

杂质：残留溶剂的指导原则

1. 介绍

本指导原则旨在介绍药物中残留溶剂在保证人体安全条件下的可接受量，指导原则建议使用低毒的溶剂，提出了一些残留溶剂毒理学上的可接受水平。

药物中的残留溶剂在此定义为在原料药或赋形剂的生产中，以及在制剂制备过程中产生或使用的有机挥发性化合物，它们在工艺中不能完全除尽。在合成原料药中选择适当的溶剂可提高产量或决定药物的性质，如结晶型。纯度和溶解度。因此，有时溶剂是合成中非常关键的因素。本指导原则所指的溶剂不是谨慎地用作赋形剂的溶剂，也不是溶剂化物，然而在这些制剂中的溶剂含量也应进行测定，并作出合理的判断。

出于残留溶剂没有疗效，故所有残留溶剂均应尽可能去，以符合产品规范、GMP 或其他基本的质量要求。制剂所含残留溶剂的水平不能高于安全值，已知一些溶剂可导致不接受的毒性（第一类，表 1），除非被证明特别合理，在原药、赋形剂及制剂生产中应避免使用。一些溶剂毒性不太大（第二类，表 2）应限制使用，以防止病人潜在的不良反应。使用低毒溶剂（第三类，表 3）较为理想。附录 1 中列出了指导原则中的全部溶剂。

表中所列溶剂并非详尽无遗，其他可能使用的溶剂有待日后补充列入。第一、二类溶剂的建议限度或溶剂的分类会随着新的安全性资料的获得而调整。含有新溶剂的新药制剂、其上市申请的安全性资料应符合本指导原则或原料药指导原则（Q3A 新原料药中的杂质）或新药制剂（Q3B 新药制剂中的杂质）中所述的杂质控制原则，或者符合上述三者。

2. 指导原则的范围

指导原则范围包括原料药、赋形剂或制剂中所含残留溶剂。因此，当生产或纯化过程中会出现这些溶剂时，应进行残留溶剂的检验。也只有在上述情况下，才有必要作溶剂的检查。虽然生产商可以选择性地测定制剂，但也可以从制剂中各成分的残留溶液水平来累积计算制剂中的残留溶剂。如果计算结果等于或低于本原则的建议水平，该制剂可考虑不检查残留溶剂，但如果计算结果高于建议水平则应进行检测，以确定制剂制备过程中是否降低了有关溶剂的量以达到可接受水平。果制剂生产中用到某种溶剂，也应进行测定。

本指导原则不适用于临床研究阶段的准新原料药、准赋形剂和准制剂。也不适用于已上市的药品。

本指导原则适用于所有剂型和给药途径。短期（如 30 天或更短）使用或局部使用时，允许存在的残留溶剂水平可以较高。应根据不同的情况评判这些溶剂水平。

有关残留溶剂的背景附加说明见附录 2。

3. 通则

3.1 根据危害程度对残留溶剂分类

“可耐受的日摄入量”（TDI）是国际化学品安全纲要（IPCS）用于描述毒性化合物接触限度的术语。“可接受的日摄入量”（ADI）是WHO 及一些国家和国际卫生组织所用的术语。新术语“允许的日接触量”（PDE）是本指导原则中用于定义药物中可接受的有机溶剂摄入量，以避免与同一物质的 ADI 混淆。

本原则中残留溶剂的评价以通用名和结构列于附录 1，根据它们对人体可能造成的危害分为以下三类；

（1）第一类溶剂：应避免的溶剂

为人体致癌物、疑为人体致癌物或环境危害物。

（2）第二类溶剂。应限制的溶剂

非遗传毒性动物致癌或可能导致其他不可逆毒性测神经毒性或致畸性）的试剂。

可能具其他严重的但可逆毒性的溶剂。

（3）第三类溶剂：低毒性溶剂

对人体低毒的溶剂，无须制定接触限度；第三类溶剂的 PDE 为每天 50mg 或 50mg 以上。

3.2 建立接触限度的方法

用于建立残留溶剂的 PDE 方法见附录 3。用于建立限度的毒理数据的总结见 Pharmeuropa, Vol . 9, No . 1, Supplement, April 1997.

3.3 第二类溶剂限度的选择方法

制定第二类溶剂的限度时有两种选择。

方法 1: 使用表 2 中以 ppm 为单位的浓度限度，假定日给药量为 10g，以方程(1)计算。

$$\text{方程(1)} \quad C(\text{ppm}) = \frac{1000 \times \text{PDE}}{\text{剂量}}$$

PDE: mg / 天 剂量: g / 天

这些限度对所有原料药、赋形剂和制剂均适用。因此，这一方法可用于日剂量未知或未定的情况、只要在处方中所有的赋形剂和原料药都符合方法 1 给定的限度，就可以以任何比例用于制剂。只要日剂量不超过 10g，就无须进一步计算。服用剂量超过 10g / 天，应考虑使用方法 2。

方法 2: 制剂中的每一种成分不必符合方法 1 的限度。药物中允许的残留溶剂限度水平，可根据表 2 中 PDE mg / 天及已知最大日剂量，用方程（1）来计算。只要证明已降低至实际最低水平，便可以认为这种限度是可接受的、该限度能说明分析方法的精度、生产能力和生产工艺的合理变异，并能反映当前生产的标准水平。

应用方法 2 时可将药物制剂的每种成分中残留溶剂叠加起来，每天的总溶剂量应低于 PDE 给定的值。

下面举例说明如何用方法 1 和 2 来考虑制剂中的乙晴限度。乙晴的允许日接触量是 4.1 mg / 天，因此由方法 1 算出限度是 410PPm；如现在日最大给药量是 5.0g，制剂中含两种赋形剂，制剂中的成分和计算得到的最大残留乙晴量见下

表：

成分	处方量	乙晴量	日（摄人）量
原料药	0.3g	800ppm	0.24mg
辅料一	0.9g	400ppm	0.36mg
辅料二	3.8g	800PPm	3.04mg
药物制剂	5.09	728ppm	3.64mg

辅料 1 符合方法 1 限度，但原料药、辅料 2 和药物制剂不符合方法 1 限度，而制剂符合方法 2 规定的 4.1mg / 天，故符合本指导原则的建议值。

乙晴作为残留溶剂的另一例子，日最大给药量 5.0g，制剂中含两种赋形剂，各组分及计算得到的最大残留的乙晴量见

下表：

成分	处方量	乙晴量	日（摄人）量
原料药	0.3g	800ppm	0.24mg
辅料 1	0.9g	2000ppm	1.80mg
辅料	3.8g	800ppm	3.04mg
药物制剂	5.0g	1016ppm	5.08mg

此例制剂中乙腈限度总量既不符合方法 1 也不符合方法 2。生产厂可先测定制剂，以确定在处方工艺中能否降低已腈水平，如果不能将乙腈水平降至允许范围，生产厂应采取措施降低制剂中的乙腈量；若所有措施均不能降低残留溶剂的水平，厂方应提供其尝试降低残留溶剂以符合指导原则所做工作的总结报告，并以利弊分析报告证明允许该制剂存在的较高水平的残留溶剂。

3.4 分析方法

残留溶剂通常用色谱技术，如用 GC 法测定，如可能，对药典上规定要检测的残留溶剂，应采用统一的测定方法。生产厂也可选用更合适的、经论证的方法来测定。若仅存在第三类溶剂；可用非专属性的方法如干燥失重来检查。

残留溶剂的方法论证应遵循 ICH 指导原则：“分析方法论证：定义和术语”及“分析方法论证：方法学”。

3.5 残留溶剂的报告水平

制剂生产商需要了解有关赋形剂或原料药中残留溶剂量的信息，以符合本指导原则的标准。以下阐述了赋形剂或原料药供应商应提供给制剂生产商的信息的一些例子。供应商应选择以下一项：

- 仅可能存在第三类溶剂，干燥失重小于 0.5%。
- 仅可能存在第 M 类溶剂，X、Y.....

全部应低于方法 1 的限度。（这里供应商应将第二类溶剂用 X、Y.....来表示）

- 仅可能存在第二类溶剂 X、Y.....和第三类溶剂，残留的第三

类溶剂低于方法 1 的限度，残留的第三类溶剂低于 0.5%。

如果可能存在第一类溶剂，应进行鉴定并定量。

“可能存在”系指用于工艺最后一步的溶剂和用于较前几步工艺的溶剂经论证不能全部除尽。如果第二类溶剂高于方法 1 的限度或第三类溶剂高于 0.5%，应鉴定并定量。

4. 残留溶剂的限度

4.1 应避免的溶剂

因其具有不可接受的毒性或对环境造成公害，第一类溶剂在原料药、赋形剂及制剂生产中不应该使用。但是，为了生产一种有特殊疗效的药品而不得不使用时，除非经过其他论证，否则应按表 1 控制，1, 1, 1-三氯乙烷因会造成环境公害列入表 1，其限度 1500ppm 是基于安全性数据而定的。

表 1 药物制剂中含第一类溶剂的限度（应避免使用）

溶剂	浓度限度 (ppm)	备注
苯	2	致癌物
四氯化碳	4	毒性及环境公害
1,2-二氯乙烷	5	毒性
1,1-二氯乙烯	8	毒性
1,1,1-三氯乙烷	1500	环境公害

4.2 应限制的溶剂

列于表 2 的溶剂，由于其具毒性，在制剂中应予限制，规定 PDE

约 0.1mg / 天，浓度约 10ppm。所列值不能反映测定所必需的分析精度，精度应为方法论证的一部分。

表 2 药品中第二类溶剂

溶剂	PDE (mg/天)	浓度限度 (ppm)
乙晴	4.1	410
氯苯	3.6	360
氯仿	0.6	60
环氧乙烷	38.8	3880
1,2-二氯乙烯	18.7	1870
二氯甲烷	6.0	600
1,2-二甲亚砜	1.0	100
N,N-二甲乙酰胺	10.9	1090
N,N-二甲基甲酰胺	8.8	880
1,4-二恶烷	3.8	380
2-乙氧基乙醇	1.6	160
乙二醇	6.2	620
甲酰胺	2.2	220
正己烷	2.9	290
甲醇	30.0	3000
2-甲氧基乙醇	0.5	50
甲基丁酮	0.5	50
甲基环己烷	11.8	1180
N-甲基吡咯烷酮	48.4	4840
硝基甲烷	0.5	50
吡啶	2.0	200
二氧噻吩烷	1.6	160
四氢萘	1.0	100
甲苯	8.9	890
1,1,2-三氯乙烯	0.8	80
二甲苯*	21.7	2170

*通常为 60% m-二甲苯，14% p-二甲苯，9% o-二甲苯和 17% 乙基苯。

4.3 低毒溶剂

第三类溶剂（见表 3）可能低毒，对人体危害很小。第三类溶剂包括人们认为在药物中以一般量存在时对人体无害的溶剂，但该类溶剂中许多尚未进行长期毒性或致癌研究。急性毒性或短期毒性试验表明这类溶剂几乎无毒、无遗传毒性。每日 50mg 或更少量无须论证即

可接受（用方法 1 计算。即 5000ppm 或 0.5%）。如果能够反映生产能力和 GMP 的实际情况，更大的量也可接受。

表 3 在 GMP 或其他质量要求中应限制的第三类溶剂

醋酸	乙醇	甲乙酮
丙酮	醋酸乙酯	甲基异丁酮
苯甲醚	乙醚	2-甲基-1-丙醇
1-丁醇	甲酸乙酯	戊烷
2-丁醇	甲酸	正丙醇
醋酸丁酯	正庚烷	正戊醇
叔丁基甲基醚	醋酸异丙酯	醋酸异丁酯
醋酸甲酯	2-丙醇	异丙基苯
3-甲基-1-丁醇	醋酸丙酯	二甲亚砷
四氢呋喃		

4.4 没有足够毒性资料的溶剂

以下溶剂（表 4）在赋形剂、原料药和制剂生产中也许会被生产商采用，但尚无足够的毒理学数据，故无 PDE 值，生产厂在使用时应提供这些溶剂在制剂中残留水平的合理性论证报告。

表 4 无足够毒理学数据的溶剂

1,1-二乙氧基丙烷	甲基异丙酮
1,1-二甲基甲烷	甲基四氢呋喃
2,2-二甲丙烷	石油醚
异辛烷	三氯乙酸
异丙醚	三氟乙酸

术 语

遗传毒性致癌 指通过影响基因或染色体而致癌。

LOEL: lowest-observed effect level 的缩写。

能观察到反应的最低量 (lowest-observed effect level) 是在研究人体或动物接触某种物质时产生任何反应的频率或严重性在生物学上显著增加的最低剂量。

修正因子 是由毒理学家评定的、由生物测定的结果转换成与人体安全性相关的系数。

神经毒性 某种物质引起神经系统不良反应的能力。

NOEL: no-observed effect level 的缩写。

不能观察到反应的量 (no-observed effect level) 某种物质被人体或动物接触后，任何反应频率或严重性在生物学上无明显增加的最高剂量。

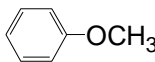

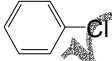



P D E 是 permitted daily exposure 的缩写，指每日摄入药物中残留溶剂的可接受最大摄入量。

可逆毒性 指接触某种物质时产生毒性反应，不接触时反应即消失。

深疑为人体致癌物 某种物质没有致癌作用的流行病学表征，但基因毒性数据阳性，对啮齿动物具致癌作用表征。

致畸作用 怀孕期间服用某一物质而产生的胎儿发育畸形。

附录1 指导原则中所列的溶剂

溶剂	英文	结构式	类别
醋酸	Acetic acid	CH_3COOH	3
丙酮	Acetone	CH_3COCH_3	3
乙腈	Acetonitrile	CH_3CN	2
甲氧基苯	Anisole		3
苯	Benzene		1
正丁醇	1-Butanol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	3
2-丁醇	2-Butanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	3
醋酸丁酯	Butyl acetate	$\text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	3
叔丁基甲醚	tert-Butylmethyl ether	$(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$	3
四氯化碳	Carbon tetrachloride	CCl_4	1
氯苯	Chlorobenzene		2
氯仿	Chloroform	CHCl_3	2
异丙基苯	Cunene		3
环己烷	Cyclohexane		2
1,2-二氯乙烷	1,2-Dichloroethane	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	1
1,1-二氯乙烯	1,1-Dichloroethene	$\text{H}_2\text{C}=\text{CCl}_2$	1
1,2-二氯乙烯	1,2-Dichloroethene	$\text{ClHC}=\text{CHCl}$	2
二氯甲烷	Dichloromethane	CH_2Cl_2	2
1,2-二甲氧基乙醚	1,2-Dimethoxyethane	$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	2
N,N-二甲基乙酰胺	N,N-Dimethylacetamide	$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	2
N,N-二甲基甲酰胺	N,N-Dimethylformamide	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	2
二甲亚砜	Dimethyl sulfoxide	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	3
1,4-二恶烷	1,4-Dioxane		2
乙醇	Ethanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	3
2-乙氧基乙醇	2-Ethoxyethanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2
乙酸乙酯	Ethylacetate	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	3
乙二醇	Ethyleneglycol	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2
乙醚	Ethyl ether	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	3
甲酸乙酯	Ethyl formate	$\text{HCOOCH}_2\text{CH}_3$	3
甲酰胺	Formamide	HCONH_2	3
甲酸	Formic acid	HCOOH	2
正庚烷	Heptane	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	3
正己烷	Hexane	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	2
异丁基乙酸酯	Isobutyl acetate	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	3
异丙基乙酸酯	Isopropyl acetate	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	3

杂质：残留溶剂的指导原则

溶剂	英文	结构式	类别
甲醇	Methanol	CH_3OH	2
2-甲氧基乙醇	2-Methoxyethanol	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2
乙酸酯	Methyl acetate	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	3
3-甲基丁醇	3-Methy-1-butanol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	3
2-己酮	Methylbutyl ketone	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COCH}_3$	2
甲基环己酮	Methylcyclohexane		2
2-丁酮	Methylethyl ketone	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	2
甲基异丁基酮	Methylisobutyl ketone	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	3
异丁基乙醇	2-Methy-1-propanol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	3
N-甲基吡咯烷酮	N-Methylpyrrolidone		2
硝基甲烷	Nitromethane	CH_3NO_2	2
戊烷	Pentane	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	3
戊醇	1-Pentanol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	3
1- 丙醇	1-Propanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	3
2- 丙醇	2-Propanol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	3
乙酸丙酯	Propyl acetate	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3
吡啶	Pyridine		2
二氧噻吩烷	Sulfolane		2
四氢呋喃	Tetrahydrofuran		3
四氢萘	Tetralin		2
甲苯	Toluene		2
三氯乙烷	1,1,1-Trichloroethane	CH_3CCl_3	1
三氯乙烯	1,1,2-Trichloroethene	$\text{HCIC}=\text{CCl}_2$	2
二甲苯*	Xylene*		2

*一般为 60% m-二甲苯，14% p-二甲苯，9% o-二甲苯和 17% 乙基苯。

附录 2 其他背景

A2.1 有机挥发性溶剂的环境管理几种药物生产中常用的残留溶剂作为有毒化合物列于环境健康标准（EHC）和危险信息系统大全（IRCS）。一些组织如国际化学品安全性纲要（IPCS）、美国环境保护机构（EPA）和 FDA 的目标包括测定可接受的接触水平。目的是防止长期接触化学品后可能对人体健康和对整个环境造成危害。评估最大接触安全限度通常应进行长期试验，当无长期试验数据时，可对短期研究结果进行修正，如对短期研究数据用较大的安全因子校正后使用，其中主要描述的项目与人群长期或一生接触的周围环境有关，如：周围空气、食品、饮用水或其他介质。

A2.2 药物中的残留溶剂

本指导原则中的接触限度是参考 EHC 和 I R I S 中的毒性数据和方法学而建立的。然而，在建立接触限度时，应考虑用于合成和制剂处方中溶剂残留的一些特定的假设。即：

（1）病人（不是一般人群）使用药物是为了治疗疾病或预防疾病，免受感染。

（2）对大多数药物来说不必假设病人终身服药的接触量，但作为一种工作假设可能有助于减少对人体健康产生危害。

（3）残留溶剂是药物中不可避免的成分，常常是制剂中的一部分。

（4）除特殊情况外，残留溶剂不能超过推荐水平。

（5）用于确定残留溶剂可接受水平的毒理学研究数据，应

该在一些草案中（如 DECD、EPA 和 FDA Red Book）已有收载。

附录 3 建立接触限度的方法

Gaylor-Kodell 危害评估方法 (Gaylor,D,W.AndKodell,R.I.:Linear Interpolation algorithm for low dose assessment of toxic substance. J Environ. Pathology, 4, 305)适用于第一类致癌溶剂,只有掌握了可信赖的致癌数据,才可以用数学模型外推来建立接触限度。第一类溶剂接触限度应根据不产生反应的量 (NOEL)、并使用较大的安全系数 (如 10000~10000) 来确定。这些溶剂的检测和定量应该用现代化分析技术。

本指导原则中第二类溶剂的可接受接触限度是根据药物中接触限度的规定方法 (药典论坛 NOV-Dec1989) 和 IPCS 采用的评估化学品对人体危害的方法 (环境健康标准 170, WHO, 1994), 计算 PDE 值而得。这些方法与 USEPA (IRIS) 和 USFDA (Red Book) 及其他一些方法相似。在此简述本法有助于更好地了解 PDE 值的由来,在使用本文件第 4 节表中的 PDE 值时不必再进行计算。

P D E 由对大多数相关动物研究得到的不产生反应量（N O E L），或刚能观察到的反应量（L O E L），按下式推导而得：

$$P D E = \frac{N O E L \times \text{体重调整}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5} \quad (1)$$

P D E 首先由 N O E L 计算，如果无 N O E L 值，可用 L O E L。此处所用的用于人体的修正系数与 E H C 所用的“未定系数”和“药典论坛”所用的“校正系数”及“安全系数”相似，无论何种给药途径均假定为 1 0 0 % 的全身接触来计算。

以下是修正系数：

F 1 为考虑种类之间差异的系数。

F 1 = 5 从大鼠剂量推断人用剂量的系数。

F 1 = 1 2 从小鼠剂量推断人用剂量的系数。

F 1 = 2 从狗剂量推断人用剂量的系数。

F 1 = 2.5 从兔剂量推断人用剂量的系数。

F 1 = 3 从猴子剂量推断人用剂量的系数。

F 1 = 10 从其他动物剂量推断人用剂量的系数。

F 1 考虑相对体表面积：有关动物种类与人的体重比。

$$\text{体表面积计算式：} S = k M^{0.67} \quad (2)$$

其中 M = 体重，常数 k 为 1 0，方程中所用的体重见表 A3.1.

F 2 = 10，说明个体间的变异。

对有机溶剂 F_2 系数一般为 1.0，本指导原则一律用 1.0。

F_3 为短期接触急性毒性研究的可变系数。

$F_3 = 1$ 研究时间至少为动物寿命一半（鼠、兔 1 年，猫、狗、猴 7 年）。

$F_3 = 1$ 器官形成的整个过程的生殖研究。

$F_3 = 2$ 对啮齿动物 6 个月研究或非啮齿动物 3—5 年的研究。

$F_3 = 5$ 对啮齿动物 3 个月研究或非啮齿动物 2 年的研究。

$F_3 = 10$ 更短时间的研究。

在所有情况下，对研究时间介于上述时间点之间的研究，应用较大的系数，如对啮齿类动物 9 个月毒性研究；其系数用 2。

F_4 为用于产生严重毒性情况的系数，如：非遗传致癌毒性、神经毒性或致畸性，研究生殖毒性时，用以下系数：

$F_4 = 1$ 与母体毒性有关的胎儿毒性。

$F_4 = 5$ 无母体毒性的胎儿毒性。

$F_4 = 5$ 受母体毒性影响的致畸反应。

$F_4 = 10$ 无母体毒性影响的致畸反应。

F_5 = 一个可变系数 可用在没有建立不产生反应的量（NOEL）时。

当只有刚产生反应的量（LOEL）时，根据毒性的严重性，系数可达到 1.0。

“体重调整”假定一个任意的成人体重（不论性别）为 5.0 kg，

相对于常用于这类计算的标准体重为 60 kg 或 70 kg 的人，这一相对低的重量提供了一个附加的安全因素，应该指出有些成年病人体重小于 50 kg。对这些病人，应考虑用已建立的用于测定 M 的安全系数进行调节。如果儿童用药的处方中含有溶剂，用较轻的体重进行调节是合适的。

举例说明方程的应用，小鼠中乙睛毒性研究总结于 Pharmedica, Vol. 9, No. 1 增补本，1997 年 4 月第 S24 页。NOEL 为 50.7mg/(kg.d)，乙睛的 P D E 如下计算。

$$P D E = \frac{50.7\text{mg}/(\text{Kg.d}) \times 50\text{kg}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4.22\text{mg/d}$$

本例中，

F₁ = 1/2 说明从小鼠剂量推断到人用剂量的系数。

F₂ = 1/10 说明不同人体的差异。

F₃ = 5 因为研究时间只有 1/3 周。

F₄ = 1 因为未发现严重的毒性。

F₅ = 1 因为不产生反应的量已测得。

表 A3.1 本文件中用于计算的值

大鼠体重	425g	小鼠呼吸量	43L/天
怀孕大鼠体重	330g	兔呼吸量	1440L/天
小鼠体重	28g	豚鼠呼吸量	430L/天
怀孕小鼠体重	30g	人呼吸量	28800L/天

豚鼠体重	500g	猴呼吸量	1150L/天
罗猴体重	2.5g	狗呼吸量	9000L/天
兔体重（无论是否怀孕）	4kg	小鼠水消耗量	5ml/天
beagle 狗体重	11.5 k g	大鼠水消耗量	30ml/天
大鼠呼吸量	290ml/天	大鼠食物消耗量	30g/天

理想气体方程：PV=nRT，用于将吸入研究的气体浓度 ppm 转换为 mg/L 或 mg/m³。例如以大鼠吸入四氯化碳（分子量 153.84）的生殖毒性研究为例见 Pharmeuropa, Vol. 9, No. 1, 增补本，1997 年 4 月。S9 页。

$$\frac{N}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ 大气压} \times 153840 \text{ mg/mol}}{0.082 \cdot \text{大气压} / (\text{K} \cdot \text{mol}) \times 298 \text{ K}} = \frac{46.15 \text{ mg}}{24.45 \text{ L}}$$

$$= 1.89 \text{ mg / L}$$

1000L=1M³ 可用于将单位转换为 mg / m³