



中国毒理学会团体标准

毒理学关注阈值方法指南

编制说明

《毒理学关注阈值方法指南》编制组

二〇二五年九月

一、项目基本情况

(一) 任务来源与项目编号

按照《中国毒理学会团体标准制管理办法（试行）》相关规定，经过公开征集，2021 年上半年经中国毒理学会标准工作委员会专家审查立项，并于 2021 年 8 月 2 日正式公示立项。

(<https://www.chntox.org/newsmes.aspx?t=3&pid=26&cid=3136&id=20489>)

(二) 各起草单位和起草人承担的工作

序号	姓名	性别	单位	职称/职务	所承担的工作
1	高原	女	北京宝洁技术有限公司	产品安全副总监	皮肤致敏
2	管娜	女	陶氏化学中国投资有限公司	亚太毒理专家	计算机软件辅助、环境 TTC
3	郭家彬	男	解放军疾病预防控制中心	主任	范围、规范性引用文件和全文
4	黄超	男	杭州瑞欧科技有限公司	技术专家	规范性应用文件、短于终生的遗传毒性/致癌物的阈值
5	孔淑仪	女	欧莱雅（中国）有限公司	毒理专家	原理、适用范围、分类、决策树和化妆品
6	李津	男	联合利华安全与环境保护中心	高级毒理学家	吸入毒性
7	彭双清	男	解放军疾病预防控制中心	研究员	术语和全文
8	彭辉	男	解放军疾病预防控制中心	副研究员	范围、全文、意见汇总修改、文本规范化整理
9	瞿小婷	女	上海云策弘新信息科技有限公司	技术专家	范围、术语和全文
10	邢泰然	男	欧莱雅（中国）有限公司	产品安全总监	化妆品和全文
11	杨杏芬	女	南方医科大学	教授	全文
12	张沫	女	杭州瑞欧科技有限公司	技术专家	规范性应用文件和术语
13	朱斌	男	联合利华（中国）有限公司上海分公司	法规毒理学经理	混合物、皮肤致敏
14	朱婷婷	女	北京宝洁技术有限公司	产品安全副总监	遗传毒性/致癌物和非遗传毒性/非致癌物数据库的来源和阈值、化妆品、混合物、吸入毒性、体内 TTC 和全文。

(以上起草人按姓氏排名)

（三）起草过程

1. 前期基础

2020年8月向中国毒理学会提交团体标准项目立项申请书，申请指导性团体标准技术指南。中国毒理学会于2021年7月23日批示并于2021年8月2日发布立项公示。

2. 项目启动

本标准编制小组（以下称项目组）于2021年11月组建了标准起草工作组，标准起草工作组详细讨论并制定了标准编制的具体工作框架、工作任务分工、工作方式、工作预算及管理模式等内容。

2022年2月20日，项目组于上海张江召开标准项目启动会。该会议主要就项目的研究内容，研究技术路线及研究可能存在的重点难点问题进行讨论，并就项目的任务分工以及时间节点要求做出安排。

2023年4月8日，项目组于珠海召开了标准讨论会。该会议主要针对标准初稿进行了讨论，并提出后期修改意见建议。

2024年11月1日，项目组于上海召开了标准研讨会，主要针对标准初稿的修改及近期国内外相关进展进行了交流讨论。

3. 工作执行（包括但不限于根据时间序列概述以下等工作的简要情况）：

（1）标准、法规、文献查新

查询国内外数据库相关标准进展、法规中的应用和科学文献书籍检索（国外以2019年之后为主）。标准查询范围包括：国标、推荐性国标、行业标准、推荐性行业标准等。查询工具包括但不限于：标准动态管理系统（浙江省方大标准信息有限公司）、全国团体标准信息平台等。

（2）召开标准课题组工作会议

项目组自启动以来，一共开展了1场线下研讨会和9场线上研讨会，于2022年7月完成了初稿。根据国内外TTC方法的理论发展、法规进程和实际应用，确定了标准的应用范围及主要规范性应用文件，同时商定了关键术语及其定义，阐述了TTC方法的科学原理，特别是计算机软件辅助判断。详述了TTC方法的不同应用场景（包括通用流程、化妆品TTC、短于终生的遗传毒性/致癌物TTC、混合物、皮肤致敏、吸入毒性、体内TTC和环境TTC）等内容以指导TTC方法在各种场景下的应用。

（3）召开标准专家研讨会

2022年8月22日项目组于广州召开第一轮专家研讨会，邀请毒理学及疾控专家进行研讨。会议肯定了TTC标准的成熟性以及在各个行业的应用意义，对标准的原理、应用场景、行文方式，标准的书写结构等内容给出了建议。项目组在此基础上，进行了补充和修改完善。

2025年7月30日项目组代表于上海召开送审稿审查会，专家同意该标准送审，并对该标准提出了部分修改意见。

2025年8月23日，项目组针对送审稿评审会的修改意见建议，进行线上讨论并进行了相应的修改，完成报批稿。

二、必要性与可行性

随着人们生产和生活中化学物质的种类和数量不断增加，食品、药品等产品以及饮用水和环境，甚至我们的身体中可检测到越来越多非预期的痕量化学物质。如何评估这些化学物质对人类健康的潜在风险，并进行科学合理的管理决策是毒

理学面临的重要课题。由于化学物质种类和数量众多，需要重点、优先考虑可能导致健康风险的部分化学物质，科学决定采用何种方法来估计这些化学物质对人类健康的不良影响。毒理学关注阈值（TTC）方法就是在这个背景下研究和开发的一种技术手段。TTC 可根据化学物质的结构和潜在毒性的关系，划定无需展开毒性测试，无需担心对人类健康风险的暴露量阈值，并以此指导开展后续恰当的测试和风险评估，作出风险管理决策。

随着以暴露为导向的风险评估越来越多的应用在各行各业，如：食品、药品、医疗器械、化妆品、工业化学品、饮用水等等，TTC 作为一种基于暴露的风险评估工具被更加重视。它充分体现了风险评估的务实特点，避免了不必要的毒理学测试，并且对暴露量低且不易分离纯化获得的痕量物质，提供了一种评估手段。由于各行各业对 TTC 的应用范围和应用程序随着时间的推移逐渐发展，逐渐被接受，且均有一定的针对性和对某一行业的特殊考量，缺乏全面的、最新的对其科学原理及通用应用流程的规范以及对各场景的具体应用指导。为此，中国毒理学会组织相关专家制定此标准，旨在提供能涵盖多种类型产品的 TTC 方法应用指南。此标准既有通用流程，又突出了各个行业的应用特点，促进了各行业间的交流，为未来计划采用 TTC 方法的产品或者继续拓展 TTC 应用提供技术指导。

三、国内外相关标准情况

1. 国内标准

（1）食品

中国国家食品风险评估中心制定了《毒理学关注阈值方法在食品安全风险评估中的应用指南》用以评估食品相关产品新品种的安全性，该标准目前未予以公布。

（2）药品与医疗器械

2020 版中国药典《9306 遗传毒性杂质控制指导原则》与《医疗器械生物学评价 应用毒理学关注阈值评定医疗器械组分的生物相容性（YY/T 1815-2022）》均沿用国际人用药品注册技术协调会（ICH）《M7 评估和控制药物中 DNA 反应性（致突变）杂质以限制潜在的致癌风险》中的规定，提出对于无毒理学研究数据的遗传毒性杂质可采用 TTC 计算可接受摄入量。

（3）化妆品

《化妆品安全评估技术导则（2021 版）》将毒理学关注阈值方法纳入化妆品的安全评估原则中，规定可以使用 TTC 法评估化妆品原料及其中的杂质。配套的团体标准《化妆品安全评估 毒理学关注阈值法》（T/WSJD 28-2022）于 2022 年正式发布。2024 年 4 月，为引导化妆品行业提升化妆品安全评估能力和水平，规范开展化妆品安全评估工作，推进化妆品安全评估制度有序实施，中国食品药品检定研究院制定并发布了《毒理学关注阈值（TTC）方法应用技术指南》。

2. 国外标准

（1）欧洲食品安全局（European Food Safety Authority, EFSA）与 JECFA（香料）

欧洲食品安全局（European Food Safety Authority, EFSA）于 2012 年、2016 年和 2019 年分别发表针对 TTC 的科学意见与指南文件，认为 TTC 方法可用于评估食品香料、植物保护产品中的代谢物及降解产物、食品添加剂和饲料中毒理学数据缺失或不足的杂质、分解与反应产物、代谢物以及含量较低的污染物等。EFSA 同时完善了应用 TTC 法对上述物质进行安全评估时的决策流程。

世界卫生组织（WHO）食品添加剂联合专家委员会（JECFA）于 1998 年发表食品添加剂系列 40《食品添加剂和污染物的安全评估》，其中附录 V 专门论述了利用 TTC 法评估食品中添加量极低的香精香料物质的合理性并将相关阈值纳入食品添加剂的安全评估流程中。2017 年，JECFA 发表《针对 WHO 专论作者与审查者的食品香精香料物质评估指南文件（版本 1.0）》对这一评估流程进行了修正和优化。

（2）欧盟消费者安全科学委员会（SCCS）

自 2011 年，欧盟消费者安全科学委员会（SCCS）就将 TTC 法纳入《化妆品成分测试和安全评估指南 2012 年（第 7 版）》。2012 年在《关于使用毒理学关注阈值法对化妆品和消费品中化学物质进行人体健康安全评估的意见》，SCCS 对 TTC 法进行人体健康安全评估的科学性进行综合论述，并对其在化妆品及个人护理产品中使用的可行性予以探讨。其后，SCCS 一直致力于构建化妆品成分的 TTC 数据库。2021 年，SCCS 发布《化妆品成分测试和安全评估指南》，该指南文件以欧盟 COSMOS 项目的研究结果为基础，提出针对化妆品相关物质的新 TTC 值。

（3）国际人用药品注册技术协调会（ICH）和医疗器械

国际人用药品注册技术协调会（ICH）M7《M7 评估和控制药物中 DNA 反应性（致突变）杂质以限制潜在的致癌风险》提出可根据 TTC 限值推导无毒理学研究数据的遗传毒性杂质可接受摄入量。

国际标准化组织（ISO）于《于医疗器械生物学评价——第 18 部分：风险管理流程中医疗器械材料的化学表征》（ISO 10993-18）中指出当医疗器械中的可沥滤物含量低于 TTC 限值时无须进行进一步评估（表征及定量）。《医疗器械生物学评价——利用毒理学关注阈值法（TTC）评估医疗器械组分的生物相容性》（ISO/TS 21726）明确可以使用 TTC 法评估缺乏毒理学数据的医疗器械中可沥滤物的致癌性、系统毒性、生殖毒性三个毒理学终点。

（4）其他：农药，加拿大，澳大利亚饮用水

加拿大卫生部于 2016 年发表《基于 TTC 法对相关物质评估》的科学建议文件，该文件采用 TTC 法对优先评估化学物质第三期清单中的 89 个物质进行健康安全评估，同时回顾了 TTC 法的发展过程并探讨了使用 TTC 法评估经皮和吸入途径毒性的科学性与可行性。

EFSA 于 2012 年、2016 年和 2019 年分别发表针对 TTC 的科学意见与指南文件，系统介绍了如何利用 TTC 方法评估残留在食品中农药残留物等其他物质的风险评估方法。随着该指南的发布，也同时进一步完善在 2012 年发布的欧盟农药原药等同性评估指南（SANCO/10597/2003-rev.10.1）中关于如何应用 TTC 法对农药原药中的遗传毒性杂质进行暴露评估。在欧盟农药地下水代谢物评估指南（Sanco/221/2000-rev.11）和 EFSA 农产品农药残留定义指南中也通过引入 TTC 法来对农药相关代谢物进行识别。

《澳大利亚水再生利用指南》指出对于再生利用的饮用水中的杂质，当其缺乏 TDI/ADI 或充分毒理学数据时，可以采用 TTC 法推导安全剂量，澳大利亚《降水收集与不同用途再利用的风险评估》认为 TTC 法同样适用于由城市降水制备的饮用水中有机物的评估。

四、各项技术内容说明

1. 范围

TTC 方法在各产品品类安全评估中的应用原则和规范是一致的，并没有本质的区别。区别于现有的一些 TTC 标准，并且着眼于实际应用的需求，本标准不仅适用于单一化学物质，也适用于多种化学物质（混合物）；既适合于健康风险评估，也适合于环境风险评估（环境 TTC）。

2. 规范性应用文件

本标准术语引用自国内法规关于 TTC 的应用部分，以及国外食品、药品和化妆品的 TTC 方法指南。

3. 术语

（1）毒理学关注阈值（Threshold of toxicological concern, TTC）引自化妆品安全评估技术导则（2021 年版）10.19，“化学物质暴露阈值，在该暴露水平下，预计不存在危害人类健康的风险。”

（2）Cramer 分类决策树（Cramer decision tree）引用自 2019 年 EFSA 发表的“Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment”中的“The Cramer decision scheme assigns chemicals into one of 3 broad classes based on the presence of potentially toxic chemical functional groups within the molecule”，即 Cramer 决策方案是根据分子中存在潜在毒性的化学官能团将化学物质划分为 3 大类。

（3）遗传性致癌物（Genotoxic carcinogen）参考 EFSA、ICH 和 SCCS 关于具有遗传毒性警示和与 DNA 作用的致癌物。EFSA 在 2019 年将致癌物一词更新为潜在 DNA 反应性致癌物/致癌物，其原文为“In this Guidance, EFSA, has updated the term ‘genotoxic substances’ to ‘potential DNA-reactive mutagens and/or carcinogens’, in recognition of the importance of mode of action.”人用药品技术要求国际协调理事会 ICH 将潜在 DNA 反应性致突变物/致癌物定义为“The focus of this guidance is on DNA reactive substances that have a potential to directly cause DNA damage when present at low levels leading to mutations and therefore, potentially causing cancer”。SCCS 在 2012 年和 2021 年将其称为遗传毒性警示结构因此可能与 DNA 反应的致癌物，其原文为“chemicals with genotoxicity alerts and hence possible DNA reactive carcinogens...”。结合三个定义，并考虑在我们的使用习惯，本标准文件将其简称为遗传性致癌物，不再称其为潜在 DNA 反应性致突变物/致癌物，并定义为“直接作用于 DNA，引起 DNA 损伤导致复制错误或可能诱导细胞癌变的化学物质。”为避免其他歧义，特别是区分非遗传毒性机制的致癌物和非遗传毒性和/或非致癌物的 Cramer 类物质，会在 TTC 方法使用时，保留“/”。

4. TTC 方法的科学原理和通用流程

（1）原理和适用对象

TTC 方法是一种基于暴露，从而豁免安全评估的方法。当某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，无需进一步进行评估。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或特定毒性。系统毒

性、局部毒性、环境毒性等均可有相应的阈值，即不会引起该毒理学效应的暴露限值。但是目前应用最广最多默认的阈值方法是指系统毒性。

(2) 分类

TTC 法分为两类：遗传毒性/致癌物的 TTC 和非遗传毒性/非致癌物的 TTC。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。判断非遗传毒性/非致癌物的化学基础是 Cramer 决策树，可根据决策树顺序问题手动判断或辅助计算机软件确定 Cramer 类别。

(3) 遗传毒性/致癌物和非遗传毒性/非致癌物数据库的来源和阈值

美国FDA最初基于对477种致癌物的致癌能力的评估，并线性外推到致癌风险百万分之一（1/1,000,000）的暴露量，针对致癌物，设立了0.5 ppb或1.5 µg/人/天（0.025 µg/kg/天，假设人体体重为60 kg）作为食品的“监管阈值”。以美国FDA设立“监管阈值”的477种致癌物数据库为基础，经过ILSI-EU专家组的扩展至730个化合物，并推导出针对DNA反应性突变物/致癌物的化学物质的TTC阈值（0.15 µg/天或0.0025 µg/kg/天）。2021年4月，致癌数据库的更新工作基本完成，并支持继续使用历史TTC 0.0025 µg/kg/天。这个最为保守的TTC限值（需排除TTC适用范围之外的化学物），一般被用作最为保守的暴露阈值。

Munro等建立了一个包含613个无遗传毒性/致癌性物质的数据库，并根据化学结构和毒性大小分为三个类别，Cramer分类组。其中448个属于III类，28个属于II类，137个属于I类。通过亚慢性/慢性NOEL相应推导出（第5百分位和100倍的不确定系数）相应的TTC限值，分别为，90 µg/天（1.5 µg/kg/天），540 µg/天（9 µg/kg/天）1800 µg/天（30 µg/kg/天）。且对其他系统毒性，神经毒性、致畸性、发育毒性和非DNA反应性致癌物具有保护作用。有机磷类和氨基甲酸盐类物质单独建立一个类别，限值为18 µg/天或0.3 µg/kg/天。

(4) 决策树

TTC方法的操作流程。

(5) 计算机软件辅助判断

遗传毒性预测工具

在应用 TTC 来评估时，一般基于很少或没有实验数据，可先借助计算机软件预测遗传毒性。由于遗传毒性的作用机理的了解和大量公开的实验数据，遗传毒性的预测模型是计算毒理学中最广泛发展的领域之一，有很多成熟且免费的软件可供使用，如:Toxtree, T.E.S.T, VEGA, LAZAR 和 QSAR Toolbox。(Q)SAR 模型的独立性取决于开发模型的训练集或算法（例如，基于专家知识规则和基于统计的模型）。为了提高在预测的灵敏度/特异性，建议至少使用两个独立的(Q)SAR 模型来预测 DNA 的反应性。需要特别注意在预测模型的应用域外的物质和不可能进行可靠预测的物质。每个预测结果都需要由专家根据国际公认的标准进行相关性和可靠性评估。

计算机辅助的 Cramer 分类

非遗传毒性/致癌性物质的 Cramer 分类是 TTC 的基础。通过 38 个与化学物质结构相关问题将非遗传毒性/致癌性物质分为 3 类。回答 38 个问题需要专家具

有一定相关的化学知识和使用经验，如基于化学物质结构的规则的原理，哪些物质为正常身体成分和常见食物成分，因此不同的专家回答可能导致不同的分类。计算机软件辅助分类则可减少个人判读带来的误差和错误，提高效率和使用的一致性。

联合研究中心（JRC）开发一个 Toxtree 规则库，以促进 Cramer 分类结果的一致性。Toxtree（当前版本 v3.1.0, 2018 年 5 月）包括包含 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。

Cramer 规则库（原始和扩展）也整合在 OECD QSAR Toolbox 中。需要注意的是，在不同软件中整合计算机辅助的 Cramer 分类的功能也不可避免体现了程序员的一些解读，而可能导致不同的分类。值得一提的是这两个软件的输出结果都包括 Cramer 分类的具体过程和依据的规则，方便比较个人判断和计算机辅助回答的一致性，进一步验证分类的准确性。

5. TTC方法的应用场景

（1）通用流程及阈值的应用场景

来源于食品接触材料（间接食品添加剂）、食用香料，是目前经典应用的TTC限值。经过近20年的多次挑战研究，证实了其保护性。一般情况下，通用流程及阈值适用于所有场景，可作为系统毒性的默认暴露阈值。

（2）化妆品

2012 年，欧盟消费者安全科学委员会（SCCS）发表《关于使用毒理学关注阈值法对化妆品和消费品中化学物质进行人体健康安全评估的意见》，对 TTC 法发展历程、相关阈值的推导、方法应用等进行论述，并探讨了 TTC 法在化妆品安全评估中运用的科学性和可行性。

2017 年，欧盟 SEURAT-1 计划下属 COSMOS 项目对不具有遗传毒性警示结构的主要用于化妆品目的化合物进行了研究。该研究收集并筛选了 552 种化学物质（其中 495 种为化妆品成分）形成 COSMOS 数据集，该数据集中的 Cramer I 类、II 类和 III 类中分别含有 219、40 和 293 种化学物质，该研究扩充了 TTC 数据集并为化妆品相关化学物质提供更准确的阈值。合并 COSMOS 和 Munro 数据后，得出 Cramer III 类和 I 类的 TTC 分别为 2.3 $\mu\text{g/kg/天}$ 和 46 $\mu\text{g/kg/天}$ 。欧盟消费者安全科学委员会（SCCS）最新发布的化妆品安全评估指南文件（SCCS NoG 11th revision, 2021）使用 COSMOS-Munro 联合数据集的 TTC 阈值，即 Cramer I 类、和 III 类化合物的 TTC 阈值分别为 46 和 2.3 $\mu\text{g/kg/天}$ ，对于 Cramer II 类物质，考虑到可用于推导其阈值的物质数量较少，基于保守原则，SCCS 推荐使用 Cramer III 类物质的阈值。

针对 Cramer II 类化学物质数量相对较少的问题，2020 年，Patel 等人整理了 RIFM 数据集中 476 种香精香料物质的重复剂量毒性和生殖发育毒性数据，形成了 RIFM-TTC 数据集，该数据集包含 Cramer I 类、II 类和 III 类物质数量为 238、76 和 162 种，将 RIFM-TTC 数据集与 Munro-COSMOS 数据合并后推导得出 Cramer I 类、II 类和 III 类物质的 TTC 分别为 49.1、12.7 和 2.9 $\mu\text{g/kg/天}$ 。通过引入大量香精香料物质，大大增加了 Cramer II 类化学物质的数量，证明了此类别

存在的独立性和可信性，无需保守地使用 Cramer III 类阈值。因此，通用的 TTC 阈值（Munro 数据库）和 Cramer 三个分类，即 TTC 1.5 µg/kg/天，Cramer II 类 9 µg/kg/天和 Cramer I 类 TTC 30 µg/kg/天推荐用于化妆品的安全评估。

通过以上数据库的整合研究可见，在现有知识背景下由 Munro 数据库获得的 TTC（包括 Cramer II 类物质的阈值）仍然足够保守，既可作为缺乏毒理学数据的化学物质安全评估的补充性手段，也可用于风险管理中对各种化学物质风险评估的优先性进行识别和筛选的有效工具。

（3）短于终生的遗传毒性/致癌物TTC

当化学品对于人体的暴露并非终生时，其短于终生（Less-Than-Life, LTL）遗传毒性/致癌物的TTC值可根据Haber法则来进行计算，该法则是毒理学的基本概念，认为浓度(C)×时长(T)=常数(K)，因此，致癌性作用同时基于剂量和暴露时长。

目前在医药领域，已根据不同的临床使用情形，建立了在不同治疗时长下的遗传毒性/致癌物的TTC值，单个遗传毒性/致癌物的TTC值已汇总于标准正文相应表格中。其中，治疗时长为70年时计算的每日摄入水平为1.5 µg，1至10年为10 µg，6个月至1年为20 µg。所有这些结果均来自于相同的累积摄入量，从而基于Haber法则，理论上具有相同的患癌风险（十万分之一）。

如果治疗时长不超过6个月，所设定则应符合百万分之一的患癌风险水平，因此适用于获益尚未明确的志愿者/患者的早期临床试验。在此情况下，安全因子要降低十倍，相应的治疗时长为1个月至6个月时计算的每日摄入水平为20 µg，短于1个月为120 µg。所有这些结果均来自于相同的累积摄入量，从而基于Haber法则，理论上具有相同的患癌风险（百万分之一）。

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。

在医药领域外，同样基于Haber法则可以对其他化学品根据它们的用途来设定短于终生的TTC值，如仅需要周期性使用的染发剂，或者短期的消费品人体测试等。但是在操作过程中应充分考虑实际的使用情况，并结合这些化合物的毒代动力学信息来优化设定短于终生的TTC值。

（4）混合物

SCCS，EFSA 和 WHO 都发布过适用与混合物评估的 TTC 方法指南。混合物根据其所含组分多寡，各组分是否明确以及是否可鉴定将造成不同难度程度的评估，对于混合物的评估本身就是一个复杂的、需要结合实际情况进行分析决策的过程。

一般来说，混合物的评估可以采取两种方式：1) 基于混合物整体的评估，和 2) 基于混合物组分的评估。本标准旨在讨论一般意义上的混合物 TTC 方法，因此本文对于混合物使用 TTC 方法主要以基于组分评估的方式，EFSA 在其最新的关于 TTC 的指南中指出，对于组分明确的混合物，推荐采取基于类似组分剂量相加假设的分层评估方法。而对于组分不明确的混合物或未知组分）则整体采用最低的 TTC 是一种保守的评估方法，因为其中可能存在相对毒性较低的物质成分。

对于自然界的混合物（如植物提取物）而言，其包含的成分复杂且相当数量是未知的，如通过传统的检测手段评价混合物安全性时，需要得到混合物中每一个物质的准确浓度信息。而在面对大量已知物质和未知物质构成的复杂色谱峰时，传统的检测技术手段就无法对位置物质进行定性和定量分析。而基于植物提取物的整体评估方式，建立一个以植物提取物为组成的数据库，通过收集已有的毒理学数据，来构建针对这一类混合物的特定 TTC。对于这类缺乏完整毒理学数据且暴露量较低的混合物，可实现对混合物从传统的基于检测模式向基于通用安全阈值模式的转变，这减少了大量混合物中的物质定性定量分析的工作，降低了安全评估复杂度。当然，基于整体评估的 TTC 方法的使用仍需要进一步发展，如得到 TTC 的数据库应该不断更新，以判断 TTC 方法是否适合评价一些新物质。

（5）皮肤致敏阈值

与TTC的概念类似，“皮肤致敏阈值”（Dermal Sensitization Threshold, DST）是一种用于评估皮肤致敏的方法。

皮肤致敏的定量风险评估方法（QRA）是DST理论的基础。QRA是定量评估的一种科学原则，如NOAEL与NESIL对应，SED与CEL对应（CEL是经计算的实际经皮暴露量），AEL与NOAEL/MoS对应，MoS（即系统毒性不确定因子UF）与SAF（致敏评估因子）对应。与系统毒性UF的确定类似，SAF一般根据个体差异、产品类型、使用部位皮肤状况、使用频率/持续时间等确定恰当的SAF。在QRA中，通过HRIPT或LLNA实验结果得到物质的预期无诱导致敏剂量（NESIL），再应用致敏风险评估因子（SAF）后得到可接受暴露水平（AEL）用于风险评估。当暴露量低于AEL时，则可认为不具有皮肤致敏风险。对大量致敏物的NESIL值进行统计学分析建立一个阈值，当暴露量低于该阈值时，即使未对化学物质进行致敏试验，也不会产生明显的致敏风险（Safford, 2008）。在实际情况中，SAF会因评估产品类型和暴露场景而不同，为便于使用，将基于LLNA结果分布得到的阈值定义为DST。在风险评估时，DST作为NESIL用于计算得到AEL，和物质的暴露量进行对比，如暴露量低于AEL即可认为不具有皮肤致敏风险。需要注意，DST未考虑SAF，TTC已经考虑了不确定因子（UF），所用来推导的数据库也是独立的，使用时有所区别。

关于DST的具体数值，Keller等人于2009年基于53个香精过敏原的进行分析，基于斜正态分布的95%分位值推导出类似于DST的皮肤致敏阈值（Threshold of Sensitization Concern （TSC））为90 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ （Keller et al., 2009）。随后，Safford等人利用ELINCS数据集和小鼠局部淋巴结试验（LLNA）数据，基于皮肤致敏的反应机制（Aptula and Roberts, 2006），将363个化学物质（271个致敏物和92个非致敏物）分为反应性（reactive）和非反应性（non-reactive）两类。其中，反应性结构包括5类常见的皮肤致敏反应机制：迈克尔受体、席夫碱形成、二级亲核脂肪族取代、亲核芳族取代和酰基转移剂。如化学物质不属于任一反应性结构则分类为非反应性。基于这两类化学结构推导的DST值别分别为64 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 和900 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ （Safford et al., 2011; Safford et al., 2015），但该阈值并不适用于根据化学结构确定为高反应性致敏物的化学物质，因这些物质的NESIL值可能低于64 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。由此，Robert等人根据化学物质的类型和皮肤致敏反应机制，在反应性分类原则的基础上制定了高反应性类别（HPC）的分类原则（Roberts et al., 2015）。2020年，Nishijo等人基于原始的DST数据库，加上OECD QSAR Toolbox和NICEATM LLNA数据库中的总共705个化学物质（512个致敏物和193个非致敏

物), 对高反应性类别物质推导的95%分位DST值为1.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。2022年, Chilton等人进一步将数据库扩充至1152个化学物质, 并引入了对非反应性、反应性和高反应性结构的计算机预测, 基于此数据库更新DST值为: 非反应性结构物质710 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、反应性结构物质73 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、高反应性结构物质1.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (Chilton et al., 2022)。

与TTC的Cramer分类相似, 对于致敏性的化学结构分类, 可通过专家人工判断或 (Q)SAR类计算软件辅助判断。目前常用的模型有Toxtree、OECD QSAR Toolbox和Derek Nexus。Derek Nexus可以根据皮肤致敏相关警示结构的知识库预测化学物质是否为反应性结构物质或高反应性结构物质 (Chilton et al., 2022); Toxtree和OECD QSAR Toolbox可以对化学物质进行结构分析, 根据警示结构辅助专家判断来区分反应性和非反应性结构物质。在对1152个化学物的分析中, Derek对反应性和高反应性结构判断的准确度与专家判断相当 (Chilton et al., 2022)。

(6) 吸入毒性

化学物质通过呼吸道进入人体所产生的毒性称为吸入毒性。吸入毒性常以空气中外来化合物的浓度, 即 ppm, mg/m^3 或 mg/L 表示其染毒剂量。针对这一暴露途径所产生的毒性也有相应的安全阈值, 称为吸入毒性 TTC (Inhalation TTC)。由于吸入毒性的实验数据有限, 吸入毒性 TTC 在实际的评估工作中, 特别是设置化学物质吸入毒性测试优先级尤为重要。因此, 虽然目前尚无公认的阈值, 通过不同数据库推导的吸入毒性 TTC 仍具有参考意义。获得吸入毒性 TTC 的方式一般有两种: 1) 利用暴露途径外推, 将系统毒性 TTC (经口毒性) 直接换算为吸入毒性 TTC, 以 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 表示 (Drew et al., 2010)。2) 收集吸入毒性实验数据, 通过 Cramer 分类和概率分析直接推导出相应的吸入毒性 TTC (Carthew et al., 2009; Escher et al., 2010)。目前的吸入毒性 TTC 研究存在适用/不适用化学物类别, 只针对非遗传毒性/非致癌物, 且无 Cramer II 类的 TTC 值, 进一步开发仍在进行中。

(7) 体内TTC和环境TTC

目前的TTC都是基于外暴露所推导的阈值, 即阈值来自于体外经口暴露剂量。体内TTC (iTTC) 是基于血浆浓度的TTC, 最贴切体现了引起毒性作用的内暴露剂量, 是现有TTC的演变。其将在体内的吸收、分配、代谢、排泄和生物利用度等均考虑进来, 建立了iTTC的数据库和相应的iTTC。通过体内暴露评估得出某化学物质在人血浆浓度 (估计或实际测量), 可以与这些iTTC进行比较, 得出安全评估结论 (Ellison et al., 2019; 2021)。iTTC的研究工作正在进行中, 它是下一代风险评估 (NGRA) 的一级门槛 (tier 1) (SCCS NoG 11th, 2021), 且包含了新方法 (NAMs) 的广泛应用, 对未来的风险评估具有指导作用。

环境TTC (EcoTTC) 应用于生态物种, 欧洲委员会的EURL ECVAM、加拿大环境与气候变化部门, 瑞典化学品署和美国环境保护署普遍认识到环境TTC方法在化学物质优先排序和筛选中的应用。与系统毒性的TTC不同, 环境TTC是根据化学物的结构属性(类别)、作用方式 (MOA) 或功能用途分组的预测无观察效应浓度 (PNECs) 的统计 (概率) 分布的一个百分位 (例如5%) 计算出来的, 用于生态的风险评估。由于环境TTC的计算是基于结构类别和作用方式等数据筛选和分组方法, 没有类似于健康TTC (Cramer I-III类) 的固定的安全阈值。目

前的研究和开发领域包括化学物质分组、分类（如藻类、无脊椎动物和鱼类）组成对PNEC值分布的影响（Barron et al., 2021）。

五、征求意见情况

本标准在起草过程中征求了三轮专家的意见，包括第一、二轮（15家单位共计18位专家）和第三轮（6家单位7位专家）。所有专家的意见都经过认真讨论并对标准做了相应的改动和调整，下面是咨询专家的名单和单位：

标准咨询专家名单

姓 名	单 位	职称/职务
第三轮（6家单位7位专家）		
胡向军	军事医学研究院	研究员
李 桦	军事医学研究院	研究员
阚海东	复旦大学	教授
李建祥	苏州大学	教授
肖 萍	上海疾病预防控制中心	主任医师
高仁君	雅诗兰黛	毒理学家
邱 璐	上海海关技术中心	研究员
第一、二轮（15家单位共计18位专家）		
胡向军	军事医学研究院	研究员
王永安	军事医学研究院	研究员
邱 璐	上海海关技术中心	研究员
李国君	北京市疾病预防控制中心	研究员
罗飞亚	中国食品药品检定研究院	副研究员
贺争鸣	中国食品药品检定研究院	研究员
卞 倩	江苏省疾病预防控制中心	主任医师
邱 璐	上海海关技术中心	研究员

贾旭东	国家食品安全风险评估中心	研究员
隋海霞	国家食品安全风险评估中心	研究员
皮静波	中国医科大学	教授
郝卫东	北京大学医学部	教授
刘 超	解放军疾病预防控制中心	研究员
李海山	中国检验检疫科学研究院	研究员
袁 涛	江西师范大学	教授
陈 雯	中山大学	教授
崔莲花	青岛大学	教授
靳洪涛	北京协和医学院	研究员

意见及修改情况见“标准全文和结构化《意见反馈表》”

六、重大意见分歧的处理

无重大意见分歧。

七、实施本标准的建议

无。

八、其他应予说明的事项

无。

参考文献：

1. SCHER, SCCS, SCENIHR, Opinion on the Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures, 2012.
2. EFSA Scientific Committee; Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). EFSA Journal 2012;10(7):2750 [103 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2750. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal
3. EFSA (European Food Safety Authority) and WHO (World Health Organization), 2016. Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. EFSA supporting publication 2016: EN-1006. 50 pp.

4. EFSA Scientific Committee, More SJ, Bampidis V, Benford D, Bragard C, Halldorsson TI, Hernandez-Jerez AF, Hougaard BS, Koutsoumanis KP, Machera K, Naegeli H, Nielsen SS, Schlatter JR, Schrenk D, Silano V, Turck D, Younes M, Gundert-Remy U, Kass GEN, Kleiner J, Rossi AM, Serafimova R, Reilly L and Wallace HM, 2019. Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. EFSA Journal 2019;17(6):5708, 17 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5708>
5. Kawamoto T, Fuchs A, Fautz R, Morita O. Threshold of Toxicological Concern (TTC) for Botanical Extracts (Botanical-TTC) derived from a meta-analysis of repeated-dose toxicity studies. Toxicol Lett. 2019 Nov;316:1-9. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.08.006. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31415786.
6. Mahony C, Bowtell P, Huber M, Kosemund K, Pfuhler S, Zhu T, Barlow S, McMillan DA. Threshold of toxicological concern (TTC) for botanicals - Concentration data analysis of potentially genotoxic constituents to substantiate and extend the TTC approach to botanicals. Food Chem Toxicol. 2020 Apr;138:111182. doi: 10.1016/j.fct.2020.111182. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32058013.
7. T.A. Re, D. Mooney, E. Antignac, E. Dufour, I. Bark, V. Srinivasan, G. Nohynek, Application of the threshold of toxicological concern approach for the safety evaluation of calendula flower (*Calendula officinalis*) petals and extracts used in cosmetic and personal care products, Food and Chemical Toxicology, Volume 47, Issue 6, 2009, Pages 1246-1254, ISSN 0278-6915, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.02.016>.
8. Pieters, Könemann, 1997. Toxicology of mixtures: a review of the safety factor of 100 applied in the safety evaluation of chemical mixtures. Dutch National Institute for Public Health and Environment (RIVM), Report number 620110004, Bilthoven, The Netherlands.
9. Boobis, A., 2009. Critical analysis of literature on low dose synergy for use of TTC in screening chemical mixtures for risk assessment. Toxicol. Lett. 189–1, S51.
10. Meek ME, Boobis AR, Crofton KM, Heinemeyer G, Van Raaij M and Vickers C, 2011. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. Regul Toxicol Pharmacol, 60(2 suppl 1), S1-S14.
11. WHO, 2007. Evaluation of certain food additives and contaminants (Sixty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 947.
12. 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.
13. 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. doi: 10.14573/altex.2210111 (accepted manuscript).
14. 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.
 15. Boobis A., Brown P., Cronin M.T.D., Edwards J., Galli C.L., Goodman J., Jacobs A., Kirkland D., Luijten M., Marsaux C., Martin M., Yang C., Hollnagel H.M., 2017. Origin of the TTC values for compounds that are genotoxic and/or carcinogenic and an approach for their re-evaluation. *Critical Reviews in Toxicology* 47: 705-27.

吸入毒性 TTC 文献

16. 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: 10.1016/j.fct.2009.02.024
17. 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
18. Nelms MD and Patlewicz G (2020) Derivation of New Threshold of Toxicological Concern Values for Exposure via Inhalation for Environmentally-Relevant Chemicals. *Front. Toxicol.* 2:580347. doi:10.3389/ftox.2020.580347
19. Munro, I. C., Ford, R. A., Kennepohl, E., and Sprenger, J. G. (1996). Correlation of a structural class with no observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food Chem Toxicol.* 34, 829–867. doi: 10.1016/S0278-6915(96)00049-X
20. Drew, R., 2010. Development and Application of the Threshold of Toxicological Concern to Screening Evaluations of Air Toxics. Government of Western Australia, Department of Health.
21. 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.

农药

22. European Commission (EC). Guidance document on the assessment of the equivalence of technical materials of substances regulated under Regulation (EC) No 1107/2009. SANCO/10597/2003-rev. 10.1, 13 July 2012. 2012.

23. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). Scientific opinion on evaluation of the toxicological relevance of pesticide metabolites for dietary risk assessment. EFSA journal, 2012, 10(7): 2799.
24. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). Guidance on the establishment of the residue definition for dietary risk assessment. EFSA Journal, 2016, 14(12): e04549.
25. Health and Safety Executive (HSE). Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Cramer Class III (CCIII) value at step 5 of the groundwater (gw) metabolite relevance assessment of PPPs. 2022.

药品

26. ASTM E3219-20. Standard Guide for Derivation of Health-Based Exposure Limits (HBELs). 2020.
27. JRC, Analysis of the Cramer classification scheme for oral systemic toxicity - implications for its implementation in Toxtree.
28. SCHER, SCCS, SCENIHR, Opinion on the Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures, 2012.
29. EFSA Scientific Committee; Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of
30. Safford, R. J. (2008). The dermal sensitization threshold- a TTC approach for allergic contact dermatitis. *Regulatory Toxicology & Pharmacology*, 51(2), 195-200.
31. Safford, R. J., Aptula, A. O., & Gilmour, N. (2011). Refinement of the dermal sensitization threshold (dst) approach using a larger dataset and incorporating mechanistic chemistry domains. *Regulatory Toxicology & Pharmacology*, 60(2), 218–224.
32. Safford, R. J., Api, A. M., Roberts, D. W., & Lalko, J. F. (2015). Extension of the dermal sensitization threshold (DST) approach to incorporate chemicals classified as reactive. *Regulatory Toxicology & Pharmacology*, 72(3):694-701.
33. Aptula, A.O., Roberts, D.W., (2006). Mechanistic applicability domains for nonanimal based prediction of toxicological end points: general principles and application to reactive toxicity. *Chemical Research in Toxicology*, 19 (8), 1097–1105.
34. Roberts, D.W., Patlewicz, G., Kern, P., Gerberick, F., Kimber, I., Dearman, R., Ryan, C., Basketter, D., Aptula, A.O., (2007). Mechanistic applicability domain classification of a local lymph node assay dataset for skin sensitization. *Chemical Research in Toxicology*, 20(7):1019–1030.
35. Roberts, D. W., Api, A. M., Safford, R. J., & Lalko, J. F. (2015). Principles for identification of high potency category chemicals for which the dermal sensitization threshold (DST) approach should not be applied. *Regulatory Toxicology & Pharmacology*, 72(3), 683-693.

36. Keller, D., Krauledat, M., & Scheel, J. (2009). Feasibility study to support a threshold of sensitization concern concept in risk assessment based on human data. *Archives of Toxicology*, 83(12), 1049-1060.

体内和环境 TTC

37. Ellison CA, Blackburn KL, Carmichael PL, Clewell HJ 3rd, Cronin MTD, Desprez B, Escher SE, Ferguson SS, Grégoire S, Hewitt NJ, Hollnagel HM, Klaric M, Patel A, Salhi S, Schepky A, Schmitt BG, Wambaugh JF, Worth A. Challenges in working towards an internal threshold of toxicological concern (iTTC) for use in the safety assessment of cosmetics: Discussions from the Cosmetics Europe iTTC Working Group workshop. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019 Apr;103:63-72. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.01.016. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30653989; PMCID: PMC6644721.
38. Ellison CA, Api AM, Becker RA, Efremenko AY, Gadhia S, Hack CE, Hewitt NJ, Varcin M, Schepky A. Internal Threshold of Toxicological Concern (iTTC): Where We Are Today and What Is Possible in the Near Future. *Frontiers in Toxicology*. 2021 Jan; 2. doi:10.3389/ftox.2020.621541
39. Barron MG, Otter RR, Connors KA, Klenzier A, Embry MR. Ecological Thresholds of Toxicological Concern: A Review. *Frontiers in Toxicology*. 2021 published: 05 March 2021. doi: 10.3389/ftox.2021.640183.