




特定標的臓器毒性(単回暴露)

区分1	区分2	区分3
		
危険	警告	警告 (気道刺激性) 呼吸器への刺激の おそれ または (麻酔作用) 眠気およびめまい のおそれ
臓器の障害 (もし判れば影響を受ける全ての臓器を記載する) (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)	臓器の障害のおそれ (もし判れば影響を受ける全ての臓器を記載する) (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)	

115

3.9 特定標的臓器毒性(反復暴露)

特定標的臓器毒性(反復暴露)の判定基準

- 区分1: 人に重大な毒性を示した物質、または実験動物での試験の証拠に基づいて反復暴露によって人に重大な毒性を示す可能性があると考えられる物質
- 区分2: 動物実験の証拠に基づき反復暴露によって人の健康に有害である可能性があると考えられる物質

特定標的臓器毒性(反復暴露)の分類を支持すると考えられる影響

- 反復あるいは長期暴露に起因する罹患または死亡。比較的低用量/濃度においても、当該物質またはその代謝物の生物蓄積によって、あるいは反復暴露によって解毒過程が機能しなくなることによって、反復暴露で罹患または死亡に至る可能性がある;
- 中枢神経系抑制、および特定の感覚器(例えば視覚、聴覚および嗅覚)に及ぼす影響を含む、中枢または末梢神経系あるいはその他の器官系における重大な機能変化;
- 臨床生化学的検査、血液学的検査または尿検査の項目における、一貫した重大で有害な変化;
- 剖検時に観察され、またはその後の病理組織学的検査時に認められ、または確認された、重大な臓器損傷;
- 再生能力を有する生体臓器における多発性またはびまん性壊死、線粒体または肉芽腫形成;
- 潜在的に可逆的であるが、臓器の著しい機能障害の明確な証拠を提供する形態学的変化(例えば、肝臓における量度の脂肪変化);
- 再生が不可能な生体臓器における明白な細胞死の証拠(細胞の退化および細胞数の減少を含む)。

117

表3.9.1 特定標的臓器毒性(反復暴露)区分1への分類を助けるガイダンス値



暴露経路	単位	ガイダンス値(用量/濃度)
経口(ラット)	mg/kg体重/日	10
経皮(ラットまたはウサギ)	mg/kg体重/日	20
吸入(ラット)気体	ppm/6時間/日	50
吸入(ラット)蒸気	mg/L/6時間/日	0.2
吸入(ラット)粉塵/ミスト/ヒューム	mg/L/6時間/日	0.02

表3.9.2 特定標的臓器毒性(反復暴露)区分2への分類を助けるガイダンス値

暴露経路	単位	ガイダンス値範囲(用量/濃度)
経口(ラット)	mg/kg体重/日	10~100
経皮(ラットまたはウサギ)	mg/kg体重/日	20~200
吸入(ラット)気体	ppm/6時間/日	50~250
吸入(ラット)蒸気	mg/L/6時間/日	0.2~1.0
吸入(ラット)粉塵/ミスト/ヒューム	mg/L/6時間/日	0.02~0.2

118

特定標的臓器毒性(反復暴露)

区分1	区分2
	
危険	警告
臓器の障害 (もし判れば影響を受ける全ての臓器を記載する) (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)	臓器の障害のおそれ (もし判れば影響を受ける全ての臓器を記載する) (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)

119

3.10 吸引性呼吸器有害性

吸引性呼吸器有害性の判定基準

区分	判定基準
区分1: 人への吸引性呼吸器有害性があると知られている、または人への吸引性呼吸器有害性があるとみなされる化学物質	区分1に分類される物質: (a) 人に関する信頼度が高く、かつ質の良い有効な証拠に基づく(テレピン油・パイン油); または (b) 40°Cで測定した動粘性率が20.5 mm ² /s以下の炭化水素の場合。
区分2: 人への吸引性呼吸器有害性があると推測される化学物質	40°Cで測定した動粘性率が14 mm ² /s以下で区分1に分類されない物質であって、既存の動物実験、ならびに表面張力、水溶性、沸点および揮発性を考慮した専門家判断に基づき(炭素数3~13のノルマルアルコール、イソブタン/ノールおよび炭素数13以下のケトン)

120

吸引性呼吸器有害性

区分 1	区分 2
危険	警告
飲み込んで気道に侵入すると生命に危険のおそれ	飲み込んで気道に侵入すると有害のおそれ

121

混合物の健康有害性の分類

- Step 1. 混合物そのものの試験データが利用できる場合の混合物分類
混合物は、その有害性を決定するためにそのものが試験されている場合、それぞれの有害性クラスに示された判定基準に従って分類される。
- Step 2. 混合物そのものの危険有害性試験データが利用できない場合の混合物の分類: つなぎの原則 (Bridging principles)
1. 希釈
 2. 製造バッチ
 3. 毒性の高い混合物の濃縮
 4. ひとつの毒性区分内での内挿
 5. 本質的に類似した混合物
 6. エアゾール
- Step 3. 混合物の成分の分類結果および情報に基づく混合物の分類
- 加算式 ——— 急性毒性
カットオフ値/濃度限界 ——— その他のハザード項目

Step 2. 混合物そのものの危険有害性試験データが利用できない場合の混合物の分類: つなぎの原則

調合処方が類似している多数の製品がある場合、代表的な製品につけたGHS分類を他の製品に適用できる。例えば、使用目的が同じで色が異なる塗料製品系列の場合である。原料の危険有害性がGHS分類に影響しないならば、全部の製品系列に共通のGHS区分を付けられる。このような考え方をまとめてルール化したのが、GHS文書の「つなぎの原則」(Bridging principles)であり、GHS文書には以下の6つが挙げられている。

1. 希釈
混合物が毒性の最も低い成分に比べて同等以下の毒性区分に属する物質で希釈され、その物質が他の成分の毒性に影響を与えないことが予想されれば、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。
2. 製造バッチ
混合物の製造バッチの毒性は、同じ処方、同じ工程管理下で生産している限り、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、バッチ間の毒性が変化するような有意の変動がある場合には、試験を行って、新しい分類をつける必要がある。
3. 毒性の高い混合物の濃縮
混合物が区分1に分類され、そのなかの区分1とされた成分の濃度が増加する場合、新しい混合物は、追加試験なしで区分1に分類できる。

123

Step 2. 混合物そのものの危険有害性試験データが利用できない場合の混合物の分類: つなぎの原則 (続き)

4. ひとつの毒性区分内での内挿
3つの混合物が同じ成分を持っており、AとBが同じ毒性区分にあり、混合物Cが持つ毒性学的に活性な成分の濃度が混合物AとBの間である場合、混合物CはAおよびBと同じ毒性区分にあると判断できる。
5. 本質的に類似した混合物
2つの混合物: (i) A+B、(ii) C+B があり、成分Bの濃度は、両方の混合物で本質的に同じである。また混合物(i)の成分Aの濃度は、混合物(ii)の成分Cの濃度に等しい、とする。AとCの毒性に関するデータは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の毒性には影響を与えないと予想されない場合、混合物(i)が既に試験データによって分類されていれば、混合物(ii)は同じ有害性区分に分類することができる。
6. エアゾール
エアゾール形態の混合物は、添加された噴霧剤が噴霧時に混合物の毒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できる。

危険有害性項目によっては6項目すべてが適用できないこともある。ヒト健康有害性については、急性毒性、皮膚腐食性/刺激性、眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性、および特定の臓器毒性(祖回/反復)については、全6項目が適用される。しかし呼吸器および皮膚整作性は3、4、が適用されず、生殖細胞変異原性、発がん性、生殖毒性および吸引性呼吸器有害性では3、4、5、が適用されない。

124

Step 3. 急性毒性 混合物の成分に基づく混合物の分類(加算式)

Case 1. 全成分についてデータが利用できる場合
(急性毒性が未知の成分の全濃度が ≤10% の場合)

混合物のATE値は、経口、経皮、吸入毒性について、以下の加算式に従い、すべての関連成分のATE値から計算によって決定される:

$$\frac{100}{ATE_{mix}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

ここで: C_i = 成分iの濃度
成分数nのとき、iは1からn
 ATE_i = 成分iの急性毒性推定値

Step 3. 急性毒性 混合物の成分に基づく混合物の分類(加算式)

Case 2. 混合物の1つまたは複数の成分についてデータが利用できない場合 (急性毒性が未知の成分の全濃度が ≤10% の場合)

毒性が未知の成分の全濃度が >10% の場合には、次のように加算式(未知成分補正)により未知の成分の全知について調整するように補正する。

$$\frac{100 - (\sum C_{unknown} \text{ if } > 10\%)}{ATE_{mix}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

表3.2.3 皮膚腐食性/刺激性 区分1、2または3として混合物を分類するための成分濃度

	皮膚腐食性		皮膚刺激性	
	区分1	区分2	区分3	
皮膚区分1	≥5%	<5%, ≥1%		
皮膚区分2		≥10%	<10%, ≥1%	
皮膚区分3				≥10%
(10×皮膚区分1)+皮膚区分2		≥10%	<10%, ≥1%	
(10×皮膚区分1)+皮膚区分2+皮膚区分3				≥10%

表3.2.4 皮膚腐食性/刺激性 加算方式が適用できない混合物の成分の濃度

成分	濃度	混合物の分類:皮膚
酸 pH≤2	≥1%	区分1
塩基 pH≥11.5	≥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	≥1%	区分1
その他の刺激性(区分2/3)成分で加算計算の対象にならないもの、酸、塩基を含む	≥3%	区分2

127

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

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	≥3%	<3%, ≥1%
眼区分2/2A		≥10%
(10×眼区分1)+眼区分2/2A		≥10%
眼区分1+皮膚区分1	≥3%	<3%, ≥1%
10×(皮膚区分1+眼区分1)+眼区分2A/2B		≥10%

表3.3.4 眼に対する損傷性 加算方式が適用できない混合物の成分の濃度

成分	濃度	混合物の分類:眼
酸 pH≤2	≥1%	区分1
塩基 pH≥11.5	≥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	≥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)	≥3%	区分2

128

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

	皮膚感作性物質	呼吸器感作性物質	
	全ての物理的状态	固体/液体	気体
皮膚感作性物質	≥0.1%	-	-
	≥1.0%	-	-
呼吸器感作性物質	-	≥0.1%	≥0.1%
	-	≥1.0%	≥0.2%

129

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

	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%

130

表3.6.1 混合物の分類基準となる発がん性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 発がん性物質	区分2 発がん性物質
区分1 発がん性物質	≥0.1%	-
区分2 発がん性物質	-	≥0.1%
	-	≥1.0%

131

表3.7.1 混合物の分類基準となる生殖毒性物質成分のカットオフ値/濃度限界

	区分1 生殖毒性物質	区分2 生殖毒性物質
区分1 生殖毒性物質	≥0.1%	
	≥0.3%	
区分2 生殖毒性物質		≥0.1%
		≥3.0%

132

表3.8.2 混合物の分類の分類基準となる特定標的臓器毒性(単回暴露)物質として分類された混合物成分の区分1および2のカットオフ値/濃度限界値

	区分1	区分2
区分1 特定標的臓器毒性物質	$\geq 1.0\%$ ----- $\geq 10\%$	$1.0\% \leq \text{成分} < 10\%$
区分2 特定標的臓器毒性物質	-	$\geq 1.0\%$ ----- $\geq 10\%$

133

表3.9.3 混合物の分類の分類基準となる特定標的臓器毒性(反復暴露)物質として分類された混合物成分の区分1および2のカットオフ値/濃度限界値

	区分1	区分2
区分1 特定標的臓器毒性物質	$\geq 1.0\%$ ----- $\geq 10\%$	$1.0\% \leq \text{成分} < 10\%$ ----- $1.0\% \leq \text{成分} < 10\%$
区分2 特定標的臓器毒性物質		$\geq 1.0\%$ ----- $\geq 10\%$

134

吸引力呼吸器有害性 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利用できる場合の混合物の分類 (3.10.3.3)

- 区分1
- 区分1に分類される物質を10%またはそれ以上含み、かつ40°Cで測定した動粘性率が20.5 mm²/s以下である混合物
 - 2またはそれ以上の明瞭な相に分離する混合物の場合、吸引力呼吸器有害性の区分1に分類される物質を10%以上含み、かつ40°Cで測定した動粘性率が20.5 mm²/s以下であるもの。
- 区分2
- 区分2に分類される物質を10%以上含み、かつ40°Cで測定した動粘性率が14 mm²/s以下である混合物。
 - この区分に混合物を分類する場合、表面張力、水溶性、沸点、揮発性を考慮した専門家の判定が重要である。特に区分2物質が水と混合されている場合はそうである。
 - 2以上の明瞭な相に分離する混合物を分類する場合、いずれかの1相で区分2に分類される物質を10%またはそれ以上含み、かつ40°Cで測定した動粘性率が14 mm²/s以下であるものは、全混合物は区分2に分類される。

135

4. 環境有害性の判定基準とラベル要素

136

第4部 環境に対する有害性

4.1章 【水生環境有害性】

137

4.1 水生環境有害性

図4.1.1 水生環境有害性(急性)物質の区分

区分:急性1

96時間LC₅₀(魚類に対する) $\leq 1\text{mg/L}$ または
 48時間EC₅₀(甲殻類に対する) $\leq 1\text{mg/L}$ または
 72または96時間Er-C₅₀(藻類または他の水生植物) $\leq 1\text{mg/L}$

区分:急性2

$1\text{mg/L} < 96\text{時間LC}_{50}$ (魚類に対する) $\leq 10\text{mg/L}$ または
 $1\text{mg/L} < 48\text{時間EC}_{50}$ (甲殻類に対する) $\leq 10\text{mg/L}$ または
 $1\text{mg/L} < 72$ or 96時間Er-C_{50} (藻類または他の水生植物) $\leq 10\text{mg/L}$

区分:急性3

$10\text{mg/L} < 96\text{時間LC}_{50}$ (魚類に対する) $\leq 100\text{mg/L}$ または
 $10\text{mg/L} < 48\text{時間EC}_{50}$ (甲殻類に対する) $\leq 100\text{mg/L}$ または
 $10\text{mg/L} < 72$ or 96時間Er-C_{50} (藻類または他の水生植物) $\leq 100\text{mg/L}$

水生環境有害性 急性毒性

急性毒性は、通常、魚の96時間LC₅₀、OECDテストガイドライン203、甲殻類の48時間EC₅₀、OECDテストガイドライン202、および藻類の72時間(又は96時間)EC₅₀、OECDテストガイドライン201、で判断する。3群のうち、最も毒性の強かったもので区分する。

LC50 or EC50		1mg/L	10mg/L	100mg/L	
区分1	区分2	区分3	区分外		

実験材料とされる水生生物

魚類: カダヤシ(*Gambusia affinis*)、フナヘッドミンナー(*Pimephales promelas*)
ニジマス(*Salmo gairdneri*)、ヒメダカ(*Oryzias latipes*)、金魚(*Carassius sp.*)

甲殻類: オオミジンコ(*Daphnia magna*)、ヨコエビ(*Gammarus pulex*)

その他動物: モノアラバシ(*Lymnaea sp.*)、ナミウズムシ(*Dugesia sp.*)

藻類: *Anabaena flos-aquae*、コナミドリムシ(*Chlamydomonas reinhardtii*)
クロシラ類(*Chlorella pyrenoidosa*、*Scenedesmus sp.*)

水生毒性(急性)


区分1	区分2	区分3
	絵表示なし	絵表示なし
警告	注意喚起語なし	注意喚起語なし
水生生物に非常に強い毒性	水生生物に毒性	水生生物に有害

図4.1.1 水生環境有害性(慢性)物質の区分

区分:慢性1 96時間LC ₅₀ (魚類に対する) ≤1mg/L または 48時間EC ₅₀ (甲殻類に対する) ≤1mg/L または 72または96時間ErC ₅₀ (藻類または他の水生植物) ≤1mg/L であって 易分解性ではないか、またはlog K _{ow} ≥4であること(実験的に求められたBOF<500でない場合に限り)。
区分:慢性2 1mg/L <96時間LC ₅₀ (魚類に対する) ≤10mg/L または 1mg/L <48時間EC ₅₀ (甲殻類に対する) ≤10mg/L または 1mg/L <72または96時間ErC ₅₀ (藻類または他の水生植物) ≤10mg/L であって 易分解性ではないか、またはlog K _{ow} ≥4であること(実験的に求められたBOF<500でない場合に限り)。ただし慢性毒性NOEC>1mg/Lの場合を除く。
区分:慢性3 10mg/L <96時間LC ₅₀ (魚類に対する) ≤100mg/L または 10mg/L <48時間EC ₅₀ (甲殻類に対する) ≤100mg/L または 10mg/L <72または96時間ErC ₅₀ (藻類または他の水生植物) ≤100mg/L であって 易分解性ではないか、またはlog K _{ow} ≥4であること(実験的に求められたBOF<500でない場合に限り)。ただし慢性毒性NOEC>1mg/Lの場合を除く。
区分:慢性4 水溶性が低く水中溶解度までの濃度で急性毒性が報告されていないものであって、易分解性ではなく、生物蓄積性を示すlog K _{ow} ≥4であるもの。他に科学的証拠が存在して分類が必要でないことが判明している場合はこの限りでない。そのような証拠とは、実験的に求められたBOF<500であること、または慢性毒性NOEC>1mg/Lであること、あるいは環境中において易分解性であることの証拠などである。

慢性毒性(1)

慢性毒性データは急性毒性データほど利用できるものがない。試験手順もそれほど標準化されていない。現在、国際的に容認されている試験法としては、以下のものが挙げられる。

- OECD210 魚類の初期生活段階毒性試験
- OECD211 ミジンコの繁殖毒性試験
- OECD201 藻類成長阻害試験

慢性毒性試験の結果は、NOEC(mg/L)として得られるが、1.00mg/Lを超える場合は、区分外とする。1つの物質が長期にわたって、1mg/L以上の濃度で水系を汚染することはない、という現状から決めた基準である。より高温度の汚染は、事故による排出など一時的なものであり、急性毒性のなかだけで区分定義されている。

利用できる慢性毒性試験データが極めて少ないので、GHSでは急性毒性区分に合わせて、水系での残留性と生体内の蓄積性をもとに、慢性毒性を推定区分する方法を採用している。

慢性水生毒性(2)

生物蓄積性: 実験的に求められた生物濃縮係数(BOF)が、最も適切な尺度である。

試験法はOECDテストガイドライン305に記載されている。

GHSではBOF ≥ 500を高濃縮性としている。

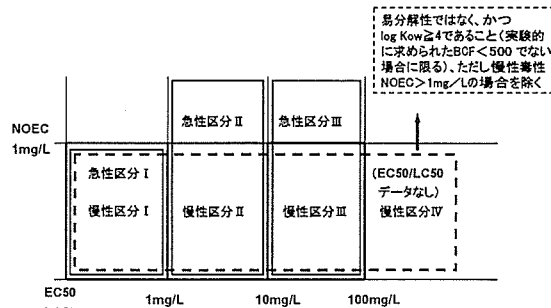
日本では化審法で、多くの物質について試験されている。新規化学物質は届出企業が、また既存化学物質のうち点検対象になったものは、当局が依頼して試験を行っている。しかし、国際的には試験数は少ない。

濃縮試験に代えて、オクタノール/水分配係数(-log Pow)で判断することが多い。

分配係数はOECDテストガイドライン107、又は117により、決定される。また化学構造式から、計算で求める方法も採用できる。

log BOF log Powが良く相関する事が知られており、-log Pow ≥ 4を高濃縮性と判断する。

水生環境有害性物質の区分



水生毒性(慢性)

区分 1	区分 2	区分 3	区分 4
		絵表示なし	絵表示なし
警告	注意喚起語なし	注意喚起語なし	注意喚起語なし
長期的影響により水生生物に非常に強い毒性	長期的影響により水生生物に毒性	長期的影響により水生生物に有害	長期的影響により水生生物に有害のおそれ

145

混合物の水生環境有害性の分類

Step 1. 混合物そのものの試験データが利用できる場合の混合物分類
混合物は、その危険有害性を決定するためにそのものが試験されている場合、判定基準に従って分類される。

Step 2. 混合物そのものの危険有害性試験データが利用できない場合の混合物の分類: つなぎの原則 (Bridging principles)

1. 希釈
2. 製造バッチ
3. 毒性の高い混合物の濃縮
4. ひとつの毒性区分内での内挿
5. 本質的に類似した混合物

Step 3. 混合物の成分の分類結果および情報に基づく混合物の分類
加算式、単純加算法

Step 2. 混合物そのものの危険有害性試験データが利用できない場合の混合物の分類: つなぎの原則

調合処方が類似している多数の製品がある場合、代表的な製品につけたGHS分類を他の製品に流用できる。例えば、使用目的が同じで色が異なる塗料製品系列の場合である。原料の危険有害性がGHS分類に影響しないならば、全部の製品系列に共通のGHS区分を付けられる。このような考え方をまとめて「ルール化したのが、GHS文書の「つなぎの原則」(Bridging principles)であり、GHS文書には以下の6つが挙げられている。

1. 希釈
混合物が毒性の最も低い成分に比べて同等以下の毒性区分に属する物質で希釈され、その物質が他の成分の毒性に影響を与えないことが予想されれば、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。
2. 製造バッチ
混合物の製造バッチの毒性は、同じ処方、同じ工程管理下で生産している限り、別のバッチ毒性と本質的に同等とみなすことができる。ただし、バッチ間の毒性が変化するような有意の変動がある場合には、試験を行って、新しい分類をつける必要がある。

147

Step 2. 混合物そのものの危険有害性試験データが利用できない場合の混合物の分類: つなぎの原則 (続き)

3. 毒性の高い混合物の濃縮
混合物が区分1に分類され、そのなかの区分1とされた成分の濃度が増加する 場合、新しい混合物は、追加試験なしで区分1に分類できる。
4. ひとつの毒性区分内での内挿
3つの混合物が同じ成分を持っており、AとBが同じ毒性区分にあり、混合物Cが持つ毒性学的に活性な成分の濃度が混合物AとBの間である場合、混合物CはAおよびBと同じ毒性区分にあると判断できる。
5. 本質的に類似した混合物
2つの混合物:(i) A+B、(ii) C+B があり、成分Bの濃度は、両方の混合物で本質的に同じである。また混合物(i)の成分Aの濃度は、混合物(ii)の成分Cの濃度に等しいとする。AとCの毒性に関するデータは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の毒性には影響を与えないと予想されない場合、混合物(i)が既に試験データによって分類されていれば、混合物(ii)は同じ有害性区分に分類することができる。

148

混合物の水生環境有害性 急性毒性 加算式

混合物中の成分2種類以上について適切な毒性データが入手できる場合には、下記の加算式に従ってこれらの成分の毒性加算値を算出し、この毒性計算値を用いてその混合物の部分に急性毒性区分を割り振り、その後これを加算法に適用してもよい。

$$\frac{\sum C_i}{L(E)C_{50m}} = \sum_n \frac{C_i}{L(E)C_{50i}}$$

C_i	= 成分の濃度(重量パーセント)
$L(E)C_{50j}$	= 成分の LC_{50} または EC_{50} (mg/L)
n	= 成分数(1からnまでの値をとる)
$L(E)C_{50m}$	= 混合物の中で試験データが存在している部分の $L(E)C_{50}$

149

表4.1.2 分類された成分の加算による混合物の急性有害性分類

分類される成分の合計	混合物の分類
急性1 × M *	> 25% 急性1
(M × 10 × 急性1) + 急性2	> 25% 急性2
(M × 100 × 急性1) + (10 × 急性2) + 急性3	> 25% 急性3

表4.1.3 分類された成分の加算による混合物の慢性有害性分類

分類される成分の合計	混合物の分類
慢性1 × M *	> 25% 慢性1
(M × 10 × 慢性1) + 慢性2	> 25% 慢性2
(M × 100 × 慢性1) + (10 × 慢性2) + 慢性3	> 25% 慢性3
慢性1 + 慢性2 + 慢性3 + 慢性4	> 25% 慢性4

表4.1.4 混合物中の高毒性成分に関する毒性乗率M

$L(E)C_{50}$ 値	毒性乗率M
$0.1 < L(E)C_{50} \leq 1$	1
$0.01 < L(E)C_{50} \leq 0.1$	10
$0.001 < L(E)C_{50} \leq 0.01$	100
$0.0001 < L(E)C_{50} \leq 0.001$	1000
$0.00001 < L(E)C_{50} \leq 0.0001$	10000
(以降10倍ずつ続く)	

150

利用可能な情報がない成分を含む混合物の分類

- 関連成分のうち1種類以上について急性または慢性水生毒性に関して利用可能な情報が揃っていない混合物については、決定的な有害性区分に帰属させることはできないと結論付けられる。そのような状況では、混合物は既知成分のみにもとづいて分類され、「本混合物の成分x%については水生環境有害性が不明である」という記述を追加しておくべきである。

GHS に関する質問

(答えは一つとは限りません)

1. GHS は世界調和システム (Globally Harmonized System) を意味しますが、何に関するシステムですか。

- ① 食品添加物の安全性評価
- ② 化学品の危険有害性に関する分類および表示
- ③ 残留農薬の分析技術
- ④ 機械設備の安全基準

【答え】 ②

2. GHS により世界的に調和されるのは何ですか。

- ① 化学物質のリスク評価
- ② 化学品の危険有害性分類
- ③ 化学品のラベル要素
- ④ 安全データシート (MSDS) の項目

【答え】 ②、③、④

GHS は危険有害性の分類 (判定基準)、ラベル要素、MSDS の項目について規定しています。

3. GHS が対象としない化学品は次のうちどれですか。

- ① 放射性物質
- ② 化学物質の混合物
- ③ 製造工場の農薬
- ④ 医師が処方する薬品
- ⑤ 市販されている化粧品

【答え】 ①、④、⑤

放射性物質については他の国際的な基準があり GHS では対象としていません。医師が処方する薬品すなわち患者が服用あるいは使用するもの、あるいは市販されている化粧品など「意図的に摂取」されるものは GHS の対象としていません。ただし、これらが工場の製造ラインあるいは貯蔵場所等にある場合には GHS の対象となります。

4. GHS における急性毒性の判定基準に関する項目として正しいのは次のうちどれですか。

- ① 急性毒性の影響指標は死である
- ② LD50 は実験動物の 50 匹が死んでしまう化学物質の量である
- ③ 急性毒性の発現は経口投与と静脈内投与により観察する
- ④ 急性毒性の区分は 4 つである

【答え】①

②：LD50 は実験動物の 50%が死んでしまう量です。③：急性毒性は経口、経皮、経気道の 3 経路からの暴露データにより評価されます。④：一般的に使われる急性毒性の区分は 4 つですが、区分 5 も使用されることがあります。詳細は GHS 文書をご覧ください。

5. 物理化学的危険性の分類およびラベル表示に関して正しいものはどれですか。

- ① すべての混合物について危険性データを取る必要がある
- ② 国連危険物輸送勧告 (TDG) と GHS では危険性クラスと区分は一致している
- ③ 海外への輸送用外装には TDG の絵表示でも GHS の絵表示でも良い
- ④ TDG のラベルには注意喚起語や危険有害性情報はない

【答え】④

①：引火性／可燃性ガス、引火性エアゾール、酸化性ガス、および引火性液体の混合物については推定する方法もあります。物理的危険性については化学品ごとにデータ取る事が推奨されます。②：TDG と GHS には危険性クラスおよび区分が異なる例があります。例えば火薬類で GHS には「不安定爆発物」がありますが、TDG にはありません。他にもいくつか異なる例があります、見つけてください。③：海外への輸送には TDG の絵表示を用いなければなりません。

6. 健康有害性の分類に関して正しいものはどれですか。

- ① GHS の判定基準は全て定量的な実験結果に基づいている
- ② 混合物の健康有害性の分類は既存のデータを用いて行ってよい
- ③ 加算式は発がん性の判定にも有用である
- ④ 危険有害性の判定基準は所管官庁が定めることができる

【答え】②

①：急性毒性のように定量的に決められるものもありますが、発がん性のように証拠の確からしさで決められるものもあります。②：分類に際して混合物のデータがある場合にはそれを用います。無い場合には、つなぎの原則、加算式（急性毒性）、カットオフ値、などの適用を検討します。③：混合物の発がん性はカットオフ値（0.1%）を考慮します。④：基本的に GHS の判定基準は変えることができません、もし変えた場合には GHS ではなくなります。ただし、急性毒性において境界を融合（例えば日本の毒劇法のように区分 1 と区分 2 を一緒にする）させる場合もありうるので、これについては GHS 専門家小委員会でも現在検討中です。

7. 加算式を用いて急性毒性推定値 (ATE_{mix}) を求めてください。

- 物質 A (急性毒性値 10mg/kg) 10%
- 物質 B (急性毒性値 100mg/kg) 20%
- 物質 C (急性毒性値 2,000mg/kg) 70%

答え _____ mg/kg

【答え】 81mg/kg

$$100/\text{ATE}_{\text{mix}} = (10/10) + (20/100) + (70/2,000)$$

$$\text{ATE}_{\text{mix}} = 81$$

8. 水生環境有害性について正しいものはどれですか。

- ① 急性毒性は魚類の 96 時間 LC50、甲殻類の 48 時間 EC50、藻類の 72 時間または 96 時間 EC50 などで決定される
- ② 慢性水生毒性は、急性毒性の分類結果と急速分解性により判定する
- ③ 生物蓄積性の評価には、n・オクタノール/水分配係数と生物濃縮係数(BCF)がある

【答え】 ①、④

②：慢性水生毒性の試験データは非常に少ないので、急性毒性のデータと急速分解性及び生物蓄積性を考慮して、慢性毒性の分類を行います。慢性毒性のデータがある場合にはそれを使用します。

9. 「危険」と「警告」ではどちらがより重大な危険有害性を表しますか。

- ① 危険
- ② 警告

【答え】 ①

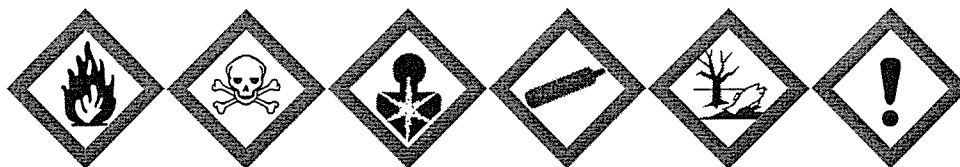
10. ラベルの要素について正しい記述はどれですか。

- ① 絵表示を用いる場合には、危険有害性情報は記載しなくても良い
- ② 危険有害性のクラスごとに、注意喚起語の「危険」又は「警告」を必ずつける
- ③ 国内流通用ラベルの絵表示においては、枠も黒を用いることができる
- ④ GHS で統一された要素以外の情報はラベルに記載してはならない
- ⑤ リスクに基づくラベル表示は全ての健康有害性クラスを対象としている
- ⑥ 営業秘密情報として認められるものは、成分名および含有量である

【答え】 ③、⑥

①：ラベルには注意喚起語、絵表示、危険有害性情報、注意書きのすべてを記載しなければなりません。また、注意書きは多くなるであろうことからラベルサイズに合わせて、化学品の使用者のことを考慮に入れて、選択しても良い事になっています。②：注意喚起語は一つにします。「危険」がある場合には「警告」は記載しません。④：補足情報として他の情報（GHS 以外の重要な情報、法規制など）も記載することができます。⑤：リスクに基づく表示は慢性健康影響（発がん性、生殖毒性、特定標的臓器毒性など）に限られます。⑥：成分名および含有量を記載しない場合でも、これらが持つ有害性については記載しなければなりません。

1 1. 絵表示とそれが表す意味を線で結びなさい。



- | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 発がん性物質 | 眼刺激性物質 | 自然発火性物質 | 生殖毒性物質 | 皮膚感作性物質 | 高圧ガス | 可燃性物質 | 急性毒性物質 区分3 | 吸引性呼吸器有害性物質 | 呼吸器感作性物質 |

【答】(GHS 文書等を参考に自分でチェックしてください。)

1 2. MSDS について正しいものはどれですか。

- ① 大きな項目（製品及び会社名、危険有害性の要約など）数は 20 ある
- ② GHS の危険有害性の判定基準を満たす全ての化学品について作成する
- ③ 感作性を示す成分を含む混合物について、MSDS を作成するためのその成分のカットオフ値は 10%である
- ④ MSDS における危険有害性分類はラベルと違ってても良い
- ⑤ ラベルと同じ危険有害性情報を MSDS にも記載しなければならない

【答え】②、⑤

①：MSDS の大項目は 16 あります。②：混合物としてのデータが無い場合に、成分ごとの危険有害性を考慮して MSDS を作成するための目安（カットオフ値）が与えられています。感作性の場合には 1.0%となっています。これは感作性を示す成分が 1.0%以上含まれていれば、混合物として MSDS を作成するべきであるということを意味します。④：危険有害性の分類結果は MSDS でもラベルでも同じです。ただし消費者製品のラベルでリスク評価に基づいた表示を行うことがあります。⑤：MSDS の大項目の 2 番目（危険有害性の要約）にラベルと同じ内容を記載する事になっています。

1 3. 選択可能方式（Building Block Approach : BBA）の対象となるものはどれですか。

- ① 危険有害性クラス
- ② 危険有害性の区分
- ③ MSDS
- ④ 化学品

【答え】①、② その他は検討中です。

BBAについては現在 GHS 専門家小委員会で議論されていますが、①危険有害性クラスおよび②危険有害性区分を BBA の対象にすることはほぼ合意されています。GHS は危険有害な化学品全てを対象にしているので、化学品そのものが BBA の対象とは考えていなかったのですが、日本の法規制では化学品が BBA の対象となってしまうような事が起こるでしょう。

1 4. ラベルや MSDS を作成しなければならないのは誰ですか。

- ① 国
- ② 事業者
- ③ 学会
- ④ ボランティア

【答え】②

ラベルや MSDS の内容についてはこれらが添付される化学品の供給者に責任があります。さまざまな原料から製品を作る事業者は、原料の供給者に対して詳細な MSDS 等を要求する必要があるでしょう。

1 5. GHS の実施等について正しいのはどれですか。

- ① GHS 勧告は各国にその実施を強制するものである
- ② 世界的な実施目標は 2008 年である
- ③ 毒物及び劇物取締法の対象物質である「劇物」には GHS の「感嘆符」をつけた方が良い
- ④ 改正労働安全衛生法では水生環境有害性も対象としている

【答え】②

①：GHS は強制力の無い勧告です。③：「毒物」及び「劇物」に該当するのは「どくろ」の絵表示です。④：労働安全衛生法では水生環境有害性は対象としていません。

1 6. GHS にはどのような利点があると思いますか？

- ①
- ②
- ③

【答え】たくさんの回答が可能です。ご自身でも考えてみてください。

GHS 文書にあるものは以下の 4 つがあげられています。

- (a) 危険有害性の情報伝達に関する国際的に理解されやすいシステムの導入によって、人の健康と環境の保護が強化される。
- (b) 既存のシステムを持たない国々に対し国際的に承認された枠組みが提供される。
- (c) 化学品の試験および評価の必要性が減少する。
- (d) 危険有害性が国際的に適正に評価され確認された化学品の国際取引が促進される。

日本では以下のようなことが期待できます。

- (a) 危険有害性の範囲が拡大され、その判定基準が統一される
- (b) 現在不足している危険有害性情報が充実する
- (c) 表示対象化学品数が飛躍的に多くなる
- (d) 異なる法律により重複して記載しなければならない項目が整理され、ラベルや MSDS を作成する側にとってもこれを利用する側にとっても合理的でわかりやすい危険有害性情報提供のシステムが構築される
- (e) ラベル要素（形式）が決められ、危険有害性情報がよりわかりやすくなる
- (f) 絵表示が世界共通になることから、日本人が海外に行っても、また外国人が日本に来ても危険有害性情報がある程度理解できるようになる

GHS の絵表示



研究成果一覧

論文発表

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	頁	出版年
T. Morita, M. Hayashi and K. Morikawa	Globally Harmonized System on hazard classification and labeling of chemicals and Other Existing Classification Systems for Germ Cell Mutagens	Genes and Environment	28	141-152	2006
M. Aardema, RD. Snyder, C. Spicer, K. Divi, T. Morita, R.J. Mauthe, DP. Gibson, S. Soelter, PT. Curry, V. Thybaund, G. Lorenzon, D. Marzin, E. Lorge	SFTG international collaborative study on in vitro micronucleus test, III. Using CHO cells	Mutation Research	607	61-87	2006
M. Hayashi, JT. MacGregor, DG. Gatehouse, DH. Blakey, SD. Dertinger, L. Abramsson-Zetterberg, G. Krishna, T. Morita, A. Russo	<i>In vivo</i> erythrocyte micronucleus assay III. Validation and regulatory acceptance of automated scoring and the use of rat peripheral blood reticulocytes, with discussion of non-hematopoietic target cells and a single dose-level limit test	Mutation Research	627	10-30	2007
Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, Jacobs A, Jacobsen SD, Morita T, Nohmi T, O'Donovan MR, Sasaki YF, Sofuni T, Tice R	Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory <i>in vivo</i> tests. I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards	Mutation Research	627	78-91	2007
Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, Jacobs A, Jacobsen SD, Morita T, Nohmi T, O'Donovan MR, Sasaki YF, Sofuni T, Tice R	Report of the IWGT working group on strategy/interpretation for regulatory <i>in vivo</i> tests; II. Identification of <i>in vivo</i> only positive compounds in the bone marrow micronucleus test	Mutation Research	627	92-105	2007

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	頁
城内博	GHS の挑戦	城内博	GHS の挑戦	化学工業 日報社	東京	2006	1-40
城内博	巻頭言 “GHS” の実施と化学物 質管理の潮流		化学工業年 鑑	化学工業 日報社	東京	2006	1-15

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	頁	出版年
城内博	化学品の分類及び表示に関する 世界調和システム	洗濯の科学	51(2)	2-10	2006
城内博	労働衛生工学講座 GHS の概要 およびわが国の対応	作業環境	27(5)	51-59	2006
城内博	ハザードコミュニケーションに おける GHS 導入の意義と期待	安全と健康	57(11)	24-29	2006
城内博	化学品の分類・表示制度 GHS の 日本での導入における期待	化学物質と環境	78	9-10	2006
城内博	現場でどう使う GHS	労働の科学	3月号	13-16	2007

学会発表

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	頁	出版年
森田健、石光進、 小嶋 靖、佐々木 史歩、森川馨	化学物質の GHS 分類に 有用な毒性情報	第 33 回日本トキ シコロジ学会			2006
M.Hayashi, A. Hirose, E. Kamata, H. Akiyama, M. Takahashi, T. Morita and M Ema	Development of <i>in silico</i> genotoxicity evaluation system on Salmonella microsome mutation and <i>in vitro</i> chromosomal aberration for existing industrial chemicals in Japan	37 th USEMS Meeting (September 2006, Vancouver)			2006
Takeshi Morita	Rodent bone marrow micronucleus test unique positives and their implications	35 th JEMS Meeting (November 2006, Sakai)			2006
M.Hayashi, A. Hirose, E. Kamata, H. Akiyama, M. Takahashi, M Ema and T Morita	Development of <i>in silico</i> genotoxicity evaluating system for chromosomal aberration on existing industrial chemicals	35 th JEMS Meeting (November 2006, Sakai)			2006

石光進、森田健、 佐々木史歩、小嶋 靖、森川馨	化学物質の GHS 分類実 施における一考察	日本薬学会第 127 年回、富山 (2007.3)			2007
宮川宗之	GHS の概要	第 36 回安全工学 シンポジウム講演 予稿集		77-80	2006
城内博	わが国のハザードコミュ ニケーションの現状と GHS への期待	2006、安全工学シ ンポジウム 2006 講演予稿集、81-82		81-82	2006

その他

- ・ GHS 教育ツール CD 「化学品の分類及び表示に関する世界調和システム」

Commentary

Globally Harmonized System on Hazard Classification and Labeling of Chemicals and Other Existing Classification Systems for Germ Cell Mutagens

Takeshi Morita^{1,3}, Makoto Hayashi² and Kaoru Morikawa¹

¹Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals,

²Division of Genetics and Mutagenesis, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

(Received August 8, 2006; Revised August 26, 2006; Accepted August 28, 2006)

The Globally Harmonized System (GHS) on hazard classification and labeling of chemicals will be implemented globally by 2008. The GHS includes (a) harmonized criteria for classifying chemicals and chemical mixtures according to their health, environmental and physical hazards, and (b) harmonized hazard communication elements, including requirements for labeling and safety data sheets. Germ cell mutagenicity is included in the GHS health hazard classes in addition to carcinogenicity. This means increased significance for then results of genetic toxicology testing for the classification of chemicals. GHS requires the classification of chemicals if they are germ cell mutagens (categories 1A, 1B and 2) or not. Several classification systems for germ cell mutagens have been proposed in the EU, Germany, US, Canada, in advance of the adoption of the GHS. In this paper, these classification systems including GHS are introduced and summarized to provide the basis of the hazard classification of germ cell mutagens. Though the objectives, target audiences and criteria of these classification systems are different, the GHS will become standard for hazard classification. Hazard classification is a significant first step in risk communication. Further development of risk evaluation criteria and communication on germ cell mutagens is expected.

Key words: GHS, hazard classification, germ cell mutagenicity, germ cell mutagens

Introduction

The Globally Harmonized System (GHS) of classification and labeling of chemicals is a single, globally harmonized system to address classification of chemicals, labelling, and safety data sheets, which has been developed by the United Nations (UN). The GHS document has been prepared and published by the secretariat of the United Nations Economic Commission for Europe (1,2). The GHS covers all hazardous chemicals except for pharmaceuticals, food additives, cosmetics, and pesticide residues in food in terms of labeling at the point of intentional intake. The GHS is

based on currently available data and thus compliance with these criteria will not require retesting of chemicals for which acceptable test data already exists.

The goal of the GHS is to identify the intrinsic hazards found in chemicals and chemical mixtures and to convey the information about these hazards to the target audiences including consumers, workers, transport workers, and emergency responders. The World Summit on Sustainable Development in Johannesburg on 4th September, 2002 encouraged countries to implement the GHS as soon as possible with a view to having the system fully operational by 2008. In Japan, an inter-ministerial committee was organized in 2001 to share information about the GHS among ministries and to play a pivotal role in the UN-Subcommittee. Seven government offices, *i.e.*, Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), Ministry of Economy, Trade and Industry (METI), Ministry of the Environment (MOE), Ministry of Internal Affairs and Communications (MIC), Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries (MAFF), Ministries of Land Infrastructure and Transport (MLIT) and Ministry of Foreign Affairs (MOFA), and experts from national laboratories and industries participated in the committee. The committee's activities include: (i) translation of the GHS into Japanese (3); (ii) information sharing among ministries with respect to the relevant domestic laws; (iii) classification of chemicals under each relevant domestic law (4); and (iv) deliberation on the agenda items and documents of the UN Sub-Committee meetings and decision-making about the Japanese position.

The GHS includes the following two elements: harmonized criteria for classifying substances and mixtures according to their health (10 hazard classes),

³Correspondence to: Takeshi Morita, Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan. Tel: +81-3-3700-1141, Fax: +81-3-3700-1483, E-mail: morita-tk@nihs.go.jp

environmental (1 hazard class) and physical hazards (16 hazard classes); and harmonized hazard communication elements, including requirements for labeling and safety data sheets. The GHS requests classification of the following 10 hazard classes in health hazard, *i.e.*, (i) acute toxicity, (ii) skin corrosion/irritation, (iii) serious eye damage/eye irritation, (iv) respiratory or skin sensitization, (v) germ cell mutagenicity, (vi) carcinogenicity, (vii) reproductive toxicity, (viii) specific target organ systemic toxicity—single exposure, (ix) specific target organ systemic toxicity—repeated exposure, and (x) aspiration hazard.

It is striking that not mutagenicity per se but germ cell mutagenicity specifically is included in GHS health hazard class in addition to carcinogenicity. The GHS focuses on heritable effects by mutagens. Several classification systems of mutagens or germ cell mutagens have been proposed from European Union (EU), Germany, United States of America (US), Canada, etc. The criteria for germ cell mutagens of GHS and other systems are reviewed and summarized to aid understanding of the control of chemicals by these regulations.

Classification Systems for Germ Cell Mutagens

Classification systems for mutagens or germ cell mutagens in GHS, EU, Germany, USA, Canada, and Japan are described below.

GHS: In the GHS (2), the term “mutation” applies both to heritable genetic changes that may be manifested at the phenotypic level and to the underlying DNA modifications when known (including, for example, specific base pair changes and chromosomal translocations). The term “mutagenic” and “mutagen” will be used for chemicals giving rise to an increased occurrence of mutations in populations of cells and/or organisms. The more general terms “genotoxic” and “genotoxicity” apply to chemicals or processes which alter the structure, information content, or segregation of DNA, including those which cause DNA damage by interfering with normal replication processes, or which in a non-physiological manner (temporarily) alter its replication.

In order to achieve classification, GHS states that ‘Test results are considered from experiments determining mutagenic and/or genotoxic effects in germ and/or somatic cells of exposed animals. The system is hazard based, classifying chemicals on the basis of their intrinsic ability to induce mutations in germ cells. The scheme is, therefore, not meant for the (quantitative) risk assessment of chemical substances. Classification for heritable effects in human germ cells is made on the basis of well conducted, sufficiently validated tests, preferably as described in OECD Test Guidelines. Evaluation of the test results should be done using expert judgment and all the available evidence should be

weighed for classification. The classification of individual substances should be based on the total weight of evidence available, using expert judgment. In those instances where a single well-conducted test is used for classification, it should provide clear and unambiguously positive results. If new, well validated, tests arise these may also be used in the total weight of evidence to be considered. The relevance of the route of exposure used in the study of the chemical compared to the route of human exposure should also be taken into account.’

The criteria for classification of germ cell mutagens places chemicals in one of three categories, category 1 being used for chemicals known to induce heritable mutations (category 1A) or known to be regarded as if they induce heritable mutations in germ cells of humans (category 1B); category 2 for chemicals which cause concern for humans owing to the possibility that they may induce heritable mutations in the germ cells of humans (2). The criterion for category 1A is positive evidence from human epidemiological studies. The criteria for category 1B are as follows: (i) positive result(s) from *in vivo* heritable germ cell mutagenicity tests in mammals; or (ii) positive result(s) from *in vivo* somatic cell mutagenicity tests in mammals, in combination with some evidence that the substance has the potential to cause mutations to germ cells. This supporting evidence may, for example, be derived from mutagenicity/genotoxic tests in germ cells *in vivo*, or by demonstrating the ability of the substance or its metabolite(s) to interact with the genetic material of germ cells; or (iii) positive results from tests showing mutagenic effects in the germ cells of humans, without demonstration of transmission to progeny; for example, an increase in the frequency of aneuploidy in the sperm cells of exposed people. The criteria for category 2 are positive evidence obtained from experiments in mammals and/or in some cases from *in vitro* experiments, obtained from: (i) somatic cell mutagenicity tests *in vivo*, in mammals; or (ii) other *in vivo* somatic cell genotoxicity tests which are supported by positive results from *in vitro* mutagenicity assays. In addition, following criteria are included as *Note*: Chemicals which are positive in *in vitro* mammalian mutagenicity assays, and which also show chemical structure activity relationship to known germ cell mutagens, should be considered for classification as Category 2 mutagens.

If there are not enough data for the evaluation of mutagenicity of the chemical, it regards as “classification not possible” (Fig. 1). If there is no concern of induction of heritable mutations in the germ cells of humans or insufficient evidence for inclusion in category 1 or 2, the chemicals are regarded as “not classified”. Hazard categories and their criteria for germ cell mutagens in GHS are summarized in Table 1. For classification of chemical mixtures, the mixture will be

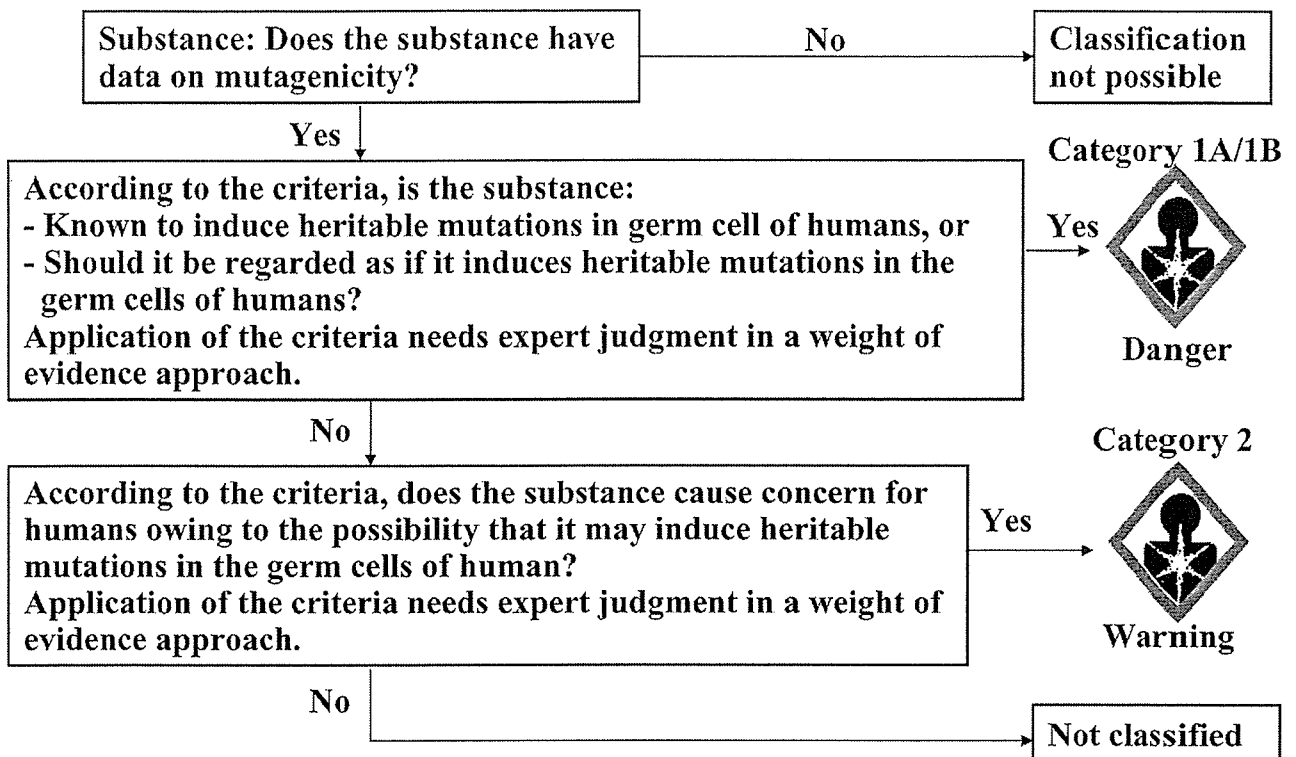


Fig. 1. Decision logic for the classification of germ cell mutagens in GHS (2)

classified as a mutagen when at least one ingredient has been classified as a category 1 or category 2 mutagen and is present at or above the cut-off value/concentration limits below for category 1 ($\geq 0.1\%$) or category 2 ($\geq 1.0\%$), respectively.

European Union (EU): The criteria for classification of mutagens in EU are described in Commission directive (5, 6). There are three categories: substances known to be mutagenic to human (category 1) for which there is sufficient evidence to establish a causal association between human exposure to the chemical and heritable genetic damage; substances which should be regarded as if they were mutagenic to human (category 2) for which there is sufficient evidence to provide a strong presumption that human exposure to the chemical may result in the development of heritable genetic damage, generally on the basis of appropriate animal studies and other relevant information; substances which cause concern for humans owing to possible mutagenic effect (category 3) for which there is evidence from appropriate mutagenicity studies, but it is insufficient to place the substance in category 2. EU criteria for classification of chemicals are summarized in Table 2.

This system is primarily based on intrinsic hazard, despite the statement in the Annex (7) that 'the object of classification is to identify all the physicochemical, toxicological and ecotoxicological properties of sub-

stances and preparations which may constitute a risk during normal handling or use' (4).

Germany: Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK) Commission in Germany proposed 5 categories for classification of germ cell mutagens at the workplace (8, 9). These are germ cell mutagens which have been shown to increase the mutant frequency in the progeny of exposed humans (category 1); germ cell mutagens which have been shown to increase the mutant frequency in the progeny of exposed mammals (category 2); chemicals which have been shown to induce genetic damage in germ cells of humans and/or animals, or which produce mutagenic effects in somatic cells of mammals *in vivo* and the chemicals have been shown to reach the germ cells in an active form (category 3A); chemicals which are suspected of being germ cell mutagens because of their genotoxic effects in mammalian somatic cells *in vivo*; in exceptional cases, chemicals for which there are no *in vivo* data but which are clearly mutagenic *in vitro* and structurally related to known *in vivo* mutagens (category 3B); and germ cell mutagens, the potency of which is considered to be so low that, provided the MAK value (Maximum Concentration at the Workplace) is observed, their contribution to genetic risk for man is expected not to be significant (category 5). Category 4 is not applicable in germ cell mutagenicity because this classification system has been