PSCI PHARMACEUTICAL SUPPLY CHAIN INITIATIVE
Building responsible supply chains

2026 PSCI China Supplier Conference
PSCI 中国供应商大会（深圳）

毒理学在新药职业接触限值中的应用

Utilization of Toxicological Data in the Setting of Occupational Exposure Limits for Novel Pharmaceutical Modalities

李超|中商摩根工业卫生技术总监|中商摩根（北京）管理顾问有限公司

Patrick LEE | CCM Industrial Hygiene Technical Director | CHINA COMMERCE MORGAN (BEIJING)MANAGEMENT CONSULTING CO., LTD

嘉宾介绍 Speaker Bio

- 姓名：李超
- 职位：中商摩根工业卫生技术总监
- 公司：中商摩根（北京）管理顾问有限公司
- 联系方式： 18368439408

- 背景：
- 中商摩根工业卫生技术总监（美国注册工业卫生师）
- 中宁化集团有限公司诺柏医药，工业卫生专家
- 浙江朗华制药，EHS副经理、工业卫生专家
- 浙江朗华制药，BD经理



议程 Agenda

OEL & OEB Background

Toxicology profile in NIOSH OEB Development

Toxicology profile in Small Molecules

Toxicology profile in Peptides

Toxicology profile in ADC

OEL & OEB Background

- Threshold Limit Values (TLVs) refer to airborne concentrations of chemical substances and represent conditions under which it is believed that nearly all workers may be repeatedly exposed, day after day, over a working lifetime, without adverse health effects.
- TLVs是指化学物质在空气中的浓度，代表相信几乎所有工人在整个工作生涯中日复一日地反复暴露于该浓度下，而不会产生不良健康效应的条件
- 尽管这确实是一个理想的目标，但ACGIH认识到，TLVs可能不能在所有情况下保护所有人
- 个体对化学物质易感性增加的可能原因有很多，包括年龄、性别、种族、遗传因素、生活方式选择以及既存的疾病状况。

OEL & OEB Background

- 化学品被引入商业的速度远远超过了权威(政府，共识，或同行审查)Occupational Exposure Limits OEL
- Occupational Exposure Band OEB基于历史经验，为数据有限的化合物提供安全处理实践指导
- OEB是获得充足相关数据之前的权宜之计
- 数据充足 → 建立化合物特异性OEL
- 数据有限 → 采用OEB确立暴露控制

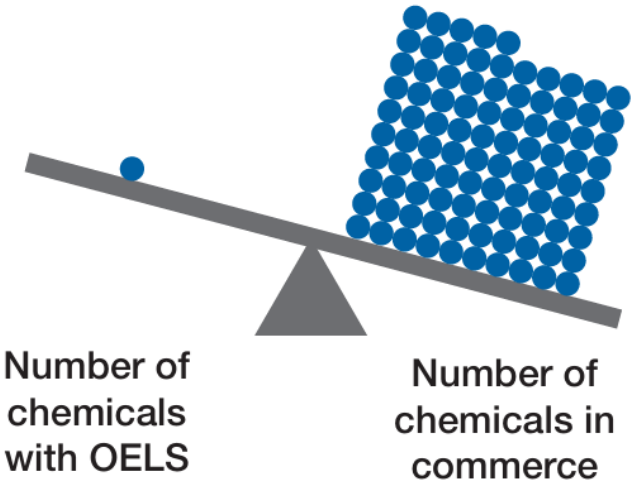


Figure 1-1. Chemical substances in commerce vs. chemical substances with occupational exposure limits.

	A	B	C	D	E
Particulate/Dust Gas/Vapor	>10 mg/m³ >100 ppm	>1 to 10 mg/m³ >10 to 100 ppm	>0.1 to 1 mg/m³ >1 to 10 ppm	>0.01 to 0.1 mg/m³ >0.1 to 1 ppm	≤0.01 mg/m³ ≤0.1 ppm

OEL & OEB Background

- OEL = (NOAEL (mg/kg) × BW (kg)) / (UF × MF × V (m^3) × α × S)
- NOAEL：无可见有害作用水平。可用LOAEL来替代。
- BW：体重，一般按50到70公斤计算。
- MF：修正因子，取值范围1到10
- V：工人8小时内吸入的空气体积，通常按每天10立方米计算。
- UF1：是因种间差异引起的不确定性。
- UF2：是因种内个体间差异引起的不确定性。
- UF3：是因接触持续时间差异引起的不确定性。
- α：生物利用度的修正系数。
- S：重复暴露相比单次暴露造成蓄积而可能更高的稳态血浆浓度，需使用修正系数。

OEL & OEB Background

- NOAEL：如果用LOAEL来替代，则使用10倍修正系数。
- UF1：是因种间差异引起的不确定性。
  - 从大鼠外推到人，系数取5；从小鼠外推到人，取12；从犬外推到人，取2；从家兔外推到人，取2.5；从猴外推到人，取3；从其他动物外推到人，取10。
- UF2：是因种内个体间差异引起的不确定性。
  - 从保护弱势群体的角度出发，这个系数一般设定为10。
- UF3：是因接触持续时间差异引起的不确定性。
  - 为期3个月的啮齿动物研究，或为期2年的非啮齿动物研究，系数取5；持续时间更短的研究，取10 。
- α：生物利用度的修正系数。
  - 在缺乏吸入途径数据的情况下，根据口服生物利用度来推算吸入途径暴露限值时使用，口服生物利用度越低，则修正系数越高。

议程 Agenda

OEL & OEB Background

Toxicology profile in NIOSH OEB Development

Toxicology profile in Small Molecules

Toxicology profile in Peptides

Toxicology profile in ADC

Toxicology profile in NIOSH OEB

OEB	OEB concentration in mg/m3	OEB concentration in ppm	Description
A/1	>10 mg/m3	>100 ppm	无危害、无刺激性 和/或 低药理活性
B/2	1-10 mg/m3	10-100 ppm	有害，可能有刺激性 和/或 中等药理活性
C/3	0.1-1 mg/m3	1-10 ppm	中等毒性 和/或 高药理活性
D/4	0.01-0.1 mg/m3	0.1-1 ppm	有毒，可能具有腐蚀性、致敏性或遗传毒性 和/或 很高药理活性
E/5	<0.01 mg/m3	<0.1 ppm	极毒，可能具有腐蚀性、致敏性或遗传毒性 和/或 极高药理活性

Toxicology profile in Therapeutic OEB

OEB/ECB	OEB/ECB concentration in ug/m3	Description	Examples
1	>1000 ug/m3	极低毒性/效价化合物	咖啡因
2	100-1000 ug/m3	低毒性且非高效价的化合物，可能引起轻度、可逆的急性效应（如皮肤/眼刺激）。	四环素类、氟喹诺酮类抗生素；部分心血管、抗病毒和中枢神经系统CNS药物
3	10-100 ug/m3	相对未经研究、可能具有中等效价或毒性的化合物	部分心血管药物、他汀类药物
4	1-10 ug/m3	相对未经研究、不太可能具有高效价、高毒性或致癌性，且无先验证据表明异常效价或毒性、不被认为是致突变物的化合物	部分高效价的心血管、代谢、抗病毒和 CNS 药物；早期发现阶段的 API）；部分化学合成肽
5	0.1-1 ug/m3	相对未经研究、可能具有高效价或高毒性，且有限数据表明可在极低剂量下产生药理或毒性作用的化合物	毒性抗肿瘤药物、高效价化合物、化学合成肽、抗体药物偶联物（ADC）、缀合类药物
5 special case	<0.1 ug/m3	抗肿瘤药物、发育毒物、致突变物或可能致癌物	尤其高效价/毒性化合物、蛋白核酸类药物

注：ECB Exposure Control Band，OEB的另一种称呼，后续在Therapeutic OEB中统称为ECB

Difference Between 2 OEB Systems

Therapeutic OEB

- **体系来源**：和中国团体标准 T/WSJD 60-2024保持一致
- **适用范围**：**专属**制药行业，聚焦API
- **数据基础**：依赖**临床前/临床药理数据**（临床起始剂量）
- **数值特征**：分级阈值**严格**（同级Band比NIOSH低10倍，保护性更强）
- **开发难度**：高门槛（需要API特有临床数据）
- **核心优势**：针对有临床数据的API，**OEB识别更精准**

NIOSH OEB

- **体系来源**：NIOSH 基于 GHS（全球化学品统一分类和标签制度）
- **适用范围**：**跨行业通用**（覆盖API及各类工业化学品）
- **数据基础**：依赖 **GHS危险分类数据**（急性毒性、刺激性等）
- **数值特征**：分级阈值**相对宽松**（同级Band比Therapeutic OEB大10倍）
- **开发难度**：低门槛（GHS数据易获取，无需特有临床数据）
- **核心优势**：API和通用化学品均可快速定级，**普适性强**

Toxicology profile in NIOSH OEB

Band Determination are based on the 8 standard toxicological endpoints:

- acute toxicity 急性毒性
- skin corrosion and irritation 皮肤腐蚀/刺激
- serious eye damage and irritation 严重眼损伤/眼刺激
- respiratory and skin sensitization 呼吸或皮肤致敏作用
- germ cell mutagenicity 生殖细胞致突变性
- carcinogenicity 致癌性
- reproductive/developmental toxicity 生殖毒性
- target organ toxicity resulting from repeated exposure 特异性靶器官毒性-反复接触

Toxicology profile in NIOSH OEB

Band Determination are based on the 8 standard toxicological endpoints:

Table 2-1. Tier 1 criteria overview: GHS H-codes and categories for Tier 1*.

NIOSH Tier 1 Criteria	C	D	E
Exposure ranges			
Dust/particle	>0.1 to ≤1 mg/m³	>0.01 to ≤0.1 mg/m³	<0.01 mg/m³
Gas/vapor	>1 to ≤10 ppm	>0.1 to ≤1	
Carcinogenicity	—	—	H350, Category 1, 1A, or 1B
	—	—	H351, Category 2
Reproductive toxicity	H361, Category 2	H360, Category 1B	H360, Category 1 or 1A
Specific target organ toxicity-repeated exposure	H371, Category 2	—	H370, Category 1
	H373, Category 2	—	H372, Category 1
Genotoxicity	—	H341, Category 2	H340, Category 1, 1A or 1B
Respiratory and skin sensitization	H317, Category 1B (skin)	H317, Category 1 or 1A	—
	H335, Category 3	H334, Category 1B	H334, Category 1 or 1A
y	H301, Category 3	H300, Category 2	H300, Category 1
	H302, Category 4	H300, Category 2	H300, Category 1
	H331, Category 3	H330, Category 2	H330, Category 1
	H332, Category 4	H330, Category 2	H330, Category 1
	H311, Category 3	H310, Category 2	H310, Category 1
	H312, Category 4	H310, Category 2	H310, Category 1
Skin corrosion/ irritation	H315, Category 2	—	H314,Category 1, 1A, 1B, or 1C
Eye damage/ irritation	H319, Category 2, 2A or 2B	—	H318, Category 1

Find your H statements here

Toxicology profile in NIOSH OEB

Banding Criteria for Carcinogen

- **Data Source**
  - 定性信息：是否致癌的分类判定（如IARC分类、法规致癌性分类）
  - 定量信息：可用于剂量-反应评估的数值化指标
- **Priority Principle**
  - 定量与定性信息并存时 → 优先采用定量信息
- **Common Metrics**
  - Slope Factor
  - Inhalation Unit Risk
  - TD_{05}

Table 3-7. Criteria for carcinogenicity toxicity (quantitative analysis).

NIOSH banding criteria for carcinogenicity		
International Agency for Research on Cancer		
Group 1 (carcinogenic to humans)	E	30
Group 2A (probably carcinogenic to humans)	E	30
Group 2B (possibly carcinogenic to humans)	E	30
Group 3 (not classifiable as to its carcinogenicity to humans)	No band	0
Group 4 (probably not carcinogenic to humans)	A	30

Toxicology profile in NIOSH OEB

Banding Criteria for Reproductive Toxicity

- **Data Source**
  - 收集生殖毒性研究中的定量数据：NOAEL 或 BMDL
  - 使用数据时需特别关注其特定接触途径（经口、吸入等）
- **LOAEL-to-NOAEL**
  - 若某接触途径仅有LOAEL，LOAEL ÷ 10 = NOAEL等效值

Table 3-10. Criteria for reproductive toxicity endpoint.

NIOSH Banding Criteria for Reproductive Toxicity (NOAEL/BMDL/BMCL)					
Exposure/ dosing route	**Endpoint Band A**	**Endpoint Band B**	**Endpoint Band C**	**Endpoint Band D**	**Endpoint Band E**
Oral, Dermal	>300 mg/ kg-day	>30 to ≤300 mg/kg-day	>3 to ≤30 mg/ kg-day	>0.3 to ≤3 mg/kg-day	≤0.3 mg/ kg-day
Inhalation (gases/ vapors)	>10,000 ppm	>1,000 to ≤10,000 ppm	>100 to ≤1,000 ppm	>10 to ≤100 ppm	≤10 ppm
Inhalation (dust/ particles)	>10,000 µg/ m^3	>1,000 to ≤10,000 µg/ m^3	>100 to ≤1,000 µg/m^3	>10 to ≤100 µg/m^3	≤10 µg/m^3
Oral, Dermal	>300 mg/ kg-day	>30 to ≤300 mg/kg-day	>3 to ≤30 mg/kg-day	>0.3 to ≤3 mg/kg-day	≤0.3 mg/ kg-day

Toxicology profile in NIOSH OEB

Banding Criteria for Reproductive Toxicity

- **Selection Principle Within the Same Route**
  - 同一接触途径有多个NOAEL或BMDL值 → 选取最低值
- **Selection Principle Across Multiple Routes**
  - 多个接触途径均有可用NOAEL或BMDL → 分别计算其对应的OEB等级
  - 最终选取OEB等级最高者（即最严格的控制等级）

Table 3-10. Criteria for reproductive toxicity endpoint.

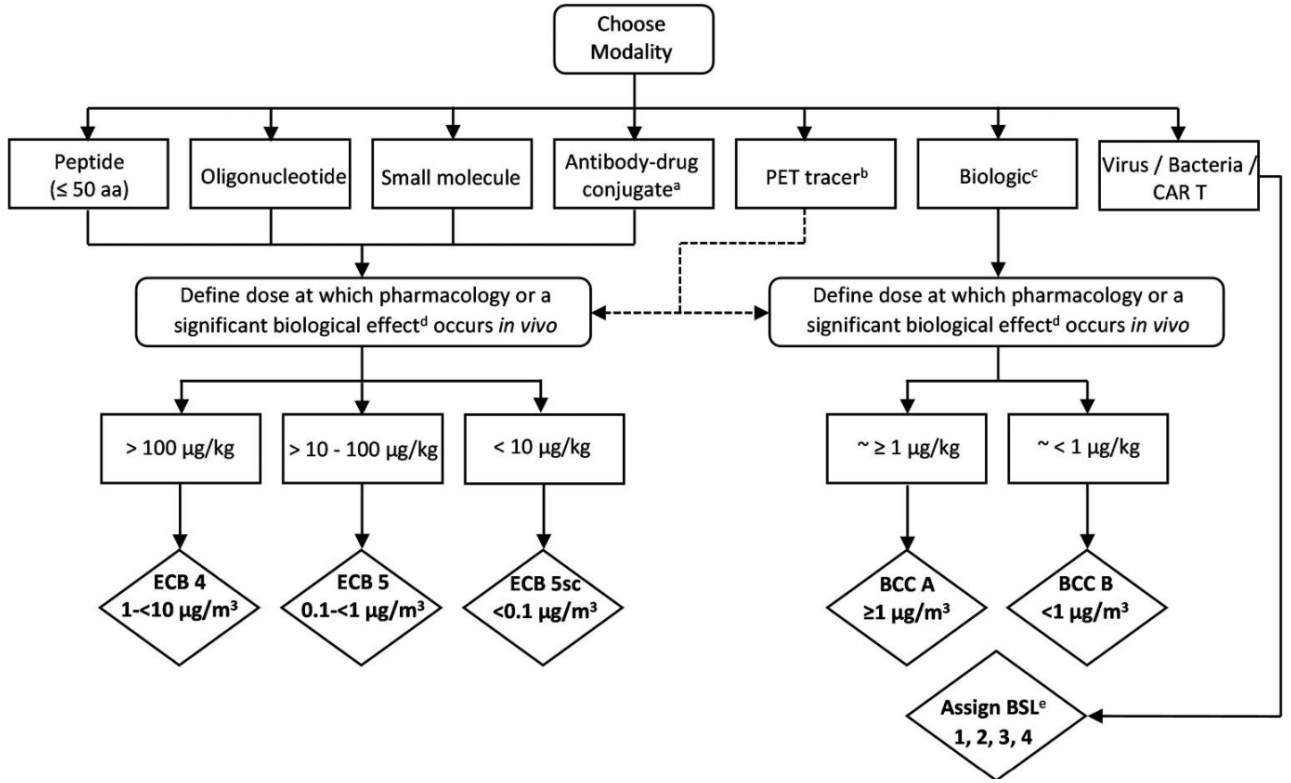
NIOSH Banding Criteria for Reproductive Toxicity (NOAEL/BMDL/BMCL)					
Exposure/ dosing route	**Endpoint Band A**	**Endpoint Band B**	**Endpoint Band C**	**Endpoint Band D**	**Endpoint Band E**
Oral, Dermal	>300 mg/ kg-day	>30 to ≤300 mg/kg-day	>3 to ≤30 mg/ kg-day	>0.3 to ≤3 mg/kg-day	≤0.3 mg/ kg-day
Inhalation (gases/ vapors)	>10,000 ppm	>1,000 to ≤10,000 ppm	>100 to ≤1,000 ppm	>10 to ≤100 ppm	≤10 ppm
Inhalation (dust/ particles)	>10,000 µg/ m^3	>1,000 to ≤10,000 µg/ m^3	>100 to ≤1,000 µg/m^3	>10 to ≤100 µg/m^3	≤10 µg/m^3
Oral, Dermal	>300 mg/ kg-day	>30 to ≤300 mg/kg-day	>3 to ≤30 mg/kg-day	>0.3 to ≤3 mg/kg-day	≤0.3 mg/ kg-day

Toxicology profile in NIOSH OEB

Toxicological endpoints	Quantitative data	Qualitative data
carcinogenicity 致癌性	SF(slope factor) IUR(Inhalation unit risk) TD05 TC05	
reproductive/developmental toxicity 生殖毒性	NOAELs LOAELs/10 BMDLs	
STOT-RE特异性靶器官毒性-反复接触	NOAELs LOAELs/10 BMDLs	
germ cell mutagenicity 生殖细胞致突变性		Negative result Mixed result Positive result
Respiratory sensitization呼吸或皮肤致敏作用		Negative evidence Mixed result Positive evidence
Skin sensitization皮肤腐蚀/刺激	LLNA EC3(Local Lymph Node Assay) GPMT Test Result Beuhler Test Result	
Acute toxicity急性毒性	LD50 LC50	
Eye damage/irritation严重眼损伤/眼刺激		Non-irritating Mild to moderate irritating Severe irritating: moderate to severe irritation Irreversible eye damage

Toxicology profile in Therapeutic OEB

- 在药物开发早期最适用
- 分级选择的首要考量是体内药理效价
- 可用数据有限，因此不会考虑限制性较低的分级
- 通过生物工艺（例如细胞培养）生产的活性生物材料可归入2个生物控制类别BCC（BCC A或BCC B）
- 细菌、病毒、CAR-T产品可归入生物安全体系BSL



议程 Agenda

OEL & OEB Background

Toxicology profile in NIOSH OEB Development

Toxicology profile in Small Molecules

Toxicology profile in Peptides

Toxicology profile in ADC

Small molecules Background and Mechanism

Definition & Key Feature

- 小分子药物：分子量 <900 Da
- 可自由进入细胞并作用于胞内靶点

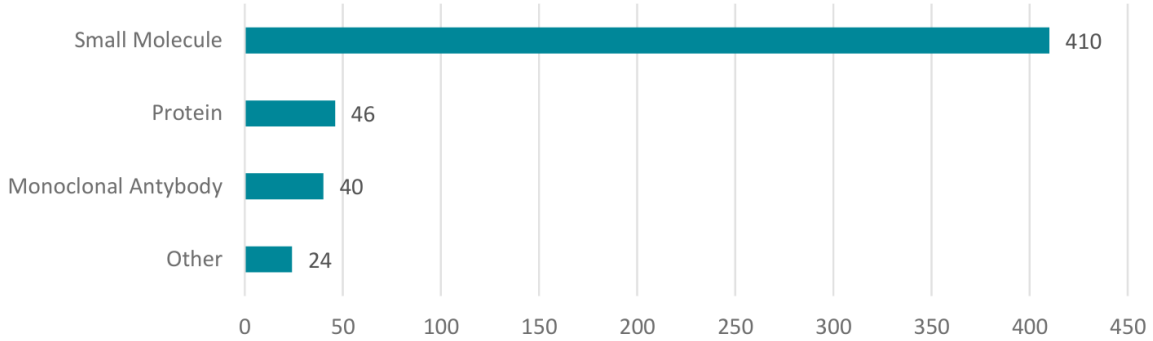


Figure 1. Breakdown of surveyed APIs per molecule type.

Mechanisms of Action (Diverse)

- 受体激动/拮抗 (e.g., tamoxifen)
- 酶抑制 (e.g., apixaban)
- 激素相互作用 (e.g., levonorgestrel)
- DNA烷化 (e.g., lomustine)
- 转运体抑制 (e.g., dapagliflozin)

Small molecules ADME

Absorption

- 高度多样性，取决于疏水性/亲水性、分子大小、电荷、蛋白结合率
- 通常设计为高口服生物利用度（相较注射剂使用更便捷）

Distribution

- 制剂稳定、保质期长、可完整到达靶点
- 前体药物：距活性母体药物仅1–2步转化；有助于胞内定位

Small molecules ADME

Metabolism

- 肝脏为口服药物首过代谢的主要场所

Excretion

- 途径多样：尿液、胆汁、汗液、唾液、泪液、乳汁、粪便
- 肾脏排泄：偏向极性、水溶性化合物
- 胆汁排泄：MW >300 Da且兼具极性和亲脂性基团者
- 脂溶性药物需经肝脏代谢后，方可通过尿液排泄

Small molecules Occupational Health Hazards

High Bioavailability = Higher Exposure Risk

- 口服和吸入生物利用度常 >50%
- 危害源于药理效应、放大的药理效应或脱靶效应

Prodrug Hazard Profile

- 危害与小分子药物相当
- 可代谢为活性更强（或更弱）形式，影响药理/毒性

Key Exposure Routes of Concern

- 口入、皮肤、吸入、全身——均需评估
- 吸入：关注直接肺效应 + 全身生物利用度
- 皮肤：存在局部毒性及经皮吸收致全身暴露的可能

Small molecules OEB Development Guidance

Core Principle

- 确保员工在接触化合物的整个周期内得到充分保护
- 早期数据不足 → 需依靠假设完成分级
- 常见药理活性API的默认分级：ECB 4
- 以下情况需重新考量：
  - 药效极强或毒性极高
  - 细胞毒性、致突变、致畸或激素类化合物（可能需要更大安全系数）

Key Inputs for Banding

- 预期产生具有生物学意义药理学效应的剂量
- 预期/实际人体最低治疗剂量
  - <1 mg/天 可能需要归入ECB 5或ECB 5SC
- PK/PD数据：半衰期、口服生物利用度
  - 长半衰期（数天）→ 存在生物蓄积风险 → 可接受暴露水平更低

议程 Agenda

OEL & OEB Background

Toxicology profile in NIOSH OEB Development

Toxicology profile in Small Molecules

Toxicology profile in Peptides

Toxicology profile in ADC

Peptides Background and Mechanism

Definition & Structure

- 由酰胺键连接的氨基酸短链
- 通常由 ≤50个氨基酸组成（以此与蛋白质区分）

Future Possible State

- 多功能肽、细胞穿透肽、多肽药物偶联物

Natural Functions & Therapeutic Advantages

- 生理功能：激素、神经递质、生长因子、离子通道配体、抗感染
- 治疗特点：高选择性、高有效性、相对安全、耐受性良好
- 生产复杂度低于蛋白质药物和小分子药物

Peptides ADME

Metabolism & Clearance

- 通过与清除内源性/膳食蛋白质相同的分解代谢途径清除
- 代谢过程可预测

Physicochemical Stability

- 环境中化学和物理性质不稳定
- 易水解、易氧化、有聚集倾向
- 血浆半衰期短、清除快、膜渗透性低

Half-Life Extension Strategies

- 与白蛋白结合可延长半衰期，可通过给药频率调整半衰期

Route of Administration

- 绝大多数为注射给药（皮下或静脉）
- 少数口服多肽已上市，但因胃肠道不稳定，口服生物利用度普遍较低

Peptides Occupational Health Hazards

Inhalation Exposure

- 临床/临床前吸入研究中，治疗靶点存在于肺部
- 长期吸入可能引起局部免疫原性和刺激反应
- 治疗需递送装置确保肺部暴露 → 职业空气暴露水平通常低于致肺损伤阈值
- 吸入生物利用度最高可达100%，多数<50%

Oral & Dermal Exposure

- 口服：胃肠道不稳定 → 口服生物利用度低
- 皮肤：分子尺寸大、为天然蛋白质、环境不稳定 → 经皮吸收关注有限

Peptides Occupational Health Hazards

Scenarios of Concern

- 肺部存在靶点 → 需考虑直接肺效应的可能性
- 肺部无靶点 → 吸入途径关注度降低，但仍需评估吸入BA

Other Occupational Hazards

- 酶蛋白 → 可致职业性过敏（如哮喘）
- 针刺/锐器伤 → 全身暴露可能引起免疫原性

Peptides OEB Development Guidance

Banding System Selection

- 化学合成 + 较小尺寸 + 较高BA → 适用小分子OEB体系
  - 需参考PK/PD数据
  - 预期人体最低治疗剂量 <1 mg/天 → 可能需要上调OEB等级

Default Banding Strategy

- 常见药理活性多肽的默认分级：ECB 4
- 以下情况需重新考量：
  - 药效极强的多肽（如降钙素）
  - 职业暴露水平下即可引起直接肺效应或显现药理作用
  - 呼吸系统致敏物

议程 Agenda

OEL & OEB Background

Toxicology profile in NIOSH OEB Development

Toxicology profile in Small Molecules

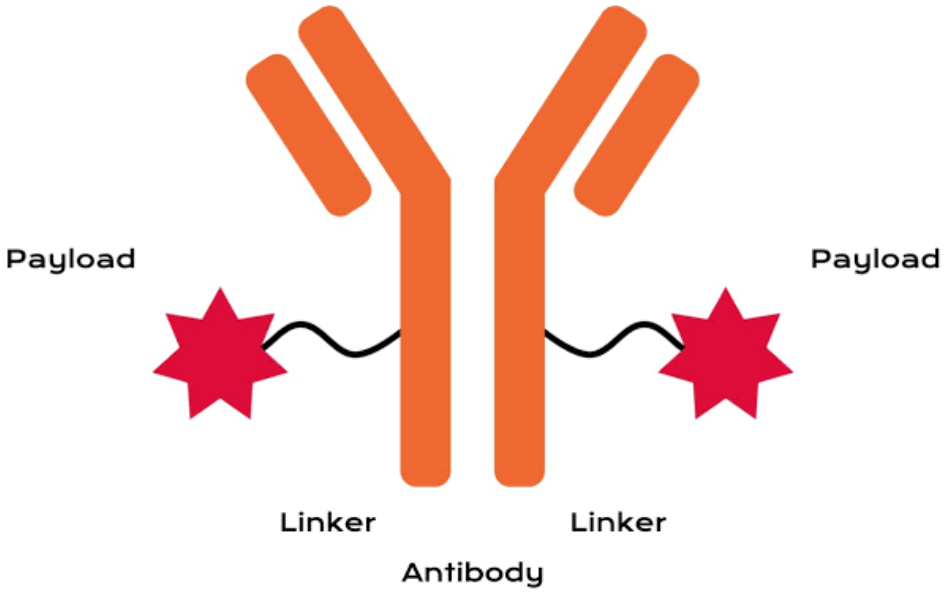
Toxicology profile in Peptides

Toxicology profile in ADC

ADC Background and Mechanism

Definition & Structural Features

- ADC = Antibody scaffold + Linker + Cytotoxic payload (warhead)
- 兼具生物制品（高选择性、长半衰期）与小分子（高细胞毒性）特性
- Payload: 通常为亚纳摩尔级的高活性细胞毒药物（300–1000 Da）



ADC Background and Mechanism

Mechanism

- 抗体特异性结合肿瘤细胞表面靶抗原
- 受体介导内吞 → 胞内释放活性载荷 → 诱导细胞死亡
- 三个组分的固有特性相互影响，优化组合是设计关键

Key Component Requirements

- Antibody: 优先靶向癌细胞，降低脱靶毒性
- Linker: 需在体循环中足够稳定，在靶细胞内有效释放载荷
- Payloads: 现代ADC常用加利车霉素、美登素、奥瑞他汀衍生物

ADC ADME

Administration & Distribution

- 大分子（-150 kDa），通常静脉输注给药
- 分布局限于血浆、组织间液和淋巴液

Payload Release & Toxicity Assessment

- Free payload浓度可用于评估载荷依赖性毒性
- ADC同时占据正常组织和病变组织中的靶点

Pharmacokinetic Profile

- 多呈非线性PK，靶点结合饱和导致剂量依赖性清除
- 经历靶点介导的药物处置—靶点表达、内化、周转率均影响PK

ADC Occupational Health Hazards

Evaluate Hazards by 3 Building Blocks

- **Payload (primary hazard source)**:
  - 极强细胞毒性、基因毒性、生殖发育毒性、微管抑制剂具有神经毒性
- **Antibody scaffold**:
  - 预期/非预期药理作用 + 免疫原性
- **Linker**:
  - 需逐个案例评估；内源性氨基酸类连接策略毒性通常较低

ADC Occupational Health Hazards

Understanding of ADC as a Whole

- 载荷连接在抗体上 ≠ 毒性降低
- 即使无肿瘤结合位点，载荷仍可能脱偶释放 → 必须针对载荷危害做防护
- 不可假定连接子在体循环中完全稳定

Drug-to-Antibody Ratio (DAR) Impact

- 药物抗体比DAR决定每分子抗体递送的载荷量 → 直接影响效力和毒性
- 高药物抗体比ADC可能聚集、疏水性增加 → 毒性和有效性改变

ADC OEB Development Guidance

Band Each Component by Manufacturing Stage

- Payload & payload + linker (small molecules): OEB 5 (<0.1 μg/m³)
- 完整ADC: OEB 5 (0.1-1 μg/m³)
- 完整抗体组分：生物制品控制类别A（≥1 μg/m³）
- Linker: OEB 3 - OEB 4

Consideration of All Exposure Routes

- Payload极高毒性 → 所有暴露途径均需评估（吸入、摄入、皮肤、眼部）
- 手部污染是进入眼部和口入途径的主要转移途径，需重点控制
- 干粉敞开工序 → 空气传播高风险
- 有机溶剂溶液 → 经皮吸收高风险

Services We Provide to Pharma Companies

- APIs survey/API 检测
- Make OED/PEL report/制作 OED/PEL 报告
- Containment performance assessment/控制性能评估
- Calculation of HBEL/HBEL 计算
- Industrial hygiene review for the design of the high-toxicity workshop/高毒性车间设计的工业卫生评审

提问环节 Q&A

