ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 57453— 2017

РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ КРИТЕРИЕВ КЛАССИФИКАЦИИ ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ НА ОРГАНИЗМ

Канцерогенность

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2019

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Техническим комитетом по стандартизации ТК 339 «Химическая безопасность веществ и материалов»

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 апреля 2017 г. № 332-ст

4 В настоящем стандарте реализованы положения международного документа «Руководство по применению критериев CLP. Руководство к Регламенту (ЕС) № 1272/2008 по классификации, маркировке и упаковке (CLP) веществ и смесей, версия 4.1, июнь 2015» (Guidance on the Application of the CLP Criteria, Guidance to Regulation (EC) № 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures, Version 4.1, June 2015)

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

6 ПЕРЕИЗДАНИЕ. Июнь 2019 г.

Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (www.gost.ru)

© Стандартинформ, оформление, 2017, 2019

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 1
4 Классификация опасности канцерогенов 2
5 Классификация опасности смесевой химической продукции, содержащей канцерогены 2
5.1 Общие принципы классификации опасности смесевой химической продукции 2
5.2 Расчетный метод классификации опасности смесевой химической продукции, содержащей канцерогены 2
6 Выбор наиболее подходящих данных 3
6.1 Общие сведения 3
6.2 Показатели, принимаемые во внимание при интерпретации данных 3
6.3 Данные по результатам воздействия на человека 4
6.4 Данные лабораторных испытаний *in vivo* 4
6.5 Иные сведения и данные, полученные с помощью теоретических подходов 5
Библиография 6

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ КРИТЕРИЕВ КЛАССИФИКАЦИИ ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ НА ОРГАНИЗМ

Канцерогенность

Guidance on the application of the criteria of chemicals classification for health hazard. Carcinogenicity

Дата введения — 2018—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт содержит руководящие принципы по выбору наиболее подходящих данных и применению критериев классификации опасности канцерогенов.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 32419 Классификация опасности химической продукции. Общие требования

ГОСТ 32423—2013 Классификация опасности смесевой химической продукции по воздействию на организм

ГОСТ 32647 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Комбинированные исследования хронической токсичности и канцерогенности

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учетом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **канцероген** (carcinogen): Химическая продукция, воздействие которой вызывает злокачественные новообразования (рак) или приводит к ускорению их развития.

3.2 **канцерогенность** (carcinogenicity): Способность химической продукции вызывать мутации (изменения генетической структуры клетки), которые могут привести к развитию злокачественных новообразований (опухолей).

3.3 **испытания *in vivo*** (*in vivo* test): Испытания, при проведении которых в качестве тест-систем используют живую ткань при живом организме. Клинические испытания и исследования на животных являются формами испытаний *in vivo*.

Издание официальное

4 Классификация опасности канцерогенов

4.1 Классификация опасности канцерогенов основана на присущих химической продукции свойствах и не дает информации о степени вероятности заболевания человека раком в случае использования этой продукции.

4.2 Критерии классификации опасности канцерогенов установлены в ГОСТ 32419 и ГОСТ 32423.

4.3 Канцерогены относят к одному из двух классов опасности в соответствии с таблицей 1.

Таблица 1 — Классы опасности канцерогенов

Класс опасности		Критерий определения класса опасности химической продукции
1	Подкласс 1А	Достаточные доказательства канцерогенности для человека, приведенные в эпидемиологических исследованиях
	Подкласс 1В	Ограниченные доказательства канцерогенности для человека в сочетании с достаточными доказательствами канцерогенности для животных или достаточные доказательства канцерогенности для животных, усиленные поддерживающими данными
2		Ограниченные доказательства канцерогенности для человека и/или животных, которые являются недостаточно убедительными для отнесения данной химической продукции к классу 1

4.4 Критерии применимы для классификации опасности как индивидуальных химических веществ, так и смесевой химической продукции в случае наличия данных по смеси в целом.

5 Классификация опасности смесевой химической продукции, содержащей канцерогены

5.1 Общие принципы классификации опасности смесевой химической продукции

5.1.1 Общие принципы классификации опасности смесевой химической продукции, в том числе содержащей канцерогены, установлены в разделе 4 ГОСТ 32423—2013.

5.1.2 Критерии классификации опасности смесевой химической продукции в отношении канцерогенного действия при наличии экспериментальных данных по смеси в целом представлены в таблице 1.

5.1.3 При отсутствии экспериментальных данных по смеси в целом применяют принципы интерполяции, изложенные в разделе 6 ГОСТ 32423—2013, за исключением принципа увеличения концентрации компонентов смеси, отнесенных к более высокому классу опасности, и интерполяции внутри одного класса опасности.

5.1.4 В случае отсутствия экспериментальных данных по смеси в целом, а также информации, которая позволила бы использовать применимые принципы интерполяции, для классификации опасности применяют методы оценки опасности на основе известной информации по отдельным компонентам смеси.

5.2 Расчетный метод классификации опасности смесевой химической продукции, содержащей канцерогены

5.2.1 Смесь классифицируют как химическую продукцию, обладающую канцерогенным действием, если она содержит как минимум один компонент, обладающий данным видом опасности, в концентрации, равной или превышающей пределы, указанные в таблице 2.

Таблица 2 — Концентрационные пределы компонентов, входящих в состав смеси, позволяющие классифицировать ее как канцероген

Класс опасности компонентов	Суммарная концентрация компонентов *C*, %, позволяющая отнести смесь к канцерогену следующих классов опасности		
	1А	1В	2
Канцероген класса 1А	$C \geq 0,1$	—	—
Канцероген класса 1В	—	$C \geq 0,1$	—
Канцероген класса 2	—	—	$C \geq 0,1$

5.2.2 Пределы концентраций, указанные в таблице 2, применимы к веществам как в твердом и жидком агрегатном состоянии (массовые %), так и в газообразном (объемные %).

5.2.3 Классификацию опасности канцерогенного действия смесевой химической продукции осуществляют как при наличии данных по всем компонентам данной смеси, так и по некоторым компонентам.

6 Выбор наиболее подходящих данных

6.1 Общие сведения

6.1.1 Классификацию опасности химической продукции по канцерогенному действию проводят с учетом совокупности всей информации в отношении данного вида опасности, включая наличие рассматриваемого химического вещества в перечне канцерогенных веществ, утвержденном на национальном и/или международном уровне.

Примеры

1 СанПиН 1.2.2353 [1].

2 СанПиН 1.2.2834 [2].

3 Монография по оценке канцерогенного риска для человека Международного агентства по изучению рака.

6.1.2 При использовании результатов классификации опасности в соответствии с другими системами необходимо учитывать критерии, лежащие в их основе. Пример эквивалентного соотнесения результатов классификации опасности согласно Международному агентству по изучению рака (МАИР) и классам опасности в соответствии с ГОСТ 32419 приведен в таблице 3.

Таблица 3 — Эквивалентное соотнесение результатов классификации опасности согласно МАИР и ГОСТ 32419

Классификация опасности согласно МАИР	Классификация опасности согласно ГОСТ 32419
Канцероген группы 1	Канцероген класса 1А
Канцероген группы 2А	Канцероген класса 1В
Канцероген группы 2В	Канцероген класса 2

6.2 Показатели, принимаемые во внимание при интерпретации данных

6.2.1 Основными показателями, которые следует принимать во внимание при интерпретации имеющихся данных, являются:

- тип опухоли и накопленные знания в ее отношении;
- многостадийность реакции;
- развитие поражений в направлении злокачественности;
- уменьшение латентного периода опухоли.

6.2.2 Дополнительными показателями, которые следует принимать во внимание при интерпретации имеющихся данных, являются:

- наличие реакции у представителей одного или обоих полов.

Примечание — Воздействия, наблюдаемые на испытуемых видах одного пола, могут быть менее убедительными, чем воздействия, наблюдаемые на испытуемых обоих полов, до тех пор, пока не проявляется четкое патолого-физическое различие, соответствующее механизму воздействия вещества, объясняющего реакцию на это вещество только одного пола;

- наличие реакции у одного или нескольких видов;
- наличие или отсутствие структурной схожести по отношению к химическому веществу, для которого существуют фактические подтверждения канцерогенности;
- путь поступления в организм.

Примечание — При оценке показателя следует учитывать:
- доказанное отсутствие канцерогенности при других путях поступления;
- развитие канцерогенности только в случае местных аппликаций;
- степень соответствия описанного в исследовании или ином надежном источнике данных пути поступления в организм преимущественному пути воздействия данной химической продукции на организм человека и т. д.:

- сравнение абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции между подопытными животными и людьми;
- возможность ошибочных выводов по результатам испытаний при высоких токсических дозах.

Пример — Развитие опухоли является вторичным эффектом гибели клеток с развитием регенеративной гиперплазии;

- механизм проявления и его значимость для людей.

Пример — Негенотоксичный механизм проявления может включать хроническую цитотоксичность со стимуляцией роста, что способствует ускорению развития опухолей.

6.3 Данные по результатам воздействия на человека

6.3.1 При классификации опасности химической продукции в качестве канцерогена в первую очередь рассматривают имеющиеся данные в отношении воздействия на человека. Такие сведения могут быть приведены в эпидемиологических исследованиях, тематических отчетах, экспертных заключениях, медицинской и справочной литературе и иных надежных источниках.

6.3.2 При интерпретации имеющихся данных в отношении человека следует оценить их статистическую значимость, адекватность в отношении экспозиции и наличие сопровождающих факторов, которые могут повлиять на результат, в том числе воздействие других химических веществ.

6.3.3 Достаточным доказательством канцерогенности для человека является установленная в результате исследований на людях причинная связь между воздействием химической продукции на организм и развитием рака, в которых с достаточной уверенностью могут быть исключены случайный фактор, погрешность или ошибки.

6.3.4 Ограниченным доказательством канцерогенности для человека является наблюдаемая в результате исследований на людях причинная связь между воздействием химической продукции на организм и развитием рака, в которых случайный фактор, погрешность или ошибки не могут быть исключены с достаточной уверенностью.

6.4 Данные лабораторных испытаний *in vivo*

6.4.1 При проведении классификации опасности рассматривают результаты экспериментов, определяющих канцерогенное действие у подвергшихся воздействию животных.

6.4.2 В целях классификации опасности используют только надежные данные (т. е. полученные из проверенных источников) по результатам лабораторных испытаний, которые были проведены надлежащим образом и в соответствии с международно признанными и/или утвержденными на национальном уровне методиками.

Примеры

1 Комбинированные исследования хронической токсичности и канцерогенности в соответствии с ГОСТ 32647.

2 Испытания по оценке канцерогенной активности [3].

6.4.3 Достаточным доказательством канцерогенности у подопытных животных является установленная причинная связь между воздействием химической продукции и возросшей частотностью злокачественных новообразований у двух или более видов животных или в ходе двух или более незави-

симых исследований одного вида, проведенных в различное время и в различных лабораториях или в соответствии с разными процедурами испытаний.

6.4.4 Однократное правильно проведенное испытание *in vivo* может быть сочтено достаточным доказательством канцерогенности для животных, если злокачественное новообразование возникает в необычной степени в отношении частотности, места, вида опухоли или возраста с самого начала.

6.4.5 Ограниченным доказательством канцерогенности у подопытных животных являются свидетельства, полученные в результате единственного испытания или испытания, надежность и степень соответствия методике которого вызывают сомнения.

6.4.6 При классификации опасности химической продукции поддерживающими данными признают достоверные положительные результаты краткосрочных испытаний, в том числе на мутагенность.

6.4.7 Поскольку развитие доброкачественных новообразований является одной из стадий канцерогенеза, свидетельства возникновения у подопытных животных только доброкачественных опухолей также учитывают при классификации опасности, т. к. они служат ограниченным доказательством канцерогенности.

6.4.8 Определенные типы опухолей, обнаруженные у подопытных животных, могут быть связаны со специфическими токсико-кинетическими или токсико-динамическими характеристиками и не образуются в организме человека.

Пример — Опухоль почки у мужских особей крыс, связанных с α2u-глобулиновой нефропатией, не возникает в организме человека.

6.4.9 Исключение определенного типа опухолей из рассмотрения при классификации опасности должно быть научно обоснованным.

Пример — Возникновение опухолей только в тканях, не имеющих аналогов в организме человека (злокачественные новообразования желез Зимбала у подопытных крыс).

6.4.10 Воздействия, наблюдаемые на испытуемых видах одного пола, могут быть менее убедительными, чем воздействия, наблюдаемые на испытуемых обоих полов, до тех пор, пока не проявляется четкое патолого-физическое различие, соответствующее механизму воздействия вещества, объясняющего реакцию на это вещество испытуемого только одного пола.

6.5 Иные сведения и данные, полученные с помощью теоретических подходов

6.5.1 При классификации опасности следует учитывать данные о физико-химических, токсико-кинетических и токсико-динамических свойствах вещества, а также любую имеющуюся информацию о химических аналогах, т. е. данные о зависимости «структура — активность».

6.5.2 В связи с тем, что генетические явления занимают центральное место в общем процессе развития рака, положительные результаты испытаний *in vivo* химической продукции на мутагенность служат косвенным свидетельством ее канцерогенной активности.

6.5.3 При отсутствии экспериментальных данных решение об отнесении химической продукции к одному из двух классов опасности по канцерогенному действию может быть принято с использованием следующих теоретических подходов:

- методология QSAR (Quantitative Structure — Activity Relationship, или «количественное соотношение структура — активность»), которая основана на построении моделей, позволяющих по описанию структуры химического вещества предсказывать его свойства, в том числе канцерогенную активность;
- метод структурных аналогов (read-across), который позволяет предсказать канцерогенное действие химического вещества на основе доступных сведений о канцерогенном действии одного или нескольких структурно сходных веществ. Метод применим при наличии подтверждающих доказательств канцерогенной активности, полученных при рассмотрении других важных факторов, таких как формирование общих значительных метаболитов, например для родственных бензидину красителей.

6.5.4 Теоретические подходы для оценки канцерогенного действия предназначены для сокращения количества испытаний, проводимых на животных, и могут быть использованы при условии достаточного обоснования.

Библиография

[1] СанПиН 1.2.2353-08 — Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности

[2] СанПиН 1.2.2834-11 — Дополнения и изменения № 1 к СанПиН 1.2.2353-08 «Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности»

[3] Руководящий принцип ОЭСР 451 (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Test № 451) — Испытания по оценке канцерогенной активности (Carcinogenicity Studies)

УДК 620.26:006.74 ОКС 13.100 Т58

Ключевые слова: критерии, классификация опасности, химическая продукция, воздействие на организм, канцерогенность

Редактор *Г.Н. Симонова*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *Е.Д. Дульнева*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 10.06.2019. Подписано в печать 29.07.2019. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,26.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» для комплектования Федерального информационного фонда стандартов, 117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
www.gostinfo.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru