

团体标准

T/CST 001—2025

毒理学关注阈值方法指南

Guidance of the Approach on Threshold of Toxicological Concern

2025 - 11 - 25 发布

2025 - 11 - 28 实施

中国毒理学会 发布

目 次

前言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 原理和分类 2

 4.1 原理 2

 4.2 分类 3

5 通用阈值和应用流程 3

 5.1 遗传毒性/致癌物和非遗传毒性/非致癌物的阈值 3

 5.2 应用流程 4

 5.3 混合物 4

6 皮肤致敏 6

7 吸入毒性 6

附录 A（资料性附录） 计算软件辅助 7

附录 B（资料性附录） 其他 TTC 值 8

附录 C（资料性附录） 植物提取物 TTC 值 10

附录 D（资料性附录） 已报道的皮肤致敏阈值 11

附录 E（资料性附录） 已报道的吸入毒性 TTC 值 12

参考文献 13

前 言

本文件按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国毒理学会提出并归口。

本文件起草单位：北京宝洁技术有限公司、欧莱雅(中国)有限公司、陶氏化学中国投资有限公司、联合利华(中国)有限公司、上海云策弘新信息科技有限公司、杭州瑞欧科技有限公司、解放军疾病预防控制中心、南方医科大学。

本文件主要起草人：朱婷婷、邢泰然、管娜、李津、瞿小婷、张沫、朱斌、黄超、高原、孔淑仪、郭家彬、彭双清、杨杏芬、彭辉。

毒理学关注阈值方法指南

1 范围

本文件提供毒理学关注阈值（Threshold of Toxicological Concern, TTC）方法的原理，应用流程，不同应用场景下的使用和相应阈值，以及辅助计算机软件等内容。

本文件适用于单一化学物质或混合物暴露的健康风险评估。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

《中华人民共和国药典》2020版，9306遗传毒性杂质控制指导原则

《化妆品安全评估技术导则》（2021版）

《食品安全风险评估技术程序与应用指南——第16章 毒理学关注阈值方法在食品安全风险评估中的应用指南》，国家食品安全风险评估中心编著（北京：中国质量标准出版传媒有限公司，2021. 7 ISBN 978-7-5026-4957-9）

《医疗器械生物学评价 应用毒理学关注阈值（TTC）评定医疗器械组分的生物相容性》（2022-05-18发布；2023-06-01实施）

《毒理学关注阈值（TTC）方法应用技术指南》（中国食品药品检定研究院，2024-04-30发布）

EFSA, 2019. Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach in food safety assessment. EFSA Scientific Committee, European Food Safety Authority. EFSA Journal 17, 5708.

SCCS. THE SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) NOTES OF GUIDANCE FOR THE TESTING OF COSMETIC INGREDIENTS AND THEIR SAFETY EVALUATION.

SCCS, SCHER and SCENIHR, 2012. Opinion on the Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Approach for Human Safety Assessment of Chemical Substances with Focus on Cosmetics and Consumer Products. Brussels.

3 术语和定义

3.1

毒理学关注阈值 threshold of toxicological concern

TTC

化学物质的某一特定暴露阈值，化学物质暴露在不超过该阈值的情况下预计不会产生明显的危害风险。

3.2

Cramer分类决策树 Cramer decision tree

根据化学物质化学官能团的潜在毒性将化学物质分为Cramer I类、Cramer II类、Cramer III类共三类。

3.3

遗传毒性致癌物 genotoxic carcinogen

可直接作用于DNA，引起DNA损伤导致DNA复制错误而产生遗传毒性的致癌物。

3.4

皮肤致敏阈值 dermal sensitization threshold

DST

针对化学物质的皮肤致敏性风险应用TTC方法建立获得的安全阈值。

4 原理和分类

4.1 原理

TTC 一般指系统毒性的阈值，但阈值概念并不局限于某一毒性终点。系统毒性、局部毒性、环境毒性等均可有相应的毒理学关注阈值，即不会引起该毒理学效应的暴露限值。本部分所述为针对系统毒性的 TTC 方法。

TTC 方法作为一种非动物测试方法，旨在提供化学物质安全暴露阈值的一种评估手段。TTC 方法是一种基于暴露的方法，该方法利用大量已知结构的化学物质的毒理学数据，建立具有普遍适用性的安全阈值。当化学物质的暴露量小于该阈值时，认为其风险可忽略或可接受，因此该阈值也被称为安全暴露阈值。

TTC 的使用目的一般包括：1) 设置化学物评估优先级；2) 作为化学物的安全限值，开展风险评估，评估其安全性；3) 指导检测限的选取。

不适用 TTC 方法的化学物质包括但不限于：强致癌物（如黄曲霉素类、N-亚硝基化合物、氧化偶氮类化合物等，又称为关注群，Cohort of Concern）、类固醇、无机物、金属类物质（对于有机盐如果对应的离子为机体必需金属元素，如钠盐，则可以适用）、多卤代二苯并对二噁英/并呋喃类和多卤代联苯物质等强生物蓄积性物质，以及蛋白质、纳米物质和放射性物质。

4.2 分类

TTC 共分为两大类和五个小类。两大类包括：遗传毒性致癌物的 TTC 和非遗传毒性/非致癌物的 TTC。五小类包括：潜在遗传毒性（基于数据或警示结构）类、有机磷类/氨基甲酸酯类、Cramer I 类、Cramer II 类和 Cramer III 类。

判断遗传毒性是使用遗传毒性致癌性物质的毒理学关注阈值的前提。除常规遗传毒性试验外，也可根据警示结构借助计算机软件预测遗传毒性，通常以DNA反应性的评估为主。

非遗传毒性/非致癌物的TTC分类是基于Cramer决策树。通过人工或计算机软件辅助回答与化学物质结构相关问题，可以将非遗传毒性/非致癌物分为三类：第I类物质结构简单，易代谢为无害产物；第III类物质有明显的毒性或含有反应性官能团（如脂肪仲胺、氰基、亚硝基、重氮基等）；第II类物质毒性介于两者之间。每一类物质有其相应阈值。

计算机软件辅助判断应至少使用两个不同类型、适用于该结构的(Q)SAR模型来预测待评估物质是否具有遗传毒性，从而最大优化预测模型的敏感性和特异性。若两个或两个以上独立可靠的预测工具（基于专家知识规则和基于统计学）均预测待评估化学物质为遗传毒性阴性，则判定该化学物质为非遗传毒性

/非致癌物。若任一预测工具预测待评估化学物质为遗传毒性阳性，可认为是潜在遗传毒性致癌物，必要时应开展相关试验进一步判定。

计算软件可以有效和快速地进行Cramer分类，这些软件可回答Cramer决策树中的每个问题来辅助判断。常用的软件包括ToxTree和QSAR Toolbox。附录A给出了两种辅助软件的介绍。

5 通用阈值和应用流程

5.1 遗传毒性致癌物和非遗传毒性/非致癌物的阈值

5.1.1 遗传毒性致癌物的阈值

遗传毒性致癌物的TTC为0.0025 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{天}$ （假设人体体重60 kg），这一数值通常被用作最保守的安全暴露阈值。当已有信息可以排除目标化学物在TTC的不适用范围之外，即可设定安全暴露阈值，即0.0025 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{天}$ 。

5.1.2 非遗传毒性/非致癌物的阈值

化学结构分级和相应的TTC值见表1。有机磷类和氨基甲酸酯类物质单独为一类别。

TTC值虽然最初从慢性毒性保守推导获得，经过之后的进一步确认，它是系统毒性全部毒性终点的安全阈值。

表1 化学结构分级和相应的 TTC 值

分级	TTC $\mu\text{g}/\text{天}$	TTC $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{天}$
潜在遗传毒性（基于数据或警示结构）	0.15	0.0025
有机磷类/氨基甲酸酯类	18	0.3
Cramer III 类（高毒性）	90	1.5
Cramer II 类（中等毒性）	540	9
Cramer I 类（低毒性）	1800	30

5.1.3 不同行业 TTC 值

表1中通用阈值应用于食品接触材料（间接食品添加剂）、食用香料、农药及其代谢物以及循环利用饮用水污染物控制的安全评估。除此以外，其它行业如化妆品/个人消费品、药品、医疗器械还根据本行业的特点和产品使用的情况，推荐了相应的TTC值。详见附录B。

5.2 应用流程

采用TTC法进行安全评估一般按照以下步骤进行，见图1所示。

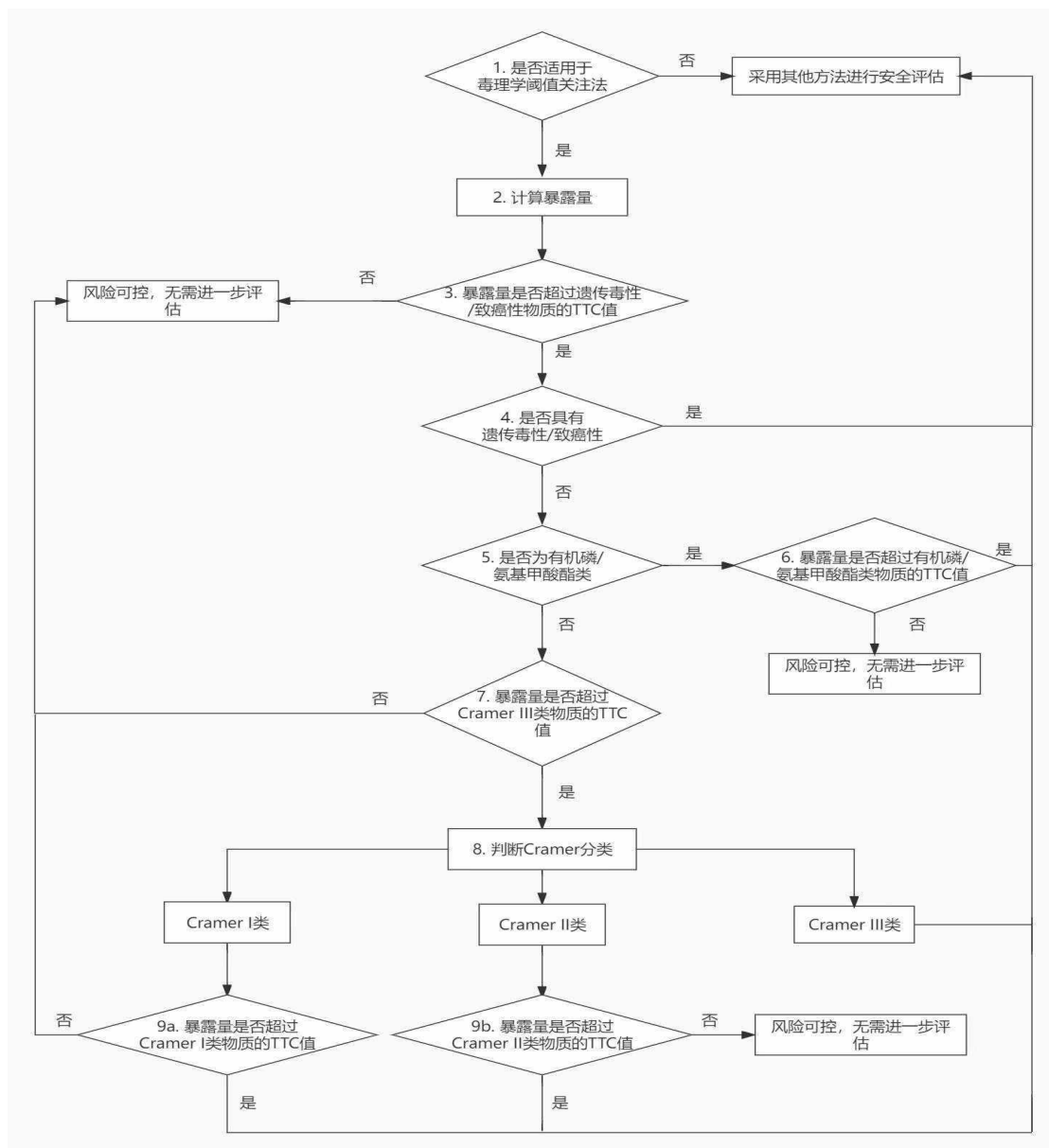


图 1 TTC 通用系统毒性应用流程图

5.3 混合物

一般情况下,混合物的评估可采用基于组分的方式进行。使用TTC方法时,首先需要将混合物中可能含有的TTC不适用物质排除在外(见4.1原理)。

- 对于混合物中结构明确的组分,可遵循TTC方法对各组分进行逐一评估。如存在具有相同毒性作用机制的组分,应累加暴露量后评估。
- 对于混合物中未知结构的组分,可采用分层、迭代的评估方法,先将其作为一个整体按照潜在的遗传毒性致癌物的TTC值进行评估。

- 当组分暴露量小于 $0.0025 \mu\text{g/kg bw/天}$, 可认为无系统毒性风险。
- 如组分暴露量超过 $0.0025 \mu\text{g/kg bw/天}$, 可对其进行遗传毒性评估。如判定不具有遗传毒性,同时排除了有机磷类/氨基甲酸酯类,可按照Cramer类别III的TTC($1.5 \mu\text{g/kg bw/天}$)

天) 值进行评估。如仍不足以进行风险判定的, 可对未知组分进一步进行分析鉴定, 根据鉴定结果重复上述步骤再次评估。

——基于组分的混合物 TTC 评估流程见图 2。

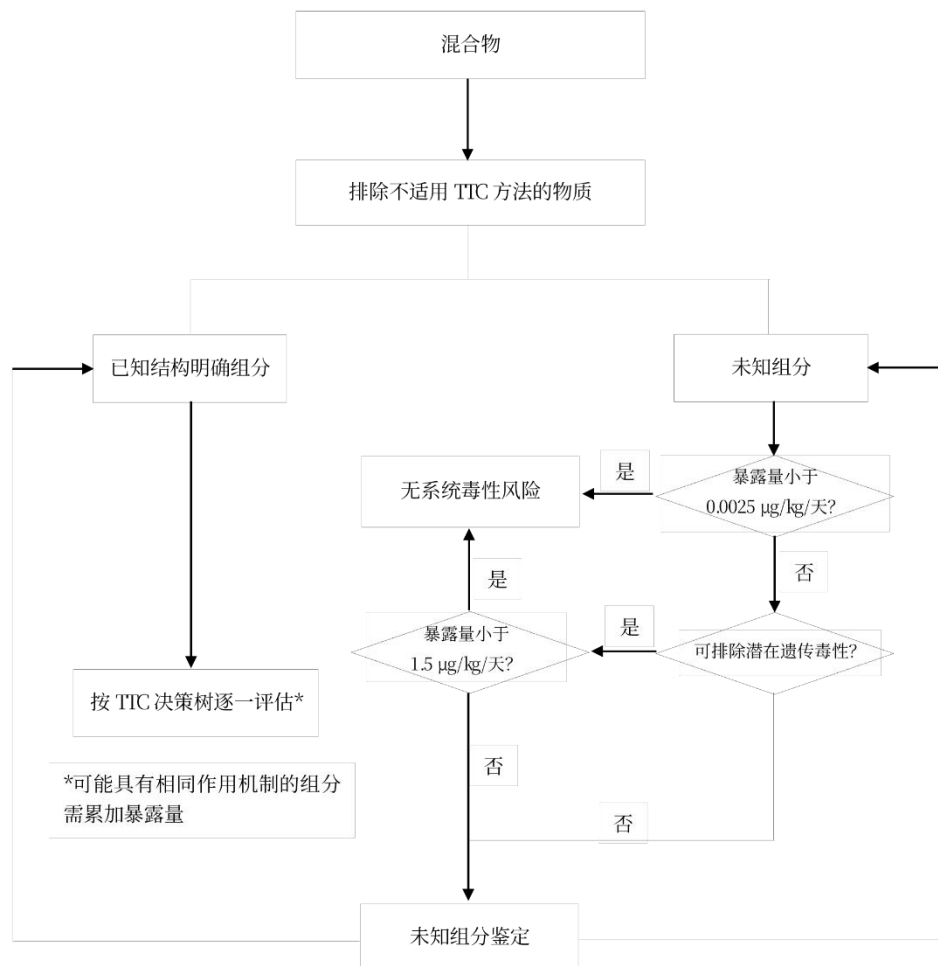


图 2 基于组分的混合物 TTC 评估流程

对于植物提取物, 也可基于其组分特征和/或毒性数据进行分析统计, 推导适用于这类混合物的TTC值。当混合物整体的暴露量低于该阈值时, 可认为无系统毒性风险。植物提取物TTC的研究总结见附录B。

对于食品中存在的混合物, 由于其复杂的成分和不可避免存在的未知成分(未知峰集合), 只要能确认混合物不包含TTC不适用组分, TTC方法对存在结构未知组分的混合物(如天然香料和食品接触材料非有意添加物(NIAS))同样适用, 则按照分层、迭代的方式开展评估。

6 皮肤致敏

与TTC阈值的推导原理相同, 对数据库中化学物质的结构和其皮肤致敏强度进行分析, 将化学物质分为非反应性(non-reactive)、反应性(reactive)或强反应性(high potency)结构。对于每类结构物质, 基于概率分析推导出相应的预期无诱导致敏剂量(no expected sensitization induction level)作为皮肤致敏阈值(DST), 用于风险评估。

DST由预期无诱导致敏剂量直接推导，未考虑皮肤致敏评估中的不确定因子（sensitization assessment factor），和TTC有所区别。

在使用DST时，首先基于结构对化学物质进行分类，可参考使用相关预测软件判断是否包含反应性结构，然后根据其局部暴露量，参考相应的阈值进行评估，即 $1\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $73\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $710\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$ （如表2所示）。

当局部暴露量低于DST考虑SAF之后所得到的可接受暴露水平（acceptable exposure level）时，可认为该物质不具有皮肤致敏风险。因为DST阈值的推导数据库和系统毒性TTC不同，因此在使用DST时，无需参考系统毒性TTC的适用/不适用条件。

皮肤致敏TTC的相关资料见附录D。

表2 皮肤致敏阈值

化学物质分类	皮肤致敏阈值 DST/ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
高反应性 (high potency)	1
反应性 (reactive)	73
非反应性 (non-reactive)	710

7 吸入毒性

使用TTC方法对经吸入途径产生的毒性建立相应的毒理学关注阈值，称为吸入毒性TTC。两种方式可以得到吸入毒性TTC：

- 利用暴露途径外推，将系统毒性TTC（经口途径）直接换算为吸入毒性TTC；
- 收集吸入毒性试验数据，通过Cramer分类和概率分析直接推导出相应的吸入毒性TTC。

在使用吸入毒性TTC时，首先基于结构对化学物质进行分类，然后根据吸入暴露量，参考相应的阈值进行评估。除了前述不适用于TTC方法的化学物质（见4.1原理）之外，遗传毒性致癌物、体内诱变剂（假定致癌物）、化学致敏原、刺激物（即强酸和强碱）也不适用于吸入毒性TTC。

吸入毒性TTC的相关资料见附录E。

附录 A

（资料性附录）

辅助计算软件

A.1 ToxTree 简介

Toxtree 是一款基于Java开发的开源毒理学预测软件，主要用于评估化学物质的毒性危害。其核心功能是通过决策树方法分析化合物的结构特征，预测遗传毒性、致癌性等潜在风险。该软件由欧盟委员会联合研究中心（EU JRC）Computational Toxicology and Modeling委托IDEAconsult公司开发，界面友好，操作简单。

该软件主要根据警示结构对物质进行分类和预测，常用于遗传毒性、皮肤致敏性等健康毒理的预测分析。Toxtree在设计时考虑到了未来扩展的灵活功能，可以借助图形用户界面或开发新插件来构建具有任意规则的新决策树。

Toxtree官方网址如下：<https://toxtree.sourceforge.net/index.html>。

目前可供下载的最新版为Toxtree-3.1.0（2018年5月），包含了18个相关模型插件、33个结构规则的原始Cramer规则库和包含5个附加规则的扩展规则库，引入这些规则是为了克服对几种具有低NOAELs的物质的错误分类（在I类或II类）。同时，在Cramer规则库中包括了两份正常身体成分（约100种物质）和常见食物成分（超过400种物质）的列表，减少在判断中个人知识带来的误差和错误。

Toxtree主要功能与技术特点：

- （1）毒性预测：支持预测遗传毒致癌性、非遗传毒致癌性结构预警（SA）、Ames试验阳性结果及啮齿类体内微核试验风险；
- （2）灵活输入：兼容SMILES字符串、2D分子结构编辑器输入，支持多种文件格式（如SDF、MOL）的数据集分析；
- （3）模块化设计：采用插件架构，允许用户自定义决策树规则或扩展新模块，增强适应性；
- （4）多平台支持：可在Java 1.6及以上环境运行，适用于Windows、Linux和macOS系统。

Toxtree应用场景：

- （1）毒理学关注阈值（TTC）预测：结合Cramer决策树模型评估化合物暴露风险，指导毒性优先级排序；
- （2）化学品毒性分类：用于硝基烃衍生物的急性经口毒性、致突变性及致癌性预测，辅助识别高关注物质；
- （3）中药成分安全评估：预测中草药成分的致癌性与遗传毒性，例如黄酮类化合物的潜在风险筛查。

Toxtree学术与工业价值：

- （1）支持法规合规性：符合ICH M7 指南要求，适用于基因毒性杂质的(Q)SAR模拟评估；
- （2）开源与可扩展性：代码开放，便于科研机构和企业根据需求二次开发。

A.2 QSAR Toolbox 简介

QSAR Toolbox，即QSAR工具箱，由经济合作与发展组织（OECD）、欧洲化学品管理局（ECHA）以及结构化信息标准促进组织（OASIS）数理化学实验室（LMC）合作开发，旨在通过计算毒理学方法填补化学品危害评估中的毒性数据空白，减少动物实验依赖，提升风险评估效率。

Toolbox集成了大量的数据库、机理分类和预测模型，应用范围广泛，界面美观友好，得到了越来越多的官方管理机构认可。目前该软件可用于数据查询、相似物查找、化合物分类、read-across预测、QSAR预测、QSAR模型构建等。

自2008年首个版本发布以来，已迭代至4.7版（2024年更新），优化了Cramer分析方案、更新了21个分析器；增强了代谢模拟与报告生成功能，符合OECD质量保证框架（QAF）。支持Windows 10/11等主流操作系统，并被广泛应用于全球化学品监管与科研领域。

QSAR Toolbox官方网址如下：<https://qsartoolbox.org/>。

QSAR Toolbox核心功能模块：

- （1）数据库整合：集成超50个权威化学品数据库（如eChemPortal、ATM/BfR皮肤致敏数据库），覆盖遗传毒性、生态毒性等多维度数据；
- （2）自动化工作流：内置皮肤致敏性预测、急性水生毒性评估等标准化流程，通过机制驱动模型（如TIMES-SS）输出定量风险评级；
- （3）Cramer分类法：基于33层级决策树将化合物按毒性阈值（TTC）分为I-III类，助力优先风险评估；
- （4）IUCLID兼容性：支持通过IUCLID ID直接导入化学品数据，实现与欧盟化学品注册系统的无缝对接。

QSAR Toolbox应用领域：

- （1）化学品监管：欧盟ECHA通过Toolbox评估REACH注册物质的遗传毒性，准确率与体外试验吻合度达82%；
- （2）药物研发：用于先导化合物毒性筛选，如某企业通过喹啉环致癌警报排除12种高风险抗肿瘤候选分子；
- （3）环境风险评估：结合生态毒理数据预测工业化学品的水生毒性，辅助制定排放管控策略。

QSAR Toolbox验证与标准化：

Toolbox预测结果通过OECD QAF验证，皮肤致敏性模型的灵敏度和特异性分别达0.81和0.59。其自动化工作流（如DASSAW）严格遵循OECD测试指南（如No.497），确保方法透明度与可重复性。

附 录 B
其他行业 TTC 值

B.1 化妆品/个人消费品

大量来源于化妆品/个人消费品的化学物质，依据Cramer类别归类，扩充了Munro非遗传毒性/致癌物的数据库。整合数据库确认了Cramer三个分类的必要性、科学性以及相应类别TTC的保护性。即包含遗传毒性/致癌性TTC 0.0025 µg/kg bw/天、Cramer III类TTC 1.5 µg/kg bw/天，Cramer II类TTC 9 µg/kg bw/天和Cramer I类TTC 30 µg/kg bw/天。

另外，《化妆品原料及其安全评估指南（第11版）》（SCCS NoG 11th，2021）提出针对化妆品的TTC，包含遗传毒性/致癌性TTC 0.0025 µg/kg bw/天、Cramer II/III类TTC 2.3 µg/kg bw/天和Cramer I类TTC 46 µg/kg bw/天（表B.1）。

因此，在化妆品的安全评估中，TTC方法可以用于评估化妆品原料及风险物质的系统毒性风险，根据TTC方法的通用流程，选用表B.1两组任一组相应的阈值。

表 B.1 化妆品/个人消费品的 TTC 值

分级	TTC（Munro 数据库） µg/kg bw/天	TTC ^a （COSMOS/Munro 整合数据库） µg/kg bw/天
潜在遗传毒性（基于数据或警示结构）	0.0025	0.0025
Cramer III 类（高毒性）	1.5（n=448）	2.3（n=671）
Cramer II 类（中等毒性）	9（n=28）	2.3（n=49）
Cramer I 类（低毒性）	30（n=137）	46（n=243）
^a SCCS 推荐的化妆品使用的 TTC（SCCS NoG 11 th ，2021）		

B.2 短于终生的遗传毒性致癌物的阈值

通过TTC方法和药品的最大服用剂量，确定药品中单个遗传毒性致癌杂质在原料药中的最大可接受限度，即遗传毒性/致癌物的TTC值为1.5 µg/天。

当药品的治疗时长并非终生时，短于终生的遗传毒性致癌物的TTC值可根据Haber法则来进行计算。在根据不同的治疗时长增加安全因子后，单个遗传毒性致癌物的TTC值如表B.2所示。

当间歇给药时，相应的TTC值应根据给药总天数计算，而不是服药开始至停药的时间跨度，给药天数需符合表B.2中相关的给药时长分类。例如，2年期间每周服用一次的药物（即给药104天），其单个遗传毒性/致癌物的TTC值为20 µg/天。

当试验数据或模型推导的预测表明，某一组分不太可能具有致癌作用（例如，阴性致突变数据或至少使用基于专家知识规则和基于统计学不同方法的两种计算机模型得到的阴性结果），则这个组分应视为非遗传毒性并采取相应的限度控制策略。

表 B.2 单个遗传毒性致癌物的 TTC 值

治疗期	≤1 月	>1-12 月	>1-10 年	>10 年至终生
TTC 值 ^a /(μg/天)	120	20	10	1.5
^a 假设人体体重 60 kg。				

在YY/T 1815-2022《医疗器械生物学评价 应用毒理学关注阈值（TTC）评定医疗器械组分的生物相容性》中，TTC方法也被用于评价医疗器械中存在或释放的含量较低组分的安全性，其中对于遗传毒性致癌物的TTC值的设定与医药领域基本一致。基于医疗器械不同的人体接触周期，相应遗传毒性致癌物TTC值如表B.3所示。

表 B.3 基于医疗器械接触分类的遗传毒性致癌物的 TTC 值

医疗器械接触分类	短期 (小于 24 h)	长期 (24 h 至 30 d)	持久 (大于 30 d)		
人体接触时间	≤1 月	≤1 月	> 1-12 月	> 1-10 年	> 10 年至终生
TTC 值 ^a /(μg/天)	120	120	20	10	1.5
^a 假设人体体重 60 kg。					

除了医药领域的应用，短于终生的遗传毒性致癌物的TTC值还适用于其它特定一段期限的暴露，如仅需要周期性使用的染发剂或短期的消费品人体测试等。

附 录 C
植物提取物 TTC 值

表 C.1 已报道的植物提取物 TTC 值

科学文献	数据库	植物提取物 TTC
Mahony, et al. (2020)	选取 107 个在植物提取物中存在的具有遗传毒性的成分，以其中 43 个成分为依据，分析其在各植物提取物中（2878 个数据点）的百分含量。 根据含量和以上组分假设的存在情况，利用最低的 TTC 值 0.15 µg/天为阈值，推导出植物提取物的 TTC ^a 。	10 µg 植物干重/天
Kawamoto, et al. (2019)	化妆品使用的植物提取物的 213 个关键评估终点 PoD 被确定，并使用默认不确定系数 100，推导植物提取物 TTC。	663 µg 植物干重/天
^a 不适用于改变了化学成分和自然浓度的一些选择性浓缩精制提取物。		

附 录 D
(资料性附录)
已报道的皮肤致敏阈值

表 D.1 已报道的皮肤致敏阈值

科学文献	数据库	皮肤致敏阈值 DST/ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Safford, et al. (2011), Safford, et al. (2015)	基于公开发表的 363 个化学物质的 LLNA 数据	非反应性结构物质: 900 反应性结构物质: 64
Nishijo, et al. (2020)	基于公开数据库中 705 个化学物质的 LLNA 数据	高反应性结构物质: 1.5
Chilton, et al. (2022)	基于更新的公开数据库中 1152 个化学物质的 LLNA 数据	非反应性结构物质: 710 反应性结构物质: 73 高反应性结构物质: 1

附 录 E
(资料性附录)
已报道的吸入毒性 TTC 值

表 E. 1 已报道的吸入毒性 TTC 值

文献	数据库	吸入毒性 TTC/ (μg/天)
Drew, R and Frangos, J., 2007	利用经口途径的 TTC 外推出吸入途径 TTC 浓度。 假设：分配给空气的 50% 的分数，人体平均体重 70 公斤，肺部吸收率 100%，吸入和平均年龄加权日呼吸率等。	CoNTC 0.03 μg/m ³ (经口 TTC ToR 1.5) 0.2 μg/m ³ (Cramer III 类)、 1.5 μg/m ³ (Cramer II 类)、 15 μg/m ³ (Cramer I 类)
Carthew 2009	92 个化学物质 (I 类 38 个、III 类 50 个) 的大鼠测试，来自美国 EPA 的 HPV 化学品报告 (筛选数据集和 SIDS 报告) 以及各机构发布的评估 (例如德国的 BfR、荷兰的 TNO 以及 ECETOC)。Cramer II 类包含 4 个化学物质。使用亚急性 (21-32 天) 或亚慢性 (84-98 天) 吸入毒性数据。	Cramer I 类 - 980 Cramer III 类 - 170
Escher 2010	203 个化学物质来自 RepDose 数据库 (www.fraunhofer-repdose.de, 截至 2009 年 11 月)。Cramer II 类包含 7 个化学物质。随后更新的数据库将某些化学物质排除，排除有机磷类物质 (I 类 58 个、III 类 124 个)，排除遗传警示结构物质 (I 类 53 个、III 类 81 个)。	Cramer I 类 - 71 Cramer III 类 - 4 —排除有机磷 Cramer I 类 - 71 Cramer III 类 - 4 —排除遗传毒性警示结构 Cramer I 类 - 180 Cramer III 类 - 4

参 考 文 献

- [1] Carthew, P., Clapp, C. & Gutsell, S. Exposure based waiving: The application of the toxicological threshold of concern (TTC) to inhalation exposure for aerosol ingredients in consumer products. *Food Chem Toxicol* 47: 1287–1295 (2009). doi: 0.1016/j.fct.2009.02.024
- [2] Chilton ML, Api AM, Foster RS, Gerberick GF, Lavelle M, Macmillan DS, Na M, O'Brien D, O'Leary-Steele C, Patel M, Ponting DJ, Roberts DW, Safford RJ, Tennant RE. Updating the Dermal Sensitisation Thresholds using an expanded dataset and an in silico expert system. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2022 Aug;133:105200. doi: 10.1016/j.yrtph.2022.105200. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35662638.
- [3] Drew, R., Frangos, J., 2007. The concentration of no toxicological concern (CoNTC): a risk assessment screening tool for air toxics. *J. Toxicol. Environ. Health* 70 (19), 1584e1593.
- [4] Escher, S. E., Felter, S. P., Hollnagel, H., Boobis, A. R., Yang, C., Rathman, J., Cronin, M. T. D. and Batke, M. (2022) "Workshop report on the evaluation of the updated and expanded carcinogen database to support derivation of threshold of toxicological concern values for DNA reactive carcinogens", *ALTEX – Alternatives to animal experimentation*, 40(2), pp. 341–349. doi: 10.14573/altex.2210111.
- [5] Escher, S. E., Tluczkiewicz, I., Batke, M., Bitsch, A., Melber, C., Kroese, E. D., Buist, H. E. & Mangelsdorf, I. Evaluation of inhalation TTC values with the database RepDose. *Regul Toxicol Pharmacol* 58(2): 259–274 (2010). doi: 10.1016/j.yrtph.2010.06.009
- [6] Kawamoto T., Fuchs A., Fautz R., Morita O., 2019. Threshold of Toxicological Concern (TTC) for Botanical Extracts (Botanical-TTC) derived from a meta-analysis of repeated-dose toxicity studies. *Toxicol Lett*. 316:1–9.
- [7] Mahony C., Bowtell P., Huber M., Kosemund K., Pfuhler S., Zhu T., Barlow S., McMillan D.A., 2020. Threshold of toxicological concern (TTC) for botanicals – Concentration data analysis of potentially genotoxic constituents to substantiate and extend the TTC approach to botanicals. *Food and Chemical Toxicology* 138 (online).
- [8] Patel A, Joshi K, Rose J, Laufersweiler M, Felter S, Api AM. Bolstering the existing database supporting the non-cancer Threshold of Toxicological Concern values with toxicity data on fragrance-related materials. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020 Oct;116:104718. doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104718. Epub 2020 Jun 27.
- [9] SCCS. The SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation. 11th revision. 30–31 March 2021.
- [10] Yang C., Barlow S.M., Muldoon Jacobs K.L., Vitcheva V., Boobis A.R., Felter S.P., Arvidson K.B., Keller D., Cronin M.T.D., Enoch S., Worth A., Hollnagel H.M., 2017. Thresholds of Toxicological Concern for cosmetics-related substances: New database, thresholds, and enrichment of chemical space. *Food and Chemical Toxicology* 109(Pt 1): 170–93.