**解释3.9.1.1和3.9.1.6以及3.8.1.1和3.8.1.6中关于同时划为特异性靶器官毒性（重复接触）、特异性靶器官毒性（一次接触）和急性毒性类别的标准的分类问题，无论是否具有致死性**

**物质信息**

**数据**

急性毒性动物数据

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 接触途径 | 物种 | LD50 /LC50 值 | 观察结果 |
| 口服 | 大鼠 | 研究1（OECD TG 401）：使用未稀释物质2000 mg/kg体重的死亡率为10% | ●神经毒性的临床症状 |
| 大鼠 | 研究2（急性神经毒性OECD TG 424）。以玉米油为载体，在100 mg/kg体重时的死亡率为20%，死亡原因是神经毒性 | ●100mg/kg体重：神经毒性的临床症状  ●在50 mg/kg体重的较低剂量水平下，对神经系统的影响较小，只有一些动物没有死亡 |
| 小鼠 | 研究3（微核观察研究）：以玉米油为载体，60 mg/kg体重时的死亡率为20% | ●60 mg/kg体重：震颤  ●较低剂量水平：无临床症状 |
| 吸入（粉尘/烟雾） | 大鼠 | OECD TG 402（接触烟雾4小时）：  0.5 mg/L：无死亡  1.0 mg/L：无死亡  2.0 mg/L：100%死亡率 | ●0.5 mg/L及以上：神经毒性的临床症状 |

重复剂量毒性动物数据

1. 口服接触途径

在大鼠、小鼠和狗身上进行了几项饮食研究，接触时间从28天到2年不等。在特异性靶器官毒性-重复接触类别2的分类指导值范围内的剂量水平，主要发现大鼠（28天研究，285/273 mg/kg体重/天）和狗（90天研究，100 mg/kg体重/天）发生震颤。然而，尽管无法获得关于影响开始时间的详细信息，但在26周研究的第一周，所有动物都观察到了这种影响，直到第4周，之后没有观察到任何影响。在接触后2至6小时的狗中观察到出现类似的模式。此外，详细检查后没有神经系统的组织病理学发现，也没有药物的神经毒理（FOB）实用性发现。

1. 吸入接触途径

28天吸入式OECD TG 412研究

20只Sprague Dawley大鼠（10只雄性/10只雌性）；烟雾浓度为0、0.01、0.05、0.1和0.2 mg/L，每天6小时

|  |  |
| --- | --- |
| 浓度（mg/L）（mg/L） | 结果 |
| 0.2 | ●与治疗相关的死亡率（7/10名男性，3/10名女性）。3名女性分别于第3、4和5天死亡。在整个研究过程中，男性死亡人数分别为第4天3人，第9天、第19天、第25天和第27天各1人。  ●在接触过程中或接触后立即观察到震颤（5/10男性，5/10女性）。 |
| 0.1 | ●没有与治疗相关的变化 |
| 0.05 | ●没有与治疗相关的变化 |
| 0.01 | ●没有与治疗相关的变化 |

**答**

急性经口毒性：类别3

急性经皮毒性：类别4

特异性靶器官毒性——一次接触：类别1

（目标器官：神经系统）

特异性靶器官毒性——重复接触：类别2

（目标器官：未指定）

**逻辑依据**

1. 急性经口毒性

可以通过应用GHS表3.1.1中的标准进行分类。使用玉米油的结果被考虑在内，因为玉米油是亲脂性物质的一个相关载体。研究使用第3.1.2.3段中提到的首选试验物种（即大鼠），其他试验物种（小鼠）并没有显示出不同的急性毒性。根据100 mg/kg体重时死亡率为20%，其大鼠口服LD50值在急性经口毒性类别3的估计值范围（50<ATE≤300）内（研究2）。可以合理的认为，口服致死的原因与吸入相似，其剂量-反应关系可遵循类似于急性吸入毒性的陡峭斜率，显示1 mg/L时无死亡，下一个较高剂量2 mg/L时死亡率为100%，因此急性经口毒性划为类别3。

1. 急性吸入毒性

可以通过应用GHS表3.1.1中的标准进行分类。研究使用第3.1.2.3段中提到的首选试验物种（即大鼠），大鼠吸入（烟雾）LC50值介于1.0和2.0 mg/L之间，其值在急性吸入毒性类别4的估计值范围（1.0<ATE≤5.0）内，因此急性吸入毒性划为类别4。

1. 特异性靶器官毒性——一次接触（口服途径）

根据GHS表3.8.2中的指导值，急性口服接触在100 mg/kg 体重的剂量水平下会导致神经毒性的临床症状，并将其划为类别1。然而，这些急性神经系统的影响通常是在一个剂量水平上观察到的，该剂量水平在一次接触后也会导致死亡，证明了急性毒性的分类。因此，对特定靶器官毒性——一次接触（口服途径）的分类是不合理的。

1. 特异性靶器官毒性——一次接触（吸入途径）

急性吸入接触在浓度为0.5 mg/L及以上时会诱发神经毒性的临床症状，根据GHS表3.8.1中的指导值，并将其划为类别1。在诱发神经毒性临床症状的0.5 mg/L浓度下没有观察到死亡，LC50值明显高于诱发神经毒性的0.5 mg/L。因此特定性靶器官毒性——单次接触划为类别1是合理的。

1. 特异性靶器官毒性——重复接触（口服途径）

根据GHS表3.9.1中的指导值，在剂量水平为100 mg/kg 体重的情况下，反复口服会导致神经毒性的临床症状，符合类别2标准。然而，在接触期间或接触后立即观察到这些急性神经系统影响。此外，在详细检查后没有神经系统的组织病理学发现，也没有FOB的有用发现。综上所述，这些信息表明了急性神经毒性效应与特异性靶器官毒性——一次接触有关，而非特异性靶器官毒性——重复接触。因此，对特异性靶器官毒性——重复接触（口服途径）进行分类不合适。

1. 特异性靶器官毒性——重复接触（吸入途径）

大鼠重复吸入后，在0.2 mg/L的浓度下会诱发神经中毒的临床症状，根据GHS表3.9.2中的指导值，对28天的接触剂量值进行修正后，应划入类别2。然而，在同一研究中，大鼠在0.2 mg/L浓度下死亡，没有观察到局部或全身组织病理学变化。该有效剂量也与特异性靶器官毒性——重复接触类别2分级相关（28天研究的范围为0.06-0.6 mg/L/6 h/d）。在急性接触后，诱发死亡的最低剂量是2 mg/L，而在0.5 mg/L时没有死亡报告。因此，反复接触后的死亡率要低得多。此外，死亡分布在整个研究中，被认为与急性致死效应不同。因此，将其划为特异性靶器官毒性——重复接触（吸入途径）类别2是合理的，不需要具体说明目标器官。

*(Reference document: ST/SG/AC.10/C.4/2020/14, example 5, as amended by informal document INF.32 (39th session)*