

薬生薬審発0613第1号
平成29年6月13日

各 { 都道府県
保健所設置市
特別区 } 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

毒物劇物の判定基準の改定について（通知）

毒物及び劇物取締法（昭和25年法律第303号。以下「毒劇法」という。）における毒物又は劇物の指定等の判断に当たっては、「毒物劇物の判定基準」に基づき行ってきたところですが、今般、薬事・食品衛生審議会での検討を踏まえ、下記のとおり、当該基準を改定することといたしますので、御了知の上、貴管下、関係団体等に周知徹底方、お願いいたします。

なお、同旨の通知を一般社団法人日本化学工業協会会長、全国化学工業薬品団体連合会会長、日本製薬団体連合会会長、公益社団法人日本薬剤師会会長及び一般社団法人日本化学品輸出入協会会長宛てに発出することとしている旨、申し添えます。

記

1. 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

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してきた。しかしながら、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にある。当該判定基準にも、動物実験を実施しない場合に動物実験代替法（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ため、今般、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、当該判定基準に取入れることにより、明確にした。

また、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。

1) 有効な代替法の例示について

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。ただし、現在、3T3細胞を用いた Neutral Red Uptake cytotoxicity assay (3T3NRU) (OECD GD 129) により LD₅₀ 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する。

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。ただし、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とした。その場合は、経口投与又は吸入暴露による被検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する。

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。

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されるとした。

- ・ 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)

ただし、皮膚刺激性については、上記腐食性の2試験は用いることができないため、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) の実施も考慮することができるとした。

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

*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 には未掲載であるものの、バリデーションが行われ JaCVAM にて評価済みである。

*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)

(2) 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が実施されている。一方、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、運用が明確ではなかったところであり、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にした。

2. 毒物劇物の判定基準の改定について

上記1. (1) 及び(2)の事項を明確にするとともに所要の整備を行うため、別添のとおり「毒物劇物の判定基準」を改定した。

(別添)

毒物劇物の判定基準

毒物劇物の判定基準

1. 毒物劇物の判定基準

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。

(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：LD₅₀ が 50mg/kg 以下のもの
劇物：LD₅₀ が 50mg/kg を越え 300mg/kg 以下のもの

(b) 経皮 毒物：LD₅₀ が 200mg/kg 以下のもの
劇物：LD₅₀ が 200mg/kg を越え 1,000mg/kg 以下のもの

(c) 吸入 毒物：LC₅₀ が 500ppm (4hr) 以下のもの
(ガス) 劇物：LC₅₀ が 500ppm (4hr) を越え 2,500ppm (4hr) 以下のもの

吸入 毒物：LC₅₀ が 2.0mg/L (4hr) 以下のもの
(蒸気) 劇物：LC₅₀ が 2.0mg/L (4hr) を越え 10mg/L (4hr) 以下のもの

吸入 毒物：LC₅₀ が 0.5mg/L (4hr) 以下のもの
(ダスト、ミスト) 劇物：LC₅₀ が 0.5mg/L (4hr) を越え 1.0mg/L (4hr) 以下のもの

(d) その他

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。

なお、上記のほか次に掲げる項目に関して知見が得られている場合は、当該項目をも参考にして判定を行う。

- イ 中毒徴候の発現時間、重篤度並びに器官、組織における障害の性質と程度
- ロ 吸収・分布・代謝・排泄動態・蓄積性及び生物学的半減期
- ハ 生体内代謝物の毒性と他の物質との相互作用
- ニ 感作の程度
- ホ その他

- (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^{※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。
- (4) 上記(1)、(2)又は(3)の判定に際しては次に掲げる項目に関する知見を考慮し、例えば、物性や製品形態から投与経路が限定されるものについては、想定しがたい暴露経路については判定を省略するなど現実的かつ効率的に判定するものとする。
 - イ 物性(蒸気圧、溶解度等)
 - ロ 解毒法の有無
 - ハ 通常の使用頻度
 - ニ 製品形態
- (5) 毒物のうちで毒性が極めて強く、当該物質が広く一般に使用されるか又は使用されると考えられるものなどで、危害発生の恐れが著しいものは特定毒物とする。

2. 毒物劇物の製剤の除外に関する考え方

毒物又は劇物に判定された物の製剤について、普通物への除外を考慮する場合には、その判断は、概ね次に定めるところによるものとする。なお、製剤について何らかの知見がある場合には(1)を優先すること。
ただし、毒物に判定された物の製剤は、原則として、除外は行わない。^{※2}

- (1) 製剤について知見が有る場合^{※3}
 - ①急性毒性が強いため劇物に判定された物の製剤を除外する場合は、原則として、次の要件を満たす必要があること。
 - (a) 除外する製剤について、本基準で示された劇物の最も大きい急性毒性値(LD₅₀, LC₅₀)の10倍以上と考えられるものであること。この場合において投与量、投与濃度の限界において安全が確認されたものについては、当該経路における急性毒性は現実的な危害の恐れがないものと考えること。
 - (例) 経口 対象製剤 2,000mg/kg の投与量において使用した動物すべてに投与物質に起因する毒性徴候が観察されないこと。
 - (b) 経皮毒性、吸入毒性が特異的に強いものではないこと。
 - ②皮膚・粘膜に対する刺激性が強いため劇物に判定された物の製剤を除外する場合は、当該製剤の刺激性は、劇物相当(皮膚に対する腐食性、眼に対し重篤な損傷性又は同等の刺激性)より弱いものであること。
 - (例) 10%硫酸、5%水酸化ナトリウム、5%フェノールなどと同等以下の刺激性

③上記①及び②の規定にかかわらず、当該物の物理的・化学的性質、用途、使用量、製品形態等からみて、当該物の製剤による保健衛生上の危害発生の恐れがある場合には、製剤の除外は行わない。

(2) 製剤について知見が無い場合^{※4}

①急性毒性が強いため劇物に判定された物の製剤を除外する場合は、原則として、次の要件を満たす必要があること。^{※5, ※6}

下記の式により、【判定基準2. (1). ①に相当する含有率】を算出した含有率(%)以下を含有するものについては劇物から除外する。

$$\text{【判定基準2. (1). ①に相当する含有率】} = \frac{\text{【原体の急性毒性値】}}{\text{【毒性の最も大きい急性毒性値の10倍の値】}} \times 100\%$$

(例えば、経口急性毒性の場合: LD₅₀=300mg/kg × 10)

②皮膚・粘膜に対する刺激性が強いため劇物に判定された物の製剤を除外する場合は、原則として、次の要件を満たす必要があること。^{※7, ※8}

2. (1). ②に相当する含有率(%)は、3%であり、3%未満を含有するものについては劇物から除外する。ただし、pH2以下の酸、又はpH11.5以上の塩基等については、1%未満を含有するものについて劇物から除外する。

③上記①及び②の規定にかかわらず、当該物の物理的・化学的性質、用途、使用量、製品形態等からみて、当該物の製剤による保健衛生上の危害発生の恐れがある場合には、製剤の除外は行わない。

※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])

※2 用途、物質濃度、製品形態等から、保健衛生上の危害発生の恐れが考えられない場合は、例外的に除外している。

※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。

※4 試験の実施が技術的に困難な場合や、活用できる既知見が存在しない場合等に限られる。推定された含有率(%)以下において劇物相当以上の健康有害性を有するという知見、又は物性、拮抗作用等の毒性学的知見等より、劇物相当以上の健康有害性を示唆する知見がある場合は、この考え方は適用できない。

※5 この考え方は、国連勧告「化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS)」3.1.3を参照している。

具体的には、LD₅₀が1,000mg/kgの製剤を等容量の判定に影響のない物質(例えば水)で希釈すれば、希釈製剤のLD₅₀は2,000mg/kgとなるという考え方を元としている。

※6 判定に影響のない物質(例えば水)で希釈した場合を想定している。

※7 この考え方は、GHS3.2.3、GHS3.3.3を参照している。

※8 判定に影響のない物質(例えば水)で希釈した場合を想定している。