人用药品注册技术要求国际协调会

ICH协调指导原则

元素杂质指导原则

Q3D(R1)

最终版

2019年3月22日通过

*根据ICH进程，本指导原则由相应的ICH专家工作组提出，并提交给监管机构征求过意见。在ICH进程第4阶段，最终草案推荐给ICH监管机构采用。*

Q3D (R1)文件历史

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 代码 | 历史 | 日期 |
| 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(R1)

ICH协调指导原则

目 录

[1. 前言 1](#_Toc7956495)

[2. 范围 1](#_Toc7956496)

[3. 潜在元素杂质的安全性评估 2](#_Toc7956497)

[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](#_Toc7956498)

[3.2 其他给药途径 3](#_Toc7956499)

[3.3 元素杂质水平高于既定PDE值的论证 3](#_Toc7956500)

[3.4 注射剂 4](#_Toc7956501)

[4. 元素分类 4](#_Toc7956502)

[5. 元素杂质的风险评估和控制 6](#_Toc7956503)

[5.1 总则 6](#_Toc7956504)

[5.2 元素杂质的潜在来源 6](#_Toc7956505)

[5.3 潜在元素杂质的识别 7](#_Toc7956506)

[5.4 风险评估建议考虑的元素 9](#_Toc7956507)

[5.5 评估 9](#_Toc7956508)

[5.6 风险评估过程总结 10](#_Toc7956509)

[5.7 生物制品的特殊考虑 11](#_Toc7956510)

[6. 元素杂质的控制 11](#_Toc7956511)

[7. PDE值与浓度限度的相互转换 12](#_Toc7956512)

[8. 形态和其他考虑 14](#_Toc7956513)

[9. 分析方法 14](#_Toc7956514)

[10. 生命周期管理 14](#_Toc7956515)

[词汇表 16](#_Toc7956516)

[参考文献 21](#_Toc7956517)

[附录1：建立暴露限度的方法 22](#_Toc7956518)

[附录2：元素杂质的既定PDE值 26](#_Toc7956519)

[附录3：各元素的安全性评估 28](#_Toc7956520)

[附录4：举例 83](#_Toc7956521)

元素杂质指导原则

Q3D（R1）

# 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：与生产设备或包装材料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）以及含已上市原料药的新制剂。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、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。

针对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。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：

ο 如果产生局部作用，评估是否有必要对既定PDE值进行修正。

ο 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。

ο 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：

ο 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，其未观察到毒性反应剂量（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

日最大剂量小于等于2升的注射剂可使用日最大剂量由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/106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）都需要进行风险评价。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/或区域监管的差异性，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，针对元素杂质，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。既不总适合也不总需要使用正式的风险管理方法（使用公认的工具和/或正式方法，例如：标准操作规程）。也可以使用非正式的风险管理方法（使用经验工具和/或内部方法）。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

本指导原则风险评估的过程可分为三个步骤：

* 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。
* 包装材料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）。

**包装材料中浸出的元素杂质**：根据对特定药品类型与包装材料之间潜在相互作用的科学理解，识别包装材料引入的潜在元素杂质。当包装材料组成的综述资料表明包装材料不含元素杂质时，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材料中浸出的可能性高，应对包装材料的潜在浸出物进行研究（洗涤、灭菌、辐射等操作后）。通常在制剂的包装材料研究中对此来源的元素杂质进行评估。

需考虑的因素（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、包装材料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-透析（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；
* 选择合适的包装材料。

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；
* 在研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，需考虑来自包装材料和生产设备的元素杂质。如果在风险评估过程中，已确定包装材料和生产设备对药品的元素杂质水平没有影响，则无需考虑。当包装材料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。

 （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。

 （2）

k=药品N种组分中各组分的指数；

CK=k组分中元素杂质的允许浓度（µg/g）

Mk=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、包装材料或设施的变更。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/m3（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：**

观察到毒性反应的最低剂量：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）同种同株生物体的毒性反应的最低物质（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。定量限是一种针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:**

观察到反应的最低剂量：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:**

未观察到毒性反应剂量：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毒性反应的物质最大量或浓度。

**NOEL:**

未观察到反应剂量：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（还原）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观察到毒性反应剂量（NO[A]EL）或观察到毒性反应的最低剂量（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=kM0.67 *（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 依据可观察到有害作用的最低水平（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 | 5 |
| 铊 Tl | 2B | 8 | 8 | 8 |
| 金 Au | 2B | 100 | 100 | 1 |
| 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 | 10 | 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值未进行俢约。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位有效数字并就近俢约。大于10的PDE值适当俢约至1或2位有效数字。本表中的俢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 | 0.5 |
| 铊 Tl | 2B | 0.8 | 0.8 | 0.8 |
| 金 Au | 2B | 10 | 10 | 0.1 |
| 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 | 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]。尽管显示Sb（3+）可致染色体畸形，但与遗传毒性数据综述中的结果相互矛盾[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Sb2O3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/m3的大鼠吸入研究的数据[5]，以NOAEL值为1.08 mg/m3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/m3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：

连续剂量===0.00016 mg/L

日剂量==0.11 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 B6C3F1 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。无机砷由于其与药品最为相关，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，有很多采用非阈值、线性剂量响应方法针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]，且被认为可能对皮肤与内部癌症以及非癌症长期不良健康反应具有预测性[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/m3 [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/m3。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/m3[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/m3/1000 L/m3×28800 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/（1×10×1×1×1）=1.46 mg/天=1460 μg/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 μg/天/2=730 μg/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/m3。

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===0.119 μg/L

日剂量= = 68.6 μg/kg

PDE=68.6 μg/kg×50 kg/（1×10×1×1×1）=343 μg/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。

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]。

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/m3 [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/m3 [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/m3。

以调整因子（F1-F5参见附录1）计算吸入途径的PDE值如下：

对于连续给药===0.00119 μg/L

日剂量==0.685 μg/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 B6C3F1 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;](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（CrO42–）和重铬酸盐（Cr2O72-）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、从设备或包装材料中浸出以及催化剂。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% Cr2O3（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/m3（3 mg Cr（3+）/m3）。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/m3计算PDE值[7]。

PDE=0.0001 mg/m3/1000 m3/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B12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B12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CoCl2 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 μg/天/10=5.0 μg/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/m3计算吸入途径的PDE值[1] 如下：

PDE=0.0001 mg/m3/1000 m3/L×28800 L/天=2.9 μg/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 CuSO4/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×50 kg/（5×10×5×1×1）=3400 μg/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 μg/天/10=340 μg/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) | 134 | 134 | 1.3 |

**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)Cl2]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。根据小鼠腹腔内给予+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/（12×10×10×1×10）=134 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 = 134 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和注射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=134 μg/天/100=1.34 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学不良反应。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、双向障碍和反复发作的单向抑郁。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/m3，6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===0.00034 mg/L

日剂量==122.04 µg/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，汞可经嗅觉传导通路吸收直接进入大脑[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 HgCl2/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BMDL10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BMDL10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 µg/天/10=3.0 µg/天

**吸入途径的PDE值**

空气TWA水平在14~20 μg/m3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/m3）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===0.004 µg/L

日剂量==2.30 µg/kg

PDE=2.30 µg/kg×50 kg/（1×10×1×1×10）=1.2 µg/天

F5=10是因为以LOAEL值计算PDE值，且考虑了汞可能通过嗅觉传导通路直接进入大脑。

**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（MoO42-）的形式存在于土壤及天然水中，MoO42-可与多种阳离子如K+、NH4+和Ca2+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。MoO2和MoS2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×50 kg/（5×10×5×1×1）=3.4 mg/天=3400 µg/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 µg/天/2=1700 µg/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/m3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2.6×10-5/μg/m3[8]。以风险水平为1:100000计算吸入PDE值如下：

吸入PDE==0.38 μg/m3

PDE=0.38 µg/m3/1000 L/m3×28800 L/天=10.9 µg/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，但动物镍缺乏可能会引起不良反应。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 / m3 /天，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===0.000089 mg/L

日剂量==0.060 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（PdCl2）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。铂络合物显示一系列已知的氧化态，主要为+2价及+4价。Pt（+2）可与水形成配位离子[Pt(H2O)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]。至少通过吸入方式，含氯铂盐的最敏感的终点是过敏反应。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及接触的剂量与时间[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×50 kg/（5×10×10×1×1）=108 µg/天

**注射途径的PDE值**

用铂的安全性综述评估注射途径铂盐的毒性受到限制。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 µg/天/10=10.8 µg/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/m3。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===0.00048 µg/L

日剂量==0.27 µg/kg/天

PDE=0.27 µg/kg/天×50 kg/1×10×1×1×1=1.4 µg/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LD50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，RuO4比OsO4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

* OsO4难溶于水[7]。金属锇无毒性[8]。
* OsO4已用于治疗关节炎。OsO4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]。
* OsO4的允许接触限度（PEL）TWA为0.002 mg/m3（以锇计）[10]。

• 铑

* 铑盐（K2RhCl5、(NH4)3RhCl6）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]。RhCl3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/m3。Rh的可溶性化合物的PEL TWA为0.001 mg/m3[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，芳烷基硒试剂常在各种有机合成中应用。

**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 µg/天/2=85 µg/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/m3 [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===0.000048 mg/L

日剂量==0.027 mg/kg

PDE=0.027 mg/kg×50 kg/（1×10×1×1×1）=0.135 mg/天=135 µg/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 | 14 | 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×50 kg/（12×10×5×1×10）=167 µg/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**

US EPA基于人类长期（2~9年）静脉注射胶体银和有机银药品造成的银中毒确定了银的LOAEL值为0.014 mg/kg Ag /天[5]。以调整因子（F1-F5参见附录1）计算注射PDE值如下：

PDE=0.014 mg/kg/d×50 kg/（1×10×1×1×5）=14 µg/天

由于不认为银在皮肤中的沉积属不良反应，以出现银中毒作为LOEL值，故F5=5。

**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/m3[6]，以调整因子计算吸入PDE值如下：

连续剂量===0.00000238 mg/L

日剂量==0.0014 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. 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可预期出现类似毒性。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**

贫血是大鼠反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/m3）[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（VO3-）和氧化钒（VO2 +）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/m3[3]。五氧化二钒是一种碱性试剂，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 µg/天/100=1.2 µg/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 |
| **每日最大摄入量（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 | 包装材料引入的潜在元素杂质 |
| 原料药 | Pd、Ni | As | Ni | None |
| MCC | None | As、Cd、Hg、Pb | None | None |
| 乳糖 | None | As、Cd、Hg、Pb | None | None |
| 磷酸钙 | None | As、Cd、Hg、Pb | V、Ni | None |
| 交联聚维酮 | None | As、Cd、Hg、Pb | None | None |
| 硬脂酸镁 | None | As、Cd、Hg、Pb | Ni | None |
| HPMC | None | As、Cd、Hg、Pb | None | None |
| 二氧化钛 | None | As、Cd、Hg、Pb | V | None |
| 氧化铁 | None | As、Cd、Hg、Pb | V、Ni | None |

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—评价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：确定从包装材料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** | **从包装材料中浸出** | **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 | No | 在所有原辅料中均观察到的杂质 | No | No | 0.8 | yes | 4.5 | 无需进一步控制 |
| Cd | No | 在所有辅料中观察到的杂质 | No | No | 0.7 | yes | 1.5 | 无需进一步控制 |
| Hg | No | 在所有辅料中观察到的杂质 | No | No | 0.7 | yes | 9 | 无需进一步控制 |
| Pb | No | 在所有辅料中观察到的杂质 | No | No | 1.2 | yes | 1.5 | 无需进一步控制 |
| Pd | API催化剂 | No | No | No | 4.0 | yes | 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 | No | No | 12.5 | yes | 60 | 无需进一步控制 |
| V | No | 在3种辅料中观察到的杂质 | No | No | 9.5 | yes | 30 | 无需进一步控制 |