

附件 2

交叉参照（Read-across） 方法应用技术指南

中国食品药品检定研究院

目 录

一、概述	2
二、适用范围	2
三、术语和释义	2
四、基本原则	3
五、评估程序	3
附录 1	7
附录 2	8

一、概述

交叉参照 (Read-across) 指基于化学结构或生物学活性的相似性, 通过利用一种或多种类似化学物质 (类似物) 的毒理学终点数据来预测另一种或一类结构相似的特定化学物质 (目标化学物质) 的相同毒理学终点信息的方法。

本指南介绍了交叉参照方法在化妆品安全评估中的应用, 明确了交叉参照方法的适用范围、评估程序及步骤, 并给出了示例报告。

二、适用范围

本指南适用于结构明确, 缺乏系统毒理学数据的非功效成分或风险物质。

本指南不适用于具有防腐、防晒、着色、染发和祛斑美白功能的原料。

三、术语和释义

(一) 目标化学物质 (Target Chemical)

缺乏系统毒理学研究数据, 需要被预测的非功效成分或风险物质。

(二) 源化学物质 (Source Chemical)

对目标化学物质进行预测时, 所参照的具有试验数据的类似化学物质。

(三) 类似物法 (Analogue Approach)

只有一个或少数几个源化学物质和一个目标化学物质的交叉参照。在这种方法中, 目标化学物质和源化学物质具有结构相似性、代谢相似性和/或共同的作用模式/机制, 但

相关特性没有趋势变化，或者目标化学物质的毒性低于源化学物质的毒性。

（四）类别法（Category Approach）

多个源化学物质在结构、理化或毒理学性质上表现出相似性，并根据其相似性和差异性进行分组的交叉参照。由于这种相似性，一种或多种性质（毒理学或其他）被认为是相似的或遵循一种规律模式。根据观察到的规律模式在分组内对目标化学物质的系统毒理学终点进行预测。

四、基本原则

交叉参照要求目标化学物质和源化学物质之间具有相似性和特定关联性。交叉参照包括类似物法和类别法。类似物法的基础是目标化学物质与一个或多个源化学物质数据对比并进行交叉参照。类别法的基础是化学物质分组，在进行化学物质分组之后，便可在其基础进行交叉参照。

交叉参照过程中，应确保所使用化学物质理化和毒理学数据的真实性、完整性、可靠性和充足性，能够满足目标物质的安全评估需要。

五、评估程序

依次按以下步骤展开评估，评估程序流程图见附录 1。

步骤一：目标化学物质信息整理

收集和整理目标化学物质的信息，包括结构信息、理化性质、毒理学数据、代谢途径和代谢产物、反应活性等。根据已收集到的毒理学数据，确定数据缺口。明确交叉参照将用于多个毒理学终点还是限于特定的毒理学终点，从而制定

类似物识别策略。

步骤二：识别与确定潜在的类似物

识别出与目标化学物质具有相似性的潜在类似物，所参照的化学物质/源化学物质与该原料或风险物质有相似的化学结构和理化性质，相似的代谢途径和化学/生物反应性，其中结构相似性表现为以下一种或多种情形：

1. 各化学物质具有相同的官能团（如醛类、环氧化物、酯类、特殊金属离子物质）或母核；
2. 各化学物质具有相同的组分或被归为相同的化学类别，如具有相似的碳链长度；
3. 各化学物质在结构上（如碳链长度递增等）呈现规律性的变化或保持不变的特征，这种特征可以通过观察各化学物质的理化特性得到；
4. 各化学物质由于结构的相似性，通过化学物质代谢或生物作用后，具有相同的前驱体或降解产物可能性（如代谢途径法研究相关的化学物质，如酸、脂、盐等）。

除此之外，寻找目标化合物的类似物还需要根据分子大小和结构复杂程度综合判断。如果有权威机构根据化学类别或生物途径对一组化学物进行安全评估并分组，在分析数据具有可靠性后，可以采用权威机构的结论进行类似物判断。

如果无法寻找到一种或多种目标化学物的类似物，则需要使用其他方法填补数据缺口。

步骤三：收集源化学物质数据并确定选用类似物法或类别法

通过判断识别出目标化学物质的潜在类似物后，收集潜在源化学物质/类似物的理化性质和毒理学数据等，从化学结构、反应性、代谢和理化性质相似性判断等角度，与目标化学物质进行数据比较，以识别作为源化学物质合适的类似物。如果有较多的类似物，可以进行化学物分组。且需要进一步细分来判断类别是否成立，降低数据集的不确定性，以去除与目标化学物质在机理和/或结构上、理化性质、代谢或反应性上不同的部分类似物，记录选择或排除潜在类似物的理由。

步骤四：构建数据矩阵（工作表格），数据缺口评估与分析

通过对收集到的数据进行进一步的整理分析，判断源化学物质是否有可靠和充足的毒性数据来填补目标化学物质的数据空白。对目标化学物质及其毒理学终点以及其他相关终点（如理化性质）构建数据矩阵。

如果源化学物质的毒性数据缺乏可靠性或者关联性，或不足以用来填补目标化学物质的数据缺口，则需要使用其他方法填补数据缺口。

步骤五：验证交叉参照合理性和不确定性评估

验证现有证据是否能证明交叉参照的合理性，即判断类似物的评估是否有效合理，可通过但不限于以下一种或多种途径：

1. 化学物质识别和组成：化学结构、组成、官能团，分子描述符等；
2. 物理化学性质；

3. 毒代动力学：吸收、分布、代谢和排泄；
4. 作用模式/机制或有害结局通路（MOA/AOP）；
5. 化学/生物相互作用；
6. 体外基因/代谢组学研究；
7. 从其他毒理学终点、物种或不同给药途径获得的信息。

步骤六：填补数据缺口

如果认定交叉参照具有合理性，且源化学物质数据可以使用，那么可以通过交叉参照方法填补其目标化学物质的数据缺口；同时也需要通过专家判断，对和组内其他数据有冲突或不一致的数据进行分析和取舍，同时分析交叉参照时可能存在的不确定性及其对交叉参照的影响，对最后的数据选择合理性进行说明。

如果认定对目标化学物质使用交叉参照缺乏合理性，需要使用其他方法填补数据缺口。

步骤七：得出结论并形成报告

通过以上工作，形成严谨、可信、准确的交叉参照评估报告。报告应包括支持交叉参照的要素，例如目标化学物质和源化学物质的化学描述符、结构和/或机制的相似性和支持交叉参照的假设。此外，报告应列出用于评估的相关理化和毒理学终点，交叉参照合理性论述和不确定性评估，以及评估结论。

附录 1

交叉参照应用于化妆品安全评估的流程图

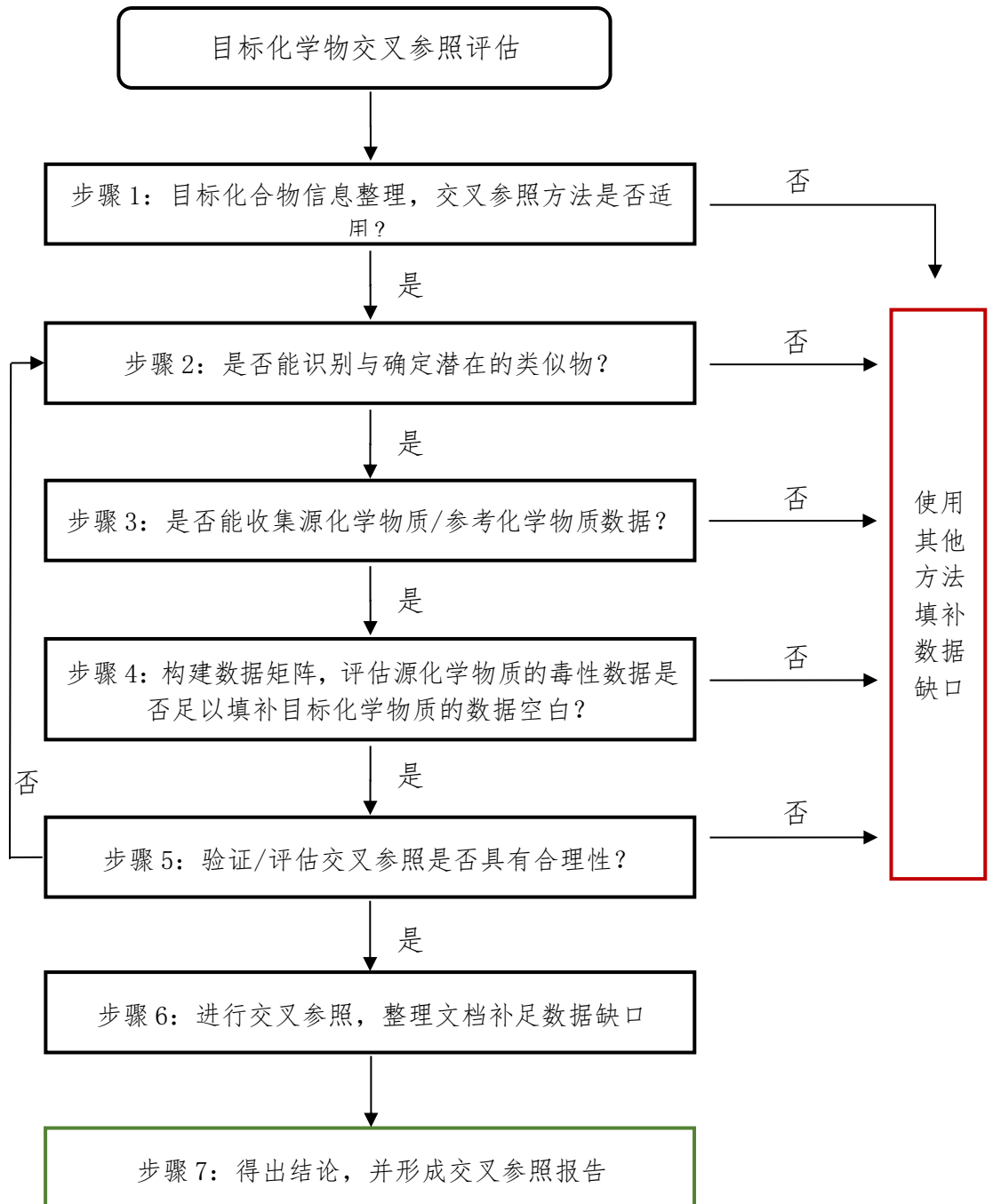


图 1 交叉参照应用于化妆品安全评估的流程图

交叉参照法在化妆品原料安全评估中 应用示例（类别法）

注：实例所用数据非真实数据，仅供方法参考

一、待评估物质信息

中文名称：癸醇，《已使用化妆品原料目录（2021 年版）》
中第 02678 号

INCI 名称：DECYL ALCOHOL。

二、待评估物质的安全信息

急性毒性：该原料在大鼠急性经口毒性试验中， $LD_{50} > 5000 \text{ mg/kg bw/day}$ ，且无动物死亡，表明该原料急性经口毒性为实际无毒；

皮肤刺激性：在家兔多次皮肤刺激试验中，采用 5% 的该原料进行试验，显示该原料无刺激性；

眼刺激性：根据供应商测试，采用 5 % 的该原料对家兔进行急性眼刺激性，在不冲洗条件下，为微刺激性；

皮肤光毒性和光变态反应：采用 5 % 的该原料进行试验，未见皮肤光毒性和光变态反应；

皮肤致敏性：根据供应商测试，局部封闭涂皮（Buehler Test, BT）试验中，采用 1 % 的该原料进行诱导接触和激发接触，未见皮肤变态反应；

遗传毒性：细菌回复突变试验和体外染色体畸变试验结果显示，未引起基因突变和染色体畸变；

生殖发育毒性：未观察到发育毒性。

经分析确定，通过交叉参照（类别法）方法补齐癸醇的重复剂量毒性数据、生殖毒性数据和致癌性数据。

三、目标化学物质信息整理

癸醇的详细信息（包括结构、理化性质、毒性数据等）整理如下：

表 1 癸醇的基本信息表

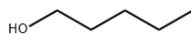
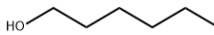

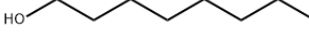

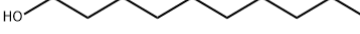

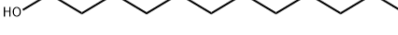

目标化合物名称	癸醇
化学名称	1-Decanol
INCI 名称/英文名称	DECYL ALCOHOL
结构式	
CAS 号	112-30-1
分子式	C ₁₀ H ₂₂ O
分子质量	158.28
熔点/°C	6.9
蒸气压/ Pa	1.13 (25°C)
水溶解性/ mg/L	37mg/L (25°C)
分配系数 (Log Pow)	4.5 (25°C)
酸度系数 (pKa)	15.21 (25°C)
急性毒性	LD ₅₀ : >5000 mg/kg bw/day (大鼠经口) LD ₅₀ : >5000 mg/kg bw/day (大鼠经皮)
刺激性/腐蚀性	无刺激性
皮肤致敏性	无致敏性
遗传毒性	无潜在基因突变性或染色体畸变性

重复剂量毒性	暂无数据
生殖发育毒性	未观察到发育毒性
慢性毒性/致癌性	暂无数据

四、识别与确定潜在的类似物

通过相关软件（如经济合作与发展组织开发的 QSAR Toolbox 等），识别出与癸醇结构相似的一组化合物，查询其相关理化性质、毒理学数据等，经过判断筛选后得到与目标化合物结构相似的类似物。筛选出的结构类似物如下：

表 2 癸醇及其结构类似物列表

序号	名称	分子式	CAS	结构式
1	1-Pentanol	C ₅ H ₁₂ O	71-41-0	
2	1-Hexanol	C ₆ H ₁₄ O	111-27-3	
3	1-Heptanol	C ₇ H ₁₆ O	111-70-6	
4	1-Octanol	C ₈ H ₁₈ O	111-87-5	
5	1-Nonanol	C ₉ H ₂₀ O	143-08-8	
6	1-Decanol	C ₁₀ H ₂₂ O	112-30-1	
7	1-Undecanol	C ₁₁ H ₂₄ O	112-42-5	
8	1-Dodecanol	C ₁₂ H ₂₆ O	112-53-8	
9	1-Tridecanol	C ₁₃ H ₂₈ O	112-70-9	

筛选出的癸醇结构类似物局限于 C₅ 至 C₁₃ 链长，是因为通过比较理化性质和生物活性，发现：

1. 碳链长度 > C₁₃ 的衍生物与短链烷醇通过渗透的方式进行跨膜转运不同，长链的烷醇是通过载体运输的方式进行转运；

2. 碳链长度<C₅的物质容易挥发；

3. 支链醇可能表现出与直链醇不同的毒代动力学特征。

筛选出的结构类似物与癸醇都属于烷醇类化合物，具有以下几点结构相似性：

1. 都含有一个羟基官能团；
2. 都属于伯醇；
3. 拥有相似的分子骨架（碳直链骨架），碳链长度呈现递增规律。

因此，最终得到以上 8 种源化学物质，且其与目标化学物质可以组成一个类别，利用类别法进行交叉参照。

五、收集源化学物质/参考化学物质数据并确定选用类似物法或类别法

收集这 8 种类似物的理化性质、毒理学数据等信息，汇总成表格，确定选用类别法。理化性质信息如下：

表 3 癸醇及源化学物质的理化性质数据表

名称	分子质量	密度 (g/cm ³)	熔点 (°C)	沸点 (°C)	蒸气压 (Pa,25°C)	水溶解性 (mg/L,25°C)	Log Pow	pKa (25°C)
1-Pentanol	88.15	0.8148	-78.9	137.8	293	21000	1.51	15.24
1-Hexanol	102.17	0.8198	-44.0	157.0	124	5900	2.03	15.38
1-Heptanol	116.2	0.8223	-34.0	176.3	31.2	1670	2.62	15.38
1-Octanol	130.23	0.8258	-15.5	195.2	10.6	540	3.00	15.27
1-Nonanol	144.25	0.8280	-5.0	213.1	3.03	140	3.77	16.1
1-Decanol	158.28	0.8297	6.9	230.2	1.13	37	4.5	15.21
1-Undecanol	172.31	0.8324	15.9	242.8	0.396	43.04	4.72	15.2

名称	分子量	密度 (g/cm ³)	熔点 (°C)	沸点 (°C)	蒸气压 (Pa,25°C)	水溶解性 (mg/L,25°C)	Log Pow	pKa (25°C)
1-Dodecanol	186.33	0.8343	23.8	138.2	0.113	4	5.13	15.2
1-Tridecanol	200.36	0.8165	30.6	148	0.0581	1	5.82	15.2

毒理学数据如下：

表 4 癸醇及源化学物质的毒理学数据表

名称	急性毒性 LD ₅₀ /经口 (mg/kg bw/day)	急性毒性 LD ₅₀ /经皮 (mg/kg bw/day)	重复剂量毒性 NOAEL/经口 (mg/kg bw/day)	生殖和发育毒性	致癌性
1-Pentanol	3645	2292	1000 (OECD TG 408)	未发现对具有生殖功能的器官产生不良影响	-
1-Hexanol	>3210	1500-2000	1127 (OECD TG 408)	未观察到生殖毒性；大鼠吸入试验，未观察到发育毒性	未表明任何致癌潜力
1-Heptanol	5500	>2000	1000 (OECD TG 422)	1000 mg/kg bw/day 下对生育能力、生殖器官和产前参数没有影响	-
1-Octanol	>5000	2000-4000	-	大鼠吸入试验，未观察到发育毒性	-
1-Nonanol	>5000	>5000	-	大鼠吸入试验，未观察到发育毒性	-
1-Decanol	>5000	>5000	-	大鼠吸入试验，未观察到发育毒性	-
1-Undecanol	>3000	>5010	2000 (OECD TG 422)	-	-
1-Dodecanol	>2000	8000-12000	2000 (OECD TG 422)	1000 mg/kg bw/day 下没有生殖、发育毒性	未表明任何致癌潜力
1-Tridecanol	>4750	>2600	-	1000 mg/kg bw/day 下没有生殖、发育毒性	-

根据现有的关于脂肪醇的数据，表明链长与毒性呈反比关系。与链长较长的材料相比，链短的醇往往会产生更明显

的效应。

毒代动力学信息：

1. 烷醇可以在肠道中迅速吸收，且可以几乎完全被吸收。

2. 烷醇代谢高效，且在上述类别成员中的代谢反应都很相似：该类别所有物质均可发生氧化和羟基化反应；在肝脏中发生的首过代谢（first pass metabolism）包含两步氧化代谢反应，产生相应碳链长度的羧酸，随后在线粒体发生 β -氧化生成 CO_2 及少量葡萄糖醛酸代谢产物，后者通过尿液排到体外。

3. 该类别中的烷醇物质，预计将通过三羧酸（TCA）循环进行充分代谢（ $> 90\%$ ）。

4. 根据上述信息，这些中度链长（ $\text{C}_5\text{-C}_{13}$ ）的烷醇物质不会发生代谢活化，即这些物质就是直接的“毒性物质”，而非其代谢产物。

5. 由于类别中的碳链长度范围较窄，因此相应的理化性质的差异对吸收、分布、代谢和排泄（即ADME）的影响较小。

六、构建数据矩阵（工作表格），数据缺口评估与分析
经过数据分析，认为 $\text{C}_5\text{-C}_{13}$ 烷醇类物质在结构、理化性质、代谢途径等方面高度相似，可以归为一类化学物。这类物质不会形成有毒代谢物，并且该类别化学物质表现出相似且较低的急性毒性和重复剂量毒性，没有趋势上的明显变化。因此，该组物质可以通过交叉参照类别法填补重复剂量毒性、

生殖发育毒性和致癌性数据的缺失。

七、验证交叉参照合理性和不确定性评估

该案例中的烷醇类物质归类是基于具有单一羟基 (-OH) 取代基的直链烃的结构相似性，且该类别仅限于中等链长 (C₅ 至 C₁₃) 的物质。

1. 碳链长度对理化性质有一定的影响，例如 Log Pow 值随着链长的增加而增加。疏水性方面的变化趋势在鱼类毒性和体外试验中具有有一定毒理学相关性，但在哺乳动物经口暴露的急性和慢性毒性中不具有相关性。

2. 中等链长的烷醇是直接“毒性物质”，即代谢活化不是产生毒性的因素。在非常高的剂量下，这些物质具有相似的作用模式，如导致非极性麻醉或感觉缺失，但反应是可逆的。

3. 在毒代动力学方面，烷醇在肠道中迅速且完全吸收。在肝脏中发生的首过代谢通过氧化反应产生羧酸，随后在线粒体发生 β -氧化生成 CO₂。它们几乎可以通过三羧酸循环代谢完全。

4. 在毒效学方面，烷醇类物质表现非常相似，在极限剂量下并没有表现出慢性毒性。在体外试验中，也没有表现出化学反应性或受体介导的相互作用。

5. 该案例中，在 C₅ - C₁₃ 的烷醇化学物中，C₅, C₆, C₇, C₁₁ 和 C₁₂ 都具有经口重复剂量毒性的试验数据，且结果高度一致。

6. 在现有试验数据中，极限剂量下均未观察到系统毒性。

7. 1-Pentanol (C₅) 和 1-Hexanol (C₆) 的 90 天经口重复剂量毒性试验数据显示，NOAEL ≥ 1000 mg/kg bw/day。可用该数据来交叉参照预测类别中其它烷醇类物质的 90 天经口重复剂量毒性。同理，可根据 1-Hexanol (C₆) 的生殖毒性和致癌性数据预测类别中其它烷醇类物质的相应毒性。

八、综合评估及结论

癸醇的综合评估：

癸醇，1-十烷醇 (1-Decanol, CAS 号 112-30-1)，是一种含有 10 个碳原子的饱和脂肪醇，属于直链饱和脂肪伯醇类物质。该类物质都具有直链碳链结构，且都具有末端醇羟基官能团，化学结构的区别是碳链长短的不同。OECD 和美国环保署分别在 2006 年和 2009 年发表过对长链醇类化学物（如 C₆-C₂₂ 伯脂肪醇）的安全评估。

针对目标化学物癸醇，通过化学物结构特征、理化性质、代谢过程及危害特征等的分析，确定 C₅-C₁₃ 直链饱和脂肪伯醇类等物质可作为其类似物，通过交叉参照预测癸醇的毒性。该组成员之间的交叉参照可基于以下相似性：

1. 所有化学物质都具有相似的化学结构，具有直链碳链结构及伯羟基官能团，没有不饱和键。

2. 随着化学结构（碳链长度）从 C₅-C₁₃ 的逐渐增加，其物理化学性质也呈现规律改变，例如 Log K_{ow} 的有序递增

和水溶解性的有序递减，表现出单一的变化趋势。

3. 所有化学物质都有相似的代谢途径。在哺乳动物体内，代谢的第一步是醇被氧化成相应的羧酸，然后在线粒体 β -氧化过程中逐步消除 C_2 单元。

4. 根据现有的毒性数据，所有化学物质都具有相似的毒理学特征，例如都具有较低的急性毒性等。

因此，在包括癸醇的 C_5 - C_{13} 直链饱和脂肪伯醇类别中，癸醇可交叉参照其它成员（类似物）的毒性数据填补数据空白。随着 C_5 - C_{13} 碳链长度的增加，水溶性逐渐降低，生物利用度逐渐下降，毒性会随着碳链长度的增加而逐渐下降。因此，对于目标化学物癸醇 (C_{10})，从较短碳链类似物交叉参照毒性数据是非常保守的。综上所述，主要利用 1-Hexanol (C_6) 作为类似物，对目标化学物癸醇 (C_{10}) 进行交叉参照。

补充数据空白，可以总结关于癸醇的毒理学终点信息如下：通过交叉参照方法，通过癸醇的结构类似物 1-己醇来填补数据空白。数据结果显示，1-己醇的 90 天经口重复剂量毒性试验得到 $NOAEL \geq 1000 \text{ mg/kg bw/day}$ 。基于上文分析，1-己醇的毒性比正癸醇高，因此可采用其试验 $NOAEL 1000 \text{ mg/kg bw/day}$ 作为癸醇的系统毒性安全值。生殖和发育毒性：在大鼠和狗体内用其类似物 1-己醇进行的重复剂量毒性试验中，对性腺没有产生任何具有毒理学意义的反应，基于交叉参照表明，癸醇不具有生殖毒性。在吸入途径的发育毒性试验中，未观察到癸醇的发育毒性。此外，在类似物 1-辛醇的大鼠经口发育毒性试验中也未观察到发育毒性，可作为癸

醇的证据权重资料。致癌性：在小鼠致癌试验中，癸醇的类似物 1-己醇没有表现出任何致癌反应，基于交叉参照，癸醇不应有致癌毒性。

综上，在安全评估中，可以采用经口重复剂量毒性试验的 NOAEL 1000 mg/kg bw/day，用于安全边界的计算。

九、参考文献

略。