国际人用药品注册技术协调会

ICH 协调指导原则

元素杂质指导原则

Q3D（R2）

最终版

2022 年 4 月 26 日采纳

根据 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并已向监管机构征求意见。在进程的第 4 阶段，最终草案推荐给 ICH 监管机构采纳。

Q3D (R2)文件历史

代码	历史	日期
Q3D(R2)	ICH 大会监管成员在第 4 阶段批准：纠正金、银和镍 PDE（附录 2）；纠正金、银各论（附录 3）；新增附录 5：皮肤和透皮给药途径的元素杂质的限度；在第 3.2 节增加引用附录 5。	2022 年 4 月 26 日
Q3D(R2)	核心文本发布后对编辑纠正，包括添加 PDE 计算公式中分母中的括号，已经 MC 批准。	2022 年 4 月 13 日
Q3D(R2)	纠正金、银和镍 PDE（附录 2）；纠正金、银各论（附录 3）；新增附录 5：皮肤和透皮给药途径的元素杂质的限度。ICH 大会成员在*第 2 阶段*批准，并公开征求意见。	2020 年 9 月 25 日
Q3D(R1)	ICH 大会监管成员在*第 4 阶段*批准修订镉吸入途径 PDE	2019 年 3 月 22 日
Q3D(R1)	ICH 大会成员在*第 2 阶段*批准修订镉吸入途径 PDE 并公开征求意见	2018 年 5 月 18 日
Q3D	勘误：变更硒安全性评估项下的调整因子（由 10 变更为 2，与第 3.1 节保持一致）；删除或修订两篇参考文献，与钡（删除参考文献）和钒（修订参考文献）安全性评估项下保持一致。	2014 年 12 月 16 日
Q3D	指导委员会在*第 4 阶段*批准并推荐 ICH 监管机构采用。	2014 年 11 月 12 日
Q3D	添加行号以方便利益相关方提供意见。	2013 年 9 月 30 日
Q3D	微小更正包括：删除附录 5（第 i 和第 13 页）；删除多余的文字（第 4 页）；选项 2 变更为选项 2a（第 10 页）；在毒性安全限度项下插入被省略的文字（第 35 页）；删除重复多余的文字（第 41 页）；将正文中的“metals” 和表 A.4.7 标题中的“metal”分别替换为“elementals”和“elements”（第 73 页）；删除表 A.4.10 的表头（第 75 页）。	2013 年 7 月 26 日
Q3D	勘误： •表 4.1 钨和铝分别从 2B 类和 3 类元素杂质列表中删除。 •表 A.2.1 镍的分类由 2 类变为 3 类。	2013 年 6 月 14 日

Q3D	指导委员会在*第2b阶段*批准并公开征求意见。	2013年6月6日
Q3D	指导委员会在*第2a阶段*批准。	2013年6月6日

法律声明：*本文件受到版权保护，除了ICH标志以外，可以持公共许可证使用、翻印、合并至其他著作中、改编、调整、翻译或传播，前提是文件中的ICH版权在任何时候均被承认。如果对文件进行改编、调整或翻译，必须采取合理措施来明确标明、区分或确认所作的变更或所依据的原始文件。应避免留下"原始文件改编、调整或翻译已经获得ICH批准或支持"的印象。*

文件应照现在的样子提供，不应附带任何保证。ICH或原文件的作者在任何情况下均不对索赔、损失或使用本文件所产生的其他责任负责。

上述准许不适用于由第三方提供的内容。因此，对于版权归属第三方的文件，必须征得版权所有人的翻印许可。

ICH 协调指导原则

元素杂质指导原则

Q3D(R2)

ICH 协调指导原则

目　录

1. 前言.....1
2. 范围.....1
3. 潜在元素杂质的安全性评估.....2
3.1 口服、注射和吸入给药途径的元素杂质的安全性评估原则.....2
3.2 其他给药途径.....3
3.3 元素杂质水平高于既定 PDE 值的论证.....3
3.4 注射剂.....4
4. 元素分类.....4
5. 元素杂质的风险评估和控制.....6
5.1 总则.....6
5.2 元素杂质的潜在来源.....6
5.3 潜在元素杂质的识别.....7
5.4 风险评估建议考虑的元素.....9
5.5 评估.....9
5.6 风险评估过程总结.....10
5.7 生物制品的特殊考虑.....11
6. 元素杂质的控制.....11
7. PDE 值与浓度限度的相互转换.....12
8. 形态和其他考虑.....14
9. 分析方法.....14
10. 生命周期管理.....14
词汇表.....16
参考文献.....21

附录 1：建立暴露限度的方法.....22
附录 2：元素杂质的既定 PDE 值.....26
附录 3：各元素的安全性评估.....28
附录 4：举例.....84
附录 5：皮肤和透皮给药途径的元素杂质的限度.....91

元素杂质指导原则
Q3D（R2）

1. 前言

药品中的元素杂质有多种来源；它们可能是在合成中有意添加的催化剂的残留，也可能是实际存在的杂质（如：与生产设备或包装系统相互作用产生的杂质或药品各个组分中存在的杂质）。因为元素杂质不能为患者提供任何治疗作用，所以它们在药品中的含量需要被控制在可接受的限度范围内。本指导原则分为三个部分：评估潜在元素杂质的毒性数据；确定每一种有毒元素的每日允许暴露量（PDE）；以及运用基于风险的方法控制药品中的元素杂质。只要药品中的元素杂质没有超过 PDE，申请人就不必根据生产能力收紧其限度。本指导原则确定的 PDE 值可以保证所有患者人群的公众健康。有时元素杂质在低于毒性阈值的情况下可能会影响药品的其他质量属性（如：对原料药降解有催化作用的元素），在这种情况下需要保证将元素杂质控制在一个更低的水平。另外，对于具有较高 PDE 值的元素，可能需要从药品质量的角度出发考虑其他限度并参考其他指导原则（如：ICH Q3A）。

本指导原则给出一个采用 ICH Q9 中所述的风险管理原则来评估和控制药品中元素杂质的方法。该方法为开发基于风险的药品中元素杂质的控制策略提供了平台。

2. 范围

本指导原则适用于新制剂（定义见 ICH Q6A 和 Q6B）以及含已有原料药的新制剂。本指导原则的适用范围包括纯化蛋白质和多肽（含重组或非重组来源的蛋白质和多肽）及其衍生物，以及以它们作为组分的药品（如：偶联物），还包括含化学合成多肽、多聚核苷酸、寡糖的药品。

本指导原则不适用于植物药、放射性药物、疫苗、细胞代谢产物、DNA 产品、过敏原提取物、细胞、全血、血细胞成份或包括血浆及血浆衍生物在内的血液衍生物、非体循环透析液、以及为了治疗作用而特意添加到药品中的元素。本指导原则也不适用于基于基因（基因治疗）、细胞（细胞治疗）和组织（组织工

程）的药品。在某些地区，这些药品被称为先进治疗药品。

本指导原则不适用于在临床研究阶段使用的药品。随着商业开发的进程，可以采用本指导原则的原理来评估新药中可能存在的元素杂质。

ICH 颁布本指导原则 36 个月内，已上市药品无需实施 Q3D。

3. 潜在元素杂质的安全性评估

3.1 口服、注射和吸入给药途径的元素杂质的安全性评估原则

附录 1 详细讨论了每个元素杂质的 PDE 的确定方法。根据科学杂志、政府研究报告与课题、国际法规标准（适用于药品）和指导原则、监管机构的研究和评估报告等公开可获得的数据，对本指导原则中的元素进行评估。评估过程遵从“ICH Q3C：残留溶剂”中所述原则。综合所获得信息，确定了口服、注射和吸入给药途径的 PDE。为了便于应用，附录 2 表 A.2.1 中列出的适用于药品的 PDE 值已修约至 1 或 2 位有效数字。

附录 3 包含了确定各元素 PDE 的关键研究的安全性评估总结。由于数据不充足，无法确定铱、锇、铑和钌的任何给药途径的 PDE。根据这些元素与钯的相似性，确定其 PDE。

在确定 PDE 值的安全性评估中所需考虑的因素，依大致相关性排序如下：

- 药品中元素可能的氧化价态；
- 可获得的人体暴露量和安全性数据；
- 最相关的动物研究；
- 给药途径；
- 相关终点。

本指导原则中讨论的一些元素杂质已有食物、水、空气和职业暴露的日摄入量标准。在适当的时候，可以考虑采用这些标准来进行安全性评估和确定 PDE。

通常采用持续时间最长的动物研究结果来确定 PDE。如果采用较短期的动物研究作为最相关的结果，则在每个元素的安全性评估中说明其合理性。

对于吸入途径的安全性评估和吸入 PDE 值的推算，使用可溶性盐的吸入研究（如可获得）要优于使用颗粒的研究。依据可获得的数据，吸入途径的 PDE 值既可以局部毒性（呼吸系统）为基础，也可以全身毒性为基础。将剂量换算成 24 小时 7 天的暴露量，来确定吸入途径的 PDE（口服或注射途径也适用）。

在注射和/或吸入给药途径的安全性评估数据缺乏和/或数据不充分的情况下，可根据口服生物利用度的校正因子由口服 PDE 推算注射和/或吸入给药途径的 PDE：

- 口服生物利用度<1%：除以校正因子 100；
- 口服生物利用度≥1%且<50%：除以校正因子 10；
- 口服生物利用度≥50%且<90%：除以校正因子 2；
- 口服生物利用度≥90%：除以校正因子 1。

在无口服生物利用度数据或职业吸入暴露限度的情况下，以口服 PDE 值除以校正因子 100 来计算吸入 PDE[1]。

3.2 其他给药途径

已确定口服、注射和吸入给药途径的 PDE。另外，附录 5 提供了皮肤和透皮给药途径的元素杂质的 PDE。当有必要确定其他给药途径的 PDE 值时，可采用本指导原则中所述概念进行推算。通过评估可增加或降低既定 PDE 值。其他给药途径的 PDE 值的推算过程如下：

- 以附录 3 中口服 PDE 值作为启动点，推算特定给药途径的 PDE 值。通过科学评估，注射和吸入途径的 PDE 值更适合作为启动点。
- 评估以拟定给药途径给药时元素杂质是否会产生局部作用：

□□o 如果产生局部作用，评估是否有必要对既定 PDE 值进行修正。

□□o 关注那些预计会产生与不良反应（用来确定既定 PDE）相关作用的剂量/暴露量。

□□o 如果不产生局部作用，则无需对既定 PDE 值进行修正。

- 如可能，对拟定给药途径的元素的生物利用度进行评估，并与既定 PDE 值的给药途径的元素的生物利用度进行比较：

□□o 如有差别，则需对既定 PDE 值引入一个校正因子。例如，当没有局部作用发生时，如果某一元素的口服生物利用度是 50%，而拟定给药途径的生物利用度是 10%，则校正因子为 5。

- 如果新给药途径推荐的 PDE 值高于既定 PDE 值，则需要考虑质量属性。

3.3 元素杂质水平高于既定 PDE 值的论证

在特定情况下，元素杂质水平可以高于既定 PDE 值（见表 A.2.1）。这些情

况包括但不限于：

- 间隔给药；
- 短期给药（如：30 天或更短）；
- 特殊适应症（如：危及生命的、未满足的医疗需求、罕见病）。

以下提供了使用调整因子的次因子法论证提高元素杂质限度水平的实例[2,3]。也可以采用其他方法进行论证。任何高于既定 PDE 值的拟定水平都应视具体情况进行论证。

实例 1：某口服药品中存在元素 X。由附录 3 中元素 X 的各论可知，其未见不良反应剂量（NOAEL）为 1.1 mg/kg/天，调整因子 F1-F5 分别为 5、10、5、1 和 1。采用附录 1 中所述调整因子标准方法计算 PDE 值如下：

PDE=1.1 mg/kg/d×50 kg/（5×10×5×1×1）=220 μg/天

调整因子 F2（默认值=10）可细分为两个次因子，一个代表毒动学（TK），一个代表毒效学，每个值都在 1 至 3.16 的范围内。血浆半衰期以 5 天计，每周给药一次（~1 个半衰期）TK 次因子可降至 1.58，每月给药一次（~5 个半衰期）可降至 1。使用 F2 次因子法，元素 X 每周给药一次的推荐水平计算如下：

推荐水平=1.1 mg/kg/d×50 kg/（5×（1.6×3.16）×5×1×1）=440 μg/天

为了便于应用，将该数值修约至 400 μg/天。

实例 2：TK 次因子法也适用于不使用调整因子方法计算的元素杂质。使用最小风险水平（MRL）0.02 mg/kg/天推算元素 Z 的口服 PDE 值。根据文献报道，血浆半衰期是 4 天。该元素是某口服药品的杂质，该药品每 3 周给药一次（~5 个半衰期）。依据一级反应动力学，将既定 PDE 值 1000 μg/天修正如下：

推荐水平=0.02 mg/kg/d×50 kg/（1/3.16）=3.16 mg/天

为了便于应用，将该数值修约至 3000 μg/天。

3.4 注射剂

每日最大剂量不超过 2 升的注射剂可使用每日最大剂量由 PDE 值计算允许浓度。说明书规定和/或临床实践确定日剂量超过 2 升的药品（如：生理盐水、葡萄糖、全胃肠外营养液、灌洗液），可使用 2 升体积由 PDE 值计算允许浓度[4]。

4. 元素分类

根据元素的毒性（PDE）及其在药品中出现的可能性，将本指导原则中元素

分为 3 类。出现的可能性有多种因素，包括：在制药过程中使用的可能性，在制药过程所用物料中与其他元素杂质共生的可能性，以及元素的表观天然丰度和环境分布。本指导原则中低天然丰度元素指的是天然丰度报道值≤1 个原子/10^6 个硅原子的元素[5]。分类表旨在将风险评估聚焦于那些毒性最大并且在药品中极有可能出现的元素（见表 5.1）。元素杂质的分类如下：

1 类：元素砷（As）、镉（Cd）、汞（Hg）和 铅（Pb）是人体毒素，在药品生产中应限制使用或禁用。在药品中出现的这类元素通常来自常用物料（如：矿物质辅料）。由于它们的独特性质，这四种元素的所有潜在元素杂质来源以及给药途径都需要进行风险评估。根据风险评估的结果确定那些可能需要额外控制的组分，在某些情况下额外控制可能包括对 1 类元素进行检测。不是所有组分都需要检测 1 类元素杂质，仅当风险评估确定需要进行恰当控制以确保符合 PDE 值时才实施检测。

2 类：这类元素通常被认为是给药途径依赖型的人体毒素。根据它们出现在药品中的相对可能性，进一步分成 2A 和 2B 亚类。

- **2A 类**元素出现在药品中的相对可能性高，因此对所有潜在元素杂质来源以及给药途径（见说明书）都需要进行风险评估。2A 类元素包括：钴（Co）、镍（Ni）和 钒（V）。
- **2B 类**元素丰度较低并且与其他物料共生的可能性较低，因此出现在药品中的概率较低。除非在原料药、辅料或其他药品组分生产中有意添加这些元素，否则无需进行风险评估。2B 类元素包括：银（Ag）、金（Au）、铱（Ir）、锇（Os）、钯（Pd）、铂（Pt）、铑（Rh）、钌（Ru）、硒（Se）和铊（Tl）。

3 类：此类元素口服给药途径的毒性相对较低（高 PDE 值，通常>500μg/天），但在吸入和注射给药途径的风险评估中仍需考虑。除非有意添加这些元素，否则在口服给药途径的风险评估中不需考虑。在注射和吸入给药药品的风险评估中，应对是否可能含有这些元素杂质进行评估，除非该给药途径特定的 PDE 值高于 500 μg/天。此类元素包括：钡（Ba）、铬（Cr）、铜（Cu）、锂（Li）、钼（Mo）、锑（Sb）和锡（Sn）。

其他元素：由于固有毒性低和/或区域监管的差异，有些元素杂质的 PDE 值

未被确定，本指导原则未涉及此类元素。如果药品中存在或包含这些元素，应遵从适用于特定元素的其他指导原则和/或地方法规和规范（如：铝导致肾功能损伤；锰和锌导致肝功能损伤）或药品的质量考虑（如：治疗性蛋白质中存在的杂质钨）。需考虑的一些元素包括： 铝（Al）、硼（B）、钙（Ca）、铁（Fe）、钾（K）、镁（Mg）、锰（Mn）、钠（Na）、钨（W）和锌（Zn）。

5. 元素杂质的风险评估和控制

可以采用 ICH Q9 中所述的质量风险管理原则，来开发药品中元素杂质的控制措施。根据科学的认知和原则进行风险评估。将对药品和生产工艺的理解与患者的安全性考虑联系起来（ICH Q8 和 Q11）。因此，对于元素杂质，药品风险评估的重点是结合本指导原则中的 PDE 值评估药品中元素杂质的水平。用于这种风险评估的信息包括但不限于：申请人的申报数据，原料药和/或辅料生产商提供的信息和/或公开可获得的文献数据。

申请人应以适当的方式记录风险评估和控制方法。风险评估的程度和形式应与风险等级成正比。并非所有情况都适合或有必要使用正式的风险管理流程（使用公认的工具和/或正式的程序，例如：标准操作规程）。也可以使用非正式的风险管理流程（使用经验工具和/或内部程序）。ICH Q8 和 Q9 中介绍了风险评估的辅助工具，本指导原则中不再介绍。

5.1 总则

基于本指导原则建立的目的，风险评估可分为三个步骤：

- 确定药品中已知和潜在的元素杂质来源。
- 通过确定实测或预测的杂质水平并与既定 PDE 值比较，来评估药品中存在的特定元素杂质。
- 总结和记录风险评估。确定已建立的过程中控制是否充分或者是否需要额外的控制来限定药品中的元素杂质。

很多情况下，需要同时考虑这些步骤。风险评估的结果叠加，开发一种最终方法，确保潜在元素杂质不超过 PDE 值。

5.2 元素杂质的潜在来源

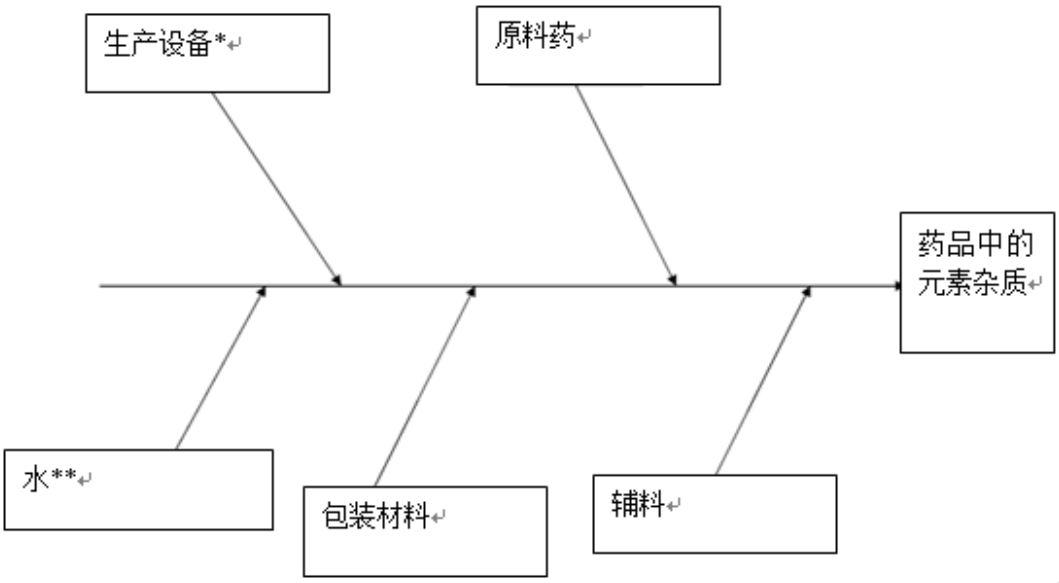
在药品生产中，元素杂质的潜在来源广泛，包括：

- 在原料药、辅料或其他药品组分生产中有意添加元素（如催化剂）的残

留。原料药的风险评估应注意可能包含在药品中的元素杂质。

- 非有意添加但在药品生产所用原料药、水或辅料中可能存在的元素杂质。
- 生产设备可能引入到原料药和/或制剂中的元素杂质。
- 包装系统可能浸出至原料药和制剂中的元素杂质。

下图是用于药品生产的典型物料、设备和组分的实例。通过上述每一种潜在的来源，元素杂质可以任何单独或组合的形式被引入到药品中。风险评估过程中，元素杂质的每一种来源的潜在贡献都需考虑，以确定元素杂质对药品的整体贡献情况。



* 通过工艺理解、设备选择、设备认证和实施良好生产质量管理规范（GMP）可以降低元素杂质引入的风险。

** 如在生产过程中使用纯化水或注射用水，纯化水或注射用水符合药典标准（如：欧洲药典、日本药典、美国药典），可以降低水引入元素杂质的风险。

5.3 潜在元素杂质的识别

由有意添加的催化剂和无机试剂引入的潜在元素杂质：如果有意添加任何表 5.1 中列出的元素，则应在风险评估中予以考虑。此类潜在杂质为已知杂质，其控制技术易于表征和确定。

可能存在于原料药和/或辅料中的潜在元素杂质：尽管不是有意添加，有些元素杂质也可能出现在某些原料药和/或辅料中。这些元素被引入到药品中的可能性也应在风险评估中反映。

对口服给药途径，风险评估应评估药品中是否可能存在 1 类和 2A 类元素杂质。对注射和吸入给药途径，风险评估应评估是否可能存在表 5.1 所示的 1 类、

2A 类和 3 类元素杂质。

由生产设备引入的潜在元素杂质：此来源元素杂质的贡献有限，应根据药品生产所用的生产设备确定需考虑的元素杂质的种类。工艺知识的应用、设备选择、设备认证以及 GMP 控制都能保证来自生产设备的元素杂质的贡献较低。根据对与药品组分接触的生产设备组件组成的认知，对关注的特定元素杂质进行评估。此来源元素杂质的风险评估可以被用于有着相似生产工艺的多种药品。

通常，当评估从生产设备中可能浸出或迁移的元素杂质时，一个具体原料药的制备过程比制剂过程更具代表性。来自制剂生产设备的元素杂质的贡献预计会低于原料药观察到的贡献。然而，根据对工艺的认知或理解，如果不是上述这种情况，申请人还应在风险评估中考虑从制剂生产设备引入元素杂质的可能性（如：热熔挤出）。

包装系统中浸出的元素杂质：根据对特定药品类型与包装系统之间潜在相互作用的科学理解，识别包装系统引入的潜在元素杂质。当包装系统组成的综述资料表明包装系统不含元素杂质时，无需进行额外的风险评估。元素被浸出进入固体制剂的可能性极小，因此无需在风险评估中进一步考虑。液体和半固体制剂在有效期内元素杂质从包装系统中浸出的可能性高，应对包装系统的潜在浸出物进行研究（洗涤、灭菌、辐射等操作后）。通常在制剂的包装系统研究中对此来源的元素杂质进行评估。

需考虑的因素（对于液体和半固体制剂）包括但不限于：

- 亲水性/疏水性；
- 离子强度；
- pH；
- 温度（冷链与室温的对比和工艺条件）；
- 接触表面积；
- 容器/组件组成；
- 终端灭菌；
- 包装过程；
- 组件灭菌；
- 贮存期限。

5.4 风险评估建议考虑的元素

下表是在风险评估中建议考虑的元素杂质。此表适用于药品中所有来源的元素杂质。

表 5.1. 风险评估中考虑的元素

元素	分类	有意添加（所有给药途径）	非有意添加		
			口服	注射	吸入
镉 Cd	1	是	是	是	是
铅 Pb	1	是	是	是	是
砷 As	1	是	是	是	是
汞 Hg	1	是	是	是	是
钴 Co	2A	是	是	是	是
钒 V	2A	是	是	是	是
镍 Ni	2A	是	是	是	是
铊 Tl	2B	是	否	否	否
金 Au	2B	是	否	否	否
钯 Pd	2B	是	否	否	否
铱 Ir	2B	是	否	否	否
锇 Os	2B	是	否	否	否
铑 Rh	2B	是	否	否	否
钌 Ru	2B	是	否	否	否
硒 Se	2B	是	否	否	否
银 Ag	2B	是	否	否	否
铂 Pt	2B	是	否	否	否
锂 Li	3	是	否	是	是
锑 Sb	3	是	否	是	是
钡 Ba	3	是	否	否	是
钼 Mo	3	是	否	否	是
铜 Cu	3	是	否	是	是
锡 Sn	3	是	否	否	是
铬 Cr	3	是	否	否	是

5.5 评估

根据潜在元素杂质的识别过程，存在以下两种可能结果：

1）风险评估过程未识别出任何潜在的元素杂质。应记录风险评估结论和支持性信息及数据。

2）风险评估过程识别出一个或多个潜在的元素杂质。对于该过程中识别出的任何元素杂质，风险评估均需考虑元素杂质来源多样性，并记录评估结论和支持性信息。

原料药、辅料、包装系统和生产设备供应商提供的关于潜在元素杂质的信息

有助于申请人的风险评估。支持该风险评估的数据来源包括但不限于：

- 先验知识；
- 公开发表的文献；
- 相似工艺的数据；
- 供应商信息或数据；
- 制剂组分的检验；
- 制剂的检验。

影响药品中潜在杂质水平的因素也需在风险评估中予以考虑。这些因素包括但不限于：

- 在后续工艺过程中清除元素杂质的有效性；
- 元素的天然丰度（对于非有意添加类的元素尤为重要）；
- 对于特定来源的元素杂质浓度范围的先验知识；
- 制剂的组成。

5.6 风险评估过程总结

风险评估的总结是通过综合相关药品或组分的特定数据，并结合从药品或制备工艺中获得的信息和认知，用以识别在药品中很可能观察到的元素杂质。

总结中应考虑实测的或预测的元素杂质水平相对于其 PDE 值的显著性。将药品既定 PDE 值的 30%定义为控制阈值，作为实测元素杂质水平显著性的衡量指标。控制阈值可用于判断是否需要额外的控制。

如果药品中所有来源的总元素杂质水平始终低于 PDE 的 30%，只要申请人对数据进行了适当的评估并证明已对元素杂质进行了足够的控制，则不再需要额外的控制。

如果风险评估无法证明某个元素杂质水平始终低于控制阈值，就需要建立控制方法以保证药品中元素杂质水平不超过 PDE 值（参见第 6 章）。

在使用药品控制阈值时，应考虑元素杂质水平的变异性。变异的来源可能包括：

- 分析方法的变异；
- 特定来源的元素杂质水平的变异；
- 药品中元素杂质水平的变异。

递交申报资料时，在缺乏其他证明的情况下，可通过提供 3 批代表性生产规模或 6 批代表性中试规模的组分或药品的数据，来建立元素杂质水平和变异性。对于一些具有固有变异性的组分（如：矿物来源辅料），使用控制阈值还需要额外的数据。

可采用多种方法对风险评估进行总结和记录，包括：以表格、文字形式对评估考虑和结论进行总结。总结应明确元素杂质、来源及必要的控制方法和验收标准。

5.7 生物制品的特殊考虑

对于生物制品，原料药阶段元素杂质达到引发安全担忧水平的风险很低。这主要是因为：a）生物制品生产中通常不采用元素作为催化剂或试剂；b）细胞培养过程中在培养基中加入痕量元素，这些元素无蓄积且在进一步的处理过程中可被显著稀释/清除；c）用于生物制品生产过程的典型纯化方法，例如萃取、色谱分离和透析或超滤-渗滤（UF/DF）都具有将细胞培养/发酵步骤或与生产设备接触引入的元素杂质清除至可忽略水平的能力。因此，通常不需要对生物制品原料药的元素杂质进行特殊控制。当生物制品原料药含有合成结构（如：抗体-药物偶联物）时，需要对小分子部分的元素杂质的控制方法进行评估。

然而，对于生物制品制剂，则需考虑在药品生产过程中元素杂质的潜在来源（如：辅料）和其他环境性来源。需要评估这些元素杂质来源对制剂的贡献，因为元素杂质通常可在药品生产的某步工艺过程中引入，而在后续步骤中没有去除元素杂质的操作。在评估中应考虑的风险因素包括所用辅料类型、工艺条件及其对环境因素（如：无菌生产的受控区域和纯化水的使用）的易污染性和整体给药频率。

6. 元素杂质的控制

元素杂质的控制是药品整体控制策略的一部分，用以确保元素杂质不超过 PDE 值。当元素杂质水平超过控制阈值时，需采取额外的措施来确保元素杂质水平不超过 PDE 值。申请人能够遵循的方法包括但不限于：

- 调整生产工艺步骤，通过特定或非特定的纯化步骤将元素杂质降低至控制阈值之下；
- 实施工艺过程中或上游控制，旨在将药品中元素杂质的浓度限制在控制

阈值以下；

- 建立辅料或物料（如：合成中间体）的标准限度；
- 建立原料药的标准限度；
- 建立制剂的标准限度；
- 选择合适的包装系统。

根据 ICH Q6A 的原则对元素杂质进行定期检测。

申报资料中提供的有关元素杂质控制的信息包括但不限于：风险评估总结、适当的数据（如需要），以及确定元素杂质限度控制的描述。

7. PDE 值与浓度限度的相互转换

本文中 PDE 值代表每日最大给药剂量的药品中每个元素的最大日允许摄入量，以 μg/天表示。由于 PDE 值仅反映了来自药品的总暴露量，因此将 PDE 值转换为浓度，作为一种评估药品或其组分中元素杂质含量的工具更为实用。本章列出了一些确定药品或其组分中元素杂质的可接受浓度的方法，以确保药品中元素杂质不超过 PDE 值。只要所获得的允许浓度确保药品不超过 PDE 值，申请人可选择任意方法。申请人选择具体方法时需了解药品的日摄入量或做出假定。允许浓度限度可用于：

- 作为一种风险评估的工具，用于比较实测的或预测的元素杂质水平与 PDE 值；
- 与供应商协商，以帮助建立上游控制，确保药品不超过 PDE 值；
- 在开发元素杂质的过程控制时建立浓度目标；
- 在申报资料中说明有关元素杂质控制的信息。

正如第 5.2 节的讨论，药品中元素杂质有多种来源。当运用下述任何方法时，在计算剩余组分（辅料和原料药）的最大允许浓度之前，需考虑来自包装系统和生产设备的元素杂质。如果在风险评估过程中，已确定包装系统和生产设备对药品的元素杂质水平没有影响，则无需考虑。当包装系统和生产设备有影响时，在计算辅料和原料药的允许浓度之前，需考虑以估计日摄入量的形式从 PDE 值中扣除这些来源的影响。

方法 1：每日摄入不超过 10g 的药品中各组分元素杂质的通用允许浓度限度：

此方法并不意味着所有元素都以相同浓度存在，仅是提供一种简化的方法用于计算。

此方法假设药品的日摄入量小于等于 10g，且在风险评估中识别的元素杂质（目标元素）存在于药品的所有组分中。使用下面的公式 1，以药品的日摄入量为 10g 计算药品中每种组分的目标元素通用允许浓度。此方法可以确定每种组分中每个目标元素的固定通用最大浓度，以 μg/g 表示。附录 2 的表 A.2.2 提供了这些允许浓度值。

$$\text{浓度（μg/g）} = \frac{\text{PDE（μg/day）}}{\text{药品日剂量（g/day）}} \qquad (1)$$

如果在风险评估中识别出的所有目标元素在所有药品组分中均未超出方法 1 的浓度，则所有这些组分都可以在药品中以任意比例使用。附录 4 的表 A.4.2 展示了一个应用此方法的示例。如果附录 2 中表 A.2.2 的允许浓度不适用，则可考虑方法 2a、方法 2b 或方法 3。

方法 2a：特定每日摄入量的药品中各组分元素杂质的通用允许浓度限度：

除了药品的日摄入量不设定为 10 g 以外，此方法与方法 1 类似。使用公式 1 和实际最大日摄入量来计算每个元素的通用允许浓度。

根据实际日摄入量，此方法可以确定每种组分中每个目标元素的固定通用最大浓度，以 μg/g 表示。附录 4 的表 A.4.3 展示了一个应用此方法的示例。

如果在风险评估中识别出的所有目标元素在所有药品组分中均未超出方法 2a 的浓度，则所有这些组分都可以在药品中以任意比例使用。

方法 2b：特定每日摄入量的药品中各组分元素杂质的允许浓度限度：

此方法要求申请人收集特定药品组分中可能存在的特定元素杂质的额外信息。申请人可以根据元素在组分中的分布情况设定允许浓度（如：某种可疑元素在组分中具有较高浓度）。对于在药品组分中可能存在的元素，使用公式 2，用每种组分的质量乘以由申请人设定的每种组分中元素杂质的允许浓度，然后再对药品中所有组分进行加和，来计算最终药品中元素杂质的最大预期量。除非按照本指导原则其他相关章节有合理的解释，药品中元素杂质总量应符合附录 2 表 A.2.1 中给出的 PDE 值。如果风险评估已经确定某个特定元素不是某种特定组分的潜在杂质，则无需给出该元素在该组分中的定量结果。此方法允许某个元素在某些药品组分中的最大允许浓度高于方法 1 或方法 2a 的限度，但需要由在药品其他

组分中更低的允许浓度进行补偿。公式 2 可用来表示每个元素在每种药品组分中的特异性限度，以保证符合 PDE 值。

$$\mathrm{PDE}(\mu g/day) \geq \sum_{k=1}^{N} C_k \cdot M_k \qquad (2)$$

k=药品 N 种组分中各组分的指数；

C_K=k 组分中元素杂质的允许浓度（μg/g）

M_k=药品最大日摄入量中 k 组分的量（g）

附录 4 的表 A.4.4-A.4.5 展示了一个应用此方法的示例。

方法 3：终产品分析：

测定最终药品中每个元素的浓度。使用公式 1 和药品的总最大日剂量来计算元素杂质的最大允许浓度。附录 4 的表 A.4.6 展示了一个应用此方法的示例。

8. 形态和其他考虑

形态为元素的化学态分布，包括同位素组成、电子或氧化态，和/或复合物或分子结构。当相同元素不同形态的毒性已知时，采用预期出现在药品中的形态的毒性信息确定 PDE 值。

当基于元素杂质测定进行风险评估时，用药品中总元素杂质水平来评估是否符合 PDE。申请人不必提供形态信息；但是，当所识别元素的形态比附录 3 各论中使用的形态具有更高或更低毒性时，可使用这些信息证明更低或更高水平的合理性。

当基于组分中总元素杂质水平进行风险评估时，申请人不必提供某元素杂质从其存在组分中释放的相关信息。但是，此信息能够被用来证明比药品总元素杂质含量具有更高水平的合理性。

9. 分析方法

应采用适当的符合预期目的的方法检测元素杂质。除非另有说明，方法应对在风险评估中识别出的需要控制的元素杂质具有专属性。可采用药典方法或其他适合的方法测定元素杂质水平。

10. 生命周期管理

ICH Q10 中所述的质量体系和管理职责旨在鼓励在生命周期的每个阶段都使用基于科学和风险的方法，从而促使药品整个生命周期的持续改进。药品和工

艺知识的管理应从研发开始并贯穿于药品商业生命直至药品撤市。

从开发中获得的认知，结合商业生产的经验和数据可用来进一步提升对工艺的理解和工艺性能。这种提升能够增强对元素杂质的控制。本指导原则发布时，一些可用于指导申请人进行特定元素杂质控制的数据有限。随着开发的深入，可根据额外的数据改进控制方法。

如果药品或组分的变更对药品中元素杂质的量有潜在影响，应重新进行风险评估，包括既定元素杂质的控制方法。这些变更包括但不限于：合成路线、辅料供应商、原材料、工艺、设备、包装系统或设施的变更。所有变更要符合内部变更管理规程（ICH Q10），如有需要，还需符合相应的区域监管要求。

词汇表

ACGIH：

美国政府工业卫生学家会议

ATSDR：

有毒物质和疾病登记处

CEC：

欧共体委员会

CFR：

联邦法规编码（美国）

变更管理：

一种提议、评价、批准、实施和审评变更的系统方法（ICH Q10）。

CICAD：

简明国际化学评价文件（WHO）。

包装系统：

包装组件的总和，用以容纳和保护药品。包括初级包装组件和二级包装组件，后者旨在为药品提供额外的保护。包装系统等同于容器密闭系统（ICH Q1A）。

控制策略：

一套有计划的控制，源于对现阶段药品和工艺的理解，用以确保工艺性能和药品质量。控制包括与原料药和制剂辅料及组分、设施和设备操作条件、过程控制、终产品质量标准及相关方法以及与监控频率和控制相关的参数和属性（ICH Q10）。

控制阈值：

元素杂质评估中采用的限度，用以决定是否需要额外的控制来确保药品中元素的量不超过 PDE 值。该限度是指所考察的特定元素杂质的 PDE 值的 30%。

日剂量：

患者每天使用的药品总量。

EFSA：

欧洲食品安全局

EHC：

环境健康标准（IPCS、WHO）

EU SCOEL:

欧洲职业暴露限度科学委员会

EU SEG:

欧盟科学专家组

植物药：

特指含有植物物料和/或植物药制剂作为活性成分的药品，还包括某些传统的无机或动物来源的物质。

IARC：

国际癌症研究所

吸入单位风险：

连续暴露于 1μg/L（水中）或 1μg/m^3（空气）某试剂，估计高于终身患癌风险的上限。吸入单位风险可做如下解释：如果单位风险=2×10^{-6} /（μg/L），假设终身每天都饮用 1 升含有 1μg 某化学物质的饮用水，预计每 100 万人发现 2 例以上癌症病例（估计上限）。（US EPA）

IPCS：

国际化学品安全计划

IUPAC：

国际纯粹与应用化学联合会

IRIS：

综合风险识别系统，美国环境保护署

LOAEL：

最低可见不良反应剂量：在特定暴露条件下，通过实验或观察发现的可导致目标生物体的形态、功能、生长、发育、或寿命发生可区别于正常（对照）同种同株生物体的不良反应的最低物质（制剂）浓度或量。（IUPAC）

LoQ：

定量限：一种分析方法的定量限是样品中某待测物能以适当的精密度和准确度被定量检出的最低量。定量限是一种对样品中低含量物质定量分析的参数，特别用于杂质和/或降解产物的测定。（ICH Q2）

LOEL:

最低可见反应剂量：在一项或一组研究中，在人或动物体上任何生物学效应的频率或严重程度显著增加的最低暴露量。

调整因子：

毒理学家通过专业评判确定的一个因子，用于生物测定数据与人体安全性数据的关联。（ICH Q3C）（见相关术语：安全因子）

MRL：

最小风险水平：可能不会产生可察觉风险的人体每日暴露危险物质的估算值。（ATSDR）

NAS:

国家科学院（美国）

NOAEL:

未见不良反应剂量：在特定暴露条件下，通过实验或观察发现的不会导致目标生物体的形态、功能、生长、发育、或寿命发生可被观察到不良反应的物质最大量或浓度。

NOEL:

未见反应剂量：在人或动物体上未见任何生物学效应的频率或严重程度显著增加的最高暴露量。

NTP：

国家毒理学规划处（美国）

OEHHA：

环境健康危害评价办公室（加利福尼亚州，美国）

OELV：

职业暴露限值

OSHA：

职业安全与健康管理局（美国）

PEL：

允许暴露限度

PDE：

每日允许暴露量：药品中元素杂质每天可接受的最大摄入量。

产品生命周期：

从最初的研发到上市直至撤市的产品生命中的所有阶段。（ICH Q9）

质量：

产品、系统和工艺的一组内在特性满足要求的程度（参见 ICH Q6A 特别针对原料药和制剂质量的定义）。（ICH Q9）

质量风险管理：

对产品生命周期中药品质量风险进行评估、控制、沟通和回顾的系统过程。（ICH Q9）

质量体系：

实现质量策略和确保质量目标符合的全方面的综合体系。（ICH Q10）

风险：

伤害发生的概率和危害的严重程度。（ISO/IEC Guide 51、ICH Q9）

风险接受：

接受风险的决定。（ISO Guide 73）

风险分析：

与已识别的危害相关的风险评价。（ICH Q9）

风险评估：

一个系统的信息组织过程，以支持风险管理过程中的风险决策。包括危害的识别和与危害物质暴露相关的分析和风险评价。（ICH Q9）

风险控制：

实施风险管理决策的行动。（ISO Guide 73）

风险识别：

参考风险问题或问题描述系统地利用信息来识别潜在的危害源（危害）。（ICH Q9）

风险管理：

系统地应用质量管理策略、程序和规范进行风险的评估、控制、沟通和回顾。（ICH Q9）

安全：

在特定环境下某试剂的暴露量不足以导致实际发生不良反应[2]。

安全性评估：

一种关注于科学认知和测定化学危险物和化学暴露量以及最终与之相关联风险的方法。该术语通常（并在本指导原则中）与风险评估同义使用[2]。

安全因子：

风险评估专家针对 NOAEL 或其他参照点，例如基准剂量或基准剂量置信下限，应用的一种复合（简化）因子，用以推算一个被认为安全或未见风险的参照剂量；例如一个可接受的日摄入量或日耐受量（参照剂量通过 NOAEL 或其他参照点除以安全因子计算得出）。安全因子的赋值依赖于毒性效应性质、需保护人群的类型和规模，以及可获得的毒理学信息的质量。参见相关术语：评估因子、不确定因子[2]。

严重性：

一种危害所造成可能结果的量度。（ICH Q9）

TLV：

阈值限度值：多数工人能每天暴露而无不良反应的空气中的浓度（即，有效的，安全和危险浓度之间的阈值）。该值由 ACGIH 确立（且每年进行修订），是以每日工作 7 或 8 小时，每周工作 40 小时计算的时间加权浓度（TWA），其与长期影响有关。（IUPAC）

TWA：

时间加权平均值：如 ACGIH 定义，以常规的每日工作 8 小时和每周工作 40 小时计算的时间加权平均浓度。（IUPAC）

URF：

单位风险因子

US DoL：

美国劳工部

US EPA：

美国环境保护署

WHO：

世界卫生组织

参考文献

1. Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, McClellan R, McGovern T, Norwood DL et al. Development of safety qualification thresholds and their use in orally inhaled and nasal drug product evaluation. Toxicol Sci 2007;97(2):226-36.

2. IPCS. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food, chapter 5: dose-response assessment and derivation of health based guidance values. Environmental Health Criteria 240. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 2009;Table 5.5.

3. US EPA. 0410 Boron and Compounds. Integrated Risk Management System (IRIS). 2004.

4. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics 1957;19:823-32.

5. Haxel GB, Hedrick JB, Orris GJ. Rare earth elements-critical resources for high technology. US Geological Survey 2005;Fact Sheet 087-02.

附录 1：建立暴露限度的方法

对于大多数元素，本指导原则中元素杂质可接受暴露水平是依据在药品中设定暴露限度的方法[1]和国际化学品安全计划（IPCS）作为评估化学品的人体健康风险所采用的方法[2]计算 PDE 值来确立的。这些方法与美国环境保护署（US EPA）整合风险信息系统、美国食品药品管理局（US FDA）[3]和其他机构使用的方法相似。在这里对方法进行概述以便更好地理解 PDE 值的由来。当采用 MRL 确定 PDE 值时，由于调整因子已被整合入 MRL 中，因此无需额外加调整因子。对于致癌性元素用 1:100000 风险水平的单位风险系数确定 PDE；这些在附录 3 的各论中均有描述。一些吸入途径的 PDE 值的推算使用了职业暴露限度、加修订因子、以及考虑对呼吸系统的特殊影响。

用最相关动物研究中未见反应剂量/未见不良反应剂量（NO[A]EL）或最低可见反应剂量/最低可见不良反应剂量（LO[A]EL）推算 PDE，如下所示：

PDE=NO(A)EL×体重调整/[F1×F2×F3×F4×F5]　　*(A.1.1)*

PDE 值计算优选 NO[A]EL。如果没有 NO[A]EL，也可用 LO[A]EL 计算。为了与人体数据桥接，引入调整因子，与环境健康标准中“不确定因子”[2]和药典中“校正因子”或“安全因子”相同。

调整因子如下所示：

F1=　不同种属间外推的调整因子

F1=1　人类数据

F1=5　由大鼠外推至人类

F1=12　由小鼠外推至人类

F1=2　由犬外推至人类

F1=2.5　由兔外推至人类

F1=3　由猴外推至人类

F1=10　由其他动物外推至人类

F1 考虑其他种属和人的体重比表面积。表面积（S）的计算公式如下：

$S=kM^{0.67}$　　*（A.1.2）*

其中 M=体重，常数 k 取值 10。用于公式 A.1.2 的体重值如下表 A.1.1.所示。

F2=10，不同个体间差异的调整因子

所有元素杂质 F2 取值普遍为 10，本指导原则中统一取值为 10。

F3=短期暴露毒性研究的调整因子

F3=1 用于持续至少一半生存周期（啮齿类或兔为 1 年；猫、犬和猴为 7 年）的研究

F3=1 用于涵盖全部器官形成期的生殖研究

F3=2 用于啮齿类 6 个月的研究，或非啮齿类 3.5 年的研究

F3=5 用于啮齿类 3 个月的研究，或非啮齿类 2 年的研究

F3=10 用于持续时间较短的研究

在所有情况中，如果研究时长在两个时间点之间，则采用较大的因子，如：对于 9 个月的啮齿类研究调整因子值为 2。

F4=严重毒性的调整因子，如：非遗传毒性的致癌毒性、神经毒性或致畸性。在生殖毒性研究中，因子取值如下：

F4=1 用于与母体毒性相关的胎儿毒性

F4=5 用于与母体毒性无关的胎儿毒性

F4=5 用于与母体毒性相关的致畸作用

F4=10 用于与母体毒性无关的致畸作用

F5=NOEL 值未建立时的调整因子

F5=1 依据 NOEL 值

F5=1-5 依据 NOAEL 值

F5=5-10 依据 LOEL 值

F5=10 依据最低可见不良反应剂量（LOAEL）

当研究没有区分 NOAEL 和 NOEL，且毒性不是用于确定 PDE 所选剂量下的“不良反应”时，多数元素采用 NOAEL 确定口服途径 PDE 值，F5 等于 1。

假定按任意性别的成人体重为 50kg 进行估算。与常用于此类计算的标准体重 60 kg 或 70 kg 相比，这个相对较低的体重提供了额外的安全系数。对于一些体重低于 50 kg 的患者，在确定 PDE 时采用的安全系数和常用的终生研究，可以保证这些患者适用。儿科患者对铅最敏感，用这类人群的数据确定 PDE。因此，PDE 值适用于儿科人群。

Tvermoes 总结的一项人体钴毒性研究[4]可作为公式 A.1.1 的应用实例。红细

胞增多症的 NOAEL 值为 1 mg/天。在这项研究中钴 PDE 值的计算如下：

PDE=1 mg/天/（1×10×2×1×1）=0.05 mg/天=50 μg/天

此例中，

F1=1　基于人体的研究

F2=10 基于人体间的个体差异

F3=2　基于 90 天的研究持续时间

F4=1　基于未出现严重毒性反应

F5=1　基于 NOAEL 值计算

表 A.1.1 本文中计算所用的数值

大鼠体重	425 g	小鼠呼吸容量	43 L/天
怀孕大鼠体重	330 g	兔呼吸容量	1440 L/天
小鼠体重	28 g	豚鼠呼吸容量	430 L/天
怀孕小鼠体重	30 g	人呼吸容量	28,800 L/天
豚鼠体重	500 g	犬呼吸容量	9,000 L/天
罗猴体重	2.5 kg	猴呼吸容量	1,150 L/天
兔体重（无论怀孕与否）	4 kg	小鼠水消耗量	5 mL/天
比格犬体重	11.5 kg	大鼠水消耗量	30 mL/天
大鼠呼吸容量	290 L/天	大鼠食物消耗量	30 g/天

参考文献

1. United States Pharmacopeial Convention, Pharmacopeial Forum, Nov-Dec 1989.

2. IPCS. Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-based Exposure Limits, Environmental Health Criteria 170. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 1994.

3. US FDA, Guidance for Industry and Other Stakeholders: Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients (Redbook 2000), available at http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/Ingr edientsAdditivesGRASPackaging/ucm2006826.htm.

4. Tvermoes BE, Unice KM, Paustenbach DJ, Finley BL, Otani JM, Galbraith DA. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/d by human volunteers for 90 d. Am J Clin Nutr 2014;99:632-46.

附录 2：元素杂质的既定 PDE 值

表 A.2.1　元素杂质的每日允许暴露量 [1]

元素	分类 [2]	口服 PDE μg/天	注射 PDE μg/天	吸入 PDE μg/天
镉 Cd	1	5	2	3
铅 Pb	1	5	5	5
砷 As	1	15	15	2
汞 Hg	1	30	3	1
钴 Co	2A	50	5	3
钒 V	2A	100	10	1
镍 Ni	2A	200	20	6
铊 Tl	2B	8	8	8
金 Au	2B	300	300	3
钯 Pd	2B	100	10	1
铱 Ir	2B	100	10	1
锇 Os	2B	100	10	1
铑 Rh	2B	100	10	1
钌 Ru	2B	100	10	1
硒 Se	2B	150	80	130
银 Ag	2B	150	15	7
铂 Pt	2B	100	10	1
锂 Li	3	550	250	25
锑 Sb	3	1200	90	20
钡 Ba	3	1400	700	300
钼 Mo	3	3000	1500	10
铜 Cu	3	3000	300	30
锡 Sn	3	6000	600	60
铬 Cr	3	11000	1100	3

[1] 本表中的 PDE 值（μg/day）是以附录 3 各论中所述的安全数据为基础建立的，并适用于新药。各论中的 PDE 值未进行修约。为了便于应用，本表中的 PDE 值已修约至 1 或 2 位有效数字。小于 10 的 PDE 值保留 1 位有效数字并就近修约。大于 10 的 PDE 值适当修约至 1 或 2 位有效数字。本表中的修约原则适用于其他给药途径的 PDE 值推算。

[2] 分类定义见第 4 章。

表 A.2.2 方法 1 中元素杂质的允许浓度

本表中的数值代表元素杂质在药品制剂、原料药和辅料中的允许浓度，以 μg/g 表示。这些浓度限度适用于选择方法 1 评估日服用剂量不超过 10 g 药品中

的元素杂质。本表中的数字基于表 A.2.1。

元素	分类	口服浓度 μg/g	注射浓度 μg/g	吸入浓度 μg/g
镉 Cd	1	0.5	0.2	0.3
铅 Pb	1	0.5	0.5	0.5
砷 As	1	1.5	1.5	0.2
汞 Hg	1	3	0.3	0.1
钴 Co	2A	5	0.5	0.3
钒 V	2A	10	1	0.1
镍 Ni	2A	20	2	0.6
铊 Tl	2B	0.8	0.8	0.8
金 Au	2B	30	30	0.3
钯 Pd	2B	10	1	0.1
铱 Ir	2B	10	1	0.1
锇 Os	2B	10	1	0.1
铑 Rh	2B	10	1	0.1
钌 Ru	2B	10	1	0.1
硒 Se	2B	15	8	13
银 Ag	2B	15	1.5	0.7
铂 Pt	2B	10	1	0.1
锂 Li	3	55	25	2.5
锑 Sb	3	120	9	2
钡 Ba	3	140	70	30
钼 Mo	3	300	150	1
铜 Cu	3	300	30	3
锡 Sn	3	600	60	6
铬 Cr	3	1100	110	0.3

附录 3：各元素的安全性评估

锑

锑的PDE值总结

锑（Sb）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	1200	94	22

简介

锑（Sb）是一种天然存在的银白色金属元素，其应用于各种生产过程。地球地壳中存在少量锑元素，其以+3 价和+5 价的氧化态存在。金属锑和少量三价锑化合物是最主要的与潜在暴露和毒性相关的物质。有些锑试剂，如酒石酸锑钾（APT）可做为药用驱虫剂使用。三氧化二锑可用作催化剂（如：用于包装组件材料聚对苯二甲酸乙二醇酯[PET]的生产）。目前已知锑为非必须营养元素且不具代谢功能[1]。锑和三氧化二锑的水溶性差，但 APT 可溶于水[2]。

毒性安全限度

无论是否存在表面抗原 9（S9），APT 对沙门氏菌均无致突变性[3]。尽管 Sb（3+）可能导致染色体畸形，但遗传毒性数据显示相互矛盾的结果[2]。现有研究还不足以评估锑的口服途径的致癌性[4]。口服锑后，人体和动物的胃肠道是主要的靶器官，可导致刺激、腹泻和呕吐。锑口服后吸收差[3]。在大鼠亚长期毒性研究中，平均体重下降和肝脏不良反应是最敏感的终点。长期吸入高剂量的锑可导致人和动物呼吸系统的不良反应，包括致癌性。在 Newton 等人[5]进行的一项吸入途径致癌研究中，将大鼠暴露于三氧化二锑中 12 个月，再进行为期 12 个月的观察，发现各组间肿瘤发生率相当，作者推断 Sb_2O_3 不具致癌性，并指出呈致癌性阳性的前期研究中，肿瘤可能是由于不溶性微粒过载导致[2,5]。

口服途径的 PDE 值

已知小鼠和大鼠的锑口服暴露限度数据[6,7,8]。国家毒理学规划处（NTP）进行了一项为期 14 天的给予大鼠和小鼠含 APT 饮用水的研究，发现此途径 APT 是相对无毒的[3]。Lynch 等人对 Poon 等人[8]的数据进行了再评价，从饮用 0.5 至 500 ppm APT 水的大鼠 90 天研究中，以在最高剂量下的平均体重下降和饮食量减少推断 NOAEL 值为 50 ppm[4]。该结果与之前 Schroeder 等人[7]的报道一致。因此，基于最低 NOAEL 值为 50 ppm（相当于 6.0 mg Sb/kg/天）计算口服途径的

PDE 值。

以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服途径的 PDE 值如下：

PDE=6000 μg/kg/d×50 kg/（5×10×5×1×1）=1200 μg/天

注射途径的 PDE 值

肝脏副作用（肝囊炎症、肝细胞坏死和肝变性）是大鼠连续腹腔给药后最敏感的终点。因此，基于最低 NOAEL 值 3.0 mg APT/kg/天（相当于 1.1 mg Sb/kg/天）计算注射途径的 PDE 值。该值从 90 天大鼠研究中获得（基于对雄性大鼠以 6 mg/kg 腹腔注射 APT 所观察到的肝脏不良反应）[3]。该剂量下未观察到全身效应。

以调整因子（F1-F5 参见附录 1）及每周 3 天连续给药（因子为 3/7）计算注射途径的 PDE 值如下：

PDE=1100 μg/kg/d×3/7×50 kg/（5×10×5×1×1）=94 μg/天

吸入途径的 PDE 值

已进行了大鼠的亚长期和长期吸入研究，在这些研究中所观察到的对肺部的影响是一致的。采用一项为期 13 周三氧化二锑粉尘暴露水平分别为 0.25、1.08、4.92 和 23.46 mg/m^3 的大鼠吸入研究的数据[5]，以 NOAEL 值为 1.08 mg/m^3 确定吸入途径的 PDE（~83%Sb）。在较高剂量水平下可观察到绝对和相对肺重量平均值的增加，暴露水平为 0.06、0.51 和 4.5 mg/m^3 持续一年的致癌性研究中未观察到异常。该项研究中未观察到致癌性。两项研究中均未观察到血液或临床化学的不良反应。

以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算吸入途径的 PDE 值如下：

$$\text{连续剂量}=\frac{0.9\ \text{mg/m}^3 \times 6\ \text{小时/天} \times 5\ \text{天/周}}{24\ \text{小时/天} \times 7\ \text{天/周}}=\frac{0.16\ \text{mg/m}^3}{1000\ \text{L/m}^3}=0.00016\ \text{mg/L}$$

$$\text{日剂量}=\frac{0.00016\ \text{mg/L} \times 290\ \text{L/天}}{0.425\ \text{公斤体重}}=0.11\ \text{mg/kg/天}$$

PDE=0.11 mg/kg/d×50 kg/（5×10×5×1×1）=0.022 mg/d=22 μg/天

参考文献

1. ATSDR. Toxicological profile for antimony and compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1992.

2. WHO. Antimony in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization, Geneva. 2003. WHO/SDE/WSH/03.04/74.

3. NTP. Technical report on toxicity studies of antimony potassium tartrate in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (drinking water and intraperitoneal injection studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 1992; NTP Toxicity Report Series No. 11.

4. Lynch BS, Capen CC, Nestmann ER, Veenstra G, Deyo JA. Review of subchronic/chronic toxicity of antimony potassium tartrate. Reg Toxicol Pharmacol 1999;30(1):9-17.

5. Newton PE, Bolte HF, Daly IW, Pillsbury BD, Terrill JB, Drew RT et al. Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat. Fundam Appl Toxicol 1994;22:561-76.

6. Schroeder HA, Mitchner M, Nasor AP, Balassa JJ, Kanisawa M. Zirconium, niobium, antimony and fluorine in mice: effects on growth, survival and tissue levels. J Nutr 1968;95:95-101.

7. Schroeder HA, Mitchner M, Nasor AP. Zirconium, niobium, antimony, vanadium and lead in rats: life term studies. J. Nutr 1970;100(1):59-68.

8. Poon R, Chu I, Lecavalier P, Valli VE, Foster W, Gupta S et al. Effects of antimony on rats following 90-day exposure via drinking water. Food Chem Toxicol 1998;36:20-35.

砷

砷的PDE值总结

砷（As）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	15	15	1.9

简介

砷（As）在环境中无处不在，普遍存在于食物、土壤、饮用水和空气中。无机砷以三价（如：三氧化二砷、亚砷酸钠）或五价（如：砷酸钠、五氧化二砷、砷酸）的形式存在。砷在人类或哺乳动物体内没有已知有用的生物学功能。由于无机砷与药品最为相关，是本次评估的重点。

毒性安全限度

无机砷已被证明具有遗传毒性，但无致突变性，是公认的人体致癌物（1 类）[1]。

由于其天然分布和毒性数据的广泛性，已有很多采用非阈值、线性剂量响应方法对砷和砷化物进行的风险评估[2]。

由于砷在人体中的大部分效应不能在动物体内再现，所以风险评估在很大程度上依赖于高暴露浓度人群的流行病学数据[3]。人体的癌症和非癌症效应都与砷暴露量有关。口服暴露与皮肤、肝、肺、肾和膀胱的癌症有关。有证据表明吸入暴露可增加患肺癌的风险[1,4~7]。

皮肤（色素沉着、掌跖角化病）和胃肠道（如：恶心）似乎是口服摄入后非癌症不良反应的最敏感的靶器官，而血管疾病、对生殖和神经的影响也被报道为非癌症终点[1,3,8]。口服研究显示高于 0.02 mg As/kg/天的暴露水平可出现皮肤病变；从 0.0004 到 0.01 mg As/kg/天的水平通常观察不到不良反应[4]。尚无充分的流行病学数据用以设置其他终点的 LOEL 或 NOEL 值。局部过度角化症可进展为皮肤癌[4]，且被认为可能预测皮肤与内部癌症以及非癌症长期不良健康反应[9~11]。

以中国台北西南部大量人群（约 40000 人）饮用砷浓度为 1000 μg/L 甚至更高的井水患皮肤癌以及最近报道的膀胱癌和肺癌的研究作为风险评估的基础[7]。最近癌症风险的 meta 分析表明，低浓度暴露（<100~200 μg/L）不会发生额外的膀胱癌风险[12~14]。这与 Schuhmacher-Wolz 等人[3]的研究结果一致。

美国环境保护署（US EPA）基于来自两个冶炼厂的数据确定了吸入途径的癌症风险单位值为 0.0043 μg/m^3 [8]。德克萨斯环境质量委员会结合后续多年随访的 US EPA 的数据以及来自英国和瑞典工人的附加数据，向 US EPA 提供了更新后的单位风险系数（URF）。委员会计算的 URF 为 0.0015 μg/m^3。该 URF 值在肺癌死亡率十万分之一的风险下转换为空气浓度值为 0.067 μg/m^3[15]。

口服途径的 PDE 值

口服 PDE 值是以砷对皮肤的长期效应为基础，并基于有毒物质和疾病登记处（ATSDR）的 MRL 值以及 US EPA0.0003 mg/kg/天的限度，确定其限度为 15 μg/天[4,5,8]。基于 ATSDR 的 MRL 值计算的 PDE 值与饮用水标准一致[6]。

PDE=0.0003 mg/kg/天×50 kg=0.015 mg/天=15 μg/天

采用含调整因子的 MRL 值，故 PDE 计算时未再加调整因子。

注射途径的 PDE 值

砷的口服生物利用度约为 95%。最直接的证据源于一项健康受试者饮用高砷样本地域水的研究，评估认为砷在健康人体内的消除时间为 6 天（未确定砷的形态），且具有将近 95%的吸收率[16]。因此注射途径 PDE 值等同于口服 PDE 值。

PDE=15 μg/天

吸入途径的 PDE 值

据报道，职业工人的呼吸暴露会增加肺癌和其它呼吸系统疾病的风险。使用癌症终点来设定呼吸途径 PDE 值是由于与口服途径相比，呼吸途径相对缺乏用于线性-剂量外推的信息。因为 URF 是为保护普通人而定，故不需使用调整因子。基于 Erraguntla 等人[15]进行的评估以及 1:100000 的风险考虑，吸入途径的 PDE 值计算如下：

PDE=0.067 μg/m^3/1000 L/m^3×28800 L/天=1.9 μg/天

由于以 Erraguntla 等人[15]描述的由多种相对风险模型推算而来的 URF 值为基础，故 PDE 值的计算未再使用调整因子。

参考文献

1. IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

2. Meharg AA, Raab A. Getting to the bottom of arsenic standards and guidelines. Environ Sci Technol 2010;44:4395-9.

3. Schuhmacher-Wolz U, Dieter HH, Klein D, Schneider K. Oral exposure to inorganic arsenic: and evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. Crit Rev Toxicol 2009;39:271-98.

4. ATSDR. Toxicological profile for arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.

5. EU EFSA. Scientific opinion on arsenic in food. European Food Safety Authority. EFSA Journal 2009;7(10):1351.

6. WHO. Arsenic in drinking-water. Background document of development of WHO Guidelines for Drinking-water quality. World Health Organization, Geneva. 2011. WHO/SDE/WSH/03.04/75/Rev/1.

7. US EPA. Toxicological review of inorganic arsenic (CAS No. 7440-38-2). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 2010.

8. US EPA. Inorganic arsenic. TEACH Chemical Summary. 2007.

9. Chen CJ, Hsu LI, Wang CH, Shih WL, Hsu YH, Tseng MP et al. Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility of arsenic-induced health hazards in Taiwan. Toxicol Appl Pharmacol 2005;206:198-206.

10. Hsu LI, Chen GS, Lee CH, Yang TY, Chen YH, Wang YH et al. Use of arsenic-induced palmoplantar hyperkeratosis and skin cancers to predict risk of subsequent internal malignancy. Am J Epidemiol 2013;173:202-12.

11. Ahsan H, Steinmaus C. Invited commentary: use of arsenical skin lesions to predict risk of internal cancer-implications for prevention and future research. Am J Epidemiol 2013;177:213-6.

12. Chu HA, Crawford-Brown DJ. Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a metaanalysis for dose-response assessment. Int J Environ Res Public Health 2006;3:316-22.

13. Chu HA, Crawford-Brown DJ. Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a metaanalysis for dose-response assessment. Int J Environ Res Public Health 2007;4:340-1.

14. Mink PJ, Alexander DD, Barraj LM, Kelsh MA, Tsuji JS. Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. Regul

Toxicol Pharmacol 2008;58:299-310.

15. Erraguntla NK, Sielken RL Jr, Valdez-Flores C, Grant RL. An updated inhalation unit risk factor for arsenic and inorganic arsenic compounds based on a combined analysis of epidemiology studies. Regul Toxicol Pharmacol 2012;64:329-41.

16. Zheng Y, Wu J, Ng JC, Wang G, Lian W. The absorption and excretion of fluoride and arsenic in humans. Toxicol Lett 2002;133:77-82.

钡

钡的 PDE 值总结

钡（Ba）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	1460	730	343

简介

钡（Ba）是一种致密的、银白色、软性碱土金属，在潮湿的空气中易氧化并可与水反应。二价钡离子和水溶性的钡化合物（氯化物、硝酸盐、氢氧化物）具有毒性。水不溶性的钡化合物，如硫酸钡，不会在胃肠道产生游离的二价钡离子，因此通常对人体是无毒的。钡是非必需的营养元素且没有已知的代谢功能。硫酸钡具有多种用途，如作为放射性造影剂、涂料着色剂以及用于玻璃和其它产品的制造过程中[1]。

毒性安全限度

肾脏是动物和人体反复摄入可溶性钡盐的最敏感的毒性靶器官。啮齿类动物的长期研究证实，钡暴露量与肾毒性有关[2]。病变表现为肾小管扩张、肾小管萎缩、肾小管上皮细胞再生、透明管型的形成、多灶性间质纤维化以及主要在肾小管管腔内形成晶体。这些变化特征与通常在大龄小鼠身上观察到的原发性退行性肾脏病变形态学不同。对血压的影响可能是人体在环境暴露后所观察到的最敏感的终点[3]。反复吸入氧化钡可引起支气管炎，包括咳嗽、生痰和/或呼吸急促[4]。

口服途径的 PDE 值

在伊利诺伊州两个小镇中开展的一项研究中发现，在饮用水平均钡浓度分别为 7.3 mg/L 或 0.1 mg/L 的两组人群中，血压或心血管或肾病发病率无显著性差异[3]。通过从此研究中获得的 NOAEL 值 7.3 mg/L，以及将 2 L/天作为估计水摄入量，口服 PDE 值计算如下：

$$PDE=14.6\ mg/天/（1\times10\times1\times1\times1）=1.46\ mg/天=1460\ \mu g/天$$

注射途径的 PDE 值

无钡化合物注射途径暴露量的相关数据。成人和婴儿钡的生物利用度约为 20~60%[1]。因此，以口服 PDE 值除以校正因子 2 计算注射 PDE 值如下（参见第 3.1 节）：

$$PDE=1460\ \mu g/天/2=730\ \mu g/天$$

吸入途径的 PDE 值

无钡化合物吸入途径暴露量的相关数据。美国劳工部[5]报道了基于可溶性钡盐的时间加权平均值（TWA）为 0.5 mg/m^3。

以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算吸入途径 PDE 值如下：

$$连续剂量=\frac{500\ \mu g/m^3 \times 8\ 小时/天 \times 5\ 天/周}{24\ 小时/天 \times 7\ 天/周}=\frac{119\ \mu g/m^3}{1000\ L/m^3}=0.119\ \mu g/L$$

$$日剂量=\frac{0.119\ \mu g/L \times 28800\ L}{50\ kg}=68.6\ \mu g/kg$$

$$PDE=68.6\ \mu g/kg \times 50\ kg/（1\times10\times1\times1\times1）=343\ \mu g/天$$

参考文献

1. ATSDR. Toxicological profile for barium and barium compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.

2. NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of barium chloride dihydrate (CAS No. 10326-27-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 1994;NTP TR 432.

3. WHO. Barium in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization, Geneva. 2004. WHO/SDE/WSH/03.04/76.

4. CICAD. Barium and barium compounds. Concise International Chemical Assessment Document 33. World Health Organization, Geneva. 2001.

5. US DoL (OHSA). 29 CRF 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

镉

镉的 PDE 值总结

镉(Cd)			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	5.0	1.7	3.4

简介

镉（Cd）是一种过渡金属元素，其在自然界中丰度最高的同位素为非放射性形式。镉在自然界以矿物形式存在，商业上主要从镉矿石中获取[1]。镉仅以+2 价氧化态盐的形式存在。一些镉盐如氯化镉、硫酸镉和硝酸镉均为水溶性；其他非水溶性的盐可通过与酸、光或氧反应增加溶解性。负载于硼硅酸盐载体上的镉、氧化镉、镉盐可作为有机合成的催化剂。银镉合金可用于羰基化合物的选择性氢化反应。

毒性安全限度

镉已被证明具有遗传毒性，但无致突变性，是公认的人体致癌物（1 类）[2]。镉及其化合物可导致肺癌，同时已经发现镉及其化合物的暴露量与肾癌和前列腺癌之间具有正相关。

镉和镉盐口服暴露的敏感终点是肾毒性[3]。在相似的暴露水平下可观察到对骨骼和肾脏的影响，这些都是镉暴露的敏感标志[1]。

许多通过职业和环境方法评估镉的吸入暴露的流行病学研究证明，患癌（主要是肺癌）风险的增加与镉的吸入暴露量相关[2,4]。但是，ATSDR 的结论是尚不明确职业暴露会引发肺癌 [1]。镉在大鼠中引发肺癌明显呈阳性；在小鼠中则不显著，且没有剂量依赖性；在仓鼠中则未观察到。US EPA 推算吸入单位风险值为 0.0018μg/m^3 [5]；然而，非诱变致癌物可采用调整因子方法。美国劳工部报告镉的允许暴露水平为 5μg/m^3 [6]。

口服途径的 PDE 值

口服暴露镉和镉盐的敏感终点是肾毒性[3]。在相似的暴露水平下可观察到对骨骼和肾脏的影响，这些都是镉暴露的敏感标志[1]。大量在大鼠和小鼠中进行的口服镉暴露研究未显示出其致癌性证据；因此，肾毒性终点被用于建立镉的口服途径 PDE 值。根据 ATSDR 的建议，采用长期暴露的 MRL 值 0.1μg/kg 设定口服途径的 PDE。这与 WHO 饮用水限度 0.003mg/L/天[7]一致。

PDE=0.1 μg/kg/天×50 kg=5.0 μg/天

采用了含调整因子的 MRL 值，故 PDE 计算时未再加调整因子。

注射途径的 PDE 值

一项为期 12 周的大鼠每日皮下注射 0.6mg/kg 镉、每周给药 5 天的研究显示，在第 7 周后出现了肾损伤[8]。该研究采用单剂量设计。基于在该剂量水平下观察到体重下降、尿量增加和尿液生物标志物，该研究的 LOAEL 值为 0.6mg/kg。该项研究用于设定注射途径的 PDE 值。在另外一项独立的单剂量研究中，大鼠皮下注射 0、1、2、4、8、16 或 32μmol/kg 的氯化镉，72 周观察期结束时在最高的两个剂量组中注射部位发现肉芽瘤[9]。目前尚无法确定注射部位的肉芽瘤是否是因注射部位蓄积了较多量的镉引发。与计算量的注射镉剂量相比，该现象可导致实际注射给药剂量的降低。以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算，并以每周 5 到 7 天连续给药剂量校正（因子为 5/7）注射途径 PDE 值如下：

PDE=0.6 mg/kg×5/7×50 kg/（5×10×5×5×10）=1.7 μg/天

F4=5 是因为吸入途径的镉具有致癌性，且皮下给药时观察到了肉芽瘤，但不确定结果的相关性。F5=10 是因为使用 LOAEL 来设定 PDE。

吸入途径的 PDE 值

美国劳工部职业安全与健康管理局给出镉的允许暴露水平为 5 μg/m^3。

以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算吸入途径的 PDE 值如下：

$$\text{对于连续给药}=\frac{5\mu g/m^3\times 8\text{ 小时/天}\times 5\text{ 天/周}}{24\text{ 小时/天}\times 7\text{ 天/星期}}=\frac{1.19\mu g/m^3}{1000L/m^3}=0.00119\ \mu g/L$$

$$\text{日剂量}=\frac{0.00119\mu g/L\times 28800L}{50\ kg}=0.685\ \mu g/kg$$

PDE=0.685 μg/kg×50 kg/（1×10×1×1×1）=3.43 μg/天

F4=1 是因为肿瘤发生的种属间特异性、人类职业性肿瘤发生的不确定性、预期不会对健康造成危害的环境暴露水平、预期安全的工作场所暴露水平等可能减轻毒性。因为使用 PEL 来设定 PDE，所以不需要更大的 F4 数值。

参考文献

1. ATSDR. Toxicological profile of cadmium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.

2. IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

3. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Bruaux P, Claeys F et al. Renal effects of cadmium body burden of the general population. Lancet 1990;336:699-702.

4. NTP. Technical report on toxicity studies of cadmium oxide (CAS No. 1306-19-0) administered by inhalation to F344/N Rats and B6C3F$_1$ mice. National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 1995.

5. US EPA. Cadmium. Integrated Risk Information System (IRIS). 1992.

6. Cadmium: OSHA 3136-06R, 2004. (available at https://www.osha.gov/Publications/osha3136.pdf; accessed October 10, 2017)

7. WHO. Cadmium in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. 2011;WHO/SDE/WSH/03.04/80/Rev/1.

8. Prozialeck WC, Edwards JR, Vaidya VS, Bonventre JV. Preclinical evaluation of novel urinary biomarkers of cadmium nephrotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol 2009;238:301-305.

9. Waalkes MP, Anver M, Diwan BA. Carcinogenic effects of cadmium in the Noble (NBL/Cr) rat: induction of pituitary, testicular, and injection site tumors and intraepithelial proliferative lesions of the dorsolateral prostate. Toxicol Sci 1999;52:154-161.

铬

铬的 PDE 值总结

铬（Cr）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	10700	1070	2.9

简介

铬具有多种氧化态，最主要的有 Cr（0）（用于不锈钢）、Cr（2^+）、Cr（3^+）和 Cr（6^+）。Cr（2^+）易被氧化，常在有机合成中用作还原剂。Cr（6^+）为强氧化剂，铬酸盐（CrO_4^{2-}）和重铬酸盐（$Cr_2O_7^{2-}$）是最常见的氧化性阴离子。Cr（3^+）是环境中存在的最广泛的形式，是参与葡萄糖代谢的一种必需元素。铬缺乏可导致葡萄糖和脂类代谢的改变，并与成年糖尿病、心血管疾病和神经系统疾病有关[1,2]。药品中铬的来源包括着色剂、从设备或包装系统中浸出以及催化剂。除了被用于催化剂的情形之外，从药品中摄入的铬常以金属形式铬（Cr（0）或 Cr（3^+））存在，而不是毒性更高的 Cr（6^+）。因此，在药品中铬的安全评估是基于已知的 Cr（3^+）的毒性，不包括 Cr（6^+）。如果使用 Cr（6^+）作为催化剂，则需包括对该形式的评估。铬作为着色剂（如：绿色氧化铬，绿色氢氧化铬）而有意添加时，则超出了本指导原则的范畴。

毒性安全限度

给大鼠终生喂食含 5% Cr_2O_3（相当于 1468 mg Cr/kg/天）的饲料未出现不良反应。在最近的一项大鼠饮食研究中[3]，给予 15 mg Cr（3^+）/kg/天未出现不良反应。口服摄入铬未发现明确的毒性靶器官。通常口服摄入 1.5 mg/kg/天的 Cr（3^+）[4]预计不会发生健康方面的不良反应。

以给药途径为基础对数据进行总结来确定毒性安全限度。

口服途径的 PDE 值

国家毒理学规划处（NTP）的一项为期 2 年的以 2000、10000 和 50000 ppm 的吡啶甲酸铬（3^+）喂食大鼠和小鼠的致癌性研究[5]提供了药品中与铬最相关的安全信息。基于 460 mg/kg 条件下雄性大鼠包皮腺瘤发生率的增加，NOAEL 值设定为大鼠较低剂量 90 mg/kg 吡啶甲酸铬（3^+）（11.9%重量百分比；10.7 mg/kg/天 Cr（3^+））。研究者认为该结果是非剂量依赖的，且具有不确定性。未在雄性小鼠或雌性大鼠和小鼠相应的部位（阴蒂腺）观察到该结果。以调整因子（F1-F5

参见附录 1）计算口服途径 PDE 值如下：

PDE=10.7 mg/kg/d×50 kg/（5×10×1×1×1）=10.7 mg/天

注射途径的 PDE 值

每个年龄段推荐不同剂量的静脉营养 Cr（3^+），从早产儿的 0.05 μg/kg/天到成人的 15 μg/kg[6]。缺乏足够的信息来评估超出这些推荐的日剂量会导致的不良反应，如：特别是对新生儿和早产儿肾脏的影响。

铬的安全性综述不能为计算注射途径 PDE 值提供任何重要的评估依据。根据铬和无机铬化合物的口服生物利用度约为 10%[7]，以口服 PDE 值除以校正因子 10 计算注射途径的 PDE 值（参见第 3.1 节）。推荐铬注射途径 PDE 值如下：

PDE=10700 μg/d/10=1070 μg/天

吸入途径的 PDE 值

Derelenko 等人[8]采用为期 13 周（6 小时/天，5 天/周）吸入硫酸铬 Cr（3^+）颗粒进行研究，观察到的最主要的反应是呼吸道慢性感染（单核浸润，特殊物质）和肺泡壁局部增厚。所有剂量组均出现此反应。LOAEL 值设定为 17 mg/m^3（3 mg Cr（3^+）/m^3）。在一项为期 13 周的可溶或不可溶 Cr（3^+）大鼠吸入研究中未出现全身毒性。基于这些数据，以吸入 MRL 值为 0.1 μg/m^3 计算 PDE 值[7]。

PDE=0.0001 mg/m^3/1000 m^3/L×28800 L/天=2.9 μg/天

采用含调整因子的 MRL 值，故 PDE 计算时未再加调整因子。

参考文献

1. Anderson RA. Recent advances in the clinical and biochemical effects of chromium deficiency. Prog Clin Biol Res 1993;380:221-34.

2. Anderson RA. Chromium and parenteral nutrition. Nutr 1995;11(1 suppl.):83-6.

3. Anderson RA.Lack of toxicity of chromium cloride and chromium picolinate in rats. Nutr 1997;16:273-9.

4. US EPA. Chromium (III), insoluble salts. Integrated Risk Information System (IRIS). 1998.

5. NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of chromium picolinate monohydrate (CAS NO. 27882-76-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S.

Department of Health and Human Services. 2010;NTP TR 556.

6. Moukarzel A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much. Gastroenterology 2009;137:S18-S28.

7. ATSDR. Toxicological profile of chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.

8. Derelanko MJ, Rinehart WE, Hilaski RJ, Thompson RB, Löser E. Thirteen week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate. Toxicol Sci 1999;52:278-88.

钴

钴的 PDE 值总结

钴			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	50	5.0	2.9

简介

钴（Co）是一种天然元素，通常和其他元素如氧、硫、砷结合。钴是维生素 B_{12} 的组成部分，是合成血红蛋白的多种酶的辅酶且具有预防恶性贫血的作用，因此，钴是人体必需的元素。人体饮食摄入钴的平均值约为 11 μg /天[1]。推荐的维生素 B_{12} 摄入量为 0.7~2.4 μg/天[2]，相当于 0.03~0.1 μg 的钴。已经证实无机钴在人体内没有重要的生物功能。钴化物（如辛酸钴）常用作选择性氢化反应的催化剂。

毒性安全限度

国际癌症研究所（IARC）[3]将硫酸钴和其他可溶性二价钴盐归为可能的人体致癌物（2B 类）。数据表明肿瘤仅发生在大鼠和人的肺部。金属钴虽在体外具有致突变性，但在体内却无致染色体畸变作用。NTP 已明确钴在雄性和雌性大鼠及小鼠体内均具有致癌性[4]。以吸入方式进行的人体致癌性研究未得出致癌性结论和分类[5]。人多次口服钴后最明显的反应是红细胞增多症[1]。吸入钴可引发严重的进展性呼吸系统疾病，如硬金属尘肺病、哮喘和接触性皮炎[1,3]。

口服途径的 PDE 值

口服 PDE 值是基于现有的人体实验数据。连续 22 天口服氯化钴 150 mg（约 1 mg Co/kg/天）[1,6]，其最敏感的终点为红细胞增多症。另一项对 10 名受试者（5 男 5 女）以 1 mg/Co/天连续摄入 $CoCl_2$ 88~90 天的研究中并未观察到红细胞增多或其他反应[7]。因此，基于 1 mg/天的 NOAEL 值推算口服 PDE 值。以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服 PDE 值如下：

PDE=1 mg/天/（1×10×2×1×1）=0.05 mg/天=50 μg/天

选择调整因子 F3=2 是因为采用了短期人体研究数据。

注射途径的 PDE 值

没有发现钴化物注射途径相关的数据。钴及其无机钴化合物的口服生物利用度为 18~97%[1]。以较低的口服生物利用度计算注射给药的 PDE 值，以口服 PDE

值除以校正因子 10（参见第 3.1 节）计算钴注射给药的 PDE 值如下：

$$PDE=50\ \mu g/天/10=5.0\ \mu g/天$$

吸入途径的 PDE 值

硫酸钴和其他可溶性二价钴盐是可能的人体致癌物（2B 类），如肺癌。人长期吸入钴后主要非致癌性反应为尘肺病、哮喘和接触性皮炎。在缺乏硫酸钴人体致癌性数据的情况下，通常认为采用 MRL 值是一种更为可靠的方法。最佳预估人患癌风险与采用 MRL 值推算的 PDE 值相近[6]。以长期吸入 MRL 值 0.1 μg/m^3 计算吸入途径的 PDE 值[1] 如下：

$$PDE=0.0001\ mg/m^3/1000\ m^3/L\times28800\ L/天=2.9\ \mu g/天$$

由于采用 MRL 值推算，故无需使用调整因子。

参考文献

1. ATSDR. Toxicological profile for cobalt. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2004.

2. NAS.IOM. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: RDA and AI for vitamins and elemnets. Institute of Medicine National Academies. Summary Tables, 2010. (available online at http://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dietary-reference - intakes/dri-tables; accessed May 27, 2014)

3. IARC. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2003;86, updated in 2006.

4. NTP. Technical report on the toxicology studies of cobalt metal (CAS No. 7440-48-4) in F344/N rats and B6C3F1/N mice and toxicology and carcinogenesis studies of cobalt metal in F344/NTac rats and B6C3F1/N mice (inhalation studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 2013;NTP TR 581.

5. US EPA. Cobalt compounds: technology transfer network air toxics web site: Hazard summary. 2000 (http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/cobalt.html; accessed April 23, 2014.

6. WHO. Cobalt and inorganic cobalt compounds. Concise International Chemical Assessment Document. Inter-Organization Programme for the Sound Management of

Chemicals (IOMC). World Health Organization. 2006;69.

7. Tvermoes BE, Unice KM, Paustenbach DJ, Finley BL, Otani JM, Galbraith DA. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/day by human volunteers for 90 d. Am J Clin Nutr 2014;99:632-646.).

铜

铜的 PDE 值总结

铜（Cu）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	3400	340	34

简介

铜（Cu）是第一过渡态的第十一族元素，具有 2 个氧化态 Cu（1^+）和 Cu（2^+）。它是一种人体和动物必需的微量元素，在许多关键酶系中具有重要作用，与正常的造血功能及细胞代谢密切相关。铜化合物（如亚铬酸铜）常用作氢解及脱羧反应的催化剂。

毒性安全限度

动物和人体相关的安全性数据表明，摄入毒性剂量的铜，可对胃肠道、肝和肾产生不良影响[1]。

口服途径的 PDE 值

在小鼠、大鼠和犬中进行了硫酸铜和 8-羟基喹啉铜的研究[2]，在这些动物中对肝脏和肾脏的影响大鼠最为敏感。在一项为期 13 周给予大鼠口服 500~8000 ppm 五水硫酸铜的研究中发现，发生前胃粘膜增生和过度角化的 NOAEL 值为 1000 ppm，在 2000 ppm 或更高剂量下可观察到肝、肾毒性。NOAEL 值为 1000 ppm，相当于 64 mg $CuSO_4$/kg/天（17 mg Cu/kg/天）[2,3]。以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服 PDE 值如下：

$$PDE=17\ mg/kg/天\times 50\ kg/（5\times 10\times 5\times 1\times 1）=3400\ \mu g/天$$

注射途径的 PDE 值

基于铜的安全性综述无法作出任何重要的评估，也无法计算出注射途径的 PDE 值。在工业化国家，日常饮食摄入铜中有 30%~40%被人体吸收[4]。基于铜和无机铜盐口服生物利用度为 30%~40%，以口服 PDE 值除以校正因子 10（参见第 3.1 节）计算注射 PDE 值如下：

$$PDE=3400\ \mu g/天/10=340\ \mu g/天$$

吸入途径的 PDE 值

可用的铜吸入毒性数据还不足以推算短期、中期、长期吸入铜的 MRL 值[5]。

以口服 PDE 值除以校正因子 100（参见第 3.1 节）计算吸入 PDE 值如下：

PDE=3400 μg/天/100=34 μg/天

参考文献

1. Araya M, Olivares M, Pizarro F, González M, Speisky H, Uauy R. Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure. Am J Clin Nutr 2003;77(3):646-50.

2. IPCS. Copper. Environmental Health Criteria 200. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 1998.

3. Hébert CD, Elwell MR, Travlos GS, Fitz CJ, Bucher JR. Subchronic toxicity of cupric sulfate administered in drinking water and feed to rats and mice. Fundam Appl Toxicol 1993;21:461-475.

4. Wapnir RA. Copper absorption and bioavailability. Am J Clin Nutr 1998;67(suppl):1054S-60S.

5. ATSDR. Profile for copper. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2004.

金

金的 PDE 值总结

金（Au）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	322	322	3.2

简介

金（Au）常以金属形式存在，其氧化态可从+1 价到+5 价，+1 价和+3 价最为常见。金元素难被吸收，因此被认为无生物活性。金被用于载体或络合物，如氯化金、L-Au^+（L 为磷酸盐或亚磷酸盐或砷化氢[1]），在有机合成反应中作为催化剂。药品中金仅来源于催化剂。+1 价的金盐可用于治疗。

毒性安全限度

对金毒性的认知源于其在临床上的治疗应用。目前可用+1 价金与 S 原子配体形成的金盐（Au-S）进行治疗，对金属形态的金也进行了研究。给予 10 名患者胶体金（单原子金）：第一周 30 mg/天，第二周 60 mg/天；或第一周 60 mg/天，第二周 30 mg/天，均未发现毒性反应。继续在 2 年内给予患者 30 mg/天，未出现血液、肾或肝细胞毒性，但类风湿性关节炎临床症状和细胞因子参数均有所改善[2]。

已有金化合物在动物及人体内的长期数据。注射金化合物可使大鼠[3]及人体[4]产生肾损伤，可使犬产生胃肠道毒性[5]。然而，这些用一价金（$Au(1^+)$）或不作为药品中杂质的金形态进行的研究，不足以支持推算药品中金的 PDE 值。

目前尚未有人体或动物口服途径下在药品中可能存在的金形态的相关毒性研究，因此不能建立金的口服 PDE 值。+3 价的金被认为更具毒性，通常应用于催化反应中，如三氯化金。现仅有+3 价金配合物的限度数据。在一项为期 14 天的研究中，大鼠腹腔内给予 32.2 mg/kg 剂量的+3 价金配合物$[Au(en)Cl_2]Cl$（二氯乙二胺合金(III)），结果仅出现了大鼠肝肾组织学上的轻微改变，未发现肾小管坏死[6]。

口服途径的 PDE 值

口服金最显著的毒性是肾毒性。根据大鼠腹腔内给予+3 价金，推算口服 PDE 值是合理的，因为肾毒性是金毒性的敏感终点。以调整因子（F1-F5 参见附录 1）

计算口服 PDE 值如下：

PDE=32.2 mg/kg×50 kg/（5×10×10×1×10）=322 μg/天

F5=10 是因为以 LOAEL 值来计算 PDE 值，未进行毒理学评估。

注射途径的 PDE 值

人体肌内注射 50 mg 硫代苹果酸金钠，生物利用度大于 95%[7]。兔子肌内注射 2mg/kg 的硫代苹果酸金钠，生物利用度接近 70%[8]。基于较高的生物利用度，采用肌内注射的研究建立口服 PDE 值，注射途径的 PDE 等同于口服 PDE 值。

PDE = 322 μg/天

吸入途径的 PDE 值

在缺乏包括金在肺局部组织毒性在内的吸入途径相关数据的情况下，通过口服 PDE 值除以校正因子 100 来计算吸入途径的 PDE 值（参见第 3.1 节）：

PDE=322 μg/天/100=3.22 μg/天

参考文献

1. Telles JH, Brode S, Chabanas M. Cationic gold (I) complexes: highly efficient catalysts for the addition of alcohols to alkynes. Angew Chem Int Ed 1998;37:1415-18.

2. Abraham GE, Himmel PB. Management of rheumatoid arthritis: rationale for the use of colloidal metallic gold. J Nutr Environ Med 1997;7:295-305.

3. Payne BJ, Saunders LZ. Heavy metal nephropathy of rodents. Vet Pathol 1978;15(suppl 5):51-87.

4. Lee JC, Dushkin M, Eyring EJ, Engleman EP, Hopper J Jr. Renal Lesions Associated with Gold Therapy: Light and Electron Microscopic Studies. Arthr Rheum 1965;8(5):1-13.

5. Payne BJ, Arena E. The subacute and chronic toxicity of SK&F 36914 and SK&F D-39162 in dogs. Vet Pathol 1978;15(suppl 5): 9-12.

6. Ahmed A, Al Tamimi DM, Isab AA, Alkhawajah AMM, Shawarby MA. Histological changes in kidney and liver of rats due to gold (III) compound [Au(en)Cl2]Cl. PLoS ONE 2012;7(12):1-11.

7. Blocka KL, Paulus HE, Furst DE. Clinical pharmacokinetics of oral and injectable gold compounds. Clin Pharmacokinet 1986;11:133-43.

8. Melethil S, Schoepp D. Pharmacokinetics of gold sodium thiomalate in rabbits. Pharm Res 1987;4(4):332-6.

铅

铅的 PDE 值总结

铅（Pb）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	5.0	5.0	5.0

简介

铅（Pb）以有机物和无机物的形式存在。通常二价铅化合物包括水溶性盐如醋酸铅和不溶性盐如氧化铅。有机铅化合物包括汽油中的添加剂四甲基铅和四乙基铅。有机铅化合物在空气中降解较快，在水和土壤中形成稳定的无机铅化合物。铅在人体或其他哺乳动物中的生理功能尚不清楚[1]。

毒性安全限度

人和动物接触铅可对神经、生殖、发育、免疫、心血管和肾脏健康产生影响。一般情况下，铅对孕妇和儿童的毒性比对成年人更大。使用假定生物利用度为100%且不接触其他来源铅的模型[2]时血铅浓度为 1-2 μg/dL，以此来建立铅的 PDE 值。因此，无论何种给药途径，铅的 PDE 值均相同。

口服途径的 PDE 值

人口服铅最敏感和最相关的终点为神经行为不良反应。流行病学研究表明，血铅水平< 5 μg/dL 可引起儿童神经行为障碍[3]。

根据 US EPA 模型[2]（整体暴露吸收生物动力学（IEUBK）模型）（假定 100%吸收且不接触其他来源铅），0~7 岁（0~82 个月）儿童口服 5 μg/天的铅时，血铅水平为 1~2 μg/dL[2,4]。

PDE=5.0 μg/天

注射途径的 PDE 值

根据血铅水平确定口服 PDE 值。因此，注射途径的 PDE 值和口服 PDE 值一致。

PDE=5.0 μg/天

吸入途径的 PDE 值

根据血铅水平确定口服 PDE 值。因此，吸入途径的 PDE 值和口服 PDE 值一致。

PDE=5.0 μg/天

参考文献

1. ATSDR. Toxicological profile for lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.

2. US EPA. Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) Model for Lead. 1994, updated 2009. (http://www.epa.gov/superfund//health/contaminants/lead/products.htm; Accessed March 25, 2014)

3. NTP. Monograph on health effects of low-level lead. National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services. 2012.

4. US EPA. User's Guide for the Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children (IEUBK) Windows. 2007.

锂

锂的 PDE 值总结

锂（Li）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	560	280	25

简介

锂（Li）是一种广泛存在于动、植物组织中的金属元素。锂可以单独或与其他金属联合用作催化剂。锂化合物（如氢化铝锂）常用作有机合成中的试剂。锂通常仅以+1 价盐的形式存在。

毒性安全限度

锂可用于人类疾病治疗，大量人体数据表明，锂盐可治疗躁狂症、双相障碍和反复发作的单相抑郁。锂盐治疗需要在医师的密切监控下进行，包括锂浓度的监测。根据处方记载，血清中锂的治疗浓度范围是 0.6~1 mmol/L[1]。锂的治疗窗窄，在治疗剂量下即可产生毒性。锂盐治疗可能会引起尿频、甲状腺功能减退、甲状旁腺机能亢进及体重增加的风险[2]。推荐剂量为 300-600 mg，3~4 次/天[3]。依据不同给药途径的数据建立毒性安全限度。

口服途径的 PDE 值

根据人用经验确定锂的 PDE 值。以人体最低单剂量口服 300 mg 碳酸锂（56mg Li）计算口服 PDE 值如下：

PDE=56 mg/天/（1×10×1×1×10）=0.56 mg/天=560 μg/天

调整因子 F5=10 是因为基于 LOAEL 值（日推荐剂量的 1/3）计算 PDE。

注射途径的 PDE 值

没有充分的数据支持锂的注射 PDE 值。但基于其口服生物利用度为 85%[1]，以口服 PDE 值除以校正因子 2（参见第 3.1 节）计算注射 PDE 值如下：

PDE=560 μg/天/2=280 μg/天

吸入途径的 PDE 值

兔连续 4~8 周吸入氯化锂 0.6 和 1.9 mg/m^3，6 小时/天，5 天/周[4]。采用光电显微镜重点对肺部的炎症进行观察，未出现显著变化，因此用最高剂量建立 PDE 值。以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算吸入 PDE 值如下：

$$连续剂量=\frac{1.9\ mg/m^3 \times 6\ 小时/天 \times 5\ 天/周}{24\ 小时/天 \times 7\ 天/周}=\frac{0.34\ mg/m^3}{1000\ L/m^3}=0.00034\ mg/L$$

$$日剂量=\frac{0.00034\ mg/L \times 1440\ L/天}{4\ kg}=122.04\ \mu g/kg/天$$

PDE=122.04 μg/kg/天×50 kg/（2.5×10×10×1×1）=25 μg/天

参考文献

1. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. CNS Drugs 2009;23(4):331-49.

2. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012;379:721-728.

3. US FDA. Lithium carbonate product label, 2011. (available at drugs@fda; accessed May 1, 2014).

4. Johansson A, Camner P, Curstedt T, Jarstrand C, Robertson B, Urban T. Rabbit lung after inhalation of lithium chloride. J Appl Toxicol 1988;8:373-5.

汞

汞的 PDE 值总结

汞（Hg）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	30	3.0	1.2

简介

汞（Hg）在环境中分布广泛。汞以三种形式存在：汞元素、无机汞和有机汞。药品中汞最可能的残留形式是无机汞。因此，基于汞元素或无机汞的毒性数据进行安全性评估。安全性评估及推算的 PDE 值不适用于有机汞。

毒性安全限度

没有数据表明无机汞对人体有致癌性。氯化汞在动物实验中的致癌性证据也有限。IARC 未将无机汞归为致癌物（3 类）[1]。

无机汞的口服生物利用度显著低于有机汞，并可导致不同的毒性反应包括神经毒性、腐蚀性、影响造血及肾功能、皮肤病（肢体疼痛症）。肾毒性决定无机汞及其盐的毒性安全限度。据报道，汞可经嗅觉途径直接吸收进入大脑[2]。

口服途径的 PDE 值

采用优化设计的 NTP 研究方法，给予大鼠和小鼠为期 2 年的氯化汞。相对于 2 年的研究而言，选择 6 个月的大鼠灌胃研究可获得更详细的临床病理评估数据和更宽的给药剂量范围（每周 0.312~5 mg $HgCl_2$/kg/5 天）。从 0.625 mg/kg 剂量开始，绝对和相对（相对于体重）肾脏重量增加。所有给药剂量的雄性动物均观察到临床化学参数的变化（如：肌酐、钾、丙氨酸转氨酶及天冬门氨酸转氨酶水平下降），且不呈现剂量依赖性。从 0.625 mg/kg 氯化汞开始，肾病的发生率和严重程度（轻度至中度）增加。食品添加剂联合专家委员会（JECFA）的评估报告[3]显示，依据大鼠 6 个月研究中的肾不良反应（体重增加），制定 $BMDL_{10}$ 值为 0.06 mg Hg/kg/天（调整为每周给药 5 天）[4]。以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服 PDE 值如下：

PDE=0.06 mg/kg/天×50 kg/（5×10×2×1×1）=0.03 mg/天=30 μg/天

F4=1 是因为在 6 个月及 2 年的研究中最低剂量无显著不良反应；F5=1 是因为以 $BMDL_{10}$ 作为 NOAEL 值进行计算[5]。

注射途径的 PDE 值

动物研究表明，无机汞的口服生物利用度在 10~30%之间[6]。因此，以口服给药的 PDE 值除以校正因子 10（参见第 3.1 节）计算注射的 PDE 值如下：

$$PDE=30\ \mu g/天/10=3.0\ \mu g/天$$

吸入途径的 PDE 值

空气 TWA 水平在 14~20 μg/m^3 范围内的职业研究表明，神经行为反应是人吸入汞后最敏感的终点[7,8]。牙医接触低剂量的汞（14 μg/m^3）表现出神经行为反应[9]，表明 TWA 值可以作为 LOAEL 值。以调整因子（F1-F5 参见附录 1），根据长期吸入汞蒸气计算吸入的 PDE 值如下：

$$连续剂量=\frac{14\ \mu g/m^3 \times 8\ 小时/天 \times 6\ 天/周}{24\ 小时/天 \times 7\ 天/周}=\frac{4\ \mu g/m^3}{1000\ L/m^3}=0.004\ \mu g/L$$

$$日剂量=\frac{0.004\ \mu g/L \times 28800\ L}{50\ kg}=2.30\ \mu g/kg$$

$$PDE=2.30\ \mu g/kg \times 50\ kg/（1\times10\times1\times1\times10）=1.2\ \mu g/天$$

F5=10 是因为以 LOAEL 值计算 PDE 值，且考虑了汞可能通过嗅觉途径直接进入大脑。

参考文献

1. IARC. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1993;58, updated in 1997.

2. Shimada A, Nagayama Y, Morita T et al. Localization and role of metallothioneins in the olfactory pathway after exposure to mercury vapor. Exp Toxicol Pathol 2005;57:117-125.

3. JECFA. Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO Food Additive Series 63. Joint Expert Committee on Food Additives. Rome, 2011.

4. NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of mercuric chloride (CAS No. 7487-94-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 1993;NTP TR 408.

5. Sargent EV, Faria E, Pfister T, Sussman RG. Guidance on the establishment of daily exposure limits (ADE) to support risk-based manufacture of pharmaceutical

products. Reg Toxicol Pharmacol 2013;65:242-250.

6. ATSDR. Toxicological profile for mercury. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1999.

7. US EPA. Mercuric chloride (HgCl2) (CASRN 7487-94-7). Integrated Risk Information System (IRIS).1995.

8. EU SCOEL. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for elemental mercury and inorganic divalent mercury compounds. European Union Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2007;SCOEL/SUM/84.

9. Ngim CH, Foo SC, Boey KW, and Jeyaratnam J. Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists. Br J Ind Med 1992;49(11):782-90.

钼

钼的 PDE 值总结

钼（Mo）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	3400	1700	11

简介

钼的主要氧化态为+4 和+6 价，其最常见的形式为含氧阴离子。钼主要以钼酸根离子（MoO_4^{2-}）的形式存在于土壤及天然水中，MoO_4^{2-}可与多种阳离子如 K^+、NH^{4+}和 Ca^{2+}形成可溶性的化合物。钼以多种形式存在于土壤中，含量为 0.1~10 mg/kg。MoO_2 和 MoS_2 不溶于水。钼广泛存在于蔬菜、乳制品和肉类中。钼复合物（如 Bi-Mo、Fe-Mo、氧化钼、钼配合物）在有机合成中常用作催化剂。

钼是一种人体必需的元素，婴儿至成人摄入量上限约为 100~600 μg/天[1]。钼缺乏表现为夜盲症、恶心、定向障碍、昏迷、心动过速及呼吸急促，也表现为诸多生化指标异常如血浆蛋氨酸水平升高。此外，有报道称在一例接受全肠外营养治疗患者的体内几乎检测不到血清尿酸[2]。

毒性安全限度

三氧化钼不具致突变性[3]，而且 RIVM 评估显示钼不具基因毒性[4]。IARC 或 US EPA 均未评估其致癌性。口服钼的毒性很低。一些证据表明小鼠吸入钼会致癌。吸入途径的最大相关毒性可能是致癌。

口服途径的 PDE 值

在一项 GLP 条件下为期 90 天的毒理学研究中，随餐给予大鼠 60 mg Mo/kg/天的无水钼酸钠，研究其对体重、体重增加、食物转化率、某些器官重量（绝对和相对于体重）和肾组织病理（2 例雌性大鼠近肾小管部分轻微弥漫性增生）的影响[5]。60 天的恢复期后，除了雄性大鼠体重有所减少外，未发现其他不良反应。未发现生殖器官、发情周期或精子参数出现不良变化。作者总结该研究中的 NOAEL 值为 17 mg Mo/kg/天。在该剂量下未出现与治疗相关的毒性反应。以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服 PDE 值如下：

$$PDE=17\ mg/kg\times 50\ kg/（5\times 10\times 5\times 1\times 1）=3.4\ mg/天=3400\ \mu g/天$$

注射途径的 PDE 值

Vyskocil 和 Viau 的研究表明[6]，钼在人体内的口服生物利用度为 28~77%。

Turnland 等人的研究表明，钼在健康成年男性体内约 90%被吸收[7]。因此，以口服 PDE 值除以校正因子 2（参见第 3.1 节）计算注射的 PDE 值如下：

$$PDE=3400\ \mu g/天/2=1700\ \mu g/天$$

吸入途径的 PDE 值

雄性和雌性小鼠吸入三氧化钼可致癌[3]，重要证据表明钼酸钙和钼酸锌对人可能有致癌性[8]。使用雌性小鼠肿瘤/癌症发生率数据（或数据组合）进行建模（0、10、30 和 100 mg/m^3 暴露组，分别为 3/50、6/50、8/49 和 15/49），线性外推确定肺癌的单位风险小于 $2.6\times10^{-5}/\mu g/m^3$[8]。以风险水平为 1:100000 计算吸入 PDE 值如下：

$$吸入\ PDE=\frac{1\times10^{-5}}{2.6\times10^{-5}/\mu g/m^3}=0.38\ \mu g/m^3$$

$$PDE=0.38\ \mu g/m^3/1000\ L/m^3\times28800\ L/天=10.9\ \mu g/天$$

因采用单位风险方法计算 PDE 值，不再使用调整因子。

参考文献

1. EC Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of molybdenum. European Commission Committee on Food, 2000 (available at ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80h_en.pdf; accessed March 21, 2014).

2. Abumrad NN, Schneider AJ, Steel D, Rogers LS. Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. Am J Clin Nutr 1981;34(11):2551-9.

3. NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of molybdenum trioxide (CAS No. 1313-27-5) in F344 rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 1997.

4. RIVM. RIVM Report 711701025: Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. Ruksinstutuut Voor Volksgezondheid En Milieu (National Institute of Public Health and the Environment). 2001.

5. Murray FJ, Sullivan FM, Tiwary AK, Carey S. 90-Day subchronic toxicity study of sodium molybdate dihydrate in rats. Regul Toxicol Pharmacol 2013: http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.09.003 (accessed September 29, 2014).

6. Vyskocil A, Viau C. Assessment of molybdenum toxicity in humans. J Appl

Toxicol 1999;19:185-192.

7. Turnland JR, Keyes WR, Peiffer GL. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. Am J Clin Nutr 1995;62:790-796.

8. NAS. Toxicological risks of selected flame-retardant chemicals: Subcommittee on Flame-Retardant Chemicals, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology, National Academy of Sciences National Research Council. 2000. (available at http://www.nap.edu/catalog/9841.html; accessed March 21, 2014).

镍

镍的 PDE 值总结

镍（Ni）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	220	22	6.0

简介

镍（Ni）是第一过渡态的第十族元素。尽管镍可能存在 0、+1、+2、+3 氧化态，但其主要的氧化态为+2 价。镍是存在于各种矿物质中的天然金属元素。通常，镍化合物的分类根据其在水中的溶解度，易溶的镍化合物包括氯化镍、硫酸镍和硝酸镍，其毒性比溶解性较差的镍化合物如氧化镍及硫化镍更强[1]。镍为人体非必需元素，但镍缺乏可能会引起动物不良反应。镍-铝合金可作为氢化反应的催化剂。定量吸入器的不锈钢组件，是一种以铁为基质的含铬合金，也可能含＜1%~38%的镍氧化物[2,3]。镍的日摄入量为 100~300 μg/天[4]。

毒性安全限度

镍具有遗传毒性，但无致突变性[5]。尚无口服镍盐致癌的相关数据[6]。在一些啮齿类动物的吸入给药研究中，发现肿瘤的发生率取决于镍盐的种类[1,7]。US EPA 有充分的证据表明镍矿尘具有致癌性[8]。相对于镍矿尘致癌，从事镍合金或不锈钢生产的工人患癌风险无明显增加[1]。综合所有形态的镍，IARC 将镍归为人类致癌物（1 类）[5]。

人和动物摄入大量的镍可能引起胃痛、体重下降以及血液和肾脏的不良反应。通常，长期接触镍可导致人体皮肤敏感性增加。一项以饮水方式摄入镍的挑战试验表明，单剂量口服镍可导致人体镍敏感性皮炎[9]。在推算口服可溶性镍盐的参考剂量时[4]，不考虑对镍敏感的个体。长期吸入镍可能引起人和动物不良反应，如肺炎和鼻腔炎症；已有报道在镍焊和镍铸造工厂的工人中出现了支气管炎、肺气肿、肺纤维化及肺功能损伤的情况[1]。给予大鼠可溶性硫酸镍和不溶性氧化镍，均出现相似的肺部炎症损伤，但前者程度较轻[10]。可溶性镍盐可从肺部迅速吸收，因此毒性更大[11]。

口服途径的 PDE 值

一项为期 2 年的给予大鼠 10、30、50 mg/kg/天的六水硫酸镍的致癌性研究中，没有观察到与治疗相关的肿瘤。0~105 周所有剂量水平下雌性大鼠的死亡率

与暴露量显著相关，第 103 周雄性及雌性大鼠均出现剂量依赖性体重降低，30、50 mg/kg/天的实验组中尤为明显[12]。使用 LOAEL 值为 10 mg/kg/天（2.2 mg Ni/kg/天），以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服 PDE 值如下：

PDE=2.2 mg/kg/天×50 kg/（5×10×1×1×10）=0.22 mg/天=220 μg/天

F5=10 是因为采用 LOAEL 值计算 PDE。

注射途径的 PDE 值

采用稳定的镍同位素进行的一项人体研究中，大约吸收了标记摄入量的 29-40%（基于粪便排泄数据）[13]。在另一项评估食物对镍吸收影响的研究中，服用剂量的 2-23%被吸收[14]。因此，基于有限的镍和水溶性镍化合物口服生物利用度数据，以口服 PDE 值除以校正因子 10（参见第 3.1 节）计算注射的 PDE 值如下：

PDE=220 μg/天/10=22 μg/天

吸入途径的 PDE 值

为了计算吸入途径的 PDE 值，从现有数据中选出镍相关形态的数据。一项为期 2 年的氧化镍研究表明，在仓鼠[15]或小鼠[3]中均未观察到肿瘤。一些证据显示镍对大鼠具有致癌性[3]，但没有证据表明吸入金属镍具有致癌性[16]。因为吸入药品中可能形态和水平的镍没有显示出致癌性，故考虑采用调整因子方法。根据大鼠研究中 NOAEL 值为 0.5 mg Ni / m^3 /天，以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算吸入的 PDE 值如下：

$$\text{连续剂量}=\frac{0.5\ \text{mg/m}^3 \times 6\ \text{小时/天} \times 5\ \text{天/周}}{24\ \text{小时/天} \times 7\ \text{天/周}}=\frac{0.089\ \text{mg/m}^3}{1000\ \text{L/m}^3}=0.000089\ \text{mg/L}$$

$$\text{日剂量}=\frac{0.000089\ \text{mg/L} \times 290\ \text{L/天}}{0.425\ \text{公斤体重}}=0.060\ \text{mg/kg}$$

PDE=0.060 mg/kg×50 kg/（5×10×1×10×1）=6.0 μg/天

参考文献

1. ATSDR. Toxicological profile for nickel. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2005.

2. Stockmann-Juvala H, Hedberg Y, Dhinsa NK, Griffiths DR, Brooks PN et al. Inhalation toxicity of 316L stainless steel powder in relation to bioaccessibility. Human Exp Toxicol 2013;32(11):1137-1154.

3. NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS NO. 1313-

99-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services. 2006;Technical Report Series No. 451.

4. US EPA. Nickel, soluble salts (CASRN various). Integrated Risk Information System (IRIS). 1996.

5. IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

6. Heim KE, Bates HK, Rush RE, Oller AR. Oral carcinogenicity study with nickel sulphate hexahydrate in Fischer 344 rats. Toxicol Sci 2007;224:126-37.

7. EU EFSA. Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the Commission related to the tolerable upper intake level of nickel. European Food Safety Authority. EFSA Journal 2005;146:1-21.

8. US EPA. Nickel refinery dust (no CASRN). Integrated Risk Information System (IRIS). 2012.

9. Nielsen GD, Søderberg U, Jørgensen PJ, Templeton DM, Rasmussen SN, Andersen KE et al. Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. Toxicol Appl Pharmacol 1999;154:67-75.

10. Benson J, Chang I-Y, Cheny YS, Hahn FF, Kennedy CH et al. Fundam Appl Toxicol 1995;28:232-244.

11. Schaumlöffel D. Nickel species:analysis and toxic effects. J Trace Elements Med Biol 2012;26:1-6.

12. Heim KE, Bates HK, Rush RE, Oller AR. Oral carcinogenicity study with nickel sulphate hexahydrate in Fischer 344 rats. Toxicol Sci 2007;224:126-37.

13. Patriarca M, Lyon TD, Fell GS. Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable isotope. Am J Clin Nutr 1997;66:616-21.

14. Nielsen GD, Søderberg U, Jørgensen PJ, Templeton DM, Rasmussen SN, Andersen KE et al. Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. Toxicol Appl Pharmacol 1999;154:67-75.

15. Wehner AP, Dagle GE, Busch RH. Pathogenicity of inhaled nickel compounds in hamsters. IARC Sci Publ 1984;(53):143-51.

16. Oller AR, Kirkpatrick DT, Radovsky A, Bates HK. Inhalation carcinogenicity study with nickel metal powder in Wistar rats. Toxicol Appl Pharmacol 2008;233:262-75.

钯

钯的 PDE 值总结

钯（Pd）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	100	10	1.0

简介

钯（Pd）是一种白钢色、具有延展性的金属元素，与其他铂族金属元素和镍共生。钯存在三种价态：Pd（0）（金属态）、Pd（+2）和 Pd（+4）。钯可形成有机金属化合物，其中仅少数具有工业用途。钯（在不同载体上）可用作氢化反应的催化剂。金属钯在空气中稳定，除王水和硝酸外，可耐受绝大多数溶剂腐蚀。

毒性安全限度

一项为期 90 天的研究表明，给予雄性大鼠含 10、100 和 250 ng/ml 钯的饮用水，钯可在肾脏中蓄积，而在肝、肺、脾脏或骨骼中无蓄积。钯主要通过粪便排泄[1]。不同钯化合物的细菌或哺乳动物细胞（鼠伤寒沙门氏菌 Ames 试验、大肠埃希菌 SOS 染色体试验、人淋巴细胞微核试验）的体外致突变试验结果均为阴性[2,3]。依据不同给药途径的数据建立毒性安全限度。

口服途径的 PDE 值

已经开展一些长期动物试验，用于探索钯盐的毒性及致癌性。但是，迄今为止，没有一项研究符合现行毒理学研究指导原则的要求。可用数据表明，钯潜在的 NOAEL 值为 0.8~1.5 mg/kg。一项小鼠的终身研究表明，给予小鼠含约 1.2 mg Pd/kg/天的二氯化钯饮用水，雄性及雌性小鼠体内多种器官发生淀粉样变性的概率显著增加，雄性小鼠的生长发育受到抑制，而雌性小鼠的生长发育没有受到抑制[2,4]。该研究也提供了一种可能的致癌终点信号，但研究方案（设计采用单剂量水平，合并雄性及雌性小鼠肿瘤发病率，受试组动物年龄明显高于对照组）限制了使用研究数据来评估钯潜在的致癌性。根据 1.2 mg/kg/天的 LOEL 值，以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服的 PDE 值如下：

PDE=1.2 mg/kg/天×50 kg/（12×10×1×1×5）=0.1 mg/天=100 μg/天

F5=5 是因为以 LOEL 值计算 PDE。

注射途径的 PDE 值

钯的安全性综述不能用于评估注射途径的 PDE 值。二氯化钯（$PdCl_2$）在胃

肠道中难以吸收（3~4 天后，成年大鼠口服利用度＜0.5%、幼鼠约为 5%）。成年大鼠经气管或静脉给药的吸收/蓄积较高，给药 40 天后，总体内暴露量分别为给药剂量的 5%或 20%[2]。根据有限的钯口服生物利用度，以口服 PDE 值除以校正因子 10（参见第 3.1 节）计算注射的 PDE 值如下：

PDE=100 μg/天/10=10 μg/天

吸入途径的 PDE 值

钯吸入数据不充分。因此，以口服 PDE 值除以校正因子 100（参见第 3.1 节）计算吸入的 PDE 值如下：

PDE=100 μg/天/100=1.0 μg/天

参考文献

1. Iavicoli I, Bocca B, Fontana L, Caimi S, Bergamaschi A, Alimonti A. Distribution and elimination of palladium in rats after 90-day oral administration. Toxicol Ind Health 2010;26.

2. IPCS. Palladium. Environmental Health Criteria 226. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 2002.

3. Kielhorn J, Melver C, Keller D, Mangelsdorf I. Palladium – a review of exposure and effects to human health. Int J Hyg Environ Health 2002;205:417-432.

4. Schroeder HA, Mitchener M. Scandium, chromium (VI), gallium, yttrium, rhodium, palladium, indium in mice: Effects on growth and life span. J Nutr 1971;101:1431-8.

铂

铂的 PDE 值总结

铂（Pt）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	108	10.8	1.4

简介

铂（Pt）是第三过渡态的第八族元素，是第八族元素中 6 种重金属元素（统称为“铂族金属”或“铂系金属”，包括铂、锇、铑、钌、铱）中最重要的一个。金属铂可以催化氧化还原反应及降解反应，在工业上主要用作催化剂。已知铂络合物有多种氧化态，主要为+2 价及+4 价。Pt（+2）可与水形成配位离子$[Pt(H_2O)_4]^{2+}$。常见的四价铂催化剂是氯铂酸盐，如四氯铂酸根离子和六氯铂酸根离子。

毒性安全限度

尚无铂的致癌性试验数据，且铂类化合物在药品中通常以杂质形式存在，毒理学数据有限[1]。

含氯铂盐会引发铂相关过敏反应，是主要的职业健康危害因素[1]。过敏反应似乎是氯铂暴露最敏感的终点，至少通过吸入途径是如此。症状包括荨麻疹、接触性皮炎及呼吸系统紊乱，如：打喷嚏、呼吸短促、紫绀，甚至出现严重的哮喘[2]。减少接触可有效缓解症状[3]。中性络合物及不具卤族配体的络合物不会引发过敏反应[1,4]。过敏反应的风险似乎与致敏量、暴露剂量、暴露时间[1,2,5]、吸烟[1,6,7]等因素相关。依据不同给药途径的数据建立毒性安全限度。

口服途径的 PDE 值

在一项为期 4 周随餐给予雄性大鼠二氯化铂（$Pt(Cl)_2$，相对不溶）及四氯化铂（$Pt(Cl)_4$，可溶）的研究中，未观察到 $Pt(Cl)_2$ 对大鼠血液及临床化学参数有影响。给予动物为期 4 周 50 mg Pt/kg 的 $Pt(Cl)_4$ 后，发现最高剂量组血浆肌酸酐水平上升，血细胞比容及与红细胞相关的参数有所下降。二者均会导致动物组织内铂浓度增加，尤其是肾脏[8]。因为服用铂化合物观察到肾毒性，而且肾脏也是铂蓄积的主要位点，故基于该研究确定 PDE 值。根据餐中 10 mg Pt/kg（28 天服用 4.1 mg Pt；0.146 mg/天）的 NOAEL 值，以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服的 PDE 值如下：其中研究开始阶段鼠重 35 g，研究过程中体重平均增至 235 g，故采用平均体重 135g 计算。

$$0.146\ mg/天/0.135\ kg=1.08\ mg/kg/天$$

$$PDE=1.08\ mg/kg/天\times 50\ kg/（5\times 10\times 10\times 1\times 1）=108\ \mu g/天$$

注射途径的 PDE 值

现有的铂的安全性数据对评估铂盐注射途径的毒性有限。铂盐在大鼠体内的口服生物利用度非常低（灌胃给药，<1%），而在人体中较高（摄入铂量的 42~60%）[1]。因此，以口服 PDE 值除以校正因子 10（参见第 3.1 节）计算注射的 PDE 值如下：

$$PDE=108\ \mu g/天/10=10.8\ \mu g/天$$

吸入途径的 PDE 值

由于氯铂酸盐用于催化转化，因此已有大量的动物实验[9]及人体实验[6, 10, 11, 12]。US EPA[1,13]和 EU SCOEL[4]通过过敏试验对氯铂酸盐的安全性进行了测试。EU SCOEL 认为现有数据不足以建立可溶性铂盐的职业接触限度。US DoL [14]确定可溶性铂盐的职业接触限度为 2 μg/m^3。以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算吸入的 PDE 值如下：

$$连续剂量=\frac{2\ \mu g/m^3\times 8\ 小时/天\times 5\ 天/周}{24\ 小时/天\times 7\ 天/周}=\frac{0.48\ \mu g/m^3}{1000\ L/m^3}=0.00048\ \mu g/L$$

$$日剂量=\frac{0.00048\ \mu g/L\times 28800\ L/天}{50kg}=0.27\ \mu g/kg/天$$

$$PDE=0.27\ \mu g/kg/天\times 50\ kg/（1\times 10\times 1\times 1\times 1）=1.4\ \mu g/天$$

参考文献

1. US EPA. Toxicological review of halogenated platinum salts and platinum compounds. In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 2009. EPA/635/R-08/018

2. IPCS. Platinum. Environmental Health Criteria 125. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 1991.

3. Merget R, Caspari C, Kulzer SA, Dierkes-Globisch R, Kniffka A, Degens P et al. Effectiveness of a medical surveillance program for the prevention of occupational asthma caused by platinum salts: a nested case control study. J Allergy Clin Immunol 2001;107:707-12.

4. EU SCOEL. Recommendation from the scientific committee on occupational

exposure limits for platinum and platinum compounds. European Union Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2011;SCOEL/SUM/150.

5. Arts JHE, Mommers C, de Heer C. Dose-response relationships and threshold levels in skin and respiratory allergy. Crit Rev Toxicol 2006;36:219-51.

6. Merget R; Kulzer R; Dierkes-Globisch A, Breitstadt R, Gebler A, Kniffka A, Artelt S, Koenig HP, Alt F,Vormberg R, Baur X, Schultze-Werninghaus G. Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant: conclusions from a 5-year prospective cohort study. J Allergy Clin Immunol 2000;105:364-370.

7. Caverley AE, Rees D, Dowdeswell RJ, Linnett PJ, Kielkowski D. Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of smoking and exposure. Int J Occup Environ Med 1995;52:661-66.

8. Reichlmayr-Lais AM, Kirchgessner M, Bader R. Dose-response relationships of alimentary PtCl2 and PtCl4 in growing rats. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1992;6(3):183-7.

9. Biagini RE, Moorman WJ, Smith RJ, Lewis TR, Bernstein IL. Pulmonary hyperreactivity in cynomolgus monkeys (Macaca fasicularis) from nose-only inhalation exposure to disodium hexachloroplatinate, Na2PtCl6. Toxicol Appl Pharmacol 1983;69:377-84.

10. Pepys J, Pickering CAC, Hughes EG. Asthma due to inhaled chemical agents--complex salts of platinum. Clin Exp Allergy 1972;2:391-96.

11. Pickering CAC. Inhalation tests with chemical allergens: complex salts of platinum. Proc R Soc Med 1972;65:2-4.

12. Cristaudo A, Picardo M, Petrucci F, Forte G, Violante N, Senofonte O et al. Clinical and allergological biomonitoring of occupational hypersensitivity to platinum group elements. Anal Lett 2007;40:3343-59.

13. US EPA. Platinum-group metals. Environmental Health Effects Research Series 1977;EPA-600/1-77-040.

14.US DoL (OHSA). 29 CRF 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

铂族元素

铂族元素的 **PDE** 值总结

铱（Ir）、锇（Os）、铑（Rh）、钌（Ru）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	100	10	1.0

简介

除了铂及数据较少的钯，其他铂族元素（PGE）的毒性数据十分有限。PGE 的职业暴露可能引发呼吸类和接触性皮炎等过敏症状[1]。急性 LD_{50} 可用于某些 PGE，但对于建立 PDE 值还不够充分；尚无长期毒性数据可用。用于特定组织时，RuO_4 比 OsO_4 表现出更强的氧化性[2,3]。PGE 的可溶性盐比其金属元素本身毒性更大[4]。由于缺乏毒性数据，采用更保守的方法，使用钯而不是铂的 PDE 值作为铂族元素各种给药途径的 PDE 值。PGE 有限的安全性信息描述如下。

安全性评估

铱、锇、铑、钌公开的安全性数据很少。

•铱

- 在彗星试验中，用氯化铱（3+）水合物孵育大鼠成纤维细胞 24 小时，可诱导细胞中 DNA 单链断裂。孵育 2 小时，未观察到链断裂[5]。
- 各组 Wistar 大鼠给予含氯化铱（3+）水合物的饮用水 90 天（0、0.019、0.19、1.9、9.5 和 19 μg Ir/天），以评估肾毒性[6]。虽然 0.19 μg/天及以上的剂量组大鼠有肾毒性迹象，但此研究不足以设定口服 PDE 值。

• 锇

- OsO_4 难溶于水[7]。金属锇无毒性[8]。
- OsO_4 已用于治疗关节炎。OsO_4 蒸汽可导致严重的眼损伤，刺激眼睛、鼻、喉咙，并导致支气管、肺、皮肤、肝和肾损伤[7,9]。
- OsO_4 的允许接触限度（PEL）TWA 为 0.002 mg/m^3（以锇计）[10]。

• 铑

- 铑盐（K_2RhCl_5、$(NH_4)_3RhCl_6$）的鼠伤寒沙门氏菌试验显示其具有遗传毒性[11]。在该试验中，铑在细胞毒性和遗传毒性方面与钯相似，但毒性远低于铂。在彗星试验中，用氯化铑（+3）水合物孵育大鼠成纤维细胞 2 或 24 小时，可诱导大鼠成纤维细胞中 DNA 单链断裂[5]。$RhCl_3$ 在人淋巴细胞微核试验

中显示遗传毒性，并能增加白细胞中 DNA 迁移（彗星试验）[12]。

- 在小鼠终生致癌性试验中，当饮用水中氯化铑含量为 5 ppm 时，给药组小鼠的肿瘤发生率高于对照组。由于在肿瘤方面的数据有限，尚不能得出类似于钯的致癌性结论[13]。
- 铑（Rh）金属蒸汽和不溶性化合物的 PEL TWA 为 0.1 mg/m^3。Rh 的可溶性化合物的 PEL TWA 为 0.001 mg/m^3[10]。

• 钌

- 几种 Ru 配合物在体外鼠伤寒沙门菌菌株 TA98 和 TA100 中能引起遗传毒性反应[14,15,16]。
- Ru 的口服吸收低（约 4%），注射剂量的半衰期约为 200 天。摄入的钌化合物会残留在骨骼中[17]。

参考文献

1. Goossens A, Cattaert N, Nemery B, Boey L, De Graef E. Occupational allergic contact dermatitis caused by rhodium solutions. Contact dermatitis 2011;64:158-61.

2. Gaylarde P, Sarkany I. Ruthenium tetroxide for fixing and staining cytoplasmic membranes. Science 1968;161(3846):1157-8.

3. Swartzendruber DC, Burnett IH, Wertz PW, Madison KC, Squier CA. Osmium tetroxide and ruthenium tetroxide are complementary reagents for the preparation of epidermal samples for transmission electron microscopy. J Invest Dermatol 1995;104(3):417-20.

4. Wiseman CLS, Sereini F. Airborne particulate matter, platinum group elements and human health: A review of recent evidence. Sci Total Environ 2009;407:2493-500.

5. Iavicoli I, Cufino V, Corbi M, Goracci M, Caredda E, Cittadini A et al. Rhodium and iridium salts inhibit proliferation and induce DNA damage in rat fibroblasts in vitro. Toxicol in vitro 2012;26(6):963-9.

6. Iavicoli I, Fontana L, Marinaccio A, Calabrese EJ, Alimonti M, Pino A et al. The effects of iridium on the renal function of female Wistar rats. Ecotoxicol Environ Safety 2011;74:1795-9.

7. Luttrell WE, Giles CB. Toxic tips: Osmium tetroxide. J Chemical Health Safety 2007;Sept/Oct:40-1.

8. McLaughlin AIG, Milton R, Perry KMA. Toxic manifestations of osmium

tetroxide. Brit J Ind Med 1946;3:183-6.

9. US DoL (OHSA). Occupational health guideline for osmium tetroxide. U.S. Department of Labor. 1978.

10. US DoL (OHSA). 29 CRF 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013

11. Bünger J, Stork J, Stalder K. Cyto- and genotoxic effects of coordination complexes of platinum, palladium and rhodium in vitro. Int Arch Occup Environ Health 1996;69(1):33-8.

12. Migliore L, Frenzilli G, Nesti C, Fortaner S, Sabbioni E. Cytogenic and oxidative damage induced in human lymphocytes by platinum, rhodium and palladium compounds. Mutagenesis 2002;17:411-7.

13. Schroeder HA, Mitchener M. Scandium, chromium (VI), gallium, yttrium, rhodium, palladium, indium in mice: Effects on growth and life span. J Nutr 1971;101:1431-8.

14. Monti-Bragadin C, Tamaro M, Banfi E. Mtuagenic activity of platinum and tuthenium complexes. Chem Biol Interact 1975;11:469-72.

15. Yasbin RE, Matthews CR, Clarke MJ. Mutagenic and toxic effects of ruthenium. Chem Biol Interact 1980:31:355-65.

16. Benkli K, Tunali Y, Cantürk S, Artagan O, Alanyali F. Cytotoxic and genotoxic effects of [Ru(phi)3]2+ evaluated by Ames/Salmonella and MTT methods. Europ J Medic Chem 2009;44:2601-5. 17. Furchner JE, Richmond CR, Drake GA. Comparative Metabolism of Radionuclides in Mammals - VII. Retention of 106Ru in the Mouse, Rat, Monkey and Dog. Health Phuysics 1971;21(3):355-65.

硒

硒的 PDE 值总结

硒（Se）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	170	85	135

简介

硒（Se）存在于地壳中，通常与含硫矿物共生。硒有四种氧化态（-2、0、+4、+6），并以多种形式存在，包括元素硒、亚硒酸盐和硒酸盐。对于包括人类在内的许多物种，硒是必需微量元素。硒通过特定的硒代半胱氨酸 tRNA 嵌入蛋白质内。硒常用作橡胶制造中的催化剂，Ru-Se 催化剂可用于氧化还原反应，芳烷基硒试剂常用于各种有机合成。

毒性安全限度

IARC 将硒列为 3 类（非致癌物）[1]。硫化硒是在动物体内唯一显示出致癌性的硒化合物[2]。根据 US EPA 规定，硫化硒属于 B2 类（可能的人类致癌物）[3]。其他硒化合物归属为 D 类，不适用于人类致癌性分类。

人体过度接触 Se 时观察到的最显著的毒性是硒化，主要特征是对皮肤和神经系统的影响，包括步伐不稳和麻痹[4]。饮食中硒暴露量过高存在一定的隐患，为了限制 Se 的总暴露量，各类组织设定了 400 μg/天的可接受上限[5]。专业研究论述了长期接触二氧化硒或元素硒粉尘后对呼吸系统的影响，如鼻、呼吸道、肺部刺激，支气管痉挛和咳嗽。观察到动物吸入大量元素硒烟或灰尘后出现类似于人类职业接触时的呼吸系统症状，在动物急性吸入硒化氢或硒烟或灰尘的研究中报告了肝细胞变性和肝脏萎缩。吸入后的吸收尚不确定[4]。

口服途径的 PDE 值

在大鼠的硫化硒致癌性研究中，肝细胞癌的 NOAEL 值为 3 mg/kg/天（1.7 mg Se/kg/天）[2]。尽管没有充分的数据来评估其他形式硒的致癌性，且人类与啮齿类动物肝癌的相关性已被质疑，但仍不失为可用的最佳研究[6]。仅在有限的几个项目提供了一些人类数据[4]。计算的 PDE 值与 Se 5 μg/kg/天的 MRL 值一致[4]。以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算 Se 的口服 PDE 值如下：

PDE=1.7 mg/kg/天×50 kg/（5×10×1×10×1）=170 μg/天

根据 Se 的风险选择 F4=10。

注射途径的 PDE 值

人体研究和动物实验表明，摄入包括亚硒酸盐、硒酸盐和硒代甲硫氨酸在内的几种硒化合物是很容易被吸收的，通常大于摄入剂量的 80%[4]。基于口服生物利用度~80%，以口服的 PDE 值除以校正因子 2（参见第 3.1 节）计算注射的 PDE 值如下：

$$PDE=170\ \mu g/天/2=85\ \mu g/天$$

吸入途径的 PDE 值

职业研究中呼吸终点是吸入方式最敏感的指标。美国设立硒职业暴露量的时间加权平均值限度为 0.2 mg/m^3 [7]，而欧盟科学专家组则确定为 0.07[8]。然而，EU SEG 的职业暴露限度（OEL）是以硒化氢为基础的，硒化氢不可能存在于吸入药品中。因此，根据 US DoL 的 OEL，以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算吸入的 PDE 值如下：

$$连续剂量=\frac{0.2\ mg/m^3 \times 8\ 小时/天 \times 5\ 天/周}{24\ 小时/天 \times 7\ 天/周}=\frac{0.048\ mg/m^3}{1000\ L/m^3}=0.000048\ mg/L$$

$$日剂量=\frac{0.000048\ mg/L \times 28800\ L}{50\ kg}=0.027\ mg/kg$$

$$PDE=0.027\ mg/kg\times 50\ kg/（1\times 10\times 1\times 1\times 1）=0.135\ mg/天=135\ \mu g/天$$

参考文献

1. IARC. Overall evaluations of carcinogenicity: An update of IARC monographs volumes 1 to 42. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1987;Suppl 7.

2. NTP. Bioassay of selenium sulfide (gavage) for possible carcinogenicity. National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services. 1980;Technical Report Series No 194.

3. US EPA. Selenium and compounds (CAS No. 7782-49-2). Integrated Risk Information System (IRIS). 2002.

4. ATSDR. Toxicological profile for selenium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human

Services, Atlanta, GA. 2003.

5. WHO. Selenium in Drinking-water; Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization, Geneva. 2011. WHO/HSE/WSH/10.01/14

6. IARC. Some aziridines, N-, S- and O-mustards and selenium. Summary of data reported and evaluation. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1999.

7. US DoL (OHSA). 29 CRF 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

8. EU SEG. Recommendation from the Scientific Expert Group on Occupation Exposure Limits for Hydrogen selenide. European Union Scientific Expert Group. 1992;SEG/SUM/22C

银

银的 PDE 值总结

银（Ag）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	167	16.7	7.0

简介

银（Ag）在化合物中主要为+1 价，+2 价不太常见。自然条件下银主要以稳定的难溶性氧化物、硫化物和一些盐的形式存在。饮用水中的硝酸银和氯化银是最主要的银化合物。大多数食物中含有 10~100 μg/kg 的微量银。银是非必需的营养元素，不具有代谢功能。银作为催化剂可将乙烯催化氧化成环氧乙烷。银-镉合金可用于不饱和羰基化合物的选择性氢化，氧化银可用作有机合成中温和的氧化剂。

毒性安全限度

银没有致突变性，动物毒性研究和人职业暴露量研究均无充分的致癌性证据。因此预计银对人体没有致癌性[1]。

人摄入银最敏感的临床反应是银中毒。醋酸银含片可用于戒烟[2]。银中毒是真皮中沉积的银与其诱导生成的黑色素相结合，可造成永久性的蓝灰色皮肤变色。吸入高浓度的银可刺激肺和喉咙并导致胃部疼痛[1]。

口服途径的 PDE 值

基于银的潜在神经毒性，给予雌性小鼠含 0.015%硝酸银饮用水（0.9 g /小鼠；32.14 mg/kg 硝酸银；64%银）125 天，检查动物的神经行为活动[3]。与对照组相比硝酸银组动物的活动减少，未见其他临床症状。在另一项独立研究中，给予小鼠腹腔注射 1 mg/kg 乳酸银之后，大脑中显示有银存在[4]。口服 PDE 值与 5 μg/kg/天的文献剂量一致[5]。以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服 PDE 值如下：

$$PDE=20\ mg/kg\times 50\ kg/（12\times 10\times 5\times 1\times 10）=167\ \mu g/天$$

由于没有毒性终点，采用 LOAEL 值设定 PDE 值，故 F5=10。

注射途径的 PDE 值

1935 年 Gaul 和 Staud 发表了一篇人静脉注射银的安全性研究综述[6]。12 名患者在 2 至 9.75 年静脉注射肿凡纳明银 31-100 次。研究结果显示导致银中毒的银最低累积剂量为 1g 金属银。银累积剂量较高的其他患者也报告了银中毒。根

据此项研究，US EPA 将该剂量作为 LOAEL[5]。因为此项研究的患者有限并且剂量描述不清楚，不适合用来建立注射途径 PDE。但是，此项研究可用于证明累积剂量会导致银中毒。

银通过粘膜表面吸收。服用醋酸银 1 周后大约 21%的放射标记银被吸收[1]。口服银毒性文献报道不同物种放射核素银（以硝酸银的形式）的吸收度在 0.4%至 18%之间，人的吸收度为 18%[7]。按照银的口服生物利用度在 1%至 50%之间，用口服途径 PDE 除以校正因子 10（见第 3.1 章所述）来计算注射途径 PDE。推荐银注射途径 PDE 如下：

PDE=167 μg/天/10=16.7 μg/天

吸入途径的 PDE 值

人体吸入高浓度银后最主要的反应是肺和喉咙刺激以及胃部疼痛。对于金属银和可溶性银化合物，TLV 值为 0.01mg/m^3[8]，以调整因子计算吸入 PDE 值如下：

$$\text{连续剂量}=\frac{0.01\ \text{mg/m}^3 \times 8\ \text{小时/天} \times 5\ \text{天/周}}{24\ \text{小时/天} \times 7\ \text{天/周}}=\frac{0.0024\ \text{mg/m}^3}{1000\ \text{L/m}^3}=0.00000238\ \text{mg/L}$$

$$\text{日剂量}=\frac{0.0000024\ \text{mg/L} \times 28800\ \text{L/天}}{50\ \text{kg}}=0.0014\ \text{mg/kg/天}$$

PDE=0.0014 mg/kg/天×50 kg/（1×10×1×1×1）=0.007 mg/天=7.0 μg/天

参考文献

1. ATSDR. Toxicological Profile for Silver. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1990.

2. Hymowitz N, Eckholt H. Effects of a 2.5-mg silver acetate lozenge on initial and long-term smoking cessation. Prev Med 1996;25:537-46.

3. Rungby J, Danscher G. Hypoactivity in silver exposed mice. Acta Pharmacol Toxicol 1984;55:398-401.

4. Rungby J, Danscher G. Localization of exogenous silver in brain and spinal cord of silver exposed rats. Acta Neuropathol 1983;60(1-2):92-8.

5. US EPA. Silver (CASRN 7440-22-4). Integrated Risk Information System

(IRIS). 2003.

6. Gaul LE, Staud AH. Clinical spectroscopy. Seventy cases of generalized argyrosis following organic and colloidal Ag medication. JAMA. 1935, 104: 1387-1390.

7. Hadrup N, Lam HR. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver – A review. Regul Toxicol Pharmacol. 2014 68(1): 1-7.

8. US DoL (OHSA). 29 CRF 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

铊

铊的 PDE 值总结

铊（Tl）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	8.0	8.0	8.0

简介

纯铊（Tl）是一种蓝白色金属，主要有+1 和+3 两种氧化价态。单价铊与钾（K+）的离子半径和电荷相似，这也是其有毒的原因。除了不溶性的 Tl（3+）氧化物之外，许多铊盐都溶于水。硫酸铊可药用，主要用作脱毛剂，也用于感染治疗，如：性病、头皮癣、斑疹伤寒、结核病和疟疾。Tl（3+）盐常用于有机合成。铊是非必需营养元素，不具代谢功能[1]。

毒性安全限度

人和动物的皮肤，特别是毛囊，是铊重复口服给药最敏感的毒性靶点[2,3]。水溶性铊盐（硫酸盐、乙酸盐、或碳酸盐）比其他形式化合物的毒性更高[4]。

口服途径的 PDE 值

一项给予大鼠硫酸铊 90 天的毒性研究表明，口服给予人和动物铊最主要的靶器官是皮肤，尤其是毛囊。基于高剂量的脱毛发生率，设定 NOAEL 值为 0.04mg Tl/kg[3,5]。因此，依据大鼠 0.04 mg Tl/kg 的 NOAEL 值，以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服 PDE 值如下：

PDE=0.04 mg/kg/天×50 kg/（5×10×5×1×1）=0.008 mg/天=8.0 μg/天

注射途径的 PDE 值

未见铊化合物注射途径的相关数据。可溶性铊盐的生物利用度较高（> 80%）[3]。因此，注射 PDE 值与口服 PDE 值一致。

PDE=8.0 μg/天

吸入途径的 PDE 值

未见铊化合物吸入途径的相关数据。US EPA 公布铊吸入毒性的信息不足以推算吸入参考浓度。关于可能吸入铊的职业流行病学研究是有限的且不确定的[3]。脱发是人和动物的主要毒性反应，吸入途径的吸收和毒性很高[6]。通过口腔和呼吸道接触 Tl 预期可出现类似毒性。因此，按注射 PDE 值设定吸入 PDE 值。

PDE=8.0 μg/天

参考文献

1. ATSDR. Toxicological profile for thallium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1992.

2. US EPA. Drinking water criteria document for thallium. Health and Ecological Criteria Division; Office of Science and Technology; Office of Water; U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC, 1992.

3. US EPA. Toxicological review of thallium and compounds (CAS No. 7440-28-0). Integrated Risk Information System (IRIS). 2009. EPA/635/R-08/001F

4. Moore D, House I, Dixon A. Thallium poisoning. Br Med J 1993;306:1527-9.

5. OEHHA. Public health goal for thallium in drinking water. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Berkeley and Sacramento, CA. 1999.

6. IPCS. Thallium and thallium salts: health and safety guide. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, 1996. Health and Safety Guide No. 102.

锡

锡的 PDE 值总结

锡（Sn）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	6400	640	64

简介

锡（Sn）是一种银白色金属，存在+2 和+4 两种氧化价态。锡最重要的无机化合物是其氧化物、氯化物、氟化物和卤化的锡酸钠和锡酸盐。某些多种维生素和矿物质的食物补充剂中常添加锡（剂量达到 10 μg /片）。锡是某些动物而非人体的必需营养元素。氯化锡（2+）常用作还原剂和聚氯乙烯（PVC）的稳定剂。作为元素杂质，无机锡比有机锡化合物出现的频率更高，因此安全性侧重于评估无机锡。

毒性安全限度

没有迹象表明锡和锡盐在体内具有基因毒性或致癌性。在大鼠的几项研究中，作为贫血早期征兆的血红蛋白降低是最敏感的终点。通常，在体外测试中，锡和锡盐的致突变性均为阴性，但某些形式对于染色体损伤为阳性[1]。在为期两年的小鼠或大鼠试验中，氯化亚锡未见致癌性[2]。

口服途径的 PDE 值

贫血是大鼠重复口服锡之后最敏感的终点。因此，根据最低 NOAEL 值，如 150 ppm（相当于 32 mg Sn/kg/天）[3]确定口服 PDE 值。该值从大鼠 90 天的研究中获得，随餐给予大鼠氯化亚锡 500 ppm 剂量以上出现贫血现象[4]。依此研究确定的口服 PDE 值比 NTP 研究[2]更具相关性，因为为期 13 周的 NTP 剂量范围研究显示其毒理学评估比 Groot 等人所作研究更为有限（例如：没有包括对血红蛋白影响的临床化学指标）。以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服 PDE 值如下：

PDE=32 mg/kg/天×50 kg/（5×10×5×1×1）=6.4 mg/天=6400 μg/天

注射途径的 PDE 值

锡的安全性综述无法为计算注射途径的 PDE 值提供任何重要的评估。根据锡和无机锡化合物的口服生物利用度约为 5%[3]，以口服 PDE 值除以校正因子 10（参见第 3.1 节）计算注射的 PDE 值如下：

PDE=6400 μg/天/10=640 μg/天

吸入途径的 PDE 值

锡的安全性综述无法为计算吸入途径的 PDE 值提供任何重要的评估。虽然可用锡的 TLV 值（2 mg/m^3）[5]，但据此设定 MRL 值仍不充分[3,6]。因此，以口服 PDE 值除以校正因子 100 计算吸入 PDE 值（参见第 3.1 节）。

PDE=6400 μg/天/100=64 μg/天

参考文献

1. CICAD. Tin and inorganic compounds. Concise International Chemical Assessment Document. World Health Organization, Geneva, 2005. Document 65.

2. NTP. Technical report on the carcinogenesis bioassay of stannous chloride (CAS NO. 7772-99-8) in F344/N and B6C3F1/N mice (feed study). National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services. 1982; Technical Report Series No. 231.

3. ATSDR. Toxicological profile for tin and tin compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2005.

4. De Groot AP, Feron V, Til H. Short-term toxicity studies on some salts and oxides of tin in rats. Food Cos Toxicol 1973;11:19-30.

5. US DoL (OHSA). 29 CRF 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor 2013.

6. EU SCOEL. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for tin and inorganic tin compounds. European Union Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2003;SCOEL/SUM/97.

钒

钒的 PDE 值总结

钒（V）			
	口服	注射	吸入
PDE (μg/天)	120	12	1.2

简介

钒（V）为存在于地壳中的微量元素，并以各种氧化态（-1、0、+2、+3、+4和+5）存在。V 在大多数生物体中主要以钒酸盐（VO_3^-）和氧化钒（VO_2^+）形式微量存在。钒的胃肠道吸收很差。人体钒总膳食摄入量预计为 10~60 μg/天。从饮用水摄入的量取决于水源，预计可达 140 μg/天。人群的血清钒浓度不尽相同，2 μg/L 是正常范围的高限。尽管其在体内无处不在，但钒在人体中的重要生物学作用尚未明确。

毒性安全限度

钒具有基因毒性，但无致突变性[1]。五氧化二钒被归为一种可能的人类致癌物质（2B 类）[2]。

口服途径的 PDE 值

口服给予动物和人，胃肠道、心血管和血液系统是其主要毒性靶点。在最适评估的人口服钒 12 周的毒性研究中，口服含 0.12 或 0.19 mg 钒的酒石酸铵钒或硫酸钒胶囊 6-12 周，未见血液学参数、肝功能（检测血清酶）、胆固醇和甘油三酯水平、肾功能（检测血尿素氮）、体重或血压显著变化[1]。基于血液和血压效应结果设定钒的口服 NOAEL 值为 0.12 mg/kg/天，以调整因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服 PDE 值如下：

PDE=0.12 mg/kg/天×50 kg/（1×10×5×1×1）=0.12 mg/天=120 μg/天

注射途径的 PDE 值

钒的安全性综述无法为计算注射途径的 PDE 值提供任何重要的评估。基于钒和无机钒化合物的口服生物利用度大约为 1~10%[1]，以口服 PDE 值除以校正因子 10（参见第 3.1 节）计算注射的 PDE 值如下：

PDE=120 μg/天/10=12 μg/天

吸入途径的 PDE 值

一项为期 2 年的大鼠长期吸入研究可用于钒的吸入 PDE 值计算；此项研究

中观察到的五氧化二钒最低致癌剂量为 0.5 mg/m^3[3]。五氧化二钒是一种腐蚀剂，一般不存在于药品中。因此，以口服 PDE 除以校正因子 100（参见第 3.1 节）计算钒的吸入 PDE 值。

$$PDE=120\ \mu g/天/100=1.2\ \mu g/天$$

参考文献

1. ATSDR. Toxicological profile for vanadium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.

2. IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

3. Ress NB, Chou BJ, Renne RA, Dill JA, Miller RA, Roycroft JH et al. Carcinogenicity of inhaled vanadium pentoxide in F344/N rats and B6C3F1 mice. Toxicol Sci 2003;74(2):287-96.

附录 4：举例

将 PDE 值转化为元素杂质浓度限度的示例

方法 1: 每日摄入不超过 10g 的药品中各组分元素杂质的通用允许浓度限度。

以一种口服固体药品为例，该药品日最大摄入量为 2.5g，含有 9 种组分（1 种原料药和 8 种辅料，见表 A.4.1）。该药品未超过 10g 的日最大摄入量，故可应用表 A.2.2 的浓度。由于方法 1 为通用允许浓度限度，故 9 种组分可以在制剂中以任意比例使用。在风险评估中需要考虑原料药合成中使用的钯和镍催化剂，也要考虑铅、砷、镉、汞和钒等元素。假设每种元素杂质以表 A.2.2 中给出的浓度存在，则表 A.4.2 给出了药品中每种元素杂质相应的日最大摄入量。使用药品实际日摄入量和表 A.2.2 中的元素杂质浓度限度(浓度乘以药品实际日摄入量 2.5g）来确定元素杂质的潜在日最大摄入量。每种元素杂质的日最大摄入量不是表 A.4.2 中各列值的总和。

通过计算，没有元素杂质超过 PDE 的限度。因此，如果每种组分中的浓度均未超限，则药品中每种元素杂质都不会超过 PDE 的限度。

表 A.4.1　药品中每种组分的日最大摄入量

组分	日摄入量/g
原料药	0.200
微晶纤维素（MCC）	1.100
乳糖	0.450
磷酸钙	0.350
交联聚维酮	0.265
硬脂酸镁	0.035
羟丙甲纤维素（HPMC）	0.060
二氧化钛	0.025
氧化铁	0.015
制剂	2.500

表 A.4.2　由表 A.2.2（假设浓度均一且日摄入量为 10g）推导的浓度限度

组分	最大允许浓度 (μg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原料药	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
MCC	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
乳糖	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
磷酸钙	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
交联聚维酮	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
硬脂酸镁	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20

HPMC	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
二氧化钛	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
氧化铁	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
每最大日摄入量（μg）	**1.25**	**3.75**	**1.25**	**7.5**	**25**	**25**	**50**
PDE （μg/天）	**5**	**15**	**5**	**30**	**100**	**100**	**200**

方法 2a：特定每日摄入量的药品中各组分元素杂质的通用允许浓度限度

仍以方法 1 中的口服固体药品为例，该药品日最大摄入量为 2.5g，含有 9 种组分（1 种原料药和 8 种辅料，见表 A.4.1）。由于方法 2a 为通用允许浓度限度，9 种组分可以在制剂中以任意比例使用。在风险评估中需要考虑原料药合成中使用的钯和镍催化剂，也要考虑铅、砷、镉、汞和钒等元素。使用表 A.2.1 中的 PDE 值和公式 1 来计算在风险评估中识别的每种元素杂质的最大浓度。

使用药品实际日摄入量和表 A.4.3 中的元素杂质浓度限度（浓度乘以药品实际日摄入量 2.5g）来确定元素杂质的潜在日最大摄入量。每种元素杂质的日最大摄入量不是表 A.4.3 各列值的总和。

通过计算，也没有元素杂质超过 PDE 的限度。因此，如果每种组分中的浓度均未超限，则药品中每种元素杂质都不会超过 PDE 的限度。

对比方法 1 和方法 2a 浓度限度，可以发现方法 2a 的允许浓度增加 4 倍。这是因为药品的日摄入量分别按 10g 和 2.5g 计算的结果。

表 A.4.3　假设特定日摄入量的药品浓度均一计算最大允许浓度

组分	**最大允许浓度 (μg/g)**						
	Pb	**As**	**Cd**	**Hg**	**Pd**	**V**	**Ni**
原料药	2	6	2	12	40	40	80
MCC	2	6	2	12	40	40	80
乳糖	2	6	2	12	40	40	80
磷酸钙	2	6	2	12	40	40	80
交联聚维酮	2	6	2	12	40	40	80
硬脂酸镁	2	6	2	12	40	40	80
HPMC	2	6	2	12	40	40	80
二氧化钛	2	6	2	12	40	40	80
氧化铁	2	6	2	12	40	40	80
日最大摄入量（μg）	**5**	**15**	**5**	**30**	**100**	**100**	**200**
PDE （μg/天）	**5**	**15**	**5**	**30**	**100**	**100**	**200**

方法 2b: 特定每日摄入量的药品中各组分元素杂质的允许浓度限度

以方法 1 和方法 2a 中使用的同一种口服固体药品为例，该药品日最大摄入量为 2.5g，含有 9 种组分（1 种原料药和 8 种辅料，见表 A.4.1）。在风险评估中需要考虑原料药合成中使用的钯和镍催化剂，也要考虑铅、砷、镉、汞和钒等元素。应用方法 2b，需考虑药品的组分及药品组分中各元素杂质含量的附加知识。下表列出了从第 5.5 节论述中得到的元素杂质的数据的示例。

表 A.4.4　各组分中元素杂质的浓度（μg/g）

组分	浓度（μg/g）						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原料药	< LoQ	0.5	< LoQ	< LoQ	20	< LoQ	50
MCC	0.1	0.1	0.1	0.1	*	< LoQ	< LoQ
乳糖	0.1	0.1	0.1	0.1	*	< LoQ	< LoQ
磷酸钙	1	1	1	1	*	10	5
交联聚维酮	0.1	0.1	0.1	0.1	*	< LoQ	< LoQ
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	*	< LoQ	0.5
HPMC	0.1	0.1	0.1	0.1	*	< LoQ	< LoQ
二氧化钛	20	1	1	1	*	1	< LoQ
氧化铁	10	10	10	10	*	2000	50

* 风险评估确定 Pd 不是潜在的元素杂质；未获得定量结果。

使用表 A.4.4 中提供的信息，可以评估每种组分中每种元素杂质设定的不同潜在浓度。在表 A.4.5 中，举例说明了这些设定浓度。在这种情况下，由于二氧化钛在药品中的比例低，二氧化钛中铅浓度高，而其他组分中铅浓度低，因此药品的 PDE 值不会超限。使用这些浓度和各组分在处方中的百分比（表 A.4.1），通过公式 2 确定药品中元素杂质的水平，并与既定 PDE 值进行比较。表 A.4.5 中给出的浓度仅适用于表 A.4.1 中的组分比例。

表 A.4.5　各组分中元素杂质潜在浓度举例

组分	**潜在浓度（μg/g）**						
	Pb	**As**	**Cd**	**Hg**	**Pd**	**V**	**Ni**
原料药	< LoQ	5	< LoQ	< LoQ	500	< LoQ	750
MCC	0.5	5	1	5	*	< LoQ	< LoQ
乳糖	0.5	5	1	5	*	< LoQ	< LoQ
磷酸钙	5	5	5	35	*	70	80
交联聚维酮	0.5	5	1	5	*	< LoQ	< LoQ
硬脂酸镁	5	10	5	125	*	< LoQ	100
HPMC	2.5	5	1	5	*	< LoQ	< LoQ
二氧化钛	50	40	10	35	*	20	< LoQ
氧化铁	50	100	50	200	*	5000	1200

* 风险评估确定 Pd 不是潜在的元素杂质; 未获得定量结果。

方法 3：终产品分析

以方法 1、方法 2a 和方法 2b 中使用的同一种口服固体药品为例，该药品日最大摄入量为 2.5g，含有 9 种组分（1 种原料药和 8 种辅料，见表 A.4.1）。在风险评估中需要考虑原料药合成中使用的钯和镍催化剂，也要考虑铅、砷、镉、汞和钒等元素。采用药品日摄入量和元素杂质的 PDE 值，通过公式 1 计算药品中每种元素杂质的最大浓度。每种元素杂质的总量不应超过该元素杂质的 PDE 值。

表 A.4.6　终产品中浓度的计算

		最大允许浓度（μg/g）						
	日摄入量（g）	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
药品	2.5g	2	6	2	12	40	40	80
最大日摄入量（μg）		5	15	5	30	100	100	200

举例说明—元素杂质评估

以下示例旨在说明元素杂质的风险评估。此示例仅用于说明目的，而不是作为记录评估的唯一方式。有很多不同的方法可用于风险评估及文件记录。

以附录 4 中所述的口服固体药品为例。该药品日最大摄入量为 2.5g，含有 9 种组分（1 种原料药和 8 种辅料）。原料药在合成中使用了钯和镍作为催化剂。

申请人可按照第 5 章所述的方法从识别潜在的元素杂质开始进行风险评估。由于申请人对药品中所用辅料的历史数据的认知有限，因此申请人需对 1 类元素杂质（As、Cd、Hg、Pb）进行风险评估。下表列出了评估的识别阶段的结果总结。

表 A.4.7　潜在元素杂质的识别

	潜在元素杂质			
组分	有意添加	含量相对较高的潜在元素杂质和/或辅料中杂质	生产设备中引入的潜在元素杂质	包装系统引入的潜在元素杂质
原料药	Pd、Ni	As	Ni	无
MCC	无	As、Cd、Hg、Pb	None	无
乳糖	无	As、Cd、Hg、Pb	None	无
磷酸钙	无	As、Cd、Hg、Pb	V、Ni	无
交联聚维酮	无	As、Cd、Hg、Pb	None	无

硬脂酸镁	无	As、Cd、Hg、Pb	Ni	无
HPMC	无	As、Cd、Hg、Pb	None	无
二氧化钛	无	As、Cd、Hg、Pb	V	无
氧化铁	无	As、Cd、Hg、Pb	V、Ni	无

确定七种潜在的元素杂质需要进行额外评估。有 3 个已识别的元素存在于多种组分中。申请人通过从供应商处收集的信息、公开文献和数据，进行进一步的风险评估。风险评估过程中的各组分数据如下表 A.4.8 所示。按照各组分的摄入量乘以浓度计算元素杂质总的日摄入量。

表 A.4.8　元素杂质评估—评估药品中元素杂质的总日摄入量

组分	日摄入量（g）	实测浓度（μg/g）							元素杂质的总摄入量（μg）						
		Pb	**As**	**Cd**	**Hg**	**Pd**	**V**	**Ni**	**Pb**	**As**	**Cd**	**Hg**	**Pd**	**V**	**Ni**
原料药	0.2	< LoQ	0.5	< LoQ	< LoQ	20	< LoQ	50	0	0.1	0	0	4	0	10
MCC	1.1	0.1	0.1	0.1	0.1	*	< LoQ	< LoQ	0.11	0.11	0.11	0.11	0	0	0
乳糖	0.45	0.1	0.1	0.1	0.1	*	< LoQ	< LoQ	0.045	0.045	0.045	0.045	0	0	0
磷酸钙	0.35	1	1	1	1	*	10	5	0.35	0.35	0.35	0.35	0	3.5	1.75
交联聚维酮	0.265	0.1	0.1	0.1	0.1	*	< LoQ	< LoQ	0.0265	0.0265	0.0265	0.0265	0	0	0
硬脂酸镁	0.035	0.5	0.5	0.5	0.5	*	< LoQ	0.5	0.0175	0.0175	0.0175	0.0175	0	0	0.0175
HPMC	0.06	0.1	0.1	0.1	0.1	*	< LoQ	< LoQ	0.006	0.006	0.006	0.006	0	0	0
二氧化钛	0.025	20	1	1	1	*	1	< LoQ	0.5	0.025	0.025	0.025	0	0.025	0
氧化铁	0.015	10	10	10	10	*	400	50	0.15	0.15	0.15	0.15	0	6	0.75
总和	2.5g	--	--	-	-	-	-	-	1.2μg	0.8μg	0.7μg	0.7μg	4μg	9.5μg	12.5μg

* 风险评估确定 Pd 不是潜在的元素杂质；未获得定量结果。

风险评估的下一步是对表 A.4.8 中药品中元素杂质的实测值或预测值与控制阈值进行比较，并确定适当的措施。

表 A.4.9：评估示例—数据输入说明

第 1 列：回顾药品各组分中有意添加的任何元素（主要是原料药）。记录用到的元素以便在评估中进一步考虑。

第 2 列：确定与药品生产所用辅料相关的任何潜在的元素或杂质。记录来源以便在评估中进一步考虑。

第 3 列：确定从生产设备中浸出的任何已知或预期的元素杂质。记录特定的元素杂质以便在评估中进一步考虑。

第 4 列：确定从包装系统中浸出的任何已知或预期的元素杂质。记录特定的元素杂质以便在评估中进一步考虑。

第 5 列：通过总结药品各组分的贡献，计算潜在元素杂质的总贡献。

第 6 列：评估各组分中元素杂质水平的变异性。

第 7 列：输入已识别出的每种潜在元素杂质的控制阈值。如果已知变异性并且变异性在可接受的限度内，则可以应用每种元素杂质的控制阈值（PDE 的 30%）。

第 8 列：说明所采取的措施—如果第 5 列中的数值小于或等于控制阈值（第 7 列），则不必进一步控制。如果物料变异性高或超过控制阈值，则须控制该元素。

	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
元素	**有意添加（工艺中如使用）**	**含量相对较高的潜在元素杂质和/或辅料中杂质**	**生产设备**	**从包装系统中浸出**	**所有元素杂质的贡献（μg）**	**元素杂质贡献变异性的可接受性**	**控制阈值**	**措施**
As	否	在所有原辅料中均观察到的杂质	否	否	0.8	是	4.5	无需进一步控制
Cd	否	在所有辅料中观察到的杂质	否	否	0.7	是	1.5	无需进一步控制
Hg	否	在所有辅料中观察到的杂质	否	否	0.7	是	9	无需进一步控制
Pb	否	在所有辅料中观察到的杂质	否	否	1.2	是	1.5	无需进一步控制
Pd	API 催化剂	否	否	否	4.0	是	30	无需进一步控制
Ni	API 催化剂	在 3 种辅料中观察到的杂质	否	否	12.5	是	60	无需进一步控制
V	否	在 3 种辅料中观察到的杂质	否	否	9.5	是	30	无需进一步控制

附录 5：皮肤和透皮给药途径的元素杂质的限度

目　录

1 背景

2 范围

3 皮肤给药途径药品的安全性评估原则

3.1 元素杂质（EI）的透皮吸收

3.2 直接作用于真皮的药品的 PDE

4 皮肤给药途径每日允许日暴露量（PDE）的建立

4.1 皮肤给药途径调整因子（CMF）的建立

4.2 皮肤给药途径 PDE

4.2.1 除铊（Tl）和砷（As）以外的元素杂质的 PDE

4.2.2 砷的 PDE

4.2.3 铊的 PDE

5 镍和钴的皮肤给药途径的浓度限度

6 药品的风险评估

7 皮肤给药途径的 PDE 值

8 参考文献

1 背景

2014 年 12 月，ICH 指导委员会批准了专家工作组起草的 ICH Q3D 元素杂质指导原则。该指导原则给出了 24 种元素杂质（EI）口服、注射和吸入给药途径的每日允许暴露量（PDE）。在指导原则的第 3.2 章，给出了建立其他给药途径 PDE 的原则。在 Q3D 开发进程中，开发皮肤和透皮给药途径 PDE 引起关注，因为这些药品是尚未正式建立元素杂质 PDE 的药品中最大的一类。附录 5 旨在扩展 Q3D 指南正文中提供的信息，并提供皮肤和透皮给药途径更具体的信息。

建立皮肤和透皮给药途径限度时，皮肤的作用至关重要。皮肤是环境屏障，也是具有许多功能的复杂器官，包括限制异物渗透、代谢、防止水分流失、温度调节以及作为免疫器官[1]。皮肤由外部表皮和内部真皮组成，都由许多细胞层构成。真皮（或透皮）吸收，即化合物从皮肤外表面进入全身循环，取决于皮肤的特性、解剖部位、化合物的特性以及给药的特性。

吸收的主要屏障是表皮的最外层（即角质层），通常由 10-20 层无活性细胞组成。角质层是一种非常有效的屏障，尤其是对带电荷物质（如金属离子）。因此，包括任何原料药（API）在内的物质透皮进入全身循环通常需要理化试剂（如促渗剂）以帮助 API 的透皮吸收。

关于这些“促渗剂”，值得注意的是，由于理化性质的本质差异，增强 API 渗透的促渗剂通常不适用于元素杂质。评估皮肤给药途径元素杂质全身吸收的研究有限。皮肤对暴露的反应不同。例如，大约一半被皮肤吸收的汞蒸气（剂量的 1-4%）在暴露后几周随着表皮细胞脱落而除去，皮肤中剩余部分缓慢释放进入全身循环[2]。Hostýnek 等人提出银（Ag）优先蓄积在皮肤上并且不会被释放[3]。现有数据表明金（Au）呈惰性并且在体液中不被离子化，不易通过皮肤吸收[4]。金盐易于与表皮角蛋白的巯基结合并留在皮肤上[4]。在某些婴儿和成人皮肤上存在金属结合蛋白（例如表皮和外发根鞘的基底角质形成细胞），但在其他类型细胞（例如外分泌腺外分泌部分）中没有，表明皮肤具有金属结合和代谢的功能[5]。

正如 Hostýnek 等人对定量吸收数据的综述所示[3]，皮肤层的这些特性表明皮肤是全身暴露的重要屏障。据报道，本指导原则评估的大多数元素杂质的全身暴露吸收均＜1%。在第 3 章对元素杂质的透皮吸收进行详细讨论。

通过对科学杂志、政府研究报告和研究、监管机构研究和评估报告等公开数

据进行回顾，来对本指导原则中的元素进行评估。通常科学文献研究仅报道元素杂质从皮肤层消失而不是透皮吸收。大多数元素杂质及其配对离子的定量数据缺失[6]。此外，没有合适的职业暴露标准可用于进行皮肤给药途径的风险评估。因此，采用一种通用方法来建立限度，而不是逐个元素地建立限度。

2 范围[1]

本 Q3D 指导原则附录适用于起局部作用或全身作用的皮肤和透皮给药途径药品（在本附录中简写为皮肤给药途径药品）。本附录不适用于粘膜给药（口腔、鼻腔、阴道）、局部眼科用药、直肠给药、表皮下和真皮下给药的药品。本附录未涵盖的药品应根据 Q3D 指南正文第 3.2 章中讨论的方法进行评估。

3 皮肤给药途径药品的安全性评估原则

文献综述着重于药品中可能存在的形式（见指导原则正文），因此对无机形式元素杂质的可用文献进行评估，数据相关性顺序如下：人体内数据、动物体内数据、体外数据。

考虑局部和全身毒性。通常，除致敏作用外，没有迹象表明对皮肤有局部毒性。对皮肤给药途径的全身毒性进行综述，结果显示铊具有显著的全身毒性。由于本附录中元素的透皮吸收的信息有限，不能得到每个元素的吸收百分数并转化成皮肤给药途径的 PDE，所以不支持采用逐个元素的方法。因此，开发出一种通用方法，假设注射给药途径生物利用度为 100%，根据皮肤给药途径全身暴露，用皮肤给药途径调整因子（CMF），对注射给药途径 PDE 进行校正，得到皮肤给药途径 PDE（见第 4 章）。皮肤给药途径 PDE 适用于长期每天皮肤给药。

3.1 元素杂质（EI）的透皮吸收

吸收进入全身循环（全身吸收）的程度是元素的安全性评估的重要组成部分。对元素的皮肤渗透、吸收、全身生物利用度和毒性研究进行回顾，结果显示许多元素数据缺失。对于已有透皮吸收和/或毒性研究的元素，很少数据适用于正确的定量分析，并且多样化的试验设计不能进行各项研究之间或各元素之间的比较[6]。现有数据表明，即使存在促渗剂，元素杂质通常也很难通过完整皮肤吸收。例如，暴露后 12 天测定尿中 Pb，在闭合状态下大鼠从氧化铅中吸收的 Pb 小于 0.005%。

[1] Q3D 指南不涉及说明书中标注过敏原的要求。研究者应参考区域指南、建议或良好的管理规范进行说明书中过敏原的标注。

在人皮肤的体外系统中没有检测到氧化铅渗透[7]。

皮肤途径给药后，很多因素可能影响透皮吸收和全身生物利用度。这些因素分类如下：

- 化合物相关因素（例如元素杂质的物理状态、离子化、溶解度、结合特性、反应性和配对离子），和/或
- 给药相关因素（例如给药浓度和总剂量、给药/暴露的持续时间、给药之间的清除、表面积、共同给药的物质/辅料和闭合状态）
- 受试者相关因素（例如人种差异的可比性、身体部位、皮肤水合作用/年龄、温度）

通过皮肤的透皮渗透与元素和化合物种类有关，需要在不同条件下对每种元素进行试验评估，以开发有效的模型。由于这种复杂性，得到每种药品中每种元素杂质的每种可能情况是不可行的。

鉴于在设计良好的研究中通过皮肤给药途径获得的有关透皮吸收和毒性研究的数据有限，因此利用可用数据开发一种通用的保守的方法。用先前根据适当的毒性数据建立的每种元素注射给药途径 PDE 得到皮肤给药途径 PDE。为了得到这种假设低但未量化的透皮吸收，并考虑所有可能影响吸收的潜在因素，对大多数元素杂质，在注射给药途径 PDE 的基础上使用 10 倍系数。10 倍系数的推导和应用详见第 4 章。

3.2 直接作用于真皮的药品的 PDE

受损的基底细胞层能够促进元素杂质直接进入真皮及其周围血管（可能会增加全身吸收）。因此，本附录中皮肤给药途径的通用 PDE 不适用于治疗表皮的基底细胞层受到实质性破坏的皮肤给药药品。对于药物需要与真皮接触的适应症（例如，皮肤溃疡、二度和三度烧伤、大疱疮、大疱性表皮松懈症），建议根据 ICH Q3D 第 3.3 章原则建立针对具体案例的合理依据。通常适合采用注射给药途径 PDE 作为这些药品的启动点。

小伤口、针刺、皮肤擦伤和其他快速愈合的日常皮肤损伤与上述表皮的基底细胞层实质性破坏无关。因此，可能通过接触而进入真皮的药品总量可以忽略不计。所以，皮肤给药途径 PDE 适用于治疗这些皮肤擦伤或者其他快速愈合急性损伤的药品。

4 皮肤给药途径每日允许日暴露量（PDE）的建立

用每种元素杂质注射给药途径的 PDE 和皮肤给药途径调整因子（CMF），计算得到各元素杂质皮肤给药途径的 PDE。

4.1 皮肤给药途径调整因子（CMF）的建立

如上所述（第 1 章和第 3 章），有限的可用的完整皮肤研究数据表明，大多数元素杂质的透皮吸收小于 1%。如第 3.1 章所述，很多因素可能影响这种吸收。为避免逐一考虑这些因素，同时考虑到相对缺乏可靠的定量透皮吸收数据，采用一种可以防止潜在全身毒性的方法得到皮肤给药途径 PDE。为了解决这些不确定性，采用以下方法得到 CMF。

1. 除砷（As）和铊（Tl）以外的元素杂质，采用最大皮肤给药途径生物利用度（CBA）为 1%。

2. 考虑到可能提高 CBA 的各种因素，采用 10 倍系数来增加 CBA（调整后 CBA）。

3. 用注射给药途径 BA（100%）除以调整后 CBA，计算 CMF。

4.2 皮肤给药途径 PDE

皮肤给药途径 PDE 计算如下：

皮肤给药途径 PDE=注射给药途径 PDE×CMF

注射给药途径 PDE 的计算已经包括安全系数 F1-F5 或者从口服给药途径 PDE 计算得出，口服给药途径 PDE 也包括安全系数以说明变异性和外推（见 ICH Q3D 附录 1）。因此，皮肤给药途径 PDE 不需要进一步调整。

表 A.5.1 列出了皮肤给药途径 PDE。

4.2.1 除砷（As）和铊（Tl）以外的元素杂质的 PDE

对于低 CBA（＜1%）的元素杂质，采用 CMF 为 10。

对于 CBA＜1%的元素杂质，调整后 CBA=1%×10=10%。

注射给药途径 BA 除以调整后 CBA 得到 CMF。

100%/10%=10。

皮肤给药途径 PDE 计算：

皮肤给药途径 PDE=注射给药途径 PDE×CMF。

皮肤给药途径 PDE=注射给药途径 PDE×10。

表 A.5.1 列出了各元素杂质皮肤给药途径 PDE。

4.2.2 砷的 PDE

对于无机砷，现有数据表明其透皮吸收大于大多数其他元素杂质（大约 5%）[8]。因此，砷的 CMF 为 2，计算如下：

调整后 CBA 计算：5%×10=50%。

将注射给药途径 BA 除以调整后 CBA 得到 CMF

100%/50%=2。

皮肤给药途径 PDE 计算：

皮肤给药途径 PDE=注射给药途径 PDE×CMF。

皮肤给药途径 PDE=15μg/day×2=30μg/day。

4.2.3 铊的 PDE

铊通过皮肤被大量吸收。由于无法获得定量数据，假定其等效于注射给药途径水平。调整后 PDE 等于注射给药途径 PDE，CMF 为 1。

皮肤给药途径 PDE 计算：

注射给药途径 PDE=8μg/day。

皮肤给药途径 PDE=8μg/day×1=8μg/day。

5 镍和钴的皮肤给药途径的浓度限度

皮肤给药途径药品中以杂质形式存在的元素杂质的浓度通常不足以引起过敏反应。但是，对于 Ni 和 Co，除了 PDE 外还应该限制浓度，以减少已过敏个体引起皮肤反应的可能性。该浓度限度被称为皮肤和透皮给药途径浓度限度（CTCL）。对于其他元素杂质（例如 Cr），引起过敏反应的阈值大约等于皮肤给药途径 PDE（Cr）或者远大于皮肤给药途径 PDE，因此不需要额外控制[9]。

Menné 等人最初建立了 Ni 的皮肤浓度限度为 0.5μg/cm^2/week，作为二甲基乙二肟（DMG）检查的检测限[10]。根据欧盟国家 Ni 法规和欧盟镍指令（REACH, Entry 27, Annex XVII）的规定，该 Ni 限度适用于直接和长期皮肤接触消费品（例如珠宝）中。该指令实施后，镍过敏的患病率显著下降[11,12]。采用该限度来建立药品中 Ni 的皮肤给药途径的浓度。用于患病皮肤部位的最小剂量单位称为 1 个指尖单位（FTU），约为 0.5g。皮肤给药途径药品开发时 1FTU 的给药面积通常约为 250cm^2（相当于一只手的表面积）[13]。由于每个皮肤区域的用药量不随皮

肤部位而变化，因此 CTCL 不受单次用药剂量和用药部位的影响。根据每天 0.5g 剂量药品给药皮肤表面积为 250 cm^2，如下所示得出药品的 CTCL 为 35μg/g。最近得出的将对 Co 过敏降至最低的限度显示出与 Ni 类似的限度 31-259ppm[14]，相同的 CTCL 也适用于 Co。

0.5 μg/cm^2/week	= 0.07 μg/cm^2/day
0.07 μg/cm^2/day x 250 cm^2	= 17.5 μg/day
17.5μg/day/0.5 g/day	= 35 μg/g

6 药品的风险评估

按照 ICH Q3D 指导原则第 5 章进行皮肤给药药品的风险评估。皮肤给药途径药品的潜在元素杂质来源的识别、计算方法和额外控制的考虑与口服、注射和吸入给药途径药品相同。

对于 Ni 和 Co，除了考虑相对于 PDE 的药品中元素杂质的水平外，还需要评估相对于表 A.5.1 中 CTCL 的药品中该元素杂质的浓度（μg/g）。因此，药品的风险评估应确认总的 Ni 和 Co 的水平（μg/day）小于等于 PDE，同时药品中其各自的浓度不超过表 A.5.1 中 CTCL。

如 ICH Q3D 第 5.2 章所述，药品风险评估的总结是通过综合相关药品或组分的特定数据，并结合从药品或制备工艺中获得的信息和认知，用以识别在药品中很可能观察到的元素杂质。

总结中应考虑实测的或预测的元素杂质水平相对于其 PDE 的显著性，对于 Ni 和 Co，还要考虑相对于 Ni 和 Co 的 CTCL 的显著性。将既定 PDE（以及 Ni 和 Co 的 CTCL）的 30%定义为控制阈值，作为实测元素杂质水平显著性的衡量指标。控制阈值可用于判断是否需要额外的控制。如果药品中所有来源的总的实测或预测的元素杂质水平（μg/day）或者皮肤给药途径浓度（μg/g），始终低于 PDE 或 CTCL 的 30%，只要申请人对数据进行了适当的评估并证明已对元素杂质进行了足够的控制，则不再需要额外的控制。

由于皮肤给药药品的最大总日剂量不总是明确的，因此药品风险评估的前提是对最差情况暴露的合理评估可以作为评估的基础[13,15,16]。另外，每日用药次数也可能不明确。由于 CTCL 是按照每日用药一次计算得出，因此，可接受的浓度可根据每日最大使用次数以及对各种因素（如药物在皮肤上的停留时间）的评估进行校正。虽然过敏性风险不受使用面积大小的影响，但是风险会随着同一部位

多次用药而增加。

皮肤给药药品与口服、注射或吸入给药药品的不同之处在于其可以从给药部位除去或冲掉。在评估患者可能接触的潜在元素杂质时，评估药品在典型使用条件下的保留时间可能很重要。例如，某些产品（如洗发水）的使用持续时间很短。因此，建议风险评估使用保留因子进行调整（关于保留时间的更多信息，请参阅 ICH Q3D 培训模块 1；https：//www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html）。如果以这种方式调整 PDE，则新拟定的水平可以作为可接受水平，并提交给相关监管机构根据具体情况进行考虑。

7 皮肤给药途径的 PDE 值

表 A.5.1 列出了皮肤和透皮给药途径 PDE。与 Q3D 保持一致，致敏元素杂质（Ni、Co）还需要满足第二个限度 CTCL（μg/g）

没有足够的数据来建立铱、锇、铑、钌的任何给药途径的 PDE。对于这些元素，将采用钯相关途径的 PDE。

表 A.5.2 给出了每日剂量为 10g 的药品的浓度的示例。

表 A.5.1 皮肤给药药品-PDE、CTCL 和风险评估中需要考虑的元素

元素	类别	ICH Q3D			皮肤给药药品		
		PDE (μg/day)			PDE (μg/day)	致敏元素 CTCL(μg/g)	在风险评估中需要考虑的非有意添加的元素[1,2,3]
		口服	注射	吸入			
Cd	1	5	2	3	20	-	Yes
Pb	1	5	5	5	50	-	Yes
As	1	15	15	2	30	-	Yes
Hg	1	30	3	1	30	-	Yes
Co	2A	50	5	3	50	35[4]	yes
V	2A	100	10	1	100	-	yes
Ni	2A	200	20	6	200	35[4]	yes
Tl	2B	8	8	8	8	-	no
Au	2B	300	300	3	3000	-	no
Pd[5]	2B	100	10	1	100	-	no
Se	2B	150	80	130	800	-	no
Ag	2B	150	15	7	150	-	no
Pt	2B	100	10	1	100	-	no
Li	3	550	250	25	2500	-	no
Sb	3	1200	90	20	900	-	no

Ba	3	1400	700	300	7000	-	no
Mo	3	3000	1500	10	15000	-	no
Cu	3	3000	300	30	3000	-	no
Sn	3	6000	600	60	6000	-	no
Cr	3	11000	1100	3	11000	-	no

[1] 在风险评估中必须考虑有意添加的元素。

[2] 如非有意添加，2B 类元素出现在药品中的概率较低，在口服、注射和吸入药品评估中不需要考虑（见 ICH Q3D 第 4 章）。

[3] 如非有意添加，在风险评估中不需要考虑皮肤给药途径 PDE 大于 500 μg/day 的 3 类元素（见 ICH Q3D 第 4 章）。

[4] 此元素应该同时符合皮肤给药途径 PDE 和 CTCL 要求。如果结果出现差异，应该符合最低限度要求。以 Co 为例，根据 PDE 和药物最大日剂量 1g，计算出浓度为 50 μg/g，超出 CTCL 35 μg/g。

在这种情况下应该使用 CTCL 限度。

[5] Pd PDE 适用于铱、锇、铑、钌。

表 A.5.2：10g 剂量的皮肤给药途径 PDE 和浓度限度

元素	类别	皮肤给药 PDE (μg/day)	10g 剂量的皮肤给药浓度(μg/g)[1]	致敏元素 CTCL(μg/g/day)
Cd	1	20	2	-
Pb	1	50	5	-
As	1	30	3	-
Hg	1	30	3	-
Co	2A	50	5[2]	35
V	2A	100	10	-
Ni	2A	200	20[2]	35
Tl	2B	8	0.8	-
Au	2B	3000	300	-
Pd[3]	2B	100	10	-
Se	2B	800	80	-
Ag	2B	150	15	-
Pt	2B	100	10	-
Li	3	2500	250	-
Sb	3	900	90	-
Ba	3	7000	700	-
Mo	3	15000	1500	-
Cu	3	3000	300	-
Sn	3	6000	600	-
Cr	3	11000	1100	-

[1] 以浓度单位表示的用日剂量 10g 计算的 PDE

[2] 此元素应该同时符合皮肤给药途径 PDE 和 CTCL 要求。如果结果出现差异，应该符合最低限度要求。以 Co 为例，根据 10g 剂量，计算出皮肤给药途径浓度为 5 μg/g；根据 1g 剂

量，计算出皮肤给药途径浓度为 50 μg/g，超出 CTCL35 μg/g。在这种情况下应该使用 CTCL 限度。

[3] Pd PDE 适用于铱、锇、铑、钌

8 参考文献

1. Monteiro-Riviere NA, Filon, FL. Skin. In B Badeel, A Pietroiusti and Anna A. Shvedova Adverse Effects of Engineered Nanomaterials. Exposure, Toxicology and Impact on human Health 2nd Edition 2017: 357-380 Elsevier

2. Hursh JB, Clarkson TW, Miles EF, Goldsmith LA. Percutaneous absorption of mercury vapor by man. Arch Environ Health 1989; 44(2): 120-127.

3. Hostýnek JJ, Hinz RS, Lorence CR, Price M, Guy RH. Metals and the skin. Critical Reviews in Toxicology 1993; 23(2): 171-235.

4. Lansdown ABG. Silver and Gold. In Patty's Toxicology 6th Edition. Ed Bingham E., Cohrssen B; John Wiley & Sons 2012; pp 75-112

5. Van den Oord JJ and De Ley M. Distribution of metallothionein in normal and pathological human skin. Arch Dermatol Res 1994; 286: 62-8.

6. Hostynek JJ. Factors determining percutaneous metal absorption. Food Chem Toxicol 2003; 41 (3): 327–345.

7. ATSDR. Toxicological profile for lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta GA. 2019.

8. ATSDR. Addendum to the toxicological profile for arsenic Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta GA. 2016.

9. Nethercott J, Paustenbach D, Adams R, Fowler J, et al. A study of chromium induced allergic contact with 54 volunteers: implications for environmental risk assessment. Occup Environ Med 1994; 51: 371-380.

10. Menné T, Brandup F, Thestrup-Pedersen K et al. Patch test reactivity to nickel alloys. Contact Dermatitis 1987; 16: 255-259.

11. Thyssen JP, Uter W, McFadden J, Menné T, Spiewalk R, Vigan M, Gimenez-Arnau A, Lidén C. The EU Nickel Directive revisited—future steps towards better

protection against nickel allergy. Contact Dermatitis. 2011; 64(3): 121-125.

12. Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure and treatment. Contact Dermatitis 2019; 1-15.

13. Long CC, and Finlay AY. The Finger-Tip Unit-a New Practical Measure. Clinical and experimental dermatology. 1991; 16.6: 444–447.

14. Fischer LA, Johansen JD, Voelund A, Lidén C, et al. Elicitation threshold of cobalt chloride: analysis of patch test dose-response studies. Contact Dermatitis 2015; 74: 105-109.

15. SCCP's (European Commission Scientific Committee on Consumer Products) Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation, sixth revision, 2006.
http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_03j.pdf .

16. Api AA, Basketter DA, Cadby PA, Cano MF, Ellis G, Gerberick ZF, Griem P, McNamee PM, Ryan CA, Safford R. Dermal sensitization quantitative risk assessment (QRA) for fragrance ingredients. Reg Toxicol Pharmacol 52 (1) 2008, 3-23.