



危险货物运输问题和全球化学品
统一分类和标签制度问题专家委员会

危险货物运输问题和全球化学品统一分类和标签制度问题
专家委员会第十一届会议报告

会议于 2022 年 12 月 9 日在日内瓦举行

增编

附件三

对《全球化学品统一分类和标签制度》(《全球统一制度》)第九修订版
(ST/SG/AC.10/30/Rev.9)的修正



第 1.2 章

按字母顺序插入以下定义：

“**限定法**，指一种试验和评估方法，包括一个固定的数据解读程序，用于解读用一组限定的信息源产生的数据，既可单独使用，也可在总体证据权重评估中与其他信息源一道使用，以满足特定的监管需要；

IATA，指“试验和评估综合方法”；”。

第 1.3 章

1.3.2.4.8 在最后一句中，将“确定”改为“评估”。

1.3.2.4.9.2 在最后一句中，将“确定”改为“评估”。

1.3.2.4.9.5 在第一句中，将“确定”改为“评估”。

第 2.1 章

2.1.1.1 将“烟火物质或混合物”定义修改为：“烟火物质或混合物，是……效应之组合的爆炸性物质或混合物。”

新增以下定义：

“2.1.1.2.1 (c)中的爆炸或烟火效应，指自持放热化学反应产生的效应，包括冲击、爆炸、碎裂、迸射、热、光、声、气体和烟。”

2.1.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.1.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 2.2 章

2.2.3.1 在该段末尾增加以下一句：“表 2.2.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 2.3 章

2.3.1.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.3.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

2.3.2.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.3.4 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 2.4 章

2.4.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.4.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 2.5 章

- 2.5.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.5.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 2.6 章

- 2.6.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.6.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

- 2.6.4.2.4 第一和第二句，中文无改动。

将最后一句改为：

“对于(因自身黏度而)无法使用闭杯试验方法的液体，或者在已有开杯试验数据的情况下，可接受开杯试验。在这些情况下，应从测量数值减去 5.6°C，因为开杯试验方法得出的结果通常高于闭杯方法。”

第 2.7 章

- 2.7.1 在易于燃烧的固体的定义下增加以下定义：“金属粉末，指金属或金属合金的粉末。”。

- 2.7.2.2 将“金属或金属合金粉末”改为“金属粉末”。

- 2.7.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.7.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”

第 2.8 章

- 2.8.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.8.1 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 2.9 章

- 2.9.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.9.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 2.10 章

- 2.10.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.10.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 2.11 章

- 2.11.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.11.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 2.12 章

- 2.12.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.12.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 2.13 章

- 2.13.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.13.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 2.14 章

- 2.14.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.14.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 2.15 章

- 2.15.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.15.1 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 2.16 章

- 2.16.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.16.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 2.17 章

- 2.17.1.1 将内容修改为：

“2.17.1.1 退敏爆炸物，指第 2.1 章范围内的物质或混合物，经过退敏处理以抑制其爆炸性，使之符合 2.17.2 所载标准而因此可不划入“爆炸物”这一危险种类(第 2.1 章；见第 2.1.1.2.2 段)。”。

- 2.17.2 将内容替换为：

“2.17.2 分类标准

2.17.2.1 经过退敏处理的爆炸物，如果在退敏状态下放热分解能 ≥ 300 J/g，则应考虑划入这一种类。

注 1： 可使用适当的量热方法估测放热分解能(见《试验和标准手册》第二部分第 20 节第 20.3.3.3 小节)。

注 2： 放热分解能 < 300 J/g 的物质和混合物，应考虑划入其他物理危险种类(例如易燃液体或易燃固体)。

2.17.2.2 经过退敏处理的爆炸物，如果在退敏状态下符合以下条件，则应考虑划入这一种类：

- (a) 不是为了产生实际爆炸或烟火效果；以及

- (b) 经过退敏处理以至于：
- (一) 根据《试验和标准手册》试验系列 6(a)或 6(b)，不具有整体爆炸危险；以及
 - (二) 根据《试验和标准手册》试验系列 3，不过于敏感或热不稳定；
- 或者
- (三) 根据《试验和标准手册》试验系列 2，过于不敏感而不应该划入爆炸物类；以及
- (c) 不具有整体爆炸危险，并且根据《试验和标准手册》第 51.4 小节的燃烧速率试验，校正燃烧速率 $\leq 1200 \text{ kg/min}$ 。

注： 经过退敏处理的爆炸物，如不符合 2.17.2.2 的标准，应划为爆炸物(见第 2.1 章)。

2.17.2.3 除 2.17.2.1 和 2.17.2.2 所载的标准外，对于硝化纤维素，应根据《试验和标准手册》附录 10 确定其稳定，以便将之用于考虑划入本类的硝化纤维素混合物中。

注： 除硝化纤维素之外不含其他爆炸物的硝化纤维素混合物，不需要符合 2.17.2.2 (b) (二) 的标准。”。

2.17.2.4 (新, 原 2.17.2.2) 原第 2.17.2.2 段变为新的 2.17.2.4 段。将“燃烧速率试验(外部火焰)”改为“燃烧速率(外部火焰)试验”。

2.17.3 在该段末尾增加以下一句：“表 2.17.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

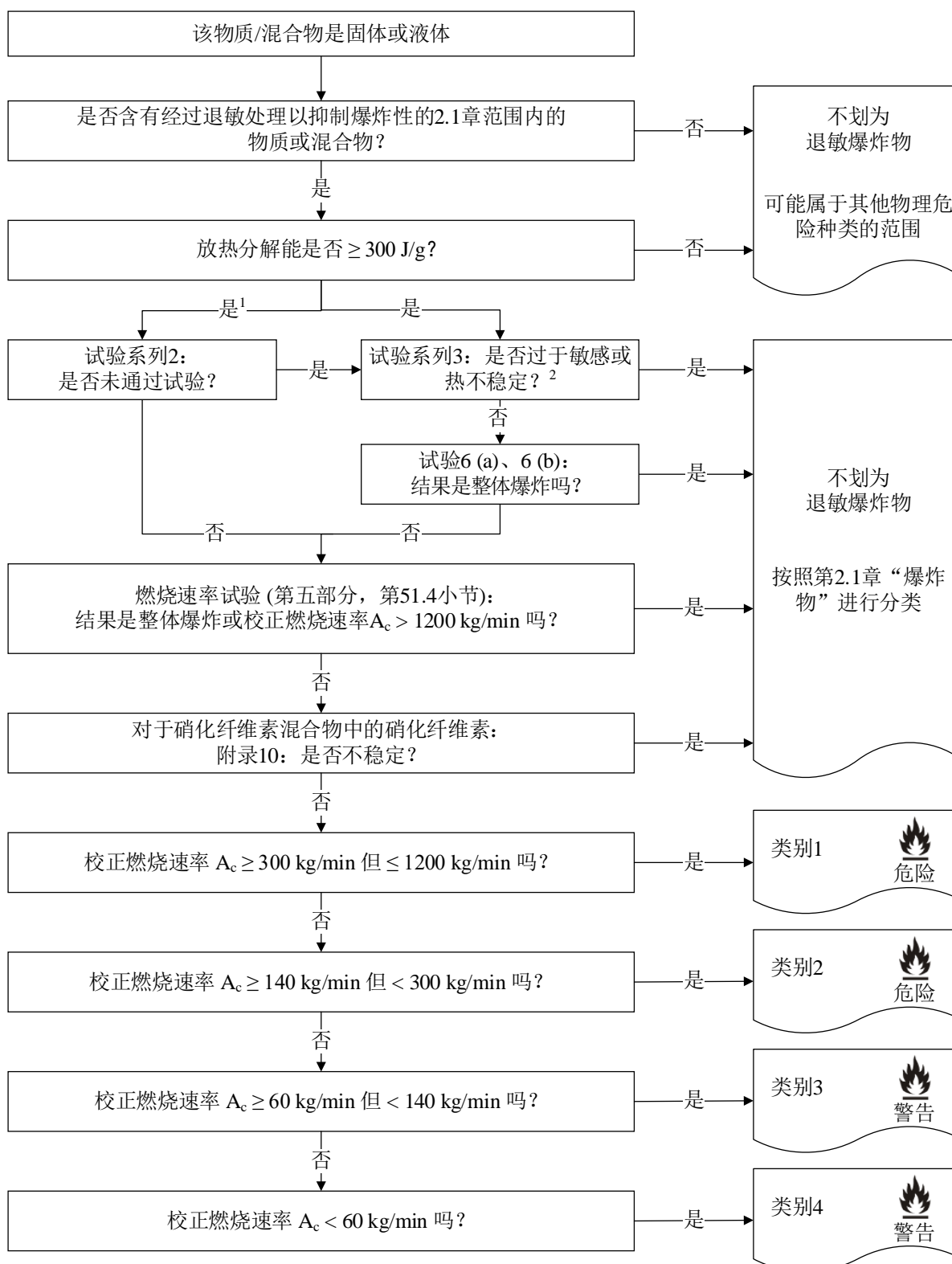
现第 2.17.4 段不变。

2.17.4.1 将内容修改为：

“2.17.4.1 判定逻辑

对退敏爆炸物进行分类，应按照《试验和标准手册》第一和第五部分所述方法，确定敏感度、热稳定性、爆炸潜力和校正燃烧速率的数据。如果混合物中含有硝化纤维素，则需要提供《试验和标准手册》附录 10 所规定的硝化纤维素稳定性的额外数据，以便将硝化纤维素用于考虑划入本类的硝化纤维素混合物中。根据判定逻辑 2.17.1 作出分类。”

关于退敏爆炸物的判定逻辑 2.17.1



插入以下脚注:

“¹ 试验系列 2 为可选。可在不进行试验系列 2 的情况下, 直接进入另一路径 (进行试验 6(a)和(b)以及试验系列 3)。”

² 试验系列 3 不适用于除硝化纤维素外不含其他爆炸物的硝化纤维素混合物。”。

现第 2.17.4.2 段不变。

第 3.1 章

3.1.2.3 在最后一句中将“法”改为“评估”。

3.1.2.6.1 在原段落末尾增加以下一句：

“如果接触时间非 1 小时，3.1.5.3 载有试验数值的换算指导。”。

3.1.3.5.6 在最后一句中，将“划为”改为“划入”。

3.1.3.5.7 在该句中，将“气雾形式的”改为“雾化形式的”。

3.1.4.1 将最后一句的内容修改为：“表 3.1.3 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”

3.1.5.3 新增 3.1.5.3 节，内容如下：

“3.1.5.3 指导

3.1.5.3.1 表 3.1.1 中用于吸入毒性分类的 ATE 值是基于试验动物 4 小时的试验接触(3.1.2.6.1)。使用非 1 小时接触时间(3.1.2.6.1)的研究所取得的现有的吸入 LC₅₀ 值，可换算为 4 小时接触时间的数值；对于气体和蒸气，使用 ten Berge 等式($C^n \times t = k$)进行换算，对于粉尘和气雾，使用 Haber 规则($C \times t = k$)进行换算，方法如下：

气体和蒸气的换算公式

$$LC_{50}(4 \text{ 小时}) = \left(\frac{C^n \times t}{4} \right)^{1/n}$$

式中：

C = 接触持续时间 t 的 LC₅₀ 浓度
 n = 具体化学品的指数
 t = C 的接触持续时间，单位为小时

粉尘和气雾的换算公式

$$LC_{50}(4 \text{ 小时}) = \frac{C \times t}{4}$$

式中：

C = 接触持续时间 t 的 LC₅₀ 浓度
 t = C 的接触持续时间，单位为小时

3.1.5.3.2 n 的默认值为 2，除非有其他确凿信息表明更宜采用其他数值。接受的可进行换算的接触持续时间为 30 分钟至 8 小时。主管部门可决定是否可接受其他接触持续时间进行换算。长期接触的数据不应换算，因为这一危险种类涉及急性毒性。关于短期(即急性)吸入毒性接触持续时间的指导，可查阅经合组织指导文件 39(第 4.1 节：接触方法概要)。

示例：使用经计算的 4-小时 LC₅₀ 值进行分类

例 1：物质(液体)

1. 在本例中，该物质的试验 6 小时蒸气 LC₅₀ = 13.6 mg/l
2. 没有关于 n 的其他信息，故使用默认值(n = 2)。

标准：

$$LC_{50}(4 \text{ 小时}) = \left(\frac{C^n \times t}{4} \right)^{1/n}$$

计算

$$LC_{50}(4 \text{ 小时}) = \left(\frac{C^n \times t}{4} \right)^{\frac{1}{n}} = \left(\frac{13.6^2 \times 6}{4} \right)^{\frac{1}{2}} = \mathbf{16.7}$$

3. 因此，该物质根据表 3.1.1 所载的蒸气类别 4 的标准(10.0 < ATE ≤ 20.0)，划入类别 4。

例 2：物质(固体)

4. 在本例中，该物质的试验 2 小时粉尘 LC₅₀ = 0.26 mg/l

标准：

$$LC_{50}(4 \text{ 小时}) = \frac{C \times t}{4}$$

计算

$$LC_{50}(4 \text{ 小时}) = \frac{C \times t}{4} = \frac{0.26 \times 2}{4} = \mathbf{0.13}$$

5. 因此，该物质根据表 3.1.1 所载的粉尘和气雾类别 2 的标准(0.05 < ATE ≤ 0.5)，划入类别 2。”。

第 3.2 章

3.2.1.2 将第二句改为：

“分类应基于使用按照国际程序验证的方法产生的可相互接受的数据。这些方法包括经合组织准则和同等方法(见 1.3.2.4.3)。”。

在最后一句中，将“3.2.2.6”改为“3.2.2.7”。

3.2.1.3 在第一句中，将“3.2.2.7”改为“3.2.2.8”。

在最后一句中，将“3.2.2.7.3”改为“3.2.2.8.3”，将“证据权重方法”改为“证据权重评估”。在段末括号内的参考出处里，在“1.3.2.4.9”之后插入“、3.2.2.7”。

3.2.2.1 在标题里，在末尾增加“(图 3.2.1 层级 1)”。

3.2.2.2 在标题里，删除“试验”，并在末尾增加“(图 3.2.1 层级 1)”。

将第一句的开头修改为：“经合组织试验准则 404 是现有的皮肤腐蚀或皮肤刺激分类的国际公认的动物试验……”。

3.2.2.3 在标题里，在末尾增加“(图 3.2.1 层级 2)”。

3.2.2.3.2 将第一句(“凡有可能……的分类方法”)改为：

“表 3.2.6 和 3.2.7 介绍了经合组织在试验准则 430、431、435 和 439 中采用的现有体外/离体试验方法的分类标准(见 3.2.5.3.4)。也可考虑一些主管部门接受的其他经过验证的体外/离体试验方法。主管部门可决定对其他试验方法应采用何种分类标准(如果有)以得出分类结论，包括认定某种物质无皮肤效应分类。”。

3.2.2.3.3 (新) 将现第 3.2.2.3.2 段的最后两句(“只有当……的其他局限性”)置于新的第 3.2.2.3.3 段，其他中文无改动。

现第 3.2.2.2.3 至第 3.2.2.3.4.2 段变为第 3.2.2.3.4 至第 3.2.2.3.5.2 段。

3.2.2.3.4.1 (新, 原 3.2.2.3.3.1) 在“表 3.2.6”之后增加“(见 3.2.5.3.4)”。

3.2.2.3.5.1 (新, 原 3.2.2.3.4.1) 在“表 3.2.7”之后增加“(见 3.2.5.3.4)”。

3.2.2.3.5.2 (新, 原 3.2.2.3.4.2) 删除最后一句(“在这种情况下……不属于这一种类。”)。

3.2.2.3.6 (新, 原 3.2.2.3.4.3) 将现第 3.2.2.3.4.3 段(“对于不采用类别 3 的主管部门……不属于皮肤刺激物”)置于新的第 3.2.2.3.6 段，并将内容修改为：

“3.2.2.3.6 无皮肤效应分类

在主管部门不采用类别 3 的情况下，如果经国际程序(如经合组织试验准则 439)验证的皮肤刺激体外/离体试验方法得出阴性结果，则可据此得出有关物质不属于皮肤刺激物的结论。在主管部门采用类别 3 的情况下，需要具备额外信息，以区分类别 3 和非此类。”。

3.2.2.4 将标题修改为：

“**3.2.2.4 根据其他现有的动物皮肤数据进行分类(图 3.2.1 层级 3)**”。

3.2.2.5 将内容修改为：

“**3.2.2.5 根据极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)和酸/碱储备进行分类(图 3.2.1 层级 4)**

一般而言，具有极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)的物质预计会造成显著的皮肤效应，尤其是在酸/碱储备显著的情况下。因此，pH 值 ≤ 2 或 ≥ 11.5 的物质，如果酸/碱储备显著或者没有酸/碱储备数据，则在该层级被视为会造成皮肤腐蚀(类别 1)。然而，如果对酸/碱储备的考虑显示，该物质尽管具有极端 pH 值，但可能不具有腐蚀性，则在该层级视为结果无定论(见图 3.2.1)。如果 pH 值 > 2 且 < 11.5 ，视为无定论，不能用于分类。酸/碱储备和 pH 值可用不

同方法测定，包括经合组织试验准则 122 和 Young 等人(1988)所述的方法，同时承认这些方法之间存在一些差异(见 3.2.5.3.6)。主管部门可决定哪些标准可用于认定酸/碱储备显著。”

3.2.2.6 在标题里，在末尾增加“(图 3.2.1 层级 5)”。

3.2.2.6.1 在最后一句中，将“这些方法”改为“非试验方法”，并将“(结构可疑警示，即 SAR)、定量结构—活性关系(QSARs)、计算机专家系统，以及”改为“(结构可疑警示，即 SAR)或定量结构—活性关系(QSARs)、计算机专家系统和”。

3.2.2.6.4 (新) 插入以下新段落：

“3.2.2.6.4 如果要从交叉比对和(Q)SARs 得出非此类的结论，科学推理和支持证据的充分性和严密性应得到充分的证实，并且通常要求有多个与被分类物质在结构和物理(与毒物动力学有关)上具有较高相似性的物质为阴性，以及显然没有与被分类物质在结构和物理上具有较高相似性的物质为阳性。”。

3.2.2.7 (新) 插入新的一节，内容如下：

“3.2.2.7 根据总体证据权重评估分类(图 3.2.1 层级 6)”

3.2.2.7.1 如果前几个层级都未得出分类定论，则表示需要采用专家判断进行总体证据权重评估。在某些情况下，在总体证据权重阶段之前未作出分类决定，但也没有进一步数据，这时仍有可能进行分类。

3.2.2.7.2 具有极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)、酸/碱储备不显著(在层级 4 中认为结果无定论；见 3.2.2.5)并且没有其他信息的物质，应在本层中划为皮肤腐蚀类别 1。如果其他层级也有不具结论性的信息，但总体证据评估权重仍无定论，则应以极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)的结果为准，该物质在本层中应被划为皮肤腐蚀类别 1，与其酸/碱储备无关。对于混合物，分类方法有所不同，详见 3.2.3.1.3。”。

现第 3.2.2.7 至第 3.2.2.7.3 段变为第 3.2.2.8 至第 3.2.2.8.3 段。

3.2.2.8 (新，原 3.2.2.7) 在标题里，在末尾增加“(图 3.2.1)”。

3.2.2.8.1 (新，原 3.2.2.7.1) 在第一句中，删除“原始”，并将“要素”改为“层级以及层级内的信息”。

3.2.2.8.2 (新，原 3.2.2.7.2) 将第一句修改为：

“在分层法(图 3.2.1)中，现有的人类和标准动物数据构成最高层，其次是体外/离体数据、其他现有动物皮肤数据、极端 pH 值和酸/碱储备，最后是非试验方法。”。

在第二句中，将“证据权重法”替换为“证据权重评估”。

3.2.2.8.3 (新，原 3.2.2.7.3) 将“证据权重法”替换为“证据权重评估”(两处)。

在最后一句中，将“但试管/体外腐蚀性试验呈阳性结果的情况”改为“但有体外/离体皮肤腐蚀试验结果呈阳性的情况”。

图 3.2.1 修改如下：

层级 3 和层级 4 方框之间的文字：将“无数据、定论不划类，或无定论^b”改为“无数据，无皮肤腐蚀/刺激分类或无定论^b”。

层级 4 和层级 5 方框之间的文字：将“数据显示酸/碱储备低/无”改为“数据显示酸/碱储备不显著”。

层级 6 的方框：将“(见 3.2.2.7.3)”改为“(见 3.2.2.7)”。

对方框“无法分类”进行编辑：将文字改为：“物质无法分类^c”。

在右侧开头为“评估与较低层级的一致性”的方框中，将“3.2.2.7.3”改为“3.2.2.8.3”。

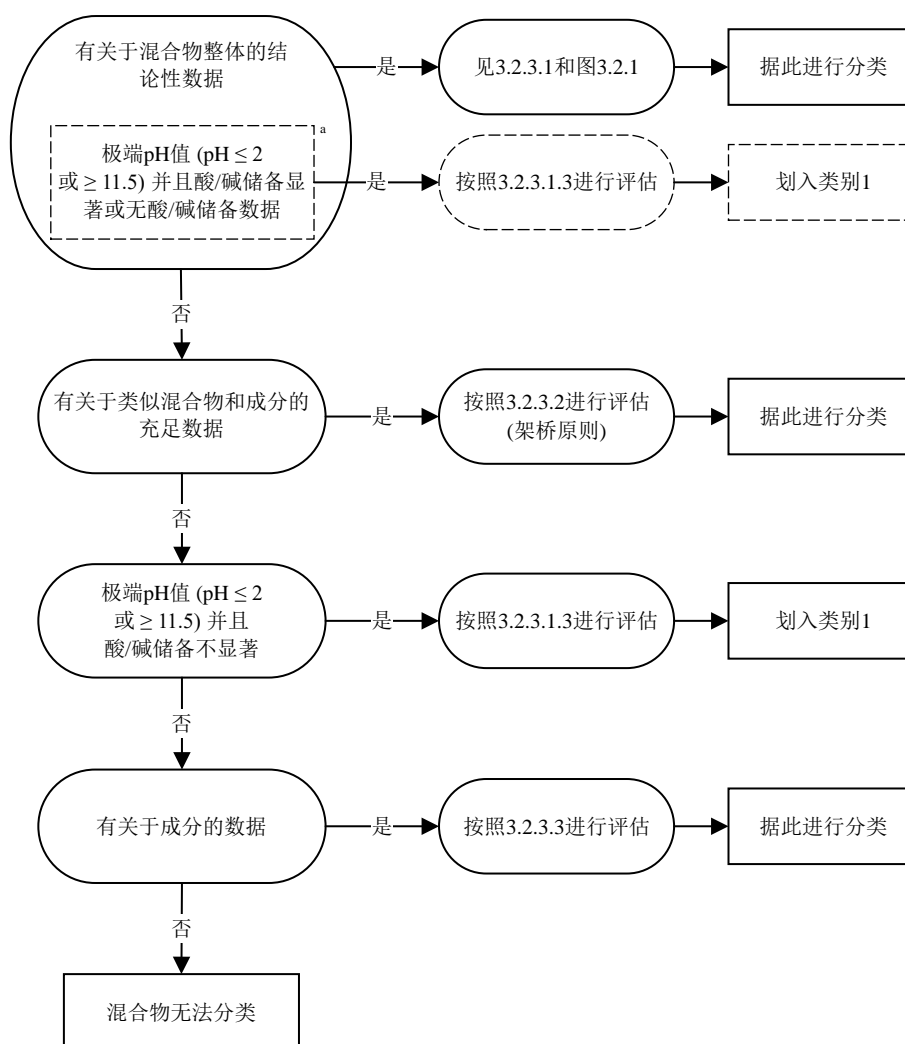
在注“a”中，将“3.2.2.7”改为“3.2.2.8”。

新增注“c”，内容为：“对于混合物，应遵循图 3.2.2 中的流程图。”。

3.2.3 在现标题下插入以下新案文和图：

“皮肤腐蚀/刺激的分类方法是分层的，取决于有多少关于混合物本身及其成分的现有信息。下图 3.2.2 的流程图概述了应遵循的程序。”

图 3.2.2: 对混合物进行皮肤腐蚀/刺激分类的分层法



^a 虚线框代表“有关于混合物整体的结论性数据”的层级内的一个单独层级。然而，与物质相反，如果混合物具有极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)并且酸/碱储备不显著，但是没有关于混合物整体的其他结论性数据，或根据关于混合物整体的全部现有数据进行证据权重评估无法得出定论，则这些混合物在“有关于混合物整体的结论性数据”的层级内没有分类定论。对于这种混合物，应首先按照架桥原则进行评估，之后再考虑将极端 pH 值作为分类的结论性因素。”。

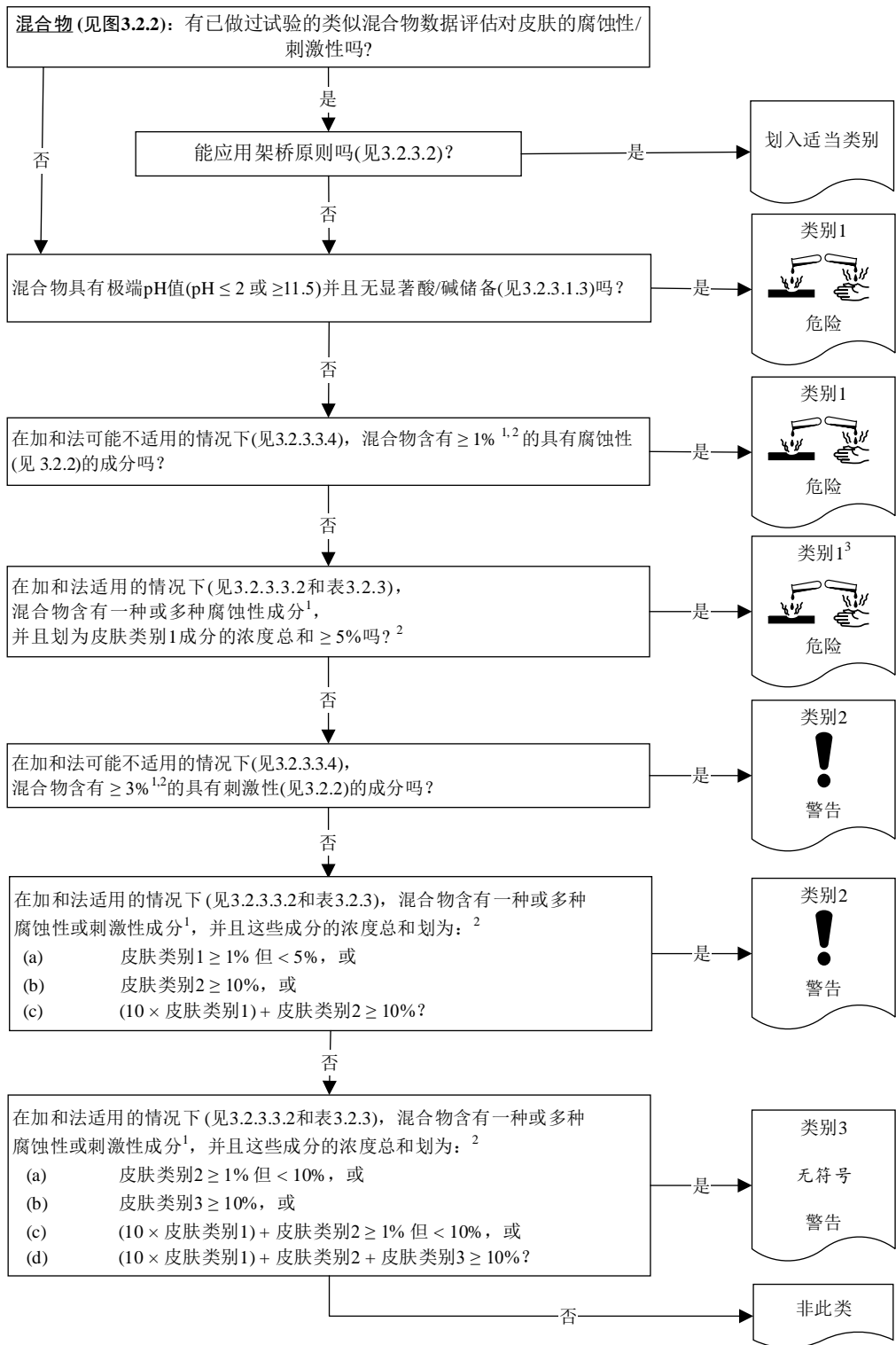
3.2.3.1.1 在最后一句中，将“计算法”改为“根据成分的分类”。

3.2.3.1.2 在第一句中，将“经验证的实验方法产生的试管/体外数据”改为“按照国际程序验证的体外/离体试验方法”，其他中文无改动。

- 3.2.3.1.3 将内容修改为：
- “具有极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)的混合物，如果酸/碱储备显著或没有酸/碱储备数据，则在层级 4 中被视为具有腐蚀性(类别 1)。然而，如果对酸/碱储备的考虑显示，该混合物尽管具有极端 pH 值，但可能不具有腐蚀性，则在层级 4 中被视为结果无定论(见图 3.2.1)。如果总体证据权重评估依然无定论，或者没有 pH 值和酸/碱储备以外的数据，那么对于具有极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)并且酸/碱储备不显著的混合物，应采用 3.2.3.2 所述的架桥原则进行评估。如果不能采用架桥原则，则应将具有极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)并且酸/碱储备不显著的混合物划为皮肤类别 1(见图 3.2.2)。pH 值如果 > 2 并且 < 11.5 ，则被视为不具结论性，不能用于分类目的。酸/碱储备和 pH 值可用不同方法测定，包括经合组织试验准则 122 和 Young 等人(1988)所述的方法，同时承认这些方法之间存在一些差异(见 3.2.5.3.6)。主管部门可决定哪些标准可用于认定酸/碱储备显著。”。
- 3.2.3.2.5 中文无改动。
- 3.2.3.2.7 在句首，将“气雾”改为“雾化”。
- 3.2.3.3.1 在第一段末尾，将“分层法”改为“混合物分层法(见 1.3.2.3)”。
- 3.2.3.3.4 在第一句中，将“在对某些类型的化学品(例如……)进行分类时”改为“在对含有某些类型的物质(例如……)的混合物进行分类时”。
- 将第三句后半句改为“应使用 pH 值作为分类标准(见 3.2.3.1.3)，因为与表 3.2.3 中的浓度极限值相比，极端 pH 值是更好的腐蚀性指标。”。
- 3.2.3.3.5 在第一句中，将“浓度极限/临界值”改为“临界值/浓度极限”。
- 删除第二句括号内的“危害性物质和混合物分类—临界值/浓度极限值的使用”，并删除“1.3.3.2”两侧的括号。
- 在第三句中，将“浓度临界值”改为“临界值/浓度极限”。
- 删除该段最后一句(“在这种情况下……证据权重法。”)。
- 3.2.4 将最后一句修改为：“表 3.2.5 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。
- 3.2.5.1 在判定逻辑 3.2.1 中，将开头为“按照分层法(见 3.2.2.7 和图 3.2.1)，该物质或混合物”的问题修改为：
- “按照分层法(见 3.2.2.8 以及图 3.2.1 和 3.2.2)，该物质或混合物是否具有腐蚀性、刺激性或轻度刺激性(见 3.2.2 和 3.2.3.1)?”。

3.2.5.2 将判定逻辑 3.2.2 替换为:

“



”。

在脚注 2 中, 将“见 3.2.3.3.6”改为“见 3.2.3.3.5 和 3.2.3.3.6”。

3.2.5.3.1 将“证据权重法”替换为“证据权重评估”。

3.2.5.3.4 在标题中，中文无改动；在第一句中，将“或 439”改为“和/或 439”。

3.2.5.3.5.2.6 中文无改动。

3.2.5.3.6 插入以下新段落：

“3.2.5.3.6 关于使用 pH 值和酸/碱储备进行皮肤腐蚀/刺激分类的指导

3.2.5.3.6.1 pH 值的测定方法，如经合组织试验准则 122 和 Young 等人(1988)所述的方法，在测定 pH 值的物质或混合物的浓度方面有所不同，浓度包括 1%、10% 和 100%。这些方法在测定酸/碱储备的方式上也有所不同，即测试酸和碱时 pH 值最高为 7(经合组织试验准则 122)，或测试酸时 pH 值最高为 4、测试碱时 pH 值最高为 10(Young et al., 1988)。此外，经合组织试验准则 122 和 Young 等人(1988)用于表达酸/碱储备的单位也存在差异。

3.2.5.3.6.2 已经制定了根据 pH 值和酸/碱储备来将物质和混合物划入皮肤效应类别 1 的识别标准(Young et al., 1988)。这些标准的制定使用了以特定方式测定的 pH 值和酸/碱储备值的组合(Young et al., 1988)。因此，在使用其他试验浓度或方法来测量 pH 值和酸/碱储备时，这些标准可能无法直接适用。此外，这些标准的校准和验证是以关于皮肤效应的有限数据集为基础的。因此，结合 pH 值和酸/碱储备在进行皮肤效应类别 1 的分类方面的预测价值有限，对具有极端 pH 值但无显著酸/碱储备的物质和混合物而言尤其如此。Young 等人(1988)制定的类别 1 分类标准可被用作确定一种物质或混合物是否具有显著酸/碱储备或无显著酸/碱储备的起点。主管部门可决定哪些标准可用于认定酸/碱储备显著。

* 参考资料：

Young, J.R., M.J. How, A.P. Walker, and W.M. Worth. 1988. Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. Toxicol. In Vitro, 2(1): 19-26. Doi: 10.1016/0887-2333(88)90032-x.”。

第 3.3 章

3.3.1.2 将内容替换为：

“3.3.1.2 为进行分类，要收集关于严重眼损伤/眼刺激的全部现有和相关的信息，并从充分性和可靠性方面评估其质量。分类应基于相互接受的、使用按照国际程序验证的方法和/或限定法¹产生的数据/结果。这些方法包括经合组织准则和同等的方法/限定法(见 1.3.2.4.3)。第 3.3.2.1 至第 3.3.2.8 节提供了可获得的不同类型的信息的分类标准。”。

插入新的脚注 1，内容为：

“¹ 根据经合组织关于报告在试验和评估综合方法内使用的限定法的指导文件 255，试验和评估限定法包括一个固定的数据解读程序 (DIP)，用于解读用一组限定的信息源产生的数据，以得出一个结果，该结果既可单独使用，也可在总体证据权重评估中与其他信息源一道使用，以满足特定的监管需要。”。

3.3.1.3 和 3.3.1.4 插入以下两个新段落：

“3.3.1.3 分层法(见 3.3.2.10)将现有信息组织成不同的等级/层级，并提供结构化和顺序化的决策。当信息一致地满足有关标准时，可直接得出分类结果。然而，如果现有信息在一个层级内得出了不一致和/或相互矛盾的结果，则根据该层级内的证据权重来对物质或混合物进行分类。在某些情况下，当来自不同层级的信息得出不一致和/或冲突的结果时(见 3.3.2.10.3)，或当个别数据不足以得出分类结论时，则使用总体证据权重评估(见 1.3.2.4.9、3.3.2.9 和 3.3.5.3.1)。

3.3.1.4 关于标准解读的指导和相关指导文件的参考出处见 3.3.5.3。”。

3.3.2 删除(a)小段中的“(见表 3.3.1)”，并删除(b)小段和最后一句中的“(见表 3.3.2)”。

3.3.2.1 删除标题“根据标准的动物试验数据分类”。

3.3.2.1 和 3.3.2.2 (新) 插入以下新段落：

“3.3.2.1 根据人类数据进行分类(图 3.3.1 层级 1)

现有的关于严重眼损伤/眼刺激的可靠和优质的人类数据如果与分类相关，应予以高权重(见 3.3.5.3.2)，并应成为评估的第一线，因为这能提供与眼部效应直接相关的信息。现有的人类数据可来自一次或反复接触，例如在职业、消费者、运输或应急场景下的接触，以及在有据可查的病例报告和观察中的流行病学和临床研究(见 1.1.2.5 (c)、1.3.2.4.7 和 1.3.2.4.9)。尽管来自事故或毒物中心数据库的人类数据可以为分类提供证据，但没有相关事件这一情况本身并不能作为认定非此类的证据，因为接触通常是未知或不确定的。

3.3.2.2 根据标准动物数据进行分类(图 3.3.1 层级 1)

经合组织试验准则 405 是目前现有的、国际公认的用于严重眼损伤或眼刺激物分类的动物试验方法(分别见表 3.3.1 和 3.3.2)，是标准动物试验。目前版本的经合组织试验准则 405 使用最多三只动物。根据以前版本的经合组织试验准则 405 进行的动物研究，如果使用了三只以上的动物，其结果在按照 3.3.5.3.3 进行解读时也被视为标准动物试验。”。

3.3.2.1.1 至 3.3.2.1.2.3 现第 3.3.2.1.1 至第 3.3.2.1.2.3 段变为新的第 3.3.2.2.1 至第 3.3.2.2.2.3 段。

表 3.3.1 删除注“a”。现注“b”和“c”分别变为“a”和“b”。

在注“b”中，将“3.3.5.3”改为“3.3.5.3.3”。

3.3.2.2.2.1(新, 原 3.3.2.1.2.1) 在最后一句中, 将“化学品”改为“物质”。

3.3.2.2.2.2(新, 原 3.3.2.1.2.2) 将“类别2A和2B”改为“类别2A和类别2B”。

表 3.3.2 删除注“a”。现注“b”和“c”分别变为“a”和“b”。

在注“b”中, 将“3.3.5.3”改为“3.3.5.3.3”。

3.3.2.3 至 3.3.2.9(新) 在表 3.3.2 之后插入以下新段落(及相关的脚注 2 和 3):

“3.3.2.3 根据限定法进行分类(图 3.3.1 层级 2)

3.3.2.3.1 限定法包括基于规则的数据组合, 这些数据来自预先确定的不同信息源(例如体外方法、离体方法、物理化学特性、非试验方法)。人们已经认识到, 大多数单一的体外/离体方法无法完全取代体内方法以满足大多数监管终点的要求。因此, 限定法可以成为有用的策略, 将数据结合起来以便对物质和混合物进行分类。经国际程序(例如经合组织的限定法准则或同等方法)验证的限定法, 如果其标准得到满足(见 3.3.5.3.4), 则该方法得出的严重眼损伤/眼刺激的分类结果是定论结果。² 将限定法所得数据用于分类的前提是, 受试物质必须处于所使用的限定法的适用范围之内。还应考虑到已发表的文献所述的其他限制。

3.3.2.3.2 在对限定法所得结果赋予置信度的情况下, 限定法得出的低置信度的结果不能单独用于分类, 但可以与其他数据结合考虑。

3.3.2.3.3 在一限定法中使用的个别证据不应在该限定法之外使用。

3.3.2.4 根据体外/离体数据进行分类(图 3.3.1 层级 2)

3.3.2.4.1 经合组织在试验准则 437、438、460、491、492、494 和 496 中采用的现有体外/离体试验方法的分类标准见表 3.3.6(见 3.3.5.3.5.1)。如果单独考虑, 这些体外/离体经合组织试验准则涉及严重眼损伤和/或不属于眼危害类, 但不涉及眼刺激。因此, 单一体外/离体经合组织试验准则的数据只能用于得出划为类别 1 或非此类的结论, 不能用于得出划为类别 2 的结论。当单一体外/离体方法得出的结果是“无法作出独立预测”时(例如, 见表 3.3.6), 不能根据该单一结果得出结论, 需要进一步的数据才能进行分类(见 3.3.5.3.4.3 和 3.3.5.3.4.4)。

3.3.2.4.2 3.3.2.4.1 中的体外/离体方法如果结果是“无法作出独立预测”, 则在层级 2 中只能与限定法中其他类型的数据结合使用。

3.3.2.4.3 一些主管部门接受的其他经过验证的体外/离体试验方法的介绍载于 3.3.5.3.5.2。其中一些体外/离体试验方法可能有助于类别 2 的分类。主管部门可决定对这些试验方法应采用何种分类标准(如果有), 以得出分类结论, 包括某种物质无眼部效应分类。

3.3.2.4.4 体外/离体数据用于分类的前提是，受试物质必须处于所使用的试验方法的适用范围之内。还应考虑到已发表的文献所述的其他限制。

3.3.2.4.5 严重眼损伤(类别 1)/眼部不可逆效应

3.3.2.4.5.1 在已按照经合组织试验准则 437、438、460、491 和/或 496 进行试验的情况下，根据表 3.3.6 中的标准，将物质划为严重眼损伤类别 1(见 3.3.5.3.5.1)。

3.3.2.4.5.2 尽管目前现有的经合组织体外/离体试验准则和同等方法尚不能识别诱发眼睛变色的物质，但在这些试验中可能会观察到一些类似的效应。因此，在经合组织试验准则 437、438、492 或 494 或其他同等方法中，如果在清洗后观察到角膜或受试细胞与对照组相比出现变色，表明有永久效应，则主管部门可要求将该物质划为严重眼损伤类别 1。

3.3.2.4.6 眼刺激(类别 2)/眼部可逆效应

3.3.2.4.6.1 按照国际程序验证的用于识别引发眼刺激的物质的体内/离体试验方法，如果试验结果为阳性，则可根据该结果将有关物质划为眼刺激类别 2/2A³。

3.3.2.4.6.2 如果主管部门采用类别 2A 和类别 2B，必须注意到现有的经过验证的关于眼部效应的体外/离体试验方法无法对这两个类别进行区分。在这种情况下，如果认为有关物质已符合划入类别 2 的标准，并且没有其他相关信息，则应采用类别 2/2A 的分类。

3.3.2.4.7 无眼部效应分类

可使用经合组织试验准则 437、438、491、492、494 和 496(见 3.3.5.3.5.1 中的表 3.3.6)得出某种物质无眼部效应分类的结论。

3.3.2.5 根据关于皮肤腐蚀的结论性人类数据、标准动物数据或体外/离体数据进行分类(图 3.3.1 层级 3)

按照第 3.2 章所载的标准，根据关于皮肤腐蚀的结论性人类数据、标准动物数据或体外/离体数据划为皮肤腐蚀物(皮肤类别 1)的物质，也被视为会引发严重眼损伤(眼类别 1)。皮肤刺激(皮肤类别 2)、轻微皮肤刺激(皮肤类别 3)和无皮肤刺激分类，以及人体斑贴数据(如第 3.2 章所述)，不能单独用于得出眼刺激或无眼部效应分类的结论，但可在总体证据权重评估中予以考虑。

3.3.2.6 根据其他现有的动物皮肤或眼部数据进行分类(图 3.3.1 层级 4)

其他现有的动物皮肤或眼部数据可用于分类，但在可得出的结论方面存在局限性(见 3.3.5.3.6)。按照第 3.2 章所载的标准，根据其他现有的皮肤数据划为皮肤腐蚀物(皮肤类别 1)的物质，也被视为会引发严重眼损伤(眼类别 1)。导致有关物质被划入皮肤类别 2、类别 3 或非此类的其他现有皮肤数据，不能单独用于得出关于眼

刺激或无眼部效应分类的结论，但可在总体证据权重评估中予以考虑。”

3.3.2.7 根据极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)和酸/碱储备进行分类(图 3.3.1 层级 5)

一般而言，具有极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)的物质预计会造成显著的眼部效应，尤其是在酸/碱储备显著的情况下。因此，pH 值 ≤ 2 或 ≥ 11.5 的物质，如果酸/碱储备显著或者没有酸/碱储备数据，则在该层级被视为会造成严重眼损伤(类别 1)。然而，如果对酸/碱储备的考虑显示，该物质尽管具有极端 pH 值，但可能不会造成严重眼损伤，则在该层级视为结果无定论(见图 3.3.1)。如果 pH 值 > 2 且 < 11.5 ，视为无定论，不能用于分类。酸/碱储备和 pH 值可用不同方法测定，包括经合组织试验准则 122 和 Young 等人(1988)所述的方法，同时承认这些方法之间存在一些差异(见 3.3.5.3.7)。主管部门可决定哪些标准可用于认定酸/碱储备显著。

3.3.2.8 根据关于严重眼损伤/眼刺激或皮肤腐蚀的非试验方法进行分类(图 3.3.1 层级 6)

3.3.2.8.1 视个例情况，可以在适当考虑可靠性和适用性的前提下，根据非试验方法进行分类，包括得出非此类的结论。非试验方法包括计算机模型，用以预测定性结构—活性关系(结构可疑警示，即 SAR)或定量结构—活性关系(QSARs)、计算机专家系统，以及使用类似物和类别方法的交叉比对。

3.3.2.8.2 使用类似物或类别方法的交叉比对要求具备关于类似物质的足够可靠的试验数据，并且试验物质与待分类物质的相似性应有确切根据。在交叉比对法能提供充分根据的情况下，其权重一般高于(Q)SARs。

3.3.2.8.3 根据(Q)SARs 进行分类要求充分的数据和对模型的验证。应使用国际公认的(Q)SARs 验证原则评估计算机模型和预测的有效性。关于可靠性，SAR 或专家系统没有警示并不足以证明非此类。

3.3.2.8.4 关于皮肤腐蚀的结论性非试验数据可用于眼部效应分类。因此，按照第 3.2 章所载标准被划为皮肤腐蚀物(皮肤类别 1)的物质，也被视为会引发严重眼损伤(眼类别 1)。按照第 3.2 章作出的皮肤刺激(皮肤类别 2)、轻微皮肤刺激(皮肤类别 3)或非此类的分类结果，不能单独用于得出关于眼刺激或无眼部效应分类的结论，但可在总体证据权重评估中予以考虑。

3.3.2.8.5 如果要从交叉比对和(Q)SARs 得出非此类的结论，科学推理和支持证据的充分性和严密性应得到充分的证实，并且通常要求有多个与被分类物质在结构和物理(与毒物动力学有关)上具有较高相似性的物质为阴性，以及显然没有与被分类物质在结构和物理上具有较高相似性的物质为阳性。

3.3.2.9 根据总体证据权重评估进行分类(图 3.3.1 层级 7)

3.3.2.9.1 如果前几个层级都未得出分类定论，则表示需要采用专家判断进行总体证据权重评估。在某些情况下，在总体证据权重阶段之前未作出分类决定，但也没有进一步数据，这时仍有可能进行分类。

3.3.2.9.2 具有极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)、酸/碱储备不显著(在层级 5 中认为结果无定论；见 3.3.2.7)并且没有其他信息的物质，应在本层中划为严重眼刺激类别 1。如果其他层级也有不具结论性的信息，但总体证据评估权重仍无定论，则应以极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)的结果为准，该物质在本层中应被划为严重眼刺激类别 1，与其酸/碱储备无关。对于混合物，分类方法有所不同，详见 3.3.3.1.3。”。

脚注 在第 3.3.2.3 段(脚注 2)和第 3.3.2.4.6.1 段(脚注 3)对应的页面底部插入以下新的脚注 2 和 3：

“² 对于严重眼损伤/眼刺激，已经提出了一些限定法(Alépée et al., 2019a, b)，但国际上尚未商定分类标准。

“³ 对于一些已经过验证和/或接受的提出用于识别引发眼刺激的物质的体外/离体试验方法，国际上尚未商定分类标准，尽管如此，一些主管部门仍可接受这些方法(见 3.3.2.4.2)。如果没有限定法(见 3.3.2.3)或限定法不足以进行分类，仍可在该层级内的证据权重评估中对这些方法产生的数据予以考虑。”。

3.3.2.2 和 3.3.2.2.1 现第 3.3.2.2 和第 3.3.2.2.1 段变为新的第 3.3.2.10 和第 3.3.2.10.1 段。

删除现有的第 3.3.2.2.2、第 3.3.2.2.3、第 3.3.2.2.4、第 3.3.2.2.5 和第 3.3.2.2.6 段。

3.3.2.10 和 3.3.2.10.1 (新，原 3.3.2.2 和 3.3.2.2.1) 将内容修改为：

“3.3.2.10 采用分层法分类(图 3.3.1)

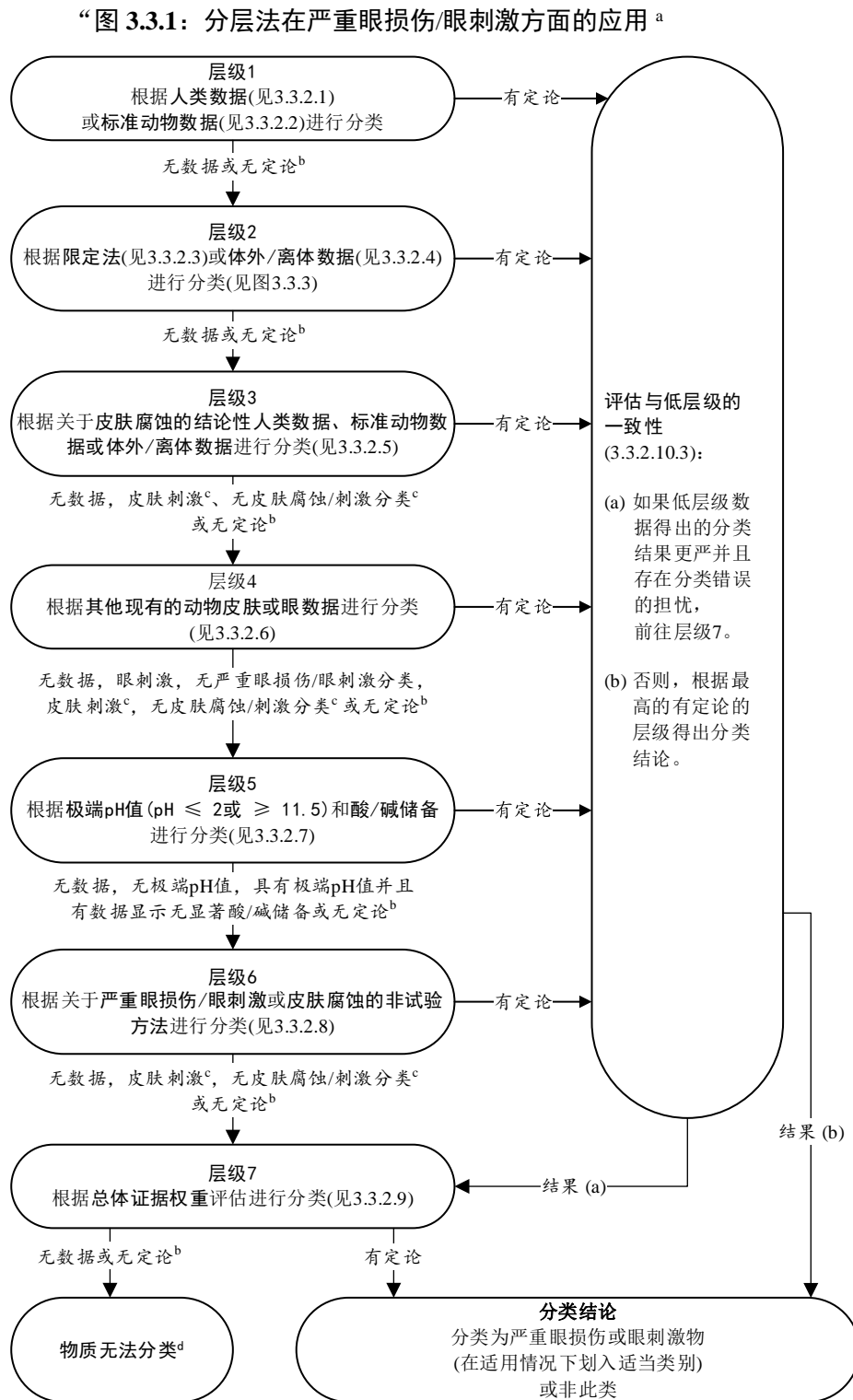
3.3.2.10.1 在适用的情况下，应考虑采用分层法对信息进行评估(图 3.3.1)，同时认识到并非所有层级以及层级内的信息都是相关的。不过，对于所有现有的、具有足够质量的相关信息，都需要检查其得出的分类结果是否一致。”。

3.3.2.10.2 和 3.3.2.10.3 (新) 插入以下两个新段落：

“3.3.2.10.2 在分层法(图 3.3.1)中，关于眼部效应的现有的人类和标准动物数据构成最高层级，其次为关于眼部效应的限定法和体外/离体数据、关于皮肤腐蚀的现有的人类/标准动物/体外/离体数据、其他现有的动物皮肤或眼部数据、极端 pH 值和酸/碱储备，最后是非试验方法。如果源于同一层级内数据的信息不一致和/或相互矛盾，则该层级的结论则由总体证据权重评估确定。

3.3.2.10.3 如果来自多个层级的信息得出的分类结果不一致和/或相互矛盾，则一般对来自高层级的具有足够质量的信息给予高于低层级的权重。然而，如果来自低层级的信息得出的分类结果比来自高层级的信息得出的分类结果更严并且存在分类错误的担忧，则由总体证据权重评估确定分类。例如，分类人员在酌情参阅 3.3.5.3 内的指导之后，在其他现有动物眼部数据得出严重眼损伤阳性结果的情况下，如果对体外/离体研究得出的严重眼损伤阴性结果存在疑虑，则运用总体证据权重评估。这也适用于人类数据显示眼刺激但亦有体外/离体试验得出严重眼损伤阳性结果的情况。”

图 3.3.1: 替换为下图:



”。

将图 3.3.1 的现注释“a”、“b”、“c”和“d”替换为以下注释，并删除注释“e”和“f”：

“a 在运用这个方法之前，应先参阅 3.3.2.10 所载的解释性文字以及 3.3.5.3 所载的指导。应用分层法时，只应包括具有足够质量的充分和可靠的数据。

b 信息可能由于各种原因而不具结论性，例如：

- 对于分类目的而言，现有数据可能质量不够高，或由于其他原因而不足够/不充分，例如与实验设计和/或报告有关的质量问题；
- 现有数据可能不足以得出分类结论，例如数据可能表明不存在严重眼损伤，但不足以证明眼刺激；
- 主管部门采用眼刺激类别 2A 和 2B 时，现有数据可能无法区分类别 2A 和类别 2B。

c 已认识到，并非所有的皮肤刺激物都是眼刺激物，并非所有对皮肤无刺激的物质都对眼睛无刺激(见 3.3.2.5、3.3.2.6、3.3.2.8.4 和 3.3.2.9.1)。

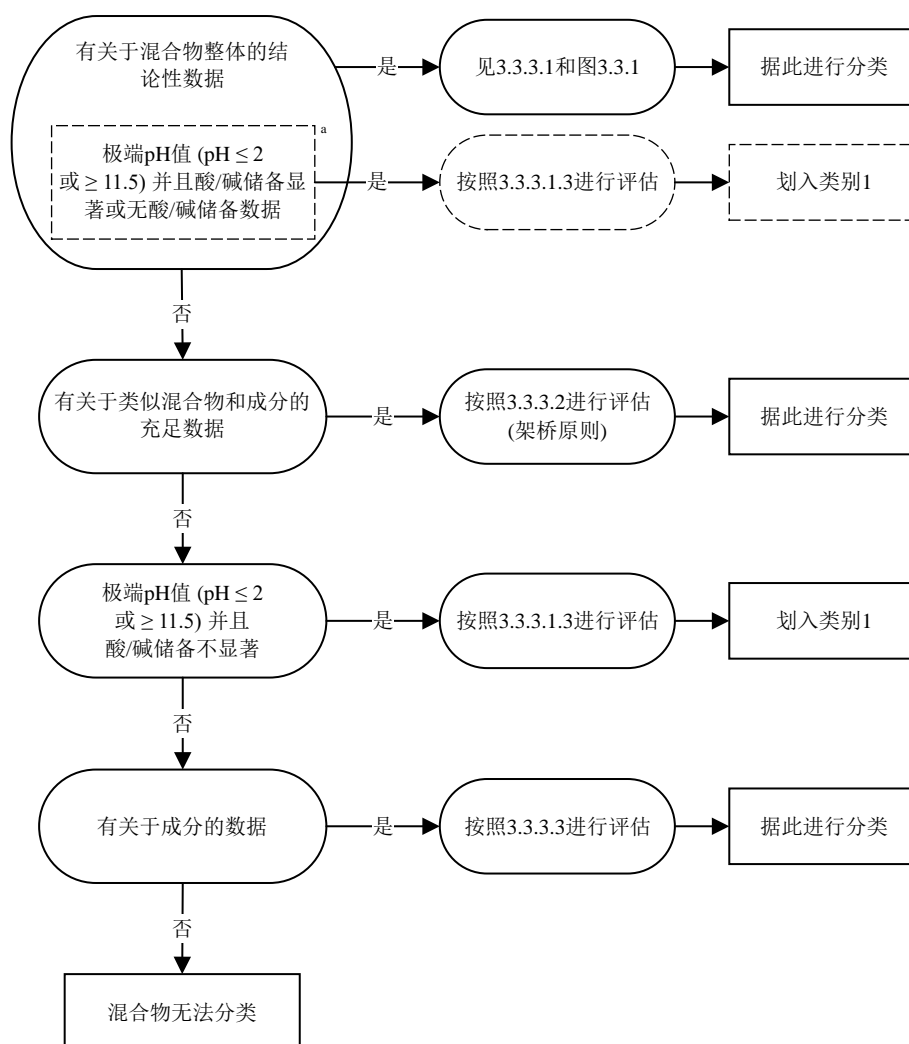
d 对于混合物，应遵循图 3.3.2 中的流程图。”。

3.3.3 将内容修改为：

“3.3.3 混合物的分类标准

严重眼损伤/眼刺激的分类方法是分层的，取决于现有的关于混合物本身及其成分的信息量。下图 3.3.2 的流程图概述了应遵循的程序。

图 3.3.2：对混合物进行严重眼损伤/眼刺激分类的分层法



^a 虚线框代表“有关于混合物整体的结论性数据”的层级内的一个单独层级。然而，与物质相反，如果混合物具有极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)并且酸/碱储备不显著，但是没有关于混合物整体的其他结论性数据，或根据关于混合物整体的全部现有数据进行证据权重评估无法得出定论，则这些混合物在“有关于混合物整体的结论性数据”的层级内没有分类定论。对于这种混合物，应首先按照架桥原则进行评估，之后再考虑将极端 pH 值作为分类的结论性因素。”。

3.3.3.1.1 和 3.3.3.1.2 将内容修改为：

“3.3.3.1.1 一般而言，混合物的分类应采用物质分类的标准，同时考虑到对这一危险类别的数据进行评估的分层法(如图 3.3.1 所示)以及下文 3.3.3.1.2 和 3.3.3.1.3。如果无法使用分层法进行分类，则应遵循 3.3.3.2 所述方法(架桥原则)，而如果该方法不适用，则应遵循 3.3.3.3(基于成分进行分类)。

3.3.3.1.2 按照国际程序验证的限定法和/或体外/离体试验方法可能未曾用混合物进行过验证；虽然这些方法被认为大致适用于混合物，但只有在混合物的所有成分都在限定法或所用试验方法的适用范围内时，才可将这些方法用于混合物的分类。各限定法和试验方

法都详细介绍了关于适用范围的具体限制，应将这些具体限制以及已发表文献所载的关于这些限制的任何进一步信息纳入考虑。如果有理由认为或有证据表明某一限定法或试验方法的适用范围有限，则应谨慎地解释数据，或将结果视为不适用。”。

3.3.3.1.3 (新) 插入以下新段落：

“3.3.3.1.3 具有极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)的混合物，如果酸/碱储备显著或没有酸/碱储备数据，则在层级 5 中被视为会导致严重眼损伤(类别 1)。然而，如果对酸/碱储备的考虑显示，该混合物尽管具有极端 pH 值，但可能不会导致严重眼损伤，则在层级 5 中被视为结果无定论(见图 3.3.1)。如果总体证据权重评估依然无定论，或者没有 pH 值和酸/碱储备以外的数据，那么对于具有极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)并且酸/碱储备不显著的混合物，应采用 3.3.3.2 所述的架桥原则进行评估。如果不能采用架桥原则，则应将具有极端 pH 值($\text{pH} \leq 2$ 或 ≥ 11.5)并且酸/碱储备不显著的混合物划为眼类别 1(见图 3.3.2)。pH 值如果 >2 并且 <11.5 ，则被视为不具结论性，不能用于分类目的。酸/碱储备和 pH 值可用不同方法测定，包括经合组织试验准则 122 和 Young 等人(1988)所述的方法，同时承认这些方法之间存在一些差异(见 3.3.5.3.7)。主管部门可决定哪些标准可用于认定酸/碱储备显著。”。

3.3.3.2.6 在最后一句中，将“通过试验”改为“根据试验数据”，并将“划为”改为“划入”。

3.3.3.2.7 将句首改为“雾化形式的混合物”，并将“非雾化形式的混合物”改为“该混合物的非雾化形式”

现脚注 1 变为脚注 4。

3.3.3.3.1 将介绍性段落内：将“性质”改为“危险”，将段末改为：“……酌情应用于混合物分层法(见 1.3.2.3)：”

3.3.3.3.4 在第一句中，将“有些类型”改为“含有特定类型”，并将“化学品”改为“物质”。

在第三句中，将“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”改为“应使用 pH 值作为分类标准(见 3.3.3.1.3)，因为与表 3.3.3 中的浓度极限值相比，极端 pH 值”，并删除“(当然要考虑到酸/碱储备的因素)”。

3.3.3.3.5 在第一句中，将“不可逆/可逆眼部效应”改为“严重眼损伤/眼刺激”。

在第二句中，删除括号内的“临界值/浓度极限值的使用”。

在第三句中，将“不可逆/可逆眼部效应”改为“严重眼损伤/眼刺激”，并将“浓度/临界水平”改为“临界值/浓度极限”。

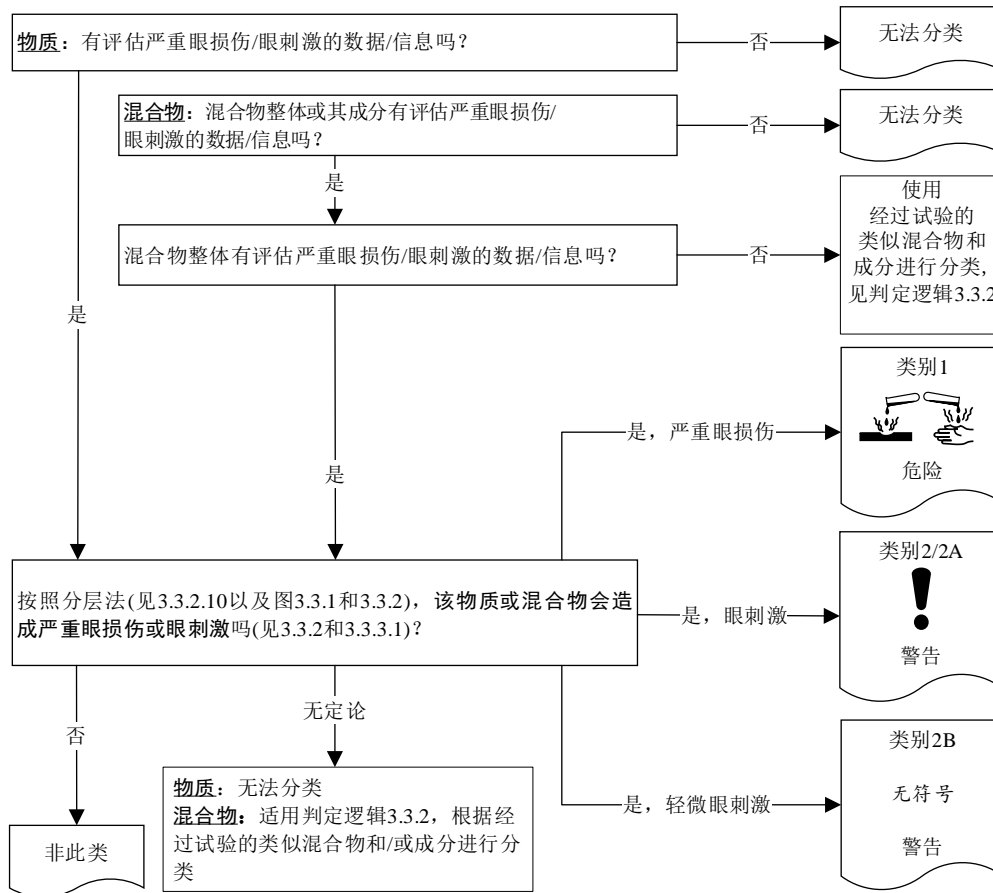
删除该段最后一句(“在这种情况下……权重法。”)。

3.3.4 在该段末尾，插入“表 3.3.5 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

表 3.3.5，第三列 将“类别 2A”改为“类别 2/2A”。

3.3.5.1 将判定逻辑 3.3.1 替换为下图，并删除现脚注 2 和 3:

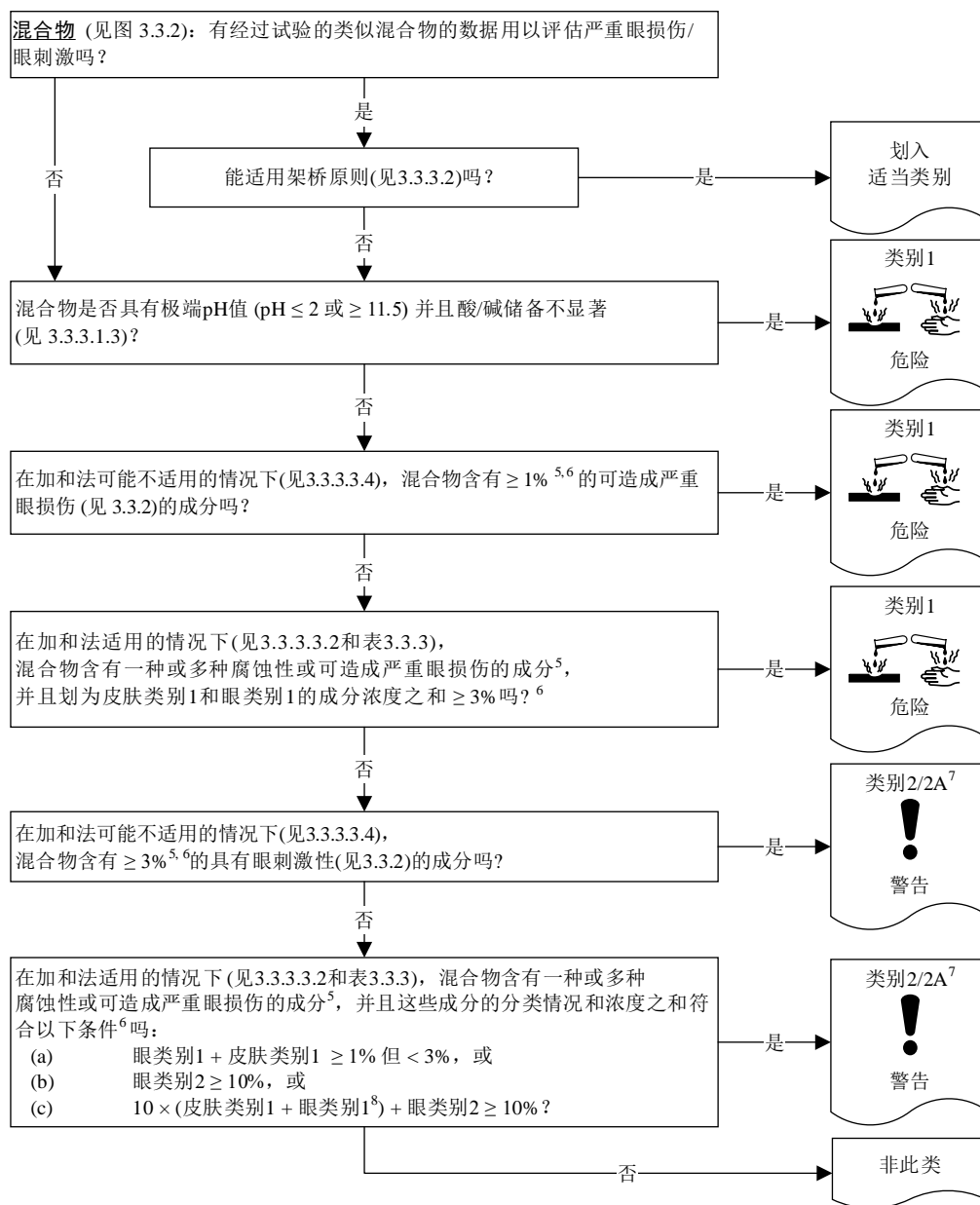
“



”。

3.3.5.2 将判定逻辑 3.3.2 替换为下图：

“



”。

现脚注“4”、“5”、“6”和“7”变为“5”、“6”、“7”和“8”。

3.3.5.3.1 和 3.3.5.3.2 (新) 插入以下两个新段落：

“3.3.5.3.1 相关指导文件

关于不同试验和非试验方法优缺点的有益信息以及关于如何运用证据权重评估的有用指导，载于关于严重眼损伤和眼刺激的试验和评估综合方法(IATA)的经合组织指导文件 263。

3.3.5.3.2 关于使用人类数据进行严重眼损伤/眼刺激分类的指导

关于严重眼损伤/眼刺激的人类数据有限，现有数据可能包含一些不确定性。然而，在具备此类数据的情况下，应根据其质量予以考虑。人类数据可来自流行病学研究、人类经验(如消费者经

验)、毒物控制中心、国家和国际家庭事故监测方案、案例研究或工人经验和事故。人类案例研究的预测价值可能有限,因为通常情况下,物质或混合物进入眼睛会导致疼痛和快速清洗眼睛。因此,观察到的效应可能会低估该物质或混合物在不清洗情况下对眼睛造成影响的内在属性。关于严重眼损伤/眼刺激的人类数据的优势和局限性的更多细节,可参见经合组织指导文件 263 (4.1 节。模块 1: 关于严重眼损伤和眼刺激的现有人类数据)。”。

3.3.5.3.3 插入以下新标题:

“3.3.5.3.3 根据三只以上动物的标准动物试验进行分类”。

3.3.5.3.1 至 3.3.5.3.5 现第 3.3.5.3.1 至第 3.3.5.3.5 段变为新的第 3.3.5.3.3.1 至第 3.3.5.3.3.5 段。

3.3.5.3.3.2 (新, 原 3.3.5.3.2) 将“3.3.2.1”改为“3.3.2.2”, 其他中文无改动。

3.3.5.3.4 至 3.3.5.3.7.2 插入以下新段落:

“3.3.5.3.4 关于使用限定法和/或体外/离体数据在图 3.3.1 层级 2 内进行分类的指导

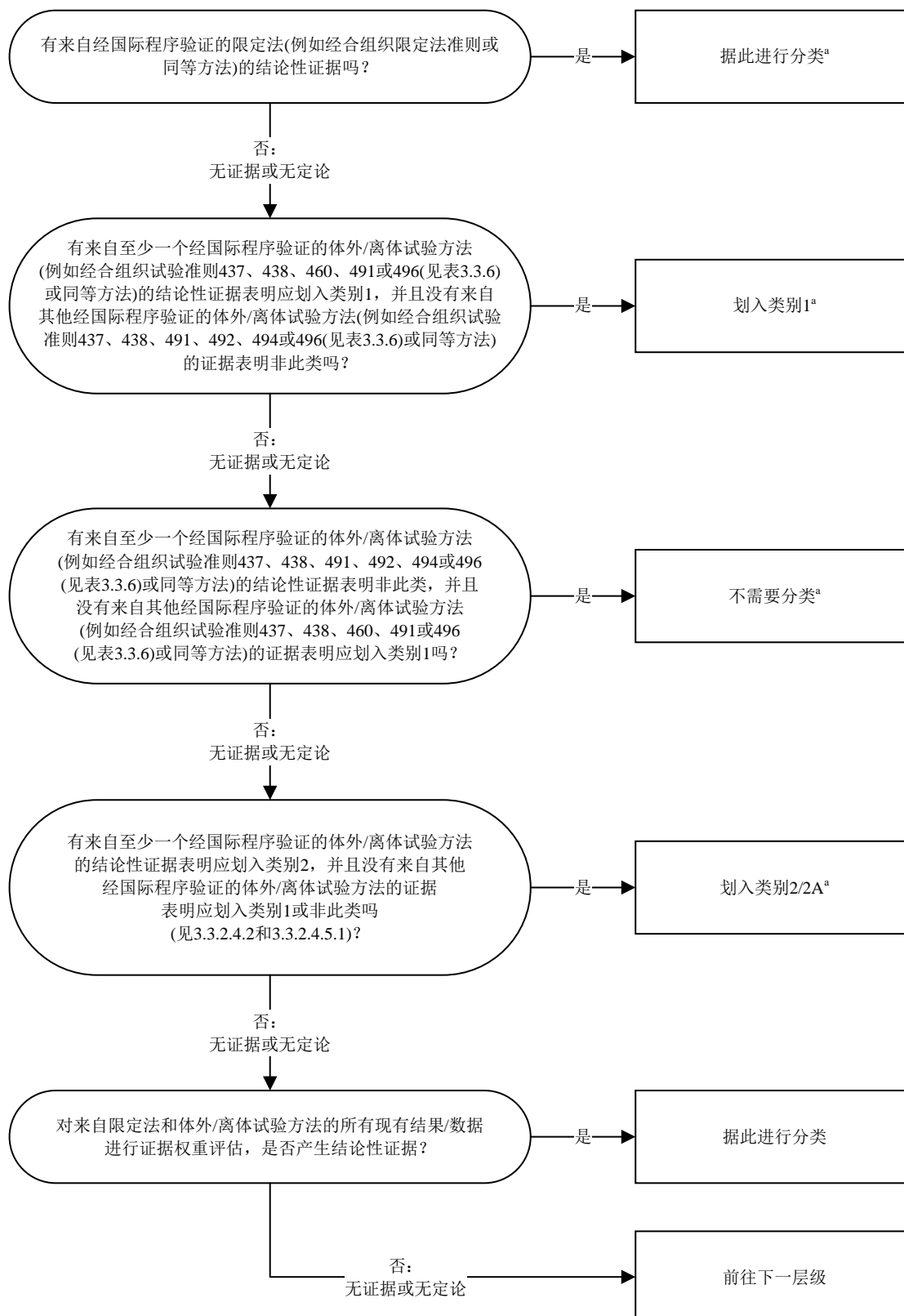
3.3.5.3.4.1 限定法包括一组预先限定的不同信息源(例如体外方法、离体方法、物理化学特性、非试验方法), 通过一个固定的数据解读程序(DIP)将这些信息源结合在一起, 从而将输入的数据转化为预测(或结果), 能够提供关于物质或混合物的分类结论。固定的数据解读程序的定义是任何用于从一个信息源或通常情况下从多个信息源解读数据的固定算法, 它是基于规则的程序, 例如基于某一公式或某一算法(例如决策标准、规则或一组规则), 不涉及专家判断。数据解读程序的产出一般是对所关注的生物效应或监管终点的预测。限定法规定了信息来源并且预先确定了一组关于如何整合和解读这些信息的规则, 因此不存在主观解读的空间, 不同的评估者对同一组数据始终会得出相同的结论。与此相反的是, 在证据权重评估中, 会针对具体情况请专家对现有信息进行判断, 这可能导致得出不同的结论, 因为没有固定的数据解读规则。

3.3.5.3.4.2 在对图 3.3.1 层级 2(即限定法和/或体外/离体试验方法)产生的信息进行评估时, 在适用情况下应考虑采用分步法(图 3.3.3), 同时认识到并非所有层级以及层级内的信息都是相关的。不过, 对于所有现有的、具有足够质量的相关信息, 都需要检查其得出的分类结果是否一致。包含结论性动物和/或人类数据的限定法的结果最终也可在层级 7 的总体证据权重中得到考虑(见图 3.3.1)。如果来自多个步骤的信息得出的分类结果不一致和/或相互矛盾, 则一般对高步骤的具有足够质量的信息给予高于低步骤的权重。然而, 如果来自低步骤的信息得出的分类结果比来自高步骤的信息得出的分类结果更严并且存在分类错误的担忧, 则由层级内证据权重评估确定分类。例如, 在体外/离体方法得出严重眼损伤阳性结果的情况下, 分类人员如果对限定法得出的严重眼损伤阴性结果存在疑虑, 则运用层级内证据权重评估。

3.3.5.3.4.3 目前的体外/离体试验方法无法区分某些体内效应，例如角膜混浊、虹膜炎、结膜充血或结膜水肿，但它们已证明可以正确地预测会引发严重眼损伤/眼刺激的物质，与体内观察到的眼部效应类型无关。因此，许多当前的体外/离体试验方法可以识别不需要分类的物质或混合物，其灵敏度很高，但在用于区分非此类的物质或混合物与属于此类的物质或混合物时，特异度有限。这意味着可以合理地确定，被经合组织试验准则 437、438、491、492、494 或 496 识别为不需要分类的物质或混合物(见表 3.3.6)确实不会引发需要分类的眼部效应，但这些体外/离体试验方法在孤立使用时会将一些不需要分类的物质或混合物的效应高估。此外，应考虑到，许多这些特异度高或而敏感度有限的试验方法在被用于区分类别 1 与类别 2 时会识别出引发严重眼损伤的物质而未予分类。这意味着可以合理地确定，经合组织试验准则 437、438、460、491 或 496 识别为类别 1 的物质或混合物(见表 3.3.6)确实会引发不可逆的眼部效应，但这些体外/离体试验方法在孤立使用时会将一些引发严重眼损伤的物质或混合物的效应低估。因此，单一的体外/离体经合组织试验准则方法目前足以按照表 3.3.6 定义的标准得出关于类别 1 或非此类的结论，但不足以得出关于类别 2 的结论。当一种体外/离体试验方法的结果是“无法作出独立预测”(例如，见表 3.3.6)时，不能根据该单一结果得出结论，必须掌握进一步数据才能进行分类。一些按照国际程序验证但未被采纳为经合组织试验准则的体外/离体试验方法，可能会被一些主管部门接受，用于进行类别 2 的分类(见 3.3.5.3.5.2)。此外，在分层法中联合使用体外/离体方法，或在限定法中综合使用这些方法(见 3.3.2.3)，可能会减少错误预测的数量并表现出足以实现分类目的的效用。

3.3.5.3.4.4 如果没有适当的限定法(见 3.3.2.3)或结论性的体外/离体数据(见 3.3.2.4.1 和 3.3.2.4.2)，不可能作出独立的预测。在这种情况下，需要对来自一种以上方法的数据进行层级内证据权重评估，以便在层级 2 内进行分类。如果层级内证据权重评估仍没有定论，那么可能需要来自低层级的数据以得出结论(见图 3.3.1)。

图 3.3.3: 根据限定法和/或体外/离体数据在图 3.3.1 层级 2 内进行分类



^a 如果数据符合限定法或有关方法的标准并且没有相互矛盾的体外/离体信息, 则认为证据具有结论性。如果来自低步骤的信息得出的分类结果比来自高步骤的信息得出的分类结果更严并且存在分类错误的担忧, 则由层级内证据权重评估确定分类。

3.3.5.3.5 基于体外/离体数据的分类标准

3.3.5.3.5.1 在已按照经合组织试验准则 437、438、460、491、492、494 和/或 496 进行了体外/离体试验的情况下，严重眼损伤/不可逆眼部效应类别 1 的分类标准载于表 3.3.6。

表 3.3.6: 用体外/离体方法判断严重眼损伤/不可逆眼部效应的标准和非此类的标准^a

类别	经合组织试验准则 437 牛角膜混浊和通透性 试验方法	经合组织试验准则 438 离体鸡眼试验方法	经合组织试验准则 460 荧光素渗漏试验方法	经合组织试验准则 491 短时间接触试验方法	经合组织试验准则 492 基于重建的人类角膜样上皮(RhCE)的 试验方法: 经合组织试验准则 492 附二所列的方法 1、2、3 和 4	经合组织试验准则 494 Vitrigel-眼刺激性 试验方法	经合组织试验准则 496 体外高分子试验方法 (试验方法 1)
	<p>使用从刚宰杀的牛眼球分离的角膜的器官型离体试验。将受试化学品施于角膜上皮表面。通过定量测量以下指标以评估受试化学品造成的损伤:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 角膜浊度变化, 使用透射光度计(浊度仪 1)或基于激光的浊度仪(LLBO, 浊度仪 2)测量的。 - 通透性(荧光素钠染料)。 <p>使用浊度仪 1 时, 使用两个测量结果计算体外刺激评分(IVIS); 使用浊度仪 2 时, 使用两个测量结果计算 LLBO 刺激评分(LIS)。</p> <p>标准基于 IVIS 或 LIS。</p>	<p>基于在体外短期维持鸡眼的器官型离体试验。将受试化学品施于角膜上皮表面。通过以下指标评估受试化学品造成的损伤:</p> <ul style="list-style-type: none"> (一) 定量测量角膜厚度的增加程度(膨胀度), (二) 定性评估角膜混浊度, (三) 对眼施以荧光素, 据此定量评估对上皮的损伤, 以及(四) 定性评价对表面的宏观形态损伤。可利用组织病理学提高用于识别类别 1 非极端 pH 值($2 < \text{pH} < 11.5$)洗涤剂 and 表面活性剂的方法的敏感性。^b <p>标准基于角膜膨胀度、混浊度和荧光素滞留度评分, 使用这些评分为每个终点进行 ICE 分类(I、II、III 或 IV), 标准还基于宏观和组织病理学评估^b</p>	<p>基于细胞毒性和细胞功能的体外试验, 在可穿透小室上培养的 Madin-Darby 犬肾(MDCK) CB997 管状上皮细胞的致密单层上进行。测量受试化学品毒性作用的方法是: 在很短的接触时间(1 分钟)后, 测量荧光素钠经 MDCK 细胞上皮单层渗漏的增加度。发生的荧光素渗漏的量与化学品引发的对紧密连接、桥粒连接和细胞膜的损害成正比, 并被用来估计受试化学品的眼毒性潜力。</p> <p>标准基于限定的接触持续时间之后的平均荧光素渗漏百分比</p>	<p>基于细胞毒性的体外试验, 在丹麦国家血清研究所兔角膜(SIRC)细胞的致密单层上进行。每种受试化学品都以 5% 和 0.05% 的浓度进行试验。接触 5 分钟后, 对细胞存活率进行评估, 方法是从细胞中提取存活细胞将活体染料 MTT 酶促转化形成的蓝色 formazan 盐, 进行定量测量。</p> <p>标准基于限定的接触持续时间之后的平均细胞存活率百分比</p>	<p>三维 RhCE 组织是由原生人类细胞或人类永生化角膜上皮细胞重建的, 这些细胞经过几天的培养, 形成了分层的、高度分化的鳞状上皮, 由至少 3 层活细胞和非角质化的表面组成, 显示出与人类角膜形态相似的角膜样结构。在接触和处理后孵育(如适用)之后, 对组织存活率进行评估, 方法是从组织中提取存活细胞将活体染料 MTT 酶促转化形成的蓝色 formazan 盐, 进行定量测量。</p> <p>标准基于限定的接触和接触后(如适用)持续时间后的平均组织存活率百分比</p>	<p>使用在胶原 vitrigel 膜(CVM)室中制作的人类角膜上皮细胞模型进行的体外试验。使用三个指数的值分析跨上皮电阻值随时间的变化, 从而预测受试化学品的眼刺激潜力。</p> <p>在接触受试化学制剂后的三分钟内, 每隔 10 秒测量一次电阻值。</p> <p>标准基于 3 个测量指标: 持续时间、强度和电阻高峰水平。</p>	<p>体外试验, 包括一个取自直生刀豆(Canavalis enisformis)的基于植物的高分子基质。这种基质作为受试化学品的目标, 由蛋白质、糖蛋白、碳水化合物、脂类和低分子量成分的混合物组成, 再水化后形成高度有序和透明的凝胶结构。造成眼损伤的受试化学品会导致高度组织化的高分子试剂基质遭破坏和分解, 并造成高分子试剂的浑浊。通过测量光散射的变化, 对这种现象进行量化。</p> <p>标准基于不同浓度下光密度读数得出的最大合格分数(MQS), 由一个软件计算得出。</p>

表 3.3.6: 用体外/离体方法判断严重眼损伤/不可逆眼部效应的标准和非此类的标准(续)

类别	经合组织试验准则 437 牛角膜混浊和通透性 试验方法		经合组织试验准则 438 离体鸡眼试验方法	经合组织试验准则 460 荧光素渗漏试验方法	经合组织试验准则 491 短间接接触试验方法	经合组织试验准则 492 基于重建的人类角膜样上皮(RhCE)的 试验方法: 经合组织试验准则 492 附二所列的方法 1、2、3 和 4				经合组织试验准则 494 Vitrigel-眼刺激性 试验方法	经合组织试验准则 496 体外高分子试验方法 (试验方法 1)
1	浊度仪 1 IVIS > 55	浊度仪 2 LIS > 30 并且 lux/7 ≤ 145 以及 OD490 > 2.5, 或 LIS > 30 并且 lux/7 > 145	至少 2 个 ICE 类别 IV, 或 30 分钟时角膜混浊度 = 3 (至少 2 颗眼球), 或 任何时间点角膜混浊度 = 4 (至少 2 颗眼球), 或 上皮严重松弛 (至少 1 颗眼球), 或 某些组织病理学效应 ^b	化学品引起 20 % 荧光素 渗漏率时的浓度 (FL ₂₀) ≤ 100 mg/mL	5 % 和 0.05 % 浓度下 存活率 ≤ 70 %	无法作出独立预测				无法作出独立预测	MQS > 30.0
2/2A/2B	无法作出独立 预测	无法作出独立 预测	无法作出独立预测	无法作出独立预测	无法作出独立预测	无法作出独立预测				无法作出独立预测	无法作出独立预测
非此类	浊度仪 1 IVIS ≤ 3	浊度仪 2 LIS ≤ 30	所有 3 个终点 ICE 类别 I, 或 2 个终点 ICE 类别 I, 另 1 个终点 ICE 类别 II, 或 2 个终点 ICE 类别 II, 另 1 个终点 ICE 类别 I	无法作出独立预测	5 % 和 0.05 % 浓度下 存活率 > 70 %	试验 方法 1 液体和 固体: 存活 率 > 60 %	试验 方法 2 液体: 存活 率 > 60 %; 固体: 存活 率 > 50 %	试验 方法 3 液体和 固体: 存活 率 > 40 %	试验 方法 4 液体: 存活 率 > 35 %; 固体: 存活 率 > 60 %	持续时间 > 180 秒 并且强度 < 0.05 %/秒 并且高峰水平 ≤ 5.0 %	MQS ≤ 12.5

^a 分级标准按经合组织试验准则 437、438、460、491、492、494 和 496 所载内容理解。

^b 有关标准请参阅经合组织试验准则 438。

3.3.5.3.5.2 下面列出了被一些主管当局接受但未被采用为经合组织试验准则的其他经过验证的体外/离体试验方法的非详尽清单。主管部门可决定对这些试验方法应采用何种分类标准(如果有):

- 使用经合组织试验准则 492 所述重建的人类角膜样上皮(RhCE)的时间-毒性(ET₅₀)试验(Kandarova et al., 2018; Alépée et al., 2020);
- 离体眼刺激试验(EVEIT): 一种离体试验, 使用切除的兔角膜组织离体培养数日, 监测组织恢复情况, 以模拟可逆和不可逆的眼部效应。使用光学相干断层扫描(OCT)非侵入性地监测全厚度组织的恢复情况(Frentz et al., 2008; Spöler et al., 2007; Spöler et al., 2015);
- 猪眼角膜混浊/可逆性试验(PorCORA): 一种离体试验, 使用切除的猪角膜组织离体培养最多 21 日, 监测组织恢复情况, 以模拟可逆和不可逆的眼部效应。用荧光染料对组织进行染色, 通过荧光染料的滞留度观察对角膜上皮的效应(Piehl et al., 2010; Piehl et al., 2011);
- EyeIRR-IS 试验: 应用于 RhCE 模型的基因组学方法(Cottrez et al., 2021);
- 体外高分子试验方法(试验方法 2), 与经合组织试验准则 496 所述的试验方法 1 类似(Choksi et al., 2020);
- 代谢活性试验: 体外试验, 包括测量经受试材料处理后的 L929 细胞单层的代谢率变化(Harbell et al., 1999; EURL ECVAM, 2004a; Hartung et al., 2010; Nash et al., 2014);
- 鸡胚绒毛尿囊膜试验(HET-CAM): 一种器官型试验, 使用受精鸡蛋血管化的膜以评估试验材料造成血管变化的潜力(Spielmann et al., 1993; Balls et al., 1995; Spielmann et al., 1996; Brantom et al., 1997; ICCVAM, 2007; ICCVAM, 2010);
- 绒毛尿囊膜血管试验 (CAMVA): 一种器官型试验, 使用受精鸡蛋血管化的膜以评估试验材料造成血管变化的潜力(Bagley et al., 1994; Brantom et al., 1997; Bagley et al., 1999; Donahue et al., 2011);
- 中性红释放(NRR)试验: 体外试验, 定量测量一种物质在正常人类表皮角质细胞(NHEK)单层中引发细胞膜损伤的能力(Reader et al. 1989; Reader et al., 1990; Zuang, 2001; EURL ECVAM, 2004b; Settivari et al., 2016); 以及
- 离体兔眼(IRE)试验, 与经合组织试验准则 438 类似, 但使用离体兔眼而非离体鸡眼(Burton et al., 1981; Whittle et al. 1992; Balls et al., 1995; Brantom et al., 1997; ICCVAM, 2007; ICCVAM, 2010)。

3.3.5.3.6 关于使用其他现有动物皮肤或眼部数据进行严重眼损伤或眼刺激分类的指导

3.3.5.3.6.1 现有的关于严重眼损伤/眼刺激的其他动物数据可能有限, 因为通常不会以眼睛为接触途径进行测试。一个例外是来自低

剂量眼试验(LVET)的历史数据, 或许可用于证据权重评估。低剂量眼试验是对标准经合组织试验准则 405 试验方法的修改。

3.3.5.3.6.2 为了分类和标签目的, 可以考虑来自的 LVET 试验的现有数据, 但必须予以仔细评估。LVET 与经合组织试验准则 405 之间的差异可能导致根据 LVET 数据得出的分类类别低于根据标准体内试验(经合组织试验准则 405)得出的分类类别(或非此类)。因此, LVET 试验的阳性数据可以作为考虑将受试物划入类别 1 的触发因素, 但在将受试物划入类别 2 或非此类方面, 该试验的数据并不具有结论性(ECHA, 2017)。不过, 此类数据可用于总体证据权重评估。需要注意的是, LVET 的适用范围仅限于家用洗涤剂 and 清洁产品及其主要成分(表面活性剂)(ESAC, 2009)。

3.3.5.3.6.3 在全身接触的急性或反复剂量吸入研究中, 可能会观察到眼部效应。然而, 通常不会根据 Draize 标准进行评分, 而且跟进观察期可能短于 21 天。此外, 眼部效应可能取决于物质/混合物的浓度和接触持续时间。由于没有最低浓度和持续时间方面的标准, 可能无法根据没有眼部效应或眼刺激而得出没有严重眼损伤的结论。应在证据权重评估中考虑是否存在不可逆的眼部效应。

3.3.5.3.7 关于使用 pH 值和酸/碱储备进行严重眼损伤或眼刺激分类的指导

3.3.5.3.7.1 pH 值的测定方法, 如经合组织试验准则 122 和 Young 等人(1988)所述的方法, 在测定 pH 值的物质或混合物的浓度方面有所不同, 浓度包括 1%、10% 和 100%。这些方法在测定酸/碱储备的方式上也有所不同, 即测试酸和碱时 pH 值最高为 7(经合组织试验准则 122), 或测试酸时 pH 值最高为 4、测试碱时 pH 值最高为 10(Young et al., 1988)。此外, 经合组织试验准则 122 和 Young 等人(1988)用于表达酸/碱储备的单位也存在差异。

3.3.5.3.7.2 已经制定了根据 pH 值和酸/碱储备来将物质和混合物划入皮肤效应类别 1 的识别标准 (Young et al., 1988), 相同的标准也适用于眼部效应。这些标准的制定使用了以特定方式测定的 pH 值和酸/碱储备值的组合(Young et al., 1988)。因此, 在使用其他试验浓度或方法来测量 pH 值和酸/碱储备时, 这些标准可能无法直接适用。此外, 这些标准的校准和验证是以关于皮肤效应的有限数据集为基础的。因此, 结合 pH 值和酸/碱储备在进行眼部效应类别 1 的分类方面的预测价值有限, 对具有极端 pH 值但无显著酸/碱储备的物质和混合物而言尤其如此。Young 等人(1988)制定的类别 1 分类标准可被用作确定一种物质或混合物是否具有显著酸/碱储备或无显著酸/碱储备的起点。主管部门可决定哪些标准可用于认定酸/碱储备显著。

* 参考资料:

Alépée, N., E. Adriaens, T. Abo, D. Bagley, B. Desprez, J. Hibatallah, K. Mewes, U. Pfannenbecker, A. Sala, A.R. Van Rompay, S. Verstraelen, and P. McNamee. 2019a. Development of a defined approach for eye irritation or

serious eye damage for liquids, neat and in dilution, based on Cosmetics Europe analysis of in vitro STE and BCOP test methods. *Toxicol. In Vitro*, 57: 154-163. Doi: 10.1016/j.tiv.2019.02.019.

Alépée, N., E. Adriaens, T. Abo, D. Bagley, B. Desprez, J. Hibatallah, K. Mewes, U. Pfannenbecker, À. Sala, A.R. Van Rompay, S. Verstraelen, and P. McNamee. 2019b. Development of a defined approach for eye irritation or serious eye damage for neat liquids based on Cosmetics Europe analysis of in vitro RhCE and BCOP test methods. *Toxicol. In Vitro*, 59: 100-114. Doi: 10.1016/j.tiv.2019.04.011.

Alépée, N., V. Leblanc, M.H. Grandidier, S. Teluob, V. Tagliati, E. Adriaens, and V. Michaut. 2020. Development of the SkinEthic HCE Time-to-Toxicity test method for identifying liquid chemicals not requiring classification and labelling and liquids inducing serious eye damage and eye irritation. *Toxicol. In Vitro*, 69: 104960. Doi: 10.1016/j.tiv.2020.104960.

Bagley, D.M., D. Waters, and B.M. Kong. 1994. Development of a 10-day chorioallantoic membrane vascular assay as an alternative to the Draize rabbit eye irritation test. *Food Chem. Toxicol.*, 32(12): 1155-1160. Doi: 10.1016/0278-6915(94)90131-7.

Bagley, D.M., D. Cerven, and J. Harbell. 1999. Assessment of the chorioallantoic membrane vascular assay (CAMVA) in the COLIPA in vitro eye irritation validation study. *Toxicol. In Vitro*, 13(2): 285-293. Doi: 10.1016/s0887-2333(98)00089-7.

Balls, M., P.A. Botham, L.H. Bruner, and H. Spielmann. 1995. The EC/HO international validation study on alternatives to the draize eye irritation test. *Toxicol. In Vitro*, 9(6): 871-929. Doi: 10.1016/0887-2333(95)00092-5.

Brantom, P.G., L.H. Bruner, M. Chamberlain, O. De Silva, J. Dupuis, L.K. Earl, D.P. Lovell, W.J. Pape, M. Uttley, D.M. Bagley, F.W. Baker, M. Bracher, P. Courtellemont, L. Declercq, S. Freeman, W. Steiling, A.P. Walker, G.J. Carr, N. Dami, G. Thomas, J. Harbell, P.A. Jones, U. Pfannenbecker, J.A. Southee, M. Tchong, H. Argembeaux, D. Castelli, R. Clothier, D.J. Esdaile, H. Itigaki, K. Jung, Y. Kasai, H. Kojima, U. Kristen, M. Larnicol, R.W. Lewis, K. Marenus, O. Moreno, A. Peterson, E.S. Rasmussen, C. Robles, and M. Stern. 1997. A summary report of the COLIPA international validation study on alternatives to the draize rabbit eye irritation test. *Toxicol. In Vitro*, 11: 141-179. Doi:10.1016/S0887-2333(96)00069-0.

Burton, A.B., M. York, and R.S. Lawrence. 1981. The in vitro assessment of severe eye irritants. *Food Cosmet. Toxicol.*, 19(4): 471-480. Doi: 10.1016/0015-6264(81)90452-1.

Choksi, N., S. Lebrun, M. Nguyen, A. Daniel, G. DeGeorge, J. Willoughby, A. Layton, D. Lowther, J. Merrill, J. Matheson, J. Barroso, K. Yozzo, W. Casey, and D. Allen. 2020. Validation of the OptiSafe™ eye irritation test. *Cutan. Ocul. Toxicol.*, 39(3): 180-192. Doi: 10.1080/15569527.2020.1787431.

Cottrez, F., V. Leblanc, E. Boitel, H. Groux, and N. Alépée. 2021. The EyeIRR-IS assay: Development and evaluation of an in vitro assay to measure the eye irritation sub-categorization of liquid chemicals. *Toxicol. In Vitro*, 71: 105072. Doi: 10.1016/j.tiv.2020.105072.

Donahue, D.A., L.E. Kaufman, J. Avalos, F.A. Simion, and D.R Cerven. 2011. Survey of ocular irritation predictive capacity using Chorioallantoic Membrane Vascular Assay (CAMVA) and Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) test historical data for 319 personal care products over fourteen years. *Toxicol. In Vitro*, 25(2): 563-572. Doi: 10.1016/j.tiv.2010.12.003.

ECHA. 2017. *Guidance on the Application of the CLP Criteria. Version 5.0. Reference ECHA-17-G-21-EN. Doi: 10.2823/124801. Available at: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-clp>.*

ESAC. 2019. *Statement on the use of existing low volume eye test (LVET) data for weight of evidence decisions on classification and labelling of cleaning products and their main ingredients. Statement of the ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC) of 9th July 2009. Available at: https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/esac31_lvmet_20090922.pdf.*

EURL ECAM. 2004a. *Tracking System for Alternative Methods Towards Regulatory Acceptance (TSAR). Method TM2004-01. The cytosensor microphysiometer toxicity test. Available at: <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/test-method/tm2004-01>.*

EURL ECAM. 2004b. *Tracking System for Alternative Methods Towards Regulatory Acceptance (TSAR). Method TM2004-03. Neutral Red Release Assay. Available at: <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/test-method/tm2004-03>.*

Frentz, M., M. Goss, M. Reim, and N.F. Schrage. 2008. *Repeated exposure to benzalkonium chloride in the Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT): observation of isolated corneal damage and healing. Altern. Lab. Anim., 36(1): 25-32. Doi: 10.1177/026119290803600105.*

Harbell, J.W., R. Osborne, G.J. Carr, and A. Peterson. 1999. *Assessment of the Cytosensor Microphysiometer Assay in the COLIPA In Vitro Eye Irritation Validation Study. Toxicol. In Vitro, 13(2): 313-323. Doi: 10.1016/s0887-2333(98)00090-3.*

Hartung, T., L. Bruner, R. Curren, C. Eskes, A. Goldberg, P. McNamee, L. Scott, and V. Zuang. 2010. *First alternative method validated by a retrospective weight of evidence approach to replace the Draize eye test for the identification of non-irritant substances for a defined applicability domain. ALTEX, 27(1): 43-51. Doi: 10.14573/altex.2010.1.43.*

ICCVAM. 2007. *ICCVAM test method evaluation report: in vitro ocular toxicity test methods for identifying ocular severe irritants and corrosives. NIH Publication No. 07-4517. National institute of environmental health sciences, research Triangle Park, North Carolina, USA.*

ICCVAM. 2010. *ICCVAM test method evaluation report: current validation status of in vitro test methods proposed for identifying eye injury hazard potential of chemicals and products. NIH Publication No. 10-7553. National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina, USA.*

Kandarova, H., S. Letasiova, E. Adriaens, R. Guest, J.A. Willoughby Sr., A. Drzewiecka, K. Gruszka, N. Alépée, S. Verstraelen, and A.R. Van Rompay. 2018. *CON4EI: Consortium for in vitro Eye Irritation testing strategy - EpiOcular™ time-to-toxicity (EpiOcular ET-50) protocols for hazard identification and labelling of eye irritating chemicals. Toxicol. In Vitro, 49: 34-52. Doi: 10.1016/j.tiv.2017.08.019.*

Nash, J.R., G. Mun, H.A. Raabe, and R. Curren. 2014. *Using the cytosensor microphysiometer to assess ocular toxicity. Curr. Protoc. Toxicol. 61: 1.13.1-11. Doi: 10.1002/0471140856.tx0113s61.*

Piehl, M., A. Gilotti, A. Donovan, G. DeGeorge, and D. Cerven. 2010. *Novel cultured porcine corneal irritancy assay with reversibility endpoint. Toxicol. In Vitro 24: 231-239. Doi:10.1016/j.tiv.2009.08.033.*

Piehl, M., M. Carathers, R. Soda, D. Cerven, and G. DeGeorge. 2011. *Porcine corneal ocular reversibility assay (PorCORA) predicts ocular damage and*

recovery for global regulatory agency hazard categories. *Toxicol. In Vitro*, 25: 1912-1918. Doi:10.1016/j.tiv.2011.06.008.

Reader, S.J., V. Blackwell, R. O'Hara, R.H. Clothier, G. Griffin, and M. Balls. 1989. A vital dye release method for assessing the short-term cytotoxic effects of chemicals and formulations. *Altern. Lab. Anim.*, 17: 28-33. Doi: 10.1177/026119298901700106.

Reader, S.J., V. Blackwell, R. O'Hara, R.H. Clothier, G. Griffin, and M. Balls. 1990. Neutral red release from pre-loaded cells as an in vitro approach to testing for eye irritancy potential. *Toxicol. In Vitro*, 4(4-5): 264-266. Doi: 10.1016/0887-2333(90)90060-7.

Settivari, R.S., R.A. Amado, M. Corvaro, N.R. Visconti, L. Kan, E.W. Carney, D.R. Boverhof, and S.C. Gehen. 2016. Tiered application of the neutral red release and EpiOcular™ assays for evaluating the eye irritation potential of agrochemical formulations. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 81: 407-420. Doi: 10.1016/j.yrtph.2016.09.028.

Spielmann, H., S. Kalweit, M. Liebsch, T. Wirnsberger, I. Gerner, E. Bertram-Neis, K. Krauser, R. Kreiling, H.G. Miltenburger, W. Pape, and W. Steiling. 1993. Validation study of alternatives to the Draize eye irritation test in Germany: Cytotoxicity testing and HET-CAM test with 136 industrial chemicals. *Toxicol. In Vitro*, 7(4): 505-510. Doi: 10.1016/0887-2333(93)90055-a.

Spielmann, H., M. Liebsch, S. Kalweit, F. Moldenhauer, T. Wirnsberger, H.-G. Holzhütter, B. Schneider, S. Glaser, I. Gerner, W.J.W. Pape, R. Kreiling, K. Krauser, H.G. Miltenburger, W. Steiling, N.P. Luepke, N. Müller, H. Kreuzer, P. Mürmann, J. Spengler, E. Bertram-Neis, B. Siegemund, and F.J. Wiebel. 1996. Results of a validation study in Germany on two in vitro alternatives to the Draize eye irritation test, HET-CAM test and the 3T3 NRU cytotoxicity test. *Altern. Lab. Anim.*, 24: 741-858.

Spöler, F., M. Först, H. Kurz, M. Frentz, and N.F. Schrage. 2007. Dynamic analysis of chemical eye burns using high-resolution optical coherence tomography. *J. Biomed. Opt.*, 12: 041203. Doi:10.1117/1.2768018.

Spöler, F., O. Kray, S. Kray, C. Panfil, and N.F. Schrage. 2015. The Ex Vivo Eye Irritation Test as an alternative test method for serious eye damage/eye irritation. *Altern. Lab. Anim.*, 43(3): 163-179. Doi: 10.1177/026119291504300306.

Whittle, E., D. Basketter, M. York, L. Kelly, T. Hall, J. McCall, P. Botham, D. Esdaile, and J. Gardner. 1992. Findings of an interlaboratory trial of the enucleated eye method as an alternative eye irritation test. *Toxicol. Mech. Methods.*, 2: 30-41.

Young, J.R., M.J. How, A.P. Walker, and W.M. Worth. 1988. Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. *Toxicol. In Vitro*, 2(1): 19-26. Doi: 10.1016/0887-2333(88)90032-x.

Zuang, V. 2001. The neutral red release assay: a review. *Altern. Lab. Anim.*, 29(5): 575-599. Doi: 10.1177/026119290102900513. ”

第 3.4 章

3.4.2.1.1.3 将“证据权重法”替换为“证据权重评估”(两处)。

3.4.2.2.1.2 将“3.4.2.2.1.3”改为“3.4.2.2.2 至 3.4.2.2.6”。

3.4.2.2.1.3 将内容改为：

“3.4.2.2.1.3 为对皮肤致敏物进行分类，要收集关于严重眼损伤/眼刺激的全部现有和相关的信息，并从充分性和可靠性方面评估其质量。分类应基于相互接受的、使用按照国际程序验证的方法和/或限定法产生的数据/结果。这些方法包括经合组织准则和同等的方法/限定法(见 1.3.2.4.3)。第 3.4.2.2.2 至第 3.4.2.2.6 节提供了可获得的不同类型的信息的分类标准。”。

表 3.4.2 删除。

3.4.2.2.1.4 和 3.4.2.2.1.5 插入以下两个新段落：

“3.4.2.2.1.4 分层法(见 3.4.2.2.7)将现有信息组织成不同的等级/层级，并提供结构化和顺序化的决策。当信息一致地满足有关标准时，可直接得出分类结果。然而，如果现有信息在一个层级内得出的结果不一致和/或相互矛盾，则根据该层级内的证据权重来对物质或混合物进行分类。在某些情况下，当来自不同层级的信息得出的结果不一致和/或相互矛盾时(见 3.4.2.2.7.7)，或当个别数据不足以得出分类结论时，则使用总体证据权重评估(见 1.3.2.4.9 和 3.4.2.2.7.6)。”

3.4.2.2.1.5 关于标准解读的指导和相关指导文件的参考出处见 3.4.5.3。”。

3.4.2.2.2 将标题改为：“根据人类数据进行分类(图 3.4.1 层级 1)”。

3.4.2.2.2.1 (新) 插入以下新段落，并相应地对后续段落进行重新编号：

“3.4.2.2.2.1 一物质，如果有人类证据显示，有较大数量的人在皮肤接触后可引起致敏，则划为类别 1 皮肤致敏物。”。

3.4.2.2.2.2 (原 3.4.2.2.2.1) 将该段开头的内容修改为：

“物质显示在人类身上的发生率为高，可推定为有可能产生显著致敏作用并划入子类别 1A。反应的严重程度也可纳入考虑。子类别 1A 的人类证据可包括”。

3.4.2.2.2.3 (原 3.4.2.2.2.2) 将该段开头的内容修改为：

“物质显示在人类身上的发生率为低至中，可推定为有可能产生致敏作用并划入子类别 1B。反应的严重程度也可纳入考虑。子类别 1B 的人类证据可包括：”。

3.4.2.2.3 将标题修改为：“根据标准动物数据进行分类(图 3.4.1 层级 1)”。

3.4.2.2.3.1 修改该段，并插入新的表 3.4.2，内容如下：

“3.4.2.2.3.1 一物质，如果适当动物试验的结果为阳性，则划为皮肤致敏物。对于类别 1，如使用佐剂型皮肤致敏试验方法，则至少 30% 动物出现反应视为阳性。对于非佐剂型豚鼠试验方法，至少 15% 动物出现反应视为阳性。对于类别 1，在使用放射性同位素的局部淋巴结试验(LLNA)中，刺激指数(SI)大于等于 3，则视为阳性反应。对于非放射性的 LLNA 改良试验，以下结果视为阳性：在 LLNA: DA 中，刺激指数大于等于 1.8；在 LLNA: BrdU-ELISA 中，刺激指数大于等于 1.6；在 LLNA: BrdU-FCM 中，刺激指数大于等于 2.7。皮肤致敏的试验方面载于经合组织准则 406(豚鼠最大反应试验和 Buehler 豚鼠试验)和准则 429/442A/442B(局部淋巴结试验)。其他方法也可以使用，但必须经过充分验证并给出科学理由。小鼠耳廓肿胀试验(MEST)似乎是一种可靠的筛选试验，可检测中度致敏物至强致敏物，并可用作皮肤致敏潜力评估的第一阶段。”

表 3.4.2：类别 1 的动物试验结果

试验	标准
局部淋巴结试验	刺激 ≥ 3
局部淋巴结试验：DA	SI ≥ 1.8
局部淋巴结试验：BrdU-ELISA	SI ≥ 1.6
局部淋巴结试验：BrdU-FCM	SI ≥ 2.7
佐剂豚鼠试验方法	$\geq 30\%$ 在任何皮内诱导剂量下有反应
非佐剂豚鼠试验方法	$\geq 15\%$ 在任何局部诱导剂量下有反应

”。

3.4.2.2.3.2 将内容修改为(现表 3.4.3 不变)：

“3.4.2.2.3.2 在动物身上显示出高效力的物质，可推定为有可能在人类身上产生显著致敏作用，划入子类别 1A。反应的严重程度也可纳入考虑。子类别 1A 的动物试验结果可包括下表 3.4.3 所示数值的数据：”

表 3.4.3 的注 在现表 3.4.3 下新增以下注释：

“注：对于 LLNA: BrdU-ELISA，经合组织已经提出并验证了子类别的分类标准(1A：EC1.6 值 $\leq 6\%$ ，1B：EC1.6 值 $> 6\%$ ，Maeda and Takeyoshi, 2019; Kobayashi et al., 2020)，但尚没有国际商定的子类别分类标准。经过验证的子类别分类标准仍可被一些主管部门接受。主管部门可决定对这些试验方法应采用何种子类别分类标准(如果有)。”

对于 LLNA: DA 和 LLNA: BrdU-FCM，目前还没有经过验证和国际商定的皮肤致敏物子类别分类标准。因此，这些试验方法只能用于得出划入类别 1 或非此类的结论。”。

3.4.2.2.3.3 将内容修改为(现表 3.4.4 不变)：

“3.4.2.2.3.3 在动物身上显示出低至中效力的物质，可推定为有可能在人类身上产生显著致敏作用，划入子类别 1B。反应的严重程

度也可纳入考虑。子类别 1B 的动物试验结果可包括下表 3.4.4 所示数值的数据：”。

表 3.4.4 的注 在现表 3.4.3 下新增以下注释：

“注：对于 LLNA: BrdU-ELISA，经合组织已经提出并验证了子类别的分类标准(1A：EC1.6 值 \leq 6%，1B：EC1.6 值 $>$ 6%，Maeda and Takeyoshi, 2019; Kobayashi et al., 2020)，但尚没有国际商定的子类别分类标准。经过验证的子类别分类标准仍可被一些主管部门接受。主管部门可决定对这些试验方法应采用何种子类别分类标准(如果有)。

对于 LLNA: DA 和 LLNA: BrdU-FCM，目前还没有经过验证和国际商定的皮肤致敏物子类别分类标准。因此，这些试验方法只能用于得出划入类别 1 或非此类的结论。”。

3.4.2.2.4 将 3.4.2.2.4(标题)和第 3.4.2.2.4.1 至第 3.4.2.2.4.3 段(包括相关的新脚注 3 和 4)替换为：

“3.4.2.2.4 根据限定法进行分类(图 3.4.1 层级 1 或层级 2)

3.4.2.2.4.1 限定法包括基于规则的数据组合，这些数据来自预先确定的不同信息源(例如化学方法、体外方法、物理化学特性、非试验方法)。人们已经认识到，大多数单一的非动物方法无法完全取代体内方法以满足大多数监管终点的要求。因此，限定法可以成为有用的策略，将数据结合起来以便对物质和混合物进行分类。经国际程序(例如经合组织准则 497 或同等方法)验证的限定法，如果其标准得到满足(见表 3.4.7)，则该方法得出的皮肤致敏分类结果是定论结果³。将限定法所得数据用于分类的前提是，受试物质必须处于所使用的限定法的适用范围之内。还应考虑到已发表的文献所述的其他限制。

3.4.2.2.4.2 在对限定法所得结果赋予置信度的情况下，例如在采用经合组织准则 497 的情况下，层级 1 中限定法得出的低置信度的结果不能单独用于分类，但可在层级 2 中与其他数据结合考虑。

3.4.2.2.4.3 在一限定法中使用的个别证据不应在该限定法之外使用。

3.4.2.2.5 根据化学/体外数据进行分类(图 3.4.1 层级 1 或层级 2)

3.4.2.2.5.1 目前现有的化学/体外方法涉及导致获得皮肤致敏的具体生物机制，例如经合组织皮肤致敏有害结局路径所述的机制(见 OECD (2014))。按照国际程序验证并被接受为独立方法的个别试验方法，可用于在层级 1 中得出分类结论。主管部门可决定是否使用经合组织试验准则 442C 附录三所述的方法作为独立的方法，以区分子类别 1A 和那些未被划入子类别 1A 的物质(见 3.4.5.3.5)。

3.4.2.2.5.2 按照经合组织试验准则 442C(附件一和二)、442D 和 442E 等国际程序验证的其他非独立的化学/体外方法，可被接受为支持性证据并且在层级 1 中只应与限定法中的其他类型的数据结合使用。3.4.2.2.7.5 中介绍了这些方法在层级 2 中的使用。

3.4.2.2.5.3 一些主管部门接受的其他经过验证的化学/体外试验方法见 3.4.5.3.6.2⁴。主管部门可决定对这些试验方法应采用何种分类标准(如果有),以得出分类结论。

3.4.2.2.5.4 将化学/体外数据用于分类的前提是,受试物质必须处于所使用的试验方法的适用范围之内。还应考虑到已发表的文献所述的其他限制。

3.4.2.2.6 根据非试验方法进行分类(图 3.4.1 层级 2)

3.4.2.2.6.1 视个例情况,可以在适当考虑可靠性和适用性的前提下,根据非试验方法进行分类,包括得出非此类的结论。非试验方法包括计算机模型,用以预测定性结构-活性关系(结构可疑警示,即 SAR)或定量结构-活性关系(QSARs)、计算机专家系统,以及使用类似物和类别方法的交叉比对。

3.4.2.2.6.2 使用类似物或类别方法的交叉比对要求具备关于类似物质的足够可靠的试验数据,并且试验物质与待分类物质的相似性应有确切根据。在交叉比对法能提供充分根据的情况下,其权重一般高于(Q)SARs。

3.4.2.2.6.3 根据(Q)SARs 进行分类要求充分的数据和对模型的验证。应使用国际公认的(Q)SARs 验证原则评估计算机模型和预测的有效性。关于可靠性,SAR 或专家系统没有警示并不足以证明非此类。

3.4.2.2.6.4 如果要从交叉比对和(Q)SARs 得出非此类的结论,科学推理和支持证据的充分性和严密性应得到充分的证实,并且通常要求有多个与被分类物质在结构和物理(与毒物动力学有关)上具有较高相似性的物质为阴性,以及显然没有与被分类物质在结构和物理上具有较高相似性的物质为阳性。

3.4.2.2.7 采用分层法分类(图 3.4.1)

3.4.2.2.7.1 在适用的情况下,应考虑采用分层法对信息进行评估(图 3.4.1),同时认识到并非所有层级以及层级内的信息都是相关的。不过,对于所有现有的、具有足够质量的相关信息,都需要检查其得出的分类结果是否一致。

3.4.2.2.7.2 层级 1—根据人类数据、标准动物数据、限定法或独立的化学/体外方法进行分类

要对一物质进行分类,层级 1 中的证据可包括来自以下任一或全部证据线的数据。如果层级 1 内证据的信息不一致和/或相互矛盾,则在证据权重评估中确定结论:

(a) 人体实验研究(例如预测性斑贴试验、HRIPT、HMT(见第 1.3.2.4.7 段,3.4.2.2.2 (a)和 3.4.2.2.3 (a)所载标准,以及 3.4.5.3.2 所载指导);

- (b) 评估变应性接触性皮炎的流行病学研究(例如病例对照研究、前瞻性研究)(见第 1.3.2.4.7 段, 3.4.2.2.2 (b)和(c)及 3.4.2.2.3 (b)和(c)所载标准, 以及 3.4.5.3.2 所载指导);
- (c) 记录充分的变应性接触性皮炎病例(见 3.4.2.2.2.2 (b)和 3.4.2.2.2.3 (b)所载标准, 以及 3.4.5.3.2 所载指导);
- (d) 适当的动物研究(见 3.4.2.2.3 所载标准, 以及 3.4.5.3.3 所载指导);
- (e) 按照国际程序验证的限定法(见 3.4.2.2.4, 3.4.5.3.4 所载指导, 以及表 3.4.7);
- (f) 按照国际程序验证的独立的化学/体外方法(见 3.4.2.2.5, 3.4.5.3.5 所载指导, 以及表 3.4.8)。

3.4.2.2.7.3 层级 2—根据来自层级 1 的非结论性数据、非独立化学/体外方法或非试验方法进行分类。

如果无法从层级 1 得出分类定论, 包括主管部门要求的子类别分类定论, 则应在层级 2 的证据权重评估中考虑其他证据。这些证据可能包括:

- (a) 来自非独立化学/体外方法的数据(见 3.4.2.2.5 和 3.4.5.3.5);
- (b) 来自非试验方法的数据(见 3.4.2.2.6)。

3.4.2.2.7.4 来自非独立的化学/体外方法和非试验方法的证据如果已经用于 3.4.2.2.7.2 之下的限定法中, 则不应在此阶段予以考虑。

3.4.2.2.7.5 按照国际程序验证的个别的非独立化学/体外方法和非试验方法(包括交叉比照)可与来自层级 1 的非结论性数据一并应用于证据权重评估, 并应在此层级 2 中使用, 因为它们通常不能作为独立方法使用(高质量的交叉比照除外)。然而, 主管部门可决定, 用这些非独立化学/体外方法之一得出的阳性结果可单独用于将受试物划入类别 1(见表 3.4.8)。

3.4.2.2.7.6 层级 3—根据总体证据评估权重包括附加指标进行分类

如果前两个层级无法得出关于主管部门所要求的分类(包括子类别分类)的定论, 则应进行采用专家判断的总体证据权重评估, 这可包括两种或两种以上的下列皮肤致敏指标的组合。

- (a) 孤立的变应性接触性皮炎病例;
- (b) 功效有限的流行病学研究, 例如没有合理确信充分排除偶然性、偏差或混杂因素;
- (c) 按照现有准则进行的动物试验的数据, 虽未达到 3.4.2.2.3 所述的阳性结果的标准, 但足够接近限值而被视为有意义;
- (d) 来自非标准方法的数据。

3.4.2.2.7.7 如果来自多个层级的信息得出的分类结果不一致和/或相互矛盾, 则一般对来自高层级的具有足够质量的信息给予高于低层

级的权重。然而，如果来自低层级的信息得出的分类结果比来自高层级的信息得出的分类结果更严并且存在分类错误的担忧，则由总体证据权重评估(即在层级 3 中)确定分类。例如，分类人员在酌情参阅 3.4.5.3 内的指导之后，在(交叉比照显示)与受试物非常类似的物质在人类身上有皮肤致敏明显阳性结果的情况下，如果对 Buehler 研究得出的皮肤致敏阴性结果存在疑虑，则运用总体证据权重评估。”。

3.4.2.2.4.4 现第 3.4.2.2.4.4 段“免疫学接触性荨麻疹”成为新的第 3.4.2.2.8 节。将此标题下的两个分段重新编号为：

“3.4.2.2.8.1 符合呼吸道致敏物……”。

“3.4.2.2.8.2 现有还没有公认的动物模型……”。

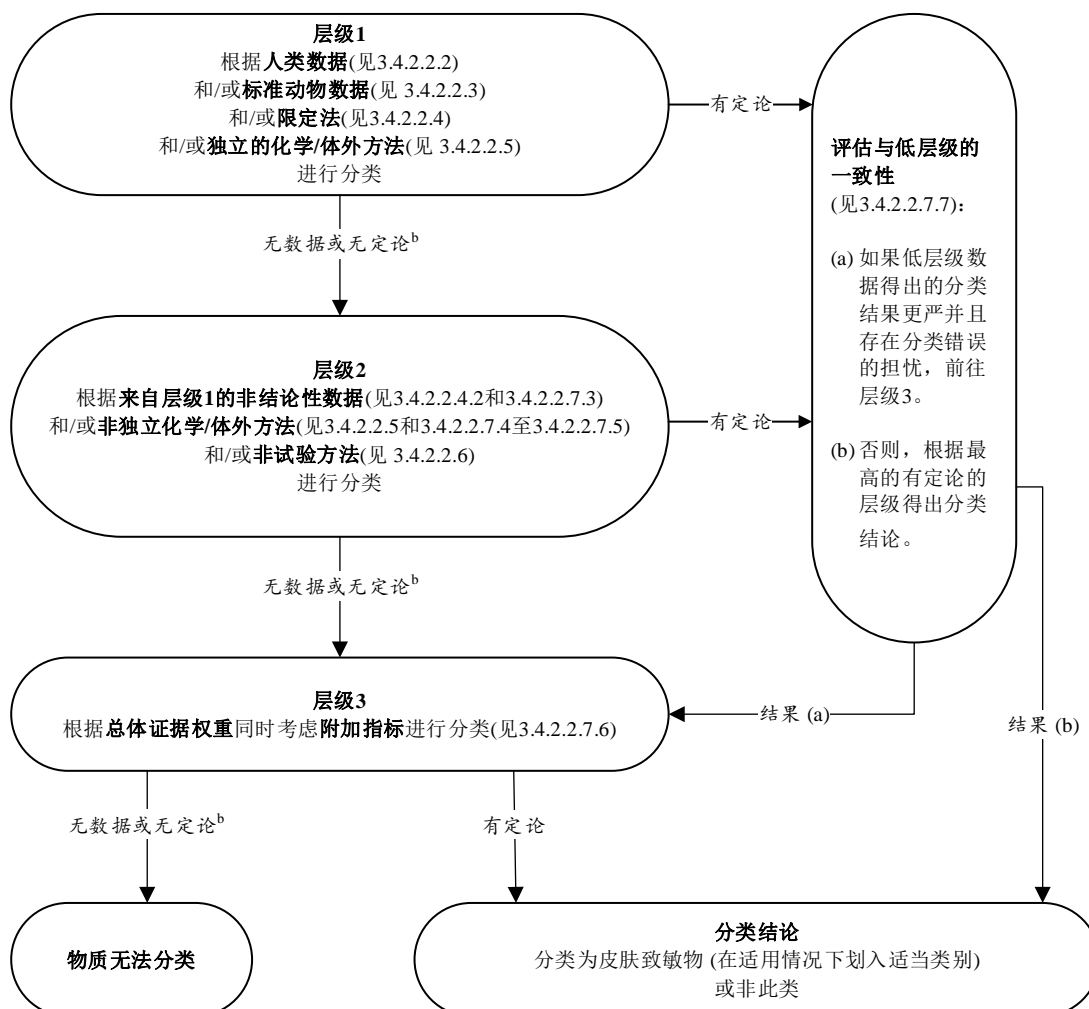
脚注 3 和 4 在第 3.4.2.2.4.1 段(脚注 3)和第 3.4.2.2.5.3 段(脚注 4)对应的页面底部插入以下新的脚注 3 和 4：

“³ 对于皮肤致敏，已经提出了一些额外的限定法(OECD 2017)，但国际上尚未商定分类标准。”。

“⁴ 对于皮肤致敏，已经提出了一些额外的化学/体外方法(见 3.4.5.3.6.2)，但国际上尚未商定分类标准。”。

图 3.4.1 在第 3.4.2.2.8 节(原 3.4.2.2.4.4)之后插入以下新的图 3.4.1 及相关的注释:

图 3.4.1: 分层法在皮肤致敏方面的应用^a



^a 在运用这个方法之前, 应先参阅 3.4.2.2.7 所载的解释性文字以及 3.4.5.3 所载的指导。应用分层法时, 只应包括具有足够质量的充分和可靠的数据。

^b 信息可能由于各种原因而不具结论性, 例如:

- 对于分类目的而言, 现有数据可能质量不够高, 或由于其他原因而不足够/不充分, 例如与实验设计和/或报告有关的质量问题;
- 主管部门采用皮肤致敏子类别 1A 和 1B 时, 现有数据可能无法区分子类别 1A 和子类别 1B。”。

3.4.3.1 中文无改动。

3.4.3.2.6 最后一句中, 将“划为”改为“划入”。

3.4.3.2.7 在句首, 将“气雾形式”改为“雾化形式”。

3.4.4.1 将该段最后一句的内容修改为: “表 3.4.6 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

3.4.5 将标题修改为: “判定逻辑和指导”。

- 3.4.5.1 对判定逻辑 3.4.1 作以下修改：
在右侧从上至下第二个文本框中，将“类别 1⁵”改为“类别 1⁷”。
在内容开头为“混合物含有……”的左下方文本框中，将脚注符号“3,4”改为“5,6”。
现脚注“3”、“4”和“5”分别变为“5”、“6”和“7”。
- 3.4.5.2 对判定逻辑 3.4.2 作以下修改：
将中部文本框中开头为“(a) 有人类证据表明……”的文字改为：
“有证据表明物质/混合物满足以下标准吗？对于物质，为 3.4.2.2.2.2 至 3.4.2.2.2.8 所述标准；对于混合物，为 3.4.3.1 所述标准”。
在右侧从上至下第二个文本框中，将“类别 1⁶”改为“类别 1⁸”。
在内容开头为“混合物含有……”的左下方文本框中，将脚注符号“3,4”改为“5,6”。
现脚注“3”、“4”和“6”分别变为“5”、“6”和“8”。
- 3.4.5.3 插入以下新内容：
- “3.4.5.3 背景指导**
- 3.4.5.3.1 相关指导文件
- 关于皮肤致敏过程的机理信息载于经合组织关于皮肤致敏有害结局路径的文件(见 OECD (2014))。这些信息有助于理解个别化学和体外方法与体内方法相比的价值。
- 3.4.5.3.2 关于使用人类数据的指导
- 3.4.5.3.2.1 对一种物质进行分类，可以基于各种来源产生的人类证据。这些来源包括人类预测性斑贴试验、流行病学研究、案例研究、案例报告或病史、诊断性斑贴试验和医疗监测报告以及毒物控制中心的信息。这些数据可能是为消费者、工人或普通人群产生的。在考虑人类证据时，应考虑到接触人群的规模、接触水平和接触频率。一些主管部门提供了评估人类证据和 3.4.2.2.2 所载标准的指导(例如，欧洲化学品管理局关于应用分类、标签和包装标准的指导，2017)。
- 3.4.5.3.2.2 通过人类实验和临床研究进行的预测性斑贴试验(HRIPT 或 HMT)得出的显示受试物质造成变应性接触性皮炎的阳性数据，可用于对有关物质进行皮肤致敏分类。这些研究通常在受控的临床环境中进行，一般而言，人群规模越大，研究结果就越可靠。这种数据的评估标准载于 3.4.2.2.2.1 和 3.4.2.2.2。
- 3.4.5.3.2.3 (按照世界卫生组织国际医学组织理事会准则，2009)妥善进行的流行病学研究得出的阳性数据可用于对物质进行皮肤致敏分类。流行病学研究的一些例子可包括病例对照研究、队列研究、横断面研究或纵向研究。这些研究应当样本量大，并有明确的物质接触记录。

3.4.5.3.2.4 某一特定类型的流行病学研究(例如随机对照研究或试验)可包括来自诊断性斑贴试验的信息。一些主管部门认为诊断性斑贴试验是诊断皮炎患者接触性过敏的黄金标准(Johansen et al, 2015)。重要的是,需要适当考虑妥善选择载体、物质和斑贴试验的浓度,以免导致假阴性、假阳性、刺激性反应或引发接触性过敏(皮肤致敏)。来自人类实验/临床/诊断研究的阳性数据和/或记录充分的变应性接触性皮炎病例可用于对有关物质进行皮肤致敏分类,前提是有足够可能性推定受试物质确实是引发致敏的最可能的原因。因此,应确定至少存在有关病人先前曾接触过该物质的一般可能性。另一方面,此类试验的阴性结果并不足以证明受试物质不应被划为皮肤致敏物。

3.4.5.3.2.5 非为危险分类目的对志愿者进行的受控实验所产生的人类数据(例如案例研究、案例报告和案例病史以及毒物控制中心的信息),可慎重使用。应考虑到案例的频率、有关物质的固有特性,以及接触情况、生物利用率、个人易感性、交叉反应性和所采取的预防措施等因素。

3.4.5.3.2.6 对阴性结果的人类数据,应予以特殊考虑,因为通常没有完整剂量反应的信息。例如,在低浓度的 HRIPT 或 HMT 中出现阴性结果,可能无法得出有关物质不具皮肤致敏性的结论,因为不排除在较高浓度下出现这种效应。此外,阴性结果的人类数据不一定能被用来否定动物研究和/或限定法得出的阳性结果,但可作为证据权重评估的一部分使用。对于动物和人类数据,均应考虑到载体的影响(例如 Wright et al, 2001 和 Kligman, 1966)。

3.4.5.3.2.7 例如,对受试物质进行 DSA(单位皮肤面积剂量) < 500 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的预测性斑贴试验,阴性结果显示不需要对该物质进行皮肤致敏分类,但这并不能排除应将该物质划为子类别 1A 或 1B 的可能性,因为试验浓度不够高,不足以排除这些可能性。对于不清楚试验浓度是否对应 DSA < 500 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的试验结果,也应照此对待。对物质进行 DSA \geq 500 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的试验,阴性结果表示可能不需要分类。然而,虽然可以排除将该物质划为子类别 1A,但不能排除将该物质划为子类别 1B 的可能性,因为更高的试验浓度可能导致阳性试验结果。不过,100%浓度下的阴性试验结果可以证明(基于这一试验)不需要分类。尽管如此,低浓度下的阴性结果可能也具有参考价值,有助于对含有类似或更低浓度的该物质的混合物进行分类。

3.4.5.3.3 关于使用标准动物数据的指导

3.4.5.3.3.1 最常用于动物皮肤致敏测试的试验是局部淋巴结试验(LLNA, 经合组织试验准则 429 以及 442A 和 442B)、豚鼠最大反应试验(GPMT, 经合组织试验准则 406)和 Buehler 试验(经合组织试验准则 406)。在评价研究质量时,应酌情考虑所使用的小鼠和豚鼠的品系,动物的数量、年龄和性别以及所使用的试验条件(例如,斑贴试验部位的准备情况、剂量水平的选择、化学制备情况、阳性和阴性试验对照)。

3.4.5.3.3.2 经合组织的 LLNA 试验准则包括放射性试验(经合组织试验准则 429)和非放射性试验(经合组织试验准则 442A 和 442B; LLNA: DA、LLNA: BrdU-ELISA 和 LLNA: BrdU-FCM)。这些试验判断致敏物特性的方法是, 提高受试物组的群体平均刺激指数 (“SI”, 一种衡量淋巴结增殖的单位), 使之与同时进行的溶剂对照组相比的增幅超过预定的临界值, 该临界值在各种形式的 LLNA 中并不相同(例如, 放射性 LLNA 为 $SI \geq 3$, LLNA: BrdU-ELISA 为 $SI \geq 1.6$)。对于致敏物, 根据导致 SI 的增幅正好达到临界值时的有效浓度(EC)进行子类别分类(例如, 经合组织试验准则 429 规定的 EC3 是导致受试物组相对对照组的群体平均 SI 正好增至三倍时的受试物浓度)。

3.4.5.3.3.3 经合组织针对不同 LLNA 变体的各试验准则规定, 应进行预筛选试验, 以确定进行试验的最高浓度。如果没有进行这样的试验, 并且在进行 LLNA 试验时试验浓度 $< 100\%$, 则需要提供一个理由(例如基于溶解性、局部或全身毒性的理由, 见经合组织试验准则 429 以及 442A 和 442B), 证明最高试验浓度是最高可试验浓度。否则, 必须认为阴性试验结果的可靠性受到影响。

3.4.5.3.3.4 EC 值通常用插值法在相邻的试验浓度之间得出, 即在造成 SI 低于临界值的最高试验浓度与造成 SI 高于临界值的最低试验浓度之间得出。然而, 在 EC 值低于最低试验浓度并因此只能由外推法估测时, 会有额外的不确定性, 这时必须予以注意。在某些情况下, 最高试验浓度下的 SI 仅略低于临界 SI 值, 这会产生向上外推的问题(除非采用了最高可试验浓度)。关于这些问题以及关于 LLNA 结果可靠性的其他问题的进一步讨论, 见 Ryan 等人(2007 年)以及经合组织试验和评估系列第 336 号(经合组织准则文件 497 的支持文件)附件 3, 后者还提供了一个经过高度整理的试验准则 429 LLNA EC3 值的数据库。

3.4.5.3.3.5 对于放射性和非放射性的 LLNA, 还发现了进一步的限制。例如, 含有某些官能团的物质可能会影响试验的准确性。这些限制以及出现边缘阳性结果的可能性在经合组织试验准则 429 以及 442A 及 442B 中有所提及。同一物质的 EC 值的差异也可能是所使用的载体造成的。例如, 分析表明, 主要使用水基载体或丙二醇时, 效力会被低估(即 EC3 值较高)(见 Jowsey, 2008)。

3.4.5.3.3.6 对于经合组织试验准则 406, 每次诱导接触所使用的受试化学品的浓度应在全身耐受良好的前提下, 使用能引起轻度至中度皮肤刺激的最高剂量。用于激发接触的浓度应是最高无刺激剂量。豚鼠试验的阳性结果是指按照适用的分级表, 例如经合组织试验准则 406 的 Magnusson 和 Kligman 分级表, 在两个观察时间点中的一个或两个时间点的分级高于零。因此, 有时报告的分级为 0.5 也被视为阳性结果。

3.4.5.3.4 关于使用限定法的指导

按照国际程序验证的并载于经合组织准则 497 的限定法的特点是，可根据所使用的个别信息源的适用范围和所应用的数据解读程序，对预测结果赋予置信度(见表 3.4.7)。其他正在审议中但尚未按照国际程序验证并按国际商定的报告标准(经合组织指导文件 255)写入经合组织指导文件 256 的限定法可被一些主管部门接受。

3.4.5.3.5 关于使用非独立的化学/体外方法的指导

单独的化学/体外方法，例如经合组织试验准则 442C、442D 和 442E 中报告的方法，由于其机理覆盖面有限，不能单独用于按照表 3.4.8 所载的标准得出关于将受试物划为类别 1 或非此类的结论，还必须具备进一步的数据，方能在层级 2 中进行分类。此外，其中一些方法虽然提供了定量信息，但不能被用于子类别 1A 和 1B 的分类，因为有关标准尚未按照国际程序得到验证。尽管如此，主管部门在层级 2 中进行子类别分类时，可接受这些定量信息，用于证据权重评估。这也符合这些试验准则中的声明：“视监管框架，这些方法得出的阳性结果可被单独用于将某一化学品划入联合国全球统一制度类别 1。”因此，全球统一制度还允许主管部门决定可将这些非独立的化学/体外方法之一产生的阳性结果可被单独用于将受试物划入类别 1，还允许主管部门决定能否将试验准则 442C(附录三)动态直接多肽反应试验(kDPRA)用于区分子类别 1A 和非子类别 1A。

3.4.5.3.6 关于使用非标准数据的指导

3.4.5.3.6.1 经过验证但尚未得到采用的化学/体外方法，例如 3.4.5.3.6.2 下报告的方法，以及不符合国际商定的皮肤致敏物识别准则或皮肤致敏效力评估准则的体内试验方法，在用于总体证据权重评估(即层级 3)时可提供支持性证据。

3.4.5.3.6.2 下面列出了被一些主管当局接受但未被采用为经合组织试验准则的其他经过验证的化学/体外试验方法的非详尽清单。主管部门可决定对这些试验方法应采用何种分类标准(如果有)：

- (a) 基因组过敏原快速检测(GARD)效力是一种基于转录组学的体外试验，涉及皮肤致敏有害结局路径的第三个关键事件(树突状细胞激活)，与 GARDskin 类似，但使用不同的基因签名而能够对皮肤致敏物进行子类别分类(Gradin et al., 2020; Zeller et al., 2017; Corsini et al. 2021)。
- (b) SENS-IS 试验是一种应用于重建的人类表皮(RhE)的基因组方法(Cottrez et al., 2015; Cottrez et al., 2016)。
- (c) 表皮致敏试验(EpisensA)是基于对重建的人类表皮(RhE)中四个基因上调的测量，以区分致敏物和非致敏物(Saito et al., 2017)。

3.4.5.3.7 关于使用证据权重评估对物质和混合物进行皮肤致敏分类的指导

3.4.5.3.7.1 可能会出现以下情况，即有来自多个试验和/或非试验方法的结果，但这些结果彼此分类不一致。在这种情况下，皮肤致敏分类的分层法要求按照第 1.3.2.4.2 和第 1.3.2.4.9 节分别阐述的关于试验数据质量和证据权重的原则进行证据权重评估。此外，下文还提供了一些专门针对皮肤致敏的证据权重评估的指导，当一般原则不能得出分类结论时，可采用这些指导。应当指出，在低浓度下获得的某一物质的人类和动物结果，对类似或更低浓度的含有该物质的混合物的分类可能仍有参考价值。

3.4.5.3.7.2 研究结果的相互兼容

3.4.5.3.7.2.1 在结果彼此不一致(例如，非此类对类别 1、子类别 1A 或 1B；子类别 1A 对子类别 1B)的情况下，有必要进行证据权重评估。然而，也可能出现结果较不明显的情况，例如某些研究可能指向非此类或子类别 1B，而不能排除在不同的剂量下可能产生更严格的分类。例如，在 100 µg/cm² 单位皮肤面积剂量下得出的 HMT 阴性结果不能排除在其他剂量下得出阳性结果，例如 300 µg/cm²(子类别 1A)或 700 µg/cm²(子类别 1B)。对于未使用最高可试验浓度进行的试验所取得的 LLNA 试验结果，亦同理(详见经合组织试验准则 429)。

3.4.5.3.7.2.2 在下列不确定情况下，关于物质和混合物的研究结果不会与指向更严格分类的另一研究结果相矛盾：

- (a) 在较低试验浓度下得出的非此类结果并不排除在较高试验浓度下得出子类别 1B 结果的可能性。因此，在低浓度下取得的非此类结果与其他非此类结果兼容，也与较高试验浓度下取得的类别 1 和子类别 1B 结果兼容。
- (b) 在很低的试验浓度下取得的非此类结果甚至不排除在较高试验浓度下可能出现子类别 1A 的结果。因此，在很低的试验浓度下取得的非此类结果与在较高试验浓度下取得的所有可能的分类结果(即非此类、类别 1、子类别 1A 或 1B)均兼容。
- (c) 较高试验浓度下取得的子类别 1B 结果并不排除在较低试验浓度下取得子类别 1A 的结果。因此，在高试验浓度下得出的子类别 1B 分类与在较低试验浓度下取得的子类别 1B 甚至子类别 1A 的结果兼容。

3.4.5.3.7.2.3 如果至少有一项十分明确的研究结果允许对某一物质或混合物进行子类别分类，并且所有其他研究结果均不与之相左(见上文)，则可以将之划入一个子类别。例如，如果所有研究结果都处于同一个子类别(即子类别 1A 或 1B)，或至少有一项研究允许进行子类别分类(即子类别 1A 或 1B)并且所有其他研究都将受试物划入类别 1 而未作子类别分类，那么可对该物质或混合物进行子类别分类。

3.4.5.3.7.3 对一项研究结果赋予比另一项研究更高的权重的证据权重考虑。

3.4.5.3.7.3.1 鉴于进行证据权重评估所需的专家判断水平(见 1.3.2.4.8)，一些分类人员或主管部门可采取各种方法来评估研究结果。主管部门可在自己的指导中规定其首选方法。例如：

- (a) 采用防范性方法，对得出的分类结果更严的研究给予更高的权重；
- (b) 给予人类数据高于动物或非试验数据的权重；
- (c) 给予某些动物数据(例如 LLNA 数据)高于其他动物数据(例如 Buehler 试验数据)的权重。

3.4.5.3.7.3.2 通常，在证据权重评估中可能需要考虑(相同或不同类型)的若干结果。对于这种情况，没有公认的规则，但是，将相同类型的若干结果进行整合的可能解决方案可包括，例如：

- (a) 采取防范性方法，将所有具备足够质量的研究中得出的最严的分类结果作为总体分类结果；
- (b) 对取得的剂量指标(例如 LLNA EC3 值)或分类结果(非此类、类别 1、类别 1A、类别 1B)进行平均。关于这种方法的详细讨论载于经合组织试验和评估系列第 336 号(经合组织准则文件 497 的支持文件)附件 3 (关于 LLNA 数据)和附件 4 (关于 HMT/HRIPT 数据)。

表 3.4.7: 限定法的标准

类别	关于皮肤致敏限定法的经合组织准则 497 “3 选 2” 限定法	关于皮肤致敏限定法的经合组织准则 497 综合试验战略(ITSv1)限定法和 综合试验战略(ITSv2 限定法)
	<p>用于识别皮肤致敏危险的“3 选 2” 限定法，基于化学试验(关键事件 1—直接多肽反应试验(KE1-DPRA))和体外试验(关键事件 2—经合组织试验准则 442D 附录 1A，关键事件 3—人细胞系活化试验(KE3-h-CLAT))</p> <p>对两个关键事件进行试验，如果试验所得结果一致，则相应地预测该化学品属于致敏物或非致敏物。如果前两项试验所得结果不一致，则对余下的一个关键事件进行试验。取两项一致结果为总体结果，同时考虑到该准则所述的关于所得预测的置信度</p>	<p>ITSv1 基于化学(KE1-DPRA)和体外(KE3-h-CLAT)数据，以及计算机(Derek Nexus)预测。</p> <p>ITSv2 基于化学(KE1-DPRA)和体外(KE3-h-CLAT)数据，以及(经合组织 QSAR 工具箱)预测。</p> <p>h-CLAT 和 DPRA 的定量结果被转换为 0 至 3 的评分。对于计算机预测(Derek 或经合组织 QSAR 工具箱)，阳性结果的评分为 1；阴性结果的评分为 0。得出这些评分后，将各单项评分加和，得到范围为 0 至 7 的合计组评分，用于预测致敏潜力(危险识别；全球统一制度类别 1 对非此类)和效力(全球统一制度子类别 1A、子类别 1B 和非此类)。</p>
1	3 个预测结果中有 2 个或 3 个为阳性	合计组评分 ≥ 2
1A	不适用	合计组评分 6-7
1B	不适用	合计组评分 2-5
非此类	3 个预测结果中有 2 个或 3 个为阴性	合计组评分 < 2

表 3.4.8: 各化学/体外方法的标准

类别	经合组织试验准则 442C 关于化学皮肤致敏试验的基于关键事件的试验准则， 涉及关于与蛋白质共价结合的有害结局路径(AOP) 关键事件			经合组织试验准则 442D 关于体外皮肤致敏试验的基于关键事件的试验准则， 涉及关于角质形成细胞激活的 AOP 关键事件： 抗氧化反应元件-核转录因子 E2 相关因子 2 (ARE- Nrf2)荧光素酶方法		经合组织试验准则 442E 体外皮肤致敏试验，涉及关于树突状细胞激活的 AOP 关键事件			
	附录一 所述方法 直接多肽反应试验 (DPRA) ^a	附录二 所述方法 氨基酸衍生化 反应试验 (ADRA) ^a	附录三 所述方法 动态直接多肽 反应试验 (kDPRA) ^b	附录 1A 所述方法 ^a	附录 1B 所述方法 Lusens 试验 ^a	附件一 所述方法 人细胞系活化试验 (h-CLAT) ^a	附件二 所述方法 U937 细胞系激活 试验 ^a	附件三 所述方法 白细胞介素-8 荧光素酶 (IL-8 Luc)试验 ^a	附件四 所述方法 用于评估皮肤致敏 物的基因组过敏原 快速检测 ^a
	<p>方法：针对半抗原化过程的化学方法，定量测量化学品对含有赖氨酸或半胱氨酸的模型合成多肽的反应性(DPRA 和 kDPRA)或对含有 N-(2-(1-萘基)乙酰基)-L-半胱氨酸(NAC)或 α-N-(2-(1-萘基)乙酰基)-L-赖氨酸(NAL)的模型合成氨基酸衍生物的反应性(ADRA)。</p> <p>标准基于半胱氨酸和赖氨酸多肽的平均消耗百分比(DPRA)、半胱氨酸消耗的动态速率(kDPRA)以及 NAC 和 NAL 的平均消耗百分比(ADRA)。在无法可靠地测量未反应的赖氨酸多肽或 NAL 的情况下，可采用仅基于半胱氨酸或 NAC 消耗百分比值的预测模型进行 DPRA 和 ADRA 试验。</p>			<p>方法：针对角质形成细胞激活过程的基于细胞的方法，在荧光素酶的帮助下，评估细胞接触受试化学品后，Nrf2 介导的抗氧化反应元件(ARE)依赖基因的激活情况。</p> <p>通过染料 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四氮唑(MTT)的酶促转化，平行定量测量细胞存活率。</p> <p>标准是在亚毒浓度下定量测量的基于超过给定阈值的荧光素酶基因诱导。在两次或三次试验中，应有两次试验达到标准。</p>		<p>方法：针对单核细胞/树突状细胞激活过程的基于细胞的方法，量化测量细胞在接触受试化学品后，细胞表面标志物(例如分化簇 54 (CD54)、分化簇 86 (CD86))的表达变化或 IL-8 的表达变化或终点特异性基因组生物标志物的转录模式。</p> <p>对于附件一、二和三所述的试验方法，在两次试验中应两次均达到试验标准，在三次试验中应至少有两次试验达到标准；对于附件四所述的试验方法，应在三次有效的生物复制中达到标准。</p>			

表 3.4.8: 各化学/体外方法的标准(续)

类别	经合组织试验准则 442C 关于化学皮肤致敏试验的基于关键事件的试验准则, 涉及关于与蛋白质共价结合的有害结局路径(AOP) 关键事件			经合组织试验准则 442D 关于体外皮肤致敏试验的基于关键事件的试验准则, 涉及关于角质形成细胞激活的 AOP 关键事件: 抗氧化反应元件-核转录因子 E2 相关因子 2 (ARE- Nrf2)荧光素酶方法		经合组织试验准则 442E 体外皮肤致敏试验, 涉及关于树突状细胞激活的 AOP 关键事件			
	附录一 所述方法 直接多肽反应试验 (DPRA) ^a	附录二 所述方法 氨基酸衍生化 反应试验 (ADRA) ^a	附录三 所述方法 动态直接多肽 反应试验 (kDPRA) ^b	附录 1A 所述方法 ^a	附录 1B 所述方法 Lusens 试验 ^a	附件一 所述方法 人细胞系活化试验 (h-CLAT) ^a	附件二 所述方法 U937 细胞系激活 试验 ^a	附件三 所述方法 白细胞介素-8 荧光素酶 (IL-8 Luc)试验 ^a	附件四 所述方法 用于评估皮肤致敏 物的基因组过敏原 快速检测 ^a
1	半胱氨酸/赖氨酸 平均消耗百分比 > 6.38% 或 半胱氨酸 平均消耗百分比 > 13.89 %	NAC 和 NAL 平均消耗百分比 ≥ 4.9% 或 NAC 平均消耗百分比 ≥ 5.6%	不适用	在两次或三次试验中, 有两次 试验的结果满足以下全部四项 条件: 1. I _{max} 大于等于 (≥)1.5 倍, 并 且与溶剂对照组有统计学上 的显著差异 2. 最低浓度下细胞存活率大于 (>)70%, 荧光素酶活性诱导 倍数大于等于1.5 3. EC _{1.5} 值小于(<) 1000 μM (或 对未确定分子量的受试物, 为 < 200 μg/mL) 4. 荧光素酶诱导有明显的剂量 依赖性增加	在两次或三次试验 中, 有两次试验的结 果满足以下全部条 件: 1. 在至少两个连续 的无细胞毒性试验 浓度(即细胞存活 率大于等于 (≥)70%) 下, 观察到与溶剂 对照组相比, 荧光 素酶诱导倍数大于 等于(≥)1.5 2. 至少应有三个试 验浓度无细胞毒 性(细胞存活率大 于等于(≥)70%)。	在两次独立试验中 两次均满足以下条 件中的至少一项, 或在三次独立试验 中至少有两次满足 以下条件中的至少 一项: 在任何试验浓度(细 胞存活率 ≥ 50%) 下, CD86 的相对荧 光强度大于等于 150%。 或 在任何试验浓度(细 胞存活率 ≥ 50%) 下, CD54 的相对荧 光强度大于等于 200%。	在两次独立试验 中两次均满足以 下条件, 或在三 次独立试验中至 少有两次满足以 下条件: CD86 刺激指数大 于等于(≥)150% 并且/或观察到干 扰	在最多四次独立试 验中, 至少有两次 归一化白细胞介素 -8 荧光素酶活性的 诱导 (Ind-IL8LA) 大于等于 (≥)1.4, 并且 Ind-IL8LA 的 95%置信区间下限 大于等于(≥)1.0。	平均决定值(DV) ≥ 0
1A	不适用		log k _{max} ≥ -2.0	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用
1B	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用

表 3.4.8: 各化学/体外方法的标准(续)

类别	经合组织试验准则 442C 关于化学皮肤致敏试验的基于关键事件的试验准则， 涉及关于与蛋白质共价结合的有害结局路径(AOP) 关键事件			经合组织试验准则 442D 关于体外皮肤致敏试验的基于关键事件的试验准则， 涉及关于角质形成细胞激活的 AOP 关键事件： 抗氧化反应元件-核转录因子 E2 相关因子 2 (ARE- Nrf2)荧光素酶方法		经合组织试验准则 442E 体外皮肤致敏试验，涉及关于树突状细胞激活的 AOP 关键事件			
	附录一 所述方法 直接多肽反应试验 (DPRA) ^a	附录二 所述方法 氨基酸衍生化 反应试验 (ADRA) ^a	附录三 所述方法 动态直接多肽 反应试验 (kDPRA) ^b	附录 1A 所述方法 ^a	附录 1B 所述方法 Lusens 试验 ^a	附件一 所述方法 人细胞系活化试验 (h-CLAT) ^a	附件二 所述方法 U937 细胞系激活 试验 ^a	附件三 所述方法 白细胞介素-8 荧光素酶 (IL-8 Luc)试验 ^a	附件四 所述方法 用于评估皮肤致敏 物的基因组过敏原 快速检测 ^a
非此类	半胱氨酸/赖氨酸 平均消耗百分比 ≤ 6.38% 或 半胱氨酸 平均消耗百分比 ≤ 13.89 %	NAC 和 NAL 平均消耗百分比 < 4.9% 或 NAC 平均消耗百分比 < 5.6%	不适用	类别 1 的条件中至少有一项 不满足	类别 1 的条件中至少 有一项不满足	类别 1 的条件均 不满足	在所有无细胞毒 性浓度(细胞存活 率 ≥ 70%)下， CD86 刺激指数 < 150% 并且没有观察到 干扰	在最多四次独立试 验中，至少有三次 Ind-IL8LA 小于(<) 1.4 并且/或 Ind-IL8LA 的 95%置信区间下 限小于(<) 1.0	平均决定值(DV) < 0

^a 数据不能独立用于在层级 1 中得出划入类别 1 或非此类的结论，但可用于在层级 2 中得出划入类别 1 的结论，取决于主管部门对其监管框架的决定。

^b 主管部门可决定，可独立使用该数据得出关于划入子类别 1A 的结论。”。

在第 3.4 张末尾插入以下参考资料：

“

* 参考资料：

Corsini, E., Clewell, R., Cotgreave, I., Eskes, C., Kopp-Schneider, A., Westmoreland, C., Alves, P.M., Navas, J.M. and Piersma, A., ESAC Opinion on the Scientific Validity of the GARDskin and GARDpotency Test Methods, Asturiol Bofill, D., Casati, S. and Viegas Barroso, J.F. editor(s), Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2021, ISBN 978-92-76-40345-6, Doi:10.2760/626728, JRC125963.

Cottrez F, Boitel E, Auriault C, Aeby P, Groux H. Genes specifically modulated in sensitized skins allow the detection of sensitizers in a reconstructed human skin model. Development of the SENS-IS assay. *Toxicol In Vitro*. 2015 Jun;29(4):787-802. Doi: 10.1016/j.tiv.2015.02.012.

Cottrez F, Boitel E, Ourlin JC, Peiffer JL, Fabre I, Henaoui IS, Mari B, Vallauri A, Paquet A, Barbry P, Auriault C, Aeby P, Groux H. SENS-IS, a 3D reconstituted epidermis based model for quantifying chemical sensitization potency: Reproducibility and predictivity results from an inter-laboratory study. *Toxicol In Vitro* 2016 Apr;32:248-60. Doi: 10.1016/j.tiv.2016.01.007.

ECHA Guidance on the Application of the CLP Criteria Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures Version 5.0 July 2017

Gradin R., Johansson A., Forreryd A., Aaltonen E., Jerre A., Larne O., Mattson U., Johansson H. (2020) The GARDpotency assay for potency-associated subclassification of chemical skin sensitizers – Rationale, method development, and ring trial results of predictive performance and reproducibility. *Toxicol. Sci.* 176(2):423-432. Doi: 10.1093/toxsci/kfaa068

Johansson H., Lindstedt M., Albrekt A.S., Borrebaeck C.A. (2011) A genomic biomarker signature can predict skin sensitizers using a cell-based in vitro alternative to animal tests. *BMC Genomics* 12:399. Doi: 10.1186/1471-2164-12-399.

Johansson H., Rydnert F., Kühnl J., Schepky A., Borrebaeck C., Lindstedt M. (2014) Genomic allergen rapid detection in-house validation – A proof of concept. *Toxicol. Sci.* 139(2):362- 370. Doi: 10.1093/toxsci/kfu046.

Johansson H., Gradin R., Forreryd A., Agemark M., Zeller K., Johansson A., Larne O., van Vliet E., Borrebaeck C., Lindstedt M. (2017) Evaluation of the GARD assay in a blind Cosmetics Europe study. *ALTEX* 34(4):515-523. Doi: 10.14573/altex.1701121

Jowsey IR, Clapp CJ, Safford B, Gibbons BT, Basketter DA. (2008). The impact of vehicle on the relative potency of skin-sensitizing chemicals in the local lymph node assay. *Cutan Ocul Toxicol*: 27 (2); 67-75. Doi: 10.1080/15569520801904655.

Kligman A.M. (1966): The identification of contact allergens by human assay: II. Factors influencing the induction and measurement of allergic contact dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 47 (5), 375-392. Doi: 10.1038/jid.1966.159

Kobayashi T., Maeda Y., Kondo H., Takeyoshi M. (2020) Applicability of the proposed GHS subcategorization criterion for LLNA:BrdU-ELISA (OECD TG442B) to the CBA/J strain mouse. *Journal of Applied Toxicology*. 40(10):1435-1439

Maeda Y., Takeyoshi M. (2019) Proposal of GHS sub-categorization criteria for LLNA: BrdU-ELISA (OECD TG442B). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 107:104409.

OECD (2014). The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins, OECD Series on Testing and Assessment, No. 168, OECD Publishing, Paris. Doi.org/10.1787/9789264221444-en

OECD (2017), Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches and Individual Information Sources to be Used within Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Skin Sensitisation, OECD Series on Testing and Assessment, No. 256, OECD Publishing, Paris. Doi.org/10.1787/9789264279285-en.

Ryan CA et al. (2007): Extrapolating local lymph node assay EC3 values to estimate relative sensitizing potency. *Cutan Ocul Toxicol* 26(2), 135-45.

Saito K, Takenouchi O, Nukada Y, Miyazawa M, Sakaguchi H. An in vitro skin sensitization assay termed EpiSensA for broad sets of chemicals including lipophilic chemicals and pre/pro-haptens. *Toxicol In Vitro*. 2017 Apr;40:11-25. Doi: 10.1016/j.tiv.2016.12.005.

Wright ZM, Basketter PA, Blaikie L, Cooper KJ, Warbrick EV, Dearman RJ, Kimber I. Vehicle effects on skin sensitizing potency of four chemicals: assessment using the local lymph node assay. *Int J Cosmet Sci*. 2001 Apr;23(2):75-83. Doi: 10.1046/j.1467-2494.2001.00066.x.

Zeller K.S., Forreryd A., Lindberg T., Gradin R., Chawade A., Lindstedt M. (2017) The GARD platform for potency assessment of skin sensitizing chemicals. *ALTEX* 34(4):539-559. Doi: 10.14573/altex.1701101.”。

第 3.5 章

- 3.5.3.2.4 在最后一句中，将“根据试验结果”改为“根据试验数据”。
- 3.5.4 将该段最后一句的内容改为：“表 3.5.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”
- 3.5.5.1.1 在判定逻辑 3.5.1 中，在从上至下第二和第三个方框中，将“方法”改为“评估”。

第 3.6 章

- 3.6.3.2.4 在最后一句中，将“根据试验结果”改为“根据试验数据”，并将“划为”改为“划入”。
- 3.6.4 将该段最后一句的内容改为：
“表 3.6.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”
- 3.6.5.3.2 在第二句中，将“分析”改为“评估”。
- 3.6.5.3.2.1 中文无改动。
- 3.6.5.1 在判定逻辑 3.6.1 中，在从上至下第二和第三个方框中，将“方法”改为“评估”。

第 3.7 章

- 3.7.2.2.1 在第一句中，将“对整体证据权重的评估”改为“总体证据权重评估”。
- 3.7.2.3.1 在第一句中，将“总体证据权重的评估”改为“总体证据权重评估”。
- 3.7.2.4.1 在第四句中，将“证据权重”改为“证据权重评估”。
- 3.7.3.2.4 在最后一句中，将“根据试验结果”改为“根据试验数据”，并将“划为”改为“划入”。
- 3.7.4 在该段末尾增加以下一句：“表 3.7.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。
- 3.7.5.1.1 在判定逻辑 3.7.1 中，在从上至下第二和第三个方框中，将“方法”改为“评估”。

第 3.8 章

- 表3.8.1 在注a第一句中：将“方法”改为“评估”。
- 在注b第二句中：中文无改动。
- 3.8.2.1.10.1 将“证据权重法”改为“证据权重评估”。
- 3.8.2.2.1 (d) 在最后一句中，中文无改动。
- 3.8.3.2 在第一句中，中文无改动。
- 3.8.3.3.6 在最后一句中，将“根据试验结果”改为“根据试验数据”，并将“划为”改为“划入”。
- 3.8.3.3.7 在第一句中，将“气雾形式的”改为“雾化形式的”。
- 3.8.4.1 在该段末尾插入以下一句：“表 3.8.3 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。
- 3.8.5.1 在判定逻辑 3.8.1 中，在从上至下第四、第五和第六个方框中，将“方法”改为“评估”。

第 3.9 章

- 3.9.2.9.8 在第一句中，将“方法”改为“评估”。
- 3.9.2.10.1 在该段末尾，将“方法”改为“评估”。
- 3.9.3.2 在第一句中，中文无改动。
- 3.9.3.3.6 在最后一句中，将“根据试验结果”改为“根据试验数据”，并将“划为”改为“划入”。
- 3.9.3.3.7 在该段中，将“气雾形式的”改为“雾化形式的”。

- 3.9.4 在该段末尾增加以下一句：“表 3.9.4 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。
- 3.9.5.1 在判定逻辑 3.9.1 中，在从上至下第四和第五个方框中，将“方法”改为“评估”。

第 3.10 章

- 3.10.3.2.6 在最后一句中，将“划为”改为“划入”。
- 3.10.4.1 将该段最后一句的内容改为：“表 3.10.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 4.1 章

- 4.1.2.5 在第四句中，将“证据权重法”改为“证据权重评估”。
- 4.1.3.4.6 在最后一句中，将“划为”改为“划入”。
- 4.1.4 在该段末尾插入以下一句：“表 4.1.6 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

第 4.2 章

- 4.2.3 在该段末尾插入以下一句：“表 4.2.2 列出了根据本章的标准划入这一危险种类的物质和混合物的具体标签要素。”。

附件 3

第 1 节

- A3.1.2.3 最后一句改为：
“例如，H300 + H310 表示标签上出现的文字应当是：“**吞咽、皮肤接触或吸入致命**”。”
- A3.1.2.4 最后一句改为：
“此外，在允许将两种或两种以上的危险说明进行组合的情况下(见 A3.1.2.5)，主管部门可具体规定，是否应将组合危险说明或相应的单独说明写入标签，或由制造商/供应商自行决定。”。
- A3.1.2.5 (新增) 在原表 A3.1.1 之前插入以下新段：
“A3.1.2.5 除表 A3.1.2 中的组合说明外，如果出现标签上没有足够的空间等情况，还允许将一个以上同等严重程度的健康危害的危险说明组合使用。在对危险说明进行组合时，必须将所有危险清楚表达，且只能删除重复文字。可以通过使用“和”字、增加标点符号以及更改语句起始单词的首字母的大小写来对说明进行组合。例如，H317 “可能导致皮肤过敏反应” + H340 “可能导致遗传性缺陷” + H350 “可能致癌”可以组合，因为它们同属类别 1 健康危害

(即同等严重程度的健康危害的危险说明)并且该危险说明中有重复内容(即这些说明均以“可能”开头)。可将这些说明组合为“可能导致皮肤过敏反应、遗传性缺陷和致癌。”主管部门可限制允许的组合类型,以确保说明便于理解(例如,限制可组合的危险说明的数量)。”。

表 A3.1.2

在表A3.1.2下插入以下注“a”:

“a 主管部门可根据其管辖范围内实施的严重眼损伤/眼刺激危险类别(2/2A 或 2A/2B)选择适用的危险说明。”。

H317, 第(3)栏

将“引起皮肤过敏(3.4 章)”替换为“皮肤致敏(3.4 章)”。

H334, 第(3)栏

将“引起呼吸道过敏(3.4 章)”替换为“呼吸道致敏(3.4 章)”。

H315 + H319 (新增)

在“H303 + H313 + H333”后插入以下新条目:

H315 + H319	造成皮肤刺激和 严重眼刺激 ^a	皮肤腐蚀/刺激(3.2 章)和 严重眼损伤/眼刺激(3.3 章)	2(皮肤) + 2/2A(眼)
-------------------	-------------------------------	-------------------------------------	--------------------

H315 + H320

在第(2)栏下,在危险说明末尾处添加指代注“a”的编号,内容如下:
“造成皮肤和眼刺激^a”。

在第(4)栏下,将“2(皮肤)/2B(眼)”替换为“2(皮肤)+2B(眼)”。

第 2 节

A3.2.2.4 插入以下新段:

“A3.2.2.4 如果某一防范说明代码前后出现方括号[……],表明该防范说明并不适用于所有情况,只应在特定情况下使用。在这些情况下,表格列(5)列出了使用条件,说明应何时使用有关文字。”。

A3.2.4.4 改为以下内容:

“A3.2.4.4 如果防范说明中的某些文字前后出现方括号[……],表明方括号内的案文并不适用于所有情况,只应在特定情况下使用。在这些情况下,表格列(5)列出了使用条件,说明应何时使用这些案文。例如,P264 说:“作业后彻底清洗手部[和……]”。该说明附有使用条件:“- 制造商/供应商或主管部门具体说明作业后需清洗的其他身体部位时使用方括号中的案文。”。该使用条件的适用情况应解释为:如果有补充信息说明作业后需要清洗哪些其他身体部位,则应使用括号中的案文,并加上相关身体部位的名称。但是,

如果不需要具体说明其他身体部分，则不应使用方括号内的案文，该防范说明应改为：“作业后彻底清洗手部。”。

A3.2.5.2.2 在第一句之后插入以下案文：

“可以通过使用“并”字、增加标点符号以及更改语句起始单词的首字母的大小写来组合防范说明。例如，P302 + P335 + P334 “如皮肤沾染：掸掉皮肤上的细小颗粒并浸入冷水中[或用湿绷带包扎]。”。

表 A3.2.2

P233

在“急性毒性，吸入(第 3.1 章)”行后插入如下新行：

		呼吸道致敏(第 3.4 章)	1、1A、1B	
--	--	----------------	---------	--

(秘书处的说明：第(5)栏下的现行使用条件仍适用于“急性毒性，吸入”并且没有变化，但不适用于呼吸道致敏的新条目)。

对危险种类“特异性靶器官毒性，一次接触；呼吸道刺激”和“特异性靶器官毒性，一次接触；麻醉效应”在第(5)栏中增加以下使用条件：

“ - 如果化学品易于挥发，可能造成周围空气危险。”

P260

在“急性毒性，吸入(第 3.1 章)”行后插入如下新行：

		呼吸道致敏(第 3.4 章)	1、1A、1B	
--	--	----------------	---------	--

对危险种类“急性毒性，吸入，呼吸道致敏”、“特异性靶器官毒性，一次接触”和“特异性靶器官毒性，反复接触”在第(5)栏中适用以下条件：

“制造商/供应商或主管部门规定适用的物理状态。”。

P261

删除“呼吸道致敏 类别 1、1A、1B”的条目。

P262，第(4)栏

在“1、2”后插入“、3”。

P264 和 P270，第(4)栏

“急性毒性，经皮”条目中，在“1、2”后插入“、3”。

P271

第(2)栏中的防范说明修改如下：“只能在室外或充分通风的情况下使用。”

在“急性毒性，吸入(第 3.1 章)”之后插入以下新条目：

		呼吸道致敏(第 3.4 章)	1、1A、1B	
--	--	----------------	---------	--

在第(5)栏中，插入以下适用于所有条目的使用条件(包括适用于呼吸道致敏的使用条件)：

“制造商/供应商应在安全数据单和提供给消费者的任何补充安全说明中说明何种通风足以保证安全使用。”。

P280

在“眼刺激(第 3.3 章)”条目下以下新行：

		呼吸道致敏(第 3.4 章)	1、1A、1B	- 具体说明使用的防护手套/防护服。 制造商/供应商或主管部门可酌情进一步具体说明装备的类型。
--	--	----------------	---------	--

P284

在第(2)栏中，删除防范说明案文前后的方括号。

第(5)栏中的使用条件修改如下：

“制造商/供应商应在安全数据单上具体说明何种通风足以保证安全使用，并应在使用点随化学品提供补充信息，说明还可能需要什么呼吸设备。”。

表 A3.2.3

P302 + P335 + P334，第(2)栏

将案文修改为：“如皮肤沾染：掸掉皮肤上的细小颗粒并浸入冷水中[或用湿绷带包]。”

表 A3.2.4

P403

在现有条目“急性毒性，吸入(第 3.1 章)”下新插入一行如下：

		呼吸道致敏(3.4 章)	1、1A、1B	
--	--	--------------	---------	--

在第(5)栏中，对“急性毒性，吸入”、“特异性靶器官毒性，一次接触；呼吸道刺激”和“特异性靶器官毒性，一次接触；麻醉效应”适用以下使用条件：

“- 如果化学品易于挥发，可能造成周围空气危险。”

第 3 节

易燃气体(第 2.2 章)各表

删除发火气体和化学性质不稳定气体各表格下的注

发火固体(第 2.10 章)表格，危险类别 1，“应对”栏，防范说明 P302 + P335 + P334

改为以下内容：

“P302 + P335 + P334

如皮肤沾染：掸掉皮肤上的细小颗粒，并浸入冷水中或用湿绷带包扎。”

“急性毒性—经皮(第 3.1 章)”表格，危险类别 3，“预防”栏

插入以下条目：

“P262

严防进入眼中、接触皮肤或衣服。

P264

作业后彻底清洗手部[和……]。

– 制造商/供应商或主管部门具体说明作业后需清洗的其他身体部位时使用方括号中的案文。

P270

使用本产品时不要进食、饮水或吸烟。”。

“急性毒性—吸入(第 3.1 章)”表格，类别 1、2，“预防”栏

改为以下内容：

“P260

不要吸入粉尘/烟/气体/气雾/蒸气/喷雾。

制造商/供应商或主管部门规定适用的物理状态。

P271

只能在室外或充分通风的情况下使用。

制造商/供应商应在安全数据单和提供给消费者的任何补充安全说明中说明何种通风足以保证安全使用。

P284

在通风不足的情况下戴呼吸防护装置

制造商/供应商应在安全数据单上具体说明何种通风足以保证安全使用，并应在使用点随化学品提供补充信息，说明还可能需要什么呼吸设备。”。

“急性毒性—吸入(第 3.1 章)”表格，类别 3 和 4，“预防”栏，防范说明 P271

改为以下内容：

“P271

只能在室外或充分通风的情况下使用。

制造商/供应商应在安全数据单和提供给消费者的任何补充安全说明中说明何种通风足以保证安全使用。”。

“呼吸道致敏(第 3.4 章)”表格，表头

中文无改动。

“呼吸道致敏(第 3.4 章)”表格，类别 1、1A、1B

将“预防”栏改为以下内容：

“P233

保持容器密闭。

P260

不要吸入粉尘/烟/气体/气雾/蒸气/喷雾。

制造商/供应商或主管部门规定适用的物理状态。

P271

只能在室外或充分通风的情况下使用。

制造商/供应商应在安全数据单和提供给消费者的任何补充安全说明中说明何种通风足以保证安全使用。

P280

戴防护手套/穿防护服。

制造商/供应商或主管部门可酌情进一步具体说明装备的类型。

P284

在通风不足的情况下戴呼吸防护装置。

制造商/供应商应在安全数据单上具体说明何种通风足以保证安全使用，并应在使用点随化学品提供补充信息，说明还可能需要什么呼吸设备。”

在“存放”栏中新增以下防范说明：

“P403

存放于通风良好处。”

“皮肤过敏(第 3.4 章)”表格，表头

改为“皮肤致敏(第 3.4 章)”。

“特异性靶器官毒性(一次接触)(第 3.8 章)”表格，类别 1 和 2，“预防”栏，防范说明 P260

将“具体说明适用的条件”替换为“具体说明适用的物理状态。”

“特异性靶器官毒性(一次接触)(第 3.8 章)”表格，类别 3，“预防”栏，防范说明 P271

改为以下内容：

“P271

只能在室外或充分通风的情况下使用。

制造商/供应商应在安全数据单和提供给消费者的任何补充安全说明中说明何种通风足以保证安全使用。”

“特异性靶器官毒性(反复接触)(第 3.9 章)”表格，类别 1 和 2，“预防”栏，防范说明 P260

将“具体说明适用的条件”替换为“具体说明适用的物理状态。”

附件 9

- A9.4.3.5.1 在第二句中，删除“证据权重法”的引号，并将“证据权重法”改为“证据权重评估”。
- A9.4.3.6 在第四句中，将“证据权重法”改为“证据权重评估”。
- A9.5.4.1 在第二句中，删除“证据权重法”的引号，并将“证据权重法”改为“证据权重评估”。
- A9.7.1.1 将倒数第二句(“本节不考虑……或持续危害”)改为：“本节不考虑金属化合物中的非金属离子(比如 CN⁻)，它们可能具有毒性。”
- A9.7.1.1.1 (新) 插入以下新段落：
 “A9.7.1.1.1 有机金属化合物(例如甲基汞或三丁基锡……)和有机金属盐也可能令人担忧，因为如果它们不能迅速分解或溶解在水中，可能会造成生物蓄积或持续危害。除非它们是金属离子的重要来源(由于解离和/或降解过程)，否则应单独评估有机成分和无机成分(经合组织，2015 年)。因此，这些物质不在本节的指导范围内，应根据第 4 节提供的一般指导对这些物质进行分类。或者，那些含有有机成分但作为金属离子容易解离或溶解于水的金属化合物，应按照与金属化合物相同的方式进行处理，并根据本附录进行分类(例如醋酸锌……)。”
- A9.7.1.6 在第二句中，将括号内的案文改为：“(例如，分离或形成不可溶的化学形态且因此不可生物利用)。”
 在第三句中，将“在评估慢性分类时”改为“在评估长期(慢性)分类时”
- A9.7.1.8 在第一句中，将“可产生 L(E)C₅₀ 水平的毒性，”改为“可产生的毒性达到生态毒性参考值(ERV)水平，即急性生态毒性参考值(L(E)C₅₀)和/或慢性生态毒性参考值(NOEC/EC_x)，”
- A9.7.1.9 将介绍性段落改为：
 “本节讨论的是金属和金属化合物。关于本指导文件如何适用于有机金属化合物和有机金属盐，见 A9.7.1.1.1。在本指导文件范围内，金属和金属化合物具有如下一些特点：”
- A9.7.2.1.1 增加以下新段落：
 “A9.7.2.1.1.1 使用并结合可溶性无机化合物的生态毒性数据以得出溶解金属离子的急性和慢性生态毒性参考值(ERV 或 ERV_{离子})。可溶性无机金属化合物的生态毒性取决于介质的物理化学性质，而与释放到环境中的原始金属种类无关。
 A9.7.2.1.1.2 在评估生态毒性数据和推导 ERV 时，一般的“证据权重”原则也适用于金属(见 A9.3.4 节)。
 A9.7.2.1.1.3 应评估所选生态毒性数据的适当性。在此，适当性包括可用生态毒性数据的可靠性(试验的内在质量与试验方法以及描

述试验表现和结果的方式有关)和相关性(试验适用于推导生态毒性参考值的程度)(见 A9.2.6 节和 A9.3.6 节)。

- (a) 在可靠性标准下, 针对金属的考虑因素包括试验条件中一些非生物参数的说明, 以便能够考虑生物可利用金属浓度和游离金属离子浓度:
- (一) 物理试验条件的说明: 除了一般参数(O_2 、 T° 、 pH ……)之外, 建议测量非生物参数, 如溶解有机碳(DOC)、硬度、水的碱度, 这些参数决定了形态的形成并因此决定了金属的生物利用度。
 - (二) 试验材料和方法的说明: 为了用形态形成模型计算游离金属离子浓度, 建议使用溶解的主要离子和阳离子(例如铝、铁、镁和钙)。
 - (三) 浓度-效应关系; 毒物兴奋效应: 有时在超过对照值的低金属剂量下可以观察到生长或繁殖性能的提高, 称为毒物兴奋效应。这种效应尤其会发生在铁、锌和铜等主要微量营养素上, 但也可能发生在各种非必需物质上。在这种情况下, 在推导急性 ERV, 特别是慢性 ERV 时, 不应考虑积极效应。应使用常规对数-逻辑剂量-反应模型以外的其他模型来拟合剂量-反应曲线, 并应考虑对照投料/接触的充分性。考虑到基本的营养需求, 在推断低于最低试验浓度的剂量反应曲线(例如得出急性或慢性 ERV)时需要谨慎。
- (b) 根据相关性标准, 需要考虑与试验物质相关性和环境适应/适应性有关的某些因素:
- (一) 试验物质的相关性: 用可溶性金属盐进行的试验应用于推导得出急性和慢性 ERV。不应使用由有机金属化合物引起的生态毒性。
 - (二) 环境适应/适应性: 对于必需金属, 基质应含有不会导致所用试验金属不足的最低浓度。这对于用于慢性毒性试验的生物体尤其重要, 因为在这种情况下, 必要性和毒性之间的界限可能变得很小。因此, 要求适当描述与必需金属水平相关的培养条件。”

A9.7.2.1.2.1 在现有段落末尾增加以下案文:

“对于金属和金属化合物的分类, 转化/溶解试验是在一定的 pH 范围内进行的(见 A10.2.3.2)。如果有证据表明溶解金属的水生毒性取决于 pH 值, 则在相似的 pH 值下比较转化/溶解数据和水生毒性。如果没有此类证据, 则不能根据 pH 值对水生毒性进行分组。然后将观察到的最高水生毒性与在导致最大转化和溶解的 pH 值下获得的转化/溶解数据进行比较。

A9.7.2.1.2.2 删除段末的“或划算”。

A9.7.2.1.2.3 在第二句中，将“(Tipping, 1994)”改为“(Tipping, 1994; Tipping 等人, 2011)”。

将第三句和第四句改为：“或者生物配体模型(BLM)可计算在生物体水平上造成毒性效应的金属离子浓度，这可能受到 DOC 浓度、pH 值和竞争离子(如钙和镁)的浓度的影响。可以研究此类模型以更好地了解试验介质成分对金属毒性的影响。BLM 模型目前已经对特定金属、生物体和终点指标进行了验证(Santore 和 Di Toro, 1999; Garman 等人, 2020)。”

在本段末尾增加一句：“如果有涵盖适当 pH 值范围的金属 BLM 模型，则可使用与转化/溶解数据相关的不同 pH 参考值的整体效应数据库，对水生毒性数据进行比较。”

A9.7.2.2.2 将最后一句改为：“如果这些是唯一可用的信息，并且溶解度数据无法提供关于溶解率和平衡的明确答案，则强烈建议利用转化/溶解试验方案(附件 10)生成溶解度数据。”

A9.7.2.2.3 和 A9.7.2.2.4 改为以下内容：

“A9.7.2.2.3 评估金属化合物溶解度的甄别试验

在没有金属化合物溶解度数据的情况下，应按照转化/溶解试验方案(附件 10)中的说明进行评估溶解度的甄别试验。甄别试验在高投入量(100 mg/l)和快速剧烈搅拌下进行 24 小时。甄别试验的作用是：

- (a) 确定那些经历溶解或快速转化的金属化合物，它们的生态毒性潜力与可溶形式无法区分，因为它们可以根据溶解的离子浓度进行分类。
- (b) 验证溶解的 pH 依赖性，以便为完全转化/溶解试验做准备。如果甄别试验可获得不同 pH 值下的数据，则应至少在溶解度最大化的 pH 值下进行完全试验。如果没有整个 pH 值范围内的数据，则应参照适当的热力学形态模型或其他适当方法，检查是否达到了最大溶解度(见 A9.7.2.1.2.3)。在缺乏合适数据或模型的情况下，强烈建议生成的溶解度数据应涵盖整个 pH 范围。应注意，该甄别试验仅适用于金属化合物。应在完全试验水平上评估金属(见 A9.7.2.2.4)。

A9.7.2.2.4 用于评估金属和金属化合物溶解度的完全试验

A9.7.2.2.4.1 应至少在使溶液中溶解的金属离子浓度最大化的 pH⁶ 下进行完全试验。可按照与甄别试验相同的指导选择 pH 值。

A9.7.2.2.4.2 根据完全试验的数据，可以得出试验中三种投入量(即 1 mg/l 为“低”，10 mg/l 为“中等”，100 mg/l 为“高”)中的每一种 7 天后在溶液中产生的金属离子浓度。如果试验的目的是评估物质的长期(慢性)危害，则应根据转化率将投入量⁷ 设为 0.01 mg/l、0.1 mg/l 或 1 mg/l，试验的持续时间应延长至 28 天。”。

插入以下新脚注“6”和“7”：

“6 转化/溶解试验方案规定 7 天试验的 pH 范围为 6-8.5, 28 天试验的 pH 范围为 5.5-8.5。考虑到在 pH 值为 5.5 的条件下进行转化/溶解试验的难度, 经合组织仅在 pH 值为 6-8 的范围内验证了该试验。

7 在每种情况下, 低于 1 mg/l 的投入量可能不可行。虽然以较低投入量进行转化/溶解试验原则上是最好的方法, 但在技术上通常不可行。转化/溶解试验方案的丰富经验表明, 可以对其他投入量下的情况进行可靠的预测。为了最大限度地利用现有的转化/溶解数据, 较低投入量(0.1 和 0.01 mg/l)的 28 天结果通常可以从其他投入量下的证据外推得出。应根据具体情况证明该方法的合理性, 并有不同投入量下转化/溶解的可靠信息支持。还应注意, 投入量和溶解金属浓度之间的关系可能不是线性的。因此, 最好使用第 A10.6.1 节的公式或审慎外推较低投入量的转化/溶解数据。”。

A9.7.2.3 改为:

“A9.7.2.3 水生毒性数据与溶解度数据的比较

将通过比较水生毒性数据和溶解度数据来决定如何对一种物质进行分类。根据现有数据, 可以采取两种方法:

- (a) 如果关于不同 pH 值下的转化/溶解的信息有限, 或者如果溶解金属的水生毒性不取决于 pH 值, 则最低 ERV 和最高转化/溶解结果(各自可能在不同 pH 值下得出)应作为分类的依据(这应作为默认方法)。
- (b) 如果有证据表明溶解金属的水生毒性取决于 pH 值, 并且在不同 pH 值下有足够的毒性数据, 则可以根据 pH 值范围对急性和慢性 ERV 进行划分。如果还可以获得不同 pH 值下的转化/溶解数据, 则可以通过将转化/溶解度数据与相应 pH 值下的 ERV 进行比较来得出分类, 这意味着在这种情况下, 毒性数据和转化/溶解度数据总是在相同的 pH 值范围内进行比较。按 pH 值范围划分效应数据的做法同样适用于急性和慢性效应数据集。应使用所有 pH 值范围中最严格的分类结果。

A9.7.4.1 改为:

“A9.7.4.1 虽然 $\log K_{ow}$ 可以很好地预测某些类型有机化合物(比如非极性有机物质)的 BCF 值, 但与无机物质(如无机金属化合物)没有相关性, 因为金属与有机物质相反, 不具有亲脂性, 通常不通过被动过程经细胞膜运输。金属离子的吸收通常通过主动过程发生。

A9.7.4.3 修改第四句末尾, 插入新的第五句如下: “……能够在需要这种金属的生物体内进行主动调节(体内平衡)。最大限度地减少毒性的清除和封存过程, 辅之以提高浓度的能力, 以满足基本需要。”

本段其余部分保持不变(“由于生物体的营养需求……应对生物蓄积潜力和环境问题给予特别的考虑。”)。

A9.7.4.4 (新) 插入新的第 A9.7.4.4 段，内容如下：

“A9.7.4.4 对于必需元素，BCF 测定值随着外部浓度的增加而下降，因为内部浓度受生物体的调节。非必需金属也在一定程度上受到主动调节，因此对于非必需金属，也可以观察到金属浓度和外部浓度之间的反比关系(McGeer 等人，2003)。当外部浓度高到超过阈值水平或导致调节机制不堪重负时，可能会对生物体造成伤害。BCF 和 BAF 可用于估算金属蓄积量，具体如下：

- (a) 考虑有关金属/金属化合物的必要性和体内平衡的信息。由于这种调节，“生物蓄积性”标准不适用于金属。
- (b) 评估非必需金属的 BCF，最好使用试验介质中环境相关浓度的 BCF 研究来完成。”

A9.7.5.1.1 改为：

“A9.7.5.1.1 对金属和金属化合物的短期(急性)和长期(慢性)危害分别进行评估。对于长期危害，应优先考虑采用基于慢性毒性数据的方法。对易溶金属盐而言，通常有这样的证据。用于确定金属和金属化合物的短期和长期水生危害的方案如下所述，并在图中进行了总结：

- (a) A9.7.1(金属的短期危害分类)；
- (b) A9.7.2 和 A9.7.3(金属的长期危害分类)；
- (c) A9.7.4(金属化合物的短期危害分类)；
- (d) A9.7.5(金属化合物的长期危害分类)。

A9.7.5.1.1.1 这些方案中有若干阶段，其中的数据用于决策目的。分类方案的目的是不是生成新数据。在缺乏有效数据的情况下，有必要使用所有可用数据和专家判断。

A9.7.5.1.1.2 在以下各节中，急性和慢性 ERV 指的是用于选择金属或金属化合物危害类别的数据点。”

A9.7.5.1.2 改为：

“A9.7.5.1.2 当考虑金属化合物的急性和慢性 ERV (ERV_{化合物})时，必须确保用作分类依据的数据点以待分类金属化合物的分子量表示。这被称为校正分子量。因此，虽然大多数金属数据是以溶解金属离子的浓度 mg/l 表示(缩写为 ERV_{离子})，但需要将这个值调整为金属化合物的相应分子量。因此：

$$ERV_{\text{化合物}} = ERV_{\text{离子}} \times X$$

(金属化合物的分子量/化合物中金属原子的原子量总和)

式中：

$$ERV_{\text{化合物}} = \text{金属化合物的 ERV}$$

$$ERV_{\text{离子}} = \text{溶解金属离子的 ERV}”$$

A9.7.5.2 至 A9.7.5.2.4.2 改为以下内容：

“A9.7.5.2 金属分类办法

A9.7.5.2.1 金属的短期(急性)水生危害

A9.7.5.2.1.1 本节介绍了确定金属短期(急性)水生危害的方案，并在图 A9.7.1 中进行了总结。

A9.7.5.2.1.2 当溶解金属离子的急性 ERV 大于 100 mg/l 时，则无需在分类方案中进一步考虑这些金属。

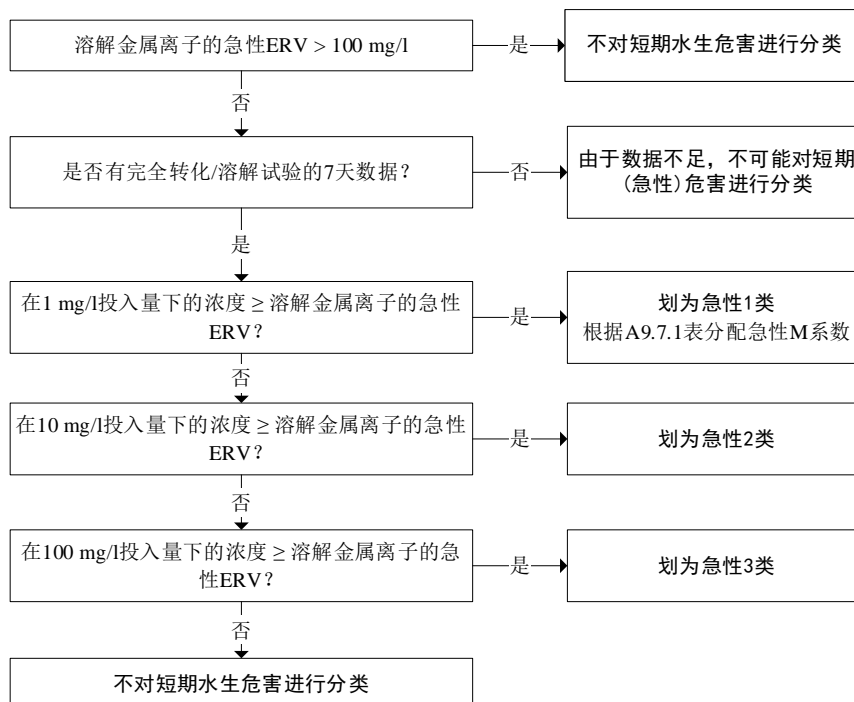
A9.7.5.2.1.3 当溶解金属离子的急性 ERV 小于或等于 100 mg/l 时，必须考虑关于金属产生这些离子的速率和程度的可用数据。应使用转化/溶解试验方案(附件 10)生成此类数据，以确保其有效且可用。

A9.7.5.2.1.4 如果有转化/溶解试验方案的 7 天数据，则应根据以下规则用结果辅助分类。对金属的分类如下：

- (a) 如果在低投入量下溶解金属离子浓度大于或等于急性 ERV，则划为急性 1 类。根据表 A9.7.1 指定急性 M 系数；
- (b) 如果在低投入量下溶解金属离子浓度小于急性 ERV，但在中等投入量下溶解金属离子浓度大于或等于急性 ERV，则划为急性 2 类；
- (c) 如果在低投入量和中等投入量下溶解金属离子浓度小于急性 ERV，但在高投入量下大于或等于急性 ERV，则划为急性 3 类。

如果在所有投入量下溶解金属浓度都低于急性 ERV，则不将金属归类为短期水生危害。

图 A9.7.1：确定金属短期(急性)水生危害的分类办法



A9.7.5.2.2 金属的长期(慢性)水生危害

本节中说明了确定金属长期(慢性)水生危害的方案，并在图 A9.7.2 和 A9.7.3 中进行了总结。如果有慢性毒性数据，可以使用这些数据对金属的长期水生危害进行分类，如果没有适当的慢性毒性数据，可以使用替代方法进行分类。

A9.7.5.2.2.1 基于现有慢性毒性数据的方法

A9.7.5.2.2.1.1 当溶解金属离子的慢性 ERV 大于 1 mg/l 时，则无需在分类方案中进一步考虑此金属。

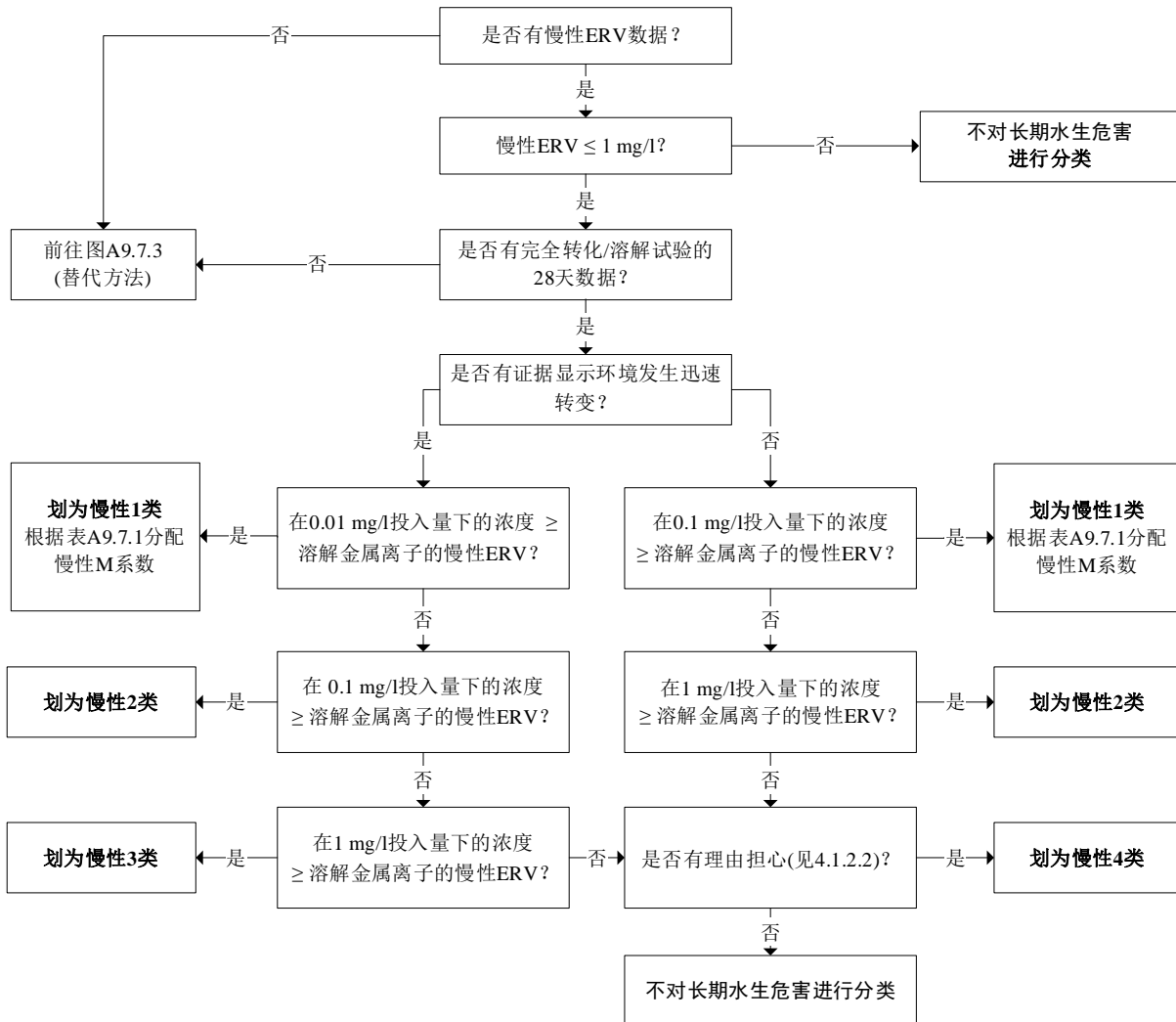
A9.7.5.2.2.1.2 当溶解金属离子的慢性 ERV 小于或等于 1 mg/l 时，必须考虑关于从金属中产生这些离子的速率和程度的可用数据。为了使数据有效和可用，应使用 28 天转化/溶解试验方案(附件 10)生成或计算得出(见 A9.7.2.2.4)。如果无法获得此类数据，则应使用替代方法(见 A9.7.5.2.2.2)。如果有可用的 28 天转化/溶解数据，则将金属进行如下分类：

- (a) 如果在 0.1 mg/l (如果有证据表明环境迅速转变，则为 0.01 mg/l)的投入量下获得的溶解金属离子浓度大于或等于慢性 ERV，则划为慢性 1 类。根据表 A9.7.1 指定慢性 M 系数；
- (b) 如果在 1 mg/l (如果有证据表明环境迅速转变，则为 0.1 mg/l)的投入量下获得的溶解金属离子浓度大于或等于慢性 ERV，则划为慢性 2 类；
- (c) 如果在 1 mg/l 的投入量下获得的溶解金属离子浓度大于慢性 ERV，并且有证据表明环境迅速转变，则划为慢性 3 类。

A9.7.5.2.2.1.3 如果现有数据不允许根据正式标准进行分类，但仍有一些令人担忧的理由，则将金属划为慢性 4 类(见 4.1.2.2)。

A9.7.5.2.2.1.4 如果在 1 mg/l 的投入量下进行 28 天转化/溶解试验中获得的溶解金属离子浓度小于溶解金属离子的慢性 ERV，则不将金属归类为长期水生危害。

图 A9.7.2: 基于慢性数据确定金属长期水生危害的分类办法



A9.7.5.2.2.2 替代方法

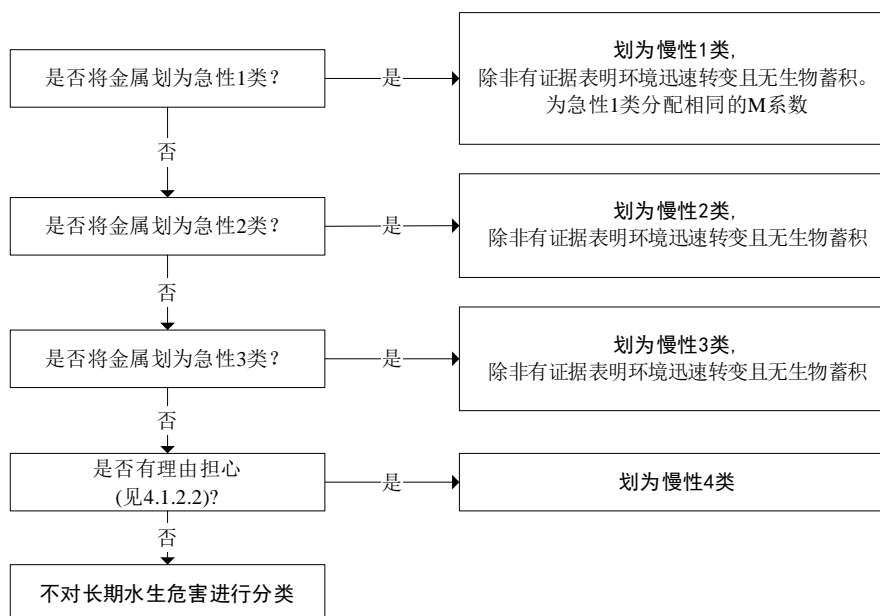
A9.7.5.2.2.2.1 如果没有适当的慢性毒性数据和/或转化/溶解数据，但该金属被归类为短期(急性)水生危害，则将该金属作以下分类(除非有证据表明环境迅速转变且无生物蓄积)：

- 如果该金属的短期(急性)水生危害被划为急性 1 类，则划为慢性 1 类。指定与急性 1 类相同的 M 系数。
- 如果该金属的短期(急性)水生危害被划为急性 2 类，则将金属划为慢性 2 类。
- 如果该金属的短期(急性)水生危害被划为急性 3 类，则将金属划为慢性 3 类。

A9.7.5.2.2.2.2 由于缺少转化/溶解数据而缺乏短期水生危害分类，并且没有足够有效的明确数据表明金属离子不会发生转化，因此，当这些可溶形式的已知可分类毒性被认为足以引起充分担忧时，应采用安全网分类(慢性 4)。例如，当急性 ERV_{离子}等于或低于 100 mg/l 时，和/或如果慢性 ERV_{离子}等于或低于 1 mg/l 时，就是这种情况。在这些情况下，可考虑根据转化/溶解试验方案进行检测。

A9.7.5.2.2.3 如果某种金属未被归类为短期水生危害，并且没有令人担忧的理由，则不该金属归类为长期水生危害。

图 A9.7.3：在缺乏适当的慢性毒性参考数据和/或 28 天转化/溶解数据的情况下确定金属长期水生危害的分类办法



”

A9.7.5.3 至 A9.7.5.3.3.3 改为以下内容：

“A9.7.5.3 金属化合物的分类办法

如果以溶解金属离子浓度表示的水溶解度(例如通过根据转化/溶解试验方案进行的甄别试验测量得出或根据溶度积等进行估算)大于或等于急性 ERV_{离子}，则认为金属化合物易溶。根据分类标准，如果没有此类数据，即没有足够有效的明确数据表明不会转化为金属离子，金属化合物也将被视为易溶。由于溶解度测量条件可能与急性毒性测量条件有显著差别，因此对于溶解度接近急性 ERV 的化合物，应谨慎对待。在这种情况下，最好优先选用甄别试验的结果。如果以溶解金属离子浓度表示的水溶解度(例如通过甄别试验测量得出或根据溶度积等进行估算)小于急性 ERV_{离子}，则认为金属化合物难溶。

A9.7.5.3.1 金属化合物的短期(急性)水生危害

A9.7.5.3.1.1 根据急性 ERV_{化合物}对易溶金属化合物进行分类。对易溶金属化合物进行如下分类：

- (a) 如果急性 ERV_{化合物}等于或小于 1 mg/l，则划为急性 1 类。根据表 A9.7.1 指定急性 M 系数；
- (b) 如果急性 ERV_{化合物}大于 1 mg/l 但小于或等于 10 mg/l，则划为急性 2 类；

- (c) 如果急性 ERV_{化合物} 大于 10 mg/l 但小于或等于 100 mg/l, 则划为急性 3 类。

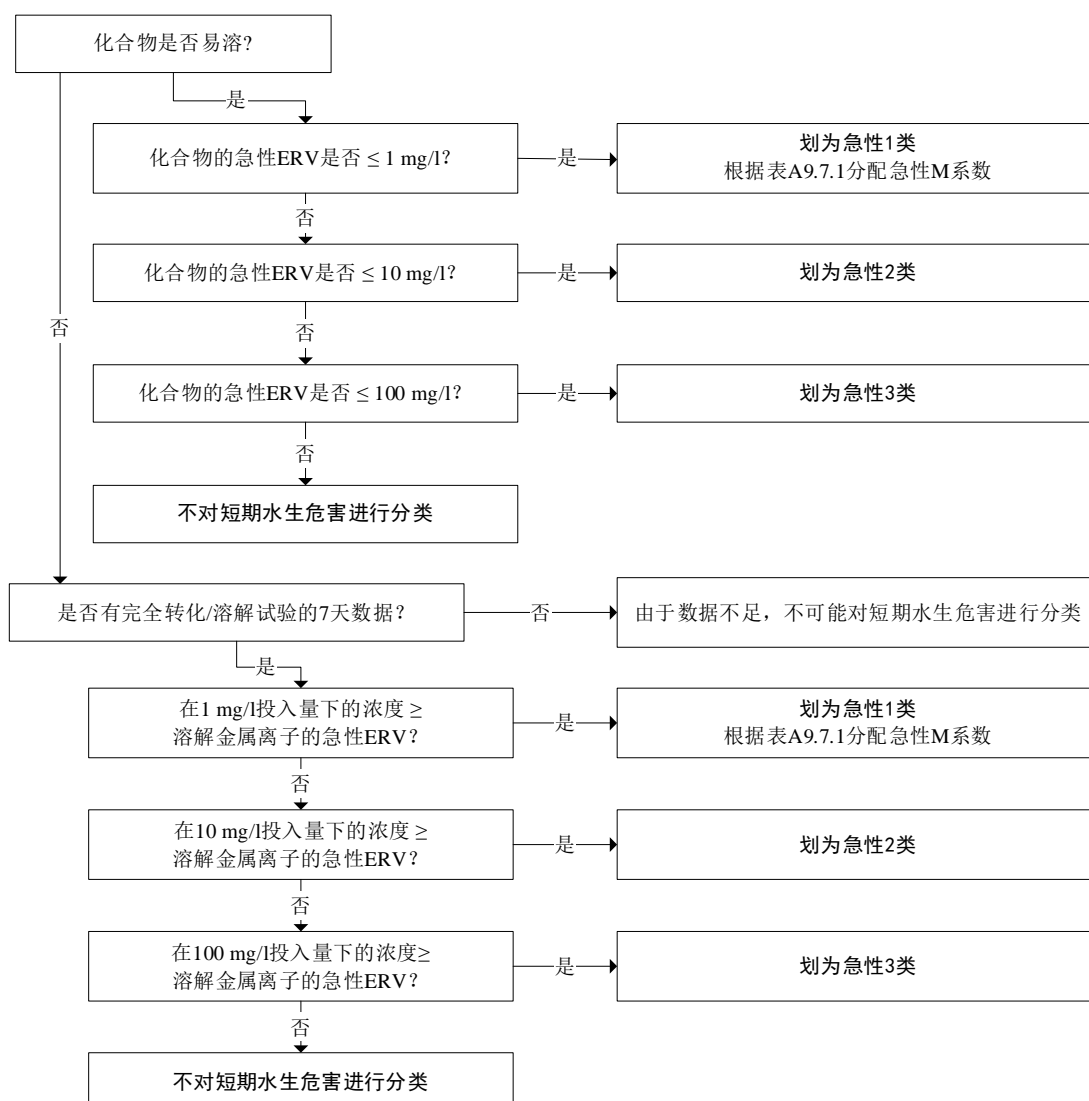
如果急性 ERV_{化合物} 大于 100 mg/l, 则不将易溶金属化合物归类为短期水生危害。

A9.7.5.3.1.2 根据溶解金属离子的急性 ERV 和 7 天转化/溶解试验数据对难溶金属化合物进行分类。对难溶金属化合物进行如下分类:

- (a) 如果在低投入量下的溶解金属离子浓度等于或大于急性 ERV_{离子}, 则划为急性 1 类, 并根据表 A9.7.1 指定急性 M 系数;
- (b) 如果在中等投入量下溶解金属离子浓度大于或等于急性 ERV_{离子}, 则划为急性 2 类;
- (c) 如果在高投入量下溶解金属离子浓度大于或等于急性 ERV_{离子}, 则划为急性 3 类。

如果在所有投入量情况下溶解金属离子浓度低于溶解金属离子的急性 ERV, 则不将难溶性金属化合物归类为短期(急性)水生危害。

图 A9.7.4: 确定金属化合物短期(急性)水生危害的分类办法



A9.7.5.3.2 金属化合物的长期(慢性)水生危害

本节说明了确定金属化合物的长期(慢性)水生危害的方案, 并在图 A9.7.5 中进行了总结。如果有慢性毒性数据, 可以使用这些数据对金属化合物的长期水生危害进行分类, 如果没有适当的慢性毒性数据, 可以使用替代方法进行分类。

A9.7.5.3.2.1 基于现有慢性毒性数据的方法

A9.7.5.3.2.1.1 当慢性 $ERV_{\text{化合物}}$ 大于 1 mg/l 时, 无需在长期危害分类方案中进一步考虑金属化合物。

A9.7.5.3.2.1.2 根据慢性 $ERV_{\text{化合物}}$ 对易溶金属化合物进行分类。如果没有证据显示环境迅速转变, 则将易溶金属化合物进行如下分类:

- (a) 如果慢性 $ERV_{\text{化合物}}$ 等于或小于 0.1 mg/l (如果有证据表明环境迅速转化, 则为 0.01 mg/l), 则划为慢性 1 类。根据表 A9.7.1 指定慢性 M 系数:

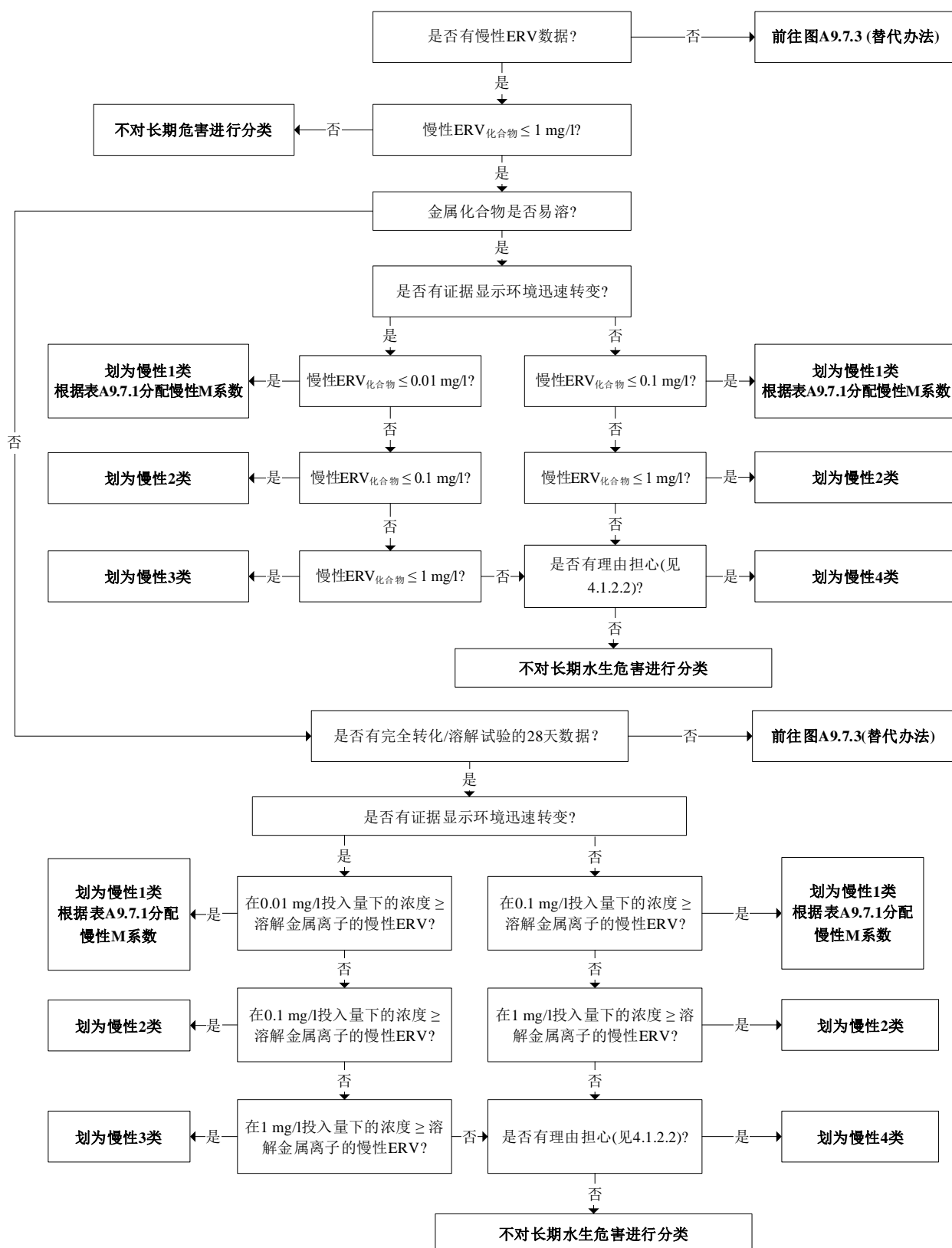
- (b) 如果慢性 ERV_{化合物} 等于或小于 1 mg/l (如果有证据表明环境迅速转化, 则为 0.1 mg/l), 则划为慢性 2 类;
- (c) 如果慢性 ERV_{化合物} 等于或小于 1 mg/l 并且有证据表明环境迅速转化, 则划为慢性 3 类;
- (d) 如果现有数据不允许根据正式标准进行分类, 但仍有一些令人担忧的理由, 则划为慢性 4 类(见 4.1.2.2)。

A9.7.5.3.2.1.3 难溶金属化合物: 必须考虑关于金属化合物产生这些离子的速率和程度的可用数据。应使用转化/溶解试验方案 28 天试验期生成此类速率和程度数据, 以确保其有效且可用。如果无法获得此类 28 天转化/溶解数据, 则应使用替代方法(见 A9.7.5.3.2.2)。如果有可用的 28 天转化/溶解数据, 则对难溶金属化合物进行如下分类:

- (a) 如果在 0.1mg/l(如果有证据表明环境迅速转变, 则为 0.01 mg/l) 的投入量下获得的溶解金属离子浓度大于或等于溶解金属离子的慢性 ERV, 则划为慢性 1 类。根据表 A9.7.1 指定慢性 M 系数;
- (b) 如果在 1 mg/l(如果有证据表明环境迅速转变, 则为 0.1 mg/l) 的投入量下获得的溶解金属离子浓度大于或等于溶解金属离子的慢性 ERV, 则划为慢性 2 类;
- (c) 如果在 1 mg/l 的投入量下获得的溶解金属离子浓度大于或等于慢性 ERV, 并且有证据表明环境迅速转变, 则划为慢性 3 类;
- (d) 如果现有数据不允许根据正式标准进行分类, 但仍有一些令人担忧的理由, 则划为慢性 4 类(见 4.1.2.2)。

如果在 1 mg/l 的投入量下进行 28 天转化/溶解试验中获得的溶解金属离子浓度小于溶解金属离子的慢性 ERV, 则不将难溶金属化合物归类为长期(慢性)水生危害。

图 A9.7.5: 基于慢性数据确定金属化合物长期水生危害的分类办法



A9.7.5.3.3.2 替代方法

如果没有适当的慢性毒性数据和/或转化/溶解数据，但该金属化合物被归类为短期(急性)水生危害，则根据替代方法对金属化合物进行分类。金属化合物分类的替代方法与金属分类的替代方法相同(见 A9.7.5.2.2.2)。”

A9.7.5.4.3 在 A9.7.5.4.3 中的当前表格之后增加以下段落：

“块状物通常以直径为 1 毫米的颗粒进行测试。或者，对具有不同表面积的材料进行转化/溶解试验，可能会产生高度可靠的溶解动力学方程，从而可以为急性和长期危害评估确定适当投入量的临界粒径。”

A9.7.5.4.4 改为：

“A9.7.5.4.4 对于某些金属形态，有可能利用转化/溶解试验方案(经合组织 2001)，得到规定时间间隔后金属离子浓度与所试验形态的表面积投入量之间的相关性，可以用一个函数表示。应根据转化/溶解试验方案中规定的相关 pH 值范围建立此类相关性。在这种情况下，可使用临界表面积方法来估计不同粒度金属的溶解金属离子浓度水平(Skeaff 等人，2000 年)(见附录六第 5 部分“金属和金属化合物”的参考文献)。根据这种相关性以及与相应 pH 值下适当毒性数据的联系，可以确定向介质中释放 L(E)C₅₀ 的物质的临界表面积，然后将该临界表面积转化为临界粒径(见示例)。这种用于急性和长期危害评估的适当投入量下的临界粒径可用于：

- (a) 根据市场上最细的代表性粉末确定粉末的分类类别；
- (b) 通过应用 1 mm(默认)直径来确定块状金属的准确分类。

A9.7.5.4.4.1 在临界表面积方法中，设立了一个方程来预测金属离子释放量(基于先前已测定的不同金属投入量的金属离子释放量)，其与测量的表面积和相应经计算的等效粒径相关。临界表面积方法的依据是金属离子释放量取决于物质的表面积，一旦确立了两者之间的关系，这种释放量是可预测的。临界表面积，作为介质的表面积投入量(mm²/l)，可为该介质提供选定的生态毒性参考值。SA 是指金属样品经测定的比表面积(m²/g)。实测临界比表面积(SA_{crit})(m²/g)是相应低投入量、中等投入量和高投入量的实测比表面积，与金属和金属化合物分类方案中相应的急性和长期水生毒性分类类别有关。对于给定物质、水介质、pH 值和保留时间，该关系的典型方程为：

$$\log(C_{Me(aq)}) = a + b \log(A_{meas})$$

C_{Me(aq)} = 在特定条件下(如 pH 值、特定介质等)，特定试验时间长度(如短期危险评估为 168 小时)的金属离子总溶解浓度(mg/l)，通过不同表面积投入量的转化/溶解试验确定

a, b = 回归系数

A_{meas} = 初始表面积投入量(mm^2/l), 计算如下:

$$A_{\text{meas}} = SA \times \text{substance mass loading} \times 10^6$$

式中:

SA = 用 Brunauer-Emmet Teller (BET)氮吸附-脱附技术测量的比表面积(m^2/g)。

物质质量投入量单位为 g/l 。”

图 A9.7.1 删除

A9.7.5.5 插入新的第 A9.7.5.5 段, 内容如下:

“A9.7.5.5 设置金属和无机金属化合物的 M 系数

A9.7.5.5.1 对于“危害水生环境”的危险类别, 如果采用正常临界值或浓度限值可能导致混合物“类别下降”, 所以采用 M 系数的概念。M 系数用于求和法, 对含有被归类为生态毒性很大的物质的混合物进行分类。确立了 M 系数的概念, 以便在对混合物进行分类时增加毒性极强的物质的权重。这确保了在混合物分类的推导过程中不会丢失这些物质的毒性程度。M 系数仅适用于被划为危害水生环境的物质(急性 1 类和慢性 1 类)的浓度, 并用于通过求和法得出含有该物质的混合物的分类。然而, M 系数是物质特有的, 因此在对物质进行分类时, 必须确定 M 系数。必须要注意, 应该分别导出急性和慢性 M 系数, 这两种系数不一定相同, 取决于确定系数的方式(例如基于单独的急性和慢性 ERV 值)。

A9.7.5.5.2 对于易溶金属化合物, 采用与有机物质相同的 M 系数(见表 A9.7.1)。

A9.7.5.5.3 对于难溶金属化合物和金属, M 系数是基于溶解金属离子浓度(从用于确立急性 1 类或慢性 1 类分类的投入量分别经过 7 天和 28 天后的转化/溶解试验获得)和溶解金属离子 ERV 的比率。如果该比率低于 10, 则 M 系数为 1; 如果比率 ≥ 10 且 < 100 , 则 M 系数为 10; 如果该比率 ≥ 100 且 < 1000 , 则 M 系数为 100……(以 10 倍数继续)。

表 A9.7.1: 易溶金属化合物的 M 系数

急性 ERV _{化合物} (mg/l)	急性倍增系数(M)
$0.1 < \text{急性 ERV} \leq 1$	1
$0.01 < \text{急性 ERV} \leq 0.1$	10
$0.001 < \text{急性 ERV} \leq 0.01$	100
$0.0001 < \text{急性 ERV} \leq 0.001$	1000
以 10 倍数继续	

慢性 ERV 化合物 (mg/l)	慢性倍增系数(M)	
	环境没有迅速转变	环境迅速转变
0.01 < 慢性 ERV ≤ 0.1	1	-
0.001 < 慢性 ERV ≤ 0.01	10	1
0.0001 < 慢性 ERV ≤ 0.001	100	10
0.00001 < 慢性 ERV ≤ 0.0001	1000	100
以 10 倍数继续		

”

附件 9, 附录六

在第 5 节“金属和金属化合物”下插入以下参考文献：

“Garman, E.R., Meyer, J.S., Bergeron, C.M., Blewett, T.A., Clements, W.H., Elias, M.C., Farley, K.J., Gissi, F. and Ryan, A.C. (2020), Validation of Bioavailability-Based Toxicity Models for Metals. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 39: 101-117.

OECD (2015). Guidance on selecting a strategy for assessing the ecological risk of organometallic and organic metal salt substances based on their environmental fate. OECD Series on Testing and Assessment nr. 212. OECD, Paris, France.

Tipping, E., Lofts, S., and Sonke, J.E. (2011). Humic Ion-Binding Model VII: a revised parameterisation of cation-binding by humic substances. *Environmental Chemistry* 8 225—235.”

附件 10

A10.1 删除第三句中的“(SSIMs)”。

将该段最后两句改为：“本试验指导所依据的几种金属和金属化合物的试验工作已经开展并提出了报告(参考文献 5 至 15, 本附件)。该试验指导随后也作为指导文件由经合组织出版(参考文献 16)。”

A10.1.2 将最后一句中的“溶解/转化”改为“转化/溶解”。

A10.1.4 插入以下新段落：

“A10.1.4 本试验指导不适用于有机金属化合物。”

A10.2.2.1 将最后一句末尾改为：“是识别……很难区分的化合物，并验证溶解的 pH 依赖性，以便为完全转化/溶解试验做准备(见 A9.7.2.3)。”

A10.2.3.1 将本段末尾改为：“而长期转化/溶解试验的终点指标，是在为期 28 天的转化/溶解试验期间得到的，使用的投入量为 1 mg/l、0.1 mg/l 或 0.01 mg/l，具体取决于转化率。”

A10.2.3.2 将最后一句改为：

“在进行 28 天完全试验时，如果技术上可行，建议将 pH 值控制在 5.5 至 8.5 之间，以便将可能对酸性湖产生的长期影响考虑进去。”

A10.2.3.3 在第一句中，中文本无改动。

在现有段落末尾增加一句：“试验材料应没有因储存而产生氧化/腐蚀层，因为氧化/腐蚀层可能会影响转化率。建议对样品进行适当的预处理。”

- A10.4 (f) 将句末修改为“或类似方法测量，以及粒径分布；”。
- A10.5 在(d)分段中，删除“径向叶轮”。
- 在(e)分段中，将“或固液分离离心机(A.10.5.1.7)，arodisc 过滤器”改为“或固液分离离心机(A.10.5.1.10)，过滤器”。
- 在(k)分段中，将“耦合轴向等离子光谱仪”改为“耦合等离子体质谱仪”，并将末尾修改如下：“最低检测量(LOQ)最好比慢性生态毒性最低参考值或急性生态毒性最低参考值(如果仅进行 7 天试验)低五倍；”。
- A10.5.1.2 第一句括号内的内容改为：“(例如氯化氢或王水)”
- 插入新的第二句：“对于可以从玻璃中释放出来的金属，需要特别注意玻璃器皿的类型。”
- 在第三句中，在“1 升或 2 升反应罐”之前插入“例如”
- 脚注 2 将“溶解/转化试验方案”改为“转化/溶解试验方案”。
- A10.5.1.4 改为：
- “A10.5.1.4 在加入物质之前，有机碳在介质中的总浓度不得超过 2.0 mg/l。”
- A10.5.1.5 在第一句中，将“金属化合物的溶解或转化”改为“金属或金属化合物的溶解或转化”。
- A10.5.1.7 在表 A10.1 下方插入新注 3：
- “注 3： 考虑到 CO₂ 气体鼓泡不能保证不同测试容器之间的均匀分布，建议通过顶空进行平衡。”
- A10.5.1.9 改为：
- “A10.5.1.9 在完全转化/溶解试验过程中，所采用的搅拌方法，应足以保持水介质不断流过试验物质，同时保持试验物质表面和在试验过程中形成的任何固体反应产物覆盖层的完整性。对于 1 升水介质，可通过一个 1.0-3.0 升长颈瓶来搅拌，上面塞有橡皮塞，装在一个轨道式振荡器或试验室振荡器上，以 100 转/分的转速震荡搅拌。也可以使用其他温和搅拌方法，前提是它们能够满足表面完整性和溶液均匀性标准。”。
- A10.5.1.10 将第一句末尾改为：“……这又取决于粒径分布、颗粒形状和颗粒密度。”
- 将最后两句(“所以，利用样品过滤方法……使悬浮物沉淀大约 5 分钟”)改为：

“在颗粒较细的情况下，可以考虑使用替代技术。如果担心颗粒会保持在悬浮状态，那么在进行任何测试之前，应检查过滤效率。可以考虑提高过滤效率的选项包括离心然后过滤，或等待约 5 分钟让悬浮液沉淀后再采集溶液样本。”。

A10.5.2.1 将第一段改为：

“经过验证的合适的总溶解金属物质分析方法对试验研究必不可少。分析检测极限值最好应比相应的慢性生态毒性参考值或急性生态毒性参考值(如果进行 7 天试验)低 5 倍。”

A10.5.2.3.1 删除“(比如 37 至 44 μm)”，并在该段末尾增加一句：“这种差异在较低投入量下可能更大。”

A10.5.2.3.3 中文版无改动。

A10.5.2.3.5 最后一句改为：“要求检查粉末样品的比表面积。”

A10.5.3.1 将标题改为：“甄别转化/溶解试验——微溶金属化合物”。

A10.5.3.1.1 在最后一句话的括号内，将“在加入固体之前”改为“在加入试验材料之前”。

A10.5.3.1.2 将第一句末尾改为：“并进行快速而剧烈的搅拌(例如，如果可行的话，在轨道式震动器上以 200 转/分的转速运行)。”

A10.5.3.2 将标题改为：“完全转化/溶解试验——金属和金属化合物”。

A10.5.3.2.2 改为：

“对于 7 天试验，将试验物质分别以 1、10 和 100 mg/l 的投入量加入到装有水介质的试验容器内(试验容器数量取决于按照 A10.5.2.3 小节确定的可再现性)。然后将试验容器封闭(但如果需要，可以用空气平衡)并按照 A10.5.1.9 所述方法进行搅拌。如需进行 28 天试验，则根据转化率，投入量可以是 0.01 mg/l、0.1 mg/l 或 1 mg/l。投入量为 1 mg/l 的试验可延长到 28 天，条件是对于 7 天和 28 天的试验选择相同的 pH 值。7 天试验仅在 pH 值范围为 6 至 8.5 的条件下进行，对于 28 天试验，如果技术上可行，建议在 5.5 和 6 至 8.5 的更宽 pH 值范围内进行。要求同时进行一项不加试验物质(即需要空白试验溶液)的对照试验。在规定的时间内(例如，对于短期试验为 2 小时、6 小时、1 天、4 天和 7 天，对于长期试验为 14 天、21 天和 28 天)，测量每个试验容器内的温度、pH 值和溶解 O₂ 浓度，并用注射器从每个试验容器内至少采集两个试样(例如 10-15 ml)。按上文 A10.5.1.10 所述方法，将固体和溶解组分分离……”[其余案文不作改动]。

在最后一句末尾，中文版无改动。

A10.6.2.1 在本节末尾插入以下新段落：

“释放速率是相对于试验物质的表面积来表示的(例如 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$)，以便比较不同表面投入量或粒径大小的释放速率。”

A10.6.2.2 改为:

“A10.6.2.2 长期试验

将 28 天试验中从投入量为 1 mg/l 的溶液测得的溶解金属浓度值，按时间坐标绘成曲线，如果可能，按 A10.6.2.1 所属方法，确定转化/溶解动力。”。

附件 10，附录

插入以下新的参考文献：

12. Skeaff, J.M., Hardy, D.J. and King, P. (2008), A new approach to the hazard classification of alloys based on transformation/dissolution. *Integr Environ Assess Manag*, 4: 75-93. https://doi.org/10.1897/IEAM_2007-050.1
13. Skeaff, J., Adams, W.J., Rodriguez, P., Brouwers, T. and Waeterschoot, H. (2011), Advances in metals classification under the United Nations globally harmonized system of classification and labeling. *Integr Environ Assess Manag*, 7: 559-576. <https://doi.org/10.1002/ieam.194>
14. Skeaff, J.M. and Beaudoin, R. (2015), Transformation/dissolution characteristics of a nickel matte and nickel concentrates for acute and chronic hazard classification. *Integr Environ Assess Manag*, 11: 130-142. <https://doi.org/10.1002/ieam.1573>
15. Huntsman-Mapila, P., Skeaff, J.M., Pawlak, M. and Beaudoin, R. (2016), Addressing aquatic hazard classification for metals, metal compounds and alloys in marine systems, *Marine Pollution Bulletin* 109:550-557. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.03.055>
16. OECD Environment Health and Safety Publications; Series on Testing and Assessment n° 29. Guidance document on Transformation Dissolution of Metals and Metal Compounds in Aqueous media, July 2001.