

# 第 3 部分

## 健康 危 險



## 第 3.1 章

### 急性毒性

#### 3.1.1 定义

急性毒性是指在单剂量或在 24 小时内多剂量口服或皮肤接触一种物质，或吸入接触 4 小时之后出现的有害效应。

#### 3.1.2 物质分类标准

3.1.2.1 化学品可按照下表所列的数值极限标准，根据口服、皮肤或吸入途径的急性毒性划入五种毒性类别之一。急性毒性值用(近似)LD<sub>50</sub> 值(口服、皮肤)或 LC<sub>50</sub> 值(吸入)表示或用急性毒性估计值(ATE)表示。说明性注释列在表 3.1.1 之后。

表 3.1.1: 急性毒性危险类别和定义各个类别的急性毒性估计值(ATE)

接触途径	第 1 类	第 2 类	第 3 类	第 4 类	第 5 类
口服 (mg/kg 体重) 见: 注释 (a)	5	50	300	2000	5000
皮肤(mg/kg 体重) 见: 注释 (a)	50	200	1000	2000	见注释(f)中的详细标准
气体 (ppmV) 见: 注释 (a) 注释 (b)	100	500	2500	5000	
蒸气 (mg/l) 见: 注释 (a) 注释 (b) 注释 (c) 注释 (d)	0.5	2.0	10	20	
粉尘和烟雾 (mg/l) 见: 注释 (a) 注释 (b) 注释 (e)	0.05	0.5	1.0	5	

注: 气体浓度以体积百万分率表示(ppmV)。

表 3.1.1 注释:

- (a) 用于对一种物质或一种混合物的成分进行分类的急性毒性估计值(ATE) 根据下列数值推算:
- 可得到的 LD<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub> 值,
  - 表 3.1.2 中与一个范围试验结果有关的适当换算数值, 或
  - 表 3.1.2 中与一个分类类别有关的适当换算数值。
- (b) 表中的吸入临界值以 4 小时试验接触为基础。根据 1 小时接触产生的现有吸入毒性数据的转换, 对于气体和蒸气, 应除以因子 2, 对于粉尘和烟雾, 应除以因子 4;
- (c) 现已认识到, 一些管理制度可使用饱和蒸气浓度作为附加要素, 以提供特定的健康和安全保护。(例如《联合国关于危险货物运输的建议书》);
- (d) 一些化学品的试验环境不仅仅是蒸气, 而是由液相和气相混合物组成。其它化学品的试验环境可能由接近气相的蒸气组成。在后一种情况下, 分类应以 ppmV 为基础, 如下所示: 第 1 类(100ppmV)、第 2 类(500ppmV)、第 3 类(2500ppmV)、第 4 类(5000ppmV)。
- “粉尘”、“烟雾”和“蒸气”等术语的定义如下:
- 粉尘指物质或混合物的固态粒子悬浮在一种气体中(通常是空气);
  - 烟雾指物质或混合物的液滴悬浮在一种气体中(通常是空气);
  - 蒸气指物质或混合物从其液体或固体状态释放出来的气体形态。
- 粉尘通常是通过机械工序形成的。烟雾通常是由过饱和蒸气凝结形成的或通过液体的物理剪切作用形成的。粉尘和烟雾的大小通常从小于 1 微米到约 100 微米。
- (e) 应审查粉尘和烟雾值, 使之适应经合发组织试验准则将来在产生、维持和测量吸入形式的粉尘和烟雾浓度上的技术限制方面的任何变化;
- (f) 第 5 类的标准旨在识别急性毒性危险相对较低, 但在某些环境下可能对易受害人群造成危险的物质。这些物质的口服或皮肤 LD<sub>50</sub> 的范围预计为 2000-5000mg/kg 体重, 吸入途径为当量剂量。第 5 类的具体标准为:
- (一) 如果现有的可靠证据表明 LD<sub>50</sub> (或 LC<sub>50</sub>) 在第 5 类的数值范围内, 或者其它动物研究或人类毒性效应表明对人类健康有急性影响, 那么该物质划入此类别。
  - (二) 通过对数据进行归纳、评估或测量, 将物质划入此类别, 但前提是没有充分理由将物质划入更危险的类别, 并且:
    - 现有的可靠信息表明对人类有显著的毒性效应; 或者
    - 当以口服、吸入或皮肤途径进行试验, 剂量达到第 4 类的值时, 观察到任何致命性; 或者
    - 当进行试验, 剂量达到第 4 类的值时, 专家判断证实有显著的毒性临床征象(腹泻、毛发竖立或未修饰外表除外); 或者
    - 专家判断证实, 在其它动物研究中, 有可靠信息表明可能出现显著急性效应。

为保护动物，不应在第 5 类范围内对动物进行试验，只有在这样的试验结果与保护人类健康直接相关的可能性非常大时，才应考虑进行这样的试验。

3.1.2.2 业已制定统一的急性毒性分类制度，以适应现有各制度的需要。化学品方案统一化学分类制度协调组制定的一项基本原则是“统一是指为化学品危险分类和公示建立一个共同和一致的基础，以便在此基础上选择与运输方式、消费者、工人和环境保护有关的适当要素。”为此目的，急性毒性方案包括五个类别。

3.1.2.3 评估口服和吸入途径急性毒性的首选试验物种是大鼠，而评估急性皮肤毒性的首选试验物种是大鼠或兔子。在根据统一制度对这些化学品重新分类时，应认可在现有制度下已经产生的化学品分类试验数据。如果拥有多个动物物种的急性毒性试验数据，则应运用科学判断，在有效、良好实施的试验中选出最适当的 LD<sub>50</sub> 值。

3.1.2.4 第 1 类是最高毒性类别，其临界值(见表 3.1.1)当前主要由运输部门用于包装组分类。

3.1.2.5 第 5 类适用于急性毒性相对较低，但在某些环境下可能对易受害人群产生危险的化学品。在表 3.1.1 以外，也提供了第 5 类物质的识别标准。这些物质的口服或皮肤 LD<sub>50</sub> 值的范围预计为 2,000-5,000mg/kg 体重，吸入接触途径为当量剂量<sup>1</sup>。出于保护动物的考虑，不应在第 5 类范围内对动物进行试验，只有在这样的试验结果与保护人类健康直接相关的可能性非常大时，才应考虑进行这样的试验。

### 3.1.2.6 关于吸入毒性的特别考虑事项

3.1.2.6.1 吸入毒性值以实验室动物的 4 小时试验为基础。当试验值用 1 小时接触试验获得时，将 1 小时试验值除以一个因子就可以换算成 4 小时等效值，对气体和蒸气来说，因子为 2，对粉尘和烟雾来说，因子为 4。

3.1.2.6.2 吸入毒性的单位是吸入物质形状的函数。粉尘和烟雾值表示为 mg/l。气体值表示为 ppmV。由于对蒸气进行试验很困难(一些蒸气由液相和气相混合物组成)，表中提供的值的单位为 mg/l。但是，对于接近气相的蒸气，分类应以 ppmV 为基础。随着吸入试验方法的更新，经合发组织和其它试验准则方案将需要比照烟雾，对蒸气进行界定，提高其明确程度。

3.1.2.6.3 蒸气吸入值旨在用于所有部门的急性毒性分类。运输部门还将化学品的饱和蒸气浓度作为针对包装组的化学品分类的附加要素。

3.1.2.6.4 对粉尘和烟雾进行高毒性归类时，使用明确的数值非常重要。平均质量气动直径(MMAD)为 1 到 4 微米的吸入颗粒将在大鼠呼吸道的所有区域沉积。这种颗粒尺寸范围对应于大约 2mg/l 的最大剂量。为使动物试验能适用于人类接触，大鼠试验中使用的粉尘和烟雾最好处于该范围内。表中粉尘和烟雾的临界值可用于明确区分不同试验条件下测量的毒性范围广泛的物质。未来必须对粉尘和烟雾值进行审查，以适应将来经合发组织或其他试验准则在产生、保持、测量吸入形式的粉尘和烟雾浓度上的技术限制方面的任何变化。

---

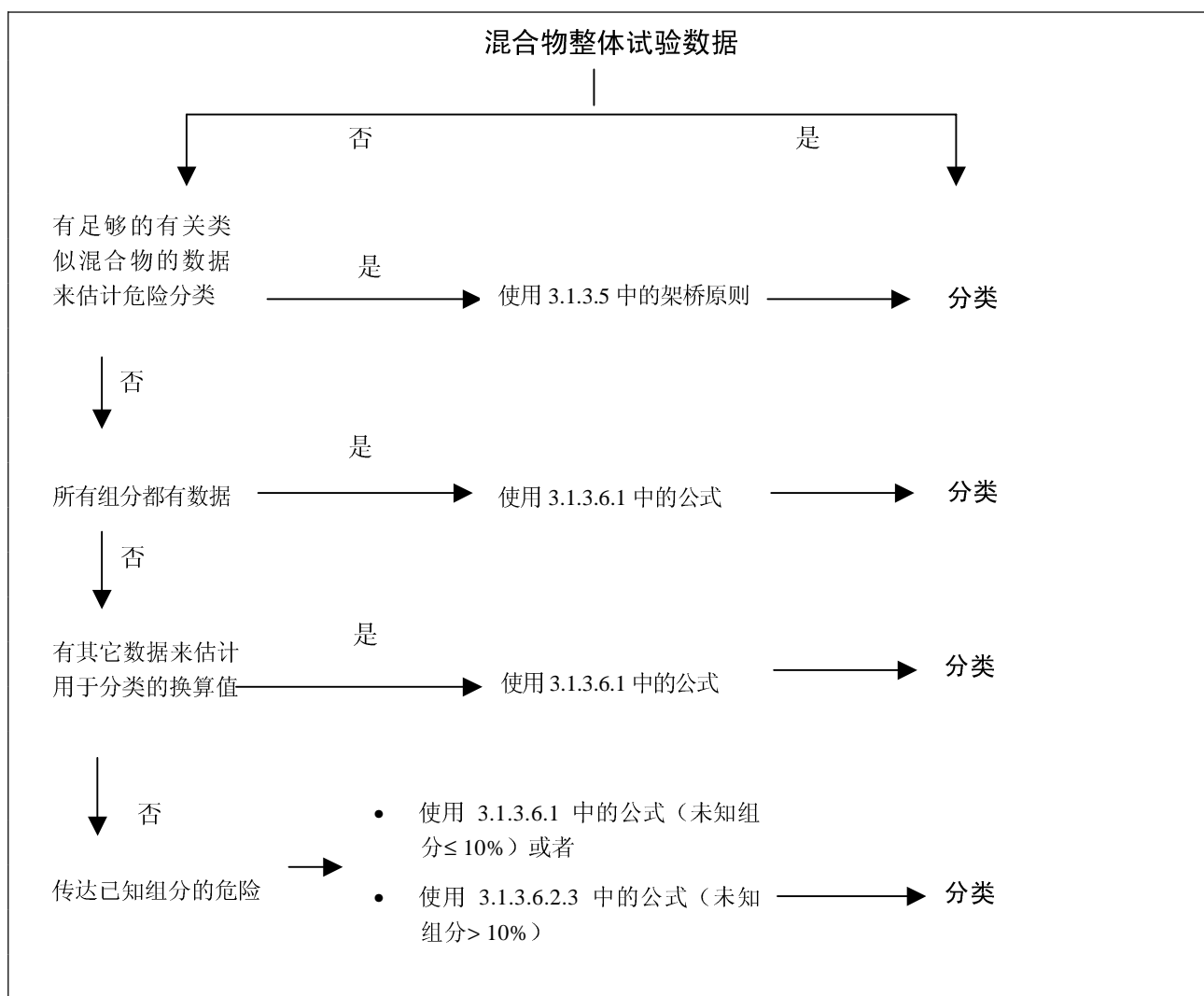
<sup>1</sup> 第 5 类的吸入值指导：经合发组织统一分类和标签工作队并没有在上述表 3.1.1 中纳入急性吸入毒性第 5 类的数值，而是规定了口服或皮肤途径 2,000-5,000mg/kg 体重范围的“当量”剂量(见表 3.1.1 注(f))。在一些制度中，主管当局可以规定该数值。

3.1.2.6.5 除了吸入毒性的分类外，如果可得的数据表明毒性的作用原理是物质或混合物的腐蚀性，有些当局也可能选择把它归类为“呼吸道腐蚀”。呼吸道腐蚀性的确定方法与皮肤腐蚀性一样：在单次有限期间的接触后测量呼吸道组织的损坏情况；这包括粘膜的损坏情况。腐蚀性的评估可以根据专家利用下述证据所作的判断：人类和动物经验、现有(体外)数据、PH 值、从类似物质得到的资料或任何其他有关数据。

### 3.1.3 混合物分类标准

3.1.3.1 物质分类标准使用致命剂量数据(试验或推导)对急性毒性进行分类。对于混合物，应获得或推导出使标准能够应用于混合物分类的信息。急性毒性的分类方法是分层的，而且依赖于混合物本身及其组分的现有信息的数量。下面图 3.1.1 的流程图概括了分类过程：

图 3.1.1: 混合物急性毒性分层分类方法



3.1.3.2 混合物急性毒性分类可以用每一种接触途径进行，但如果所有组分都遵循(估计或试验)一种接触途径，那么只需这种接触途径即可。如果急性毒性由一种以上的接触途径确定，那么用较严重的危险类别进行分类。为提供危险公示，应考虑所有现有信息，并应确定所有相关接触途径。

3.1.3.3 为利用所有现有信息对混合物的危险进行分类，进行了某些假设，这些假设可在适当应用于分层方法：

- (a) 一种混合物的“相关组分”是浓度在 1%或以上(固体、液体、粉尘、烟雾和蒸气为重量百分比，气体为体积百分比)的组分，除非有理由怀疑浓度小于 1%的组分仍然与混合物的急性毒性分类具有相关性。当对所含组分被划入第 1 类和第 2 类的未试验混合物进行分类时，这一点更是具有相关性；
- (b) 如果一种已分类混合物被用作另一种混合物的组分，在使用 3.1.3.6.1 和 3.1.3.6.2.3 中的公式计算新混合物的分类时可使用该混合物的实际或推导急性毒性估计值 (ATE)。

表 3.1.2: 试验获得的急性毒性范围值(或急性毒性危险类别)  
换算成每种接触途径用于分类的急性毒性点估计值

接触途径	分类类别或试验获得的急性毒性范围估计值 (见注 1)	换算得到的急性毒性点估计值 (见注 2)
口服 (mg/kg 体重)	0 < 第 1 类 ≤ 5 5 < 第 2 类 ≤ 50 50 < 第 3 类 ≤ 300 300 < 第 4 类 ≤ 2000 2000 < 第 5 类 ≤ 5000	0.5 5 100 500 2500
皮肤 (mg/kg 体重)	0 < 第 1 类 ≤ 50 50 < 第 2 类 ≤ 200 200 < 第 3 类 ≤ 1000 1000 < 第 4 类 ≤ 2000 2000 < 第 5 类 ≤ 5000	5 50 300 1100 2500
气体 (ppmV)	0 < 第 1 类 ≤ 100 100 < 第 2 类 ≤ 500 500 < 第 3 类 ≤ 2500 2500 < 第 4 类 ≤ 5000 第 5 类 - 见 3.1.2.5 脚注	10 100 700 3000
蒸气 (mg/l)	0 < 第 1 类 ≤ 0.5 0.5 < 第 2 类 ≤ 2.0 2.0 < 第 3 类 ≤ 10.0 10.0 < 第 4 类 ≤ 20.0 第 5 类 - 见 3.1.2.5 脚注	0.05 0.5 3 11
粉尘/烟雾 (mg/l)	0 < 第 1 类 ≤ 0.05 0.05 < 第 2 类 ≤ 0.5 0.5 < 第 3 类 ≤ 1.0 1.0 < 第 4 类 ≤ 5.0 第 5 类 - 见 3.1.2.5 脚注	0.005 0.05 0.5 1.5

注: 气体浓度以体积百万分率表示(ppmV)。

注 1: 第 5 类适用于急性毒性相对较低,但在某些环境中可能对易受害人群产生危险的混合物。这些混合物的口服或皮肤 LD<sub>50</sub> 值的范围为 2000-5000mg/kg 体重,其它接触途径为当量剂量。出于保护动物的考虑,不应在第 5 类范围内对动物进行试验,只有在这样的试验结果与保护人类健康直接相关的可能性非常大时,才应考虑进行这样的试验。

注 2: 这些值旨在用于计算根据其组分对混合物进行分类的急性毒性估计值,并不表示试验结果。这些值保守地设定在第 1 和第 2 类范围的较低端和距离第 3-5 类范围的较低端大约 1/10 的一点处。



#### 3.1.3.4 整体有可用急性毒性试验数据的混合物的分类

如果混合物本身已进行确定其急性毒性的试验，那么该混合物可根据表 3.1.1 所述用于物质的同一标准进行分类。如果混合物没有可用的试验数据，则应遵循以下所述程序。

#### 3.1.3.5 整体无可用急性毒性试验数据的混合物的分类：架桥原则

3.1.3.5.1 如果混合物本身没有进行确定其急性毒性的试验，但各个组分和已试验过的类似混合物的数据数量足以适当确定该混合物的危险特性，那么就可根据以下议定架桥规则使用这些数据。这可确保分类过程尽可能地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

##### 3.1.3.5.2 稀释

如果混合物用毒性分类与毒性最低的原始组分等价或比它更低的物质进行稀释，而且该物质不会影响其它组分的毒性，那么新混合物可划为与原始混合物等价的类别。也可使用 3.1.3.6.1 段所述公式。

如果混合物用水或其它完全无毒的物质稀释，那么混合物的毒性可以用未稀释混合物的试验数据进行计算。举例来说，如果 LD<sub>50</sub> 为 1000mg/kg 体重的混合物用等体积水稀释，那么稀释后混合物的 LD<sub>50</sub> 为 2000mg/kg 体重。

##### 3.1.3.5.3 产品批次

可以认为，一种复杂混合物一个生产批次的毒性实际上与同一制造商生产或控制下的同一商品的另一个生产批次的毒性相同，除非有理由认为存在显著变化，致使该批次的毒性发生改变。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

##### 3.1.3.5.4 高毒性混合物的浓度

如果混合物划为第 1 类，而且属于第 1 类的混合物组分的浓度增加，那么新混合物应划为第 1 类，无需进行附加试验。

##### 3.1.3.5.5 一种毒性类别内的内推法

三种有同样组分的混合物，A 和 B 属于相同的毒性类别，而混合物 C 有同样的毒理学活性组分，其浓度在混合物 A 和 B 的活性组分浓度之间，那么可认为混合物 C 与 A 和 B 属于相同的毒性类别。

##### 3.1.3.5.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：



这可包括对以下各项的评估：

- (a) 在口服、皮肤和吸入急性毒性估计值之间的外推法。<sup>2</sup> 这样的评估可能需要适当的药效学数据和药物动力学数据；
- (b) 人类接触证据表明有毒性效应，但没有提供致命剂量数据；
- (c) 有关物质的现有任何其它毒性试验/分析证据表明有毒性急性效应，但不一定提供致命剂量数据；或者
- (d) 用结构/活性关系得到的极其类似物质的数据。

这种方法通常需要有大量的补充技术信息，也需要有一位训练有素、经验丰富的专家，这样才能可靠地评估急性毒性。如果没有这样的信息，那么转到 3.1.3.6.2.3 的规定。

3.1.3.6.2.2 如果在混合物中使用的浓度为 1% 或更高的组分无任何有用信息，那么可推断出该混合物没有确定的急性毒性估计值。在这种情况下，应该只根据已知组分对混合物进行分类，并应另外说明，该混合物的 x% 由毒性未知的组分组成。

3.1.3.6.2.3 如果急性毒性未知的组分的总浓度 ≤ 10%，那么应使用 3.1.3.6.1 中的公式。如果毒性未知的组分的总浓度 > 10%，那么应对 3.1.3.6.1 中的公式进行校正，对未知组分的总百分比调整如下：

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

---

<sup>2</sup> 对于急性毒性估计值是从最适当的接触途径以外的途径得到的组分，估计值可从可得的接触途径外推到最相关的途径得出。并不总是需要组分的皮肤和吸入途径数据。但是，如果特定组分所需数据包括皮肤和吸入途径急性毒性估计值，那么公式中使用的值需要从所要求的接触途径中获得。

### 3.1.4 危险公示

在《危险公示：标签》(第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和特殊考虑事项。附件 2 载有有关分类和标签的汇总表。附件 3 载有在主管当局允许的情况下可以使用的防范说明和象形图。下表显示了基于本章所列标准划为急性毒性第 1-5 类的物质和混合物的具体标签要素。

表 3.1.3: 急性毒性标签要素

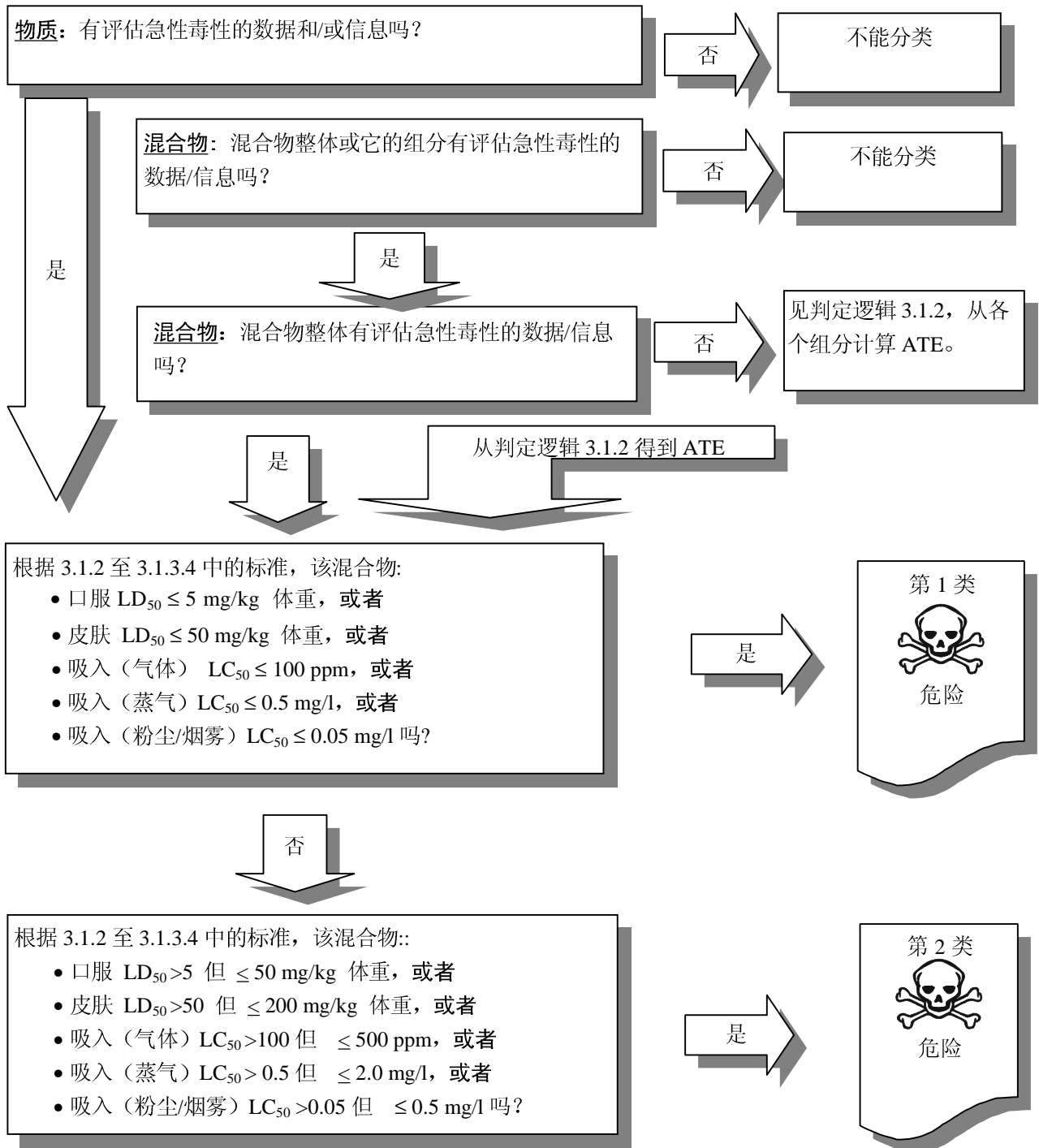
	第 1 类	第 2 类	第 3 类	第 4 类	第 5 类
符号	骷髅和交叉骨	骷髅和交叉骨	骷髅和交叉骨	感叹号	无符号
信号词	危险	危险	危险	警告	警告
危险说明: --口服	吞咽致命	吞咽致命	吞咽会中毒	吞咽有害	吞咽可能有害
--皮肤	皮肤接触致命	皮肤接触致命	皮肤接触会中毒	皮肤接触有害	皮肤接触可能有害
--吸入 见注	吸入致命	吸入致命	吸入会中毒	吸入有害	吸入可能有害

注：如果物质/混合物也经确定具有腐蚀性(根据例如皮肤或眼睛数据)，腐蚀性危险也可以由某些当局以符号和/或危险说明予以公示。亦即除了适当的急性毒性符号外，可以加上腐蚀性符号(用于皮肤和眼睛腐蚀性)连同腐蚀性危险说明，例如“腐蚀物”或“呼吸道腐蚀物”。

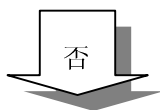
### 3.1.5 判定逻辑

下面的判定逻辑和指导并不是统一分类制度的一部分，在此仅作为补充指导提供。强烈建议负责分类的人员在使用判定逻辑之前和使用判定逻辑的过程中研究该标准。

急性毒性判定逻辑 3.1.1

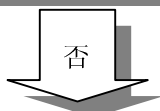
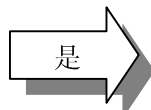


接下页



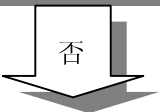
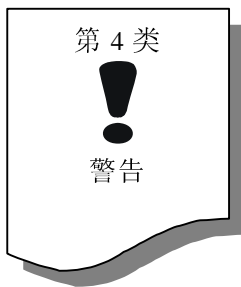
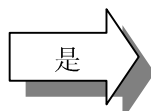
根据 3.1.2 至 3.1.3.4 中的标准, 该混合物:

- 口服  $LD_{50} > 50$  但  $\leq 300$  mg/kg 体重, 或者
- 皮肤  $LD_{50} > 200$  但  $\leq 1000$  mg/kg 体重, 或者
- 吸入 (气体)  $LC_{50} > 500$  但  $\leq 2500$  ppm, 或者
- 吸入 (蒸气)  $LC_{50} > 2$  但  $\leq 10.0$  mg/l, 或者
- 吸入 (粉尘/烟雾)  $LC_{50} > 0.5$  但  $\leq 1.0$  mg/l 吗?



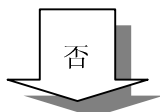
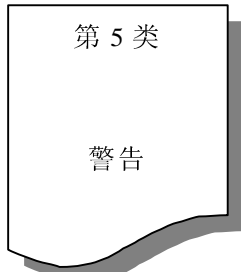
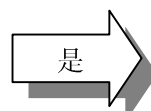
根据 3.1.2 至 3.1.3.4 中的标准, 该混合物:

- 口服  $LD_{50} > 300$  但  $\leq 2000$  mg/kg 体重, 或者
- 皮肤  $LD_{50} > 1000$  但  $\leq 2000$  mg/kg 体重, 或者
- 吸入 (气体)  $LC_{50} > 2500$  但  $\leq 5000$  ppm, 或者
- 吸入 (蒸气)  $LC_{50} > 10$  但  $\leq 20$  mg/l, 或者
- 吸入 (粉尘/烟雾)  $LC_{50} > 1$  但  $\leq 5$  mg/l 吗?



根据 3.1.2 至 3.1.3.4 中的标准, 该混合物:

- 口服  $LD_{50} > 2000$  但  $\leq 5000$  mg/kg 体重, 或者
- 皮肤  $LD_{50} > 2000$  但  $\leq 5000$  mg/kg 体重, 或者
- 吸入 (气体、蒸气和或粉尘/烟雾)  $LC_{50}$  与口服和皮肤  $LD_{50}$  的范围相同(即 2000-5000 mg/kg 体重)吗?



接下页

- 有可靠信息表明对人类有显著毒性效应吗？ **或者**
- 以口服、吸入或皮肤接触试验到第4类的值时观察到任何致命性吗？ **或者**
- 当试验到第4类的值时，专家判断证实有显著的毒性临床征象（腹泻、毛发竖立或未修饰外表除外）吗？ **或者**
- 专家判断证实有可靠的信息表明其它动物可能出现显著急性效应吗？

是

划为第5类  
(警告)

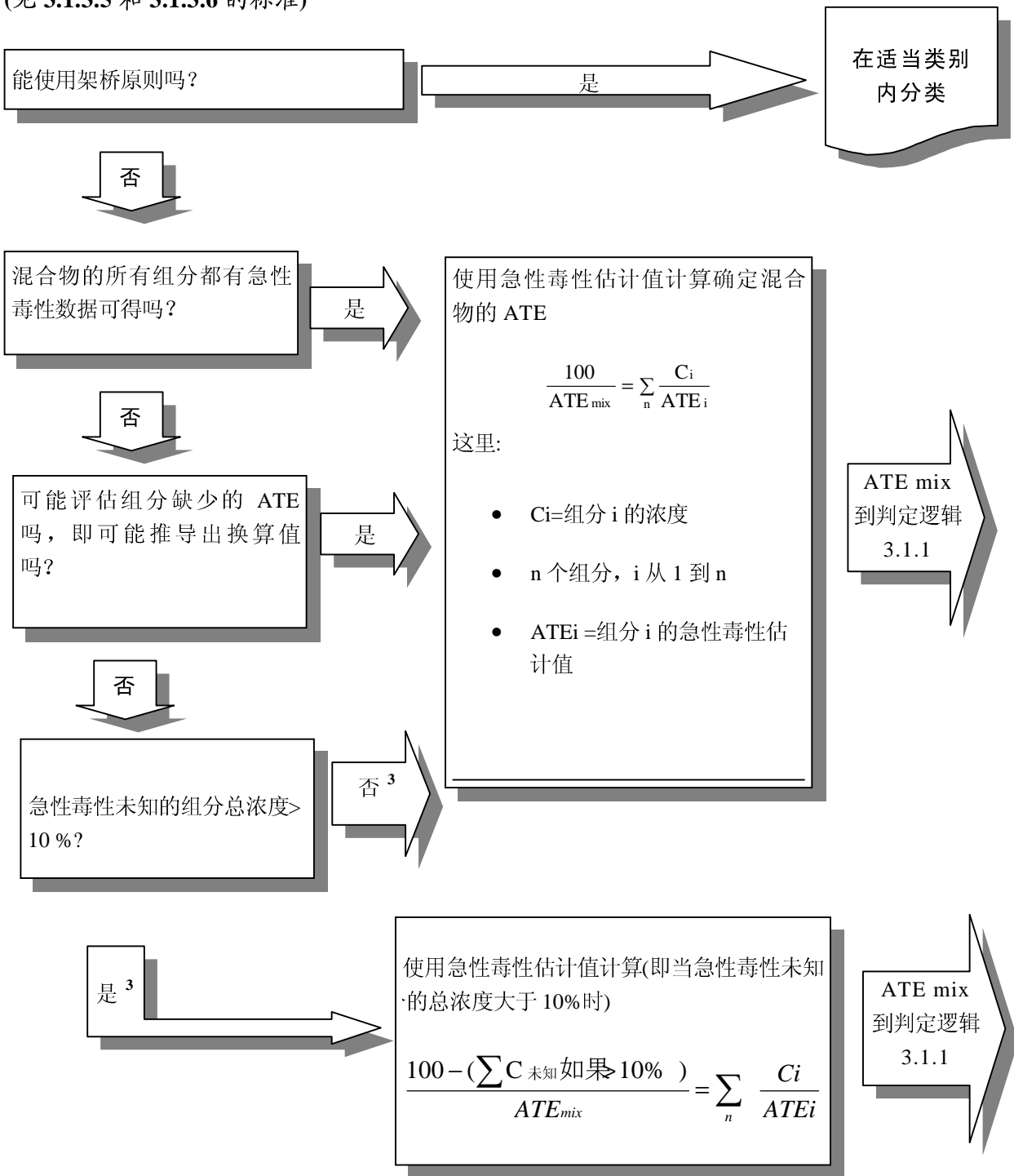
不应划为  
更危险类别

否

不分类

### 急性毒性判定逻辑 3.1.2

(见 3.1.3.5 和 3.1.3.6 的标准)



<sup>3</sup> 如果混合物中使用的无任何有用信息的组分浓度  $\geq 1\%$ , 应当只根据急性毒性已知的组分对混合物进行分类, 并且在标签上的附加说明指出该混合物有 x% 的组分的急性毒性未知。



## 第 3.2 章

### 皮肤腐蚀/刺激

#### 3.2.1 定义

皮肤腐蚀是对皮肤造成不可逆损伤；即施用试验物质达到 4 小时后，可观察到表皮和真皮坏死。<sup>1</sup> 腐蚀反应的特征是溃疡、出血、有血的结痂，而且在观察期 14 天结束时，皮肤、完全脱发区域和结痂处由于漂白而褪色。应考虑通过组织病理学来评估可疑的病变。

皮肤刺激是施用试验物质达到 4 小时后对皮肤造成可逆损伤。<sup>1</sup>

#### 3.2.2 物质分类标准

3.2.2.1 统一制度包括对如何使用进行皮肤腐蚀和刺激动物试验之前评估的数据要素给予指导，也包括腐蚀和刺激的危险类别。

3.2.2.2 在试验之前确定化学品的腐蚀和刺激潜力时，应考虑多种因素。固态物质(粉末)变湿时或与湿皮肤或粘膜接触时可能变成腐蚀物或刺激物。首先应对包括单次或重复接触在内的现有人类经验和数据以及动物观察和数据进行分析，因为它们提供了与皮肤效应直接相关的信息。在一些情况下，结构上相关的化合物的现有信息可能足以做出分类决定。同样，诸如 $\leq 2$  和  $\geq 11.5$  这样的极限 pH 值可能表明有皮肤效应，特别是在缓冲能力已知时，尽管这种关联性并不完全正确。一般来说，这样的试剂会对皮肤产生显著的效应。如果一种化学品通过皮肤接触途径显示很高的毒性，那么皮肤刺激/腐蚀研究可能不可行，因为所施用的试验物质的数量会大大超过中毒剂量，并因此而导致动物死亡。如果所使用的稀释物和试验物质等价，那么在急性毒性研究中观察到皮肤刺激/腐蚀，而且是在极限剂量下观察，那么就不需要进行附加试验。也可以使用已证明有效并得到公认的活体外替代试验来帮助进行分类。

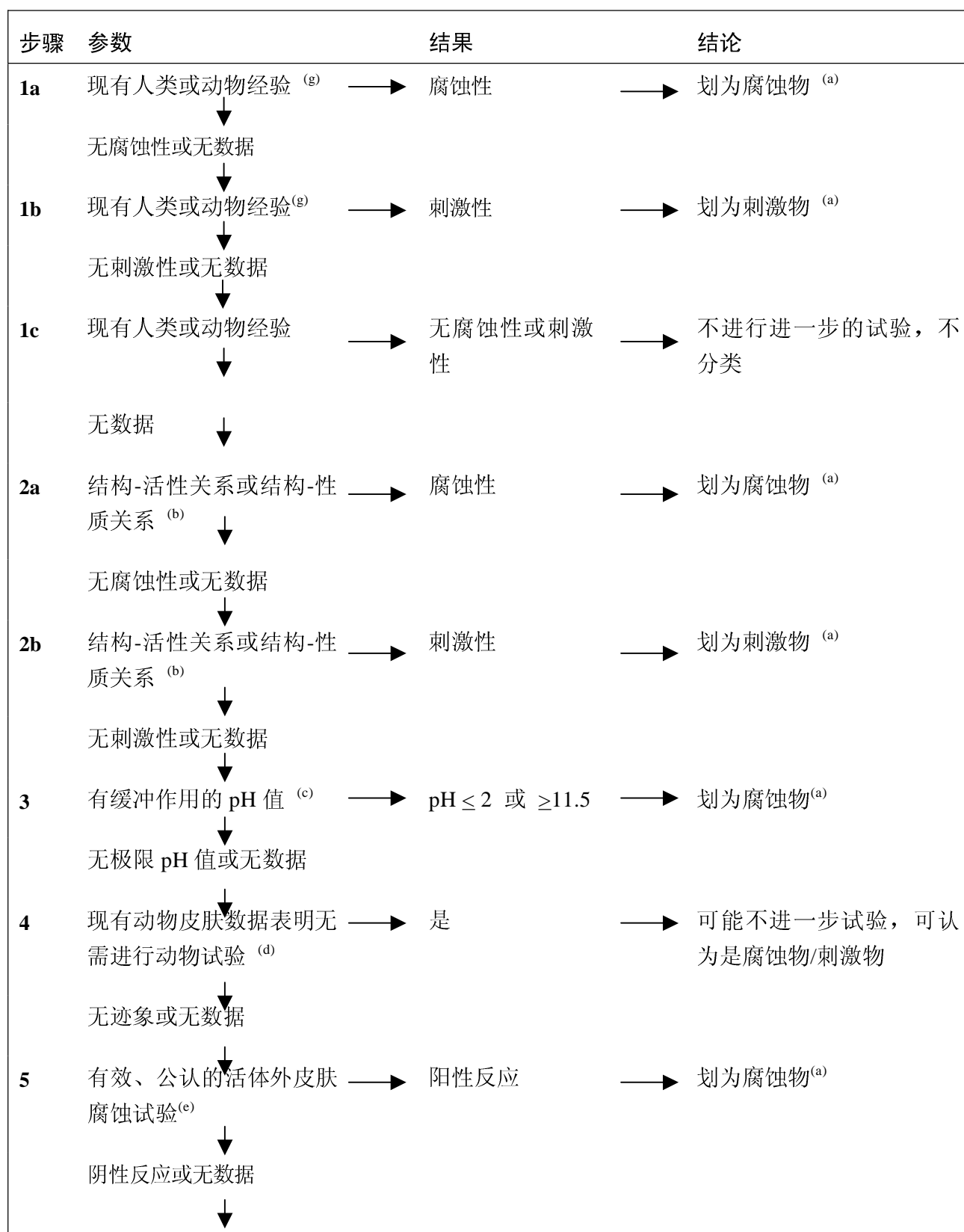
在确定是否需要进行活体内皮肤刺激试验时，应使用该化学品的所有上述现有信息。虽然从一层内的单一参数评估中可能就能获得信息(见 3.2.2.3)，例如，有极限 pH 值的苛性碱应视为皮肤腐蚀剂，但考虑现有的全部信息并确定整体证据权重仍然很有价值。当一些参数而不是所有参数都有信息时，尤其如此。一般来说，第一重点应放在现有人类经验和数据上，其次是动物经验和试验数据，再次是其它来源的信息，但具体情况具体对待也是必要的。

3.2.2.3 鉴于某些情况下并不是所有的要素都相关，如果适用(图 3.2.1)，应考虑使用分层方法来评估最初信息。

---

<sup>1</sup> 这是本文件的工作定义。

图 3.2.1: 皮肤腐蚀和刺激潜力的分层试验和评估



接下页

图 3.2.1(续): 皮肤腐蚀和刺激潜力的分层试验和评估

步骤	参数	结果	结论
6	有效、公认的活体外皮肤刺激试验 <sup>(f)</sup>	→ 阳性反应	→ 划为刺激物 <sup>(a)</sup>
	↓ 阴性反应或无数据		
7	活体内皮肤腐蚀试验 (1 只动物)	→ 阳性反应	→ 划为腐蚀物 <sup>(a)</sup>
	↓ 阴性反应		
8	活体内皮肤刺激试验 (共计 3 只动物) <sup>(h)</sup>	→ 阳性反应	→ 划为刺激物 <sup>(a)</sup>
	↓ 阴性反应	→ 不进一步试验	→ 不进一步试验, 不分类
9	人类斑片试验合乎道德时 <sup>(g)</sup>	→ 阳性反应	→ 划为刺激物 <sup>(a)</sup>
	↓ 无上述情况	→ 阴性反应	→ 不进一步试验, 不分类

- (a) 如表 3.2.1 所示, 划入适当的统一类别;
- (b) 结构-活性和结构-性质关系单独给出, 但将平行处理;
- (c) 只测量 pH 值可能就足够了, 但最好也对酸碱预备物进行评估; 需要有各种方法来评估缓冲能力;
- (d) 应对先前已有的动物数据进行仔细审查以确定是否需要进行活体内皮肤腐蚀/刺激试验。例如, 当一种试验材料在极限剂量的急性皮肤毒性试验中没有产生任何皮肤刺激, 或者在急性皮肤毒性试验中产生非常大的毒性效应, 那么可能就不需要进行试验。在后一种情况下, 该物质可划入具有非常危险的皮肤途径急性毒性类别; 该物质是否也对皮肤具有刺激性或腐蚀性有待讨论。在评估急性皮肤毒性信息时, 应牢记, 皮肤病变的报告可能并不完全, 可能需要对兔子之外的物种进行试验和观察, 而且物种的反应敏感性可能有所差异;
- (e) 经合发组织试验准则 430 和 431 是国际公认的、有效的活体外皮肤腐蚀试验方法的例子;
- (f) 目前没有有效的和国际公认的活体外皮肤刺激试验方法;
- (g) 这种证据可以从单次或重复接触得到。没有国际公认的人类皮肤刺激试验方法, 但经合发组织已提出一项准则;
- (h) 试验通常在三只动物上进行, 一只来自阴性腐蚀试验。

### 3.2.2.4 腐蚀

3.2.2.4.1 表 3.2.1 提供了使用动物试验结果的单一统一腐蚀类别。腐蚀物是破坏皮肤组织的试验物质，即接触最多 4 小时之后，三只试验动物中至少有一只出现可见的表皮和真皮坏死现象。腐蚀反应的特征是溃疡、出血、有血的结痂，而且在观察期 14 天结束时，皮肤、完全脱发区域和结痂处由于漂白而褪色。应考虑通过组织病理学来鉴别出可疑的病变。

3.2.2.4.2 对于希望为腐蚀性划分一种以上类别的管理当局，在腐蚀类别内提供了三种子类(第 1 类，见表 3.2.1)：子类 1A——记录接触最多三分钟和观察最多 1 小时后的反应；子类 1B——描述接触三分钟到 1 小时之间和观察最多 14 天后的反应；子类 1C——接触 1 小时到 4 小时之间和观察最多 14 天后发生的反应。

表 3.2.1：皮肤腐蚀物类别和子类别<sup>a</sup>

第 1 类：腐蚀物 (适用于不使用子类别的 管理当局)	腐蚀物子类别 (只适用于一些管理当局)	三只动物中有一只或一只以上显示出腐蚀性	
		接 触	观 察
腐蚀性	1A	≤ 3 分钟	≤ 1 小时
	1B	> 3 分钟 -- ≤ 1 小时	≤ 14 天
	1C	> 1 小时 -- ≤ 4 小时	≤ 14 天

<sup>a</sup> 在 3.2.2.1 和“危险物质和混合物分类”(第 1.3.2.4.7.1 段)中讨论了人类数据的使用。

### 3.2.2.5 刺激

3.2.2.5.1 表 3.2.2 提供了单一的刺激物类别，该类别

- (a) 在现有分类中属于中等灵敏度；
- (b) 确认一些试验物质可能产生持续整个试验时间的效应；而且
- (c) 确认一项试验中的动物反应可能变化非常大。提供了一个附加轻微刺激物类别，供希望有一种以上皮肤刺激物类别的管理当局使用。

3.2.2.5.2 皮肤病变的可逆性是评估刺激反应的另一个考虑事项。当发炎现象在两只或两只以上的试验动物中持续到观察期结束时，考虑到脱发(有限区域)、过度角化、过度增生和脱皮，该物质应划为刺激物。

3.2.2.5.3 一次试验中的动物刺激反应可能变化非常大，就像在腐蚀试验中那样。另有一个刺激标准适用于出现显著刺激反应，但低于阳性试验结果的平均值标准的情况。例如，如果在三只试验动物中至少有 1 只在整个研究中出现非常高的平均分，包括病变持续到正常 14 天的观察期结束时，那么试验物质可以被指定为刺激物。其它反应也可能符合该标准。但是，应确保出现的反应是化学品接触的结果。这一标准的附加增加了分类制度的灵敏度。

3.2.2.5.4 表中给出了使用动物试验结果的单一刺激物类别(第 2 类)。管理当局(例如农药)也可以使用严重性较低的轻微刺激物类别(第 3 类)。有几项标准将这两个类别区分开来(表 3.2.2)。它们的主要区别在于皮肤反应的严重程度。刺激物类别的主要标准是至少 2 只试验动物的平均分 $\geq 2.3$  和  $\leq 4.0$ 。对于轻微刺激物类别,至少 2 只试验动物的平均分临界值为 $\geq 1.5$  和  $< 2.3$ 。刺激物类别中的试验物质将被排除在轻微刺激物类别之外。

表 3.2.2: 皮肤刺激物类别<sup>a</sup>

类 别	标 准
刺激物 (第 2 类) (适用于所有管理当局)	(1) 在斑片除掉之后的 24、48 和 72 小时分级试验中,或者如果反应延迟,在皮肤反应开始后的连续 3 天的分级试验中,三只试验动物中至少有两只试验动物的红斑或水肿平均值 $\geq 2.3$ 和 $< 4.0$ ;或者 (2) 炎症在至少两只动物中持续到正常 14 天观察期结束,特别考虑到脱发(有限区域)、过度角化、过度增生和脱皮;或者 (3) 在一些情况下,动物之间的反应会有明显变化,在一只动物中会有非常明确的与化学品接触有关的阳性效应,但低于上述标准。
轻微刺激物 (第 3 类) (只适用于一些管理当局)	在 24、48 和 72 小时的分级试验中,或者如果反应延迟,在皮肤反应开始后连续 3 天的分级试验中(当不包括在上述刺激物类别中时),三只试验动物中至少有两只试验动物的红斑/焦痂或水肿平均值 $\geq 1.5$ 和 $< 2.3$ 。

<sup>a</sup> 在 3.2.2.1 和“危险物质和混合物分类”(1.3.2.4.7.1)中讨论了人类数据的使用。

### 3.2.3 混合物分类标准

#### 3.2.3.1 拥有混合物整体数据时的混合物分类

3.2.3.1.1 混合物将使用物质标准进行分类,同时也考虑用来发展这些危险类别的数据的试验和评估策略。

3.2.3.1.2 与其它危险类别不同,对某些类型的化学品,可用替代试验来确定其皮肤腐蚀性,这些替代试验能为分类提供准确的结果,而且施行起来既简单,又费用相对低廉。在考虑混合物试验时,分类人员应使用皮肤腐蚀性和刺激性物质分类标准中所载分层证据权重方法,以帮助确保分类的准确性,并且避免不必要的动物试验。如果一种混合物的 pH 值等于或小于 2 或等于或大于 11.5,那么该混合物即被认为是腐蚀物(皮肤第 1 类)。如果对碱/酸预备物的考虑表明,尽管该物质或制剂有很低或很高的 pH 值,但可能并没有腐蚀性,那么需要进行进一步的试验以证实这一点,最好使用适当的被证明有效的活体外试验。

### 3.2.3.2 不拥有混合物整体数据时的混合物分类：架桥原则

3.2.3.2.1 如果混合物本身并没有进行过确定其皮肤刺激性/腐蚀性的试验，但它的各个组分和类似的做过试验的混合物却有充分数据，足以确定该混合物的危险特性，那么可以根据以下的议定架桥规则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

#### 3.2.3.2.2 稀 释

如果混合物用腐蚀性/刺激性分类与腐蚀性/刺激性最小的原始组分等价或比它更低的稀释剂进行稀释，而且该稀释剂不会影响其它组分的腐蚀性/刺激性，那么新混合物可划为与原始混合物等价的类别。也可使用 3.2.3.3 所述方法。

#### 3.2.3.2.3 产品批次

可以认为，一种复杂混合物一个生产批次的刺激性/腐蚀性可能性实际上与同一制造商生产或控制下的同一商品的另一个生产批次的刺激性/腐蚀性可能性相同，除非有理由认为存在显著变化，致使该批次的毒性发生改变。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

#### 3.2.3.2.4 最高腐蚀物/刺激物类别的混合物浓度

如果划为最高腐蚀物子类别的一种试验混合物是浓缩物，那么浓缩程度更大的混合物应划为最高腐蚀物子类别，而无需进行附加试验。如果划为最高皮肤刺激物类别的一种试验混合物是浓缩物，并且不含腐蚀性组分，那么浓缩程度更大的混合物应划为最高刺激物类别，而无需进行附加试验。

#### 3.2.3.2.5 一种毒性类别内的内推法

三种有同样组分的混合物，A 和 B 属于相同的刺激物/腐蚀物毒性类别，而混合物 C 有同样的毒理学活性组分，其浓度在混合物 A 和 B 的活性组分浓度之间，那么可认为混合物 C 与 A 和 B 属于相同的刺激物/腐蚀物类别。

#### 3.2.3.2.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

- (a) 两种混合物
  - (一) A + B;
  - (二) C + B;

- (b) 组分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；
- (c) 混合物(一)中组分 A 的浓度等于混合物(二)中组分 C 的浓度；
- (d) 已有 A 和 C 的刺激性/腐蚀性数据，并且这些数据实质上等价，即它们属于相同的危险类别，而且可能不会影响 B 的毒性；

如果混合物(一)已经根据试验数据分类，那么混合物(二)可以划为相同类别。

#### 3.2.3.2.7 气溶胶

如果加入的气雾发生剂并不影响混合物喷射时的刺激性或腐蚀性，那么气溶胶形式的混合物可划为与业已经过试验的非雾化形式的混合物相同的危险类别。

### 3.2.3.3 混合物的所有组分都有可用数据或只有一些组分有可用数据时的混合物分类

3.2.3.3.1 为利用所有现有数据对混合物的皮肤刺激/腐蚀危险进行分类，进行了如下假设，这一假设可在适当时应用于分层方法：

一种混合物的“相关组分”是浓度等于或大于 1%(固体、液体、粉尘、烟雾和蒸气为重量百分比，气体为体积百分比)的组分，除非认为(例如，就腐蚀性组分而言)浓度小于 1%的组分可能仍然与混合物的皮肤刺激/腐蚀分类具有相关性。

3.2.3.3.2 一般来说，当拥有组分数据，但不拥有混合物整体数据时，将混合物划分为皮肤刺激物/腐蚀物的方法是以加和性理论为基础的，即每一种腐蚀性或刺激性组分都对混合物的全部刺激或腐蚀性具有贡献，贡献程度与其效力和浓度成比例。当腐蚀性组分浓度低于划为第 1 类的浓度极限值，但有助于混合物划为刺激物时，该腐蚀性组分使用权重因子 10。当这样的组分浓度加和超过临界值/浓度极限值时，该混合物划为腐蚀物或刺激物。

3.2.3.3.3 以下表 3.2.3 提供了用来确定是否将混合物划为皮肤刺激物或皮肤腐蚀物的临界值/浓度极限值。

3.2.3.3.4 在对某些类型的化学品(例如酸和碱、无机盐、醛类、苯酚和表面活性剂)进行分类时，必须特别谨慎。鉴于许多这样的物质在浓度 < 1% 时都有腐蚀性或刺激性，3.2.3.3.1 和 3.2.3.3.2 所述方法可能行不通。对于含有强酸或强碱的混合物，应使用 pH 值作为分类标准(见 3.2.3.1.2)，因为与表 3.2.3 中的浓度极限值相比，pH 值是更好的腐蚀性指标。一种混合物含有的腐蚀性或刺激性组分如果由于其化学性质而不能根据表 3.2.3 所示加和性方法对其进行分类，则在该混合物含有的腐蚀性组分  $\geq 1\%$  的情况下划为皮肤第 1 类，在含有的刺激性组分  $\geq 3\%$  的情况下划为皮肤第 2/3 类。下面的表 3.2.4 归纳了含有不适用表 3.2.3 所述方法的组分的混合物分类。

3.2.3.3.5 有时，可靠证据可能显示，当一种组分的浓度高于表 3.2.3 和 3.2.4 所述一般浓度临界水平时，该组分的皮肤腐蚀性/刺激性并不明显。在这种情况下，可以根据这些数据对混合物分类(另见《危险物质和混合物分类——临界值/浓度极限值的使用》(1.3.3.2))。有时，如果认为在一种组分的浓度高于表 3.2.3 和 3.2.4 所述一般浓度临界水平的情况下，该组分的皮肤腐蚀性/刺激性并不会明显，则可以考虑对混合物进行试验。在这种情况下，应使用 3.2.3.1.4 所述和图 3.2.1 所示的分层证据权重方法。

3.2.3.3.6 如果有数据显示一种组分在浓度 < 1% (腐蚀性) 或 < 3% (刺激性) 时可能具有腐蚀性或刺激性, 则应对混合物进行相应分类(另见《危险物质和混合物分类——临界值/浓度极限值的使用》(1.3.3.2))。

**表 3.2.3: 使混合物划为皮肤危险物(第 1、第 2 或第 3 类)的划为皮肤第 1、第 2 或第 3 类的混合物组分浓度**

划为以下类别的 组分总和	使混合物划为以下类别的浓度:		
	皮肤腐蚀物	皮肤刺激物	
	第 1 类 (见下面的注释)	第 2 类	第 3 类
皮肤第 1 类	≥5%	≥1% 但 < 5%	
皮肤第 2 类		≥10%	≥1% 但 < 10%
皮肤第 3 类			≥10%
(10 x 皮肤第 1 类) + 皮肤第 2 类		≥10%	≥1% 但 < 10%
(10 x 皮肤第 1 类) + 皮肤第 2 类 + 皮肤第 3 类			≥10%

注: 只有一些管理当局使用皮肤第 1 类(腐蚀物)的子类别。在这种情况下, 混合物中分别划为皮肤第 1A、第 1B 或第 1C 类的所有组分的加和都 ≥ 5%, 才能将混合物划为皮肤第 1A、第 1B 或第 1C 类。如果皮肤第 1A 类的组分的加和 < 5%, 但皮肤第 1A + 第 1B 类组分的加和 ≥ 5%, 那么应将该混合物划为皮肤第 1B 类。同样, 如果皮肤第 1A + 第 1B 类的加和 < 5%, 但第 1A + 第 1B + 第 1C 类的加和 ≥ 5%, 那么应将该混合物划为第 1C 类。



表 3.2.4: 使混合物划为皮肤危险物的不适用加和性方法的混合物组分浓度

组 分:	浓 度:	混合物划为 皮肤
pH ≤ 2 的酸	≥ 1%	第 1 类
pH ≥ 11.5 的碱	≥ 1%	第 1 类
不适用加和性方法的其它腐蚀性 (第 1 类)组分	≥ 1%	第 1 类
不适用加和性方法的其它刺激性 (第 2/3 类)组分, 包括酸和碱	≥ 3%	第 2 类

### 3.2.4 危险公示

在《危险公示: 标签》(第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和特殊考虑事项。附件 2 载有有关分类和标签的汇总表。附件 3 载有在主管当局允许的情况下可以使用的防范说明和象形图。下表显示了基于本章所列标准划为皮肤刺激物或腐蚀物的物质和混合物的具体标签要素。

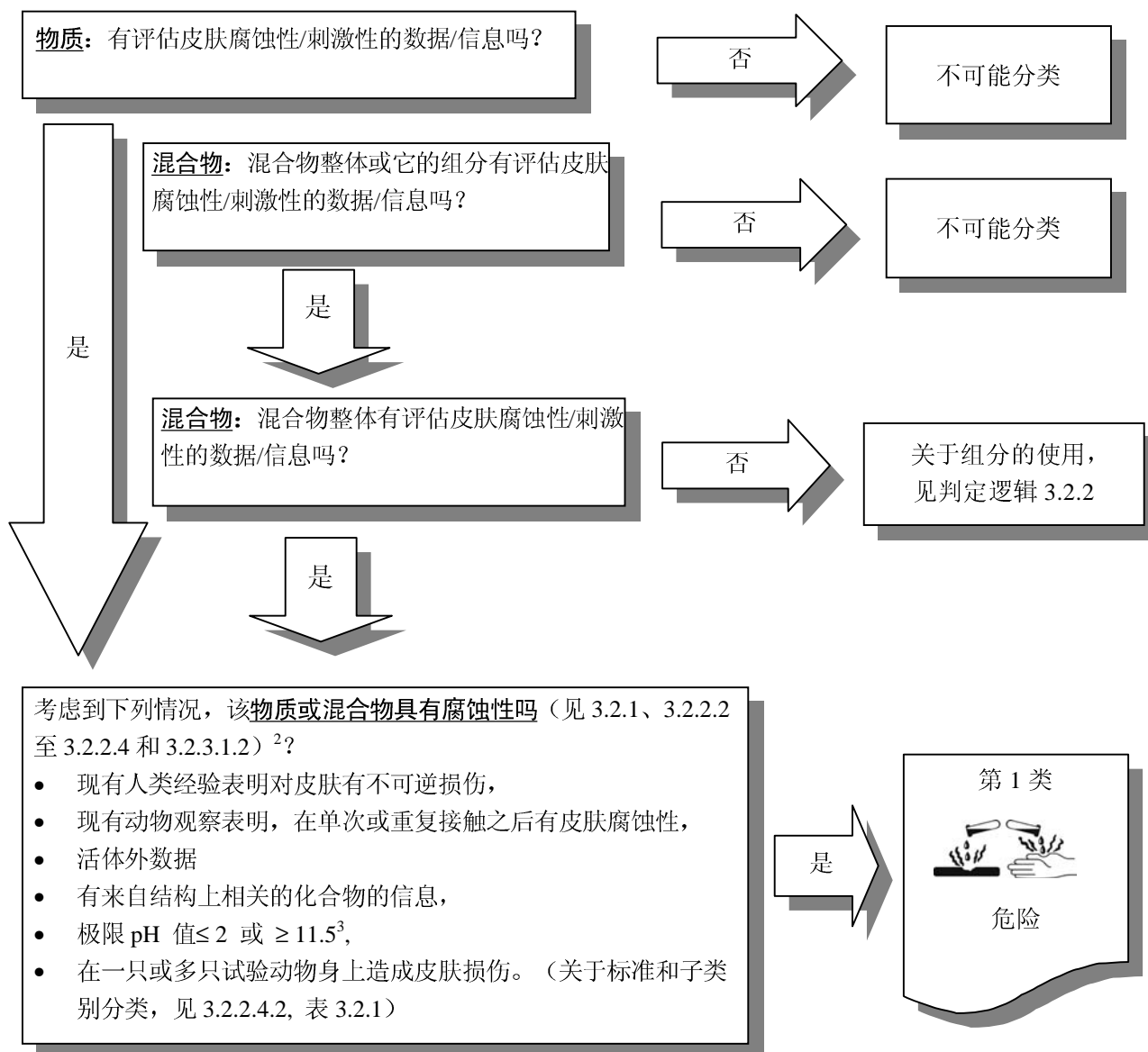
表 3.2.5: 皮肤腐蚀物/刺激物的标签要素

	第 1 类			第 2 类	第 3 类
	1 A	1 B	1 C		
符号	腐蚀	腐蚀	腐蚀	感叹号	无符号
信号词	危险	危险	危险	警告	警告
危险说明	造成严重皮肤灼伤和眼损伤	造成严重皮肤灼伤和眼损伤	造成严重皮肤灼伤和眼损伤	造成皮肤刺激	造成轻微皮肤刺激

### 3.2.5 判定逻辑

下面的判定逻辑和指导并不是统一分类制度的一部分，在此仅作为补充指导提供。强烈建议负责分类的人员在使用判定逻辑之前和使用判定逻辑的过程中研究该标准。

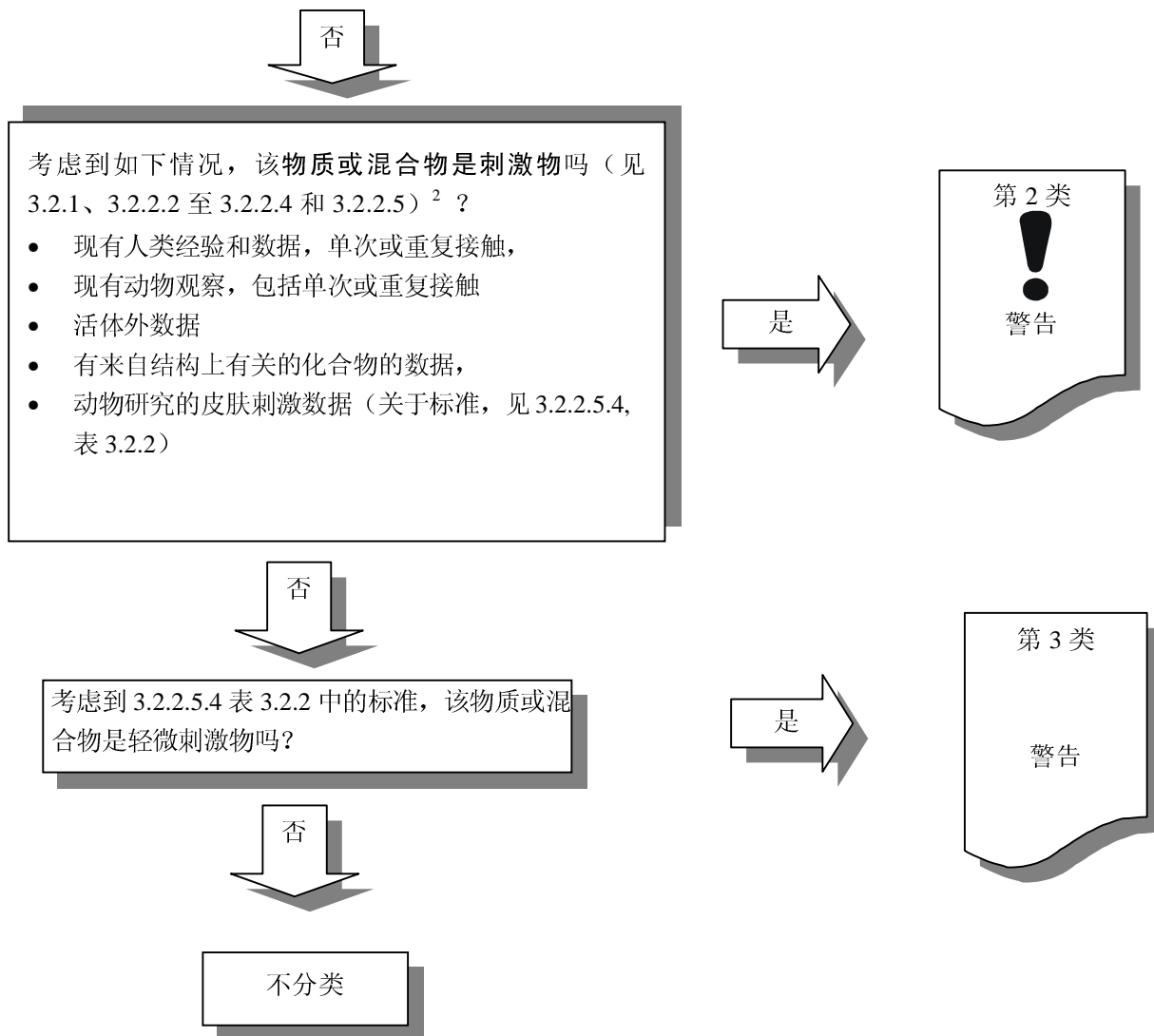
#### 皮肤腐蚀物/刺激物判定逻辑 3.2.1:



接下页

<sup>2</sup> 图 3.2.1 载有详细的试验和评估办法。

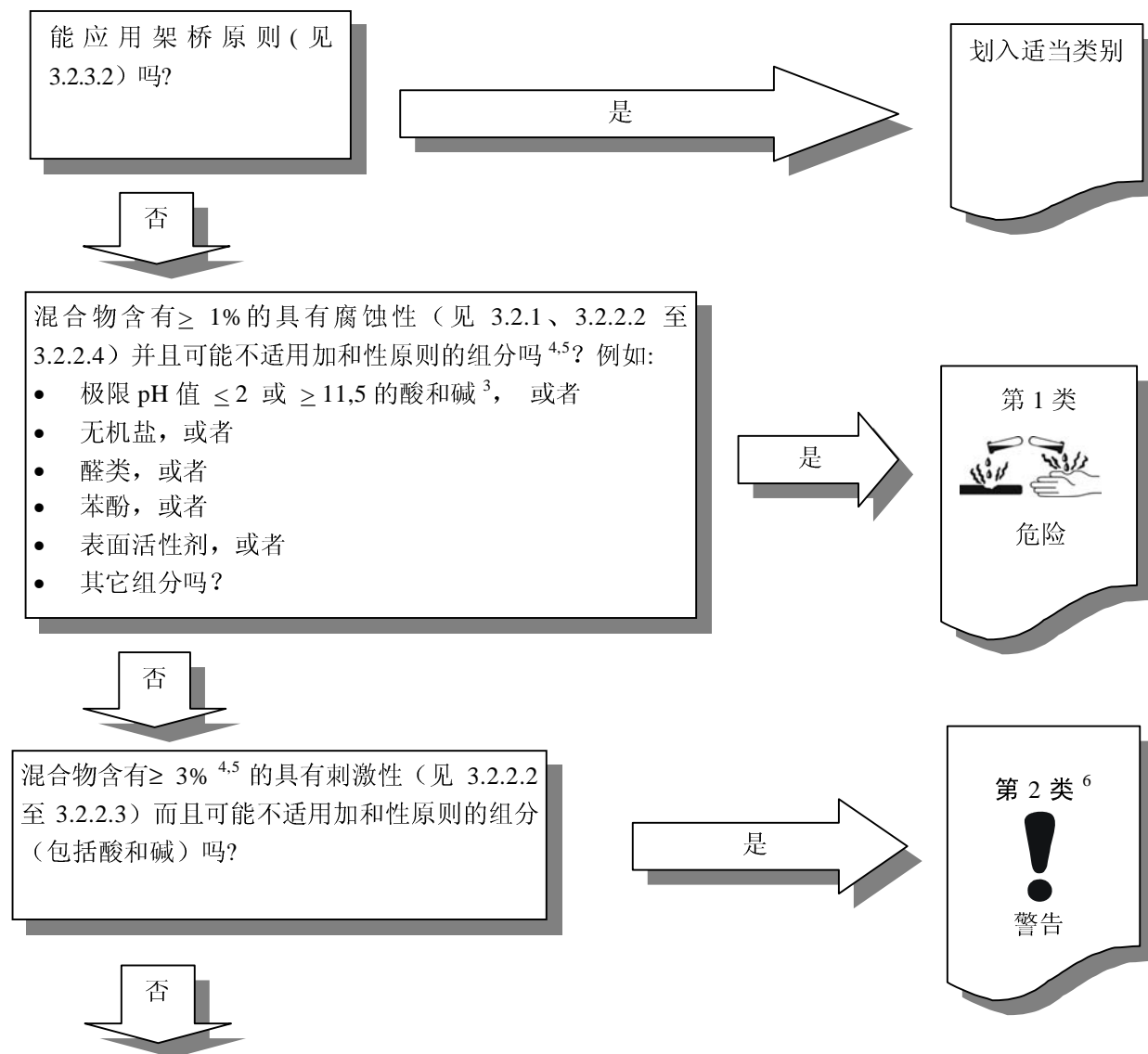
<sup>3</sup> 如果适当, 也考虑酸/碱保留能力。



接下页

<sup>2</sup> 图 3.2.1 载有详细的试验和评估办法。

皮肤腐蚀物/刺激物判定逻辑 3.2.2:  
根据组分信息/数据进行混合物分类



接下页

<sup>3</sup> 如果适当, 也考虑酸/碱保留能力。

<sup>4</sup> 或者相关组分 < 1%, 见 3.2.3.3.1。

<sup>5</sup> 关于具体的浓度极限值, 见 3.2.3.3.6。关于“临界值/浓度极限值的使用”, 另见第 1.3 章第 1.3.3.2 段。

<sup>6</sup> 如果混合物也含有适用加和性的腐蚀性或刺激性组分, 转至下框。

否

混合物含有适用加和性的一种或多种腐蚀性组分，而且这些组分浓度的总和划为<sup>5</sup>：

- 皮肤第 1 类  $\geq 5\%$  吗？

是



否

混合物含有适用加和性的一种或多种腐蚀性或刺激性组分，并且这些组分的浓度总和划为<sup>5</sup>：

- 皮肤第 1 类  $\geq 1\%$  但  $\leq 5\%$ ，或者
- 皮肤第 2 类  $\geq 10\%$ ，或者
- $(10 \times \text{皮肤第 1 类}) + \text{皮肤第 2 类} \geq 10\%$  吗？

是



否

混合物含有适用加和性的一种或多种腐蚀性或刺激性组分，并且这些组分的浓度总和划为<sup>5</sup>：

- 皮肤第 2 类  $\geq 1\%$  但  $< 10\%$ ，或者
- 皮肤第 3 类  $\geq 10\%$ ，或者
- $(10 \times \text{皮肤第 1 类}) + \text{皮肤第 2 类} \geq 1\%$  但  $< 10\%$ ，或者
- $(10 \times \text{皮肤第 1 类}) + \text{皮肤第 2 类} + \text{皮肤第 3 类} \geq 10\%$  吗？

是



否



<sup>5</sup> 关于具体的浓度极限值，见 3.2.3.3.6。关于“临界值/浓度极限值的使用”，另见第 1.3 章第 1.3.3.2 段。

<sup>7</sup> 关于第 1 类各子类别的详细使用办法，见表 3.2.3 注释。



## 第 3.3 章

### 严重眼损伤/眼刺激

#### 3.3.1 定义

严重眼损伤是在眼前部表面施加试验物质之后，对眼部造成在施用 21 天内并不完全可逆的组织损伤，或严重的视觉物理衰退。<sup>1</sup>

眼刺激是在眼前部表面施加试验物质之后，在眼部产生在施用 21 天内完全可逆的变化。<sup>1</sup>

#### 3.3.2 物质分类标准

3.3.2.1 应使用分层试验和评估方案，将先前已有的有关严重视觉组织损伤和眼刺激的信息(包括与以往的人类或动物经验有关的数据)以及对结构-活性关系或结构-性质关系的考虑和有效的活体外试验结果结合起来，以避免不必要的动物试验。

3.3.2.2 对眼刺激和严重眼损伤的分类建议包括业已统一并由所有管理当局使用的要素，以及只由一些管理当局(例如对农药进行分类的管理当局)使用的可选子类别。

统一制度中包括关于进行眼损伤效应动物试验之前必须评估的数据要素的指导。也包括眼部局部病变的危险类别。

3.3.2.3 在进行任何活体内严重眼损伤/眼刺激试验之前，应审查有关试验物质的所有现有信息。根据现有数据，往往可以对一种试剂是否会导致严重(即不可逆的)眼损伤作出初步判定。如果一种试验物质能够这样分类，那么就不需要进行任何试验了。强烈建议使用严重眼损伤和眼刺激分层试验策略来评估现有的试剂信息或处理新的未研究过的物质。

3.3.2.4 在进行试验之前确定化学品的严重眼损伤或刺激可能时，应考虑几个因素。首先应分析积累的人类和动物经验，因为它们可提供与眼部效应直接相关的信息。在一些情况下，也可从结构上相关的化合物获得充分信息并据此作出危险分类决定。同样，诸如 pH 极限值 $\leq 2$  和  $\geq 11.5$  的情况也可能造成严重的眼损伤，特别是在它们与显著的缓冲能力联系在一起时。这样的试剂可能产生显著的眼部效应。在考虑严重的眼损伤/眼刺激之前，应评估可能的皮肤腐蚀性，以避免用皮肤腐蚀性物质进行眼部局部效应试验。可以使用业已证明有效并得到公认的活体外替代试验进行分类。

---

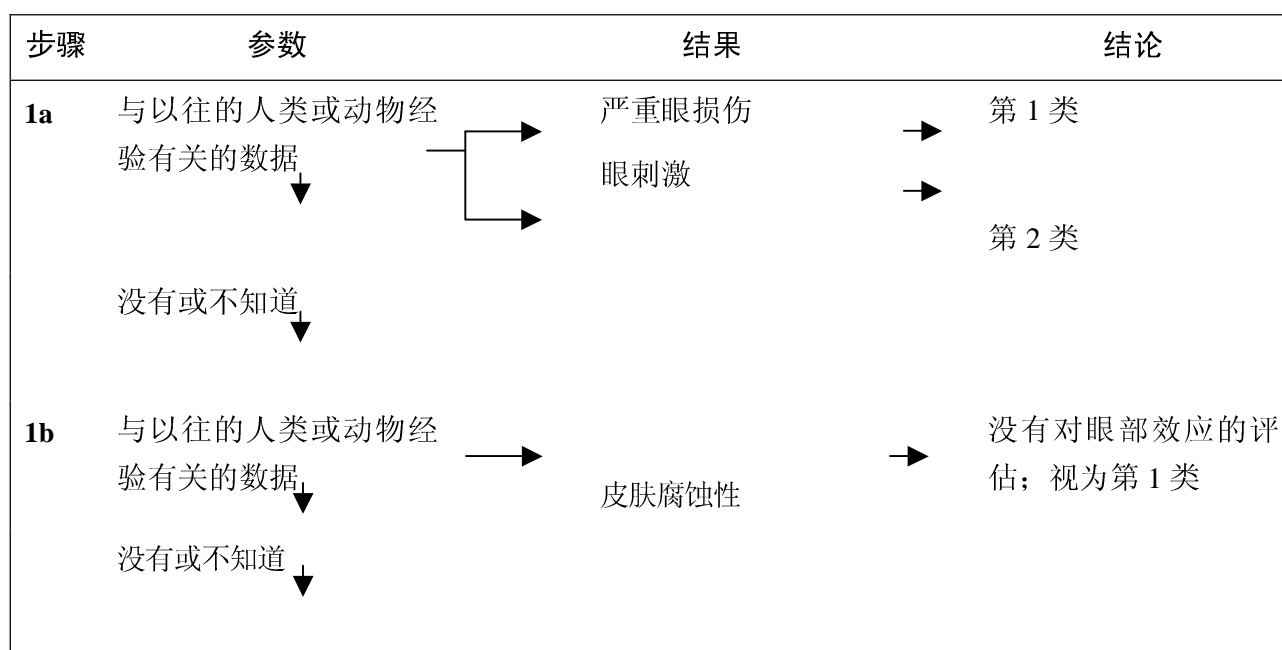
<sup>1</sup> 这是本文件的工作定义。

3.3.2.5 在确定是否需要进行活体内眼刺激试验时，应使用该化学品的所有上述现有信息。虽然从一层内的单一参数评估中可能就能获得信息(例如，有极限 pH 值的苛性碱应视为局部腐蚀物)，但考虑现有的全部信息并确定整体证据权重仍然很有价值。当一些参数而不是所有参数都有信息时，尤其如此。一般来说，第一重点应放在考虑到有关该物质的现有人类经验的专家判断上，其次是皮肤刺激试验结果和经充分证实有效的替代方法的结果。应尽可能避免用腐蚀性物质进行动物试验。

3.3.2.6 考虑到在某些情况下，并不是所有的要素都相关，因此，如果适当，应考虑使用分层方法来评估初始信息。在瑞典苏纳召开的专题研讨会期间，各国家(国际)动物试验替代方法测定中心和委员会提出了各种建议，这些建议推动了图 3.3.1 所述分层方法的发展。<sup>2</sup>

3.3.2.7 在不能要求这样的试验策略所需数据时，所建议的分层试验方法可提供很好的指导，说明如何组织有关试验物质的现有信息和如何对危险评估和危险分类做出有证据权重的决定，而无需进行新的动物试验。

图 3.3.1: 严重眼损伤和眼刺激的试验和评估策略  
(另见: 图 3.2.1 “皮肤刺激/腐蚀试验和评估策略”)



接下页

<sup>2</sup> 经合发组织 (1996)。经合发组织统一替代性毒理学试验方法之测定和认可标准讲习班的最后报告。ENV/MC/TG(96)9 号文件(<http://www.oecd.org/ehs/test/background.htm>)。

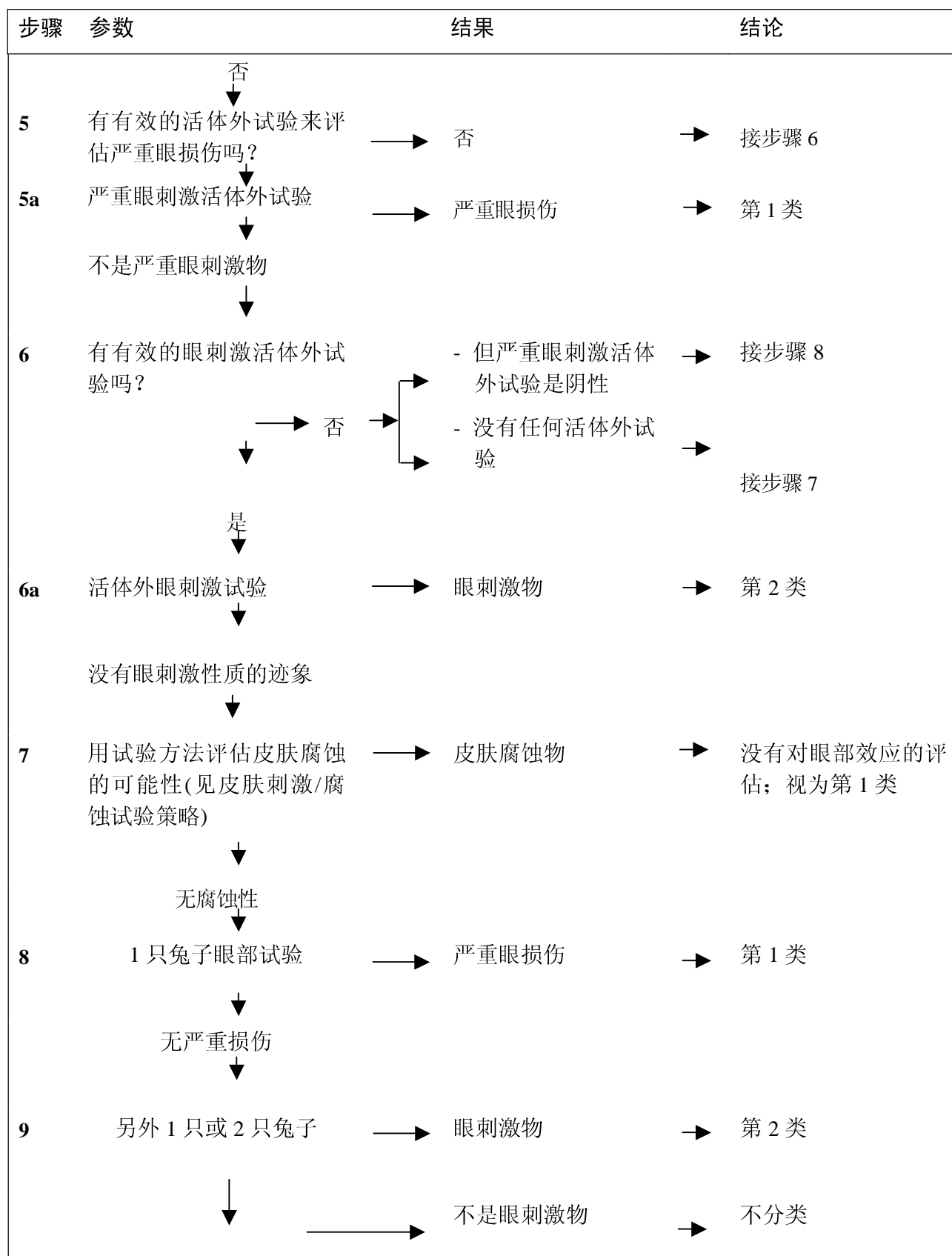


图 3.3.1 (续): 严重眼损伤和眼刺激的试验和评估策略

步骤	参数	结果	结论
1c	与以往的人类或动物经验有关的数据	→ 皮肤刺激物	→ 没有对眼部效应的评估; 视为第 2 类
	没有或不知道		
2a	结构活性关系/结构性质关系(SAR/SPR)	→ 严重眼损伤	→ 第 1 类
	没有或不知道		
2b	结构活性关系/结构性质关系(SAR/SPR)	→ 眼刺激	→ 没有对眼部效应的评估; 视为第 2 类
	没有或不知道		
2c	结构活性关系/结构性质关系(SAR/SPR)	→ 皮肤腐蚀物	→ 没有对眼部效应的评估; 视为第 1 类
	没有或不知道		
3a	酸或碱预留物	→ PH ≥ 11.5 或 pH ≤ 2 (考虑酸或碱预留物)	→ 第 1 类
3b	2 < pH < 11.5 (没有缓冲潜力)		
4	其它信息表明该物质是皮肤腐蚀物	→ 是	→ 没有对眼部效应的评估; 视为第 1 类
	否		

接下页

图 3.3.1 (续): 严重眼损伤和眼刺激的试验和评估策略



### 图 3.3.1 注释

- 步骤 1a/b: 与人类或动物经验有关的数据: 分开显示有关眼刺激和皮肤腐蚀的已有信息, 因为如果没有有关眼部局部效应的信息, 就必须考虑评估皮肤腐蚀性。对化学品方面的已有经验进行分析或许可确定皮肤和眼部效应的严重眼损伤、腐蚀和刺激潜力:
- (一) 步骤 1a - 基于人类或动物经验的确定眼刺激性的可靠方法-依赖于专家判断: 在大部分情况下, 人类经验都基于意外事件, 因此必须将意外事件发生后发现的局部效应与为评估动物试验数据而制定的分类标准进行比较;
  - (二) 步骤 1b - 评估皮肤腐蚀性数据-不得将皮肤腐蚀性物质灌入动物的眼睛里; 应将这样的物质视为也会导致严重眼损伤的物质(第 1 类)。
- 步骤 2a/b/c: 分开显示眼刺激和皮肤腐蚀结构活性关系/结构性质关系, 但事实上, 它们可能会平行进行。应使用业已证明有效和得到公认的结构活性关系/结构性质关系方法完成这一阶段。结构活性关系/结构性质关系分析或许可确定皮肤和眼部效应的严重眼损伤、腐蚀和刺激潜力:
- (一) 步骤 2a - 仅只通过理论评估来确定皮肤刺激性的可靠方法-在大部分情况下, 它只适合与其性质众所周知的试剂是同系物的物质。
  - (二) 步骤 2c - 对皮肤腐蚀性的理论评估-不得将皮肤腐蚀性物质灌入动物的眼睛中; 应将这样的物质视为也会导致严重眼损伤的物质(第 1 类)。
- 步骤 3: 诸如 pH 值 <2 和 >11.5 的极限 pH 值可能说明有强烈的局部效应, 如有酸或碱预留物评估相结合, 则更是这样, 应将显示出这样的物理-化学性质的物质视为会导致严重眼损伤的物质(第 1 类)。
- 步骤 4: 应使用所有可获得的信息, 包括人类经验。但这样的信息应仅限于已有信息(如皮肤 LD<sub>50</sub> 试验的结果或以往有关皮肤腐蚀性的信息)。
- 步骤 5: 这些必须是根据国际议定原则和标准(见第 1.3 章第 1.3.2 节)业已证明有效的眼刺激/或严重眼损伤(例如不可逆角膜混浊)评估的替代方法。
- 步骤 6: 目前, 该步骤在可预见的将来似乎不能实现。需要发展经证明有效的替代方法, 以便进行可靠的(可逆)眼刺激评估。
- 步骤 7: 如果没有任何其它相关信息, 在进行兔子眼刺激试验之前必须通过国际公认的腐蚀性/刺激性试验获得这样的信息。这必须分阶段进行。如果可能, 应使用被证明有效并得到公认的活体外皮肤腐蚀性测定法。如果不能使用这种办法, 那就应使用动物试验来完成评估(见皮肤刺激/腐蚀策略, 第 3.2.2 节)。
- 步骤 8: 分阶段的活体内眼刺激评估。如果在用一只兔子进行的极限试验中观察到严重的眼损伤, 那就不需要进行进一步的试验。
- 步骤 9: 如果两只动物显示出一致的明显刺激性或明显非刺激反应, 那么刺激试验只应使用这两只动物(包括用于评估可能的严重效应的动物)。如果它们显示出不同或临界反应, 那就需要第三只动物。根据这种三只动物试验的结果, 可确定是否需要分类。

### 3.3.2.8 对眼部的不可逆效应/严重的眼损伤(第 1 类)

对可能严重损伤眼部的物质采用单一的统一危险类别。该危险类别-第 1 类(不可逆的眼部效应)- 包括以下所列标准。这些观察包括在试验期间的任何时候观察到的动物 4 级角膜病变和其它严重反应(例如角膜破损), 以及持续的角膜混浊、染色物质造成角膜褪色、粘着现象、角膜翳、干扰虹膜功能或损坏视力的其它效应。在这方面, 持续病变是指在正常 21 天的观察期内不能完全可逆病变。危险分类: 第 1 类也包括满足在兔子德莱兹眼部试验中检测到角膜混浊 $\geq 3$  或虹膜炎 $> 1.5$  标准的物质, 因为像这样的严重病变通常不会在 21 天的观察期内发生逆转。

表 3.3.1: 不可逆眼部效应类别

第 1 类眼刺激物(不可逆眼部效应)是出现如下情况的试验物质:

- 至少在一只动物的角膜、虹膜或结膜上产生效应, 这样的效应在正常 21 天观察期内不会逆转或不完全可逆; 和/或
- 至少在三只试验动物中的两只身上出现阳性反应:  
角膜混浊 $\geq 3$  和/或  
虹膜炎 $> 1.5$   
它们是作为试验物质施加之后 24、48 和 72 小时分级试验的平均值计算的。

《目的、范围和适用》(第 1.1 章第 1.1.2.5(c)段)和《危险物质和混合物分类》(第 1.3 章第 1.3.2.4.7 段)讨论了人类数据的使用。

### 3.3.2.9 对眼部的可逆效应(第 2 类)

对可能引起可逆眼刺激的物质采用单一类别。这个单一危险类别允许在该类别内使用一个子类别, 用于引起 7 天观察期内可逆的眼刺激效应物质。

希望为“眼刺激物”分类采用单一类别的管理当局可以使用统一的总第 2 类(眼刺激); 其它管理当局可能希望在第 2A 类(眼刺激)和第 2B 类(轻微的眼刺激)之间作出区分。

表 3.3.2: 可逆眼部效应类别

眼刺激物第 2A 类(眼刺激)是出现下列情况的试验物质:

- 至少在三只试验动物中的两只身上产生阳性反应:
    - 角膜混浊  $\geq 1$  和/或
    - 虹膜炎  $\geq 1$ , 和/或
    - 结膜充血  $\geq 2$ , 和/或
    - 结膜水肿(结膜水肿)  $\geq 2$
  - 它们是作为试验物质施加之后 24、48 和 72 小时分级试验的平均分值计算的, 和
  - 在正常 21 天观察期内完全可逆
- 在本类别范围内, 如以上所列效应在 7 天观察期内完全可逆, 则该眼刺激物可被认为是轻微眼刺激物(第 2B 类)。

对于在动物反应之间存在显著变化的化学品, 在确定分类时可以考虑该信息。

### 3.3.3 混合物分类标准

#### 3.3.3.1 拥有混合物整体数据时的混合物分类

混合物将使用物质标准进行分类, 同时也考虑用来发展这些危险类别的数据的试验和评估策略。

与其它危险类别不同, 对某些类型的化学品, 可用替代试验来确定其皮肤腐蚀性, 这些替代试验能为分类提供准确的结果, 而且施行起来既简单, 又费用相对低廉。在考虑混合物试验时, 制造商应使用皮肤腐蚀性和严重眼损伤和眼刺激物质分类标准中所载分层证据权重方法, 以帮助确保分类的准确性, 并且避免不必要的动物试验。如果一种混合物的 pH 值等于或小于 2 或等于或大于 11.5, 那么该混合物即被认为会导致严重眼损伤(眼部第 1 类)。如果对碱/酸预备物的考虑表明, 尽管该物质或制剂有很低或很高的 pH 值, 但可能并不会导致严重眼损伤, 那么需要进行进一步的试验以证实这一点, 最好使用适当的被证明有效的活体外试验。

#### 3.3.3.2 不拥有混合物整体数据时的混合物分类: 架桥原则

3.3.3.2.1 如果混合物本身并没有进行过确定其皮肤刺激性或导致严重眼损伤或刺激可能性的试验, 但它的各个组分和类似的做过试验的混合物却有充分数据, 足以确定该混合物的危险特性, 那么可以根据以下的议定架桥规则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性, 而无需对动物进行附加试验。

### 3.3.3.2.2 稀 释

如果混合物用严重眼损伤/刺激性分类与损伤/刺激性最小的原始组分等价或比它更低的稀释剂进行稀释，而且该稀释剂不会影响其它组分的腐蚀性/刺激性，那么新混合物可划为与原始混合物等价的类别。也可使用 3.3.3.3 所述方法。

### 3.3.3.2.3 产品批次

可以认为，一种复杂混合物一个生产批次的刺激性/严重眼损伤可能性实际上与同一制造商生产或控制下的同一商品的另一个生产批次的刺激性/严重眼损伤可能性相同，除非有理由认为存在显著变化，致使该批次的毒性发生改变。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

### 3.3.3.2.4 最高严重眼损伤/刺激类别的混合物浓度

如果划为最高严重眼损伤腐蚀物类别的一种试验混合物是浓缩物，那么浓缩程度更大的混合物应划为最高严重眼损伤类别，而无需进行附加试验。如果划为最高皮肤/眼刺激子类别的一种试验混合物是浓缩物，并且不含严重眼损伤组分，那么浓缩程度更大的混合物应划为最高刺激物类别，而无需进行附加试验。

### 3.3.3.2.5 一种毒性类别内的内推法

三种有同样组分的混合物，A 和 B 属于相同的刺激物/严重眼损伤毒性类别，而混合物 C 有同样的毒理学活性组分，其浓度在混合物 A 和 B 的活性组分浓度之间，那么可认为混合物 C 与 A 和 B 属于相同的刺激物/严重眼损伤类别。

### 3.3.3.2.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

- (a) 两种混合物      (一) A + B;  
                              (二) C + B;
- (b) 组分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；
- (c) 混合物(一)中组分 A 的浓度等于混合物(二)中组分 C 的浓度；
- (d) 已有 A 和 C 的刺激性/严重眼损伤数据，并且这些数据实质上等价，即如果混合物(一)已经根据试验数据分类，那么混合物(二)可以划为相同类别。

### 3.3.3.2.7 气溶胶

如果加入的气雾发生剂并不影响混合物喷射时的刺激或腐蚀性质，那么气溶胶形式的混合物可划为与业已经过试验的非雾化形式的混合物相同的危险类别。<sup>3</sup>

### 3.3.3.3 拥有混合物的所有组分数据或只有一些组分数据时的混合物分类

3.3.3.3.1 为了利用所有现有数据对混合物的皮肤刺激/严重眼损伤性质进行分类，进行了如下假设，这一假设可在适当时应用于分层方法：

一种混合物的“相关组分”是浓度等于或大于 1% (固体、液体、粉尘、烟雾和蒸气为重量百分比，气体为体积百分比)的组分，除非认为(例如，就腐蚀性组分而言)浓度小于 1%的组分可能仍然与混合物的眼刺激/严重眼损伤分类具有相关性。

3.3.3.3.2 一般来说，当拥有组分数据，但不拥有混合物整体数据时，将混合物划分为眼刺激/严重眼损伤的方法是以加和性理论为基础的，即每一种腐蚀性或刺激性组分都对混合物的全部刺激或腐蚀性具有贡献，贡献程度与其效力和浓度成比例。当腐蚀性组分浓度低于划为第 1 类的浓度极限值，但有助于混合物划为刺激物时，该腐蚀性组分使用权重因子 10。当这样的组分浓度加和超过临界值/浓度极限值时，该混合物划为严重眼损伤或眼刺激物。

3.3.3.3.3 表 3.3.3 提供了用来确定是否将混合物划为眼刺激物或严重眼损伤物的临界值/浓度极限值。

3.3.3.3.4 在对某些类型的化学品(例如酸和碱、无机盐、醛类、苯酚和表面活性剂)进行分类时，必须特别谨慎。鉴于许多这样的物质在浓度 < 1% 时都有腐蚀性或刺激性，3.3.3.3.1 和 3.3.3.3.2 所述方法可能行不通。对于含有强酸或强碱的混合物，应使用 pH 值作为分类标准(见 3.3.3.1.)，因为与表 3.3.3 中的浓度极限值相比，pH 值是更好的严重眼损伤指标。一种混合物含有的腐蚀性或刺激性组分如果由于其化学性质而不能根据表 3.3.3 所示加和性方法对其进行分类，则在该混合物含有的腐蚀性组分 ≥ 1% 的情况下划为眼部第 1 类，在含有的刺激性组分 ≥ 3% 的情况下划为眼部第 2 类。下面的表 3.3.4 归纳了含有不适用表 3.3.3 所述方法的组分的混合物分类。

3.3.3.3.5 有时，可靠证据可能显示，当一种组分的浓度高于表 3.3.3 和 3.3.4 所述一般浓度临界值/浓度极限值水平时，该组分的可逆/不可逆眼部效应并不明显。在这种情况下，可以根据这些数据对混合物分类(另见《危险物质和混合物分类——临界值/浓度极限值的使用》(1.3.3.2))。有时，如果认为在一种组分的浓度高于表 3.3.3 和 3.3.4 所述一般浓度/临界水平的情况下，该组分的皮肤腐蚀性/刺激性或可逆/不可逆眼部效应并不会明显，则可以考虑对混合物进行试验。在这种情况下，应使用 3.3.2 所提及和图 3.3.1 所详细说明的分层证据权重方法。

3.3.3.3.6 如果有数据显示一种组分在浓度 < 1% (腐蚀性) 或 < 3% (刺激性) 时可能具有腐蚀性或刺激性，则应对混合物进行相应分类(另见 1.3.3.2: 《危险物质和混合物分类——临界值/浓度极限值的使用》)。

---

<sup>3</sup> 架桥原则适用于气溶胶的固有危险分类，但是，也需要评估喷雾的物理力量造成“机械”眼损伤的可能性。

表 3.3.3: 使混合物划为眼部危险物(第 1 或第 2 类)的划为皮肤第 1 类和/或眼部第 1 或第 2 类的混合物组分浓度

划为以下类别的组分总和:	使混合物划为以下类别的浓度:	
	不可逆眼部效应	可逆眼部效应
	第 1 类	第 2 类
眼部或皮肤第 1 类	≥ 3%	≥1% 但 < 3%
眼部第 2/2A 类		≥10%
(10 x 眼部第 1 类) + 眼部第 2/2A 类		≥10%
皮肤第 1 类 +眼部第 1 类	≥ 3%	≥1% 但 <3%
10 x (皮肤第 1 类 +眼部第 1 类) + 眼部第 2A/2B 类		≥10%

表 3.3.4: 使混合物划为眼部危险物的不适用加和性方法的混合物组分浓度

组 分	浓 度	混合物划为: 眼部
酸 pH 值 ≤ 2	≥ 1%	第 1 类
碱 pH 值 ≥ 11.5	≥ 1%	第 1 类
不适用加和性方法的其它腐蚀性(第 1 类)组分	≥ 1%	第 1 类
不适用加和性方法的其它刺激物(第 2 类)组分, 包括酸和碱	≥ 3%	第 2 类

### 3.3.4 危险公示

在《危险公示: 标签》(第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和特殊考虑事项。附件 2 载有有关分类和标签的汇总表。附件 3 载有在主管当局允许的情况下可以使用的防范说明和象形图。

表 3.3.5: 严重眼损伤物/眼刺激物的标签要素

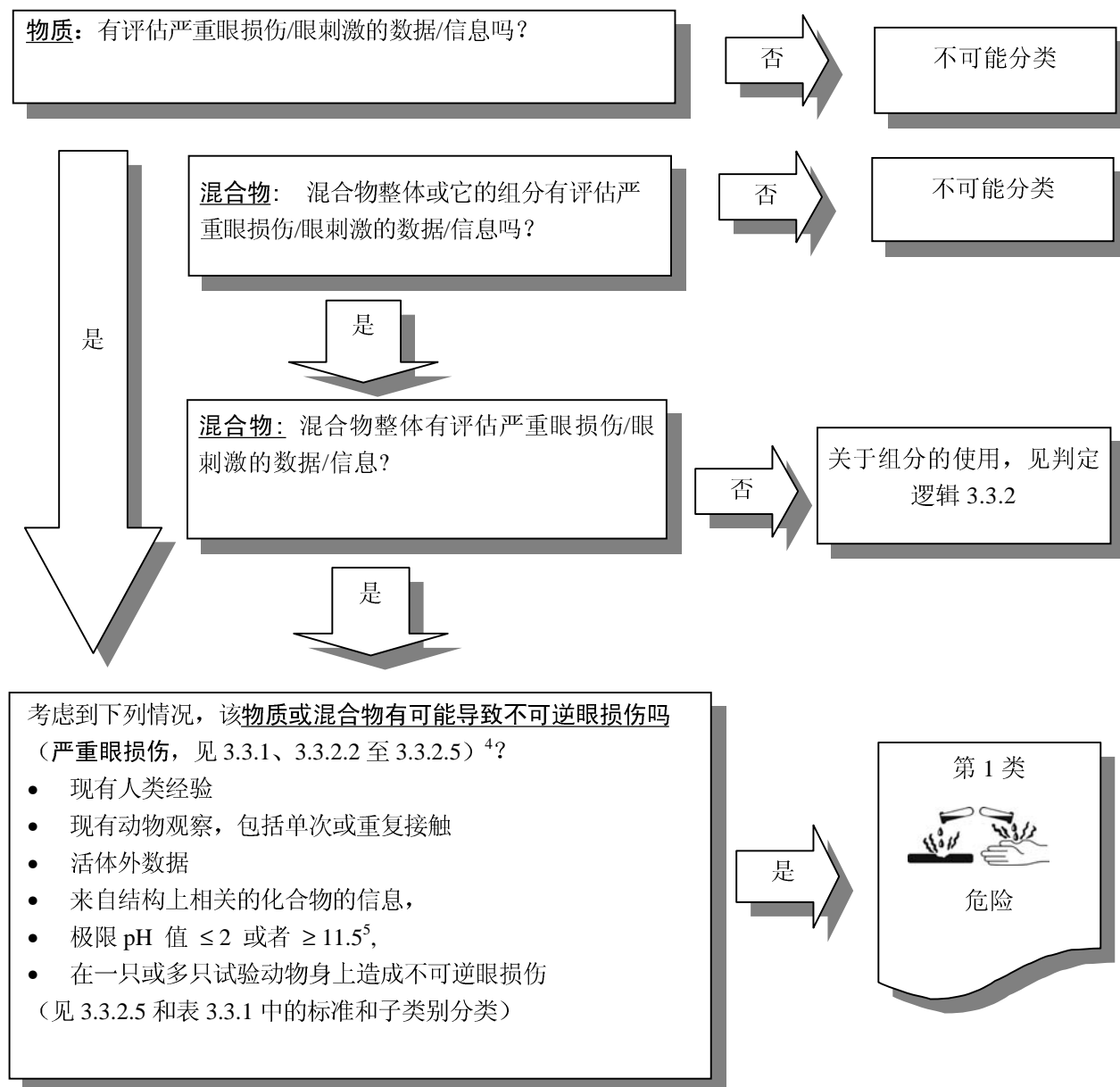
	第 1 类	第 2A 类	第 2B 类
符 号	腐蚀符号	感叹号	无符号
信号词	危险	警告	警告
危险说明	造成严重眼损伤	造成严重眼刺激	造成眼刺激



### 3.3.5 判定逻辑

下面的判定逻辑和指导并不是统一分类制度的一部分，在此仅作为补充指导提供。强烈建议负责分类的人员在使用判定逻辑之前和使用判定逻辑的过程中研究该标准。

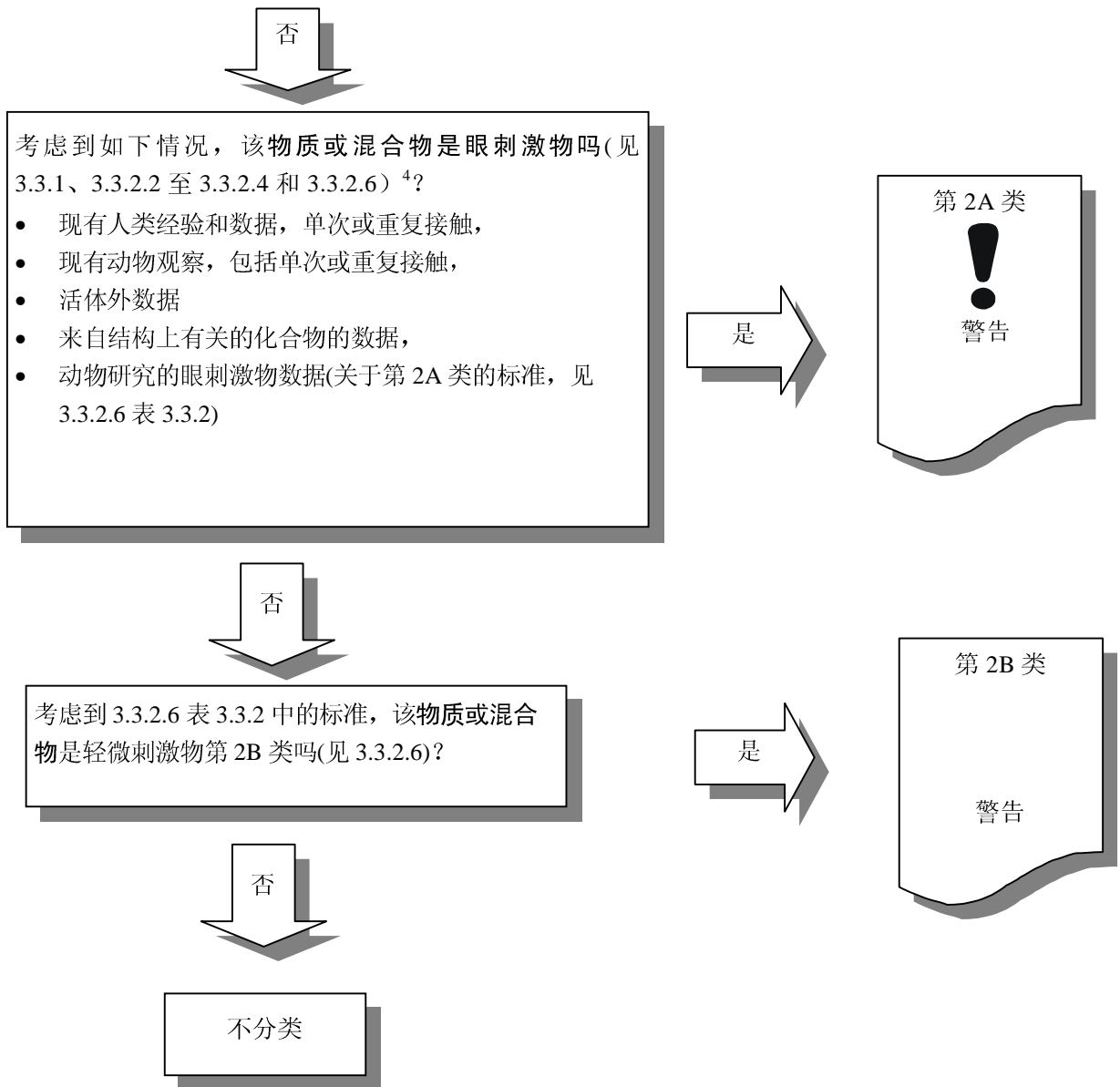
#### 严重眼损伤/眼刺激判定逻辑 3.3.1



接下页

<sup>4</sup> 图 3.3.1 载有详细的试验和评估办法。

<sup>5</sup> 如果适当，也考虑酸/碱保留能力。

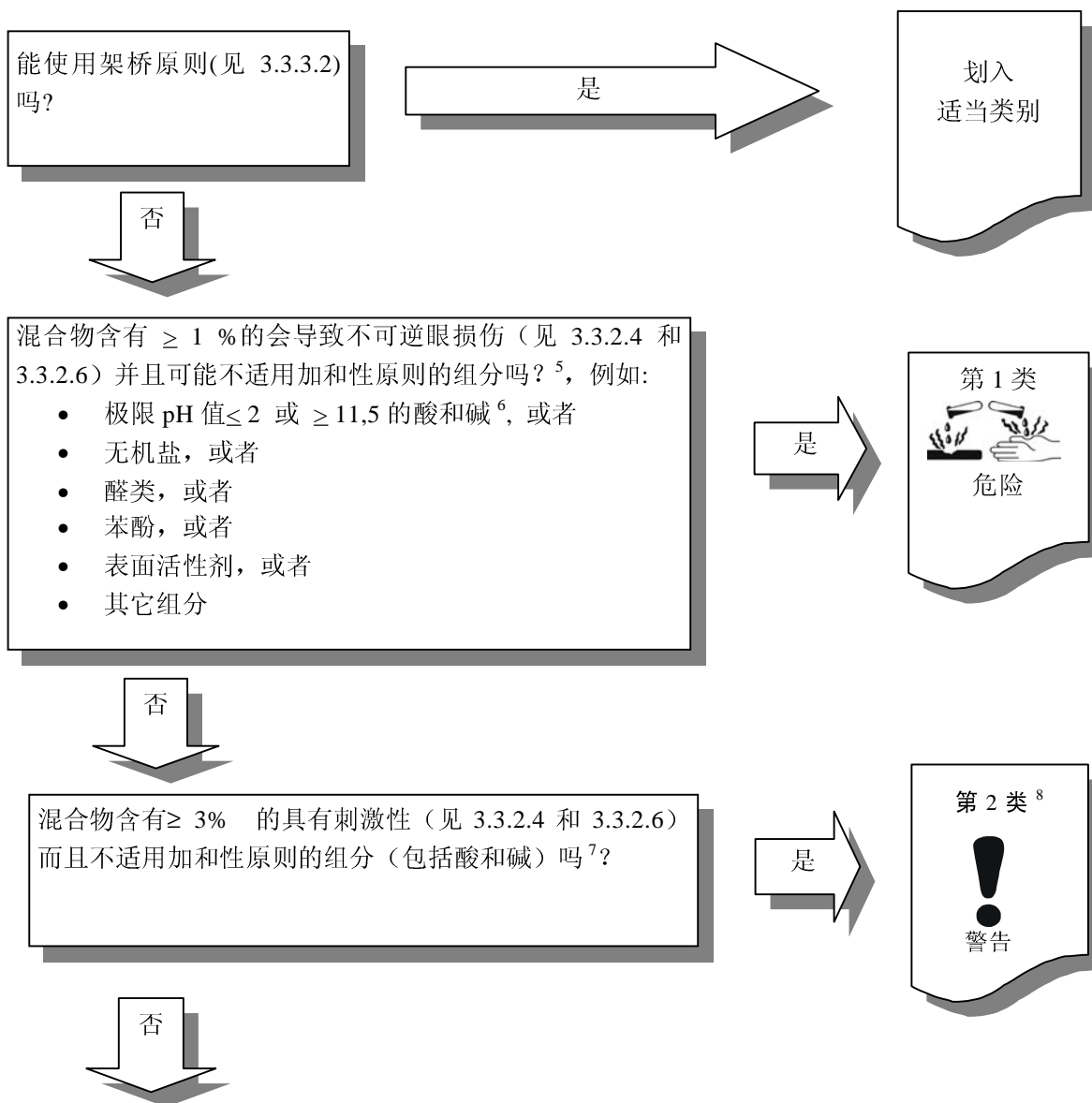


接下页

<sup>4</sup> 图 3.3.1 载有详细的试验和评估办法。

### 眼部严重损伤物/眼刺激物判定逻辑 3.3.2:

根据组分信息/数据进行混合物分类



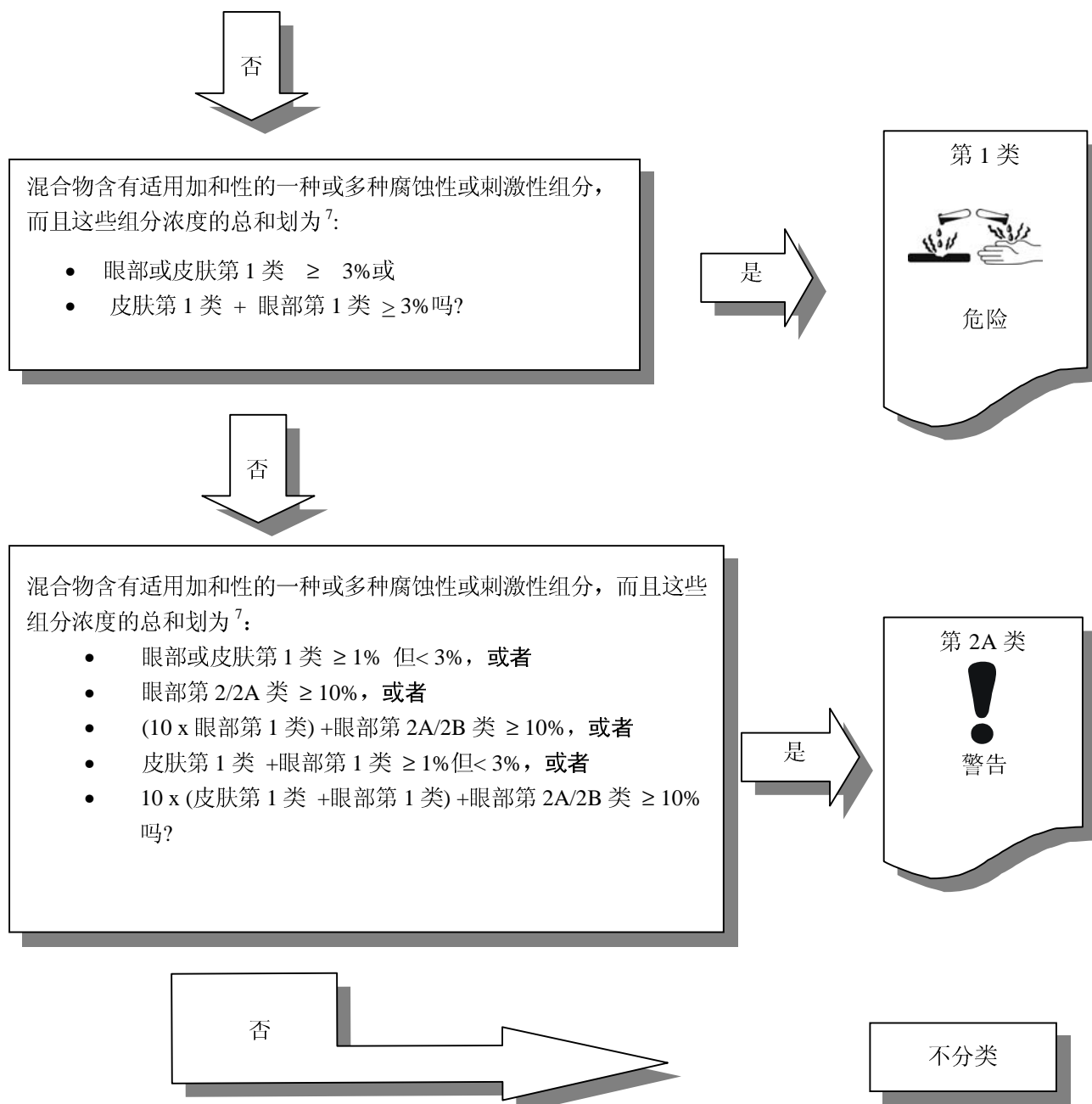
接下页

<sup>5</sup> 或者相关组分  $< 1\%$ , 见 3.3.3.3.1。

<sup>6</sup> 如果适当, 也考虑酸/碱保留能力。

<sup>7</sup> 关于具体的浓度极限值, 见 3.3.3.3.4。关于“临界值/浓度极限值的使用”, 另见第 1.3 章第 1.3.3.2 段。

<sup>8</sup> 如果混合物也含有适用加和性的其它腐蚀性或刺激性组分, 转至下框。



<sup>7</sup> 关于具体的浓度极限值，见 3.3.3.3.4。关于“临界值/浓度极限值的使用”，另见第 1.3 章第 1.3.3.2 段。

## 第 3.4 章

### 呼吸或皮肤敏化作用

#### 3.4.1 定义

呼吸敏化物是吸入后会引发气管超敏反应的物质。<sup>1</sup>

皮肤敏化物是皮肤接触后会引发过敏反应的物质。<sup>1</sup>

#### 3.4.2 物质分类标准

##### 3.4.2.1 呼吸敏化物

###### 3.4.2.1.1 危险类别

符合下面给定标准的物质应划为呼吸敏化物(第 1 类):

- 如果有人类证据表明该物质可能引起特定呼吸超敏反应和/或
- 如果适当的动物试验出现阳性结果。

###### 3.4.2.1.2 人类证据

3.4.2.1.2.1 一种物质可能引起特定呼吸超敏反应的证据一般都基于人类经验。在这方面，超敏反应通常表现为哮喘病，但也要考虑诸如鼻炎/结膜炎和肺泡炎之类的其它超敏反应。病征应有过敏性反应的临床特征。但是，不必证实是否有免疫学机制。

3.4.2.1.2.2 在考虑人类证据时，分类决定除了要考虑病例证据外，还应考虑：

- (a) 接触人群的规模
- (b) 接触程度

3.4.2.1.2.3 以上提及的证据可能是：

- (a) 临床历史和与物质接触有关的适当肺功能试验得出的数据，而且它们得到了其它支持性证据的证实，这样的支持性证据可能包括：
  - (一) 活体内免疫学试验(例如皮肤刺皮试验)；
  - (二) 活体外免疫学试验(例如血清分析)；
  - (三) 在无法证明免疫学作用机理的地方，可能显示其它特殊的超敏反应的研究，例如重复的低水平刺激、药理学媒介效应；
  - (四) 与已知产生呼吸超敏反应的物质有关的化学结构；
- (b) 根据公认的确证特定超敏反应的准则对物质进行的阳性支气管激发试验得到的数据。

---

<sup>1</sup> 这是本文件的工作定义。

3.4.2.1.2.4 临床历史既应包括病史也应包括职业史，以确定与特定物质的接触和呼吸超敏反应的发展之间的关系。相关信息包括家中和工作场所的病情恶化因素、疾病的发病和发展、患者的家族史和病史。病史还应包括幼年时代的其它过敏或气管病症记录和吸烟史。

3.4.2.1.2.5 阳性支气管激发试验的结果本身就可以提供充分的分类证据。但事实上，以上所列许多检验都可能已经进行。

#### 3.4.2.1.3 动物研究

适当的动物研究<sup>2</sup>获得的、可能表明一种物质有可能通过呼吸导致人类<sup>3</sup>敏化作用的数据可能包括：

- (a) 免疫球蛋白 E(IgE)的测定结果和其它特定免疫学参数，例如在小鼠身上；
- (b) 豚鼠的特定肺部反应。

### 3.4.2.2 皮肤敏化物

#### 3.4.2.2.1 危险类别

符合下面给定标准的物质应划为接触敏化物(第 1 类)：

- 如果有人类证据表明，该物质可通过皮肤接触在许多人中引起敏化作用，或者
- 如果适当的动物试验得到阳性结果。

#### 3.4.2.2.2 特定考虑事项

3.4.2.2.2.1 为对一种物质进行分类，证据应包括以下任一或所有各项：

- (a) 斑片试验得到的数据为阳性，数据通常来自一家以上的皮肤病门诊；
- (b) 流行病学研究显示，该物质导致了过敏性接触性皮炎；对于高比例的接触者显示出特征性症状情况，应予以特别关注，即使病例的数目很小；
- (c) 适当的动物研究得到的数据为阳性；
- (d) 对人的实验性研究得到的数据为阳性(见第 1.3 章第 1.3.2.4.7 段)；
- (e) 记录充分的过敏性接触性皮炎病例，病例通常来自一家以上的皮肤病门诊。

---

<sup>2</sup> 目前还没有公认的用来进行呼吸超敏反应试验的动物模型。在某些情况下，可以使用动物进行试验，例如，为确定蛋白质的相对变应原性而改进豚鼠最大值试验。但是，这些试验的有效性仍需要进一步的测定。

<sup>3</sup> 物质引起哮喘病症状的机制到目前为止尚未完全已知。为预防起见，可认为这些物质是呼吸敏化物。但如果根据证据，可以证实这些物质通过刺激，只在支气管反应过度的人身上引起哮喘病症状，那么就不应认为它们是呼吸敏化物。

3.4.2.2.2.2 在人类或动物身上观察到的阳性效应通常会证明分类的正确性。动物研究得到的证据通常比人类接触得到的证据更可靠。但是，如果从两个来源都得到证据，而其结果之间却存在矛盾，那么就必须评估两个来源的证据的质量和可靠性，以便以个案为基础解决分类问题。通常，人类数据并不是从为了危险分类目的而进行的自愿者对照实验中产生的，而是作为旨在证实在动物试验中缺少的效应的风险评估的一部分产生的。因此，有关接触敏化作用的阳性人类数据通常来自病例对照或其它界定性较小的研究。因此，应慎重评估人类数据，因为除了物质的内在性质之外，病例频率还反映了诸如接触情况、生物药效率、个别诱因和所采取的预防措施之类的因素。通常不应使用阴性人类数据来否定动物研究得到的阳性结果。

3.4.2.2.2.3 如果上述条件无一满足，那么就不应将物质划为接触敏化物。但是，下面列出的两种或多种接触敏化作用指标的组合可能会改变分类决定。这应以个案为基础来考虑。

- (a) 孤立的过敏性接触性皮炎病例；
- (b) 能力受到限制的流行病学研究，例如没有以合理置信度排除偶然性、偏见或混杂因素研究；
- (c) 根据现行准则进行的动物试验得到的数据，这些数据并不符合本章第 3.4.2.2.4.1 段所述阳性结果标准，但足以接近有效极限值；
- (d) 通过非标准方法得到的阳性数据；
- (e) 通过密切的结构类比法得到的阳性结果。

#### 3.4.2.2.3 免疫学接触性荨麻疹

符合呼吸敏化物分类标准的物质可能还会导致免疫学接触性荨麻疹。应考虑也将这些物质划为接触敏化物。对导致免疫学接触性荨麻疹但不符合呼吸敏化物标准的物质，也应考虑划为接触敏化物。

现有还没有公认的动物模型来识别导致免疫学接触性荨麻疹的物质。因此，分类通常基于人类证据，这些人类证据与皮肤敏化作用的人类证据相类似。

#### 3.4.2.2.4 动物研究

3.4.2.2.4.1 在使用辅助类型的试验方法进行皮肤敏化作用试验时，至少 30% 的动物出现反应才应考虑为阳性结果。对于非辅助性试验方法，至少 15% 的动物出现反应才应考虑为阳性结果。经合发组织准则 406(豚鼠最大值试验和 Buehler 豚鼠试验)和准则 429(局部淋巴结实验)介绍了皮肤敏化作用的试验方法。如果其它方法被充分证明有效，并且具有科学合理性，那么也可以使用这些方法。小鼠耳廓肿胀试验(MEST)似乎是检测轻微到强烈敏化物的可靠甄别试验，可用于评估皮肤敏化作用可能性的第一阶段。如果在后一种试验中出现阳性结果，那么可能不需要进行进一步的豚鼠试验。

3.4.2.2.4.2 在评估根据经合发组织关于皮肤敏化作用的准则或或等效准则进行的试验产生的动物数据时，可考虑过敏动物的比率。这种比率反映了一种物质与它的轻微刺激剂量相比的敏化能力。这种剂量可能因物质的不同而变化。如果该物质的剂量-反应关系已知，那么就可以对该物质的敏化能力进行更适当的评估。这是一个需要进一步发展的领域。

3.4.2.2.4.3 一些物质在低剂量时就有非常强烈的敏化作用，而另一些物质需要高剂量和长时间接触才会产生敏化作用。为进行危险分类，可能最好将强烈敏化物和轻微敏化物区分开来。但目前，对敏化物进行子类别分类的动物或其它试验制度尚未得到证实和公认。因此，迄今还不应将子类别分类作为统一分类制度的一部分来考虑。

### 3.4.3 混合物分类标准

#### 3.4.3.1 拥有混合物整体数据时的混合物分类

在混合物拥有物质标准中所述的、来自人类经验或适当的实验动物研究的可靠、高质量证据时，可根据这些数据的证据权重评估对该混合物进行分类。在评估混合物数据时应慎重，所用的剂量不能产生不确定的结果。[对于一些主管当局所要求的特殊标签，见本章表 3.4.1 的注释 1、3 和 5。]

#### 3.4.3.2 不拥有混合物整体数据时的混合物分类：架桥原则

3.4.3.2.1 如果混合物本身并没有进行过确定其敏化性质的试验，但它的各个组分和类似的做过试验的混合物却有充分数据，足以确定该混合物的危险特性，那么可以根据以下的议定架桥规则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

##### 3.4.3.2.2 稀 释

如果混合物用非敏化物稀释剂或可能不影响其它组分的敏化作用的稀释剂稀释，那么新的混合物可划为与原始混合物等价的类别。

##### 3.4.3.2.3 产品批次

可以认为，一种复杂混合物一个生产批次的敏化性质实际上与同一制造商生产或控制下的同一商品的另一个生产批次的敏化物质相同，除非有理由认为存在显著变化，致使该批次的敏化作用发生改变。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

##### 3.4.3.2.4 实质上类似的混合物

假定下列情况：

- (a) 两种混合物：
  - (一) A + B；
  - (二) C + B；
- (b) 组分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；
- (c) 混合物(一)中组分 A 的浓度等于混合物(二)中组分 C 的浓度；
- (d) 组分 B 是敏化物，而组分 A 和 C 不是敏化物；
- (e) A 和 C 可能不影响 B 的敏化性质。



如果混合物(一)已经根据试验数据分类,那么混合物(二)可以划为相同的危险类别。

### 3.4.3.2.5 气溶胶

如果加入的气雾发生剂并不影响混合物喷射时的敏化性质,那么气溶胶形式的混合物可划为与业已经过试验的非雾化形式的混合物相同的危险类别。

### 3.4.3.3 拥有混合物的所有组分数据或只有一些组分数据时的混合物分类

当至少一种组分已经划为呼吸或皮肤敏化物,而且其含量等于或高于表 3.4.1 所示固体/液体和气体的特定端点临界值/浓度极限值时,该混合物应划为呼吸或皮肤敏化物。

**表 3.4.1: 引起混合物分类的划为皮肤敏化物或呼吸敏化物的混合物组分临界值/浓度极限值**

组分划为:	引起混合物分类的临界值/浓度极限值:		
	皮肤敏化物	呼吸敏化物	
	所有物理状态	固体/液体	气体
皮肤敏化物	≥ 0.1% (注 1)	-	-
	≥ 1.0% (注 2)	-	-
呼吸敏化物	-	≥ 0.1% (注 3)	≥ 0.1% (注 5)
	-	≥ 1.0% (注 4)	≥ 0.2% (注 6)

**注 1:** 如果一种皮肤敏化物作为一种组分存在于混合物中,而且其浓度在 0.1%到 1.0%之间,那么一般来说既需要安全数据单也需要标签。此外,一些主管当局可能要求在其所含具有敏化作用的组分的浓度高于 0.1%的混合物上贴上补充标签。浓度在 0.1%和 1.0%之间的皮肤敏化物的标签警告可能不同于浓度≥ 1.0%的皮肤敏化物的标签警告,这取决于主管当局的要求。虽然目前的临界值反映了现行制度,但在特殊情况下,可能也需要传递低于这一水平的信息。

**注 2:** 如果一种皮肤敏化物作为一种组分存在于混合物中,而且其浓度≥ 1.0%,那么一般来说既需要安全数据单也需要和标签。

**注 3:** 如果一种固态或液态呼吸敏化物作为一种组分存在于混合物中,而且其浓度在 0.1%和 1.0%之间,那么一般来说既需要安全数据单也需要标签。此外,一些主管当局可能要求在其所含具有敏化作用的组分浓度高于 0.1%的混合物上贴上补充标签。浓度在 0.1%和 1.0%之间的固态或液态呼吸敏化物的标签警告可能不同于浓度≥ 1.0%的固态或液态呼吸敏化物的标签警告,这取决于主管当局的要求。虽然目前的临界值反映了现行制度,但在特殊情况下,可能也需要传递低于这一水平的信息。

**注 4:** 如果一种固态或液态呼吸敏化物作为一种组分存在于混合物中,而且其浓度≥ 1.0%,那么一般来说既需要安全数据单也需要标签。

**注 5:** 如果一种气态呼吸敏化物作为一种组分存在于混合物中,而且其浓度在 0.1%和 0.2%之间,那么一般来说既需要安全数据单也需要标签。此外,一些主管当局可能要求在其所含具有敏化作用的组分浓度高于 0.1%的混合物上贴上补充标签。浓度在 0.1%和 0.2%之间的气态呼吸敏化物的标签警告可能不同于浓度≥ 0.2%的气态呼吸敏化物的标签警告,这取决于主管当局的要求。虽然目前的临界值反映了现行制度,但在特殊情况下,可能也需要传递低于这一水平的信息。

注 6: 如果一种气态呼吸敏化物作为一种组分存在于混合物中, 而且其浓度 $\geq 0.2\%$ , 那么一般来说既需要安全数据单也需要标签。

### 3.4.4 危险公示

在《危险公示: 标签》(第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和特殊考虑事项。附件 2 载有有关分类和标签的汇总表。附件 3 载有在主管当局允许的情况下可以使用的防范说明和象形图。下面的表 3.4.2 显示了基于本章标准划为呼吸和皮肤敏化物的物质和混合物的具体标签要素。

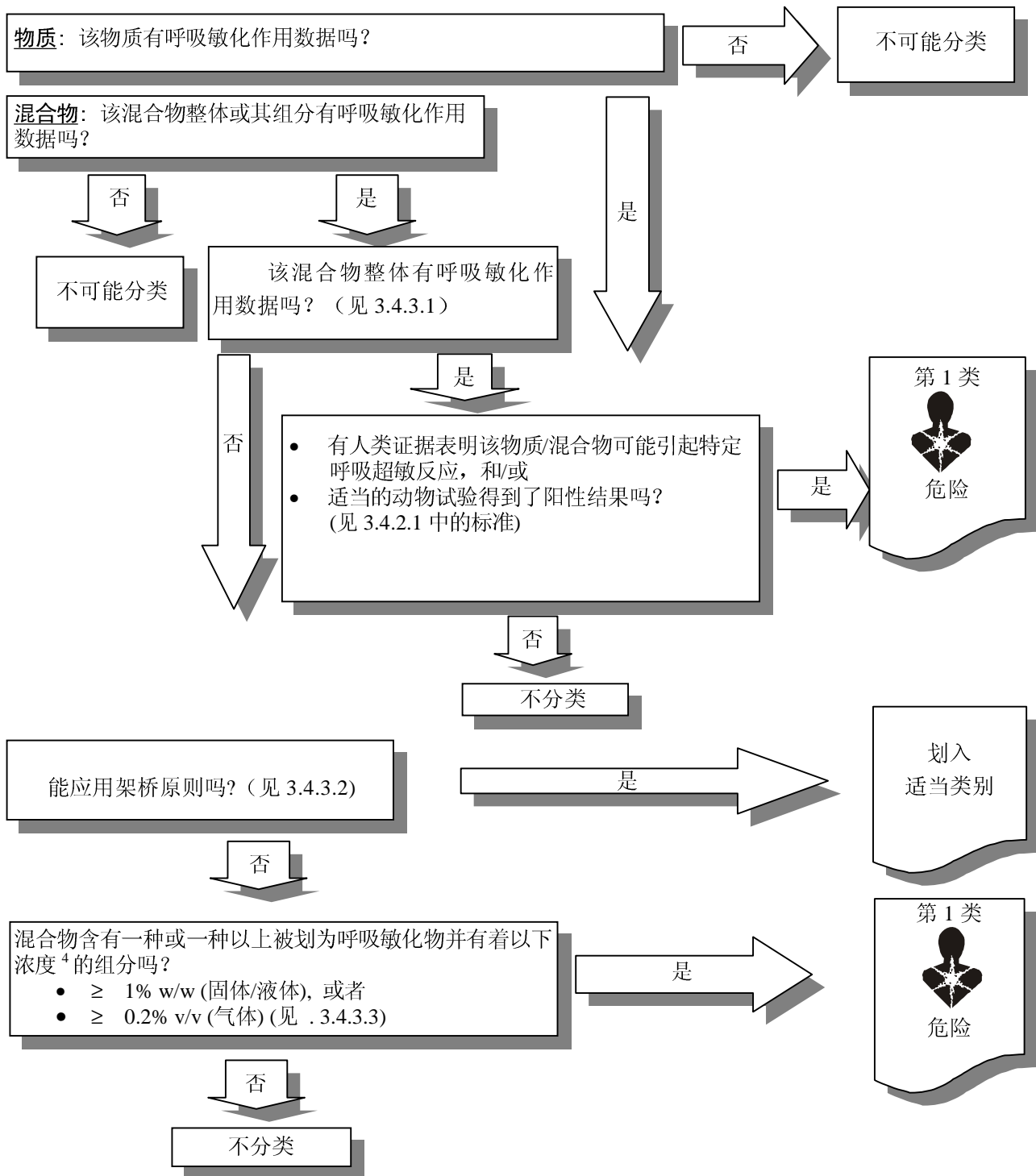
表 3.4.2: 呼吸或皮肤敏化作用标签要素

	呼吸敏化作用 第 1 类	皮肤敏化作用 第 1 类
符号	健康危险	感叹号
信号词	危险	警告
危险说明	吸入可能导致过敏或哮喘病症状或呼吸困难	可能导致皮肤过敏反应

### 3.4.5 判定逻辑

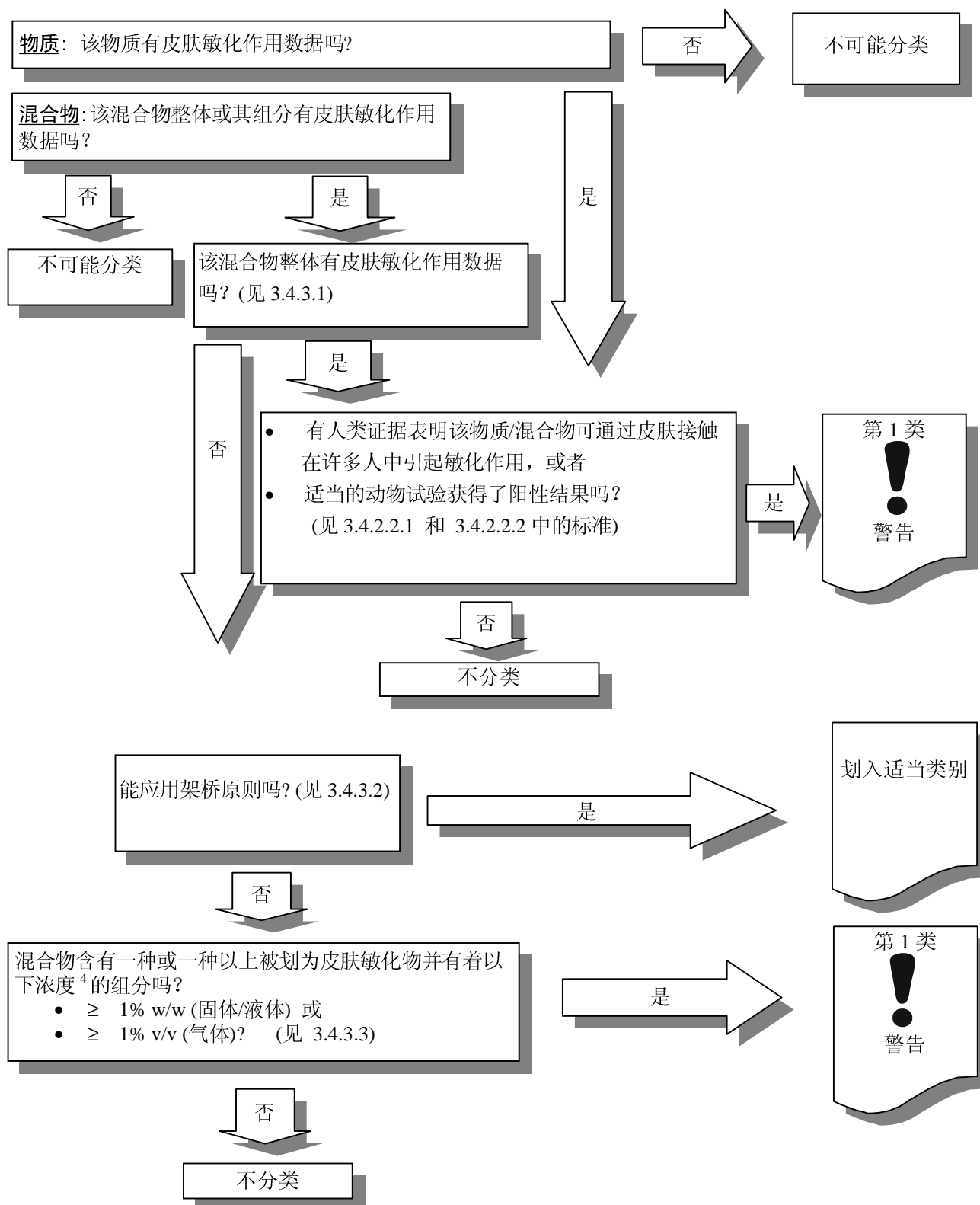
下面的判定逻辑和指导并不是统一分类制度的一部分, 在此仅作为补充指导提供。强烈建议负责分类的人员在使用判定逻辑之前和使用判定逻辑的过程中研究该标准。

### 呼吸敏化作用判定逻辑 3.4.1



<sup>4</sup> 关于具体的浓度极限值，见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”。

### 皮肤敏化物判定逻辑 3.4.2



<sup>4</sup> 关于具体的浓度极限值，见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”。

## 第 3.5 章

### 生殖细胞致突变性

#### 3.5.1 定义和一般考虑事项

3.5.1.1 本危险类别涉及的主要是可能导致人类生殖细胞发生可传播给后代的突变的化学品。但是，在本危险类别内对物质和混合物进行分类时，也要考虑活体外致突变性/生殖毒性试验和哺乳动物活体内体细胞中的致突变性/生殖毒性试验。

3.5.1.2 本文中使用的引起突变、致变物、突变和生殖毒性等词的定义为常见定义。突变定义为细胞中遗传物质的数量或结构发生永久性改变。

3.5.1.3 “突变”一词用于可能表现于表型水平的可遗传的基因改变和已知的基本 DNA 改性(例如，包括特定的碱基对改变和染色体易位)。引起突变和致变物两词用于在细胞和/或有机体群落内产生不断增加的突变的试剂。

3.5.1.4 生殖毒性的和生殖毒性这两个较具一般性的词汇用于改变 DNA 的结构、信息量、分离的试剂或过程，包括那些通过干扰正常复制过程造成 DNA 损伤或以非生理方式(暂时)改变 DNA 复制的试剂或过程。生殖毒性试验结果通常作为致突变效应的指标。

#### 3.5.2 物质分类标准

3.5.2.1 分类制度规定了两种不同的生殖细胞致变物类别，以适应可用的证据权重。由两种类别组成的这一制度在以下作了介绍。

3.5.2.2 为进行分类，需要考虑用来确定接触动物的生殖细胞和/或体细胞中致突变效应和/或生殖毒性效应的试验所获得的试验结果。也可以考虑活体外试验确定的致突变效应和/或生殖毒性效应。

3.5.2.3 这是一种基于危险的制度，它根据化学品引起生殖细胞突变的内在能力对化学品进行分类。因此，该方案并不意味着对化学物质进行(定量的)风险评估。

3.5.2.4 人类生殖细胞可遗传效应的分类以实施良好、经充分证明有效的试验为基础，最好使用经合发组织试验准则所介绍的试验。应利用专家判断对试验结果进行评估，而且分类时应考虑所有现有证据。

3.5.2.5 活体内可遗传生殖细胞致突变性试验的例子：

啮齿类动物显性致死突变试验 (OECD 478)

小鼠可遗传易位试验 (OECD 485)

小鼠特殊病灶试验

3.5.2.6 活体内体细胞致突变性试验例子：

哺乳动物骨髓染色体畸变试验 (OECD 475)

小鼠点滴试验 (OECD 484)

哺乳动物红细胞小核试验 (OECD 474)

图 3.5.1: 生殖细胞致变物危险类别

<p><b>第 1 类:</b> 已知可引起人类生殖细胞可遗传突变或被认为可能引起人类生殖细胞可遗传突变的化学品</p> <p><b>第 1A 类:</b> 已知可引起人类生殖细胞可遗传突变的化学品</p> <p><u>标准:</u> 人类流行病学研究得到阳性证据。</p> <p><b>第 1B 类:</b> 应认为可能引起人类生殖细胞可遗传突变的化学品</p> <p><u>标准:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 哺乳动物活体内可遗传生殖细胞致突变性试验得到阳性结果; 或者</li><li>- 哺乳动物活体内体细胞致突变性试验得到阳性结果, 并且一些证据表明该物质有引起生殖细胞突变的可能。举例来说, 这种支持性证据可来自活体内生殖细胞致突变性/生殖毒性试验, 也可通过证明该物质或其代谢物有能力影响生殖细胞的遗传物质来说明; 或者</li><li>- 试验的阳性结果显示在人类生殖细胞中产生了致突变效应, 而无需显示是否遗传给后代; 例如, 在接触人群的精子细胞中非整倍性频率增加。</li></ul> <p><b>第 2 类:</b> 由于可能导致人类生殖细胞可遗传突变而引起人们关注的化学品</p> <p><u>标准:</u></p> <p>哺乳动物试验获得阳性证据, 和/或有时从一些活体外试验中得到阳性证据, 这些证据来自:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 哺乳动物活体内体细胞致突变性试验; 或者</li><li>- 得到活体内体细胞生殖毒性试验的阳性结果支持的其它活体外致突变性试验。</li></ul> <p><u>注:</u> 应考虑将其活体外哺乳动物致突变性试验得到阳性结果, 并且也表现出与已知生殖细胞致变物有化学结构活性关系的化学品划为第 2 类致变物。</p>
--

3.5.2.7 生殖细胞致突变性/生殖毒性试验的例子:

(a) 致突变性试验:

哺乳动物精元染色体畸变试验(OECD 483)

精子细胞小核试验

(b) 生殖毒性试验:

精原细胞姐妹染色单体互换分析

睾丸细胞非常规 DNA 合成试验(UDS)

3.5.2.8 体细胞生殖毒性试验的例子:

活体内肝脏非常规 DNA 合成(UDS)(OECD 486)

哺乳动物骨髓姐妹染色单体互换(SCE)

3.5.2.9 活体外致突变性试验的例子:

活体外哺乳动物染色体畸变试验 (OECD 473)

活体外哺乳动物细胞基因突变试验 (OECD 476)

细菌回复突变试验 (OECD 471)

3.5.2.10 各个物质的分类应利用专家判断，以可用的全部证据权重为基础。在使用单一的、实施良好的试验进行分类时，试验应提供明确清楚的阳性结果。如果出现新的、经充分证明有效的试验，那么也可将它们用于要考虑的全部证据权重。对于与人类接触途径相比，化学品研究中使用的接触途径的相关性，也应加以考虑。

### 3.5.3 混合物分类标准

#### 3.5.3.1 拥有混合物整体数据时的混合物分类

混合物的分类应基于混合物的各个组分的现有试验数据，使用划为生殖细胞致变物的组分的临界值/浓度极限值进行。可以根据混合物整体的现有试验数据，以个案为基础对分类进行修正。在这种情况下，考虑到剂量和诸如生殖细胞致突变性试验制度的持续时间、观察和分析(例如统计分析、试验灵敏度)之类的其它因素，混合物整体的试验结果必须是结论性的。应保留支持分类的适当文档，以便应要求予以提供，作审查之用。

#### 3.5.3.2 不拥有混合物整体数据时的混合物分类：架桥原则

3.5.3.2.1 如果混合物本身并没有进行过确定其生殖细胞致突变性危险的试验，但它的各个组分和类似的做过试验的混合物却有充分数据，足以确定该混合物的危险特性，那么可以根据以下的议定架桥规则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

##### 3.5.3.2.2 稀释

如果混合物用可能不影响其它组分的生殖细胞致突变性的稀释剂稀释，那么新的混合物可以划为与原始混合物等价的类别。

##### 3.5.3.2.3 产品批次

可以认为，一种复杂混合物一个生产批次的生殖细胞致突变性可能性实际上与同一制造商生产或控制下的同一商品的另一个生产批次的生殖细胞致突变可能性相同，除非有理由认为存在显著变化，致使该批次的生殖细胞致突变可能性发生改变。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

##### 3.5.3.2.4 实质上类似的混合物

假定下列情况：

- (a) 两种混合物： (一) A + B；  
(二) C + B；
- (b) 组分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；
- (c) 混合物(一)中组分 A 的浓度等于混合物(二)中组分 C 的浓度；
- (d) 已有 A 和 C 的毒性数据，并且这些数据实质上等价，即它们属于相同的危险类别，而且可能不会影响 B 的生殖细胞致突变性。

如果混合物(一)已经根据试验数据分类，那么混合物(二)可以划为相同的危险类别。

### 3.5.3.3 拥有混合物的所有组分数据或只有一些组分数据时的混合物分类

当至少一种组分已经划为第 1 类或第 2 类致变物，而且其含量等于或高于以下表 3.5.1 所示第 1 类和第 2 类的适当临界值/浓度极限值时，该混合物应划为致变物。

表 3.5.1: 引起混合物分类的划为生殖细胞致变物的混合物组分临界值/浓度极限值

组分划为:	引起混合物分类的临界值/浓度极限值:	
	第 1 类致变物	第 2 类致变物
第 1 类致变物	≥ 0.1 %	-
第 2 类致变物	-	≥ 1.0%

注: 上表中的临界值/浓度极限值适用于固体和液体(重量百分比)以及气体(体积百分比)。

### 3.5.4 危险公示

在《危险公示: 标签》(第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和特殊考虑事项。附件 2 载有有关分类和标签的汇总表。附件 3 载有在主管当局允许的情况下可以使用的防范说明和象形图。下表显示了基于本章标准划为生殖细胞致变物的物质和混合物的具体标签要素。

表 3.5.2: 生殖细胞致突变性标签要素

	第 1A 类	第 1B 类	第 2 类
符号	健康危险	健康危险	健康危险
信号词	危险	危险	警告
危险说明	可能导致遗传性缺陷(说明接触途径, 如果最终证明没有其它接触途径会产生这一危险)	可能导致遗传性缺陷(说明接触途径, 如果最终证明没有其它接触途径会产生这一危险)	怀疑会导致遗传性缺陷(说明接触途径, 如果最终证明没有其它接触途径会产生这一危险)

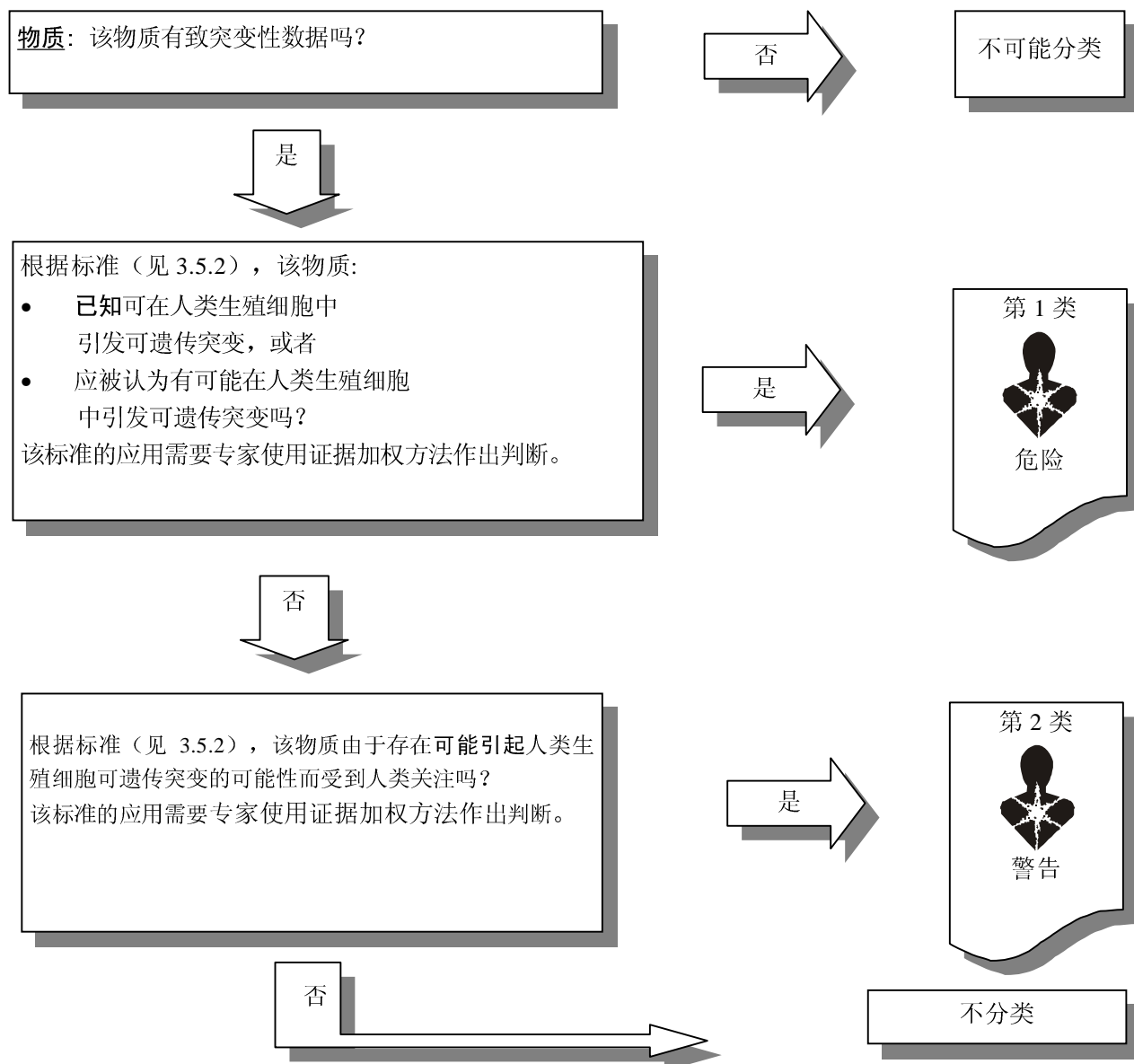


### 3.5.5 判定逻辑和指导

#### 3.5.5.1 生殖细胞致突变性判定逻辑

下面的判定逻辑和指导并不是统一分类制度的一部分，在此仅作为补充指导提供。强烈建议负责分类的人员在使用判定逻辑之前和使用判定逻辑的过程中研究该标准。

#### 生殖细胞致突变性判定逻辑 3.5.1: 物质



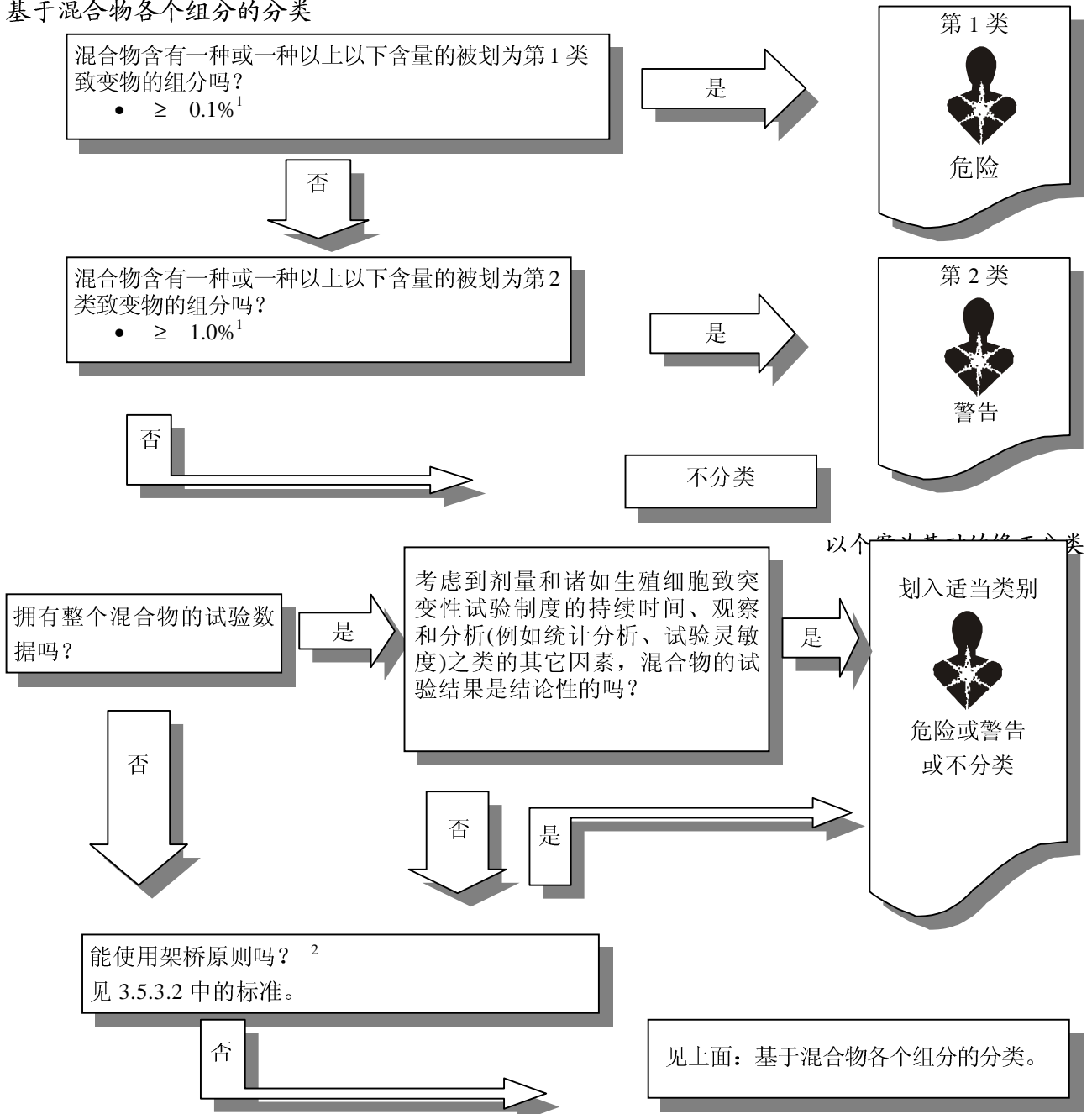
接下页

## 生殖细胞致突变性判定逻辑 3.5.2: 混合物

### 混合物:

混合物的分类应基于混合物各个组分的现有试验数据，使用这些组分的临界值/浓度极限值进行。可以根据混合物整体的现有试验数据或者架桥原则，以个案为基础对分类进行修正。见下面以个案为基础的分类。关于进一步的详细情况，见 3.5.3 中的标准。

### 基于混合物各个组分的分类



<sup>1</sup> 关于具体的浓度极限值，见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”和本章表 3.5.1。

<sup>2</sup> 如果在应用架桥原则时使用另一种混合物的数据，那么根据 3.5.3.2，该混合物的数据必须是结论性的。

### 3.5.5.2 指 导

人们日益认识到，人类和动物身上由化学品引发的肿瘤发生过程包括体细胞原致肿瘤基因和/或肿瘤抑制基因的基因改变。因此，如果证明化学品在哺乳动物活体内体细胞和/或生殖细胞中有致突变性质，则可能影响这些化学品的分类，即它们将来有可能被划为致癌物(另见第 3.6 章“致癌性”第 3.6.2.5.3 段)。



## 第 3.6 章

### 致 癌 性

#### 3.6.1 定 义

致癌物一词是指可导致癌症或增加癌症发生率的化学物质或化学物质混合物。在实施良好的动物实验性研究中诱发良性和恶性肿瘤的物质也被认为是假定的或可疑的人类致癌物，除非有确凿证据显示该肿瘤形成机制与人类无关。

产生致癌危险的化学品的分类基于该物质的固有性质，并不提供关于该化学品的使用可能产生的人类致癌风险水平的信息。

#### 3.6.2 物质分类标准

3.6.2.1 为对致癌性进行分类，化学物质根据证据的充分程度和附加考虑事项(证据权重)划为两个类别之一。在某些情况下，可能需要进行针对具体途径的分类。

图 3.6.1: 致癌物危险类别

**第 1 类: 已知或假定的人类致癌物**

可根据流行病学和/或动物数据将化学品划为第 1 类。个别化学品可进行进一步的区分:

**第 1A 类: 已知对人类有致癌可能; 对化学品的分类主要根据人类证据。**

**第 1B 类: 假定对人类有致癌可能; 对化学品的分类主要根据动物证据。**

以证据的充分程度以及附加的考虑事项为基础，这样的证据可来自人类研究，即研究确定，人类接触化学品和癌症发展(已知的人类致癌物)之间存在因果关系。另外，证据也可来自动物试验，即动物试验以充分的证据证明了动物致癌性(可能的人类致癌物)。此外，以个案为基础，根据显示出有限的人类致癌性证据和有限的试验动物致癌性证据的研究，可通过科学判断作出人类致癌性假定。

**分类: 第 1(A 和 B)类致癌物**

**第 2 类: 可疑的人类致癌物**

可根据人类和/或动物研究得到的证据将一种化学品划为第 2 类，但前提是这些证据不能令人信服地将该化学品划为第 1 类。根据证据的充分程度和附加考虑事项，这样的证据可来自人类研究中有限的致癌性证据，也可来自动物研究中有限的致癌性证据。

**分类: 第 2 类致癌物**

3.6.2.2 致癌物分类是根据以可靠和公认的方法获得的证据做出的，旨在用于具有产生这种毒性效应的内在性质的化学品。评估必须以所有现有数据、已发表的经同侪审查过的研究以及管理机构认可的其他数据为基础。

3.6.2.3 致癌物分类是由一个基于标准的单步骤过程，它包括两个相互联系的判定：对证据充分程度的评估和考虑所有其它相关信息，以便将具有人类致癌可能的化学品划入危险类别。

3.6.2.4 证据的充分程度包括列举人类和动物研究中的肿瘤并确定它们的统计意义。充分的人类证据可证明人类接触和癌症发展之间的因果关系，而动物的充分动物证据则可表明在试剂和增加的肿瘤发生率之间的因果关系。接触和癌症之间的正联系可以作为来自人的有限证据，但并不能说明它们之间的因果关系。如果数据显示了致癌效应，则可作为来自动物的有限证据，但这种证据并不充分。本文使用的“充分”和“有限”两词的意义是国际癌症研究机构所界定的意义，3.6.5.3.1 对它们进行了概括。

3.6.2.5 附加考虑事项(证据权重)：除了要确定致癌性证据的充分程度之外，还应考虑其它一些因素，这些因素影响着一种试剂对人类造成致癌危险的整体可能性。影响这种判断的因素的完整列表非常长，这里只考虑一些重要的因素。

3.6.2.5.1 可以认为，这些因素要么提高要么降低对人类致癌性的关注程度。对每种因素给予怎样的相对强调，取决于与每种因素有关的证据数量和相关性。一般来说，降低关注程度所要求的信息比提高关注程序所要求的信息要全面。在以个案方式评估肿瘤调查结果和其它因素时，还应考虑附加事项。

3.6.2.5.2 当评估整体关注程度时，可以考虑的一些重要的因素有：

- (a) 肿瘤类型和背景发生率；
- (b) 多点反应；
- (c) 恶性肿瘤病变进展；
- (d) 肿瘤潜伏期缩短；

可能提高或降低关注程度的附加因素包括：

- (e) 反应是在单一性别出现还是在两性中都出现；
- (f) 反应是在单一物种中出现还是在多个物种中出现；
- (g) 与有充分致癌性证据的化学品是否有结构相似性；
- (h) 接触途径；
- (i) 对试验动物和人类之间的吸收、分布、新陈代谢和排泄的比较；
- (j) 在试验剂量，出现过量毒性的混乱效应的可能性；
- (k) 作用方式以及它与人类的关联性，例如致突变性、刺激增长的细胞毒性、有丝分裂、免疫抑制。

3.6.2.5.3 致突变性：人们公认，基因活动在整个癌症的发展过程中发挥着中心作用。因此，活体内致突变活性证据可表明一种化学品有致癌效应可能。

3.6.2.5.4 下面的附加考虑事项可用来将化学品划为第 1 类或第 2 类。在某些情况下，未进行过致癌性试验的化学品可以根据通过结构类比法得到的肿瘤数据以及通过考虑其它重要因素(如常见的重要代谢物的形成)得到的大量支持信息划为第 1 类或第 2 类，例如联苯胺同系物染料。

3.6.2.5.5 分类还应考虑化学品是否以特定途径吸收；或者是否只在试验途径的施加位置出现局部肿瘤，而其它主要途径的适当试验表明没有致癌性。

3.6.2.5.6 在进行分类时，应考虑对物质的物理化学性质、毒理动力学和毒理动态学性质的所有了解以及与化学类似物有关的任何现有相关信息，即结构活性关系。

3.6.2.6 一些主管当局可能需要更大的灵活性，而不是局限于危险分类方案。为纳入安全数据单，可能需要考虑根据良好科学原理进行的并获得了具有统计学意义的阳性结果的所有致癌性研究。

3.6.2.7 化学品的相对危险潜力由该化学品的内在效力决定。不同化学品的效力差别很大，考虑这些效力差异可能很重要。仍有待开展的工作是审查效力评估的方法。这里使用的致癌效力并不排除风险评估。卫生组织/国际化学品安全方案关于统一致癌性和致突变性(生殖细胞)风险评估的讲习班——问题范围研究会议(1995年，联合王国卡肖尔顿)指出了化学品分类引起的一些科学问题，例如小鼠肝脏肿瘤、过氧化物酶体增生、受体传递反应、只在中毒剂量有致癌性但未证实有致突变性的化学品。因此，需要明确确定必要的原则，以解决过去导致分类分歧的这些科学问题。一旦这些问题得到解决，那么一些化学致癌物的分类便有了坚实的基础。

### 3.6.3 混合物分类标准

#### 3.6.3.1 拥有混合物整体数据时的混合物分类

混合物的分类应基于混合物的各个组分的现有试验数据，使用这些组分的临界值/浓度极限值进行。可以根据混合物整体的现有试验数据，以个案为基础对分类进行修正。在这种情况下，考虑到剂量和诸如致癌性试验制度的持续时间、观察和分析(例如统计分析、试验灵敏度)之类的其它因素，混合物整体的试验结果必须是结论性的。应保留支持分类的适当文档，以便应要求予以提供，作审查之用。

#### 3.6.3.2 不拥有混合物整体数据时的混合物分类：架桥原则

3.6.3.2.1 如果混合物本身并没有进行过确定其致癌危险的试验，但它的各个组分和类似的做过试验的混合物却有充分数据，足以确定该混合物的危险特性，那么可以根据以下的议定架桥规则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

##### 3.6.3.2.2 稀 释

如果混合物用可能不影响其它组分的致癌性的稀释剂稀释，那么新的混合物可划为与原始混合物等价的类别。

##### 3.6.3.2.3 产品批次

可以认为，一种复杂混合物一个生产批次的致癌可能性实际上与同一制造商生产或控制下的同一商品的另一个生产批次的致癌可能性相同，除非有理由认为存在显著变化，致使该批次的致癌可能性发生改变。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

### 3.6.3.2.4 实质上类似的混合物

假定下列情况：

- (a) 两种混合物： (一) A + B；  
(二) C + B；
- (b) 致癌组分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；
- (c) 混合物(一)中组分 A 的浓度等于混合物(二)中组分 C 的浓度；
- (d) 已有 A 和 C 的毒性数据，并且这些数据实质上等价，即它们属于相同的危险类别，而且可能不会影响 B 的致癌性；

如果混合物(一)已经根据试验数据分类，那么混合物(二)可以划为相同的类别。

### 3.6.3.3 拥有混合物的所有组分数据或只有一些组分数据时的混合物分类

当至少有一种组分已经划为第 1 类或第 2 类致癌物，而且其浓度等于或高于表 3.6.1 所示第 1 类和第 2 类的适当临界值/浓度极限值时，该混合物应划为致癌物。

表 3.6.1：引起混合物分类的划为致癌物的混合物组分临界值/浓度极限值<sup>1</sup>

组分划为：	引起混合物分类的临界值/浓度极限值：	
	第 1 类致癌物	第 2 类致癌物
第 1 类致癌物	≥ 0.1 %	
第 2 类致癌物	-	≥ 0.1% (注 1)
		≥ 1.0% (注 2)

注 1：如果第 2 类的一种致癌物组分存在于混合物中，而且其浓度在 0.1% 到 1% 之间，那么每一个管理当局都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但是，标签警告属于可选项。当该组分在混合物中的浓度在 0.1% 和 1% 之间时，一些管理当局会选择贴标签，而其他一些管理当局在这种情况下通常不要求贴标签。

注 2：如果第 2 类的一种致癌物组分存在于混合物中，而且其浓度 ≥ 1%，那么一般既需要安全数据单也需要标签。

<sup>1</sup> 这种折中的分类方案需要考虑现有制度中危险公示做法的差异。受影响的混合物数量可能会很小；差异将仅限于标签警告；而且这种情况将随着时间的推移逐渐形成更为统一的方法。



### 3.6.4 危险公示

在《危险公示：标签》(第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和特殊考虑事项。附件 2 载有有关分类和标签的汇总表。附件 3 载有在主管当局允许的情况下可以使用的防范说明和象形图。下面的表 3.6.2 显示了基于本章标准划为致癌物的物质和混合物的具体标签要素。

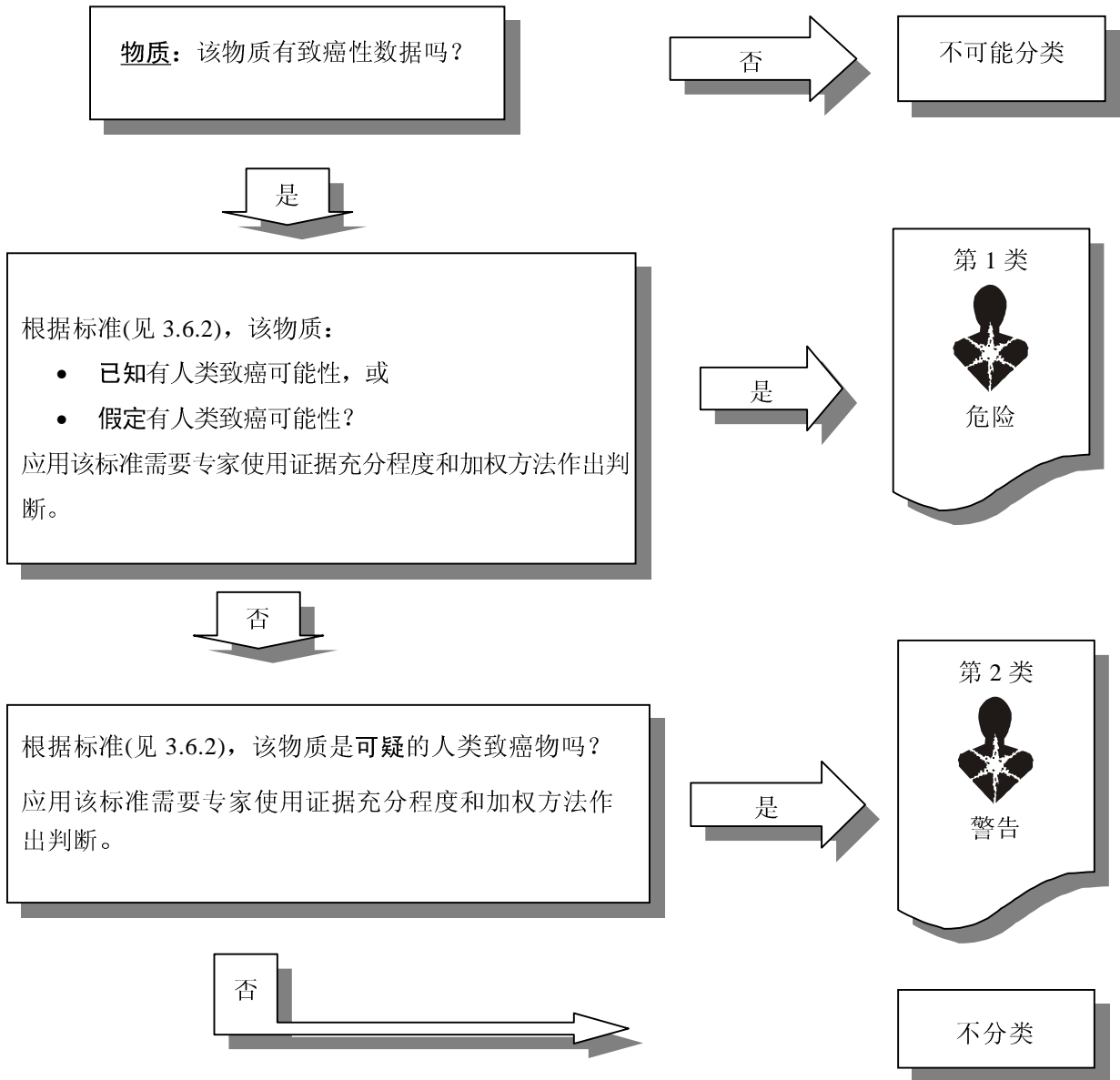
表 3.6.2: 致癌性标签要素

	第 1A 类	第 1B 类	第 2 类
符号	健康危险	健康危险	健康危险
信号词	危险	危险	警告
危险说明	可能致癌(说明接触途径, 如果最终证明没有其它接触途径会产生这一危险)	可能致癌(说明接触途径, 如果最终证明没有其它接触途径会产生这一危险)	怀疑会致癌(说明接触途径, 如果最终证明没有其它接触途径会产生这一危险)

### 3.6.5 致癌性判定逻辑和指导

下面的判定逻辑和指导并不是统一分类制度的一部分, 在此仅作为补充指导提供。强烈建议负责分类的人员在使用判定逻辑之前和使用判定逻辑的过程中研究该标准。

### 3.6.5.1 物质判定逻辑 3.6.1



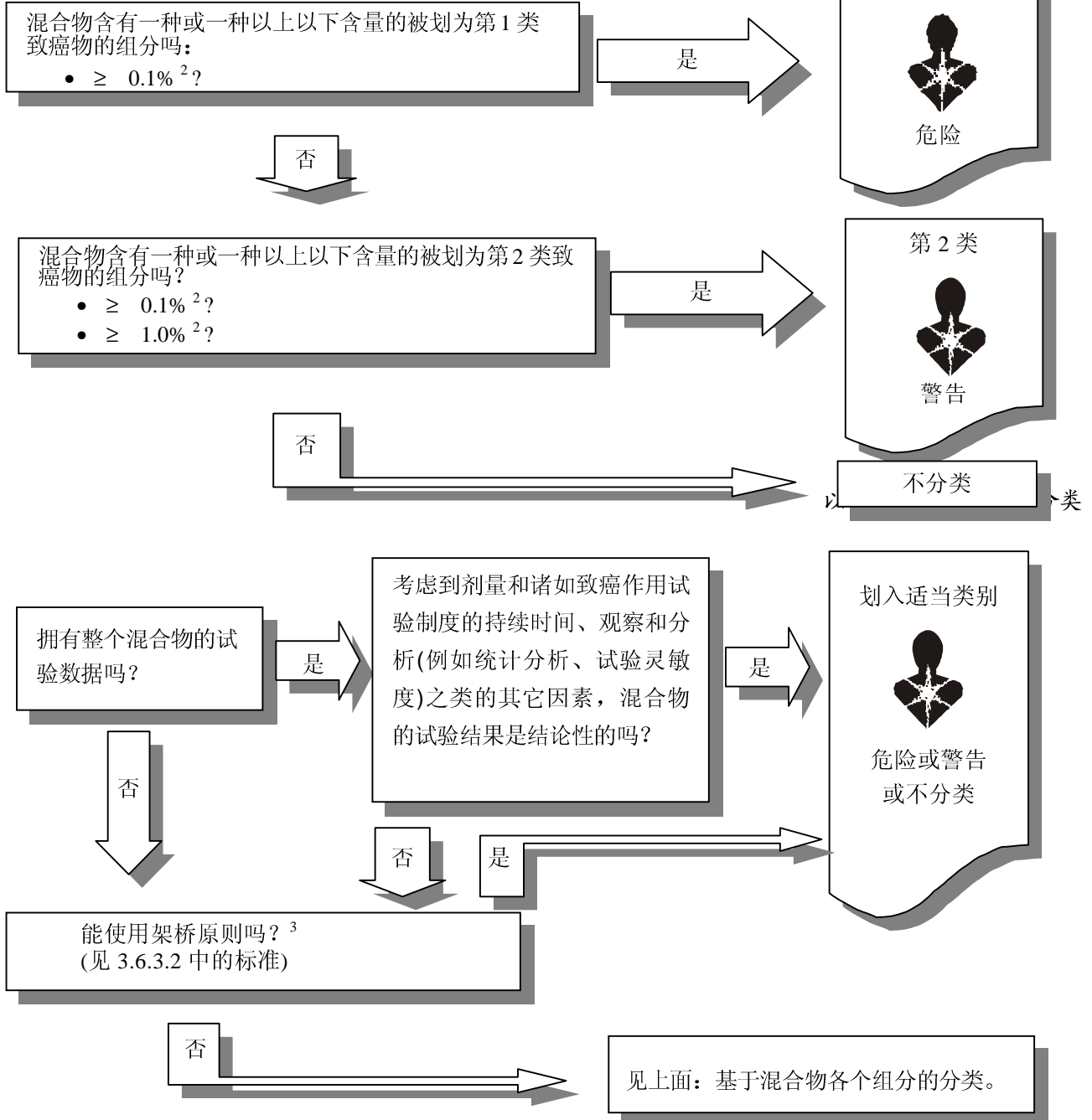
接下页

### 3.6.5.2 混合物判定逻辑 3.6.2

#### 混合物：

混合物分类应基于混合物各个组分的有效试验数据，使用这些组分的临界值/浓度极限值进行。可以根据混合物整体的现有试验数据或者架桥原则，以个案为基础对分类进行修正。见下面以个案为基础的修正分类。关于进一步的详细情况，见标准第3.6.2.7段、第3.6.3.1至第3.6.3.2段)。

#### 基于混合物各个组分的分类



<sup>2</sup> 关于具体的浓度极限值，见第1.3章第1.3.3.2段“临界值/浓度极限值的使用”和本章表3.6.1。

<sup>3</sup> 如果在适用架桥原则时使用另一混合物的数据，则根据3.6.3.2，该混合物的数据必须是结论性的。

### 3.6.5.3 背景指导<sup>4</sup>

3.6.5.3.1 和 3.6.5.3.2 提供了国际癌症研究机构评估人类致癌风险证据充分程度专题方案的专论摘要<sup>5</sup>。

#### 3.6.5.3.1 人类致癌性

3.6.5.3.1.1 人类研究中有关致癌性的证据划入以下类别之一：

- (a) 充分的致癌性证据：经合发组织统一分类和标签工作队致癌性工作组认为，在试剂、混合物接触或接触环境与人类癌症之间已经确定了因果关系。也就是说，在以合理置信度排除偶然性、偏见和混杂因素的研究中，在接触和癌症之间已经观察到正关系；
- (b) 有限的致癌性证据：在试剂、混合物接触或接触环境与癌症之间已经观察到正关联，工作组认为其因果解释是可信的，但并不能以合理把握排除偶然性、偏见和混杂因素。

3.6.5.3.1.2 在一些情况下，以上类别可用于与特定器官或组织的致癌性有关的证据程度的分类。

#### 3.6.5.3.2 试验动物的致癌性

与试验动物的致癌性有关的证据划入以下类别之一：

- (a) 充分的致癌性证据：经合发组织工作组认为，在以下情况中，在试剂和恶性肿瘤发生率或良性和恶性肿瘤适当并发发生率的提高之间已经确定了因果关系：(一) 两种或两种以上动物或(二) 在不同时间或不同实验室或按照不同协议对一种动物进行的两次或两次以上的独立研究中；
- (b) 作为例外，当恶性肿瘤在发生率、位置、肿瘤类型或发病年龄方面以不同寻常的程度发生时，也可认为对一种物种的单一研究提供了充分的致癌性证据；
- (c) 有限的致癌性证据：数据显示了致癌效应，但对于作出明确评估却不够充分，原因有：例如，(一) 致癌性证据限于单一试验；或者(二) 研究的设计、实施或解释在适当性方面存在着尚未解决的问题；或者(三) 试剂或混合物只提高了肿瘤潜力不明确的良性肿瘤或病变的发生率，或者只提高了可能在特定压力下以高发生率自发出现的某些肿瘤的发生率。

---

<sup>4</sup> 后面的国际癌症研究机构专论摘要摘自经合发组织统一分类和标签综合文件。它们不是经合发组织统一分类和标签工作队制定的统一分类制度议定文本的一部分，在此仅作为补充材料提供。

<sup>5</sup> 见 3.6.2.4。

## 第 3.7 章

### 生殖毒性

#### 3.7.1 定义和一般考虑事项

##### 3.7.1.1 生殖毒性

生殖毒性包括对成年雄性和雌性性功能和生育能力的有害影响，以及对后代的发育毒性。下面的定义是根据国际化学品安全方案/环境卫生标准第 225 号文件“评估接触化学品引起的生殖健康风险所用的原则”中议定的工作定义改写的。为进行分类，已知在后代身上诱发的基于遗传学的可遗传效应在生殖细胞致突变性(第 3.5 章)部分讨论，因为在目前的分类制度中，这种效应更适合在单独的生殖细胞致突变性危险类别中讨论。

在本分类制度中，生殖毒性细分为两个主要标题：

- (a) 对性功能和生育能力的有害影响；
- (b) 对后代发育的有害影响。

有些生殖毒性效应不能明确地归因于性功能和生育能力受损害或者发育毒性。尽管如此，具有这些效应的化学品将划为生殖有毒物并附加一般危险说明。

##### 3.7.1.2 对性功能和生育能力的有害影响

化学品干扰性功能和生育能力的任何效应。这可能包括(但不限于)对雌性和雄性生殖系统的改变，对青春期的开始、配子产生和输送、生殖周期正常状态、性行为、生育能力、分娩、怀孕结果有害影响，过早生殖衰老，或者对依赖生殖系统完整性的其它功能的改变。

对哺乳期的有害影响或通过哺乳期产生的有害影响也属于生殖毒性的范围，但为了分类目的，对这样的效应进行了单独处理。(见 3.7.2.1)这是因为对化学品对哺乳期的有害影响最好进行专门分类，这样就可以为处于哺乳期的母亲提供有关这种效应的具体危险警告。

##### 3.7.1.3 对后代发育的有害影响

从其最广泛的意义上来说，发育毒性包括在出生前或出生后干扰孕体正常发育的任何效应，这种效应的产生是由于受孕前父母一方的接触，或者正在发育之中的后代在出生前或出生后性成熟之前这一期间的接触。但是，发育毒性标题下的分类主要是为了为怀孕女性和有生殖能力的男性和女性提出危险警告。因此，为了务实的分类目的，发育毒性实质上是指怀孕期间引起的有害影响，或父母接触造成的有害影响。这些效应可在生物体生命周期的任何时间显现出来。发育毒性的主要表现包括(a) 发育中的生物体死亡，(b) 结构异常畸形，(c) 生长改变，以及(d) 功能缺陷。

## 3.7.2 物质分类标准

### 3.7.2.1 危险类别

为了对生殖毒性进行分类，化学物质划为两个类别之一。考虑了对性功能和生育能力的影响和对发育的影响。另外，对哺乳期的影响划为单独的危险类别。

图 3.7.1(a): 生殖有毒物的危险类别

#### **第 1 类: 已知或假定的人类生殖有毒物**

本类别包括已知对人类性功能和生育能力或发育产生有害影响的物质或动物研究证据(可能有其它信息作补充)表明其干扰人类生殖的可能性很大的物质。为了管理目的,可根据分类证据主要来自人类数据(第 1A 类)还是主要来自动物数据(第 1B 类),对物质进行进一步的划分。

#### **第 1A 类: 已知的人类生殖有毒物**

将物质划为本类别主要以人类证据为基础。

#### **第 1B 类: 假定的人类生殖有毒物**

将物质划为本类别主要是以试验动物证据为基础。动物研究数据应在没有其它毒性效应的情况下提供明确的对性功能和生育能力或对发育产生有害影响的证据,或者如果与其它毒性效应一起发生,那么对生殖的有害影响不能是其它毒性效应的非特异继发性结果。但是,如果机制信息使该效应与人类的相关性值得怀疑时,将其划为第 2 类可能更适合。

#### **第 2 类: 可疑的人类生殖有毒物**

本类别包括的物质是,一些人类或试验动物证据——可能有其它信息作补充——表明在没有其它毒性效应的情况下,可能对性功能和生育能力或发育有有害影响,或者如果与其它毒性效应一起发生,那么对生殖的有害影响不能是其它毒性效应的非特异继发性结果,而且存在的证据不足以将物质划为第 1 类。例如,研究中的缺陷可能使证据质量不是很令人信服,有鉴于此,划为第 2 类可能更适合。

图 3.7.1(b): 哺乳期影响的危险类别

#### 影响哺乳期或通过哺乳期产生影响

影响哺乳期或通过哺乳期产生影响划为单独类别。我们知道，对于许多物质，并没有信息显示它们是否有可能通过哺乳期对后代产生有害影响。但是，被女性吸收并被发现干扰哺乳期的物质，或者其在母乳中的数量(包括代谢物)足以使人们关注以母乳喂养的儿童的健康物质，应划为此类别，以表明这种对以母乳喂养的婴儿有危险的性质。可根据以下进行分类：

- (a) 吸收、新陈代谢、分布和排泄研究。这些研究应表明该物质有可能以具有潜在毒性的水平存在于母乳之中；和/或
- (b) 一代或二代动物研究的结果。这些结果应以明确的证据表明，由于该物质进入母乳中或对母乳质量产生有害影响而对后代有着有害影响；和/或
- (c) 人类证据表明该物质在哺乳期内对婴儿有危险。

#### 3.7.2.2 分类基础

3.7.2.2.1 分类要以上述适当标准以及对整体证据权重的评估为基础。具有对生殖有着有害影响的内在特定性质的化学品应划为生殖有毒物，但是，如果这样的效应只是作为其它毒性效应的非特异继发性结果产生的，那么该化学品不应划为此类。

3.7.2.2.2 在评估对发育中的后代的毒性效应时，应考虑母体毒性的可能影响。

3.7.2.2.3 若要以人类证据为主要依据进行第 1A 类分类，就必须有可靠证据表明物质对人类生殖有着有害影响。用于分类的证据最好来自实施良好的流行病学研究，包括进行适当的对照试验、均衡评估以及适当考虑偏见或混淆因素。来自人类研究的数据如果不太精确，就应用试验动物研究得到的适当证据作为补充，并应考虑划入第 1B 类。

#### 3.7.2.3 证据权重

3.7.2.3.1 划为生殖有毒物要以整体证据权重的评估为基础。这意味着要同时考虑对确定生殖毒性有影响的所有现有信息。这样的信息包括人类流行病学研究和病例报告和特定生殖研究，以及对动物的亚慢性、慢性和特殊研究结果，这些结果应提供了有关信息，显示了对生殖和相关内分泌器官的毒性。对在化学上与所研究物质相关的物质的评估也可包括在内，特别是在有关该物质的信息十分缺乏时。现有证据的权重会受到各种因素的影响，如研究的质量、结果的一致性、效应的本质和严重性、群体间差异的统计学意义、受影响终点指标的数量、人类施用途径的相关性和无偏见情况。确定证据权重要同时考虑正结果和负结果。但是，根据良好的科学原理进行的并获得了具有统计学或生物学意义的正结果的单一正研究可以证明分类的正确性(另见 3.7.2.2.3)。

3.7.2.3.2 动物和人类毒理动力学研究、作用部位和作用机制或模式的研究结果可以提供相关信息，这些信息可以减少或增加人们对人类健康危险的关注。如果最终可以证明明确识别的作用机制或

模式与人类无关，或者如果毒理动力学差异如此显著以致于可以确定危险性质不会在人类身上出现，那么对试验动物的生殖产生有害影响的物质不应被分类。

3.7.2.3.3 在一些试验动物的生殖毒性研究中，所记录的效应可能被认为具有很低或极其微小的毒理学意义，可能不需要进行分类。例如，这些效应包括精液参数或胎儿自发缺陷发生率的微小变化、在诸如骨骼检验中观察到的普通胎儿变化比例或胎儿体重的微小变化，或者产后发育评估的微小差异。

3.7.2.3.4 动物研究数据最好在没有任何其它系统毒性效应的情况下，提供明确的特定生殖毒性证据。但是，如果发育毒性和其它毒性效应在母兽身上同时发生，那么应尽可能对普遍性有害影响的潜在影响进行评估。最好首先考虑胚胎/胎儿中的有害影响，然后评估母体毒性，以及作为证据权重的一部分，可能影响这些效应的任何其它因素。一般来说，在母体中毒剂量观察到的发育效应不应被自动扣除。只有在因果关系已经确定或否定时，才能以个案基础扣除在母体中毒剂量观察到的发育效应。

3.7.2.3.5 如果拥有适当的信息，那么就应尝试确定发育毒性是由于特定的母体媒介机制还是由于非特异继发性机制而引起的，就像母体压力和体内平衡破坏一样。一般来说，不能用母体毒性的存在否定胚胎/胎儿效应的研究结果，除非能够明确证明这些效应是非特异继发性效应。在后代中的效应很显著时(例如结构性畸形之类的不可逆效应)，尤其如此。在一些情况下，比如如果化学品毒性非常大，以致于母兽无法茁壮成长，严重虚弱；无法哺育幼仔；或者它们已衰竭或即将死去，那么假定生殖毒性是由于母体毒性的继发性结果而引起的并扣除这些效应就是合理的。

#### 3.7.2.4 母体毒性

3.7.2.4.1 在整个怀孕期和早期产后阶段，后代的发育可能会受到母体内毒性效应的影响，这或者是通过与压力有关的非特异机制和母体体内平衡破坏，或者是通过特异性母体媒介机制。因此，在分析发育结果以便确定发育效应分类时，有必要考虑母体毒性的可能影响。这是一个复杂的问题，因为母体毒性和发育结果之间的相互关系存在着不确定性。当分析发育效应分类标准时，应利用所有现有研究，使用专家判断和证据权重来确定应归因于母体毒性的影响程度。应首先考虑胚胎/胎儿中的有害影响，然后考虑母体毒性以及可能影响这些效应的任何其它因素，用它们作为证据权重，帮助得出分类结论。

3.7.2.4.2 根据实际观察，认为母体毒性根据其严重性，可能通过非特异继发性机制影响发育，产生各种效应，如胎儿体重下降、延迟成骨，某些物种的一些系族中还可能出现回吸和某些畸形效应。但是，数量有限的、对发育效应和一般母体毒性之间关系进行过调查的研究并没有证实物种间存在着一致的、可繁殖的关系。即使在母体毒性存在的情况下发生的发育效应，也被认为是发育毒性的证据，除非能够在个案基础上明确证实发育效应是母体毒性的继发效应。另外，在后代身上有显著的毒性效应时，应考虑进行分类，这种效应的例子有：结构性畸形、胚胎/胎儿致死性、显著的产后功能性缺陷等不可逆效应。



3.7.2.4.3 对于只与母体毒性一起产生发育毒性的化学品，不应自动降低分类，即使特异性母体媒介机制已经得到证明。在这种情况下，考虑划为第2类，而不是第1类更为适当。但是，当一种化学品毒性非常大以致于出现母体死亡或严重虚弱的结果时，或者母兽已经衰竭，无法哺育幼仔时，那么或许可以假设发育毒性只是作为母体毒性的继发性结果产生的，并降低对发育效应的评估。如果只是出现轻微的发育变化(例如胎儿/幼畜体重的轻微减少、与母体毒性有关的成骨延迟)而且这些变化是与母体毒性一起发生的，则可能不必进行分类。

3.7.2.4.4 下面提供了评估母体毒性使用的一些终点指标。如果拥有有关这些终点指标的数据，那应根据这些终点指标的统计学或生物学意义和剂量反应关系对这些终点指标数据进行评估。

母体死亡率：如果死亡发生率的增加与剂量相关，并且可归因于试验物质的系统毒性，那么应将对照试验中所处理母兽的死亡发生率的增加看作是母体毒性证据。超过10%的母体死亡率可认为是非常大的，一般情况下不应用该剂量水平的数据进行进一步的评估。

交配指数(有精液堵塞或精液的动物数量/交配数量×100)<sup>1</sup>

生育指数(有受精卵着床功能的动物数量/交配数量×100)<sup>1</sup>

怀孕期长度(如果能够分娩)

体重和体重变化：如果拥有数据，则在评估母体毒性时，应考虑母体体重变化和/或已调整(已校正)母体体重。对已调整(已校正)平均母体体重变化的计算可能会显示效应是母体的还是子宫内的，平均母体体重变化就是最初和最终体重之间的差值减怀孕子宫的重量(或者说，就是胎儿的重量总和)。在兔子中，体重增量可能并不是有用的母体毒性指标，因为兔子在怀孕期间体重会正常波动。

食物和水的消耗(如果有关)：在评估母体毒性时，特别是当试验物质加入到食物或饮用水中时，观察所处理母兽与对照组相比，平均食物或水消耗是否显著减少，可能很有用处。在确定所注意到的效应是母体毒性的反映，还是仅仅是食物或水中试验物质不好吃时，应将母体体重与食物或水消耗的变化一起评估。

临床评价(包括临床征象、标记、血液学和临床化学研究)：在评估母体毒性时，观察处理母兽相对于对照组的显著毒性临床征象发生率是否增加可能很有用处。如果将这作为评估母体毒性的基础，那么在研究中应报告临床征象的类型、发生率、程度和持续时间。母体中毒的明显临床征象的例子有：昏迷、衰竭、机能亢进、正位反射丧失、机能失调或呼吸困难。

解剖数据：发生率增加和/或严重的解剖结果可能是母体毒性的表现。这可能包括显著的或轻微的病理检查所见或器官重量数据，例如绝对器官重量、器官——体重比率，或者器官——脑重量比率。当得到受影响器官的有害组织病理学效应的研究结果支持时，观察到的处理母兽与对照组母兽相比的可疑目标器官平均重量的显著变化，可被看作母体毒性证据。

---

<sup>1</sup> 这种指数也可能受雄性影响。

### 3.7.2.5 动物和试验数据

3.7.2.5.1 有许多国际公认的试验方法可供使用；这些方法包括发育毒性试验方法(例如经合发组织试验准则 414、ICH 准则 S5A, 1993 年)、产期和产后毒性试验方法(例如 ICH 准则 S5B, 1995 年)和一代或两代毒性试验方法(例如经合发组织试验准则 415、416)。

3.7.2.5.2 甄别试验获得的证据(例如经合发组织准则 421——生殖/发育毒性甄别试验和 422——生殖/发育毒性甄别试验与重复剂量毒性研究相结合)也可用来证明分类的正确性,当然,这种证据的质量没有充分试验获得的证据可靠。

3.7.2.5.3 在短期或长期重复剂量毒性研究中观察到的被认为可能会损害生殖功能并且在没有显著的普遍毒性的情况下发生的有害影响或变化可用作分类的基础,例如生殖腺中的组织病理学变化。

3.7.2.5.4 活体外试验或非哺乳动物试验得到的证据,以及使用结构——活性关系从类似物得到的证据,都有助于分类程序。在这种性质的所有情况下,必须使用专家判断来评估数据的充分性。不充分的数据不能用作分类的主要支持数据。

3.7.2.5.5 最好使用与潜在的人类接触途径有关的适当施加途径进行动物试验。但是,在实践中,生殖毒性研究通常使用口服途径进行,而且这样的研究一般适合评估物质在生殖毒性方面危险性质。但是,如果最终可以证实,明确确定的作用机制或作用模式与人类无关,或者当毒理动力学差异如此显著以致于可以确定危险性质不会在人类身上显现时,那么对试验动物的生殖产生有害影响的物质不得进行分类。

3.7.2.5.6 静脉注射或腹膜内注射等施加途径可能使生殖器官接触在与实际不符的高剂量试验物质中,或者引起生殖器官的局部损坏(例如通过刺激)。对涉及这些施加途径的研究,在解释时必须极其慎重,这些研究本身通常不会成为分类的基础。

3.7.2.5.7 极限剂量的概念有一致的约定,高于极限剂量产生的有害影响可被认为超出了分类标准范围。但是,经合发组织工作队对于是否应将某一规定剂量作为极限剂量纳入标准,并没有达成一致。有些试验准则规定了极限剂量,有些试验准则则用这样的说明对极限剂量进行限制:如果预期的人类接触非常高,不会达到充分的接触限值,那么可能需要更高的剂量。另外,由于物种的毒理动力学差异,在人类比动物模型更敏感的情况下,制定特定的极限剂量可能并不适当。

3.7.2.5.8 原则上,动物研究中只在非常高的剂量水平上(例如引发衰竭、严重食欲不振、过高死亡率的剂量)观察到的对生殖的有害影响,通常不能导致分类,除非有其它信息表明分类是适当的,例如表明人类可能比动物更易受影响的毒理动力学信息。还请参考“母体毒性”部分,以了解关于这一领域的进一步指导。

3.7.2.5.9 但是,对实际“极限剂量”的规定取决于为提供试验结果而采用的试验方法,例如,在经合发组织关于通过口服途径进行重复剂量毒性研究的试验准则中,推荐的上限剂量为 1000mg/kg,除非预期的人类反应显示需要更高的剂量水平。

3.7.2.5.10 关于将规定剂量作为极限剂量纳入标准的问题,需要进行进一步的讨论。

### 3.7.3 混合物分类标准

#### 3.7.3.1 拥有混合物整体数据时的混合物分类

混合物的分类应基于混合物各个组分的现有试验数据，使用混合物各组分的临界值/浓度极限值进行。可以根据混合物整体的现有试验数据，以个案为基础对分类进行修正。在这种情况下，考虑到剂量和诸如生殖试验制度的持续时间、观察和分析(例如统计分析、试验灵敏度)之类的其它因素，混合物整体的试验结果必须是结论性的。应保留支持分类的适当文档，以便应要求予以提供，作审查之用。

#### 3.7.3.2 不拥有混合物整体数据时的混合物分类：架桥原则

3.7.3.2.1 如果混合物本身并没有进行过确定其生殖毒性的试验，但它的各个组分和类似的做过试验的混合物却有充分数据，足以确定该混合物的危险特性，那么可以根据以下的议定架桥规则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

##### 3.7.3.2.2 稀释

如果混合物用可能不影响其它组分的生殖毒性的稀释剂稀释，那么新的混合物可划为与原始混合物等价的类别。

##### 3.7.3.2.3 产品批次

可以认为，一种复杂混合物一个生产批次的生殖毒性潜力实际上与同一制造商生产或控制下的同一商品的另一个生产批次的生殖毒性潜力相同，除非有理由认为存在显著变化，致使该批次的生殖毒性潜力发生改变。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

##### 3.7.3.2.4 实质上类似的混合物

假定下列情况：

- (a) 两种混合物： (一) A + B；  
(二) C + B；
- (b) 有生殖毒性的组分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；
- (c) 混合物(一)中组分 A 的浓度等于混合物(二)中组分 C 的浓度；
- (d) 已有 A 和 C 的毒性数据，并且这些数据实质上等价，即它们属于相同的危险类别，而且可能不会影响到 B 的生殖毒性；

如果混合物(一)已经根据试验数据分类，那么混合物(二)可以划为相同的类别。

#### 3.7.3.3 拥有混合物的所有组分数据或只有一些组分数据时的混合物分类

3.7.3.3.1 当至少有一种组分已经划为第 1 类或第 2 类生殖有毒物，而且其浓度等于或高于下表 3.7.1 所示第 1 类和第 2 类的适当临界值/浓度极限值时，该混合物应划为生殖有毒物。

3.7.3.3.2 混合物如至少有一种组分已经划入影响哺乳期或通过哺乳期产生影响的类别，并且其浓度等于或高于表 3.7.1 所示影响哺乳期或通过哺乳期产生影响的附加类别的临界值/浓度限值，将划入影响哺乳期或通过哺乳期产生影响的类别。

表 3.7.1: 引起混合物分类的划为生殖有毒物或划入影响哺乳期或通过哺乳期产生影响类别的混合物组分临界值/浓度限值<sup>2</sup>

组分划为:	引起混合物分类的临界值/浓度限值:		
	第 1 类 生殖有毒物	第 2 类 生殖有毒物	影响哺乳期或通过哺乳期 产生影响的附加类别
第 1 类 生殖有毒物	≥ 0.1 % (注 1)		
	≥ 0.3 % (注 2)		
第 2 类 生殖有毒物		≥ 0.1 % (注 3)	
		≥ 3.0 % (注 4)	
影响哺乳期或通过哺乳 期产生影响的附加类别			≥ 0.1 % (注 1)
			≥ 0.3 % (注 2)

注 1: 如果一种第 1 类生殖有毒物或划入影响哺乳期或通过哺乳期产生影响附加类别的物质组分存在于混合物中, 而且其浓度在 0.1% 到 0.3% 之间, 那么每一个管理当局都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但是, 标签警告属于可选项。当该组分在混合物中的浓度在 0.1% 和 0.3% 之间时, 一些管理当局会选择贴标签, 而其他一些管理当局在这种情况下通常不要求贴标签。

注 2: 如果一种第 1 类生殖有毒物或划入影响哺乳期或通过哺乳期产生影响附加类别的物质组分存在于混合物中, 而且其浓度 $\geq 0.3\%$ , 那么一般既需要安全数据单也需要标签。

注 3: 如果第 2 类的一种生殖有毒物组分存在于混合物中, 而且其浓度在 0.1% 到 3.0% 之间, 那么每一个管理当局都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但是, 标签警告属于可选项。当该组分在混合物中的浓度在 0.1% 和 3.0% 之间时, 一些管理当局会选择贴标签, 而其他一些管理当局在这种情况下通常不要求贴标签。

注 4: 如果第 2 类的一种生殖有毒物组分存在于混合物中, 而且其浓度 $\geq 3.0\%$ , 那么一般既需要安全数据单也需要标签。

<sup>2</sup> 这种折中的分类方案需要考虑现有制度中危险公示做法的差异。受影响的混合物数量可能会很小; 差异将仅限于标签警告; 而且这种情况将随着时间的推移逐渐形成更为统一的方法。

### 3.7.4 危险公示

在《危险公示：标签》(第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和特殊考虑事项。附件 2 载有有关分类和标签的汇总表。附件 3 载有在主管当局允许的情况下可以使用的防范说明和象形图。

表 3.7.2：生殖毒性标签要素

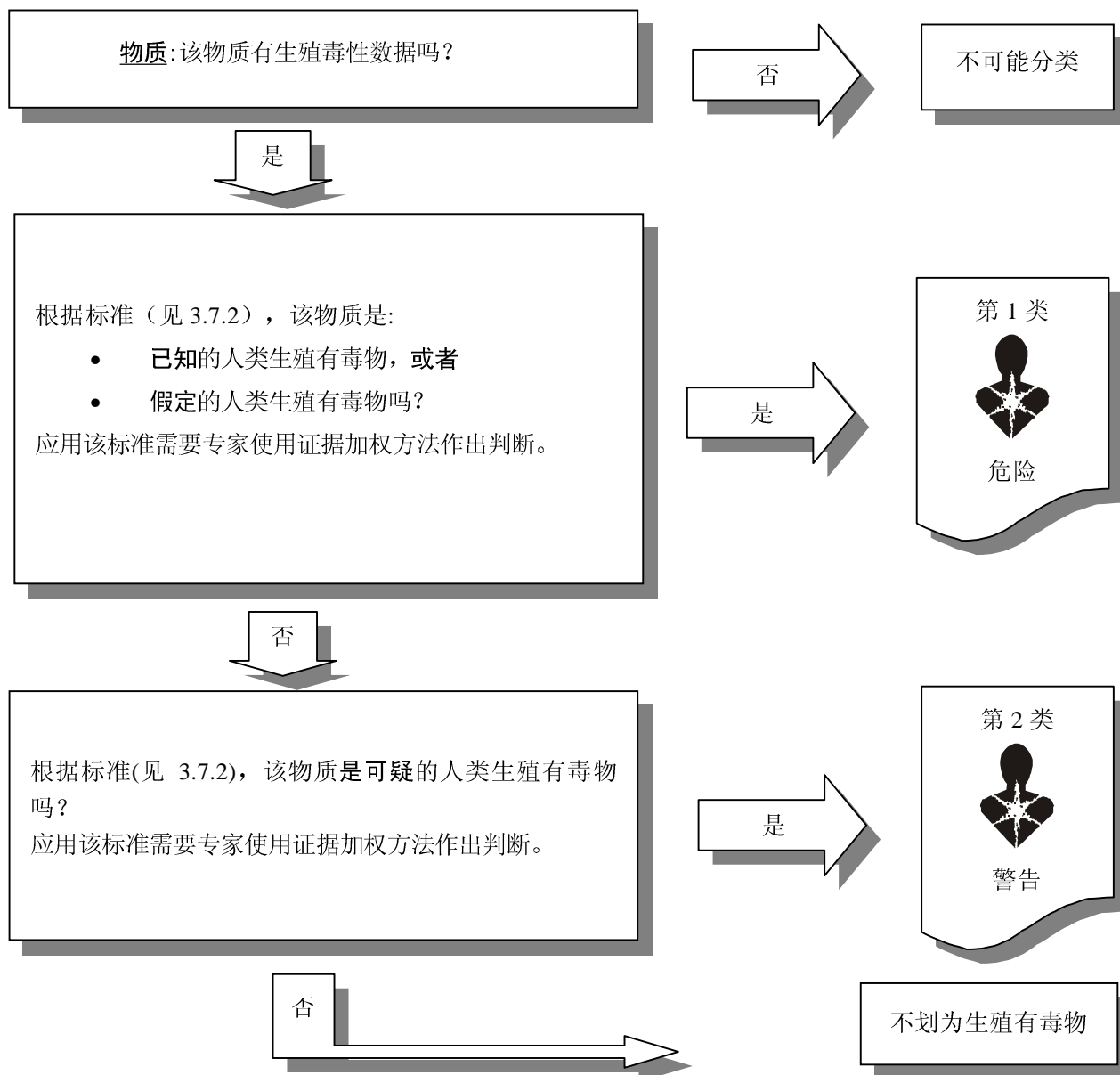
	第 1A 类	第 1B 类	第 2 类	影响哺乳期或通过哺乳期产生影响的附加类别
符号	健康危险	健康危险	健康危险	无符号
信号词	危险	危险	警告	无信号词
危险说明	可能对生育能力或未出生儿童造成伤害(说明已知的特定效应)(说明接触途径,如果明确地证明没有其它接触途径产生这一危险)	可能对生育能力或未出生儿童造成伤害(说明已知的特定效应)(说明接触途径,如果明确地证明没有其它接触途径产生这一危险)	怀疑对生育能力或未出生儿童造成伤害(说明已知的特定效应)(说明接触途径,如果明确地证明没有其它接触途径产生这一危险)	可能对母乳喂养的儿童造成伤害。

### 3.7.5 分类判定逻辑

#### 3.7.5.1 生殖毒性判定逻辑

下面的判定逻辑和指导并不是统一分类制度的一部分，在此仅作为补充指导提供。强烈建议负责分类的人员在使用判定逻辑之前和使用判定逻辑的过程中研究该标准。

##### 3.7.5.1.1 物质判定逻辑 3.7.1



接下页

### 3.7.5.1.2 混合物判定逻辑 3.7.2

**混合物:** 混合物分类应基于该混合物各个组分的有效试验数据，使用这些组分的临界值/浓度极限值进行。可以根据混合物整体的现有试验数据或者架桥原则，以个案为基础对分类进行修正。见下面以个案为基础的修正分类。关于进一步的详细情况，见标准（3.7.3.1、3.7.3.2 和 3.7.3.3）。

#### 基于混合物各个组分的分类

混合物含有一种或一种以上以下含量的被划为第1类生殖有毒物的组分吗？

- $\geq 0.1\%$ <sup>3</sup>？
- $\geq 0.3\%$ <sup>3</sup>？

是

第1类



危险

否

混合物含有一种或一种以上以下含量的被划为第2类生殖有毒物的组分吗？

- $\geq 0.1\%$ <sup>3</sup>？
- $\geq 3.0\%$ <sup>3</sup>？

是

第2类



警告

否

不分类

#### 以个案为基础的修正分类

拥有混合物整体的试验数据吗？

是

考虑到剂量和诸如生殖试验制度的持续时间、观察和分析(例如统计分析、试验灵敏度)之类的其它因素，混合物的试验结果是结论性的吗？

是

划入适当类别



危险或警告或不分类

否

否

架桥原则适用吗？<sup>4</sup>  
(见 3.7.3.2.1 至 3.7.3.2.4 中的标准)

是

见上面：基于混合物各个组分的分类。

否

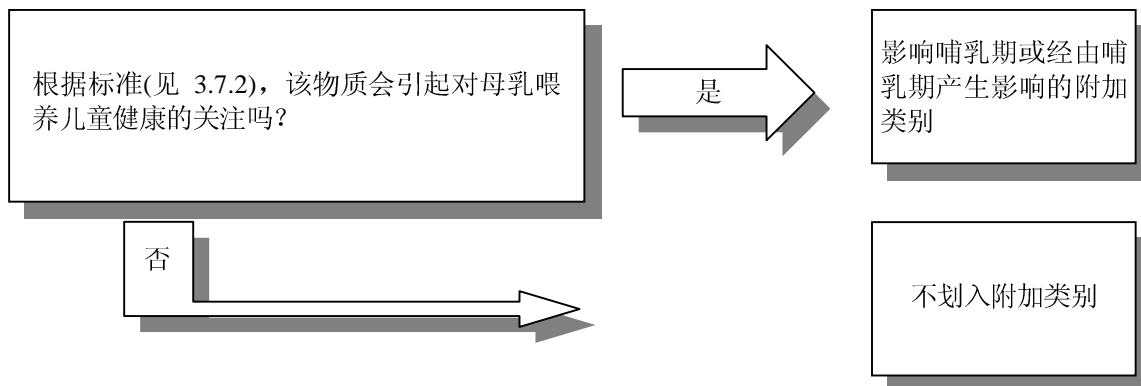
接下页

<sup>3</sup> 关于具体浓度极限值，见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”和本章表 3.7.1。

<sup>4</sup> 如果适用架桥原则时使用了另一种混合物的数据，那么根据 3.7.3.2，该混合物的数据必须是结论性的。

### 3.7.5.2 影响哺乳期或通过哺乳期产生影响的判定逻辑

#### 3.7.5.2.1 物质判定逻辑 3.7.3

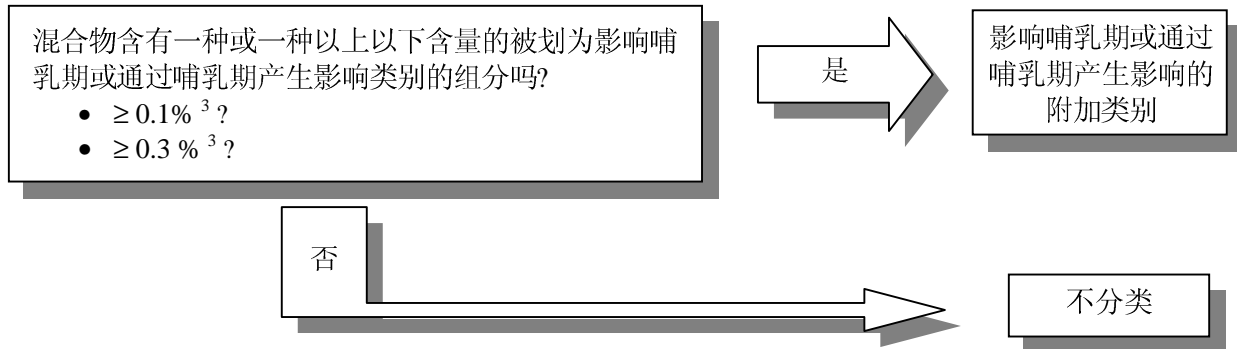




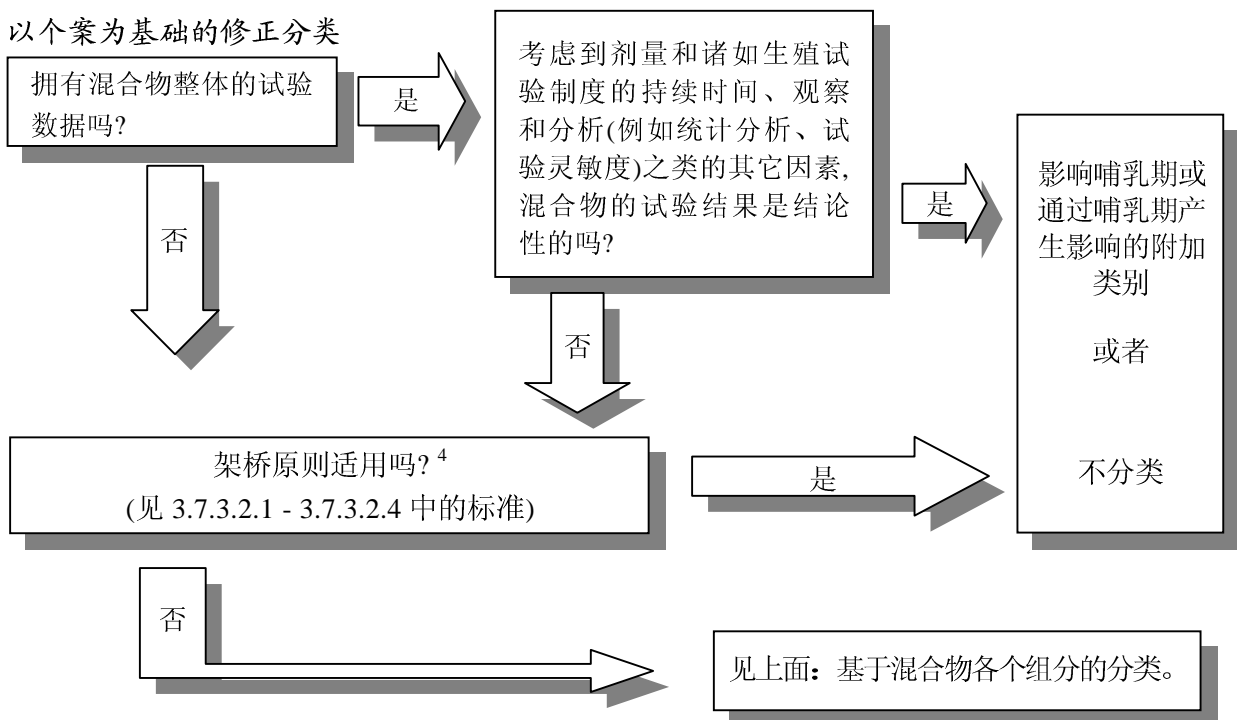
### 3.7.5.2.2 混合物判定逻辑 3.7.4

**混合物：**混合物分类应基于该混合物各个组分的有效试验数据，使用这些组分的临界值/浓度极限值进行。可以根据混合物整体的现有试验数据或者架桥原则，以个案为基础对分类进行修正。见下面以个案为基础的修正分类。关于进一步的详细情况，见标准(3.7.3.1、3.7.3.2 和 3.7.3.3)。

#### 基于混合物各个组分的分类



#### 以个案为基础的修正分类



<sup>3</sup> 关于具体浓度极限值，见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”和本章表 3.7.1。

<sup>4</sup> 如果适用架桥原则时使用了另一种混合物的数据，那么根据 3.7.3.2，该混合物的数据必须是结论性的。



## 第 3.8 章

### 特定目标器官系统毒性 —— 单次接触

#### 3.8.1 定义和一般考虑事项

3.8.1.1 本章的目的是提供一种方法，用以划分由于单次接触而产生特异性、非致命性目标器官/系统毒性的物质。所有可能损害机能的，可逆和不可逆的，即时和/或延迟的并且在第 3.1 章至第 3.7 章和第 3.10 章中未具体论述的显著健康影响都包括在内(也见 3.8.1.6)。

3.8.1.2 分类可将化学物质划为特定目标器官/系统有毒物，这些化学物质可能对接触者的健康产生潜在有害影响。

3.8.1.3 分类取决于是否拥有可靠证据，表明在该物质中的单次接触对人类或试验动物产生了一致的、可识别的毒性效应，影响组织/器官的机能或形态的毒理学显著变化，或者使生物体的生物化学或血液学发生严重变化，而且这些变化与人类健康有关。人类数据是这种危险分类的主要证据来源。

3.8.1.4 评估不仅要考虑单一器官或生物系统中的显著变化，而且还要考虑涉及多个器官的严重性较低的普遍变化。

3.8.1.5 特定目标器官/系统毒性可能以与人类有关的任何途径发生，即主要以口服、皮肤接触或吸入途径发生。

3.8.1.6 全球统一制度对重复接触后特定目标器官/系统毒性的分类，在《特定目标器官系统毒性—重复接触》(第 3.9 章)介绍，因此排除在本章之外。下列其他特定毒性效应在全球统一制度中单独评估，因此不包括在本章中：

- (a) 急性致命性/毒性(第 3.1 章)；
- (b) 皮肤腐蚀/刺激(第 3.2 章)；
- (c) 严重眼损伤/眼刺激(第 3.3 章)；
- (d) 皮肤和呼吸敏化作用(第 3.4 章)；
- (e) 致突变性(第 3.5 章)；
- (f) 致癌性(第 3.6 章)；
- (g) 生殖毒性(第 3.7 章)；
- (h) 吸入毒性(第 3.10 章)。

3.8.1.7 本章的分类标准包括第 1 类和第 2 类物质标准(见 3.8.2.1)、第 3 类物质标准(见 3.8.2.2)和混合物标准(见 3.8.3)。也见图 3.8.1。

## 3.8.2 物质分类标准

### 3.8.2.1 第 1 类和第 2 类物质

3.8.2.1.1 以所有现有证据的权重为基础，使用专家判断，包括使用推荐的指导值(见 3.8.2.1.9)，分别根据即时或延迟效应对物质进行分类。然后，根据观察到的效应的本质和严重性，将物质划为第 1 类和第 2 类(图 3.8.1)。

图 3.8.1: 特定目标器官系统毒性/单次接触类别

**第 1 类:** 对人类产生显著毒性的物质，或者根据试验动物研究得到的证据，可假定在单次接触之后有可能对人类产生显著毒性的物质

根据以下各项将物质划入第 1 类:

- 人类病例或流行病学研究得到的可靠和质量良好的证据；  
或者
- 适当试验动物研究的观察结果。在试验中，在一般较低的接触浓度下产生了与人类健康相关的显著和/或严重毒性效应。下面提供的指导剂量/浓度值(见 3.8.2.1.9)可作为证据权重评估的一部分使用。

**第 2 类:** 根据试验动物研究的证据，可假定在单次接触之后有可能对人类健康产生危害的物质

可根据适当试验动物研究的观察结果将物质划入第 2 类。在试验中，在一般来说适度的接触浓度下产生了与人类健康相关的显著和/或严重毒性效应。下面提供了指导剂量/浓度值(见 3.8.2.1.9)，以帮助进行分类。

在特殊情况下，也可使用人类证据将物质划入第 2 类(见 3.8.2.1.9)。

**第 3 类:** 暂时性目标器官效应

有些目标器官效应可能不符合把物质/混合物划入上述第 1 类或第 2 类的标准。这些效应在接触后的短暂时间内有害地改变人类功能，但人类可在一段合理的时间恢复而不留下显著的组织或功能改变。这一类别仅包括麻醉效应和呼吸道刺激。物质/混合物可按照 3.8.2.2 中的论述具体地划入具有这些效应的类别。

注: 对这些类别来说，可以确定出主要受已分类物质影响的特定目标器官/系统，也可能将物质划为一般的系统有毒物。必须尽力确定主要的毒性目标器官并据此进行分类，例如肝毒物、神经毒物。必须仔细评估数据，而且如果可能，不要包括次生效应，例如肝毒物可能对神经系统或肠胃系统产生次生效应。

3.8.2.1.2 必须确定分类物质据以产生危害的相关接触途径。

3.8.2.1.3 分类以所有现有证据的权重(包括以下提供的指导)为基础, 根据专家判断进行。

3.8.2.1.4 包含人类偶然事件、流行病学和试验动物研究在内的所有数据的证据权重, 可用来证实有助于分类的特定目标器官/系统毒性效应。

3.8.2.1.5 评估特定目标器官/系统毒性所需的信息可从人类单次接触中获得, 例如在家中、工作场所或周围环境中的接触, 也可从试验动物研究中获得。提供这样的信息的大鼠或小鼠标准动物研究是急性毒性研究, 这样的研究可包括临床观察以及详细的宏观和微观检验, 以便确定对目标组织/器官的毒性效应。在其它物种中进行的急性毒性研究的结果也可以提供相关信息。

3.8.2.1.6 在特殊情况下, 根据专家判断, 可以将有人类目标器官/系统毒性证据的某些物质划入第 2 类: (a)当人类证据权重不足以证明可将物质划入第 1 类时, 和/或(b)根据效应的本质和严重性。在分类中不应考虑人类剂量/浓度水平, 而且动物研究中的任何现有证据必须与第 2 类分类相一致。换言之, 如果化学品也有的动物数据证明划入第 1 类是合理的, 那么该化学品必须划为第 1 类。

3.8.2.1.7 被认为支持第 1 类和第 2 类分类的效应

3.8.2.1.7.1 证明在物质中的单次接触与一致的和可识别的毒性效应存在联系的证据, 可对分类给予支持。

3.8.2.1.7.2 人类经验/偶然事件获得的证据通常局限于关于有害健康后果的报告中, 对于接触情况往往并不确定, 而且可能不会提供能够从实施良好的试验动物研究获得的科学细节。

3.8.2.1.7.3 适当的试验动物研究获得的证据可以以临床观察、宏观和微观病理检查的形式提供更详细的细节——而且这通常可以提示可能不会威胁生命, 但可能表明机能损伤的危险。因此, 在分类过程中必须考虑所有现有证据以及与人类健康的相关性。

下面提供了人类和/或动物中相关毒性效应的例子:

- (a) 单次接触产生的病症;
- (b) 呼吸系统、中枢神经系统或周围神经系统、其它器官或其它器官系统的非暂时性显著机能变化, 包括中枢神经系统衰弱迹象和对特殊感觉的影响(例如视觉、听觉和嗅觉);
- (c) 临床生物化学、血液学或尿分析参数中任何一致的和显著的有害变化;
- (d) 可能在尸体解剖中注意到和/或随后在微观检验中观察到或证实的显著器官损伤;
- (e) 在有再生能力的生命器官中的多病灶或坏死、纤维化或肉芽瘤形成的扩散;
- (f) 潜在可逆, 但有明确的显著器官机能失调证据的形态变异;
- (g) 生命器官中无法再生的明显细胞死亡的证据(包括细胞退化和细胞数量减少)。

3.8.2.1.8 被认为不支持第 1 类和第 2 类分类的效应

有可能观察到无法证明分类合理性的效应。

下面列出了人类和/或动物中的这类效应的例子:

- (a) 在体重增量、食物消耗或水摄入量方面的临床观察结果或微小变化可能有一些毒理学意义, 但其本身并未显示“显著”毒性;

- (b) 临床生物化学、血液学或尿分析参数中的微小变化和/或瞬间效应，当这样的变化或效应令人怀疑，或毒理学意义很小时；
- (c) 没有器官机能失调证据的情况下，器官重量的变化；
- (d) 被认为没有毒理学相关性的适应反应；
- (e) 物质引起的特定物种的毒性机制，即有合理的确定性证实其与人类健康无关的毒性机制，不能证明分类的合理性。

### 3.8.2.1.9 在试验动物研究得到的结果的基础上帮助第 1 类和第 2 类分类的指导值

3.8.2.1.9.1 为有助于确定是否应对一种物质进行分类，以及应在多大程度上分类(第 1 类和第 2 类)，这里提供了剂量/浓度“指导值”，以考虑已表明产生显著健康影响的剂量/浓度。提出这样的指导值的主要理由是所有的化学品都有潜在毒性，而且必须有一个合理的剂量/浓度来确认其毒性效应程度。

3.8.2.1.9.2 因此，在动物研究中，当观察到显示可以分类的显著毒性效应时，与建议指导值相比照，考虑观察到这些效应时的剂量/浓度，可以提供有用的信息，帮助评估分类需要(因为毒性效应是危险性质的结果，也是剂量/浓度的结果)。

3.8.2.1.9.3 表 3.8.1 显示了适用于急性毒性试验，业已产生显著的非致命性毒性效应的单次剂量接触的建议指导值范围。

**表 3.8.1: 单次剂量接触指导值范围<sup>a</sup>**

接触途径	单位	指导值范围:		
		第 1 类	第 2 类	第 3 类
口服(大鼠)	mg/kg 体重	$C \leq 300$	$2000 \geq C > 300$	指导值 不适用 <sup>b</sup>
皮肤接触(大鼠或兔子)	mg/kg 体重	$C \leq 1000$	$2000 \geq C > 1000$	
吸入气体(大鼠)	Ppm	$C \leq 2500$	$5000 \geq C > 2500$	
吸入蒸气(大鼠)	mg/l	$C \leq 10$	$20 \geq C > 10$	
吸入粉尘/烟雾/烟尘(大鼠)	mg/l/4h	$C \leq 1.0$	$5.0 \geq C > 1.0$	

<sup>a</sup> 以上表 3.8.1 中提及的指导值和范围只用于指导目的，即用作证据权重方法的一部分，帮助做出分类决定。它们不用作严格的限界值。

<sup>b</sup> 不提供指导值是因为这一分类主要是基于人类数据。动物数据可以包括在证据权重评估中。

3.8.2.1.9.4 因此，在低于指导值的剂量/浓度下(例如， $< 2000\text{mg/kg}$  体重，口服途径)观察到特异性毒性特征是可能的，但是，效应的性质可能导致做出不分类的决定。反过来说，在动物研究中，也可能在指导值或指导值之上(例如， $\geq 2000\text{mg/kg}$  体重，口服途径)观察到特异毒性特征，此外，来自其它来源(例如其它单次剂量研究，或者人类病例经验)的补充信息也支持这样的结论，即鉴于证据权重，应谨慎进行分类。

#### 3.8.2.1.10 其它考虑事项

3.8.2.1.10.1 当只使用动物数据确定化学品的性质时(对新化学品来说是典型做法,对许多现有化学品来说也是如此),分类过程应参考剂量/浓度指导值,将它们视为有助于证据权重方法的要素之一。

3.8.2.1.10.2 如果经过充分证实的人类数据显示出可以可靠地归因于在化学物质中的单次接触的特定目标器官/系统毒性效应,那么该物质可以分类。无论可能的剂量如何,正的人类数据要优先于动物数据。因此,如果一种化学品因为观察到的特定目标器官/系统毒性被认为与人类无关或不显著而没有分类,如果随后的人类偶然事件数据显示出特定目标器官/系统毒性效应,那么必须对该物质进行分类。

3.8.2.1.10.3 如果适当,尚未进行特定目标器官/系统毒性试验的化学品可在某些情况下进行分类,分类要以经证明有效的结构活性关系的数据和基于专家判断的对先前已经分类的结构类似物的外推法为基础,同时作为实质性支持,也要考虑其它重要因素,如普通重要代谢物的形成。

3.8.2.1.10.4 一些管理制度可能将饱和蒸气浓度作为附加要素,规定特定的健康和安全保护。

### 3.8.2.2 第3类物质

#### 3.8.2.2.1 呼吸道刺激标准

呼吸道刺激划为第3类的标准:

- (a) 损害功能并有咳嗽、疼痛、窒息等症状的呼吸道刺激效应(征象是局部红斑、水肿、瘙痒症和/或疼痛),呼吸困难包括在内。公认这一评估的主要根据是人类数据;
- (b) 主观的人类观察可辅以对明显的呼吸道刺激(RTI)的客观测量(例如,电生理反应图、鼻子或支气管肺泡灌洗液中的发炎生物标志);
- (c) 观察的人类症状也应当是接触的人群通常会产生的症状,而不是只有呼吸道特别敏感的个人会产生的孤立特异反应。只说“刺激”的含糊报告应当排除,因为这个术语通常用于描述各种各样的感觉,包括气味、令人讨厌的味道、瘙痒感和口渴等,这些都不属于这一分类终端的范围;
- (d) 目前没有具体涉及呼吸道刺激的有效动物试验,不过,可以从单次和重复吸入毒性试验得到有用的资料。例如,动物研究可以在毒性的临床症状(呼吸困难、鼻炎等)和组织病理学(例如充血、水肿、轻微炎症、粘膜层变厚)方面提供有用的资料,因为这些症状是可逆的而且可能反映上述临床症状的特性。这种动物研究可以用作证据权重评估的一部分;
- (e) 这一特别分类只有在没有观察到更严重的器官/系统效应包括呼吸系统效应时才使用。

#### 3.8.2.2.2 麻醉效应标准

麻醉效应划为第 3 类的标准是：

- (a) 中枢神经系统机能衰退包括人类麻醉效应，例如昏昏欲睡、昏睡状态、警觉性降低、反射作用丧失、肌肉协调缺乏、头晕等包括在内。这些效应的表现形式也可能是严重头痛或恶心，并可导致判断力降低、眩晕、易发怒、疲劳、记忆功能减弱、感觉和肌肉协调迟钝、反应迟钝或困倦；
- (b) 动物研究观察到的麻醉效应可能包括无力气、缺乏协调纠正反射作用、昏睡状态和运动机能失调。如果这些效应不是暂时性的，那么应当考虑把它们划为第 1 类或第 2 类。

### 3.8.3 混合物分类标准

3.8.3.1 混合物可使用与物质标准相同的标准分类，也可按以下所述进行分类。与物质一样，混合物可划为一次接触特定目标器官/系统毒物、重复接触特定目标器官/系统毒物，或者两者都是。

#### 3.8.3.2 拥有混合物整体数据时的混合物分类

如果如物质标准所述，混合物也有来自人类经验或适当的试验动物研究的可靠和质量良好的证据，那么就可通过对这样的数据进行证据权重评估划分混合物。评估混合物数据时，必须谨慎小心，剂量、期限、观察或分析不应使结果变得不具有结论性。

#### 3.8.3.3 不拥有混合物整体数据时的混合物分类：架桥原则

3.8.3.3.1 如果混合物本身并没有进行过确定其特定目标器官/系统毒性的试验，但它的各个组分和类似的做过试验的混合物却有充分数据，足以确定该混合物的危险特性，那么可以根据以下架桥规则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

##### 3.8.3.3.2 稀释

如果混合物用毒性分类与毒性最低的原始组分相同或比它更低的稀释剂稀释，而且该稀释剂不会影响其它组分的毒性，那么新混合物可划为与原始混合物等价的类别。

##### 3.8.3.3.3 产品批次

可以认为，一种复杂混合物一个生产批次的毒性实际上与同一制造商生产或控制下的同一商品的另一个生产批次的毒性相同，除非有理由认为存在显著变化，致使该批次的毒性发生改变。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

##### 3.8.3.3.4 高毒性混合物的浓度

如果在第 1 类的混合物中，一种毒性组分的浓度增加，那么浓缩后的混合物必须划为第 1 类，而无需进行附加试验。

##### 3.8.3.3.5 一种毒性类别范围内的内推法





表 3.8.2: 引起混合物被划为第 1 类或第 2 类的划为特定目标器官/  
系统毒物的混合物组分临界值/浓度极限值<sup>1</sup>

组 分 划 为:	引起混合物分类的临界值/浓度极限值:	
	第 1 类	第 2 类
第 1 类 目标器官系统毒物	≥ 1.0 % (注 1)	1.0 ≤ 组分 < 10% (注 3)
	≥ 10 % (注 2)	
第 2 类 目标器官系统毒物		≥ 1.0 % (注 4)
		≥ 10 % (注 5)

注 1: 如果第 1 类的一种特定目标器官/系统毒物作为组分存在于混合物中, 而且其浓度在 1.0%到 10%之间, 那么每一个管理当局都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但是, 标签警告属于可选项。当该组分在混合物中的浓度在 1.0%和 10%之间时, 一些管理当局会选择贴标签, 而其他一些管理当局在这种情况下通常不要求贴标签。

注 2: 如果第 1 类的一种特定目标器官/系统毒物作为组分存在于混合物中, 而且其浓度 ≥ 10%, 那么一般既需要安全数据单也需要标签。

注 3: 如果第 1 类的一种特定目标器官/系统毒物作为组分存在于混合物中, 而且其浓度在 1.0%到 10%之间, 一些管理当局会将该混合物划为第 2 类特定目标器官/系统毒物, 而其它管理当局将不会这样划分。

注 4: 如果第 2 类的一种特定目标器官/系统毒物作为组分存在于混合物中, 而且其浓度在 1.0%到 10%之间, 那么每一个管理当局都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但是, 标签警告属于可选项。当该组分在混合物中的浓度在 1.0%和 10%之间时, 一些管理当局会选择贴标签, 而其他一些管理当局在这种情况下通常不要求贴标签。

注 5: 如果第 2 类的一种特定目标器官/系统毒物作为组分存在于混合物中, 而且其浓度 ≥ 10%, 那么一般既需要安全数据单也需要标签。

3.8.3.4.2 这些临界值和随后的分类必须同样和适当地应用于单次剂量和重复剂量目标器官毒物。

3.8.3.4.3 混合物必须独立划为单次剂量毒性或重复剂量毒性, 或者二者都是。

3.8.3.4.4 当毒物影响到一个以上的器官系统时, 必须谨慎考虑增毒作用或协同作用, 因为在混合物中的其它组分已知可增加它的毒性效应时, 某些物质在浓度 < 1%时可能产生目标器官毒性。

3.8.3.4.5 在推断含有第 3 类组分的混合物的毒性时应当慎重。建议使用临界值/浓度极限值 20%; 不过, 应当认识到这一临界值/浓度极限值可能因第 3 类组分不同而更高或更低, 而且某些效应例如呼吸道刺激可能在低于某一浓度时发生, 而其他效应例如麻醉效应可能在低于 20%这一数值时发生。应当使用专家判断。

<sup>1</sup> 这种折中的分类方案包括考虑现有系统中危险公示实践中的差异。受影响的混合物数量会很小; 差异将限制在标签警告范围内; 而且这种情况将日益发展成为更统一的方法。

### 3.8.4 危险公示

3.8.4.1 在《危险公示：标签》(第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和特殊考虑事项。附件 2 载有有关分类和标签的汇总表。附件 3 载有在主管当局允许的情况下可以使用的防范说明和象形图。

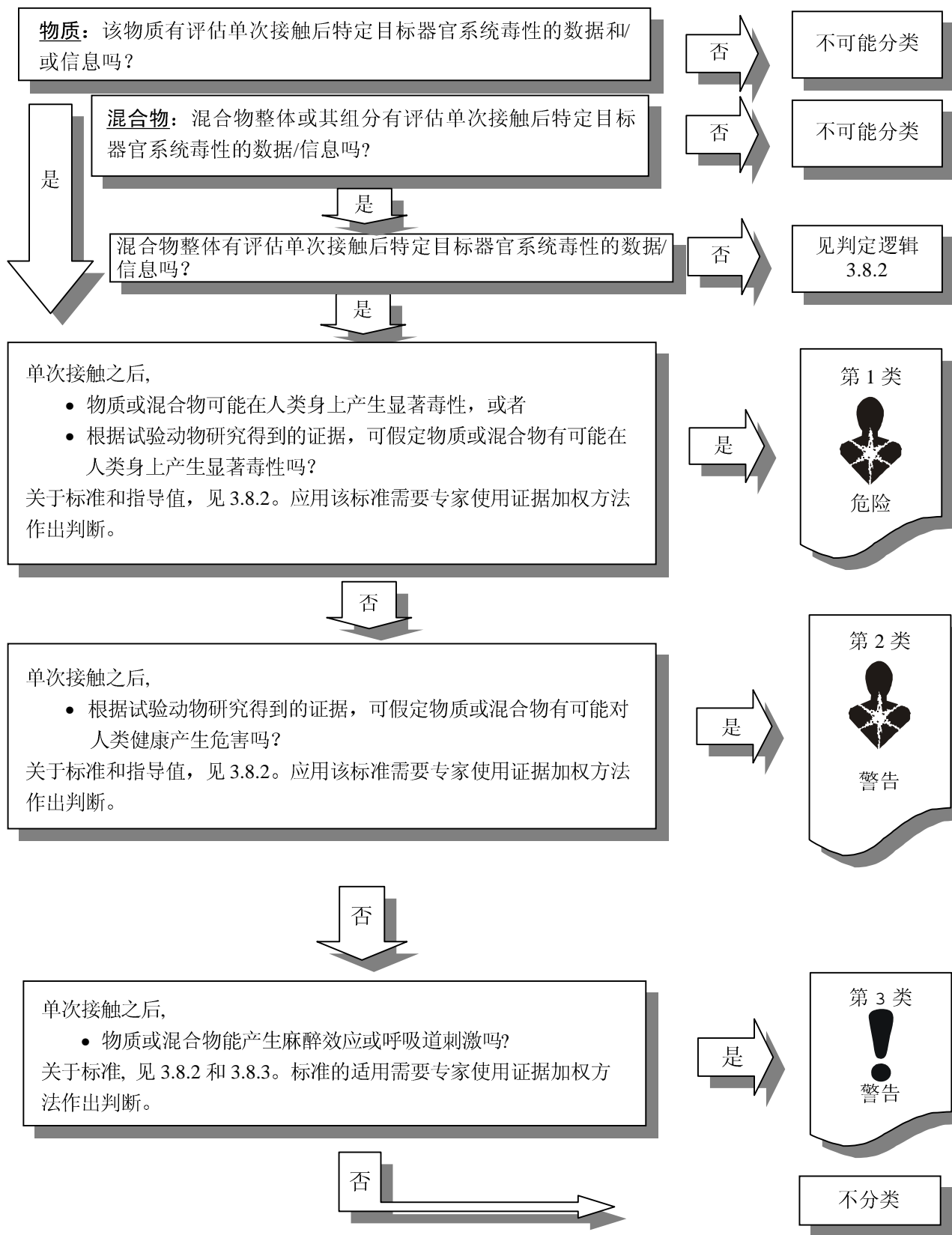
表 3.8.3: 单次接触后特定目标器官系统毒性的标签要素

	第 1 类	第 2 类	第 3 类
符号	健康危险	健康危险	感叹号
信号词	危险	警告	警告
危险说明	会损害器官(或者说明已知的所有受影响器官)(说明接触途径,如果明确地证明没有其它接触途径产生这一危险)	可能损害器官(或者说明已知的所有受影响器官)(说明接触途径,如果明确地证明没有其它接触途径产生这一危险)	可能引起呼吸道刺激 或者 可能引起昏昏欲睡或眩晕

### 3.8.5 单次接触特定目标器官系统毒性判定逻辑

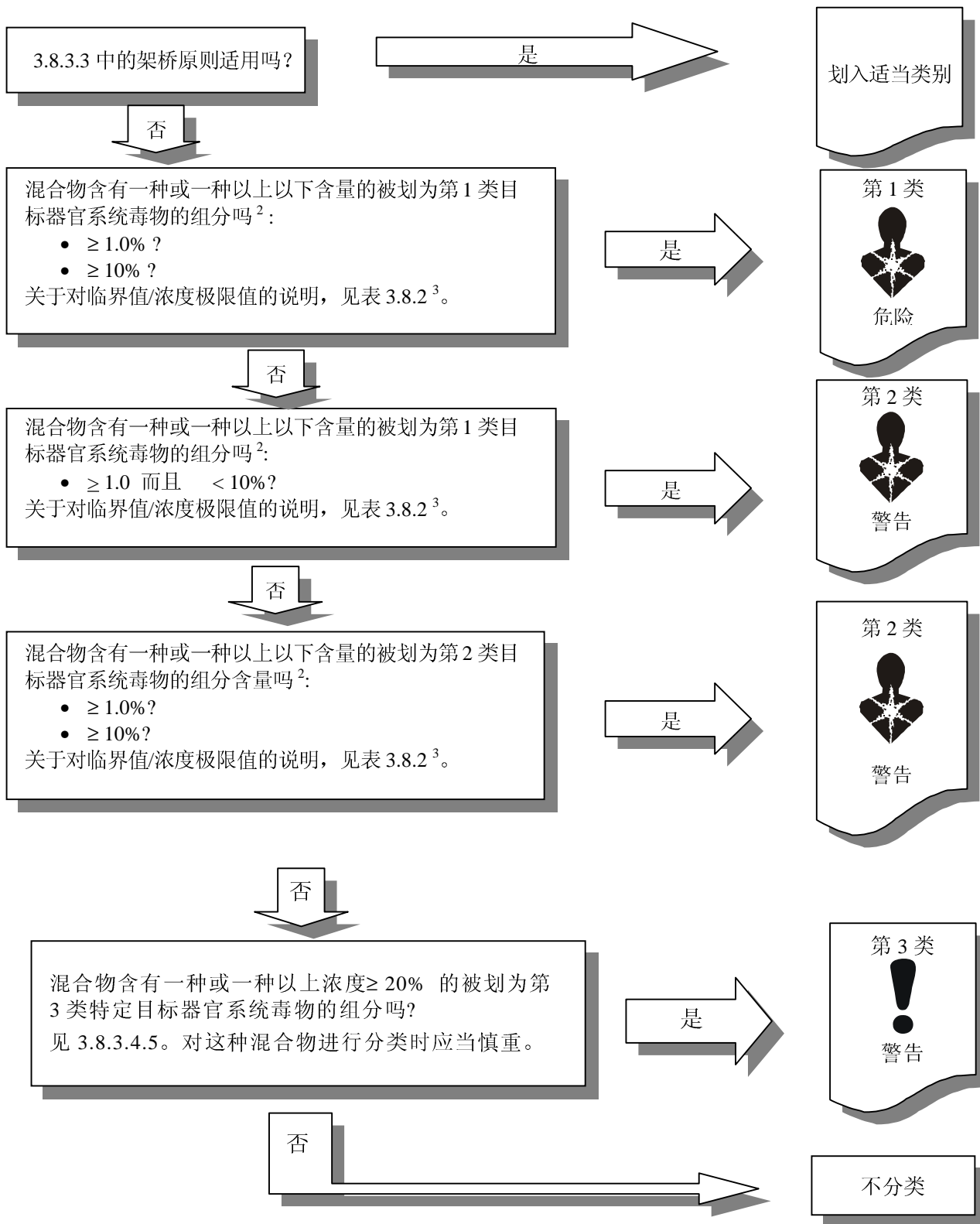
下面的判定逻辑和指导并不是统一分类制度的一部分,在此仅作为补充指导提供。强烈建议负责分类的人员在使用判定逻辑之前和使用判定逻辑的过程中研究该标准。

### 3.8.5.1 判定逻辑 3.8.1



接下页

### 3.8.5.2 判定逻辑 3.8.2



<sup>2</sup> 见本章 3.8.2 和第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”。

<sup>3</sup> 关于说明和指导, 见 3.8.3.4 和表 3.8.2。



## 第 3.9 章

### 特定目标器官系统毒性—重复接触

#### 3.9.1 定义和一般考虑事项

3.9.1.1 本文件的目的是提供一种方法，用以划分由于重复接触而产生特定目标器官/系统毒性的物质。所有可能损害机能的，可逆和不可逆的，即时和/或延迟的显著健康影响都包括在内。

3.9.1.2 分类可将化学物质划为特定目标器官/系统有毒物，这些化学物质可能对接触者的健康产生潜在有害影响。

3.9.1.3 分类取决于是否拥有可靠证据，表明在该物质中的单次接触对人类或试验动物产生了一致的、可识别的毒性效应，影响组织/器官的机能或形态的毒理学显著变化，或者使生物体的生物化学或血液学发生严重变化，而且这些变化与人类健康有关。人类数据是这种危险分类的主要证据来源。

3.9.1.4 评估不仅要考虑单一器官或生物系统中的显著变化，而且还要考虑涉及多个器官的严重性较低的普遍变化。

3.9.1.5 特定目标器官/系统毒性可能以与人类有关的任何途径发生，即主要以口服、皮肤接触或吸入途径发生。

3.9.1.6 全球统一制度对单次接触后观察到的非致命性毒性效应的分类，在特定《目标器官系统毒性——单次接触》(第 3.8 章)介绍，因此排除在本章之外。其它特定毒性效应，例如急性致命性/毒性、严重眼部损伤/刺激和皮肤腐蚀性/刺激性、皮肤和呼吸敏化作用、致癌性、致突变性和生殖毒性在全球统一制度中单独评估，因此也不包括在本章中。

#### 3.9.2 物质分类标准

3.9.2.1 以所有现有证据的权重为基础，使用专家判断，包括使用考虑到接触持续时间和产生效应的剂量/浓度的推荐指导值(见 3.9.2.9)，将物质划为特定目标器官/系统有毒物，并根据观察到的效应的本质和严重性，将物质划为两种类别之一。

图 3.9.1: 特定目标器官系统毒性/重复接触类别

**第 1 类:** 对人类产生显著毒性的物质, 或者根据试验动物研究得到的证据, 可假定在重复接触之后有可能对人类产生显著毒性的物质

根据下面各项将物质划入第 1 类:

- 人类病例或流行病学研究得到的可靠和质量良好的证据; 或者
- 适当试验动物研究的观察结果。在试验中, 在一般较低的接触浓度下产生了与人类健康相关的显著和/或严重毒性效应。下面提供的指导剂量/浓度值(见 3.9.2.9)可作为证据权重评估的一部分使用。

**第 2 类:** 根据试验动物研究的证据, 可假定在重复接触之后有可能危害人类健康的物质

可根据适当试验动物研究的观察结果将物质划入第 2 类。在试验中, 在一般来说适度的接触浓度下产生了与人类健康相关的显著和/或严重毒性效应。下面提供了指导剂量/浓度值(见 3.9.2.9), 以帮助进行分类。

在特殊情况下, 也可使用人类证据将物质划为第 2 类(见 3.9.2.6)。

**注:** 对这两种类别来说, 可以确定出主要受已分类物质影响的特定目标器官/系统, 也可能将物质划为一般的系统有毒物。必须尽力确定主要的毒性目标器官并据此进行分类, 例如肝毒物、神经毒物。必须仔细评估数据, 而且如果可能, 不要包括次生效应, 例如肝毒物可能对神经系统或肠胃系统产生次生效应。

3.9.2.2 必须确定分类物质据以产生危害的相关接触途径。

3.9.2.3 分类以所有现有证据的权重(包括以下提供的指导)为基础, 根据专家判断进行。

3.9.2.4 包含人类偶然事件、流行病学和试验动物研究在内的所有数据的证据权重, 可用来证实有助于分类的特定目标器官/系统毒性效应。为此, 可利用若干年中收集的大量工业毒理学数据。评估必须以所有现有数据、已发表的经同侪审查过的研究以及管理机构认可的其他数据为基础。

3.9.2.5 评估特定目标器官/系统毒性所需信息可从人类重复接触中获得, 例如在家中、工作场所或周围环境中的接触, 或者从试验动物研究中获得。提供这样的信息的大鼠或小鼠标准动物研究是 28 天、90 天或终生研究(最多 2 年), 这样的研究包括血液学、临床化学以及详细的宏观和微观检验, 以便确定对目标组织/器官的毒性效应。在其它物种中进行的重复剂量研究获得的数据也可以使用。其它长期接触研究, 例如致癌性、神经毒性或生殖毒性研究, 也可提供可用于分类评估的特定目标器官/系统毒性的证据。

3.9.2.6 在特殊情况下, 根据专家判断, 可以将有人类特定目标器官/系统毒性证据的某些物质划入第 2 类: (a) 当人类证据权重不足以证明可将物质划入第 1 类时, 和/或(b) 根据效应的本质和严重性。在分类中不应考虑人类剂量/浓度水平, 而且动物研究中的任何现有证据必须与第 2 类分类相一致。换言之, 如果化学品也有的动物数据证明划入第 1 类是合理的, 那么该化学品必须划为第 1 类。



### 3.9.2.7 被认为支持分类的效应

3.9.2.7.1 证明在物质中的重复接触与一致的和可识别的毒性效应存在联系的可靠证据，可对分类给予支持。

3.9.2.7.2 人类经验/偶然事件获得的证据通常局限于关于有害健康后果的报告中，对于接触情况往往并不确定，而且可能不会提供能够从实施良好的试验动物研究中获得的科学细节。

3.9.2.7.3 适当的试验动物研究获得的证据可以以临床观察、血液学、临床化学、宏观和微观病理检查的形式提供更详细的细节——而且这通常可以提示可能不会威胁生命，但可能表明机能损伤的危险。因此，在分类过程中必须考虑所有现有证据以及与人类健康的相关性。下面提供了人类和/或动物中相关毒性效应的例子：

- (a) 重复或长期接触产生的病症或死亡。病症或死亡可能是由于重复接触，甚至相对较低的剂量/浓度接触，由于物质或其代谢物的生物积累，或者由于重复接触的解毒过程的压倒性优势而造成的；
- (b) 在中枢神经系统或周围神经系统或其它器官系统中的显著机能变化，包括中枢神经系统衰弱迹象和对特殊感觉的影响(例如视觉、听觉和嗅觉)；
- (c) 临床生物化学、血液学或尿分析参数中任何一致的和显著的有害变化；
- (d) 可能在尸体解剖中注意到和/或随后在微观检验中观察到或证实的显著器官损伤；
- (e) 在有再生能力的生命器官中的多病灶或坏死、纤维化或肉芽瘤形成的扩散；
- (f) 潜在可逆，但有明确的显著器官机能失调证据的形态变异(如肝脏中严重的脂肪变性)；
- (g) 生命器官中无法再生的明显细胞死亡的证据(包括细胞退化和细胞数量减少)。

### 3.9.2.8 被认为不支持分类的效应

有可能观察到无法证明分类合理性的效应。下面列出了人类和/或动物中的这类效应的例子：

- (a) 在体重增量、食物消耗或水摄入量方面的临床观察结果或微小变化可能有一些毒理学意义，但其本身并未显示“显著”毒性；
- (b) 临床生物化学、血液学或尿分析参数中的微小变化和/或瞬间效应，当这样的变化或效应令人怀疑，或毒理学意义很小时；
- (c) 没有器官机能失调证据的情况下，器官重量的变化；
- (d) 被认为没有毒理学相关性的适应反应；
- (e) 物质引起的特定物种的毒性机制，即有合理的确定性证实其与人类健康无关的毒性机制，不能证明分类的合理性。

### 3.9.2.9 在试验动物研究得到的结果的基础上帮助分类的指导值

3.9.2.9.1 在试验动物研究中，如果仅依赖于对效应的观察，而不参考试验接触时间和剂量/浓度，即疏忽了毒理学的一个基本概念，即所有物质都有潜在毒性，而决定毒性的是剂量/浓度和接触时间。在大部分试验动物研究中，试验准则使用上限剂量值。

3.9.2.9.2 为有助于确定是否应对一种物质进行分类，以及应在多大程度上分类(第 1 类和第 2 类)，表 3.9.1 中提供了剂量/浓度“指导值”，以考虑已表明产生显著健康影响的剂量/浓度。提出这样的指导值的主要理由是所有的化学品都有潜在毒性，而且必须有一个合理的剂量/浓度来确认其毒性效应程度。另外，重复剂量的试验动物研究旨在使用最高剂量产生毒性，以优化试验目标——所以，大部分研究将至少在这种最高剂量下揭示一些毒性效应。因此，要确定的不仅是产生了什么效应，而且效应是在什么剂量/浓度产生的以及这些与人类的相关性如何。

3.9.2.9.3 因此，在动物研究中，当观察到显示可以分类的显著毒性效应时，与建议指导值相比照，考虑观察到这些效应时的试验接触时间和剂量/浓度，可以提供有用的信息，帮助评估分类需要(因为毒性效应是危险性质的结果，也是试验接触时间和剂量/浓度的结果)。

3.9.2.9.4 参考剂量/浓度指导值(在这一剂量/浓度指导值时或低于这一剂量/浓度指导值时已经观察到显著毒性效应)，可能影响分类决定。

3.9.2.9.5 所建议的指导值基本上是指标准大鼠 90 天毒性研究中观察到的效应。可以它们为基础，外推时间更长或更短的毒性研究的等价指导值，为此应使用类似于 Haber 吸入规则的剂量/接触时间外推法，该规则的基本点是，有效剂量与接触浓度和接触时间成正比例。评估必须以个案为基础进行；例如，对于 28 天的研究，下面的指导值可乘 3。

3.9.2.9.6 因此，对第 1 类分类来说，90 天重复剂量试验动物研究中观察到的显著毒性效应和表 3.9.1 所示(建议)指导值或该值之下观察到的显著毒性效应将证明分类的正确性：

表 3.9.1: 有助于第 1 类分类的指导值

接触途径	单位	指导值(剂量/浓度)
口服(大鼠)	mg/kg bw/d	10
皮肤接触(大鼠或兔子)	mg/kg bw/d	20
吸入气体(大鼠)	ppm/6h/d	50
吸入蒸气(大鼠)	mg/升/6h/d	0.2
吸入粉尘/烟雾/烟尘(大鼠)	mg/升/6h/d	0.02

注：“bw”为“体重”，“h”为“小时”，“d”为“天”。

3.9.2.9.7 对第 2 类分类来说，90 天重复剂量试验动物研究中观察到的显著毒性效应和表 3.9.2 所示(建议)指导值范围内观察到的显著毒性效应将证明分类的正确性：

表 3.9.2: 有助于第 2 类分类的指导值

接触途径	单 位	指导值范围: 指导值 (剂量/浓度)
口服(大鼠)	mg/kg bw/d	10 - 100
皮肤接触(大鼠或兔子)	mg/kg bw/d	20 - 200
吸入气体(大鼠)	ppm/6h/d	50 - 250
吸入蒸气(大鼠)	mg/升/6h/d	0.2 - 1.0
吸入粉尘/烟雾/烟尘(大鼠)	mg/升/6h/d	0.02 - 0.2

注: “bw” 为“体重”, “h” 为“小时”, “d” 为“天”。

3.9.2.9.8 3.2.9.9.6 和 3.2.9.9.7 提及的指导值和范围仅用于指导目的, 即用作证据权重方法的一部分, 帮助做出分类决定。它们不用作严格的限界值。

3.9.2.9.9 因此, 在重复剂量动物研究中, 在低于指导值的剂量/浓度下(例如, <100mg/kg 体重/天, 口服途径)观察到特定毒性特征是可能的, 但是, 效应的性质(例如只在已知易受肾毒性效应影响的特定系族雄性大鼠中观察到的肾毒性)可能导致做出不分类的决定。反过来说, 在动物研究中, 也可能在指导值或指导值之上(例如, ≥100mg/kg 体重/天, 口服途径)观察到特定毒性特征, 此外, 来自其它来源(例如其它长期服用研究, 或者人类病例经验)的补充信息也支持这样的结论, 即鉴于证据权重, 应谨慎进行分类。

### 3.9.2.10 其它考虑事项

3.9.2.10.1 当只使用动物数据确定化学品的性质时(对新化学品来说是典型做法, 对许多现有化学品来说也是如此), 分类过程应参考剂量/浓度指导值, 将它们视为有助于证据权重方法的要素之一。

3.9.2.10.2 如果经过充分证实的人类数据显示出可以可靠地归因于在化学物质中的重复接触或长期接触的特定目标器官/系统毒性效应, 那么该物质可以分类。无论可能的剂量如何, 正的人类数据要优先于动物数据。因此, 如果一种化学品因为在动物试验的建议剂量/浓度指导值或低于该值时没有观察到特定目标器官/系统毒性, 如果随后的人类偶然事件数据显示出特定目标器官/系统毒性效应, 那么必须对该物质进行分类。

3.9.2.10.3 如果适当, 尚未进行特定目标器官/系统毒性试验的化学品可在某些情况下进行分类, 分类要以经证明有效的结构活性关系的数据和基于专家判断的对先前已经分类的结构类似物的外推法为基础, 同时作为实质性支持, 也要考虑其它重要因素, 如普通重要代谢物的形成。

3.9.2.10.4 一些管理制度可能将饱和蒸气浓度作为附加要素, 规定特定的健康和安全保护。

### 3.9.3 混合物分类标准

3.9.3.1 混合物可使用与物质标准相同的标准分类, 也可按以下所述进行分类。与物质一样, 混合物可划为一次接触特定目标器官/系统毒物、重复接触目标器官/系统毒物, 或者两者都是。

### 3.9.3.2 拥有混合物整体数据时的混合物分类

如果如物质标准所述，混合物也有来自人类经验或适当的试验动物研究的可靠和质量良好的证据，那么就可通过对这样的数据进行证据权重评估划分混合物。评估混合物数据时，必须谨慎小心，剂量、期限、观察或分析不应使结果变得不具有结论性。

### 3.9.3.3 不拥有混合物整体数据时的混合物分类：架桥原则

3.9.3.3.1 如果混合物本身并没有进行过确定其特定目标器官/系统毒性的试验，但它的各个组分和类似的做过试验的混合物却有充分数据，足以确定该混合物的危险特性，那么可以根据以下架桥规则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

#### 3.9.3.3.2 稀 释

如果混合物用毒性分类与毒性最低的原始组分相同或比它更低的稀释剂稀释，而且该稀释剂不会影响其它组分的毒性，那么新混合物可划为与原始混合物等价的类别。

#### 3.9.3.3.3 产品批次

可以认为，一种复杂混合物一个生产批次的毒性实际上与同一制造商生产或控制下的同一商品的另一个生产批次的毒性相同，除非有理由认为存在显著变化，致使该批次的毒性发生改变。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

#### 3.9.3.3.4 高毒性混合物的浓度

如果在第 1 类的混合物中，一种毒性组分的浓度增加，那么浓缩后的混合物必须划为第 1 类，而无需进行附加试验。

#### 3.9.3.3.5 一种毒性类别范围内的内推法

三种有同样组分的混合物，A 和 B 属于相同的毒性类别，而混合物 C 有同样的毒理学活性组分，其浓度在混合物 A 和 B 的活性组分浓度之间，那么可认为混合物 C 与 A 和 B 属于相同的毒性类别。

#### 3.9.3.3.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

- (a) 两种混合物： (一) A + B；  
(二) C + B；
- (b) 组分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；
- (c) 混合物(一)中组分 A 的浓度等于混合物(二)中组分 C 的浓度；
- (d) 已有 A 和 C 的毒性数据，并且这些数据实质上等价，即它们属于相同的危险类别，而且可能不会影响 B 的毒性。

如果混合物(一)已经根据试验数据分类,那么混合物(二)可以划为相同的危险类别。

### 3.9.3.3.7 气溶胶

如果加入的气雾发生剂并不影响混合物喷射时的毒性,那么气溶胶形式的混合物在试验时,可划为与经过试验的非雾化形式的混合物的口服和皮肤毒性相同的危险类别。雾化混合物的吸入毒性分类必须单独考虑。

### 3.9.3.4 拥有混合物的所有组分数据或只有一些组分数据时的混合物分类

3.9.3.4.1 当特定混合物本身没有可靠的证据或试验数据,而且架桥原则不能用来分类,那么该混合物的分类以组分的分类为基础。在这种情况下,当至少一种组分已经划为第 1 类或第 2 类特定目标器官/系统毒物,而且其含量等于或高于下表 3.9.3 中分别提及的第 1 类和第 2 类的适当临界值/浓度极限值时,该混合物可划为单次接触特定目标器官/系统毒物(规定的特定器官)、重复接触特定目标器官/系统毒物(规定的特定器官),或者二者都是。

表 3.9.3: 引起混合物分类的划为特定目标器官/系统毒物的  
混合物组分临界值/浓度极限值<sup>1</sup>

成分划为:	引起混合物分类的临界值/浓度极限值:	
	第 1 类	第 2 类
第 1 类	≥ 1.0 % (注 1)	1.0 ≤ 组分 < 10% (注 3)
目标器官系统毒物	≥ 10 % (注 2)	1.0 ≤ 组分 < 10% (注 3)
第 2 类		≥ 1.0 % (注 4)
目标器官系统毒物		≥ 10 % (注 5)

注 1: 如果第 1 类的一种特定目标器官/系统毒物作为组分存在于混合物中,而且其浓度在 1.0% 到 10%之间,那么每一个管理当局都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但是,标签警告属于可选项。当该组分在混合物中的浓度在 1.0%和 10%之间时,一些管理当局会选择贴标签,而其他一些管理当局在这种情况下通常不要求贴标签。

注 2: 如果第 1 类的一种特定目标器官/系统毒物作为组分存在于混合物中,而且其浓度 ≥ 10%,那么一般既需要安全数据单也需要标签。

注 3: 如果第 1 类的一种特定目标器官/系统毒物作为组分存在于混合物中,而且其浓度在 1.0% 到 10%之间,一些管理当局会将该混合物划为第 2 类目标器官/系统毒物,而其它管理当局将不会这样划分。

<sup>1</sup> 这种折中的分类方案包括考虑现有系统中危险公示实践中的差异。受影响的混合物数量会很小;差异将限制在标签警告范围内;而且这种情况将日益发展成为更统一的方法。

注 4: 如果第 2 类的一种特定目标器官/系统毒物作为组分存在于混合物中, 而且其浓度在 1.0% 到 10% 之间, 那么每一个管理当局都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但是, 标签警告属于可选项。当该组分在混合物中的浓度在 1.0% 和 10% 之间时, 一些管理当局会选择贴标签, 而其他一些管理当局在这种情况下通常不要求贴标签。

注 5: 如果第 2 类的一种特定目标器官/系统毒物作为组分存在于混合物中, 而且其浓度  $\geq 10\%$ , 那么一般既需要安全数据单也需要标签。

3.9.3.4.2 这些临界值和随后的分类必须同样和适当地应用于单次剂量和重复剂量目标器官毒物。

3.9.3.4.3 混合物必须独立划为单次剂量毒性或重复剂量毒性, 或者二者都是。

3.9.3.4.4 当毒物影响到一个以上的器官系统时, 必须谨慎考虑增毒作用或协同作用, 因为在混合物中的其它组分已知可增加它的毒性效应时, 某些物质在浓度  $< 1\%$  时可能产生特定目标器官毒性。

### 3.9.4 危险公示

在《危险公示: 标签》(第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和特殊考虑事项。附件 2 载有有关分类和标签的汇总表。附件 3 载有在主管当局允许的情况下可以使用的防范说明和象形图。

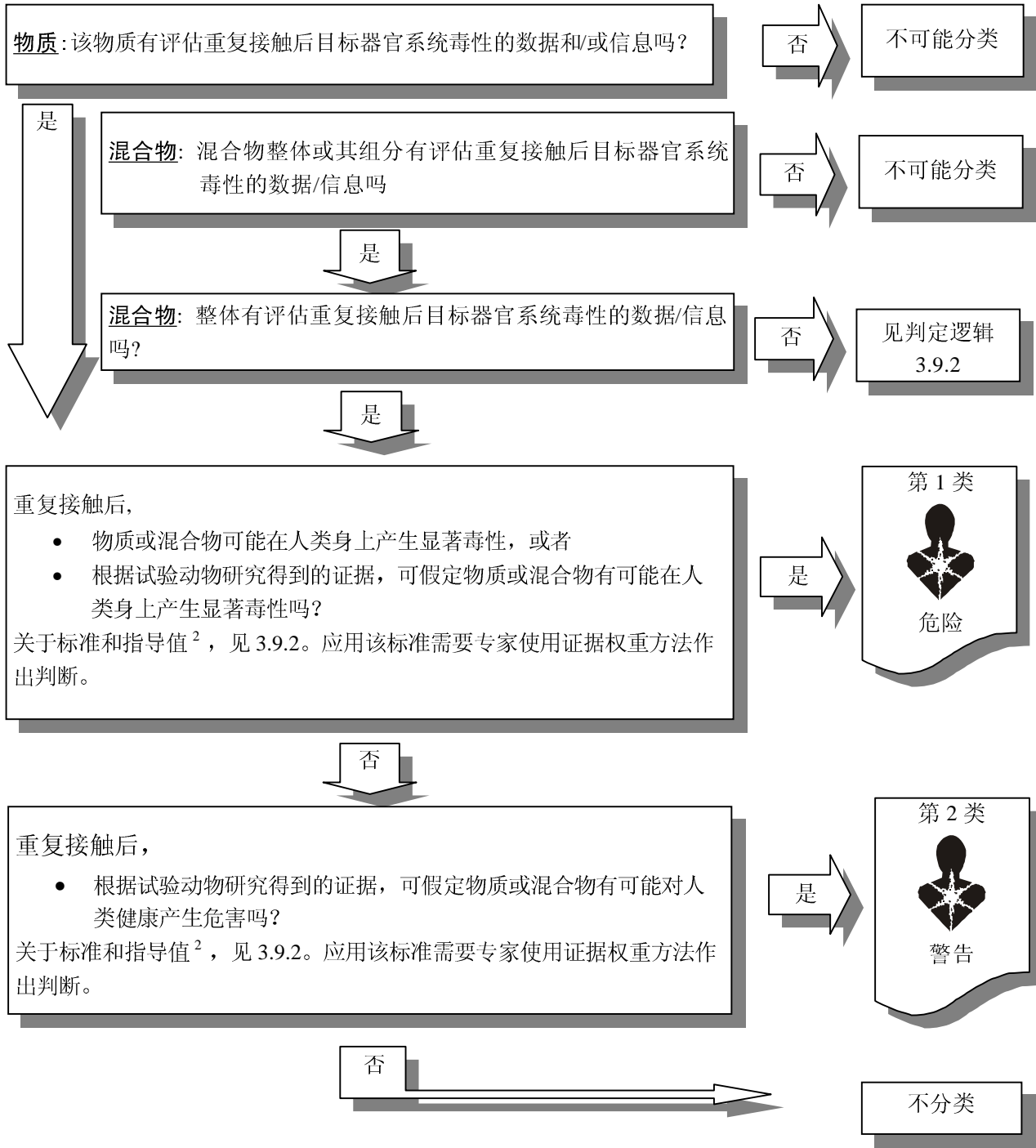
表 3.9.4: 重复接触后特定目标器官系统毒性的标签要素

	第 1 类	第 2 类
符号	健康危险	健康危险
信号词	危 险	警 告
危险说明	长期或重复接触(说明接触途径, 如果明确地证明没有其它接触途径产生这一危险)会对器官造成伤害(说明已知的所有受影响器官)	长期或重复接触(说明接触途径, 如果明确地证明没有其它接触途径产生这一危险)可能对器官造成伤害(说明已知的所有受影响器官)

### 3.9.5 重复接触后目标器官系统毒性判定逻辑

下面的判定逻辑和指导并不是统一分类制度的一部分, 在此仅作为补充指导提供。强烈建议负责分类的人员在使用判定逻辑之前和使用判定逻辑的过程中研究该标准。

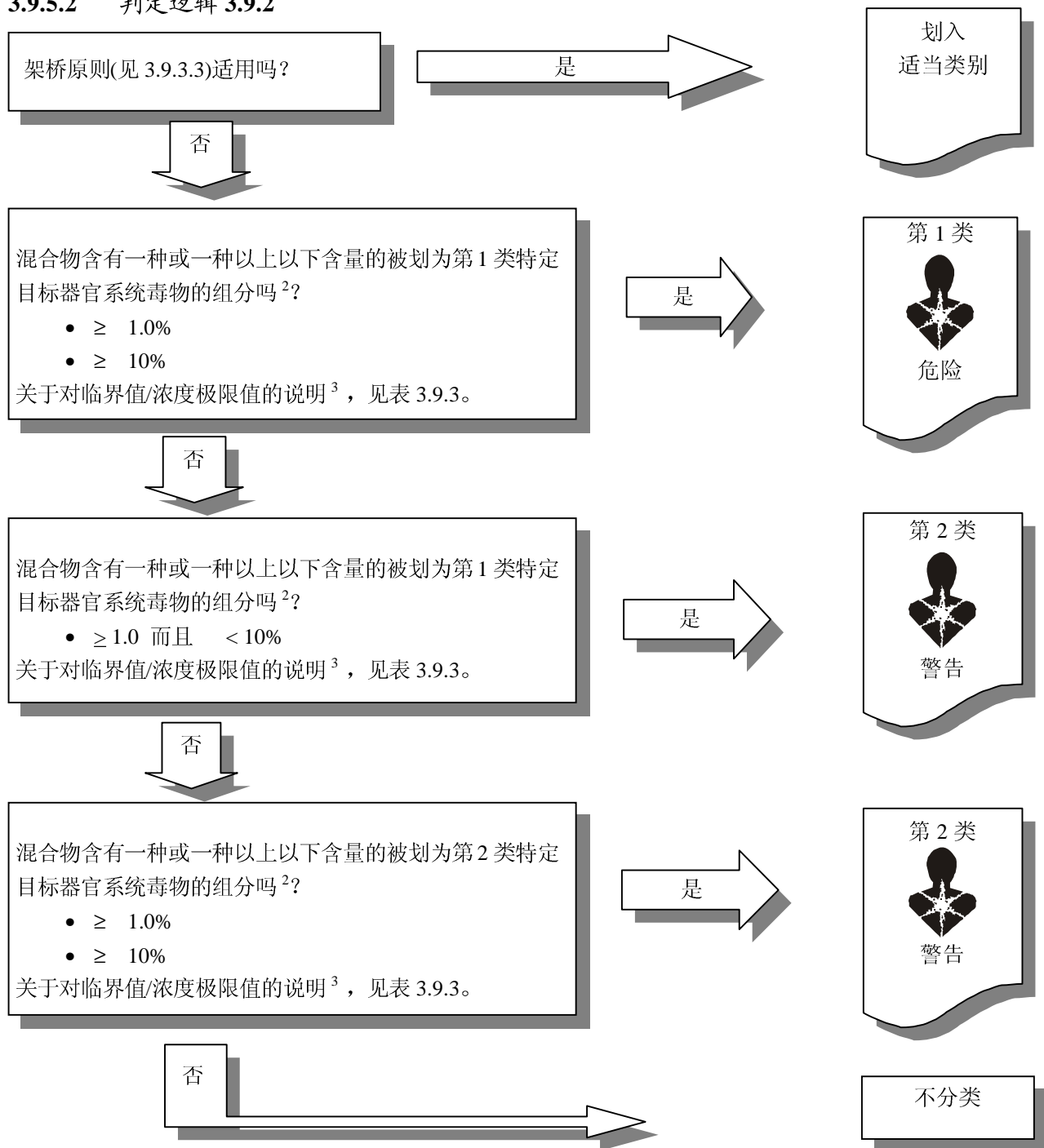
3.9.5.1 判定逻辑 3.9.1



接下页

<sup>2</sup> 见 3.9.2, 表 3.9.1 和 3.9.2; 也见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”。

### 3.9.5.2 判定逻辑 3.9.2



<sup>2</sup> 见 3.9.2, 表 3.9.1 和表 3.9.2; 也见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”。

<sup>3</sup> 关于说明和指导, 见 3.9.3.4 和 3.9.4 及表 3.9.3。



## 第 3.10 章

### 吸入危险

#### 3.10.1 定义以及一般和特殊考虑事项

3.10.1.1 本章的目的是提供一种方法，用于对可能对人类造成吸入毒性危险的物质或混合物进行分类。

3.10.1.2 “吸入”指液态或固态化学品通过口腔或鼻腔直接进入或者因呕吐间接进入气管和下呼吸系统。

3.10.1.3 吸入毒性包括化学性肺炎、不同程度的肺损伤或吸入后死亡等严重急性效应。

3.10.1.4 吸入开始是在吸气的瞬间，在吸一口气所需的时间内，引起效应的物质停留在咽喉部位的上呼吸道和上消化道交界处时。

3.10.1.5 物质或混合物的吸入可能在消化后呕吐出来时发生。这可能影响到标签，特别是如果由于急性毒性，可能考虑消化后引起呕吐的建议。不过，如果物质/混合物也呈现吸入毒性危险，引起呕吐的建议可能需要修改。

#### 3.10.1.6 特殊考虑事项

3.10.1.6.1 审阅有关化学品吸入的医学文献后发现有些烃类(石油蒸馏物)和某些烃类氯化物已证明对人类具有吸入危险。伯醇和甲酮只有在动物研究中显示吸入危险。

3.10.1.6.2 虽然有一种确定动物吸入危险的方法已在使用，但还没有标准化。动物试验得到的正结果只能用作可能有人类吸入危险的指导。在评估动物吸入危险数据时必须慎重。

3.10.1.6.3 分类标准以运动粘度作基准。以下公式用于动力粘度和运动粘度之间的换算：

$$\frac{\text{动力粘度(毫帕} \cdot \text{秒)}}{\text{密度(克/厘米}^3\text{)}} = \text{运动粘度(毫米}^2\text{/秒)}$$

#### 3.10.1.6.4 气溶胶/烟雾产品的分类

气溶胶/烟雾产品通常分布在密封容器、扳机式和按钮式喷雾器等容器内。这些产品分类的关键是，是否有一团液体，在喷嘴内形成，因此可能被吸出。如果从密封容器喷出的烟雾产品是细粒的，那么可能不会有一团液体形成。另一方面，如果密封容器是以气流形式喷出产品，那么可能有一团液体形成然后可能被吸出。一般来说，扳机式和按钮式喷雾器喷出的烟雾是粗粒的，因此可能有一团液体形成然后可能被吸出。如果按钮装置可能被拆除因而内装物可能被吞咽，那么就应当考虑产品的分类。

### 3.10.2 物质分类标准

表 3.10.1: 吸入毒性的危险类别

类别	标准
第 1 类: 已知引起人类吸入毒性危险的化学品或者被看作会引起人类吸入毒性危险的化学品	物质被划入第 1 类: (a) 根据可靠的优质人类证据(见注 1); 或 (b) 如果它是烃类并且在 40°C 测量的运动粘度等于或小于 20.5 毫米 <sup>2</sup> /秒。
第 2 类: 因假定它们会引起人类吸入毒性危险而令人担心的化学品	根据现有的动物研究以及专家考虑到表面张力、水溶性、沸点和挥发性作出的判断, 在 40°C 测量的运动粘度等于或小于 14 毫米 <sup>2</sup> /秒的物质, 被划入第 1 类的物质除外(见注 2)。

注 1: 划入第 1 类的物质例子是某些烃类、松脂油和松木油。

注 2: 在这些条件下, 有些主管当局可能会考虑将下列物质划入这一类别: 至少有 3 个但不超过 13 个碳原子的正伯醇; 异丁醇和有不超过 13 个碳原子的甲酮。

### 3.10.3 混合物分类标准

#### 3.10.3.1 拥有混合物整体数据时的混合物分类

混合物根据可靠优质的人类证据划入第 1 类。

#### 3.10.3.2 不拥有混合物整体数据时的混合物分类: 架桥原则

3.10.3.2.1 如果混合物本身并没有进行过确定其吸入毒性的试验, 但它的各个组分和类似的做过试验的混合物却有充分数据, 足以确定该混合物的危险特性, 那么可以根据以下架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性, 而无需对动物进行附加试验。

##### 3.10.3.2.2 稀 释

如果混合物用一种不具有吸入毒性危险、而且预计不会影响其他组分或混合物的吸入毒性的物质稀释, 那么新混合物可划为与原始混合物相同的类别。不过, 吸入毒性物质的浓度不应当降低到低于 10%。

##### 3.10.3.2.3 产品批次

可以认为, 一种复杂混合物一个生产批次的吸入毒性实际上与同一制造商生产或控制下的同一商品的另一个生产批次的吸入毒性相同, 除非有理由认为存在显著变化, 致使该批次反映在粘度和浓度上的吸入毒性发生改变。如果后一种情况发生, 那么需要进行新的分类。

#### 3.10.3.2.4 第 1 类混合物的浓度

如果一种混合物被划为第 1 类，而且该混合物被划为第 1 类的组分浓度增加了，新混合物应当划为第 1 类，而无须另外进行试验。

#### 3.10.3.2.5 一种毒性类别范围内的内推法

三种有同样组分的混合物，A 和 B 属于相同的毒性类别，而混合物 C 有同样的毒理学活性组分，其浓度在混合物 A 和 B 的活性组分浓度之间，那么可认为混合物 C 与 A 和 B 属于相同的毒性类别。

#### 3.10.3.2.6 实质上类似的混合物

假设以下情况：

- (a) 两种混合物：(一) A + B；  
(二) C + B；
- (b) 组分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；
- (c) 混合物(一)中组分 A 的浓度等于混合物(二)中组分 C 的浓度；
- (d) A 和 C 的吸入毒性实质上相同，即它们属于相同的危险类别，而且预计不会影响 B 的毒性；

如果混合物(一)已经根据表 3.10.1 中的标准分类，那么混合物(二)可以划为相同的危险类别。

### 3.10.3.3 拥有混合物的所有组分数据或只有一些组分数据时的混合物分类

#### 3.10.3.3.1 第 1 类

3.10.3.3.1.1 混合物如总共含有 10%或更多被划为第 1 类的一种或数种物质，并且在 40°C 测量的运动粘度等于或小于 20.5 毫米<sup>2</sup>/秒，将划为第 1 类。

3.10.3.3.1.2 如果混合物隔成两层或更多层，其中一层含有 10%或更多被划为第 1 类的一种或数种物质，并且在 40°C 测量的运动粘度等于或小于 20.5 毫米<sup>2</sup>/秒，那么整个混合物将被划为第 1 类。

#### 3.10.3.3.2 第 2 类

3.10.3.3.2.1 混合物如总共含有 10%或更多被划为第 2 类的一种或数种物质，并且在 40°C 测量的运动粘度等于或小于 14 毫米<sup>2</sup>/秒，将划为第 2 类。

3.10.3.3.2.2 在将混合物划为这一类别时，使用专家考虑到表面张力、水溶性、沸点和挥发性作出的判断极为重要，特别是在第 2 类物质与水混合的情况。

3.10.3.3.2.3 如果混合物隔成两层或更多层，其中一层含有 10%或更多被划为第 2 类的一种或数种物质，并且在 40°C 测量的运动粘度等于或小于 14 毫米<sup>2</sup>/秒，那么整个混合物将被划为第 2 类。

### 3.10.4 危险公示

3.10.4.1 在《危险公示：标签》(第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和特殊考虑事项。附件 2 载有有关分类和标签的汇总表。附件 3 载有在主管当局允许的情况下可以使用的防范说明和象形图。下表列出的具体标签要素适用于根据本章规定的标准被划为第 1 类和第 2 类具有吸入毒性危险的物质和混合物。

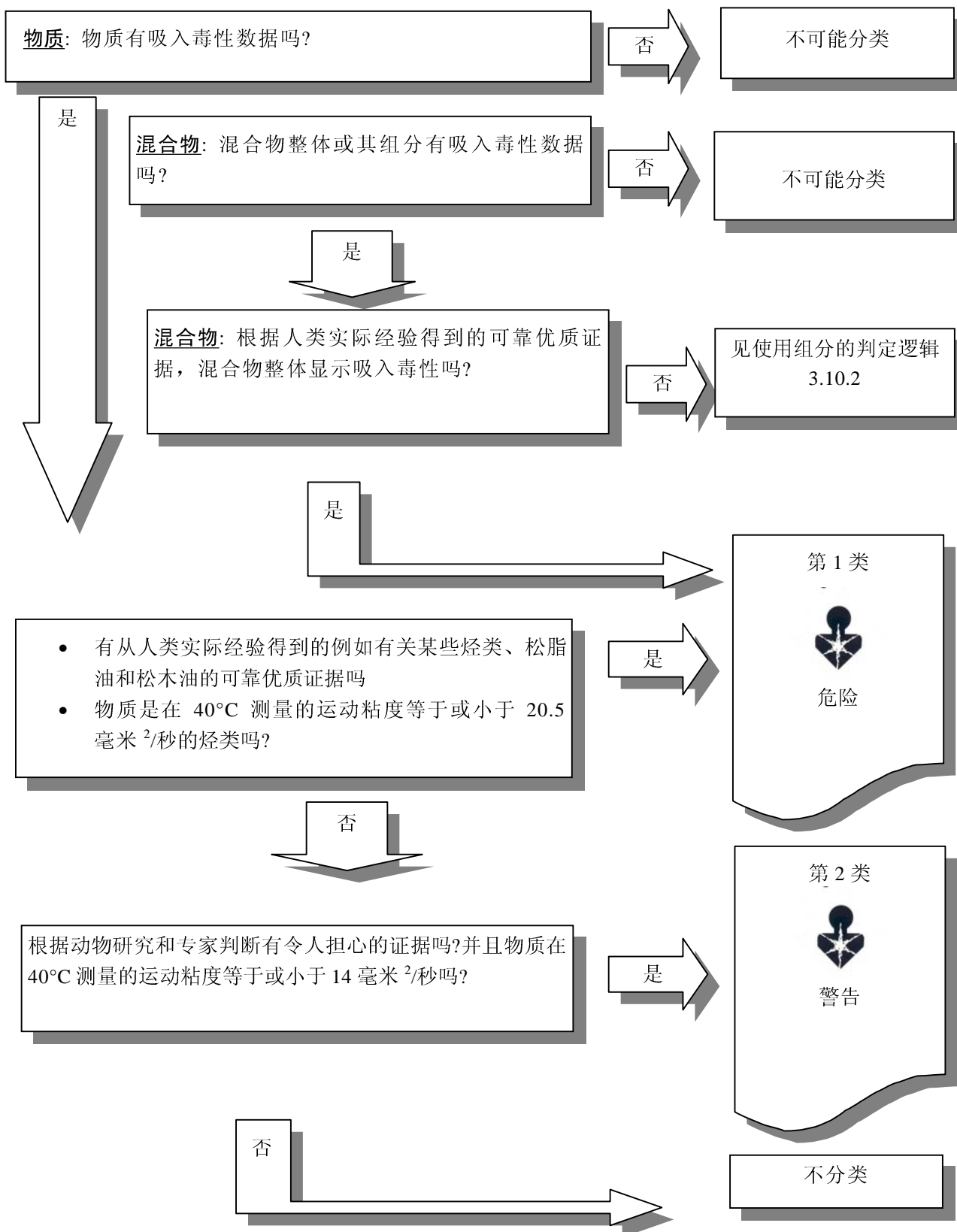
表 3.10.2: 吸入毒性的标签要素

	第 1 类	第 2 类
符号	健康危险	健康危险
信号词	危险	警告
危险说明	吞咽或进入呼吸道可能致命	吞咽或进入呼吸道可能有害

### 3.10.5 吸入毒性判定逻辑

下面的判定逻辑和指导并不是统一分类制度的一部分，在此仅作为补充指导提供。强烈建议负责分类的人员在使用判定逻辑之前和使用判定逻辑的过程中研究该标准。

### 吸入毒性判定逻辑 3.10.1



吸入毒性判定逻辑 3.10.2

