

関連制度における変異原性の判定基準

1 労働安全衛生法の新規化学物質製造・輸入届の審査関係

○各試験の判定基準

①微生物を用いる変異原性試験

○陽性：化学物質の用量の増加とともに復帰変異コロニー数が明らかに増加し、かつ、再現性が得られる場合

○強い陽性：比活性値が概ね 1,000 (revertants/mg) 以上

②ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

○陽性：処理群の値が陰性対照の値と比較して、明らかに上昇し、かつ、用量依存性が認められた場合。ただし、構造異常と数的異常は独立に判定する。

(参考) 染色体の構造異常及び数的異常を持つ細胞数を求め、下記の基準を踏まえて総合的に判断することが可能。

<異常細胞の出現頻度>	<判定基準>
5%未満	陰性
5%以上 10%未満	擬陽性
10%以上	陽性

○強い陽性： D_{20} 値が概ね 0.01 (mg/ml) 以下

2 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）におけるスクリーニング評価関係

（1）制度の概要

平成21年の化審法の改正で導入されたスクリーニング評価は、「一般化学物質等」が「優先評価対象物質」に相当するかどうかを判定するために行う評価であり、「人の健康」と「生態」を、それぞれ有害性と暴露の観点から評価している。評価方法は、「化審法におけるスクリーニング評価手法について」（平成23年1月14日）にまとめられている。

（2）具体的な評価手法

○人の健康の場合、有害性（クラス1～クラス4，クラス外の計5段階。数字が小さい方が有害性が高い。）及び暴露クラス（クラス1～クラス5，クラス外の計6段階。数字が小さい方が暴露が高い。）を評価し、両者をマトリックス（別添1の図表3-2参照）に入れて優先度の高低の評価を行う。

○人の健康の優先度については、次のように評価する。

ア 有害性クラスについて

- ・有害性項目（①一般毒性、②生殖発生毒性、③変異原性、④発がん性の4項目）それぞれについて独立にクラス分けし、そのうち最も厳しい（数字の小さい）クラスを当該物質の有害性クラスとする。
- ・有害性項目ごとの有害性クラスの区切りについては、化審法（改正前）の第二種監視化学物質の判定基準とGHSの分類基準等を土台にして設定した（図表3-2の分類基準「案」を参照）。
- ・この分類基準案の根拠となっている他の基準を参考として示す。
 - ①改正前の化審法の監視化学物質と判定するための基準（別添2）。
 - ②GHSの生殖細胞変異原性に関する分類基準（別添3）。
 - ③化管法（PRTR法）の変異原性クラスの基準（別添4）
- ・また、図表3-2には記載されていないが、一般毒性及び変異原性については、有害性情報が得られない場合の当該項目の有害性クラスは「2」とすることとなっている。

イ 暴露クラスについて

- ・人の健康に係る暴露クラスは、個別の化学物質について届け出られた製造数量、用途別出荷数量、排出係数等から求める。

「化審法のスクリーニング評価手法について」(平成23年1月14日)抜粋

図表 3-2 人の健康に係る優先度マトリックス

		有害性クラス (有害性の単位はmg/kg/day)				分類基準	有害性の項目	人の健康に係る有害性クラス
		1	2	3	4			
	設定なし	有害性評価値 0.005	0.005<有害性評価値 0.05	0.05<有害性評価値 0.5	有害性評価値>0.5	案	一般毒性	4つの項目について独立にクラス付けし、クラスが一番きびしい(数字の小さい)クラスにする
		【第二種監視化学物質相当】 28日反復NOEL < 25		【変異原性試験結果等と併せて第二種監視化学物質相当】 25 28日反復NOEL < 250	【第二種監視化学物質相当ではない】 28日反復NOEL 250	第二種監視化学物質の判定基準	分類基準案の有害性クラスを統合	
		【区分1】 90日反復 LOAEL 10	【区分2】 10<90日反復LOAEL 100	【区分外】 100<90日反復LOAEL		GHSの分類基準(特定標的臓器毒性(反復曝露))		
	設定なし	有害性評価値 0.005	0.005<有害性評価値 0.05	0.05<有害性評価値 0.5	有害性評価値>0.5	案	生殖発生毒性	
		【High】 LOAEL 50	【Moderate】 50<LOAEL 250	【Low】 250< LOAEL		米国EPAの基準	分類基準案の有害性クラスを統合	
	GHS区分1A	以下のいずれか ・GHS区分1B,2 ・化審法判定における強い陽性 ・化審法の変異原性クラス1 ・強弱不明の陽性結果	化審法の変異原性試験のいずれも陽性 1	化審法の変異原性試験のいずれかで陽性 1	以下のいずれか ・GHS区分外 ・化審法の変異原性試験のいずれも陰性 ・in vivo試験で陰性 2	案		
		【第二種監視化学物質相当】 変異原性試験のいずれかで強い陽性	【反復投与毒性試験の中等度の毒性と併せて第二種監視化学物質相当】 変異原性試験のいずれかで陽性 1		【第二種監視化学物質相当ではない】 変異原性試験のいずれも陰性	第二種監視化学物質の判定基準	変異原性	
	【区分1A】 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物質	【区分1B, 2】 ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発するとみなされる / 可能性のある物質			【区分外】 情報があり区分1又は2に分類されなかった物質	GHSの分類基準(生殖細胞変異原性)	発がん性	
	IARC 1 産業衛生学会 1 ACGIH 1 等	IARC 2A, 2B 産業衛生学会 2A, 2B ACGIH A2, A3 等	設定なし	設定なし	IARC 3, 4 ACGIH A4, A5 等	案		
	【区分1A】 ヒトに対する発がん性が知られている物質	【区分1B, 2】 ヒトに対しておそらく発がん性がある / 疑われる物質			【区分外】 情報があり区分1又は2に分類されなかった物質	GHSの分類基準(発がん性)		
暴露クラス	1	10,000t 超	高	高	高	高	1 軽微な陽性、強い陽性を除く 2 in vitroの変異原性試験で陽性の結果がある場合、「クラス外」とするかは個別に専門家判断 3 数量は、全国総排出量に分解性を加味した量	
	2	10,000t 以下 1,000t 超	高	高	高	中		
	3	1,000t 以下 100t 超	高	高	中	中		
	4	100t 以下 10t 超	高	中	中	低		
	5	10t 以下 1t 超	中	中	低	低		
3	クラス外	1t 以下				クラス外		

監視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
(最終改正 平成22年4月12日) (抜粋)

(3) スクリーニング毒性に関する試験

①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1,000rev/mg 以上である場合には、原則として、強い陽性と判断する。
- ・ 陽性の場合にあって、再現性や用量依存性に乏しい場合等には、原則として、軽微な陽性と判断する。

b) 陰性

- ・ 陽性でないこと。

②ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験又はマウスリンフォーマ TK 試験

a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

[1] 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。
- ・ 陽性の場合にあって、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は、原則として、軽微な陽性と判断する。

[2] 陰性

- ・ 陽性でないこと。

b) マウスリンフォーマTK 試験

[1] 陽性

- ・ いずれかの試験系で突然変異頻度が統計学的に有意な増加を示し、その作用に再現性又は用量依存性が認められること。
- ・ いずれかの試験系で突然変異頻度が陰性対照の4倍、又は陰性対照より 400×10^{-6} を超えて増加している場合には、原則として、強い陽性と判断する。
- ・ 陽性の場合にあって、再現性や用量依存性に乏しい場合、若しくは突然変異頻度が陰性対照の2倍未満である場合等、又は概ね80%あるいはそれ以上の細胞毒性が認められる濃度でのみの陽性反応等は、原則として、軽微な陽性と判断する。

[2] 陰性

- ・ 陽性でないこと。

③ (略)

(6) 第二種監視化学物質の判定

(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第二種監視化学物質として判定する。

① (略)

② 変異原性試験において強い陽性が示唆されるもの

((3) ①又は②が強い陽性の場合)

③ 反復投与毒性試験等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) ③ [2] に分類され、かつ、(3) ①又は②が陽性(但し、軽微な陽性である場合を除く。)の場合)

GHS の生殖細胞変異原性に関する分類基準

(3-2-5) 生殖細胞変異原性

A) 評価基準

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。

化学物質排出把握管理促進法（PRTR法）の変異原性クラス

以下のいずれかに該当する物質を「クラス1」として分類している。

- (1) in vivo 試験において陽性であるもの
- (2) 細菌を用いる復帰突然変異試験の比活性値が 1000 rev/mg 以上であり、かつ、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験が陽性であるもの
- (3) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験の D20 値が 0.01 mg/ml 以下であり、かつ、細菌を用いる復帰突然変異試験が陽性であるもの
- (4) 細菌を用いる復帰突然変異試験の比活性値が 100 rev/mg 以上であり、かつ、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験の D20 値が 0.1 mg/ml 以下のもの。なお、気体または揮発性物質については低濃度において陽性を示すもの
- (5) 異なるエンドポイント（遺伝子突然変異誘発性、染色体異常誘発性、DNA 損傷性）をみる in vitro 試験のいくつかにおいて陽性の結果が得られている等により（1）～（4）と同程度以上の変異原性を有すると認められるもの