本指南编写于1997年2月27日实施FDA的良好指导规范（GGP）之前。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。本指南将在下一版本中更新，以纳入GGP的标准部分。



**联邦公报**

**1978年6月23日,星期五**

**第Ⅴ部分**



**美国卫生、教育和福利部**

**食品药品监督管理局**

**■**

**环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇**

**最大残留限量和最大暴露水平**

[4110-031]

**美国卫生、教育和福利部**

**食品药品监督管理局**

**【21 CFR第21部分和821部分】**

【文档编号77N-0424】

**环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇**

**最大残留限量和最大暴露水平**

机构：食品药品监督管理局

措施：拟定规定。

摘要：本建议将通过以下方式限制继续将环氧乙烷用作某些药品和人用医疗器械的灭菌剂：（1）确定环氧乙烷及其两种主要反应产品（即氯乙醇（2-氯乙醇）和乙二醇）在人用和动物用药品（包括人用生物产品）以及人用医疗器械中的最大残留限量以及（2）为环氧乙烷及其两种主要反应产品确定药品的最高每日接触水平。采取这一措施的原因是环氧乙烷及其两个主要反应产品在将环氧乙烷用作灭菌剂的药品以及器械中的残留物可能在患者中产生毒性反应，并且因为接触这些残留物可产生致突变性的潜在风险。

日期：评论请在1978年8月22日之前提交。专员建议，基于本建议的最终规定应在联邦公告公布最终规定后60天生效。

地址：书面评论（一式四份，须用文档编号：77N-0424标识）请提交给食品药品监督管理局，听证员（HFC-20），地址为：Rm.4-65，5600 Fishers Lane，Rockville，MD 20857。

有关更多信息，请联系：

Marilyn L，Watson，药物局（HFD-30），食品药品监督管理局，卫生、教育和福利部。地址：5600 Fishers Lane，Rockville，MD 20857（电话：301-443-3640）。

补充信息：多年来，环氧乙烷已被用作人类药物（例如某些眼科和肠胃外药品）、动物药物（例如，小型动物用的眼用软膏和某些乳房内输液产品）、人用生物产品（例如，结核菌素试验制剂和一些疫苗的灭活剂）、包含热敏塑料组分（例如心脏起搏器、肾脏透析机和人工心肺机）的人用医疗器械以及其他器械（例如，外科缝线、眼内透镜和手术擦洗海绵）的灭菌剂。环氧乙烷也已被用作药品的各种成分以及人用药物和医疗器械的容器、容器外壳和输送系统的杀菌剂。因为一些药物、人用医疗器械和其他产品不能通过热、过滤、辐射或液体化学试剂在不会出现降解或其他损害的情况下进行灭菌，因此必须使用气体灭菌。可能的环氧乙烷替代物是甲醛或戊二醛。在这些文献中，不存在有关戊二醛长期毒性试验的文献。然而，已证明甲醛具有致突变性（参考文件.1）

环氧乙烷是主要与亲核基团–胺类、醇类、酚类、有机和无机酸类和水反应的烷基化剂。其生物化学反应包括与嘌呤和嘧啶碱基的环氮和氨基酸和蛋白质的氨基和羧基的反应。环氧乙烷可与氯离子反应形成氯乙醇或与水反应形成乙二醇。

为回答就环氧乙烷作为人用药物和医疗器械的灭菌剂的安全性和有效性而提出的问题，以及由于有关与使用环氧乙烷灭菌产品相关的严重不良反应的报道，1973年9月12日在联邦公告（38 FR 25213）中发布了一份通告，其中请求提交有关环氧乙烷及其反应产品的使用、性能和毒性的已发表和未发表的数据，或任何其他可对环氧乙烷的安全性和有效性产生影响的日期。

内部食品药品监督管理局（FDA）环氧乙烷审查委员会评估了为响应该通告而提交的数据、新药应用和申请中包含的其他数据、医疗器械促进协会（AAMI）环氧乙烷（2-79）小组委员会提交的数据以及来自其他来源的数据。1975年5月30日，FDA委员会向食品药品专员提交了建议（参考文件.2）。FDA委员会推荐并经专员批准的措施之一是最终公布了环氧乙烷和其两种主要反应产品（氯乙醇和乙二醇）的最大残留限量。

1997年1月，卫生、教育和福利部协调毒理学及相关程序协调委员会特许建立了一个小组委员会，以向卫生署助理秘书提供环氧乙烷的收益和风险的综合分析。HEW小组委员会在1977年4月1日的报告中总结认为（参考文件.1），“环氧乙烷是一种极其有用的化学产品，但不幸的是，其具有致突变性质”。报告进一步指出，“尽管尚未进行足够的试验，但没有证据表明其对实验动物具有致癌性。”

环境保护署（EPA）审查了HEW小组委员会的报告和其他有关环氧乙烷及其两种主要反应产品的毒性的文献，并于1978年1月27日基于有关致突变性和生殖效应的报告在联邦公报（43 FR 3801）中发布了《有关注册和继续注册含有环氧乙烷的农药产品的可驳回推定通知》。其是EPA监管程序的第一步，并可能导致取消作为含有环氧乙烷的农药的注册。

应将EPA的措施和该建议视为在将环氧乙烷所呈现风险降低到被视为安全的水平方面的兼顾努力。目前，FDA和EPA之间有若干谅解备忘录，根据此类谅解备忘录，两个审查机构已同意共同承担有关根据其施行的各种法规而需要进行的措施的监管责任。然而，现有备忘录不涉及与环氧乙烷相关的具体监管问题，而且关于该措施与EPA发布、有关注册的可反驳推定通知之间关系的确切细节必须等待各审查机构的最终措施。

除在药物和器械制造过程中用作灭菌剂外（即本建议所关注的用途），环氧乙烷也作为用于控制调味粉和天然调味料中的其他微生物和昆虫骚扰的熏蒸剂列入FDA的食品添加剂法规中。未来，关于环氧乙烷的食品添加剂使用的另一建议将在联邦公报上公布。

专员的所有信息均显示，环氧乙烷并不是一种必不可少的化妆品灭菌剂；因此，本文中没有提出允许其继续照此使用的要求。尽管如此，专员仍请求提交关于使用环氧乙烷作为化妆品灭菌剂的数据或其他信息。

FDA对有关环氧乙烷的使用类型和频率、确定化妆品中环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇的残留量的方法以及可能遵循将残留水平降低至目前技术限制下可获得最低浓度的程序的信息尤其感兴趣。

1. 毒性评估

以下信息总结了HEW小组委员会报告中环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇的毒性数据，以及该审查机构自HEW小组委员会提交报告以来收到的其他毒性数据。

环氧乙烷

1. *人类急性毒性*

环氧乙烷是眼睛和呼吸道刺激剂和皮肤糜烂剂（起泡剂）。人类意外暴露于高浓度的该化合物时，会有恶心、头晕和精神障碍迹象（参考文献.1）。

1. *动物急性毒性*
2. 口服给药和肠胃外给药的致死剂量-Bruch（参考文献.3）概述了因口服和肠胃外暴露（Woodard和Woodard进行的研究，参考文献.4）而产生的环氧乙烷LD（以水溶液的方式注射到大鼠、小鼠和家兔体内）。剂量介于大鼠皮下途径的127毫克/千克（mg /kg）与家兔口服途径的631mg /kg之间。在大多数情况下，死亡发生在24小时内。药理作用的迹象包括失眠性呕吐、呼吸困难和偶尔强直性惊厥。
3. 对眼睛和组织的刺激–在一项设计用于确定环氧乙烷（水溶液）的急性眼睛和组织刺激性质的研究中，Woodard和Woodard（参考文献.4）报道称，如果溶液浓度介于豚鼠皮下注射的0.1%（总剂量5mg）与家兔眼睛滴注的2.1%（总剂量2mg）之间，则不会产生任何效应。

在McDonald等人的一项研究中（参考文献.6），研究了家兔中环氧乙烷（平衡盐溶液）的急性眼睛刺激性质。研究表明，在进行6小时的急性局部眼部滴注后，眼睛组织中环氧乙烷的最大非破坏性浓度（不会对眼睛产生治疗相关损害的最高浓度）介于结膜中的0.1%与晶状体和视网膜的20%以上之间。在单次前房注射后，环氧乙烷的最大非破坏性浓度介于前房、虹膜和晶状体的0.1%与角膜和结膜的1%之间。

1. 吸入—Hine和Rowe（参考文献.8）汇编了来自Jacobson等人（参考文献.9）、ollingsworth等人（参考文献.10）、Waite等人（参考文献.11）以及Flury和Zernik（参考文献.12）研究的吸入暴露数据。数据按物种、浓度和豚鼠、家猪、猫、家犬和家兔的暴露持续时间说明了可变致死反应。一般而言，对于这些动物，当环氧乙烷暴露水平为250至280ppm时，没有出现死亡的报告。
2. *动物亚慢性毒性（重复施用剂量1年以内）*
3. 口服给药和肠胃外给药—每周通过管饲法以口服形式向大鼠施用环氧乙烷五次（参考文献.10）。在高剂量水平（100mg /kg，21天共施用15剂量）下，发现体重显著降低、胃刺激和轻微肝损伤。每天重复施用30mg /kg的口服剂量，每周5天，持续30天，并未在大鼠中产生毒性作用。

在另一项研究（参考文献.4）中，每天通过皮下注射以3剂量水平（6，18和54mg /kg）向大鼠和犬施用环氧乙烷，持续30天。在对犬进行的研究中，由于严重的药物和毒理作用，第7天的高剂量水平降至36mg /kg，并且在该研究的剩余部分继续施用该剂量。大鼠的无效应水平为18 mg /kg。犬的无效应水平尚未确定；然而，所施用的最低剂量为6mg /kg。所有大鼠在研究期间存活，但在注射部位出现炎症和偶发性出血和坏死。接受高剂量水平的雄性大鼠平均体重为对照组大鼠的92%。

接受高水平剂量54（36）mg /kg的犬表明具有广泛性，且有时具有坏死性的炎症变化，而接受低水平剂量（18mg /kg和6mg /kg）的犬显示出明显的局部炎症变化。该研究还表明，在高水平剂量（54（36））mg /kg）时死亡率增加，并且在所有剂量水平下血红蛋白和血细胞比容值降低。据报道，严重程度与剂量相关的血肿变化可归因于注射部位的局部组织损伤。研究者发现，施用每个剂量时可观察到肝脏变化（如肝脏重量增加），且在每只犬中施用高水平剂量（54（36））mg /kg时可观察到胆汁郁积，但在四只犬的一只中，施用中等剂量（18 -mg/kg）即可观察到胆汁郁积。在四只犬的两只中，可在所有剂量水平下观察到异位造血增加。所观察到的其他药理作用是肌肉高渗性、体温降低、呕吐（54mg /k g剂量）和共济失调、措施缓慢、震颤、皮肤弹性丧失、流泪和结膜充血（36 mg /kg剂量）。

1. 吸入-Hollingsworth等人（参考文献.10）和Jacobson等人 （参考文献.9）进行了许多研究，其中使各种动物物种（大鼠、家兔、猴子、小鼠、豚鼠）反复暴露于环氧乙烷蒸汽（浓度范围为100至841ppm）。这些研究的结果由Hine和Rowe（参考文献.8）总结。病理学结果包括生长抑制、贫血、神经系统功能障碍（包括后麻痹和短暂性截瘫）、严重的肺损伤、以及睾丸小管变性（在豚鼠中）。
2. *溶血效应。*

据报道，溶血反应与用于血液灌注的环氧乙烷灭菌器械以及用于在患者中静脉内给药的器械相关（参考文献.85-87）。报道称，严重程度与剂量相关的贫血症（参考文献.4）在接受皮下注射的犬（6至36mg /kg盐水溶液环氧乙烷，持续30天）中进一步恶化。然而，由FDA进行的后续研究无法确认有关贫血的发现。在这项FDA研究中，每天通过静脉注射给三只比格犬施用环氧乙烷葡萄糖溶液，持续3周。每隔一段时间，剂量从3 m/kg增加到60 m/kg。三个对照接受溶媒。没有发现有贫血迹象（Balazs，参考文献.13）。

1. *过敏反应*

报道称，用环氧乙烷溶液浸泡的工人（Sexton和Henson，参考文献.14）和暴露于未正确脱气外科敷料的患者（Hanifin，参考文献.15）中存在敏化过敏型反应。在豚鼠的闭斑试验中环氧乙烷（1%溶液）不是接触致敏剂，0.1%的环氧乙烷溶液也不会通过该物种的皮肤注射法产生致敏（Woodard和Woodard，参考文献.4）。

在有关由AAMI环氧乙烷（Z-79）小组委员会申办、由Shupak进行的近期皮肤刺激性研究的报告（参考文献.78）中，在人类受试者中观察到因对聚氯乙烯嵌段和膜和凡士林中环氧乙烷的反应而产生延迟致敏。该发现支持关于肾透析设备灭菌中使用的环氧乙烷气体反应产品可产生的早期过敏反应报告（Poothullil等，参考文献.16）。

1. *致突变性*

来自各种原核（细菌）和真核（动物和高等植物）系统的证据表明环氧乙烷可引起基因突变。试验生物包括黑腹果蝇 （Rapoport。参考文献.I7；Bird。参考文献.18；Nakao与 Auerbach。参考文献.19），粗糙脉孢菌（Kolmark和Kilbey，参考文献.20），大麦（Ehrenberg和Gustafsson，参考文献.21；Sulowka等人，参考文献.22），曲霉菌（Morpurgo，参考文献.23）和鼠伤寒沙门氏菌（Rannug，参考文献.79）。Embree和Hine（参考文献.24）和Rannug等人的研究（参考文献.79）表明环氧乙烷可以诱导碱基对置换（一种基因突变）。这与单官能烷基化剂的作用一致。此外，已证明环氧乙烷可在玉米（Faberge，参考文献.25），大麦（Moutschen-Dahmen等人，参考文献.26），蚕豆（Loveless，参考文献.27），水竹草（Smith和Lotfy，参考文献.28），果蝇（Nakao和Auerbach参考文献.19）和大鼠（Strekalova，参考文献.29，Embree和Hine，参考文献.24）中诱导染色体畸变。

Embree（博士毕业论文，参考文献.30）在大鼠中使用了三种不同的致突变性测定。在对来自在空气中暴露于250ppm环氧乙烷7小时/天，持续暴露3天的大鼠的骨髓样本进行的直接细胞遗传学测定中，染色体畸变的频率从.05（对照）增加到.84（治疗）。在用在空气中暴露于1000ppm环氧乙烷4小时的雄性大鼠进行的大鼠显性致死测定中，在暴露后的第1、2、3和5周发现植入后损失增加，从而表明减数分裂和减数分裂后的精子细胞中出现遗传损伤。在第三项试验中，设计微核试验，以测量多色红细胞中微核外观，大鼠以五只为一组，使其分别在空气中暴露于剂量为10、25、50、250和1000 ppm的环氧乙烷4小时。使用高达50 ppm的剂量（只有50 ppm及以上在统计上高于对照）时，可观察到微核出现线性增加。250ppm的影响仅略高于50ppm，但是，1000ppm的影响比250ppm高三倍以上。虽然微核试验是对染色体损伤的间接试验，但研究（参考文献.76和77）已经表明其与某些直接方法相关。

在Strekalova，EE等人（参考文献.31）对暴露于环氧乙烷的大鼠中哺乳动物体细胞和生殖细胞上的致突变作用进行的另一项研究中，使用显性致死突变的方法来对骨髓进行细胞遗传学分析并对雄性生殖细胞进行分析。骨髓细胞遗传学分析表明，与对照组相比，实验雄性动物中染色体重组的发生率增加。在暴露于高浓度环氧乙烷作用下的动物中，染色体畸变的检出率为9.4±0.9%；在暴露于低浓度作用下的动物中，检出率为7.6±0.1%；在对照组中，检出率为2.6±0.3，（p <0.001）。

氯乙醇

* 1. *人类急性毒性*

据报道，接触氯乙醇会引起严重的全身毒性作用。吸入氯乙醇蒸汽可能导致恶心、眩晕、呕吐、循环衰竭、痴呆和死亡。吸入18 ppm时会发生中毒。氯乙醇会刺激粘膜，引起肾脏和肝脏的退化。此类效应可能累加（参考文献.1）。

* 1. *动物急性毒性*
1. 口服给药和肠胃外给药的致死剂量–已确定小鼠、大鼠、家兔和犬中氯乙醇的急性毒性（ID）值（参考文献.4、43、82-84）。这些研究的结果表明ID值的范围介于大鼠中经肠胃外途径施用的56mg /kg与小鼠中经口服途径施用的178mg /kg（参考文献.3）。氯乙醇显示出的毒性比环氧乙烷更具急性性质。给药途径似乎对急性毒性值影响不大。这些动物显示出中枢神经系统效应的迹象，如抑郁症和呼吸困难，且通常在24小时内死亡但无特定器官病变。

在另一项研究（Friedman等人，参考文献.38）中，单次口服剂量的氯乙醇（10至50 m g /k g）导致大鼠肝脏蛋白质合成和谷胱甘肽水平出现与剂量相关性的降低。

1. 对眼睛和组织的刺激--- Bruch（参考文献.3）总结了用于确定氯乙醇对眼睛和其他组织的急性影响的研究结果。最大无效应浓度范围在豚鼠中皮下施用的0.5%（0.25mg总剂量）与家兔中皮肤应用的20%（总剂量40mg）。在Woodard和Woodard（参考文献.4）进行的眼睛和组织研究中，在豚鼠皮下注射（0.5%）后，所测五只动物中的一只在氯乙醇溶液引发了硬结和瘀斑（小出血）。在家兔中进行皮肤给药后刺激较小，但在家兔中进行眼睛给药后出现流泪和结膜红斑、角膜混浊、虹膜炎和结膜刺激。

McDonald等人在家兔中研究了氯乙醇（平衡盐溶液）的急性眼刺激性质（参考文献.6）。在进行6小时急性局部眼部滴注后，环氧乙烷的最大非破坏性浓度范围在结膜的2%与晶状体的40%以上之间。在进行单次前房滴注之后，0.5%和5%分别为虹膜和结膜的氯乙醇最大非破坏浓度。

* 1. *动物亚慢性毒性（重复施用剂量1年以内）*

已通过口服途径（通过管饲法和饮食）亚慢性将氯乙醇施用给大鼠、犬和猴、以胃肠外途径施用给犬和大鼠并通过吸入施用给大鼠（参考文献.4、32、41-44）。效应包括体重增加抑制和死亡率增加、亚急性心肌炎和器官重量变化。从给犬皮下给药（27mg /kg）氯乙醇30天生成的数据表明肝细胞出现退行性变化和血清碱性磷酸酶和胆红素水平升高。其中一只犬死亡。所施用的剂量显著较低时（9 mg或3 mg /kg），没有观察到肝脏效应，当剂量水平为27和9mg /kg时，可检测到生精管状变性。

在另一项研究中（Feuer，G等人，参考文献.39），每日皮下大鼠给药（20mg /kg氯代乙醇，持续7天）导致肝药物代谢酶和葡萄糖-6-磷酸酶的活性降低。在雄性大鼠中剂量为3或10mg /kg时也可观察到减少趋势。

使用氯乙醇、乙二醇以及氯乙醇和乙二醇的组合溶液在家兔中进行了21天眼刺激研究（参考文献.7）。氯乙醇溶液的浓度范围为0.1%至40%；乙二醇溶液的浓度范围为0.5至80%，且氯乙醇和乙二醇的组合溶液的浓度范围为0.1%/0.5%至30%/70%。使用40%的氯乙醇溶液时，可观察到最大结膜充血和放电、中度肿胀、角膜混浊渐增、可由荧光素染色证明的损伤以及血管翳；使用80%乙二醇溶液时，可观察到中度结膜充血、最小放电以及最小肿胀；使用30%/70%的氯乙醇/乙二醇溶液时，可观察到中度结膜充血、中度放电、最小肿胀、发炎、虹膜炎、角膜混浊、可由荧光素染色证明的损伤以及中度血管翳。

* 1. *动物慢性毒性（重复施用剂量1年以上）*

慢性毒性研究中口服和肠胃外施用氯乙醇的结果在参考文献.40和44-47中总结。在小鼠和大鼠中没有检测到慢性全身毒性效应或致癌效应。

* 1. *致突变性*

已经报道两项研究，其中，在暴露于氯乙醇之后使得大鼠骨髓细胞中染色体畸变增加（Isakova.G.K.等，参考文献.32和Semenova，V.N等人，参考文献.33）。Rosenkranz和Wlodkowski（参考文献.34）发现沙门氏菌菌株TA1530和TA1535的突变率出现剂量相关性增加，但菌株TA1538中也出现该增加，表明氯乙醇可诱发碱基对置换而不是移码突变。来自Rannug等人进行的研究数据（参考文献.79）表明，在使沙门菌TA1535产生突变方面，氯乙醇的致突变性较环氧乙烷弱。

* 1. *致畸性和胎仔毒性*

Verrett（参考文献.80）通过在4日龄胚胎的气囊中注射5、12.5、25和50mg /kg来测试氯乙醇在发育中的鸡胚中的致畸和胎仔毒性效应。这导致缺陷胚胎的数量出现剂量相关增加。当提供口服或吸入施用氯乙醇时，在CD-1小鼠中进行的后续研究（Courtney和Andrews，参考文献.81）未能产生畸形。

乙二醇

1. *人类急性毒性*

人类的单次口服乙二醇致死剂量预计为1.4mg /kg，或对于一般成年人，则估计为100毫升（Rowe，参考文献.37）。该估计表明，与LD范围已经确定的动物物种相比，该化合物对于人类具有更强的毒性。

1. *动物急性毒性*
2. 口服和肠胃外给药的致死剂量--- Bruch（参考文献.3）总结了通过在小鼠、大鼠和家兔中采用四种给药途径来确定乙二醇的急性和肠胃外毒性的最新研究。LD的范围介于雌性小鼠中通过腹腔内给药途径施用的2.4g /kg与大鼠中通过口服途径施用的17g /kg。尽管早期发现有一些变化（Browning，参考文献.35；Lang 等人，参考文献.36），这种变化似乎不与剂量浓度或性别有关。与环氧乙烷和氯乙醇不同，其通常在24小时内引发死亡，乙二醇可引发许多延迟死亡，其中，其与肾脏损伤有关并伴随着草酸盐晶体在肾脏中沉积。
3. 对眼睛和组织的刺激-Bruch（参考文献.3）总结了用于确定乙二醇（水溶液和未稀释形式）的急性眼睛和组织刺激性质的研究结果（参考文献.4）。乙二醇的最高无效应浓度范围在通过皮下给药的1%（总剂量0.5mg）与通过眼部（总剂量10mg）和肌内（总剂量50mg）给药的10%之间。乙二醇溶液和未稀释的化合物可通过皮内途径引发一些中度刺激、通过眼部给药引发瞬态流泪和红斑以及在皮肤施用后引发最小刺激。

McDonald等人（参考文献.6）研究了乙二醇（平衡盐溶液）的急性眼刺激性质。局部眼睛滴注后6小时的乙二醇最大非破坏性浓度范围为结膜的4%至晶状体的80%以上之间。在单次前房乙二醇感染后，非破坏性浓度范围为虹膜的2%至角膜、晶状体和视网膜的20%到 80%之间。

1. *动物亚慢性毒性（重复施用剂量1年以内）*
2. 口服、肠胃外和吸入给药—在使用猴子进行的亚慢性口服研究中（参考文献.48），乙二醇在饮用水中施用时间为13至157天。无效应水平为1毫升/千克（ml /kg）总剂量。从1ml /kg至15ml /kg，可观察到伴有氮血症的轻度肾小球损伤。15mg /kg及以上的总剂量可在近端肾小管中产生草酸钙晶体的沉积和相关的管状变性。在其他非慢性研究中（参考文献.49），通过以600毫克/立方米（mg /m3）的浓度吸入药剂使猴子暴露于乙二醇，连续5〜7个月。在5个月时，肝脏线粒体显示呼吸和解偶联氧化磷酸化。暴露6个月和7个月的猴子的线粒体具有正常的磷酸盐/氧气（P /O）比率并恢复正常呼吸。通过吸入途径每天暴露于300 mg /m3 8小时，持续16周的大鼠和小鼠均未显示出任何效应（参考文件50）。在通过皮下途径治疗30天的大鼠和犬中，大鼠的无效应剂量是50mg/kg；犬的无效应剂量尚未确定（参考文献.4）。两种物种均显示白细胞数量增加。
3. 眼睛-见上文“氯乙醇”C段中对眼睛刺激研究的讨论。
4. *动物慢性毒性（超过1年的重复剂量）*

已使用乙二醇进行了若干口服慢性研究，但尚未明确确定无效应水平。在两项大鼠研究（参考文献.52和53）中，研究者发现，饮食水平为0.5%、生长高度抑制并有草酸钙结石生成，以及晶体在肾脏中沉积。在其中一项研究中，无效应水平似乎约为0.2%。在另一项研究中（参考文献.51），喂养三只猴子乙二醇3年，一只猴子的乙二醇水平为0.2%，而另两只猴子为0.5%。未观察到任何效应。在另外一项研究（参考文献.47）中，当以1000mg /kg的剂量每周给大鼠皮下施用两次，持续1年，随后再持续6个月，期间不得进行任何治疗时，乙二醇未显示致癌效应。

1. *致突变性*

食品药品监督管理局认识到报告（Rapoport，参考文献.17）表明高浓度的乙二醇可能会导致果蝇出现突变。据FDA所知，这一点还没有得到证实。Embree（参考文献.30）使用细菌板测定，在没有激活微粒体的情况下在鼠伤寒沙门氏菌菌株TA1535、TA1537和TA1538上测试乙二醇，并未发现任何回复突变体。

1. 拟定规定

专员认为，由于缺乏可接受的替代品，需继续使用环氧乙烷作为某些药品和人用医疗器械的灭菌剂。虽然压力蒸汽灭菌通常被认为是最经济和最有效的灭菌剂，但是许多不耐热生化物质，如维生素、氨基酸和抗生素以及许多塑料，无法耐受潮湿或干热。此外，由于辐射可造成物理损伤，大部分必须处于无菌状态的产品无法使用电离辐射进行灭菌。如前所述，甲醛和戊二醛（参考文献.1）可作为环氧乙烷的可能替代物；但没有关于戊二醛的长期毒性试验的文献，且已证明甲醛具有致突变性。尽管如此，当在制造药品和人用医疗器械中使用环氧乙烷作为灭菌剂时，其残留物和其两种主要反应产品的残留物可能在患者中产生毒性反应。因此。专员在此建议确定环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇的最大残留限量和暴露水平。

应为以下产品设置某些残留限量：人用和动物用药品；人用医疗器械，以及某些其他产品。拟定限量旨在考虑到在现行良好生产规范下可实现的最低可能限量。

也可以设定每日最高暴露水平，但仅适用于药品。这些拟定暴露水平应以之前讨论的毒性数据为依据。专员建议将人用和动物用药品的残留限量和暴露水平列入21 CFR 第211部分的现行良好生产规范中。医疗器械的残留限量将纳入新版21 CFR 第821部分中。专员认为，对于使用环氧乙烷作为灭菌剂的人用药物和医疗器械的那些患者，这些要求将限制环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇的暴露水平以使其低于目前已知有害的水平。

**最大残留限量**

* 1. *药品及其他人用和动物用产品*

该通知提出了用于局部使用的眼用制剂、可注射制剂（包括动物乳房内输液产品）、含有药物成分的子宫内器械、含有某一成分的手术擦洗海绵和硬胶囊壳中环氧乙烷，氯乙醇和乙二醇的最大残留限量。在制造过程的任何部分（包括产品的任何组件或产品容器的制造过程）中，对于其中将环氧乙烷用作灭菌剂的任何此类药品或其他产品，残留限量将为最大可接受的限量。只要在发布销售时以及整个货架寿命内产品处于其销售容器中，该限量将适用于产品。拟定限量基于以前在新药申请中提交给FDA的数据，这些数据由一些制造商当前得到的值组成。

根据拟定法规，残留限量适用的药品或其他产品的每个制造商都需要通过进行适当的实验室试验来确保，在发布销售时在其销售容器中的此类产品或其他产品不得超过残留限量。专员建议，可以使用许多分析方法（参考文献.54至75）来明确确定环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇的残留物。已经发布了气相和薄层色谱、极谱法、比色法、质谱仪、无线电示踪剂等方法，其可以鉴定和测量环氧乙烷及其反应产品的微量残留物。尽管如此，专员认识到，在鉴别和确定微量环氧乙烷和环氧乙烷反应产品方面，可能存在一些技术问题。例如，以下任何因素可能会影响环氧乙烷及其反应产品的残留量，或检测到残留物的容易度：施用剂量、灭菌器的类型和循环以及产品的通风条件、物理状态、催化性质和反应动力学、环氧乙烷进出产品的扩散速率、产品中的水分和空气含量以及任何协同效应。专员建议，如果现行良好生产规范包括（1）批次抽样，（2）适当的样本量，（3）用于确保从样本收集到测定完成没有残留物损失的样本处理技术，以及（4）用于测量产品残留在检疫期间的样本收集到产品发布以供运输或出售之间变化的适当方法，他将把现行良好生产规范视为用于实验室控制环氧乙烷及其两个主要反应产品的残留物的通用科学方法。

专员进一步打算，对于用环氧乙烷作为灭菌剂的每种药品，制造商应制备使用环氧乙烷作为灭菌剂的每个制造过程的环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇的残留物耗散曲线。这将为每个灭菌产品提供完整的耗散特征，并且使得制造商能够确定产品处于可发布销售的已确定限度内的时间点。

如上所述，专员还建议残留限量应在产品的货架寿命内适用。于1976年2月13日在联邦公报上公布的拟定现行良好生产规范法规将要求为所有药品提供到期日期，使得残留物要求在产品货架寿命内的应用符合拟定现行良好生产规范法规，即在使用之前，产品应保持其特性、强度、质量和纯度。此外，根据这一建议，将要求在分配或使用之前重新配制或稀释的药品在重新配制或稀释后符合既定残留限量。这一要求与拟定现行良好生产规范法规的目的相一致，即在使用之前，产品应保持其特性、强度、质量和纯度。

* 1. *人用医疗器械*

专员还建议确定环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇在某些人用器械中的最大残留限量：小型植入物（小于10克）（包括缝线和隐形眼镜）、中型植入物（10至100克）、大型植入物（大于100克）、子宫内避孕器、人工晶状体、接触人体粘膜（口、鼻、气管、尿道）的器械、接触血液但身外使用的器械（血液透析器械，血液充氧器，血袋）、接触正常皮肤的器械（外科用铺巾、绷带）和手术擦洗海绵。

与药品一样，拟定残留限量是发布销售时位于其销售容器中的医疗器械最大可接受限量。残留限量来源于AAMI环氧乙烷（Z-79）小组委员会毒性工作组的值、为响应1973年9月12日联邦公报通知而提交给FDA的行业数据的值以及受制于获批新药申请的类似产品的现行良好生产规范确定的残留限量的值。例如，子宫内避孕器和外科手术清洁海绵的拟定残留限量与本通知中归类为药品的类似产品提出的限量相同。

如果是药品，如果环氧乙烷在该器械制造过程的任何部分用作灭菌剂，包括器械任何组件或器械销售容器的制造过程，某些医疗器械确定的残留限量将适用。每个器械制造商将需要通过适当的实验室试验，确保位于其销售容器中的器械在发布销售时不超过残留限量。已在上文A段讨论一些能够对环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇药物残留物进行可靠测定的分析方法。医疗器械促进协会环氧乙烷（Z-79）小组委员会已经确认（参考文献.57）用于检测医疗器械残留物的三种分析方法（参考文献.54、55和56）。此外，一些制造商和设备生产商以及某些其他人员已经开发方法，或者赞助出版了在处理塑料、织物和药品上测定残留物的方法（参考文献.58至75）。

如果是药品，拟定规定将进一步要求，对于每种人用医疗器械，包括其组件和销售容器，制造商应为使用环氧乙烷作为灭菌剂的每个制造过程制备有关环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇残留物的残留物耗散曲线。这将提供每个灭菌产品的耗散特性，并且使得制造商能够确定产品处于可发布销售的已确定限度内的时间点。

目前，委员会并不建议在器械的整个货架寿命内将医疗器械确定的残留限量保持不变。某一器械的环氧乙烷及其反应产品的耗散受几个因素的影响，例如器械中的材料类型（例如塑料类型）、物理尺寸、暴露的表面积和包装。此外，环氧乙烷的残留物更可能转化为乙二醇（毒性较小的反应产品），而非氯乙醇。专员认为，即使可以进行理论计算，即氯乙醇或乙二醇的残留物可能会从器械运输之时开始增加，因此基于耗散，这些残留物也应出现相应减少。专员作出结论，除非有关于器械材料残留物耗散的更多数据，否则无法合理期望制造商在器械的整个货架寿命内确保器械符合这些残留限量。

最大每日暴露水平

1. *药品及其他人用和动物用产品*

专员还提议确定环氧乙烷和氯乙醇的每日最大暴露水平，因为暴露于含有这些残留物的药品可产生致突变性的潜在风险。他还建议确定乙二醇的每日最大暴露水平，因为暴露于含有该残留物的药物可产生已知毒性。

人类遗传风险估算的当前计算依据是基于评价和确认较早阶段的各种假设和试验。当考虑致突变性的可能性时，通过传统毒理学试验（例如，对身体功能的生理、生物化学或病理变化的测量）确认安全的环氧乙烷和氯乙醇水平可能并不安全。尽管如此，专员认为，鉴于暴露于环氧乙烷及其反应产品（氯乙醇）可产生致突变性的潜在风险，他现在必须尝试限制在其管辖范围内的产品暴露。因此，他建议根据现有的毒性数据、某些假设以及应用额外的“最佳判断”安全系数，确定每日最大暴露水平。专员建议，鉴于用于与致突变性有关的风险判断的科学依据有所改善，该审查机构将重新考虑已确定的每日最大暴露水平。这种重新考虑可能会进一步降低这些暴露水平。专员建议根据现有的毒性数据确定乙二醇的每日最大暴露水平。

因此，专员建议根据以下计算确定环氧乙烷和氯乙醇以及乙二醇的每日最大暴露水平：

环氧乙烷-在Woodard和Woodard（参考文献.4）报道的毒性研究中，犬和大鼠接受环氧乙烷的皮下感染30天。当所施用的环氧乙烷为最低水平（6 mg /kg/天）（见上文“环氧乙烷”第C.1段）时，两种动物物种均出现一些血液学变化，且2/4只犬有异位造血脾。因此，Woodard和Woodard的剂量反应数据并未显示环氧乙烷的明显“无效应”水平。根据剂量反应数据显示的趋势，Bruch（参考文献.3）估计，如果将所测最低剂量削减50%（即3mg/kg/天），则实现“无效应”水平的概率很高。然后由Bruch施用10倍安全系数（经常用于推断人类全身“无效应”剂量的因子），以产生一个假设安全水平，其为0.3mg /kg/天，持续30天。如果将该安全系数用于一名70公斤的男性，则每日安全（以毒性计）剂量为21毫克。

然而，因为环氧乙烷具有不可逆的毒性效应，例如致突变性，从而使得足够的剂量数据不可用，为充分保护用环氧乙烷灭菌产品的用户，专员建议在提出可接受的暴露水平时增加数值为10的额外安全系数。因此，30微克/每公斤/每天（μg/kg/天）且持续3 0天的水平被视为环氧乙烷残留物的可接受暴露水平。

氯乙醇-在Woodard和Woodard研究（参考文献.4）中，犬和大鼠也接受皮下注射氯乙醇30天。当所测氯乙醇处于最低水平（13mg /kg/天），且与环氧乙烷一样时，一些动物出现轻微的血液学变化，并且1/4只犬有异位造血脾（请参见氯乙醇，C段，后亚慢性毒性的讨论）。Amin认为，Woodard和Woodard的剂量反应数据并未显示出明确的“无效应”水平。根据剂量反应数据显示的趋势。Bruch再次估计，如果将所测最低剂量削减50%（即1.5mg /kg/天），则实现“无效应”水平的可能性很高。与环氧乙烷一样，Bruch然后应用了10倍的安全系数，产生0.15mg /kg/天的人类假设安全水平，持续30天。

由于氯乙醇的潜在致突变性，以及由于其与环氧乙烷的相似性，专员认为，相同的额外安全系数对于含有氯乙醇的产品同样适用。因此，他建议应用一个数值为10的额外安全系数，产生氯乙醇残留物的15μg/kg/天的暴露水平。

乙二醇-Woodard和Woodard的研究还包含了基于每日皮下注射乙二醇在犬和大鼠中进行30天毒性研究的数据。当所测乙二醇处于最低水平（50mg/kg/天）时，动物有轻微的血液学变化。与环氧乙烷和氯乙醇一样，来自该研究的剂量反应数据并未显示出明确的“无效应”水平。根据剂量反应数据显示的趋势，Bruch估计，如果将所测最低剂量削减50%（25mg/kg/天），则实现“无效应”水平的可能性很高。与环氧乙烷一样，Bruch应用了10倍的安全系数，产生假设安全水平，其为2.5 mg /kg/天，持续30天。因为专员并不知晓有乙二醇具有潜在致突变性的证据，他认为无需应用额外安全系数。

1. *人用医疗器械*

专员决定，目前拟定用于药品的最高暴露水平（环氧乙烷为30μg/kg/天，氯乙醇为15μg /kg/天，乙二醇为2.5mg /kg/天）无法合理地应用于人用医疗器械。这种暴露水平的应用将需要确定大量的豁免，因为目前制造的许多医疗器械将不能满足这些每日暴露水平，并且在现有技术下可能无法轻易对其进行修改以实现这一点。

目前阻止专员将暴露水平应用于人用医疗器械的其他因素涉及许多医疗器械的性质、方式和使用频率。例如，局部使用的器械，如海绵和衬垫，只能使用一次，且预期不会将其残留物全部递送到患者身上。然而，预期植入器械在插入后可立即递送其大部分残留物，随后递送速度减慢。同时，因塑料材料多种多样，缺乏关于残留物耗散和移动速率的数据；期望医疗器械制造商能够与医生和其他卫生专业人员协同工作，以限制同一天使用不同器械而产生的患者接触量并不切实际。基于这些因素，专员认为，他无法有效地设定人用医疗器械的拟定最大暴露水平。然而，他邀请提交关于塑料材料各种残留物耗散速率的已发表和未发表数据。不过，专员建议，已计算人用医疗器械的拟定残留限量，以尽可能多地减少残留物的每日最大暴露水平。

要求总结

根据这些拟定要求，如果在发布产品进行销售时和整个货架寿命内，环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇的残留物不超过本条法规的残留物，药品将被视为合格，且环氧乙烷的每日最大暴露水平不超过30μg /kg/天，持续30天，氯乙醇为15 μg/kg/天，持续30天，乙二醇为2.5 mg/kg/day，持续30天。因此，如果某一药品在其推荐或批准标签中的剂量使得为产品确定的暴露水平仍然会超过，则尽管符合残留限量，制造商仍然需要减少产品残留物的量，使得每日总暴露水平不会超过推荐用量使用。此外，对于在分配或使用之前须重新配制或稀释的药品，要求在药物重新配制或稀释时仍满足所规定的残留限量。如果环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇的残留物在发布器械进行销售时不超过规定中的残留物，则人用医疗器械将被视为合规。且无需确定器械的每日暴露水平。

尽管专员认为拟定残留限量可以接受，但制造商应在遵循现行良好生产规范且所使用的水平不会损害灭菌剂的有效性或产品的无菌性的情况下尝试实现更低的水平。

专员认识到，在充分评估环氧乙烷及其反应产品作为诱变剂的可能性之前，需要获取更多的数据。他鼓励提交关于环氧乙烷及其两个主要反应产品的使用、性能和毒性的任何已发表和未发表数据，以及与这些化合物的安全性和有效性有关的任何其他数据。专员还请求提交并不受制于本通知的任何人用药品或医疗器械的类似资料，以确定这些产品的残留限量。

最终残留限量将由机构根据有关人员就此建议提交的评论和数据确定。专员指出，目前有许多动物毒性研究正在进行当中，其中涉及环氧乙烷及其反应产品。2年的大鼠环氧乙烷研究正在卡内基梅隆研究所进行。这些将包括畸形学致畸性和一代生殖研究。国家癌症研究所也就氯乙醇开始了2年的致癌性研究，并已安排了2年的环氧乙烷致癌性试验。这些试验的结果可为修订暴露水平或残留物的既定值提供依据。

参考文件

以下引用的所有参考文件的副本均在食品药品监督管理局，听证员办公室内公开展示。

* 1. Report of the Subcommittee to the HEW Committee to Coordinate Toxicology and Related Programs on the "Benefits and Risks from the Use-of Ethylene Oxide for Sterilization," April 1, X977.
	2. FDA Ethylene Oxide Review Qommit- tee memorandum, "Safety and Efficacy of Ethylene Oxide as a Sterilant and Fumi- gant." May 30.197S.
	3. Bruch, C. W.. "Sterilization of Plastics: Toxicity of Ethyelene Oxide Residues." in "Industrial Sterilization," edited by O. Briggs Phillips and W. S. Miller, Duke Uni­versity Press, Durham, NC, pp. 49-77, 1973.
	4. Woodard, G. and M. Woodard. "Toxic­ity of Residuals From Ethylene Oxide Gas Sterilization," pp. 140-161 in the Proceed­ings of the 1971 HIA Technical Symposium. Health Indutries Association, Washington. DC.
	5. Draize, J. H., "Dermal Toxicity," in "Appraisal of the Safety of Chemicals In Foods, Drugs, and Cosmetics," Association of Food and Drug Officials of the U.S., pp. 46-59.1965.
	6. McDonald, T. O., et al„ "Acute Ocular Toxicity of Ethylene Oxide, Ethylene Glycol, and Ethylene Chlorohydrin," Bulle­tin of the Parenteral Drug Association, 27(4):153-164,1973.
	7. Alcon Laboratories, In<x, letter regard­ing "Ethylene Oxide Safety and Efficacy Review," submission to FDA, December 20, 1973.
	8. Hine, C. H. and V. K. Rowe, "Ethylene Oxide," in "Industrial Hygiene and Toxicol­ogy," 2d Rev. EcL, Vol. n, "Toxicology." edited by D. W.Fassett and D. D. Irish, In- tersclence Publisher, New York. pp. 1626­1634,1963.
	9. Jacobson, K. H„ E. B. Hackley, and L. Felnsllver, "The Toxicity of Inhaled Ethyl­ene Oxide and Propylene Oxide Vapors," Reprint, with additions, AMA Archives of In­dustrial Health, 13:237-244,1956.
	10. Holllngsworth. R. L, V. K. Rowe. F. Oyen, D. D. McCollister, and H. C. Spencer, "Toxicity of Ethylene Oxide Determined on Experimental Animals," AMA Archives of Industrial Health, 13(3):217-227, 1956.
	11. Waite, C. P.. F. A. Patty, and W. P. Yant,. "Acute Response of Guinea Pigs to Vapors of Some New Commercial" Organic Compounds," U.S. Public Health Reports, 45:1832-1843,193Q.
	12. Flury, F. and F. Zernik, "Schadliche Gase," Springer, Berlin, pp. 291-295, 1931.
	13. Balazs, TJ, "Toxicity of Ethylene Oxide and ChloroethanoU" FDA By-lines No. 3,1976.
	14. Sexton, R. J. and E. V. Henson, "Der- matologlcal Injuries by Ethylene Oxide," Journal of Industrial Hygiene and Toxicol­ogy, 31(5):297-300,1949.
	15. Hanlfln. J. M„ "Ethylene Oxide Der­matitis" (Letter), Journal of the American Medical Association, 217(2):213,1971.
	16. Poothullll, J„ A. Shlmlzu, R. P. Day, and J. Dolovlch, "Anaphylaxis From the ProducMs) of Ethylene Oxide Gas." Annals of Internal Medicine, 82:58-60,1975.
	17. Rapoport, L A., "The Effect of Ethyl­ene Oxide, Glycide, and Glycol on Genlc Mutations," Doklady Akademii Nauk SSSR, 60(3):467-472,1948.
	18. Bird. M. J.. "Chemical Production of Mutations in Drosaph.Ua: Comparison of Techniques," Genetics, 50:480-485,1952.
	19. Nakao, Y. and C. Auerbach. "Test of a Possible Correlation Between Cross-Linking and Chromosome Breaking Abilities of Chemical Nutagens," Zeitschrift fuer Verer­bungslehre, 92:457-461,1961.
	20. Kolmark. H. G. and B. J. Kllbey. "Ki- hetlc Studies of Mutation Induction by

Epoxides In *Neurospora crassa," Molecular and General Genetics,* 101:89-98, f968.

* 1. Ehrenberg, L. and A. Gustafsson. "On the Mutagenic Action of Ethylene Oxide and Dlepoxybutane In Barley." Hereditas, 43:595-602. 1957.
	2. Sulovska, K., D. Lindgren. O. Eriksson, and L. Ehrenberg, "The Mutagenic Effect of Low Concentrations of Ethylene Oxide In Air," *Hereditas,* 62:264-268, X969.
	3. Morpurgo, O.. "Induction of Mitotic Crossing-Over In *Aspergillus nidulans* by Bi- functlonal Alkylating Agents," *Genetics,* 48:1?59-1263,1963.
	4. Embree, J. W. and C. H. Hine, "Muta­genicity of Ethylene Oxide," *Toxicology and Applied Pharmacology,* 33:172-173,1975.
	5. Faberge, A. C., "Types of Chromosome Aberrations Induced by Ethylene Oxide in Maize," *Genetics Abstracts,* 40:571,1955.
	6. Moutschen-Dahmen, J„ Moutschen- Dahmen, and L. Ehrenberg, "Note on the Chromosome Breaking Activity of Ethylene Oxide and Ethyleneimlne," *Hereditas,* 60:267-269,1968.
	7. Loveless, A., "Chemical and Biochemi­cal Problems Arising from the Study of Chromosome Breakage by Alkylating Agents and Heterocyclic Compounds," *He­redity.* 6:293-298.1953.
	8. Smith. H. H. and T. A. Lotfy. "Com­parative Effects of Certain Chemicals on *Tradescantia* Chromosomes as Observed at Pollen Tube Mitosis," *American Journal of Botany,* 41:589-593,1954.
	9. Strekalova, E. E^ "The Mutagenic Effect of Ethylene Oxide on Mammals," *Toksikologiya Novykh Promyshlennykh Khi- micheskikh Veshchestv,* 12.-72-78,1971.
	10. Embree, J. W„ "Mutagenicity of Ethyl­ene Oxide and Associated Health Hazard," PhX). dissertation. University of California (San Francisco).
	11. Strekalova, E. E-, et aL. "The Muta­genic Effect of Ethylene Oxide on Repro­ductive and Somatic Cells in Male White Rats," *Toksikologiya Novykh Promyshlen­nykh Khimicheskikh Veshchestv,* 14:11-16, 1975.
	12. Isakova. G. K., et aL, "A Study of the Mutagenic Effect of Chemical Substances for Hygienic Standardization," *Gigiena i Sanitariia,* 10:9-13,1971.
	13. Semenova, V. N.. et al.. "The Toxlcolo- gical Characteristics of Ethylene Chlorohy­drin in the Air of Working Areas," *Gigiena i Sanitariia,* 36:37-40, 1971.
	14. Rosenkranz, H. S. and T. J. Wlod- kowski, "Mutagenicity of Ethylene Chloro­hydrin. A Degradation Product Present In Foodstuffs Exposed to Ethylene Oxide," *Journal of Agricultural and Food Chemis­try,* 22(3):407-409,1974.
	15. Browning. E^ "Glycols and Deriva­tives," *in* "Toxicity and Metabolism of In­dustrial Solvents." Elsevier Publishing Co.. pp. 594-600, 1965.
	16. Laug, E. P., H. O. Calvery. H. J. Morris, and G. Woodard, "The Toxicology of Some Glycols and Derivatives," *Journal of Indus­trial Hygiene and Toxicology,* 21(5>:173-201/ 1939.
	17. Rowe. V. K.. "Glycols" *in* "Industrial Hygiene and Toxicology," 2d Rev. Ed.. VoL II, Toxicology." edited by D. W. Fassett and D. D. Irish. Interactence Publications, Nej? York. pp. 1497-1502.1963.
	18. Friedman et al, "Hepatic Effects of 2- Chloroethanol In the Rat," *Toxicology and Applied Pharmacology.* 41(1):188,1977.
	19. Feuer, G.. T. Balazs. R. Farkus. M. S. Ilyas, "Effect of 2-Chloroethanol on Hepatic Microsomal Enzymes in the Rat," *Journal* of Toxicology and Environmental Health, *3:569-576, 1977.*
	20. Ambrose, A. M.. "Toxlcologlcal Studies of Compounds Investigated for Use as In­hibitors of Biological Processes. IL "Toxic­ity of Ethylene Chlorohydrin," *Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medi­cine,* 2:591-597,1950.
	21. Carson, S.'and B. L. Oser, "Oral Toxic­ity of Ethylene Chlorohydrin," *Toxicology and Applied Pharmacology,* 14:633,1969.
	22. Lawrence, W. H.. K. Itoh, J. E. Turner, and J. Autlan, "Toxicity of Ethylene Chlor­ohydrin II: Subacute Toxicity and Special Tests," *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 60(8):1163-1168,1971.
	23. Taylor, J. M\* "Ethylene Chlorohy­drin," Unpublished FDA report, pp. 1-14. 1969.
	24. Derse, P. H., "The Injection of New­born Mice with Seven Chemical Adjuvants to Help Determine Their Safety in Use in Blologlcals," UJS. Government Research and Development Reports, 70('24):56,1970.
	25. Homburger, F., "Carcinogenicity of Several. Compounds," U.S. Government Re­search and Development Reports, 69<10):50. 1969.
	26. Johnson, M. K., "Metabolism of Chlor- oethanol in the Rat," *Biochemical Pharma­cology,* 16:185-199, 1967.
	27. Mason, M. M., C. C. Cate, and J. Baker, "Toxicology and Carcinogenesis of Various Chemicals Used in the Preparation of Vac­cines," *Clinical Toxicology,* 4(2):18&-204, 1971.
	28. Roberts, J. A. and H. R. Selbold. "Eth­ylene Glycol Toxicity in the Monkey," *Toxi­cology and Applied Pharmacology,* 15:624­631,1969.
	29. Bachmann, E. and L. Goldberg, "Reap­praisal of the Toxicology of Ethylene Glycol, m Mitochondrial Effects," *Food and Cosmetics Toxicoloy,* 9:39-55,1971.
	30. Wiley, F. H., W. C. Hueper, and W. F. von Oettingen, "The Toxicity and Potential Dangers of Ethylene Glycol," *Journal of In­dustrial Hygiene and Toxicology,* 18:123­126, 1936.
	31. Blood, F. R„ G. A. Elliott, and M. S. Wright, "Chronic Toxicity of Ethylene Glycol in the Monkey," *Toxicology and Ap­plied Pharmacology,* 4:489-491,1962.
	32. Blood, F. R., "Chronic Toxicity of Eth­ylene Glycol In the Rat," *Food and Cosmet­ics Toxicology,* 3:229-234,1965.
	33. Morris, H. J., A. A. Nelson, and H. O. Calvery, "Observations of thfe Chronic Toxi­cities of Propylene Glycol, Ethylene Glycol, Diethylene Glycol. Ethylene Glycol Mono- Ethyl-Ether, and Diethylene Glycol Mono- Ethyl-Ether," *Journal of Pharmacology and Experimental - Therapeutics,* 74:266-273, 1942.
	34. Spitz, H. D. and J. Weinberger. "Deter­mination of Ethylene Oxide, Ethylene Chlorohydrin, and Ethylene Glycol by Oas Chromatography," *Journal of Pharmaceuti­cal Sciences,* 60(2):271-274.1971.
	35. Mogenhan, J. A., J. E. Whltboume, and R. R. Ernst, "Determination of Ethyl­ene Oxide in Surgical Materials by Vacuum Extraction and Gas Chromatography," *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 60<2>:222-224,1971.
	36. 56 . Romano, S. J., J. A. Renner, and P. M. Leitner, "Gas Chromatography Determina­tion of Residual Ethylene Oxide by Head Space Analysis," *Analytical Chemistry,* 45( 14):2327-2330, 1973.
	37. Romano, S. J., and J. A. Renner, "Comparison of Analytical Methods for Re­sidual Ethylene Oxide Analysis," *Journal of* Pharmaceutical Sciences, *64(8):1412-1417, 1975.*
	38. Brown, D. J., "Determination of Ethyl­ene Oxide and Ethylene Chlorohydrin in Plastic and Rubber Surgical Equipment Sterilized with Ethylene Oxide," *Journal* of *the Association of Official Analytical Chem­ists,* 53<2):263-267.1970.
	39. Adler, N.. "Residual Ethylene Oxide and Ethylene Glycol in Ethylene Oxide Sterilized Pharmaceuticals," *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 54(5):735-742, 1965.
	40. Warren. B., "The Determination of Residual Ethylene Oxide and Halogenated Hydrocarbon Propellants in Sterilized Plas­tics," *Journal of Pharmacy and Pharmacol­ogy.* 23(SuppL):170S-175S, 1971.
	41. Weinberger, J- "GLC Determination of Ethylene Chlorohydrin Following Co- Sweep Extraction," *Journal of Pharmaceuti­cal Sciences,* 60(4):545-547,1971.
	42. Brobst, K. M. and H. Tai, "Determina­tion of Chlorohydrins in Hydroxypropyl Starch Ethers," *Journal of the Association Of Official Analytical Chemists,* 54<5):1093- 1094,1971.
	43. Scudamore. K. A. and S. G. Heuser, Ethylene Oxide and Its Persistent Reaction Products in Wheat Flour and Other Com­modities: Residues from Fumigation of Ster­ilisation. and Effects of Processing;" *Pesti­cide Science,* 2:80-91.1971.
	44. Ragells, E. P., B. S. Fisher, B. A. Kll- meck. and C. Johnson, "Isolation and Deter­mination of Chlorohydrins in Foods Fumi­gated with Ethylene Oxide or Propylene Oxide." *Journal of the Association of Offi­cial Analytical Chemists,* 51(3)^09-715, 1968.
	45. Zagar, L. A., "Determination of Resid­ual Ethylene Oxide in Methyl Methacrylate Polymer Powders by GLC." *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 61(11):1801-1803, 1972.
	46. Cannon, W. A., "Simultaneous Deter­mination of Ethylene and Propylene Chlor­ohydrins," *Analytical Chemistry,* 22(7):928- 929,1950.
	47. White, J. D. and T. J. Bradley, Residu­al Ethylene Oxide in Gas-Sterilized Medical- Grade Silicones," *Journal of Pharmaceuti­cal Sciences,* 62(10):1634-1637.1973.
	48. Kulkarni, R. K.. D. Bartak. D. K. Ous- terhout, and F. Leonard, "Determination of Residual Ethylene Oxide in Catheters by Gas-Liquid Chromatography," *Journal of Biomedical Materials Research,* 2:165-171. 1968.
	49. Critchfield. F. K and J. B. Johnson. "Colorimetric Determination of Ethylene Oxide by Conversion to Formaldehyde." *Analytical Chemistry,* 29(5)^97-800.1957.
	50. Mc Gunnlgle, R. G.. J. A. Renner. S. J. Romano, and R. A. Abodeeiy, Jr.. "Residual Ethylene Oxide: Levels In Medical Grade Tubing and Effects on an In Vitro Biologic System." *Journal of Biomedical Materials Research,* 9:273-283.1975.
	51. Landen. W. O.. D. W. Thompson, and K. M. Floyd. "Determination of Ethylene Oxide and Ethylene Glycol In Wet Surgical Dressings." FDA By-Lines. No. 2.1971.
	52. Wesley.Fa B. Rourke, and O. Darbl- shire. "The Formation of Persistent Toxic Chlorohydrins in Foodstuffs by Fumigation with Ethylene Oxide and With Propylene Oxide," *Journal of Food Science,* 30:1037­1042.1965.
	53. Slagt, C„ J. M. H. Daemen, W. Dankel- man, and W. A. Sipman. "Analysis of Poly­ethylene Oxide Adducts by Cleavage with Hydrobromlc Acid in Acetic Add and Subse-

quent Gas-Chromatographic Determination of the Reaction Products," Z. Analytical Chemistry. 264(5):401-406, 1973.

* 1. "Polyethylene Glycols." pp. 626-629. In Pood Chemicals. Codex. 2d Ed., National Academy of Sciences, Washington, DC, 1972.
	2. Whltbourne. J. E., H. A. Mogenhan, and R. R. Ernst, "Determination of 2-Chlor- oethanol in Surgical Materials by Extrac­tion and Gas Chromatography," Journal of Pharmaceutical Sciences, 58(8):1024-1025, 1969.
	3. M^ier, P. and W. Schmid. "Ten Model Mutagens Evaluated by the Micronucleus Test." Mutation Research, 40:325-337, 1976.
	4. Friedman, M. A., and J. Staub, "Induc­tion of Micronuclei in Mouse and Hamster Bone Marrow by Chemical Carcinogens." Mutation Research, 43:255-261, 1977.
	5. Andersen. S. R., "Ethylene Oxide Tox­icity," Presentation at the Association for the Advancement of Medical Instrumenta­tion meeting, San Francisco, California, March 16. 1977.
	6. Rannug, U„ R. Gothe, and C. A. Wachtmeister, "The Mutagenicity of Chlor- oethylene Oxide, Chloroacetaldehyde, 2- Chloroethanol, and Chloroacetic Acid, Con­ceivable Metabolites of Vinyl Chloride," Chemico-Biological Interactions, 12:251­263, 1976
	7. Verrett, M. J.. "Investigation of the Toxic and Teratogenic Effects of 2-Chlor- oethanol to the Developing Chick Embryo," Internal FDA memorandum to T. Balazs, March 21. 1974.
	8. Courtney, K. D., and J. E. Andrews, "Teratogenic Evaluation of 2-Chloroethanol In the CD-I Mouse," Unpublished, 12 pp.
	9. Lawrence. W. H„ J. E. Turner, and J. Autian. "Toxicity of Ethylene Chlorohydrin I: Acute Toxicity Studies," Journal of Phar­maceutical Sciences, 60 (4): 568-571, 1971.
	10. Goldblatt, M. W.. "Toxic Effects of Ethylene Chlorohydrin," Part II. Experi­mental. British Journal *of Industrial Medi­cine,* 1:213-223, 1944.
	11. Johnson. M. K.. "Detoxification of Ethylene Chlorohydrin, *"Food and Cosmet­ics Toxicology,* 5:449, 1967.
	12. Hlrose. T., R. Goldstein, and C. Bailey, "Hemolysis of Blood Due to Exposure to Different Types of Plastic Tubing and the Influence of Ethylene Oxide Sterilization," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery,* 45(21:245-251. 1963.
	13. Clarke. C. P., W. L. Davidson, and J. B. Johnston. "Haemolysis of Blood Following Exposure to an Australian Manufactured Plastic Tubing Sterilized by Means of Ethyl­ene Oxide Gas." *The Australian and New Zealand Journal of Surgery,* 36:53-56, 1966.
	14. O'Leary. R. K. and W. L. Guess, "Toxl- cologlcal Studies on Certain Medical Grade Plastics Sterilized by Ethylene Oxide," *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 57(1): 12-17, 1968.

专员仔细考虑了拟定法规的环境影响，且由于拟定措施不会对人类环境质量产生重大影响，因此其认为，无需提供环境影响报告书。环境影响评估的副本已由食品药品监督管理局，听证员存档。

因此，根据《联邦食品、药品和化妆品法案》、（第501，505，506，507，512，513-521，701，52法令，修订1049-1050，修订1052-1053，修订1055-1056，55法令851，59法令，修订463；82 法令，347-351，90 法令，540-574（21 USC 321，351，355. 356. 357，360c-360k。371）），《公共卫生服务法》（第351部分，58法令，修订702；）42U.S.C.262），并经授权给专员（21 CFR 5.11），建议修改《联邦法规》第21卷第一章，具体如下：

第221部分–成品药品的现行良好生产规范

1. 通过添加新的§211.70到子部分C，具体如下：

§211.70环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇的最大残留限量和每日最大暴露水平。

1. 残留限量：本段所列类型的每种药品（其中环氧乙烷在成品产品、其组件或其销售容器的制造过程中用作灭菌剂），当以包装在其销售容器中的状态进行测试时，不得超过以下残留水平：

【百万分率】

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 药品 | 环氧乙烷 | 氯乙醇 | 乙二醇 |
| 眼科（用于局部使用） | 10 | 20 | 60 |
| 注射（包括兽医乳房内输注 | 10 | 10 | 20 |
| 子宫内避孕器（含有药物） | 5 | 10 | 10 |
| 手术擦洗海绵（含有药物） | 25 | 250 | 500 |
| 硬胶囊壳 | 35 | 10 | 35 |

1. 在产品的货架寿命内，每种药品应符合本节（a）段规定的限量。
2. 任何不符合本节（a）和（b）段要求的药品不得发布销售。
3. 受限于本节的各药品制造商应为将环氧乙烷作为药品、组件或销售容器的灭菌剂的每个制造过程准备残留物耗散曲线。
4. 在分配或使用前需重新配制或稀释的每种药品在重新配制或稀释后应符合本节（a）段规定的限量。
5. 每日暴露水平：根据药品的推荐或批准标签中的使用条件，任何受制于本条（a）段的药品产生的环氧乙烷及其反应产品的残留物的每日最大暴露水平不得超过以下限制：

环氧乙烷，30 μg /kg /天/30天

氯乙醇，15 μg /kg /天/30天

乙二醇，2.5 mg /kg /天/30天

符合本条（a）段要求的产品也应符合本款规定的限量。

第 821 部分-医疗器械的现行良好生产规范：无菌器械

1. 通过添加新的第821部分，组成一个章节，具体如下：

部分

821.100 环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇的最大残留限量。

授权：第513-521部分，701，52法令，修订1055-1056，90法令，540-574（21U.S.C. 360c-360k，371）。

§821.100环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇的最大残留限量。

1. 关于根据本段列出的每个人用医疗器（其中环氧乙烷在成品产品、其组件或其销售容器的制造过程中用作灭菌剂），当以包装在其销售容器中的状态进行测试时，不得超过以下残留水平：

【百万分率】

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 医疗器械 | 环氧乙烷 | 氯乙醇 | 乙二醇 |
| 植入物： |
| 小型（＜10克）中型（10-100克）大型（＞100克） | 25010025 | 25010025 | 5,0002,000500 |
| 子宫内避孕器 | 5 | 10 | 10 |
| 人工晶状体 | 25 | 25 | 500 |
| 接触粘膜的器械 | 250 | 250 | 5,000 |
| 接触血液但体外使用的器械 | 25 | 25 | 250 |
| 接触皮肤的器械 | 250 | 250 | 5,000 |
| 手术擦洗海绵 | 25 | 250 | 500 |

1. 任何不符合本条（a）段要求的人用医疗器械不得发布销售。
2. 受限于本节的人用医疗器械的各制造商应为将环氧乙烷作为药品、其组件或销售容器的灭菌剂的每个制造过程准备残留物耗散曲线。

有意者可以在1978年8月22日当天或之前将有关本建议的书面评论提交给食品药品监督管理局，听证员（HFC-20），地址为Rm. 4-65，5600 Fishers Lane，Rockville，Md.20857。所有评论须以一式四份进行提交，但个人可以提交评论的单一副本，并应使用可在本文件标题的方括号中找到的听证员案卷编号进行标识。周一至周五上午9点至下午4点之间，可以在上述办公室中看到已接收的评论。

注-食品药品监督管理局已确定，本文件并不包含一项主要建议，即要求根据行政命令11821（经行政命令11949修订）和OMB通知A-107编制经济影响报告书。食品药品监督管理局的听证员将存档经济影响报告书的副本。

日期：1978年6月16日

*SHERWIN GARDNER，*

*食品药品监督管理局代理专员。*

【FR文档78-17384于1978.06.22 8:45上午存档】

\* 美国国家打印办公室：1984-421-177：10002