# 3.9.1.1和3.9.1.6段中标准的应用，表明一种物质可同时分类为非致死性的特异性靶器官毒性（重复接触）危险类别（非致死效应）和致命性的急性毒性危险类别（致死效应）

**示例2**

**物质信息**

**数据**

*动物急性毒性数据：*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **接触途径** | **物种** | **LD50/LC50值** | **观察结果** |
| 经口 | 大鼠 | 两项有关研究：LD50：160mg/kg、273mg/kg（OECD 401） | 肺部（出血）和胃部影响 |
| 经皮 | 大鼠 | 404mg/kg | 无结果报告 |
| 吸入(粉尘/烟雾) | 大鼠 | 两项有关研究：LC50：0.115mg/L、0.139mg/L（4h） | 无结果报告 |

*特异性靶器官毒性（重复接触）：*

（a）研究1：接触途径-经口

90天试验（OECD TG 408等效研究）

SD大鼠30只（雌雄各半）；给药剂量：0、1.9、6、17.5mg/kgbw/day

|  |  |
| --- | --- |
| **给药剂量****(mg/kg bw/day)** | **观察结果** |
| 17.5 | * 死亡（28只动物在第18至34天之间死亡或被处死，其余动物在第36天之前死亡），其他严重的中毒症状包括：
* 颤抖、抽搐、具有攻击性/过度敏感/处理困难，
* 虚弱、消瘦、脱水，
* 身体冰冷，
* 侧卧，群体活力水平下降（decreased home-age activity levels）。
* 体重减轻，
* 饮食、饮水减少，
* 血液生化变化，
* 行为受影响，
* 病理性神经损伤（轻度心室扩张和中度神经元坏死），
* 在中期（第4周）被处死动物的评估中，雄性大鼠胸腺的绝对重量和相对重量均有减少，
* 几只胸腺和/或脾脏较小的动物未给药。
 |
| 6 | * 一只动物死亡，其他异常症状包括：
* 颤抖，过度敏感（处理困难），
* 动物因脱水死亡，
* 一只动物出现短暂性脱水症状，
* 另一只动物出现过敏、抽搐和活动减少。
* 雄性动物体重减轻，
* 饮食、饮水减少，
* 雌性动物活动减少，
* 出现病理性神经损伤，
* 对处死动物进行解剖，胸腺和/或脾脏的绝对重量和相对重量均有减少，
* 最终评估表明，这可能与胸腺淋巴萎缩的治疗有关。
 |
| 1.9 | * 无死亡，
* 可以观察到的症状包括:
* 雄性动物饮食减少、雌性动物饮食、饮水减少
* 病理性神经损伤(大脑和脊髓组织轻度至中度空泡化)
* NOAEL＜1.9 mg/kg bw
 |

（b）研究 2：口服接触途径

90天试验（OECD TG 408）

维斯达鼠16只（雌雄各半）；给药剂量：0、0.07、0.4、1.0、17mg/kg bw/d

|  |  |
| --- | --- |
| **给药剂量****(mg/kg bw)** | **观察结果** |
| 17 | * 第一个月有3只动物死亡，其余大部分动物表现出颤抖、抽搐和活动量增加等严重的神经系统和神经行为症状。该组剩余动物被处死。
* 雄性动物的平均体重明显降低，
* 经显微镜观察，在大脑、肾脏和胸腺中发生病变。
* 雌性动物的胸腺皮质髓质出血发生率增加，且大多数雌性动物的胸腺皮质淋巴细胞耗竭。
* 动物脾脏棕色色素沉积减少。
* 雌性动物小脑神经元死亡的情况更为明显，主要病变区域包括海马区、梨状体、内嗅和外嗅皮质、杏仁核、嗅核和顶盖。此外，动物脊髓中肿胀的轴突略有增加。
 |
| 1.0 | * 没有明显症状.
* 显微镜观察下与对照组没有差别。
* NOAEL：1.0 mg/kg bw
 |
| 0.4 | * 没有明显症状
 |
| 0.07 | * 没有明显症状
 |

**答：**

急性经口毒性 类别3

急性经皮毒性 类别3

急性吸入毒性 类别2

特定目标器官毒性-重复接触 类别1（神经系统、胸腺）

**逻辑依据**

（a）急性经口毒性

根据GHS标准表3.1.1分类，选用标准第3.1.2.3段中首选试验物种（大鼠）。研究表明，2只大鼠的急性经口毒性LD50在160~273mg/kg之间，均在标准类别3范围内（50<ATE≤300）。因此急性经口毒性被分类为类别3。

（b）急性经皮毒性

根据GHS标准表3.1.1分类，选用标准第3.1.2.3段中首选试验物种（大鼠或兔子）。研究表明，1只大鼠的急性经皮毒性LD50为404mg/kg，在标准类别3范围内（200<ATE≤1000）。因此急性经皮毒性被分类为类别3。

（c）急性吸入毒性

根据GHS标准表3.1.1分类，选用标准第3.1.2.3段中首选试验物种（大鼠）。研究表明，经过4小时吸入（粉尘/烟雾），2只大鼠的急性吸入毒性LC50分别为0.115mg/kg、0.139mg/kg，在标准类别2范围内（0.05<ATE≤0.5）。因此急性吸入毒性被分类为类别2。

（d）特异性靶器官毒性（重复接触）：

口服接触途径

两项90天经口毒性的研究表明，主要靶器官为神经系统。在研究1中的6 mg/kg bw/d剂量下及研究2中的17 mg/kg bw/d剂量下，动物均出现死亡和严重神经症状。在研究1中，给药剂量从1.9 mg/kg bw/d开始可以观察到病理性神经损伤，表现为大脑和脊髓组织中度空泡化。当剂量提高至17.5 mg/kg bw/d时，病理性神经损伤表现为轻度心室扩张和中度神经元坏死。

在研究1中的6 mg/kg bw/d剂量下，胸腺的绝对重量和相对重量均有下降，有迹象表明可能与胸腺淋巴萎缩的治疗有关。在研究2中的17.5 mg/kg bw/d剂量下，雌性动物的胸腺皮质髓质出血发生率增加，且大多数雌性动物的胸腺皮质淋巴细胞耗竭。这两项研究表明靶器官为胸腺。

神经系统和胸腺效应的分类根据GHS标准表3.9.1和表3.9.2的指导值。对于类别1，指导值为≤10 mg/kg bw/d（90天，大鼠经口途径）。在两项90天大鼠经口的研究中，6 mg/kg bw/d剂量下，可以观察到胸腺和神经系统出现毒性效应，脾脏出现轻微效应。根据GHS标准，将中枢神经系统和胸腺作为靶器官，并将其分类为类别1。

(Reference document: ST/SG/AC.10/C.4/2020/14, example 4, as amended by informal document INF.32 (39th session))