

3.3.3.3.4 酸、塩基、無機塩、アルデヒド、フェノールおよび界面活性剤のようなある特定の種類の化学品を分類する場合には特別の注意を払わなければならない。これらの化合物の多くは1%未満の濃度であっても腐食性ないし刺激性を示す場合があるので、3.3.3.3.1 および 3.3.3.3.2 に記述した方法は機能しないであろう。強酸または強塩基を含む混合物に関して、pH は表 3.3.3 の濃度限界値よりも重篤な眼損傷性のよりよい指標であるから、分類基準として使用すべきである (3.3.3.1 参照)。腐食性ないし刺激性の成分を含む混合物で、化学物質の特性により、表 3.3.3 に示された加算法に基づいて分類できない場合、1%以上の腐食性成分を含む場合には、眼区分 1 に分類する。また、3%以上の刺激性成分を含む場合は眼区分 2 に分類する。表 3.3.3 の方法が適用できない混合物の分類は表 3.3.4 にまとめられている。

3.3.3.3.5 時には、表 3.3.3 および 3.3.4 に示されている一般的なカットオフ値／濃度限界を超えるレベルで存在するのに、眼の可逆／不可逆な影響を否定する信頼できるデータがある場合がある。この場合には、混合物はそのデータに基づき分類できる (1.3 章「カットオフ値／濃度限界の使用」参照)。また、ある成分が表 3.3.3 および 3.3.4 に述べる一般的な濃度／カットオフレベル以上であっても、皮膚の腐食性／刺激性、あるいは眼への可逆的／不可逆的影響がないと予想される場合は、混合物そのものの試験実施を検討してもよい。これらの場合、3.3.2 および図 3.3.1 で述べ、本章で詳細に説明したように、証拠の重み付けのための段階的な戦略を適用すべきである。

3.3.3.3.6 ある成分について、腐食性の場合 1%未満、刺激性の場合 3%未満の濃度でも、腐食性ないし刺激性であることを示すデータがある場合は、混合物はそれに従って分類されるべきである (1.3.3.2 「カットオフ値／濃度限界の使用」参照)。

表 3.3.3 皮膚区分 1 または眼区分 1、2 として分類される成分の濃度、これで混合物の分類が眼に有害とされる (区分 1 または 2)

各成分の合計による分類	混合物を分類するための成分濃度	
	眼不可逆性影響	眼可逆性影響
	区分 1	区分 2
眼または皮膚区分 1	$\geq 3\%$	$< 3\%, \geq 1\%$
眼区分 2 / 2 A		$\geq 10\%$
(10×眼区分 1)+眼区分 2 / 2 A		$\geq 10\%$
眼区分 1 + 皮膚区分 1	$\geq 3\%$	$< 3\%, \geq 1\%$
10×(皮膚区分 1 + 眼区分 1) + 眼区分 2 A / 2 B		$\geq 10\%$

表 3.3.4 加算方式が適用できない混合物の成分の濃度これで混合物の分類が眼に有害とされる

成分	濃度	混合物の分類 眼
酸 pH \leq 2	\geq 1%	区分 1
塩基 pH \geq 11.5	\geq 1%	区分 1
その他の腐食性（区分 1）成分で加算計算の対象にならないもの	\geq 1%	区分 1
その他の刺激性（区分 2）成分で加算計算の対象にならないもの（酸、塩基を含む）	\geq 3%	区分 2

3.3.4 危険有害性情報の伝達

表示要件についての一般のおよび特別の考察は、第 1.4 章「危険有害性に関する情報の伝達：表示」に記載されている。附属書 2 には、分類と表示についての統括表がある。附属書 3 に、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な絵表示の例を記載する。

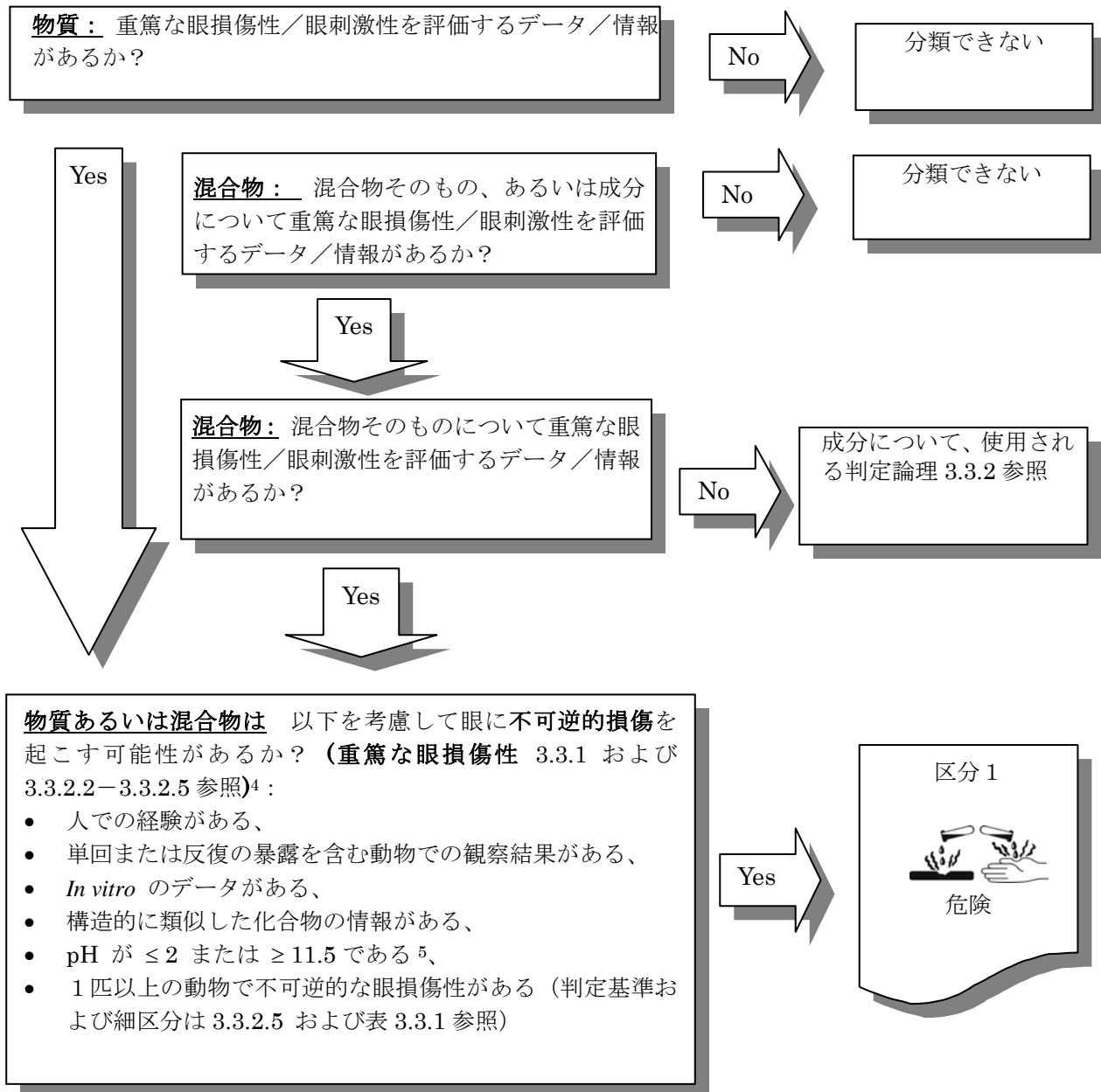
表 3.3.5 眼に対する重篤な損傷／眼刺激性のラベル要素

	区分 1	区分 2A	区分 2B
シンボル	腐食性	感嘆符	なし
注意喚起語	危険	警告	警告
危険有害性情報	重篤な眼の損傷	重篤な眼への刺激	眼への刺激

3.3.5 判定論理

以下に示す判定論理は、調和分類システムには含まれないが、追加の手引きとして、ここで述べる。分類の責任者に対し、この判定論理を使用する前および使用する際に判定基準についてよく調べ理解することを強く勧める。

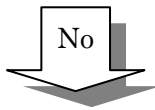
判定論理 3.3.1 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性



次ページに続く

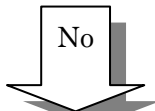
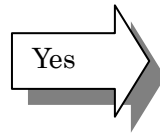
⁴ 図 3.3.1 は試験法および評価の詳細を含んでいる。

⁵ 必要なら、酸／アルカリの緩衝能力についての考察を含む。

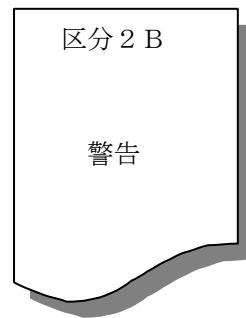
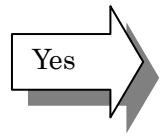


物質あるいは混合物は以下を考慮して眼刺激性であるか⁴
(3.3.1、3.3.2.2-3.3.2.4 および 3.3.2.6 参照) ?

- 単回または反復暴露で人での経験またはデータがある、
- 単回または反復暴露を含む動物での観察結果がある、
- *In vitro* のデータがある、
- 構造上、類似した化合物の情報がある、
- 動物実験での刺激性データがある (区分 2 A の判定基準は 3.3.2.6、表 3.3.2 参照)



物質あるいは混合物は 3.3.2.6 および表 3.3.2 の判定基準を考慮して、軽度の眼刺激・区分 2 B であるか? (3.3.2.6 参照)

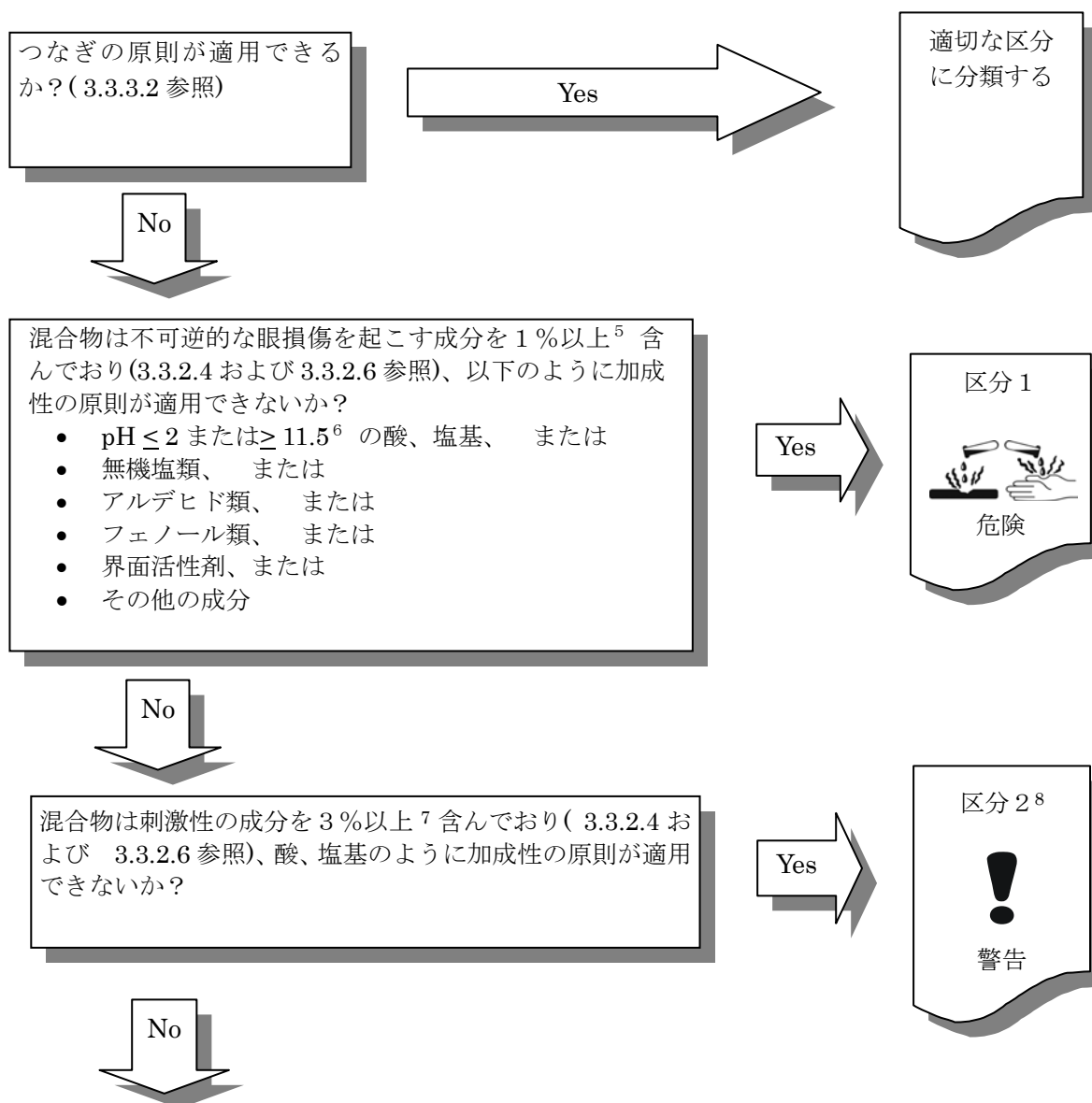


分類しない

次ページに続く

⁴ 図 3.3.1 は試験法および評価の詳細を含んでいる。

判定論理 3.3.2 重篤な眼損傷性/眼刺激性
成分の情報/データに基づいた混合物の分類



次ページに続く

⁵ 場合によっては <1%, 3.3.3.3.1.参照。

⁶ 必要なら酸/アルカリ予備を考慮に入れる。

⁷ 特別な濃度限界については本章 3.3.3.3.4 を参照のこと。また 1.3 章 1.3.3.2 「カットオフ値/濃度限界の使用」も参照せよ。

⁸ 混合物が加成性の適用できる腐食性成分を含んでいるときは、下のボックスに移動する。

No

混合物は加算法の適用できる、腐食性または刺激性の成分を1つ以上含んでおり、成分濃度の合計で以下のように分類されるか⁷？

- 眼または皮膚区分1の成分 $\geq 3\%$ 、または
- 皮膚区分1 + 眼区分1の成分 $\geq 3\%$

Yes

区分1



危険

No

混合物は加算法の適用できる、腐食性または刺激性の成分を1つ以上含んでおり、成分濃度の合計で以下のように分類されるか⁷？

- 眼または皮膚区分1の成分 $\geq 1\%$ かつ $< 3\%$ 、または
- 眼区分2/2A $\geq 10\%$ 、または
- $(10 \times \text{眼区分1}) + \text{眼区分2A/2B} \geq 10\%$ または
- 皮膚区分1 + 眼区分1 $\geq 1\%$ かつ $< 3\%$ 、 または
- $10 \times (\text{皮膚区分1} + \text{眼区分1}) + \text{眼区分2A/2B} \geq 10\%$

区分2 A



警告

No

分類しない

⁷ 特別な濃度限界については本章 3.3.3.3.4 を参照のこと。また 1.3 章 1.3.3.2 「カットオフ値／濃度限界の使用」も参照せよ。

第 3.4 章

呼吸器感作性または皮膚感作性

3.4.1 定義

呼吸器感作性物質とは、物質の吸入の後で気道過敏症を誘発する物質である¹。

皮膚感作性物質とは、物質との皮膚接触の後でアレルギー反応を誘発する物質である¹。

3.4.2 物質の分類基準

3.4.2.1 呼吸器感作性物質

3.4.2.1.1 有害性区分

物質は下記の判定基準に従って呼吸器感作性物質（区分 1）に分類される。

- 人に対し当該物質が特異的な呼吸器過敏症を誘発しうる証拠がある場合、または
- 適切な動物試験より陽性結果が得られている場合。

3.4.2.1.2 人での証拠

3.4.2.1.2.1 物質が特異的な呼吸器過敏症を誘発する可能性があるとする証拠は、通常は人での経験をもとにして得られる。この場合、過敏症は通常喘息として観察されるが、例えば鼻炎／結膜炎および肺炎のようなその他の過敏症なども考えられる。アレルギー性反応の臨床的特徴を有することが条件となる。ただし、免疫学的メカニズムは示す必要はない。

3.4.2.1.2.2 人での証拠を考える場合、分類の決定には事例から得られる証拠に加えて、さらに下記のことにも考慮する必要がある。

- (a) 暴露された集団の大きさ
- (b) 暴露の程度

3.4.2.1.2.3 上記に述べた証拠には下記のものも考えられる。

- (a) 臨床履歴および当該物質への暴露に関連する適切な肺機能検査より得られたデータで、下記の項目、およびその他の裏付け証拠により確認されたもの
 - (i) *in vivo* 免疫学的試験（例：皮膚プリック試験）
 - (ii) *in vitro* 免疫学的試験（例：血清学的分析）

¹ これは本文書における定義である。

- (iii) 例えば反復低濃度刺激、薬理学的介在作用など、免疫学的作用メカニズムがまだ証明されていないその他の特異的過敏症反応の存在を示す試験
- (iv) 呼吸器過敏症の原因となることがわかっている物質に関連性のある化学構造

(b) 特異的過敏症反応測定のために認められた指針に沿って実施された、当該物質についての気管支負荷試験の陽性結果

3.4.2.1.2.4 臨床履歴には、特定の物質に対する暴露と呼吸器過敏症発生との関連性を決定するための、病歴および職歴の両方が記載されるべきである。該当する情報として、家庭および職場の両方での悪化要因、疾患の発症および経過、問題となっている患者の家族歴および病歴などが含まれる。この病歴にはさらに、子供時代からのその他のアレルギー性または気道障害についての記録および喫煙歴についても記載されるべきである。

3.4.2.1.2.5 気管支負荷試験の陽性結果から、分類のための十分な証拠が得られると考えられている。ただし、実際には上記の実験の多くはすでに実施されていることが望ましい。

3.4.2.1.3 動物試験

人に吸入された場合に過敏症³の原因となる可能性を示すような適切な動物試験²から得られるデータには、下記のようなものがある。

- (a) 例えばマウスを用いた免疫グロブリン E (IgE) およびその他特異的免疫学的項目の測定
- (b) モルモットにおける特異的肺反応

3.4.2.2 皮膚感作性物質

3.4.2.2.1 有害性区分

物質は下記の判定基準に従って接触感作性物質（区分1）に分類される。

- 物質が相当な数の人に皮膚接触により過敏症を誘発しうる証拠がある場合、または
- 適切な動物試験より陽性結果が得られている場合。

3.4.2.2.2 特別に留意すべき事項

3.4.2.2.2.1 物質の分類では、下記の項目のいずれか、またはすべてが証拠に含まれているべきである。

- (a) 通常、複数の皮膚科診療所でのパッチテストより得られた陽性データ

² 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。一定の環境下では、例えば、タンパク質の相対的アレルギー誘発性判断のためのモルモットを用いた修正 *maximisation test* などの動物試験を用いることができる。これらの試験は、さらなる検証を必要としている。

³ 物質が喘息の症状を誘発するメカニズムはまだ完全に解明されていない。予防のために、このような物質を呼吸器感作性物質であるとみなす。ただし、証拠をもとに、これらの物質が刺激作用により気管支過敏症の人にだけに喘息症状を誘発することが実証された場合、これらは呼吸器感作性物質であるとみなされるべきではない。

- (b) 当該物質によりアレルギー性接触皮膚炎が生じることを示した疫学的調査。症例数が少なくとも、特徴的な症状を示した暴露例の比率が高かった状況については、特に注意して確認する必要がある
- (c) 適切な動物試験より得られた陽性データ
- (d) 人における実験的研究より得られた陽性データ。(第 1.3 章 1.3.2.4.7 を参照)
- (e) 通常、複数の皮膚科診療所で得られたアレルギー性接触皮膚炎についての、十分に記録された事例

3.4.2.2.2.2 人または動物で認められた陽性の影響は通常、分類を証拠立てるものとなる。動物試験より得られた証拠は、人の暴露より得られた証拠よりはるかに信頼できることが多い。ただし、両方の情報源より証拠が得られ、そして結果に矛盾があるような場合には、両情報源からの証拠の質および信頼性を評価して、分類上の疑問点をケースバイケースで解決しなければならない。通常は、人のデータは、分類を目的としてボランティアを用いた管理された試験で得られるのではなく、リスク評価の一部として動物試験における無影響を確認するために得る。したがって、接触感作性に関して人で陽性データが得られるのは、患者-対照研究またはその他の、それほど確定的でない調査によることが多い。このように、人のデータの評価は、症例頻度が当該物質の本来の性質だけでなく、暴露状況、生物学的利用能、個人素因および講じられている予防策を反映しているので注意して評価しなければならない。人の陰性データを、動物試験の陽性結果の否定に使用すべきではない。

3.4.2.2.2.3 上述の条件が一つも適合しないならば、その物質は接触感作性物質として分類される必要はない。ただし、下記に示すような接触感作性を示唆する項目が 2 種類あるいはそれ以上あれば判断が変更されることもある。これもケースバイケースで考えるべきである。

- (a) アレルギー性接触皮膚炎の単発的事例。
- (b) 偶然性、偏りまたは交絡要因などが合理的な確信を持って除外できないケースのような、限定された検出力のもとでの疫学的調査。
- (c) 既存の指針に従って実施され、3.4.2.2.4.1 に示された陽性の判定基準には適合しないが、有意であると考えられる限界には十分に近い動物試験データ。
- (d) 標準的方法以外の方法で得られた陽性データ。
- (e) 構造的に近い類似物質より得られた陽性の結果。

3.4.2.2.3 免疫性接触じんましん

呼吸器感作性物質に分類するための判定基準に適合する物質は、さらに免疫性接触じんましんを誘発することがある。これらの物質を接触感作性物質としても分類することも検討すべきである。免疫性接触じんましんを誘発する物質で、呼吸器感作性物質の判定基準には適合しない物質もまた、接触感作性物質として分類することを検討すべきである。

免疫性接触じんましんを生じる物質を識別するのに利用可能な動物モデルは認められていない。したがって、分類は、通常、皮膚感作性物質と同様に人での証拠に基づいて行われる。

3.4.2.2.4 動物試験

3.4.2.2.4.1 皮膚感作性について、アジュバントを用いる種類の試験方法が用いられる場合、動物の 30% 以上で反応があれば陽性であると考えられる。アジュバントを用いない試験方法では、動物の少なくとも 15% 以上で反応があれば陽性であると考えられる。皮膚感作性に関する試験方法は、OECD ガイドライン 406 (モルモット Maximisation Test および Buehler モルモット試験) とガイドライン 429 (局所リンパ節検定) に定められている。他の方法でも有効性が確認され科学的な根拠が得られているならば使用してもよい。マウス耳介腫脹試験 (ME S T) は、中程度から強い感作性物質検出に信頼できるス

クリーニング法であると思われ、皮膚感作性評価の第一段階として用いることができる。いずれかの方法で陽性結果が得られたならば、モルモットでさらに検査を実施する必要はないと考えられる。

3.4.2.2.4.2 皮膚感作性に関する OECD またはそれに相当するガイドライン（指針）に従った試験により得られた動物データ評価の際には、感作された動物の比率を考慮してもよい。この比率は物質が軽度の刺激性を生じる用量で感作させる能力を反映している。この用量は物質ごとに異なっている。物質について量-反応の関係がわかっているならば、その物質の感作能力のより適切な評価を行うこともできる。この分野はさらに開発が必要な領域である。

3.4.2.2.4.3 低用量でもきわめて感作性の高い物質もあれば、感作に高用量と長期間暴露が必要な物質もある。有害性分類には、強い感作性物質と中程度の感作性物質を区別した方がよい。ただし、現時点では、感作性物質を細区分に分類するための動物またはその他の試験系は、まだ有効性が確認されておらず承認もされていない。

したがって、細区分への分類については、本調和分類システムの一部として考える必要はない。

3.4.3 混合物の分類基準

3.4.3.1 混合物そのものについて試験データが入手できる場合の混合物の分類

混合物について、物質に関する分類判定基準で記述されている通り、人の経験または適切な動物実験から信頼できる質の良い証拠が利用できる場合には、混合物はこのデータの証拠の重みの評価によって分類できる。混合物に関するデータを評価する際には、使用する用量によって結論に達しないということのないように注意を払うべきである。[一部の所管官庁による特別なラベル表示要件については、本章の注1、3、5および表 3.4.1 を参照]

3.4.3.2 混合物そのものについて試験データが入手できない場合の混合物の分類：つなぎの原則 (Bridging principle)

3.4.3.2.1 混合物そのものは感作性を決定する試験がなされていないが、各成分および試験された類似の混合物に関して十分なデータがあり、混合物の有害性が適切に特定できる場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの規則に従って使用される。これによって、分類プロセスで動物試験を追加する必要もなく、混合物の有害性判定に入手されたデータを可能な限り最大限に用いられるようになる。

3.4.3.2.2 希釈

混合物が、感作物質ではなく、また他の成分の感作に影響を与えないと予想される希釈剤で希釈される場合、新しい混合物は、元の混合物と同等として分類してもよい。

3.4.3.2.3 製造バッチ

混合物の製造バッチの感作特性は、同じ製造業者によって、またはその管理下で生産された同じ商品の別のバッチの毒性と本質的に同等とみなすことができる。ただし、バッチ間で感作特性が変化するような有意の変動があると考えられる理由がある場合はこの限りではない。このような場合にはもし後者が起こるなら、新しい分類が必要である。

3.4.3.2.4 本質的に類似した混合物

次を仮定する：

- (a) 2つの混合物：(i) A+B
(ii) C+B
- (b) 成分 B の濃度は、両方の混合物で本質的に同じである。
- (c) 混合物(i)の成分 A の濃度は、混合物(ii)の成分 C の濃度に等しい。
- (d) 成分 B は感作物質であり、成分 A と C は感作物質ではない。
- (e) A と C は、B の感作性に影響しないと予想される。

混合物(i)が既に試験によって分類されている場合には、混合物(ii)は同じ有害性区分に分類することができる。

3.4.3.2.5 エアゾール

エアゾール形態の混合物は、添加された噴射剤が噴霧時に混合物の感作性に影響しないという条件下では、試験された非エアゾール形態の混合物と同じ有害性区分に分類してよい。

3.4.3.3 混合物の全成分について、または一部の成分だけについてデータが入手できた場合の混合物の分類

混合物は、少なくとも1つの成分が呼吸器感作性物質または皮膚感作性物質として分類され、固体／液体と気体についてそれぞれ表 3.4.1 に示したように、それぞれの生体影響に示されたカットオフ値／濃度限界以上で存在する場合、呼吸器感作性物質または皮膚感作性物質として分類されるべきである。

表 3.4.1 混合物の分類基準となる皮膚感作性物質または呼吸器感作性物質として分類された混合物成分のカットオフ値／濃度限界

成分の分類：	混合物の分類基準となるカットオフ値／濃度限界		
	皮膚感作性物質	呼吸器感作性物質	
	すべての物理的状態	固体／液体	気体
皮膚感作性物質	≥0.1% (注記 1)	—	—
	≥1.0% (注記 2)	—	—
呼吸器感作性物質	—	≥0.1% (注記 3)	≥0.1% (注記 5)
	—	≥1.0% (注記 4)	≥0.2% (注記 6)

注記 1： 0.1%から 1.0%の間の濃度で皮膚感作性物質が成分として存在する場合は、一般的には SDS とラベルの両方に記載する。さらに、一部の所管官庁では、0.1%以上皮膚感作性物質を含む混合物に追加のラベル表示を要求してもよい。0.1%から 1.0%の間の皮膚感作性物質のラベル警告は所管官庁の示す要件によって、1.0%以上の皮膚感作性物質のラベル警告と違いがあってもよい。現行のカットオフ濃度は既存のシステムを反映したものであり、特別なケースでは、これ以下のレベルでも情報を伝えてもよいことは広く認められている。

注記 2 : 1.0%以上の濃度で皮膚感作性物質が混合物中に存在する場合、一般的には SDS とラベルの双方に記載される。

注記 3 : 0.1%から 1.0%の間の濃度で固体または液体の呼吸器感作性物質が成分として存在する場合には、一般的には SDS とラベルの両方に記載する。さらに、一部の所管官庁では、0.1%以上皮膚感作性物質を含む混合物に追加のラベル表示を要求してもよい。0.1%から 1.0%の間の固体または液体の呼吸器感作性物質のラベル警告は所管官庁の要請によっては、1.0%以上の固体または液体の呼吸器感作性物質のラベル警告と違いがあってもよい。現行のカットオフ濃度は既存のシステムを反映したものであり、特別なケースでは、これ以下のレベルでも情報を伝えてもよいことは広く認められている。

注記 4 : 1.0%以上の濃度で固体または液体の呼吸器感作性物質が混合物中に存在する場合、一般的には SDS とラベルの双方に記載する。

注記 5 : 0.1%から 0.2%の間の濃度で気体状の呼吸器感作性物質が成分として存在する場合には、一般的には SDS とラベルの両方に記載する。さらに、一部の所管官庁では、0.1%以上皮膚感作性物質を含む混合物に追加のラベル表示を要求してもよい。0.1%から 0.2%の間の気体状の呼吸器感作性物質のラベル警告は所管官庁の要請によって、0.2%以上の気体状の呼吸器感作性物質のラベル警告と違いがあってもよい。現行のカットオフ濃度は既存のシステムを反映したものであり、特別なケースでは、これ以下のレベルでも情報を伝えてもよいことは広く認められている。

注記 6 : 0.2%以上の濃度で気体状の呼吸器感作性物質が混合物中に存在する場合、一般的には SDS とラベルの両方に記載する。

3.4.4 危険有害性情報の伝達

表示要件についての一般のおよび個別考察は、第 1.4 章「危険有害性に関する情報の伝達：表示」に記載されている。附属書 2 には、分類と表示についての総括表がある。附属書 3 に、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な絵表示の例を記載する。下記の表 3.4.2 には、本章の判定基準に基づいて呼吸器感作性および皮膚感作性と分類された物質と混合物の個別のラベル要素を示す。

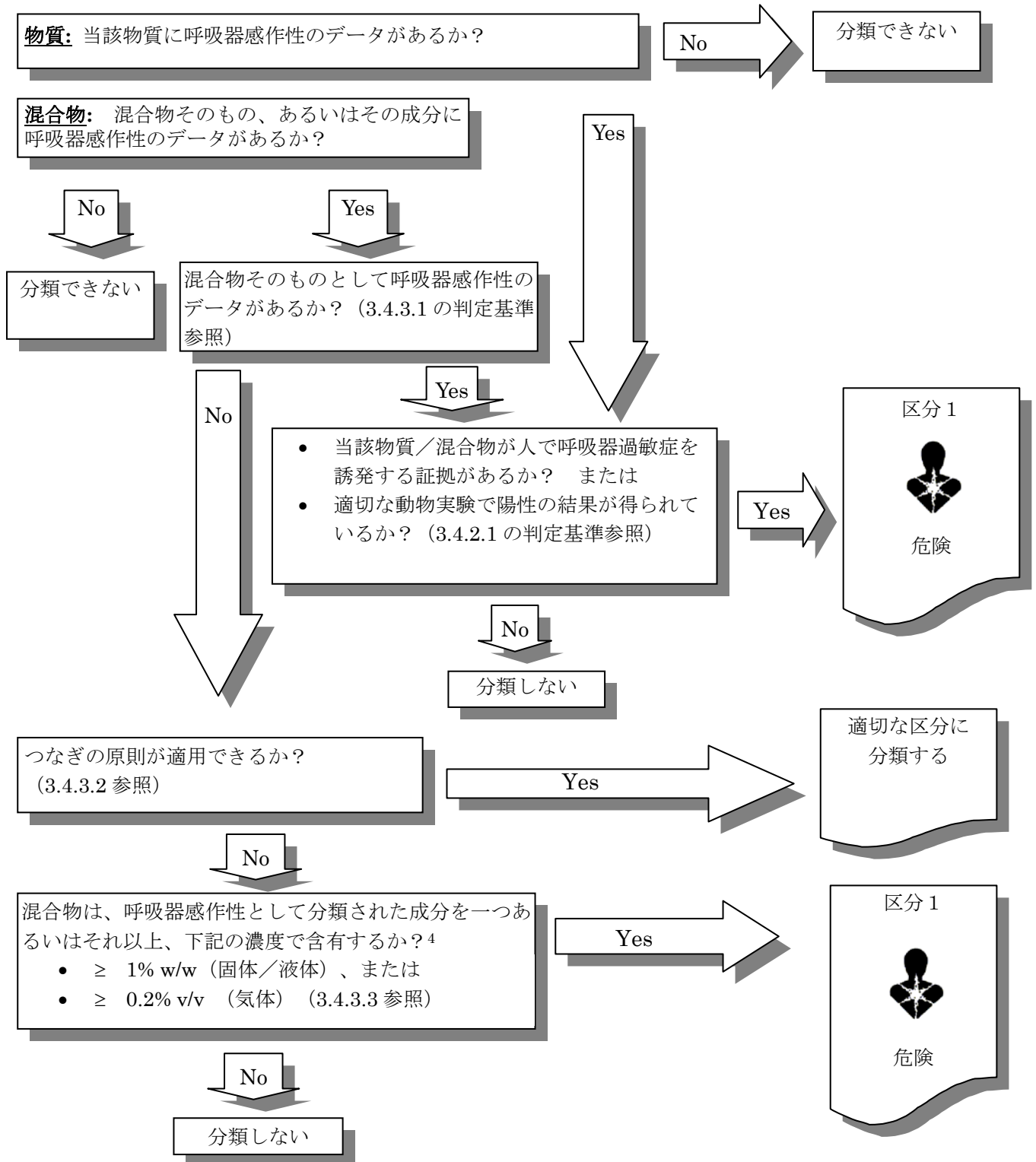
表 3.4.2 呼吸器感作性および皮膚感作性のラベル要素

	呼吸器感作性 区分 1	皮膚感作性 区分 1
シンボル	健康有害性	感嘆符
注意喚起語	危険	警告
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

3.4.5 判定論理

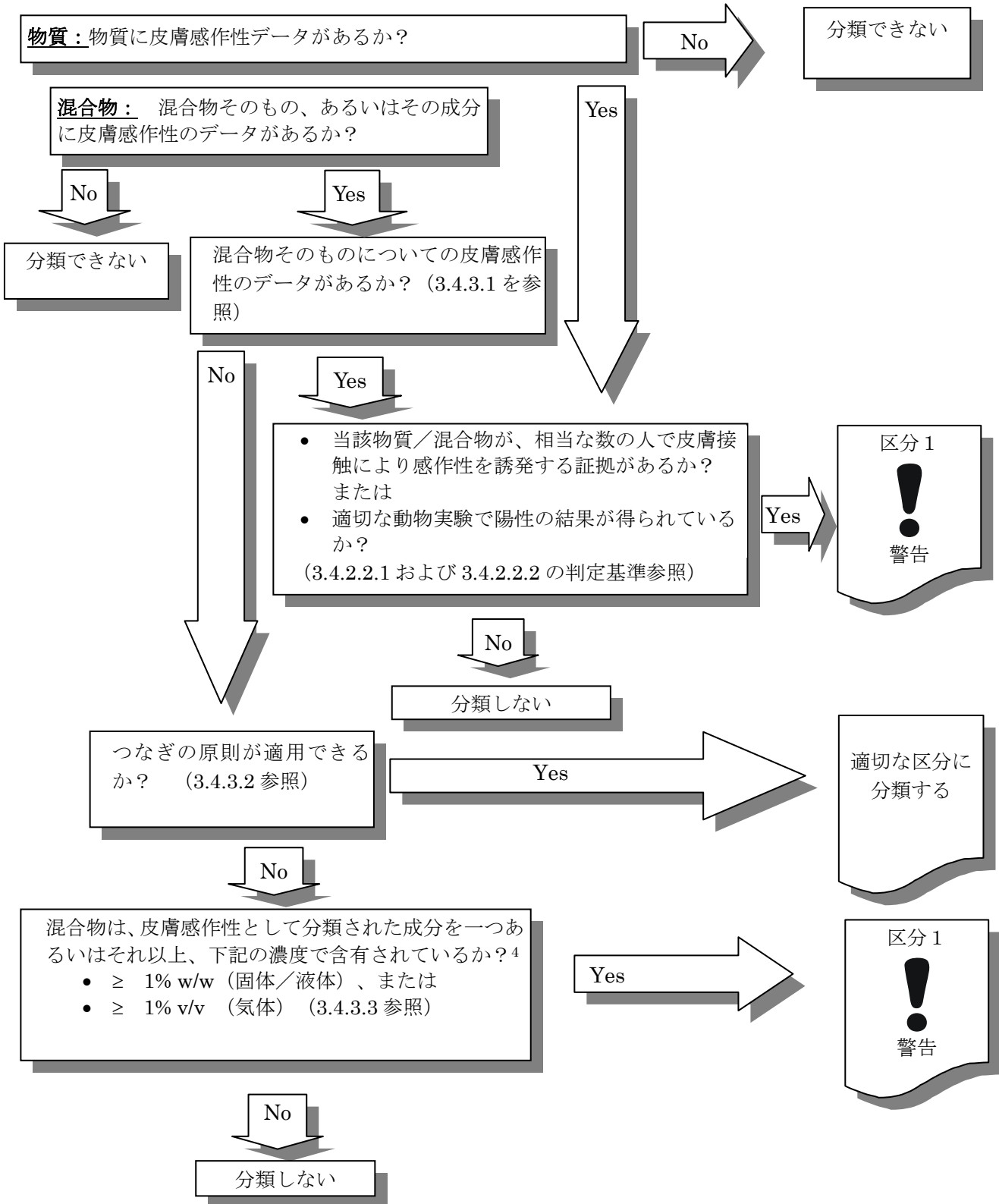
以下に示す判定論理は、調和分類システムには含まれないが、追加の手引きとして、ここで述べる。分類の責任者に対し、この判定論理を使用する前および使用する際に判定基準についてよく調べ理解することを強く勧める。

判定論理 3.4.1 呼吸器感受性



4 個々の濃度の限度については、第1.3章の1.3.3.2「カットオフ値/濃度限度の使用」を参照のこと。

判定論理 3.4.2 皮膚感作性



⁴ 個々の濃度の限度については、第1.3章の1.3.3.2「カットオフ値/濃度限度の使用」を参照のこと。

第 3.5 章

生殖細胞変異原性

3.5.1 定義および一般的考察

3.5.1.1 この有害性クラスは主として、ヒトにおいて次世代に受継がれる可能性のある突然変異を誘発すると思われる化学物質に関するものである。一方、*in vitro*での変異原性／遺伝毒性試験、および *in vivo*での哺乳類体細胞を用いた試験も、この有害性クラスの中で分類する際に考慮される。

3.5.1.2 本文書では、変異原性、変異原性物質、突然変異および遺伝毒性についての一般的な定義が採用されている。ここで「突然変異」とは、細胞内遺伝物質の量または構造の恒久的変化として定義されている。

3.5.1.3 「突然変異」という用語は、表現型レベルで発現されるような経世代的な遺伝的变化と、その根拠となっている DNA の変化（例えば、特異的塩基対の変化および染色体転座など）の両方に適用される。「変異原性」および「変異原性物質」という用語は、細胞または生物の集団における突然変異の発生を増加させる物質について用いられる。

3.5.1.4 より一般的な用語である「遺伝毒性物質」および「遺伝毒性」とは、DNA の構造や含まれる遺伝情報、または DNA の分離を変化させる物質あるいはその作用に適用される。これには、正常な複製過程の妨害により DNA に損傷を与えるものや、非生理的な状況において（一時的に）DNA 複製を変化させるものもある。遺伝毒性試験結果は、一般的に変異原性作用の指標として採用される。

3.5.2 物質の分類基準

3.5.2.1 本分類システムは、利用可能な証拠の重みを取り入れられるように、生殖細胞に対する変異原性物質に 2 種類の区分を設けている。この 2 種類の区分によるシステムを以下に示す。

3.5.2.2 分類のためには、暴露動物の生殖細胞または体細胞における変異原性または遺伝毒性作用を判定する実験より得られた試験結果が考慮される。*In vitro* 試験で判定された変異原性または遺伝毒性作用もまた考慮されて良い。

3.5.2.3 本システムは有害性に基づき、生殖細胞に突然変異を誘発する性質を本来持っている化学物質を分類する。したがって本スキームは、化学物質の（定量的）リスク評価のためのものではない。

3.5.2.4 ヒト生殖細胞に対する経世代的な影響の分類は、適切に実施され、十分に有効性が確認された試験に基づいて行う。OECD テストガイドラインに定められた方法に従った試験を用いるのが望ましい。試験結果は専門家の判断により評価され、入手可能な証拠すべてを比較検討して分類すべきである。

3.5.2.5 生殖細胞を用いる *in vivo* 経世代変異原性試験の例

げっ歯類を用いる優性致死試験(OECD478)

マウスを用いる相互転座試験(OECD485)

マウスを用いる特定座位試験

3.5.2.6 体細胞を用いる *in vivo* 変異原性試験の例

哺乳類骨髄細胞を用いる染色体異常試験(OECD475)

マウススポット試験(OECD484)

哺乳類赤血球を用いる小核試験(OECD474)

図 3.5.1 生殖細胞変異原性物質の有害性区分

区分1：ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発することが知られているかまたは経世代突然変異を誘発すると見なされている化学物質

区分1 A：ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発することが知られている化学物質

判定基準：ヒトの疫学的調査による陽性の証拠。

区分1 B：ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発すると見なされるべき化学物質

判定基準：

- 哺乳類における *in vivo* 経世代生殖細胞変異原性試験による陽性結果、または
- 哺乳類における *in vivo* 体細胞変異原性試験による陽性結果に加えて、当該物質が生殖細胞に突然変異を誘発する可能性についての何らかの証拠。この裏付け証拠は、例えば生殖細胞を用いる *in vivo* 変異原性／遺伝毒性試験より、あるいは、当該物質またはその代謝物が生殖細胞の遺伝物質と相互作用する機能があることの実証により導かれる。または
- 次世代に受継がれる証拠はないがヒト生殖細胞に変異原性を示す陽性結果；例えば、暴露されたヒトの精子中の異数性発生頻度の増加など。

区分2：ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発する可能性がある化学物質

判定基準：

哺乳類を用いる試験、または場合によっては下記に示す *in vitro* 試験による陽性結果

- 哺乳類を用いる *in vivo* 体細胞変異原性試験、または
- *in vitro* 変異原性試験の陽性結果により裏付けられたその他の *in vivo* 体細胞遺伝毒性試験

注記：

- 哺乳類を用いる *in vitro* 変異原性試験で陽性となり、さらに既知の生殖細胞変異原性物質と化学的構造活性相関を示す化学物質は、区分2 変異原性物質として分類されるとみなすべきである。

3.5.2.7 生殖細胞を用いる *in vivo* 変異原性／遺伝毒性試験の例

(a) 変異原性試験

哺乳類精原細胞を用いる染色体異常試験(OECD483)

哺乳類精子細胞を用いる小核試験

(b) 遺伝毒性試験

哺乳類精原細胞を用いる姉妹染色分体交換(SCE)試験

哺乳類精巣細胞を用いる不定期 DNA 合成(UDS)試験

3.5.2.8 体細胞を用いる *in vivo* 遺伝毒性試験の例

哺乳類肝臓を用いる不定期 DNA 合成(UDS)試験(OECD486)

哺乳類骨髓細胞を用いる姉妹染色分体交換(SCE)試験

3.5.2.9 *In vitro* 変異原性試験の例

哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(OECD473)

哺乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験(OECD476)

細菌を用いる復帰突然変異試験(OECD471)

3.5.2.10 個々の物質の分類は、専門家の判断を取り入れて、入手可能な証拠全体の重みに基づいて行うべきである。適切に実施された単一の試験を用いて分類する場合には、その試験から明確で疑いのない陽性結果が得られているべきである。十分に有効性が確認された新しい試験法が開発されたならば、それらも考慮すべき総合的な証拠の重み付けのために採用することもできる。ヒト暴露経路と比較して、当該化学物質の試験に用いられた暴露経路が妥当であるかも考慮すべきである。

3.5.3 混合物の分類基準

3.5.3.1 混合物そのものについて試験データが入手できる場合の混合物の分類

混合物の分類は、当該混合物の個々の成分について入手できる試験データに基づき、生殖細胞変異原性物質として分類される成分のカットオフ値／濃度限界を使用して行われる。当該混合物そのものの試験データが入手できる場合には、分類はケースバイケースで修正されることがある。このような場合、混合物そのものの試験結果は、生殖細胞変異原性試験系の用量や、試験期間、観察、分析（例えば、統計学的解析、試験感度）などの他の要因を考慮して決定的であることが示されなければならない。分類が適切であることの証拠書類を保持し、要請に応じて示すことができるようにするべきである。

3.5.3.2 混合物そのものについて試験データが入手できない場合の混合物の分類：つなぎの原則 (*Bridging principle*)

3.5.3.2.1 混合物そのものは生殖細胞変異原性を決定する試験がなされていないが、各成分および試験された類似の混合物に関して十分なデータがあり、混合物の有害性が適切に把握できる場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの規則に従って使用される。これによって、分類プロセスで動物試験を追加する必要もなく、混合物の有害性判定に入手されたデータを可能な限り最大限に用いることができるようになる。

3.5.3.2.2 希釈

混合物が、他の成分の生殖細胞変異原性に影響を与えないと予想される希釈剤で希釈される場合、新しい混合物は、元の混合物と同等として分類してもよい。

3.5.3.2.3 製造バッチ

混合物の製造バッチの生殖細胞変異原性は、同じ製造業者によって、またはその管理下で生産された同じ商品の別のバッチのものと実質的に同等とみなすことができる。ただし、バッチ間の生殖細胞変異原性が変化するような有意な組成の変動があると考えられる理由がある場合はこの限りではない。このような場合には、新しい分類を行う必要がある。

3.5.3.2.4 本質的に類似した混合物

次を仮定する。

- (a) 2つの混合物：(i) A+B
(ii) C+B があつたとき、

- (b) 変異原性成分 B の濃度は、両方の混合物で同じであり、

(c) 混合物(i)の成分 A の濃度は、混合物(ii)の成分 C の濃度に等しく、

(d) A と C の毒性に関するデータは利用でき、実質的に同等である、すなわち、A と C は同じ有害性区分に属し、かつ、B の生殖細胞変異原性に影響を与えることは予想されない場合、

混合物(i)が既に試験によって分類されている場合には、混合物(ii)は同じ有害性区分に分類することができる。

3.5.3.3 混合物の全成分または一部の成分だけについてデータが入手できる場合の混合物の分類

混合物は、少なくとも 1 つの成分が区分 1 または区分 2 変異原性物質として分類され、区分 1 と 2 それぞれについて表 3.5.1 に示したような適切なカットオフ値／濃度限界以上で存在する場合、変異原性物質として分類される。

表 3.5.1 混合物の分類の基準となる混合物の生殖細胞変異原性物質として分類された成分のカットオフ値／濃度限界

成分の分類：	混合物の分類基準となるカットオフ値／濃度限界	
	区分 1 変異原性物質	区分 2 変異原性物質
区分 1 変異原性物質	≥0.1%	-
区分 2 変異原性物質	-	≥1.0%

注記：上の表のカットオフ値／濃度限界は、気体（体積／体積単位）および、固体と液体（重量／重量単位）にも適用される。

3.5.4 危険有害性情報の伝達

表示要件についての一般のおよび個別の考察は、「危険有害性に関する情報の伝達：表示」（第 1. 4 章）に記載されている。附属書 2 には、分類と表示についての総括表がある。附属書 3 には、所管官庁が許可すれば使用できる注意書きと絵表示の例が示されている。下記の表には、本章の判定基準に基づいて生殖細胞変異原性に分類された物質と混合物の個別のラベル要素を示す。

表 3.5.2 生殖細胞変異原性のラベル要素

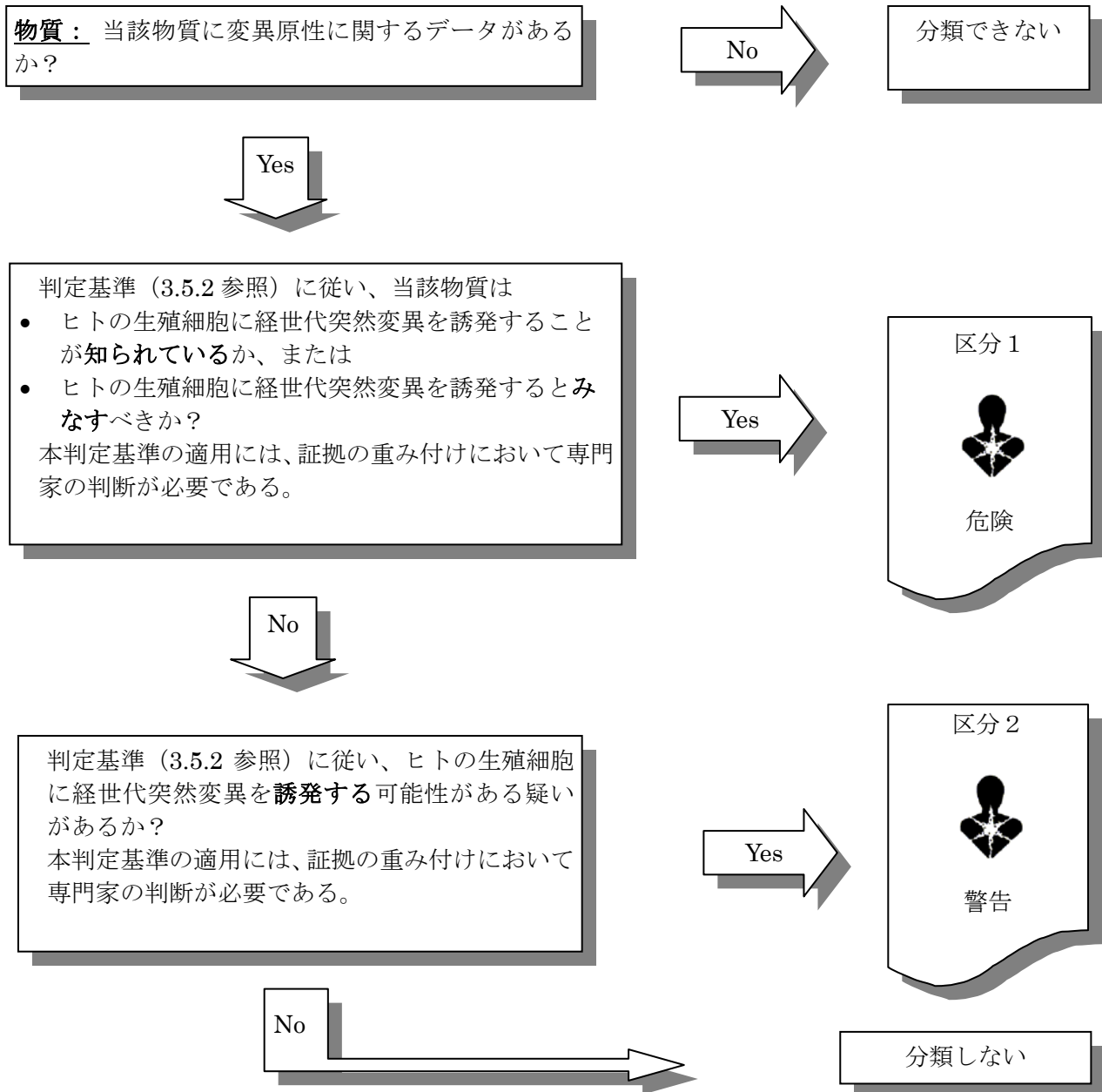
	区分 1A	区分 1B	区分 2
シンボル	健康有害性	健康有害性	健康有害性
注意喚起語	危険	危険	警告
危険有害性情報	遺伝子損傷による疾患のおそれ (他の経路からの暴露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害な暴露経路を記載)	遺伝子損傷による疾患のおそれ (他の経路からの暴露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害な暴露経路を記載)	遺伝子損傷による疾患のおそれの疑い (他の経路からの暴露が有害でないことが決定的に証明されている場合、有害な暴露経路を記載)

3.5.5 判定論理と手引き

3.5.5.1 生殖細胞変異原性の判定論理

以下に示す判定は、GHSには含まれないが、追加の手引きとしてここに示す。分類の責任者に対し、この判定論理を使用する前および使用する際に判定基準についてよく調べ理解することを強く勧める。

3.5.5.1.1. 生殖細胞変異原性の判定論理 3.5.1：単一の物質



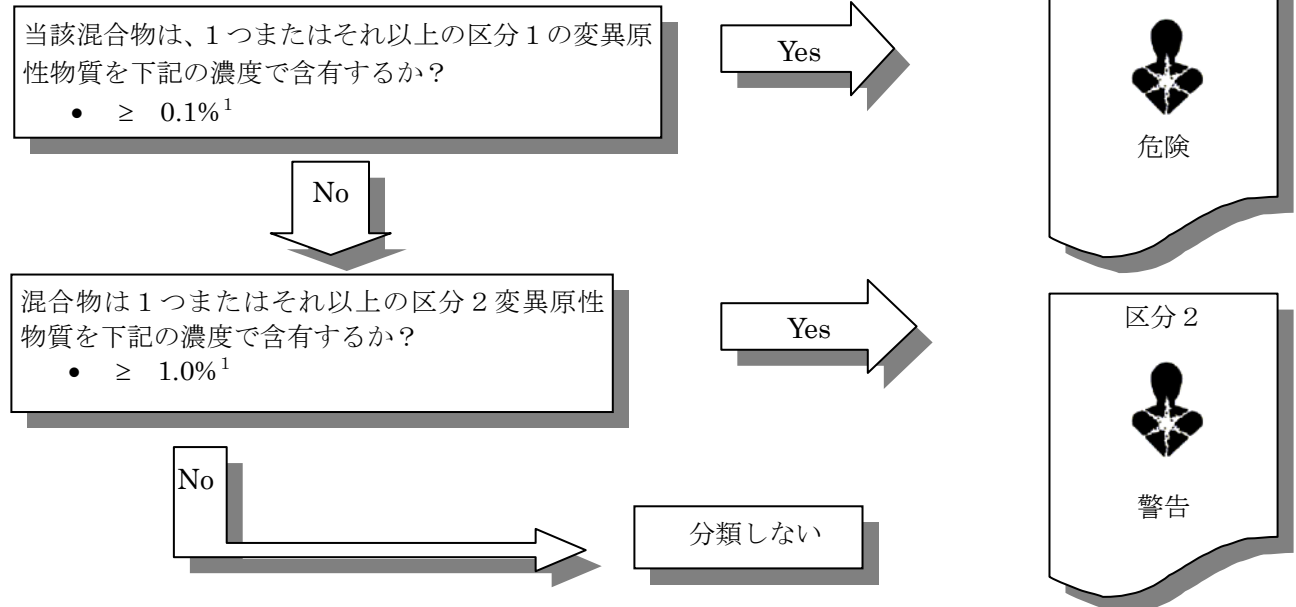
次ページに続く

3.5.5.1.2. 生殖細胞変異原性の判定論理 3.5.2 : 混合物

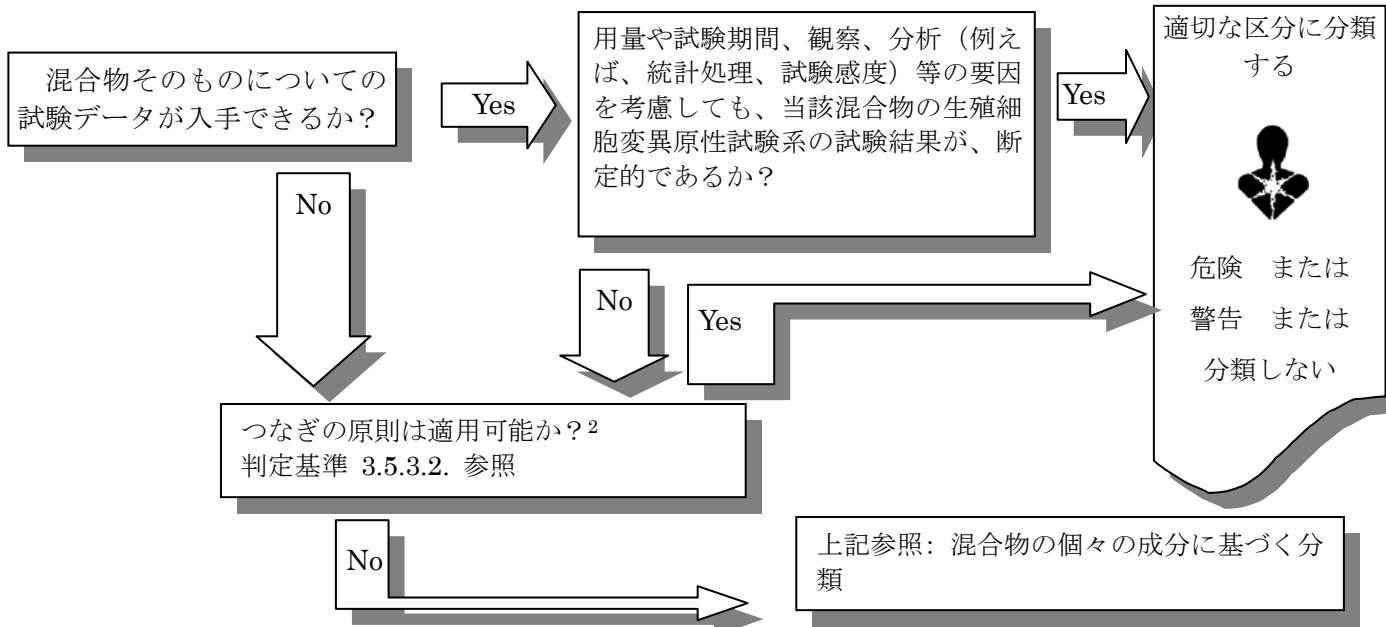
混合物：

混合物の分類は、成分のカットオフ値／濃度限界を用いて、当該混合物の**個々の成分**の入手可能な試験データに基づいて行われる。混合物そのものについての入手可能な試験データ、あるいはつなぎの原則に基づき、分類は**ケースバイケースで修正**できる（下記参照）。詳細は判定基準（3.5.3）を参照。

混合物の個々の成分に基づく分類



ケースバイケースでの分類の修正



1 個々の濃度限界については、第1.3章の1.3.3.2「カットオフ値／濃度限界の使用」および本章の表3.5.1を参照
2 他の混合物のデータをつなぎの原則に用いた場合は、その混合物のデータは3.5.3.2に照らして決定的なものではない。

3.5.5.2 手引き

人および動物において化学的に誘発される腫瘍形成の過程は、がん原遺伝子、または体細胞の腫瘍抑制遺伝子の遺伝的变化を伴うということはかなり認められるようになってきている。そのため、化学物質が *in vivo* において哺乳動物の体細胞、または生殖細胞における変異原性を有することの証明は、その化学物質は発がん性物質として分類され得るといふことの可能性を示すものである（第 3.6 章「発がん性」、3.6.2.5.3 参照）。

第 3.6 章

発がん性

3.6.1 定義

「発がん性物質」とは、がんを誘発するか、またはその発生率を増加させる化学物質、あるいは化学物質の混合物を意味する。動物を用いて適切に実施された実験研究で良性および悪性腫瘍を誘発した物質もまた、腫瘍形成のメカニズムが人には関係しないとする強力な証拠がない限りは、人に対する発がん性物質として推定されるかまたはその疑いがあると考えられる。

化学物質の発がん有害性を有するものとしての分類は、当該物質固有の特性に基づきなされるものであり、このように分類されることによって、当該化学物質の使用により生ずる可能性のある人のがんリスクの程度に関する情報を提供するものではない。

3.6.2 物質の分類基準

3.6.2.1 発がん性の分類では、化学物質は証拠の強さおよび追加検討事項（証拠の重み）をもとに 2 種類の区分のいずれかに指定される。特殊な例では、経路に特化した分類を要すると判断される場合もある。

図 3.6.1 発がん性物質の有害性 区分

区分 1：人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

化学物質の区分 1 への分類は、疫学的データまたは動物データをもとに行う。個々の化学物質はさらに次のように区別されることもある：

区分 1 A：人に対する発がん性が知られている：主として人での証拠により化学物質をここに分類する

区分 1 B：人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化学物質をここに分類する

証拠の強さとその他の事項も考慮した上で、人での調査により化学物質に対する人の暴露と、がん発生の因果関係が確立された場合を、その証拠とする（人に対する発がん性が知られている物質）。あるいは、動物に対する発がん性を実証する十分な証拠がある動物試験を、その証拠とすることもある（人に対する発がん性があると考えられる物質）。さらに、試験からは人における発がん性の証拠に限られており、また実験動物での発がん性の証拠も限られている場合には、人に対する発がん性があると考えられるかどうかは、ケースバイケースで科学的判定によって決定することもある。

分類：区分 1 (AおよびB)発がん性物質

区分 2：人に対する発がん性が疑われる

化学物質の区分 2 への分類は、化学物質を確実に区分 1 に分類するには不十分な場合ではあるが、人または動物での調査より得られた証拠をもとに行う。証拠の強さとその他の事項も考慮した上で、人での調査で発がん性の限られた証拠や、または動物試験で発がん性の限られた証拠が証拠とされる場合もある。

分類：区分 2 発がん性物質

3.6.2.2 発がん性物質としての分類は、信頼でき、かつ承認されている方法によって得られる証拠に基づいて行われるものである。また、この分類はこうした毒性を生じる固有の性質を有する化学品を対象とすることを意図としている。評価は、すべての既存データ、ピアレビューされて発表された調査、および規制所管官庁が承認した追加データに基づき行われるべきである。

3.6.2.3 発がん性物質分類は、一段階の1つの判定基準に基づくプロセスであるが、2種類の相互に関連した判断が関与する。すなわち、証拠の強さの評価と、他の関連情報の考慮（潜在的な人に対する発がん性を有する化学品を有害性区分に分類することに関連する情報）である。

3.6.2.4 証拠の強さには、人および動物試験を用いた腫瘍数の計測およびその統計的有意性レベルの決定がかかわっている。人で十分な証拠が得られたなら、人の暴露とがん発生との因果関係が証明されるのに対し、動物で十分な証拠が得られたなら、その物質と腫瘍発生率の増加の因果関係が示される。暴露とがんの間に陽性の関係があれば、人での限定された証拠が認められることになるが、因果関係を証明することはできない。データより発がん作用が示唆されれば、動物での限定された証拠となるが、それで十分とはならない。ここで用いた「十分」および「限定された」という言葉は、国際がん研究機関(IARC)により定義されていた通りに本書でも使われており、3.6.5.3.1に概説した。

3.6.2.5 追加検討事項（証拠の重み）：発がん性の証拠の強さの決定以外にも、その物質が人で発がん性を示すことについての全体的な可能性に影響するその他の多くの要因を考慮すべきである。この決定に影響する要因をすべて列挙すると非常に多くなるため、ここでは重要なものいくつかについて検討した。

3.6.2.5.1 こうした要因は、人に対する発がん性の懸念レベルを上昇または低下させるものと見なすことができる。各要因の相対的な重要度は、それぞれに付随している証拠の量および一貫性によって異なる。一般的に、懸念レベルを上げるより下げることの方により完全な情報が要求される。追加検討事項は、腫瘍の知見の評価等において、ケースバイケースで、活用されるべきである。

3.6.2.5.2 総合的な懸念のレベルを評価する際に考慮される重要な要因をいくつか、下記に示した。

- (a) 腫瘍の種類およびバックグラウンド発生率
- (b) 複数部位における反応
- (c) 病変から悪性腫瘍への進行
- (d) 腫瘍発生までの潜伏期間の短縮

その他懸念レベルを上昇あるいは低下させる可能性のある要因には次のものが含まれる。

- (e) 反応は雌雄いずれかであるか、または両方で認められるかどうか
- (f) 反応は単一種のみであるか、それともいくつかの生物種にも認められるかどうか
- (g) 発がん性の明確な証拠がある化学物質に構造的に類似しているかどうか
- (h) 暴露経路
- (i) 試験動物と人との間の吸収、分布、代謝および排泄の比較
- (j) 試験用量での過剰な毒性作用が交絡要因となっている可能性
- (k) 変異原性、成長刺激を伴った細胞毒性、有糸分裂誘発性、免疫抑制などの作用機序および人に対する関連性

3.6.2.5.3 変異原性：遺伝子レベルでの変化はがん発生の全体的な過程で中心的役割を占めることが認められている。したがって、*in vivo* での変異原性の証拠があれば、化学物質が発がん性を有する可能性が示唆される。

3.6.2.5.4 下記の追加検討事項は、化学物質を区分 1 または区分 2 へ分類する際に適用する。発がん性について試験がなされていない化学物質は、構造的類似体の腫瘍データに加え、例えばベンジジン系の染料のように共通の重要な代謝物の生成などその他の重要な要因の検討より得られるしっかりした裏付けデータをもとに、区分 1 または区分 2 に分類される事例がある。

3.6.2.5.5 分類に際しては、当該化学物質が投与経路で吸収されるかどうか、あるいは、試験経路では投与部位のみにしか局所腫瘍が認められないかどうか、更に、その他の主要経路による適切な試験から発がん性はないことが認められているかどうか等についても考慮すべきである。

3.6.2.5.6 分類の際には、さらに、化学的構造類似体に関して利用可能な関連情報、すなわち構造活性相関と同様に、当該物質の物理化学的性質、トキシコキネティクス、トキシコダイナミクスがどの程度解明されているかについても、考慮することが重要である。

3.6.2.6 規制所管官庁によっては、有害性分類スキームにおいて策定されているものよりも広い柔軟性を要求する。優れた科学的な原則に則って実施された発がん性試験で、統計的に有意である陽性結果が得られたならば、安全データシートへの記載も考慮される場合がある。

3.6.2.7 化学品の相対的な有害性の強さは、その物質固有の特性である。化学品によって特性は大きく異なっており、こうした特性の違いを考慮することが重要な場合もある。こうした特性の推定方法の検討は残された課題である。ここで述べた発がん性特性は、リスク評価を排除するものではない。WHO/IPCS のワークショップ「発がん性と変異原性に関するリスク評価手法の調和——スコーピングのための会合」(1995, Carshalton, UK) において、化学品の分類に関して提起されている種々の科学的疑問、例えば、マウス肝腫瘍、ペルオキシソーム増殖、レセプター介在反応、毒性用量では発がん性であるが変異原性は示さない物質などが指摘されている。したがって、これまで一貫せず様々な分類を行う原因となったこれらの科学的課題を解決するために、必要な原則を明確に示す必要がある。こうした課題が解決されれば、種々の発がん性化学物質の分類は確たるものとなるであろう。

3.6.3 混合物の分類基準

3.6.3.1 混合物そのものについて試験データが入手できる場合の混合物の分類

混合物の分類は、当該混合物の個々の成分について入手できる試験データに基づき、各成分のカットオフ値／濃度限界を使用して行われる。当該混合物そのものについて試験データが入手できる場合には、分類はケースバイケースで判断されることがある。このような場合、混合物そのものの試験結果は、発がん性試験系の用量や、試験期間、観察、分析などの他の要因（例えば、統計分析、試験感度）を考慮した上で確実であることが示されなければならない。分類が適切であることの証拠書類を保持し、要請に応じて示すことができるようにすべきである。

3.6.3.2 混合物そのものについて試験データが入手できない場合の混合物の分類：つなぎの原則 (Bridging principle)

3.6.3.2.1 混合物そのものについては発がん性を決定する試験はなされていないが、各成分および試験された類似の混合物に関して十分なデータがあり、混合物の有害性が適切に特性化できる場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの規則に従って使用される。これによって、分類プロセスで動物試験を追加する必要もなく、混合物の有害性判定に入手されたデータを可能な限り最大限に用いることができるようになる。