

指定化学物質への該当性の判定等に係る試験方法及び判定基準

平成15年4月18日

厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室
経済産業省製造産業局化学物質管理課化学物質安全室
環境省総合環境政策局環境保健部企画課化学物質審査室

化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律に基づく化学物質の審査に係る厚生労働省、経済産業省及び環境省の関係審議会を合同で開催するに当たり、指定化学物質への該当性の判定を行うために必要とされる試験の試験成績に係る現在の判定基準等について、下記のとおりとする。

下記の基準を基本としつつ、関係審議会における専門的知見に基づく意見を踏まえ、指定化学物質への該当性の判定を行うこととする。

記

・試験方法

- (1) 新規化学物質及び既存化学物質が指定化学物質に該当するかどうかの判断は、当該新規化学物質及び既存化学物質について既に得られている知見の他、「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める省令」第2条第1項及び第2項の規定による以下の試験の試験成績に基づき行うものとされている。

微生物等による化学物質の分解度試験（分解度試験）

魚介類の体内における化学物質の濃縮度試験（濃縮度試験）

ほ乳類を用いる28日間の反復投与毒性試験（28日間反復投与毒性試験）

細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（変異原性試験）

（以下、及び を「スクリーニング毒性に関する試験」という。）

- (2) これらの試験は、原則として「新規化学物質に係る試験の方法について（昭和49年7月13日環保業第5号・薬発第615号・49基局第392号）」（以下「通知」という。）に沿って実施することとされているが、通知に定められていない試験方法（OECDテストガイドライン等）に基づく試験成績については、上記(1)の試験方法と同等の取扱いが可能であると考えられ当該試験成績の信頼性が確保されていると認められる場合には、判定の際に用いることとしている。

・試験成績に係る判定基準

上記 (1) に掲げる試験の試験成績に基づき判定を行う場合には、原則として以下の基準によることとしている。

- (1) 分解度試験

良分解性

- ・ 3つの試験容器のうち2つ以上で BOD による分解度が 60%以上であり、かつ3つの平均が 60%以上であること。
- ・ あわせて HPLC、GC 等の直接分析法により分解生成物が生成していないことが確認されること。
- ・ なお、通知で定められた試験方法による試験成績が上記の基準を満たさない場合であって、BOD 曲線等から試験終了後も引き続き生分解していることが示唆される場合（上昇傾向等）には、OECDテストガイドライン 302 C による試験成績に基づいて判定を行うことができる。

難分解性

- ・ 良分解性でないこと。

(2) 濃縮度試験

高濃縮性

- ・ 濃縮倍率が 5000 倍以上であること。

高濃縮性でない

- ・ 濃縮倍率が 1000 倍未満であること又は 1 - オクタノール / 水分配係数 ($\log P_{o/w}$) が 3 未満であること。

濃縮倍率が 1000 倍以上、5000 倍未満の場合には、必要に応じ、以下の成績を考慮して高濃縮性かどうかを総合的に判断をする。

- ・ 排泄試験
- ・ 部位別（可食部）の濃縮倍率

なお、上記の判定に当たっては、原則として、定常状態における濃縮倍率を用いることとし、定常状態での数値が得られない場合には、総合的に判断をする。また、濃縮倍率に濃度依存性が認められる場合には、必要に応じてより低濃度区での試験を行い、その成績を踏まえ判断する。

(3) スクリーニング毒性に関する試験

細菌を用いる復帰突然変異試験

a) 陽性

- ・ いずれかの試験系で溶媒対照の 2 倍を超えて復帰変異誘発コロニー数が増加し、その作用に再現性又は用量依存性が認められること。
- ・ 比活性値が概ね 1000rev/mg 以上である場合には、原則として、強い陽性と判断する。

b) 陰性

- ・ 陽性でないこと。

ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

a) 陽性

- ・染色体異常を持つ細胞の出現率が陰性対照に比べ概ね 10% 以上であり、その作用に再現性又は用量依存性が認められること。
- ・D₂₀ 値が 10⁻²mg/ml 以下である場合には、原則として、強い陽性と判断する。

b)陰性

- ・陽性でないこと。

2 8 日間反復投与毒性試験

a)NOEL 及び発現した毒性の程度から以下の 3 段階に分類する。

[1]: ・NOEL が概ね 25mg/kg/day 未満のもの (NOEL の推定根拠において非特異的な変化等、毒性学的に軽微な変化のみが発現した場合を除く。)

- ・NOEL が概ね 25mg/kg/day 以上 250mg/kg/day 未満のものであって毒性の推定根拠又はその他発生する毒性において、神経行動毒性や重篤な病理組織学的な変化等、毒性学的に重要な変化 (回復期の影響については、b) A 又は B に該当するものとする。) が発現したもの。

[2]: NOEL が概ね 250mg/kg/day 未満のもの ([1] に該当するものを除く。)

[3]: NOEL が概ね 250mg/kg/day 以上のもの。

b)回復試験中に見られる影響の程度から以下の 3 段階に分類する。なお、分類に当たっては、可逆性の程度、回復期における毒性の残存状況、遅発毒性の有無、組織学的変化に起因する生化学的な変化かどうか等を考慮する。

A : 回復試験期間内に回復しない病理組織学的な変化を生じさせるもの、又は遅発毒性を生じさせるもの

B : 回復試験期間内に回復しない生化学的な変化を生じさせるもの

C : 回復試験の期間において回復する、又は回復途上であることが示される可逆的変化

(4) 指定化学物質の判定

(1) が難分解性であり、(2) が高濃縮性ではないと判断された場合であって、(3) の結果、次のいずれかに該当する場合には指定化学物質として判定する。

2 8 日間反復投与毒性試験において強い毒性が示唆されるもの

((3) [1] に該当する場合)

変異原性試験において強い陽性が示唆されるもの

((3) 又は が強い陽性の場合)

2 8 日間反復投与毒性試験において中程度の毒性を示すとともに、変異原性試験で強い陽性ではないものの陽性であるもの

((3) [2] に分類され、かつ、(3) 又は が陽性 (但し、細菌を用いる復帰突然変異試験における復帰変異コロニー数が陽性の基準程度の場合、再現性や用量依存性に乏しい場合等の軽微な陽性を除く。また、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験にあつては、異常細胞出現頻度が陽性の基準程度の場合、再現性や用量依存性に乏しい場合等、又は概ね 50 % あるいはそれ以上の細胞増殖阻害が起こる

濃度でのみの陽性反応等の軽微な陽性を除く。)の場合)

なお、上記に基づき判定が困難な物質については、類似の物質の評価及び判定の例を参考にしつつ、安全側に立脚した観点から判定する。

・高分子フロースキームに基づく判定

高分子フロースキームに基づき判定を行う場合には、原則として以下の基準によることとしている。

(1) 以下の安定性試験の結果及び溶解性試験の結果に係る基準を満たす場合には、難分解性であり、かつ、高濃縮性ではないと判定する。

安定性試験

・重量変化の基準

：試験前後で変化がないこと(2%以下の変化は変化とは見なさない)。

・DOC 変化の基準

：試験前後で変化がないこと(5ppm 以下の変化は変化とは見なさない)。

・I R スペクトルの基準

：試験前後で変化がないこと。

・分子量変化の基準

：試験前後で変化がないこと。

溶解性試験

a) 以下の9種類の溶媒のいずれにも溶けない場合であって、特定の構造特性(架橋構造、高結晶性等)を有するか、又は酸・アルカリに不溶であること。

水、n-オクタン、n-ヘプタン、トルエン、1,2-ジクロロエタン、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン(THF)、メチルイソブチルケトン(MIBK)、ジメチルホルムアミド(DMF)

b) 上記 a) 以外の場合は、分子量 1000 未満の成分含有量が 1 % 以下であること。

なお、上記及びの基準を満たさない場合には、分解性試験、濃縮度試験、スクリーニング毒性に関する試験の試験成績に基づき判定を行う。

(2) (1) 及びの基準を満たす場合には、以下のとおり判定を行う。

a) 重金属を含まず、化学構造と長期毒性との関連性に関する知見等から判断して長期毒性を有することが示唆されない場合には、指定化学物質に該当しないと判定する。

b) a) 以外の場合には、スクリーニング毒性に関する試験の試験成績に基づき判定を行う。