

الجزء ٣ الأخطار الصحية

الفصل ٣-١

السمية الحادة

٣-١-١ تعريف

السمية الحادة تشير إلى التأثيرات السلبية التي تحدث بعد تعاطي جرعة مفردة من مادة عن طريق الفم أو الجلد، أو بعد تعاطي عدة جرعات موزعة على مدى ٢٤ ساعة، أو بعد تعرض للاستنشاق لمدة ٤ ساعات.

٣-١-٢ معايير تصنيف المواد

٣-١-٢-١ يمكن توزيع المواد في خمس فئات للسمية على أساس حدة السمية بطريق الفم أو الجلد أو الاستنشاق تبعاً لمعايير حدية رقمية كما هو مبين في الجدول التالي. ويعبر عن قيم السمية الحادة بقيم (تقريبية) للجرعة القاتلة النصفية ج.ق.هـ (فموية، جلدية) أو التركيز القاتل النصفية ت.ق.هـ (بالاستنشاق) أو كتقديرات للسمية الحادة (ت س ح) (ATE). وترد الملاحظات التفسيرية بعد الجدول ٣-١-١.

الجدول ٣-١-١: فئات خطر السمية الحادة وتقديرات السمية الحادة التي تعين الفئات المقابلة

سبيل التعرض	الفئة ١	الفئة ٢	الفئة ٣	الفئة ٤	الفئة ٥
فموي (مغم/كغم من وزن الجسم) انظر: الملاحظتان (أ) و(ب)	٥	٥٠	٣٠٠	٢٠٠٠	٥٠٠٠
جلدي (مغم/كغم من وزن الجسم) انظر: الملاحظتان (أ) و(ب)	٥٠	٢٠٠	١٠٠٠	٢٠٠٠	انظر المعايير التفصيلية في الملاحظة (ز)
غازات (جزء/مليون حجم) انظر الملاحظات (أ) و(ب) و(ج)	١٠٠	٥٠٠	٢٥٠٠	٢٠٠٠٠	انظر المعايير التفصيلية في الملاحظة (ز)
أبخرة (مغم/ل) انظر: الملاحظات (أ) و(ب) و(ج) و(د) و(هـ)	٠,٥	٢,٠	١٠	٢٠	انظر المعايير التفصيلية في الملاحظة (ز)
أغبرة ورذاذ (مغم/ل) انظر: الملاحظات (أ) و(ب) و(ج) و(و)	٠,٠٥	٠,٥	١,٠	٥	

ملاحظة: يعبر عن تركيز الغازات بالأجزاء في المليون للحجم (جزء/مليون حجم).

ملاحظات تفسيرية للجدول ٣-١-١:

(أ) يشتق تقدير السمية الحادة (ATE) لغرض تصنيف مادة باستخدام ج.ق.هـ/ت.ق.هـ كلما أمكن؛

(ب) يشتق تقدير السمية الحادة لمادة أو مخلوط باستخدام:

١' ج.ق.هـ/ت.ق.هـ كلما أمكن، وبخلاف ذلك؛

٢' قيمة التحويل الملائمة من الجدول ٣-١-٢ المتعلقة بنتائج اختبار نطاق؛ أو

٣' قيمة التحويل الملائمة من الجدول ٣-١-٢ المتعلقة بفئة تصنيف؛

(ج) وضعت القيم الحدية للاستنشاق المبينة في الجدول على أساس التعرض للاختبار لمدة ٤ ساعات. ولتحويل البيانات الموجودة للسمية بالاستنشاق التي استنتجت من التعرض لمدة ساعة واحدة، يجب قسمتها على معامل ٢ للغازات والأبخرة وعلى ٤ للأغبرة والرذاذ؛

(د) من المسلم به أنه يستخدم في بعض اللوائح التنظيمية تركيز البخار المشبع كعنصر إضافي لتوفير الحماية الخاصة للصحة والسلامة (مثال: توصيات الأمم المتحدة بشأن نقل البضائع الخطرة)؛

(هـ) في حالة بعض المواد لا يكون جو الاختبار في حالة بخار فقط ولكنه يكون مكوناً من خليط من الأطوار السائلة والغازية. أما في حالات مواد أخرى، فإنه يمكن أن يتألف جو الاختبار من بخار قريب من الحالة الغازية. وفي هذه الحالة يكون التصنيف (بالأجزاء في المليون للحجم) كالتالي: ١٠٠ جزء/مليون حجم للفتة ١؛ ٥٠٠ جزء/مليون حجم للفتة ٢؛ ٢ ٥٠٠ جزء/مليون حجم للفتة ٣؛ ٢٠ ٠٠٠ جزء/مليون حجم للفتة ٤.

وتعرف المصطلحات "غبار"، "رذاذ"، "بخار" كما يلي:

١' الغبار: جسيمات صلبة من مادة أو مخلوط عالقة في غاز (هواء عادة)؛

٢' الرذاذ: قطرات مادة سائلة أو مخلوط سائل عالقة في غاز (هواء عادة)؛

٣' البخار: الشكل الغازي لمادة أو مخلوط، المنطلق من حالة المادة أو المخلوط السائلة أو الصلبة.

ويتكون الغبار عادة بعمليات ميكانيكية. ويتكون الرذاذ عادة بتكثف الأبخرة فوق المشبعة أو بالقص الفيزيائي للسوائل. وتتراوح أحجام الأبخرة والرذاذ عموماً بين $1 >$ إلى نحو ١٠٠ ميكرومتر؛

(و) ينبغي النظر في القيم المتعلقة بالأبخرة والرذاذ لتعديلها في ضوء ما يستجد من التعديلات المحتملة في توجيهات منظمة التعاون والتنمية في الميدان الاقتصادي بشأن الاختبارات فيما يتعلق بالحدود التقنية لتوليد ومداومة وقياس تركيبات الغبار والرذاذ في شكل قابل للاستنشاق؛

(ز) تستهدف معايير الفتة ٥ تعيين المواد ذات السمية الحادة المنخفضة نسبياً لكنها يمكن أن تكون في ظروف معينة خطيرة على الفئات السكانية الضعيفة. ويتوقع أن تكون ج ق ٥٠ الفموية والجلدية لهذه المواد في نطاق ٢ ٠٠٠-٥ ٠٠٠ مغم/كغم من وزن الجسم، أو بالاستنشاق، في الجرعات المناظرة. وفيما يلي المعايير المحددة للفتة ٥:

١' تصنف المادة في هذه الفتة إذا أشارت أدلة موثوق بها متاحة بالفعل إلى أن ج ق ٥ تدخل في نطاق قيم الفتة ٥، أو أن نتائج الدراسات على الحيوانات أو التأثيرات السمية في الإنسان تشير قلقاً بالنسبة لصحة الإنسان.

٢' تصنف المادة في هذه الفتة من خلال استنباط البيانات أو تقديرها أو قياسها في حالة عدم وجود مبرر للتصنيف في فئة سمية أشد، و:

- في حالة وجود معلومات موثوق بها تشير إلى تأثيرات سمية ملحوظة في الإنسان؛ أو
- في حالة ملاحظة حالات وفاة في الاختبارات الفموية أو الجلدية أو بالاستنشاق للإدرج في قيم الفتة ٤؛ أو
- عندما يؤكد رأي خبير وجود علامات سريرية ملحوظة للسمية في اختبار يجري للإدرج في الفتة ٤، باستثناء الإسهال أو انتصاب الشعر أو الإعياء؛ أو
- عندما يؤكد رأي خبير معلومات موثوق بها تشير إلى احتمال حدوث تأثيرات سمية ملحوظة على أساس دراسات أخرى أجريت في الحيوانات.

يجب عدم تشجيع إجراء اختبارات على الحيوانات للمواد المصنفة في الفتة ٥ لدواعي حماية الحيوانات. ولا تجرى هذه الاختبارات إلا عند وجود احتمال قوي لأن تعطي النتائج عناصر معلومات مهمة لحماية صحة الإنسان.

٣-٢-١-٢ وضع نظام التصنيف المنسق بحيث يتلاءم مع متطلبات النظم القائمة. ومن المبادئ الأساسية التي وضعتها لجنة التنسيق لمواثمة نظم تصنيف المنتجات الكيميائية (IOMC-CG/HCCS) أن "التنسيق هو وضع أساس مشترك ومتسق لتصنيف أخطار

المواد الكيميائية وتبليغ المعلومات عن هذه الأخطار يمكن أن تختار منه العناصر المناسبة التي تنطبق على وسائط النقل وعلى حماية المستهلكين، والعاملين، والبيئة". ولهذا الغرض يتضمن مخطط تصنيف السمية الحادة خمس فئات.

٣-٢-١-٣ والفأر هو النوع الحيواني المفضل للاختبار لتقييم السمية الحادة بطريق الفم أو بالاستنشاق. أما بالنسبة للسمية الحادة بطريق الجلد فإنه يفضل الفأر أو الأرنب. وينبغي قبول بيانات الاختبار التي استنبطت بالفعل لتصنيف المواد الكيميائية بموجب النظم القائمة عند تصنيف هذه المواد بموجب النظام المنسق. وعند توفر بيانات تجريبية للسمية الحادة في أنواع حيوانية كثيرة، ينبغي استخدام رأي خبير في اختيار أنسب قيمة لـ ج. ق. هـ من بين نتائج اختبارات صحيحة أجريت بعناية.

٣-٢-١-٤ والفئة ١، وهي أعلى فئة سمية، ذات قيم حدية (انظر الجدول ٣-١-١) تستخدم في الوقت الحاضر في قطاع النقل بالدرجة الأولى لتصنيف مجموعات التعبئة.

٣-٢-١-٥ وتعين الفئة ٥ للمواد ذات السمية الحادة المنخفضة نسبياً وإن كانت تمثل في ظروف معينة خطراً على فئات السكان الضعيفة. وتبين بالإضافة إلى الجدول معايير لتعيين المواد في الفئة ٥. ويتوقع أن تكون لهذه المواد سمية فموية أو جلدية ج. ق. هـ في النطاق ٢٠٠٠-٥٠٠٠ مغم/كغم من وزن الجسم والجرعات المناظرة بالنسبة للتعرض بالاستنشاق^(١). وبالنظر إلى اعتبارات حماية الحيوانات، ينبغي عدم تشجيع الاختبارات في الحيوان في نطاق الفئة ٥، ولا يتوخى إجراء مثل هذه الاختبارات إلا عندما يُتوقع أن تعطي نتائج مهمة بالنسبة لحماية صحة الإنسان.

٣-٢-١-٦ اعتبارات خاصة بشأن السمية بالاستنشاق

٣-٢-١-٦-١ توضع قيم السمية بالاستنشاق على أساس التعرض لمدة ٤ ساعات في حيوانات الاختبار. وعندما تستخلص القيم التجريبية من اختبارات استخدم فيها تعرض لمدة ساعة واحدة، يمكن تحويلها إلى قيم مناظرة للتعرض لمدة ٤ ساعات بقسمة قيمة سمية الساعة الواحدة على ٢ للغازات والأبخرة وعلى ٤ للغبار والرذاذ.

٣-٢-١-٦-٢ وتوضع وحدات السمية بالاستنشاق على أساس شكل المادة المستنشقة. ويعبر عن القيم للأغبرة والرذاذ بوحدات مغم/ل. ويعبر عن القيم للغازات بوحدات جزء/مليون حجم. ونظراً لصعوبات اختبار الأبخرة، التي يتكون بعضها من مخاليط من الأطوار السائلة والبخارية، فإن الجدول يبين القيم بوحدات مغم/ل. غير أنه في حالة الأبخرة التي تكون قريبة من الحالة الغازية، ينبغي أن يوضع التصنيف على وحدات جزء/مليون حجم. ومع تحديث طرائق اختبار الاستنشاق سيتطلب الأمر عمل تحديد أوضح لمعنى مصطلح "بخار" بالمقارنة بمصطلح "الرذاذ" في سياق تنقيح اختبارات السمية بالاستنشاق في إطار برنامج منظمة التعاون والتنمية في الميدان الاقتصادي وغيره من برامج وضع توجيهات الاختبارات.

٣-٢-١-٦-٣ وتستخدم بيانات السمية بالاستنشاق لأغراض تصنيف السمية الحادة في جميع القطاعات. كما أنه من المسلم به أن تركيز البخار المشبع للمادة الكيميائية يستخدم في قطاع النقل كعنصر إضافي لتصنيف المواد الكيميائية في مجموعات التعبئة.

٣-٢-١-٦-٤ ومن المهم بشكل خاص استخدام قيم محددة جيداً في فئات السمية الشديدة للأغبرة والرذاذ. فالجسيمات المستنشقة بمتوسط قطر دينامي هوائي (MMAD) يتراوح بين ١ و ٤ ميكرونات تترسب في جميع مناطق الجهاز التنفسي للفئران. ويقابل نطاق حجم الجسيمات هذا جرعة قصوى تبلغ نحو ٢ مغم/لتر. ويلزم لتحقيق انطباق التجارب في الحيوان على التعرض البشري من الناحية المثلى أن تختبر الأغبرة والرذاذ في الفئران في حدود هذا النطاق. وتتيح القيم الحدية المبينة في الجدول للأغبرة والرذاذ التمييز الواضح للمواد التي تتسم بنطاق واسع من السميات المقيسة في ظروف اختبار متباينة. وينبغي استعراض القيم المتعلقة بالأغبرة والرذاذ في المستقبل لتعديلها بناء على أي تغييرات في توجيهات منظمة التعاون والتنمية في الميدان الاقتصادي أو توجيهات اختبار

(١) توجيه بشأن قيم السمية بالاستنشاق، الفئة ٥: لم تدرج فرقة العمل التابعة لمنظمة التعاون والتنمية في الميدان الاقتصادي، المعنية بتنسيق التصنيف والوسم (HCL) قيماً رقمية في الجدول ٣-١-١ أعلاه للسمية الحادة بالاستنشاق، الفئة ٥، ولكنها أدخلت بدلاً من ذلك مفهوم الجرعات "المناظرة" للنطاق ٢٠٠٠-٥٠٠٠ مغم/كغم من وزن الجسم بطريق الفم أو الجلد (انظر الملاحظة (ز) تحت الجدول ٣-١-١). وفي بعض النظم، قد توصي السلطة المختصة بقيم رقمية.

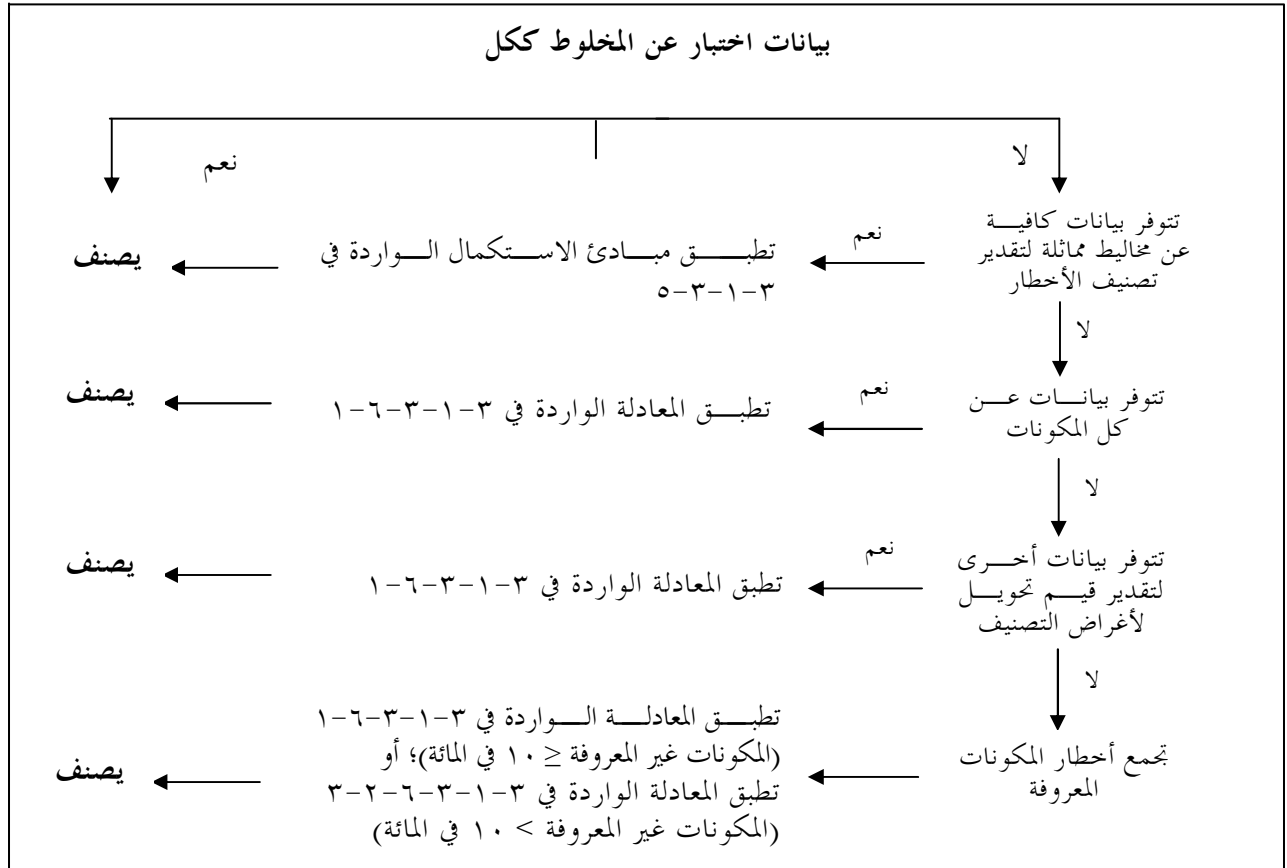
أخرى في المستقبل فيما يتعلق بالحدود التقنية في توليد تركيزات الأغبرة والرذاذ في شكل قابل للاستنشاق، والمحافظة على هذه التركيزات وقياسها.

٣-١-٢-٥ وبالإضافة إلى التصنيف في فئات السمية بالاستنشاق، وإذا كانت تتوفر بيانات تدل على أن آلية السمية هي قدرة المادة أو المخلوط على إحداث التآكل، فإن بعض السلطات قد تختار أيضاً وسمها كمواد آكلة للجهاز التنفسي. ويعرّف تآكل الجهاز التنفسي بأنه تدمير لنسيج الجهاز التنفسي بعد تعرّض مفرد لمدة محدودة ينظر تآكل الجلد؛ ويتضمن ذلك تدمير النسيج المخاطي. ويمكن أن يحدد تقييم القدرة على إحداث التآكل استناداً إلى رأي الخبراء باستخدام أدلة مثل الخبرة في البشر والحيوانات، والبيانات العملية المتاحة، وقيم الأس الهيدروجيني، والمعلومات المستقاة من مواد مشابهة أو أية بيانات أخرى ذات صلة.

٣-١-٣ معايير تصنيف المخاليط

٣-١-٣-١ توضع معايير تصنيف المواد وفقاً لسميتها الحادة على أساس استخدام بيانات الجرعة القاتلة (المختبرة عملياً أو المشتقة). وبالنسبة للمخاليط، يلزم الحصول على معلومات أو اشتقاق معلومات تتيح تطبيق المعايير على المخلوط لأغراض التصنيف. ويتبع نهج مرحلي للتصنيف تبعاً للسمية الحادة، ويعتمد النهج على كمية المعلومات المتاحة عن المخلوط نفسه وعن مكوناته. ويحدد الرسم البياني في الشكل ٣-١-١ العملية التي تتبع لهذا الغرض:

الشكل ٣-١-١: النهج المرحلي لتصنيف المخاليط من حيث السمية الحادة



٣-١-٣-٢ ويمكن إجراء تصنيف المخاليط لتعيين السمية الحادة لكل من سبيل التعرض، لكنه لا يطلب إلا لسبيل تعرض واحد ما دام هذا السبيل يتبع (مقدراً أو محتثراً) في جميع المكونات ولا يوجد دليل ذو صلة يشير إلى وجود سمية حادة عن طريق أكثر من سبيل من سبيل التعرض. وفي حالة وجود دليل ذي صلة يشير إلى سمية عن طريق أكثر من سبيل من سبيل التعرض، يجرى التصنيف لجميع سبيل التعرض الملائمة. وينبغي مراعاة جميع المعلومات المتاحة. وينبغي أن يعكس الرسم التخطيطي وكلمة التنبيه المستخدمة الفئة الأكثر سمية وينبغي استخدام جميع بيانات الأخطار ذات الصلة.

٣-٣-١-٣ وللاستفادة من جميع البيانات المتاحة لأغراض تصنيف أخطار المخاليط، وضعت افتراضات معينة تطبق عند الاقتضاء في النهج المرحلي:

- (أ) "المكونات ذات الصلة" في المخلوط هي المكونات الموجودة بتركيز ≤ 1 في المائة (نسبة وزنية للمواد الصلبة، والأغبرة، والرذاذ والأبخرة، ونسبة حجمية للغازات)، ما لم يوجد سبب للشك في أن يكون مكون موجود بتركيز > 1 في المائة ذا صلة بتصنيف المخلوط في فئة سمية حادة. وهذه النقطة ذات أهمية خاصة عند تصنيف مخاليط لم تختبر وتحتوي مكونات مصنفة في الفئتين ١ و ٢؛
- (ب) حيثما يستخدم مخلوط مصنّف كمكون في مخلوط آخر، يمكن استخدام التقدير الفعلي أو المشتق للسمية الحادة لذلك المخلوط عند حساب تصنيف المخلوط الجديد باستخدام المعادلات المبينة في ٣-١-٣-١-٦ و ٣-١-٣-١-٦-٣؛
- (ج) إذا كانت التقديرات المحددة للسمية الحادة المحولة لجميع مكونات مخلوط ما تقع في نفس الفئة، ينبغي تصنيف هذا المخلوط في هذه الفئة؛
- (د) في حالة عدم توافر سوى بيانات النطاق (أو معلومات فئات أخطار السمية الحادة) لمكونات في مخلوط ما، يمكن تحويلها إلى تقديرات محددة وفقاً للجدول ٣-١-٢ عند حساب تصنيف المخلوط الجديد باستخدام المعادلات الواردة في ٣-١-٣-١-٦ و ٣-١-٣-١-٦-٣.

الجدول ٣-١-٢: التحويل من نطاق لقيم السمية الحادة الناتجة من التجربة (أو فئات أخطار السمية الحادة) إلى تقديرات محددة للسمية الحادة للاستخدام في معادلات تصنيف المخاليط

سبل التعرض	تقدير نطاقات تصنيف السمية الحادة أو قيمها المستمدة من التجارب (انظر الملاحظة ١)	التحويل إلى قيم تقديرية للسمية الحادة (انظر الملاحظة ٢)
فموي (مغم/كغم من وزن الجسم)	صفر > الفئة ١ ≥ 5 ٥ > الفئة ٢ ≥ 50 ٥٠ > الفئة ٣ ≥ 300 ٣٠٠ > الفئة ٤ ≥ 2000 ٢٠٠٠ > الفئة ٥ ≥ 5000	٠,٥ ٥ ١٠٠ ٥٠٠ ٢٥٠٠
جلدي (مغم/كغم من وزن الجسم)	صفر > الفئة ١ ≥ 50 ٥٠ > الفئة ٢ ≥ 200 ٢٠٠ > الفئة ٣ ≥ 1000 ١٠٠٠ > الفئة ٤ ≥ 2000 ٢٠٠٠ > الفئة ٥ ≥ 5000	٥ ٥٠ ٣٠٠ ١١٠٠ ٢٥٠٠
غازات (جزء/مليون حجم)	صفر > الفئة ١ ≥ 100 ١٠٠ > الفئة ٢ ≥ 500 ٥٠٠ > الفئة ٣ ≥ 2000 ٢٥٠٠ > الفئة ٤ ≥ 20000 الفئة ٥: انظر حاشية الفقرة ٣-١-٢-٥.	١٠ ١٠٠ ٧٠٠ ٤٥٠٠
أبخرة (مغم/ل)	صفر > الفئة ١ $\geq 0,5$ ٠,٥ > الفئة ٢ $\geq 2,0$ ٢,٠ > الفئة ٣ $\geq 10,0$ ١٠,٠ > الفئة ٤ $\geq 20,0$ الفئة ٥: انظر حاشية الفقرة ٣-١-٢-٥.	٠,٠٥ ٠,٥ ٣ ١١
أغبرة/رذاذ (مغم/ل)	صفر > الفئة ١ $\geq 0,05$ ٠,٠٥ > الفئة ٢ $\geq 0,5$ ٠,٥ > الفئة ٣ $\geq 1,0$ ١,٠ > الفئة ٤ $\geq 5,0$ الفئة ٥: انظر حاشية الفقرة ٣-١-٢-٥.	٠,٠٠٥ ٠,٠٥ ٠,٥ ١,٥

ملاحظة: يعبر عن تركيز الغازات بالأجزاء في المليون بالحجم (جزء/مليون حجم).

الملاحظة ١: تعين الفئة ٥ للمخاليط ذات السمية الحادة المنخفضة نسبياً ولكنها قد تمثل خطراً تحت ظروف معينة على الفئات السكانية الضعيفة. ويتوقع أن تكون قيمة ج.ق.ه. الفموية أو الجلدية لهذه المخاليط في النطاق ٢٠٠٠-٥٠٠٠ مغم/كغم من وزن الجسم أو الجرعات المناظرة بالنسبة لسبل التعرض الأخرى. وبالنظر لاعتبارات صحة الحيوان، ينبغي عدم تشجيع الاختبار في الحيوانات في نطاقات الفئة ٥، ولا تتوخى هذه الاختبارات إلا إذا كان يرحح بقوة أن تعطي نتائج مهمة بالنسبة لحماية صحة الإنسان.

الملاحظة ٢: صممت هذه القيم لاستخدامها في حساب تقديرات السمية الحادة (ATE) لتصنيف مخلوط على أساس مكوناته ولا تمثل نتائج اختبار. وقد وضعت القيم على أساس متحفظ عند الطرف الأدنى لنطاق الفئتين ١ و ٢، وعند نقطة تبعد بمقدار العُشر تقريباً من الطرف الأدنى من نطاق الفئات ٣-٥.

٤-٣-١-٣ تصنيف المخاليط التي تتوفر بشأنها بيانات السمية الحادة للمخلوط بأكمله

حيثما يكون المخلوط قد اختبر لتعيين سميته الحادة، يصنف وفقاً للمعايير ذاتها التي استخدمت للمواد كما هو مبين في الجدول ٣-١-١. أما في حالة عدم توفر بيانات عن اختبار المخلوط، ينبغي اتباع الإجراءات المبينة أدناه.

٥-٣-١-٣ تصنيف المخاليط التي لا تتوفر بشأنها بيانات عن اختبار السمية الحادة للمخلوط بأكمله: مبادئ الاستنباط

١-٥-٣-١-٣ عندما لا يكون المخلوط نفسه قد اختبر لتعيين سميته الحادة، لكن تتوفر بيانات كافية عن كل من مكوناته المفردة والمخاليط المشابهة التي تتيح تعيين أخطار المخلوط، يمكن استخدام هذه البيانات بالاستعانة بمبادئ الاستنباط المتفق عليها التالية. ويضمن ذلك أن تستخدم عملية التصنيف البيانات المتاحة إلى أقصى مدى ممكن في تعيين أخطار المخلوط دون الحاجة إلى إجراء اختبار إضافي على الحيوانات.

٢-٥-٣-١-٣ التخفيف

عند تخفيف مخلوط مختبر بمادة تخفيف ذات تصنيف سمية معادل أو أدنى من المكون الأصلي الأدنى سمية ولا يتوقع أن يؤثر في سمية المكونات الأخرى، عندئذ يمكن تصنيف المخلوط المخفف الجديد باعتباره معادلاً للمخلوط الأصلي المختبر. وكبديل لذلك، يمكن تطبيق المعادلة المشروحة في ١-٣-١-٦.

٣-٥-٣-١-٣ دفعات الإنتاج

يمكن افتراض أن سمية دفعة إنتاج مختبرة من مخلوط ما معادلة بصورة أساسية لدفعة إنتاج أخرى غير مختبرة من المنتج التجاري نفسه، عندما تكون منتجة تحت إشراف الصانع نفسه، ما لم يكن هناك سبب للاعتقاد بوجود اختلاف بارز بحيث تكون سمية الدفعة غير المختبرة قد تغيرت. فإذا كان الحال كذلك، لزم إجراء تصنيف جديد.

٤-٥-٣-١-٣ تركيز المخاليط ذات السمية العالية

في حالة تصنيف مخلوط مختبر ما في الفئة ١، وعندما يزيد تركيز مكونات المخلوط المختبر المصنفة في الفئة ١، فإن المخلوط غير المختبر الناتج يصنف في الفئة ١ بدون إجراء اختبار إضافي.

٥-٥-٣-١-٣ الاستكمال داخل فئة سمية واحدة

في حالة وجود ثلاثة مخاليط (ألف وباء وجيم) ذات مكونات متشابهة، وخضع المخلوطان ألف وباء إلى الاختبار ويقعان في فئة السمية ذاتها، والمخلوط جيم غير المختبر يحتوي المكونات ذاتها النشطة من حيث السمية كالمخلوطين ألف وباء ولكن بتركيزات متوسطة بين تلك المكونات في المخلوطين ألف وباء، يفترض أن يقع المخلوط جيم في فئة السمية ذاتها مثل ألف وباء.

٦-٥-٣-١-٣ المخاليط المتشابهة بصورة أساسية

في الحالة التالية:

(أ) مخلوطان: '١' ألف + باء؛
'٢' جيم + باء؛

- (ب) تركيز المكون باء هو نفسه بصورة أساسية في المخلوطين؛
- (ج) تركيز المكون ألف في المخلوطين '١' يساوي تركيز المكون جيم في المخلوطين '٢'؛
- (د) تتوفر بيانات عن سمية المكونين ألف وجيم وتتعادل السمية بصورة أساسية في المكونين، أي أنهما في فئة الأخطار ذاتها ولا يتوقع أن يؤثر في سمية المكون باء؛
- إذا كان المخلوطين '١' و'٢' قد سبق تصنيفهما على أساس بيانات اختبار، فإنه يمكن تعيين فئة الأخطار ذاتها للمخلوط الآخر.

٧-٥-٣-١-٣ الأيروسولات

يمكن تصنيف مخلوط ما يكون في شكل أيروسول في فئة الخطر ذاتها التي صنف فيها الشكل غير الأيروسولي المختبر للمخلوط فيما يتعلق بالسمية الفموية والجلدية، شريطة ألا تؤثر المادة الدافعة في سمية المخلوط لدى رشه. وينظر في تصنيف المخاليط الأيروسولية لتعيين السمية بالاستنشاق بشكل منفصل.

٦-٣-١-٣ تصنيف المخاليط على أساس مكونات المخلوط (المعادلة الجمعية)

١-٦-٣-١-٣ توفر البيانات عن جميع المكونات

للتأكد من صحة التصنيف، ونظراً لضرورة إجراء الحساب مرة واحدة فقط لكل النظم، والقطاعات، والفئات، ينبغي دراسة تقدير السمية الحادة للمكونات على النحو التالي:

(أ) إدراج المكونات ذات السمية الحادة المعروفة، التي تقع في أية فئة من فئات السمية في النظام المنسق عالمياً؛

(ب) تجاهل المكونات التي يفترض أن تكون غير ذات سمية حادة (مثل الماء والسكر)؛

(ج) تجاهل المكونات إذا كانت البيانات المتاحة واردة من اختبار الجرعة الحدية (عند العتبة العليا للفئة ٤ لسبيل التعرض الملائم حسبما يرد في الجدول ٣-١-٣) ولا تشير إلى سمية حادة.

وتعتبر المكونات التي تدخل في نطاق هذه الفقرة مكونات ذات تقدير معروف للسمية الحادة. انظر الملاحظة (ب) الواردة تحت الجدول ٣-١-٣ والفقرة ٣-٣-١-٣ لاستخدام البيانات المتاحة بصورة ملائمة في المعادلة الواردة أدناه، والفقرة ٣-١-٣-٦-٣-٣.

ويعين تقدير السمية الحادة للمخلوط بحساب قيم تقدير السمية الحادة لجميع المكونات ذات الصلة وفقاً للمعادلة التالية بالنسبة للسمية الحادة الفموية أو الجلدية أو بالاستنشاق:

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

حيث:

$$\begin{aligned} C_i &= \text{تركيز المكون } i \\ n &= \text{عدد المكونات، و } i \text{ يقع بين } ١ \text{ و } n \\ ATE_i &= \text{تقدير السمية الحادة للمكون } i. \end{aligned}$$

٣-١-٣-٦-٢ البيانات غير متوفرة بشأن مكون واحد أو أكثر من مكونات المخلوط

٣-١-٣-٦-٢-١ حيثما لا تتوفر قيم لتقدير السمية الحادة لمكون بعينه في المخلوط، لكن المعلومات المتاحة المبينة أدناه يمكن أن توفر قيمة تحويل مشتقة، يمكن تطبيق المعادلة المبينة في الفقرة ٣-١-٣-٦-١.

وقد يتضمن ذلك تقييماً لما يلي:

(أ) الاستكمال الخارجي بين تقديرات السمية الحادة الفموية والجلدية وبالاستنشاق^(٢). ويمكن أن يتطلب مثل هذا التقييم بيانات مناسبة في مجال فعل العقاقير ومجال حركية العقاقير؛

(ب) الأدلة المستقاة من التعرض البشري التي تشير إلى تأثيرات سمية لكنها لا توفر بيانات عن الجرعة القاتلة؛

(ج) أي أدلة متاحة عن المادة من أي اختبارات/تحاليل أخرى للسمية تشير إلى تأثيرات سمية حادة لكنها لا توفر بالضرورة بيانات عن الجرعة القاتلة؛ أو

(د) بيانات من اختبار مواد قريبة الشبه باستخدام علاقات التركيب - النشاط.

ويتطلب هذا النهج بصفة عامة معلومات تقنية أساسية إضافية، ووجود خبير رفيع التدريب والحنكة لوضع

تقدير موثوق به للسمية الحادة. وفي حالة عدم توفر مثل هذه المعلومات، ينبغي الانتقال إلى أحكام الفقرة ٣-١-٣-٦-٢-٣.

٣-١-٣-٦-٢-٢ عندما يستخدم في مخلوط ما مكون لا تتوفر بشأنه أية معلومات مفيدة للتصنيف ويكون تركيز هذا المكون في المخلوط ≤ 1 في المائة، يستنتج أنه لا يمكن أن يعين لهذا المخلوط تقدير محدد للسمية الحادة. وفي هذه الحالة، ينبغي تصنيف المخلوط على أساس المكونات المعروفة فقط، مع ذكر بيان إضافي أن نسبة س في المائة من المخلوط تتكون من مكونات مجهولة السمية.

٣-١-٣-٦-٢-٣ وإذا كان التركيز الكلي للمكونات المجهولة السمية الحادة ≥ 10 في المائة، وجب استخدام المعادلة المبينة في ٣-١-٣-٦-٢-١. أما إذا كان التركيز الكلي لهذه المكونات < 10 في المائة، وجب تصحيح المعادلة المبينة في الفقرة ٣-١-٣-٦-٢ لتلائم مع النسبة المئوية الكلية للمكونات المجهولة على النحو التالي:

$$\frac{100 - (\sum C_{\text{unknown}} \text{ if } > 10\%)}{\text{ATE}_{\text{mix}}} = \sum \frac{C_i}{\text{ATE}_i}$$

(٢) عندما تحتوي المخاليط على مكونات لا تتوفر عنها بيانات سمية حادة لكل سبيل من سبل التعرض، يمكن استكمال تقديرات السمية الحادة من البيانات المتاحة وتطبيقها على سبل التعرض الملائمة (انظر ٣-١-٣-٢). بيد أن السلطات المختصة يمكن أن تشترط إجراء اختبار لسبيل محدد من سبل التعرض. وفي تلك الحالات، ينبغي إجراء التصنيف لسبيل التعرض هذا استناداً إلى اشتراطات السلطة المختصة.

٤-١-٣ تبليغ معلومات الأخطار

ترد الاعتبارات العامة والخاصة المتعلقة بمتطلبات الوسم تحت عنوان "تبليغ معلومات الأخطار: الوسم" (الفصل ١-٤). ويتضمن المرفق ٢ جداول موحدة عن التصنيف والوسم. ويتضمن المرفق ٣ أمثلة للبيانات التحذيرية والرسوم التخطيطية التي يمكن استخدامها حيثما تسمح بها السلطة المختصة. ويتضمن الجدول الوارد أدناه عناصر وسم محددة للمواد والمخاليط التي تصنف في فئات السمية الحادة من ١ إلى ٥ على أساس المعايير المبينة في هذا الفصل.

الجدول ٣-١-٣: عناصر وسم السمية الحادة

الرمز	الفئة ١	الفئة ٢	الفئة ٣	الفئة ٤	الفئة ٥
	مجمجمة على عظمتين متقاطعتين	مجمجمة على عظمتين متقاطعتين	مجمجمة على عظمتين متقاطعتين	علامة تعجب	بدون رمز
كلمة التنبيه	خطر	خطر	خطر	تحذير	تحذير
بيان الأخطار: - فموي	مميت إذا ابتلع	مميت إذا ابتلع	سمي إذا ابتلع	ضار إذا ابتلع	قد يضر إذا ابتلع
- جلدي	مميت إذا تلامس مع الجلد	مميت إذا تلامس مع الجلد	سمي إذا تلامس مع الجلد	ضار إذا تلامس مع الجلد	قد يضر إذا تلامس مع الجلد
- الاستنشاق انظر الملاحظة	مميت إذا استنشق	مميت إذا استنشق	سمي إذا استنشق	ضار إذا استنشق	قد يضر إذا استنشق

ملاحظة: في حالة التوصل إلى أن مادة/مخلوط ما له القدرة على إحداث تآكل (على أساس بيانات عن العين أو الجلد)، فإن بعض السلطات قد تبليغ معلومات خطر التآكل أيضاً كرمز و/أو بيان تحذيري. بمعنى أنه يمكن، بالإضافة إلى رمز مناسب للسمية الحادة، إضافة رمز التآكل (المستخدم في تآكل الجلد والبشرة) إلى جانب رمز بيان خطر التآكل، مثل "أكال" أو "أكال للجهاز التنفسي".

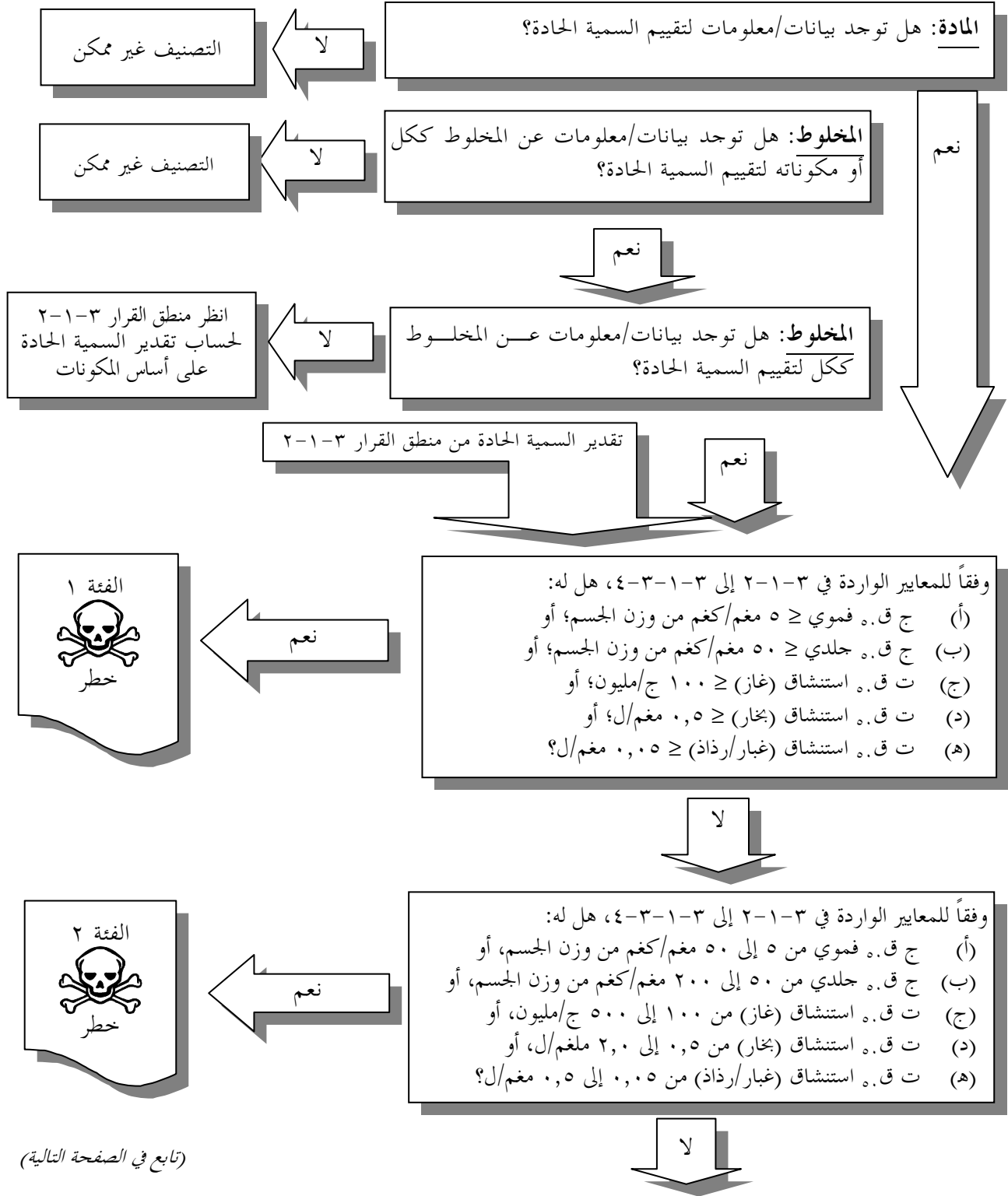
منطق القرار

٥-١-٣

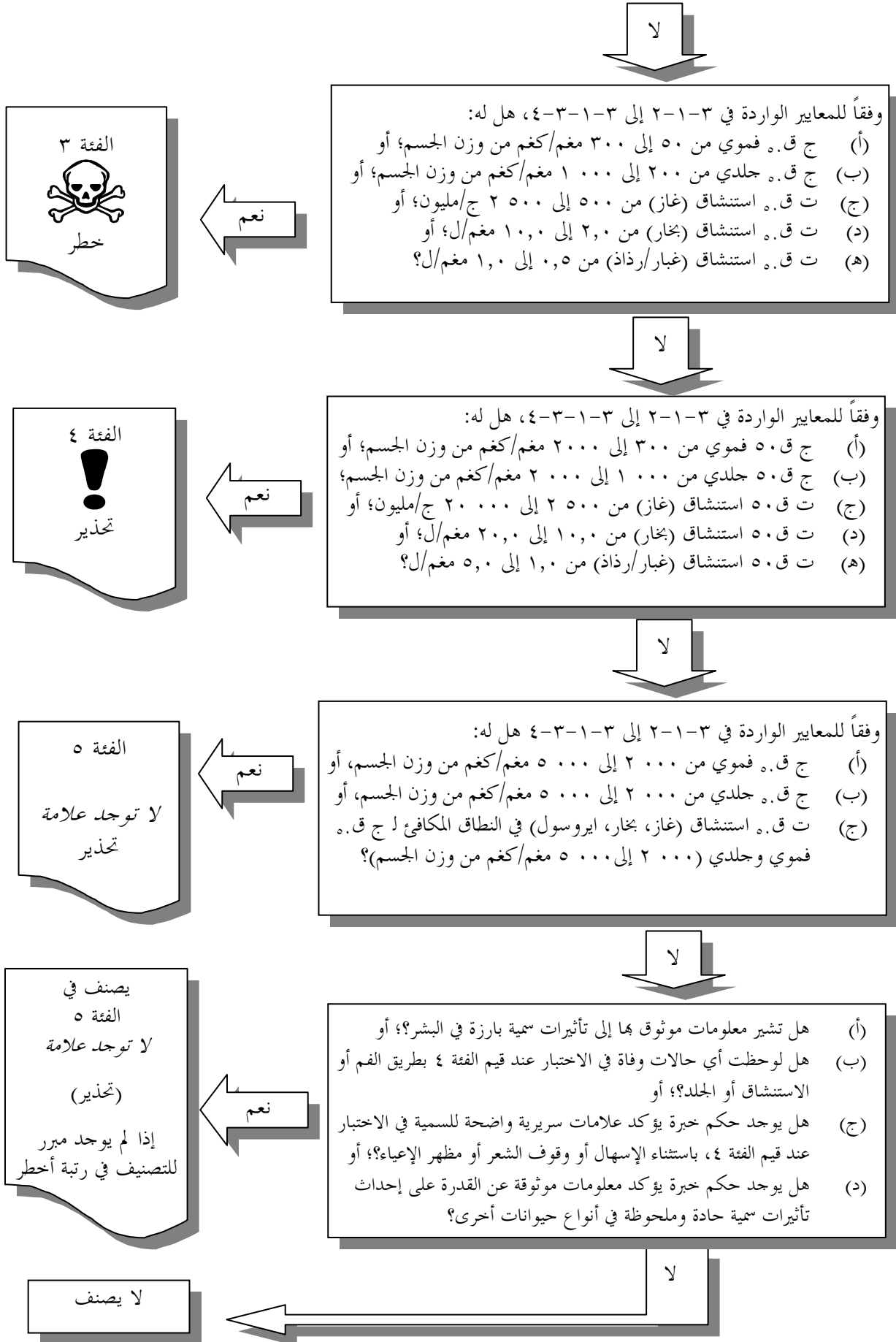
لا يمثل منطق القرار التالي جزءاً من نظام التصنيف المنسق، لكنه يرد هنا كتوجيه إضافي. ويوصى بشدة بأن يقوم الشخص المسؤول عن التصنيف بدراسة المعايير قبل وأثناء استخدام منطق القرار.

منطق القرار ١-١-٣ بشأن السمية الحادة

١-٥-١-٣

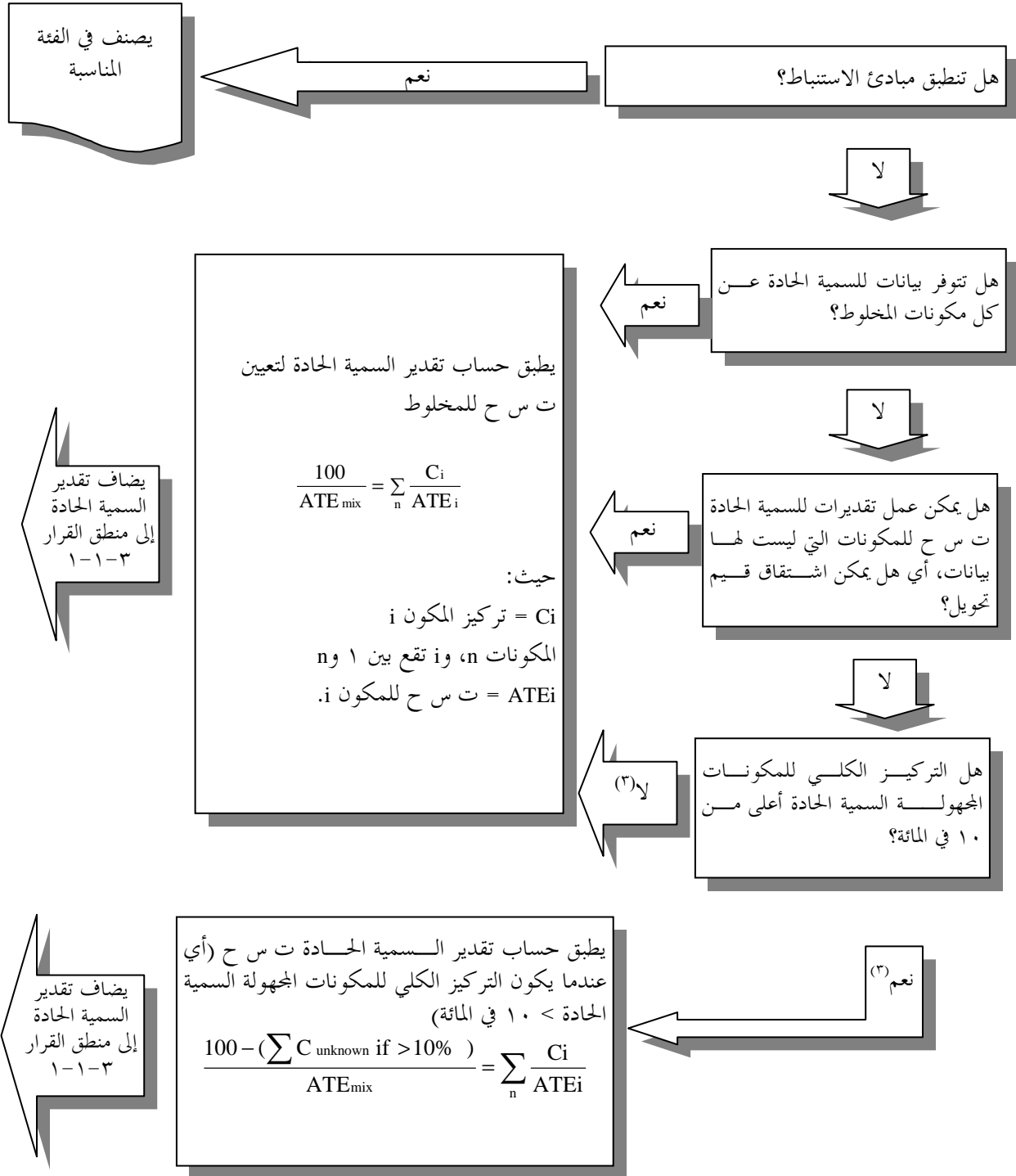


(تابع في الصفحة التالية)



(تابع في الصفحة التالية)

٢-٥-١-٣ منطق القرار ٢-١-٣ بشأن السمية الحادة (انظر المعايير في الفقرتين ٣-١-٣-٥ و ٣-١-٣-٦)



(٣) في حالة استخدام مكون لا تتوفر بشأنه أية معلومات مفيدة في مخلوط ما بتركيز ≤ 1 في المائة، ينبغي أن يوضع التصنيف فقط على أساس المكونات المعروفة السمية الحادة، ويذكر بيان إضافي على بطاقة الوسم أن نسبة س في المائة من المخلوط غير معروفة السمية.

الفصل ٣-٢

تأكل/تهيج الجلد

٣-٢-١ تعاريف

تأكل الجلد هو حدوث تلف مستديم للجلد؛ وعلى وجه التحديد، نخر واضح ينفذ من البشرة إلى الأدمة، بعد وضع مادة مختبرة على الجلد طوال مدة تصل إلى ٤ ساعات^(١). وتمثل التفاعلات التأكليدية في التقرحات، والزرف، والقشور الدموية، ولدى انتهاء مدة الملاحظة بعد ١٤ يوماً يتغير لون البشرة بسبب ابيضاض الجلد، ومساحات كاملة من فقدان الشعر، والندوب. وينبغي إجراء فحص باثولوجي للأنسجة لتقييم الأضرار الجلدية المشكوك فيها.

تهيج الجلد هو حدوث تلف غير مستديم للجلد بعد وضع مادة مختبرة على الجلد طوال مدة تصل إلى ٤ ساعات^(١).

٣-٢-٢ معايير تصنيف المواد

٣-٢-٢-١ يتضمن النظام المنسق توجيهاً عن استخدام عناصر البيانات التي تقيّم قبل إجراء اختبار التآكل والتهيج الجلدي في الحيوانات. وهو يتضمن أيضاً فئات الأخطار بالنسبة للتآكل والتهيج.

٣-٢-٢-٢ وينبغي دراسة عوامل متعددة لدى تعيين قدرة المواد على إحداث التآكل والتهيج قبل إجراء الاختبارات. وقد تصبح المواد الصلبة (المساحيق) أكالة أو مهيجة عندما تكون رطبة أو تتلامس مع جلد مرطب أو أغشية مخاطية. ويجب أن يتمثل الخط الأول للتحليل في الخبرة البشرية المتوفرة والبيانات التي تتضمن تعرضات مفردة ومتكررة والملاحظات والبيانات المتعلقة بالحيوانات، نظراً لأن هذه المصادر تعطي معلومات ذات صلة مباشرة بالتأثيرات الجلدية. وقد تتوفر في بعض الحالات معلومات كافية من مركبات قريبة من حيث التركيب الكيميائي تتيح اتخاذ قرار بشأن التصنيف. وبالمثل، قد تشير الأساس الهدروجينية القصوى مثل ≥ 2 و $\leq 11,5$ إلى وجود تأثيرات جلدية، ولا سيما عندما تكون معروفة، رغم أن الارتباط ليس مطلقاً. وبصفة عامة، يتوقع أن تحدث هذه العوامل تأثيرات واضحة في الجلد. ويستنتج من ذلك أنه عندما تكون مادة ما عالية السمية عن طريق الجلد، فقد لا يكون عملياً إجراء دراسة لتهيج أو تأكل الجلد نظراً لأن مقدار مادة الاختبار التي تُعطى تفوق الجرعة السمية ويترتب عليها نفوق حيوانات الاختبار. وعندما يلاحظ أن تهيج أو تأكل الجلد في دراسات السمية الحادة التي تجرى حتى الجرعة الحدية، لا يكون من الضروري إجراء اختبارات إضافية ما دامت التخفيفات والأنواع المستخدمة متكافئة. ويمكن أيضاً الاستعانة في التصنيف بطرائق عملية بديلة، تكون محققة ومقبولة.

ويجب، من أجل البت في ضرورة إجراء اختبارات معملية، أن تؤخذ في الاعتبار جميع عناصر المعلومات المذكورة المتاحة بشأن المادة موضع الاختبار. وبينما يمكن أن يكفي تقييم بارامتر واحد (انظر ٣-٢-٢-٣)، وهكذا، مثلاً، يجب اعتبار المادة الشديدة القلوية كمادة أكالة للجلد، يفضل تقييم جميع المعلومات المتوفرة من أجل التوصل إلى تقدير شامل. ويصدق ذلك بصفة خاصة عند وجود ثغرات في المعلومات. وينبغي عموماً إعطاء أولوية لدراسة التأثيرات والبيانات البشرية المعروفة، ثم دراسة نتائج الاختبارات في الحيوانات، وأخيراً مصادر المعلومات الأخرى؛ ولكن يجب اتخاذ القرارات على أساس كل حالة على حدة.

٣-٢-٢-٣ وينبغي اتباع نهج مرحلي لتقييم المعلومات الأولية، حسب الاقتضاء (الشكل ٣-٢-١)، مع إدراك أن جميع عناصر المعلومات قد لا تكون ذات صلة في بعض الحالات.

(١) هذا تعريف عملي لأغراض هذه الوثيقة.

الشكل ٣-٢-١: الاختبار المرحلي وتقييم القدرة على إحداث التآكل والتهيج في الجلد

الخطوة	البارامتر	النتيجة	الاستنتاج
أ	وجود خبرة من التطبيق على البشر أو الحيوان ^(١)	أكالة ←	تصنف كمادة أكالة ^(١) ←
	↓		
	غير أكالة أو لا توجد بيانات		
ب ١	وجود خبرة من التطبيق على البشر أو الحيوان ^(٢)	مهيجة ←	تصنف كمادة مهيجة ^(١) ←
	↓		
	غير مهيجة أو لا توجد بيانات		
ج ١	وجود خبرة من التطبيق على البشر أو الحيوان	غير أكالة أو مهيجة ←	لا تجرى اختبارات أخرى، لا تصنف ←
	↓		
	لا توجد بيانات		
أ ٢	علاقات التركيب - النشاط	أكالة ←	تصنف كمادة أكالة ^(١) ←
	↓		
	غير أكالة أو لا توجد بيانات		
ب ٢	علاقات التركيب - النشاط	مهيجة ←	تصنف كمادة مهيجة ^(١) ←
	↓		
	غير مهيجة أو لا توجد بيانات		
٣	أس هيدروجيني مع تنظيم ^(ب)	أس هيدروجيني ≥ 2 أو $\leq 11,5$ ←	تصنف كمادة أكالة ^(١) ←
	↓		
	أس هيدروجيني ليس حداً أقصى أو لا توجد بيانات		
٤	وجود بيانات جلدية حيوانية تبين عدم الحاجة إلى اختبار في الحيوان ^(ج)	نعم ←	قد لا تتطلب اختبارات أخرى كمادة أكالة/ مهيجة ←
	↓		
	لا يوجد مؤشر أو لا توجد بيانات		
٥	اختبار معلمي لتآكل جلدي محقق ومقبول ^(د)	استجابة إيجابية ←	تصنف كمادة أكالة ^(١) ←
	↓		
	استجابة سلبية أو لا توجد بيانات		
٦	اختبار تميج جلدي معلمي محقق ومقبول ^(هـ)	استجابة إيجابية ←	تصنف كمادة مهيجة ^(١) ←
	↓		
	استجابة سالبة أو لا يوجد بيانات		
٧	اختبار تآكل جلدي في كائن حي (حيوان واحد)	استجابة إيجابية ←	تصنف كمادة أكالة ^(١) ←
	↓		
	استجابة سالبة		
٨	اختبار تميج جلدي في كائن حي (إجمالي ٣ حيوانات) ^(١)	استجابة إيجابية ←	تصنف كمادة مهيجة ^(١) ←
	↓		
	استجابة سالبة		
٩	إجراء اختبار قطعة جلد بشري إذا قبل أخلاقياً ^(١)	استجابة إيجابية ←	تصنف كمادة مهيجة ^(١) ←
	↓		
	خلاف ما هو مبين أعلاه	استجابة سلبية ←	لا يجرى اختبار آخر، لا تصنف ←

- (أ) يصنف في الفئة المنسقة المناسبة كما هو مبين في الجدول ٣-٢-١؛
- (ب) قد يكفي قياس الأس الهدروجيني وحده لكن يفضل تقدير احتياطي الحمض أو القلوي؛ ويلزم استخدام طرائق لتقدير قوة المنظم؛
- (ج) ينبغي إجراء استعراض دقيق للبيانات المتوفرة فعلياً بشأن الحيوانات لتحديد الحاجة إلى إجراء اختبار للتأكل/التهيج على كائن حي. وعلى سبيل المثال، قد لا يلزم إجراء اختبار عندما لا تكون المادة المختبرة قد أحدثت أي تأثيرات تهييج للجلد في اختبار للسمية الجلدية الحادة عند الجرعة الحدية. وفي الحالة الثانية، تصنف المادة باعتبارها شديدة الخطر عن طريق التعرض الجلدي بسبب سميتها الحادة. وينبغي لدى تقييم معلومات السمية الجلدية الحادة مراعاة أن وصف الأضرار الجلدية قد لا يكون كاملاً، وأن الاختبار قد يكون قد أجري في نوع حيواني غير الأرنب، وأن الأنواع قد تختلف في الحساسية في استجاباتها؛
- (د) من أمثلة طرائق الاختبار المعملية المحققة المقبولة دولياً توجيهها الاختبار ٣٤٠ و٣٤١ لمنظمة التعاون والتنمية في الميدان الاقتصادي؛
- (هـ) لا توجد حالياً طرائق اختبار معملية لتهييج الجلد محققة ومقبولة دولياً؛
- (و) يمكن إجراء التقييم على أساس تعرض مفرد أو متكرر. ولا تتوفر طرائق مقبولة دولياً لاختبار تهييج الجلد في الإنسان، لكن منظمة التعاون والتنمية في الميدان الاقتصادي اقترحت توجيهها للاختبار؛
- (ز) يجري الاختبار عادة على ٣ حيوانات، يأتي أحدها من اختبار للتأكل أعطى نتيجة سلبية.

٣-٢-٢-٤ التآكل

٣-٢-٢-٤-١ ترد فئة تآكل منسقة واحدة في الجدول ٣-٢-١، باستخدام نتائج اختبار في الحيوانات. والمادة الأكلة هي مادة اختبار تحدث تدميراً في النسيج الجلدي، أي نخر واضح من البشرة ينفذ إلى الأدمة، في واحد على الأقل من ٣ حيوانات مختبرة بعد تعرض يصل إلى ٤ ساعات. وتمثل استجابات التآكل في التقرحات، والتزف، والقشور الدموية، ولدى انتهاء مدة الملاحظة بعد ١٤ يوماً، بتغير لون الجلد بسبب ابيضاض الجلد، وظهور مساحات كاملة من فقدان الشعر والندوب. وينبغي إجراء فحص باثولوجي للأنسجة لتقييم الأضرار الجلدية المشكوك فيها.

٣-٢-٢-٤-٢ وتستخدم هذه السلطات أكثر من تصنيف لتأثيرات التآكل، وحتى ثلاث فئات فرعية في إطار كل فئة تآكل (الفئة ١ انظر الجدول ٣-٢-١): الفئة الفرعية ألف، حيث توصف الاستجابات بعد تعرض لمدة تصل إلى ٣ دقائق ومدة ملاحظة لمدة تصل إلى ساعة واحدة؛ والفئة الفرعية باء، حيث توصف الاستجابات بعد تعرض يتراوح بين ٣ دقائق وساعة واحدة، ومدة ملاحظة تصل إلى ١٤ يوماً؛ والفئة الفرعية جيم، حيث توصف الاستجابات بعد تعرض لمدة تتراوح بين ساعة واحدة و ٤ ساعات ومدة ملاحظة تصل إلى ١٤ يوماً.

الجدول ٣-٢-١: فئة التآكل الجلدي والفئات الفرعية^(١)

أكلة في ٢ حيوان واحد أو أكثر من ٣ حيوانات		فئات التآكل الفرعية	الفئة ١: التآكل
مدة الملاحظة	مدة التعرض	(لا تنطبق إلا على بعض السلطات)	(تنطبق على السلطات التي لا تستخدم فئات فرعية)
١ ساعة ≥	٣ دقائق ≥	ألف	أكلة
١٤ يوماً ≥	٣ دقائق < ١ ساعة	باء	
١٤ يوماً ≥	١ ساعة < ٤ ساعات	جيم	

(أ) يناقش استخدام البيانات البشرية في الفقرة ٣-٢-١-١ وفي الفقرة ٣-٢-٤-١ من الفصل ٣-١: "تصنيف المواد والمخاليط الخطرة".

٣-٢-٢-٥ التهيج

٣-٢-٢-٥-١ يتضمن الجدول ٣-٢-٢ فئة تهييج واحدة:

- (أ) تمثل متوسطاً للقيم المستخدمة في نظم التصنيف القائمة؛
- (ب) تأخذ في الاعتبار أن بعض المواد تحدث أضراراً جلدية تستمر طوال مدة الاختبار؛

(ج) تأخذ في الاعتبار أن استجابات الحيوانات قد تختلف بشدة. ويمكن للسلطات التي ترغب في استخدام أكثر من فئة للتهيج الجلدي الاستعانة بفئة إضافية للمواد المهيجة الخفيفة.

٢-٢-٣-٢-٥ وينبغي أن تؤخذ في الاعتبار قابلية الأضرار الجلدية للزوال عند تقييم استجابات التهيج. وعندما يبقى الالتهاب حتى نهاية مدة الملاحظة في اثنين أو أكثر من حيوانات الاختبار، مع مراعاة فقدان الشعر (في منطقة محدودة)، وفرط تقرن الجلد، وفرط التنسج، والتقشر، فإنه ينبغي اعتبار أن المادة مهيجة للجلد.

٣-٥-٢-٢-٣ يمكن أن تتباين استجابات الحيوان للتهيج في الاختبار بشدة، كما هو الحال في اختبارات التآكل. ويستخدم معيار خاص يتيح معالجة الحالات التي توجد فيها استجابة تهيج ملحوظة وإن كانت أقل من متوسط معيار الاستجابة الإيجابية في الاختبار. وعلى سبيل المثال، يمكن تصنيف مادة ما كمادة مهيجة للجلد إذا أظهر حيوان واحد على الأقل من ٣ حيوانات متوسط تقدير مرتفع جداً طوال مدة الدراسة، بما في ذلك ظهور أضرار جلدية تبقى حتى نهاية مدة ملاحظة ١٤ يوماً في المعتاد. ويمكن أن تستوفي استجابات أخرى هذا المعيار. غير أنه ينبغي التأكد من أن الاستجابات هي نتيجة للتعرض الكيميائي. وتزيد إضافة هذا المعيار من حساسية نظام التصنيف.

٤-٥-٢-٢-٣ ويبين الجدول فئة تهيج جلدي واحدة (الفئة ٢) باستخدام نتائج الاختبار في الحيوان. ويمكن أيضاً للسلطات المعنية بتنظيم مبيدات الآفات، مثلاً استخدام فئة متوسطة لحالات التهيج الأقل شدة (الفئة ٣). وهناك عدة معايير تميز الفئتين (الجدول ٢-٢-٣). وهما تختلفان بصورة رئيسية في شدة الاستجابة الجلدية. والمعيار الرئيسي لفئة المهيجات هي أن حيوانين على الأقل من حيوانات الاختبار يُظهران استجابة متوسطة بين ٢,٣ و ٤,٠. وبالنسبة لفئة المهيجات الجلدية الخفيفة (الفئة ٣)، تكون متوسطات الاستجابة بين ١,٥ و ٢,٣ في ٢ على الأقل من حيوانات الاختبار. ومتى صنف المواد في فئة المهيجات الجلدية (الفئة ٢)، لا يعود من الممكن تصنيفها في فئة المهيجات الجلدية الأخف.

الجدول ٢-٢-٣: فئات المهيجات الجلدية^(أ)

المعايير	الفئات
(١) قيمة متوسطة بين ٢,٣ و ٤,٠ لالتهاب/تقشر الجلد أو الارتشاح في ٢ على الأقل من ٣ حيوانات اختبار بعد ٢٤ و ٤٨ و ٧٢ ساعة من نزع لصوق المادة المختبرة أو، في حالة تأخر الاستجابات، أثناء الملاحظات التي تجرى في الأيام الثلاثة المتتالية بعد ظهور أول تأثيرات جلدية؛ أو	مهيج للجلد (الفئة ٢) (ينطبق على جميع السلطات)
(٢) التهاب يستمر حتى نهاية فترة ملاحظة ١٤ يوماً عادة في ٢ على الأقل من حيوانات الاختبار، على أن يؤخذ في الاعتبار بوجه خاص فقدان الشعر (منطقة محدودة)، وفرط التقرن، وفرط التنسج، والتقشر؛ أو	
(٣) ظهور تأثيرات أضعف مما ذكر أعلاه على حيوان واحد، عندما تتباين الاستجابات بشدة من حيوان لآخر، ولكنها تبين مع ذلك تأثيرات إيجابية بشكل حاسم ترتبط بتعرض كيميائي.	
قيمة متوسطة بين ١,٥ و ٢,٣ لالتهاب/تقشر الجلد أو للاستسقاء (الوذمة) في ٢ على الأقل من حيوانات الاختبار بعد ٢٤ و ٤٨ و ٧٢ ساعة أو، إذا تأخرت الاستجابات، أثناء الملاحظات التي تجرى في الأيام الثلاثة المتتالية بعد ظهور أول تأثيرات جلدية (ما دامت المادة لم تدرج في الفئة ٢).	مهيج للجلد (الفئة ٣) (ينطبق على بعض السلطات فقط)

(أ) يناقش استخدام البيانات البشرية في الفقرة ١-٢-٣-٢-٥ وفي الفقرة ١-٢-٣-٢-٥ من الفصل ٣-١: "تصنيف المواد والمخاليط الخطرة".

٣-٢-٣ معايير تصنيف المخاليط

١-٣-٢-٣ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات بشأن المخروط بأكمله

١-١-٣-٢-٣ يصنف المخروط باستخدام معايير تصنيف المواد، مع مراعاة استراتيجيات الاختبار والتقييم لمعالجة بيانات رتب الأخطار المعنية.

٢-١-٣-٢-٣ وعلى خلاف رتب الأخطار الأخرى، تتوفر اختبارات بديلة لتأكل الجلد لأنواع معينة من المواد الكيميائية يمكنها أن تعطي نتائج دقيقة لأغراض التصنيف، بالإضافة إلى بساطتها وعدم ارتفاع تكاليف إجرائها نسبياً. وعند النظر في اختبار المخلوط، ينبغي تشجيع المسؤولين عن التصنيف على استخدام استراتيجية مرحلية تقوم على وزن الأدلة على النحو الوارد في معايير تصنيف المواد بشأن تآكل وتهيج الجلد، وذلك يساعد في التوصل إلى تصنيف صحيح، إلى جانب تجنب إجراء اختبارات غير ضرورية في الحيوانات. ويعتبر المخلوط أكالاً (الفئة الجلدية ١) إذا كان أسه الهدروجيني ≥ 2 أو $\leq 11,5$. وإذا أشار تقدير احتياطي الحمض أو القلوي إلى أن المادة أو المخلوط قد لا يكون أكالاً برغم الأس الهدروجيني المنخفض أو المرتفع، لزم إجراء مزيد من الاختبار لتأكيد ذلك، ربما باستخدام اختبار معلمي محقق مناسب.

٢-٣-٢-٣ تصنيف المخاليط التي لا تتوفر بشأنها بيانات عن المخلوط بأكمله: مبادئ الاستنباط

١-٢-٣-٢-٣ عندما لا يكون المخلوط نفسه قد سبق اختباره لتعيين قدرته كمهيج أو أكال للجلد، لكن توجد بيانات كافية عن كل من مكوناته المفردة والمخاليط المشابهة المختبرة التي تتيح وصف أخطار المخلوط على نحو وافي، تستخدم هذه البيانات وفقاً لمبادئ الاستنباط المتفق عليها المبينة أدناه. ويكفل ذلك أن تستخدم عملية التصنيف البيانات المتاحة إلى أقصى درجة ممكنة في وصف أخطار المخلوط دون الحاجة إلى إجراء اختبار إضافي في الحيوانات.

٢-٢-٣-٢-٣ التخفيف

عند تخفيف مخلوط مختبر بمادة تخفيف عيّن لها تصنيف تآكل أو تهيج للجلد معادل أو أدنى من المكون الأصلي الأدنى من حيث إحداث التآكل أو التهيج، ولا يتوقع أن تؤثر مادة التخفيف على التآكل أو التهيج الذي تتسم به المكونات الأخرى، يمكن تصنيف المخلوط المخفف الجديد باعتباره معادلاً للمخلوط الأصلي المختبر. وكبديل لذلك، يمكن تطبيق الطريقة الواردة في ٣-٣-٢-٣.

٣-٢-٣-٢-٣ دفعات الإنتاج

يمكن افتراض أن القدرة الأكلية أو المهيجة لدفعة إنتاج مختبرة في مخلوط ما تعادل بصورة رئيسية قدرة دفعة إنتاج أخرى غير مختبرة من المنتج التجاري ذاته عندما تكون منتجة تحت إشراف الصانع نفسه، ما لم يوجد مبرر للاعتقاد بأن هناك اختلافاً واضحاً أدى إلى تغير سمية الدفعة غير المختبرة. وفي الحالة الأخيرة، يلزم إجراء تصنيف جديد.

٤-٢-٣-٢-٣ تركيز المخاليط التي تندرج في الفئة العليا للتآكل/التهيج

عندما يركّز مخلوط مختبر سبق تصنيفه في أعلى فئة فرعية للتآكل، ينبغي تصنيف المخلوط غير المختبر المركز في أعلى فئة فرعية للتآكل بدون إجراء اختبار إضافي. وعندما يركّز مخلوط مختبر سبق تصنيفه في أعلى فئة لتهيج الجلد ولا يحتوي مكونات أكالة، فإن المخلوط المختبر الأعلى تركيزاً يصنف في أعلى فئة مهيجات بدون إجراء اختبار إضافي.

٥-٢-٣-٢-٣ الاستكمال داخل فئة سمية واحدة

في حالة وجود ثلاثة مخاليط (ألف وباء وجيم) ذات مكونات متشابهة، وخضع المخلوطان ألف وباء إلى الاختبار ويقعان في فئة السمية ذاتها، والمخلوط جيم غير المختبر يحتوي المكونات ذاتها النشطة من حيث السمية كالمخلوطين ألف وباء ولكن بتركيزات متوسطة بين تلك المكونات في المخلوطين ألف وباء، يُفترض أن يقع المخلوط جيم في فئة السمية ذاتها مثل ألف وباء.

٦-٢-٣-٢-٣ المخاليط المتشابهة بدرجة كبيرة

في الحالة التالية:

(أ) مخلوطان:

١' ألف + باء؛

٢' جيم + باء؛

(ب) تركيز المكون باء واحد بصورة أساسية في المخلوطين؛

(ج) تركيز المكون ألف في المخلوط ١' يساوي تركيز المكون جيم في المخلوط ٢'؛

(د) تتوفر بيانات عن التآكل/التهيج الذي يسببه المكون ألف والمكون جيم وهي متعادلة بدرجة كبيرة، أي أنهما في فئة خطر واحدة ولا يتوقع أن يؤثر في سمية المكون باء؛

فإذا كان المخلوطان '١' و'٢' قد سبق تصنيفهما على أساس بيانات مستقاة من اختبار، أمكن تصنيف المخلوط الآخر في فئة الأخطار نفسها.

٧-٢-٣-٢-٣ الأيروسولات

يمكن تصنيف مخلوط ما يكون في شكل أيروسول في فئة الأخطار ذاتها التي صنف فيها شكل غير أيروسولي مختبر للمخلوط شريطة ألا تؤثر المادة الدافعة في خواص التآكل أو التهيج التي يتسم بها المخلوط لدى رشه.

٣-٣-٢-٣ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن جميع مكوناتها أو عن بعضها فقط

١-٣-٣-٢-٣ من أجل الاستفادة من جميع البيانات المتاحة لأغراض تصنيف أخطار التآكل/التهيج الجلدي للمخاليط، وضع الافتراض التالي وهو يطبق عند الاقتضاء في النهج المرحلي:

المكونات "ذات الصلة" في المخلوط هي المكونات الموجودة بتركيزات ≤ 1 في المائة (نسبة وزنية للمواد الصلبة والأغبرة والرذاذ والأبخرة، ونسبة حجمية للغازات، ما لم يفترض (على سبيل المثال في حالة المكونات الأكلة) أن أحد المكونات الموجودة بتركيز > 1 في المائة يمكن أن يظل ذا تأثير في تصنيف خطر المخلوط من حيث التآكل/التهيج.

٢-٣-٣-٢-٣ وبصفة عامة، فإن نهج تصنيف المخاليط كمهيجة أو أكالة للجلد عند توفر بيانات عن المكونات، وليس عن المخلوط ككل، يقوم على أساس المعادلة الجمعية، وهو أن كل مكون أكال أو مهيج يسهم في الخصائص الكلية للمخلوط بقدر فعاليته وتركيزه. ويستخدم معامل تقويل قيمته ١٠ للمكونات الأكلة عند وجودها بتركيز أقل من التركيز الحدي للتصنيف في الفئة ١، لكنها بتركيز يسهم في تصنيف المخلوط كمهيج للجلد. ويصنف المخلوط كأكال أو مهيج عندما يتجاوز مجموع تركيزات تلك المكونات قيمة حدية أو تركيزاً حدياً.

٣-٣-٣-٢-٣ ويبين الجدول ٣-٢-٣ أدناه القيم الحدية/التركيزات الحدية التي تستخدم لتعيين ما إذا كان المخلوط يعتبر مهيجاً أو أكالاً للجلد.

٤-٣-٣-٢-٣ ويجب إيلاء اهتمام خاص لدى تصنيف أنواع معينة من المواد الكيميائية كالأحماض والقلويات، والأملاح غير العضوية، والألدهيدات، والفينولات، والمركبات الخافضة للتوتر السطحي. ولا يصلح النهج المشروح في الفقرتين ١-٣-٣-٢-٣ و٢-٣-٣-٢-٣ لأن كثيراً من هذه المواد أكالة أو مهيجة عند تركيزات أقل من ١ في المائة. وبالنسبة للمخاليط التي تحتوي أحماضاً أو قلويات قوية ينبغي استخدام الأس الهيدروجيني كمعيار للتصنيف (انظر ٢-٣-٣-١-٢) نظراً لأن الأس الهيدروجيني يكون مؤشراً للتآكل أفضل من التركيزات الحدية المبينة في الجدول ٣-٢-٣. وينبغي في حالة المخلوط الذي يحتوي مكونات أكالة أو مهيجة والذي لا يمكن تصنيفه على أساس النهج الجمعي المبين في الجدول ٣-٢-٣، بسبب خصائص كيميائية تحول دون تطبيق هذا النهج، أن يصنف المخلوط في الفئة ١ الجلدية إذا كان يحتوي مكوناً أكالاً بنسبة ≤ 1 في المائة، ويصنف في الفئة ٣/٢ الجلدية إذا كان يحتوي مكوناً مهيجاً بنسبة ≤ 3 في المائة. ويرد في الجدول التالي (٤-٢-٣) موجز لطريقة تصنيف المخاليط التي تحتوي مكونات لا ينطبق عليها النهج المبين في الجدول ٣-٢-٣.

٥-٣-٣-٢-٣ وفي بعض الأحيان، قد توضح بيانات موثوق بها أن تهيج/تآكل الجلد بسبب مكون ما لا يظهر عندما يكون هذا المكون موجوداً عند مستوى أعلى من قيم التركيز الحدي العام المذكور في الجدولين ٣-٢-٣ و٤-٢-٣. وفي هذه الحالات، يمكن تصنيف المخاليط وفقاً لتلك البيانات (انظر أيضاً "تصنيف المواد والمخاليط الخطرة - استخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية" (٢-٣-٣-١)). وفي بعض الأحيان، عندما يتوقع ألا يظهر تهيج/تآكل الجلد بسبب مكون ما عندما يكون هذا المكون موجوداً عند مستوى أعلى من قيم التركيز الحدي العام المذكور في الجدولين ٣-٢-٣ و٤-٢-٣، قد ينظر في إجراء اختبار على المخلوط. وينبغي في هذه الحالات اتباع الاستراتيجية المرحلية لوزن الأدلة على النحو المبين في ٣-٢-٣ والموضح في الشكل ١-٢-٣.

٦-٣-٣-٢-٣ وفي حالة وجود بيانات توضح وجود مكون أو مكونات أكالة أو مهيجة للجلد بتركيز > 1 في المائة (أكال) أو > 3 في المائة (مهيج)، ينبغي أن يصنف المخلوط تبعاً لذلك (انظر أيضاً "تصنيف المواد والمخاليط الخطرة - استخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية" (٢-٣-٣-١)).

الجدول ٣-٢-٣: تركيز مكونات المخلوط المصنفة في الفئة ١ أو ٢ أو ٣، التي تحدد تصنيف المخلوط كأكال أو مهيج للجلد (الفئة ١ أو ٢ أو ٣)

تركيز المكونات التي تحدد تصنيف المخلوط:			مجموع المكونات المصنفة في:
المكونات المهيجة		المكونات الأكلة	
الفئة ٣	الفئة ٢	الفئة ١ (انظر الحاشية أدناه)	
		$5 \leq$ في المائة	الفئة الجلدية ١
		$1 \leq$ في المائة ولكن $5 >$ في المائة	الفئة الجلدية ٢
		$10 \leq$ في المائة	الفئة الجلدية ٣
		$1 \leq$ في المائة ولكن $10 >$ في المائة	(١٠ × الفئة الجلدية ١) + الفئة الجلدية ٢
		$10 \leq$ في المائة	(١٠ × الفئة الجلدية ١) + الفئة الجلدية ٢ + الفئة الجلدية ٣

ملاحظة: تستخدم سلطات معينة فقط الفئات الفرعية للفئة ١ الجلدية (الأكلة). وفي هذه الحالات، ينبغي أن يكون كل من مجموع مكونات المخلوط المصنفة في الفئات الفرعية (ألف أو باء أو ١ جيم، على التوالي، $5 \leq$ في المائة لكي يصنف المخلوط في الفئة الفرعية (ألف أو باء أو ١ جيم). وحيثما يكون تركيز المكونات المصنفة في الفئة الفرعية (ألف $5 >$ في المائة لكن مجموع مكونات الفئتين الجلديتين (ألف + باء $5 \leq$ في المائة، ينبغي أن يصنف المخلوط في الفئة الفرعية (باء. وبالمثل، عندما يكون مجموع مكونات الفئتين (ألف + باء $5 >$ في المائة لكن مجموع الفئات الفرعية (ألف و باء و ١ جيم $5 \leq$ في المائة أو أكثر، فإن المخلوط يصنف في الفئة الفرعية ١ جيم.

الجدول ٣-٢-٤: تركيز مكونات المخلوط التي لا تنطبق عليها القاعدة الجمعية، والتي تحدد تصنيف المخلوط كأكال أو مهيج للجلد

المكونات:	التركيز:	يصنف المخلوط في الفئة الجلدية:
حمض مع رقم هيدروجيني $2 \geq$	$1 \leq$ في المائة	الفئة ١
قلوي مع رقم هيدروجيني $11,5 \leq$	$1 \leq$ في المائة	الفئة ١
مكونات أكلة أخرى (الفئة ١) لا تنطبق عليها المعادلة الجمعية	$1 \leq$ في المائة	الفئة ١
مكونات مهيجة أخرى (الفئة ٣/٢) لا تنطبق عليها القاعدة الجمعية، بما فيها الأحماض والقلويات	$3 \leq$ في المائة	الفئة ٢

٣-٢-٤ تبليغ معلومات الأخطار

ترد الاعتبارات العامة والخاصة المتعلقة بمتطلبات الوسم في الفصل المعنون "تبليغ معلومات الأخطار - الوسم" (الفصل ١-٤). ويتضمن المرفق ٢ جداول موحدة عن التصنيف والوسم. ويتضمن المرفق ٣ أمثلة للبيانات التحذيرية والرسوم التخطيطية التي يمكن استخدامها حيثما تسمح بذلك السلطة المختصة. ويتضمن الجدول التالي عناصر محددة لوسم المواد والمخاليط المصنفة في الفئات الأكلة أو المهيجة للجلد على أساس المعايير المبينة في هذا الفصل.

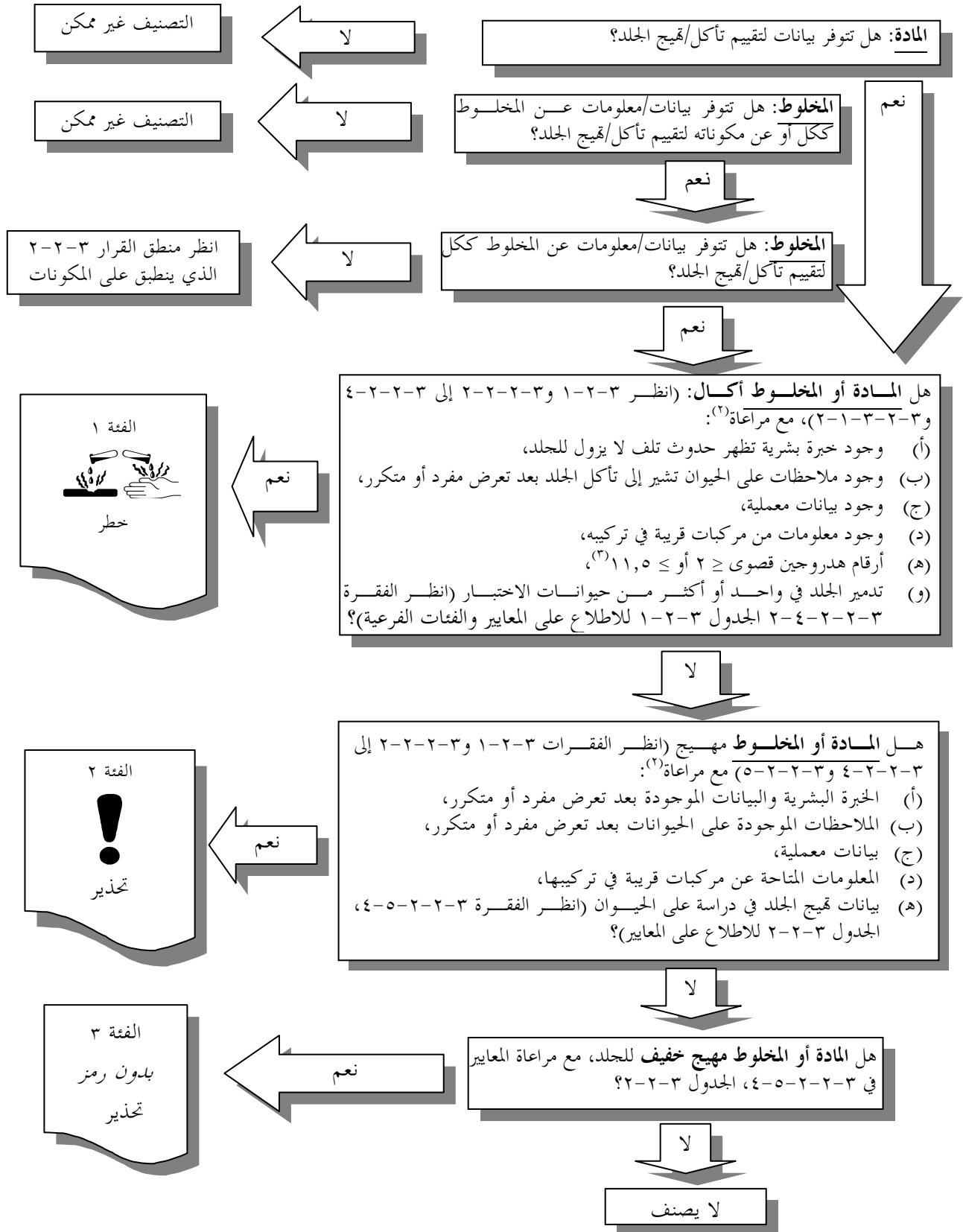
الجدول ٣-٢-٥: عناصر الوسم المتعلقة بتآكل/تهييج الجلد

الرمز	الفتنة ١			الفتنة ٢	الفتنة ٣
	ألف ١	باء ١	أ جيم ١		
كلمة التنبيه	خطر	خطر	خطر	تحذير	تحذير
بيان الخطر	يسبب حروقاً جلدية شديدة وتلفاً للعين	يسبب حروقاً جلدية شديدة وتلفاً للعين	يسبب حروقاً جلدية شديدة وتلفاً للعين	يسبب تهيجاً جلدياً	يسبب تهيجاً جلدياً خفيفاً
الرمز	تآكل	تآكل	تآكل	علامة تعجب	بدون رمز

٣-٢-٥ منطق القرار

لا يمثل منطق القرار المبين أدناه جزءاً من نظام التصنيف المنسق لكنه يرد هنا كتوجيه إضافي. ويوصى بشدة بأن يقوم الشخص المسؤول عن التصنيف بدراسة المعايير قبل وأثناء استخدام منطق القرار.

منطق القرار ٣-٢-١ بشأن تآكل/تهيج الجلد ٣-١-٥-١

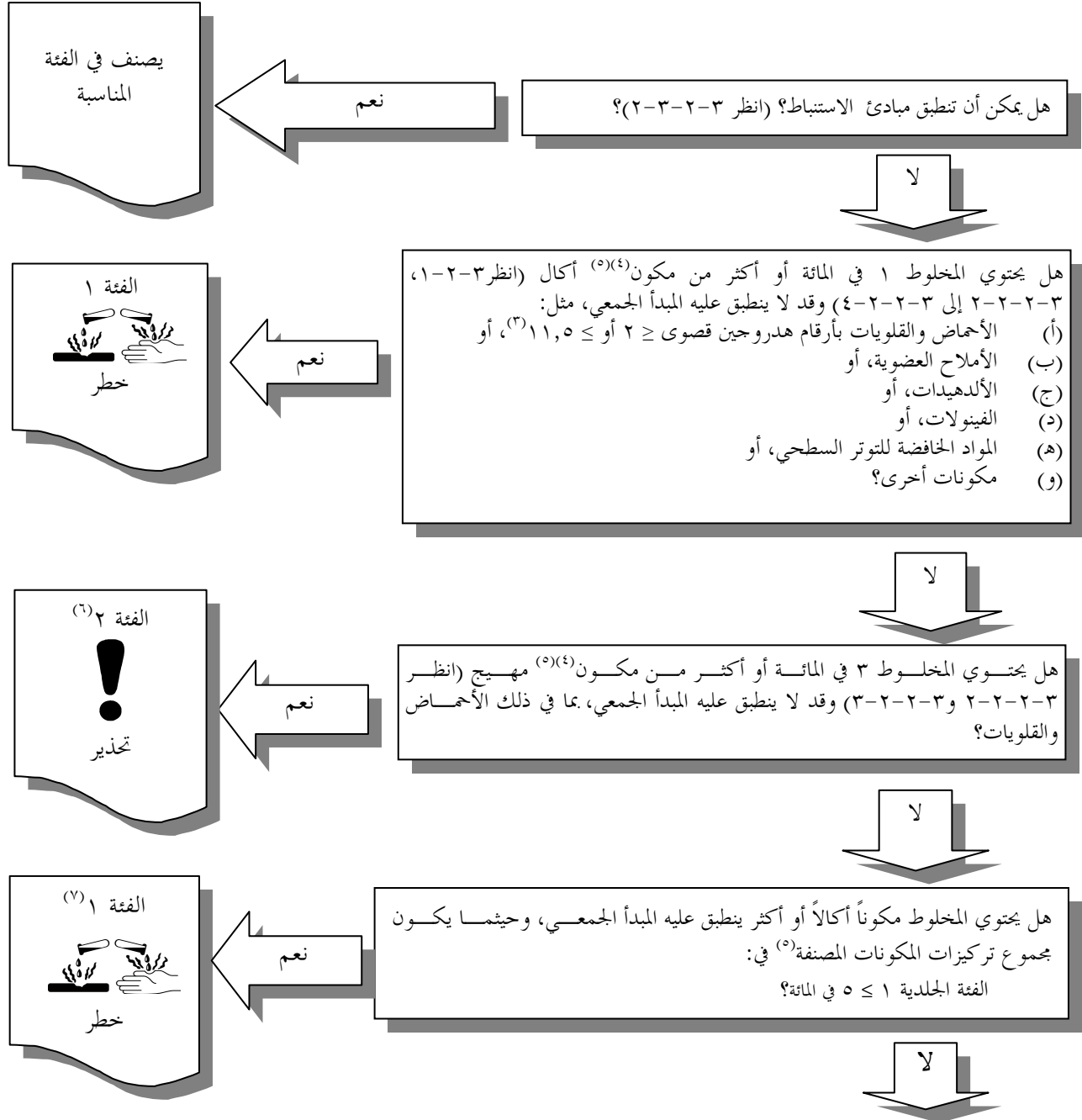


(٢) يتضمن الشكل ٣-٢-١ تفاصيل الاختبار والتقييم.

(٣) بما في ذلك أخذ المعلومات عن قدرة المنظم حمض/قلوي في الاعتبار، عند الاقتضاء.

٢-٥-٢-٣ منطق القرار ٢-٢-٣ بشأن تآكل/تهيج الجلد

تصنيف المخاليط على أساس المعلومات/البيانات المتعلقة بالمكونات



(تابع في الصفحة التالية)

(٣) بما في ذلك أخذ المعلومات عن قدرة المنظم حمض/قلوي في الاعتبار، عند الاقتضاء.

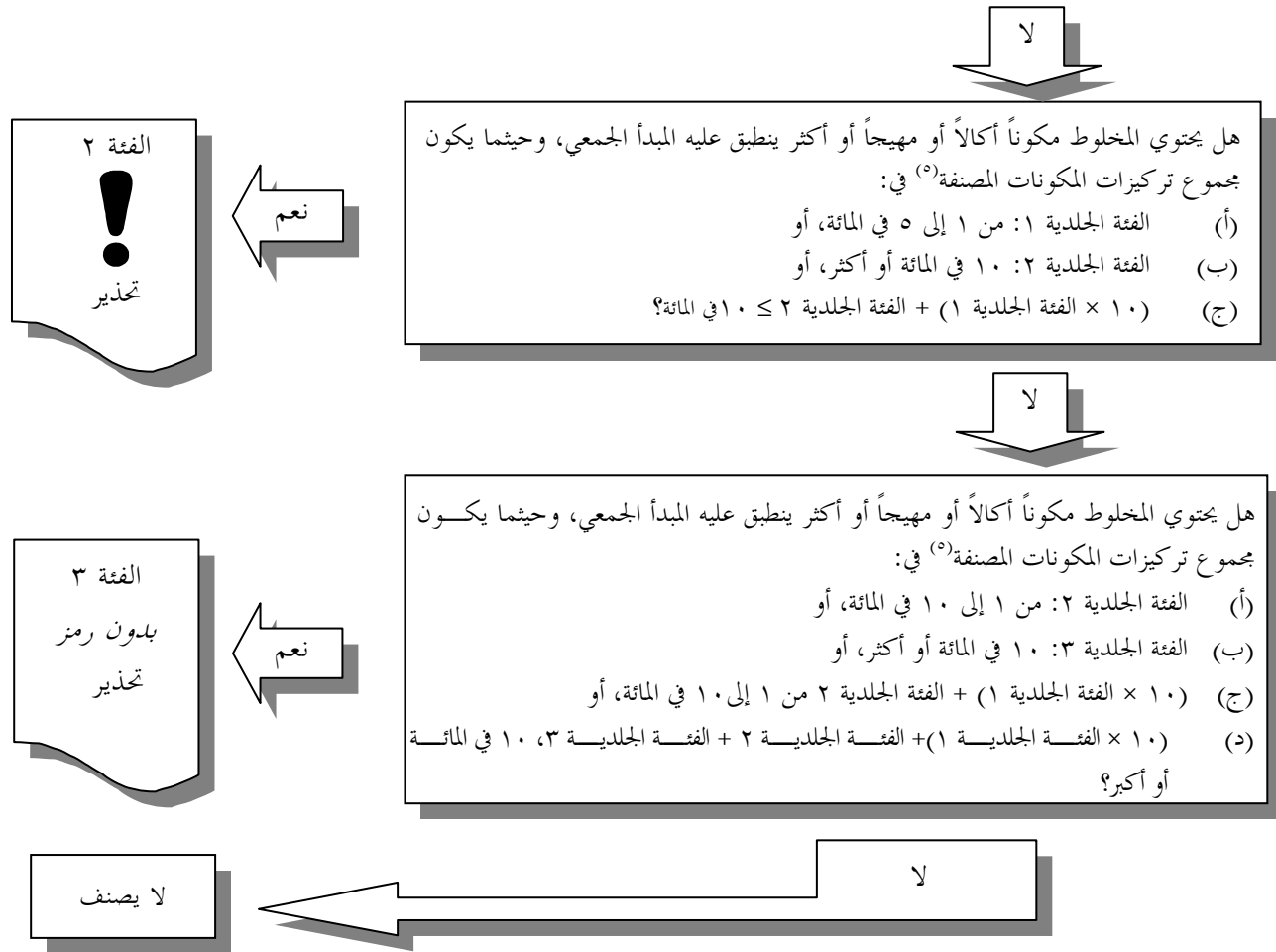
(٤) أو، حيثما يكون من المناسب > 1 في المائة، انظر ١-٣-٣-٢-٣.

(٥) للاطلاع على تركيزات حديدية محددة، انظر ٦-٣-٣-٢-٣. انظر أيضاً الفصل ٣-١، الفقرة ١-٣-٣-٢ للاطلاع على "استخدام القيم

الحديدية/التركيزات الحديدية".

(٦) إذا كان المخلوطن يحتوي أيضاً على مكونات أكالة أو مهيجة للجلد تنطبق عليها مبادئ الاستنباط، يلزم الانتقال إلى المربع التالي.

(٧) انظر حاشية الجدول ٣-٢-٣ للاطلاع على تفاصيل الفئات الفرعية للفئة ١.



(٥) للاطلاع على تركيزات حدية محددة، انظر ٣-٣-٢-٦. انظر أيضاً الفصل ٣-١، الفقرة ٣-٣-١-٢ للاطلاع على "استخدام قسيم العتبة/التركيزات الحدية".

الفصل ٣-٣

تلف العين الشديد/تهيج العين

١-٣-٣ تعاريف

تلف العين الشديد هو حدوث تلف في أنسجة العين، أو تدهور شديد في الرؤية، بعد وضع مادة مختبرة على سطح العين الداخلي، لا يزول خلال ٢١ يوماً بعد وضع المادة^(١).

وتهيج العين هو حدوث تغيرات في العين عقب وضع مادة مختبرة على سطح العين الداخلي يزول تماماً خلال ٢١ يوماً بعد وضع المادة^(١).

٢-٣-٣ معايير تصنيف المواد

١-٢-٣-٣ يقدم هنا مخطط اختبار مرحلي يجمع بين المعلومات المتوفرة من قبل عن تلف أنسجة العين الشديد وعن تهيج العين (بما في ذلك البيانات المتصلة بالخبرة البشرية التاريخية والخبرة في الحيوانات) وكذلك اعتبارات عن علاقات التركيب - النشاط (SAR) وحصيلة الاختبارات المعملية المحققة وذلك لتجنب الاختبار في الحيوانات.

٢-٢-٣-٣ وتتضمن مقترحات تصنيف تهيج العين وتلف العين الشديد عناصر منسقة الطابع وستستخدمها جميع السلطات التنظيمية، وكذلك فئات فرعية اختيارية لن تطبقها سوى بعض السلطات (على سبيل المثال، سلطات تصنيف مبيدات الآفات).

ويتضمن النظام المنسق توجيهات عن عناصر البيانات التي يجب تقييمها قبل إجراء اختبارات في الحيوان للتأثيرات المتلفة للعين. ويتضمن كذلك فئات الأخطار لآفات العين الموضوعية.

٣-٢-٣-٣ وينبغي استعراض جميع المعلومات المتوفرة عن أية مادة موضع اختبار قبل إجراء أي اختبار في كائن حي لتلف العين الشديد/تهيج العين. وغالباً ما يمكن اتخاذ قرارات تمهيدية من البيانات المتوفرة بشأن ما إذا كانت مادة ما تسبب تلفاً شديداً (لا يزول) للعين. وإذا كان يمكن تصنيف مادة ما، فإنه لا تكون هناك حاجة إلى إجراء اختبارات. وتوجد وسيلة يوصى بها بشدة لتقييم المعلومات المتوفرة عن المواد أو لمعالجة مواد جديدة لم تبحث من قبل، وهي استخدام استراتيجية مرحلية لاختبار تلف العين الشديد وتهيج العين.

٤-٢-٣-٣ وينبغي بحث عدة اعتبارات لدى تعيين قدرة المواد على إحداث تلف شديد أو تهيج في العين قبل إجراء الاختبار. وينبغي أن تكون الخبرة المتجمعة عن الإنسان والحيوان خط التحليل الأول، نظراً لأنها تعطي معلومات ذات صلة مباشرة بالتأثيرات في العين. وفي بعض الحالات، قد تتوفر معلومات كافية من المركبات المشابهة من حيث التركيب من أجل اتخاذ قرارات بشأن الأخطار. وبالمثل، فإن الأرقام الهيدروجينية القصوى مثل $2 \geq$ و $11,5 \leq$ قد تسبب تلفاً شديداً للعين، ولا سيما إذا كانت ترافق مع قدرة تنظيم قوية ويتوقع أن تحدث هذه العوامل تأثيرات بارزة في العين. ولا بد من تقييم تأكل الجلد قبل دراسة تلف العين الشديد/تهيج العين من أجل تجنب اختبار التأثيرات الموضوعية في العين بالمواد الأكلة للجلد. وقد تستخدم لاتخاذ قرار التصنيف لبدائل الاختبارات المعملية التي تكون قد حققت وقبلت.

٥-٢-٣-٣ وينبغي استخدام جميع المعلومات المذكورة أعلاه، التي تكون متاحة عن المادة في تعيين الحاجة إلى إجراء اختبارات لتهيج العين في كائن حي. ورغم أن المعلومات قد تكون جاءت من تقييم بارامترات مفردة في مرحلة من مراحل التصنيف (على سبيل المثال، ينبغي اعتبار القلويات الكاوية ذات الرقم الهيدروجيني الأقصى كمواد أكالة موضعية)، توجد ميزة لدراسة مجموع

(١) هذا تعريف عملي لأغراض هذه الوثيقة.

المعلومات المتوفرة وتقدير وزن كلي للأدلة. ويصدق هذا بوجه خاص عندما تتوفر معلومات عن بعض البارامترات وليس كلها. وعموماً، ينبغي التركيز بدرجة كبيرة على رأي الخبراء، ودراسة الخبرة البشرية بشأن المادة، ثم حصيلة اختبار تهيج العين وكذلك الطرائق البديلة المحققة بصورة جيدة. وينبغي تجنب اختبار المواد الأكلة على الحيوانات حيثما أمكن ذلك.

٦-٢-٣-٣ وينبغي النظر كلما أمكن في اتباع نهج مرحلي لتقييم المعلومات الأولية، مع إدراك أن العناصر قد لا تكون جميعها ذات صلة في حالات معينة. وقد وضع النهج المرحلي المشروح في الشكل ٣-٣-١ بإسهامات من مراكز ولجان وطنية ودولية لاختبار وتحقيق بدائل الاختبار في الحيوان، وذلك أثناء حلقة دراسية عقدت في سولنا، بالسويد^(٢).

٧-٢-٣-٣ وحيثما لا يمكن اشتراط تقديم البيانات المطلوبة لتنفيذ استراتيجية الاختبار هذه، يوفر نهج الاختبار المرحلي توجيهات جيدة عن كيفية تنظيم المعلومات المتوفرة عن المادة موضع الاختبار واتخاذ قرار على أساس وزن الأدلة بشأن تقدير الأخطار وتصنيف الأخطار (مثالياً، بدون إجراء اختبارات جديدة على الحيوانات).

الشكل ٣-٣-١: استراتيجية اختبار وتقييم تلف العين الشديد وتهيج العين
(انظر كذلك: "استراتيجية اختبار وتقييم القدرة على تأكل وتهيج الجلد" الشكل ٣-٢-١)

الخطوة	البارامتر	النتائج	الاستنتاجات
أ١	بيانات تتصل بخبرة سابقة بشرية أو بالحيوانات ↓ لا توجد أو غير معروفة	تلف شديد للعين ← مهيج للعين	الفئة ١ ← الفئة ٢ ←
ب ١	بيانات تتصل بخبرة سابقة بشرية أو بالحيوانات ↓ لا توجد أو غير معروفة	أكال للجلد	لا يوجد تقييم للأثار في العين؛ تعتبر في الفئة ١
ج ١	بيانات تتصل بخبرة سابقة بشرية أو بالحيوانات ↓ غير موجودة أو غير معروفة	مهيج للعين	عدم وجود تقييم لتلف العين؛ تعتبر من الفئة ٢
أ٢	علاقات التركيب - النشاط (SAR) ↓ غير موجودة أو غير معروفة	تلف شديد في العين	الفئة ١ ←
ب ٢	علاقات التركيب - النشاط (SAR) ↓ غير موجودة أو غير معروفة	مهيج للعين	عدم وجود تقييم لتلف العين؛ تعتبر من الفئة ٢
ج ٢	علاقات التركيب - النشاط (SAR) ↓ غير موجودة أو غير معروفة	أكال للجلد	عدم وجود تقييم لتلف العين؛ تعتبر من الفئة ١

(٢) OECD (1996). Final Report of the OECD Workshop on Harmonisation of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. Document ENV/MC/TG(96)9 (<http://www.oecd.org/ehs/test/background.htm>)

(تابع في الصفحة التالية)

الشكل ٣-٣-١ (تابع): إستراتيجية اختبار وتقييم تلف العين الشديد وتهيج العين
(انظر كذلك: "استراتيجية اختبار وتقييم القدرة على تأكل وتهيج الجلد" الشكل ٣-٢-١)

الخطوة	البارامتر	النتائج	الاستنتاجات
أ٣	الأس الهيدروجيني/احتياطي الحمض أو القلوي	رقم هيدروجيني $\text{pH} \leq 11,5$ أو $\text{pH} \geq 2$ (مع مراعاة احتياطي الحامض أو القلوي)	الفئة ١ ←
ب٣	$2 > \text{الأس الهيدروجيني} > 11,5$ (لا توجد قدرة منظم)		
٤	معلومات أخرى تدل على أن المادة آكلة للجلد	نعم	عدم وجود تقييم لتلف العين؛ تعتبر من الفئة ١ ←
٥	هل يتاح اختبار معلمي محقق لتقييم التلف الشديد في العين	لا	انتقل إلى الخطوة ٦ ←
أ٥	اختبار معلمي لتهيج العين الشديد ليس مهيجاً شديداً للعين	تلف شديد للعين	الفئة ١ ←
٦	هل يتاح اختبار معلمي محقق لتهيج العين	لا	انتقل إلى الخطوة ٨ ←
		نعم	انتقل إلى الخطوة ٧ ←
أ٦	اختبار معلمي لتهيج العين لا يوجد دليل على خاصية إحداث تهيج في العين	مهيج للعين	الفئة ٢ ←
٧	تقدّر عملياً قدرة تآكل (انظر استراتيجية اختبار تهيج/تآكل العين) غير أكّال	أكال للجلد	عدم وجود تقييم للتأثيرات في العين؛ تعتبر في الفئة ١ ←
٨	اختبار العين في أرنب واحد عدم حدوث تلف شديد	تلف شديد للعين	الفئة ١ ←
٩	اختبار آخر لأرنب واحد أو أرنبين	مهيج للعين	الفئة ٢ ←
		ليس مهيجاً للعين	لا يصنف ←

ملاحظات متعلقة بالشكل ٣-٣-١:

الخطوة ١/أ/ب: البيانات المتصلة بالخبرة في الإنسان والحيوان: تذكر المعلومات السابقة المتوفرة عن تهيج العين وتآكل الجلد بصورة منفصلة لأنه ينبغي النظر في تقييم تآكل الجلد إذا لم تكن هناك معلومات عن التأثيرات الموضعية في العين. وقد تعين الخبرة السابقة بالمادة قدرة على إحداث تلف شديد في العين، أو على التآكل أو التهيج في كل من الجلد والعين:

١' الخطوة ١أ - تعيين موثوق به لتهيج العين على أساس الخبرة في الإنسان أو الحيوان - يعتمد على رأي الخبراء. وفي معظم الحالات، تقوم الخبرة البشرية على حوادث عارضة، وهكذا، فإن التأثيرات الموضوعية المكتشفة بعد حادث ما ينبغي أن تقارن مع معايير التصنيف الموضوعية لتقييم بيانات الاختبار في الحيوان؛

٢' الخطوة ١ب - تقييم البيانات عن القدرة على إحداث تآكل الجلد - ينبغي عدم وضع المواد الأكلة للجلد في أعين الحيوانات؛ وينبغي اعتبار أن مثل هذه المواد تؤدي إلى تلف شديد في العين أيضاً (الفئة ١).

الخطوة ٢/أ/ب/ج: تذكر علاقات التركيب - النشاط (SAR) تهيج العين وتآكل الجلد بصورة منفصلة لكنها ربما تدرس في الواقع بالتوازي. وينبغي استكمال هذه المرحلة باستخدام نهج محققة ومقبولة لعلاقات التركيب - النشاط SAR. وقد يعين تحليل العلاقات SAR قدرة على إحداث تلف شديد في العين، أو على التآكل والتهيج في كل من الجلد والعين:

١' الخطوة ٢أ - تعيين موثوق به لتهيج العين بعمل تقييمات نظرية فقط - ولن يكون مناسباً في معظم الحالات إلا في حالة المواد المشابهة للعوامل ذات الخواص المعروفة بصورة جيدة للغاية؛

٢' الخطوة ٢ج - التقييم النظري للقدرة على تآكل الجلد - ينبغي عدم وضع مواد أكلة للجلد في أعين الحيوانات؛ وينبغي اعتبار أن هذه المواد تؤدي أيضاً إلى تلف شديد للعين (الفئة ١).

الخطوة ٣: قد تشير أرقام الهدروحين القصوى ≥ 2 و $\leq 11,5$ إلى تأثيرات موضعية شديدة، ولا سيما إذا ترافقت مع تقدير احتياطي رصيد الحمض أو القلوي، وينبغي اعتبار أن المواد التي تنسجم بهذه الخواص الفيزيائية - الكيميائية تؤدي أيضاً إلى تلف شديد في العين (الفئة ١).

الخطوة ٤: ينبغي استخدام جميع المعلومات التي يمكن الوصول إليها، بما في ذلك الخبرة البشرية. لكن يجب أن تقتصر هذه المعلومات على المعلومات الموجودة من قبل (أي نتائج اختبار ج.ق.ه للجلد أو المعلومات السابقة عن تآكل الجلد).

الخطوة ٥: يجب أن تكون هذه طرائق بديلة لتقييم تهيج العين/تلف العين الشديد (مثل عنامة القرنية التي لا تشفى) التي سبق تحقيقها وفقاً لمبادئ ومعايير متفق عليها دولياً (انظر ١-٣-٢ في الفصل ١-٣).

الخطوة ٦: تبدو هذه الخطوة حالياً غير قابلة للتحقيق في المستقبل القريب. والأمر يتطلب وضع طرائق محققة بديلة لعمل تقدير موثوق لتهيج العين (الذي يزول).

الخطوة ٧: في حالة عدم وجود أي معلومات مناسبة أخرى، يلزم الحصول على هذا من خلال اختبار معترف به دولياً للتآكل/التهيج قبل التوصل إلى إجراء اختبار لتهيج العين في الأرنب. ولا بد أن يجري ذلك بأسلوب مرحلي. وينبغي، إن أمكن، أن يتم تحقيق ذلك باستخدام اختبار معلمي، محقق ومقبول، للقدرة على إحداث تآكل في الجلد. فإذا لم يكن ذلك متاحاً، وحب استكمال التقدير باستخدام اختبارات في الحيوان (انظر استراتيجية اختبار تهيج/تآكل الجلد، القسم ٣-٢-٢).

الخطوة ٨: التقدير على مراحل لا اختبار تهيج العين في كائن حي. وفي حالة كشف حدوث تلف للعين في اختبار حدي على أرنب واحد، لا يلزم إجراء مزيد من الاختبارات.

الخطوة ٩: لا يجوز استخدام أكثر من حيوانين فقط لاختبار التهيج (بما في ذلك الحيوان الذي استخدم في تقييم التأثيرات الشديدة الممكنة) إذا أعطى هذان الحيوانان استجابات تهيج واضحة أو عدم تهيج واضحة متوافقة. وفي حالة حدوث استجابات مختلفة أو غير قاطعة، يلزم اختبار حيوان ثالث. وتبعاً لنتائج هذا الاختبار على ثلاثة حيوانات، تنضج ضرورة التصنيف من عدمها.

٣-٣-٢-٨ التأثيرات التي لا تزول في العين/تلف العين الشديد (الفئة ١)

تعتمد فئة منسقة واحدة للمواد التي لها قدرة على إحداث تلف شديد في العين. وتتضمن فئة الأخطار هذه - الفئة ١ (التأثيرات التي لا تزول في العين) - المعايير الواردة أدناه. وتتضمن هذه الملاحظات الحيوانات التي تظهر فيها أضرار من

الدرجة الرابعة في القرنية وغيرها من الاستجابات الشديدة (مثل تدمير القرنية) التي تلاحظ في أي وقت أثناء إجراء الاختبار، وكذلك العتامة المستمرة في القرنية، أو زوال لون القرنية بتأثير مادة صبغية، أو الالتصاق، أو تكوّن سبيل التهابي (pannus)، أو خلل في وظيفة القرنية، أو أي تأثيرات أخرى تؤثر في النظر. وفي هذا السياق، تعتبر الأضرار المستمرة هي الأضرار التي لا تزول تماماً في فترة ملاحظة تكون ٢١ يوماً في المعتاد. تصنيف الأخطار: تضم الفئة ١ أيضاً المواد التي تستوفي معايير عتامة القرنية ≤ 3 أو القرنية $< 1,5$ التي تكتشف في اختبار دريز (Draize test) للعين في الأرانب، لأن مثل هذه الأضرار الشديدة لا تزول عادة خلال مدة ملاحظة من ٢١ يوماً.

الجدول ٣-٣-١: فئات التأثيرات التي لا تزول في العين^(١)

مادة مهيجة العين من الفئة ١ (تأثيرات لا تزول في العين) هي مادة اختبار تُحدث:	
(أ)	في حيوان واحد على الأقل تأثيرات في القرنية أو القرنية أو الملتهمة لا يُتوقع أن تزول أو لا تزول تماماً في مدة ملاحظة من ٢١ يوماً في المعتاد؛ و/أو
(ب)	في حيوانين على الأقل من ٣ حيوانات مختبرة، استجابة إيجابية:
	١' عتامة القرنية مقدارها ≤ 3 ؛ و/أو
	٢' التهاب في القرنية $< 1,5$ ؛
	محسوبة كمتوسط قيم تقدر بعد مرور ٢٤ و ٤٨ و ٧٢ ساعة من وضع المادة المختبرة.

(أ) يناقش استخدام البيانات البشرية في الفصل ١-١، الفقرة ١-١-٢-١-٥ (ج) "الغرض والنطاق والتطبيق"، وفي الفصل ٣-١، الفقرة ١-٣-٢-٤-٧ "تصنيف المواد والمخاليط الخطرة".

٣-٣-٢-٩: التأثيرات التي تزول في العين (الفئة ٢)

تعتمد فئة واحدة للمواد ذات القدرة على إحداث تهيج في العين قابل للزوال. وتوفر فئة الخطر الواحدة هذه خيار تعيين فئة فرعية في إطار هذه الفئة للمواد التي تحدث تأثيرات مهيجة تزول خلال مدة ملاحظة من ٧ أيام. وقد تستخدم السلطات التي ترغب في تعيين فئة واحدة لتصنيف "تهيج العين" الفئة المنسقة العامة ٢ (مهيج للعين)؛ وقد ترغب سلطات أخرى في التمييز بين الفئة ٢ ألف (مهيج للعين) والفئة ٢ ب (مهيج خفيف للعين).

الجدول ٣-٣-٢: فئات التأثيرات التي تزول في العين

تضم الفئة ١ ألف (مهيجات العين) المواد المختبرة التي تحدث:	
(أ)	استجابة إيجابية في ٢ على الأقل من ٣ حيوانات مختبرة !:
	١' عتامة القرنية ≤ 1 ؛ و/أو
	٢' التهاب القرنية ≤ 1 ؛ و/أو
	٣' احمرار الملتهمة ≤ 2 ؛ و/أو
	٤' ارتشاح الملتهمة ≤ 2
	محسوبة كمتوسط قيم مقدرة بعد ٢٤ و ٤٨ و ٧٢ ساعة من وضع المادة المختبرة والتي، تزول تماماً خلال مدة ملاحظة من ٢١ يوماً في المعتاد.
	ويمكن أن تجمع على حدة في فئة فرعية ٢ ب (مهيجات العين) المواد المهيجة الخفيفة للعين عندما تزول التأثيرات المبيئة أعلاه تماماً خلال مدة ملاحظة من ٧ أيام.

وينبغي أن تؤخذ هذه المعلومات في الاعتبار لدى تعيين التصنيف بالنسبة للمواد التي يحدث بشأنها تباين كبير بين الاستجابات في حيوانات التجارب.

٣-٣-٣ معايير تصنيف المخاليط

١-٣-٣-٣ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن المخلوط بأكمله

يصنف المخلوط باستخدام المعايير التي تنطبق على المواد، مع مراعاة استراتيجيات الاختبار وتقييم البيانات.

وعلى خلاف رتب الأخطار الأخرى، تتوفر اختبارات بديلة لتهييج الجلد في بعض أنواع المواد الكيميائية التي تعطي نتائج دقيقة لأغراض التصنيف، فضلاً عن كونها بسيطة وغير مكلفة نسبياً. وعند النظر في اختبار المخلوط، يحث المنتجون على استخدام استراتيجية مرحلية لوزن الأدلة على النحو الوارد في معايير تصنيف المواد لتأكل الجلد وتلف العين الشديد وتهيج العين للمساعدة في الحصول على تصنيف دقيق، وذلك لتجنب الاختبار غير الضروري في الحيوان. ويعتبر أن مخلوطاً ما يسبب تلفاً شديداً في العين (الفئة العينية ١) إذا كان أسه الهيدروجيني ≥ 2 أو $\leq 11,5$. وإذا كان تقدير قوة المنظم حمض/قلوي يشير إلى أن المادة أو المخلوط قد لا تكون له قدرة على إحداث تلف شديد في العين ناهيك عن انخفاض أو ارتفاع الأس الهيدروجيني، وجب إجراء مزيد من الاختبارات لتأكيد ذلك، ويفضّل في هذه الحالات استخدام اختبار محقق مناسب معلمي.

٢-٣-٣-٣ تصنيف المخاليط عند عدم توفر بيانات عن المخلوط ككل: مبادئ الاستنباط

١-٢-٣-٣-٣ حيثما لا يكون المخلوط قد سبق اختباره لتعيين قدرته على إحداث تآكل جلدي أو تلف شديد في العين أو تهيج في العين، ولكن تتوفر بيانات كافية عن كل من مكوناته المفردة والمخاليط المشابهة المختبرة التي تتيح على نحو مرض وصف أخطار المخلوط، فإن هذه البيانات تستخدم وفقاً لمبادئ الاستكمال التالية المتفق عليها. ويكفل ذلك أن تستخدم عملية التصنيف البيانات المتاحة إلى أقصى مدى ممكن في وصف أخطار المخلوط دون الحاجة إلى إجراء اختبارات إضافية في الحيوان.

٢-٢-٣-٣-٣ التخفيف

عند تخفيف مخلوط مختبر بمادة تخفيف مصنفة في فئة تلف العين الشديد/تهيج العين معادلة أو أقل من المكون الأصلي الأدنى من حيث إحداث التلف أو التهيج، ولا يتوقع أن تؤثر مادة التخفيف في التآكل أو التهيج الذي تسببه المكونات الأخرى، يمكن تصنيف المخلوط المخفف الجديد باعتباره معادلاً للمخلوط الأصلي المختبر. وكبديل لذلك، يمكن تطبيق الطريقة المبينة في ٣-٣-٣-٣.

٣-٢-٣-٣-٣ دفعات الإنتاج

يمكن افتراض أن قدرة دفعة إنتاج مختبرة على إحداث التهيج/تلف العين الشديد تعادل بصورة رئيسية قدرة دفعة إنتاج أخرى غير مختبرة من المنتج التجاري ذاته عندما تكون منتجة تحت إشراف الصانع نفسه، ما لم يوجد مبرر للاعتقاد بوجود تباين واضح أدى إلى تغيير سمية الدفعة غير المختبرة. وفي الحالة الأخيرة، يلزم إجراء تصنيف جديد.

٤-٢-٣-٣-٣ تركيز المخاليط التي تنتمي إلى أعلى فئة لتلف العين الشديد/تهيج العين

في حالة تركيز مخلوط مختبر ما مصنّف في أعلى فئة لتلف العين الشديد، ينبغي أن يصنف المخلوط غير المختبر المركز بدرجة أكبر في أعلى فئة لتلف العين الشديد بدون اختبار إضافي. أما في حالة تركيز مخلوط مختبر تم تصنيفه في أعلى فئة فرعية لتهيج الجلد/تهيج العين، ولا يحتوي مكونات قادرة على إحداث تلف عيني شديد، ينبغي تصنيف المخلوط غير المختبر المركز بدرجة أكبر في أعلى فئة تهيج بدون اختبار إضافي.

٥-٢-٣-٣-٣ الاستكمال داخل فئة سمية واحدة

في حالة وجود ثلاثة مخاليط (ألف وباء وجيم) ذات مكونات متشابهة، وخضع المخلوطن ألف وباء إلى الاختبار ويقعان في فئة السمية ذاتها، والمخلوط جيم غير المختبر يحتوي المكونات ذاتها النشطة من حيث السمية كالمخلوطين ألف وباء ولكن بتركيزات متوسطة بين تلك المكونات في المخلوطين ألف وباء، يُفترض أن يقع المخلوط جيم في فئة السمية ذاتها مثل ألف وباء.

٦-٢-٣-٣-٣ المخاليط المتشابهة بصورة رئيسية

في الحالة التالية:

(أ) مخلوطان: '١' ألف + باء؛

'٢' جيم + باء؛

- (ب) تركيز المكون باء هو نفسه في المخلوطين؛
- (ج) تركيز المكون ألف في المخلوطين '١'، يساوي تركيز المكون جيم في المخلوطين '٢'؛
- (د) تتوفر بيانات عن تهيج/تلف العين الشديد للمكونين ألف وجيم، وهما متكافئان بصورة رئيسية، أي أنهما في نفس فئة الخطر ومن غير المتوقع أن يؤثر على سمية باء؛
- فإذا كان المخلوطين '١' و'٢' قد سبق تصنيفهما عن طريق الاختبار، أمكن تصنيف المخلوطين الآخر في نفس فئة الأخطار.
- الأيروسولات ٧-٢-٣-٣-٣

يمكن تصنيف الشكل الأيروسولي لمخلوط ما في فئة الأخطار ذاتها مثل الشكل غير الأيروسولي للمخلوط شريطة ألا تكون المادة الدافعة المضافة ذات تأثير في خواص التهيج/تلف العين أو التآكل التي يتسم بها المخلوطين عند رشه^(٣).

- ٣-٣-٣-٣ تصنيف المخاليط عندما تتوفر بيانات عن جميع مكوناتها أو عن بعضها فقط
- ١-٣-٣-٣-٣ بغية الاستفادة من جميع البيانات المتاحة لأغراض تصنيف خواص المخاليط من حيث إحداث تهيج/تلف العين الشديد، وضع الافتراض التالي ويطبق عند الاقتضاء في النهج المرحلي:

المكونات "ذات الأهمية" في مخلوط هي المكونات الموجودة بتركيز ≤ 1 في المائة (نسبة وزنية للمواد الصلبة والسوائل والأغبرة والرذاذ والأبخرة ونسبة حجمية للغازات)، ما لم يفترض (مثلاً في حالة المكونات الأكاله) أن يكون هناك مكون موجود بتركيز > 1 في المائة لا يزال ذا أهمية لتصنيف المخلوطين من حيث التهيج/تلف العين الشديد.

- ٢-٣-٣-٣-٣ وبصفة عامة، فإن نهج تصنيف المخاليط من حيث تهيج العين أو إحداث تلف شديد للعين عند توفر بيانات عن المكونات، ولكن ليس عن المخلوطين ككل، يوضع على أساس النظرية الجمعية، بحيث يسهم كل مكون أكاله أو مهيج في المخلوطين بما يتناسب مع فعاليته وتركيزه. ويستخدم معامل ترجيح (وزن) مقداره ١٠ للمكونات الأكاله عند وجودها بتركيز أقل من التركيز الحدي للتصنيف في الفئة ١ لكنها تكون بتركيز يسهم في تصنيف المخلوطين كمهيج للعين. ويصنف المخلوطين باعتباره مسبباً لتلف شديد للعين أو تهيج للعين عندما يتجاوز مجموع تركيزات هذه المكونات قيمة حدية أو تركيزاً حدياً ما.
- ٣-٣-٣-٣-٣ ويتضمن الجدول ٣-٣-٣ القيم الحدية/التركيزات الحدية التي تستخدم لتعيين ما إذا كان المخلوطين يصنف كمهيج أو مسبب لتلف شديد للعين.

٤-٣-٣-٣-٣ ويولى اهتمام خاص عند تصنيف أنواع معينة من المواد الكيميائية كالأحماض والقلويات، والأملاح غير العضوية، والألدهيدات، والفينولات، والمواد الخافضة للتوتر السطحي. وقد لا يصلح النهج المبين في ١-٣-٣-٣-٣ و ٢-٣-٣-٣-٣ بالنظر إلى أن الكثير من هذه المواد له قدرة أكالة أو مهيجة في تركيزات > 1 في المائة. وبالنسبة للمخاليط التي تحتوي أحماضاً أو قلويات قوية، ينبغي استخدام قيم الأس الهيدروجيني كمعايير للتصنيف (انظر ١-٣-٣-٣-٣) نظراً لأن الأس الهيدروجيني يكون مؤشراً لتلف العين الشديد أدق من التركيزات الحدية المبينة في الجدول ٣-٣-٣. وينبغي أن يصنف المخلوطين الذي يحتوي مكونات أكالة أو مهيجة ولا يمكن تصنيفه على أساس النهج الجمعي المطبق في الجدول ٣-٣-٣ بسبب الخواص الكيميائية التي تجعل هذا النهج غير صالح للاستخدام، في الفئة العينية ١ إذا كان هذا المخلوطين يحتوي ≤ 1 في المائة من مكون أكاله وفي الفئة العينية ٢ إذا كان يحتوي ≤ 3 في المائة من مكون مهيج. ويلخص الجدول ٤-٣-٣ طريقة تصنيف المخاليط التي تحتوي مكونات لا ينطبق عليها النهج المبين في الجدول ٣-٣-٣.

٥-٣-٣-٣-٣ وأحياناً، قد تظهر بيانات موثوق بها أن التأثيرات التي تزول/لا تزول في العين بسبب مكونات ما لا تكون واضحة عندما يكون هذا المكون موجوداً عند مستوى أعلى من القيم الحدية/التركيزات الحدية العامة المبينة في الجدولين ٣-٣-٣ و ٤-٣-٣. وفي هذه الحالات، يمكن تصنيف المخلوطين تبعاً لتلك البيانات (انظر أيضاً ١-٣-٣-٣-٣) "استخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية". وأحياناً، عندما يتوقع ألا تظهر تأثيرات تآكل الجلد/تهيج الجلد أو التأثيرات العينية التي تزول/لا تزول بسبب مكون ما عندما يكون موجوداً عند مستوى أعلى من القيم العامة للتركيز/القيم الحدية المذكورة في الجدولين ٣-٣-٣ و ٤-٣-٣، يمكن النظر في

(٣) تنطبق مبادئ الاستكمال على تصنيف الخطر المتأصل للأيروسولات، مع إدراك ضرورة تقييم القدرة على إحداث تلف "ميكانيكي" للعين بسبب قوة الرش الفيزيائية.

إجراء اختبار للمخلوط. وفي تلك الحالات، ينبغي تطبيق الاستراتيجية المرحلية لوزن الأدلة على النحو المشار إليه في القسم ٣-٣-٣، الشكل ٣-٣-١ وكما هو مشروح بالتفصيل في هذا الفصل.

٣-٣-٣-٦ وفي حالة وجود بيانات توضح أن مكوناً أو أكثر يمكن أن يكون أكالاً أو مهيجاً عند تركيز > 1 في المائة (أكال) أو > 3 في المائة (مهيج)، ينبغي تصنيف المخلوط تبعاً لذلك (انظر أيضاً ٣-٣-١-٢ "استخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية").

الجدول ٣-٣-٣: تركيز المكونات في مخلوط المصنفة في فئة الخطر ١ على الجلد و/أو فئة الخطر ١ أو ٢ على العين والتي تحدد تصنيف مخلوط بوصفه خطراً على العين (الفئة ١ أو ٢)

التركيز الذي يحدد تصنيف المخلوط في رتبة خطر على العين		مجموع المكونات المصنفة في
التأثيرات التي لا تزول	التأثيرات التي تزول	
الفئة ١	الفئة ٢	فئة الخطر ١ على العين أو الجلد
≤ 3 في المائة	≤ 1 في المائة ولكن > 3 في المائة	فئة الخطر ٢/٢ ألف على العين
	≤ 10 في المائة	(١٠ × فئة الخطر ١ على العين) + فئة الخطر ٢/٢ ألف على العين
≤ 3 في المائة	≤ 1 في المائة ولكن > 3 في المائة	فئة الخطر ١ على الجلد + فئة الخطر ١ على العين
	≤ 10 في المائة	١٠ × (فئة الخطر ١ على الجلد + فئة الخطر ١ على العين) + فئة الخطر ٢ ألف/٢ باء على العين

الجدول ٣-٣-٤: تركيز المكونات في مخلوط التي لا تنطبق عليها القاعدة الجمعية، والتي تحدد تصنيف المخلوط بوصفه خطراً على العين

المكون	التركيز	يصنف المخلوط في الفئة العينية:
حمض برقم هيدروجين ≥ 2	≤ 1 في المائة	الفئة ١
قلوي ذو أس هيدروجيني ١١,٥ أو أعلى	≤ 1 في المائة	الفئة ١
مكونات أكالة أخرى (الفئة ١) لا تنطبق عليها القاعدة الجمعية	≤ 1 في المائة	الفئة ١
مكونات مهيجة أخرى (الفئة ٢) لا تنطبق عليها القاعدة الجمعية، بما في ذلك الأحماض والقلويات	≤ 3 في المائة	الفئة ٢

٣-٣-٤ تبليغ معلومات الأخطار

ترد الاعتبارات العامة والخاصة المتعلقة بمتطلبات الوسم في الفصل المعنون "تبليغ معلومات الأخطار - الوسم" (الفصل ٤-١). ويتضمن المرفق ٢ جداول موجزة عن التصنيف والوسم. ويتضمن المرفق ٣ أمثلة للبيانات التحذيرية والرسوم التخطيطية التي يمكن استخدامها حيثما تسمح بذلك السلطة المختصة.

الجدول ٣-٣-٥: عناصر الوسم لتلف العين الشديد/تهيج العين

الرمز	الفئة ١	الفئة ٢ ألف	الفئة ٢ باء
كلمة التنبيه	تأكل	علامة تعجب	بدون رمز
بيان الخطر	خطر	تحذير	تحذير
	يسبب تلفاً شديداً للعين	يسبب تهيجاً شديداً للعين	يسبب تهيج العين

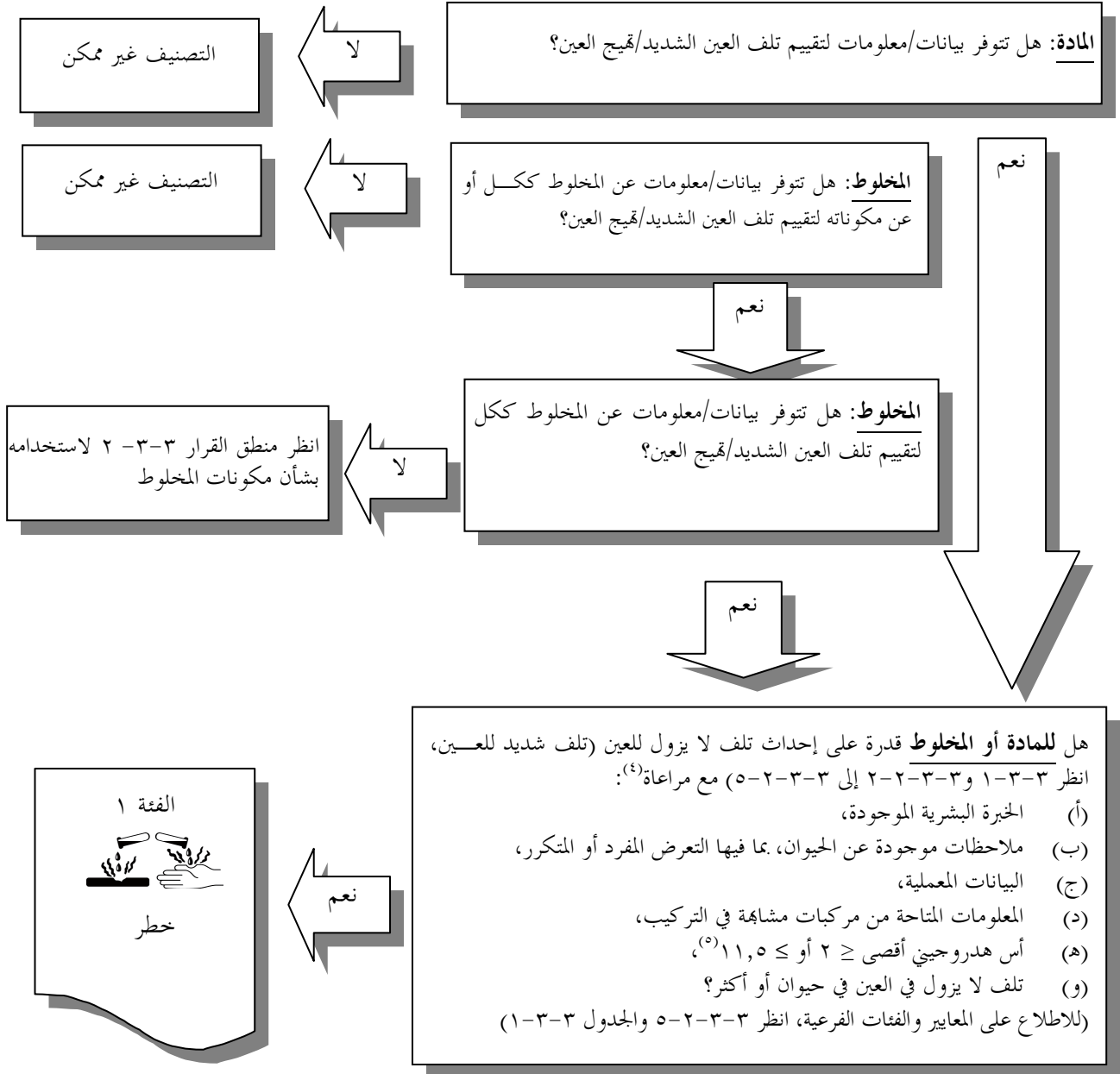
منطق القرار

٥-٣-٣

لا يمثل منطق القرار التالي جزءاً من نظام التصنيف المنسق وإنما يرد هنا كتوجيه إضافي. ويُوصى بشدة بأن يقوم الشخص المسؤول عن التصنيف بدراسة المعايير قبل وأثناء استخدام منطق القرار.

منطق القرار ١-٣-٣ بشأن تلف العين الشديد/تهيج العين

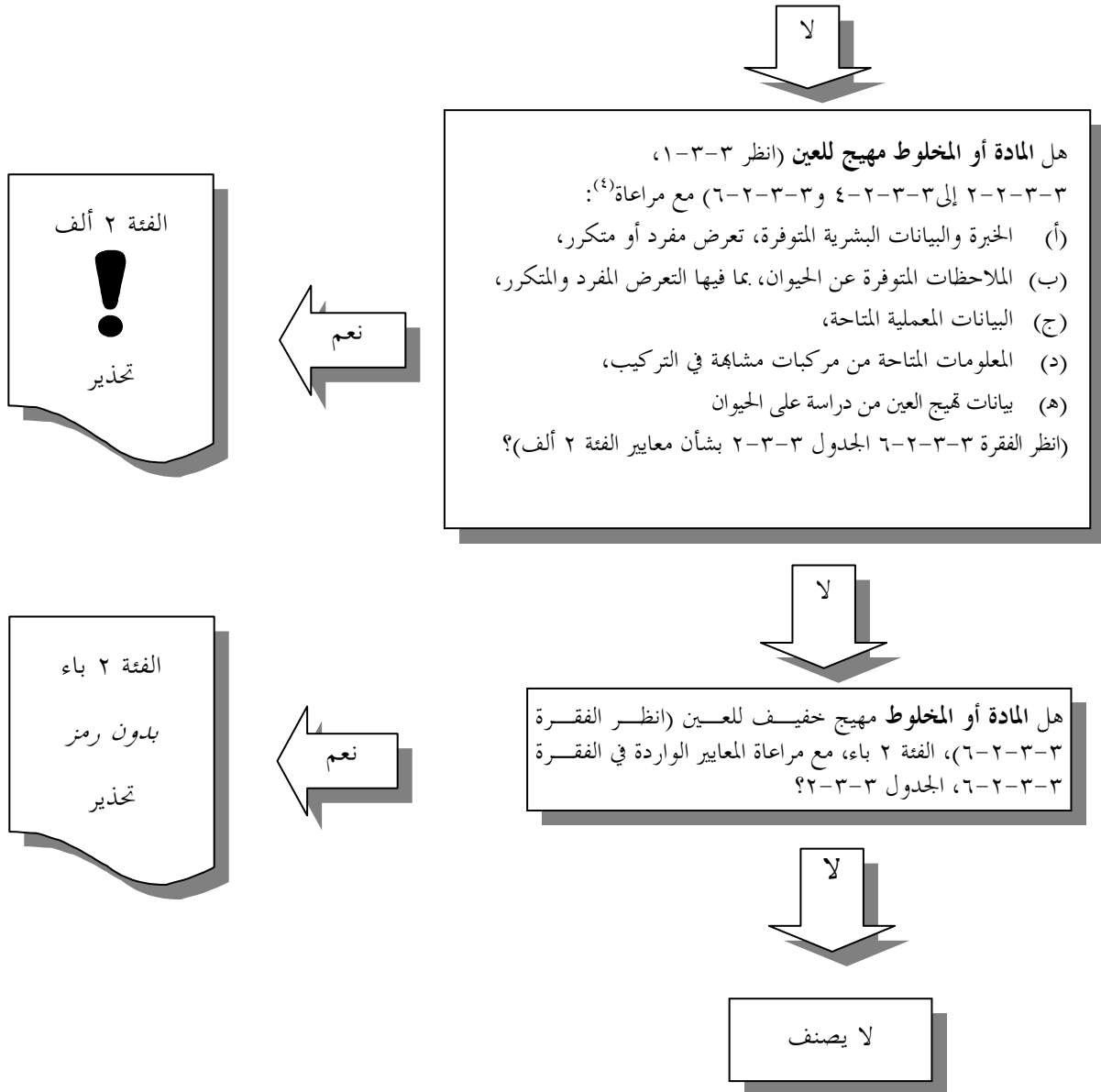
١-٥-٣-٣



(تابع في الصفحة التالية)

(٤) يتضمن الشكل ١-٣-٣ تفاصيل الاختبار والتقييم.

(٥) بما في ذلك مراعاة قوة المنظم حمض/قلوي، عند الاقتضاء.



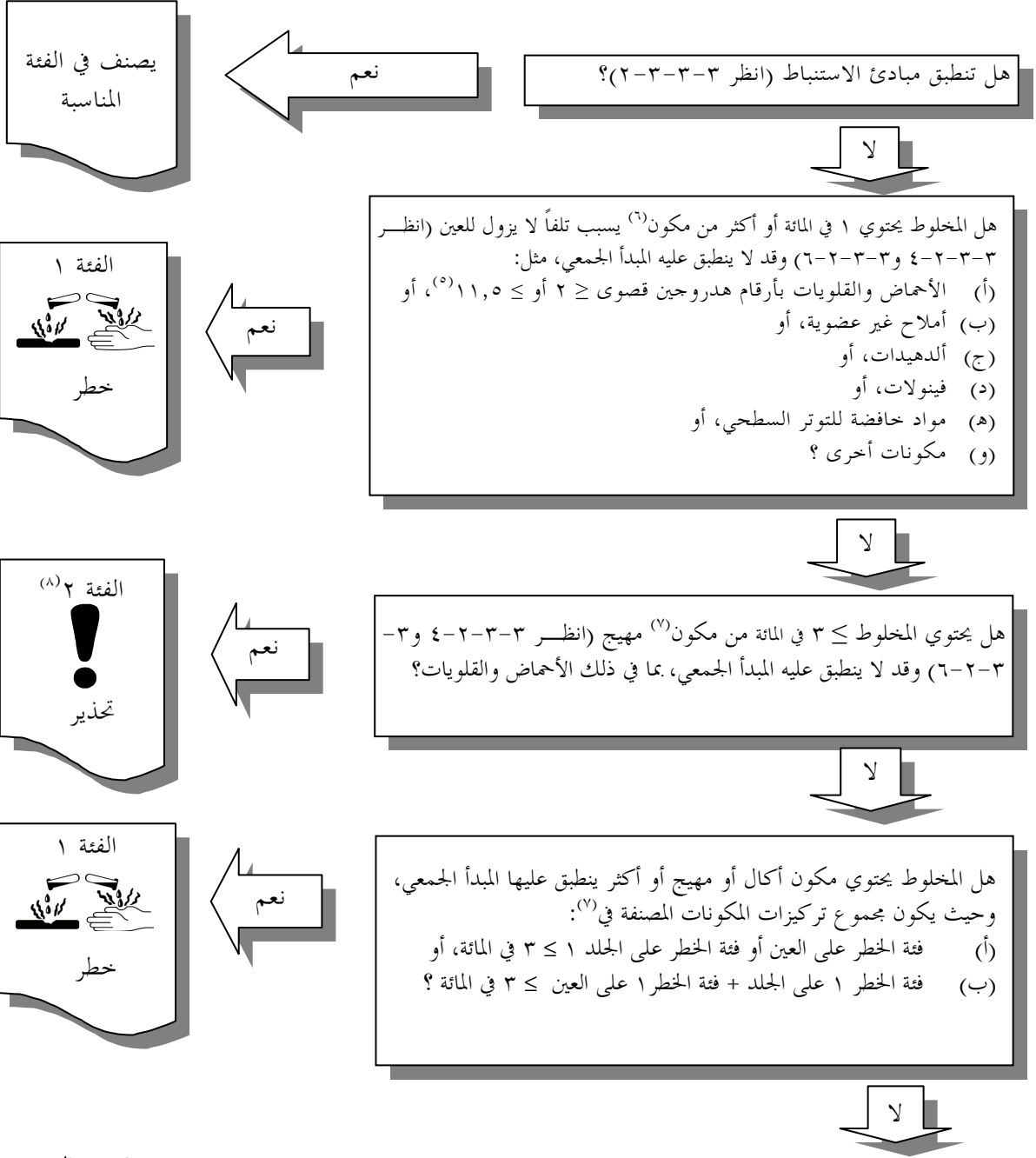
(تابع في الصفحة التالية)

(٤) يتضمن الشكل ١-٣-٣ تفاصيل الاختبار والتقييم.

منطق القرار ٣-٣-٢ بشأن تلف العين الشديد/تهيج العين

٢-٥-٣-٣

تصنيف المخاليط على أساس المعلومات/البيانات المتعلقة بالمكونات



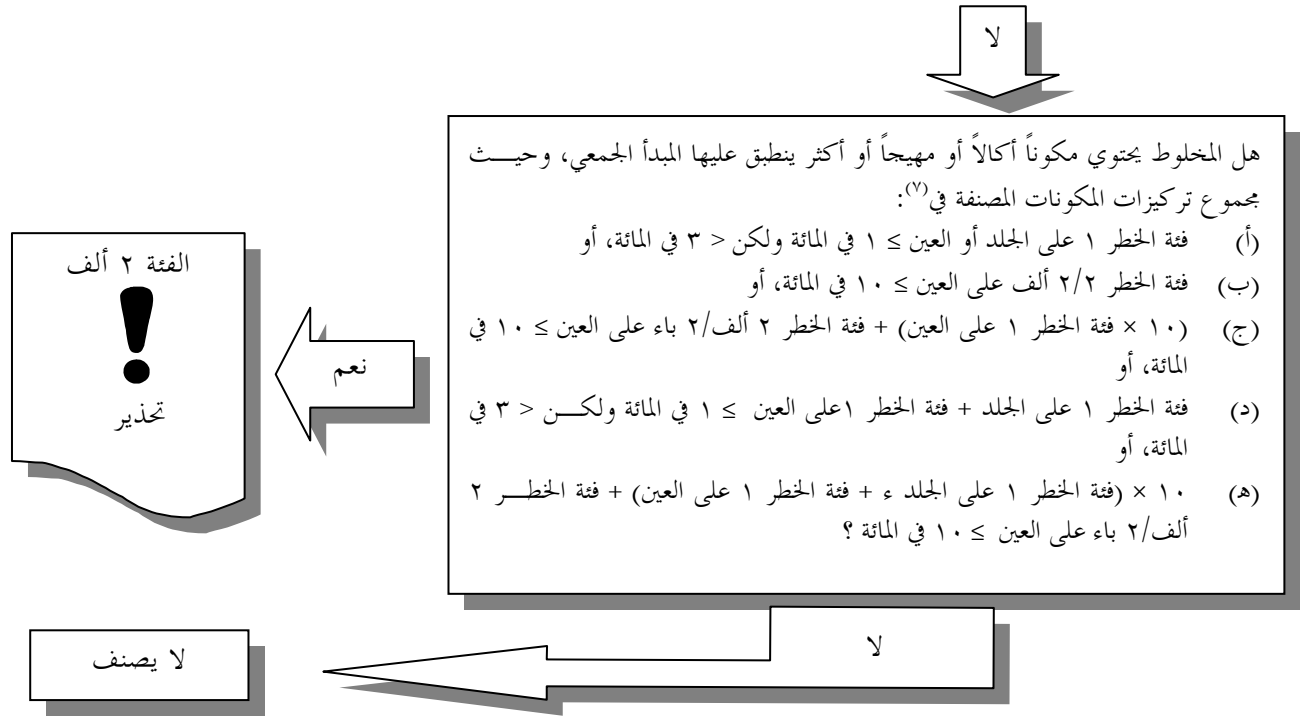
(تابع في الصفحة التالية)

(٥) بما في ذلك، مراعاة قوة المنظم حمض/قلوي، عند الاقتضاء.

(٦) أو، عند الاقتضاء، > 1 في المائة، انظر ٣-٣-٣-١.

(٧) للاطلاع على تركيزات حدية محددة، انظر ٣-٣-٤. انظر أيضاً الفصل ٣-١، فقرة ٣-٣-١-٢ للاطلاع على "استخدام القسيم الحدية/التركيزات الحدية".

(٨) إذا كان المخلوطن يحتوي أيضاً مكونات أكالة أو مهيجة أخرى ينطبق عليها المبدأ الجمعي، انتقل إلى المربع التالي.



(٧) للاطلاع على تركيزات حدية محددة، انظر ٣-٣-٣-٣-٤. انظر أيضاً الفصل ٣-١، الفقرة ١-٣-٣-٢ للاطلاع على "استخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية".

الفصل ٣-٤

التحسس التنفسي أو الجلدي

- ٣-٤-١ تعاريف واعتبارات عامة
- ٣-٤-١-١ المحسس التنفسي هو مادة تحدث فرط حساسية للمسالك الهوائية بعد استنشاق المادة^(١).
والمحسس الجلدي هو مادة تحدث استجابة حاسية بعد تلامسها مع الجلد^(١).
- ٣-٤-١-٢ لأعراض هذا الفصل، يشتمل المحسس على مرحلتين: المرحلة الأولى هي حث ذاكرة مناعية متخصصة في فرد ما بالتعرض لمادة تثير الحساسية. والمرحلة الثانية هي الاستثارة، أي إحداث استجابة حساسية عن طريق الخلايا أو الأجسام المضادة بتعرض فرد حساس لمادة تثير حساسية.
- ٣-٤-١-٣ وفيما يتعلق بالتحسس التنفسي، يحدث نموذج الحث نفسه الذي تليه مرحلة الاستثارة في التحسس الجلدي. وفيما يتعلق بالتحسس الجلدي، لا بد من مرحلة حث يتعلم فيها الجهاز المناعي كيفية الاستجابة؛ ويمكن أن تنشأ الأعراض السريرية عندما يكون التعرض اللاحق كافياً لحدوث استجابة تظهر على الجلد (مرحلة الاستثارة). ونتيجة لذلك، عادة ما تعقب هذا النموذج، الذي يكون فيه مرحلة حث، اختبارات وقائية تقاس الاستجابة لها بمرحلة استثارة معيارية، تشمل عادة اختبار حساسية. والاختبار الموضوعي للغدد اللمفاوية هو اختبار استثنائي، ذلك أنه يقيس الاستجابة للحث مباشرة. وعادة ما يقيّم الدليل على وجود تحسس جلدي في البشر باختبار الحساسية التشخيصي.
- ٣-٤-١-٤ فيما يتعلق بالتحسس الجلدي والتنفسي، عادة ما تكون المستويات اللازمة للاستثارة أقل مما يلزم لمرحلة الحث. وترد أحكام تنبيه الأفراد الحساسين لوجود مادة معينة في مخلوط في الفرع ٣-٤-٤-٢.
- ٣-٤-١-٥ تنقسم رتبة الأخطار "محسس تنفسي أو جلدي" إلى:
- (أ) محسس تنفسي؛ و
- (ب) محسس جلدي.
- ٣-٤-٢ معايير تصنيف المواد
- ٣-٤-٢-١ المحسسات التنفسية
- ٣-٤-٢-١-١ فئات الأخطار
- ٣-٤-٢-١-١-٢ تصنيف المحسسات التنفسية في الفئة ١ إذا لم تشترط السلطة المختصة التصنيف في فئات فرعية أو إذا لم تكن البيانات كافية للتصنيف في فئات فرعية.
- ٣-٤-٢-١-١-٢-١ وفي حالة توفر بيانات كافية، واشترطت السلطة المختصة ذلك، يسمح بإجراء تقييم محسن وفقاً لأحكام الفقرة ٣-٤-٢-١-١-٢-٣ بتصنيف المحسسات التنفسية في الفئة الفرعية ١ ألف للمحسسات القوية، أو الفئة الفرعية ١ باء للمحسسات التنفسية الأخرى.
- ٣-٤-٢-١-١-٢-٣ وجود تأثيرات في البشر أو الحيوان يبرر التصنيف عادة في نهج وزن الأدلة بالنسبة للمحسسات التنفسية. ويمكن تصنيف المواد في إحدى الفئتين ١ ألف أو ١ باء باستخدام نهج وزن الأدلة وفقاً للمعايير الواردة في الجدول ٣-٤-١-٤ وعلى أساس أدلة موثوقة وعالية الجودة من حالات في البشر أو دراسات جلدية و/أو ملاحظات من دراسات مناسبة على حيوانات التجارب.

(١) هذا تعريف عملي لأعراض هذه الوثيقة.

الجدول ٣-٤-١: فئات الأخطار والفئات الفرعية للمحسسات التنفسية

الفئة ١:	التحسس التنفسي
	تصنف المادة كمحسس تنفسي (أ) إذا وجد دليل في البشر على أن المادة يمكن أن تؤدي إلى فرط حساسية تنفسية محددة و/أو (ب) إذا كانت هناك نتائج إيجابية من اختبار مناسب على الحيوان ^(٢) .
الفئة الفرعية ١ ألف:	المواد التي تظهر حدوث حالات تواتر مرتفع في البشر؛ أو احتمال حدوث معدل تحسس مرتفع في البشر على أساس اختبارات على الحيوان أو اختبارات أخرى ^(٢) . ويجوز أيضاً مراعاة التفاعل.
الفئة الفرعية ١ باء:	المواد التي تظهر حدوث حالات تواتر منخفض إلى متوسط في البشر؛ أو احتمال حدوث معدل تحسس منخفض إلى متوسط في البشر على أساس اختبارات على الحيوان أو اختبارات أخرى ^(٢) . ويجوز أيضاً مراعاة التفاعل.

٣-٤-٢-١-٢ الأدلة في البشر

٣-٤-٢-١-٢-١ يقوم الدليل على أن مادة ما تؤدي إلى فرط حساسية تنفسية محددة على الخبرة البشرية عادة. وفي هذا السياق، يتجلى فرط الحساسية عادة في الربو، إلا أنه تؤخذ في الاعتبار تفاعلات أخرى لفرط الحساسية مثل التهاب الأنف، والتهاب الملتحمة، والتهاب الحويصلات الهوائية. وتأخذ الحالة الطابع السريري لتفاعل الحساسية. غير أن الأمر لا يتطلب بيان الآليات المناعية.

٣-٤-٢-١-٢-٢ ولدى دراسة الأدلة في البشر، يلزم أن يؤخذ ما يلي في الاعتبار عند البت في التصنيف بالإضافة إلى الأدلة المستقاة من الحالات:

(أ) حجم المجموعة السكانية التي تعرضت للمادة؛
(ب) مدى التعرض.

٣-٤-٢-١-٢-٣ ويمكن أن تتمثل الأدلة المشار إليها أعلاه فيما يلي:

(أ) التاريخ السريري والبيانات السريرية المستقاة من اختبارات مناسبة لوظائف الرئتين، المتصلة بالتعرض للمادة، تؤكد أدلة داعمة أخرى قد تشمل:

١ ' اختبار مناعي في كائن حي (مثل اختبار وخز الجلد)؛
٢ ' اختبار مناعي معلمي (مثل التحليل المصلي)؛
٣ ' دراسات قد تبين تفاعلات فرط حساسية أخرى لم تثبت فيها آليات مناعية، مثل التهيج الخفيف المتكرر، والتأثيرات التي تثيرها العقاقير؛
٤ ' تركيب كيميائي قريب من مواد معروف أنها تسبب فرط حساسية تنفسية؛

(ب) بيانات مستقاة من اختبارات التهاب شعبي إيجابية للمادة المختبرة تجرى وفقاً للتوجيهات المقبولة لتعيين حدوث تفاعل فرط حساسية نوعي.

٣-٤-٢-١-٢-٤ وينبغي أن يتضمن التاريخ السريري كلاً من التاريخ الطبي والمهني لتعيين علاقة بين التعرض لمادة معينة وظهور فرط حساسية تنفسية. وتشمل المعلومات ذات الصلة العوامل التي تفاقم الحالة سواء في البيت أو في مكان العمل، وبدء وتطور المرض، والتاريخ الأسري والتاريخ الطبي للمريض المعني. كما ينبغي أن يتضمن التاريخ الطبي مذكرة عن أي اضطرابات حساسية أو تنفسية أخرى منذ الطفولة، وتاريخ التدخين.

(٢) لا تتوفر حالياً نماذج على الحيوان معترف بها ومحققة لاختبار فرط الحساسية التنفسية. وتحت ظروف معينة، يمكن أن توفر البيانات السواردة من الدراسات على الحيوان معلومات مفيدة في حالة إجراء تقييم وزن الأدلة.

٣-٤-٢-١-٢-٥ وتدرس نتائج اختبارات الالتهاب الشعبي الإيجابية للحصول على أدلة كافية في حد ذاتها للتصنيف. غير أن من المعترف به أنه في الواقع العملي، سيكون الكثير من الفحوص المذكورة أعلاه قد أُجري بالفعل.

٣-٤-٢-١-٣ الدراسات على الحيوان

يمكن أن تتضمن الدراسات المناسبة على الحيوانات^(٢) التي قد تكون ذات دلالة بشأن قدرة مادة ما على إحداث تحسس بالاستنشاق في البشر^(٣) ما يلي:

(أ) قياسات الغلوبولين المناعي E (IgE) وبارامترات المناعة الأخرى، في الفئران مثلاً؛

(ب) استجابات رئوية نوعية في خنازير الماء (الكابياء).

٣-٤-٢-٢-٢ محسسات الجلد

٣-٤-٢-٢-١ فئات الأخطار

٣-٤-٢-٢-١-١ تصنف المحسسات الجلدية في الفئة ١ إذا لم تشترط السلطة المختصة التصنيف في فئات فرعية أو إذا لم تكن البيانات كافية للتصنيف في فئات فرعية.

٣-٤-٢-٢-٢ وفي حالة توفر بيانات كافية، واشترطت السلطة المختصة ذلك، يسمح إجراء تقييم محسن وفقاً لأحكام الفقرة ٣-٤-٢-١-٣ بتصنيف المحسسات الجلدية في الفئة الفرعية ألف للمحسسات القوية، أو الفئة الفرعية ١ للمحسسات الجلدية الأخرى.

٣-٤-٢-١-٢-٣ ووجود تأثيرات في البشر أو الحيوان يبرر التصنيف عادة في فئج وزن الأدلة بالنسبة للمحسسات الجلدية. ويمكن تصنيف المواد في إحدى الفئتين ألف أو ١ بـ باستخدام فئج وزن الأدلة وفقاً للمعايير الواردة في الجدول ٣-٤-٢ وعلى أساس أدلة موثوقة وعالية الجودة من حالات في البشر أو دراسات جلدية و/أو ملاحظات من دراسات مناسبة على حيوانات التجارب وفقاً للتقييم الإرشادية الواردة في ٣-٤-٢-٢-١ و ٣-٤-٢-٢-٢ بالنسبة للفئة الفرعية ألف وفي ٣-٤-٢-٢-٢ و ٣-٤-٢-٢-٣ بالنسبة للفئة الفرعية ١ بـ.

الجدول ٣-٤-٢: فئة الأخطار والفئات الفرعية للمحسسات الجلدية

التحسس الجلدي	الفئة ١:
تصنف المادة كمحسس جلدي (أ) إذا وجد دليل في البشر على أن المادة يمكن أن تؤدي إلى تحسس بالتلامس مع الجلد في عدد كبير من الأشخاص، أو (ب) إذا كانت هناك نتائج إيجابية من اختبار مناسب على الحيوان.	
يمكن افتراض أن المواد التي تظهر حدوث حالات تواتر مرتفع في البشر و/أو حدوث تأثير كبير في الحيوان قد تؤدي إلى تحسس كبير في البشر. ويمكن أيضاً مراعاة شدة التفاعل.	الفئة الفرعية ألف:
يمكن افتراض أن المواد التي تظهر حدوث حالات تواتر منخفض إلى متوسط لوجود حالات في البشر و/أو حدوث تأثير منخفض إلى متوسط في الحيوان قد تؤدي إلى تحسس كبير في البشر. ويمكن أيضاً مراعاة شدة التفاعل.	الفئة الفرعية ١ بـ:

(٢) لا تتوفر حالياً نماذج على الحيوان معترف بها ومحققة لاختبار فرط الحساسية التنفسية. وتحت ظروف معينة، يمكن أن توفر البيانات الواردة من الدراسات على الحيوان معلومات مفيدة في حالة إجراء تقييم وزن الأدلة.

(٣) ليست الآليات التي تحدث بها المواد أعراض الربو معروفة بالكامل حتى الآن. ولأغراض الوقاية، تعتبر هذه المواد محسسات تنفسية. إلا أنه إذا أمكن، على أساس أدلة، إثبات أن هذه المواد تسبب أعراض الربو عن طريق التهيج فقط في الأشخاص الذين يتسمون بفرط حساسية في الحويصلات الهوائية، فإنه ينبغي اعتبارها محسسات تنفسية.

- ٣-٤-٢-٢-٢-٢ الأذلة في البشر
- ٣-٤-٢-٢-٢-٢ يمكن أن تشتمل الأدلة في البشر للفئة الفرعية ١ ألف على:
- (أ) استجابات إيجابية عند ≥ 500 غم/سم^٢ (HRIPT و HMT - عتبة الحث)؛
- (ب) بيانات اختبار حساسية تشخيص عند وجود حالات تفاعل مرتفعة نسبياً وكبيرة في مجموعة محددة مقارنة بتعرض منخفض نسبياً؛
- (ج) أدلة وبائية أخرى عند وجود التهاب جلدي بالتلامس مرتفع وكبير نسبياً مقارنة بتعرض منخفض نسبياً.
- ٣-٤-٢-٢-٢-٢ يمكن أن تشتمل الأدلة في البشر للفئة الفرعية ١ باء على:
- (أ) استجابات إيجابية عند < 500 غم/سم^٢ (HRIPT و HMT - عتبة الحث)؛
- (ب) بيانات اختبار حساسية تشخيص عند وجود حالات تفاعل منخفضة نسبياً ولكن كبيرة في مجموعة محددة مقارنة بتعرض منخفض نسبياً؛
- (ج) أدلة وبائية أخرى عند وجود التهاب جلدي بالتلامس منخفض وكبير نسبياً مقارنة بتعرض منخفض نسبياً.
- ٣-٤-٢-٢-٢-٢ الدراسات على الحيوانات
- ٣-٤-٢-٢-٢-٢ في حالة الفئة ١، عند استخدام طريقة اختبار مع مادة مساعدة لتحسس الجلد، يعتبر حدوث استجابة في الحيوانات نسبتها ٣٠ في المائة على الأقل استجابة إيجابية. وفي حالة طريقة الاختبار على خنازير الماء (الكابياء) بدون مادة مساعدة تعتبر استجابة نسبتها ١٥ في المائة على الأقل استجابة إيجابية. وفي حالة الفئة ١، يعتبر مؤشر حفز يساوي ثلاثة فأكثر استجابة إيجابية في الاختبار الموضعي للغدد اللعابية. ويرد وصف طرائق اختبار تحسس الجلد في توجيه الاختبار ٤٠٦ لمنظمة التعاون والتنمية في الميدان الاقتصادي لاختبار تعظيم التأثير في خنازير الماء (الكابياء) واختبار بهلر (Buehler) في خنازير الماء (الكابياء)، والتوجيه ٤٢٩ (الاختبار الموضعي على العقد اللعابية). ويمكن استخدام طرائق أخرى شريطة أن تكون محققة جيداً وأن يقدم مبرر علمي لها. ويبدو أن اختبار تورم الأذن في الفأر (MEST) اختباراً تمهيدياً موثقاً لكشف المحسسات المتوسطة إلى القوية، ويمكن استخدامه كمرحلة أولى في تقدير القدرة على تحسس الجلد. وفي حالة وجود نتيجة موجبة في هذا الاختبار الأخير، قد لا يكون من الضروري إجراء اختبار آخر في خنازير الماء (الكابياء).
- ٣-٤-٢-٢-٢-٢ يمكن أن تشتمل نتائج الاختبارات على الحيوان للفئة الفرعية ١ ألف على بيانات بالقيم الواردة في الجدول ٣-٤-٣ أدناه:

الجدول ٣-٤-٣: نتائج الاختبارات على الحيوان للفئة الفرعية ١ ألف

المعايير	الاختبار
قيمة ت ف ٣ ≥ 2 في المائة	الاختبار الموضعي للغدد اللعابية
≤ 30 في المائة استجابة عند جرعة حث في الجلد $\geq 0,1$ في المائة أو ≤ 60 في المائة استجابة عند جرعة حث في الجلد $< 0,1$ في المائة إلى ≥ 1 في المائة	اختبار زيادة التأثير في خنازير الماء (الكابياء) إلى أقصى حد
≤ 15 في المائة استجابة عند جرعة حث موضعي $\geq 0,2$ في المائة أو ≤ 60 في المائة استجابة عند جرعة حث موضعي $< 0,2$ في المائة إلى ≥ 20 في المائة	اختبار بهلر (Buehler)

- ٣-٤-٢-٢-٢-٢ يمكن أن تشتمل نتائج الاختبارات على الحيوان للفئة الفرعية ١ باء على بيانات بالقيم الواردة في الجدول ٤-٤-٣ أدناه:

الجدول ٣-٤-٤: نتائج الاختبارات على الحيوانات للفئة الفرعية ١باء

الاختبار	المعايير
الاختبار الموضوعي للغدد اللمفاوية	قيمة ت ف ٣ < ٢ في المائة
اختبار زيادة التأثير في خنازير الماء (الكابياء) إلى أقصى حد	$30 \leq$ في المائة إلى $60 >$ في المائة استجابة عند جرعة حث في الجلد $< 0,1$ في المائة إلى ≥ 1 في المائة أو $30 \leq$ في المائة استجابة عند جرعة حث في الجلد < 1 في المائة
اختبار بهلر (Buehler)	$15 \leq$ في المائة إلى $60 >$ في المائة استجابة عند جرعة حث موضعي $< 0,2$ في المائة إلى ≥ 20 في المائة أو $15 \leq$ في المائة استجابة عند جرعة حث موضعي < 20 في المائة

اعتبارات خاصة ٤-٢-٢-٤-٣

- ١-٤-٢-٢-٤-٣ ينبغي لتصنيف مادة ما الحصول على أدلة تتضمن أي من البيانات التالية أو جميعها باستخدام نهج وزن الأدلة.
- (أ) بيانات إيجابية من اختبار فرط حساسية، مستقاة عادة من أكثر من عيادة للأمراض الجلدية؛
- (ب) دراسات وبائية تبين حدوث حساسية جلدية باللمس تسببها المادة؛ وينبغي دراسة الأوضاع التي تظهر فيها نسبة كبيرة من الأشخاص الذين تعرضوا للمادة أعراضاً مميزة باهتمام خاص، حتى إذا كان عدد الحالات صغيراً؛
- (ج) بيانات إيجابية من دراسات مناسبة في الحيوانات؛
- (د) بيانات إيجابية من دراسات تجريبية في الإنسان (انظر الفصل ٣-١، الفقرة ١-٣-٢-٤-٧)؛
- (هـ) حالات موثقة جيداً للحساسية الجلدية بالتلامس، مستقاة عادة من أكثر من عيادة للأمراض الجلدية.
- (و) كما يمكن مراعاة شدة التفاعل.

٢-٤-٢-٢-٤-٣ وتكون الأدلة المستقاة من الدراسات على الحيوانات موثوق بها بدرجة أكبر من الأدلة المستقاة من تعرض البشر عادة. غير أنه في حالة توفر أدلة من كلا المصدرين، ووجود تعارض بين النتائج، ينبغي تقييم نوعية وموثوقية الأدلة من المصدرين من أجل حل مسألة التصنيف على أساس كل حالة على حدة. ولا تنتج البيانات البشرية عادة من تجارب مجموعة ضابطة على متطوعين لأغراض تصنيف الأخطار، وإنما كجزء من تقدير المخاطر لتأكيد عدم وجود تأثيرات ظاهرة في الاختبارات على الحيوانات. وبالتالي، فإن النتائج الإيجابية في البشر بشأن التحسس الجلدي تشتت عادة من مراقبة حالات أو من دراسات أقل تحديداً. من هنا ينبغي إجراء تقييم البيانات البشرية بحذر نظراً لأن تواتر الحالات يظهر، بالإضافة إلى الخصائص المتأصلة في المادة، عوامل أخرى مثل حالة التعرض، والتوافر الحيوي، والاستعداد الشخصي، والتدابير الوقائية المتخذة. ولا ينبغي استخدام البيانات البشرية السلبية عادة لنفي نتائج إيجابية مستقاة من دراسات على الحيوانات. وينبغي مراعاة تأثير المركبات في حالة بيانات كل من الإنسان والحيوان.

٣-٤-٢-٢-٤-٣ وفي حالة عدم استيفاء أي من الشروط المذكورة أعلاه، لا تكون هناك حاجة إلى تصنيف المادة كمحسس جلدي. إلا أن اجتماع اثنين أو ثلاثة من مؤشرات التحسس الجلدي كما هو مبين أدناه قد يغير مسار اتخاذ القرار. وينظر في هذا الأمر على أساس كل حالة على حدة.

- (أ) حالات معزولة للحساسية الجلدية بالتلامس؛
- (ب) دراسات وبائية محدودة القدرة، على سبيل المثال، حيث لا يمكن استبعاد عوامل الصدفة أو التحيز أو الالتباس تماماً بدرجة ثقة معقولة؛
- (ج) بيانات من اختبارات على الحيوانات، أجريت وفقاً للمبادئ التوجيهية القائمة، ولا تستوفي معايير النتيجة الإيجابية الموصوفة في الفقرة ٣-٤-٢-٢-٤-٣ من هذا الفصل، ولكنها قريبة بدرجة كافية من الحد الذي يعتبر مفيداً؛
- (د) بيانات إيجابية من طرائق غير قياسية؛
- (هـ) نتائج إيجابية من مواد مناظرة في التركيب بدرجة كبيرة.

٣-٤-٢-٢-٤-٤-٤ الطفح الجلدي اللمسى المناعي

قد تسبب المواد التي تستوفي معايير التصنيف كمحسسات تنفسية، بالإضافة إلى ذلك، طفحاً جلدياً لمسياً مناعياً. وينبغي النظر في تصنيف هذه المواد أيضاً كمحسسات جلدية. كما ينبغي النظر في تصنيف المواد في فئة المحسسات الجلدية إذا كانت تسبب طفحاً جلدياً لمسياً مناعياً دون أن تستوفي معايير المحسسات التنفسية.

ولا يتوفر نموذج معترف به من الاختبارات على الحيوانات لتعيين المواد التي تسبب طفحاً جلدياً لمسياً مناعياً. لذلك، يكون التصنيف مبنياً عادة على الأدلة البشرية التي تشبه أدلة التحسس الجلدي.

٣-٤-٣ معايير تصنيف المخاليط

٣-٤-٣-١ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن المخلوط بأكمله

عند توفر أدلة موثوق بها وذات نوعية جيدة من الخبرة البشرية أو من دراسات مناسبة في حيوانات الاختبار، على النحو الموصوف في معايير تصنيف المواد، تتعلق بالمخلوط، يمكن تصنيف المخلوط بتقييم هذه البيانات من حيث وزن الأدلة. وينبغي توخي الحذر في تقييم بيانات المخاليط بحيث لا تؤدي الجرعة المستخدمة إلى استنتاجات حاسمة. (للاطلاع على الوسم الخاص الذي تشترطه بعض السلطات المختصة، انظر الملاحظة الواردة تحت الجدول ٣-٤-٣-٥ من هذا الفصل و٣-٤-٤-٢).

٣-٤-٣-٢ تصنيف المخاليط عند عدم توفر بيانات عن المخلوط بأكمله: مبادئ الاستكمال

٣-٤-٣-١-٢-١ حيثما لا يكون المخلوط نفسه قد اختبر لتعيين خصائص التحسس، لكن توجد بيانات كافية عن كل من مكوناته المفردة والمخاليط المشابهة المختبرة التي تتيح على نحو مرض وصف أخطار المخلوط، فإنه يمكن استخدام تلك البيانات وفقاً لمبادئ الاستكمال المتفق عليها التالية. وذلك يضمن أن تستخدم في عملية التصنيف جميع البيانات المتاحة إلى أقصى مدى ممكن في وصف أخطار المخلوط دون الحاجة إلى إجراء اختبار إضافي في الحيوانات.

٣-٤-٣-٢-٢ التخفيف

عند تخفيف مخلوط مختبر بمادة تخفيف ليست مادة محسسة ولا يتوقع أن تؤثر في قدرة المكونات الأخرى على التحسس فإنه يمكن تصنيف المخلوط المخفف الجديد في فئة معادلة لفئة تصنيف المخلوط الأصلي المختبر.

٣-٤-٣-٣ دفعات الإنتاج

يمكن افتراض أن خواص التحسس التي تتسم بها دفعة إنتاج مختبرة من مخلوط ما معادلة بصورة رئيسية لخواص دفعة إنتاج أخرى غير مختبرة من المنتج التجاري نفسه عندما تكون منتجة تحت إشراف الصانع نفسه؛ ما لم يوجد ما يدعو إلى الاعتقاد بوجود اختلاف واضح غير من قدرة تحسس محتمل للدفعة غير المختبرة. ويلزم في هذه الحالة إجراء تصنيف جديد.

٣-٤-٣-٤ تركيز مخاليط أعلى فئة تحسس/فئة فرعية للتحسس

في حالة تصنيف مخلوط مختبر في الفئة ١ أو الفئة الفرعية ١ ألف وازداد تركيز مكونات المخلوط المختبر من الفئة ١ والفئة الفرعية ١ ألف، ينبغي تصنيف المخلوط غير المختبر الناتج في الفئة ١ أو الفئة الفرعية ١ ألف بدون اختبار إضافي.

٣-٤-٣-٢-٢ الاستكمال في فئة/فئة فرعية واحدة

في حالة وجود ثلاثة مخاليط (ألف وباء وجيم) ذات مكونات متشابهة، وخضع المخلوطان ألف وباء إلى الاختبار ويقعان في نفس الفئة/الفئة الفرعية، والمخلوط جيم غير المختبر يحتوي المكونات ذات النشاط السمي نفسها كالمخلوطين ألف وباء ولكن بتركيزات متوسطة بين تركيزات تلك المكونات في المخلوطين ألف وباء، عندئذ يفترض أن تكون الفئة/الفئة الفرعية لسمية المخلوط جيم هي الفئة/الفئة الفرعية نفسها التي ينتمي إليها المخلوطان ألف وباء.

٣-٤-٣-٦ المخاليط المتشابهة بصورة رئيسية

في الحالة التالية:

(أ) وجود مخلوطين: '١' ألف + باء؛

'٢' جيم + باء؛

- (ب) تركيز المكون باء هو نفسه بصورة رئيسية في المخلوطين؛
- (ج) تركيز المكون ألف في المخلوطين 'أ' يساوي تركيز المكون جيم في المخلوطين 'ب'؛
- (د) المكون باء مادة محسنة والمكونان ألف وجيم ليسا محسنين؛
- (هـ) لا يتوقع أن يؤثر ألف وجيم على خواص تحسس باء.
- إذا كان المخلوطين 'أ' أو 'ب' مصنفا بالفعل عن طريق الاختبار، عندئذ يمكن تصنيف المخلوطين الآخر في نفس فئة الخطر.

الأيروسولات ٧-٢-٣-٤-٣

يمكن تصنيف الشكل الأيروسولي لمخلوط ما في فئة الأخطار ذاتها مثل الشكل غير الأيروسولي المختبر للمخلوط شريطة ألا تؤثر المادة الدافعة المضافة في خواص المخلوطين من حيث التحسس عند رش أيروسول المخلوطين.

٣-٣-٤-٣ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن جميع المكونات أو عن بعض مكونات المخلوطين فقط

ينبغي تصنيف المخلوطين كمحسسين تنفسي أو جلدي عندما يكون مكون واحد على الأقل قد صنف كمحسس تنفسي أو جلدي وموجود عند أو أعلى من القدر المناسب من قيمة حدية/تركيز حدي لنقطة انتهاء الملاحظة المحددة في الجدول ٣-٤-٥ للمواد الصلبة/السائلة والغازات على التوالي.

الجدول ٣-٤-٥: القيم الحدية/التركيزات الحدية لمكونات المخلوطين المصنفة كمحسسات تنفسية أو محسسات جلدية من شأنها أن تحدد تصنيف المخلوطين

المكون مصنف في فئة:		القيم/التركيزات الحدية التي تحدد تصنيف المخلوطين في فئة:	
		المحسسات التنفسية الفئة ١	المحسسات الجلدية الفئة ١
	مادة صلبة/سائل	غاز	جميع الحالات الفيزيائية
المحسسات التنفسية الفئة ١	$\leq 0,1$ في المائة (انظر الملاحظة)	$\leq 0,1$ في المائة (انظر الملاحظة)	
	$\leq 1,0$ في المائة	$\leq 0,2$ في المائة	
المحسسات التنفسية الفئة الفرعية ألف	$\leq 0,1$ في المائة	$\leq 0,1$ في المائة	
	$\leq 1,0$ في المائة	$\leq 0,2$ في المائة	
المحسسات الجلدية الفئة ١			$\leq 0,1$ في المائة (انظر الملاحظة)
			$\leq 1,0$ في المائة
المحسسات الجلدية الفئة الفرعية ألف			$\leq 0,1$ في المائة
			$\leq 1,0$ في المائة

ملاحظة: قد تشترط بعض السلطات المختصة صحيفة بيانات السلامة و/أو بطاقة وسم تكميلية فقط، حسبما هو موصوف في ٣-٤-٢ للمخاليط التي تحتوي مكون تحسس بتركيز بين ٠,١ في المائة و١,٠ في المائة (أو بين ٠,١ و٠,٢ في المائة لمحسس تنفسي غازي). وبينما تعكس القيم الحالية نظم التصنيف القائمة، يدرك الجميع أن بعض الحالات الخاصة تقتضي تبليغ المعلومات بشأن التركيزات الأدنى من هذه القيم.

٣-٤-٤ تبليغ معلومات الأخطار

٣-٤-٤-١ تردد الاعتبارات العامة والاعتبارات الخاصة المتعلقة باشتراطات الوسم تحت عنوان "تبليغ معلومات الأخطار: الوسم" (الفصل ٤-١). ويتضمن المرفق ٢ جداول موجزة عن التصنيف والوسم. ويتضمن المرفق ٣ أمثلة للبيانات التحذيرية والرسوم التخطيطية التي يمكن استخدامها حيثما تسمح السلطة المختصة بذلك. ويتضمن الجدول ٣-٤-٦ الوارد أدناه عناصر وسم محددة للمواد والمخاليط المصنفة في فئات المحسسات التنفسية والجلدية على أساس المعايير المبينة في هذا الفصل.

الجدول ٣-٤-٦: عناصر وسم التحسس التنفسي أو الجلدي

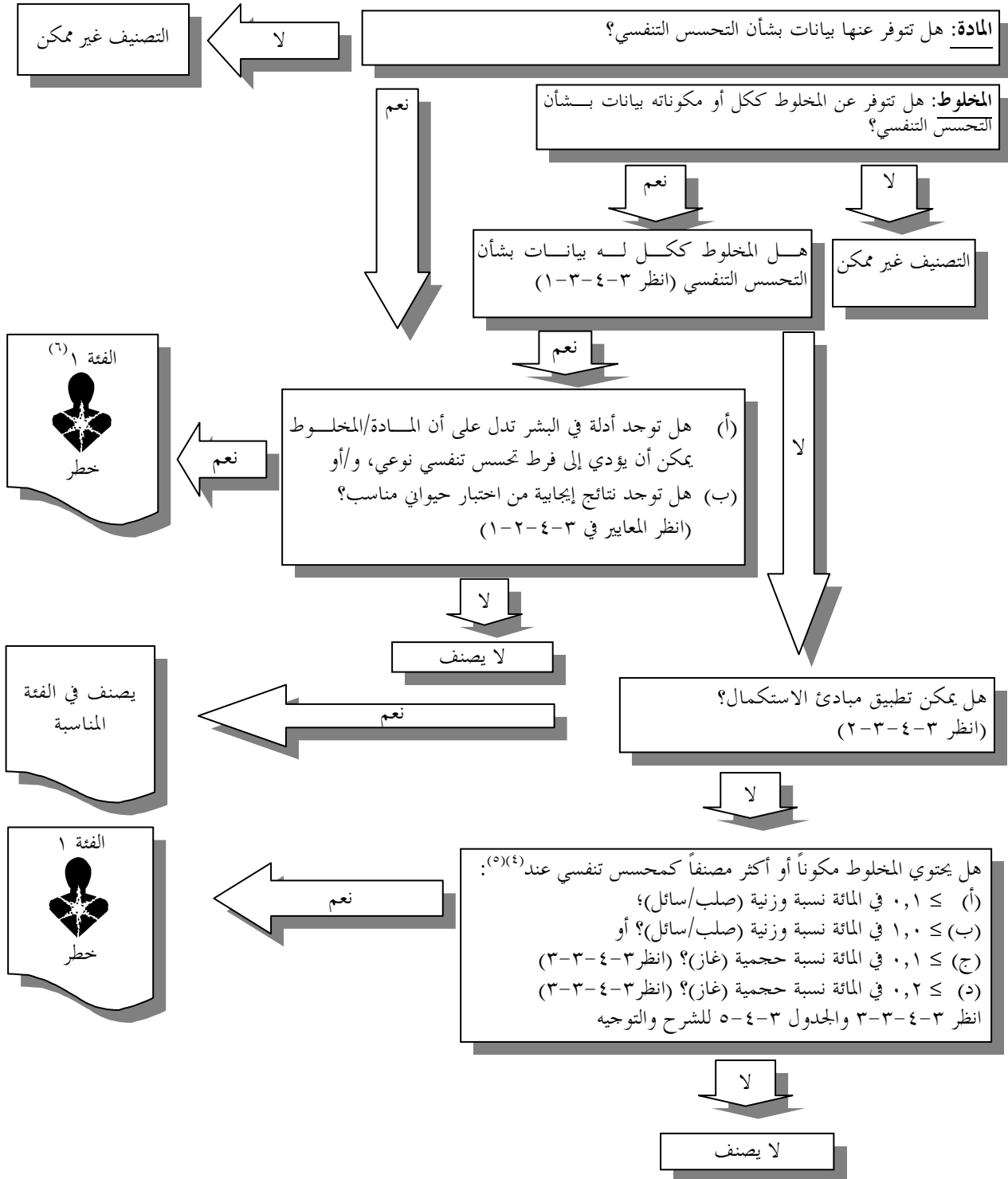
التحسس الجلدي	التحسس التنفسي	
الفئة ١ والفئتان الفرعيتان ١ ألف و ١ باء	الفئة ١ والفئتان الفرعيتان ١ ألف و ١ باء	
علامة تعجب	خطر صحي	الرمز
تحذير	خطر	كلمة التنبيه
قد يسبب تفاعل حساسية للجلد	قد يسبب أعراض حساسية أو ربو أو صعوبات تنفسية إذا استنشق	بيان الخطر

٣-٤-٤-٢ يمكن أن تحدث بعض المواد الكيميائية المصنفة كمحسسات استجابة عندما تكون موجودة في مخلوط بكميات أدنى من الكميات المحددة في الجدول ٣-٤-٥ في الأشخاص الحساسين بالفعل لهذه المواد الكيميائية. ولحماية هؤلاء الأشخاص، يجوز لبعض السلطات أن تختار طلب اسم المكونات كعنصر تكميلي في بطاقة الوسم سواء كان المخلوط أو لم يكن ككامل مصنف كمحسس.

٣-٤-٥ منطق القرار

لا يمثل منطقا القرارين التاليين جزءاً من نظام التصنيف المنسق، وإنما يردان هنا كتوجيه إضافي. ويوصى بضدة بأن يقوم المسؤول عن التصنيف بدراسة المعايير قبل وأثناء استخدام منطق القرار.

١-٥-٤-٣-٣ منطق القرار ٣-٤-١ بشأن التحسس التنفسي

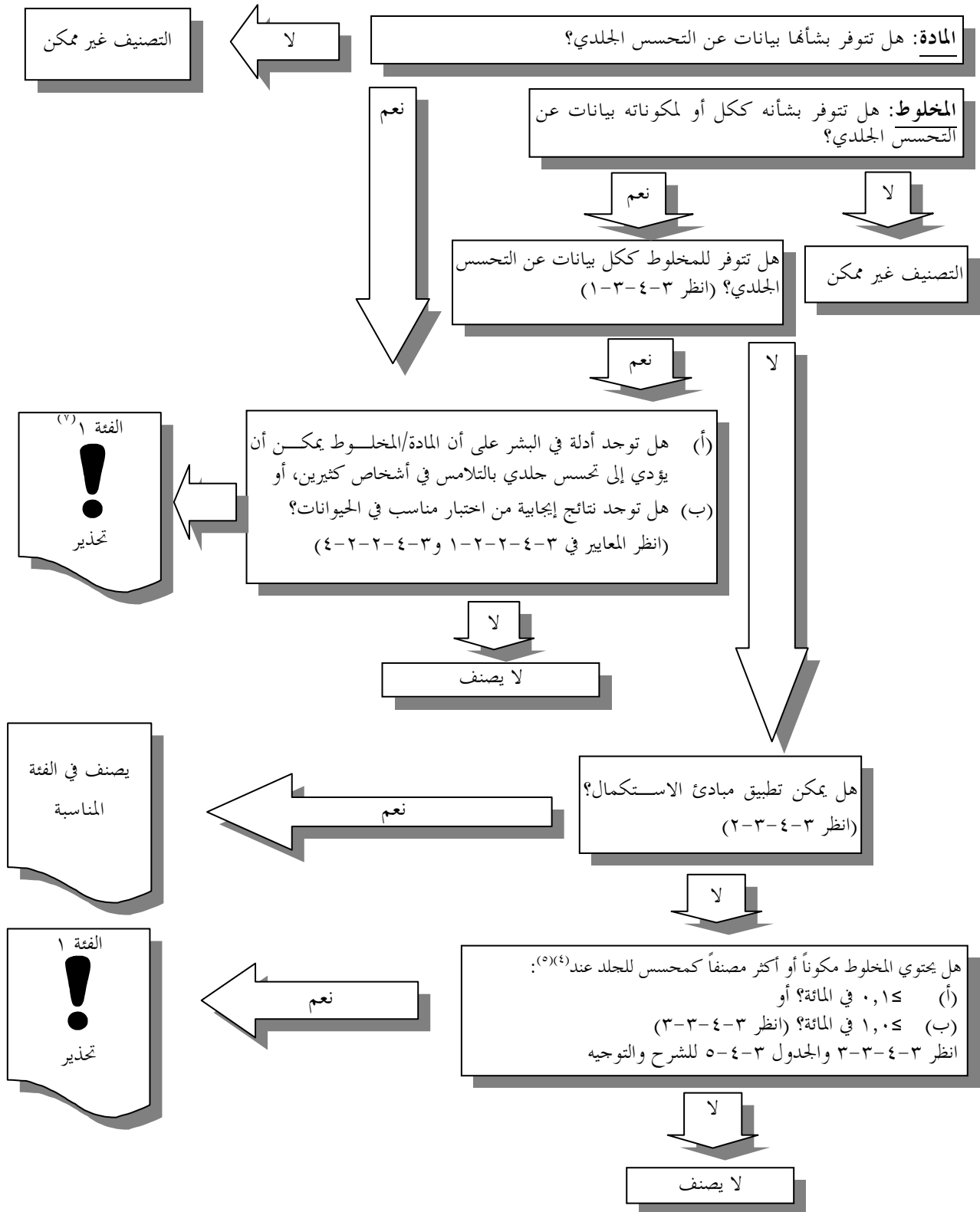


(٤) للاطلاع على التركيزات الحدية المحددة، انظر "استخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية" الفصل ٣-١، الفقرة ٣-٣-١-٢.

(٥) انظر ٣-٤-٣-٢.

(٦) انظر ٣-٤-٣-١-١ للاطلاع على تفاصيل بشأن استخدام الفئتين الفرعيتين للفئة ١.

٢-٥-٤-٣ بشأن التحسس الجلدي منطبق القرار ٣-٤-٢ بشأن التحسس الجلدي



(٤) للاطلاع على التركيزات الحدية المحددة، انظر "استخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية" في الفصل ٣-١، الفقرة ٣-٣-١-٢.

(٥) انظر ٢-٤-٤-٣.

(٧) انظر ١-٢-٢-٤-٣ للاطلاع على تفاصيل بشأن استخدام الفئتين الفرعيتين للفئة ١.

الفصل ٣-٥

إطفار الخلايا الجنسية

٣-٥-١ تعاريف واعتبارات عامة

٣-٥-١-١ تتعلق فئة الأخطار هذه بالدرجة الأولى بالمواد الكيميائية التي قد تسبب طفرات في الخلايا الجنسية للبشر يمكن أن تنتقل إلى الذرية. غير أن الاختبارات المعملية للقدررة على الإطفار/السمية الجينية وفي الخلايا الجسدية للتدبيرات تراعى أيضاً لدى تصنيف المواد والمخاليط داخل رتبة الأخطار هذه.

٣-٥-١-٢ وفي سياق هذه الوثيقة، تستخدم التعاريف المعتادة للمصطلحات "مطفر"، و"عامل إطفار"، و"طفرة"، و"سمي للجينات". و"الطفرة" هي تغير دائم في كمية أو تركيب المادة الوراثية في الخلية.

٣-٥-١-٣ وينطبق مصطلح الطفرة على التغيرات الجينية القابلة للتوريث التي قد تظهر على مستوى النمط الظاهري وعلى التعديلات الأساسية في الحمض د ن ا (DNA) إذا عرفت هذه التعديلات (بما فيها على سبيل المثال، التغيرات في الأزواج الأساسية، وانتقال الجينات في الكروموسوم). ويستخدم مصطلح مطفر وعامل إطفار لوصف العوامل التي تؤدي إلى زيادة حدوث الطفرات في طوائف الخلايا و/أو الكائنات العضوية.

٣-٥-١-٤ وينطبق المصطلحان العامان "سمي للجينات" و"السمية الجينية" على العوامل أو العمليات التي تغير التركيب، أو محتوى المعلومات الوراثية، أو تقسيم الحمض د ن ا، بما في ذلك الانقسام الذي يسبب تلف الحمض د ن ا باختلال عمليات التضاعف العادية. وتستخدم نتائج اختبار السمية للجينات عادة كمؤشرات للتأثيرات المطفرة.

٣-٥-٢ معايير تصنيف المواد

٣-٥-٢-١ يتضمن نظام التصنيف فئتين مختلفتين لمطفرات الخلايا الجنسية، وذلك لتصنيف تبعاً لوزن الأدلة المتاحة. ويرد فيما يلي وصف لنظام التصنيف في فئتين.

٣-٥-٢-٢ في سبيل التوصل إلى تصنيف، تراعى نتائج الاختبار من التجارب التي تحدد التأثيرات المطفرة و/أو السمية للجينات في الخلايا الجنسية و/أو الجسدية للحيوانات المعرضة. وكذلك يمكن مراعاة التأثيرات المطفرة و/أو السمية للجينات التي تحدد في الاختبارات المعملية.

٣-٥-٢-٣ ويقوم النظام على تقدير الأخطار، فيصنف المواد على أساس قدرتها المتأصلة على إحداث طفرات في الخلايا الجنسية. لذلك، فإن المخطط لا يقصد به التقييم (الكمي) لأخطار المواد.

٣-٥-٢-٤ ويجرى التصنيف من حيث التأثيرات الوراثية في الخلايا الجنسية البشرية على أساس اختبارات تجرى بدقة ومحقة بدرجة كافية، ويفضل إجراؤها كما هو مبين في توجيهات الاختبارات التي وضعتها منظمة التعاون والتنمية في الميدان الاقتصادي. وينبغي تقييم نتائج الاختبار بالاستعانة برأي خبير وينبغي وزن جميع الأدلة المتاحة لأغراض التصنيف.

٣-٥-٢-٥ ومن أمثلة اختبارات الإطفار الذي يورث في الخلايا الجنسية في الكائن الحي ما يلي:

اختبار الطفرة المميتة السائدة في القوارض (OECD 478)

اختبار الانتقال الكروموسومي الوراثي في الفأر (OECD 485)

اختبار الموقع الجيني النوعي في الفأر

٣-٥-٢-٦ ومن أمثلة اختبارات إطفار الخلايا الجنسية في الكائن الحي ما يلي:

اختبار الانقلاب الكروموسومي في نخاع العظم في الثدييات (OECD 475)

اختبار البقعة في الفأر (OECD 484)

اختبار النواة الصغيرة في الكريات الحمراء في الثدييات (OECD 474)

الشكل ٣-٥-١: فئات أخطار مطفرات الخلايا الجنسية

المواد المعروف أنها تحدث طفرات تورث أو التي يعتبر أنها تحدث طفرات تورث في الخلايا الجنسية للبشر	الفئة ١:
المواد المعروف أنها تحدث طفرات تورث في الخلايا الجنسية البشرية	الفئة ١ ألف:
أدلة مؤكدة من دراسات وبائية بشرية.	
المواد التي ينبغي اعتبارها وكأنها تحدث طفرات تورث في الخلايا الجنسية البشرية	الفئة ١ باء:
(أ) نتائج إيجابية من اختبارات في الكائن الحي للقدرة على إحداث طفرات تورث في الخلايا الجنسية للتدييات؛ أو	
(ب) نتائج إيجابية من اختبارات "في الكائن الحي" للقدرة على إحداث طفرات تورث في الخلايا الجسدية في التدييات، بالترافق مع بعض الأدلة على أن المادة قادرة على إحداث طفرات في الخلايا الجنسية. وقد يشتق هذا الدليل المساند، مثلاً، من اختبارات الإطفار/السمية الجينية في الخلايا الجنسية في الكائن الحي؛ أو	
(ج) نتائج إيجابية تظهر تأثيرات طفورية في الخلايا الجنسية للبشر، بدون إثبات انتقالها إلى الذرية؛ وعلى سبيل المثال، حدوث زيادة في تواتر احتلال الصيغة الصبغية في الخلايا النطفية للأشخاص المعرضين.	
المواد التي تسبب قلقاً للبشر بسبب احتمال قدرتها على إحداث طفرات تورث في الخلايا الجنسية البشرية	الفئة ٢:
أدلة مؤكدة من تجارب في التدييات و/أو، في بعض الحالات، من التجارب "المعملية"، مستقاة من:	
(أ) اختبارات "في الكائن الحي" للإطفار في الخلايا الجسدية في التدييات؛ أو	
(ب) اختبارات أخرى "في الكائن الحي" للسمية الجينية في الخلايا الجسدية تدعمها نتائج مؤكدة من لاختبارات "المعملية" لقدرة الإطفار.	
ملاحظة: ينبغي النظر في تصنيف المواد ضمن مطفرات الفئة ٢ إذا أعطت نتائج إيجابية في الاختبارات "المعملية" لقدرة الإطفار في التدييات، وتتسم بعلاقات تركيب - نشاط مشابهة لمطفرات معروفة.	

٧-٢-٥-٣ ومن أمثلة اختبارات الإطفار/السمية الجينية في الخلايا الجنسية في الكائن الحي ما يلي:

(أ) اختبارات الإطفار:

اختبار الانقلاب الكروموسومي في الخلايا النطفية في التدييات (OECD 483).

اختبار النواة الصغيرة في الخلايا النطفية

(ب) اختبارات السمية الجينية:

تحليل تبادل الكروماتيدات الشقيقة في سلائف الخلايا النطفية

تحليل تخليق حمض د ن ا غير المبرمج في الخلايا الخصوية

ومن أمثلة اختبارات السمية الجينية في الخلايا الجسدية ما يلي:

اختبار تخليق د ن ا غير المبرمج في الكائن الحي في الكبد (UDS) (OECD 486)

اختبار تبادلات الكروماتيدات الشقيقة في نخاع العظم في التدييات (SCE)

ومن أمثلة الاختبارات المعملية للإطفار ما يلي:

الاختبار المعملية للانقلاب الكروموسومي في التدييات (OECD 473)

الاختبار المعملية للإطفار في الجينات الخلوية في التدييات (OECD 476)

اختبارات الإطفار الانتكاسي في البكتريا (OECD 471)

٨-٢-٥-٣

٩-٢-٥-٣

١٠-٢-٥-٣ وينبغي أن يوضع تصنيف المواد المفردة على أساس الوزن الكلي للأدلة المتاحة بالاستعانة برأي خبير. وفي الحالات التي يستخدم فيها اختبار واحد منفذ جيداً لأغراض التصنيف، ينبغي أن يوفر الاختبار نتائج واضحة وغير غامضة. وفي حالة ظهور اختبارات جديدة محققة بشكل جيد، فإنها تستخدم أيضاً في تقييم الوزن الكلي للأدلة التي ينظر فيها. وينبغي أيضاً مراعاة ملائمة سبيل التعرض المستخدم في دراسة المادة مقارنة مع سبيل التعرض البشري.

٣-٥-٣ معايير تصنيف المخاليط

١-٣-٥-٣ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن المخلوطة بأكمله

يوضع تصنيف المخلوطة على أساس بيانات الاختبار المتاحة للمكونات المفردة للمخلوط باستخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية للمكونات المصنفة كمطفرات للخلايا الجنسية. ويمكن تعديل التصنيف على أساس كل حالة على حدة تبعاً لبيانات الاختبار المتاحة للمخلوط ككل. وفي هذه الحالات، يجب إثبات أن نتائج اختبار المخلوطة ككل ملائمة للتوصل إلى استنتاج قاطع مع مراعاة الجرعة والعوامل الأخرى، مثل مدة الاختبار والملاحظات والتحليل (مثل التحليل الإحصائي، وحساسية الاختبار) في نظم اختبار الإطفار في الخلايا الجنسية. وينبغي الاحتفاظ بوثائق وافية وإتاحتها للاستعراض حسب الطلب.

٢-٣-٥-٣ تصنيف المخاليط عند عدم توفر بيانات عن المخلوطة بأكمله: مبادئ الاستكمال

١-٢-٣-٥-٣ حيثما لا يكون المخلوطة ككل قد اختبر لتعيين خطورته من حيث إطفار الخلايا الجنسية، لكن تتوفر بيانات كافية عن كل من مكوناته المفردة والمخاليط المشابهة التي تتيح وصف أخطار المخلوطة، تستخدم تلك البيانات وفقاً لمبادئ الاستكمال المتفق عليها التالية. ويكفل ذلك أن تستخدم عملية التصنيف جميع البيانات المتاحة إلى أقصى مدى ممكن في وصف أخطار المخلوطة بدون الحاجة إلى إجراء اختبار إضافي في الحيوانات.

٢-٢-٣-٥-٣ التخفيف

عند تخفيف مخلوط مختبر بمادة تخفيف لا يتوقع أن تؤثر في قدرة المكونات الأخرى على إطفار الخلايا الجنسية، يمكن تصنيف المخلوطة المخفف الجديد كمعادل للمخلوط الأصلي المختبر.

٣-٢-٣-٥-٣ دفعات الإنتاج

يمكن افتراض أن القدرة على إطفار الخلايا الجنسية لدفعة إنتاج مختبرة من مخلوط ما معادلة بصورة رئيسية لقدرة دفعة إنتاج أخرى غير مختبرة من المنتج التجاري نفسه، عندما يكون قد أنتجها أو أشرف على إنتاجها الصانع نفسه، ما لم يكن هناك ما يدعو إلى الاعتقاد بأنه يوجد تغيير واضح في التركيب أدى إلى تغيير في قدرة دفعة الإنتاج غير المختبرة على إطفار الخلايا الجنسية. ويلزم في هذه الحالة إجراء تصنيف جديد.

٤-٢-٣-٥-٣ المخاليط المتشابهة بصورة رئيسية

في الحالة التالية:

(أ) وجود مخلوطين: '١' ألف + باء؛

'٢' جيم + باء؛

(ب) تركيز المكون المطفر باء هو نفسه في المخلوطين؛

(ج) تركيز المطفر ألف في المخلوط '١' يساوي تركيز جيم في المخلوط '٢'؛

(د) توافر بيانات عنسمية ألف وجيم وهي متعادلة في المكونين بصورة رئيسية، أي أنهما في فئة الخطر نفسها ولا يتوقع أن يؤثر في قدرة باء على إطفار الخلايا الجنسية.

إذا كان المخلوط '١' أو '٢' مصنفاً بالفعل من خلال اختبار، أمكن حينئذ تصنيف المخلوط الآخر في نفس

فئة الأخطار.

٣-٥-٣-٣ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن جميع أو عن بعض مكونات المخلوطة

يصنف المخلوطة كمطفر عندما يكون مكون واحد أو أكثر مصنفاً في الفئة ١ أو الفئة ٢ للمطفرات وأن يكون موجوداً عند أو فوق القيمة الحدية/التركيز الحدي المبين في الجدول ٣-٥-١ أدناه للفئة ١ والفئة ٢ على التوالي.

الجدول ٣-٥-١: القيم الحدية/التركيزات الحدية لمكونات المخلوطة المصنفة كمطفرات للخلايا الجنسية من شأنها أن تحدد تصنيف المخلوطة

القيم الحدية/التركيزات الحدية التي تحدد تصنيف المخلوطة في الفئة:		المكون مصنف في الفئة:
مطفر من الفئة ٢	مطفر من الفئة ١	
-	$\leq 0,1$ في المائة	مطفر من الفئة ١
$\leq 1,0$ في المائة	-	مطفر من الفئة ٢

ملاحظة: تنطبق القيم الحدية/التركيزات الحدية الواردة في الجدول أعلاه على المواد الصلبة والسوائل (وحدات وزن/وزن) وكذلك على الغازات (وحدات حجم/حجم).

٣-٥-٤ تبليغ معلومات الأخطار

ترد اعتبارات عامة واعتبارات خاصة تتعلق باشتراطات الوسم تحت عنوان "تبليغ معلومات الأخطار: الوسم" (الفصل ٤-١). ويتضمن المرفق ٢ جداول موجزة عن التصنيف والوسم. ويتضمن المرفق ٣ أمثلة للبيانات التحذيرية والرسوم التخطيطية التي يمكن استخدامها حيثما تسمح بذلك السلطة المختصة. ويتضمن الجدول التالي عناصر محددة لوسم المواد والمخاليط المصنفة كمطفرات للخلايا الجنسية على أساس المعايير الواردة في هذا الفصل.

الجدول ٣-٥-٢: عناصر وسم القدرة على الإطفار في الخلايا الجنسية

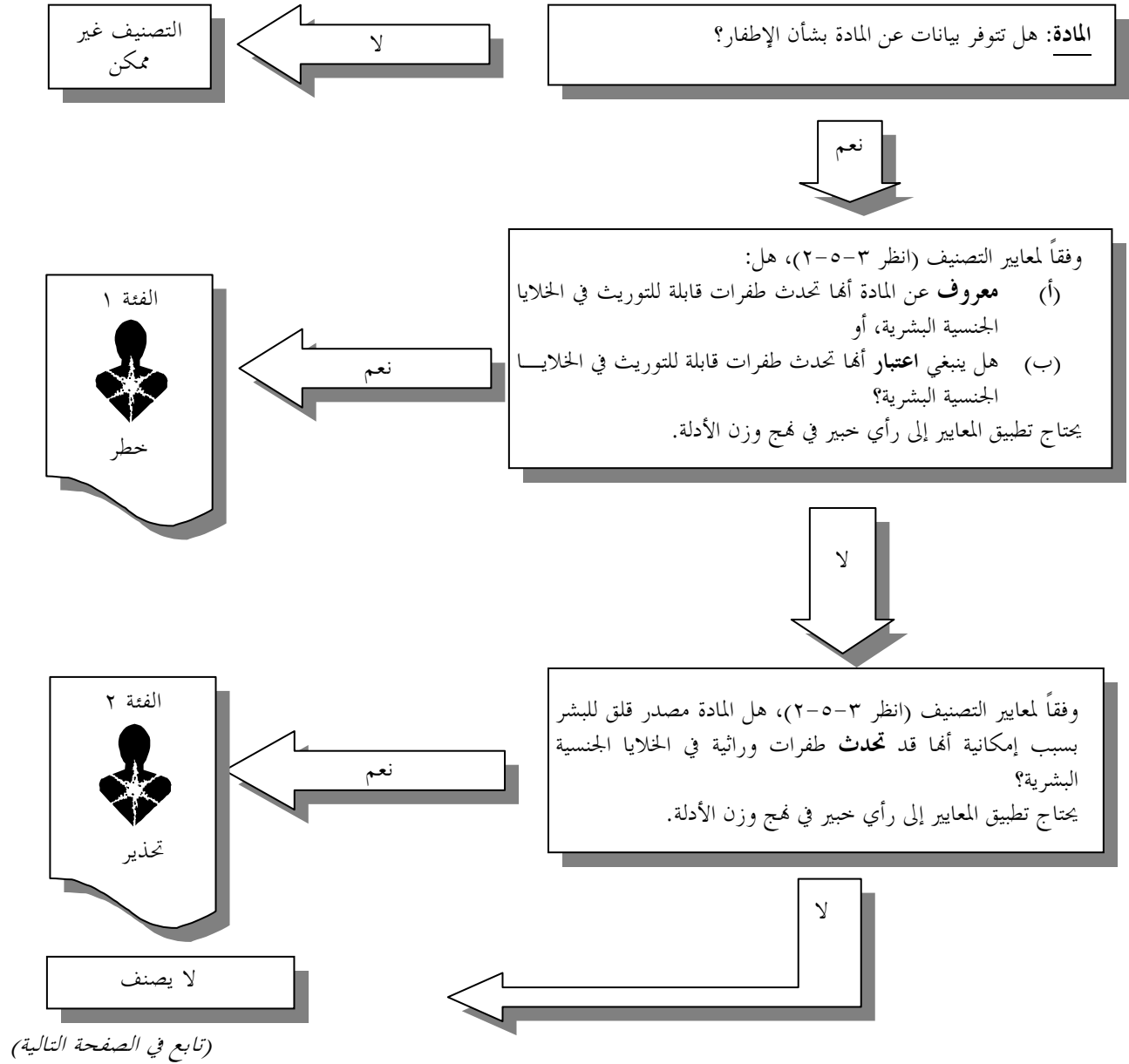
الفئة ٢	الفئة ١	الفئة ١ ألف	الرمز
خطر على الصحة	خطر على الصحة	خطر على الصحة	
تحذير	خطر	خطر	كلمة التنبيه
يشبه في أنه قد يسبب عيوباً جينية (يبين سبيل التعرض إذا أثبت بصورة قاطعة أنه توجد سبل أخرى تسبب الخطر نفسه)	قد يسبب عيوباً جينية (يبين سبيل التعرض إذا أثبت بصورة قاطعة أنه لا توجد سبل أخرى تسبب الخطر نفسه)	قد يسبب عيوباً جينية (يبين سبيل التعرض إذا أثبت بصورة قاطعة أنه لا توجد سبل أخرى تسبب الخطر نفسه)	بيان الخطر

٣-٥-٥ منطق القرار والتوجيه

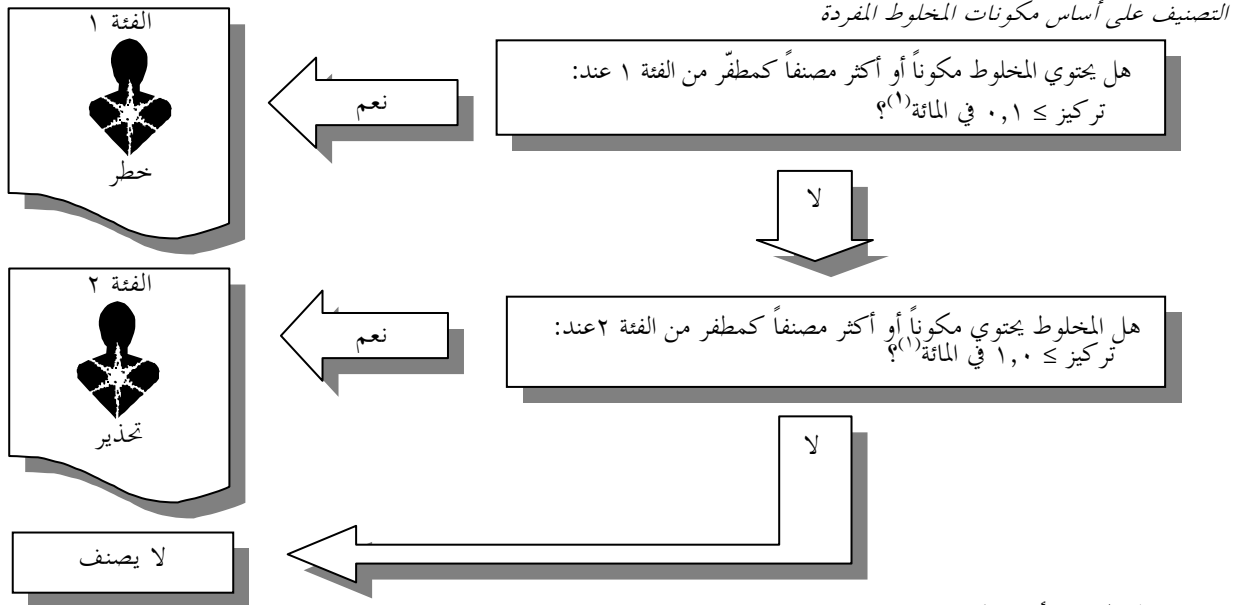
٣-٥-٥-١ منطق القرار بشأن إطفار الخلايا الجنسية

لا يمثل منطق القرار التالي جزءاً من نظام التصنيف المنسق لكنه يرد هنا كتوجيه إضافي. ويوصى بشدة أن يقوم الشخص المسؤول عن التصنيف بدراسة المعايير قبل وأثناء استخدام منطق القرار.

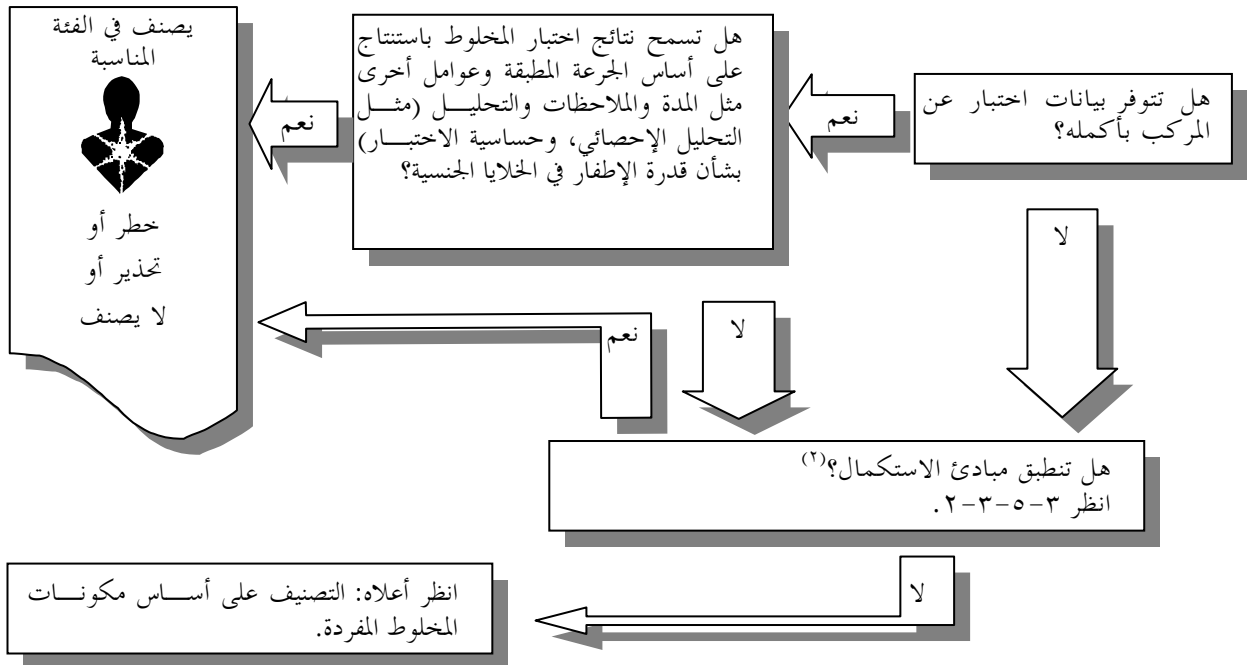
١-٥-٥-٣-١ مواد منطق القرار ٣-٥-١



المخلوط:
يوضع تصنيف المخالط على أساس بيانات الاختبار المتاحة عن المكونات المفردة للمخلوط، باستخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية لتلك المكونات. ويمكن تعديل التصنيف على أساس كل حالة على حدة انطلاقاً من بيانات الاختبار المتاحة عن المخلوط ككل أو على أساس مبادئ الاستكمال. انظر التصنيف المعدل على أساس كل حالة على حدة أدناه. للاطلاع على مزيد من التفاصيل، انظر المعايير في ٣-٥-٣.



التصنيف المعدل على أساس كل حالة على حدة



(١) للاطلاع على التركيزات الحدية المحددة، انظر استخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية في الفصل ٣-١، الفقرة ٣-٣-١-٢، والجدول ١-٥-٣ بهذا الفصل.

(٢) في حال استخدام بيانات عن مخلوط آخر في تطبيق مبادئ الاستكمال، يجب أن تكون بيانات المخلوط الآخر قاطعة وفقاً للفقرة ٢-٣-٥-٣.

التوجيه ٢-٥-٥-٣

من المقبول بصورة متزايدة أن عملية تكون الأورام بسبب المواد الكيميائية في الإنسان والحيوان تنطوي على تغيرات جينية في طلائع الجينات الورمية و/أو الجينات الكابتة للأورام في الخلايا الجسدية. لذلك، فإن تعيين خواص المواد الكيميائية المطفرة في الخلايا الجسدية و/أو الخلايا الجنسية في الثدييات في الاختبارات في الكائن الحي قد يكون له آثار بالنسبة لتصنيف المحتمل لهذه المواد كمادة مسببة للسرطان (انظر أيضاً "السرطنة"، الفصل ٣-٦، الفقرة ٣-٥-٢-٦-٣).

الفصل ٣-٦

السرطنة

١-٦-٣ تعاريف

يُقصد بمصطلح مسرطن مادة أو مخلوط يستحث حدوث السرطان أو يزيد احتمالات حدوثه. ويمكن أيضاً افتراض أن المواد والمخاليط التي استحثت تكون أوراًماً حميدة أو خبيثة في دراسات تجريبية أجريت بأسلوب جيد في الحيوانات كمواد ومخاليط يفترض أو يشك في أنها مسرطنة للإنسان، ما لم يوجد دليل قوي على أن آلية تكوّن الأورام ليست ذات صلة بالإنسان.

ويحدد تصنيف المادة أو المخلوط باعتباره يمثل خطر سرطنة على أساس خصائصه المتأصلة ولا يوفر معلومات عن مستوى خطر التسرطن في البشر الذي يمثله استخدام المادة أو المخلوط.

٢-٦-٣ معايير تصنيف المواد

١-٢-٦-٣ لأغراض تصنيف السرطنة، تصنف المواد في إحدى فئتين على أساس قوة الأدلة واعتبارات إضافية (وزن الأدلة). وفي حالات معينة، يكون هناك مبرر لعمل تصنيف تبعاً لسبيل التعرض.

الشكل ١-٦-٣: فئات خطر المسرطنات

الفئة ١:	المسرطنات البشرية المعروفة أو المفترضة
	تصنف المادة في الفئة ١ على أساس بيانات وبائية أو بيانات اختبار في الحيوانات. وقد يميز تصنيف المادة في فئة فرعية على النحو التالي:
الفئة ١ أ:	المادة معروفة بقدرتها على السرطنة في البشر؛ تصنف المادة بدرجة كبيرة على أساس أدلة بيانات في البشر.
الفئة ١ ب:	يفترض أن للمادة قدرة على السرطنة في البشر؛ تصنف المادة إلى حد كبير على أساس أدلة بيانات في الحيوانات. وبالاستناد إلى قوة الأدلة إلى جانب اعتبارات إضافية، يمكن استقاء هذه الأدلة من دراسات بشرية تبين علاقة سببية بين التعرض البشري لمادة وتكون سرطان (مادة مسرطنة معروفة). وكبديل، يمكن استقاء الأدلة من اختبارات في الحيوانات تدل بدرجة كافية على قدرة للسرطنة في الحيوان (مادة مسرطنة مفترضة في الإنسان). وبالإضافة إلى ذلك، وعلى أساس كل حالة على حدة، قد يبرر رأي علمي تصنيفاً لمادة مسرطنة مفترضة للإنسان، بناء على دراسات توضح دليلاً محدوداً على السرطنة في الإنسان إلى جانب أدلة محدودة للسرطنة في حيوانات الاختبار.
	التصنيف: مسرطن من الفئة ١ (ألف وباء)
الفئة ٢:	المسرطنات المشتبهة في الإنسان
	تصنف المادة في الفئة ٢ على أساس أدلة تستقي من دراسات بشرية و/أو على الحيوانات، ولكنها غير مقنعة بدرجة كافية لوضع المادة في الفئة ١. وبالاستناد إلى قوة الأدلة إلى جانب اعتبارات إضافية، يمكن استقاء هذه الأدلة من أدلة محدودة للسرطنة في دراسات بشرية و/أو من أدلة محدودة للسرطنة في دراسات على الحيوانات.
	التصنيف: مسرطن من الفئة ٢

٣-٦-٢-٢ ويوضع التصنيف كمادة مسرطنة على أساس أدلة مستقاة من طرائق موثوق بها ومقبولة، ويتوخى استخدامها للمواد التي تتسم بخاصية متأصلة لإحداث مثل هذه التأثيرات السمية. وينبغي أن يقوم التقييم على أساس جميع البيانات المتاحة، ودراسات منشورة كانت موضوع استعراض مقارن من جانب نظراء وبيانات إضافية قبلتها الوكالات التنظيمية.

٣-٦-٢-٣ ويتكون تصنيف المسرطنات من خطوة واحدة، وهو عملية تقوم على أساس معيار ينطوي على تقديرين مترابطين: تقييم الأدلة ودراسة جميع المعلومات المتاحة الأخرى لوضع المواد التي تتصف بقدرة سرطنة في الإنسان في فئات أخطار.

٣-٦-٢-٤ وتنطوي قوة الأدلة على إحصاء الأورام في الدراسات البشرية والحيوانات وتقدير مستوى دلالتها الإحصائية. وتبين الخبرة البشرية الكافية العلاقة السببية بين التعرض البشري وتكوّن السرطان، بينما تبين البيانات الكافية في الحيوان العلاقة السببية بين المادة وزيادة حدوث الأورام. وتظهر الأدلة المحدودة في البشر في صورة ارتباط فعلي بين التعرض وحدوث السرطان، غير أنه لا يمكن إثبات علاقة سببية. وتكون هناك أدلة محدودة في الحيوان عندما توحى البيانات بحدوث تأثير مسرطن، لكن الأدلة تكون أقل من كافية. وتستخدم هنا مصطلحات "كافية" و"محدودة" على النحو المعرف من قبل الوكالة الدولية لبحوث السرطان وهي مبينة في الفقرة ٣-٦-٢-٥-١.

٣-٦-٢-٥ الاعتبارات الإضافية (وزن الأدلة): ينبغي إلى جانب تقدير قوة الأدلة على السرطنة دراسة عدد من العوامل الأخرى التي تؤثر في الاحتمال الكلي لخطر مادة ما لإحداث سرطان في البشر. والقائمة الكاملة للعوامل المؤثرة في هذا التقدير طويلة جداً، لكننا نستعرض هنا بعض العوامل المهمة.

٣-٦-٢-٥-١ ويمكن النظر إلى العوامل من حيث إنها تزيد أو تقلل مستوى القلق إزاء السرطنة في البشر. ويتوقف التشديد النسبي الذي يعطى لكل عامل على كمية واتساق الأدلة المرتبطة به. وعموماً يوجد مطلب للحصول على مزيد من المعلومات الكاملة بدرجة أكبر عن عوامل تقليل القلق أكثر من عوامل زيادة القلق. وينبغي استخدام اعتبارات إضافية في تقييم نتائج الأورام والعوامل الأخرى على أساس كل حالة على حدة.

٣-٦-٢-٥-٢ وفيما يلي بعض العوامل المهمة التي قد تؤخذ في الاعتبار عند تقدير المستوى العام للقلق:

- (أ) نوع الورم وتاريخ حدوث الأورام؛
 - (ب) الاستجابات في مواقع متعددة؛
 - (ج) تطور الأضرار إلى مرحلة الورم الخبيث؛
 - (د) انخفاض فترة كمون الورم؛
- وتتضمن العوامل الإضافية التي قد تزيد أو تقلل مستوى القلق ما يلي:
- (هـ) ما إذا كانت الاستجابات تحدث في الجنسين؛
 - (و) ما إذا كانت الاستجابات تحدث في نوع أحيائي واحد أو عدة أنواع؛
 - (ز) التشابه التركيبي مع مادة (مواد) توجد أو لا توجد بشأنها أدلة على السرطنة؛
 - (ح) سبل التعرض للمادة الكيميائية؛
 - (ط) مقارنة الامتصاص، والتوزيع، والاستقلاب (الأبيض) والإفراغ بين حيوانات التجارب والبشر؛
 - (ي) إمكانية حدوث تأثير مختلط للسمية المفرطة عند الجرعات المستخدمة في الاختبار؛
 - (ك) كيفية التأثير وانطباقها بشرياً، من قبيل الإطفار، والسمية الخلوية مع حفز النمو، وتكوّن الانقسام الفتيلي والكبت المناعي.

ويرد توجيه بشأن كيفية النظر في العوامل الهامة في تصنيف القدرة على السرطنة في الفقرة ٣-٦-٥-٣.

٣-٦-٢-٥-٣ الإطفاق: من المسلم به أن الأحداث الجينية محورية في العملية الكلية لنشوء السرطان. لذلك قد تشير الأدلة على النشاط المطفر في الكائن الحي إلى أن المادة قادرة على إحداث تأثيرات مسرطنة.

٣-٦-٢-٥-٤ وتنطبق الاعتبارات التالية على تصنيف المواد في إحدى فئتين، الفئة ١ أو الفئة ٢. وإذا لم تكن مادة ما قد اختبرت لتعيين قدرتها على السرطنة، فإنها قد تصنف في بعض الحالات في الفئة ١ أو الفئة ٢ على أساس بيانات إحداث أورام من مركب مشابه تركيبياً إلى جانب مساندة قوية من دراسة عوامل مهمة أخرى مثل تكوين مستقبلات (نواتج الاستقلاب) مهمة مشتركة، كما في حالة الأصباغ المناظرة للبتريدين.

٣-٦-٢-٥-٥ ويجب أن يراعى في التصنيف أيضاً ما إذا كانت المادة تمتص عن طريق سبيل تعرض معين أو سبل تعرض معينة أم لا؛ أو ما إذا كانت تتكون أورام موضعية فقط في موقع أخذ المادة في سبل التعرض المختبرة، بينما تظهر سبل التعرض الرئيسية الأخرى انعدام السرطنة.

٣-٦-٢-٥-٦ ومن المهم عند إجراء التصنيف أن تؤخذ في الاعتبار أية معلومات تعرف عن الخصائص الفيزيائية الكيميائية والحركية السمية والدينامية السمية للمواد، وكذلك أية معلومات متاحة ذات صلة عن المواد الكيميائية المناظرة، أي علاقة التركيب - النشاط.

٣-٦-٢-٦-٦ ويتوقع أن تحتاج بعض السلطات التنظيمية إلى قدر من المرونة أكبر مما ينطوي عليه مخطط تصنيف الأخطار. ويمكن النظر في إدراج النتائج الإيجابية والمعنوية من الناحية الإحصائية لأية دراسة عن السرطنة تجرى وفقاً لمبادئ عملية جيدة في صحائف بيانات السلامة.

٣-٦-٢-٧ ويتوقف الخطر النسبي لأية مادة كيميائية على فعاليتها المتأصلة. وهناك تباين كبير في الفعالية بين المواد الكيميائية، وقد يكون من المهم مراعاة هذه الاختلافات. ويتمثل العمل الذي يبقى بعد ذلك في فحص طرائق تقدير الفعالية. ودراسة فعالية السرطنة كما هي مستخدمة هنا لا تقصي تقدير الخطر. وتشير أعمال الحلقة الدراسية المشتركة بين منظمة الصحة العالمية والبرنامج الدولي للسلامة الكيميائية: *WHO/IPCS workshop on the Harmonization of Risk Assessment for Carcinogenicity and Mutagenicity (Germ cells)-A Scoping Meeting (1995, Carshalton, UK)* إلى عدد من الأسئلة العلمية التي تنشأ بالنسبة لتصنيف المواد الكيميائية، على سبيل المثال أمراض كبد الفأر، وانتشار البروكسيات (peroxisomes)، والتفاعلات التي تحدث بواسطة المستقبلات، والمواد الكيميائية المسرطنة فقط عند تركيزات سمية ولا تظهر قدرة مطفرة. وعليه، فإن هناك حاجة إلى ربط المبادئ اللازمة لحل هذه المسائل العلمية التي أدت إلى تصنيفات متباينة في الماضي. ومتى حلت هذه المسائل، أصبح هناك أساس متين لتصنيف عدد من المسرطنات الكيميائية.

٣-٦-٣ معايير تصنيف المخاليط

٣-٦-٣-١ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن المخلووط بأكمله

يوضع تصنيف المخاليط على أساس بيانات الاختبار المتاحة عن مكونات المخلووط المفردة باستخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية لتلك المكونات. ويمكن تعديل التصنيف على أساس كل حالة على حدة تبعاً لبيانات الاختبار المتاحة عن المخلووط بأكمله. وفي هذه الحالات، يجب إثبات أن بيانات اختبار المخلووط الكامل بيانات قاطعة مع مراعاة الجرعة وعوامل أخرى مثل المدة والملاحظات والتحليل (مثل التحليل الإحصائي وحساسية الاختبار) في نظم اختبار السرطنة. وينبغي الاحتفاظ بوثائق وافية تدعم التصنيف وتتاح للاستعراض حسب الطلب.

٣-٦-٣-٢ تصنيف المخاليط عند عدم توفر بيانات عن المخلووط الكامل: مبادئ الاستكمال

٣-٦-٣-١-١ حيثما لا يكون المخلووط نفسه قد اختبر لتعيين خطره من حيث السرطنة، لكن توجد بيانات كافية عن كل من مكوناته المفردة والمخاليط المشابهة المختبرة التي تتيح وصف أخطار المخلووط، تستخدم هذه البيانات وفقاً لمبادئ الاستكمال التالية المتفق عليها. ويضمن هذا أن تستخدم عملية التصنيف البيانات المتاحة إلى أقصى مدى ممكن في وصف أخطار المخلووط دون الحاجة إلى إجراء اختبار إضافي في الحيوانات.

٣-٦-٣-٢-٢ التخفيف

عند تخفيف مخلوط مختبر بمادة تخفيف لا يتوقع أن تؤثر في سرطنة المكونات الأخرى، يمكن تصنيف المخلوط المخفف الجديد كمعادل للمخلوط الأصلي المختبر.

٣-٦-٣-٢-٣ دفعات الإنتاج

يمكن افتراض أن تكون قدرة سرطنة دفعة إنتاج مختبرة من مخلوط ما معادلة بصورة رئيسية لقدرة دفعة إنتاج أخرى غير مختبرة من المنتج التجاري نفسه، عندما يكون قد أنتجها أو أشرف على إنتاجها الصانع نفسه، ما لم يوجد مبرر للاعتقاد بأن اختلافًا بارزاً في التركيب أدى إلى تغيير قدرة السرطنة. ويلزم في هذه الحالة إجراء تصنيف جديد.

٣-٦-٣-٤-٢ المخاليط المتشابهة بصورة رئيسية

في الحالة التالية:

(أ) وجود مخلوطين: '١' ألف + باء؛

'٢' جيم + باء؛

(ب) تركيز المكون المسرطن باء هو نفسه في المخلوطين؛

(ج) تركيز المكون ألف في المخلوط '١' يساوي تركيز المكون جيم في المخلوط '٢'؛

(د) توافر بيانات السمية للمكونين ألف وجيم وهي متعادلة بصورة رئيسية، أي أنهما في فئة الخطر ذاتها ولا يتوقع أن يؤثر في سرطنة المكون باء.

إذا كان المخلوط '١' أو '٢' مصنفاً بالفعل عن طريق الاختبار، أمكن تصنيف المخلوط الآخر في نفس فئة الأخطار.

٣-٦-٣-٣ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن جميع أو عن بعض مكونات المخلوط

يصنف المخلوط كمسرطن عندما يكون مكون واحد على الأقل مصنفاً في الفئة ١ أو الفئة ٢ للمواد المسرطنة وموجوداً عند أو بمقدار أعلى من قيمة حدية مناسبة أو تركيز حدي مناسب كما هو مبين في الجدول ٣-٦-١ للفئة ١ والفئة ٢ على التوالي.

الجدول ٣-٦-١: القيم الحدية/التركيزات الحدية لمكونات مخلوط مصنفة من شأنها أن تحدد تصنيف المخلوط^(أ)

القيم الحدية/التركيزات الحدية التي تحدد تصنيف المخلوط في:		المكون مصنف في:
الفئة ١ مسرطن	الفئة ٢ مسرطن	
$\leq 0,1$ في المائة		مسرطن من الفئة ١
$\leq 0,1$ في المائة (الملاحظة ١)	-	مسرطن من الفئة ٢
$\leq 1,0$ في المائة (الملاحظة ٢)		

(أ) ينطوي هذا النظام التوافقي للتصنيف على مراعاة الاختلافات في ممارسات تبليغ الأخطار في النظم القائمة. ويتوقع أن يكون عدد المخاليط التي ستأثر به صغيراً؛ وستنحصر الاختلافات في وضع تحذيرات على بطاقات الوسم. وسيطور الوضع مع مرور الوقت لتحقيق نهج أكثر تنسيقاً.

الملاحظة ١: في حالة وجود مكوّن مسرطن من الفئة ٢ في المخلوط بتركيز يتراوح بين ٠,١ في المائة و ١,٠ في المائة، فإن جميع السلطات التنظيمية تقتضي إدراج معلومات في صحيفة بيانات السلامة المتعلقة بالمنتج. غير أن وضع بطاقة وسم للتحذير أمر اختياري. وقد تختار بعض السلطات وضع بطاقة وسم في حالة وجود المكون في المخلوط بتركيز يتراوح بين ٠,١ في المائة و ١,٠ في المائة بينما لا تقتضي سلطات أخرى عادة وضع بطاقة وسم في هذه الحالة.

الملاحظة ٢: في حالة وجود مكوّن مسرطن من الفئة ٢ في المخلوط بتركيز يساوي أو أكبر من ١,٠ في المائة، فإنه يتوقع عموماً طلب صحيفة بيانات السلامة وبطاقة الوسم على حد سواء.

٤-٦-٣ تبليغ معلومات الأخطار

ترد الاعتبارات العامة والخاصة بشأن اشتراطات الوسم تحت عنوان "تبليغ معلومات الأخطار: الوسم" (الفصل ١-٤). ويتضمن المرفق ٢ جداول موجزة عن التصنيف والوسم. ويتضمن المرفق ٣ أمثلة للبيانات التحذيرية والرسوم التخطيطية التي يمكن استخدامها حيثما تسمح بذلك السلطة المختصة. ويتضمن الجدول التالي عناصر محددة لوسم المواد والمخاليط التي تصنف كمسرطنات على أساس المعايير المبينة في هذا الفصل.

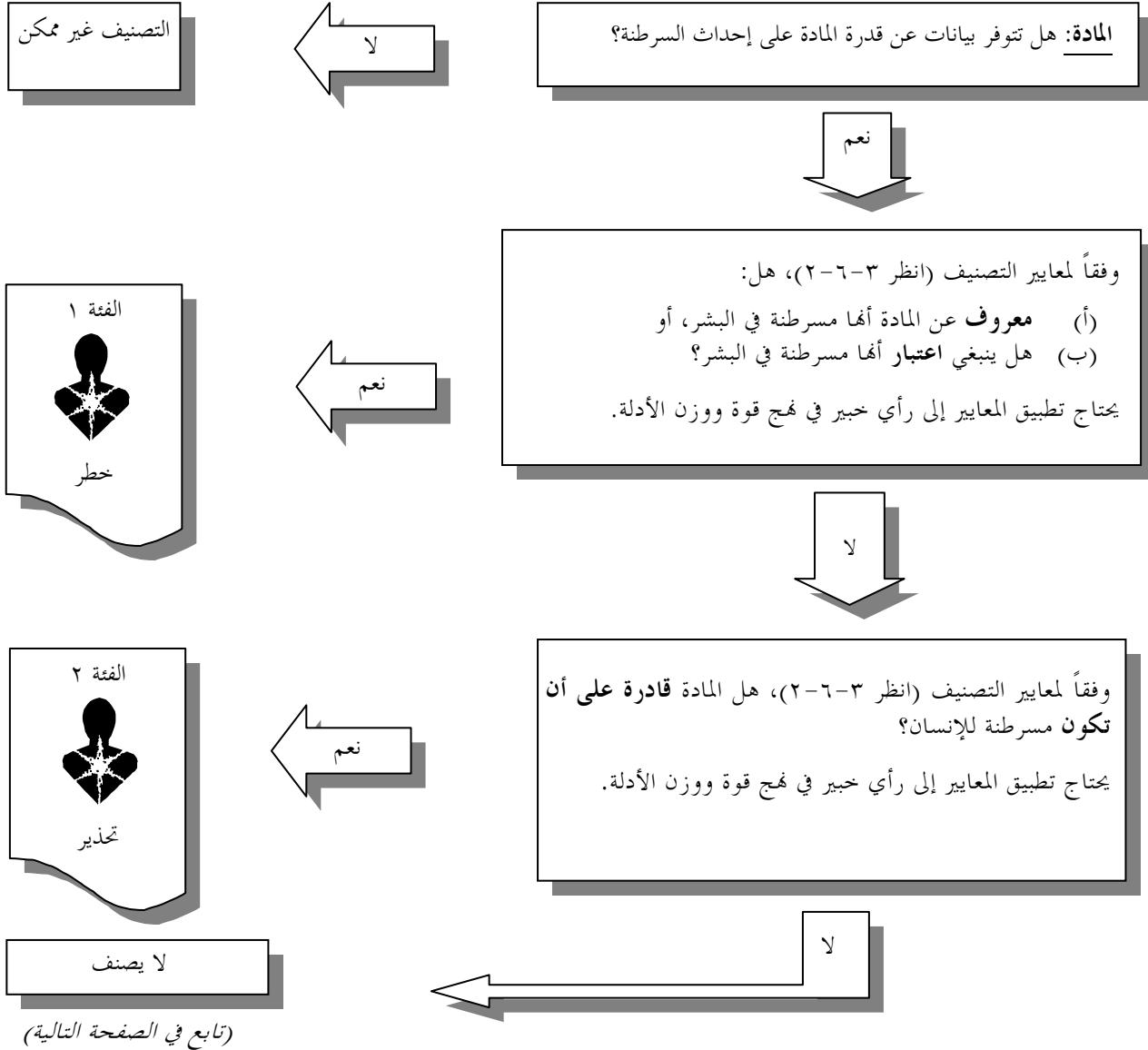
الجدول ٢-٦-٣: عناصر الوسم بشأن السرطنة

الرمز	الفئة ١ ألف	الفئة ١ باء	الفئة ٢
الرمز	خطر على الصحة	خطر على الصحة	خطر على الصحة
كلمة التنبيه	خطر	خطر	تحذير
بيان الخطر	قد يسبب السرطان (يذكر سبيل التعرض إذا أثبت بصورة قاطعة أنه لا توجد سبيل أخرى تسبب الخطر نفسه)	قد يسبب السرطان (يذكر سبيل التعرض إذا أثبت بصورة قاطعة أنه لا توجد سبيل أخرى تسبب الخطر نفسه)	يشبه في أنه يسبب السرطان (يذكر سبيل التعرض إذا أثبت بصورة قاطعة أنه لا توجد سبيل أخرى تسبب الخطر نفسه)

٥-٦-٣ منطق القرار والتوجيه

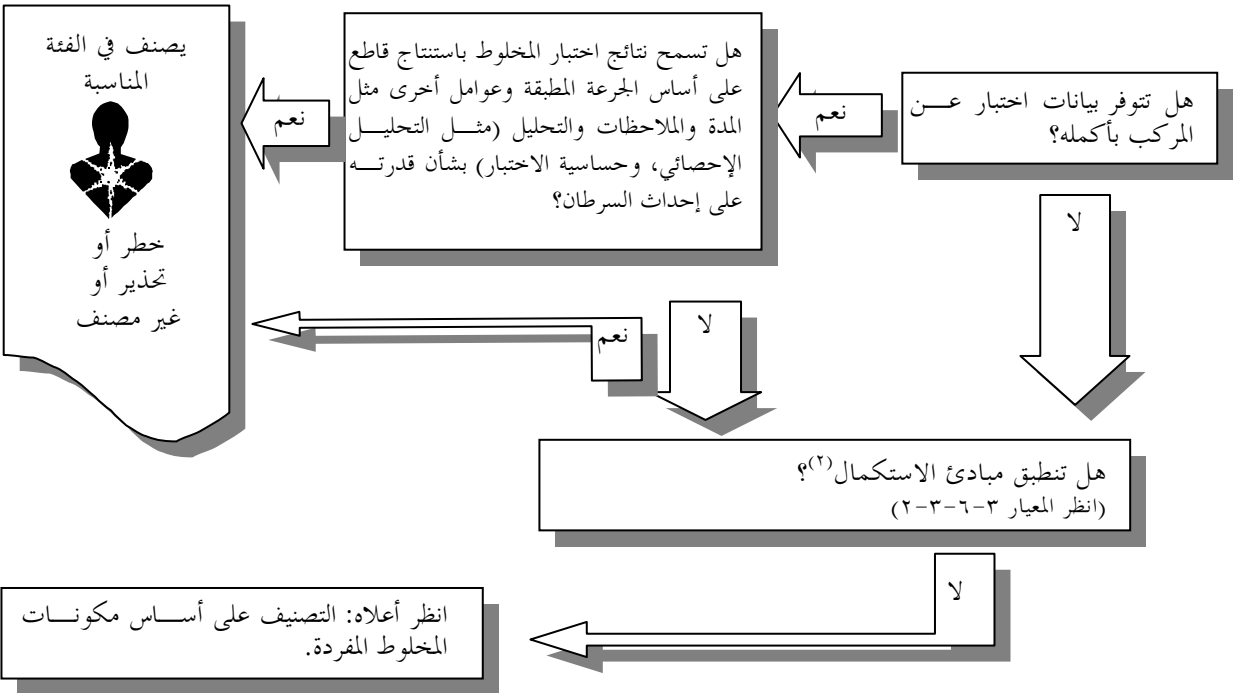
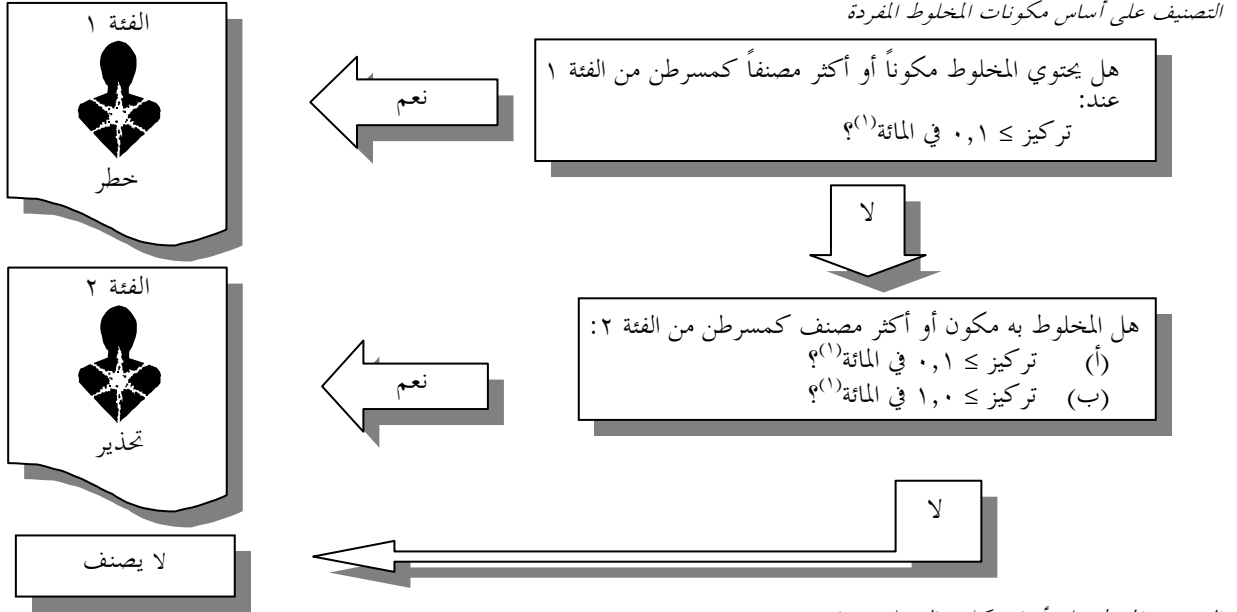
لا يمثل منطق القرار التالي جزءاً من نظام التصنيف المنسق، لكنه يرد هنا كتوجيه إضافي. ويوصى بشدة بأن يقوم الشخص المسؤول عن التصنيف بدراسة المعايير قبل وأثناء استخدام منطق القرار.

١-٥-٦-٣-٣ منطبق القرار ٣-٦-١ بشأن المواد



٢-٥-٦-٣-٣ التصنيف على أساس مكونات المخلوط المفردة بشأن المخالط

المخلوط:
يوضع تصنيف المخالط على أساس بيانات الاختبار المتاحة عن مكونات المخلوط المفردة، باستخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية لتلك المكونات. ويمكن تعديل التصنيف على أساس كل حالة على حدة استناداً إلى بيانات الاختبار المتاحة عن المخلوط ككل أو استناداً إلى مبادئ الاستكمال. انظر التصنيف المعدل على أساس كل حالة على حدة أدناه. للاطلاع على مزيد من التفاصيل، انظر المعايير في ٢-٣-٦-٣ و ٧-٢-٦-٣ و ١-٣-٦-٣ و ٢-٣-٦-٣.



(١) للاطلاع على تركيزات حدية محددة، انظر "استخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية"، الفصل ٣-١، الفقرة ٢-٣-٣-١، والجدول ١-٦-٣-١ بهذا الفصل.

(٢) في حالة استخدام بيانات مخلوط آخر في تطبيق مبادئ الاستكمال، فإنه يجب أن تكون بيانات ذلك المخلوط قاطعة ووفقاً للفقرة ٢-٣-٦-٣.

٣-٥-٦-٣ توجيهات أساسية

١-٣-٥-٦-٣ ترد أدناه مقتطفات^(٣) من دراسات أجرتها الوكالة الدولية لبحوث السرطان، برنامج دراسات عن تقييم قوة الأدلة عن أخطار السرطنة بالنسبة للبشر، وذلك في الفقرتين ١-١-٣-٥-٦-٣ و ١-٣-٥-٦-٣-٢^(٤).

١-١-٣-٥-٦-٣ السرطنة في البشر

١-١-٣-٥-٦-٣ تصنف الأدلة ذات الصلة بالسرطنة المستقاة من الدراسات على البشر في إحدى الفئتين التاليتين:

(أ) الأدلة الكافية على السرطنة: يعتبر الفريق العامل أن ثمة علاقة سببية قد أثبتت بين التعرض للعامل الفعال أو المخلوط أو ظروف هذا التعرض والسرطان في الإنسان، أي أنه لوحظت علاقة إيجابية بين التعرض والسرطان في دراسات أمكن فيها استبعاد الصدفة والتحيز والخلط بقدر معقول من الثقة؛

(ب) الأدلة المحدودة على السرطنة: لوحظت علاقة إيجابية بين التعرض للمادة، أو المخلوط، أو ظروف هذا التعرض والسرطان يعتبر الفريق العامل التفسير السببي لها موثقاً به، لكن لم يمكن استبعاد عوامل الصدفة أو التحيز أو الخلط بقدر معقول من الثقة.

٢-١-١-٣-٥-٦-٣ وفي بعض الحالات يمكن استخدام الفئتين المذكورتين أعلاه لتصنيف درجة الأدلة المتصلة بالسرطنة في أعضاء أو أنسجة محددة.

٢-١-٣-٥-٦-٣ السرطنة في حيوانات الاختبار

تصنف الأدلة ذات الصلة بالسرطنة في حيوانات الاختبار في إحدى الفئات التالية:

(أ) الأدلة الكافية على السرطنة: يعتبر الفريق العامل أن ثمة علاقة سببية قد أثبتت بين العامل الفعال أو المخلوط وزيادة حدوث الأورام الخبيثة أو ترافق مناسب بين الأورام الحميدة والخبيثة: '١' في اثنين أو أكثر من أنواع الحيوانات أو '٢' في اثنين أو أكثر من الدراسات المستقلة في نوع حيواني واحد تجرى في أوقات مختلفة وفي مختبرات مختلفة أو بموجب بروتوكولات مختلفة؛

(ب) بصورة استثنائية، قد تعتبر دراسة واحدة في نوع حيواني واحد مناسبة لتوفير أدلة كافية على السرطنة عندما تحدث الأورام الخبيثة بدرجة غير عادية فيما يتعلق بتواتر حدوثها أو موقعها أو نوع الورم أو العمر عند الحدوث؛

(ج) الأدلة المحدودة على السرطنة: البيانات تشير إلى تأثير مسرطن لكنها محدودة لوضع تقييم قاطع بسبب ما يلي، على سبيل المثال: '١' تقتصر أدلة السرطنة على تجربة واحدة؛ أو '٢' توجد مسائل بدون حلول بشأن كفاية تصميم الدراسة أو إجرائها أو تفسيرها؛ أو '٣' يؤدي العامل الفعال أو المخلوط إلى زيادة حدوث الأورام الحميدة فقط أو زيادة أضرار مشكوك في قدرتها على إحداث أورام، أو حدوث أورام معينة قد تحدث تلقائياً بتواتر عال في بعض السلالات.

(٣) أخذت مقتطفات دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان من الوثيقة المتكاملة لمنظمة التعاون والتنمية في الميدان الاقتصادي عن تنسيق التصنيف والوسم. وهي ليست جزءاً من النص المتفق عليه لنظام التصنيف المنسق الذي وضعته فرقة العمل المعنية بتنسيق التصنيف والوسم، التابعة لهذه المنظمة، وإنما قدمت هنا كمعلومات إضافية.

(٤) انظر الفقرة ٣-٦-٢-٤.

٣-٦-٥-٣-٢ توجيه بشأن كيفية النظر في العوامل الهامة في تصنيف السرطنة*

يوفر التوجيه نهجاً للتقييم وليس قواعد قاطعة. ويوفر هذا الفرع بعض الاعتبارات. ويمثل تحليل وزن الدليل المطلوب في النظام المنسق عالمياً نهجاً تكاملياً ينظر في العوامل الهامة في تحديد القدرة على السرطنة، جنباً إلى جنب مع تحليل قوة الدليل. وتوفر وثائق البرنامج الدولي لفريق تنسيق سلامة المواد الكيميائية *Conceptual Framework for Evaluating a Mode of action for Chemical Carcinogenesis* (2001) (ISLI) والمعهد الدولي لعلوم الحياة *Framework for Human Relevance Analysis of Information on Carcinogenic Modes of Action* (Meek et al., 2003; Cohen et al. 2003, 2004) والوكالة الدولية لبحوث السرطان (IARC) (قسم الديداحة ١٢ (ب)) أساساً لتقييمات تنظيمية يمكن الاضطلاع بها بشكل منسق دولياً؛ وشكّل البرنامج الدولي لسلامة المواد الكيميائية مجموعة عمل في عام ٢٠٠٤ لمواصلة تطوير وتوضيح إطار الصلة البشرية. غير أن الوثائق المتاحة دولياً لا تقصد فرض إجابات، ولا توفر قوائم معايير يتعين الرجوع إليها.

٣-٦-٥-٣-٢-١ طريقة العمل

تبين شتى الوسائل الدولية المعنية بتقييم المسرطنات أن طريقة العمل بحد ذاتها، أو دراسة الاستقلاب (الأبيض) المقارن، ينبغي أن تقيّم على أساس كل حالة على حدة وأنها جزء من نهج تقييمي تحليلي. ويجب النظر بانتباه إلى أي طريقة عمل في التجارب على الحيوانات مع الأخذ في الاعتبار حركية/ديناميات السموم المقارنة بين أنواع حيوانات الاختبار والبشر لتحديد مدى صلة النتائج بالبشر. ويمكن أن يؤدي هذا إلى التحفظ بصدد تأثيرات محددة جداً تحدثها بعض المواد الكيميائية. ويمكن أن تؤدي التأثيرات المرتبطة بالمرحلة العمرية على التمايز الخلوي إلى اختلافات كمية بين الحيوانات والبشر. وإذا لم يثبت بصورة قاطعة أن طريقة عمل تطور الورم غير فعّالة في البشر، فإنه يمكن التحفظ بصدد دليل السرطنة فيما يتعلق بذلك الورم. غير أن تقييم دليل الوزن لمادة ما يتطلب أن يجري أيضاً تقييم أي نشاط ورمي آخر.

٣-٦-٥-٣-٢-٢ الاستجابات في التجارب على أنواع حيوانات متعددة

تعزز الاستجابات الإيجابية في عدة أنواع إلى جانب دليل الوزن استنتاج أن المادة الكيميائية مسرطنة. وإذا أخذ في الحسبان جميع العوامل المدرجة في ٣-٦-٥-٢-٢-٣ وغيرها، فإنه يمكن بصورة مؤقتة اعتبار أن المواد الكيميائية ذات النتائج الإيجابية في نوعين أو أكثر مصنفة في الفئة ١ بناءً من النظام المنسق عالمياً إلى أن تقيّم صلة البشر بنتائج التجارب على الحيوانات بكاملها. غير أنه ينبغي ملاحظة أن النتائج الإيجابية للتجارب على نوع واحد على الأقل في دراستين مستقلتين أو دراسة واحدة ذات نتائج إيجابية تظهر دليلاً قوياً بصورة استثنائية على وجود مرض خبيث يمكن أن تؤدي أيضاً إلى التصنيف في الفئة ١ بناءً.

٣-٦-٥-٣-٢-٣ الاستجابات في أحد الجنسين أو كلا الجنسين

ينبغي أن تقيم أي حالة أورام في أحد الجنسين بصورة محددة في ضوء مجموع الاستجابات الورمية للمادة التي لوحظت في مواقع أخرى (الاستجابات المتعددة المواقع أو تواترها) في تحديد الإمكانات المسرطنة لهذه المادة.

وإذا لم تلاحظ الأورام إلا في أحد جنسي نوع من الحيوانات، فإنه ينبغي تقييم طريقة العمل بحرص لمعرفة ما إذا كانت الاستجابة متنسقة مع طريقة العمل المفترضة. وقد تكون التأثيرات في أحد الجنسين فقط من حيوان التجارب أقل إقناعاً من التأثيرات في كلا الجنسين، إذا لم يكن هناك اختلاف باثو - فيسيولوجي يتسق مع طريقة العمل يفسر الاستجابات في أحد الجنسين.

٣-٦-٥-٣-٢-٤ التأثيرات المختلطة للسمية المفرطة أو التأثيرات الموضوعية

يوجد بصفة عامة شك في أن الأورام التي تحدث فقط عند تناول جرعات مفرطة ذات سمية شديدة يمكن أن تؤدي إلى سرطنة في البشر. وبالإضافة إلى ذلك، فإنه يجب أن تقيّم بحرص الأورام التي تحدث فقط في مواقع التلامس و/أو فقط عند تناول جرعات مفرطة لبيان صلة البشر بخطر السرطنة. وعلى سبيل المثال، فإن أورام الجزء الأمامي من المعدة، التي تحدث عقب إدخال مادة كيميائية مهيجّة أو أكالة وغير مطهرة، قد تكون ذات صلة مشكوك فيها. غير أنه يجب أن تقيّم هذه المحددات بحرص في تبرير إمكان إصابة البشر بالسرطان؛ ويجب أن ينظر أيضاً في حدوث أورام في مواقع بعيدة.

٣-٦-٥-٣-٢-٥ نوع الورم، الكمون المحصور للورم

يمكن أن يعزز وجود أنواع استثنائية من الأورام أو الأورام التي تحدث بصورة محصورة الكمون وزن الدليل على إمكانات السرطنة التي تنطوي عليها مادة ما، حتى إذا لم تكن الأورام ذات دلالة إحصائية.

وعادة ما يفترض أن سلوك الحركية السمية متماثل في الحيوانات والبشر، على الأقل من منظور كمي. ومن الناحية الأخرى، فإن بعض أنواع الأورام في الحيوانات ترتبط بالحركية أو الديناميات السمية التي يختص بها نوع الحيوان الذي أجريت عليه التجربة وقد لا يبنى بالسرطنة في البشر. ولا يوجد سوى عدد ضئيل من الأمثلة المتفق عليها دولياً. غير أن أحد الأمثلة هو عدم ثبوت الصلة البشرية بأورام الكلى في ذكور الفئران المرتبطة بمضاعفات تسبب مرض الكلية α_2 -Globulin nephropathy (IARC Scientific Publication No 147) وحتى عندما يشك في نوع خاص من الورم، فإنه يجب استخدام رأي خبير في تقييم كامل صورة الورم في أي تجربة على الحيوانات.

* المراجع

Cohen, S.M., J. Klaunig, M.T. Meek, R.N. Hill, T. Pastoor, L. Lehman-McKeeman, J. Bucher, D.G. Longfellow, J. Seed, V. Dellarco, P. Fenner-Crisp, and D. Patton. 2004. Evaluating the human relevance of chemically induced animal tumors. *Toxicol. Sci.*, 78(2): 181-196.

Cohen, S.M., M.E. Mcke, J.E. Klaunig, D.E. Patton, P.A. Fenner-Crisp. 2003. The human relevance of information on carcinogenic modes of action: overview. *Crit. Rev. Toxicol.* 33(6), 581-9.

Meek, M.E., J.R. Bucher, S.M. Cohen, V. Dellarco, R.N. Hill, L. Lehman-McKeeman, D.G. Longfellow, T. Pastoor, J. Seed, D.E. Patton. 2003. A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action. *Crit. Rev. Toxicol.*, 33(6), 591-653.

Sonich-Mullin, C., R. Fielder, J. Wiltse, K. Baetcke, J. Demsey, P. Fenner-Crisp, D. Grant, M. Hartley, A. Knapp, D. Kroese, I. Mangelsdorf, E. Meek, J.M. Rice, and M. Younes. 2001. The Conceptual Framework for Evaluating a Mode of Action for Chemical Carcinogenesis. *Reg. Tox. Pharm.* 34, 146-152.

International programme on Chemical Safety Harmonization Group. 2004 Report of the First Meeting of the Cancer Working Group. World Health Organization. Report IPCS/HSC-CWG-1/104. Geneva

International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Preambles to Volumes. World Health Organization. Lyon, France.

S.M. Cohen, P.A. Fenner-Crisp, and D.E. Patton. 2003. Special Issue: Cancer Modes of Action and Human Relevance. *Critical Reviews in Toxicology*, R.O. McClellan, ed., Volume 33/Issue 6. CRC Press.

C.C. Capen, E. Dybing and J.D. Wilbourn. 1999. Species differences in Thyroid, Kidney and Urinary Bladder Carcinogenesis. International Agency for Research on Cancer, Scientific Publication N° 147.

الفصل ٣-٧

السمية التناسلية

٣-٧-١ تعاريف واعتبارات عامة

٣-٧-١-١ السمية التناسلية

تشمل السمية التناسلية التأثيرات الضارة في الوظيفة الجنسية والخصوبة في الذكور والإناث البالغين، وكذلك السمية النمائية في الذرية. وقد كُيفت التعاريف الواردة أدناه من التعاريف المتفق عليها كتعاريف عملية في الوثيقة ٢٢٥ من مجموعة "معايير صحة البيئة" التي يصدرها البرنامج الدولي للسلامة الكيميائية/منظمة التعاون والتنمية في الميدان الاقتصادي IPCS/EHC بعنوان "مبادئ لتقييم الأخطار الصحية للتنازل المرتبطة بالتعرض للمواد الكيميائية". ولأغراض التصنيف، تناقش الظاهرة المعروفة لإحداث تأثيرات وراثية ذات أساس جيني في الذرية تحت عنوان *إطفار الخلايا الجنسية* (الفصل ٣-٥)، نظراً لأن مناقشة مثل هذه التأثيرات يعتبر، في نظام التصنيف الحالي، أنسب في تناول تحت رتبة أخطار مستقلة هي إطفار الخلايا الجنسية.

وفي نظام التصنيف هذا، تنقسم السمية التناسلية تحت عنوانين رئيسيين:

(أ) التأثيرات الضارة في الوظيفة التناسلية والخصوبة؛

(ب) التأثيرات الضارة في نماء الذرية.

ولا يمكن عزو بعض التأثيرات السمية التناسلية بشكل واضح إلى ضعف الوظيفة التناسلية والخصوبة أو إلى السمية النمائية. إلا أن المواد الكيميائية التي لها هذه التأثيرات تصنف باعتبارها سمية للتنازل مع وضع بيان أخطار عام.

٣-٧-١-٢ *التأثيرات الضارة في الوظيفة التناسلية والخصوبة*

أي تأثير لمادة كيميائية من شأنه أن يؤثر في الوظيفة التناسلية والخصوبة. وهذا يمكن أن يشتمل، دون أن يقتصر، على تغييرات في الجهاز التناسلي الأنثوي أو الذكري، أو التأثيرات الضارة عند بدء مرحلة البلوغ، أو إنتاج الأمشاج ونقلها، أو سلامة الدورة التناسلية، أو السلوك الجنسي، أو الخصوبة، أو الولادة، أو نتائج الحمل، أو الشيخوخة التناسلية المبكرة، أو حدوث تغييرات في الوظائف الأخرى التي تعتمد على سلامة الأجهزة التناسلية.

كما تندرج الآثار الضارة في الإرضاع أو من خلاله في السمية التناسلية، ولكن لأغراض التصنيف، تدرس هذه التأثيرات بصورة مستقلة (انظر ٣-٧-٢-١). وذلك لأنه من المرغوب التمكن من تصنيف المواد الكيميائية بصورة محددة لتعيين التأثير الضار في الإرضاع بحيث يمكن توفير تحذير بخطر محدد عن هذا التأثير للأمهات المرضعات.

٣-٧-١-٣ *التأثيرات الضارة في نماء الذرية*

تتضمن السمية النمائية بمعناها الأوسع أي تأثير يحدث خللاً في النمء الطبيعي لتتاج الحمل، سواء قبل الولادة أو بعدها، وينشأ نتيجة لتعرض أي من الوالدين قبل حدوث الحمل، أو بعد الولادة حتى وقت البلوغ الجنسي. غير أنه يعتبر أن القصد من التصنيف تحت عنوان السمية النمائية هو بالدرجة الأولى توفير تحذير بالخطر للحوامل ولقدرة الرجال والنساء التناسلية. لذلك فإنه، للأغراض العملية للتصنيف، تعني السمية النمائية بصورة أساسية التأثيرات الضارة الناشئة أثناء الحمل، أو كنتيجة لتعرض الوالدين. ويمكن أن تظهر هذه التأثيرات في أية نقطة في عمر الكائن الحي. وتشمل أهم مظاهر السمية النمائية موت الكائن أثناء تطوره والتشوه الهيكلية أو التركيبي وتغير النمو والقصور الوظيفي.

٢-٧-٣ معايير تصنيف المواد

١-٢-٧-٣ فئات الأخطار

لأغراض التصنيف للسمية التناسلية، تدرج المواد في إحدى فئتين. وينظر في التأثيرات في الوظيفة التناسلية والخصوبة والتأثيرات في نماء الكائن الحي باعتبارها مسائل منفصلة. وبالإضافة إلى ذلك، تدرج التأثيرات في الإرضاع في فئة خطر مستقلة.

الشكل ٣-٧-١(أ): فئات أخطار المواد ذات السمية التناسلية

الفئة ١:	<p>مواد سمية تناسلية أو ممانية معروفة أو مفترضة</p> <p>تضم هذه الفئة المواد المعروفة بقدرتها على إحداث تأثير ضار في الوظيفة التناسلية والخصوبة أو في النمى في البشر أو التي يوجد بشأنها أدلة من دراسات على الحيوانات يمكن أن تكملها معلومات أخرى لتوفير افتراض قوي أن للمادة قدرة على إحداث خلل في التناسل في البشر. وللأغراض التنظيمية، يمكن تمييز المادة أيضاً على أساس ما إذا كانت أدلة التصنيف مستقاة بصورة أساسية من بيانات بشرية (الفئة ١ ألف)، أو من بيانات على الحيوانات (الفئة ١ باء).</p>
الفئة ١ ألف:	<p>المادة معروفة بسميتها التناسلية في البشر</p> <p>يستند وضع المادة في هذه الفئة بدرجة كبيرة على أدلة مستقاة من البشر.</p>
الفئة ١ باء:	<p>يفترض أن المادة تتسم بالسمية التناسلية في البشر</p> <p>ويقوم وضع المادة في هذه الفئة بدرجة كبيرة على أدلة مستقاة من حيوانات التجارب. وينبغي أن توفر البيانات الناتجة من دراسات على الحيوانات أدلة واضحة على تأثير ضار في الوظيفة التناسلية والخصوبة أو في النمى مع عدم وجود تأثيرات سمية أخرى. أما في حالة حدوث السمية التناسلية مع تأثيرات سمية أخرى، فإنه ينبغي ألا يعتبر التأثير في التناسل نتيجة ثانوية غير نوعية للتأثيرات السمية الأخرى. بيد أنه حيثما تتوفر معلومات دارجة تثير الشك في علاقة المادة بالتأثير في البشر، فإنه يكون من الأنسب التصنيف في الفئة ٢.</p>
الفئة ٢:	<p>مادة يشتبه في تأثيرها السمي التناسلي في البشر</p> <p>تضم هذه الفئة المواد التي يوجد بشأنها بعض أدلة من البشر أو في حيوانات التجارب، ربما تكملها معلومات أخرى، على تأثير ضار في الوظيفة التناسلية والخصوبة أو في النمى، مع عدم وجود تأثيرات ضارة أخرى. أما في حالة حدوث السمية التناسلية مع تأثيرات سمية أخرى، فإنه ينبغي ألا يعتبر التأثير في التناسل نتيجة ثانوية غير نوعية للتأثيرات السمية الأخرى، وحيثما تكون الأدلة غير مقنعة بقدر كاف لتصنيف المادة في الفئة ١. وعلى سبيل المثال، قد تجعل نواحي القصور في الدراسة نوعية الأدلة غير مقنعة تماماً، مما يجعل التصنيف في الفئة ٢ أكثر ملاءمة.</p>

الشكل ٣-٧-١ (ب): فئة خطر التأثيرات في الإرضاع أو من خلاله

التأثيرات في الإرضاع أو من خلاله	
أ)	دراسات الامتصاص، والاستقلاب (الأبيض)، والتوزيع، والإفراز، التي تبين احتمال وجود المادة في لبن الأم بمستويات محتملة السمية؛ و/أو
ب)	نتائج دراسة جيل أو جيلين من الحيوانات توفر أدلة واضحة على حدوث تأثير ضار في الذرية نتيجة للتحويل في لبن الأم أو تأثير ضار في نوعية اللبن؛ و/أو
ج)	أدلة بشرية تشير إلى خطر على الرضع أثناء فترة الرضاعة الطبيعية.

٣-٧-٢-٢ أساس التصنيف

٣-٧-٢-٢-١ يجرى التصنيف على أساس المعايير المناسبة المبنية أعلاه، وعلى تقييم الوزن الكلي للأدلة. ويقصد من التصنيف كمادة سمية تناسلية استخدامه لتصنيف المواد التي تتسم بخاصية نوعية متأصلة لإحداث تأثير ضار في التناسل، وينبغي عدم تصنيف المواد الكيميائية إذا كان هذا التأثير ينتج فقط كنتيجة ثانوية غير نوعية لتأثيرات سمية أخرى.

٣-٧-٢-٢-٢ ومن المهم في تقييم التأثيرات السمية في نماء الذرية دراسة التأثير المحتمل للسمية في الأم.

٣-٧-٢-٢-٣ ويجب أن تكون هناك بالنسبة للأدلة البشرية على التأثيرات السمية في نماء الذرية أدلة موثوق بها على وجود تأثير ضار في التناسل في البشر. وتُستمد الأدلة المستخدمة للتصنيف من الناحية المثالية من دراسات وبائية جيدة تتضمن استخدام مجموعات ضابطة مناسبة، وتقيماً متوازناً، وإيلاء الاعتبار الواجب لعوامل التحيز والتباين. وينبغي استكمال البيانات الأقل دقة المأخوذة من الدراسات البشرية ببيانات كافية من دراسات على حيوانات التجارب، وينبغي النظر في التصنيف في الفئة ١ باء.

٣-٧-٢-٣ وزن الأدلة

٣-٧-٢-٣-١ يجرى التصنيف في فئة السمية التناسلية على أساس تقدير للوزن الكلي للأدلة. وهذا يعني أنه يجب دراسة كل المعلومات المتاحة التي تؤثر في تعيين السمية التناسلية معاً. وتدخل في ذلك المعلومات المستقاة من الدراسات الوبائية وتقارير الحالة في البشر والدراسات التناسلية النوعية إلى جانب نتائج دراسات السمية شبه المزمدة والمزمنة والخاصة في الحيوانات، التي توفر معلومات ذات صلة بشأن السمية في الأعضاء التناسلية والغدد الصماء المتصلة بها. كذلك يمكن إدراج تقييم المواد الكيميائية المماثلة المتصلة بالمادة موضع الدراسة، ولا سيما عندما تكون المعلومات عن المادة موضوع الدراسة شحيحة. ويتأثر الوزن الذي يعطى للأدلة المتاحة بعوامل منها نوعية الدراسات واتساق النتائج، وطبيعة وشدة التأثيرات، ومستوى الدلالة الإحصائية للاختلافات بين المجموعات، وعدد التأثيرات المقيسة، وملاءمة سبيل التطبيق للبشر وعدم وجود تحيز. وتجمع النتائج الموجبة والسالبة معاً في تعيين وزن للأدلة. غير أن إجراء دراسة واحدة فعالة تنفذ وفقاً لمبادئ علمية جيدة وتحقق نتائج إيجابية ذات دلالة إحصائية أو حيوية قد يبرر التصنيف (انظر أيضاً ٣-٧-٢-٢-٣).

٣-٧-٢-٣-٢ ويمكن الحصول على معلومات مناسبة من دراسات الحركة السمية في الحيوانات والبشر، ونتائج دراسة موقع التأثير وآلية أو طريقة التأثير، التي يمكن أن تقلل أو تزيد القلق إزاء الخطر على صحة البشر. وعندما يثبت بشكل قاطع أن الآلية المحددة بوضوح أو طريقة العمل ليست ذات صلة بالنسبة للبشر أو عندما تكون الاختلافات في الحركة السمية بارزة بشدة بحيث يصبح من المؤكد أن الخاصية الخطرة لا تظهر في الإنسان، حينئذ لا ينبغي أن تصنف المادة التي تحدث تأثيراً ضاراً في التناسل في حيوانات التجارب.

٣-٣-٢-٧-٣ وفي بعض دراسات السمية التناسلية في حيوانات التجارب، قد تعتبر التأثيرات المسجلة الوحيدة ذات دلالة سمية منخفضة أو دنيا. وفي هذه الحالات قد لا يترتب عليها بالضرورة تصنيف للمادة. وهذه تشمل التغيرات البسيطة في بارامترات النطفة أو في حدوث عيوب تلقائية في الجنين، والتغيرات البسيطة في نسب متغيرات الجنين الشائعة كما يلاحظ في فحوص الهيكل العظمي، أو في أوزان الجنين، أو الاختلافات البسيطة في التقييمات النمائية بعد الولادة.

٣-٣-٢-٧-٤ ويتوقع أن تعطي البيانات المستقاة من الدراسات على الحيوانات عادة أدلة واضحة على سمية تناسلية نوعية في حالة عدم وجود التأثيرات السمية الشاملة الأخرى. غير أنه إذا ترافق حدوث السمية النمائية مع تأثيرات سمية أخرى في الأم، فإن التأثير المحتمل للتأثيرات الشاملة الضارة ينبغي أن يتم تقييمه بقدر الإمكان. والنهج المفضل هو دراسة التأثيرات الضارة في الجنين/الحمل أولاً، ثم تقييم السمية الأمومية، إلى جانب أي تأثيرات أخرى يرجح أن تكون قد أثرت في تلك التأثيرات، وذلك كجزء من وزن الأدلة. وبصفة عامة، ينبغي عدم استبعاد التأثيرات النمائية التي تلاحظ عند الجرعات السمية في الأم تلقائياً. ويمكن استبعاد مثل هذه التأثيرات فقط على أساس كل حالة على حدة عندما تثبت علاقة سببية أو عندما تدحض هذه العلاقة.

٣-٣-٢-٧-٥ وفي حالة توفر بيانات مناسبة، يكون من المهم محاولة تعيين ما إذا كانت السمية النمائية ترجع إلى آلية خاصة بوساطة الأم أو إلى آلية ثانوية غير نوعية، من قبيل الإجهاد أو اضطراب الاستتباب (الاتزان البدني homeostasis) في الأم. وعموماً، ينبغي ألا يستخدم وجود سمية أمومية في إنكار نتائج التأثيرات في الجنين/الحمل، ما لم يمكن بوضوح إثبات أن هذه التأثيرات هي تأثيرات ثانوية غير نوعية. وهذا هو الحال بوجه خاص عندما تكون التأثيرات في الذرية ذات دلالة، مثل التأثيرات التي لا تزول كالتشوهات الهيكلية. ويكون من المعقول في بعض الحالات افتراض أن السمية التناسلية ترجع إلى تأثير ثانوي ناتج من السمية الأمومية، وتستبعد التأثيرات على سبيل المثال إذا كانت المادة الكيميائية شديدة السمية بحيث لا تستطيع الأمهات أن يعشن بشكل جيد ويكون هناك هزال شديد؛ ولا تكون الأمهات قادرات على إرضاع الصغار؛ أو يكن منهكات أو يحتضرن.

٣-٢-٧-٤ السمية الأمومية

٣-٢-٧-٤-١ يمكن أن يتأثر نماء النسل طوال مدة الحمل وأثناء المراحل المبكرة بعد الولادة نتيجة للتأثيرات السمية في الأم، سواء من خلال آليات غير نوعية تتصل بإجهاد الأم واضطراب استتبابها (اتزانها البدني) أو آليات تأثير محددة متصلة بالأمومة. ولذلك من المهم عند تفسير الحصيلة النمائية للبت في التصنيف من حيث التأثيرات النمائية دراسة التأثير المحتمل للسمية الأمومية. وهي مسألة معقدة بسبب الشكوك التي تحيط بالعلاقة بين السمية الأمومية والحصيلة النمائية. وينبغي استخدام رأي خبير ونهج لوزن الأدلة وجميع الدراسات المتاحة لتعيين درجة التأثير الذي يمكن إرجاعه إلى السمية الأمومية عند تفسير معايير تصنيف التأثيرات النمائية. وينبغي أولاً دراسة التأثيرات الضارة في الجنين/الحمل، ومن ثم دراسة السمية الأمومية إلى جانب أي عوامل أخرى يرجح أن تكون قد أثرت في هذه التأثيرات، مثل وزن الأدلة، للمساعدة في التوصل إلى استنتاج بشأن التصنيف.

٣-٢-٧-٤-٢ ويعتقد على أساس الملاحظة العملية أن السمية الأمومية قد تؤثر في النماء، تبعاً لشدها، عن طريق آليات ثانوية غير نوعية تنتج تأثيرات مثل انخفاض وزن الجنين وتأخر تكوين العظام، وربما عودة امتصاص أنسجة العظم أو حدوث تشوهات في سلالات بعض أنواع الحيوانات. بيد أن العدد المحدود للدراسات التي تبحث العلاقة بين التأثيرات النمائية والسمية الأمومية العامة فشلت في إثبات علاقة متسقة قابلة للتكرارية عبر الأنواع البيولوجية. وتعتبر التأثيرات النمائية التي تحدث حتى في وجود سمية أمومية أدلة على السمية النمائية، ما لم يمكن الإثبات دون لبس، وعلى أساس حالة بحالة، أن التأثيرات النمائية نتيجة ثانوية للسمية الأمومية. وفضلاً عن ذلك، ينبغي النظر في إجراء تصنيف حيثما يوجد تأثير سمي ذي دلالة في الذرية، من قبيل التأثيرات التي لا تزول كالتشوهات في التكوين، وموت الأجنة، وحالات القصور الوظيفي الشديدة بعد الولادة.

٣-٢-٧-٤-٣ ولا ينبغي استبعاد التصنيف تلقائياً للمواد الكيميائية التي لا تنتج سمية نمائية إلا بالترافق مع السمية الأمومية، حتى إذا أثبت وجود آليات تأثير محددة متصلة بالأمومة. وفي مثل هذه الحالة، قد يعتبر التصنيف في الفئة ٢ أنسب من الفئة ١. غير أنه عندما تكون مادة كيميائية شديدة السمية بحيث يترتب عليها موت الأم أو هزال شديد، أو أن تكون الأمهات منهكات أو عاجزات عن إرضاع الصغار، قد يكون من المعقول افتراض أن السمية النمائية ناشئة فقط كنتيجة ثانوية للسمية الأمومية واستبعاد التأثيرات النمائية. وقد لا يكون التصنيف هو بالضرورة المحصلة في حالة حدوث تغيرات نمائية طفيفة من قبيل نقص بسيط في وزن الجنين/المولود، وتأخر تكوين العظام عند ملاحظته بالترافق مع السمية الأمومية.

٣-٧-٢-٤-٤ وترد أدناه بعض الملاحظات المستخدمة في تقدير السمية الأمومية. ويلزم تقييم بيانات هذه الملاحظات، في حالة توفرها، في ضوء دلالتها الإحصائية أو الحيوية وعلاقة الجرعة بالاستجابة.

(أ) معدل الموت الأمومي: ينبغي اعتبار زيادة حدوث حالات الموت بين الأمهات المتناولات بالبحث بالمقارنة بالمجموعات الضابطة دليلاً على السمية الأمومية إذا كانت الزيادة تحدث مرتبطة بالجرعة ويمكن إرجاعها إلى السمية الشاملة للمادة المختبرة. ومعدل الموت الأمومي الذي يزيد على ١٠ في المائة يعتبر مفرطاً، ولا ينبغي عادة النظر في إخضاع بيانات ذلك المستوى من الجرعات لمزيد من التقييم.

(ب) مؤشر التزاوج: (عدد الحيوانات التي تظهر انسدادات منوية أو آثار نطفة/عدد حالات التزاوج $\times 100$)^(١)

(ج) مؤشر الخصوبة: (عدد الإناث التي بها غرس نسيج حي/عدد حالات التزاوج $\times 100$)^(١)

(د) مدة الحمل: (إذا تمكنت الإناث من إتمام الولادة)

(هـ) وزن الجسم وتغير وزن الجسم: ينبغي أن يتضمن تقييم السمية الأمومية دراسة التغير في وزن جسم الأمهات و/أو وزن جسم الأمهات المعدل (المصحح) حيثما تتوفر هذه البيانات. وحساب متوسط مصحح للتغير في وزن جسم الأم، أي الفرق بين وزن الجسم الأولي والنهائي مطروحاً منه وزن الرحم الحامل (أو كبديل لذلك، مجموع أوزان الأجنة) قد يدل على ما إذا كان التأثير أمومياً أو حدث داخل الرحم. وفي الأرانب، قد لا تكون الزيادة في وزن الجسم هامة للسمية الأمومية بسبب التقلبات الطبيعية في وزن الجسم أثناء الحمل.

(و) استهلاك الغذاء والماء (إذا كان هذا البارامتر ذا صلة): إن ملاحظة نقص واضح في متوسط استهلاك الغذاء أو الماء في الأمهات المتناولات بالبحث بالمقارنة مع المجموعة الضابطة قد تكون مفيدة في تقييم السمية الأمومية، ولا سيما عندما تعطى المادة المختبرة في الغذاء أو في ماء الشرب. وينبغي تقييم التغيرات في استهلاك الغذاء أو الماء بالترافق مع أوزان الجسم في الأمهات عند تحديد ما إذا كانت التأثيرات الملحوظة تظهر سمية أمومية، أو ببساطة أكثر، عدم استساغة المادة المختبرة في الغذاء أو الماء.

(ز) التقييمات السريرية (بما في ذلك العلامات السريرية، والمؤشرات الصحية، وعلم الدم، ودراسات الكيمياء السريرية): إن ملاحظة زيادة معدل حدوث علامات سريرية ذات دلالة على السمية في الأمهات المتناولات بالبحث بالمقارنة مع المجموعة الضابطة قد تكون مفيدة في تقدير السمية الأمومية. فإذا استخدم هذا كأساس لتقييم السمية الأمومية، وجب تسجيل أنواع العلامات السريرية، ومعدل حدوثها، ودرجاتها، ومدتها، في الدراسة. وتشمل العلامات السريرية الواضحة للتسمم الأمومي: الغيبوبة والهزال الشديد وفرط النشاط وفقدان استجابة التصحيح الارتجاعية والترنح، أو صعوبة التنفس.

(ح) بيانات ما بعد الموت: قد تشير زيادة تكرار و/أو شدة النتائج التشريحية بعد الموت إلى السمية الأمومية. ويمكن أن يشمل ذلك نتائج الفحوص المرضية العيانية أو المجهرية، أو البيانات المتعلقة بوزن الأعضاء، من قبيل وزن الأعضاء المطلق، أو نسبة وزن العضو إلى الجسم، أو نسبة وزن العضو إلى المخ. وملاحظة وجود تغير واضح في متوسط وزن العضو أو الأعضاء المشتبهة في الأمهات المتناولات بالبحث، مقارنة مع المجموعة الضابطة، يمكن أن يعتبر دليلاً على السمية الأمومية إذا دعمته ملاحظة تغير واضح في العضو المتأثر أو الأعضاء المتأثرة.

(١) من المعترف به أن هذا المؤشر يتأثر أيضاً بالذكر.

٣-٧-٢-٥ الحيوانات والبيانات التجريبية

٣-٧-٢-٥-١ يتوفر عدد من طرائق الاختبار المقبولة على المستوى الدولي؛ وتشمل هذه طرائق لاختبار السمية النماية (مثل توجيه الاختبار OECD 414، والتوجيه ICH S5A, 1993)، وطرائق لاختبار السمية ما حول الولادة وما بعد الولادة (ICH S5B, 1995) وطرائق لاختبار السمية في جيل واحد أو جيلين (توجيها الاختبار ٤١٥ و ٤١٦ لمنظمة التعاون والتنمية OECD).

٣-٧-٢-٥-٢ ولتبرير التصنيف يمكن كذلك استخدام النتائج المستقاة من اختبارات الفحص (التوجيه ٤٢١ للاختبار التمهيدي للسمية التناسلية/النماية لمنظمة التعاون والتنمية في الميدان الاقتصادي، والتوجيه ٤٢٢ لاختبار فحص السمية التناسلية/النماية مع دراسة سمية الجرعات المتكررة)، رغم أنه من المعروف أن جودة هذا الدليل أقل موثوقية من النتائج المستقاة من الدراسات الكاملة.

٣-٧-٢-٥-٣ ويمكن أن تستخدم كأساس للتصنيف التأثيرات الضارة أو التغيرات الملحوظة في دراسات سمية الجرعات المتكررة القصيرة والطويلة الأجل، التي يعتقد أنها تضعف الوظيفة التناسلية والتي تظهر في حالة عدم وجود سمية شاملة واضحة، من قبيل التغيرات النسيجية المرضية في المناسل.

٣-٧-٢-٥-٤ وقد تسهم في إجراءات التصنيف الأدلة المستقاة من الاختبارات العملية، أو الاختبارات في غير الثدييات، واختبار المواد المتشابهة باستخدام علاقات التركيب - النشاط. ويتعين في جميع الحالات التي من هذا النوع الاستعانة برأي خبير لتقدير كفاية البيانات. وينبغي عدم استخدام بيانات غير كافية كدعامة أساسية للتصنيف.

٣-٧-٢-٥-٥ ويفضل إجراء الدراسات على الحيوانات باستخدام سبل تعريض ذات صلة بالسبيل المحتمل للتعرض البشري. غير أن دراسات السمية التناسلية تجرى عادة في الممارسة العملية باستخدام السبيل الفموي. ومثل هذه الدراسات تكون مفيدة عادة لتقييم الخواص الخطرة للمادة فيما يتعلق بالسمية التناسلية. بيد أنه إذا أمكن بصورة حازمة إثبات أن الآلية المحددة بوضوح أو أسلوب التأثير ليس ذا صلة بالبشر أو عندما تكون الاختلافات في الحركية السمية شديدة بحيث يكون من المؤكد أن هذه الخاصية الخطرة لن تظهر في البشر، فإنه ينبغي عدم تصنيف المادة التي لا تحدث تأثيراً ضاراً في تناسل حيوانات التجارب.

٣-٧-٢-٥-٦ ولا بد من توخي الحذر المطلق في تفسير الدراسات التي تستخدم فيها سبل تعريض مثل الحقن الوريدي أو الحقن داخل الصفاق، التي قد تسفر عن تعرض الأعضاء التناسلية لمستويات عالية غير واقعية من المادة المختبرة، أو تحدث تلفاً موضعياً للأعضاء التناسلية، بالتهيج على سبيل المثال، وينبغي ألا تستخدم هذه البيانات في حد ذاتها عادة كأساس للتصنيف.

٣-٧-٢-٥-٧ وهناك اتفاق عام على مفهوم الجرعة الحدية، التي قد يعتبر أن حدوث تأثير ضار في الجرعات التي تعلوها لا يدخل في نطاق المعايير التي تؤدي إلى إجراء تصنيف. إلا أنه لا يوجد اتفاق داخل فرقة العمل التابعة لمنظمة التعاون والتنمية في الميدان الاقتصادي بشأن إدراج جرعة محددة كجرعة حدية في المعايير. وتحدد بعض توجيهات الاختبار جرعة حدية، والبعض الآخر يعين الجرعة الحدية مع بيان أنه قد يلزم استخدام جرعات أكبر إذا كان التعرض البشري المتوقع عالياً بدرجة كافية بحيث لا يمكن بلوغ هامش التعرض الكافي في حالة الجرعة الحدية. كما أن تعيين جرعة حدية قد لا يكون مناسباً للأوضاع التي يكون فيها البشر أكثر حساسية من النموذج الحيواني بسبب الاختلافات في الحركية السمية بين الأنواع البيولوجية.

٣-٧-٢-٥-٨ ومن حيث المبدأ، فإن التأثيرات الضارة في التناسل عند مستويات جرعة عالية جداً في الدراسات على الحيوانات فقط (على سبيل المثال الجرعات التي تسبب الهزال الشديد، وفقدان الشهية الشديد، وفرط معدل الموت) لا تؤدي عادة إلى تصنيف، ما لم تتوفر معلومات أخرى، مثل معلومات عن الحركية السمية تدل على أن البشر يمكن أن يكونوا أكثر حساسية من الحيوانات، بحيث تشير إلى أن التصنيف مناسب. ويرجى أيضاً الرجوع إلى القسم المتعلق بالسمية الأمومية للاطلاع على مزيد من التوجيهات في هذا المجال.

٣-٧-٢-٥-٩ غير أن تحديد "الجرعة الحدية" الفعلية يتوقف على طريقة الاختبار التي استخدمت للحصول على نتائج الاختبار، فمثلاً، في توجيه منظمة التعاون والتنمية في الميدان الاقتصادي بشأن دراسات سمية الجرعات المتكررة بطريق الفم، يوصى باستخدام جرعة حدية مقدارها ١٠٠٠ مغم/كغم، ما لم تبين الاستجابة البشرية المتوقعة بالحاجة إلى مستوى جرعة أعلى.

٣-٧-٢-٥-١٠ ويتطلب الأمر مزيداً من المناقشات بشأن إدراج جرعة محددة كجرعة حدية في المعايير.

٣-٧-٣ معايير تصنيف المخاليط

١-٣-٧-٣ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن المخلوطن بأكملة

يوضع تصنيف المخاليط على أساس بيانات الاختبار المتاحة لمكونات المخلوطن المفردة باستخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية لمكونات المخلوطن. وقد يعدل التصنيف على أساس كل حالة على حدة تبعاً لبيانات الاختبار المتاحة للمخلوطن بأكملة. وفي هذه الحالات، لا بد من إثبات أن نتائج اختبار المخلوطن الكامل قاطعة مع مراعاة الجرعة وعوامل أخرى مثل المدة والملاحظات والتحليل (التحليل الإحصائي، وحساسية الاختبار) في نظم اختبار السمية التناسلية. وينبغي الاحتفاظ بوثائق كافية تدعم التصنيف للاستعراض حسب الطلب.

٢-٣-٧-٣ تصنيف المخاليط في حالة عدم توفر بيانات عن المخلوطن بأكملة: مبادئ الاستكمال

١-٢-٣-٧-٣ حيثما لا يكون المخلوطن نفسه قد اختبر لتعيين سميته التناسلية، لكن توجد بيانات كافية عن كل من مكوناته المفردة والمخاليط المشابهة التي تتيح بشكل مرض وصف أخطار المخلوطن، تستخدم هذه البيانات وفقاً لقواعد الاستكمال التالية المتفق عليها. وهذا يضمن أن تستخدم في عملية التصنيف البيانات المتاحة إلى أقصى حد ممكن في وصف أخطار المخلوطن بدون الحاجة إلى إجراء اختبار إضافي في الحيوانات.

٢-٢-٣-٧-٣ التخفيف

عند تخفيف مخلوط مختبر بمادة تخفيف لا يتوقع أن تؤثر في السمية التناسلية للمكونات الأخرى، يمكن تصنيف المخلوطن المخفف الجديد باعتباره معادلاً للمخلوطن الأصلي المختبر.

٣-٢-٣-٧-٣ دفعات الإنتاج

يمكن افتراض أن تكون قدرة السمية التناسلية لدفعة إنتاج مختبرة من مخلوط ما معادلة بصورة رئيسية لقدرة دفعة أخرى غير مختبرة من المنتج التجاري نفسه، عندما يكون قد أنتجها أو أشرف على إنتاجها الصانع نفسه، ما لم يكن هناك ما يبرر الاعتقاد بوجود اختلاف واضح في التركيب أدى إلى تغيير قدرة السمية التناسلية لهذه الدفعة. ويلزم في هذه الحالة إجراء تصنيف جديد.

٤-٢-٣-٧-٣ المخاليط المتشابهة بصورة رئيسية

في الحالة التالية:

(أ) وجود مخلوطين: '١' ألف + باء؛
'٢' جيم + باء؛

(ب) تركيز المكون باء، ذي السمية التناسلية، هو نفسه في المخلوطين؛

(ج) تركيز المكون ألف في المخلوطن '١' يساوي تركيز المكون جيم في المخلوطن '٢'؛

(د) تتوفر بيانات للمكونين ألف وجيم وهما متعادلان بصورة رئيسية، أي أهمها في فئة الخطر نفسها ولا يتوقع أن يؤثر في السمية التناسلية للمكون باء.

فإذا كان المخلوطن '١' أو '٢' مصنفاً فعلاً عن طريق الاختبار، أمكن تعيين فئة السمية نفسها للمخلوطن الآخر في نفس فئة الأخطار.

٣-٣-٧-٣ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن جميع أو عن بعض المكونات فقط

٣-٣-٧-٣-١ يصنف المخلوط في فئة السمية التناسلية عندما يكون مكون واحد على الأقل مصنفاً في الفئة ١ أو الفئة ٢ للسمية التناسلية وموجوداً بتركيز يساوي أو أكبر من القيمة الحدية/التركيز الحدي المناسب كما هو مبين في الجدول ٣-٧-١ أدناه للفئة ١ والفئة ٢ على التوالي.

٣-٣-٧-٣-٢ يصنف المخلوط باعتباره يحتوي مواد تؤثر في الإرضاع أو من خلاله إذا كان يحتوي مكوناً واحداً على الأقل مصنفاً في هذه الفئة بتركيز يتجاوز أو يساوي القيمة الحدية/التركيز الحدي ذات الصلة، كما هو مبين في الجدول ٣-٧-١ بشأن الفئة الإضافية للمواد التي تؤثر في الإرضاع أو من خلاله.

الجدول ٣-٧-١: القيم الحدية/التركيزات الحدية لمكونات المخلوط المصنفة في فئات السمية التناسلية أو بسبب تأثيراتها في الإرضاع أو من خلاله، التي من شأنها أن تحدد تصنيف المخلوط^(أ)

القيم الحدية/التركيزات الحدية التي تؤدي إلى تصنيف المخلوط في الفئة:			المكون مصنف في:
مواد لها تأثيرات في الإرضاع أو من خلاله (فئة إضافية)	الفئة ٢ سمية تناسلية	الفئة ١ سمية تناسلية	
		$0,1 \leq$ في المائة (ملاحظة ١)	الفئة ١ سمية تناسلية
		$0,3 \leq$ في المائة (ملاحظة ٢)	
	$0,1 \leq$ في المائة (ملاحظة ٣)		الفئة ٢ سمية تناسلية
	$3,0 \leq$ في المائة (ملاحظة ٤)		
مواد لها تأثيرات في الإرضاع أو من خلاله (فئة إضافية)	$0,1 \leq$ في المائة (ملاحظة ١)		
	$0,3 \leq$ في المائة (ملاحظة ٢)		

(أ) ينطوي هذا المخطط التوافقي للتصنيف على مراعاة الاختلافات في ممارسات تبليغ معلومات الأخطار في النظم القائمة. ويتوقع أن يكون عدد المخاليط التي ستأثر به صغيراً؛ وستنحصر الاختلافات في وضع بيان التحذير على بطاقة الوسم. وستطور الوضع مع مرور الوقت لتحقيق نهج أكثر تنسيقاً.

الملاحظة ١: في حالة احتواء المخلوط مكوناً ذا سمية تناسلية من الفئة ١ أو مادة مصنفة في الفئة الإضافية للتأثيرات في الإرضاع أو من خلاله بتركيز من ٠,١ إلى ٠,٣ في المائة، فإن جميع السلطات التنظيمية تقتضي إدراج معلومات في صحيفة بيانات السلامة عن المنتج. غير أن وضع بيان التحذير على بطاقة الوسم للتحذير أمر اختياري. وقد تختار بعض السلطات وضع بطاقة وسم عند وجود المكون في المخلوط بتركيز من ٠,١ إلى ٣,٠ في المائة، بينما قد لا تقتضي سلطات أخرى وضع بطاقة وسم في هذه الحالة.

الملاحظة ٢: في حالة احتواء المخلوط مكوناً ذا سمية تناسلية من الفئة ١ أو مادة مصنفة في الفئة الإضافية للتأثيرات في الإرضاع أو من خلاله بتركيز يساوي أو يتجاوز ٠,٣ في المائة، فإنه يُتوقع عموماً وضع صحيفة بيانات السلامة وبيان التحذير في بطاقة الوسم على حد سواء.

الملاحظة ٣: في حالة وجود مكون ذي سمية تناسلية من الفئة ٢ في المخلوط بتركيز من ٠,١ إلى ٣,٠ في المائة، فإن جميع السلطات التنظيمية تقتضي إدراج معلومات في صحيفة بيانات السلامة عن المنتج. غير أن وضع بيان التحذير في بطاقة الوسم أمر اختياري. وقد تختار بعض السلطات وضع بيان التحذير في بطاقة الوسم عند وجود المكون في المخلوط بتركيز من ٠,١ إلى ٣,٠ في المائة، بينما قد لا تقتضي سلطات أخرى وضع بطاقة وسم في هذه الحالة.

الملاحظة ٤: في حالة وجود مكون ذي سمية تناسلية من الفئة ٢ في المخلوط بتركيز $3,0 \leq$ في المائة فإنه يتوقع عموماً طلب صحيفة بيانات السلامة وبطاقة وسم على حد سواء.

٣-٧-٤ تبليغ معلومات الأخطار

ترد الاعتبارات العامة والخاصة المتعلقة باشتراطات الوسم تحت عنوان "تبليغ معلومات الأخطار: الوسم" (الفصل ١-٤). ويتضمن المرفق ٢ جداول موجزة عن التصنيف والوسم. ويتضمن المرفق ٣ أمثلة للبيانات التحذيرية والرسوم التخطيطية التي يمكن استخدامها حيثما تسمح السلطة المختصة بذلك.

الجدول ٣-٧-٢: عناصر الوسم للسمية التناسلية

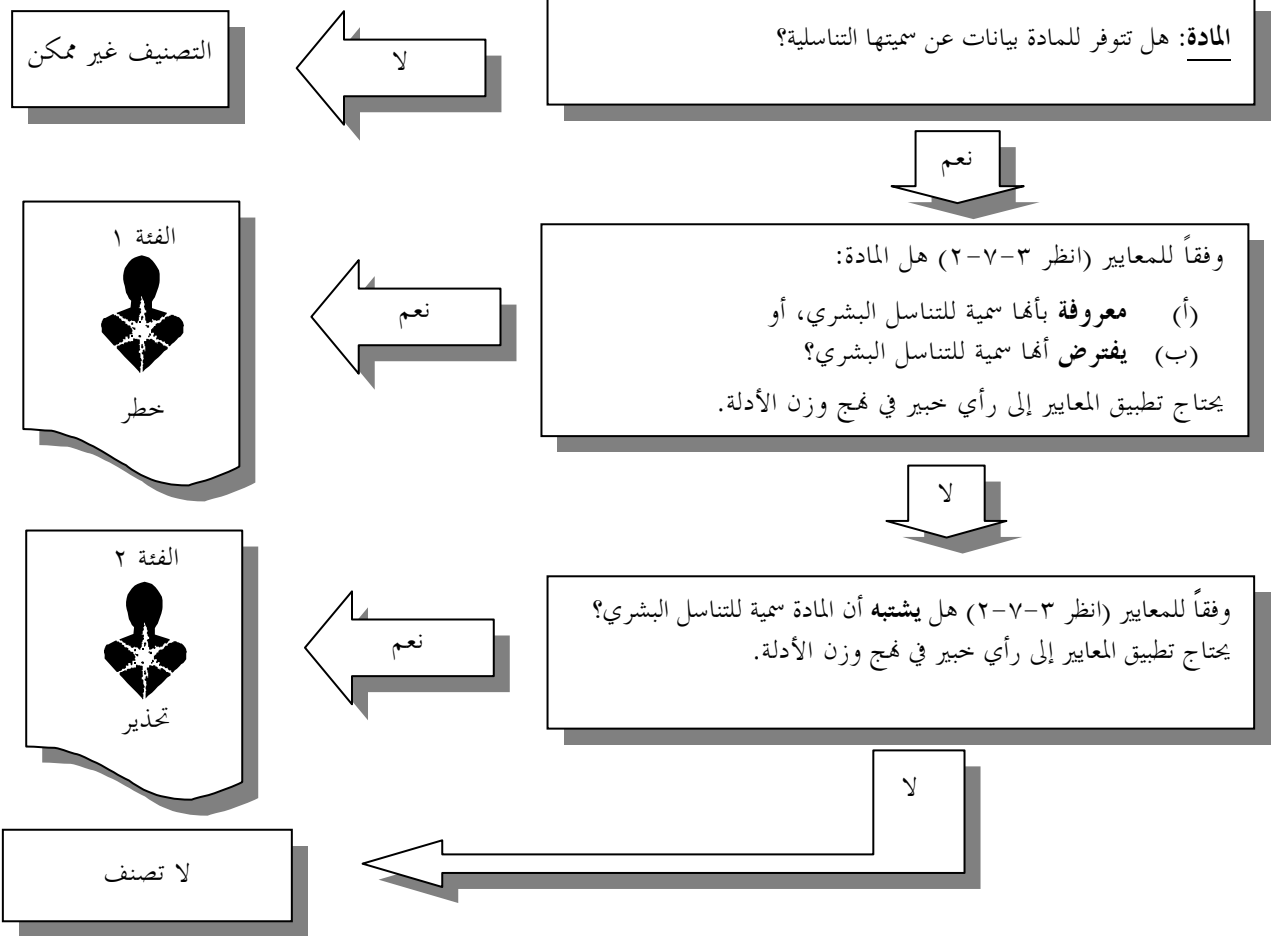
الرمز	الفئة ألف	الفئة ١باء	الفئة ٢	فئة إضافية للتأثيرات في الإرضاع أو من خلاله
خطر صحي	خطر صحي	خطر صحي	خطر صحي	بدون رمز
كلمة التنبيه	خطر	خطر	تحذير	بدون كلمة تنبيه
بيان الخطر	قد يضر الخصوبة أو الجنين (يذكر التأثير المحدد إذا كان معروفاً) (يذكر سبيل التعرض إذا ثبت بصورة أنه لا توجد سبيل أخرى تسبب الخطر نفسه)	قد يضر الخصوبة أو الجنين (يذكر التأثير المحدد إذا كان معروفاً) (يذكر سبيل التعرض إذا ثبت بصورة أنه لا توجد سبيل أخرى تسبب الخطر نفسه)	يشتمه بأنه يضر الخصوبة أو الجنين (يذكر التأثير المحدد إذا كان معروفاً) (يذكر سبيل التعرض إذا ثبت بصورة أنه لا توجد سبيل أخرى تسبب الخطر نفسه)	قد يؤدي أطفال الرضاعة الطبيعية.

٥-٧-٣ منطق القرار بشأن التصنيف

١-٥-٧-٣ منطق القرار بشأن السمية التناسلية

لا يمثل منطق القرار التالي جزءاً من نظام التصنيف المنسق ولكنه يرد هنا كتوجيه إضافي. ويوصى بشدة أن يقوم الشخص المسؤول عن التصنيف بدراسة المعايير قبل وأثناء استخدام منطق القرار.

١-١-٥-٧-٣ منطق القرار ١-٧-٣ بشأن تصنيف المواد

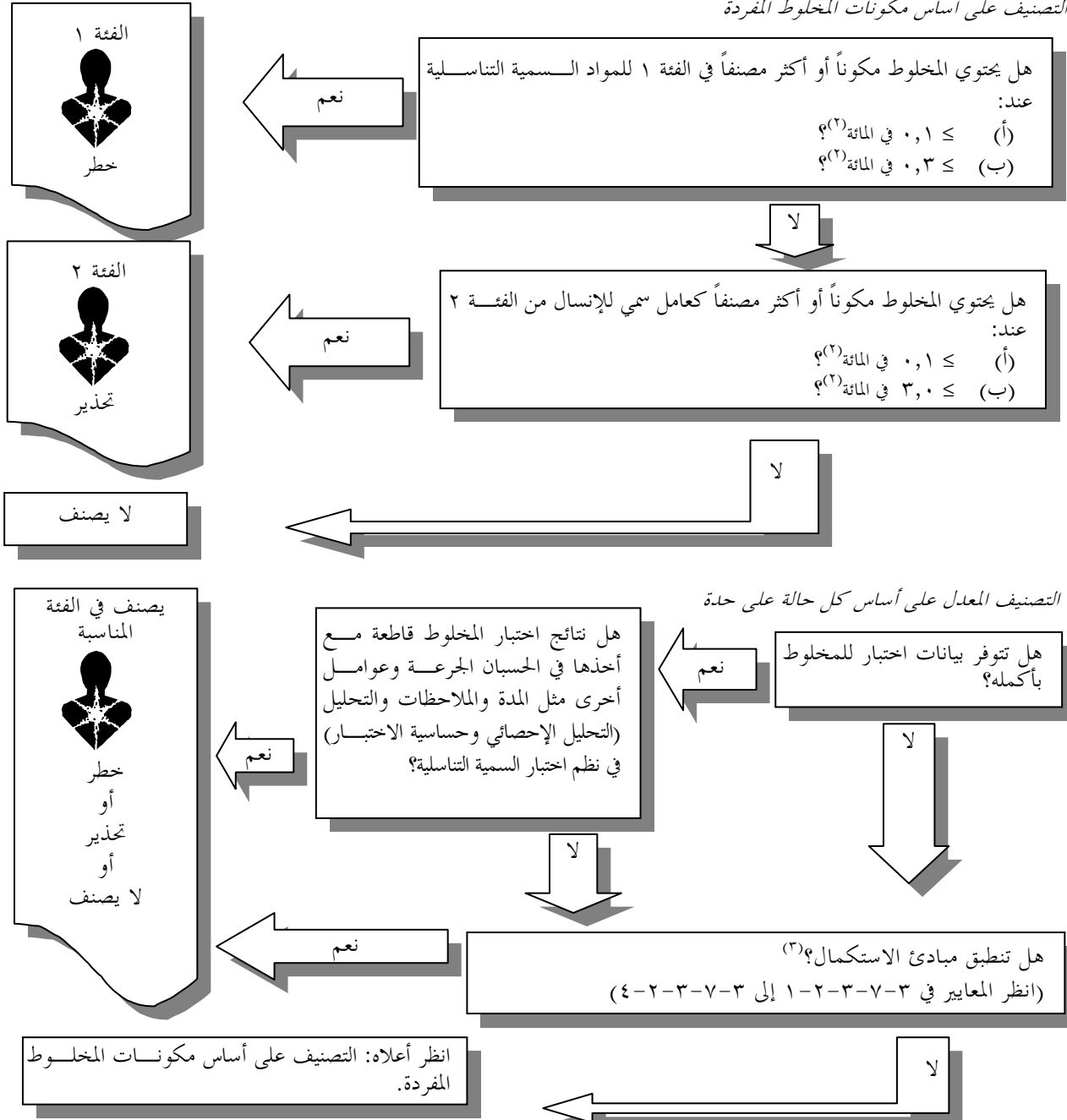


(تابع في الصفحة التالية)

٣-٧-٥-١-٢ منطق القرار ٣-٧-٢ بشأن تصنيف المخالط

المخلوط: يوضع تصنيف المخلوط على أساس بيانات الاختبار المتاحة عن مكونات المخلوط المفردة باستخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية لهذه المكونات. وقد يعدل التصنيف على أساس كل حالة على حدة بناء على بيانات الاختبار المتاحة للمخلوط ككل أو على أساس مبادئ الاستكمال. انظر أدناه تعديل التصنيف على أساس كل حالة على حدة. للاطلاع على مزيد من التفاصيل، انظر المعايير في ٣-٧-٥-١ و ٣-٧-٥-٢ و ٣-٧-٥-٣.

التصنيف على أساس مكونات المخلوط المفردة



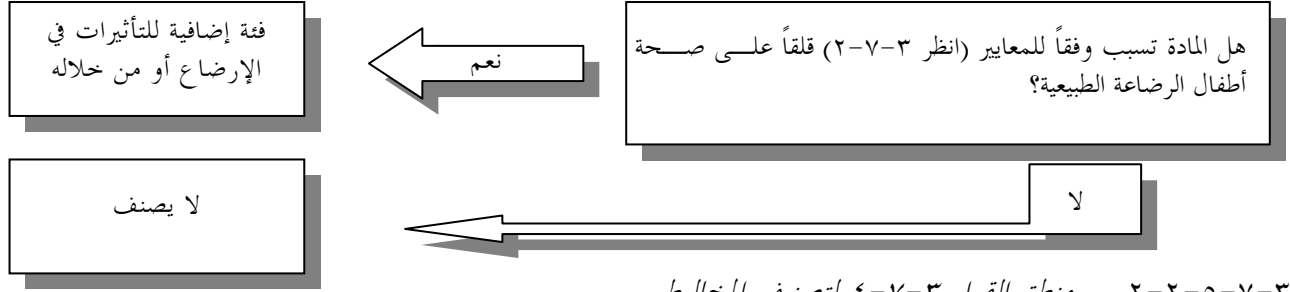
(تابع في الصفحة التالية)

(٢) للاطلاع على تركيزات حدية محددة، انظر "استخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية" في الفصل ٣-١، الفقرة ٣-٣-١-٢ وفي الجدول ٣-٧-١ بهذا الفصل.

(٣) في حالة استخدام بيانات لمخلوط آخر في تطبيق مبادئ الاستكمال، يجب أن تكون بيانات ذلك المخلوط قاطعة وفقاً للفقرة ٣-٧-٥-٢.

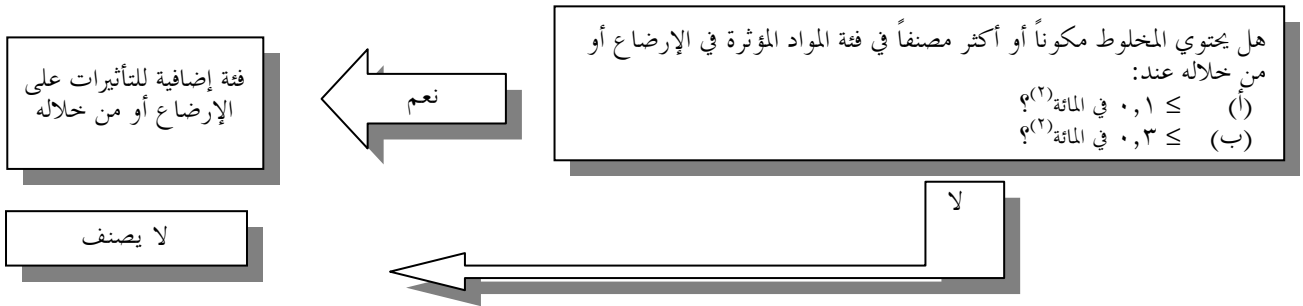
٣-٧-٥-٢ منطق القرار بشأن تصنيف التأثيرات في الإرضاع أو من خلاله

٣-٧-٥-٢-١ منطق القرار ٣-٧-٣ بشأن المواد

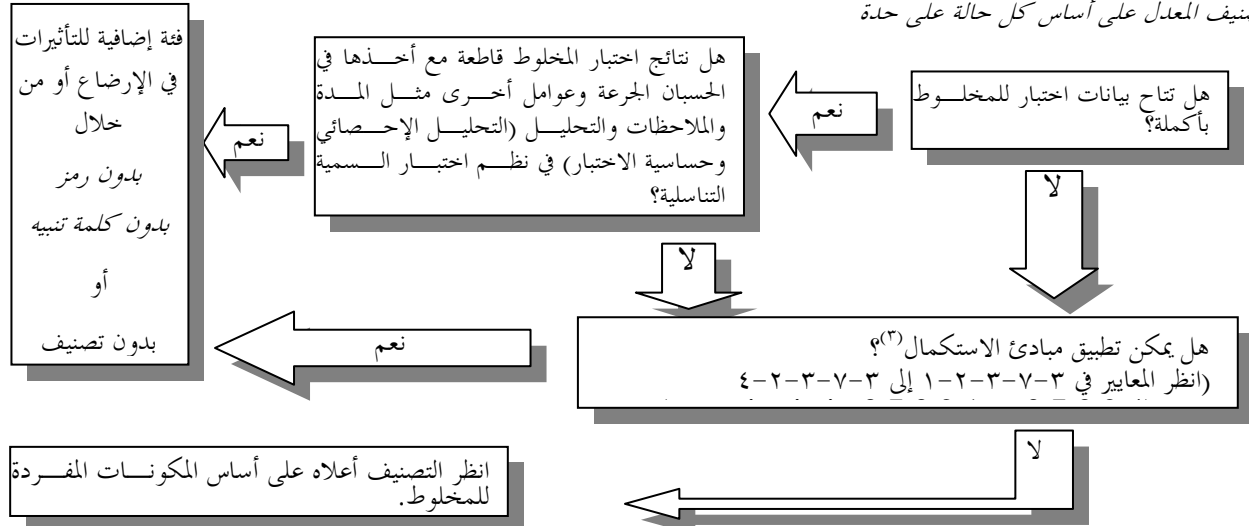


المخلوط: يبين تصنيف المخلوط على بيانات الاختبار المتاحة عن مكونات المخلوط المفردة باستخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية لهذه المكونات. وقد يعدل التصنيف على أساس كل حالة على حدة بناء على بيانات الاختبار المتاحة للمخلوط ككل أو على أساس مبادئ الاستكمال. انظر أدناه تعديل التصنيف على أساس كل حالة على حدة. للاطلاع على مزيد من التفاصيل، انظر المعايير في ٣-٧-٣-١ و ٣-٧-٣-٢ و ٣-٧-٣-٣.

التصنيف على أساس المكونات المفردة في المخلوط



التصنيف المعدل على أساس كل حالة على حدة



- (٢) للاطلاع على تركيزات حدية محددة، انظر "استخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية" في الفصل ٣-١، الفقرة ٣-٣-١-٢ وفي الجدول ٣-٧-١ بهذا الفصل.
- (٣) في حالة استخدام بيانات لمخلوط آخر في تطبيق مبادئ الاستكمال، يجب أن تكون بيانات ذلك المخلوط قاطعة وفقاً للفقرة ٣-٧-٣-٢.

الفصل ٣-٨

السمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة التعرض المفرد

٣-٨-١ تعاريف واعتبارات عامة

٣-٨-١-١ الغرض من هذا الفصل هو توفير وسيلة لتصنيف المواد والمخاليط التي تسبب سمية غير قاتلة مستهدفة لأعضاء محددة تنتج من تعرض مفرد. وتدرج تحتها جميع التأثيرات الصحية الواضحة التي يمكن أن تحدث اختلالاً وظيفياً، سواء كانت تزول أو لا تزول، فورية و/أو بطيئة، التي لم تعالج على وجه التحديد في الفصول ٣-١ إلى ٣-٧ والفصل ٣-١٠ (انظر أيضاً ٣-٨-١-٦).

٣-٨-١-٢ ويعين التصنيف المواد أو المخاليط التي تعتبر ذات سمية مستهدفة لأعضاء محددة، وهي تمثل بهذه الصفة إمكانية حدوث تأثيرات صحية ضارة في الأشخاص الذين يتعرضون لها.

٣-٨-١-٣ ويعتمد التصنيف على توفر أدلة موثوق بها على أن التعرض مرة واحدة للمادة أو المخلوط قد أحدث تأثيراً سميّاً متسقاً يمكن تمييزه في البشر أو في حيوانات التجارب، أو تغيرات سمية واضحة أثرت في وظيفة أو شكل نسيج/عضو، أو أحدثت تغيرات شديدة في الكيمياء الحيوية للكائن العضوي أو دمه وأن هذه التغيرات ذات صلة بصحة البشر. ومن المسلم به أن تكون البيانات البشرية المصدر الرئيسي للأدلة فيما يتعلق بهذه الرتبة من الأخطار.

٣-٨-١-٤ وينبغي عدم الاقتصار في التقييم على دراسة التغيرات الواضحة في عضو واحد أو جهاز حيوي واحد، ولكن أيضاً التغيرات الشاملة التي تكون ذات شدة أقل وتشمل عدة أعضاء في الجسم.

٣-٨-١-٥ ويمكن أن تحدث السمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة عن طريق أي سبيل تعرض له صلة بالبشر، أي فموي أو جلدي أو بالاستنشاق بصورة رئيسية.

٣-٨-١-٦ وتصنف السمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة بعد تعرض متكرر في النظام المنسق عالمياً على النحو الوارد تحت عنوان السمية المستهدفة لأعضاء محددة - التعرض المتكرر (الفصل ٣-٩)، ولذلك فإنها تستبعد من هذا الفصل. ويجرى تقييم منفصل في النظام المنسق عالمياً لتأثيرات سمية نوعية أخرى مبيئة أدناه، وبالتالي لا ترد هنا.

(أ) السمية الحادة (الفصل ٣-١)؛

(ب) تآكل الجلد/تهيج الجلد (الفصل ٣-٢)؛

(ج) تلف العين الشديد/تهيج العين (الفصل ٣-٣)؛

(د) التحسس التنفسي أو الجلدي (الفصل ٣-٤)؛

(هـ) إطفار الخلايا الجنسية (الفصل ٣-٥)؛

(و) السرطنة (الفصل ٣-٦)؛

(ز) السمية التناسلية (الفصل ٣-٧)؛ و

(ح) السمية بالاستنشاق (الفصل ٣-١٠).

٣-٨-١-٧ ونظمت معايير التصنيف في هذا الفصل كمعايير للمواد من الفئتين ١ و ٢ (انظر ٣-٨-٢-١)، ومعايير للمواد من الفئة ٣ (انظر ٣-٨-٢-٢) ومعايير للمخاليط (انظر ٣-٨-٣). انظر أيضاً الشكل ٣-٨-١.

٢-٨-٣ معايير تصنيف المواد

١-٢-٨-٣ مواد الفئتين ١ و ٢

١-١-٢-٨-٣ تصنف المواد لتعيين التأثيرات الفورية أو البطيئة بصورة منفصلة، باستخدام رأي خبير على أساس وزن جميع الأدلة المتاحة، بما في ذلك استخدام القيم التوجيهية الموصى بها (انظر ٣-٨-٢-١-٩). ومن ثم، تدرج المواد في الفئة ١ أو ٢ تبعاً لطبيعة وشدة التأثير الملحوظ (التأثيرات الملحوظة) (الشكل ٣-٨-١).

الشكل ٣-٨-١: فئات الأخطار للسمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة عقب التعرض المفرد

<p>الفئة ١:</p> <p>المواد التي أحدثت سمية واضحة في البشر، أو التي يمكن أن يفترض، على أساس أدلة من دراسات على حيوانات التجارب، أن لها إمكانية إحداث سمية واضحة في البشر بعد تعرض مفرد</p> <p>توضع المادة في الفئة ١ على أساس ما يلي:</p> <p>(أ) أدلة موثوق بها وجيدة النوعية من حالات بشرية أو دراسات وبائية؛ أو</p> <p>(ب) ملاحظات من دراسات مناسبة على حيوانات التجارب حدثت فيها تأثيرات سمية واضحة و/أو شديدة ذات صلة بصحة البشر عند تركيزات تعرض منخفضة عموماً. وترد أدناه قيم الجرعات/التركيزات التوجيهية (انظر ٣-٨-٢-١-٩) التي تستخدم كجزء من تقييم وزن الأدلة.</p>	<p>الفئة ٢:</p> <p>المواد التي يمكن أن يفترض، على أساس أدلة من دراسات على حيوانات التجارب، أن لها إمكانية الإضرار بصحة البشر بعد تعرض مفرد</p> <p>يوضع تصنيف المادة في الفئة ٢ على أساس ملاحظات من دراسات مناسبة على حيوانات التجارب نتجت فيها تأثيرات سمية واضحة، ذات صلة بصحة البشر، عند تركيزات تعرض متوسطة عموماً. وترد أدناه قيم الجرعات/التركيزات التوجيهية (انظر ٣-٨-٢-١-٩) للمساعدة في التصنيف.</p> <p>وفي حالات استثنائية، يمكن أيضاً استخدام أدلة من البشر لوضع مادة ما في الفئة ٢ (انظر ٣-٨-٢-١-٩).</p>
<p>الفئة ٣:</p> <p>تأثيرات مؤقتة في أعضاء مستهدفة</p> <p>هناك تأثيرات في أعضاء مستهدفة قد لا تستوفي المواد/المخاليط بشأها المعايير اللازمة لتصنيفها في الفئة ١ أو ٢ المبينة أعلاه. وهي تأثيرات تحدث تغيرات ضارة في وظيفة ما في الإنسان لمدة قصيرة بعد التعرض، ويشفى الإنسان منها خلال فترة معقولة دون أن تترك تغيرات كبيرة في التركيب أو الوظيفة. ولا تتضمن هذه الفئة سوى التأثيرات المخدرة وتهيج الجهاز التنفسي. ويمكن تصنيف المواد/المخاليط لهذه التأثيرات على وجه التحديد على النحو الذي يناقش في ٣-٨-٢-٢.</p>	<p>ملاحظة:</p> <p>يمكن بالنسبة لكلتا الفئتين تحديد العضو/الجهاز المستهدف الذي تأثر بالمادة المصنفة أولاً، أو يمكن أن تحدد المادة كمادة سمية عامة. وينبغي بذل محاولات لتعيين السمية الأولية لعضو/نظام مستهدف وتصنيف المادة لذلك الغرض، من قبيل المواد السمية للكبد، والمواد السمية للأعصاب. وينبغي توخي الدقة في تقييم البيانات، وحيثما أمكن عدم إدراج التأثيرات الثانوية، على سبيل المثال يمكن أن تحدث مادة سمية للكبد تأثيرات ثانوية في الجهازين العصبي والمعدني المعوي.</p>

٢-١-٢-٨-٣ وينبغي تعيين سبيل التعرض ذي الصلة الذي تحدث المادة المصنفة التلف من خلاله.

٣-١-٢-٨-٣ ويحدد التصنيف من خلال رأي خبير على أساس وزن جميع الأدلة المتاحة، بما في ذلك التوجيهات الواردة أدناه.

٣-٨-٢-١-٤ ومن أجل إقامة الدليل على وجود التأثيرات السمية الشاملة المستهدفة لأعضاء محددة التي تستحق التصنيف، يستخدم وزن أدلة جميع البيانات، بما فيها الأحداث البشرية، والوبائيات، والدراسات التي أجريت في حيوانات التجارب.

٣-٨-٢-١-٥ وتستقى المعلومات المطلوبة لتقييم السمية الشاملة لأعضاء مستهدفة إما من تعرض مفرد في البشر، مثل التعرض في المنزل، أو في مكان العمل أو في البيئة، أو من دراسات أجريت على حيوانات التجارب. وتمثل دراسات الحيوانات القياسية في الفئران والجرذان التي توفر هذه المعلومات في دراسات السمية الحادة التي يمكن أن تتضمن ملاحظات سريرية وفحوصاً عيانية ومجهرية للمتكمين من تعيين التأثيرات السمية في الأنسجة/الأعضاء المستهدفة. وقد توفر نتائج دراسات السمية الحادة التي تجرى في أنواع حيوانية أخرى أيضاً معلومات ذات صلة.

٣-٨-٢-١-٦ وفي حالات استثنائية، وعلى أساس رأي الخبراء، قد يكون من المناسب وضع مواد معينة تتوفر عندها أدلة بشرية على السمية المستهدفة لأعضاء محددة في الفئة ٢: (أ) عندما لا يكون وزن الأدلة البشرية مقنعاً بما يكفي للتصنيف في الفئة ١، و/أو (ب) على أساس طبيعة وشدة التأثيرات. وينبغي ألا تراعى مستويات الجرعة/التركيز في البشر في التصنيف، وينبغي أن تكون أي أدلة متاحة من الدراسات على الحيوانات متسقة مع التصنيف في الفئة ٢. وبعبارة أخرى، إذا توفرت أيضاً بيانات متعلقة بالحيوانات عن المادة تبرر التصنيف في الفئة ١، وجب تصنيف المادة في الفئة ١.

٣-٨-٢-١-٧ التأثيرات التي تعتبر داعمة للتصنيف في الفئتين ١ و ٢

٣-٨-٢-١-٧-١ يعطي الدليل الذي يربط التعرض المفرد للمادة بتأثير سمي متسق وقابل للتحديد دعماً للتصنيف.

٣-٨-٢-١-٧-٢ ومن المسلم به أن الأدلة المستقاة من الخبرة/الأحداث البشرية تقتصر عادة على التقارير التي تتناول العواقب الصحية الضارة، التي تتسم غالباً بقدر من عدم التيقن من ظروف التعرض، وقد لا تتضمن التفاصيل العلمية التي يمكن الحصول عليها من دراسات أجريت بصورة جيدة على حيوانات التجارب.

٣-٨-٢-١-٧-٣ ويمكن أن توفر الأدلة المستقاة من الدراسات المناسبة التي تجرى على حيوانات التجارب تفاصيل أكثر بكثير، في شكل ملاحظات سريرية، وفحوص مرضية عيانية ومجهرية، ويمكن أن يكشف ذلك في كثير من الأحيان أخطاراً قد لا تكون مهددة للحياة ولكنها قد تشير إلى حدوث اختلال وظيفي. وبناء عليه، يتعين أخذ جميع الأدلة المتاحة في الحسبان، إلى جانب صلتها بصحة الإنسان، في عملية التصنيف.

ومن أمثلة التأثيرات السمية ذات الصلة في البشر و/أو في الحيوانات ما يلي:

- (أ) الاعتلال الناتج من تعرض مفرد؛
- (ب) حدوث تغيرات وظيفية واضحة، غير مؤقتة في طابعها، في الجهاز العصبي المركزي أو الطرفي أو الأجهزة العضوية الأخرى، بما في ذلك علامات كبت الجهاز العصبي المركزي والتأثيرات في الحواس الخاصة (مثل السمع، والنظر، والشم)؛
- (ج) حدوث أي تغيير ضار، متسق وواضح، في بارامترات الكيمياء الحيوية السريرية، أو الدم، أو تحليل البول؛
- (د) حدوث تلف واضح في الأعضاء قد يلاحظ عند دراسة الصفة التشريحية و/أو يرى لاحقاً أو يثبت الفحص المجهرية؛
- (هـ) حدوث نخر متعدد البؤر أو نخر منتشر، أو تليف أو تكون أورام حبيبية في أعضاء حيوية مع قدرة على تجدد الأورام؛
- (و) حدوث تغيرات مورفولوجية يمكن أن تزول لكنها توفر أدلة واضحة على اختلال وظيفي ملحوظ في الأعضاء؛
- (ز) أدلة على موت ملحوظ في الخلايا (بما في ذلك تحلل الخلايا وانخفاض عددها) في أعضاء حيوية غير قابلة للتجديد.

٣-٨-٢-١-٨ التأثيرات التي لا يمكن اعتبارها داعمة للتصنيف في الفئتين ١ و ٢

من المسلم به أنه يمكن ملاحظة أن تأثيرات معينة لا تبرر التصنيف.

ومن أمثلة هذه التأثيرات في البشر و/أو الحيوانات ما يلي:

- (أ) الملاحظات السريرية أو التغيرات الطفيفة في زيادة وزن الجسم، أو استهلاك الغذاء أو الماء، التي قد يكون لها قدر من الأهمية السمية ولكنها لا تدل في حد ذاتها على سمية "واضحة"؛
- (ب) التغيرات البسيطة في بارامترات الكيمياء الحيوية السريرية أو الدم أو تحليل البول و/أو التأثيرات المؤقتة، عندما تكون هذه التغيرات أو التأثيرات ذات أهمية سمية مشكوك فيها أو طفيفة؛
- (ج) التغيرات في أوزان الأعضاء دون وجود أدلة على اختلال وظيفة العضو؛
- (د) استجابات التكيف التي لا تعتبر مهمة من الناحية السمية؛
- (هـ) لا تبرر التصنيف آليات السمية التي تثيرها المادة والتي تكون متوقعة على النوع البيولوجي، أي التي يثبت بدرجة معقولة من الثقة أنها غير ذات صلة بصحة الإنسان.

٣-٨-٢-١-٩ قيم توجيهية للمساعدة في التصنيف في الفئتين ١ و ٢ على أساس النتائج المستقاة من الدراسات التي تجرى على حيوانات التجارب

٣-٨-٢-١-٩-١ في سبيل المساعدة للتوصل إلى قرار بشأن ما إذا كان ينبغي تصنيف مادة ما أو لا، ودرجة التصنيف (الفئة ١ مقابل الفئة ٢)، تبين هنا "قيم توجيهية" للجرعة/التركيز الذي أثبت أنه يعطي تأثيرات صحية ملموسة. والحجة الرئيسية لاقتراح مثل هذه القيم التوجيهية هي أن جميع المواد الكيميائية محتملة السمية، ولا بد أن تكون هناك جرعة أو تركيز تظهر بعده درجة من التأثير السمي.

٣-٨-٢-١-٩-٢ وهكذا، عندما تلاحظ تأثيرات سمية واضحة في الدراسات على الحيوانات، فإن ذلك يشير إلى تصنيف ما، وأن دراسة الجرعة/التركيز الذي تُرى عنده هذه التأثيرات، وعلاقة النتائج بالقيم التوجيهية المقترحة، يمكن أن تقدم معلومات مفيدة تساعد في تقدير الحاجة إلى التصنيف (نظراً لأن التأثيرات السمية هي نتيجة للخاصية (الخواص) الخطرة وأيضاً نتيجة للجرعة/التركيز).

٣-٨-٢-١-٩-٣ ونطاقات القيم التوجيهية المقترحة للتعرض لجرعة واحدة التي أعطت تأثيراً سميّاً غير قاتل هي النطاقات التي تنطبق على اختبارات السمية الحادة كما هي مبينة في الجدول ٣-٨-١.

الجدول ٣-٨-١: نطاقات القيم التوجيهية للتعرض لجرعة مفردة^(١)

نطاقات القيم التوجيهية بشأن:				
الفئة ٣	الفئة ٢	الفئة ١	الوحدات	سبيل التعرض
لا تنطبق القيم التوجيهية ^(ب)	$300 > t \geq 2000$	$t \geq 300$	مغم/كغم من وزن الجسم	فموي (الفأر)
	$1000 > t \geq 2000$	$t \geq 1000$	مغم/كغم من وزن الجسم	جلدي (الفأر أو الأرنب)
	$2000 > t \geq 20000$	$t \geq 2000$	جزء/مليون/٤ ساعات	الاستنشاق غاز (الفأر)
	$10 > t \geq 20$	$t \geq 10$	مغم/ل/٤ ساعات	الاستنشاق بخار (الفأر)
	$10 > t \geq 50$	$t \geq 10$	مغم/ل/٤ ساعات	الاستنشاق غبار/رذاذ/دخان (الفأر)

(أ) تذكر القيم التوجيهية والنطاقات المبينة في الجدول ٣-٨-١ أعلاه لأغراض التوجيه فحسب، أي لاستخدامها كجزء من نهج وزن الأدلة والمساعدة في البت في التصنيف. ولا يقصد بها أن تكون قيماً فاصلة جازمة.

(ب) لا تعطى قيم توجيهية نظراً لأن هذا التصنيف يقوم بصورة أساسية على بيانات بشرية. ويمكن إدراج البيانات الحيوانية في تقييم وزن الأدلة.

٣-٨-٢-١-٩-٤ وهكذا يمكن أن تتجلى صورة سمية معينة عند جرعة/تركيز أقل من القيمة التوجيهية، على سبيل المثال > ٢٠٠٠ مغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الفم، غير أن طبيعة التأثير قد تؤدي إلى اتخاذ قرار بعدم التصنيف. وعلى خلاف ذلك، قد تتجلى صورة سمية معينة في دراسات على الحيوانات عند قيم أعلى من قيمة توجيهية، على سبيل المثال ≤ ٢٠٠٠ مغم/كغم من وزن الجسم بطريق الفم، وبالإضافة إلى ذلك، تتوفر معلومات إضافية من مصادر أخرى، مثل دراسات على جرعات مفردة، أو دراسات حالة بشرية، تدعم استنتاج أن التصنيف هو الإجراء الحضيف الذي ينبغي اتخاذه في ضوء وزن الأدلة المتوفرة.

٣-٨-٢-١-١٠ اعتبارات أخرى

٣-٨-٢-١-١٠-١ عندما لا توصف مادة جديدة ما إلا باستخدام بيانات متعلقة بالحيوانات (وهو المعتاد بالنسبة للمواد الجديدة، ولكنه يصدق أيضاً على كثير من المواد الكيميائية الموجودة)، ينبغي أن تتضمن عملية التصنيف الإشارة إلى قيم توجيهية للجرعة/التركيز باعتبارها أحد العناصر التي تسهم في تنفيذ نهج وزن الأدلة.

٣-٨-٢-١-١٠-٢ ويمكن تصنيف المادة عند توفر بيانات بشرية مدعومة بشكل جيد تبين تأثير السمية المستهدفة لأعضاء محددة يمكن بشكل موثوق به إرجاعه إلى تعرض مفرد لمادة. وتفضل البيانات البشرية الإيجابية، بصرف النظر عن الجرعة المحتملة، على البيانات المتعلقة بالحيوانات. وهكذا، عندما لا تصنف مادة ما لأن السمية الملحوظة المستهدفة لأعضاء محددة لا تعتبر مهمة أو ليست ذات صلة بالبشر، ينبغي تصنيف المادة إذا توفرت في وقت لاحق بيانات عن أحداث بشرية توضح وجود تأثير سمي مستهدف لعضو محدد بعينه.

٣-٨-٢-١-١٠-٣ ويمكن أن تصنف المادة التي لم تختبر لتعيين سميتها المستهدفة لأعضاء محددة في حالات معينة، عند الاقتضاء، على أساس بيانات مستقاة من علاقة مؤكدة للتركيب - النشاط واستكمال مبني على رأي خبير قائم على الاستنباط من مادة مناظرة لها في التركيب سبق تصنيفها، جنباً إلى جنب مع ما يؤيد ذلك إلى حد كبير من دراسة مع وجود أدلة داعمة من دراسة عوامل مهمة أخرى من قبيل تكوين نواتج استقلاب (أيض) مشتركة مهمة.

٣-٨-٢-١-١٠-٤ ومن المعترف به أنه يمكن استخدام تركيز البخار المشبع من قبل بعض الأجهزة التنظيمية كعنصر إضافي لتوفير متطلبات حماية خاصة للصحة والسلامة.

٣-٨-٢-٢ مواد الفئة ٣

٣-٨-٢-٢-١ معايير تهيج الجهاز التنفسي

فيما يلي معايير تهيج الجهاز التنفسي للتصنيف في الفئة ٣:

(أ) تندرج هنا تأثيرات التهيج التنفسي (تتميز بإحمرار موضعي، وارتشاح، وحكة و/أو ألم) التي تضعف الوظيفة التنفسية مع أعراض مثل السعال، والألم، والشرق، وصعوبات التنفس. ومن المعترف به أن هذا التقييم يستند أساساً على البيانات البشرية؛

(ب) يمكن تدعيم الملاحظات البشرية الشخصية بالقياسات الموضوعية لتهيج الجهاز التنفسي الواضح (مثل الاستجابات الكهرفسيولوجية، والدلالات البيولوجية للالتهاب في سوائل ترطيب الأنف أو الشعب الهوائية)؛

(ج) ينبغي أن تكون الأعراض الملاحظة في البشر مطابقة للأعراض التي تظهر في المجموعات المعرضة وليست استجابة معزولة ذاتية التحسس أو استجابة لم تنتج إلا في أفراد يتسمون بحساسية مفرطة في المسالك الهوائية. وينبغي استبعاد التقارير الغامضة عن مجرد "تهيج"، نظراً لأن هذا المصطلح يستخدم عموماً لوصف نطاق واسع من الإحساسات تشمل حواس مثل الشم، والمذاق غير الحبيب، والإحساس بالدغدغة، والجفاف، وكلها لا تدخل في نطاق التصنيف المقصود؛

(د) لا توجد حالياً اختبارات مؤكدة على الحيوانات تتناول تهيج الجهاز التنفسي على وجه التحديد. غير أنه قد يمكن الحصول على معلومات مفيدة من اختبارات السمية بالاستنشاق المفرد والمتكرر. وعلى سبيل المثال، قد توفر الدراسات على الحيوانات معلومات مفيدة من حيث العلامات السريرية

للسمية (ضيق النفس، والتهاب الأنف، إلخ) وعلم الأمراض النسيجي (مثل الاحتقان، والارتشاح، والالتهاب البسيط، وتغلظ الطبقة المخاطية) وهي تأثيرات قابلة للزوال، وقد تكون انعكاساً للأعراض السريرية المميزة الموصوفة أعلاه. ويمكن استخدام مثل هذه الدراسات على الحيوانات كجزء من تقييم وزن الأدلة؛

(هـ) لا يجري هذا التصنيف الخاص عندما لا تلاحظ تأثيرات عضوية أشد تتضمن تأثيرات كهذه في الجهاز التنفسي.

٢-٢-٢-٨-٣ معايير للتأثيرات المخدرة

فيما يلي معايير التأثيرات المخدرة للتصنيف في الفئة ٣:

(أ) يندرج هنا تخميد الجهاز العصبي المركزي ويشمل التأثيرات المخدرة في الإنسان من قبيل النعاس، والتخدير، وانخفاض مستوى اليقظة، وفقدان رد الفعل التلقائي، وانعدام التنسيق، والترنح. ويمكن أن تتجلى هذه التأثيرات في شكل صداع شديد، أو غثيان، ويمكن أن تؤدي إلى ضعف القدرة على الحكم على الأمور، أو الدوار، أو التهييج، أو الوهن، أو ضعف الذاكرة، أو قصور في الإدراك والتنسيق، أو زمن رد الفعل، أو النعاس؛

(ب) قد تتضمن التأثيرات المخدرة الملاحظة في الدراسات على الحيوانات النوم، وانعدام تنسيق رد الفعل التلقائي، والتخدير، والترنح. وهذه التأثيرات ليست ذات طابع مؤقت، ومن ثم ينبغي النظر في تصنيفها في الفئة ١ أو ٢.

٣-٨-٣ معايير تصنيف المخاليط

١-٣-٨-٣ تصنف المخاليط باستخدام المعايير ذاتها التي تستخدم في حالة المواد، أو كبديل لذلك، حسيما هو مبين أدناه. وعلى غرار المواد، قد تصنف المخاليط للسمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة في حالة التعرض المفرد أو المتكرر أو كليهما.

٢-٣-٨-٣ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن المخلوط بأكمله

عندما تتوفر عن المخلوط أدلة موثوق بها وذات نوعية جيدة من الخبرة البشرية أو دراسات مناسبة على حيوانات التجارب، على النحو المشروح في المعايير المتعلقة بالمواد، يمكن تصنيف المخلوط على أساس تقييم هذه البيانات تبعاً لوزن الأدلة. ويجب توخي الحرص في تقييم البيانات المتعلقة بالمخاليط، بحيث لا تسبب الجرعة أو المدة أو الملاحظة أو التحليل جعل النتائج غير جازمة.

٣-٣-٨-٣ تصنيف المخاليط عند عدم توفر بيانات عن المخلوط بأكمله: مبادئ الاستكمال

١-٣-٣-٨-٣ عندما لا يكون المخلوط نفسه قد اختبر لتعيين سميته المستهدفة لأعضاء محددة، لكن توجد بيانات كافية عن كل من مكوناته المفردة والمخاليط المشابهة التي تتيح وصف أخطار المخلوط بصورة وافية، فإن هذه البيانات يمكن أن تستخدم وفقاً لمبادئ الاستكمال التالية. وهذا يضمن أن تستخدم عملية التصنيف البيانات المتاحة إلى أقصى حد ممكن في وصف أخطار المخلوط دون الحاجة إلى إجراء اختبارات إضافية في الحيوانات.

٢-٣-٣-٨-٣ التخفيف

عند تخفيف مخلوط مختبر بمادة تخفيف مصنفة في فئة سمية مساوية لسمية أقل المكونات الأصلية سمية أو أدنى منها ولا يتوقع أن تؤثر في سمية المكونات الأخرى، عندئذ يمكن تصنيف المخلوط المخفف الجديد في فئة معادلة لفئة المخلوط الأصلي المختبر.

٣-٣-٣-٨-٣ دفعات الإنتاج

يمكن افتراض أن سمية دفعة إنتاج مختبرة لمخلوط ما معادلة بصورة رئيسية لسمية دفعة إنتاج أخرى غير مختبرة من المنتج التجاري نفسه، عندما يكون قد أنتجها أو أشرف على إنتاجها الصانع نفسه، ما لم يكن هناك ما يدعو إلى الاعتقاد بأن تغييراً هاماً قد حدث أدى إلى تغيير سمية الدفعة. وفي هذه الحالة يلزم إجراء تصنيف جديد.

٣-٣-٣-٨-٤ تركيز المخاليط العالية السمية

إذا ازداد تركيز مكون سمي في مخلوط مختبر من الفئة ١، وجب تصنيف المخلوط الناتج المركز في الفئة ١ بدون إجراء اختبار إضافي.

٣-٣-٣-٨-٥ الاستكمال داخل فئة سمية واحدة

في حالة وجود ثلاثة مخاليط (ألف وباء وجيم) ذات مكونات متشابهة، وخضع المخلوطان ألف وباء إلى الاختبار ويقعان في فئة السمية ذاتها، والمخلوط جيم غير المختبر يحتوي المكونات ذاتها النشطة من حيث السمية كالمخلوطين ألف وباء، ولكن بتركيزات متوسطة بين تلك المكونات في المخلوطين ألف وباء، يفترض أن يقع المخلوط جيم في فئة السمية ذاتها مثل ألف وباء.

٣-٣-٣-٨-٦ المخاليط المتشابهة بصورة رئيسية

في الحالة التالية:

(أ) وجود مخلوطين: '١' ألف + باء؛
'٢' جيم + باء؛

(ب) تركيز المكون باء هو نفسه بصورة أساسية في المخلوطين؛

(ج) تركيز المكون ألف في المخلوط '١' يساوي تركيز المكون جيم في المخلوط '٢'؛

(د) تتوفر بيانات عن سمية المكونين ألف وجيم وهما متكافئان بصورة أساسية، أي أنهما في فئة الأخطار ذاتها ولا يتوقع أن يؤثر في سمية المكون باء.

فإذا كان المخلوط '١' أو '٢' قد سبق تصنيفه بالفعل عن طريق الاختبار، أمكن تعيين المخلوط الآخر في نفس فئة الأخطار.

٣-٣-٣-٨-٧ الأيروسولات

قد يصنف الشكل الأيروسولي لمخلوط في فئة الخطر ذاتها مثل الشكل غير الأيروسولي المختبر للمخلوط فيما يتعلق بالسمية الفموية والجلدية شريطة ألا تؤثر المادة الدافعة المضافة في سمية المخلوط لدى رشه. وينبغي النظر في تصنيف المخاليط الأيروسولية فيما يتعلق بالسمية بالاستنشاق بشكل منفصل.

٣-٣-٨-٤ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن جميع أو عن بعض مكونات المخلوط

٣-٣-٨-٤-١ حيثما لا تتوفر أدلة موثوقة بما أو بيانات اختبار للمخلوط المحدد نفسه، وحيثما لا يمكن استخدام مبادئ الاستكمال لإجراء تصنيف، عندئذ يوضع تصنيف المخاليط على أساس تصنيف المواد المكونة للمخلوط. وفي هذه الحالة، يصنف المخلوط كمادة ذات سمية مستهدفة لأعضاء محددة (يحدد العضو المعني)، بعد تعرض مفرد أو تعرض متكرر أو كليهما عندما يكون مكون واحد على الأقل مصنفاً في الفئة ١ أو الفئة ٢ للسموم المستهدفة لأعضاء محددة وموجوداً بتركيز يساوي أو يتجاوز القيم الحدية/التركيزات الحدية المناسبة حسبما هو مبين في الجدول ٣-٨-٢ أدناه للفئة ١ والفئة ٢ على التوالي.

الجدول ٣-٨-٢: القيم الحدية/التركيزات الحدية لمكونات المخلوط المصنفة في فئات السمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة، والتي من شأنها أن تحدد تصنيف المخلوط في الفئة ١ أو ٢^(١)

القيم الحدية/التركيزات الحدية التي تحدد تصنيف المخلوط في:		المكون مصنف في:
الفئة ٢	الفئة ١	
$1,0 \leq$ المكون > 10 في المائة (الملاحظة ٣)	$1,0 \leq$ في المائة (الملاحظة ١)	الفئة ١ سموم شاملة لأعضاء مستهدفة محددة
	$10 \leq$ في المائة (الملاحظة ٢)	
$1,0 \leq$ في المائة (الملاحظة ٤)		الفئة ٢ سموم شاملة لأعضاء مستهدفة محددة
$10 \leq$ في المائة (الملاحظة ٥)		

(أ) ينطوي مخطط التصنيف التوافقي هذا على مراعاة الاختلافات في ممارسات تبليغ معلومات الأخطار في النظم القائمة. ويتوقع أن يكون عدد المخاليط المتأثرة به قليلاً؛ وستكون الاختلافات مقتصرة على وضع بيان التحذير في بطاقة الوسم. وسيطور الوضع مع الوقت للتوصل إلى نهج أكثر تنسيقاً.

الملاحظة ١: في حالة وجود مكون سمي مستهدف لأعضاء محددة من الفئة ١ في المخلوط بتركيز من ١,٠ إلى ١٠ في المائة، فإن جميع السلطات التنظيمية تقتضي إدراج معلومات في صحيفة بيانات السلامة عن المنتج. غير أن وضع بيان التحذير في بطاقة الوسم اختياري. وقد تختار بعض السلطات وضع بطاقة الوسم عند وجود المكون في المخلوط بتركيز من ١,٠ إلى ١٠ في المائة، بينما قد لا تقتضي سلطات أخرى وضع بطاقة وسم في هذه الحالة.

الملاحظة ٢: في حالة وجود مكون سمي مستهدف لأعضاء محددة من الفئة ١ في المخلوط بتركيز ≤ 10 في المائة، فإنه يتوقع عموماً طلب تقديم صحيفة بيانات السلامة ووضع بيان التحذير في بطاقة وسم على حد سواء.

الملاحظة ٣: في حالة وجود مكون سمي مستهدف لأعضاء محددة من الفئة ١ في المخلوط بتركيز من ١,٠ إلى ١٠ في المائة، قد تختار بعض السلطات تصنيف هذا المخلوط في الفئة ٢ للسمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة، بينما لا تفعل سلطات أخرى ذلك.

الملاحظة ٤: في حالة وجود مكون سمي مستهدف لأعضاء محددة من الفئة ٢ في المخلوط بتركيز من ١,٠ إلى ١٠ في المائة، فإن جميع السلطات التنظيمية تقتضي إدراج معلومات في صحيفة بيانات السلامة عن المنتج. غير أن وضع بيان التحذير في بطاقة الوسم اختياري. وقد تختار بعض السلطات وضع بيان التحذير في بطاقة الوسم عند وجود المكون في المخلوط بتركيز من ١,٠ إلى ١٠ في المائة، بينما قد لا تقتضي سلطات أخرى وضع بطاقة وسم في هذه الحالة.

الملاحظة ٥: في حالة وجود مكون سمي مستهدف لأعضاء محددة من الفئة ٢ في المخلوط بتركيز ≤ 10 في المائة، يتوقع عموماً اقتضاء تقديم صحيفة بيانات السلامة ووضع بطاقة وسم على حد سواء.

٣-٨-٣-٤-٢ وينبغي أن تطبق القيم الحدية هذه وما يترتب عليها من تصنيفات على قدم المساواة وبطريقة ملائمة على المكونات السمية لأعضاء مستهدفة نتيجة لكل من التعرض المفرد والتعرض المتكرر.

٣-٨-٣-٤-٣ كما ينبغي تصنيف المخاليط بصورة منفصلة فيما يتعلق بالسمية بجرعة مفردة والسمية بجرعات متكررة.

٣-٨-٣-٤-٤ وينبغي توخي الحرص عند الجمع بين مكونات سمية تؤثر في أكثر من جهاز عضوي واحد بحيث تدرس مسائل تعزيز الفعالية والتفاعلات التآزرية، لأن مواد معينة يمكن أن تسبب سمية للعضو المستهدف عند تركيز > 1 في المائة إذا كانت بعض المكونات الأخرى في المخلوط معروفة بأنها تعزز ذلك التأثير السمي.

٣-٨-٣-٤-٥ وكذلك ينبغي توخي الحذر عند استنباط بيانات السمية لمخلوط يحتوي مكوناً (مكونات) من الفئة ٣. وقد اقترحت قيمة حدية/تركيز حدي بنسبة ٢٠ في المائة؛ غير أنه ينبغي إدراك أن هذه القيمة الحدية/التركيز الحدي قد يكون أعلى أو أقل تبعاً للمكون (للمكونات) المصنفة في الفئة ٣، وأن بعض التأثيرات مثل تهيج الجهاز التنفسي قد لا تحدث عند تركيز أقل بينما قد تحدث تأثيرات أخرى مثل التأثيرات المخدرة عند أقل من قيمة ٢٠ في المائة هذه. وينبغي الاستعانة برأي خبير. ويجب أن يقيم تهيج

الجهاز التنفسي والتأثيرات المخدرة بصورة منفصلة وفقاً للمعايير الواردة في ٣-٨-٢-٢. وعند إجراء عمليات التصنيف لهذه الأخطار، ينبغي إضافة إسهام كل مكون، ما لم يكن هناك أدلة على أن الآثار غير مضافة.

٣-٨-٤ تبليغ معلومات الأخطار

٣-٨-٤-١ ترد اعتبارات عامة وخاصة تتعلق باشتراطات الوسم تحت عنوان "تبليغ معلومات الأخطار: الوسم" (الفصل ١-٤). ويتضمن المرفق ٢ جداول موجزة عن التصنيف والوسم. ويتضمن المرفق ٣ أمثلة للبيانات التحذيرية والرسوم التخطيطية التي يمكن استخدامها حيثما تسمح السلطة المختصة بذلك.

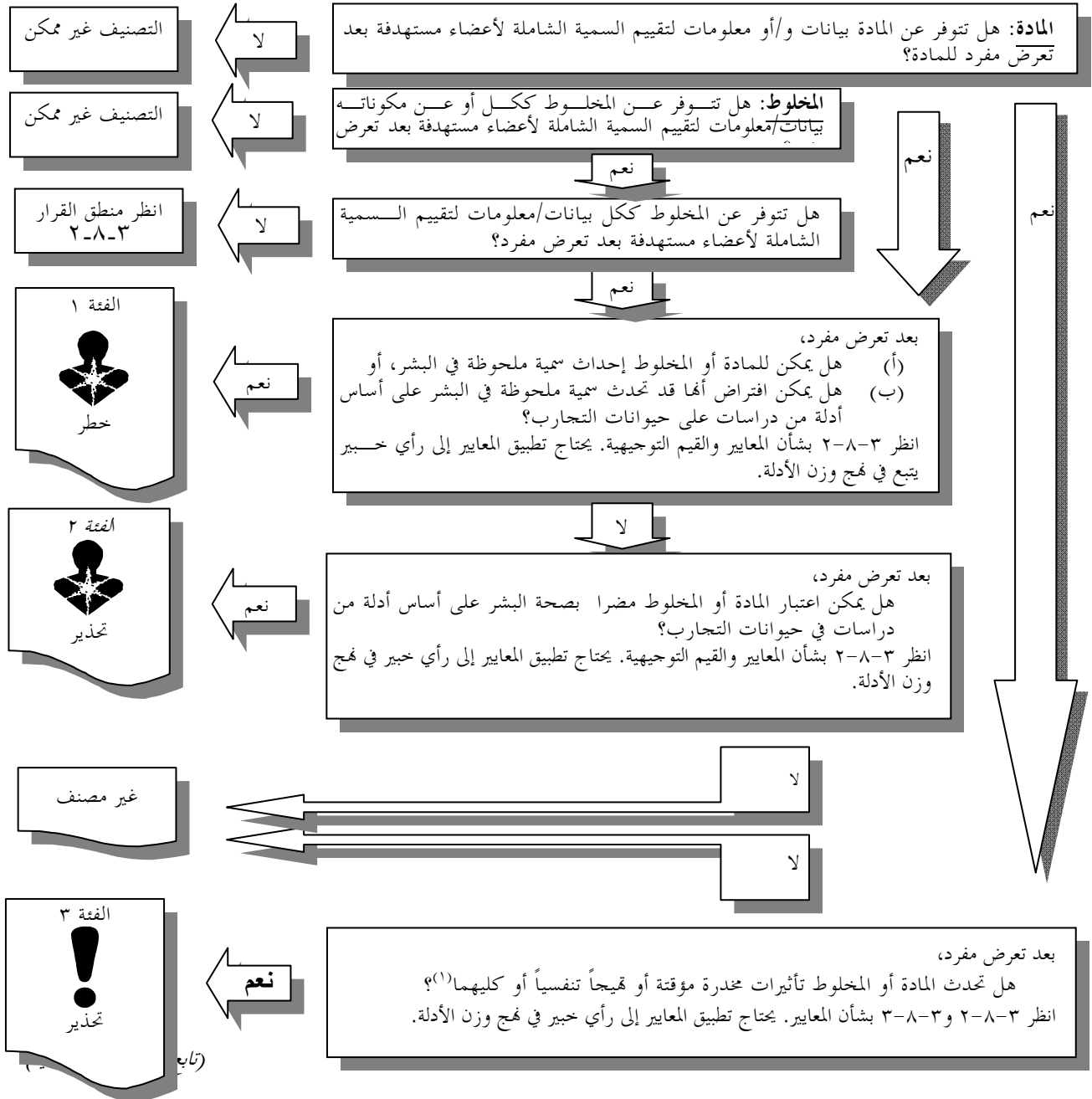
الجدول ٣-٨-٣: عناصر الوسم للسمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة بعد تعرض مفرد

الرمز	الفتنة ١	الفتنة ٢	الفتنة ٣
	خطر صحي	خطر صحي	علامة تعجب
كلمة التنبيه	خطر	تحذير	تحذير
بيان الأخطار	يسبب تلفاً للأعضاء (أو تذكر جميع الأعضاء المتأثرة إذا كانت معروفة) (يذكر سبيل التعرض إذا ثبت بصورة قاطعة أنه لا توجد سبل أخرى تسبب الخطر)	يسبب تلفاً للأعضاء (أو تذكر جميع الأعضاء المتأثرة إذا كانت معروفة) (يذكر سبيل التعرض إذا ثبت بصورة قاطعة أنه لا توجد سبل أخرى تسبب الخطر)	قد يسبب تهيجاً تنفسياً، أو قد يسبب النعاس أو الترنح

٣-٨-٥ منطق القرار بشأن السمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة عقب التعرض المفرد

لا يمثل منطق القرار التالي جزءاً من نظام التصنيف المنسق ولكنه يرد هنا كتوجيه إضافي. ويوصى بشدة أن يقوم الشخص المسؤول عن التصنيف بدراسة المعايير قبل وأثناء استخدام منطق القرار.

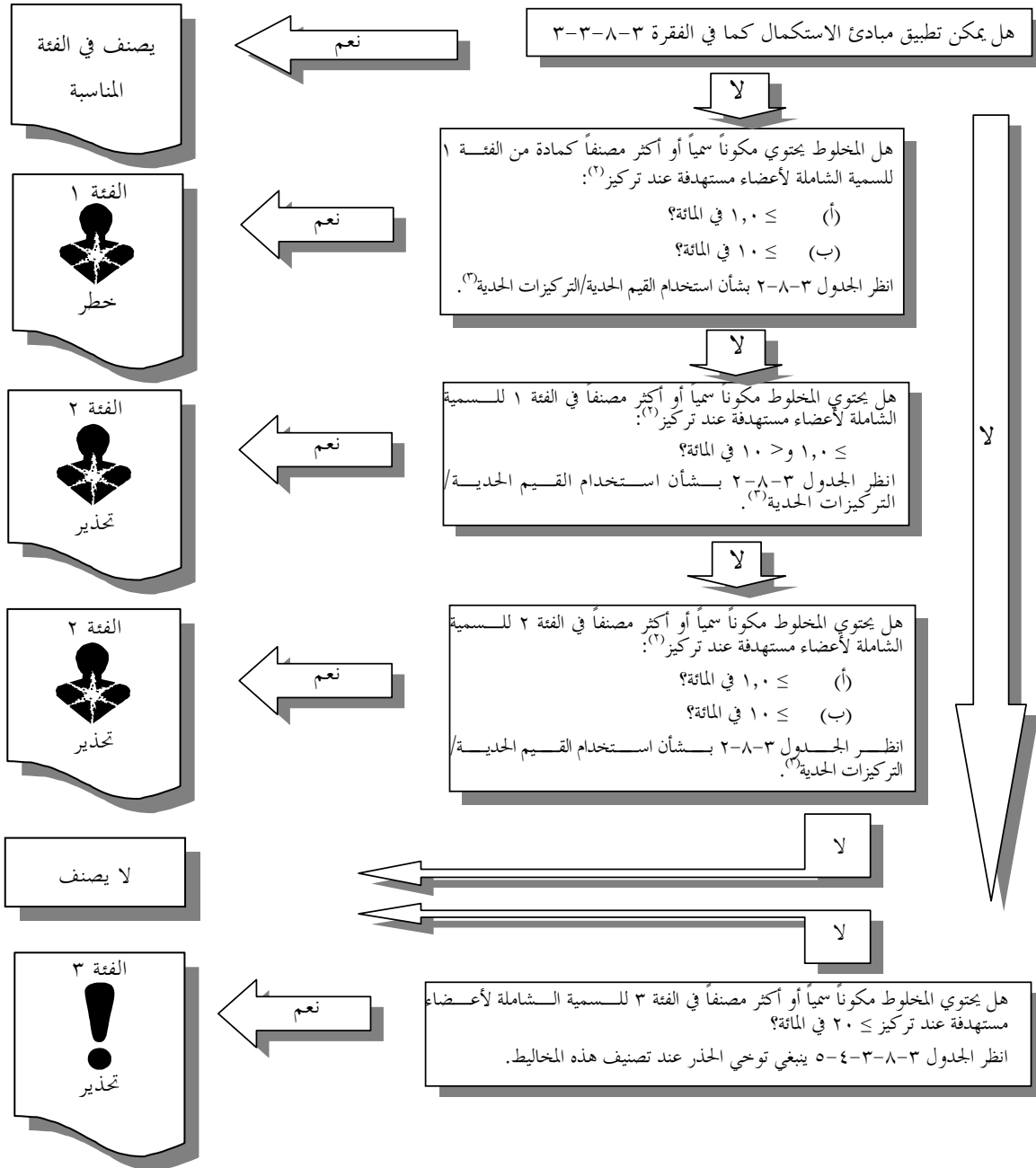
١-٥-٨-٣ ١-٨-٣ منطبق القرار



(١) يجري التصنيف في الفئة ٣ فقط عندما لا يكون هناك مبرر للتصنيف في الفئة ١ أو الفئة ٢ (على أساس تأثيرات تنفسية أشد أو تأثيرات

مخدرة غير مؤقتة). انظر ١-٢-٨-٣ و ١-٢-٨-٣ (هـ) (التأثيرات التنفسية) و ٢-٢-٨-٣ (ب) (التأثيرات المخدرة).

٢-٥-٨-٣ منطبق القرار ٣-٨-٣



(٢) انظر ٢-٨-٣ من هذا الفصل و"استخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية" في الفصل ٣-١، الفقرة ٣-٣-١-٢.

(٣) انظر ٤-٣-٨-٣ والجدول ٢-٨-٣ للاطلاع على التفسير والإرشادات.

الفصل ٣-٩

السمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة التعرض المتكرر

٣-٩-١ تعاريف واعتبارات عامة

٣-٩-١-١ الغرض من هذا الفصل هو توفير وسيلة لتصنيف المواد والمخاليط التي تحدث السمية الشاملة المستهدفة لأعضاء محددة نتيجة تعرض متكرر. وتندرج في ذلك جميع التأثيرات الصحية الواضحة التي يمكن أن تحدث اختلالاً وظيفياً، سواء كانت تزول أو لا تزول، فورية و/أو بطيئة.

٣-٩-١-٢ ويعين التصنيف المادة أو المخلوط الذي يعتبر ذا سمية مستهدفة لأعضاء محددة، وهي تمثل بهذه الصفة إمكانية حدوث تأثيرات صحية ضارة في الأشخاص الذين يتعرضون لها.

٣-٩-١-٣ ويعتمد التصنيف على توفر أدلة موثوق بها على أن التعرض المتكرر للمادة أو المخلوط قد أحدث تأثيراً سميماً متسقاً يمكن تمييزه في البشر أو في حيوانات التجارب، أو تغيرات سمية واضحة أثرت في وظيفة أو شكل نسيج/عضو، أو أحدثت تغيرات كبيرة في الكيمياء الحيوية أو الدم في الكائن الحي وأن هذه التغيرات ذات صلة بصحة البشر. ومن المسلم به أن تكون البيانات البشرية المصدر الرئيسي للأدلة فيما يتعلق بهذه الرتبة من الأخطار.

٣-٩-١-٤ وينبغي عدم الاقتصار في التقييم على دراسة التغيرات الواضحة في عضو واحد أو جهاز حيوي واحد، ولكن أيضاً التغيرات الشاملة التي تكون ذات شدة أقل وتشمل عدة أعضاء في الجسم.

٣-٩-١-٥ ويمكن أن تحدث السمية المستهدفة لأعضاء محددة عن طريق أي سبيل تعرض له صلة بالبشر، أي فموي أو جلدي أو بالاستنشاق بصورة رئيسية.

٣-٩-١-٦ والتأثيرات السمية غير القاتلة الملحوظة عقب حادث تعرض مفرد مصنفة في النظام المنسق عالمياً على النحو المبين تحت عنوان "السمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة - التعرض المفرد" (الفصل ٣-٨)، ولذلك فقد استبعدت من هذا الفصل. كما أن التأثيرات السمية النوعية الأخرى، مثل السمية الحادة، التلف الشديد للعين/تهيج العين، وتآكل/تهيج الجلد، والتحسس التنفسي أو الجلدي، والسرطنة، وإطفار الخلايا الجنسية، والسمية التناسلية، والسمية بالاستنشاق متناولة بالتقييم بصورة منفصلة في النظام المنسق عالمياً، وبالتالي لا ترد هنا.

٣-٩-٢ معايير تصنيف المواد

٣-٩-٢-١ تصنف المواد باعتبارها مواد سمية شاملة لأعضاء مستهدفة محددة من خلال رأي خبير على أساس وزن جميع الأدلة المتاحة، بما في ذلك استخدام القيم التوجيهية الموصى بها التي تأخذ في الاعتبار مدة التعرض والجرعة/التركيز، التي أحدثت التأثير (التأثيرات)، (انظر ٣-٩-٢-٩)، وتوضع في إحدى فئتين، تبعاً لطبيعة وشدة التأثير (التأثيرات) الملحوظة.

الشكل ٣-٩-١: فئات الأخطار للسمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة عقب التعرض المتكرر

الفئة ١: المواد التي أحدثت سمية واضحة في البشر، أو التي يمكن أن يفترض، على أساس أدلة من دراسات على حيوانات التجارب، أن لها إمكانية إحداث سمية واضحة في البشر بعد تعرض متكرر

وتصنف المادة في الفئة ١ على أساس ما يلي:

(أ) أدلة موثوق بها وجيدة النوعية من حالات بشرية أو دراسات وبائية؛ أو

(ب) ملاحظات من دراسات مناسبة على حيوانات التجارب حدثت فيها تأثيرات سمية واضحة و/أو شديدة ذات صلة بصحة البشر عند تركيزات تعرض منخفضة عموماً. وترد أدناه قيم الجرعات/التركيزات التوجيهية (انظر ٣-٩-٢-٩) التي تستخدم كجزء من تقييم وزن الأدلة.

الفئة ٢: المواد التي يمكن أن يفترض، على أساس أدلة من دراسات على حيوانات التجارب، أن لها إمكانية الإضرار بصحة البشر بعد تعرض متكرر

ويوضع تصنيف المادة في الفئة ٢ على أساس ملاحظات من دراسات مناسبة على حيوانات التجارب نتجت فيها تأثيرات سمية واضحة، ذات صلة بصحة البشر، عند تركيزات تعرض متوسطة عموماً. وترد أدناه قيم الجرعات/التركيزات التوجيهية (انظر ٣-٩-٢-٩) للمساعدة في التصنيف.

وفي حالات استثنائية، يمكن أيضاً استخدام أدلة من البشر لوضع مادة ما في الفئة ٢ (انظر ٣-٩-٢-٦).

ملاحظة: يمكن بالنسبة لكلتا الفئتين تحديد العضو/الجهاز المستهدف الذي تأثر بالمادة المصنفة أولاً، أو يمكن أن تحدد المادة كمادة سمية عامة. وينبغي بذل محاولات لتعيين السمية الأولية للعضو/الجهاز المستهدف أولاً وتصنيف المادة لذلك الغرض، من قبيل المواد السمية للكبد، والمواد السمية للأعصاب. وينبغي توخي الدقة في تقييم البيانات، وحشماً يمكن إدراج التأثيرات الثانوية، على سبيل المثال يمكن أن تحدث مادة سمية للكبد تأثيرات ثانوية في الجهازين العصبي والمعدني المعوي.

٣-٩-٢-٢ وينبغي تحديد سبيل التعرض ذي الصلة الذي يحدث من خلاله تلف المادة المصنفة.

٣-٩-٢-٣ ويحدد التصنيف من خلال رأي خبير على أساس وزن جميع الأدلة المتاحة، بما في ذلك التوجيه الوارد أدناه.

٣-٩-٢-٤ ومن أجل إقامة الدليل على التأثيرات السمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة التي تستحق التصنيف، يستخدم

وزن الأدلة لكل البيانات، بما في ذلك الأحداث البشرية، والوبائيات، والدراسات التي أجريت على حيوانات التجارب ويستعان في ذلك بالكتلة الكبيرة من بيانات السمية الصناعية التي جمعت على مر السنين. وينبغي أن يوضع التقييم على أساس جميع البيانات المتوفرة، بما في ذلك الدراسات المنشورة التي سبق استعراضها من قبل النظراء وأي بيانات إضافية يمكن أن تقبلها السلطات التنظيمية.

٣-٩-٢-٥ وتستقى المعلومات المطلوبة لتقييم السمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة إما من تعرض متكرر في البشر، مثل

التعرض في المنزل، أو في مكان العمل أو البيئة، أو من دراسات أجريت على حيوانات التجارب. وتتضمن الدراسات على الحيوانات القياسية في الفئران أو الجرذان التي توفر المعلومات دراسات التعرض لمدة ٢٨ يوماً، أو ٩٠ يوماً أو طوال العمر (حتى سنتين)، التي تتضمن فحوصاً دموية، وكيميائية سريرية وفحوصاً عيانية ومجهرياً تفصيلية من أجل تحديد التأثيرات السمية في الأنسجة/الأعضاء المستهدفة. ويمكن كذلك استخدام البيانات المستقاة من دراسات التعرض المتكرر التي أجريت في أنواع أحيائية أخرى. كما أن دراسات التعرض الطويل الأجل، على سبيل المثال لتحديد السرطنة والسمية العصبية والسمية التناسلية، يمكن أن توفر أدلة على السمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة يمكن استخدامها في تحديد التصنيف.

٣-٩-٢-٦ وفي حالات استثنائية، وبناء على رأي خبير، قد يكون من المناسب وضع مواد معينة تتوفر عنها أدلة بشرية للسمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة في الفئة ٢: (أ) عندما يكون وزن الأدلة البشرية غير مقنع بشكل كافٍ للتصنيف في الفئة ١، و/أو (ب) على أساس طبيعية وشدة التأثيرات. وينبغي عدم مراعاة مستويات الجرعة/التركيز في البشر في التصنيف، وينبغي أن تكون أي أدلة متاحة من الدراسات على الحيوانات متسقة مع التصنيف في الفئة ٢. وبعبارة أخرى، إذا توفرت أيضاً بيانات متعلقة بالحيوانات عن المادة تبرر التصنيف في الفئة ١، وجب تصنيف المادة في الفئة ١.

٣-٩-٢-٧ التأثيرات التي تعتبر داعمة للتصنيف

٣-٩-٢-٧-١ يدعم التصنيف بالأدلة الموثوق بها التي تجمع بين التعرض المتكرر لمادة مع ظهور تأثير سمي متسق يمكن تمييزه. ومن المسلم به أن الأدلة المستقاة من الخبرة/الأحداث البشرية تقتصر عادةً على التقارير عن العواقب الصحية الضارة، التي تتسم في كثير من الأحيان بعدم التيقن من ظروف التعرض، وقد لا توفر التفاصيل العلمية التي يمكن الحصول عليها من الدراسات التي تجرى بشكل جيد على حيوانات التجارب.

٣-٩-٢-٧-٣ ويمكن أن توفر الأدلة من الدراسات المناسبة التي تجرى على حيوانات التجارب تفاصيل أكثر بكثير، في شكل ملاحظات سريرية، وفحوص الدم، والكيمياء السريرية، وفحوص مرضية إيانية ومجهرية، ويمكن أن يكشف ذلك في كثير من الحالات أخطاراً قد لا تكون مهددة للحياة وإنما قد تشير إلى احتلال وظيفي. ولذلك، يجب أخذ جميع الأدلة المتاحة، وصلتها بصحة البشر، في الاعتبار في عملية التصنيف. وفيما يلي أمثلة للتأثيرات السمية ذات الصلة في البشر و/أو في الحيوانات:

- (أ) الاعتلال أو الموت الناتج من التعرض المتكرر أو الطويل الأجل. وقد ينشأ الاعتلال أو الموت من التعرض المتكرر، حتى لجرعات أو تركيزات منخفضة نسبياً، بسبب التراكم البيولوجي للمادة أو نواتج استقلالها (أيضها)، أو بسبب فشل عملية إزالة السمية نتيجة للتعرض المتكرر؛
- (ب) حدوث تغيرات وظيفية واضحة في الجهاز العصبي المركزي أو الطرفي أو الأجهزة العضوية الأخرى، بما في ذلك علامات كبت الجهاز العصبي المركزي والتأثيرات في الحواس الخاصة (مثل النظر، السمع، الشم)؛
- (ج) حدوث أي تغير ضار، متسق وواضح في بارامترات الكيمياء الحيوية السريرية، أو الدم، أو تحليل البول؛
- (د) حدوث تلف واضح في الأعضاء، يمكن ملاحظته عند دراسة الصفة التشريحية و/أو يرى لاحقاً أو يثبت الفحص المجهرى؛
- (هـ) حدوث نخر متعدد البؤر أو منتشر، أو تليف أو تكون أورام حبيبية في أعضاء حيوية مع قدرة على تجدد الأورام؛
- (و) حدوث تغيرات مورفولوجية يمكن أن تزول ولكنها تعطي دليلاً واضحاً على اختلال وظيفي ملحوظ في الأعضاء (من قبيل تغير شحمي شديد في الكبد)؛
- (ز) أدلة على موت الخلايا بمعدل مرتفع (بما في ذلك تحلل الخلايا وانخفاض عددها) في أعضاء حيوية غير قادرة على التجديد.

٣-٩-٢-٨ التأثيرات التي لا تعتبر داعمة للتصنيف

من المسلم به أنه يمكن ملاحظة تأثيرات معينة لا تبرر التصنيف. ومن أمثلة هذه التأثيرات في البشر و/أو الحيوانات ما يلي:

- (أ) الملاحظات السريرية أو التغيرات الطفيفة في زيادة في وزن الجسم، أو استهلاك الغذاء أو الماء، التي قد تكون لها بعض الأهمية السمية ولكنها لا تدل في حد ذاتها على سمية "واضحة"؛

- (ب) التغيرات البسيطة في بارامترات الكيمياء الحيوية السريرية أو الدم أو تحليل البول و/أو التأثيرات المؤقتة، عندما تكون هذه التغيرات أو التأثيرات ذات أهمية سمية مشكوك فيها أو طفيفة؛
- (ج) التغيرات في أوزان الأعضاء بدون وجود دليل على اختلال وظائفها؛
- (د) استجابات التكيف التي لا تعتبر مهمة من الناحية السمية؛
- (هـ) و تبرر التصنيف آليات السمية الناتجة عن المادة والتي ترتبط بالنوع البيولوجي، أي التي يثبت بقدر معقول من الثقة أنها ليست ذات صلة بصحة الإنسان.

٩-٢-٩-٣ قيم توجيهية للمساعدة في التصنيف على أساس النتائج المستقاة من دراسات أجريت في حيوانات التجارب

١-٩-٢-٩-٣ في الدراسات التي تجرى على حيوانات التجارب، يغفل الاعتماد على ملاحظة التأثيرات فقط، دون الإشارة إلى مدة التعرض في التجربة والجرعة أو التركيز، مفهوماً أساسياً لعلم السموم هو أن جميع المواد محتملة السمية، وأن السمية تتوقف على الجرعة/التركيز ومدة التعرض. وفي معظم الدراسات التي تجرى في حيوانات التجارب تستخدم توجيهات الاختبار قيمة حدية أعلى للجرعة.

٢-٩-٢-٩-٣ وللمساعدة في التوصل إلى قرار بشأن ما إذا كان ينبغي تصنيف مادة ما أم لا، ودرجة التصنيف (الفئة ١ مقابل الفئة ٢)، تبين في الجدول ١-٩-٣ "قيم توجيهية" للجرعة/التركيز لتحديد الجرعة/التركيز الذي أثبت أنه يعطي تأثيرات صحية ملموسة. والحجة الرئيسية لاقتراح مثل هذه القيم التوجيهية هي أن المواد الكيميائية جميعها محتملة السمية، ولا بد أن تكون هناك قيمة لجرعة أو تركيز تلاحظ فوقها درجة من التأثير السمي. كما أن دراسات الجرعات المتكررة التي تجرى على حيوانات التجارب تصمم لإحداث سمية عند أعلى جرعة مستخدمة وذلك لتعزيز هدف الاختبار، وهكذا تظهر معظم الدراسات بعض التأثير السمي على الأقل عند هذه الجرعة العليا. وعليه، فإن المطلوب البت فيه ليس فقط ما هي التأثيرات التي تنتج، وإنما أيضاً عند أي جرعات/تركيزات حدثت وما إذا كانت ذات صلة بالبشر.

٣-٩-٢-٩-٣ وهكذا، عندما تلاحظ تأثيرات سمية واضحة في الدراسات على الحيوانات، فإن ذلك يشير إلى تصنيف ما، وإن دراسة مدة التعرض في الاختبار والجرعة/التركيز الذي تلاحظ عنده هذه التأثيرات وعلاقة ذلك بالقيم التوجيهية المقترحة، يمكن أن توفر معلومات مفيدة للمساعدة في تقدير الحاجة إلى التصنيف (نظراً لأن التأثيرات السمية هي نتيجة للخاصية (الخصائص) الخطرة وكذلك لمدة التعرض والجرعة/التركيز).

٤-٩-٢-٩-٣ واتخاذ قرار بالتصنيف أو عدم التصنيف يمكن أن يتأثر بالقيم التوجيهية للجرعة/التركيز التي لوحظ تأثير سمي واضح عندها أو عند قيم أقل منها.

٥-٩-٢-٩-٣ وتشير القيم التوجيهية المقترحة إلى التأثيرات التي لوحظت في دراسة قياسية للسمية في الفئران بعد تعرض مدته ٩٠ يوماً. ويمكن استخدام هذه القيم كأساس لاستنباط قيم توجيهية معادلة لدراسات السمية لمدة تعرض أقل أو أكبر، باستخدام الاستنباط لعلاقة الجرعة وزمن التعرض على غرار قاعدة هابر (Haber) بشأن الاستنشاق، التي تنص بصورة أساسية على أن الجرعة الفعالة تتناسب تناسباً طردياً مباشراً مع تركيز التعرض وزمن التعرض. وينبغي إجراء التقييم على أساس كل حالة على حدة، وعلى سبيل المثال فإن القيم التوجيهية الأقل الناتجة عن دراسة لمدة ٢٨ يوماً سوف تزداد بمعامل ٣.

٦-٩-٢-٩-٣ وهكذا، بالنسبة للتصنيف في الفئة ١، يبرر التصنيف في هذه الفئة إذا لوحظ حدوث تأثيرات سمية واضحة في دراسة لجرعة متكررة لمدة ٩٠ يوماً في حيوانات التجارب وتبين أنها تحدث عند أو أقل من القيم التوجيهية (المقترحة) المبينة في الجدول ١-٩-٣:

الجدول ٣-٩-١: قيم توجيهية للمساعدة في التصنيف في الفئة ١

القيم التوجيهية (الجرعة/التركيز)	الوحدات	سبيل التعرض
≥ 10	مغم/كغم من وزن الجسم/يوم	فموي (الفأر)
$\geq 0,02$	مغم/كغم من وزن الجسم/يوم	جلدي (الفأر أو الأرنب)
$\geq 0,02$	جزء/المليون/٦ ساعات/يوم	استنشاق غاز (الفأر)
$\geq 0,02$	مغم/ل/٦ ساعات/يوم	استنشاق بخار (الفأر)
$\geq 0,02$	مغم/ل/٦ ساعات/يوم	استنشاق غبار/رذاذ/دخان (الفأر)

٣-٩-٢-٧ والنسبة للتصنيف في الفئة ٢، يرر التصنيف في هذه الفئة إذا لوحظ حدوث تأثيرات سمية واضحة في دراسة جرعة متكررة، لمدة ٩٠ يوماً في حيوانات التجارب ويرى أنها تحدث في نطاقات الجرعات التوجيهية المقترحة المبينة في الجدول ٣-٩-٢:

الجدول ٣-٩-٢: قيم توجيهية للمساعدة في التصنيف في الفئة ٢

نطاق القيم التوجيهية (الجرعة/التركيز)	الوحدات	سبيل التعرض
١٠-١٠٠	مغم/كغم من وزن الجسم/يوم	فموي (الفأر)
٢٠-٢٠٠	مغم/كغم من وزن الجسم/يوم	جلدي (الفأر أو الأرنب)
٥٠-٢٥٠	جزء/المليون/٦ ساعات/يوم	استنشاق غاز (الفأر)
٢,٠-١,٠	مغم/ل/٦ ساعات/يوم	استنشاق بخار (الفأر)
٠,٢-٠,٢	مغم/ل/٦ ساعات/يوم	استنشاق غبار/رذاذ/دخان (الفأر)

٣-٩-٢-٨ والقيم والنطاقات التوجيهية المذكورة في الفقرتين ٣-٩-٢-٦ و ٣-٩-٢-٧ هي لأغراض توجيهية فقط، أي لاستخدامها في نهج وزن الأدلة، وللمساعدة في البت في التصنيف. ولا يقصد منها أن تكون قيماً صارمة للتحديد. وهكذا قد يحدث أن تشاهد صورة معينة للسمية في دراسات على الحيوانات لسمية جرعات متكررة عند جرعة/تركيز أقل من القيمة التوجيهية، مثل > 100 مغم/كغم من وزن الجسم/يومياً بطريق الفم، غير أن طبيعة التأثير، مثل السمية العصبية التي لا تشاهد إلا في ذكور الفئران من سلالة معينة معروفة بقابليتها لهذا التأثير، قد تدفع إلى عدم التصنيف. وبالمقابل، فإن صورة معينة للسمية تلاحظ في دراسات على الحيوانات عند قيمة أعلى من القيمة التوجيهية، من قبيل جرعة ≤ 100 مغم/كغم من وزن الجسم/يومياً بطريق الفم، علاوة على وجود معلومات إضافية من مصادر أخرى، مثل دراسات تعرض طويل الأجل، أو خبرة بحالات في البشر، قد تدعم استنتاجاً مبنياً على أساس وزن الأدلة بأن التصنيف هو الإجراء الحصري الذي ينبغي اتخاذه.

٣-٩-٢-١٠ اعتبارات أخرى

٣-٩-٢-١٠-١ عندما لا توصف مادة إلا باستخدام بيانات متعلقة بالحيوانات (وهو المعتاد بالنسبة للمواد الجديدة، ولكنه صحيح أيضاً بالنسبة لكثير من المواد الموجودة)، فإن عملية التصنيف تتضمن إشارة إلى القيم التوجيهية للجرعة/التركيز كعنصر من العناصر التي تسهم في نهج وزن الأدلة.

٣-٩-٢-١٠-٢ وعند توفر بيانات بشرية تقوم على أسس جيدة تبين وجود تأثير سمية مستهدفة لأعضاء محددة يمكن إرجاعه بدرجة موثوق بها إلى تعرض متكرر أو طويل الأجل لمادة، فإنه يمكن تصنيف المادة. وتفضل البيانات البشرية الإيجابية، بصرف النظر عن الجرعة المحتملة، على البيانات المتعلقة بالحيوانات. وهكذا، في حالة عدم تصنيف مادة ما بسبب عدم مشاهدة تأثير سمي مستهدف لأعضاء محددة عند أو أدنى من القيمة التوجيهية للجرعة/التركيز في الاختبار على الحيوان، فإنه ينبغي أن تصنف المادة إذا ظهرت في وقت لاحق بيانات عن أحداث بشرية تبين حدوث تأثير سمي مستهدف لأعضاء محددة.

٣-٩-٢-١٠-٣ ويمكن في بعض الحالات، حسب الاقتضاء، تصنيف مادة لم تختبر لتعيين السمية لأعضاء مستهدفة محددة، على أساس بيانات مستمدة من علاقة محققة بين التركيب والنشاط ورأي خبير مستنبط من تركيب مشابه سبق تصنيفه حنباً إلى جنب مع دعم قوي من بحث عوامل هامة أخرى مثل تكوين نواتج استقلاب (أيض) مهمة مشتركة.

٣-٩-٢-١٠-٤ ومن المفهوم أنه يمكن استخدام تركيز البخار المشبع في لوائح تنظيمية معينة كعنصر إضافي لتوفير حماية خاصة للصحة والسلامة.

٣-٩-٣ معايير تصنيف المخاليط

٣-٩-٣-١ تصنف المخاليط باستخدام المعايير ذاتها التي تستخدم في حالة المواد، أو كبديل لذلك، الطريقة المبينة أدناه. وعلى غرار المواد، قد تصنف المخاليط للسمية المستهدف لأعضاء محددة في حالة التعرض المفرد أو المتكرر أو كليهما.

٣-٩-٣-٢ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن المخلوط بأكمله

عندما تتوفر عن المخلوط أدلة موثوق بها وذات نوعية جيدة من الخبرة البشرية أو دراسات مناسبة في حيوانات التجارب، على النحو المشروح في المعايير المتعلقة بالمواد، يمكن تصنيف المخلوط على أساس تقييم البيانات تبعاً لوزن الأدلة. ويجب توخي الحرص في تقييم البيانات المتعلقة بالمخاليط، بحيث لا تسبب الجرعة أو المدة أو الملاحظة أو التحليل جعل النتائج غير جازمة.

٣-٩-٣-٣ تصنيف المخاليط عند عدم توفر بيانات عن المخلوط الكامل: مبادئ الاستكمال

٣-٩-٣-٣-١ عندما لا يكون المخلوط نفسه قد اختبر لتعيين سميته المستهدفة لأعضاء محددة، لكن توجد بيانات كافية عن كل من مكوناته المفردة والمخاليط المشابهة التي تتيح وصف أخطار المخلوط بصورة كافية، فإن هذه البيانات يمكن أن تستخدم وفقاً لمبادئ الاستكمال التالية. وهذا يكفل أن تستخدم عملية التصنيف البيانات المتاحة إلى أقصى حد ممكن في وصف أخطار المخلوط دون الحاجة إلى إجراء اختبارات إضافية في الحيوانات.

٣-٩-٣-٣-٢ التخفيف

عند تخفيف مخلوط مختبر بمادة تخفيف مصنفة في فئة سمية مساوية لسمية أقل المكونات الأصلية سمية أو أدنى منها ولا يتوقع أن تؤثر في سمية المكونات الأخرى، عندئذ يمكن تصنيف المخلوط المخفف الجديد في فئة معادلة لفئة المخلوط الأصلي المختبر.

٣-٩-٣-٣-٣ دفعات الإنتاج

يمكن افتراض أن سمية دفعة إنتاج مختبرة لمخلوط ما معادلة بصورة رئيسية لسمية دفعة إنتاج أخرى غير مختبرة من المنتج التجاري نفسه، عندما يكون قد أنتجها أو أشرف على إنتاجها الصانع نفسه، ما لم يكن هناك ما يدعو إلى الاعتقاد بأن تغييراً هاماً قد حدث أدى إلى تغيير سمية الدفعة غير المختبرة. وفي هذه الحالة يلزم إجراء تصنيف جديد.

٣-٩-٣-٣-٤ تركيز المخاليط العالية السمية

إذا ازداد تركيز مكون سمي في مخلوط مختبر من الفئة ١، وجب تصنيف المخلوط الناتج المركز في الفئة ١ بدون إجراء اختبار إضافي.

٣-٩-٣-٣-٥ الاستكمال داخل فئة سمية واحدة

في حالة وجود ثلاثة مخاليط (ألف وباء وجيم) ذات مكونات متشابهة، وخضع المخلوطان ألف وباء إلى الاختبار ويقعان في فئة السمية ذاتها، والمخلوط جيم غير المختبر يحتوي المكونات ذاتها النشطة من حيث السمية كالمخلوطين ألف وباء، ولكن بتركيزات متوسطة بين تلك المكونات في المخلوطين ألف وباء، يفترض أن يقع المخلوط جيم في فئة السمية ذاتها مثل ألف وباء.

٣-٩-٣-٣-٦ المخاليط المتشابهة بصورة رئيسية

في الحالة التالية:

(أ) وجود مخلوطين: '١' ألف + باء؛
'٢' جيم + باء؛

(ب) تركيز المكون باء هو نفسه بصورة أساسية في المخلوطين؛

(ج) تركيز المكون ألف في المخلوط '١' يساوي تركيز المكون جيم في المخلوط '٢'؛

(د) تتوفر بيانات عن سمية المكونين ألف وجيم وهما متكافئان بصورة أساسية، أي أنهما في فئة الأخطار ذاتها ولا يتوقع أن يؤثر في سمية المكون باء.

فإذا كان المخلوط '١' أو '٢' قد سبق تصنيفه بالفعل عن طريق الاختبار، أمكن تعيين فئة الأخطار ذاتها للمخلوط الآخر.

٣-٩-٣-٣-٧ الأيروسولات

قد يصنف الشكل الأيروسولي لمخلوط في فئة الخطر ذاتها مثل الشكل غير الأيروسولي المختبر للمخلوط فيما يتعلق بالسمية الفموية والجلدية شريطة ألا تؤثر المادة الدافعة المضافة في سمية المخلوط لدى رشه. وينبغي النظر في تصنيف المخاليط الأيروسولية فيما يتعلق بالسمية بالاستنشاق بشكل منفصل.

٣-٩-٣-٤ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن جميع أو عن بعض مكونات المخلوط

٣-٩-٣-٤-١ حيثما لا تتوفر أدلة موثوقة بما أو بيانات اختبار للمخلوط المحدد نفسه، وحيثما لا يمكن استخدام مبادئ الاستكمال لإجراء تصنيف، عندئذ يوضع تصنيف المخاليط على أساس تصنيف المواد المكونة للمخلوط. وفي هذه الحالة، يصنف المخلوط كمادة سمية مستهدفة لأعضاء محددة (يحدد العضو المعني)، بعد تعرض واحد أو تعرض متكرر أو كليهما عندما يكون مكون واحد على الأقل مصنفاً في الفئة ١ أو الفئة ٢ للسمية المستهدفة لأعضاء محددة وموجوداً بتركيز مساوٍ أو يتجاوز القيم الحدية/التركيزات الحدية المناسبة كما هو مبين في الجدول ٣-٩-٣ أدناه للفئة ١ والفئة ٢ على التوالي.

الجدول ٣-٩-٣: القيم الحدية/التركيزات الحدية لمكونات المخلوط المصنفة في فئة السمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة والتي من شأنها أن تحدد تصنيف المخلوط^(١)

القيم الحدية/التركيزات الحدية التي تحدد تصنيف المخلوط في:		المكون مصنف في:
الفئة ٢	الفئة ١	
$1,0 \geq$ المكون > 10 في المائة (الملاحظة ٣)	$1,0 \leq$ في المائة (الملاحظة ١)	الفئة ١
$1,0 \geq$ المكون > 10 في المائة (الملاحظة ٣)	$10 \leq$ في المائة (الملاحظة ٢)	سمية شاملة لأعضاء مستهدفة محددة
$1,0 \leq$ في المائة (الملاحظة ٤)		الفئة ٢
$10 \leq$ في المائة (الملاحظة ٥)		سمية شاملة لأعضاء مستهدفة محددة

(أ) ينطوي مخطط التصنيف التوافقي هذا على مراعاة الاختلافات في ممارسات تبليغ المعلومات عن الأخطار في النظم القائمة. ويتوقع أن يكون عدد المخاليط التي ستأثر به قليلاً؛ وستنحصر الاختلافات في وضع بيان التحذير في بطاقة الوسم؛ وسيطور الوضع مع الوقت للتوصل إلى نهج أكثر تنسيقاً.

الملاحظة ١: في حالة وجود مكون سمي مستهدف لأعضاء محددة من الفئة ١ في المخلوط بتركيز من ١,٠ إلى ١٠ في المائة، فإن جميع السلطات التنظيمية تقتضي تقديم معلومات في صحيفة بيانات السلامة عن المنتج. غير أن وضع بيان التحذير في بطاقة الوسم اختياري. وقد تختار بعض السلطات وضع بطاقة وسم عند وجود المكون في المخلوط بتركيز من ١,٠ إلى ١٠ في المائة، بينما قد لا تقتضي سلطات أخرى وضع بطاقة وسم في هذه الحالة.

الملاحظة ٢: في حالة وجود مكون سمي مستهدف لأعضاء محددة من الفئة ١ في المخلوط بتركيز ١٠ في المائة أو أكثر، فإنه يتوقع عمومًا اقتضاء تقديم صحيفة بيانات السلامة وبيان التحذير في بطاقة الوسم على حد سواء.

الملاحظة ٣: في حالة وجود مكون سمي مستهدف لأعضاء محددة من الفئة ١ في المخلوط بتركيز من ١,٠ إلى ١٠ في المائة، قد تختار بعض السلطات أن تصنف المخلوط في الفئة ٢ للسسمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة، بينما لا تفعل سلطات أخرى ذلك.

الملاحظة ٤: في حالة وجود مكون سمي مستهدف لأعضاء محددة من الفئة ٢ في المخلوط بتركيز من ١,٠ إلى ١٠ في المائة، فإن جميع السلطات التنظيمية تقتضي تقديم معلومات في صحيفة بيانات السلامة عن المنتج. غير أن بيان التحذير في بطاقة الوسم اختياري. وقد تختار بعض السلطات وضع بطاقة الوسم عند وجود المكون في المخلوط بتركيز من ١,٠ إلى ١٠ في المائة، بينما قد لا تقتضي سلطات أخرى وضع بطاقة وسم في هذه الحالة.

الملاحظة ٥: في حالة وجود مكون سمي مستهدف لأعضاء محددة من الفئة ٢ في المخلوط بتركيز ١٠ في المائة أو أكثر، فإنه عمومًا يتوقع اقتضاء تقديم صحيفة بيانات السلامة ووضع بطاقة الوسم على حد سواء.

٣-٩-٣-٤-٢ وينبغي أن تطبق القيم الحدية هذه وما يترتب عليها من تصنيفات على قدم المساواة وبطريقة ملائمة على المواد السمية لعضو مستهدف نتيجة لكل من التعرض المفرد والتعرض المتكرر.

٣-٩-٣-٤-٣ كما ينبغي تصنيف المخاليط بصورة منفصلة فيما يتعلق بالسمية بجرعة مفردة والسمية بجرعات متكررة.

٣-٩-٣-٤-٤ ويجب توخي الحرص عند الجمع بين مواد سمية تؤثر في أكثر من جهاز عضوي واحد بحيث تدرس مسائل تعزيز الفعالية والتفاعلات التآزرية، لأن مواد معينة يمكن أن تسبب سمية للعضو المستهدف عند تركيز > ١ في المائة إذا كانت بعض المكونات الأخرى في المخلوط معروفة بأنها تعزز ذلك التأثير السمي.

٣-٩-٤ تبليغ معلومات الأخطار

ترد اعتبارات عامة وخاصة تتعلق باشتراطات الوسم تحت عنوان "تبليغ معلومات الأخطار: الوسم" (الفصل ٤-١). ويتضمن المرفق ٢ جداول موحدة عن التصنيف والوسم. ويتضمن المرفق ٣ أمثلة للبيانات التحذيرية والرسوم التخطيطية التي يمكن استخدامها حيثما تسمح السلطة المختصة بذلك.

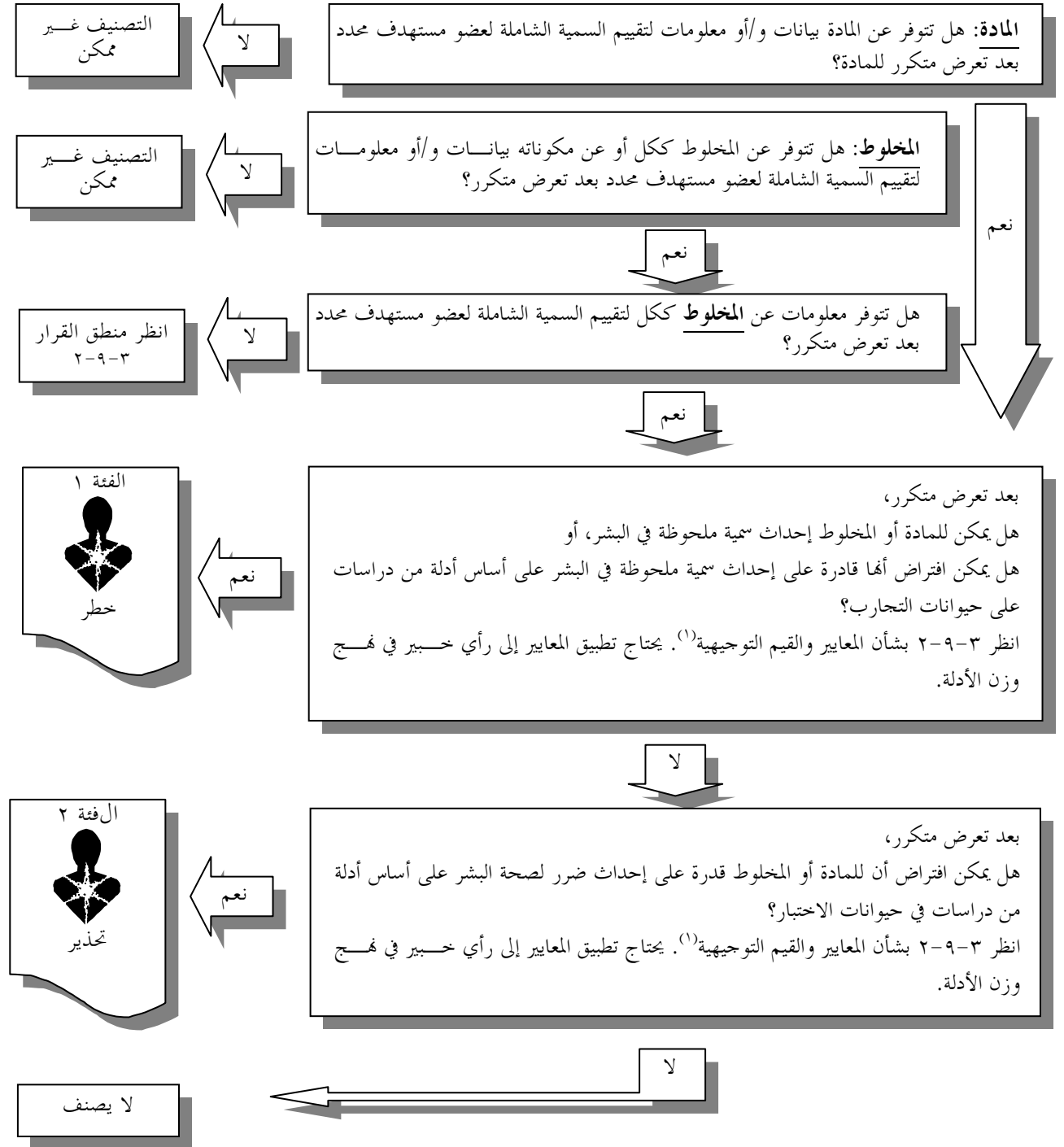
الجدول ٣-٩-٤: عناصر الوسم للسسمية شاملة لأعضاء مستهدفة محددة بعد تعرض متكرر

الرمز	الفئة ١	الفئة ٢
خطر صحي	خطر صحي	خطر صحي
كلمة التنبيه	خطر	تحذير
بيان الخطر	يسبب تلفاً للأعضاء (تذكر جميع الأعضاء المتأثرة إذا عرفت) (يذكر سبيل التعرض إذا ثبت بصورة قاطعة أنه لا توجد سبل أخرى تسبب الخطر)	قد يسبب تلفاً للأعضاء (تذكر جميع الأعضاء المتأثرة إذا عرفت) (يذكر سبيل التعرض إذا ثبت بصورة قاطعة أنه لا توجد سبل أخرى تسبب الخطر)

٣-٩-٥ منطق القرار بشأن السمية الشاملة لأعضاء مستهدفة محددة بعد التعرض المتكرر

لا يمثل منطق القرار التالي جزءاً من نظام التصنيف المنسق ولكنه يرد هنا كتوجيه إضافي. ويوصى بشدة أن يقوم الشخص المسؤول عن التصنيف بدراسة المعايير قبل وأثناء استخدام منطق القرار.

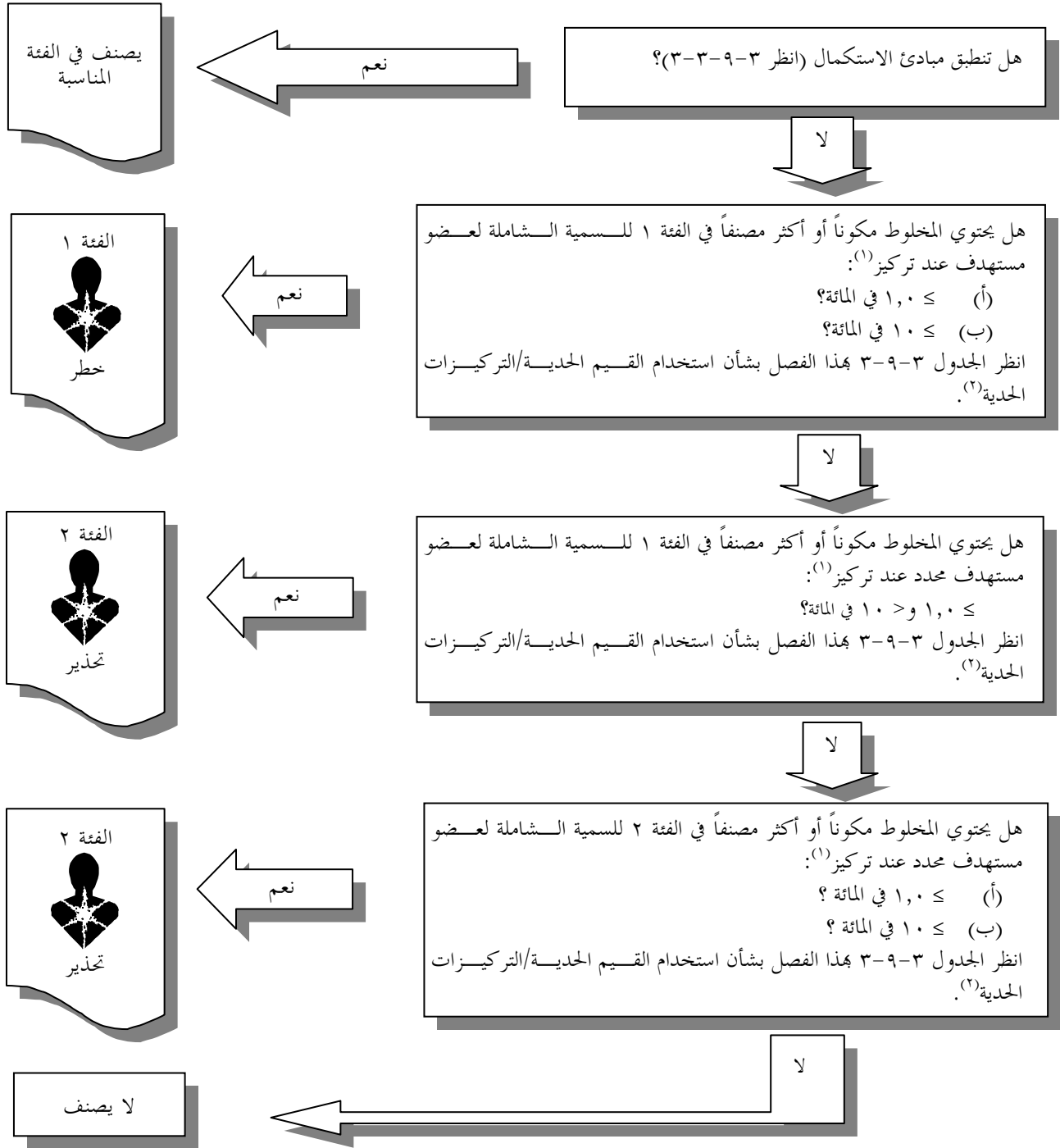
٣-٩-٥-١ منطق القرار ٣-٩-١



(تابع في الصفحة التالية)

(١) انظر ٣-٩-٢، والجدولين ٣-٩-١ و ٣-٩-٢، وانظر "استخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية" في الفصل ١-٣، الفقرة ٣-٣-٢.

٢-٥-٩-٣ منطبق القرار ٣-٩-٣



(١) انظر ٢-٩-٣، والجدولين ١-٩-٣ و ٢-٩-٣، وانظر "استخدام القيم الحدية/التركيزات الحدية" في الفصل ١-٣، الفقرة ١-٣-٣-٢.

(٢) انظر ٣-٩-٣ و ٤-٣-٣ و ٤-٩-٣ والجدول ٣-٩-٣ للاطلاع على شروط وتوجيهات.

الفصل ٣-١٠

خطر السمية بالشفط

- ٣-١٠-١ تعاريف واعتبارات عامة واعتبارات خاصة
- ٣-١٠-١-١ يستهدف هذا الفصل توفير وسيلة لتصنيف المواد أو المخاليط التي قد تسبب خطر تسمم بالشفط للبشر.
- ٣-١٠-١-٢ الشفط هو دخول مادة كيميائية سائلة أو صلبة من خلال التجويف الفموي أو الأنفي مباشرة، أو بصورة غير مباشرة من القيء في المسالك التنفسية والجهاز التنفسي السفلي.
- ٣-١٠-١-٣ تشمل السمية بالشفط تأثيرات حادة شديدة مثل الالتهاب الرئوي الكيميائي، ودرجات مختلفة من التلف الرئوي أو الموت الذي يعقب الشفط.
- ٣-١٠-١-٤ يبدأ الشفط في لحظة الشهيق، في الوقت الذي يستغرقه أخذ نفس واحد، عندما تصل المادة المسببة إلى التقاطع بين الجهاز التنفسي العلوي والقناة الهضمية في المنطقة الحنجرية - البلعومية.
- ٣-١٠-١-٥ يمكن أن يحدث شفط مادة أو مخلوط أثناء التقيؤ بعد بلع المادة أو المخلوط. وقد تترتب على ذلك احتياطات تتعلق ببطاقات الوسم، وبخاصة عندما ينظر في توصية بالحث على التقيؤ بعد ابتلاع المادة بسبب خطر السمية الحادة. غير أنه إذا كان المخلوط أو المادة يشكل أيضاً خطر سمية بالشفط، فإن الأمر قد يتطلب تعديل توصية الحث على التقيؤ.
- ٣-١٠-١-٦ اعتبارات خاصة
- ٣-١٠-١-٦-١ كشف استعراض للدراسات الطبية عن شفط المواد الكيميائية أن بعض الهدروكربونات (نواتج تقطير النفط) وبعض الهدروكربونات المهلجنة أظهرت أنها تمثل خطراً إذا شفتها الإنسان. واتضح أن الكحولات الأولية والكتينونات تمثل خطر شفط في الدراسات المتعلقة بالحيوانات فقط.
- ٣-١٠-١-٦-٢ وبينما استخدمت منهجية لتقدير خطر الشفط في الحيوانات، فإن هذه المنهجية لم توحد قياسياً. ولا توفر الأدلة التجريبية الإيجابية في الحيوانات سوى مؤشر لإمكانية وجود خطر سمية بالشفط في البشر. ويتعين توخي الحرص الشديد في تقييم البيانات المتعلقة بالحيوانات عند البت في خطر الشفط.
- ٣-١٠-١-٦-٣ وتشير معايير التصنيف إلى اللزوجة الحركية (kinematic viscosity). وفيما يلي معادلة التحويل بين اللزوجة الدينامية واللزوجة الحركية:

$$\text{اللزوجة الدينامية (ملي باسكال.ث)} = \frac{\text{اللزوجة الحركية (مم}^2/\text{ث)}}{\text{الكثافة (غم/سم}^3\text{)}}$$

- ٣-١٠-١-٦-٤ على الرغم من أن تعريف الشفط الوارد في ٣-١٠-١-٢ يشتمل على دخول مواد صلبة في الجهاز التنفسي، إلا أن التصنيف وفقاً لأحكام (ب) من الجدول ٣-١٠-١ للفئة ١ أو للفئة ٢ المقصود منه أن ينطبق على المواد والمخاليط السائلة فقط.
- ٣-١٠-١-٦-٥ تصنيف منتجات الأيروسول/الرذاذ

توزع منتجات الأيروسول والرذاذ عادة في أوعية من قبيل الأوعية المنضغطة، والرشاشات ذات الزناد أو المضخة. والأساس في تصنيف هذه المنتجات هو ما إذا كان يمكن شفط تجمع للمنتج بعد أن يتكون في الفم. فإذا كان الرذاذ أو الأيروسول الذي ينطلق من الوعاء المنضغط دقيق الجزيئات، قد لا يتكون تجمع. ومن الناحية الأخرى، إذا كان الوعاء المنضغط يُخرج

المنتج في شكل تيار متدفق، قد يتكون تجمع يمكن أن يشفط بعد ذلك. وعادة ما يكون الرذاذ الذي ينطلق من الرشاشات ذات الزناد أو المضخة كبير الجزئيات، ولذلك قد يتكون تجمع ربما يشفط بعد ذلك. وفي الحالة التي قد تترع فيها آلية الضخ وتصبح المحتويات متاحة للبلع، عندئذ ينبغي النظر في كيفية تصنيف المنتج.

٣-١٠-٢ معايير تصنيف المواد

الجدول ٣-١٠-١: فئات خطر السمية بالشفط

المعايير	الفئات
تصنف مادة ما في الفئة ١: (أ) على أساس أدلة بشرية موثوق بها وجيدة النوعية (انظر الملاحظة ١)؛ أو (ب) إذا كانت هيدروكربونات لزوجتها الحركية $\geq 20,5$ مم ^٣ /ث، مقيسة عند ٤٠°س.	الفئة ١: المواد الكيميائية المعروفة أنها تسبب أخطار السمية بالشفط في البشر أو تعتبر كأنها تسبب خطر السمية بالشفط في البشر
بالاستناد إلى دراسات موجودة على الحيوانات ورأي خبير مع الأخذ في الاعتبار قيم التوتير السطحي، والذوبان في الماء، ودرجة الغليان، والتطاير، والمواد، بخلاف ما يصنف في الفئة ١، وتبلغ لزوجتها الحركية ≥ 14 مم ^٣ /ث، مقيسة عند ٤٠°س (انظر الملاحظة ٢).	الفئة ٢: المواد الكيميائية التي تسبب قلقاً بسبب افتراض أنها تسبب خطر السمية بالشفط في البشر

الملاحظة ١: من أمثلة المواد المدرجة في الفئة ١ بعض الهيدروكربونات، وزيت التربنتين وزيت الصنوبر.

الملاحظة ٢: مع أخذ ذلك في الحسبان قد تنظر بعض السلطات المختصة في إدراج المواد التالية في هذه الفئة: كحولات أولية - ع التي تتكون من ٣ ذرات كربون على الأقل ولكن مما لا يتجاوز ١٣ ذرة؛ الكحول الأيسوبوتيلي؛ والكيتونات التي تتكون مما لا يتجاوز ١٣ ذرة كربون.

٣-١٠-٣ معايير تصنيف المخاليط

٣-١٠-٣-١ التصنيف عندما تكون البيانات متاحة عن المخلوط بأكمله

يصنف المخلوط في الفئة ١ على أساس أدلة بشرية موثوق بها وذات نوعية جيدة.

٣-١٠-٣-٢ التصنيف عندما لا تكون البيانات متاحة عن المخلوط بأكمله: مبادئ الاستكمال

٣-١٠-٣-١-٢ إذا لم يكن المخلوط نفسه قد اختبر لتعيين سميته بالشفط، ولكن توجد بيانات كافية عن كل من مكوناته المفردة والمخاليط المخترة المشابهة التي تتيح تحديد خطر المخلوط على نحو مناسب، تستخدم تلك البيانات وفقاً لمبادئ الاستكمال التالية. وذلك يكفل أن تستخدم عملية التصنيف البيانات المتاحة إلى أقصى حد ممكن في تعيين مخاطر المخلوط بدون الحاجة إلى إجراء اختبارات إضافية في الحيوانات.

٣-١٠-٣-٢-٢ التخفيف

عند تخفيف مخلوط مختبر بمخفف لا يمثل خطر سمية بالشفط ولا يتوقع أن يؤثر في سمية المكونات الأخرى أو المخلوط، يمكن تصنيف المخلوط المخفف الجديد كمعادل للمخلوط الأصلي المختبر. غير أنه لا ينبغي أن ينخفض تركيز المادة (المواد) السمية بالشفط عن ١٠ في المائة.

٣-١٠-٣-٣ دفعات الإنتاج

يمكن افتراض أن السمية بالشفط لدفعة إنتاج مختبرة من مخلوط ما معادلة بشكل أساسي لسمية دفعة إنتاج أخرى غير مختبرة من المنتج التجاري نفسه، عندما يكون قد أنتجه أو أشرف على إنتاجه الصانع نفسه، ما لم يكون هناك ما يدعو إلى الاعتقاد بأنه يوجد اختلاف كبير أدى إلى تغيير سمية دفعة الإنتاج غير المختبرة كما يظهرها التركيز أو اللزوجة. وفي هذه الحالة، يلزم إجراء تصنيف جديد.

٣-١٠-٣-٤ تركيز المخاليط من الفئة ١

إذا كان مخلوط مختبر مصنفاً في الفئة ١، وازداد تركيز مكوناته المصنفة في الفئة ١، فإن المخلوط غير المختبر الناتج يصنف في الفئة ١ دون إجراء مزيد من الاختبارات.

٣-١٠-٣-٥ الاستكمال داخل فئة سمية واحدة

في حالة وجود ثلاثة مخاليط (ألف وباء وجيم) ذات مكونات متشابهة، وخضع المخلوطان ألف وباء إلى الاختبار ويقعان في فئة السمية ذاتها، والمخلوط جيم غير المختبر يحتوي المكونات ذاتها النشطة من حيث السمية كالمخلوطين ألف وباء، ولكن بتركيزات متوسطة بين تلك المكونات في المخلوطين ألف وباء، يفترض أن يقع المخلوط جيم في فئة السمية ذاتها مثل ألف وباء.

٣-١٠-٣-٦ المخاليط المتشابهة بصورة أساسية

في الحالة التالية:

(أ) وجود مخلوطين: '١' ألف + باء؛

'٢' جيم + باء؛

(ب) تركيز المكون باء هو نفسه بصورة أساسية في المخلوطين؛

(ج) تركيز المكون ألف في المخلوط '١' يساوي تركيز المكون جيم في المخلوط '٢'؛

(د) السمية بالشفط للمكونين ألف وباء متكافئة بصورة أساسية، أي في فئة الخطر نفسها، ولا يتوقع أن يؤثر في السمية بالشفط للمكون باء.

فإذا كان المخلوط '١' أو '٢' قد سبق تصنيفه بالفعل على أساس المعايير المبينة في الجدول ٣-١٠-٣، فإنه يمكن تصنيف المخلوط الآخر في فئة الأخطار ذاتها.

٣-١٠-٣-٣ تصنيف المخاليط عند توفر بيانات عن جميع أو عن بعض مكونات المخلوط

٣-١٠-٣-١ الفئة ١

٣-١٠-٣-٣-١-١ يصنف في الفئة ١ المخلوط الذي يحتوي ≤ 10 في المائة من مكون أو مكونات مصنفة في الفئة ١، ولزوجته الحركية $\geq 20,5$ مم^٢/ث، مقيسة عند ٤٠°س.

٣-١٠-٣-٣-١-٢ في حالة المخلوط الذي ينفصل إلى طبقتين متميزتين أو أكثر، تحتوي إحداها ≤ 10 في المائة من مكون أو مكونات مصنفة في الفئة ١ ولزوجتها الحركية $\geq 20,5$ مم^٢/ث، مقيسة عند ٤٠°س، يصنف المخلوط بأكمله في الفئة ١.

٢-٣-٣-١٠-٣ الفئة ٢

١-٢-٣-٣-١٠-٣ يصنف في الفئة ٢ المخلوط الذي يحتوي ≤ 10 في المائة من مكون أو مكونات مصنفة في الفئة ٢، ولزوجته الحركية ≥ 14 مم^٢/ث، مقيسة عند ٤٠°س.

٢-٢-٣-٣-١٠-٣ لدى تصنيف المخاليط في هذه الفئة، تكون الاستعانة برأي خبير ينظر في التوتر السطحي، والذوبان في الماء، ودرجة الغليان، والتطاير، أمراً حاسماً وبخاصة عندما تكون مواد الفئة ٢ مخلوطة مع الماء.

٣-٢-٣-٣-١٠-٣ في حالة تصنيف المخلوط الذي ينفصل إلى طبقتين متميزتين أو أكثر، تحتوي إحداها ≤ 10 في المائة من مكون أو مكونات مصنفة في الفئة ٢ ولزوجتها الحركية ≥ 14 مم^٢/ث، مقيسة عند ٤٠°س، يصنف المخلوط بأكمله في الفئة ٢.

٤-١٠-٣ تبليغ معلومات الأخطار

١-٤-١٠-٣ ترد الاعتبارات العامة والاعتبارات الخاصة المتعلقة بمتطلبات الوسم تحت عنوان "تبليغ معلومات الأخطار: الوسم" (الفصل ٤-١). ويتضمن المرفق ٢ جداول موجزة عن التصنيف والوسم. ويتضمن المرفق ٣ أمثلة للبيانات والرسوم التخطيطية التحذيرية التي يمكن استخدامها حيثما تسمح السلطات المختصة بذلك. ويعرض الجدول التالي عناصر وسم محددة للمواد والمخاليط التي تصنف باعتبارها تمثل خطر سمية بالشفط بالفئتين ١ و ٢ على أساس المعايير المبينة في هذا الفصل.

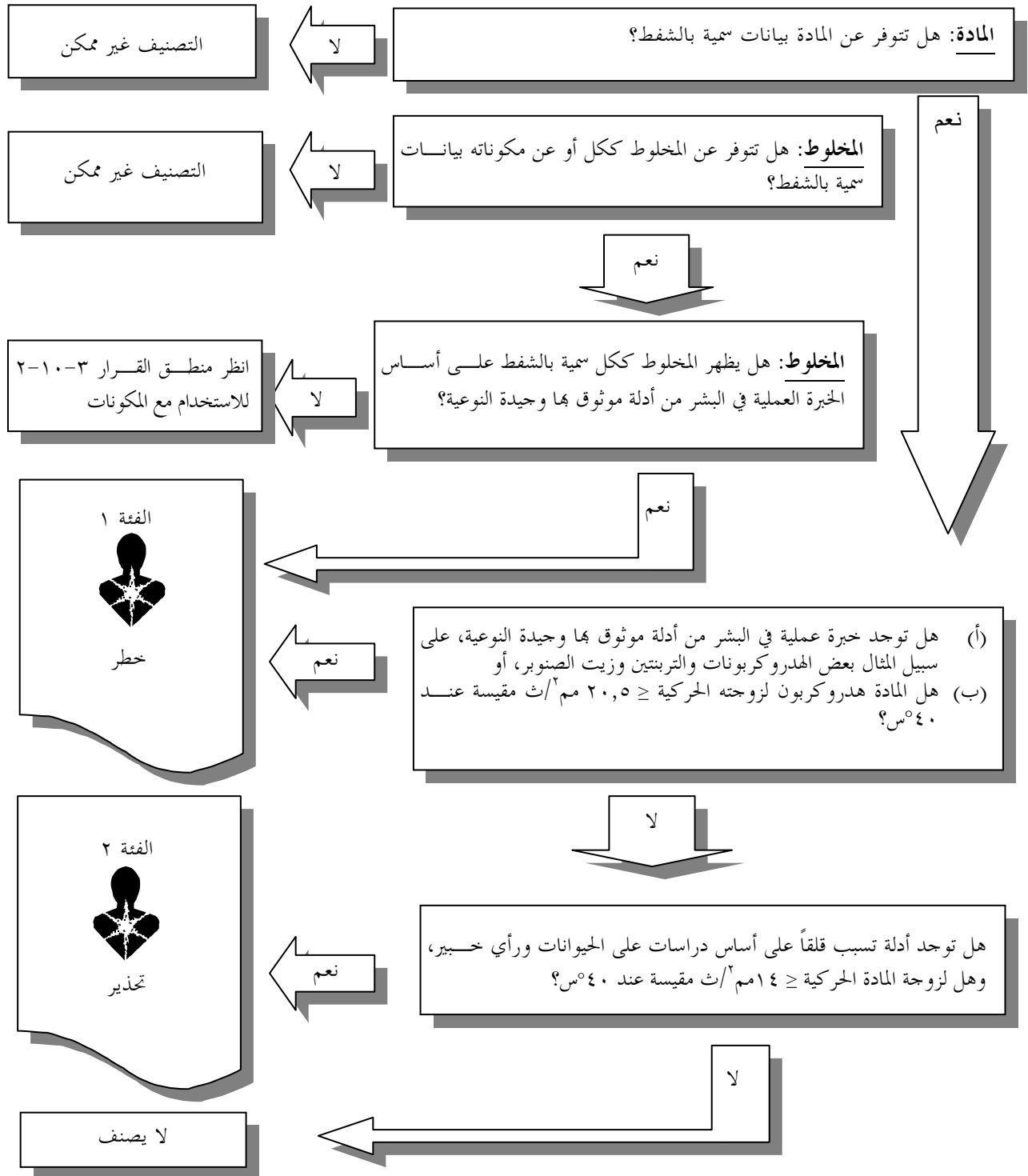
الجدول ٢-١٠-٣: عناصر الوسم للسمية بالشفط

الفئة ٢	الفئة ١	
خطر صحي	خطر صحي	الرمز
تحذير	خطر	كلمة التنبيه
قد يكون ضاراً إذا ابتلع ودخل المسالك الهوائية	قد يكون مميتاً إذا ابتلع ودخل المسالك الهوائية	بيان الخطر

٥-١٠-٣ منطق القرار بشأن السمية بالشفط

لا يمثل منطق القرار التالي جزءاً من النظام المنسق عالمياً وإنما يرد هنا كتوجيه إضافي. ويوصى بشدة بأن يقوم الشخص المسؤول عن التصنيف بدراسة المعايير قبل وأثناء استخدام منطق القرار.

٣-١٠-١-٥ منطبق القرار ٣-١٠-١



(تابع في الصفحة التالية)

٢-٥-١٠-٣ منطبق القرار ٣-١٠-٣

