

# 第 3 部 分

## 健 康 危 險



## 第 3.1 章

### 急性毒性

#### 3.1.1 定义

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

#### 3.1.2 物质分类标准

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

表 3.1.1: 急性毒性危险类别和定义各个类别的急性毒性估计值(ATE)

接触途径	第 1 类	第 2 类	第 3 类	第 4 类	第 5 类
口服 (mg/kg 体重) 见: 注 (a)和(b)	5	50	300	2000	5000 具体标准见 注(g)
皮肤(mg/kg 体重) 见: 注 (a)和(b)	50	200	1000	2000	注(g)
气体 (ppmV) 见: 注 (a)、(b)和(c)	100	500	2500	20000	具体标准见 注(g)
蒸气 (mg/l) 见: 注 (a)、(b)、(c)、(d)和(e)	0.5	2.0	10	20	
粉尘和烟雾 (mg/l) 见: 注 (a)、(b)、(c)和(f)	0.05	0.5	1.0	5	

注: 气体浓度以体积百万分率表示 (ppmV)。

#### 表 3.1.1 注:

- (a) 对物质进行分类的急性毒性估计值(ATE), 可根据已知的 LD<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub> 值推算;
- (b) 混合物中的物质, 其急性毒性估计值(ATE)可根据下列数值推算:
  - (一) 可得到的 LD<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub> 值; 否则
  - (二) 表 3.1.2 中与一个范围试验结果有关的适当换算数值, 或
  - (三) 表 3.1.2 中与一个分类类别有关的适当换算数值;
- (c) 表中的吸入临界值以 4 小时试验接触为基础。根据 1 小时接触产生的现有吸入毒性数据的换算, 对于气体和蒸气, 应除以因子 2, 对于粉尘和烟雾, 应除以因子 4;
- (d) 现已认识到, 一些管理制度可使用饱和蒸气浓度作为附加要素, 以提供特定的健康和安全生产保护。(例如《联合国关于危险货物运输的建议书》);

- (e) 一些物质的试验环境不仅仅是蒸气，而是由液相和气相混合组成。其它物质的试验环境可能由接近气相的蒸气组成。在后一种情况下，分类应以 ppmV 为基础，如下所示：第 1 类(100ppmV)、第 2 类(500ppmV)、第 3 类(2500ppmV)、第 4 类(20000ppmV)。

“粉尘”、“烟雾”和“蒸气”等术语的定义如下：

- (一) 粉尘指物质或混合物的固态粒子悬浮在一种气体中(通常是空气)；
- (二) 烟雾指物质或混合物的液滴悬浮在一种气体中(通常是空气)；
- (三) 蒸气指物质或混合物从其液体或固体状态释放出来的气体形态。

粉尘通常是通过机械工序形成的。烟雾通常是由过饱和蒸气凝结形成的或通过液体的物理剪切作用形成的。粉尘和烟雾的大小通常从小于 1 微米到约 100 微米。

- (f) 应审查粉尘和烟雾值，使之适应经合发组织试验准则将来在产生、维持和测量吸入形式的粉尘和烟雾浓度上的技术限制方面的任何变化；
- (g) 第 5 类的标准旨在识别急性毒性危险相对较低，但在某些环境下可能对易受害人群造成危险的物质。这些物质的口服或皮肤 LD<sub>50</sub> 的范围预计为 2000-5000mg/kg 体重，吸入途径为当量剂量。第 5 类的具体标准为：
- (一) 如果现有的可靠证据表明 LD<sub>50</sub> (或 LC<sub>50</sub>) 在第 5 类的数值范围内，或者其它动物研究或人类毒性效应表明对人类健康有急性影响，那么物质划入此类别。
  - (二) 通过外推、评估或测量数据，将物质划入此类别，但前提是没有充分理由将物质划入更危险的类别，并且：
    - 现有的可靠信息表明对人类有显著的毒性效应；或者
    - 当以口服、吸入或皮肤途径进行试验，剂量达到第 4 类的值时，观察到任何致命性；或者
    - 当进行试验，剂量达到第 4 类的值时，专家判断证实有显著的毒性临床征象，腹泻、毛发竖立或未修饰外表除外；或者
    - 专家判断证实，在其它动物研究中，有可靠信息表明可能出现显著急性效应。

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

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

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

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

3.1.2.5 第 5 类适用于急性毒性相对较低，但在某些环境下可能对易受害人群产生危险的物质。在表 3.1.1 以外，也提供了第 5 类物质的识别标准。这些物质的口服或皮肤 LD<sub>50</sub> 值的范围预



计为 2,000-5,000mg/kg 体重, 吸入接触途径为当量剂量<sup>1</sup>。出于保护动物的考虑, 不应在第 5 类范围内对动物进行试验, 只有在这样的试验结果与保护人类健康直接相关的可能性非常大时, 才应考虑进行这样的试验。

### 3.1.2.6 关于吸入毒性的特别考虑事项

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

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

3.1.2.6.3 蒸气吸入数值旨在用于所有部门的急性毒性分类。运输部门还将化学品的饱和蒸气浓度作为划定化学品的包装组的附加要素。

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

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

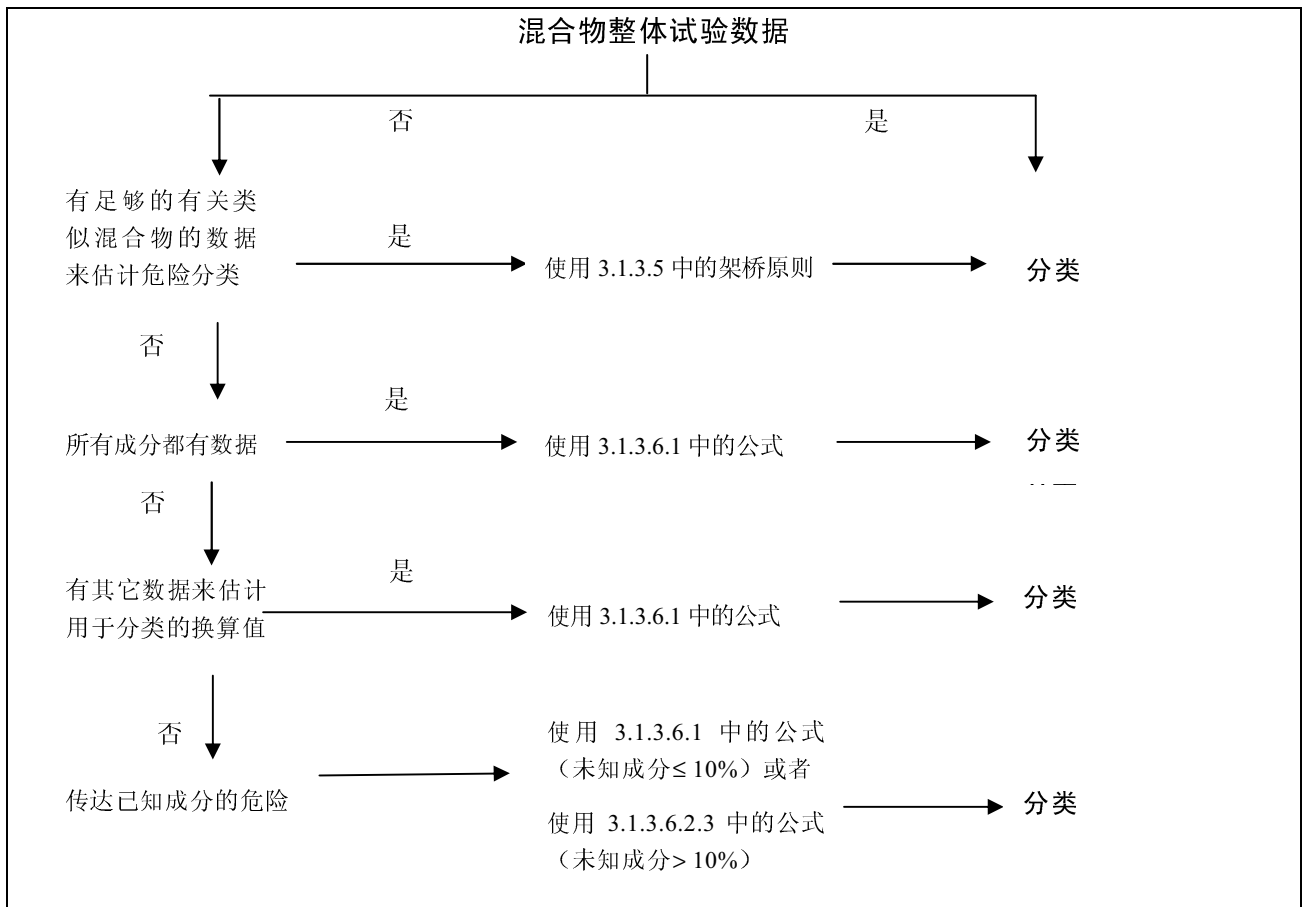
### 3.1.3 混合物分类标准

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

---

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

图 3.1.1: 混合物急性毒性分层分类方法



3.1.3.2 混合物急性毒性的分类，可以对每一种接触途径进行，但如果所有成分都循经一种接触途径(估计或试验确定)，且没有相关证据表明急性毒性循经多种途径，那么只需对该接触途径进行分类即可。如果有相关证据表明毒性有多重接触途径，必须对所有相关的接触途径进行分类。所有掌握的信息均须考虑在内。图标和信号词应反映最严重的危险类别，并应使用所有相关的危险说明。

3.1.3.3 为利用所有现有信息对混合物的危险进行分类，作了某些假设，并酌情应用于分层方法：

- (a) 一种混合物的“相关成分”是浓度 $\geq 1\%$ (固体、液体、粉尘、烟雾和蒸气为重量百分比，气体为体积百分比)的成分，除非有理由怀疑浓度 $< 1\%$ 的成分仍然与混合物的急性毒性分类具有相关性。当对含有被划入第 1 类和第 2 类的成分的未试验混合物进行分类时，这一点更是具有相关性；
- (b) 如果一种已分类混合物被用作另一种混合物的成分，在使用 3.1.3.6.1 和 3.1.3.6.2.3 中的公式计算新混合物的分类时可使用该混合物的实际或推算的急性毒性估计值(ATE)；
- (c) 如果对混合物的所有成分换算得到的急性毒性点估计值均属同一类别，那么混合物即按该类别分类；

- (d) 如果只掌握混合物各成分的范围估计数据(或急性毒性危险类别资料), 在使用 3.1.3.6.1 和 3.1.3.6.2.3 中的公式计算新混合物的分类时, 可根据表 3.1.2 将其换算成点估计值。

表 3.1.2: 试验获得的急性毒性范围数值(或急性毒性危险类别)  
换算成混合物分类公式使用的急性毒性点估计值

接触途径	分类类别或试验获得的急性毒性范围估计值 (见注 1)	换算得到的急性毒性点估计值 (见注 2)
口服 (mg/kg 体重)	0 <第 1 类≤ 5	0.5
	5 <第 2 类≤ 50	5
	50 <第 3 类≤ 300	100
	300 <第 4 类≤ 2000	500
	2000 <第 5 类≤ 5000	2500
皮肤 (mg/kg 体重)	0 <第 1 类≤ 50	5
	50 <第 2 类≤ 200	50
	200 <第 3 类≤ 1000	300
	1000 <第 4 类≤ 2000	1100
	2000 <第 5 类≤ 5000	2500
气体 (ppmV)	0 <第 1 类≤ 100	10
	100 <第 2 类≤ 500	100
	500 <第 3 类≤ 2500	700
	2500 <第 4 类≤ 20000	4500
	第 5 类—见 3.1.2.5 脚注	
蒸气 (mg/l)	0 <第 1 类≤ 0.5	0.05
	0.5 <第 2 类≤ 2.0	0.5
	2.0 <第 3 类≤ 10.0	3
	10.0 <第 4 类≤ 20.0	11
	第 5 类—见 3.1.2.5 脚注	
粉尘/烟雾 (mg/l)	0 <第 1 类≤ 0.5	0.005
	0.05 <第 2 类≤ 2.0	0.05
	0.5 <第 3 类≤ 10.0	0.5
	1.0 <第 4 类≤ 20.0	1.5
	第 5 类—见 3.1.2.5 脚注	

注: 气体浓度以体积百万分率表示(ppmV)。

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

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

#### 3.1.3.4 整体有可用急性毒性试验数据的混合物的分类

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

### 3.1.3.5 整体无可用急性毒性试验数据的混合物的分类：架桥原则

3.1.3.5.1 如果没有对混合物本身进行试验，确定其急性毒性，但对混合物的单个成分和已试验过的类似混合物均已掌握充分数据，足以适当确定该混合物的危险特性，那么将根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程尽可能地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

#### 3.1.3.5.2 稀 释

如果做过试验的混合物用稀释剂进行稀释，稀释剂的毒性分类与原始成分中毒性最低的相等或比它更低，且该稀释剂不会影响其他成分的腐蚀性/刺激性，那么经稀释的新混合物可划为与原做过试验的混合物相等的类别。也可使用 3.1.3.6.1 所述公式。

#### 3.1.3.5.3 产品批次

混合物已作过试验的一个生产批次的毒性，可以认为实际上与同一制造商生产的或在其控制下生产的同一商业产品的另一个未经试验的产品批次的毒性相同，除非有理由认为，未试验产品批次的毒性有显著变化。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

#### 3.1.3.5.4 高毒性混合物的浓度

已作过试验的混合物被划为第 1 类，如果该混合物中属于第 1 类的成分浓度增加，则产生的未经试验的混合物仍划为第 1 类，无需另作试验。

#### 3.1.3.5.5 一种毒性类别内的内推法

三种成分完全相同的混合物(A、B 和 C)，混合物 A 和混合物 B 经过测试，属同一毒性类别，而混合物 C 未经测试，但含有与混合物 A 和混合物 B 相同的毒素活性成分，且其毒素活性成分的浓度与混合物 A 和混合物 B 中的浓度十分接近，则混合物 C 应与 A 和 B 属同一类别。

#### 3.1.3.5.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

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

如果混合物(一)或(二)已经根据试验数据分类，那么另一混合物可以划为相同的危险类别。

### 3.1.3.5.7 烟雾剂

如果加入的气雾发生剂并不影响混合物喷射时的毒性，那么这种气雾形式的混合物可划为与业已经过试验的非雾化形式的混合物的口服和皮肤毒性相同的危险类别。雾化混合物的吸入毒性分类应单独考虑。

### 3.1.3.6 基于混合物成分的混合物分类(加和性公式)

#### 3.1.3.6.1 所有成分都有可用数据

为确保混合物分类准确，并且确保所有制度、部门和类别只进行一次计算，应如下考虑成分的急性毒性估计值(ATE):

- (a) 考虑具有属于统一分类制度任一急性毒性类别的已知急性毒性的成分；
- (b) 不考虑没有急性毒性的成分(例如水、糖)；
- (c) 如果掌握的数据来自极限剂量试验(对于表 3.1.1 中的适当接触途径，处于第 4 类的上限)且不显示急性毒性，可不考虑该成分。

属于本段范围的成分，可认为是急性毒性估计值(ATE)已知的成分。如何在以下等式中正确应用已知数据，见表 3.1.1 的注 (b) 和第 3.1.3.3 段，以及第 3.1.3.6.2.3 段。

根据下面公式，从所有相关成分的 ATE 值通过计算来确定混合物的口服、皮肤或吸入毒性 ATE:

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

这里：

$$C_i = \text{成分 } i \text{ 的浓度}$$

$$n \text{ 个成分, 并且 } i \text{ 从 } 1 \text{ 到 } n$$

$$ATE_i = \text{成分 } i \text{ 的急性毒性估计值}$$

#### 3.1.3.6.2 混合物的一种或多种成分没有可用数据

3.1.3.6.2.1 在混合物有一个别成分没有 ATE，但有如下所列的可用信息可以提供推算的换算值的情况下，可以使用 3.1.3.6.1 中的公式。

这可包括对以下各项的评估：

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

<sup>2</sup> 如果不掌握混合物所含成分每种接触途径的急性毒性数据，急性毒性估计值可从已知的数据外推得到，并应用于相关的途径(见 3.1.3.2)。然而主管当局可要求对具体途径进行试验。在这种情况下，应根据主管当局的要求，对该接触途径进行分类。

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

3.1.3.6.2.2 如果混合物中有浓度≥1%的成分无任何对分类有用的信息，那么可推断该混合物没有确定的急性毒性估计值。在这种情况下，应该只根据已知成分对混合物进行分类，并另外说明，混合物的 x%由毒性未知的成分组成。

3.1.3.6.2.3 如果急性毒性未知的成分的总浓度≤ 10%，那么应使用 3.1.3.6.1 中的公式。如果毒性未知的成分的总浓度>10%，那么 3.1.3.6.1 中的公式应按未知成分的总百分比作如下调整校正：

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

### 3.1.4 危险公示

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

表 3.1.3: 急性毒性的标签要素

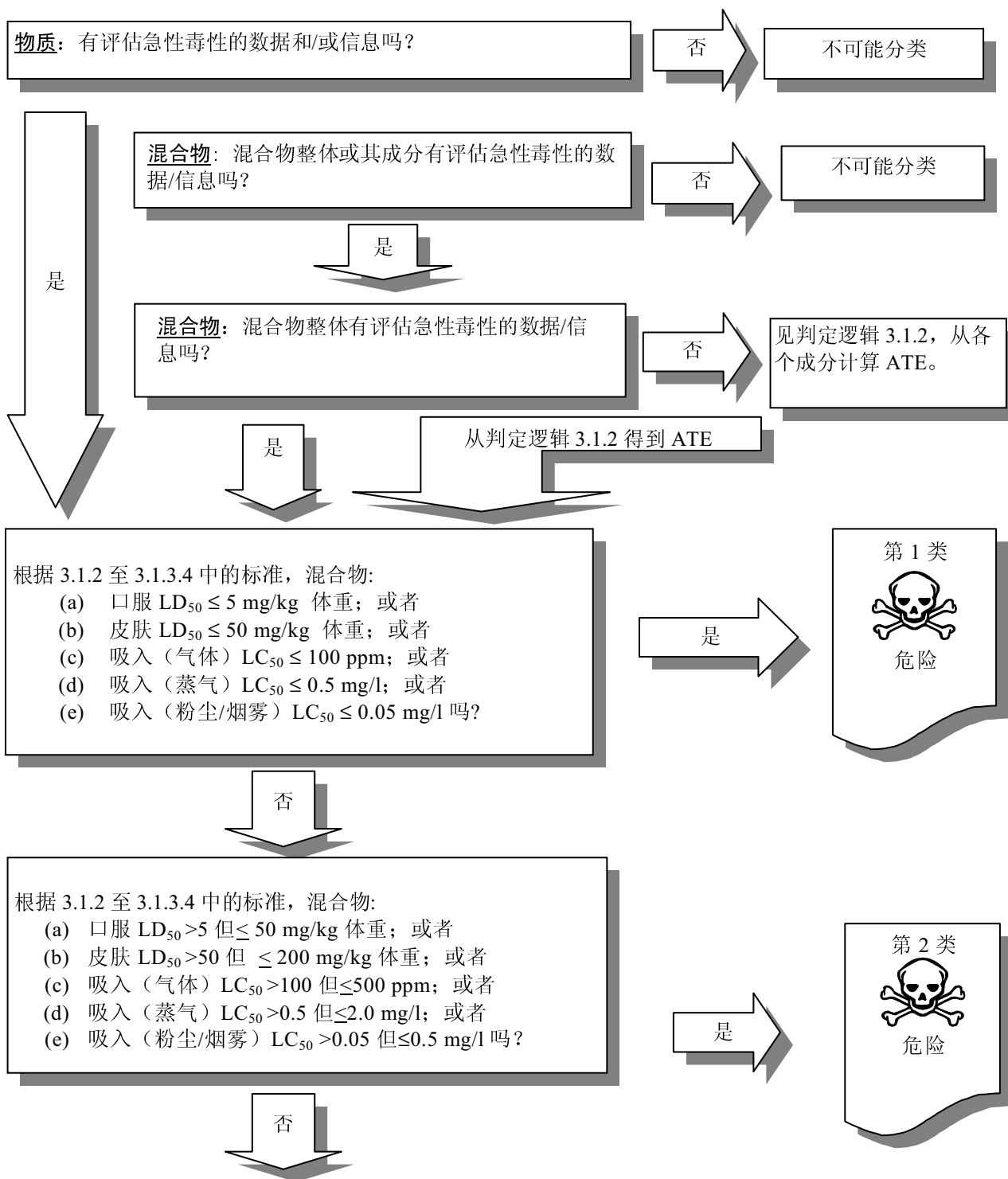
	第 1 类	第 2 类	第 3 类	第 4 类	第 5 类
符号	骷髅和交叉骨	骷髅和交叉骨	骷髅和交叉骨	感叹号	无符号
信号词	危险	危险	危险	警告	警告
危险说明： --口服	吞咽致命	吞咽致命	吞咽会中毒	吞咽有害	吞咽可能有害
--皮肤	皮肤接触致命	皮肤接触致命	皮肤接触会中毒	皮肤接触有害	皮肤接触可能有害
--吸入 见注	吸入致命	吸入致命	吸入会中毒	吸入有害	吸入可能有害

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

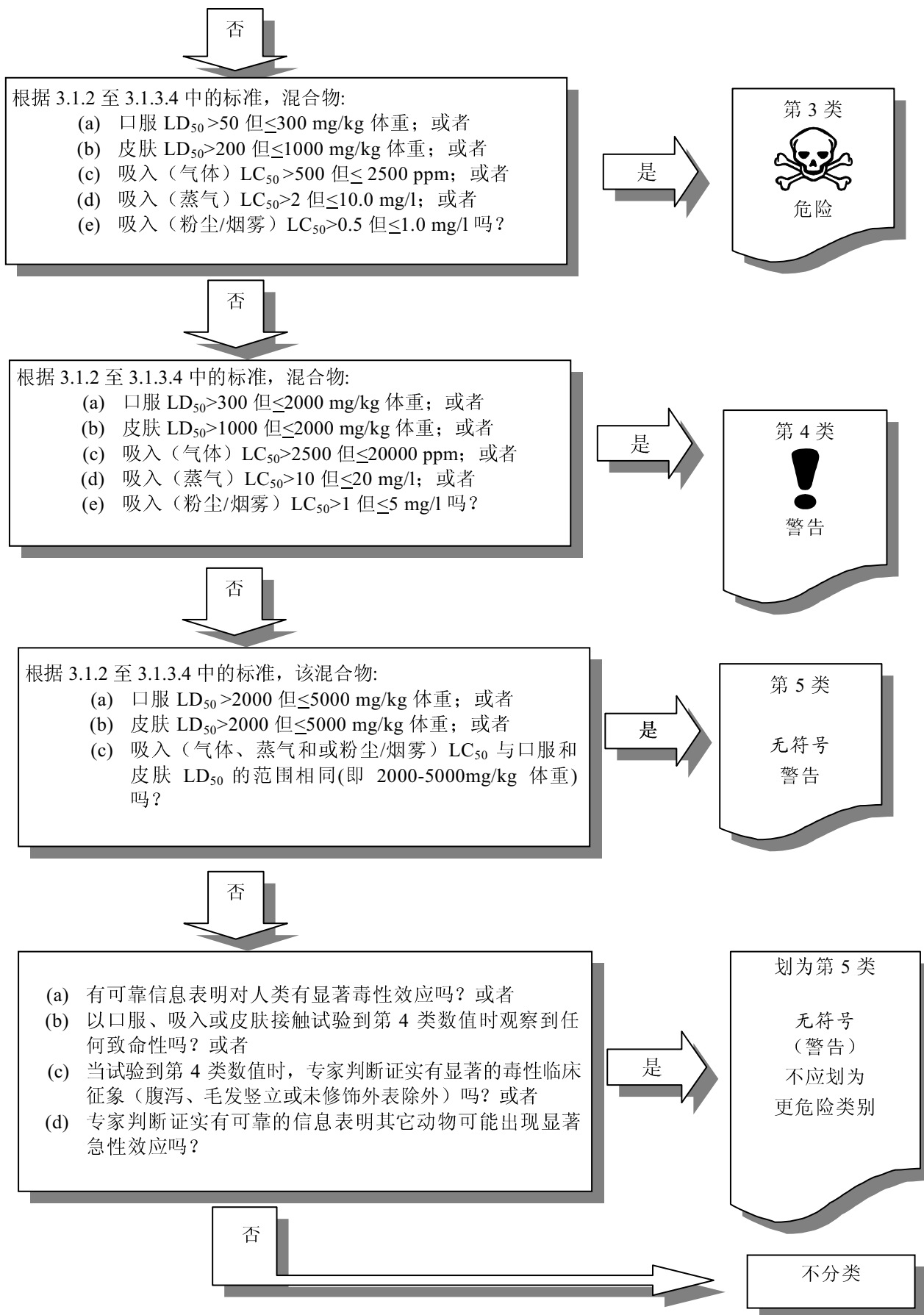
### 3.1.5 判定逻辑

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

3.1.5.1 急性毒性判定逻辑 3.1.1



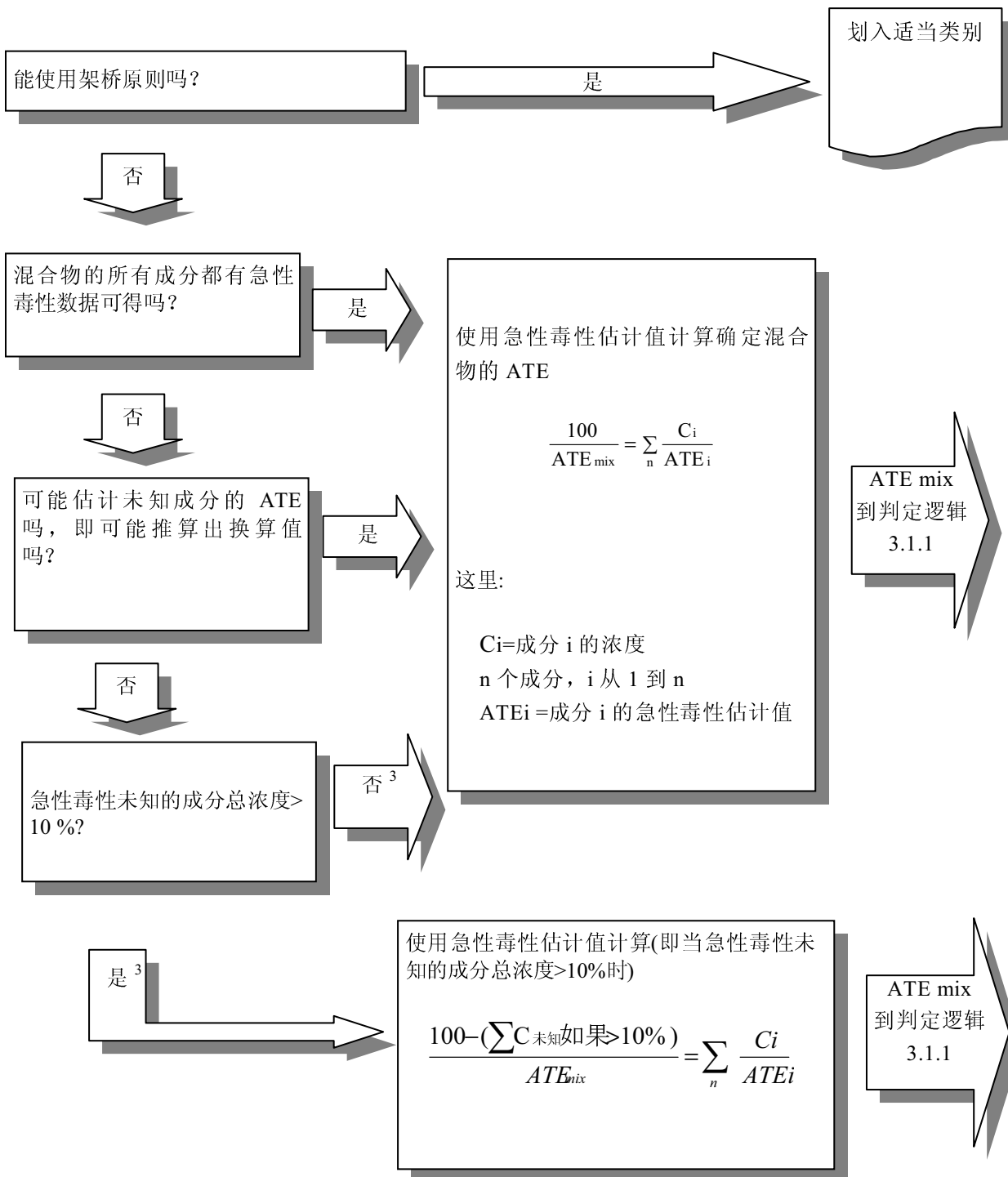
(接下页)



(接下页)



3.1.5.2 急性毒性判定逻辑 3.1.2(见 3.1.3.5 和 3.1.3.6 的标准)



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



## 第 3.2 章

### 皮肤腐蚀/刺激

#### 3.2.1 定义

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

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

#### 3.2.2 物质分类标准

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

3.2.2.2 在试验之前确定物质的腐蚀和刺激潜力时，应考虑多种因素。固态物质(粉末)变湿时或与湿皮肤或粘膜接触时可能变成腐蚀物或刺激物。首先应对包括单次或重复接触在内的现有人类经验和数据以及动物观察和数据进行分析，因为它们提供了与皮肤效应直接相关的信息。在一些情况下，可能从结构上相关的化合物得到足够的信息供做出分类决定。同样，诸如  $\leq 2$  和  $\geq 11.5$  这样的极限 pH 值可能表明有皮肤效应，特别是在缓冲能力已知时，尽管关联性并不完全。一般来说，这样的试剂会对皮肤产生显著的效应。如果一种物质通过皮肤接触途径显示很高的毒性，那么皮肤刺激/腐蚀研究可能不可行，因为所施用的试验物质的数量会大大超过中毒剂量，并因此而导致动物死亡。如果在急性毒性研究中观察皮肤刺激/腐蚀效应，而且一直观察到极限剂量，那么就不需要另外进行试验，只要所使用的稀释物和试验的物种是等效的。也可以使用已证明有效并得到公认的体外替代试验来帮助作出分类决定。

在确定是否需要进行体内皮肤刺激试验时，应使用化学品的所有可得的上述信息。虽然从一层内的单一参数评估中可能获得信息(见 3.2.2.3)，例如，有极限 pH 值的苛性碱应视为皮肤腐蚀剂，但考虑现有的全部信息并确定整体证据权重仍然很有价值。当只能得到一些参数而不是所有参数的信息时，尤其如此。一般来说，第一重点应放在现有人类经验和数据上，其次是动物经验和试验数据，再次是其它来源的信息，但具体情况具体对待也是必要的。

3.2.2.3 鉴于某些情况下并不是所有的要素都相关，应酌情考虑使用分层方法来评估原始信息(图 3.2.1)。

---

<sup>1</sup> 这是本文件的工作定义。

图 3.2.1: 皮肤腐蚀和刺激潜力的分层试验和评估

步骤	参数	结果	结论
<b>1a</b>	现有人类或动物经验 <sup>(f)</sup>	→ 腐蚀性	→ 划为腐蚀物 <sup>(a)</sup>
	↓ 无腐蚀性或无数据		
<b>1b</b>	现有人类或动物经验 <sup>(f)</sup>	→ 刺激性	→ 划为刺激物 <sup>(a)</sup>
	↓ 无刺激性或无数据		
<b>1c</b>	现有人类或动物经验	→ 无腐蚀性或刺激性	→ 不进行进一步的试验, 不分类
	↓ 无数据		
<b>2a</b>	结构—活性关系	→ 腐蚀性	→ 划为腐蚀物 <sup>(a)</sup>
	↓ 无腐蚀性或无数据		
<b>2b</b>	结构—活性关系	→ 刺激性	→ 划为刺激物 <sup>(a)</sup>
	↓ 无刺激性或无数据		
<b>3</b>	有缓冲作用的 pH 值 <sup>(b)</sup>	→ pH ≤ 2 或 ≥ 11.5	→ 划为腐蚀物 <sup>(a)</sup>
	↓ 无极限 pH 值或无数据		
<b>4</b>	现有动物皮肤数据表明 无需进行动物试验 <sup>(c)</sup>	→ 是	→ 可能不进一步试验, 可认为是腐蚀物/刺激物
	↓ 无迹象或无数据		
<b>5</b>	有效、被认可的体外皮 肤腐蚀试验 <sup>(d)</sup>	→ 阳性反应	→ 划为腐蚀物 <sup>(a)</sup>
	↓ 阴性反应或无数据		
	↓		

(接下页)

图 3.2.1(续): 皮肤腐蚀和刺激潜力的分层试验和评估

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

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

### 3.2.2.4 腐 蚀

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

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

表 3.2.1：皮肤腐蚀类别和子类别<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> 有关使用人类数据的问题，见第 3.2.2.1 段和第 1.3 章(第 1.3.2.4.7 段)。

### 3.2.2.5 刺 激

3.2.2.5.1 表 3.2.2 提供了单一的刺激物类别，该类别

- (a) 在现有分类中属于中等灵敏度；
- (b) 确认一些试验物质可能产生持续整个试验时间的效应；而且
- (c) 确认动物在一项试验中的反应可能变化相当大。提供了一个附加轻微刺激物类别，供希望有一种以上皮肤刺激物类别的管理当局使用。

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

3.2.2.5.3 动物刺激反应在一次试验内可能变化相当大，就像在腐蚀试验中那样。另有一个刺激标准适用于出现显著刺激反应，但低于阳性试验结果的平均分标准的情况。例如，如果在三只试验动物中至少有 1 只在整个研究中出现非常高的平均分，包括病变持续到正常 14 天的观察期结束时，那么试验物质可以被划为刺激物。其它反应也可能符合该标准。但是，应确保出现的反应是化学品接触的结果。增加这一标准会提高分类制度的灵敏度。

3.2.2.5.4 表中给出了使用动物试验结果的单一刺激物类别(第 2 类)。管理当局(例如农药)也可以使用严重性较低的轻微刺激物类别(第 3 类)。有几项标准将这两个类别区分开来(表 3.2.2)。它们的主要区别在于皮肤反应的严重程度。刺激物类别的主要标准是至少 2 只试验动物的平均分

值  $\geq 2.3$  和  $\leq 4.0$ 。对于轻微刺激物类别，至少 2 只试验动物的平均分临界值为  $\geq 1.5$  和  $< 2.3$ 。刺激物类别中的试验物质将被排除在轻微刺激物类别之外。

表 3.2.2: 皮肤刺激物类别<sup>a</sup>

类 别	标 准
刺激物 (第 2 类) (适用于所有管理当局)	(1) 三只试验动物中至少有两只试验动物在斑片除掉之后 24、48 和 72 小时，或者如果反应延迟在皮肤反应开始后连续 3 天的红斑或水肿分级平均值 $\geq 2.3$ 和 $\leq 4.0$ ；或者 (2) 炎症在至少两只动物中持续到正常 14 天观察期结束，特别考虑到脱发(有限区域)、过度角化、过度增生和脱皮；或者 (3) 在一些情况下，不同动物的反应有明显的不同，单有一只动物有非常明确的与化学品接触有关的阳性效应，但低于上述标准。
轻微刺激物 (第 3 类)(只适用于一些管理当局)	三只试验动物中至少有两只试验动物在 24、48 和 72 小时，或者如果反应延迟在皮肤反应开始后连续 3 天的红斑/焦痂或水肿分级平均值 $\geq 1.5$ 和 $< 2.3$ (当不包括在上述刺激物类别中时)。

<sup>a</sup> 有关使用人类数据的问题，见第 3.2.2.1 段和第 1.3 章(第 1.3.2.4.7 段)。

### 3.2.3 混合物分类标准

#### 3.2.3.1 拥有混合物整体数据时的混合物分类

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

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

#### 3.2.3.2 不拥有混合物整体数据时的混合物分类：架桥原则

3.2.3.2.1 如果混合物本身并没有进行过确定其皮肤刺激性/腐蚀性的试验，但对混合物的单个成分和已做过试验的类似混合物均已掌握充分数据，足以适当确定该混合物的危险特性，那么将根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

#### 3.2.3.2.2 稀 释

如果混合物用腐蚀性/刺激性分类与腐蚀性/刺激性最小的原始成分相等或比它更低的稀释剂进行稀释，而且该稀释剂不会影响其它成分的腐蚀性/刺激性，那么新混合物可划为与原始混合物相等的类别。也可使用 3.2.3.3 所述方法。

### 3.2.3.2.3 产品批次

混合物已做过试验的一个生产批次的刺激性/腐蚀性，可以认为实际上与同一制造商生产的或在其控制下生产的同一商业产品的另一个未经试验的产品批次的刺激性/腐蚀性相同，除非有理由认为，未试验产品批次的毒性有显著变化。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

### 3.2.3.2.4 最高腐蚀物/刺激物类别的混合物浓度

如果划为最高腐蚀物子类别的试验混合物是浓缩物，那么浓度更大的未做过试验的混合物应划为最高腐蚀物子类别，而无需另做试验。如果划为最高皮肤刺激物类别的试验混合物是浓缩物，并且不含腐蚀性成分，那么浓度更大的未做过试验的混合物应划为最高刺激物类别，而无需另做试验。

### 3.2.3.2.5 一种毒性类别内的内推法

三种成分完全相同的混合物(A、B和C)，混合物A和混合物B经过测试，属同一刺激性/腐蚀性毒性类别，而混合物C未经测试，但含有与混合物A和混合物B相同的毒素活性成分，且其毒素活性成分的浓度介于混合物A和混合物B的浓度之间，则可假定混合物C与A和B属同一刺激性/腐蚀性类别。

### 3.2.3.2.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

- (a) 两种混合物： (一) A + B；  
(二) C + B；
- (b) 成分B的浓度在两种混合物中基本相同；
- (c) 混合物(一)中成分A的浓度等于混合物(二)中成分C的浓度；
- (d) 已有A和C的刺激性/腐蚀性数据，并且这些数据实质上相同，即它们属于相同的危险类别，而且预计不会影响B的毒性。

如果混合物(一)或(二)已经根据试验数据分类，那么另一混合物可以划为相同的危险类别。

### 3.2.3.2.7 烟雾剂

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

## 3.2.3.3 拥有混合物的所有成分数据或只有一些成分数据时的混合物分类

3.2.3.3.1 为利用所有现有数据对混合物的皮肤刺激/腐蚀危险进行分类，作了如下假设，并酌情应用于分层方法：

一种混合物的“相关成分”是浓度  $\geq 1\%$ (固体、液体、粉尘、烟雾和蒸气为重量百分比，气体为体积百分比)的成分，除非认为(例如，就腐蚀性成分而言)浓度  $< 1\%$ 的成分可能仍然与混合物的皮肤刺激/腐蚀分类具有相关性。

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



度加和超过临界值/浓度极限值时，该混合物划为腐蚀物或刺激物。

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

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

3.2.3.3.5 有时，可靠证据可能显示，一种成分的皮肤腐蚀性/刺激性在浓度高于表 3.2.3 和 3.2.4 所述一般浓度临界值时并不明显。在这种情况下，可以根据这些数据对混合物分类(另见“危险物质和混合物分类—临界值/浓度极限值的使用”(1.3.3.2))。有时，如果预计一种成分的皮肤腐蚀性/刺激性在浓度高于表 3.2.3 和 3.2.4 所述一般浓度临界值时不会明显，则可以考虑对混合物进行试验。在这种情况下，应使用 3.2.3.1.4 所述和图 3.2.1 所示的分层证据权重方法。

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

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

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

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

表 3.2.4: 使混合物划为皮肤危险物的不适用加和性方法的混合物成分浓度

成分:	浓度:	混合物划为皮肤
pH 值 $\leq 2$ 的酸	$\geq 1\%$	第 1 类
pH 值 $\geq 11.5$ 的碱	$\geq 1\%$	第 1 类
不适用加和性方法的其它腐蚀物(第 1 类)成分	$\geq 1\%$	第 1 类
不适用加和性方法的其它刺激物(第 2/3 类)成分, 包括酸和碱	$\geq 3\%$	第 2 类

### 3.2.4 危险公示

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

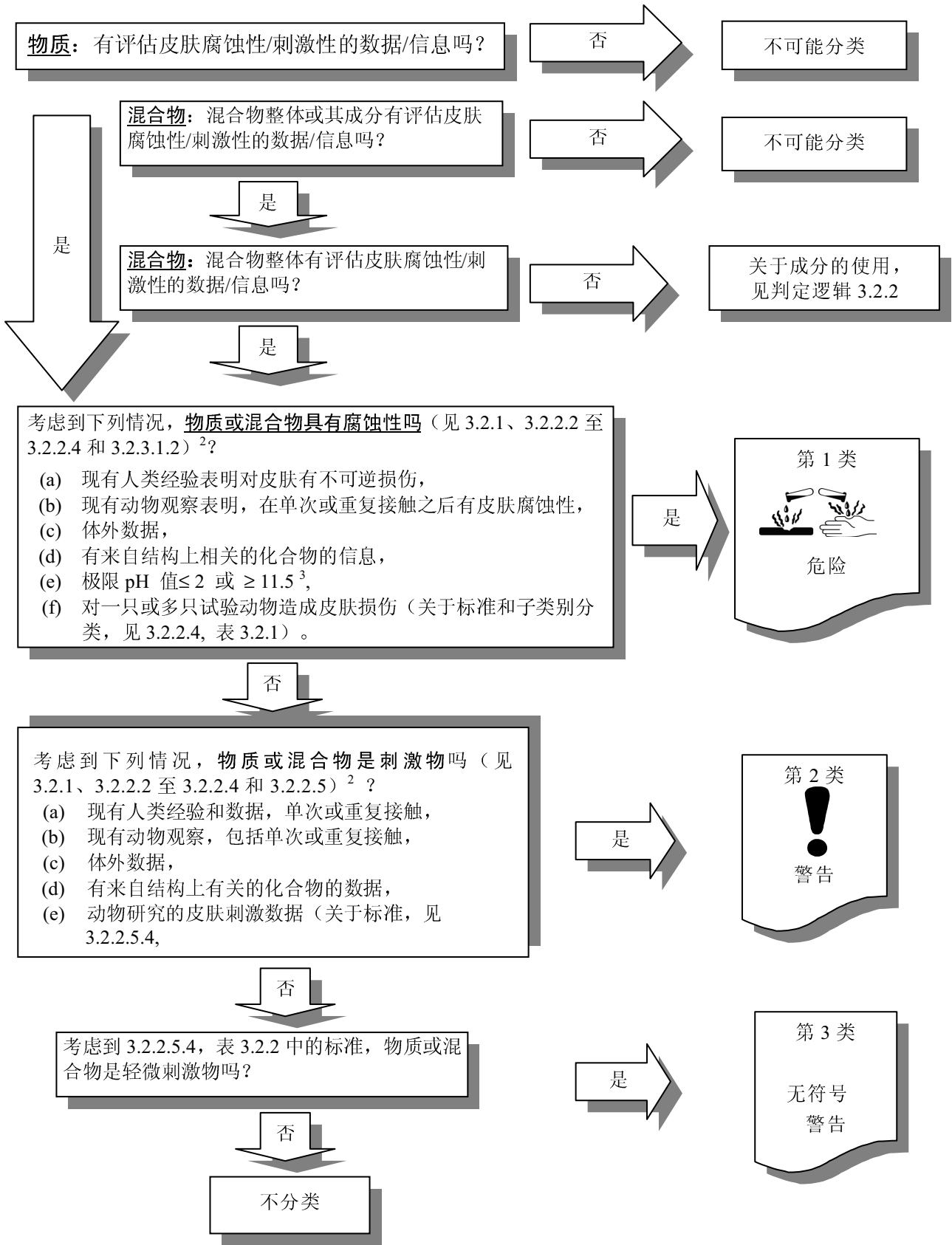
表 3.2.5: 皮肤腐蚀物/刺激物的标签要素

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

### 3.2.5 判定逻辑

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

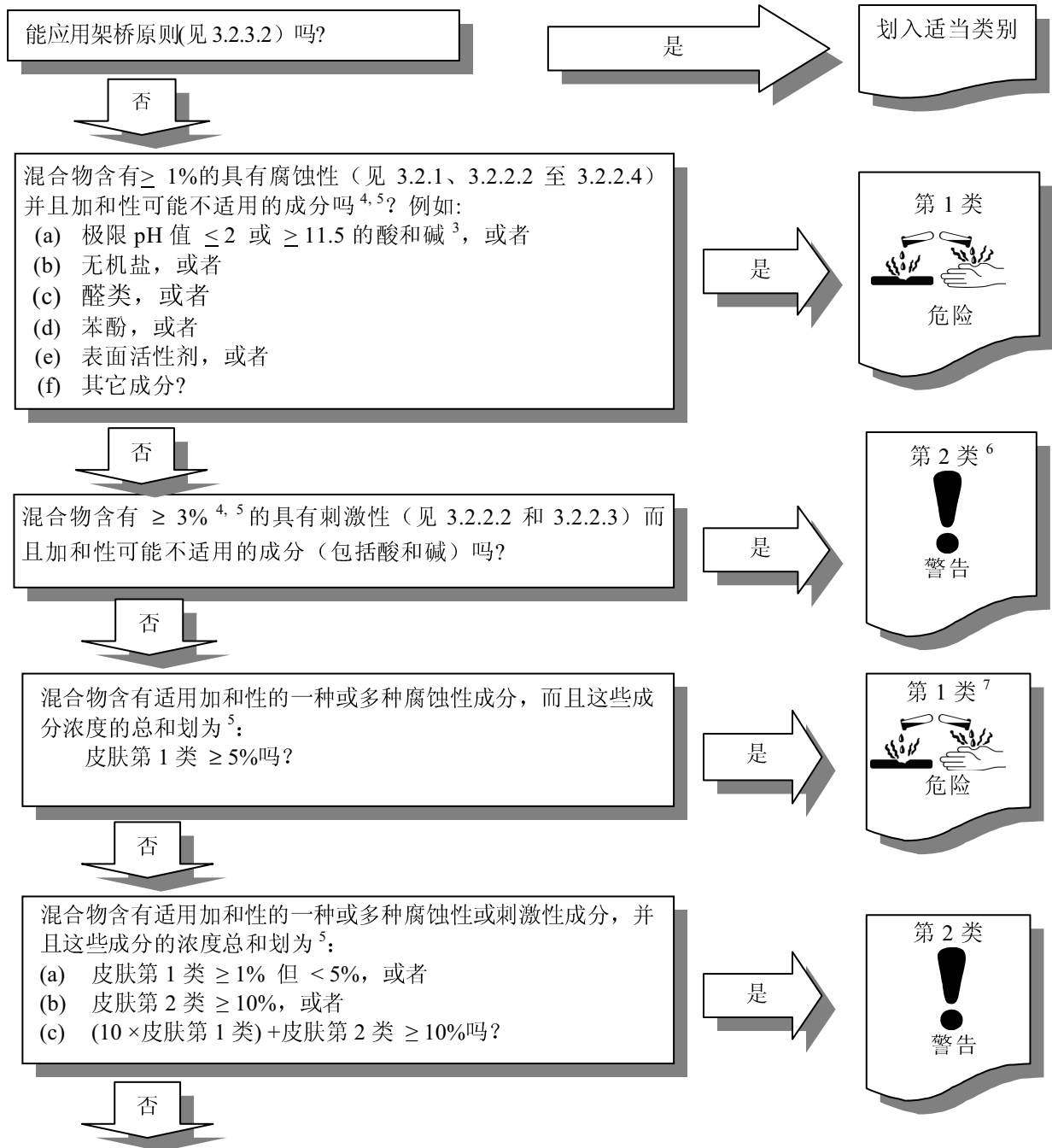
3.2.5.1 皮肤腐蚀物/刺激物判定逻辑 3.2.1:



<sup>2</sup> 图 3.2.1 载有详细的试验和评估办法。

<sup>3</sup> 如果适当, 也考虑酸/碱保留能力。

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



(接下页)

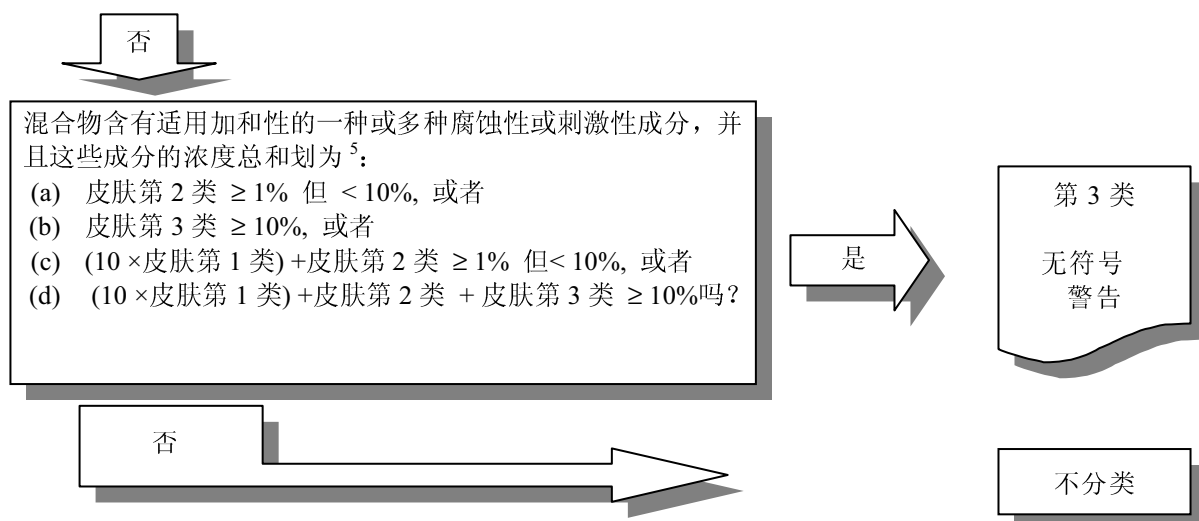
<sup>3</sup> 如果适当, 也考虑酸/碱保留能力。

<sup>4</sup> 或者相关成分 < 1%, 见 3.2.3.3.1。

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

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

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



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



## 第 3.3 章

### 严重眼损伤/眼刺激

#### 3.3.1 定义

严重眼损伤是在眼前部表面施加试验物质之后，造成在施用 21 天内并不完全可逆的眼部组织损伤，或严重的实际视觉衰退。<sup>1</sup>

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

#### 3.3.2 物质分类标准

3.3.2.1 应使用分层试验和评估方案，将已知的有关严重视觉组织损伤和眼刺激的信息(包括以往人类或动物经验方面的数据)，以及对结构-活性关系的考虑和有效的体外试验结果结合起来，以避免不必要的动物试验。

3.3.2.2 对眼刺激和严重眼损伤的分类建议包括业已统一并由所有管理当局使用的要素，以及只有一些管理当局(例如对农药进行分类的管理当局)将使用的任择子类别。

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

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

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

3.3.2.5 在确定是否需要进行体内眼刺激试验时，应使用物质的所有可得的上述信息。虽然从一层内的单一参数评估中可能获得信息(例如，有极限 pH 值的苛性碱应视为局部腐蚀物)，但考虑现有的全部信息并确定整体证据权重仍然很有价值。当只能得到一些参数而不是所有参数的信息时，尤其如此。一般来说，第一重点应放在考虑到有关物质的人类经验的专家判断上，其次是皮肤刺激试验结果和经充分证实有效的替代方法的结果。应尽可能避免用腐蚀性物质进行动物试验。

3.3.2.6 考虑到在某些情况下，并不是所有的要素都相关，因此，应酌情考虑使用分层方法来评估原始信息。在瑞典苏纳召开的一次专题研讨会期间，各国家(国际)动物试验替代方法测定中心和委员会提出了各种建议，这些建议推动了图 3.3.1 所述分层方法的发展。<sup>2</sup>

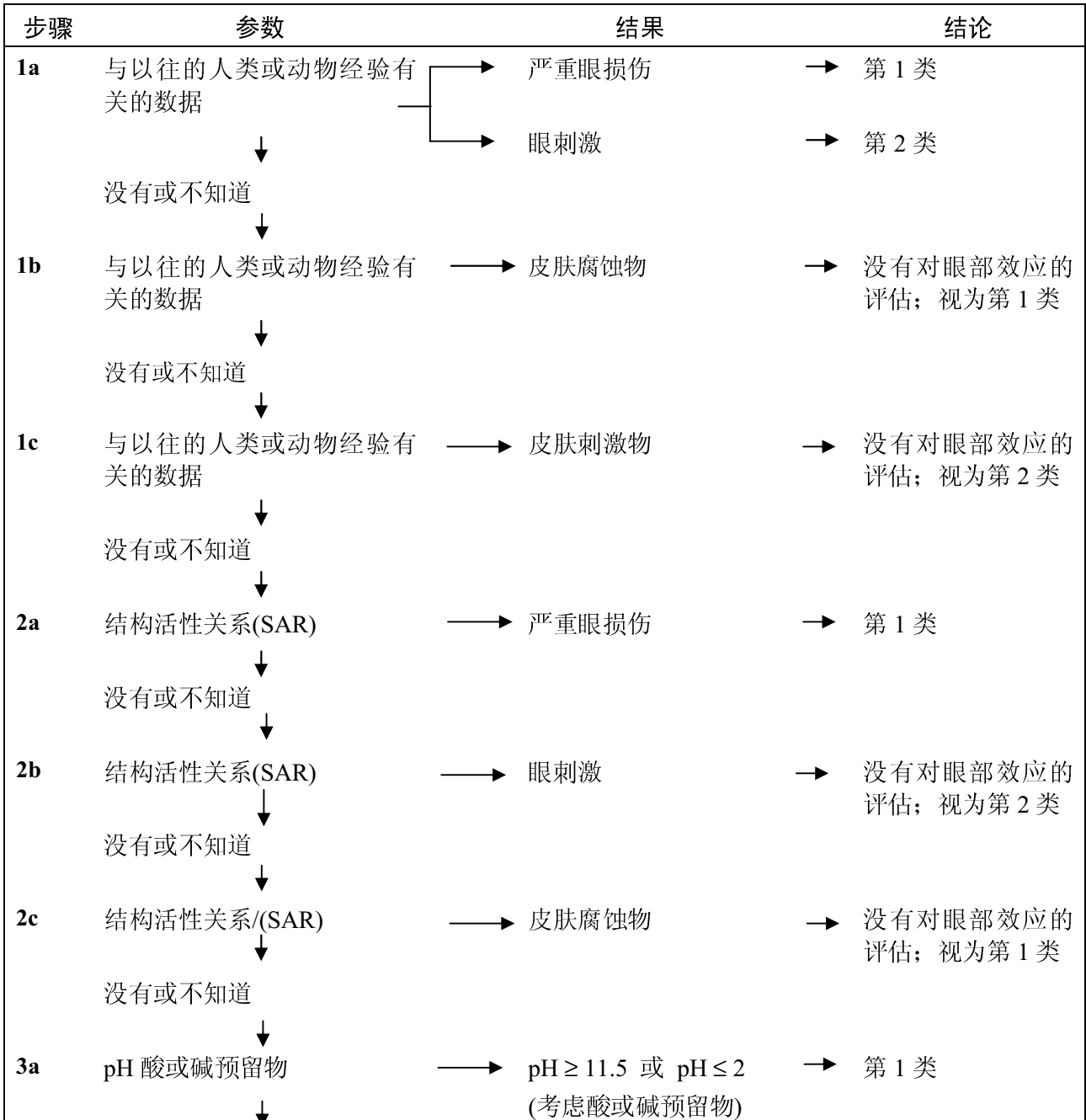
---

<sup>1</sup> 这是本文件的工作定义。

<sup>2</sup> 经合组织(1996)。经合组织关于统一替代性毒理学试验方法之测定和认可标准讲习班的最后报告。

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

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



(接下页)



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

步骤	参数	结果	结论
3b	2 < pH < 11.5 (没有缓冲潜力)		
	↓		
4	其它信息表明物质是皮肤腐蚀物	→ 是	→ 没有对眼部效应的评估; 视为第 1 类
	↓		
	否		
	↓		
5	有有效的体外试验来评估严重眼损伤吗?	→ 否	→ 接步骤 6
	↓		
5a	严重眼刺激体外试验	→ 严重眼损伤	→ 第 1 类
	↓		
	不是严重眼刺激物		
	↓		
6	有有效的眼刺激体外试验吗?	→ 否	→ 但严重眼刺激体外试验是阴性 → 没有任何体外试验
	↓		
	是		
	↓		
6a	体外眼刺激试验	→ 眼刺激物	→ 第 2 类
	↓		
	没有眼刺激性质的迹象		
	↓		
7	用试验方法评估皮肤腐蚀的可能性(见皮肤刺激/腐蚀试验策略)	→ 皮肤腐蚀物	→ 没有对眼部效应的评估; 视为第 1 类
	↓		
	无腐蚀性		
	↓		
8	1 只兔子眼部试验	→ 严重眼损伤	→ 第 1 类
	↓		
	无严重损伤		
	↓		
9	另外 1 只或 2 只兔子	→ 眼刺激物	→ 第 2 类
	↓		
	不是眼刺激物	→ 不是眼刺激物	→ 不分类

## 图 3.3.1 注释

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

## 3.3.2.8 对眼部的不可逆效应/严重的眼损伤(第 1 类)

对可能严重损伤眼部的物质采用统一的统一危险类别。该危险类别—第 1 类(不可逆的眼部效应)—包括以下所列标准。这些观察包括在试验期间的任何时候观察到动物 4 级角膜病变和其

它严重反应(例如角膜破损), 以及持续的角膜混浊、染料物质造成角膜褪色、粘着现象、角膜翳、干扰虹膜功能或损坏视力的其它效应。在这方面, 持续病变是指在正常 21 天的观察期内不能完全可逆病变。危险分类: 第 1 类也包括满足在兔子德莱兹眼部试验中检测到角膜混浊  $\geq 3$  或虹膜炎  $> 1.5$  标准的物质, 因为像这样的严重病变通常不会在 21 天的观察期内发生逆转。

表 3.3.1: 不可逆眼部效应类别<sup>a</sup>

第 1 类眼刺激物(不可逆眼部效应)是出现如下情况的试验物质:

- (a) 至少在一只动物的角膜、虹膜或结膜上产生效应, 这样的效应在正常 21 天观察期内不会逆转或不完全可逆; 和/或
- (b) 三只试验动物中至少有两只出现阳性反应:
  - (一) 角膜混浊  $\geq 3$ ; 和/或
  - (二) 虹膜炎  $> 1.5$

它们是按在试验物质施加之后 24、48 和 72 小时的分级的平均值计算的。

<sup>a</sup> 第 1.1 章 1.1.2.5 段(c) “目的、范围和适用” 和第 1.3 章 1.3.2.4.7 段 “危险物质和混合物分类”, 论述了有关人类数据的使用问题。

### 3.3.2.9 对眼部的可逆效应(第 2 类)

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

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

表 3.3.2: 可逆眼部效应类别

眼刺激物第 2A 类(眼刺激)是出现下列情况的试验物质:

- (a) 三只试验动物中至少有两只出现阳性反应:
  - (一) 角膜混浊  $\geq 1$ ; 和/或
  - (二) 虹膜炎  $\geq 1$ ; 和/或
  - (三) 结膜充血  $\geq 2$ ; 和/或
  - (四) 结膜水肿(结膜水肿)  $\geq 2$

它们是按在试验物质施加之后 24、48 和 72 小时的分级的平均分计算的, 并且在正常 21 天观察期内完全可逆。

在本类别范围内, 如以上所列效应在 7 天观察期内完全可逆, 则眼刺激物被认为是轻微眼刺激物(第 2B 类)。

对于不同动物的反应存在显著不同的物质, 在确定分类时可以考虑该信息。

### 3.3.3 混合物分类标准

#### 3.3.3.1 拥有混合物整体数据时的混合物分类

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

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

#### 3.3.3.2 不拥有混合物整体数据时的混合物分类：架桥原则

3.3.3.2.1 如果混合物本身并没有进行过确定其皮肤刺激性或导致严重眼损伤或刺激可能性的试验，但对混合物的单个成分和已做过试验的类似混合物均已掌握充分数据，足以适当确定该混合物的危险特性，那么将根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需另作动物试验。

##### 3.3.3.2.2 稀释

如果做过试验的混合物用严重眼损伤/刺激性分类与损伤/刺激性最小的原始成分相等或比它更低的稀释剂进行稀释，而且该稀释剂不会影响其它成分的腐蚀性/刺激性，那么经稀释的新混合物可划为与原做过试验的混合物相等的类别。也可使用 3.3.3.3 所述方法。

##### 3.3.3.2.3 产品批次

混合物已做过试验的一个生产批次的刺激性/严重眼损伤可能性，可以认为实际上与同一制造商生产的或在其控制下生产的同一商业产品的另一个未经试验的产品批次的刺激性/严重眼损伤可能性相同，除非有理由认为，未试验产品批次的毒性有显著变化。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

##### 3.3.3.2.4 最高严重眼损伤/刺激类别的混合物浓度

如果划为最高严重眼损伤类别的试验混合物是浓缩物，那么浓度更大的未做过试验的混合物应划为最高严重眼损伤类别，而无需另做试验。如果划为最高皮肤/眼刺激子类别的试验混合物是浓缩物，并且不含严重眼损伤成分，那么浓度更大的未做过试验的混合物应划为最高刺激物类别，而无需另做试验。

##### 3.3.3.2.5 一种毒性类别内的内推法

三种成分完全相同的混合物(A、B 和 C)，混合物 A 和混合物 B 经过测试，属同一刺激性/严重眼损伤毒性类别，而混合物 C 未经测试，但含有与混合物 A 和混合物 B 相同的毒素活性成分，且其毒素活性成分的浓度介于混合物 A 和混合物 B 的浓度之间，则可假定混合物 C 与 A 和 B 属同一刺激性/严重眼损伤类别。

### 3.3.3.2.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

- (a) 两种混合物： (一) A + B；  
(二) C + B；
- (b) 成分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；
- (c) 混合物(一)中成分 A 的浓度等于混合物(二)中成分 C 的浓度；
- (d) 已有 A 和 C 的刺激性/严重眼损伤数据，并且这些数据实质上相同，即它们属于相同的危险类别，而且预计不会影响 B 的毒性。

如果混合物(一)或(二)已经根据试验数据分类，那么另一混合物可以划为相同的危险类别。

### 3.3.3.2.7 烟雾剂

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

### 3.3.3.3 拥有混合物的所有成分数据或只有一些成分数据时的混合物分类

3.3.3.3.1 为了利用所有现有数据对混合物的皮肤刺激/严重眼损伤性质进行分类，作了如下假设，并酌情应用于分层方法：

一种混合物的“相关成分”是浓度  $\geq 1\%$  (固体、液体、粉尘、烟雾和蒸气为重量百分比，气体为体积百分比)的成分，除非认为(例如，就腐蚀性成分而言)浓度  $< 1\%$ 的成分可能仍然与混合物的眼刺激/严重眼损伤分类具有相关性。

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

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

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

3.3.3.3.5 有时，可靠证据可能显示，一种成分的可逆/不可逆眼部效应在浓度高于表 3.3.3 和 3.3.4 所述一般浓度临界值/浓度极限值水平时并不明显。在这种情况下，可以根据这些数据对

---

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

混合物分类(另见 1.3.3.2 “临界值/浓度极限值的使用”)。有时,如果预计一种成分的皮肤腐蚀性/刺激性或可逆/不可逆眼部效应在浓度高于表 3.3.3 和 3.3.4 所述一般浓度/临界水平时不会明显,则可以考虑对混合物进行试验。在这种情况下,应使用 3.3.2 节图 3.3.1 所提及和本章所详细说明的分层证据权重方法。

3.3.3.3.6 如果有数据显示一种成分在浓度 < 1% (腐蚀性) 或 < 3% (刺激性) 时可能具有腐蚀性或刺激性,则应对混合物进行相应分类(另见 1.3.3.2 “临界值/浓度极限值的使用”)。

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

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

**表 3.3.4: 使混合物划为眼部危险物的不适用加和性方法的混合物成分浓度**

成分	浓度	混合物划为: 眼部
pH 值 ≤ 2 的酸	≥ 1%	第 1 类
pH 值 ≥ 11.5 的碱	≥ 1%	第 1 类
不适用加和性方法的其它腐蚀物(第 1 类)成分	≥ 1%	第 1 类
不适用加和性方法的其它刺激物(第 2 类)成分, 包括酸和碱	≥ 3%	第 2 类

### 3.3.4 危险公示

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

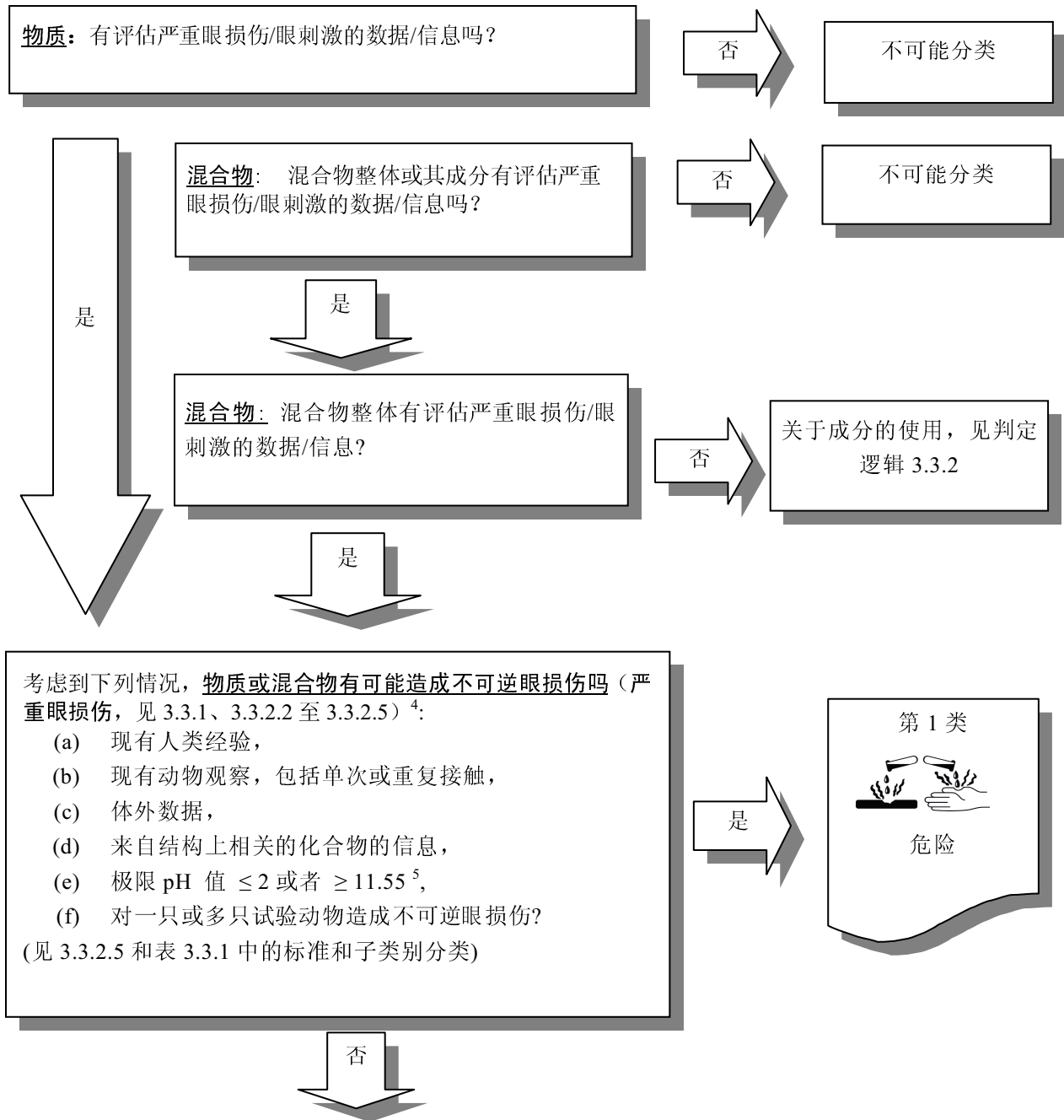
**表 3.3.5: 严重眼损伤物/眼刺激物的标签要素**

	第 1 类	第 2A 类	第 2B 类
符号	腐 蚀	感叹号	无符号
信号词	危 险	警 告	警 告
危险说明	造成严重眼损伤	造成严重眼刺激	造成眼刺激

### 3.3.5 判定逻辑

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

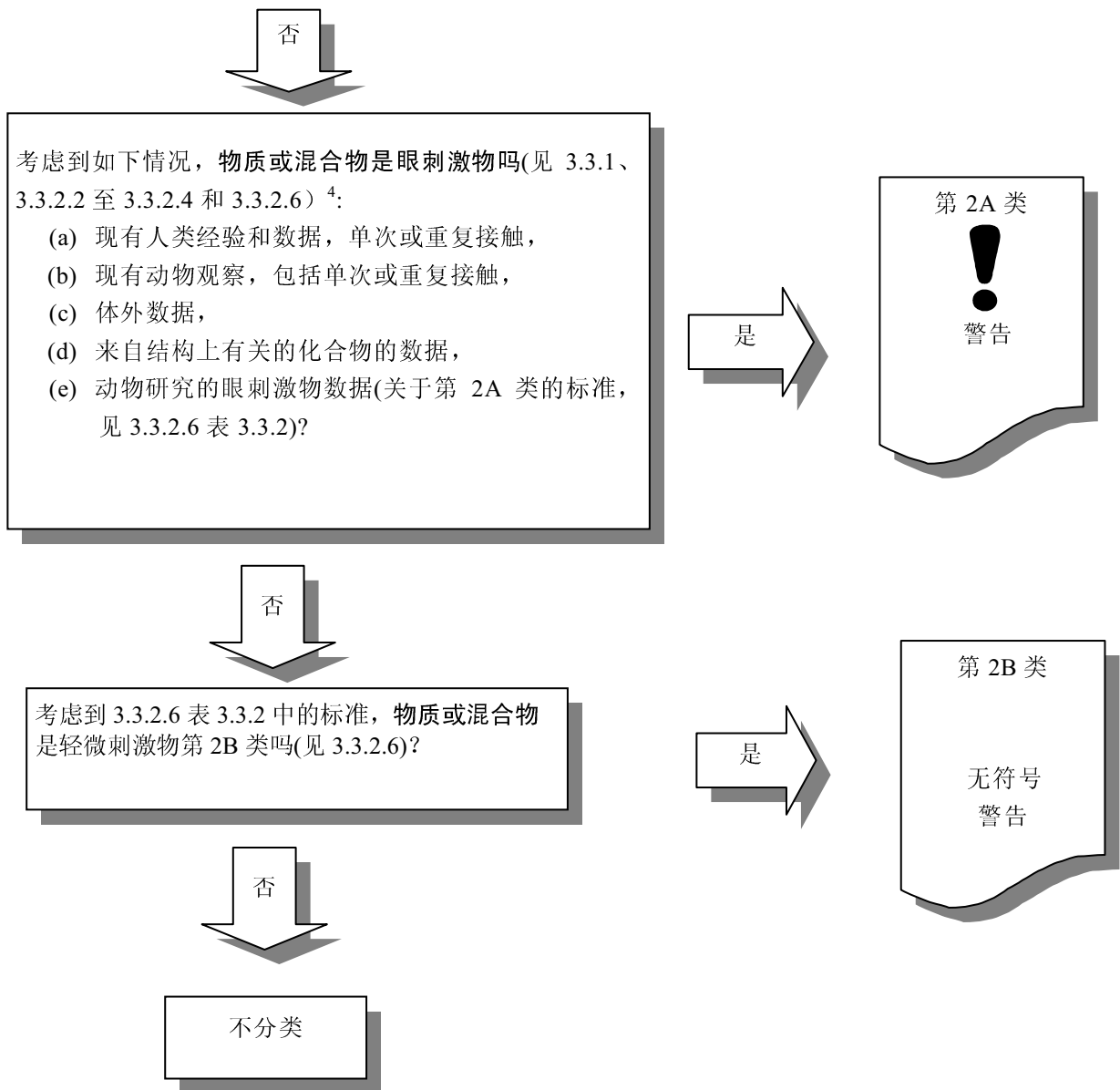
#### 3.3.5.1 严重眼损伤/眼刺激判定逻辑 3.3.1



(接下页)

<sup>4</sup> 图 3.3.1 载有详细的试验和评估办法。

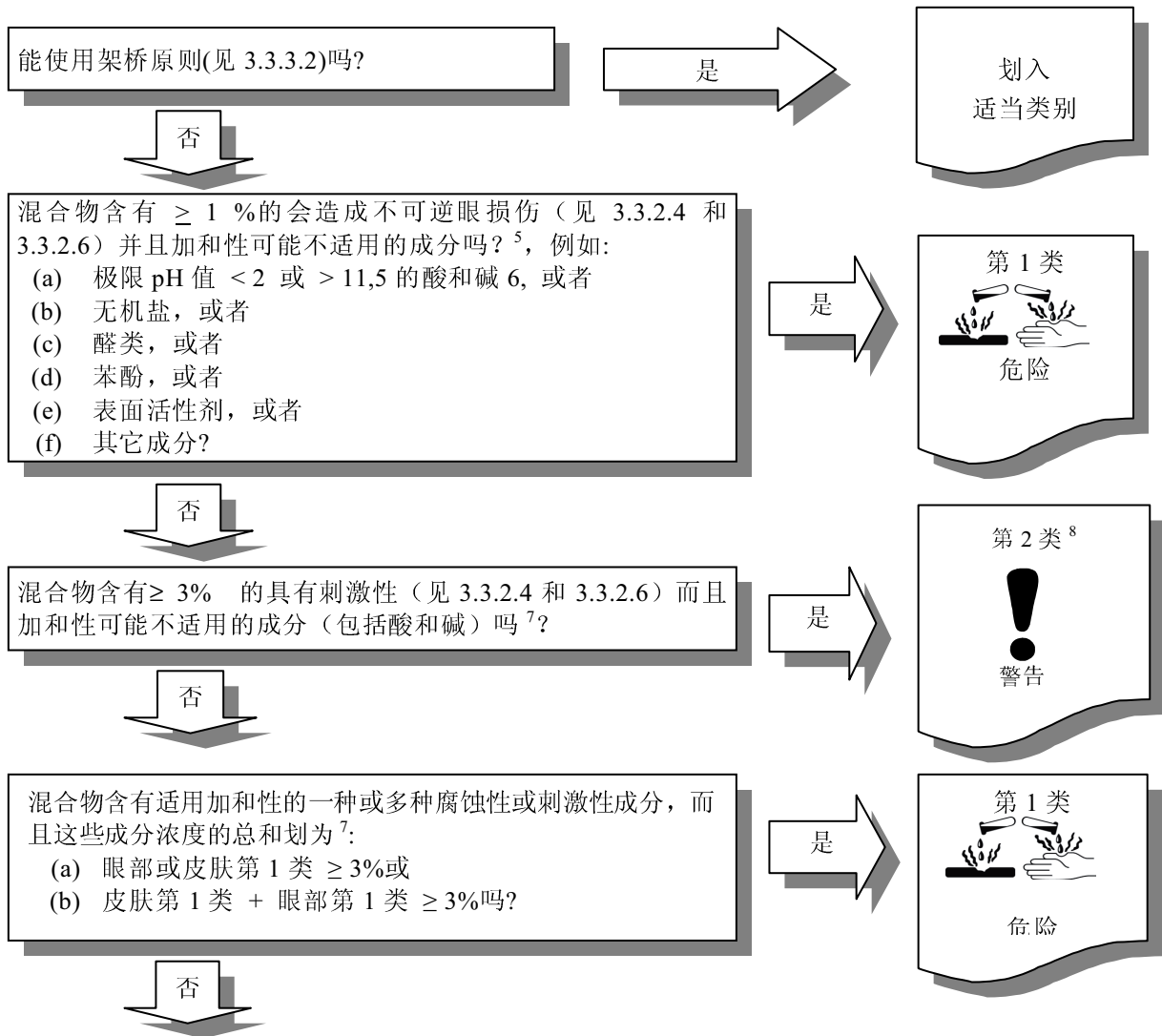
<sup>5</sup> 如果适当, 也考虑酸/碱保留能力。



<sup>4</sup> 图 3.3.1 载有详细的试验和评估办法。



3.3.5.2 眼部严重损伤物/眼刺激物判定逻辑 3.3.2  
根据成分信息/数据进行混合物分类



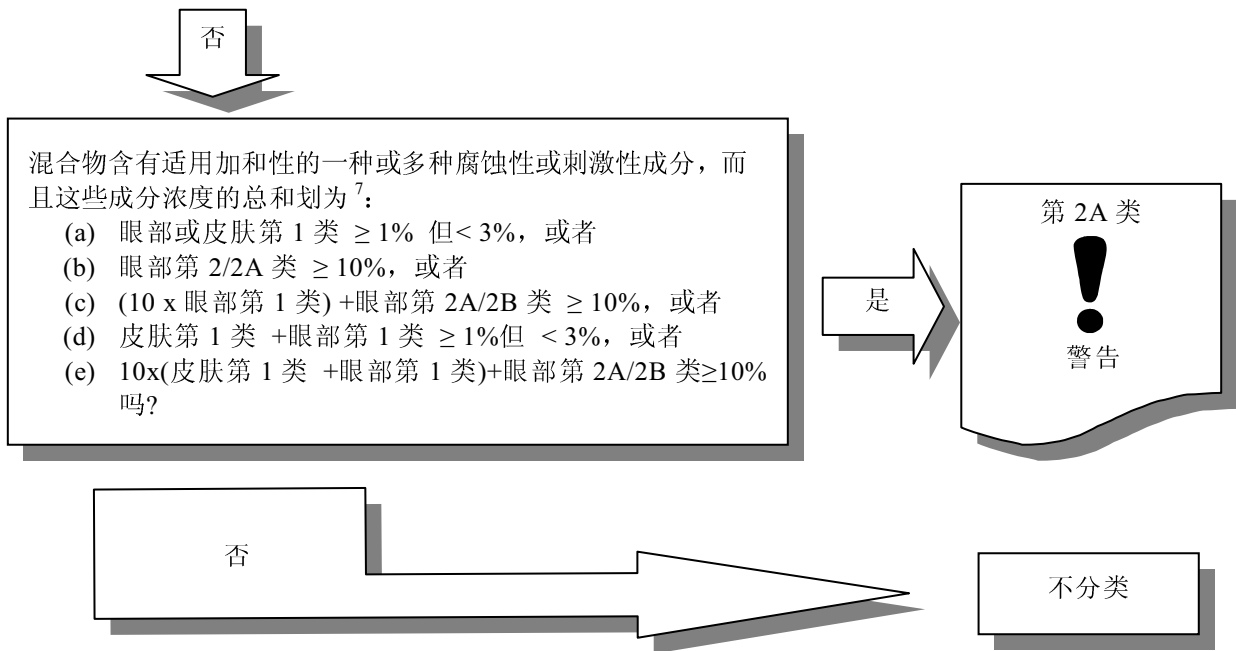
(接下页)

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

<sup>6</sup> 如果适当, 也考虑酸/碱保留能力。

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

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



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

## 第 3.4 章

### 呼吸或皮肤敏化作用

#### 3.4.1 定义和一般考虑事项

- 3.4.1.1 呼吸敏化物是吸入后会导致气管超敏反应的物质。<sup>1</sup>  
皮肤敏化物是皮肤接触后会导致过敏反应的物质。<sup>1</sup>

3.4.1.2 为本文的目的，敏化包含两个阶段：第一个阶段是某人因接触某种过敏原而引起特定免疫记忆。第二阶段是引发，即某一致敏个人因接触某种过敏原而产生细胞介导或抗体介导的过敏反应。

3.4.1.3 就呼吸敏化而言，诱发接着是引发阶段的形态与皮肤敏化相同。对于皮肤敏化，需有一个让免疫系统学会作出反应的诱发阶段；如随后的接触足以引发可见的皮肤反应(引发阶段)就可能出现临床症状。因此，预测性的试验通常取这种形态，其中有一个诱发阶段，对该阶段的反应则通过标准的引发阶段加以计量，典型做法是使用斑片试验。直接计量诱发反应的局部淋巴结试验则是例外做法。人体皮肤敏化的证据通常通过诊断性斑片试验加以评估。

3.4.1.4 就皮肤敏化和呼吸敏化而言，对于引发所需的数值一般低于诱发所需数值。关于需向致敏个人告知某混合物含有某种特定敏化物的规定，见 3.4.4.2。

3.4.1.5 ‘呼吸道或皮肤过敏’危险分类又再分为：

- (a) 呼吸道过敏；和
- (b) 皮肤过敏。

#### 3.4.2 物质分类标准

##### 3.4.2.1 呼吸敏化物

###### 3.4.2.1.1 危险类别

3.4.2.1.1.1 在主管当局未要求作次级分类或作次级分类数据不充分的情况下，呼吸道过敏物质应列为 1 类。

3.4.2.1.1.2 若掌握充分数据且主管当局有此要求，根据 3.4.2.1.1.3 做出更准确的评估，可将呼吸道过敏物质再分为 1A 子类，强过敏物质，或 1B 子类，其他呼吸道过敏物质。

3.4.2.1.1.3 在人或动物身上观察到的影响，采取证据权衡法，通常可以作为呼吸道过敏物质分类的依据。根据表 3.4.1 中的标准，并根据可靠的和高质量的证据，采用证据权衡法，可将物质划入 1A 或 1B 子类，上述证据可取自人类案例或流行病学研究，以及/或适当的动物试验研究的观察结果。

---

<sup>1</sup> 这是本文件的工作定义。

表 3.4.1: 呼吸道过敏物质的危险类别和子类别

第 1 类:	呼吸道过敏物质
	物质划为呼吸道过敏物质: (a) 如果有人类证据, 该物质可导致特定的严重呼吸道(超)过敏和/或 (b) 如果适当的动物试验结果为阳性 <sup>2</sup> 。
1A 子类	物质显示在人类中高发生率; 或根据动物或其他试验, 可能发生人的高过敏率 <sup>2</sup> 。反应的严重程度也可考虑在内。
1B 子类	物质显示在人类身上低度到中度的发生率; 或根据动物或其他试验, 可能发生人的低度到中度过敏率 <sup>2</sup> 。反应的严重程度也可考虑在内。”

### 3.4.2.1.2 人类证据

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

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

- (a) 接触人群的规模;
- (b) 接触程度。

3.4.2.1.2.3 以上提及的证据可以是:

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

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

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

<sup>2</sup> 目前还没有公认和有效的用来进行呼吸超敏反应试验的动物模型。在某些情况下, 对动物的研究数据, 在作证据权衡评估中, 可提供重要信息。

### 3.4.2.1.3 动物研究

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

- (a) 例如对小鼠进行的免疫球蛋白 E(IgE)和其它特定免疫学参数测量；
- (b) 豚鼠的特定肺部反应。

### 3.4.2.2 皮肤敏化物

#### 3.4.2.2.1 危险类别

3.4.2.2.1.1 在主管当局未要求作次级分类或作次级分类数据不充分的情况下，皮肤过敏物质应划为第 1 类。

3.4.2.2.1.2 若掌握充分数据且主管当局有此要求，可根据 3.4.2.2.1.3 做出更准确的评估，将皮肤过敏物质再分为 1A 子类，强过敏物质，或 1B 子类，其他皮肤过敏物质。

3.4.2.2.1.3 在人或动物身上观察到的影响，采取证据权衡法，通常可以作为皮肤过敏物质分类的依据，如 3.4.2.2.2 所述。采用证据权衡法，根据表 3.4.2 中的标准，可将物质划入两个子类之一——1A 或 1B，采用的证据必须可靠，保证质量，证据可取自人类案例或流行病学的研究，以及/或适当的动物试验研究的观察结果，按 3.4.2.2.2.1 和 3.4.2.2.3.2 中规定的 1A 类指导值，和 3.4.2.2.2.2 和 3.4.2.2.3.3 中规定的 1B 类指导值。

表 3.4.2：皮肤过敏物质的危险类别和子类别

第 1 类：	皮肤过敏物质
	物质划为皮肤过敏物质： (a) 如果有人类证据显示，有较大数量的人在皮肤接触后可造成过敏， 或 (b) 如果适当的动物试验结果为阳性。
<b>1A 子类</b>	物质显示在人类中的发生率较高，和/或在动物身上有较大的可能性，可以假定有可能在人类身上产生严重过敏。反应的严重程度也可考虑在内。
<b>1B 子类</b>	物质显示在人类身上低度到中度的发生率；和/或在动物身上低度到中度的可能性，可以假定有可能造成人的过敏。反应的严重程度也可考虑在内。

<sup>2</sup> 目前还没有公认和有效的用来进行呼吸超敏反应试验的动物模型。在某些情况下，对动物的研究数据，在作证据权衡评估中，可提供重要信息。

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

## 3.4.2.2.2 人类证据

## 3.4.2.2.2.1 1A 子类的人类证据可包括：

- (a) 阳性反应  $\leq 500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (HRIPT, HMT – 诱导阈值)；
- (b) 诊断性斑贴试验数据，显示限定人群对于较低程度的接触出现反应的发生率较低但不容忽视；
- (c) 其他流行病学证据，显示对于较低程度的接触，发生了较高和较严重的变态反应性接触性皮炎。

## 3.4.2.2.2.2 1B 子类的人类证据可包括：

- (a) 阳性反应  $> 500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (HRIPT, HMT – 诱导阈值)；
- (b) 诊断性斑贴试验数据，显示限定人群对于较高程度的接触出现反应的发生率较低但不容忽视；
- (c) 其他流行病学证据，显示对于较高程度的接触，发生了较低和较严重的变态反应性接触性皮炎。

## 3.4.2.2.3 动物研究

3.4.2.2.3.1 在对第一类使用辅助类型的试验方法进行皮肤敏化作用试验时，至少 30% 的动物出现反应才应考虑为阳性结果。对于非辅助性豚鼠试验方法，至少 15% 的动物出现反应才应考虑为阳性结果。对于第 1 类，局部淋巴结试验的刺激指数为三或以上，视为阳性。经合组织准则 406(豚鼠最大值试验和 Buehler 豚鼠试验)和准则 429(局部淋巴结实验)介绍了皮肤敏化作用的试验方法。如果其它方法被充分证明有效，并且具有科学根据，那么也可以使用这些方法。小鼠耳廓肿胀试验(MEST)似乎是检测轻微到强烈敏化物的可靠甄别试验，可用于评估皮肤敏化作用可能性的第一阶段。

3.4.2.2.3.2 1A 子类动物试验的结果，可包括含有下表 3.4.3 所示值的数据：

表 3.4.3: 1A 子类动物试验结果

实 验	标 准
局部淋巴结实验	EC3 值 $\leq 2\%$
豚鼠最大值试验	$\leq 0.1\%$ 的皮内诱导剂量，应答 $\geq 30\%$ 或 $> 0.1\%$ 至 $\leq 1\%$ 的皮内诱导剂量，应答 $\geq 60\%$
Buehler 豚鼠试验	$\leq 0.2\%$ 的局部诱导剂量，应答 $\geq 15\%$ 或 $> 0.2\%$ to $\leq 20\%$ 的局部诱导剂量，应答 $\geq 60\%$

3.4.2.2.3.3 1B 子类的动物试验结果，可包括下表 3.4.4 所示值的数据：

表 3.4.4: 1B 子类动物试验结果

实 验	标 准
局部淋巴结实验	EC3 值 > 2%
局部淋巴结实验	> 0.1% 至 ≤ 1% 的皮内诱导剂量, 应答在 ≥ 30% 至 < 60% 之间, 或 > 1% 的皮内诱导剂量, 应答 ≥ 30%
Buehler 豚鼠试验	> 0.2% 至 ≤ 20% 的局部诱导剂量, 应答在 ≥ 15% 至 < 60%, 或 > 20% 的局部诱导剂量, 应答 ≥ 15%

## 3.4.2.2.4 特定考虑事项

3.4.2.2.4.1 对物质进行分类, 应采用证据权衡法, 证据应包括以下任一或所有各项:

- (a) 斑片试验得到的阳性数据, 数据通常来自一家以上的皮肤科诊所;
- (b) 流行病学研究显示, 物质引起过敏性接触性皮炎; 对于高比例的接触者显示出特征性症状的情况, 应予以特别关注, 即使病例的数目很小;
- (c) 适当的动物研究得到的阳性数据;
- (d) 对人的实验性研究得到的阳性数据(见第 1.3 章第 1.3.2.4.7 段);
- (e) 记录充分的过敏性接触性皮炎病例, 病例通常来自一家以上的皮肤科诊所;
- (f) 反应的严重程度也可考虑在内。

3.4.2.2.4.2 动物研究得到的证据通常比人类接触得到的证据更可靠。但是, 如果从两个来源都得到证据, 而其结果之间却存在矛盾, 那么就必须评估两个来源的证据的质量和可靠性, 以便以个案为基础解决分类问题。通常, 人类数据并不是从为了危险分类目的而进行的自愿者对照实验中产生的, 而是作为旨在证实在动物试验中缺少的效应的风险评估的一部分产生的。因此, 有关人类皮肤过敏阳性的数据, 通常来自病例对照或其他不太严格的研究。因此, 应慎重评估人类数据, 因为除了物质的内在性质之外, 病例频率还反映了诸如接触情况、生物药效率、个人体质和所采取的预防措施之类的因素。通常不应使用阴性人类数据来否定动物研究得到的阳性结果。对动物和人类数据, 均应考虑到载体的影响。

3.4.2.2.4.3 如果上述条件无一满足, 那么就不应将物质划为皮肤过敏物质。但是, 下面列出的两种或多种皮肤过敏作用的指标, 其结合可能会改变分类决定。这应以个案为基础来考虑。

- (a) 孤立的过敏性接触性皮炎病例;
- (b) 能力受到限制的流行病学研究, 例如没有以合理置信度排除偶然性、偏见或混杂因素的研究;
- (c) 根据现行准则进行的动物试验得到的数据, 这些数据并不符合 3.4.2.2.3 所述的阳性结果标准, 但足够接近极限值可被视为有效;
- (d) 通过非标准方法得到的阳性数据;
- (e) 通过密切的结构类比法得到的阳性结果。

#### 3.4.2.2.4.4 免疫学接触性荨麻疹

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

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

### 3.4.3 混合物分类标准

#### 3.4.3.1 拥有混合物整体数据时的混合物分类

在混合物拥有物质标准中所述的、来自人类经验或适当的实验动物研究的可靠、高质量证据时，可根据这些数据的证据权重评估对混合物进行分类。在评估混合物数据时应慎重，所用的剂量不能产生不确定的结果。(对于一些主管当局要求的特殊标签，见本章表 3.4.5 的注释和 3.4.4.2)

#### 3.4.3.2 不拥有混合物整体数据时的混合物分类：架桥原则

3.4.3.2.1 如果对混合物本身并没有进行过确定其敏化性质的试验，但对混合物的单个成分和已做过试验的类似混合物均已掌握充分数据，足以适当确定该混合物的危险特性，那么将根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

#### 3.4.3.2.2 稀 释

如果做过试验的混合物用非过敏性物质的稀释剂稀释，而且该稀释剂不会影响其他成分的敏化性质，那么经稀释的新混合物可划为与原做过试验的混合物相同的类别。

#### 3.4.3.2.3 产品批次

混合物已做过试验的一个生产批次的敏化性质，可以认为实际上与同一制造商生产的或在其控制下生产的同一商业产品的另一个未经试验的产品批次的敏化性质相同，除非有理由认为，未试验的产品批次造成过敏的可能性有显著变化。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

#### 3.4.3.2.4 最高致敏类别/子类混合物的浓度

如果做过试验的混合物被划为 1 类或 1A 子类，而经过试验的混合物中属于 1 类或 1A 子类的成分浓度提高，那么产生的未做过试验的混合物应划为 1 类或 1A 类，无需另做试验。。

#### 3.4.3.2.5 一个类别/子类别内的内推法

三种成分完全相同的混合物(A、B 和 C)，混合物 A 和混合物 B 经过测试，属同一类/子类，而混合物 C 未经测试，但含有与混合物 A 和混合物 B 相同的毒素活性成分，且其毒素活性成分的浓度介于混合物 A 和混合物 B 的浓度之间，则可假定混合物 C 与 A 和 B 属同一类/子类。



## 3.4.3.2.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

- (a) 两种混合物：(一) A + B；  
(二) C + B；
- (b) 成分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；
- (c) 混合物(一)中成分 A 的浓度等于混合物(二)中成分 C 的浓度；
- (d) 成分 B 是敏化物，而成分 A 和 C 不是敏化物；
- (e) A 和 C 预计不会影响 B 的敏化性质。

如果混合物(一)或(二)已经根据试验数据分类，那么另一混合物可以划为相同的危险类别。

## 3.4.3.2.7 烟雾剂

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

## 3.4.3.3 拥有混合物的所有成分数据或只有一些成分数据时的混合物分类

当至少一种成分已经划为呼吸或皮肤敏化物，而且其含量等于或高于表 3.4.5 所示固体/液体和气体的特定端点临界值/浓度极限值时，混合物应划为呼吸或皮肤敏化物。

表 3.4.5：混合物成分按呼吸道过敏物质或皮肤过敏物质分类，  
引发混合物分类的临界值/浓度极限值

成分划为：	引起混合物分类的临界值/浓度极限值：		
	呼吸道过敏 第 1 类		皮肤过敏 第 1 类
	固体/液体	气体	所有物理状态
呼吸道过敏物质 第 1 类	≥ 0.1%(见注) ≥ 1.0 %	≥ 0.1%(见注) ≥ 0.2%	
呼吸道过敏物质 第 1A 子类	≥ 0.1%	≥ 0.1%	
呼吸道过敏物质 第 1B 子类	≥ 1.0 %	≥ 0.2%	
皮肤过敏物质 第 1 类			≥ 0.1% (见注) ≥ 1.0%
呼吸道过敏物质 第 1A 类			≥ 0.1%
呼吸道过敏物质 第 1B 类			≥ 1.0%

注：一些主管当局可能要求提供安全数据单，和/或如 3.4.4.2 所述，对所含具有敏化作用成分浓度介于 0.1%与 1%之间的混合物(或对于气体呼吸道过敏物质，在 0.1 与 0.2% 之间)，要求贴上补充标签。虽然目前的临界值反映了现行制度，但普遍承认，在特殊情况下，也可要求提供低于这一水平的信息。

### 3.4.4 危险公示

3.4.4.1 “危险公示：标签” (第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和特殊考虑事项。附件 2 载有有关分类和标签的汇总表。附件 3 载有在主管当局允许的情况下可以使用的防范说明和象形图。下面的表 3.4.6 引出了基于本章标准划为呼吸和皮肤敏化物的物质和混合物的具体标签要素。

**表 3.4.6: 呼吸或皮肤敏化作用的标签要素**

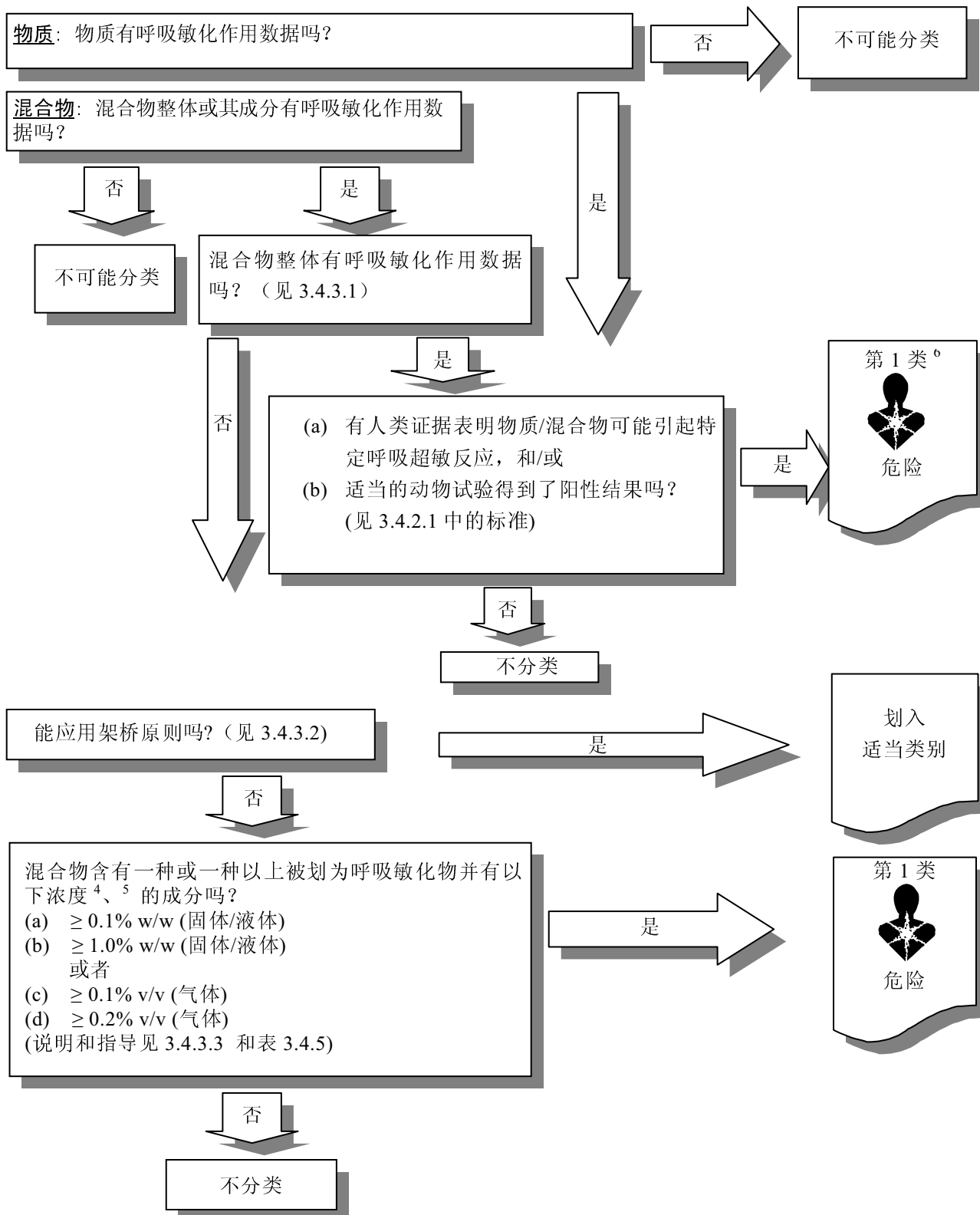
	呼吸敏化作用 第 1 类和 1A 和 1B 子类	皮肤敏化作用 第 1 类和 1A 和 1B 子类
符号	健康危险	感叹号
信号词	危 险	警 告
危险说明	吸入可能导致过敏或哮喘病 症状或呼吸困难	可能导致皮肤过敏反应

3.4.4.2 某些划为敏化物的化学品，在某一混合物中含量低于表 3.4.5 所定临界值的情况下仍可在已对此类化学品过敏的个人体内引发某种反应。为保护这些个人，有些主管机关可能选择要求以补充标签元素提供这些成分的名称，不论混合物整体是否被划为引起过敏物质。

### 3.4.5 判定逻辑

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

3.4.5.1 呼吸敏化作用判定逻辑 3.4.1

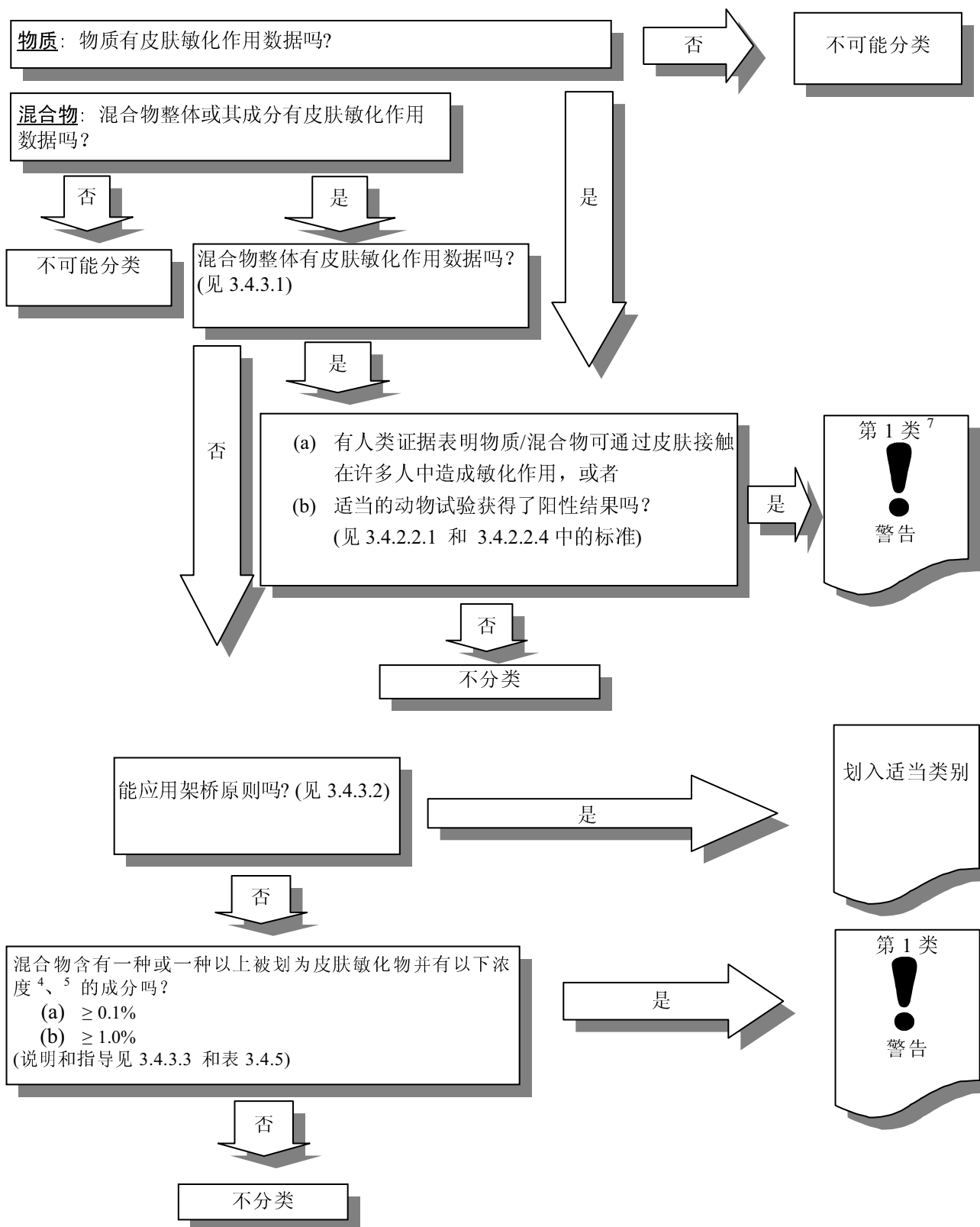


<sup>4</sup> 关于具体的浓度极限值，见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”。

<sup>5</sup> 见 3.4.4.2。

<sup>6</sup> 关于第一类子类的使用，详见 3.4.2.1.1。

3.4.5.2 皮肤敏化物判定逻辑 3.4.2



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

5 见 3.4.4.2。

7 关于第一类子类的使用, 详见 3.4.2.1.1。

## 第 3.5 章

### 生殖细胞致突变性

#### 3.5.1 定义和一般考虑事项

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

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

3.5.1.3 “突变”一词适用于可能表现在显型的可遗传基因改变和已知的基本 DNA 改性(例如，包括特定的碱基对改变和染色体易位)。“引起突变”和“致变物”两词适用于在细胞和/或有机体群落内引起突变发生率增加的物剂。

3.5.1.4 “生殖毒性的”和“生殖毒性”这两个较一般性的词汇适用于改变 DNA 的结构、信息量、分离的物剂或过程，包括那些通过干扰正常复制过程造成 DNA 损伤或以非生理方式(暂时)改变 DNA 复制的物剂或过程。生殖毒性试验结果通常用作致突变效应的指标。

#### 3.5.2 物质分类标准

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

3.5.2.2 为进行分类，需要考虑确定对接触动物生殖细胞和/或体细胞的致突变效应和/或生殖毒性效应的实验所获得的试验结果。也可以考虑体外试验确定的致突变效应和/或生殖毒性效应。

3.5.2.3 这套制度以危险性为依据，根据物质引起生殖细胞突变的内在能力，对物质进行分类。因此，这套方案不用于对物质进行(定量的)风险评估。

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

3.5.2.5 体内可遗传生殖细胞致突变性试验的例子：

啮齿类动物显性致死突变试验(OECD 478)

小鼠可遗传易位试验 (OECD 485)

小鼠特定病灶试验

3.5.2.6 体内体细胞致突变性试验例子：

哺乳动物骨髓染色体畸变试验 (OECD 475)

小鼠点滴试验 (OECD 484)

哺乳动物红细胞小核试验 (OECD 474)

图 3.5.1: 生殖细胞致变物危险类别

<b>第 1 类:</b>	已知引起人类生殖细胞可遗传突变或被认为可能引起人类生殖细胞可遗传突变的物质
<b>第 1A 类:</b>	已知引起人类生殖细胞可遗传突变的物质 人类流行病学研究得到阳性证据。
<b>第 1B 类:</b>	应认为可能引起人类生殖细胞可遗传突变的物质 (a) 哺乳动物体内可遗传生殖细胞致突变性试验得到阳性结果; 或者 (b) 哺乳动物体内体细胞致突变性试验得到阳性结果, 加上一些证据表明物质有引起生殖细胞突变的可能。举例来说, 这种支持性证据可得自体内生殖细胞致突变性/生殖毒性试验, 或者证明物质或其代谢物有能力与生殖细胞的遗传物质互相作用; 或者 (c) 试验的阳性结果显示在人类生殖细胞中产生了致突变效应, 而无需证明是否遗传给后代; 例如, 接触人群精子细胞的非整倍性频率增加。
<b>第 2 类:</b>	由于可能导致人类生殖细胞可遗传突变而引起人们关注的物质 哺乳动物试验获得阳性证据, 和/或有时从一些体外试验中得到阳性证据, 这些证据来自: (a) 哺乳动物体内体细胞致突变性试验; 或者 (b) 得到体内体细胞生殖毒性试验的阳性结果支持的其它体外致突变性试验。 <b>注:</b> 应考虑将体外哺乳动物致突变性试验得到阳性结果, 并且也显示与已知生殖细胞致变物有化学结构活性关系的物质划为第 2 类致变物。

3.5.2.7 生殖细胞致突变性/生殖毒性试验的例子:

- (a) 致突变性试验:  
哺乳动物精原细胞染色体畸变试验(OECD 483)  
精子细胞小核试验
- (b) 生殖毒性试验:  
精原细胞姐妹染色单体互换分析  
睾丸细胞非常规 DNA 合成试验(UDS)

3.5.2.8 体细胞生殖毒性试验的例子:

- 体内肝脏非常规 DNA 合成(UDS)(OECD 486)
- 哺乳动物骨髓姐妹染色单体互换(SCE)

3.5.2.9 体外致突变性试验的例子:

- 体外哺乳动物染色体畸变试验 (OECD 473)
- 体外哺乳动物细胞基因突变试验 (OECD 476)
- 细菌回复突变试验 (OECD 471)

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

### 3.5.3 混合物分类标准

#### 3.5.3.1 拥有混合物整体数据时的混合物分类

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

#### 3.5.3.2 不拥有混合物整体数据时的混合物分类：架桥原则

3.5.3.2.1 如果对混合物本身并没有进行过确定其生殖细胞致突变性危险的试验，但对混合物的单个成分和已做过试验的类似混合物均已掌握充分数据，足以适当确定该混合物的危险特性，那么将根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

##### 3.5.3.2.2 稀 释

如果做过试验的混合物用估计不会影响其它成分的生殖细胞致突变性的稀释剂稀释，那么经稀释的新混合物可划为与原做过试验的混合物相同的类别。

##### 3.5.3.2.3 产品批次

混合物已做过试验的一个生产批次的生殖细胞致突变可能性，可以认为实际上与同一制造商生产的或在其控制下生产的同一商业产品的另一个未经试验的产品批次的生殖细胞致突变可能性相同，除非有理由认为，未经试验的产品批次的生殖细胞致突变可能性有显著变化。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

##### 3.5.3.2.4 实质上类似的混合物

假定下列情况：

(a) 两种混合物： (一) A + B；

(二) C + B；

(b) 成分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；

(c) 混合物(一)中成分 A 的浓度等于混合物(二)中成分 C 的浓度；

(d) 已有 A 和 C 的毒性数据，并且这些数据实质上相同，即它们属于相同的危险类别，而且可能不会影响 B 的生殖细胞致突变性。

如果混合物(一)或(二)已经根据试验结果分类，那么另一混合物可以划为相同的危险类别。

#### 3.5.3.3 拥有混合物的所有成分数据或只有一些成分数据时的混合物分类

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

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

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

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

### 3.5.4 危险公示

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

**表 3.5.2: 生殖细胞致突变性的标签要素**

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

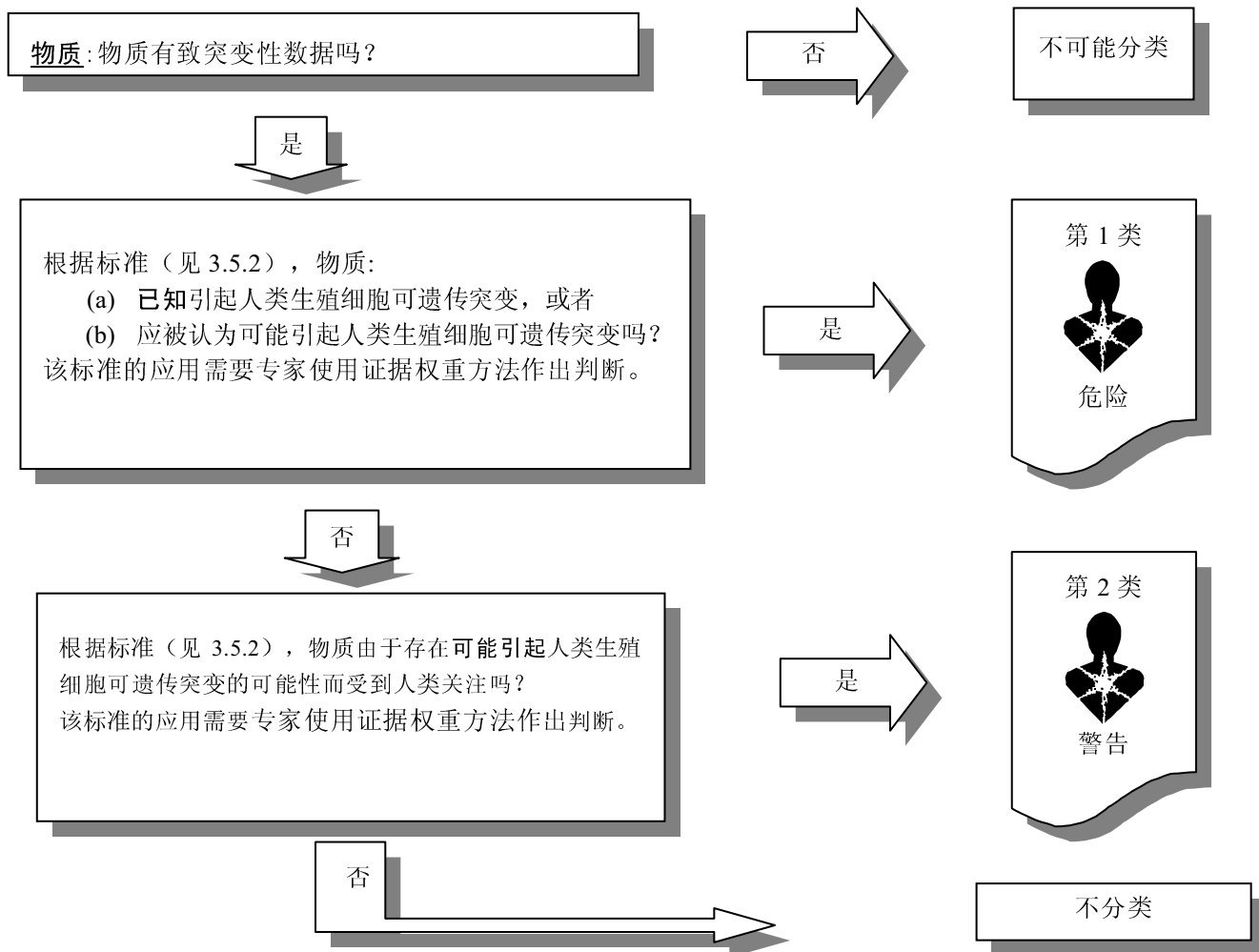
### 3.5.5 判定逻辑和指导

#### 3.5.5.1 生殖细胞致突变性判定逻辑

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



3.5.5.1.1 物质判定逻辑 3.5.1

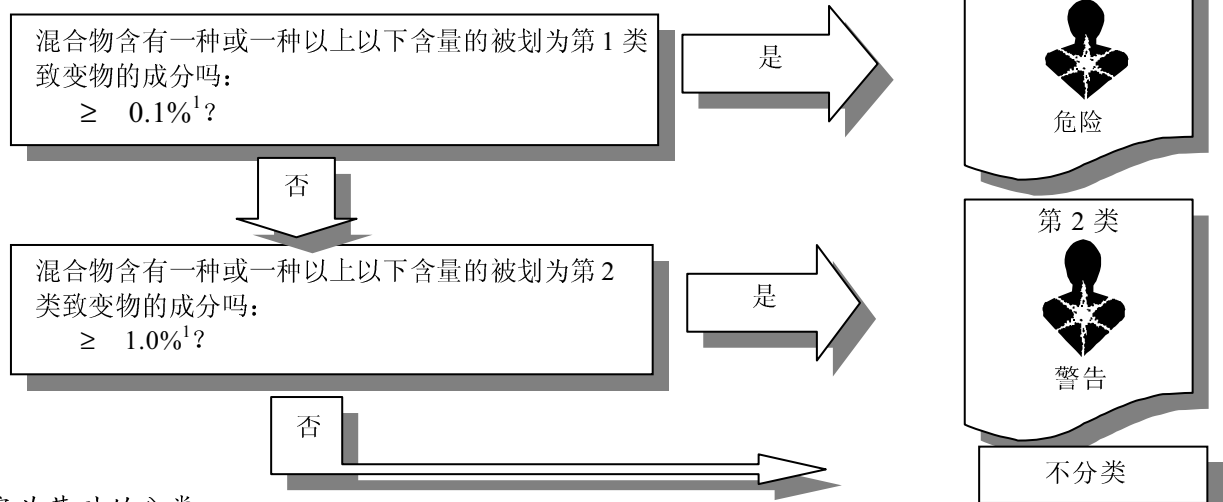
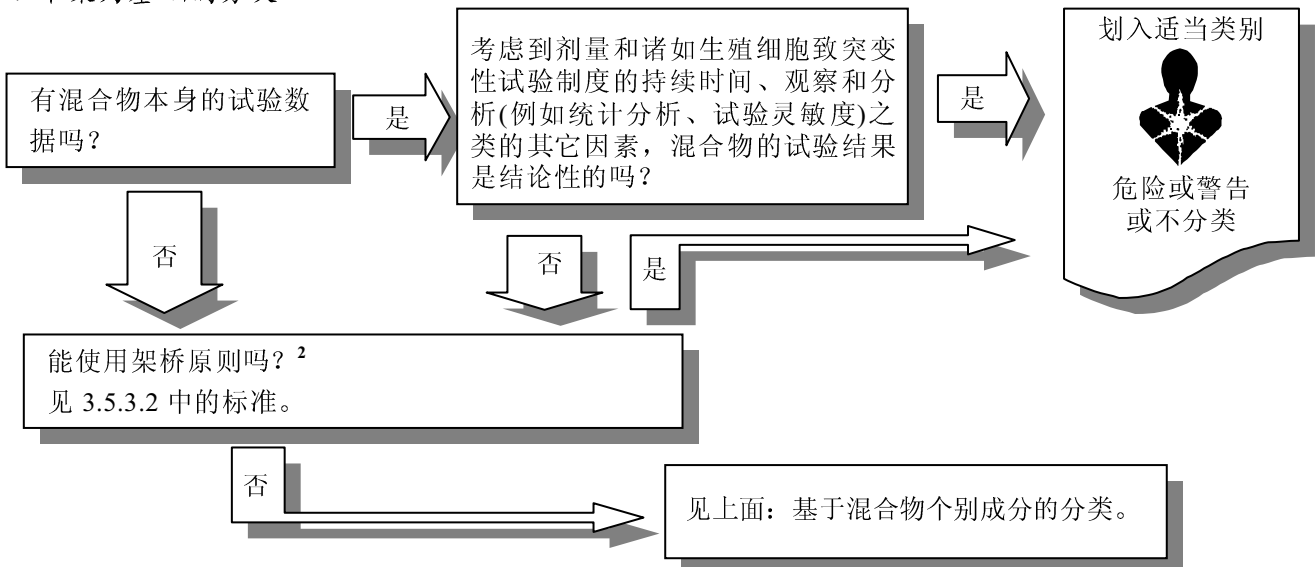


(接下页)

## 3.5.5.1.2 混合物判定逻辑 3.5.2:

**混合物:**

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

**基于混合物个别成分的分类****以个案为基础的分类****3.5.5.2 指 导**

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

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

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

## 第 3.6 章

### 致 癌 性

#### 3.6.1 定 义

致癌物，是指可导致癌症或增加癌症发病率的物质或混合物。在实施良好的动物实验性研究中诱发良性和恶性肿瘤的物质和混合物，也被认为是假定的或可疑的人类致癌物，除非有确凿证据显示肿瘤形成机制与人类无关。

将物质或混合物按具有致癌危险分类，是根据物质本身的性质，并不提供使用该物质或混合物可能产生的人类致癌风险高低的信息。

#### 3.6.2 物质分类标准

3.6.2.1 为了对物质作致癌性分类，须根据证据的充分程度和附加考虑事项(证据权重)，将物质划为两个类别之一。在某些情况下，可能需要进行针对具体途径的分类。

图 3.6.1：致癌物危险类别

<b>第 1 类：</b>	<b>已知或假定的人类致癌物</b>  可根据流行病学和/或动物数据将物质划为第 1 类。个别物质可进行进一步的区分：  <b>第 1A 类：</b> 已知对人类有致癌可能；对物质的分类主要根据人类证据。 <b>第 1B 类：</b> 假定对人类有致癌可能；对物质的分类主要根据动物证据。  以证据的充分程度以及附加的考虑事项为基础，这样的证据可来自人类研究，即研究确定，人类接触物质和癌症发展之间存在因果关系(已知的人类致癌物)。另外，证据也可来自动物试验，即动物试验以充分的证据证明了动物致癌性(假定的人类致癌物)。此外，在个案基础上，根据显示有限的人类致癌性迹象和有限的试验动物致癌性迹象的研究，可能需要通过科学判断作出假定的人类致癌性决定。  分类：第 1(A 和 B)类致癌物
<b>第 2 类：</b>	<b>可疑的人类致癌物</b>  可根据人类和/或动物研究得到的证据将物质划为第 2 类，但前提是这些证据不能令人信服地将物质划为第 1 类。根据证据的充分程度和附加考虑事项，这样的证据可来自人类研究中有限的致癌性证据，也可来自动物研究中有限的致癌性证据。  分类：第 2 类致癌物

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

3.6.2.3 致癌物分类是一个基于标准的单步骤过程，它包括两个相互联系的判定：对证据充分程度的评估和考虑所有其它相关信息，以便将具有人类致癌可能的物质划入危险类别。

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

3.6.2.5 附加考虑事项(证据权重): 除了要确定致癌性证据的充分程度之外，还应考虑其它一些因素，这些因素会影响一种物剂对人类造成致癌危险的整体可能性。影响这种判断的因素的完整列表非常长，这里只考虑一些重要的因素。

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

3.6.2.5.2 当评估整体关注程度时，可以考虑的一些重要的因素有：

- (a) 肿瘤类型和背景影响范围；
- (b) 多部位反应；
- (c) 恶性肿瘤病变进展；
- (d) 肿瘤潜伏期缩短；

可能提高或降低关注程度的附加因素包括：

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

关于致癌性分类中如何考虑重要因素的指导载于 3.6.5.3。

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

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

3.6.2.5.5 分类还应考虑物质是否通过特定途径吸收；或者是否只在试验途径的施用位置出现局部肿瘤，而通过其它主要途径进行的适当试验表明没有致癌性。

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

3.6.2.6 一些主管当局可能需要更大的灵活性，而不是局限于危险分类方案。供纳入安全数据单的信息，可考虑根据良好科学原理进行的并获得在统计上具有意义的结果的所有致癌性研究的阳性结果。

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

### 3.6.3 混合物分类标准

#### 3.6.3.1 拥有混合物整体数据时的混合物分类

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

#### 3.6.3.2 不拥有混合物整体数据时的混合物分类：架桥原则

3.6.3.2.1 如果混合物本身并没有进行过确定其致癌危险的试验，但对混合物的单个成分和已做过试验的类似混合物均已掌握充分数据，足以适当确定该混合物的危险特性，那么将根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

##### 3.6.3.2.2 稀 释

如果做过试验的混合物用估计不会影响其他成分致癌性的稀释剂稀释，那么经稀释的新混合物可划为与原做过试验的混合物相同的类别。

##### 3.6.3.2.3 产品批次

混合物已做过试验的一个生产批次的致癌可能性，可以认为实际上与同一制造商生产的或在其控制下生产的同一商业产品的另一个未经试验的产品批次的致癌可能性相同，除非有理由认为，未经试验的产品批次的致癌可能性有显著变化。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

##### 3.6.3.2.4 实质上类似的混合物

假定下列情况：

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

如果混合物(一)或(二)已经根据试验结果分类，那么另一混合物可以划为相同的危险类别。

### 3.6.3.3 拥有混合物的所有成分数据或只有一些成分数据时的混合物分类

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

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

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

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

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

**注 2：** 如果第 2 类致癌物成分在混合物中的浓度≥ 1%，那么一般既需要安全数据单也需要标签。

### 3.6.4 危险公示

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

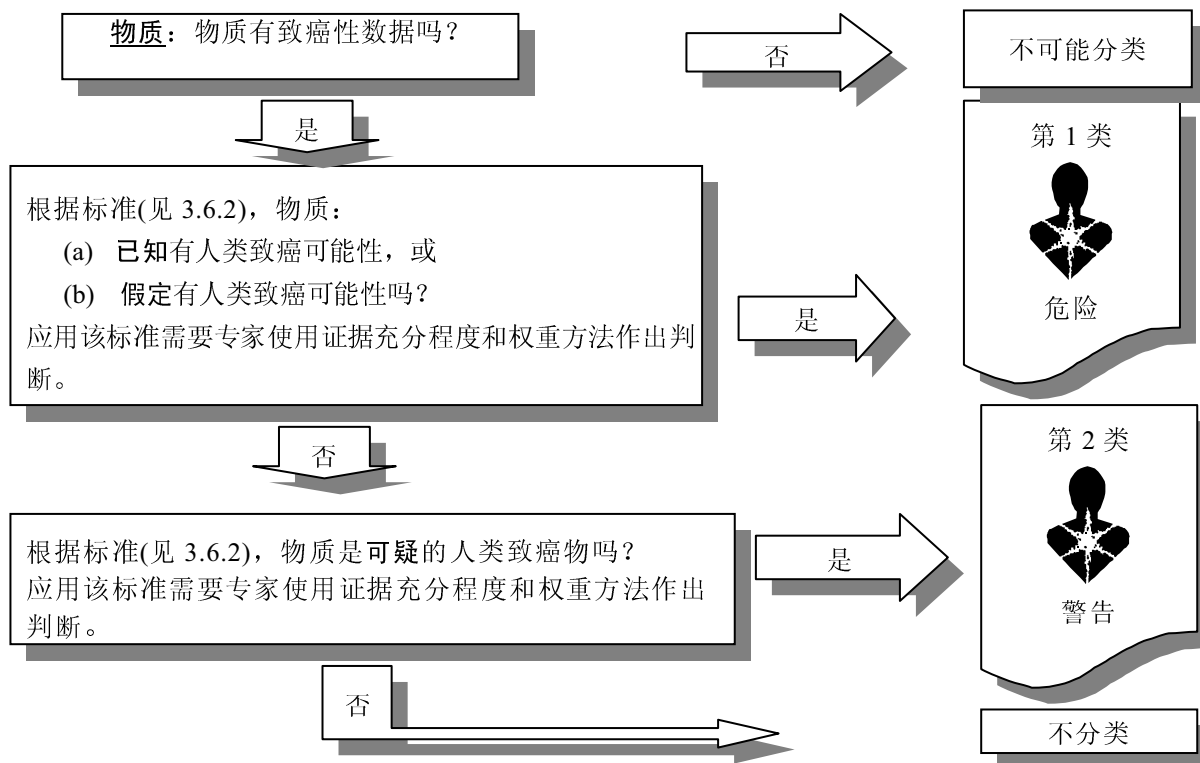
**表 3.6.2：致癌性的标签要素**

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

### 3.6.5 判定逻辑和指导

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

#### 3.6.5.1 物质判定逻辑 3.6.1



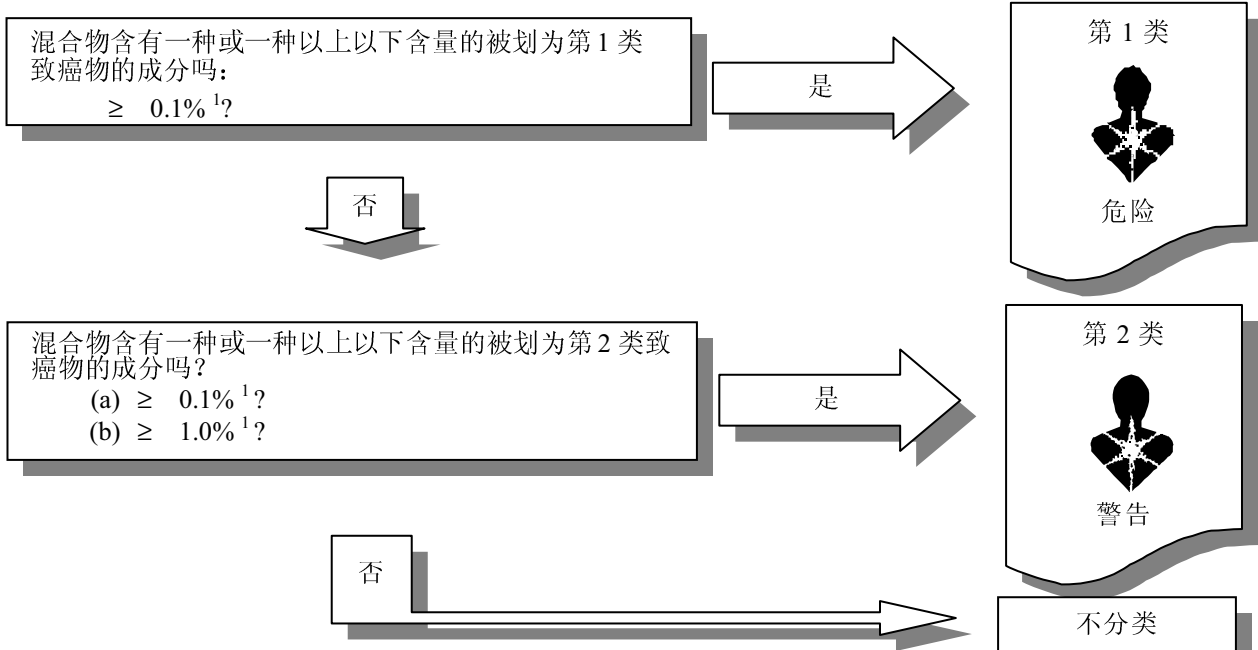
(接下页)

### 3.6.5.2 混合物判定逻辑 3.6.2

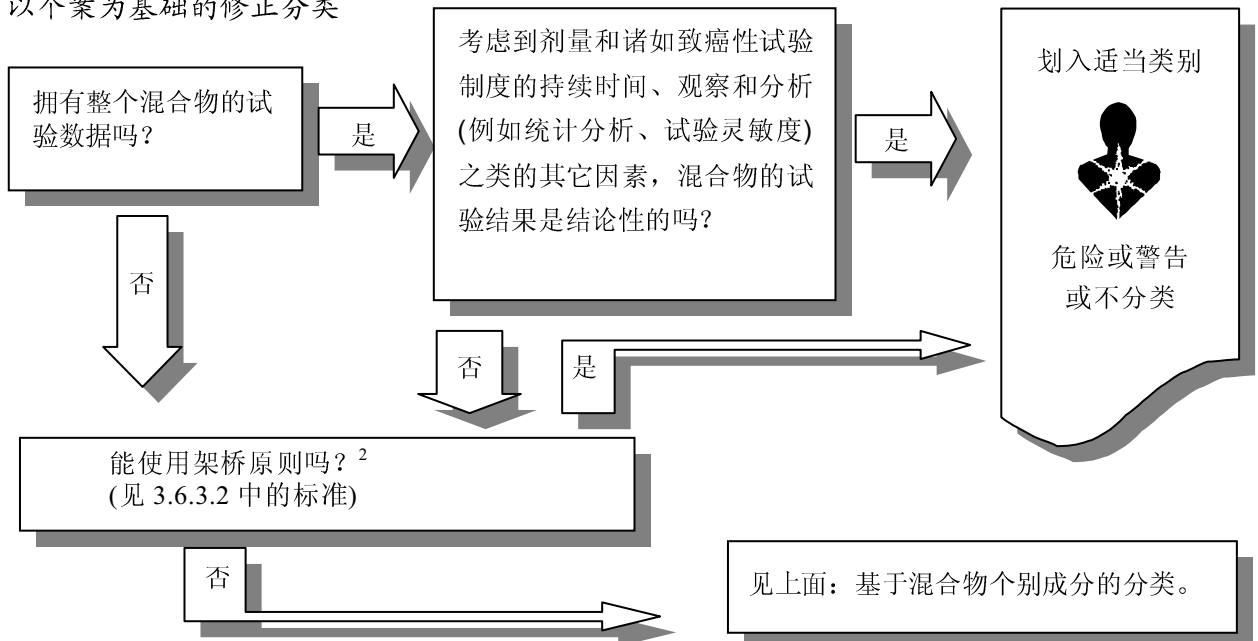
#### 混合物:

混合物分类应基于混合物个别成分的现有试验数据，使用这些成分的临界值/浓度极限值进行。可以根据混合物整体的现有试验数据或者架桥原则，以个案为基础对分类进行修正。见下面以个案为基础的修正分类。关于进一步的详细情况，见 3.6.2.7 和 3.6.3.1 至 3.6.3.2 中的标准

#### 基于混合物个别成分的分类



#### 以个案为基础的修正分类



<sup>1</sup> 关于具体的浓度极限值，见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”和本章表 3.6.1。

<sup>2</sup> 如果在适用架桥原则时使用另一混合物的数据，则根据 3.6.3.2，该混合物的数据必须是结论性的。



### 3.6.5.3 背景指导

3.6.5.3.1 3.6.5.3.1.1 和 3.6.5.3.1.2<sup>4</sup> 提供了国际癌症研究机构评估人类致癌风险证据充分程度专题方案的专论摘要<sup>3</sup>。

#### 3.6.5.3.1.1 人类致癌性

3.6.5.3.1.1.1 人类研究中有关致癌性的证据划入以下类别之一：

- (a) 充分的致癌性证据：经合组织统一分类和标签工作队致癌性工作组认为，在物剂、混合物接触或接触环境与人类癌症之间已经确定了因果关系。也就是说，在能够以合理置信度排除偶然性、偏见和混淆因素的研究中，观察到接触和癌症之间存在正关系；
- (b) 有限的致癌性证据：在物剂、混合物接触或接触环境与癌症之间观察到正关联，工作组认为将其解释为因果关系是可信的，但并不能合理有把握地排除偶然性、偏见和混淆因素。

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

#### 3.6.5.3.1.2 试验动物的致癌性

与试验动物的致癌性有关的证据划入以下类别之一：

- (a) 充分的致癌性证据：经合组织工作组认为，在以下情况中确定了物剂或混合物和恶性肿瘤发生率或良性和恶性肿瘤适当并发发生率的提高之间存在因果关系：(一) 两种或两种以上动物或(二) 在不同时间或不同实验室或按照不同协议对一种动物进行的两次或两次以上的独立研究中；
- (b) 作为例外，当恶性肿瘤在发生率、位置、肿瘤类型或发病年龄方面以不同寻常的程度发生时，也可认为对一种物种的单一研究提供了充分的致癌性证据；
- (c) 有限的致癌性证据：数据显示了致癌效应，但对于作出明确评估却不够充分，原因有：例如，(一) 致癌性证据限于单一实验；或者(二) 研究的设计、实施或解释是否适当方面存在着尚未解决的问题；或者(三) 物剂或混合物只提高了良性肿瘤或肿瘤潜力不明确的病变的发生率，或者只提高了可能在某些变种中，以高发生率自发出现的某些肿瘤的发生率。

---

<sup>3</sup> 后面的国际癌症研究机构专论摘要摘自经合组织统一分类和标签综合文件。它们不是经合组织统一分类和标签工作队制定的统一分类制度议定文本的一部分，在此仅作为补充材料提供。

<sup>4</sup> 见 3.6.2.4。

### 3.6.5.3.2 关于致癌性分类中如何考虑重要因素的指导\*

本指导提出一种分析方法，而不是提出实际规则。本节提出某些考虑事项。《全球统一制度》中所要求的证据权重分析是在确定致癌性潜力中结合证据强度分析考虑重要因素的综合性方法。国际化学品安全方案“化学致癌性作用模式评估概念框架”(2001)、国际生命科学学会“致癌性作用模式信息的人类相关性分析框架”(Meek et al., 2003; Cohen et al., 2003,2004)以及国际癌症研究机构(序言部分第 12 (b)节)提供了可在国际上一致实施的系统评估的基础；国际化学品安全方案还于 2004 年召开了一个专门小组会议，进一步拟订和澄清人类相关性框架。然而，国际上所具备的文件既非在于确定固定答案，也未提供据以核对的标准清单。

#### 3.6.5.3.2.1 作用模式

各种关于致癌物评估的国际文件都指出，作用模式就其本身而言或从其本身出发，或比较新陈代谢的考虑事项，都应逐案进行评价，并且是分析性评价方针的一部分。必须在动物实验中密切注意任何作用模式，考虑到实验动物物种与人类之间的比较毒物动力学/特性，以确定结果对人类的相关性。这有可能导致不考虑某些类型化学品的非常特定的效应的可能性。不同生命阶段对细胞分化的不同效应也可导致人与动物之间质的差异。惟有在肿瘤发展的作用模式被完全确定对人类不起作用的情况下，才能忽略此种肿瘤的致癌证据。然而，对某物质的证据权重评估要求同时也评估任何其他致瘤作用。

---

#### \* 参考资料

Cohen, S.M., J. Klaunig, M.E. 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): 181-186.

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. Dempsey, 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-1/04. 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.”

#### 3.6.5.3.2.2 多动物实验中的反应

多个物种的阳性反应可增加表明化学品是致癌物的证据权重。考虑到第 3.6.2.5.2 所列的所有因素和另外一些因素，对在两个或两个以上物种中产生阳性结果的这类化学品，可暂时考虑划为《全球统一制度》第 1B 类，直至完整评估动物实验结果对人类的相关性为止。然而，应当指出，在至少两次独立的研究中得到一个物种的阳性结果，或显示异常有力的恶性肿瘤证据的单一阳性结果研究，也可导致划为第 1B 类。

#### 3.6.5.3.2.3 仅见于一个性别或同时见于两个性别的反应

任何性别特定肿瘤的案例，都应在确定物质的致癌潜力时，参照在其他部位观察到的对物质的全部致癌性反应(多部位反应或超出背景的发生率)加以评估。

如果肿瘤仅见于某一种动物的一个性别，应仔细评估作用模式，以判断反应是否与假定的作用模式相一致。仅见于一个试验物种一个性别的效应，其说服力可能低于同时见于两个性别的效应，除非存在与作用模式一致的、明显的病理—生理差异，能解释这种单一性别反应。

#### 3.6.5.3.2.4 过度毒性的混淆效应或局部效应

与剧烈毒性相关联的、仅在过度剂量时发生的肿瘤，对人类的致癌潜力一般颇不确定。此外，对于仅在接触部位和/或仅在剂量过度时发生的肿瘤，需仔细评估对人类的相关性，以确定致癌危险。例如，在用管饲法施用刺激性或腐蚀性但非致突变性化学品后发生的前胃肿瘤，其相关性就可能是有疑问的。然而，对这种判断必须仔细加以评估，以说明对人类的致癌潜力；对较远部位发生的其他肿瘤也必须加以考虑。

#### 3.6.5.3.2.5 肿瘤类型、较短的肿瘤潜伏期

异常的肿瘤类型或短潜伏期的肿瘤，即便其统计意义不大，仍可增加一种物质致癌潜力的证据权重。

一般假定毒物动力学特性在动物和在人类是相似的，至少从质的角度来看是如此。另一方面，见于动物的某些肿瘤可能与试验动物物种特有的毒物动力学/特性有关，可能不预示对人类的致癌性。国际上达成一致的这种实例很少。然而，实例之一是引起  $\alpha$  2u-球蛋白肾病的化合物有关的雄鼠肾脏肿瘤对人类没有相关性(国际癌症研究机构，Scientific Publication N° 147)。即便可以不考虑某一特定类型的肿瘤，但在评估任何动物实验中的总体肿瘤概况时必须使用专家判断。



## 第 3.7 章

### 生殖毒性

#### 3.7.1 定义和一般考虑事项

##### 3.7.1.1 生殖毒性

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

在本分类制度中，生殖毒性细分为两个主要标题：

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

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

##### 3.7.1.2 对性功能和生育能力的有害影响

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

对哺乳期的有害影响或通过哺乳期产生的有害影响也属于生殖毒性的范围，但为了分类目的，这样的效应另外处理(见 3.7.2.1)。这是因为最好能够对化学品对哺乳期的有害影响进行专门分类，这样就可以为哺乳的母亲提供有关这种效应的具体危险警告。

##### 3.7.1.3 对后代发育的有害影响

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

#### 3.7.2 物质分类标准

##### 3.7.2.1 危险类别

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

图 3.7.1(a): 生殖毒物的危险类别

**第 1 类:** 已知或假定的人类生殖毒物

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

**第 1A 类:** 已知的人类生殖毒物

将物质划为本类别主要是以是人类证据为基础。

**第 1B 类:** 假定的人类生殖毒物

将物质划为本类别主要是以试验动物证据为基础。动物研究数据应提供明确的证据,表明在没有其它毒性效应的情况下对性功能和生育能力或对发育有有害影响,或者如果与其它毒性效应一起发生,对生殖的有害影响被认为不是其它毒性效应的非特异继发性结果。但是,如果机械论信息使该效应与人类的相关性值得怀疑时,划为第 2 类可能更适合。

**第 2 类:** 可疑的人类生殖毒物

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

图 3.7.1(b): 影响哺乳期或通过哺乳期产生影响的危险类别

**影响哺乳期或通过哺乳期产生影响**

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

- (a) 吸收、新陈代谢、分布和排泄研究表明,物质有可能以具有潜在毒性的水平存在于母乳之中;和/或
- (b) 一代或两代动物研究的结果提供明确的证据表明,由于物质进入母乳中或对母乳质量产生有害影响而对后代有着有害影响;和/或
- (c) 人类证据表明物质在哺乳期内对婴儿有危险。

### 3.7.2.2 分类基础

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

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

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

### 3.7.2.3 证据权重

3.7.2.3.1 划为生殖毒物要以整体证据权重的评估为基础。这意味着要同时考虑对确定生殖毒性有影响的所有现有信息。这样的信息包括人类流行病学研究和病例报告和特定生殖研究，以及对动物的半长期、长期和特殊研究结果，这些结果应提供了有关信息，显示了对生殖和相关内分泌器官的毒性。对在化学上与所研究物质相关的物质的评估也可包括在内，特别是在有关该物质的信息十分缺乏时。现有证据的权重会受到各种因素的影响，如研究的质量、结果的一致性、效应的本质和严重性、群体间差异在统计上有多大意义、受影响终点指标的数量、施用途径对人类的相关性和无偏见情况。确定证据权重要正结果和负结果一起考虑。但是，根据良好的科学原理进行的并获得了在统计学或生物学上具有意义的正结果的单一正研究可以作为分类的依据(另见 3.7.2.2.3)。

3.7.2.3.2 动物和人类毒物动力学研究、作用部位和作用机制或模式的研究结果可以提供相关信息，这些信息可以减少或增加人们对人类健康危险的关注。如果可以最终证明明确识别的作用机制或模式与人类无相关性，或者如果毒物动力学差异很显著以致可以确定危险性不会在人类身上出现，那么对试验动物的生殖产生有害影响的物质不应被分类。

3.7.2.3.3 在一些试验动物的生殖毒性研究中，所记录的效应可能只有被认为具有很低或极其微小的毒理学意义的效应，可能不一定进行分类。例如，这些效应包括精液参数或胎儿自发缺陷发生率的微小变化、在诸如骨骼检验中观察到的普通胎儿变化比例或胎儿体重的微小变化，或者出生后发育评估的微小差异。

3.7.2.3.4 动物研究数据最好应能提供明确的证据，表明在没有其它系统毒性效应的情况有特定生殖毒性。但是，如果发育毒性和其它毒性效应在母兽体内一起发生，那么应尽可能对普遍化有害效应的潜在影响进行评估。最好首先考虑胚胎/胎儿中的有害效应，然后评估母体毒性，以及作为证据权重的一部分，可能影响这些效应的任何其它因素。一般来说，在母体中毒剂量观察到的发育效应不应被自动扣除。只有在因果关系被确定或否定时，才能在个案基础上不考虑在母体中毒剂量观察到的发育效应。

3.7.2.3.5 如果拥有适当的信息，那么有必要尝试确定发育毒性是由于特定的母体媒介机制还是由于非特异继发性机制而引起的，例如母体紧张和体内平衡破坏。一般来说，不能用母体毒性的存在来否定胚胎/胎儿效应的研究结果，除非能够明确证明这些效应是非特异继发性效应。在后代中的效应很显著时(例如结构性畸形之类的不可逆效应)，尤其如此。在一些情况下，比如化学品毒性非常大，以致于母兽无法茁壮成长，严重虚弱；无法哺育幼仔；或者它们已衰竭或即

将死去，那么假定生殖毒性是由于母体毒性的继发性结果而引起的，因此不考虑这些效应是合理的。

#### 3.7.2.4 母体毒性

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

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

3.7.2.4.3 对于只与母体毒性一起产生发育毒性的化学品，不应自动不考虑分类，即使特异母体媒介机制已经得到证明。在这种情况下，可以认为划为第 2 类比划为第 1 类更为适当。但是，当一种化学品毒性非常大以致于出现母体死亡或严重虚弱的结果时，或者母兽已经衰竭，无法哺育幼仔时，那么或许可以假设发育毒性只是作为母体毒性的继发性结果产生的，而不考虑发育效应。如果轻微的发育变化(例如胎儿/幼畜体重的轻微减少、成骨延迟)是与母体毒性一起出现的，则可能不一定进行分类。

3.7.2.4.4 下面提供了评估母体毒性使用的一些终点指标。有关这些终点指标的数据，如果可得，需要根据这些数据的统计学或生物学意义和剂量反应关系予以评估。

- (a) 母体死亡率：如果死亡发生率的增加与剂量相关，并且可归因于试验物质的系统毒性，那么应将所试验母兽的死亡发生率比对照组的高看作是母体毒性证据。超过 10% 的母体死亡率可认为是非常大的，一般情况下不应考虑对该剂量水平的数据进行进一步的评估。
- (b) 交配指数(有精液插管或精液的动物数量/交配数量×100)<sup>1</sup>
- (c) 生育指数 (有受精卵着床的动物数量/交配数量×100)<sup>1</sup>
- (d) 怀孕期长度 (如果能够分娩)
- (e) 体重和体重变化：在评估母体毒性时，应考虑所有可得的母体体重变化和/或调整的(校正的)母体体重。对调整的(校正的)平均母体体重变化的计算可能会显示效应是母体的还是子宫内的，调整的平均母体体重变化就是最初和最终体重之间的差值减去怀孕子宫的重量(或者说，胎儿的重量总和)。在兔子中，

<sup>1</sup> 这种指数也可能受雄性影响。



体重增加可能并不是有用的母体毒性指标，因为体重在怀孕期间会有正常波动。

- (f) 食物和水的消耗 (如果有关): 观察到所试验母兽与对照组相比平均食物或水消耗显著减少，可能对评估母体毒性很有用，特别是当试验物质加入到食物或饮用水中时。在确定所注意到的效应是母体毒性的反映，还是仅仅是食物或水中试验物质不好吃时，食物或水消耗的变化应与母体体重一起评估。
- (g) 临床评价 (包括临床征象、标记、血液学和临床化学研究): 观察到所试验母兽与对照组相比显著毒性临床征象发生率增加可能对评估母体毒性很有用处。如果将这作为评估母体毒性的基础，那么在研究中应报告临床征象的类型、发生率、程度和持续时间。母体中毒的明显临床征象的例子有：昏迷、衰竭、活动亢进、正位反射丧失、运动机能失调或呼吸困难。
- (h) 尸体解剖数据: 发生率增加和/或严重的尸体解剖结果可能是母体毒性的表现。这可能包括整体或微观的病理检查结果或器官重量数据，例如绝对器官重量、器官—体重比率，或者器官—脑重量比率。当得到受影响器官的有害组织病理学效应的研究结果支持时，观察到所试验母兽的可疑目标器官与对照组相比平均重量有显著变化，可被看作母体毒性证据。

### 3.7.2.5 动物和试验数据

3.7.2.5.1 有许多国际认可的试验方法可供使用；这些方法包括发育毒性试验方法(例如经合组织试验准则 414、ICH 准则 S5A, 1993 年)、出生前后和出生后毒性试验方法(例如 ICH 准则 S5B, 1995 年)和一代或二代毒性试验方法(例如经合组织试验准则 415、416)。

3.7.2.5.2 甄别试验获得的证据(例如经合组织准则 421—生殖/发育毒性甄别试验，和准则 422—生殖/发育毒性甄别试验与重复剂量毒性研究相结合)也可用作分类的根据，当然，这种证据的质量没有全面试验获得的证据可靠。

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

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

3.7.2.5.5 最好使用与潜在的人类接触途径有关的适当施用途径进行动物试验。但是，在实践中，生殖毒性研究通常使用口服途径进行，而且这样的研究一般适合评估物质在生殖毒性方面的危险性质。但是，如果可以最终证明，明确确定的作用机制或作用模式与人类无关，或者当毒物动力学差异很显著以致于可以确定危险性质不会在人类身上显现时，那么对试验动物产生有害生殖效应的物质不应进行分类。

3.7.2.5.6 静脉注射或腹膜内注射等施用途径可能使生殖器官接触不实际的高剂量试验物质，或者引起生殖器官的局部损坏(例如通过刺激)。对使用这些施用途径的研究，在解释时必须极其慎重，这些研究本身通常不会成为分类的基础。

3.7.2.5.7 对极限剂量的概念有普遍的一致意见，即高于极限剂量产生的有害效应可被认为超出了作为分类标准的范围。但是，经合组织工作队对于是否应将某一规定剂量作为极限剂量纳

入标准，并没有达成一致。有些试验准则规定了极限剂量，有些试验准则则用这样的说明对极限剂量进行限制：如果预期的人类接触非常高，不会达到充分的接触限值，那么可能需要更高的剂量。另外，由于物种的毒物动力学差异，在人类比动物模型更敏感的情况下，制定特定的极限剂量可能并不适当。

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

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

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

### 3.7.3 混合物分类标准

#### 3.7.3.1 拥有混合物整体数据时的混合物分类

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

#### 3.7.3.2 不拥有混合物整体数据时的混合物分类：架桥原则

3.7.3.2.1 如果混合物本身并没有进行过确定其生殖毒性的试验，但对混合物的单个成分和已做过试验的类似混合物均已掌握充分数据，足以适当确定该混合物的危险特性，那么将根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

##### 3.7.3.2.2 稀 释

如果做过试验的混合物用估计不会影响其他成分生殖毒性的稀释剂稀释，那么经稀释的新混合物可划为与原做过试验的混合物相同的类别。

##### 3.7.3.2.3 产品批次

混合物已做过试验的一个生产批次的生殖毒性潜力，可以认为实际上与同一制造商生产的或在其控制下生产的同一商业产品的另一个未经试验的产品批次的生殖毒性潜力相同，除非有理由认为，未经试验的产品批次的生殖毒性潜力有显著变化。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

## 3.7.3.2.4 实质上类似的混合物

假定下列情况：

- (a) 两种混合物： (一) A + B；  
(二) C + B；
- (b) 有生殖毒性的成分 B 的浓度在两种混合物中是相同的；
- (c) 混合物(一)中成分 A 的浓度等于混合物(二)中成分 C 的浓度；
- (d) 已有 A 和 C 的毒性数据，并且这些数据实质上相同，即它们属于相同的危险类别，而且预计不会影响 B 的生殖毒性；

如果混合物(一)或(二)已经根据试验结果分类，那么另一混合物可以划为相同的危险类别。

## 3.7.3.3 拥有混合物的所有成分数据或只有一些成分数据时的混合物分类

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

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

表 3.7.1：引起混合物分类的划为生殖毒物或划入影响哺乳期或通过哺乳期产生影响的类别的混合物成分临界值/浓度极限值<sup>a</sup>

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

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

注 1：如果混合物的一种成分是第一类生殖毒物或划入影响哺乳期或通过哺乳期产生影响的附加类别的物质，而且其浓度在 0.1% 到 0.3% 之间，那么每一个管理当局都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但是，标签警告属于可选项。当该成分在混合物中的浓度在 0.1% 和 0.3% 之间时，一些管理当局会选择贴标签，而其他一些管理当局在这种情况下通常不要求贴标签。

注 2：如果混合物的一种成分是第一类生殖毒物或划入影响哺乳期或通过哺乳期产生影响的附加类别的物质，而且其浓度 ≥ 0.3%，那么一般既需要安全数据单也需要标签。

注 3：如果混合物的一种成分第二类生殖毒物，而且其浓度在 0.1% 到 3.0% 之间，那么每一个管理当局都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但是，标签警告属于可选项。当该成分在混合物中的浓度在 0.1% 和 3.0% 之间时，一些管理当局会选择贴标签，而其他一些管理当局在这种情况下通常不要求贴标签。

注 4：如果混合物的一种成分第二类生殖毒物，而且其浓度 ≥ 3.0%，那么一般既需要安全数据单也需要标签。

### 3.7.4 危险公示

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

表 3.7.2：生殖毒性的标签要素

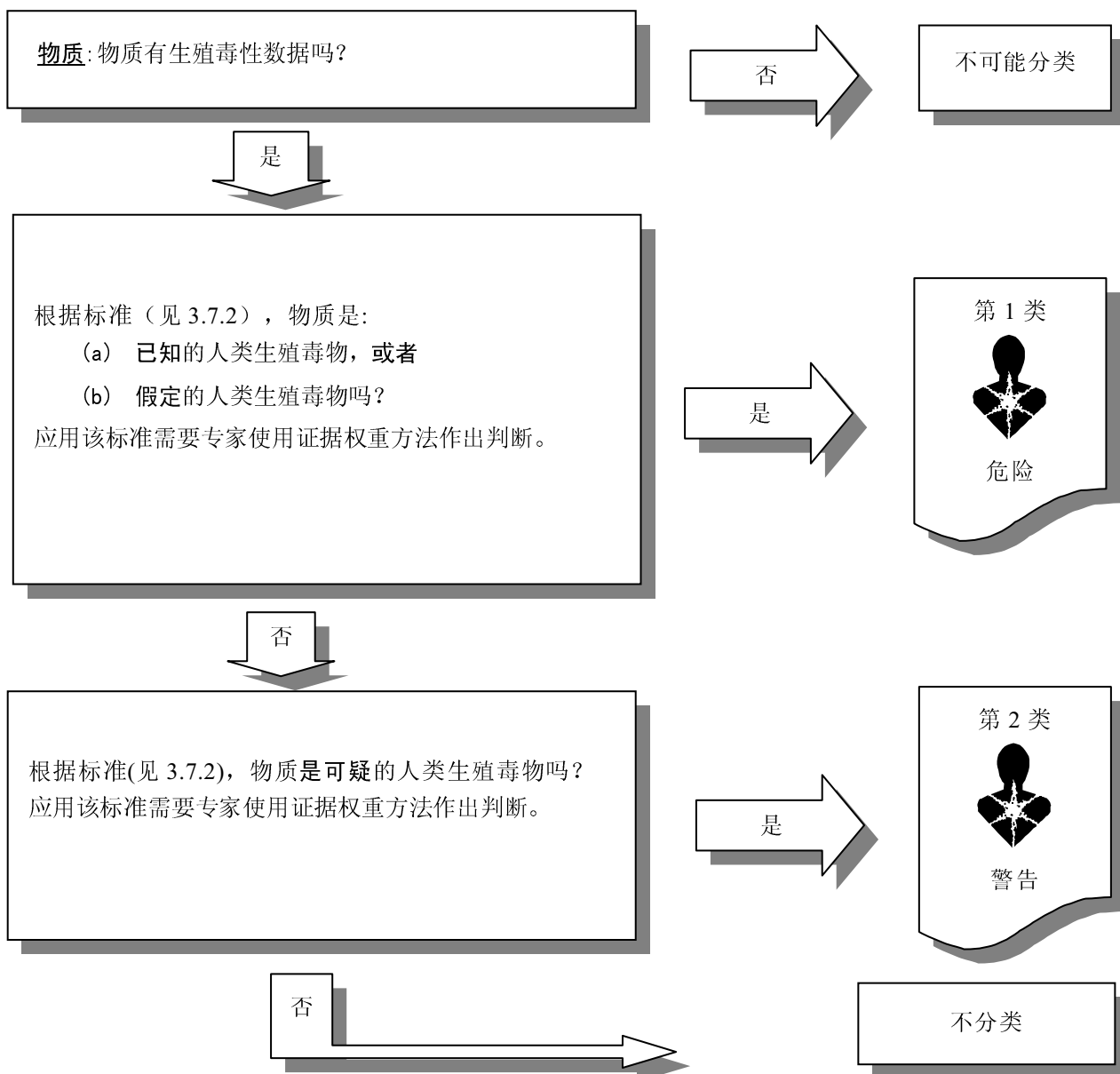
	第 1A 类	第 1B 类	第 2 类	影响哺乳期或通过哺乳期产生影响的附加类别
符号	健康危险	健康危险	健康危险	无符号
信号词	危险	危险	警告	无信号词
危险说明	可能对生育能力或胎儿造成伤害(说明已知的特定效应)(说明接触途径,如果明确地证明没有其它接触途径产生这一危险)	可能对生育能力或胎儿造成伤害(说明已知的特定效应)(说明接触途径,如果明确地证明没有其它接触途径产生这一危险)	怀疑对生育能力或胎儿造成伤害(说明已知的特定效应)(说明接触途径,如果明确地证明没有其它接触途径产生这一危险)	可能对母乳喂养的儿童造成伤害。

### 3.7.5 分类判定逻辑

#### 3.7.5.1 生殖毒性判定逻辑

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

##### 3.7.5.1.1 物质判定逻辑 3.7.1

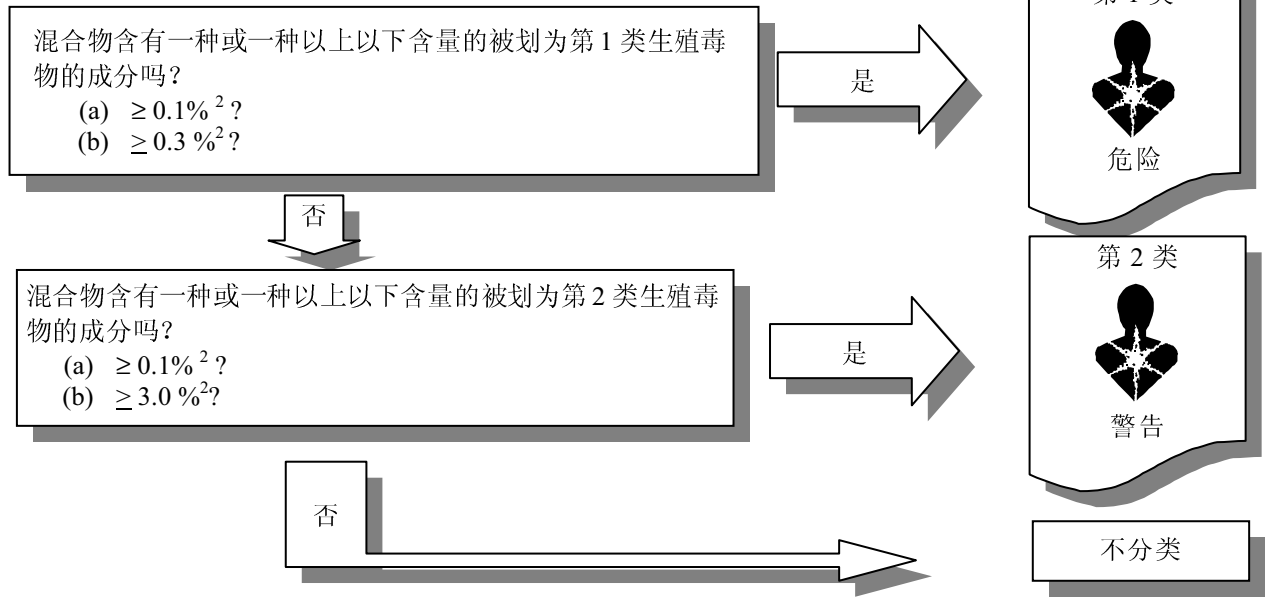


(接下页)

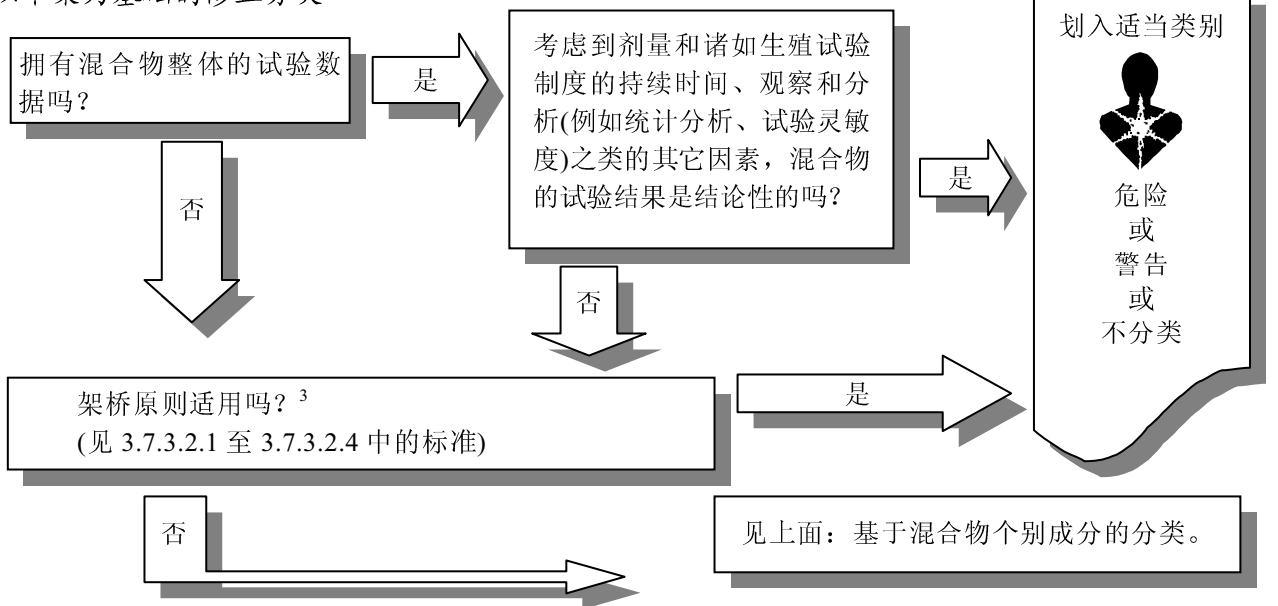
3.7.5.1.2 混合物判定逻辑 3.7.2

**混合物:** 混合物分类应基于混合物个别成分的现有试验数据, 使用这些成分的临界值/浓度极限值进行。可以根据混合物整体的现有试验数据或者架桥原则, 以个案为基础对分类进行修正。见下面以个案为基础的修正分类。关于进一步的详细情况, 见 3.7.3.1、3.7.3.2 和 3.7.3.3 中的标准。

基于混合物个别成分的分类



以个案为基础的修正分类



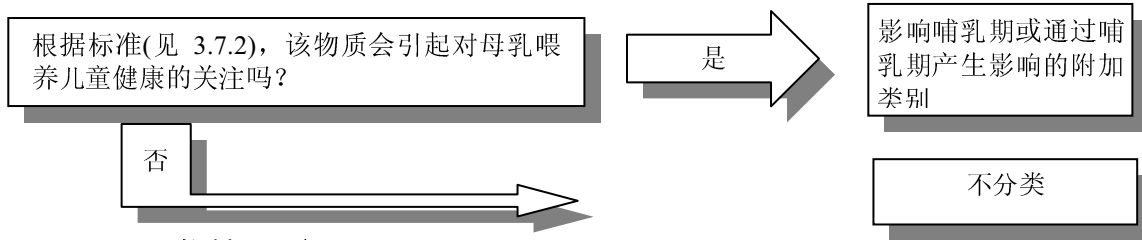
(接下页)

<sup>2</sup> 关于具体浓度极限值, 见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”和本章表 3.7.1。

<sup>3</sup> 如果适用架桥原则时使用了另一种混合物的数据, 那么根据 3.7.3.2, 该混合物的数据必须是结论性的。

### 3.7.5.2 影响哺乳期或通过哺乳期产生影响的判定逻辑

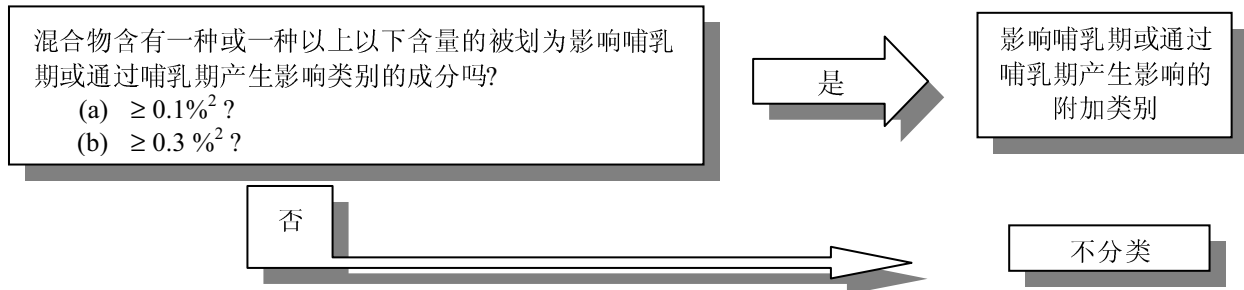
#### 3.7.5.2.1 物质判定逻辑 3.7.3



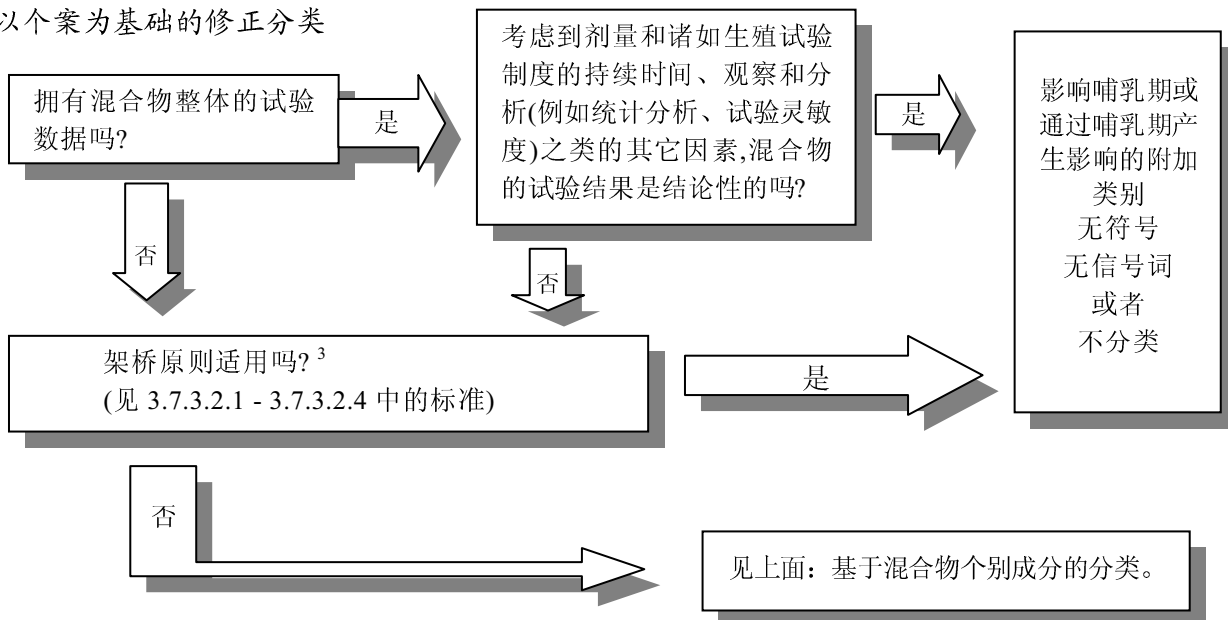
#### 3.7.5.2.2 混合物判定逻辑 3.7.4

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

#### 基于混合物个别成分的分类



#### 以个案为基础的修正分类



<sup>2</sup> 关于具体浓度极限值，见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”和本章表 3.7.1。

<sup>3</sup> 如果适用架桥原则时使用了另一种混合物的数据，那么根据 3.7.3.2，该混合物的数据必须是结论性的。





## 第 3.8 章

### 特定目标器官毒性——单次接触

#### 3.8.1 定义和一般考虑事项

3.8.1.1 本章的目的是提供一种用于对由于单次接触而产生特异性、非致命目标器官毒性的物质和混合物进行分类的方法。所有可能损害机能的，可逆和不可逆的，即时和/或延迟的并且在第 3.1 章至第 3.7 章和第 3.10 章中未具体论述的显著健康影响都包括在内(也见 3.8.1.6)。

3.8.1.2 分类将物质或混合物划为特定目标器官毒物，这些物质或混合物可能对接触者的健康产生潜在有害影响。

3.8.1.3 分类取决于是否拥有可靠证据，表明单次接触物质或混合物对人类产生了一致的、可识别的毒性效应；或者对试验动物产生了具有毒理学意义的影响组织/器官机能或形态的变化，或者使生物体的生物化学或血液学发生严重变化，而且这些变化与人类健康有相关性。人类数据将是这一危险类别的主要证据来源。

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

3.8.1.5 特定目标器官毒性可能通过与人类相关性的任何途径发生，即主要通过口服、皮肤接触或吸入发生。

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

- (a) 急性毒性(第 3.1 章)；
- (b) 皮肤腐蚀/刺激(第 3.2 章)；
- (c) 严重眼损伤/眼刺激(第 3.3 章)；
- (d) 呼吸或皮肤敏化作用(第 3.4 章)；
- (e) 生殖细胞致突变性(第 3.5 章)；
- (f) 致癌性(第 3.6 章)；
- (g) 生殖毒性(第 3.7 章)；
- (h) 吸入毒性(第 3.10 章)。

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

#### 3.8.2 物质分类标准

##### 3.8.2.1 第 1 类和第 2 类物质

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

图 3.8.1: 单次接触后特定目标器官毒性的危险类别

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

根据以下各项将物质划入第 1 类:

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

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

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

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

**第 3 类:** 暂时性目标器官效应

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

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

3.8.2.1.2 必须确定分类物质产生危害的相关接触途径。

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

3.8.2.1.4 包含人类偶发事件、流行病学和试验动物研究在内的所有数据的证据权重, 用来证实有必要分类的特定目标器官毒性效应。

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

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

### 3.8.2.1.7 被认为支持第 1 类和第 2 类分类的效应

3.8.2.1.7.1 表明单次接触物质与一致的和可识别的毒性效应存在联系的证据，可对分类给予支持。

3.8.2.1.7.2 人类经验/偶发事件获得的证据通常局限于有害健康后果的报告，接触情况往往并不确定，而且可能不会提供能够从实施良好的试验动物研究中获得的科学详细资料。

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

下面提供了对人类和/或动物的相关毒性效应的例子：

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

### 3.8.2.1.8 被认为不支持第 1 类和第 2 类分类的效应

有可能观察到不能作为分类根据的效应。

下面列出了人类和/或动物中的这类效应的例子：

- (a) 体重增量、食物消耗或水摄入量方面的临床观察结果或微小变化可能有一些毒理学意义，但其本身并不表明“显著”毒性；
- (b) 临床生物化学、血液学或尿分析参数的微小变化和/或瞬间效应，但这样的变化或效应令人怀疑，或毒理学意义很小；
- (c) 器官重量变化，但没有器官机能失调迹象；
- (d) 被认为没有毒理学相关性的适应反应；
- (e) 物质引起的特定物种毒性机制，即有合理的确定性证明其与人类健康无相关性的毒性机制，不应作为分类根据。

### 3.8.2.1.9 用于根据试验动物研究得到的结果帮助第 1 类和第 2 类分类的指导值

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

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

3.8.2.1.9.3 表 3.8.1 列出了适用于急性毒性试验，为业已产生显著的非致命毒性效应的单次剂量接触建议的指导值范围。

表 3.8.1: 单次剂量接触指导值范围<sup>a</sup>

接触途径	单位	指导值范围:		
		第 1 类	第 2 类	第 3 类
口服(大鼠)	mg/kg 体重	$C \leq 300$	$2000 \geq C > 300$	指导值 不适用 <sup>b</sup>
皮肤接触(大鼠或兔子)	mg/kg 体重	$C \leq 1000$	$2000 \geq C > 1000$	
吸入气体(大鼠)	ppmV/4h	$C \leq 2500$	$20000 \geq C > 2500$	
吸入蒸气(大鼠)	mg/l/4h	$C \leq 10$	$20 \geq C > 10$	
吸入粉尘/烟雾/烟尘(大鼠)	mg/l/4h	$C \leq 1.0$	$5.0 \geq C > 1.0$	

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

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

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

#### 3.8.2.1.10 其它考虑事项

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

3.8.2.1.10.2 如果已经掌握充分证实的人类数据，表明特定目标器官毒性效应可以肯定归因于对物质的一次性接触，即可对该物质进行分类。若人类数据显示阳性，无论可能的剂量如何，均优先于动物数据。因此，当一种物质因为观察到的特定目标器官毒性被认为对人类不相关或不重要而没有分类时，如果随后得到的人类偶发事件数据显示出特定目标器官毒性效应，那么应对该物质进行分类。

3.8.2.1.10.3 未进行过特定目标器官毒性试验的物质可在某些情况下进行分类，分类要酌情以经证明有效的结构活性关系得到的数据和基于专家判断从先前已经分类的结构类似物外推得到的数据为基础，同时作为实质性支持，也要考虑其它重要因素，如普通重要代谢物的形成。

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

### 3.8.2.2 第 3 类物质

#### 3.8.2.2.1 呼吸道刺激标准

呼吸道刺激划为第 3 类的标准：

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

#### 3.8.2.2.2 麻醉效应标准

麻醉效应划为第 3 类的标准是：

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

### 3.8.3 混合物分类标准

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

#### 3.8.3.2 拥有混合物整体数据时的混合物分类

如果如物质标准所述，混合物有来自人类经验或适当的试验动物研究的可靠和质量良好的证据，那么就可通过这些数据的证据权重评估对混合物进行分类。评估混合物数据时，必须谨慎小心，剂量、期限、观察或分析不应使结果变得不具有结论性。

### 3.8.3.3 不拥有混合物整体数据时的混合物分类：架桥原则

3.8.3.3.1 如果混合物本身并没有进行过确定其特定目标器官毒性的试验，但对混合物的单个成分和已做过试验的类似混合物均已掌握充分数据，足以适当确定该混合物的危险特性，那么将根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性，而无需对动物进行附加试验。

#### 3.8.3.3.2 稀 释

如果做过试验的混合物用稀释剂加以稀释，稀释剂的毒性与原始成分中毒性最低的分类相同或比它更低，且估计不会影响其他成分毒性，那么经稀释的新混合物可划为与原做过试验的混合物相同的类别。

#### 3.8.3.3.3 产品批次

混合物已做过试验的一个生产批次的毒性，可以认为实际上与同一制造商生产的或在其控制下生产的同一商业产品的另一个未经试验的产品批次的毒性相同，除非有理由认为，未经试验的产品批次的毒性有显著变化。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

#### 3.8.3.3.4 高毒性混合物的浓度

如果在经过试验的第 1 类混合物中，一种毒性成分的浓度增加，那么产生的浓度更高的混合物必须划为第 1 类，无须另作试验。

#### 3.8.3.3.5 一种毒性类别范围内的内推法

三种成分完全相同的混合物(A、B 和 C)，混合物 A 和混合物 B 经过测试，属同一毒性类别，而混合物 C 未经测试，但含有与混合物 A 和混合物 B 相同的毒素活性成分，但其毒素活性成分的浓度介于混合物 A 和混合物 B 的浓度之间，则可假定混合物 C 与 A 和 B 属同一毒性类别。

#### 3.8.3.3.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

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

如果混合物(一)或(二)已经根据试验结果分类，那么另一混合物可以划为相同的危险类别。

## 3.8.3.3.7 烟雾剂

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

## 3.8.3.4 拥有混合物的所有成分数据或只有一些成分数据时的混合物分类

3.8.3.4.1 当特定混合物本身没有可靠的证据或试验数据，而且架桥原则不能用来进行分类，那么该混合物的分类将以成分物质的分类为基础。在这种情况下，当至少一种成分已经划为第 1 类或第 2 类特定目标器官毒物，而且其含量等于或高于下面表 3.8.2 中分别提及的第 1 类和第 2 类的适当临界值/浓度极限值时，该混合物将划为单次接触特定目标器官毒物(说明具体器官)、重复接触特定目标器官毒物(说明具体器官)，或者二者都是。

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

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

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

**注 1:** 如果混合物的一种成分是第一类特定目标器官毒物，而且其浓度在 1.0%到 10%之间，那么每一个管理当局都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但是，标签警告属于可选项。当该成分在混合物中的浓度在 1.0%和 10%之间时，一些管理当局会选择贴标签，而其他一些管理当局在这种情况下通常不要求贴标签。

**注 2:** 如果混合物的一种成分是第一类特定目标器官毒物，而且其浓度 ≥ 10%，那么一般既需要安全数据单也需要标签。

**注 3:** 如果混合物的一种成分是第一类特定目标器官毒物，而且其浓度在 1.0%到 10%之间，一些管理当局会将该混合物划为第二类特定目标器官毒物，而其它管理当局将不会这样划分。

**注 4:** 如果混合物的一种成分第二类特定目标器官毒物，而且其浓度在 1.0%到 10%之间，那么每一个管理当局都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但是，标签警告属于可选项。当该成分在混合物中的浓度在 1.0%和 10%之间时，一些管理当局会选择贴标签，而其他一些管理当局在这种情况下通常不要求贴标签。

**注 5:** 如果混合物的一种成分第二类特定目标器官毒物，而且其浓度 ≥ 10%，那么一般既需要安全数据单也需要标签。

3.8.3.4.2 这些临界值和随后的分类应同样地和适当地适用于单次剂量和重复剂量目标器官毒物。

3.8.3.4.3 混合物应独立地划为单次剂量毒性或重复剂量毒性，或者二者都是。

3.8.3.4.4 当影响到一个以上器官系统的毒物混合时，应当谨慎考虑增毒作用或协同作用，因为某些物质在浓度 < 1%时，如混合物中的其它成分已知会增加它的毒性效应，那么可能产生目标器官毒性。

3.8.3.4.5 在外推含有第 3 类成分的混合物的毒性时应当慎重。建议使用临界值/浓度极限值 20%；不过，应当认识到这一临界值/浓度极限值可能因第 3 类成分不同而更高或更低，而且某些效应例如呼吸道刺激可能在低于某一浓度时不会发生，而其他效应例如麻醉效应可能在低于 20% 这一数值时发生。应当使用专家判断。应根据 3.8.2.2 中规定的标准，对呼吸道刺激和麻醉效应单独进行评估。在对这些危险进行分类时，每种成分的作用应认为是相加的，除非有证据表明该效应不是相加的。

### 3.8.4 危险公示

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

**表 3.8.3: 单次接触后特定目标器官毒性的标签要素**

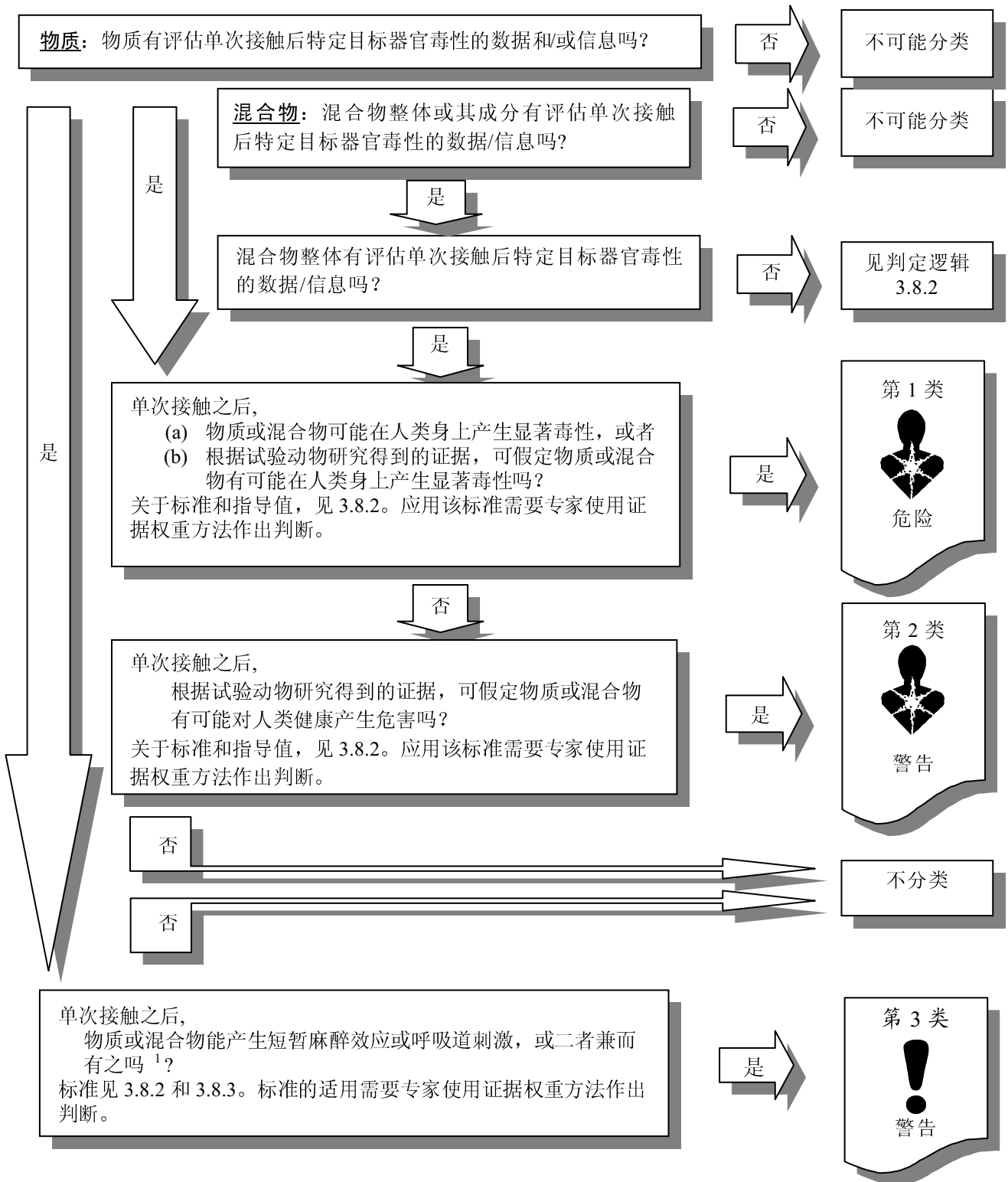
	第 1 类	第 2 类	第 3 类
符号	健康危险	健康危险	感叹号
信号词	危险	警告	警告
危险说明	会损害器官(或者说明已知的所有受影响器官)(说明接触途径，如果明确地证明没有其它接触途径引起这一危险)	可能损害器官(或者说明已知的所有受影响器官)(说明接触途径，如果明确地证明没有其它接触途径引起这一危险)	可能引起呼吸道刺激或者可能引起昏昏欲睡或眩晕

### 3.8.5 单次接触后特定目标器官毒性判定逻辑

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

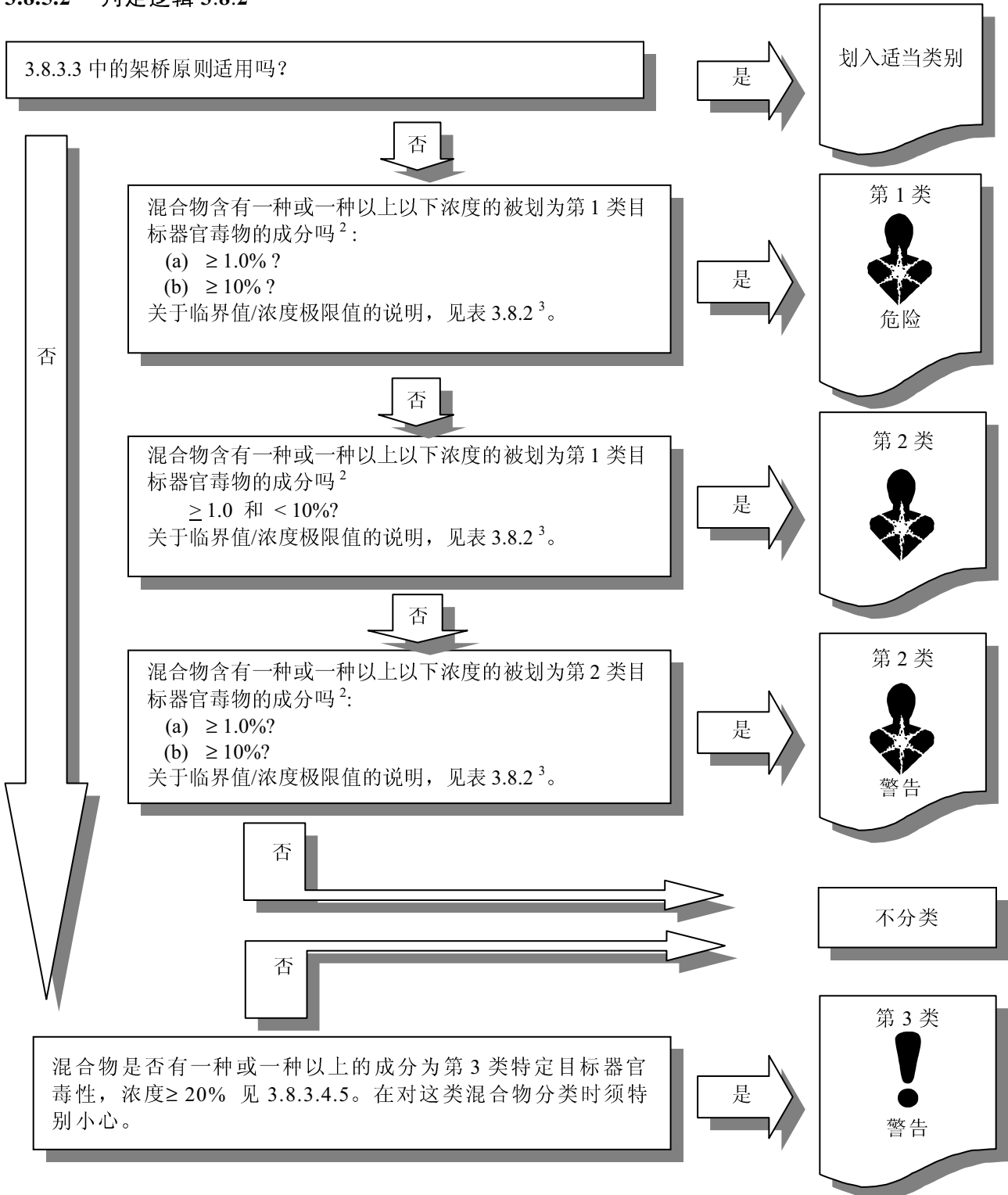


3.8.5.1 判定逻辑 3.8.1



<sup>1</sup> 只有在(根据非短暂的、较严重的呼吸系统效应或麻醉效应)不能划入第 1 或第 2 类的情况下, 才需作第 3 类的划分。见 3.8.2.2.1 (e) (呼吸系统效应)和 3.8.2.2.2 (b) (麻醉效应)。

3.8.5.2 判定逻辑 3.8.2



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

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

## 第 3.9 章

### 特定目标器官毒性——重复接触

#### 3.9.1 定义和一般考虑事项

3.9.1.1 本章的目的，是提供一种用于对由于重复接触而产生特定目标器官毒性的物质和混合物进行分类的方法。所有可能损害机能的、可逆和不可逆的，即时和/或延迟的显著健康影响都包括在内。

3.9.1.2 所作的分类可确定物质或混合物具有特定目标器官毒物，这类物质或混合物可能对接触者的健康产生潜在有害影响。

3.9.1.3 分类取决于是否拥有可靠证据，表明重复接触物质或混合物对人类产生了一致的、可识别的毒性效应，或者对试验动物产生了具有毒理学意义的影响组织/器官机能或形态的显著变化，或者使生物体的生物化学或血液学发生严重变化，而且这些变化与人类健康有相关性。人类数据将是这一危险类别的主要证据来源。

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

3.9.1.5 特定目标器官毒性可能通过与人类有相关性的任何途径发生，即主要通过口服、皮肤接触或吸入发生。

3.9.1.6 全球统一制度对单次接触后观察到的非致命性毒性效应的分类，在特定“目标器官系统毒性——单次接触”(第 3.8 章)中介绍，因此排除在本章之外。其它特定毒性效应，例如急性毒性、严重眼损伤/眼刺激和皮肤腐蚀/刺激、呼吸或皮肤敏化作用、致癌性、生殖细胞致突变性、生殖毒性和吸入毒性在全球统一制度中另外评估，因此也不包括在本章中。

#### 3.9.2 物质分类标准

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

图 3.9.1: 重复接触后特定目标器官毒性的危险类别

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

根据下面各项将物质划入第 1 类:

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

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

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

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

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

3.9.2.2 必须确定分类物质产生危害的相关接触途径。

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

3.9.2.4 包含人类偶发事件、流行病学和试验动物研究在内的所有数据的证据权重, 用来证实有必要分类的特定目标器官毒性效应。为此, 可利用多年来收集的大量工业毒理学数据。评估必须以所有现有数据、已发表的经同侪审查过的研究以及管理机构认可的其他数据为基础。

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

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

**3.9.2.7 被认为支持分类的效应**

3.9.2.7.1 表明重复接触物质与一致的和可识别的毒性效应存在联系的可靠证据, 可对分类给予支持。

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

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

- (a) 重复或长期接触产生的病症或死亡。甚至较低剂量/浓度的重复接触，由于物质或其代谢物的生物积累，或者由于重复接触解毒过程被压倒，也可能造成病症或死亡；
- (b) 中枢神经系统或周围神经系统或其它器官系统中的显著机能变化，包括中枢神经系统衰弱迹象和影响特殊感觉(例如视觉、听觉和嗅觉)；
- (c) 临床生物化学、血液学或尿分析参数中任何一致的和显著的有害变化；
- (d) 可能在尸体解剖中注意到和/或随后在微观检验中观察到或证实的显著器官损伤；
- (e) 有再生能力的重要器官的多病灶或分散坏死、纤维化或肉芽瘤形成；
- (f) 潜在可逆、但提供明确的显著器官机能失调证据的形态变异(如肝脏中严重的脂肪变性)；
- (g) 无再生能力的重要器官中明显的细胞死亡的证据(包括细胞退化和细胞数量减少)。

### 3.9.2.8 被认为不支持分类的效应

有可能观察到不能作为分类根据的效应。下面列出了人类和/或动物中的这类效应的例子：

- (a) 体重增量、食物消耗或水摄入量方面的临床观察结果或微小变化可能有一些毒理学意义，但其本身并不表明“显著”毒性；
- (b) 临床生物化学、血液学或尿分析参数的微小变化和/或瞬间效应，但这样的变化或效应令人怀疑，或毒理学意义很小；
- (c) 器官重量变化，但没有器官机能失调迹象；
- (d) 被认为没有毒理学相关性的适应反应；
- (e) 物质引起的特定物种的毒性机制，即有合理的确定性证明其与人类健康无相关性的毒性机制，不应作为分类根据。

### 3.9.2.9 用于根据试验动物研究得到的结果帮助分类的指导值

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

3.9.2.9.2 为有助于确定是否应对一种物质进行分类，以及应在多大程度上分类(第 1 类和第 2 类)，表 3.9.1 中提供了剂量/浓度“指导值”，以考虑已表明产生显著健康影响的剂量/浓度。提出这样的指导值的主要理由是所有的化学品都有潜在毒性，因此必须有一个合理的剂量/浓度作标准来确认其毒性效应程度，另外，重复剂量的试验动物研究旨在使用最高剂量产生毒性，以优

化试验目标，所以，大部分研究将至少在这种最高剂量下显示一些毒性效应。因此，要确定的不仅是产生了什么效应，而且效应是在什么剂量/浓度产生的以及这些与人类的相关性如何。

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

3.9.2.9.4 是否分类的最后决定可能受在等于或低于剂量/浓度指导值时观察到显著毒性效应的影响。

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

3.9.2.9.6 因此，对第 1 类分类来说，在 90 天重复剂量试验动物研究中观察到显著毒性效应，并且在等于或低于表 3.9.1 所示的(建议)指导值观察到发生该效应，将证明分类的正确性：

表 3.9.1: 用于帮助第 1 类分类的指导值

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

注：“bw”为“体重”，“h”为“小时”，“d”为“天”。

3.9.2.9.7 对第 2 类分类来说，在 90 天重复剂量试验动物研究中观察到显著毒性效应，并且在表 3.9.2 所示的(建议)指导值范围内观察到发生该效应，将证明分类的正确性：

表 3.9.2: 用于帮助第 2 类分类的指导值

接触途径	单位	指导值范围 (剂量/浓度)
口服(大鼠)	mg/kg bw/d	$10 < C \leq 100$
皮肤接触(大鼠或兔子)	mg/kg bw/d	$20 < C \leq 200$
吸入气体(大鼠)	ppmV/6h/d	$50 < C \leq 250$
吸入蒸气(大鼠)	mg/升/6h/d	$0.2 < C \leq 1.0$
吸入粉尘/烟雾/烟尘(大鼠)	mg/升/6h/d	$0.02 < C \leq 0.2$

注：“bw”为“体重”，“h”为“小时”，“d”为“天”。

3.9.2.9.8 3.9.2.9.6 和 3.9.2.9.7 提及的指导值和范围仅用于指导目的，即用作证据权重方法的一部分，帮助做出分类决定。它们不用作严格的限界值。

3.9.2.9.9 因此，在重复剂量动物研究中，在低于指导值的剂量/浓度下(例如，< 100 mg/kg 体重/天，口服途径)观察到特定毒性特征是可能的，但是，效应的性质(例如只在已知易受肾毒性效应影

响的特定系族雄性大鼠中观察到肾毒性)可能导致做出不分类的决定。反过来说,在动物研究中,可能在高于指导值上(例如,  $\geq 100$  mg/kg 体重/天,口服途径)观察到特定毒性特征,此外,也有来自其它来源(例如其它长期服用研究,或者人类病例经验)的补充信息支持这样的结论,即鉴于证据权重,进行分类是慎重做法。

### 3.9.2.10 其它考虑事项

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

3.9.2.10.2 如果已有经过充分证实的人类数据表明特定目标器官毒性效应可以可靠地归因于重复接触或长期接触物质,那么可对该物质进行分类。无论可能的剂量如何,正的人类数据要优先于动物数据。因此,当一种物质因为在等于或低于动物试验的建议剂量/浓度指导值时没有观察到特定目标器官毒性而没有分类时,如果随后的人类偶发事件数据显示出特定目标器官毒性效应,那么应对该物质进行分类。

3.9.2.10.3 未进行过特定目标器官毒性试验的物质可在某些情况下进行分类,分类要酌情以经证明有效的结构活性关系的数据和基于专家判断从先前已经分类的结构类似物外推得到的数据为基础,同时作为实质性支持,也要考虑其它重要因素,如普通重要代谢物的形成。

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

### 3.9.3 混合物分类标准

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

#### 3.9.3.2 拥有混合物整体数据时的混合物分类

如果如物质标准所述,混合物有来自人类经验或适当的试验动物研究的可靠和质量良好的证据,那么就可通过这些数据的证据权重评估对混合物进行分类。评估混合物数据时,必须谨慎小心,剂量、期限、观察或分析不应使结果变得不具有结论性。

#### 3.9.3.3 不拥有混合物整体数据时的混合物分类:架桥原则

3.9.3.3.1 如果混合物本身并没有进行过确定其特定目标器官毒性的试验,但对混合物的单个成分和已做过试验的类似混合物均已掌握充分数据,足以适当确定该混合物的危险特性,那么将根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性,而无需对动物进行附加试验。

##### 3.9.3.3.2 稀释

如果做过试验的混合物用稀释剂加以稀释,稀释剂的毒性与原始成分中毒性最低的分类相同或比它更低,且估计不会影响其他成分毒性,那么经稀释的新混合物可划为与原做过试验的混合物相同的类别。

#### 3.9.3.3.3 产品批次

混合物已做过试验的一个生产批次的毒性，可以认为实际上与同一制造商生产的或在其控制下生产的同一商业产品的另一个未经试验的产品批次的毒性相同，除非有理由认为，未经试验的产品批次的毒性有显著变化。如果后一种情况发生，那么需要进行新的分类。

#### 3.9.3.3.4 高毒性混合物的浓度

如果在经过试验的第 1 类混合物中，一种毒性成分的浓度增加，那么产生的浓度更高的混合物必须划为第 1 类，无须另作试验。

#### 3.9.3.3.5 一种毒性类别范围内的内推法

三种成分完全相同的混合物(A、B 和 C)，混合物 A 和混合物 B 经过测试，属同一毒性类别，而混合物 C 未经测试，但含有与混合物 A 和混合物 B 相同的毒素活性成分，但其毒素活性成分的浓度介于混合物 A 和混合物 B 的浓度之间，则可假定混合物 C 与 A 和 B 属同一毒性类别。

#### 3.9.3.3.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

(a) 两种混合物： (一) A + B；

(二) C + B；

(b) 成分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；

(c) 混合物(一)中成分 A 的浓度等于混合物(二)中成分 C 的浓度；

(d) 已有 A 和 C 的毒性数据，并且这些数据实质上相同，即它们属于相同的危险类别，而且预计不会影响 B 的毒性。

如果混合物(一)或(二)已经根据试验结果分类，那么另一混合物可以划为相同的危险类别。

#### 3.9.3.3.7 烟雾剂

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

### 3.9.3.4 拥有混合物的所有成分数据或只有一些成分数据时的混合物分类

3.9.3.4.1 当特定混合物本身没有可靠的证据或试验数据，而且架桥原则不能用来进行分类，那么该混合物的分类将以成分物质的分类为基础。在这种情况下，当至少一种成分已经划为第 1 类或第 2 类特定目标器官毒物，而且其含量等于或高于表 3.9.3 中分别提及的第 1 类和第 2 类的适当临界值/浓度极限值时，该混合物将划为单次接触特定目标器官毒物(说明具体器官)、重复接触特定目标器官毒物(说明具体器官)，或者二者都是。



表 3.9.3: 引起混合物分类的划为特定目标器官毒物的  
混合物成分临界值/浓度极限值<sup>a</sup>

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

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

注 1: 如果一种第 1 类特定目标器官毒物是混合物的一种成分，而且其浓度在 1.0% 到 10% 之间，那么每一个管理当局都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但是，标签警告属于可选项。当该成分在混合物中的浓度在 1.0% 和 10% 之间时，一些管理当局会选择贴标签，而其他一些管理当局在这种情况下通常不要求贴标签。

注 2: 如果一种第 1 类特定目标器官毒物是混合物的一种成分，而且其浓度 ≥ 10%，那么一般既需要安全数据单也需要标签。

注 3: 如果一种第 1 类特定目标器官毒物是混合物的一种成分，而且其浓度在 1.0% 到 10% 之间，一些管理当局会将该混合物划为第 2 类目标器官毒物，而其它管理当局将不会这样划分。

注 4: 如果一种第 2 类特定目标器官毒物是混合物的一种成分，而且其浓度在 1.0% 到 10% 之间，那么每一个管理当局都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但是，标签警告属于可选项。当该组分在混合物中的浓度在 1.0% 和 10% 之间时，一些管理当局会选择贴标签，而其他一些管理当局在这种情况下通常不要求贴标签。

注 5: 如果一种第 2 类特定目标器官毒物是混合物的一种成分，而且其浓度 ≥ 10%，那么一般既需要安全数据单也需要标签。

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

3.9.3.4.3 混合物应独立地划为单次剂量毒性或重复剂量毒性，或者二者都是。

3.9.3.4.4 当影响到一个以上器官系统的毒物混合时，应当谨慎考虑增毒作用或协同作用，因为某些物质在浓度 < 1% 时，如混合物中的其它成分已知可增加它的毒性效应，那么可能产生特定目标器官毒性。

### 3.9.4 危险公示

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

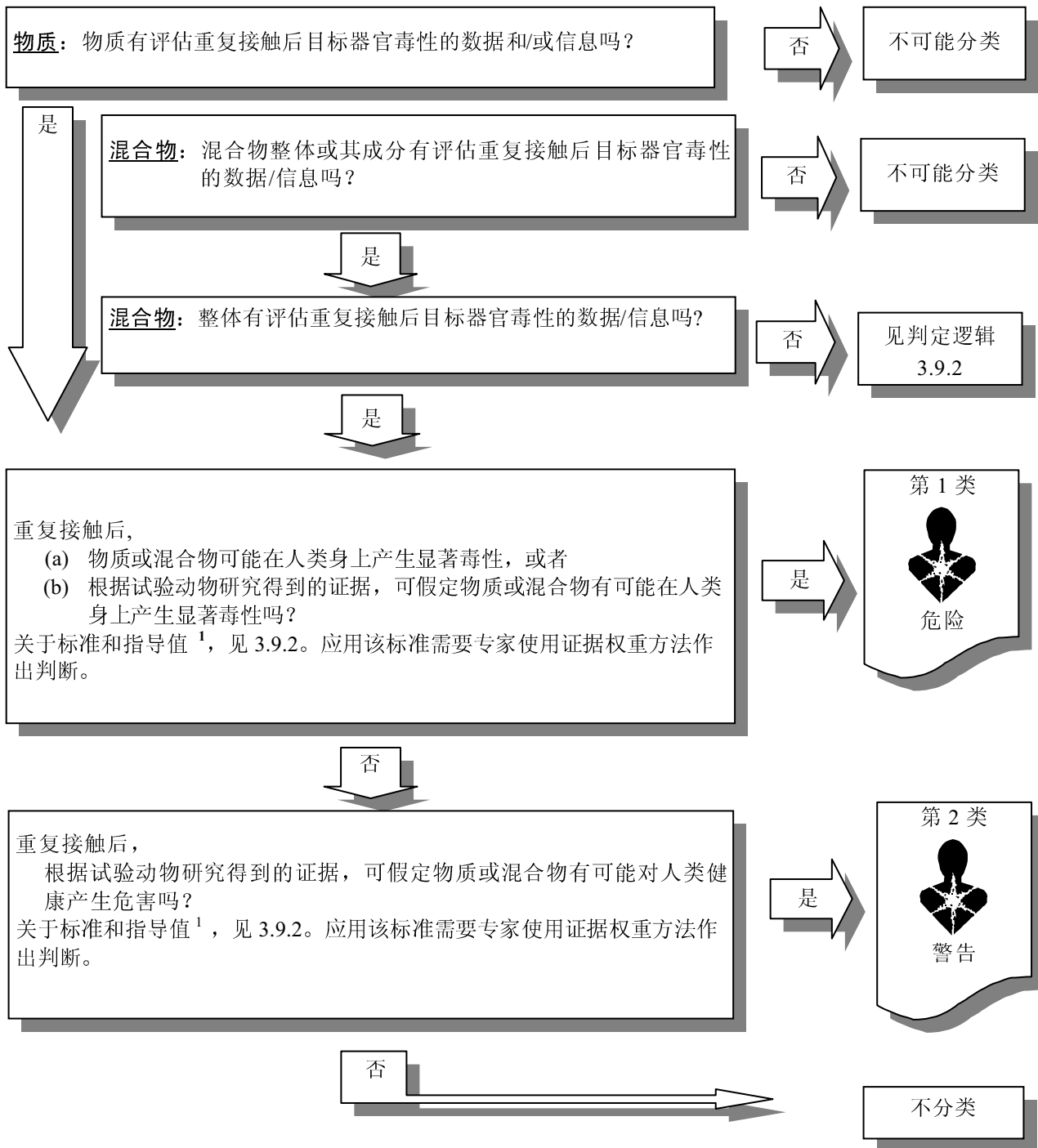
表 3.9.4: 重复接触后特定目标器官毒性的标签要素

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

### 3.9.5 重复接触后目标器官毒性判定逻辑

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

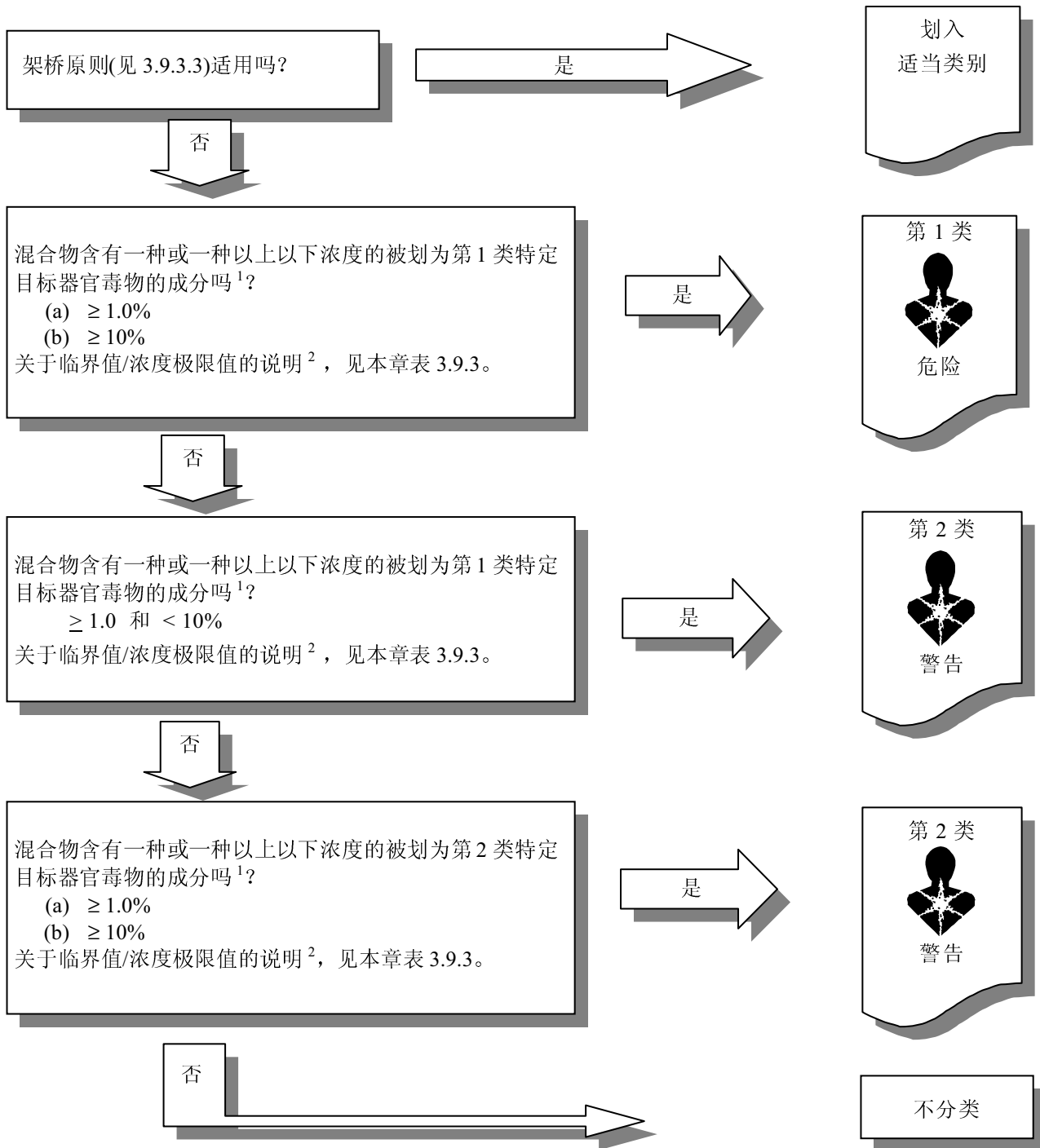
3.9.5.1 判定逻辑 3.9.1



(接下页)

<sup>1</sup> 见 3.9.2, 表 3.9.1 和 3.9.2; 也见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”。

3.9.5.2 判定逻辑 3.9.2



<sup>1</sup> 见 3.9.2, 表 3.9.1 和表 3.9.2; 也见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”。

<sup>2</sup> 关于说明和指导, 见 3.9.3.4 和 3.9.4 及表 3.9.3。

## 第 3.10 章

### 吸入危险

#### 3.10.1 定义以及一般和特殊考虑事项

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

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

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

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

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

#### 3.10.1.6 特殊考虑事项

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

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

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

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

3.10.1.6.4 虽然 3.10.1.2 中“吸入”的定义包括固体进入呼吸系统，但按表 3.10.1(b)对第 1 或第 2 类所作的分类，将只适用于液体物质和混合物。

#### 3.10.1.6.5 烟雾剂/烟雾产品的分类

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

### 3.10.2 物质分类标准

表 3.10.1: 吸入毒性的危险类别

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

注 1: 划入第 1 类的物质例子是某些烃类、松脂油和松木油。

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

### 3.10.3 混合物分类标准

#### 3.10.3.1 拥有混合物整体数据时的混合物分类

混合物根据可靠优质的人类证据划入第 1 类。

#### 3.10.3.2 不拥有混合物整体数据时的混合物分类: 架桥原则

3.10.3.2.1 如果混合物本身并没有进行过确定其吸入毒性的试验, 但对混合物的单个成分和已做过试验的类似混合物均已掌握充分数据, 足以适当确定该混合物的危险特性, 那么将根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据来确定混合物的危险特性, 而无需对动物进行附加试验。

#### 3.10.3.2.2 稀 释

如果做过试验的混合物用不具有吸入毒性危险的稀释剂稀释, 而且该稀释剂不会影响其他成分或混合物的吸入毒性, 那么经稀释的新混合物可划为与原做过试验的混合物相同的类别。不过, 吸入毒性物质的浓度不应当降低到低于 10%。

#### 3.10.3.2.3 产品批次

混合物已做过试验的一个生产批次的毒性, 可以认为实际上与同一制造商生产的或在其控制下生产的同一商业产品的另一个未经试验的产品批次的毒性相同, 除非有理由认为, 未经试验的产品批次的毒性有显著变化。如果后一种情况发生, 那么需要进行新的分类。

#### 3.10.3.2.4 第 1 类混合物的浓度

如果经过试验的混合物划为第 1 类，而该混合物中属第 1 类的成分浓度增加，则新生成的混合物应划为第 1 类，无须另作试验。

#### 3.10.3.2.5 一种毒性类别范围内的内推法

三种成分完全相同的混合物(A、B 和 C)，混合物 A 和混合物 B 经过测试，属同一毒性类别，而混合物 C 未经测试，但含有与混合物 A 和混合物 B 相同的毒素活性成分，但其毒素活性成分的浓度介于混合物 A 和混合物 B 的浓度之间，则可假定混合物 C 与 A 和 B 属同一毒性类别。

#### 3.10.3.2.6 实质上类似的混合物

假设以下情况：

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

如果混合物(一)或(二)已经根据表 3.10.1 中的标准分类，那么另一混合物可以划为相同的危险类别。

### 3.10.3.3 拥有混合物的所有成分数据或只有一些成分数据时的混合物分类

#### 3.10.3.3.1 第 1 类

3.10.3.3.1.1 混合物如总共含有 $\geq 10\%$ 被划为第 1 类的一种或数种成分，并且在 40°C 测量的运动粘度 $\leq 20.5$  毫米<sup>2</sup>/秒，将划为第 1 类。

3.10.3.3.1.2 如果混合物隔成两层或更多层，其中一层含有 $\geq 10\%$ 被划为第 1 类的一种或数种成分，并且在 40°C 测量的运动粘度 $\leq 20.5$  毫米<sup>2</sup>/秒，那么整个混合物将划为第 1 类。

#### 3.10.3.3.2 第 2 类

3.10.3.3.2.1 混合物如总共含有 $\geq 10\%$ 被划为第 2 类的一种或数种成分，并且在 40°C 测量的运动粘度 $\leq 14$  毫米<sup>2</sup>/秒，将划为第 2 类。

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

3.10.3.3.2.3 如果混合物隔成两层或更多层，其中一层含有 $\geq 10\%$ 被划为第 2 类的一种或数种成分，并且在 40°C 测量的运动粘度 $\leq 14$  毫米<sup>2</sup>/秒，那么整个混合物将划为第 2 类。

### 3.10.4 危险公示

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

**表 3.10.2：吸入毒性的标签要素**

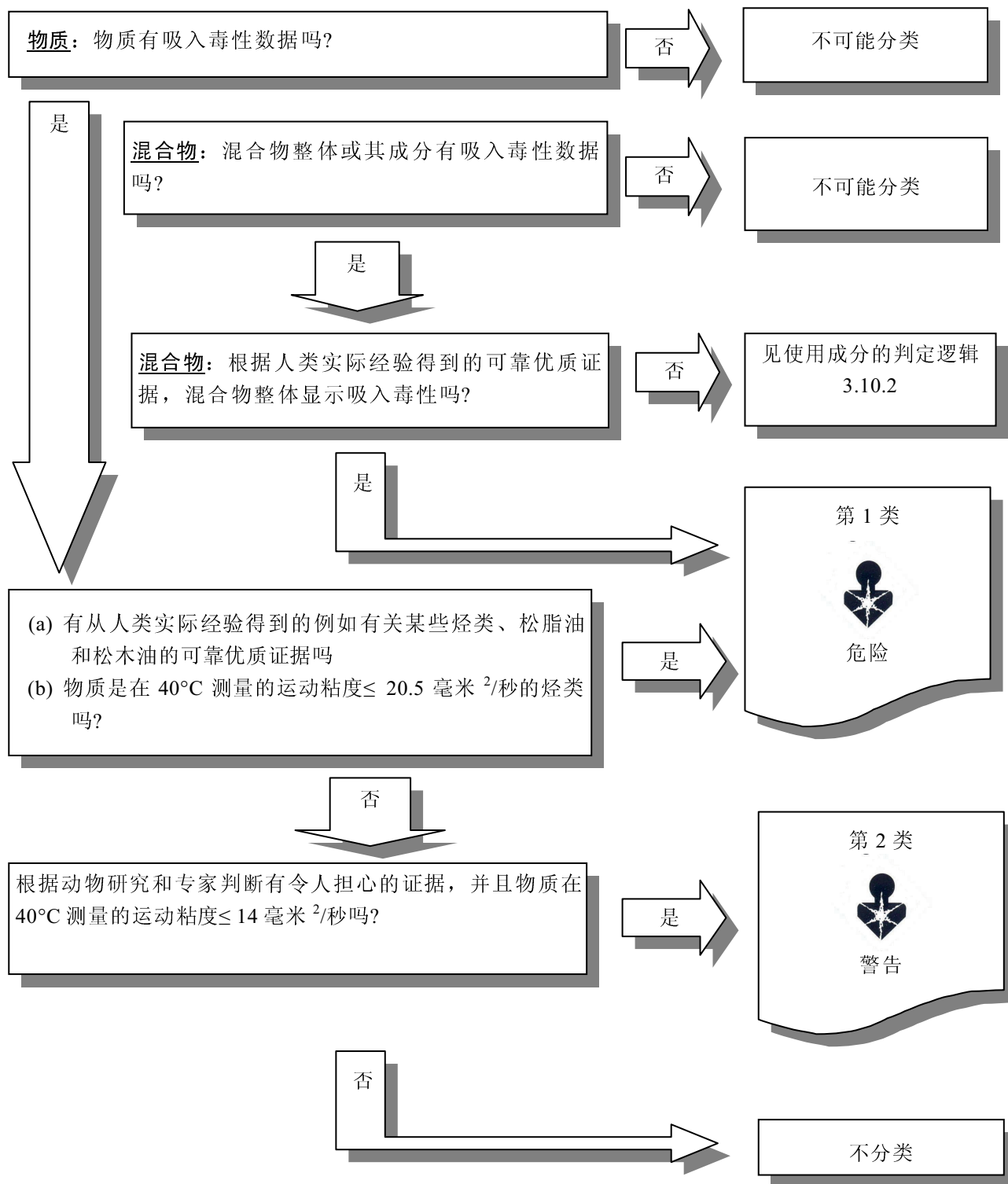
	第 1 类	第 2 类
符号	健康危险	健康危险
信号词	危险	警告
危险说明	吞咽并进入呼吸道可能致命	吞咽并进入呼吸道可能有害

### 3.10.5 吸入毒性判定逻辑

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



3.10.5.1 判定逻辑 3.10.1



(接下页)

3.10.5.2 判定逻辑 3.10.2

