

团体标准

T/WSJD 29—2022

化妆品安全评估 毒理学关注阈值法

Threshold of Toxicological Concern for Cosmetic Safety Assessment

2022-09-30 发布

2022-11-01 实施

中国卫生监督协会 发布

目 录

前 言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 化学物质分类	2
5 阈值	2
6 评估程序	3
7 评估结论	3
附录A（规范性） 非潜在DNA反应性致突变物/致癌物Cramer类别分类流程	4
附录B（规范性） 化妆品原料或安全性风险物质TTC法评估程序	9
附录C（资料性） TTC法在化妆品原料安全评估中的运用示例	10
参考文献	12

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。

本文件由中国卫生监督协会提出并归口。

本文件起草单位：上海市疾病预防控制中心、欧莱雅（中国）有限公司、联合利华（中国）有限公司上海分公司、强生（中国）有限公司、上海伽科高科技有限公司、资生堂（中国）研究开发中心有限公司、花王（中国）研究开发中心有限公司、浙江养生堂天然药物研究所有限公司、爱茉莉太平洋（上海）研发有限公司、路威酩轩香水化妆品（上海）有限公司。

本文件主要起草人：周利红、李竹、邢泰然、孔淑仪、朱斌、胡莉萍、李昭元、李钟瑞、朱婷婷、辛文波、檀嘉鸣、张姝、徐添佳、吕辰鹏、管娜、余昊阳、崔文广、陈田、余媛媛。

化妆品安全评估 毒理学关注阈值法

1 范围

本文件提出了运用毒理学关注阈值法开展化妆品安全评估的方法，明确了方法的适用范围、待评估化学物质分类、阈值、评估程序和评估结论。

本文件适用于化学结构明确、暴露量可知且系统毒理学研究数据不足的化妆品原料及安全性风险物质以经口或经皮途径暴露时的全身毒作用评估，不适用于局部毒作用评估。

本文件不适用于金属或金属化合物、强致癌物（如黄曲霉毒素、亚硝基化合物、联苯胺类和肼、氧化偶氮类等）、蛋白质、强效激素（如类固醇）、高分子质量的物质、纳米材料、无机物、生物蓄积性很强的物质以及放射性化学物质和成分未知的混合物等。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件。

化妆品安全技术规范（2015年版）

化妆品安全评估技术导则（2021年版）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

化妆品原料 cosmetic raw materials

化妆品配方中使用的成分。

[来源：化妆品安全技术规范（2015年版），第一章 2.1]

3.2

安全性风险物质 risk substances

由化妆品原料（3.1）、包装材料、生产、运输和存储过程中产生或带入的，暴露于人体可能对人体健康造成潜在危害的物质。

[来源：化妆品安全技术规范（2015年版），第一章 2.18]

3.3

毒理学关注阈值 threshold of toxicological concern (TTC)

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。

[来源：化妆品安全评估技术导则（2021年版），10.19]

3.4

潜在 DNA 反应性致突变物/致癌物 potential DNA-reactive mutagens/carcinogens

直接作用于DNA，可能引起DNA损伤导致复制错误或可能诱导细胞癌变的化学物质。

3.5

Cramer 类别 Cramer category

由学者Cramer等在1978年首次提出，根据化学物质化学官能团的潜在毒性将化学物质分为三类，分别为Cramer I类、Cramer II类和Cramer III类。

3.6

全身暴露量 systemic exposure dosage

在正常、合理及可预见的化妆品使用条件下，通过各种暴露途径进入体循环的化学物质的预计量。

[来源：化妆品安全评估技术导则（2021年版），10.10，有修改]

3.7

（定量）构效关系 (quantitative) structure-activity relationships

通过数学模型和统计学手段获得的化学物质结构和活性之间的（定量）关系。

4 化学物质分类

4.1 潜在 DNA 反应性致突变物/致癌物判断

4.1.1 若待评估化学物质无遗传毒性试验数据，可采用（定量）构效关系预测工具进行预测，应至少采用两个独立的预测工具。若任意一个或者多个预测工具警示待评估化学物质可能具有遗传毒性，可开展至少两项不同遗传毒性终点的试验，得到试验数据后，按照4.1.2开展进一步的评判。若两个或两个以上独立的预测工具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潜在DNA反应性致突变物/致癌物。

4.1.2 若待评估化学物质有遗传毒性试验数据，一项或多项试验结果为阳性，不能排除遗传毒性时，则判定该化学物质为潜在DNA反应性致突变物/致癌物；当不同遗传毒性终点的试验结果均为阴性，能排除遗传毒性时，判定该化学物质为非潜在DNA反应性致突变物/致癌物。

4.2 Cramer 类别分类流程

对于非潜在 DNA 反应性致突变物/致癌物，根据该化学物质的化学结构，回答指定的与化学结构和（或）代谢物安全性相关的问题。根据每个问题的答案“是”或“否”，逐步引出下一个问题，最终得出Cramer I类、Cramer II类或Cramer III类3个不同毒性等级的结论。详细的Cramer类别分类流程见附录A。

5 阈值

5.1 潜在 DNA 反应性致突变物/致癌物

潜在DNA反应性致突变物/致癌物的毒理学关注阈值为 $0.0025\mu\text{g}/(\text{kg BW}\cdot\text{d})$ 。

5.2 非潜在 DNA 反应性致突变物/致癌物

表1规定了非潜在DNA反应性致突变物/致癌物的毒理学关注阈值。

表 1 非潜在 DNA 反应性致突变物/致癌物毒理学关注阈值

Cramer类别	毒理学关注阈值 $[\mu\text{g}/(\text{kg BW}\cdot\text{d})]$
Cramer I类	46
Cramer II类/Cramer III类	2.3

6 评估程序

依次按下列步骤开展评估，详细的评估程序流程图见附录B。

- 判断待评估化学物质是否符合适用范围（见 1），若不符合适用范围，采用非 TTC 法进行安全评估；
- 若待评估化学物质符合适用范围（见 1），参照化妆品安全评估技术导则（2021 年版）中 4.3 规定的方法开展暴露评估并计算该化学物质的全身暴露量；
- 判断待评估化学物质是否为潜在 DNA 反应性致突变物/致癌物（见 4.1）；
- 若待评估化学物质为潜在 DNA 反应性致突变物/致癌物，比较待评估化学物质的全身暴露量与潜在 DNA 反应性致突变物/致癌物的毒理学关注阈值，判断安全性风险；
- 若待评估化学物质为非潜在 DNA 反应性致突变物/致癌物，根据待评估化学物质的化学结构，通过 Cramer 类别分类流程判定 Cramer 类别（见 4.2）；
- 比较待评估化学物质的全身暴露量与相应 Cramer 类别的毒理学关注阈值，判断安全性风险。当一个化妆品原料含有多个属于同一化合物类别（如黄酮类、鞣质类等）的化学物质时，将该类化学物质作为整体计算全身暴露量，通过比较整体的暴露量与相应 Cramer 类别的毒理学关注阈值来判断安全性风险，若该类化学物质分属不同的 Cramer 类别，其整体的 Cramer 类别按其中毒理学关注阈值最低的一类计。

7 评估结论

7.1 若待评估化学物质的全身暴露量大于相应的毒理学关注阈值，评估结论为需要对该化学物质按照化妆品安全评估技术导则（2021 年版）进一步开展安全评估。

7.2 若待评估化学物质的全身暴露量小于或等于相应的毒理学关注阈值，评估结论为在当前使用条件下，该化学物质的风险可接受。

表A.1 非潜在DNA反应性致突变物/致癌物Cramer类别分类流程表

问题编号	关于目标物化学结构和(或)代谢物安全性相关的问题	如果是, 确定Cramer 类别	如果是, 转到问题编号	如果否, 确定Cramer 类别	如果否, 转到问题编号
1	属于机体的正常组分或其旋光异构体(激素、环境和食物污染物的代谢产物、疾病状态下的代谢产物除外)	I 类			2
2	包含增强毒性的官能团[脂肪族仲胺或其盐、氰基、N-亚硝基、重氮(例如 CH_2N_2)、三氮烯($\text{RN}=\text{NNH}_2$)或季铵氮原子, 以下形式除外: $>\text{C}=\text{N}^+\text{R}_2$ 、 $>\text{C}=\text{N}^+\text{H}_2$ 、伯胺或叔胺的盐酸盐或硫酸盐]	III 类			3
3	包含除碳、氢、氧、氮、二价硫以外的其他元素		4		43
4	包含问题3中未列出的元素, 且仅以羧酸的钠、钾、钙、镁、铵盐形式或胺的硫酸盐、盐酸盐形式或钠、钾、钙的氨基磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐形式出现		40	III 类	
40	属于可能有害的有机磷酸酯类或有机硫代磷酸酯类	III 类			41
41	排除磷酸酯(盐)类	I 类			7
7	杂环		8		16
8	内酯或环状二酯		9		10
9	结合到另一个环上的内酯, 或五元或六元的 α , β -不饱和内酯	III 类			[开链]
[开链]	开链		20		[杂环]
20	具有特定官能团的脂肪族化合物: (1) 不超过4个的羟基、醛基、羧酸或酯基; (2) 含有一个或多个乙缩醛、酮或缩酮(但不能兼有)、硫醇、硫化物(单硫化物或多硫化物)、硫酯、聚氧乙烯基 $[(-\text{OCH}_2\text{CH}_2-)_x, x \leq 4]$ 、伯胺或叔胺		21		22
21	包含3个或以上不同类型的官能团(不包括甲氧基, 且将酸和酯视为同一种官能团)	III 类			44

问题编号	关于目标物化学结构和(或)代谢物安全性相关的问题	如果是, 确定结构类别	如果是, 转到问题编号	如果否, 确定结构类别	如果否, 转到问题编号
44	包含游离的 α , β -不饱和杂原子	III 类			18
18	属于下列物质之一: (1) 邻位二酮, 或是与乙烯基末端相连的酮或缩酮; (2) 与末端乙烯基相连的仲醇或仲醇的酯; (3) 烯丙醇或其缩醛、缩酮或酯衍生物; (4) 烯丙基硫醇、烯丙基硫化物、烯丙基硫酯或烯丙基胺; (5) 丙烯醛, 甲基丙烯醛或其缩醛; (6) 丙烯酸或甲基丙烯酸; (7) 乙炔化合物; (8) 不含其它官能团的非环状脂肪族酮、缩酮或酮醇, 且酮基的任意一侧有四个或四个以上的碳原子; (9) 官能团都有空间位阻的物质	II 类		I 类	
22	食物中的常见成分或其类似物	II 类			33
33	有足够数量的磺酸盐或氨基磺酸盐基团	I 类		III 类	
[杂环]	杂环		10		23
10	三元杂环(例如环氧化合物、乙撑亚胺类)	III 类			11
11	有复杂取代基的杂环		33		12
12	芳杂环		13		22
13	环上有取代基		14	III 类	
14	含有多于一个芳环		15		22
15	易水解为单环残基		[杂环]		33
[杂环]	杂环		22		16
16	常见的萜类化合物[萜烃、萜醇、萜醛或萜酸(但不是酮)]	I 类			17
17	易水解为常见萜类化合物(萜烃、萜醇、萜醛或萜酸)		[萜类]		19
[萜类]	常见萜类		18		19
19	开链(无任何环状结构)		20		23
23	芳香族		27		24

问题编号	关于目标物化学结构和(或)代谢物安全性相关的问题	如果是, 确定结构类别	如果是, 转到问题编号	如果否, 确定结构类别	如果否, 转到问题编号
27	环上包含取代基		28	III 类	
28	含有多于一个芳环		29		30
29	易水解为单环残基		[芳香族]		33
[芳香族]	芳香族		30		19
30	有复杂取代基的芳环(不考虑是不是环羟基或环甲氧基, 环上含有以下简单基团以外的取代基: 1-5 个碳的脂族基, 可以是烃或含醇、酮、醛、羧基; 或可水解成上述结构的简单酯)		31		[芳香族]
31	问题 30 中定义的事物的非环状缩醛或酯类衍生物		[芳香族]		32
[芳香族]	芳香族		18		19
32	只包含问题 30 或问题 31 中列出的官能团以及下面列出的官能团: (1) 单一结合的非芳香族碳环。(2) 多于五个碳原子的脂肪族取代碳链。(3) 在芳环或脂肪链上有聚氧乙烯短链 $[-OCH_2CH_2-]_x$, $x \leq 4$ 。	II 类			22
24	带有简单取代基(环状或脂肪族侧链, 且侧链无取代基或仅含醇、醛、侧链酮、酸、酯、磺酸的钠、钾、钙盐或氨基磺酸的钠、钾、钙盐、无环缩醛或缩酮取代基)的单碳环化合物(不包括环丙烷或环丁烷及其衍生物)		18		25
25	环丙烷、环丁烷含有问题 24 中提到的取代基, 或含单环、双环硫化物或硫醇	II 类			26
26	不含问题 24 中提到的以外的取代基, 且是单环烷酮、带或不带环酮的双环化合物	II 类			22
43	可能是有害的二价硫(未被问题 3 识别到)	III 类			5
5	简单的支链脂肪烃或常见碳水化合物	I 类			6

问题编号	关于目标物化学结构和(或)代谢物安全性相关的问题	如果是, 确定结构类别	如果是, 转到问题编号	如果否, 确定结构类别	如果否, 转到问题编号
6	仅含以下取代基的苯衍生物: (1) 烃链或 1'-羟基或羟基酯取代的烃链; (2) 一个或多个烷氧基, 其中一个必须与(1)的烃链处于对位	III 类			42
42	可能是有害的苯类似物	III 类			7

附录 B
(规范性)
化妆品原料或安全性风险物质 TTC 法评估程序

图B.1给出了化妆品原料或安全性风险物质采用TTC法进行安全评估的评估程序流程图。

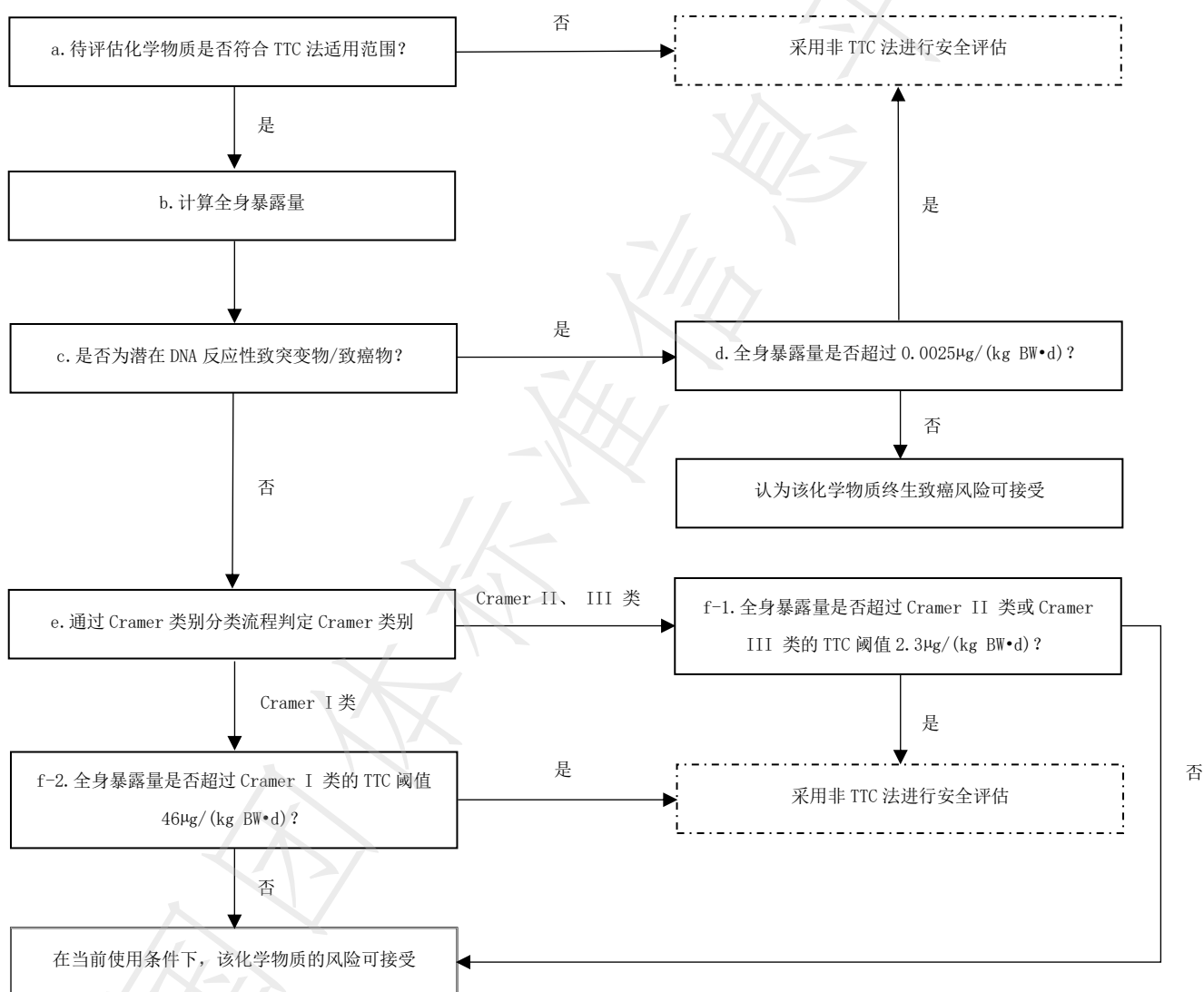


图 B.1 评估程序流程图

附录 C

(资料性)

TTC 法在化妆品原料安全评估中的运用示例

C.1 待评估化学物质基础信息

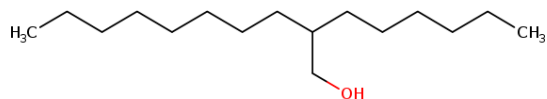
中文名称：己基癸醇

INCI名称：HEXYLDECANOL

CAS号：2425-77-6

化妆品中的拟使用量及使用产品类别：0.025%，粉底液

分子结构式：



基本理化特性：

物理状态：	无色液体
熔点/凝固点：	-69° C
相对密度：	0.8369, 20° C
沸点：	300° C
蒸汽压：	0.004 mbar, 38° C
溶解度：	< 1 mg/L
脂水分配系数：	6.66
闪点：	159° C
燃点：	238° C
粘度：	41.1 mPa s, 20° C

C.2 评估步骤

a) 待评估化学物质是否符合适用范围：是。

说明：待评估物质化学结构已知，在粉底液中其主要暴露途径为经皮，暴露量可计算，目前该物质缺乏系统毒理学数据，且不属于金属或金属化合物、强致癌物、蛋白质、强效激素、高分子质量的物质、纳米材料、无机物、生物蓄积性很强的物质以及放射性化学物质，故可使用TTC法进行评估。

b) 全身暴露量计算

$$SED=A \times C \times DA_p = (510/60) \times 0.025\% \times 100\% = 0.00213 \text{ mg}/(\text{kg BW} \cdot \text{d}) = 2.13 \mu\text{g}/(\text{kg BW} \cdot \text{d})$$

A：以单位体重计的化妆品每天使用量[$\text{mg}/(\text{kg BW} \cdot \text{d})$]

参考《THE SCCS NOTES OF GUIDANCE FOR THE TESTING OF COSMETIC INGREDIENTS AND THEIR SAFETY EVALUATION (11th REVISION)》，粉底液的每天使用量为510mg/day，默认的人体重量为60kg。

C：待评估化学物质在产品中的浓度（%）

DA_p：经皮吸收率（%）

默认的经皮吸收率为100%。

c) 判断待评估化学物质是否为潜在 DNA 反应性致突变物/致癌物：否。

说明：细菌回复突变试验和体外染色体畸变试验结果显示，己基癸醇未引起基因突变，也未引起染色体畸变，判定该化学物质为非潜在DNA反应性致突变物/致癌物。

d) 判定待评估化学物质的 Cramer 类别：经判断，己基癸醇属于 Cramer I 类物质。

说明：依照如下流程对己基癸醇的Cramer类别进行判定。

问题1：属于机体的正常组分或其旋光异构体——否，至问题2。

问题2：包含增强毒性的官能团——否，至问题3。

问题3：包含除碳、氢、氧、氮、二价硫以外的其他元素——否，至问题43。

问题43：可能是有害的二价硫（未被问题3识别到）——否，至问题5。

问题5：简单的支链脂肪烃或常见碳水化合物——否，至问题6。

问题6：仅含特定取代基的苯衍生物——否，至问题42。

问题42：可能是有害的苯类似物——否，至问题7。

问题7：杂环——否，至问题16。

问题16：常见的萜类化合物——否，至问题17。

问题17：易水解为常见萜类化合物——否，至问题19。

问题19：开链——是，至问题20。

问题20：具有特定官能团的脂肪族化合物——是，至问题21。

问题21：包含3个或以上不同类型的官能团——否，至问题44。

问题44：包含游离 α ， β -不饱和杂原子——否，至问题18。

问题18：属于所列的物质之一——否，确定为Cramer I类物质。

e) 比较待评估化学物质的全身暴露量与相应 Cramer 类别的毒理学关注阈值

本粉底液产品中己基癸醇的全身暴露量为 $2.13\mu\text{g}/(\text{kg BW}\cdot\text{d})$ ，小于己基癸醇所属的Cramer I类物质的毒理学关注阈值 $46\mu\text{g}/(\text{kg BW}\cdot\text{d})$ 。

C.3 评估结论

在本粉底液配方中使用己基癸醇的风险可接受。

参 考 文 献

[1] Scientific Committee On Consumer Safety. The SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation 11th revision[R]. SCCS/1628/21, 2021.

[2] Joint Research Centre-Institute for Health and Consumer Protection. Joint Research Centre Scientific and Technical Reports: Analysis of the Cramer classification scheme for oral systemic toxicity - implications for its implementation in Toxtree[R]. EUR 24898 EN, 2011.

[3] Cramer GM, Ford RA and Hall RL. Estimation of toxic hazard - a decision tree approach[J]. Food and Cosmetics Toxicology, 1978, 16: 255-276.

[4] EFSA Scientific Committee. Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment[J].EFSA Journal, 2019, 17 (6) : 5708.

[5] European Chemicals Agency. Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals[R]. May 2008.
