人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）

**ICH协调指导原则**

**ICH M7原则在化合物可接受摄入量计算中的应用**

**M7(R2)**

草稿版

于 年 月 日 背书

现处于征求求公众意见阶段

*在ICH进程的第2阶段，ICH大会按照国家或地区程序将相应ICH专家工作组同意的共识草案文本或指导原则提交给ICH区域的监管机构，以进行内部和外部征求意见。*

**M7(R2)**

**文件历史**

**当前第二阶段版本**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| M7(R2)  附录 | 在第二阶段中获得ICH大会成员批准，并发布以公开征求意见 | 日期 |

***法律声明：****本文受版权保护，除了ICH标志外，在始终承认ICH版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文件进行改编、修正或翻译，必须采取合理措施来清晰地标识、区分或以其他方式标记对文件进行的修改。必须避免任何对原始文件的改编、调整或翻译是由ICH认可或发起的印象。*

*本文件根据现有内容提供，不附带任何保证。ICH或本文件的作者在任何情况下均不对使用本文件产生的任何索赔、损失或其他责任负责。*

*上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，对第三方拥有版权的文件，必须获得版权所有人的复制许可。*

**ICH 协调指导原则**

**ICH M7原则在化合物可接受摄入量计算中的应用**

**M7(R2)**

**目录**

[缩略语表 5](#_Toc83659128)

[引言 9](#_Toc83659129)

[方法 10](#_Toc83659130)

[可接受的摄入量（AI）或每日允许暴露量（PDE） 20](#_Toc83659131)

[乙醛（CAS# 75-07-0） 23](#_Toc83659132)

[丙烯腈（CAS# 107-13-1） 37](#_Toc83659133)

[苯胺（CAS#62-53-3）和盐酸苯胺（CAS#142-04-1） 48](#_Toc83659134)

[氯化苄（α-氯甲苯，CAS# 100-44-7） 60](#_Toc83659135)

[二氯甲基醚（BCME，CAS# 542-88-1） 71](#_Toc83659136)

[对氯苯胺（CAS# 106-47-8）和盐酸对氯苯胺（CAS# 20265-96-7） 78](#_Toc83659137)

[4-硝基氯苯（对硝基氯苯，CAS# 100-00-5） 87](#_Toc83659138)

[对-甲酚定（2-甲氧基-5-甲基苯胺，CAS#120-71-8） 97](#_Toc83659139)

[1,2-二溴乙烷（CAS# 106-93-4） 104](#_Toc83659140)

[二甲基氨基甲酰氯（CAS# 79-44-7） 114](#_Toc83659141)

[硫酸二甲酯（CAS# 77-78-1） 121](#_Toc83659142)

[环氧氯丙烷（CAS# 106-89-8） 128](#_Toc83659143)

[乙基溴（CAS#74-96-4） 136](#_Toc83659144)

[乙基氯（氯乙烷，CAS# 75-00-3） 142](#_Toc83659145)

[甲醛（CAS# 50-00-0） 147](#_Toc83659146)

[环氧丙醇（CAS# 556-52-5） 164](#_Toc83659147)

[肼（CAS# 302-01-2） 170](#_Toc83659148)

[过氧化氢（CAS# 7722-84-1） 180](#_Toc83659149)

[甲基氯（氯甲烷，CAS# 74-87-3） 190](#_Toc83659150)

[苯乙烯（CAS# 100-42-5） 196](#_Toc83659151)

[醋酸乙烯酯（CAS# 108-05-4） 210](#_Toc83659152)

[注释一 223](#_Toc83659153)

[注释二 225](#_Toc83659154)

[注释三 229](#_Toc83659155)

[注释四 231](#_Toc83659156)

**缩略语表**

|  |  |
| --- | --- |
| AI | 可接受摄入量（Acceptable Intakes） |
| ATSDR | 美国有毒物质和疾病登记局（Agency for Toxic Substances& Disease Registry） |
| BC | 苄基氯/氯化苄（Benzyl Chloride） |
| BCME | 双氯甲醚（Bis(chloromethyl)ether） |
| BUA | 在有氧条件下水中可生物降解（Biodegradable in water Under Aerobic conditions） |
| CAC | 美国癌症评估委员会（Cancer Assessment Committee） |
| CCRIS | 化学致癌研究信息系统（Chemical Carcinogenesis Research Information System） |
| CHL | 中国仓鼠肺成纤维细胞系（Chinese Hamster Lung fibroblast cell line） |
| CICAD | 简明国际化学品评估文件（Concise International Chemical Assessment Document） |
| CIIT | 化学工业毒理学研究所（Chemical Industry Institute of Toxicology） |
| CNS | 中枢神经系统（Central Nervous System） |
| CPDB | 致癌性数据库（Carcinogenicity Potency Database） |
| CYP | 细胞色素P450（Cytochrome P-450） |
| DMCC | 二甲基氨基甲酰氯（Dimethylcarbamyl Chloride） |
| DMS | 硫酸二甲酯（Dimethyl Sulfate） |
| DNA | 脱氧核糖核酸（Deoxyribose Nucleic Acid） |
| EC | 欧盟委员会（European Commission） |
| ECHA | 欧盟化学品管理署（European Chemical Agency） |
| EFSA | 欧盟食品安全局（European Food Safety Authority） |
| EMA | 欧盟药品管理局（European Medicines Agency） |
| EPA | 环境保护署（Environmental Protection Agency） |
| EU | 欧盟（European Union） |
| FDA | 美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration） |
| GRAS | 公认安全级（Generally Recognized As Safe） |
| HSDB | 有害物质数据库（Hazardous Substance Database） |
| IARC | 国际癌症研究署（International Agency for Research on Cancer） |
| IPCS | 国际化学品安全规划小组（International Programme on Chemical Safety） |
| IRIS | 综合风险信息系统（Integrated Risk Information System） |
| JETOC | 日本化学工业生态毒理学信息中心（Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center） |
| JRC | 联合研究中心（Joint Research Centre） |
| LOAEL | 最低观察到的有害作用水平（Lowest-Observed Adverse Effect Level） |
| MTD | 最大耐受量（Maximum Tolerated Dose） |
| NA | 不适用（Not applicable） |
| NC | 未作计算；2002年WHO未提供的个体肿瘤类型发生率（Not calculated; individual tumour type incidences not provided in WHO, 2002） |
| NCI | 美国国家癌症研究所（National Cancer Institute） |
| NOAEL | 未观察到有害作用水平（No-Observed Adverse Effect Level） |
| NOEL | 未观察到作用水平（No-Observed Effect Level） |
| NSRL | 无显著风险水平（No Significant Risk Level） |
| NTP | 美国国家毒理计划（National Toxicology Program） |
| OECD | 经济合作与发展组织（Organisation for Economic Cooperation and Development） |
| PCE | 嗜多染红细胞（Polychromatic Erythrocytes） |
| PDE | 每日允许暴露量（Permissible Daily Exposure） |
| RfC | 参考浓度（Reference Concentration） |
| ROS | 活性氧自由基（Reactive Oxygen Species） |
| SCCP | 欧盟消费品科技委员会（Scientific Committee on Consumer Products） |
| SCCS | 欧盟消费者安全科学委员会（Scientific Committee on Consumer Safety） |
| SCE | 姐妹染色单体交换（Sister Chromatid Exchanges） |
| SIDS | 筛选信息数据集（Screening Information Dataset） |
| TBA | 荷瘤动物（Tumor Bearing Animal） |
| TD50 | 半数致癌剂量,以mg / kg体重/天为单位，指在考虑对照组动物发生该类型肿瘤的频率基础上得到的会导致半数动物在该物种的标准寿命内产生肿瘤的剂量（Chronic dose-rate in mg/kg body weight/day which would cause tumors in half of the animals at the end of a standard lifespan for the species taking into account the frequency of that tumor type in control animals） |
| TTC-based | 毒理学关注的阈值（Threshold of Toxicological Concern-based） |
| UDS | 非程序性的DNA合成（Unscheduled DNA Synthesis） |
| UNEP | 联合国环境规划署（United Nations Environmental Programme） |
| US EPA | 美国环境保护署（United States Environmental Protection Agency） |
| WHO | 世界卫生组织（World Health Organization） |

**引言**

ICH M7指导原则（第7.2.1节）讨论了具有阳性致癌性数据的致突变杂质的可接受摄入量（AIs）的推导，并指出：“*如果有足够的致癌性数据，则应采用该化合物的风险评估数据来推导其可接受摄入量，而非基于TTC（毒理学关注阈值）推导AIs。对于已知的致突变致癌物，化合物的可接受摄入量可以根据致癌强度和线性外推法来计算，这是一种常用的方法。或者，可以采用其他既定的风险评估方法，例如国际监管机构所采用的方法，要么计算可接受摄入量要么使用监管机构公布的已有数据。*”

在本附录中，对一系列药品生产过程中常见的具有致突变和致癌性的，或者对ICH M7[[1]](#footnote-1)中推导化合物特定的摄入量描述的原理有用的化学物质的AIs或日允许暴露量（PDE）进行了推导。这些化学物质包括了一些以使用推导可致突变的致癌物质AIs为主要方法的化合物，该方法是ICH M7中计算致癌性线性外推的一种常用方法，也就是TD50。由于一些致突变和致癌的化学物质（ICH M7归为第一类）可能并不是通过致突变的作用方式诱发肿瘤，因此附录中还包括了一些强调以替代原则去推导化合物特定摄入量（即PDE，参见下文）的其他化合物。还有一些化合物（如苯胺）也包括在内，尽管现有的数据表明它们不具有致突变性；但是长久以来认为它们是具有遗传毒性的致癌物。

ICH M7在7.2.2节中指出：“*人们逐渐认识到，存在某些作用机理，剂量反应关系不完全是线性的，或需要浓度达到一定阈值，这一现象在不以DNA（脱氧核糖核酸）为靶标的化合物和DNA反应性化合物中都存在。这些物质发挥效应可能会受到调节，例如，在与DNA接触前快速脱毒，或是诱导损伤的有效修复。在可获得相关数据的前提下，对这些化合物的监管方法可以根据未观察到的作用水平（NOEL）的识别和不确定性因素的使用（参见ICH Q3C(R5)...）来计算它们的每日允许暴露量（PDE）。*”

本附录中的例子说明了对某些归为1类的化学物质作用方式的评估，证明了使用ICH Q3C(R5)（参考文献1）中描述的使用不确定性因素来对PDE计算推导的合理性。这些化学物质包括可引起氧化应激的过氧化氢和诱发肿瘤产生的苯胺（继发于高铁血红蛋白血症后产生的含铁血黄素沉着）。

需要强调的是，本附录中提到的AI或PDE值是用来描述致癌性风险的。其他（例如出于质控要求方面的考虑）因素，也可能会影响最终产品的质量标准。例如，ICH M7指导原则（第7.2.2节）指出，在计算化合物特定风险评估的可接受摄入量时，上限为0.5%，或者，一个每日最大剂量100 mg的药物上限为500 µg。

**方法**

本附录中用于推导AI的一般方法包括文献综述，致癌性评估的选择[TD50，来源于致癌性数据库（CPDB）（参考文献2），或使用与CPDB相同方法从已发表的研究中计算得出]，及最终在具有足够的阈值作用方式证据的情况下计算出适当的AI或PDE（参见第3节）。文献综述重点是关注与普通人群暴露（即食物，水和空气）相关的致突变性/遗传毒性，以及致癌性数据。基于ICH M7中对DNA反应性致突变物的描述，标准细菌回复突变试验（Ames试验）结果成为确认化学物是否具有致突变性的主要标准。其他遗传毒性数据，特别是体内试验数据，在评估肿瘤诱导的可能作用方式时会予以考虑。任何国家或国际监管的可接受暴露量水平的值（例如EPA、FDA、EMA、ECHA、WHO）均在化合物特定的评估中进行了详细描述。除了评估观察到的可作为致癌前病变（例如，刺激/炎症或高铁血红蛋白血症）的变化之外，未对单次给药毒性、重复给药毒性、生殖毒性和神经毒性等研究信息进行深入评估。

1. **标准方法**
   1. ***线性作用方式和AI计算***

ICH M7的注释4指出：“*根据啮齿类动物致癌性数据如TD50值（能够引起50%肿瘤发生率的剂量，相当于1:2的致癌风险概率）可计算化合物特定的可接受摄入量。线性外推至十万分之一的概率（即使用可接受的终生风险水平）是通过简单地将TD50除以50000来实现的。这个过程类似于推导TTC的过程。*”

因此，对未建立“阈值机制”的1类杂质（已知致突变致癌物）来说，TD50值的线性外推适用于推导出AI。“阈值机制”是对导致非线性剂量-效应曲线作用方式的一种理解。多数情况下，致癌性数据可从CPDB获得；结论或是基于报告原作者对致癌性研究的观点（CPDB中的“作者观点”）或CPDB提供的统计分析结论。当所选择的化学物质的TD50得到CPDB认可后，该值可被用于计算AI；相关的致癌性数据不需重新分析，TD50值也不用重新计算。

如果在文献中有可靠的的数据，而CPDB中没有，则根据CPDB（参考文献3）中描述的方法计算TD50。采用ICH Q3C和ICH Q3D中假设的动物体重、呼吸量和摄水量值来计算剂量（参考文献1、4）。

* 1. ***研究的选择***

虽然CPDB明确规定了例如实验动物暴露期间寿命比例的标准，但是CPDB中所列研究的质量仍参差不齐。此附录是为某些质量水平较低的研究设立可用的额外标准。质量水平较低的研究符合以下一种或多种情况：

每性别每剂量的动物数量<50只；

<3个剂量水平；

缺少同期对照组；

间歇给药（<5天/周）；

短于终生给药。

通常会使用较为完善的研究来推导限度。但是在某些情况下，某些不满足以上所有标准的研究项目，而其他方面是完善的，这样的研究也被认为能够用来推导AI，例如每周只给药3天（如，苄基氯）已有研究显示更高剂量将无法耐受，即达到美国国家毒理计划（NTP）或ICH S1C(R2)（参考文献5）所定义的最大耐受剂量（MTD）。在计算效力时会将间歇或少于终生给药（例如苄基氯）列入考量；举例来说，在CPDB中所显示的剂量水平是已被调整用以反映估计的每日剂量水平，这样每周共给以3次的每日剂量乘以3/7以得出平均日剂量；如果动物接受治疗的时间少于24个月，则需进行相应的调整。考虑到由TD50线性外推出的可接受摄入量风险评估的高度保守性（仅增加了十万分之一的患癌风险），所以在无更完整数据的情况下，使用较不完善的数据有时是可以接受的。在这些情况下，化合物特定的评估中提供了支持建议方法的理由。

* 1. ***肿瘤和部位的选择***

对动物种类、性别特定器官部位的最低TD50是从最完善的实验研究中筛选获得的。当存在多个研究时，CPDB提供了一个计算得到的调和平均TD50值，但在本附录中，最低TD50被认为是一个更为保守的估计值。汇编为“全荷瘤动物”（TBA）的数据，没有考虑从CPDB中选择合适的TD50；在适当的情况下，会采用一个组织（例如肝脏）中的混合肿瘤类型（例如，腺瘤和癌），因为这提供了更灵敏的效能评估。

* 1. ***给药途径***

ICH M7在第7.5节中指出“*第7节所述的以上风险控制方法适用于所有的给药途径，通常不需要对可接受摄入量进行修正。对于特殊给药途径（如吸入给药），应根据具体情况进行逐案评估。*”

此附录中，当从多种给药途径的致癌性研究中获得可靠数据，并且肿瘤的发生部位似乎与给药途径无关时，选择具有最低值的给药途径TD50用于AI计算，且因此通常认为也适合所有给药途径。例外情况需要单独讨论；例如，对于强效的接触位点致癌物，可能需要特定给药途径的AI或PDE。其它毒性，如刺激性也可能限制某种途径的AI，但本附录类似于M7仅考虑致瘤性。如果肿瘤被认为是部位特异性的（例如吸入暴露导致呼吸道肿瘤，而在远端部位没有肿瘤形成）并且TD50低于其他途径，那么应针对该途径建立一个单独的AI（例如二甲氨基甲酰氯、肼）。

* 1. ***由TD50计算AI***

按如下方法由TD50计算AI值（参见ICH M7注释4举例）：

AI = TD50 / 50,000 × 50 kg

体重校准是假定任一性别的成年人体重为50 kg。这种相对较低的体重较60 kg或70 kg的标准计算体重提供了一个额外的安全系数。体重低于50 kg的成年患者，可考虑采用固有保守性（即，最敏感的器官部位的线性外推）来确定AI。

1. **关于AI计算的其他方法**
   1. ***人类肿瘤相关性***

ICH M7的注释4指出：“*作为使用啮齿类动物致癌性研究中最保守的TD50值的一种替代方法，无论其与人类的相关性如何，都可以对已有的致癌性数据进行深入的毒理学专家评估，以初步确定与人类风险评估相关性最高的结果（物种、器官等），作为推导线性外推参考点的依据。*”

推导AI时需考虑已有的致癌性数据与人类的相关性。在药物杂质浓度低且无毒情况下，认为啮齿动物可见的非线性剂量反应相关的毒性作用与人类不相关。例如，对氯苯胺，诱导肿瘤最敏感的部位是脾脏，但这些肿瘤的发生与含铁血黄素沉着有关，是一种非线性剂量反应的作用方式，因此认为与人不相关，因为低剂量不引起含铁血黄素沉着。对氯苯胺引起的肝脏肿瘤具有较高的TD50，可被用于线性外推以计算AI，因为对于肝肿瘤不能排除诱变作用方式的存在。第二种情况，认为肿瘤的发生与人不相关是因为该肿瘤与啮齿类动物特有的作用方式相关，例如甲基氯，与种属代谢差异有关。

* 1. ***已公布的法规限度***

ICH M7的注释4还指出：“*化合物特定的可接受摄入量也可以从世界卫生组织（WHO），国际化学品致癌风险评估安全规划小组（IPCS））等国际上认可的机构公布的推荐数据以及其他适当的10-5终生风险水平推导得出。一般来说，选用的规定限度应以最新且具有科学支持的数据和/或方法作为基础。*”

在本附录中，尽管描述了可用的法规限度（这里省略了职业健康限度，因为这些通常是区域性的，并且可能使用不同的风险级别），但是，为了化合物间的一致性，通常使用TD50的保守线性外推法作为推导AI的主要方法，是ICH M7中的常用方法。致癌风险评估方法的细微差别会导致不同的推荐限度（例如计算中体表面积的调整），但以线性外推法作为计算的基础时，差异通常很小。

1. **非线性（阈值）的作用方式以及PDE的计算**

ICH M7在7.2.2节中指出：“*人们逐渐认识到，存在某些作用机理，剂量反应关系不完全是线性的，或需要浓度达到一定阈值，这一现象在不以DNA（脱氧核糖核酸）为靶标的化合物和DNA反应性化合物中都存在。这些物质发挥效应可能会受到调节，例如，在与DNA接触前快速脱毒，或是诱导损伤的有效修复。在可获得相关数据的前提下，对这些化合物的监管方法可以根据未观察到的作用水平（NOEL）的识别和不确定性因素的使用（参见ICH Q3C(R5)...）来计算它们的每日允许暴露量（PDE）。*”

以与DNA反应的化合物甲磺酸乙酯为例（参考文献6、7），其阈值已通过体外和体内的致突变性建立。在阈值已确定的情况下，可以使用不确定因子计算PDE，代替线性外推。

基于与肿瘤诱导的非线性剂量反应的关联，这种阈值方法被认为适用于化合物特定的致癌性作用方式的评估（第2.1节），因其在低剂量下缺乏人类相关性：

引起高铁血红蛋白血症，含铁血黄素在脾脏等组织中沉积，以及继发的炎症和肿瘤的化学物质（如苯胺类化合物）；

支持信息包括致突变性不是作用方式的核心，（如致突变性的证据不足，例如苯胺）；和/或缺乏位点或物种观察到体内遗传毒性（如DNA加合物）和肿瘤诱导之间相关性。

引起与局部刺激/炎症相关肿瘤（如啮齿类动物前胃肿瘤）以及接触位点致癌物的化学物质，因其低浓度无刺激性可能被认为与人暴露无关，如制药过程中可能产生的杂质（如氯化苄）；

由于存在丰富的内源性保护机制（例如过氧化氢），所以通过氧化损伤发挥作用的化学物质在较低剂量下不会产生有害作用。

通过计算PDEs来确定具有阈值作用方式的致癌物的可接受暴露量。关于PDE的计算方法在ICHQ3C(R5)（参考文献1）和ICHQ3D（参考文献4）中有进一步的解释说明。

1. **基于环境中暴露的可接受限度，例如，在饮食中**

ICH M7在7.5节中提到“*当人类从其他来源接触更多的杂质时，如食物或内源性代谢物（例如甲醛），则更高的可接受摄入量可能是合理的。*”

举例来说，甲醛口服不产生致癌性，因此监管限度是基于非癌症终点的。加拿大卫生部（Health Canada）（参考文献8），世界卫生组织国际化学品安全规划小组（WHO IPCS）（参考文献9）以及美国环境保护署（EPA）（参考文献10）推荐口服限度为0.2 mg/kg/天，或50 kg的成年人10 mg/天。

**参考文献**

1. International Conference on Harmonisation (2011). Q3C(R5): Impurities: Guideline for Residual Solvents

2. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

3. Carcinogenicity Potency Database (CPDB): [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

4. International Conference on Harmonisation (2014). Q3D: Impurities: Guideline for Elemental Impurities

5. International Conference on Harmonisation (2008). S1C(R2): Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals

6. Müller L, Gocke E, Lave T, Pfister T. Ethyl methanesulfonate toxicity in Viracept-A comprehensive human risk assessment based on threshold data for genotoxicity. Toxicol Lett 2009;190:317-29.

7. Cao X, Mittelstaedt RA, Pearce MG, Allen BC, Soeteman-Hernández LG, Johnson GE, et al. Quantitative dose-response analysis of ethyl methanesulfonate genotoxicity in adult gpt-delta transgenic mice. Environ Mol Mutagen 2014;55:385-99.

8. Health Canada. 2001 Priority substances list assessment report: Formaldehyde. Ottawa. Ministry of Public Works and Government Services. February. [Online]. Available from: URL: http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/index\_e.html

9. World Health Organization (WHO). International Programme on Chemical Safety (IPCS). 2002. Concise International Chemical Assessment Document 40. Formaldehyde. [Online]. Available from: URL: http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad40.pdf

10. US Environmental Protection Agency.Integrated Risk Information System (IRIS). [Online]. 1990; Available from: URL: http://www.epa.gov/iris/

**可接受摄入量（AI）或每日允许暴露量（PDE）**

| **化合物** | **CAS#编号** | **化学结构** | **AI或PDE**  **（µg/天）** | **注释** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **TD**50**的线性外推法** | | | | |
| 丙烯腈 | 107-13-1 |  | 6 | TD50线性外推法 |
| 氯化苄 | 100-44-7 |  | 41 | TD50线性外推法 |
| 双（氯甲基）醚 | 542-88-1 |  | 0.004 | TD50线性外推法 |
| 1-氯-4-硝基苯 | 100-00-5 |  | 117 | TD50线性外推法 |
| 对甲苯胺 | 120-71-8 |  | 45 | TD50线性外推法 |
| 1,2-二溴乙烷 | 106-93-4 |  | 2 | TD50线性外推法 |
| 二甲基氨甲酰氯 | 79-44-7 |  | 0.6（吸入）\*  5（所有其他途径） | TD50线性外推法 |
| 环氧氯丙烷 | 106-89-8 |  | 3 | TD50线性外推法 |
| 乙基溴 | 74-96-4 |  | 32 | TD50线性外推法 |
| 乙基氯 | 75-00-3 |  | 1,810 | TD50线性外推法 |
| 缩水甘油 | 556-52-5 |  | 4 | TD50线性外推法 |
| 联氨 | 302-01-2 |  | 0.2（吸入）\*  39（所有其他途径） | TD50线性外推法 |
| 氯甲烷 | 74-87-3 |  | 1,361 | TD50线性外推法 |
| 苯乙烯 | 100-42-5 |  | 154 | TD50线性外推法 |
| **基于阈值的PDE** | | | | |
| 苯胺  盐酸苯胺 | 62-53-3 142-04-1 |  | 720 | 基于阈值作用模式的PDE（含铁血黄素沉着症）。 |
| **内源性和/或环境接触** | | | | |
| 乙醛 | 75-07-0 |  | 2,000（口服）\*  185（所有其他途径） | 口服PDE基于平均食物摄入量；所有其他基于吸入研究的TD50线性外推 |
| 甲醛 | 50-00-0 |  | 8,000或215 ppb，以较低者为准（吸入）\*  10,000所有其他途径） | 基于TD50线性外推法或局部刺激的吸入途径；所有其他基于平均食物摄入量的途径 |
| 双氧水 | 7722-84-1 |  | 68,000或 0.5%，以较低者为准 | 68 mg/天是估算内源性产量的1% |
| 醋酸乙烯酯 | 108-05-4 |  | 2,000（口服）\*  758（所有其他途径） | 口服PDE基于乙醛的平均食物摄入量；所有其他途径基于吸入研究的TD50线性外推。 |
| **其他情况** | | | | |
| 对氯苯胺  盐酸对氯苯胺 | 106-47-8 20265-96-7 |  | 34 | AI基于肝脏肿瘤的估计，不排除致突变的作用方式 |
| 硫酸二甲酯 | 77-78-1 |  | 1.5 | 有致癌性数据，但不足以得出AI。默认为TTC。 |

\*特定途径限制

**乙醛（CAS# 75-07-0）**

**人体接触的可能性**

乙醛在人体内由乙醇和碳水化合物的代谢以及消化道中的细菌形成。人类主要接触乙醛的途径是食物、酒精饮料、香烟烟雾，其次是环境排放物（参考文献1、2）。测定血液、呼吸和唾液中的内源性乙醛（endogenous acetaldehyde）较为困难，因为该技术容易受到人为因素和污染物的影响（参考文献3、4）。然而，根据血液中恒定的内源性总乙醛浓度2.2±1.1 μmol/L（参考文献3）和乙醛清除率0.95 L/min（参考文献5），计算出每天的内源性乙醛生成量为360 mg/天。平均高达48 mg/天的乙醛消耗量来自酒精饮料的摄入（参考文献6）。在具有ALDH II基因多态性的个体中，内源性乙醛浓度和与之相关的患癌风险明显较高（参考文献7）。据估计，来自食物（不含酒精饮料或添加乙醛作为调味剂）的外源性乙醛接触量平均约为2 mg/天，超过95%以上的德国人为8 mg/天（参考文献8），据JECFA估计，美国的食品添加剂消耗量为9.7 mg/天，欧洲为11 mg/天，但这一估计仅限于食用添加了乙醛调味料食品的消费者（参考文献9），日本食品安全委员会估计国内消耗量为9.6-19.2 mg/天（参考文献10）。乙醛被用于药物的合成。

**致突变性/遗传毒性**

化学评价研究所和其他机构曾对乙醛的遗传毒性进行过审查（参考文献1、5、11-18）。乙醛在综合细菌回复突变试验（Ames）反向突变试验中呈阴性，但在哺乳动物细胞中诱发了次黄嘌呤-鸟嘌呤-磷酸核糖基转移酶（*hprt*）基因位点突变增加，其中包括经测序证明的点突变（参考文献13）。在用乙醛处理的培养细胞中观察到了DNA-和DNA-蛋白加合物，并在健康志愿者的尿液和酗酒者的血细胞中测量到了DNA加合物。乙醛主要是会诱发较大范围的染色体效应。在体外诱导染色体畸变和微核的产生，在小鼠淋巴瘤L5178Y *tk*+/-试验中呈阳性。乙醛可诱导大鼠和小鼠骨髓中微核的增加。

**致癌性**

乙醛是IARC（国际癌症研究机构）2B级致癌物，“饮用酒精饮料摄入的乙醛”是IARC（国际癌症研究机构）1级致癌物，即“对人类致癌”。吸入接触后，乙醛在大鼠和仓鼠中均有致癌性（参考文献1）。

在人类中，乙醛是酒精的主要代谢物，饮酒量高或低与某些特定的癌症（如口腔癌、咽喉癌和乳腺癌）患病风险增加有关（参考文献19、20）。在吸烟者中相关患癌风险的增加，表明烟草-酒精具有协同作用，香烟烟雾中的乙醛可能也有参与（参考文献19）。此外，在饮用含有高浓度乙醛的酒精饮料的地理区域中，鳞状细胞癌和食道癌呈高发趋势（参考文献21）。此外，现有的流行病学数据表明，对于那些无法通过ALDH将乙醛解毒为醋酸盐的人，患酒精相关联的癌症的风险会增加。在中、重度饮酒者中ALDH2\*1/\*2基因的变异与酒精相关癌症的关联度尤为密切（参考文献1、5、19）。

在ALDH缺陷症低发的美国人口中，关于饮酒是否会增加头颈部和乳腺肿瘤的风险，Meta分析和大型队列研究（large cohort studies）的报告结论有冲突（参考文献22、23）。在研究重度饮酒者、吸烟者和有ALDH缺陷的中度饮酒者患与乙醛接触相关的头颈部癌风险增高的文献中，没有讨论上述接触是否会产生刺激病变或组织增生一类的病理变化。

在CPDB（致癌性数据库）中，仅提供针对啮齿动物的吸入致癌研究（参考文献24）。最有力的研究是Wistar大鼠(Ref. 25)整体吸入暴露在0、750、1500或3000/1000 ppm剂量下（由于毒性反应，11个月后降低剂量），每天6小时，每周5天，持续28个月。CPDB显示的剂量为：雄性大鼠0、70.8、142和147 mg/kg，雌性大鼠0、101、202和209 mg/kg。在高剂量组中，50%的雄性动物和42%的雌性动物在第67周时已经死亡，到第102周时高剂量组没有动物存活。研究结束时，观察到接触部位的肿瘤，即鼻鳞状细胞癌的发病率在雄性（1/49、1/52、10/53和15/49，分别对应于对照组、低剂量组、中剂量组和高剂量组）和在雌性（0/50、0/48、5/53和17/53）中有所增加。所有剂量下的鼻腔腺癌发病率也有增加，雄性的发病率为0/49、16/52、31/53和21/49，雌性为0/50、6/48、26/53和21/53。根据这些数据，针对细胞组织高度敏感的鼻腺癌患癌雄性大鼠，CPDB显示的TD50值计为185 mg/kg。

在SD大鼠中进行的一项通过饮水掺入法开展的口服致癌性研究（参考文献26）。在这项研究中，每组50只大鼠分别在饮用水中给予0、50、250、500、1500和2500 mg/L的乙醛，持续104周，直至最后一只动物在161周龄时死亡，实验终止。雄性大鼠的给药浓度分别为0、5、25、49、147和246 mg/kg/天，雌性大鼠的给药浓度为0、5、27、53、155和260 mg/kg/天。研究人员称，相对于对照组，至少有一组给药组大鼠，腺癌、淋巴瘤和白血病、乳腺肿瘤和颅骨肉瘤的发病率明显增加。而在被接触的器官（口腔和胃肠道或肝脏）中，恶性肿瘤没有增加。

这项研究表明，通过饮用水摄入乙醛可能致癌。但是，没有明确的剂量—反应关系，因此，许多评估人员认为无法从这项研究中得出明确的结论（参考文献5、12、19）。在对相同数据的另一项评估中，使用了两种不同的剂量—反应模型来评估致癌效力，作者认为，他们的定量风险评估表明：有必要降低普通人群中的乙醛接触量，但也承认无法减少自然产生的乙醛（参考文献21）。在这个模型中，致癌效力是针对所有带瘤动物计算的，由于计算力不足，无法生成适用于每个特定部位的模型，未计算乙醛的口服TD50值

**乙醛—致癌性研究数据**

| **研究项目** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感的肿瘤发生部位/性别** | **TD50 （mg/kg/d）** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献26 | 50只/性别/组  Sprague Dawley大鼠 | 24个月，饮水掺入 | 50只 | 5个：雄性：5，25，49，147和 246 mg/kg/d 雌性：5，27，53，155和260 mg/kg/d | 无法识别 | NCa |
| 参考文献25 | 55只/性别/组  Wistar大鼠 | 28个月，吸入 | 55只 | 3个：雄性：70.8，142，147 mg/kg/d  雌性：101，202，209mg/kg/d | 雄性鼻腺癌 | 185b |
| 参考文献 27 | 30只/性别/组  叙利亚金黄地鼠（Syrian golden hamster）组 | 52周，吸入 | 30只 | 1个：  雄性：344 mg/kg/d，雌性：391 mg/kg/d | 雄性喉部 | 461c |

除另有说明，以上列入的研究均出自CPDB（参考文献24）

NC =未作计算；

a不在CPDB中，鉴于缺乏剂量反应和统计算力的不足，未计算TD50。

b从CPDB获取的TD50

c在CPDB中，但由于每组个体数量少且为单剂量设计，因此未用于评估

**致癌作用方式**

乙醛是一种强亲电试剂，能够与强亲核试剂发生反应，例如DNA碱基或蛋白质上的氨基酸残基。尽管在标准的细菌逆转试验中不具有致突变性，但通过DNA和DNA-蛋白加合物在体内外的存在，以及哺乳动物细胞体外hprt致突变性试验的阳性结果，证明了乙醛的DNA反应性和致突变性。尽管乙醛具有反应性，但有证据表明乙醛的遗传毒性和致癌性存在非线性剂量反应（参考文献14）。在细胞培养系统中测量了浓度在1到1000 uM之间的乙醛诱导加合物的剂量反应，用以区分由乙醛诱导产生的内源性和外源性加合物。这些浓度与饮用含有或不含有乙醛的饮料前后测得的唾液中的乙醛浓度相当（参考文献28、29）。外源性加合物仅在临界浓度以上超过内源性加合物的背景水平。

醛氢化酶（ALDH）能有效地解毒乙醛，并与乙醛呈非线性剂量反应关系。ALDH酶在大多数组织（如肝脏、胃肠道、肾脏、鼻腔上皮/嗅觉上皮、肺）的线粒体和细胞质中表达，它们将乙醛代谢成醋酸盐和一个质子（参考文献30）。质子的释放可降低细胞的pH值，从而引起非特异性的细胞毒性，随后产生增殖效应。ALDH缺陷动物模型显示出了解毒的重要性。例如，吸入和口服（灌胃）暴露后，在ALDH2活性缺陷小鼠中观察到乙醛引起的染色体损伤和突变，但在ALDH2呈活性的小鼠中则没有观察到（参考文献31）。同样地，与具有高效基因型ALDH2\*1/2\*1的酗酒者以及拥有同样基因的中度饮酒者相比，乙醛脱氢酶基因缺陷型（等位变异型ALDH2\*1/2\*2，约有10%的残余ALDH活性）酗酒者体内会发现更多的乙醛衍生的DNA加合物，并显示出头颈癌的风险增加（IARC）。

吸入致癌性数据和机理研究数据表明，乙醛致癌风险在接触部位最高，而且可能仅限于接触部位。在吸入致癌性研究中，仅在与细胞毒性和严重刺激性导致的再生增殖相关的吸入剂量下才会发现鼻腔肿瘤，这与促进突变细胞生长可能性的假设一致（参考文献5、14）。在气道细胞中， ALDH对乙醛的解毒作用，可能会降低低剂量、无刺激性剂量下诱发肿瘤的可能性。然而，目前还没有公开的测量方法能够区分癌症发展过程中的刺激性效应和潜在诱变效应。

**法规和/或已发布的限度**

乙醛被列入美国食品药品管理局（FDA）针对调味物质和佐剂制定的“公认安全”（GRAS）清单—21 CFR 182.60。日本食品安全委员会（FSC）证实，乙醛作为调味剂使用时没有安全问题，因为它被完全代谢为非反应性醋酸，最终转化为二氧化碳，因此，推定它作为调味剂不会超过人的生理承受范围（参考文献10）。粮农组织（FAO）/世界卫生组织（WHO）食品添加剂联合专家委员会（JECFA）的评估认为，乙醛被用作调味剂时，目前摄入量不存在安全问题，欧洲的摄入量是11 mg/天，美国是9.7 mg/天（参考文献9）。

特定海底污染物紧急和持续接触指导水平委员会（参考文献33）建议的持续暴露指导水平（CEGL）为2 ppm，相当于3.6 mg/m3。这意味着接触量为3.6 mg/cm3×28.8 cm3（一天24小时—ICH Q3C假定）=104 mg/天。

美国环保局（EPA）没有考虑乙醛致癌性的阈值，根据大鼠吸入致癌性研究和线性外推法的应用，计算出了浓度为5 μg/m3的乙醛代表10-5的超额终生癌症风险（参考文献34）。对于24小时的暴露，这意味着5 μg/m3 × 28.8 m3 = 144 μg/天。EPA没有考虑通过口服途径可能产生的风险。

**口服每日允许暴露量(PDE)**

选作PDE计算研究的理由

鉴于口服乙醛后致癌性呈非线性剂量-反应的证据权重，以及乙醛在多种食物中的高暴露水平，根据食物中乙醛的平均摄入量约为2 mg/天，确定口服日允许接触量（PDE）为2 mg/天（参考文献8）。

**每日允许暴露量（口服）=2 mg/天**

**所有其他途径的可接受摄入量（AI）**

**选作计算AI研究的理由**

Woutersen等（参考文献25）对大鼠的吸入研究被用来推导所有其他途径的可接受摄入量AI。该研究试验组设计为50只/性别/剂量，终生（即24个月）给药。根据M7关于选择最相关的研究以推导出AI的建议，该研究被认为是可用于乙醛的最合适和最可靠的研究。吸入致癌性数据和机理研究数据表明，乙醛致癌风险与接触部位的细胞毒性有关，因为鼻腔肿瘤仅在与细胞毒性和严重刺激（造成再生增殖和促进突变细胞生长）相关的剂量下才被发现。

**AI的计算**

终生AI = TD50/50000 × 50 kg

终生AI =185 mg/kg/天/50000 × 50 kg

终生AI（所有其他途径）= 185 μg/天

**参考文献**

1. IARC. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Acetaldehyde. 1999;71:319–35.

2. O’Brien PJ, Siraki AG, et al. Aldehyde sources, metabolism, molecular toxicity mechanisms, and possible effects on human health. Crit Rev Toxicol 2005;35:609-62.

3. Fukunaga T, Sillanaukee P, Eriksson CJP. Problems involved in the determination of endogenous acetaldehyde in human blood. Alcohol and Alcoholism 1993;28:535-541.

4. Jones AW. Measuring and reporting the concentration of acetaldehyde in human breath. Alcohol and Alcoholism 1995;30:271-285.

5. Maximum Workplace Concentration Commission (MAK). The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Acetaldehyde. 2013;1–58.

6. Lachenmeier DW, Gill JS, Chick J, Rehm J. The total margin of exposure of ethanol and acetaldehyde for heavy drinkers consuming cider or vodka. Food Chem Toxicol 2015;83:210–214.

7. Väkeväinen S, Tillonen J, Agarwal DP, Srivastava N, Salaspuro M. High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde. Alcohol Clin Exp Res 2000;24:873-7.

8. Uebelacker M, Lachenmeier DW. Quantitative determination of acetaldehyde in foods using automated digestion with simulated gastric fluid followed by headspace gas chromatography. J Autom Methods Manag Chem 2011;2011:907317.

9. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-Ninth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 1999; WHO Technical Report Series 884.

10. Food Safety Commission (FSC). Evaluation of Food Additives: Acetaldehyde, Tokyo, Japan. 2005.

11. Chemicals Evaluation and Research Institute Japan (CERI). Hazard Assessment Report Acetaldehyde, Japan. 2007.

12. European Commission (EC). Scientific Committee on Consumer Safety: SCCS/1468/12: Opinion On: Acetaldehyde. 2012; SCCS/1468/12.

13. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products (SCCNFP). Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and non-food products for consumers concerning acetaldehyde. 2004; SCCNFP/0821/04.

14. Albertini RJ. Vinyl acetate monomer (VAM) genotoxicity profile: Relevance for carcinogenicity. Critical Reviews in Toxicology 2013;43:671-706.

15. Grafström RC, Dypbukt JM, Sundqvist K, Atzori L, Nielsen I, Curren RD, Harris CC. Pathobiological effects of acetaldehyde in cultured human epithelial cells and fibroblasts. Carcinogenesis 1994;15:985–990.

16. Moeller BC, Recio L, Green A, Sun W, Wright FA, Bodnar WM, Swenberg JA. Biomarkers of Exposure and Effect in Human Lymphoblastoid TK6 Cells Following [13C2]-Acetaldehyde Exposure. Toxicological Sciences 2013;133:1-12.

17. Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S-I, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi M. Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. Mutation Research 1997;389:3–122

18. Speit G, Froehler-Keller M, Schuetz P, Neuss S. Low sensitivity of the comet assay to detect acetaldehyde-induced genotoxicity. Mutation Research 2008;657:93–97.

19. IARC. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Personal habits and indoor combustions. 2012; Volume 100 E.

20. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. Alcohol Clin Exp Res 2016;40:1166-81.

21. Lachenmeier DW, Kanteres F, Rehm J. Carcinogenicity of acetaldehyde in alcoholic beverages: risk assessment outside ethanol metabolism. Addiction 2009;104:533-50.

22. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, Scotti L, Jenab M, Turati F, Pasquali E, Pelucchi C, Galeone C, Bellocco R, Negri E, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. Br J Cancer 2015;112:580-93.

23. Cao L, Tan L, Wang HF, Jiang T, Zhu XC, Lu H, Tan MS, Yu JT. Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. Mol Neurobiol 2016;53:6144-6154.

24. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

25. Woutersen RA, Appelman LM, Van Garderen-Hoetmer a and Feron VJ. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. Toxicology 1986;41:213-231.

26. Soffritti M, Belpoggi F, Lambertini L, Lauriola M, Padovani M, Maltoni C. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. Ann N Y Acad Sci 2002;982:87–105.

27. Feron VJ, Kruysse A, Woutersen RA. Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. European Journal of Cancer Clinical Oncology 1982;1:13-31.

28. Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications. Carcinogenesis 1997;18:1739-43.

29. Salaspuro V, Hietala J, Kaihovaara P, Pihlajarinne L, Marvola M, Salaspuro M. Removal of acetaldehyde from saliva by a slow-release buccal tablet of L-cysteine. Int J Cancer 2002;97:361-4.

30. Sladek NE. Human aldehyde dehydrogenases: Potential pathological, pharmacological and toxicological impact. Journal of Biochemical Molecular Toxicology 2003;17:8-23.

31. Kunugita N, Isse T, Oyama T, Kitagawa K, Ogawa M, Yamaguchi T, Kinaga T and Kawamoto T. Increased frequencies of micronucleated reticulocytes and T-cell receptor mutation in ALDH2 knockout mice exposed to acetaldehyde. Journal of Toxicological Science 2008;33:31-6.

32. Matsuda T, Yabushita H, Kanaly RA, Shibutani S, Yokoyama A. Increased DNA damage in ALDH2-deficient alcoholics. Chemical Research in Toxicology 2006;19:1374-1378.

33. Committee on Emergency and Continuous Exposure Guidance Levels for Selected Submarine Contaminants (CECEGL). Emergency and continuous exposure guidance levels for selected submarine contaminants, Volume 3, National Academies Press, Washington. 2009.

34. United States Environmental Protection Agency (USEPA). Integrated Risk Information System (IRIS). Acetaldehyde (CASRN 75-07-0) Carcinogenicity Assessment. 1988; Available from: URL:   
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\_documents/documents/subst/0290\_summary.pdf

**丙烯腈（CAS# 107-13-1）**

**人体接触的可能性**

目前尚无丙烯腈人群暴露的可用数据。

**致突变性/遗传毒性**

丙烯腈在体外具有致突变性和遗传毒性，在体内可能呈阳性。

世界卫生组织（WHO）简明国际化学品评估文件（CICAD，参考文献1）提供了丙烯腈的全面风险评估。在该文件中，氧化代谢被认为是丙烯腈产生遗传毒性作用的关键步骤，提示丙烯腈氧化物是与DNA反应的代谢产物。该文件还提供了一系列测试系统中遗传毒性的详细回顾（参考文献1）并附上参考文献，这里仅总结了一些主要的结论。

丙烯腈在以下情况中具有致突变性：

细菌回复突变试验（Ames）：在使用大鼠或仓鼠肝S9条件下鼠伤寒沙门氏菌TA1535和TA100以及未经过代谢活化的几种大肠杆菌菌株的；

人淋巴母细胞和小鼠淋巴瘤细胞（有或无代谢活化条件下）中的可重复性；

通过饮水摄入而暴露的大鼠脾脏T细胞。

在体内研究中，丙烯腈的遗传毒性呈阴性或尚未定论，但已有报道显示其对肝脏DNA结合始终呈阳性，而其与脑部的DNA结合结合与前者相反。

**致癌性**

丙烯腈被国际癌症研究署（IARC）列为2B类，对人类可能致癌（参考文献2）。

丙烯腈是小鼠和大鼠的多器官致癌物。在大鼠中，脑是丙烯腈的主要致癌性靶器官。在CPDB中引用了四项口服丙烯腈致癌性研究结果（参考文献3），另外三项口服丙烯腈致癌性研究结果则在参考文献1中进行了总结。在这七项研究中，只有一项的结果是呈阴性的，但是这项研究仅测试了丙烯腈单一剂量的短时间暴露（参考文献4）。

基于严密的研究设计和最保守的TD50值，CPDB选用NCI/NTP（国家癌症研究所）在小鼠进行的丙烯腈研究（参考文献5）用作丙烯腈口服AI的推导。在这项为期2年的研究中，雄性和雌性小鼠口服给予丙烯腈3个剂量。结果哈德氏腺肿瘤和前胃肿瘤有统计学意义的显著增加。

CPDB引用了一份出自陶氏化学公司（Dow Chemical）的报告，这是一份1980年Quast等人的研究（参考文献6），显示雌性大鼠星形细胞瘤的TD50（5.31 mg/kg/天）最低。然而，这一研究在后续进行了详细的描述（参考文献7）且计算出的剂量高于CPDB中列出的剂量。Quast（参考文献7）描述了从35，100和300 ppm的饮用水浓度推导mg/kg/天的剂量，在实验中根据体重和摄水量的减少进行调整。星形细胞瘤TD50是由雄性20.2 mg/kg/天和雌性20.8 mg/kg/天剂量得出，与 CPDB中6.36和5.31 mg/kg/天的计算值存在矛盾。（根据Quast的剂量估计（参考文献7）计算的前胃肿瘤的TD50也高于基于同一研究的CPDB中的TD50，如下表所示）。报告描述了中枢神经系统（CNS）肿瘤（参考文献7），但胃部肿瘤的TD50最低，如下表所示。

三项大鼠饮水研究认为设计相对不够严密。规模最大的研究（参考文献8）包括5个丙烯腈处理组，每个剂量组100只动物，对照组200只动物，但是每个处理组先后有20只动物死亡，分别于6、12、18和24个月发生。WHO（参考文献1）和美国EPA（参考文献9）的数据汇总显示，目前的肿瘤发生率是基于所有时间点合并的数据。因此，如果所有的动物都研究到2年，那么现在报道的肿瘤发生率可能低于将会被观察到的肿瘤总量。另外两项研究中（参考文献10、11）尽管观察到了胃部、外耳道腺以及脑部的肿瘤，但每项仅有两个剂量水平，且个体的肿瘤类型未见报道（参考文献1），。

丙烯腈通过吸入途径的致癌性作用也进行了研究。每性别每剂量组50只大鼠，暴露于丙烯腈2年，可观察到脑部肿瘤情况（参考文献12）。但是这项研究只测试了2个剂量水平。其它丙烯腈吸入研究尽管观察到了脑部肿瘤，但在每组动物的数量、暴露持续时间或单剂量给药的实验设计方面有所欠缺。

**丙烯腈—致癌性研究数据**

| **研究项目** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感的肿瘤发生部位/类型/性别** | **TD50（mg/kg/d）** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献5\* | 50只  B6C3F1小鼠（雌性F） | 2年灌胃 | 50只 | **3个：**1.79；7.14；  14.3 mg/kg/d | 前胃 | 6.77+ |
| 50只  B6C3F1小鼠（雄性M） | 2年灌胃 | 50只 | **3个：**1.79；7.14；  14.3 mg/kg/d | 前胃 | 5.92+ |
| 参考文献6 | ~50只  SD Spartan大鼠 | 2年饮水 | ~80只 | **3个：**  2.00；5.69；  15.4 mg/kg/d | 星型细胞瘤 | 5.31+  （20.8） |
| ~50只SD  Spartan大鼠 | 2年饮水 | ~80只 | **3个：**  1.75；4.98；  14.9 mg/kg/d | 胃部，  非腺体状 | 6.36++  （9.0） |
| 参考文献7（参考文献6的报道 | ~50只雌性  SD Spartan 大鼠 | 2年饮水 | ~80只 | **3个：**  4.4；10.8；  25 mg/kg/d | 胃部，  非腺体状 | 19.4 |
| ~50只雄性  SD Spartan 大鼠 | 2年饮水 | ~80只 | **3个：**  3.4；8.5；  21.3 mg/kg/d | 胃部，  非腺体状 | 9.0 |
| 参考文献8¥ | 100只雄性大鼠 | ~2年饮水 | ~200只 | **5个：**  0.1-8.4 mg/kg/d | 脑部  星型细胞瘤 | （22.9）+ |
|  | 100只雌性大鼠 | ~2年饮水 | ~200只 | **5个：**  0.1-10.9 mg/kg/d | 脑部  星型细胞瘤 | （23.5）+ |
| 参考文献11¥ | 100/性别大鼠 | 19-22个月饮水 | ~98只 | **2个：**  ~0.09；  7.98 mg/kg/d | 胃部，  外耳道腺，脑部，  脊髓 | NC |
| 参考文献10¥ | 50只/性别  大鼠 | 18个月饮水 | 无 | **2个：**  14；  70 mg/kg/d | 脑部，  外耳道腺，前胃 | NC |
| 参考文献13 | 20只雄性CD大鼠 | 两年饮水 | 无 | **3个：**  1；5；  25 mg/kg/d | 外耳道腺 | 30.1 |
| 参考文献4 | 40只/性别  SD大鼠 | 一年  3天/周  灌胃 | 75只/性别 | **1个：**  1.07 mg/kg/d | 各性别均阴性 | 不适用 |
| 参考文献12 | 100只/性别  SD Spartan大鼠 | 两年  6小时/天  5天/周  吸入 | ~100只 | **2个：**  M：2.27；9.1  F：3.24；  13.0 mg/kg/d | 脑部  星型细胞瘤  雄性 | 32.4 |
| 参考文献4 | 30只/性别  SD大鼠 | 1年  5天/周  吸入 | 30只 | **4个：**  雄性：0.19；0.38；0.76；1.52  雌性：  0.27；0.54；1.0；  2.17 mg/kg/d | 大脑胶质瘤/雄性 | 19.1 |
| 参考文献4 | 54只雌性SD大鼠 | 两年  5天/周  吸入 | 60只 | **1个：**  11.1 mg/kg/d | 大脑胶质瘤 | （132）ψ |

除另有说明，以上所列的研究均在CPDB中（参考文献3）。

TD50值代表最敏感的肿瘤部位的TD50。

括号中的TD50值被认为是相对不太可靠的，见脚注中的注释。

\*选择用于允许摄入量（AI）计算的致癌性研究；在CPDB中。

^NC =未作计算，因为WHO未提供单个肿瘤类型的发生率（参考文件1）。

+ TD50值是根据星形细胞瘤发生率计算的（参考文献1），星形细胞瘤是世界卫生组织（WHO）认为最重要的发生部位。

连续取样减少了暴露2年的动物的数量，因此肿瘤发生率存在被低估的可能。

++摘自CPDB。需要注意的根据作者的剂量计算（参考文献7）Spartan大鼠星形细胞瘤和胃部肿瘤的TD50值（20.8和9.0）高于CPDB中的值。

NA =不适用。

¥未出现在CPDB中。在参考文献1和9总结。

ψ单剂量水平的研究。

**致癌性的作用方式**

虽然丙烯腈致癌的作用机制仍未定论，但不能排除DNA相互作用带来的影响（参考文献1）。在大鼠的多种致癌性研究中，除了前胃肿瘤外，还观察到CNS肿瘤；前胃肿瘤也是小鼠中最敏感的肿瘤类型。

前胃肿瘤与局部刺激和炎症有关，Quast（参考文献7）指出，这些大鼠中发生的肿瘤与增生和/或角化不良与其他炎症和退行性改变之间存在典型的关联。在啮齿类动物口服给予高浓度丙烯腈所导致的前胃肿瘤，是一种接触部位效应，可能与人体暴露不相关，因为低浓度下未见刺激性（参考文献14）。丙烯腈不仅仅是一种接触部位型致癌物质。除了可能直接暴露的组织（如胃肠道和舌头）之外，在中枢神经系统中亦可见肿瘤的形成。大鼠以饮水的形式摄入丙烯腈，以及小鼠通过灌胃后，均可形成前胃肿瘤。丙烯腈的AI推导是基于小鼠前胃肿瘤。

**法规和/或已公布的限度**

基于大鼠饮水研究中多器官肿瘤的发生情况，EPA（参考文献9）计算了1/100,000风险水平下，口服斜率因子为0.54/mg/kg/天，饮用水限度为0.6 μg/L。这种饮用水限度等同于体重50 kg的人1 µg/天的每日剂量。

**可接受摄入量（AI）**

选作计算AI研究的理由

吸入和口服研究（灌胃和饮水）都是可适用的。两种给药途径都可见中枢神经系统肿瘤，且丙烯腈能经过所有暴露途径迅速地被吸收，并遍布整个被研究的组织中（参考文献1），因此认为明确丙烯腈吸入途径的AI不是必要的。EPA（参考文献9）对丙烯腈饮用水限度推导使用的所有致癌性研究都进行了审评（参考文献9），选择了最严谨的致癌性研究来推导AI。NCI/NTP的研究（参考文献5）是基于口服给予雄性和雌性小鼠丙烯腈得到的TD50来计算可接受摄入量的，因为具有最低TD50的肿瘤类型是雄性小鼠的前胃肿瘤，其TD50值为5.92 mg/kg/天。正如方法部分第2.2节所言，TD50的线性外推法在这里被用来推导AI，预计其方法学上的细微差异会导致不同的计算限度。因此下面计算出的潜在药物杂质的AI略高于EPA（参考文献9）中关于饮用水的结果。

**AI的计算**

终生AI = TD50/50,000 × 50 kg

终生AI =5.92(mg/kg/天)/50,000 × 50 kg

**终生 AI = 5.9 μg/天(6 μg/天)**

**参考文献**

1. World Health Organization (WHO). Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 39. Acrylonitrile. [Online]. Geneva. 2002; Available from: URL:   
http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad39.htm

2. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. Acrylonitrile 1999; Vol. 71, 43.

3. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

4. Maltoni C, Ciliberti A, Cotti G, Perino G. Long-term carcinogenicity bioassays on acrylonitrile administered by inhalation and by ingestion to Sprague-Dawley rats. Annals of the New York Academy of Sciences 1988;534:179–202.

5. National Toxicology Program (NTP) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Acrylonitrile (CAS No. 107-13-1) in B6C3F1 Mice (Gavage Studies). NTP TR 506 NIH Publication No. 02-4440. 2001;198.

6. Quast JF, Wade CE, Humiston CG, Carreon RM, Hermann EA, Park CN et al, Editors. A Two-Year Toxicity and Oncogenicity Study with Acrylonitrile Incorporated in the Drinking Water of Rats, Final Report. Dow Chemical USA, Midland, MI; 1980.

7. Quast, JF Two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile incorporated in the drinking water of rats. Toxicol Lett 2002;132:153-96.

8. Bio/Dynamics Inc. Monsanto Company. 1980. A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered in the drinking water to Fischer 344 rats. Final report. Four volumes. St. Louis, MO. Project No. 77-1744; BDN- 77-27.

9. US EPA. Acrylonitrile (CAS# 107-13-1). Integrated Risk Information System (IRIS) [Online].1987. Available from: URL: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance\_nmbr=206

10. Bigner DD, Bigner SH, Burger PC, Shelburne JD, Friedman HS. Primary brain tumors in Fischer 344 rats chronically exposed to acrylonitrile in their drinking water. Food and Chemical Toxicology 1986;24:129–37.

11. Bio/Dynamics Inc. Monsanto Company, Division of Biology and Safety evaluation. 1980. A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered to Spartan rats in the drinking water. Final report. Two volumes. St. Louis, MO. Project No. 77-1745; BDN-77-28.

12. Quast JF, Schuetz DJ, Balmer MF, Gushow TS, Park CN, McKenna MJ, editors. A Two- Year Toxicity and Oncogenicity Study with Acrylonitrile Following Inhalation Exposure of Rats, Final Report. Dow Chemical USA, Midland, MI; 1980.

13. Gallagher GT, Maull EA, Kovacs K, Szab S. Neoplasms in rats ingesting acrylonitrile for two years. J Am Col Toxicol 1988;7:603-15.

14. Proctor DM, Gatto NM, Hong SJ, Allamneni KP. Mode-of-action framework for evaluation of the relevance of rodent forestomach tumors in cancer risk assessment. Toxicol. Sci 2007;98:313-26.

**苯胺（CAS#62-53-3）和盐酸苯胺（CAS#142-04-1）**

**人体接触的可能性**

苯胺天然存在于某些食物中（如：玉米、谷物、豆类、茶），但更多来源于工业环境。

**致突变性/遗传毒性**

苯胺在沙门氏菌回复突变试验（Ames）中不具有致突变性。将苯胺列入此附录是因为历来认为苯胺是一种具有遗传毒性的致癌物，苯胺的一些体外和体内遗传毒性试验结果呈阳性。

在沙门氏菌5株标准株或是大肠杆菌WP2 *uvrA*中，无论是否加入S9，苯胺均不存在致突变性（参考文献1、2、3、4、5、6、7、8）。

在小鼠淋巴瘤L5178Y细胞*Tk*基因突变试验中，苯胺在非常高的浓度下（如0.5-21 mM）不论是否加入S9，均呈阳性（参考文献9、10、11）。

染色体畸变试验得出的是未定论的结果，既有呈阴性的报道，也有报道表明在非常高的细胞毒性浓度下（例如，5-30 mM）不论是否加入S9进行代谢活化，均会在仓鼠细胞系中产生阳性（参考文献1、12、13、14、15）。

在体内试验中，雄性CBA小鼠每天两次腹腔内注射（i.p.）剂量380 mg/kg苯胺后（参考文献16），骨髓中的染色体畸变没有增加；但是有报告称雄性PVR大鼠口服500 mg/kg剂量18小时后染色体畸变有少量增加（参考文献17）。

大多数关于苯胺的微核诱导研究表明，小鼠（参考文献18、19、20、21）、大鼠（参考文献17、22）口服或腹腔注射苯胺后骨髓中结果呈阳性，并且大于300 mg/kg的高剂量中最为常见。在膳食中持续90天接触500，1000和2000 ppm的苯胺与雌性、雄性B6C3F1小鼠外周血微核的增加有关（参考文献23）。

体内试验中，单次腹腔注射苯胺61-420 mg/kg（参考文献24、25）24小时后，雄性Swiss小鼠的骨髓中可观察到姐妹染色单体交换（SCE）有轻微的增加，最大可超出背景数据的2倍。此项研究中采用碱性洗脱法测定小鼠骨髓未见DNA链断裂。

**致癌性**

苯胺被IARC列为3类，对人类的致癌性尚未归类（参考文献4）。

染料工业从业人员的膀胱癌最初被认为与苯胺接触相关，随后被认为与生产苯胺染料的中间体接触相关，例如β-萘胺、联苯胺以及其他胺。

化学工业毒理学研究所（CIIT，参考文献26）进行了一项研究，盐酸苯胺采用喂饲法分别在0、200、600和2000 ppm的水平给予CD-F大鼠（130只/性别/组）2年，结果仅在高剂量组的雄性大鼠中观察到原发性脾脏肉瘤的发生率增加。基于此研究3个剂量组和大规模组（130只/性别/组）的可靠研究设计，这一研究被选择用于计算苯胺的PDE。

CIIT的研究结果与美国国立癌症研究所（NCI）盐酸苯胺喂饲方法研究结果一致，其中雄性大鼠包括脾脏在内的多个器官中的血管肉瘤有所增加，并且恶性嗜铬细胞瘤的发生率与剂量呈现显著的相关性趋势。在小鼠中（参考文献27），高剂量下未见任何类型的肿瘤发生有统计学意义的增加。

一项较不全面的研究设计试验结果显示苯胺本身不会诱导大鼠的肿瘤形成（参考文献28）。

**苯胺及盐酸苯胺——致癌性研究数据**

| **研究项目** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感的肿瘤发生部位/类型/性别** | **TD50（mg/kg/d）** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献26\*盐酸苯胺 | 130只/性别/组，CD-F大鼠 | 2年，喂饲 | 130只 | **3个：**  200，600和2000 ppm食物中  （雄性；7.2；22；72 mg/kg/d） | 脾脏肉瘤（高剂量）。  低剂量时无明显作用水平 | 未报道 |
| 参考文献27\*\*盐酸苯胺 | 50只/性别/组，F344大鼠 | 103周（实验107- 110周），喂饲 | 50只 | **2个：**  3000和6000 ppm食物中  （雌：144；268  雄：115；229 mg/kg/d） | 脾血管肉瘤/雄性 | 160  （雄性） |
| 参考文献27\*\*盐酸苯胺 | 50只/性别/组B6C3F1小鼠 | 103周（实验107- 110周），喂饲 | 50只 | **2个：**  6000和12000 ppm食物中  （雌：741；1500  雄：693；1390 mg/kg/d） | 阴性 | NA |
| 参考文献28\*\*盐酸苯胺 | 10-18只/组，雄性Wistar大鼠 | 80周喂饲 | 有 | **3个：**  0.03，0.06以及0.12%食物中（15；30；60 mg/kg/d） | 阴性 | NA |

\*用于PDE计算的致癌性研究。未列入CPDB。

\*\*来自CPDB（参考文献29）。TD50值代表由最敏感肿瘤部位得到的TD50值。

NA=不适用。

**致癌性的作用方式**

在动物实验中，高剂量苯胺能引起高铁血红蛋白症和溶血，后者可通过诱导红细胞生成间接导致微核的增加（参考文献19、30、31）。在大鼠和小鼠中均能诱导微核的形成，但是苯胺诱导的肿瘤只见于大鼠，并未在小鼠中产生，增加的证据表明苯胺的遗传毒性并非引起肿瘤产生的关键作用方式。

苯胺通过自由基形成和组织损伤引起的脾脏毒性似乎是其致癌性的一个因素（参考文献32）。高剂量的苯胺（>10 mg/kg）能引起脾脏中铁元素的蓄积，这是由苯胺与红细胞优先结合以及脾脏中受损细胞聚积引起的。脾脏中铁元素介导的氧化应激引起脂质过氧化、丙二醛-蛋白加合物的形成、蛋白氧化和转化生长因子TGF-β1的上调，以上这些现象都已在经苯胺暴露的大鼠脾脏中检测到（参考文献33）。在长期接触苯胺的过程中，氧化应激的增加可能是一个持续的事件，并且可能会与在大鼠中已观测到的细胞增生、纤维化以及肿瘤发生相关（参考文献32、34）。相比与大鼠，苯胺对小鼠不产生致瘤性，可能是由于苯胺对小鼠脾脏的毒性较弱（参考文献17、35）。

苯胺在大鼠体内诱导的致瘤性的剂量反应呈非线性，支持了这种源于毒性的致癌作用方式（参考文献36）。在使用了相同大鼠品系的NCI和CIIT的研究中，饮食给予0.02%浓度的盐酸苯胺未引起肿瘤的形成（大约等于7.2 mg/kg/天的苯胺给予雄性）。这一点与评估脾脏中由苯胺衍生的结合放射性标记物的蓄积模式的研究（参考文献37），共同佐证了苯胺致癌性存在阈值的结论（参考文献36）。证据为支持这些肿瘤并非由主要诱变作用方式产生的结论提供了有力的支撑（参考文献38）。

**法规和/或已公布的限度**

EPA（参考文献39）基于CIIT的一项研究（参考文献26），概括了一份苯胺的量化癌症风险评估。得到了癌症效价斜率曲线为0.0057/mg/kg/天，并且与十万分之一的终生致癌风险水平相关的剂量计算值为120 μg/天。但是，该评估指出由于苯胺在脾脏中的蓄积呈非线性，因此这种方法可能并非推导斜率因子的最佳方法（参考文献39）。低于10 mg/kg剂量下观察到了苯胺的最小蓄积量，并未观察到铁血黄素；根据已知观察到大鼠体内铁血黄素对脾脏肿瘤的诱导可能非常重要。

**每日允许暴露量（PDE）**

由于大鼠脾脏中肿瘤发生呈非线性的剂量反应，苯胺不具有致突变性，且遗传毒性并非是苯胺致癌性作用方式的关键点，因此根据线性外推苯胺对该肿瘤形成的AI值是不合理的。PDE是使用ICH Q3C中定义的过程推导出来的（参考文献40）。

选作计算PDE研究的理由

使用了来自CIIT一项为期2年的大鼠致癌性研究（参考文献26）的数据。喂饲法200、600和2000 ppm的盐酸苯胺相当于7.2、22和72 mg/kg/天的苯胺剂量水平。在大剂量雄性中观察到肿瘤，并在22 mg/kg/天组发现一个脾脏间质肉瘤。基于这些数据，7.2 mg/kg/天的最低剂量被用来作为肿瘤的未观察到作用水平（NOEL）。

PDE的计算：(NOEL×体重校准(kg)) / F1 × F2 × F3 × F4 × F5

ICH Q3C中提到的以下安全因素已被用于确定苯胺的PDE：

F1 = 5（从大鼠到人）种属间差异系数

F2=10（个体间差异系数）

F3=1（研究持续时间至少为动物寿命的一半）

F4=10（严重毒性 - 非遗传毒性致癌性）

F5=1（使用NOEL）

终生PDE=7.2 mg/kg/天× 50 kg / (5 × 10 × 1 × 10 × 1)

**终生PDE=720 μg/天**

**参考文献**

1. Chung KT, Murdock CA, Zhou Y, Stevens SE, Li YS, Wei CI, et al. Effects of the nitrogroup on the mutagenicity and toxicity of some benzamines. Environ Mol Mutagen 1996;27:67-74.

2. IARC. Some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking water and dental preparations. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1982; 27:39.

3. IARC. Genetic and related effects: An update of selected IARC Monographs from volumes 1 to 42. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon.1987. Addendum 6: 68.

4. IARC. Overall evaluation of carcinogenicity: An update of IARC monographs volumes 1 to 42. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1987. Addendum 7: pp 99 and 362.

5. Jackson MA, Stack HF, Waters MD. The genetic toxicology of putative nongenotoxic carcinogens. Mutat Res 1993;296:241-77.

6. Brams A, Buchet JP, Crutzen-Fayt MC, De Meester C, Lauwerys R, Leonard A. A Comparative Study, With 40 Chemicals, of The Efficiency of the Salmonella Assay and the SOS Chromotest (Kit Procedure). Toxicol Lett 1987;38:123-33.

7. Rashid KA, Arjmand M, Sandermann H, Mumma RO. Mutagenicity of chloroaniline / lignin metabolites in the Salmonella/ microsome assay. J Environ Sci Health 1987;Part B B22(6):721-9.

8. Gentile JM, Gentile GJ and Plewa M. Mutagenicity of selected aniline derivatives to Salmonella following plant activation and mammalian hepatic activation. Mutat Res 1987;188:185-96.

9. Wangenheim J, Bolcsfoldi G. Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds; Mutagenesis 1988;3(3):193-205.

10. Amacher DE, Paillet SC, Turner GN, Ray VA, Salsburg DS. Point mutations at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. Mutat Res 1980;72:447-74.

11. McGregor DB, Brown AG, Howgate S, Mcbride D, Riach C, Caspary WJ. Responses of the L5178y mouse lymphoma cell forward mutation assay. V: 27 Coded Chemicals. Environ Mol Mutagen 1991;17:196-219.

12. Abe S, Sasaki M. Chromosome aberrations and sister chromatic exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. J Natl Cancer Inst 1977;58:1635-41.

13. Ishidate M, Jr, Odashima S. Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells *in vitro* – A screening for chemical carcinogens. Mutat Res 1977;48:337-54.

14. Ishidate M Jr. The data book of chromosomal aberration tests *in vitro* on 587 chemical substances using Chinese hamster fibroblast cell line (CHL cells). Tokyo . The Realize Inc. 1983;p26.

15. Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, et al. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese Hamster Ovary cells: Evaluations Of 108 Chemicals. Environ Mol Mutagen 1987;10 Suppl 10:1-175.

16. Jones E, Fox V. Lack of clastogenicity activity of aniline in the mouse bone marrow. Mutagenesis 2003;18:283-6.

17. Bomhard EM. High-dose clastogenic activity of aniline in the rat bone marrow and its relationship to the carcinogenicity in the spleen of rats. Arch Toxicol 2003;77:291-7.

18. Westmoreland C, Gatehouse DG. Effects of aniline hydrochloride in the mouse bone marrow micronucleus test after oral administration. Carcinogenesis 1991;12:1057-9.

19. Ashby J, Vlachos DA, Tinwell H. Activity of aniline in the mouse bone marrow micronucleus assay. Mutat Res 1991;263:115-7.

20. Sicardi SM, Martiarena JL, Iglesian MT. Mutagenic and analgesic activities of aniline derivatives. J Pharm Sci 1991;80:761-4.

21. Ress NB, Witt KL, Xu J, Haseman JK, Bucher JR. Micronucleus induction in mice exposed to diazoaminobenzene or its metabolites, benzene and aniline: implications for diazoaminobenzene carcinogenicity. Mutat Res 2002;521:201-8.

22. George E, Andrews M, and Westmoreland C. Effects of azobenzene and aniline in the rodent bone marrow micronucleus test. Carcinogenesis 1990;11:1551-5.

23. Witt KL, Knapton A, Wehr CM, Hook GJ, Mirsalis J, Shelby MD et al. Micronucleated erythrocyte frequency in peripheral blood of B6C3F1 mice from short-term, prechronic and chronic studies of the NTP carcinogenesis bioassay program. Environ Mol Mutagen 2000;36:163–94.

24. Parodi S, Pala M, Russo P, Zunino A, Balbi C, Albini A, et al. DNA damage in liver, kidney, bone marrow, and spleen of rats and mice treated with commercial and purified aniline as determined by alkaline elution assay and sister chromatid exchange induction. Cancer Res 1982;42:2277-83.

25. Parodi S, Zunino A, Ottaggio L, De Ferrari M, Santi L. Lack of correlation between the capability of inducing sister chromatid exchanges *in vivo* and carcinogenic potency for 16 aromatic amines and azo derivatives. Mutat Res 1983;108:225-38.

26. CIIT. 1982. 104-week chronic toxicity study in rats with aniline hydrochloride. Final report. Report prepared for CIIT by Hazleton Laboratories America, Inc. CIIT Docket No. 11642. CIIT, Research Triangle Park, NC.

27. NCI (National Cancer Institute) National Toxicology Program. Technical report on the bio-assay for Aniline hydrochloride for possible carcinogenicity. (CAS No., 142-04-1). NCI-CG-TR-130. 1978. Available from: URL:   
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\_rpts/tr130.pdf

28. Hagiwara A, Arai M, Hirose M, Nakanowatari J-I, Tsuda H and Ito N. Chronic effects of norharman in rats treated with aniline. Toxicol Lett 1980;6:71-5.

29. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

30. Steinheider G, Neth R, Marguardt H. Evaluation of nongenotoxic and genotoxic factors modulating the frequency of micronucleated erythrocytes in the peripheral blood of mice. Cell Biol Toxicol 1985;1:197-211.

31. Tweats D, Blakey D, Heflich RH, Jacobs A, Jacobsen SD, Nohmi TT, et al. Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory *in vivo* tests. I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. Mutat Res 2007;627:78-91.

32. Khan MF, Wu X, Boor PJ, Ansari GAS. Oxidative modification of lipids and proteins in aniline induced splenic toxicity. Toxicol Sci 1999;48:134-40.

33. Khan MF, Wu X, Wang JL. Upregulation of transforming growth factor-beta 1 in the spleen of aniline-induced rats. Toxicol Appl Pharmacol 2003;187:22-8.

34. Weinberger MA, Albert RH, Montgomery SB. Splenotoxicity associated with splenic sarcomas in rats fed high doses of D & C Red No. 9 or aniline hydrochloride. J Natl Cancer Inst 1985; 5:681-7.

35. Smith RP, Alkaitis AA, Shafer PR. Chemically induced methemoglobinemias in the mouse. Biochem. Pharmacol 1967;16:317-28.

36. Bus JS, Popp JA. Perspectives on the mechanism of action of the splenic toxicity of aniline and structurally-related compounds. Food Chem Toxicol 1987;25:619-26.

37. Robertson O, Cox MG, Bus JS. Response of the erythrocyte and spleen to aniline insult inFischer 344 rats. Toxicologist 1983;3:128.

38. Bomhard EM, Herbold BA. Genotoxic activities of aniline and its metabolites and theirrelationship to the carcinogenicity of aniline in the spleen of rats. Crit Rev Toxicol 2005;35:783-835.

39. US Environmental Protection Agency. Aniline (CAS No 62-53-3). Integrated Risk Information System (IRIS). [Online]. 1988. Available from: URL:   
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\_documents/documents/subst/0350\_summary.pdf

40. International Conference on Harmonisation (2011). Q3C(R5): Impurities: Guideline for Residual Solvents.

**氯化苄（α-氯甲苯，CAS# 100-44-7）**

**人体接触的可能性**

氯化苄的人体暴露大多是职业性的，主要为吸入接触；小部分暴露来源于饮用受污染的地下水。

**致突变性/遗传毒性**

氯化苄在体外具有致突变性和遗传毒性，但在哺乳动物体内不具有致突变性和遗传毒性。

IARC发表了一篇专论，对氯化苄的致突变性/遗传毒性进行了全面的综述（参考文献1）。一些关键的结论归纳如下。

氯化苄在以下情况中具有致突变性：

鼠伤寒沙门氏菌TA100回复突变试验（Ames）。标准试验在实验室间及实验室内得出的结果都不一致，但氯化苄在气体状态下测试时表现出致突变性升高（参考文献2）；

中国仓鼠细胞（参考文献1）。

口服、腹腔或皮下给药后，氯化苄均不会诱导小鼠脊髓微核产生，但静脉注射氯化苄会导致小鼠DNA加合物的形成（参考文献1）。

**致癌性**

氯化苄被列为2A类，对人体致癌的可能性较高（参考文献3）。

将氯化苄用玉米油配制后灌胃F-344大鼠和B6C3F1小鼠，3次/周，给药104周（参考文献4）。大鼠剂量是0、15或30 mg/kg（估算每日剂量为：0、6.4、12.85 mg/kg）；小鼠的剂量0、50或100 mg/kg（估算每日剂量为：0、21.4、42.85 mg/kg）。大鼠中，唯一在肿瘤发生率上有统计学意义升高的是雌性大鼠高剂量组中的甲状腺C-细胞腺瘤/癌（27%，对照组为8%）。以下是关于这些甲状腺肿瘤是否与给药有关的讨论。进行了几项氯化苄的毒性研究，但仅在动物终生研究中发现C-细胞增生，并且仅存在于雌性大鼠中。

在小鼠（参考文献4）中，雄性和雌性高剂量组，前胃乳头瘤和癌（大部分是乳头状瘤）的发生率都有统计学意义的增加（分别为62%和37%，而对照组为0%。）在没有肿瘤发生的动物胃中观察到有上皮增生。给予高剂量氯化苄的雄性小鼠（而非雌性小鼠）血管瘤或血管肉瘤的发生率显著增加（10%，对照组为0%），肝脏中肿瘤或腺瘤的发生率增加仅出现在给予低剂量时（54%，对照组为33%）。氯化苄高剂量组的雌性小鼠肺泡细支气管腺瘤或癌的发生率显著增加（12%，对照组为1.9%），而雄性小鼠未见增加。

另外也有一些研究评估了氯化苄的致癌性，但被认为研究设计不够完善，不能够用来计算AI值。三项专题研究中有一项显示（参考文献5）皮肤癌发生率有所增加，但在统计学上无显著差异（15%，苯对照组为0%）。起始-促进研究用来确定氯化苄引发皮肤癌的可能性，用巴豆油和佛波酯TPA（12-O-十四烷酰佛波醇-13-醋酸酯）作为促进剂（参考文献6、7、8）的持续时间有限，并且发表的报告为初步的研究结果，但文献中未找到最终结果。皮下给药后注射部位会生成肉瘤（参考文献9）。

**氯化苄——致癌性研究数据**

| **研究项目** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感肿瘤发生部位/类型/性别** | **TD50（mg/kg/d）** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献4\* | 52只/性别/组  F344大鼠 | 2年  3次/周  灌胃 | 52只 | **2个：**  15和30 mg/kg（6和12 mg/kg/天） | 甲状腺  C-细胞肿瘤/雌性 | 40.6 |
| 参考文献4 | 52只/性别/组  B6C3F1  小鼠 | 2年/  3次/周  灌胃 | 52只 | **2个：**  50和100 mg/kg（21和42 mg/kg/天） | 前胃  乳头状瘤，雄性 | 49.6 |
| 参考文献5 | 11只/组  雌性ICR小鼠 | 9.8个月  3次/周，进行四周，然后2次/周  皮肤给药 | 有（苯治疗） | **1个：**  10 μL | 未见皮肤瘤 | NC^ |
| 参考文献5 | 20只/组  雌性ICR小鼠 | 50周  2次/周  经皮肤 | 20只（苯治疗） | **1个：**  2.3 μL | 皮肤鳞状细胞癌 | NC^ |
| 参考文献6 | 20只/组  雄性ICI Swiss albino小鼠 | >7月  2次/周  皮肤给药，甲苯 | 20只 | **1个：**  100 μg/只 | 未见皮肤瘤 | NC^ |
| 参考文献9 | 14只（40 mg/kg），和8只（80 mg/kg）BD大鼠 | 51周  1次/周  皮下 | 有 | **2个：**  40和80 mg/kg/周 | 注射部位可见肉瘤 | NC^ |
| 参考文献7 | 40只/性别/组  Theiler’s Original小鼠 | 10个月  1剂（甲苯）；等待一周  促进剂（巴豆油）  2次/周 | 40只 | **1个：**  1 mg/只 | 无皮肤瘤 | NC^ |
| 参考文献8 | Sencar 小鼠 | 6个月  1剂；  促进剂（TPA）  2次/周 | 有 | **3个：**  10；100和1000 μg/只 | 20%皮肤癌[TPA对照组为5%]（DMBA对照在第11周出现皮肤瘤） | NC^ |

除另有说明，以上列入的研究均出自CPDB（参考文献10）。

\*选择用于AI值计算的致癌性研究。

^NC =未作计算；小规模组，持续时间有限。未包括在CPDB中，因为系统暴露可能性更大的给药途径认为更相关。

**致癌性的作用方式**

在CPDB（参考文献10）中，用于计算氯化苄最低TD50（最高效能）的肿瘤类型是小鼠的前胃肿瘤和雌性大鼠的甲状腺C细胞肿瘤。前胃肿瘤与人体风险评估的相关性高度存疑，因为那些低且无刺激性的剂量如可能与潜在杂质有关。

在评估对人类的风险方面，啮齿类动物的胃部肿瘤一直是讨论的主题。认为非致突变的化学物质，在口服给药后，炎症和前胃接触高浓度试验物质的刺激可导致增生并最终导致肿瘤。与快速通过人食管相比，通过灌胃引入的物质在运送到腺胃之前可以在啮齿类动物的前胃中保持一段时间。这种肿瘤诱导在非刺激剂量下与人类无关。致突变化学物质也可见到相同的炎症和增生作用，与直接突变诱导相比，确定这些非致突变高剂量效应的作用模式的相对贡献更为复杂。然而，通常在确定的案例中，接触部位肿瘤只与导致刺激/炎症进而可能引起继发性的损害的浓度相关。由于存在非线性剂量反应，并且前胃（或其它接触部位）肿瘤的发生与低剂量人体暴露无关，所以认为细胞增殖在肿瘤发展中起重要作用。

Proctor等人（参考文献11）提出了一种前胃肿瘤发生的风险相关性系统评估方法，可以用来评估任何已知的遗传毒性是否与人体组织有潜在的相关性（包括化合物在体内是否具有遗传毒性），任何形式的口服给药后的肿瘤发生是否对前胃具有特异性，以及是否仅在刺激前胃或超过MTD的剂量下观察到肿瘤。

如上文和表中所述，大鼠和小鼠通过灌胃（前胃肿瘤），注射（注射部位肉瘤）和在敏感Sencar小鼠中通过起始-促进模式皮肤局部给药暴露于高剂量的氯化苄主要引起接触部位的肿瘤发生。经济合作与发展组织（OECD）在化学品筛选信息数据集（SIDS）中的报告指出，氯化苄在急性和重复剂量研究中对皮肤，眼睛和粘膜有强烈的刺激性（参考文献12）。雄性大鼠口服给药3次/周，剂量≥ 250 mg/kg，雌性≥ 125 mg/kg，10只Fischer 344雌性和雄性大鼠2-3周内死于重度急性和慢性前胃胃炎伴有胃溃疡（参考文献4）。在较低剂量的雌性大鼠中观察到的增殖性变化包括前胃增生（62 mg/kg）和角化过度（30 mg/kg）。在致癌性研究中，小鼠前胃肿瘤的发生率较高，Lijinsky等（参考文献4）在亚慢性剂量探索实验中也观察到大鼠前胃非肿瘤性病变，但在大鼠致癌性试验中很少发现。由于剂量-反应曲线的陡峭性以及建立大鼠MTD的困难，作者推测大鼠研究中使用的剂量有可能过低而不能诱导大鼠的显著致癌效应。

关于氯化苄，除了接触部位之外，还讨论了其它可能与给药相关的肿瘤类型。在小鼠口服生物测定中，Lijinsky将除了前胃肿瘤之外的致癌作用表征为“边缘”，其包括雄性内皮细胞肿瘤，和雌性小鼠肺泡细支气管肿瘤的增加（这些都不具有统计学显著性），以及仅在低剂量雄性小鼠中的肝细胞肿瘤的增加（因为与剂量无关，该肿瘤类型未被考虑）。值得注意的是，OECD SIDS（参考文献12）报告在小鼠中进行了为期26周的口服毒性试验，观察到重度至中度剂量相关的肝脏增生。

雄性小鼠（TD50 454 mg/kg/天）的循环系统血管瘤/血管肉瘤和雌性大鼠（TD50 40.6 mg/kg/天）的甲状腺C细胞腺瘤或癌显著增加。高剂量组雌性大鼠甲状腺C细胞肿瘤水平高于雌性同期对照组（14/52，对照组为4/52），与雄性同期对照组相似（12/52）。在雄性中，甲状腺C细胞肿瘤水平低于对照组大鼠。来自NTP研究的Fisher 344大鼠的历史对照数据的汇编（参考文献13、14）中，雄性和雌性在该大鼠品系中显示相当水平的C细胞腺瘤叠加癌，尽管雄性范围更广。因此，用氯化苄处理的雌性大鼠的甲状腺肿瘤水平与雌雄对照进行比较可能是合理的，尽管它们高于当时被引用的历史对照范围（10%），但是仍需质疑雌性甲状腺肿瘤是否与给药相关。

**法规和/或已公布的限度**

EPA（参考文献15）推导的口服斜率因子为1.7×10-1/（mg/kg）/天，相当于使用EPA假设的2 μg/L或约4 μg/天的十万分之一的风险水平。

**可接受摄入量（AI）**

选作AI计算研究的理由

氯化苄潜在致癌作用的最有力的评估是Lijinsky等人利用口服给药的一项研究（参考文献4）。在这项研究中，动物每周给药3天，而不是NCI/NTP经典研究中的每周5天。然而，总体而言，这项大鼠研究被认为足以计算AI，因为有证据显示最高剂量接近最大耐受剂量。在同一份报告（参考文献4）中描述的为期26周的剂量探索研究中，每种性别给药125或250 mg/kg（每周3天），所有10只大鼠都在2-3周内死亡。死亡原因是前胃重度胃炎和溃疡，在许多个体中还有心肌坏死。在62 mg/kg剂量下，26只雌性中只有4只存活到26周，并且观察到心肌坏死和前胃增生；在30 mg/kg剂量下，一些雌性动物观察到前胃角化过度。在氯化苄剂量为62 mg/kg时，雌性和雄性的体重增加均有下降，在雄性中具有显著性。因此，选择用于致癌性研究的高剂量是30 mg/kg（每周3次）。在这个剂量下，在2年致癌性研究中与对照组的存活率没有差别，但是3只雄性大鼠有鳞状细胞癌和前胃乳头状瘤，所以不可能选择更高的剂量进行终生研究。

如方法2.2部分所述，TD50的线性外推法用于推导AI。如上所述，氯化苄作为药物中低含量的杂质，在人体内造成接触部位肿瘤的风险极低，也远低于可引起刺激/炎症的浓度。因此，观察到的雄性小鼠前胃肿瘤与AI计算不相关。雌性大鼠甲状腺C细胞肿瘤的意义也是值得怀疑的，因为这些肿瘤常见于对照大鼠中。然而，虽然这些肿瘤的来源不明，但仍使用甲状腺C细胞肿瘤来推导AI，因为它们与最低的TD50：40.6 mg/kg/天相关。

**AI的计算**

终生AI= TD50/50,000 × 50 kg

终生AI= 40.6 (mg/kg/天)/50,000 × 50 kg

终生AI=40.6 μg/天(41 μg/天)

**参考文献**

1. IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. [Online] 1972-PRESENT. (Multivolume work). 1999. Available from: URL: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71-19.pdf

2. Fall M, Haddouk H, Morin JP, Forster R. Mutagenicity of benzyl chloride in the Salmonella/microsome mutagenesis assay depends on exposure conditions. Mutat Res 2007;633:13-20.

3. IARC. An update of selected IARC Monographs from volumes 1 to 42. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon.1987. Suppl. 7: 126–7; 148–9.

4. Lijinsky W. Chronic Bioassay of Benzyl Chloride in F344 Rats and (C57BL/6J X BALB/c) F1 Mice. J Natl Cancer Inst 1986;76:1231-6.

5. Fukuda K, Matsushita H, Sakabe H, Takemoto K. Carcinogenicity of benzyl chloride, benzal chloride, benzotrichloride and benzoyl chloride in mice by skin application. Gann 1981;72(5):655-64.

6. Ashby J, Gaunt C, Robinson M. Carcinogenicity bioassay of 4-chloromethylbiphenyl (4CMB), 4-hydroxymethylbiphenyl (4HMB) and benzyl chloride (BC) on mouse skin: Interim (7 month) report. Mutat Res 1982;100:399-401.

7. Coombs MM. Attempts to initiate skin tumors in mice in the 2-stage system using 4-chloromethylbiphenyl (4CMB), -hydroxymethylbiphenyl (4HMB) and benzyl chloride (BC), Report of the experiment at 10 months. Mutat Res 1982;100:403-5.

8. Coombs MM. The UKEMS Genotoxicity Trial: A summary of the assays for skin tumour induction in mice, the subcutaneous implant test and the sebaceous gland suppression test. Mutat Res 1982;100:407-9.

9. Druckrey H, Kruse H, Preussmann R, Ivankovic S, Landschuetz C. Cancerogenic alkylating substances. III. Alkyl-halogenides, - sulfates, - sulfonates and strained heterocyclic compounds. 1970;74(3):241-73.

10. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

11. Proctor DM, Gatto NM, Hong SJ, Allamneni KP. Mode-of-action framework for evaluation of the relevance of rodent forestomach tumors in cancer risk assessment. Toxicol Sci 2007;98:313-26.

12. OECD Chemicals Screening Information Dataset (SIDS) for high volume chemicals benzyl chloride report published by the United Nations Environmental Programme (UNEP). [Online]. Available from: URL: https://digitallibrary.un.org/record/472041

13. Haseman JK, Huff J, Boorman GA. Use of historical control data in carcinogenicity studies in rodents., Toxicol Pathol 1984;12:126-35.

14. Haseman JK, Hailey JR, Morris RW. Spontaneous neoplasm incidence in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice in two-year carcinogenicity studies: A National Toxicology Program update, Toxicol Pathol 1998;26:428-41.

15. US Environmental Protection Agency. Benzyl chloride (CAS 100-44-7). Integrated Risk Information System (IRIS). [Online] 1989. Available from: URL:  
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\_documents/documents/subst/0393\_summary.pdf

**二氯甲基醚（BCME，CAS# 542-88-1）**

**人体接触的可能性**

本品为工业使用，主要通过吸入暴露，因其在环境中快速降解所以环境暴露非常小，有报道显示环境空气或水中未检测到BCME（参考文献1）。

**致突变性/遗传毒性**

BCME在体外和体内均具有致突变性和遗传毒性。

BCME的致突变性表现在：

鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验（Ames），鼠伤寒沙门氏菌（参考文献2）。

在体内，大鼠吸入BCME6个月不会引起骨髓细胞的染色体畸变（参考文献3）。在接触BCME的工人的外周淋巴细胞中观察到染色体畸变发生率略有增加（参考文献4）。

**致癌性**

BCME被EPA列为A类，是已知人类致癌物（参考文献5），被IARC列为1类，对人类有致癌作用（参考文献6）。

如上所述，大量的流行病学研究表明，接触BCME的工人（通过吸入）患肺癌的风险有所增加。在吸入暴露之后，BCME对大鼠和小鼠的呼吸道具有致癌性，如以下研究中所述：

由于有最完善的研究设计和最低的TD50值，Leong等人的研究（参考文献3）被用来推导AI值。将一组雄性Sprague-Dawley大鼠和Ha/ICR小鼠通过吸入暴露于1，10和100 ppb的BCME，6小时/天，每周5天，持续6个月，在其自然的生命周期内进行观察（大约2年）。6个月的暴露期结束时，对死亡的大鼠进行评估，结果显示在血液学、肺洗脱细胞学检查或骨髓细胞的细胞遗传学参数中未见异常。然而，已经暴露于100 ppb BCME（7780 ng/kg/天，或~8 μg/kg/天）的存活大鼠中，有86.5%大鼠随后发生鼻肿瘤（神经上皮瘤，嗅上皮肿瘤，类似于罕见的人神经母细胞瘤），大约4%大鼠发生肺腺瘤。在暴露于10或1 ppb BCME的大鼠中未观察到肿瘤。暴露于100 ppb BCME的小鼠未形成鼻部肿瘤，但在对照组小鼠中肺腺瘤的发生率显著增加。暴露于10或1 ppb BCME的小鼠肺腺瘤的发生率无显著增加。

在吸入研究中，将雄性Sprague-Dawley大鼠以0.1 ppm（100 ppb）的单剂量水平暴露于BCME，6小时/天，5天/周，持续10，20，40，60，80或100天，在其剩余的生命周期中进行观察（参考文献7）。与对照组相比，给药组动物中几种类型的呼吸道肿瘤的发生率显著增加。

BCME是可引起接触部位的致癌物，对小鼠产生注射部位肉瘤（参考文献8）和皮肤瘤（参考文献9）；皮下给予BCME能诱导新生小鼠产生肺腺瘤（参考10）。

**二氯甲基醚（BCME）——致癌性研究数据**

| **研究项目** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感肿瘤发生部位/类型/性别** | **TD50（mg/kg/d）** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献3\* | ~104只/组  SD大鼠，雄性 | 28周  6 h/天  5天/周  吸入 | 104只 | **3个：**  1；10；100 ppb  （53；528；7780 ng/kg/天） | 鼻腔通道嗅上皮瘤 | 0.00357 |
| 参考文献3 | 138-144只/组  小鼠，雄性  ICR/Ha | 25周  6 h/天  5天/周  吸入 | 157只 | **3个：**  1；10；100 ppb  （0.295；2.95；33.6 ng/kg/天） | 肺腺瘤 | 无显著增加 |
| 参考文献7 | 30-50只给以相同浓度不同给药时间，  雄性SD大鼠 | 6 h/天  5天/周  10、20、40、60、80和100的暴露量  吸入 | 240只 | **1个：**  0.1 ppm | 肺和鼻腔癌 | NC^ |
| 参考文献7 | 100只/组  雄性 Syrian金黄地鼠 | 寿命  6 h/天  5天/周  吸入 | NA | **1个：**  1 ppm | 一种肺部未分化的肿瘤 | NC^ |
| 参考文献9 | 50只/组  雌性  ICR/Ha Swiss小鼠 | 424-456天  一周一次  腹腔 | 50只 | **1个：**  0.114 mg/kg/天 | 肉瘤（在注射部位） | 0.182 |

除非另有说明，列入的研究均在CPDB（参考文献11）中。

\*选择用于AI计算的致癌性研究

^NC =未作计算，因致癌性实验设计非标准。不在CPDB中。

NA =不可用，由于研究中未体现对照组。

**致癌性的作用方式**

BCME是具有致突变性的致癌物，其可接受摄入量通过TD50线性外推计算得到。

**法规和/或已公布的限度**

EPA（参考文献5）根据Kuschner等人（参考文献7）的吸入研究数据的线性化多级建模，计算出口腔癌斜率因子为220 mg/kg/天。十万分之一终生致癌风险的吸入（和口服）剂量是3.2 ng/天（吸入1.6 × 10-8 mg/m3，口服暴露1.6 × 10-6 mg/L）。

**可接受摄入量（AI）**

选作AI计算研究的理由

BCME是体外诱变剂，在动物和人体中均可引起癌症，并被列为已知的人类致癌物。尚无BCME的口服致癌性研究，因此腹腔注射和吸入研究被认为是建立AI的依据。在吸入致癌性研究（参考文献3）中，最敏感的终点是雄性大鼠鼻腔肿瘤（嗅神经母细胞瘤/嗅神经上皮细胞瘤）的增加，其TD50为3.57 μg/kg/天。由TD50值通过线性外推获得的AI值为~4 ng /天，基本上与美国EPA推荐的3.2 ng /天相同。该研究（参考文献3）具有可靠的设计，具有多个剂量水平，每个剂量组> 50只动物。

相比吸入暴露，其他部位肿瘤的证据尚且不足；以上引用的研究（参考文献10）描述了如果皮肤接触的同时有吸入的可能，则皮肤接触或许并非新生小鼠肺部肿瘤的决定性因素。然而，通过吸入途径数据得到的AI被认为适用于其他途径，因为它高度保守（暴露的数量级低于默认的TTC 1.5 μg/天）。AI也与EPA（基于吸入数据）推荐的吸入和摄入（饮用水）BCME（4 ng /天vs 3.2 ng /天）的限值类似。

**AI的计算**

终生AI = TD50/50,000 × 50 kg

终生AI = 3.57 μg/kg/天/50,000 × 50 kg

**终生 AI = 0.004 μg/天或4 ng/天**

**参考文献**

1. NIH ROC. National Institutes of Health. Report on Carcinogens, FourteenthEdition [Online]. 2016. Available from: URL: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/bis\_chloromethyl\_ether.pdf

2. Nelson N. The chloroethers - occupational carcinogens: A summary of laboratory and epidemiology studies. Ann. NY Acad Sci 1976;271:81-90.

3. Leong BKJ, Kociba RI, Jersey GC. A lifetime study of rats and mice exposed to vapors of bis(chloromethy1) ether. Toxicol Appl Pharmacol 1981;58:269-81.

4. IARC. Bis(chloromethyl)ether and chloromethyl methyl ether (technical-grade). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Lyon. 1987;Addendum 7: 131-3.

5. US Environmental Protection Agency. Bis(chloromethyl)ether (CAS# 542-88-1). Integrated Risk Information System (IRIS). [Online]. 1999. Available from: URL:   
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance\_nmbr=375

6. IARC. Chemicals, industrial processes and industries associated with cancer in humans. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1982;Volumes 1 to 29, Addendum 4.

7. Kuschner M, Laskin S, Drew RT, Cappiello V, Nelson N. Inhalation carcinogenicity of alpha halo ethers. III. Lifetime and limited period inhalation studies with bis(chloromethyl)ether at 0.1 ppm. Arch Environ Health 1975;30:73-7.

8. Van Duuren BL, Sivak A, Goldschmidt BM, Katz C, Melchionne S. Carcinogenicity of halo-ethers. J Nat Cancer Inst 1969; 43: 481-6.

9. Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Seidman I. Carcinogenic activity of di- and trifunctional α-chloro ethers and of 1,4-dichlorobutene-2 in ICR/HA swiss mice. Cancer Res 1975;35:2553-7.

10. Gargus JL, Reese WH Jr., Rutter, HA. 1969. Induction of lung adenomas in newborn mice by bis(chloromethyl)ether. Toxicol Appl Pharmacol 1969;15:92-96.

11. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

**对氯苯胺（CAS# 106-47-8）和  
盐酸对氯苯胺（CAS# 20265-96-7）**

**人体接触的可能性**

工业接触主要来自染料、纺织、橡胶和其他行业（参考文献1）。如果释放到环境中，在有氧条件下，这两种物质在水中是可生物降解的（参考文献2）。

**致突变性/遗传毒性**

对氯苯胺在体外具有致突变性，而体内遗传毒性的证据有限。

WHO（参考文献3）提供了一系列测试系统中遗传毒性的详细回顾（附参考文献），这里仅总结了关键结论。

对氯苯胺在以下情况中具有致突变性：

微生物回复突变试验（Ames）：在一些实验室中观察到回复突变增加2到3倍，但在其他实验室中却未观察到。

在小鼠淋巴瘤L5178Y细胞*TK*基因突变试验（参考文献3）中报道的阳性结果是略有增加，这与较高的细胞毒性有关；使用“总体评估因子”（参考文献4）评价认为其结果不符合现行标准而未呈阳性。

中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变的小幅度增加在两个实验室之间并不一致。

在体内，小鼠单次口服180 mg/kg未见诱导微核形成，但在300 mg/kg/天剂量下，给药3天后可见小鼠微核显著增加。

**致癌性**

对氯苯胺被IARC列为2B类，对人体可能存在致癌作用，其对动物致癌的证据充分，而对人体致癌的证据有限（参考文献5）。

已经开展了对氯苯胺或其盐酸盐（盐酸对氯苯胺）对动物致癌性的研究。

用NTP（参考文献6）的灌胃研究来计算AI，其中盐酸对氯苯胺对雄性大鼠具有致癌性，该结论基于脾脏肿瘤发病率的增长：（肉瘤合并发生率：溶剂对照组，0/49；低剂量组，1/50；中剂量组，3/50；高剂量组，38/50）。雌雄均可见脾脏纤维化，这是一种可能发展为肉瘤的癌前病变（参考文献6、7）。在雌性大鼠中，仅在一只中剂量大鼠和一只高剂量大鼠中观察到脾脏肿瘤。雄性和雌性大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤发生率的增长可能与对氯苯胺给药有关；恶性嗜铬细胞瘤未增多。在雄性小鼠中，高剂量组的肝脏或脾脏血管肉瘤的发生率比溶剂对照组高（0 mg/kg/天的发生率为4/50；2.1 mg/kg/天的发生率4/49；7.1 mg/kg/天的发生率为1/50；21.4 mg/kg/天的发生率为10/50）。在给药的雄性小鼠中，肝细胞腺瘤或肝细胞癌（二者合并）的发生率增加；其中肝细胞癌的发生率为（0 mg/kg/天的发生率3/50；2.1 mg/kg/天的发生率7/49；7.1 mg/kg/天的发生率11/50；21.4 mg/kg/天的发生率17/50）。雌性小鼠的致癌性结果为阴性。来自NTP（参考文献6）的最终结论是对氯苯胺对雄性大鼠有明确的致癌性证据，对雌性大鼠的致癌性尚不明确，在雄性小鼠有些致癌性证据，在雌性小鼠没有致癌性证据。

早期的一项研究将对氯苯胺添加到饲料中对大鼠和小鼠进行给药（参考文献8）。在给药组雄性大鼠中发现脾脏肿瘤，在小鼠中发现血管性肿瘤。虽然这些肿瘤的发生率强烈建议对氯苯胺具有致癌性，但美国癌症研究所认为，在这些研究条件下，关于对氯苯胺在大鼠或小鼠体内具有致癌性的证据还不充分。由于对氯苯胺在饲料中不稳定，动物接触到的对氯苯胺浓度可能低于目标浓度（参考文献3）。因此，这项研究被认为是不充分的。

**对氯苯胺和盐酸对氯苯胺——致癌性研究数据**

| **研究项目** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感肿瘤发生部位/类型/性别** | **TD50（mg/kg/d）** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献6  盐酸对氯苯胺 | 50只/组  雄性  B6C3F1  小鼠 | 103周  5次/周  灌胃 | 50只 | **3个：**  3；10；30 mg/kg（2.1；7.1；21.4 mg/kg/d） | 肝细胞腺瘤或癌 | 33.8 |
| 参考文献6  盐酸对氯苯胺 | 50只/组  雌性  B6C3F1  小鼠 | 103周  5次/周  灌胃 | 50只 | **3个：**  3；10；30 mg/kg  （2.1；7.1；21.4 mg/kg/d） | 阴性 | NA |
| 参考文献6  盐酸对氯苯胺 | 50只/组  雄性  Fischer  344大鼠 | 103周  5次/周  灌胃 | 50只 | **3个：**  2；6；18 mg/kg（1.4；4.2；12.6 mg/kg/d） | 脾脏纤维肉瘤，血管肉瘤，骨肉瘤 | 7.62 |
| 参考文献6  盐酸对氯苯胺 | 50只/组  雌性  Fischer  344大鼠 | 103周  5次/周  灌胃 | 50只 | **3个：**  2；6；18 mg/kg（1.4；4.2；12.6 mg/kg/d） | 无明显增加；不确定 | NA |
| 参考文献8 | 50只/组  雄性  Fischer  344大鼠 | 78周（研究时长：102周）喂饲法 | 20只 | **2个：**  250；500 ppm（7.7；15.2 mg/kg/d） | 间充质肿瘤（纤维瘤，纤维肉瘤，血管肉瘤，骨肉瘤，未另说明的恶性肉瘤）脾脏或脾被膜 | 72 |
| 参考文献8 | 50只/组  雌性  Fischer  344大鼠 | 78周（研究时长：102周）  喂饲法 | 20只 | **2个：**  250；500 ppm（9.6；19 mg/kg/d） | 阴性 | NA |
| 参考文献8 | 50只/组  雄性  B6C3F1  小鼠 | 78周（研究时长：91周）  喂饲法 | 20只 | **2个：**  2500；5000 ppm（257；275 mg/kg/d） | 血管瘤（皮下组织，脾，肝，肾）。  所有血管瘤的发生率均增加 | 非显著  （CPDB） |
| 参考文献8 | 50只/组  雌性  B6C3F1  小鼠 | 78周（研究时长：102周）  喂饲法 | 20只 | **2个：**  2500；5000 ppm（278；558 mg/kg/d） | 血管肉瘤（肝脏和脾脏）。合并的血管肿瘤发病率增加 | 1480 |

所列研究均在CPDB中（参考文献9）

\*选择用于可接受摄入量计算的致癌性研究。

NA = 不适用

**致癌性的作用方式**

对氯苯胺可在雄性大鼠中诱发肿瘤，如脾纤维肉瘤和骨肉瘤，这是苯胺及其相关化学物质的典型特征。反复接触对氯苯胺会导致紫绀和高铁血红蛋白血症，随后影响血液、肝脏、脾脏和肾脏，表现为血液参数的改变、脾肿大以及肝脏、脾脏和肾脏中度至重度的含铁血黄素沉着症，部分伴随有髓外造血（参考文献6、8）。这些效应继发于化合物诱导的溶血过度，与再生性贫血相一致（参考文献3）。这一证据支持肿瘤形成的间接机制，肿瘤形成是继发于高铁血红蛋白血症、脾纤维化和增生（参考文献10），而不是对氯苯胺或其代谢物与DNA直接作用诱变的结果。类似地，报道的体内微核诱变可能继发于再生性贫血/变异的红细胞生成，与苯胺类似（参考文献11、12）。

TD50最低的肿瘤类型是雄性大鼠脾脏肿瘤。然而，由于这种肿瘤类型呈现非线性剂量相关性，因此不能用于计算可接受摄入量。基于非肿瘤（血液毒性）效应，世界卫生组织（参考文献3）建议可接受量为2 μg/kg/天，即体重为50公斤的人每天可接受量为100 μg。

尽管对氯苯胺的体外致突变性数据表明突变小幅增加，在不同实验室间不可重复，但也不能排除它是肝脏肿瘤作用方式的致突变物质。

**法规和/或已公布的限度**

未公布对氯苯胺或其盐酸盐的规定限度。

**可接受摄入量（AI）**

因不能排除对氯苯胺是雄性小鼠肝脏肿瘤作用方式的致突变物质，所以通过线性外推法从剂量为33.8 mg/kg/天的TD50（腺瘤和癌的组合数量）获得AI值。

**AI的计算**

根据由盐酸对氯苯胺引起的雄性小鼠肝肿瘤计算

终生可接受摄入量 = TD50 / 50,000 × 50 kg

终生可接受摄入量 = 33.8 mg / kg /天/ 50,000×50 kg

**终生可接受摄入量 = 34 μg/天**

**参考文献**

1. Beard RR, Noe JT. Aromatic nitro and amino compounds, Clayton GD, Clayton FE, editors. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. New York. John Wiley 1981; 2A:2413–89.

2. BUA. *p*-Chloroaniline. Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe (BUA) der Gesellschaft Deutscher Chemiker. Weinheim, VCH, 1995;171. (BUA Report 153).

3. World Health Organization (WHO). International Programme on Chemical Safety (IPCS). 2003. Concise International Chemical Assessment Document 48. 4-chloroaniline. [Online]. Available from: URL:   
http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad48.htm

4. Moore, MM, Honma, M, Clements J, Bolcsfoldi G, Burlinson B, Cifone M, et al.Mouse Lymphoma Thymidine Kinase GeneMutation Assay: Follow-upMeeting of the International Workshop on Genotoxicity Testing\_Aberdeen, Scotland, 2003\_Assay Acceptance Criteria, Positive Controls, and Data Evaluation. Environ Mol Mutagen 2006;47:1-5.

5. IARC. Para-chloroaniline. In: Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants; some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1993;57: 305-21.

6. NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of para-chloroaniline hydrochloride (CAS No. 20265-96-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. 1989. NTP TR 351...

7. Goodman DG, Ward JM, Reichardt WD. Splenic fibrosis and sarcomas in F344 rats fed diets containing aniline hydrochloride, *p*-Chloroaniline, azobenzene, o-toluidine hydrochloride, 4,4'-sulfonyldianiline, or D & C Red No. 9. J Natl Cancer Inst 1984;3:265-73.

8. NCI. Bioassay of *p*-Chloroaniline for possible carcinogenicity, CAS No. 106-47-8. US National Cancer Institute, Bethesda, MD. 1979;NCI-CG-TR-189.

9. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

10. Bus JS, Popp JA. Perspectives on the mechanism of action of the splenic toxicity of aniline and structurally-related compounds. Food Chem Toxicol 1987;25:619–26.

11. Ashby J, Vlachos DA, Tinwell H. Activity of aniline in the mouse bone marrow micronucleus assay. Mutat Res 1991;263:115-7.

12. Tweats D, Blakey D, Heflich RH, Jasobs A, Jacobsen SD, Nohmi TT, et al. Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory *in vivo* tests. I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. Mutat Res 2007;627:78-91.

**4-硝基氯苯（对硝基氯苯，CAS# 100-00-5）**

**人体接触的可能性**

潜在的接触方式为工业暴露。目前尚无4-硝基氯苯人群暴露的可用数据。

**致突变性/遗传毒性**

4-硝基氯苯在体内和体外试验中均显示出致突变性和遗传毒性。

4-硝基氯苯在以下情况下具有致突变性：

细菌回复突变试验（Ames）：在代谢活化情况下，鼠伤寒沙门氏菌TA100和TA1535中表现出致突变性，在TA1537、TA1538、TA98、和大肠杆菌（*E.coli*）WP2*uvrA*菌株中未发现致突变性（参考文献1、2、3、4）。在4项研究的2项研究中，在未经代谢活化的TA1535菌株中也表现出弱致突变性（参考文献4）。

在雄性Swiss小鼠体内试验中发现，腹腔注射4-硝基氯苯可诱导Swiss小鼠肝、肾和脑的DNA链断裂（参考文献5、6）。

**致癌性**

4-硝基氯苯被IARC列为2类致癌物，其在人类的致癌性无法分类（参考文献7）。EPA认为4-硝基氯苯是B2类致癌物或人类可能的致癌物质（参考文献8）。

动物致癌性试验主要通过在大鼠和小鼠饲料中添加4-硝基氯苯（参考文献9、10）或灌胃给予雄性大鼠（参考文献12）。

为期2年的喂饲法给药研究中（参考文献9）发现，雄性大鼠和雌性大鼠的脾脏肿瘤（纤维瘤、纤维肉瘤、骨肉瘤和肉瘤）均显著增加，并且雄性大鼠和雌性大鼠血管肉瘤均增加，雄性中剂量和高剂量组（7.7和41.2 mg/kg/天）的血管肉瘤增加具有统计学意义。脾脏出现非肿瘤性改变，如纤维化或囊性增生等。高剂量组（53.8 mg/kg/天）观察到肾上腺髓质嗜铬细胞瘤增加，其中雌鼠肿瘤发生率增加具有统计学意义。小鼠中，仅高剂量组（275.2 mg/kg/天）雌鼠肝脏血管肉瘤增加具有统计学意义。大鼠和小鼠中均观察到诸如红细胞数减少、红细胞压积降低和髓外造血等血液功能紊乱现象。

在另一项喂饲法研究中（参考文献10），通过饲料添加4-硝基氯苯方式喂养大鼠18个月，未发现其诱发CD-1雄鼠肿瘤发生。18个月喂养期间，根据毒性4-硝基氯苯进行浓度调整如下：低剂量组前3个月喂养浓度为2000 ppm，接下来2个月喂养浓度为250 ppm、第6到第18个月喂养浓度为250 ppm；高剂量组前3个月喂养浓度为4000 ppm，接下来2个月喂养浓度为500 ppm、第6到第18个月喂养浓度为1000 ppm。低剂量组和高剂量组每日暴露量分别约为17和33 mg/kg。最后一次给药后6个月将大鼠处死，并进行肿瘤检查。在11种组织（肺、肝、脾、肾、肾上腺、心脏、膀胱、胃、肠、睾丸和脑垂体）中未观察到与药物处理有关的肿瘤增加。

同一实验室（参考文献10）还研究了4-硝基氯苯通过喂饲法给药18个月研究雄性和雌性CD-小鼠中的潜在致癌性。最后一次给药后3个月处死小鼠，检查12种组织（肺、肝、脾、肾、肾上腺、心脏、膀胱、胃、肠和生殖器官）中的肿瘤生长情况。雄性和雌性小鼠中均观察到肝、肺和脾脏血管瘤的（血管瘤和血管肉瘤）剂量依赖性增加。

在一项口服研究（参考文献11）中，雄性和雌性Sprague-Dawley大鼠（n=60）按5次/周的频率经灌胃给予4-硝基氯苯，持续给药24个月。雄鼠和雌鼠中均观察到以下毒性：中、高剂量组高铁血红蛋白症，高剂量组含铁血黄素沉着症和贫血。

**4-硝基氯苯——致癌性研究数据**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **研究项目** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感肿瘤发生部位/类型/性别** | **TD50**  **（mg/kg/d）** |
| 参考文献9\*+ | 50只/组  雄性F344大鼠（SPF） | 2年  （喂饲） | 50只 | **3个：**  40；200；1000 ppm（1.5：7.7；41.2 mg/kg/天） | 脾脏、血管肉瘤mg/kg/天 | 173.5 |
| 50只/组  雄性F344大鼠（SPF） | 2年  （喂饲） | 50只 | **3个：**  40；200；1000 ppm（1.9：9.8；53.8 mg/kg/天） | 嗜铬细胞瘤/雌性 53.8 mg/kg/天 | 116.9\*\* |
| 50只/组  雄性Crj:BDF1（SPF） | 2年  （喂饲） | 50只 | **3个：**  125；500；2000 ppm（15.3：60.1；240.1 mg/kg/天） | NA |  |
| 50只/组  雌性Crj:BDF1（SPF） | 2年  （喂饲） | 50只 | **3个：**  125；500；2000 ppm（17.6：72.6；275.2 mg/kg/天） | 肝血管内皮瘤  275.2 mg/kg/天 | 1919.9 |
| 参考文献10 | 14-15只/组  雄性CD-1大鼠 | 18个月，饲料；  最后1次给药后6个月处死 | 16只 | **2个：**  平均17和33 mg/kg（参见下文）（22.6和45.2 mg/kg/天） | NA | 阴性^ |
| 14-20只/性别组  CD-1小鼠 | 18个月，饲料；  最后1次给药后3个月处死 | 15只/性别 | **2个：**  雄性：341；720。  雌性：351；780 mg/kg/天 | 血管（血管瘤/血管肉瘤）/雄性 | 430^ |
| 参考文献11+ | 60只/性别/组  Sprague Dawley大鼠 | 24个月，5天/周，灌胃 | 有 | **3个：**  0.1；0.7；5 mg/kg/天 | NA | 阴性 |

除另有说明，以上所列的研究均在CPDB（参考文献12）中。

\*选择用于计算AI/PDE的致癌性研究。

\*\*根据致癌性研究数据计算TD50（见注释1）

+不在CPDB内。

^组织病理学仅限11-12个组织。

NA=不适用

**致癌性的作用方式**

4-硝基氯苯在大鼠（参考文献13）、兔（参考文献14）和人（参考文献15）中被代谢还原成4-氯苯胺（对氯苯胺）。已有研究表明对氯苯胺与4-硝基氯苯相似，可在大鼠和小鼠中诱发血管肉瘤和脾脏肿瘤（参考文献16）。对氯苯胺（参考文献16）和4-硝基氯苯（参考文献17）与苯胺相似，在肝脏和脾脏血管肿瘤形成的间接机制，是继发于红细胞氧化损伤和脾脏纤维化及增生。高铁血红蛋白症和相关毒性是4-硝基氯苯的显著毒性效应。剂量低于喂饲法（参考文献9、10）的灌胃研究（参考文献11）发现高铁血红蛋白症和含铁血黄素沉着症，但未发现肿瘤，这一结果支持4-硝基氯苯诱发肿瘤的形成为非线性机制。

TD50最低的肿瘤类型是雌性大鼠的肾上腺髓质嗜铬细胞瘤（参考文献9）。这种类型的肿瘤是F344大鼠（尤其是雄鼠）中的常见背景肿瘤，很多化学品处理后均可观察到这种肿瘤，其中很多化学品没有致突变性（参考文献18）。有人提出这些肿瘤的出现与多种生物化学紊乱有关，像苯胺和对氯苯胺这些对红细胞有毒的化学物质诱发嗜铬细胞瘤的作用方式，可能是继发于氧化磷酸化的解偶联（参考文献18）或缺氧。

总之，有充足证据证明非致突变的作用方式如下：

最常见的肿瘤诱发类型是那些与高铁血红蛋白症有关的肿瘤，（脾和血管肿瘤）；

肾上腺髓质嗜铬细胞瘤可能具有同样的异常；

肿瘤发生与剂量之间存在明显的非线性关系（根据无效应剂量和低剂量研究的阴性结果）（参考文献11）。

然而，在沙门氏菌的致突变研究中，4-硝基氯苯对沙门氏菌TA100和TA1535具有致突变性（但对TA98和其它菌株未表现出致突变性）。这可能揭示了4-硝基氯苯是诱发肿瘤的一种致突变物质，其诱变方式与4-硝基氯苯的代谢产物对氯苯胺不同，不能在各实验室中持续的检测到致突变作用，其中只有在加入大鼠肝S9的沙门氏菌TA98中的致癌性（参考文献19）具有重复性，这表明4-硝基氯苯及其代谢产物具有不同的致突变机制。缺乏体内遗传毒性数据用以评估潜在的致突变作用方式。

由于4-硝基氯苯具有致突变性，并且不能排除其致突变作用方式，因此进行了AI计算。

**法规和/或已公布的限度**

无已发表的法规限度，例如EPA、WHO或美国有毒物质与疾病登记局（ATSDR）发布的限度数据。

**AI的计算**

最敏感的TD50是雌性大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤（参考文献9）。

终生可接受摄入量= TD50/50,000 × 50 kg

终生可接受摄入量=117 mg/kg/天/50,000 × 50 kg

**终生可接受摄入量=117 μg/天**

**参考文献**

1. Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ Mutagen 1983;5 Suppl 1:1-142

2. Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & information Center (JETOC). Japan: Mutagenicity test data of existing chemical substances based on the toxicity investigation system of the Industrial Safety and Health law. 2005 Addendum 3.

3. Kawai A, Goto S, Matsumoto Y, Matsushita H. Mutagenicity of aliphatic and aromatic nitro compounds. Sangyoigaku 1987; 29: 34-55.

4. NTP. Technical Report on Toxicity Studies on 2-Chloronitrobenzene and 4-Chloronitrobenzene (CAS Nos. 88-73-3 and 100-00-5) Administered by Inhalation to F344/N Rats and B6C4F1 Mice. National Toxicology Program, Research Triangle Park,NC. 1993;NTP TR 33.

5. Cesarone CF, Bolognesi C, Santi L. DNA damage induced in vivo in various tissues by nitrobenzene derivatives. Mutat Res 1983;116:239-46.

6. Cesarone CF, Fugassa E, Gallo G, Voci A, Orunesu M. Influence of the culture time on DNA damage and repair in isolated rat hepatocytes exposed to nitrochlorobenzene derivatives. Mutat Res 1984;131:215-22.

7. IARC. Printing processes and printing inks, carbon black and some nitro compounds. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. World Health Organization, Lyon. 1996.Vol. 65.

8. US Environmental Protection Agency (USEPA). Health Effects Assessment Summary Tables. Office of Solid Waste and Emergency Response, US Environmental Protection Agency, Washington DC. 1995; No. PB95-921199.

9. Matsumoto M., Aiso S, Senoh H, Yamazaki K, Arito H, Nagano K, et al. Carcinogenicity and chronic toxicity of *para*-chloronitrobenzene in rats and mice by two-year feeding. J. Environ Pathol Toxicol Oncol 2006;25:571-84.

10. Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, Weisburger JH, Boger E, Van Dongen, et al. Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. J Environ Pathol Toxicol 1978;2:325-56.

11. Schroeder RE, Daly JW. A chronic oral gavage study in rats with p-nitrochlorobenzene. Biodynamics Inc. 1984. Project No. 80-2487. NTIS/OTS 0536382.

12. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

13. Yoshida T, Andoh K, Tabuchi T. Identification of urinary metabolites in rats treated with *p*-chloronitrobenzene. Arch Toxicol 1991;65: 52-8.

14. Bray HG, James SP, Thorpe WV. The metabolism of the monochloronitrobenzenes in the rabbit. Biochem J 1956;64:38-44.

15. Yoshida T, Tabuchi T, Andoh K. Pharmacokinetic study of p-chloronitrobenzene in humans suffering from acute poisoning. Drug Metab Dispos 1993;21:1142-6.

16. IARC. Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants; some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1993;57.

17. Travlos GS, Mahler J, Ragan HA, Chou BJ, Bucher JR. Thirteen-week inhalation toxicity of 2- and 4-chloronitrobenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice. Fundam Appl Toxicol 1996;30:75-92.

18. Greim H, Hartwig A, Reuter U, Richter-Reichel HB, Thielman HW. Chemically induced pheochromocytomas in rats: mechanisms and relevance for human risk assessment. Crit Rev Toxicol 2009;39:695-718.

19. WHO. CICAD 48: Concise International Chemical Assessment Document 48 *p*-Chloroaniline. Geneva. [Online]. 2003; Available from: URL:   
http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad48.htm

**对-甲酚定（2-甲氧基-5-甲基苯胺，CAS#120-71-8）**

**人体接触的可能性**

潜在的接触方式为工业暴露。缺乏普通人群暴露的数据。

**致突变性/遗传毒性**

对-甲酚定在体外具有致突变性/遗传毒性，在体内的遗传毒性证据尚不充分。

对-甲酚定的致突变性表现在：

几种沙门氏菌菌株在代谢活化的情况下（参考文献1、2、3）。

携带lam dacII基因的Big Blue转基因小鼠模型；喂饲法对-甲酚定给药剂量为0.25和0.5%，与致癌性研究中的剂量相当，持续180天（参考文献4）。

体内研究显示，对-甲酚定不会诱导正常小鼠（参考文献5、6、7），或p53杂合子或缺失小鼠（参考文献8）骨髓微核形成。在另一项p53杂合小鼠研究中，微核的增加可能继发于高铁血红蛋白血症和再生障碍性贫血，与苯胺类化合物类似（参考文献9）。

在包括膀胱在内的几种组织中使用碱性洗脱方法未观察到DNA链断裂（参考文献6；7），但是小鼠在口服对-甲酚定后，可通过彗星试验检出膀胱粘膜DNA链断裂，而其他组织中未检出（参考文献10）。

**致癌性**

对-甲酚定被IARC列为2B类致癌物，为可能的人类致癌物（参考文献11）。

标准啮齿类动物模型中只有一组致癌性研究。在NTP研究中（参考文献5），Fischer 344大鼠和B6C3F1小鼠终生研究中，喂饲法给予对甲酚定能诱发肿瘤。尚无其他暴露途径的致癌性可用数据。

喂饲法给予对-甲酚定，每个种系50例雄性和50例雌性。每个性别50只对照动物。食物中对-甲酚定的浓度为0.5或1.0%，但小鼠的给药浓度在21周后降低至0.15和0.3%。CPDB中将剂量水平转换为mg/kg/天（参考文献12）则雄性大鼠为198和368 mg/kg/天；雌性大鼠为245和491 mg/kg/天；雄性小鼠为260和552 mg/kg/天，雌性小鼠为281和563 mg/kg/天。

除高剂量组雄性小鼠外，所有剂量组的动物均在饮食中给予对-甲酚定104周，并额外观察最多2周。所有高剂量雄性小鼠在第92周末全部死亡。这两个种系的雌性和雄性动物的死亡率都是剂量相关的。对于某些肿瘤，低剂量组的肿瘤发生率高于高剂量组，可能是由于高剂量组加速死亡所致。

在雌性和雄性给药大鼠中，可见膀胱癌（合并乳头状癌，鳞状细胞癌，移行细胞乳头状瘤，移行细胞癌和未分化癌的发生率）和嗅神经母细胞瘤发生率有统计学差异。在低剂量雄性大鼠中，肝脏，肝细胞癌或混合肝/胆管癌的肿瘤结节合并发生率也有显著差异。在给药组的雌雄小鼠中，膀胱癌（癌，鳞状细胞癌和移行细胞癌的合并发生率）发生率是显著的。在给药的雌性小鼠中，肝细胞癌的发生率是显著的。

总之，对-甲酚定对Fischer 344大鼠具有致癌性，导致两个性别的动物中膀胱癌和膀胱乳头状瘤的发生率增加，两个性别动物中嗅神经母细胞瘤以及雄性动物中肝肿瘤的发病率增加。对-甲酚定对B6C3F1小鼠具有致癌性，导致两个性别的动物膀胱癌以及雌性动物肝细胞癌发生。

在p53+/-半合子小鼠的短期致癌性模型中也可见膀胱肿瘤的发生。在一项以小鼠作为模型的大型实验室间评估研究中，用对-甲酚定作为阳性对照（参考文献13）。19项研究中，有18项研究通过灌胃以400 mg/kg/天的剂量给予对-甲酚定26周，另一项研究是在喂饲法中给予对-甲酚定。

**对-甲酚定——致癌性研究数据**

| **研究项目** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感肿瘤部位/类别/性别** | **TD50（mg/kg/d）** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献5\* | 50只/性别/组  B6C3F1小鼠 | 2年  喂饲法 | 50只 | **2个：**  0.5和1%  21周后降低至0.15和0.3%。  雄性：260；552。  雌性：281；563 mg/kg/天 | 膀胱/雄性 | 44.7 |
| 参考文献5 | 50只/性别/组  Fisher344大鼠 | 2年  喂饲法 | 50只 | 0.5和1%  雄性：198；396。  雌性：245；491 mg/kg/d | 膀胱/雄性 | 88.4 |

\*选择用于AI计算的致癌性研究。

所列研究都来自CPDB（参考文献12）。

**致癌性的作用方式**

对-甲酚定是一种具有致突变性的致癌物，可接受摄入量由TD50线性外推计算而得。

**法规和/或已公布的限度**

尚无相关法规限度。

**可接受摄入量（AI）**

选作计算AI研究的理由

对-甲酚定唯一充分的致癌性研究是由NCI/NTP进行的，并在CPDB中报道（参考文献5）。由于最敏感的TD50基于雄性小鼠的膀胱肿瘤，因此选择该研究用于推导AI值。

**AI的计算**

在NCI/NTP研究中，雌雄大鼠、小鼠的膀胱具有最敏感的TD50。雌性大鼠的TD50为110 mg/kg/天，雄性大鼠为88.4 mg/kg/天；雌性小鼠的TD50为69 mg/kg/天，雄性小鼠为44.7 mg/kg/天。雄性小鼠的AI值最保守。

终生AI计算如下：

终生AI = TD50/50,000 × 50 kg

终生AI= 44.7 mg/kg/天/50,000 × 50 kg

**终生**AI**= 45 μg/天**

**参考文献**

1. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. *Salmonella* mutagenicitytests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ Mol Mutagen 1988;11 Suppl 12:1-158.

2. Dunkel VC, Zeiger E, Brusick D, McCoy E, McGregor D, Mortelmans K, et al.Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium*and *Escherichia coli*. Environ Mutagen 1985;7 Suppl 5:1-248.

3. Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information Center (JETOC); Mutagenicity test data of existing chemical substances based on the toxicity investigationof the Industrial Safety and Health law; 1997; Suppl.

4. Jakubczak JL, Merlino G, French JE, Muller WJ, Paul B, Adhya S et al. Analysis ofgenetic instability during mammary tumor progression using a novel selection-based assayfor *in vivo* mutations in a bacteriophage λtransgene target.ProcNatlAcadSci (USA)1996; 93(17):9073-8.

5. NCI. Technical report on the Bioassay of *p*-cresidine for possible carcinogenicity. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC.1979; TR 142.

6. Ashby J, Lefevre PA, Tinwell H, Brunborg G, Schmezer P, Pool-Zobel B, et al. The nongenotoxicityto rodents of the potent rodent bladder carcinogens *o*-anisidine and *p*cresidine.Mutat Res 1991;250:115-133.

7. Morita T, Norihide A, Awogi T, Sasaki Yu F, Sato-S-I, Shimada H, et al. Evaluation ofthe rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups 1, 2A and2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS.MMS.MutatRes 1997;389:3-122.

8. Delker DA, Yano BL, Gollapudi BB. Evaluation of cytotoxicity, cell proliferation, andgenotoxicity induced by *p*-cresidine in hetero- and nullizygous transgenic p53 mice.ToxicolSci 2000;55:361-9.

9. Stoll RE, Blanchard KT, Stoltz JH, Majeski JB, Furst S, Lilly PD et al. Phenolphthaleinand nisacodyl: Assessment of genotoxic and carcinogenic responses in heterozygous p53(+/-) mice and Syrian Hamster Embryo (SHE) assay. ToxicolSci 2006;90:440-50.

10. Sasaki YF, Nishidate E, Su YQ, Matsusaka N, Tsuda S, Susa N, et al. Organ-specificgenotoxicity of the potent rodent bladder carcinogens *o*-anisidine and *p-*cresidine. MutatRes 1998;412:155-60.

11. IARC. para-Cresidine. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. World Health Organization, Lyon. 1982;27:92. reviewed in Suppl7 1987.

12. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

13. Storer RD, French JE, Haseman J, Hajian G, LeGran EK, Long GD, et al. p53+/- hemizygous knockout mouse: Overview of available data. ToxicologicPathol 2001; 29 Suppl:30-50.

**1,2-二溴乙烷（CAS# 106-93-4）**

**人体接触的可能性**

1,2-二溴乙烷以前曾被用作昆虫熏蒸剂和土壤杀线虫剂，但由于毒性问题而被美国环保局（EPA）和欧共体（EC）禁止使用（参考文献1、2）。1,2-二溴乙烷用于合成活性药物成分。

**致突变性/遗传毒性**

1,2-二溴乙烷在体内外均具有致突变性/遗传毒性。在沙门氏菌（*Salmonella*）试验菌株TA 1535、TA 1537、TA 98、TA 100、TA 1538和大肠杆菌（E.coli）WP2中，分别在有和无由多氯联苯诱发致使鼠肝S-9组份引起代谢活化的情况下，来评估1,2-二溴乙烷的致突变性（参考文献3-7）。无论是否有代谢活化作用，1,2-二溴乙烷在鼠伤寒沙门氏菌（*Salmonella typhimurium*）菌株TA 100、TA 1535、TA 98和大肠杆菌WP2中具有致突变性。无论是否有代谢活化作用，1,2-二溴乙烷在小鼠淋巴瘤试验中呈阳性（参考文献8）。它可导致体外精母细胞和肝细胞DNA修复呈剂量依赖性增加（参考文献9），并诱导中国仓鼠卵巢（CHO）细胞发生突变（参考文献10）。1,2-二溴乙烷可见剂量依赖性增加CHO细胞中染色体畸变的频率（参考文献11）。在大鼠体内彗星试验中，1,2-二溴乙烷在100 mg/kg的剂量下给药给药后，肝脏和腺胃可见阳性结果。而在100mg/kg剂量下的大鼠体内骨髓和红细胞微核试验中，结果则呈阴性（参考文献12）。在该剂量下，观察到体重减轻7%，未成熟红细胞减少25%，表明有轻度至中度毒性。

**致癌性**

1,2-二溴乙烷被国际癌症研究机构（IARC）列为可能致癌物（2A组）（参考文献13）。CPDB中引用了吸入和口服致癌性研究（参考文献14）。在雄性和雌性大鼠和小鼠中，1,2-二溴乙烷的两种给药途径均具有致癌性（表1）。最敏感的肿瘤部位是口服（灌胃或饮水掺入）后的前胃和吸入暴露后的鼻腔。其他敏感肿瘤部位包括，血管、肺、肝和乳腺。以上两种属研究中均可见一个以上结果呈阳性。

**1,2-二溴乙烷—致癌性研究数据**

| **研究** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量**\* | **最敏感肿瘤部位/类型/性别** | **TD50 （mg/kg/d）\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献16 | 30只/性别/组 B6C3F1小鼠 | 雄性：65周  雌性：73周，饮用水 | 50只 | **1：**  4 mmol  雄性：116 mg/kg/d  雌性：103 mg/kg/d | 前胃鳞癌 | 11.8 |
| 参考文献 17 | 50只/性别/组B6C3F1小鼠 | 78周，饮用水 | 100只 | **1：**  雄性：1.4 mg 雌性：1.2 mg | 前胃乳头状瘤 | 9.44 |
| 参考文献18 | 50只/性别/组B6C3F1组小鼠 | 53周，灌胃法 | 20只 | **2：**  雄性：26，52mg/kg/d  雌性：30，53mg/kg/d | 前胃鳞状细胞癌 | 2.36 |
| 参考文献18 | 50只/性别/组  奥斯本-孟德尔（Osborne-Mendel）大鼠组 | 雄性：40周  雌性：50周，灌胃法 | 20只 | **2：**  雄性：27.4， 29.2mg/kg/d 雌性：26.7， 28.1mg/kg/d | 前胃鳞状细胞癌 | 1.26 |
| 参考文献19 | 50只/性别/组B6C3F1小鼠 | 雄性：78周，雌性：96周，吸入 | 50只 | **2：**  雄性：19.9，79.5 mg/kg/d 雌性：23.9，95.6 mg/kg/d | 肺泡细胞癌/细支气管癌和腺瘤 | 18.2 |
| 参考文献19 | 50只/性别/组  F344组大鼠 | 雄性：95周  雌性：97周，吸入 | 50只 | **2:** 雄性：4，15.9 mg/kg/d 雌性：5.71，22.8 mg/kg/d | 癌，腺癌，鼻腔腺瘤 | 2.33 |
| 参考文献20 | 48只/性别/组/Sprague-Dawley大鼠组 | 78周，吸入 | 48只 | **1：**  雄性：9.39mg/kg/d 雌性：13.4 mg/kg/d | 鼻腔 | 1.19 |
| 参考文献21 | 50只/性别/组B6C3F1小鼠 | 103周（10 ppm） /90周（40 ppm），吸入 | 50只 | **2：**  10，40 ppm，每周5天，每天6小时 | 局灶性上皮增生 | 不适用 |

\* CPDB（参考文献14）中所列出的mg/kg/d值的计算，是根据各种给药途径、给药计划、种属、品系和性别来标准化日剂量这样的方法来计算的；CPDB中所列的数值说明了每周7天每天24小时的持续暴露时间。（剂量率=（给药剂量×摄入量/天×剂量数/周）/（动物体重×7天/周））

**\*** 单个TD50值是Lhasa致癌性数据库（参考文献15）中报告的CPDB TD50值。TD50值代表最敏感肿瘤部位的TD50值。

**致癌作用方式**

1,2-二溴乙烷是一种致突变的致癌物，根据烷基化的作用机制，预计其具有致突变性。因此，可通过TD50的线性外推法来计算可接受的摄入量。口服暴露后，1,2-二溴乙烷的TD50值最低（效价最高）的肿瘤类型是小鼠和大鼠的前胃肿瘤（参考文献18）。吸入暴露后，计算出的最低TD50值分别与小鼠和大鼠的肺部和鼻腔有关。高浓度的口服非致突变化学品在接触前胃后会引起炎症和刺激，导致增生并最终形成肿瘤。通过灌胃给药的物质可以在啮齿类动物的前胃中停留一段时间，然后再排放到腺胃中，这与快速通过人体食道的情况不同。因此，在非刺激性剂量下，这种肿瘤诱导被认为与人体无关（参考文献22、23）。同样的炎症和增生反应也见于致突变性化学品中。然而，就1,2-二溴乙烷而言，它是一种直接与 DNA 反应的烷化剂，而且据报道是多部位、多种属的致癌物，因此很难区分这些非致突变的高剂量效应与直接致突变的作用方式之间的关系。

**法规和/或发布的限度**

目前尚未公布任何法规限制。

**可接受摄入量（AI）**

选择AI计算来研究的理由

1,2-二溴乙烷是一种通过吸入和口服途径接触的致突变性致癌物。1,2-二溴乙烷被公认是小鼠和大鼠的致癌物。现有的毒理学数据表明，吸入的1,2-二溴乙烷在几种动物中都有吸收。在大鼠中，口服吸收已被证明几乎在30分钟内完成（参考文献1）。因此，可以合理地假设 1,2-二溴乙烷的完全暴露发生在口服和吸入接触后。在通过这两种途径暴露于1,2-二溴乙烷的动物中所观察到的远端肿瘤也支持这一点。TD50值在不同种属和给药途径之间趋于相似。

用于推导AI的最合适、最有力的致癌性数据出自美国国家毒理学项目（NTP）对F344大鼠进行的吸入研究（参考文献19）。这项研究（暴露持续时间为雄性95周，雌性97周）包括2个剂量间隔适当的试验组（雄性：4，15.9 mg/kg/d，雌性：5.71，22.8 mg/kg/d，50只/性别/组）和对照组(50只/性别)。在另一项Sprague Dawley大鼠中进行的吸入暴露研究（参考文献20）中得出了较低的TD50值，但该研究只包括一个剂量组，持续时间仅为78周，48只动物/剂量，因此在AI计算方面被认为不如NTP研究准确。因此，最佳研究中最敏感的物种/性别/部位的TD50值为2.33 mg/kg/d。

就口服暴露途径而言，对B6C3F1小鼠进行的1,2-二溴乙烷灌胃53周的研究（参考文献18）是最详尽的。本研究采用了两个试验品剂量组（50只/性别/组）和一个对照组（20只/性别）。最敏感的性别和部位的TD50值是2.36 mg/kg/d。另一项口服研究是在Osborne- Mendel大鼠中进行的，包括两个剂量组，但由于剂量间隔设计不足（参考文献18），且暴露时间不足一年，该研究存在缺陷，因为它限制了剂量-反应关系的表征和TD50值的估计（参考文献18）。

鉴于NTP中小鼠和大鼠中的致癌性数据，最佳研究中最敏感的性别/部位的TD50值是2.33 mg/kg/d。这是基于F344雌性大鼠的鼻腔肿瘤发生率而得出的TD50值（表1）。

鉴于用来推导吸入AI和口服AI的TD50值非常相似（分别为2.33和2.36 mg/kg/天），以下用值为2.3 mg/kg/天的TD50来计算两种给药途径的单个AI。

**AI的计算**

终生AI = TD50/50000 × 50 kg

终生AI = 2.3 mg/kg/天/50000 × 50 kg

**终生AI = 2 µg/天**

**参考文献**

1. ATSDR. U.S. Department of Human Health and Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicological Profile for 1,2-Dibromoethane, September 2018.

2. EU Council Directive 87/1 81/EEC, amending the Annex to Directive 79/117/EEC prohibiting the placing on market and use of plant protection products containing certain active substances. Official Journal of the European Communities 1987; L 71/33.

3. Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu, Y. Further: Mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat Res 1983;116:185-216.

4. McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames B. Detection of Carcinogens as Mutagens in the Salmonella/Microsome Test: Assay Of 300 Chemicals. Proc Natl Acad Sci USA 1975;72:5135-5139.

5. Rannug U, Sundvall A and Ramel C. The Mutagenic Effect of 1,2-Dichloroethane on *Salmonella typhimurium* 1. Activation through Conjugation with Glutathione in Vitro. Chem Biol Interact 1978;20:1-16.

6. Strobel K, Grummt T. Aliphatic and Aromatic Halocarbons as Potential Mutagens in Drinking Water. iii. Halogenated Ethanes and Ethenes. Toxicol Environ Chem 1987;15:101-128.

7. Dunkel VC, Zeiger E, Brusick D, Mccoy E, McGregor D, Mortelmans K, Rosenkranz HS, Simmon, VF. Reproducibility of Microbial Mutagenicity Assays: II. Testing of Carcinogens and Noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and Escherichia Coli. Environ Mol Mutagen 1985;7(Suppl. 5):1-248.

8. Clive D, McCuen R, Spector JFS, Piper C, Mavournin KH. Specific Gene Mutations in L5178Y Cells in Culture: A Report of The U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutat Res 1983;115:225-251.

9. Smith-Oliver T, Working PK, White RD, Butterworth BE. Induction of DNA repair in rat spermatocytes and hepatocytes by 1,2-dibromoethane: the role of glutathione conjugation. Carcinogenesis 1986;7:467-472.

10. Tan EL, Hsie AW. Mutagenicity and cytotoxicity of haloethanes as studied in the CHO/HGPRT system. Mutation Research 1981;90:183-191.

11. Asita A. A comparative study of the clastogenic activity of ethylating agents. Mutagenesis 1989;4:432-436.

12. Takasawa H, Takashima R, Narumia K, Kawasako K, Hattoria A, Kawabata M, Shuichi Hamada S. Results of the International Validation of the *in vivo* rodent alkaline comet assay for the detection of genotoxic carcinogens: Individual data for 1,2-dibromoethane, p-anisidine, and o-anthranilic acid in the 2nd step of the 4th phase Validation Study under the JaCVAM initiative. Mutat Res 2015;786–788:144–150.

13. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, World Health Organization (WHO). Re-Evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. 1999;71:641.

14. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

15. Lhasa Carcinogenicity Database. [Online]. Available from: URL: https://carcdb.lhasalimited.org/carcdb-frontend/

16. Van Duuren BL, Melchionne S, Kline SA, Seidman I. Carcinogenicity bioassays of bromoacetaldehyde and bromoethanol- Potential metabolites of dibromoethane. Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis 1985;5:393-403.

17. Van Duuren BL, Melchionne S, Seidman I, Pereira MA. Chronic bioassays of chlorinated humic acids in B6C3F1 mice. Environmental Health Perspectives 1986;69:109-117.

18. National Toxicology Program. Bioassay of 1,2-dibromoethane for possible carcinogenicity (CAS No. 106-93-4). National Toxicology Program Technical Report 1978: TR-86.

19. National Toxicology Program. Carcinogenesis bioassay of 1,2-dibromoethane (CAS No. 106-93-4) in F344 rats and B6C3F1 mice (inhalation study). National Toxicology Program Technical Report 1982: TR-210.

20. Wong LCK, Winston JM, Hong CB, Plotnick H. Carcinogenicity and toxicity of 1,2-dibromoethane in the rat. Toxicology and Applied Pharmacology 1982;63:155-165.

21. Stinson S, Reznik G, Ward J. Characteristics of proliferative lesions in the nasal cavities of mice following chronic inhalation of 1,2-dibromoethane. Cancer Letters 1981;12:121-129.

22. Proctor DM, Suh M, Chappell G, Borghoff SJ, Thompson CM, Wiench K, Finch L, Ellis-Hutchings R. An Adverse Outcome Pathway (AOP) for forestomach tumors induced by non-genotoxic initiating events. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2018;96:30-40.

23. Proctor DM, Gatto NM, Hong SJ, Allamneni KP. Mode-of-action framework for evaluating the relevance of rodent forestomach tumors in cancer risk assessment. Toxicology Science 2007;98:313-26.

**二甲基氨基甲酰氯（CAS# 79-44-7）**

**人体接触的可能性**

潜在的接触方式为工业暴露。缺乏普通人群暴露的数据。

**致突变性/遗传毒性**

二甲氨基甲酰氯（DMCC）在体外和体内均认为具有致突变性和遗传毒性。

DMCC在以下情况中具有致突变性：

鼠伤寒沙门氏菌TA100、TA1535、TA1537、TA98和TA1538，有或无代谢活化条件下（参考文献1、2）；

体内微核试验显示阳性结果（参考文献3）。

**致癌性**

DMCC被IARC列为2A类，对人类致癌的可能性较高（参考文献4）。

在一项针对DMCC暴露6个月至12年不等的小样本工人研究中，未发现DMCC有足够的致癌性证据，但有证据表明DMCC在啮齿类动物中能诱发肿瘤。

由于缺乏口服研究，因此考虑采用吸入和腹腔内给药数据用于AI推导。

Syrian金黄地鼠吸入1 ppm DMCC，6 h/天、5天/周，直至生命结束或濒死安乐死（参考文献5）。在55%的Syrian金黄地鼠中可发现鼻腔鳞状细胞肿瘤，而在对照组或历史对照组中未发现自发的鼻腔肿瘤。当考虑早期死亡率时，计算荷瘤动物的百分比为75%（参考文献5）。

在雌性ICR/Ha Swiss小鼠中，通过皮肤给药、皮下注射和腹腔注射（ip）测试DMCC的致癌性（参考文献6；选择该研究用于AI）。皮肤给药时，DMCC按2 mg/次，3次/周的剂量给药共492天，可观察到40/50只小鼠诱导出乳头状瘤，30/50只小鼠诱导出癌。皮下注射时，剂量为5 mg/周，每周1次，共注射427天。皮下注射给药后，在36/50和3/50只小鼠分别观察到肉瘤和鳞状细胞癌。腹腔注射时，每周注射1 mg DMCC，共注射450天。在14/30只小鼠中诱导出肺乳头状肿瘤，在9/30只小鼠中诱导出局部恶性肿瘤（8/30为肉瘤）。在对照组中，皮肤给药组没有观察到肿瘤；皮下注射组1/50只小鼠观察到肉瘤；腹腔注射组1/30只小鼠观察到癌，10/30只小鼠观察到肺乳头状瘤。总体而言，只有局部（注射部位）肿瘤显著增加，远离注射部位的肿瘤与对照组相比未见显著增加。

**二甲基氨基甲酰氯——致癌性研究数据**

| **研究项目** | **动物/剂量组** | **暴露/时间** | **对照组** | **剂量** | **最敏感肿瘤部位/类别/性别** | **TD50（mg/kg/d）** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献6\* | 50只  雌性  ICR/Ha Swiss小鼠 | 64周  1次/周  腹腔给药 | 30只 | **1个：**  1 mg/kg  5.71 mg/kg/d | 注射部位：  恶性肿瘤/雌性 | 4.59˄˄˄ |
| 参考文献5\*\* | 99只  雄性  叙利亚金仓鼠 | 生存期  6 h/天  5天/周  吸入给药 | 50假手术对照  200不处理对照 | **1个：**  1 ppm  0.553 mg/kg/d | 鼻腔鳞状细胞肿瘤 | 0.625 |
| 参考文献6 | 50只  雌性  ICR/Ha Swiss小鼠 | 70周  3次/周  皮肤涂擦法 | 50只 | **1个：**  2 mg | 皮肤：刺瘤和肿瘤/雌性 | NA˄ |
| 参考文献6 | 50只  雌性  ICR/Ha Swiss小鼠 | 61周  1次/周  皮下注射 | 50只 | **1个：**  5 mg | 注射部位：  纤维肉瘤；  鳞状细胞肿瘤/雌性 | NA˄ |
| 参考文献7 | 雄性  Sprague-Dawley大鼠 | 6周  6 h/天  5天/周  吸入给药；  在生命结束时检测 | 有 | **1个：**  1 ppm | 鼻腔肿瘤/雄性 | NA˄˄˄˄ |
| 参考文献8 | 30-50只  雌性  ICR/Ha Swiss小鼠 | 18-22个月  3次/周  皮肤涂擦法 | 有 | **2个：**  2 mg和4.3 mg | 皮肤  主要为皮肤鳞状细胞肿瘤/雌性 | NA˄ |
| 参考文献8 | 雌性  ICR/Ha Swiss小鼠 | 18-22个月  1次/周  皮下注射 | 有 | **1个：**  4.3 mg | 给药部位  主要为肉瘤  还能发现血管瘤、  鳞状细胞肿瘤和乳头状瘤/雌性 | NA˄˄ |
| 参考文献8 | 雌性  ICR/Ha Swiss小鼠 | 12个月  1次/周  皮下注射；在生命结束时检测 | 有 | **2个：**  0.43 m和4.3 mg |  | NA˄˄ |

除另有说明外，表中所列研究均出现在CPDB（参考文献9）中。

\*用于计算非吸入途径的AI的致癌性研究。

\*\*用于计算吸入途径的AI的致癌性研究。

NA= 不适用

˄未对所有组织进行组织病理学检查。皮下和经皮给药研究未包含在CPDB中，因为全身暴露可能性更大的给药途径更具有研究价值。

˄˄皮下和经皮给药研究未包含在CPDB中，因为全身暴露可能性更大的给药途径更具有研究价值。

˄˄˄只对大体解剖时出现异常的组织进行组织病理学检查。

更有价值。

˄˄˄˄仅对鼻腔癌进行检测。不符合CPBD的至少暴露四分之一标准生命周期的收录标准。

**法规和/或已公布的限度**

尚无已公布的规定限度。

**可接受摄入量（AI）**

基于上述数据，DMCC被认为是具有致突变性的致癌物。因此，从致癌性研究中最敏感的TD50采取线性外推法推算可接受的风险剂量是适当的。因为DMCC似乎是一种接触部位致癌物质，所以与其他给药途径相比，吸入给药的AI进行单独计算是较为妥当的。

目前无可用的口服给药信息，所以，对于吸入以外的给药途径，因此利用Van Duuren等人的研究（参考文献6）进行计算，该研究采取腹腔注射。依据合并的肿瘤发生率（CPDB），计算TD50为4.59 mg/kg/天。

终生AI计算如下：

终生AI= TD50/50,000×50 kg

终生AI=4.59 mg/kg/天/50,000× 50 kg

**终生**AI**=5 μg/天**

**吸入AI**

吸入AI计算如下：

吸入DMCC后，金黄地鼠鼻腔癌是最敏感的终点，TD50为0.625 mg/kg/天。

终生AI= TD50/50,000×50 kg

终生AI=0.625 mg/kg/天/50,000 × 50 kg

**终生吸入AI= 0.6 μg/天**

**参考文献**

1. Dunkel V, Zeiger E, Brusick D, McCoy E, McGregor D, Mortelmans K, et al. Reproducibility of microbial mutagenicity assays. I. Tests with Salmonella typhimurium and Escherichia coli using a standardized protocol. Environ Mutagen 1984;6 Suppl 2:1- 251.

2. Kier LD, Brusick DJ, Auletta AE, Von Halle ES, Brown MM, Simmon VF, et al. The Salmonella typhimurium/mammalian microsomal assay.A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program.Mutat Res 1986;168:69-240.

3. Heddle JA, Hite M, Kirkhart B, Mavournin K, MacGregor JT, Newell GW, et al. The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity.A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program.Mutat Res 1983;123:61-118.

4. IARC. Monographs on the evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. [Online] 1972-PRESENT. (Multivolume work). 1999;71:539. Available from: URL: http://monographs.iarc.fr/index.php

5. Sellakumar AR, Laskin S, Kuschner M, Rush G, Katz GV, Snyder CA, et al. Inhalation carcinogenesis by dimethylcarbamoyl chloride in Syrian golden hamsters. J Environ PatholToxicol 1980;4:107-15.

6. Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Katz C, Seidman I, Paul JS. Carcinogenic activity of alkylating agents. J Natl Cancer Inst 1974;53:695-700.

7. Snyder CA, Garte SJ, Sellakumar AR, Albert RE. Relationships between the levels of binding to DNA and the carcinogenic potencies in rat nasal mucosa for three alkylating agents, Cancer Lett 1986;33:175-81.

8. Van Duuren BL, Melchionne S, Seidman I. Carcinogenicity of acylating agents: chronic bioassays in mice and Structure-Activity Relationships (SARC). J Am Col Toxicol 1987;6:479-487.

9. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

**硫酸二甲酯（CAS# 77-78-1）**

**人体接触的可能性**

根据1983年EPA（参考文献1）单中心汇编的数据发现，空气中存在硫酸二甲酯（DMS），其平均浓度为7.4 µg/m3或1.4 ppb。

**致突变性/遗传毒性**

DMS在体内、外均存在致突变性/遗传毒性（参考文献2）。

DMS在以下情况种具有致突变性：

细菌回复突变试验（Ames），鼠伤寒沙门氏菌TA98，TA100，TA1535，TA1537和TA1538，有或无代谢活性条件下（参考文献3）。

在体内，DMS可使DNA甲基化，并且遗传毒性检测始终呈阳性（参考文献4）。在接触DMS的工作人员的循环淋巴细胞中观察到染色体畸变水平升高（参考文献4）。

**致癌性**

DMS被IARC列为2A类致癌物质，可能对人类致癌（参考文献4）。

虽然已有少量人体暴露和支气管癌病例报道，但目前尚未有DMS的流行病学研究。DMS通过慢性和亚慢性吸入以及单次和多次皮下注射在动物体内具有致癌性；然而，DMS未开展经口途径的研究。DMS对大鼠，小鼠和仓鼠是致癌的（参考文献4）。DMS的致癌性研究因各种原因受到限制，这可能是DMS未列入CPDB的原因。DMS致癌性评估研究描述如下（摘自EPA，参考文献5）

**DMS——致癌性研究数据**

| **研究项目** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **肿瘤观察** | **TD50（mg/kg/d）** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献6 | 金仓鼠、Wistar大鼠鼠、NMRI小鼠，雌雄（未严格区分数量） | 15个月，6小时/天，2天/周；之后15个月观察期；吸入； | 有 | **2个：**  0.5；2.0 ppm | 两剂量组，均出现肺部、胸部、鼻腔肿瘤 | NA˄ |
| 参考文献7 | 20-27大鼠，未区分性别 | 130天，1小时/天，5天/周；之后643天观察期；吸入； | 无 | **2个：**  3；10 ppm | 3 ppm，鳞状细胞癌；10 ppm，鼻上皮细胞鳞状细胞癌和胸部淋巴肉瘤伴肺转移 | NA˄˄ |
| 参考文献8 | 8-17 BD大鼠，未区分性别 | 394天；  未报道研究时间，平均肿瘤诱导时间是500天；皮下摄入； | 无 | **2个：**  8；16 mg/kg/周 | 低剂量组7/11，高剂量组4/6，注射部位肉瘤；部分发生肺转移；一例肝癌 | NA˄˄˄ |
| 参考文献7 | 15 BD大鼠，未区分性别 | 单次皮下注射后，评价740天 | 无 | **1个：**  50 mg/kg | 7/15大鼠局部结缔组织肉瘤；3例转移至肺部 | NA˄˄˄ |
| 参考文献7 | 12 BD大鼠，未区分性别 | 800天，1次/周，静脉注射 | 无 | **2个：**  2；4 mg/kg | 未有肿瘤报告 | NA˄˄˄ |
| 参考文献7 | 8 BD大鼠（孕鼠） | 妊娠第15天静脉注射单剂量，观察后代一年 | 无 | **1个：**  20 mg/kg | 后代中4/59患有神经系统恶性肿瘤，2/59恶性肝部肿瘤 | NA˄˄˄˄ |
| 参考文献9 | 90雌性CBAX57B1/6大鼠 | 未报道持续时间，4 h/d，5 d/周；吸入 | 未标明 | 3个：  0.4；1；20 mg/m3 | 高剂量组，肺腺瘤增加 | NA\* |
| 参考文献10 | 20 ICR/Ha  Swiss 大鼠¥ | 475天，3次/周；皮肤接触 | 未标明 | 1个：  0.1 mg | 无发现 | NA\*\* |

上述研究未包含在CPDB中（参考文献3）

NA=不适用

˄对照数据未报告。肿瘤发生率未按照物种或剂量制表。

˄˄试验组规模小。无同时进行的对照组。高剂量组有一只大鼠患小脑肿瘤，低剂量组有两只大鼠患神经系统肿瘤，但状况非常罕见，而且远离暴露部位。

˄˄˄试验组规模小。无同时进行的对照组。

˄˄˄˄无同时进行的对照组。

\*未报告持续时间

\*\*动物数量有限。仅测试单个剂量。即使DMS与促癌剂结合，亦未发现肿瘤。

¥未标明性别。

**致癌性的作用方式**

硫酸二甲酯是一种致突变性致癌物，可接受摄入量通过TD50线性外推计算得出。

**法规和/或已公布的限度**

欧盟（EU）健康与消费者保护研究所（ECHA，参考文献11）根据DMS的吸入致癌性数据制定了致癌斜率曲线。ECHA根据大鼠吸入研究（参考文献7）计算了T25（导致肿瘤增加25%的剂量）。在有限的致癌性研究中观察到全身毒性作用（神经系统）和局部鼻肿瘤。但是，与其他所述研究相同，本研究严重受制于高死亡率，无对照动物，只有2个剂量组和最小病理评估；因此，该研究不适合线性外推。

**可接受摄入量（AI）**

虽然认为DMS可能是一种口服致癌物和人体致癌物质，但尚未有口服致癌研究用以推导TD50。此外，目前的吸入研究因各种原因受到限制，并不适用于TD50外推。鉴于此，将DMS的终生可接受摄入量限定在1.5 μg/d的毒理学关注阈值（TTC）是合理的。

**终生可接受摄入量= 1.5 μg/天**

**参考文献**

1. US EPA. Health and Environmental effects profile for dimethyl sulfate. Prepared by the Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH for the Office of Solid Waste and Emergency Response, Washington, DC. 1985. Mutat Res:Mutation Research-DNA Repair

2. Hoffmann GR. Genetic effects of dimethyl sulfate, diethyl sulfate, and related compounds. Mutat Res 1980;75:63-129.

3. Skopek TR, Liber HL, Kaden DA, Thilly WG. Relative sensitivities of forward and reverse mutation assays in Salmonella typhimurium. Proc Natl Acad Sci USA 1978;75:4465-9.

4. IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1999;71:575

5. US Environmental Protection Agency. Dimethyl sulfate (CASRN 77-78-1). Integrated Risk Information System (IRIS). [Online]. 1988. Available from: URL:   
https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance\_nmbr=365

6. Schlogel FA, Bannasch P. Carcinogenicity and Chronic Toxicity of Inhaled Dimethyl Sulfate. (In German) (Inaugural Dissertation) Julius-Maximilians University, Würzburg 1972. (data in Ref. 11).

7. Druckrey H. Carcinogenic alkylating compounds: III. Alkyl halogenids, sulfates, sulfonates, and heterocyclics. (Article in German) Z. Krebsforsch 1970;74:241–273.

8. Druckrey H. Carcinogenic alkylating compounds: I. Dimethyl sulfate, carcinogenic effect in rats and probable cause of occupational cancer. (Article in German) Z. Krebsforsch 1966; 68:103–111.

9. Fomenko VN, Katasova LD, Domshlak MG (1983); USSR Minist Health All-Union Sci Soc Med Genet 1:348-49 as cited in WHO; Environ Health Criteria 1985; Dimethyl Sulfate p.36

10. Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Katz C, Seidman I, Paul JS. Carcinogenic activity of alkylating agents. J Natl Cancer Inst 1974;53:695-700.

11. ECHA (European Chemical Agency). European Union Risk Assessment Report: Institute for Health and Consumer Protection. Dimethyl Sulphate. [Online]. 2002 Vol. 12.Available from: URL: http://echa.europa.eu/documents/10162/3d2e4243-8264-4d09-a4ab-92dde5abfadd

**环氧氯丙烷（CAS# 106-89-8）**

**人体接触的可能性**

环氧氯丙烷用于合成活性药物成分。

**致突变性和遗传毒性**

已对环氧氯丙烷的遗传毒性进行了审阅（参考文献1-3）。环氧氯丙烷在体外具有致突变性和遗传毒性，在体内的遗传毒性试验结果不一。虽然体外的遗传毒性在有或没有肝脏S9代谢激活的情况下都可以观察到，但活性往往被S9所抑制（参考文献3）。使用平板掺入法（plate incorporation）和预孵育法（preincubation protocols）（参考文献4），环氧氯丙烷在几个鼠伤寒沙门氏菌菌株（*Salmonella typhimurium*）和大肠杆菌*WP2 uvrA*菌株（*Escherichia coli WP2 uvrA*）中均具有致突变性，无论是否有代谢激活。在体外，环氧氯丙烷在哺乳动物细胞中的突变以及染色体和DNA损伤呈阳性。

**致癌性**

环氧氯丙烷被列为2A类致癌物，可能对人类有致癌性（参考文献1）。环氧氯丙烷是一种接触性致癌物，通过口服、皮下和吸入途径接触致癌。

在一项口服研究中，Wester等人（参考文献5）用环氧氯丙烷灌胃大鼠，每周5次终生给药，剂量为2 mg/kg和10 mg/kg，如果换算成每周7天的平均日剂量，CPDB（参考文献6）中显示的剂量分别为1.43和7.14 mg/kg/天。在研究结束后的存活大鼠中，高剂量组的所有24只雌性大鼠和35/43只雄性大鼠、以及低剂量组的2/27只雌性大鼠和6/43只雄性大鼠的前胃发现鳞状细胞癌。这些肿瘤被认为是低级别的，没有转移的证据；在其他部位未发现肿瘤的增加。在这两个剂量水平上，前胃粘膜都有增生性变化，在某些情况下，高剂量时有溃烂和坏死。CPDB报告的TD50为2.55 mg/kg/天。这些发现与雄性Wistar大鼠在饮用水中用环氧氯丙烷处理长达81周的前胃中看到的鳞状细胞癌相一致（参考文献7）。Konishi等人的研究未被列入CPDB中，而且由于技术缺陷和动物的状况不佳，也不在本专论中考虑。

在一项吸入研究中，Laskin等人（参考文献8）用环氧氯丙烷对雄性Sprague Dawley大鼠进行了吸入处理，每天6小时，每周5天，分别短期给药（在100 ppm的条件下暴露30次）伴随终生观察（每组140只大鼠），或者在较低的剂量终生给药，即10和30 ppm（每组100只大鼠）。在短期高剂量暴露后，观察到15/140只大鼠的鼻腔鳞状细胞癌和3/140只大鼠的呼吸道乳头瘤，并伴有鼻甲、喉部和气管的严重炎症。终生接触后，2/100只暴露于30 ppm剂量的动物出现了肿瘤，而且仅出现在鼻腔（1例鼻癌和1例鼻乳头状瘤）。尽管肿瘤发生率低，但CPDB中报告的TD50为421 mg/kg/天。

在一项皮下研究中，Van Duuren等（参考文献9）发现在小鼠皮下注射环氧氯丙烷后，注射部位出现肉瘤，但在皮肤给药和每周一次的静脉注射超过64周后，肿瘤发病率没有增加。Storrer等（参考文献10）向小鼠（AJ品系）进行注射，总剂量为20、50或100 mg/kg的环氧氯丙烷，每周三次，持续八周。使用最高剂量治疗的雄性小鼠的肺部肿瘤数量明显增加（0.80±0.68，而对照组为0.47±0.63；*p*<0.01），但其他组没有增加。

**环氧氯丙烷—致癌性研究数据**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **研究** | **动物/剂量组** | **持续时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感肿瘤部位/类型/性别** | **TD50 （mg/kg/d）** |
| 参考文献5a | 50只/性别Wistar大鼠 | 104周，灌胃 | 50只 | **1：**  2和10 mg/kg | 前胃；女性鳞状细胞癌 | 2.55b,c |
| 参考文献 8 | 140只雄性Sprague-Dawley大鼠 | 30 接触，吸入 | 140只 | **1：**  100 ppm | 鼻鳞状细胞癌 | NCd |
| 100只雄性Sprague-Dawley大鼠 | 终生，吸入 | 150只 | **2：**  10和30 ppm | 鼻鳞状细胞癌 | 421b |
| 参考文献9 | 50只雌性ICR/Ha瑞士小鼠 | 61周，皮下注射 | 150只 | **1：**  1 mg/每周一次 | 注射部位肉瘤 | NCe |
| 参考文献9 | 50只雌性ICR/Ha瑞士小鼠 | 70周，皮肤接触 | 150只 | **1：**  2 mg/每周三次 | 无皮肤乳头状瘤或癌 | NCe |
| 参考文献9 | 50只雌性ICR/Ha瑞士小鼠 | 64周，腹腔注射 | 130 | **1：**  5.71 mg/每周一次 | 无肿瘤（包括无注射部位肉瘤） | NCf |
| 参考文献7 | 18/组雄性Wistar大鼠 | 81周，饮用水 | 是 | **3：**  375，750和1500 ppm | 前胃鳞状细胞癌 | NCg |

NC – 未作计算，SC – 皮下注射，IP - 腹腔注射

a 为AI计算选择致癌性研究

b TD50值取自CPDB（参考文献6）

c TD50值代表最敏感肿瘤部位的TD50

d 由于短期接触而未计算

e由于研究设计的限制（注射，单剂量水平，未对所有组织进行组织学检查），未进行计算。皮肤彩绘研究显示皮肤乳头状瘤或癌没有增加。

f 未计算：虽然TD50列在CPDB中，但肿瘤未增加

g 未计算，因为组规模较小，大鼠状况不佳，必须间歇性停止给药，并且所有剂量组的体重都有所减轻。

**致癌作用方式**

环氧氯丙烷仅在接触部位引起肿瘤；口服后出现前胃和口腔肿瘤，吸入后出现鼻腔肿瘤，皮下注射后出现注射部位肉瘤。

环氧氯丙烷在体外对细菌和哺乳动物细胞具有致突变作用（参考文献4）。它对接触的组织具有高度刺激性。例如，给大鼠灌服3、7、19和46 mg/kg/天，持续10天，或1、5和25 mg/kg/天，持续90天的环氧氯丙烷，观察到与剂量有关的前胃病变（参考文献11）。有一系列的炎症和上皮的改变；最明显的是与剂量有关的粘膜增生和角化过度的增加。数据表明，环氧氯丙烷会被吸收，其代谢物会进入体循环；然而，肿瘤只出现在直接接触的部位。关于前胃肿瘤的相关性的更多细节，请参见ICH M7增编（ICH M7(R1)，2018）中的丙烯腈（acrylonitrile）和苄基氯（benzyl chloride monographs）专论。

**法规和/或已公布的限度**

世界卫生组织WHO（参考文献12）根据接触致癌物部位的非线性剂量反应假设，公布了0.14 μg/kg/天或8.4 μg/天的暂定每日总摄入量（对于60 kg的成人）。美国环保局（EPA）利用Konishi等人（参考文献7）的数据，采用线性外推法，得出饮用水水平（1/105的过量癌症风险）为30 μg/L或约60 μg/天（参考文献13）。美国环保局还利用ICH Q3C对人体每日呼吸量的假设，计算出1/105超额癌症风险的吸入浓度为8 μg/m3，或230 μg/天（参考文献13）。

FDA/CFSAN使用上表中引用的Konishi等人的数据（参考文献14），计算出单位癌症风险为2.7×10-3（mg/kg/天）-1。如果食品添加剂污染物迁移到人体食物中，接触量超过0.37 μg/kg或22 μg/天，估计癌症风险将超过1/106。

**可接受摄入量（AI）**

选择计算AI的研究的理由

Wester等人（参考文献5）的口服灌胃研究是计算AI的最有力的研究，灌胃致癌性研究中最敏感的种属和组织是大鼠前胃。该研究包括测量肿瘤发病率的适当剂量范围，证明了明确的剂量反应，并为计算特定化合物的AI提供足够的数据。

**AI的计算**

终生AI = TD50/50,000 × 50 kg

终生AI = 2.55 mg/kg/天/50,000 × 50 kg

**终生AI = 3 µg/天**

**参考文献**

1. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1987;71:603-628. Available from: URL: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71-26.pdf

2. Srám RJ, Landa L, et al. Effects of occupational exposure to epichlorohydrin on the frequency of chromosome aberrations in peripheral lymphocytes. Mutat Res 1983;122:59-64.

3. Giri AK. Genetic toxicology of epichlorohydrin: A review. Mutat Res 1977;386:25-38.

4. Canter DA, Zeiger E, et al. Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in *Salmonella*. Mutat Res 1986;172:105-38.

5. Wester PW, van der Heijden CA, et al. Carcinogenicity study with epichlorohydrin (CEP) by gavage in rats. Toxicology 1985;36:325-39.

6. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

7. Konishi Y, Kawabata A, et al. Forestomach tumors induced by orally administered epichlorohydrin in male Wistar rats. Gann 1980;71:922-3.

8. Laskin S, Sellakumar AR, et al. Inhalation carcinogenicity study of epichlorohydrin in noninbred Sprague-Dawley rats. J Natl Cancer Inst 1980;65:751-7.

9. Van Duuren BL, Goldschmidt BM, et al. Carcinogenic activity of alkylating agents. J Natl Cancer Inst 1974;53:695-700.

10. Stoner GD, Conran PB, Greisiger EA, Stober J, Morgan M, Pereira MA. Comparison of two routes of chemical administration on the lung adenoma response in strain A/J mice. Toxicol Appl Pharmacol 1986;82:19-31.

11. Daniel FB, Robinson M, et al. Toxicity studies of epichlorohydrin in Sprague-Dawley rats. Drug Chem Toxicol 1996;19:41–58.

12. World Health Organization (WHO). Epichlorohydrin in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2004; WHO/SDE/WSH/03.04/94.

13. United States Environmental Protection Agency (USEPA). Integrated Risk Information System (IRIS). Epichlorohydrin (CASRN 106-89-8) Cancer Assessment.1988; Available from: URL: https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance\_nmbr=50

14. United States Food and Drug Administration (USFDA). Indirect food additives: Paper and paperboard components. 1987;52:46744-46747.

**乙基溴（CAS#74-96-4）**

**人体接触的可能性**

乙基溴（溴乙烷）是一种无色、易挥发性、易燃液体。它是一种烷基化剂，主要用作合成药品的试剂。其类似物氯乙烷（被列入M7）是一种致突变性致癌物。

**致突变性/遗传毒性**

根据ICH M7准则，溴乙烷具有致突变性，并且在体外具有遗传毒性。在沙门氏菌试验菌株TA 97、TA 98、TA 100和TA 104中，在存在和不存在Aroclor诱导的大鼠肝脏S9代谢激活的情况下，评估了溴乙烷的致突变性（参考文献1）。溴乙烷是一种挥发性和疏水性的化合物，在常规和在干燥器孵育法的沙门氏菌试验中进行测试。在标准试验中，浓度为5、10、50、100、500和1000 μg/皿时，溴乙烷未见致突变性。然而，，溴乙烷在有代谢活化的鼠伤寒沙门氏菌TA98、TA100、TA104的细菌回复突变试验中具有致突变性；在有和没有代谢活化的TA97中具有致突变性；通过密封干燥器以气体形式进行试验时，对TA100、TA1535和大肠杆菌WP2，在有和没有代谢活化的情况下均具有致突变性（参考文献2、3）。

在培养的CHO细胞中，无论是否存在外源性代谢活化，溴乙烷均能诱导姐妹染色体交换（SCEs），但不会引起染色体畸变（参考文献4）。

**致癌性**

经国际癌症研究机构（IARC）确定，溴乙烷对人类的致癌性不可进行归类（参考文献5）。因缺乏与致癌性有关的流行病学数据，且在实验动物中，溴乙烷的致癌性证据有限。

在动物中，国家毒理学计划（NTP）的一项为期2年的生物试验确证了大鼠和小鼠以吸入方式暴露于溴乙烷后的致癌性证据。在暴露量为100、200或400 ppm的浓度下，每天6小时，每周五天（参考文献3），观察到了一系列的影响(取决于种属和性别)。

有一些证据表明，溴乙烷对雄性F344/N大鼠具有致癌性，表现为肾上腺髓质的嗜铬细胞瘤和恶性嗜铬细胞瘤的发病率增加（对照组，8/40；100 ppm，23/45；200 ppm，18/46；400 ppm，21/46）。在雌性大鼠中，脑部胶质瘤和肺部腺瘤的发生率增加。然而，前者的发病率在历史对照范围内，后者的发病率通过趋势测试或配对比较没有统计学意义。对于雄性B6C3F1小鼠，肺部肿瘤（肺泡/支气管腺瘤或癌）的发病率虽未明确但有统计学意义的增加。子宫肿瘤（腺瘤或腺癌）数据表明：雌性B6C3F1小鼠具有明显的致癌活性。

**乙基溴–致癌性研究数据**

| **研究** | **动物/剂量组** | **持续时间/暴露** | **对照组** | **剂量\*** | **最敏感肿瘤部位/类型/性别** | **TD50 （mg/kg/d）** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献3 | 50只/性别/组B6C3F1小鼠 | 105周，吸入 | 50只 | **3：**  100，200，400ppm  雄性：115，229，458  雌性：137，275，550mg/kg/d | 子宫/雌性 | 535^ |
| 参考文献3 | 50只/性别/F344/N组大鼠 | 106周，吸入 | 50只 | **3：**  100，200，400 ppm  雄性：22.9，45.8，91.7  雌性：32.7，65.5，131 mg/kg/d | 肾上腺/雄性 | 149^ |
| 参考文献3 | 50只/性别/F344/N组大鼠 | 106周，吸入 | 50只 | **3：**  100，200，400 ppm  雄性：22.9，45.8，91.7  雌性：32.7，65.5，131mg/kg/d | 肝 | 670^ |

\*CPDB（参考文献6）中所列的mg/kg/d值，是根据各种给药途径、给药计划、种属、品系和性别来标准化日剂量这样的方法来计算的；CPDB中规定的数值说明了每周7天每天24小时的接触持续时间。（剂量率=（给药剂量）

×摄入量/天×剂量数/周）/（动物体重×7天/周）

^CPDB中计算出的TD50值

**致癌作用方式**

溴乙烷是一种烷基化剂。它是一种诱变致癌物，可接受摄入量经由TD50线性外推来计算。

**法规和/或已发布的限度**

美国政府工业卫生学家会议(ACGIH)规定的乙基溴时间加权平均阈限值（TLV-TWA）为5 ppm（22 mg/m3），而美国职业安全与健康监察局（OSHA）和美国职业安全与卫生研究院（NIOSH）规定TWA为200 ppm（890 mg/m3）（参考文献7）。ACGIH借助皮肤吸收标记来估计该值，而OSHA和NIOSH的估值则基于吸入研究。

**可接受摄入量（AI）**

选择研究AI计算的理由

乙基溴是经由吸入途径暴露的诱变致癌物。虽没有乙基溴吸入生物利用度水平相关的信息，但临床观察中的多项研究已证实，有机溶剂具有较高的吸入生物利用度（参考文献8），且，吸入途径可致全身性暴露（参考文献9）。在小鼠和大鼠全身性暴露后，除接触部位的组织（如肺）以外的多个器官中也观察到肿瘤性病变。因此，将吸入研究中推导出的AI应用于其他给药途径是合理的。鉴于大鼠和小鼠吸入研究的所有可用数据，最敏感的肿瘤终点是雄性F344/N大鼠肾上腺的合并嗜铬细胞瘤和恶性嗜铬细胞瘤。然而，经由CPDB计算的该终点TD50值在统计学上没有显著性意义。这是由于对该终点缺乏明显的剂量反应趋势测试。然而，单独计算每个剂量的TD50，则将使每个剂量的TD50值具有统计学意义（TD50=低剂量32.2 mg/kg/天，中剂量115 mg/kg/天，高剂量162 mg/kg/天—注2）。因此，上述结果有一定的关联，TD50最低值32.2 mg/kg/天被认作是计算AI值最保守的效价估计值。

**AI的计算**

终生AI = TD50/50,000 × 50 kg

终生AI = 32.2 mg/kg/天/50,000 × 50 kg

**终生AI = 32 µg/天**

**参考文献**

1. Strubel K, Grummt T. Aliphatic and aromatic halocarbons as potential mutagens in drinking water. III. Halogenated ethanes and ethenes. Toxicology and Environmental Chemistry 1987;15:101–128.

2. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology: Volume 2A, 2B, 2C: Toxicology. New York. John Wiley 1981;3484.

3. NTP. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Bromoethane (EthylBromide) (CAS NO. 74-96-4) in F344/N Rats and B6C3F Mice (Inhalation Studies). National Toxicology Program, US Dept Health and Human Services. 1989; NTP-TR 363.

4. Loveday KS, Lugo MH, Resnick MA, Anderson BE, Zeiger E. Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in vitro in Chinese hamster ovary cells in vitro: II. Results with 20 chemicals. Environ. Molec Mutagen 1989;13:60-94.

5. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1999;71:1305-1307.

6. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

7. NIOSH. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) Publications & Products. Available from: URL: https://www.cdc.gov/niosh/idlh/74964.html

8. Fiserova-Bergerova, V. Toxicokinetics of organic solvents. Scand J Work Environ Health 1985;11:suppl 1, 7-21.

9. Sayers RR, Yant WP, Thomas BGH, Berger LB. Physiological response attending exposure to vapors of methyl bromide, methyl chloride, ethyl bromide and ethyl chloride. Public Health Bull 1929;185:1-56.

**乙基氯（氯乙烷，CAS# 75-00-3）**

**人体接触的可能性**

在污染的空气及饮用水中以较低水平（万亿分之几）存在。作为局部麻醉剂与皮肤接触。

**致突变性/遗传毒性**

乙基氯在体外具有致突变性和遗传毒性，而在体内未见致突变性和遗传毒性。IARC（参考文献1）总结了氯乙烷的致突变性数据；要点归纳如下。

乙基氯在以下情况中具有致突变性：

细菌回复突变试验（Ames）：鼠伤寒沙门氏菌TA100和TA1535和大肠埃希氏杆菌WP2 *uvrA*（有或无代谢活化条件下），当暴露于气体的条件下进行测试时（参考2、3、4）；

CHO细胞hprt试验：（有或无代谢活化条件下）。

在体内，吸入约25,000 ppm乙基氯3天后，小鼠骨髓微核试验以及雌性小鼠肝脏非程序性DNA合成（UDS）试验（参考文献5）结果均为阴性。

**致癌性**

乙基氯被IARC列为3类，或其致癌性不可分类（参考文献1）。

乙基氯只有一项致癌性研究，NTP在雌雄大鼠和小鼠进行的研究（参考文献6），吸入给药，6小时/天，5天/周，100周。基于安全考虑（暴露风险）以及3个月剂量探索研究中未见明显反应，单剂量暴露浓度（15000 ppm）受到了限制，最高剂量低于19000 ppm。之后，美国EPA评估了这些数据（参考文献7），将乙基氯与乙基溴做了对比。值得注意的是，乙基氯与乙基溴结构相似，在小鼠中能引起多例罕见子宫肿瘤（子宫内膜瘤），而对大鼠无作用。乙基氯对雌性小鼠（子宫）的致癌性已有明确证据，而对雌雄大鼠致癌作用的证据尚不明确。尽管乙基氯对雄性小鼠的肺肿瘤发生率有增加，但由于生存率较低，该方面的研究被认为尚不充分。

**乙基氯——致癌性研究数据**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **研究项目** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感的肿瘤发生部位/性别** | **TD50**  **（mg/kg/d）** |
| 参考文献6,7\* | 50只/性别/组  B6C3F1小鼠 | 100周  6 h/天  5天/周  吸入 | 50只 | **1个：**  M（雄性）：10.4  F（雌性）：12.4 g/kg/天 | 子宫/雌性 | 1810 |
| 参考文献6,7 | 50只/性别/组  Fischer344大鼠 | 100周  6 h/天  5天/周  吸入 | 50只 | **1个：**  M（雄性）：2.01  F（雌性）：2.88 g/kg/天 | 阴性 | 不适用 |

\*用于AI计算的致癌性研究。在CPDB（参考文献8）中列入。

NA=不适用

**致癌性的作用方式**

Holder（参考文献7）提出反应性代谢物可致癌，但也指出在致癌性研究中使用高浓度氯乙烷，雌性小鼠会对其暴露产生明显的应激反应；而这种应激反应会引起肾上腺刺激。有报道称，皮质类固醇激素的大量生成会加速小鼠子宫内膜癌的发生。

**法规和/或已公布的限度**

EPA建立的非致癌作用的吸入参考浓度（RfC）为10 mg/ m3，或288 mg/天，假设呼吸量为28800 L/天（参考文献9）。

**可接受摄入量（AI）**

选作AI计算研究的理由

尽管这些研究在设计上还不够完善（只设了单一剂量组），但小鼠子宫内膜特异性罕见型子宫癌的高发（与对照组0/49相比受到影响为43/50）提示其具有明显的致癌性。这项观察结果被一项更为完善的致癌性研究所支持，该实验以乙基溴作为对照品，设立3个剂量组和一个对照组（参考文献10），结果观察到与上一项研究相同类型的肿瘤（小鼠子宫肿瘤）。

乙基氯被认为是具有致突变性的致癌物质。基于NTP的吸入研究，对乙基氯最敏感的品系/部位是雌性小鼠子宫。由于肿瘤的数量很多，因此即使只测试一个剂量，也可以计算TD50值。CPDB（参考文献8）的作者将0和15,000 ppm换算为0和12.4 g/kg的剂量，并计算小鼠子宫肿瘤的TD50为1810 mg /kg/天。

终生可接受摄入量= TD50/50,000 × 50 kg

终生可接受摄入量= 1810 mg/kg/天/50,000 × 50 kg

**终生可接受摄入量= 1,810 μg/天**

**参考文献**

1. IARC. Chloroethane. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1999;71:1345.

2. Goto S, Shiraishi F, Tanabe K, Endo O, Machii K, Tezuka Y, et al. Mutagenicity Detection Method for Vinyl Chloride and Vinylidene Chloride Gases. Kankyo Kagaku 1995; 5(2):235-40.

3. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. *Salmonella* mutagenicity tests. V. Results from the testing of 311 chemicals. Environ Mol Mutagen 1992; 19 Suppl 21:2-141.

4. Araki A, Noguchi T, Kato F, Matsushima T. Improved method for mutagenicity testing of gaseous compounds by using a gas sampling bag. Mutat Res 1994; 307(1):335-44.

5. Ebert R, Fedtke N, Certa H, Wiegand HJ, Regnier JF, Marshall R, et al. SW. Genotoxicity Studies With Chloroethane. Mutat Res 1994; 322(1):33-43.

6. NCI/NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of chloroethane. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. NTP TR 346 1989. [Online]. 1989; Available from: URL: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\_rpts/tr346.pdf

7. Holder JW. Analysis of Chloroethane Toxicity and Carcinogenicity Including a Comparison With Bromoethane. Toxicology and Industrial Health 2008; 24(10):655-675.

8. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

9. US Environmental Protection Agency. Ethyl Chloride (CAS# 75-00-3). Integrated Risk Information System (IRIS).. [Online] 1991. Available from: URL:   
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance\_nmbr=523

10. NTP. Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of Ethyl Bromide. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. NTP TR 363. [Online]. 1989; Available from: URL: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\_rpts/tr363.pdf

**甲醛（CAS# 50-00-0）**

**人体接触的可能性**

甲醛暴露存在于空气、水和食物中，是生物材料中常见的内源性成分，也是许多食物（如肉类、乳制品、水果和蔬菜）中天然存在的成分。据估计，每天通过饮食途径接触甲醛的水平在1.5-14毫克/天之间（参考文献1-3）。甲醛也是人类正常代谢的产物，对某些氨基酸的生物合成至关重要。人体每天产生和使用大约50克的甲醛，甲醛被迅速代谢并从血浆中清除（参考文献3-5）。甲醛被用于药物的合成和配制。在某些情况下，甲醛可以作为药物中的活性成分发挥作用。甲醛也常在一些消费品的成分表中见到，并可在烹饪或吸烟时产生。

**致突变性/遗传毒性**

甲醛是一种致突变性化合物（参考文献6）。在有或没有S9激活的细菌回复突变试验中，甲醛均可致突变。它在哺乳动物细胞中诱导缺失、点突变、插入突变和细胞转化（参考文献7）。甲醛还具有致畸性，在啮齿动物和人体原生细胞系中引起染色体畸变、微核和姐妹染色单体交换。体内研究也检测到主要在接触部位产生的遗传毒性效应（参考文献8）。

**致癌性**

国际癌症研究机构（IARC）认为甲醛是1类致癌物，或是人类鼻咽癌和白血病的致癌物（参考文献6）。有几项用甲醛进行的口服和吸入动物研究（摘要见表1）。甲醛的致癌性仅限于吸入，甲醛通过口服途径不会致癌（参考文献6、9-11）。甲醛在啮齿动物的口服致癌性研究中呈阴性。在通过吸入途径进行的致癌性研究中，在啮齿动物的鼻腔内有观察到肿瘤。

吸入甲醛后观察到的鼻腔肿瘤可归因于组织退化和再生的连续循环（细胞死亡/再生细胞增殖；CRCP），而不是具有直接的遗传毒性效应（参考文献12）。DNA-蛋白交联的形成可能与细胞致死性有关。使用CRCP模拟了80年连续环境暴露于甲醛的额外癌症风险。风险预测是根据Conolly等人（参考文献12）预计的真实环境中甲醛暴露的高估值得出的。

国际癌症研究机构（IARC）和美国环保署（EPA）均得出甲醛导致白血病的结论，这与国家毒理学会（NTP）第14次致癌物报告的结论一致，即甲醛会导致鼻咽癌和骨髓性白血病（ML），（参考文献13）。国家科学院对甲醛致癌的结论进行了同行评审（参考文献14）。评审认同对甲醛的危害辨识并不简单，特别是在可能引发白血病这方面，部分因素源自其内源性和高反应性。关于甲醛引起ML风险最有用的研究是对化学工作者和防腐者工作者的大规模队列研究（参考文献15）。结论是，甲醛接触和ML的死亡率之间存在因果关系（参考文献16）。Albertini和Kaden（参考文献17）总结说，总体来说，关于甲醛接触后遗传变化的现有文献没有提供令人信服的证据，来证明外源性接触，特别是吸入性接触，会在远离入口组织的部位以直接的DNA反应效应来诱导突变。这将包括拟议的作用模式，涉及进入口的干细胞效应，并随血液循环回骨髓。没有证据表明这种接触会导致骨髓或接触点以外的任何其他组织发生突变。

自2010年以来，NTP在遗传易感性小鼠品系（雄性C3B6-129F1- Trp53tm1Brdp53单倍体不足小鼠和雄性B6.129-Trp53tm1Brd）中进行了两项短期致癌性研究并发表了研究结果（参考文献18）。进行这些短期致癌性研究是为了检验吸入甲醛会导致鼻腔和淋巴造血肿瘤的发病率增加和/或潜伏期缩短的假设，并研究甲醛可能通过不涉及DNA加合物形成的机制诱发白血病的假设。上述机制假设吸入甲醛可能对鼻腔上皮细胞或局部血管循环中的干细胞造成显著的遗传损伤。这些受损的干细胞可以进入全身循环，经历沉积，成为白血病干细胞。让动物暴露于7.5或15ppm浓度的甲醛，6小时/天，5天/周，持续8周，小鼠被监测约32周。在最高浓度下，观察到明显的细胞增殖和鼻腔鳞状上皮化生；然而，没有观察到鼻腔肿瘤。在两个品系中都没有看到白血病的病例，暴露小鼠中淋巴瘤的低发病率被认为与暴露无关。此外，血液学参数无明显变化。在这些研究的条件下，作者得出结论，在这些品系的遗传易感性小鼠中，吸入甲醛不会导致白血病（参考文献18）。

此外，在大鼠（参考文献19-21）和猴（参考文献21、22）中进行的多项研究采用了灵敏分析法，可以测量内源性与外源性的甲醛DNA或蛋白质加合物，研究证明吸入的外源性甲醛不会被全身吸收或到达离最初接触点较远的部位。除了这些研究之外，关于甲醛的毒代动力学的现有数据表明，不会有大量的“游离”甲醛被输送到接触端点之外。

**甲醛—致癌性研究数据**

| **研究** | **动物/剂量组** | **持续时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感肿瘤部位/类型/性别** | **TD50 （mg/kg/d）** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献23 | 42-60/组  C3H小鼠 | 35-或64周，吸入 | 59只 | **3：**  50，100，200 mg/m3 | 无肿瘤 | NC |
| 参考文献24 | 120只/性别/组  B6C3F1小鼠 | 2年，吸入 | 120只 | **3：**  2，5.6，14.3 ppm | 鼻甲/雄性 | 43.9a |
| 参考文献24 | 120只/性别/组  F344大鼠 | 2年，吸入 | 120只 | **3：**  2，5.6，14.3 ppm | 鼻甲/雄性 | 0.798a |
| 参考文献25 | 100只/组  雄性  Sprague-Dawley大鼠 | 终生，吸入 | 99只 | **1：**  14.8 ppm | 鼻粘膜/雄性 | 1.82a |
| 参考文献 26 | 45/组雄性Wistar大鼠 | 4，8或13周，吸入 | 134只 | **2：**  10，20 ppm | 鼻腔/雄性 | NCb |
| 参考文献27 | 30只/组  （未成年）雄性Wistar大鼠 | 3或28 月，吸入 | 30只 | **4：**  0，0.1，1.0，10 ppm | 未受损动物无肿瘤 | NC |
| 参考文献28 | 15-16/组  雌性Sprague-Dawley大鼠 | 24月，吸入 | 16只 | **1：**  12.4 ppm | 无肿瘤 | NC |
| 参考文献29 | 90或147/组  雄性F344大鼠 | 24月，吸入 | 90只 | **5：**  0.7，2，6，10，15 ppm | 鼻腔/雄性 | 0.48a |
| 参考文献30 | 32/组  雄性F344大鼠 | 28月，吸入 | 32只 | **3：**  0.3，2，15 ppm | 鼻腔/雄性 | 0.98a |
| 参考文献31 | 88/组  雄性叙利亚金黄地鼠（Syrian Golden Hamster） | 终生，吸入 | 132只 | **1：**  10 ppm | 无肿瘤 | NC |
| 参考文献32 | 70只/性别/组Wistar大鼠 | 2年，饮用水 | 70只 | **3：**  1.2，15，82 mg/kg/d（雄性），1.8，21，109 mg/kg/d（雌性） | 无肿瘤 | NC |
| 参考文献33 | 50只/性别/组Sprague-Dawley大鼠 | 终生，饮用水 | 50只 | **7:**  10，50，100，500，1000，1500，2500 ppm（0.7，3.5，7，35，71，106 176 mg/kg/dd） | 淋巴母细胞白血病—淋巴肉瘤/雄性e | 424a |
| 参考文献34 | 20只/性别/组Wistar大鼠 | 24月，饮用水 | 20只 | **3：**  10，50，300 mg/kg/d | 无肿瘤 | NC |

NC – 未作计算

a TD50取自CPDB（参考文献35）

b 由于给药持续时间有限，未进行计算

c 接触28个月后，受电凝损伤的动物鼻腔肿瘤增加

d 根据ICH Q3C呼吸参数假设计算

e 研究设计方面存在的疑虑（对淋巴瘤和白血病的合并诊断，缺乏非肿瘤性病变和历史对照数据的报告，本研究与Sofritti之间存在数据差异（参考文献36）[本研究的第二份报告]，以及缺乏统计分析）（参考文献6、11、37）

**致癌性的作用方式**

甲醛仅在啮齿动物吸入途径的研究中具有致癌性。以观察到的鼻腔内的肿瘤被认为是啮齿动物的一个接触效应部位。吸入甲醛后观察到的鼻腔肿瘤可归因于组织退化和再生的连续循环（细胞死亡/再生细胞增殖；CRCP），而不是直接的遗传毒性作用。DNA-蛋白交联的形成（DPX）可能与甲醛的细胞毒性有关，但不作为致癌的驱动机制。在最近一篇关于甲醛的作用模式和大鼠鼻腔肿瘤与人类的相关性的综述中，重申了细胞毒性和再生细胞增殖的作用。作者还指出，尽管DNA-蛋白质交联是不错的接触性生物标志，但它们可能不会通过遗传毒性效应对癌症产生显著影响，除非其浓度导致组织水平远高于内源性水平（参考文献38）。

**法规和/或已发布的限度**

对于普通人群的口服接触，美国毒物和疾病登记署（ATSDR）、加拿大卫生部、国际化学品安全方案（IPCS）和美国环保署（EPA）对甲醛的限值为0.2 mg/kg/天，或体重50公斤的人10 mg/天，上述数据基于非癌症终点（体重增加减少以及胃肠道和肾脏的组织学变化）（参考文献39-41）。由于甲醛的致癌性与吸入途径有关，因此未对甲醛进行口腔致癌性风险评估。

美国国家职业安全卫生研究所（NIOSH）（REL TWA 0.016 ppm）、美国政府工业卫生专家协会（ACGIH）（TWA 0.1 ppm）、德意志研究联合会（DFG MAKs）（TWA 0.3 ppm）和美国职业安全与健康管理局（OSHA）（PEL TWA 0.75 ppm）已设定了工作场所空气职业污染限值。

对于一般人群的吸入性接触，美国环保署（EPA）、国际化学品安全规划处（IPCS）和加拿大卫生部已制定了吸入性癌症风险值（参考文献11、40、41）。美国环保局的限值基于线性癌症模型，加拿大卫生部/IPCS开发了非线性和线性癌症模型。使用上述三个机构的线性方法计算，每天16-32 µg/天的吸入的剂量，将导致1/105的额外患癌风险。然而，最近的科学分析支持使用加拿大卫生部/IPCS的非线性模型，该模型包含了机制数据（参考文献42-44）。Conolly等人（参考文献12）利用啮齿动物和人类的经验数据开发了一种非线性/线性的基于机制的模型，研究甲醛致瘤性作用的两种模式：CRCP和DNA-蛋白交联（DPX）。

**吸入接触的可接受摄入量（AI）**

选择计算AI的研究的理由

吸入AI计算基于Conolly等人开发的致癌性模型（参考文献12）。图1反映了Conolly等人（参考文献12）为吸烟者和非吸烟者的混合人群建立的剂量反应曲棍球模型。在没有可替代模型的情况下，Connlly将CRCP/DPX的大鼠剂量反应用于人类模型。由于克隆生长模型所预测的与接触有关的肿瘤风险对细胞动力学极为敏感，Conolly等人决定使用原始J-型剂量反应和大鼠数据的曲棍球棒型转换来评估与甲醛暴露有关的人类癌症风险。该模型结合了高剂量区的非线性机制（CRCP）和低剂量区的线性机制（DPX）。如上所述，DPX转化为突变以及从这种突变中产生的假定的线性剂量反应并没有在实验中得到证实。此外，实验结果表明，DPX并不是以线性方式导致突变的。因此，低剂量线性剂量-反应模型反映出的是一种保守和实用的方法，不受实验数据支配。

过高的癌症风险

**8.2 mg/天**

剂量（mg /天）

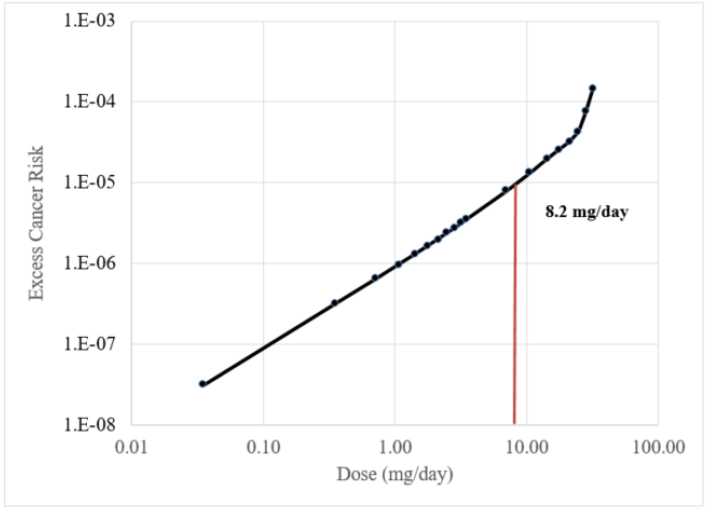


图1. 代表混合吸烟者和非吸烟者的剂量-反应模型曲棍球棒形模型。剂量（mg/天）基于使用ICH Q3C对人体呼吸量（28,800 L/天）的假设将空气浓度(ppm)转换为日剂量。

**AI吸入计算**

图1的线性低剂量区域被用来确定超过1/100,000癌症风险时的剂量。低剂量区(从0.7 ppm转换为≤24.74 mg/天)的线性回归结果为y = 1.62E-06x - 3.27E-06。24.74 mg/天的剂量是预测的额外风险上升拐点。在回归线（y）中求解1/100,00的癌症风险，结果是可接受的摄入量为8.2 mg/天（见图1，剂量相当于1:100,000的风险）。

风险（y）= 1.62E-06x（剂量）– 3.27E-06

0.00001 = 1.62E-06x – 3.27E-06

x =（0.00001 + 3.27E-06）/ 1.62E-06

剂量（x）= 8.2 mg/天

**终身AI（吸入）=8 mg/天或215 ppb，以低者为准。**

\*甲醛被认为是一种通过吸入途径接触的致突变致癌物。8毫克/天的可接受摄入量代表了24小时时间段内的上限。如本指南附录3引言部分所述，“其他考虑因素”可能会影响最终产品规格。世卫组织建议30分钟内空气中的平均接触限值为77 ppb，加拿大卫生部建议1小时平均接触限值为100 ppb。这些推荐值为观察到症状的最低水平提供了至少10倍的接触幅度。为了保护病人通过吸入式接触途径免受甲醛的局部刺激和过敏影响，建议采用215 ppb的浓度的低限值[在24小时的接触中，8 mg/天相当于215 ppb的浓度限制（0.008 g/天/28.8 m3/天）\*1/1293 g/m3）]。

标准条件下，人的呼吸量/d - 28.8 m3

空气质量/m3 - 1293 g

**所有其他途径的每日允许暴露量（PDE）**

参见本附录导言第4节，该节涉及环境中的甲醛暴露。

**PDE（所有其他途径）= 10 mg/天**

**参考文献**

1. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). SIDS Initial Assessment Report. Formaldehyde. 2002.

2. Owen BA, Dudney CS, et al. Formaldehyde in drinking water: Comparative hazard evaluation and an approach to regulation. Regul Toxicol Pharmacol 1990;11:220-36.

3. Dhareshwar SS, Stella VJ. Your prodrug releases formaldehyde: Should you be concerned? No! J Pharm Sci 2008;97:4184–93.

4. Feron VJ, Bruyntjes JP, et al. Nasal tumors in rats after short-term exposure to a cytotoxic concentration of formaldehyde. Cancer Lett 1988;39:101-11.

5. Heck HD, Casanova-Schmitz M, et al. Formaldehyde (CH2O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH2O under controlled conditions. Am Ind Hyg Assoc J 1985;46:1-3.

6. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chemical agents and related occupations. Volume 100 F. 2012.

7. Ma TH, Harris MM. Review of the genotoxicity of formaldehyde. Mutat Res 1988;196:37-59.

8. Arts JH, Rennen MA, de Heer C. Inhaled formaldehyde: evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity. Regul Toxicol Pharmacol 2006;44:144-60.

9. World Health Organization (WHO). Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. 2005; WHO/SDE/WSH/05.08/48.

10. Scheuplein, RJ. Formaldehyde: The Food and Drug Administration’s perspective. Chapter 16. in: Turoski, V (Ed.), Formaldehyde: Analytical Chemistry and Toxicology. American Chemical Society, Washington DC. 1985;210:237-45.

11. International Programme on Chemical Safety (IPCS) Concise International Chemical Assessment Document 40. Formaldehyde. 2002.

12. Conolly RB, Kimbell JS, et al. Human respiratory tract cancer risks of inhaled formaldehyde: dose-response predictions derived from biologically-motivated computational modeling of a combined rodent and human dataset. Toxicol Sci 2004;82:279-96.

13. National Toxicology Program. 2016. Formaldehyde CAS No. 50-00-0. Report on Carcinogens, Fourteenth Edition.; Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

14. National Research Council. 2011. Review of the Environmental Protection Agency's Draft IRIS Assessment of Formaldehyde. Washington, DC: The National Academies Press, ISBN 978-0-309-21193-2.

15. Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. Journal of the National Cancer Institute 2003;95:1615–1623.

16. Hauptmann M, Stewart PA, Lubin JH, et al. Mortality from lymphohematopoietic malignancies and brain cancer among embalmers exposed to formaldehyde. Journal of the National Cancer Institute 2009;101:1696–1708.

17. Albertini RJ, Kaden DA. Do chromosome changes in blood cells implicate formaldehyde as a leukemogen? Crit Rev Toxicol 2017;47:145-184.

18. Morgan DL, Dixon D, King DH, Travlos GS, Herbert RA, French JE, Tokar EJ, Waalkes MP, Jokinen MP. NTP Research Report on Absence of Formaldehyde-Induced Neoplasia in Trp53 Haploinsufficient Mice Exposed by Inhalation: Research Report 3. Durham (NC): National Toxicology Program; 2017. PMID: 30016014

19. Lu K, Gul H, Upton PB, Moeller BC, Swenberg JA. Formation of hydroxymethyl DNA adducts in rats orally exposed to stable isotope labeled methanol. Toxicol Sci 2012;126:28-38.

20. Edrissi B, Taghizadeh K, Moeller BC, Kracko D, Doyle-Eisele M, Swenberg JA, Dedon PC. Dosimetry of N⁶-formyllysine adducts following [¹³C²H₂]-formaldehyde exposures in rats. Chem Res Toxicol 2013;26:1421-3

21. Yu R, Lai Y, Hartwell HJ, Moeller BC, Doyle-Eisele M, Kracko D, Bodnar WM, Starr TB, Swenberg JA. Formation, Accumulation, and Hydrolysis of Endogenous and Exogenous Formaldehyde-Induced DNA Damage. Toxicol Sci 2015;146:170-82.

22. Moeller BC, Lu K, Doyle-Eisele M, McDonald J, Gigliotti A, Swenberg JA. Determination of N2-hydroxymethyl-dG adducts in the nasal epithelium and bone marrow of nonhuman primates following 13CD2-formaldehyde inhalation exposure. Chem Res Toxicol 2011;24:162-4.

23. Horton AW, Tye R, et al. Experimental carcinogenesis of the lung. Inhalation of gaseous formaldehyde or an aerosol of coal tar by C3H mice. J Natl Cancer Inst 1963;30:31-43.

24. Kerns WD, Pavkov KL, et al. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. Cancer Res 1983;43:4382-92.

25. Sellakumar AR, Snyder CA, et al. Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1985;81:401-6.

26. Feron VJ, Bruyntjes JP, Woutersen RA, Immel HR, Appelman LM. Nasal tumours in rats after short-term exposure to a cytotoxic concentration of formaldehyde. Cancer Lett 1988;39:101-11.

27. Woutersen RA, van Garderen-Hoetmer A, et al. Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. J Appl Toxicol 1989;9:39-46.

28. Holmström M, Wilhelmsson B, et al. Histological changes in the nasal mucosa in rats after long-term exposure to formaldehyde and wood dust. Acta Otolaryngologica 1989;108:274-83.

29. Monticello TM, Swenberg JA, et al. Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. Cancer Res 1996;56:1012-22.

30. Kamata E, Nakadate M, et al. Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-344 rats. J Toxicol Sci 1997;22:239-54.

31. Dalbey WE. Formaldehyde and tumors in hamster respiratory tract. Toxicology 1982;24:9-14.

32. Til HP, Woutersen R, et al. Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. Food Chem Toxicol 1989;27:77-87.

33. Soffritti M, Maltoni C, et al. Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. Toxicol Ind Health 1989;5:699-730.

34. Tobe M, Naito K, et al. Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. Toxicology 1989;56:79-86.

35. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

36. Soffritti M, Belpoggi F, et al. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. Ann N Y Acad Sci 2002;982:87–105.

37. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tertbutoxypropan-2-ol. 2006;88:1–478.

38. Thompson CM, Gentry R, Fitch S, Lu K, Clewell HJ. An updated mode of action and human relevance framework evaluation for Formaldehyde-Related nasal tumors, Critical Reviews in Toxicology 2020;50:919-952.

39. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Formaldehyde. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. 1999; Available from: URL: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=220&tid=39

40. Health Canada. Priority substances list assessment report: Formaldehyde. Ottawa. Ministry of Public Works and Government Services. 2001; Available from: URL:   
http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/index\_e.html

41. United States Environmental Protection Agency (USEPA). Integrated Risk Information System (IRIS). Formaldehyde (CASRN 50-00-0). 1990.

42. Conolly RB, Kimbell JS, et al. Biologically motivated computational modeling of formaldehyde carcinogenicity in the F344 rat. Toxicol Sci 2003;75:432-47.

43. Starr TB, Swenberg JA. A novel bottom-up approach to bounding low-dose human cancer risks from chemical exposures. Regul Toxicol Pharmacol 2013;65:311-5.

44. Swenberg JA, Moeller BC, et al. Formaldehyde carcinogenicity research: 30 years and counting for mode of action, epidemiology, and cancer risk assessment. Toxicol Pathol 2013;41:181-9.

**环氧丙醇（CAS# 556-52-5）**

**人体接触的可能性**

甘油和糖加热可得环氧丙醇。环氧丙醇是3-氯-1,2-丙二醇的代谢物，后者是可在许多食物和食物成分中发现的一类氯丙醇，包括酱油和水解植物蛋白。据估计食物中环氧丙醇每日暴露量为20-80微克/天（参考文献1）。

**致突变性/遗传毒性**

环氧丙醇在体内和体外均具有致突变性/遗传毒性。

IARC（参考文献2）和化学致癌研究信息系统（CCRIS）（参考文献3）包含有关环氧丙醇致突变性/遗传毒性数据的综述，主要结论总结如下。

环氧丙醇的致突变性表现在：

细菌回复突变试验（Ames）：沙门氏菌TA100，TA1535，TA98，TA97和TA1537；有或无代谢活化条件下，采用标准平板和预孵育试验。

大鼠大肠杆菌菌株WP2uvrA/pKM101预孵育试验（有或无代谢活化条件下）。

环氧丙醇灌胃给予雄性和雌性P16Ink4a/p19Arf单基因突变的小鼠，体内微核试验结果呈阳性。

**致癌性**

环氧丙醇被IARC列为2A类，对人体很可能致癌（参考文献2）。

在NTP的研究中（参考文献4、5），溶解于水的环氧丙醇灌胃给予雄性和雌性F344/N大鼠和B6C3F1小鼠。大鼠剂量为0、37.5或75 mg/kg，小鼠剂量为0、25或50 mg/kg，每周5天，每天1次，持续2年。平均每日剂量的计算为：给药剂量乘以5/7计算（以考虑每周给药5天的给药方案），再乘以103/104（以说明给药的持续时间低于终生给药）。雄性和雌性大鼠计算的平均日剂量分别为0、26.5和53.1 mg/kg/天，雄性和雌性小鼠计算的平均日剂量分别为0、17.7和35.4 mg/kg/天。

大鼠（雌性大鼠的乳腺肿瘤）、小鼠（哈氏腺）各种组织中肿瘤发生率增加与环氧丙醇的暴露量增加有关。与对照组相比，由于肿瘤的早期诱导，试验组大鼠、小鼠的存活显著降低。

由于试验组规模小，单剂量水平和较短的持续时间，仓鼠的灌胃研究可靠性低。NTP在两种肿瘤抑制基因缺失的基因修饰小鼠（即单突变的p16Ink4a/p19Arf小鼠）中进一步开展了环氧丙醇的长期灌胃研究（参考文献6）。尽管雄性小鼠有明显的致癌性证据（基于组织细胞肉瘤和肺泡/支气管腺瘤的发生情况）以及雌性小鼠的一些致癌性证据（基于肺泡/支气管腺瘤的发生），但由于持续时间较短，每个试验组使用的动物数量较少，以及在对基因修饰动物中观察到的剂量反应，应如何与标准的长期致癌性试验中观察到的结果相一致问题，鉴于对此认识有限等原因（参考文献7），因此认为两年致癌试验比这些研究更适合用于剂量评估中。

**环氧丙醇——致癌性研究数据**

| **研究项目** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感肿瘤发生点/类型/性别** | **TD50（mg/kg/d）** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献5\* | 50只/性别/组  F344/N大鼠 | 2年  5天/周  灌胃 | 50只 | **2个：**  26.5；53.8 mg/kg/d | 乳腺/  雌性 | 4.15 |
| 参考文献5 | 50只/性别/组  B6C3F1小鼠 | 2年  5天/周  灌胃 | 50只 | **2个：**  17.7；35.4 mg/kg/d | 哈氏腺/  雌性 | 32.9 |
| 参考文献8 | 12-20只/  性别/组  叙利亚金黄地鼠 | 60周  两次/周  灌胃 | 有 | **1个：**  M：15.8  F：17.9 mg/kg/天 | 脾/  雌性 | 56.1^ |
| 参考文献9（\*\*参考文献2中引用） | 20只  ICR/Ha  瑞士  小鼠 | 520天  3次/周  皮肤涂抹 | 有 | **1个：**  5% | 无肿瘤 | NA^ |

除另有说明，以上所列研究均在CPDB中（参考文献10）。

\*选择用于AI计算的致癌性研究。

\*\*未出现在CPDB中。

NA =不适用。

^非标准的致癌性实验设计。只设一个剂量组，间歇给药，小样本量（参考文献7）。

**致癌性的作用方式**

环氧丙醇是具有致突变性的致癌物，可接受摄入量由TD50线性外推得出。

**法规和/或已公布的限度**

例如EPA、WHO或ATSDR都未发布监管限制。

**可接受摄入量（AI）**

选作计算AI研究的理由

对人类致癌性评估最合适的数据是NTP对F344 /N大鼠和B6C3F1小鼠为期两年的口服环氧丙醇研究（参考文献5）。最敏感的器官部位是雌性乳腺，TD50为4.15 mg/kg/天。

**AI的计算**

终生AI = TD50/50,000 × 50 kg

终生AI = 4.15 (mg/kg/天)/50,000 × 50 kg

**终生AI = 4 μg/天**

**参考文献**

1. Bakhiya N, Abraham K, Gürtler R, Appel KE, Lampen A. Toxicological assessment of 3-chloropropane-1,2-diol and glycidol fatty acid esters in food. Mol Nutr Food Res 2011;55:509-21.

2. IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.[Online]. 1972-PRESENT. (Multivolume work). 2000; 77:469; Available from: URL: http://monographs.iarc.fr/index.php.

3. CCRIS. Chemical Carcinogenesis Research Information System. National Library of Medicine. [Online]. 2013. Available from: URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pcsubstance?term=%22Chemical%20Carcinogenesis%20Research%20Information%20System%20(CCRIS)%22%5BSourceName%5D%20AND%20hasnohold%5Bfilt%5D and search on CAS number.

4. Irwin RD, Eustis SL, Stefanski S, Haseman JK. Carcinogenicity of Glycidol in F344 rats and B6C3F1 mice. J Appl Toxicol 1996;16 (3):201-9.

5. NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of glycidol (CAS No. 556-52-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. 1990. NTP TR 374.

6. NTP. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Glycidol (CAS No. 556-52-5) in genetically modified haploinsufficient p16 (Ink4a)/p19 (Arf) mice (gavage study). NatlToxicol Program Genet Modif Model Rep 2007;13:1-81.

7. California Environmental Protection Agency (CalEPA). No Significant Risk Level (NSRL) for the Proposition 65 carcinogen Glycidol. [Online]. 2010. Available from: URL:   
https://oehha.ca.gov/media/downloads/proposition-65/chemicals/glycidolnsrl073010.pdf

8. Lijinsky W, Kovatch RM. A study of the carcinogenicity of glycidol in Syrian hamsters. Toxicol Ind Health 1992;8(5):267-71.

9. Van Duuren BL, Langseth L, Goldschmidt BM, Orris L. Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. VI. Structure and carcinogenic activity. J Natl Cancer Inst 1967;39:1217–28.

10. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

**肼（CAS# 302-01-2）**

**人体接触的可能性**

肼可用于合成药品、农药和泡沫塑料（参考文献1）。硫酸肼可用于治疗肺结核、链状细胞性贫血和其它慢性疾病（参考文献2）。人类对肼及其衍生物的天然形成方式的了解非常有限（参考文献3）。人类可能因接触受环境污染的水、空气或土壤而暴露于肼中（参考文献1）；不过，人类暴露于肼的最主要地点还是工作场所（参考文献4）。据报道，烟草制品和香烟烟雾中也含有少量的肼（参考文献1、5）。

**致突变性/遗传毒性**

肼在体内和体外均具有致突变性和遗传毒性。

IARC（参考文献6）评估了肼的致突变性。评估发现的主要结果总结如下。

肼在以下情况中具有致突变性：

细菌回复突变试验（Ames）：有或无代谢活化条件下，鼠伤寒沙门氏菌TA1535、TA 102、TA 98和TA 100以及大肠杆菌WP2 *uvrA*表现出致突变性；可在体外导致小鼠淋巴瘤L5178Y细胞的*Tk*和*hprt*基因发生突变。

肼在体内（参考文献6）可诱导小鼠骨髓微核形成，但不会诱发小鼠骨髓染色体畸变。已有研究报道在体内若干个组织中发现DNA加合物。

**致癌性**

肼被IARC列为2B类，对人类可能致癌（参考文献6）。EPA认为肼是B2类致癌物或人类可能的致癌物质（参考文献7）。

CPBD引用了7项关于肼的致癌性研究（参考文献8）：其中3项采取吸入给药1年，3项采取饮水给药，还有1项采取灌胃给药。7项肼致癌性研究中，有5项研究报告认为肼具有致癌性。

对啮齿类动物而言，肼经口服致癌的主要靶器官是肝和肺。基于研究组规模和剂量水平的考虑，最可靠的口服研究报道见参考文献9和10。最可靠且TD50最小的吸入研究报道见参考文献11。在啮齿类动物中，肼吸入致癌的最敏感的肿瘤靶点是吸入时初始接触肼的部位，如鼻腔和肺。

这里未显示CPDB（参考文献8）中引用的硫酸肼研究，因为该研究中每组动物少于50只（每个研究只有一个剂量水平），并且计算得到的TD50值高于（致癌性更弱）肼饮水给药研究（参考文献9）中的计算结果。鉴于2个可靠的饮水给药研究所得结果相近（参考文献9、10），因此选择测试剂量更高的较新的研究结果（参考文献10）计算肼的非吸入AI值。

**肼—致癌性研究数据**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **研究项目** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感的肿瘤发生部位/类型/性别** | **TD50（mg/kg/d）** |
| 参考文献9 | 50只/性别/组  Wistar 大鼠 | 终生  饮水 | 50只 | **3个：**  M：0.1；1.5，2.5。  F：0.11，0.57，2.86 mg/kg/天 | 肝/雌性 | 41.6 |
| 参考文献11\* | 100只/性别/组  F344大鼠 | 给药1年  观察18个月  吸入 | 150只 | **4个：**  雄：1.37，6.87，27.5，137  雌：1.96，9.81，39.3，196 μg/kg/天 | 鼻腺瘤性息肉/雄性 | 0.194 |
| 参考文献12 | 50只/性别/组  Bor：NMRI, SPF级  NMRI小鼠 | 2年  饮水 | 50只 | **3个：**  M：0.33，1.67，8.33。  F：0.4，2.0，10.0 mg/kg/天 | 阴性 | NA,阴性研究 |
| 参考文献11 | 200只  雄性黄金叙利亚仓鼠 | 给药1年  观察12个月  吸入 | 有 | **3个：**  0.02，0.08，0.41 mg/kg/天 | 鼻腺瘤性息肉/雄性 | 4.16 |
| 参考文献11 | 400只  雌性C57BL/6  小鼠 | 给药1年  观察15个月  吸入 | 有 | **1个：**  0.18 mg/kg/天 | 阴性 | NA |
| 参考文献13 | 50只/性别/组  Swiss小鼠 | 终生  饮水 | 非同期 | **1个：**  ~1.7-2 mg/kg/天 | 肺/雄性 | 2.20¥ |
| 参考文献14 | 25只  雌性Swiss小鼠 | 40周  5天/周  灌胃 | 85只  未处理 | **1个：**  ~5 mg/kg/天 | 肺/雌性 | 5.67¥¥ |
| 参考文献10\*\*^ | 50只/性别/F344/DuCrj大鼠 | 终生  饮水 | 有 | **3个：**  雄性：0.97，1.84，3.86  雌性：1.28，2.50，5.35 mg/kg/天 | 肝/雌性 | 38.7 |
| 参考文献10 | 50只/性别/Crj：BDF1小鼠 | 终生  饮水 |  | **3个：**  雄性：1.44，2.65，4.93  雌性：3.54，6.80，11.45 mg/kg/天 | 肝/雌性 | 52.4 |

所列研究在CPDB（参考文献8）中。

\*选择用于吸入AI值计算的致癌性研究。

\*\*选择用于非吸入TD50（见注释3）和AI值计算的致癌性研究。

NA=不适用。

¥ 被美国环境保护署排除（参考文献7）；非同期对照。肝脏呈阴性。

¥¥动物生存受影响。肝脏呈阴性。

^不在CPDB中

**致癌性的作用方式**

不明确。在体内试验中检测到DNA加合物，（参考文献15、16、17、18、19、20），但发现加合物的组织中没有形成肿瘤，所以它们对肿瘤生成的影响是未知的。

**法规和/或已公布的限度**

EPA（参考文献7）发布了口服斜率因子为3.0 mg/kg/天，饮水给药风险为8.5×10-5 μg/L。在十万分之一的风险水平下这相当于饮用水中肼浓度为0.1 μg/L或者对于体重为50 kg的人来说，肼摄入量为0.2 μg/天。该限值是根据小鼠口服多剂量硫酸肼（参考文献21）25周的终生观察研究（参考文献7）中肝癌结果的线性多级外推法获得。在计算得到口服斜率因子之后又发表了很多其它研究（参考文献9、10、17、22）。新发表的研究可能意味着口服斜率因子需要更新，不过EPA尚未重新评估。

EPA（参考文献7）已发布了17 mg/kg/天的吸入斜率因子和4.9×10-3每μg/m3的吸入风险。在十万分之一的风险水平下，这相当于空气中肼浓度为2×10-3 μg/m3或者对于每天呼吸20 m3空气的人来说，肼的吸入量为0.04 μg/天。该限值是根据雄性大鼠吸入多剂量肼（6 h/天，5天/周）1年恢复观察18个月研究（引用参考文献7）中鼻腔腺瘤或腺癌结果的线性多级外推法获得。只有EPA审核过的数据是可以访问的，不过，即使不完全一致，该研究结果与Vernot等人的研究结果也是非常相似的（参考文献11）。

**可接受摄入量（AI）**

选作AI计算研究的理由

为确定是否需要单独计算 吸入致癌性的可接受摄入量限值，对肼口服和吸入致癌性研究都进行了评估。鉴于吸入性研究的观察结果：肼对最先接触部位的致癌性更强，最终确定应该单独设立一个可接受吸入量限值。

对于口服肼，已在4个小鼠研究和2个大鼠研究中报告致癌性。在口服研究中最敏感的致癌性是雌性大鼠的肝细胞腺瘤和肝癌（参考文献10）。

选择最可靠的致癌性研究计算肼在吸入性药物中的可接受吸入量时考虑了EPA用来得出肼吸入致癌性限值的所有吸入致癌性研究。EPA采用的MacEwen等人的关键性研究（参考文献7）申请了专利保护，不过该研究可能与Vernot等人的研究（参考文献11）是一样的。鉴于此前通过线性外推法从TD50推算出了许多致癌物的毒理学关注阈值，因此采用同样的方法获取了肼化合物特定的可接受摄入量值。EPA采用的方法学和本文采用的方法都是在性质上高度保守的。不过，鉴于这两个方法毕竟有所不同，因此预期所得结果也应该有细微差异。通过一个雄性和雌性大鼠吸入肼1年、观察18个月的研究（参考文献11）中获取的TD50计算可接受摄入量。虽然1年的期限并不符合致癌性研究的设计标准，不过研究观察到致癌阳性效应说明并未错失致癌性观察时间窗。最敏感的靶组织是雄性鼻部，TD50值为0.194 mg/kg/天，随后调整认为其为标准操作，也可作为1-2年暴露的TD50。

**AI的计算**

终生AI = TD50/50,000 × 50 kg

终生AI = 38.7 (mg/kg/天)/50,000 × 50 kg

**终生AI = 39 μg/天**

**吸入AI计算**

终生AI = TD50/50,000 × 50 kg

终生AI = 0.194 (mg/kg/天)/50,000 × 50 kg

**终生AI = 0.2 μg/天**

**参考文献**

1. Choudary G, Hansen H. Human health perspective on environmental exposure to hydrazines: A review. Chemosphere 1998;37:801-43.

2. Von Burg R, Stout T. Hydrazine. J Appl Toxicol 1991;11:447–50.

3. Toth B. A review of the natural occurrence, synthetic production and use of carcinogenic hydrazines and related chemicals. *In vivo*. 2000;14(2):299-319.

4. Hazardous Substance Database (HSDB): Hydrazine (302-01-2); [Online]. 2005 June 24 [cited 2013 February 27]; Available from: URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9321

5. Liu YY, Schmeltz I, Hoffman D. Chemical studies on tobacco smoke. Quantitative analysis of hydrazine in tobacco and cigarette smoke. Anal Chem 1974;46: 885–9.

6. IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, [Online] 1972-PRESENT. (Multivolume work). 1999; Available from: URL: http://monographs.iarc.fr/index.php p. V71 1006.

7. US Environmental Protection Agency. Hydrazine/Hydrazine sulfate (302-01-2). Integrated Risk Information System (IRIS). [Online]. 1991. Available from: URL:   
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\_documents/documents/subst/0352\_summary.pdf

8. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

9. Steinhoff D, Mohr U. The question of carcinogenic effects of hydrazine. Exp Pathol 1988;33:133-40.

10. Matsumoto M, Kano H, Suzuki M, Katagiri T, Umeda Y, Fukushima S. Carcinogenicity and chronic toxicity of hydrazine monohydrate in rats and mice by two-year drinking water treatment. Regul Toxicol Pharmacol 2016;76:63-73.

11. Vernot EH, MacEwen JD, Bruner RH, Haun CC, Kinkead ER, Prentice DE, et al. Longterm inhalation toxicity of hydrazine. Fundam Appl Toxicol 1985;5:1050-64.

12. Steinhoff D, Mohr U, Schmidt WM. On the question of the carcinogenic action of hydrazine - evaluation on the basis of new experimental results. Exp Pathol 1990;39:1-9.

13. Toth B. Hydrazine, methylhydrazine and methylhydrazine sulfate carcinogenesis in Swiss mice. Failure of ammonium hydroxide to interfere in the development of tumors. Int J Cancer 1972;9:109-18.

14. Roe FJC, Grant GA, Millican DM. Carcinogenicity of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine for mouse lung. Nature 1967;16:375-6.

15. Becker RA, Barrows LR, Shank RC. Methylation of liver DNA guanine in hydrazine hepatotoxicity: dose-response and kinetic characteristics of 7-methylguanine and O6-methylguanine formation and persistence in rats. Carcinogenesis 1981;2:1181-8.

16. Bosan WS, Shank RC. Methylation of liver DNA guanine in hamsters given hydrazine. Toxicol Appl Pharmacol 1983;70:324-34.

17. Bosan WS, Shank RC, MacEwen JD, Gaworski CL, Newberne PM. .Methylation of DNA guanine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine or dimethylnitrosamine. Carcinogenesis 1987;8:439-44.

18. Saffhill R, Fida S, Bromley M, O'Connor PJ. Promutagenic alkyl lesions are induced in the tissue DNA of animals treated with isoniazid. Human Toxicol 1988;7:311-7.

19. Leakakos T, Shank RC. Hydrazine genotoxicity in the neonatal rat. Toxicol Appl Pharmacol 1994;126:295-300.

20. Mathison B, Murphy SE, Shank RC. Hydralazine and other hydrazine derivatives and the formation of DNA adducts. Toxicol Appl Pharmacol 1994;127:91-8.

21. Biancifiori, C. Hepatomas in CBA/Cb/Se mice and liver lesions in golden hamsters induced by hydrazine sulfate. J Natl Cancer Inst 1970;44:943.

22. FitzGerald BE, Shank RC. Methylation status of DNA cytosine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine sulphate. Carcinogenesis 1996;17:2703-9.

**过氧化氢（CAS# 7722-84-1）**

**人体接触的可能性**

过氧化氢可能存在于绿茶、速溶咖啡、新鲜蔬菜和水果中，人体自身也可产生（参考文献1）。据估算，人体每天内源性产生高达6.8 g的过氧化氢（参考文献2）。其他常见的接触来源有：消毒剂、一些外用治疗粉刺的乳膏状产品和含有高达4%过氧化氢的口腔护理产品（参考文献2）。

**致突变性/遗传毒性**

过氧化氢在体外具有致突变性和遗传毒性，体内则不存在上述毒性。

IARC（参考文献3）和EC联合研究中心（参考文献4）回顾了过氧化氢的致突变性数据，对主要观察结果总结如下：

过氧化氢在以下情况中具有致突变性：

在无外源性代谢活化的情况下，鼠伤寒沙门氏菌TA96，TA97，SB1106p，SB1106和SB1111以及大肠杆菌WP2；

L5178Y小鼠淋巴瘤细胞亚系*hprt*基因位点；

中国仓鼠V79细胞*hprt*位点，六项研究中出现一例。

在体内，小鼠腹腔注射最高剂量为1000 mg/kg的过氧化氢，或者给存在过氧化氢酶缺陷的C57BL/6NCr1BR小鼠连续两周饮用含过氧化氢200，1000，3000和6000 ppm的水，未诱导微核形成。

**致癌性**

过氧化氢被IARC列为3类，对人类致癌性尚未归类（参考文献3）

在CPDB（参考文献6）中仅引用了一例致癌性报告（参考文献5），其中，给小鼠服用含有0.1-0.4%过氧化氢饮用水约2年时间。该研究包含两个处理组，每组50只动物。在小鼠致癌性研究的两个剂量组中均观察到十二指肠肿瘤显著增加（p<0.005）（参考文献5），尽管在CPDB中只有雌性高剂组的十二指肠肿瘤显著增加（参考文献6）。因此，在饮用水中给予的0.1%过氧化氢被定义为最低观察到的有害作用水平（LOAEL），相当于，每公斤体重平均日剂量为167 mg/kg/天。

6个月及更长周期研究总结见下表（摘自参考文献2），局限于有限的动物数量，单剂量水平。大多研究未达到CPDB中TD50计算纳入标准。DeSesso等人（参考文献2）指出，在14项致癌研究中（小鼠皮下研究2项，小鼠皮肤研究2项，饮水给药研究6项（大鼠2项，小鼠4项），仓鼠经口插管研究1项，和3项颊囊研究），只有3项小鼠饮水研究（参考文献5、8、9）显示给予过氧化氢后肿瘤（十二指肠近端）增加。这些小鼠研究经过美国癌症评估委员会（CAC）全面评估（参考文献10）。其结论是这些研究没有提供足够的证据证明过氧化氢是一种致癌物质（参考文献10）。

在欧洲，消费品科学委员会（SSCS）审查了现有的过氧化氢数据，并得出结论过氧化氢不满足诱变剂的定义（参考文献11）。他们也指出，较弱的局部致癌效应的作用方式不明确（参考文献11）。相反，DeSesso等人（参考文献2）提出，稀释后的过氧化氢在到达目标部位（十二指肠）前会分解，并且所见的增生性病变是由于耗水量减少、食物颗粒的刺激而引起的，这在暴露于饮用水中的过氧化氢时经常会观察到。直接暴露于饮用水（口腔，食管和胃）的组织少有肿瘤，而且对仓鼠长达6个月的研究（参考文献14）也支持了缺乏直接效应的观点，其中，通过胃插管过氧化物（水摄入不受影响），胃和十二指肠上皮显示正常；这是FDA得出上述结论的基础（参考文献10）。

**过氧化氢—口服致癌性研究数据**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **研究项目** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **备注** |
| 参考文献5\* | 48-51只/性别/组 C57BL/6J小鼠 | 100周，饮水 | 有 | **2个：**  0.1；0.4%  雄：167；667  雌：200；800 mg/kg/d | 雌鼠十二指肠癌：TD50 7.54 mg/kg/d |
| 参考文献7 | 29只C57BL/6J小鼠，全部雄性&雌性（7-630天间隔取样；或在第149天停止后10-30天）/（其他组采样间隔为处理7至630天，或处理140天停药后的10-30天）。 | 700天，饮水 | 无 | **1个：**  0.4% | 未见肿瘤报道。时间依赖性诱导胃糜烂和结节、十二指肠结节和斑块；接受双氧水处理140天后，经恢复期，10-30天不予处理，发生病变的小鼠减少 |
| 参考文献8 | 18只C3H/HeN小鼠全部雄性&雌性 | 6个月，饮水 | 无 | **1个：**  0.4% | 2只小鼠患十二指肠肿瘤（11.1%） |
| 参考文献8 | 22只  B6C3F1小鼠全部雄性&雌性 | 6个月，饮水 | 无 | **1个：**  0.4% | 7只小鼠患十二指肠肿瘤（31.8%） |
| 参考文献8 | 21只C57BL/6N¢小鼠全部雄性&雌性 | 7个月，饮水 | 无 | **1个：**  0.4% | 21只小鼠患十二指肠肿瘤（100%） |
| 参考文献8 | 24只C3HCb/S¢小鼠全部雄性&雌性 | 6个月，饮水 | 无 | **1个：**0.4% | 22只小鼠患十二指肠肿瘤（91.7%） |
| 参考文献9 | 21只C3H/HeN小鼠雌性 | 6个月，饮水 | 11只 | **1个：**  0.4% | 2只小鼠患十二指肠肿瘤（9.5%）；  对照组：0 |
| 参考文献9 | 22只B6C3F1小鼠雌性 | 6个月，饮水 | 12只 | **1个：**  0.4% | 7只小鼠患十二指肠肿瘤（31.8%）；  对照组：0 |
| 参考文献9 | 24只C3HCb/s¢小鼠雌性 | 6个月，饮水 | 28只 | **1个：**  0.4% | 22只小鼠患十二指肠肿瘤（91.7%）；  对照组：0 |
| 参考文献12 | 3只雄性大鼠 | 21周，饮水 | 3只 | **1个：**  1.5% | 未观察到致瘤效应 |
| 参考文献13 | 雌雄大鼠  （50只/性别/组） | 24个月，饮水 | 有 | **2个：**  0.3%  0.6% | 未观察到致瘤效应 |
| 参考文献14 | 仓鼠，未报道性别（20只/组） | 15周和6个月，灌胃（5天/周） | 有 | **1个：**  70 mg/kg/d | 未观察到致瘤效应 |

\*致癌性研究用于PDE计算；在CPDB中（参考文献6）

其他研究未在CPDB中，但已在参考文献2中总结。

¢过氧化氢酶缺乏症

**致癌性的作用方式**

过氧化氢是组成正常细胞代谢活性氧簇（ROS）的一部分（参考文献4），过氧化氢的毒性在于产生ROS以及随之导致细胞毒性、DNA链断裂和遗传毒性的氧化损伤（参考文献15）。由于不可避免产生内源性ROS，机体已进化产生防御机制来限制ROS的水平，涉及过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶。

当机体的自然抗氧化防御机制被突破时，就会发生氧化应激，导致DNA、蛋白质和脂类等大分子的损伤。ROS还能使抗氧化酶失活，从而进一步加剧破坏作用（参考文献16）。在线粒体呼吸过程中，氧发生单电子转移，产生超氧阴离子自由基。这种分子表现出有限的反应活性，但通过超氧化物歧化酶转化为过氧化氢。然后过氧化氢被过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶还原成水和氧气（参考文献17）。然而，若存在过渡金属，如铁和铜，则过氧化氢被进一步还原成极其活泼的羟基自由基。羟基自由基具有很强反应活性，在与细胞成分反应之前不会扩散超过一个或两个分子直径（参考文献16）。因此，它们必须在紧邻DNA的位置产生以使其氧化。抗氧化剂提供电子来源，将羟基自由基还原成水，从而终止其反应活性。显然，在体外试验系统中，抗氧化剂和其他防止氧化损伤细胞的防御是有限的。因此，用过氧化氢处理后，这些抗氧化保护机制很容易被掩盖，诱导细菌和哺乳动物细胞系的细胞毒性和遗传毒性。通过引入在体内保护性机制的元素已经证明了体外反应的减少；例如：引入过氧化氢降解酶，如过氧化氢酶，或调节过渡金属的水平（参考文献11）。不出所料，在体内，如果细胞防御机制比较完整，过氧化氢在短期暴露后不具有遗传毒性。此现象表明存在一个阈值，低于该阈值时，细胞防御机制可以调节ROS维持动态平衡。

根据EC（参考文献4）的风险评估，有证据表明过氧化氢的保护机制不堪重负时其在体外具有致突变性。然而，它在体内的标准检测中没有遗传毒性。它的作用模式具有非线性阈效应。

**法规和/或已公布的限度**

“欧洲化妆品法规”附录III（参考文献18）提供了口腔卫生和牙齿美白产品中可接受的过氧化氢水平。对于柜台销售的口腔产品，包括漱口水、牙膏和牙齿增白或漂白产品，允许（存在或释放）的过氧化氢最大浓度为0.1%。牙科医生如果向18岁以上的患者开具此类产品，允许含量高达6%。据EC SCCP（参考文献11）估计，每天可摄入3克漱口水或0.48克牙膏。如果产品含有0.1%的过氧化氢，将从漱口液中摄入过氧化氢3 mg，或从牙膏中摄入0.48 mg。这些数据可能高估了摄入量，因为在使用口腔护理产品过程，大部分过氧化氢可能已分解，未被摄入（参考文献4）。

食品及药物管理局（FDA）——当作为抗牙龈炎/抗牙斑剂而以高达3%的量长期使用时，过氧化氢通常被认为是安全的（GRAS）。（参考文献19）。

**每日允许暴露量（PDE）**

过氧化氢是一种具有阈值效应（即氧化应激）的遗传毒性物质，它在机体中内源性生成的水平高于口腔护理和其他个人护理产品的水平。因此，根据致癌性数据来推导PDE是不合适的。即便摄入量为6.8克/天内源性产物的1%，即68毫克/天（或68,000微克/天），也不会显著增加接触量，但通常会超过药品的质量限度。ICH M7指南指出，当从化合物特定的风险评估中计算可接受摄入量时，其上限为质量限度0.5%，或者，例如每日最大剂量为100 mg的药物，其可摄入量上限是500 μg。

**参考文献**

1. Halliwell B, Clement MV, Long LH. Hydrogen peroxide in the human body. FEBS Lett 2000;486:10-13.

2. DeSesso JM, Lavin AL, Hsia SM, Mavis RD. Assessment of the carcinogenicity associated with oral exposures to hydrogen peroxide. Food and Chem Toxicol 2000;38:1021-41.

3. IARC. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1999 Vol. 71.

4. European Commission Joint Research Center. EU Risk Assessment report. Hydrogen Peroxide. CASRN 7722-84-1). 38. [Online]2003. Available from: URL:   
https://echa.europa.eu/documents/10162/a6f76a0e-fe32-4121-9d9d-b06d9d5f6852

5. Ito A, Watanabe H, Naito M, Naito Y. Induction of duodenal tumors in mice by oral administration of hydrogen peroxide. Gann the Japanese Journal of Cancer Research 1981;72: 174-5.

6. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

7. Ito A, Naito M, Naito Y, Watanabe H. Induction and characterization of gastro-duodenal lesions in mice given continuous oral administration of hydrogen peroxide. Gann the Japanese Journal of Cancer Research 1982;73: 315-322.

8. Ito A, Watanabe H, Naito M, Naito Y, Kawashima K. Correlation between induction of duodenal tumor by hydrogen peroxide and catalase activity in mice. Gann the Japanese Journal of Cancer Research 1984;75: 17-21.

9. Ito A, Watanabe H, Aoyama H, Nakagawa Y, Mori M. Effect of 1,2-dimethylhydrazine and hydrogen peroxide for the duodenal tumorigenesis in relation to blood catalase activity in mice. Hiroshima Journal of Medical Science 1986;35:197-200.

10. US FDA. Irradiation in the production, processing, and handling of food. Food and Drug Administration. Federal Register 1988; Vol. 53, No. 251:53198-9.

11. SCCP. European Commission. Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on Hydrogen peroxide, in its free form or when released, in oral hygiene products and tooth whitening products. SCCP/1129/07 [Online] 2007. Avaiable from: URL: <https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_122.pdf>

12. Hiroto N. and Yokoyama T. Enhancing effect of hydrogen peroxide upon duodenal and upper jejunal carcinogenesis in rats. Gann 1981; 72: 811-812. Cited in Ref. 2.

13. Ishikawa T. and Takayama S. (1984) Hydrogen peroxide. In Information Bulletin on the Survey of Chemicals being Tested for Carcinogenicity. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 1984; 11:86. (Cited in Ref. 2).

14. Li Y, Noblitt T, Zhang A, Origel A, Kafrawy A, Stookey G. Effect of long-term exposure to a tooth whitener [Abstract]. Journal of Dental Research 1993;72:1162. (Cited in Ref. 2).

15. Tredwin CJ, Naik S, Lewis NJ, Scully C. Hydrogen peroxide tooth-whitening (bleaching) products: Review of adverse effects and safety issues. British Dental Journal 2006;200:371-6.

16. De Bont R, Larebeke N. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data. Mutagenesis 2004;19:169-85.

17. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature 2000;408:239-47.

18. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products.

19. US FDA. Oral health care drug products for over-the-counter human use; antigingivitis/antiplaque drug products; establishment of a monograph. Federal Register 2003; 68:32232-86.

**甲基氯（氯甲烷，CAS# 74-87-3）**

**人体接触的可能性**

由于每天自然产生数千吨甲基氯，例如，由海洋中的浮游植物产生、由微生物发酵产生、由生物体燃烧（草原和森林火灾）以及由火山喷发产生，大大超过人类活动的释放量，因此甲基氯以低水平存在于环境中。

WHO（参考文献1）报道农村地区空气中甲基氯的浓度一般低于2.1 μg/m3（1.0 ppb），而在城市为0.27至35 μg/m3（0.13-17 ppb），相当于每天约20-700 μg的摄入量（人类呼吸量为每天20 m3）。据报道，河流、海洋、地下水和饮用水的浓度范围较宽，健康的饮用水最高浓度为44 µg/L（参考文献1）。

**致突变性/遗传毒性**

甲基氯在体外具有致突变性和基因毒性，但在体内的作用尚不明确。WHO（参考文献1）和EPA（参考文献2）回顾了甲基氯的致突变性数据；对重点观察结果总结如下：

甲基氯在以下情况中具有致突变性：

细菌回复突变试验（Ames）：鼠伤寒沙门氏菌TA100、TA1535和大肠杆菌WP2 *uvrA*（有或无代谢活化条件下）；

TK6人淋巴母细胞。

WHO（参考文献1）对甲基氯体内研究的结论为：“虽然并未获得标准的体内毒性研究数据，但是基于在较高剂量时一些DNA-蛋白交联的证据，甲基氯可能被认为是一种非常弱的致突变物”。

**致癌性**

甲基氯被IARC列为3类：“对人类的致癌性证据不足”（参考文献3）；EPA则将其归为D类化合物，是对人类致癌性属尚未归类的化合物（参考文献2）。

在动物试验中，致癌性的唯一证据来自一项为期2年在大鼠和小鼠中使用吸入途径给药的致癌性试验（参考文献4）。试验仅在使用了高浓度（1000 ppm）甲基氯的雄性B6C3F1小鼠体内观察到肾良性和恶性肿瘤的发生率有显著的升高。尽管没有统计学意义，但在甲基氯浓度为464 mg/m3（225 ppm）时可观察到皮质腺瘤，并且在103 mg/m3剂量组中观察到小鼠肾皮质微囊的形成，464 mg/m3（225 ppm）剂量组在某种程度上也能观察到（参考文献4）。然而，浓度-反应关系未能建立。肾皮质肾小管上皮细胞增生及细胞核肥大只见于1000 ppm剂量组雄性小鼠。未在雄性小鼠的低浓度或其他任何部位中发现肿瘤的形成，亦未在雌性小鼠或雌雄F-344大鼠的任何部位、任何浓度下发现。肾腺瘤仅在雄性小鼠中存在，并且人几乎不可能接触到该暴露水平。

这些雄性小鼠的肾肿瘤不太可能与人类相关。甲基氯主要通过谷胱甘肽结合代谢，小部分通过p450氧化代谢（参考文献1、2）。雄性小鼠肾脏肿瘤被认为与甲基氯代谢过程中甲醛的产生有关。起主要作用的是细胞色素P450（CYP）同工酶，CYP2E1，它存在于雄性小鼠肾脏中并且是雄性激素依赖的；雌性小鼠的CYP2E1水平仅有雄性的20-25%。甲醛的生成是在CD-1小鼠的肾微粒体内，已证实雄性CD-1小鼠肾微粒体中产生的甲醛已经超过对照组（非雄激素治疗）的雌性小鼠，但是大鼠肾脏微粒体不能生成甲醛。另外，肾脏如何处理甲基氯的物种特异性代谢差异强有力地提示，通过P-450氧化的小鼠肾肿瘤与人类无生物学相关性，因为人类肾脏缺乏已知可将甲基氯转化为具有致癌潜力的毒性中间体的关键酶（CYP2E1）。在大鼠中，CYP2E1的肾活性非常低。在人肾微粒体样品中没有检测到CYP2E1活性（参考文献2），在新鲜分离的来自人肾的近端肾小管细胞中也没有检测到。在人肾脏中检测到CYP4A11，但其代谢甲基氯的能力尚未可知。除了CYP4A11之外，在人体肾微粒体中发现的具有显著水平的其他P-450酶是CYP4F2和CYP3A。此外，似乎没有公知的环境化学物质是通过CYP4A家族代谢。人类肾脏中缺乏可检测的CYP2E1蛋白（与具有高水平的小鼠相反）表明，可能负责诱导雄性小鼠肾脏肿瘤的P450（推测导致甲醛浓度升高）的甲基氯代谢可能与人类无关。

然而，正如EPA（参考文献2）和WHO（参考文献1）所强调的，通过主要的谷胱甘肽（GSH）依赖途径，肝脏（和/或肾脏）代谢（导致潜在的遗传毒性代谢物）在这方面（甲基氯向肝脏中甲酸盐的代谢是GSH依赖性的，通过将甲醛氧化成甲酸盐的GSH-需要的甲醛脱氢酶）或者甚至通过除CYP2E1之外的P450同工酶不能忽略不计/通过谷胱甘肽（GSH）主要依赖途径（氯甲烷在肝脏代谢成为甲酸是GSH依赖的，通过GSH依赖的甲醛脱氢酶氧化甲醛为甲酸盐）或者甚至通过P450同工酶而非CYP2E1的肝脏（和/或肾脏）代谢（导致潜在的基因毒性代谢物）作用是不能忽略的。尽管如此，与体内甲醛的基础形成（即878-1310 mg/kg/天；参考文献5）相比，通过低剂量甲基氯化物生产甲醛可以忽略不计。此外，基于人类相关性的限制，EPA将甲基氯化物归类为D类化合物，即“不能分类为人类致癌物”。

**甲基氯——致癌性研究数据（仅吸入途径研究可用）**

| **研究项目** | **动物/剂量组** | **时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感的肿瘤发生部位/类型/性别** | **TD50（mg/kg/d）** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献4（归纳于参考文献1和参考文献2中）\* | 120只/性别/组  B6C3F1小鼠 | 24个月  6小时/天  5天/周  吸入 | 有 | **3个：**  103;464;  2064 mg/m3  (50;225;  1000 ppm) | 肾肿瘤只出现在雄性动物中。  雌性动物中未发现。 | 1360.7\*\* |
| 参考文献4（归纳于参考文献1和参考文献2） | 120只/性别/组  Fisher 344  大鼠 | 24个月  6小时/天  5天/周  吸入 | 有 | **3个：**  103;464;  2064 mg/m3  (50;225;  1000 ppm) | 在雄性和雌性动物中均未发现 | NA |

注：研究没有在CPDB中列出。

\*选择用于AI计算的致癌性研究。

\*\*根据致癌性数据计算TD50值（见注释3）。

NA =不适用

**法规和/或已公布的限度**

WHO（参考文献1）为普通人群制定了0.018 mg / m3的指导值，EPA（参考文献2）制定了0.09 mg / m3的参考浓度。两者都是基于吸入甲基氯后对中枢神经系统的潜在不良影响。

**可接受摄入量（AI）**

虽然数据表明在雄性小鼠中观察到的肿瘤可能与人无相关性，由于数据的不确定性，还是以此计算了AI。

终生AI = TD50/50,000 × 50 kg

终生AI = 1,360.7 mg/kg/天/50,000 × 50 kg

**终生AI = 1,361 μg/天**

**参考文献**

1. World Health Organization (WHO). Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 28. Methyl chloride. [Online]. 2000; Available from: URL:   
http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad28.htm

2. US EPA. Methyl chloride. (CAS No. 74-87-3). Integrated Risk Information System (IRIS). [Online]. 2001; Available from: URL: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\_documents/documents/toxreviews/1003tr.pdf

3. IARC. Methyl Chloride. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1999 Vol. 71.

4. CIIT. Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride. Report prepared by Battelle Columbus Laboratories for the CIIT. 1981 EPA/OTS Doc #878212061, NTIS/OTS0205952.

5. EFSA. European Food Safety Authority. Endogenous formaldehyde turnover in humans compared with exogenous contribution from food sources. EFSA Journal 2014; 12 Suppl 2:3550.

**苯乙烯（CAS# 100-42-5）**

**人体接触的可能性**

一般人通过环境污染和饮食接触苯乙烯（参考文献1）。在普通人群中，室内和室外空气的接触量最大。然而，吸一包烟可能会导致吸入毫克级数量的苯乙烯（参考文献2）。苯乙烯已被检测出为多种食品和饮料的天然成分，其中肉桂的含量最高。聚苯乙烯及其共聚物被广泛用作食品包装材料，苯乙烯等单体可以在较低水平上迁移到食品中。据估计，英国人每天从膳食中摄入的苯乙烯为1-4 μg，德国人为2-12 μg，美国人为9 μg（参考文献3、4）。苯乙烯被用于合成活性药物成分。

**致突变性/遗传毒性**

苯乙烯在体外细菌回复突变试验中产生了相互矛盾的结果，在根据OECD指南进行的体内染色体畸变、微核和UDS试验中，它大多没有活性。细菌回复突变（Ames）试验的结果不一致，是由于苯乙烯的挥发性、溶解性差和不同的代谢系统导致（参考文献5）。苯乙烯在Ames试验中的致突变性只有在代谢激活的情况下才呈现阳性（参考文献5），在这种情况下，它被转化为亲电中间体（如苯乙烯7,8-氧化物），以便与DNA形成共价加合物。苯乙烯的主要代谢物是苯乙烯7,8-氧化物。大多数与苯乙烯暴露有关的遗传损伤被认为是由苯乙烯7,8-氧化物引起的，它被进一步解毒为苯乙烯乙二醇。苯乙烯暴露使动物模型和人类的DNA加合物（N7-鸟嘌呤、O6-鸟嘌呤和N1-腺嘌呤）和SCE升高，人类的DNA链断裂（参考文献5、6）。Moore等人（参考文献7）根据现行OECD指南中的要求，对苯乙烯的遗传毒性进行了文献评论严格的审查，得出的结论认为，在Ames试验中，未代谢的苯乙烯是否具致突变性尚不清楚，而苯乙烯7,8-氧化物的代谢物显然具有致突变性。作者还指出，大多数苯乙烯7,8-氧化物Ames阳性数据是在未使用外源代谢激活的情况下收集的，这意味着苯乙烯7,8-氧化物没有进一步代谢为苯乙烯乙二醇。

苯乙烯在28名吸入苯乙烯≥85 mg/cm3的工人的红细胞中的糖角蛋白A（GPA）变异频率中具有致突变性（参考文献8）。接触苯乙烯的工人的淋巴细胞在HPRT基因座上的突变频率（MFs）有所增加（参考文献9）。

有两项体外哺乳动物基因突变研究被确认。在次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核苷转移酶（*Hprt*）试验中，苯乙烯在V79细胞中只诱发了*HPRT* MFs的少量增加（参考文献10）。同样，在V79细胞中，在肝脏灌注系统中观察到苯乙烯诱导*Hprt* MFs小幅增加，伴随较大的变异性，在有或没有S9的情况下几乎没有增加（参考文献11）。未发现评估苯乙烯或苯乙烯-7,8-氧化物的啮齿动物体内突变研究。

根据标准的监管测试，从现有的实验动物数据来看，没有令人信服的证据表明苯乙烯在体内具有显著的遗传毒性潜力。然而，与苯乙烯接触有关的遗传毒性（与苯乙烯-7,8-氧化物的形成有关）已被提议作为苯乙烯在实验动物和人类中诱发致癌性的一种可能作用模式（参考文献1）。

**致癌性**

国际癌症研究机构将苯乙烯和代谢物苯乙烯7,8-氧化物归入2A组，“根据人类有限的证据和充分的实验动物证据，可能对人体有致癌性”（参考文献5）。美国国立卫生研究院（NIH）也合理地预期苯乙烯是一种人体致癌物（参考文献1）。苯乙烯诱发致癌性的可能作用方式包括基因毒性和细胞毒性效应以及免疫抑制（参考文献1）。NTP在其第12次和第14次致癌物报告中把苯乙烯列为“合理预期的人类致癌物”（参考文献12、13）。NRC认为“合理预期的人体致癌物”是对苯乙烯适当的致癌性分类，因为人体的致癌性证据有限，动物研究中有足够的证据，以及其他支持致癌性的机制数据（参考文献6）。

最近一篇对接乙烯暴露的流行病学研究进行的系统的综述系统综述，得出了结论：除了现有研究的一些局限性，如缺乏对苯乙烯的定量估计外，对特定癌症的风险没有发现有力和一致的证据表明苯乙烯与非霍奇金淋巴瘤及其亚型、所有白血病、白血病的亚型或食道、胰腺、肺、肾或其他部位的癌症之间存在因果关系（参考文献14）。

在CPDB中，苯乙烯被报告通过口服和吸入途径对小鼠致癌，通过吸入途径对大鼠致癌（参考文献15）。美国国立卫生研究院致癌物报告（参考文献1）认为，最有力的研究是通过（1）B6C3F1小鼠的口服接触和（2）CD-1小鼠的吸入接触进行的两年研究。在雄性B6C3F1小鼠中，口服接触苯乙烯会增加肺泡和支气管腺瘤和癌的综合发病率（参考文献16）。在吸入研究中，在雄性和雌性CD-1小鼠中，肺部腺瘤的发生率增加，在高剂量组中，雌性的肺部癌变也增加（参考文献17）。

国际癌症研究机构评估了在小鼠和大鼠中进行的关于苯乙烯的九项研究（采用不同的应用途径），以及在小鼠和大鼠中进行的关于苯乙烯-7,8-氧化物的三项研究。对于小鼠中进行的两项苯乙烯试验，在一项使用O20小鼠经胎盘接触后灌胃的研究中，观察到幼鼠肺癌和腺瘤的增加，而在第二项C57BL小鼠中的研究中则为阴性（参考文献18）。在对小鼠进行的五项吸入研究中，有两项研究报告称CD-1小鼠的肺部支气管肺泡肿瘤增加（参考文献16、19），而另外三项研究（在C57BL/6小鼠中）为阴性（参考文献19）。一项口服的研究发现了肺部肿瘤增加，肝细胞癌呈阳性趋势（参考文献16）。一项关于腹腔注射的研究给出了阴性结果（参考文献20）。在对SD大鼠进行的两项吸入暴露研究中，苯乙烯增加了乳腺肿瘤（参考文献21、22），而四项口服研究，其中三项是灌胃给药（参考文献17、22），一项是通过饮水掺入给药（参考文献23），以及一项胎盘暴露后灌胃给药的研究（参考文献17），一项是腹腔注射（i.p.）的研究，一项是皮下注射（s.c.）的研究（参考文献22），均为阴性。苯乙烯-7-8-氧化物在小鼠身上进行了三项研究，其中一项是通过灌食（参考文献24），两项是通过皮肤涂抹（参考文献25、26）在灌服的口服研究中，苯乙烯-7-8-氧化物引起雄性和雌性的前胃鳞状细胞肿瘤以及雄性的肝细胞肿瘤增加。通过皮肤涂抹的研究不足以进行评估。在大鼠中，有两项研究对苯乙烯-7-8-氧化物进行了测试，其中一项是通过灌胃口服暴露（参考文献22、24），另一项是通过胎盘暴露后灌胃（参考文献27）。在这两项研究中，灌胃给药均引起动物前胃的鳞状细胞肿瘤有所增加，在其中一项研究中，雄性的乳腺肿瘤也有所增加。在经胎盘接触后灌胃给药的研究中，前胃肿瘤也有所增加。国际癌症研究机构认为，有足够的证据表明苯乙烯和苯乙烯-7,8-氧化物在实验动物中具有致癌性（参考文献5）。

美国NTP的结论是，对大鼠的研究证据不足以得出关于苯乙烯致癌性的结论（参考文献1）。Cruzan等人对八项致癌性研究的现有数据进行了评估（参考文献21），认为有明确的证据表明，苯乙烯不会诱发大鼠的癌症。有人提出，在小鼠中诱发肺部肿瘤而非大鼠中诱发肺部肿瘤的原因可能涉及苯乙烯在这两个种属中的不同代谢（参考文献1）。

**苯乙烯-致癌性研究的细节**

| **研究** | **动物/剂量组** | **持续时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感的肿瘤部位/类型/性别** | **TD50 （mg/kg/d）\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献 16 | 50只/性别/组  M&F C3F1小鼠 | 78周，口服灌胃 | 20 | **2：**  150，300 mg/kg/d | 肺部/雄性 | 360 |
| 参考文献17 | 70只/性别/组  CD1小鼠 | 98-104 周，吸入 | 70 | **4：**  20，40，80，160 ppm | 肺部/雄性 | 154+ |
| 参考文献16 | 70只/性别/组  Fischer 344只大鼠 | 78-107周，口服灌胃 | 40 | **3：**  500，1000，2000 mg/kg/d | 无肿瘤 | NC |
| 参考文献21 | 70只/性别/组  CD大鼠 | 104周，吸入 | 70 | **4：**  50，200，500，1000 ppm | 无肿瘤 | NC |
| 参考文献22 | 30只/性别/组  SD大鼠 | 52周，吸入 | 60 | **5：**  25，50，100，200，300 ppm | 乳腺组织/雌性++ | 23.3 |
| 参考文献22 | 40只/性别/组  SD大鼠 | 52周，灌胃 | 40 | **2:**  50，250 mg/kg/d | 无肿瘤 | NC |
| 参考文献22 | 40只/性别/组  SD大鼠 | 2个月期间：皮下注射一次，腹腔注射四次 -间隔注射 | 40 | **1：**  50 mg（SC）， 50 mg（IP） | 无肿瘤¥ | NC |

NC – 未作计算，SC – 皮下注射，IP – 腹腔注射，SD – Sprague Dawley鼠

\*TD50值取自CPDB（参考文献15）

^尽管CPDB的剂量趋势具有统计学意义，但作者得出结论，没有令人信服的证据表明小鼠具有致癌性

+为AI计算选择致癌性研究

++作者观点：苯乙烯，会导致乳腺肿瘤（良性和恶性）的增加。Cruzan等人（参考文献21）指出，数据中没有明显的剂量反应。此外，NIH ROC（参考文献1）和IARC（参考文献5）认为该研究结果不具有致癌性的可靠证据，并指出该研究的治疗时间短，报告不完整。

¥研究仅限于急性接触和非标准的研究设计。

**致癌性的作用方式**

IARC专论（参考文献5）对苯乙烯致癌性的机制进行了全面综述。考虑到现有的体外和体内遗传毒性数据，IARC的结论是，有强有力的证据表明苯乙烯具有遗传毒性，并且该机制与人类有关。苯乙烯在动物和人类体内被代谢活化为亲电子体的苯乙烯-7,8-氧化物，与亲核大分子，如蛋白质和DNA相互作用。DNA加合物主要由N7-鸟嘌呤的烷基化形成。在体外、啮齿动物和接触苯乙烯的人类中都观察到苯乙烯-7,8-氧化物的DNA加合物。IARC还指出，有强有力的证据表明，苯乙烯和苯乙烯-7,8-氧化物都会改变细胞增殖，而且根据职业性接触的人类血清催乳素增加的情况，苯乙烯会调节受体介导的作用。

促成苯乙烯致癌活性的其他可能机制包括氧化应激、免疫抑制和慢性炎症。Cruzan等人（参考文献28）提出的小鼠肺部肿瘤的主要原因机制包括苯乙烯代谢物诱导脂质、脂蛋白、细胞周期和有丝分裂M-M/G1期代谢的基因表达，小鼠肺部细胞中温和的细胞毒性和强烈的有丝分裂作用，导致细胞过度增殖和增生。另一方面，作者认为，由于肺部代谢有限（通过CYP2F2），这与人类无关。IARC的结论是，这些作用机制的证据是中度至弱度。

**法规和/或已发布的限度**

WHO规定，通过口服途径摄入苯乙烯的每日耐受量（TDI）为7.7 µg/kg/天（即按50 kg体重计算，每日0.385 mg），并据此确定了饮用水指导值为20 µg/L（即按每日饮用2 L水计算，每日40 µg）（参考文献29）。世卫组织的这一限制是基于一项为期两年的大鼠饮水研究中体重增加的减少。美国环保局的苯乙烯口服参考剂量（RfD）（参考文献30）为200 µg/kg/天（即以50 kg体重计算，10 mg/天），基于非癌症终点。与之相关的美国环保署（EPA）饮用水限值为100 µg/L（即以每天饮用2 L水计算，每天200 µg）。JECFA规定，从食品包装中迁移出来的苯乙烯的最大TDI（参考文献31）为0.04 mg/kg/天（即按50 kg体重计算，每天最多2 mg）。欧盟认为允许向聚苯乙烯包装的食品中迁移的具体限度为60 ppm的苯乙烯（即假设成年人每天消费1 kg食品，则每天60 mg）（参考文献4）。

**可接受摄入量（AI）**

选择计算AI的研究的理由

由于苯乙烯被不认为是大鼠的致癌物，所以用小鼠肺部肿瘤来推算AI。Cruzan等人的吸入研究中（参考文献17），TD50更敏感。从这项吸入研究中得出的AI被认为适用于所有给药途径，因为在小鼠灌胃处理的致癌性研究中也出现了肺部肿瘤的增加。该指数预计是一个保守的限制，因为已知小鼠的CYP2F酶水平比人类高，而CYP2F酶是肿瘤形成的关键（参考文献28）。

**AI的计算**

终生AI = TD50/50000 × 50 kg

终生 AI =154 mg/kg/天/50000 × 50 kg

**终生AI = 154 µg/天**

**参考文献**

1. National Institutes of Health. Report on Carcinogens (NIH ROC). 14th edition. 2016; Available from: URL:  
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/styrene.pdf

2. Capella KM, Roland K, et al. Ethylbenzene and styrene exposure in the United States based on urinary mandelic acid and phenylglyoxylic acid: NHANES 2005–2006 and 2011–2012. Environ Res 2019;171:101-110.

3. World Health Organization (WHO). Chapter 5.12 Styrene. Air Quality Guidelines – 2nd Edition. 2000; Available from: URL: http://www.euro.who.int/\_\_data/assets/pdf\_file/0018/123066/AQG2ndEd\_5\_12Styrene.pdf

4. Gelbke HP, Banton M, et al. Derivation of safe health-based exposure limits for potential consumer exposure to styrene migrating into food from food containers. Food Chem Toxicol 2014;64:258–69.

5. IARC (International Agency on Research of Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Styrene, stryrene-4,8-oxide and quinoline. Volume 121. Lyon, 2019.

6. NRC. Review of the Styrene Assessment in the National Toxicology Program 12th Report on Carcinogens. Washington, DC: The National Academies Press. 2014; Available from: URL: https://doi.org/10.17226/18725

7. Moore MM, Pottenger LH, House-Knight T. Critical review of styrene genotoxicity focused on the mutagenicity/clastogenicity literature and using current organization of economic cooperation and development guidance. Environ Mol Mutagen 2019;60:624-663.

8. Compton-Quintana PJ, Jensen RH, Bigbee WL, Grant SG, Langlois RG, Smith MT, Rappaport SM. Use of the glycophorin A human mutation assay to study workers exposed to styrene. Environ Health Perspect 1993;99:297-301.

9. Vodicka P, Soucek P, Tates AD, Dusinska M, Sarmanova J, Zamecnikova M, Vodickova L, Koskinen M, de Zwart FA, Natarajan AT, Hemminki K. Association between genetic polymorphisms and biomarkers in styrene-exposed workers. Mutat Res 2001;482:89-103.

10. Loprieno N, Abbondandolo A, Barale R, Baroncelli S, Bonatti S, Bronzetti G, Cammellini A, Corsi C, Corti G, Frezza D, Leporini C, Mazzaccaro A, Nieri R, Rosellini D, Rossi AM. Mutagenicity of industrial compounds: styrene and its possible metabolite styrene oxide. Mutat Res 1976;40:317-24.

11. Beije B, Jenssen D. Investigation of styrene in the liver perfusion/cell culture system. No indication of styrene-7,8-oxide as the principal mutagenic metabolite produced by the intact rat liver. Chem Biol Interact 1982;39:57-76.

12. NTP (National Toxicology Program). 12th Report on Carcinogens. Rep Carcinog 2011; 12: iii-499.

13. NTP (National Toxicology Program). Report on Carcinogens, Fourteenth Edition.; Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. 2016; Available from: URL: https://ntp.niehs.nih.gov/go/roc14

14. Collins JJ, Delzell E. A systematic review of epidemiologic studies of styrene and cancer. Critical Reviews in Toxicology 2018;48:443-470.

15. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). National Institutes of Health. Carcinogenic Potency Database. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

16. National Cancer Institute (NCI). Technical Report Series No. 185. Bioassay of styrene for possible carcinogenicity. NCI-CG-TR-185. 1979; Available from: URL:   
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT\_rpts/tr185.pdf

17. Cruzan G, Cushman JR, et al. Chronic Toxicity/Oncogenicity Study of Styrene in CD-1 Mice by Inhalation Exposure for 104 Weeks. J Appl Toxicol 2001;21:185–98.

18. Ponomarkov V, Tomatis L. Effects of long-term oral administration of styrene to mice and rats. Scand J Work Environ Health 1978;4:127–35.

19. Cruzan G, Bus JS, Banton MI, Sarang SS, Waites R, Layko DB, et al. Complete attenuation of mouse lung cell proliferation and tumorigenicity in CYP2F2 knockout and CYP2F1 humanized mice exposed to inhaled styrene for up to 2 years supports a lack of human relevance. Toxicol Sci 2017;159:413–21.

20. Brunnemann KD, Rivenson A, Cheng SC, Saa V, Hoffmann D. A study of tobacco carcinogenesis. XLVII. Bioassays of vinylpyridines for genotoxicity and for tumorigenicity in A/J mice. Cancer Lett 1992;65:107–13.

21. Cruzan G, Cushman JR, et al. Chronic Toxicity/Oncogenicity Study of Styrene in CD rats by Inhalation Exposure for 104 Weeks. Toxicol Sci 1998;46:266–81.

22. Conti B, Maltoni C, et al. Long-term carcinogenicity bioassays on styrene administered by inhalation, ingestion and injection and styrene oxide administered by ingestion in Sprague-Dawley rats, and para-methylstyrene administered by ingestion in Sprague-Dawley rats and Swiss mice. Ann N Y Acad Sci 1988;534:203-34.

23. Beliles RP, Butala JH, Stack CR, Makris S. Chronic toxicity and three-generation reproduction study of styrene monomer in the drinking water of rats. Fundam Appl Toxicol 1985;5:855–68.

24. Lijinsky W. Rat and mouse forestomach tumors induced by chronic oral administration of styrene oxide. J Natl Cancer Inst 1986;77:471–6.

25. Weil CS, Condra N, Haun C, Striegel JA. Experimental carcinogenicity and acute toxicity of representative epoxides. Am Ind Hyg Assoc J 1963;24:305–25.

26. Van Duuren BL, Nelson N, Orris L, Palmes ED, Schmitt FL. Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. J Natl Cancer Inst 1963;31:41–55.

27. Ponomarkov V, Cabral JRP, Wahrendorf J, Galendo D. A carcinogenicity study of styrene-7,8-oxide in rats. Cancer Lett 1984;24:95–101.

28. Cruzan G, Bus JS, et al. Based on an analysis of mode of action, styrene-induced mouse lung tumors are not a human cancer concern. Reg Tox Pharm 2018;95:17-28.

29. World Health Organization (WHO). Styrene in Drinking Water; Background Document for Development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WHS/03.04/27. 2003; Available from: URL:   
http://www.who.int/water\_sanitation\_health/dwq/chemicals/styrene.pdf

30. United States Environmental Protection Agency (USEPA). Integrated Risk Information System (IRIS). Styrene (CASRN 100-42-5). 1990; Available from: URL:   
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\_documents/documents/subst/0104\_summary.pdf

31. Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA). Styrene. WHO Food Additives Series 19. 1984; Available from: URL: http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v19je15.htm

**醋酸乙烯酯（CAS# 108-05-4）**

**人体接触的可能性**

人体暴露主要发生在职业环境中，一般人群很少接触醋酸乙烯酯（参考文献1）。醋酸乙烯酯被用于合成药品。

**致突变性/遗传毒性**

Albertini对醋酸乙烯酯的致突变性和遗传毒性进行了综述（参考文献2）。在沙门氏菌或大肠杆菌的多种菌株回复突变试验（即Ames试验）中，醋酸乙烯酯不具有致突变性，而在哺乳动物细胞（在人TK6细胞的*tk*位点）中醋酸乙烯酯致突变性似乎主要反映了染色体水平或大的突变事件，但“正常生长”突变体也被认为反映了较小的基因突变。醋酸乙烯酯还可诱发体外微核和染色体畸变，以及体内染色体畸变，五分之一的体内微核研究呈阳性。腹腔注射后，小鼠骨髓中的微核有少量增加，但遗传毒性与毒性和死亡率的升高有关（参考文献3）。

大量证据表明，醋酸乙烯酯的遗传毒性是由其代谢物乙醛介导的。乙醛是内源性产生的，需要通过醛脱氢酶进行解毒以维持细胞内的平衡（参考文献2）。鉴于其在哺乳动物细胞中的反应，以及能迅速转化为乙醛，醋酸乙烯酯被认为具致突变性。更多详情，请参阅下文的作用模式信息。

**致癌性**

醋酸乙烯酯被列为2B组，可能对人体致癌（参考文献4）。致癌性数据库（CPDB）中引用了两份口服致癌性报告（参考文献5）。一项小鼠和一项大鼠研究，在饮用水中掺入醋酸乙烯酯，由于只有两个处理组，每组的动物数量不足50只，因此研究结果有限。在Swiss小鼠中观察到子宫、食道和前胃肿瘤；在Fisher 344大鼠中观察到肝脏、甲状腺和子宫肿瘤。在Maltoni等人（参考文献6）和Lijinsky等人（参考文献7）进行的口服致癌性研究中，观察到一些非接触部位肿瘤（如淋巴腺、肺、肝、子宫和乳腺）。Maltoni等人（参考文献6）的这些研究中背景肿瘤发生率也偏高。因此，在没有调整年龄的情况下，这些肿瘤数据就无法确定地进行评估。口腔、舌头、食道和前胃的鳞状细胞癌均与5000 ppm剂量有关。服用1000 ppm的小鼠中没有发现肿瘤（参考文献8）。在最早发表的口腔致癌性研究中，Lijinsky等人（参考文献7）在研究设计中存在一些缺陷，最明显的是，饮用水溶液每周只配制一次。作者认为每天的分解率约为8.5%。因此，以2500 ppm组为例，在一周结束时，动物暴露于大约1300 ppm的醋酸乙烯酯和大量的分解产物中，包括乙醛和乙酸。作者在制备饮用水溶液之前也没有净化醋酸乙烯。因此，大鼠也暴露于不明杂质。此外，每组只有20只大鼠，因此，检测真阳性反应和区分假阳性和假阴性结果的统计能力受到影响（参考文献8）。

除CPDB外，文献中还有其他致癌性研究。日本生物测定研究中心根据OECD指南453进行了一项口服饮用水研究，包括3个处理组，每组50只动物（参考文献9、10）。据报道，在饮水给予醋酸乙烯酯后，Crj:BDF1小鼠口腔、食道和前胃的肿瘤增加，雌性F344:DuCrj大鼠口腔的肿瘤在所有剂量下都有统计学上的增加。在另一项终生研究中，Minardi等人（参考文献11）报告说，17周龄和12日龄的Sprague-Dawley大鼠的口腔和嘴唇的肿瘤增加，这些大鼠也在饮用水中施用醋酸乙烯酯。两个处理组包括，12日龄大鼠（后代）每组超过50只，但17周大的动物（繁殖者）每组少于50只。12日龄大鼠对口腔和嘴唇的肿瘤更为敏感，而17周大的动物中肿瘤增加并不明显。

最后，Bogdanffy等人（参考文献12）在饮水掺入给予雄性和雌性大鼠醋酸乙烯酯10周，随后交配。将后代分成两组，主试验组60只/组，卫星组30只/组，饮水掺入给药持续104周。作者得出结论，在后代中没有观察到与化合物有关的非肿瘤性或肿瘤性病变。在给药组雄性口腔中观察到两例鳞状癌，但这些肿瘤的发病率在历史对照范围内。因此，作者认为它们与醋酸乙烯酯给药无关。

CPDB中引用了两份吸入致癌性报告（参考文献5）。醋酸乙烯酯对CD-1小鼠无致癌性，但会诱发Sprague-Dawley大鼠的鼻腔肿瘤（参考文献12）。在600ppm的高剂量下，终末期剖检时所有11例大鼠中的10例出现鼻部肿瘤(良性内源性、外生性乳头状瘤和鳞状细胞癌)，，这表明肿瘤的形成具有晚年依赖性。在200 ppm浓度下观察到一个良性肿瘤，其与暴露关系待质疑。（参考文献12）。在两种种属和性别中，醋酸乙烯酯在200 ppm组和600 ppm组的剂量下诱导了鼻腔中形态上的非肿瘤性病变，在600 ppm组的剂量中诱导了气管（仅小鼠）和肺部发生了形态上的非肿瘤性病变。

**醋酸乙烯酯—致癌性研究数据**

| **研究** | **动物/剂量组** | **持续时间/暴露** | **对照组** | **剂量** | **最敏感的肿瘤部位/类型/性别** | **TD50 （mg/kg/d）** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献 6 | 37只雌性和13只雄性/组  瑞士小鼠 | 2年，饮用水 | 37只雌性，14只雄性 | **2：**  1000 ppm（103 mg/kg/d 雌性和96.3 mg/kg/d雄性），5000 ppm（578 mg/kg/d  雌性和546 mg/kg/d雄性） | 子宫/雌性 | 3920b |
| 参考文献7 | 20只/性别/组  F344大鼠 | 2年，饮用水 | 20 | **2：**  1000 mg/L（0.1 mg/kg/d雌性和 0.062 mg/kg/d 雄性），2500 mg/L（0.04 mg/kg/d雌性和 0.025 mg/kg/d 雄性） | 肝/雄性 | 132b |
| 参考文献9 | 50只/性别/组  Crj:DF1小鼠 | 2年，饮用水 | 50 | **3：**  400 ppm（63 mg/kg雌性和42 mg/kg/d雄性），2000 ppm（301 mg/kg/d雌性和 202 mg/kg/d 雄性），10000 ppm（1418 mg/kg/d雌性和989 mg/kg/d雄性） | 口腔/雄性 | 1854c |
| 参考文献9 | 50只/性别/F344组/Du Crj大鼠 | 2年，饮用水 | 50 | **3：**  400 ppm（31 mg/kg/d雌性和21 mg/kg/d雄性），2000 ppm（146 mg/kg/d雌性和98 mg/kg/d雄性），10000 ppm（575 mg/kg/d雌性和442 mg/kg/d雄性） | 口腔/雄性 | 3057c |
| 参考文献11 | 37雌性和14雄性/组,  繁育者（17周龄）；  53或83雄性和57或87雌性 Sprague-Dawley大鼠后代（12日龄） | 2年，饮用水 | 繁育者  14雄性和37雌性；  后代107雄性 and 99雌性 | **2：**  1000 ppm（70.6 mg/kg/d），5000 ppm（353 mg/kg/d）a | 口腔、唇部/雄性 | 983c |
| 参考文献12 | 60只/性别/Crl组：CD（sd）BR大鼠 | 2年，饮用水 | 60 | **3：**  200 ppm（16 mg/kg/d雌性和10 mg/kg/d雄性），1000 ppm（76 mg/kg/d雌性和47 mg/kg/d雄性），5000 ppm（302 mg/kg/d雌性和202 mg/kg/d雄性） | 无肿瘤 | NC |
| 参考文献12 | 60只/性别/组Charles River CD（Sprague-Dawley）大鼠 | 2年，吸入 | 60 | **3：**  50 ppm（55.3 mg/kg/d雌性和46.1 mg/kg/d雄性），200 ppm（221 mg/kg/d雌性和184 mg/kg/d雄性），600 ppm（664 mg/kg/d雌性和554 mg/kg/d雄性） | 无肿瘤 | NC |
| 参考文献12 | 60只/性别/组Charles River CD（Sprague-Dawley）大鼠 | 2年，吸入 | 20 | **3：**  50 ppm（13.3 mg/kg/d雌性和9.32 mg/kg/d雄性），200 ppm（52.7 mg/kg/d雌性和36.9 mg/kg/d雄性），600 ppm（158 mg/kg/d雌性和111 mg/kg/d雄性） | 鼻腔/雄性 | 758b |

NC – 未作计算

a 根据ICH Q3C假设计算

b 取自CPDB（参考文献13）

c CPDB中未报告研究，因此根据致癌性数据计算TD50值

**致癌性的作用方式**

醋酸乙烯酯已被欧洲委员会健康和环境风险科学委员会(SCHER)审查，该委员会于2008年发表了一份风险评估报告（参考文献1）。总体而言，SCHER 支持这样的结论，即醋酸乙烯酯的致癌潜力仅在组织暴露于乙醛的程度高且细胞增殖同时升高时才会表现出来。这种作用方式表明，不增加乙醛细胞内浓度的接触水平不会产生不利的细胞反应。只要生理缓冲系统有效，在无明显损害作用水平（NOAEL）下，醋酸乙烯酯不会对啮齿动物呼吸道组织的组织学水平上产生局部致癌作用。然而，SCHER指出，局部水平达到或低于NOAEL时，并非没有致癌风险，尽管风险可能低得可以忽略不计。Hengstler等人（参考文献8）介绍了醋酸乙烯酯作为DNA反应性致癌物的情况，该致癌物具有阈值剂量反应，Albertini也对此进行了描述（参考文献2）。与乙醛一样，醋酸乙烯酯在标准的细菌恢复突变试验中不致突变；醋酸乙烯酯的DNA反应性和接触致癌性位点的证据是由期代谢转化为乙醛而引起的。

乙醛和醋酸乙烯酯的遗传毒性特征几乎相同，如果不加入羧酸酯酶，醋酸乙烯酯作为染色体断裂剂就没有致癌活性（参考文献8）。因此，醋酸乙烯酯的致染色体断裂的活性（clastogenic activity）归因于乙醛的代谢形成。在高浓度的情况下，酶的活性无法氧化所有生成的乙醛，因此形成了低pH微环境（参考文献12）。从持续的内源性醋酸接触来看，组织在醋酸乙烯酯处理后可承受0.15个单位的pH值下降而不产生不良影响（即细胞毒性和遗传毒性）（参考文献14）。然而，当超过这一实际阈值时，就会发生DNA损伤、细胞毒性和再生细胞增殖，从而在接触部位形成肿瘤。

有明确的证据表明，醋酸乙烯酯在两种动物身上都有致癌性，不论雌雄，不论是吸入还是口服，均有致癌性。口服和吸入后，醋酸乙烯酯在接触部位被羧酸酯酶迅速水解为乙酸和乙醛（参考文献3、15）。醋酸乙烯酯的暴露会在第一次暴露部位沿着暴露途径产生肿瘤。剂量反应被认为是非线性的，观察到的肿瘤反应反映了激活和解毒的靶组织特异性酶活性（参考文献2）。然而，正如在乙醛专论中所述，目前还没有公开的测量方法，可以区分刺激性效应和对癌症发展的潜在致突变作用。

**法规和/或已公布的限度**

对于醋酸乙烯酯，美国环保局IRIS数据库计算出非致癌影响的吸入参考浓度（RfC）为0.2 mg/cm3，或5.8 mg/天，假设呼吸量为28.8 cm3。RfC是基于从Owen等人的研究中得出的5 mg/m3的人体等效浓度。1988年，在一项为期两年的慢性研究中，对大鼠和小鼠的鼻腔嗅觉上皮的组织病理学的研究确定了无可见有害作用水平（NOAEL）和最低可见有害作用水平（LOAEL）。采用的总调整系数为30（参考文献16）。美国环保局的报告未包括对终生接触醋酸乙烯酯的致癌性进行评估。报告指出，RfC可根据致癌物质的非致癌性健康影响而推导出，并可参考有关致癌可能性的其他信息来源。

**口服接触的每日允许暴露量（PDE）**

选择PDE计算研究的基本原理

口服后，醋酸乙烯酯在接触部位被羧酸酯酶迅速水解，变成乙酸和乙醛。鉴于口服给药后醋酸乙烯酯和乙醛的致癌性呈非线性剂量反应的证据权重，并考虑到各种食物中乙醛的高接触量，推荐的口服PDE以2 mg/天乙醛为基础。

**PDE（口服） = 2 mg/天**

**所有其他途径的可接受摄入量（AI）**

选作计算AI研究的理由

对于口服途径以外的给药途径，大鼠吸入致癌性研究（参考文献12）被用来推导AI。在这项研究中，共有3个处理组，每个处理组每种性别有60只动物。动物每天接触6小时，每周5天，连续2年接触醋酸乙烯酯。在大鼠的鼻腔中观察到了致癌性，雄性是更为敏感的性别。根据CPDB的报告，雄性大鼠鼻腔的TD50为758 mg/kg/天。目前唯一的一项其他致癌性研究是通过吸入途径给予小鼠醋酸乙烯酯，结果为阴性（参考文献12）。因此，大鼠吸入研究被选来推导AI。

虽然如上文所述，致癌性的剂量-反应关系被认为是非线性的，目前还没有公开的测量方法可以区分真正的阈值和非线性的拐点。因此，AI的计算采用了线性外推法。

**AI的计算**

终生AI = TD50/50000 × 50 kg

终生AI = 758 mg/kg/天 × 50 kg

**终生AI（所有其他途径）= 758 µg/天**

**参考文献**

1. Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER). Risk Assessment Report on Vinyl acetate. 2008. Available from: URL: https://ec.europa.eu/health/archive/ph\_risk/committees/04\_scher/docs/scher\_o\_108.pdf

2. Albertini RJ. Vinyl Acetate Monomer (VAM) Genotoxicity Profile: Relevance for Carcinogenicity. Crit Rev Toxicol 2013;43:671-706.

3. European Chemicals Agency (ECHA). Summary Risk Assessment Report. Vinyl Acetate CASRN 108-05-4. 2008. Available from: URL: https://echa.europa.eu/documents/10162/a3c24f78-4c8d-44e9-a424-24ac30c9c8aa

4. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation 403 of carcinogenic risks to humans. Vinyl Acetate. 1995;63:443. Available from: URL:   
http://www.inchem.org/documents/iarc/vol63/vinyl-acetate.html

5. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

6. Maltoni C, Ciliberti A, Lefemine G, Soffritti M. Results of a long-term experimental study on the carcinogenicity of vinyl acetate monomer in mice. Ann N Y Acad Sci 1997;837:209-38.

7. Lijinsky W, Reuber MD. Chronic toxicity studies of vinyl acetate in Fischer rats. Toxicol Appl Pharmacol 1983;68:43-53.

8. Hengstler JG, Bogdanffy MS, et al. Challenging Dogma: Thresholds for genotoxic carcinogens? The case of vinyl acetate. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2003;43:485–520.

9. Umeda Y, Matsumoto M, et al. Carcinogenicity and chronic toxicity in mice and rats administered vinyl acetate monomer in drinking water. J Occup Health 2004;46:87-99.

10. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD 453 Guideline for the Testing of Chemicals: Combined Chronic Toxicity\Carcinogenicity Studies. 2009.

11. Minardi F, Belpoggi B, et al. Results of long-term carcinogenicity bioassay on vinyl acetate monomer in Sprague- Dawley rats. Ann N Y Acad Sci 2002:982;106-22.

12. Bogdanffy MS, Tyler TR, et al. Chronic toxicity and oncogenicity study with vinyl acetate in the rat: in utero exposure in drinking water. Fundam Appl Toxicol 1994;23:206–14.

13. Carcinogenicity Potency Database (CPDB). [Online]. Available from: URL: https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html

14. Nedergaard M, Goldman SA, et al. Acid-induced death in neurons and glia. J Neurosci 1991;11:2489-97.

15. Robinson DA, Bogdanffy MS, et al. Histochemical localisation of carboxylesterase activity in rat and mouse oral cavity mucosa. Toxicology 2002;180:209-20.

16. United States Environmental Protection Agency (USEPA). Integrated Risk Information System (IRIS). Vinyl acetate (CASRN 108-05-4). 1990. Available from: URL:   
http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\_documents/documents/subst/0512\_summary.pdf

**注释一**

由于1-氯-4-硝基苯的TD50未列入CPDB，下面举例说明了其TD50的计算。1-氯-4-硝基苯的计算是基于最敏感的肿瘤类型：雌性大鼠嗜铬细胞瘤（参考文献1）。剂量和发生率列于下表。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ppm | 剂量（mg/kg/天） | 阳性动物数量 | 动物总数 |
| 0 | 0 | 3 | 50 |
| 50 | 1.9 | 6 | 50 |
| 225 | 9.8 | 4 | 50 |
| 1000 | 53.8 | 16 | 50 |

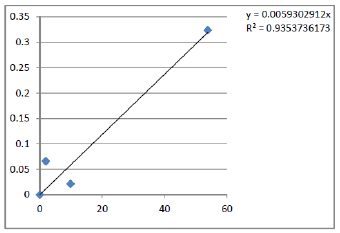
TD50是通过相对于背景的肿瘤发生率的粗略总结数据运用以下公式计算得出的（参考文献2、3）：



其中P是在一定剂量下观察到的患有特定肿瘤类型的动物比例（方程中的D），P0是患有特定肿瘤类型的对照组动物比例。将β和D转换为一个简单的线性方程式，结果如下：



绘制结果并使用斜率来表示下图中的剂量效应的β结果，如，β= 0.0059302912。



可按如下方法计算TD50。



用下式得出TD50的值。



因此，TD50 = 0.693/0.0059302912或116.9 mg/kg/天。

**参考文献**

1. Matsumoto M., Aiso S, Senoh H, Yamazaki K, Arito H, Nagano K, et al. Carcinogenicity and chronic toxicity of *para*-chloronitrobenzene in rats and mice by two-year feeding. J. Environ Pathol Toxicol Oncol 2006; 25:571-84.

2. Gaylor DW, Gold LS. Quick estimate of the regulatory virtually safe dose based on the maximum tolerated dose for rodent bioassays. Regul Toxicol Pharmacol 1995;22:57-63.

3. Sawyer C, Peto R, Bernstein L, Pike MC. Calculation of carcinogenic potency from long term animal carcinogenesis experiments. Biometrics 1984;40:27-40.

**注释二**

乙基溴的计算TD50如下所示，由于决定使用相同的研究数据，但不使用CPDB计算的TD50，因为阳性剂量反应没有统计学意义（见乙基溴专论）。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ppm | 剂量（mg/kg/天）1 | 阳性动物数量 | 动物总数 |
| 0 | 0 | 8 | 40 |
| 100 | 22.9 | 23 | 45 |
| 200 | 45.8 | 18 | 46 |
| 400 | 91.7 | 21 | 46 |

使用以下方程式（参考文献1、2）分别计算每个剂量的TD50：



式中，P是在一定剂量下观察到的具有指定肿瘤类型的动物的比例（方程中的D），P0是对照组具有指定肿瘤类型的动物的比例。将β和D转换为一个简单的线性方程的结果如下。

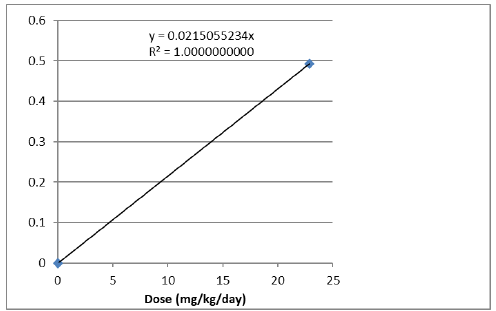


绘制结果，并使用斜率代表β，结果如下图所示，剂量-反应和β=0.0215055234（低剂量），0.0059671034（中等剂量）和0.0042161616（高剂量）。

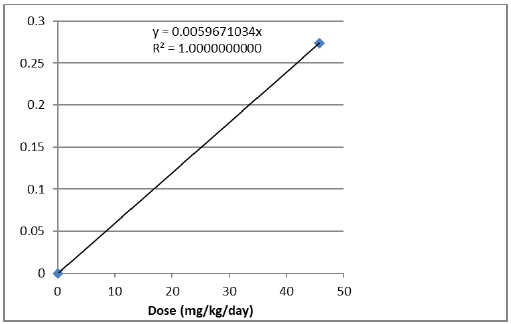
低剂量

**剂量（mg/kg/天）**

**剂量（mg/kg/天）**

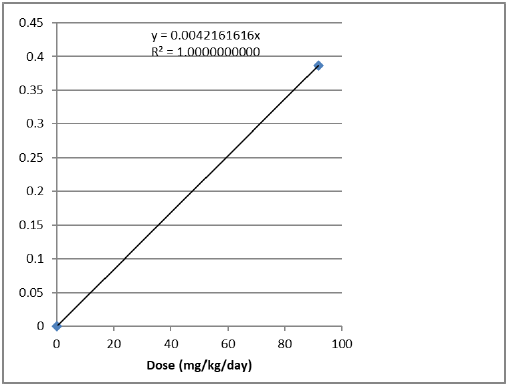


中等剂量



高剂量

**剂量（mg/kg/天）**



然后，TD50可按以下方式计算。



求解TD50的结果是以下的方程式。



因此，最低TD50 = 0.693 / 0.0215055234 或32.2 mg/kg/天。

**参考文献**

1. Gaylor DW, Gold LS. Quick estimate of the regulatory virtually safe dose based on the maximum tolerated dose for rodent bioassays. Regul Toxicol Pharmacol 1995;22:57-63.

2. Sawyer C, Peto R, Bernstein L, Pike MC. Calculation of carcinogenic potency from long-term animal carcinogenesis experiments. Biometrics 1984;40:27-40.

**注释三**

由于肼的TD50未列入CPDB，下面举例说明了其TD50的计算。肼的计算基于最敏感的肿瘤类型：雌性大鼠，肝细胞腺瘤和/或癌（参考文献1）。剂量和发生率列于下表：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ppm | 剂量（mg/kg/天） | 阳性动物数量 | 动物总数 |
| 0 | 0 | 1 | 50 |
| 20 | 1.28 | 0 | 50 |
| 40 | 2.50 | 3 | 50 |
| 80 | 5.35 | 6 | 50 |

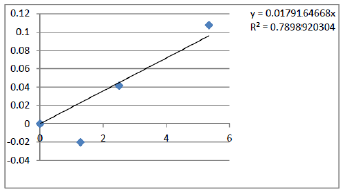
TD50是通过相对于背景的肿瘤发生率的粗略总结数据运用下面的公式进行计算（参考文献2、3）：



其中P是在一定剂量下观察到的患有特定肿瘤类型的动物的比例（方程中的D），P0是患有特定肿瘤类型的对照组动物的比例。将β和D转换为一个简单的线性方程式，结果如下：



绘制结果并使用斜率来表示下图中的剂量效应的β结果，如，β= 0.0179164668。



可按如下方法计算TD50。



用下式得出TD50的值。



因此，TD50= 0.693 / 0.0179164668或38.7 mg/kg/天。

**参考文献**

1. Matsumoto M, Kano H, Suzuki M, Katagiri T, Umeda Y, Fukushima S. Carcinogenicity and chronic toxicity of hydrazine monohydrate in rats and mice by two-year drinking water treatment. Regul Toxicol Pharmacol 2016;76:63-73.

2. Gaylor DW, Gold LS. Quick estimate of the regulatory virtually safe dose based on the maximum tolerated dose for rodent bioassays. Regul Toxicol Pharmacol.1995; 22:57-63.

3. Sawyer C, Peto R, Bernstein L, Pike MC. Calculation of carcinogenic potency from longterm animal carcinogenesis experiments. Biometrics 1984;40:27-40.

**注释四**

由于甲基氯的TD50未列入CPDB，下面举例说明了其TD50的计算。由于甲基氯研究（参考1、2）是基于吸入给药，吸入的ppm浓度需要换算为剂量。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ppm | 剂量（mg/kg/天） | 阳性动物数量 | 动物总数 |
| 0 | 0 | 0 | 67 |
| 50 | 28 | 0 | 61 |
| 225 | 127 | 2 | 57 |
| 1000 | 566 | 22 | 86 |

1 ppm转换为mg/kg/d——X ppm × 50.5 g/mol（mol重量）/24.45 ×0.043（呼吸量）×6/24小时×5/7天/0.028 kg（小鼠体重）=剂量mg/kg/d

TD50是通过相对于背景的肿瘤发生率的粗略总结数据运用下面的公式进行计算（参考文献3、4）：

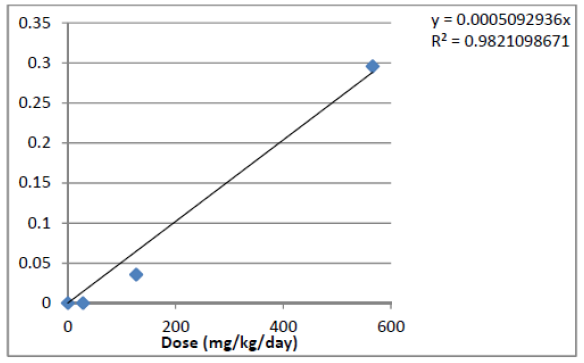


其中P是在一定剂量下观察到的患有特定肿瘤类型的动物的比例（方程中的D），P0是患有特定肿瘤类型的对照组动物的比例。将β和D转换为一个简单的线性方程式，结果如下：



绘制结果并使用斜率来表示下图中的剂量效应的β结果，如，β=0.0005092936。

**剂量（mg/kg/天）**



可按如下方法计算TD50。



用下式得出TD50的值。



因此，TD50 = 0.693/0.0005092936或1360.7 mg/kg/天。

**参考文献**

1. CIIT. Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride. Report prepared by Battelle Columbus Laboratories for the CIIT. 1981 EPA/OTS Doc #878212061, NTIS/OTS0205952.

2. US EPA. Toxicological review of methyl chloride. (CAS No. 74-87-3). In Support of Summary Information on the IRIS. EPA/635/R01/003. 2001.

3. Gaylor DW, Gold LS. Quick estimate of the regulatory virtually safe dose based on the maximum tolerated dose for rodent bioassays. Regul Toxicol Pharmacol.1995; 22:57-63.

4. Sawyer C, Peto R, Bernstein L, Pike MC. Calculation of carcinogenic potency from long term animal carcinogenesis experiments. Biometrics 1984; 40: 27-40.

1. 其中列入了一些化学物质，其性质（包括化学反应性，溶解性，挥发性，电离度）使得其在大多数合成途径中可被有效清除，因此通常针对这些物质，基于可接受摄入量的规定是不需要的。 [↑](#footnote-ref-1)