

ЧАСТЬ 3

**ОПАСНОСТИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ
ЧЕЛОВЕКА**

ГЛАВА 3.1

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

3.1.1 Определение

Острая токсичность определяется теми вредными последствиями, которые возникают после введения в желудок или нанесения на кожу однократной дозы вещества или периодического воздействия вещества в течение 24 часов или с вдыхаемым воздухом в течение 4 часов.

3.1.2 Критерии классификации опасности химической продукции

3.1.2.1 Вещества могут быть отнесены к одному из пяти классов острой токсичности при введении в желудок, нанесении на кожу или при ингаляционном воздействии, в соответствии с численными критериями, приведенными ниже в таблице. Значения острой токсичности выражены (приблизительно) в показателях ЛД₅₀ (при проглатывании, попадании на кожу) или ЛК₅₀ (ингаляционное воздействие) или в оценках острой токсичности (ООТ). Пояснительные замечания приводятся после таблицы 3.1.1.

Таблица 3.1.1: Классы опасности острой токсичности и оценки острой токсичности (ООТ)

Путь поступления в организм	1 Класс	2 Класс	3 Класс	4 Класс	5 Класс
Пероральный (мг/кг веса тела) <i>см. примечания a) и b)</i>	5	50	300	2 000	5 000
Дермальный (мг/кг веса тела) <i>см. примечания a) и b)</i>	50	200	1 000	2 000	<i>См. детальные критерии в примечании g)</i>
Газы (млн. ⁻¹ V) <i>см. примечания a), b) и c)</i>	100	500	2 500	20 000	
Пары (мг/л) <i>см. примечания a), b), c), d) и e)</i>	0,5	2,0	10	20	<i>См. детальные критерии в примечании g)</i>
Пыль и туман (мг/л) <i>см. примечания a), b), c) и f)</i>	0,05	0,5	1,0	5	

Примечание: Концентрации газов выражены в частях на миллион объема (млн.⁻¹V).

Примечания к таблице 3.1.1:

- a) оценка острой токсичности (ООТ) для целей классификации вещества производится с использованием ЛД₅₀/ЛК₅₀ (если имеются);
- b) оценка острой токсичности (ООТ) вещества в составе смеси производится с использованием:
 - i) ЛД₅₀/ЛК₅₀ (если имеются), или в других случаях;
 - ii) соответствующего коэффициента преобразования из таблицы 3.1.2, относящегося к результатам испытания соответствующего диапазона; или
 - iii) соответствующего коэффициента преобразования из таблицы 3.1.2, относящегося к классу классификации;

- c) *пороговые значения для ингаляционного воздействия, приведенные в таблице, основаны на результатах испытаний при 4-часовом воздействии. Преобразование имеющихся данных по ингаляционной токсичности, полученных в результате часового воздействия, следует производить путем деления на коэффициент 2 для газов и паров и 4 для пыли и тумана;*
- d) *отмечено, что концентрация насыщенных паров может быть использована в качестве дополнительного элемента в некоторых регулирующих системах для обеспечения особой защиты здоровья и его безопасности (например, Рекомендации ООН по перевозке опасных грузов);*
- e) *для некоторых веществ атмосферой для испытаний будут являться не просто пары, а смесь жидкой и газообразной фаз. Для других химических веществ используемая для испытания атмосфера может состоять из пара, близкого к газообразной фазе. В этих последних случаях классификацию опасности следует основывать в $\text{млн}^{-1}\text{V}$ следующим образом: 1 Класс ($100 \text{ млн}^{-1}\text{V}$), 2 Класс ($500 \text{ млн}^{-1}\text{V}$), 3 Класс ($2\,500 \text{ млн}^{-1}\text{V}$), 4 Класс ($20\,000 \text{ млн}^{-1}\text{V}$).*

Термины "пыль", "туман" и "пар" определяются следующим образом:

- i) *Пыль – твердые частицы вещества или смеси, взвешенные в газе (как правило, в воздухе);*
- ii) *Туман – жидкие капли жидкого вещества или жидкой смеси, взвешенные в газе (как правило, в воздухе);*
- iii) *Пар – газовая фаза вещества или смеси, отделившаяся от их жидкой или твердой фазы.*

Пыль, как правило, образуется в результате механических процессов. Туман, как правило, образуется в результате конденсации перенасыщенных паров и физического разделения жидкостей. Размеры частиц пыли и тумана, как правило, колеблются от менее 1 до примерно 100 мкм;

- f) *следует рассмотреть показатели для пыли и тумана с целью адаптации к любым будущим изменениям в Руководящих принципах проведения испытаний ОЭСР в отношении технических ограничений, относящихся к образованию, сохранению уровня и измерению концентраций пыли и тумана во вдыхаемой форме;*
- g) *критерии для 5 Класса предназначены для обеспечения возможности идентификации веществ, которые обладают относительно низкой опасностью по острой токсичности, но в некоторых обстоятельствах могут представлять опасность для групп риска среди населения. Предполагается, что эти вещества имеют пероральную или дермальную LD_{50} в диапазоне 2 000–5 000 мг/кг веса тела и эквивалентные ингаляционные дозы. Конкретными критериями для 5 Класса являются:*
 - i) *Вещество относится к этому классу, если уже имеется надежное свидетельство, указывающее, что LD_{50} (или LK_{50}) находится в диапазоне значений 5 Класса или другие исследования токсического воздействия на животных или на человека указывают на наличие острой опасности для здоровья человека;*

- ii) химическое вещество или химическая продукция относится к этому классу на основе полученных экстраполированием результатов, оценки или опытных данных, если отнесение к более высокому классу опасности не является оправданным, и:
- имеется надежная информация, указывающая на значительное токсическое воздействие на людей; или
 - наблюдаются случаи смертности при испытаниях до значений 4 Класса при введении в желудок, при нанесении на кожу или при ингаляционном пути поступления в организм; или
 - в тех случаях, когда мнение экспертов подтверждает значительные клинические признаки токсичности при испытаниях до показателей 4 Класса, исключая случаи диареи, пилоэрекции или неопрятного вида; или
 - когда мнение экспертов подтверждает надежную информацию, указывающую на потенциальную возможность значительного острого воздействия на основании других исследований на животных.

Признавая необходимость охраны животных, не рекомендуется проведение испытаний на животных в диапазонах 5 Класса, и такую возможность следует рассматривать лишь тогда, когда существует серьезная вероятность того, что результаты такого испытания могут иметь непосредственное отношение к охране здоровья людей.

3.1.2.2 Согласованная система классификации опасности по *острой токсичности* была разработана таким образом, чтобы обеспечить учет потребностей действующих систем. Основной принцип, установленный Координационной группой/Системой согласования химических классификаций МПБОХВ (КГ/СКХВ), заключается в том, что "согласование означает установление общего подхода для классификации опасности и передачи информации о химической опасности, в результате чего могут выбираться необходимые защитные меры, обеспечивающие безопасность при перевозке, безопасность потребителей, профессиональных пользователей и окружающей среды". С этой целью в схему классификации опасности по острой токсичности было включено пять классов.

3.1.2.3 Предпочтительным подопытным видом для оценки острой токсичности при введении в желудок и ингаляционном пути поступления вещества в организм являются крысы, а предпочтительным видом для оценки острой токсичности при нанесении на кожу являются крысы или кролики. Данные испытаний, которые уже накоплены при классификации опасности химических веществ/химической продукции в соответствии с действующими системами, следует использовать при повторной классификации этих химических веществ/химической продукции в рамках СГС. Если результаты лабораторных испытаний по острой токсичности имеются по нескольким видам животных, то необходимо использовать научный подход для отбора наиболее подходящих значений ЛД₅₀ из числа имеющихся данных, полученных в результате признанных и правильно проведенных испытаний.

3.1.2.4 Класс 1, характеризующий высшую степень токсичности, имеет пороговые значения (см. таблицу 3.1.1.), используемые в настоящее время в основном для определения групп упаковки в транспортном секторе.

3.1.2.5 К Классу 5 относятся вещества, имеющие относительно низкую острую токсичность, которые, однако, в некоторых обстоятельствах могут представлять угрозу для групп риска среди населения. Критерии для отнесения веществ к Классу 5 приведены в примечаниях к таблице. Предполагается, что эти вещества могут иметь ЛД₅₀ при пероральном или дермальном пути воздействия в диапазоне 2000–5000 мг/кг веса тела и эквивалентные дозы для ингаляционного

воздействия¹. В свете соображений охраны животных не рекомендуется проводить испытания на животных в диапазонах, установленных для 5 Класса, и эти критерии следует рассматривать лишь в тех случаях, когда существует серьезная вероятность того, что результаты такого испытания будут иметь прямое отношение к охране здоровья людей.

3.1.2.6 Особые соображения относительно токсичности при ингаляционном воздействии

3.1.2.6.1 Значения для *ингаляционной токсичности* основаны на 4-часовых испытаниях на подопытных животных. В тех случаях, когда лабораторные испытания проводились в течение одного часа, они могут быть преобразованы в 4-часовые при помощи деления данных, полученных в ходе часовых испытаний на коэффициент, равный 2 для газов и паров или равный 4 для пыли и аэрозолей (тумана).

3.1.2.6.2 Единицы измерения ингаляционной токсичности зависят от состояния вдыхаемого вещества. Значения для пыли и тумана выражаются в мг/л. Значения для газов выражаются в млн⁻¹V. Учитывая трудности при испытании паров, некоторые из которых представляют собой смесь жидкой и паровой фаз, значения в таблице приводятся в единицах мг/л. Однако для тех паров, которые находятся в состоянии, близком к газообразному, классификацию опасности следует основывать на единицах млн⁻¹V. По мере обновления методов испытаний для большей ясности потребуется дать определение паров по отношению к аэрозолю (туману) в подготовленных ОЭСР и в других программах составления руководств по проведению испытаний.

3.1.2.6.3 Величины ингаляционной токсичности для паров предназначены для классификации по острой токсичности на всех этапах жизненного цикла продукции. Также отмечено, что концентрация насыщенного пара какого-либо химического вещества или химической продукции используется при перевозках в качестве дополнительного показателя при классификации для групп упаковки.

3.1.2.6.4 Особую важность представляет собой использование хорошо обоснованных значений в классах высокой токсичности для пыли и тумана. Вдыхаемые частицы со среднемассовым аэродинамическим диаметром (СМАД) от 1 до 4 микрон будут оседать во всех частях дыхательных путей крыс. Этот диапазон размера частиц соответствует максимальной концентрации около 2 мг/л. Для обеспечения применимости результатов экспериментов на животных к человеку, пыль и туман должны в идеальном случае испытываться в этом диапазоне на крысах. Пороговые значения в таблице для пыли и тумана позволяют проводить четкие разграничения для материалов с широким диапазоном токсичности, измеренной при различных условиях тестирования. Значения для пыли и тумана следует пересматривать в будущем на предмет адаптации к любым возможным изменениям в руководящих принципах ОЭСР или в других руководящих принципах проведения испытаний в отношении ограничений технического характера, касающихся образования, сохранения уровня и измерения концентраций пыли и тумана при вдыхании.

3.1.2.6.5 В дополнение к классификации по степени ингаляционной токсичности, если имеются данные, указывающие на то, что механизмом проявления токсичности являются разъедающие свойства вещества или смеси, некоторые компетентные органы могут также принять решение о маркировке такого вещества или такой смеси как оказывающей разъедающее *воздействие на дыхательные пути*. Разъедание дыхательных путей определяется как разрушение ткани дыхательных путей после ограниченного периода однократного воздействия по аналогии с разъеданием кожи;

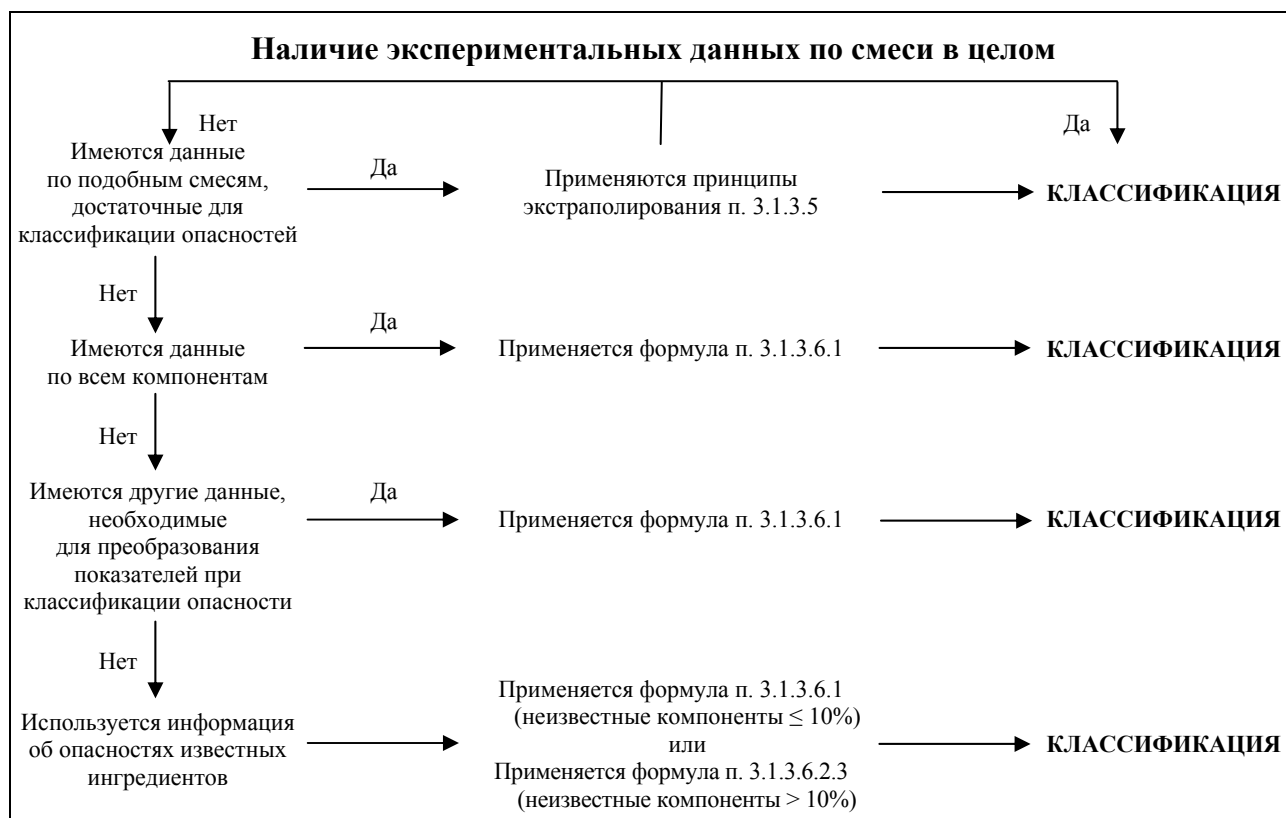
¹ Инструкция по значениям ингаляционной токсичности для класса 5: Рабочая группа ОЭСР по согласованию классификации и маркировки (СКМ) не включила в таблицу 3.1.1 численные показатели для острой токсичности при ингаляционном воздействии для Класса 5, однако вместо этого указала "эквивалентные" дозы для диапазона 2 000–5 000 мг/кг веса тела при пероральном или дермальном пути поступления (см. примечание g) таблицы 3.1.1). В некоторых системах компетентный орган может устанавливать соответствующие значения.

сюда же включается и разрушение слизистой оболочки. Оценка потенциала коррозионного поражения могла бы основываться на экспертном заключении с использованием таких данных, как данные исследований воздействия на людей и животных, существующие лабораторные данные, значения pH, информация по аналогичным веществам или любые другие соответствующие данные.

3.1.3 Критерии классификации опасности для смесевой химической продукции

3.1.3.1 Критериями для классификации веществ по острой токсичности являются данные по летальной дозе (получены по результатам испытаний или расчетов). При классификации опасности смесевой продукции необходимо получить или рассчитать значения показателей, позволяющих применять критерии классификации к смесевой продукции. Подход к классификации опасности по острой токсичности является многоэтапным и зависит от количества информации, имеющейся как по самой смеси, так и по ее отдельным ингредиентам. На схеме (рис. 3.1.1.) представлена последовательность принятия решения (поэтапный процесс) которой необходимо следовать:

Рисунок 3.1.1: Схема классификации смесей по острой токсичности



3.1.3.2 Классификация смесей по острой токсичности может осуществляться для каждого пути воздействия на организм, однако необходима лишь для одного пути воздействия, если этот путь воздействия (согласно оценкам и испытаниям) характерен для всех компонентов и отсутствуют надежные свидетельства того, что острая токсичность распространяется по многим путям. В тех случаях, когда существуют надежные свидетельства того, что токсичность поступает по многим путям воздействия, классификация должна проводиться для всех соответствующих путей поступления в организм. Должна быть рассмотрена вся имеющаяся информация. Используемые пиктограмма и сигнальное слово должны отражать наиболее опасную категорию, и при этом должны использоваться все соответствующие характеристики опасности.

3.1.3.3 Для использования всех имеющихся данных при классификации опасностей, смесевой химической продукцией сделаны определенные допущения, которые применяются, когда это уместно, при реализации логической схемы классификации опасности:

- a) "учитываемые ингредиенты" смесевой продукции – это те ингредиенты, которые присутствуют в концентрациях $\geq 1\%$ (по весу, для твердых веществ, жидкостей, пыли, аэрозоля (тумана) и паров и по объему для газов), если нет основания предполагать, что компонент, присутствующий при концентрации $< 1\%$, может иметь значение при классификации опасности смеси по острой токсичности. Этот момент является особенно значимым при классификации опасности неиспытанных смесей, которые содержат компоненты, отнесенные к Классам 1 и 2;
- b) если классифицированная смесь используется в качестве ингредиента другой смеси, то при классификации опасности новой смеси по формулам, приводимым в пунктах 3.1.3.6.1 и 3.1.3.6.2.3, может применяться оценка острой токсичности (ОТТ) для этой смеси, полученная как в ходе лабораторных испытаний, так и расчетным путем;
- c) если преобразованные точечные оценки острой токсичности для всех ингредиентов смеси находятся в рамках одной и той же категории, в этом случае смесь следует классифицировать по этой категории;
- d) в тех случаях, когда имеется лишь диапазон данных (либо информация о категории опасности острой токсичности) для ингредиентов смеси, они могут быть преобразованы в точечные оценки в соответствии с таблицей 3.1.2 при расчете классификации новой смеси с использованием формул в пунктах 3.1.3.6.1 и 3.1.3.6.2.3.

Таблица 3.1.2: Преобразование показателей диапазона острой токсичности, полученных экспериментальным путем (или классов опасности по острой токсичности) в точечные оценки острой токсичности, необходимые для использования в формулах для классификации смесей

Путь воздействия на организм	Класс опасности или полученная экспериментальным путем оценка диапазона острой токсичности (см. примечание 1)	Преобразованная точечная оценка острой токсичности (см. примечание 2)
Пероральный (мг/кг веса тела)	0 < Класс 1 \leq 5 5 < Класс 2 \leq 50 50 < Класс 3 \leq 300 300 < Класс 4 \leq 2 000 2 000 < Класс 5 \leq 5 000	0,5 5 100 500 2 500
Дермальный (мг/кг веса тела)	0 < Класс 1 \leq 50 5 < Класс 2 \leq 200 200 < Класс 3 \leq 1000 1 000 < Класс 4 \leq 2 000 2 000 < Класс 5 \leq 5 000	5 50 300 1 100 2 500

Путь воздействия на организм	Класс опасности или полученная экспериментальным путем оценка диапазона острой токсичности (см. примечание 1)	Преобразованная точечная оценка острой токсичности (см. примечание 2)
Газы (млн. ⁻¹ V)	0 < Класс 1 ≤ 100 100 < Класс 2 ≤ 500 500 < Класс 3 ≤ 2 500 2 500 < Класс 4 ≤ 20 000 Класс 5 – см. сноску к 3.1.2.5.	10 100 700 4 500
Пары (мг/л)	0 < Класс 1 ≤ 0,5 0,5 < Класс 2 ≤ 2,0 2,0 < Класс 3 ≤ 10,0 10,0 < Класс 4 ≤ 20,0 Класс 5 – см. сноску к 3.1.2.5.	0,05 0,5 3 11
Пыль/ туман (мг/л)	0 < Класс 1 ≤ 0,05 0,05 < Класс 2 ≤ 0,5 0,5 < Класс 3 ≤ 1,0 1,0 < Класс 4 ≤ 5,0 Класс 5 – см. сноску к 3.1.2.5.	0,005 0,05 0,5 1,5

Примечание: Концентрации газов выражены в частях на миллион по объему (млн.⁻¹V).

ПРИМЕЧАНИЕ 1: Класс 5 предназначен для смеси продукции, которая обладает относительно низкой острой степенью токсичности, но в некоторых обстоятельствах может представлять опасность для определенных групп риска среди населения. Предполагается, что эта продукция имеет ЛД₅₀ при пероральном или дермальном воздействии в диапазоне 2 000–5 000 мг/кг веса тела или эквивалентную дозу для других путей поступления в организм. В свете соображений охраны животных не рекомендуется проводить испытания на животных в диапазонах соответствующих Классу 5, и вопрос о проведении таких испытаний следует рассматривать только тогда, когда существуют веские предположения о том, что результаты такого испытания будут иметь прямое отношение к охране здоровья людей.

ПРИМЕЧАНИЕ 2: Эти показатели предназначены для использования при расчете ООТ, необходимой для классификации, основанной на данных по ингредиентам продукции, и не заменяют собой результаты испытаний. Значения точечной оценки острой токсичности для предосторожности соответствуют нижнему пределу диапазонов, установленных для Классов 1 и 2, а для Классов 3–5 они устанавливаются на уровне приблизительно соответствующему 1/10 от нижнего предела диапазона.

3.1.3.4 Классификация опасности смеси продукции при наличии данных испытаний на острую токсичность для смеси в целом

В тех случаях, когда смесь химическая продукция подвергалась испытанию на предмет определения ее острой токсичности, она классифицируется в соответствии с теми же критериями, которые использовались для веществ, представленных в таблице 3.1.1. Если данные испытаний для соответствующей смеси отсутствуют, то следует использовать приводимые ниже процедуры.

3.1.3.5 Классификация опасности смесевой продукции при отсутствии данных испытаний на острую токсичность для смеси в целом: принципы интерполяции

3.1.3.5.1 Если смесь в целом не испытывалась на острую токсичность, но имеются достаточные для адекватной характеристики опасностей данные как об отдельных компонентах смеси, так и по испытаниям подобных смесей, то эти данные должны использоваться в соответствии с изложенными ниже согласованными принципами интерполяции. Такой подход гарантирует, что при классификации опасности будут максимально использованы имеющиеся данные для определения характеристик опасности смеси без проведения дополнительных испытаний на животных.

3.1.3.5.2 Разбавление

Если испытанная смесь разбавляется веществом-растворителем, имеющим такой же или более низкий класс токсичности, чем наименее токсичный ингредиент исходной смеси, и при этом не ожидается воздействия добавляемого вещества на токсичность других ингредиентов, то новая разбавленная смесь может быть классифицирована так же как и исходная испытанная смесь. Подобным образом может применяться формула, приводимая в 3.1.3.6.1.

3.1.3.5.3 Различия между партиями продукции

Допускается исходить из того, что токсичность одной испытанной партии смеси в основном равноценна токсичности другой неиспытанной партии того же коммерческого продукта, произведенного тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существуют обстоятельства, изменяющие токсичность неиспытанной партии. В таких случаях требуется проводить классификацию заново.

3.1.3.5.4 Концентрация высокотоксичной смесевой химической продукции

Если испытанная смесь отнесена к Классу 1, и концентрация ингредиентов испытанной смеси, отнесенной к Классу 1, увеличивается, то результирующую смесь следует отнести к Классу 1 без проведения дополнительных испытаний.

3.1.3.5.5 Интерполирование внутри одного класса токсичности

В случае трех семей (А, В и С) с идентичными ингредиентами, если смеси А и В были испытаны и относятся к одному и тому же классу токсичности и если неиспытанная смесь С состоит из таких же токсикологически активных ингредиентов, как и смеси А и В, но в концентрации, промежуточной между концентрацией токсикологически активных ингредиентов смесей А и В, то смесь С следует отнести к тому же классу токсичности, что и смеси А и В.

3.1.3.5.6 Схожие в значительной мере смеси

Имеется:

- a) две смеси:
 - i) А + В;
 - ii) С + В;
- b) концентрация ингредиента В является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация ингредиента А в смеси i) равна концентрации ингредиента С в смеси ii);

- d) данные о токсичности ингредиентов А и С имеются в наличии и эти ингредиенты сходны, т.е. они отнесены к одному и тому же классу опасности и, как ожидается, не влияют на токсичность В.

Если смеси i) или ii) уже классифицированы на основе данных испытаний, то другая смесь может быть отнесена к тому же классу опасности.

3.1.3.5.7 *Аэрозоли*

Аэрозольная форма смеси может быть отнесена к тому же классу опасности, как и испытанная на пероральную и кожную токсичность химическая продукция в другой упаковке при условии что добавленный пропеллент не оказывает воздействия на токсичность смеси при распылении. Классификацию опасности смесей в аэрозольной упаковке по ингаляционной токсичности следует проводить отдельно.

3.1.3.6 **Классификация опасности смесей на основе их ингредиентов (формула аддитивности)**

3.1.3.6.1 *Данные имеются по всем ингредиентам*

Для обеспечения точности классификации опасности и однократного проведения расчета для всех систем, секторов и категорий, оценка острой токсичности (ООТ) должна:

- включать ингредиенты с известной острой токсичностью, относящиеся к одному из классов острой токсичности в соответствии с СГС;
- не учитывать ингредиенты, которые считаются не имеющими острую токсичность (например, вода, сахар);
- не учитывать ингредиенты в том случае, если имеющиеся данные получены в результате испытаний ограниченной дозы (на верхнем пределе Класса 4 для соответствующего пути поступления в организм, как это предусмотрено в таблице 3.1.1), и не указывать острую токсичность.

Ингредиенты, которые входят в сферу действия этого пункта, рассматриваются в качестве ингредиентов с известной оценкой острой токсичности (ООТ). См. примечание b) к таблице 3.1.1 и пункт 3.1.3.3 для соответствующего применения имеющихся данных к указанному ниже уравнению и пункт 3.1.3.6.2.3.

ООТ смеси определяется расчетным путем, исходя из значений ООТ для всех учитываемых ингредиентов по приводимой ниже формуле для пероральной, кожной или ингаляционной токсичности:

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

где:

- C_i = концентрация i-ого ингредиента,
 n = число ингредиентов; i изменяется от 1 до n,
 ATE_i = оценка острой токсичности i-ого ингредиента.

3.1.3.6.2 *Отсутствуют данные для одного или большего числа ингредиентов смеси для производства*

3.1.3.6.2.1 В тех случаях, когда отсутствует ООТ для отдельного ингредиента смеси, однако имеющаяся информация, как, например, та, которая перечислена ниже, может обеспечить выведение коэффициента пересчета, может применяться формула, приведенная в 3.1.3.6.1.

Оценка может вычисляться следующим образом:

- a) путем экстраполяции между оценками пероральной, кожной и ингаляционной острой токсичности². Такая оценка потребует соответствующих фармакодинамических и фармакокинетических данных;
- b) на основе данных о воздействии на человека, указывающих на наличие токсического эффекта, но не подтвержденных данными о смертельной дозе;
- c) на основе результатов любых других испытаний/проб на токсичность, имеющиеся по данному веществу, указывающих на наличие острого токсического эффекта, но необязательно подтвержденных данными о смертельной дозе; или
- d) на основе данных для аналогичных веществ с использованием зависимостей "структура–активность".

При таком подходе для надежной оценки острой токсичности обычно требуются серьезная дополнительная техническая информация и высокопрофессиональные и опытные эксперты. При отсутствии такой информации следует переходить к положениям 3.1.3.6.2.3.

3.1.3.6.2.2 В случае, когда в смеси присутствует в концентрации $\geq 1\%$ какой-либо ингредиент, по которому полностью отсутствует какая-либо полезная информация для классификации, делается вывод, что эта смесь не может быть определенно классифицирована по острой токсичности. В этой ситуации смесь следует классифицировать на основе лишь известных ингредиентов при дополнительном указании, что X процентов смеси состоит из ингредиента(ов) неизвестной острой (пероральной/дермальной/ингаляционной) токсичности. Компетентный орган может принять уточняющее решение о том, что на маркировочном знаке или в ПБ или в обоих случаях следует разместить дополнительную характеристику опасности либо предоставить выбор, где разместить такую характеристику, заводу-изготовителю/поставщику.

3.1.3.6.2.3 Если общая концентрация соответствующего ингредиента(ов) с неизвестной острой токсичностью $\leq 10\%$, то следует использовать формулу, представленную в 3.1.3.6.1. Если общая концентрация соответствующего ингредиента(ов) с неизвестной токсичностью $> 10\%$, то следует скорректировать формулу, представленную в 3.1.3.6.1, для корректировки процентной доли неизвестного ингредиента(ов):

$$\frac{100 - \left(\sum C_{\text{неизвестна, если } > 10\%} \right)}{ATE_{\text{mix}}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

² В тех случаях, когда смеси содержат ингредиенты, по которым отсутствуют данные по острой токсичности для каждого пути поступления в организм, оценки острой токсичности могут быть экстраполированы по имеющимся данным и применяться к соответствующим путям поступления (см. 3.1.3.2). Вместе с тем компетентные организации могут потребовать проведения испытаний для отдельного пути поступления в организм. В таких случаях классификацию следует производить для этого пути поступления на основе требования компетентной организации.

3.1.4 Информирование об опасности

3.1.4.1 Общие и конкретные сведения, касающиеся требований, предъявляемых к маркировке, приводятся в Главе *Информирование об опасности: маркировка* (Глава 1.4). В Приложении 2 содержатся итоговые таблицы по классификации опасности и маркировке. Приложение 3 содержит примеры мер предосторожности и пиктограмм, которые могут быть использованы в тех случаях когда это разрешено компетентным органом. В приводимой ниже таблице представлены конкретные элементы маркировки вещества или смеси, которые классифицированы как принадлежащие к Классам 1–5 по острой токсичности на основе критериев, изложенных в настоящей главе.

Таблица 3.1.3: Элементы маркировки острой токсичности

	Класс 1	Класс 2	Класс 3	Класс 4	Класс 5
Символ	Череп и кости	Череп и кости	Череп и кости	Восклицательный знак	<i>Без символа</i>
Сигнальное слово	Опасно	Опасно	Опасно	Осторожно	Осторожно
Краткая характеристика опасности: – пероральная	Смертельно при проглатывании	Смертельно при проглатывании	Токсично при проглатывании	Вредно при проглатывании	Может быть вредным при проглатывании
– дермальная	Смертельно при контакте с кожей	Смертельно при контакте с кожей	Токсично при контакте с кожей	Вредно при контакте с кожей	Может быть вредным при контакте с кожей
– при ингаляционном воздействии <i>см. примечание</i>	Смертельно при вдыхании	Смертельно при вдыхании	Токсично при вдыхании	Вредно при вдыхании	Может быть вредным при вдыхании

ПРИМЕЧАНИЕ: Если вещество/смесь определяется так же как коррозионное/ая (на основе таких данных, как данные о воздействии на кожу или глаза), опасность коррозионного повреждения может также обозначаться некоторыми компетентными органами посредством символа и/или обозначения опасности. Иными словами, в дополнение к соответствующему символу острой токсичности, может добавляться символ коррозионного поражения (используемый в отношении кожи и глаз) наряду с такими краткими характеристиками опасности, как "коррозионные" или "оказывающие разъедающее воздействие на дыхательные пути".

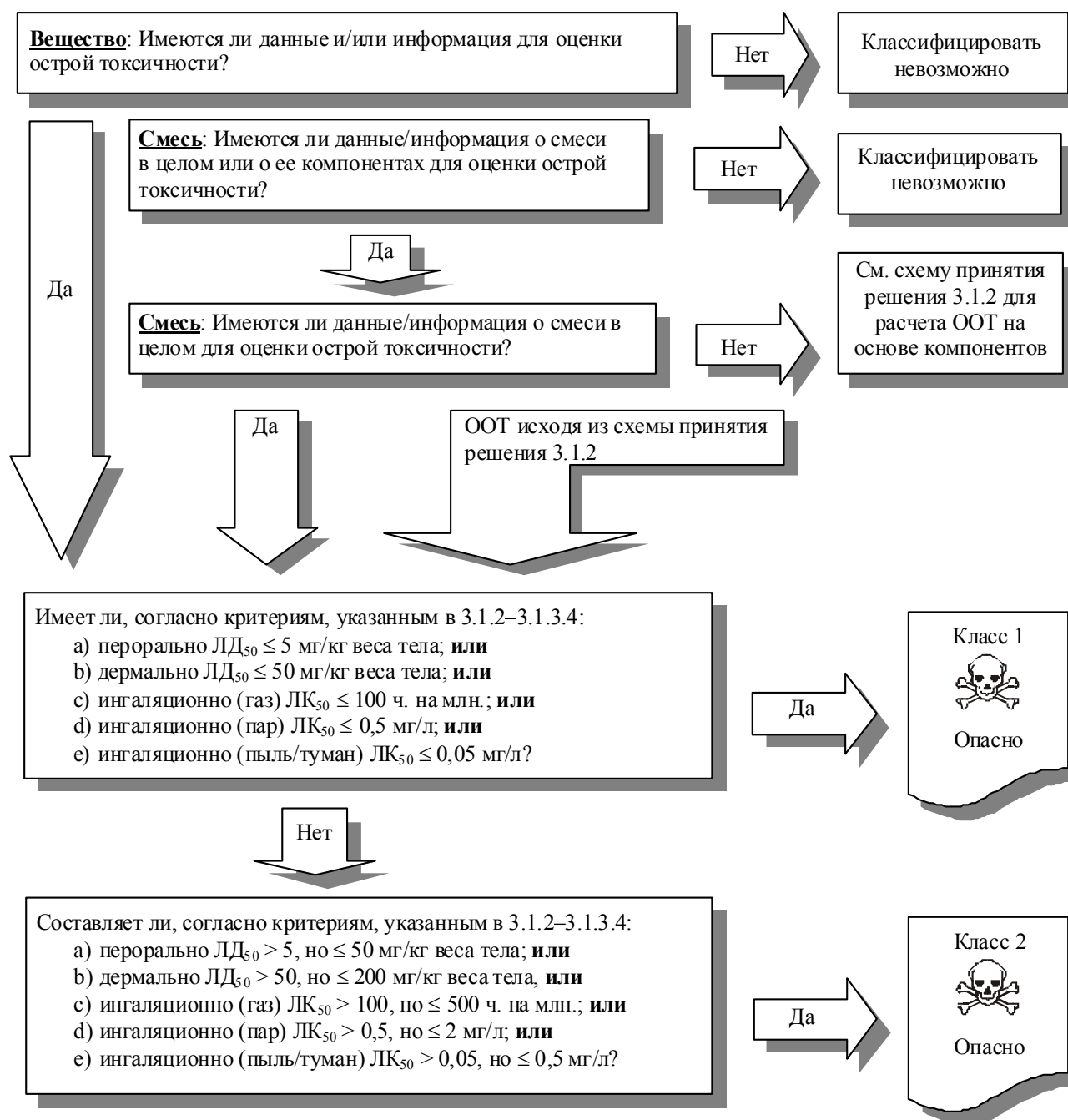
3.1.4.2 В кратких характеристиках опасности острой токсичности проводятся различия на основе пути воздействия. Информация при классификации острой токсичности также должна отражать такое различие. Например, Класс 1 острой пероральной токсичности, Класс 1 острой дермальной токсичности и Класс 1 острой токсичности при ингаляционном воздействии. Если вещество или смесь классифицируются по более чем одному пути воздействия, то в этом случае все соответствующие классификации должны отражаться в информации, содержащейся в паспорте безопасности, как это указано в Приложении 4, а соответствующие элементы сообщений об

опасности должны быть включены в маркировочный знак, как это предписывается в 3.1.3.2. Если краткая характеристика содержит информацию "x% смеси состоит из ингредиента (ингредиентов) неизвестной острой токсичности (пероральной/дермальной/ингаляционной), как это предписывается в 3.1.3.6.2.2, то в этом случае она также должна дифференцироваться по пути воздействия. Например, "x% смеси состоит из ингредиента (ингредиентов) неизвестной пероральной токсичности" и "x% смеси состоит из ингредиента (ингредиентов) неизвестной острой дермальной токсичности.

3.1.5 Схема принятия решения

Приводимая ниже схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации опасности, а приводится здесь в качестве дополнительного руководства. Лицу, ответственному за проведение классификации опасности, настоятельно рекомендуется изучить приведенные ранее критерии и использовать их в ходе принятия решения.

3.1.5.1 Схема принятия решения 3.1.1 для острой токсичности



(Продолжение на следующей странице)

Нет

Имеет ли, согласно критериям, указанным в 3.1.2–3.1.3.4:

- a) перорально $LD_{50} > 50$, но ≤ 300 мг/кг веса тела; **или**
- b) дермально $LD_{50} > 200$, но ≤ 1000 мг/кг веса тела; **или**
- c) ингаляционно (газ) $LC_{50} > 500$, но ≤ 2500 ч. на млн.; **или**
- d) ингаляционно (пар) $LC_{50} > 2$, но $\leq 10,0$ мг/л; **или**
- e) ингаляционно (пыль/туман) $LC_{50} > 0,5$, но $\leq 1,0$ мг/л?

Да

Класс 3



Опасно

Нет

Имеет ли, согласно критериям, указанным в 3.1.2–3.1.3.4:

- a) перорально $LD_{50} > 300$, но ≤ 2000 мг/кг веса тела; **или**
- b) дермально $LD_{50} > 1000$, но ≤ 2000 мг/кг веса тела; **или**
- c) ингаляционно (газ) $LC_{50} > 2500$, но ≤ 20000 ч. на млн.; **или**
- d) ингаляционно (пар) $LC_{50} > 10$, но ≤ 20 мг/л; **или**
- e) ингаляционно (пыль/туман) $LC_{50} > 1,0$ но ≤ 5 мг/л?

Да

Класс 4



Осторожно

Нет

Имеет ли, согласно критериям, указанным в 3.1.2–3.1.3.4:

- a) перорально $LD_{50} > 2000$, но ≤ 5000 мг/кг веса тела; **или**
- b) дермально $LD_{50} > 2000$, но ≤ 5000 мг/кг веса тела; **или**
- c) ингаляционно (газ, пар и/или пыль/туман) LC_{50} в эквивалентном диапазоне при пероральном или дермальном воздействии LD_{50} (т.е. 2000–5000 мг/кг веса тела)?

Да

Класс 5

Без символов

Осторожно

Нет

- a) Имеется ли надежная информация, указывающая на значительное токсическое воздействие на людей? **или**
- b) наблюдалась ли смертность при испытании до показателей класса 4 перорально, дермально или ингаляционным воздействием? **или**
- c) существует ли мнение экспертов, подтверждающее значительные клинические признаки токсичности при испытании до показателей класса 4, за исключением диареи, пилорэрекции или нездорового вида? **или**
- d) существует ли заключение экспертов, подтверждающее надежность информации, указывающей на потенциальную возможность значительного острого воздействия в отношении других животных?

Да

Классифицировать как класс 5

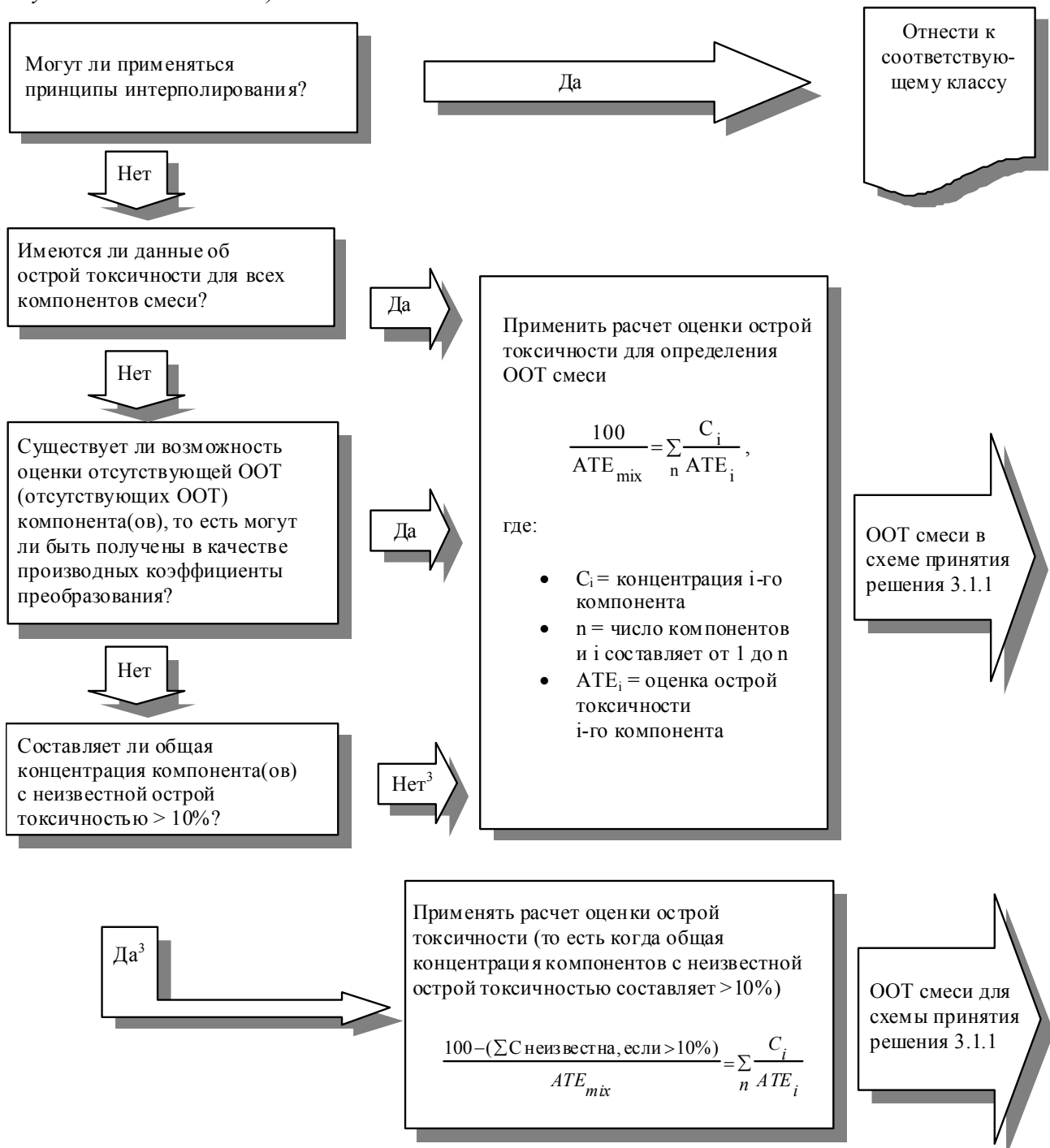
Без символов (Осторожно)

в случае, если отнесение к более высокому классу опасности не является подтвержденным

Нет

Не классифицировать

3.1.5.2 *Схема принятия решения 3.1.2 для острой токсичности (См. критерии в пунктах 3.1.3.5 и 3.1.3.6)*



³ В том случае, если какой-либо ингредиент, не сопровождаемый какой-либо полезной информацией, используется в смеси при концентрации $\geq 1\%$, то классификация должна основываться на ингредиентах только известной острой токсичности, а в дополнительной краткой характеристике (характеристиках) должно быть отражено, что $x\%$ смеси состоит из ингредиента (ингредиентов) неизвестной острой токсичности (пероральной/ дермальной/ингаляционной). Компетентный орган может принять решение уточнить, какая дополнительная характеристика (характеристики) должны присутствовать на маркировочном знаке или в ПБ или и в маркировочном знаке, и в ПБ, и дать право сделать вывод о месте расположения этой характеристики заводу-изготовителю/поставщику.

ГЛАВА 3.2

РАЗЪЕДАНИЕ/РАЗДРАЖЕНИЕ КОЖИ

3.2.1 Определения

Разъедание кожи – нанесение необратимого повреждения коже; а именно видимый некроз от эпидермиса до собственно кожи в результате воздействия испытуемого вещества в течение не более 4 часов¹. Реакция разъедания проявляется в виде язв, кровотечения, кровавых струпьев и, к концу периода наблюдения в 14 дней, обесцвечивания, вызванного побледнением кожи, целыми участками алопеции и шрамами. Для оценки повреждений, вызывающих сомнения, следует проводить исследования на гистопатологию.

Раздражение кожи – причинение обратимого повреждения коже в результате применения испытуемого вещества в течение не более четырех часов¹.

3.2.2 Критерии классификации опасности веществ

3.2.2.1 Согласованная система включает руководство по использованию данных, которые оцениваются перед проведением испытаний на животных на разъедающее и раздражающее действие на кожу. Она также включает классы опасности установленные для едких и раздражающих химических веществ/химической продукции.

3.2.2.2 При определении степени разъедающего и раздражающего действия веществ перед проведением испытаний следует принять во внимание ряд факторов. Твердые вещества (порошки) могут становиться разъедающими или раздражающими в случае увлажнения или контакта с увлажненной кожей или слизистой оболочкой. В первую очередь следует проанализировать имеющуюся информацию по действию на человека, при однократном или многократных воздействиях, а также данные наблюдения над животными, поскольку они представляют собой информацию, непосредственно связанную с воздействием на кожу. В некоторых случаях для принятия решений в отношении классификации опасности достаточная информация может быть получена от структурно близких соединений. Кроме того, предельные значения pH как, например, ≤ 2 и $\geq 11,5$ могут указывать на воздействие на кожу, особенно когда известен буферный потенциал, хотя корреляция не является достаточно совершенной. В целом ожидается, что такие агенты будут оказывать на кожу значительное воздействие. Также совершенно очевидно, что если вещество является высокотоксичным при поступлении в организм через кожу, то изучение его раздражающего/разъедающего действия на кожу может не быть практически осуществимым, поскольку количество испытуемого вещества, которое необходимо применить, будет значительно превышать токсическую дозу и соответственно приведет к смерти животного. Когда в рамках исследований острой токсичности осуществляется наблюдение за раздражением/разъеданием кожи, которое ведется до предельной дозы, дополнительные испытания не потребуются при условии, что использованные растворы и задействованные виды являются эквивалентными. Также в помощь принятию решений о классификации опасности могут использоваться проверенные и приемлемые альтернативы *in vitro*.

Всю вышеуказанную информацию, имеющуюся по какому-либо химическому веществу, следует использовать при определении необходимости в испытании *in vivo* раздражения кожи. Хотя информация может быть получена из оценки одного параметра в рамках одного этапа (см. 3.2.2.3), например, едкие щелочи с крайним показателем pH следует рассматривать в качестве разъедающих кожу, существует преимущество в рассмотрении всей имеющейся информации в целом и принятии во внимание при решении вопроса всех имеющихся в распоряжении фактов. Это особенно верно в тех случаях, когда имеется информация о некоторых, но не всех параметрах. В целом главное внимание следует уделять имеющемуся опыту воздействия на людей и данным, полученным в

¹ Рабочее определение для цели настоящего документа.

результате опытов на животных, и данным испытаний, и затем уже следует учитывать другие источники информации, однако является необходимым принятие решений по каждому конкретному случаю.

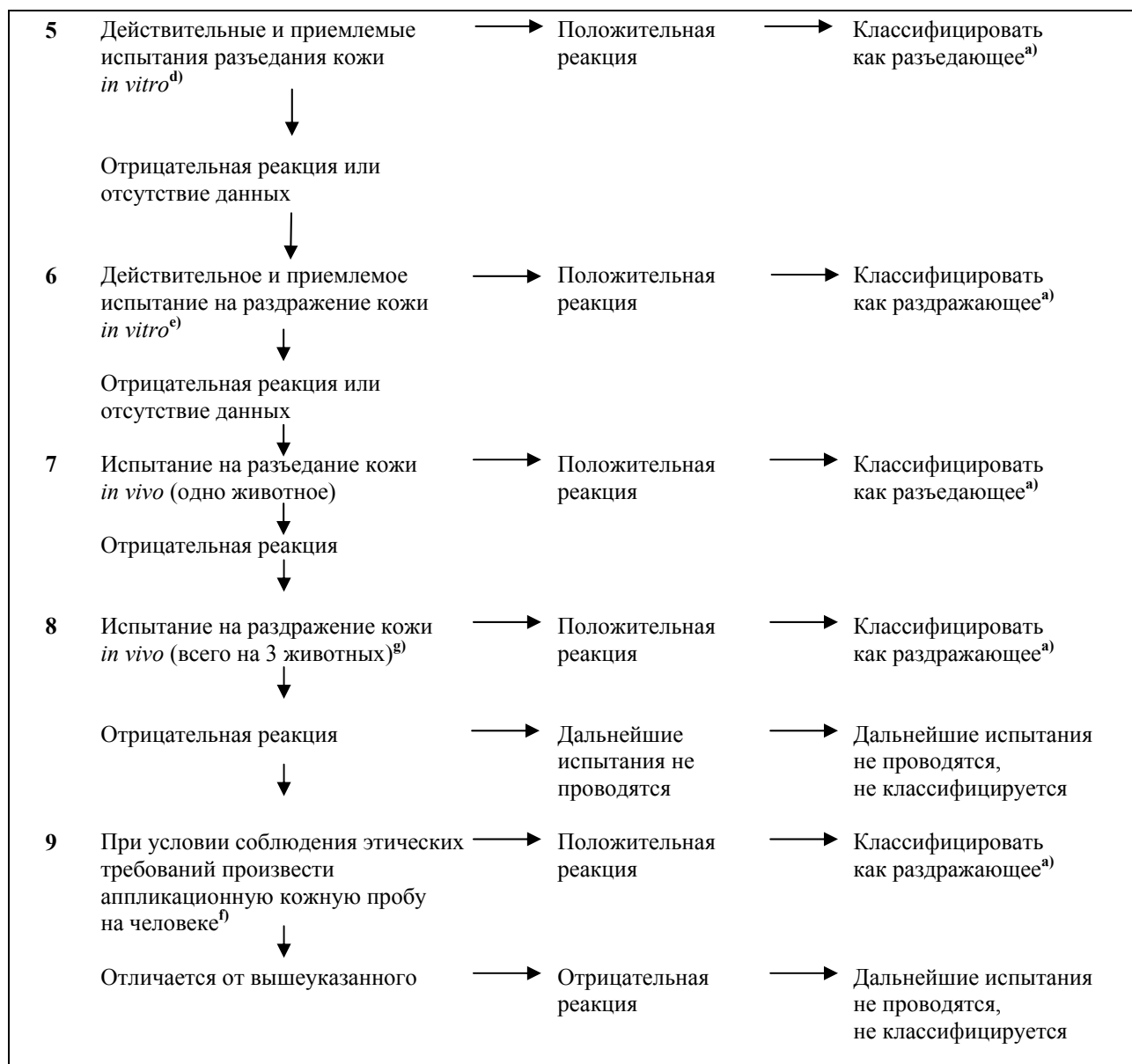
3.2.2.3 Следует учитывать возможность применения для оценки исходной информации *поэтапного подхода*, в тех случаях, когда это возможно (рис. 3.2.1), учитывая при этом, что в некоторых случаях не все данные могут оказаться пригодными.

Рисунок 3.2.1: Проведение испытаний по поэтапному методу и оценка разъедающего и раздражающего воздействия на кожу

Этап	Параметр	Результат	Вывод
1a	Имеются данные по воздействию на людей или животных ^{d)}	→ Разъедающее воздействие	→ Классифицировать как разъедающее ^{a)}
	Отсутствие разъедающего воздействия или отсутствие данных		
1b	Имеются данные по воздействию на людей или животных ^{d)}	→ Раздражающее воздействие	→ Классифицировать как раздражающее ^{a)}
	Отсутствие раздражающего воздействия или отсутствие данных		
1c	Имеются данные по воздействию на людей или животных	→ Отсутствие разъедающего или раздражающего воздействия	→ Дальнейшие испытания не проводятся, не классифицируется
	Данные отсутствуют		
2a	Зависимость "структура–активность"	→ Разъедающее воздействие	→ Классифицировать как разъедающее ^{a)}
	Отсутствие разъедающего воздействия или отсутствие данных		
2b	Зависимость "структура–активность"	→ Раздражающее воздействие	→ Классифицировать как раздражающее ^{a)}
	Отсутствие раздражающего воздействия или отсутствие данных		
3	pH при буферизации ^{b)}	→ $pH \leq 2$ или $\geq 11,5$	→ Классифицировать как разъедающее ^{a)}
	Значение pH не попадает в установленные пределы или отсутствуют данные		
4	Имеются данные по воздействию на кожные покровы животных указывающие на отсутствие необходимости проведения испытаний на животных ^{e)}	→ Да	→ Возможно, что дальнейшие испытания не покажут разъедающего/ раздражающего воздействия
	Отсутствие симптомов или отсутствие данных		

(Продолжение на следующей странице)

Рисунок 3.2.1 (продолж.): Проведение испытаний по поэтапному методу и оценка разъедающего и раздражающего воздействия на кожу



- a) Отнести к соответствующему согласованному классу опасности в соответствии с таблицей 3.2.1.
- b) Измерение только лишь pH может быть адекватным, однако оценка остаточной кислотности или щелочности является предпочтительной; необходимы методы для оценки буферного потенциала.
- c) Следует тщательно изучить имеющиеся данные по животным для определения необходимости проведения испытаний разъедания/раздражения при нанесении на кожу *in vivo*. Например, испытания могут не потребоваться, если испытуемый материал не дал какого-либо раздражения кожи в ходе проверки на острую токсичность при нанесении на кожу при ограниченной дозе или оказывает весьма токсичное воздействие в ходе испытания на острую токсичность при нанесении на кожу. В последнем случае материал будет классифицирован как особо опасный при нанесении на кожу для острой токсичности; является спорным, оказывает ли материал также раздражающее или разъедающее воздействие на кожу. При

оценке информации по острой токсичности при нанесении на кожу следует учитывать, что представленные данные о повреждении кожи могут быть неполными, испытания и наблюдения могут производиться на других видах, помимо кроликов, и виды могут отличаться по чувствительности в своих реакциях.

- d) Примерами международно приемлемых проверенных *in vitro* методов испытаний разъедающего действия на кожные покровы являются Руководящие принципы проведения испытаний ОЭСР 430 и 431.
- e) В настоящее время не существует проверенных и принятых на международном уровне методов испытаний *in vitro* раздражающего действия на кожу.
- f) Такое свидетельство могло бы быть получено в результате однократного или многократных воздействий. Не существует принятых на международном уровне методов испытания раздражающего действия при нанесении на кожу человека, однако предлагается использовать Руководящие принципы ОЭСР.
- g) Испытания обычно проводятся на трех животных, причем одно из них, прошедшее испытание на разъедающее действие с отрицательной реакцией.

3.2.2.4 Разъедающее действие

3.2.2.4.1 В таблице 3.2.1 представлен один согласованный класс для обладающих раздражающим действием (едких) химических веществ/химической продукции, основанием для отнесения в который являются данные, полученные в ходе испытаний на животных. Разъедающим является испытуемый материал, который приводит к разрушению кожных покровов, а именно к видимому некрозу от эпидермиса до собственно кожи, по крайней мере у одного из трех испытуемых животных после воздействия продолжительностью до 4 часов. Для разъедающей реакции типичными являются язвы, кровотечение, кровавые струпья и, к концу периода наблюдения в 14 дней, обесцвечивание, вызванное побледнением кожи, целыми участками алопеции и шрамами. Для оценки сомнительных повреждений следует прибегать к гистопатологии.

3.2.2.4.2 Для тех органов, которые желают использовать более одного обозначения для едкой продукции, в рамках данного класса выделены три подкласса (Класс 1, см. таблицу 3.2.1); подкласс 1А – в котором реакция отмечается после 3 минут воздействия и в течение периода наблюдения продолжительностью до 1 часа; подкласс 1В – в котором наблюдается реакция после воздействия продолжительностью от 3 минут до 1 часа и наблюдение производится до 14 дней; и подкласс 1С – в котором реакция происходит после воздействия в течение периода от 1 до 4 часов и наблюдается до 14 дней.

Таблица 3.2.1: Класс и подклассы едкой химической продукции, вызывающей разъедание кожного покрова^a

Класс 1: едкая продукция (используется в организациях, не применяющих подклассы)	Подклассы едкой продукции (может применяется лишь в некоторых организациях)	Разъедание ≥ 1 из 3 животных	
		Время воздействия	Время наблюдения
Разъедающее действие	1А	≤ 3 мин.	≤ 1 ч.
	1В	> 3 мин. – ≤ 1 ч.	≤ 14 суток
	1С	> 1 ч. – ≤ 4 ч.	≤ 14 суток

^a Использование данных о воздействии на людей рассматривается в пункте 3.2.2.1 и в Главе 1.3 (пункт 1.3.2.4.7).

3.2.2.5 *Раздражающее действие*

3.2.2.5.1 В таблице 3.2.2 представлен один класс для химической продукции, обладающей *раздражающим действием*, который

- a) занимает центральное положение по чувствительности среди действующих классификаций;
- b) признает, что некоторый испытуемый материал может приводить к последствиям, которые сохраняются на протяжении всего испытания; и
- c) признает, что реакция у животных при проведении испытания может быть весьма различной. Дополнительный класс для продукции, обладающий умеренным раздражающим действием, предусмотрен для тех компетентных органов, которые желали бы применять более одного класса опасности при классификации веществ, вызывающих раздражение кожных покровов.

3.2.2.5.2 Восстановление повреждений кожи является еще одним соображением, которое следует учитывать при оценке последствий раздражения. В случае когда воспаление сохраняется до конца периода наблюдения у двух или более подопытных животных с возникновением алопеции (ограниченные участки поверхности), гиперкератоза, гиперплазии и шелушения, такой материал следует рассматривать в качестве раздражающего.

3.2.2.5.3 Реакции раздражения у животных в рамках испытания могут быть весьма различными, так же как и в случае разъедания. Отдельный критерий раздражения охватывает случаи, при которых возникает серьезная реакция раздражения, однако меньшая, чем средний количественный критерий для положительного испытания. Например, испытуемый материал может быть отнесен к классу веществ, обладающих раздражающим действием, если по крайней мере у одного из трех подопытных животных проявляется весьма высокий средний численный показатель в ходе исследования, включая повреждения, сохраняющиеся до конца обычного периода наблюдения длительностью в 14 дней. Другие реакции могут также отвечать этому критерию. Однако следует удостовериться в том, что такие реакции являются результатом химического воздействия. Добавление такого критерия повышает чувствительность системы классификации опасности.

3.2.2.5.4 В представленной в таблице для веществ, обладающих раздражающим действием установлен только один класс (Класс 2), для отнесения к которому используются результаты испытаний на животных. Некоторые органы (например, занимающиеся регулированием применения пестицидов) также используют еще один класс (Класс 3), к которому относятся вещества, оказывающие умеренное раздражающее действие. Эти два класса различаются несколькими критериями (таблица 3.2.2). Они в основном различаются серьезностью кожной реакции. Основным критерием для отнесения к Классу 2 является то, что по крайней мере у двух подопытных животных отмечается средняя реакция на уровне $\geq 2,3 - \leq 4,0$. Для отнесения продукции к Классу 3 (продукция, обладающая умеренным раздражающим действием) средними пороговыми значениями являются $\geq 1,5 - < 2,3$, по крайней мере, для двух подопытных животных. Испытуемые материалы, отнесенные к классу продукции, обладающей раздражающим действием, не могут быть отнесены к классу опасности продукции, обладающей умеренным раздражающим действием.

Таблица 3.2.2: Классы раздражения кожи^a

Классы	Критерии
Раздражающее вещество (Класс 2) (относится ко всем организациям)	1) Среднее значение $\geq 2,3 - \leq 4,0$ для эритемы/струпа или для отека у по крайней мере 2 из 3 подопытных животных через 24, 48 и 72 часа после удаления повязки и в случае замедленной реакции последовательно в течение 3 дней после начала кожной реакции; или 2) воспаление, сохраняющееся к концу периода наблюдения обычно продолжительностью в 14 дней у, по крайней мере, 2 животных, особенно принимая во внимание алопецию (ограниченная площадь), гиперкератоз, гиперплазию и шелушение; или 3) в некоторых случаях, когда существуют явные различия в реакции у животных, при очень определенных положительных эффектах, связанных с химическим воздействием у одного животного, однако меньше, чем в приведенных выше критериях.
Умеренно раздражающее вещество (Класс 3) (относится лишь к некоторым организациям)	Среднее значение в размере $\geq 1,5 - < 2,3$ для эритемы/струпа или для отека у по крайней мере 2 из 3 подопытных животных после 24, 48 и 72 часов воздействия и в случае замедленной реакции, в течение 3 последовательных дней после начала кожной реакции (если продукция не отнесена к Классу 2, указанному выше).

^a Использование данных о воздействии на людей рассматривается в пункте 3.2.2.1 и в Главе 1.3 (1.3.2.4.7).

3.2.3 Критерии классификации опасности для смесевой продукции

3.2.3.1 Классификация опасности смесевой продукции при наличии данных для полных смесей

3.2.3.1.1 Смесь классифицируется с использованием критериев для веществ и с учетом стратегий для проведения испытаний и оценки для получения данных для соответствующих видов опасности.

3.2.3.1.2 В отличие от других видов опасности, для некоторых типов химических веществ имеются альтернативные испытания разъедающего воздействия на кожные покровы, которые могут давать точный результат для целей классификации опасности, являясь при этом простыми и относительно недорогими. При подготовке испытаний смеси предлагается использовать поэтапную стратегию учета имеющихся данных, в том виде, в каком она включена в критерии для классификации опасности веществ на разъедающее и раздражающее действие на кожу, для обеспечения точной классификации опасности, а также во избежание проведения ненужных испытаний на животных. Смесь рассматривается в качестве разъедающей (Класс 1 по воздействию на кожные покровы), если они имеют $pH \leq 2$ или $pH \geq 11,5$. Если рассмотрение остаточной щелочности/кислотности предполагает, что вещество или смесь могут не быть разъедающими, несмотря на низкий или высокий показатель pH, то необходимо проведение дальнейших испытаний для подтверждения этого предпочтительно путем использования соответствующим образом проверенных испытаний *in vitro*.

3.2.3.2 Классификация опасности смесей при отсутствии данных для смесевой химической продукции в целом: принципы интерполирования

3.2.3.2.1 В тех случаях, когда сама смесь не подвергалась испытанию на предмет определения вызываемого ею раздражения/разъедания кожи, однако имеются достаточные данные как по ее отдельным ингредиентам, так и по проверенным аналогичным смесям для адекватной характеристики опасностей этой смеси, то такие данные используются в соответствии со следующими согласованными принципами интерполирования. Это обеспечивает положение, при котором в процессе классификации опасности в максимально возможной степени используются имеющиеся данные для характеристики опасности смесей и нет необходимости проведения дополнительных испытаний на животных.

3.2.3.2.2 Разбавление

Если испытанная смесь разбавляется разбавителем, имеющим эквивалентный или более низкий класс по разъедающему/раздражающему действию на кожу, чем наименее опасных исходных компонентов смеси и который, предположительно, не воздействует на разъедающее/раздражающее воздействие других компонентов, то новая разбавленная смесь может быть классифицирована аналогично исходной испытанной смеси. Альтернативным образом может применяться метод, поясняемый в 3.2.3.3.

3.2.3.2.3 Различие между партиями производствами

Можно исходить из того, что потенциал разъедания/раздражения производственной партии смеси в целом равноценен потенциалу другой неиспытанной партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие, изменяющее токсичность неиспытанной партии. В таких случаях требуется проводить классификацию опасности заново.

3.2.3.2.4 Концентрация смесей, принадлежащих к высшему классу опасности по разъедающему/раздражающему действию

Если испытанная концентрированная смесь отнесена при классификации опасности по разъедающему действию к высшему подклассу, то более концентрированную неиспытанную смесь при классификации опасности по разъедающему действию следует относить к высшему подклассу без проведения дополнительных испытаний. Если испытанная смесевая продукция отнесена к высшему классу по раздражающему действию на кожные покровы и в ней не содержится компонентов обладающих разъедающим действием, то более концентрированную неиспытанную смесь следует при проведении классификации опасности относить к высшему классу по раздражающему действию без проведения дополнительных испытаний.

3.2.3.2.5 Интерполирование в пределах одного класса токсичности

В случае трех смесей (А, В и С) с идентичными ингредиентами, если смеси А и В были испытаны и относятся к одному и тому же классу токсичности по разъедающему/раздражающему воздействию и если неиспытанная смесь С состоит из таких же токсикологически активных ингредиентов, как и смеси А и В, но в концентрации, промежуточной между концентрацией токсикологически активных ингредиентов смеси А и концентрацией этих ингредиентов смеси В, то смесь С предположительно можно классифицировать по тому же классу раздражающего/разъедающего воздействия, как и смеси А и В.

3.2.3.2.6 *Схожие в значительной мере смеси*

Если:

- a) имеются две смеси
 - i) $A + B$;
 - ii) $C + B$;
- b) концентрация компонента В является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента А в смеси i) равна концентрации компонента С в смеси ii);
- d) данные, касающиеся классификации опасности компонентов А и С по раздражающему/разъедающему действию имеются в наличии и в основном эквивалентны, т.е. они относятся к одному и тому же классу опасности и, как предполагается, не влияют на токсичность компонента В.

Если смеси i) или ii) уже классифицированы на основе данных испытаний, то тогда другая смесь может быть отнесена к тому же классу опасности.

3.2.3.2.7 *Аэрозоли*

Смесь в форме аэрозоли может быть отнесена к тому же классу опасности, как и испытанная смесь в другой форме, при условии что добавленный пропеллент не оказывает воздействия на раздражающие или разъедающие свойства смеси при распылении.

3.2.3.3 *Классификация опасности смесей при наличии данных по всем ингредиентам или лишь по некоторым ингредиентам смеси*

3.2.3.3.1 Для использования всех имеющихся данных для классификации опасностей смесей на предмет раздражения/разъедания кожи сделано следующее допущение, которое применяется в необходимых случаях при использовании поэтапного подхода:

"Учитываемыми компонентами" смеси являются те, которые присутствуют в концентрациях $\geq 1\%$ (вес/вес для твердых веществ, жидкостей, пыли, тумана и пара и объем/объем для газов), если только не исходить из посылки (например, в случае разъедающих ингредиентов), что какой-либо ингредиент, присутствующий в концентрации $< 1\%$, может оказывать влияние на классификацию смеси по раздражающему/разъедающему воздействию на кожу.

3.2.3.3.2 В целом подход к классификации смесей в качестве раздражающих или разъедающих кожу при наличии данных об ингредиентах, но не о смеси в целом, основан на теории аддитивности, состоящей в том, что каждый разъедающий или раздражающий ингредиент способствует общим раздражающим или разъедающим свойствам смеси пропорционально его активности и концентрации. Весовой коэффициент равный 10 используется для разъедающих ингредиентов, когда они присутствуют в концентрации ниже предельной концентрации для отнесения к Классу 1, однако имеют концентрацию, которая будет способствовать отнесению этой смеси к классам установленным для раздражающего действия. Смесь классифицируется в качестве разъедающей или раздражающей, когда сумма концентраций таких ингредиентов превышает пороговое значение/предельное значение концентрации.

3.2.3.3.3 В таблице 3.2.3 ниже показаны пороговые значения/предельные значения концентрации для использования при определении раздражающего или разъедающего действия смесевой продукции на кожные покровы.

3.2.3.3.4 Особо тщательно должна применяться классификация некоторых видов химических веществ, таких как кислоты и основания, неорганические соли, альдегиды, фенолы и поверхностно активные вещества. Подход, поясняемый в пунктах 3.2.3.3.1 и 3.2.3.3.2, может не срабатывать в условиях, когда многие такие вещества являются разъедающими или раздражающими при концентрациях менее 1%. Для смесей, содержащих сильные кислоты или основания, в качестве классификационных критериев следует использовать рН (см. 3.2.3.1.3), поскольку рН будет являться лучшим показателем разъедания, чем предельные значения концентрации из таблицы 3.2.3. Смесью, содержащую разъедающие или раздражающие компоненты, которые не могут быть классифицированы на основе аддитивного подхода, изложенного в таблице 3.2.3, в связи с химическими свойствами, которые делают этот подход недействительным, следует при классификации опасности относить к Классу 1 по воздействию на кожные покровы, если она содержит $\geq 1\%$ компонента оказывающего разъедающее действие и к Классу 2 или 3 по воздействию на кожные покровы, если она содержит $\geq 3\%$ компонентов обладающих раздражающим действием. Классификация опасности смесевой продукции с компонентами, к которым не может применяться поясняемый в таблице 3.2.3 подход, резюмируется в таблице 3.2.4 ниже.

3.2.3.3.5 В некоторых случаях надежные данные могут показывать, что разъедающее/раздражающее воздействие какого-либо компонента на кожу не будет очевидным при уровне выше общей концентрации пороговых значений, указанных в таблицах 3.2.3 и 3.2.4. В этих случаях смесь можно было бы классифицировать, исходя из этих данных (см. также *Классификация опасных веществ и смесей – Использование пороговых значений/предельных значений концентрации (1.3.3.2)*). В некоторых случаях, когда ожидается, что разъедание/раздражение кожи под воздействием компонента не будет очевидным, если он присутствует на уровне выше установленных пороговых значений концентрации, упомянутых в таблицах 3.2.3 и 3.2.4, может ставиться вопрос об испытании смеси. В этих случаях следует применять стратегию поэтапного учета совокупности имеющихся данных, описываемую в 3.2.3 и проиллюстрированную на рис. 3.2.1.

3.2.3.3.6 Если данные, показывающие, что компонент(ы) может быть разъедающим или раздражающим при концентрации $< 1\%$ (разъедающий) или $< 3\%$ (раздражающий), то смесь следует классифицировать соответствующим образом (см. также *Классификация опасных веществ и смесей – Использование пороговых значений/предельных значений концентрации (1.3.3.2)*).

Таблица 3.2.3: Классификация компонентов смеси, отнесенных к каждому Классу 1, 2 или 3, которая приведет к классификации опасности смеси в качестве опасной для кожи (Класс 1, 2 или 3)

Сумма ингредиентов, оказывающих воздействие на кожные покровы, отнесена к классам:	Концентрация, приводящая к отнесению смеси к классу:		
	Разъедающая кожу	Раздражающая кожу	
	Класс 1 (см. примечание ниже)	Класс 2	Класс 3
Класс 1	$\geq 5\%$	$\geq 1\%$, но $< 5\%$	
Класс 2		$\geq 10\%$	$\geq 1\%$, но $< 10\%$
Класс 3			$\geq 10\%$
(10 × Класс 1) + Класс 2		$\geq 10\%$	$\geq 1\%$, но $< 10\%$
(10 × Класс 1) + Класс 2 + Класс 3			$\geq 10\%$

ПРИМЕЧАНИЕ: Лишь некоторые организации будут использовать подклассы в рамках Класса 1 по воздействию на кожные покровы (едкая продукция). В этих случаях сумма ингредиентов смеси, отнесенных к подклассам 1А, 1В или 1С, должна быть $\geq 5\%$, чтобы смесь была классифицирована как оказывающая воздействие на кожные покровы подкласса 1А, 1В или 1С. В случае, когда сумма ингредиентов, относящихся по воздействию на кожные покровы к подклассу 1А, составляет $< 5\%$, а сумма ингредиентов, относящихся по воздействию на кожные покровы к подклассам 1А + 1В, составляет $\geq 5\%$, смесь следует отнести к Классу 1В по воздействию на кожные покровы. Аналогичным образом, если сумма ингредиентов, относящихся по воздействию на кожные покровы к подклассам 1А + 1В, составляет $< 5\%$, а сумма ингредиентов, относящихся по воздействию на кожные покровы к подклассам 1А + 1В + 1С, составляет $\geq 5\%$, смесь следует отнести к подклассу 1С.

Таблица 3.2.4: Концентрация ингредиентов смеси, для которых не применяется аддитивный подход и которые определяют классификацию опасности смесевой продукции в качестве опасной для кожи

Ингредиент:	Концентрация	Класс опасности смеси по воздействию на кожные покровы
Кислота с $\text{pH} \leq 2$	$\geq 1\%$	Класс 1
Основание с $\text{pH} \geq 11,5$	$\geq 1\%$	Класс 1
Другие разъедающие (Класс 1) ингредиенты, для которых не применяется аддитивный подход	$\geq 1\%$	Класс 1
Другие раздражающие (Класс 2/3) ингредиенты, для которых не применяется аддитивный подход, включая кислоты и основания	$\geq 3\%$	Класс 2

3.2.4 Информирование об опасности

Общие и конкретные сведения, касающиеся требований, предъявляемых к маркировке, приводятся в Главе *Информирование об опасности: маркировка* (Глава 1.4). В Приложении 2 содержатся резюмирующие таблицы по классификации опасности и маркировке. Приложение 3 содержит примеры мер предосторожности и пиктограмм, которые могут быть использованы там, где это допускается компетентным органом. В таблице ниже представлены конкретные элементы описания опасности для веществ и их смесей, которые классифицированы как оказывающие раздражающее или разъедающее воздействие на кожу на основе критериев, установленных в данной главе.

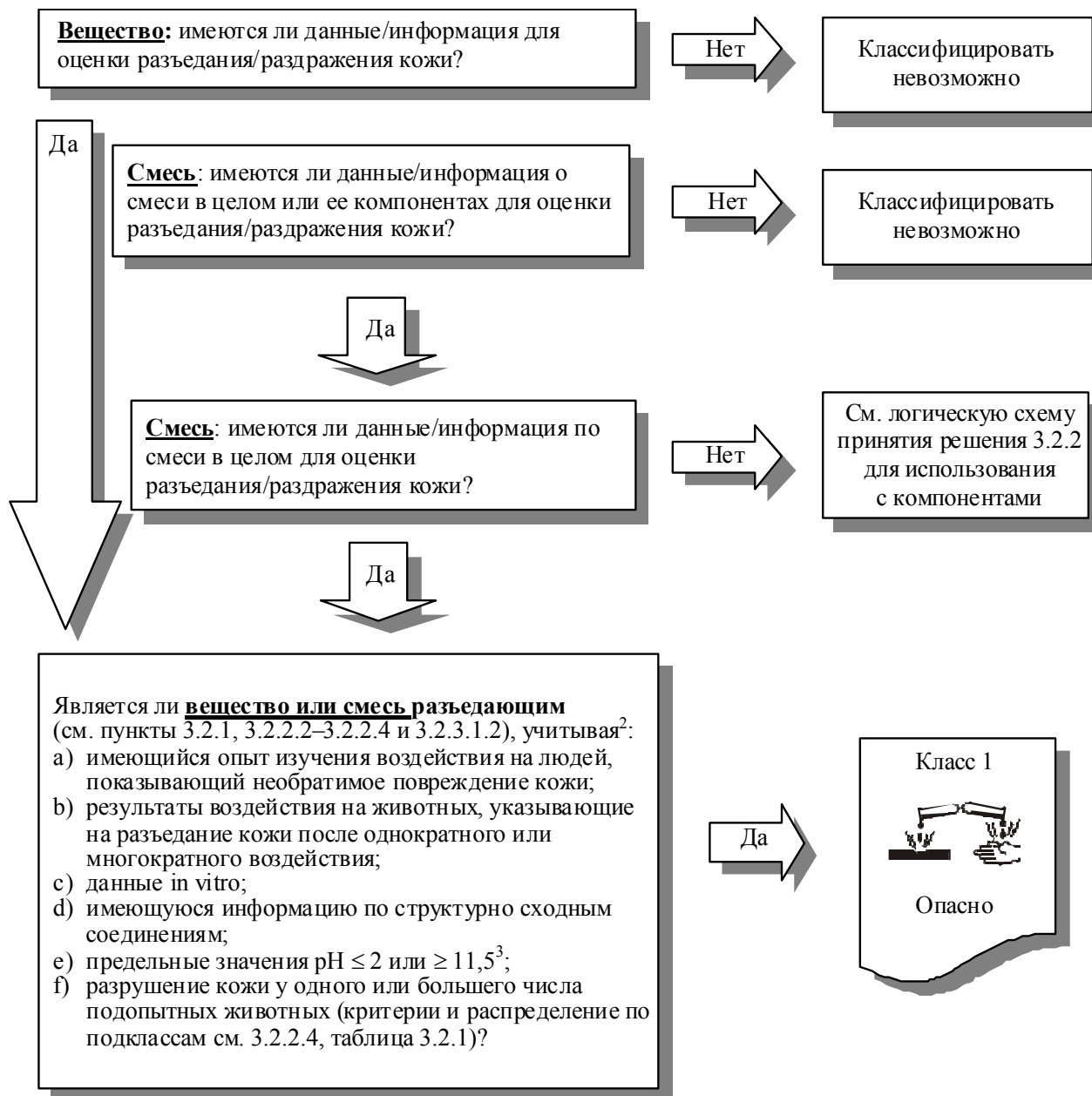
Таблица 3.2.5: Элементы маркировки для едкой/вызывающей раздражение кожи продукции

	Класс 1			Класс 2	Класс 3
	1А	1В	1С		
Символ	Разъедание	Разъедание	Разъедание	Восклицательный знак	Без символа
Сигнальное слово	Опасно	Опасно	Опасно	Осторожно	Осторожно
Краткая характеристика опасности	Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждение глаз	Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждение глаз	Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждение глаз	Вызывает раздражение кожи	Вызывает умеренное раздражение кожи

3.2.5 Схема принятия решения

Приводимая ниже логическая схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации опасности, а приводится здесь в качестве дополнительного руководства. Лицу, ответственному за проведение классификации опасности, настоятельно рекомендуется изучить приведенные ранее критерии и использовать их при принятии решения.

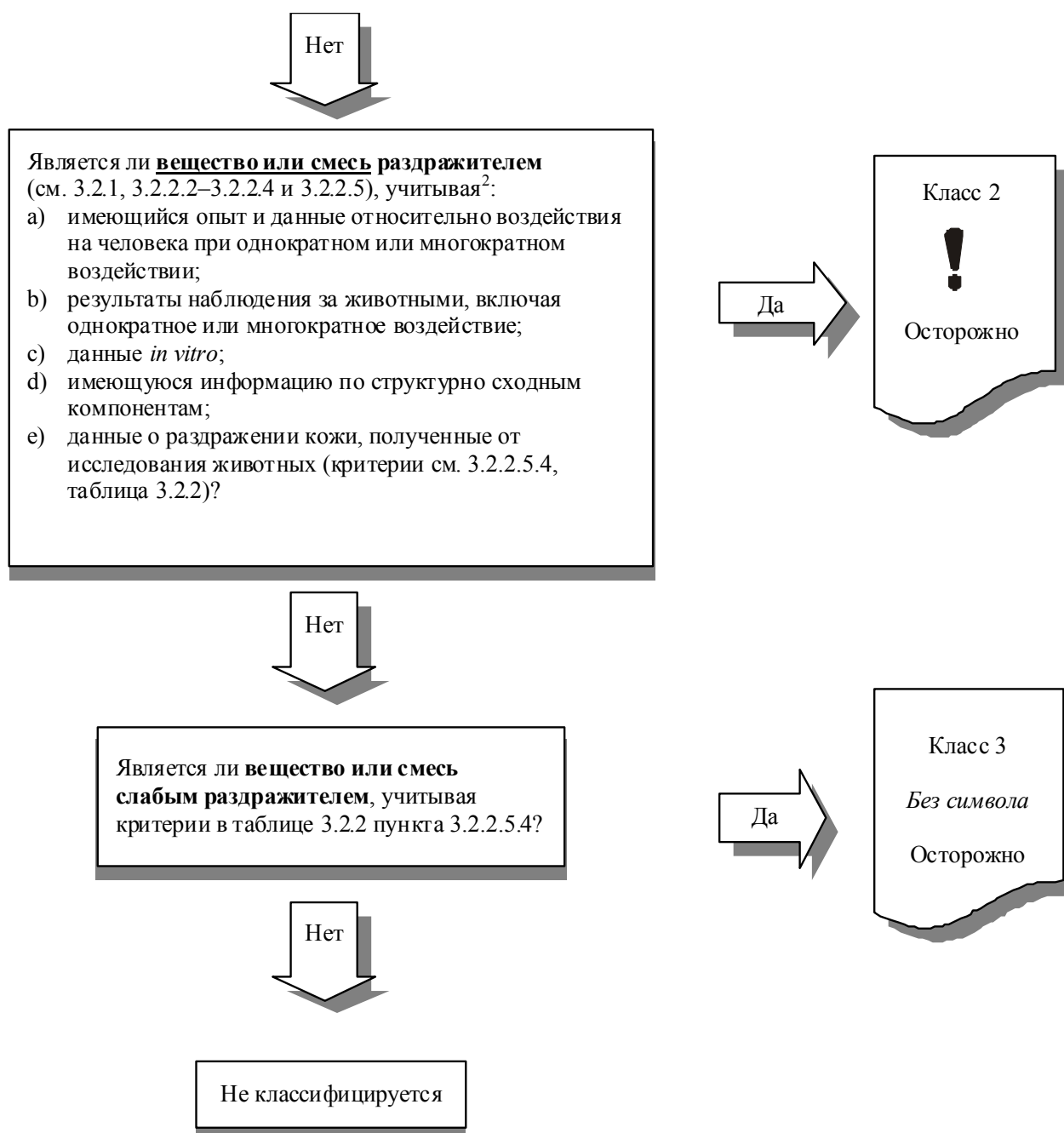
3.2.5.1 Последовательность принятия решения 3.2.1 для разъедания/раздражения кожи



(Продолжение на следующей странице)

² Подробности в отношении проведения испытаний и оценки содержатся на рис. 3.2.1.

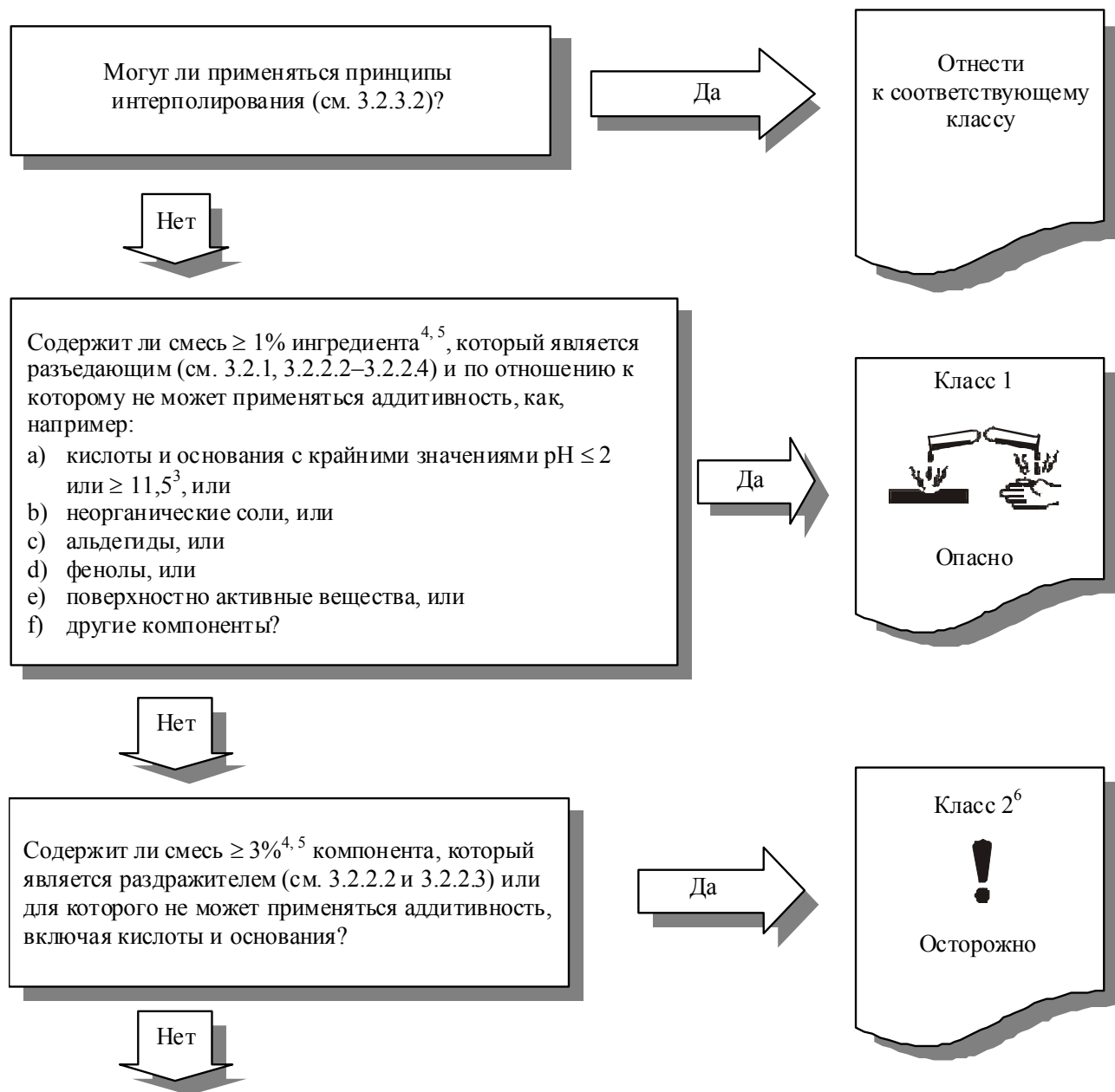
³ Включая должным образом учет остаточной кислотности/щелочности



² Подробности в отношении проведения испытаний и оценки содержатся на рис. 3.2.1.

3.2.5.2 Схема принятия решения 3.2.2 для разъедания/раздражения кожи:

Классификация опасности смесей на основе информации/данных об ингредиентах



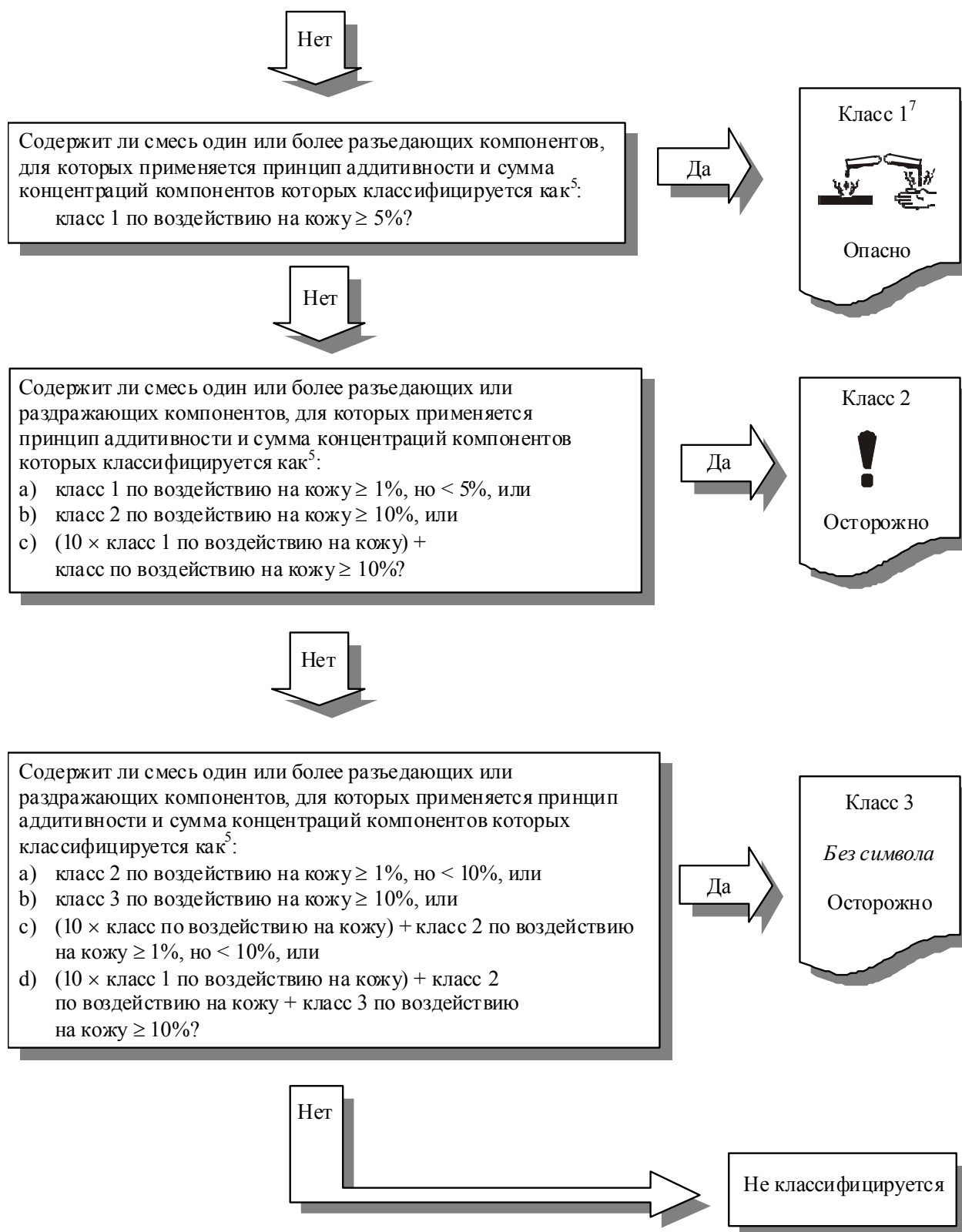
(Продолжение на следующей странице)

³ Включая, при необходимости, учет остаточной кислотности/щелочности.

⁴ Или при необходимости < 1%, см. 3.2.3.3.1.

⁵ Конкретные предельные значения концентрации см. 3.2.3.3.6. См. также "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации", см. пункт 1.3.3.2, Глава 1.3.

⁶ Если смесь также содержит другой разъедающий или раздражающий компонент(ы), для которого применяется принцип аддитивности, перейти к расположенному ниже этапу.



⁵ Конкретные предельные значения концентрации см. 3.2.3.3.6. См. также "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации", см. пункт 1.3.3.2, Глава 1.3.

⁷ См. примечание к таблице 3.2.3 относительно подробного использования подклассов Класса 1.

ГЛАВА 3.3

СЕРЬЕЗНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ/РАЗДРАЖЕНИЕ ГЛАЗ

3.3.1 Определения

Серьезное повреждение глаз является результатом повреждения тканей глаза или серьезное физическое ухудшение зрения, наступившее в результате контакта испытуемого вещества с внешней поверхностью глаза, которое не является полностью восстанавливаемым в течение 21 дня после применения¹.

Раздражение глаз является результатом изменения, происшедшего с глазом, наступившего в результате контакта испытуемого вещества с внешней поверхностью глаза, которое не является полностью восстанавливаемым в течение 1 дня после применения¹.

3.3.2 Критерии классификации опасности для веществ

3.3.2.1 Представлена поэтапная схема испытаний и оценки, сочетающая уже имеющуюся информацию о серьезном повреждении глазной ткани и о раздражении глаз (включая данные, относящиеся к имеющемуся опыту в этой области в отношении людей и животных), а также сведения о зависимости "структура–активность" (ЗСА) и результаты проверенных испытаний *in vitro* во избежание проведения не являющихся необходимыми испытаний на животных.

3.3.2.2 Предложения в отношении классификации опасности раздражения глаз и серьезного повреждения глаз включают элементы, которые уже согласованы и будут использоваться всеми соответствующими организациями, а также факультативные подклассы, которые будут применяться лишь некоторыми организациями (например, организациями, занимающимися классификацией опасности пестицидов).

Согласованная система включает руководство по элементам данных, которые должны оцениваться до проведения испытаний на животных на предмет повреждающего воздействия на глаза. Она также включает классы опасности для местных повреждений глаза.

3.3.2.3 Прежде чем проводить какие-либо испытания *in vivo* на предмет серьезного повреждения/раздражения глаз, следует изучить всю имеющуюся информацию по испытываемому материалу. Предварительные решения могут также приниматься на основе имеющихся данных в отношении того, вызывает ли вещество серьезное (т.е. необратимое) повреждение глаз. Если испытываемый материал может быть классифицирован, то проведения проверок не требуется. Особо рекомендуемый способ оценки существующей информации о веществах или о подходе к новым неизученным веществам заключается в использовании поэтапной стратегии проверок на предмет серьезного повреждения и раздражения глаз.

3.3.2.4 При определении потенциала веществ для серьезного повреждения или раздражения глаза перед проведением испытаний следует учесть несколько факторов. В качестве первого шага следует провести анализ накопленного опыта воздействия на людей и животных, поскольку он обеспечивает информацию, непосредственно относящуюся к воздействию на глаза. В некоторых случаях для принятия решений относительно степени опасности достаточная информация может быть получена от структурно связанных соединений. Аналогичным образом крайние значения рН как ≤ 2 и $\geq 11,5$ могут приводить к серьезному повреждению глаз, особенно в сочетании со значительным буферным потенциалом. Такие вещества, как предполагается, оказывают серьезное воздействие на глаза. Возможность разъедания кожи следует оценивать до рассмотрения вопроса о

¹ Рабочее определение для целей настоящего документа.

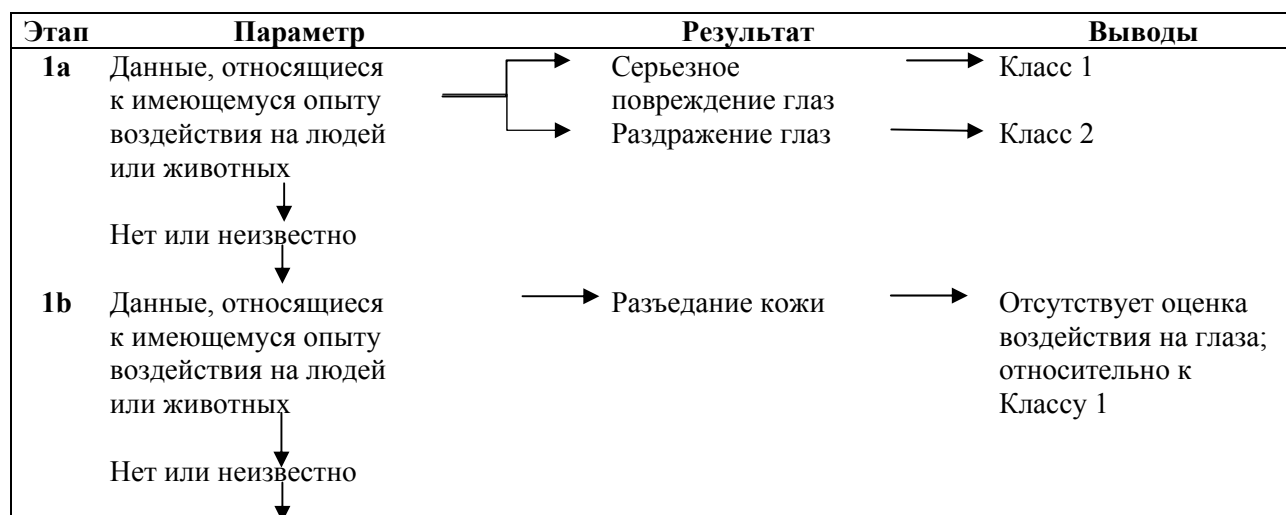
серьезном повреждении/раздражении глаз, с тем чтобы избежать испытания на предмет местного воздействия на глаза веществ, разъедающих кожу. Для принятия решений о классификации опасности могут использоваться альтернативы испытаний *in vitro*, которые были проверены и утверждены.

3.3.2.5 При определении необходимости испытания *in vivo* на предмет раздражения глаз следует использовать всю вышеупомянутую информацию, имеющуюся по соответствующему веществу. Хотя информация может быть получена в результате оценки однократных параметров в пределах соответствующего этапа (например, едкие щелочи с крайними значениями pH следует рассматривать как местные разъедающие вещества), предпочтительно учесть всю совокупность имеющейся информации, чтобы сделать глобальные выводы. Это особенно верно, когда имеется информация о некоторых, но не всех параметрах. В целом первостепенное внимание следует уделять суждению экспертов, учету имеющегося опыта воздействия вещества на человека, и далее по степени важности результатам испытания на предмет раздражения кожи и хорошо проверенных альтернативных методов. По возможности следует избегать испытания воздействия разъедающих веществ на животных.

3.3.2.6 В соответствующих случаях следует рассмотреть вопрос о применении поэтапного подхода к оценке первоначальной информации, признавая при этом, что не все элементы могут быть уместными в некоторых случаях. Поэтапный подход, поясняемый на рис. 3.3.1, был разработан при содействии со стороны национальных (международных) центров и комитетов для испытаний и проверки альтернатив проведению испытаний на животных в ходе рабочего совещания, состоявшегося в Солне, Швеция².

3.3.2.7 Когда данные, необходимые для такой стратегии проведения испытаний не могут быть получены, предлагаемый поэтапный подход к проведению испытаний обеспечивает хорошее руководство относительно того, как организовать имеющуюся информацию об испытываемом материале и принять обоснованное решение об оценке опасности и ее классификации опасности (в идеальном случае без проведения новых испытаний на животных).

Рисунок 3.3.1: Стратегия проведения испытаний и оценки на предмет серьезного повреждения и раздражения глаз (см. также: "Стратегия испытания и оценки на предмет раздражения/разъедания кожи", рисунок 3.2.1)



² OECD (1996)/ Final Report of the OECD Workshop on Harmonisation of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods.

Рисунок 3.3.1 (продолж.): Стратегия проведения испытаний и оценки на предмет серьезного повреждения и раздражения глаз

Этап	Параметр	Результат	Выводы
1c	Данные, относящиеся к имеющемуся опыту воздействия на людей или животных ↓ Нет или неизвестно	→ Раздражитель кожи	→ Отсутствует оценка воздействия на глаза; относится к Классу 2
2a	Зависимость "структура-активность" (ЗСА) ↓ Нет или неизвестно	→ Серьезное повреждение глаз	→ Класс 1
2b	Зависимость "структура-активность" (ЗСА) ↓ Нет или неизвестно	→ Раздражение глаз	→ Отсутствует оценка воздействия на глаза; относится к Классу 2
2c	Зависимость "структура-активность" (ЗСА) ↓ Нет или неизвестно	→ Разъедание кожи	→ Отсутствует оценка воздействия на глаза; относится к Классу 1
3a	рН/остаточная кислотность или щелочность ↓	→ $\text{pH} \geq 11,5$ или $\text{pH} \leq 2$ (с учетом остаточной кислотности или щелочности)	→ Класс 1
3b	$2 < \text{pH} < 11,5$ (отсутствует буферный потенциал) ↓		
4	Другая информация, указывающая на то, что материал разъедает кожу ↓ Нет	→ Да	→ Отсутствует оценка воздействия на глаза; относится к Классу 1
5	Имеется ли результат проверенного испытания <i>in vitro</i> для оценки серьезного повреждения глаз ↓	→ Нет	→ Перейти к этапу 6

Рисунок 3.3.1 (продолж.): Стратегия проведения испытаний и оценки на предмет серьезного повреждения и раздражения глаз

Этап	Параметр	Результат	Выводы
5а	Испытание <i>in vitro</i> для оценки серьезного раздражения глаз	→ Серьезное повреждение для глаз	Класс 1
	↓ Не является серьезным раздражителем для глаз		
6	Имеются ли результаты проверенного испытания <i>in vitro</i> на предмет раздражения глаз	→ – Испытание <i>in vitro</i> на предмет серьезного раздражения глаз оказалось отрицательным	→ Перейти к этапу 8
	→ Нет	→ – При отсутствии любого испытания <i>in vitro</i>	→ Перейти к этапу 7
	↓ Да		
6а	Испытание <i>in vitro</i> на предмет раздражения глаз	→ Раздражитель глаз	→ Класс 2
	↓ Отсутствует указание на свойства раздражителя глаз		
7	Экспериментальная оценка потенциала разъедания кожи (см. стратегию испытаний на предмет раздражения/ разъедания кожи)	→ Разъедание кожи	→ Отсутствует оценка воздействия на глаза; относится к Классу 1
	↓ Не является разъедающим		
8	Испытание воздействия на глаза у 1 кролика	→ Серьезное повреждение глаз	→ Класс 1
	↓ Отсутствует серьезное повреждение		
9	Дальнейшие испытания на 1 или 2 кроликах	→ Раздражитель глаз	→ Класс 2
	↓	→ Не является раздражителем глаз	→ Не классифицируется

ПРИМЕЧАНИЯ к рисунку 3.3.1:

Этап 1a/b: Данные, относящиеся к имеющемуся опыту воздействия на людей или животных: ранее полученная информация о раздражении глаз и разъедании кожи приводится отдельно, поскольку следует принимать во внимание оценку разъедания кожи, если отсутствует информация о локальном воздействии на глаза. Анализ ранее полученного опыта контактов с веществами может указывать на серьезное повреждение глаз, разъедание и раздражение, что потенциально оказывает воздействие как на кожу, так и на глаза:

- i) Этап 1a – надежное определение раздражения глаз на основе опыта воздействия на людей или животных – зависит от оценки экспертов: в большинстве случаев опыт воздействия на людей основан на случайных событиях, и, таким образом, локальное воздействие, обнаруженное после такого случая, следует сопоставлять с классификационными критериями, установленными для оценки данных испытаний на животных;
- ii) Этап 1b – оценка данных о разъедании кожи – вещества, разъедающие кожу, не следует вводить в виде капель в глаза животных; такие вещества следует рассматривать как наносящие серьезный ущерб также и глазам (Класс 1).

Этап 2a/b/c: ЗСА (зависимость "структура–активность") для раздражения глаз и разъедания кожи показаны отдельно, однако на практике, вероятно, будут рассматриваться параллельно. Этот этап следует завершить использованием проверенных и принятых подходов ЗСА. Анализ ЗСА может выявить серьезный ущерб глазам, разъедание и раздражение как для кожи, так и для глаз:

- i) Этап 2a – надежное определение раздражения глаз лишь с помощью теоретических оценок – в большинстве случаев это будет пригодно только для веществ, аналогичных агентам с хорошо известными свойствами;
- ii) Этап 2c – теоретическая оценка разъедания кожи – вещества, разъедающие кожу не следует закапывать в глаза животных; такие вещества следует рассматривать в качестве приводящих к серьезному повреждению также и для глаз (Класс 1).

Этап 3: Крайние значения pH как ≤ 2 и $\geq 11,5$ могут указывать на серьезное локальное воздействие, особенно в сочетании с оценкой остаточной кислотности или щелочности; вещества, проявляющие такие физико-химические свойства, следует рассматривать в качестве приводящих к серьезным повреждениям для глаз (Класс 1).

Этап 4: Следует использовать любую доступную информацию, включая опыт воздействия на людей. Однако эту информацию следует ограничивать той, которая была получена ранее (например, результаты испытаний DL_{50} при нанесении на кожу или накопленной информации о разъедании кожи).

Этап 5: Должны применяться альтернативные методы для оценки раздражения глаз/ или серьезного повреждения глаз (например, необратимое помутнение роговицы), которые оценивались в соответствии с международно согласованными принципами и критериями (см. в 1.3.2 Главы 1.3).

Этап 6: В данный момент этот этап не представляется достижимым в ближайшем будущем. Необходимо разработать проверенные альтернативные методы для надежной оценки (необратимого) раздражения глаз.

Этап 7: При отсутствии любой другой соответствующей информации необходимо добиваться этого путем проведения международно признанных испытаний на разъедание/раздражение, прежде чем переходить к испытаниям на раздражение на глазах кролика. Это должно проводиться на поэтапной основе. При возможности этого следует достигать с использованием проверенных утвержденных методов проверки разъедания кожи *in vitro*. При отсутствии таких возможностей оценку следует завершить с использованием испытаний на животных (см. стратегию для раздражения/разъедания кожи в 3.2.2).

Этап 8: Поэтапная оценка раздражения глаз *in vivo*. В случае, если ограниченное испытание на одном кролике показывает серьезное повреждение глаз, дальнейшие испытания не являются необходимыми.

Этап 9: Лишь два животных могут быть использованы для проведения испытаний на раздражение (включая одно, используемое для оценки возможного серьезного воздействия), если испытания по этим двум животным дают совпадающие явные реакции раздражения или отсутствия раздражения. В случае различных или пограничных реакций необходимо испытание на третьем животном. В зависимости от результата такого испытания на трех животных может потребоваться или не потребоваться проведение классификации опасности.

3.3.2.8 Необратимые последствия для глаз/серьезное повреждение глаз (Класс 1)

Для веществ, имеющих потенциал нанесения серьезного повреждения глазам, установлен один согласованный класс опасности. Отнесение к Классу опасности 1 (необратимое повреждение глаз) происходит на основе перечисленных ниже критериев. Наблюдения включают животных с повреждениями роговицы 4 степени и другие серьезные реакции (например, разрушение роговицы), наблюдаемые в любое время в ходе проведения испытания, а также стойкое помутнение роговицы, обесцвечивание роговицы красителем, адгезия, паннус и нарушение функции радужной оболочки или другие последствия, нарушающие зрение. В этом контексте стойкими повреждениями считаются такие, которые не являются полностью восстанавливаемыми в период наблюдения, обычно длящийся 21 день. Классификация опасности: Класс 1 также содержит вещества, отвечающие критериям помутнения роговицы ≥ 3 или ирита $> 1,5$, обнаруживаемые при проведении испытания по воздействию на глаза кролика по Дрэзу, поскольку серьезные повреждения, подобные этим, обычно не восстанавливаются в течение периода наблюдения продолжительностью в 21 день.

Таблица 3.3.1: Класс продукции, вызывающей необратимые повреждения глаз^a

<p>Класс 1 по раздражающему действию на глаза (вызывает необратимые повреждения глаз) представляет собой испытываемый материал, на котором проявляется:</p> <p>a) по крайней мере, у одного животного имеются последствия для роговицы, радужной оболочки или конъюнктивы, которые, как ожидается, не являются восстанавливаемыми или не полностью восстанавливаются в течение обычного периода наблюдения продолжительностью в 21 день; и/или</p> <p>b) по крайней мере, у 2 из 3 испытываемых животных наблюдается положительная реакция:</p> <p>i) помутнение роговицы ≥ 3 и/или</p> <p>ii) ирит $> 1,5$,</p> <p>рассчитанные в виде средних коэффициентов, исходя из длительности испытания в 24, 48 и 72 часа после установки испытываемого материала.</p>
--

^a Использование данных о людях обсуждается в разделе Цель, область распространения и применение (Глава 1.1, пункт 1.1.2.5 с)) и Классификация опасных веществ и их смесей (Глава 1.3, пункт 1.3.2.4.7).

3.3.2.9 *Обратимое воздействие на глаза (Класс 2)*

Для веществ, обладающих потенциальной способностью вызывать обратимое раздражение глаз, установлен один класс опасности. В пределах данного класса опасности существует возможность устанавливать подклассы для веществ, оказывающих обратимое воздействие на глаза (воздействие, являющееся обратимым в течение периода наблюдения продолжительностью в 7 дней).

Органы, желающие использовать один класс для классификации опасности, связанной с раздражающим действием на глаза, могут использовать единый согласованный Класс 2 (раздражение глаз); другие могут провести разграничение между Классом 2А (раздражение глаз) и Классом 2В (слабое раздражение глаз).

Таблица 3.3.2: Классы опасности для обратимых последствий воздействия на глаза

<p>Продукция, оказывающая раздражающее действие на глаза, Класс 2А (раздражение глаз) представляет собой испытываемый материал, вызывающий:</p> <p>a) по крайней мере, у 2 из 3 испытываемых животных положительную реакцию:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) помутнение роговицы ≥ 1 и/или ii) ирит ≥ 1, и/или iii) покраснение конъюнктивы ≥ 2, и/или iv) отек конъюнктивы (хемоз) ≥ 2, <p>рассчитанную в виде средних коэффициентов после 24, 48 и 72 часов после установки испытываемого материала, и полное восстановление происходит в течение периода наблюдения, обычно составляющего 21 день.</p> <p>В пределах этого класса продукция, оказывающая раздражающее действие на глаза, относится к Классу 2В (слабому раздражению глаз), когда перечисленные выше последствия являются полностью восстанавливаемыми в течение 7 дней наблюдения.</p>

Для веществ, имеющих явно выраженную переменность, в том что касается реакции животных, эта информация может учитываться при определении классификации опасности.

3.3.3 *Критерии классификации опасности для смесей*

3.3.3.1 *Классификация опасности смесей, когда имеются данные о смеси в целом*

Смесь классифицируется с использованием критериев для веществ и с учетом стратегии испытания и оценки, использованных для получения данных для этих видов опасности.

В отличие от других видов опасности имеются альтернативные виды испытаний на предмет разъедания кожи некоторыми видами химических веществ, которые могут давать точный результат для целей классификации опасности, будучи при этом простыми и относительно недорогостоящими. При рассмотрении вопроса об испытании смеси производителям рекомендуется использовать поэтапную стратегию использования всей совокупности данных, в том виде как она включена в критерии для классификации опасности веществ на предмет разъедания кожи и серьезного повреждения глаз и раздражения глаз, для того чтобы помочь обеспечить проведение точной классификации опасности, а также избежать ненужных испытаний на животных. Смесь рассматривается как вызывающая серьезное повреждение глаз (Класс 1 по воздействию на глаза), если она имеет $pH \leq 2$ или $\geq 11,5$. Если рассмотрение остаточной щелочности/кислотности предполагает, что вещество или смесь могут не обладать потенциалом нанесения серьезного повреждения глазам, несмотря на низкое или высокое значение pH , то необходимо проведение дальнейших испытаний для подтверждения этого, причем предпочтительно путем использования соответствующего проверенного *in vitro* испытания.

3.3.3.2 *Классификация опасности смесей, когда отсутствуют данные о смеси в целом: принципы экстраполяции*

3.3.3.2.1 Когда сама смесь не испытывалась на предмет определения разъедаемости кожи или потенциала нанесения серьезного повреждения или раздражения глаз, однако имеются достаточные данные как об отдельных ингредиентах, так и об аналогичных испытанных смесях, для адекватной характеристики опасности, представляемой данной смесью, эти данные будут использоваться в соответствии со следующими согласованными принципами интерполяции. Это гарантирует, что в процессе классификации опасности в максимально возможной степени используются имеющиеся данные для характеристики опасностей, представляемых смесью, без необходимости проведения дополнительных испытаний на животных.

3.3.3.2.2 *Разбавление*

Если испытанная смесь разбавляется разбавителем, который отнесен к эквивалентному или более низкому классу нанесения серьезного повреждения/раздражения глазам, чем наименее повреждающий/раздражающий первоначальный компонент, и который, как ожидается, не оказывает воздействия на разъедающее/раздражающее воздействие других компонентов, то новая испытанная смесь может быть отнесена к классу, эквивалентному первоначальной испытанной смеси. Альтернативным образом мог бы применяться метод, поясняемый в пункте 3.3.3.3.

3.3.3.2.3 *Различия между партиями продукции*

Можно исходить из того, что потенциал раздражения/серьезного повреждения глаз одной испытанной партии смеси в основном равноценен потенциалу другой неиспытанной партии того же коммерческого продукта, произведенного тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие, изменяющее токсичность неиспытанной партии. В таком случае требуется проводить классификацию опасности заново.

3.3.3.2.4 *Концентрация смесей, принадлежащих к наивысшему классу по воздействию на глаза*

Если испытанная смесь отнесена к высшему классу (значительное повреждение глаз), то более концентрированную неиспытанную смесь следует относить к высшему классу (значительное повреждение глаз) без проведения дополнительных испытаний. Если испытанная смесь отнесена к высшему подклассу по раздражающему действию на кожные покровы/глаза или не содержит компонентов, наносящих значительное повреждение глазам, то более концентрированную неиспытанную смесь следует относить к высшему классу по раздражающему воздействию без проведения дополнительных испытаний.

3.3.3.2.5 *Интерполирование внутри одного класса токсичности*

В случае трех смесей (А, В и С) с идентичными ингредиентами, если смеси А и В были испытаны и относятся к одному и тому же классу токсичности по раздражению/серьезному повреждению глаз и если неиспытанная смесь С состоит из таких же токсикологически активных ингредиентов, как и смеси А и В, но в концентрации, промежуточной между концентрацией токсикологически активных ингредиентов смеси А и концентрацией этих ингредиентов смеси В, то смесь С допускается для классификации по тому же классу токсичности по раздражению/серьезному повреждению глаз, что и смеси А и В.

3.3.3.2.6 *Схожие в значительной мере смеси*

Если:

- a) имеются две смеси i) A + B;
ii) C + B;
- b) концентрация компонента B является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента A в смеси i) равна концентрации компонента C в смеси ii);
- d) данные, касающиеся классификации опасности компонентов A и C на предмет раздражения/серьезного раздражения глаз, имеются в наличии и равноценны, т.е. они относятся к одному и тому же классу опасности и, вероятно, затрагивают токсичность.

Если смесь i) или ii) уже классифицирована путем испытаний, то другая смесь может быть отнесена к тому же классу опасности.

3.3.3.2.7 *Аэрозоли*

Аэрозольная форма смеси может быть отнесена к тому же классу опасности, как и испытанная смесь в неаэрозольной форме, при условии что добавленный пропеллент не оказывает воздействия на раздражающие или разъедающие свойства смеси при распылении³.

3.3.3.3 *Классификация смесей, когда имеются данные по всем ингредиентам или только по некоторым ингредиентам смеси*

3.3.3.3.1 В целях использования всех имеющихся данных для целей классификации опасности свойств смеси, приводящих к раздражению/серьезному повреждению глаз, были сделаны и применяются при необходимости в рамках поэтапного подхода следующие допущения:

"Учитываемыми компонентами" смеси являются те, которые присутствуют в концентрациях $\geq 1\%$ (вес/вес для твердых веществ, жидкостей, пыли, тумана и пара и объем/объем для газов) или выше, если только не сделано допущение (например, в случае разъедающих компонентов), что ингредиент, присутствующий в концентрации $\leq 1\%$, тем не менее может учитываться для классификации опасности смеси на предмет раздражения/серьезного повреждения глаз.

3.3.3.3.2 В целом подход к классификации опасности смесей в качестве раздражающих или серьезно повреждающих глаза, когда имеются данные по ингредиентам, но не по смеси в целом, основан на теории аддитивности, состоящей в том, что каждый разъедающий или раздражающий ингредиент вносит вклад в общие раздражающие или разъедающие свойства смеси пропорционально его потенциальным свойствам и концентрации. Весовой коэффициент 10 используется для ингредиентов, обладающих разъедающим действием, когда они присутствуют в концентрации ниже предельной концентрации, необходимой для отнесения смесевой продукции к Классу 1, но при концентрации, которая будет обосновывать классификацию смеси в качестве раздражителя. Смесь классифицируется как серьезно повреждающая глаза или раздражающая глаза, когда сумма концентраций таких ингредиентов превышает пороговые значения/предельные значения концентрации.

³ Принцип интерполяции применяется к используемой в отношении аэрозолей классификации опасностей, однако признается необходимость оценки потенциала "механического" повреждения глаза физическим напором распыления.

3.3.3.3.3 В таблице 3.3.3 приводятся пороговые значения/предельные значения концентрации для использования при определении того, следует ли классифицировать смесь как раздражающую или как серьезно повреждающую глаза.

3.3.3.3.4 Особую тщательность следует проявлять при классификации опасности некоторых видов химических веществ, таких как кислоты и основания, неорганические соли, альдегиды, фенолы и поверхностно активные вещества. Этот подход, поясняемый в 3.3.3.3.1 и 3.3.3.3.2, может не срабатывать, поскольку многие из таких веществ являются разъедающими и раздражающими при концентрациях < 1%. Для смесей, содержащих сильные кислоты и основания, в качестве классификационного критерия следует использовать рН (см. 3.3.3.1), поскольку рН будет являться лучшим показателем серьезности ущерба глазам, чем предельные концентрации из таблицы 3.3.3. Смесь, содержащую разъедающие или раздражающие компоненты, которые не могут быть классифицированы на основе аддитивного подхода, применяемого в таблице 3.3.3, вследствие химических характеристик, которые делают этот подход неработающим, следует относить к Классу 1 по воздействию на глаза, если она содержит $\geq 1\%$ разъедающего компонента, и к Классу 2 по воздействию на глаза, когда она содержит $\geq 3\%$ раздражающего компонента. Классификация опасности смеси с компонентами, для которых не может применяться подход, рассматриваемый в таблице 3.3.3, кратко излагается в таблице 3.3.4.

3.3.3.3.5 Иногда надежные данные могут показывать, что обратимое/необратимое воздействие на глаза какого-либо компонента не будет очевидным при его присутствии на уровне выше общих пороговых значений/предельных значений концентрации, упомянутых в таблицах 3.3.3 и 3.3.4. В этих случаях смесь могла бы классифицироваться исходя из таких данных (см. также 1.3.3.2 - "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации"). Иногда, когда ожидается, что разъедание/раздражение кожи или обратимые/необратимые последствия для глаз от воздействия компонента не будут очевидны, когда он присутствует на уровне выше общей концентрации от пороговых значений, упомянутых в таблицах 3.3.3 и 3.3.4, может быть рассмотрен вопрос о проведении испытания смеси. В этих случаях следует применять поэтапную стратегию учета совокупности имеющихся данных, которая поясняется на рис. 3.3.1 в 3.3.3 и подробно поясняется в настоящей Главе.

3.3.3.3.6 В случае если имеются данные, показывающие, что компонент(ы) может являться разъедающим или раздражающим при концентрации < 1% (разъедающий) или < 3% (раздражающий), то смесь следует классифицировать соответствующим образом (см. также 1.3.3.2 "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации").

Таблица 3.3.3: Концентрация ингредиентов смеси, отнесенной к Классу 1 по воздействию на кожные покровы и/или к Классам 1 или 2 по воздействию на глаза, определяющая классификацию смесей в качестве опасной для глаз (Класс 1 или 2)

Сумма компонентов классифицирована как:	Концентрация, определяющая классификацию смеси в качестве вызывающей:	
	Необратимые последствия для глаз	Обратимые последствия для глаз
	Класс 1	Класс 2
Класс 1 по воздействию на глаза или кожные покровы	$\geq 3\%$	$\geq 1\%$, но < 3%
Класс 2/2A по воздействию на глаза		$\geq 10\%$
(10 × Класс 1 по воздействию на глаза) + Класс 2/2A по воздействию на глаза		$\geq 10\%$

Сумма компонентов классифицирована как:	Концентрация, определяющая классификацию смеси в качестве вызывающей:	
	Необратимые последствия для глаз	Обратимые последствия для глаз
	Класс 1	Класс 2
Класс 1 по воздействию на кожные покровы + Класс 1 по воздействию на глаза	≥ 3%	≥ 1%, но < 3%
10 × (Класс 1 по воздействию на кожные покровы + Класс 1 по воздействию на глаза) + Класс 2A/2B по воздействию на глаза		≥ 10%

Таблица 3.3.4: Концентрация компонентов смеси, для которой не применяется аддитивный подход, для классификации смеси в качестве опасной для глаз

Компонент:	Концентрация:	Смесь классифицирована в качестве оказывающей воздействие на глаза
Кислота с $\text{pH} \leq 2$	≥ 1%	Класс 1
Основание с $\text{pH} \geq 11,5$	≥ 1%	Класс 1
Другие разъедающие (Класс 1) компоненты, для которых не применяется принцип аддитивности	≥ 1%	Класс 1
Другие раздражающие (Класс 2) компоненты, для которых не применяется принцип аддитивности, включая кислоты и основания	≥ 3%	Класс 2

3.3.4 Информирование об опасности

Общие и конкретные сведения, касающиеся требований к маркировке, приводятся в Главе *Информирование об опасности: маркировка* (Глава 1.4). В Приложении 2 содержатся резюмирующие таблицы по классификации опасности и маркировке. Приложение 3 содержит примеры мер предосторожности и пиктограмм, которые могут быть использованы в случаях, разрешенных компетентным органом.

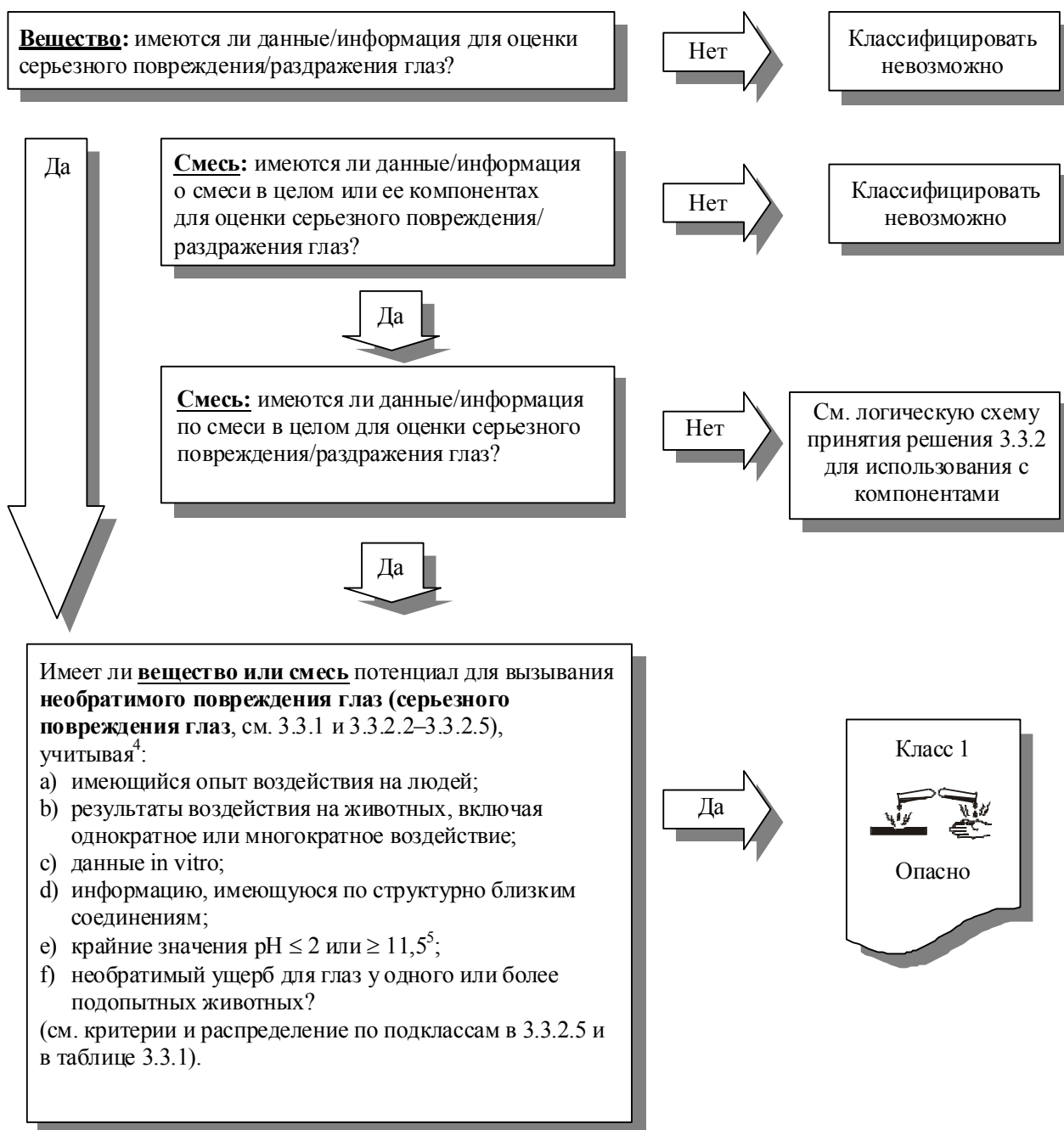
Таблица 3.3.5: Элементы маркировки вызывающей серьезное повреждение/раздражение глаз продукции

	Класс 1	Класс 2A	Класс 2B
Символ	Разъедание	Восклицательный знак	<i>Без символа</i>
Сигнальное слово	Опасно	Осторожно	Осторожно
Краткая характеристика опасности	Вызывает серьезное повреждение глаз	Вызывает серьезное раздражение глаз	Вызывает раздражение глаз

3.3.5 Схема принятия решения

Приводимая ниже логическая схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации опасности, а представлена здесь в качестве дополнительного руководства. Лицу, ответственному за классификацию, настоятельно рекомендуется предварительно изучить критерии и использовать их в ходе принятия решения.

3.3.5.1 *Логическая схема принятия решения 3.3.1 для серьезного повреждения/раздражения глаз*



(Продолжение на следующей странице)

⁴ *Подробности в отношении проведения испытаний и оценки содержатся на рис. 3.3.1.*

⁵ *Включая, при необходимости, учет остаточной кислотности/щелочности.*

Нет

Является ли **вещество или смесь раздражителем глаз** (см. 3.3.1, 3.3.2.2–3.3.2.4 и 3.3.2.6), учитывая⁴:

- a) имеющиеся опыт и данные относительно воздействия на человека при однократном и многократном воздействии;
- b) результаты наблюдения за животными, включая однократное или многократное воздействие;
- c) данные *in vitro*;
- d) имеющуюся информацию по структурно сходным соединениям;
- e) данные о раздражении глаз, полученные от исследования животных (см. критерии для класса 2A в 3.3.2.6, таблица 3.3.2)?

Да

Класс 2A



Осторожно

Нет

Является ли **вещество или смесь** слабым раздражителем (см. 3.3.2.6), класс 2B, учитывая критерии, указанные в 3.3.2.6, таблица 3.3.2)?

Да

Класс 2B

Без символа

Осторожно

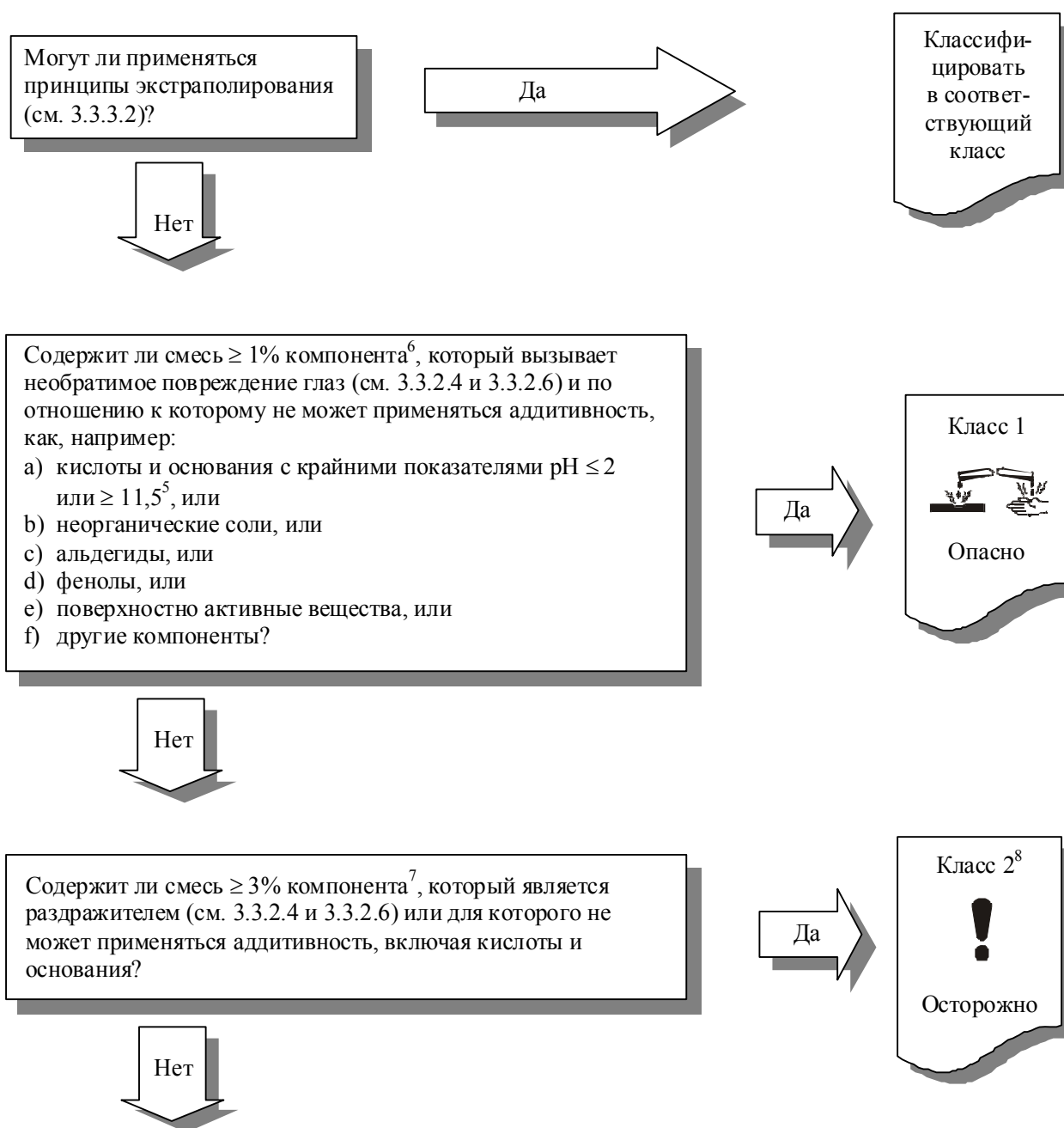
Нет

Не классифицируется

⁴ Подробности в отношении проведения испытаний и оценки содержатся на рис. 3.3.1.

3.3.5.2 *Логическая схема принятия решения 3.3.2 для серьезного повреждения/раздражения глаз:*

Классификация смеси на основе информации/данных о компонентах



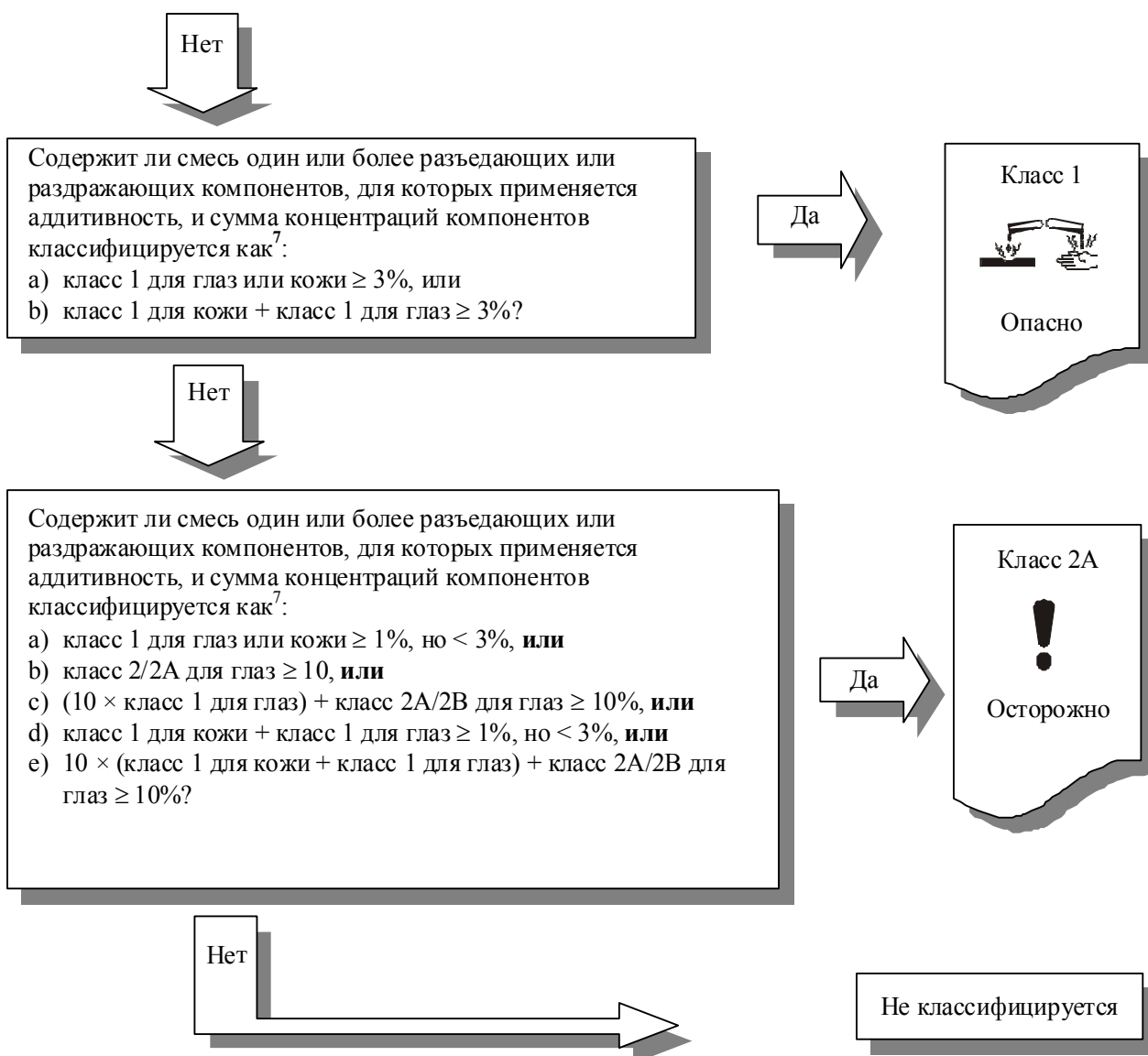
(Продолжение на следующей странице)

⁵ Включая, при необходимости, учет остаточной кислотности/щелочности.

⁶ Или в соответствующих случаях < 1%, см. 3.3.3.3.1.

⁷ Конкретные предельные значения концентрации см. в 3.3.3.3.4. См. также "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 Главы 1.3.

⁸ Если смесь также содержит другой разъедающий или раздражающий компонент(ы), для которого применяется принцип аддитивности, перейти к следующему этапу.



⁷ Конкретные предельные значения концентраций см. 3.3.3.3.4. См. также "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 Главы 1.3.

ГЛАВА 3.4

РЕСПИРАТОРНАЯ ИЛИ КОЖНАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

3.4.1 Определения и общие соображения

3.4.1.1 *Вещество, оказывающее сенсibilизирующее действие при ингаляционном воздействии (респираторный сенсibilизатор)* – это вещество, которое приводит к повышенной чувствительности дыхательных путей при его вдыхании¹.

Вещество, оказывающее сенсibilизирующее действие при нанесении на кожу (кожный сенсibilизатор) – это вещество, которое приводит к аллергической реакции при контакте с кожей¹.

3.4.1.2 В целях настоящей Главы сенсibilизирующее воздействие включает в себя две фазы: первая фаза представляет собой провоцирование особой иммунологической памяти у человека в результате экспозиции аллергена. Вторая фаза заключается в сборе информации, т.е. получении клеточно-опосредованной аллергической реакции или антителоопосредуемой аллергической реакции путем экспозиции сенсibilизированного лица аллергену.

3.4.1.3 Для респираторной сенсibilизации структура провоцирования, за которой следуют этапы сбора информации, является такой же, как и для кожной сенсibilизации. Для кожной сенсibilизации необходима фаза провоцирования, в ходе которой иммунная система "учится" на него реагировать; когда последующая экспозиция является достаточной для получения данных о видимой кожной реакции (фаза сбора информации), появляются клинические симптомы. Как следствие тесты на предрасположенность, как правило, следуют такой структуре, при которой присутствует фаза провоцирования, реакция на которое измеряется стандартизированной фазой сбора данных, как правило, включающей кожную аллергическую пробу. В исключительных случаях проводится локальное исследование лимфатических узлов, в ходе которого непосредственно измеряется наведенная аллергическая реакция. Явные проявления кожной сенсibilизации у человека, как правило, оцениваются по результатам кожной аллергической пробы.

3.4.1.4 Как правило, для кожной и респираторной сенсibilизации необходимо наличие более низких минимальных значений уровней сбора данных, чем те, которые требуются для стимулирования реакции. Положения, касающиеся предупреждения сенсibilизированных лиц о наличии какого-либо сенсibilизирующего вещества в смеси, содержатся в 3.4.4.2.

3.4.1.5 Вид опасности "респираторная или кожная сенсibilизация" делится на:

- a) респираторную сенсibilизацию; и
- b) кожную сенсibilизацию.

3.4.2 Критерии классификации опасности для веществ

3.4.2.1 *Респираторные сенсibilизаторы*

3.4.2.1.1 *Классы опасности*

3.4.2.1.1.1 Респираторные сенсibilизаторы классифицируются по Классу 1 в тех случаях, когда компетентная организация не требует разбивки на подклассы, или в тех случаях, когда имеющиеся данные недостаточны для проведения разбивки по подклассам.

¹ Рабочее определение для целей настоящего документа.

3.4.2.1.1.2 В тех случаях, когда имеются достаточный объем данных и требования компетентной организации, более точная оценка, согласно 3.4.2.1.1.3, допускает отнесение респираторных сенсibilизаторов к подклассу 1A - сильные сенсibilизаторы или к подклассу 1B - другие респираторные сенсibilизаторы.

3.4.2.1.1.3 Воздействия, наблюдаемые в организме человека или животных, как правило, оправдывают классификацию при применении подхода, учитывающего вес фактических свидетельств воздействия респираторных сенсibilизаторов. Вещества могут быть отнесены к одному или двум подклассам 1A или 1B с использованием подхода, учитывающего вес фактического воздействия, в соответствии с критериями, приводящимися в таблице 3.4.1, и на основе надежных и качественных свидетельств воздействия на человека, либо в ходе эпидемиологических исследований и/или наблюдений, которые получены в ходе изучения воздействий на экспериментальных животных.

Таблица 3.4.1: Класс и подклассы опасности для респираторных сенсibilизаторов

КЛАСС 1:	Респираторный сенсibilизатор
	Вещество классифицируется как респираторный сенсibilизатор а) если есть фактические свидетельства того, что вещество может привести к специфической респираторной гиперчувствительности в организме человека и/или б) если есть положительные результаты соответствующих испытаний на животных ² .
Подкласс 1A:	Вещества, проявляющие высокую частотность попадания в организм человека; или вероятность возникновения высокой степени аллергической реакции в организме человека, полученной при проведении тестов на животных или в ходе других видов тестов ² . Может также рассматриваться степень серьезности реакции.
Подкласс 1B:	Вещества, проявляющие низкую/умеренную частоту попадания в организм человека; или вероятность возникновения низкой/умеренной аллергической реакции в организме человека, которая получена на основе тестов на животных или на основании других тестов ² . Может быть также рассмотрена степень серьезности реакции.

3.4.2.1.2 *Подтверждение воздействия на людей*

3.4.2.1.2.1 Подтверждение того, что какое-либо вещество ведет к определенной повышенной чувствительности при ингаляционном воздействии, обычно основывается на опыте воздействия на людей. В этом контексте повышенная чувствительность обычно выражается в виде астмы, однако следует также учитывать другие реакции повышенной чувствительности, такие, как ринит/конъюнктивит и альвеолит. Это состояние будет иметь клинический характер аллергической реакции. Однако проявление иммунологических механизмов не является обязательным.

3.4.2.1.2.2 При рассмотрении проявлений у людей для принятия решения о классификации опасности необходимо учитывать в дополнение к проявлениям в конкретных случаях:

- a) численность подвергшегося воздействию населения;
- b) степень воздействия.

² В настоящее время отсутствуют признанные и утвержденные модели испытаний животных на респираторную гиперчувствительность. При определенных обстоятельствах данные, полученные по исследованиям на животных, могут дать ценную информацию при оценке веса свидетельств фактического воздействия.

3.4.2.1.2.3 Подтверждением упомянутого выше может быть:

- a) клиническая картина и данные соответствующих испытаний легочной функции, относящиеся к воздействию данного вещества, подтверждаемые другими вспомогательными свидетельствами, которые могут включать:
 - i) иммунологическое испытание *in vivo* (например, инъекционная кожная проба);
 - ii) иммунологическое испытание *in vitro* (например, серологический анализ);
 - iii) исследования, которые могут указывать на другие конкретные реакции повышенной чувствительности, когда не было доказано действие иммунологических механизмов, например повторяющееся слабое раздражение, фармакологически компенсируемые последствия;
 - iv) химическая структура, относящаяся к веществам, которые, как известно, вызывают повышенную чувствительность при ингаляционном воздействии;
- b) данные бронхиальной пробы с положительным результатом с веществами, проводившиеся в соответствии с установленными руководящими принципами для определения конкретной реакции повышенной чувствительности.

3.4.2.1.2.4 Клиническая картина должна включать как медицинские, так и профессиональные аспекты для определения зависимости между воздействием конкретного вещества и развитием повышенной респираторной чувствительности. Необходимая информация включает усугубляющие факторы, присутствующие как дома, так и на рабочем месте, возникновение и ход развития болезни, семейный анамнез и историю болезни соответствующего пациента. В истории болезни также должны быть отражены другие аллергические или дыхательные расстройства, начиная с детства, а также информация о курении.

3.4.2.1.2.5 Результаты положительного бронхиального теста с нагрузкой рассматриваются для получения на их основании достаточного доказательства для классификации опасности. Отмечено, что на практике многие из испытаний, перечисленных выше, уже были проведены.

3.4.2.1.3 *Исследования на животных*

Данные соответствующих исследований на животных², которые могут указывать на способность вещества вызывать сенсibilизацию у людей³ при ингаляционном воздействии, могут включать:

² В настоящее время отсутствуют признанные и утвержденные модели испытаний животных на респираторную гиперчувствительность. При определенных обстоятельствах данные, полученные по исследованиям животных, могут дать ценную информацию при оценке веса свидетельств фактического воздействия.

³ Механизмы, с помощью которых вещества вызывают симптомы астмы, пока еще полностью не известны. В превентивных целях эти вещества рассматриваются в качестве веществ, оказывающих сенсibilизирующее действие при ингаляционном воздействии. Однако если на основе фактических данных может быть продемонстрировано, что эти вещества вызывают симптомы астмы в результате раздражения только у людей с повышенной бронхиальной реактивностью, их не следует рассматривать в качестве респираторных сенсibilизаторов.

- a) измерения иммуноглобулина Е (IgE) и другие конкретные иммунологические параметры, например на мышах;
- b) конкретную пульмонарную реакцию на морских свинках.

3.4.2.2 **Сенсибилизаторы кожи**

3.4.2.2.1 *Классы опасности*

3.4.2.2.1.1 Кожные сенсибилизаторы классифицируются по Классу 1 в тех случаях, когда разбивка на подклассы не требуется со стороны компетентной организации, или в тех случаях, когда данные недостаточны для проведения разбивки по подклассам.

3.4.2.2.1.2 В тех случаях, когда имеется недостаточно данных и когда это требуется компетентной организацией, более точная оценка в соответствии с положениями 3.4.2.2.1.3 допускает отнесение кожных сенсибилизаторов к подклассу 1А - сильные сенсибилизаторы или подклассу 1В - другие кожные сенсибилизаторы.

3.4.2.2.1.3 Воздействия, наблюдаемые в организме человека или животных, как правило, оправдывают классификацию при применении подхода, учитывающего вес фактических свидетельств воздействия кожных сенсибилизаторов, как это описывается в 3.4.2.2.2. Вещества могут быть отнесены к одному или двум подклассам 1А или 1В с использованием подхода, учитывающего вес свидетельств фактического воздействия, в соответствии с критериями, приводящимися в таблице 3.4.2, и на основе надежных и качественных свидетельств воздействия на человека, либо свидетельств, полученных в ходе эпидемиологических исследований и/или наблюдений в ходе изучения воздействия на экспериментальных животных в соответствии с контрольными величинами, приводящимися в 3.4.2.2.2.1 и 3.4.2.2.3.2 для подкласса 1А и в 3.4.2.2.2.2 и 3.4.2.2.3.3 для подкласса 1В.

Таблица 3.4.2: Класс опасности и подклассы для кожных сенсибилизаторов

КЛАСС 1:	Кожный сенсибилизатор
	Вещество классифицируется как кожный сенсибилизатор a) если существует свидетельство того, что это вещество в организме человека может привести к сенсибилизации путем кожного контакта с этим веществом существенного числа людей, или b) если существуют положительные результаты соответствующих проверок на животных.
Подкласс 1А:	Вещества, показывающие высокую частоту их присутствия в организме человека и/или высокий потенциал воздействия на животных, могут предположительно располагать потенциалом существенного сенсибилизирующего воздействия на людей. Может быть также рассмотрена степень серьезности реакции на вещество.
Подкласс 1В:	Вещества, проявляющие низкую-умеренную частоту присутствия в организме человека и/или низкий-умеренный потенциал воздействия на животных, могут свидетельствовать о потенциальной возможности сенсибилизации в организме человека. Может быть также рассмотрена степень серьезности реакции.

3.4.2.2.2 Факты воздействия на организм человека

3.4.2.2.2.1 Факты воздействия на организм человека для подкласса 1А могут включать:

- a) позитивные реакции при ≤ 500 мкг/см² (HRIPT, НМТ - порог индукции);

- b) диагностические данные на кожные пробы в тех случаях, когда существует высокое и существенное распространение реакции в определенной группе населения при относительно низкой экспозиции;
- c) другие эпидемиологические свидетельства, показывающие, что существует относительно высокая и существенная распространенность аллергического контактного дерматита при относительно низкой экспозиции.

3.4.2.2.2 Физические свидетельства воздействия на человека для подкласса 1В могут включать:

- a) положительную реакцию при $> 500 \text{ мкг/см}^2$ (НРИПТ, НМТ - порог индукции);
- b) диагностические данные на кожные пробы в тех случаях, когда существует относительно низкая, но существенная распространенность реакций в определенной группе населения при относительно высокой экспозиции;
- c) другие эпидемиологические свидетельства в тех случаях, когда существует относительно низкая, но существенная распространенность аллергического контактного дерматита при относительно высокой экспозиции.

3.4.2.2.3 *Исследования на животных*

3.4.2.2.3.1 Для Класса 1 в тех случаях, когда в отношении сенсibilизации кожи используется испытательный метод адьювантного типа, реакция у по крайней мере 30% животных рассматривается в качестве положительной. Для метода испытания на морских свинках неадьювантного типа реакция по крайней мере 15% животных рассматривается в качестве положительной. Для Класса 1 показатель стимуляции в размере три и выше рассматривается позитивной реакцией при локальных испытаниях для лимфатических узлов. Испытательные методы для сенсibilизации кожи описаны в Руководстве 406 ОЭСР (испытания по методу максимизации для морских свинок и испытание для морских свинок по методу Бюллера) и Руководстве 429 (локальные испытания для лимфатических узлов). Могут использоваться другие методы при условии, что они хорошо проверены и научно обоснованы. Испытание на мышах на предмет распухания уха (Mouse Ear Swelling Test (MEST)) представляется надежным отсеивающим тестом для определения сенсibilизаторов от умеренных до сильных и может быть использован в качестве первого этапа при оценке потенциала сенсibilизации кожи.

3.4.2.2.3.2 Результаты испытания на животных для подкласса 1А могут включать данные со значениями, указанными ниже в таблице 3.4.3:

Таблица 3.4.3: Результаты испытания на животных для подкласса 1А

Испытания	Критерии
Локальные испытания для лимфатических узлов	Значение ЕС3 $\leq 2\%$
Испытания по методу максимизации для морских свинок	$\geq 30\%$, реагирующих при значении $\leq 0,1\%$ интрадермальной индукционной дозы <u>или</u> $\geq 60\%$, реагирующих при значении $> 0,1\% \leq 1\%$ интрадермальной индукционной дозы
Испытания по методу Бюллера	$\geq 15\%$, реагирующих при значении $\leq 0,2\%$ локальной индукционной дозы <u>или</u> $\geq 60\%$, реагирующих при значении $> 0,2\% - \leq 20\%$ локальной индукционной дозы

3.4.2.2.3.3 Результаты испытания на животных для подкласса 1В могут включать данные со значениями, указанными ниже в таблице 3.4.4:

Таблица 3.4.4: Результаты испытания на животных для подкласса 1В

Испытания	Критерии
Локальные испытания для лимфатических узлов	Значения ЕСЗ > 2%
Испытания по методу максимизации для морских свинок	≥ 30% - < 60%, реагирующих при значении > 0,1% - ≤ 1% интрадермальной индукционной дозы <u>или</u> ≥ 30%, реагирующих при значении > 1% интрадермальной индукционной дозы
Испытания по методу Бюллера	≥ 15% - < 60%, реагирующих при значении > 0,2% - ≤ 20% локальной индукционной дозы <u>или</u> ≥ 15%, реагирующих при > 20% локальной индукционной дозы

3.4.2.2.4 Отдельные соображения

3.4.2.2.4.1 Для классификации вещества данные должны включать один или все следующие компоненты при учете веса фактических свидетельств:

- a) позитивные данные накожной пробы, обычно полученные в нескольких дерматологических клиниках;
- b) эпидемиологические исследования, показывающие аллергический контактный дерматит, вызванный данным веществом. Ситуации, в которых у значительной части подвергшихся воздействию проявляются характерные симптомы, следует рассматривать особо тщательно, даже если число случаев является небольшим;
- c) позитивные данные соответствующих исследований на животных;
- d) позитивные данные экспериментальных исследований человека (см. пункт 1.3.2.4.7 Главы 1.3);
- e) хорошо задокументированные случаи аллергического контактного дерматита, обычно полученные в нескольких дерматологических клиниках;
- f) можно также учитывать степень серьезности реакции.

3.4.2.2.4.2 Результаты исследований на животных обычно являются более надежными, чем результаты изучения реакции человека на воздействие. Однако в тех случаях, когда данные имеются из обоих источников, и между результатами существует противоречие, должны оцениваться качество и надежность данных из обоих источников для решения вопроса о классификации опасности в каждом конкретном случае. Обычно данные по людям не получают в результате контролируемых экспериментов с добровольцами для целей отнесения к классам опасности, а скорее являются частью оценки риска для подтверждения отсутствия последствий в их испытаниях на животных. Соответственно, положительные данные по людям относительно кожной сенсibilизации обычно получают при рассмотрении конкретных случаев и в результате других менее определенных исследований. Поэтому оценка данных по человеку должна осуществляться с осторожностью, поскольку частота случаев отражает в дополнение к присущим веществам свойства, такие факторы как ситуация возникновения воздействия, биологическая доступность, индивидуальная предрасположенность и принятые предупредительные меры. Отрицательные данные по человеку не следует использовать для отрицания положительных результатов исследований на животных. Как в отношении данных по человеку, так и по животным следует учитывать воздействие наполнителя.

3.4.2.2.4.3 Если ни одно из вышеупомянутых условий не удовлетворяется, то вещество не следует классифицировать как контактный сенсibilизатор. Однако сочетание двух и более индикаторов контактной сенсibilизации, указанных ниже, может изменить решение. Этот вопрос следует рассматривать в каждом конкретном случае:

- a) отдельные случаи аллергического контактного дерматита;
- b) недостаточно надежные эпидемиологические исследования, например, в которых не полностью исключаются с достаточной уверенностью случайные факторы, отклонения или искажения;
- c) данные испытаний на животных, проводившихся в соответствии с действующими руководящими принципами, которые не отвечают требованиям для положительного результата, описанным в 3.4.2.2.4.1, однако которые достаточно близки к предельным значениям, чтобы рассматриваться в качестве значительных;
- d) положительные данные, полученные в результате применения нестандартных методов;
- e) положительные результаты, полученные от близких структурных аналогов.

3.4.2.2.4.4 *Иммунологическая контактная крапивница*

Вещества, отвечающие критериям для классификации опасности в качестве веществ, оказывающих сенсibilизирующее действие при ингаляционном воздействии, могут, кроме того, вызывать иммунологическую контактную крапивницу. Следует учитывать возможность классификации опасности этих веществ как кожных сенсibilизаторов. Вещества, которые вызывают иммунологическую контактную крапивницу, но не отвечают критериям для веществ, оказывающих респираторное сенсibilизирующее воздействие, следует рассматривать на предмет классификации опасности как кожные сенсibilизаторы.

Не существует признанной модели для животных, с помощью которой можно было бы определять вещества, которые вызывают иммунологическую контактную крапивницу. Поэтому классификация будет обычно основана на наблюдении за людьми, что будет аналогично случаям с сенсibilизацией кожи.

3.4.3 **Критерии классификации для смесей**

3.4.3.1 *Классификация смесей при наличии данных по смеси в целом*

Когда для смеси имеются надежные данные хорошего качества о воздействии на человека или соответствующие исследования на подопытных животных, описание которых приводится в критериях веществ, тогда смесь может быть классифицирована на основе оценки этих данных. Следует особо тщательно подходить к оценке данных о смесях, учитывая то, что использованная доза не делает результаты неубедительными. (Специальную маркировку, требуемую некоторыми компетентными органами, см. в примечании к таблице 3.4.5 настоящей Главы и в 3.4.4.2.)

3.4.3.2 *Классификация смеси при отсутствии данных для смеси в целом: принципы интерполирования*

3.4.3.2.1 В тех случаях, когда сама смесь не подвергалась испытаниям для определения ее сенсibilизирующих свойств, но имеются достаточные данные как об отдельных компонентах, так и об аналогичных испытанных смесях, для адекватной характеристики опасностей, представляемых

смесью, эти данные будут использоваться в соответствии со следующими согласованными принципами интерполирования. Это обеспечивает, что в процессе классификации опасности используются в максимально возможной степени имеющиеся данные для характеристики опасностей смесей без необходимости проведения дополнительных испытаний на животных.

3.4.3.2.2 *Разбавление*

Если испытанная смесь разбавляется разбавителем, который не является сенсibilизатором и от которого не ожидается воздействия на сенсibilизацию других компонентов, тогда новая разбавленная смесь может быть классифицирована как эквивалентная первоначальной испытанной смеси.

3.4.3.2.3 *Различия между партиями продукции*

Следует исходить из того, что сенсibilизирующие свойства одной испытанной партии смеси в основном равноценны таким свойствам другой неиспытанной партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие, изменяющее потенциал сенсibilизации неиспытанной партии. В таких случаях требуется проводить новую классификацию.

3.4.3.2.4 *Концентрация смесей, отнесенных к высшим классам/подклассам по сенсibilизации*

Если испытанная смесь классифицируется по Классу 1 или подклассу 1А и концентрация ингредиентов испытанной смеси классифицированной по Классу 1 и подклассу 1А увеличивается, результирующая неиспытанная смесь должна классифицироваться по Классу 1 или подклассу 1А без дополнительных испытаний.

3.4.3.2.5 *Интерполяция в рамках одного класса/подкласса*

В случае трех смесей (А, В и С) с идентичными ингредиентами, если смеси А и В были испытаны и относятся к одному и тому же классу/подклассу токсичности и если неиспытанная смесь С состоит из таких же токсикологически активных ингредиентов, как и смеси А и В, но в концентрациях, промежуточных между концентрацией токсикологически активных ингредиентов смеси А и концентрацией этих ингредиентов в смеси В, то смесь С следует отнести к тому же классу/подклассу, как и смеси А и В.

3.4.3.2.6 *Схожие в значительной мере смеси*

Если:

- a) имеются две смеси:
 - i) А + В;
 - ii) С + В;
- b) концентрация компонента В является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента А в смеси i) равна концентрации компонента С в смеси ii);
- d) компонент В является сенсibilизатором и компоненты А и С не являются сенсibilизаторами;
- e) А и С, как ожидается, не оказывают воздействия на сенсibilизирующие свойства компонента В.

Если смесь i) уже классифицирована путем проведения испытаний, тогда смеси ii) может быть присвоен тот же класс опасности.

3.4.3.2.7 *Аэрозоли*

Смесь в аэрозольной форме может быть отнесена к тому же классу опасности, как и испытанная смесь в неаэрозольной форме, при условии, что добавленный пропеллент не оказывает воздействия на сенсibiliзирующие свойства смеси при распылении.

3.4.3.3 *Классификация опасности смесевой продукции, когда имеются данные по всем ингредиентам или лишь по некоторым ингредиентам смеси*

Смесь следует классифицировать как вещество, вызывающее кожную или респираторную сенсibiliзацию, когда по крайней мере один ингредиент классифицирован как респираторный или кожный сенсibiliзатор и присутствует в концентрации не ниже соответствующего порогового значения/предельного значения для конкретной конечной точки, указанной в таблице 3.4.5, соответственно для твердого вещества/жидкости и газа.

Таблица 3.4.5: Пороговые значения/предельные значения концентрации ингредиентов смесей, отнесенных либо к респираторным сенсibiliзаторам, либо кожным сенсibiliзаторам, которые определяют классификацию смеси

Ингредиент классифицирован как:	Пороговые значения/предельные значения концентрации, определяющие классификацию смеси как:		
	Респираторный сенсibiliзатор Класс 1		Кожный сенсibiliзатор Класс 1
	Твердое/Жидкое состояние	Газ	Все физические состояния
Респираторный сенсibiliзатор Класс 1	$\geq 0,1\%$ (см. примечание)	$\geq 0,1\%$ (см. примечание)	--
	$\geq 1,0\%$	$\geq 0,2\%$	
Респираторный сенсibiliзатор Подкласс 1А	$\geq 0,1\%$	$\geq 0,1\%$	
Респираторный сенсibiliзатор Подкласс 1В	$\geq 1,0\%$	$\geq 0,2\%$	
Кожный сенсibiliзатор Класс 1	--	--	$\geq 0,1\%$ (см. примечание)
	--	--	$\geq 1,0\%$
Кожный сенсibiliзатор Подкласс 1А	--	--	$\geq 0,1\%$
Кожный сенсibiliзатор Подкласс 1В	--	--	$\geq 1,0\%$

ПРИМЕЧАНИЕ: Некоторые компетентные организации могут потребовать ПБ и/или только дополнительной маркировки, как это описывается в 3.4.4.2 для смесей, содержащих сенсibiliзирующий ингредиент при концентрациях в диапазоне 0,1-1,0% (либо между 0,1 и 0,2% для газообразных респираторных сенсibiliзаторов). Хотя существующие пороговые значения отражают действующие системы, все отмечают, что в особых случаях на маркировке может потребоваться информация при более низких уровнях.

3.4.4 Информирование об опасности

3.4.4.1 Общие и особые соображения, касающиеся требований к маркировке, приводятся в Главе *Информирование об опасности: маркировка* (Глава 1.4). Приложение 2 содержит резюмирующие таблицы по классификации опасности и маркировке. Приложение 3 содержит примеры предупреждающих формулировок и пиктограмм, которые могут использоваться там, где это допускается компетентными органами. В таблице 3.4.6 ниже представлены конкретные элементы маркировок для веществ и их смесей, которые отнесены к классам опасности по респираторной и кожной сенсibilизации на основе критериев, приведенных в этой Главе.

Таблица 3.4.6: Элементы маркировки по респираторной или кожной сенсibilизации

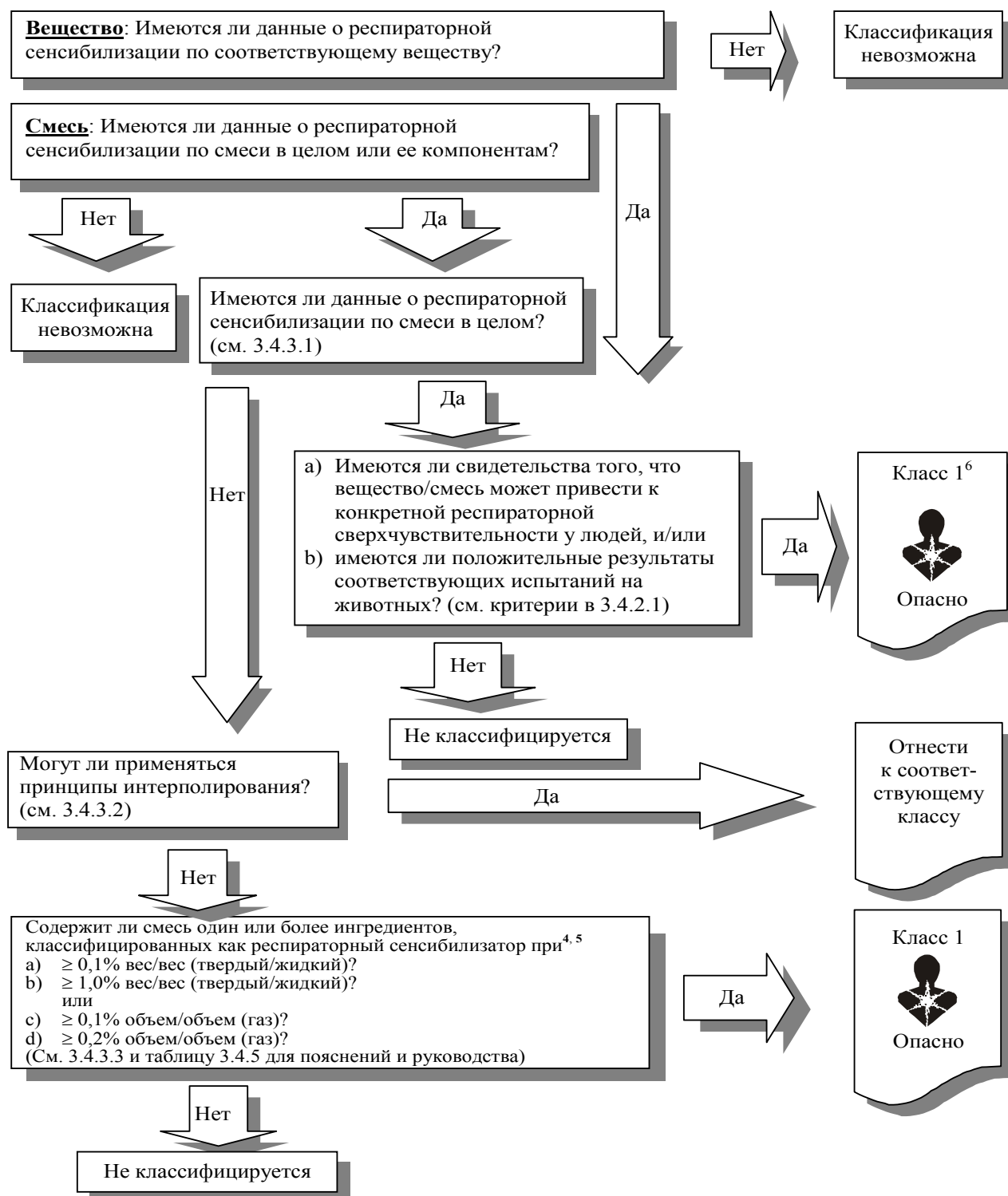
	Респираторная сенсibilизация Класс 1 и подклассы 1A и 1B	Кожная сенсibilизация Класс 1 и подклассы 1A и 1B
Символ	Опасность для здоровья человека	Восклицательный знак
Сигнальное слово	Опасно	Осторожно
Информирование об опасности	Может вызывать симптомы аллергии или астмы или затрудненность дыхания в случае вдыхания	Может вызывать аллергическую реакцию на коже

3.4.4.2 Некоторые химические вещества, которые классифицируются как сенсibilизаторы, могут стимулировать реакцию при их присутствии в смеси в количествах ниже пороговых значений, установленных в таблице 3.4.5, у людей, которые уже являются чувствительными к химическим веществам. Для защиты этих людей определенные организации могут потребовать указать название ингредиента в качестве дополнительного элемента маркировочного знака, вне зависимости от того, классифицирована ли смесь в целом как сенсibilизирующее вещество.

3.4.5 Схема принятия решений

Приводимая ниже схема принятия решений не является частью согласованной системы классификации опасности, а приводится здесь в качестве дополнительной методологической рекомендации. Лицу, ответственному за классификацию, настоятельно рекомендуется изучить критерии, прежде чем приступать к принятию решения, и пользоваться ими в ходе этого процесса.

3.4.5.1 Схема принятия решения 3.4.1 для респираторной сенсibilизации

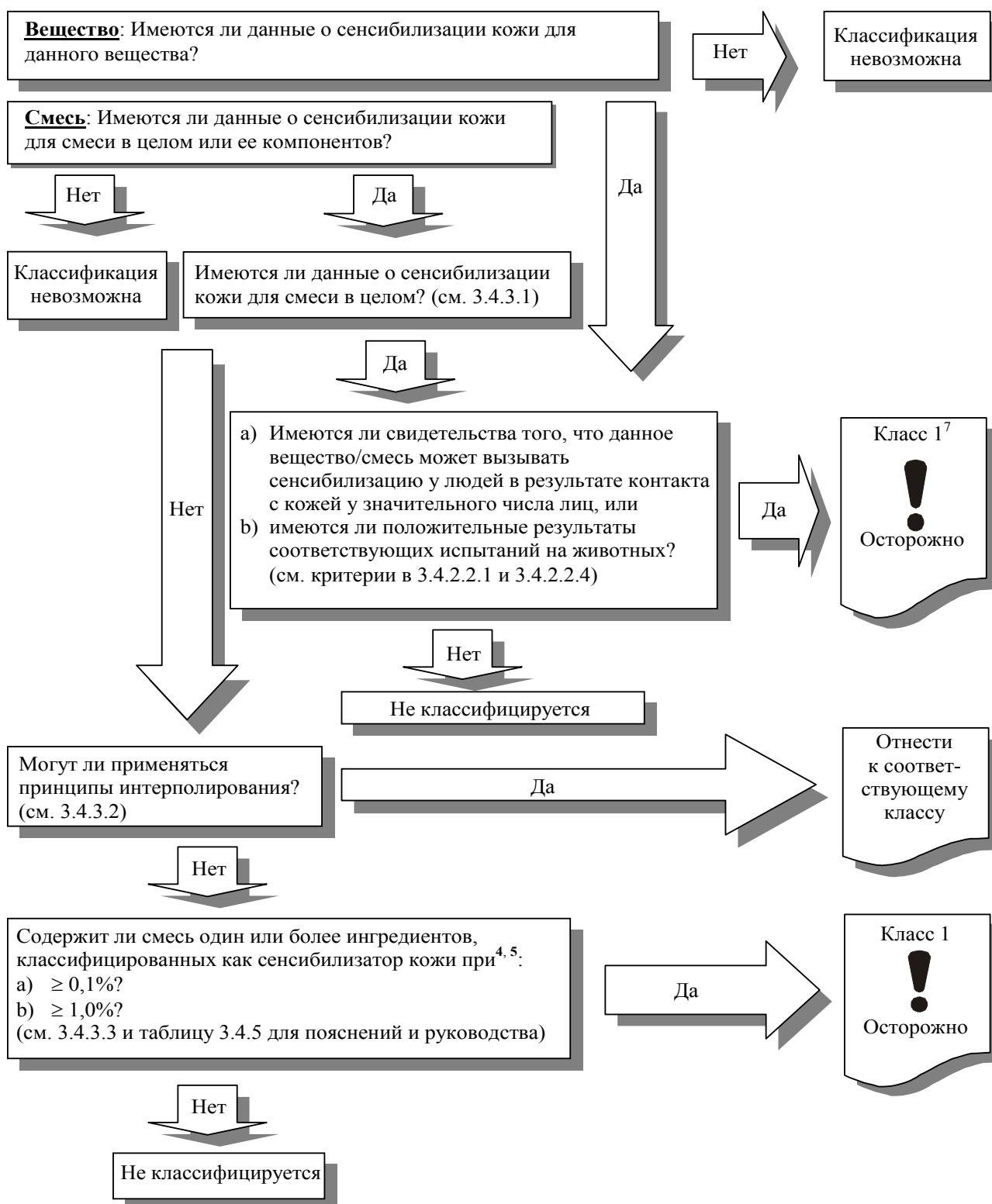


⁴ Конкретные предельные значения концентрации см. в "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 Главы 1.3.

⁵ См. 3.4.4.2.

⁶ См. 3.4.2.1.1 – подробное описание использования подклассов Класса 1.

3.4.5.2 Схема принятия решения 3.4.2 для sensibilization кожи



⁴ Конкретные предельные значения концентрации см. в "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 Главы 1.3.

⁵ См. 3.4.4.2.

⁷ См. 3.4.2.2.1 – подробное описание использования подклассов Класса 1.

ГЛАВА 3.5

МУТАГЕННОСТЬ ЗАРОДЫШЕВЫХ КЛЕТОК

3.5.1 Определения и соображения общего характера

3.5.1.1 Этот вид опасности в первую очередь связан с химическими веществами, которые могут вызывать мутацию в зародышевых клетках человека и передаваться потомству. Однако испытания на мутагенность/генотоксичность *in vitro* и на соматических клетках млекопитающих *in vivo* также учитываются при классификации опасности веществ и их смесей в этом классе опасности.

3.5.1.2 В данном контексте используются общепринятые определения терминов мутагенный, мутаген, мутации и генотоксичность. *Мутация* определяется как постоянное изменение в количестве или структуре генетического материала в клетке.

3.5.1.3 Термин "мутация" применяется как к наследственным генетическим изменениям, которые могут проявляться на фенотипическом уровне, так и к основным модификациям ДНК, когда таковые являются известными (включая, например, конкретные изменения базовых пар и хромосомные транслокации). Термины *мутагены* и *мутаген* будут использоваться для агентов, приводящих к увеличению числа мутаций в популяциях клеток и/или организмов.

3.5.1.4 Более общие термины *генотоксичный* и *генотоксичность* применяются к агентам или процессам, которые изменяют структуру, информационное содержание или сегрегацию ДНК, включая те, которые повреждают ДНК, вмешиваясь в нормальные процессы воспроизводства. Результаты испытаний на генотоксичность обычно используются в качестве индикаторов мутагенных последствий.

3.5.2 Критерии классификации опасности для веществ

3.5.2.1 Система классификации опасности предусматривает два различных класса для мутагенов зародышевых клеток для учета веса имеющейся информации. Ниже приводится описание системы с использованием двух классов.

3.5.2.2 Для проведения классификации опасности рассматриваются результаты экспериментов, определяющих мутагенные и/или генотоксические последствия для зародышевых и/или соматических клеток у подвергшихся воздействию животных. Могут также быть рассмотрены мутагенные и/или генотоксические последствия, установленные в ходе испытаний *in vitro*.

3.5.2.3 Эта система основана на понятии опасности и классифицирует вещества на основе присущей им способности приводить к мутациям в зародышевых клетках. Поэтому эта система не предназначена для (количественной) оценки риска воздействия веществ.

3.5.2.4 Классификация исследуемых последствий в зародышевых клетках человека производится на основе правильно проводимых и достаточно проверенных практикой испытаний, предпочтительно в соответствии с Руководящими принципами проведения испытаний ОЭСР. Оценку результатов испытаний следует производить на основе суждений экспертов, и для целей классификации опасности следует учитывать всю имеющуюся информацию.

3.5.2.5 Примерами испытаний *in vivo* на предмет наследуемой мутагенности зародышевых клеток являются:

- испытание доминирующей летальной мутации у грызунов (ОЭСР 478)
- оценка наследуемой транслокации у мышей (ОЭСР 485)
- испытания на локус-специфичность у мышей

3.5.2.6 Примеры испытаний *in vivo* мутагенности соматических клеток:

испытание хромосомной аберрации костного мозга у млекопитающих (ОЭСР 475)
 SPOT-тест на мышах (ОЭСР 484)
 микроядерный эритроцитный тест на млекопитающих (ОЭСР 474)

Рис. 3.5.1: Классы опасности для мутагенов зародышевых клеток

<u>КЛАСС 1:</u>	Вещества, известные как вызывающие наследуемые мутации или которые следует рассматривать как если бы они вызывали наследуемые мутации в зародышевых клетках человека
Класс 1A:	Вещества, которые известны как вызывающие наследуемые мутации в зародышевых клетках человека Положительное свидетельство из эпидемиологических исследований человека.
Класс 1B:	Вещества, которые следует рассматривать как вызывающие наследуемые мутации в зародышевых клетках человека a) Положительный(е) результат(ы) испытаний <i>in vivo</i> на предмет наследуемой мутагенности зародышевых клеток млекопитающих; или b) Положительный(е) результат(ы) испытаний <i>in vivo</i> на предмет мутагенности соматических клеток у млекопитающих в сочетании с некоторыми свидетельствами того, что соответствующее вещество имеет потенциал вызывать мутации зародышевых клеток. Такое вспомогательное доказательство может, например, быть получено в результате испытаний мутагенности/генотоксичности <i>in vivo</i> в отношении зародышевых клеток или путем демонстрации способности соответствующего вещества или его метаболита(ов) взаимодействовать с генетическим материалом зародышевых клеток; или c) Положительные результаты испытаний, показывающих мутагенные последствия в зародышевых клетках человека без демонстрации передачи потомству; например, повышение частотности анеуплоидии сперматозоидов у подверженных воздействию людей.
<u>КЛАСС 2:</u>	Вещества, которые вызывают опасение за состояние здоровья людей в связи с возможностью вызывать наследственные мутации в зародышевых клетках человека Положительный опыт, полученный в результате экспериментов над млекопитающими и/или в некоторых случаях экспериментов <i>in vitro</i> , полученных от: a) испытаний <i>in vivo</i> на предмет мутагенности соматических клеток на млекопитающих; или b) других испытаний <i>in vivo</i> на предмет генотоксичности соматических клеток, которые подтверждаются положительными результатами испытаний мутагенности <i>in vitro</i> . <i>ПРИМЕЧАНИЕ:</i> Вещества, которые дают положительные результаты при испытании <i>in vitro</i> на мутагенность у млекопитающих и которые также показывают связь активности структуры с известными мутагенами зародышевых клеток, следует рассматривать на предмет классификации опасности в качестве мутагенов Класса 2.

3.5.2.7 Примерами испытаний мутагенности/генотоксичности зародышевых клеток являются:

a) испытания мутагенности:

испытание на сперматогонную хромосомную аберрацию у млекопитающих (ОЭСР 483)

испытание микронуклеарной сперматиды

b) испытания генотоксичности:

обменный анализ сестринской хроматиды в сперматогонии

тест на неплановый синтез ДНК (UDS) в тестикулярных клетках

3.5.2.8 Примеры испытаний на генотоксичность в соматических клетках:

тест на неплановый синтез ДНК клеток печени (UDS) *in vivo* (ОЭСР 486)

замена сестринских хроматид костного мозга у млекопитающих (SCE)

3.5.2.9 Примеры испытаний мутагенности *in vitro*:

испытание *in vitro* хромосомной аберрации у млекопитающих (ОЭСР 473)

испытание генной мутации клеток *in vitro* у млекопитающих (ОЭСР 476)

испытание обратной мутации у бактерий (ОЭСР 471)

3.5.2.10 Классификацию отдельных веществ следует основывать на общем комплексе имеющейся информации с использованием заключений экспертов. В тех случаях, когда однократное правильно проведенное испытание используется для классификации опасности, оно должно обеспечивать четкие и недвусмысленные положительные результаты. Если появляются результаты новых хорошо проверенных испытаний, то они могут также учитываться в общей совокупности фактической информации. Следует также учитывать значимость использованного в исследовании пути поступления веществ в организм по сравнению с методом воздействия на человека.

3.5.3 Критерии классификации опасности для смесей

3.5.3.1 **Классификация опасности смеси при наличии данных по смеси в целом**

Классификации опасности смесей должна основываться на имеющихся данных испытаний по отдельным ингредиентам смеси с использованием пороговых значений/предельных значений концентрации для ингредиентов, классифицированных как мутагены зародышевых клеток. Классификация может быть модифицирована в каждом конкретном случае на основе имеющихся данных испытаний смеси в целом. В таких случаях должна быть представлена убедительность результатов испытаний для смесей в целом с учетом дозы и других таких факторов, как продолжительность, данные наблюдений и анализ (например, статистический анализ, чувствительность испытания) системы испытания мутагенности зародышевой клетки. Следует сохранять адекватную информацию, подтверждающую классификацию, и предоставлять ее на рассмотрение по просьбе.

3.5.3.2 **Классификация опасности смеси при отсутствии данных по смеси химической продукции в целом: принципы интерполирования**

3.5.3.2.1 В тех случаях, когда сама смесь не испытывалась на предмет определения мутагенной опасности для зародышевой клетки, однако имеются достаточные данные как об отдельных ингредиентах, так и об аналогичных испытанных смесях для адекватной характеристики опасностей,

представляемых смесью, эти данные должны использоваться в соответствии со следующими согласованными правилами интерполирования. Это гарантирует использование в процессе классификации опасности имеющихся данных в максимально возможной степени при характеристике опасностей, представляемых смесью, без необходимости проведения дополнительных испытаний на животных.

3.5.3.2.2 *Разбавление*

Если испытанная смесь разбавлена разбавителем, который, как предполагается, не влияет на мутагенные характеристики другого ингредиента по отношению к зародышевой клетке, то тогда новая разбавленная смесь может быть классифицирована как эквивалентная первоначальной испытанной смеси.

3.5.3.2.3 *Различия между партиями продукции*

Мутагенный потенциал зародышевой клетки испытанной партии смеси может считаться в основном эквивалентным потенциалу другой неиспытанной партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие состава, изменяющее мутагенный потенциал зародышевой клетки этой неиспытанной партии продукции. В последнем случае необходима новая классификация.

3.5.3.2.4 *Схожие в значительной мере смеси*

Если:

- a) имеются две смеси:
 - i) A + B;
 - ii) C + B;
- b) концентрация мутагенного ингредиента B является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента A в смеси i) равноценна концентрации компонента C в смеси ii);
- d) данные о токсичности компонентов A и C имеются в наличии и равноценны, они относятся к одному и тому же классу опасности и, как предполагается, не влияют на мутагенность компонента B для зародышевой клетки.

Если смесь i) или ii) уже классифицирована путем испытания, то другая смесь может быть отнесена к тому же классу опасности.

3.5.3.3 *Классификация опасности смеси при наличии данных по всем ингредиентам или лишь по некоторым ингредиентам смеси*

Смесь классифицируется в качестве мутагенной, когда по крайней мере один компонент был отнесен к мутагенам Класса 1 или 2 и присутствует на уровне или выше соответствующего порогового значения/предельного значения концентрации, показанного ниже в таблице 3.5.1 соответственно для Классов 1 и 2.

Таблица 3.5.1: Пороговые значения/предельные значения концентрации ингредиентов смесей, отнесенных к мутагенам зародышевых клеток, определяющих классификацию смесей

Ингредиент классифицирован как:	Пороговые значения/предельные значения концентрации, определяющие классификацию смесей как:		
	Мутаген класса 1		Мутаген класса 2
	Класс 1А	Класс 1В	
Мутаген класса 1А	≥ 0,1%	–	–
Мутаген класса 1В	–	≥ 0,1%	–
Мутаген класса 2	–	–	≥ 1,0%

Примечание: Пороговые значения/предельные значения концентрации в таблице по вышеприведенным твердым веществам и жидкостям (единицы вес/вес), а также по газам (единицы объем/объем).

3.5.4 Информирование об опасности

Общие и конкретные сведения относительно требований к маркировке приводятся в Главе *Информирование об опасности: маркировка* (Глава 1.4). В Приложении 2 содержатся резюмирующие таблицы по классификации опасности и маркировке. Приложение 3 содержит примеры предупреждающих формулировок и пиктограмм, которые могут использоваться там, где это разрешено компетентным органом. В таблице ниже представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, классифицированных как мутагены зародышевых клеток на основе критериев, изложенных в настоящей Главе.

Таблица 3.5.2: Элементы маркировки мутагенности зародышевых клеток

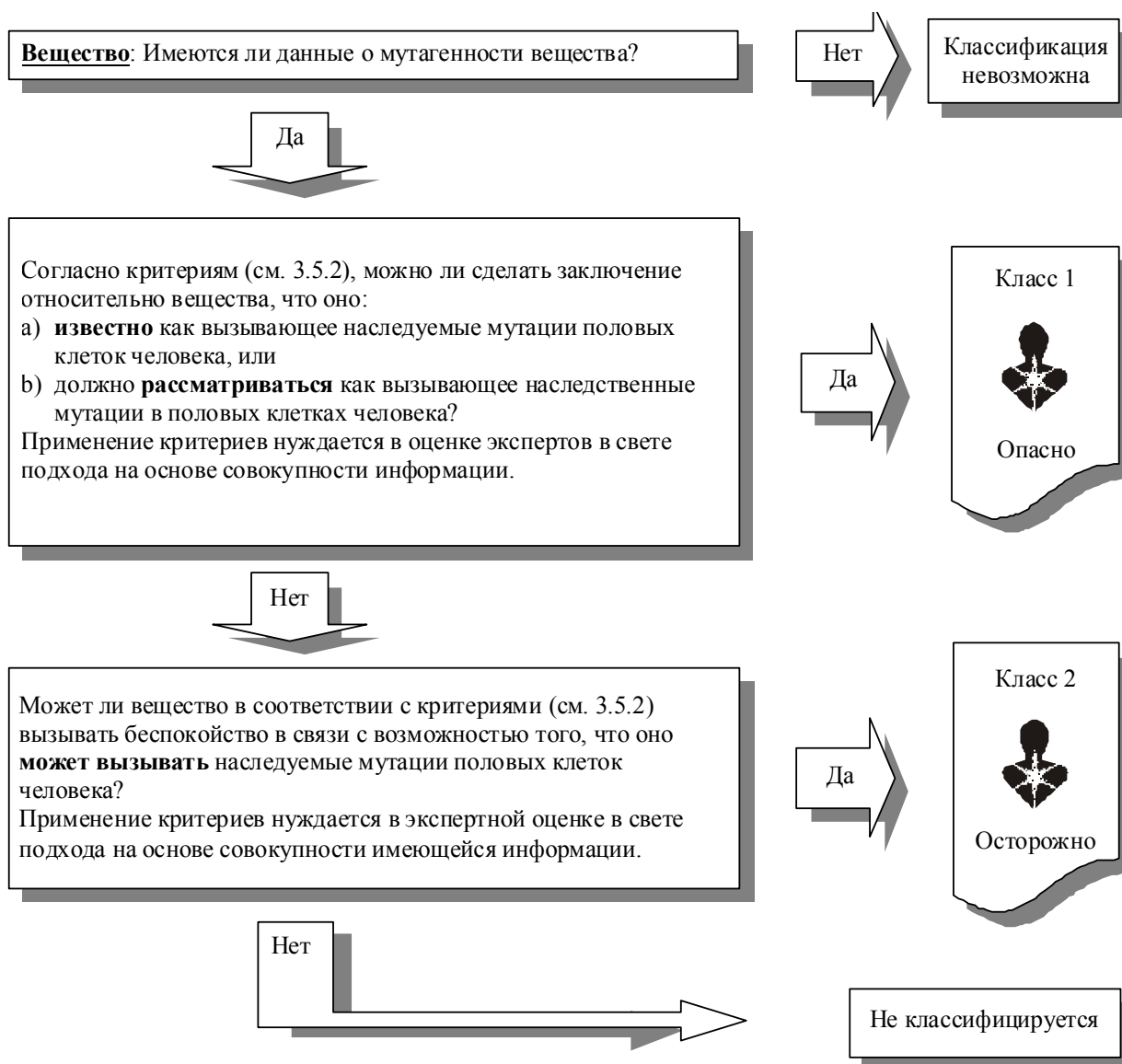
	Класс 1 (класс 1А, 1В)	Класс 2
Символ	Опасность для здоровья человека	Опасность для здоровья человека
Сигнальное слово	Опасно	Осторожно
Краткая характеристика опасности	Может вызывать генетические дефекты (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что других путей поступления, вызывающих опасность, не существует)	Существует подозрение относительно вызывания генетических дефектов (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что других путей поступления, вызывающих опасность, не существует)

3.5.5 Схема принятия решения и рекомендации по применению

3.5.5.1 Схема принятия решения относительно мутагенности зародышевых клеток

Приводимая ниже схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации опасности, а представлена здесь в качестве дополнительной рекомендации. Лицу, ответственному за классификацию, настоятельно рекомендуется изучить приведенные выше критерии и использовать их в ходе принятия решения.

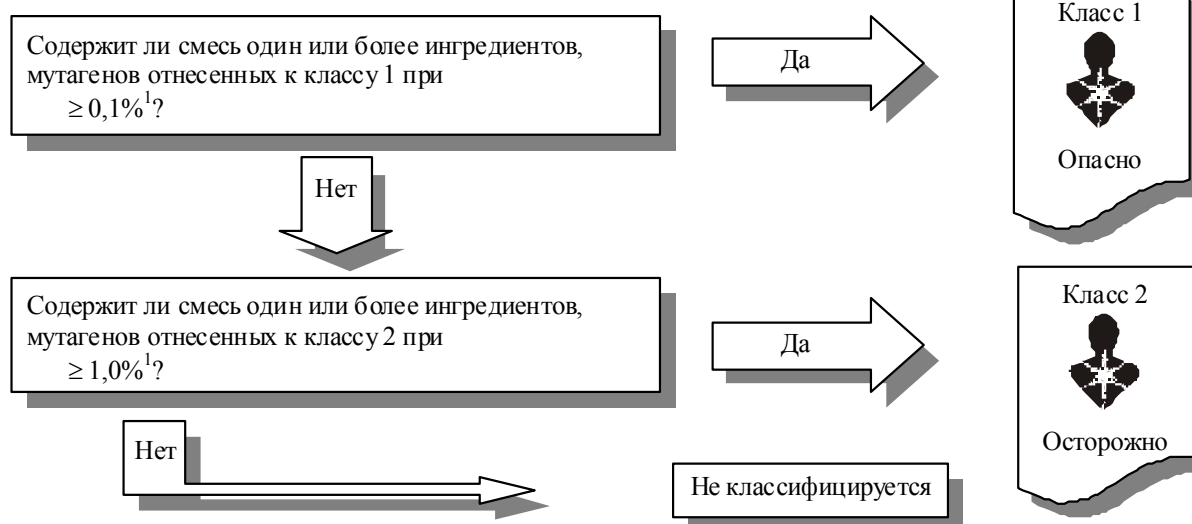
3.5.5.1.1 *Схема принятия решения 3.5.1 для веществ*



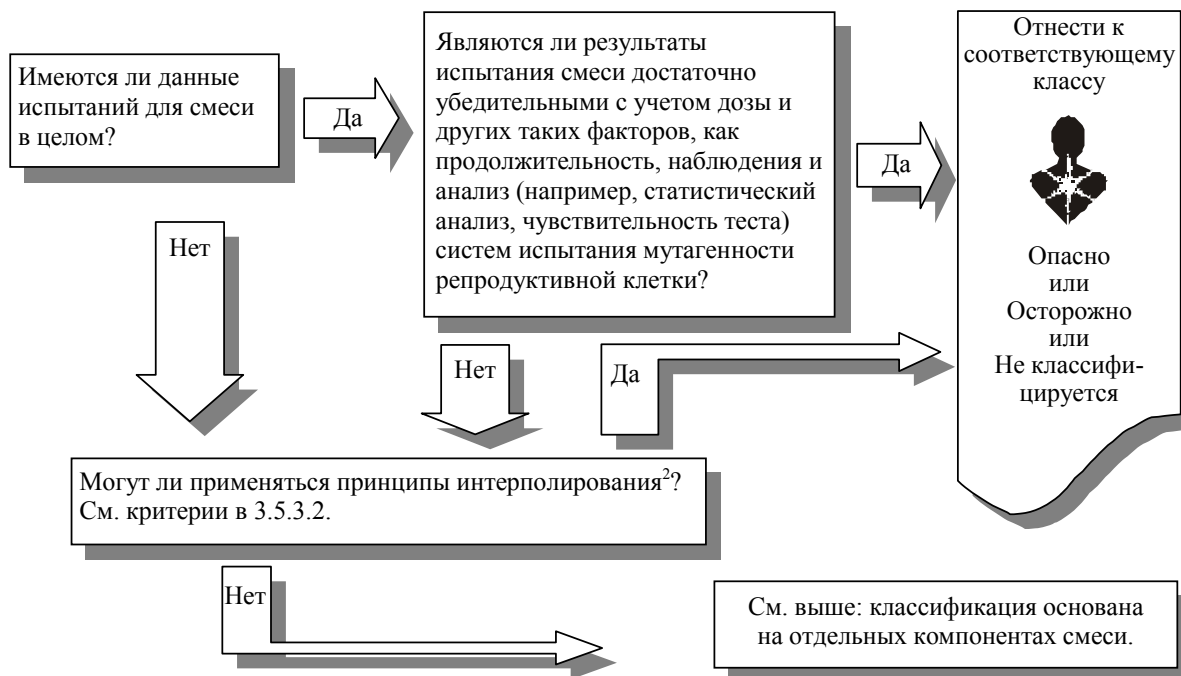
3.5.5.1.2 *Схема принятия решения 3.5.2 для смесей*

Смесь: Классификация опасности смеси основывается на имеющихся данных испытаний **отдельных ингредиентов** смеси с использованием пороговых значений/предельных значений концентрации для этих ингредиентов. Такая классификация может быть **модифицирована в конкретном случае** на основе имеющихся данных испытаний для смеси в целом или на основе принципов интерполирования. См. Модифицированную классификацию для конкретного случая, ниже. Дополнительные подробности см. критерии в 3.5.3.

Классификация на основе отдельных ингредиентов смеси



Модифицированная классификация для конкретного случая



¹ Конкретные предельные значения концентраций см. в пункте "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 Главы 1.3 и таблицу 3.5.1 настоящей Главы.

² Если использованы данные по другой смеси при применении принципов интерполирования, то данные об этой смеси должны быть достаточно убедительными в соответствии с пунктом 3.5.3.2.

3.5.5.2 *Рекомендации по применению*

Все более широко признается, что процесс вызванного химическими веществами онкогенеза у человека и животных связан с генетическими изменениями протоонкогенов и/или супрессивных генов новообразований в соматических клетках. Поэтому проявление мутагенных свойств химических веществ в соматических и/или зародышевых клетках млекопитающих *in vivo* может иметь последствия для потенциальной классификации опасности этих химических веществ в качестве канцерогенов (см. также Главу *Канцерогенность* (Глава 3.6), пункт 3.6.2.5.3).

ГЛАВА 3.6

КАНЦЕРОГЕННОСТЬ

3.6.1 Определения

Термин *канцероген* означает вещество или смесь, которые вызывают рак или приводят к ускорению его развития. Вещества, которые вызывают доброкачественные и злокачественные опухоли в ходе правильно проведенных экспериментальных исследований на животных, рассматриваются также в качестве возможных или подозреваемых канцерогенов человека, если только не существует серьезных доказательств того, что такой механизм образования опухоли неприменим к людям.

Классификация вещества как представляющего канцерогенную опасность основана на присущих этому веществу свойствах и не дает информации об уровне опасности заболевания человека раком, которую может представлять использование этого вещества или смеси.

3.6.2 Критерии классификации опасности для веществ

3.6.2.1 Для целей классификации опасности канцерогенности вещества относят к одному из двух классов на основе фактических свидетельств и дополнительных соображений (вес полученных данных). В некоторых случаях может потребоваться особая классификация, основанная на пути поступления в организм.

Рисунок 3.6.1: Классы опасности для канцерогенов

КЛАСС 1:	Известные или предполагаемые канцерогены человека Отнесение какого-либо вещества к Классу 1 производится на основе эпидемиологических данных и/или на основе данных, полученных в ходе испытаний на животных. Далее конкретное вещество может быть отнесено к одному из следующих классов:
Класс 1A:	Известно как вещество, имеющее потенциал канцерогенного воздействия на людей; отнесение вещества к этому классу в основном основано на данных о воздействии на человека.
Класс 1B:	Предполагается, что вещество имеет потенциал канцерогенного воздействия на человека; отнесение вещества к этому классу в значительной степени основано на данных о воздействии на животных. На основе комплекса данных при учете дополнительных соображений такие факты могут быть получены в результате исследований на людях, устанавливающих причинную связь между воздействием на человека какого-либо вещества и развития рака (известный канцероген человека). Альтернативным образом подтверждающие данные могут быть получены в результате экспериментов на животных, по которым существуют достаточные подтверждения, демонстрирующие канцерогенность для животных (предполагаемый канцероген человека). Кроме того, в каждом конкретном случае вынесение научного суждения может потребовать принятия решения о предполагаемой канцерогенности для человека, полученного на основе исследований, показывающих ограниченное подтверждение канцерогенности у человека вместе с ограниченным подтверждением канцерогенности у подопытных животных. Классификация: канцероген Класса 1 (А и В)

КЛАСС 2: Предполагаемые канцерогены для человека

Отнесение вещества к Классу 2 производится на основе данных, полученных в результате исследований воздействия на человека и/или животных, однако эти данные не являются достаточно убедительными для отнесения этого вещества к Классу 1. На основе весомости полученных данных при учете дополнительных соображений, причем такое подтверждение может проистекать либо из ограниченного подтверждения канцерогенности в исследованиях на людях, либо из ограниченного подтверждения канцерогенности в исследованиях животных.

Классификация: канцероген Класса 2

3.6.2.2 Классификация канцерогена производится на основе результатов, полученных с помощью надежных и приемлемых методов, и предназначена для использования в отношении веществ, которым присуще свойство оказывать такое токсическое воздействие. Оценки следует основывать на всех имеющихся данных, опубликованных экспертных исследованиях, и дополнительных данных, признаваемых регулирующими учреждениями.

3.6.2.3 *Присвоение классов канцерогенам* представляет собой одноэтапный, основанный на критериях процесс, который предполагает использование взаимосвязанных методик: оценку весомости свидетельств и рассмотрение всей другой соответствующей информации для отнесения конкретного вещества, потенциально являющегося причиной возникновения у людей рака, к соответствующему классу опасности.

3.6.2.4 *Весомость свидетельств* включает количество опухолей, зарегистрированное в исследованиях людей и животных, и определение уровня их статистической значимости. Достаточное количество случаев у людей говорит о наличии причинной связи между воздействием на людей и развитием раковых опухолей, тогда как значительное количество случаев у животных показывает причинную связь между агентом и ростом числа возникновения опухолей. Ограниченное количество случаев у людей демонстрируется позитивной связью между воздействием и раковыми заболеваниями, однако причинная зависимость не может быть установлена. Ограниченное количество достоверных фактов у животных приводится, когда данные предполагают канцерогенное воздействие, однако является менее чем достаточным. Термины "достаточный" и "ограниченный" используются здесь в том смысле, как они определены Международным агентством по изучению раковых заболеваний (МАИР) и изложены в пункте 3.6.5.3.1.

3.6.2.5 *Дополнительные сведения (совокупность фактических данных)*: помимо определения весомости фактических данных на предмет канцерогенности, следует учитывать ряд других факторов, оказывающих воздействие на общую вероятность того, что соответствующий агент может представлять канцерогенную опасность для людей. Полный перечень факторов, оказывающих воздействие на процесс такого определения, является весьма длинным, однако некоторые из важных факторов рассматриваются здесь.

3.6.2.5.1 Факторы могут рассматриваться либо как увеличивающие, либо уменьшающие уровень опасности канцерогенности для человека. Относительный вес, придаваемый каждому фактору, зависит от количества и последовательности влияющих на это параметров. В целом существует потребность в более полной информации для уменьшения, чем для повышения уровня обеспокоенности. При оценке результатов исследований опухолей и других факторов в каждом конкретном случае следует учитывать дополнительную информацию.

3.6.2.5.2 Некоторыми важными факторами, которые могут приниматься во внимание при оценке общего уровня опасности, являются:

- a) тип опухоли и существующая заболеваемость;
- b) многостадийность реакции;
- c) развитие поражений в направлении злокачественности;
- d) уменьшение латентного периода опухоли;

Дополнительные факторы, которые могут увеличивать или уменьшать уровень опасности:

- e) реакция у одного или обоих полов;
- f) реакция единственного вида или нескольких видов;
- g) структурная схожесть или отсутствие таковой по отношению к веществу(ам), по которым существует хорошее фактическое подтверждение канцерогенности;
- h) путь поступления в организм;
- i) сравнение абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции между подопытными животными и людьми;
- j) возможность ошибочных выводов по результатам испытаний при высоких токсических дозах;
- k) механизм проявления и его значимость для людей, как, например, мутагенность, цитотоксичность со стимуляцией роста, митогенез, подавление иммунитета.

Указание относительно того, каким образом рассматривать важные факторы в классификации канцерогенности, включено в 3.6.5.3.

3.6.2.5.3 *Мутагенность*: отмечено, что генетические явления занимают центральное место в общем процессе развития рака. Поэтому свидетельства мутагенной активности *in vivo* могут указывать на то, что вещество обладает потенциалом канцерогенного воздействия.

3.6.2.5.4 Следующие дополнительные сведения применяются при отнесении веществ либо к Классу 1, либо к Классу 2. Вещество, которое не испытывалось на канцерогенность, может в некоторых случаях быть отнесено к Классу 1 или 2 на основании данных об опухолях по структурному аналогу вместе с серьезными доводами, полученными при рассмотрении других таких важных факторов, как формирование общих значительных метаболитов, например, для родственных бензидину красителей.

3.6.2.5.5 При классификации опасности следует также принимать во внимание, происходит ли поглощение данного вещества по соответствующему пути поступления в организм; или существуют лишь местные опухоли в области введения вещества для испытываемого пути поступления в организм, и показывает ли отсутствие канцерогенности надлежащее тестирование других основных путей поступления в организм.

3.6.2.5.6 Важно, чтобы при проведении классификации опасности учитывалось то, что известно о физико-химических, токсико-кинетических и токсико-динамических свойствах данного вещества, а также любая имеющаяся соответствующая информация по химическим аналогам, т.е. зависимость "структура–активность".

3.6.2.6 Существует понимание того, что некоторому регулируемому органу может потребоваться гибкость, помимо той, которая предусмотрена в схеме классификации опасностей.

Может быть рассмотрено включение в ведомость данных о безопасности положительных результатов любых исследований канцерогенности, проведенных в соответствии с принципами надлежащей научной практики с получением статистически значимых результатов.

3.6.2.7 Относительный потенциал опасности химического вещества является функцией присущей ему действенности. Существуют широкие различия среди химических веществ, в том что касается их действенности, и может оказаться важным учитывать эти различия. Предстоит еще изучить методы оценки действенности химических веществ. Потенциал канцерогенности, в том как он используется здесь, не исключает оценки риска. *Рабочее совещание ВОЗ/МПХБ по вопросу согласования оценки риска для канцерогенности и мутагенности (зародышевых клеток) – Обзорное совещание (1995 год, Каршолтон, Соединенное Королевство)* указывает на ряд научных вопросов, возникающих в отношении классификации опасности химических веществ, например опухоли печени у мышей, распространение пероксисомы, опосредованные рецепторами реакции, химические вещества, которые являются канцерогенными только при токсических дозах и которые не свидетельствуют о мутагенности. Поэтому существует необходимость в формулировании принципов, необходимых для решения этих научных проблем, которые привели к появлению различий в классификации опасности в прошлом. Однако после решения этих проблем можно сформулировать твердую основу классификации опасности ряда химических канцерогенов.

3.6.3 Критерии классификации опасности для смесей

3.6.3.1 *Классификация опасности смесевой продукции, когда имеются данные о смесевой химической продукции в целом*

Классификация опасности смесевой продукции будет основываться на имеющихся данных испытаний отдельных компонентов смесей с использованием пороговых значений/пределных значений концентрации для этих ингредиентов. Классификация может быть модифицирована в каждом конкретном случае на основе имеющихся данных испытаний для смесей в целом. В таких случаях результаты испытаний для смесей в целом должны убедительным образом продемонстрировать учет дозы и других таких факторов, как продолжительность, наблюдение и анализ (например, статистический анализ, испытание на чувствительность) систем тестирования канцерогенности. Следует обеспечивать сохранность и распространять по запросу для рассмотрения соответствующую информацию, подтверждающую классификацию.

3.6.3.2 *Классификация смесей при отсутствии данных по смеси в целом: принципы интерполирования*

3.6.3.2.1 Когда сама смесь не испытывалась на предмет определения опасности канцерогенности, однако имеются достаточные данные по отдельным компонентам и аналогичным испытанным смесям для точной характеристики опасностей, представляемых смесью, эти данные будут использоваться в соответствии со следующими согласованными принципами интерполирования. Это обеспечивает использование, в максимально возможной степени, в процессе классификации данных для характеристики опасностей, представляемых смесью, при этом нет необходимости проведения дополнительных испытаний на животных.

3.6.3.2.2 *Разбавление*

Если в испытанную смесь добавляется разбавитель, который, по предположениям, не окажет воздействия на степень канцерогенности других компонентов, то тогда новая разбавленная смесь может быть классифицирована как эквивалентная первоначальной испытанной смеси.

3.6.3.2.3 *Различия между партиями продукции*

Следует исходить из того, что канцерогенный потенциал испытанной партии смеси в основном равноценен потенциалу другой неиспытанной партии того же коммерческого продукта,

произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие состава, изменяющее канцерогенный потенциал неиспытанной партии. В таких случаях требуется проводить новую классификацию.

3.6.3.2.4 Схожие в значительной мере смеси

Если:

- a) имеются две смеси:
 - i) A + B;
 - ii) C + B;
- b) концентрация канцерогенного компонента B является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента A в смеси i) равна концентрации компонента C в смеси ii);
- d) данные о токсичности компонентов A и C имеются в наличии и в основном равноценны, т.е. они относятся к одному и тому же классу опасности и, как предполагается, не влияют на канцерогенность компонента B.

Если смесь i) или ii) уже отнесена к какому-либо классу на основе испытаний, то другая смесь может быть отнесена к тому же классу.

3.6.3.3 Классификация опасности смеси продукции, когда имеются данные для всех ингредиентов или для некоторых ингредиентов смеси

Смесь классифицируется как канцероген, когда по крайней мере один ее ингредиент был отнесен к канцерогенам Класса 1 или 2 и концентрация такого ингредиента равна или выше соответствующего порогового значения/предельного значения концентрации, как это показано в таблице 3.6.1 для Классов 1 и 2 соответственно.

Таблица 3.6.1: Пороговые значения/предельные значения концентрации ингредиентов смеси, классифицированных как канцероген, которые могут изменить классификацию смеси^a

Ингредиент классифицирован как:	Пороговые значения/предельные значения концентрации, определяющие классификацию смесей как:		
	Канцероген класса 1		Канцероген класса 2
	Класс 1A	Класс 1B	
Канцероген класса 1A	≥ 0,1 %	–	–
Канцероген класса 1B	–	≥ 0,1 %	–
Канцероген класса 2	–	–	≥ 0,1% (примечание 1)
			≥ 1,0% (примечание 2)

^a Эта компромиссная схема классификации подразумевает рассмотрение различий в практике информирования об опасности в действующих системах. Ожидается, что число рассматриваемых смесей окажется небольшим: различия будут ограничиваться предупредительной маркировкой и постепенно произойдет выработка более согласованного подхода.

ПРИМЕЧАНИЕ 1: Если ингредиент, являющийся канцерогеном Класса 2, присутствует в смеси в концентрации от 0,1% до 1%, то каждый надзорный орган должен требовать ПБ на эту продукцию. Однако предупредительная маркировка будет факультативной. Некоторые органы могут принять решение использовать такую маркировку, когда ингредиент присутствует в смеси в диапазоне от 0,1% до 1%, тогда как другие органы обычно не будут требовать в таком случае применения особой маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 2: Если ингредиент, являющийся канцерогеном Класса 2, присутствует в смеси в концентрации $\geq 1\%$, то должно предполагаться использование и ПБ, и маркировки опасности.

3.6.4 Информирование об опасности

Общие и конкретные сведения, касающиеся требований к маркировке, приводятся в Главе *Информирование об опасности: маркировка* (Глава 1.4). В Приложении 2 содержатся сводные таблицы по классификации опасности и маркировке. Приложение 3 содержит примеры предупредительных формулировок и пиктограмм, которые могут быть допущены для использования компетентным органом. Ниже в таблице 3.6.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и смесей, которые отнесены к классу канцерогенных на основе критериев, изложенных в настоящей Главе.

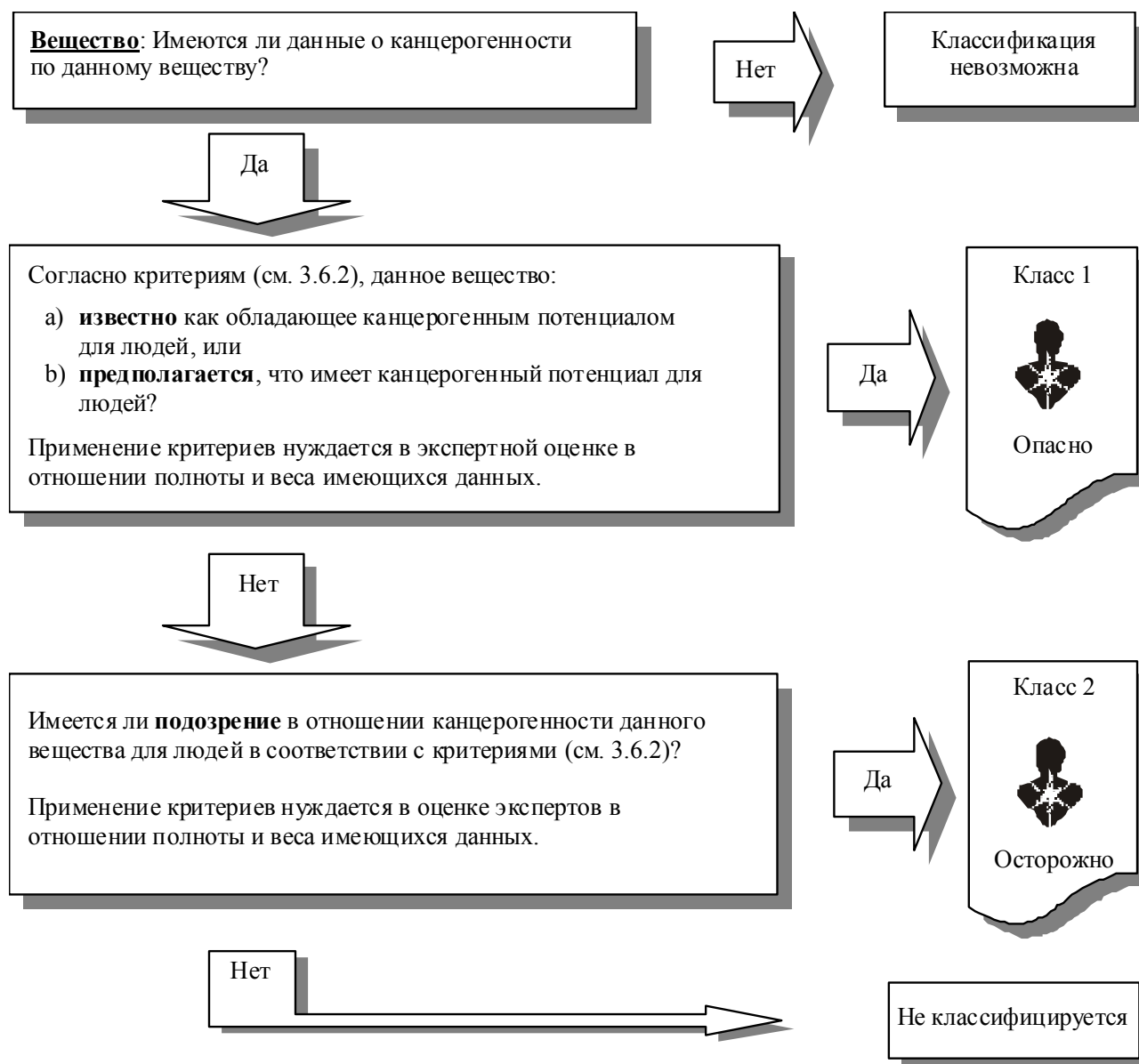
Таблица 3.6.2: Элементы маркировки канцерогенов

	Класс 1 (класс 1A, 1B)	Класс 2
Символ	Опасность для здоровья человека	Опасность для здоровья человека
Сигнальное слово	Опасно	Осторожно
Краткая характеристика опасности	Может вызывать рак (указать путь поступления в организм в том случае, если убедительно доказано, что не существует других путей поступления, вызывающих опасность)	Существует подозрение относительно вызывания рака (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что других путей поступления, вызывающих опасность, не существует)

3.6.5 Схема принятия решения и рекомендации по применению

Приводимая ниже схема последовательности принятия решения не является частью согласованной системы классификации опасности, а приводится здесь в качестве дополнительной рекомендации. Лицу, ответственному за проведение классификации опасности, настоятельно рекомендуется изучить приведенные выше критерии и использовать их в ходе принятия решения.

3.6.5.1 Схема принятия решения 3.6.1 для веществ

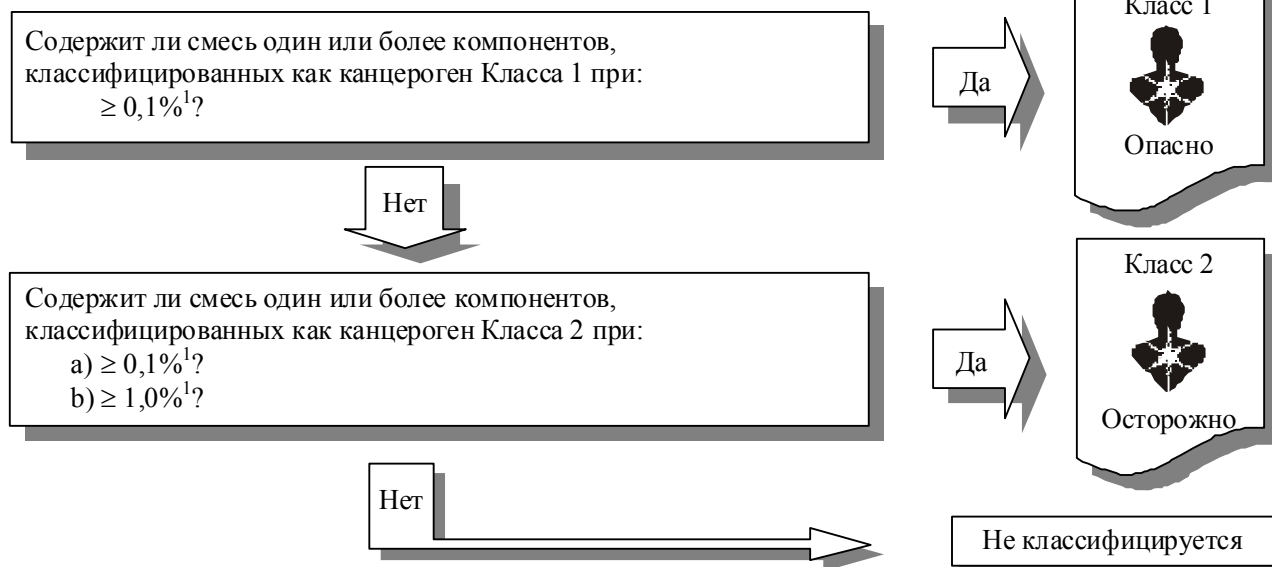


3.6.5.2 Схема принятия решения 3.6.2 для смесей

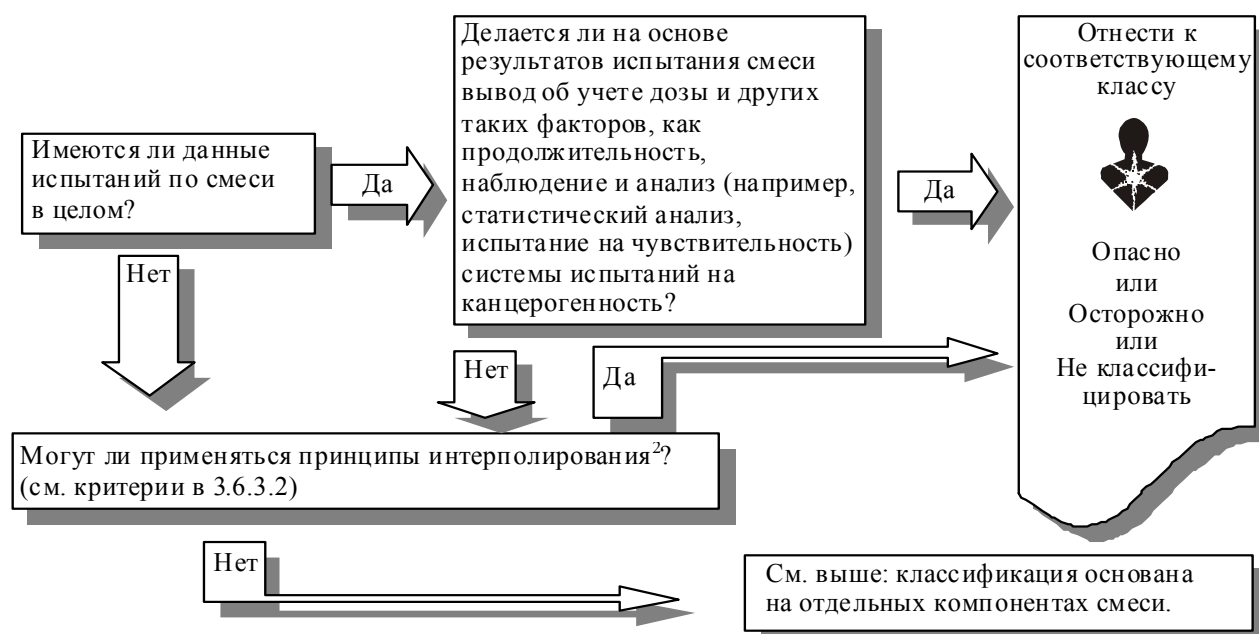
Смесь:

Классификация опасности смесевой продукции будет основываться на имеющихся данных испытаний по **отдельным ингредиентам** смеси с использованием для этих ингредиентов пороговых значений/предельных значений концентрации. Классификация может быть **модифицирована на основе конкретного случая**, исходя из имеющихся данных испытаний для смеси в целом или на основе принципов интерполяции. См. модифицированную классификацию на основе конкретного случая. Дополнительные подробности см. критерии (в 3.6.2.7 и 3.6.3.1–3.6.3.2).

Классификация на основе отдельных компонентов смеси



Модифицированная классификация на основе отдельного случая



¹ Конкретные предельные значения концентрации см. в разделе "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 Главы 1.3 и в таблице 3.6.1 настоящей Главы.

² Если при применении принципов интерполяции используются данные еще одной смеси, то данные по этой смеси должны считаться окончательными в соответствии с 3.6.3.2.

3.6.5.3 *Общие рекомендации*

3.6.5.3.1 Выдержки³ из монографии Программа оценки полноты информации о риске канцерогенности для организма человека, подготовленной Международным агентством по изучению раковых заболеваний, приводятся в пунктах 3.6.5.3.1.1 и 3.6.5.3.2.1⁴.

3.6.5.3.1.1 *Канцерогенность для человека*

3.6.5.3.1.1.1 Данные относительно канцерогенности, полученные из исследований на людях, отнесены к одному из следующих классов:

- a) достаточное свидетельство наличия канцерогенности: Рабочая группа считает, что установлена причинная зависимость между воздействием агента, смеси или обстоятельств воздействия, с одной стороны, и раком у человека – с другой. Таким образом, наблюдалась положительная зависимость в исследованиях между воздействием веществ и возникновением рака, в которых с достаточной уверенностью могут быть исключены случайный фактор, погрешность или ошибки;
- b) ограниченное свидетельство канцерогенности: наблюдалась положительная связь между воздействием агента, смеси или обстоятельств воздействия, с одной стороны, и раком – с другой, для которых причинная связь считается Рабочей группой как заслуживающая доверия, однако случайность, погрешность или ошибка не могут быть исключены с достаточной уверенностью.

3.6.5.3.1.1.2 В некоторых случаях вышеуказанные классы могут использоваться для классификации опасности степени достоверности по отношению к канцерогенности в отдельных органах или тканях человека.

3.6.5.3.1.2 *Канцерогенность у подопытных животных*

Полученные данные, относящиеся к канцерогенности у подопытных животных, классифицируются следующим образом:

- a) достаточное подтверждение канцерогенности: Рабочая группа считает, что была установлена причинная зависимость между агентом или смесью и возросшей частотностью злокачественных новообразований у i) двух или более видов животных или ii) в ходе двух или более независимых исследований одного вида, проведенных в различное время и в различных лабораториях или в соответствии с разными процедурами испытаний;
- b) в исключительных случаях одно исследование одного вида может быть сочтено достаточным доказательством канцерогенности, когда злокачественное новообразование возникает в необычной степени в отношении частотности, места, вида опухоли или возраста с самого начала;

³ Приводимые ниже выдержки из монографий, опубликованных МАИР, взяты из Комплексного документа по согласованию классификации и маркировки ОЭСР. Они не являются частью принятого текста по согласованной системе классификации, разработанного Целевой группой по согласованию классификации и маркировки ОЭСР, а представляются в качестве дополнительного руководства.

⁴ См. 3.6.2.4.

- с) ограниченное свидетельство канцерогенности: данные предполагают канцерогенное воздействие, однако являются ограниченными для вынесения определенной оценки, поскольку, например i) свидетельство канцерогенности ограничено единственным экспериментом; или ii) имеются неразрешенные вопросы относительно адекватности проекта, проведения или интерпретации исследования; или iii) агент или смесь или высокая частотность возникновения лишь доброкачественных новообразований или повреждений с неопределенным неопластическим потенциалом или же некоторых новообразований, которые могут возникать спонтанно при высокой частотности у некоторых штаммов.

3.6.5.3.2 *Рекомендации по рассмотрению важных факторов при классификации канцерогенности**

Эти рекомендации обеспечивают, скорее, подход к анализу проблемы, а не какие-либо твердые и безоговорочные правила. В этом разделе представлены некоторые соображения. Вес доказательного анализа, стремление к которому содержится в СГС, связан с применением интеграционного подхода, при котором рассматриваются важные факторы при определении потенциала канцерогенности, наряду с силой доказательного анализа. Работы МПХБ "Концептуальные рамки оценки образа действия химических канцерогенов" (2001 год), ИЛСИ "Основы анализа информации о действии канцерогенных факторов, относящихся к человеку" (Меек и др., 2003 год; Коэн и др., 2003 год, 2004 год) и ИАРС (Раздел 12 b) преамбулы) обеспечивают основу систематической оценки, которую можно проводить последовательно в международных масштабах; МПХБ также провела совещание группы экспертов в 2004 году в целях дальнейшей разработки и прояснения базовых факторов, относящихся к человеку. Вместе с тем имеющаяся международная документация не имеет своей целью ни навязать какие-либо ответы, ни дать перечень критериев, на основании которых необходимо проводить проверку.

3.6.5.3.2.1 Образ воздействия

Во всех многочисленных международных документах по оценкам канцерогенности отмечается, что образ воздействия как таковой при рассмотрении сравнительного метаболизма необходимо оценивать на индивидуальной основе и в рамках аналитического оценочного подхода. Необходимо внимательно анализировать любой образ воздействия в ходе экспериментов на животных, принимая во внимание сравнительную токсикокинетику/токсикодинамику между видами тестов на животных и человеком для определения уместности соотнесения результатов с человеком. Это может привести к возможности снижения внимания к весьма специфическим видам воздействий определенных типов химических веществ. Воздействие с учетом этапов жизненного цикла на дифференциацию клеток могут также привести к выявлению качественных различий между животными и людьми. Лишь в том случае, когда механизм развития опухоли явно определен и говорит о том, что он не оказывает влияния на человека, то только в этом случае можно сказать, что никаких доказательств канцерогенности нет. Вместе с тем надежность оценки явных проявлений последствий какого-либо химического вещества предполагает также проведение оценки любого другого онкогенного воздействия.

3.6.5.3.2.2 Реакции при многочисленных экспериментах на животных

Положительные реакции у некоторых видов животных усиливают свидетельства того, что химическое вещество носит канцерогенный характер. Принимая во внимание все факторы, перечисленные в пункте 3.6.2.5.2 и другие факторы, такие химические вещества, дающие позитивные результаты на двух или более видах, в предварительном порядке можно рассматривать для классификации в Классе 1В СГС до тех пор, пока отношение к человеку результатов, полученных на животных, не будет оценено в полной мере. Вместе с тем следует отметить, что позитивные результаты для одного вида животных по крайней мере в двух не связанных между собой

исследованиях или исследование одного позитивного случая, дающего необычно сильные свидетельства наносимого вреда, также могут привести к классификации по Классу 1В.

3.6.5.3.2.3 Реакция у одного или обоих полов

При определении потенциала канцерогенности данного вещества любой случай возникновения гендерно-дифференцированных опухолей должен быть тщательно оценен в свете общей онкогенной реакции на вещество, наблюдаемое в других местах (реакции на вещество в различных местах или частотность, превышающая фоновую частотность заболевания).

Если опухоли рассматриваются на видах животных одного пола, то механизм их появления должен быть тщательно оценен на предмет того, является ли реакция соответствующей определенному ранее механизму воздействия вещества. Воздействия, наблюдаемые лишь на испытуемых видах одного пола, могут быть менее убедительными, чем воздействия, наблюдаемые на обоих полах, до тех пор пока не проявляется четкое патолого-физиологическое различие, соответствующее механизму воздействия вещества, объясняющего реакцию на это вещество только одного пола.

3.6.5.3.2.4 Ошибочные выводы относительно высокой степени токсичности или локализованных видов воздействия

Опухоли, возникающие только при исключительно высоких дозах воздействия и связанные с острой токсичностью в целом, имеют сомнительный потенциал канцерогенности для людей. Кроме того, для размещения веществ в категории канцерогенной опасности для человека опухоли, возникающие лишь в местах прямого контакта и/или лишь при крайне высоких дозах воздействия, необходимо внимательно оценивать с точки зрения применимости их к человеческому организму. Например, опухоли кардиального отдела желудка после процедуры зондового питания с введением раздражающих или разъедающих, неумотогенных химических веществ могут иметь сомнительное значение в целях такой классификации. Вместе с тем такие факты должны внимательно оцениваться при отыскании оснований потенциала канцерогенности для человека; любое появление других видов опухолей в отдаленных местах должно также внимательно рассматриваться.

3.6.5.3.2.5 Тип опухоли, сокращение латентного периода опухоли

Необычные типы опухолей или опухоли, возникающие при сокращенном периоде латентности, могут добавить убедительности к полученной информации в отношении потенциала канцерогенности какого-либо вещества даже в том случае, если опухоли со статистической точки зрения являются несущественными.

Как правило, токсико-кинетическое поведение опухоли допускается как одинаковое как у животных, так и у людей, по крайней мере с качественной точки зрения. С другой стороны, определенные типы опухолей у животных могут быть связаны с токсико-кинетическими или токсико-динамическими характеристиками, которые присущи только проходящим проверку видам животных и могут не являться предвестниками наличия канцерогенности у людей. В международных масштабах рассматривалось лишь небольшое количество подобных примеров. Вместе с тем одним из примеров является отсутствие у человека опухоли почки, которое наблюдается у мужских особей крыс, связанных с α 2u-глобулиновой нефропатией (МАИР, научная публикация № 147). Даже в том случае, если этот отдельный тип опухоли не имеет большого значения, экспертное суждение по этому случаю следует использовать при оценке общей характеристики опухолей при проведении любого эксперимента на животных.

*

References

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. Mkke, 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.

ГЛАВА 3.7

РЕПРОДУКТИВНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

3.7.1 Определения и сведения общего характера

3.7.1.1 *Репродуктивная токсичность*

Репродуктивная токсичность включает отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость взрослых мужчин и женщин, а также развивающуюся токсичность у потомства. Приводимые ниже определения составлены на основе определений, которые были приняты в качестве рабочих определений в документе МПХБ/ОЭСР № 225 "Принципы оценки рисков для репродуктивной функции, связанных с воздействием химических веществ". При классификации опасности сведения о формировании генетически основанных исследуемых последствий у потомства рассматривается в Главе *Мутагенность зародышевых клеток* (Глава 3.5), поскольку в нынешней системе классификации опасности более уместным считается рассматривать такое воздействие в рамках отдельного класса опасности – мутагенности зародышевых клеток.

В этой системе классификации опасности репродуктивная токсичность подразделяется на две основные категории:

- a) отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость;
- b) отрицательное воздействие на развитие потомства.

Некоторые репродуктивные токсичные эффекты не могут быть однозначно отнесены к нарушению половой функции и плодовитости или к токсичности для развития. Тем не менее химические вещества, характеризующиеся такими эффектами, могут классифицироваться в качестве репродуктивных токсикантов под общим обозначением опасности.

3.7.1.2 *Отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость*

Речь идет о любом воздействии химических веществ, которое может нарушить половую функцию и плодовитость. Это может включать, но не ограничиваться изменениями в женской и мужской репродуктивной системе, отрицательное воздействие на начало процесса полового созревания, производство и перенос зародышевых клеток, нормальное течение репродуктивного цикла, сексуальное поведение, фертильность, роды, результаты беременности, преждевременное репродуктивное старение или изменения других функций, которые зависят от целостности репродуктивных систем.

Отрицательное воздействие на лактацию или через этот процесс также включены в репродуктивную токсичность, однако при классификации опасности такое воздействие рассматривается отдельно (см. 3.7.2.1). Это вызвано желательностью иметь возможность проводить классификацию химических веществ специально на предмет отрицательного воздействия на лактацию, с тем чтобы предупреждение о конкретной опасности такого воздействия могло бы передаваться кормящим матерям.

3.7.1.3 *Отрицательное воздействие на развитие потомства*

В широком смысле воздействующая на процесс развития токсичность включает любое воздействие, которое влияет на нормальное развитие плода как до, так и после рождения, и возникшее в результате воздействия на любого из родителей до зачатия, или воздействие развивающегося потомства в период внутриутробного развития или после рождения до наступления

половой зрелости. Однако считается, что классификация в разделе токсичность, воздействующая на процесс развития, в первую очередь предназначена для обеспечения предупреждения об опасности для беременных женщин и мужчин и женщин, обладающих репродуктивной способностью. Поэтому в прагматических целях классификации токсичность, воздействующая на развитие, обычно означает отрицательное воздействие, происшедшее в период беременности или в результате воздействия на родителей. Такие последствия могут проявляться в любой момент на протяжении жизни организма. Основные проявления токсичности, воздействующей на процесс развития, включают: смерть развивающегося организма, структурную аномальность, изменение роста и функциональные пороки.

3.7.2 Критерии классификации опасности для веществ

3.7.2.1 Классы опасности

При классификации опасности репродуктивной токсичности вещества могут быть отнесены к двум классам опасности. Во внимание принимаются последствия для половой функции и плодовитости, а также для развития. Кроме того, последствия для лактации выделены в отдельный класс опасности.

Рисунок 3.7.1 а): Классы опасности для репродуктивных токсикантов

<u>КЛАСС 1:</u>	<p>Токсиканты, в отношении которых известно или предполагается воздействие на репродуктивную функцию человека</p> <p>К этому классу относятся вещества, в отношении которых известно, что они оказывают отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость или на развитие людей или в отношении которых имеются подтверждения, полученные в результате исследований на животных, возможно, дополненные другой информацией, дающие серьезные основания полагать, что эти вещества обладают возможностью нарушать репродуктивную функцию человека. Для целей регулирования вещество может быть далее выделено на основе того, что доказательства для классификации опасности в основном получены от имеющих отношение к человеку данных (<u>Класс 1A</u>) или данных испытаний на животных (<u>Класс 1B</u>).</p>
<u>КЛАСС 1A:</u>	<p>Токсиканты, известные как оказывающие вредное воздействие на репродуктивную способность человека</p> <p>Отнесение химической продукции к этому классу в основном основано на данных о воздействии на людей.</p>
<u>КЛАСС 1B:</u>	<p>Токсиканты, предположительно оказывающие воздействие на репродуктивную функцию человека</p> <p>Отнесение вещества к этому классу в значительной степени основано на результатах экспериментов над животными. Данные исследований животных должны обеспечить четкие доказательства вредного воздействия на половую функцию и плодовитость или на развитие человека в отсутствие другого токсического воздействия или, если такое воздействие происходит параллельно с другим токсическим воздействием, то вредное воздействие на репродуктивную функцию рассматривается не в качестве вторичного неконкретного последствия другого токсического воздействия. Однако когда существует информация о механизме воздействия, которая вызывает сомнения относительно действительности воздействия на человека, то отнесение к Классу 2 может являться более уместным.</p>

КЛАСС 2: Токсикант, оказывающий предполагаемое воздействие на репродуктивную функцию и развитие человека

К этому классу относятся вещества, в отношении которых имеются некоторые доказательства, полученные в результате наблюдения над людьми или экспериментов над животными и, возможно, дополненные другой информацией о вредном воздействии на половую функцию и плодовитость или на развитие, при отсутствии другого токсического воздействия, или если такое воздействие происходит параллельно с другим токсическим воздействием, то отрицательное воздействие на репродуктивную функцию рассматривается не в качестве вторичного непрямого последствия другого токсического воздействия и когда свидетельство не является достаточно убедительным, для того чтобы отнести данное вещество к Классу 1. Например, пробелы в исследованиях могут сделать качество доказательств менее убедительным, и в свете сказанного отнесение к Классу 2 могло бы являться более уместным.

Рисунок 3.7.1 b): Класс опасности для воздействия на лактацию или через нее

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЛАКТАЦИЮ ИЛИ ЧЕРЕЗ НЕЕ

Вещество, оказывающее воздействие на лактацию или через нее, относят к отдельному самостоятельному классу. Существует понимание того, что для многих веществ отсутствует информация о возможности оказания вредного воздействия на потомство через лактацию. Однако вещества, которые поступают в организм женщины и которые, как известно, оказывают воздействие на лактацию и которые могут присутствовать (включая метаболиты) в грудном молоке в количествах, достаточных, для того чтобы вызывать беспокойство за здоровье вскармливаемого грудью ребенка, следует классифицировать таким образом, чтобы приводилось указание на существование такого свойства, которое опасно для вскармливаемых грудью детей. Классификация может производиться на основе:

- a) исследований абсорбции, метаболизма, распределения и выделения, которые указывали бы на вероятность присутствия вещества на потенциально токсичных уровнях в грудном молоке; и/или
- b) результатов исследований на одном или двух поколениях животных, которые давали бы четкое свидетельство вредного воздействия на потомство в связи с переносом в молоко или вредного воздействия на качество молока; и/или
- c) данных о воздействии на человека, указывающих на опасность для детей в течение периода грудного вскармливания.

3.7.2.2 Основа классификации опасности

3.7.2.2.1 Классификация производится на основе изложенных выше соответствующих критериев и оценке всей совокупности данных. Классификация репродуктивного токсиканта предназначена для использования в отношении химических веществ, которые обладают присущим им конкретным свойством оказывать вредное воздействие на репродуктивную функцию, и химические вещества не следует классифицировать таким образом, если такое воздействие возникает исключительно в результате не относящегося к данному конкретному случаю вторичному последствию другого токсикологического воздействия.

3.7.2.2.2 При оценке токсического воздействия на развивающееся потомство важно учитывать возможное воздействие материнской токсичности.

3.7.2.2.3 Для того чтобы данное воздействие на человека служило главной основой для отнесения к Классу 1А при классификации опасности, должны существовать надежные данные о вредном воздействии на репродуктивную функцию у людей. Данные, использованные для классификации опасности, следует в идеальном случае получать от правильно проведенных эпидемиологических исследований, которые включают использование соответствующего контроля, сбалансированной оценки и должное рассмотрение различных отклонений и не вписывающихся в общую картину факторов. Менее точные данные исследований по людям следует дополнять адекватными данными исследований на подопытных животных и следует рассматривать возможность отнесения к Классу опасности 1В.

3.7.2.3 *Вес свидетельств токсичности*

3.7.2.3.1 Классификация репродуктивного токсиканта производится на основе оценки веса данных о свидетельствах токсичности. Это означает, что вся имеющаяся информация, оказывающая воздействие на определение репродуктивной токсичности, рассматривается в своей совокупности. Включается такая информация, как эпидемиологические исследования и отчеты об отдельных случаях воздействия на организм человека, и конкретные исследования по вопросам репродуктивности наряду с субхроническими, хроническими и специальными результатами исследований на животных, дающими соответствующую информацию относительно токсичности для репродуктивных и связанных с ними эндокринных органов. Оценка веществ, химически связанных с исследуемым материалом, также может включаться особенно в тех случаях, когда информация по материалу является скудной. На вес, придаваемый имеющимся данным, будут оказывать влияние такие факторы, как качество исследований, последовательность результатов, характер и серьезность последствий, уровень статистической значимости для межгрупповых различий, число затрагиваемых органов, отношение к данному вопросу, пути поступления в организм людей и корректировка смещения оценки. Как положительные, так и отрицательные результаты агрегируются и учитываются в совокупности всей имеющейся информации. Однако уже одно положительное исследование, проведенное в соответствии с надлежащими научными принципами и со статистически или биологически значимыми положительными результатами может оправдать проведение классификации опасности (см. также 3.7.2.2.3).

3.7.2.3.2 Токсикокинетические исследования на животных и людях, место проведения и механизм или способ проведения исследования могут дать соответствующую информацию, которая может уменьшить или увеличить обеспокоенность в связи с опасностью, представляемой здоровьем людей. Если достаточно убедительно может быть продемонстрировано, что ясно определенный механизм или способ действия не имеет отношения к людям или когда токсикокинетические различия являются столь выраженными, что существует уверенность в том, что опасное свойство не проявится у людей, то вещество, оказывающее отрицательное воздействие на воспроизводство подопытных животных, не следует классифицировать.

3.7.2.3.3 В некоторых исследованиях репродуктивной токсичности у подопытных животных единственные зарегистрированные последствия могут рассматриваться как имеющие низкую или минимальную токсикологическую значимость, и классификация может не являться необходимым результатом. К их числу, например, принадлежат небольшие изменения в параметрах семенной жидкости или частотность спонтанных дефектов у плода, небольшие изменения в пропорциях обычных изменений плода, таких как наблюдаемые при изучении скелета, а также в весе плода или в небольших различиях в постнатальных оценках развития.

3.7.2.3.4 Результаты исследований на животных в идеальном случае должны давать четкие доказательства конкретной репродуктивной токсичности в отсутствие других системных токсичных последствий. Однако, если токсичность, оказывающая воздействие на процесс развития, возникает вместе с другими токсичными последствиями у матери, то потенциальное воздействие общего отрицательного воздействия следует производить в возможной степени. Предпочтительным подходом является рассмотрение отрицательных последствий сначала у эмбриона/плода, а затем

оценка материнской токсичности параллельно с любыми другими факторами, которые, как представляется, оказывают такое воздействие, рассматривая это в качестве части совокупности имеющихся данных. В целом не следует систематически отбрасывать имеющиеся данные о последствиях для развития, наблюдаемых при дозах, являющихся токсичными для матери. Исключение из учета последствий для развития, наблюдаемых при дозах, являющихся токсичными для матери, может производиться лишь в каждом конкретном случае, когда устанавливается или исключается наличие причинной связи.

3.7.2.3.5 При наличии соответствующей информации важно попытаться определить, вызвана ли токсичность, оказывающая воздействие на процесс развития, механизмом, переданным от матери, или каким-либо вторичным механизмом, как, например, материнский стресс и нарушение гомеостаза. В целом присутствие материнской токсичности не следует использовать для отрицания последствий, наблюдаемых у эмбриона или плода, если только не может быть четко продемонстрировано, что эти последствия являются неспецифическими вторичными последствиями. Так обстоит дело особенно тогда, когда последствия у потомства являются значительными, например имеют такие необратимые последствия, как структурные врожденные пороки развития. В некоторых ситуациях представляется обоснованным предположить, что репродуктивная токсичность вызвана вторичными последствиями материнской токсичности, и не принимать во внимание последствия, если, например, химическое вещество является столь токсичным, что происходит ослабление организма матери и острое истощение организма или если она не способна осуществлять кормление ребенка или испытывает упадок сил или умирает.

3.7.2.4 *Материнская токсичность*

3.7.2.4.1 На развитие потомства в ходе беременности и на ранних этапах постнатального развития может оказываться токсическое воздействие через организм матери либо через косвенные механизмы, связанные со стрессом и нарушением материнского гомеостаза, или же через отдельные, присущие только матери механизмы. Таким образом, при интерпретации воздействия на процесс развития для определения классификации опасности последствий для развития важно учитывать возможное воздействие материнской токсичности. Это сложный вопрос, поскольку он связан с неопределенностями, окружающими зависимость между материнской токсичностью и результатами развития. Заключение экспертов и подход, основанный на совокупности имеющейся информации с использованием всех имеющихся исследований, следует применять для определения степени воздействия, которая определяется материнской токсичностью, при интерпретации критериев на предмет классификации последствий для развития. Прежде всего следует учитывать негативные последствия на зародыш/плод и затем материнскую токсичность параллельно с любыми другими факторами, которые могут вызывать такие последствия, что должно помочь сделать вывод относительно классификации.

3.7.2.4.2 На основе прагматичных наблюдений представляется, что материнская токсичность в зависимости от ее степени может оказывать воздействие на развитие через неспецифический вторичный механизм, оказывая такое воздействие, как уменьшение веса плода, замедленная оссификация и, возможно, резорбция и некоторые нарушения развития ряда наследственных черт у некоторых видов. Однако ограниченное число исследований, в рамках которых изучалась зависимость между последствиями для развития и общей материнской токсичности, не продемонстрировали последовательной, повторяющейся зависимости у различных видов. Последствия для развития, которые возникают в присутствии материнской токсичности, рассматриваются как доказательство наличия токсичности для развития, если только однозначно не может быть продемонстрировано в каждом конкретном случае, что последствия для развития являются вторичными по отношению к материнской токсичности. Кроме того, при классификации опасности следует учитывать, когда у потомства появляются значительные токсические последствия, например такие необратимые последствия, как структурные пороки развития, смертность эмбриона/плода, различные послеродовые функциональные пороки развития.

3.7.2.4.3 Не следует автоматически исключать из процесса классификации опасности те химические вещества, которые оказывают токсическое воздействие на процесс развития только в совокупности с материнской токсичностью, даже если было продемонстрировано наличие конкретного передаваемого матерью механизма. В таком случае отнесение к Классу 2 может рассматриваться более уместным, чем к Классу 1. Однако, когда химическое вещество является столь токсичным, что вызывает смерть матери или серьезное истощение ее организма, или же когда она испытывает крайний упадок сил и не может кормить потомство, то может оказаться целесообразным предположить, что токсичность для процесса развития возникает исключительно как вторичное последствие материнской токсичности, и не принимать во внимание ее воздействие на процесс развития. Классификация может оказаться необязательной при незначительном изменении в развитии, например небольшом уменьшении веса плода/новорожденного или замедлении оссификации, связанных с материнской токсичностью.

3.7.2.4.4 Ниже приводятся некоторые замечания, используемые для оценки материнской токсичности. Данные по этим положениям в случае их наличия необходимо оценивать в свете их статистической или биологической значимости и зависимости "доза–реакция".

- a) Материнская смертность: повышение частотности смертности среди обследованных матерей следует рассматривать в качестве доказательства материнской токсичности, если такое увеличение происходит пропорционально дозе и может быть отнесено за счет системной токсичности испытываемого материала. Материнская смертность выше 10% считается чрезмерной, и данные для этого уровня дозы, вполне логично, не следует рассматривать для дальнейшей оценки.
- b) Коэффициент спаривания (число животных с семенной пробкой или спермой/число спариваний $\times 100$)¹
- c) Коэффициент фертильности (число животных с имплантатом/число спариваний $\times 100$)¹
- d) Продолжительность беременности (при допущении родов)
- e) Вес тела и изменение веса тела: изменение веса материнского тела и/или скорректированный (с поправками) вес материнского тела следует учитывать при оценке материнской токсичности во всех случаях, когда в наличии имеются соответствующие данные. Расчет уточненного (скорректированного) среднего веса материнского тела, который представляет собой разницу между первоначальным и окончательным весом тела за вычетом веса матки при беременности (или альтернативным образом суммы веса плодов), может указывать, является ли воздействие материнским или внутриматочным. У кроликов приращение веса тела может не являться полезным показателем материнской токсичности из-за обычных колебаний веса тела в период беременности.
- f) Потребление пищи и воды (при необходимости): наблюдение значительного уменьшения среднего потребления пищи или воды материнскими организмами в сопоставлении с контрольной группой может оказаться полезным при оценке материнской токсичности, особенно когда испытываемый материал включен в пищу или питьевую воду. Изменения в потреблении пищи и воды следует оценивать в сочетании с весом материнского тела при определении того, отражают ли отмеченные последствия материнскую токсичность или, в более

¹ Признается, что на этот коэффициент влияние может оказываться также самцом.

простом случае, непригодность испытуемого материала, присутствующего в пище или воде.

- g) Клинические оценки (включая клинические признаки, маркеры, гематологию и клинические исследования химического состава): наблюдение увеличения числа случаев серьезных клинических признаков токсичности у обследуемых материнских организмов, принадлежащих к контрольной группе, может быть полезным при оценке материнской токсичности. Если это использовать в качестве основы для оценки материнской токсичности, то в исследовании следует сообщать о типах, частотности, степени и продолжительности наличия клинических признаков. Примерами явных клинических признаков материнской интоксикации являются: кома, прострация, гиперактивность, утрата установочного рефлекса, атаксия или одышка.
- h) Посмертные данные: увеличение числа и/или серьезности посмертных наблюдений может указывать на материнскую токсичность. К их числу могут принадлежать крупные или микроскопические патологические признаки и данные о весе органов, например абсолютный вес органа, соотношение веса органа и веса тела, соотношение веса органа и мозга. Свидетельством материнской токсичности может служить наблюдение значительных изменений в среднем весе предполагаемого целевого органа исследуемой матери, подтверждаемое вредным гистопатологическим воздействием на затронутый орган(ы).

3.7.2.5 Данные по животным и данные, полученные экспериментальным путем

3.7.2.5.1 Существует ряд международно признанных методов испытаний; эти методы включают проверку токсичности процесса развития (например, руководящие принципы проведения испытаний 414 ОЭСР, методические рекомендации ICH S5A, 1993), методы проверки токсичности в ходе беременности и постнатальной токсичности (например, ICH S5B, 1995) и методы для проверки токсичности у одного-двух поколений (например, руководящие принципы проведения испытаний 415, 416 ОЭСР).

3.7.2.5.2 Результаты скрининговых испытаний (например, методические рекомендации 421 ОЭСР – скрининговые испытания репродуктивной/связанной с развитием токсичности, и 422 – исследования по комбинированной повторяющейся дозе токсичности в сочетании с диагностическим испытанием репродуктивной токсичности/связанной с развитием токсичности) могут также быть использованы для обоснования классификации опасности, хотя отмечено, что качество таких данных является менее надежным, чем у данных, полученных в результате полномасштабных исследований.

3.7.2.5.3 Вредные последствия или изменения, рассматриваемые в ряде исследований с воздействием краткосрочной или долгосрочной повторяющейся токсической дозы, которые были расценены в качестве наносящих вред репродуктивной функции и которые происходят в отсутствие серьезной общей токсичности, могут быть использованы в качестве основы для классификации опасности, например гистопатологических изменений в гонадах.

3.7.2.5.4 Результаты испытаний *in vitro* или испытаний на видах, не принадлежащих к числу млекопитающих, а также аналогичных веществ с использованием зависимости "структура–активность" (ЗСА), могут способствовать проведению классификации опасности. Во всех случаях такого рода должна использоваться оценка экспертов для проверки адекватности данных. Неадекватные данные не следует использовать в качестве главного подтверждения для классификации опасности.

3.7.2.5.5 Предпочтительно, чтобы исследования на животных проводились с использованием надлежащих путей поступления в организм химического вещества, которые были бы аналогичными

потенциальному пути поступления вещества в организм человека. Однако на практике исследования репродуктивной токсичности обычно проводятся при введении в желудок, и такие исследования обычно будут пригодны для оценки опасных свойств веществ в отношении репродуктивной токсичности. Однако, если в достаточной степени убедительно может быть продемонстрировано, что четко определенный механизм или способ действия не относится к человеку или когда токсикокинетические различия являются столь выраженными, что становится ясным, что опасные свойства не будут проявляться у людей, тогда вещество, оказывающее вредное воздействие на репродуктивную функцию подопытных животных, не следует классифицировать.

3.7.2.5.6 Исследования таких путей поступления в организм, как внутривенное, внутрибрюшинное введение, результатом которого может быть воздействие на репродуктивные органы на нереально высоких уровнях испытываемого вещества, или нанесение местного повреждения репродуктивным органам, например путем вызывания раздражения, должны интерпретироваться с особой осторожностью и сами по себе не должны обычно становиться основой для классификации опасности.

3.7.2.5.7 Существует общее согласие в отношении концепции предельной дозы, выше которой отрицательное воздействие может рассматриваться как лежащее за пределами критериев, ведущих к классификации опасности. Однако в Целевой группе ОЭСР отсутствует согласие в отношении включения в критерии конкретных доз в качестве предельных доз. В некоторых руководящих принципах проведения испытаний конкретизируется предельная доза, тогда как в других руководящих принципах проведения испытаний предельная доза характеризуется формулировкой о том, что может оказаться необходимой более высокая доза, если предполагаемое воздействие на человека является достаточно высоким, что адекватный диапазон воздействия будет достигнут. Однако вследствие токсикокинетических различий у видов установление конкретной предельной дозы может не являться адекватным для ситуаций, в которых люди проявляют большую чувствительность, чем модельное животное.

3.7.2.5.8 В принципе отрицательное воздействие на репродуктивную функцию, рассматриваемое при самых высоких уровнях дозы в рамках исследования на животных (например, дозы, которые вызывают пристрастие, отсутствие аппетита, высокую смертность), обычно не приводит к классификации опасности, если только не имеется в наличии другая информация, например токсикокинетическая информация, указывающая на то, что люди могут быть более подвержены, чем животные, которая дает основание для классификации опасности. Просьба также обращаться к разделу о материнской токсичности для получения дальнейших разъяснений в этой области.

3.7.2.5.9 Вместе с тем точное определение фактической "предельной дозы" будет зависеть от метода проведения испытаний, который применялся для получения результатов. Например, в Руководящих принципах ОЭСР для исследований токсичности при повторных дозах при введении в желудок в качестве предельной дозы был рекомендован верхний предел дозы на уровне 1000 мг/кг, если только ожидаемая реакция человека не указывает на необходимость в более высоком уровне дозы.

3.7.2.5.10 Необходимо дальнейшее обсуждение вопроса о включении в критерии четко определенной дозы в качестве предельной.

3.7.3 Критерии классификации опасности для смесей

3.7.3.1 *Классификация опасности смеси продукции, когда имеются данные о смеси в целом*

Классификация опасности смесей продукции основывается на имеющихся данных испытаний отдельных ингредиентов смеси с использованием пороговых значений/предельных

значений концентрации для ингредиентов смеси. Классификация может быть изменена в каждом конкретном случае на основе имеющихся данных испытаний смеси в целом. В таких случаях результаты испытаний для смеси в целом должны быть обоснованными и учитывать дозу и другие факторы, такие как продолжительность, наблюдения и анализ (например, статистический анализ, испытание сенсбилизации) систем испытания репродуктивности. Адекватная документация, обосновывающая классификацию, должна сохраняться и предоставляться для рассмотрения по запросу.

3.7.3.2 Классификация опасности смесей при отсутствии данных для смесей в целом: принципы интерполирования

3.7.3.2.1 Если сама смесь не была испытана для определения ее репродуктивной токсичности, но имеются достаточные данные как об отдельных компонентах, так и о схожих испытанных смесях для правильной оценки опасных свойств смесей, то эти данные следует использовать в соответствии со следующими принятыми правилами интерполирования. Это позволяет обеспечить максимально возможное использование в процессе классификации опасных свойств имеющихся данных для оценки опасных свойств смесей без проведения дополнительных испытаний на животных.

3.7.3.2.2 Разбавление

Если испытанная смесь получена в ходе разбавления с помощью разбавителя, который, как предполагается, не влияет на репродуктивную токсичность других компонентов, то эта новая разбавленная смесь может быть классифицирована как смесь, равноценная исходной испытанной смеси.

3.7.3.2.3 Различия между партиями продукции

Следует исходить из того, что потенциал репродуктивной токсичности испытанной партии смеси в основном равноценен потенциалу другой партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие состава, изменяющее потенциал репродуктивной токсичности неиспытанной партии. В таких случаях требуется проводить новую классификацию.

3.7.3.2.4 Схожие в значительной мере смеси

Если:

- a) имеются две смеси: i) A + B;
ii) C + B;
- b) концентрация компонента B, токсичного для репродуктивной функции, является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента A в смеси i) равна концентрации компонента C в смеси ii);
- d) данные, касающиеся токсичности компонентов A и C, имеются в наличии и равноценны, т.е. эти два компонента относятся к одному и тому же классу опасности и, как предполагается, не влияют на репродуктивную токсичность компонента B.

Если смесь i) или ii) уже классифицированы путем испытаний, то другая смесь может быть отнесена к тому же классу опасности.

3.7.3.3 *Классификация опасности смеси продукции, когда имеются данные по всем ингредиентам или лишь по некоторым ингредиентам смеси*

3.7.3.3.1 Смесь классифицируется в качестве репродуктивного токсиканта, когда по крайней мере один ингредиент был отнесен к Классу 1 или 2 по репродуктивной токсичности и присутствует на уровне или выше соответствующего порогового значения/предельного значения концентрации, показанного в таблице 3.7.1, ниже, для Классов 1 и 2 соответственно.

3.7.3.3.2 Смесь классифицируется, исходя из воздействия на лактацию или через нее, когда по крайней мере один из ингредиентов классифицирован как оказывающий воздействие на лактацию или через нее и присутствует на уровне, равном или превышающем соответствующее пороговое значение/предельное значение концентрации, указанное в таблице 3.7.1, в отношении дополнительного класса для воздействия на лактацию или через нее.

Таблица 3.7.1: Пороговые значения/предельные значения концентрации ингредиентов смеси, классифицированных в качестве репродуктивных токсикантов или на предмет воздействия на лактацию или через нее, что является основанием для классификации опасности смеси^a

Ингредиент классифицирован как:	Пороговые значения/предельные значения концентрации, определяющие степень классификации смеси как:			
	Репродуктивный токсикант Класс 1		Репродуктивный токсикант Категория 2	Дополнительный класс по воздействию на лактацию или через нее
	Класс 1A	Класс 1B		
Репродуктивный токсикант Класс 1A	$\geq 0,1\%$ (примечание 1)	–	–	–
	$\geq 0,3\%$ (примечание 2)			
Репродуктивный токсикант Класс 1B	–	$\geq 0,1\%$ (примечание 1)	–	–
		$\geq 0,3\%$ (примечание 2)		
Репродуктивный токсикант Класс 2	–	–	$\geq 0,1\%$ (примечание 3)	–
			$\geq 0,3\%$ (примечание 4)	
Дополнительный класс по воздействию на лактацию или через нее	–	–	–	$\geq 0,1\%$ (примечание 1)
				$\geq 0,3\%$ (примечание 2)

^a Компромиссная схема классификации включает учет различий в практике информирования об опасности в действующих системах. Ожидается, что количество исследуемых смесей будет небольшим; различия будут сводиться к предупредительной маркировке; положение изменится со временем в направлении более согласованного подхода.

ПРИМЕЧАНИЕ 1: Если репродуктивный токсикант или вещество, отнесенное к дополнительному классу по воздействию на лактацию или через нее Класса 1, присутствует в смеси в качестве ингредиента в концентрации от 0,1% до 0,3%, то каждый регулирующий орган будет требовать информацию на ПБ для такого продукта. Однако факультативным вариантом может быть использование предупредительной маркировки. Некоторые организации отдадут предпочтение маркировке, когда компонент присутствует в смеси при концентрации от 0,1% до 0,3%, тогда как другие обычно не будут требовать в этом случае использования маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 2: Если репродуктивный токсикант или вещество, отнесенное к дополнительному классу по воздействию на лактацию или через нее, Класса 1 присутствует в смеси в качестве компонента в концентрации $\geq 0,3\%$, то предполагается наличие и ПБ, и маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 3: Если репродуктивный токсикант Класса 2 присутствует в смеси в качестве компонента в концентрации от $\geq 0,1\%$ до 3,0%, то каждый регулирующий орган будет требовать информацию о таком продукте на ПБ. Однако факультативным вариантом будет использование предупредительной маркировки. Некоторые органы предпочтут использовать маркировку, когда компонент присутствует в смеси в концентрации от 0,1% до 3,0%, тогда как другие обычно не требуют в таком случае использование маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 4: Если репродуктивный токсикант Класса 2 присутствует в смеси в качестве компонента в концентрации $\geq 3,0\%$, то предполагается наличие и ПБ, и маркировки.

3.7.4 Информирование об опасности

Общие и конкретные сведения, касающиеся требований к маркировке, приводятся в Главе *Информирование об опасности: маркировка* (Глава 1.4). В Приложении 2 содержатся резюмирующие таблицы по классификации опасности и маркировке. Приложение 3 содержит примеры предупредительных надписей и пиктограмм, которые могут быть использованы там, где это разрешено компетентным органом.

Таблица 3.7.2: Элементы маркировки, предупреждающие о репродуктивной токсичности

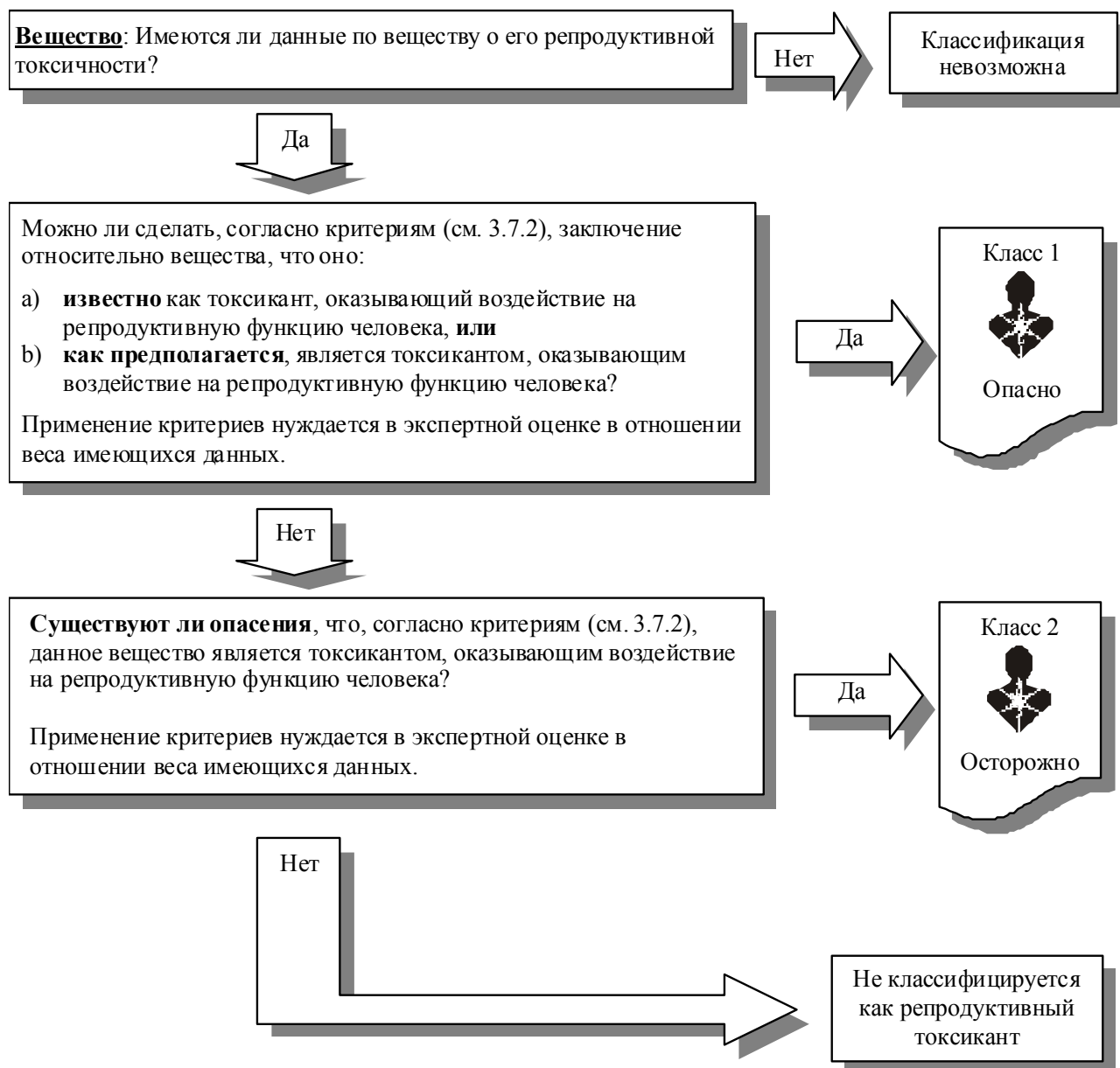
	Класс 1 (Класс 1A, 1B)	Класс 2	Дополнительный класс для воздействия на лактацию или через нее
Символ	Опасность для здоровья человека	Опасность для здоровья человека	<i>Без символа</i>
Сигнальное слово	Опасно	Осторожно	<i>Без сигнального слова</i>
Краткая характеристика опасности	Может оказать вредное воздействие на фертильность или нанести ущерб неродившемуся ребенку (указать конкретное воздействие, если таковое известно) (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что никакие другие пути поступления в организм не являются опасными)	Существует подозрение о нанесении ущерба фертильности или неродившемуся ребенку (указать конкретное воздействие, если таковое известно) (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что никакие другие пути поступления в организм не являются опасными)	Может нанести ущерб детям, вскармливаемым грудным молоком

3.7.5 Схема принятия решения при классификации

3.7.5.1 Схема принятия решения для опасности репродуктивной токсичности

Приводимая ниже схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации опасности, а представлена здесь в качестве дополнительного руководства. Лицу, ответственному за классификацию, настоятельно рекомендуется изучить приведенные выше критерии и использовать их при принятии решения.

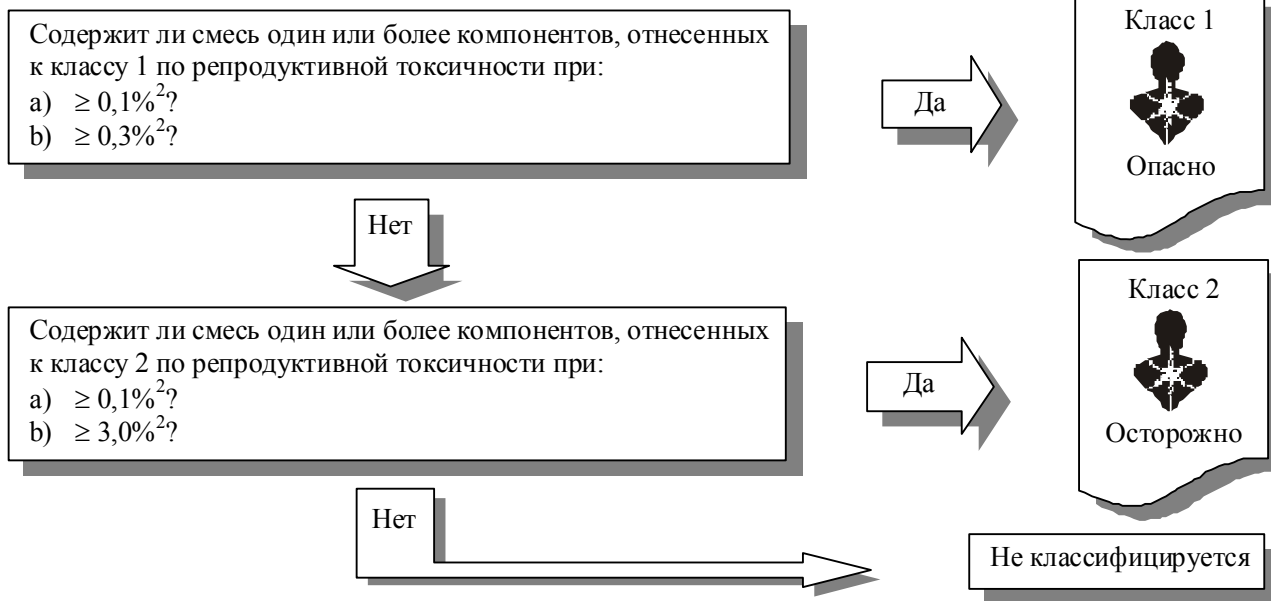
3.7.5.1.1 Схема принятия решения 3.7.1 для веществ



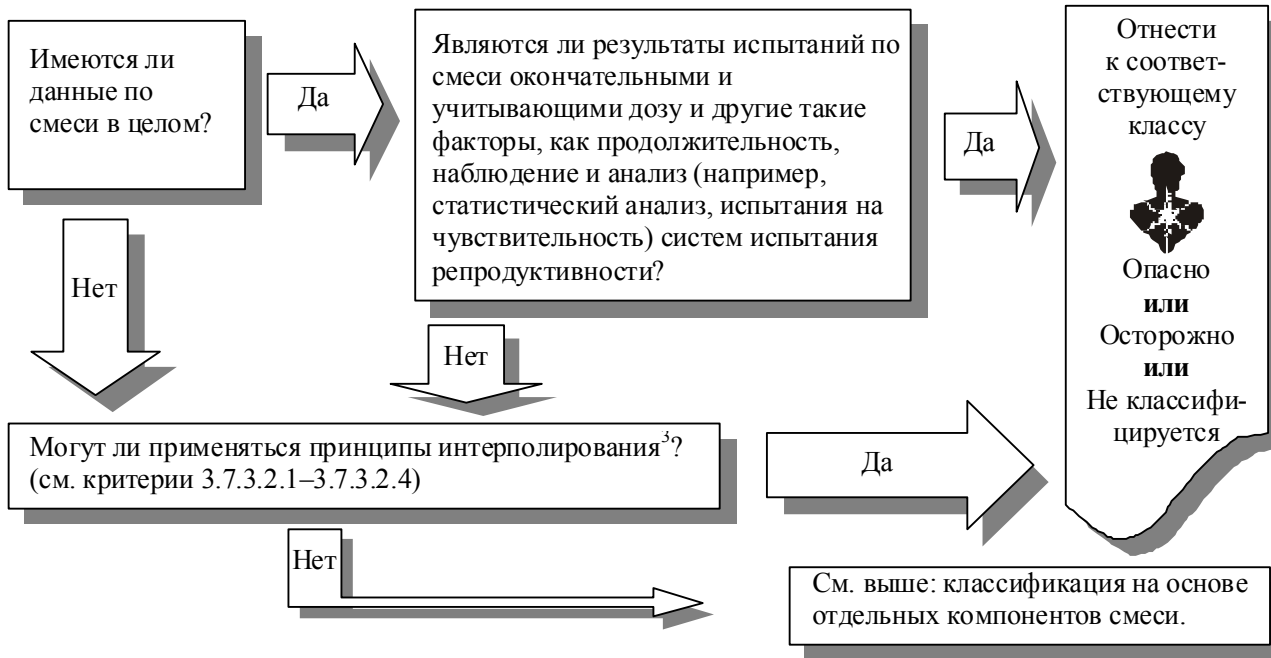
3.7.5.1.2 *Схема принятия решения 3.7.2 для смесей*

Смесь: Классификация смесей основывается на имеющихся данных испытаний по **отдельным ингредиентам** смеси с использованием пороговых значений/предельных значений концентрации для этих ингредиентов. Классификация может быть **изменена в отдельных случаях**, исходя из имеющихся данных испытаний для смеси в целом или на основе принципов интерполирования. См. измененную классификацию на основе каждого конкретного случая ниже. Дополнительные подробности см. разделы о критериях в 3.7.3.1, 3.7.3.2 и 3.7.3.3.

Классификация опасности, основанная на отдельных компонентах смеси



Измененная классификация для конкретного случая

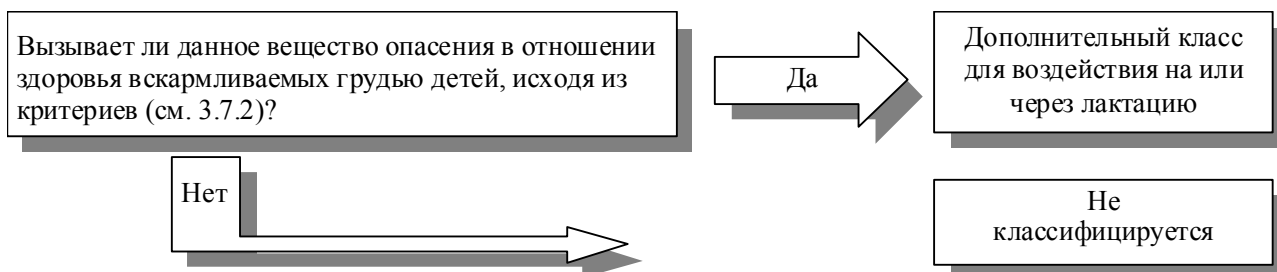


² Конкретные предельные значения концентрации см. Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 Главы 1.3 и в таблице 3.7.1 настоящей Главы.

³ Если данные по другой смеси используются при применении принципов интерполяции, то данные по этой смеси должны быть убедительно обоснованными в соответствии с 3.7.3.2.

3.7.5.2 *Схема принятия решения для классификации опасности воздействия на или через лактацию*

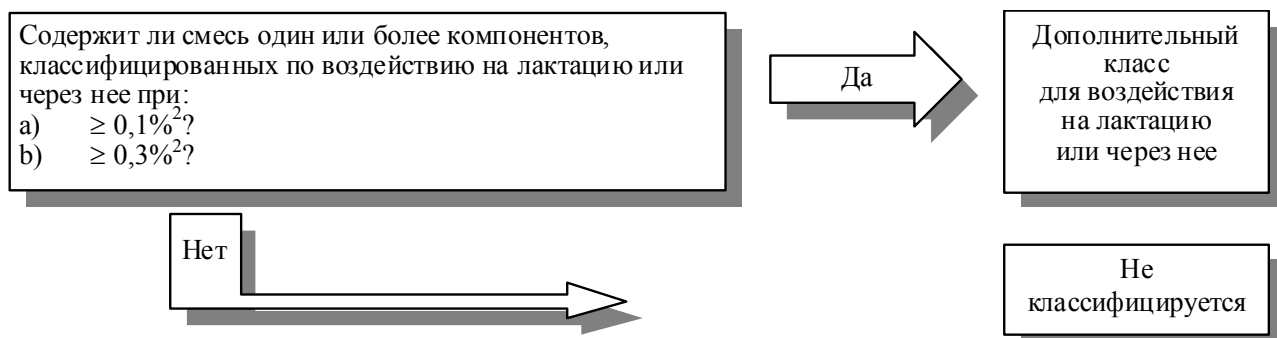
3.7.5.2.1 *Схема принятия решения 3.7.3 для веществ*



3.7.5.2.2 *Схема принятия решения 3.7.4 для смесей*

Смесь: Классификация смесей основывается на имеющихся данных испытаний по **отдельным ингредиентам** смеси с использованием пороговых значений/предельных значений концентрации для этих ингредиентов. Классификация может быть **изменена в отдельных случаях**, исходя из имеющихся данных испытаний для смеси в целом или на основе принципов интерполяции. См. измененную классификацию на основе каждого конкретного случая ниже. Дополнительные подробности см. критерии в 3.7.3.1, 3.7.3.2 и 3.7.3.3.

Классификация, основанная на отдельных ингредиентах смеси

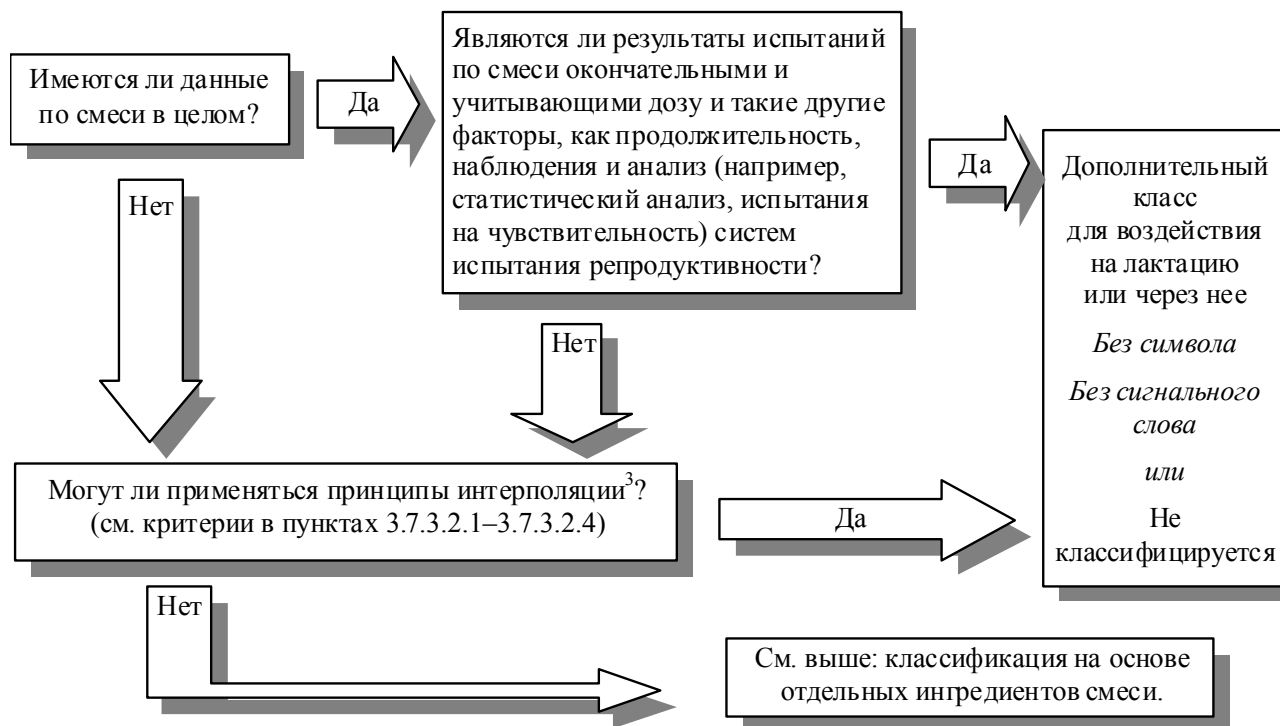


(Продолжение на следующей странице)

² Конкретные предельные значения концентрации см. "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 Главы 1.3 и в таблице 3.7.1 настоящей Главы.

Схема принятия решения 3.7.4 для смесей (продолжение)

Измененная классификация для конкретного случая



³ Если данные по другой смеси используются при применении принципов интерполяции, то данные по этой смеси должны быть убедительно обоснованными в соответствии с 3.7.3.2.

ГЛАВА 3.8

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, ПОРАЖАЮЩАЯ ОТДЕЛЬНЫЕ ОРГАНЫ-МИШЕНИ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

3.8.1 Определения и сведения общего характера

3.8.1.1 Цель настоящей Главы состоит в том, чтобы обеспечить средства для классификации опасности веществ, вызывающих в результате однократного воздействия несмертельную токсичность органа-мишени. Включаются все значительные последствия для здоровья, которые могут нарушить, как обратимо, так и необратимо, и немедленно и/или впоследствии функции организма и которые не рассматриваются конкретно в Главах 3.1-3.7 и 3.10 (см. также 3.8.1.6).

3.8.1.2 Классификация опасности определяет химические вещества или смеси как токсиканты для конкретного органа-мишени и в качестве таковых представляющих потенциальную опасность для здоровья людей, подвергающихся их воздействию.

3.8.1.3 Классификация зависит от наличия надежных свидетельств однократного воздействия такого вещества, приводящего к устойчивым и идентифицируемым токсикологическим последствиям у людей или у подопытных животных, токсикологически значимым изменениям, которые воздействуют на функцию или морфологию ткани/органа, или приводящего к серьезным изменениям биохимического состава или гематологии организма, и от наличия изменений, оказывающих воздействие на здоровье человека. Подчеркивается, что данные по воздействию на организм человека будут являться главным источником доказательств для этого вида опасности.

3.8.1.4 При оценке следует учитывать не только значительные изменения в одном органе или биологической системе, но также и широко распространенные изменения менее серьезного характера, охватывающие ряд органов.

3.8.1.5 Токсичность для ряда конкретных органов-мишеней может возникать в результате любого пути воздействия на организм, имеющего отношение к людям, т.е. в первую очередь при проглатывании, попадании на кожу или при ингаляционном воздействии.

3.8.1.6 Токсичность для ряда конкретных органов-мишеней, возникающая в результате многократного воздействия, классифицируется в СГС аналогично описанию, приводимому в Главе *Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени при многократных воздействиях* (Глава 3.9), и поэтому исключена из настоящей Главы. Другие конкретные виды токсичного воздействия, перечисленные ниже, оцениваются в СГС отдельно и, соответственно, не включены в данную Главу:

- a) острая токсичность (Глава 3.1);
- b) разъедание/раздражение кожи (Глава 3.2);
- c) серьезное повреждение/раздражение глаз (Глава 3.3);
- d) респираторная или кожная сенсibilизация (Глава 3.4);
- e) мутагенность зародышевых клеток (Глава 3.5);
- f) канцерогенность (Глава 3.6);
- g) репродуктивная токсичность (Глава 3.7); и
- h) токсичность при аспирации (Глава 3.10).

3.8.1.7 Критерии классификации, указанные в настоящей Главе, представлены в виде критериев для веществ Классов 1 и 2 (см. 3.8.2.1), критериев для веществ Класса 3 (см. 3.8.2.2) и критериев для смесей (см. 3.8.3). См. также рис. 3.8.1.

3.8.2 Критерии классификации опасности для веществ

3.8.2.1 Классификация веществ по Классу 1 и Классу 2

3.8.2.1.1 Вещества классифицируются на предмет немедленного или отдаленного воздействия по отдельности с использованием экспертной оценки на основе совокупности всей имеющейся информации, включая использование рекомендованных ориентировочных значений (см. 3.8.2.1.9). Затем вещества относятся к одному из двух классов опасности в зависимости от характера и серьезности наблюдаемых последствий (рис. 3.8.1).

Рисунок 3.8.1: Классы опасности для специфической избирательной токсичности, поражающей отдельные органы-мишени в результате однократного воздействия

КЛАСС 1: Вещества, вызывающие значительную токсичность у людей или которые на основании данных исследований на подопытных животных могут считаться потенциально имеющими значительную токсичность для людей в результате однократного воздействия

Отнесение химической продукции к Классу 1 производится на основе:

- a) надежной и высококачественной информации случаев исследования людей или эпидемиологических исследований; или
- b) наблюдений в рамках соответствующих исследований на подопытных животных, в ходе которых значительное и/или острое токсическое воздействие (соответствующее воздействию на здоровье человека) оказывалось при в целом низких воздействующих концентрациях. Ориентировочные значения дозы/концентрации приводятся ниже (см. 3.8.2.1.9) для использования в качестве части оценки веса данных.

КЛАСС 2: Вещества, которые на основании результатов исследований на подопытных животных могут считаться потенциально оказывающими вредное воздействие на здоровье человека после однократного воздействия

Отнесение химической продукции к Классу 2 производится на основе наблюдений по результатам соответствующих исследований на подопытных животных, в ходе которых значительное токсическое воздействие (соответствующее воздействию на здоровье человека) оказывалось при относительно умеренных концентрациях. Ориентировочные значения дозы/концентрации приводятся ниже (см. 3.8.2.1.9) для облегчения процесса классификации опасности.

В исключительных случаях могут также использоваться результаты наблюдения над людьми для отнесения химической продукции к Классу 2 (см. 3.8.2.1.9).

КЛАСС 3: Транзиторные воздействия на орган-мишень

Существуют транзиторные воздействия на орган-мишень, на основании которых вещество/смесь не могут отвечать критериям отнесения к вышеуказанным Классам 1 или 2. Имеются в виду воздействия, которые негативным образом сказываются на функциях человеческого организма в течение непродолжительного периода времени после воздействия и которые могут прекратить проявляться через довольно короткий период времени, не вызвав значительного нарушения структуры или функций органа. В эту категорию включаются лишь наркотическое воздействие и раздражение дыхательных путей. Вещества/смеси могут быть конкретно классифицированы по этим видам воздействия, как это описывается в подразделе 3.8.2.2

***ПРИМЕЧАНИЕ:** Для этих классов может быть определен орган/система, подвергаясь воздействию классифицируемого вещества, или же это вещество может быть определено как общий токсикант. Следует определить главный поражаемый токсичностью орган/систему и с этой целью проводить классификацию, например гепатотоксиканты, нейротоксиканты и т.д. Следует тщательно проводить оценку данных, по возможности, не включать вторичные последствия, например гепатотоксикант может оказывать вторичное воздействие на нервную или желудочно-кишечную систему.*

3.8.2.1.2 Следует определять соответствующий путь воздействия на организм наносящего вред классифицируемого вещества.

3.8.2.1.3 Необходимость классификации опасности определяется на основе суждения экспертов, определяющих вес всех элементов информации, и с учетом приводимых ниже руководящих указаний.

3.8.2.1.4 Вес всех полученных данных, включая данные о последствиях для людей, эпидемиологию и результаты исследований, проведенных на подопытных животных, используется для обоснования токсического воздействия на конкретные органы-мишени, которое определяет необходимость проведения такой классификации опасности.

3.8.2.1.5 Информацию, требующуюся для оценки токсического воздействия на конкретные органы-мишени, получают либо по результатам однократного воздействия на человека, например, воздействие по месту жительства, на рабочем месте или воздействия окружающей среды, а также по результатам исследований, проводившихся на подопытных животных. Обычно исследования на животных проводятся на крысах или мышах, дающих информацию о наличии острой токсичности, и могут включать клинические наблюдения и подробные макроскопические и микроскопические исследования, дающие возможность выявлять токсическое воздействие на отдельные ткани/органы. Результаты исследований острой токсичности, проводившихся на других видах, могут также давать полезную информацию.

3.8.2.1.6 В исключительных случаях на основе суждения экспертов может оказаться целесообразным относить некоторые вещества, обладающие токсичностью в отношении отдельных органов-мишеней человека, к Классу 2: а) когда вес данных о воздействии на человека не являются достаточно убедительными для отнесения вещества к Классу 1, и/или б) на основании характера и серьезности последствий. Дозу/уровни концентрации у людей не следует рассматривать для классификации опасности, и любые имеющиеся данные по исследованию животных не могут быть рассмотрены как соответствующие Классу 2. Другими словами, если также имеются данные о животных в отношении соответствующего вещества, которые обосновывают отнесение этого вещества к Классу 1, то такое вещество следует относить в Классу 1.

3.8.2.1.7 *Воздействия, подтверждающие отнесение к Классам 1 и 2*

3.8.2.1.7.1 Для подтверждения классификации опасности используются данные, связанные с однократным воздействием вещества со стойким токсическим эффектом.

3.8.2.1.7.2 Отмечено, что данные, полученные на основе опыта/отдельных случаев, связанных с человеком, приводятся только в отчетах о вредных последствиях для здоровья, зачастую без достаточно подробного описания воздействия, и могут не содержать научной информации, которая может быть получена при проведении правильно организованных исследований на подопытных животных.

3.8.2.1.7.3 Данные надлежащим образом проведенных исследований на подопытных животных могут предоставить значительно большее количество подробной информации в виде научных наблюдений, а также макроскопических и микроскопических патологических исследований, что зачастую может говорить о существовании опасности, которая хотя и не угрожает жизни, но может указывать на функциональные расстройства. Соответственно, все имеющиеся данные и информация, относящаяся к здоровью человека, должны приниматься во внимание в процессе классификации опасности.

Примеры соответствующего токсического воздействия на человека и/или животных приводятся ниже:

- a) заболеваемость в результате однократного воздействия;
- b) значительные функциональные изменения более серьезные, чем транзиторные, по своему характеру в респираторной системе, центральной или периферической нервной системе, в других органах и других системах органов, включая признаки депрессии центральной нервной системы и последствия для отдельных органов чувств (например, зрение, слух и обоняние);
- c) любые заметные и существенные вредные изменения в клинических параметрах при анализе биохимического состава крови или мочи;
- d) серьезные повреждения органов, которые могут быть отмечены при вскрытии и/или впоследствии рассмотрены или подтверждены при микроскопическом исследовании;
- e) многоочаговый или диффузный некроз, фиброз или образование гранулемы в жизненно важных органах, обладающих регенеративной способностью;
- f) морфологические изменения, которые потенциально являются обратимыми, но явно свидетельствуют о заметной дисфункции органа;
- g) свидетельства явной смерти клетки (включая дегенерацию клетки и уменьшение количество клеток) в жизненно важных органах, не способных к регенерации.

3.8.2.1.8 *Проявления воздействия веществ, не подтверждающие отнесение их к Классам 1 и 2*

Отмечено, что некоторые последствия могут рассматриваться как не оправдывающие классификацию.

Ниже приводятся несколько таких примеров, встречающихся у людей и/или у животных:

- a) клинические наблюдения или небольшие изменения в увеличении веса тела, потреблении пищи или воды, которые могут иметь определенное токсическое значение, но которые сами по себе не указывают на "значительную" токсичность;
- b) небольшие изменения в клинических параметрах биохимического состава, состава крови или мочи и/или исчезающие последствия, когда такие изменения или последствия имеют сомнительный характер или минимальное токсическое значение;
- c) изменения веса органов, не свидетельствующие о дисфункции органов;
- d) адаптивная реакция, которая не рассматривается в качестве относящейся к токсикологическим последствиям;
- e) вызванные веществом и присущие конкретному виду механизмы токсичности, т.е. когда с достаточной степенью уверенности было продемонстрировано, что они не относятся к здоровью человека, не подлежат классификации опасности;

3.8.2.1.9 *Ориентировочные значения, способствующие включению в Классы 1 и 2 на основе результатов, полученных в исследованиях на подопытных животных*

3.8.2.1.9.1 Для облегчения принятия решения относительно того, следует ли классифицировать какое-либо вещество и к какому классу его отнести (Класс 1 или Класс 2), установлены "ориентировочные значения" дозы/концентрации для рассмотрения дозы/концентрации, которые, как было продемонстрировано, оказывают серьезное воздействие на здоровье. Главным аргументом в пользу использования таких ориентировочных значений является то, что все химические вещества потенциально являются токсичными, и должна существовать определенная доза/концентрация, выше которой подтверждается наличие определенной степени токсического воздействия.

3.8.2.1.9.2 Таким образом, когда при исследованиях на животных наблюдается значительное токсическое воздействие, что говорит о необходимости проведения классификации опасности; изучение дозы/концентрации, при которой наблюдается такое воздействие при сравнении с предлагаемыми ориентировочными значениями, может дать полезную информацию, помогающую производить оценку потребности в проведении классификации опасности (поскольку токсическое воздействие является следствием опасного свойства (свойств) и также дозы/концентрации).

3.8.2.1.9.3 Ориентировочные диапазоны значений, предлагаемых для оценки воздействия однократной дозы, оказывающей значительное нелетальное токсическое воздействие, и применяемые к испытаниям на острую токсичность, приводятся в таблице 3.8.1.

Таблица 3.8.1: Ориентировочные диапазоны значений для оценки воздействия однократной дозы^a

Путь поступления в организм	Единицы	Ориентировочные диапазоны значений для:		
		Класс 1	Класс 2	Класс 3
Пероральный (крысы)	мг/кг веса тела	$C \leq 300$	$2\ 000 \geq C > 300$	Ориентировочные значения не применяются ^b
Дермальный (крысы или кролики)	мг/кг веса тела	$C \leq 1000$	$2\ 000 \geq C > 1000$	
При ингаляционном воздействии газа (крысы)	млн ⁻¹ V/4 ч	$C \leq 2500$	$20\ 000 \geq C > 2\ 500$	

		Ориентировочные диапазоны значений для:		
Путь поступления в организм	Единицы	Класс 1	Класс 2	Класс 3
При ингаляционном воздействии пара (крысы)	мг/л/4 ч	$C \leq 10$	$20 \geq C > 10$	
При ингаляционном воздействии пыли/тумана/дыма (крысы)	мг/л/4 ч	$C \leq 1,0$	$5,0 \geq C > 1,0$	

^a Ориентировочные значения и диапазоны, приведенные выше в таблице 3.8.1, предназначены только для ориентировки, т.е. для использования в качестве части подхода на основе совокупности данных и для содействия принятию решения в отношении классификации опасности. Они не призваны служить в качестве строго разделительных значений.

^b Ориентировочные значения не указаны, поскольку данная классификация основана главным образом на сведениях о воздействии на людей. Данные исследований воздействия на животных могут быть учтены при оценке всей совокупности данных.

3.8.2.1.9.4 Таким образом, существует возможность того, что конкретное свойство токсичности проявляется при дозе/концентрации ниже ориентировочного значения, т.е. < 2000 мг/кг веса тела при введении в желудок, однако характер воздействия может привести к решению о непроведении классификации опасности. И наоборот, конкретное проявление токсичности может при исследованиях на животных произойти при уровне выше ориентировочного значения, т.е. ≥ 2000 мг/кг веса тела при пероральном воздействии и, кроме того, при наличии дополнительной информации из других источников, например другие исследования однократного применения дозы или опыт воздействия на человека, что поддерживает вывод, согласно которому, исходя из совокупности данных, представляется разумным принять решение о классификации опасности вещества.

3.8.2.1.10 Другие сведения

3.8.2.1.10.1 Когда вещество характеризуется исключительно на основе использования данных по животным (типично для новых веществ, а также верно для многих существующих веществ), то процесс классификации опасности будет включать ссылку на ориентировочные значения дозы/концентрации в качестве одного из элементов, способствующих применению подхода на основе всей совокупности данных.

3.8.2.1.10.2 При наличии достоверных данных о воздействии на человека, говорящих о том, что токсическое воздействие на конкретный орган-мишень можно вполне надежно отнести за счет однократного воздействия какого-либо вещества, это вещество может быть подвергнуто классификации опасности. Положительные данные воздействия на человека, независимо от вероятной дозы, имеют доминирующее значение по сравнению с данными о воздействии на животных. Таким образом, если какое-либо химическое вещество не классифицируется из-за того, что наблюдавшаяся токсичность в отношении конкретного органа-мишени была сочтена не относящейся к воздействию на людей или незначительной, то в случае, если появятся данные о последующем воздействии на человека, показывающем токсическое воздействие на конкретный орган, то соответствующее вещество следует классифицировать.

3.8.2.1.10.3 Вещество, которое не испытывалось на предмет токсичности в отношении конкретного органа, может в некоторых случаях при необходимости быть классифицировано на основе проверенных данных о зависимости "структура-активность" и на экстраполировании на основе заключения экспертов относительно структурного аналога, ранее подвергнутого классификации опасности и при учете обоснованной аргументации и с рассмотрением других таких важных факторов, как формирование общезначимых метаболитов.

3.8.2.1.10.4 Отмечено, что концентрация насыщенного пара может быть использована в качестве дополнительного элемента в рамках некоторых регулирующих систем для обеспечения конкретной защиты здоровья человека и безопасности.

3.8.2.2 Вещества Класса 3

3.8.2.2.1 Критерии раздражения дыхательных путей

Критериями раздражения дыхательных путей для включения в Класс 3 являются следующие:

- a) раздражение дыхательных путей (характеризующееся локальным покраснением, отеком, зудом и/или болью), нарушающее респираторную функцию, с такими симптомами, как кашель, боль, удушье и затрудненное дыхание. Признается, что эта оценка основывается в первую очередь на данных исследований воздействия на людей;
- b) субъективные данные о воздействии на людей могут подкрепляться объективными данными о результатах измерений явного раздражения дыхательных путей (РДП) (например, электрофизиологические реакции, биомаркеры воспаления в жидкостях назального или бронхоальвеолярного лаважа);
- c) наблюдаемые у людей симптомы должны быть также типичными симптомами, которые проявились бы в подвергшейся воздействию группе, а не изолированной идиосинкразической реакцией, вызываемой только у людей с гиперчувствительными дыхательными путями. Неоднозначные данные, характеризующие симптомы просто как "раздражение", не должны указываться, поскольку этот термин обычно используется для описания широкого круга ощущений, включая, например, запах, неприятные вкусовые ощущения, ощущение щекотки и сухости, которые выходят за рамки данного параметра классификации;
- d) в настоящее время не имеется подтвержденных результатов испытаний на животных, специально предназначенных для определения РДП, однако полезная информация может быть получена в результате испытаний на ингаляционную токсичность при однократном и многократном воздействии. Например, результаты исследований на животных могут дать полезную информацию с точки зрения клинических признаков токсичности (одышка, ринит и т.д.) и гистопатологии (например, гиперемия, отек, микровоспаление, утолщение слизистой оболочки), которые являются обратимыми и могут отражать характерные клинические симптомы, описанные выше. Такие исследования на животных могут быть полезными как часть оценки веса данных;
- e) эта специальная классификация может проводиться только тогда, когда не наблюдаются более серьезные последствия для органов, в том числе для респираторной системы.

3.8.2.2.2 Критерии наркотического воздействия

Для целей включения в Класс 3 применяются следующие критерии наркотического воздействия:

- a) угнетение центральной нервной системы, включая последствия наркотического воздействия на людей, такие, как сонливость, помрачение сознания, снижение восприимчивости, утрата рефлексов, отсутствие координации и головокружение. Эти последствия могут также проявляться в виде сильной головной боли или тошноты и могут приводить к ухудшению способности к суждениям, головокружению, раздражительности, усталости, ослаблению памяти, нарушениям восприятия и координации, заторможенности реакции и сонливости;
- b) последствия наркотического воздействия, наблюдаемые в ходе исследований на животных, могут включать летаргию, отсутствие установочного рефлекса, утрату сознания и атаксию. Если эти последствия не носят транзитного характера, они должны рассматриваться на предмет отнесения к Классам 1 или 2.

3.8.3 Критерии классификации опасности для смесей

3.8.3.1 Смеси классифицируются с использованием тех же критериев, что и для веществ, или альтернативным образом, как это описано ниже. Как и вещества, смеси могут быть классифицированы по токсичности в отношении конкретного органа-мишени после однократного воздействия, многократного воздействия или воздействия обоих видов.

3.8.3.2 *Классификация опасности смесей при наличии данных о смеси в целом*

Когда имеются надежные и высококачественные данные о воздействии смесей на людей или полученные в ходе соответствующих исследований над подопытными животными, описание которых приводится в разделе о критериях для веществ, то тогда смесь может быть классифицирована на основе оценки совокупности данных. Следует проявлять осторожность при оценке данных о смесях, следя за тем, чтобы данные о дозе, продолжительности, наблюдении или анализе не приводили к получению неубедительных результатов.

3.8.3.3 *Классификация опасности смеси в продукции при отсутствии данных о смеси в целом: принципы интерполяции*

3.8.3.3.1 Если сама смесь не была испытана для определения ее токсичности для конкретного органа, но имеются достаточные данные как об отдельных ингредиентах, так и о схожих испытанных смесях для правильной оценки опасных свойств этой смеси, то эти данные могут быть использованы в соответствии со следующими принципами экстраполяции. Это позволяет обеспечить максимальное использование в процессе классификации опасности имеющихся данных для оценки опасных свойств смеси без проведения дополнительных испытаний на животных.

3.8.3.3.2 *Разбавление*

Если испытанная смесь получена в ходе разбавления с помощью разбавителя, который отнесен к равноценному или более низкому классу опасности по сравнению с наименее токсичным компонентом исходной смеси в продукции и который, как предполагается, не влияет на токсичность других компонентов, то новая разбавленная смесь может быть классифицирована как равноценная исходной испытанной смеси.

3.8.3.3.3 *Различия между партиями продукции*

Следует исходить из того, что токсичность испытанной партии смеси в основном равноценна токсичности другой неиспытанной партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие, изменяющее токсичность неиспытанной партии. В таких случаях требуется проводить новую классификацию.

3.8.3.3.4 *Концентрация высокотоксичных смесей*

Если в испытанной смеси, отнесенной к Классу 1, концентрация токсичного компонента возросла, то результирующую концентрированную смесь следует отнести к Классу 1 без проведения дополнительных испытаний.

3.8.3.3.5 *Интерполирование внутри одного класса токсичности*

В случае трех смесей (А, В и С) с идентичными ингредиентами, если смеси А и В были испытаны и относятся к одному и тому же классу токсичности и если неиспытанная смесь С состоит из таких же токсикологически активных ингредиентов, как и смеси А и В, но в концентрации промежуточной между концентрацией токсикологически активных ингредиентов смеси А и концентрации этих ингредиентов смеси В, то допускается, что смесь С можно классифицировать по тому же классу токсичности, как и смеси А и В.

3.8.3.3.6 *Существенно схожие смеси*

Если:

- a) имеются две смеси:
 - i) А + В;
 - ii) С + В;
- b) концентрация компонента В является в основном одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента А в смеси i) равна концентрации компонента С в смеси ii);
- d) данные о токсичности компонентов А и С имеются в наличии и в основном равноценны, т.е. они относятся к одному и тому же классу опасности и, как предполагается, не влияют на токсичность компонента В.

Если смесь i) или ii) уже классифицирована путем проведения испытаний, то другая смесь может быть отнесена к тому же классу опасности.

3.8.3.3.7 *Химическая продукция в аэрозольной упаковке*

Смесевая химическая продукция в аэрозольной упаковке может быть отнесена к тому же классу опасности, как и испытанная, смесевая продукция в другой упаковке для пероральной и кожной токсичности при условии, что добавленный пропеллент не воздействует на токсичность смеси при распылении. Классификацию аэрозольных смесей для ингаляционной токсичности следует рассматривать отдельно.

3.8.3.4 *Классификация опасности смесевой продукции, когда имеются данные по всем ингредиентам или лишь по некоторым ингредиентам смеси*

3.8.3.4.1 Когда отсутствуют надежные данные или данные испытаний по самой конкретной смеси, а принципы интерполирования не могут быть использованы для проведения классификации опасности, то тогда классификация смеси производится на основе классификации опасности веществ, являющихся ингредиентами. В этом случае смесь классифицируется как токсикант для конкретного органа (указывается конкретный орган) после однократного воздействия, многократного воздействия или воздействия обоих видов, когда по крайней мере один ингредиент был отнесен к Классу 1 или 2 токсичности для конкретного органа и присутствует на или выше соответствующего уровня

порогового значения/предельного значения концентрации, упомянутого ниже в таблице 3.8.2, для Классов 1 и 2 соответственно.

Таблица 3.8.2: Пороговые значения/предельные значения концентрации ингредиентов смеси, отнесенные к классу токсичных для конкретных органов-мишеней веществ, являющиеся основанием для включения в Классы 1 и 2^a

Ингредиент классифицирован как:	Пороговые значения/предельные значения концентрации, определяющие отнесение смеси к:	
	Классу 1	Классу 2
Класс 1 Токсикант определенного органа-мишени	≥ 1,0% (примечание 1)	1,0 ≤ компонент < 10% (примечание 3)
	≥ 10% (примечание 2)	
Класс 2 Токсикант определенного органа-мишени	-	≥ 1,0% (примечание 4)
		≥ 10% (примечание 5)

^a Эта компромиссная схема классификации включает учет различий в практике информирования об опасности в действующих системах. Ожидается, что число затронутых смесей окажется небольшим; различия будут ограничены предупредительной маркировкой; и положение изменится со временем в направлении более согласованного подхода.

ПРИМЕЧАНИЕ 1: Если токсикант конкретного органа-мишени Классы 1 присутствует в смеси в качестве компонента при концентрации от 0,1% до 10%, то любой надзорный орган должен требовать предоставления информации в ПБ на данный вид продукции. Однако факультативным вариантом может быть применение предупредительной маркировки. Некоторые организации предпочтут использовать маркировку в тех случаях, когда ингредиент присутствует в смеси при концентрации от 0,1% до 10%, в то время как другие организации обычно не будут требовать в этом случае обязательной маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 2: Если токсикант конкретного органа-мишени Классы 1 присутствует в смеси в качестве компонента при концентрации ≥ 10%, то в целом предполагается использование и ПБ, и маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 3: Если токсикант конкретного органа-мишени Классы 1 присутствует в смеси в качестве компонента при концентрации от 1,0% до 10%, то некоторые организации классифицируют эту смесь в качестве системного токсиканта определенного органа человека Классы 2, в то время как другие организации могут и не поступать таким образом.

ПРИМЕЧАНИЕ 4: Если токсикант конкретного органа-мишени человека Классы 2 присутствует в смеси в качестве компонента при концентрации от 1,0% до 10%, то любая регулирующая организация будет требовать представления информации в ПБ по этому продукту. Однако факультативным вариантом было бы применение предупредительной маркировки. Некоторые организации предпочтут использовать маркировку, когда ингредиент присутствует в смеси в концентрации от 1,0% до 10%, тогда как другие организации обычно не будут в этом случае требовать применения маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 5: Если токсикант конкретного органа-мишени Классы 2 присутствует в смеси в виде компонента в концентрации ≥ 10%, то предполагается использование и ПБ, и маркировки.

3.8.3.4.2 Эти пороговые значения и основанную на них классификацию следует применять в равной степени и соответствующим образом для токсикантов определенного органа как при однократной дозе, так и при многократных дозах.

3.8.3.4.3 Смеси следует независимым образом относить к классам опасности либо при однократном воздействии, либо при многократном или же к обоим.

3.8.3.4.4 Следует уделять особое внимание учету потенциальной возможности синергетического взаимодействия в случае присутствия нескольких токсикантов, оказывающих воздействие более чем на одну систему органов, поскольку некоторые вещества могут оказывать токсическое воздействие на определенный орган при концентрации < 1%, когда данные о других компонентах смеси говорят о потенциале их токсикологического воздействия.

3.8.3.4.5 При экстраполировании токсичности смеси, содержащей ингредиенты Класса 3, следует проявлять осторожность. Предлагается пороговое значение/предельное значение концентрации, равное 20%; однако следует признать, что пороговое значение/предельное значение концентрации может быть более высоким или низким в зависимости от ингредиентов Класса 3 и что некоторые последствия, такие как раздражение дыхательных путей, могут не возникать при концентрации, которая ниже определенного значения, в то время как другие последствия, например последствия наркотического воздействия, могут возникать при значениях ниже 20%. Необходимо проведение экспертной оценки. Раздражение дыхательных путей и наркотическое воздействие должны оцениваться отдельно в соответствии с критериями, изложенными в 3.8.2.2. При проведении классификации этих опасностей опасность каждого ингредиента должна рассматриваться как дополнительная, если отсутствуют фактические свидетельства того, что их воздействие не является дополняющим.

3.8.4 Информирование об опасности

3.8.4.1 Сведения общего и конкретного характера относительно требований, предъявляемых к маркировке, приводятся в разделе *Информирование об опасности: маркировка* (Глава 1.4). В Приложении 2 содержатся резюмирующие таблицы по классификации опасности и маркировке. Приложение 3 содержит примеры мер предосторожности и пиктограмм, которые могут быть использованы в тех случаях, когда это разрешается компетентной организацией.

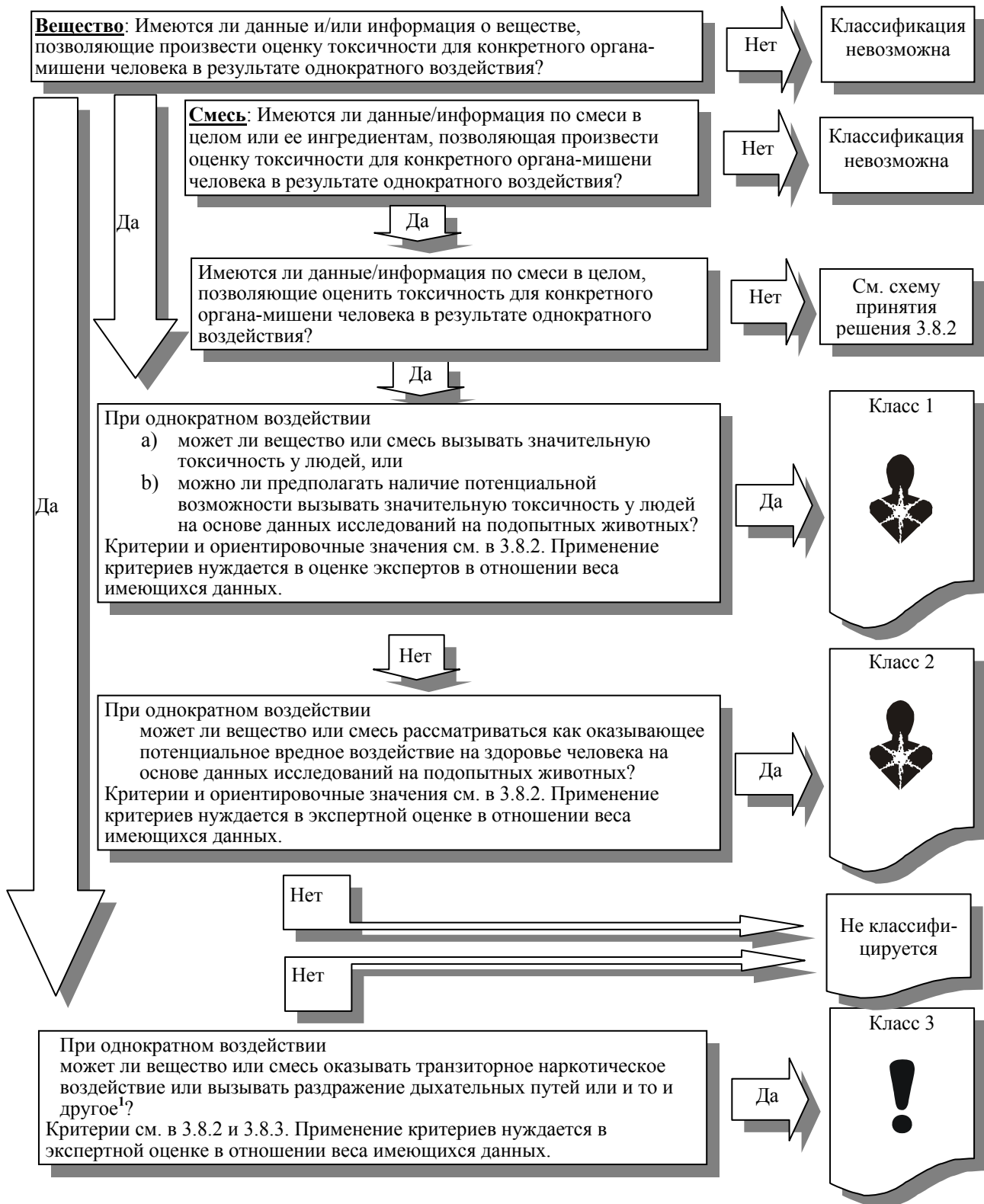
Таблица 3.8.3: Элементы маркировки химической продукции, обладающей токсичностью, для конкретного органа-мишени человека при однократном воздействии

	Класс 1	Класс 2	Класс 3
Символ	Опасность для здоровья	Опасность для здоровья	Восклицательный знак
Сигнальное слово	Опасно	Осторожно	Осторожно
Краткая характеристика опасности	Наносит ущерб органам (указать все затрагиваемые органы, если это известно, или указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что другие пути воздействия не являются опасными)	Может наносить ущерб органам (указать все затрагиваемые органы, если таковые известны, или указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что другие пути воздействия не наносят ущерб)	Может вызвать раздражение дыхательных путей или Может вызвать сонливость и головокружение

3.8.5 Схема принятия решения при классификации химической продукции, обладающей токсичностью, для конкретного органа-мишени человека при однократном воздействии

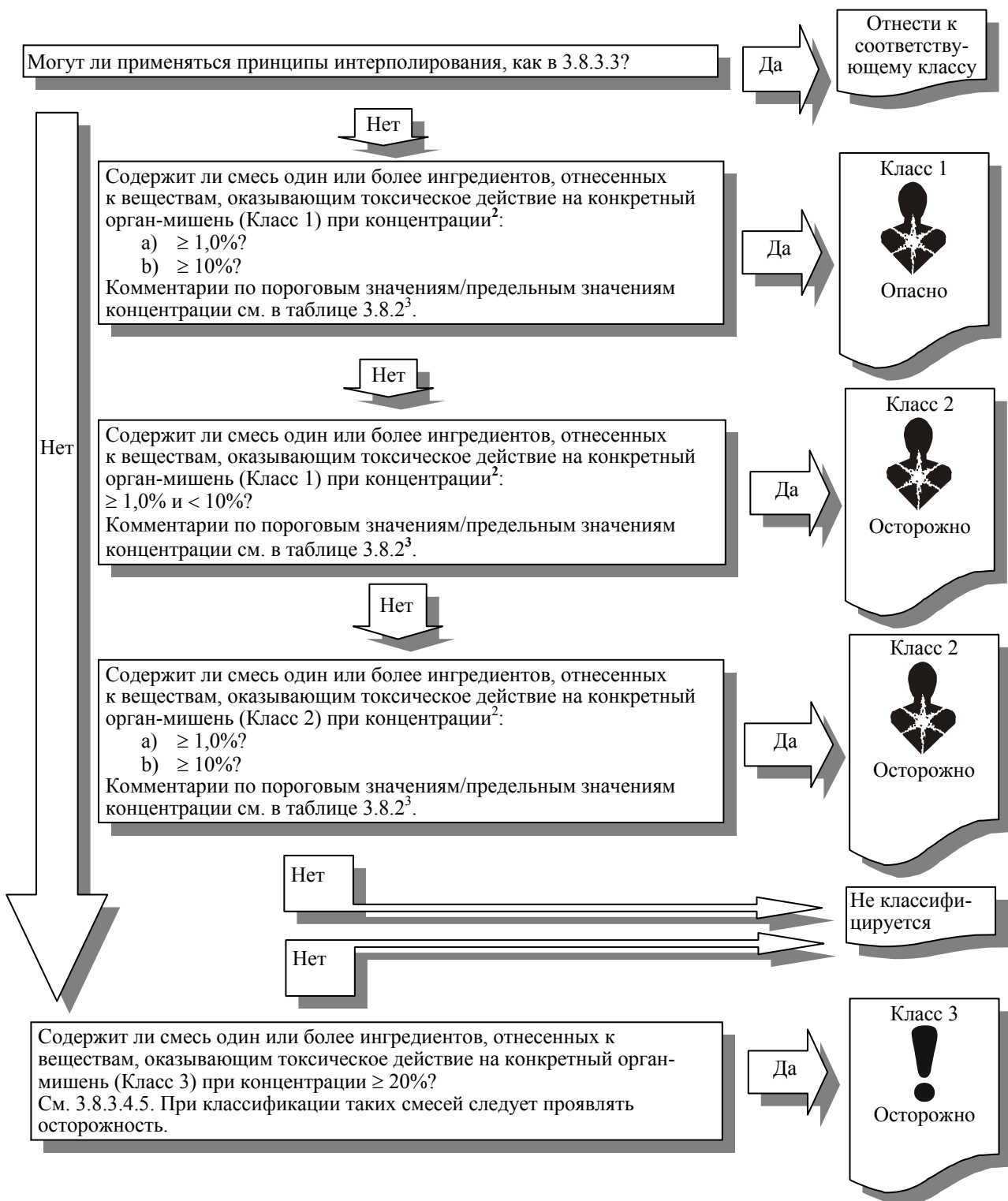
Приводимая ниже схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации опасности, а приводится здесь в качестве дополнительного руководства. Лицу, ответственному за проведение классификации опасности, настоятельно рекомендуется изучить приведенные выше критерии и использовать их при реализации схемы принятия решения.

3.8.5.1 *Схема принятия решения 3.8.1*



¹ Классификация по Классу 3 производится лишь в том случае, когда классификация по Классу 1 и Классу 2 (на основе более серьезного респираторного воздействия или наркотического воздействия) не может быть гарантирована. См. 3.8.2.2.1 e) (респираторное воздействие) и 3.8.2.2.2 b) (наркотическое воздействие).

3.8.5.2 *Схема принятия решения 3.8.2*



² См. 3.8.2 этой Главы и "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 Главы 1.3.

³ Пояснение и рекомендации по применению см. в 3.8.3.4 и в таблице 3.8.2.

ГЛАВА 3.9

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, ПОРАЖАЮЩАЯ ОТДЕЛЬНЫЕ ОРГАНЫ-МИШЕНИ В РЕЗУЛЬТАТЕ МНОГОКРАТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

3.9.1 Определения и сведения общего характера

3.9.1.1 Цель настоящей Главы состоит в обеспечении средств классификации опасности веществ и смесей, оказывающих токсическое воздействие на конкретные органы-мишени человека в результате многократного воздействия. Рассматриваются все существенные воздействия на здоровье, которые может нарушить функции, как обратимо, так и необратимо, немедленно и/или по прошествии определенного времени.

3.9.1.2 Классификация определяет вещество или смесь как токсикант для конкретного органа-мишени и в качестве такового могущего представлять потенциальную опасность и вызывать вредные последствия у людей, подвергшихся его воздействию.

3.9.1.3 Классификация зависит от наличия надежных данных о том, что неоднократное воздействие вещества или смеси приводит к постоянному и идентифицируемому токсическому воздействию на людей или на подопытных животных, токсикологически значимым изменениям, которые оказывают воздействие на функцию или морфологию ткани/органа или вызывают серьезные изменения в биохимическом составе или гематологии организма, и что эти изменения имеют отношение к здоровью человека. Отмечено, что данные, относящиеся к здоровью человека, будут являться главным источником доказательств для этого вида опасности.

3.9.1.4 При оценке следует учитывать не только значительные изменения в одном из органов или биологической системе, но также и общие изменения более серьезного характера, связанные с рядом органов.

3.9.1.5 Избирательная токсичность для конкретного органа-мишени человека может поступать по различным путям воздействия на организм, например в первую очередь при пероральном воздействии, при попадании на кожу или при ингаляционном пути поступления химической продукции.

3.9.1.6 Нелетальные токсические последствия, наблюдаемые после однократного воздействия, классифицированы в СГС как *Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени при однократном воздействии* (Глава 3.8) и исключены из данной Главы. Другие специфические токсические воздействия, такие как острая токсичность, серьезные повреждения глаз/раздражение глаз и разъедание/раздражение кожи, кожная и респираторная сенсibilизация, канцерогенность, мутагенность зародышевых клеток, репродуктивная токсичность и токсичность при аспирации, оцениваются отдельно в СГС и, соответственно, не включены в данный раздел.

3.9.2 Критерии классификации опасности для веществ

3.9.2.1 Вещества классифицируются в качестве токсикантов для конкретного органа-мишени решением экспертов на основании веса элементов имеющейся информации, включая использование рекомендованных ориентировочных величин, в которых учитываются продолжительность воздействия и доза/концентрация, которые приводят к соответствующему воздействию (последствиям) (см. 3.9.2.9) и относятся к одному из двух классов в зависимости от характера и серьезности наблюдаемого воздействия (последствий).

Рисунок 3.9.1: Классы опасности для избирательной токсичности, поражающей конкретный орган-мишень при многократном воздействии

<p><u>КЛАСС 1:</u></p>	<p>Вещества, вызывающие значительную токсичность у людей или в отношении которых можно на основе данных исследований на подопытных животных считать, что они располагают потенциалом <u>вызывать значительную токсичность у людей</u> при многократном воздействии</p> <p>Отнесение химической продукции к Классу 1 производится на основе:</p> <ul style="list-style-type: none">a) надежных и высококачественных данных по результатам исследования пациентов или эпидемиологических исследований; илиb) наблюдений по результатам соответствующих исследований на подопытных животных, в ходе которых при в целом низких концентрациях воздействия возникало значительное и/или острое токсическое воздействие, влияющее на здоровье человека. Ниже приводятся ориентировочные значения дозы/концентрации (см. 3.9.2.9) для использования в рамках оценки совокупности данных.
<p><u>КЛАСС 2:</u></p>	<p>Химическая продукция, которая на основе данных исследований на подопытных животных может рассматриваться в качестве потенциально опасной для здоровья человека при многократном воздействии</p> <p>Отнесение химической продукции к Классу 2 производится на основе наблюдений в рамках соответствующих исследований на подопытных животных, в ходе которых при в целом умеренных концентрациях воздействия наблюдались значимые токсические эффекты, влияющие на здоровье человека. Ниже (см. 3.9.2.9) приводятся ориентировочные значения дозы/концентрации, способствующие проведению классификации опасности.</p> <p>В исключительных случаях данные воздействия на человека могут также использоваться для отнесения химической продукции к Классу 2 (см. 3.9.2.6).</p> <p><i>ПРИМЕЧАНИЕ:</i> В отношении обоих классов может быть определена конкретная объектная система/орган, в первую очередь связанная с классифицируемой продукцией, или же может быть определено соответствующее вещество, выступающее в качестве общего токсиканта. Следует предпринять попытки для выявления главного объектного органа/системы токсичности и произвести для этой цели классификацию, например гепатотоксиканты, нейротоксиканты. Следует тщательно оценивать данные и при возможности не включать вторичные последствия, например гепатотоксикант может вызывать вторичные последствия в нервной или желудочно-кишечной системе.</p>

3.9.2.2 Следует выявлять соответствующий путь воздействия, через который классифицируемое вещество наносит ущерб.

3.9.2.3 Классификация производится на основании экспертного заключения, на основе веса всех элементов данных, включая приводимые ниже рекомендации по применению.

3.9.2.4 Совокупность всех данных, включая наблюдение над пациентами, эпидемиологию и исследования, проводившиеся на подопытных животных, используется для выявления токсического воздействия на конкретный орган-мишень, заслуживающий классификации опасности. Для этого используется значительный объем собранных в течение ряда лет данных промышленной

токсикологии. Оценку следует основывать на всех имеющихся данных, включая опубликованные экспертные исследования и дополнительные данные, приемлемые для регулирующих учреждений.

3.9.2.5 Информация, требующаяся для оценки токсического воздействия на конкретный орган-мишень, поступает по результатам наблюдений за многократным воздействием на людей, например воздействие дома, на рабочем месте или в условиях окружающей среды, или же по результатам исследований на подопытных животных. Стандартные исследования на крысах или мышах, обеспечивающие такую информацию, проводятся в течение 28, 90 дней или в течение всего срока жизни (до 2 лет) и включают гематологические, клинические и химические и детальные макроскопические и микроскопические исследования, дающие возможность определить токсическое воздействие на ткани/органы-мишени. Могут также быть использованы данные исследований применения многократных доз на других видах. Другие исследования многократного воздействия, например на канцерогенность, нейротоксичность или репродуктивную токсичность, могут также дать информацию о токсичности для конкретных органов-мишеней, которая может быть использована для оценки классификации опасности.

3.9.2.6 В исключительных случаях, основываясь на суждении экспертов, может оказаться целесообразным относить некоторые вещества, по которым имеются данные о существовании токсичности для органов-мишеней, к Классу 2: а) когда вес данных по воздействию на человека не является достаточно убедительным, чтобы требовать отнесения к Классу 1, и/или б) на основе характера и серьезности последствий. Уровни дозы/концентрации у людей не следует учитывать в классификации опасности, и любые имеющиеся данные исследований на животных должны находиться в соответствии с отнесением к Классу 2. Другими словами, если имеются также данные по животным относительно вещества, которые требуют отнесения к Классу 1, то вещество следует отнести к Классу 1.

3.9.2.7 *Последствия, учитываемые при проведении классификации опасности*

3.9.2.7.1 Надежные данные, связанные с многократным воздействием вещества с постоянным и идентифицируемым токсическим воздействием, учитываются как подтверждающие классификацию.

3.9.2.7.2 Отмечено, что информация о воздействии или об отдельных случаях, связанных с человеком, обычно является единственным элементом докладов о вредных для здоровья последствиях; в этих докладах зачастую отмечается неопределенность относительно условий воздействия, и они не могут дать детализированную научную информацию, которая может быть получена в результате правильно проведенных исследований на подопытных животных.

3.9.2.7.3 Данные соответствующих исследований на подопытных животных могут предоставить значительно более подробную информацию в форме клинических наблюдений, данных о гематологии, клиническом химическом составе, макроскопических и микроскопических патологических исследованиях – и все это зачастую может говорить о наличии опасности, которая хотя и не угрожает жизни, но может приводить к функциональным расстройствам. Соответственно, вся имеющаяся информация, относящаяся к здоровью человека, должна учитываться в процессе классификации опасности. Ниже приводятся примеры соответствующих токсических эффектов у людей и/или у животных:

- а) заболеваемость или смертность в результате многократного или длительного воздействия. Заболеваемость или смертность могут являться результатом многократного воздействия даже при относительно низких дозах/концентрациях вследствие биоаккумуляции вещества или его метаболитов или вследствие нарушения процессов детоксификации организма в результате многократного воздействия;

- b) серьезные функциональные расстройства в центральной или периферической нервной системах и других системах органов, включая депрессию центральной нервной системы и воздействие на органы чувств (например, зрение, слух и обоняние);
- c) любые устойчивые и значительные негативные изменения клинического биохимического состава, гематологии или состава мочи;
- d) серьезное повреждение органов, которое может быть отмечено при вскрытии и/или впоследствии обнаружено или подтверждено при микроскопическом исследовании;
- e) многоочаговый или диффузный некроз, фиброз или образование гранулемы в жизненно важных органах, обладающих регенеративной способностью;
- f) морфологические изменения, потенциально являющиеся обратимыми, но явно свидетельствующие о выраженной дисфункции органа (например, серьезные жировые изменения в печени);
- g) свидетельство ярко выраженной гибели клеток (включая дегенерацию клеток и уменьшение количества клеток) в жизненно важных органах, не способных к регенерации.

3.9.2.8 *Воздействия, не рассматриваемые в качестве подтверждающих классификацию*

Отмечено, что некоторые последствия могут рассматриваться как не оправдывающие классификацию. Ниже приводятся примеры таких последствий у людей и/или у животных:

- a) клинические наблюдения или небольшие изменения в весе тела, потребление пищи или воды, которые могут иметь значимость с токсикологической точки зрения, но которые сами по себе не указывают на "значительную" токсичность;
- b) небольшие изменения в клинической биохимии, гематологии или содержании мочи и/или проходящие последствия, когда такие изменения или последствия имеют сомнительное или минимальное токсикологическое значение;
- c) изменения в весе органов, не свидетельствующие о дисфункции органа;
- d) адаптивная реакция, не имеющая токсикологическую коннотацию;
- e) вызванные веществами, присущие конкретному виду механизмы проявления токсичности, т.е. демонстрирующиеся с достаточной определенностью как не относящиеся к здоровью человека, не должны оправдывать классификацию.

3.9.2.9 *Ориентировочные значения, призванные способствовать классификации опасности на основе результатов, полученных в ходе исследований на подопытных животных*

3.9.2.9.1 В исследованиях, проводившихся на подопытных животных, уделение главного внимания лишь наблюдению последствий без учета длительности экспериментального воздействия и дозы/концентрации, не учитывалась фундаментальная концепция токсикологии, т.е. что все вещества являются потенциально токсичными и собственно токсичность определяется функцией дозы/концентрации и продолжительностью воздействия. Во многих исследованиях, проводившихся на подопытных животных, применялись руководящие принципы проведения испытаний, в которых использовалось верхнее предельное значение дозы.

3.9.2.9.2 Для облегчения принятия решения о том, следует ли классифицировать какое-либо вещество или нет и к какому классу его следует отнести (Класс 1 или Класс 2), в таблице 3.9.1 приводятся "ориентировочные значения" дозы/концентрации для рассмотрения дозы/концентрации, которая, как было продемонстрировано, оказывает значительное воздействие на здоровье. Главным аргументом в пользу установления таких ориентировочных значений является то, что все химические вещества являются потенциально токсичными и что должна существовать разумная доза/концентрация, выше которой признается степень токсического воздействия. Также исследования с многократным воздействием дозы, проводившиеся над подопытными животными, предназначены для достижения токсичности при наивысшей дозе, использовавшейся для оптимизации целей испытания, и, таким образом, большинство исследований покажет определенное токсическое воздействие, по крайней мере, при такой наивысшей дозе. Поэтому предстоит решить, не только какое воздействие было произведено, но также и при какой дозе/концентрации оно было получено и насколько эта доза соответствует уровню воздействия на человека.

3.9.2.9.3 Таким образом, когда в исследованиях на животных наблюдаются значительные токсические последствия, это будет означать необходимость классификации опасности такого вещества; учет продолжительности экспериментального воздействия и дозы/концентрации, при которых наблюдались такие последствия в сопоставлении с предложенными ориентировочными величинами, может предоставить полезную информацию, которая поможет оценить потребность в классификации опасности (поскольку токсическое воздействие является следствием опасных свойств и также продолжительности воздействия и дозы/концентрации).

3.9.2.9.4 На принятие решения о классификации опасности в целом может оказать воздействие ссылка на ориентировочные значения дозы/концентрации, при которых или ниже наблюдались токсические эффекты.

3.9.2.9.5 Предложенные ориентировочные значения в основном относятся к последствиям, наблюдавшимся в стандартном 90-дневном исследовании токсичности, проводившемся на крысах. Они могут быть использованы в качестве основы для экстраполяции эквивалентных ориентировочных значений для исследований токсичности большей или меньшей продолжительности с использованием временной экстраполяции дозы/времени воздействия, аналогичной правилу Хабера при ингаляционном воздействии, которая в своей основе устанавливает, что эффективная доза является прямо пропорциональной воздействующей концентрации и продолжительности воздействия. Оценку следует проводить в каждом конкретном случае; например, для 28-дневного исследования приводимые ниже ориентировочные значения будут увеличены в три раза.

3.9.2.9.6 Таким образом, отнесение к Классу 1 будет оправдано, если токсическое воздействие, наблюдавшееся в ходе 90-дневного исследования при многократной дозе на подопытных животных, происходит при (предложенных) ориентировочных значениях или ниже таковых, которые указаны в таблице 3.9.1:

Таблица 3.9.1: Ориентировочные значения, применяемые при отнесении к Классу опасности 1

Путь воздействия на организм	Единицы	Ориентировочные значения (доза/концентрация)
Пероральный (крысы)	мг/кг вт/с	≤ 10
При попадании на кожу (крысы или кролики)	мг/кг вт/с	≤ 20
При ингаляционном воздействии газа (крысы)	млн. ⁻¹ V/6 ч/с	≤ 50
При ингаляционном воздействии пара (крысы)	мг/литр/6 ч/с	$\leq 0,2$
При ингаляционном воздействии пыли/тумана/дыма (крысы)	мг/литр/6 ч/с	$\leq 0,02$

Примечание: "вт" = "вес тела", "ч" = "час" и "с" = "сутки".

3.9.2.9.7 Отнесение продукции к Классу 2 оправдано, когда значительное токсическое воздействие наблюдается при 90-дневном исследовании с многократной дозой, проводимом на подопытных животных, и происходит при (предложенном) ориентировочном значении в диапазоне, указанном в таблице 3.9.2:

Таблица 3.9.2: Ориентировочные значения, применяемые при отнесении к Классу опасности 2

Путь воздействия на организм	Единицы	Диапазон ориентировочных значений (доза/концентрация)
Пероральный (крысы)	мг/кг вт/с	$10 < C \leq 100$
При попадании на кожу (крысы или кролики)	мг/кг вт/с	$20 < C \leq 200$
При ингаляционном воздействии газа (крысы)	млн. ⁻¹ V/6 ч/с	$50 < C \leq 250$
При ингаляционном воздействии пара (крысы)	мг/литр/6 ч/с	$0,2 < C \leq 1,0$
При ингаляционном воздействии пыли/тумана/дыма (крысы)	мг/литр/6 ч/с	$0,02 < C \leq 0,2$

Примечание: "вт" = "вес тела", "ч" = "час" и "сут" = "сутки".

3.9.2.9.8 Ориентировочные значения и диапазоны, упомянутые в 3.9.2.9.6 и 3.9.2.9.7, призваны служить лишь для ориентации, т.е. использоваться в качестве части подхода на основе совокупности информации и способствовать принятию решения относительно классификации опасности. Они не предназначены для того, чтобы служить для строгого разграничения.

3.9.2.9.9 Таким образом, существует возможность того, что конкретный профиль токсичности будет проявляться в ходе испытаний на животных с использованием многократной дозы при дозе/концентрации ниже ориентировочного значения, например < 100 мг/кг вт/сут при введении в желудок, однако характер последствий, например нефротоксичность, будет проявляться только у самцов крыс одного конкретного штамма, характерного своей восприимчивостью к такому воздействию, что может в результате приводить к принятию решения о непроведении классификации опасности. И наоборот, в ходе исследований на животных может быть выявлен особый профиль токсичности, возникающий на уровне выше ориентировочного значения, т.е. ≥ 100 мг/кг вт/сут при введении в желудок, и, кроме того, существует дополнительная информация из других источников, например другие исследования о долгосрочном воздействии или об опыте воздействия на людей,

которые поддерживают вывод о том, что, учитывая совокупность имеющейся информации, разумным было бы принятие решения о проведении классификации опасности.

3.9.2.10 Другие соображения

3.9.2.10.1 Когда вещество характеризуется лишь данными, полученными на животных (типично для новых веществ, но также верно и для многих существующих веществ), то процесс классификации опасности будет включать ссылки на ориентировочные значения дозы/концентрации в качестве одного из элементов, способствующих применению подхода оценки веса имеющихся данных.

3.9.2.10.2 Вещество может быть классифицировано, когда имеются хорошо обоснованные данные о воздействии на человека, показывающие избирательное токсическое воздействие на конкретный орган-мишень, которое вполне надежно может быть отнесено за счет многократного или продолжительного воздействия вещества. Положительные данные о воздействии на человека, независимо от вероятной дозы, имеют главенствующее значение по сравнению с данными о воздействии животных. Таким образом, если вещество не классифицировано, поскольку не было установлено избирательной токсичности для конкретного органа-мишени на уровне или ниже уровня предложенного ориентировочного значения дозы/концентрации для испытаний на животных, и последующие данные о воздействии на человека показали наличие избирательного токсического воздействия на конкретный орган-мишень, то данное вещество подлежит классификации опасности.

3.9.2.10.3 Вещество, которое не было испытано на избирательную токсичность для конкретного органа-мишени, в некоторых случаях может, при необходимости, быть классифицировано на основе данных о проверенной зависимости "структура–активность" и экстраполяции заключения экспертов о структурном аналоге, который ранее был классифицирован, и если это экстраполирование имеет серьезное подтверждение другими такими важными факторами, как значительное формирование общих метаболитов.

3.9.2.10.4 Отмечено, что концентрация насыщенного пара может быть использована в качестве дополнительного элемента в рамках некоторых регулирующих систем для обеспечения конкретной защиты здоровья и обеспечения его безопасности.

3.9.3 Критерии классификации опасности для смесей

3.9.3.1 Смеси классифицируются с использованием таких же критериев, как и для веществ, или альтернативным образом в соответствии с приводимым ниже описанием. Как и вещества, смеси могут быть классифицированы на токсичность для объектного органа после однократного воздействия, многократного воздействия, или того и другого.

3.9.3.2 *Классификация опасности смеси в целом, когда имеются данные о смеси в целом*

Когда по смеси имеются надежные и высококачественные данные относительно воздействия на человека или соответствующих исследований на подопытных животных, о чем говорится в разделе о критериях для веществ, то смесь может быть классифицирована на основе весов элементов всей совокупности данных. Следует проявлять осторожность при оценке данных о смесях, чтобы данные о дозе, продолжительности наблюдения или анализе не привели к получению непоследовательных результатов.

3.9.3.3 *Классификация опасности смесей при отсутствии данных о смеси в целом: принципы интерполяции*

3.9.3.3.1 Если сама смесь не была испытана для определения ее токсичности для объектного органа, но имеются достаточные данные как об отдельных ингредиентах, так и о схожих испытанных

смесях для правильной оценки опасных свойств смесей, то эти данные следует использовать в соответствии со следующими принятыми принципами интерполирования. Это позволяет обеспечить максимальное использование в процессе классификации опасных имеющихся данных для оценки опасных свойств смесей без проведения дополнительных испытаний на животных.

3.9.3.3.2 *Разбавление*

Если испытанная смесь получена в ходе разбавления с помощью разбавителя, который отнесен к равноценному или более низкому классу токсичности самого наименее токсичного ингредиента, то новая разбавленная смесь может быть классифицирована как равноценная исходной испытанной смеси.

3.9.3.3.3 *Различия между партиями продукции*

Следует исходить из того, что токсичность испытанной партии смеси в основном равноценна токсичности другой партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие, изменяющее токсичность неиспытанной партии. В таком случае необходимо проводить новую классификацию.

3.9.3.3.4 *Концентрация высокотоксичных смесей*

Если в испытанной смеси, отнесенной к Классу 1, увеличена концентрация токсичного ингредиента, то данную смесь следует относить к Классу 1 без проведения дополнительных испытаний.

3.9.3.3.5 *Интерполирование внутри одного класса токсичности*

В случае трех смесей (А, В и С) с идентичными ингредиентами, если смеси А и В были испытаны и относятся к одному и тому же классу токсичности и если неиспытанная смесь С состоит из таких же токсикологически активных ингредиентов, как и смеси А и В, но в концентрации, промежуточной между концентрацией токсикологически активных ингредиентов смеси А и концентрацией этих ингредиентов в смеси В, то смесь С предположительно можно классифицировать по тому же классу токсичности, как и смеси А и В

3.9.3.3.6 *Схожие в значительной мере смеси*

Если:

- a) имеются две смеси i) А + В;
 ii) С + В;
- b) концентрация компонента В является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента А в смеси i) равна концентрации компонента С в смеси ii);
- d) данные, касающиеся токсичности смеси А и С, имеются в наличии и равноценны, т.е. эти два компонента относятся в одному и тому же классу опасности и, как предполагается, не влияют на токсичность компонента В.

Если смесь i) или ii) уже классифицирована путем проведения испытаний, то другая смесь может быть отнесена к тому же классу опасности

3.9.3.3.7 *Аэрозоли*

Смесь в форме аэрозоли может быть отнесена к тому же классу опасности при пероральном или дермальном путях поступления, что и испытанная смесь в неаэрозольной форме, при условии что добавленный пропеллент не оказывает воздействия на токсичность продукции при ее распылении. Классификацию смеси в аэрозольной форме по ингаляционной токсичности следует проводить отдельно.

3.9.3.4 *Классификация опасности смесей при наличии данных по всем ингредиентам или лишь по некоторым ингредиентам смеси*

3.9.3.4.1 Когда отсутствуют надежная информация или данные испытаний по конкретной смеси, а принципы интерполирования не могут быть использованы для проведения классификации опасности, то классификация смеси основывается на классификации опасности ингредиентов смеси. В этом случае смесь классифицируется в качестве избирательного токсиканта для органа-мишени (указывается конкретный орган) после однократного воздействия, многократного воздействия, или в обоих случаях, когда по крайней мере один из ингредиентов отнесен к Классу 1 или Классу 2 избирательного токсиканта для органа-мишени и присутствует на уровне или выше соответствующего порогового значения/предельного значения концентрации, как указывается в таблице 3.9.3 соответственно для Классов 1 и 2.

Таблица 3.9.3: Пороговые значения/предельные концентрации компонентов смеси, классифицированной в качестве избирательного токсиканта для органа-мишени, обуславливающие класс опасности при классификации смеси^a

Ингредиент классифицирован как:	Пороговые значения/предельные значения концентрации, определяющие классификацию смеси как:	
	Класс 1	Класс 2
Класс 1 Избирательный токсикант для органа-мишени	$\geq 1,0\%$ (примечание 1)	$1,0 \leq \text{компонент} < 10\%$ (примечание 3)
	$\geq 10\%$ (примечание 2)	$1,0 \leq \text{компонент} < 10\%$ (примечание 3)
Класс 2 Избирательный токсикант для органа-мишени		$\geq 1,0\%$ (примечание 4)
		$\geq 10\%$ (примечание 5)

^a Данная компромиссная схема классификации включает учет различий в практике информирования об опасности в действующих системах. Ожидается, что число рассматриваемых смесей окажется незначительным; различия будут ограничиваться предупредительной маркировкой; со временем ситуация изменится в направлении более согласованного подхода.

ПРИМЕЧАНИЕ 1: Если в смеси присутствует избирательный токсикант для органа-мишени Класса 1 в качестве компонента при концентрации от 1,0% до 10%, то любые надзорные органы будут требовать представления информации в ПБ для такого продукта. Однако предупреждающая маркировка будет являться факультативной. Некоторые организации предпочитают использовать маркировку, если компонент присутствует в смеси от 1,0% до 10%, тогда как другие обычно не будут требовать в таком случае использования маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 2: Если в смеси присутствует в качестве компонента избирательный токсикант для органа-мишени, принадлежащий к Классу 1, в концентрации $\geq 10\%$, то обычно ожидается применение как ПБ, так и маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 3: Если в смеси присутствует в качестве ингредиента избирательный токсикант для органа-мишени, принадлежащий к Классу 1, в концентрации от 1,0% до 10%, то некоторые организации классифицируют эту смесь как избирательный токсикант органа-мишени Класса 2, в то время как другие этого не делают.

ПРИМЕЧАНИЕ 4: Если в смеси присутствует в качестве компонента избирательный токсикант для органа-мишени, принадлежащий к Классу 2, в концентрации от 1,0% до 10%, то каждая регулирующая организация будет требовать предоставления информации в ПБ для данного продукта. Однако предупредительная маркировка может быть факультативной. Некоторые организации могут использовать маркировку, когда компонент присутствует в смеси на уровне от 1,0% до 10%, в то время как другие обычно не будут в этом случае требовать применения маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 5: Если в смеси присутствует в качестве компонента избирательный токсикант для органа-мишени, принадлежащий к Классу 2, в концентрации $\geq 10\%$, то обычно ожидается применение как ПБ, так и маркировки.

3.9.3.4.2 Эти пороговые значения и последующую классификацию следует применять в равной мере и, соответственно, как при однократных, так и при многократных дозах токсикантов органа-мишени.

3.9.3.4.3 Смеси следует классифицировать отдельно по токсичности либо для однократного или многократного воздействия или для обоих типов воздействия.

3.9.3.4.4 При наличии сочетания токсикантов, затрагивающих более чем одну систему органов, следует уделять особое внимание синергетическому взаимодействию или потенциальному воздействию, поскольку некоторые вещества могут вызывать токсичность органа-мишени при концентрации $< 1\%$, когда известно, что другие компоненты смеси располагают потенциалом оказания токсического воздействия.

3.9.4 Информирование об опасности

Общие и конкретные сведения, касающиеся требований, предъявляемых к маркировке, приводятся в разделе *Информирование об опасности: маркировка* (Глава 1.4). В Приложении 2 содержатся резюмирующие таблицы по классификации опасности и маркировке. Приложение 3 содержит примеры мер предосторожности и пиктограмм, которые могут быть использованы, когда это допускается компетентной организацией.

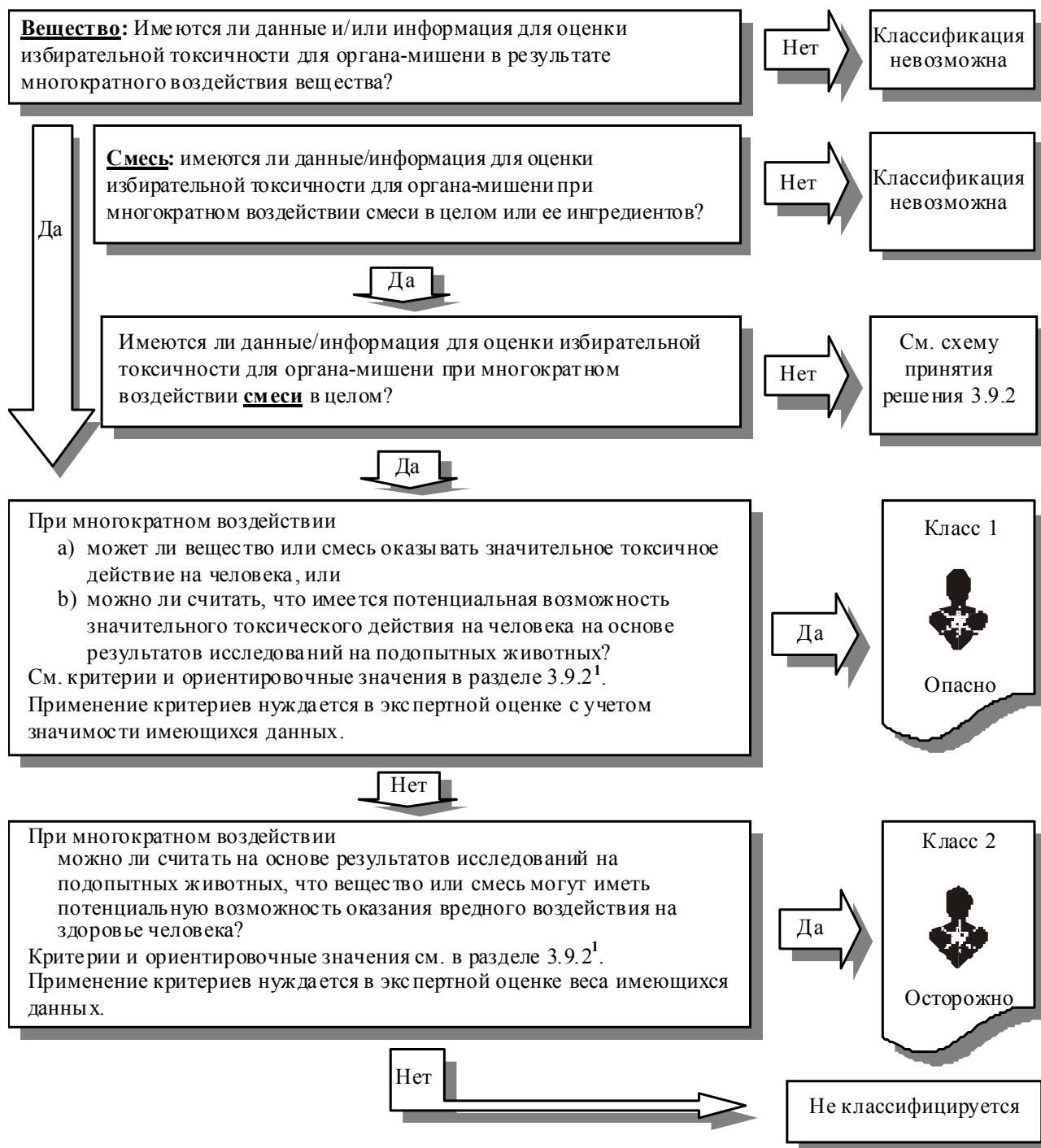
Таблица 3.9.4: Элементы маркировки избирательной токсичности для органа-мишени при многократном воздействии

	Класс 1	Класс 2
Символ	Опасность для здоровья человека	Опасность для здоровья человека
Сигнальное слово	Опасно	Осторожно
Краткая характеристика опасности	Наносит ущерб органам (указать все затрагиваемые органы, если это известно) в результате длительного или многократного воздействия (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что другие пути поступления в организм не вызывают опасность)	Может наносить ущерб органам (указать все затрагиваемые органы, если это известно) в результате длительного или многократного воздействия (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что никакие другие пути поступления в организм не вызывают опасность)

3.9.5 Схема принятия решения при классификации избирательной токсичности для органа-мишени при многократном воздействии

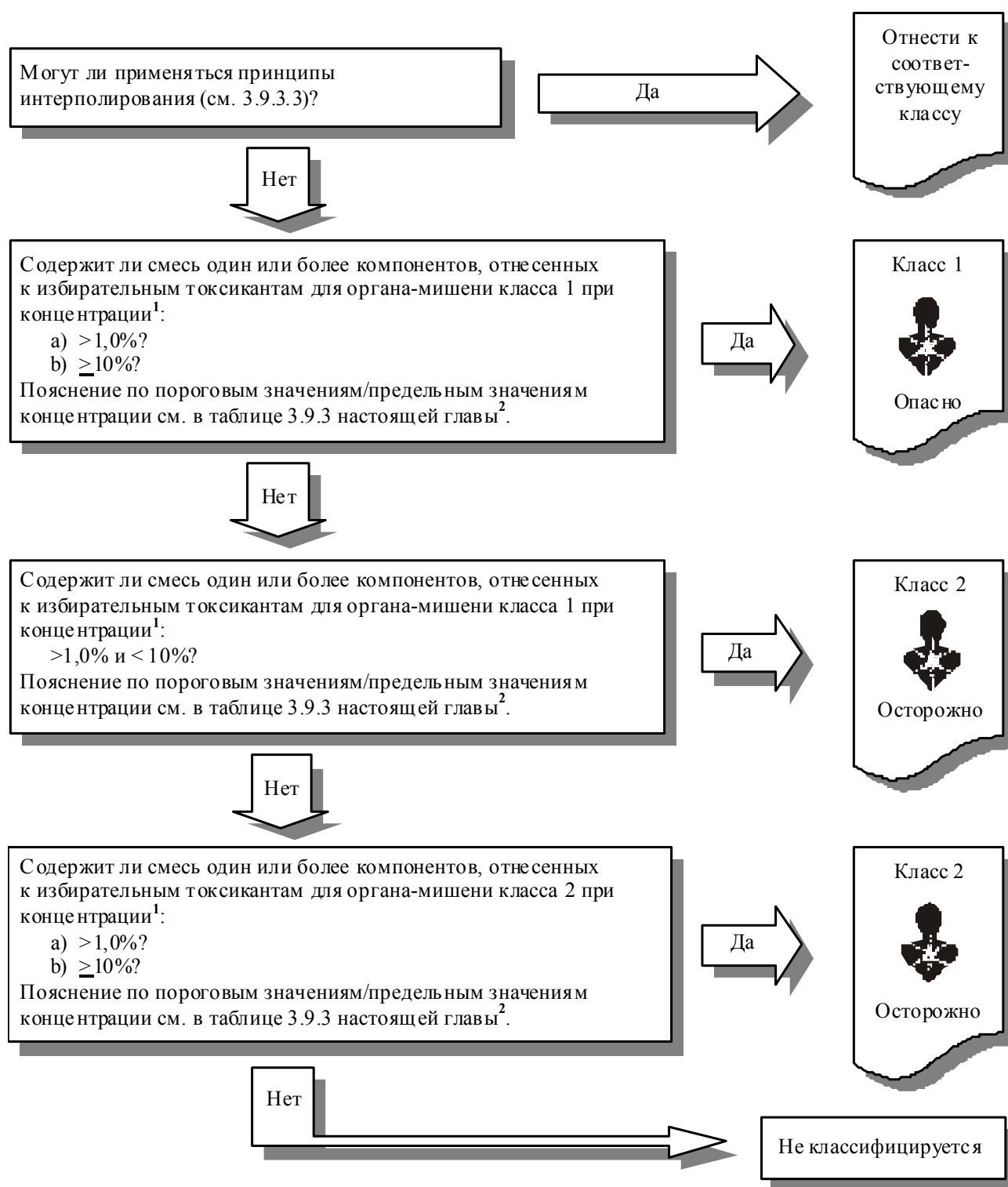
Приводимая ниже схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации опасности, а приводится здесь в качестве дополнительного руководства. Лицу, ответственному за классификацию, настоятельно рекомендуется изучить приведенные выше критерии и использовать их в ходе принятия решения.

3.9.5.1 Схема принятия решения 3.9.1



¹ См. 3.9.2, таблицы 3.9.1 и 3.9.2, и в Главе 1.3, пункт 1.3.3.2, см. "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации".

3.9.5.2 Схема принятия решения 3.9.2



¹ См. 3.9.2, таблицы 3.9.1 и 3.9.2, и в Главе 1.3, пункт 1.3.3.2, см. "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации".

² Пояснение и рекомендации по применению см. 3.9.3.4 и 3.9.4 и таблицу 3.9.3.

ГЛАВА 3.10

ОПАСНОСТЬ ПРИ АСПИРАЦИИ

3.10.1 Определения и соображения общего и конкретного характера

3.10.1.1 Цель настоящей Главы состоит в обеспечении средства для классификации веществ или смесей, которые могут представлять опасность токсического воздействия на людей при аспирации.

3.10.1.2 *Аспирация* – проникновение жидкого или твердого химического вещества в трахею и нижние дыхательные пути непосредственно через ротовую или носовую полость либо косвенным путем – через рвоту.

3.10.1.3 Токсичность при аспирации приводит к тяжелым острым последствиям, таким как химическая пневмония, повреждение легочной ткани различной степени тяжести или смерть в результате аспирации.

3.10.1.4 Аспирация начинается в момент вдыхания, т.е. в течение времени, необходимого для вдоха, когда вдыхаемый материал находится на перекресте верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта в гортанно-глоточной области.

3.10.1.5 Аспирация вещества или смеси может происходить, когда после проглатывания они извергаются с рвотными массами. Это может иметь последствия для маркировки, когда, в частности, ввиду острой токсичности может быть рекомендовано вызвать рвоту после проглатывания. Однако, если вещество/смесь представляет также опасность токсического воздействия при аспирации, может потребоваться изменение рекомендации в отношении вызывания рвоты.

3.10.1.6 Соображения конкретного характера

3.10.1.6.1 В результате изучения медицинской литературы по вопросам аспирации химических веществ обнаружилось, что ряд углеводородов (дистилляты нефти) и некоторые хлорированные углеводороды при аспирации представляют опасность для людей. Опасность при аспирации первичных спиртов и кетонов была продемонстрирована только в ходе исследований, проведенных на животных.

3.10.1.6.2 Хотя для определения опасности аспирации для животных была использована определенная методология, она еще не стандартизирована. Положительные результаты экспериментов на животных могут служить лишь ориентировкой в отношении возможного токсического воздействия на людей при аспирации. При оценке данных об опасности аспирации для животных надлежит проявлять особую осторожность.

3.10.1.6.3 Критерии классификации основываются на параметре кинематической вязкости. Ниже приводится способ преобразования динамической вязкости в кинематическую вязкость:

$$\frac{\text{Динамическая вязкость (мПа} \cdot \text{с)}}{\text{Плотность (г/см}^3\text{)}} = \text{Кинематическая вязкость (мм}^2\text{/с)}$$

3.10.1.6.4 Хотя определение аспирации в 3.10.1.2 включает поступление твердых веществ в дыхательную систему, классификация в соответствии с позицией b) в таблице 3.10.1 для Класса 1 или для Класса 2 предназначена для применения лишь к жидким веществам и смесям.

3.10.1.6.5 Классификация аэрозольобразующих/туманообразующих продуктов

Аэрозольобразующие и туманообразующие продукты обычно упаковываются в такие емкости, как баллоны под давлением, распылители со спусковым механизмом и распылители с насосом. Ключом к классификации этих продуктов является ответ на вопрос о том, образуется ли во рту скопление продукта, которое затем может быть аспирировано. Если туман или аэрозоль, выпускаемый из баллона под давлением, является мелкодисперсным, образования скопления произойти не может. С другой стороны, если продукт выпускается из баллона под давлением в виде струи, может образовываться скопление, которое затем может аспирироваться. Как правило, туман, выпускаемый распылителями со спусковым механизмом и распылителями с насосом, является крупнодисперсным, и поэтому может образовываться скопление, которое затем может аспирироваться. Если насосный механизм может быть снят и содержимое может быть проглочено, то в этом случае следует рассматривать вопрос о классификации продуктов.

3.10.2 Критерии классификации для веществ

Таблица 3.10.1: Классы опасности для токсичности при аспирации

Классы	Критерии
Класс 1: Химические вещества, которые, как известно, оказывают токсическое воздействие на людей при аспирации или которые следует считать оказывающими токсическое воздействие на людей при аспирации	Вещество классифицируется по Классу 1: а) на основе надежных и высококачественных данных о воздействии на людей (см. примечание 1); или б) если оно является углеводородом и имеет кинематическую вязкость $\leq 20,5 \text{ мм}^2/\text{с}$, измеренную при 40°C .
Класс 2: Химические вещества, которые вызывают обеспокоенность в силу предположения, что они оказывают токсическое воздействие на людей при аспирации	На основе имеющихся результатов исследований, проведенных на животных, и экспертной оценки, учитывающей поверхностное натяжение, растворимость в воде, температуру кипения и летучесть, по этому классу классифицируются вещества, не классифицированные по Классу 1, которые имеют кинематическую вязкость $\leq 14 \text{ мм}^2/\text{с}$, измеренную при 40°C (см. примечание 2).

ПРИМЕЧАНИЕ 1: Примерами веществ, включенных в Класс 1, являются некоторые углеводороды, скипидар и хвойное масло.

ПРИМЕЧАНИЕ 2: С учетом вышесказанного некоторые компетентные органы, возможно, будут включать в этот класс следующие вещества: нормальные первичные спирты, содержащие не менее трех, но не более 13 атомов углерода; изобутиловый спирт и кетоны, содержащие не более 13 атомов углерода.

3.10.3 Критерии классификации для смесей

3.10.3.1 Классификация, когда имеются данные о смеси в целом

Смесь классифицируется по Классу 1 на основе надежных и высококачественных данных о воздействии на людей.

3.10.3.2 Классификация смеси, когда отсутствуют данные о смеси в целом: принципы интерполирования

3.10.3.2.1 Если сама смесь не была испытана для определения ее токсичности при аспирации, но имеются достаточные данные как об отдельных ингредиентах, так и о схожих испытанных смесях для правильной оценки опасности смеси, то эти данные могут быть использованы в соответствии со следующими принципами интерполирования. Это позволяет обеспечить максимальное использование в процессе классификации имеющихся данных для оценки опасных свойств смеси без проведения дополнительных испытаний на животных.

3.10.3.2.2 Разбавление

Если испытанная смесь разбавлена с помощью вещества, которое не представляет опасности токсического воздействия при аспирации и которое, как предполагается, не влияет на токсичность при аспирации других компонентов или смеси, то новая разбавленная смесь может быть классифицирована как равноценная исходной испытанной смеси. Однако концентрация вдыхаемого(ых) токсиканта(ов) не должна падать ниже 10%.

3.10.3.2.3 Различия между партиями продукции

Следует исходить из того, что токсичность при аспирации для испытанной партии смеси в основном равноценна токсичности при аспирации для другой неиспытанной партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существуют значительные различия по вязкости или концентрации, изменяющие токсичность при аспирации веществ неиспытанной партии. В таком случае необходимо проводить новую классификацию.

3.10.3.2.4 Концентрация смесей Класса 1

Если испытанная смесь классифицирована по Классу 1 и концентрация ингредиентов испытанной смеси, относящихся к Классу 1, увеличена, то результирующую неиспытанную смесь следует классифицировать по Классу 1 без проведения дополнительных испытаний.

3.10.3.2.5 Интерполирование внутри одной категории токсичности

В случае трех смесей (А, В и С) с идентичными ингредиентами, если смеси А и В были испытаны и относятся к одному и тому же классу токсичности и если неиспытанная смесь С состоит из таких же токсикологически активных ингредиентов, как и смеси А и В, но в концентрации, промежуточной между концентрацией токсикологически активных ингредиентов смеси А и концентрации этих ингредиентов смеси В, то смесь С допускается классифицировать по тому же классу токсичности, как и смеси А и В.

3.10.3.2.6 Схожие в значительной мере смеси

Условия:

- a) имеются две смеси:
 - i) А + В;
 - ii) С + В;
- b) концентрация компонента В является по существу одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента А в смеси i) равна концентрации компонента С в смеси ii);

- d) токсичность при аспирации А и С является по существу одинаковой, т.е. эти два компонента относятся к одному и тому же классу опасности и, как предполагается, не влияют на токсичность при аспирации компонента В.

Если смесь i) или ii) уже классифицирована на основе критериев, указанных в таблице 3.10.1, то другая смесь может быть отнесена к тому же классу опасности.

3.10.3.3 Классификация смесей, когда имеются данные по всем ингредиентам или лишь по некоторым ингредиентам смеси

3.10.3.3.1 Класс 1

3.10.3.3.1.1 Смесь, которая содержит в совокупности $\geq 10\%$ ингредиента или ингредиентов, классифицированных по Классу 1, и имеет кинематическую вязкость $\leq 20,5$ мм²/с, измеренную при 40°C, относится к Классу 1.

3.10.3.3.1.2 Если смесь разделяется на два или более четко различимых слоя, один из которых содержит $\geq 10\%$ ингредиента или ингредиентов, отнесенных к Классу 1, и имеет кинематическую вязкость $\leq 20,5$ мм²/с, измеренную при 40°C, то вся смесь относится к Классу 1.

3.10.3.3.2 Класс 2

3.10.3.3.2.1 Смесь, которая содержит в совокупности $\geq 10\%$ ингредиента или ингредиентов, отнесенных к Классу 2, и имеет кинематическую вязкость ≤ 14 мм²/с, измеренную при 40°C, относится к Классу 2.

3.10.3.3.2.2 При отнесении смесей к этому классу использование экспертной оценки, учитывающей поверхностное натяжение, растворимость в воде, температуру кипения и летучесть, имеет важнейшее значение, в особенности когда вещества Класса 2 смешаны с водой.

3.10.3.3.2.3 При классификации смеси, которая разделяется на два или более четко различимых слоя, один из которых содержит $\geq 10\%$ ингредиента или ингредиентов, отнесенных к Классу 2, и имеет кинематическую вязкость ≤ 14 мм²/с, измеренную при 40°C, вся смесь относится к Классу 2.

3.10.4 Информирование об опасности

3.10.4.1 Соображения общего и конкретного характера, касающиеся требований, предъявляемых к маркировке, приводятся в Главе *Информирование об опасности: маркировка* (Глава 1.4). В Приложении 2 содержатся общие таблицы классификации и маркировки. Приложение 3 содержит примеры мер предосторожности и предупредительных пиктограмм, которые могут быть использованы с разрешения компетентного органа. В таблице ниже приводятся конкретные элементы маркировки для веществ и смесей, которые классифицируются по категориям 1 и 2 как представляющие опасность токсического воздействия при аспирации на основе критериев, изложенных в настоящей Главе.

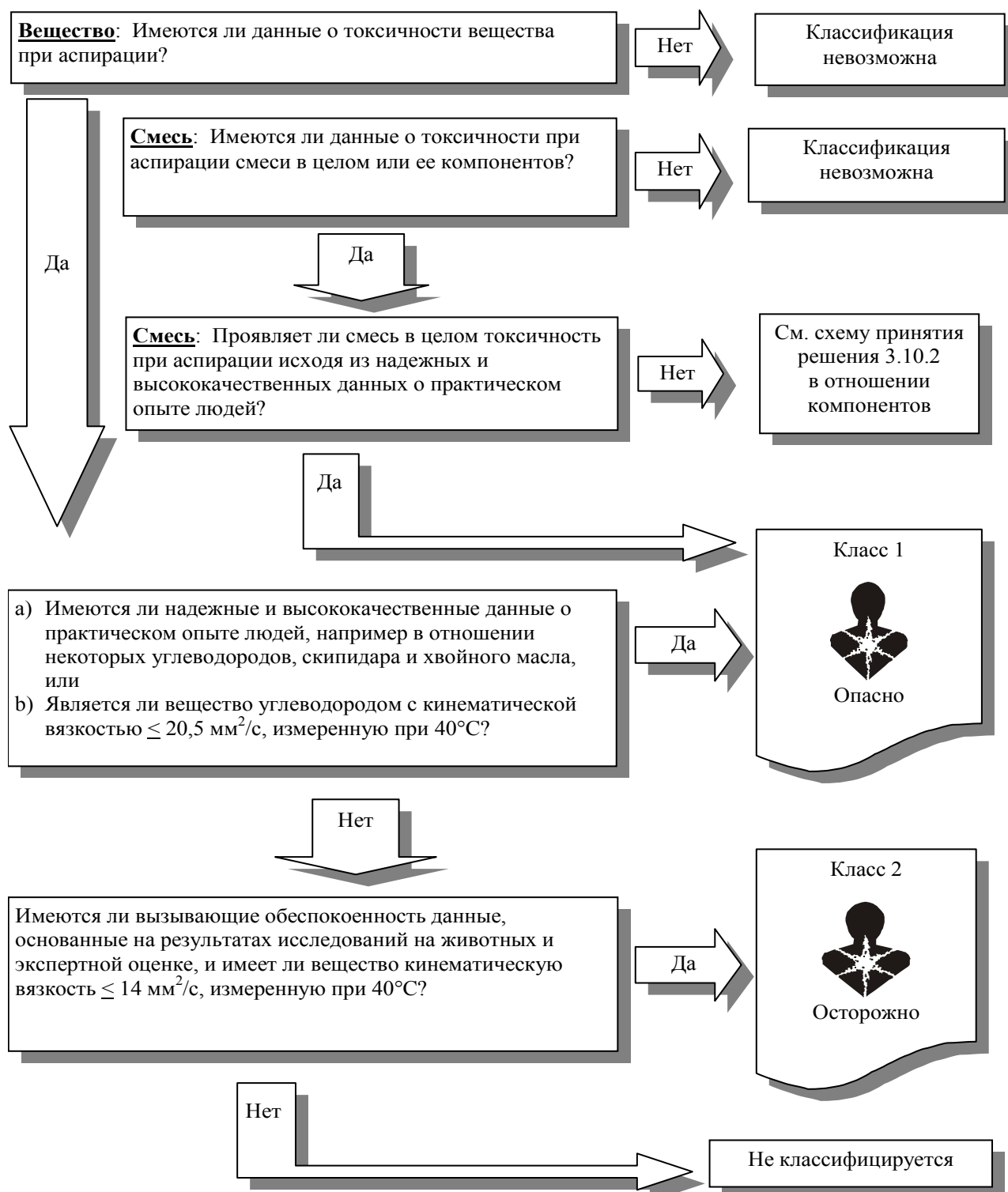
Таблица 3.10.2: Элементы маркировки для токсичности при аспирации

	Класс 1	Класс 2
Символ	Опасность для здоровья	Опасность для здоровья
Сигнальное слово	Опасно	Осторожно
Краткая характеристика опасности	Может быть смертельным при проглатывании и попадании в дыхательные пути	Может быть вредным при проглатывании и попадании в дыхательные пути

3.10.5 Схема принятия решения для токсичности при аспирации

Приводимая ниже схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации, а приводится здесь в качестве дополнительного руководства. Лицу, ответственному за классификацию, настоятельно рекомендуется изучить приведенные выше критерии и использовать их в ходе принятия решения.

3.10.5.1 Схема принятия решения 3.10.1



3.10.5.2 *Схема принятия решения 3.10.2*

