

第 3 部分

健康危險

第 3.1 章

急毒性

3.1.1 定义

急毒性，指一次或短时间口服、皮肤接触或吸入接触一种物质或混合物后，出现严重损害健康的效应(即：致死)。

3.1.2 物质分类标准

3.1.2.1 物质可根据下表所列的数值极限标准，按口服、皮肤或吸入途径的急毒性，划为五种危险类别之一。急毒性值用(近似)LD₅₀ 值(口服、皮肤)，或 LC₅₀ 值(吸入)表示，或用急毒性估计值(ATE)表示。虽然一些体内方法可直接确定 LD₅₀/LC₅₀ 的值，但另一些较新的体内方法(例如，使用较少动物)还考虑到其他一些急毒性指标，诸如明显的临床毒性表征等，将之作为划定危险类别的参考。解释性说明见表 3.1.1 下的注。

表 3.1.1: 急毒性估计值(ATE)和急毒性危险类别标准

接触途径	第 1 类	第 2 类	第 3 类	第 4 类	第 5 类
口服(mg/kg 体重) 见注(a)和(b)	ATE ≤ 5	5 < ATE ≤ 50	50 < ATE ≤ 300	300 < ATE ≤ 2000	2000 < ATE ≤ 5000 具体标准见注(g)
皮肤(mg/kg 体重) 见注(a)和(b)	ATE ≤ 50	50 < ATE ≤ 200	200 < ATE ≤ 1000	1000 < ATE ≤ 2000	
气体(ppmV) 见注(a)、(b)和(c)	ATE ≤ 100	100 < ATE ≤ 500	500 < ATE ≤ 2500	2500 < ATE ≤ 20000	具体标准见注(g)
蒸气(mg/l) 见注(a)、(b)、(c)、(d)和(e)	ATE ≤ 0.5	0.5 < ATE ≤ 2.0	2.0 < ATE ≤ 10.0	10.0 < ATE ≤ 20.0	
粉尘和烟雾(mg/l) 见注(a)、(b)、(c)和(f)	ATE ≤ 0.05	0.05 < ATE ≤ 0.5	0.5 < ATE ≤ 1.0	1.0 < ATE ≤ 5.0	

注：气体浓度以体积百万分率表示(ppmV)。

表 3.1.1 注：

- (a) 对物质进行分类的急毒性估计值(ATE)，可根据已知的 LD₅₀/LC₅₀ 值推算；
- (b) 混合物中的物质，其急毒性估计值(ATE)可根据下列数值推算：
 - (一) 可得到的 LD₅₀/LC₅₀ 值；否则
 - (二) 表 3.1.2 中与一个范围试验结果有关的适当换算数值，或
 - (三) 表 3.1.2 中与一个分类类别有关的适当换算数值；
- (c) 表中的吸入临界值以 4 小时试验接触为基础。根据 1 小时接触产生的现有吸入毒性数据的换算，对于气体和蒸气，应除以因子 2，对于粉尘和气雾，应除以因子 4；
- (d) 业已承认，一些管理制度可能使用饱和蒸气浓度作为附加要素，以提供特定的健康和 安全保护。(例如《联合国关于危险货物运输的建议书》)；

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

“粉尘”、“气雾”和“蒸气”等术语的定义如下：

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

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

- (f) 应检查粉尘和气雾的各项值，使之适应经合发组织试验准则对以吸入形式存在的粉尘和气雾在生产、保持和测量浓度方面技术限制的任何最新变化；
- (g) 第 5 类的标准旨在识别急毒性危险相对较低，但在某些环境下可能对易受害人群造成危险的物质。这些物质的口服或皮肤 LD₅₀ 的范围预计为 2,000-5,000mg/kg 体重，吸入途径为当量剂量。第 5 类的具体标准为：
- (一) 如果现有的可靠证据表明 LD₅₀(或 LC₅₀)在第 5 类的数值范围内，或者其他动物研究或人类毒性效应表明对人类健康有急性影响，那么物质划入此类别。
 - (二) 通过外推、评估或测量数据，将物质划入此类别，但前提是没有充分理由将物质划入更危险的类别，并且：
 - 现有的可靠信息表明对人类有显著的毒性效应；或者
 - 当以口服、吸入或皮肤途径进行试验，剂量达到第 4 类的值时，观察到任何致命性；或者
 - 当进行试验剂量达到第 4 类的值时，专家判断证实有显著的毒性临床征象，腹泻、毛发竖立或未修饰外表除外；或者
 - 专家判断证实，在其他动物研究中，有可靠信息表明可能出现显著急性效应。

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

3.1.2.2 制定统一的急毒性分类制度所采用的方式，是力求兼容现有各种制度的需要。化学品方案统一化学品分类制度协调组制定的一项基本原则是，“统一是指为化学品危险分类和公示建立一个共同和一致的基础，以便在此基础上选择与运输方式、消费者、工人和环境保护有关的适当要素。”为此目的，急毒性方案包括了五个类别。

3.1.2.3 评估口服和吸入途径急毒性的首选试验物种是大鼠，而评估急性皮肤毒性的首选试验物种是大鼠或兔子。在现有制度下已经产生的化学品分类试验数据，在根据统一制度对这些化学品重新分类时应予以认可。如果掌握多个动物物种的急毒性试验数据，则应运用科学判断，在有效、正确完成的试验中选择最适当的 LD₅₀ 值。如果还掌握源自人类经验的数据(即职业数据、来自事故数据库的数据、流行病学研究、临床报告方面的数据等)，也应按第 1.3.2.4.9 段所述原则，采用证据权重法加以考虑。

3.1.2.4 第 1 类是最高一级的危险类别，其临界值(见表 3.1.1)目前主要由运输部门用于包装组的分类。

3.1.2.5 第 5 类适用于急毒性相对较低，但在某些环境下可能对易受害人群产生危险的物质。在表 3.1.1 以外，也提供了第 5 类物质的识别标准。这些物质的口服或皮肤 LD₅₀ 值的范围预计为 2,000-5,000mg/kg 体重，吸入接触途径为当量剂量¹。出于保护动物的考虑，不应在第 5 类范围内对动物进行试验，只有在这样的试验结果与保护人类健康直接相关的可能性非常大时，才应考虑进行这样的试验。

3.1.2.6 吸入毒性的具体考虑因素

3.1.2.6.1 吸入毒性数值，以对实验室动物进行 4 小时试验为基础。如试验数值为 1 小时接触试验的结果，可将 1 小时试验值除以一个因子将之换算成 4 小时的等效值，对气体和蒸气来说，因子为 2，对粉尘和气雾来说，因子为 4。

3.1.2.6.2 吸入毒性的单位是吸入物质形状的函数。粉尘和气雾的数值用毫克/升(mg/l)表示。气体的数值用 ppmV(百万分体积比)表示。由于认识到对蒸气进行试验很困难(一些蒸气由液相和气相混合组成)，表中提供的数值单位为 mg/l(毫克/升)。但是，对于接近气相的蒸气，分类应以 ppmV 为基础。随着吸入试验方法的更新，经合组织和其他试验准则方案将需要比照气雾，对蒸气进行界定，提高明确程度。

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

3.1.2.6.4 对粉尘和气雾进行最高危险分类时，使用一目了然的数值非常重要。平均质量气动直径(MMAD)为 1 到 4 微米的吸入颗粒，将在大鼠呼吸道的所有区域沉积。这种颗粒尺寸范围对应于大约 2 mg/l 的最大剂量。为使动物试验能适用于人类接触，大鼠试验中使用的粉尘和气雾最好处于该范围内。表中粉尘和气雾的临界值，可用于明确区分具有在不同试验条件下测量的毒性范围广泛的物质。粉尘和气雾使用的数值，今后还须不断进行审查，以适应经合组织或其他试验准则对可吸入形式的粉尘和气雾，在产生、保持、测量浓度方面技术限制上的任何最新变化。

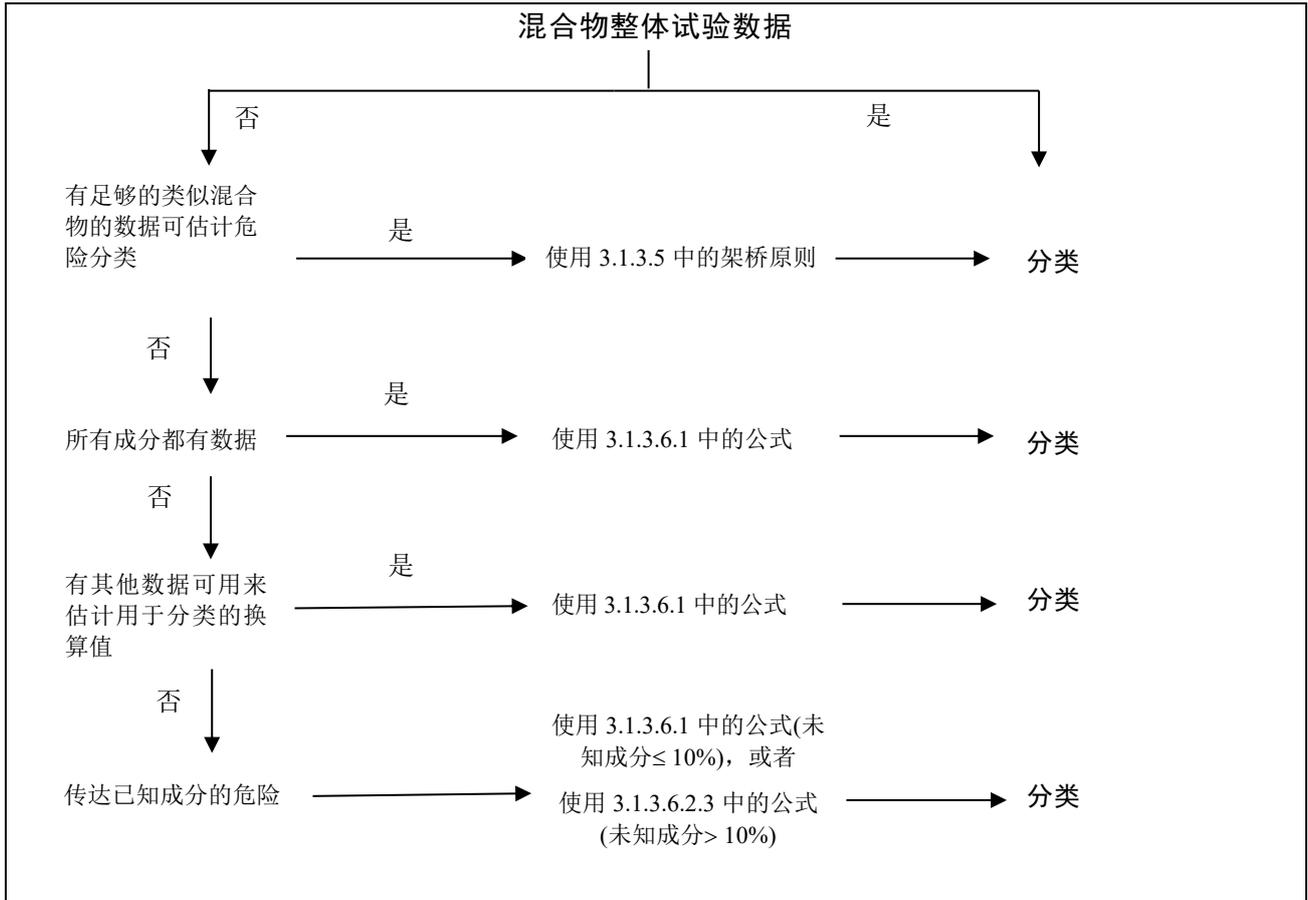
3.1.2.6.5 除了吸入毒性的分类外，如果掌握的数据表明，毒性的作用原理是物质或混合物的腐蚀性，一些管理部门也可能选择把它归类为“呼吸道腐蚀”。呼吸道腐蚀性的确定方法与皮肤腐蚀性一样：在单次、限定时间内接触后，测量呼吸道组织的损坏情况，包括粘膜的损坏情况。腐蚀性的评估可以根据专家利用下述证据所作的判断：人类和动物经验、现有(体外)数据、pH 值、从类似物质得到的资料，或任何其他有关数据。

3.1.3 混合物分类标准

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

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

图 3.1.1: 混合物急毒性分层分类方法



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

3.1.3.3 为利用所有已知的信息对混合物的危险进行分类，作了一些假设，可酌情应用于分层方法：

- (a) 一种混合物的“相关成分”，是指浓度 $\geq 1\%$ 的成分(固体、液体、粉尘、气雾和蒸气为重量百分比，气体为体积百分比)，除非有理由怀疑浓度 $< 1\%$ 的成分仍然与混合物的急毒性分类具有相关性。当未经过试验的混合物含有划入第 1 类和第 2 类的成分时，这一点在分类时尤其重要；
- (b) 如果一种已分类混合物被用作另一种混合物的成分，在使用 3.1.3.6.1 和 3.1.3.6.2.3 中的公式计算新混合物的分类时，可使用该混合物实际或推算的急毒性估计值(ATE)；
- (c) 如果对混合物的所有成分换算得到的急毒性点估计值均属同一类别，那么混合物即按该类别分类；
- (d) 如果只掌握混合物各成分的范围估计数据(或急毒性危险类别资料)，在使用 3.1.3.6.1 和 3.1.3.6.2.3 中的公式计算新混合物的分类时，可根据表 3.1.2 将其换算成点估计值。

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

接触途径	分类类别或试验获得的急毒性范围估计值 (见注 1)	换算得到的急毒性点估计值 (见注 2)
口服 (mg/kg 体重)	0 <第 1 类≤ 5 5 <第 2 类≤ 50 50 <第 3 类≤ 300 300 <第 4 类≤ 2000 2000 <第 5 类≤ 5000	0.5 5 100 500 2500
皮肤 (mg/kg 体重)	0 <第 1 类≤ 50 50 <第 2 类≤ 200 200 <第 3 类≤ 1000 1000 <第 4 类≤ 2000 2000 <第 5 类≤ 5000	5 50 300 1100 2500
气体 (ppmV)	0 <第 1 类≤ 100 100 <第 2 类≤ 500 500 <第 3 类≤ 2500 2500 <第 4 类≤ 20000 第 5 类 - 见 3.1.2.5 脚注	10 100 700 4500
蒸气 (mg/l)	0 <第 1 类≤ 0.5 0.5 <第 2 类≤ 2.0 2.0 <第 3 类≤ 10.0 10.0 <第 4 类≤ 20.0 第 5 类 - 见 3.1.2.5 脚注	0.05 0.5 3 11
粉尘/气雾 (mg/l)	0 <第 1 类≤ 0.05 0.05 <第 2 类≤ 0.5 0.5 <第 3 类≤ 1.0 1.0 <第 4 类≤ 5.0 第 5 类 - 见 3.1.2.5 脚注	0.005 0.05 0.5 1.5

注： 气体浓度以体积百万分率表示(ppmV)。

注 1： 第 5 类适用于急毒性相对较低，但在某些环境中可能对易受害人群产生危险的混合物。这些混合物的口服或皮肤 LD₅₀ 值的范围预计为 2,000-5,000mg/kg 体重，其他接触途径为当量剂量。出于保护动物的考虑，不应在第 5 类范围内对动物进行试验，只有在这样的试验结果与保护人类健康直接相关的可能性非常大时，才应考虑进行这样的试验。

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

3.1.3.4 掌握混合物整体急毒性试验数据时混合物的分类

如果已对混合物本身做过确定其急毒性的试验，可用表 3.1.1 中对物质使用的同样标准对混合物进行分类。如果混合物没有可用的试验数据，则应遵循以下所述程序。

3.1.3.5 不掌握混合物整体急毒性试验数据时混合物的分类：架桥原则

3.1.3.5.1 如果对混合物本身没有做过确定其急毒性的试验，但对混合物的单个成分和已试验过的类似混合物均已掌握充分数据，足以确定该混合物的危险特性，可根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程尽可能地使用现有数据确定混合物的危险特性，而无需对动物做新的试验。

3.1.3.5.2 稀释

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

3.1.3.5.3 产品批次

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

3.1.3.5.4 高毒性混合物的浓度

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

3.1.3.5.5 一个危险类别内的内推法

三种成分完全相同的混合物 A、B 和 C，混合物 A 和混合物 B 经过测试，属同一危险类别，而混合物 C 未经测试，但含有与混合物 A 和混合物 B 相同的毒素活性成分，且其毒素活性成分浓度介于混合物 A 与混合物 B 之间，可以假定混合物 C 与 A 和 B 属同一危险类别。

3.1.3.5.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

(a) 两种混合物： (一) A + B；

(二) C + B；

(b) 成分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；

(c) 混合物(一)中成分 A 的浓度等于混合物(二)中成分 C 的浓度；

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

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

3.1.3.5.7 气雾剂

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

3.1.3.6 根据混合物的成分对混合物进行分类(加和公式)

3.1.3.6.1 已知所有成分的数据

为确保混合物分类准确，并且所有制度、部门和类别只需进行一次计算，各成分的急毒性估计值(ATE) 应从以下方面考虑：

- (a) 包括进所有已知具有急毒性、属于统一分类制度中任何一个急毒性危险类别的成分；
- (b) 忽略所有假定不具有急毒性的成分(例如水、糖等)；
- (c) 如果掌握的数据来自极限剂量试验(对于表 3.1.1 中的相应接触途径，处于第 4 类的上限)，且不显示急毒性，可不考虑该成分。

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

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

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

式中：

- C_i = 成分 i 的浓度；
 n 个成分，并且 i 从 1 到 n ；
 ATE_i = 成分 i 的急毒性估计值；

3.1.3.6.2 混合物的一种或多种成分无可用数据

3.1.3.6.2.1 如混合物的某一个成分没有 ATE 值，但从下列已知信息可以推算出换算值，便可使用 3.1.3.6.1 中的公式。

这可包括对以下各项的评估：

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

这种方法通常需要有大量的补充技术信息，也需要经过专门培训、经验丰富的专家，才能可靠地评估急毒性。如果没有这样的信息，应进而适用 3.1.3.6.2.3 的规定。

3.1.3.6.2.2 如果混合物中的某一成分浓度 $\geq 1\%$ ，但不掌握任何对分类有用的信息，则可推断该混合物没有确定的急毒性估计值。在这种情况下，应只根据已知成分对混合物进行分类，并附加说

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

明，混合物含有百分之 x 的急毒性(口服、皮肤/吸入)未知成分。主管部门可决定，规定在标签或安全数据单上，或同时在标签和安全数据单上做出补充说明，或将如何做出说明的选择留给制造商/供应商。

3.1.3.6.2.3 如果未知的相关急毒性成分总浓度≤10%，那么应使用 3.1.3.6.1 中的公式。如果未知的相关毒性成分总浓度>10%，则应对 3.1.3.6.1 中的公式按未知成分的百分比作如下修正：

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

3.1.4 危险公示

3.1.4.1 “危险公示：标签”（第 1.4 章）中说明了有关标签要求的一般和具体考虑事项。附件 1 为分类和标签汇总表。附件 3 载有防护措施说明和象形图的示例，可在主管部门允许的情况下使用。下表列出了根据本章中的标准，划为急毒性危险第 1 至第 5 类的物质和混合物的具体标签要素。

表 3.1.3：急毒性的标签要素

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

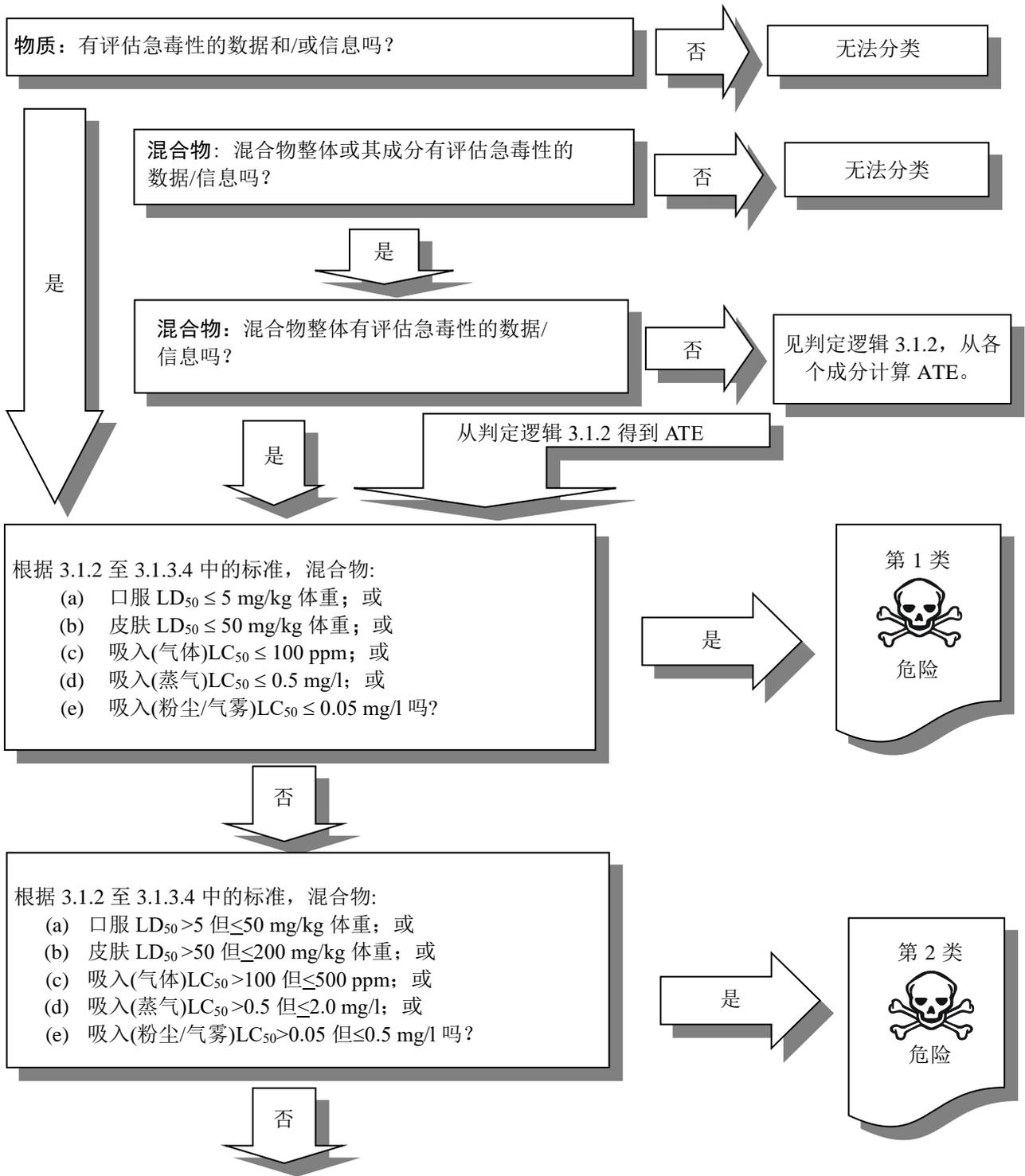
注： 如果还确定物质/混合物具有腐蚀性(根据例如皮肤或眼睛数据)，一些管理部门可要求以符号和/或危险说明公示腐蚀性危险。也就是说除了适当的急毒性符号外，还可加上腐蚀性符号(用于皮肤和眼腐蚀性)，连同腐蚀性危险说明，例如“腐蚀物”或“呼吸道腐蚀物”。

3.1.4.2 急毒性按接触途径区分危险。急毒性分类说明也应反映这一区分。例如，口服急毒性 1 类、皮肤急毒性 1 类和吸入急毒性 1 类等。如果物质或混合物的分类有一个以上的接触途径，则所有分类都应按附件四的规定写入安全数据单，有关的危险说明要素，按 3.1.3.2 的要求列入标签。如果按 3.1.3.6.2.2 的要求，增加说明“混合物含有百分之 x 的急毒性(口服、皮肤/吸入)未知成分”，则也可按接触途径做出区分。例如，“混合物含有 x% 的未知口服急毒性成分”，和“混合物含有 x% 的未知皮肤急毒性成分”。

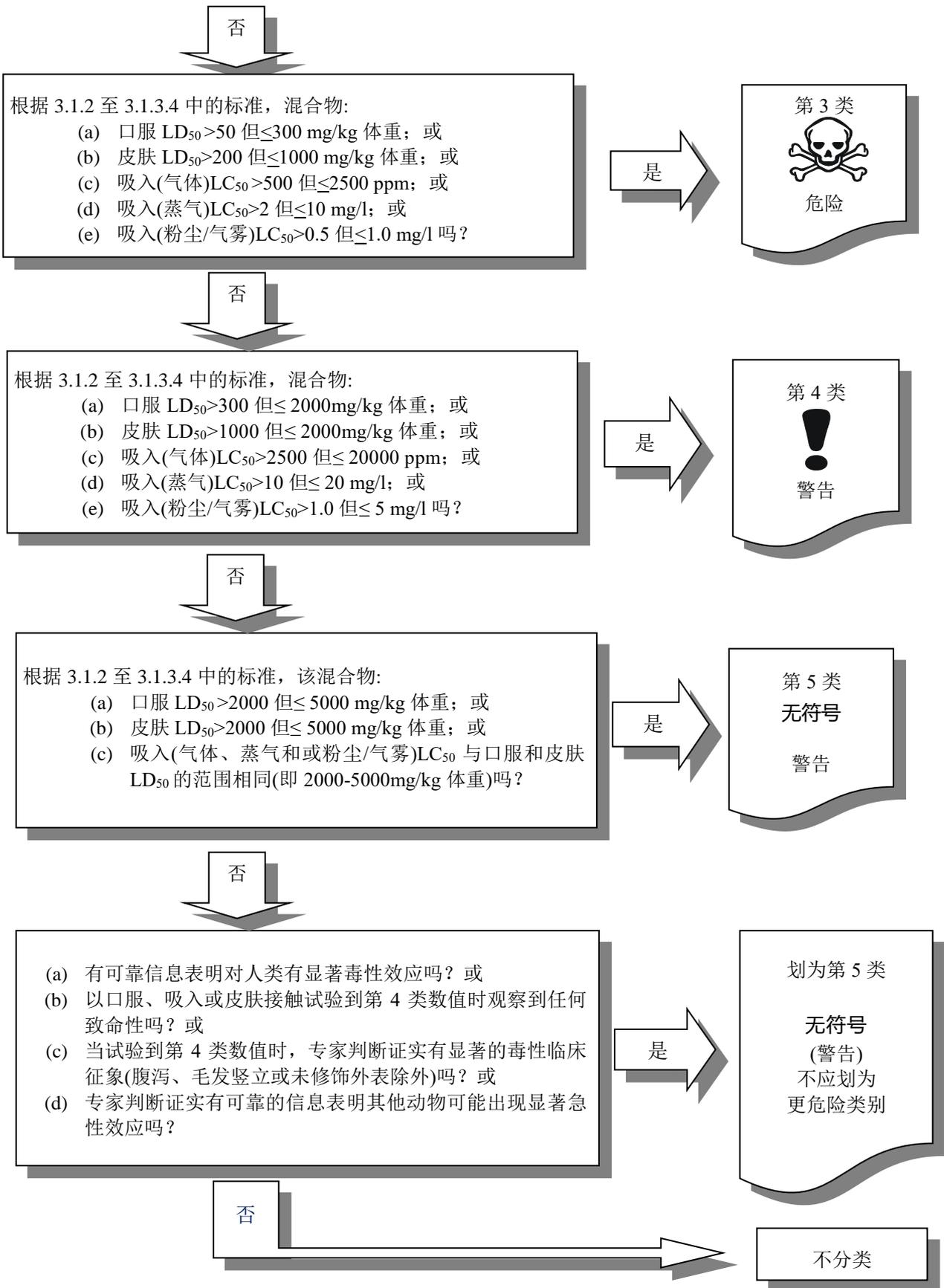
3.1.5 判定逻辑

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

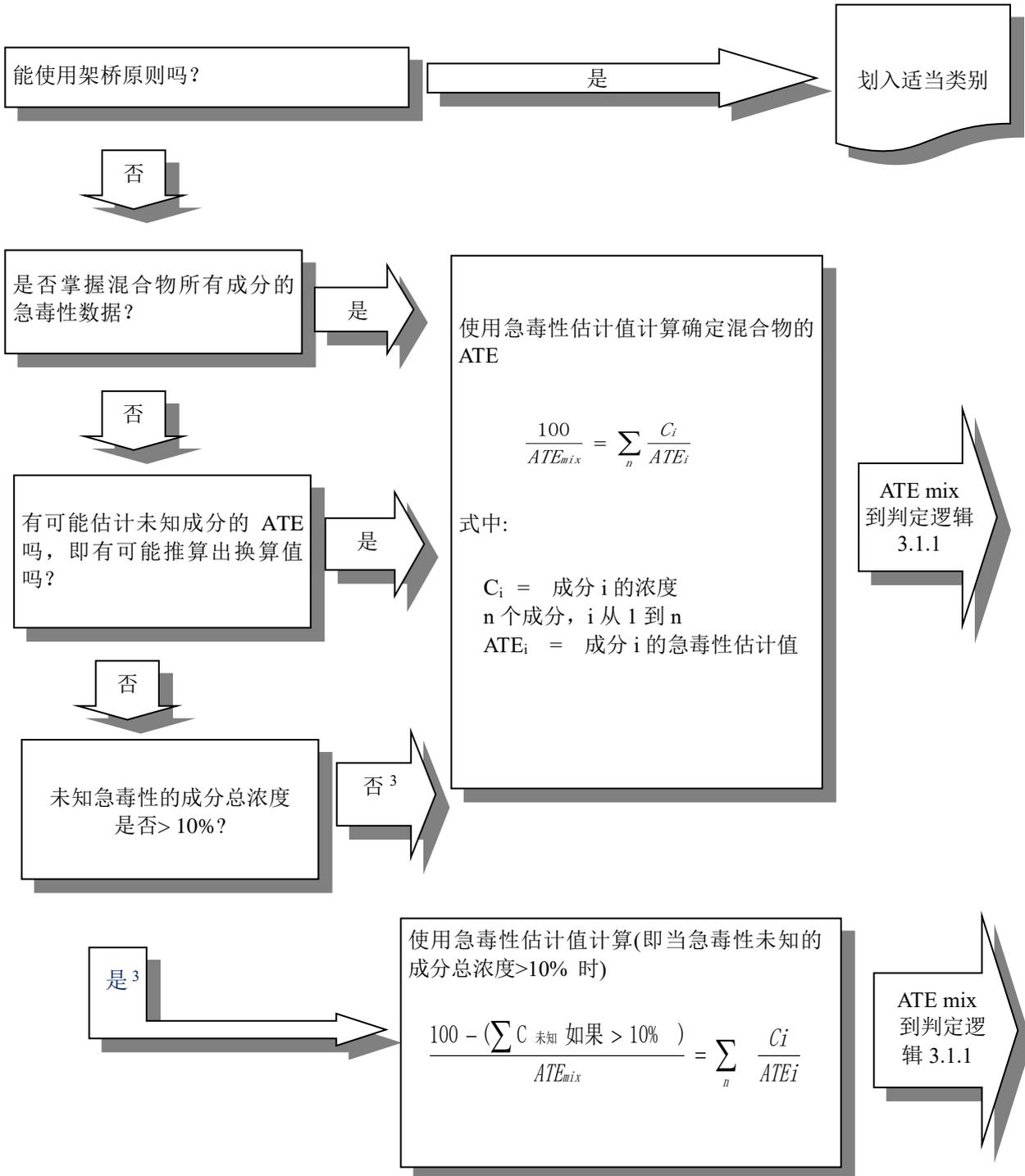
3.1.5.1 急性毒性判定逻辑 3.1.1



(接下页)



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



³ 如果混合物中使用的一种成分浓度≥1%，但无任何有用的信息，应当只根据已知的急毒性成分对混合物进行分类，并附加说明指出混合物含有 x% 的未知急毒性成分。主管部门可决定，规定在标签或安全数据单上，或同时在标签和安全数据单上做出补充说明，或将如何做出说明的选择留给制造商/供应商。

第 3.2 章

皮肤腐蚀/刺激

3.2.1 定义和一般考虑

3.2.1.1 **皮肤腐蚀**，指对皮肤造成不可逆损伤，即在接触一种物质或混合物后发生的可观察到的表皮和真皮坏死。

皮肤刺激，指在接触一种物质或混合物后发生的对皮肤造成可逆损伤的情况。

3.2.1.2 在分层法中，重点应放在现有的人类数据上，其次是现有的动物数据，接下来是体外数据和其他来源的资料。当数据符合标准时，分类直接产生。在有些情况下，物质或混合物的分类是依据在分层法中证据的权重作出的。在证据总权重的方法中，掌握的所有对确定皮肤腐蚀/刺激有关的资料均综合加以考虑，包括有效的体外试验结果、有关的动物数据和人类数据，如流行病学及临床研究和有可靠文献记载的案例报告及观察结果。（见第 1.3 章，第 1.3.2.4.9 段）。

3.2.2 物质的分类标准

在本危险类别中，物质可划为以下三个类别之一：

(a) 第 1 类 (皮肤腐蚀)

这一类又可进一步分为三个子类 (1A、1B 和 1C)，可供要求对腐蚀性划分一个以上子类的主管部门使用(见表 3.2.1)；

(b) 第 2 类(皮肤刺激) (见表 3.2.2)

(c) 第 3 类(轻度皮肤刺激)

这个类别供希望制定一种以上皮肤刺激物类别(如农药)的主管部门使用 (见表 3.2.2)。

3.2.2.1 根据标准动物试验数据分类

3.2.2.1.1 皮肤腐蚀

3.2.2.1.1.1 一种物质，在与皮肤接触最多 4 小时后，至少对一只试验动物造成皮肤损坏，即出现可见的表皮和真皮坏死现象，该物质即为对皮肤具有腐蚀性。

3.2.2.1.1.2 在主管部门未要求作次级分类或作次级分类数据不充分的情况下，腐蚀性物质应列为 1 类。

3.2.2.1.1.3 若掌握充分数据且主管部门有此要求，可根据表 3.2.1 中的标准，将物质划为 1A、1B 或 1C 三个子类中的一个。

3.2.2.1.1.4 对于希望为皮肤腐蚀性划分一种以上类别的主管部门，在腐蚀类别内提供了三个子类 (第 1 类，见表 3.2.1)：1A 子类——在接触最多三分钟和观察最多 1 小时之后，发现有腐蚀反应；1B 子类——在接触三分钟以上但不超过 1 小时，并观察最多 14 天之后，有腐蚀反应的描述；1C 子类——在接触 1 小时以上但不超过 4 小时，并观察最多 14 天之后，出现腐蚀性反应。

表 3.2.1: 皮肤腐蚀类别和子类^a

	标准
第 1 类	在接触 ≤ 4 小时之后, 至少一只试验动物的皮肤组织受到损坏, 即出现可见的表皮和真皮坏死
1A 子类	在接触 ≤ 3 分钟之后, 经过 ≤ 1 小时的观察, 至少一只动物出现腐蚀反应
1B 子类	在接触 > 3 分钟但 ≤ 1 小时之后, 经过 ≤ 14 天的观察, 至少一只动物出现腐蚀反应
1C 子类	在接触 > 1 小时但 ≤ 4 小时之后, 经过 ≤ 14 天的观察, 至少一只动物出现腐蚀反应

^a 有关使用人类数据的问题, 见第 3.2.2.2 段, 第 1.1 章(第 1.1.2.5(c)段)和第 1.3 章(第 1.3.2.4.7 段)。

3.2.2.1.2 皮肤刺激

3.2.2.1.2.1 在施用最多 4 小时后对皮肤造成可逆损伤的物质, 即为皮肤刺激性物质。

3.2.2.1.2.2 刺激物类别(第 2 类)的条件是:

- (a) 确认部分试验物质可能产生持续整个试验时间的效应; 而且
- (b) 承认在一项试验中动物的反应可能有变化。

还有一个轻微刺激物类别(第 3 类), 供希望制定一个以上皮肤刺激物类别的主管部门使用。

3.2.2.1.2.3 皮肤病变的可逆性是评估刺激反应的另一个考量。如两只或两只以上试验动物出现发炎并一直持续到观察期结束, 结合脱发(有限区域)、过度角化、过度增生和脱皮等考虑, 物质应划为刺激物。

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

3.2.2.1.2.5 表 3.2.2 给出了使用动物试验结果的一类刺激物类别(第 2 类)。主管部门, 例如农药管理部门, 也可以使用刺激性较轻的类别(第 3 类)。区分这两个类别有几项标准(表 3.2.2), 它们的主要区别在于皮肤反应的严重程度。刺激物类别的主要标准, 是在 3 只试验动物中至少有 2 只的平均分值在 ≥2.3 和 ≤4.0 之间。对于轻微刺激物类别, 在 3 只试验动物中至少有 2 只的平均分值临界值在 ≥1.5 和 < 2.3 之间。刺激物类别中的试验物质将被排除在轻微刺激物类别之外。

表 3.2.2: 皮肤刺激物类别^{a,b,c}

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

^a 有关使用人类数据的问题, 见第 3.2.2.2 段, 及第 1.1 章(1.1.2.5(c)段)和第 1.3 章(1.3.2.4.7 段)。

^b 分级标准理解为经合组织试验准则 404 规定的标准。

^c 对 4 只、5 只或 6 只动物研究的评定, 应采用 3.2.5.3 中的标准。

3.2.2.2 采用分层法分类

3.2.2.2.1 鉴于并非所有要素都是相关的, 在评估原始资料时应酌情考虑采用分层法 (图 3.2.1)。

3.2.2.2.2 现有的人类和动物数据, 包括从单次或重复接触获得的数据, 应作为评估的第一手资料, 因为它们提供了皮肤反应最直接相关的信息。

3.2.2.2.3 皮肤急毒性数据可作分类之用。如果一种物质通过皮肤接触途径显示很高的毒性, 那么皮肤腐蚀/刺激研究可能不可行, 因为所施用的试验物质在数量上将大大超过中毒剂量, 并因此而导致动物死亡。如果在急毒性研究中观察皮肤刺激/腐蚀效应, 而且一直观察到极限剂量, 那么有关数据可以用于分类, 条件是所使用的稀释物和试验物种是等效的。固态物质(粉末)变湿时或与湿皮肤或粘膜接触时, 可能变成腐蚀物或刺激物。

3.2.2.2.4 应使用已证明有效并得到公认的体外替代试验, 帮助作出分类决定。

3.2.2.2.5 同样, pH 极限值, 如 ≤ 2 和 ≥ 11.5 的情况, 可能表明有皮肤效应, 特别是在有大量酸碱预备物的情况下(缓冲能力)。一般来说, 这类物质会对皮肤产生显著效应。在没有任何其他资料的情况下, 如果物质的 pH 值 ≤ 2 或 ≥ 11.5 , 该物质应被视为具有腐蚀性(皮肤 1 类)。然而, 如果考虑到酸碱预备物, 表明尽管 pH 值很低或很高, 物质可能并不具有腐蚀性, 这种情况必须得到其他数据的确认, 最好是得到体外试验充分证实的数据。

3.2.2.2.6 在有些情况下, 可能得到结构上相关物质的充分信息, 可以做出分类决定。

3.2.2.2.7 分层法为如何组织某种物质已知的信息, 并如何根据证据权重对危险评估和危险分类做出决定提供了指导 (理想的情况是无需进行新的动物试验)。虽然评估一层内的一组参数便可能获得有关信息(见 3.2.2.2.1), 但还是应当考虑到现有的全部信息, 从总的证据权重作出决定。在部分参数的信息彼此矛盾的情况下, 这一点尤其如此。

图 3.2.1: 皮肤腐蚀和刺激的分层评估

步骤	参数	结果	结论
1a:	现有的人类或动物皮肤腐蚀/刺激属数据 ^a ↓ 不造成腐蚀/无数据 ↓	皮肤腐蚀 →	划为皮肤腐蚀性 ^b
1b:	现有的人类或动物皮肤腐蚀/刺激属数据 ^a ↓ 无刺激/无数据 ↓	皮肤刺激 →	划为皮肤刺激性 ^b
1c:	现有的人类或动物皮肤腐蚀/刺激属数据 ^a ↓ 无/数据不充分 ↓	无皮肤腐蚀或皮肤刺激性 →	不分类
2:	其他, 现有的动物皮肤数据 ^c ↓ 无/数据不充分 ↓	是: 其他现有数据表明物质可能造成皮肤腐蚀或皮肤刺激 →	可视为皮肤腐蚀性 ^b 或皮肤致敏物 ^b
3:	现有的体外/试管数据 ^d ↓ 无数据/数据不充分/阴性反应 ↓	阳性: 皮肤腐蚀性 → 阳性: 皮肤刺激物 →	划为皮肤腐蚀物 ^b 划为皮肤刺激物 ^b
4:	基于 pH 的评估 (考虑到化学品中的酸/碱残留物) ^e ↓ 非 pH 极端情况, 无 pH 数据或极端 pH 数据表明低/无酸/碱残留物 ↓	pH ≤ 2 或 ≥ 11.5 酸/碱残留物高或无酸/碱残留物数据 →	划为皮肤腐蚀性
5:	确证的构效关系 (SAR) 法 ↓ 无/数据不充分 ↓	皮肤腐蚀性 → 皮肤刺激物 →	视为皮肤腐蚀性 ^b 视为皮肤刺激物 ^b
6:	考虑总的证据权重 ^f ↓	皮肤腐蚀性 → 皮肤刺激物 →	视为皮肤腐蚀性 ^b 视为皮肤刺激物 ^b
7:	不分类		

- (a) 现有的人类或动物数据可以从单次或多次接触中获得, 例如从职业、消费者、运输或应急响应情形下得到的数据; 或是根据确证和国际公认的试验方法, 从动物研究中专门取得的数据。虽然从事故或中毒救治数据中心得到的人类数据可以为分类提供证据, 但未发生过事故本身不能够作为不作分类的证据, 因为接触通常是不知道或不确定的;
- (b) 酌情划为相应的类/子类;
- (c) 应认真研究所有已知的动物数据, 确定是否已经掌握充分的皮肤腐蚀性/刺激性证据。但在评估这些数据时, 研究人员应切记, 皮肤病变的报告可能并不完全, 可能需要对兔子以外的物种进行试验和观察, 而且物种的反应敏感性可能有所差异;

- (d) 应当对采用有效试验方法对单独的人类/动物组织进行的研究获得的证据，或其他不是对组织但同样有效的试验方法获得的证据进行评估。得到国际认可的、确证的皮肤腐蚀性试验方法的例子，有经合组织试验准则 430(经皮电阻试验 (TER))、431(人类皮肤模型试验) 和 435(膜屏障试验方法)。有效的、得到国际认可的皮肤刺激性试验方法的一个例子是经合组织的试验准则 439(重建人类皮肤的试验方法)；
- (e) 仅测量 pH 值便可能足够了，但最好另对酸碱预留物(缓冲能力)进行评估。目前还没有有效的、国际认可的评估这一参数的方法。
- (f) 所有已知的信息都必须加以考虑，并根据总的证据权重作出整体决定。在所掌握的信息中有些参数相互矛盾的情况下，这一点尤其如此。在作出决定前，应由专家作出判断。适用的有效体外皮肤腐蚀/刺激试验获得的阴性结果，应在评估总的证据权重时加以考虑。

3.2.3 混合物分类标准

3.2.3.1 掌握混合物整体数据时混合物的分类

3.2.3.1.1 混合物的分类应采用物质分类的标准，考虑到分层法对这一危险类别的数据进行评估(如图 3.2.1 所示)。

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

3.2.3.2 不掌握混合物整体数据时混合物的分类：架桥原则

3.2.3.2.1 如果对混合物本身没有做过确定皮肤腐蚀/刺激可能性的试验，但对混合物的单个成分和已做过试验的类似混合物均已掌握充分数据，足以适当确定该混合物的危险特性，那么将根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据确定混合物的危险特性，而无需再做动物试验。

3.2.3.2.2 稀释

如果一种做过试验的混合物用稀释剂稀释，而稀释剂的皮肤腐蚀性/刺激性分类等于或低于原始成分中皮肤腐蚀性/刺激性最小的成分，并且该稀释剂不会影响其他成分的皮肤腐蚀性/刺激性，那么新的经过稀释的混合物可与做过试验的原混合物划为相同的类别。另外，也可使用 3.2.3.3 所述方法。

3.2.3.2.3 产品批次

做过试验的同一生产批次的混合物，可以假定其皮肤刺激性/腐蚀性实际上与同一制造商生产或在其控制下生产的同一商业产品的另一个未做试验的产品批次的刺激性/腐蚀性相同，除非有理由认为，未经试验产品批次的皮肤刺激性/腐蚀性有显著变化。如果后一种情况发生，则必须进行重新分类。

3.2.3.2.4 最高腐蚀物/刺激物类别的混合物浓度

如果做过试验、划为最高腐蚀物子类别的混合物经过浓缩，那么浓度更大的未做过试验的混合物应划为最高腐蚀物的子类别，无需另做试验。如果做过试验、划为皮肤刺激物(2类)的混合物经过浓缩，但不含皮肤腐蚀性成分，那么浓度更高、未做过试验的混合物应划为皮肤刺激物(第2类)，无需另做试验。

3.2.3.2.5 一种危险类别内的内推法

三种成分完全相同的混合物 A、B 和 C，混合物 A 和混合物 B 经过测试，属同一皮肤腐蚀性/刺激性危险类别，而混合物 C 未经测试，但含有与混合物 A 和混合物 B 相同的毒素活性成分，且其毒素活性成分的浓度介于混合物 A 和混合物 B 的浓度之间，则可假定混合物 C 与 A 和 B 属同一皮肤腐蚀性/刺激性类别。

3.2.3.2.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

- (a) 两种混合物：(一) A + B；
(二) C + B；
- (b) 成分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；
- (c) 混合物(一)中成分 A 的浓度等于混合物(二)中成分 C 的浓度；
- (d) 已有 A 和 C 的皮肤腐蚀性/刺激性数据，并且这些数据在实质上是相当的，即它们属于同一危险类别，而且估计不会影响 B 潜在的皮肤腐蚀性/刺激性。

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

3.2.3.2.7 气雾剂

气雾形式的混合物，可按已做过试验的非雾化形式的混合物的分类，划为相同的危险类别，条件是加入的气雾发生剂不影响混合物喷射时的皮肤腐蚀性/刺激性。

3.2.3.3 已知混合物所有成分的数据或只知其中部分成分的数据时混合物的分类

3.2.3.3.1 为利用所有已知数据对混合物的皮肤腐蚀性/刺激性危险进行分类，特作以下假设，并酌情在分层法中采用：

一种混合物的“相关成分”是浓度 $\geq 1\%$ (固体、液体、粉尘、气雾和蒸气为质量百分比，气体为体积百分比)的成分，除非认为(例如在腐蚀性成分的情况下)，尽管成分的浓度 $< 1\%$ ，仍可影响混合物的皮肤腐蚀性/刺激性分类。

3.2.3.3.2 通常，当掌握成分数据但不掌握混合物整体数据时，将混合物划为皮肤腐蚀物或刺激物的分类方法，是根据加和法理论，即每一种皮肤腐蚀性或刺激性成分都对混合物的整体刺激或腐蚀性质起作用，其程度与该成分的效力和浓度成比例。如腐蚀性成分的浓度低于划为第 1 类的浓度极限值、但仍可促成混合物划为刺激物时，对该腐蚀性成分使用权重因子 10。当这些成分的浓度之和超过临界值/浓度极限值时，该混合物划为皮肤腐蚀物或刺激物。

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

3.2.3.3.4 在对某些类型的化学品(例如酸和碱、无机盐、醛类、苯酚和表面活性剂)进行分类时,必须特别谨慎。鉴于许多这类物质在浓度<1%时仍具有腐蚀性或刺激性,3.2.3.3.1 和 3.2.3.3.2 所述方法可能行不通。对于含有强酸或强碱的混合物,应使用 pH 值作为分类标准(见 3.2.3.1.2),因为与表 3.2.3 中的浓度极限值相比, pH 值是更好的腐蚀性指标。一种混合物,如所含腐蚀性或刺激性成分由于其化学性质而不能按表 3.2.3 所示加和法进行分类,则在该混合物含有的腐蚀性成分 $\geq 1\%$ 的情况下划为皮肤腐蚀性 1 类,在含有的刺激性成分 $\geq 3\%$ 的情况下划为皮肤刺激性 2 类或 3 类。对所含成分不适用于表 3.2.3 方法的混合物,下表 3.2.4 对其分类做了归纳。

3.2.3.3.5 有时,可靠证据可能显示,一种成分的皮肤腐蚀性/刺激性在浓度高于表 3.2.3 和 3.2.4 所示类属浓度极限/临界值时并不明显。在这种情况下,可以根据这些数据对混合物分类(另见“危险物质和混合物分类—临界值/浓度极限值的使用”(1.3.3.2))。有时,如果预计一种成分的皮肤腐蚀性/刺激性在类属浓度高于表 3.2.3 和 3.2.4 所示一般浓度临界值时不会明显,则可以考虑对混合物进行试验。在这种情况下,应使用 3.2.3 所述和图 3.2.1 所示的分层证据权重法。

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

**表 3.2.3: 混合物按皮肤危险物(第 1、第 2 或第 3 类)分类,
划为皮肤第 1、第 2 或第 3 类的起点成分浓度**

划为以下类别的 成分总和	混合物划为以下类别的浓度:		
	皮肤腐蚀物	皮肤刺激物	
	第 1 类 (见表下的注)	第 2 类	第 3 类
皮肤 1 类	$\geq 5\%$	$\geq 1\%$ 但 $< 5\%$	
皮肤 2 类		$\geq 10\%$	$\geq 1\%$ 但 $< 10\%$
皮肤 3 类			$\geq 10\%$
(10×皮肤 1 类)+皮肤 2 类		$\geq 10\%$	$\geq 1\%$ 但 $< 10\%$
(10×皮肤 1 类)+皮肤 2 类+ 皮肤 3 类			$\geq 10\%$

注: 在采用皮肤 1 类(腐蚀物)的子类别时,混合物中所有划为皮肤 1A、1B 或 1C 子类的成分,其各自的加和都应 $\geq 5\%$,才能将混合物划为皮肤 1A、1B 或 1C 子类。如 1A 类成分的加和 $< 5\%$,但 1A+1B 类成分的加和 $\geq 5\%$,在这种情况下,混合物应划为 1B 子类。同样,如果 1A+1B 成分之和 $< 5\%$,但 1A+1B+1C 成分的加和 $\geq 5\%$,则混合物应划为 1C 子类。在混合物中至少有一个重要成分划为第 1 类而不带子类别的情况下,如果所有皮肤腐蚀性成分之和 $\geq 5\%$,混合物应划为第 1 类并不作子类划分。

表 3.2.4: 混合物按皮肤危险物分类但加和法不适用时,
混合物分类的起点成分浓度

成分	浓度	混合物划为皮肤
pH 值≤2 的酸	≥ 1%	第 1 类
pH 值≥11.5 的碱	≥ 1%	第 1 类
其他腐蚀物成分(第 1 类)	≥ 1%	第 1 类
其他刺激物成分 (第 2/3 类), 包括酸和碱	≥ 3%	第 2/3 类

3.2.4 危险公示

“危险公示：标签” (第 1.4 章) 中说明了有关标签要求的一般和具体考虑事项。附件 1 为分类和标签汇总表。附件 3 载有防护措施说明和象形图的示例，可在主管部门允许的情况下使用。下表列出了根据本章所列标准，划为皮肤刺激物或腐蚀物的物质和混合物的具体标签要素。

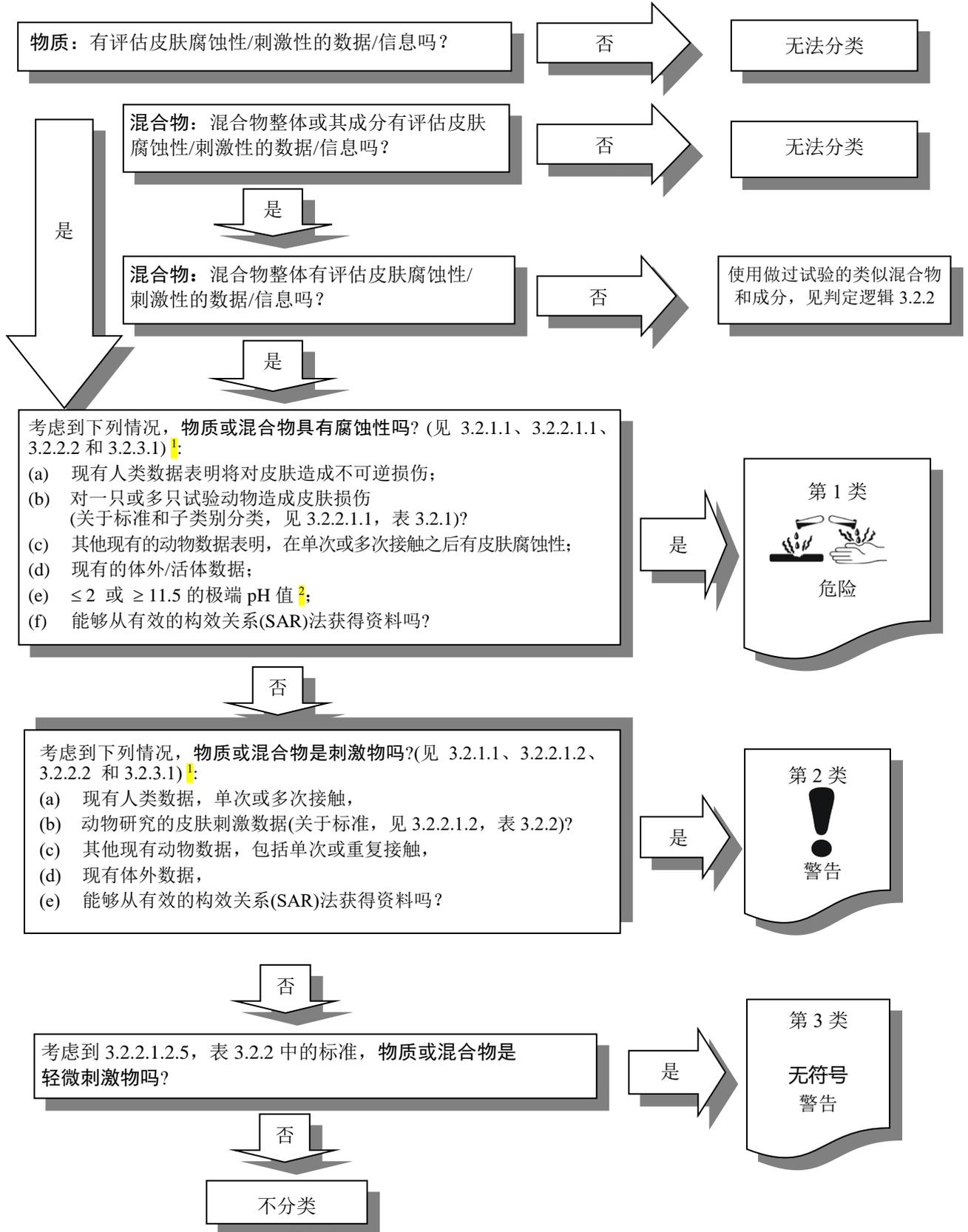
表 3.2.5: 皮肤腐蚀物/刺激物的标签要素

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

3.2.5 判定逻辑和指导

下面的判定逻辑并不是统一分类制度的一部分，而只是作为补充指导。强烈建议负责分类的人员在使用判定逻辑之前和使用过程中认真研究这些标准。

3.2.5.1 皮肤腐蚀物/刺激物判定逻辑 3.2.1

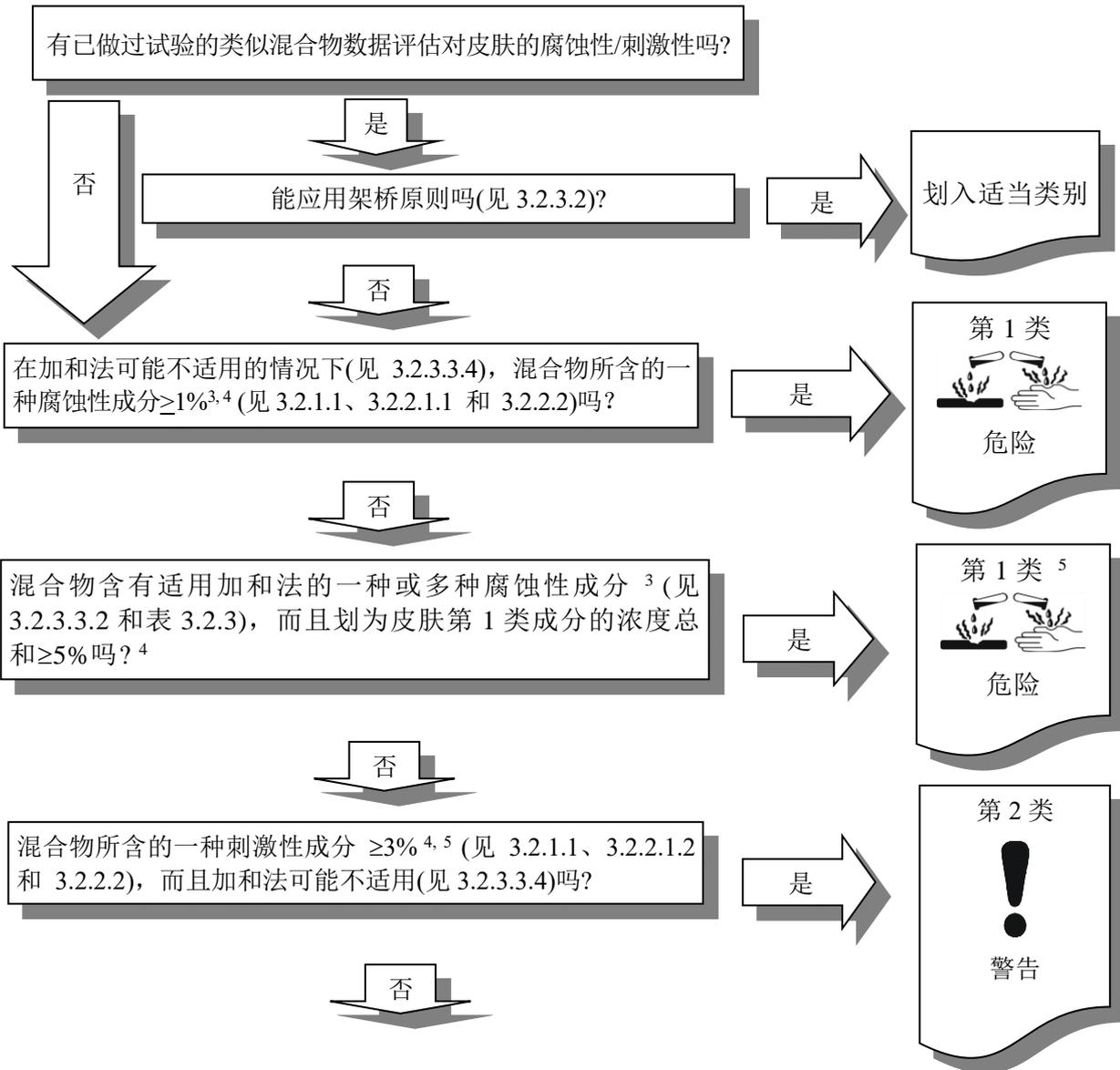


¹ 根据需要考虑到总的证据权重。

² 如果考虑到 pH 值和碱/酸预备物, 表明物质或混合物可能没有腐蚀性, 而且得到其他数据的确认, 最好是得到确证的适当体外试验数据, 则不适用。

3.2.5.2 皮肤腐蚀物/刺激物判定逻辑 3.2.2

根据已做过试验的类似混合物和/或成分的信息/数据对混合物进行分类

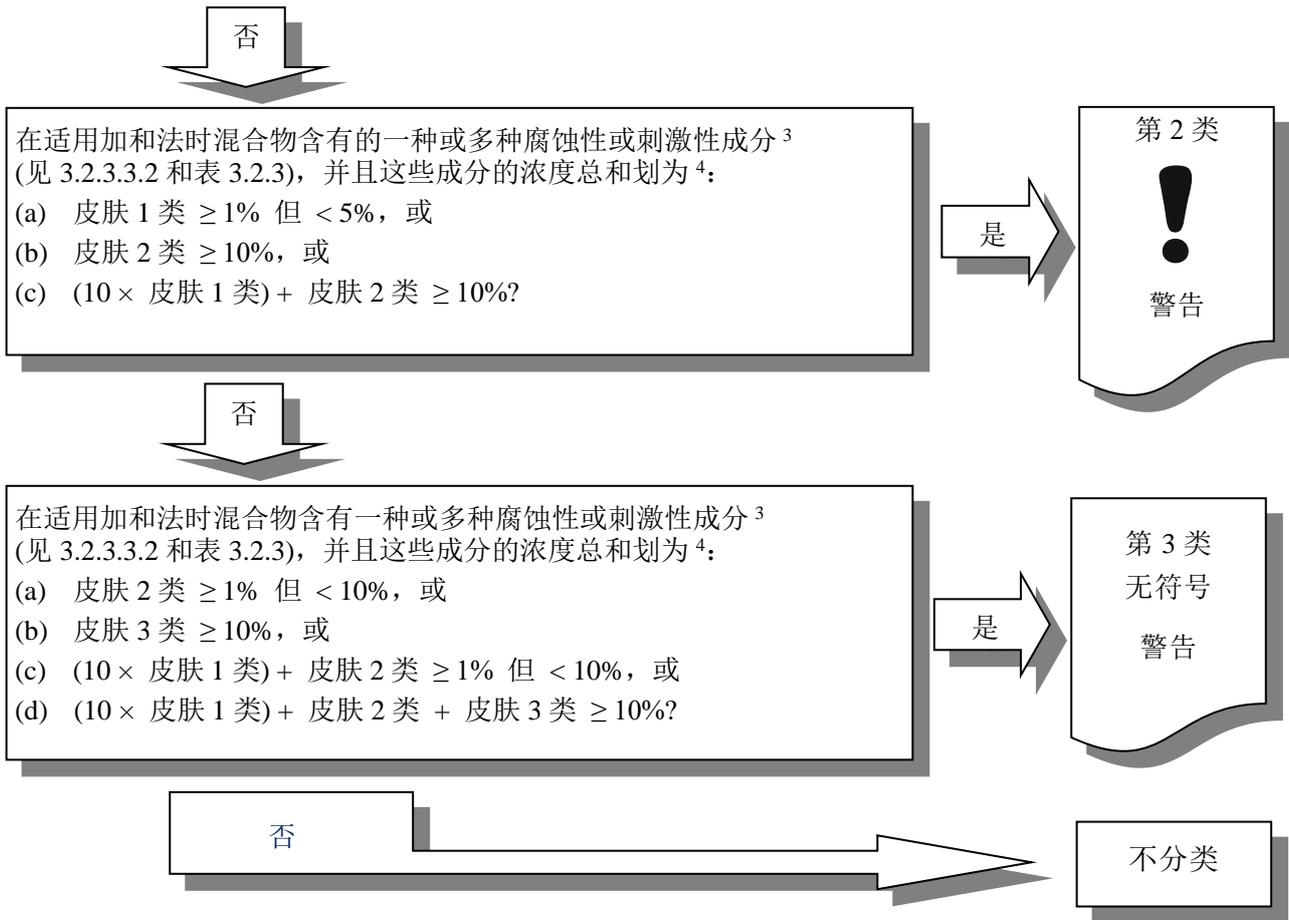


(接下页)

³ 相关时 < 1%，见 3.2.3.3.1。

⁴ 关于具体的浓度极限值，见 3.2.3.3.6。关于“临界值/浓度极限值的使用”，另见第 1.3 章第 1.3.3.2 段。

⁵ 关于第 1 类各子类别的详细使用办法，见表 3.2.3 注释。



3.2.5.3 背景指导

3.2.5.3.1 全球统一制度对皮肤和眼的危险类别分类标准作了详细规定，要求动物试验必须达到 3 次。现已确定，一些较早的试验方法可能会使用多达 6 只动物。然而，统一制度的标准没有具体规定如何根据对 3 只以上动物的试验取得的数据进行分类。有关任何根据对 4 只或更多动物研究的现有数据进行分类的问题，以下几段提供了指导。

3.2.5.3.2 3.2.2.1 段详述了根据对 3 只动物的试验结果进行分类的标准。对 4 只、5 只或 6 只动物研究结果的评估，应根据试验动物的数量，按以下几段中的标准进行。应在接触之后 24 小时、48 小时和 72 小时记录红斑/焦痂或水肿的平均值，或者如果反应延迟，在皮肤出现反应后连续 3 天分级平均值。

³ 相关时 $< 1\%$ ，见 3.2.3.3.1。

⁴ 关于具体的浓度极限值，见 3.2.3.3.6。关于“临界值/浓度极限值的使用”，另见第 1.3 章第 1.3.3.2 段。

3.2.5.3.3 在研究对象为 6 只动物的情况下，适用以下原则：

- (a) 如果在接触最多 4 小时后至少有一只动物出现皮肤组织破坏（即可观察到表皮和真皮坏死），物质或混合物应划为皮肤腐蚀 1 类；
- (b) 如果在 6 只动物中至少有 4 只出现红斑/焦痂或水肿，每只动物的平均值 ≥ 2.3 但 ≤ 4.0 ，物质或混合物应划为皮肤刺激 2 类；
- (c) 如果在 6 只动物中至少有 4 只出现红斑/焦痂或水肿，每只动物的平均值 ≥ 1.5 但 < 2.3 ，物质或混合物应划为皮肤刺激 3 类。

3.2.5.3.4 在研究对象为 5 只动物的情况下，适用以下原则：

- (a) 物质或混合物，如果在接触最多 4 小时后至少有一只动物出现皮肤组织破坏（即可观察到表皮和真皮坏死），应划为皮肤腐蚀 1 类；
- (b) 物质或混合物，如果在 5 只动物中至少有 3 只出现红斑/焦痂或水肿，每只动物的平均值 ≥ 2.3 但 ≤ 4.0 ，应划为皮肤刺激 2 类；
- (c) 物质或混合物，如果在 5 只动物中至少有 3 只出现红斑/焦痂或水肿，每只动物的平均值 ≥ 1.5 但 < 2.3 ，应划为皮肤刺激 3 类。

3.2.5.3.5 在研究对象为 4 只动物的情况下，适用以下原则：

- (a) 物质或混合物，如果在接触最多 4 小时后至少有一只动物出现皮肤组织破坏（即可观察到表皮和真皮坏死），应划为皮肤腐蚀 1 类；
- (b) 物质或混合物，如果在 4 只动物中至少有 3 只出现红斑/焦痂或水肿，每只动物的平均值 ≥ 2.3 但 ≤ 4.0 ，应划为皮肤刺激 2 类；
- (c) 物质或混合物，如果在 4 只动物中至少有 3 只出现红斑/焦痂或水肿，每只动物的平均值 ≥ 1.5 但 < 2.3 ，应划为皮肤刺激 3 类。

第 3.3 章

严重眼损伤/眼刺激

3.3.1 定义和一般考虑

3.3.1.1 严重眼损伤，指眼接触一种物质或混合物后发生的对眼造成非完全可逆的组织损伤或严重生理视觉衰退的情况。

眼刺激，指眼接触一种物质或混合物后发生的对眼造成完全可逆变化的情况。

3.3.1.2 在分层法中，重点应放在现有的人类数据上，其次是现有的动物数据，接下来是体外数据和其他资料来源。当数据符合标准时，分类直接产生。在其他情况下，物质或混合物的分类依据，是在同一层中的证据权重。在总证据权重法中，所有已知的对确定严重眼损伤/眼刺激相关的信息，均予以综合考虑，包括有效的相关体外试验结果、有关的动物数据和人类数据，如流行病学及临床研究，和有可靠文献记载的案例报告及观察结果（见第 1.3 章，1.3.2.4.9 段）。

3.3.2 物质分类标准

在本类危险中，物质按以下情况划为其中的一类——第 1 类(严重眼损伤)或第 2 类(眼刺激)

(a) 第 1 类(严重眼损伤/对眼造成不可逆的影响):

物质可能对眼造成严重损伤(见表 3.3.1)。

(b) 第 2 类(眼刺激/对眼造成可逆影响):

物质可能引起可逆的眼刺激(见表 3.3.2)。

愿对“眼刺激物”作单一分类的管理部门，可使用一个总体性的第 2 类；其他管理部门可能希望作进一步区分——第 2A 类和 2B 类(见表 3.3.2)。

3.3.2.1 根据标准的动物试验数据分类

3.3.2.1.1 严重眼损伤(第 1 类)/对眼造成不可逆影响

对于可能对眼造成严重损伤的物质，采用了单一的危险类别(第 1 类)。这个危险类别将表 3.3.1 中所列出的观察结果作为其标准。这些观察结果包括在试验期间的任何时候观察到动物 4 级角膜病变和其他严重反应(例如角膜破损)，以及持续的角膜混浊、染料物质造成角膜褪色、粘着现象、角膜翳、干扰虹膜功能，或损坏视力的其他效应。在这方面，持续病变是指在通常的 21 天观察期内不能完全可逆的病变。第 1 类的危险分类还包括满足以下标准的物质：在 3 只受试动物中至少有两只观察到角膜混浊 ≥ 3 或虹膜炎 > 1.5 ，因为像这样的严重病变通常不会在 21 天的观察期内发生逆转。

表 3.3.1: 严重眼损伤(第 1 类) /对眼造成不可逆影响^{a,b,c}

	标准
第 1 类: 严重眼损伤/对眼造成不可逆影响	物质: (a) 至少对一只动物的角膜、虹膜或结膜产生效应, 且该效应在通常的 21 天观察期内不会逆转或不完全可逆; 和/或 (b) 根据试验物质滴入后 24 小时、48 小时和 72 小时的分级计算得到的平均值, 在三只试验动物中至少有两只出现阳性反应: (一) 角膜混浊 ≥ 3 ; 和/或 (二) 虹膜炎 > 1.5 。

^a 有关人类数据的使用问题, 见 3.3.2.2 和第 1.1 章 (1.1.2.5(c)段)和第 1.3 章(1.3.2.4.7 段)。

^b 分级标准按经合组织试验准则 405 中的规定。

^c 对 4 只、5 只或 6 只动物研究的评估, 应采用 3.3.5.3 中的标准。

3.3.2.1.2 眼刺激(第 2 类)/对眼造成可逆影响

3.3.2.1.2.1 在主管部门不要求作进一步分类——划分 2A 和 2B 子类的情况下, 或在没有足够数据作进一步分类的情况下, 可能引起可逆性眼刺激的物质应划为第 2 类。当某一化学品划为第 2 类并不作进一步分类时, 分类标准与 2A 子类的标准相同。

3.3.2.1.2.2 希望对可逆性眼刺激作多个分类的主管部门, 可规定 2A 和 2B 子类:

- (a) 如掌握足够数据, 且主管部门有相应要求, 可根据 3.3.2 表中的标准, 将物质划为 2A 子类或 2B 子类;
- (b) 引起眼刺激但在通常的 21 天观察期内可逆的物质, 划为 2A 类。引起眼刺激但在通常的 7 天观察期内可逆的物质, 划为 2B 类。

3.3.2.1.2.3 有些物质在动物身上引起的反应存在巨大差异, 在确定这类物质的分类时可以考虑这一信息。

表 3.3.2: 可逆性眼影响类^{a,b,c}

	标准
	可能造成可逆性眼刺激的物质
2/2A 类	根据试验物质滴入后 24 小时、48 小时和 72 小时的分级计算出的平均分, 三只试验动物中至少有两只出现阳性反应: (a) 角膜混浊 ≥ 1 ; 和/或 (b) 虹膜炎 ≥ 1 ; 和/或 (c) 结膜充血 ≥ 2 ; 和/或 (d) 结膜水肿(结膜水肿) ≥ 2 但在通常的 21 天观察期内完全可逆。
2B 类	在 2A 子类中, 如以上所列效应在 7 天观察期内完全可逆, 则眼刺激物被认为是轻微眼刺激物(2B 类)。

^a 有关人类数据的使用问题, 见 3.3.2.2, 第 1.1 章(1.1.2.5(c)段), 和第 1.3 章(1.3.2.4.7 段)。

^b 分级标准默认为经合组织《试验准则 405》的规定。

^c 4 只、5 只或 6 只动物研究的评估, 应采用 3.3.5.3 中的标准。

3.3.2.2 采用分层法分类

3.3.2.2.1 适用时应考虑采用分层法评估原始信息(图 3.3.1), 同时考虑到并不是所有要素都是相关的。

3.3.2.2.2 应首先分析现有的人类和动物数据, 因为它们直接提供了对眼影响的相关信息。在考虑对严重眼损伤/眼刺激进行任何试验之前, 应先行评估可能的皮肤腐蚀性, 以避免用皮肤腐蚀性物质对眼作局部效应试验。

3.3.2.2.3 应使用业已得到确证和认可的体外替代试验进行分类。

3.3.2.2.4 同样, pH 极端值, 如 ≤ 2 和 ≥ 11.5 的情况, 可表明将造成严重的眼损伤, 特别是同时存在大量酸碱预备物(缓冲能力)的情况下。一般而言, 这类物质将对眼造成重要影响。在没有任何其他信息的情况下, 如果物质的 pH 值 ≤ 2 或 ≥ 11.5 , 应认为该物质将造成严重眼损伤(第 1 类)。然而, 如果考虑到酸碱预备物, 表明尽管物质的 pH 值很高或很低, 可能并不会造成严重眼损伤, 这种情况必须得到其他数据的确认, 最好是证明有效的相关体外试验数据。

3.3.2.2.5 在有些情况下, 可能掌握结构上相关物质的充分信息, 能够作出分类决定。

3.3.2.2.6 分层法为如何组织已有的信息并如何根据证据权重对危险评估和危险分类做出决定提供了指导(理想的情况是不需进行新的动物试验)。应尽可能避免用腐蚀性物质作动物试验。虽然从一层内的一套参数评估中可能获得信息(见 3.3.2.1.1), 但还是应当考虑现有的全部信息, 从总的证据权重作出决定。在部分参数的信息相互矛盾的情况下, 这一点尤其如此。

图 3.3.1: 严重眼损伤/眼刺激的分层评估
(另见图 3.2.1)

步骤	参数	结果	结论
1a:	现有人类或动物严重眼损伤/ 眼刺激数据 ^a ↓ 数据为阴性/数据不足/无数据 ↓	严重眼损伤 → 眼刺激 →	按造成严重眼损伤分类 按眼刺激物分类 ^b
1b:	现有人类或动物数据, 皮肤腐 蚀 ↓ 数据为阴性/数据不足/无数据 ↓	皮肤腐蚀 →	认为可造成严重眼损伤
1c:	现有人类或动物严重眼损伤/ 眼刺激数据 ^a ↓ 无数据/数据不足 ↓	现有数据表明物质不 造成严重眼损伤或眼 刺激	不分类
2:	其他现有的动物皮肤/眼数据 ^c ↓ 无数据/数据不足 ↓	是。其他现有数据表 明物质可造成严重眼 损伤或眼刺激	可视为能造成严重眼损伤或眼刺 激物 ^b

图 3.3.1: 严重眼损伤/眼刺激的分层评估
(另见图 3.2.1)

步骤	参数	结果	结论
3:	现有体外/活体眼数据 ^d ↓ 无数据/数据不足/数据为阴性 ↓	→ 阳性: 严重眼损伤 → 阳性: 眼刺激物	→ 按造成严重眼损伤分类 → 按眼刺激物分类 ^b
4:	基于 pH 值的评估 (考虑到化学品的酸碱预备物) ^e ↓ 非 pH 极端值, 无 pH 值或 pH 极端值并有数据显示低/无酸碱预备物 ↓	→ pH 值 ≤ 2 或 ≥ 11.5 并有较高的酸碱预备物或没有酸碱预备物数据	→ 按造成严重眼损伤分类
5:	可靠的构效关系(SAR)法 ↓ 无数据/数据不足 ↓	→ 严重眼损伤 → 眼刺激物 → 皮肤腐蚀物	→ 视为可造成严重眼损伤 → 视为眼刺激物 ^b → 视为可造成严重眼损伤
6:	考虑总的证据权重 ^f ↓	→ 严重眼损伤 → 眼刺激物	→ 视为可造成严重眼损伤 → 视为眼刺激物 ^b
7:	不分类		

- (a) 现有的人类或动物数据可以从单次或多次接触得到, 例如从职业、消费者、运输或应急反应情形下得到的数据; 或根据得到确证和国际接受的试验方法从动物研究中专门取得的数据。虽然从事故或中毒数据中得到的数据可以为分类提供证据, 但未曾发生过事故本身并不能作为不作分类的依据, 接触往往是不知道或不肯定的;
- (b) 酌情划为相应的类;
- (c) 应认真研究现有的动物数据, 确定是否通过其他类似信息可以得到严重眼损伤/眼刺激的充分证据。无疑, 并非所有皮肤刺激物都是眼刺激物。在作出决定之前, 应由专家作出判断;
- (d) 采用经过确证的试验方案对离体人类/动物组织进行的研究, 或采用其他不是对组织但同样验证有效的试验方案所获得的证据, 应当对这类证据进行评估。得到国际认可的、辨别眼腐蚀物和严重刺激物的有效试验方法 (如严重眼损伤), 这方面的例子包括经合组织的试验准则 437 (角膜浑浊和渗透性试验(BCOP)、438 (离体鸡眼试验 (ICE) 和 460 (荧光素渗透试验(FL))。目前还没有经过验证的、得到国际认可的辨别眼刺激物的体外试验方法。经过验证的对皮肤腐蚀性的体外试验得到阳性试验结果, 可引申得出结论, 按可造成严重眼损伤分类;
- (e) 仅测量 pH 值便可能足够了, 但最好再对酸碱预备物 (缓冲能力) 进行评估。目前没有经过确证、得到国际认可的评估这一参数的方法。
- (f) 所有已知的信息都必须加以考虑, 并根据总的证据权重作出整体决定。在掌握的信息中有些参数相互矛盾的情况下, 这一点尤其如此。在作出决定前应由专家作出判断。包括皮肤刺激信息在内的证据权重, 可进而作出对眼刺激物的分类。适用的有效体外试验取得阴性结果, 应在评估总的证据权重时加以考虑。

3.3.3 混合物分类标准

3.3.3.1 掌握混合物整体数据时混合物的分类

3.3.3.1.1 混合物的分类应使用物质分类的标准，同时考虑采用分层法评估这一危险类别的数据(如图 3.3.1 所示)。

3.3.3.1.2 在考虑混合物的试验时，进行分类的人员最好使用皮肤腐蚀性和严重眼损伤和眼刺激物质分类标准中的分层证据权重法，帮助确保分类的准确性，并且避免不必要的动物试验。在没有任何其他信息的情况下，如果混合物的 pH 值 ≤ 2 或 ≥ 11.5 ，即被认为可造成严重眼损伤(眼 1 类)。但如果考虑到碱/酸预备物，表明尽管混合物的 pH 值很低或很高，但仍有可能不会导致严重眼损伤，则这种情况必须得到其他数据的确证，最好是证明有效的适当体外试验数据。

3.3.3.2 不掌握混合物整体数据时混合物的分类：架桥原则

3.3.3.2.1 如果混合物本身并没有做过确定皮肤腐蚀性或可能造成严重眼损伤或眼刺激的试验，但对混合物的单个成分和已做过试验的类似混合物均已掌握充分数据，足以充分确定该混合物的危险性，那么可根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据确定混合物的危险性，而无需另作动物试验。

3.3.3.2.2 稀释

如果做过试验的混合物用一种稀释剂进行稀释，该稀释剂的严重眼损伤/眼刺激性分类等于或低于造成严重眼损伤/眼刺激性最小的原始成分，而且该稀释剂不会影响其他成分的严重眼腐蚀/眼刺激性，那么经过稀释的新混合物可划为与原做过试验的混合物相等的类别。也可使用 3.3.3.3 所述方法。

3.3.3.2.3 产品批次

混合物已经做过试验的一个生产批次，其造成严重眼损伤/眼刺激的可能性，可认为实际上与同一制造商生产的或在其控制下生产的同一商业产品的另一个未经试验的产品批次的眼损伤/眼刺激程度相同，除非有理由认为，未经试验的产品批次造成严重眼损伤/眼刺激的可能性有显著变化。如果出现后一种情况，必须重新进行分类。

3.3.3.2.4 最高类别的严重眼损伤/眼刺激混合物浓度

如果经过试验划为严重眼损伤(第 1 类)类别的混合物是浓缩物，那么浓度更高的未做过试验的混合物应划为严重眼损伤类(第 1 类)，而无需另做试验。如果经过试验划为眼刺激(第 2 类或 2A 子类)的混合物是浓缩物，并且不含严重眼损伤成分，那么浓度更高的未做过试验的混合物应划为同一类别(第 2 类或 2A 子类)，无需另做试验。

3.3.3.2.5 一种危险类别内的内推法

三种成分完全相同的混合物 A、B 和 C，混合物 A 和混合物 B 经过测试，属同一严重眼损伤/眼刺激危险类别，而混合物 C 未经测试，但含有与混合物 A 和混合物 B 相同的毒素活性成分，且其毒素活性成分的浓度介于混合物 A 和混合物 B 的浓度之间，则可假定混合物 C 与 A 和 B 属同一严重眼损伤/眼刺激类别。

3.3.3.2.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

- (a) 两种混合物： (一) A + B；
(二) C + B；
- (b) 成分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；

- (c) 混合物(一)中成分 A 的浓度等于混合物(二)中成分 C 的浓度；
- (d) 已知 A 和 C 的严重眼损伤/眼刺激数据，并且这些数据实质上相同，即它们属于相同的危险类别，并且估计不会影响 B 造成严重眼损伤/眼刺激的可能性。

如果混合物(一)或(二)已经通过试验作出分类，那么另一混合物可以划为相同的危险类别。

3.3.3.2.7 气雾剂

气雾形式的混合物，可按已做过试验的非雾化形式的混合物分类，划为相同的危险类别，条件是加入的气雾发生剂不影响混合物喷射时的严重眼损伤/眼刺激性¹。

3.3.3.3 已知混合物所有成分的数据或只知其中部分成分的数据时混合物的分类

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

一种混合物的“相关成分”是浓度 $\geq 1\%$ (固体、液体、粉尘、气雾和蒸气为质量百分比，气体为体积百分比)的成分，除非认为浓度 $< 1\%$ 的成分仍可能与混合物的严重眼损伤/眼刺激分类具有重要影响(例如，在腐蚀性成分的情况下)。

3.3.3.3.2 一般而言，当掌握混合物各成分的数据，但不掌握其整体数据时，将混合物划为严重眼损伤或眼刺激的方法，是根据加和法理论，即每一种腐蚀性或严重眼损伤/眼刺激性成分都对混合物整体的严重眼损伤/眼刺激性起作用，其程度与各成分的效力和浓度成正比。当腐蚀性和严重眼损伤成分的浓度低于划为第 1 类的浓度极限值、但仍可促成混合物划为严重眼损伤/眼刺激物时，对该成分使用权重因子 10。当这些成分的浓度之和超过临界值/浓度极限值时，该混合物划为严重眼损伤或眼刺激物。

3.3.3.3.3 表 3.3.3 列出了确定混合物是否划为严重眼损伤或眼刺激物的临界值/浓度极限值。

3.3.3.3.4 在对有些类型的化学品(例如酸和碱、无机盐、醛类、苯酚和表面活性剂)进行分类时，必须特别谨慎。鉴于许多这类物质即使在浓度 $< 1\%$ 的情况下仍可造成严重眼损伤或眼刺激，3.3.3.3.1 和 3.3.3.3.2 所述方法可能行不通。对于含有强酸或强碱的混合物，应使用 pH 值作为分类标准(见 3.3.3.1.2)，因为与表 3.3.3 中的浓度极限值相比，pH 值是更好的严重眼损伤指标(当然要考虑到酸碱预备物的因素)。含有腐蚀性或严重眼损伤/眼刺激成分的混合物，如果由于其化学性质而使表 3.3.3 所述的加和法行不通，不能用该法进行分类，则在该混合物含有的腐蚀性或严重眼损伤成分 $\geq 1\%$ 的情况下划为眼 1 类，在所含眼刺激物成分 $\geq 3\%$ 的情况下，划为眼 2 类。所含成分不适用于表 3.3.3 所述方法的混合物，表 3.3.4 对其分类作了归纳。

3.3.3.3.5 有时，可靠证据可能显示，一种成分的不可逆/可逆眼部效应在浓度高于表 3.3.3 和 3.3.4 所述类属临界值/浓度极限值水平时并不明显。在这种情况下，可以根据这些数据对混合物分类(另见 1.3.3.2 “**临界值/浓度极限值的使用**”)。有时，如果估计一种成分的皮肤腐蚀性/刺激性或不可逆/可逆眼部效应在浓度高于表 3.3.3 和 3.3.4 所述类属浓度/临界水平时可能会不明显，可以考虑对混合物进行试验。在这种情况下，应适用 3.3.3 节所述以及图 3.3.1 和本章中详细说明了的分层证据权重法。

3.3.3.3.6 如果有数据显示一种成分在浓度 $< 1\%$ 时可能具有皮肤腐蚀性或可能严重损伤眼/引起眼刺激(皮肤腐蚀性或严重眼损伤)，或在 $< 3\%$ 的情况下具有同样效应(眼刺激物)，应对混合物作相应分类(另见 1.3.3.2 “**临界值/浓度极限值的使用**”)。

¹ 架桥原则适用于气雾剂本身的危险分类，但也普遍承认，需要评估喷雾的物理力量对眼睛造成“机械”损伤的可能性。

表 3.3.3: 混合物按眼危险物(1 或 2 类)分类, 引起混合物划为皮肤 1 类和/或眼 1 类或 2 类的起点成分浓度

划为以下类别的成分总和	引起混合物作以下分类的浓度	
	严重眼损伤	眼刺激
	1 类	2/2A 类
皮肤 1 类+眼 1 类 ^a	≥ 3%	≥ 1% 但 < 3%
眼 2 类		≥ 10% ^b
10 × (皮肤 1 类 + 眼 1 类) ^a + 眼 2 类		≥ 10%

^a 如果一种成分既划为皮肤 1 类又划为眼 1 类, 其浓度在计算时只考虑一次;

^b 如果混合物的所有相关成分都划为眼 2B 子类, 该混合物可划为眼 2B 子类。

表 3.3.4: 混合物按眼危险物分类但加和法不适用时, 混合物分类的起点成分浓度

成分	浓度	混合物划为: 眼部
pH 值≤2 的酸	≥1%	第 1 类
pH 值≥11.5 的碱	≥1%	第 1 类
其他腐蚀成分(眼 1 类)	≥1%	第 1 类
其他眼刺激成分(眼 2 类)	≥3%	第 2 类

3.3.4 危险公示

“危险公示: 标签”(第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和具体考虑事项。附件 1 为分类和标签汇总表。附件 3 载有防护措施说明和象形图的示例, 可在主管部门允许的情况下使用。

表 3.3.5: 严重眼损伤/眼刺激物的标签要素^a

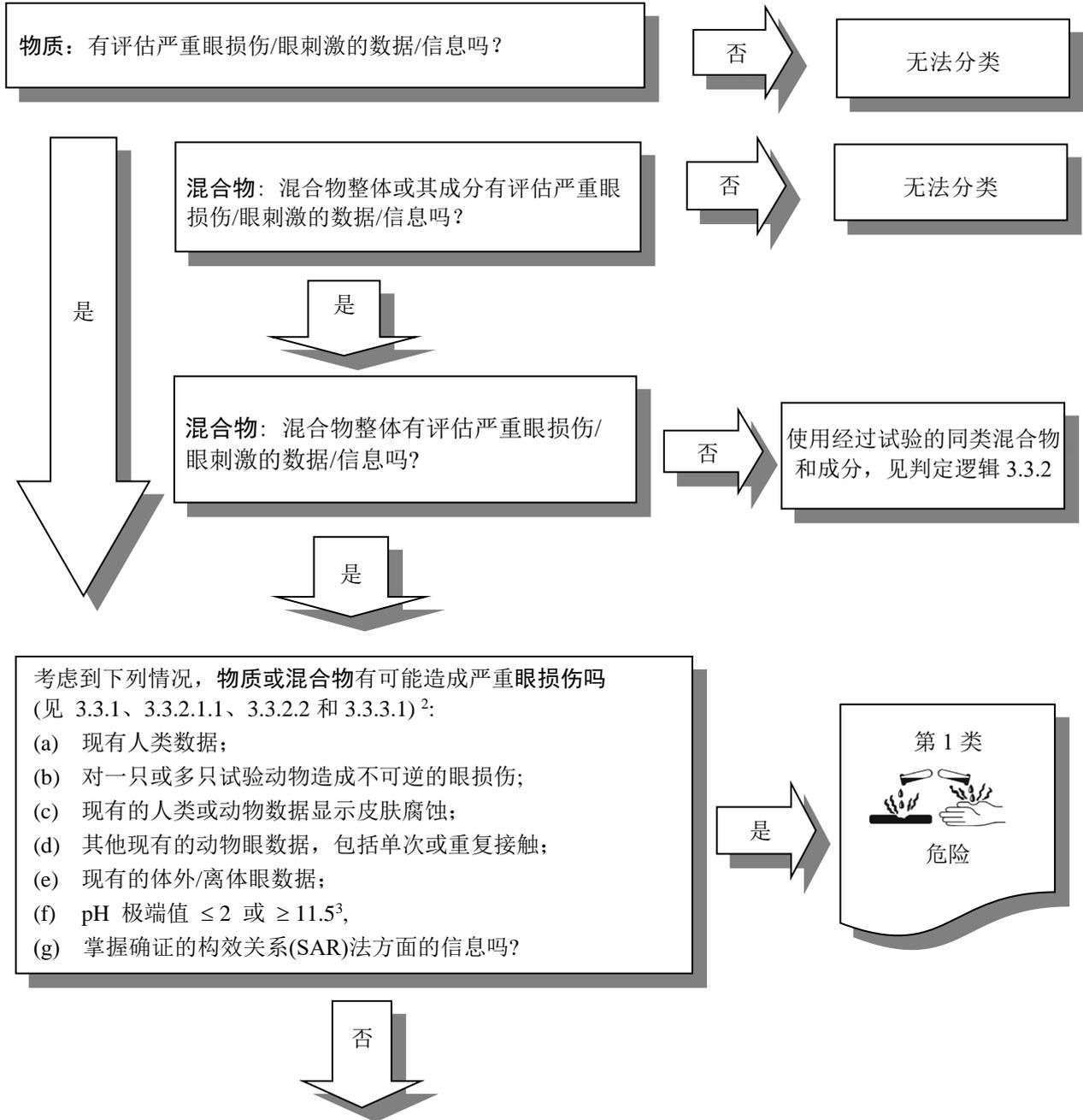
	第 1 类	第 2A 类	第 2B 类
符号	腐 蚀	感叹号	无符号
信号词	危 险	警 告	警 告
危险说明	造成严重眼损伤	造成严重眼刺激	造成眼刺激

^a 化学品在划为皮肤 1 类的情况下, 可省略严重眼损伤/眼刺激标签, 因为这一信息已经包括在皮肤 1 类的危险公示中(可造成严重皮肤灼烧和眼损伤)(见第 1.4 章 1.4.10.5.3.3 段)。

3.3.5 判定逻辑和指导

下面的判定逻辑并不是统一分类制度的一部分，仅在此作为补充指导。强烈建议负责分类的人员在使用判定逻辑之前和使用判定逻辑的过程中研究这一标准。

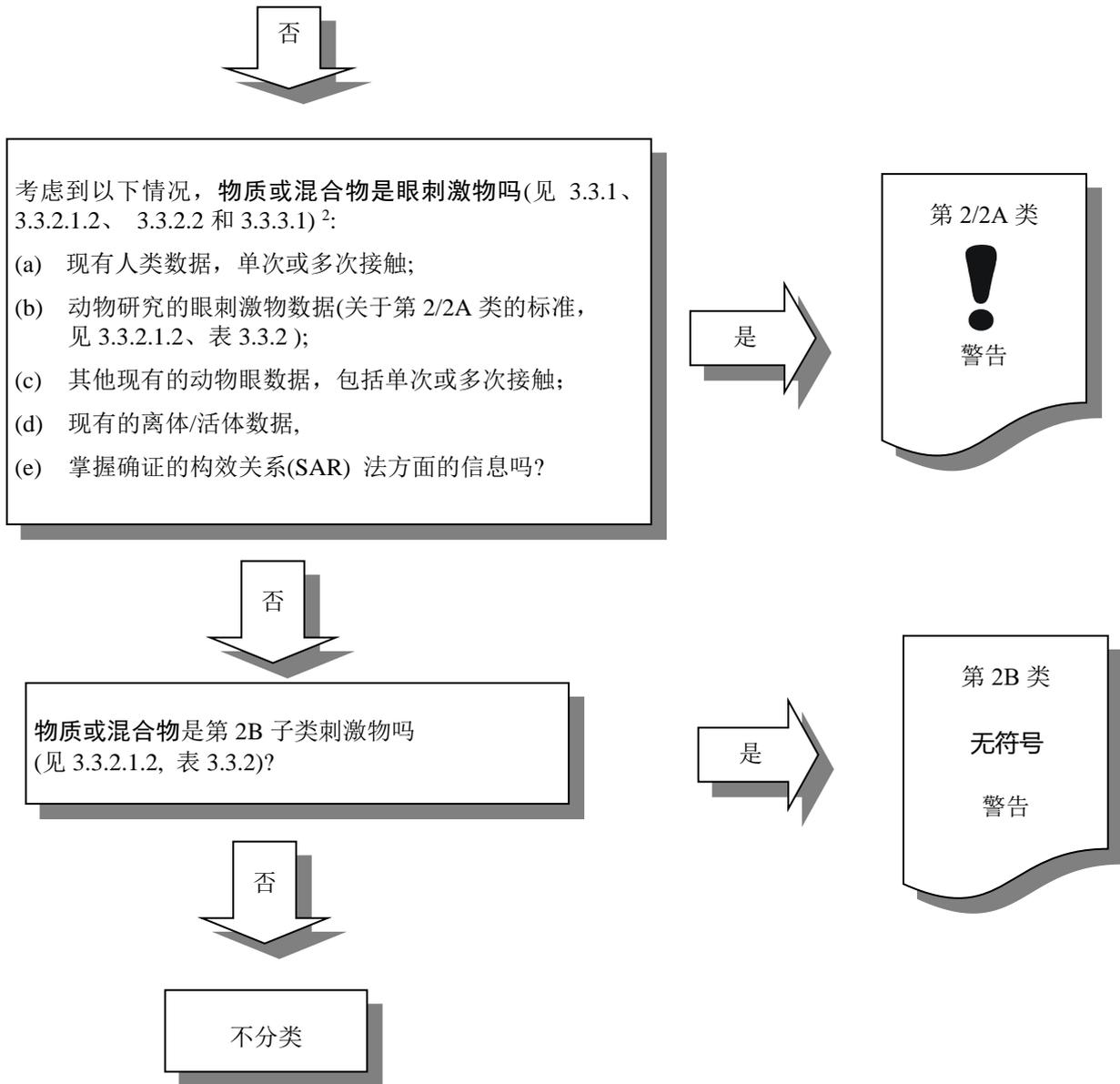
3.3.5.1 严重眼损伤/眼刺激判定逻辑 3.3.1



(接下页)

² 酌情考虑到总证据权重的考量。

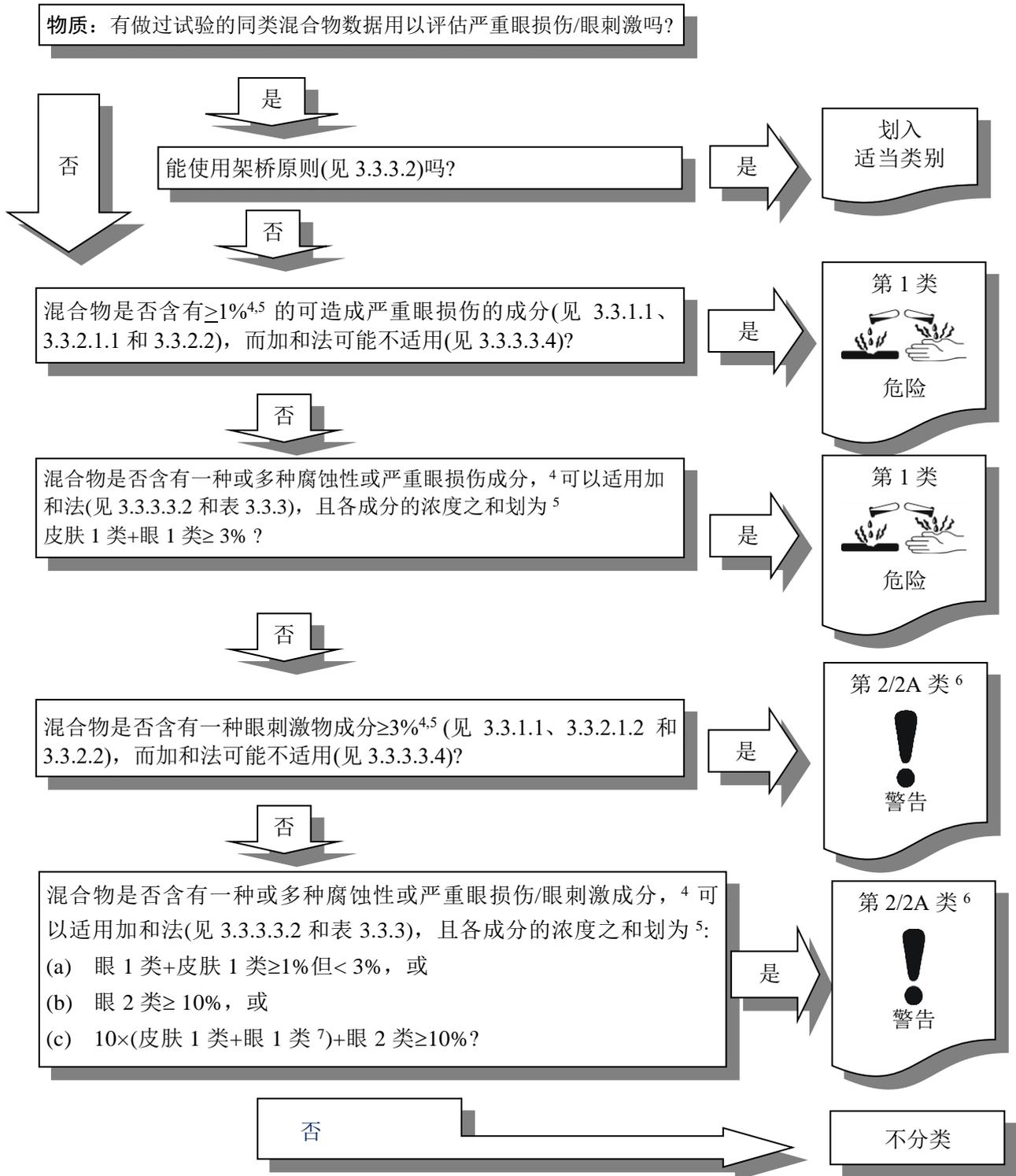
³ 如果 pH 值和酸碱预备物的考量表明, 物质或混合物可能不会造成严重眼损伤, 并且得到其他数据的证实, 最好是适当确证的体外试验的数据, 则不适用。



³ 酌情考虑到总证据权重的考量。

3.3.5.2 严重眼损伤物/眼刺激物判定逻辑 3.3.2

根据做过试验的同类混合物和成分信息/数据对混合物分类



⁴ 在 $< 1\%$ 但相关时，见 3.3.3.3.1。

⁵ 关于具体的浓度极限值，见 3.3.3.3.5 和 3.3.3.3.6。另见第 1.3 章 1.3.3.2 段，“临界值/浓度极限值的使用”。

⁶ 若混合物的所有相关成分均划为眼 2B 子类，该混合物也可划为眼 2B 子类。

⁷ 如果一种成分既划为皮肤 1 类又划为眼 1 类，其浓度在计算时只考虑一次。

3.3.5.3 背景指导

3.3.5.3.1 全球统一制度对皮肤和眼的危险类别分类标准作了详细规定，要求动物试验必须达到 3 次。但一些较早的试验方法可能会使用多达 6 只动物。然而，统一制度的标准没有具体规定如何根据对 3 只以上动物的试验取得的数据进行分类。有关任何根据对 4 只或更多动物研究的现有数据进行分类的问题，以下几段提供了指导。

3.3.5.3.2 3.3.2.1 段详述了根据对 3 只动物的试验结果进行分类的标准。对 4 只、5 只或 6 只动物研究结果的评估，应根据试验动物的数量，按以下几段中的标准进行。应在施用试验物质之后 24 小时、48 小时和 72 小时记录结果。

3.3.5.3.3 在研究对象为 6 只动物的情况下，适用以下原则：

(a) 物质或混合物划为严重眼损伤 1 类，如果：

- (一) 至少在一只动物身上对角膜、虹膜或结膜的效应预料不可逆转，或者在通常的 21 天观察期内没有完全逆转；和/或
- (二) 在 6 只动物中至少有 4 只出现角膜混浊，每只动物的平均值 ≥ 3 和/或虹膜的平均值 > 1.5 。

(b) 如果在 6 只动物中至少有 4 只显示每只动物的平均值：

- (一) 角膜混浊 ≥ 1 和/或
- (二) 虹膜 ≥ 1 和/或
- (三) 结膜充血 ≥ 2 和/或
- (四) 结膜水肿 ≥ 2

但在通常的 21 天观察期内可完全逆转，物质和混合物划为眼刺激 2/2A 类；

(c) 如果上文(b)段所列效应在 7 天的观察期内完全可逆，物质和混合物划为眼刺激 2B 类。

3.3.5.3.4 在研究对象为 5 只动物的情况下，适用以下原则：

(a) 物质或混合物划为严重眼损伤 1 类，如果：

- (一) 至少在一只动物身上对角膜、虹膜或结膜的效应预料不可逆转，或者通常的 21 天观察期内没有完全逆转；和/或
- (二) 在 5 只动物中至少有 3 只出现角膜混浊，每只动物的平均值 ≥ 3 和/或虹膜的平均值 > 1.5 。

(b) 在 5 只动物中至少有 3 只显示每只动物的平均值：

- (一) 角膜混浊 ≥ 1 和/或
- (二) 虹膜 ≥ 1 和/或
- (三) 结膜充血 ≥ 2 和/或
- (四) 结膜水肿 ≥ 2

但在通常的 21 天观察期内可完全逆转，物质和混合物划为眼刺激 2/2A 类；

(c) 如果上文(b)段所列效应在 7 天的观察期内完全可逆，物质和混合物划为眼刺激 2B 类。

3.3.5.3.5 在研究对象为 4 只动物的情况下，适用以下原则：

(a) 物质或混合物划为严重眼损伤 1 类，如果：

(一) 至少在一只动物身上对角膜、虹膜或结膜的效应预料不可逆转，或者在通常的 21 天观察期内没有完全逆转；和/或

(二) 在 4 只动物中至少有 3 只出现角膜混浊，每只动物的平均值 ≥ 3 和/或虹膜的平均值 > 1.5 。

(b) 如果在 4 只动物中至少有 3 只显示每只动物的平均值：2/2A

(一) 角膜混浊 ≥ 1 和/或

(二) 虹膜 ≥ 1 和/或

(三) 结膜充血 ≥ 2 ；和/或

(四) 结膜水肿 ≥ 2

但在通常的 21 天观察期内可完全逆转，物质和混合物划为眼刺激 2/2A 类；

(c) 如果上文(b)段所列效应在 7 天的观察期内完全可逆，物质和混合物划为眼刺激 2B 类。

第 3.4 章

呼吸或皮肤致敏

3.4.1 定义和一般考虑

3.4.1.1 呼吸道致敏，指吸入一种物质或混合物后发生的呼吸道过敏。

皮肤致敏，指皮肤接触一种物质或混合物后发生的过敏反应。

3.4.1.2 对本章而言，过敏包含两个阶段：第一个阶段是人因接触某种过敏原而引起特定免疫记忆。第二阶段是引发，即过敏的个人因接触某种过敏原而产生细胞介导或抗体介导的过敏反应。

3.4.1.3 就呼吸过敏而言，诱发之后是引发阶段，这一方式与皮肤过敏相同。对于皮肤过敏，需有一个让免疫系统学会作出反应的诱发阶段；如随后的接触足以引发可见的皮肤反应(引发阶段)就可能出现临床症状。因此，预测性的试验通常取这种形态，其中有一个诱发阶段，对该阶段的反应则通过标准的引发阶段加以计量，典型做法是使用斑片试验。直接计量诱发反应的局部淋巴结试验则是例外做法。造成人皮肤过敏的证据，通常采用诊断性斑片试验作出评估。

3.4.1.4 对于引起皮肤过敏和呼吸过敏，引发所需的数值一般低于诱发所需数值。混合物中含有某种致敏物须向可能出现过敏的人发出警告，有关规定见 3.4.4.2。

3.4.1.5 “呼吸或皮肤致敏”危险分类又再分为：

- (a) 呼吸致敏；和
- (b) 皮肤致敏。

3.4.2 物质分类标准

3.4.2.1 呼吸致敏物

3.4.2.1.1 危险类别

3.4.2.1.1.1 在主管部门未要求作次级分类或作次级分类数据不充分的情况下，呼吸致敏物质应列为 1 类。

3.4.2.1.1.2 若掌握充分数据且主管部门有此要求，根据 3.4.2.1.1.3 做出更准确的评估，可将呼吸过敏物质再分为 1A 子类——强致敏物，或 1B 子类——其他呼吸致敏物。

3.4.2.1.1.3 在人或动物身上观察到的效应，采取证据权重法，通常可以作为呼吸致敏物分类的依据。根据表 3.4.1 中的标准，并根据可靠、高质量的证据，采用证据权重法，可将物质划入 1A 或 1B 子类，上述证据可取自人类案例或流行病学研究，和/或适当的动物试验研究的观察结果。

表 3.4.1: 呼吸致敏物质的危险类别和子类别

第 1 类	呼吸致敏物质
	物质按呼吸致敏物分类： (a) 如果有人类证据，该物质可导致特定的严重呼吸(超)过敏和/或 (b) 如果适当的动物试验结果为阳性 ¹ 。
1A 子类	物质显示在人群中具有高发生率；或根据动物或其他试验，可能在人群中有高致敏率 ¹ 。反应的严重程度也可考虑在内。
1B 子类	物质显示在人群中具有低度到中度的发生率；或根据动物或其他试验，可能在人群中有低度到中度的致敏率 ¹ 。反应的严重程度也可考虑在内。

3.4.2.1.2 人类证据

3.4.2.1.2.1 一种物质可能引起特定呼吸超敏反应的证据，一般都基于人类经验。在这方面，超敏反应通常表现为哮喘病，但也要考虑诸如鼻炎/结膜炎和肺炎泡炎之类的其他超敏反应。病征应有过敏性反应的临床特征。但不必证明免疫机理。

3.4.2.1.2.2 在考虑人类证据时，作出分类决定除病例证据外还应考虑：

- (a) 接触人群的规模；
- (b) 接触程度。

3.4.2.1.2.3 以上提及的证据可以是：

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

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

3.4.2.1.2.5 阳性支气管激发试验的结果本身就可以提供充分的分类证据。但普遍承认，以上列出多项检查实际上都已做过。

¹ 目前还没有公认且有效的用来进行呼吸超敏反应试验的动物模型。在有些情况下，对动物的研究数据在作证据权衡评估中，可提供重要信息。

3.4.2.1.3 动物研究

适当的动物研究¹获得的、可能表明一种物质有可能通过呼吸导致人类²过敏的数据可包括：

- (a) 免疫球蛋白 E (IgE) 和其他特定免疫学参数的测量结果，例如对小鼠的测量结果；
- (b) 豚鼠的特定肺部反应。

3.4.2.2 皮肤致敏物

3.4.2.2.1 危险类别

3.4.2.2.1.1 在主管部门未要求作次级分类或作次级分类数据不充分的情况下，皮肤致敏物应划为第 1 类。

3.4.2.2.1.2 若掌握充分数据且主管部门有此要求，可根据 3.4.2.2.1.3 做出更准确的评估，将皮肤致敏物再分为 1A 子类——强致敏物，或 1B 子类——其他皮肤致敏物。

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

表 3.4.2: 皮肤致敏物的危险类别和子类别

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

3.4.2.2.2 人类证据

3.4.2.2.2.1 1A 子类的人类证据可包括：

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

² 物质引起哮喘病症状的机制，到目前为止尚未完全查明。为预防起见，可认为这些物质是呼吸致敏原。但如果根据证据，可以证实这些物质通过刺激，只在支气管反应过度的人身上引起哮喘病症状，那么就不应认为它们是呼吸致敏原。

3.4.2.2.2.2 1B 子类的人类证据可包括：

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

3.4.2.2.3 动物研究

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

3.4.2.2.3.2 1A 子类动物试验的结果，可包括下表 3.4.3 中所列的数值：

表 3.4.3: 1A 子类动物试验结果

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

3.4.2.2.3.3 1B 子类的动物试验结果，可包括下表 3.4.4 中所列的数值：

表 3.4.4: 1B 子类动物试验结果

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

3.4.2.2.4 具体考虑事项

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

- (a) 斑片试验得到的阳性数据，数据通常来自一家以上的皮肤病诊所；
- (b) 流行病学研究显示，物质引起过敏性接触性皮炎；接触者有较高比例显示出特征性症状的情况，应予以特别关注，即使病例的数目很小；

- (c) 适当的动物研究得到的阳性数据；
- (d) 对人的实验性研究得到的阳性数据(见第 1.3 章第 1.3.2.4.7 段)；
- (e) 有完整记录的过敏性接触性皮炎病例，病例通常来自一家以上的皮肤病诊所；
- (f) 反应的严重程度也可考虑在内。

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

3.4.2.2.4.3 如果上述条件无一满足，那么就不应将物质划为皮肤致敏物。但是，下面列出的两种或多种皮肤致敏作用的指标，其结合可能会改变分类决定。这应根据具体情况考虑。

- (a) 孤立的过敏性接触性皮炎病例；
- (b) 影响力有限的流行病学研究，例如没有完全排除偶然性、偏见或混杂因素等，因而缺乏合理的可信度；
- (c) 根据现行准则进行的动物试验得到的数据，这些数据并不符合 3.4.2.2.3 所述的阳性结果标准，但足够接近极限值可被视为有效；
- (d) 通过非标准方法得到的阳性数据；
- (e) 通过密切的结构类比法得到的阳性结果。

3.4.2.2.4.4 免疫学接触性荨麻疹

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

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

3.4.3 混合物分类标准

3.4.3.1 掌握混合物整体数据时混合物的分类

根据物质分类标准的要求，在掌握混合物可靠的、高质量的人类经验证据或适当的实验动物研究证据时，可根据这些数据的证据权重评估对混合物进行分类。在评估混合物数据时应慎重，所使用的剂量不得产生不确定的结果。(部分主管部门要求的特殊标签，见本章表 3.4.5 的注释和 3.4.4.2)

3.4.3.2 不掌握混合物整体数据时混合物的分类：架桥原则

3.4.3.2.1 如果对混合物本身并没有做过确定致敏性质的试验，但对混合物的单个成分和已做过试验的同类混合物均已掌握充分数据，足以适当确定该混合物的危险特性，那么应根据以下议定

的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据确定混合物的危险特性，而无需对动物再做试验。

3.4.3.2.2 稀释

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

3.4.3.2.3 产品批次

混合物已做过试验的一个生产批次的产品，其引起过敏的性质可以认为实际上与同一制造商生产的、或在其控制下生产的同一商业产品的另一个未经试验的产品批次的致敏性质相同，除非有理由认为，未试验的产品批次引起过敏的可能性有显著变化。如果后一种情况发生，那么需要重新进行分类。

3.4.3.2.4 最高致敏类别/子类混合物的浓度

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

3.4.3.2.5 一个类别/子类别内的内推法

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

3.4.3.2.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

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

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

3.4.3.2.7 气雾剂

气雾形式的混合物，可按已经过试验的非雾化形式的混合物的分类，划为相同的危险类别，条件是加入的气雾发生剂不影响混合物喷射时的致敏性。

3.4.3.3 已知混合物所有成分的数据或只知其中部分成分的数据时混合物的分类

当至少一种成分已经划为呼吸或皮肤致敏物，而且其含量等于或高于表 3.4.5 所示固体/液体和气体特定端点的相应临界值/浓度极限值时，混合物应划为呼吸或皮肤致敏物。

表 3.4.5: 混合物按呼吸致敏物或皮肤致敏物分类, 引发混合物分类的成分临界值/浓度极限值

成分划为	引起混合物分类的临界值/浓度极限值		
	呼吸致敏物 第 1 类		皮肤致敏物 第 1 类
	固体/液体	气体	所有物理状态
呼吸致敏物第 1 类	≥ 0.1%(见注)	≥ 0.1%(见注)	
	≥ 1.0 %	≥ 0.2%	
呼吸致敏物 1A 子类	≥ 0.1%	≥ 0.1%	
呼吸致敏物 1B 子类	≥ 1.0 %	≥ 0.2%	
皮肤致敏物第 1 类	--	--	≥ 0.1% (见注)
	--	--	≥ 1.0%
皮肤致敏物 1A 类	--	--	≥ 0.1%
皮肤致敏物 1B 类	--	--	≥ 1.0%

注：如 3.4.4.2 所述，对含有致敏原成分、浓度介于 0.1% 与 1.0% 之间的混合物(或对于气体呼吸致敏物质，在 0.1 与 0.2% 之间)，一些主管部门可能要求提供安全数据单和/或要求贴上补充标签。虽然目前的临界值反映了现行制度，但普遍认为，在特殊情况下，也可要求提供低于这一水平的信息。

3.4.4 危险公示

3.4.4.1 “危险公示：标签” (第 1.4 章) 中说明了有关标签要求的一般和具体考虑事项。附件 1 为分类和标签汇总表。附件 3 载有防护措施说明和象形图的示例，可在主管部门允许的情况下使用。下表 3.4.6 列出了根据本章中的标准，划为呼吸和皮肤致敏物质和混合物的具体标签要素。

表 3.4.6: 呼吸或皮肤致敏物的标签要素

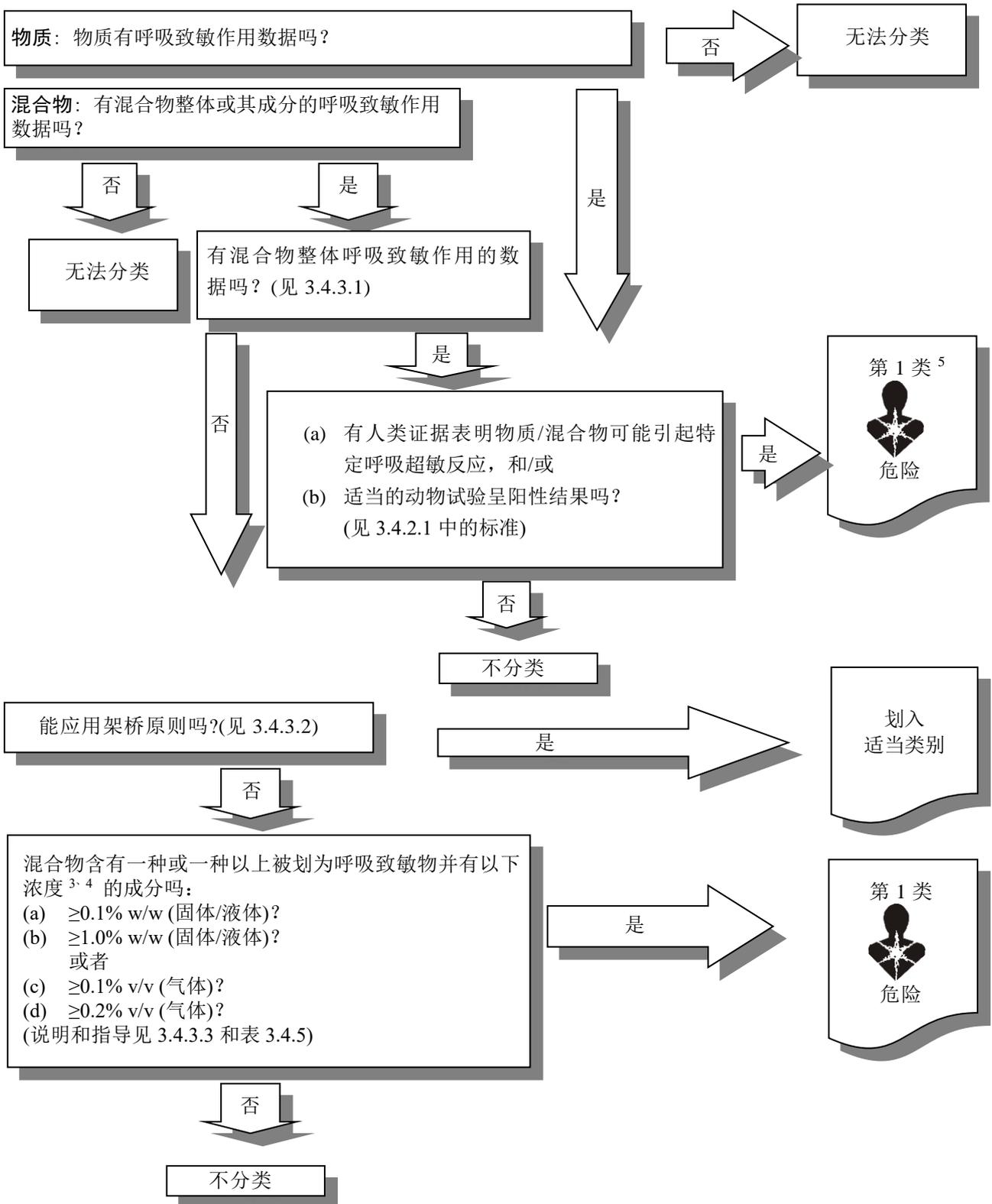
	呼吸致敏物 第 1 类和 1A 和 1B 子类	皮肤致敏物 第 1 类和 1A 和 1B 子类
符号	健康危险	感叹号
信号词	危 险	警 告
危险说明	吸入可导致过敏或哮喘 症状或引起呼吸困难	可能导致皮肤过敏反应

3.4.4.2 一些划为致敏物的化学品，在某一混合物中含量低于表 3.4.5 所定临界值的情况下，仍可在已对此类化学品过敏的人体内引发某种反应。为保护这些人，一些主管机关可能选择要求以补充标签元素提供这些成分的名称，不论混合物整体是否被划为致敏物质。

3.4.5 判定逻辑

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

3.4.5.1 呼吸致敏作用判定逻辑 3.4.1

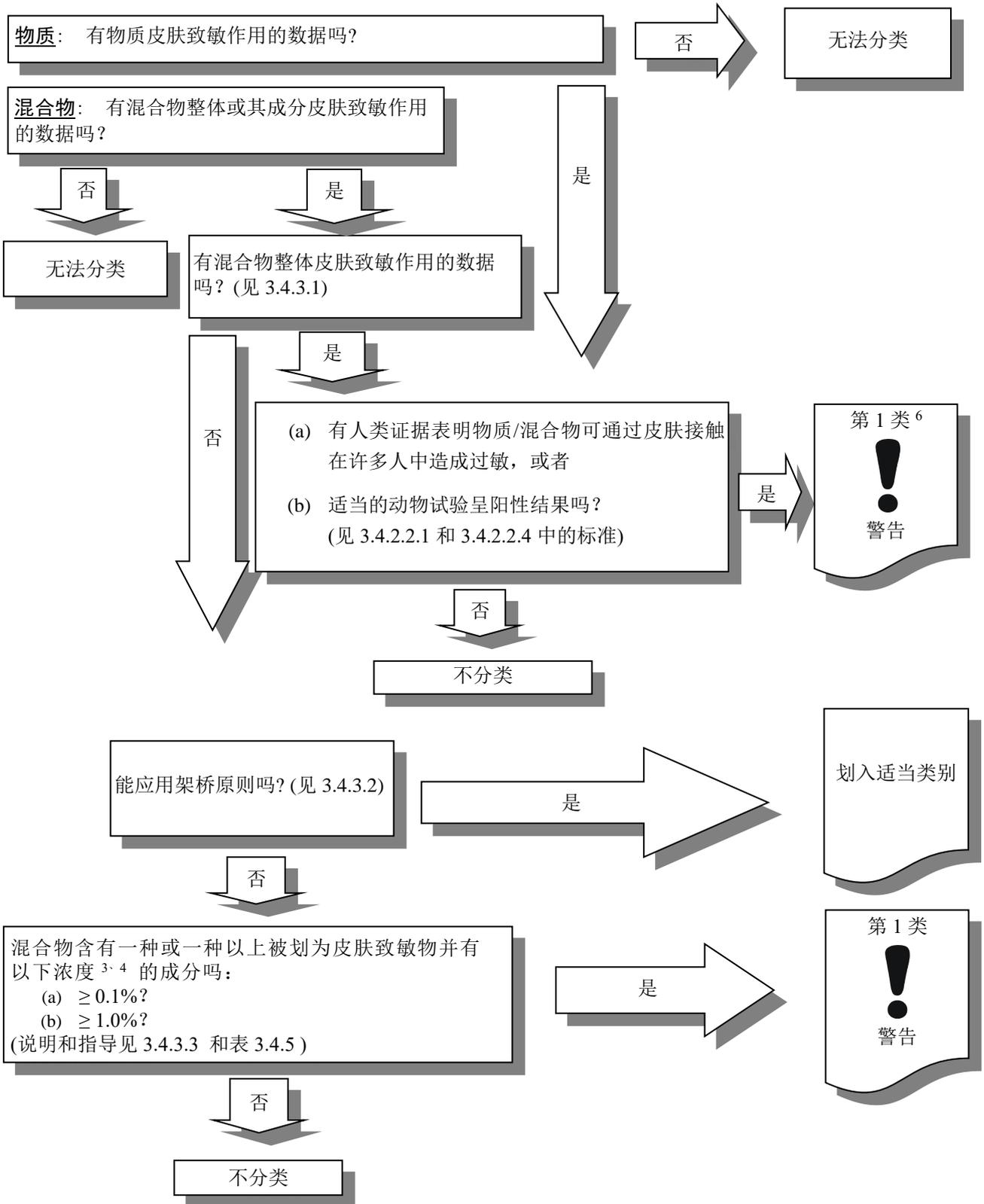


³ 具体的浓度极限值，见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”。

⁴ 见 3.4.4.2。

⁵ 关于第 1 类两个子类的使用，详见 3.4.2.1.1。

3.4.5.2 皮肤致敏物原判定逻辑 3.4.2



³ 具体的浓度极限值, 见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”。

⁴ 见 3.4.4.2。

⁶ 关于第 1 类两个子类的使用, 详见 3.4.2.2.1。

第 3.5 章

生殖细胞致突变性

3.5.1 定义和一般考虑

3.5.1.1 **生殖细胞致突变性**，指接触一种物质或混合物后发生的遗传基因突变，包括生殖细胞的遗传结构畸变和染色体数量异常。

3.5.1.2 本危险类别主要是有可能导致人类生殖细胞发生突变的化学品，而这种突变可传给后代。但在本危险类别内对物质和混合物进行分类时，也要考虑体外致突变性/生殖毒性试验和哺乳动物体内体细胞的致突变性/生殖毒性试验。

3.5.1.3 本文中使用了一些常见的术语定义：“引起突变”、“致变物”、“突变”和“生殖毒性”等。“突变”的定义是，细胞中遗传物质的数量或结构发生永久性改变。

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

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

3.5.2 物质分类标准

3.5.2.1 分类制度规定了两种不同的生殖细胞致变物类别，以适应可用的证据权重。下文介绍了这两个类别组成的制度。

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

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

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

3.5.2.5 体内可遗传生殖细胞致突变性试验的示例：

啮齿类动物显性致死突变试验(OECD 478)

小鼠可遗传易位试验(OECD 485)

小鼠特定病灶试验

3.5.2.6 体内体细胞致突变性试验示例：

哺乳动物骨髓染色体畸变试验(OECD 475)

哺乳动物红细胞小核试验(OECD 474)

图 3.5.1: 生殖细胞致变物危险类别

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

3.5.2.7 生殖细胞致突变性/生殖毒性试验的例子：

(a) 致突变性试验：

哺乳动物精原细胞染色体畸变试验(OECD 483)

精子细胞小核试验

(b) 生殖毒性试验：

精原细胞姐妹染色单体互换分析

睾丸细胞非常规 DNA 合成试验(UDS)

3.5.2.8 体细胞生殖毒性试验的例子：

体内肝脏非常规 DNA 合成(UDS)OECD 486)

哺乳动物骨髓姐妹染色单体互换(SCE)

3.5.2.9 体外致突变性试验的例子：

体外哺乳动物染色体畸变试验 (OECD 473)

体外哺乳动物细胞基因突变试验 (OECD 476)

细菌回复突变试验 (OECD 471)

3.5.2.10 单个物质的分类应根据掌握的全部证据权重，利用专家判断作出。在使用单次、正确操作的试验进行分类时，试验必须提供明确无误的阳性结果。如果有新的、证明充分有效的试验，也可将之用于考虑的总证据权重。物质研究中使用的接触途径与人类接触途径相比的重要性，也应加以考虑。

3.5.3 混合物分类标准

3.5.3.1 掌握混合物整体数据时混合物的分类

混合物的分类应根据已知的混合物具体成分的试验数据，使用生殖细胞致变物成分分类的临界值/浓度极限值进行。在已知的混合物整体试验数据的基础上，可以根据具体情况对分类进行修正。在这种情况下，混合物整体的试验结果必须证明是结论性的，考虑到剂量和其他因素，如生殖细胞致突变性试验制度的持续时间、观察和分析(例如统计分析、试验灵敏度)等。应保留作出分类所依据的文件资料，如有要求，应提供审查。

3.5.3.2 不掌握混合物整体数据时混合物的分类：架桥原则

3.5.3.2.1 如果混合物本身并没有做过确定其生殖细胞致突变性危险的试验，但对混合物的单个成分和已做过试验的同类混合物均已掌握充分数据，足以确定该混合物的危险特性，应根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据确定混合物的危险特性，而无需对动物再做试验。

3.5.3.2.2 稀释

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

3.5.3.2.3 产品批次

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

3.5.3.2.4 实质上类似的混合物

假定下列情况：

(a) 两种混合物： (一) A + B；

(二) C + B；

(b) 成分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；

(c) 混合物(一)中成分 A 的浓度等于混合物(二)中成分 C 的浓度；

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

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

3.5.3.3 已知混合物所有成分的数据或只知其中部分成分数据时混合物的分类

混合物至少一种成分已经划为第 1 类或第 2 类致变物，且其含量等于或高于下表 3.5.1 所示第 1 和第 2 类的相应临界值/浓度极限值时，应划为致变物。

表 3.5.1: 混合物按生殖细胞致变物分类, 引起混合物分类的成分临界值/浓度极限值

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

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

3.5.4 危险公示

“危险公示：标签” (第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和具体考虑事项。附件 1 为分类和标签汇总表。附件 3 载有防护措施说明和象形图的示例，可在主管部门允许的情况下使用。下表列出了根据本章中的标准划为生殖细胞致变性物质和混合物的具体标签要素。

表 3.5.2: 生殖细胞致突变性的标签要素

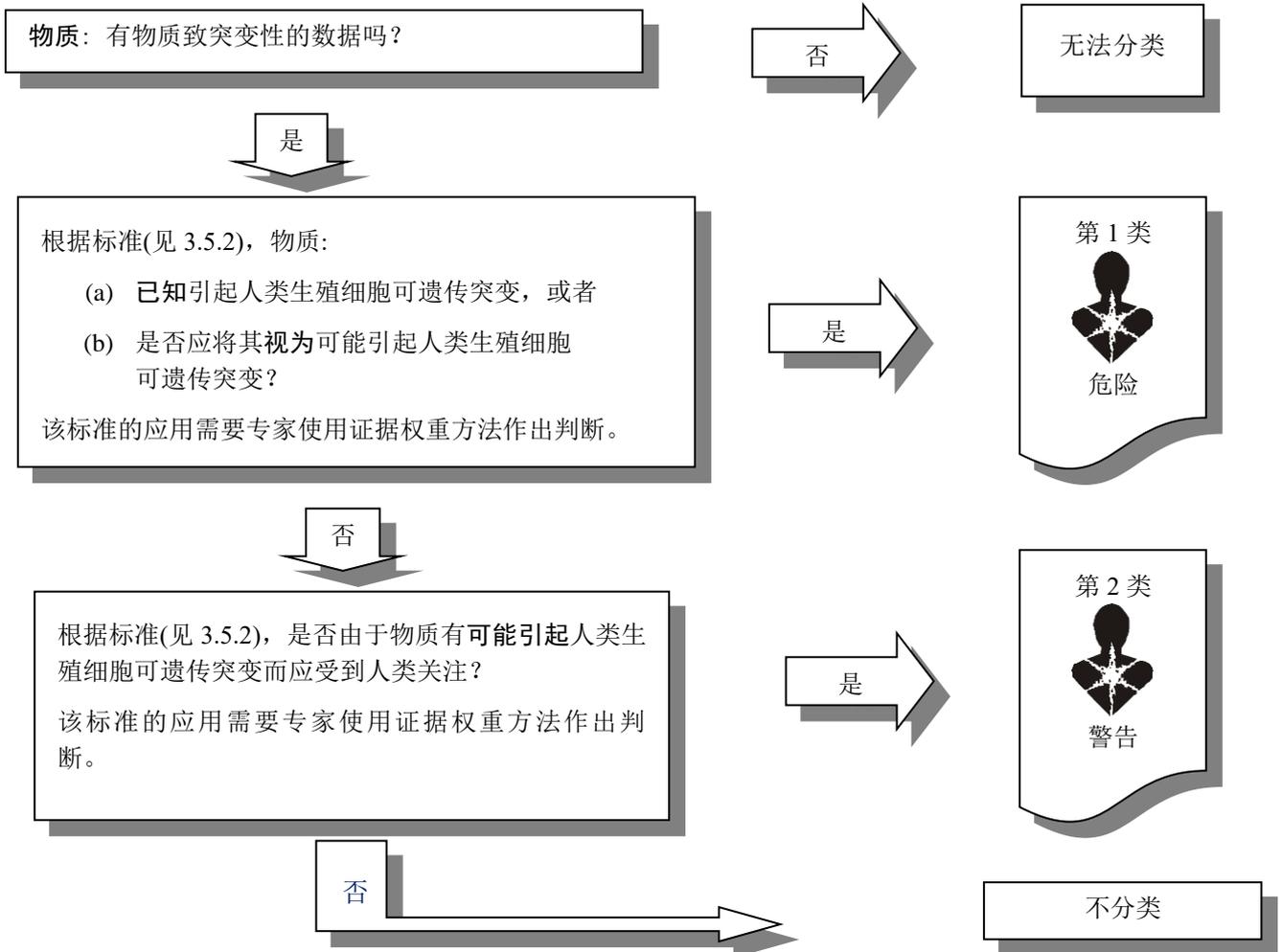
	第 1 类 (第 1A、1B 类)	第 2 类
符号	健康危险	健康危险
信号词	危险	警告
危险说明	可能导致遗传性缺陷(说明接触途径, 如果确证没有其他接触途径会造成这一危险)	怀疑会导致遗传性缺陷(说明接触途径, 如果确证没有其他接触途径会造成这一危险)

3.5.5 判定逻辑和指导

3.5.5.1 生殖细胞致突变性判定逻辑

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

3.5.5.1.1 物质判定逻辑 3.5.1



3.5.5.1.2 混合物判定逻辑 3.5.2

混合物：混合物的分类应根据混合物具体成分的现有试验数据，使用这些成分的临界值/浓度极限值进行。可在混合物整体的现有试验数据或在架桥原则的基础上，根据具体情况对分类进行修正。以下列出了如何根据具体情况对分类进行修正。进一步详情，见 3.5.3 中的标准。

基于混合物单个成分的分类

混合物含有一种或多种以下含量的第 1 类致变物成分吗： $\geq 0.1\%$ ¹?

是

第 1 类



危险

否

混合物含有一种或多种以下含量的第 2 类致变物成分吗： $\geq 1.0\%$ ¹?

是

第 2 类



警告

否

不分类

根据具体情况的分类

有混合物本身的试验数据吗?

是

考虑到剂量和生殖细胞致突变性试验制度的其他因素，如持续时间、观察和分析结果(例如统计分析、试验灵敏度)等因素，混合物的试验结果是结论性的吗?

是

划入适当类别

危险或警告
或不分类

否

否

是

能适用架桥原则吗?² 见 3.5.3.2 中的标准。

否

见上面：根据混合物的单项成分分类。

3.5.5.2 指导

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

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

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

第 3.6 章

致癌性

3.6.1 定义

致癌性，指接触一种物质或混合物后导致癌症或增加癌症发病率的情况。在正确实施的动物试验性研究中诱发良性和恶性肿瘤的物质和混合物，也被认为是假定或可疑的人类致癌物，除非有确凿证据显示肿瘤形成机制与人类无关。

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

3.6.2 物质分类标准

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

图 3.6.1：致癌物危险类别

<p>第 1 类：</p> <p>第 1A 类：</p> <p>第 1B 类：</p>	<p>已知或假定的人类致癌物</p> <p>根据流行病学和/或动物数据将物质划为第 1 类。具体物质还可做进一步区分：</p> <p>已知对人类有致癌可能；对物质的分类主要根据人类证据。</p> <p>假定对人类有致癌可能；对物质的分类主要根据动物证据。</p> <p>根据证据的充分程度和附加考虑因素，这方面的证据可来自人类研究，确定人类接触该物质与癌症形成之间存在因果关系(已知的人类致癌物)。或者，证据也可来自动物试验，有充分证据显示对动物具有致癌性(假定的人类致癌物)。此外，在具体情况下，如研究显示有限的人类致癌迹象，并在试验动物身上显示有限的致癌迹象，也可根据科学判断作出决定，假定对人类具有致癌性。</p> <p>分类：第 1 类(A 和 B 子类)致癌物</p>
<p>第 2 类：</p>	<p>可疑的人类致癌物</p> <p>将物质划为第 2 类须根据人类和/或动物研究取得的证据，但证据不足以确定将物质划为第 1 类。根据证据的充分程度和附加考虑因素，这方面的证据可来自人类研究，显示有限的致癌迹象，或来自动物研究，显示有限的致癌证据。</p> <p>分类：第 2 类致癌物</p>

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

3.6.2.3 **致癌物分类**是一个基于标准的单一步骤过程，包括两个相互关联的判定：对证据充分程度的评估，并考虑所有其他相关信息，将具有人类致癌可能的物质划入危险类别。

3.6.2.4 **证据的充分程度**，包括列举人类和动物研究中的肿瘤资料并确定它们的统计学意义。充分的人类证据可证明人类接触和癌症发展之间的因果关系，而充分的动物证据则表明物剂和增加的肿瘤发生率之间的因果关系。接触和癌症之间的正联系可以作为有限的人类证据，但不能说明它们之

间的因果关系。如果数据显示了致癌效应，则可作为有限的动物证据，但这种证据并不充分。本文使用的“充分”和“有限”两个术语，是国际癌症研究机构的定义，3.6.5.3.1 对之作了概述。

3.6.2.5 附加考虑事项(证据权重)：除了要确定致癌性证据的充分程度之外，还应考虑其他一些因素，这些因素会影响一种物剂对人类造成致癌危险的整体可能性。影响这种判断的因素，完全列出会很长，这里只考虑一些重要的因素。

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

3.6.2.5.2 当评估整体关注程度时，可以考虑的一些重要因素有：

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

可能提高或降低关注程度的附加因素包括：

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

关于致癌性分类中如何考虑重要因素的指导载于 3.6.5.3。

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

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

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

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

3.6.2.6 一些主管部门可能需要更大的灵活性，而不是局限于危险分类方案。任何根据正确的科学原理进行的有关致癌性的研究，取得在统计学上有意义的阳性结果，都可以考虑写进安全数据单。

3.6.2.7 化学品的相对潜在危险由其内在效力决定。不同化学品的效力差别很大，考虑这些效力差异可能很重要。仍有待开展的工作是审查效力评估的方法。这里使用的致癌效力并不排除风险评估。卫生组织/国际化学品安全方案关于**统一致癌性和致突变性(生殖细胞)风险评估的讲习班——问题范围研究会议**(1995年，联合王国卡肖尔顿)，指出了化学品分类引起的一些科学问题，例如小鼠肝脏肿瘤、

过氧化物酶体增生、受体传递反应、只在中毒剂量有致癌性但未证明有致突变性的化学品。因此，需要阐明为解决过去导致分类分歧的这些科学问题所需的原则。一旦这些问题得到解决，那么一些化学致癌物的分类便会有坚实的基础。

3.6.3 混合物分类标准

3.6.3.1 掌握混合物整体数据时混合物的分类

混合物的分类应基于已知的混合物单个成分的试验数据，使用这些成分的临界值/浓度极限值进行。可以根据已知的混合物整体的试验数据，根据具体情况对分类进行修正。在这种情况下，混合物整体的试验结果必须是结论性的，考虑到剂量和其他相关因素，如致癌性试验制度的持续时间、观察结果和分析(例如统计分析、试验灵敏度)等。必须保留支持分类的适当文档，如有要求，予以提供审查。

3.6.3.2 不掌握混合物整体数据时混合物的分类：架桥原则

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

3.6.3.2.2 稀释

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

3.6.3.2.3 产品批次

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

3.6.3.2.4 实质上类似的混合物

假定下列情况：

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

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

3.6.3.3 掌握混合物所有成分的数据或只知其中部分成分的数据时混合物的分类

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

表 3.6.1: 混合物按致癌性分类, 引起混合物分类的成分临界值/浓度极限值^a

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

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

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

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

3.6.4 危险公示

“危险公示: 标签”(第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和具体考虑事项。附件 1 为分类和标签汇总表。附件 3 载有防护措施说明和象形图的示例, 可在主管部门允许的情况下使用。下表 3.6.2 列出了根据本章中的标准, 划为致癌物的物质和混合物的具体标签要素。

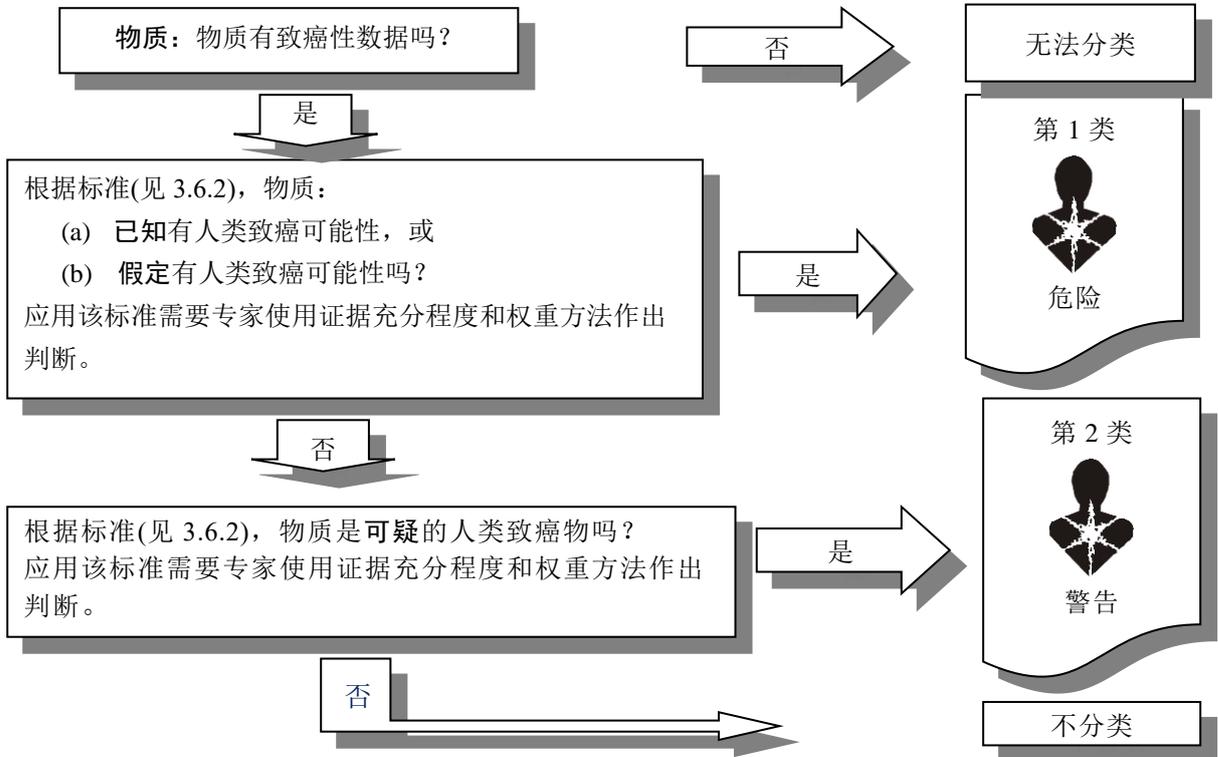
表 3.6.2: 致癌物的标签要素

	第 1 类 (1A、1B 类)	第 2 类
符号	健康危险	健康危险
信号词	危险	警告
危险说明	可能致癌(说明接触途径—如已确证没有其他接触途径造成这一危险)	怀疑可致癌(说明接触途径—如已确证没有其他接触途径造成这一危险)

3.6.5 判定逻辑和指导

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

3.6.5.1 物质判定逻辑 3.6.1

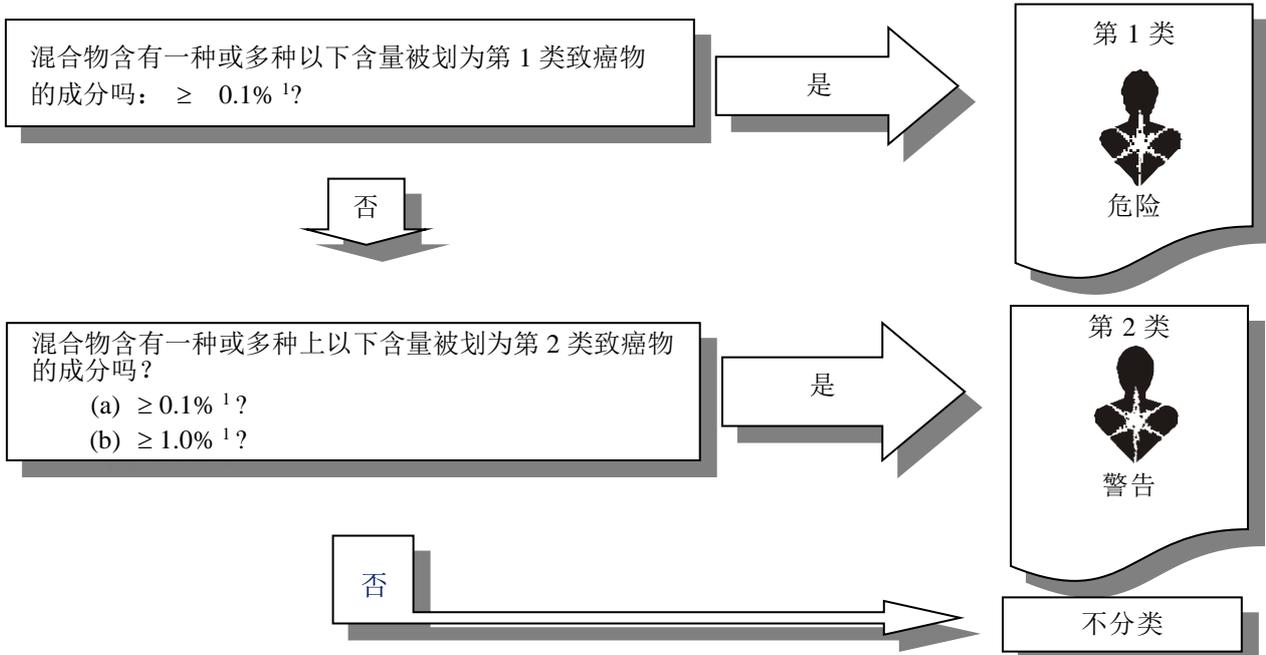


3.6.5.2 混合物判定逻辑 3.6.2

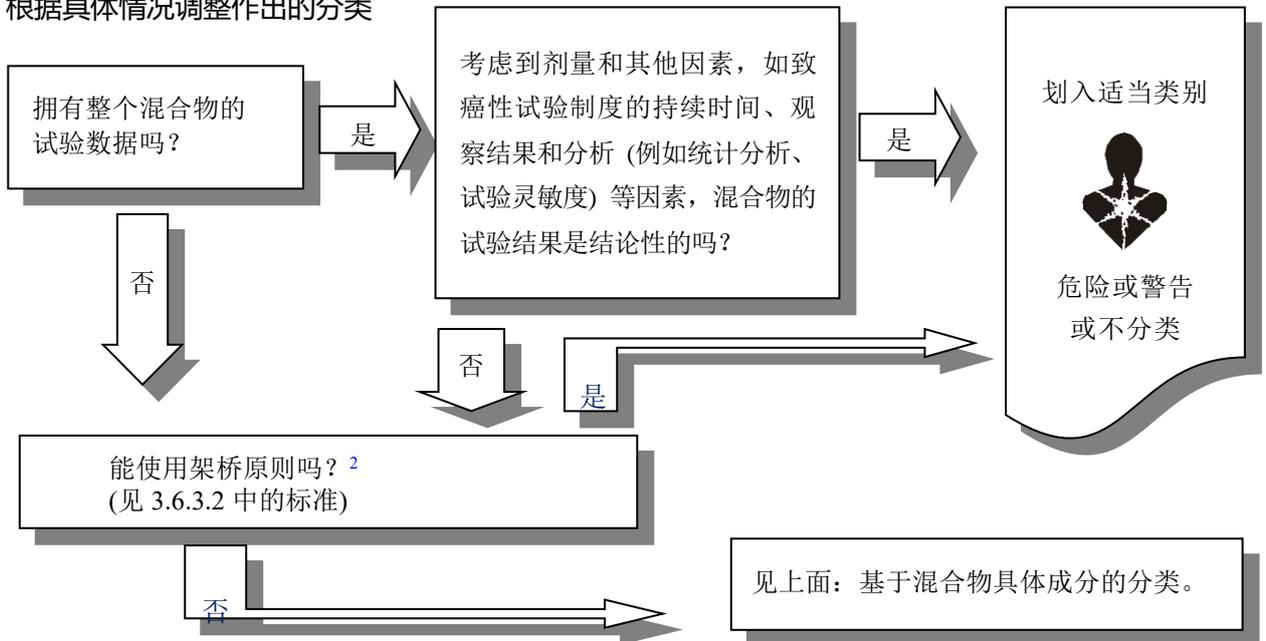
混合物：

混合物分类应基于已知的混合物单个成分的试验数据，使用这些成分的临界值/浓度极限值进行。可以根据已知的混合物整体试验数据或者架桥原则，根据具体情况对分类作出调整。根据具体情况对分类作出调整的说明如下。进一步详细情况，见 3.6.2.7 和 3.6.3.1 至 3.6.3.2 中的标准。

基于混合物单个成分的分类



根据具体情况调整作出的分类



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

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

3.6.5.3 背景指导

3.6.5.3.1 3.6.5.3.1.1 和 3.6.5.3.1.2⁴ 提供了国际癌症研究机构评估人类致癌风险证据充分程度专题方案的专论摘要³。

3.6.5.3.1.1 人类致癌性

3.6.5.3.1.1.1 人类研究中有关致癌性的证据划入以下类别之一：

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

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

3.6.5.3.1.2 试验动物的致癌性

与试验动物的致癌性有关的证据划入以下类别之一：

- (a) 充分的致癌性证据：经合组织工作组认为，以下情况可以确定物剂或混合物与恶性肿瘤的发生率或良性和恶性肿瘤的适当并发率增加之间存在因果关系：(一) 两种或两种以上动物，或(二) 在不同时间、不同实验室，或按照不同试验方案对一种动物进行的两次或两次以上的独立研究中；
- (b) 在例外情况下，当恶性肿瘤在发生率、地点、肿瘤类型或发病年龄方面以不同寻常的程度发生时，对一个物种的单一研究也可认为提供了充分的致癌性证据；
- (c) 有限的致癌性证据：数据显示致癌效应，但对于作出明确评估却不够充分，因为：例如，(一) 致癌性证据限于单一实验；或者(二) 研究的设计、实施或解释是否适当，存在着尚未解决的问题；或者(三) 物剂或混合物只提高了良性肿瘤的发生率、肿瘤潜力不明确病变的发生率，或者只提高了可能在某些变种中以高发生率自发出现的某些肿瘤的发生率。

3.6.5.3.2 关于致癌性分类中如何考虑重要因素的指导*

本指导提出一种分析方法，而不是提出实际规则。本节提出一些考虑事项。《全球统一制度》中

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

⁴ 见 3.6.2.4。

* 参考资料

Cohen, S.M., J. Klaunig, M.E. Meek, R.N. Hill, T. Pastoor, L. Lehman-McKeeman, J. Bucher, D.G. Longfellow, J. Seed, V. Dellarco, P. Fenner-Crisp, and D. Patton. 2004. *Evaluating the human relevance of chemically induced animal tumors*. *Toxicol. Sci.*, 78(2): 181-186.

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

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

所要求的证据权重分析，是在确定致癌性潜力中结合证据强度分析考虑重要因素的综合性方法。国际化学品安全方案“化学致癌性作用模式评估概念框架”(2001)、国际生命科学学会“致癌性作用模式信息的人类相关性分析框架”(Meek et al., 2003; Cohen et al., 2003, 2004)，以及国际癌症研究机构(序言部分第 12(b)节)，提供了可在国际上一致实施的系统评估的基础；国际化学品安全方案还于 2004 年召开了一次专门小组会议，进一步拟订和澄清人类相关性框架。然而，国际上现有的文件既不是指定确切答案，也不是可以用来核对的标准清单。

3.6.5.3.2.1 作用模式

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

3.6.5.3.2.2 多动物实验中的反应

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

3.6.5.3.2.3 仅见于一个性别或同时见于两个性别的反应

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

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

3.6.5.3.2.4 过量毒性的混淆效应或局部效应

与剧烈毒性相关联的、仅在过度剂量时发生的肿瘤，对人类的致癌潜力一般颇不确定。此外，对于仅在接触部位和/或仅在剂量过度时发生的肿瘤，需仔细评估对人类的相关性，以确定致癌危险。

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."

例如，在用管饲法施用刺激性或腐蚀性但非致突变性化学品后发生的前胃肿瘤，其相关性就可能是有疑问的。然而，对这种判断必须仔细加以评估，以说明对人类的致癌潜力；对较远部位发生的其他肿瘤也必须加以考虑。

3.6.5.3.2.5 肿瘤类型、较短的肿瘤潜伏期

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

一般假定毒物动力学特性在动物和在人类是相似的，至少从质的角度来看是如此。另一方面，见于动物的某些肿瘤可能与试验动物物种特有的毒物动力学/特性有关，可能不预示对人类的致癌性。国际上达成一致的这种实例很少。然而，实例之一是引起 α_2 -球蛋白肾病的化合物有关的雄鼠肾脏肿瘤对人类没有相关性(国际癌症研究机构，Scientific Publication N° 147)。即便可以不考虑某一特定类型的肿瘤，但在评估任何动物实验中的总体肿瘤概况时必须使用专家判断。

第 3.7 章

生殖毒性

3.7.1 定义和一般考虑

3.7.1.1 生殖毒性

生殖毒性，指接触一种物质或混合物后发生的对成年男性和成年女性性功能和生育能力的有害影响，以及对后代的发育毒性。下面的定义是根据国际化学品安全方案/环境卫生标准第 225 号文件“评估接触化学品引起的生殖健康风险所用的原则”中议定的工作定义改写的。对分类而言，已知在后代身上诱发的基因可遗传效应，已在**生殖细胞致突变性**(第 3.5 章)中作了论述，因为在本分类制度中，这种效应更适合在单独的生殖细胞致突变性危险类别中讨论。

在本分类制度中，生殖毒性进而分在两个主要标题下：

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

有些生殖毒性效应不能明确地划为损害性功能和生育能力，或划为发育毒性。尽管如此，具有这些效应的物质或混合物应划为生殖毒物，并附加一般危险说明。

3.7.1.2 对性功能和生育能力的有害影响

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

对哺乳的有害影响或通过哺乳产生的有害影响，也属于生殖毒性的范围，但在分类上，这样的效应另外处理(见 3.7.2.1)。这是因为化学品对哺乳的有害影响最好能够专门进行分类，从而可以为哺乳的母亲提供有关这种效应的具体危险警告。

3.7.1.3 对后代发育的有害影响

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

3.7.2 物质分类标准

3.7.2.1 危险类别

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

图 3.7.1(a): 生殖毒物的危险类别

第 1 类: 已知或假定的人类生殖毒物

这一类中所包含的物质, 为已知对人类性功能和生育能力产生有害影响, 或对发育产生有害影响的物质, 或有动物研究证据——可能的话并与其他信息佐证, 可相当肯定地推断该物质可对人类的生殖造成干扰。在管理上, 可根据分类证据主要来自人类数据(第 1A 类), 还是主要来自动物数据(第 1B 类), 对物质做进一步的划分。

第 1A 类: 已知的人类生殖毒物

物质划为本类别主要是以是人类证据为基础。

第 1B 类: 假定的人类生殖毒物

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

第 2 类: 可疑的人类生殖毒物

本类别所包含的物质是, 一些人类或试验动物证据(可能还有其他信息佐证), 表明在没有其他毒性效应的情况下, 可能对性功能和生育能力或发育产生有害影响, 或者如果与其他毒性效应一起发生, 对生殖的有害影响被认为不是其他毒性效应的非特异继发性结果, 而证据又不足以充分确定可将物质划为第 1 类。例如, 研究可能存在缺陷, 致使证据质量不是很令人信服, 因此将之划为第 2 类可能更适合。

图 3.7.1(b): 影响哺乳或通过哺乳产生影响的危险类别

影响哺乳或通过哺乳产生影响

影响哺乳或通过哺乳产生影响, 作为一个单独类别分列。我们知道, 对于许多物质, 并没有信息显示它们是否有可能通过哺乳对后代产生有害影响。但是, 被女性吸收并被发现干扰哺乳的物质, 或者在母乳中的数量(包括代谢物)足以使人们关注以母乳喂养的儿童健康的物质, 应划为此类, 表明这种对母乳喂养的婴儿有危险的性质。做本类别的分类可根据:

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

3.7.2.2 分类基础

3.7.2.2.1 分类根据上述相应标准和对整体证据权重的评估作出。按生殖毒物分类的对象，是本身具有特定性质的化学品，可对生殖产生有害影响，但如果这样的效应只是其他毒性效应的非特异继发性结果产生的，那么化学品不应划为此类。

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

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

3.7.2.3 证据权重

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

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

3.7.2.3.3 在一些试验动物的生殖毒性研究中，如果只记录到一些效应，而且认为这些效应的毒理学意义很低或极其微小，可不必作出分类。例如，这些效应包括精液参数或胎儿自发缺陷发生率的微小变化，在诸如骨骼检验中观察到的普通胎儿变化比例或胎儿体重的微小变化，或者出生后发育评估的微小差异。

3.7.2.3.4 动物研究数据最好能提供明确的证据，表明在没有其他的、系统性的毒性效应情况下，具有特定的生殖毒性。但是，如果发育毒性在母畜体内出现并伴有其他毒性效应，那么对普遍造成有害效应的潜在影响应尽可能作出评估。最好首先考虑对胚胎/胎儿的有害效应，然后评估母体毒性，以及作为证据权重的一部分，可能影响这些效应的任何其他因素。一般来说，在母体中毒剂量观察到的发育效应，不应被自动忽略。只有在因果关系被确定或否定时，才能根据具体情况不考虑在母体中毒剂量观察到的发育效应。

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

3.7.2.4 母体毒性

3.7.2.4.1 在整个怀孕期和出生后早期阶段，后代的发育可能会受到母体内毒性效应的影响，这可能

是由于紧张和母体体内平衡受到破坏有关的非特异机制，也可能是通过特异性母体媒介机制。因此，在分析发育结果，确定发育效应分类时，有必要考虑母体毒性的可能影响。这是一个复杂的问题，因为母体毒性和发育结果之间的相互关系存在着不确定性。当分析发育效应分类标准时，应利用所有现有研究，使用专家判断和证据权重来确定应归因于母体毒性的影响程度。应首先考虑对胚胎/胎儿的有害效应，然后考虑母体毒性以及可能影响这些效应的任何其他因素，用它们作为证据权重，帮助得出分类结论。

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

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

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

- (a) **母体死亡率**：如果死亡发生率的增加与剂量相关，并且可归因于试验物质的系统毒性，那么应将所试验母畜的死亡发生率比对照组的高看作是母体毒性证据。超过 10% 的母体死亡率可认为是非常大的，一般情况下不应考虑对该剂量水平的数据进行进一步的评估。
- (b) **交配指数**(做精液插管的动物数量或精液/交配数量×100)¹
- (c) **生育指数**(有受精卵着床的动物数量/交配数量×100)¹
- (d) **怀孕期长度**(如果能够分娩)
- (e) **体重和体重变化**：在评估母体毒性时，应考虑所有可得的母体体重变化和/或调整的(校正的)母体体重。对调整的(校正的)平均母体体重变化的计算，可能会显示效应是母体的还是子宫内的，调整的平均母体体重变化就是最初和最终体重之间的差值减去怀孕子宫的重量(或者说，胎儿的重量总和)。在兔子中，体重增加可能并不是有用的母体毒性指标，因为体重在怀孕期间会有正常波动。
- (f) **食物和水的消耗**(如果有关)：观察到所试验母畜与对照组相比平均食物或水消耗显著减少，可能对评估母体毒性很有用，特别是当试验物质加入到食物或饮用水中时。在确定所注意到的效应是母体毒性的反映，还是仅仅是食物或水中试验物质不好吃时，食物或水消耗的变化应与母体体重一起评估。
- (g) **临床评价**(包括临床征象、标记、血液学和临床化学研究)：观察到所试验母兽与对照组相比显著毒性临床征象发生率增加，可能对评估母体毒性很有用处。如果将这作为评估母体毒性的基础，那么在研究中应报告临床征象的类型、发生率、程度和持续时间。母体中毒

¹ 这种指数也可能受雄性影响。

的明显临床征象的例子有：昏迷、衰竭、活动亢进、正位反射丧失、运动机能失调或呼吸困难。

- (h) **尸体解剖数据：**发生率增加和/或严重的尸体解剖结果可能是母体毒性的表现。这可能包括整体或微观的病理检查结果或器官重量数据，例如绝对器官重量、器官一体重比例，或者器官—脑重量比例。如得到受影响器官的有害组织病理学效应研究结果的支持，观察到所试验母兽的可疑目标器官与对照组相比平均重量有显著变化，可考虑作为母体毒性证据。

3.7.2.5 动物和试验数据

3.7.2.5.1 有许多国际认可的试验方法可供使用；这些方法包括发育毒性试验方法(例如经合组织试验准则 414、ICH 准则 S5A, 1993 年)、临近出生期和出生后毒性试验方法(例如 ICH 准则 S5B, 1995 年)，和一代或两代毒性试验方法(例如经合组织试验准则 415、416、443)。

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

3.7.2.5.3 在短期或长期重复剂量毒性研究中观察到的、被认为可能会损害生殖功能的有害效应或变化，并且是在没有明显大范围毒性的情况下发生的，可作为分类的基础，例如生殖腺中的组织病理学变化。

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

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

3.7.2.5.6 静脉注射或腹膜内注射等施用途径，可能使生殖器官接触不实际的高剂量试验物质，或者引起生殖器官的局部损坏(例如通过刺激)。对使用这些施用途径的研究，解读必须极其慎重，单靠这些研究通常不应做为分类的依据。

3.7.2.5.7 对极限剂量的概念有普遍的一致意见，即高于极限剂量产生的有害效应可被认为超出了作为分类标准的范围。但是，经合组织工作队对于是否应将某一规定剂量作为极限剂量纳入标准，并没有达成一致。有些试验准则规定了极限剂量，有些试验准则则用这样的说明对极限剂量进行限制：如果预期的人类接触非常高，不会达到充分的接触限值，那么可能需要更高的剂量。另外，由于物种的毒物动力学差异，在人类比动物模型更敏感的情况下，制定特定的极限剂量可能并不适当。

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

3.7.2.5.9 但是，对实际“极限剂量”的规定将取决于为提供试验结果而采用的试验方法，例如，在经合组织关于通过口服途径进行重复剂量毒性研究的试验准则中，推荐的上限剂量为 1000 毫克/千克，除非预期的人类反应表明需要更高的剂量水平。

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

3.7.3 混合物分类标准

3.7.3.1 掌握混合物整体数据时混合物的分类

混合物的分类应基于混合物单个成分的现有试验数据，使用混合物各成分的临界值/浓度极限值进行。可根据混合物整体的现有试验数据，根据具体情况对分类进行修正。在这种情况下，混合物整体的试验结果必须是结论性的，考虑到剂量和其他因素，如生殖试验制度的持续时间、观察和分析等(例如统计分析、试验灵敏度)。应保留支持分类的适当文档，在要求时提供审查。

3.7.3.2 不掌握混合物整体数据时混合物的分类：架桥原则

3.7.3.2.1 如果混合物本身没有做过确定生殖毒性的试验，但对混合物的单个成分和已做过试验的类似混合物均已掌握充分数据，足以适当确定该混合物的危险特性，那么将根据以下议定的架桥原则使用这些数据。这可确保分类过程最大程度地使用现有数据确定混合物的危险特性，而无需再做动物试验。

3.7.3.2.2 稀释

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

3.7.3.2.3 产品批次

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

3.7.3.2.4 实质上类似的混合物

假定下列情况：

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

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

3.7.3.3 已知混合物所有成分的数据或只知其中部分成分的数据时混合物分类

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

3.7.3.3.2 如混合物至少有一种成分已经划为影响哺乳或通过哺乳产生影响的类别，并且其浓度等于或高于表 3.7.1 所示影响哺乳或通过哺乳产生影响附加类别的临界值/浓度限值，混合物应划为影响哺乳或通过哺乳产生影响的类别。

表 3.7.1: 混合物按生殖毒物或按影响哺乳或通过哺乳产生影响分类,
引起混合物分类的成分临界值/浓度极限值^a

成分分类	混合物分类的临界值/浓度限值			
	第 1 类生殖毒物		第 2 类生殖毒物	影响哺乳或通过哺乳造成影响的附加类别
	1A 类	1B 类		
第 1A 类生殖毒物	≥0.1% (注 1) ≥0.3% (注 2)	--	--	--
第 1B 类生殖毒物	--	≥0.1% (注 1)	--	--
	--	≥0.3% (注 2)		
第 2 类生殖毒物	--	--	≥0.1% (注 3)	--
			≥3.0% (注 4)	
影响哺乳或通过哺乳造成影响的附加类别	--	--	--	≥0.1% (注 1)
				≥0.3% (注 2)

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

注 1：如果混合物的一种成分是第一类生殖毒物或是划入影响哺乳或通过哺乳产生影响附加类别的物质，浓度在 0.1%到 0.3%之间，则所有主管部门均应要求在产品的安全数据单上提供信息。但标签警告属于可选项。当该成分在混合物中的浓度在 0.1%和 0.3%之间时，一些主管部门会选择贴标签，而其他一些主管部门在这种情况下通常不要求贴标签。

注 2：如果混合物的一种成分是第一类生殖毒物或是划入影响哺乳或通过哺乳产生影响附加类别的物质，且浓度≥0.3%，那么一般既需要安全数据单也需要标签。

注 3：如果混合物的一种成分是第一类生殖毒物，浓度在 0.1%到 3.0%之间，那么所有主管部门均应要求在产品的安全数据单上提供信息。但是，标签警告属于可选项。当该成分在混合物中的浓度在 0.1%和 3.0%之间时，一些主管部门会选择贴标签，而其他一些主管部门在这种情况下通常不要求贴标签。

注 4：如果混合物的一种成分是第一类生殖毒物，而且其浓度≥3.0%，那么一般既需要安全数据单也需要标签。

3.7.4 危险公示

“危险公示：标签”（第 1.4 章）中说明了有关标签要求的一般和具体考虑事项。附件 1 为分类和标签汇总表。附件 3 载有防护措施说明和象形图的示例，可在主管部门允许的情况下使用。

表 3.7.2: 生殖毒性的标签要素

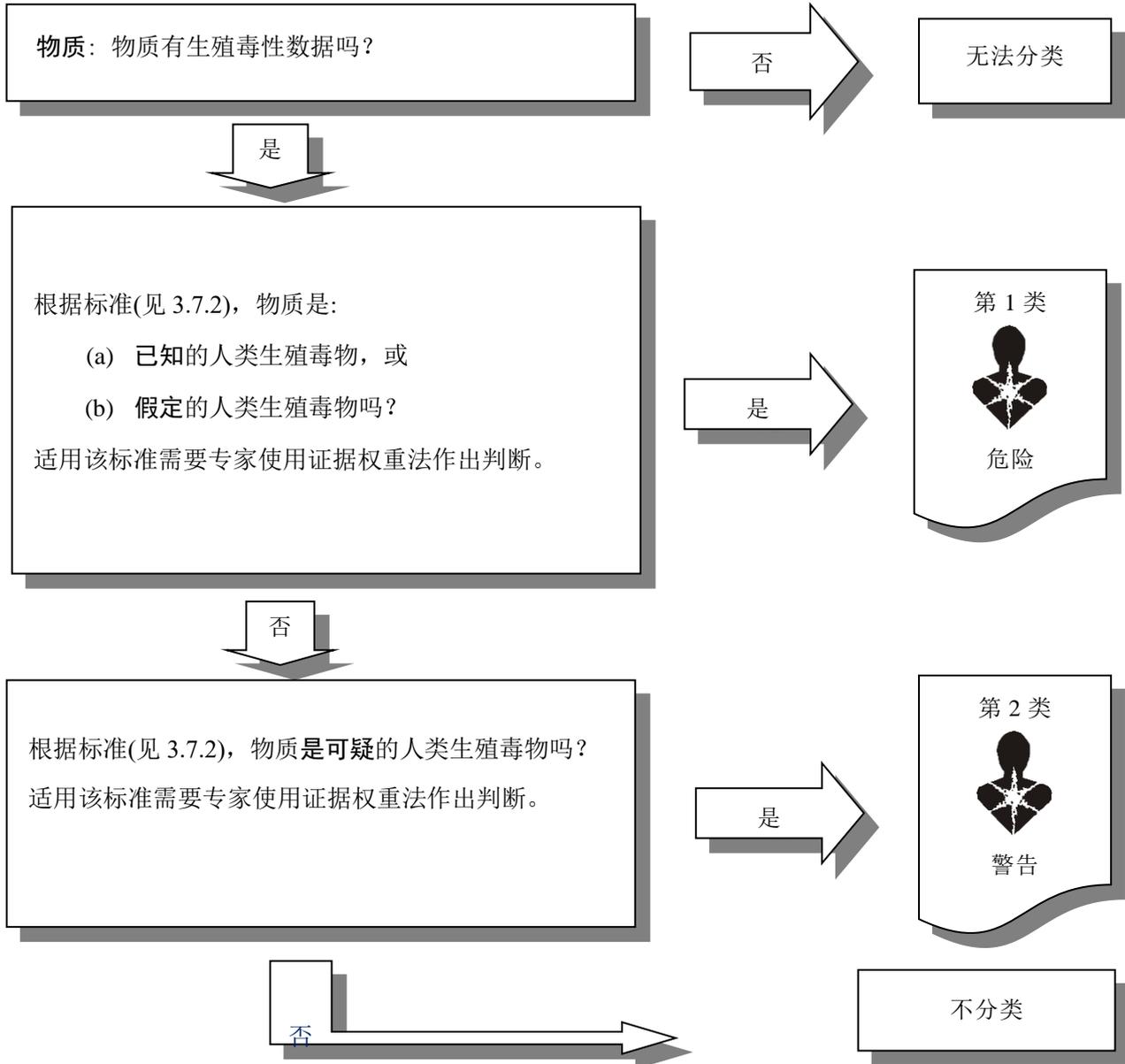
	第 1 类 (第 1A、1B 类)	第 2 类	影响哺乳或通过哺乳造成影响的附加类别
符号	健康危险	健康危险	无符号
信号词	危险	警告	无信号词
危险说明	可能对生育能力或胎儿造成伤害(说明已知的具体影响)(说明接触途径——如果确证没有其他接触途径造成这一危险)	怀疑对生育能力或对胎儿造成伤害(说明已知的具体影响)(说明接触途径——如果确证没有其他接触途径造成这一危险)	可能对母乳喂养的儿童造成伤害

3.7.5 分类判定逻辑

3.7.5.1 生殖毒性判定逻辑

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

3.7.5.1.1 物质判定逻辑 3.7.1

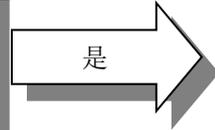


3.7.5.1.2 混合物判定逻辑 3.7.2

混合物: 混合物分类应基于混合物单个成分的现有试验数据，使用这些成分的临界值/浓度极限值进行。可以根据现有的混合物整体的试验数据，或采用架桥原则，分类时可根据具体情况作出修正。如何根据具体情况对分类作出修正见以下。进一步的详细情况，见 3.7.3.1、3.7.3.2 和 3.7.3.3 中的标准。

基于混合物单个成分的分类

混合物含有一种或多种以下含量被划为第 1 类生殖毒物的成分吗？
 (a) $\geq 0.1\%$?²
 (b) $\geq 0.3\%$?²

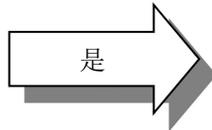


第 1 类

 危险



混合物含有一种或多种以下含量被划为第 2 类生殖毒物的成分吗？
 (a) $\geq 0.1\%$?²
 (b) $\geq 3.0\%$?²



第 2 类

 警告



不分类

根据具体情况对分类作出调整
 掌握混合物整体的试验数据吗？

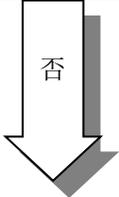


考虑到剂量和其他因素，如生殖试验制度的持续时间、观察和分析(例如统计分析、试验灵敏度)等，混合物的试验结果是结论性的吗？



划入适当类别

 危险
 或
 警告
 或
 不分类



能适用架桥原则吗？³
 (见 3.7.3.2.1 至 3.7.3.2.4 中的标准)



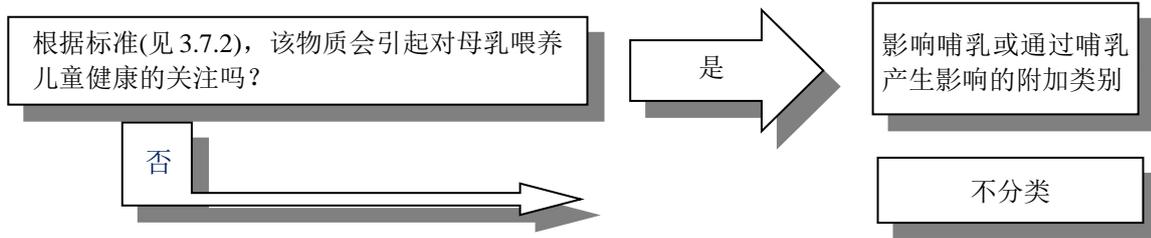
见上面：基于混合物单个成分的分类。

² 具体的浓度极限值，见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”和本章表 3.7.1。

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

3.7.5.2 影响哺乳或通过哺乳产生影响的判定逻辑

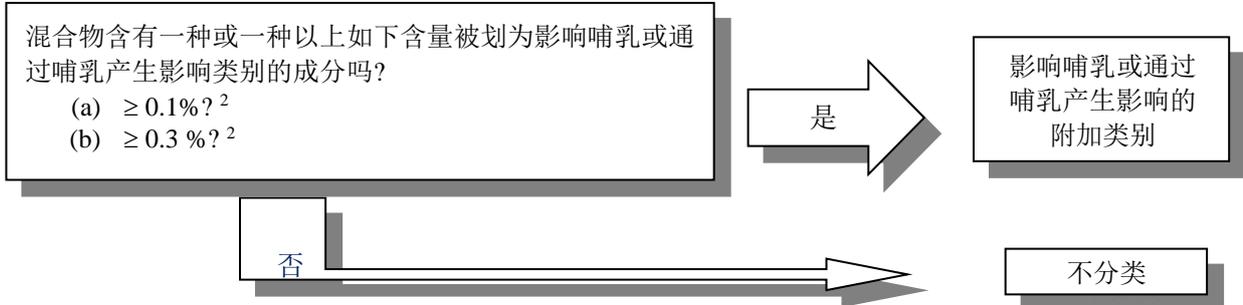
3.7.5.2.1 物质判定逻辑 3.7.3



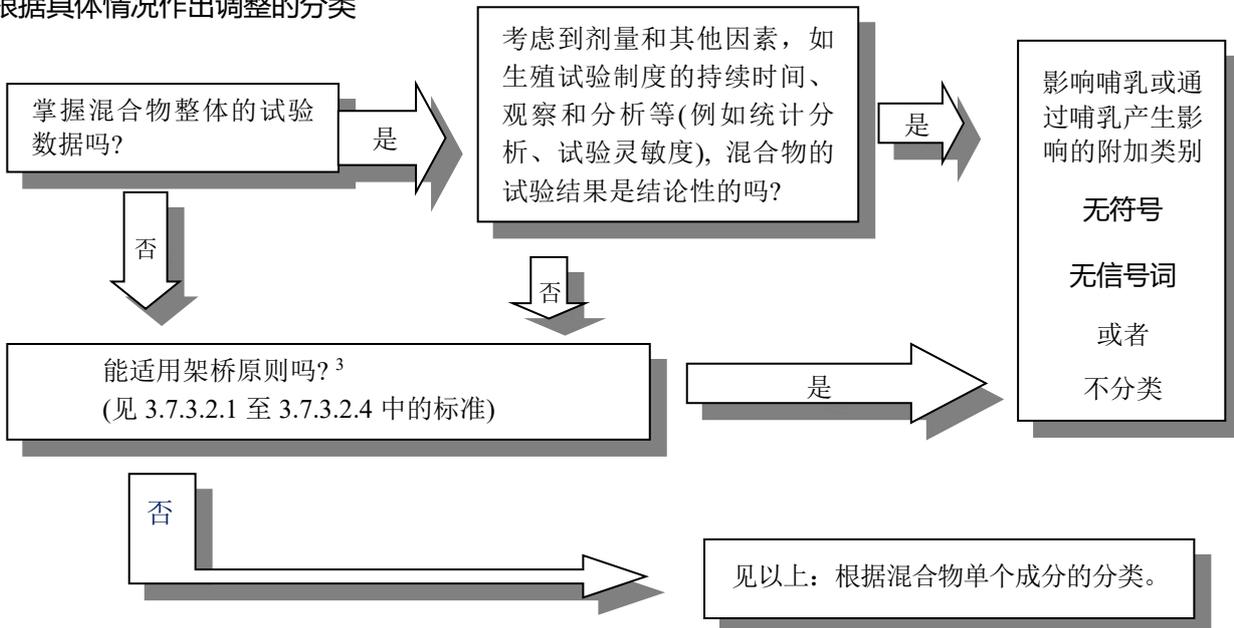
3.7.5.2.2 混合物判定逻辑 3.7.4

混合物：混合物分类应基于混合物单个成分的有效试验数据，使用这些成分的临界值/浓度极限值进行。可以根据混合物整体的现有试验数据或者架桥原则，根据具体情况对分类作出修正。如何根据具体情况对分类作出修正见以下。进一步的详细情况，见 3.7.3.1、3.7.3.2 和 3.7.3.3 中的标准。

基于混合物单个成分的分类



根据具体情况作出调整的分类



² 具体的浓度极限值，见第 1.3 章第 1.3.3.2 段“临界值/浓度极限值的使用”和本章表 3.7.1。

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

第 3.8 章

特定目标器官毒性（单次接触）

3.8.1 定义和一般考虑

3.8.1.1 特定目标器官毒性—单次接触，指单次接触一种物质或混合物后对目标器官产生的特定、非致死毒性效应。所有可能损害机能的、可逆和不可逆的、即时和/或延迟的显著健康影响，凡第 3.1 章至第 3.7 章和第 3.10 章中未具体论及者，均包括在内(也见 3.8.1.6)。

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

3.8.1.3 分类取决于是否掌握可靠证据，表明单次接触物质或混合物可对人类产生一致的、可识别的毒性效应，或者对试验动物产生具有毒理学意义的、影响组织/器官机能或形态的变化，或者使生物体的生物化学或血液学发生严重变化，而且这些变化与人类健康有相关性。人类数据将是这一危险类别的主要证据来源。

3.8.1.4 评估不仅要考虑单一器官或生物系统中的显著变化，而且还要考虑涉及多个器官的严重程度较低的整体性变化。

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

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

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

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

3.8.2 物质分类标准

3.8.2.1 第 1 类和第 2 类物质

3.8.2.1.1 在所有已知证据的权重基础上，依靠专家判断，包括使用建议的指导值(见 3.8.2.1.9)，分别根据即时或延迟效应对物质进行分类。然后，根据观察到的效应，按其性质和严重性，将物质划为第 1 类和第 2 类(图 3.8.1)。

图 3.8.1: 单次接触后特定目标器官毒性的危险类别

<p>第 1 类:</p> <p>对人类产生显著毒性的物质, 或者根据试验动物研究得到的证据, 可假定在单次接触后有可能对人类产生显著毒性的物质</p> <p>根据以下各项将物质划入第 1 类:</p> <p>(a) 人类病例或流行病学研究得到的可靠和质量良好的证据; 或者</p> <p>(b) 适当试验动物研究的观察结果。在试验中, 在一般较低的接触浓度下产生了与人类健康有相关性的显著和/或严重毒性效应。下面提供的指导剂量/浓度值(见 3.8.2.1.9), 可作为证据权重评估的一部分使用。</p> <p>第 2 类:</p> <p>根据试验动物研究的证据, 可假定在单次接触后有可能危害人类健康的物质</p> <p>将物质划入第 2 类, 可根据适当试验动物研究的观察结果。在试验中, 在普通中度的接触浓度下产生了与人类健康相关的显著和/或严重毒性效应。下面提供的指导剂量/浓度值(见 3.8.2.1.9), 是为了帮助进行分类。</p> <p>在特殊情况下, 也可使用人类证据将物质划入第 2 类(见 3.8.2.1.9)。</p> <p>第 3 类:</p> <p>暂时性目标器官效应</p> <p>有些目标器官效应可能不符合把物质/混合物划入上述第 1 类或第 2 类的标准。这些效应在接触后的短时间内引起人类功能改变, 造成损害, 但人类可在一段合理的时间恢复而不留下显著的组织或功能改变。这一类别仅包括麻醉效应和呼吸道刺激。物质/混合物可按照 3.8.2.2 中的论述, 具体划入具有这些效应的类别。</p> <p>注: 这几个类别可以帮助确定受所分类物质影响最大的特定目标器官/系统, 或者可将物质划为一般毒物。必须尽力确定主要的毒性目标器官/系统, 并据此作出分类, 例如肝毒物、神经毒物。必须仔细评估数据, 而且如果可能, 不要包括次生效应, 例如肝毒物可能对神经系统或肠胃系统产生次生效应。</p>	
--	--

3.8.2.1.2 必须确定所分类物质造成损害的相关接触途径。

3.8.2.1.3 分类应由专家在所有已知证据的权重(包括以下提供的指导)基础上, 通过判断作出。

3.8.2.1.4 包括人类偶发事件、流行病学和试验动物研究在内的所有数据, 都应依其证据权重, 用来支持须按特定目标器官毒性效应进行分类的证据。

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

3.8.2.1.6 在特殊情况下, 根据专家判断, 可以将有人类目标器官毒性证据的某些物质划入第 2 类:
(a) 当人类证据权重不足以证明可将物质划入第 1 类时, 和/或(b) 根据效应的本质和严重性。分类时不应考虑人类剂量/浓度水平, 而动物研究中的任何现有证据必须与第 2 类的分类一致。换言之, 如果也有关于化学品的动物数据证明划入第 1 类是合理的, 那么该物质应划为第 1 类。

3.8.2.1.7 认为应按第 1 类和第 2 类分类的效应

3.8.2.1.7.1 与单次接触物质相关的证据, 产生一致的、可识别的毒性效应, 可作为分类的依据。

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

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

下面提供了对人类和/或动物的相关毒性效应的例子：

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

3.8.2.1.8 认为不应按第 1 和第 2 类分类的效应

有可能观察到一些效应，不支持作出分类。

下面列出了人类和/或动物中这类效应的例子：

- (a) 体重增量、食物消耗或水摄入量方面的临床观察结果或微小变化可能有一些毒理学意义，但其本身并不表明“显著”毒性；
- (b) 临床生物化学、血液学或尿分析参数的微小变化和/或瞬间效应，这类变化或效应的重要性存在疑问，或毒理学意义很小；
- (c) 器官重量变化，但没有器官机能失调迹象；
- (d) 适应性反应，被认为在毒理学方面没有相关性；
- (e) 由物质引起的特定物种毒性机制，即可合理肯定地证明与人类健康无关，不应作为分类依据。

3.8.2.1.9 根据试验动物研究得到的结果帮助作出第 1 类和第 2 类分类的指导值

3.8.2.1.9.1 为帮助确定是否应对一种物质进行分类，以及应在多大程度上分类(第 1 类和第 2 类)，这里提供了剂量/浓度“指导值”，作为显示产生严重健康影响的剂量/浓度的考量。提出指导值的主要理由，是所有的化学品都有潜在毒性，因此必须有一个合理的剂量/浓度作标准，确认毒性效应的程度。

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

3.8.2.1.9.3 表 3.8.1 列出了为单次剂量接触产生显著非致命毒性效应建议的指导值范围，适用于急毒性试验。

表 3.8.1: 单次剂量接触指导值范围^a

接触途径	单位	指导值范围		
		第 1 类	第 2 类	第 3 类
口服(大鼠)	毫克/千克体重	$C \leq 300$	$2000 \geq C > 300$	指导值 不适用 ^b
皮肤接触(大鼠或兔子)	毫克/千克体重	$C \leq 1000$	$2000 \geq C > 1000$	
吸入气体(大鼠)	百万分体积比/4 小时	$C \leq 2500$	$20000 \geq C > 2500$	
吸入蒸气(大鼠)	毫克/升/4 小时	$C \leq 10$	$20 \geq C > 10$	
吸入粉尘/气雾/烟尘(大鼠)	毫克/升/4 小时	$C \leq 1.0$	$5.0 \geq C > 1.0$	

^a 表 3.8.1 中提及的指导值和范围只做指导目的，即用作证据权重方法的一部分，帮助做出分类决定。它们不用作严格的界限值。

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

3.8.2.1.9.4 因此，在低于指导值的剂量/浓度下(例如， $< 2000 \text{ mg/kg}$ 体重，口服途径)观察到特异性毒性特征是可能的，但是，效应的性质可能导致做出不分类的决定。反过来说，在动物研究中，可能在高于指导值上(例如， $\geq 2000 \text{ mg/kg}$ 体重，口服途径)观察到特异毒性特征，此外，也有其他来源(例如其他单次剂量研究，或者人类病例经验)的补充信息支持这样的结论，即考虑到证据权重，作出分类更为稳妥。

3.8.2.1.10 其他考虑因素

3.8.2.1.10.1 当只使用动物数据确定物质的性质时(对新物质来说是典型做法，对许多原有物质来说也是如此)，分类过程应参考剂量/浓度指导值，将之作为证据权重法的要素之一。

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

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

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

3.8.2.2 第 3 类物质

3.8.2.2.1 呼吸道刺激标准

划为第 3 类呼吸道刺激物的标准：

- 损害功能并有咳嗽、疼痛、窒息和呼吸困难等症状的呼吸道刺激效应(征象是局部红斑、水肿、瘙痒症和/或疼痛)。公认这一评估的主要根据是人类数据；
- 主观的人类观察可辅以对明显的呼吸道刺激(RTI)的客观测量(例如，电生理反应图、鼻子或支气管肺泡灌洗液中的发炎生物标志)；
- 观察的人类症状也应当是接触的人群通常会产生的症状，而不是只有呼吸道特别敏感的个人会产生的孤立特异反应。只说“刺激”的含糊报告应当排除，因为这个术语通常用于描述各种各样的感觉，包括气味、令人讨厌的味道、瘙痒感和口渴等，这些都不属于这一分类终端的范围；

- (d) 目前没有具体涉及呼吸道刺激的有效动物试验，不过，可以从单次和重复吸入毒性试验得到有用的资料。例如，动物研究可以在毒性的临床症状(呼吸困难、鼻炎等)和组织病理学(例如充血、水肿、轻微炎症、粘膜层变厚)方面提供有用的资料，因为这些症状是可逆的而且可能反映上述临床症状的特性。这种动物研究可以用作证据权重评估的一部分；
- (e) 这一特别分类只有在没有观察到更严重的器官效应，包括呼吸系统效应时才使用。

3.8.2.2.2 麻醉效应标准

麻醉效应划为第 3 类的标准是：

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

3.8.3 混合物分类标准

3.8.3.1 混合物可使用与物质标准相同的标准进行分类，也可按以下所述进行分类。与物质一样，混合物可划为单次接触特定目标器官毒物、重复接触特定目标器官毒物，或二者兼而有之。

3.8.3.2 掌握混合物整体数据时混合物的分类

如果按照物质标准的规定，混合物有来自人类经验或适当的试验动物研究的可靠和质量良好的证据，那么就可通过这些数据的证据权重评估对混合物进行分类。评估混合物数据时，必须慎重，剂量、持续时间、观察结果或分析，不应造成结果不具结论性。

3.8.3.3 不掌握混合物整体数据时混合物的分类：架桥原则

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

3.8.3.3.2 稀释

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

3.8.3.3.3 产品批次

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

3.8.3.3.4 高毒性混合物的浓度

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

3.8.3.3.5 一种危险类别范围内的内推法

三种成分完全相同的混合物 A、B 和 C，混合物 A 和混合物 B 经过测试，属同一危险类别，而

混合物 C 未经测试，但含有与混合物 A 和混合物 B 相同的毒素活性成分，但其毒素活性成分的浓度介于混合物 A 和混合物 B 的浓度之间，则可假定混合物 C 与 A 和 B 属同一危险类别。

3.8.3.3.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

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

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

3.8.3.3.7 气雾剂

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

3.8.3.4 已知混合物所有成分的数据或只知其中部分成分的数据时混合物的分类

3.8.3.4.1 如具体的混合物本身没有可靠的证据或试验数据，而且不能使用架桥原则进行分类，那么该混合物的分类将以成分物质的分类为基础。在这种情况下，如至少一种成分已经划为第 1 类或第 2 类特定目标器官毒物，而且其含量等于或高于下面表 3.8.2 中分别列出的第 1 类和第 2 类的相应临界值/浓度极限值，该混合物应在单次接触、反复接触或在两种接触情况下，划为特定目标器官毒物(说明具体器官)。

表 3.8.2：混合物按特定目标器官毒性物质分类，引起混合物划为第 1 或第 2 类的成分临界值/浓度极限值^a

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

^a 这种折中的分类方案考虑到现有各制度中危险公示做法上的差异。估计受影响的混合物数量很小，差异也将限于标签警告范围的内容，而且这种情况将随着时日逐渐发展成为更统一的方法。

注 1：如果混合物的一种成分是第一类特定目标器官毒物，而且其浓度在 1.0%到 10%之间，那么所有主管部门都应要求在产品的安全数据单上提供信息。但是，标签警告属于可选项。当该成分在混合物中的浓度在 1.0%和 10%之间时，一些主管部门会选择贴标签，而其他一些主管部门在这种情况下通常不要求贴标签。

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

注 3：如果混合物的一种成分是第一类特定目标器官毒物，而且其浓度在 1.0%到 10%之间，一些主管部门会将该混合物划为第二类特定目标器官毒物，而其他主管部门可能不作这一划分。

注 4：如果混合物的一种成分第二类特定目标器官毒物，而且其浓度在 1.0%到 10%之间，那么所有主管部门都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但标签警告属于可选项。当该成分在混合物中的浓度在 1.0%和 10%之间时，一些主管部门会选择要求贴标签，而其他一些主管部门在这种情况下通常不要求贴标签。

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

3.8.3.4.2 上述临界值应同等地适用于单次和多次剂量的目标器官毒物，并作出相应的分类。

3.8.3.4.3 混合物应对单次剂量毒性、多次剂量毒性，或二者兼有的情况单独分类。

3.8.3.4.4 当影响到一个以上器官系统的毒物混合时，考虑到毒效的增强作用或协同作用，必须十分慎重，因为已知某些物质在混合物中其他成分的作用下会增加其毒性效应，在浓度 $<1\%$ 时也可能产生特定目标器官毒性。

3.8.3.4.5 含有第三类成分的混合物，在对其毒性进行外推时应当慎重。建议使用 20%的临界值/浓度极限值；不过，应当认识到，这一临界值/浓度极限值可能因第三类成分不同而更高或更低，而且某些效应，例如呼吸道刺激，可能在低于某一浓度时不会发生，而其他效应，例如麻醉效应，可能在低于 20%这一数值时发生。应当利用专家判断。应根据 3.8.2.2 中规定的标准，对呼吸道刺激和麻醉效应单独进行评估。在对这些危险进行分类时，每种成分的作用应认为是相加的，除非有证据表明该效应不是相加的。

3.8.3.4.6 在对第三类成分使用加和法时，混合物的“相关成分”是浓度大于等于 1%的成分(固体、液体、粉尘、雾气和蒸气为重量浓度，气体为体积浓度)，除非有理由认为某一成分在浓度小于 1%的情况下对混合物作呼吸道刺激或麻醉效应分类仍然相关。

3.8.4 危险公示

3.8.4.1 “危险公示：标签”(第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和具体考虑事项。附件 1 为分类和标签汇总表。附件 3 载有防护措施说明和象形图的示例，可在主管部门允许的情况下使用。

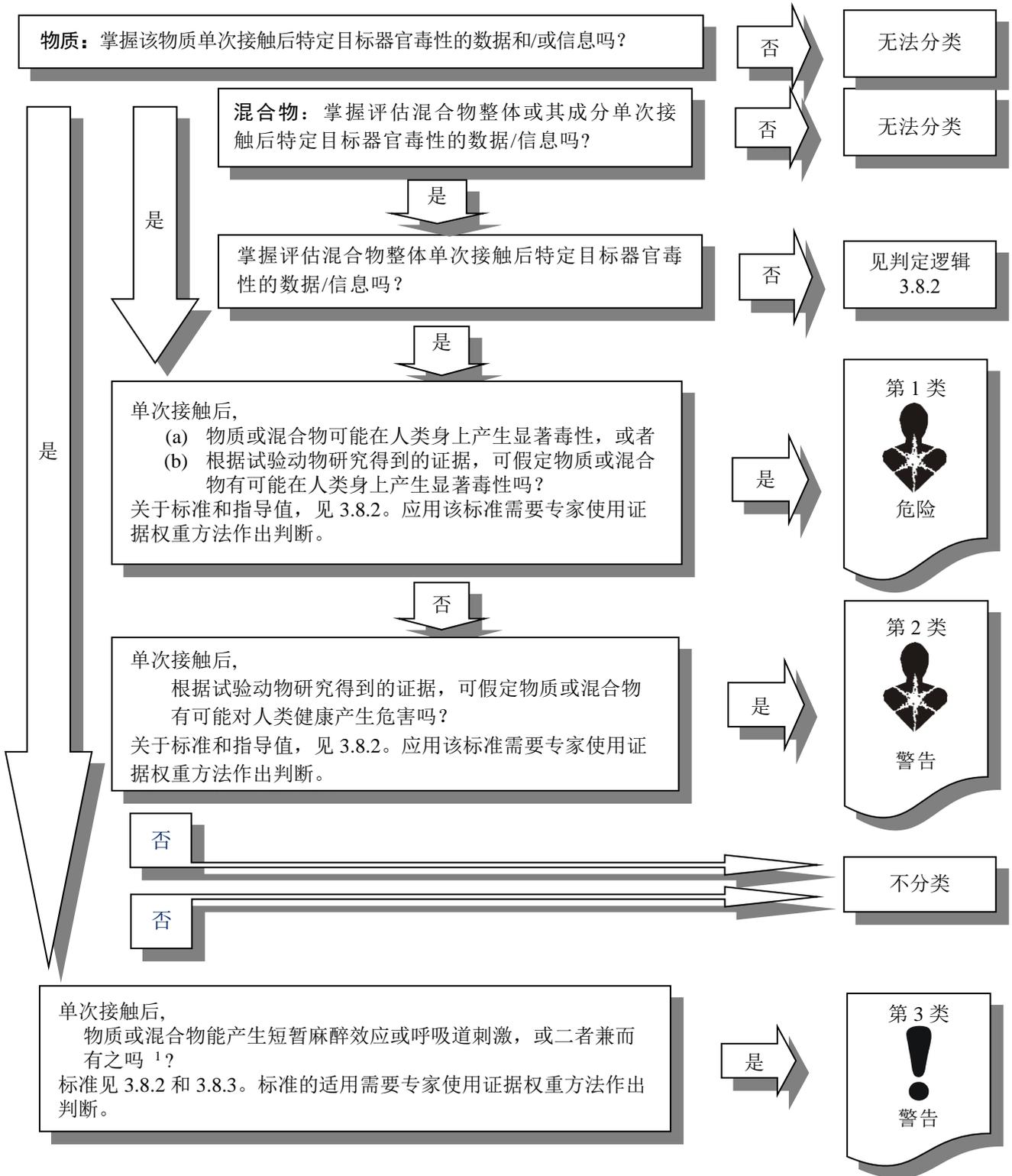
表 3.8.3：单次接触后特定目标器官毒性的标签要素

	第 1 类	第 2 类	第 3 类
符号	健康危险	健康危险	感叹号
信号词	危险	警告	警告
危险说明	会损害器官(或者说明已知的所有受影响器官)(说明接触途径——如已确证没有其他接触途径造成这一危险)	可能损害器官(或者说明已知的所有受影响器官)(说明接触途径——如已确证无其他接触途径造成这一危险)	可能引起呼吸道刺激； 或者 可能引起昏昏欲睡 或眩晕

3.8.5 单次接触后特定目标器官毒性判定逻辑

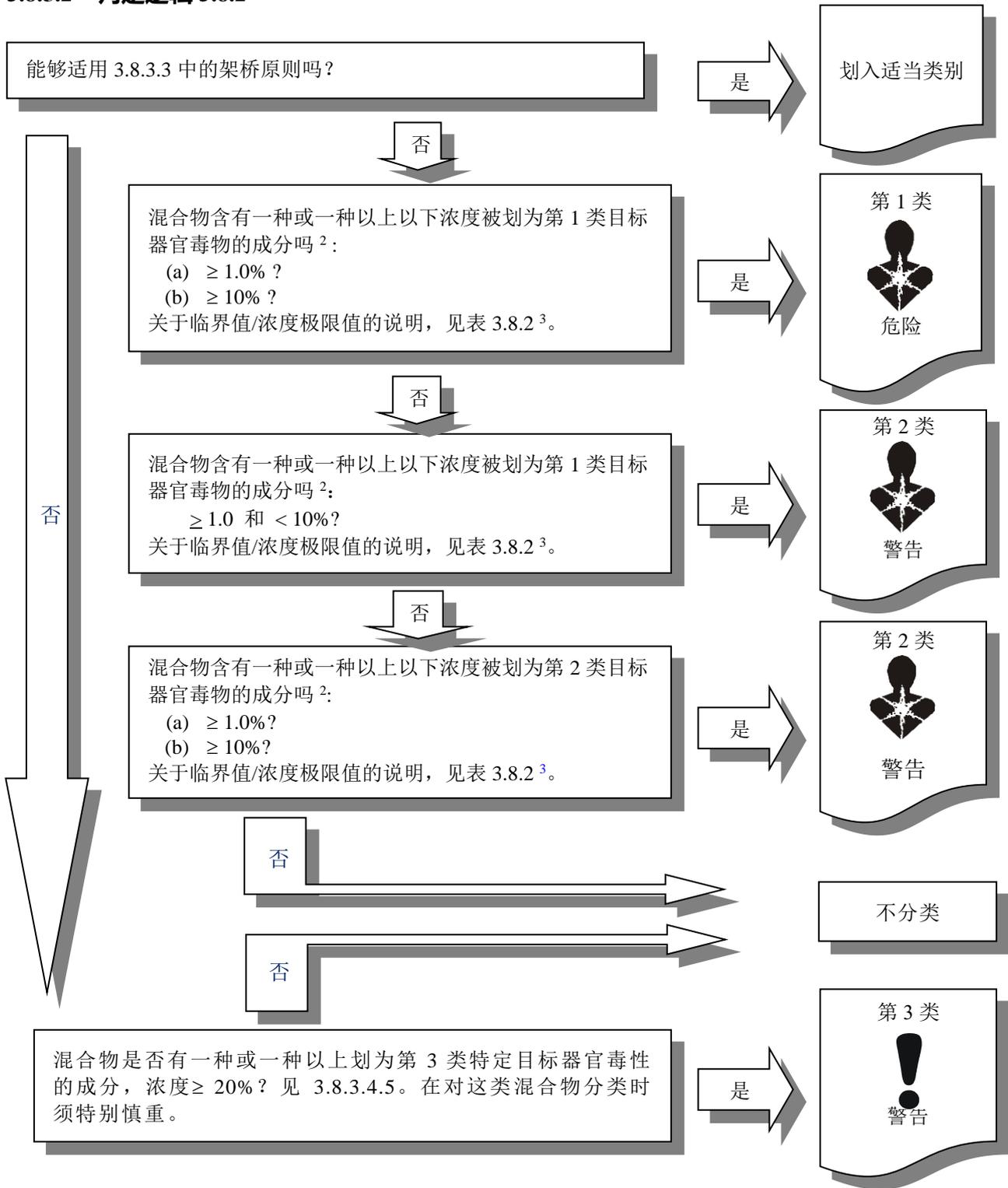
下面的判定逻辑和指导并不是统一分类制度的一部分，在此仅作为补充指导提供。强烈建议负责分类的人员在使用判定逻辑之前和使用判定逻辑的过程中研究该标准。

3.8.5.1 判定逻辑 3.8.1



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

3.8.5.2 判定逻辑 3.8.2



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

³ 说明和指导，见 3.8.3.4 和表 3.8.2。

第 3.9 章

特定目标器官毒性——多次接触

3.9.1 定义和一般考虑

3.9.1.1 特定目标器官毒性——多次接触，指反复接触一种物质或混合物后对目标器官产生的特定毒性效应。所有可能损害机能的、可逆和不可逆的、即时和/或延迟的显著健康影响都包括在内。

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

3.9.1.3 分类取决于是否掌握可靠证据，表明反复接触物质或混合物可对人类产生一致的、可识别的毒性效应，或者对试验动物产生具有毒理学意义的、影响组织/器官机能或形态的变化，或者使生物体的生物化学或血液学发生严重变化，而且这些变化与人类健康有相关性。人类数据将是这一危险类别的主要证据来源。

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

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

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

3.9.2 物质分类标准

3.9.2.1 在所有已知证据的权重基础上，依靠专家判断，包括使用考虑到接触持续时间和产生效应的剂量/浓度的建议指导值（见 3.9.2.9），将物质划为特定目标器官毒物，并根据观察到的效应性质和严重性，将物质划为两个类别之一。

图 3.9.1:多次接触后特定目标器官毒性的危险类别

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

将物质划入第 1 类的依据:

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

第 2 类: 根据试验动物研究的证据, 可假定在多次接触后有可能危害人类健康的物质

将物质划为第 2 类, 应根据适当试验动物研究的观察结果。在试验中, 普通中度的接触浓度产生了与人类健康有相关性的明显毒性效应。以下列出的指导剂量/浓度值(见 3.9.2.9), 是为了帮助进行分类。

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

注: 这两个类别可以帮助确定受所分类物质影响最大的特定目标器官/系统, 或者可将物质划为一般毒物。必须尽力确定主要的毒性目标器官/系统, 并据此作出分类, 例如肝毒物、神经毒物。必须仔细评估数据, 而且如果可能, 不要包括次生效应, 例如肝毒物可能对神经系统或肠胃系统产生次生效应。

3.9.2.2 必须确定所分类物质造成损害的相关接触途径。

3.9.2.3 分类应由专家在所有已知证据的权重(包括以下提供的指导)基础上, 通过判断做出。

3.9.2.4 包含人类偶发事件、流行病学和试验动物研究在内的所有数据, 都应依其证据权重, 用来支持须按特定目标器官毒性效应进行分类的证据。为此, 可利用多年来收集的大量工业毒理学数据。评估必须以所有现有数据、已发表的经同侪审查过的研究, 以及主管机构认可的其他数据为基础。

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

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

3.9.2.7 认为支持分类的效应

3.9.2.7.1 与物质多次接触后显示一致的、可识别的毒性效应, 相关的可靠证据可支持做出分类。

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

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

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

3.9.2.8 认为不支持分类的效应

应当承认，有些观察到的效应不支持作出分类。下面列出了人类和/或动物中这类效应的例子：

- (a) 体重增量、食物消耗或水摄入量方面的临床观察结果或微小变化可能有一些毒理学意义，但本身并不表明“显著”毒性；
- (b) 临床生物化学、血液学或尿分析参数的微小变化和/或瞬间效应，但这种变化或效应的重要性存在疑问，或毒理学意义很小；
- (c) 器官重量变化，但没有器官机能失调迹象；
- (d) 适应性反应，被认为在毒理学方面没有相关性；
- (e) 由物质引起的特定物种毒性机制，即可合理肯定地证明与人类健康无关，不应作为分类根据。

3.9.2.9 根据试验动物研究得到的结果帮助作出分类的指导值

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

3.9.2.9.2 为帮助确定是否应对一种物质进行分类，以及应在多大程度上分类(第 1 类还是第 2 类)，表 3.9.1 中提供了剂量/浓度“指导值”，作为显示产生严重健康影响的剂量/浓度的考量。提出指导值的主要理由，是所有的化学品都有潜在毒性，因此必须有一个合理的剂量/浓度作标准，确认其毒性效应程度。另外，对试验动物多次施用剂量的研究，旨在获得施用最高剂量产生的毒性，以达到最佳试验目标，这样，大部分研究在这种最高剂量下至少将显示一些毒性效应。因此，要确定的不仅是产生了什么效应，而且效应是在什么剂量/浓度产生的，与人类的相关性如何。

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

3.9.2.9.4 将观察到的显著毒性效应比照剂量/浓度的指导值，是等于还是低于该值，将最终影响是否需要作出分类的决定。

3.9.2.9.5 所建议的指导值基本上是指标准大鼠 90 天毒性研究中观察到的效应。可以指导值为基础，外推时间更长或更短的毒性研究的等价指导值，使用类似于 Haber 吸入规则的剂量/接触时间外推法，该规则的基本点是，有效剂量与接触浓度和接触时间成正比。评估必须根据具体情况，例如，对于 28 天的研究，下面的指导值应乘以 3。

3.9.2.9.6 因此，对第1类分类而言，在90天重复剂量试验动物研究中观察到显著毒性效应，观察到的效应等于或低于表3.9.1所示的(建议)指导值，表明应划为此类：

表 3.9.1: 帮助按第1类分类的指导值

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

注：“bw”为“体重”，“h”为“小时”，“d”为“天”。

3.9.2.9.7 对第2类分类而言，在90天重复剂量试验动物研究中观察到显著毒性效应，观察到的效应在表3.9.2所示的(建议)指导值范围内，表明应划为此类：

表 3.9.2: 帮助按第2类分类的指导值

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

注：“bw”为“体重”，“h”为“小时”，“d”为“天”。

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

3.9.2.9.9 因此，在重复剂量动物研究中，在低于指导值的剂量/浓度下(例如，<100 mg/kg 体重/天，口服途径)观察到特定毒性特征是可能的，但是，效应的性质(例如只在已知易受肾毒性效应影响的特定系族雄性大鼠中观察到肾毒性)可能导致做出不分类的决定。反过来说，在动物研究中，可能在高于指导值上(例如，≥100 mg/kg 体重/天，口服途径)观察到特定毒性特征，此外，也有来自其他来源(例如其他长期服用研究，或者人类病例经验)的补充信息支持作出结论，考虑到证据权重，为慎重起见应当分类。

3.9.2.10 其他考虑因素

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

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

3.9.2.10.3 未做过特定目标器官毒性试验的物质，可在某些情况下进行分类，分类应根据情况，以

经证明有效的结构活性关系数据为依据，在专家判断的基础上，从之前已经分类的结构类似物外推，同时作为实质性支持，也要考虑其他重要因素，如常见的重要代谢物的形成。

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

3.9.3 混合物分类标准

3.9.3.1 混合物可使用与物质标准相同的标准进行分类，也可按下述方法分类。与物质一样，混合物可划为单次接触特定目标器官毒物、多次接触目标器官毒物，或二者兼而有之。

3.9.3.2 掌握混合物整体数据时混合物的分类

如果按照物质标准的规定，混合物有来自人类经验或适当的试验动物研究的可靠和质量良好的证据，那么就可通过这些数据的证据权重评估对混合物进行分类。评估混合物数据时，必须慎重，剂量、持续时间、观察结果或分析不应造成结果不具结论性。

3.9.3.3 不掌握混合物整体数据时混合物的分类：架桥原则

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

3.9.3.3.2 稀释

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

3.9.3.3.3 产品批次

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

3.9.3.3.4 高毒性混合物的浓度

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

3.9.3.3.5 一种危险类别范围内的内推法

三种成分完全相同的混合物 A、B 和 C，混合物 A 和混合物 B 经过测定，属同一危险类别，而混合物 C 未经测定，但含有与混合物 A 和混合物 B 相同的毒素活性成分，而其毒素活性成分的浓度介于混合物 A 和混合物 B 的浓度之间，在这种情况下，可假定混合物 C 与 A 和 B 属同一危险类别。

3.9.3.3.6 实质上类似的混合物

假定下列情况：

- (a) 两种混合物： (一) A + B；
(二) C + B；
- (b) 成分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；
- (c) 混合物(一)中成分 A 的浓度等于混合物(二)中成分 C 的浓度；

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

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

3.9.3.3.7 气雾剂

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

3.9.3.4 已知混合物所有成分的数据或只知其中部分成分的数据时混合物的分类

3.9.3.4.1 当具体的混合物本身没有可靠的证据或试验数据，而且不能使用架桥原则进行分类，那么该混合物的分类将以成分物质的分类为基础。在这种情况下，如至少一种成分已经划为第 1 类或第 2 类特定目标器官毒物，而且其含量等于或高于表 3.9.3 中分别列出的第 1 类和第 2 类的相应临界值/浓度极限值，该混合物应在单次接触、多次接触或在两种接触情况下，划为特定目标器官毒物(说明具体器官)。

表 3.9.3: 混合物划为特定目标器官毒性物，引起混合物分类的成分临界值/浓度极限值^a

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

^a 这种折中的分类方案考虑到现有各制度中危险公示做法上的差异。预计受影响的混合物数量很小，差异将限制在标签警告范围的内容，而且这种情况将随着时日发展成为更统一的方法。

注 1： 如果混合物的一种成分是第一类特定目标器官毒物，而且其浓度在 1.0% 到 10% 之间，那么所有主管部门都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但标签警告属于选项。当该成分在混合物中的浓度在 1.0% 和 10% 之间时，一些主管部门会选择贴标签，而其他一些主管部门在这种情况下通常不要求贴标签。

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

注 3： 如果混合物的一种成分是第一类特定目标器官毒物，而且其浓度在 1.0% 到 10% 之间，一些主管部门会将该混合物划为第二类特定目标器官毒物，而其他主管部门将不会这样划分。

注 4： 如果混合物的一种成分是第二类特定目标器官毒物，而且其浓度在 1.0% 到 10% 之间，那么所有主管部门都会要求在产品的安全数据单上提供信息。但标签警告属于可选项。当该成分在混合物中的浓度在 1.0% 和 10% 之间时，一些主管部门会选择要求贴标签，而其他一些主管部门在这种情况下通常不要求贴标签。

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

3.9.3.4.2 上述临界值应同等适用于单次和多次剂量的目标器官毒物，并作出相应的分类。

3.9.3.4.3 混合物应对单次剂量毒性、多次剂量毒性，或二者兼有的情况单独分类。

3.9.3.4.4 当影响到一个以上器官系统的毒物混合时，考虑到毒效的增强作用或协同作用，必须十分慎重，因为已知某些物质在混合物中其他成分的作用下会增加其毒性效应，在浓度<1%时也可能产生特定目标器官毒性。

3.9.4 危险公示

“危险公示：标签”（第 1.4 章）中说明了有关标签要求的一般和具体考虑事项。附件 1 为分类和标签汇总表。附件 3 载有防护措施说明和象形图的示例，可在主管部门允许的情况下使用。

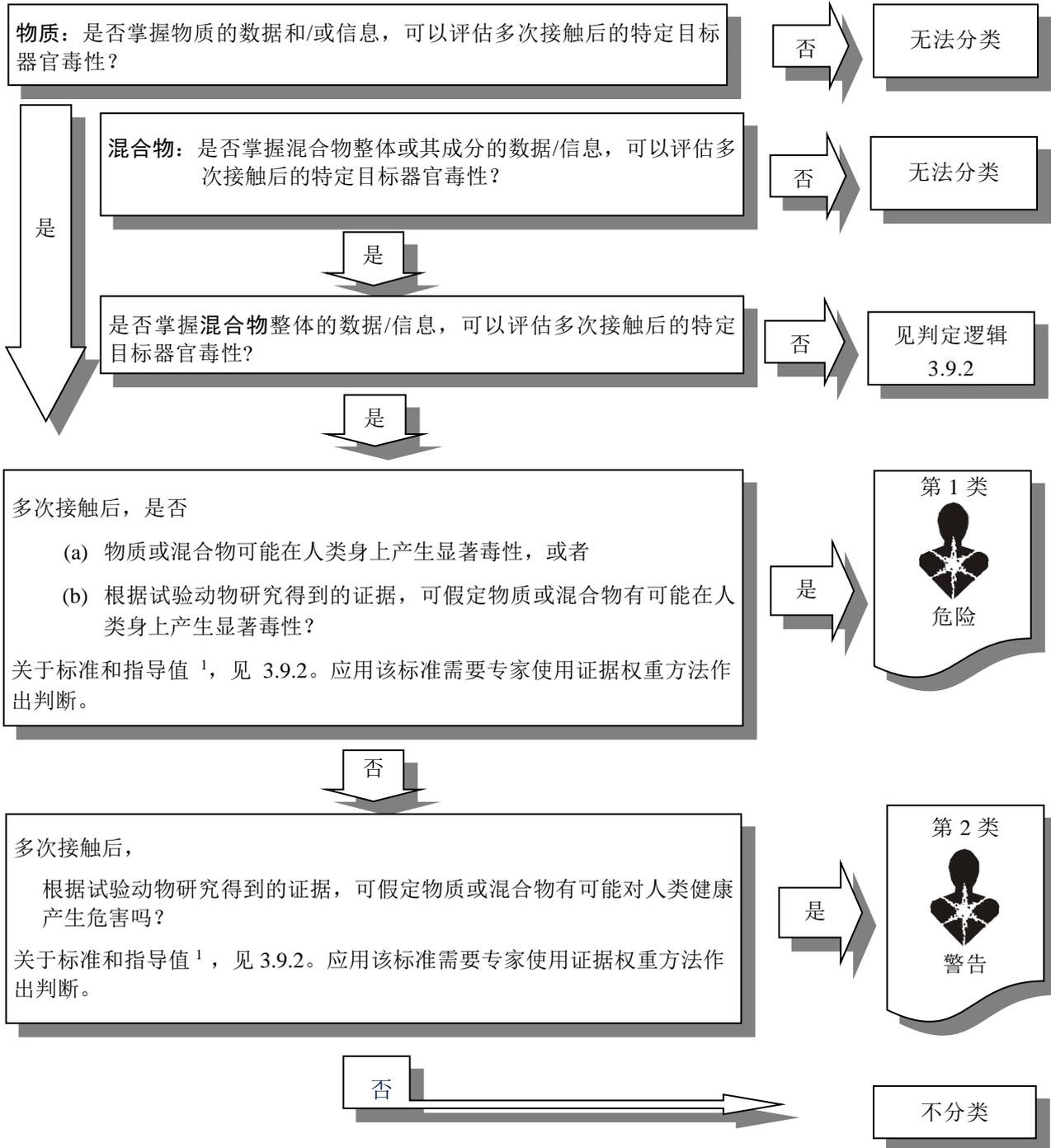
表 3.9.4：多次接触后特定目标器官毒性的标签要素

	第 1 类	第 2 类
符 号	健康危险	健康危险
信号词	危 险	警 告
危险说明	长期或反复接触会对器官造成损害 (说明所有已知的受影响器官。说明接触途径——如已确证无其他接触途径造成这一危险)	长期或反复接触可能对器官造成伤害 (说明已知的所有受影响器官。说明接触途径——如已确证没有其他接触途径造成这一危险)

3.9.5 多次接触后特定目标器官毒性的判定逻辑

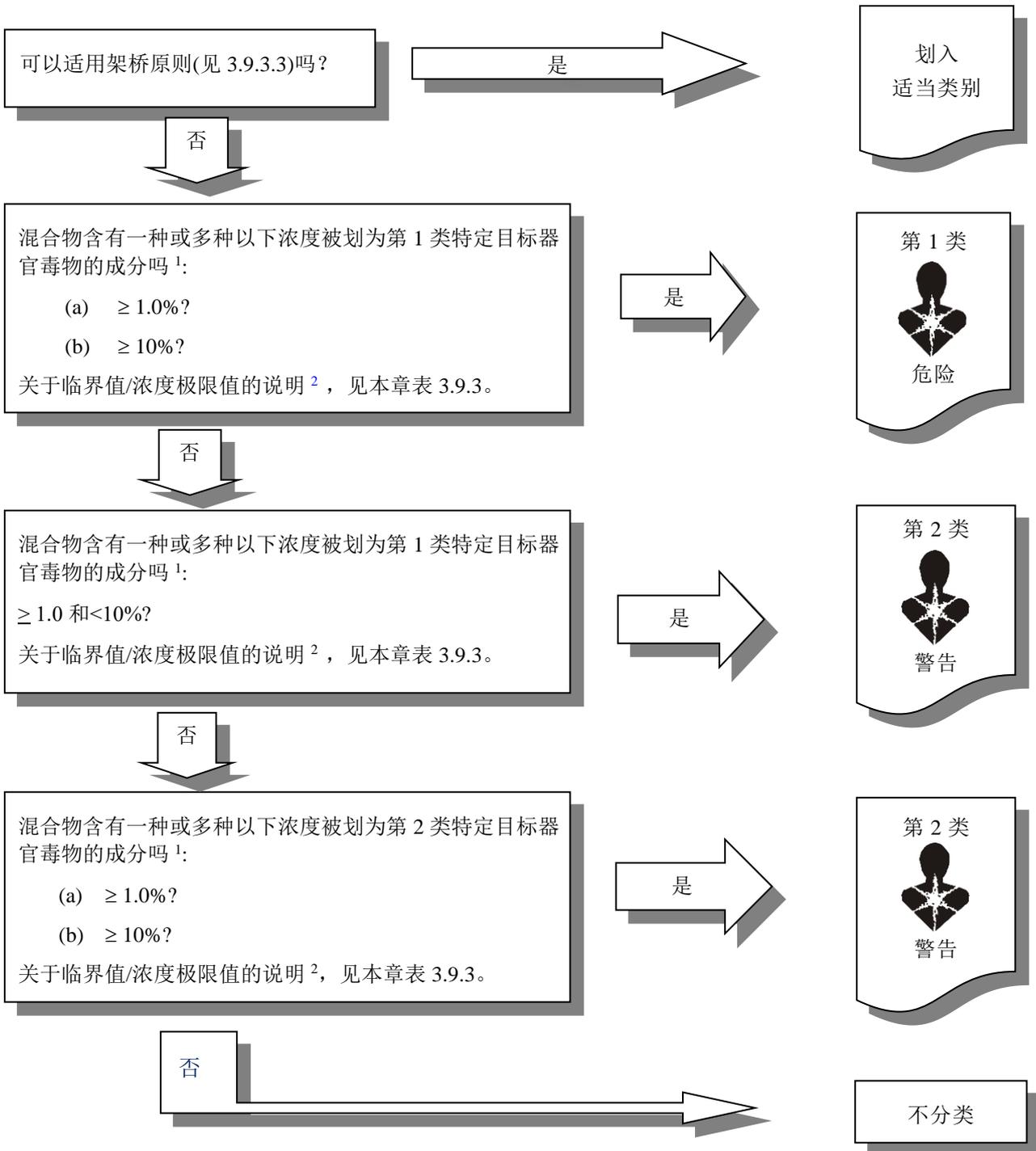
下面的判定逻辑和指导并不是统一分类制度的一部分，在此仅作为补充指导提供。强烈建议负责分类的人员在使用判定逻辑之前和使用判定逻辑的过程中研究该标准。

3.9.5.1 判定逻辑 3.9.1



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

3.9.5.2 判定逻辑 3.9.2



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

² 说明和指导, 见 3.9.3.4 和 3.9.4 及表 3.9.3。

第 3.10 章

吸入危险

3.10.1 定义和一般考虑

3.10.1.1 吸入，指液体或固体化学品通过口腔或鼻腔直接进入，或者因呕吐间接进入气管和下呼吸道系统。

3.10.1.2 吸入危险，指吸入一种物质或混合物后发生的严重急性效应，如化学性肺炎、肺损伤，乃至死亡。

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

3.10.1.4 吸入物质或混合物可能在吞咽后呕吐时发生。这可能影响到制作标签，特别是由于急毒性，可能会考虑建议在吞咽后诱导呕吐。不过，如果物质/混合物也呈现吸入毒性危险，诱导呕吐的建议可能需加以修改。

3.10.1.5 具体考虑事项

3.10.1.5.1 查阅有关化学品吸入的医学文献发现，一些烃类(石油蒸馏物)和某些烃类氯化物已证明对人类具有吸入危险。伯醇和甲酮只在动物研究中呈现吸入危险。

3.10.1.5.2 虽然在动物身上确定吸入危险的方法已在使用，但还没有标准化。动物试验证据的阳性结果，只能作为可能有人类吸入危险的指导。在评估动物吸入危险数据时必须慎重。

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

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

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

3.10.1.5.5 气雾剂/气雾产品的分类

气雾剂和雾化产品通常装在密封容器、触发式和按钮式喷雾器等容器内。这些产品分类的关键是，是否有一团液体在喷嘴内形成，然后可能被吸入。如果从密封容器喷出的气雾产品是细微的，那么可能不会有一团液体形成。而如果密封容器是以气流形式喷出产品，那么可能有一团液体形成，从而有可能被吸入。一般来说，触发式和按钮式喷雾器喷出的气雾是粗粒的，因此可能有一团液体形成，随后被吸入。如果按钮装置有可能被拆除，内装物可能被吞咽，那么就应当考虑对产品进行分类。

3.10.2 物质分类标准

表 3.10.1: 吸入毒性的危险类别

类 别	标 准
第 1 类: 已知引起人类吸入毒性危险的化学品或者认为会引起人类吸入毒性危险的化学品	物质被划入第 1 类: (a) 根据可靠、优质的人类证据(见注 1); 或 (b) 如果是烃类, 在 40°C 条件下测得的运动粘度 ≤ 20.5 毫米 ² /秒。
第 2 类: 假定会引起人类吸入毒性危险而令人担心的化学品	根据现有的动物研究结果和专家判断, 考虑到表面张力、水溶性、沸点和挥发性, 物质在 40°C 时测得的运动粘度 ≤ 14 毫米 ² /秒, 划入第 1 类的物质除外(见注 2)。

注 1: 划入第 1 类物质的例子是某些烃类、松脂油和松木油。

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

3.10.3 混合物分类标准

3.10.3.1 掌握混合物整体数据时混合物的分类

混合物划为第 1 类须根据可靠、优质的人类证据。

3.10.3.2 不掌握混合物整体数据时混合物的分类: 架桥原则

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

3.10.3.2.2 稀释

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

3.10.3.2.3 产品批次

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

3.10.3.2.4 第 1 类混合物的浓度

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

3.10.3.2.5 一种毒性类别范围内的内推法

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

3.10.3.2.6 实质上类似的混合物

假设以下情况：

- (a) 两种混合物： (一) A + B；
(二) C + B；
- (b) 成分 B 的浓度在两种混合物中基本相同；
- (c) 混合物(一)中成分 A 的浓度等于混合物(二)中成分 C 的浓度；
- (d) A 和 C 的吸入毒性实质上相同，即它们属于相同的危险类别，而且预计不会影响 B 的毒性；
如果混合物(一)或(二)已经根据表 3.10.1 中的标准分类，那么另一混合物可以划为相同的危险类别。

3.10.3.3 已知混合物所有成分的数据或只知其中部分成分的数据时混合物的分类

3.10.3.3.1 混合物的“相关成分”是浓度大于等于 1%的成分。

3.10.3.3.2 第 1 类

3.10.3.3.2.1 混合物中第 1 类成分的浓度之和 $\geq 10\%$ ，且在 40°C 时测得的运动黏度 ≤ 20.5 毫米²/秒，则该混合物划为第 1 类。

3.10.3.3.2.2 如混合物明显地分为两层或多层，其中任何一层中第 1 类成分的浓度之和 $\geq 10\%$ ，且在 40°C 时测得的运动黏度 ≤ 20.5 毫米²/秒，则整个混合物划为第 1 类。

3.10.3.3.3 第 2 类

3.10.3.3.3.1 混合物中第 2 类成分的浓度之和 $\geq 10\%$ ，且在 40°C 时测得的运动黏度 ≤ 14 毫米²/秒，则该混合物划为第 2 类。

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

3.10.3.3.3.3 如混合物明显地分为两层或多层，其中任何一层中第 2 类成分的浓度之和 $\geq 10\%$ ，且在 40°C 时测得的运动黏度 ≤ 14 毫米²/秒，则整个混合物划为第 2 类。

3.10.4 危险公示

3.10.4.1 “危险公示：标签” (第 1.4 章)中说明了有关标签要求的一般和具体考虑事项。附件 1 为分类和标签汇总表。附件 3 载有防护措施说明和象形图的示例，可在主管部门允许的情况下使用。下表列出了根据本章中的标准，划为第 1 和第 2 类吸入毒性危险物质和混合物的具体标签要素。

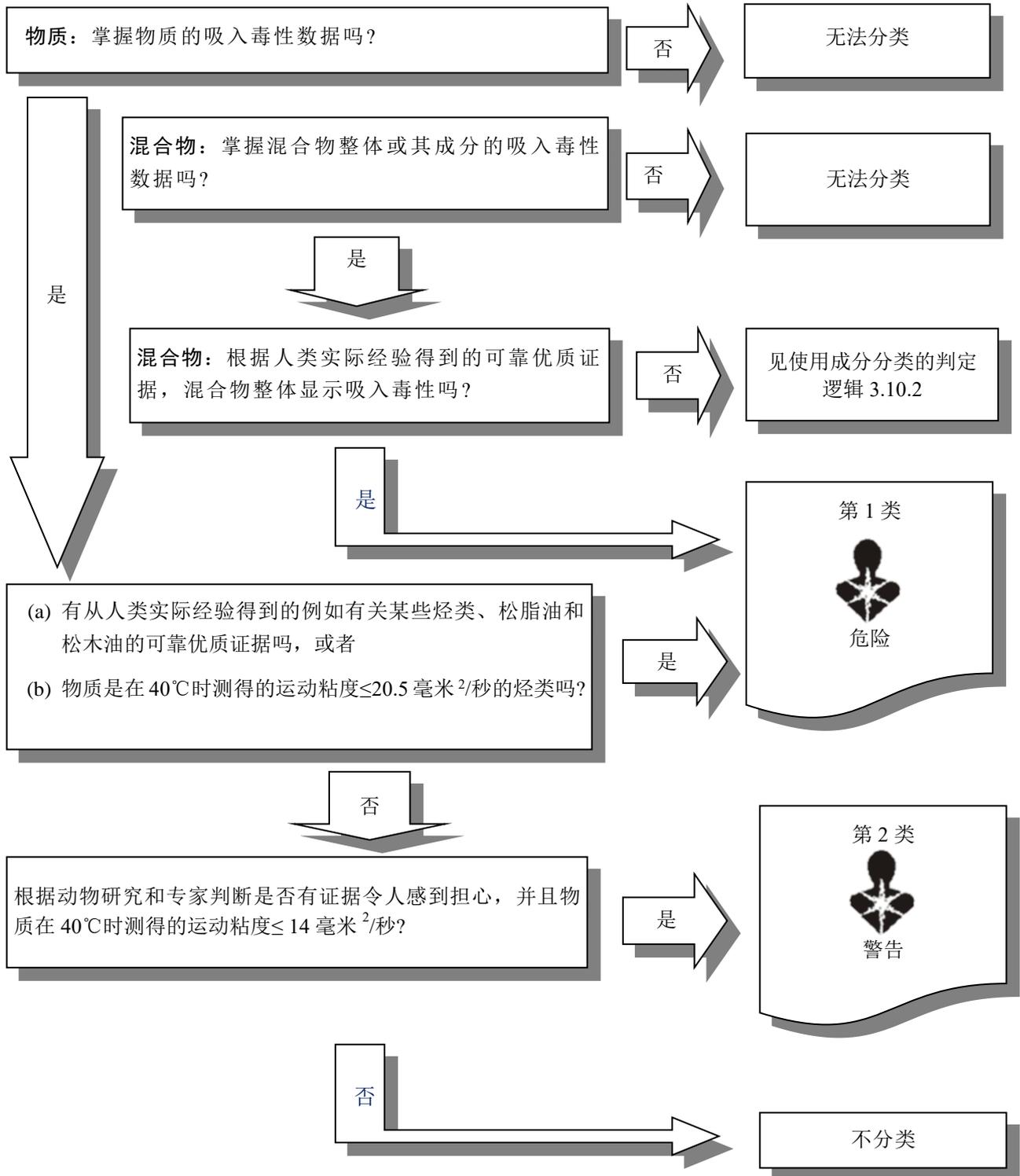
表 3.10.2：吸入毒性的标签要素

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

3.10.5 吸入毒性判定逻辑

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

3.10.5.1 判定逻辑 3.10.1



3.10.5.2 判定逻辑 3.10.2

