リスク研究事業化学物質安全性情報の収集と発信に関する研究 (主任研究者城内博) 平成 19 年度総括・分担研究報告書, 2008: 122-133.
- (10) 製品評価技術基盤機構 (NITE), http://www.safe.nite.go.jp/ghs/ghs_index.html, Accessed August 12, 2008.
- (11) GHS 関係省庁連絡会議. GHS 分類マニュアル (平成 18 年 2 月版), http://www.safe.nite.go.jp/ghs/ghs_manuals.html, Accessed August 12, 2008.
- (12) GHS 関係省庁連絡会議. 技術上の指針 (平成 18 年 2 月版), http://www.safe.nite.go.jp/ghs/ghs_manuals.html, Accessed August 12, 2008.
- (13) 製品評価技術基盤機構 (NITE) 化学物質管理センター, http://www.safe.nite.go.jp/ghs/risk_consumer.html, Accessed September 9, 2008.
- (14) 厚生労働省. 改正労働安全衛生法 (GHS 関係) 情報, <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/roudou/ghs/index.html>, Accessed September 9, 2008.

脚注 6. 法令の改正により本稿受理後の 2009 年 4 月からラベル表示が必要な物質は 100 物質となっている。