

毒物劇物の判定基準

日本動物実験代替法学会技術部会

平成30年8月2日(木)

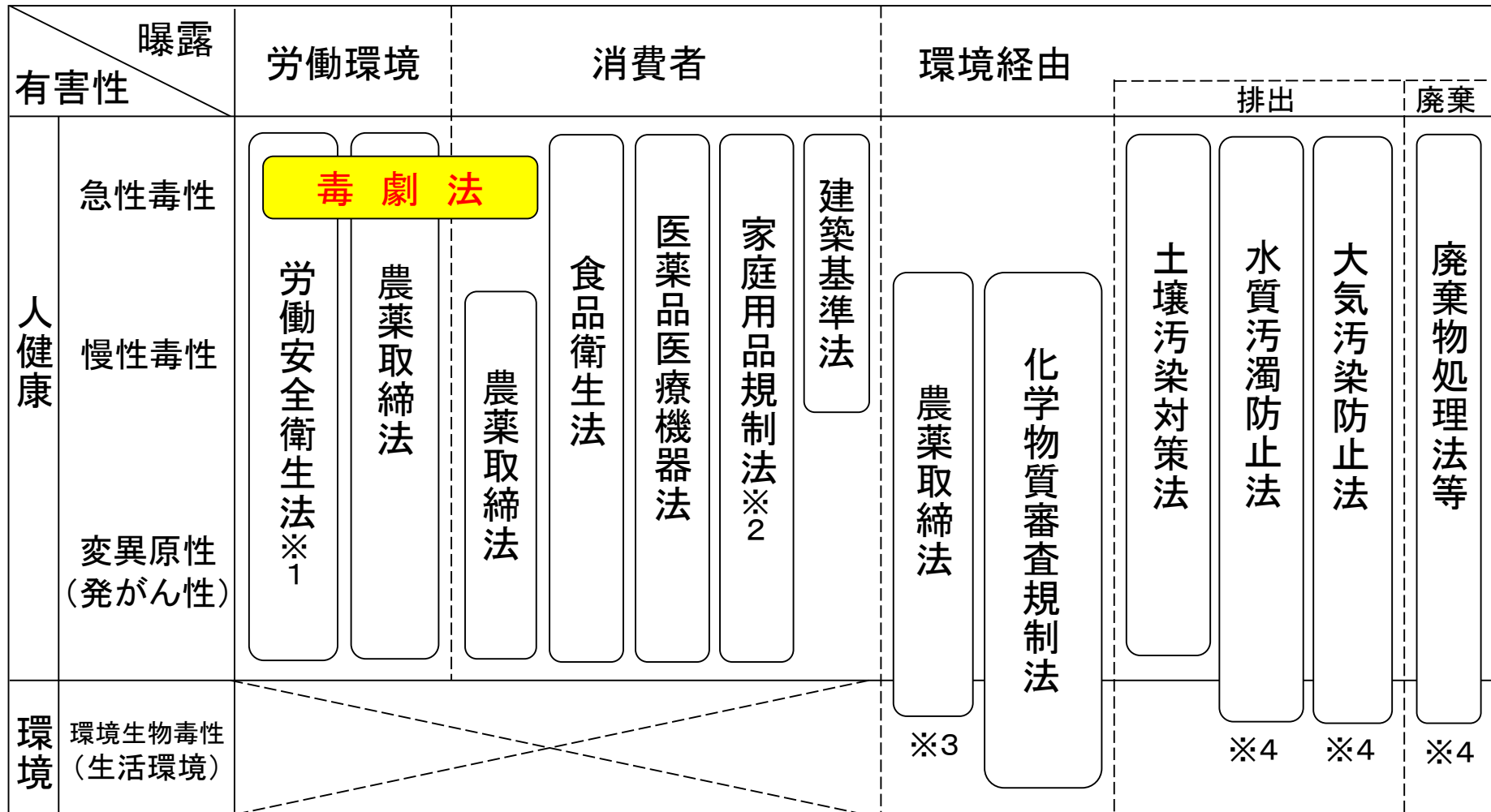
東京大学工学部5号館51講義室

厚生労働省医薬・生活衛生局

医薬品審査管理課化学物質安全対策室

古田 光子

化学物質の安全対策に関する法体系



※1 新規化学物質の事前審査では変異原性のみが対象

※2 一般消費者の生活の用に供される製品が対象(「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」)

※3 有害性のうち環境については水産動植物への著しい被害を対象

※4 現時点では環境生物保全の観点からの化学物質毎の排出基準は定められていない。

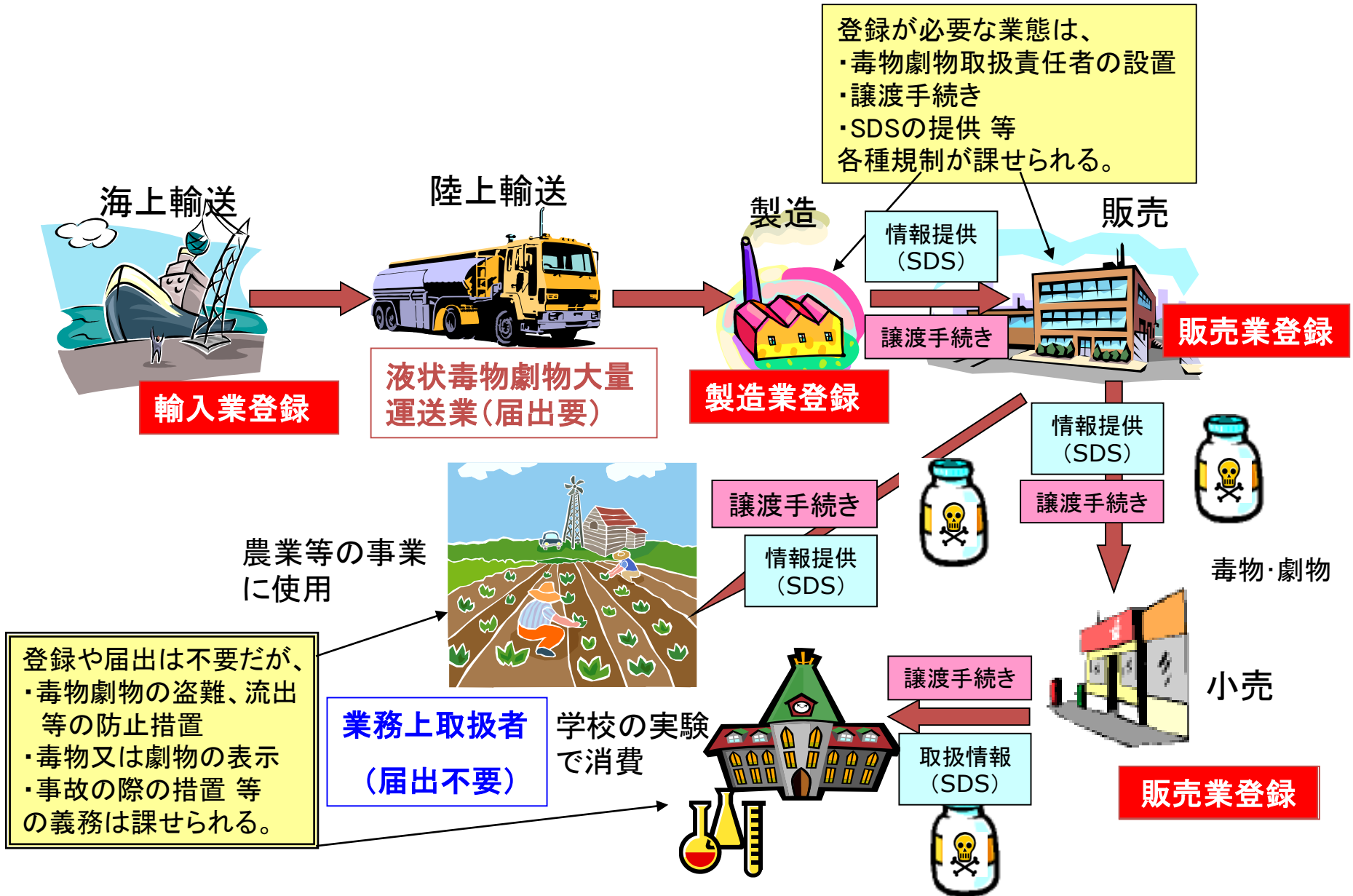
毒物及び劇物取締法

毒物及び劇物取締法(以下「毒劇法」という。)は、日常流通する有用な化学物質のうち、主として急性毒性による健康被害が発生するおそれが高い物質を毒物又は劇物に指定し、保健衛生上の見地から必要な規制を行うことを目的としている。

(この法律は毒物又は劇物に限定されるものではなく、シンナーなど毒物又劇物を含むものも一部規制の対象としている。)

法では、毒物及び劇物の所持の制限、容器・被包への表示と使用容器の制限、盗難・紛失・漏洩等防止の対策、保管場所への表示義務、緊急時の対応、危害防止措置、毒物及び劇物の廃棄時の基準等について定めている。

毒物劇物の製造・流通・使用の流れと規制



毒物又は劇物（法第1条）

- **毒物**とは、**法別表第一**に掲げるもの（原体：工業用の純品のみ）及び**指定令第一条**に掲げる物（原体及びその製剤）→131項目
- **劇物**とは、**法別表第二**に掲げるもの（原体）及び**指定令第二条**に掲げる物（原体及びその製剤）→402項目
- **特定毒物**とは、毒物であって、**法別表第三**に掲げるもの→19項目（毒物再掲）

（平成30年7月1日現在）

毒物劇物の判定基準(抜粋)-1

毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする。

毒物劇物の判定基準(抜粋)-2

1. 動物における知見

① 急性毒性

原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する。

(a) 経口 毒物: LD_{50} が 50mg/kg 以下のもの

劇物: LD_{50} が 50mg/kg を越え 300mg/kg 以下のもの

(b) 経皮 毒物: LD_{50} が 200mg/kg 以下のもの

劇物: LD_{50} が 200mg/kg を越え 1,000mg/kg 以下のもの

毒物劇物の判定基準(抜粋)-3

1. 動物における知見

① 急性毒性

(c) 吸入 毒物: LC_{50} が 500ppm(4hr)以下のもの

(ガス) 劇物: LC_{50} が 500ppm(4hr)を越え 2,500ppm(4hr)以下のもの

吸入 毒物: LC_{50} が 2.0mg/L(4hr)以下のもの

(蒸気) 劇物: LC_{50} が 2.0mg/L(4hr)を越え 10mg/L(4hr)以下のもの

吸入 毒物: LC_{50} が 0.5mg/L(4hr)以下のもの

(ダスト、ミスト) 劇物: LC_{50} が 0.5mg/L(4hr)を越え 1.0mg/L(4hr)以下のもの

(d) その他

毒物劇物の判定基準(抜粋)-4

1. 動物における知見

② 皮膚に対する腐食性

劇物: 最高4時間までの暴露の後試験動物3匹中1匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合

③ 眼等の粘膜に対する重篤な損傷

眼の場合

劇物: ウサギを用いたDraize試験において、少なくとも1匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常21日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる

または

試験動物3匹中少なくとも2匹で、被験物質滴下後24、48及び72時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁 ≥ 3 または虹彩炎 > 1.5 で陽性応答が見られる場合。

毒物劇物の判定基準(抜粋)-5

2. ヒトにおける知見

ヒトの事故例等を基礎として毒性の検討を行い、判定を行う。

3. その他の知見

化学物質の反応性等の物理化学的性質、有効な*in vitro*試験等における知見により、毒性、刺激性の検討を行い、判定を行う。

毒物劇物の判定基準の改定の内容について

1. 有効な動物実験代替法による知見の活用について
有効な代替法の例示について
2. その他既知見の活用について

毒物劇物の判定基準の改定について(通知)

(平成29年6月13日 薬生薬審発0613第1号、医薬品審査管理課長通知)

有効な動物実験代替法による知見の活用について

- 毒劇法は、主として急性毒性等により毒物又は劇物に指定するなどの規制を行っており、指定に際し毒性評価を実施するに当たり、動物実験の知見を重要視。
- 近年では欧州を中心に動物愛護の観点から動物実験を廃止する動きがあり、国内でも動物実験を必要最小限に抑える方向。
- 毒物劇物の判定基準においても、動物実験代替法(以下「代替法」という。)による毒性評価を用いる考え方は既に取り込まれているが、具体的に有効な代替法の内容が十分に明確化されていない。



- ⇒ 毒物又は劇物の判定に用いることが出来る有効な代替法を例示し、明確化。
- ⇒ 例示した代替法を用いた知見については、毒物劇物の製剤の除外においても、活用可能とした。

有効な代替法の例示について-1

各急性毒性試験及び皮膚腐食性、眼等の粘膜に対する重篤な損傷について、有効な代替法を用いることが可能かどうか検討し、また可能な場合はどの代替法を用いることができるか例示した。

① 急性経口毒性試験

信頼性、有用性等の評価が確立した代替法は存在しない。

- ・現在、3T3細胞を用いた Neutral Red Uptake cytotoxicity assay (3T3NRU) (OECD GD 129)により LD_{50} を予測する試験方法が、日本動物実験代替法評価センター(以下「JaCVAM」という。)で評価中であるため、その結論を以て代替法の導入を再度検討。

有効な代替法の例示について-2

② 急性経皮毒性試験

経皮特異的な吸収性と毒性を有する物質について、信頼性、有用性等の評価が確立した代替法は存在しない。

- ・試験物質について皮膚腐食性(*in vitro*)が陽性の場合、経皮特異的な吸収性と毒性を有すると想定されない限り、新たに急性経皮毒性試験を実施すべきではない。その場合は、経口投与又は吸入暴露による被験物質の毒性強度から毒物劇物としての判定が可能か考察。

③ 急性吸入毒性試験

現在のところ、代替法は開発されていない。

有効な代替法の例示について-3

④ 皮膚腐食性

以下に挙げる代替法は、皮膚腐食性物質を同定する試験として推奨。

- OECD TG 430 (*in vitro*皮膚腐食性:経皮電気抵抗試験(TER))
- OECD TG 431 (*in vitro*皮膚腐食性:ヒト3次元培養表皮モデル*1)

(補足)

皮膚刺激性については、上記の2試験は用いることができない。



動物実験の代替法として再現度を上げるならば、
OECD TG 439 (*in vitro*皮膚刺激性試験)の実施も考慮可能。

* 1:ヒト3次元培養表皮モデルとして、

EpiSkin™、EpiDerm™、SkinEthics™、epiCS®が掲載。

Vitrolife-Skinは当該TGには未掲載だが、バリデーションが行われ、
JaCVAMにて評価済。

有効な代替法の例示について-4

⑤ 眼等の粘膜に対する重篤な損傷

以下に挙げる代替法は、眼腐食性物質及び強度刺激性物質を同定する試験として推奨されるとした。

- OECD TG 437 *2
- OECD TG 438 *3
- OECD TG 460 *4
- OECD TG 491 *5

有効な代替法の例示について-5

- * 2: i) 眼腐食性及び強度刺激性物質、ii) 眼腐食性及び強度刺激性物質を引き起さない物質を同定するためのウシ摘出角膜を用いる混濁度及び透過性試験 (Bovine Corneal Opacity and Permeability Test: BCOP)
- * 3: i) 眼腐食性及び強度刺激性物質、ii) 眼腐食性及び強度刺激性物質を引き起さない物質を同定するためのニワトリ摘出眼球を用いる試験 (Isolated Chicken Eye Test: ICE)
- * 4: 眼腐食性及び強度刺激性物質を同定するためのフルオレセイン漏出試験 (Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants: FL)
- * 5: i) 眼腐食性及び強度刺激性物質、ii) 眼腐食性及び強度刺激性物質を引き起さない物質を同定するための *in vitro* 短時間暴露法 (Short Time Exposure Assay for Eye Irritation Testing: STE)

毒物劇物の判定基準(抜粋)-1

(最終改定:平成29年2月)

1. 毒物劇物の判定基準

(3) その他の知見

化学物質の反応性等の物理化学的性質、有効な*in vitro*試験※1等における知見により、毒性、刺激性の検討を行い、判定を行う。

※1 皮膚に対する作用は皮膚腐食性試験(TG 430, TG 431)と皮膚刺激性試験(TG 439)の併用が推奨される。化学物質の皮膚腐食性又は皮膚刺激性が明確に分類され、皮膚刺激性を有するものと分類された場合は動物を用いた皮膚腐食性試験は不要であり、皮膚腐食性を有すると分類された場合は新たに急性経皮毒性試験は不要である。眼等の粘膜に対する作用は眼腐食性及び強度刺激性試験(TG 437, TG 438, TG 460, TG 491)が推奨される。上記の*in vitro*試験の実施に際しては、各試験の適用限界に留意が必要である。(TG[数字]; OECD 毒性試験ガイドライン No.[数字])

製剤除外に係る不適切な評価方法の事例-1

1. 試験方法

(1) 皮膚腐食性試験

再生ヒト表皮モデルEpiDerm™(EPI-200-SCT)を用いる*in vitro*皮膚腐食性試験
(OECD TG 431)

(2) 眼刺激性試験

ウシ摘出角膜を用いる眼刺激性試験(BCOP法)(OECD TG 437)

- ・(1)及び(2)のいずれの試験方法において、被験物質製剤と5%水酸化ナトリウム水溶液又は10%硫酸水溶液の試験結果の比較により、製剤除外を検討。

2. 見解

- ・OECD TG 431及びOECD TG 437に示される試験方法は、試験結果が一定の基準を越えた場合に、被験物質が皮膚腐食性又は眼刺激性を有することを判定するための試験方法。
- ・試験結果の数値から被験物質の皮膚腐食性又は眼刺激性の強さは判定できず、複数の対象物質を比較して相互の強弱を判断することは科学的に不適切。

製剤除外に係る不適切な評価方法の事例-2

1. 試験方法

眼刺激性試験

SIRC細胞を用いる(Short Time Exposure; STE法) *in vitro*眼刺激性試験
(OECD TG 491)

- ・上記の試験方法において、被験物質のA%製剤を、さらに5%及び0.05%の割合で希釈し試験を実施した試験結果により、製剤除外を検討。

2. 見解

- ・OECD TG 491に示される試験方法は、ウサギ角膜由来のSIRC細胞に被験物質を固定濃度(5%及び0.05%)で5分間ばく露した際の細胞生存率を指標として眼刺激性を評価する試験方法。
- ・実施された試験は、被験物質であるA%製剤を、さらに5%及び0.05%の割合で希釈しており、被験物質中の原体濃度はC%及びD%に相当。
- ・OECD TG 491は固定濃度である5%及び0.05%を被験物質とした場合に適切な評価結果が得られる試験方法であり、当該試験結果では当該物質の眼刺激性を科学的に判定することはできない。

その他既知見の活用について

- 急性毒性等の毒性評価を実施するに当たり、毒物又は劇物の新規指定においては主に国立医薬品食品衛生研究所により、国内外の知見に関する文献収集と評価書の作成を実施。
- 事業者が提出する製剤の除外申請において既知見の試験データや有害性評価書等の文献を活用することについては、運用が明確ではない。



毒物劇物の指定又は製剤の除外の効率化等のため、既知見の試験データや有害性評価書等の文献の活用方法を明確化。

毒物劇物の判定基準(抜粋)-2

(最終改定:平成29年2月)

2. 毒物劇物の製剤の除外に関する考え方

(1) 製剤について知見が有る場合※3

※3 国際機関や主要国等で作成され信頼性が認知されており、情報源を確認できる評価書等の知見が有る場合、当該知見を活用して製剤の除外を考慮しても差し支えない。

ご静聴いただき

ありがとうございました。