

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)

2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚和叔丁醇的 PDE

草案

2020 年 3 月 25 日签署

公开征求意见稿

备注：本文件仅包含如下纳入 ICH Q3C (R8) 修订版中的三种溶剂：2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚和叔丁醇的 PDE。在本指导原则第 4 阶段，上述 PDE 将被纳入完整的 Q3C (R8) 指导原则中。

在 ICH 进程的第 2 阶段，相应 ICH 专家工作组达成共识的草案文本或指导原则将由 ICH 大会传达给 ICH 成员区域的监管机构，按照相应的国家或区域程序征求内部或外部的意见。

杂质：残留溶剂的指导原则

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

文件历史

编码	历史	日期
Q3C (R8)	由 ICH 大会成员经第 2 阶段签署，并公开征求意见（文件日期 2020 年 2 月 14 日）。	2020 年 3 月 25 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。

第六部分：

杂质：残留溶剂（增订）

2-甲基四氢呋喃、环戊基甲醚和叔丁醇的 PDE

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，Tetrahydrofuran；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。其作为一种有机溶剂，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 136 mbar（20℃）（1）。

2-MTHF 作为一种催化用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）以及大鼠体内骨髓微核试验——结合在经口给药的 3 个月重复给药毒性试验中（2），除添加 S9 的 MLA 试验

21 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
22 示为阴性。综上,无证据证明2-MTHF具有遗传毒性。

23 致癌性

24 无2-MTHF相关致癌性数据。

25 生殖毒性

26 未见可信的生殖毒性报道。在2-MTHF的测试浓度范围为
27 860-8600 mg/L的斑马鱼急性胚胎毒性和致畸性试验中(4),其浓度
28 为2980 mg/L(标称的 LC_{50} 值)时,可观察到胚胎急性毒性。此外
29 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
30 加;在标称浓度为2580 mg/L时,观察到胚胎数量上升,但未观察
31 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
32 的致畸作用。

33 重复给药毒性

34 在CrI:CD(SD)大鼠中进行了两项经口给药的3个月重复给药
35 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
36 恢复期(5),最大剂量分别为26 mg/kg/天(2)和1000 mg/kg/天(5)。
37 在第一项试验中,未观察到与2-MTHF给药相关的作用(2)。在第
38 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、
39 250、500和1000 mg/kg/天(5)。对照组和高剂量组的5只动物/性
40 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/
41 天时,才会观察到与给药相关的作用。除对肾脏重量(剂量 ≥ 500
42 mg/kg/天时增加)、血胆固醇(剂量为1000 mg/kg/天时增加)和凝血
43 酶原时间(剂量 ≥ 500 mg/kg/天时缩短)有轻微影响外,唯一与给药

44 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
45 而，恢复组中未观察到任何反应，因此观察到的反应可视为完全可
46 逆（5）。因此，第二项试验中的 NOEL 确定为 250 mg/kg/天。

47 250 mg/kg/天的 NOEL 用于计算 PDE:

$$PDE = \frac{250 \times 50}{5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 50 \text{ mg/天}$$

48

49 F1 = 5，从大鼠外推到人

50 F2 = 10，考虑人的个体差异

51 F3 = 5，考虑为为期 3 个月的啮齿动物研究

52 F4 = 1，考虑未观察到严重反应

53 F5 = 1，考虑确定了 NOEL

54 结论

55 根据大鼠 3 个月重复给药毒性试验的 NOEL，计算出 2-MTHF
56 的 PDE 为 50 mg/天。由于上述所得 PDE 大于或等于 50 mg/天，因
57 此，建议将 2-MTHF 归到 ICH《杂质：残留溶剂指导原则》表 3 中
58 的 3 类：“低潜在毒性的溶剂”。

59

60 参考文献

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

64 2. Antonucci V, Coleman J, Ferry JB, Johnson N, Mathe M, Scott
65 JP, et al. Toxicological assessment of 2-methyltetrahydrofuran
66 and cyclopentyl methyl ether in support of their use in phar-

- 67 maceutical chemical process development. *Org. Process Res.*
68 *Dev.* 2011; 15:939-41.
- 69 3. Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, Sanet RH.
70 A compilation of two decades of mutagenicity test results with
71 the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lym-
72 phoma cell mutation assays. *Chem Res Toxicol* 2006;
73 19(5):627-44.
- 74 4. Bluhm K, Seiler TB, Anders N, Klankermayer J, Schaeffer A,
75 Hollert H. Acute embryo toxicity and teratogenicity of three
76 potential biofuels also used as flavor or solvent. *Sci Total En-*
77 *viron.* 2016; 566-7:786-95.
- 78 5. Parris P, Duncan JN, Fleetwood A, Beierschmitt WP. Calcula-
79 tion of a permitted daily exposure value for the solvent
80 2-methyltetrahydrofuran. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017;
81 87:54-63.
- 82

83 环戊基甲基醚

84 引言

85 环戊基甲基醚 (CPME, 英文名: Cyclopentyl methyl ether, CAS
86 号为 5614-37-9) 目前作为其更常见类似物 (如, 四氢呋喃和甲基叔
87 丁基醚) 的替代品, 用于医药化学品开发 (1,2)。

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

90 根据 EC No 1272/2008, 在全球化学品统一分类和标签系统
91 (GHS) 中 CPME 被归为皮肤 (H315) 和眼部 (H319) 刺激物。在
92 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
93 大鼠的急性口服暴露 LD₅₀ 为 1000-2000 mg/kg, 皮肤暴露 LD₅₀ 大于
94 2000 mg/kg, 吸入暴露 LD₅₀ 大于 21.5 mg/L。人体毒性数据未见报道
95 (2)。

96 遗传毒性

97 遗传毒性试验结果可见报道 (1,2)。在鼠伤寒沙门菌 *S. typhi-*
98 *murium* 试验菌株 TA98、TA100、TA1535、TA1537 和大肠杆菌 *E. coli*
99 WP2 *uvrA* 的 AMES 细菌回复突变试验中, 无论是否代谢活化, CPME
100 浓度高达 5710 µg/板 (1) 或 5000 µg/板 (2) 均未表现出致突变遗传
101 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
102 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
103 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
104 鼠微核试验 (剂量高达 31 mg/kg/天) (1) 中, 及 CD-1 小鼠的体内

105 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/
106 天）(2)，CPME 均未显示潜在的遗传毒性。综上，无证据证明 CPME
107 具有遗传毒性。

108 致癌性

109 无可用数据。

110 生殖毒性

111 两代生殖毒性试验中，大鼠给予 CPME（饮用水中），剂量分别
112 为 313、1250 或 5000 mg/mL（5）。除最高剂量组观察到 F1 代和 F2
113 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
114 NOAEL 估值为 193.45 mg/kg/天（饮用水中为 1250 mg/L）。但由于
115 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。

116 重复给药毒性

117 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
118 验。

119 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
120 中，Crj:Crl:CD (SD)大鼠给予剂量分别为 15、150 或 700 mg/kg/天
121 （玉米油中）的 CPME（2,6）。给药的第 12 天至第 15 天期间，700
122 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
123 亡。剂量为 700 mg/kg/天时，在雄鼠和雌鼠中均观察到流涎现象。
124 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
125 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
126 活动减退、竖毛、异常步态、震颤、抽搐、蜷缩体位、呼吸频率快
127 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

128 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
129 验中，未见 CPME 的其他毒性作用。因此，本试验中的 NOEL 值确
130 定为 150 mg/kg/天。

131 在一项经口给药 90 天的重复给药毒性试验中，Sprague Dawley
132 Crl:CD (SD)大鼠给予剂量高达 31 mg/kg/天(玉米油中)的 CPME(1)。
133 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
134 NOEL 为 31 mg/kg/天，但试验设计和临床症状、血液学和血液化学
135 等试验结果的详细信息未公开。

136 在一项 90 天并 28 天恢复期的重复给药毒性试验中，Crj:CD (SD)
137 IGS 大鼠通过全身性吸入暴露于剂量高达 4 mg/L (每周 5 天，每天
138 6 小时)的气态 CPME (2)。剂量为 4 mg/L 时观察到毒性作用，并观
139 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
140 水平升高(雄鼠)、肾脏的绝对和体重相对重量(雄鼠)增加、近端
141 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。
142 恢复期后所有不良反应均可逆。因此，本研究中的 NOEL 值确定为
143 0.84 mg/L。

144 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
145 天的重复给药毒性试验。基于本试验确定的 NOEL 值为 150 mg/kg/
146 天，计算 PDE。

$$PDE = \frac{150 \times 50}{5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1} = 15 \text{mg/天}$$

147

148

F1 = 5, 从大鼠外推到人

149

F2 = 10, 考虑人的个体差异

150 F3 = 10, 考虑给药期短于 3 个月

151 F4 = 1, 考虑未观察到严重反应

152 F5 = 1, 考虑确定了 NOEL

153 结论

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

157

158 参考文献

159 1. Antonucci V, Coleman J, Ferry JB, Johnson N, Mathe M, Scott JP
160 et al. Toxicological assessment of 2-methyltetrahydrofuran and
161 cyclopentyl methyl ether in support of their use in pharmaceuti-
162 cal chemical process development. *Org Process Res Dev* 2011;
163 15: 939–41.

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

166 3. CPME Material Safety Data Sheet: URL:
167 https://www.cdhfinechemical.com/images/product/msds/37_916_070364_CyclopentylMethylEther-CASNO-5614-37-9-MSDS.pdf
168 [f](https://www.cdhfinechemical.com/images/product/msds/37_916_070364_CyclopentylMethylEther-CASNO-5614-37-9-MSDS.pdf) (last accessed on 19 November 2019).

170 4. Watanabe K, Yamagiwa N, Torisawa Y. Cyclopentyl methyl ether
171 as a new and alternative process solvent. *Org. Process Res. Dev.*
172 2007; 11:251-58.

173 5. European Chemicals Agency (ECHA),
174 2019.Methoxycyclopentane. CASRN 5614-37-9.(last accessed

- 175 on 19 November 2019).URL: [https://echa.europa.eu/registration-](https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/26626/7/9/2)
- 176 [dossier/-/registered-dossier/26626/7/9/2](https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/26626/7/9/2)
- 177 6. Inoue K, Suzuki H, Yamada T. Comprehensive toxicity evaluation
- 178 of cyclopentyl methyl ether (CPME) for establishing a permitted
- 179 daily exposure level. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2019; 6:145-65.

180 叔丁醇

181 引言

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

187 有报道称大鼠经口给药的 LD₅₀ (动物半数致死剂量, 雄性和雌
188 性大鼠总体计算) 为 2733-3500 mg/kg 体重。在动物中观察到的主要
189 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
190 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)。
191 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
192 全卫生研究所 (NIOSH) 表明其广泛存在于工作场所 (1)。美国化
193 妆品组分审评专家委员会也认为 TBA 用在化妆品中是安全的 (3)。

194 遗传毒性

195 在 AMES 细菌回复突变试验中, TBA 未见致突变性 (6)。美国
196 国家毒理学计划 (NTP) 研究也表明, 无论是否代谢活化 (S9), TBA
197 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
198 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
199 13 周给予高达 40000 ppm (饮用水中) 的 TBA, 或腹腔注射给予 (3
200 次, 给药间隔为 24 小时) 625 mg/kg 的 TBA, 外周血中未观察到微
201 核红细胞增加 (6)。综上, 无证据证明 TBA 具有遗传毒性 (2)。

202 致癌性

203 美国国家毒理学计划 (NTP) 进行了两项 TBA 在饮用水中的研
204 究, 一项在 F344/N 大鼠中进行, 另一项在 B6C3F1 小鼠中进行(1,6)。
205 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
206 /性别/组完成了此研究): 雄性大鼠剂量分别为 85、195 和 420 mg/kg/
207 天, 雌性大鼠剂量分别为 175、330 和 650 mg/kg/天; 雄性小鼠剂量
208 分别为 535、1035 和 2065 mg/kg/天, 雌性小鼠剂量分别为 510、1015
209 和 2105 mg/kg/天 (1)。结果显示, 高剂量组大鼠和高剂量组雄性小
210 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
211 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
212 的肾脏 (表现为矿化、增生、肿瘤) 及小鼠的甲状腺 (表现为滤泡
213 细胞增生、肿瘤) 和膀胱 (表现为炎症和上皮增生)。NTP 技术报告
214 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,
215 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
216 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
217 论。

218 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
219 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
220 局灶性滤泡细胞增生的发生率和严重程度增加有关 (1,6)。相反, 在
221 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
222 (MTBE), 未观察到甲状腺肿瘤 (7)。该研究中 TBA 的系统暴露
223 量 (作为 MTBE 的代谢物) 可能超过 NTP 研究中的暴露量 (2)。但
224 两个研究的应答差异可能缘于小鼠品系 (CD-1 与 B6C3F1) 或给药

225 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
226 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
227 促甲状腺激素（TSH）产生代偿性增加，从而导致甲状腺滤泡细胞
228 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
229 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，
230 在甲状腺激素稳态未改变的情况下，剂量应答呈非线性，且在人体
231 上预期不会发生肿瘤（8,9）。另有研究表明，TBA 是 I 和 II 相肝酶
232 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
233 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
234 一致（10）。但这项研究未观察到 TSH 水平有意义的变化。全面评
235 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
236 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
237 清楚（2）。此外，在高剂量组雄鼠和雌鼠中，TBA 给药还导致膀胱
238 移行上皮慢性炎症和增生的发生率增加。

239 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
240 升高，但未表现出剂量依赖性。证据表明，上述肿瘤由 $\alpha_2\mu$ -球蛋白
241 肾病介导的机制引起。 $\alpha_2\mu$ -球蛋白肾病是公认的性别和物种特异性
242 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
243 察到肾髓质线性矿化灶，该损伤一直被认为是 $\alpha_2\mu$ -球蛋白肾病的长
244 期结果（1,6）。此外，TBA 还可与 $\alpha_2\mu$ 相互作用，这解释了后者为
245 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
246 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
247 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；

248 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。
249 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
250 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
251 大鼠的上述肾脏改变是否在人体内有关联性。

252 因此, 认为两年致癌性试验最适宜用来计算 TBA 的 PDE。根据
253 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:

254
255 (1) 雄性大鼠的肾脏病变和肿瘤发现与人类无关联性, 因此,
256 采用导致雌性大鼠肾病加重的最低剂量 (LOEL = 175 mg/kg/天) 来
257 计算 PDE。

258
259 或

260
261 (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
262 低剂量 (LOEL = 510 mg/kg/天) 来计算 PDE。

263
264 情形 1 (大鼠): LOEL_(肾病) 175 mg/kg/天

$$PDE = \frac{175 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5} = 35 \text{ mg/天}$$

265
266 F1 = 5, 从大鼠外推到人

267 F2 = 10, 考虑人的个体差异

268 F3 = 1, 考虑给药的持续时间较长 (2 年)

269 F4 = 1, 考虑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
270

271 F5 = 5, 考虑未确定肾病的 NOEL

272

273 限度 = (35×1000) /10 = 3500 ppm

274

275 情形 2 (小鼠): LOEL (滤泡细胞增生) 510 mg/kg/天

$$PDE = \frac{510 \times 50}{12 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5} = 42.5 \text{ mg/天}$$

276

277 F1 = 12, 从小鼠外推到人

278 F2 = 10, 考虑人的个体差异

279 F3 = 1, 考虑给药的持续时间较长 (2 年)

280 F4 = 1, 考虑所有剂量下, 增生的平均严重程度为极轻

281 微至轻度, 且低剂量时未观察到甲状腺肿瘤。

282 F5 = 5, 考虑未确定增生的 NOEL

283

284 限度 = (42.5×1000) /10 = 4250 ppm

285

286 因此, 根据大鼠两年致癌性试验中确定的 LOEL (175 mg/kg/

287 天) 计算出 TBA 的最终 PDE 为 35 mg/天。

288 **生殖毒性**

289 TBA 不会诱导大鼠或小鼠骨骼或内脏畸形, 但剂量为 1000

290 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

291 死亡 (2)。

292 在生殖/发育毒性筛选研究中, Sprague-Dawley 大鼠 (12 只/性

293 别/组) 经口给予 TBA, 剂量分别为 0、64、160、400 和 1000 mg/kg/

294 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)
295 20 天 (13)，对各种生殖参数 (包括交配指数、生育指数、孕期指
296 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
297 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
298 减少，死胎数增加，幼仔死亡率持续增加至 PND 4，并可导致出生
299 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
300 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)。
301 因此，对发育/生殖有影响的 NOAEL 确定为 400 mg/kg/天。

302 剂量为 1000 mg/kg/天时，两性亲代中均观察到轻至中度的短暂
303 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)
304 效应，以及摄食量和体重增加的减少。剂量为 400 mg/kg/天时，观
305 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
306 的 NOEL 确定为 160 mg/kg/天。

307 重复给药毒性

308 在一项亚慢性毒性研究中，F344/N 大鼠 (10/性别/剂量) 给予
309 TBA (饮用水中，任意饮用) 13 周，剂量分别为 0、2.5、5、10、
310 20 和 40 mg/mL (相当于 176、353、706、1412 和 2824 mg/kg/天)
311 (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
312 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
313 量组 (剂量分别为 353、706 和 1412 mg/kg/天) 中的雄鼠肾病严重
314 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
315 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
316 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

317 LOEL 为 176 mg/kg/天。如上文提及， $\alpha_2\mu$ -球蛋白肾病是一种公认的
318 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）。

319 B6C3F1 小鼠（10 只/性别/剂量）给予 TBA（饮用水中）13 周，
320 剂量浓度与大鼠给药剂量浓度相同（剂量相当于 446、893、1786、
321 3571 和 7143 mg/kg/天）（6）。高剂量组中 2 例雄鼠和 1 例雌鼠死亡。
322 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
323 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。
324 因此，NOEL 确定为 1786 mg/kg/天（6）。

325 结论

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

329

330 参考文献

- 331 1. Cirvello JD, Radovsky A, Heath JE, Farnell DR, Lindamood C.
332 Toxicity and carcinogenicity of tert-butyl alcohol in rats and
333 mice following chronic exposure in drinking water. *Toxicol Ind*
334 *Health*. 1995; 11(2):151-65.
- 335 2. McGregor D. Tertiary-Butanol: a toxicological review. *Crit Rev*
336 *Toxicol*. 2010; 40(8):697-727.

- 337 3. Cosmetic Ingredient Review. Amended Final Report of the
338 Safety Assessment of t-Butyl Alcohol as Used in Cosmetics. In-
339 ternational Journal of Toxicology. 2005; 24(2):1-20.
- 340 4. Environmental Health Criteria 65. World Health Organization
341 International Programme on Chemical Safety Butanols: four
342 isomers 1-Butanol, 2-Butanol, tert-Butanol, Isobutanol. 1987;
343 URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc65.htm>
- 344 5. Williams TM, Borghoff, SJ. Characterization of tert-butyl alco-
345 hol binding to alpha2u-globulin in F-344 rats. Toxicological
346 Sciences. 2001; 62:228-235.
- 347 6. United States National Toxicology Program (NTP), Toxicology
348 and carcinogenesis studies tert-butyl alcohol (CAS No. 75-65-0),
349 1995; Number 436; NIH Publication No. 95-3167. URL:
350 https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr436.pdf
- 351 7. Bird MG, Burleigh-Flayer HD, Chun JS, Douglas JF, Kneiss JJ,
352 Andrews LS. Oncogenicity studies of inhaled methyl ter-
353 tiary-butyl ether (MTBE) in CD-1 mice and F-344 rats. J Appl
354 Toxicol. 1997; 17:45-55.
- 355 8. Hill RN, Crisp TM, Hurley PM, Rosenthal SL, Singh DV. Risk
356 assessment of thyroid follicular cell tumours. Environ Health
357 Perspect. 1998; 106(8):447-57.
- 358 9. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC
359 Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
360 Some Thyrotropic Agents. 2001; vol. 79.

- 361 10. Blanck O, Fowles J, Schorsch F, Pallen C, Espinasse-Lormeau H,
362 Schulte-Koerne E, et al. Tertiary butyl alcohol in drinking water
363 induces phase I and II liver enzymes with consequent effects on
364 thyroid hormone homeostasis in the B6C3F1 female mouse. *J*
365 *Appl Toxicol.* 2010; 30(2):125-32.
- 366 11. McGregor D, Hard GC. Renal tubule tumour induction by ter-
367 tiary-butyl alcohol. *Toxicol Sci.* 2001; 61(1):1-3.
- 368 12. Swenberg, JA, 1993. Alpha 2u-globulin nephropathy: Review of
369 the cellular and molecular mechanisms involved and their im-
370 plications for human risk assessment. *Environ Health Perspect.*
371 1993;101(6):39-44.
- 372 13. European Chemicals Agency (ECHA), 2019.
373 2-Methylpropan-2-ol. CASRN 75-65-0. (Last accessed 25 Sep-
374 tember 2019). URL: [https://echa.europa.eu/registration-dossier/-](https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14112/1)
375 [/registered-dossier/14112/1](https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14112/1)