国际人用药品注册技术协调会

ICH 协调指导原则

杂质：残留溶剂的指导原则

Q3C（R8）

现行第四阶段版本

2021 年 4 月 22 日

本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并根据 ICH 进程已提交给管理当局征询意见。在 ICH 进程的第四阶段，最后的草案被推荐给 ICH 监管成员采纳。

Q3C（R8）

文件历史

编码	历史	日期
母指导原则：杂质：残留溶剂的指导原则		
Q3C	指导委员会经第二阶段后批准，并发布以便向公众征求意见。	1996 年 11 月 6 日
Q3C	指导委员会经第四阶段后批准，并建议 ICH 的 3 个监管机构采纳。	1997 年 7 月 17 日
对母指导原则所含 THF 的 PDE 信息的修订		
Q3C（R1） 注：2005 年 11 月修订前本版本命名为 Q3C（M）：THF	四氢呋喃（THF）的每日允许暴露量（ PDE ）：根据新的毒理学数据修订 PDE。 指导委员会经第二阶段后批准 THF 的新 PDE，并发布以便向公众征求意见。	2000 年 7 月 20 日
Q3C（R1） 注：2005 年 11 月修订前本版本命名为 Q3C（M）：THF	指导委员会经第四阶段后批准，并建议 ICH 的 3 个监管机构采纳。	2002 年 9 月 12 日
对母指导原则所含 NMP 的 PDE 信息的修订		
Q3C（R2） 注：2005 年 11 月修订前本版本命名为 Q3C（M）：NMP	N-甲基吡咯烷酮（NMP）的每日允许暴露量（PDE）：根据新的毒理学数据修订 PDE。 指导委员会经第二阶段后批准修订版，并发布以便向公众征求意见。	2000 年 7 月 20 日
Q3C（R2） 注：2005 年 11 月修订前本版本命名为 Q3C（M）：NMP	指导委员会经第四阶段后批准，并建议 ICH 的 3 个监管机构采纳。	2002 年 9 月 12 日
Q3C（R3） 注：2005 年 11 月修订前本版本命名为 Q3C（M）：NMP	指导委员会批准勘误计算公式。	2002 年 10 月 28 日
Q3C（R3）	由于 2 个更新（N-甲基吡咯烷酮的 PDE 和四氢呋喃的 PDE），母指导原则现已更名为 Q3C（R3），并已将 NMP 更新的勘误添加到母指导原则中。	2005 年 11 月

编码	历史	日期

母指导原则：杂质：残留溶剂的指导原则

Q3C（R4）	更新表 2、表 3 和附录 1，以反映对 N-甲基吡咯烷酮和四氢呋喃的 PDE 进行的修订。	2009 年 2 月

对母指导原则所含异丙基苯的 PDE 信息的修订

Q3C（R5）	异丙基苯的每日允许暴露量（PDE）：根据新的毒理学数据修订 PDE。 指导委员会经第二阶段后批准，并发布以便向公众征求意见。	2010 年 3 月 26 日
Q3C（R5）	指导委员会经第四阶段后批准异丙基苯的 PDE，并建议 ICH 的 3 个监管机构采纳。 异丙基苯文档的 PDE 已经作为第 IV 部分整合在核心 Q3C（R4）指导原则中，指导原则更名为 Q3C（R5）。 已对表 2、表 3 和附录 1 进行更新，以反映对异丙基苯的 PDE 进行的修订。	2011 年 2 月 4 日

修订母指导原则所含甲基异丁基酮的 PDE 信息，并纳入三乙胺的 PDE

Q3C（R6）	三乙胺和甲基异丁基酮的每日允许暴露量（PDE）：根据新的毒理学数据修订 PDE。 大会在第二阶段批准，并发布以便向公众征求意见。	2015 年 6 月 11 日
Q3C（R6）	大会在第四阶段批准三乙胺和甲基异丁基酮的 PDE，并建议 ICH 的 3 个监管机构采纳。 三乙胺和甲基异丁基酮文档的 PDE 已经作为第 V 部分整合在核心 Q3C（R5）指导原则中，指导原则更名为 Q3C（R6）。 已对表 2、表 3 和附录 1 进行更新，以反映对三乙胺和甲基异丁基酮的 PDE 进行的修订。	2016 年 11 月 9 日

更正了乙二醇的 PDE 信息

Q3C（R7）	第 6 页表 2 中修订乙二醇的 PDE 和浓度限度。修订依据为 1997 年 4 月欧洲药典 Vol.9，No.1 S36 增补本。	2018 年 10 月 15 日
Q3C（R6）	经进一步检索乙二醇 PDE 的相关历史档案，将 Q3C（R7）指南退回 Q3C（R6）。更多信息可参考 2019 年 7 月 22 日的声明文件。	2019 年 10 月 15 日

纳入 2-甲基四氢呋喃（2-MTHF）、环戊基甲基醚（CPME）和叔丁醇（TBA）的 PDE

Q3C（R8）	Q3C（R8）第六部分 2-MTHF、CPME 和 TBA 的 PDE 由 ICH 大会成员经第二阶段签署，并公开征求意见。	2020 年 3 月 25 日
Q3C（R8）	在第四阶段，Q3C（R8）第六部分 2-MTHF、CPME 和 TBA 的 PDE 被 ICH 大会监管成员采纳。	2021 年 4 月 22 日

法律声明：*除 ICH 标志外，本文受版权保护，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他文件中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文件进行改编、修改或翻译，必须采取合理措施来清晰地注明、界定或以其他方式标记对原始文件做了何种变更。应避免产生任何误导使人认为上述对原始文件的改编、修改或翻译是被 ICH 认可或由 ICH 发起的。*

本文件根据现有内容提供，不作任何保证。ICH 或原始文件的起草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。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权属于第三方的文件，复制必须获得版权所有人的许可。

杂质：残留溶剂的指导原则

ICH 协调指导原则

目录

第一部分：

1. 引言 1

2. 指导原则的适用范围 1

3. 通则 2

3.1 基于风险评估的残留溶剂的分类 2

3.2 建立暴露限度的方法 2

3.3 2 类溶剂限度的表示方法 2

3.4 分析方法 4

3.5 残留溶剂的报告水平 4

4. 残留溶剂的限度 4

4.1 应避免的溶剂 4

4.2 应限制的溶剂 5

4.3 低潜在毒性的溶剂 6

4.4 没有足够毒理学数据的溶剂 7

术语 8

附录 1：指导原则中包括的溶剂列表 9

附录 2：其他背景 14

A2.1 环境领域对有机挥发性溶剂的监管 14

A2.2 药物中的残留溶剂 14

附录 3：建立暴露限度的方法 15

第二部分：

四氢呋喃的 PDE 18

第三部分：

N-甲基吡咯烷酮（NMP）的 PDE 20

第四部分：

异丙基苯的 PDE 22

第五部分：

三乙胺和甲基异丁基酮的 PDE 25

第六部分：

2-甲基四氢呋喃（2-MTHF）、环戊基甲基醚（CPME）和叔丁醇（TBA）的 PDE . 33

第一部分：
杂质：残留溶剂的指导原则

在 1997 年 7 月 17 日的 ICH 指导委员会会议上进入 ICH 进程第四阶段，并建议 ICH 的三方监管机构采纳该指导原则

1. 引言

本指导原则旨在建议为保证患者安全而应规定的药物中残留溶剂的可接受量。本指导原则建议使用低毒的溶剂，并阐述了一些残留溶剂在毒理学上的可接受水平。

药物中的残留溶剂在此定义为在原料药或辅料的生产中以及制剂制备过程中使用或产生的有机挥发性化合物。这些溶剂在现有生产技术条件下不能完全除去。选择适当的溶剂来合成原料药可提高收率或决定药物的性质，如晶型、纯度和溶解度。因此，溶剂有时可能是合成工艺的关键要素。本指导原则并不适用于特意用作辅料的溶剂，也不适用于溶剂化物。然而对这类产品中的溶剂也应进行评价，并论证其合理性。

由于残留溶剂并不能助益治疗，故应尽可能除去所有残留溶剂，以符合制剂质量标准、生产质量管理规范（GMP）或其他质量要求。制剂的残留溶剂量不应高于安全性数据可支持的水平。除非在风险-收益评估中强有力地论证了使用这些溶剂的合理性，否则在生产原料药、辅料或制剂时，应规避一些已知会引起不可接受的毒性的溶剂（1 类，表 1）。对于一些毒性不那么严重的溶剂（2 类，表 2），应进行限制，以防止患者出现潜在的不良反应。如切合实际，应尽可能使用低毒溶剂（3 类，表 3）。附录 1 中列出了本指导原则涵盖的全部溶剂。

表中所列溶剂并非详尽无遗，其他溶剂也可以使用，并会在日后补充到该列表中。第 1、2 类溶剂的建议限度或溶剂分类可能会在得到新的安全性数据时变更。对含有新溶剂的新制剂，其上市申请的支持性安全性数据应符合本指导原则或原料药指导原则（Q3A，新原料药中的杂质）或制剂指导原则（Q3B，新药制剂中的杂质）中所述的杂质控制原则，或者同时符合上述三者。

2. 指导原则的适用范围

本指导原则的适用范围包括原料药、辅料和制剂中所含的残留溶剂。因此，当已知生产或纯化工艺中会出现这些溶剂时，应进行残留溶剂检查，且仅有必要对原料药、辅料或制剂的生产或纯化中使用或产生的溶剂进行检查。生产商可选择检验制剂，也可根据制剂生产所用的各成分的残留溶剂水平，累积计算出制剂中残留溶剂整体水平。如果算出的结果等于或低于本指导原则建议的水平，则不需考虑对制剂进行该残留溶剂检查。但如果计算结果高于建议水平，则应对制剂进行检验，以确定制剂工艺是否将有关溶剂的量降至可接受水平。如果制剂生产中用到某种溶剂，也应对制剂进行检验。

本指导原则不适用于临床研究开发阶段所使用新原料药、辅料和制剂，也不适用于已上市的制剂。

本指导原则适用于所有剂型和给药途径。在特定情况下，如短期（如 30 天或更短）使用或局部使用时，可以接受更高的残留溶剂水平，但应根据不同情况论证该溶剂水平的合理性。

有关残留溶剂的其他背景资料，请参见附录 2。

3. 通则

3.1 基于风险评估的残留溶剂的分类

“可耐受的日摄入量”（TDI）是国际化学品安全方案（IPCS）用于阐述毒性化合物暴露限度的术语，“可接受的日摄入量”（ADI）是世界卫生组织（WHO）及一些国家和国际卫生组织所用的术语。在本指导原则中，将新术语“每日允许暴露量”（PDE）定义为药学上可接受的残留溶剂摄入量，以避免与同一物质的 ADI 混淆。

将本指导原则中评价的残留溶剂按通用名和结构列于附录 1。评价了其对人体健康的潜在危害，并将其分为以下三类：

1 类溶剂：应避免的溶剂

已知的人体致癌物，强疑似人体致癌物，以及环境危害物。

2 类溶剂：应限制的溶剂

非遗传毒性动物致癌物，或可能导致其他不可逆毒性如神经毒性或致畸性的溶剂。

可能有其他严重但可逆的毒性的溶剂。

3 类溶剂：低潜在毒性的溶剂

对人体低潜在毒性的溶剂，无须制定基于健康的暴露限度。3 类溶剂的 PDE 为每天 50 mg 或 50 mg 以上。

3.2 建立暴露限度的方法

用于建立残留溶剂的“每日允许暴露量”（PDE）的方法见附录 3。用于建立限度的毒理学数据总结参见 Pharmeuropa 第 9 卷第 1 增补版，1997 年 4 月。

3.3 2 类溶剂限度的表示方法

制定 2 类溶剂的限度时有两种选择。

方法 1：可以使用表 2 中列出的浓度限度（ppm）。假定某制剂的日给药量为 10 g，用以下公式（1）计算。

$$\text{浓度（ppm）} = \frac{1000 \times \text{PDE}}{\text{剂量}} \quad (1)$$

其中，PDE 的单位为 mg/天，剂量的单位为 g/天。

认为这些限度适用于所有原料药、辅料和制剂。因此，若日摄入总量未知或未定，可采用这种方法。若处方中的所有辅料及原料药都符合方法 1 的限度，则这些组分可按任意比例使用。只要日摄入总量不超过 10 g，就无须进一步计算。若制剂的给药剂量超过 10 g/天，则应按方法 2 考虑。

方法 2：认为制剂的各种成分不必都符合方法 1 的限度。可用表 2 中注明的 PDE（mg/天）、已知最大日摄入总量和公式（1）来确定制剂中允许的残留溶剂的浓度。在证明已尽力降低该残留溶剂至实际可达到的最低水平的前提下，可接受这些计算所得限度。这些限度在分析精密度、生产能力和生产工艺的合理变异方面应现实可行，并应反映当前的生产技术水平。

应用方法 2 时可将制剂各成分所含的残留溶剂累加。每天的溶剂总量应低于 PDE 给定的值。

下面举例说明如何将方法 l 和 2 应用于制剂中的乙腈。乙腈的每日允许暴露量是 4.1 mg/天，因此方法 1 限度是 410 ppm。制剂的日最大给药量是 5.0 g，含两种辅料。制剂中的成分和算出的最大乙腈残留量见下表。

组分	在处方中的量	乙腈的含量	日暴露量
原料药	0.3 g	800 ppm	0.24 mg
辅料 1	0.9 g	400 ppm	0.36 mg
辅料 2	3.8 g	800 ppm	3.04 mg
制剂	5.0 g	728 ppm	3.64 mg

辅料 1 符合方法 1 限度，但原料药、辅料 2 和制剂不符合方法 1 限度。而制剂符合方法 2 限度，即 4.1 mg/天，故符合本指导原则的建议。

再考虑以乙腈作为残留溶剂的另一示例。制剂的日最大给药量是 5.0 g，含两种辅料。制剂中的成分和算出的最大乙腈残留量见下表。

组分	在处方中的量	乙腈的含量	日暴露量
原料药	0.3 g	800 ppm	0.24 mg
辅料 1	0.9 g	2000 ppm	1.80 mg
辅料 2	3.8 g	800 ppm	3.04 mg
制剂	5.0 g	1016 ppm	5.08 mg

在该示例中，根据累加结果，该制剂既不符合方法 1 也不符合方法 2 限度。生产商可对制剂进行检测，确定处方工艺能否降低乙腈的水平。如果在制剂过程中不能将乙腈水平降至允许限度，制剂生产商应采取其他措施来降低制剂的乙腈含量。若所有

措施均不能降低残留溶剂的水平，在特殊情况下，生产商可提供工作总结报告，说明为将残留溶剂降低到符合指导原则值所作的努力，提供风险-收益分析，为允许使用残留溶剂量较高的制剂提供支持。

3.4 分析方法

残留溶剂通常用色谱技术（如气相色谱法）测定。如可行，应采用药典规定的统一残留溶剂测定方法。生产商也可针对特定申请自行选择经验证的适宜分析方法。若仅存在 3 类溶剂，可用非专属性的方法如干燥失重来检查。

残留溶剂的方法学验证应遵循 ICH 指导原则：《分析方法验证》正文及增补部分。

3.5 残留溶剂的报告水平

制剂生产商需要了解原料药和辅料残留溶剂的某些信息，以符合本指导原则的标准。这些信息应由原料药或辅料供应商提供给制剂生产商，以下叙述作为可接受的示例，供应商可酌情选择其中一项：

- 仅可能存在 3 类溶剂。干燥失重小于 0.5 %。
- 仅可能存在 2 类溶剂，X、Y……。全部低于方法 1 的限度。（这里 X、Y……指代供应商应说明的 2 类溶剂种类）。
- 仅可能存在 2 类溶剂 X、Y……和 3 类溶剂。残留的 2 类溶剂低于方法 1 的限度，残留的 3 类溶剂低于 0.5 %。

如果可能存在 1 类溶剂，应进行鉴定并定量。

“可能存在”系指用于工艺最后一步，以及用于较前几步生产工艺、用经验证的工艺不能稳健地除尽的溶剂。

如果 2 类溶剂高于方法 1 的限度或 3 类溶剂高于 0.5 %，应对其进行鉴定和定量。

4. 残留溶剂的限度

4.1 应避免的溶剂

由于 1 类溶剂具有不可接受的毒性或会对环境造成危害，原料药、辅料及制剂生产中不应使用该类溶剂。但是，为了生产一种有显著治疗优势的制剂而不得不使用时，除非经过论证，否则应按表 1 进行控制。1,1,1-三氯乙烷因危害环境而列入表 1，其限度 1500ppm 是基于安全性数据而定的。

表 1：制剂中的 1 类溶剂（应避免的溶剂）。

溶剂	浓度限度（ppm）	关注点
苯	2	致癌物
四氯化碳	4	有毒和危害环境

1,2-二氯乙烷	5	有毒
1,1-二氯乙烯	8	有毒
1,1,1-三氯乙烷	1500	危害环境

4.2 应限制的溶剂

由于表 2 所列溶剂的固有毒性，应限制其在制剂中的使用。规定 PDE 约为 0.1 mg/天，浓度约 10 ppm。所列值并不反映测定方法所必需的分析精密度。精密度的测定应作为方法学验证的一部分。

表 2：制剂中的 2 类溶剂。

溶剂	PDE（mg/天）	浓度限度（ppm）
乙腈	4.1	410
氯苯	3.6	360
氯仿	0.6	60
异丙基苯 [1]	0.7	70
环己烷	38.8	3880
环戊基甲基醚 [2]	15.0	1500
1,2-二氯乙烯	18.7	1870
二氯甲烷	6.0	600
1,2-二甲氧基乙烷	1.0	100
N,N-二甲基乙酰胺	10.9	1090
N,N-二甲基甲酰胺	8.8	880
1,4-二噁烷	3.8	380
2-乙氧基乙醇	1.6	160
乙二醇	6.2	620
甲酰胺	2.2	220
己烷	2.9	290
甲醇	30.0	3000
2-甲氧基乙醇	0.5	50
甲基丁基酮	0.5	50
甲基环己烷	11.8	1180
甲基异丁基酮 [3]	45	4500
N-甲基吡咯烷酮 [4]	5.3	530

[1] 包含了在 2011 年 2 月进入第四阶段的“异丙基苯每日允许暴露量的修订”中的异丙基苯的信息，并随后整合至核心指导原则中。见第四部分（第 21 页~23 页）。

[2] 包含了在 2021 年 4 月进入第四阶段的“2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚和叔丁醇的每日允许暴露量”中的环戊基甲基醚的信息，并随后整合至核心指导原则中。见第六部分（第 32 页~44 页）。

[3] 包含了在 2016 年 11 月进入第四阶段的“甲基异丁基酮每日允许暴露量的修订”中的甲基异丁基酮的信息，并随后整合至核心指导原则中。见第五部分（第 24 页~31 页）。

硝基甲烷	0.5	50
吡啶	2.0	200
环丁砜	1.6	160
叔丁醇 [5]	35	3500
四氢呋喃 [6]	7.2	720
四氢萘	1.0	100
甲苯	8.9	890
1,1,2-三氯乙烯	0.8	80
二甲苯*	21.7	2170

* 通常为 60 %间二甲苯，14 %对二甲苯，9 %邻二甲苯和 17 %乙基苯。

4.3 低潜在毒性的溶剂

3 类溶剂（见表 3）可视为低毒、对人类健康危害风险较低的溶剂。3 类溶剂不包括药学常见水平对人类健康有危害的溶剂。然而，许多 3 类溶剂没有长期毒性或致癌性研究。现有数据表明，其在急性或短期研究中毒性较小，遗传毒性研究结果呈阴性。因此认为每日 50 mg 或更少量（用方法 1 计算时，对应于 5000 ppm 或 0.5 %）时无须论证即可接受。如符合生产能力和 GMP 的实际情况，也可接受更大的残留量。

表 3：应受 GMP 或其他质量要求限制的 3 类溶剂。

乙酸	庚烷
丙酮	乙酸异丁酯
苯甲醚	乙酸异丙酯
1-丁醇	乙酸甲酯
2-丁醇	3-甲基-1-丁醇
乙酸丁酯	甲基乙基酮
叔丁基甲基醚	2-甲基-1-丙醇
二甲基亚砜	2-甲基四氢呋喃 [7]
乙醇	戊烷
乙酸乙酯	1-戊醇
乙醚	1-丙醇
甲酸甲酯	2-丙醇
甲酸	乙酸丙酯
	三乙胺 [8]

[4] 包含了在 2002 年 9 月进入第四阶段的“N-甲基吡咯烷酮每日允许暴露量的修订”中的 N-甲基吡咯烷酮的信息（两处文字错误于 2002 年 10 月修订），并随后于 2005 年 11 月整合至核心指导原则中。见第三部分（第 19 页~20 页）。

[5] 包含了在 2021 年 4 月进入第四阶段的“2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚和叔丁醇的每日允许暴露量”中的叔丁醇的信息，并随后整合至核心指导原则中。见第六部分（第 32 页~44 页）

[6] 包含了在 2002 年 9 月进入第四阶段的“四氢呋喃每日允许暴露量的修订”中的四氢呋喃的信息，并随后于 2005 年 11 月整合至核心指导原则中。见第二部分（第 17 页~18 页）。

4.4 没有足够毒理学数据的溶剂

生产商在辅料、原料药和制剂生产中还可能会采用以下溶剂（表 4）。但尚无足够的毒理学数据，故无 PDE 值。生产商应论证这些溶剂在制剂中残留量的合理性。

表 4：无足够毒理学数据的溶剂。

1.1-二乙氧基丙烷	甲基异丙基酮
1.1-二甲氧基甲烷	甲基四氢呋喃
2.2-二甲氧基丙烷	石油醚
异辛烷	三氯乙酸
异丙醚	三氟乙酸

[7] 包含了在 2021 年 4 月进入第四阶段的“2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚和叔丁醇的每日允许暴露量”中的 2-甲基四氢呋喃的信息，并随后整合至核心指导原则中。见第六部分（第 32 页~44 页）

[8] 包含了在 2006 年 11 月进入第四阶段的“三乙胺每日允许暴露量的修订”中的三乙胺的信息，并随后整合至核心指导原则中。见第五部分（第 24 页~31 页）。

术语

遗传毒性致癌物（Genotoxic Carcinogens）：指通过影响基因或染色体而致癌的物质。

LOEL：观察到作用的最低水平“lowest-observed effect level”的缩写。

观察到作用的最低水平（lowest-observed effect level）：在一项研究或一组研究中，在人或动物暴露于某物质后任何生物学效应发生频率或严重程度显著增加的最低暴露量。

校正因子（Modifying Factor）：毒理学家通过专业评判确定的一个独立因子，用于关联生物测定数据与人体安全性数据。

神经毒性（Neurotoxicity）：某种物质引起神经系统不良反应的能力。

NOEL：未观察到作用水平“no-observed-effect level”的缩写。

未观察到作用水平（No-Observed Effect Level）：暴露于某种物质的人体或动物其反应频率或严重性在生物学上无显著增加的最高物质剂量。

PDE：每日允许暴露量“permitted daily exposure”的缩写。

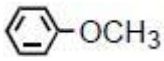
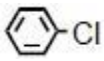
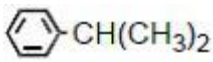
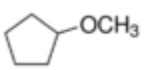
每日允许暴露量（Permitted Daily Exposure）：指药物中残留溶剂每日可接受的最大摄入量。

可逆毒性（Reversible Toxicity）：某种物质导致有害作用发生，停止暴露于该物质时反应消失。

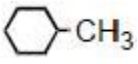
强疑似人体致癌物（Strongly Suspected Human Carcinogen）：一种没有明确致癌作用的流行病学证据的，但遗传毒性数据呈阳性，在啮齿动物中有明确致癌性证据的物质。

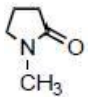
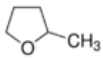
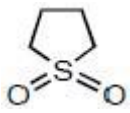
致畸性（Teratogenicity）：在怀孕期间使用某物质时造成胎儿发育产生结构性畸形的现象。

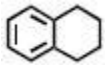
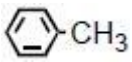
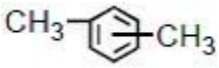
附录 1：指导原则中包括的溶剂列表

溶剂	英文名称	分子式/结构	类别
乙酸	Acetic acid Ethanoic acid	CH_3COOH	3 类
丙酮	Acetone 2-Propanone Propan-2-one	CH_3COCH_3	3 类
乙腈	Acetonitrile	CH_3CN	2 类
苯甲醚	Anisole Methoxybenzene		3 类
苯	Benzene Benzol		1 类
1-丁醇	1-Butanol n-Butyl alcohol Butan-1-ol	$CH_3(CH_2)_3OH$	3 类
2-丁醇	2-Butanol sec-Butyl alcohol Butan-2-ol	$CH_3CH_2CH(OH)CH_3$	3 类
乙酸丁酯	Butyl acetate Acetic acid butyl ester	$CH_3COO(CH_2)_3CH_3$	3 类
叔丁基甲基醚	tert-Butylmethyl ether 2-Methoxy-2-methylpropane	$(CH_3)_3COCH_3$	3 类
叔丁醇	Tertiary-butyl alcohol t-Butyl alcohol tert-Butanol	$(CH_3)_3COH$	2 类
四氯化碳	Carbon tetrachloride Tetrachloromethane	CCl_4	1 类
氯苯	Chlorobenzene		2 类
氯仿	Chloroform Trichloromethane	$CHCl_3$	2 类
异丙基苯	Cumene Isopropylbenzene (1-Methyl)ethylbenzene		2 类
环己烷	Cyclohexane Hexamethylene		2 类
环戊基甲基醚	Cyclopentyl methyl ether CPME		2 类

溶剂	英文名称	分子式/结构	类别
1,2-二氯乙烷	1,2-Dichloroethane sym-Dichloroethane Ethylene dichloride Ethylene chloride	CH_2ClCH_2Cl	1 类
1,1-二氯乙烯	1,1-Dichloroethene 1,1-Dichloroethylene Vinylidene chloride	$H_2C=CCl_2$	1 类
1,2-二氯乙烯	1,2-Dichloroethene 1,2-Dichloroethylene Acetylene dichloride	$ClHC=CHCl$	2 类
二氯甲烷	Dichloromethane Methylene chloride	CH_2Cl_2	2 类
1,2-二甲氧基乙烷	1,2-Dimethoxyethane Ethyleneglycol dimethyl ether Monoglyme Dimethyl cellosolve	$H_3COCH_2CH_2OCH_3$	2 类
N,N-二甲基乙酰胺	N,N-Dimethylacetamide DMA	$CH_3CON(CH_3)_2$	2 类
N,N-二甲基甲酰胺	N,N-Dimethylformamide DMF	$HCON(CH_3)_2$	2 类
二甲基亚砜	Dimethyl sulfoxide Methylsulfinylmethane Methyl sulfoxide DMSO	$(CH_3)_2SO$	3 类
1,4-二氧六环	1,4-Dioxane p-Dioxane [1,4]Dioxane		2 类
乙醇	Ethanol Ethyl alcohol	CH_3CH_2OH	3 类
2-乙氧基乙醇	2-Ethoxyethanol Cellosolve	$CH_3CH_2OCH_2CH_2OH$	2 类
乙酸乙酯	Ethyl acetate Acetic acid ethyl ester	$CH_3COOCH_2CH_3$	3 类
乙二醇	Ethyleneglycol 1,2-Dihydroxyethane 1,2-Ethanediol	$HOCH_2CH_2OH$	2 类

溶剂	英文名称	分子式/结构	类别
乙醚	Ethyl ether Diethyl ether Ethoxyethane 1,1'-Oxybisethane	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	3 类
甲酸乙酯	Ethyl formate Formic acid ethyl ester	$HCOOCH_2CH_3$	3 类
甲酰胺	Formamide Methanamide	$HCONH_2$	2 类
甲酸	Formic acid	HCOOH	3 类
庚烷	Heptane n-Heptane	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	3 类
己烷	Hexane n-Hexane	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	2 类
乙酸异丁酯	Isobutyl acetate Acetic acid isobutyl ester	$CH_3COOCH_2CH(CH_3)_2$	3 类
乙酸异丙酯	Isopropyl acetate Acetic acid isopropyl ester	$CH_3COOCH(CH_3)_2$	3 类
甲醇	Methanol Methyl alcohol	CH_3OH	2 类
2-甲氧基乙醇	2-Methoxyethanol Methyl cellosolve	$CH_3OCH_2CH_2OH$	2 类
乙酸甲酯	Methyl acetate Acetic acid methyl ester	CH_3COOCH_3	3 类
3-甲基-1-丁醇	3-Methyl-1-butanol Isoamyl alcohol Isopentyl alcohol 3-Methylbutan-1-ol	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH$	3 类
甲基丁基酮	Methylbutyl ketone 2-Hexanone Hexan-2-one	$CH_3(CH_2)_3COCH_3$	2 类
甲基环己烷	Methylcyclohexane Cyclohexylmethane		2 类
甲基乙基酮	Methylethyl ketone 2-Butanone MEK Butan-2-one	$CH_3CH_2COCH_3$	3 类

溶剂	英文名称	分子式/结构	类别
甲基异丁基酮	Methylisobutyl ketone 4-Methylpentan-2-one 4-Methyl-2-pentanone MIBK	$CH_3COCH_2CH(CH_3)_2$	2 类
2-甲基-1-丙醇	2-Methyl-1-propanol Isobutyl alcohol 2-Methylpropan-1-ol	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	3 类
N-甲基吡咯烷酮	N-Methylpyrrolidone 1-Methylpyrrolidin-2-one 1-Methyl-2-pyrrolidinone		2 类
2-甲基四氢呋喃	2-Methyltetrahydrofuran 2-Methyloxolane Tetrahydrosylvan		3 类
硝基甲烷	Nitromethane	CH_3NO_2	2 类
戊烷	Pentane n-Pentane	$CH_3(CH_2)_3CH_3$	3 类
1-戊醇	1-Pentanol Amyl alcohol Pentan-1-ol Pentyl alcohol	$CH_3(CH_2)_3CH_2OH$	3 类
1-丙醇	1-Propanol Propan-1-ol Propyl alcohol	$CH_3CH_2CH_2OH$	3 类
2-丙醇	2-Propanol Propan-2-ol Isopropyl alcohol	$(CH_3)_2CHOH$	3 类
乙酸丙酯	Propyl acetate Acetic acid propyl ester	$CH_3COOCH_2CH_2CH_3$	3 类
吡啶	Pyridine		2 类
环丁砜	Sulfolane Tetrahydrothiophene 1,1-dioxide		2 类
四氢呋喃	Tetrahydrofuran Tetramethylene oxide Oxacyclopentane		2 类

溶剂	英文名称	分子式/结构	类别
四氢化萘	Tetralin 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene		2 类
甲苯	Toluene Methylbenzene		2 类
1,1,1-三氯乙烷	1,1,1-Trichloroethane Methylchloroform	CH_3CCl_3	1 类
1,1,2-三氯乙烯	1,1,2-Trichloroethene Trichloroethene	$HClC=CCl_2$	2 类
三乙胺	Triethylamine N,N-Diethylethanamine	$N(CH_2CH_3)_3$	3 类
二甲苯*	Xylene Dimethybenzene Xylol		2 类

*通常为 60%间二甲苯、14%对二甲苯、9%邻二甲苯和 17%乙基苯。

附录 2：其他背景

A2.1 环境领域对有机挥发性溶剂的监管

在环境健康标准（EHC）各论和综合风险识别系统（IRIS）中，将几种经常用于药物生产的残留溶剂列为有毒化学物质。国际化学品安全方案（IPCS）、美国环境保护署（USEPA）和美国食品药品监督管理局（USFDA）等组织的目标包括确定可接受的暴露水平。目的是防止长期暴露于化学品后可能对人体健康和对整个环境造成危害。估计最大安全暴露限度的方法通常基于长期研究。当没有长期研究数据时，可使用较短期的研究数据，此时需调整计算方法（例如使用较大的安全因子）。其中所述方法主要涉及一般人群在周围环境（即环境空气、食物、饮用水和其他介质）中的长期或终身暴露。

A2.2 药物中的残留溶剂

本指导原则中的暴露限度是参考 EHC 和 IRIS 专论中的毒性数据和方法学而建立的。但在建立暴露限度时，应考虑药物的合成和制剂处方中所用溶剂残留的一些特定假设。即：

1） 患者（不是一般人群）使用药物是为了治疗疾病或预防疾病，以免受感染或患病。

2） 对大多数药物来说不必假设患者终身暴露，但可能适合作为一种假设情形来降低对人体健康产生危害的风险。

3） 残留溶剂是药物中不可避免的成分，常常是制剂的一部分。

4） 除特殊情况外，残留溶剂不得超过推荐水平。

5） 用于确定残留溶剂可接受水平的毒理学研究数据应采用合适的方案得到，如 OECD、EPA 和 FDA 红皮书的示例所述的方案。

附录 3：建立暴露限度的方法

Gaylor-Kodell 风险评估方法（Gaylor, D, W. And Kodell, R. L.: Linear Interpolation algoeithm for low dose assessment of toxic substance. J Environ. Pathology, 4, 305, 1980）适合 1 类致癌溶剂。只有掌握了可信赖的致癌数据，才可以用数学模型外推来建立暴露限度。1 类溶剂的暴露限度应基于未观察到作用水平（NOEL）并使用较大的安全因子（如 10000 到 100000）来确定。这些溶剂的检测和定量应采用先进的分析技术。

根据设定药物中溶剂暴露限度的方法（药典论坛，1989 年 11 月～12 月）和 IPCS 用于评估化学品对人体危害的方法（环境卫生标准 170，WHO，1994）计算 PDE 值，建立了本指导原则中 2 类溶剂的可接受暴露限度。这些方法与 USEPA（IRIS）和 USFDA （红皮书）采用的方法及其他一些方法相似。在此概述这种方法有助于更好地理解 PDE 值的由来。在使用本文件第 4 节表中的 PDE 值时不必再进行这些计算。

PDE 是由大多数相关动物研究中的未观察到作用水平（NOEL）或观察到作用的最低水平（LOEL）得出的，如下：

$$PDE = \frac{NOEL \times 体重调节}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5} \qquad （1）$$

PDE 首选用 NOEL 得出计算。如果没有 NOEL 值，可用 LOEL。此处用于将数据与人体关联起来的校正因子与环境卫生标准（环境卫生标准 170，世界卫生组织，日内瓦，1994 年）中的“不确定系数”及药典论坛中的“校正因子”及“安全因子”属于同一类。无论何种给药途径，在所有计算中均假定全身暴露量为 100 %。

校正因子如下：

F1 = 考虑物种间差异的因子

F1 = 5，适用于从大鼠外推到人

F1 = 12，适用于从小鼠外推到人

F1 = 2，适用于从犬外推到人

F1 = 2.5，适用于从家兔外推到人

F1 = 3，适用于从猴外推到人

F1 = 10，适用于从其他动物外推到人

F1 考虑了相关物种及人的表面积与体重的比值。体表面积计算公式如下：

$$S = kM^{0.67} \qquad （2）$$

其中，M = 体重，常数 K 取 10。公式中的体重见表 A3.1。

F2 = 10，考虑个体差异的因子

所有有机溶剂一般取因子 10，本指导原则中一致地采用 10。

F3 = 考虑短期暴露的毒性研究的可变因子

F3 = 1，研究时间至少为动物寿命一半（啮齿动物或兔为 1 年，猫、狗和猴为 7 年）。

F3 = 1，涵盖整个器官形成期的生殖研究。

F3 = 2，为期 6 个月的啮齿动物研究，或为期 3.5 年的非啮齿动物研究。

F3 = 5，为期 3 个月的啮齿动物研究，或为期 2 年的非啮齿动物研究。

F3 = 10，持续时间更短的研究。

在所有情况下，对研究时间介于上述时间点之间的研究应用较大的因子，如对为期 9 个月的啮齿类动物毒性研究采用因子 2。

F4 = 在诸如非遗传毒性致癌性、神经毒性或致畸性等严重毒性的情况下可应用的因子。在生殖毒性研究中采用以下因子：

F4 = 1，与母体毒性有关的胎儿毒性

F4 = 5，无母体毒性的胎儿毒性

F4 = 5，有母体毒性的致畸反应

F4 = 10，无母体毒性的致畸反应

F5 = 未确定无反应水平时可应用的可变因子

在只有 LOEL 可用时，根据毒性的严重程度，可以使用高达 10 的因子。

体重调整假设任何成年人的体重为 50 kg（不论性别）。相对于这类计算中常用的 60 kg 或 70 kg 标准体重，较小的体重提供了额外的安全因子。有些成年患者体重小于 50 kg。在确定 PDE 时，对这些患者应考虑对固有的安全因子进行调整。如果专供儿童使用的处方中含有溶剂，针对较轻的体重进行调整或许是合适的。

举例说明该公式的应用，考虑小鼠中乙腈毒性研究（总结于 Pharmeuropa 第 9 卷第 1 增补本，1997 年 4 月，第 S24 页）。算出 NOEL 为 50.7 mg/kg/天。本研究中乙腈的 PDE 计算如下：

$$\text{PDE} = \frac{50.7\ \text{mg kg}^{-1}\ \text{天}^{-1} \times 50\ \text{kg}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4.22\ \text{mg/天}$$

在本例中，

F1 = 12，考虑从小鼠外推到人

F2 = 10，考虑人的个体差异

F3 = 5，因为研究的持续时间只有 13 周

F4 = 1，因为未发现严重毒性

F5 = 1，因为已测得无反应水平

表 A3.1：本文中用于计算的值。

大鼠体重	425 g	小鼠呼吸量	43 L/天
妊娠大鼠体重	330 g	家兔呼吸量	1440 L/天
小鼠体重	28 g	豚鼠呼吸量	430 L/天
妊娠小鼠体重	30 g	人呼吸量	28,800 L/天
豚鼠体重	500 g	犬呼吸量	9,000 L/天
恒河猴体重	2.5 kg	猴呼吸量	1,150 L/天
家兔体重（无论是否妊娠）	4 kg	小鼠的饮水量	5 mL/天
比格犬体重	11.5 kg	大鼠的饮水量	30 mL/天
大鼠呼吸量	290 L/天	大鼠的摄食量	30 g/天

用理想气体方程（PV＝nRT）将吸入研究中采用的气体浓度的单位由 ppm 转换为 mg/L 或 mg/m^3。以大鼠吸入四氯化碳（分子量 153.84）的生殖毒性研究（见 Pharmeuropa 第 9 卷第 1 增补本，1997 年 4 月，第 S9 页）为例。

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6}\ \text{atm} \times 153840\ \text{mg mol}^{-1}}{0.082\ \text{L atm K}^{-1}\ \text{mol}^{-1} \times 298\ \text{K}} = \frac{46.15\ \text{mg}}{24.45\ \text{L}} = 1.89\ \text{mg/L}$$

用 1000 L = 1 m^3 将单位转换为 mg/m^3。

第二部分：

杂质：残留溶剂（修订）

四氢呋喃的 PDE

ICH 协调三方指导原则

在 2002 年 9 月 12 日的 ICH 指导委员会会议上进入 ICH 进程第四阶段，并在 2005 年 11 月纳入核心指导原则，建议 ICH 的三方监管机构采纳该指导原则

ICH Q3C 指导原则在 1997 年 12 月进入第 5 阶段。专家工作组（EWG）的成员达成一致意见：如果有可靠的和更相关的毒理资料作为参考，可对每日允许暴露量（PDE）进行修订。1999 年形成了修订协议并组建了修订专家工作组。该协议允许对各种溶剂的 PDE 进行再审议，并允许对现有指导原则和 PDE 数值进行微小变更。此外，协议还允许基于足够的毒性资料增加新的溶剂及 PDE 数据。

去年底和今年初，EWG 审查了溶剂四氢呋喃（THF）的新毒性数据。综述中的数据是美国国家毒理学项目（NTP）已发表的信息，包括几项致突变试验和 2 个啮齿类动物吸入给药的致癌试验得到的数据。数据已发给 EWG 的成员进行分析。

动物毒性

用鼠伤寒沙门氏菌、中国仓鼠卵巢细胞、黑腹果蝇、小鼠骨髓细胞和小鼠外周血细胞进行了遗传毒理研究。分别在添加和不添加诱导的 S9 肝药酶外源性代谢激活物的情况下进行了体外试验。除了雄性小鼠红细胞与基线相比略微小幅增加外，遗传毒理研究中未见其他阳性反应。

分别将 50 只雌性和 50 只雄性大鼠以吸入途径暴露于 0、200、600、1800 ppm 浓度的四氢呋喃，为期 105 周，每周 5 天，每天 6 小时。同法处理 50 只雌性和 50 只雄性小鼠。在试验条件下，对于雄性大鼠，THF 有一些致癌迹象，表现为肾瘤或/和肾癌的发生率增加。对于雌性小鼠，THF 有明显的致癌活性，表现为肝细胞瘤和肝细胞癌发生率增加。对于雌性大鼠和雄性小鼠，未发现 THF 有致癌迹象。

用 THF 在最敏感种属中的最低暴露量，即雄性大鼠 200 ppm 浓度来计算 PDE。

$$200\ \text{ppm} = \frac{200 \times 72.10}{24.45} = 589.8\ \text{mg/m}^3 = 0.59\ \text{mg/L}$$

$$\text{对于持续给药} = \frac{0.59 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.105\ \text{mg/L}$$

$$\text{日摄入总量} = \frac{0.105 \times 290}{0.425} = 71.65\ \text{mg/kg}$$

$$\text{PDE} = \frac{71.65 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1} = 7.165\ \text{mg/天} = \textbf{7.2 mg/天}$$

$$\text{限度} = \frac{7.2 \times 1000}{10} = \mathbf{720\ ppm}$$

结论：

该溶剂（THF）原 PDE 值为大于 50 mg/天（121 mg/天），属于 3 类。基于慢性毒性/致癌性数据，新算出的四氢呋喃 PDE 是 7.2 mg/天，因此，**建议将四氢呋喃归到 ICH 《杂质：残留溶剂的指导原则》表 2 的 2 类。**2 类溶剂包括非遗传毒性致癌物的溶剂，试验证明 THF 对啮齿类动物为非遗传毒性致癌物，因此将其分为 2 类是合适的。

第三部分：

杂质：残留溶剂（修订）

N-甲基吡咯烷酮（NMP）的 PDE

ICH 协调三方指导原则

在 2002 年 9 月 12 日的 ICH 指导委员会会议上进入 ICH 进程第四阶段，并在 2005 年 11 月纳入核心指导原则，建议 ICH 的三方监管机构采纳该指导原则

（2002 年 10 月 28 日指出了第一个计算公式有 2 项文字错误 - 本版本中已更正）

ICH Q3C 指导原则在 1997 年 12 月进入第 5 阶段。专家工作组（EWG）的成员达成一致意见：如果有可靠的和更相关的毒理资料作为参考，可对每日允许暴露量（PDE）进行修订。1999 年形成了修订协议并组建了修订专家工作组。该协议允许对各种溶剂的 PDE 进行再审议，并允许对现有指导原则和 PDE 数值进行微小变更。此外，协议还允许基于足够的毒性资料增加新的溶剂及 PDE 数据。

专家工作组在去年年底收到了溶剂 N-甲基吡咯烷酮的新毒性数据。此内容已由 NMP 产业集团提交给 FDA。这是由 E.I. Dupont de Nemours & Co.进行的一项为期 2 年的大鼠长期喂食实验（未公开发表）。数据已发给 EWG 的成员进行分析。在当时看来，数据足以向指导委员会建议更改 NMP 毒性类别。在上次 ICH 会议上（2000 年 2 月 28 日至 3 月 2 日），作者向指导委员会汇报了 EWG 分析的结果及达成的共识。该共识是将 NMP 从第 2 类溶剂（PDE 为 48.4 mg/天）改为第 3 类溶剂（PDE 为 207 mg/天）。但不久，EWG 的成员又提供了其他意见和数据，由此可确定更低的 PDE。以下段落是对用于计算新 PDE 的合适而且更灵敏的研究进行的分析。

动物毒性

以下论文用于计算 NMP 的 PDE：“Effects Of Prenatal Exposure To N-Methylpyrrolidone On Postnatal Development and Behaviour In Rats”, Hass U. et al., Neurotoxicol. Teratol.: 1994, 16, (3), 241-249.

取妊娠的 Wistar 大鼠，在孕期第 7～20 天通过吸入途径暴露于 150 ppm NMP，6 小时/天，然后让其产仔。结果未检测到母体毒性，产仔数也未受给药影响。未观察到机体异常。出生后 5 周内幼仔体重下降（差异有统计学意义）。幼仔断乳前的生长发育受到影响，表现为解决困难任务的高级认知能力受损。中枢神经系统的基础功能正常，学习简单任务的能力未受影响。未确立 NOEL。

$$150\ \text{ppm} = \frac{150 \times 99.13}{24.45} = 608.16\ \text{mg/m}^3 = 0.608\ \text{mg/L}$$

$$\text{对于持续给药} = \frac{0.608 \times 6}{24} = 0.152\ \text{mg/L}$$

$$\text{日摄入总量} = \frac{0.152 \times 290}{0.33} = 133.58 \text{ mg/kg}$$

$$\text{PDE} = \frac{133.58 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 5 \times 5} = \textbf{5.3 mg/天}$$

$$\text{限度} = \frac{5.3 \times 1000}{10} = \textbf{530 ppm}$$

结论：

选择这项研究是因为发现了毒性终点，即 NMP 对子宫内发育中的神经系统的功能有影响。这是潜在的严重毒性，目前不知道这种影响是永久的还是可逆的。同时也不能确定这种发育的延迟是否是由幼仔体重偏低所致。然而，专家工作组决定在其解释和安全性决定中持谨慎态度。

EWG 成员建议将 **NMP(N-甲基吡咯烷酮）保留为 ICH《杂质：残留溶剂的指导原则》表 2 的第 2 类溶剂。**还也应宣布该溶剂的上述新 PDE 和限度。第 2 类溶剂包括有神经毒性、非遗传毒性致癌性和致畸性等重大毒性的溶剂，其使用量应限制在表中的 PDE 范围内。

第四部分：

杂质：残留溶剂（修订）

异丙基苯的 PDE

ICH 协调三方指导原则

已进入 ICH 进程第四阶段，于 2011 年 2 月 4 日纳入了核心指导原则，并建议 ICH 的三方监管机构采纳该指导原则

引言

异丙基苯[别名：Cumol；isopropylbenzene；isopropylbenzol；(1-methyl/ethyl)benzene；2-phenylpropane]收录在 ICH 指导原则 Q3C 中，属于 3 类溶剂，即低毒性的溶剂。在 1996 年 11 月第二阶段 ICH Q3C 指导原则第 2 阶段签署时专家工作组用于建立异丙基苯的允日暴露量（PDE）值的毒性数据摘要发表于 Connelly 等人的文章中（1）。

根据 EWG 的这份报告，未得到异丙基苯致癌性研究的数据。至于遗传毒性数据，异丙基苯在 Ames 和酿酒酵母试验中呈阴性，在体外 UDS 和用小鼠胚胎细胞进行的细胞转化试验中呈阳性。PDE 值的计算基于 1956 年发表的大鼠毒性研究。管饲给予雌性 Wistar 大鼠异丙基苯，剂量为 154、462 和 769 mg/kg，5 天/周，为期 6 个月。在 2 个较高剂量下没有组织病理学变化，但肾脏重量略有增加，表明 NOEL 为 154 mg/kg。得出的结论是异丙基苯的 PDE 是 55.0 mg/天，即异丙基苯是低毒性溶剂，应列为 3 类（1）。

同时已公布新的毒性数据，包括为期 2 年的 NTP 吸入研究的结果，其表明异丙基苯对啮齿类动物具有致癌作用（2）。因此根据 1999 年的修订协议，启动了对异丙基苯 PDE 值的重新评价。为了制定本文件中修订的 PDE 值，采用了 Connelly 等人的文献（1）中详述的标准方法（校正因子、浓度从 ppm 换算至 mg/L、生理系数值）。

遗传毒性

当添加和不添加肝 S9 激活酶进行试验时，异丙基苯在鼠伤寒沙门氏菌菌株 TA97、TA98、TA100 或 TA1535 中均无致突变作用。对于经腹膜内注射处理的雄性大鼠，异丙基苯诱导骨髓微核红细胞出现较小但显著的增加。相反，对于吸入途径暴露于异丙基苯长达 3 个月的雄性（高达 1000 ppm）或雌性（高达 500 ppm）小鼠，未见外周血中微核红细胞数增加（2）。

暴露后小鼠肺肿瘤中发现 p53 和 K-ras 突变的比例分别为 52 %和 87 %，而对照组该比例分别为 0 %和 14 %。在肺肿瘤发现的这种突变模式表明，DNA 损伤和基因组不稳定可能是导致小鼠肺癌发展的因素（3）。但总体遗传毒性并未充分证明异丙基苯或其代谢物的直接致突变作用方式是肿瘤发生的主要原因（2）。

致癌性

F344 大鼠以吸入途径暴露在异丙基苯浓度为 250、500 或 1000 ppm 的空气中，6 小时/天，5 天/周，为期 2 年。在所有剂量水平，雄性动物鼻呼吸道上皮腺瘤、肾小管腺瘤或癌（组合）的发生率均增加。在所有剂量水平下，雌性动物鼻呼吸道上皮腺瘤发病率增加（2）。

异丙基苯的分子量：120.19

LOEL 为 250 ppm（未建立致癌作用的 NOEL）

$$250\ \text{ppm} = \frac{250 \times 120.19}{24.45} = 1229\ \text{mg/m}^3 = 1.23\ \text{mg/L}$$

$$\text{对于持续给药} = \frac{1.23 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.22\ \text{mg/L}$$

$$\text{日摄入总量} = \frac{0.22\ \text{mg L}^{-1} \times 290\ \text{L 天}^{-1}}{0.425\ \text{kg}} = 150\ \text{mg/kg/天}$$

大鼠呼吸量：290 L/天

大鼠体重：0.425 kg

$$\text{PDE} = \frac{150 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 10} = 1.50\ \text{mg/天}$$

F1 = 5，从大鼠外推到人

F2 = 10，考虑人的个体差异

F3 = 1，因为治疗的持续时间较长（105 周）

F4 = 10，因为有致癌作用报道

F5 = 10，因为未制定 NOEL

$$\text{限度} = \frac{1.5 \times 1000}{10} = 150\ \text{ppm}$$

B6C3F1 小鼠以吸入途径暴露在异丙基苯浓度为 125、250 或 500 ppm（雌性）或 250、500 或 1000 ppm（雄性）的空气中，6 小时/天，5 天/周，为期 2 年。在所有剂量水平，雄性和雌性的肺泡/支气管肿瘤发生率均增加。结果显示，在雌性小鼠中，肝细胞腺瘤或癌（组合）的发生率呈剂量相关性增加（2）。

LOEL 为 125 ppm（雌性小鼠）

$$125\ \text{ppm} = \frac{125 \times 120.19}{24.45} = 614\ \text{mg/m}^3 = 0.61\ \text{mg/L}$$

$$\text{对于持续给药} = \frac{0.61 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.11\ \text{mg/L}$$

$$\text{日摄入总量} = \frac{0.11\ \text{mg L}^{-1} \times 43\ \text{L 天}^{-1}}{0.028\ \text{kg}} = 169\ \text{mg/kg/天}$$

小鼠呼吸量：43 L/天

小鼠体重：0.028 kg

$$\text{PDE} = \frac{169 \times 50}{12 \times 10 \times 1 \times 10 \times 10} = 0.70\ \text{mg/天}$$

F1 = 12，从小鼠外推到人

F2 = 10，考虑人的个体差异

F3 = 1，因为治疗的持续时间较长（105 周）

F4 = 10，因为有致癌作用报道

F5 = 10，因为未制定 NOEL

$$\text{限度} = \frac{0.7 \times 1000}{10} = 70\ \text{ppm}$$

结论

啮齿类动物研究中的主要致癌作用与吸入给药途径（呼吸道和嗅觉的组织）相关，因此可能与经口（主要）给药药物的残留溶剂不相关。然而，还报道了全身致癌反应（雄性大鼠的肾脏，雌性小鼠的肝脏），因此认为适合用 NTP 研究数据来计算 PDE。

异丙基苯原 PDE 大于 50 mg/天（55 mg/天），属于 3 类。基于致癌性数据，新算出的异丙基苯 PDE 是 0.7 mg/天，因此，**建议将异丙基苯归到 ICH《杂质：残留溶剂的指导原则》表 2 的 2 类**。

参考文献

1. Connelly JC, Hasegawa R, McArdle JV, Tucker ML. ICH Guideline Residual Solvents. Pharmeuropa (Suppl) 1997; 9:57.

2. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Cumene (CAS No. 98-82-8) in F344/NRats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser 2009; 542; NIH 09-5885.

3. Hong HHL, Ton TVT, Kim Y, Wakamatsu N, Clayton NP, Chan PC et al. Genetic Alterations in K-ras and p53 Cancer Genes in Lung Neoplasms from B6C3F1 Mice Exposed to Cumene. Toxicol Pathol, 2008; 36: 720-6.

第五部分：

杂质：残留溶剂（修订）

三乙胺和甲基异丁基酮的 PDE

ICH 协调的指导原则

已达到 ICH 进程第四阶段，于 2016 年 11 月 9 日纳入了核心指导原则，并建议 ICH 监管方采纳该指导原则

三乙胺

引言

三乙胺（TEA）在化学合成中用作催化溶剂（1、2）。其为无色液体，可溶于水、乙醇、四氯化碳、乙醚，极易溶于丙酮、苯和氯仿。TEA 在 20 ℃ 下的蒸汽压为 54 mmHg，据报道，其对肺和鼻道有刺激性，有很强的氨气味（2、3）。

人类研究的数据显示，TEA 易经口服或吸入途径吸收，并迅速排出，主要以原型化合物和/或其 N-氧化物形式在尿中排出（4～6）。

在人类志愿者的研究中，暴露量大于 2.5 ppm（10 mg/m^3）时局部诱导的角膜肿胀造成了一过性视觉干扰（4、7）；在出现角膜影响的暴露水平未检出全身反应。气味阈值介于 0.0022 至 0.48 mg/m^3（8～10）。

遗传毒性

在 Ames 试验中，在有或无代谢活化的条件下，TEA 未诱导标准沙门氏菌菌株突变（11）。在有或无代谢活化的条件下，TEA 未诱导中国仓鼠卵巢细胞发生姐妹染色单体交换（12）。在体内研究中，大鼠暴露于 1 mg/m^3（0.25 ppm）和 10 mg/m^3（2.5 ppm）的 TEA，连续吸入 30 天或 90 天，结果 TEA 诱导了非整倍体，但对骨髓没有致畸作用（13）。只在低剂量和早期时间点检出了弱的细胞遗传毒性；由于研究存在不足之处，该结果的意义非常值得怀疑。总体而言，现有数据未证明 TEA 相关的潜在遗传毒性。

致癌性

无数据可用。

生殖毒性

没有可靠的生殖毒性信息可用。在美国环境保护局（US EPA）综合风险信息系统评估审查（14）中引用了三代生殖研究，其中，以 0、2 或 200 ppm（约 0、0.14 或 14 mg/kg/ 天）的剂量（TEA 溶于饮用水）对大鼠（10 只/性别/组）给药。由于未观察到症状，在第三代将高剂量提高到了 500 ppm。经 2 代给药，在 200 ppm 的剂量下未发现明显作用。然而，由于测定的终点有缺陷，研究数据不用于确定每日允许暴露量（PDE）。

多次给药毒性

认为在大鼠中进行的亚慢性吸入研究（与经济合作与发展组织[OECD]试验指导原 413 和 452 相似）是发表的用于计算 PDE 的最相关动物研究。F344 大鼠（50 只/组/性别）经全身吸入暴露于 0、25 或 247 ppm（0、0.10 或 1.02 mg/L）的 TEA，6 小时/天，5 天/周，为期 28 周（15）。在所有剂量组中，未观察到有统计学显著性的治疗相关的系统性影响。虽然检出雄性大鼠的体重出现略微剂量相关性下降，但体重增加无统计学影响。这项研究的未观察到作用水平（NOEL）为 247 ppm。

TEA 的分子量：101.19 g/mol

NOEL 247 ppm

$$247\ \text{ppm} = \frac{247 \times 101.19}{24.45} = 1022.2\ \text{mg/m}^3 = 1.022\ \text{mg/L}$$

$$\text{对于持续给药} = \frac{1.022 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.183\ \text{mg/L}$$

$$\text{日摄入总量} = \frac{0.183\ \text{mg L}^{-1} \times 290\ \text{L 天}^{-1}}{0.425\ \text{kg}} = 124.9\ \text{mg/kg/天}$$

大鼠呼吸量：290 L/天

大鼠体重：0.425 kg

$$\text{PDE} = \frac{124.9 \times 50}{5 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1} = 62.5\ \text{mg/天}$$

F1 = 5，从大鼠外推到人

F2 = 10，考虑人的个体差异

F3 = 2，因为治疗的持续时间较长（28 周）

F4 = 1，因为未观察到严重的反应

F5 = 1，因为制定了 NOEL

$$\text{限度} = \frac{62.5 \times 1000}{10} = 6250\ \text{ppm}$$

由于研究存在明显的缺陷，其他发表的动物毒性数据不用于确定 PDE。

结论

根据大鼠亚慢性吸入研究的 NOEL，算出 TEA 的 PDE 是 62.5 mg/天。由于提出的 PDE 大于 50 mg/天，建议将 TEA 归到 ICH《杂质：残留溶剂的指导原则》表 3 的 3 类（“低潜在毒性的溶剂”）。

参考文献

1. Lide DR. CRC Handbook of Chemistry and Physics 86th ed. Boca Raton, FL,CRC Press, Taylor & Francis; 2005, p. 3-498.

2. Lewis RJ. Sr. Hawley's Condensed Chemical Dictionary 14th ed. New York:John Wiley & Sons; 2001, p. 1125.

3. OECD SIDS Initial Assessment Profile: Tertiary Amines. CoCAM 2, [Online].2012 April 17; Available from: URL:http://webnet.oecd.org/hpv/ui/Default.aspx

4. Akesson B, Skerfving S, Mattiasson L. Experimental study on the metabolism of triethylamine in man. Br J Ind Med 1988;45:262-8.

5. Akesson B, Vinge E, Skerfving S. Pharmacokinetics of triethylamine and triethylamine-N-oxide in man. Toxicol Appl Pharmacol 1989;100:529-38.

6. Akesson B, Skerfving S, Stahlbom B, Lundh T. Metabolism of triethylamine in polyurethane foam manufacturing workers. Am J Ind Med 1989;16:255-65.

7. Akesson B, Floren I, Skerfving S. Visual disturbances after experimental human exposure to triethylamine. Br J Ind Med 1985;42:848-50.

8. Amoore JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. J Appl Toxicol 1983;3:272-90.

9. Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. Am Ind Hyg Assoc J 1986;47:A142-A151.

10. Nagata Y. Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. In: The Ministry of the Environment of Japan: Odor measurement review, Booklet of international workshop on odor measurement 2003;118-27.

11. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environ Mutagen 1987;9:1-110.

12. Sorsa M, Pyy L, Salomaa S, Nylund L, Yager JW. Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. Mut Res 1988;204:465-79.

13. Isakova GE, Ekshtat BY, Kerkis YY. On studies of the mutagenic properties of chemical substances in the establishment of hygenic standards. Hygiene Saint 1971;36:178-84.

14. U.S EPA Integrated Risk Information System: Triethylamine (CASRN 121-44-8) [Online]. 1991 January 4; Available from: URL: http://www.epa.gov/iris/subst/0520.htm

15. Lynch DW, Moorman WJ, Lewis TR, Stober P, Hamlin R, Schueler RL. Subchronic inhalation of triethylamine vapor in Fisher-344 rats: Organ system toxicity. Toxicol Ind Health 1990;6:403-14.

甲基异丁基酮

引言

甲基异丁基酮（MIBK）在 1997 年的 ICH Q3C 母指导原则中属于 3 类溶剂，即，基于当时得到的毒性数据评价结果（MIBK 的每日允许暴露量（PDE）值为 100 mg/天），为低毒性溶剂（1）。由于得到了新的毒性数据，包括来自美国国家毒理学计划（NTP）所得 2 年的大鼠和小鼠吸入致癌作用的结果，以及已发表的有关生殖和发育毒性的研究，专家工作组重新评估了 MIBK 的 PDE 值。

遗传毒性

自从 1997 年进行上次评估以来，没有报道关于遗传毒性的其他信息。现有数据表明，MIBK 没有遗传毒性。

致癌性

NTP 已在为期 2 年的大鼠和小鼠吸入研究中对 MIBK 进行了研究。F344/N 大鼠和 B6C3F1 小鼠（50 只/性别/组）经吸入暴露于浓度为 0、450、900 或 1800 ppm 的 MIBK，每天 6 小时，每周 5 天，为期 2 年。在 1800 ppm 的浓度下，雄性大鼠的存活减少（4）。对于 900 和 1800 ppm 浓度下的雄性大鼠和 1800 ppm 浓度下的雌性小鼠，其体重涨幅下降。MIBK 毒性和致癌性的主要靶器官是大鼠肾脏和小鼠肝脏。该 NTP 技术报告的结论是，对于大鼠和小鼠，MIBK 有一些致癌性迹象（4、5）。基于这些 NTP 数据，IARC 已将 MIBK 归到 2B 致癌物组（“可能对人类致癌”）（6）。

在大鼠 NTP 研究中，MIBK 引起慢性进行性肾病（CPN）增加，在最高剂量下，雄性大鼠肾小管腺瘤和癌的发病率略有增加。进一步的机制研究明确表明，雄性大鼠的肾小管瘤最有可能由广为人知的雄性大鼠特有 α2u-肾病介导的作用方式所引起，认为其与人类没有相关性（7）。雌性大鼠中也检出了 CPN 加剧（在所有暴露浓度下，CPN 的发生率都增加，在 1800 ppm 浓度下严重性增加），其与人的相关性目前不详。在 1800 ppm 的浓度下，雄性大鼠的单核细胞白血病增加，同样在该浓度下，雌性大鼠出现了 2 个肾间质肿瘤（非常罕见的肿瘤，并未见于 NTP 的历史对照动物中），其与 MIBK 暴露的关系尚不确定（5）。

根据 MIBK 的大鼠致癌性研究结果，PDE 的计算基于 2 种不同的情况：

（i）雄性和雌性大鼠的肿瘤研究结果与治疗不相关和/或与人类不相关，因此，用检出雌性大鼠 CPN 的最低剂量（LOEL [6]= 450 ppm）计算 PDE。

或

[6] 观察到反应的最低水平

（ii） 不能排除与 MIBK 暴露的关系，以及 1800 ppm 下雄性大鼠（单核细胞白血病）和/或雌性大鼠（肾间充质肿瘤）的肿瘤发现与人类的相关性；用肿瘤 NOEL（900 ppm）计算 PDE。

MIBK 的分子量：100.16 g/mol

情形 1：$LOEL_{(CPN)}$ 450 ppm（大鼠）

$$450\ ppm = \frac{450 \times 100.16}{24.45} = 1843\ mg/m^3 = 1.843\ mg/L$$

$$对于持续给药 = \frac{1.843 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.329\ mg/L$$

$$日摄入总量 = \frac{0.329\ mg\ L^{-1} \times 290\ L\ 天^{-1}}{0.425\ kg} = 225\ mg/kg/天$$

大鼠呼吸量：290 L/天

大鼠体重：0.425 kg

$$PDE = \frac{225 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5} = 45\ mg/天$$

F1 = 5，从大鼠外推到人

F2 = 10，考虑人的个体差异

F3 = 1，因为治疗的持续时间长（2 年）

F4 = 1，反应（雌性的 CPN）的严重性较低，与人类的相关性不明确。

F5 = 5，因为 CPN 的 NOEL 尚未制定

$$限度 = \frac{45 \times 1000}{10} = 4500\ ppm$$

情形 2：$NOEL_{(肿瘤)}$ 为 900 ppm（大鼠）

$$900\ ppm = \frac{900 \times 100.16}{24.45} = 3687\ mg/m^3 = 3.687\ mg/L$$

$$对于持续给药 = \frac{3.687 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.658\ mg/L$$

$$日摄入总量 = \frac{0.658\ mg\ L^{-1} \times 290\ L\ 天^{-1}}{0.425\ kg} = 449\ mg/kg/天$$

大鼠呼吸量：290 L/天

大鼠体重：0.425 kg

$$PDE = \frac{449 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1} = 44.9 \text{ mg/天}$$

F1 = 5，从大鼠外推到人

F2 = 10，考虑人的个体差异

F3 = 1，因为治疗的持续时间长（2 年）

F4 = 10，终点的严重性（癌症）

F5 = 1，因为制定了 NOEL

$$\text{限度} = \frac{44.9 \times 1000}{10} = 4490 \text{ ppm}$$

在小鼠研究中，MIBK 增加了暴露于 1800 ppm 的雄性和雌性小鼠肝细胞腺瘤、腺瘤或癌的发病率（组合）。进一步的机制研究为小鼠肝脏肿瘤的组成性雄激素受体（CAR）介导的作用方式（MOA）提供了明确证据（8）。由于已确定该 MOA 为与人类不相关，故未根据小鼠为期 2 年的研究数据（9）计算 PDE。

生殖和发育毒性

在发育毒性研究中，妊娠的 F-344 大鼠在妊娠的第 6 到第 15 天吸入剂量为 0、300、1000 或 3000 ppm 的 MIBK，6 小时/天。在 3000 ppm 的剂量下发现了一些胎儿毒性（胎儿体重降低和骨骼肌骨化减少），认为其继发于母体毒性。在 1000 ppm 下，没有母体、胚胎或胎儿毒性（2）。

在 2 代生殖研究中，使 SD 大鼠以吸入形式全身暴露在浓度为 0、500、1000 或 2000 ppm 的 MIBK 中，6 小时/天，为期 70 天，涵盖 F0 代的交配前期到 F2 代的哺乳期。生殖反应的 NOEL 为 2000 ppm，这是试验的最高浓度；根据急性中枢神经系统抑制作用，新生儿毒性的 NOEL 为 1000 ppm（3）。

结论

MIBK 原 PDE 大于 50 mg/天（100 mg/天），属于 3 类溶剂。新算出的 MIBK 的 PDE 是基于为期 2 年的 NTP 吸入研究中雄性及雌性大鼠的肿瘤 NOEL，以及雌性大鼠慢性进展性肾病的 LOEL；在这 2 种情况下，算出的 PDE 为 45 mg/天。因此，建议将 MIBK 归到 ICH《杂质：残留溶剂的指导原则》表 2 的第 2 类溶剂。

参考文献

1. Connelly JC, Hasegawa R, McArdle JV, Tucker ML. ICH Guideline Residual Solvents. Pharmeuropa 1997;Suppl 9:57.

2. Tyl RW, France KA, Fisher LC, Pritts IM, Tyler TR, Phillips RD, et al. Developmental toxicity evaluation of inhaled methyl isbutyl ketone in Fisher 344 rats and CD-1 Mice. Fundam Appl Toxicol 1987;8:310-27.

3. Nemec MD, Pitt JA, Topping DC, Gingell R, Pavkov KL, Rauckman EJ, et al. Inhalation two-generation reproductive toxicity study of methyl isobutyl ketone in rats. Int J Toxicol 2004;23:127-43.

4. NTP. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyl Isobutyl Ketone (CAS No. 108-10-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; Research Triangle Park, NC: 2007. Technical Report Series No. 538.

5. Stout MD, Herbert RA, Kissling GE, Suarez F, Roycroft JH, Chhabra RS et al. Toxicity and carcinogenicity of methyl isobutyl ketone in F344N rats and B6C3F1 mice following 2-year inhalation exposure. Toxicology 2008;244:209–19.

6. IARC. Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water. IARC Monographs 2012;101:305-24.

7. Borghoff SJ, Poet TS, Green S, Davis J, Hughes B, Mensing T, et al. Methyl isobutyl ketone exposure-related increases in specific measures of α2u-globulin (α2u) nephropathy in male rats along with in vitro evidence of reversible protein binding. Toxicology 2015;333:1-13.

8. Hughes BJ, Thomas J, Lynch AM, Borghoff SJ, Green S, Mensing T, et al. Methyl isobutyl ketone-induced hepatocellular carcinogenesis in B6C3F(1) mice: A constitutive androstane receptor (Car) -mediated mode of action. Regul Toxicol Pharmacol. 2016;doi:10.1016/j.yrtph.2016.09.024. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27664318.

9. Elcombe CR, Peffer RC, Wolf DC, Bailey J, Bars R, Bell D, et al. Mode of action and human relevance analysis for nuclear receptor-mediated liver toxicity: A case study with phenobarbital as a model constitutive androstane receptor (CAR) activator. Crit Rev Toxicol 2014;44:64-82.

第六部分：
杂质：残留溶剂（修订）
2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚和叔丁醇的 PDE
ICH 协调的指导原则

2-甲基四氢呋喃

引言

2-甲基四氢呋喃（2-MTHF，英文名：2-Methyltetrahydrofuran，别名：2-Methyloxolane，Tetrahydrosylvan；Tetrahydro-2-methylfuran；CAS 号为 96-47-9）是一种无色易挥发液体，具有类似醚的气味。其为一种有机溶剂，合成来源的 2-MTHF 通常为由两种对映体形式（(S)+和(R)-）组成的外消旋混合物。该物质在水中的溶解度有限，且随温度的升高而降低。其蒸气压为 102 mmHg（20℃）（1）。出于实用的原因，在合成工艺中使用 2-甲基四氢呋喃的外消旋混合物作为溶剂。

2-MTHF 作为一种溶剂越来越多地用于替代四氢呋喃（THF），且与 THF 相比，其与水的混溶能力低很多。

遗传毒性

在鼠伤寒沙门菌 *Salmonella typhimurium*（3）和大肠杆菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*（2）的 Ames 细菌回复突变试验中，2-MTHF 未见致突变性。对 2-MTHF 进行的其他如下试验：体外 L5178Y 小鼠淋巴瘤细胞 TK +/-试验（MLA）（3）、人外周血淋巴细胞的染色体畸变试验（2）以及经口给药的 3 个月重复给药毒性试验中的大鼠体内骨髓微核试验（2），除添加 S9 的 MLA 试验结论为尚无定论且未做进一步阐释外（3），其他所有试验结果均显示为阴性。综上，无证据证明 2-MTHF 具有遗传毒性。

致癌性

无 2-MTHF 相关致癌性数据。

生殖和发育毒性

根据经合组织 TG414 的一项符合 GLP 的产前发育毒性研究，2-MTHF 以 100、300 和 1000mg/kg/天的剂量给予大鼠（4）。在 1000mg/kg/天的剂量水平下，2-MTHF 可导致母鼠体重增长减缓，并会轻微减少妊娠子宫重量和略微降低胎儿体重。对胎儿生长仅观察轻微影响，且最高剂量下对胎儿的总体生存和发育无影响。因此 NOAEL 确定为 1000mg/kg/天。因无法获得详细的毒性研究信息，因此上述数据未用于计算 PDE。在 2-MTHF 的测试浓度范围为 860-8600 mg/L 的斑马鱼急性胚胎毒性和致畸性试

验中（5），其浓度为 2980 mg/L（标称的 LC_{50} 值）时，可观察到胚胎急性毒性。此外还观察到亚致死效应，如在标称浓度≥1720 mg/L 时，观察到水肿增加；在标称浓度为 2580 mg/L 时，观察到胚胎数量上升，但未观察到明显的血液循环及色素沉着不足。该项试验中，未观察到 2-MTHF 的致畸作用。

重复给药毒性

在 Crl:CD (SD)大鼠中进行了两项经口给药的 3 个月重复给药毒性试验；其中一项无额外恢复期（2），而另一项有 1 个月的额外恢复期（6），最大剂量分别为 26 mg/kg/天（2）和 1000 mg/kg/天（6）。在第一项试验中，未观察到与 2-MTHF 给药相关的作用（2）。在第二项试验中，每剂量组有雄雌大鼠各 10 只，给药剂量分别为 80、250、500 和 1000 mg/kg/天（6）。对照组和高剂量组的 5 只动物/性别，均增加了额外的 1 个月无给药恢复期。通常仅在剂量≥500 mg/kg/天时，才会观察到与给药相关的作用。除对肾脏重量（剂量≥500 mg/kg/天时增加）、血胆固醇（剂量为 1000 mg/kg/天时增加）和凝血酶原时间（剂量≥500 mg/kg/天时缩短）有轻微影响外，唯一与给药相关的显微观察发现为剂量 1000 mg/kg/天时，肝小叶中心肥大。然而，伴有恢复期的试验组中未观察到任何反应，因此观察到的反应可视为完全可逆（6）。因此，第二项试验中的 NOEL 确定为 250 mg/kg/天。

250 mg/kg/天的 NOEL 用于计算 PDE：

$$\text{PDE}=\frac{250\times50}{5\times10\times5\times1\times1}=50\ \text{mg/天}$$

F1＝5，从大鼠外推到人

F2＝10，考虑人的个体差异

F3＝5，因为试验时间为 3 个月的啮齿动物研究

F4＝1，因为未观察到严重反应

F5＝1，因为确定了 NOEL

结论

根据大鼠亚慢性口服验的 NOEL，计算出 2-MTHF 的 PDE 为 50 mg/天。由于上述所得 PDE 大于或等于 50 mg/天，因此建议将 2-MTHF 归到 ICH《杂质：残留溶剂指导原则》表 3 中的 3 类："低潜在毒性的溶剂"。

参考文献

1. Aycock DF. Solvent applications of 2-methyltetrahydrofuran in organometallic and biphasic reactions. Org. Process Res. Dev. 2007; 11:156-159.

2. Antonucci V, Coleman J, Ferry JB, Johnson N, Mathe M, Scott JP, et al. Toxicological assessment of 2-methyltetrahydrofuran and cyclopentyl methyl ether in support of their use in pharmaceutical chemical process development. Org. Process Res. Dev. 2011; 15:939-41.

3. Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, Sanet RH. A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. Chem Res Toxicol 2006; 19(5):627-44.

4. ECHA 2020. Tetrahydro-2-methylfuran. URL: https://www.echa.europa.eu/de/web/guest/registration-dossier/-/registereddossier/13699/7/9/1. (last accessed 5 November 2020)

5. Bluhm K, Seiler TB, Anders N, Klankermayer J, Schaeffer A, Hollert H. Acute embryo toxicity and teratogenicity of three potential biofuels also used as flavor or solvent. Sci Total Environ. 2016; 566-7:786-95.

6. Parris P, Duncan JN, Fleetwood A, Beierschmitt WP. Calculation of a permitted daily exposure value for the solvent 2-methyltetrahydrofuran. Regul Toxicol Pharmacol 2017; 87:54-63.

环戊基甲基醚

引言

环戊基甲基醚（CPME，英文名：Cyclopentyl methyl ether，CAS 号为 5614-37-9）结构与四氢呋喃、甲基叔丁基醚相似，目前在医药化工领域用作上述溶剂的替代品（1,2）。

CPME 的蒸气压为 44.9 mmHg（25 ℃），Log P_{ow} 为 1.59，水中的溶解度为 1.1 g/100 g（23 ℃）（3,4）。

根据 EC No 1272/2008，在全球化学品统一分类和标签系统（GHS）中 CPME 被归为皮肤（H315）和眼部（H319）刺激物。在局部淋巴结试验中，CPME 未显示出诱发皮肤致敏的可能毒性。其大鼠的急性口服暴露 LD_{50} 为 1000-2000 mg/kg，皮肤暴露 LD_{50} 大于 2000 mg/kg，吸入暴露 LD_{50} 大于 21.5 mg/L。人体毒性数据未见报道（2）。

遗传毒性

遗传毒性试验结果可见报道（1,2）。在鼠伤寒沙门菌 *S. typhimurium* 试验菌株 TA98、TA100、TA1535、TA1537 和大肠杆菌 *E. coli* WP2 *uvrA* 的 AMES 细菌回复突变试验中，无论是否代谢活化，CPME 浓度高达 5710 μg/板（1）或 5000 μg/板（2）均未表现出致突变遗传毒性。体外哺乳动物染色体畸变试验显示，在人淋巴细胞中浓度高达 1.1 mg/mL 以及在中国仓鼠肺细胞中浓度高达 1.0 mg/mL，结果均为阴性（2）。结合在经口给药的 3 个月重复给药毒性试验的体内大鼠微核试验（剂量高达 31 mg/kg/天）（1）中，及 CD-1 小鼠的体内哺乳动物红细胞微核试验中（单次经口给药的剂量高达 2000 mg/kg）（2），CPME 均未显示潜在的遗传毒性。综上，无证据证明 CPME 具有遗传毒性。

致癌性

无可用数据。

生殖毒性

两代生殖毒性试验中，大鼠给予 CPME（饮用水中），剂量分别为 313、1250 或 5000 mg/mL（5）。除最高剂量组观察到 F1 代和 F2 代幼仔体重下降外，未见其他生殖参数的显著变化。该试验的 NOAEL 估值为 193.45 mg/kg/天（饮用水中为 1250 mg/L）。但由于无法获得本试验的详细信息，因此本试验无法用于支持 PDE 的计算。

重复给药毒性

在大鼠中进行了两项经口和一项吸入 CPME 的重复给药毒性试验。

在一项经口给药 28 天并给予 14 天恢复期的重复给药毒性试验中，Crj:Crl:CD (SD) 大鼠给予剂量分别为 15、150 或 700 mg/kg/天（玉米油中）的 CPME（2,6）。给药的第 12 天至第 15 天期间，700 mg/kg/天剂量组中有 6 例雄鼠由于临床症状严重而出现了计划外死亡。剂量为 700 mg/kg/天时，在雄鼠和雌鼠中均观察到流涎现象。剂量为 150 mg/kg/天时，在同一只雄鼠中观察到 2 次流涎现象，但未将其视为不良反应。给予剂量 700 mg/kg/天的雄鼠中观察到运动活动减退、竖毛、异常步态、震颤、抽搐、蜷缩体位、呼吸频率快和外表瘦弱等现象。给予剂量 700 mg/kg/天的雌鼠中观察到体重增长下降。恢复期后，所有临床发现和体重增加的变化均消退。本试验中，未见 CPME 的其他毒性作用。因此，本试验中的 NOEL 值确定为 150 mg/kg/天。

在一项经口给药 90 天的重复给药毒性试验中，Sprague Dawley Crl:CD (SD)大鼠给予剂量高达 31 mg/kg/天（玉米油中）的 CPME（1）。未见 CPME 相关的活检或尸检发现。尽管研究者认为该项试验的 NOEL 为 31 mg/kg/天，但试验设计和临床症状、血液学和血液化学等试验结果的详细信息未公开。在另一项为期 90 天的研究中，Sprague Dawley 大鼠经口灌胃给予高达 500 mg/kg/天的 CPME 水溶液（7），该研究的 NOAEL 估值为 32 mg/kg/天。然而，由于该研究的详细毒性信息尚未公开，且该研究不是在 GLP 下进行的，因此该研究未用于支持 PDE 的计算。

在一项 90 天并伴随 28 天恢复期的重复给药毒性试验中，Crj:CD (SD) IGS 大鼠通过全身性吸入暴露于最高 4 mg/L（每周 5 天，每天 6 小时）的气态 CPME（2）。剂量为 4 mg/L 时观察到毒性作用，并观察到以下临床发现：流涎和流鼻涕、体重减轻、丙氨酸转氨酶和钾水平升高（雄鼠）、肾脏的绝对和体重相对重量（雄鼠）增加、近端肾小管上皮细胞出现透明小滴以及膀胱粘膜上皮细胞单纯性增生。恢复期后所有不良反应均可逆。因此，本研究的 NOEL 值确定为 0.84 mg/L。

最适宜且 CPME 毒性披露信息最完整的研究为大鼠经口给药 28 天的重复给药毒性试验。基于本试验确定的 NOEL 值为 150 mg/kg/天，并采用该数据计算 PDE。

$$PDE=\frac{150\times50}{5\times10\times10\times1\times1}=15mg/天$$

F1＝5，从大鼠外推到人

F2＝10，考虑人的个体差异

F3＝10，因为给药期短于 3 个月

F4＝1，因为未观察到严重反应

F5＝1，因为确定了 NOEL

限度=(15×1000)/10 = 1500 ppm

结论

根据经口给药 28 天重复给药的毒性试验的 NOEL，计算出 CPME 的 PDE 为 15 mg/天。因此，建议将 CPME 归到 ICH《杂质：残留溶剂指导原则》表 2 中的 2 类：“应限制的溶剂”。

参考文献

1. Antonucci V, Coleman J, Ferry JB, Johnson N, Mathe M, Scott JP et al. Toxicological assessment of 2-methyltetrahydrofuran and cyclopentyl methyl ether in support of their use in pharmaceutical chemical process development. Org Process Res Dev 2011; 15: 939–41.

2. Watanabe K. The toxicological assessment of cyclopentyl methyl ether (CPME) as a green solvent. Molecules. 2013;18:3183-94.

3. CPME Material Safety Data Sheet: URL:https://www.cdhfinechemical.com/images/product/msds/37_916070364_CyclopentylMethylEther-CASNO-5614-37-9-MSDS.pdf (last accessed on 19 November 2019).

4. Watanabe K, Yamagiwa N, Torisawa Y. Cyclopentyl methyl ether as a new and alternative process solvent. Org. Process Res. Dev. 2007; 11:251-58.

5. European Chemicals Agency (ECHA), 2019.Methoxycyclopentane. CASRN 5614-37-9. URL: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/26626/7/9/2. (last accessed on 19 November 2019).

6. Inoue K, Suzuki H, Yamada T. Comprehensive toxicity evaluation of cyclopentyl methyl ether (CPME) for establishing a permitted daily exposure level. Fundam. Toxicol. Sci. 2019; 6:145-65.

7. European Chemicals Agency (ECHA), 2020. Cyclopentyl methyl ether. CASRN 5614-37-9. URL: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/26626/7/6/2. (last accessed on 15 November 2020)

叔丁醇

引言

叔丁醇（TBA，英文名：Tertiary-butyl alcohol，别名：t-Butyl alcohol，tert-butanol；TBA：CAS 号为 75-65-0）为三级脂肪醇，用途多样，包括用作醇变性剂、脱水剂和溶剂（1）。TBA 可溶于水，蒸气压为 31 mm Hg（20℃）。吸入或口服摄入后，TBA 可被迅速吸收，但不易经皮肤吸收（2）。

有报道称大鼠经口给药的 LD_{50}（动物半数致死剂量，雄性和雌性大鼠总体计算）为 2733-3500 mg/kg 体重。在动物中观察到的主要急性作用为酒精中毒症状。人体临床试验数据表明，TBA 既不是刺激物也不是致敏物（3）。其酒精中毒毒效约为乙醇的 1.5 倍（4）。由于用途广泛，人类暴露于 TBA 的可能性高（5）。美国国家职业安全卫生研究所（NIOSH）表明其广泛存在于工作场所（1）。美国化妆品组分审评专家委员会也认为 TBA 用在化妆品中浓度范围为 0.00001%至 0.3%时是安全的（3）。

遗传毒性

在 AMES 细菌回复突变试验中，TBA 未见致突变性（6）。美国国家毒理学计划（NTP）研究也表明，无论是否代谢活化（S9），TBA 在体外试验中均未表现出遗传毒性（小鼠淋巴瘤细胞突变试验、染色体畸变试验、姐妹染色单体互换试验）。在体内试验中，小鼠连续 13 周给予高达 40000 ppm（饮用水中）的 TBA，或腹腔注射给予（3 次，给药间隔为 24 小时）625 mg/kg 的 TBA，外周血中未观察到微核红细胞增加（6）。综上，无证据证明 TBA 具有遗传毒性（2）。

致癌性

美国国家毒理学计划（NTP）进行了两项 TBA 在饮用水中的研究，一项在 F344/N 大鼠中进行，另一项在 B6C3F1 小鼠中进行（1,6）。两项研究均包括三个治疗组（其中，60 只动物/性别/组和 50 只动物/性别/组完成了此研究）：雄性大鼠剂量分别为 85、195 和 420 mg/kg/天，雌性大鼠剂量分别为 175、330 和 650 mg/kg/天；雄性小鼠剂量分别为 535、1035 和 2065 mg/kg/天，雌性小鼠剂量分别为 510、1015 和 2105 mg/kg/天（1）。结果显示，高剂量组大鼠和高剂量组雄性小鼠的存活率降低。经 TBA 暴露后的雄性和高剂量组雌性大鼠以及高剂量组雌性小鼠的最终平均体重降低。TBA 的主要靶点为雄性大鼠的肾脏（表现为矿化、增生、肿瘤）及小鼠的甲状腺（表现为滤泡细胞增生、肿瘤）和膀胱（表现为炎症和上皮增生）。NTP 技术报告得出结论，

雄性大鼠可见肾小管腺瘤或癌（并发）的发生率上升，雌性小鼠可见甲状腺滤泡细胞腺瘤的发生率上升（6）。无证据证明 TBA 在雌性大鼠体内的致癌性，对雄性小鼠是否具有致癌性尚无定论。

在小鼠中，高剂量组雌鼠的甲状腺滤泡细胞腺瘤的发生率明显上升。这些致瘤作用与 TBA 所有剂量组的雄性和雌性小鼠中甲状腺局灶性滤泡细胞增生的发生率和严重度增加有关（1,6）。相反，在一项 18 个月的致癌性研究中，CD-1 小鼠吸入给予甲基叔丁基醚（MTBE），未观察到甲状腺肿瘤（7）。该研究中 TBA 的系统暴露量（作为 MTBE 的代谢物）可能超过 NTP 研究中的暴露量（2）。但两个研究的应答差异可能缘于小鼠品系（CD-1 与 B6C3F1）或给药途径的差异。在缺乏直接指向甲状腺毒性的证据的情况下，一项研究推测饮用水中的 TBA 可能通过增加甲状腺激素的肝脏代谢，引起促甲状腺激素（TSH）代偿性增加，从而导致甲状腺滤泡细胞的增殖和增生，最终诱发甲状腺肿瘤（2）。啮齿动物在应答甲状腺激素失衡时，其甲状腺滤泡细胞瘤的发展比人类敏感得多。因此，在甲状腺激素稳态未改变的情况下，剂量应答呈非线性，且预期在人体上不会发生肿瘤（8,9）。另有研究表明，TBA 是 I 和 II 相肝酶诱导剂，B6C3F1 小鼠以小于或等于长期研究中所用剂量经口给药 14 天后，TBA 可引起甲状腺激素循环的小幅下降，与上述假设部分一致（10）。但这项研究未观察到 TSH 水平有意义的变化。全面评估小鼠致癌性数据后可得出结论：在缺乏对 TSH 有意义的影响和对甲状腺的毒性的情况下，甲状腺增生或腺瘤发生率升高的原因仍不清楚（2）。此外，在高剂量组雄鼠和雌鼠中，TBA 给药还导致膀胱移行上皮慢性炎症和增生的发生率增加。

在暴露于 TBA 的雄性大鼠中观察到肾小管腺瘤和癌的发生率升高，但未表现出剂量依赖性。证据表明，上述肿瘤由 α2μ-球蛋白肾病介导的机制引起。α2μ-球蛋白肾病是公认的性别和物种特异性毒性机制疾病，与人类无关联性（11,12）。在高剂量组雄性大鼠中观察到肾髓质线性矿化灶，该损伤一直被认为是 α2μ-球蛋白肾病的长期结果（1,6）。此外，TBA 还可与 α2μ 相互作用，这解释了后者为何在雄性大鼠肾脏中蓄积（5）。尽管在雌性大鼠中未观察到明显的肿瘤发生，但与对照组动物相比，在所有 TBA 剂量组中均观察到肾病严重程度呈剂量依赖性增加（平均严重程度为 1.6、1.9、2.3 和 2.9；等级为 0-4）；在所有组别的 50 只受试动物中，发生率范围为 47-48。在 2 个最高剂量下观察到移行上皮增生和化脓性炎症的发生率增加，以及高剂量组单只受试动物的肾小管增生。目前尚不清楚雌性大鼠的上述肾脏改变是否在人体内有关联性。

因此，认为两年致癌性试验最适宜用来计算 TBA 的 PDE。根据大鼠和小鼠致癌性试验结果，可基于两种不同的情形计算 PDE：

（1）雄性大鼠的肾脏病变和肿瘤发现与人类无关联性，因此，采用导致雌性大鼠肾病加重的最低剂量（LOEL＝175 mg/kg/天）来计算 PDE。

或

（2）采用导致雌性小鼠甲状腺滤泡细胞增生的发生率增加的最低剂量（LOEL＝510 mg/kg/天）来计算 PDE。

情形 1（大鼠）：LOEL（肾病）175 mg/kg/天

$$PDE=\frac{175\times50}{5\times10\times1\times1\times5}=35mg/天$$

F1＝5，从大鼠外推到人

F2＝10，考虑人的个体差异

F3＝1，因为给药的持续时间较长（2 年）

F4＝1，因为低剂量组与对照组受试动物的毒性严重程度（雌鼠肾病）相似

F5＝5，因为未确定肾病的 NOEL

限度＝（35×1000）/10＝3500 ppm

情形 2（小鼠）：LOEL（滤泡细胞增生）510 mg/kg/天

$$PDE=\frac{510\times50}{12\times10\times1\times1\times5}=42.5mg/天$$

F1＝12，从小鼠外推到人

F2＝10，考虑人的个体差异

F3＝1，因为给药的持续时间较长（2 年）

F4＝1，因为所有剂量下，增生的平均严重程度为极轻微至轻度，且低剂量时未观察到甲状腺肿瘤。

F5＝5，因为未确定增生的 NOEL

限度＝（42.5×1000）/10＝4250 ppm

因此，根据大鼠两年致癌性试验中确定的 LOEL（175 mg/kg/天）计算出 TBA 的最终 PDE 为 35 mg/天。

生殖毒性

TBA 不会诱导大鼠或小鼠骨骼或内脏畸形，但剂量为 1000 mg/kg/天或更高剂量时，TBA 的确可诱发发育延迟和子宫内或产前死亡（2）。

在生殖/发育毒性筛选研究中，Sprague-Dawley 大鼠（12 只/性别/组）经口给予 TBA，剂量分别为 0、64、160、400 和 1000 mg/kg/天，雄鼠给药长达 63 天，雌鼠给药时间为交配前 4 周至产后（PND）20 天（13），对各种生殖参数（包括交配指数、生育指数、孕期指数或妊娠期指数）均未产生不良影响。妊娠期和哺乳期给药 TBA 1000 mg/kg/天的母鼠，其平均产仔数显著减少，每次妊娠的活胎数减少，死胎数增加，幼仔死亡率持续增加至产后第 4 天，并可导致出生至断奶时幼仔的平均体重减轻。剂量为 400 mg/kg 或更高时，可观察到母体毒性（短暂的中枢神经系统作用、体重减轻和摄食量减少）。因此，对发育/生殖有影响的 NOAEL 确定为 400 mg/kg/天。

剂量为 1000 mg/kg/天时，两性亲代中均观察到轻至中度的短暂的系统性毒性，包括嗜睡和共济失调等可逆的中枢神经系统（CNS）效应，以及摄食量减少和体重增加减少。剂量为 400 mg/kg/天时，观察到雌鼠短时轻度嗜睡/共济失调的发生率升高。因此，对母体毒性的 NOEL 确定为 160 mg/kg/天。

重复给药毒性

在一项亚慢性毒性研究中，F344/N 大鼠（10/性别/剂量）给予 TBA（饮用水中，任意饮用）13 周，剂量分别为 0、2.5、5、10、20 和 40 mg/mL（相当于 176、353、706、1412 和 2824 mg/kg/天）（6）。研究期间，高剂量组中所有雄性和 6 例雌性动物死亡。研究中观察到的最敏感的毒性为肾病。与对照组动物相比，4 个较低剂量组（剂量分别为 353、706 和 1412 mg/kg/天）中的雄鼠肾病严重程度增加，肾脏玻璃样小滴蓄积。3 个最高剂量组雌鼠的肾病发生率明显高于对照组。2 个最高剂量组雄鼠和高剂量组雌鼠中观察到膀胱移行上皮增生和炎症。基于最低剂量组雄鼠的肾病表现，认为 LOEL 为 176 mg/kg/天。如上文提及，α2μ-球蛋白肾病是一种公认的与人类无关联性的、性别和物种特异性毒性机制的疾病（11,12）。

B6C3F1 小鼠（10 只/性别/剂量）给予 TBA（饮用水中）13 周，给药剂量浓度与大鼠给药剂量浓度相同（剂量相当于 446、893、1786、3571 和 7143 mg/kg/天）（6）。高剂量组中 2 例雄鼠和 1 例雌鼠死亡。2 个最高剂量组雄鼠和高剂量组雌鼠的最终平均体重明显低于对照组动物。在这些给药组中同时可见动物膀胱移行上皮增生和炎症。因此，NOEL 确定为 1786 mg/kg/天（6）。

结论

根据大鼠两年致癌性研究中雌鼠肾病的 LOEL，计算出 TBA 的 PDE 为 35 mg/天。因此，建议将 TBA 归到 ICH《杂质：残留溶剂指导原则》表 2 中的 2 类："应限制的溶剂"。

参考文献

1. Cirvello JD, Radovsky A, Heath JE, Farnell DR, Lindamood C. Toxicity and carcinogenicity of tert-butyl alcohol in rats and mice following chronic exposure in drinking water. Toxicol Ind Health. 1995; 11(2):151-65.

2. McGregor D. Tertiary-Butanol: a toxicological review. Crit Rev Toxicol. 2010; 40(8):697-727.

3. Cosmetic Ingredient Review. Amended Final Report of the Safety Assessment of t-Butyl Alcohol as Used in Cosmetics. International Journal of Toxicology. 2005; 24(2):1-20.

4. Environmental Health Criteria 65. World Health Organization International Programme on Chemical Safety Butanols: four isomers 1-Butanol, 2-Butanol, tert-Butanol, Isobutanol. 1987; URL: http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc65.htm.

5. Williams TM, Borghoff, SJ. Characterization of tert-butyl alcohol binding to alpha2u-globulin in F-344 rats. Toxicological Sciences. 2001; 62:228-235.

6. United States National Toxicology Program (NTP), Toxicology and carcinogenesis studies tert-butyl alcohol (CAS No. 75-65-0), 1995; Number 436; NIH Publication No. 95-3167. URL: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr436.pdf. (last accessed 22 December 2020)

7. Bird MG, Burleigh-Flayer HD, Chun JS, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS. Oncogenicity studies of inhaled methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in CD-1 mice and F-344 rats. J Appl Toxicol. 1997; 17:45-55.

8. Hill RN, Crisp TM, Hurley PM, Rosenthal SL, Singh DV. Risk assessment of thyroid follicular cell tumours. Environ Health Perspect. 1998; 106(8):447-57.

9. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some Thyrotropic Agents. 2001; vol. 79.

10. Blanck O, Fowles J, Schorsch F, Pallen C, Espinasse-Lormeau H, Schulte-Koerne E, et al. Tertiary butyl alcohol in drinking water induces phase I and II liver enzymes with consequent effects on thyroid hormone homeostasis in the B6C3F1 female mouse. J Appl Toxicol. 2010; 30(2):125-32.

11. McGregor D, Hard GC. Renal tubule tumour induction by tertiary-butyl alcohol. Toxicol Sci. 2001; 61(1):1-3.

12. Swenberg, JA, 1993. Alpha 2u-globulin nephropathy: Review of the cellular and molecular mechanisms involved and their implications for human risk assessment. Environ Health Perspect. 1993;101(6):39-44.

13. European Chemicals Agency (ECHA), 2019. 2-Methylpropan-2-ol. CASRN 75-65-0. (Last accessed 25 September 2019). URL: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14112/1. (last accessed 22 December 2020)