

国际人用药品注册技术协调理事会 ICH 协调指导原则

浸出物和可提取物指导原则 Q3E

2025 年 8 月 1 日 草案版本

目前正在公开咨询中

在 ICH 流程的第 2 阶段，由适当的 ICH 专家工作组达成一致的草案文本或指导原则，由 ICH 大会传递给 ICH 地区的监管机构，以便根据国家或地区程序进行内部和外部咨询。

法律声明：本文件受版权保护，除 ICH 标志外，可以在公共许可下使用、复制、纳入其他作品、改编、修改、翻译或分发，前提是始终承认 ICH 在本文件中的版权。如果对本文件进行任何改编、修改或翻译，必须采取合理的步骤，清楚地标记、划分或以其他方式表明对原始文件进行了更改或基于原始文件进行了更改。必须避免任何暗示对原始文件的改编、修改或翻译已获得 ICH 的认可或赞助。

本文件按“原样”提供，不提供任何形式的保证。在任何情况下，ICH 或原始文件的作者均不对因使用本文件而引起的任何索赔、损害或其他责任负责。

上述权限不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权归属于第三方的文件，必须从该版权所有处获得复制许可。

浸出物和可提取物指导原则 Q3E ICH 共识指导原则

1. 介绍

浸出物是从生产组件/系统、包装或给药装置组件迁移到已建立的生产和标签储存条件下的药品中的化学实体。可提取物是在特定实验室测试条件下，从生产组件/系统、包装或给药装置组件中有意提取的化学实体，因此是潜在的浸出物。

本指导原则提出了一个整体框架和流程，用于评估和控制浸出物杂质，以进一步扩展现有的 ICH 关于杂质的指导原则，包括新原料药 (ICH Q3A) 和新药品 (ICH Q3B)、残留溶剂 (ICH Q3C) 和元素杂质 (ICH Q3D) 中的杂质，以及 DNA 反应性 (诱变性) 杂质 (ICH M7)。本指导原则的框架遵循 ICH Q9 中描述的风险管理原则。虽然该指导原则包括材料表征和过程理解，但其主要目的是通过评估和控制药品中的浸出物来保护患者安全和产品质量。由于材料工程、装置创新、新生产范式和新型治疗方式的快速发展，目标是在科学和监管范围内提供具有前瞻性的原则和概念。

2. 范围

本指导原则适用于新药品的浸出物风险评估和控制，包括细胞和基因治疗产品。需要上市许可并符合药品或生物制品定义的药物-器械组合产品也在此范围内。

有机浸出物是本指导原则的主要重点。虽然元素分析的推荐方法在本指导原则的范围内，但元素浸出物的安全性评估由 ICH Q3D 解决，因此不在本指导原则的范围内。

本指导原则还适用于已批准的产品，对于任何可能影响浸出物概况或患者暴露的变更，例如与配方、生产、剂量和/或容器封闭系统 (即生命周期管理) 相关的变更。本指导原则不适用于由产品污染或掺假引起的外在、外来或外来物质。

本指导原则不适用于草药和未经加工的动物或植物来源的粗产品。对于这些液体制剂产品，可能适用区域性预期。

本指导原则不适用于开发临床研究阶段使用的产品。但是，在患者存在高风险的情况下，本指导原则的原则可能适用于支持临床研究。

通常，放射性药物不被考虑在范围内，除非存在特定的担忧原因。

本指导原则不适用于辅料的制造或储存中使用的系统。有关液体或半液体活性药物成分 (API) 的包装组件的特殊考虑，请参阅第 3.4.1 节。

E&L 的质量风险管理过程需要一个整体策略，利用先验知识和对制造/包装组件和药品的可取和关键属性的透彻理解，以及制造和储存条件。分析化学家和安全专家之间的密切合作对于知识共享和 E&L 质量风险管理过程的开发至关重要。每个产品都应启动质量风险管理过程，每个过程都有其自身的风险评估、风险控制和生命周期管理过程。

3.2 风险矩阵作为多因素概念

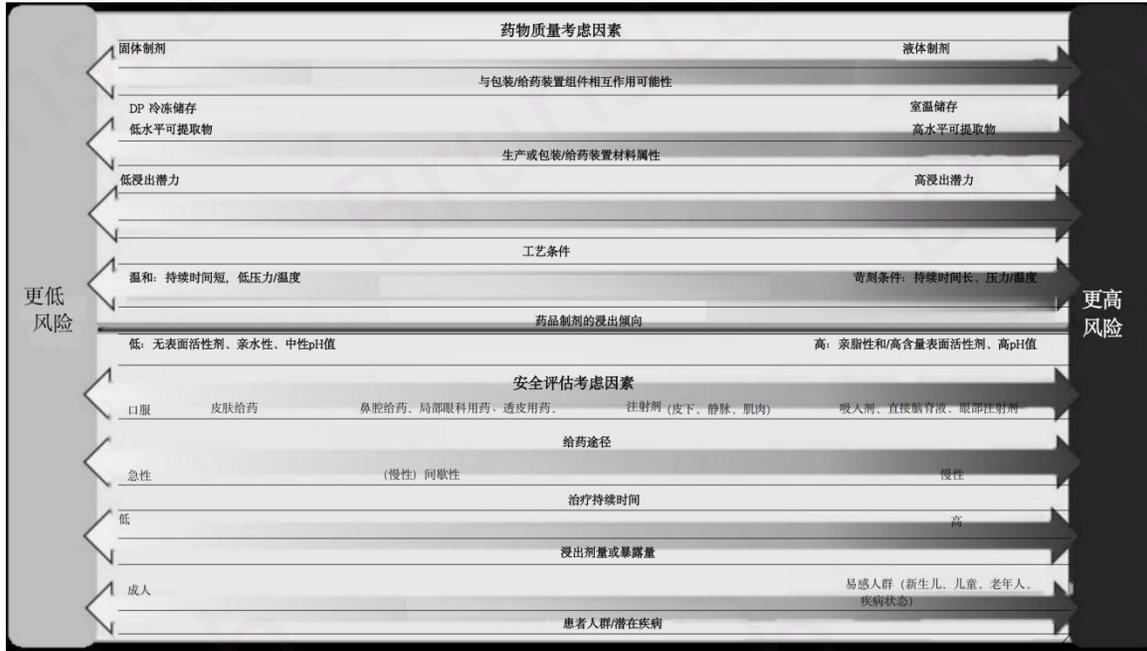
对于浸出物的总体风险评估和控制，重要的是要考虑风险的多维性质，包括药品质量和安全方面。关于药品质量，重要的维度包括：

- 制造设备或包装组件与制剂之间相互作用的可能性，
- 可能导致浸出物的设备或组件的化学和物理性质，以及使用前对组件的预处理，
- 制造和储存条件，包括但不限于表面积与溶液体积比、温度、接触持续时间、下游去除步骤的接近程度及其去除潜在浸出物的能力。
- 制剂的浸出倾向，包括但不限于 API、pH 值、有机助溶剂和表面活性剂/螯合剂。

安全性评估维度与浸出物可能造成的危害有关，包括与暴露相关的因素，例如给药途径、相关患者群体、最大剂量、给药频率和/或间隔以及一生中的最大潜在治疗持续时间的风险影响。

与各个维度相关的相对风险（并非全部包括）如图 2 所示。药品的总体风险是通过考虑所有这些维度来确定的。

图 2: 风险矩阵中要考虑的方面概述
(DP = 药品; IM = 肌肉注射; IV = 静脉注射; SC = 皮下注射)



根据预期的风险并利用先验知识, 可以采用各种方法, 从遵守相关的食品接触安全或药典标准/法规到更广泛的 E&L 表征和安全风险评估 (参见附录 1)。对于口服药品, 如果充分证明 (例如, 拟议用途与区域食品接触用途法规一致, 药品的浸出倾向与参考区域法规中列出的那些相似或更低, 并且所有指定的测试结果均符合验收标准), 则遵守相关的区域食品接触安全法规可能足以支持聚合物制造设备/系统和容器封闭系统的安全性和质量。对于所有其他药品, 或对于在成分、规格和使用限制方面不符合食品接触法规的口服产品, 通常需要进行可提取物/浸出物评估。

上述风险矩阵和因素突出了与浸出物评估相关的风险的复杂性。了解相应因素的各自风险水平是风险评估过程的一部分, 并且可以告知制造和包装组件的选择以及总体风险评估/控制策略的制定。

3.3 风险评估

基于风险管理过程的描述 (图 1, 第 3.1 节), 多维风险矩阵 (图 2, 第 3.2 节) 以及 E&L 风险评估和风险控制典型工作流程 (图 4 和图 5, 附录 1), 风险评估可以概括为三个基本步骤:

- 步骤 1 - 危害识别: 根据先验知识 (组件经验、先前测试等) 和/或可提取物和浸出物测试, 识别可能从直接 (例如, 制造组件/系统、容器/封闭系统和给药装置组件) 或间接 (例如, 二级包装、标签上的墨水或粘合剂, 特别是对于半渗透性组件) 接触表面迁移到药品中的潜在浸出物。

- 步骤 2 - 风险分析：量化药品中浸出物的潜在发生率，并评估患者对浸出物的暴露量。
- 步骤 3 - 综合风险评估：评估影响产品质量、安全性和有效性的潜在风险，以确定所选的制造组件/系统和容器/封闭系统是否被认为符合预期用途。

3.4 风险控制

如果全面的风险评估表明需要风险缓解，则措施可能包括但不限于更换组件/供应商，预洗组件，预冲洗制造设备以及添加其他纯化/分离步骤。最终实施的缓解措施的充分性应通过可提取物和/或浸出物研究来确认/验证。

一旦组件符合预期用途，就应实施控制策略。这包括但不限于对组件质量控制至关重要的常规 GMP 实践。应制定控制策略以：

- 建立充分的验收质量控制，包括适当的组件验收标准，分析程序和抽样计划。
- 与组件供应商建立适当的质量协议，包括有关任何可能影响可提取物概况的成分和/或制造工艺变更的组件生命周期质量控制。

有关 E&L 风险评估和风险控制典型工作流程，包括制造组件/系统的组件资质（图 4，附录 1）以及包装和给药装置组件（图 5，附录 1），请参见附录 1。通常，应为包装和给药装置组件进行可提取物和浸出物研究。在某些情况下，可以提出替代方法并提供适当的理由。

用于识别风险和制定缓解策略以解决与包装和给药装置组件相关的安全问题的原则和实践也适用于由聚合物材料制成的与制剂接触的制造设备组件。因此，可提取物研究的设计应代表制造条件的最坏情况（例如，最小规模，接触时间最长，温度和压力最高）。人们认识到，与包装和给药组件相比，药品中源自制造组件/系统的浸出物的可能性较低，这是由于与制剂的接触时间相对较短以及溶液体积与表面积之比较大。在上游制造过程步骤中引入的浸出物可能会通过下游步骤（例如，纯化/抛光）清除，从而降低了浸出物最终进入最终药品中的风险。在制造设备的选择和资质以及质量调查中，应考虑这些因素。

对于生产组件/系统，当所有可提取物的峰值都等于或低于适用于药品的分析评价阈值(AET)，且未观察到 1 类浸出物时（见第 5 节），浸出物风险可被认为是极低且可以接受的。提取研究中使用的分析程序应符合第 4.3 节中提供的标准。

如果观察到制造组件/系统可提取物的浓度高于 AET，则可以进行这些可提取物的鉴定和浓度的量化，以减轻浸出物风险，只要可提取物的量化是针对与已鉴定可提取物相同身份的适当参考标准进行的。但是，如果不存在真实的参考标准，则可以使用具有相似分析响应的化合物。如果以这种方式量化的可提取物浓度低于相关的可接受安全水平（请参阅第 6 节），则认为与浸出物风险相关的安全问题可以忽略不计。作为对生产设备中浓度高于分析评价阈值(AET)的可提取物进行确认的替代方案，可以进行浸出物的安全性评估。

对于包装组件/系统，当患者安全风险可以通过先验知识（例如，已建立的可提取物/浸出物相关性，与已批准的药品制剂具有相似浸出倾向的相似药品）来充分缓解时，或者没有/很少有可提取物被检测到高于 AET 并低于其适用的安全阈值（例如，3 类浸出物；请参阅第 6 节），则可以考虑使用简化的数据包。表 A.1.2（附录 1）提供了示例，其中总体风险被认为较低，相对于图 2（第 3.2 节），并且可以使用充分的理由来保证使用简化的数据包。当提议使用简化的数据包时，建议与相关的区域监管机构/卫生部门进行沟通，以统一方法。

如果已鉴定的可提取物可能化学转化为具有更高安全风险的化合物（即，通过化学降解和/或与制剂成分相互作用以产生具有更高安全风险的化合物），或者如果并非所有高于适用 AET 的可提取物峰都可以充分鉴定和/或量化，则应进行浸出物研究以解决这些问题并证明组件的可接受性。

3.4.1 特殊考虑

当使用多个制造组件，尤其是那些用相同或相似材料构造的制造组件时，应评估累积的浸出物风险。

质量风险评估和衍生的控制策略（如果适用）也应包括用于储存液体或半固体原料药的容器中存在的潜在浸出物。

尽管在冷冻状态下发生的浸出最少，但应在冷冻之前和解冻之后评估储存组件/系统的浸出潜力。

此外，对于生物和生物技术衍生产品，风险识别和缓解可能还包括：

- 评估反应性浸出物与制剂成分之间可能发生的相互作用，这些相互作用可能对产品质量，安全性和/或有效性产生潜在的不利影响。如果确定已知反应性浸出物对产品的关键质量属性有影响，则应考虑化学修饰的潜在机制（例如，变性，聚集或降解）。
- 对于原料药的制造，可以在最后的纯化步骤中去除浸出物。因此，质量风险评估通常将侧重于后续的制造过程。

3.5 文件和合规性

注册申请应包括对进行的可提取物/浸出物研究的理由，相关的研究报告，高于 AET 的物质的安全性评估以及任何必需的风险控制策略。为了支持制造和包装组件/系统的可接受性而进行的可提取物和浸出物研究应包括在备案文件中（如 ICH M4Q 中所述）。应提供足够的浸出物数据，以解决整个药品保质期内的安全性和质量问题。通常可以接受提交与可用稳定性数据一致的浸出物研究结果，并提供在获得相关区域监管机构的事先同意后提交其他数据的规定。如本指南第 3.3 节所定义，应在一次性和多次使用的制造组件/系统，主要包装组件和给药装置组件上进行质量风险评估。对于半渗透性包装材料，还应评估二级包装（如果适用）。

应包括进行的可提取物和浸出物研究清单，以及评估报告，该报告通常包括分析方法和提取条件选择以及可提取物研究的理由（溶剂，温度，持续时间，表面/体积比等）以及样品制备的描述以及浸出物研究的分析程序。此外，应描述量化程序，包括用于量化的程序的适用性（例如，检测限（LOD），定量限（LOQ），特异性，线性，准确性和重复性）。所有高于 AET 的可提取物和浸出物峰（请参见第 5 节）均应包括在备案文件中，并包含化学名称，结构，CAS 注册号（如果可用）和观察到的水平。对于浸出物（或在将此类测试用于资质时，对于可提取物），应包括第 6 节中所述的安全性风险评估。

除了质量风险评估之外，还应在注册申请中包括浸出物与可提取物的相关性（如果适用）（请参阅第 4.6 节）。最后，应通过实施前后收集的数据来证明任何拟议的缓解措施（例如，预先清洗包装和给药组件/系统或预先冲洗制造组件/系统）的充分性。

3.6 风险审查/生命周期管理

本节描述了在药物生命周期中可能需要重新评估浸出物概况的变更类型。以下是潜在变更的非详尽列表，以及这些变更如何可能影响患者浸出物暴露的说明。因此，应使用新研究和/或现有信息来源，对这些变更进行科学的考虑和论证。

新信息： 如果关于与使用适用性的材料相关的新数据和/或信息表明存在担忧的因素，和/或如果可获得关于浸出物的新患者安全信息，则可能需要更新的评估。

药品制剂的变更： 药品变更可能会导致与现有制剂接触的制造组件/系统和/或主要包装和/或给药装置组件产生不同的浸出物。例如，辅料/表面活性剂组成或浓度的变更可能会影响浸出物的组成和量。

接触原料药和/或药品的容器封闭系统、给药装置或制造组件/系统的变更： 当已知存在变更时，例如在药物保质期内接触原料药（主要用于液体和/或生物制品）或药品的材料的组成，供应商，制造工艺，几何形状或预处理，则存在改变浸出物概况的潜力。另外，对于某些产品，可能存在非直接包装组件将潜在浸出物贡献给药品的潜力。

制造过程的变更： 过程条件的变更可能会导致与现有制剂接触材料产生不同的浸出物或不同量的浸出物。例如，溶剂系统，持续时间，温度，压力，pH，清洁/灭菌过程，表面积/体积比，操作前准备（例如，冲洗）等方面的变更可能会影响浸出物的组成和量。

可能影响患者暴露的变更： 诸如药物的剂量、治疗持续时间、给药途径和患者人群（即老年/儿科）之类的变更可能会改变先前确定的浸出物患者暴露的估计，这可能会影响暴露评估和浸出物的毒理学风险评估中做出的基本假设。

可能影响患者获益： 风险的适应症的变更：例如，从肿瘤学到风湿病学疾病。

4. 化学测试和评估

4.1 先验知识

先验知识可以包括在执行化学测试之前获得有用的信息，包括从供应商处获得的信息以及与其它药品和工艺相关的任何相关信息。此信息可能包括：

- 成分（例如，基础聚合物和共聚物，任何已知的添加剂，如增塑剂、加工助剂、催化剂、抗氧化剂）
- 食品接触合规性
- 表明未有意添加特定（例如，未经授权的）化合物的声明
- 药典测试
- 任何可用的可提取物研究
- 生物反应性测试
- 加工或预处理步骤（例如，灭菌、清洁、冲洗、硅化、表面处理）
- 先前的使用历史，包括与其它类似药品、工艺和/或接触条件的任何历史用途。

4.2 组件选择

药品生产商有责任按照监管预期建立要求，以便安全有效地将独特的药品安全有效地制造、包装、储存和给药到目标患者群体。特定材料或组件的风险级别与和剂型相互作用的可能性有关。例如，与更易发生浸出的剂型（如液体）相互作用的组件，可能被认为比与浸出倾向极小的剂型（如非冻干固体）相互作用的组件具有更高的风险。从供应商处获得的信息（例如，可提取物报告、符合药典要求）可以通过适合进行风险评估和制定可接受的组件选择的可提取物/浸出物程序的额外测试来补充。有关可提取物、浸出物和模拟浸出物研究的摘要，请参见表 A.2.1（在附录 2 中）。

4.3 可提取物研究

可提取物研究是从测试样品中提取化学实体的过程。一项充分的提取物研究应包含与药品制剂在最坏情况下的生产或储存条件下，预期浸出倾向相关的溶剂和提取条件，并采用多种互补的分析技术来建立全面的提取物概况。充分的提取研究的关键特征包括：

- 建立和应用药品特定的 AET，以指示要识别并视为潜在浸出物的可提取化学实体。对组件或组装后的系统进行测试，包括任何加工和处理（例如，灭菌、模制和制造条件、清洁、硅化），这些过程应代表最终成品组件或系统的预期用途。

- 正确选择提取介质，包括与药品制剂相关且具有代表性的不同 pH 值和极性的适当溶剂（例如，辅料、表面活性剂）
- 代表药品在保质期内发生的浸出物（从包装组件/系统产生）或在制造期间发生的最坏情况（例如，接触面积、温度、持续时间）
- 所使用的分析程序已充分验证，其验证水平与提取研究的目的相称
- 包括用于挥发性、半挥发性和非挥发性有机可提取物以及元素可提取物的适当分析程序
- 可提取物报告描述了有关分析程序的详细信息

应基于对构造材料和质量的理解决来执行针对潜在的 1 类浸出物（请参见第 6.2 节浸出物分类）的特定目标测试；应根据需要进行风险分析。对潜在的 1 类浸出物的分析应遵循定量可提取物研究（第 4.3.2 节）或浸出物研究（第 4.4 节）的描述。

4.3.1 半定量可提取物研究

在随后将进行浸出物研究以建立材料用于预期用途的可接受性的情况下，半定量可提取物研究可能适用。半定量可提取物研究的目的是了解哪些可提取物可以作为浸出物存在于药品中。半定量可提取物研究的关键特征包括：

- 使用几种通常观察到的作为可提取物或浸出物的相关标准化合物来验证分析程序。
- 在药品特定 AET 的计算中使用分析不确定性因子（UF；第 5.1 节）。
- 根据相关的标准化合物量化观察到的可提取物。

随后，可以将观察到的高于 AET 的半定量可提取物用作定量可提取物研究或浸出物研究的目标。

4.3.2 定量可提取物研究

为了支持制造组件/系统的资质和某些低风险包装组件/系统的情况（分别参见附录 1 表 A.1.1 和 A.1.2），对于在半定量可提取物研究期间观察到的高于 AET 水平的可提取物，有理由进行定量可提取物研究以量化这些特定的可提取物。定量可提取物研究的关键特征包括：

- 确认高于 AET 的可提取物的鉴定。
- 使用具有相同或相似分析响应的标准品量化高于 AET 的已鉴定可提取物。
- 用于量化高于 AET 的已鉴定可提取物的分析程序应针对特定的标准化合物进行验证。

如果充分鉴定和量化的可提取物的量超过其资质限值（例如，适用的安全阈值或允许的每日暴露量（PDE）），则需要进行浸出物研究以证明作为浸出物的该化合物仍低于其资质限值。此外，当无法确认鉴定的可提取物的身份时，浸出物研究也可以用于评估高于 AET 的可提取物的质量风险。

4.4 浸出物研究

旨在支持药品注册的浸出物研究旨在代表整个提议的保质期和使用期间的实际制造条件和预期储存条件。在保质期和使用期间，应评估多个时间点以表征浸出物的趋势，以估计最大发生率。容器封闭系统的浸出物评估是在稳定性储存期间对实际药品进行的，并且可能包括加速储存条件。对于容器封闭系统，该研究应包括多个主要药品稳定性测试和/或使用商业产品使用的实际包装和给药系统制造的开发批次。如果无法获得多个批次，可以提出替代方法并加以论证。使用与提取物评估中相同的组件批次，可能能够更有效地建立提取物和浸出物之间的相关性。针对特定目标浸出物的分析程序应经过适当的验证，以确保其灵敏、选择性、准确性和精密。还应使用非目标筛选程序，并采用适当的分析技术，以帮助检测任何意料之外的浸出物降解、来自二级包装的浸出物和/或相互作用产物。非目标筛选研究应包括应用 AET (请参见第 5 节)，以指示一个水平，高于该水平应鉴定、量化和报告浸出化学实体，以进行毒理学评估。

参考标准 (如果可用) 是首选，因为它们用于产生适当的响应因子或校准曲线时，它们有助于更准确和精确地量化可能作为实际药品浸出物存在的靶向浸出物；在这种情况下，分析的准确性和精密度很高。

4.5 模拟浸出物研究

在尽职调查 (可能包括结合高度灵敏和选择性的分析方法、技术和仪器系统地研究多种不同的样品制备技术) 的情况下，尽管进行了彻底的尽职调查，但仍可能存在进行药品浸出物研究在技术上不可行的情况。这些情况可能包括与大容量注射剂 (LVPs) 相关的具有挑战性的检测或定量阈值、复杂药品制剂中固有的显著分析基质干扰，或这些因素的组合。在这种情况下，使用模拟研究来支持实际的药品浸出物评估可能是合理的。例如，可以进行模拟研究以增强浸出物研究，以完成无法通过浸出物测试获得的目标。在 AET 具有挑战性的情况下 (即，程序 LOQ > AET)，将使用相关的测试程序 LOQ 进行浸出物研究，并且将进行模拟研究以填补 LOQ 和 AET 之间的空白。或者，当通过彻底的尽职调查确定进行浸出物研究是不切实际时，可以使用模拟研究代替浸出物研究。

重要的是要认识到，无论模拟研究的设计和执行多么出色，其结果都可能仅近似于药品浸出物研究的结果，并且无法完全复制药品的真实浸出物概况。例如，模拟研究无法也不会解决浸出物和药品制剂成分之间的任何潜在相互作用。

模拟研究是一种替代研究，揭示了如果能够进行浸出物研究，则可能检测到的真实浸出物。因此，应识别、定量和评估在模拟研究的药品特定分析评价阈值(AET) 之上检测到的模拟浸出物，并进行安全性评估。由于模拟研究的目的是获得与药品在其保质期内产生的实际浸出物概况非常相似的模拟浸出物概况，因此模拟研究中使用的模拟条件和过程应与浸出物研究中使用的药品制造/储存条件紧密匹配，目的是模拟药品在其制造、保质期储存和使用 (临床) 制备期间所经历的条件。此外，应选择模拟溶剂，使其具有与药品相似的浸出倾向，并且应使用最坏情况条件进行

模拟制造过程。此外，与药品保质期储存条件相比，可以加速模拟研究，以在较短的持续时间内模拟整个药品保质期内浸出物研究的结果。

由于模拟研究的目的是增强或取代浸出物研究，因此模拟研究必须满足浸出物研究的所有质量要求，包括测试程序验证。如果理由充分，则使用模拟研究是进行浸出物研究的推荐做法的替代方法。因此，应基于科学合理的理由，并通过适当的测试和实验来证明对特定药品进行模拟浸出研究的预期应用、理由和资质。在考虑使用模拟研究时，可能需要事先咨询相关的区域监管机构。所有质量要求，包括测试程序验证。如果理由充分，则使用模拟研究是进行浸出物研究的推荐做法的替代方法。因此，应基于科学合理的理由，并通过适当的测试和实验来证明对特定药品进行模拟浸出研究的预期应用、理由和资质。在考虑使用模拟研究时，可能需要事先咨询相关的区域监管机构。

4.6 可提取物和浸出物相关性

生成可提取物概况的主要目的是表征和协助选择组件、识别潜在的浸出物、开发针对性浸出物的方法以及将浸出物和可提取物相关联。浸出物通常代表可提取物的一个子集，并且在良好进行的可提取物研究中，每个浸出物的浓度通常低于相应可提取物的浓度。

一旦获得高于分析评价阈值(AET)的 E&L (可提取物和浸出物) 谱，建议对两者之间的定性和定量相关性进行评估。当实际药品的浸出物可以与来自相应组分或系统的提取研究的可提取物进行定性和定量比较关联时，即可建立浸出物和可提取物之间的相关性。当适用于高风险药品、变更控制和正在进行的质量控制时，将浸出物与可提取物相关联可以支持对组件进行常规可提取物测试以替代稳定性研究期间的常规浸出物测试的理由。对于未检测到或检测到的浸出物水平高于提取研究条件所提示的水平，可能的解释包括：提取研究的设计和/或执行不充分；浸出物降解形成新的化合物；浸出物与 API (活性药物成分) 和/或辅料的相互作用产物；来自包装的化学物质迁移；以及/或由于老化 (例如，暴露于紫外线、热、氧气) 导致材料变化而在保质期储存期间产生的新浸出物。虽然 E&L 相关性对于质量风险评估有价值且信息丰富，并且可以用于组件选择和生命周期管理决策，但最终驱动患者安全风险评估和组件可接受性的是浸出物概况。

产品生命周期中发生的任何显著改变可提取物/浸出物概况的变更都应促使重新评估可提取物/浸出物概况及其相关性。如果在稳定性研究期间，在药品中观察到特定浸出物的水平明显高于根据对同一组分/系统批次 (与用于药品稳定性批次的组分/系统批次相同) 进行的提取研究确定的浸出物潜在最大水平，这可能表明提取研究不完整，并且可能无法为该特定浸出物建立有意义的浸出物与可提取物的相关性。

5. 分析评价阈值

分析评价阈值 AET 不是控制阈值，而是一个阈值，该阈值对应于应识别、量化和报告可提取物或浸出物以进行安全性评估的浓度，从而构成总体 E&L 风险评估和控制策略的基础。ICH 关于新原料药 (ICH Q3A) 和新药品 (ICH Q3B) 中杂质的指导原则描述了一系列预先确定的阈值，这些阈值基于最大每日剂量，旨在对可能影响药品在产品保质期内安全性和有效性的关键质量属性提供足够的控制。相比之下，本指南建议纳入安全性阈值 (SCT；请参见第 6 节 安全性评估) 以首先建立研究特定的 AET。

提取研究应包括建立和应用 AET，以指示要检测、识别和报告为药品潜在浸出物的可提取化学实体。对于浸出物研究，AET 建立在浓度之上，应识别和量化化合物，以进行适当的安全性评估。对于 1 类浸出物 (请参见附录 4，表 A.4.1)，应使用化合物特异性安全限值而不是产品特异性 SCT 进行量化。

研究特定 AET 的推导取决于剂量考虑因素 (例如，最大剂量水平、给药频率和治疗持续时间)。AET 可以使用各种计量单位表示，具体取决于研究类型 (可提取物与浸出物) 和正在评估的内容。例如，每重量的组分材料的可提取物重量 (例如， $\mu\text{g/g}$) 或每提取溶液体积的可提取物重量 (例如， $\mu\text{g/mL}$) 是溶液中可提取物的常用单位。对于浸出物研究，可以基于整个容器封闭系统或一组制造组件使用每包装或给药组件/系统的浸出物重量 (例如， $\mu\text{g/组件}$ 、 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\mu\text{g/g}$ 、ppm) 来表示浸出物 AET。无论用于表示 AET 的单位如何，对于给定的研究，它们都将等同于潜在的患者剂量。附录 3 中提供了 AET 计算示例。

5.1 分析不确定性因子

当在半定量分析方法中使用 AET 时，应应用适当的不确定性因子来考虑由于分析物和参考标准之间的响应因子差异而可能导致的分析物浓度低估。

在给定的可提取物/浸出物研究中，确定分析不确定性因子的适当幅度取决于对构造材料、潜在可提取物/浸出物的可能化学结构、涵盖响应因子范围的参考标准的可用性，以及分析方法的局限性的先验知识和理解。

在某些情况下，可接受的方法是乘以不大于 0.5 的不确定性因子 (UF)。或者，不确定性因子可以从相关参考化合物的适当组成的响应因子数据库的统计分析中得出。应用的 UF 的理由应包括在可提取物/浸出物研究报告中。

6. 安全性评估

6.1 一般原则

需要基于风险的科学评估，以确保药品中任何潜在的浸出物都处于对患者构成可忽略风险的水平。在此总体基于风险的评估中，安全性评估的重点是对超过该药品预定义 SCT 的药品中的浸出物进行毒理学评估。在此背景下，SCT 被认为是阈值，低于该阈值，浸出物的暴露量将低到足以消除可忽略的诱变和非诱变毒性问题。安

全评估的结果可用于确定某种材料中 1 类浸出物的水平是否被认为是可接受的，并且如果需要，可用于设定药品中浸出物的规格。

由于 SCT 被定义为可以保护诱变和非诱变效应，因此它必须同时考虑诱变问题与替代毒性终点相关的问题，并且基于在暴露方面更具限制性的因素。因此，除了暴露量外，SCT 还取决于暴露的途径和持续时间。对于诱变性问题，ICH M7 中描述的毒理学关注阈值 (TTC) 被认为是适用的。对于非诱变性毒性终点，本指南使用了界定阈值 (QT)，并且可以将其视为潜在的非诱变性毒性影响可忽略不计的剂量。随后，SCT 是考虑途径和潜在暴露持续时间的特定药品的 TTC 或 QT 的最低值。通过审查大约 330 种潜在的浸出物允许的每日暴露量 (PDE)，得出了口服和肠胃外 QT 值。表 1 概述了这些全身安全性阈值 (以 $\mu\text{g}/\text{天}$ 表示)，适用于口服、肠胃外、皮肤/透皮和吸入暴露途径。此外，还给出了用于局部眼科、皮下/皮内、皮肤/透皮和吸入暴露途径的药品中浸出物浓度的局部毒性阈值。对于其他给药途径，可以使用本指南中描述的概念来确定可接受的暴露水平。

表 1: 全身和局部毒性阈值

全身毒性阈值				
暴露持续时间	口服		肠胃外，皮肤/透皮，吸入	
	TTC	QT	TTC	QT
> 10 年	1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$	48 $\mu\text{g}/\text{day}$	1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$	12 $\mu\text{g}/\text{day}$
> 1 到 10 年	10 $\mu\text{g}/\text{day}$		10 $\mu\text{g}/\text{day}$	
> 1 个月到 1 年	20 $\mu\text{g}/\text{day}$		20 $\mu\text{g}/\text{day}$	
\leq 1 个月	120 $\mu\text{g}/\text{day}$	136 $\mu\text{g}/\text{day}$	120 $\mu\text{g}/\text{day}$	26 $\mu\text{g}/\text{day}$
局部毒性阈值				
局部用眼	皮下和皮内	皮肤和透皮	脑内、鞘内、硬膜外和眼内	吸入
20 ppm	50 ppm	500 ppm	化合物特异性评估 (见第 6.4 节)	5 $\mu\text{g}/\text{day}$

由于缺乏可用的 PDE (Permitted Daily Exposure, 每日允许暴露量) 值，吸入和皮肤/透皮途径的 QT 值是基于肠胃外给药的 QT 值确定的。

6.2 浸出物分类

来自各种材料的潜在浸出物包含各种各样的化学物质，因此具有毒理学特征。为了为浸出物安全性评估提供一种实用的、基于风险的方法，由于其具有高度潜在的毒性，因此需要在低于已建立的合格阈值的水平上控制某些化合物。在本指南中，此

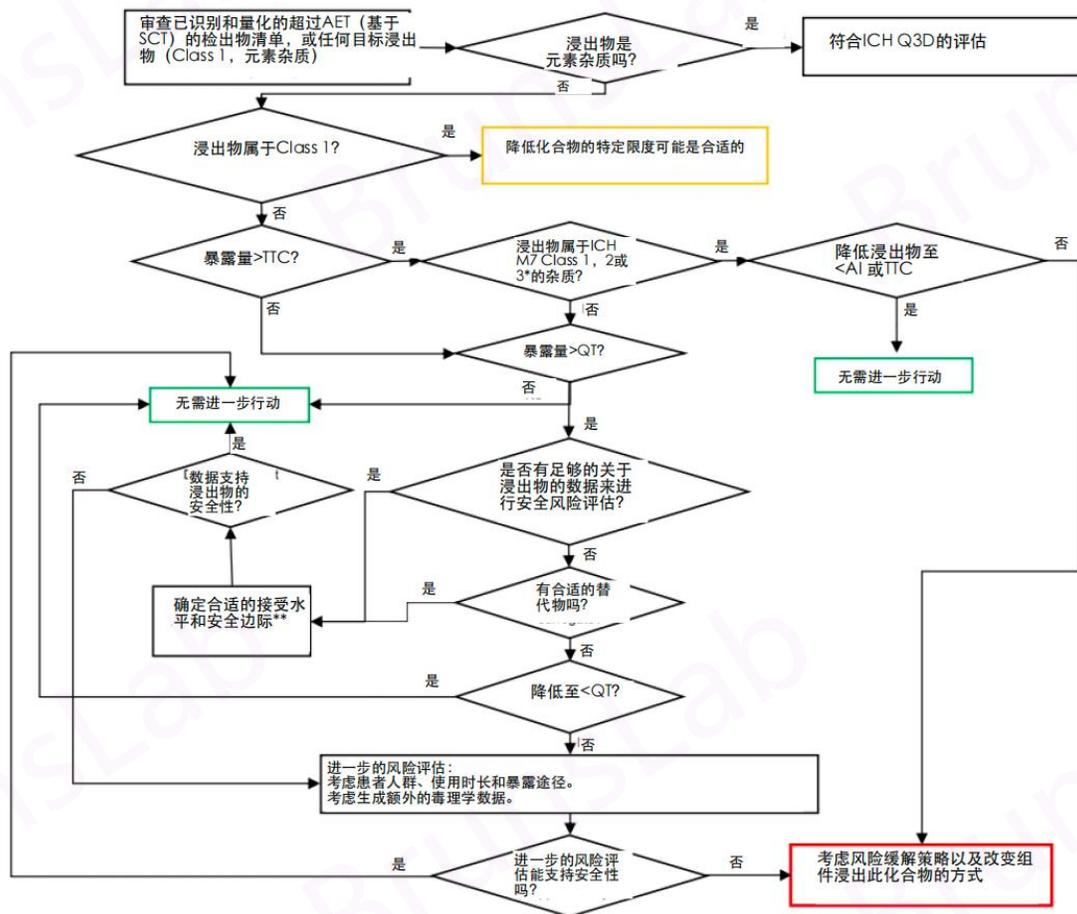
类化学物质被归类为 1 类浸出物。对于诱变致癌物，如 ICH M7 中定义的关注队列和 AI 低于 1.5 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的 ICH M7 1 类杂质被认为是 1 类浸出物。同样，有些化合物，如双酚 A (BPA) 或苯并(a)芘，可能具有强大的非致突变毒性，理论上可能与药品 QT 值或低于 QT 值的水平下，对患者安全产生大于可忽略的风险相关。对于此类 1 类浸出物，最实用的是避免使用可能浸出此类化合物的材料（参见第 5 节）。但是，如果认为使用此类材料或组件是不可避免的，则应使用这些物质的化合物特异性安全限值。

如果确定该化合物对全身毒性的相对效力较低，且具有超过通常观察到的浸出物水平的慢性肠胃外 PDE（即，使用附录 5 中描述的方法， $\text{PDE} \geq 1 \text{ mg}/\text{天}$ ），则被认为是 3 类浸出物。如果在每天暴露量 $< 1 \text{ mg}/\text{天}$ 的水平下观察到 3 类浸出物，则不需要进一步的安全性限定。在这两类之间是具有毒性潜力的化合物，在浸出物中常见的水平下可能相关（2 类浸出物）。附录 4 提供了这三个浸出物类别的概述。

6.3 安全性评估过程

应鉴定、量化和报告超过 AET 的有机浸出物，以进行安全风险评估。对于化合物结构的部分或不完全阐明，其可接受性应从分析角度进行论证。如果从毒理学角度证明合理，部分解析（提供不确定的结构）可以在某些情况下为安全评估提供信息。浸出物安全性评估的一般过程在流程图（图 3）中介绍，包括对诱变性和一般毒性问题的评估。

图 3: 使用安全性评估阈值评估浸出物的安全性过程



*如 ICH M7 中所述。

** 如果每天暴露于浸出物 > 1 mg/天，则应考虑进行遗传毒性研究，如 ICH Q3A 和 ICH Q3B 中建议的那样（例如，细菌诱变性研究和体外染色体畸变测定）。

在材料和组件选择期间，理想情况下应鉴定并避免潜在的 1 类浸出物。但是，如果无法避免此类化合物，则应实施较低的化合物特异性阈值和规范，以充分控制它们作为浸出物的存在，作为该过程的第一步。随后，应根据 ICH M7 评估所有高于适用于该药品的 TTC 的浸出物的诱变潜力。除非通过适当的诱变性研究降低风险，否则应在 TTC 限值内适当控制认为具有潜在诱变性的浸出物。

除了诱变性评估之外，还应评估所有高于适用于该药品的 QT 的浸出物的一般毒性问题。如果现有足够的数据来支持该浸出物在最大潜在患者暴露量下的安全性，则无需进行进一步的毒理学评估（有关更多信息，请参见附录 5）。相反，如果数据不足以支持该浸出物的安全性，则需要采取进一步的措施来降低对已知可接受水平（材料更换等）的潜在暴露、生成其他毒理学数据以限定观察到的水平或风险/收益评估，以证明在观察到的水平下进行暴露的合理性。

应注意的是，对于缺乏足够数据来提供有关化合物安全性的信息的浸出物，建议使用具有毒理学数据的极相似化合物（或多种化合物）的交叉读取方法。如果可以确定具有足够数据来支持在观察到的水平下观察到的浸出物安全性的合适的替代物，则可以避免进一步的安全性风险评估和/或研究。

如果认为生成新的毒理学数据对于支持暴露于一种浸出物的安全性是必要的，则可以考虑使用新的方法学 (NAMs)，包括计算机模拟和体外模型，如果理由充分。否则，应考虑按照 ICH Q3A 和 Q3B 中描述的毒理学鉴定研究，以支持对该化合物的安全评。

6.4 途径特定考虑和特殊情况（局部毒性问题）

通常，潜在的全身毒性的安全性风险评估足以支持对浸出物的暴露的安全性。但是，在某些情况下，由于可能损害与化合物的局部浓度相关的脆弱组织（例如，肺部药品、眼科药品和脑内/鞘内/硬膜外药品），潜在的局部毒性效应可能相关。当相关时，毒理学风险评估应解决浸出物对局部组织毒性的潜在影响，以及可能潜在地降低此类问题的因素（例如，制剂和辅料、接触持续时间、组织损伤的恢复）。此外，当需要考虑潜在的局部毒性时，使用的 SCT 应是诱变性（即 TTC）、非诱变性（即 QT）和局部毒性阈值（相关浓度转换为最大每日暴露水平）的最低值（以每日暴露为基础）。

6.4.1 眼科药品

眼科产品通常局部给药，而某些产品直接注射到眼组织中。缺乏数据来表征浸出物在接触眼组织时的潜在局部毒性。基于历史先例，在缺乏相关数据库的情况下，应完成化合物特异性风险评估，以证明局部给药产品中浸出物在最终上市的局部眼科产品中的浓度超过 20 ppm 时的安全性。此浓度限值不被认为适用于与眼组织瞬时接触的冲洗液。对于注射到眼组织中的产品，未给出任何阈值。应提供对任何存在的浸出物的定性安全性评估，因为即使其浓度低于 20 ppm，此类浸出物也可能相关。

6.4.2 脑内、鞘内、硬膜外药品

脑内、鞘内和硬膜外药品可能与重要的中枢神经系统 (CNS) 组织直接相互作用，这些组织在受到损伤后的修复能力有限，但缺乏数据来表征直接给药或紧邻神经元组织的化合物的潜在毒性。体外数据表明，对于某些具有已知神经毒性的化合物，化学诱导的生物效应可能发生在极低的十亿分之几 (ppb) 范围内。因此，化合物特异性风险评估应考虑观察到的浸出物的局部浓度以及对神经元组织（例如，神经元、星形胶质细胞、神经胶质、髓磷脂）的潜在局部毒性问题，包括对局部炎症反应潜力的评估。

6.4.3 皮肤药品

关于任何局部毒性效应，当浸出物涉及强效或极端效力皮肤致敏剂时，致敏潜力（请参见第 6.4.4 节）可能是最敏感的非遗传毒性终点。对于高效力化学物质 (HPC)，已得出 $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{天}$ 的皮肤致敏阈值 (DST)。使用 ICH Q3D 中描述的皮肤和透皮浓度限值 (CTCL) 计算进行转换时，此阈值对应于皮肤药品中的 500 ppm。因此，可以将对应于产品中 500 ppm 浓度的局部毒性阈值用于皮肤产品，低

于该阈值，则无需进行包括致敏潜力在内的局部非诱变性毒性评估（请参见表 1）。

6.4.4 致敏性潜力

致敏剂是在重复暴露后可能触发超敏反应的化合物。对这些化合物的关注取决于化合物的致敏潜力、暴露途径和暴露个体的易感性。对于各种暴露途径，已经描述了具有多种作用模式的不同类型的超敏反应；但是，仅对皮肤途径存在经过验证的预测模型。本指南解决了诱导致敏潜力的风险，并在适当情况下为该风险提供了局部毒性阈值。如果患者对某种化合物致敏，则可能在较低的阈值下引发致敏反应。

皮肤暴露

大多数关于致敏潜力的数据都是使用皮肤途径获得的。除了人类数据外，还开发并使用了计算机、化学、体外和体内模型来表征化合物的皮肤致敏潜力。DST 已根据致敏效力得出。^{1,2}

如果已确定的浸出物以低于相关效力类别的 DST 的剂量进行皮肤给药，则可以得出结论，不预期存在皮肤致敏的风险，并且无需采取进一步的措施。如果超过了 DST，则应评估有关致敏潜力的现有化合物特异性数据。如果没有此类数据，或者当这些数据引起关注时，需要考虑风险缓解措施。这些措施可能包括更换浸出该化合物的组件或降低浸出物的水平。

由于透皮药物也应用于皮肤，因此可以使用相同的方法来评估致敏潜力的风险。对于多日贴剂，假设所有浸出物都在一天之内迁移。应使用数据证明较慢的迁移速率。

吸入暴露

对化合物的呼吸道致敏潜力的了解主要来自人类数据。目前，尚未建立用于安全性风险评估的合适的呼吸道致敏非临床模型。皮肤和呼吸道致敏剂的作用模式显示出共同点，但也存在偏差，尤其是在 T 细胞激活后。因此，皮肤致敏数据不应用于估计呼吸道致敏的风险，并且无法提供呼吸道致敏的阈值。

呼吸道对具有致敏（和刺激性）特性的化合物非常敏感³。因此，应评估任何有可能表明致敏潜力或刺激性的结构元素的化合物（例如，异氰酸酯、腈、苯乙烯、短链醛）。如果认为该化合物具有刺激性或致敏潜力，则应在评估特定化合物的可用信息后，根据具体情况评估患者的风险。此外，应评估可用的临床数据，以获取任何不良影响的证据。如果未发现刺激性或致敏的风险，则与表 1 所示的肠胃外途径对齐的全身毒性 QT 被认为是合适的。

肠胃外暴露

关于致敏的潜在风险，应区分皮下/皮内途径和静脉/肌肉/腹膜内注射途径。对于皮下途径，药物给药在与触发皮肤致敏相关的相同组织和细胞（即 Langerhans 细胞）附近。特别是，当浸出物不易分布并在皮下停留更长时间时，可能会激活相同

的作用方式。因此，在评估皮下给药的浸出物的致敏潜力时，可用的皮肤致敏潜力数据可能是有用的。同样，对于皮内给药的产品，皮肤致敏数据可能具有相关性。相反，皮肤应用的化合物首先需要穿透皮肤屏障。为了考虑到这种差异，与皮肤产品相比，皮下和皮内产品的阈值低十倍被认为是合理的，即 50 ppm 而不是 500 ppm。

已知几种类型的全身超敏反应 (I-IV 型)，每种反应都具有不同的作用方式。IV 型取决于半抗原的形成，因此与皮肤致敏具有一些机制方面。但是，与皮肤应用相反，肌肉和静脉注射的物质会迅速全身分布，并且需要大量物质才能激活免疫系统并诱导致敏。由于浸出物在药物产品中的浓度较低，因此认为通过静脉或肌肉注射给药的药物的致敏潜力不太可能引起关注。

6.5 ICH S9 产品的考虑

对于 ICH S9 范围内的药物产品，通常应按照上述第 3 节中概述的科学原理识别浸出物。可以根据 ICH S9 中“杂质评估”部分进行安全性风险评估。在这种情况下，TTC 将不适用，并且 SCT 将由 QT 定义。可以针对目标患者人群的总体安全性进行风险评估，并且与 ICH S9 Q&A (2018) 涵盖的遗传毒性 API 相关。

6.6 安全性评估的内容

应针对观察到的 1 类浸出物、在高于相关 SCT 的水平下检测到的 2 类浸出物以及以高于 1.0 mg/天的水平存在的 3 类浸出物进行安全性评估。安全性评估应提供足够的信息，以得出关于预期患者暴露水平的可接受性的结论。附录 5 提供了关于要考虑的信息以及推导可接受的暴露水平的方法的更多详细信息。

7. 术语表

分析评价阈值 (Analytical Evaluation Threshold (AET))：提取物或浸出物应进行识别、量化和报告以进行安全性评估的阈值。

化学表征 (Chemical characterization)：获取关于物品（如药品包装和药品制造组件）成分的化学信息的过程。

组件 (Component)：一种单一物品，由一种或多种结构材料组成，用于单一目的或执行单一且特定的任务。

提取 (Component)：将测试物品的成分转移到提取介质中的化学或物理过程。

关键质量属性 (Critical quality attribute)：应在适当的限值、范围或分布内的物理、化学、生物或微生物特性，以确保所需的产品质量。

药品 (Drug product)：以用于销售的最终直接包装形式存在的剂型。

原料药 (Drug substance)：未配制的活性药物成分，随后可以用辅料配制以生产剂型（或药品）。

可提取物概况 (Extractables Profile) : 提取物中存在的提取物的定性或半定量/定量说明。

浸出物概况 (Leachables Profile) : 药品中存在的浸出物的定性和/或定量说明。

生命周期 (Lifecycle) : 产品从初始开发到通过销售到产品停产的整个生命中的所有阶段

最低观察到的 (不良) 效应水平 (Lowest-Observed (Adverse) Effect Level (LO(A)EL)) : 在研究或一组研究中, 导致暴露的人或动物的任何 (不良) 效应的频率或严重程度在生物学上显着增加的物质的最低剂量。

交叉读取 (Read-across) : 一种用于通过使用来自 (一个或多个) 结构相关物质的相同终点的数据来预测一种物质的终点信息的技术。

安全边际 (Margin of Safety) : 基于每日剂量的特定浸出物 PDE 和实际患者摄入量之间的相关性。

结构材料 (Materials of construction) : 用于构造包装或制造组件或系统的单个材料。

新药品 (New drug product) : 一种药品类型, 例如, 片剂、胶囊、溶液、乳膏, 以前未在某个地区或成员国注册, 并且通常含有药物成分, 但不一定与辅料结合。

未观察到的 (不良) 效应水平 (No Observed (Adverse) Effect Level (NO(A)EL)) : 与对照组相比, 暴露的群体中不会引起任何统计或生物学意义上的 (不良) 影响的浸出物或可提取物的最高浓度或量。

允许的每日暴露量 (Permitted Daily Exposure (PDE)) : 在药品中每天 (终生) 浸出物的最大可接受摄入量。

出发点 (Point of Departure (PoD)) : 在浸出物 PDE 计算中的起始点; 它可以从人体剂量或适当的动物研究中得出。

界定阈值 (Qualification Threshold (QT)) : 除非浸出物被确定为 1 类, 否则应限定潜在的非诱变性毒性的浸出物的阈值。

安全性阈值 (Safety Concern Threshold (SCT)) : 浸出物将具有如此低的剂量以致于不会引起诱变和非诱变毒性影响的阈值, 除非浸出物被确定为高度关注的浸出物, 或低于该阈值。

模拟药品 (Simulated Drug Product) : 在浸出物的浸出倾向和溶解度方面密切模拟药品制剂的浸出特性的基质或溶剂。

物质 (化合物、化学物质、化学实体) (Substance (Compound, Chemical, Chemical Entity)) : 具有确定的化学组成和独特的化学特性的不同元素或化学实体的组合。

系统 (System:) : 各个组件 (或组件) 的总和, 它们共同执行特定的功能, 如制造、给药或储存/包装。

毒理学关注阈值 (Threshold of Toxicological Concern (TTC)) : 如 ICH M7 中所述, 低于或低于该阈值的浸出物不被认为是用于诱变效应的安全性评估。

8. 参考文献

ICH (2006)。Q3A(R2): 新原料药中的杂质。

ICH (2006)。Q3B(R2): 新药品中的杂质。

ICH (2024)。Q3C(R9): 残留溶剂指南。

ICH (2022)。Q3D(R2): 元素杂质指南。

ICH (2023)。M7(R2): 评估和控制药物中 DNA 反应性 (诱变性) 杂质, 以限制潜在的致癌风险。

ICH (2023)。Q9(R1): 质量风险管理。

ICH (2009)。S9: 抗癌药物的非临床评估。

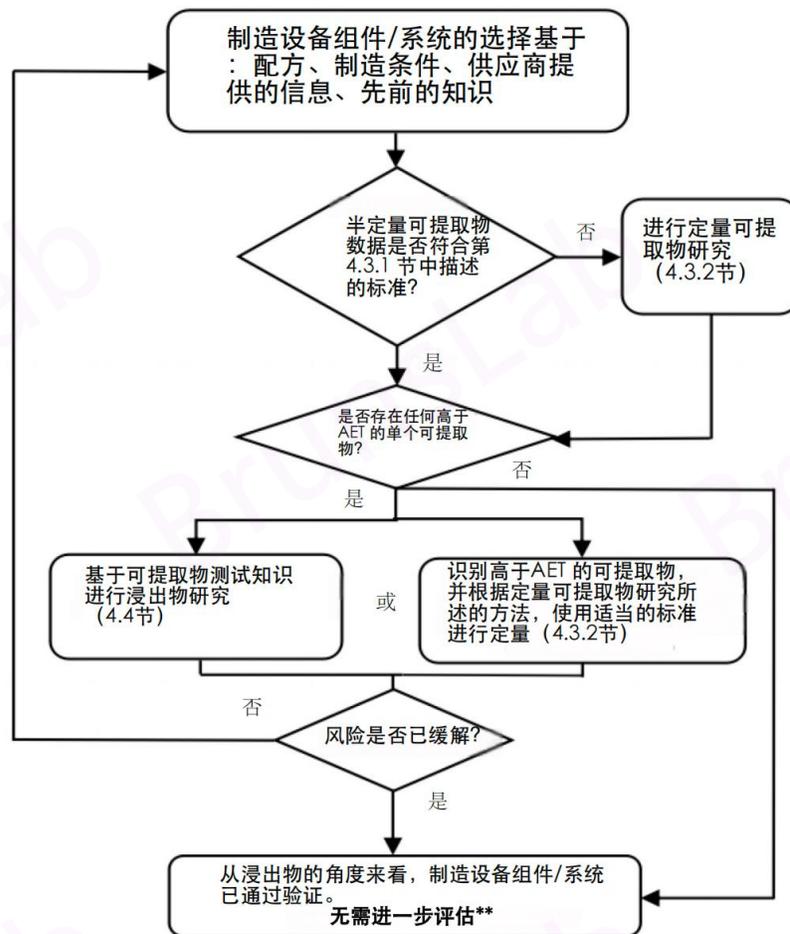
ICH (2018)。S9: 抗癌药物的非临床评估问答。

1. Chilton ML, Api AM, Foster RS, Gerberick GF, Lavelle M, Macmillan DS, et al. 使用扩展的数据集和计算机专家系统更新皮肤致敏阈值。Regul Toxicol Pharmacol. 2022; Aug;133:105200,
2. Parris P, Whelan G, Burild A, Whritenour J, Bruen U, Bercu J, et al. 药物中提取物和浸出物的致敏评估: ELSIE 数据库分析。PDA J Pharm Sci Technol. 2024 Aug 23;78(4):399-444.
3. Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, McClellan RO, McGovern T, Norwood DL, et al. 开发安全限定阈值及其在口服吸入和鼻腔药物产品评估中的应用。Toxicol Sci. 2007 Jun;97(2):226-36.

附录 1: E&L 风险评估和风险控制 的典型工作流程

以下图表说明了 E&L 总体风险评估和风险控制 的典型工作流程，包括制造组件/系统包装（图 4）和包装和给药装置组件/系统（图 5）的组件认证。通常，对于制造组件/系统以及在大多数情况下对于包装系统，预计会考虑最坏情况条件下的浸出物研究的安全性评估。但是，在某些低风险情况下，可以提出替代方法。在所有情况下，与表 A.1.1 和表 A.1.2 中给出的示例以及可能发生其他低风险情况的示例类似，所采取的方法应合理（请参见表 A.1.1 和表 A.1.2）。总的来说，预计数据要求和后续质量和安全性评估的范围应与总体风险水平相称。

图 4: 与制造组件/系统的风险识别和缓解相关的 E&L 评估的典型工作流程



有关方法认证和化学鉴定的预期以及建议进行浸出物研究的情况，请参见第 4.3 节。

* 可提取物或浸出物的量低于每种化合物的适用安全阈值。

** 对于采用由相同或相似材料构造的多个组件的制造工艺，应评估最终药物产品的累积浸出物风险（请参见第 3.4.1 节）。

图 5：与包装和给药装置组件的风险识别和缓解相关的 E&L 评估的典型工作流程

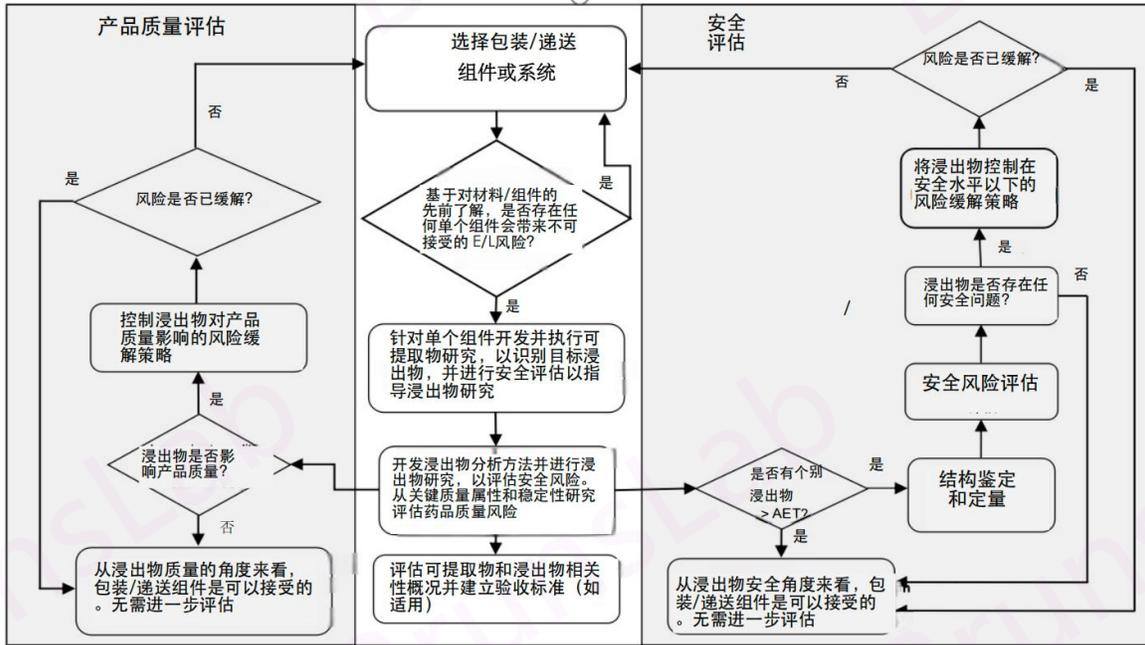


表 A.1.1: 制造设备组件/系统场景

风险场景	潜在结果
场景 1: 使用符合相关区域食品和/或药品等级要求的设备组件制造的固体口服药物产品 (参见第 3.2 节) 。	组件被认为是合格的, 无需额外的可提取物或浸出物测试。
场景 2: 使用符合相关区域食品接触安全法规的聚合物制造设备/系统制造的液体口服药物产品, 这些材料的使用符合相关法规, 并且药物产品的浸出倾向不高于相关法规中确定的浸出倾向 (参见第 3.2 节) 。	组件可被认为是合格的, 无需额外的可提取物或浸出物测试。
场景 3: 半定量可提取物研究中没有高于适用 AET 的制造组件/系统可提取物 (参见第 4.3.1 节) 。	组件可被认为是合格的, 无需额外的可提取物或浸出物测试。
场景 4: 在定量可提取物研究中, 检测到、识别和量化的所有高于适用 AET 的制造设备可提取物均低于其适用的安全阈值 (TTC/QT 或化合物特定 AI/PDE) (参见第 4.3.2 节) 。	组件可被认为是合格的, 无需额外的可提取物或浸出物测试

通常, 应为所有主要包装组件/系统和给药装置组件提供全面的可提取物和浸出物数据。但是, 对于总体低风险情景 (参见第 3.2 节中的图 2) , 在提供充分的理由后, 包含定量可提取物研究的简化数据包可能就足够了。有关应进行浸出物研究以解决特定问题并证明组件可接受性的情况, 请参见第 3.4 节。

表 A.1.2: 包装和给药装置组件的简化数据包示例

示例*	潜在结果
<p>示例 1: 口服药物产品的容器封闭系统组件符合区域食品接触法规, 包括其中规定的成分、制造、规格、测试结果和使用限制 (参见第 3.2 节)。</p>	<p>组件可被认为是合格的, 无需额外的可提取物或浸出物测试。</p>
<p>示例 2: 储存在经过充分表征的包装系统中的冷冻的非冻干药物产品 (即, 申请人提供的先验知识)。药物产品在短时间内解冻并给药, 并且灌装和冷冻之间的时间也很短 (例如, < 24 小时) (参见第 3.4.1 节)。</p>	<p>使用适当溶剂进行定量提取研究, 并充分延长持续时间, 可被认为是合格的。</p>
<p>示例 3: 与口服药物产品接触时间非常短/短暂的给药装置组件 (例如, 口服注射器、口服剂量杯) 符合区域食品接触法规。</p>	<p>组件被认为是合格的, 无需额外的可提取物或浸出物测试。</p>

表 A.1.1 和表 A.1.2 的注释

有关可提取物和浸出物研究的建议, 请参见第 4.3 节, 如适用。

有关适当的文件和合规性的建议, 请参见第 3.5 节, 如适用。

*如果在先验知识结合的情况下, 未检测到或检测到很少有高于 AET 且低于其适用安全阈值的可提取物 (例如, 3 类浸出物; 参见第 6 节), 则可以使用充分的理由保证使用简化的数据包。当提议使用简化的数据包时, 建议与相关的区域监管机构/卫生部门进行沟通, 以统一方法。

附录 2: 研究类型

表 A.2.1: 可提取物、浸出物和模拟浸出物研究的摘要

研究类型	摘要
可提取物	<p>实验条件:</p> <p>采用相对激烈的条件, 包括溶剂和提取条件, 这些条件与在最坏条件下药物产品制剂的预期浸出倾向相关, 以提取比在实际使用条件下生成的更多和/或更多的化学实体, 而不会引起化学实体或被提取材料的化学变化。通常, 使用代表药物产品制剂的一系列溶剂。</p> <p>目的:</p> <p>材料/组件表征, 并提供适当的数据进行危害评估, 以指导组件选择。在某些低风险情景下 (参见附录 1), 可利用可提取物的质量风险评估进行材料/组件认证。</p> <p>生成化学实体 (潜在的浸出物), 这些化学实体会夸大 (在数量和数量上) 将观察为实际浸出物的物质。评估在预期使用条件下实际上可能会浸出的化学实体。</p> <p>识别潜在的浸出物, 以进行危害评估和安全风险评估 (如适用)。</p>
浸出物	<p>实验条件:</p> <p>在保质期内和使用中的稳定性测试待售药物产品。如果相关, 可以使用来自使用加速稳定性储存条件的药物产品的数据来补充数据。</p> <p>目的:</p> <p>量化和监测保质期内和使用中的目标浸出物。识别和表征意外的 (非目标) > AET 浸出物。对保质期内和使用中观察到的浸出物进行毒理学风险评估。</p>
模拟浸出物	<p>实验条件:</p> <p>使用在模拟药物产品条件下制造和/或长期储存条件的模拟药物产品测试制造组件和/或待售药物产品容器封闭系统 (pH 值、温度、持续时间)。如果相关, 可以使用加速稳定性条件来补充数据。</p> <p>目的:</p> <p>量化和监测长期储存和使用中的目标浸出物。识别和表征意外的 (非目标) > AET 浸出物。在极少数的情况下, 在获得区域监管机构的批准后, 可以使用它代替毒理学风险评估的浸出物研究。</p>

有关可提取物和浸出物研究的详细建议, 请参见第 4.3 节, 如适用。

附录 3 AET 计算

提供的每个示例均基于使用药物产品的适用 SCT ($\mu\text{g}/\text{天}$)。在某些情况下, 替代起点可能相关 (例如, 对于潜在的 1 类浸出物)。在所有计算中, 应假设最坏的情况, 例如药物产品的最大批准剂量。提供了可提取物和浸出物研究的常见示例。AET 的计算应清楚地表明单位是什么以及如何计算。无论使用什么单位来表示 AET, 给定研究的最终值应始终等于相同的患者暴露水平 (即, SCT 乘以分析不确定性因子 [UF])。

最大日剂量 (MDD) 和安全性阈值 (SCT)

对于每种产品, AET 的计算应基于 MDD。MDD 是在一天内给药的药物的最大批准剂量。要确定 SCT, 应考虑 TTC 和 QT, 如表 1 所示。这些值的最低值确定 SCT。

间歇给药

如果药物不是每天给药, 则对于适用 TTC 的推导, 请遵循 ICH M7 (例如, 当总给药天数 ≤ 30 时, $\text{TTC} = 120 \mu\text{g}$)。对于 QT 的推导, 当总给药天数 ≤ 30 天或给药频率为每月一次或更少时, 可以使用 ≤ 1 个月的 QT。

多日产品

于施用后可能保持数天的产品 (例如, 多日贴剂、储库注射剂、植入剂), 适用 TTC 由总治疗持续时间定义。对于诱变杂质, 应根据 ICH M7 使用平均每日暴露量。对于非诱变浸出物, 默认假设是所有浸出物都在一天之内迁移。在这种情况下, 适用 QT 由应用总数定义。较慢的迁移速率会降低非诱变浸出物的每日剂量, 但会增加给药天数。应使用数据证明较慢的迁移速率。

AET 计算示例

可提取物情景 1: 用作液体药物产品制造过程一部分的过滤器

- (1) $\text{AET} (\mu\text{g}/\text{过滤器}) = \text{SCT} (\mu\text{g}/\text{天}) \times \text{UF} \times \text{每批药物产品的剂量}^* \div \text{每批过滤器的数量}$
- (2) $\text{AET} (\mu\text{g}/\text{g 过滤器}) = \text{AET} (\mu\text{g}/\text{过滤器}) \div \text{重量 (g) / 过滤器}$
- (3) $\text{AET} (\mu\text{g}/\text{mL 提取溶剂}) = \text{AET} (\mu\text{g}/\text{过滤器}) \div \text{提取溶剂 (mL) / 过滤器}$
- (4) $\text{AET} (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = \text{AET} (\mu\text{g}/\text{过滤器}) \div \text{接触表面积 (cm}^2\text{) / 过滤器}$

*应使用在一天内给药的 MDD 和最小潜在批量大小来确定每批药物产品的剂量数 (即, 最坏的情况)。因此, 如果在一天内给出的最大批准剂量为 $100 \text{ mg} (= 0.1 \text{ g})$, 并且最小潜在批量大小为 $1 \text{ kg} (= 1000 \text{ g})$, 则每批药物产品的剂量数为 $1000 \text{ g} / \text{批} \div 0.1 \text{ g}/\text{剂量} = \text{每批药物产品 } 10,000 \text{ 剂}$ 。

可提取物情景 2: 作为液体药物产品 CCS 的橡胶瓶塞

(1) $AET (\mu\text{g}/\text{瓶塞}) = SCT (\mu\text{g}/\text{天}) \times UF \times \text{体积}/\text{小瓶} (\text{mL}/\text{瓶塞}) \div \text{每日的最大剂量} (\text{mL}) *$

(2) $AET (\mu\text{g}/\text{g 瓶塞}) = AET (\mu\text{g}/\text{瓶塞}) \div \text{瓶塞重量} (\text{g})$

(3) $AET (\mu\text{g}/\text{mL 提取溶剂}) = AET (\mu\text{g}/\text{瓶塞}) \div \text{提取溶剂} (\text{mL}) / \text{瓶塞}$

(4) $AET (\mu\text{g}/\text{mL 提取溶剂}) = AET (\mu\text{g}/\text{g 瓶塞}) \div \text{提取溶剂} (\text{mL}) / \text{克瓶塞}$

*应使用在一天内给药的最大批准体积剂量 (即, 最坏的情况)。如果剂量是按质量计算的 (例如, mg/天), 则应根据活性成分的浓度将其转换为体积 (mL)。因此, 如果在一天内给出的最大批准剂量为 100 mg (= 0.1 g) 并且药物产品的浓度为 10 mg/mL, 则计算中一天中的最大剂量为 $100 \text{ mg} \div 10 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL}$ 。

浸出物情景 1: 液体药物产品制造设备的浸出物

(1) $AET (\mu\text{g}/\text{批}) = SCT (\mu\text{g}/\text{天}) \times UF \times \text{每批药物产品的剂量} *$

(2) $AET (\mu\text{g}/\text{mL 药物产品}) = SCT (\mu\text{g}/\text{天}) \times UF \div \text{每日的最大剂量} (\text{mL})$

*应使用在一天内给药的最大批准剂量 (MDD) 和最小潜在批量大小来确定每批药物产品的剂量数 (即, 最坏的情况)。因此, 如果在一天内给出的最大批准剂量为 5 mL 并且最小潜在批量大小为 10 L (= 10,000 mL), 则每批药物产品的剂量数为 $10,000 \text{ mL}/\text{批} \div 5 \text{ mL}/\text{剂量} = \text{每批药物产品 } 2,000 \text{ 剂}$ 。

浸出物情景 2: 预填充注射器 (PFS)

(1) $AET (\mu\text{g}/\text{mL 药物产品}) = SCT (\mu\text{g}/\text{天}) \times UF \div \text{每日的最大剂量} (\text{mL}) *$

(2) $AET (\mu\text{g}/\text{PFS}) = AET (\mu\text{g}/\text{mL 药物产品}) \times \text{每个 PFS 的体积} (\text{mL})$

*应使用在一天内给药的最大批准体积剂量 (即, 最坏的情况)。如果剂量是按质量计算的 (例如, mg/天), 则应根据活性成分的浓度将其转换为体积 (mL)。因此, 如果在一天内给出的最大批准剂量为 10 mg 并且药物产品的浓度为 10 mg/mL, 则计算中一天中的最大剂量为 $10 \text{ mg} \div 10 \text{ mg/mL} = 1 \text{ mL}$ 。

附录 4: 浸出物的效力等级

潜在的浸出物化合物的化学性质各不相同，其安全性数据库也是如此。为了在维持患者保护的同时保持设置安全阈值的实用方法，除了指南中应用的阈值之外，还开发了一种浸出物分类方案。该分类方案基于全身效应，并且广泛适用于所有给药途径。但是，第 6.1 节表 1 中指出的适用于具有特定给药途径的药物产品的浓度阈值不受此分类方案的影响。因此，无论浸出物类别如何，潜在的局部效应的默认浓度阈值都相同。

1 类浸出物通常是那些在本指南中描述的诱变和全身效应的阈值尚未证明足以保护患者的化合物。因此，对于 1 类浸出物，应在化合物特异性基础上建立可接受的暴露水平。1 类包括：ICH M7 中关注的化合物类别、 $AI < 1.5 \mu\text{g}/\text{天}$ 的 ICH M7 1 类化合物，以及根据附录 5 中描述的方法推导出的每日允许暴露量 (PDE) 的非致突变性浸出物，对于这些浸出物，已建立的 QT 值可能无法保护患者安全（参见附录 6）。

2 类是默认浸出物分类，包括本指南中描述的，慢性肠胃外给药诱变性 (TTC) 和全身毒性 (QT) 的阈值被认为足以保护患者的化合物。这包括本指南中未专门列出 PDE 的所有化合物。

3 类浸出物是被确定为全身毒性相对较低的化合物，其推导出的慢性肠胃外 PDE 超过了通常观察到浸出物的水平。如果在每日暴露水平 $< 1.0 \text{ mg}/\text{天}$ 的情况下观察到 3 类浸出物，则不需要进一步的安全验证。

下表 A.4.1 提供了这些浸出物等级的摘要。应如附录 5 中所述，对大于表 A.4.1 中确定的浸出物水平进行科学论证。

表 A.4.1: 浸出物的效力等级

<p>1类 - 应避免的浸出物</p> <p><u>诱变剂/预测的诱变剂:</u></p> <p>属于 ICH M7 关注队列 (黄曲霉毒素类、N-亚硝基类和烷基-氧化偶氮基化合物) 的浸出物。</p> <p>符合 ICH M7 1类杂质标准且 $AI < 1.5 \mu\text{g}/\text{天}$ 的浸出物。</p> <p><u>非诱变剂/预测的非诱变剂:</u></p> <p>对于这些浸出物, 根据附录 5 中的方法推导出的肠胃外 PDE, 已建立的 QT 值可能无法保护患者的安全 (请参见下面的列表)。</p> <p><i>在实际可行的情况下, 应避免使用 ICH Q3E 1类浸出物, 并且暴露量不应超过经科学论证的、特定化合物可接受的暴露水平。</i></p>
<p>2类 - 应限制的浸出物</p> <p><u>诱变剂/预测的诱变剂:</u></p> <p>符合 ICH M7 1类杂质标准且 $AI \geq 1.5 \mu\text{g}/\text{天}$ 的浸出物。</p> <p>符合 ICH M7 2类或 3类杂质标准的浸出物。</p> <p><i>ICH Q3E 2类诱变 (或预测的诱变) 浸出物不应超过 (1) TTC 或小于生命周期 TTC (如适用) 或 (2) 与药物产品相关的 QT。</i></p> <p><u>非诱变剂/预测的非诱变剂:</u></p> <p>根据附录 5 中描述的方法, 认为其肠胃外 $PDE > QT$ (不包括已确定为 3类的那些) 的浸出物。</p> <p><i>ICH Q3E 2类非诱变 (或预测的非诱变) 浸出物被认为符合药物产品相关的 QT, 无需进一步的安全论证。</i></p>
<p>3类 - 毒性潜力相对较低的浸出物</p> <p>已确定具有慢性肠胃外 PDE 的非致突变性浸出物, 其 PDE 超过了通常观察到浸出物的水平。</p> <p><i>ICH Q3E 3类浸出物被认为符合高达 $1.0 \text{ mg}/\text{天}$ 或化合物特定 PDE (请参阅下面的表格和支持文件), 无需进一步的安全论证。</i></p>

1类 - 应避免的浸出物

化合物	CAS#	急性可接受暴露水平 ($\mu\text{g}/\text{天}$)		慢性 PDE ($\mu\text{g}/\text{天}$)		相关材料
		口服	肠胃外	口服	肠胃外	口服
苯并(a)芘	50-32-8	13	1.3	2.6	0.26	炭黑
双酚 A	80-05-7	2,083	21	417	4	聚碳酸酯和环氧树脂

具有相对较低毒性潜力的 3 类浸出物 (慢性肠胃外 PDE $\geq 1 \text{ mg}/\text{天}$)。专论在支持性文件中。

化合物	CAS#	化学结构
2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚 (BHT)	128-37-0	
芥酸酰胺	112-84-5	
3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙酸	20170-32-5	
4-叔戊基苯酚	80-46-6	
橡胶低聚物 C ₂₁ H ₄₀	114123-73-8	
脂肪酸		
辛酸 (C ₈)	124-07-5	
壬酸 (C ₉)	112-05-0	

癸酸 (C10)	334-48-5	
月桂酸 (C12)	57-10-3	
肉豆蔻酸 (C14)	544-63-8	
棕榈酸 (C16)	57-10-3	
硬脂酸 (C18)	57-11-4	
油酸 (C18)	112-80-1	
二十二烷酸 (C22)	112-85-6	

附录 5：建立暴露限制的方法

背景

对于超过本指南中定义的适用安全阈值的 1 类浸出物和 2/3 类浸出物，进行进一步的安全性评估，以确定当患者给药特定药物产品时与暴露于这些浸出物相关的潜在风险。目前尚未为绝大多数潜在浸出物建立旨在支持安全暴露于任何药物产品中的化合物的允许每日暴露量 (PDE) 值。此外，由于当前可用的药物产品的性质各不相同以及可提取物和浸出物安全性风险评估的复杂性，因此“一刀切”的方法（例如，已建立的 PDE）并不总是最相关的。尽管本指南的重点不是生成单个化合物的可接受暴露水平，但通常可能会出现对基于产品逐个化合物的特定限制的需求。因此，本附录提供指导，以使用基于风险的方法适当地建立各种药物产品类型和给药方案的浸出物的安全性。

为了得出关于潜在患者暴露于浸出物水平的可接受性的结论，可能需要评估的信息量差异很大，并且有多种方法可以用来确定这种可接受性。最直接的方法是采用已经建立的安全暴露水平，这些水平保守地假设了最坏的情况。因此，当现有 ICH 指南（例如，Q3C 或 M7）中存在已建立的 PDE 时，假设满足所有必需的考虑因素，则参考该值就足够了。或者，可以使用与此类指南中先前建立的方法和科学原理相似的方法得出的可接受暴露量可以被认为是更适用或必要的。在其他情况下，

明确定义、支持和论证的 NOAEL 与预期患者暴露量之间的剂量比可能非常大（例如，>10,000），因此可能不需要详细的推导。

尽管在某些情况下，可能认为体外和/或体内研究（作为最后的手段）对于建立可接受的暴露水平是必要的，但鼓励通过可用的计算机分析和通过交叉读取到相似化合物（即替代化合物）来建立安全性（如果适用）论证可接受的暴露水平。

尽管有各种可用的计算机毒理学工具，但在本指南的范围内，诱变性是唯一经过充分验证的，可以独立使用的毒理学终点，以代替生物学数据（请参阅 ICH M7）。但是，在提供适当的科学论证后，应将使用计算机、体外或体内模型对其他毒理学终点的预测纳入安全性风险评估，以补充基于权重证据的风险方法中的任何现有数据。在这些类别中的每一个类别中，应优先考虑来自考虑了相关暴露途径的经过验证的模型的数据。

由于大量潜在浸出物的毒理学数据集的有限性甚至缺乏，因此也可以采用交叉读取方法。在交叉参照方法中，具有相关毒理学数据的替代化合物（或多个替代物）的毒理学数据被用于支持目标浸出物的安全性评估，这可以作为权重证据方法的一部分，或者在没有目标浸出物数据的情况下替代使用。采用替代化合物的安全性评估应为替代物的选择提供明确的理由。在选择合适的替代物时，应考虑各种属性（如果已知），包括作用方式、主要的毒性基团和周围的化学环境（例如，可能影响生物活性的官能团的存在）、总体结构相似性、毒代动力学特性、理化性质（例如，极性、溶解度、离子化能力和分子量）。如果理由充分，可以使用计算机工具和来自 NAM 的数据来支持替代物的选择并为交叉读取方法提供信息，但需要考虑上述标准。应以科学的方式证明如何将替代物纳入感兴趣的浸出物的安全性评估中。与交叉读取方法相关的潜在不确定性也应指出并适当考虑，例如在用于可接受的暴露水平确定时（请参阅下面的 F7 讨论）。

要评估和纳入安全性评估的数据

为了确定浸出物在特定药物产品中的安全性，应提供化合物的全面安全性评估。下面列出了要包括的数据元素（如果数据可用）。还应评估这些数据集的相关性和质量。如上所述，任何使用替代化合物数据的计算机分析也应纳入安全性评估并进行论证。此外，如果将几个观察到的浸出物组合在一起进行评估，则应包括此分组的详细信息和理由。

药理学/生物学数据

- 考虑可用的体内或体外数据，这些数据表明可能对整体安全性评估产生影响的生物效应的可能性（例如，内分泌干扰、抗胆碱能活性）。

毒代动力学 (TK)

- 评估并总结与药物产品给药途径相关的数据。
- 考虑吸收和生物利用度之间的潜在差异，尤其是在需要途径间推断时。

- 应考虑生物蓄积潜力。

全身毒性

- 总结相关的急性、亚急性/亚慢性和慢性毒性研究。
- 指出数据与人类的相关性。
- 确定用于评估人类全身毒性潜力的关键研究(或多个研究)。

致敏潜力/局部刺激

- 应总结相关的可用临床和非临床数据(如果合理, 辅以计算机评估)。
- 监管分类(或缺乏)可被视为相关。

发育和生殖毒性(DART)

- 除了总结可用的 DART 研究外, 还应评估与内分泌干扰特性相关的数据和/或分类, 并将其包括在内。

遗传毒性和致癌性

- 总结可用的数据并指出对人类的潜在相关性。
- 如果没有可用的数据, 则应使用与 ICH M7 一致的计算机方法进行评估(注意: ICH M7 4 类不适用于浸出物)。
- 如果适用, 应提供遗传毒性和/或致癌性的机制, 因为这对于可接受的暴露量确定尤为重要。

附加信息

- 还应包括添加到安全性评估的其他相关信息 (如果可用) 。
- 示例: 现有基于健康的风险限值/评估、临床和流行病学数据、来自相似/相关化合物的毒理学数据

可接受的暴露量计算

除了其他基于健康的限值 (如可接受摄入量 (AI)) 外, PDE 概念已在 ICH 指南中作为一种基于健康的暴露量限值实施。PDE 计算的过程通常与这些指南一致。在这些指南中, 使用相同的基本方法来生成 PDE 值, 以支持本指南中确定的质量阈值(包括用于生物利用度的其他修正因子和使用交叉读取方法时)。简要描述并在下面总结了这种方法, 并且可以将其用作特定药物产品中浸出物的可接受暴露水平的基础。

尽管此处描述的推导可接受暴露水平的方法基于其他 ICH 指南中描述的 PDE 方法，但应注意的是，可接受暴露量不一定与 PDE 相同。虽然根据定义，PDE 是一种用于生命周期的暴露水平，并且适用于多种产品，但产品特定的可接受暴露量考虑了暴露持续时间和最大日剂量。在审查和评估上述浸出物的可用数据和信息后，推导过程从选择适当的出发点(PoD)开始，然后应用修正因子(F1–F7)。应使用最相关的研究来选择 PoD，考虑到所使用的物种、暴露途径和持续时间、所监测的毒理学终点以及研究数据的质量，如果合理，可能并不总是需要选择最低的 NO(A)EL 作为 PoD。以前的指南已经使用了用于物种间和物种内变异性(分别为 F1 和 F2)、PoD 来源的研究持续时间(F3)、毒性的严重性(F4)以及用于考虑缺少 NOAEL 的因子(F5)的特定修正因子。由于浸出物覆盖了广泛的化学空间，因此通过各种给药途径的生物利用度可能会有所不同。由于毒性数据通常仅适用于单一途径，因此建议在本指南中包含一个额外的修正因子(F6)，以考虑在需要途径间外推时生物利用度的差异。此外，如前所述，有时也可能需要来自替代化合物的 PoD(交叉读取方法)。因此，建议使用另一个修正因子(F7)来考虑与使用此替代化合物相关的不确定性。

由于现有指南中已经详细说明了选择 F1–F5 的值的标准，因此此处不再重复。但是，下面总结了与浸出物相关的新引入的修正因子(F6 和 F7)。

F6 = 用于考虑暴露途径外推的可变因子(例如，口服到肠胃外)。

在没有通过药物产品预期暴露途径的浸出物获得足够毒性数据的情况下，应使用 F6 来调整 PoD 研究给药途径与药物产品暴露途径之间任何相关的生物利用度差异。理想情况下，F6 应基于母体化合物的生物利用度。如果使用放射性标记研究，则应将其称为吸收，因为不清楚放射性标记是母体、代谢物还是母体和代谢物的组合。如果数据质量良好，则可以使用相对生物利用度估计值直接为 F6 提供信息。当生物利用度估计值存在显著不确定性时，可以选择应用默认因子。例如，当使用口服毒性数据推导肠胃外可接受暴露水平时：如果口服生物利用度 <1%，则 F6= 100 (除以 100 的修正因子) 如果口服生物利用度 ≥ 1% 且 <50%，则 F6= 10 (除以 10 的修正因子) 如果口服生物利用度 ≥50% 且 <90%，则 F6= 2 (除以 2 的修正因子)，以及 如果口服生物利用度 ≥ 90%，则 F6=1 (除以 1 的修正因子)。

在没有足够的体内数据的情况下，应采用其他方法作为权重证据策略的一部分或代替体内数据。例如，如果得到了适当的支持和科学论证，则可以使用 NAM 方法(结合估计吸收和内部清除率的体外数据以及计算机 PBPK 模型)来生成数据以评估生物利用度。或者，对于 F6，建议采用 100 的默认修正因子，较小的值需要进行论证(例如，基于化合物的理化特性进行推理)。如果有合适的替代分子生物利用度数据，允许采用交叉参照方法，则可以利用这些数据来评估生物利用度，前提是充分论证。

对于某些途径，例如吸入途径，在确定合适的 F6 值时，需要额外的考虑因素。例如，对于吸入毒理学研究，有关呼吸道沉积、呼吸道吸收率和肺部代谢的数据可以为 F6 提供信息。

对于皮肤途径，如果可获得毒代动力学数据，则可以使用这些数据来估计全身剂量。在评估浸出物的估计总日全身剂量时，可以参考肠胃外 QT。在缺乏毒代动力学数据的情况下，当从皮肤剂量外推至全身剂量时，对于大多数有机溶剂型稀释剂和水基或分散型稀释剂，分别假定 70%或 50%的默认吸收率是足够保守的。如果分子量大于 500 且 logPow 低于-1 或高于 4，则假定默认吸收系数为 10%。当浸出物存在于旨在增强经皮吸收或皮肤完整性可能受损的皮肤外用药物产品中时，它们可能更大程度地渗透皮肤。在这种情况下，应假定更高的吸收率。

F7= 应用于使用交叉参照方法时的可变因子。

当采用交叉参照策略时，可以根据与目标浸出物化合物的（不）相似程度使用高达 5 的因子。一般而言，当替代物基于本指南中描述的标准被认为是相似时，则可能适用 F7 为 1。

参考文献

应提供用于支持拟议 PDE 的文章(或其他文件)的副本。

安全边际 (MOS) 以及对浸出物水平高于计算的可接受暴露水平或已建立的 PDE 的理由说明

对于已确定可接受暴露水平(例如，PDE 或 AI)的每种物质，可以使用以下公式计算安全边际：

$$\text{安全边际 (MOS)} = \frac{\text{可接受的暴露水平}}{\text{潜在患者暴露}}$$

对于任何安全边际 (MOS) <1 的物质，应考虑采取风险缓解措施（例如选择替代材料），以减少或消除相关浸出物。或者，应证明高于可接受暴露水平（例如，PDE）的限度不会对特定药品构成安全问题。在某些情况下，考虑到相关的产品特定因素，高于计算的或已建立的 PDE 的浸出物可接受暴露水平可能是可以接受的。这些情况可能包括但不限于以下情况：

- 药物对患者的间歇性给药；
- 短期给药（即，30 天或更短）；
- 有限的患者人群（例如，仅限成年男性）；
- 特定适应症（例如，危及生命、未满足的医疗需求、罕见疾病）。

此外，应该注意的是，对于给药时间少于患者终生的药物，使用低于通常应用于选择短期暴露毒性研究作为 PoD（毒性数据基点）情况下的 F3 值可能是合适的。在这种情况下，得出的是可接受的暴露水平，而不是 PDE。如果有更长时间的其他动物研究可用，这些研究可能具有基于与短期暴露无关的发现的 NOAEL（未观察到不良反应水平）值，因此可能不是给定药品的最佳 PoD。然而，虽然在这种情况下，短期暴露的毒性研究可以作为 PoD 接受，但这不包括 LD₅₀ 研究。

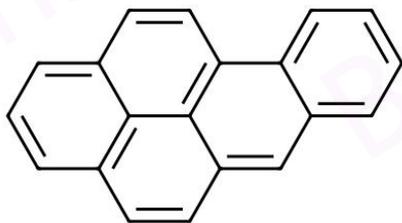
在产品间歇性给药的情况下，如果数据支持，则可以应用 ICH Q3D 中描述的 F2 亚因子方法。或者，可以修改 F3 的值。

表 A.5.1: 当需要对浸出物进行鉴定时，权重证据证明的示例性考虑因素。应尽可能优先使用非动物方法。

毒理学终点	非动物方法 (需说明理由)	体内模型
一般全身毒性	交叉参照	ICH Q3A 和 Q3B 中描述的鉴定研究 区域指南 (如 USP)
局部毒性	交叉参照 体外模型: 细胞毒性 (USP <87>, <1031>); 牛角膜混浊 (BCOP: OECD 437)	应考虑 ICH Q3A 和 Q3B 中描述的毒理学鉴定研究 根据其他标准评估的局部耐受性 (如 ISO 10993)
遗传毒性	根据 ICH M7 的计算机模型	请参阅 ICH M7

附录 6: 1 类浸出物的专论

苯并[a]芘



苯并[a]芘 (CAS# 50-32-8) 的急性可接受暴露水平和慢性 PDE 值汇总

苯并[a]芘		
给药途径	口服 (µg/天)	肠胃外 (µg/天)
急性可接受暴露水平*	13	1.3
慢性 PDE	2.6	0.26

*急性可接受暴露水平适用于 ≤1 个月的每日给药

介绍

苯并[a]芘 (BaP) 是一种由五个稠合苯环组成的多环芳烃 (PAH)。它不是商业生产或使用，而是由于有机物的不完全燃烧而形成的。BaP 可能会从含有炭黑的材料中浸出。

BaP 是一种诱变致癌物，因此，除了下面导出的相关可接受暴露或 PDE 值外，根据当前版本的 ICH M7 进行控制是合适的。基于非诱变终点，为 ICH Q3E 开发了两个口服和两个肠胃外 BaP 值。

安全性总结和限制性非诱变毒性

重复剂量毒性研究表明，口服暴露于 BaP 会导致发育毒性（包括发育神经毒性）、生殖毒性和免疫毒性，包括成年和幼年动物。总体而言，人类研究报告的毒理学效应通常与动物中观察到的效应类似，并为与 BaP 暴露相关的危害提供了定性的支持证据。

基于 BaP 的关键非诱变效应，新生大鼠的非 GLP 口服发育毒性研究 (Chen et al., 2012) 被选为口服和肠胃外 PDE 推导的 PoD 研究。

口服可接受暴露量和 PDE

Chen 等人于 2012 年进行的大鼠神经发育研究通过口服灌胃在出生后第 5 天至第 11 天以 0、0.02 mg/kg、0.2 mg/kg 和 2 mg/kg 的剂量给药 BaP。选择在三个行为测试（莫里斯水迷宫、高架十字迷宫和开放场测试）中改变的反应来代表异常行为的关键效应，这是因为各组/研究中观察结果的一致性（即，这些反应中的每一种都在两个独立的大鼠队列中受到影响，包括作为幼年和成年的测试；在这些行为测试中观察到类似的效果在研究中）和这些反应的敏感性，以及观察到的跨剂量组效应的剂量-反应关系。每个三个终点的基准剂量 (BMD) 建模导致 1 个标准差 (BMDL1SD) 的 BMD 下限值在 0.092–0.16 mg/kg-天范围内。取范围的较低端 0.092 mg/kg-天被选择来代表来自神经发育研究的 PoD。

口服计算	
PoD	0.092 mg/kg/天
BW	50 kg
F1 (幼年大鼠)	7
F2 (种内变异)	10
F3 (PoD 研究持续时间: 出生后第 5 天至第 11 天)	急性可接受暴露水平为 1
	慢性 PDE 为 5, PoD 研究未涵盖大脑发育的关键时期。
F4 (行为影响)	5
F5 (BMDL1SD)	1
F6 (PoD 途径外推)	不适用
急性可接受暴露水平 = $0.092 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (7 \times 10 \times 1 \times 5 \times 1)$ = $0.013 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg} = 13 \text{ } \mu\text{g/天}$	
慢性 PDE = $0.092 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (7 \times 10 \times 5 \times 5 \times 1) = 0.0026 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg} = 2.6 \text{ } \mu\text{g/天}$	

肠胃外可接受暴露量和 PDE

在没有肠胃外给药重复剂量毒性研究的情况下，使用相同的 POD 研究来推导肠胃外 PDE，其中包含基于 BaP 的理化特性 (MW = 252.3 g/mol 和预测的 LogP 3.0 (PubChem, 2024)) 的生物利用度修正因子 (F6)。

肠胃外计算	
PoD	0.092 mg/kg/天
BW	50 kg
F1 (幼年大鼠)	7
F2 (种内变异)	10
F3 (PoD 研究持续时间: 出生后第 5 天至第 11 天)	急性可接受暴露水平为 1
	慢性 PDE 为 5, PoD 研究未涵盖大脑发育的关键时期。
F4 (行为影响)	5
F5 (BMDL1SD)	1
F6 (理化特性)	10
急性可接受暴露水平 = $0.092 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (7 \times 10 \times 1 \times 5 \times 1 \times 10)$ = $0.0013 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg} = 1.3 \text{ } \mu\text{g/天}$	
慢性 PDE = $0.092 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (7 \times 10 \times 5 \times 5 \times 1 \times 10) = 0.00026 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg} = 0.26 \text{ } \mu\text{g/天}$	

参考文献

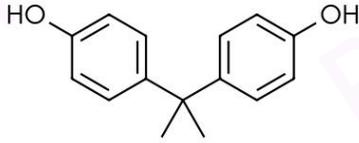
International Conference on Harmonisation (2023). M7(R2): Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.

PubChem (2024) Compound Summary for CID 2336, Benzo[a]pyrene, National Center for Biotechnology Information. Retrieved May 2, 2024, from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzo_a_pyrene.

Chen, C; Tang, Y; Jiang, X; Qi, Y; Cheng, S; Qiu, C; et al. (2012). Early postnatal benzo(a)pyrene exposure in Sprague-Dawley rats causes persistent neurobehavioral impairments that emerge

postnatally and continue into adolescence and adulthood. Toxicol Sci 125: 248-261.
<https://academic.oup.com/toxsci/article/125/1/248/1668305>.

双酚 A



双酚 A (CAS# 80-05-7) 的急性可接受暴露量和慢性 PDE 值汇总

双酚 A		
给药途径	口服 (µg/天)	肠胃外 (µg/天)
急性可接受暴露水平*	2100	21
慢性 PDE	420	4.2

*急性可接受暴露值适用于 ≤1 个月的每日给药

介绍

双酚 A (BPA) 是 4,4'-亚甲基二苯酚，其中亚甲基氢被两个甲基取代。它是聚碳酸酯塑料的关键组成部分，也是环氧树脂单体制造的先驱。BPA 可能存在于药品生产过程中使用的一级包装材料和制造设备中、药物容器中、药物/设备组合中以及肠胃外营养袋中 (Parris et al, 2020)。

安全性总结和限制性毒性

BPA 无致突变性和非基因毒性。ECHA 将 BPA 列为能够产生人类皮肤致敏反应，并可能损害生育能力或未出生的孩子。BPA 不是皮肤刺激物；然而，它会刺激眼睛 (ECHA, 2024)。欧洲药品管理局 (EMA) 强制使用顶端终点来最大限度地减少与人类健康风险评估相关的不确定性；ICH Q3E 与 EMA 一致，因此推导了非致突变 PDE，用于评估 BPA 作为药物产品中潜在的浸出物 (EFSA EMA, 2023)。

口服可接受暴露量和 PDE

在小鼠中对 BPA 进行了两代研究 (Tyl et al 2008)。在小鼠中进行的符合 GLP 和 OECD 416 的研究评估了随意饮食的 BPA 浓度为 0、0.018、0.18、1.8、30、300 或 3500 ppm (大约 0.003、0.03、0.3、5、50 或 600 mg/kg/天)。包括膳食 17β-雌二醇 (0.5 ppm; 每性别 28 个) 的同步阳性对照组, 以评估内分泌干扰的潜力。

F0 代动物在交配前 (即, 直到约 14 周龄) 在饮食中接受各自的配方 8 周。然后将这些动物交配 14 天。动物继续给药直到妊娠期 (约 20 天) 和哺乳期 (3 周)。

在任何剂量下, 均未观察到与 BPA 相关的对成年动物交配、生育力或妊娠指数、卵巢原始卵泡计数、动情周期、交配前间隔、后代性别比或产后存活、精子参数或生殖器官重量或组织病理学的影响 (包括睾丸和前列腺)。在成年动物中观察到的全身效应是在 ≥300 ppm 时的中心小叶肝细胞肥大、体重减轻、肾脏和肝脏重量增加、中心小叶肝细胞肥大以及男性肾脏肾病。总之, 生殖毒性的 NOAEL 为 300 ppm (约 50 mg/kg/天), 成年 (F0) 全身毒性的 NOEL 为 30 ppm (约 5 mg/kg/天)。

口服计算	
PoD	5 mg/kg/天
BW	50 kg
F1 (小鼠)	12
F2 (种内变异)	10
F3 (PoD 研究持续时间: 4 个月)	急性可接受暴露水平为 1
	慢性 PDE 为 5
F4 (无严重毒性)	1
F5 (NOEL)	1
F6 (PoD 途径外推)	不适用
急性可接受暴露水平 = $5 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (12 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 2.1 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg} = 2,100 \text{ } \mu\text{g/天}$	
慢性 PDE = $5 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 0.42 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg} = 420 \text{ } \mu\text{g/天}$	

肠胃外可接受暴露量和 PDE

在没有肠胃外给药重复剂量毒性研究的情况下，使用相同的 POD 研究来推导肠胃外 PDE，其中包含生物利用度修正因子 (F6)。据报道，大鼠体内未结合 BPA 的口服全身生物利用度为 2.8%，小鼠、猴子和狗体内低于 1% (ANSES, 2013)。

肠胃外计算	
PoD	5 mg/kg/天
BW	50 kg
F1 (小鼠)	12
F2 (种内变异)	10
F3 (PoD 研究持续时间: 4 个月)	急性可接受暴露水平为 1
	慢性 PDE 为 5
F4 (无严重毒性)	1
F5 (NOEL)	1
F6 (小鼠口服生物利用度 < 1%)	100
急性可接受暴露水平 = $5 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (12 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 \times 100) = 0.021 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg} = 21 \text{ } \mu\text{g/天}$	
慢性 PDE = $5 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 \times 100) = 0.0042 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg} = 4.2 \text{ } \mu\text{g/天}$	

参考文献

Parris P, Martin EA, Stanard B, Glowienke S, Dolan DG, Li K, et al. Considerations when deriving compound-specific limits for extractables and leachables from pharmaceutical products: Four case studies. Regul Toxicol Pharmacol. 2020 Dec;118:104802.

European Chemicals Agency (ECHA). 4,4'-isopropylidenediphenol. EC number: 201-245-8. CAS number: 80-05-7. Bisphenol A; BPA. Eye irritation. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15752/7/4/3>. Accessed: April 2024.

German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), 2023. Report on diverging views between EFSA and BfR on EFSA updated bisphenol A assessment. <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-04/bfr-efsa-art-30.pdf>. Accessed April: 2025.

European Food Safety Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMA), 2023. Report on divergent views between EFSA and EMA on EFSA's updated bisphenol A assessment. <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-04/ema-efsa-article-30.pdf>. Accessed April: 2025.

Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM, et al. Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicol Sci.* 2008 Aug;104(2):362-84.

ANSES, 2013. Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0331Ra-0.pdf>. Accessed April: 2025.