一种适用于眼用药物共线生产的每日允许暴露量评估方法

A Assessment Method of Permitted Daily Exposure for Ophthalmic Drugs Manufactured in Shared Facilities

王忠鹏[1]，任　萌[2*]

（1. 国家知识产权局专利局专利审查协作天津中心，天津 300304；2. 天津市汉康医药生物技术有限公司，天津 300409）

WANG Zhongpeng[1], REN Meng[2*]

（*1. Patent Examination Cooperation (Tianjin) Center of the Patent Office, China National Intellectual Property Administration, Tianjin 300304; 2. Tianjin Hankang Pharmaceutical Biotechnology Co., Ltd., Tianjin 300409*）

摘要：在眼用药物的共线生产清洁验证工作中，每日允许暴露量（PDE）的评估至关重要。药企通常采用 ICH 指导原则《Q3C（R9）：杂质：残留溶剂的指导原则》中的方法计算 PDE。而 PDE 计算公式中的体质量调整系数，主要是为了评估口服、静脉注射或吸入给药暴露后药物对全身的系统性影响而设定的。为保障眼用药物的用药安全，应当选择更合适的 PDE 计算方法。然而，行业内目前尚无眼用药物 PDE 的专属计算方法。该研究提出一种适用于眼用药物 PDE 的评估方法，在常规计算方法的基础上去除体质量调整系数，将 PDE 单位修改为 μg·(eye·day)$^{-1}$，且评估流程符合浙江省药品监督管理与产业发展研究会发布的《药品每日允许暴露量评估方法》团体标准（T/ZJDAIR 011—2024），有助于合理开展眼用药物共线生产的风险评估。

关键词：眼用药物；共线生产；清洁验证；每日允许暴露量；评估；计算方法

中图分类号：R944.9；TQ460.8；R988.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)09-1137-04

引用：王忠鹏, 任萌. 一种适用于眼用药物共线生产的每日允许暴露量评估方法[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(9): 1137-1140. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.09.017

清洁验证可有效避免药品共线生产中的交叉污染[1-2]。为指导和规范药品上市许可持有人、药品生产企业对药品生产设备及部件清洁验证的科学管理，提升清洁验证技术水平，保障患者用药安全，NMPA 食品药品审核查验中心于 2025 年 1 月发布了《清洁验证技术指南》。该指南提出了针对清洁验证风险管理的具体流程，明确清洁限度的计算需考虑基于健康的暴露限度（health-based exposure limits，HBEL）。HBEL 的可接受标准通常为每日允许暴露量（permitted daily exposure，PDE）[3]。PDE 值需基于毒理学数据，结合体质量调整系数展开评估，但当前的计算方法缺乏统一标准。

2025 年 5 月，浙江省药品监督管理与产业发展研究会发布了《药品每日允许暴露量评估方法》团体标准（T/ZJDAIR 011—2024），进一步确立了药品 PDE 的评估原则和流程，明确了评估过程中信息收集、关键效应识别、起始点选择、常规校正因子选择、附加校正因子选择、计算及结果确认等环节的要求，为药品共线生产中基于毒性风险的 PDE 评估提供了科学、详尽的操作流程。目前，国内外 PDE 评估相关指导文件中的计算方法均涉及体质量调整系数这一因子。对此，药企在实际应用中忽略了该因子的潜在适用场景。体质量调整系数是为了评估口服、静脉注射或吸入给药暴露后药物对全身的系统性影响而设定的。但是计算眼用药物 PDE 时，若采用体质量调整系数结合起始点剂量（point of departure，PoD）的方法进行计算，会使 PDE 值偏大，增加共线生产的质量风险。对于眼用药物（如滴眼液、凝胶、乳膏），应选择合适的 PDE 评估方法，以保障用药人群安全。然而，目前尚未出台针对眼用药物 PDE 评估的具体指南[4]。

收稿日期：2025-08-22

作者简介：王忠鹏，知识产权师，从事药物领域专利审查的研究。

通信作者：任　萌，高级工程师，从事药理毒理学的研究。

在 PubMed 数据库中检索到 A 公司开发的一种计算眼用药物（如滴眼液、凝胶、乳膏）PDE 的方法[5]。该方法优化了现有指南中的计算方法，以适配眼用药物共线生产的场景。在该方法中，PoD 直接采用以 μg·(eye·day)$^{-1}$ 为单位的人用最小眼部治疗剂量（minimal topical ocular therapeutic dose，MinDD）或最低药效剂量，忽略体质量调整系数。本研究借鉴 A 公司的思路，结合《药品每日允许暴露量评估方法》的评估流程，衍生出更全面的眼部药物 PDE 评估方法，并应用于他氟前列素滴眼液的 PDE 评估。

1　PDE 的评估方法

1.1　ICH 指南的推荐方法

1.1.1　药品 PDE 的计算公式

PDE 是由大多数相关动物研究中的无可见作用水平（no observable effect level，NOEL）、无可见不良作用水平（no observable adverse effect level，NOAEL），或最低可见作用水平（lowest observed effect level，LOEL）、最低可见不良作用水平（lowest observed adverse effect level，LOAEL）计算得出。根据 ICH 指导原则《Q3C（R9）：杂质：残留溶剂的指导原则》，PDE 计算公式如式①所示。

$$PDE=(PoD\times BW)/(F_1\times F_2\times F_3\times F_4\times F_5) \quad ①$$

式中：PoD 首选以 NOEL 计算，若无 NOEL，可用 NOAEL、LOEL、LOAEL；BW 为体质量调整系数（假设成人体质量为 50 kg，以提供额外的安全系数）；F_1 ～ F_5 为常规校正因子，无量纲单位；F_1 为考虑物种之间差异的系数［F_1 为 2、2.5、3、5、12，分别代表从狗、兔、猴、大鼠、小鼠外推至人体的物种差异系数，其他物种的 F_1 系数也可通过计算相对体表面积（经验公式为 $S=kM^{0.67}$，其中 M 为体质量，k 为常数 10）得到］；F_2 为考虑个体间差异的系数，数值为 10；F_3 为考虑短期接触毒性研究的可变系数［F_3=1，代表研究时间至少为实验动物寿命的一半（啮齿动物或兔为 1 年，猫、狗、猴为 7 年），或研究周期涵盖器官形成的整个过程；F_3=2，代表对啮齿动物进行为期 6 个月的研究，或对非啮齿动物进行为期 3.5 年的研究；F_3=5，代表对啮齿动物进行为期 3 个月的研究，或对非啮齿动物进行为期 2 年的研究；F_3=10，代表更短时间的研究。对研究时长介于上述时间节点之间的研究，宜采用较大一档的系数，如对啮齿类动物进行 9 个月的研究，F_3 系数用 2］；F_4 为在非遗传毒性的致癌性、神经毒性或致畸性等严重毒性的情况下可应用的系数（F_4=1，代表发生与母体毒性有关的胎儿毒性；F_4=5，代表发生无母体毒性的胎儿毒性，或发生受母体毒性影响的致畸反应；F_4=10，代表发生无母体毒性影响的致畸反应）；F_5 为未确定 NOEL/NOAEL 时可应用的可变因子（当只有 LOEL 可用时，根据毒性的严重程度，取值最高为 10）。

1.1.2　药品 PDE 的评估流程

根据《药品每日允许暴露量评估方法》，PDE 评估的一般流程如图 1 所示。通过不同的 PoD 计算得到多个 PDE 数值后，应遵循保守性原则，选取数值最低的 PDE 值作为最终评估结果。

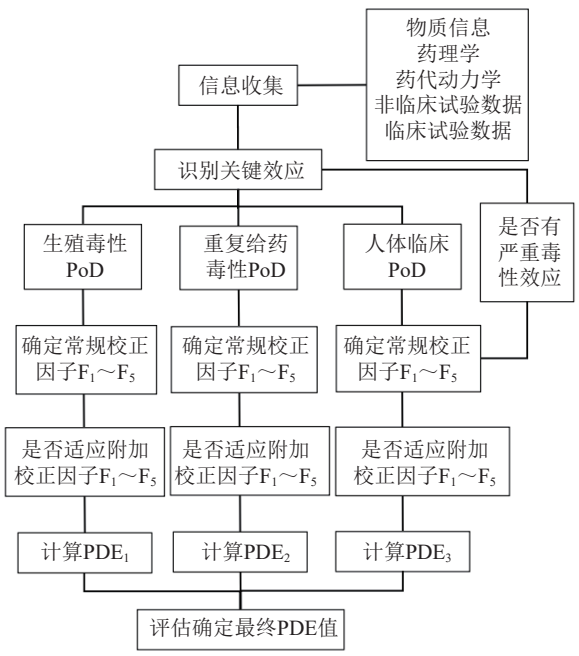


图 1　PDE 评估流程图

Fig.1　Flowchart of PDE Assessment

1.2　A 公司眼用药物的 PDE 计算公式

在 A 公司发表的 PDE 计算公式[5]中，PoD 直接采用 MinDD 或最低药效剂量［以 μg·(eye·day)$^{-1}$ 为单位，表示单眼用药的日剂量］，此剂量被视为

LOAEL 或 NOAEL。通过应用适当的校正因子，按式②计算，可得到眼用药物 PDE。

$$PDE=MinDD/(F_1\times F_2\times F_3\times F_4\times F_5) \quad ②$$

2 他氟前列素滴眼液的 PDE 计算

结合“**1.2**”项下 A 公司的计算方法与“**1.1.2**”项下药品 PDE 评估流程，分别基于生殖毒性 PoD、重复给药毒性 PoD、人体临床 PoD 计算他氟前列素（CAS 号 209860-87-7）滴眼液的 PDE，最终选取最保守的 PDE 值。本文所用的非临床与临床数据来源于德国默克公司 Tafluprost® 2011 年版申报资料《药理学审查 申请编号 202514Orig1s000》，以及日本参天制药公司的 Tapros® 2020 年版泰普罗斯说明书。

2.1 基于生殖毒性 PoD 的计算结果（PDE_1）

Tapros® 2020 年版泰普罗斯说明书中关于他氟前列素生殖毒性的结论为：大鼠静脉注射他氟前列素 100 μg·(kg·day)$^{-1}$（按血浆最大血药浓度计算，相当于最大临床暴露量的 14 000 倍，按血浆药物在体内全程累积总量计算，相当于最大临床暴露量的 3 600 倍），未见对交配行为或生育力的影响。该剂量被视为 NOAEL[100 μg·(kg·day)$^{-1}$]。

在胚胎胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠静脉注射他氟前列素 30 μg·(kg·day)$^{-1}$，可见致畸性及着床后胚胎死亡率增加；静注 10 μg·(kg·day)$^{-1}$ 时可见胎仔体质量偏低及胸骨未骨化；静注 3 μg·(kg·day)$^{-1}$ 时未见异常。按最大血药浓度计算，上述低剂量条件下母体血浆中他氟前列素酸的暴露量相当于临床最大暴露量的 343 倍。因此，该剂量被视为 NOAEL[3 μg·(kg·day)$^{-1}$]。

他氟前列素滴眼液只开展了静脉注射给药途径的生殖毒试验。本研究基于生殖毒性 PoD 计算得到了静脉注射给药的 PDE_1 值（表 1，取保守值为 0.3 μg/d），但对滴眼液 PDE 值评估的贡献不大。

2.2 基于重复给药毒性 PoD 计算（PDE_2）

Tapros® 2020 年版泰普罗斯说明书中关于重复给药毒性的结论如下。将 0.000 5%、0.005 0% 及 0.050 0% 的他氟前列素滴眼液以每次 30 μL、每日 2 次的频率，每隔 12 h 滴入猴单侧眼内。在为期 3 个月的重复滴眼试验中，上述浓度试验组猴均出现上睑凹陷、虹膜颜色变暗以及与药理作用相关的眼压下降情况；还观察到各试验组猴出现轻微的角膜上皮损伤。在所有试验组中，均未观察到提示全身毒性的迹象，因此该剂型的无毒性剂量推测为 0.050 0%。在为期 12 个月的重复滴眼试验中，除 3 个月重复试验中已发现的变化外，还观察到猴眼睑毛囊周围色素沉着情况加重；0.050 0% 浓度试验组中可见猴眼表上皮出现轻微局限性炎症反应。然而，这些变化均不具有毒理学意义，因此其无毒性剂量仍被确定为 0.050 0%（即 500 μg/mL）。该剂型每日 2 次给药，每天 60 μL，折合得 NOAEL=30 μg·(eye·day)$^{-1}$。

根据德国默克公司 Tafluprost® 2011 年版申报资料中的描述，在猴体内开展的他氟前列素与噻吗洛尔联合给药试验中，将 0.004 5% 他氟前列素 /1.500 0% 噻吗洛尔、0.001 5% 他氟前列素 /0.500 0% 噻吗洛尔、1.500 0% 噻吗洛尔、0.004 5% 他氟前列素分别以每次 30 μL、每日 2 次的频率，滴入猴单侧眼内，为期 1 个月。NOAEL 为最高联合剂量 0.004 5% 他氟前列素 / 1.500 0% 噻吗洛尔（即 45 μg/mL 他氟前列素联合 15 000 μg/mL 噻吗洛尔），折合得 NOAEL（他氟前列素/噻吗洛尔）=2.7/900 μg·(eye·day)$^{-1}$。

表 1 基于生殖毒性 PoD 计算 PDE_1 的结果

Tab.1 Calculation Results of PDE_1 Based on Reproductive Toxicity PoD

动物种属	试验周期	给药方式	主要研究结果	PDE_1
大鼠[1)]	全生育周期	静脉注射	NOAEL=100 μg·(kg·day)$^{-1}$	$PDE_1=100\times50/(5\times10\times10\times1\times1)=10$ μg/d 其中，BW 按照 50 kg 计算；从大鼠外推到人体，F_1 选 5；考虑个体差异因子，F_2 选 10；$F_3=10$；$F_4=1$；基于该研究中确定的 NOAEL 剂量，F_5 选 1
大鼠[1)]	胚胎胎仔发育周期	静脉注射	NOAEL=3 μg·(kg·day)$^{-1}$	$PDE_1=3\times50/(5\times10\times1\times10\times1)=0.3$ μg/d 其中，BW 按照 50 kg 计算；从大鼠外推到人体，F_1 选 5；考虑个体差异因子，F_2 选 10；$F_3=1$；出现了致畸反应，F_4 选 10；基于该研究中确定的 NOAEL 剂量，F_5 选 1

注：[1)] 数据摘自日本参天制药公司 Tapros® 2020 年版泰普罗斯说明书。

本研究基于重复给药 PoD 计算得滴眼给药的 PDE_2 值（表 2），取保守值为 0.009 μg·(eye·day)$^{-1}$。

2.3 基于人体临床 PoD 计算（PDE_3）

根据日本参天制药公司 Tapros® 2020 年版泰普罗斯说明书，他氟前列素滴眼液的规格为 0.001 5%（即 15 μg/mL），用法用量为每日 1 次，每次 1 滴。

本研究基于人体临床 PoD 计算得滴眼给药的 PDE_3 值为 0.015 μg·(eye·day)$^{-1}$（表 3）。

2.4 他氟前列素滴眼液 PDE 的确定

按照保守性原则，从上述结果中筛选得到他氟前列素滴眼液的 PDE 值为 0.009 μg·(eye·day)$^{-1}$。该值也适用于他氟前列素马来酸噻吗洛尔滴眼液中他氟前列素的 PDE 评估。

3 讨论

A 公司对眼用药物的 PDE 评估引入了新公式，计算时仅需使用人体临床给药量，但暂无具体应用案例。本研究结合眼部用药的特殊性，基于《药品每日允许暴露量评估方法》的评估流程，衍生出更完善的眼部药物 PDE 评估方法，并用于他氟前列素眼用药物 PDE 的评估。结果显示，本研究建立的眼用药物 PDE 评估方法以数据为支撑，兼具合理性与适用性，既可保障用药人群安全，又能避免评估方式过于保守。因此，推荐该方法用于国内眼用药物（如滴眼液、凝胶、乳膏）共线生产时的 PDE 评估。

表 2　基于重复给药 PoD 计算 PDE_2 的结果

Tab.2　Calculation Result of PDE_2 Based on Repeat-dose Toxicity PoD

动物种属	试验周期	给药方式	主要研究结果	PDE_2
猴 [1)]	12 个月	滴眼	NOAEL=30 μg·(eye·day)$^{-1}$	PDE_2=30/(3×10×10×1×1)=0.100 μg·(eye·day)$^{-1}$ 其中，从猴外推到人体，F_1 选 3；考虑个体差异因子，F_2 选 10；试验周期 12 个月，F_3 选 10；未出现严重的不可逆毒性反应，F_4 选 1；基于该研究中确定的 NOAEL 剂量，F_5 选 1
猴 [1)]	3 个月	滴眼	NOAEL=30 μg·(eye·day)$^{-1}$	PDE_2=30/(3×10×10×1×1)=0.100 μg·(eye·day)$^{-1}$ 其中，从猴外推到人体，F_1 选 3；考虑个体差异因子，F_2 选 10；试验周期 3 个月，F_3 选 10；未出现严重的不可逆毒性反应，F_4 选 1；基于该研究中确定的 NOAEL 剂量，F_5 选 1
猴 [2)]	1 个月	滴眼	他氟前列素和噻吗洛尔联合给药时，NOAEL（他氟前列素 / 噻吗洛尔）=2.7/900 μg·(eye·day)$^{-1}$	PDE_2=2.7/(3×10×10×1×1)=0.009 μg·(eye·day)$^{-1}$ 其中，从猴外推到人体，F_1 选 3；考虑个体差异因子，F_2 选 10；试验周期 1 个月，F_3 选 10；未出现严重的不可逆毒性反应，F_4 选 1；基于该研究中确定的 NOAEL 剂量，F_5 选 1

注：[1)] 数据摘自日本参天制药公司 Tapros® 2020 年版泰普罗斯说明书；[2)] 数据摘自德国默克公司 Tafluprost® 2011 年版申报资料，PDE_2 的计算仅使用单组分他氟前列素的数值。

表 3　基于人体临床 PoD 计算 PDE_3 的结果

Tab.3　Calculation Result of PDE_3 Based on Human Clinical PoD

种属	试验周期	给药方式	主要研究结果	PDE_3
人	无（已临床应用）	滴眼	根据 Tapros® 2020 年版泰普罗斯说明书选择 MinDD：15 μg/mL 规格，1 日 1 次，1 滴约 30 μL，相当于 0.45 μg·(eye·day)$^{-1}$，将其作为 PoD 计算 PDE	PDE_3=0.45/(1×10×1×1×3)=0.015 μg·(eye·day)$^{-1}$ 其中，基于人体用量数据，F_1 选 1；考虑个体差异因子，F_2 选 10；考虑到本品可重复用药，且已有超过 40 年的临床应用经验，F_3 选 1；本品在临床前试验中未观察到致畸性或致癌性，F_4 选 1；基于真实世界中已观察到的不良反应发生率及严重程度，F_5 选 3

参考文献：

[1] 吴斌, 相婷, 牟娜. 中药共线生产的风险评估和清洁验证[J]. 现代药物与临床, 2023, **38**(2): 464-466.

[2] 王美, 武志昂. CDMO企业CAR-T细胞治疗产品共线生产质量风险管理研究[J]. 中国药事, 2025, **39**(7): 756-763.

[3] 楼双凤, 曹辉, 张闯. 药品共线生产问题分析及建议[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(7): 1062-1065.

[4] Ahuja V, Krishnappa M. Challenges in setting permitted daily exposure limits for pharmaceuticals: a review [J]. *Int J Risk Saf Med*, 2022, **33**: 49-64.

[5] Lovsin Barle E, Bizec J C, Glogovac M, *et al*. Determination and application of the permitted daily exposure (PDE) for topical ocular drugs in multipurpose manufacturing facilities [J]. *Pharm Dev Technol*, 2017, **23**(3): 225-230.