

该国际标准是根据世界贸易组织技术性贸易壁垒 (TBT) 委员会发布的《关于制定国际标准, 指南和建议的原则的决定》中确立的国际公认的标准化原则制定的。



Designation: E3219 – 20

本标准以固定名称 E3219 发行。名称后的数字表示最初采用的年份, 如果是修订版本, 则表示上次修订的年份。括号中的数字表示上次重新批准的年份。上标 () 表示自上次修订或重新批准以来的编辑更改。

1. 范围

1.1 本指南描述了有关活性药物成分 (API) 的所有数据的综合解释所依据的科学程序, 同时考虑了研究的充分性, 相关性, 可靠性, 有效性和化合物特异性特征 (例如, 药效, 毒理学特征和药代动力学) API 的数值, 该数值将进一步用于在同一制造设施中制造不同产品的过程中交叉污染的质量风险管理 (ICH Q9)。

1.2 本指南介绍了用于计算和记录基于健康的接触限值 (HBEL) 的一般指南。它应为相关的合格专家提供参考, 以作为 HBEL 推导的参考, 并应在最大程度上协调不同的方法和术语。

1.3 在必要或必要时, 应将本指南用于计算和记录用于以下用途的 API (包括生物制剂), 中间体, 清洁剂, 赋形剂和其他化学品 (即试剂, 制造残留物等) 的 HBEL。清洁验证和验证 (指南 F3127 和 E3106)。范围是制造设备和医疗设备表面的清洁和交叉污染, 但不包括可浸出物/可萃取物 (21 CFR 211.67、21 CFR 610.11、21 CFR 820.70 和 21 CFR 111.27)。

1.4 本指南中的原则也可以用作设定职业接触限值的基础。

1.5 本指南中的原则可以在小分子或大分子量药物以及分离的药物中间体的开发和商业生产中应用。

1.6 如果需要 (例如, 由于生物利用度的差异), 可以针对特定的暴露途径 (例如, 口服, 吸入和肠胃外) 和特定

患者人群 (例如, 儿童) 设置后续产品的 HBEL 值, 例如制造商, 其中每日剂量不是针对 50 公斤标准成人, 而是将剂型调整为具有较低体重的目标人群。t。

1.7 本指南的主要范围是确保通过药品暴露于残留活性物质和中间体的人类患者的安全。本指南的一般原则也可以应用于兽药的生产。但是, 可能存在某些独特的毒理学和药理学物种特异性差异, 例如新陈代谢和敏感性以及本指南中未涉及的假设 (例如兽药的体重)。

1.8 本指南可以单独使用, 也可以与 ASTM International 发布的其他建议的 E55 标准结合使用。

1.9 单位-以 SI 单位表示的值应视为标准值。本标准不包括其他计量单位。

1.10 本标准并非旨在解决与使用相关的所有安全问题。本标准的使用者有责任建立适当的安全, 健康和环境规范, 并在使用前确定法规限制的适用性。

1.11 本国际标准是根据世界贸易组织技术性贸易壁垒 (TBT) 委员会发布的《关于制定国际标准, 指南和建议的原则的决定》中确立的国际公认的标准化原则制定的。

2. 参考文件

2.1 ASTM 标准:¹

E1262 中国仓鼠卵巢细胞/次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶基因突变试验的性能指南

E3106 基于科学和基于风险的清洁指南工艺开发与验证

F619 医用塑料的提取实践

F1408 植入物材料的皮下筛选测试实践

F1439 植入物材料致癌潜力的终生生物测定性能指南

F1903 体外测试细胞对颗粒的反应的实践

F1983 评估用于植入应用的可吸收生物材料的选定组织效应的实践

F2382 在部分凝血活酶时间 (PTT) 上评估循环血液接触医疗器械材料的测试方法

F2808 进行膝后 (BTK) 测试的测试方法, 以评估皮肤对反复或长期接触皮肤的产品和材料的刺激性

¹ 本指南由 ASTM 委员会 E55 关于药品和生物药品制造的管辖, 是 E55.03 小组委员会对通用药品标准的直接责任。

当前版本于 2020 年 2 月 1 日批准。于 2020 年 4 月发布。DOI: 10.1520 / E3219-20。

F719 测试兔子原发性皮肤刺激性生物材料的实践

F748 选择材料和设备通用生物测试方法的实践

F750 通过小鼠全身注射评估材料提取物的实践

F756 评估材料溶血特性的实践

F763 植入物材料短期筛选规范

F813 医疗器械材料直接接触细胞培养评估的实践

琼脂扩散细胞培养物细胞毒性筛选的 F895 测试方法

F981 关于材料对肌肉和骨插入的影响的外科植入物生物材料相容性评估实践

¹ 有关参考的 ASTM 标准, 请访问 ASTM 网站 www.astm.org, 或通过 service@astm.org 与 ASTM 客户服务联系。有关 ASTM 标准年度手册的量信息, 请参阅 ASTM 网站上该标准的“文档摘要”页面。



F2888 血小板白细胞计数实践—心血管材料血液相容性评估的体外方法

F2901 选择测试以评估医疗设备潜在神经毒性的指南

F3127 验证在医疗器械制造过程中使用的清洁工艺的指南

2.2 ISO 标准:²

ISO 10993-1 医疗器械的生物评估-第 1 部分: 风险管理过程中的评估和测试

ISO 10993-4 医疗器械的生物学评估-第 4 部分: 与血液相互作用的测试选择

ISO 10993-6 医疗器械的生物学评估-第 6 部分: 植入后局部作用的测试

ISO 10993-10 医疗器械的生物学评估-第 10 部分: 刺激性和皮肤致敏性测试

ISO 10993-11 医疗器械的生物学评估-第 11 部分: 全身毒性试验

ISO 10993-17 医疗器械生物学评估第 17 部分: 确定可浸出物质的允许极限

ISO 17664 保健产品的加工-信息

由医疗设备制造商提供, 用于处理医疗设备

2.3 ICH 指南:³

ICH M7 (R1) 评估和控制药物中的 DNA 反应性 (致突变性) 杂质, 以限制潜在的致癌风险 (步骤 4; 2017 年 3 月 31 日)

ICH Q3A (R2) 新药中的杂质

ICH Q3B (R2) 新药产品中的杂质

ICH Q3C (R6) 杂质: 残留溶剂指南 (最终 2019 年 10 月 4 日)

ICH Q3D (R1) 元素杂质指南 (步骤 4) ICH Q9 质量管理 (步骤 4)

ICH S9 抗癌药物的非临床评价

2.4 联邦法规:⁴

21 CFR 111.27 您使用的设备和餐具有哪些要求?

21 CFR 211.42 (d) 设计和构造特点

21 CFR 211.46 (d) 通风, 空气过滤, 空气加热和冷却

21 CFR 211.67 设备清洁和维护

21 CFR 211.176 青霉素污染

21 CFR 610.11 一般安全

21 CFR 820.70 生产和过程控制 s

3. 术语

3.1 定义:

3.1.1 可接受的每日暴露量 ADE, n-此术语表示基于健康的暴露极限 (HBEL), 与术语“允许的每日暴露量” (PDE) 同义; 有关详细信息, 请参见 HBEL。

3.1.2 累积, n——由于重复给药而从所有接触途径中摄入的速率超过了生物体从体内清除该物质的能力, 因而在生物体或生物体的一部分中某种物质的数量逐渐增加, 最终导致稳态组织浓度高于单次给药所产生的浓度。

3.1.3 调整因子, AF, n-在定量风险评估中使用的数字因子, 代表或允许在特定实验室物种或暴露人群中观察到的暴露浓度及其相关健康结果的推断, 不确定性或变异性。目标人群的暴露浓度 (例如, 从动物到人类患者以及短期暴露于慢性暴露) 将与相同的给药剂量相关。

3.1.3.1 讨论—与本指南不确定因素 (UF), 修改因素 (MF) 和安全因素 (SF) 同义。理想情况下, AF 应基于定量的化学特异的毒物动力学 (TK) 或毒物动力学 (TD) 数据或两者, 并考虑多种因素, 例如种间推断, 接触时间, 种内变异性, 影响的严重性等。通常, 由于缺乏化学特定的 TK 和 TD 数据, 因此使用默认的 AF 值。在本指南中, 在 HBEL 设置中, 术语“药代动力学 (PK)”和“药代动力学 (PD)”在本质上是“毒代动力学”和“毒代动力学”的同义词。

3.1.4 不良反应, n -与测试项目有关的动物形态, 生理, 生长, 发育, 繁殖或寿命变化, 可能导致维持体内平衡的功能能力下降或对动物的反应能力下降附加挑战或两者兼而有之。(1-3)

3.1.4.1 讨论—在为意外的污染物或残留物建立 HBEL 时, 应将生物学上显着的药理作用视为不利。

3.1.5 基准剂量/基准浓度, BMD / BMC, n-一种物质的数学得出的剂量, 该物质相对于该效应的本底反应, 产生预定的不良反应响应率变化。(4-6)

3.1.5.1 讨论— BMD 或 BMC 是指中央估计。基准剂量下限 (BMDL) 和基准下限浓度 (BMCL) 分别是指 BMD 或 BMC 上单边 95% 置信区间的相应下限。

3.1.6 基准响应, BMR, n-相对于本效应的本底响应率, 不良反应的响应率的预定变化 (例如, 定量 (“是/否”) 或连续数据的响应率为 10%)。(4-6)

3.1.6.1 讨论— BMR 是得出 BMD 和 BMC 的基础。

³ 可从国际人类化学药品注册技术要求统一会议 (ICH), ICH 秘书处, 9, chemin des Mines, P.O. 获得。箱 195, 1211 日内瓦 20, 瑞士, <http://www.ich.org>。

⁴ 可从美国政府印刷局, 文件总监 (地址: 732 N.Capitol St., NW, Washington, DC 20401-0001) 中找到, <http://www.access.gpo.gov>。

² 可以从美国国家标准协会 (ANSI), 纽约州纽约市 36 号大街 4 号 25 楼, 纽约州, 纽约 10036, <http://www.ansi.org>。



3.1.7 生物利用度, n-在给药或暴露后达到全身循环的物质的分数。

3.1.8 致癌物, n-能够增加恶性肿瘤的发生率, 减少其潜伏期或增加其严重性或多重性的药物。

3.1.8.1 讨论-在某些情况下, 良性肿瘤的诱导可能有助于判断该药物是否具有致癌性。术语“肿瘤”和“肿瘤”可互换使用 (7)。可能通过与脱氧核糖核酸 (DNA) 相互作用而引起肿瘤的致癌物 (遗传毒性) 与引起肿瘤的致癌物通过不涉及遗传毒性 (非遗传毒性) 的其他机制区分开来。

3.1.9 对患者健康的临床相关的, 具有生物学意义的调整, 以应对暴露。

3.1.10 临界效应, n—第一种不良反应, 或其已知的前体, 在针对种间差异和个体间差异进行适当调整后, 以递增的剂量/浓度标度出现. (8)

3.1.10.1 讨论—效果应与目标人群有关 (例如, 患者或健康员工的意外暴露), 即, 在统计上和临床上均具有相关性。在本文中, “临界效应”是指先导效应是不希望的, 但不一定对自然有害。关键影响可能导致最低的 HBEL; 但是, 也有例外。

3.1.11 药物过敏, n-免疫介导的药物超敏反应。

3.1.11.1 讨论—在四种类型的超敏反应中, 最常见的是 IgE 介导的超敏反应 I 型, 这是最常见的, 并且是真正的过敏反应 (9、10)。T 细胞介导的 (IV 型) 超敏反应是延迟型反应, 是第二常见的反应。

3.1.12 遗传毒性, n-也是遗传毒性; DNA 受损和基因表达改变产生的影响。

3.1.12.1 讨论—遗传变化的四种类型是基因突变 (基因中 DNA 序列的变化), 染色体畸变 (染色体结构的变化), 非整倍性/多倍性 (染色体数的增加或减少) 和表观遗传学 (DNA 的外部变化, 例如甲基化)。

3.1.13 通用评估因子, n-用于评估科学技术信息的质量和相关的因子。

3.1.13.1 讨论—五个总体评估因素包括健全性, 适用性和实用性, 清晰性和完整性, 不确定性和可变性以及评估和审查 (11), 应用于信息的质量保证水平与信息预期用途以及该信息所必需的信心度 (12)。

3.1.14 通用药物, n-药物产品, 在剂型, 强度, 给药途径, 质量和性能特征以及预期用途方面可与品牌/参考列出的药物产品相媲美。

3.1.14.1 讨论—生物仿制药是通用的生物制剂

3.1.15 危害特征描述 (美国 EPA 风险评估框架中的剂量反应评估), n-对药物的固有特性或可能引起不良影响的情况的定性和定量描述 (13)。这是对特定化合物的潜在

不良健康影响, 该药物发挥毒性作用的机制以及相关的剂量, 途径, 持续时间和接触时间的描述。

3.1.16 基于健康的暴露极限, HBEL, n-如果个人在一生中每天通过任何途径暴露于或低于该剂量, 则不太可能造成不利影响的剂量。

3.1.16.1 讨论— HBEL 基于关键作用, 应通过所有给药途径保护所有人群, 并且应是对所有可用药理学和毒理学数据 (包括非临床和临床) 进行结构科学评估的结果数据 (14, 15)

3.1.17 中间体, n-活性药物成分 (API) 合成步骤中产生的物质, 该物质应进行进一步的分子改变或加工, 从而形成 API

3.1.18 在计算机中, 调整-表示“在计算机上或通过计算机模拟执行”。

3.1.19 体外, 调整-在正常生物学范围之外对细胞或生物分子进行的研究, 在溶液中评估的蛋白质或人工培养基中的细胞。

3.1.20 最低观察到的不良反应水平, LOAEL, n-在一项研究中的最低暴露水平, 在该研究中, 暴露人群与其适当对照组之间的不良反应发生频率或严重程度在统计学或生物学上都有显著变化。 (8)

3.1.21 最低观察到的效应水平, LOEL, n-一项研究中的最低剂量或暴露水平, 在该研究中, 与适当的未暴露对照组相比, 该暴露或暴露水平与适当的未暴露对照组相比在统计学或生物学上均具有显著效果其适当的对照组。 (8)

3.1.22 安全裕度 MOS, n-HBEL 与估计暴露的比率。 (13)

3.1.23 作用机理, n-通常在分子水平上详细描述一种试剂引起疾病或其他不良作用的方式. (16)

3.1.23.1 讨论-术语“作用机理”比起作用方式意味着对事件的更详细的理解和描述, 通常在分子水平上 (17)。

3.1.24 作用方式, n-关键事件和过程的顺序, 从代理与细胞的相互作用开始, 一直到操作和解剖上的变化, 并导致不利影响。 (16, 17)

3.1.24.1 讨论—“关键事件”是根据经验可观察到的前体步骤, 它本身就是作用方式的必要元素或该元素的生物学基础标记 (17)。

3.1.25 无观察到的不利影响水平, NOAEL, n-最高暴露水平, 在该水平下, 受暴露人群与其适当控制之间的不利影响的频率或严重程度没有生物学上的显著增加; 可能会产生一些影响, 但不认为它们是不利的或不利影响的先兆。 (8)

3.1.26 没有观察到的效应水平, NOEL, n-暴露水平, 在该水平上暴露人群与其适当对照之间任何效应的频率或严重性没有统计学上或生物学上的显著增加。 (8)



3.1.27 非处方药 (OTC), n 药物, 无需医护人员处方就直接出售给消费者。

3.1.28 允许的每日暴露量, PDE, n-此术语基于健康的暴露量限制 (HBEL) 与可接受的每日暴露量 (ADE) 同义; 有关详细信息, 请参见 HBEL。

3.1.29 药效学, n-源自毒理学动力学; 描述并量化在靶位点上导致对药物的药理反应的细胞和分子事件的序列。

3.1.30 药代动力学, n-来自毒物动力学; 描述和量化药物吸收, 分布, 生物转化和排泄的时间过程。

3.1.31 出发点, PoD, n-剂量-反应点, 标志着低剂量外推法的开始, 以得出 HBEL. (8)

3.1.31.1 讨论—对于观察到的效果, 此点可以是 NOAEL / NOEL, LOAEL / LOEL 或 BMDL (18).

3.1.32 效能 (活性), n-与给定或隐含标准或参考相比, 试剂的相对响应的表达。

3.1.33 合格的专家, n-在毒理学/药理学/药物治疗和风险评估方法方面接受过特定的教育和培训, 可以将毒理学原理应用于 HBEL 的推导。

3.1.34 可靠性, n-测试报告或出版物中与清楚描述的实验设计, 实验程序的执行和结果报告有关的效果值的固有质量, 以提供结果的可重复性和准确性的证据。 (19, 20)

3.1.35 风险评估, n-组织和分析科学知识和信息的系统过程, 该过程用于表征人类暴露于试剂的潜在不利影响, 包括推断风险过程中固有的不确定性. (13, 21, 22)

3.1.35.1 讨论-根据国家研究委员会的范例, 风险评估包括四个步骤: (1) 危害识别, (2) 剂量反应评估, (3) 暴露特征和 (4) 风险特征(21).

3.1.36 严重程度, n-影响生物体功能能力的程度, 即逆境程度。

3.1.36.1 讨论—该连续体是许多变量的综合, 包括对机体的损害程度, 程度, 受影响的器官, 发生率, 可逆性, 病理严重程度以及其他表明严重程度的因素。严重影响的例子包括致癌性, 致畸性, 神经毒性和死亡。

3.1.37 毒理学关注阈值, TTC, n-TTC 方法是一种筛查和优先排序工具, 用于在危害数据不完整且可以估计人体暴露时对化学品的安全性进行评估, 从而确定对物质的暴露程度是否低至对健康造成不利影响的可能性很低, 不需要进一步的数据。

3.1.37.1 讨论—当可获得化合物特定的评估和毒性数据或根据现有法规要求时, TTC 不适用 (23, 24)。

3.1.38 毒理动力学, n-描述和量化靶位点上导致对化学药品产生不良反应的细胞和分子事件的顺序。

3.1.39 毒物动力学, n-描述和量化化学物质吸收, 分布, 生物转化和排泄的时间过程。

3.1.40 不确定性, n-指对特定因素, 参数或模型缺乏了解。 (25)

3.1.40.1 讨论-在风险评估中充分表征可变性和不确定性很重要。“不确定性包括参数不确定性 (测量误差, 采样误差, 系统误差), 模型不确定性 (由于实际流程的必要简化而导致的不确定性, 模型结构的规格错误, 模型滥用, 使用不适当的替代变量) 和方案不确定性 (描述性错误, 汇总错误, 专业判断错误, 分析不完整)。” (25) 参见参考文献 (26) 中有关投入和方法学中常见不确定性类型的一般清单。

3.1.41 变异性, n-指由于时间, 空间或人口的不同成员而在参数值上的真正异质性或多样性引起的观察到的差异 (例如, 累积暴露剂量或个体或群体的剂量率, 或以应对暴露)。 (25, 26)

3.1.41.1 讨论-这是被评估人群的固有属性, 尽管可以通过更多数据更好地估计, 但通常无法减少也无法消除。

4. 意义和用途

4.1 作为全球质量要求的一部分, 各种全球法规都要求对人体意外接触活性药物成分 (API) 的准则, 这是良好产品管理所必需的, 并且被认为是行业标准。

4.2 本指南中所述方法的应用采用科学合理, 以数据为依据的方法, 以得出对意外暴露于单个物质的安全限值。然后将这些限制进一步用于计算在制造药品的质量风险评估中使用的清洁限制。HBEL 方法考虑了特定于物质的属性 (作用类型, 效力, 药理学, 安全性等)。具体方法适用于不同类别的物质, 并且适用于药物开发的特定阶段。

4.3 HBEL 推导的基础是所有可用的特定物质数据。这些数据的解释考虑了数据库的数量和健壮性以及数据的可靠性和相关性。通常, 可使用调整因子 (AFs) 来解决不同参数中的变异性 and 不确定性, 以确定安全的人体暴露极限, 尽管也可以使用替代性的, 有目的的保守方法 [例如, 毒理学阈值 (TTC), 交叉阅读]。适当。

4.4 本指南支持并符合欧洲委员会 (EU) 用于人和兽用药品的良好生产规范指南 (27, 28) 以及国际制药工程师协会 (ISPE) 的指南 (29) 的要素) 中提到的相关残留限量应基于毒理学评估。

4.5 关键概念-本指南采用以下步骤: (1) 危害特征描述, (2) 识别关键效应, 包括剂量反应评估, (3) 确定一个或多个出发点 (PoD), (4) PoD 特定 AF 的应用, 以及 (5) HBEL 的计算, 包括所选 HBEL 的合理性 (18) (见图 1)。

5. 程序

5.1 本指南中建议的确定 HBEL 的程序基于 EMA 指南 (14) 中所述的建立允许的每日暴露量 (PDE) 的方法,



ISPE 指南中所述的建立可接受的每日暴露量 (ADE) 值 (29) 的方法以及科学文献中概述的原理。

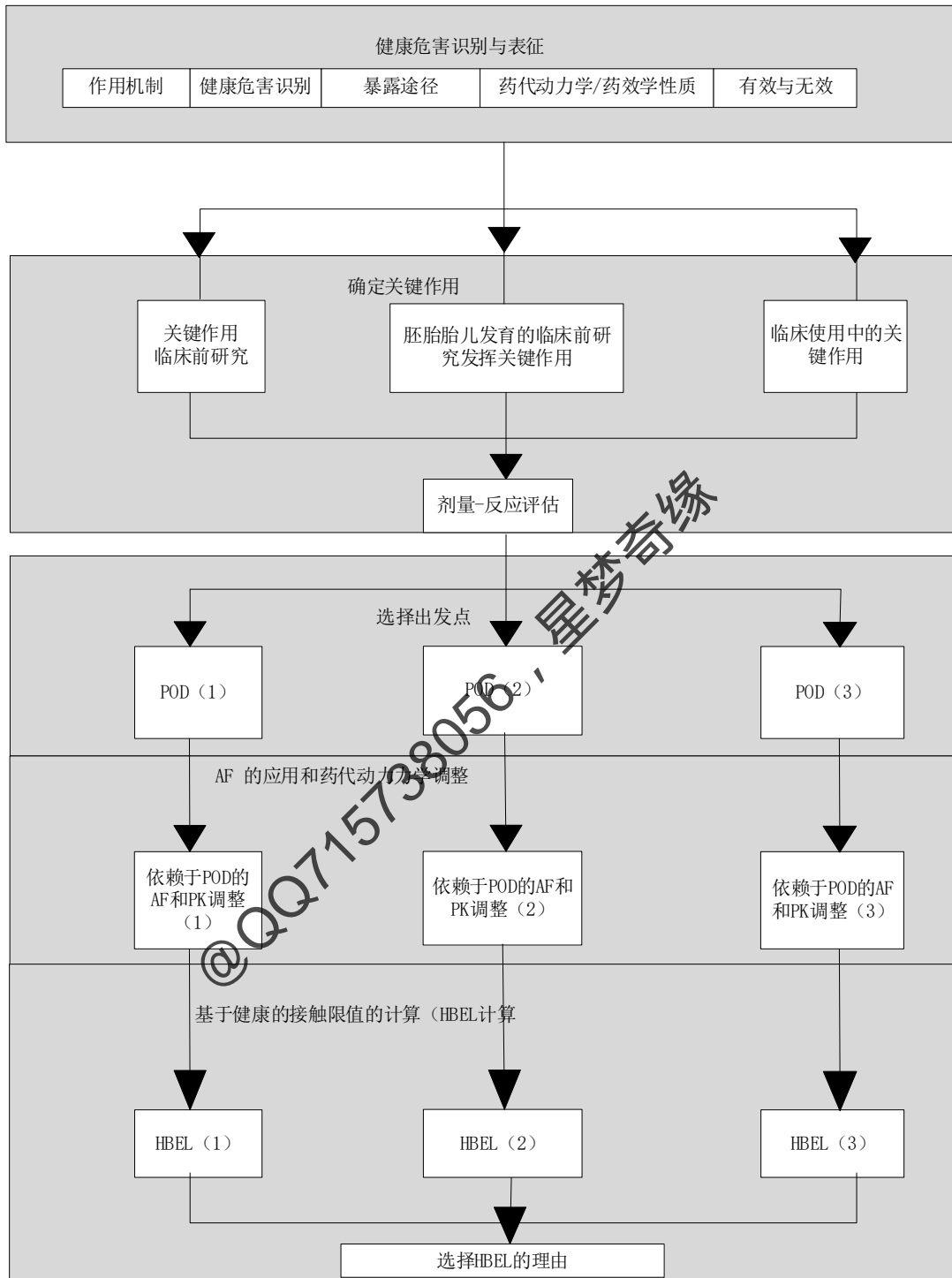
5.2 建立 HBEL 是一个过程, 需要专业知识, 并且需要由合格的专家来完成, 如果可能, 应该由相关主题专家进行同行评审。应要求提供履历 (CV), 以证明其教育背景 (例如毒理学, 药理学, 医学或其他与健康有关的学科), 诸如美国毒理学委员会文凭 (DABT) 或欧洲注册毒理学家证书等 (ERT), 该领域的多年经验以及与该领域相关的出版物。尽管“合格专家”并不需要全部, 但是这些领域的适当文档证明了在该领域工作的专业知识。通常, 认证注册机构需要相关学科的学术学位, 毒理学主要领域的基础知识, 至少五年的相关毒理学经验, 是否适合注册 (例如, 通过发表的作品, 报告或评估) 以及最新的知识专业从事毒理学实践 (30、31)。

5.3 由合格专家在专论中描述描述得出 HBEL 程序的文件。专着的目的是与利益相关者进行有效沟通, 并记录 HBEL 推导基础的科学数据和方法, 以使监管者能够对其进行检查。附录 X1 中提供了 HBEL 专论的示例模板。但是, 一般格式可能会有所不同。

5.4 危害识别和表征:

5.4.1 危害识别和表征的目的是识别化学试剂对健康的影响。它涉及评估有关化学制剂的可用科学技术信息的质量和相关性, 包括化学制剂发挥毒性作用的机制; 相关的剂量以及暴露的途径, 持续时间和时机。美国环境保护署 (EPA) 描述了评估此类数据时通常考虑的五个一般评估因素: (1) 健全性; (二) 适用性和实用性; (3) 清晰度和完整性; (4) 不确定性和可变性; (5) 评估和审查 (11)。

5.4.1.1 他评估所有特定于物质的信息应该可以对危害物 于识别潜在关键影响的数据具有足够的质量和有效性，可



注 1：此图代表一个示例，其中基于三种独特的关键效应选择了三种可能的 PoD，然后是 AF 的 PoD 特定应用和三个 HBEL 的计算。

图 1 HBEL 计算和最终选择的基础流程 1

进行全面的表征，并可以理解某种物质的安全性。毒理学数据的质量和有效性的评估通常遵循 Klimisch 等人 (19) 制定的可靠性评分类别和规范。这样的评估是为了确保用

以解决化学品的危害。基于二级文献检索的数据得出 HBEL 时，确定数据质量可能比使用专有创新数据（通常基于原始的良好实验室规范（GLP）指南研究）得出的



HBEL 更重要。如果使用 Klimisch 标准, 建议用于得出关键效应的研究的 Klimisch 得分应为 1 (可靠无限制) 或 2 (可靠有限制)。如果使用 Klimisch 得分为 4 (可靠性无法分配) 的数据, 则应提供理由。不应使用 Klimisch 得分为 3 (不可靠) 的数据。代替原始研究, 可以使用从高度可靠的研究中提取信息的辅助数据源 (例如在产品包装插页, 研究人员手册等中找到) 来识别关键效应。ToxRTool Excel 电子表格是使用 Klimisch 标准 (32) 评估研究并对其可靠性进行评分的有用工具

5.4.1.2 鉴于多种研究设计 (例如随机临床试验, 非随机队列研究, 病例对照研究, 病例交叉研究, 横断面研究和药物警戒研究), 人类流行病学研究的数据质量评估要复杂得多, 每个都有潜在的偏见 (即混杂, 信息偏见和选择偏见), 这些偏见可能会导致研究中出现系统性错误, 各种重要的评估工具, 以及通过系统的综述和荟萃分析来综合多种研究结果的精心设计的方法。但是, 对于这些评估尚无共识或“金标准”工具, 也没有单一工具可用于不同研究类型 (33-35)。最好使用遵循良好流行病学实践准则 (例如 GRADE, PRISMA 和 CONSORT) 或高质量的系统评价 (例如 Cochrane 数据库系统评价) 的临床流行病学研究的人类数据。

5.4.2 根据用于评估其安全性和有效性的最新方法, 对最近不合格的药物进行了评估和批准。相反, 几十年来专利不佳的药物可能未使用相同的严格方法进行评估, 尤其是在临床前阶段。这可能会导致某些潜在的不利健康影响终点的数据缺口, 需要在计算 HBEL 时评估数据质量和可靠性时加以解决。此外, 对于某些指征 (例如肿瘤学) 可以缩写为非临床评估, 因此也会导致数据缺口 (ICH S9)。为了确保 HBEL 的一致性, 重要的是选择可靠的 PoD, 同时适当修改某些 AF 以解决潜在的数据缺口。

5.4.3 评估某些较旧的非专利药时存在的另一个空白是主要数据的可访问性。在许多情况下, 仅提供摘要, 没有关于在非临床和临床试验研究中确定的 NOAEL, 给药途径或剂量的详细信息。在无法访问非临床和早期临床试验数据的情况下, 可以使用人类数据 (例如后期临床试验, 上市后监测/药物警戒以及偶尔的病例报告) 作为 PoD, 因为自批准以来, 可能在过去的几年中已经对患者和患者人群进行了治疗。在那些情况下, 根据用于治疗人类患者的临床剂量选择 PoD 可能就足够了。但是, 重要的是要注意是否已识别出易感人群或有意将其排除在治疗范围之外 (例如, 由于对发育毒性的考虑而有生育能力的妇女)。

5.4.4 应由毒物学家或其他合格的风险评估专家来**进行或审查有关危害特征的文献检索**。验证此信息的可靠性仍然是合格专家的责任。合格的专家可以根据化合物的类型 (数据丰富或数据贫乏) 有效地确定文献检索策略。有资质的专家还可以确定数据差距发生的位置, 并且可以尝试获取数据, 尽可能地填补差距 (例如, 交叉阅读, 作用机制等), **使用诸如毒理学关注阈值 (TTC), 或由于缺乏数据而增加不确定性, 应用较大的 AF (18)**。理想情况下,

可以使用高质量的临床数据集, 并应进行评估, 因为对于大多数不利健康影响终点 (发育和生殖毒性, 致癌性除外), 对于人类 HBEL 的计算, 它们通常比非临床研究更相关。

5.4.5 以下端点通常可以在商业阶段 API 上进行审查:

5.4.5.1 **非临床数据-在 API 开发过程中收集了各种剂量反应和机械性非临床数据, 以支持药物申报。这些包括单剂量安全药理学研究 (例如, 心脏, 神经行为), 重复剂量研究 (包括发育和生殖毒性研究), 局部耐受性, 致敏性和致癌性研究。在数据收集期间, 将对与作用机理有关的因素进行表征, 例如靶受体, 效价, 药理作用和药物适应症。**物质所有相关的毒理学数据的汇编应允许识别关键作用, 以及在相关非临床物种和相关暴露途径中观察到的效应的剂量反应关系。确定关键作用的一些考虑因素可能包括: 所测量作用的类型, 作用的严重性和可逆性, 与作用的人类相关性, 接触时间 (通常较长时间的研究与较短时间的研究相比采用更大的重量), 选择的物种, 给药途径测试的动物数量, 测量的终点类型以及适当的统计分析。

5.4.5.2 人类数据-如 5.4.5.1 中所述, 在支持 API 的安全性和有效性的患者以及通常为健康的人类志愿者的发展和批准后, 可能会收集各种流行病学数据。对于相同的终点, 这些人类数据通常比动物数据具有更高的相关性, 例如, 药代动力学, 药理作用和不良临床作用 (36)。API 强大的临床数据集的特征可能包括:

- (1) 有关药理作用及其剂量依赖性, 适应症和治疗剂量范围 (包括敏感亚群的剂量) 的信息;
- (2) 在治疗剂量下观察到的不良反应, 最好是在这些剂量下还存在剂量依赖性, 包括在亚治疗剂量和超治疗剂量下的不良反应;
- (3) 人体内的药代动力学, 包括健康人群和患者人群中所有可用的吸收, 分布, 代谢和排泄 (ADME) 参数; 和
- (4) 有关特定亚群的影响和预防措施/禁忌症的信息, 例如严重肾或肝功能不全的患者, 孕妇, 儿童或老年人。

5.5 Identification of the Critical Effect(确定关键效应):

5.5.1 此步骤的目的是确定最有可能与目标人群 (患者) 和目标接触途径 (口服, 肠胃外, 其他) 有关的效应。“严重影响”已定义为“被认为与人类有关的最敏感的不良反应” (37) 或“随着剂量增加而观察到的第一个临床上显着的不良反应” (29、38) 和“第一个当药物的剂量率增加时, 对最[相关或]敏感物种产生的不良反应或其已知的前体” (39)。关键作用应与临床有关 (1-3、40)。为了评估不良反应的临床相关性, 评估了动物物种与人类之间的效应相似性以及动物模型与人类之间的同源性证明 (41)。

5.5.2 对于具有良好治疗指数的原料药, 在引起药理作用的剂量与引起不良反应的剂量之间有很大的余量。在



这种情况下，关键作用通常被确定为预期的药理活性。这是基于以下假设：在潜在的交叉污染情况下，所有预期的药理作用和意外的毒性作用均被视为不利。在本文中，“临界效应”是指本质上不希望但不一定不利的先导效应。在设定 HBEL 的情况下，药理作用被认为是不利的 (37)。

5.5.3 每个确定的关键效应一般都需要应用不同的 AF，这意味着在确定的最低剂量下发生的效应可能并不总是导致最低的 HBEL 值。建议使用每个相关的，可靠的，关键的影响来得出 HBEL (18)。

5.6 PoD 的确定:

5.6.1 PoD 的确定是建立在数据收集，剂量反应评估和识别候选关键效应的基础上的 (28)。它具有剂量的大小 (例如，mg / kg 或 mg / 人)。关键效应的 PoD 用于得出与人体暴露相关的最低 HBEL。在确定 PoD 时，应评估所有相关的终点，包括非临床和临床数据。理想情况下，PoD 基于最敏感或相关物种的无观察到的不良反应水平 (NOAEL) 或无观察到的不良反应水平 (NOEL)，或基于两者的关键作用 [ICH Q3C (R6) (37)]。当没有可用的 NOAEL 或 NOEL 时，可以将最低观察到的效果级别 (LOEL) 或最低观察到的不利效果级别 (LOAEL) 用作 PoD。

5.6.2 NOAEL 方法有其局限性，包括：(1) NOAEL 值的确定受测试剂量的限制；(2) NOAEL 不一定代表真实的 0% 响应 (也就是说，由于样本量的考虑，研究可能没有足够的力量来检测不良信号“信号”)；(3) NOAEL 高度依赖样本量；(4) NOAEL 并非总是可用；(5) 它没有考虑剂量反应曲线或数据变异性，因此没有“浪费”数据 (6, 42)。在可行的情况下，基准剂量 (BMD) 方法比传统的 NOAEL / LOAEL 方法更可取，因为它可以纠正这些限制 (4-6, 43-48)。BMDL 通常被认为等同于 NOAEL。BMDL 取决于基准反应 (BMR)，该基准反应基于研究的敏感性，在许多情况下，BMR 被认为比作用背景高出 10%。BMD 的目标是使模型适合剂量反应数据，并且它是用于推导 HBEL 的 NOAEL 评估因子方法的可接受替代方案 (42, 49)。

5.6.3 在 HBEL 外推过程中应考虑药物的典型给药时间表。对于每天至少两次给药的 API，HBEL 表示为每日总人类治疗剂量。但是，必须考虑单剂量可能对急性健康产生的影响 (Cmax 介导的作用)，因为单剂量可能具有临床相关的影响，而这种影响是至关重要的。对于以每天一次以上的给药间隔给药的 API (例如，常规给药时间表，如生物药物和一些小分子通常见到的每周一次或每月一次)，通常可以使用 PoD 作为按比例日剂量 (也就是说，单次剂量除以两次剂量之间的天数)。对于不是常规地长期对单个患者给药的 API，而是临时性的 (例如，疫苗接种，外科手术或某些医疗程序)，应根据现有数据评估 PoD，并适当合并 AF 以反映潜在的长期暴露，以推导 HBEL。在这些情况下，或者在给药

计划为间歇性或其他情况下，PoD 并非处于稳定状态下的剂量，可以使用 PK AF 代替每日平均剂量。在适用的情况下，也可以使用 PK 或 PD 告知可以用作 PoD 的每日剂量或药理无效剂量的推导 (18, 50)。

5.6.4 体重和其他剂量参数 (例如，局部用药物的体表面积) 可能会有所变化，具体取决于为确定限值和监管权限而评估的接触途径。对于一般人群，使用的体重可以保守地设定为 50 公斤的成年人 (14, 29, 51, 52)。其他辖区可能对成年人和不同的儿科人群使用替代值 (53-56)。欧洲药品管理局 (EMA) 表示：“限值的推导需要考虑所要施用的剂量，这将受到所治疗物种的体重的影响” (14)。如果评估其他人群或接触途径 (例如婴儿)，请咨询适当的参考文献 (53-56)。EMA 在一份文件草案中建议考虑三个儿科人群的体重值：早产新生儿 0.5 千克，新生儿 3.5 千克和儿童 10 千克 (57)。

5.6.5 关于身体表面积，EMA 指南提供了儿童和成人身体总表面积的均值和第 95 个百分位数 ((56), 表 7.1)。对于成年人，平均总体表面积约为 2 平方米 (20000 平方厘米)。FDA 假设 60 kg 的成年人的体表面积为 1.62 m²，因此，对于 50 kg 的成年人，体表面积为 1.35 m² (58)。

5.6.6 对于某些蛋白质治疗剂，可提供首次人用 (FIH) 剂量选择的指导，该剂量表示预期没有临床作用的剂量 (59-61)。这包括根据 PK / PD 模型估算最小预期生物效应水平 (MABEL)。FIH 剂量可作为替代 PoD，等待收集临床数据。

5.7 AF 的应用:

5.7.1 应用 AF 的目的是与在 HBEL 评估目标人群中可能发生的影响相比，对在关键研究中测量的各种参数的不确定性和可变性进行调整。同义词包括评估因素，不确定因素，安全因素和修改因素 [ICH Q3C (R6)] (14, 62)。6.1 中的公式 11 提供了确定 HBEL 的基本公式。

5.7.2 AF 的使用不应是强制性的或限制性的，而应在对可用数据集进行科学评估之后，考虑到不同物质可能的逐案具体情况。重要的是，以整体方式评估数据库，以确定与总体评估相关的优缺点。每个物质和数据库都提出了一组独特的问题，应该对其进行认真和周密的评估 (41)。考虑到数据的不确定性和可靠性，必须考虑与数据有关的所有因素。

5.7.3 AF 可以解决各种不确定性，从而可以推断出人类中可靠而强大的 NOAEL (14)。PoD 的不确定性来自以下方面：当研究不是在与目标种群相同的物种中进行的 (即大鼠与人类)，则该研究无法涵盖人类种群的变异性；没有可用的 NO(A)EL；没有研究所有相关的影响；仅短期研究可用；在较低的研究剂量下观察到严重的影响；由于暴露途径的不同，预计生物利用度会有所不同；或存在其他类型的不确定性。



5.7.4 除化合物特定的调节因子 (CSAF) 外, AF 不应被视为不确定性的绝对值, 而应视为对这些不确定性的估计。根据数据的变异程度, 通常从 1-10 的范围中选择一个值, 并且由于人口中 PK 和 PD 的变异性大于预期, 数据驱动的 CSAF 值可能会超过 10。应进行专业的科学判断, 并在可能的情况下, 对可用数据进行同行评审, 以在选择每种房颤时达成共识。应注意不要在两个因素中针对相同的不确定性进行调整。为了选择以下 AF, 应详细提供理由并为每次计算辩护。

5.7.5 定量风险评估中通常涉及的可变性, 不确定性和其他调整的来源包括但不限于表中的列表 1。

5.7.6 表 1 中的列表仅是有关因素的术语汇编, 并不表示每个 PoD 都应使用所有术语。应该在程序上描述在组织基础上使用的特定 AF, 以证明文件之间的一致性。

5.8 药代动力学调整:

5.8.1 吸收系数 (α , PK-ABS):

5.8.1.1 吸收因子 (也称为 α 或 PK-ABS) 用于校正 PoD 来自研究的暴露途径与被评估人群的暴露途径之间的吸收差异 (65)。等式 1 可用于确定 α 。

$$\alpha = F_{\text{HBEL}} / F_{\text{PoD}} \quad (1)$$

F_{PoD} = 研究中使用的给药途径的生物利用度分数是 PoD 来源于

F_{HBEL} = 建立 HBEL 的给药方式的生物利用度分数。

5.8.1.2 例如, 如果 PoD 来自一项研究, 在该研究中口服生物利用度为 0.2 而 IV 生物利用度为小分子口服暴露途径为 HBEL, 然后注意等式 2-4 (50):

$$F_{\text{PoD-ORAL}} = 0.2$$

$$F_{\text{HBEL-IV}} = 1.0$$

$$\alpha = F_{\text{HBEL}} / F_{\text{PoD}} = 1.0 / 0.2 = 5.0 \quad (4)$$

5.8.1.3 其他肠胃外途径 (例如皮下, 肌肉内) 可能无法提供与静脉内途径相同的暴露。对于 HBEL_{静脉 (IV)}, 应提供与 IV 相关的其他途径的生物利用度 (即绝对生物利用度)。

如果评估的人群将通过其他途径接触, 则应确定 HBEL“不同途径”。对于局部途径 (皮肤, 玻璃体内, 鞘内等), 其中潜在的暴露不是全身性的, 应根据具体情况实施程序。如果 FPoD 尚不可用, 则可以使用 Naumann 等人 (65) 提出的指导进行计算。有关此主题的更多信息, 请参见第 8 节。

5.8.1.4 如果已知人类口服生物利用度, 则可以使用生物利用度范围的平均值。如果路线之间的生物利用度的相对差异不明显 (即小于 40%), 则通常不考虑 α 因子, 因此无需进行调整。例如, 如果 $\alpha \leq 1.4$ (其中 1.4 是 40% 的差异), 则可以假定 α 为 1。

5.8.1.5 如果 HBEL 计算使用来自动物模型的 PoD, 则可以使用该物种的生物利用度。如果使用人类 PoD 进行的 HBEL 计算未知人类的生物利用度, 则适合使用最相关物种的生物利用度或对已知物种的平均生物利用度进行平均。在测量的生物利用度未知的时候, 可以使用估计的生物利用度。例如, 可以从体外数据 (例如 CACO-2 模型), 计算机内估计 (例如 GastroPlus ADMET 预测值), 物理化学性质 (例如分子量, 辛醇分配系数) 或-vivo 数据可用于替代路线。使用的方法应有科学依据。

5.8.1.6 为了评估蛋白质和肽治疗剂, 在考虑口服或皮肤接触途径时, 通常不考虑蛋白质治疗剂的生物利用度。一旦蛋白质到达酸性消化道, 蛋白质就会降解为较小的肽和所有生物内源的氨基酸 (66)。此外, 预计蛋白质不能穿越完整的真皮屏障 (67、68)。口服或皮肤的生物利用度被认为是微不足道的, 通常不需要发展 HBEL_{口服} 或 HBEL_{皮肤}。

5.8.2 积累因子 (PK-AF):

5.8.2.1 积累因子 (PK-AF) 用于说明化合物在被评估人群体内的累积。如果 PoD 给药间隔达到稳态浓度, 则通常不需要 PK-AF。

5.8.2.2 如果 PoD 研究的给药时间表是间歇性的, 或者研究的时间太短而无法达到稳态浓度, 则应评估对 PK-AF 的需求。如果临床文档中未提供, 则可使用一般的药代动力学原理对一个房室模型进行评估。

$$\text{PK-AF} = \left[1 / (1 - e^{-keht}) \right] \quad (5)$$

TABLE 1 各种指南中的调整因子术语

调整系数	AF (14, 52), ICH Q3C(R6)	AF (41, 62, 63, 64)
药代动力学调整, 即生物利用度校正, 生物蓄积, PK, PD)	---	PK
种间推断 (即动物与人之间的药代动力学和药效学差异)	F1	UF _A
种内/个体间变异性 (即人类易感性变异性)	F2	UF _H
暴露时间 (即从短期到长期给药的推断)	F3	UF _s
严重程度	F4	---
LO (A) EL 至 NO (A) EL 外推	F5	UF _L
最低不良反应到无不良反应的外推	9	---
数据库完整性	---	UF _D
修正因子	---	MF
复合调整因子	---	UF _C



$$K_{el} = 0.693/t_{1/2}$$

(6)

e = 自然对数,

K_{el} = 消除速率常数, t = 两次接触之间的时间间隔 (小时) 间隔),

$0.693 = \ln 2$, 并且

$t_{1/2}$ = 药物消除半衰期 (小时) (终末血浆半衰期值)

5.8.2.3 凯尔方程假设一阶动力学, 并提供一个修正因子来反映人类的代谢率, 生物蓄积和正常的排泄机制。对于具有二级动力学的化合物, 可能需要其他信息。对于默认的 HBEL 暴露情景, 该情景表示每个暴露时间段开始之间的给药间隔时间, 则假定每日剂量, 并且 t (时间) 应等于 24 小时。

5.8.2.4 可以使用以下方法来计算替代计算 (50):

$$PK-AF = 1.44 * t_{1/2} / t \quad (7)$$

t = 加药间隔。

5.8.2.5 除了前面的方程式以外, 还可以通过使用规定的剂量间隔 (以天为单位) 每日平均剂量来计算 PK-AF。例如, 如果每周一次给药, 则 PK-AF 为 7。

5.8.2.6 在处理具有多个半衰期的多隔室模型时, 可以咨询药代动力学建模人员以估计一段时间内的稳态积累。这是通过在每日给药后对 HBEL 处的估计积累进行建模来实现的。同样重要的是要考虑到, 尽管 PK 积累很重要, 但在某些情况下, 药物的 PD 半衰期可能很高。在这些情况下, 重要的是咨询 PD 建模人员以确定在相关的 HBEL 上合适的 PK-AF。另一个重要的考虑因素是间歇性给药的药物, 例如肿瘤药物, 因为它们具有内在的毒性。在这些情况下, 可以使用给药方案确定适当的 PK-AF。但是, 在这些情况下, 应咨询临床医生和毒理学家以确定每日剂量与间歇剂量之间的关系。

5.9 AF:

5.9.1 种间推断(F_1, UF_A):

5.9.1.1 只要有可能, 就应使用有关人类的数据, 从而避免与种间推断有关的其他不确定性。当有效的人类数据不可用或不足时, 可以从动物研究中选择 PoD。当从动物研究中选择 PoD 时, F_1 AF 可以解释从动物到人的种间推断。

5.9.1.2 F_1 因子取决于物种和 PoD。关于小分子 [ICH Q3C (R6)] 的种间外推, 有一些指导性文件可用 (58、69、70)。种间外推的首选方法的推荐层次结构是, 首先依靠药效动力学数据, 其次依靠化学特异性数据 (70)。但是, 通常这些数据不可用, 因此, 第三条建议是依靠经验得出的比例因子 (70)。一些重要的代谢和生理功能可以按体重缩放至四分之三 ($BW_3/4$), 因此, 基于 $BW_3/4$ 的异速生长比例因子通常用作种间外推物种的默认值 (70)。但是请注意, 尽管该因子适合预测 5 岁以上儿童和青少年的清除率, 但对于 2 岁以下的儿童却产生了巨大的预测误差, 尽管最近有一个早产至 2 岁儿童的预测模型

已开发 (71-73)。也可以使用常规方法, 其中直接比较 AUC 可以消除动物和人之间对 PK 调节因子的需要。同样, 存在针对蛋白质疗法的种间缩放的指南 (74-76)。

5.9.1.3 根据指南, 表 2 中应使用的修改因子。

5.9.1.4 尽管 ICH Q3C 建议其他动物的 $F_1 = 10$, 但也可以通过计算该物种与人的比较体表面积: 体重比来计算其他物种的 F_1 因子。表面计算为:

$$S = kM^{0.67} \quad (8)$$

M = 身体质量, $k = 10$ 的常数。

5.9.1.5 有关基于表面积差异计算 AF 的进一步指导, 可在其他地方找到 (54-56)。

5.9.2 个体间变异性, 种内变异性 and 人类变异性 (F_2, UF_H) - 该因素也称为人际变异性, 说明了所评估人群中的变异性。对于给定的化合物, PK 和 PD 反应取决于个体。年龄, 性别, 怀孕, 总体健康, 营养, 药物相互作用, 代谢方面的考虑因素和遗传因素会影响个体的暴露以及药理或毒理反应, 因此在本 AF 中予以考虑。历史上, 风险评估中使用默认因子 10 来说明个体间的变异性 (人类敏感反应的平均值) (62, 63, 77)。

5.9.2.1 化学特定调整因子 (CSAF):

(1) Renwick 是第一个提出 CSAF 方法的人, 他指出十倍默认种间外推法和个体间变异性评估因子都可以被视为动力学和动态子因子相等的乘积, 即 3.16 , 因此 $(10) \cdot 0.5 = 3.16$, 并且该化学特异性数据可用于修改默认子因子值 (78)。随后, Renwick 和 Lazarus 修改了最初提出的 CSAF 方法, 将种间外推和个体间变异的 PK 和 PD 子因子的值分别从 3.16 修改为 PK 的 4.0 , 将 PD 修改为 2.5 (79)。IPCS 随后将 Renwick 和 Lazarus PK 和 PD 子因子值进行了修改, 以使个体间的可变性等于初始 Renwick 提案中的 3.16 , 作为默认值 (64)。请注意, 动力学的默认子因子 3.16 可能不适用于一般人群的所有群体 (80, 81)。对于某些药物, 可能由于某些因素 (包括年龄 (例如, 非常年轻 (82-85) 或老年人 (86)), 疾病状态) 而导致敏感的亚群无法有效地代谢或排泄药物, 或遗传多态性 (例如, 参见参考文献 (87) 和 (88))。EPA 制定了自己的 CSAF 指南, 该方法被称为种间和种间外推的数据衍生外推因子 (DDEF), 解释了其评估数据以及计算种间和种内 AF 的方法 (89)。

$$F_2 = F_2(TK) * F_2(TD) \quad (9)$$

(2) 可以使用 CSAF 代替默认的种间异速成比例因子。CSAF 种间变异性指南在其他地方有介绍 (50、64、89)。图 2 说明了 CSAF 在药代动力学和药效学贡献中的分配。在某些情况下, 可能必须将默认值应用于一个子因子, 而 CSAF 可能对另一子因子可用 (90、91)。

(3) 如果可用, 则应使用特定于化学物质的数据替换每个默认因子, 以得出更准确反映人体中化学物质行为的总 AF。对于毒物动力学, 当在动物和人类中都已知时, 根



据曲线下面积[AUC 或适当时血液中的最大浓度 (Cmax)] 确定的暴露是重要的数据。直接比较 AUCs 有助于确定与动物观察到的暴露效果相同的人类剂量。

(4) 最近有一些例子，得出具有有限数据的 CSAF

(92)。他们显示，如果只有非常有限的数据可用，体外

到体内分析作为筛选方法可能有用 (87、88、93-95)。如果在未知情况下需要评估物种之间的毒理动力学差异，则可以使用默认系数 2.5。在这种情况下，应独立检查物种对药效学敏感性 (例如受体结合) 的敏感性，以确定是否应使用其他因素。公式 10 是 CSAF 计算的一个例子(50):

TABLE 2 来自各种指南的异速伸缩比例因子

种类	AF (69)	AF (58)	AF (41)	AF [ICH Q3C(R6)]
老鼠	7	12.3	7	12
仓鼠	5	7.4	-	-
鼠	4	6.2	4	5
豚鼠	3	4.6	3	-
兔子	2.4	3.1	2	2.5
狗	1.4	1.8	-	2
猴子 A	2	3.1	-	3
迷你猪	-	1.1	-	-
其他种类	BW ^{0.75}	HED ^B	BW ₀	10 or BW ^{0.67}

A 根据对文献的回顾，一组研究人员建议使用简化的异位分析方法，结合猴子的数据和比例因子得出单克隆抗体 0.85 (67)。

HED^B = 以毫克/千克计的动物剂量* (以千克为单位的动物体重/以千克为单位的人类体重)^{0.33}

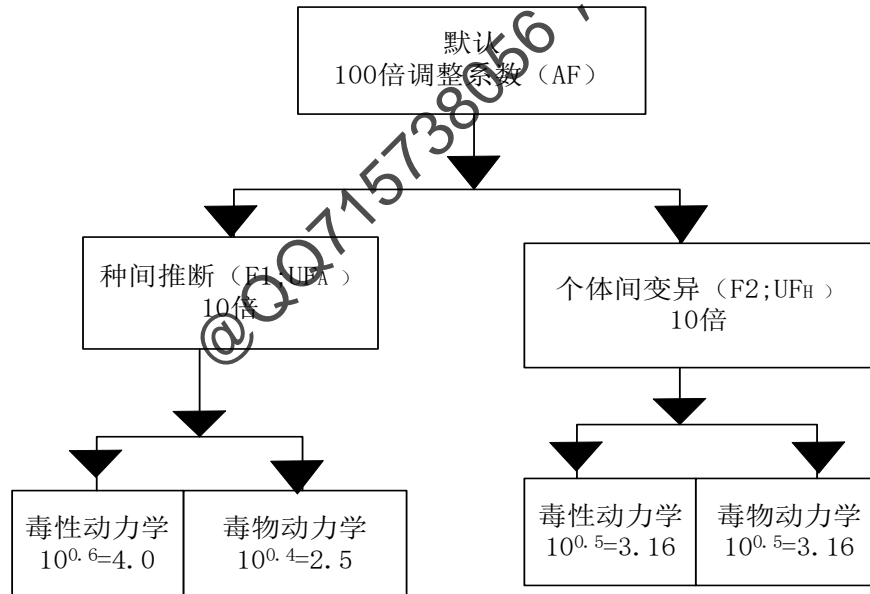


图2 根据 CSAF (64) 或 DEF 的建议，由于其 TK 和 TD 成分而导致的 AFH 和 AFA 十倍调节因子指南 (89) (图片摘自参考文献 (64))

$$AF_{A \text{ kinetics}} = \frac{CLA \text{ 或者 } AUC_{0-t \ H} \text{ 或者 } Cmax^H}{CLH \text{ 或者 } AUC_{0-t \ A} \text{ 或者 } Cmax^A} \times \frac{Dose_H}{Dose_A} \quad (10)$$

CL = 化合物的清除率

AUC_{0-t} = 曲线下的面积

C_{max} = 最高 (或峰值) 血清浓度,

AF_A = 考虑动力学之间种间差异的调整因子

NOTE 1—下标 A 表示动物的价值，下标 H 表示人类的价值。

(5) 当在目标人群中可获得关于其行为的足够的特定物质数据时，应使用 CSAF。临床试验检查药代动力学 (PK) 并提供暴露值 [例如，曲线下面积 (AUC) / 最大血药浓度 (Cmax)]。然后可以定义并使用临床 PK 暴露结果周围的变异性 (AUC 或 Cmax)，取决于两个暴露参数中哪一个用作 PoD 的决定因素，并代替 PK 的默认因子。AUC / Cmax 的 95% 置信上限 (或两个标准差) 与平均 AUC / Cmax 的比率已用于 CSAF 的动力学部分 (64、89)。可以



从具有多个剂量值的多个研究中计算出 CSAF，并且可以使用平均值。选择要包括在这些计算中的研究时，需要使用专业判断（样本量，剂量，剂量）。请注意，蛋白治疗剂（例如，非线性 PK）的 PK 和 PD 会随剂量而变化（96-99）。最后，有时会开发复杂的 PK 或 PK-PD 人群模型，这些模型可以为药物提供更精确的 CSAF 值(100-103)。

5.9.2.2 敏感亚群:

(1)HBEL 对敏感的亚群具有保护作用。敏感亚人群的例子包括服用某些药物（互动伴随药物暴露）的个体；肝肾功能不全患者的暴露差异；以及与种族，性别或年龄相关的暴露和影响的潜在差异。例如，如果

(2)人口分布是双峰的，敏感亚群的 AUC / Cmax 的 95% 置信上限（均值+两个标准差）与平均 AUC / Cmax 的比率已用作 CSAF 的动力学子因子（64，104）。

(3)应针对可能包括儿童在内的敏感亚人群开发 HBEL。但是，HBEL 也适用于 50 公斤的成年人，这对于儿童来说不合适。在大多数情况下，为体重极低的新生儿开发 HBEL 是不切实际且不必要的。因此，建议在已知向儿科人群使用以下产品的情况下，将该调整作为后续产品 HBEL 的一部分进行。

(4) 如果没有足够的敏感亚人群数据，则应解决这种不确定性。计算敏感亚群的 CSAF 时应考虑 PK 数据的单峰分布或生物峰分布是否最适合一般人群和敏感亚群。

5.9.3 曝光时间 AF，亚慢性至慢性 (F3, UF_S):

5.9.3.1 亚慢性到慢性 AF (F3) 解决了随着暴露持续时间增加（例如，从短持续时间到慢性持续时间），在较低剂量下可能发生不良影响的可能性。它还假设某些影响只能在较长的暴露时间才能看到（也就是说，某些影响可能不会在较短的持续时间研究中体现出来）。正在考虑的不确定性是，如果进行了较长时间的研究，是否可能存在较低的无效水平（在较低剂量下具有相同的临界效应，或者在较长时间的暴露后才观察到的另一临界效应）。当应使用亚慢性研究建立 HBEL 并假设将来会长期暴露于该化合物时，可以将额外的 AF 应用于 NOAEL 亚慢性以预测 NOAEL 亚慢性。

5.9.3.2 如果 PoD 来自人类的研究，则 F3 因子取决于临床试验/经验的持续时间。如果药物随时间累积并观察影响的类型（例如，急性影响与慢性影响），则这一点尤其重要。对动物进行长期给药的经验也可以帮助预测在更长的暴露条件下对人类的潜在影响。如果已经应用了药物累积因子（PK-AF），则在推导 F3 因子时应考虑这一点，以避免使用多个 AF 来说明相同的作用。对于长期服用指示为慢性适应症的药物，通常不需要针对临床剂量（PoD）进行 F3 调整。

5.9.3.3 如果随着研究时间的延长，在亚慢性研究中预期没有比 NOAEL 更低的剂量会产生影响，则可能不必使用该因子。评估较低 PoD 随治疗时间延长是否会出现的一种方法是比较不同持续时间的研究中 PoD 的比率，然后检查

PoD 是随时间减少还是随着剂量增加而出现新的关键作用。了解目标类别会影响 F3 的选择。如果没有有关为其设置 HBEL 的物质的数据，则来自同一目标类别的数据评估可能会影响所使用的 F3 值。有许多指导性文件讨论了研究持续时间[ICH Q3C (R6)]的适当调整因子的选择（14、69）。

5.9.3.4 可以运用科学原理和专业判断来偏离 F3 选择的指导 5.9.3.3.

5.9.4 严重程度(F4):

5.9.4.1 其他的因素用于说明 PoD 之外的其他不确定性，例如影响的严重性，数据缺乏（生殖和发育毒性）或数据质量。EMA（14）建议在严重毒性反应（例如，非遗传毒性致癌性，严重神经毒性或致畸性）的情况下应用一个因素（1-10）。

5.9.4.2 总体而言，在已鉴定出对人类健康有重大潜在不利影响的评估中，应考虑使用 F4，例如致癌，遗传毒性，致畸性，不可逆转或威胁生命或两者兼而有之，并会损害生活质量的评估。但是，如果在所讨论的严重影响的 NOAEL 和 PoD 之间确定了可接受的裕度，则这是不应用 F4 的合理理由。当由于有限的或未完全理解的 ADME 参数而导致高度不确定性时，也可以使用此因子。仅在不确定性或关注点未在计算中的其他地方（由另一 F 来解决）并且合理地说明理由的情况下，才应使用 F4。

5.9.4.3 有关为 F4 AF 选择合适的值的一般指南包括:

(1) 如果使用了更大的 LOAEL 到 NOAEL AF，可以认为足以覆盖效果的严重性，则不保证使用 F4。

(2) 在考虑严重影响时，如果影响的 PoD 基于人类的 NOAEL，则可能不需使用 F4 调整。如果效果的 PoD 是基于动物数据的，则如果尚未在人类中对效果进行适当评估（例如，发育或生殖毒性），则可能需要进行 F4 调整。

(3) 如果 PoD 是来自 NOAEL 的严重影响，则 PoD 并非来自人类，LOAEL 可能无法涵盖物种差异到 NOAEL AF F5，则需要进行 F4 调整。

(4) 评估使用 F4 值时应考虑的一些注意事项与 PoD 何时有可能引起上述问题有关。例如:

(a) 引起高度关注的影响包括诱变性，致癌性，严重的不可逆作用[例如，目标外或目标外器官毒性，生殖（无菌），发育（致畸性）毒性或其组合]或生物死亡: 10;

(b) 可逆的，非致命的不利健康后果（例如目标器官疾病，生殖（怀孕时间增加）或发育毒性（可逆的功能改变）的不良后果: 3-5;

(c) 临床中的适应性，轻度/可耐受不良事件，与压力有关的影响; 主要/次要药理: 1;

(d) 基于专业判断的严重程度: 1-10.



5.9.5 LOAEL（观察到有害作用的最低剂量）到 NOAEL（没有观察到效果）外推法(F5; UFL):

5.9.5.1 当在关键研究中无法使用 NOAEL 进行 HBEL 计算时，该因素解决了不确定情况下的不确定性。F5 应用于 LOAEL，以估计 NOAEL。选择 F5 时应考虑的因素包括剂量反应曲线的陡度，影响的严重性以及关键研究中的剂量间隔。如果导出了 BMDL，则通常将其视为 NOAEL，不需要 F5。

5.9.5.2 当使用人类数据时，通常在治疗剂量及其附近有大量的药理/毒理学数据。早期临床研究可能会调查亚治疗剂量，并提供有关药理和毒理作用的剂量反应的信息。肿瘤产品剂量通常等于或接近最大耐受剂量，通常会引起明显的毒性。因此，可以使用 10 或更大的 F5。如果观察到剂量效应，并且反应接近背景，则可以使用较低的系数，例如 3。

5.9.6 数据库完整性 (UFD) 或修改因子 (MF) :

5.9.6.1 如果所评估化合物的可用数据有限，并且在相当少量的毒性研究中不确定是否可以发现关键作用，则可以采用一个因素来弥补这一不确定性 (105)。通常将其称为数据库完整性或修改因子 (MF)。该因子不是 EMA AF 的标准集合的一部分，而是 ISPE Risk-MaPP AF 之一 (29、38)，可以与其他使用的标准 F1-F5 因子一起使用。应根据具体情况使用该因素，例如预期会发生但尚未观察到或评估过的某种毒性。例如，考虑一种根据其作用机理判断为可能致畸的研究药物，但尚无胚胎毒性数据。数据库完整性因子的范围为 1-10，具体取决于该化合物现有数据的置信度。

5.9.6.2 如果由于数据集的限制而存在高度不确定性，则根据毒理学关注阈值推导 HBEL 可能更相关，如第 6 节所述。

5.9.6.3 在评估仿制药时，潜在的挑战是它们可能无法向评估者提供完整的数据集。但是，通常有很长的使用历史，并且在处方信息中明确定义了药物的风险，因此，一般药物通常不需要数据库完整性或修改因素。

6. HBEL 的计算

6.1 计算 HBEL 的公式:

$$\text{HBEL} = \frac{\text{PoD} \cdot \text{BW}}{\text{F}_T \cdot \text{PK} \cdot \text{AF} \cdot \alpha} = \text{mg/day} \quad (11)$$

PoD = 出发点 (毫克/千克/天); 如果以毫克/天为单位的剂量用作 PoD, 则不需要 BW 因子;

BW = 体重, 公斤; 对于标准人, 假定体重为 50 公斤, 但是可以针对特定人群 (例如, 儿科) 进行调整

α = 暴露途径的生物利用度;

PK-AF = 积累因子

F_T = 复合调整因子 = $F_1 \times F_2 \times F_3 \times F_4 \times F_5$; 请注意, 这包括数据库不确定性因子或 MF, 可以根据具体情况进行添加

7. 具有高度不确定性的不完整数据集

7.1 不完整的数据集意味着较大的固有不确定性。例如，在早期临床试验中，正在研究的新药的数据有限，因为随着分子的发展，临床和非临床安全性和功效概况数据正在积累。随着研究药物的不断发展，人们普遍希望随着更多数据的获得，复合 AFs 可能会减少，而 HBELs 随着不确定性的降低而增加。实际上，在早期开发中，应该特别注意为特定的不确定性分配一次 AF，以使相同的不确定性不会被多次考虑。当由于缺乏数据和缺乏概念上的理解（例如，低剂量的新作用机制）而导致较大的不确定性时，可以采用专家判断来确定务实而保守的 HBEL (106)。当应用于任何特定物质的复合因子大于 5000 时，HBEL 计算可能被认为不可靠 (107)。在这些情况下，可能有必要使用默认方法进行限制设置。过去已经使用了几种不同的默认方法来建立 HBEL（有关讨论，请参见参考文献 (108)）。

7.2 毒理学关注阈值 (TTC) 是一种概念，当所评估的特定化学物质的数据有限但有足够的代表性化合物毒性数据时使用。TTC 最初是为支持食品接触物品的毒理学评估而开发的 (109)。随后，提出了将其用于评估药物中的遗传毒性杂质的方法 (110)，这一思想已被药物法规指南 ICH M7 (R1) 采纳。尽管存在局限性 (24)，TTC 概念已扩展到各种不良健康终点和化合物类别 (106)。可以基于有限的数据或对该化合物的结构特征或两者的分析来得出单个分子的 TTC (见图 2)。决定使用适当的 TTC 应该基于对所有可用数据的科学评估。如果某些特定类别的化学品具有足够的特定物质数据，则不应使用 TTC。

5)。

7.3 Dolan 等人 (108) 根据 Kroes 等人 (111) 和 Cramer 等人 (112) 的工作改进了药品的 TTC 方法，并为药品制造过程中常见的物质设置了以下默认 HBEL 值

7.3.1 可能致突变和致癌的化合物-推荐的 HBEL 为 1.5 μg /天，符合 ICH M7 (R1) 指南。

7.3.2 可能是强毒或高毒但不会诱变或致癌的化合物-对于相对未研究的化合物，建议的 HBEL 为 10 μg /天，数据有限，表明它们可能以非常低的剂量产生药理或毒性作用。

7.3.3 不太可能具有高毒性，高毒性或致癌性的化合物—对于没有经过先验的有异常效力或毒性且不被认为具有致突变性的相对未被研究的化合物，建议 HBEL 为 100 μg /天。

7.4 已经做出努力以将 TTC 概念推广到某些类别的药物。例如，Stanard 等 (113) 开发了 1 μg /天的 TTC 用于抗癌化合物，这些化合物是发育性毒物。在应用默认概念之前，评估者必须确保用于推导默认值的毒理学数据库适合于指定化合物 (106)。例如，尚未为生物制剂开发 TTC (图 3)。



8. 接触途径

8.1 前一个产品的 HBEL，批次大小和下一个产品的最大日剂量 (MaxDD) 用于计算前一个产品的最大安全残留量 (请参阅指南 F3127)。在这种情况下，重要的是考虑药物的给药途径。通常，默认情况下会计算至少两种给药途径：口服和静脉 (IV) HBEL。如果要通过口服或静脉注射以外的方式使用下一种产品，则需要考虑如何计算替代途径的 HBEL。作为预防原则，HBEL IV 也可用于肌肉内、皮内和皮下给药，而局部给药则需要额外考虑。文献中提供了有关局部眼用药物 (114、115)，局部耳用药物 (116) 和局部皮肤药物 (117) 的一些指导。在图 4 中找到了特定于路线的眼图示例。一些文献中提供了鼻内和口腔吸入

一个例子是当药物 B 口服并且最初的 HBEL 在最坏情况 (即肠胃外) 给药途径下出现。在这种情况下，如果间歇性地 (即每月一次) 给药药物 B，并且每月也给药一次药物 A，则基于口头数据的后续产品 HBEL 的生物利用度 AF 可以更改为 1。由于原料药 HBEL 反映了每日剂量，因此累积 AF 也可以修改为 1，以得出后续产品 HBEL。在其他情况下，可以将 HBEL 修改为后续产品 HBEL [在参考文献 (119) 中进行审查]，应根据需要应用。考虑到多产品设施中所有可能的组合，在所有情况下提供后续产品 HBEL 实际上是不可行的。但是，在某些情况下，例如用于早期临床试验的中试工厂，已知该设施中所有化合物的暴露持续时间只会很短。在这种情况下，可能会对设施中的产品 HBEL 进行修改，例如将 TTC 提高十倍，以解决临床试

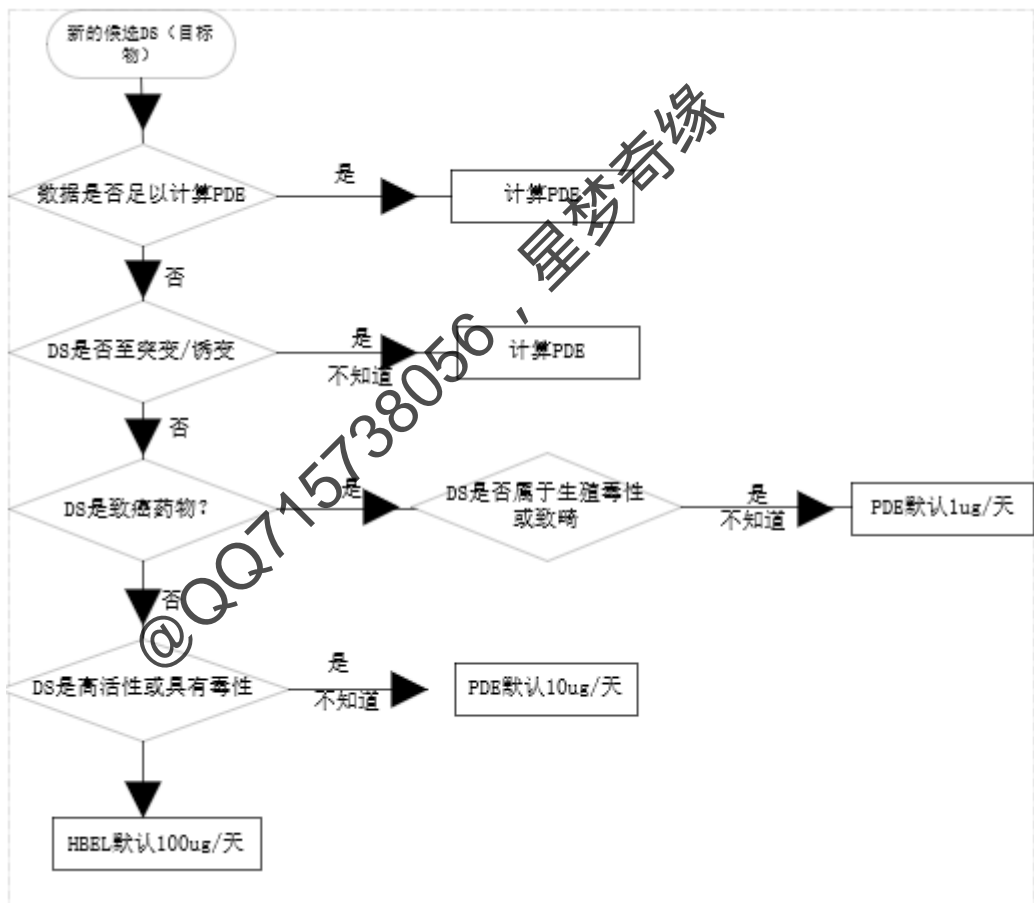


图 3 TTC 概念用于数据集有限的小分子

用的指南，可以根据与职业接触限值 (OEL) 相同的原理进行操作 (118)。

9. 后续产品 HBEL

9.1 第 8 节中定义的 HBEL 假定原料药 A 在任何原料药 B 中都可能是残留物。但是，有时知道原料药 B 并不能证明可以实现 HBEL；可以导出后续乘积 HBEL (119)。在此可以修改某些 AF，以反映以下产品的给药途径，给药时间表，患者人群或给药持续时间。基于给药途径的变化的

验中有限的暴露时间 (120)。

10. 特殊终点

10.1 敏化：高敏材料的设施奉献：



10.1.1 根据 GMP 指南，“高敏材料”（21 CFR 211.42 (d), 211.46 (d) 和 211.176) (28、121、122) 需要专用的设备。青霉素和其他 β -内酰胺类药物是迄今为止唯一需要这种设施投入的药物。在 GMP 环境中，如果有确凿的证据表明其增效能力（频率和严重程度）与 β -内酰胺（如青霉素）

10.1.3 在评估药物是否高度致敏时，需要考虑频率和严重性。严重的全身性过敏（I 型过敏），如过敏反应或哮喘以及其他与全身组胺释放有关的过敏性疾病，是主要的关注焦点。尽管对 IV 型过敏（湿疹类型反应）具有预测价值的非临床测试，但尚无此类测试（体内，体外或计算机

HBEL 判定步骤		替莫洛尔		酮替芬	
		口服	眼	口服	眼
1	危害识别	替莫洛尔是非选择性 β -肾上腺素能拮抗剂，替莫洛尔是无遗传毒性和非致癌性化合物。对大鼠生殖和生育能力的研究表明，口服 300 和 450mg/Kg/天不会对男性或女性生育能力产生不利影响。分别在小鼠中未观察到致畸作用或胚胎-胎儿毒性大鼠或兔子口服后剂量高达 50mg/kg/天，当分别以 1000 和 500mg/kg/天的剂量口服时，替莫洛尔对小鼠和大鼠的围产期和产后发育没有任何影响。		酮替芬是组胺（H1）受体拮抗剂，酮替芬是无遗传毒性和非致癌性化合物，在高水平的测试中看到了对雄性大鼠生育力的不利影响（50mg/kg/天），而雌性大鼠的生育能力并未显示酮替芬的致畸作用，后代的酮替芬处理剂量不超过 10mg/kg/天时，酮替芬不会影响后代的胚胎-胎儿发育	
2	确定关键作用	低血压	降低眼压	躁动，烦躁，失眠，神经紧张	头痛和鼻炎
3	确定出发点	最低口服治疗剂量 10mg/天	人最低眼用量 0.125mg/天/眼	最低药理活性：1mg/天	人最低眼用量 0.025mg/天/眼
4	确定相关调整因子	1 POD 是人类之间		POD 是人类之间	
	种间变异 (F1;UF _A)	10 人口中人类变异的默认因子 (EMA,2014)		6 基于计算的 CSAF 的 PK 差异 (WHO,2001)	10 人口中人类变异的默认因子 (EMA,2014)
	种内变异 (F2;UF _H)	2 未定义 NOAEL 时的默认因子 (ECHA,2012;ISPE, 2010)	3 未定义 NOAEL 时的默认因子 (ECHA,2012;ISPE, 2010)	2 未定义 NOAEL 时的默认因子 (ECHA,2012;ISPE, 2010)	3 未定义 NOAEL 时的默认因子 (ECHA,2012;ISPE, 2010)
	LOLAEL 到 NOAEL (F5;UF _L)				
	曝光时间 (F3;UF _S)	1 慢性治疗持续时间		1 慢性治疗持续时间	
	数据完整性 (UF _D)	1 数据集完整，数据质量充足		1 数据集完整，数据质量充足	
	影响的严重性 (F4)	1 基于公司指导		1 基于公司指导	
	积累因子 (PK-AF)	1 没有报告		1 没有报告	
吸收性 (α ; PK-ABS)	1 不需要		1 不需要		
复合调整因子 (F _T) 所有 AF 的相乘	20	30	12	30	
5	PDE 的计算 (HBEL=pod/FT)	500ug/天	4.2ug/天/眼	85ug/天	1ug/天/眼

图 4 眼部指示的示例 HBEL 推导

相当或较之差，则应将其视为强效增敏剂。

10.1.2 世界过敏组织将“药物过敏”定义为一种免疫介导的药物超敏反应。该反应可以用或不用 IgE 治疗。在后一种情况下，T 细胞介导的反应占主导。过敏反应或 SCAR，例如史蒂文·约翰逊综合征/中毒性表皮坏死溶解 (SJS / TEN)，都是如此严重的全身性过敏反应 (9)。

模拟) 可以评估在以下情况下可能引起关注的全身性过敏原 (I 型过敏) 由于交叉污染而产生的不利影响。因此，除非它们的分子结构包含引起严重过敏的臭名昭著的部分 (例如 β -内酰胺环)，否则原则上来说，研究用药物 (IMPs) 通常不符合高度致敏的标准。迄今为止，临床流行病学是人类通过呼吸道发生全身过敏风险的唯一科学可靠的预测指标 (123)。



10.1.4 偶尔有关于 IV 型过敏反应的报告，例如皮疹和临床使用某种药物引起的类似的相对轻度的过敏反应，不能预示该药物作为另一种药物中的微量污染物可能引起的严重和全身性过敏。IV 型过敏（如皮肤湿疹型过敏，如鼠局部淋巴结试验所预测的过敏）不能预测相同药物引起全身性过敏的可能性，而且，单独使用，不能表示必须在专用设施中进行强制性生产。

10.2 遗传毒性（致突变性）：

10.2.1 遗传毒性是与遗传相关的不良反应，其影响的子类包括诱变性，致裂性和无气性（9，18，108，111）。关于遗传毒性化合物的主要问题是其导致致癌性的能力，但发育毒性是另一潜在的不良后果。除非在体内另外显示具有剂量反应作用，否则认为致突变化合物不具有毒性阈值。缺乏毒性阈值意味着该化合物可以在任何剂量下引起不良反应。在可以证明具有致突变性或遗传毒性的化合物以及毒性阈值的情况下，可以使用前面提到的标准方程式，将这些效应用于产生 HBEL。但是，对于无法证明阈值的诱变化合物，则应将可接受的癌症终生过量风险（即 10 万分之一）计算为 HBEL。来自 ICH M7（R1）的一个用于根据动物的癌症效力数据计算 HBEL 的示例是：

$$\text{HBEL} = \text{TD}_{50} * \text{BW}/50\ 000 \quad (12)$$

TD_{50} = 剂量导致背景和背景的肿瘤发生率达到了 50%
 BW = 体重或 50 公斤的人。

10.2.2 但是，对于在 Ames 试验或类似诱变试验中呈阳性的诱变剂，人类的癌症效力尚不明确。因此，然后使用 TTC 得出 HBEL，该 HBEL 基于动物致癌性数据并计算剂量（假定该化合物为强致癌物），可导致 10 万分之一的癌症风险。如第 6 节所述，终生诱变化合物的 TTC 等于 1.5 μg /天。如果预期用于后续药物的剂量少于使用期限，则可以使用适用于预期暴露期限的 ICH M7（R1）中的分阶段 TTC 值。

10.3 生殖/发育毒性—为确保保护所有人群，应将残留的活性物质减少到不会对生殖和发育参数产生不利影响的危险。由于伦理学原因，在研究性药物产品（IMP）中通常无法在人类中测量发育毒性。同样，可能有生育能力的男性和女性在临床试验中可能需要使用避孕药具，因此生殖结果尚不清楚。可以通过上市后研究得出数据以评估这些风险。但是，对于上市后研究，剂量反应尚不明确。因此，通常使用动物的胚胎-胎儿和生育力研究来确定对人类生殖/发育不利影响的潜力。此外，重复剂量的一般毒性研究测量了对男性和女性器官的组织病理学影响，这些作用也将用于评估生殖毒性的潜力和可逆性。鉴于这些端点通常是无法在人体中测量的，因此尽管其剂量高于人类治疗剂量，但通常可以将动物的选择性发育或生殖作用用作 PoD。

10.4 细胞毒性：

10.4.1 从历史上看，由于存在已知的风险，以前必须在专用或隔离的自备设施中生产某些类别的药品，包括“某些抗生素，某些激素，某些细胞毒素和某些高活性药物”。在交叉污染和 HBEL 设置的监管指南中，术语“细胞毒性”的使用一直存在问题，因为没有官方的监管指南可帮助制造商在这些未明确定义的类别中区分单个产品。欧盟和 PIC/S GMP 准则的第 3 章和第 5 章进行了修订（27、28、124），以支持基于科学和风险的制造方法，在准则中称为“毒理学评估”，并且已删除关于细胞毒性的任何提及（14、52）。根据 GMP 指南的第 3 章，当药品存在风险时，需要专用的制造设备：

10.4.1.1 操作或技术措施或两者不能充分控制；

10.4.1.2 科学数据不支持阈值（例如，高度敏感的材料（如 β -内酰胺）的致敏潜力）；

10.4.1.3 从毒理学评估得出的阈值低于检测水平；要么

10.4.1.4 如参考文献（9）中所述，术语“细胞毒性”是指对细胞有毒性的物质。在“剂量使毒素中毒”的上下文中，人们可以准确地讲，每种化学物质都是细胞毒性的，因为在某种浓度下它会杀死细胞。因此，术语细胞毒性没有任何价值。

10.4.2 在仍然需要的情况下，应采用包括机械理解在内的证据权重方法对 API 的细胞毒性进行评估（125）。Vinkler 等人（126）定义了与作用机制有关的细胞毒性，并使用术语“细胞毒性癌症药物”来指代直接作用的 DNA 机制，与其他肿瘤药物的“靶向癌症疗法”不同。用于评估安全性的细胞毒性癌症药物的定义由三个标准描述：

10.4.2.1 作用机理是直接破坏 DNA 结构或有丝分裂功能（例如，嵌入，致裂性和纺锤体破坏导致细胞死亡）；

10.4.2.2 上述作用机制不能选择性地靶向肿瘤细胞或在肿瘤细胞与非肿瘤细胞之间的敏感性上有所区别；和

10.4.2.3 细胞培养测定，基因毒性和实验动物研究或人类临床研究的结果表明，与活组织中的非肿瘤细胞相比，该药物的毒性既不特异于肿瘤细胞，也不表现出明显不同的敏感性。

10.4.3 在《欧盟和 PIC/S 药品生产质量管理规范指南》第 5 章中，声明应使用包括效价和毒理学评估在内的质量管理过程来评估和控制所提出的交叉污染风险通过制造的产品（27，124）。当毒理学评估支持阈值时，应将其用作风险评估中的输入参数

10.5 强力分子[例如，抗体-药物偶联物（ADC）]：

10.5.1 应避免使用“有效分子”一词，因为这违背为每种化合物设定特定于物质的 HBEL 的精神。HBEL 是每个分子的毒性或生物活性的量度。在讨论中引入诸如“有效分子”之类的术语意味着在 HBEL 范围内划定一条人为界线，以黑白方式将所有化合物分为两组：有效化合物与非有效化合物。交叉污染的担忧往往会随着分子效力的增加而增加，也就是说，对于 HBEL 极低的分子，过度交叉污染的



风险通常会更大。但是，这是清洁功能问题，而不是与设置 HBEL 有关的问题。

10.5.2 在大分子中，有一组化合物应特别注意，因为它们不同于其他治疗性蛋白质，即 ADC。在此，几个小分子附着在大分子上，目的是大分子将小分子有针对性地传递到它们的作用位置。这些小分子通常是非常具有攻击性的抗癌药（“毒素”，“弹头”和“有效载荷”），但作为 ADC 的组成部分，其他各种毒性要低得多的小分子也正在研发中：抗生素，螯合剂，等等。因此，有必要进行区分，最好说“抗体-抗肿瘤缀合物”，“抗体-抗生素缀合物”等，而不是“抗体-药物缀合物”，术语“药物”过于宽泛。

10.5.3 具有抗肿瘤有效载荷的 ADC 的毒性取决于这些毒素的毒性以及每个 ADC 的毒素分子数量。来自 ADC 管理的临床前和临床数据将是设置 HBEL 的主要驱动力。在实践中，作为合理性检查，有效载荷的分子量与 ADC 的总分子量以及毒素的 HBEL 给出了 ADC 的 HBEL 的近似值。例如，如果毒素的 HBEL 为 50 ng /天，而 ADC 的总分子量的 10% 由毒素分子组成，则 ADC 的 HBEL 约为 500 ng /天。

10.5.4 通常，具有抗肿瘤有效载荷的 ADC 的不同暴露途径（即口服，吸入）的 HBEL 相同。这是因为即使 ADC 的大分子部分被分解代谢，或者毒素/毒物分子局部作用于 ADC 沉积的地方，毒素/毒物的战斗部分也会被吸收。因此，此处用于蛋白质治疗的典型生物利用度假设（口服为 0%，吸入途径为 <5%）不相关。

10.6 非人类目标：抗寄生虫药，抗病毒药和抗生素。具有非人类目标的化合物（例如，抗寄生虫药和抗病毒药）建立 HBEL 时，关键作用通常是毒性而不是药理学。在这种情况下，应评估关键效应以确保其对所评估人群的适用性，并应考虑敏感的亚群（例如孕妇）。但是，从毒理学的角度（例如， β -内酰胺类抗生素的过敏反应以及氯霉素类抗生素的致癌反应）以及正常胃肠道菌群的破坏和抗菌素耐药性的增强，一些抗感染剂可能构成挑战。在这种情况下，应得出两种关键影响的 HBEL，并选择最低的 HBEL。

10.7 疫苗，溶瘤病毒和基因治疗：

10.7.1 HBEL 的计算指南可能不适用于某些治疗方法。转基因生物，活疫苗和溶瘤病毒都带来了本指南中未涉及的问题。如果存在生物安全危害并指定了生物安全水平（BSL），则应参考适用的法规和生产指导文件。HBEL 可能是科学得出的，但目前尚无标准化方法。如果无法得出 HBEL，则建议进行危害（及后续风险）评估。例如，以下是一些注意事项：

10.7.1.1 载体/细胞对生存和复制是否有严格的营养要求，因此在环境中不可行并被降解？

10.7.1.2 载体/细胞是否经过特定的制造步骤以消除其复制能力？

10.7.1.3 遗传变化的程度（即仅点突变或缺失或插入）如何？

10.7.1.4 是否在一个属中来自一个或多个物种的功能性蛋白质编码序列？

10.7.1.5 是否需要佐剂或辅助病毒才能产生作用？

10.7.1.6 载体可以转导非分裂的细胞和组织吗？

10.7.1.7 非目标宿主或组织会增加毒力因子吗？

10.7.1.8 对于识别出的每个不利影响，都需要用定性的术语来描述可能性，范围从高，中，低到可忽略不计。

10.7.2 如果担心是否可以适当减轻危害和风险，则应在专用设备上制造化合物。

10.8 非处方药（OTC）-重要的是要注意，尽管包括 OTC 药物在内的多种药物广泛使用，但都没有健康风险（127，128）。此外，每种 OTC 药物都有一个药物专著，讨论如何安全地服用药物。如果不遵循药物专著，例如在不希望的持续时间内或不建议治疗的人群中通过不同的给药途径进行暴露，可能会对健康造成不利影响。因此，在为非处方药推导 HBEL 时，重要的是不要假设由于其被广泛消费，因此没有交叉污染的风险。OTC 药物也应由合格的专家按照本指南中所述的相同方法进行审查。报告的数据可能有限制，但是对于较旧的处方仿制药也是如此。在这些情况下，应对药物专著和文献进行审查，以寻找适应症、治疗剂量，推荐的给药途径，常规或非常规使用产生的任何毒性，敏感人群以及非临床数据。应当记录信息的缺乏和信息的缺乏的相关性。在许多情况下，治疗剂量可以是 PoD，并且可以根据效果类型和暴露时间来应用如前所述的 AF。如果合格的专家检查数据并考虑上述注意事项，则他们可以考虑采用简化的方法从治疗剂量中得出 HBEL。有关 OTC HBEL 计算的示例，请参见附录 X2。

11. 起始材料（SM）和中间体（IM）

11.1 SM 和 IM 用于药品生产。因此，如果在一件制造设备上使用 SM 或 IM，则有可能与其他潜在产品交叉污染，并最终可能成为 API 中的残留物，尤其是当 SM 或 IM 与 API 共享设备时。

11.2 SM 和 IM 通常具有有限的毒性数据，因此 TTC 适合其 HBEL。对于从毒理学或药理学角度来看较少关注的 SM 和 IM，HBEL 可以保守地设置为 100 μg /天。如果 SM 和 IM 的药理学与制造的 API 相似，则可以将 HBEL 设置为 API 的 HBEL 或分数（取决于药理学数据）。最后，对于具有毒性（如致突变性）的化合物，应使用适当的 TTC（例如，对于终身使用的致突变性化合物为 1.5 μg /天，对于强效/毒性化合物为 10 μg /天）。

11.3 其他化学品：

11.3.1 确定 HBEL 确定清洁验证目标的危险不仅限于选择 API 和清洁剂。与仅完成检查表或遵循先前清洁验证中执行的操作相比，危害识别应是更全面的练习。应考虑产品制造和清洁中涉及的所有化学物质，以免对患者造成危害。计算 HBEL 时可能需要考虑使用清洁剂，赋形剂，可萃取物，可浸出物和其他用于 API 加工的化学



物质。例如，赋形剂是配制药物产品的无药理活性成分，但可能对其他药物产品构成危害（例如，新生儿接触苯甲醇）。应该采取步骤来筛选和识别可能对患者安全产生不利影响或影响产品质量的潜在化学危害，并确定应该为这些潜在化学危害中的哪些计算 HBEL。

11.3.2 长期以来，监管部门一直期望在清洁验证工作中对清洁剂的残留物进行测试（129）。为了满足此要求，需要此测试的接受标准。多年来，设置清洁剂可接受极限的方法一直基于 LD50 的分数

(1/100 000 至 1/1 000 000)。在许多情况下，这些方法产生的限值过低且无法实现，甚至导致清洗过程中使用的清洗剂停止使用。一种更合适的方法是计算这些化合物的 HBEL（130）。

11.3.3 清洁剂的研究不如药物广泛，因此确定 HBEL 的数据少得多。一些清洁剂被认为是专有的，并且可能无法获得全部化学成分。但是，大多数清洁剂是化合物的混合物，许多成分已得到充分研究。尽管可以为这些组件确定 HBEL，但其中许多组件已经具有现有的安全评估和风险评估。在计算清洁剂成分的 HBEL 之前，应确定此类安全评估和风险评估的可用性。对于清洁剂成分，人类和环境风险评估（HERA）项目提供了此类风险评估的数据库，美国清洁协会（American Cleaning Institute）在其网站上提供了清洁产品成分清单，可在其中找到有关清洁化合物的安全性数据。这些对于确定清洁剂是否构成任何重大风险以及是否应作为确定 HBEL 的候选者非常有用。

11.3.4 在某些情况下，不属于化学合成的过程化学品可以在最终原料药之前在同一制造设备上使用；在这种情况下，它们可能被认为是交叉污染的风险（例如，API 生产中的甲醇）。有足够的指南可解决化学合成[ICH Q3A（R2），ICH Q3B（R2），ICH Q3C（R6）和 ICH Q3D（R1）]产生的杂质。

11.3.5 应该对产品制造中涉及的所有可能的化学物质，API，赋形剂，中间体，可能的降解物，清洁剂等进行清点。然后应对所有这些化学物质的危害类型和程度进行特征化，并确定是否存在重大风险。

11.3.6 药品生产中常用的许多材料已经进行了现有和全面的安全评估，这些评估对识别潜在危害非常有帮助。安全评估的来源包括：

11.3.6.1 美国清洁学院。

11.3.6.2 食品和药物管理局的 GRAS 物质专责委员会（SCOGS）数据库。

11.3.6.3 欧盟健康与环境风险科学委员会。

11.3.6.4 有毒物质和疾病管理局¹¹

11.3.6.5 欧洲儿科配方倡议（EuPFI）STEP 数据库。

11.3.6.6 化妆品成分评审。

11.3.6.7 化妆品和非食品科学委员会。

11.3.6.8 环境工作组的 Skin Deep 数据库。

11.3.6.9 个人护理产品委员会在线 INFOBASE。

11.3.7 没有足够的安全性评估或风险评估并构成潜在风险的赋形剂应被识别为危害，并应计算 HBEL。

11.4 医疗设备注意事项：

11.4.1 对于医疗器械上的药物残留，可萃取物，可浸出物和清洁残留物，推导 HBEL 时要考虑几个重要的考虑因素。为了充分估计医疗设备上残留化学药品的潜在暴露量，重要的是要了解该设备的使用方式以及人们如何暴露。应明确定义具体的接触途径，以确定是否将通过皮肤，口服，吸入（例如，鼻腔器械），手术植入物或其他接触途径发生接触。了解被暴露的人也很重要，例如该设备是否将由儿童，成人，孕妇，哺乳期的母亲，老人，其他可能敏感的人使用，或其组合使用。应明确定义曝光频率和持续时间，以确定一个人在一生中可能多长时间接触一次设备（例如，每生一次，每天一次或介于两者之间）。根据给定医疗设备的预期用途，暴露时间可能会从仅仅 1 天到整个生命周期（例如 68.5 年或 25000 天）有很大不同。ISO 关于确定医疗设备中可浸出物质允许限量的指南将永久性接触设备定义为 31 至 25,000 天，使用了长期接触设备，将其使用 2 至 30 天。将有限接触设备定义为 2 天至 30 天。1 天（ISO 10993-17）。FDA 最近表示，他们不认可永久性接触设备的暴露推断（131）。因此，在实践中，评估人员对预期暴露持续时间 < 30 天的设备做出高度保守的假设，即在暴露持续时间内，每天都会释放提取的化学物质的总量。请注意，此方法保守地假设存在无限量的可提取化学物质，该化学物质可以每天在延长的时间段内释放。但是，由于缺乏分析化学数据，无法清楚地了解随着时间的推移从设备释放化学物质的动力学，因此这种方法是生物相容性评估和 FDA 批准的标准。对于预期延长或受限制的暴露时间（例如，≤30 天）的设备，与这些针对医疗设备的终生暴露的最佳实践一致，最大允许限值（例如，HBEL，mg / day）为根据暴露时间调整为最大剂量：

$$m_{dev} = HBEL \times d \quad (13)$$

m_{dev} = 以毫克/装置为单位的患者最大剂量，HBEL = 以前建立的基于健康的暴露单位

(mg/day), and

d = 预期的暴露持续天数（ISO10993-17）。

11.4.2 必须应用标准风险评估方法（即来自 EPA 或 FDA），以量化与相关暴露信息有关的潜在风险，以便可以为医疗设备建立 HBEL。如前面各节所述，这将涉及对作用机理，关键作用，PK / PD 特性以及给定途径，持续时间和暴露频率的化学残留物的有效和无效剂量的理解，并考虑潜在的危害。易感人群。

11.4.3 有必要制定设备测试程序以测量化学残留水平，以便与医疗设备专用的 HBEL 相比较（例如，擦拭皮肤接触测试或在其他相关生物流体模拟中进行测试）。对于超出医疗器械特定 HBEL 的物质，开发充分清洁器械的方法以确保去除残留化学物质以满足 HBEL 至关重要。目前可



以考虑几种清洁准则。指南 F3127 提供了有关验证医疗器械制造过程中使用的清洁过程的指南。指南 E3106 提供了一种基于科学和基于风险的方法来开发制药，生物，化妆品和医疗设备产品的清洁工艺。ISO 17664 指南规定了设备制造商的清洁，消毒和灭菌要求，以确保医疗设备的安全性和有效性。疾病控制和预防中心（CDC）和世界卫生组织（WHO）提供了有关设备灭菌和消毒的其他指南（132，133）。

11.4.4 还必须对最终医疗器械进行生物学测试，以确保已充分去除化学残留物。可以考虑并在附录 X3 中列出了几种医疗设备测试指南

12. HBEL 推导的文件

12.1 见附录 X1.

13. 关键词

13.1 ADE; 危害评估; HBEL; 基于健康的接触限值; PDE; 制药业; 风险评估

X1.3.4 遗传毒性和诱变性。

X1.3.5 致癌性。

X1.3.6 生殖和发育毒性。

X1.3.7 皮肤和眼睛刺激。

X1.3.8 免疫毒性和致敏性。

X1.3.9 安全药理学。

X1.4 临床资料

X1.4.1 治疗剂量:

X1.4.1.1 最低药理活性剂量

X1.4.1.2 最小日剂量和 X1.4.1.3 最大日剂量。

X1.4.2 临床药代动力学和代谢。

X1.4.3 副作用。

X1.4.4 注意事项（敏感亚群）。

X1.5 健康危害评估和数据差距评估

X1.6 HBEL 的计算

X1.6.1 HBEL 的计算方法-应使用专业判断来确定要使用

附录

(强制性信息)

X1 示例 HBEL 模板

X1.1 参见表 X1.1-X1.5.

X1.2 行动模式 (MoA)

X1.2.1 原料药的 MoA。

X1.2.2 与类似物质的比较。

X1.3 非临床安全性数据

X1.3.1 非临床药代动力学和代谢。

X1.3.2 单剂量毒性。

X1.3.3 重复剂量毒性。

多少 PoD 来计算适当的 HBEL。请参阅表 X1.6。

注 X1.1—当应用于任何特定物质的复合因子大于 5000 时，HBEL 计算可能被认为是不可靠的（107）。这与美国 EPA 建议的口服 RfD 的最大综合不确定度因子 10000 相反（41）。

X1.7 选定 HBEL 的理由

X1.8 结论

X1.8.1 参见表 X1.7.

表 X1.1 HBEL 专论

物质名称	
CAS 号	
HBEL 口服	µg/day
HBEL _{IV}	µg/day
HBEL 途径	µg/day
关键影响	
健康危害	可选的
专家姓名和签名	
评估审查日期	DD-MMM-YYYY
文件版本	V1

表 X1.2 摘要



适应症	
确定的危害	
急性影响	
重复剂量效应	
遗传毒性	
致癌性	
发育和生殖影响致敏和刺激性	
药代动力学/药效学性质治疗剂量	最低每日剂量
敏感亚群	每日最大剂量

表 X1.3 PoD 原理^A

PoD 原理(s)	描述 PoD, 管理途径和价值		
关键影响	描述物质的关键作用		
IV	口服	其他途径	价值选择的理由
PoD			
I 种间变异(F1)			
种内变异(F2)			
曝光时间 (F3)			
严重程度 (F4)			
LOAEL 到 NOAEL (F5)			
数据完整性			
积累			
吸收性 (α)			
F_T			所有分配的乘积 AF
HBEL			$\mu\text{g/day}$ for 50 ^B kg 人

A PoD =出发点,
 LOAEL = 出发点,
 NOAEL =最低观察到的不良反应水平
 F_T = 综合调整因子, and IV =静脉. ^B
 当制造业适用于其他人群时应进行
 调整.

表 X1.4 密钥将版本 X 更改为 Y 版本的摘要

章节说明	当前版本 Y 中的节号	与上一版本的主要变化

表 X1.5 身份证明



物质开发代码/通用名称
 是材料 DS（小分子，生物的，其他的）
 物质同义词（品牌名称，开发 ID 等）
 物质发展阶段
 化学结构
 分子量

TABLE X1.6 Approach for the Calculation of an HBEL^A

PoD 原理(s)	描述 PoD，管理途径和价值		
关键影响	描述物质的关键作用		
	IV	口服	其他途径
			树值选择的理由
PoD			
种间变异(F1)			
种内变异性(F2)			
曝光时间(F3)			
严重程度(F4)			
LOAEL2 到 NOAEL3 (F5)			
数据完整性			
生物蓄积			
吸收 (α)			
F _T			所有分配的乘积
HBEL			AF μg/day for 50 ^B kg 人

^A PoD =
出发点

LOAEL = 出发点

NOAEL = 最低观察到的不良反应水平，

F_T = 综合调整因子，

IV = 静脉和吸入。

^B 当制造业适用于其他人群时，应进行调整。

表 X1.7 结论

HBEL _{口服}	μg/day	μg/day
HBEL _{静脉}	μg/day	
HBEL _{r 其他途径}	可选的	
关键影响		
健康危害		

X2. OTC HBEL 计算示例：布洛芬

X2.1 HBEL 专论

X2.1.1 见表 X2.1.

表 X2.1 HBEL 专论

物质名称	Ibuprofen（布洛芬）
CAS number	15687-27-1
HBEL _{口服}	6700 μg/day
HBEL _{静脉}	3300 μg/day
HBEL _{dermal}	200 000 μg/day (200 mg/day)



关键影响	恶心，消化不良，胃肠道溃疡/穿孔/出血，鼻出血，头晕，皮疹，盐和液体潴留以及高血压。
健康危害	生育力影响，胚胎-胎儿发育影响

摘要

指示或使用	<p>布洛芬是一种非甾体抗炎药 (NSAID)。它的化学名称是 (±)-2-(对异丁基苯基) 丙酸。它具有止痛，消炎和解热的作用。与其他 NSAID 一样，该药物的治疗效果被认为是由于其对构成前列腺素产生的组成性酶环加氧酶和诱导合成的环氧化酶 2 (COX-2) 的抑制作用所致。用于增加炎症和疼痛中 PGE2 的产生。</p> <p>布洛芬不仅具有镇痛和抗炎作用，而且还具有镇痛作用，可减轻轻度至中度疼痛，例如痛经，牙齿和术后疼痛，以及缓解症状性头痛，包括偏头痛。布洛芬还具有镇痛和抗炎作用，可用于治疗类风湿关节炎 (包括青少年类风湿关节炎或斯蒂尔氏病)，强直性脊柱炎，骨关节炎和其他非类风湿性 (血清阴性) 关节病。在非关节风湿病的治疗中，布洛芬适用于关节周围疾病，例如肩周炎 (囊炎)，滑囊炎，肌腱炎，腱鞘炎和下背部疼痛。布洛芬还用于软组织损伤，例如扭伤和拉伤。</p>
-------	--

确定的危害

急性影响	<p>据报道，布洛芬在大鼠和小鼠中的平均急性口服 LD₅₀ 值最低，分别为 636 和 740 mg / kg，分别。一项大鼠研究还报告了另一口服 LD₅₀ 值为 1600 mg / kg，该死亡在用药三天内死亡，临床体征包括镇静，虚脱，扶正反射丧失和呼吸困难。</p> <p>在布洛芬的治疗用途中报告的最常见不良反应是胃肠道 (GI) 障碍 (例如胃灼热，消化不良，恶心，呕吐，腹泻，便秘，腹胀和疼痛)，这是非甾体类抗炎药的典型症状。消化性溃疡和胃肠道出血，有时甚至是严重的，也有报道，可能与剂量无关。总体而言，胃肠道疾病的影响较轻，并且报告的频率比常规剂量的阿司匹林要少。但是，这种影响的风险会随着治疗持续时间，高龄 (> 60 岁) 和既往疾病 (例如有胃肠道疾病或溃疡病史的患者) 而增加。</p>
重复剂量效应	<p>重复剂量非临床毒性研究的主要结果是预期的胃肠道溃疡。在临床研究中，非甾体抗炎药一直与一系列不良反应相关，包括严重胃肠道出血，溃疡和胃或肠穿孔的风险增加，这可能是致命的，肾脏损害 (乳头状坏死) 和严重的心血管血栓事件，心肌梗塞和中风可能是致命的 (134, 135)</p>
遗传毒性	<p>在标准 Ames 试验中未发现布洛芬具有致突变性 (136, 137)。布洛芬在小鼠骨髓中的体内姊妹染色单体交换 (SCE) 测试中呈弱阳性 (138)。在体内高剂量染色体畸变的小鼠体内染色体畸变测定中，布洛芬还被证明会引起遗传毒性 (139)</p>
致癌性	<p>已在实验室大鼠和小鼠中进行了口腔致癌性研究 (140)。结论是布洛芬不致癌。流行病学观察研究报告说，长期使用非甾体抗炎药与降低癌症风险和延缓恶性疾病进展有关 (141)。</p>
发育和生殖影响	<p>布洛芬的使用可能会损害女性的生育能力，不建议尝试怀孕的女性使用。</p> <p>抑制前列腺素的合成可能对怀孕或胚胎/胎儿发育或两者产生不利影响。流行病学研究的数据表明，在妊娠早期使用前列腺素合成抑制剂后，流产，心脏畸形和胃瘫的风险增加。据信该风险随着剂量和治疗持续时间而增加。在一项流行病学研究中，使用 NSAID 不会增加不良出生结局的风险，但会增加流产的风险 (142)。布洛芬及其代谢物穿过大鼠和兔子的胎盘屏障。在动物中，前列腺素合成抑制剂的给药已显示导致植入前和植入后损失增加以及胚胎/胎儿致死率增加。另外，已经报道了在器官发生期间施用前列腺素合成抑制剂的动物的后代中各种畸形 (包括心血管和骨骼) 的发生率增加。</p> <p>在妊娠的前三个月和中期，除非明确有必要，否则不应该服用布洛芬。布洛芬在妊娠的第三个月是禁忌的，因为它可能导致动脉导管过早闭合 (135)。</p>



致敏和刺激性	<p>在符合 GLP 的体外（牛角膜不透明性和渗透性）测试中，布洛芬对眼睛没有腐蚀性（140）。布洛芬对人体表皮重建的 GLP 兼容的体外试验对皮肤没有腐蚀性或刺激性（140）。在符合 GLP 的体内（豚鼠最大化）测试中，布洛芬不是皮肤致敏剂（140）。</p> <p>在某些患者中偶尔会出现过敏反应，包括腹痛，发冷，发烧，恶心和呕吐。也很少有过敏反应报道。但是，布洛芬不被认为具有很高的致敏潜力。所有的非甾体抗炎药，包括布洛芬，都可能引起严重的皮肤不良事件，例如剥脱性皮炎，史蒂文斯-约翰逊综合征/中毒性表皮坏死症（SJS / TEN），这可能是致命的。</p>
药代动力学特性	<p>布洛芬迅速且几乎完全从上消化道吸收，吸收半衰期为 0.3-0.9 h（143），血清半衰期为 1.8-2.0 h（135）。最后一次给药后 24 小时，布洛芬的排泄实际上已完成（135）。据报道布洛芬赖氨酸盐具有完全的口服生物利用度。据报道血浆峰值浓度在 2-3 小时内发生，但如果与食物一起服用可能会延迟至 1 小时。</p> <p>布洛芬通过氧化被部分代谢为非活性代谢物，其中大部分通过尿液排出体外。其余剂量从粪便中排出，通常在 24 小时内完全消除。成年人的血浆半衰期约为 2-4 小时，而少于 30 周的婴儿的血浆半衰期约为 30.5-43.1 h（135）。</p> <p>与口服片剂相比，经皮给药 300 mg 布洛芬乳膏 2 小时后的 C_{max} 达到 0.64 mg / L，相对生物利用度为 5%。布洛芬凝胶的局部应用显示血浆中的浓度极低，在局部应用 400 mg 凝胶后，经皮吸收约 3% 的剂量后，C_{max} 为 0.2 mg / L。与标准片剂相比，布洛芬凝胶制剂经皮应用闭塞 2 h 的相对生物利用度为 22%（144）。</p>
治疗剂量	<p>最低有效剂量应用于缓解症状所需的最短持续时间。在成年人中，必要时每 4 小时服用 200 至 600 mg 的剂量，每天最多 3 次，与食物一起食用或餐后服用。剂量不应每 4 小时重复一次，并且在 24 小时内应不超过 2400 mg。</p> <p>6-11 个月大且 5.4-7.7 千克婴儿的固定最低剂量为 50 毫克。</p>
敏感亚群	<p>具有不同程度的肾脏或肝脏损害或两者兼有的个体，具有已知心血管疾病病史（例如，心力衰竭，高血压）或消化性溃疡的个体，尤其是老年人。儿童也代表潜在的敏感亚群。因此，应按照包装说明书（如果使用非处方药）或临床医生为儿童推荐的剂量服用。</p>

PoD 基本原理	口服-布洛芬推荐用于短期非处方药的成人最低口服剂量为 200 毫克，该剂量可每 4-6 小时重复一次。由于其药理作用，该剂量被认为是临床 LOAEL，因此被选作 PoD。			选择值的理由
	静脉	口服	皮肤	
关键影响	静脉注射—建议短期治疗发烧的最低静脉注射剂量为 100 毫克，每 4 小时可重复一次。由于其药理作用，该剂量被认为是临床 LOAEL，因此被选作 PoD。			
	皮肤—布洛芬的经皮剂量为 300 毫克。该剂量被认为是临床 LOAEL，并被选作 PoD。			
PoD	100 mg	200 mg	300 mg	
种间变异 (F1)	1	1	1	PoD 是人体剂量。
种内变异(F2)	10 ^B	10 ^B	10 ^B	由于未识别出足够的化合物特异性药代动力学数据，因此应用了默认调整因子 10。默认值应充分覆盖任何潜在的敏感亚群[包括儿童，孕妇（尤其是妊娠中期）和可能对胃肠道效应特别敏感的个体（不依赖剂量）]。 ^B
曝光时间 (F3)	1	1	1	之所以选择因子 1 是因为尽管 PoD 反映了短期使用，但对于慢性病，间歇性 OTC 的使用可能会持续数十年。
严重程度(F4)	1	1	1	妊娠不良反应的风险与药理作用有关；已经分配的自动对焦足以保护其免受潜在影响。



LOAEL to NOAEL (F5) 最低不良反应到无反应	3	3	3	基于剂量反应曲线和相关不利影响的图谱，选择了 3 的因子 从人 LOAEL 推断为 NOAEL。
数据库完整性	1	1	1	超过 40 年的丰富人类经验。
积累	1	1	1	根据半衰期和 PK 研究未预期到。
吸收性 (α)	1	1	0.05	口服和静脉吸收完成。皮肤吸 收率为 5%。
F_T	30	30	30	所有分配的 AF 的乘积。
HBEL	3 300	6 700	200 000	$\mu\text{g/day}$ for 50 kg patient

A PoD = 出发点,

LOAEL = 出发点,

NOAEL = 观察到的最低不良反应水平,

FT = 复合调节因子, IV = 静脉内。强生的建议剂量为 5.4–7.7 千克, 6-11 个月大, 剂量为 50 毫克 (6.5–9.2 毫克/千克) (145)。但是, 基于化学特有的调节因子 (CSAF) 分析, 十倍 F2 因子包含了综合的个体内变异性, 可以保护儿童 (CSAF = 3.2) 和老年人群 (CSAF = 5.4) (146)。

X2.1.2 注意, 在这种情况下, 有几种不同的方法可以计算关于适当 PoD 和 CSAF 的 HBEL。关于 HBELoral, 也可以使用儿科口服剂量, CSAF 5.4 可以用于覆盖儿童和老年人群 (PoD = 50 mg; FT = 16)。这将导致类似的限制, 并且仍将构成适当的 HBEL。

X3. 医疗设备测试指南

X3.1 看表 X3.1.

TABLE X3.1 医疗设备测试指南

测试类别	标准组织	可用标准
提取测试的样品制备	ASTM	F619
通用生物相容性和安全性测试	ASTM	可萃取物和可浸出物的最佳做法 (E & L) 口服和鼻用药物 (OINDP) (147)
	产品质量研究所 (PQR)	肠胃外和眼科药物产品 (PODP) 的可浸出物和可萃 取物工作组倡议 (148)
	国际标准组织 (ISO)	ISO 10993:1 (2009) ISO 10993:17 (2002)
植入物测试和评估	ASTM	F763、F981、F1408、F1439、F1983
	ISO	ISO 10993:6 (2016)
细胞毒性	ASTM	F756、F813、F895
遗传毒性	ASTM	E1262
皮肤危害	ASTM	F719、F1903、F2808
	ISO	ISO 10993-10 (2010)
神经毒性	ASTM	F2901
全身毒性	ASTM	F750
	ISO	ISO 10993-11 (2017b)
与血液的相互作用	ASTM	F2382 F2888
	ISO	ISO 10993-4 (2017a)



参考资料

- (1) Kerlin, R. 等人, "科学和监管政策委员会: 推荐("最佳")非临床研究不良反应数据的确定、沟通和使用实践", 《毒物病理学》, 第 44 卷, 第 2 号, 2016 年, 第 147-162 页。
- (2) Palazzi, X. 等人, "非临床毒性研究中病理学发现"的描述性": 第四届 ESTP 国际专家研讨会的结果", 《毒理病理学》, 第 44 卷, 第 6 号, 2016 年, 第 810-824 页。
- (3) Pandiri, A. R. 等人, "它是不利的, 非危险的, 适应性的, 还是伪的?", 《毒理学病理学》, 第 45 卷, 第 1 号, 2017 年, 第 238-247 页。
- (4) EFSA 科学委员会, "科学委员会关于 EFSA 关于在风险评估中使用基准剂量方法的请求的指导意见", 《EFSA 杂志》, 2009 年第 1150 卷, 第 1~72 页。
- (5) EFSA 科学委员会, "更新: 在风险评估中使用基准剂量方法", 《EFSA 杂志》, 第 15 卷, 第 1 号, 2017 年, 第 4658 号。
- (6) 基准剂量技术指导, 《风险评估论坛》, 美国环境保护局, 华盛顿特区, 2012 年, 第 99 周。
- (7) IARC 关于对人类致癌风险的评价专著, 第 110 卷, "用作溶剂和聚合物制造的某些化学品", 世界卫生组织, 国际癌症研究机构, 法国里昂, 2016 年, 第 289 期。
- (8) 美国环境保护署, IRIS 术语词汇表, 2003 年, <http://www.epa.gov/iris/gloss8.htm>。
- (9) 古尔德、J. 等人, "药物可接受每日接触衍生的特殊终点和产品特定注意事项", 《监管毒理学和药理学》, 第 79 卷, 2016 年第 1 卷, 第 79-S93 页。
- (10) 豪斯曼, O., 施尼德, B. 和皮克勒, W. J., "药物不良反应的病因和发病机制", 《化学免疫学和过敏》, 第 97 卷, 2012, 第 32-46 页。
- (11) 科学政策委员会科学政策委员会, 2003 年, 华盛顿特区, 科学政策委员会, 科学技术信息质量评估一般评估因素摘要。
- (12) 《现有科学技术信息质量评价和记录指南》增编: 科学技术信息质量评估一般评估因素摘要, 科学政策委员会, 美国环境保护署, 华盛顿特区, 2012 年。
- (13) IPCS 风险评估术语。第 1 部分: 化学品危害/风险评估中使用的国际化学品安全方案/经合组织关键通用术语和第 2 部分: 国际化学品安全方案关键暴露评估术语表、国际化学品安全方案、化学品安全方案协调项目, 日内瓦, 在环境规划、国际劳工组织和世界卫生组织的联合赞助下出版, 2004 年化学品健全管理组织间方案框架内制作, 2004 年, 第 122。
- (14) 关于确定基于健康的接触限值用于在共用设施中制造不同药品的风险识别的准则 (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012)。欧洲药品管理局, 伦敦, 英国, 2014 年。
- (15) 关于实施基于风险的预防生产中交叉污染的问题和答案, 以及"关于在共用设施制造不同药品时用于风险识别的基于健康的接触限值的准则" (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012) (2018 年 4 月 19 日), 欧洲药品管理局, 联合王国, 2018 年。



- (16) 国家研究委员会, 《21 世纪毒性测试: 愿景与战略》, 国家科学院出版社, 华盛顿特区, 2007 年, 216 页。
- (17) 美国环境保护署, 《致癌物风险评估指南》, 风险评估论坛, NCEA, 华盛顿特区, 2005 年, 第 166 位。
- (18) Bercu, J.P.等人, "出发点 (PoD) 选择, 用于为活性药物成分 (API) 提供可接受的每日接触 (AD)", "监管毒理学和药理学, 第 79 卷, Suppl.1, 2016 年, 第 48-S56 页。
- (19) Klimisch, H. J., Andreae, M. 和蒂尔曼, 美国, "评估实验毒理学和生态毒理学数据质量的系统方法", "监管毒理学和药理学, 第 25 卷, 第 1 号, 1997 年, 第 1 至 5 页。
- (20) Moermond, C.等人, "评估生态毒理学研究的可靠性: 当前需要和方法的概述", 综合环境评估和管理, 第 13 卷, 第 4 期, 2017 年, 第 640-651 期。
- (21) 国家研究委员会, 联邦政府风险评估: 管理过程, 国家科学院出版社, 华盛顿特区, 1983 年, 第 191 页。
- (22) 国家研究委员会, 风险评估的科学和判断, 国家科学院出版社, 华盛顿特区, 1994 年, 672 页。
- (23) "关于根据毒理学关注阈值 (TTC) 概念探索就可能的人类健康风险提供建议的备选方案的科学意见", 《EFSA 杂志》, 第 10 卷, 2012 年第 7 号。
- (24) EFSA, "对毒理学关注阈值 (TTC) 方法的审查及开发新的 TTC 决策树", 2016 年, 第 50。
- (25) 美国环境保护署, 蒙特卡洛分析指导原则, 风险评估论坛, 华盛顿特区, 1997 年。
- (26) EFSA 科学委员会, "EFSA 科学评估中不确定性分析指南背后的原则和方法", EFSA 杂志, 第 16 卷, 第 1018 号, 第 5122。
- (27) "EudraLex: 欧盟药品管理规则", 第 4 卷, 《欧盟人类和兽医用药药品良好生产规范指南》第 1 部分, 第 5 章: 生产、卫生和消费者总局, 欧盟委员会, 布鲁塞尔, 比利时, 2014 年, 第 12 章。
- (28) "EudraLex: 欧盟药品管理规则", 第 4 卷, 欧盟人类和兽医用药产品良好生产规范准则。第 1 部分, 第 3 章: 欧洲联盟委员会总干事房地和设备, 卫生和消费者总局, 比利时布鲁塞尔, 2014 年, 第 5 章。
- (29) 基准制药工程指南: 基于风险的药品制造: 管理与交叉污染相关的风险指南, 第 2 卷, 2017 年第 7 卷, ISPE, 坦帕, 佛罗里达州, 176 页。
- (30) ABT 认证手册, 美国毒理学委员会, 更新 2018 年 4 月, <https://www.abtox.org/wp-content/uploads/2019/02/认证手册-2019.pdf>。
- (31) 欧洲注册毒理学家 (ERT): 注册指南, 2016 年, http://www.eurotox.com/sub/eurotox.com/图像/ert/ert指南更新-2016/ERT_GUIDELINES_Main_text_2016.pdf。
- (32) 联合研究中心, ToxRTool – 毒理学数据可靠性评估工具, 欧盟委员会, 2017 年。
- (33) 西, S.等人, "科学证据强度的评价系统", 在证据报告/技术评估, 第 47 号, 由研究三角研究所-北卡罗大学编写-以利纳证据为基础的医疗保健研究与质量机构实践中心, 罗克维尔, 马里兰州, 2002 年, 第 217 年。
- (34) Katrak, P.等人, "关键评估工具内容的系统审查", BMC 医学研究方法, 第 4 卷, 2004 年, 第 22 卷。
- (35) O'Quigley, J.M.等人, "对非随机研究的关键评估工具对推荐和常用工具的审查", J Eval Clin Pract, 第 25 卷, 第 1 号, 2019 年, 第 44-52 页。
- (36) Sargent, E.V.等人, "关于建立可接受的每日暴露限额 (ADE) 以支持基于风险的药品制造的指导意见", 雷古尔毒醇药剂, 第 65 卷, 第 2013 号, 第 242-250 页。
- (37) 瑙曼, B.D.和 Sargent, E.V., "为药品设定职业接触限值", 占领医学, 第 12 卷, 第 1 号, 1997 年, 第 67-80 页。
- (38) 基准药品工程指南: 基于风险的药品制造: 管理与交叉污染相关的风险的指南, 第一卷, 第 7 卷, ISPE, 坦帕, 佛罗里达州, 2010 年, 186 页。
- (39) 杜尔森, M.等人, "促进人类健康风险评估: 整合最近的咨询委员会建议", Crit Rev 毒理, 第 43 卷, 第 6 卷, 2013 年, 第 467-492 页。
- (40) 凯勒, D.A.等人, "21 世纪毒理学不良反应的识别和定性", 毒理醇科学, 第 126 卷, 第 2 号, 2012 年, 第 291-297 页。
- (41) 参考剂量和参考浓度过程审查, 风险评估论坛, 美国环境保护局, 华盛顿特区, 2002 年, 第 192 年。
- (42) Crump, K. S., "确定允许的每日摄入量的新方法", Fundam Appl Toxicol, 第 4 卷, 第 5 号, 1984 年, 第 854-871 页。
- (43) 博克斯斯, B.G. 和 Slob, W., "使用 NOAEL 和基准剂量方法得出基于数据的物种间评估因子



- ", Crit Rev 毒剂, 第 37 卷, 第 5 号, 2007 年, 第 355-373 页。
- (44) Davis, J. A., Gift, J. S. 和赵, Q. J., "基准剂量方法和美国环保局基准剂量软件 (BMDS) 版本 2.1.1", 毒剂阿布尔药剂, Vol 254, 2011 年, 第 181-191 页。
- (45) 桑德, S., 维克托林, K. 和菲利普森, A.F., "关于在风险评估中使用基准剂量概念的知识的当前状态", J Appl Toxicol, 第 28 卷, 第 4 号, 2008 年, 第 405-421 页。
- (46) "科学委员会关于 EFSA 关于在风险评估中使用基准剂量方法的请求的指导意见", EFSA J, 第 1150 卷, 2009 年, 第 1-72 页。
- (47) Filipson, A. F. 等人, "基准剂量方法——现有模型的审查, 以及用于健康风险评估的建议", Crit Rev 毒理醇, 第 33 卷, 第 5 号, 2003 年, 第 505-542 页。
- (48) 哈伯, L. T. 等人, "基准剂量 (BMD) 建模: 当前实践, 问题和挑战", Crit Rev 毒理醇, 第 48 卷, 第 5 号, 2018, 第 387-415 页。
- (49) Crump, K. S., "从动物数据中改进的低剂量致癌风险评估程序", J Environ Pathol 毒醇 Oncol, Vol 5, 第 4-5 号, 1984 年, 第 339-348 页。
- (50) Reichard, J. F. 等人, "在衍生基于健康药物的暴露限值时, 毒能和有毒动力学的考虑因素", 雷古尔毒醇药剂, Vol 79, Suppl 1, 2016, 第 67-S78 页。
- (51) Olson, M. J. 等人, "确保有效沟通适用于药物清洗的可接受的每日接触 (ADE) 值的问题和方法", 雷古尔毒醇药剂, 第 79 卷, Suppl 1, 2016 年, 第 19-S27 页。
- (52) 关于在共享设施中制造不同药品风险识别时设定基于健康的接触限值的准则、药品检验公约、药品检验合作计划, 瑞士日内瓦, 2018 年。
- (53) EFSA 科学委员会, "关于 EFSA 科学委员会、科学小组和单位在缺乏实际测量数据的情况下使用的选定默认值的指南", EFSA J, 第 10 卷, 2012 年第 3 号。
- (54) 菲利普斯, L.J. 和莫亚, J., "暴露因素资源: 对比 EPA 的暴露因素手册与国际来源", J Expo 科学环境 Epidemiol, 第 24 卷, 第 3 号, 2014 年, 第 233-243 页。
- (55) 儿童特定接触因素手册, 国家环境评估中心, 研究与发展办公室, 华盛顿特区, 2008 年。
- (56) 暴露因素手册: 2011 年版, 美国国家环境评估中心, 美国环境保护局, 华盛顿特区, 2011 年版。
- (57) 关于实施基于风险的预防生产中交叉污染的问题和答案, 以及《关于在共用设施中制造不同药品制造风险识别风险设定基于健康的接触限值的准则》(2016 年 12 月 15 日草案), EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012, 欧洲药品局, 伦敦, 联合王国, 2016 年。
- (58) 工业指南。估算成人健康志愿者治疗初始临床试验的最大安全起始剂量, 美国卫生与人类服务部, 食品和药物管理局, 药物评估和研究中心 (CDER), 罗克维尔, 马里兰州, 2005 年 7 月, 第 30。
- (59) Saber, H. 等人, "FDA 肿瘤学分析 CD3 双特异性构造和首次人类剂量选择", 雷古尔毒醇药剂, 第 90 卷, 2017 年, 第 144-152 页。
- (60) Saber, H. 等人, "FDA 肿瘤分析免疫激活产品和首次人体剂量选择", 雷古尔毒醇药剂, 第 81 卷, 2016 年, 第 448-456 页。
- (61) Saber, H. 和莱顿, J. K., "FDA 肿瘤分析抗体药物结合物", 雷古尔毒醇药剂, 第 71 卷, 第 3 号, 2015, 第 444-452 页。
- (62) 巴恩斯, D.G. 和杜尔森, M., "参考剂量 (RfD): 健康风险评估的描述和使用", 雷古尔毒醇药剂, 第 8 卷, 第 4 号, 1988 年, 第 471-486 页。
- (63) "评估化学品的人类健康风险: 制定基于健康的接触限度的指导价值", 《环境卫生标准》第 170 卷, 世界卫生组织化学品安全国际方案, 瑞士日内瓦。
- (64) 物种间差异和人类变异的化学特定调整因素: 剂量/浓度反应评估数据使用指导文件、国际化学品安全方案、世界卫生组织、国际劳工组织和联合国环境规划所, 日内瓦, 2005 年。
- (65) Naumann, B. D. 等人, "调查使用生物利用数据调整活性药物成分的职业暴露限值", 毒石科学, 第 112 卷, 第 1 号, 2009 年, 第 196-210 页。
- (66) Lobo, E. D., 汉森, R. J. 和巴尔塔萨尔, J. P., "抗体药代动力学和药理学", J Pharm Sci, 第 93 卷, 第 11 号, 2004, 第 2645-2668 页。
- (67) Bos, J. D. 和 Meinardi, M.M., "500 Dalton 规则, 化合物和药物的皮肤渗透", Exp Dermatol, 第 9 卷, 第 3 卷, 2000 年, 第 165-169 页。
- (68) 史密斯·皮斯, C. K., 怀特, I. R. 和篮子, D. A., "皮肤作为接触蛋白质过敏原的路线",



临床和实验皮肤科, 第 27 卷, 第 4 号, 2002 年, 第 296-300 页。

- (69) 信息要求和化学品安全评估指南, 第 R.8 章: 剂量[浓度]对人类健康反应的特征 (第 2.1 版), 欧洲化学品署, 芬兰赫尔辛基, 2012 年, 第 195 章。
- (70) 建议使用体重 3/4 作为口服参考剂量的衍生默认方法, 科学顾问办公室, 风险评估论坛, 美国环境保护局, 华盛顿特区, 2011 年。
- (71) Edginton, A. N. 等人, "整合全米和虚拟人群, 预测 6 岁以下儿童人群的清除和清除变异性", Clin 药典, 第 52 卷, 第 8 号, 2013 年, 第 693-703 页。
- (72) 马哈茂德, I., "早产儿和成熟新生儿、婴儿和儿童的药物清除预测 ≤ 2 岁: 4 个全测模型的预测性能比较", J Clin 制药公司, 第 56 卷, 第 6 卷, 2016 年, 第 733-739 页。
- (73) Momper, J. D. 等人, "自 2007 年《食品和药物管理局修正法》以来的青少年给药和标签", JAMA Pediatr, 第 167 卷, 第 10 号, 2013 年, 第 926-932 页。
- (74) Ling, J. 等人, "治疗性单克隆抗体的物种间结垢: 初始外观", J Clin 制药公司, 第 49 卷, 第 12 号, 2009 年, 第 1382-1402 页。
- (75) 马哈茂德, I., "蛋白质药物的物种间缩放: 从动物到人类的清除预测", J Pharm Sci, 第 92 卷, 第 1 号, 2004 年, 第 177-185 页。
- (76) 美国奥弗曼、E. 和埃德金顿, A.N., "小分子和生物制剂的对比毒动力学评价和物种间药代动力学缩放方法: 生物仿制药发育的适用性", Xenobiotica, 第 43 卷, 第 6 号, 2013 年, 第 561-569 页。
- (77) 雷曼兄弟, A.J. 和菲珠, O.G., "100 倍的安全边际", 美国阿索克食品药品, 第 18 卷, 1954 年, 第 33-35 页。
- (78) Renwick, A. G., "安全因素和建立可接受的每日摄入量", 食品 Addit Contam, 第 8 卷, 第 2 号, 1991 年, 第 135-149 页。
- (79) Renwick, A. G., "食品添加剂和环境污染评估的数据衍生安全系数", 食品 Addit Contam, 第 10 卷, 第 3 号, 1993 年, 第 275-305 页。
- (80) Renwick, A. G., "婴儿和儿童与 ADI 和 TDI 有关的毒理学", 食品 Addit Contam, 第 15 卷, Suppl, 1998 年, pp. 17-35。
- (81) Valcke, M. 和 Krishnan, K., "评估吸入暴露的持续时间和强度对儿童和成人内部剂量指标变化程度的影响", 吸入毒醇, 第 23 卷, 第 14 号, 2011 年, 第 863-877 页。
- (82) Alcorn, J. 和 McNamara, P.J., "婴儿肝和肾全身清除途径的原位: 第一部分", Clin 药典, 第 41 卷, 第 12 号, 2002 年, 第 959-998 页。
- (83) Alcorn, J. 和 McNamara, P. J., "婴儿肝和肾全身清除途径的奥根: 第二部分", Clin 药典, 第 41 卷, 第 13 期, 2002 年, 第 1077-1094 页。
- (84) 金斯伯格, G. 等人, "儿童健康风险评估中酶对遗传的评价框架和案例研究", J 毒剂环境健康 A, 第 80 卷, 第 10-12 号, 2017 年, 第 569-593 页。
- (85) 舍普林, R., 查恩利, G. 和杜尔森, M., "儿童和成人对化学毒性的敏感性差异 I. 生物基础", 雷古尔毒理学, 第 35 卷, 第 3 号, 2002 年, 第 429-445 页。
- (86) 希尔默, S.N., "老年人的 ADME-毒力问题", 专家稿件药物甲毒药物, 第 4 卷, 第 10 号, 2008 年, 第 1321-1331 页。
- (87) 克萊威尔, R. A. 等人, "基于途径的毒理学和适合用途的测定", Adv Exp Med Biol, Vol 856, 2016, 第 205-230 页。
- (88) Mielke, H. 等人, "蛋白质结合对体外外推 (IVIVE) 的重要性 - 布洛芬, 一种高蛋白质结合物质的例子", Arch 毒理醇, Vol 91, No. 2017, 第 1663-1670 页。
- (89) 将定量数据应用于物种间和物种内部外推开发数据衍生外推因子的指南, 美国环境保护署、科学顾问办公室、风险评估论坛, 华盛顿特区, 2014 年。
- (90) 杜尔森, M. 等人, "马龙可容忍摄入量: 重新评价毒碱学的数据衍生的不确定性因素", Biol Trace Elem Res, 第 66 卷, 第 1-3 号, 1998 年, 第 453-463 页。
- (91) EFSA 食品链污染物问题小组 (CONTAM), "关于与食品中汞和甲基汞存在有关的公共卫生风险的科学意见", EFSA J, 第 10 卷, 2012 年第 12 号。
- (92) Poulin, P. 和 Arnett, R., "将血浆蛋白结合因子与化学特异性调整因子 (CSAF) 结合, 以便利在得出活性药物成分的健康接触限值时估计物种间外推的不确定性: 近期药物数据集调查", 雷古尔毒醇药理学, 第 91 卷, 2017 年, 第 142-150 页。
- (93) 布林克曼, M., Preuss, T. G. 和霍勒特, H., "通过毒理动力学建模促进机理- 特定毒性



- 数据的振动内模型", *Adv Biochem Eng Biotechnol*, Vol 157, 2017, 第 293-317 页。
- (94) Strikwold, M.等人, "整合体外数据和基于生理的动力学(PBK)模型, 以评估一系列苯酚的体内潜在发育毒性", *阿奇托索*, 第 91 卷, 第 5 卷, 2017 年, 第 2119-2133 页。
- (95) Wambaugh, J. F. 等人, "评估毒理剂的振动内振动外推", *毒理醇科学*, 第 163 卷, 第 1 号, 2018 年, 第 152-169 页。
- (96) Dirks, N. L. 和 Meibohm, B., "治疗单克隆抗体的人口药代动力学", *克林药理学*, 第 49 卷, 第 10 号, 2010 年, 第 633-659 页。
- (97) Edlund, H. 等人, "儿童单克隆抗体的药代动力学和药代动力学关系", *Clin 药理学*, 第 54 卷, 第 1 号, 2015 年, 第 35-80 页。
- (98) Tabrizi, M., Bornstein, G. G. 和 Suria, H., "治疗性单克隆抗体在健康和疾病中的生物分配机制", *AAPS J*, 第 12 卷, 第 1 号, 2010 年, 第 33-43 页。
- (99) Ternant, D. 和 Paintaud, G., "治疗性单克隆抗体和融合蛋白的药代动力学和浓度效应关系", *专家 Opin Biol Ther*, Vol 5, Suppl 1, 2005, pp. S37-S47。
- (100) Khalil, F. 和 Laer, S., "基于生理学的药代动力学模型在预测口服药物暴露在儿科年龄范围-索塔洛作为一种示范药物", *AAPS J*, Vol 16, 第 2 号, 2014, 第 226-239 页。
- (101) Areberg, J. 等人, "健康个体中涡西汀的人口药代动力学元分析", *基本克林药胶毒醇*, 第 115 卷, 第 6 号, 2014 年, 第 562-559 页。
- (102) Naik, H. 等人, "主要抑制剂患者 Vortioxetin 的人口药理-药理学元分析", *基本克林药胶毒醇*, 第 118 卷, 第 5 号, 2016 年, 第 344-355 页。
- (103) 陈, P. 等人, "慢性肾脏疾病和继发性胃动脉减功能中钙化物的药代动力学和药理学, 接受血液透析", *CPT 药理学 Syst 药典*, 第 5 卷, 第 9 号, 2016 年, 第 484-494 页。
- (104) Naumann, B.D. 等人, "分类数据衍生调整因素的案例研究", *人类生态风险评估*, 第 7 卷, 2001 年第 1 号, 第 61-105 页。
- (105) 杜尔森, M. L., 费尔特, S. P. 和罗宾逊, D., "非癌症风险评估中基于科学的不确定性因素的演变", *雷古尔毒醇药剂*, 第 24 卷, (2 Pt 1, 1996, 第 108-120 页。
- (106) 法里亚, E.C. 等人, "使用默认方法得出可接受的每日暴露(ADE)", *雷古尔毒醇药剂*, 第 79 卷, Suppl 1, 2016 年第 28-S38 页。
- (107) Sussman, R. G. 等人, "可接受的每日接触推导的统一努力 - 调整因素应用的考虑", *雷古尔毒醇药典*, 第 79 卷, Suppl 1, 2016 年, 第 57-S66 页。
- (108) Dolan, D.G. 等人, "将毒理学关注概念的阈值应用到制药生产业务中", *雷古尔毒醇药剂*, 第 43 卷, 第 1 号, 2005 年第 1-9 页。
- (109) 美国食品和药物管理局, "食品添加剂; 食品接触用品中物质监管的门槛。《最后规则》1995 年, 《联邦登记册》第 36581-36596 页。
- (110) Müller, L. 等人, "确定、测试和控制具有基因毒性潜力的药品中特定杂质的理由", *雷古尔毒醇药剂*, 第 44 卷, 第 3 号, 2006 年, 第 198-211 页。
- (111) Kroes, R. 等人, "基于结构的毒理学问题阈值(TTC): 对饮食中低水平物质的应用指南", *食品化学毒醇*, 第 42 卷, 第 1 号, 2004 年, 第 65-88 页。
- (112) 莱莱默, G. M., 福特, R. A. 和霍尔, R. J., "毒性危害的估计 - 决策树的方法", *食品宇宙有毒物质*, 第 16 卷, 第 3 卷, 1978 年, 第 255-276 页。
- (113) 斯坦纳德, B., 多兰, D. G., 汉尼曼, W., 勒加雷, M., 和伯库, J. P. (2015 年)。抗癌化合物发育和生殖毒性毒理学问题阈值。雷古尔毒醇, 72 (3), 602-609。
- (114) Lovsin Barle, E. 等人, "在多功能制造设施中, 确定和适用允许的眼皮药物的每日接触(PDE)", *Pharm Dev Technol*, 第 23 卷, 第 3 号, 2018 年, 第 225-230 页。
- (115) Lovsin Barle, E. 等人, "在多功能制造设施中, 对内聚物 (IVT) 药物的污染物使用允许的每日接触 (PDE) 概念", *雷古尔毒醇药剂*, 第 101 卷, 2019 年, 第 29-34 页。
- (116) Wiesner, L., Prause, M. 和 Lovsin Barle, E., "多功能制造设施中的局部 otic 药物: 关于确定和应用允许的每日接触 (PDE) 的指南", *Pharm Dev Technol*, 第 23 卷, 第 3 号, 2018 年, 第 261-264 页。
- (117) 连, G., 陈, L. 和 Han, L., "预测皮肤渗透性数学模型的评估", *J Pharm Sci*, 第 97 卷, 2008 年第 1 号, 第 584-598 页。
- (118) 口头吸入和鼻药产品中可萃取物和浸出物的安全阈值和最佳做法, 弗吉尼亚州阿灵顿产品质量研究所, 2006 年, 第 272 位。
- (119) Bercu, J. P., Sharnez, R. 和 Dolan, D. G., "在风险-MaPP 中促进毒理学: 根据随后的



- 药物物质设置 ADEs" 雷古尔毒醇药精, 第 65 卷, 第 1 号, 2013 年, 第 157-161 页。
- (120) Bercu, J. P. 和 Dolan, D. G. "在用于用于短期临床试验的制药生产操作时, 毒理学关注概念的阈值的应用", Regul 毒理醇药剂, 第 65 卷, 第 1 号, 2013 年, 第 162-167 页。
- (121) 行业指南: 非青霉素 β -乳酸药物: 防止交叉污染的 CGMP 框架, 美国卫生与人类服务部, 食品和药物行政, 药物评估和研究中心 (CDER), 银泉, 医学博士, 2013, 第 10。
- (122) 世卫组织药品良好生产规范: 主要原则, 世卫组织技术报告系列, 第 986 号, 附件 2, 2014 年。
- (123) Cochrane, S. A. 等人, "化学呼吸敏感阈值", 毒理学, 第 333 卷, 2015 年, 第 179-194 页。
- (124) 药品良好制造实践指南。第一部分, 《药品检验公约》, 《药品检验合作计划》, 瑞士日内瓦, 2018 年。
- (125) Sussman, R. G. 等人, "在质量风险管理计划内识别和评估高度危险药物", 雷古尔毒醇药精, 第 79 卷, Suppl 1, 2016, 第 11-S18 页。
- (126) Winkler, G. C. 等人, "细胞毒性抗癌药物和靶向癌症治疗的功能分化", 雷古尔毒醇药精, 第 70 卷, 第 1 号, 2014 年, 第 46-53 页。
- (127) Liebelt, E. L. 和 Shannon, M. W., "小剂量, 大问题: 对剧毒常见药物的选定审查", Pediatr Emerg Care, 第 9 卷, 第 5 卷, 1993 年, 第 292-297 页。
- (128) 施密德, B., "场外 (OTC) 产品的安全评估", Arch 毒石苏普, 第 17 卷, 1995 年, 第 305-311 页。
- (129) 美国食品和药物管理局, 清洁过程检验验证指南, 1993 年。
- (130) Walsh, A. 等人, "21 世纪的清洁验证: 清洁剂的验收限值", 制药工程, 第 33 卷, 第 6 号, 2013 年, 第 1-11 页。
- (131) ISO 10993-17 第一版 2002-12-01 公认共识标准数据库记录, 医疗器械生物评价 - 第 17 部分: 对可浸出物质的允许限制。B 部分: 补充信息表 (SIS), 美国卫生与人类服务部, 食品和药物管理局, 设备和放射健康中心 (CDRH), 银泉, 医学博士, 2016 年。
- (132) 2008 年《医疗保健设施消毒和绝育指南》(最新更新: 2017 年 2 月 15 日), 美国卫生与公众服务部、公共卫生服务部、疾病控制和预防中心、美国政府印刷办公室, 华盛顿特区, 2008 年, 第 161 位。
- (133) 世界卫生组织和泛美健康组织对医疗器械的净化和再处理, 瑞士日内瓦, 2016 年, 第 120 页。
- (134) 尼森, S.E. 等人, "塞莱科西布, 纳普罗森, 或布洛芬关节炎的心血管安全", N Engl J Med, 第 375 卷, 第 26 号, 2016 年, 第 2519-2529 页。
- (135) 为莫特林、布洛芬片剂®、USP (2007 年 1 月 20 日修订)、Pfizer Inc. (2007 年) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/017463s105lbl.pdf。
- (136) Philipose, B. 等人, "三种丙丙酸衍生物布洛芬、酮普罗芬和纳普罗森的比较诱变和基因毒性效应", Mutat Res, 第 393 卷, 第 1-2 号, 1997 年, 第 123-131 页。
- (137) Oldham, J. W., 普雷斯顿, R. F. 和保尔森, J. D., "阿姆斯特沙门氏菌株中选定的镇痛药的诱变性测试", J Appl 毒理醇, 第 6 卷, 1986 年第 4 号, 第 237-243 页。
- (138) Kullich, W. 和 Klein, G., "非类固醇抗风湿度药物对姐妹色度交换率的影响的调查", Mutat Res, 第 174 卷, 第 2 号, 1986 年, 第 131-134。
- (139) Tripathi, R., 潘乔利, S. S. 和 Tripathi, P., "在体内小鼠骨髓细胞中布洛芬的基因毒性", 药物化学毒理醇, 第 35 卷, 第 4 号, 2012, 第 389-392 页。
- (140) REACH 注册档案: 布洛芬 (在线), ECHA, 2019 年。
- (141) 古尔皮纳尔, E., 灰熊, W. E. 和广场, G. A., "NSAIDs 抑制肿瘤发生, 但如何?" 克林癌症 Res, 第 20 卷, 第 5 号, 2014, 第 1104-1113 页。
- (142) 尼尔森、G.L. 等人, "非类固醇抗炎药物的怀孕使用者发生不良分娩结果和流产的风险: 基于人群的观察研究和病例对照研究", BMJ, 第 322 卷, 第 7281 号, 2001 年, 第 266-270 页。
- (143) 兰克福德, K.D., "布洛芬: 药理学, 疗效和安全", 炎症药理学, 第 17 卷, 第 6 号, 2009 年, 第 275-342 页。
- (144) 戴维斯, 北卡罗来纳州, "布洛芬的临床药代动力学。前 30 年", Clin 药典, 第 34 卷, 第 2 号, 1998 年, 第 101-154 页。
- (145) 2016 年, 强生消费品公司, 2016 年, [HTTPS://WWW.MOTRIN.COM/CHILDRENINFA](https://www.motrin.com/childreninfa)



NTS/DOSING-CHARTS#INFANTS-MOTRIN-SUSPENSION-DROPS-50-MG-125ML.

- (146) Skowronski, G. A. 和 Abdel-Rahman, M.S., "10 倍不确定性因素与儿童和老年医学使用的药物风险评估的相关性", 人类生态风险评估, 第 7 卷, 第 1 号, 2001 年, 第 139-152 页。
- (147) Norwood, D. L. 等人, "口头吸入和鼻腔药物产品中可萃取物和浸出物的最佳做法: PQRI 建

议的概述, "Pharm Res, 第 25 卷, 2008 年第 4 号, 第 727-739 页。

- (148) Paskiet, D. 等人, "产品质量研究所 (PQRI) 可浸出和可萃取的可浸液和可萃取物工作组关于父母和眼科药物产品 (PODP) 的倡议", "PDA J Pharm Scitechl, 第 67 卷, 第 5 号, 2013 年, 第 430-447 页。

原著参考资料

- (1) Kerlin, R., et al., "Scientific and Regulatory Policy Committee: Recommended ("Best") Practices for Determining, Communicating, and Using Adverse Effect Data from Nonclinical Studies," *Toxicologic Pathology*, Vol 44, No. 2, 2016, pp. 147-162.
- (2) Palazzi, X., et al., "Characterizing "Adversity" of Pathology Findings in Nonclinical Toxicity Studies: Results from the 4th ESTP International Expert Workshop," *Toxicologic Pathology*, Vol 44, No. 6, 2016, pp. 810-824.
- (3) Pandiri, A. R., et al., "Is It Adverse, Nonadverse, Adaptive, or Artifact?," *Toxicologic Pathology*, Vol 45, No. 1, 2017, pp. 238-247.
- (4) EFSA Scientific Committee, "Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment," *EFSA Journal*, Vol 1150, 2009, pp. 1-72.
- (5) EFSA Scientific Committee, "Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment," *EFSA Journal*, Vol 15, No. 1, 2017, p. 4658.
- (6) *Benchmark Dose Technical Guidance*, Risk Assessment Forum, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2012, p. 99.
- (7) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 110, "Some Chemicals Used as Solvents and in Polymer Manufacture," World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2016, p. 89.
- (8) U.S. Environmental Protection Agency, *Glossary of IRIS Terms*, 2003, <http://www.epa.gov/iris/gloss8.htm>.
- (9) Gould, J., et al., "Special endpoint and product specific considerations in pharmaceutical acceptable daily exposure derivation," *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Vol 79, Suppl. 1, 2016, pp. S79-S93.
- (10) Hausmann, O., Schnyder, B., and Pichler, W. J., "Etiology and pathogenesis of adverse drug reactions," *Chemical Immunology and Allergy*, Vol 97, 2012, pp. 32-46.
- (11) *A Summary of General Assessment Factors for Evaluating the Quality of Scientific and Technical Information*, Science Policy Council, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2003.
- (12) "Guidance for Evaluating and Documenting the Quality of Existing Scientific and Technical Information," Addendum to: *A Summary of General Assessment Factors for Evaluating the Quality of Scientific and Technical Information*, Science Policy Council, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2012.
- (13) IPCS Risk Assessment Terminology. Part 1: IPCS/OECD Key Generic Terms used in Chemical Hazard/Risk Assessment & Part 2: IPCS Glossary of Key Exposure Assessment Terminology, International Programme on Chemical Safety, IPCS Harmonization Project, Geneva, published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization, and the World Health Organization, and produced within the framework of the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2004, p. 122.
- (14) Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012). European Medicines Agency, London, United Kingdom, 2014.
- (15) Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and 'Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities,' (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012) (19 April 2018), European Medicines Agency, London, United Kingdom, 2018.
- (16) National Research Council, *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy*, National Academies Press, Washington, DC, 2007, 115 pp.
- (17) U.S. Environmental Protection Agency, *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*, Risk Assessment Forum, NCEA, Washington, DC, 2005, p. 166.
- (18) Bercu, J. P., et al., "Point of departure (PoD) selection for the derivation of acceptable daily exposures (ADEs) for active pharmaceutical ingredients (APIs)," *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Vol 79, Suppl. 1, 2016, pp. S48-S56.
- (19) Klimisch, H. J., Andreae, M., and Tillmann, U., "A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data," *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Vol 25, No. 1, 1997, pp. 1-5.
- (20) Moermond, C., et al., "Assessing the reliability of ecotoxicological studies: An overview of current needs and approaches," *Integrated Environmental Assessment and Management*, Vol 13, No. 4, 2017, p. 640-651.
- (21) National Research Council, *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*, National Academies Press, Washington, DC, 1983, 191 pp.
- (22) National Research Council, *Science and Judgment in Risk Assessment*, National Academies Press, Washington, DC, 1994, 672 pp.
- (23) "Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC)," *EFSA Journal*, Vol 10, No. 7, 2012.
- (24) EFSA, "Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree," 2016, p. 50.
- (25) U.S. Environmental Protection Agency, *Guiding Principles for Monte Carlo Analysis*, Risk Assessment Forum, Washington, DC, 1997.
- (26) EFSA Scientific Committee, "The principles and methods behind EFSA's Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessment," *EFSA Journal*, Vol 16, No. 1, 2018, p. 5122.
- (27) "EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union," Vol 4, *EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*, Part 1, Chapter 5: Production, Health and Consumers



DirectorateGeneral, European Commission, Brussels, Belgium, 2014, p. 12.

- (28) “EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union,” Vol 4, *EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*. Part 1, Chapter 3: Premises and Equipment, Health and Consumers Directorate-General, European Commission, Brussels, Belgium, 2014, p. 5.
- (29) *Baseline Pharmaceutical Engineering Guide: Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products: A Guide to Managing Risks Associated with Cross-Contamination*, 2nd ed., Vol 7, 2017, ISPE, Tampa, FL, 176 pp.
- (30) *ABT Certification Handbook*, American Board of Toxicology, updated April 2018, <https://www.abtox.org/wp-content/uploads/2019/02/Certification-Manual-2019.pdf>.
- (31) *The European Registered Toxicologist (ERT): Guidelines for Registration*, 2016, http://www.eurotox.com/sub/eurotox.com/images/ert/ert-guideline-updated-2016/ERT_GUIDELINES_Main_text_2016.pdf.
- (32) Joint Research Center, ToxRTool — Toxicological Data Reliability Assessment Tool, European Commission, 2017.
- (33) West, S., et al., “Systems to Rate the Strength Of Scientific Evidence,” in *Evidence Reports/Technology Assessments*, No. 47, prepared by Research Triangle Institute—University of North Carolina Evidence-based Practice Center for the Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, 2002, p. 217.
- (34) Katrak, P., et al., “A systematic review of the content of critical appraisal tools,” *BMC Medical Research Methodology*, Vol 4, 2004, p. 22.
- (35) Quigley, J. M., et al., “Critical appraisal of nonrandomized studies—A review of recommended and commonly used tools,” *J Eval Clin Pract*, Vol 25, No. 1, 2019, pp. 44-52.
- (36) Sargent, E. V., et al., “Guidance on the establishment of acceptable daily exposure limits (ADE) to support Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products,” *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 65, No. 2, 2013, pp. 242-250.
- (37) Naumann, B. D. and Sargent, E. V., “Setting occupational exposure limits for pharmaceuticals,” *Occup Med*, Vol 2, No. 1, 1997, pp. 67-80.
- (38) *Baseline Pharmaceutical Engineering Guide: Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products: A Guide to Managing Risks Associated with Cross-Contamination*, first ed., Vol 7, ISPE, Tampa, FL, 2010, 186 pp.
- (39) Dourson, M., et al., “Advancing human health risk assessment: integrating recent advisory committee recommendations,” *Crit Rev Toxicol*, Vol 43, No. 6, 2013, pp. 467-492.
- (40) Keller, D. A., et al., “Identification and characterization of adverse effects in 21st century toxicology,” *Toxicol Sci*, Vol 126, No. 2, 2012, pp. 291-297.
- (41) A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes, Risk Assessment Forum, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2002, p. 192.
- (42) Crump, K. S., “A new method for determining allowable daily intakes,” *Fundam Appl Toxicol*, Vol 4, No. 5, 1984, pp. 854-871.
- (43) Bokkers, B. G. and Slob, W., “Deriving a data-based interspecies assessment factor using the NOAEL and the benchmark dose approach,” *Crit Rev Toxicol*, Vol 37, No. 5, 2007, pp. 355-373.
- (44) Davis, J. A., Gift, J. S., and Zhao, Q. J., “Introduction to benchmark dose methods and U.S. EPA’s benchmark dose software (BMDS) version 2.1.1,” *Toxicol Appl Pharmacol*, Vol 254, No. 2, 2011, pp. 181-191.
- (45) Sand, S., Victorin, K., and Filipsson, A. F., “The current state of knowledge on the use of the benchmark dose concept in risk assessment,” *J Appl Toxicol*, Vol 28, No. 4, 2008, pp. 405-421.
- (46) “Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment,” *EFSA J*, Vol 1150, 2009, pp. 1-72.
- (47) Filipsson, A. F., et al., “The benchmark dose method—review of available models, and recommendations for application in health risk assessment,” *Crit Rev Toxicol*, Vol 33, No. 5, 2003, pp. 505-542.
- (48) Haber, L. T., et al., “Benchmark dose (BMD) modeling: current practice, issues, and challenges,” *Crit Rev Toxicol*, Vol 48, No. 5, 2018, pp. 387-415.
- (49) Crump, K. S., “An improved procedure for low-dose carcinogenic risk assessment from animal data,” *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, Vol 5, Nos. 4-5, 1984, pp. 339-348.
- (50) Reichard, J. F., et al., “Toxicokinetic and toxicodynamic considerations when deriving health-based exposure limits for pharmaceuticals,” *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 79, Suppl 1, 2016, pp. S67-S78.
- (51) Olson, M. J., et al., “Issues and approaches for ensuring effective communication on acceptable daily exposure (ADE) values applied to pharmaceutical cleaning,” *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 79, Suppl 1, 2016, pp. S19-S27.
- (52) *Guidelines on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities*, Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, Geneva, Switzerland, 2018.
- (53) EFSA Scientific Committee, “Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data,” *EFSA J*, Vol 10, No. 3, 2012.
- (54) Phillips, L. J. and Moya, J., “Exposure factors resources: contrasting EPA’s Exposure Factors Handbook with international sources,” *J Expo Sci Environ Epidemiol*, Vol 24, No. 3, 2014, pp. 233-243.
- (55) *Child-Specific Exposure Factors Handbook*, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Washington, DC, 2008.
- (56) *Exposure Factors Handbook: 2011 Edition*, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2011.
- (57) Questions and answers on implementation of risk based prevention of cross contamination in production and ‘Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities’, (draft 15 December 2016), EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012, European Medicines Agency, London, United Kingdom, 2016.
- (58) *Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers*, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Rockville, MD, July 2005, p. 30.
- (59) Saber, H., et al., “An FDA oncology analysis of CD3 bispecific constructs and first-in-human dose selection,” *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 90, 2017, pp. 144-152.
- (60) Saber, H., et al., “An FDA oncology analysis of immune activating products and first-in-human dose selection,” *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 81, 2016, pp. 448-456.
- (61) Saber, H. and Leighton, J. K., “An FDA oncology analysis of antibody-drug conjugates,” *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 71, No. 3, 2015, pp. 444-452.



- (62) Barnes, D. G. and Dourson, M., "Reference Dose (RfD): description and use in health risk assessments," *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 8, No. 4, 1988, pp. 471-486.
- (63) "Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-based Exposure Limits," *Environmental Health Criteria*, Vol 170, 1994, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- (64) Chemical-Specific Adjustment Factors for Interspecies Differences And Human Variability: Guidance Document for Use Of Data In Dose/Concentration–Response Assessment, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, the International Labour Organization and the United Nations Environment Program, Geneva, 2005.
- (65) Naumann, B. D., et al., "Investigations of the use of bioavailability data to adjust occupational exposure limits for active pharmaceutical ingredients," *Toxicol Sci*, Vol 112, No. 1, 2009, pp. 196-210.
- (66) Lobo, E. D., Hansen, R. J., and Balthasar, J. P., "Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics," *J Pharm Sci*, Vol 93, No. 11, 2004, pp. 2645-2668.
- (67) Bos, J. D. and Meinardi, M. M., "The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs," *Exp Dermatol*, Vol 9, No. 3, 2000, pp. 165-169.
- (68) Smith Pease, C. K., White, I. R., and Basketter, D. A., "Skin as a route of exposure to protein allergens," *Clinical and Experimental Dermatology*, Vol 27, No. 4, 2002, pp. 296-300.
- (69) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment, Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]response for human health (version 2.1), European Chemicals Agency, Helsinki, Finland, 2012, p. 195.
- (70) Recommended Use of Body Weight 3/4 as the Default Method in Derivation of the Oral Reference Dose, Office of the Science Advisor, Risk Assessment Forum, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2011.
- (71) Edginton, A. N., et al., "The integration of allometry and virtual populations to predict clearance and clearance variability in pediatric populations over the age of 6 years," *Clin Pharmacokinet*, Vol 52, No. 8, 2013, pp. 693-703.
- (72) Mahmood, I., "Prediction of Drug Clearance in Premature and Mature Neonates, Infants, and Children \leq 2 Years of Age: A Comparison of the Predictive Performance of 4 Allometric Models," *J Clin Pharmacol*, Vol 56, No. 6, 2016, pp. 733-739.
- (73) Momper, J. D., et al., "Adolescent dosing and labeling since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007," *JAMA Pediatr*, Vol 167, No. 10, 2013, pp. 926-932.
- (74) Ling, J., et al., "Interspecies scaling of therapeutic monoclonal antibodies: initial look," *J Clin Pharmacol*, Vol 49, No. 12, 2009, pp. 1382-1402.
- (75) Mahmood, I., "Interspecies scaling of protein drugs: prediction of clearance from animals to humans," *J Pharm Sci*, Vol 93, No. 1, 2004, pp. 177-185.
- (76) Offman, E. and Edginton, A. N., "Contrasting toxicokinetic evaluations and interspecies pharmacokinetic scaling approaches for small molecules and biologics: applicability to biosimilar development," *Xenobiotica*, Vol 43, No. 6, 2013, pp. 561-569.
- (77) Lehman, A. J. and Fitzhugh, O. G., "100-fold margin of safety," *Assoc Food Drug Offic of United States*, Vol 18, 1954, pp. 33-35.
- (78) Renwick, A. G., "Safety factors and establishment of acceptable daily intakes," *Food Addit Contam*, Vol 8, No. 2, 1991, pp. 135-149.
- (79) Renwick, A. G., "Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants," *Food Addit Contam*, Vol 10, No. 3, 1993, pp. 275-305.
- (80) Renwick, A. G., "Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI," *Food Addit Contam*, Vol 15, Suppl, 1998, pp. 17-35.
- (81) Valcke, M. and Krishnan, K., "Assessing the impact of the duration and intensity of inhalation exposure on the magnitude of the variability of internal dose metrics in children and adults," *Inhal Toxicol*, Vol 23, No. 14, 2011, pp. 863-877.
- (82) Alcorn, J. and McNamara, P. J., "Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants: part I," *Clin Pharmacokinet*, Vol 41, No. 12, 2002, pp. 959-998.
- (83) Alcorn, J. and McNamara, P. J., "Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants: part II," *Clin Pharmacokinet*, Vol 41, No. 13, 2002, pp. 1077-1094.
- (84) Ginsberg, G., et al., "A framework and case studies for evaluation of enzyme ontogeny in children's health risk evaluation," *J Toxicol Environ Health A*, Vol 80, Nos. 10-12, 2017, pp. 569-593.
- (85) Scheuplein, R., Charnley, G., and Dourson, M., "Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. I. Biological basis," *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 35, No. 3, 2002, pp. 429-447.
- (86) Hilmer, S. N., "ADME-tox issues for the elderly," *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, Vol 4, No. 10, 2008, pp. 1321-1331.
- (87) Clewell, R. A., et al., "Pathway Based Toxicology and Fit-for-Purpose Assess," *Adv Exp Med Biol*, Vol 856, 2016, pp. 205-230.
- (88) Mielke, H., et al., "The importance of protein binding for the in vitro-in vivo extrapolation (IVIVE)-example of ibuprofen, a highly protein-bound substance," *Arch Toxicol*, Vol 91, No. 4, 2017, pp. 663-670.
- (89) Guidance for Applying Quantitative Data to Develop Data-Derived Extrapolation Factors for Interspecies and Intraspecies Extrapolation, U.S. Environmental Protection Agency, Office of the Science Advisor, Risk Assessment Forum, Washington, DC, 2014.
- (90) Dourson, M., et al., "Boron tolerable intake: re-evaluation of toxicokinetics for data-derived uncertainty factors," *Biol Trace Elem Res*, Vol 66, Nos. 1-3, 1998, pp. 453-463.
- (91) EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), "Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food," *EFSA J*, Vol 10, No. 12, 2012.
- (92) Poulin, P. and Arnett, R., "Integration of a plasma protein binding factor to the Chemical-Specific Adjustment Factor (CSAF) for facilitating the estimation of uncertainties in interspecies extrapolations when deriving health-based exposure limits for active pharmaceutical ingredients: Investigation of recent drug datasets," *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 91, 2017, pp. 142-150.
- (93) Brinkmann, M., Preuss, T. G., and Hollert, H., "Advancing In Vitro-In Vivo Extrapolations of Mechanism-Specific Toxicity Data Through Toxicokinetic Modeling," *Adv Biochem Eng Biotechnol*, Vol 157, 2017, pp. 293-317.
- (94) Strikwold, M., et al., "Integrating in vitro data and physiologically based kinetic (PBK) modelling to assess the in vivo potential developmental toxicity of a series of phenols," *Arch Toxicol*, Vol 91, No. 5, 2017, pp. 2119-2133.
- (95) Wambaugh, J. F., et al., "Evaluating In Vitro-In Vivo Extrapolation of Toxicokinetics," *Toxicol Sci*, Vol 163, No. 1, 2018, pp. 152-169.
- (96) Dirks, N. L. and Meibohm, B., "Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies," *Clin Pharmacokinet*, Vol 49, No. 10, 2010, pp. 633-659.
- (97) Edlund, H., et al., "Pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of monoclonal antibodies in children," *Clin Pharmacokinet*, Vol 54, No. 1, 2015, pp. 35-80.



- (98) Tabrizi, M., Bornstein, G. G., and Suria, H., "Biodistribution mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease," *AAPS J*, Vol 12, No. 1, 2010, pp. 33-43.
- (99) Ternant, D. and Paintaud, G., "Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins," *Expert Opin Biol Ther*, Vol 5, Suppl 1, 2005, pp. S37-S47.
- (100) Khalil, F. and Laer, S., "Physiologically based pharmacokinetic models in the prediction of oral drug exposure over the entire pediatric age range-sotalol as a model drug," *AAPS J*, Vol 16, No. 2, 2014, pp. 226-239.
- (101) Areberg, J., et al., "Population pharmacokinetic meta-analysis of vortioxetine in healthy individuals," *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, Vol 115, No. 6, 2014, pp. 552-559.
- (102) Naik, H., et al., "A Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Meta-Analysis of Vortioxetine in Patients with Major Depressive Disorder," *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, Vol 118, No. 5, 2016, pp. 344-355.
- (103) Chen, P., et al., "Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Calcimimetic Etelcalcetide in Chronic Kidney Disease and Secondary Hyperparathyroidism Receiving Hemodialysis," *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, Vol 5, No. 9, 2016, pp. 484-494.
- (104) Naumann, B. D., et al., "Case Studies of Categorical Data-Derived Adjustment Factors," *Human Ecol Risk Assess*, Vol 7, No. 1, 2001, pp. 61-105.
- (105) Dourson, M. L., Felter, S. P., and Robinson, D., "Evolution of science-based uncertainty factors in noncancer risk assessment," *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 24, (2 Pt 1), 1996, pp. 108-120.
- (106) Faria, E. C., et al., "Using default methodologies to derive an acceptable daily exposure (ADE)," *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 79, Suppl 1, 2016, pp. S28-S38.
- (107) Sussman, R. G., et al., "A harmonization effort for acceptable daily exposure derivation – Considerations for application of adjustment factors," *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 79, Suppl 1, 2016, pp. S57-S66.
- (108) Dolan, D. G., et al., "Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations," *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 43, No. 1, 2005, pp. 1-9.
- (109) U.S. Food and Drug Administration, "Food Additives; Threshold of Regulation for Substances Used in Food-Contact Articles. Final Rule," in *Federal Register*, 1995, pp. 36581-36596.
- (110) Müller, L., et al., "A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity," *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 44, No. 3, 2006, pp. 198-211.
- (111) Kroes, R., et al., "Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet," *Food Chem Toxicol*, Vol 42, No. 1, 2004, pp. 65-83.
- (112) Cramer, G. M., Ford, R. A., and Hall, R. L., "Estimation of toxic hazard – a decision tree approach," *Food Cosmet Toxicol*, Vol 16, No. 3, 1978, pp. 255-276.
- (113) Stanard, B., Dolan, D. G., Hanneman, W., Legare, M., & Bercu, J. P. (2015). Threshold of toxicological concern (TTC) for developmental and reproductive toxicity of anticancer compounds. *Regul Toxicol Pharmacol*, 72(3), 602-609.
- (114) Lovsin Barle, E., et al., "Determination and application of the permitted daily exposure (PDE) for topical ocular drugs in multipurpose manufacturing facilities," *Pharm Dev Technol*, Vol 23, No. 3, 2018, pp. 225-230.
- (115) Lovsin Barle, E., et al., "Use of the permitted daily exposure (PDE) concept for contaminants of intravitreal (IVT) drugs in multipurpose manufacturing facilities," *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 101, 2019, pp. 29-34.
- (116) Wiesner, L., Prause, M., and Lovsin Barle, E., "Topical otic drugs in a multi-purpose manufacturing facility: a guide on determination and application of permitted daily exposure (PDE)," *Pharm Dev Technol*, Vol 23, No. 3, 2018, pp. 261-264.
- (117) Lian, G., Chen, L., and Han, L., "An evaluation of mathematical models for predicting skin permeability," *J Pharm Sci*, Vol 97, No. 1, 2008, pp. 584-598.
- (118) Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products, Product Quality Research Institute, Arlington, VA, 2006, p. 272.
- (119) Bercu, J. P., Sharnetz, R., and Dolan, D. G., "Advancing toxicology in Risk-MaPP: Setting ADEs based on the subsequent drug substance," *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 65, No. 1, 2013, pp. 157-161.
- (120) Bercu, J. P. and Dolan, D. G. "Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials," *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 65, No. 1, 2013, pp. 162-167.
- (121) Guidance for Industry: Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Silver Spring, MD, 2013, p. 10.
- (122) WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles, WHO Technical Report Series, No. 986, Annex 2, 2014.
- (123) Goehrane, S. A., et al., "Thresholds in chemical respiratory sensitisation," *Toxicology*, Vol 333, 2015, pp. 179-194.
- (124) Guideline to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Part I, Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, Geneva, Switzerland, 2018.
- (125) Sussman, R. G., et al., "Identifying and assessing highly hazardous drugs within quality risk management programs," *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 79, Suppl 1, 2016, pp. S11-S18.
- (126) Winkler, G. C., et al., "Functional differentiation of cytotoxic cancer drugs and targeted cancer therapeutics," *Regul Toxicol Pharmacol*, Vol 70, No. 1, 2014, pp. 46-53.
- (127) Liebelt, E. L. and Shannon, M. W., "Small doses, big problems: a selected review of highly toxic common medications," *Pediatr Emerg Care*, Vol 9, No. 5, 1993, pp. 292-297.
- (128) Schmid, B., "The safety assessment of over-the-counter (OTC) products," *Arch Toxicol Suppl*, Vol 17, 1995, pp. 305-311.
- (129) U. S. Food and Drug Administration, *Guide to Inspections Validation of Cleaning Processes*, 1993.
- (130) Walsh, A., et al., "Cleaning validation for the 21st century: Acceptance limits for cleaning agents," *Pharmaceutical Engineering*, Vol 33, No. 6, 2013, pp. 1-11.
- (131) Recognized Consensus Standard database record for ISO 10993-17 First edition 2002-12-01, Biological evaluation of medical devices - Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances. Part B: Supplementary Information Sheet (SIS), U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health (CDRH), Silver Spring, MD, 2016.
- (132) *Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities*, 2008 (last update: February 15, 2017), U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, US Government Printing Office, Washington, DC, 2008, p. 161.



- (133) Decontamination and Reprocessing of Medical Devices for Healthcare Facilities, World Health Organization and Pan American Health Organization, Geneva, Switzerland, 2016, 120 pp.
- (134) Nissen, S. E., et al., “Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis,” *N Engl J Med*, Vol 375, No. 26, 2016, pp. 2519-2529.
- (135) Prescribing Information for Motrin® Ibuprofen Tablets, USP (revised 20 Jan. 2007), Pfizer Inc., 2007, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/017463s105lbl.pdf.
- (136) Philipose, B., et al., “Comparative mutagenic and genotoxic effects of three propionic acid derivatives ibuprofen, ketoprofen and naproxen,” *Mutat Res*, Vol 393, Nos. 1-2, 1997, pp. 123-131.
- (137) Oldham, J. W., Preston, R. F., and Paulson, J. D., “Mutagenicity testing of selected analgesics in Ames Salmonella strains,” *J Appl Toxicol*, Vol 6, No. 4 1986, pp. 237-243.
- (138) Kullich, W. and Klein, G., “Investigations of the influence of nonsteroidal antirheumatic drugs on the rates of sister-chromatid exchange,” *Mutat Res*, Vol 174, No. 2, 1986, p. 131-134.
- (139) Tripathi, R., Pancholi, S. S., and Tripathi, P., “Genotoxicity of ibuprofen in mouse bone marrow cells in vivo,” *Drug Chem Toxicol*, Vol 35, No. 4, 2012, pp. 389-392.
- (140) REACH registration dossier for: Ibuprofen (online), ECHA, 2019.
- (141) Gurpinar, E., Grizzle, W. E., and Piazza, G. A., “NSAIDs inhibit tumorigenesis, but how?,” *Clin Cancer Res*, Vol 20, No. 5, 2014, pp. 1104-1113.
- (142) Nielsen, G. L., et al., “Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study,” *BMJ*, Vol 322, No. 7281, 2001, pp. 266-270.
- (143) Rainsford, K. D., “Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety,” *Inflammopharmacology*, Vol 17, No. 6, 2009, pp. 275-342.
- (144) Davies, N. M., “Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years,” *Clin Pharmacokinet*, Vol 34, No. 2, 1998, pp. 101-154.
- (145) MOTRIN Dosing Charts for Children & Infants, Johnson & Johnson Consumer Inc., 2016, <https://www.motrin.com/childreninfants/dosing-charts#infants-motrin-suspension-drops-50-mg-125ml>.
- (146) Skowronski, G. A. and Abdel-Rahman, M. S., “Relevance of the 10X Uncertainty Factor to the Risk Assessment of Drugs Used by Children and Geriatrics,” *Human Ecol Risk Assess*, Vol 7, No. 1, 2001, pp. 139-152.
- (147) Norwood, D. L., et al., “Best practices for extractables and leachables in orally inhaled and nasal drug products: an overview of the PQRI recommendations,” *Pharm Res*, Vol 25, No. 4, 2008, pp. 727-739.
- (148) Paskiet, D., et al., “The Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP),” *PDA J Pharm Sci Technol*, Vol 57, No. 5, 2013, pp. 430-447.

ASTM International 对本标准中提及的任何项目所主张的任何专利权的有效性不持任何立场。明确建议该标准的使用者，确定任何此类专利权的有效性以及侵犯此类权利的风险完全由他们自己承担。

该标准由负责的技术委员会随时修订，必须每五年进行一次审核，如果未经修订，则应重新批准或撤消。欢迎您提出意见，以修订本标准或提出其他标准，并发送给 ASTM 国际总部。您的意见将在您可能参加的负责的技术委员会的会议上得到认真的考虑。如果您认为自己的评论没有得到公正的听证，则应在下面显示的地址向 ASTM 标准委员会表达您的观点。

本标准的版权归美国 ASTM International 所有，美国宾夕法尼亚州西孔霍肯市邮政信箱 C700 号 Barr Harbor Drive 100 号，宾夕法尼亚州 19428-2959。可以通过上述地址或 610-832-9585（电话），610-832-9555（传真）或 service@astm.org（e-邮件）；或通过 ASTM 网站（www.astm.org）。也可以从版权清除中心（222）来获得标准副本的许可权。

马萨诸塞州丹佛斯 Rosewood Drive, MA 01923, 电话: (978) 646-2600; <http://www.copyright.com/>