

人用药品技术要求国际协调理事会

ICH 协调指南

可提取物与浸出物指南

Q3E

草案版本

于 2025 年 8 月 1 日获得批准

目前正在公开征求意见

在 ICH 流程的第 2 阶段，经相关 ICH 专家工作组商定的共识草案文本或指南，将由 ICH 大会根据国家或地区程序，提交给 ICH 各区域的监管机构进行内部及外部意见征询。

ICH Q3E

文件历史

代码	历史	日期
Q3E	ICH 大会成员在步骤 2a/b 下予以认可并发布公开征求意见。	2025 年 8 月 1 日
Q3E 支持性文件	ICH 成员在步骤 2a/b 下批准并与 ICH Q3E：可提取物和浸出物指南同时发布以公开征求意见。	2025 年 8 月 01 日

法律声明：本文档受版权保护，除 ICH 标识外，可在注明 ICH 文档版权的前提下，根据公共许可协议使用、复制、编入其他作品、改编、修改、翻译或分发。若对文档进行任何改编、修改或翻译，必须采取合理措施明确标注、区分或以其他方式标识该变更基于原始文档。必须避免任何暗示 ICH 认可或赞助原始文档改编、修改或翻译的印象。

本文件“按原样”提供，不作任何明示或暗示的保证。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产生的任何索赔、损害或其他责任承担法律责任。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权归属第三方的文件，必须从该版权所有者处获得复制许可。

ICH Q3E Guideline

ICH 协调指南

可提取物与浸出物指导原则

问题 3E

ICH 共识指南

目录

1. 引言 1

2. 范围 1

可提取物和浸出物的风险评估与控制 2

3.1 一般原则 2

3.2 风险矩阵作为多因素分析方法 4

3.3 风险评估 6

3.4 风险控制 6

3.4.1 特别考虑 8

3.5 文件与合规性 9

3.6 风险审查和生命周期管理 10

4. 化学测试与评估 11

4.1 已有知识 11

4.2 组分选择	12
4.3 可提取物研究十二	
4.3.1 半定量浸出物研究	13
4.3.2 定量可提取物研究	14
4.4 浸出物研究	14
4.5 模拟可提取物研究	15
4.6 可提取物和浸出物相关性	16
5. 分析评价阈值	17
5.1 分析不确定度因子	18
6. 安全性评估	18
6.1 总则	18
6.2 浸出物分类	20
6.3 安全评估流程	21
6.4 给药途径特殊考虑要点及特殊情况（局部毒性问题）	22
6.4.1 眼科药品	23
6.4.2 脑内、鞘内、硬膜外药品	23
6.4.3 皮肤药物产品	23
6.4.4 致敏可能性	24
6.5 ICH S9 产品的考虑要点	26
6.6 安全性评估内容	第 26 页
7. 术语表	26
8. 参考文献	28
附录 1：浸出物与析出物风险评估及风险控制的典型工作流程	29
附录 2：研究类型	33
附录 3 AET 计算方法	34
附录 4：浸出物的效价级别	36
附录 5：建立暴露限度的方法	41
附录 6：1 类浸出物专论	48

引言

浸出物是指在既定生产工艺和标示储存条件下，从生产组件/系统、包装或给药装置组件迁移至药品中的化学物质。提取物则是在特定实验室测试条件下，有意从生产组件/系统、包装或给药装置组件中萃取出的化学物质——因而可能成为浸出物。

本指南提出了一个用于评估和控制浸出物杂质的整体框架与流程，旨在进一步扩充现有 ICH 杂质指南体系，包括新原料药杂质（ICH Q3A）、新制剂杂质（ICH Q3B）、残留溶剂（ICH Q3C）、元素杂质（ICH Q3D）以及 DNA 反应性（致突变）杂质（ICH M7）。本指南框架遵循 ICH Q9 阐述的风险管理原则，在涵盖材料表征与工艺认知的同时，其核心目标是通过评估和控制制剂中的浸出物来保障患者安全与产品质量。鉴于材料工程、器械创新、新型制造模式和创新治疗方法的快速发展，本指南旨在提供符合科学和监管发展趋势的前瞻性原则与理念。

范围

本指南适用于新药产品（包括细胞和基因治疗产品）中浸出物的风险评估和控制。需要上市许可且符合药品或生物制品定义的药品器械组合产品也适用。

有机浸出物是本指南的主要关注点。尽管元素分析的推荐方法属于本指南范畴，但元素浸出物的安全性评估由 ICH Q3D 阐述，因此不在本指南范围内。

该指南同样适用于已批准产品的任何可能影响浸出物特征或患者暴露的变更，例如涉及配方、生产、给药和/或容器密封系统的变更（即生命周期管理）。本指南无意适用于由产品污染或掺假产生的外源性、无关或外来物质。

本指南不适用于草药制品以及源自动物或植物的未加工粗制品。对于液体剂型的这类产品，可适用区域要求。

本指南不适用于处于临床研发阶段的产品。但在患者存在高风险的情况下，本指南的原则可用于支持临床研究。

通常，放射性药品不属于范围，除非存在特定关注原因。

本指南不适用于辅料生产或储存中使用的系统。关于液体或半液体活性药物成分（API）的包装组件特殊注意事项，请参见第 3.4.1 节。

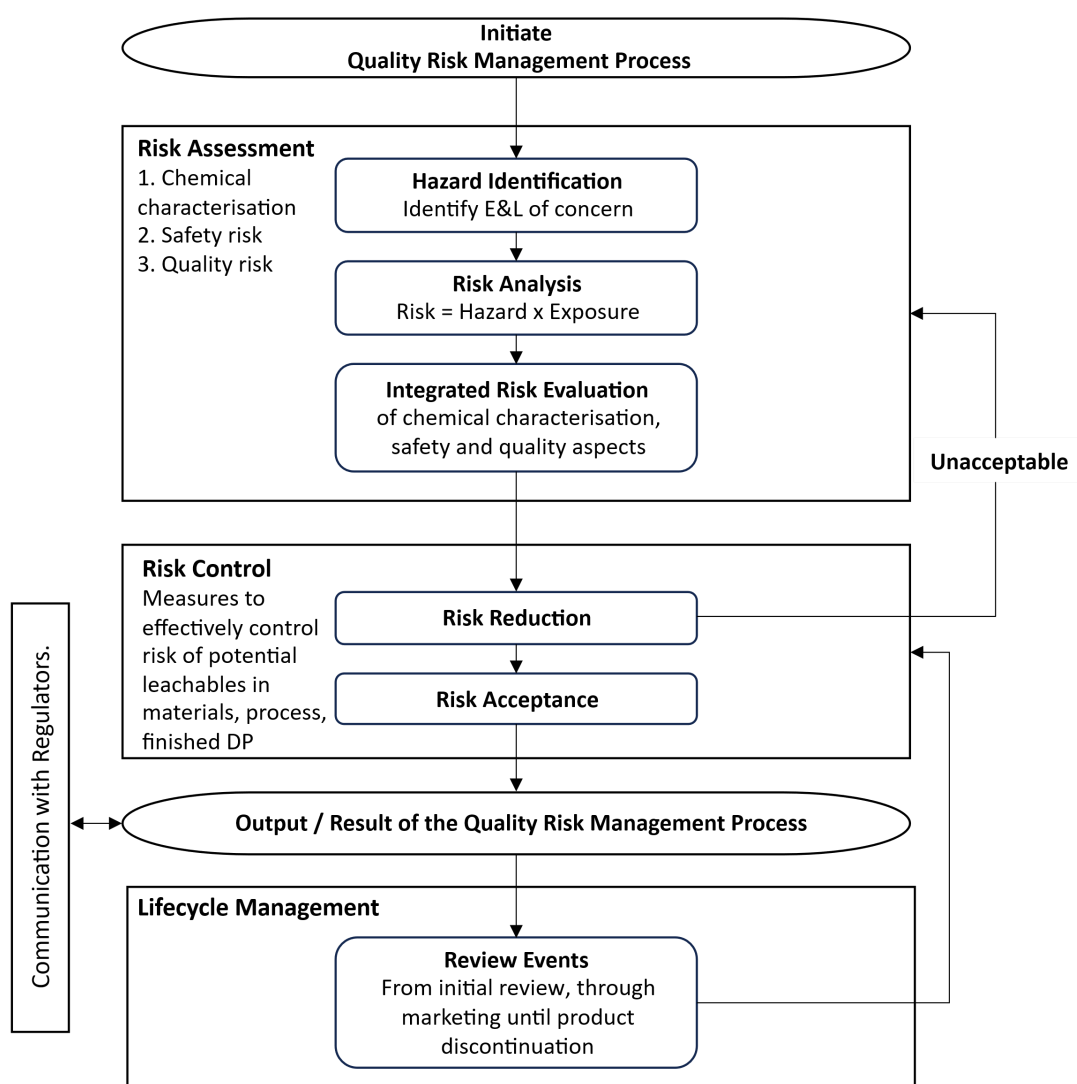
可提取物与浸出物的风险评估及控制

基本原则

本指导原则旨在提供一个全面框架，用以识别、评估和控制浸出物相关风险，从而保护成品药品的安全性、有效性和质量属性。图 1 用于说明从产品开发直至产品注册阶段的考虑因素，以及贯穿整个生命周期管理的持续质量管理过程。

图 1：风险管理过程概述

(E&L = 可提取物与浸出物)



浸出物和渗出物（E&L）的质量风险管理需采取整体策略，充分利用既往知识，深入理解制造/包装组件及药品的关键属性与理想特性，同时考量生产与储存条件。分析化学家和安全专家间的紧密协作对知识共享及 E&L 质量风险管理流程的制定至关重要。针对每个产品都应启动独立的质量风险管理流程，分别实施风险评估、风险控制及生命周期管理。

作为多因素概念的风险矩阵

对于浸出物的整体风险评估与控制，必须考虑风险的多维特性，涵盖药品质量和安全性两方面。在药品质量方面，重要的维度包括：

制造设备或包装组件与制剂之间潜在的相互作用，

可能产生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

生产工艺和储存条件，包括但不限于溶液表面积与体积比、温度、接触时长、下游去除步骤的接近程度及其清除潜在浸出物的能力。

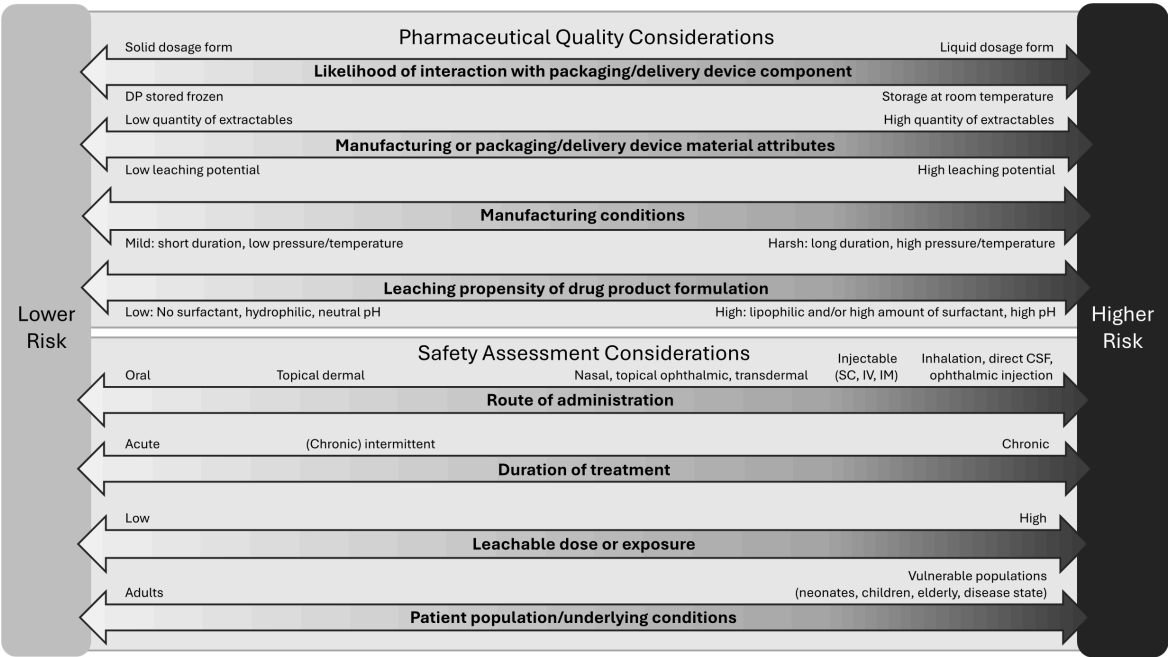
该制剂的浸出倾向性，包括但不限于原料药、pH 值、有机助溶剂以及表面活性剂/螯合剂。

安全评估维度涉及浸出物可能造成的潜在危害，包括给药途径的风险影响、相关患者群体、最大给药剂量、给药频率和/或间隔、以及终身最大潜在治疗持续时间等暴露相关因素。

与各个维度（并非全部）相关的相对风险见图 2。药品的总体风险需综合考虑所有这些维度。

图 2：风险矩阵需考虑因素的概述

CSF = 脑脊液; DP = 药物制剂; IM = 肌肉注射; IV = 静脉注射; SC = 皮下注射



根据预期风险并利用既往知识，可采取多种策略——从符合相关食品接触安全标准/药典法规，到进行更全面的可提取物/可浸出物表征及安全风险评估（参见附录 1）。对于口服制剂，若经充分论证（如拟用途符合地区性食品接触法规要求、药品浸出倾向性等同于或低于参考地区法规所列物质、所有规定测试结果均符合验收标准），符合相关区域性食品接触安全法规即可支持聚合物生产设备/系统及容器密封系统的安全性与质量。对于所有其他药品，或成分、规格和使用限制不符合食品接触法规的口服制剂，通常需进行可提取物/可浸出物评估。

上述风险矩阵和因素突显了可提取物评估相关风险的复杂性。理解对应因素的各自风险水平是风险评估流程的组成部分，可为生产与包装组件的选择以及整体风险评估/控制策略的制定提供依据。

风险评估

基于风险管理流程（图 1，第 3.1 节）、多维风险矩阵（图 2，第 3.2 节）以及提取物与浸出物风险评估与风险控制的典型工作流程（图 4、图 5 附录 1）的描述，风险评估可归纳为三个基本步骤：

步骤 1 - 危害识别：基于既往知识（如组件使用经验、既往测试等）和/或可提取物与浸出物测试，识别可能通过直接（例如生产组件/系统、容器密封系统及给药装置组件）或间接（例如次级包装油墨或标签粘合剂，特别是半渗透性组件）接触表面迁移至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产生情况，并评估患者对浸出物的暴露量。

第 3 步-综合风险评估：评估对产品质量、安全性和有效性造成的潜在风险，以判定所选生产工艺组件/系统及容器密封系统是否可视为适用于预期用途。

风险控制

若综合风险评估表明需要采取风险缓解措施，则相关措施可包括但不限于：更换组分/供应商、组分预清洗、生产设备预冲洗，以及增加额外的纯化/分离步骤。最终实施的风险缓解措施是否充分，应通过可提取物和/或可浸出物研究予以确认/验证。

组分符合预期用途后，应实施控制策略。该策略包括但不限于对组分质量控制不可或缺的常规 GMP 实践。应建立控制策略以实现以下目标：

建立适当的验收质量控制，包括视情况制定组分的验收标准、分析程序和取样计划。

与组件供应商建立适当的质量协议，包含针对可能影响可提取物特征的任何成分和/或制造工艺变更的组件生命周期质量控制。

有关浸出物和提取物风险评估及风险控制的典型工作流程（包括生产组件/系统的组件确认流程（附录 1 图 4）及包装和给药器械组件的确认流程（附录 1 图 5）），详见附录 1。通常应对包装和给药器械组件开展浸出物和提取物研究。特定情况下可提出替代方案，并提供充分理由。

用于识别风险及制定缓解策略以解决包装和给药装置组件相关安全问题的原则与实践，同样适用于由聚合物材料制成的、与制剂接触的生产设备组件。因此可提取物研究的设计应体现生产条件下的最差情况（如最小规模、最长接触时间、最高温度和压力）。人们认识到，由于与制剂接触时间相对较短且溶液体积与表面积比较大，源自生产设备/系统的药品浸出物可能性低于包装和给药组件。上游生产工艺步骤引入的浸出物可能通过下游步骤（如纯化/精制）被清除，从而降低最终药品中浸出物的风险。这些因素应在生产设备选型、确认及质量调查中予以考量。

对于制造组件/系统，当所有可提取物峰均处于或低于该制剂适用的分析评价阈值（AET），且未观察到 1 类浸出物时（见第 5 节），可认为浸出物风险最小且可接受。提取研究中使用的分析规程应符合第 4.3 节规定的标准。

当制造组件/系统中提取物的浓度高于 AET 时，可通过识别这些提取物并测定其浓度来降低浸出物风险，**但前提是提取物的定量需使用与已识别提取物同质的适当参比标准品。**若真实参比标准品不存在，可采用具有相似分析响应特征的化合物。若经此法定量的提取物浓度低于相关安全可接受水平（见第 6 节），则认为其相关的浸出物风险可忽略不计。作为对制造设备中高于 AET 浓度的提取物进行确认的替代方法，也可开展浸出物的安全性评估。

当患者安全风险可通过既往知识充分降低时（例如，已建立可提取物/可浸出物相关性、具有相似浸出倾向的已批准药品制剂），或检测到高于评估阈值（AET）但低于适用安全阈值（如 3 类可浸出物；参见第 6 节）的可提取物极少/未检出时，可考虑采用简化的包装组件/系统数据包。表 A.1.2（附录 1）结合图 2（第 3.2 节）提供了总体风险较低的案例场景，在充分论证的前提下可采用简化数据包。若提议使用简化数据包，建议与相关区域监管机构/卫生当局沟通以统一方法。

若识别出的可提取物可能化学转化为具有更高安全性风险的化合物（即通过化学降解和/或与制剂成分相互作用产生更高安全性风险的化合物），或无法充分鉴定和/或定量所有超出适用 AET 的可提取物峰时，则应开展浸出物研究以解决这些问题，并证明相关组分的可接受性。

特别注意事项

当使用多个制造部件（尤其是由相同或相似材料构成的部件）时，应评估其累积性浸出物风险。

质量风险评估以及相应的控制策略（如适用）也应涵盖用于储存液态或半固态原料药的包装容器可能产生的浸出物。

尽管在冷冻状态下浸出量极少，但仍应在冷冻前和解冻后对存储组件/系统的潜在浸出风险进行评估。

此外，对于生物制品及生物技术制品，风险识别与风险控制还可包括：

评估反应性浸出物与制剂组分之间可能导致产品质量、安全性和/或有效性受到不利影响的潜在相互作用。若发现已知反应性浸出物对产品关键质量属性产生影响，则应考虑化学修饰的潜在机制（如变性、聚集或降解）。

在原料药的生产过程中，浸出物可在最终纯化步骤中被去除。因此，质量风险评估通常需聚焦于后续的生产工艺。

文件记录与合规性

注册申请应包括所开展可提取物/可浸出物研究的合理性说明、相关研究报告、超出 AET 限值物质的安全性评估以及必要的风险控制策略。为证明生产及包装组件/系统适用性而进行的可提取物与可浸出物研究，应酌情纳入申报资料（如 ICH M4Q 所述）。应提供充分的浸出物数据以解决药品整个生命周期中的安全与质量问题。通常可提交与现有稳定性数据匹配的浸出物研究结果，经事先获得相关地区监管机构同意后，允许在上市后补充提交数据。应根据本指南第 3.3 节开展质量风险评估，评估对象包括一次性/多次使用生产组件/系统、内包装组件及给药装置组件。对于半透性包装材料，还应酌情评估外包装。

应提交已开展的可提取物和浸出物研究清单及评估报告。**评估报告通常包含：针对可提取物研究的分析方法与提取条件选择及其依据（溶剂、温度、时长、表面积/体积比等）；针对浸出物研究的样品制备与分析程序说明。此外，需详述定量程序及其适用性（如检测限、定量限、专属性、线性、准确度和重复性）。所有超过评估阈值（AET，参见第 5 节）的可提取物和浸出物**

色谱峰均应列入申报材料，包含化学名称、结构式、CAS 登记号（如有）及检出量级。对于浸出物（或用于质量研究的可提取物），应包含第 6 节所述的安全性风险评估。

除质量风险评估外，注册申请中应酌情包含可浸出物与可提取物的相关性研究（参见第 4.6 节）。最后，任何拟议缓解措施（例如包装及给药组件/系统的预清洗，或生产组件/系统的预冲洗）的充分性，应通过实施前后收集的数据予以证明。

风险审查/生命周期管理

本节阐述了在药物生命周期内可能需要重新评估浸出物特征的变更类型。以下列举了潜在变更的非穷尽性列表，并解释了这些变更如何可能影响患者浸出物暴露量。因此，应通过新研究和/或现有信息源对这些变更进行科学论证。

新信息：若有关物料适用性的新数据和/或信息表明存在隐患，和/或获得浸出物相关的新患者安全信息，则可能需要更新评估。

药品配方的变更：药品的变更可能导致现有配方接触制造组件/系统、和/或初级包装、和/或给药装置组件时产生不同的浸出物。例如，辅料/表面活性剂成分或浓度的改变既可能影响浸出物的组成，也可能影响其数量。

与原料药和/或制剂接触的容器密封系统、给药装置或制造组件/系统的变更：在药品货架期内，当已知接触原料药（主要针对液体和/或生物制品）或制剂的材料成分、供应商、生产工艺、几何形状或预处理发生变更时，可能导致浸出物特征改变。此外，某些制剂可能因非直接包装组件而存在引入潜在浸出物的可能性。

生产工艺变更：工艺条件的改变可能导致现有配方接触材料产生不同的浸出物或不同数量的浸出物。例如溶剂系统、持续时间、温度、压力、pH 值、清洁/灭菌工艺、表面积/体积比、操作前准备（如 flushing）等变更，均可能影响浸出物的成分和数量。

可能影响患者暴露的变化：诸如药物给药方案、治疗持续时间、给药途径及患者群体（即老年/儿科）等变化，均可能改变对患者暴露于既往已识别浸出物的评估结果，这些变化都可能影响浸出物暴露评估和毒理学风险评估的基本假设。

适应症变更可能影响患者获益/风险的情况：例如从肿瘤学转至风湿性疾病。

化学测试与评估

先前知识

已有知识可包括在进行化学检测前获取的有用信息，包括来自供应商的信息以及与其他药品（drug products）和工艺相关的任何信息。此类信息可能包括：

成分（例如，基础聚合物和共聚物，任何已知添加剂如增塑剂、加工助剂、催化剂、抗氧化剂）

食品接触合规性

声明未有意添加特定（例如，未获授权）化合物

药典检测

任何可用的可提取物研究

生物反应性试验

加工或预处理步骤（例如：灭菌、清洁、冲洗、硅化处理、表面处理）

既往使用历史（包括与其他类似药品的任何历史使用）、工艺和/或接触条件

组分选择

药品生产企业有责任根据监管要求，为特定患者群体安全有效地生产、包装、储存和交付特定药品而制定相应标准。特定物料或组件的风险等级与其同剂型发生相互作用的可能性相关。例如：相较于接触低浸出倾向剂型（如非冻干固体）的组件，接触高浸出倾向剂型（如液体）的组件可能具有更高风险。从供应商处获取的信息（如可提取物报告、药典符合性证明）可补充进行适当测试，用于开展风险评估并制定可提取物/浸出物检测程序，以证明组件选择的合理性。可提取物、浸出物及模拟浸出物研究概述请参见附录 2 中的表 A.2.1。（译文严格遵循原文段落结构，专业术语如"extractables/leachables"保留英文原意译为"可提取物/浸出物"，"non-lyophilized solids"译为行业通用表述"非冻干固体"，表格编号"A.2.1"及附录位置"Appendix 2"均按原文格式保留。被动语态转化为中文主动句式，如"may be supplemented"译为"可补充"，长难句按中文表达习惯拆分重组，确保技术文档的严谨性与可读性。）

可提取物研究

可提取物研究是指从测试物品中提取化学实体的过程。一项充分的可提取物研究需采用与药品制剂在最差生产或储存条件下预期浸出倾向相关的溶剂和提取条件，并运用多种互补的分析技术建立全面的可提取物特征。充分提取研究的关键特征包括：

建立并应用产品特定可提取物阈值（AET），用以指示需被识别并作为潜在浸出物处理的化学实体。测试在组件或组装系统上进行，包括任何能代表最终成品组件或系统使用状态的工艺处理（如灭菌、模塑与制造条件、清洁及硅化处理）。

选择合适的提取介质，包括与制剂配方（如辅料、表面活性剂）相关且能代表其特性的不同 pH 值和极性溶剂。

代表药品在制造过程中发生或包装组件/系统在效期内产生的浸出物特定最坏情形（例如接触面积、温度、时间）。

所用分析方法已在与提取研究目的相称的水平上经过充分确认

包括适用于挥发性、半挥发性和非挥发性有机可提取物及元素可提取物的适当分析程序

可提取物报告描述了关于分析方法的细节

基于对材料结构的理解，应对潜在的 1 类浸出物（参见第 6.2 节"浸出物分类"）进行特异性靶向测试，并在适当情况下实施质量风险分析。对潜在 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）的描述方法进行。

半定量可提取物研究

在随后将开展浸出物研究以确定所用物料适用性的场景下，半定量可提取物研究可能适用。该研究旨在明确哪些可提取物可能成为药品中的浸出物。半定量可提取物研究的关键特征包括：

使用通常观察到的可提取物或浸出物的几种相关标准化合物进行验证的分析方法。

分析不确定度因子（UF；第 5.1 节）在药品特定分析评价阈值计算中的应用。

检出浸出物相对于相关标准品的定量分析。

高于 AET 的半定量可提取物随后可用作定量可提取物研究或浸出物研究的目标物。

可提取物定量研究

为支持在制造组件/系统及某些低风险包装组件/系统场景（分别参见附录 1 表 A.1.1 和 A.1.2）的确认工作——当半定量可提取物研究中观察到特定可提取物水平高于 AET 时——需开展定量可提取物研究以精确量化这些特定物质。定量可提取物研究的关键特征包括：

确认检测到超出 AET 的可提取物。

使用分析响应相同或相似的标准物对超过 AET 的可识别可提取物进行定量。

用于定量测定 AET 以上已识别的可提取物的分析方法，应针对特定标准化合物进行方法验证。

如果某充分鉴定和定量的可提取物含量超过其限定限值（如适用安全阈值或每日允许暴露量（PDE）），则需开展浸出物研究以证明该化合物作为浸出物仍低于限定限值。此外，当某些超出 AET 的可提取物无法确认结构时，浸出物研究也可用于评估其质量风险。

浸出物研究

旨在支持药品注册的浸出物研究设计需体现实际生产条件及拟定的整个货架期和使用期内的预期贮存条件。在货架期和使用期内应评估多个时间点，以表征浸出物变化趋势并估算最大发生量。包装密封系统的浸出物评估需在稳定性贮存期间对实际药品进行，可包含加速贮存条件。对于包装密封系统，研究应涉及采用拟用于商业化产品的实际包装和给药系统生产的多个药品主稳定性批次和/或开发批次。若无多批次可用，可提出替代方案并附论证理由。使用可提取物评估中的同批组件可能使可提取物与浸出物之间建立更具意义的相关性。针对特定目标浸出物的分析方法应经过充分验证，以确认其具备灵敏性、专属性、准确性及精密性。还应采用非目标性筛选程序，并使用适当的分析技术，以促进检测浸出物的任何意外降解、次级包装产生的浸出物和/或相互作用产物。非目标性筛选研究应包括应用 AET（参见第 5 节），以确定一个阈值水平，超过该水平的浸出物化学成分应进行鉴定、定量，并报告用于毒理学评估。

若有参比标准品，应优先选用。因其用于生成适宜的响应因子或校准曲线时，可更准确、更精密地定量目标浸出物（这些浸出物在药品中可能实际存在），此时分析准确度和精密度较高。

模拟浸出物研究

尽管进行了全面审慎评估（可能包括对多种不同样品制备技术的系统研究，并结合高灵敏度、高选择性的分析方法、技术及仪器），但某些情况下开展制剂浸出物研究在技术上仍不可行。此类情况可能包括：大容量注射剂（LVPs）存在棘手的检测或定量限问题、复杂制剂配方固有的显著分析基质干扰，或多种因素叠加。在此类情形下，采用模拟研究支持实际制剂浸出物评估具有合理性。例如，可通过开展模拟研究来补充浸出物研究，从而实现浸出物测试无法达成的目标。当面临挑战性 AET（即方法定量限 LOQ > AET）时，浸出物研究应采用相关测试方法的 LOQ 执行，同时通过模拟研究填补 LOQ 与 AET 之间的空白。或者，当经过全面尽职调查后，确定进行可浸出物研究不可行时，可采用模拟研究替代可浸出物研究。

必须认识到，无论模拟研究的设计和执行多么完善，其结果可能仅能接近药品浸出物研究的结果，而无法完全复制药品真实的浸出物特征。例如，模拟研究既不能也不会解决浸出物与药品制剂组分之间任何潜在的相互作用。

模拟研究是一种替代性研究，旨在揭示若进行浸出物研究时可能检测到的真实浸出物。因此，对于检测值超过模拟研究中药品特定 AET 的模拟浸出物，应进行鉴定、定量及安全性评估。由于**模拟研究的目标是获得与药品在货架期内产生的实际浸出物谱高度近似的模拟浸出物谱**，模拟研究所采用的条件和工艺应尽可能匹配浸出物研究中的药品生产/贮存条件，旨在模拟药品在生产、货架期贮存和使用（临床）配制过程中经历的环境。此外，模拟溶剂的选择应使其具有与药品相似的浸出倾向，且模拟生产工艺应在最差条件下实施。此外，模拟研究可加速进行（相对于药品货架贮存条件），以在更短时间内模拟整个药品货架期内的浸出物研究结果。

由于模拟研究的目的是补充或替代浸出物研究，该模拟研究必须满足浸出物研究的所有质量要求，包括测试程序确认。在合理论证的前提下，采用模拟研究可作为实施浸出物研究这一推荐实践的替代方案。因此，针对特定药品的模拟浸出研究之应用目的、论证依据及确认程序，应建立在科学合理的依据之上，并通过适当测试与实验证明其尽职调查。考虑采用模拟研究时，建议在实施前咨询相关地区监管机构。

可提取物与可浸出物的相关性

生成可提取物谱图的主要目的在于表征并辅助选择组件、识别潜在浸出物、开发针对目标浸出物的检测方法，以及建立浸出物与可提取物的相关性。在完善的 extractables study 中，浸出物通常是可提取物的子集，且每种浸出物的浓度通常低于其对应的可提取物浓度。

当可获得高于 AET 的浸出物和提取物谱图时，**建议评估两者之间的定性与定量相关性**。若实际药品浸出物在定性和定量上能与相应组件或系统的提取物研究结果建立可比关联，即可确认浸出物与提取物的相关性。建立这种相关性可为高风险药品在稳定性研究期间，以常规组件提取物测试替代常规浸出物测试提供依据，**该策略同样适用于变更控制与持续质量控制**。对于未检出或检出量高于提取研究条件的浸出物，**潜在解释包括：提取物研究设计/执行不当、浸出物降解形成新化合物、浸出物与原料药和/或辅料的相互作用产物、包装材料迁移的化学物质，以及货架期储存期间因材料老化（如暴露于紫外线、高温、氧气）产生的新浸出物**。尽管提取物与浸出物相关性对于质量风险评估具有价值且信息丰富，并可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仍是浸出物特征谱。

在产品生命周期中发生的任何显著改变可提取物/浸出物特征的变化，都应促使重新评估可提取物/浸出物特征及其相关性。若在药品稳定性研究中观察到特定浸出物水平显著高于预期值——该预期值基于对药品稳定性批次所用相同组件/系统批次进行的提取研究所确定的该浸出物计算潜在最大水平——则可能表明提取研究不完整，且可能无法针对该特定浸出物建立有意义的浸出物与可提取物相关性。

分析评估阈值

分析评估阈值(AET)并非控制标准，而是对应于某种浓度水平，当可提取物或浸出物超过该浓度时，必须进行鉴定、定量并报告以进行安全评估，为整体可提取物与浸出物风险评估及控制策略奠定基础。关于新原料药杂质（ICH Q3A）和新制剂杂质（ICH Q3B）的 ICH 指南，描述了一系列根据最大日剂量设定的预定阈值，旨在对可能影响药品在货架期内安全性和有效性的关键质量属性实施充分控制。**相较之下，本指南建议采用安全关注阈值(SCT；参见第 6 节安全评估)**，首先确立针对特定研究的 AET。

提取研究应包括建立和应用可提取物阈值（AET），以指示需检测、鉴定并作为药品潜在浸出物进行报告的化学实体。对于浸出物研究，需设定 AET 浓度值，高于该浓度时应对化合物进行鉴定和定量，以便开展适当的安全性评估。对于 1 类浸出物（参见附录 4 表 A.4.1），应采用化合物特异性安全限值而非产品特异性阈值（SCT）进行定量分析。

研究特定 AET 的推导取决于给药因素（如最大给药剂量水平、给药频率和治疗持续时间）。AET 可采用多种计量单位表示，具体取决于研究类型（可提取物与可浸出物）及评估对象。例如，溶液可提取物常用单位包括：单位组件材料质量所含可提取物质量（如 $\mu\text{g/g}$ ）或单位提取溶液体积所含可提取物质量（如 $\mu\text{g/mL}$ ）。对于可浸出物研究，基于整个容器密闭系统或整套生产组件，可采用单位包装/输送组件或系统所含可浸出物质量（如 $\mu\text{g/组件}$ 、 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\mu\text{g/g}$ 、ppm）表示可浸出物 AET。无论采用何种单位表示 AET，在特定研究中均等同于潜在的患者等效暴露剂量。示例 AET 计算详见附录 3。

分析不确定度因子

当在半定量分析方法中使用分析评估阈值（AET）时，应应用适当的不确定度系数，以解决因分析物与标准品响应因子差异可能导致分析物浓度被低估的问题。

在特定可提取物/可浸出物研究中，其分析不确定度因子的确定取决于以下要素：对材料构造的认知水平、潜在可提取物/可浸出物可能的化学结构、覆盖响应因子范围的标准品可获取性，以及分析方法的局限性。

在某些情况下，可接受的做法是采用不超过 0.5 的不确定性系数（UF）。或者，也可通过对相关参比化合物适当构建的响应因子数据库进行统计分析来推导不确定性系数。所采用的不确定性系数论证应包含在可提取物/可浸出物研究报告中。

安全性评估

通用原则

需要开展基于风险的科学评估，以证明药品中任何潜在浸出物的含量水平均不会对患者构成显著风险。在此整体风险评估框架内，安全性评价的核心在于对药品中超出预定 SCT 限度的浸出物进行毒理学评估。在此背景下，SCT 被视为一个阈值界限——低于该值时，浸出物的暴露量极低，其致突变性和非致突变性毒性风险均可忽略不计。安全性评价结果可用于判定材料来源的 1 类浸出物水平是否可接受，必要时还可据此制定药品中浸出物的质量标准。

由于 SCT 被定义为对诱变和非诱变效应均具有保护作用，它必须考虑诱变性担忧以及与替代性毒性终点相关的担忧，并且基于在暴露方面更具限制性的那个。因此，除了暴露量之外，SCT 还取决于暴露途径和暴露持续时间。对于诱变性担忧，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，本指南使用合格阈值（QT），并可被视为潜在非诱变毒性效应可忽略不计的剂量。随后，对于特定药品，考虑暴露途径和潜在暴露持续时间，SCT 是 TTC 或 QT 中的较低值。口服和注射用 QT 值是通过审查约 330 种潜在可浸出物的允许每日暴露量（PDEs）得出的。表 1 提供了口服、注射用、皮肤/经皮和吸入暴露途径的这些系统安全性阈值（以 $\mu\text{g/天}$ 表示）的概述。此外，还提供了局部眼用、皮下/皮内、皮肤/透皮及吸入给药途径药品中浸出物浓度的局部毒性阈值。对于其他给药途径，可采用本指南所述概念确定可接受暴露水平。

表 1：全身毒性和局部毒性阈值

全身毒性阈值				
暴露持续时间	口服的		注射用、外用/透皮、吸入用	
	TTC	QT	TTC	QT
十年	1.5 µg/天		1.5 µg/日	
1 至 10 年	10 微克/日	48µg 每日	10 微克/天	12 µg/天
1 个月至 1 年	20 µg/日		20 µg/天	
≤ 1 个月	120 µg/天	136 微克/天	120 µg/日	26 µg/天
局部毒性阈值				
局部眼科用	皮下和皮内	经皮与透皮	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 (参见第 6.4 节)	5 微克/日

吸入给药及局部/透皮给药途径的 QT 值已基于注射给药 QT 值制定，代替现有的 PDE 值。

浸出物分类

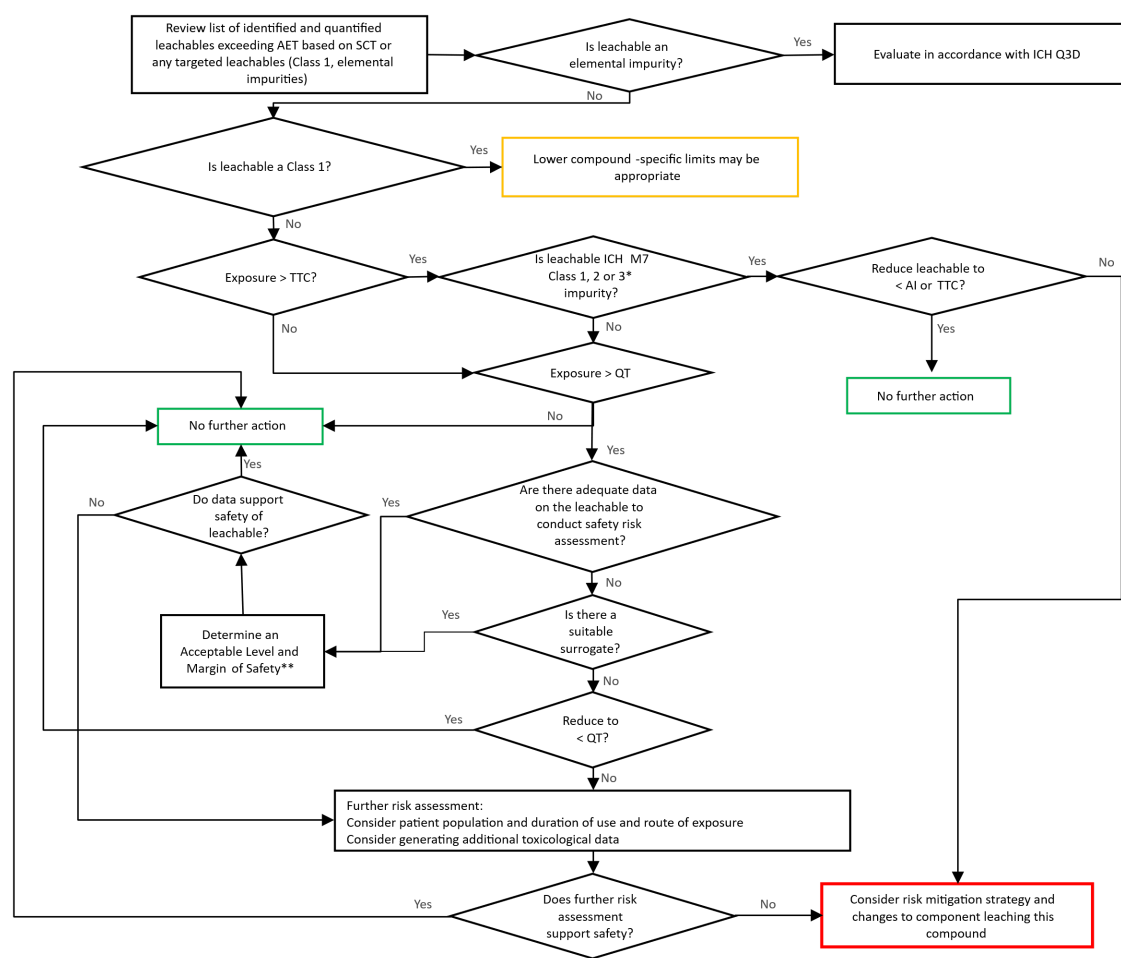
不同材料中潜在的浸出物包含多种化学物质及其毒理学特性。为提供实用、基于风险的浸出物安全评估方法，某些化合物因具有强毒性潜质，需将其控制在低于既定界定阈值的水平。本指南中将此类化学物质归类为 1 类浸出物。对于致突变致癌物，ICH M7 定义的关注队列中 AI 值低于 1.5 微克/天的 ICH M7 1 类杂质均视为 1 类浸出物。同样，某些化合物如双酚 A（BPA）或苯并(a)芘，可能具有强效非致突变毒性风险，理论上在药品 QT 值或更低浓度下即可能产生大于可忽略的患者安全风险。对于此类 1 类浸出物，最务实的做法是避免使用可能浸出这些化合物的材料（参见第 5 节）。但若此类材料或组件的使用确属不可避免，则应采用针对这些物质的化合物特异性安全限值。

3 类浸出物是指经证实具有较低全身毒性效能的化合物，其衍生慢性肠外 PDE 值超过浸出物通常可观测水平（即采用附录 5 所述方法计算，PDE≥1 毫克/天）。若日暴露水平 < 1 毫克/天，则无需对 3 类浸出物进行进一步安全评估。介于这两类之间的是具有潜在毒性的化合物，其毒性在浸出物常见水平下可能具有相关性（2 类浸出物）。附录 4 概述了这三类浸出物的特性。

安全性评估流程

超过分析阈值的有机浸出物应予以鉴别、定量并报告，用于安全风险评估。化合物结构部分或不完全解析的可接受性需从分析角度进行论证。若经毒理学论证，提供暂定结构的局部解析在某些情况下可为安全评估提供依据。浸出物安全评估的总体流程见图 3 流程图，包含对致突变性和一般毒性问题的双重评估。

图 3：使用安全评估阈值对浸出物进行安全评估的流程



* 如 ICH M7 所述。

若每日浸出物暴露量>1 毫克/天，应考虑进行遗传毒性研究，具体操作建议参照 ICH Q3A 和 ICH Q3B（例如细菌致突变试验和体外染色体畸变试验）。

在材料和组件选择阶段，理想情况下应识别并避免潜在的 1 类浸出物。若无法避免此类化合物，则应采取以下初步措施：制定更严格的化合物特异性阈值和标准，以充分控制其作为浸出物的存在。随后，所有超出药品适用阈值毒理学关注度（TTC）的浸出物，均需依据 ICH M7 指南评估其致突变性。经评估具有潜在致突变性的浸出物，应在 TTC 限值内实施适当控制措施，除非通过规范的致突变性研究证实其风险可控。

除致突变性评估外，所有超过药品适用性阈值（QT）的浸出物还需进行一般毒性评估。若现有数据足以证明浸出物在最大潜在患者暴露量下的安全性，则无需进一步开展毒理学评估（详见附录 5）。反之，若数据不足以支持浸出物的安全性，则需采取进一步措施：将潜在暴露量降至已知可接受水平（如更换材料等）；补充毒理学数据以验证观察水平的合理性；或通过风险/获益评估论证观察水平暴露量的正当性。

需要注意的是，对于无法获得充分数据以评估化合物安全性的浸出物，建议采用毒理学数据高度相似的化合物进行交叉参照评估。若能确定具有充分数据支持观察到的浸出物在观察水平安全性的合适替代物，则可避免进一步的安全风险评估和/或研究。

若需生成新的毒理学数据以支持可提取物暴露安全性，经充分论证后可考虑采用包括计算机模拟和体外模型在内的新方法策略（NAMs）。否则，应根据 ICH Q3A 和 Q3B 指南开展毒理学鉴定研究，以支持化合物的安全性评估。

特定给药途径的考虑因素和特殊情况（局部毒性问题）

对潜在系统毒性的安全风险评估通常足以支持浸出物暴露的安全性。然而，在某些情况下，由于化合物局部浓度可能损伤脆弱组织（例如肺部药物、眼科药物及脑内/鞘内/硬膜外药物），潜在局部毒性效应可能具有相关性。若涉及此类情况，毒理学风险评估应同时考量浸出物对局部组织毒性的潜在影响，以及可能降低此类风险的因素（例如配方与辅料、接触时长、组织损伤恢复能力）。此外，当需要考虑潜在局部毒性时，所采用的 SCT 应为致突变性（即 TTC）、非致突变性（即 QT）与局部毒性阈值（相关浓度转化为最大日暴露量）三者中的最低值（按每日暴露量计）。

眼科药品

眼科产品通常采用局部给药方式，部分产品则直接注射入眼组织。目前缺乏表征浸出物接触眼组织时潜在局部毒性的数据。基于历史先例，在缺乏相关数据库的情况下，应对局部给药产品完成化合物特异性风险评估，以证明当最终上市的眼科局部用药中浸出物浓度超过 20 ppm 时的安全性。该浓度阈值不适用于与眼组织短暂接触的冲洗液。对于眼组织注射产品未设定阈值。应对所有存在的浸出物提供定性安全评估，因为即使浓度低于 20 ppm，此类浸出物仍可能具有相关性。

脑内、鞘内、硬膜外制剂

脑内、鞘内和硬膜外给药产品可能直接作用于修复能力有限的重要中枢神经系统（CNS）组织，然而目前缺乏足够数据来表征直接作用于或邻近神经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，化学诱导的生物学效应在十亿分之几（ppb）的极低浓度范围内即可发生。因此，化合物特异性风险评估应考虑观察到的可浸出物在局部组织的浓度及其对神经组织（如神经元、星形胶质细胞、神经胶质细胞、髓鞘）的潜在局部毒性影响，包括评估局部炎症反应的可能性。

经皮给药制剂

关于任何局部毒性效应，当浸出物涉及强效或极强效皮肤致敏剂时，致敏潜力（参见第 6.4.4 节）可能是最敏感的非遗传毒性终点。针对高活性化学品（HPC），已推导出 $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{天}$ 的皮肤致敏阈值（DST）。根据 ICH Q3D 所述的皮肤和透皮浓度限值（CTCL）换算方法，该阈值相当于局部用药产品中的 500 ppm 浓度。因此，对于局部用药产品可采用 500 ppm 的局部毒性阈值，低于此浓度时无需进行包括致敏潜力在内的局部非诱变性毒性评估（参见表 1）。

致敏可能性

致敏物是指反复接触后可能引发超敏反应的化合物。对此类物质的关注度取决于其致敏可能性、暴露途径以及个体易感性。不同暴露途径存在多种作用机制的超敏反应类型已有描述，但目前仅皮肤途径存在经过验证的预测模型。本指南阐述了致敏可能性的诱发风险，并在适用情况下提供了该风险的局部毒性阈值。若患者对某化合物致敏，可能在更低阈值下引发致敏反应。

皮肤暴露

关于致敏潜力的大多数数据是通过皮肤途径获得的。除人体试验数据外，现已开发并应用计算机模拟、化学分析、体外及体内模型来表征化合物的皮肤致敏潜力。基于致敏效力研究，已推导出皮肤致敏试验（DSTs）¹²

若某特定浸出物经皮给药量低于相应效价类别的致敏阈值（DST），则可判定不存在皮肤致敏担忧，无需采取进一步措施。若超出 DST 限值，应评估现有化合物特异性致敏潜力数据。若无可用数据或现有数据引发担忧，则需考虑采取风险控制措施，包括更换浸出该化合物的组件或降低浸出物水平。

由于透皮给药制剂同样作用于皮肤，故可采用相同方法评估其致敏可能性风险。对于多日使用贴剂，可假设所有可浸出物均在一天内完成迁移。若迁移速率较慢，应提供相关数据支持。

吸入暴露

对化合物呼吸致敏性的认知主要来源于人体数据。目前尚未建立适用于安全风险评估的呼吸致敏性非临床模型。皮肤与呼吸致敏物的作用机制存在共性，但也存在差异——尤其在 T 细胞活化后。因此，皮肤致敏数据不可用于评估呼吸致敏风险，且无法提供呼吸致敏的阈值。

呼吸道对具有致敏性（和刺激性）的物质极为敏感³。因此，任何含有可能引发致敏或刺激作用结构元素的化合物（如异氰酸酯、腈类、苯乙烯类、短链醛类）都应予以评估。若某化合物被判定为刺激物或具有致敏潜力，应在评估该化合物的具体信息后，逐例评估患者风险。此外，应通过现有临床数据评估是否存在不良反应证据。如未发现刺激或致敏风险，则采用与注射给药途径相匹配的系统毒性 QT 值（如表 1 所示）视为适宜方案。

非肠道暴露

关于致敏性潜在风险，应区分皮下/皮内给药途径与静脉/肌肉/腹腔给药途径。对于皮下给药途径，药物被输送至与触发皮肤致敏反应密切相关的相同组织和细胞（即朗格汉斯细胞）附近。特别是当浸出物不易扩散并在皮下组织滞留更长时间时，可能激活相同的作用机制。因此，在评估皮下给药浸出物的致敏潜力时，现有皮肤致敏性数据具有参考价值。同理，皮内给药产品的皮肤致敏数据也可能具有相关性。相比之下，皮肤外用化合物需首先穿透皮肤屏障。考虑到这种差异，将皮下及皮内产品的阈值设定为皮肤外用产品的十分之一（即 50 ppm 而非 500 ppm）具有充分依据。

已知存在多种类型的系统性超敏反应（I-IV 型），每种类型具有不同的作用模式。IV 型反应依赖于半抗原形成机制，因此与皮肤致敏作用存在某些共同的机制特征。然而与皮肤给药途径相反，通过肌肉或静脉注射的物质会迅速分布至全身系统，需要较大剂量才能激活免疫系统并诱发致敏反应。由于浸出物在药品中的浓度较低，通常认为静脉注射或肌肉注射给药的药物不太需要关注其潜在的致敏风险。

ICH S9 产品的考虑要点

对于 ICH S9 范围内的药品，浸出物通常应根据上文第 3 节所述科学原理进行鉴定。安全风险评估可依据 ICH S9 中“杂质评估”章节开展。在此情况下，TTC 将不适用，且 SCT 应由 QT 定义。风险评估可重点关注目标患者群体的总体安全性，该原则同样适用于 ICH S9 问答文件（2018 版）所涵盖的基因毒性原料药。

安全性评估的内容

当检测到的 1 类浸出物、超过相关 SCT 限值的 2 类浸出物以及超过 1.0 毫克/天的 3 类浸出物时，应进行安全性评估。该评估需提供充分信息以判定预期患者暴露水平的可接受性。关于需考量的信息要素及可接受暴露水平的推导方法详见附录 5。

术语表

分析评估阈值 (AET):

可提取物或可浸出物用于安全评估时，应予以鉴定、定量和报告的阈值。

化学表征

获取物品化学成分信息的过程，例如药品包装和制药组件。

成分

由一种或多种结构材料构成的单一部件，用于单一目的或执行单一特定任务。

提取：

将供试品成分转移至提取介质的化学或物理过程。

关键质量属性：

应处于适当限度、范围或分布内的物理、化学、生物或微生物属性或特性，以确保预期产品质量。

制剂

拟上市最终直接包装中的剂型。

原料药

后续可与辅料混合制成剂型（或制剂）的未制剂化活性药物成分。

可提取物谱图：

对提取物中浸出物的定性或半定量/定量分析。

浸出物谱：

对药品制剂中存在的浸出物进行定性和/或定量核算。

生命周期：

产品从初始开发、上市销售直至产品退市的所有阶段

最低可见（有害）效应水平（LO(A)EL）：

指在单次或系列研究中，能导致暴露于该物质的人类或动物出现任何（不良）反应频率或严重程度发生具有生物学意义增加的最低剂量。

交叉参照：

一种通过利用其他结构相关物质的相同研究终点数据来预测某种物质研究终点信息的技术。

安全边际：

特定可浸出物的每日允许暴露量（PDE）与基于每日剂量的患者实际摄入量之间的相关性。

结构材料：

构成包装或制造部件或系统的单个物料。

新药品制剂

某种药品类型，例如片剂、胶囊剂、溶液剂、乳膏剂，其在特定区域或成员国尚未注册，且通常（但非必须）含有原料药及辅料成分。

未观察到（有害）作用剂量（NO(A)EL）：

与对照组相比，不会对暴露人群造成任何统计学或生物学意义上的显著（不良）影响的浸出物或提取物的最高浓度或含量。

允许日暴露量(PDE):

药品中浸出物的终生每日最大可接受摄入量。

起始点（PoD）

可提取物允许接触量（PDE）的计算起点；可源自人用剂量或适当的动物研究。

鉴定阈值(QT):

除非浸出物被确定为 1 类物质，否则超过该阈值即需对浸出物进行潜在非诱变性毒性鉴定。

安全关注限度（SCT）：

当浸出物低于或等于该阈值时，其剂量低至可忽略由致突变和非致突变毒性效应引起的安全性问题，除非该浸出物被认定为高关注度浸出物。

模拟药品

高度模拟制剂配方浸出特性的基质或溶剂，在可浸出物的浸出倾向性和溶解度方面。

物质（化合物、化学品、化学实体）：

由具有确定化学组成和独特化学性质的不同元素或化学实体组合而成的物质。

系统：

共同实现特定功能（如制造、输送或存储/包装）的独立部件（或组件）总和。

毒理学关注阈值 (TTC):

低于该阈值时，可浸出物无需如 ICH M7 所述进行致突变效应的安全性评估。

参考文献

国际人用药品注册技术协调会 (2006)。Q3A(R2)：新原料药中的杂质。

国际人用药品注册技术协调会(2006)。Q3B(R2)：新药产品中的杂质。

国际人用药品注册技术协调会（2024）。Q3C(R9)：残留溶剂指南。

国际人用药品注册技术协调会 (2022)。Q3D(R2)：元素杂质指导原则。

国际人用药品注册技术协调会 (2023)。M7(R2)：药品中 DNA 活性（致突变）杂质的评估与控制以限制潜在致癌风险。

国际人用药品注册技术协调会 (2023)。Q9(R1)：质量风险管理。

国际协调会议（2009）。S9：抗癌药物非临床评价。

国际人用药品注册技术协调会（2018）。S9：抗癌药物非临床评价问答。

Chilton ML, Api AM, Foster RS, Gerberick GF, Lavelle M, Macmillan DS, 等. 基于扩展数据集和计算机专家系统更新皮肤致敏阈值. 毒理学与药理学监管. 2022 年 8 月;133:105200,

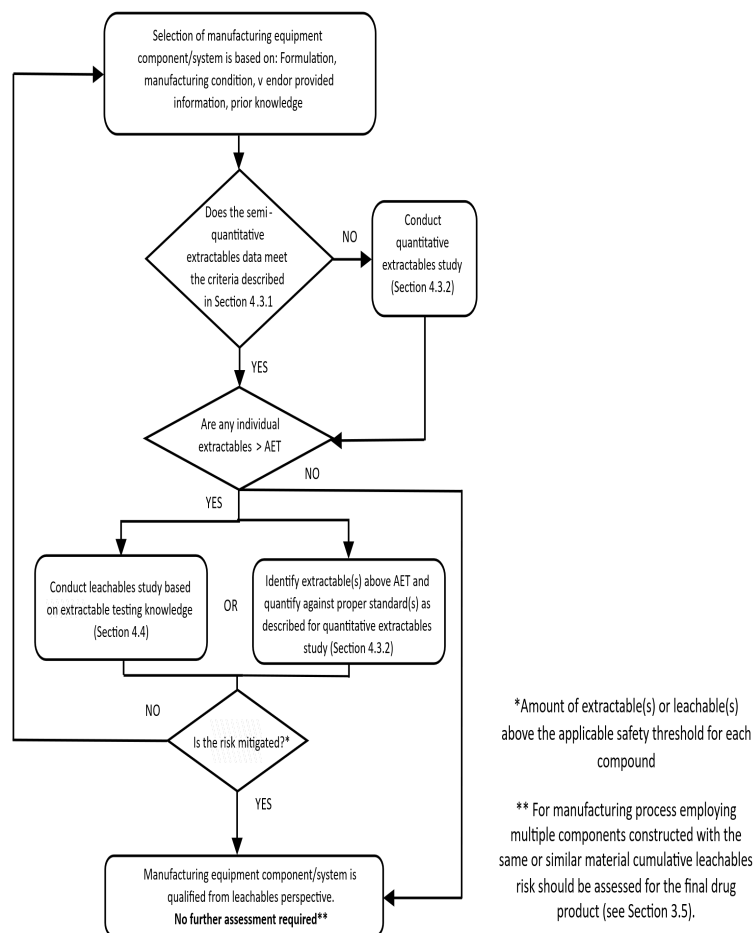
帕里斯 P, 惠兰 G, 布尔迪 A, 赖特诺尔 J, 布鲁恩 U, 贝库 J, 等. 药品中提取物和浸出物的致敏性评估: ELSIE 数据库分析. PDA 医药科学与技术杂志. 2024 年 8 月 23 日;78(4):399–444.

Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, McClellan RO, McGovern T, Norwood DL, et al. 安全资格阈值的开发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 风险评估与风险控制的典型工作流程 (根据翻译规则: 1. 严格对应原文结构, 保留"Appendix 1"编号格式 2. "E&L"作为专业术语保留缩写形式 3. "risk assessment/control"采用制药行业通用译法"风险评估/控制" 4. "workflows"译为"工作流程"符合技术文档语境 5. 整体采用中文技术文档特有的冒号分隔标题法, 保持标题层级清晰)

以下图表展示了生产组件/系统包装 (图 4) 以及包装与给药装置组件/系统 (图 5) 的 E&L 整体风险评估与风险控制的典型工作流程。通常对于生产组件/系统, 以及在大多数包装系统场景下, 需基于最差条件开展可提取物的安全性评估。但在某些低风险情况下, 可提出替代方案。所有情形中, 若出现类似表 A.1.1 与表 A.1.2 示例的低风险场景, 所采取的方法均需提供科学依据 (参见表 A.1.1 和表 A.1.2)。总体而言, 数据要求的范围及后续质量安全评估深度应与整体风险水平相称。

图 4: 制造组件/系统相关提取物和浸出物评估的典型风险识别与缓解工作流程



参见第 4.3 节关于方法确认与化学鉴定要求，以及推荐进行浸出物研究的情形说明。

* 每种化合物的可提取物/可浸出物含量均低于适用安全阈值。

对于采用由相同或相似材料制成的多个组件的生产工艺，应评估最终药品的累积浸出物风险（参见第 3.4.1 节）。

图 5：包装及给药装置组件 E&L 评估相关风险识别与缓解的典型工作流程

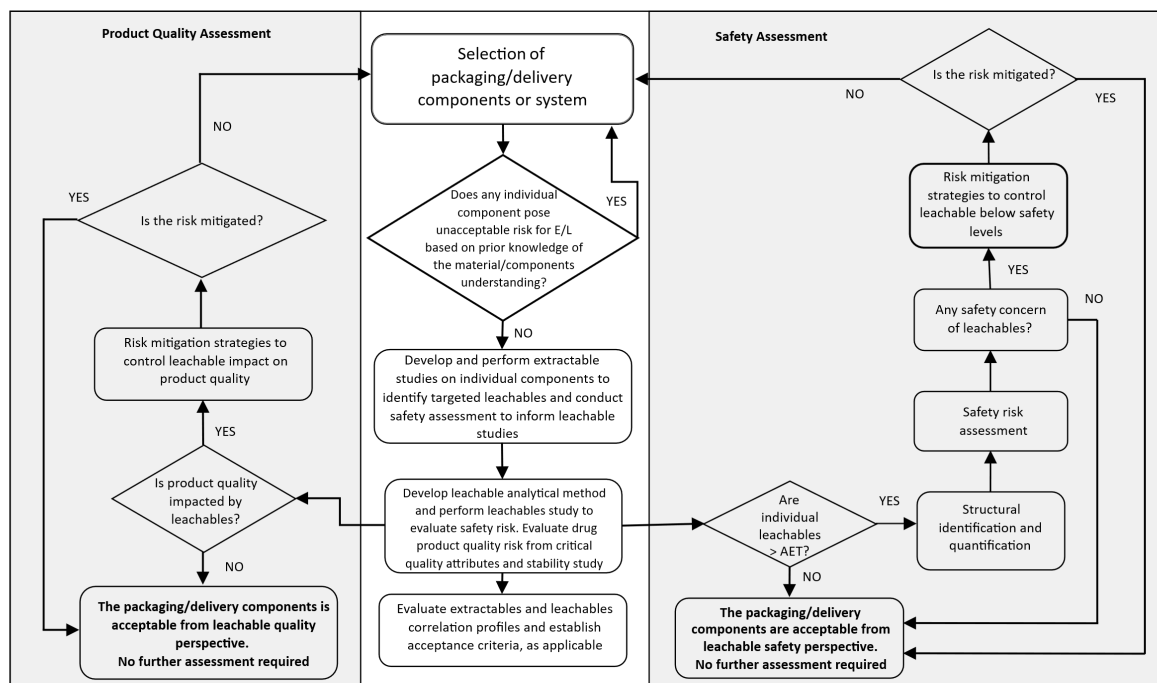


表 A.1.1：制造设备组件/系统场景

风险情景	潜在结果
场景 1： 使用符合相关地区食品级和/或药品级要求的设备组件生产的固体口服制剂（参见第 3.2 节）。	无需额外进行可提取物或浸出物检测即视为合格的组分。
场景 2： 使用符合相关地区食品接触安全法规的聚合物制造设备/系统的口服液体制剂，其材料使用符合相关法规要求，且药品浸出倾向性不超过相关法规规定限值（参见第 3.2 节）。	可无需额外进行可提取物或浸出物测试即视为符合要求
情形 3： 在半定量浸出物研究中，无生产组件/系统浸出物超出适用 AET 的情况（参见第 4.3.1 节）。	
场景 4： 在定量可提取物研究中，所有经检测、鉴定和定量且超出适用 AET（分析评估阈值）的生产设备可提取物，均低于其适用的安全阈值（TTC/QT 或化合物特异性 AI/PDE）（参见第 4.3.2 节）。	在无需进行额外浸出物或可沥滤物测试的情况下，成分可视为符合要求。

通常应提供所有直接接触药品的包装组件/系统和给药装置组件的全面可提取物与浸出物数据。但在总体低风险情形下（见图 2 第 3.2 节），通过合理论证，包含定量可提取物研究的简化数据包也可满足要求。若需通过浸出物研究解决特定问题并证明组件适用性，请参见第 3.4 节所述情形。

表 A.1.2：包装及给药装置组件简化数据包示例

示例*

潜在结果

示例 1：

口服药品包装系统组件需符合区域性食品接触法规，包括其中规定的成分、制造工艺、规格标准、测试结果及使用限制（见第 3.2 节）。可视为合格，无需进行额外的可提取物或浸出物测试。

示例 2：

储存在充分表征的包装系统中的冷冻非冻干药品（即申请人提供的既往认知）。药品需在短时间内解冻使用，且灌装开始至冷冻完成的间隔时间较短（例如<24 小时）（参见章节 3.4.1）。使用适当溶剂进行充分延长接触时间的定量提取研究可视为经过验证。

示例 3：

与口服药品短暂接触的给药器械组件（如口服注射器、口服量杯）符合区域性食品接触法规要求。经确认无需额外进行浸出物或可提取物测试的组分。

表 A.1.1 和表 A.1.2 的注 1：

有关可提取物和可浸出物研究的建议，请酌情参阅第 4.3 节。

请参阅第 3.5 节关于文件记录和合规性的建议（酌情执行）。

若在分析评估阈值（AET）以上但低于适用安全性阈值（如 3 类浸出物，参见第 6 节）的范围内未检测到或仅检测到少量可提取物，结合既往认知，在充分论证的前提下可采用简化数据包。当建议采用简化数据包时，推荐与相关地区的监管机构/卫生部门进行沟通以就方法达成一致。

附录 2 研究类型

表 A.2.1：可提取物、可浸出物及模拟可浸出物研究概述

研究类型	摘要
可提取物	实验条件： 采用相对激进的提取条件，结合与制剂配方在最差情况下预期浸出倾向性相关的溶剂及提取参数，以提取比实际使用条件下更多数量和/或更高含量的化学实体，同时不引发被提取化学实体或材料的化学变化。通常选用一系列能代表制剂配方的溶剂进行提取。 目的： 材料/组件表征并提供适当的危害性评估数据，以指导组件选择。在特定低风险情形下（参见附录 1），可考虑采用可提取物的质量风险评估来完成材料/组件的确认。 生成超出实际观察到的浸出物（数量和浓度上）的化学实体（潜在浸出物）。 评估在预期使用条件下实际可能析出的化学物质。 识别潜在浸出物，以在适用时进行危害评估和安全风险评估。
可提取物	实验条件：

	上市药品在货架期和使用中的稳定性测试。若相关，可补充采用加速稳定性贮存条件的药品数据。 目的： 在货架期和使用期内量化并监控目标浸出物。 识别并表征超出 AET 的非预期（非目标）浸出物。 支持在保质期及使用过程中对观察到的浸出物进行毒理学风险评估。
模拟可浸出物	实验条件： 在模拟生产条件和/或长期储存条件（pH、温度、时长）下，使用模拟药品对生产组件和/或待上市药品包装密封系统进行测试。若适用，可通过加速稳定性条件补充数据。 目的： 在长期储存和使用过程中量化目标浸出物并对其进行监测。 识别并表征超出安全暴露阈值（AET）的非预期（非目标）浸出物。 在极少数情况下，经论证并获得地区监管机构认可后，可采用该方法替代浸出物研究进行毒理学风险评估。

请酌情参阅第 4.3 节中关于可提取物和可浸出物研究的详细建议。

附录 3 AET 计算

所提供的每个示例均基于药品适用的安全接触阈值（SCT， $\mu\text{g}/\text{天}$ ）进行计算。某些情况下可能需要采用替代性起始点（如针对潜在 1 类浸出物）。所有计算均应假设最差情况，例如采用药品的最大批准剂量。本文件同时提供了提取物和浸出物研究的常见范例。分析评估阈值（AET）的计算需明确标注单位及计算过程。无论采用何种单位表示 AET，特定研究的最终数值应始终等同于相同的患者暴露水平（即 SCT 乘以分析不确定因子[UF]）。

最大日剂量（MDD）与安全关注阈值（SCT）

对于每种产品，AET 的计算应基于 MDD。MDD 是指药物单日给药的最大批准剂量。

如表 1 所示，应同时考虑 TTC 和 QT 以确定 SCT，其中最低值决定 SCT。

间歇给药

若药物非每日给药，则适用毒理学关注阈值（TTC）的推导遵循 ICH M7 指南（例如：当总给药天数 ≤ 30 天时，TTC 值为 $120\ \mu\text{g}$ ）。

在确定质量耐受范围（QT）时，当总给药天数 ≤ 30 天或给药频率为每月一次或更低时，可采用 ≤ 1 个月的质量耐受范围。

多日制剂

对于使用后可能留存多日的产品（如多日贴剂、储库注射剂、植入剂），适用 TTC 由治疗总时长确定。对于致突变杂质，根据 ICH M7 应采用平均日暴露量评估。对于非致突变性可提取物，默认假设是所有可提取物均在一天内迁移。此时适用 QT 由给药总次数决定。若迁移速率较慢，虽会降低非致突变性可提取物的日摄入量，但会增加给药天数。迁移速率减缓需提供数据支持。

可接受暴露限值（AET）计算示例

可提取物场景 1：作为液体制剂生产工艺一部分使用的过滤器

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{过滤器}) = \text{SCT } (\mu\text{g}/\text{天}) \times \text{UF} \times \text{每药品批次给药次数}^* \div \text{过滤器/批次}$$

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{g 过滤器}) = \text{AET } (\mu\text{g}/\text{过滤器}) \div \text{重量 (g)/过滤器}$$

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{mL 提取溶剂}) = \text{AET } (\mu\text{g}/\text{过滤器}) \div [\text{每过滤器提取溶剂的毫升数}]$$

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = \text{AET } (\mu\text{g}/\text{滤膜}) \div \text{接触表面积 } (\text{cm}^2)/\text{滤膜}$$

单日给药的最大给药剂量（MDD）及最小可能批量应用于确定每批药品的剂量数（即最差情况）。因此，若单日获批最大剂量为 100 毫克（=0.1 克）且最小可能批量为 1 千克（=1000 克），则每批药品剂量数为 1000 克/批 ÷ 0.1 克/剂 = 每批药品 10,000 剂。

可提取物场景 2：橡胶西林瓶塞作为液体制剂 CCS 的组成部分

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{stopper}) = \text{SCT } (\mu\text{g}/\text{day}) \times \text{UF} \times \text{体积/瓶 (mL/stopper)} \div \text{单日最大剂量 (mL)}^*$$

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{克胶塞}) = \text{AET } (\mu\text{g}/\text{胶塞}) \div \text{胶塞重量 (克)}$$

$$\text{AET } (\text{微克}/\text{毫升提取溶剂}) = \text{AET } (\text{微克}/\text{胶塞}) \div \text{提取溶剂 (毫升)/胶塞}$$

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{mL 提取溶剂}) = \text{AET } (\mu\text{g}/\text{g 密封件}) \div \text{提取溶剂 (mL) /克密封件}$$

应采用单日最大批准体积剂量（即最坏情况）。若剂量以质量单位描述（如毫克/天），则需根据活性成分浓度换算为体积（毫升）。例如，若单日最大批准剂量为 100 毫克（=0.1 克），药物制剂浓度为 10 毫克/毫升，则计算采用的单日最大剂量为 100 毫克 ÷ 10 毫克/毫升 = 10 毫升。

浸出物情景 1：液体制剂生产设备的浸出物

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{批次}) = \text{SCT } (\mu\text{g}/\text{天}) \times \text{UF} \times \text{每药品批次剂量数}^*$$

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{mL 制剂}) = \text{SCT } (\mu\text{g}/\text{天}) \times \text{UF} \div \text{每日最大剂量 (mL)}$$

应采用单日给药的最大日剂量（MDD）和最小潜在批量来确定每药品批次的剂量单位数（即最差条件）。因此，若单日批准最大剂量为 5 毫升，最小潜在批量为 10 升（=10000 毫升），则每药品批次的剂量单位数为：10000 毫升/批 ÷ 5 毫升/剂量单位 = 2000 剂量单位/药品批次。

可提取物情景 2：预灌封注射器（PFS）的可提取物

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{mL 制剂}) = \text{SCT } (\mu\text{g}/\text{天}) \times \text{UF} \div \text{单日最大给药量 (mL)}^*$$

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{PFS}) = \text{AET } (\mu\text{g}/\text{mL 药品}) \times \text{每支预灌封注射器容积 (mL)}$$

应采用单日最大批准体积剂量（即最差情况）。若剂量以质量单位描述（如毫克/天），则需根据活性成分浓度换算为体积单位（毫升）。例如：若单日最大批准剂量为 10 毫克，且药品浓度为 10 毫克/毫升，则计算用单日最大剂量为 10 毫克 ÷ 10 毫克/毫升 = 1 毫升。

附录 4 浸出物的效价等级

潜在浸出物的化学性质各异，其安全性数据库同样存在差异。为在制定安全阈值时兼顾患者保护与可操作性，本指南除规定阈值外，还建立了浸出物分类体系。该分类体系基于全身作用建立，普遍适用于所有给药途径。但 6.1 节表 1 中针对特定给药途径制剂的浓度阈值不受此分类体系影响。因此无论浸出物类别如何，其潜在局部效应的默认浓度阈值均保持一致。

1 类可浸出物通常指那些本指南规定的致突变效应和全身效应阈值尚未证明对患者具有充分保护作用的化合物。因此，对于 1 类可浸出物，应基于具体化合物特性建立可接受暴露水平。该

类别包括：ICH M7 关注队列化合物、每日允许摄入量(AI) < 1.5 微克/天的 ICH M7 第 1 类化合物，以及通过附录 5 方法推导出允许日暴露量(PDE)但所设定 QT 值可能无法保障患者安全的非致突变性可浸出物（参见附录 6）。

2 类是默认的可提取物分类，包括那些在本指南中描述的慢性肠外给药致突变性（TTC）和全身毒性（QT）阈值被认为足以保护患者的化合物。这包括所有在本指南中未具体列出 PDE 的化合物。

3 类浸出物指已知具有较低全身毒性效能的化合物，其推导的慢性非肠道给药 PDE 值通常高于浸出物常见检出水平。若每日暴露水平 < 1.0 毫克/天，此类浸出物无需进行进一步的安全性评估。

这些浸出物类别的总结如下表 A.4.1 所示。超出表 A.4.1 中确定水平的浸出物含量，应按附录 5 所述进行科学论证。

1

表 A.4.1：浸出物毒性等级分类

1 类 - 应避免的浸出物

致突变物/潜在致突变物

ICH M7 关注队列中的浸出物（黄曲霉素类、N-亚硝基及烷基-氧化偶氮化合物）。

符合 ICH M7 1 类杂质标准且 AI 值小于 1.5 µg/天的浸出物。

非诱变剂/预测非诱变剂

某些浸出物的肠外给药允许日暴露量（PDE）经推导后，其设定的 QT 阈值可能不足以保障患者安全（见下表）。

在实际可行的情况下，应避免 ICH Q3E 1 类浸出物，且暴露量不应超过经科学论证的化合物特异性可接受暴露水平。

2 类——浸出物需加以限制

致突变物/潜在致突变物

浸出物符合 ICH M7 1 类杂质标准且每日摄入量 ≥ 1.5 µg。

符合 ICH M7 中 2 类或 3 类杂质标准的浸出物。

ICH Q3E 2 类致突变（或预测致突变）浸出物不应超过：(1) 相应的 TTC 或非终生接触 TTC；(2) 药品相关的 QT。

非致突变物/预测的非致突变物

采用附录 5 所述方法评估后，肠外给药允许日暴露量（PDE）超过界定阈值（QT）的浸出物（已确定为 3 类者除外）。

ICH Q3E 2 类非致突变性（或预测为非致突变性）浸出物在不超过药品相关 QT 值时视为合格，无需提供额外安全性论证。

3 类——毒性潜力相对较低的浸出物

经确定具有长期肠外给药途径 PDE 的非致突变性浸出物，其含量超过通常观察到的浸出物水平。

ICH Q3E 3 类浸出物在不超过 1.0 毫克/天或化合物特定允许日暴露量（PDE）的情况下（见下表及支持性文件）可认定合格，无需额外提供安全性论证。

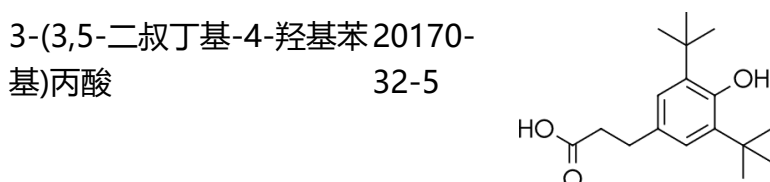
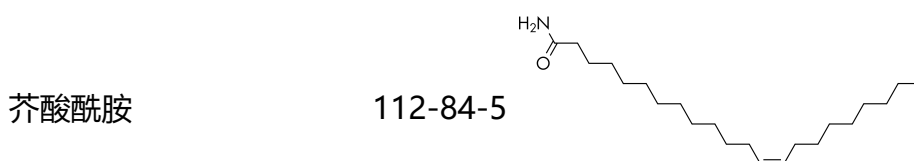
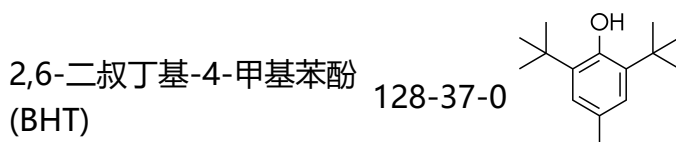
1

1 类需避免的浸出物

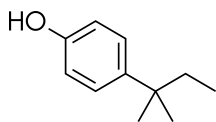
化合物	CAS#	急性可接受暴露水平 (µg/天)		慢性 PDE (µg/day)		相关材料
		口服	注射用	口服	注射用	
苯并(a)芘	50-32-8	13	1.3	2.6	0.26	炭黑
Bisphenol A	80-05-7	2,083	21	417	4	聚碳酸酯、环氧树脂

毒性潜力相对较低的 3 类浸出物（慢性肠外给药 PDE≥1 毫克/天）。支持性文件中的专论。

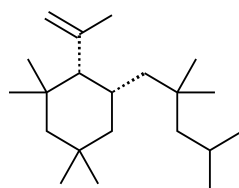
化合物 CAS# 化学结构



4-Tert Amylphenol 80-46-6

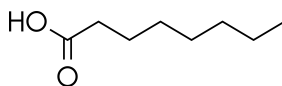


Rubber oligomer $C_{21}H_{40}$ 114123-73-8

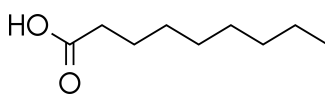


脂肪酸

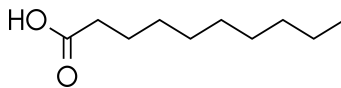
辛酸 (C8) 124-07-5



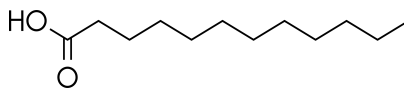
壬酸(C9) 112-05-0



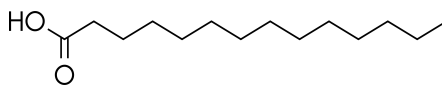
癸酸(C10) 334-48-5



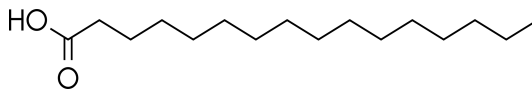
月桂酸(C12) 57-10-3



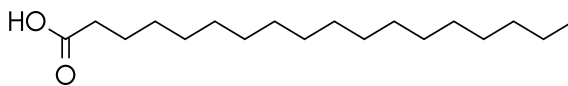
肉豆蔻酸 (C14) 544-63-8



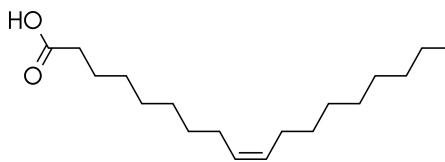
棕榈酸 (C16) 57-10-3



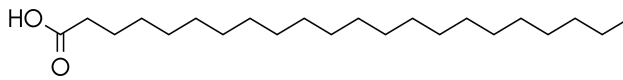
硬脂酸 (C18) 57-11-4



油酸(C18) 112-80-1



二十二烷酸 (C22) 112-85-6



附录 5 暴露限度建立方法

背景

对于超过本指南所定义适用安全阈值的 1 类浸出物及 2 类/3 类浸出物，需进一步开展安全评估以确立患者使用特定药品时接触这些浸出物的潜在风险。目前绝大多数潜在浸出物尚未建立旨在支持化合物安全暴露的每日允许暴露量（PDE）值。此外，鉴于现有药品的多样性以及提取物和浸出物安全风险评估的复杂性，采用一刀切的方法（如既定 PDE 值）并非总是最适用。尽管本指南重点不在于制定单一化合物的可接受暴露水平，但具体产品具体分析时往往需要建立化合物专属限度。因此本附录通过基于风险的方法，为确立各类药品及给药场景中浸出物安全性提供指导。

关于可提取物潜在患者暴露水平可接受性的判定标准，所需信息的充分程度可能差异很大，且可采用多种方法来确定该可接受性。最直接的方法是采用已确立的保守性安全暴露水平（通常基于最坏情况假设）。因此，当现有 ICH 指南（如 Q3C 或 M7）中已规定允许日暴露量（PDE）时，若满足所有必要条件，直接引用该数值即可。在特定情况下，采用与既往指南相似的方法论和科学原理推导出的可接受暴露水平可能更具适用性或必要性。而在另一些情形中，当定义明确、有充分依据且经过论证的未观察到不良反应水平（NOAEL）与预期患者暴露剂量之间的剂量比极大（如 $>10,000$ ）时，可能无需进行详细推导。

尽管在某些情况下，可能需要通过体外和/或体内研究（作为最后手段）来确定可接受暴露水平，但仍鼓励通过可用的计算机模拟分析及对类似化合物（即替代化合物）的交叉参考提供科学依据（如适用），以制定可接受暴露水平。

尽管有多种计算机模拟毒理学工具可供使用，但在本指南框架内（参见 ICH M7），致突变性是目前唯一可通过经过适当验证的计算机模拟评估替代生物学数据的毒性终点。然而，若有恰当的科学依据，应采用基于证据权重的风险评估方法，将计算机模拟、体外或体内模型预测的其他毒性终点纳入安全风险评估，以补充现有数据。在各类数据中，应优先考虑来自已验证模型的数据——这些模型需涵盖相关暴露途径。

由于大量潜在浸出物的毒理学数据集有限甚至缺失，亦可采用交叉参照法。该方法通过利用具有相关毒理学数据的替代化合物（或多种替代物）数据，为关注浸出物的安全性评估提供支持——既可将其作为证据权重法的一部分，也可在无法获取关注浸出物数据时替代使用。采用替代化合物的安全性评估应明确说明替代物选择的依据。筛选合适替代物时需综合考虑多种属性（若已知）：作用机制、主要毒性基团及其周围化学环境（如可能影响生物活性的官能团存在情况）、整体结构相似性、毒代动力学特性、理化性质（如极性、溶解度、电离性和分子量）。若经适当论证，计算机模拟工具和新方法学（NAMs）数据可用于支持替代物的选择并为交叉参照方法提供依据，但需考虑上述标准。替代物如何纳入目标可提取物的安全性评估应进行科学论证。与交叉参照方法相关的潜在不确定性也应予以说明并适当考量，例如用于确定可接受暴露水平时（参见下文 F7 章节讨论）。

需评估并纳入安全性评估的数据

为确定特定药品中浸出物的安全性，应提供对该化合物的全面安全性评估。以下列出应包含的数据要素（在可获得数据的情况下）。同时应对这些数据集的相关性和质量进行评估。如前所

述，在安全性评估中应纳入并说明使用替代化合物数据进行计算机模拟分析的任何情况。此外，若将多个观察到的浸出物归为一组进行评估，则应包含该分组的具体信息及理由说明。

药理/生物学数据

考虑可获得的体内或体外数据，这些数据表明可能影响整体安全性评估的潜在生物学效应（如内分泌干扰、抗胆碱能活性）。

毒代动力学 (TK)

评估并总结与药品给药途径相关的数据

考虑吸收与生物利用度之间的潜在差异，尤其是在需要进行不同给药途径间推算时。

生物累积潜能应予以考虑。

全身毒性

总结相关的急性、亚急性/亚慢性和慢性毒性研究。

表明数据与人体的相关性。

确定用于评估人体全身毒性潜力的关键研究（或多项研究）。

致敏性/局部刺激性

相关可用的临床和非临床数据（如适用，可辅以计算机模拟评估）应予以总结。

监管分类（或缺失情况）可作为相关参考。

发育与生殖毒性 (DART)

除总结现有 DART（发育与生殖毒性）研究外，还应评估并纳入关于内分泌干扰特性的数据和/或分类。

遗传毒性和致癌性

总结现有数据并指出其对人体潜在的相关性。

若数据不可得，应采用符合 ICH M7 的计算机模拟方法进行评估（注：ICH M7 第 4 类不适用于浸出物）。

如有适用，应提供遗传毒性和/或致癌性的作用机制，因为这对确定可接受暴露量尤为相关。

补充信息

安全性评估所需的其它相关信息，在可获取的情况下也应包含在内。

示例：现有基于健康的风险限度/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**

允许日暴露量(PDE)概念已在 ICH 指南中作为基于健康的暴露限值实施，与其他基于健康的限值（如可接受摄入量(AI)）并存。各指南中 PDE 的计算流程基本保持一致。当前指南采用相同的基本方法计算 PDE 值以支持既定的限度标准（当采用交叉参照法时，需额外纳入生物利用度修正因子）。下文将简要阐述该方法概要，该方案可作为特定药品中可浸出物可接受暴露水平的确立依据。

尽管此处描述的可接受暴露水平推导方法基于其他 ICH 指南中所述的 PDE 方法学，但需注意可接受暴露水平未必等同于 PDE。根据定义，PDE 是终生暴露水平且适用于多种产品，而产品特异性可接受暴露水平则需考量暴露时长和最大日剂量。基于上述浸出物相关数据信息的审评评估后，**推导过程首先需选择合适的起始点（PoD），继而应用修正因子（F1–F7）。**应使用最相关的研究来选择 PoD，同时考虑所用物种、暴露途径及时长、监测的毒理学终点以及研究数据质量——在合理的情况下，并非必须选择最低 NO(A)EL 作为 PoD。先前指南针对种属间变异性和种属内变异性（分别为 F1 和 F2）、确定参考点（PoD）的研究持续时间（F3）、毒性严重程度（F4）以及缺乏未观察到有害作用水平（NOAEL）的情况（F5）采用了特定修正因子。鉴于浸出物涵盖广泛的化学空间，不同给药途径的生物利用度可能存在差异。由于毒性数据通常仅适用于单一给药途径，本指南建议增加修正因子（F6），用以解决需要进行给药途径外推时的生物利用度差异问题。此外，如前所述，有时可能需要采用替代化合物的参考点（交叉参照法）。因此，建议引入另一个修正因子（F7）以消除使用该替代化合物带来的不确定性。

由于 F1–F5 的取值标准在现有指南中已有详细说明，此处不再赘述。但与可提取物相关的新增修正因子（F6 和 F7）总结如下。

F6 = 用于考虑给药途径外推的可变因子（例如，口服转肠胃外）。

若缺乏药品通过预期暴露途径产生的可提取物充分毒性数据，应使用 F6 因子调整 PoD 研究给药途径与药品暴露途径间的生物利用度相关差异。理想情况下，F6 应基于母体化合物的生物利用度。若采用放射性标记研究，应将其称为吸收率，因无法确定标记物是母体化合物、代谢物还是母体与代谢物的混合物。若数据质量良好，相对生物利用度评估结果可直接用于确定 F6 值。当生物利用度评估存在显著不确定性时，可改用默认因子。例如：使用口服毒性数据推导注射给药可接受暴露水平时：

当口服生物利用度 < 1% 时，F6 = 100（除以 100 的修正因子）

当口服生物利用度 ≥ 1% 且 < 50% 时，F6 = 10（除以 10 的修正因子）

当口服生物利用度达到 ≥ 50% 且 < 90% 时，F6 = 2（需除以修正因子 2），以及

当口服生物利用度 ≥ 90% 时，F6 = 1（除以校正因子 1）

在缺乏充分体内数据的情况下，应采用其他方法作为证据权重策略的组成部分或替代体内数据。例如，若获得充分支持及科学论证，可采用新型替代方法（NAM）（结合评估吸收和内部清除率的体外数据与计算机模拟 PBPK 模型）生成数据以评估生物利用度。或者，建议对 F6 采用默认修正因子 100，若需采用更小数值则需提供依据（例如基于化合物理化特性的推理论证）。当可获得替代分子的适用生物利用度数据并允许采用交叉参照法时，若经充分论证，可借助这些数据辅助生物利用度评估。

对于某些给药途径（如吸入途径），在确定适宜的 F6 值时需额外考量。例如，在吸入毒理学研究中，呼吸道沉积数据、呼吸道吸收速率及肺代谢情况可为 F6 值的确定提供依据。

对于经皮给药途径，若可获得毒代动力学数据，则可采用该数据估算全身暴露剂量。评估可浸出物的估计每日全身总剂量时，可参考经肠外途径获得的 QT 值。**若无毒代动力学数据，从皮肤给药剂量外推至全身剂量时，默认采用 70%（适用于多数有机溶剂稀释液）或 50%（适用于水基或分散稀释液）的吸收率通常具有足够保守性。**若分子量大于 500 且 logPow 值低于 -1 或高于 4，则默认采用 10% 的吸收系数。当可浸出物存在于经皮吸收增强型皮肤给药产品或皮肤完整性可能受损时，其皮肤渗透程度可能更高；此类情况下应假设更高的吸收率。

F7= 若采用交叉参照法，则可应用的可变因子。

若采用交叉参照策略，根据与目标浸出物的（不）相似性程度，可应用高达 5 的系数。一般而言，若替代物符合本指南所述标准被认定为相似物，则适用 F7=1 的系数。

参考文献

应提供支持所提议 PDE 的参考文献（或其他文件）的副本。

安全限度（MOS）及可浸出物水平高于计算得出的可接受暴露水平或确定的允许日暴露量（PDE）的合理性说明

对于每种已确定可接受暴露水平（例如 PDE 或 AI）的物质，可采用以下公式计算安全边际：

安全边际	=	可接受暴露水平
		潜在患者暴露

对于任何安全阈值（MOS）小于 1 的物质，应考虑采取风险缓解措施（如选择替代材料），以减少或消除相关可提取物。或者，应证明超出可接受暴露水平（如 PDE）的限值不会对特定药品造成安全隐患。在某些情况下，考虑到产品特性相关因素，高于计算值或既定 PDE 的可提取物暴露水平可能是可接受的。这些情况包括但不限于以下情形：

- 对患者间歇给药；
- 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）。

此外应指出，对于患者给药周期短于终身用药的情况，若选择短期暴露毒性研究作为暴露点（PoD），采用低于常规标准的 F3 值可能是适当的。此时推导的是可接受暴露水平而非每日允许暴露量（PDE）。若存在更长期限的动物研究，其 NOAEL（无可见有害作用水平）值可能基于与短期暴露无关的研究结果，因此未必是最适合该药品的暴露点。但需注意，虽然此情形下短期暴露毒性研究可作为暴露点，其中不包括 LD50 研究。

若产品为间歇性给药，则若有数据支持，可采用 ICH Q3D 中描述的 F2 子因子法。或者，可修改 F3 的数值。

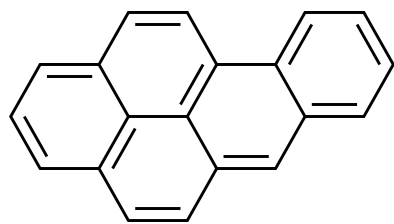
表 A.5.1：必要时浸出物鉴定所需的证据权重论证示例考量。应尽可能优先采用非动物试验方法。

毒理学终点	非动物方法 (附论证)	体内模型
全身系统性毒性	交叉读取	ICH Q3A 和 Q3B 中所述的验证研究 区域性指南（例如 USP）
局部毒性	交叉参照	应考虑进行 ICH Q3A 和 Q3B 中所述的毒理学界定研究

	<i>In vitro models:</i> 体外模型: 细胞毒性 (《美国药典》<87>、 <1031>) 牛角膜混浊测试 (BCOP: OECD 437) 按照 ICH M7 的计算机模型	根据其他标准评估的局部耐受性 (例如 ISO 10993) 参见 ICH M7
遗传毒性		

附录 6：1 类可浸出物专论

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允许日暴露量 (PDE) 值摘要

苯并[a]芘		
给药途径	经口注射	经口注射
	($\mu\text{g}/\text{d}$)	($\mu\text{g}/\text{day}$)
急性可	13	13

接受暴露水平*	
慢性 PDE	0.26

急性可接受暴露水平适用于≤1 个月每日给药

引言

苯并[a]芘（BaP）是一种由五个稠合苯环组成的多环芳烃（PAH）。该物质未被商业生产或使用，而是形成于有机物质的不完全燃烧过程。BaP 可能从含碳黑的材料中浸出。

BaP 是一种诱变性致癌物，因此除下述推导出的相关可接受暴露量或 PDE 值外，依据现行 ICH M7 指南进行控制是适当的。基于非诱变性终点，ICH Q3E 为 BaP 制定了两项口服给药限值和两项非肠道给药限值。

安全性概述与限制性非诱变性毒性

苯并芘经口暴露已被证明会在重复剂量毒性试验中导致发育毒性（包括发育神经毒性）、生殖毒性和免疫毒性，试验对象涵盖成年及幼年动物。总体而言，人体研究报告的毒理学效应通常与动物实验观察到的结果相似，为苯并芘暴露相关危害提供了定性支持证据。

基于苯并芘（BaP）的关键非致突变效应，新生大鼠口服发育毒性非 GLP 研究（Chen et al. 2012）被选定为口服与肠胃外给药途径允许日暴露量（PDE）推导的关键效应点（PoD）研究。

口服可接受暴露量和 PDE

Chen 等人 2012 年的大鼠神经发育研究通过灌胃方式，在出生后第 5 至 11 天分别给予 0、0.02 mg/kg、0.2 mg/kg 和 2 mg/kg 剂量的苯并芘(BaP)。选择三种行为测试（莫里斯水迷宫、高架十字迷宫和旷场实验）中的异常反应作为关键行为异常效应指标，其依据包括：各研究组/不同研究间观察结果的一致性（即这些异常反应在幼年期和成年期两个独立大鼠队列中均出现；不同研究在同类行为测试中观察到相似效应）、反应的敏感性，以及观察到的跨剂量组效应剂量-反应关系。针对这三个终点分别进行基准剂量(BMD)建模，最终得出 1 个标准差对应的基准剂量下限值(BMDL1SD)。

数值范围为 0.092 ~ 0.16 毫克/千克体重/天。选取该范围下限值 0.092 毫克/千克体重/天，代表神经发育研究的起始点。

口算

概念验证	0.092 毫克/千克/天
BW	50 千克
F1 (幼鼠)	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)	1 急性可接受暴露水平
	5: 慢性 PDE 研究未覆盖的大脑发育关键期。
F4 (行为学效应)	5
F5 (BMDL1SD)	1
F6 (PoD 路径外推法)	不适用
急性可接受暴露水平 = 0.092 毫克/千克/天 × 50 千克 ÷ (7 × 10 × 1 × 5 × 1) = 0.013 mg × 1,000 µg/mg = 13 µg/天	
慢性 PDE = 0.092 毫克/千克/天 × 50 千克 / (7 × 10 × 5 × 5 × 1) = 0.0026 毫克 × 1,000 微克/毫克 = 2.6 µg/天	

注射用可接受暴露量和 PDE

在缺乏注射给药重复剂量毒性研究的情况下，采用相同 POD 研究推导注射给药 PDE 值，并依据苯并[a]芘的理化特性（分子量=252.3 g/mol，预测 LogP 值 3.0（PubChem, 2024））引入了生物利用度修正因子(F6)。

注射用计算	
概念验证	0.092 毫克/千克/天
BW	50 kg
F1 (幼年大鼠)	7
F2 (种内变异)	10

F3 (PoD 研究时长: 出生后第 5 天至第 11 天)	急性可接受暴露量 1
	5 慢性 PDE 未涵盖大脑发育关键期的 PoD 研究。
F4 (胎儿行为效应)	5
F5 (BMDL)	1
F6 (理化特性)	10
急性可接受暴露水平 = 0.092 毫克/千克/天 × 50 千克 / (7 × 10 × 1 × 5 × 1 × 10) = 0.0013 毫克 × 1,000 微克/毫克 = 1.3 微克/天	
慢性 PDE = 0.092 毫克/公斤/天 × 50 公斤 / (7 × 10 × 5 × 5 × 1 × 10) = 0.00026 毫克 × 1,000 微克/毫克 = 0.26 微克/天	

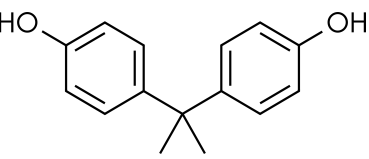
参考文献

国际人用药品注册技术协调会 (2023). M7(R2): 药品中 DNA 反应性 (致突变性) 杂质的评估与控制以限制潜在致癌风险。

PubChem (2024) 化合物摘要 CID 2336, 苯并[a]芘, 美国国家生物技术信息中心。检索日期: 2024 年 5 月 2 日, 来源: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzo_a_pyrene。

陈 C; 唐 Y; 蒋 X; 齐 Y; 程 S; 邱 C; 等. (2012). 新生期苯并(a)芘暴露致 Sprague-Dawley 大鼠出现持续性神经行为损伤: 该损伤在出生后显现并持续至青春期及成年期. 毒理学科学 125: 248-261. <https://academic.oup.com/toxsci/article/125/1/248/1668305>

双酚 A



急性可接受暴露量与慢性允许日暴露量汇总
双酚 A (CAS# 80-05-7)

双酚 A		
给药途径	口服	注射
剂型	μg	μg
μg / g		

	天/)天)	
急性可接受暴露量*	2,100	21
长期PDE	420	4.2

急性可接受暴露量适用于≤1 个月的每日给药

引言

双酚 A (BPA) 是 4,4'-亚甲基二苯酚，其亚甲基上的氢原子被两个甲基取代。它是聚碳酸酯塑料的关键结构单元，也是制造环氧树脂单体的前体。在药品生产过程中使用的初级包装材料、生产设备、药品容器、药械组合产品以及肠外营养袋中均可能存在 BPA (Parris 等，2020 年) 。

安全性综述和剂量限制性毒性

双酚 A (BPA) 无致突变性和非基因毒性。欧洲化学品管理局 (ECHA) 指出 BPA 可能导致人体皮肤过敏反应，并可能损害生育能力或胎儿健康。BPA 对皮肤无刺激性，但对眼睛具有刺激性 (ECHA, 2024) 。欧洲药品管理局 (EMA) 要求采用顶端终点以最大限度降低人类健康风险评估的不确定性；ICH Q3E 指南与 EMA 要求保持一致，因此针对 BPA 作为药品中潜在可浸出物的评估，采用了非致突变性每日允许暴露量 (PDE) 标准 (EFSA EMA, 2023) 。

口服可接受暴露量和 PDE

在小鼠中开展了一项两代研究测试 BPA (Tyl 等 2008) 。这项符合 GLP 和 OECD 416 规范的研究评估了 0、0.018、0.18、1.8、30、300 或 3500 ppm (约合 0.003、0.03、0.3、5、50 或 600 mg/kg/天) 膳食 BPA 浓度的自由采食效应。同时设置了膳食 17β-雌二醇阳性对照组 (0.5 ppm; 每组 28 只) 以评估内分泌干扰潜力。

F0 代动物在交配前通过饮食接受相应制剂处理 8 周 (即至约 14 周龄) 。随后动物进行为期 14 天的交配。给药持续贯穿妊娠期 (约 20 天) 和哺乳期 (3 周) 。

在任何剂量下均未观察到与 BPA 相关的成年交配、生育力或妊娠指标、卵巢原始卵泡计数、动情周期、交配间隔、后代性别比或出生后存活率、精子参数、生殖器官重量或组织病理学 (包括睾丸和前列腺) 方面的不良影响。在成年个体中观察到的全身效应包括：≥300 ppm 剂

量下出现肝小叶中心性肝细胞肥大、体重减轻、肾脏及肝脏重量增加；雄性个体出现肝小叶中心性肝细胞肥大及肾病变。综上，生殖毒性的未观察到有害作用水平（NOAEL）为 300 ppm（约 50 毫克/千克/天），成年亲代（F0）全身毒性的未观察到作用水平（NOEL）为 30 ppm（约 5 毫克/千克/天）。

口服制剂计算	
概念验证	5 毫克/千克/天
BW	50 千克
F1 (mouse)	12
F2 (种内变异)	10
F3 (POD 研究周期: 4 个月)	1 急性可接受暴露量
	5 用于慢性 PDE
F4 (无严重毒性)	1
F5 (未观察到效应水平)	1
F6 (PoD 路线外推)	不适用
急性可接受暴露量 = 5 毫克/千克/天 × 50 千克 / (12 × 10 × 1 × 1 × 1) = 2.1 毫克 × 1,000 微克/毫克 = 2,100 微克/天	
慢性 PDE = 5 mg/kg/day x 50 kg / (12 x 10 x 5 x 1 x 1) = 0.42 mg x 1,000 µg/mg= 420 微克/天	

非肠道给药可接受暴露量和 PDE

在缺乏非肠道给药重复剂量毒性研究的情况下，采用相同的起始点（POD）研究推导非肠道给药容许日暴露量（PDE），并纳入了生物利用度修正因子（F6）。据报告（ANSES, 2013），未结合双酚 A 在大鼠中的口服全身生物利用度为 2.8%，在小鼠、猴和犬中则低于 1%。

注射用计算	
POD	5 毫克/千克/天

BW	50kg
F1 (mouse)	12
F2 (种内变异)	10
F3 (POD 研究持续时间: 4 个月)	1 急性可接受暴露量
	5 用于慢性 PDE
F4 (无严重不良反应)	1
F5 (未观察到作用水平, NOEL)	1
F6 (小鼠口服生物利用度<1%)	100
急性可接受暴露量 = 5 毫克/千克/天 × 50 千克 / (12 × 10 × 1 × 1 × 1 × 100) = 0.021 毫克 × 1,000 微克/毫克 = 21 微克/天	
慢性 PDE = 5 mg/kg/day x 50 kg / (12 x 10 x 5 x 1 x 1 x 100) = 0.0042 mg x 1,000 µg/mg = 4.2 µg/day	

参考文献

Parris P, Martin EA, Stanard B, Glowienke S, Dolan DG, Li K, 等. 药品中可提取物和浸出物化合物特定限度的制定考量: 四项案例研究. 监管毒理学与药理学. 2020 年 12 月;118:104802.

欧洲化学品管理局(ECHA)。4,4'-亚异丙基二苯酚。EC 编号: 201-245-8。CAS 编号: 80-05-7。双酚 A; BPA。眼刺激。 <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15752/7/4/3>。访问日期: 2024 年 4 月。

德国联邦风险评估研究所(BfR), 2023 年。关于欧洲食品安全局(EFSA)更新双酚 A 评估中 EFSA 与 BfR 存在不同意见的报告。 <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-04/bfr-efsa-art-30.pdf>。访问日期: 2025 年 4 月。

欧洲食品安全局(EFSA)与欧洲药品管理局(EMA), 2023。《关于 EFSA 新版双酚 A 评估中两机构意见分歧的报告》。 <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-04/ema-efsa-article-30.pdf>。访问时间: 2025 年 4 月。

Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM, 等. CD-1 (瑞士) 小鼠膳食双酚 A 的两代生殖毒性研究. 毒理学. 2008 年 8 月;104(2):362-84.

ANSES, 2013。《双酚 A (BPA) 健康风险评估》。 <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0331Ra-0.pdf>。访问日期: 2025 年 4 月。