



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2016年7月25日
EMA/CHMP/ICH/353369/2013
人用药品委员会

ICH Q3D 元素杂质指南

ICH 进程第五阶段

CHMP 采纳，发布征求意见	2013年6月
征求意见结束（提出意见的截止日期）	2013年12月31日
最终 CHMP 采纳	2014年12月
生效日期	对于新上市销售授权申请： 2016年6月 对于已授权药品： 2017年12月

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom

电话: +44 (0)20 3660 6000 传真: +44 (0)20 3660 5555

来函请发送至: info@ema.europa.eu 网址: www.ema.europa.eu

欧盟机构



©2012 年欧洲药物管理局版权所有。允许转载本文件，但必须声明本文件的来源。

历史文件

代码	历史	日期
Q3D	指导委员会批准第 2a 阶段。	2013 年 6 月 6 日
Q3D	指导委员会批准第 2b 阶段并发布征求公众意见。	2013 年 6 月 6 日
Q3D	勘误： 表 4.1 W 和 Al 分别从分类 2B 和 3 的元素杂质列表中移除。 表 A.2.1 Ni 的分类由 2 变为 3。	2013 年 6 月 14 日
Q3D	微小更正包括：移除附录 5（第 i 和第 13 页）；删除多余的文字（第 4 页）；选项 2 变更为 2a（第 10 页）；在安全限制性毒性项下插入被省略的文字（第 35 页）；移除重复多余的文字（第 41 页）；将文字中的“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	添加行号以便利利益相关方提供意见	2013 年 9 月 30 日
Q3D	指导委员会批准第 4 阶段并推荐 ICH 采用	2014 年 11 月 12 日

现行第 4 阶段版本

编码	历史	日期
Q3D	勘误表：硒安全评估文本中的校正因子（由 10 变更为 2 与章节 3.1 保持一致）；钡（删除参考文献）和钒（修订参考文献）安全评估项下两篇参考文献的一致。	2014 年 12 月 16 日

ICH 协调指导原则

在 2014 年 11 月 12 日的指导委员会会议上进入 ICH 流程的第 4 阶段，推荐 ICH 监管方采用本指南。

ICH Q3D 元素杂质指导原则

目 录

1. 前言	5
2. 范围	5
3. 潜在元素杂质的安全性评价	6
3.1. 口服、注射和吸入给药途径的元素杂质安全性评价原则	6
3.2. 其它给药途径	7
3.3. 元素杂质水平高于既有 PDE 值的论证	7
3.4. 注射剂	8
4. 元素分类	8
5. 元素杂质的风险评估和控制	9
5.1 总则	10
5.2 元素杂质的潜在来源	10
5.3 潜在元素杂质的鉴定	11
5.4 风险评估建议考虑的元素	12
5.5 评估	13
5.6 风险评估过程总结	14
5.7 生物技术产品的特殊考虑	15
6. 元素杂质的控制	15
7. PDE 值与浓度限度的相互转换	16
8. 形态和其它考虑	18
9. 分析方法	18
10. 生命周期管理	18
词汇表	19
参考文献:	24
附录 1: 建立暴露限度的方法	25
附录 2: 元素杂质的既定 PDE 值	28
附录 3: 单个元素的安全性评估	30
铈	30
砷	32

钡.....	35
镉.....	37
铬.....	39
钴.....	41
铜.....	43
金.....	45
铅.....	47
锂.....	48
汞.....	49
钼.....	51
镍.....	54
钶.....	56
铂.....	58
铂族元素.....	61
硒.....	63
银.....	65
铊.....	67
锡.....	68
钒.....	70
附录 4：说明性实例.....	72

1. 前言

药品中的元素杂质有如下几种来源：它们可以是在合成中有意添加的催化剂残留，也可以是现实存在的杂质（如：通过与生产设备或容器密闭系统相互作用产生或存在于药品的各个组分中）。因为元素杂质不能为患者提供任何治疗效果，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。本指南分为三部分：评估潜在元素杂质的毒性数据；为每一种具有毒理学担忧的元素确定其每日允许暴露量（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不超过其 PDE，申请人就不必根据生产能力收紧其限度。本指南中确定的 PDE 值对所有患者的公众健康具有保护作用。有时元素杂质在低于毒性阈值的情况下也会影响药品的其他质量属性（如：元素催化原料药降解），在这种情况下就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，可能必须从药品质量的角度出发考虑其他限度和参考其它指导原则（如：ICH Q3A）。

本指南采用 ICH Q9 中所述的风险管理原则，为药品中元素杂质的评估和控制提供一套程序。这一程序为开发基于风险的药品元素杂质限度控制策略提供了平台。

2. 范围

本指南适用于新制剂产品（定义见 ICH Q6A 和 Q6B）以及含已上市原料药的新制剂。本指南的适用范围包括纯化蛋白和多肽（含重组或非重组来源的蛋白和多肽）及其衍生物，以及它们作为组分（如：偶联物）的制剂，还包括化学合成的多肽、聚核苷酸、寡糖的制剂。

本指南不适用于草药、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制剂产品中的元素。该指南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的治疗药品。

本指南不适用于处于临床研发阶段的药品。随着商业进程不断发展，本指南的原则可用于评估新药中可能存在的元素杂质。

预计在本指南由 ICH 颁布后的 36 个月内，无需对上市产品应用 Q3D。

3. 潜在元素杂质的安全性评价

3.1. 口服、注射和吸入给药途径的元素杂质安全性评价原则

附录 1 详细讨论了每个元素杂质的 PDE 确定方法。本指南中元素的评估是根据包括科学杂志、政府研究报告与研究、国际法规标准（适用于药品）和指南、监管机构的研究和评估报告在内的公开可获得数据完成的。评估过程遵从 ICH Q3C：残留溶剂中描述的原则。综合所获得信息后建立了口服、注射和吸入给药途径的 PDEs。实用起见，附录 2 表 A.2.1 中列出的用于药品的 PDEs 值已修约至 1 或 2 位有效数字。

附录 3 包含了用以鉴定为每个元素设定 PDE 的关键研究的安全评估总结。由于数据不充足，无法设定铍、钷、铈和钒的任何给药途径的 PDE 值。以它们对钡的相似性为基础设定了这些元素的 PDE 值。

在建立 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状态；
- 当能提供可用信息时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。

本指南中讨论的一些元素杂质的日摄入量是依据食品、水、空气和职业的暴露量制定。在适当的时候，这些标准可被考虑用于安全性评估和 PDE 值的设定。

PDE 值的设定通常采用持续时间最长的动物研究结果。如果采用较短期的动物研究作为最相关的结果，则在每个单独元素杂质的安全性评价中提供其合理性。

针对吸入途径的安全性评价和吸入 PDE 值的推算研究，使用可溶性盐（如可获得）要优于使用颗粒。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。吸入途径（口服或注射途径，如适用）的 PDE 值设定是以每天 24 小时，持续 7 天的暴露量为标准。

在数据缺乏和（或）可用数据被认为是不充分的情况下，对于注射和（或）吸入给药途径的安全性评估可基于口服生物利用度的校正因子由口服 PDE 进行推算：

- 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 计算吸入 PDE 的推算值（参考文献 1）。

3.2. 其它给药途径

可以对口服、注射和吸入给药途径的 PDE 值进行设定。当有必要对其它给药途径的 PDE 值进行设定时，可使用本指南中描述的概念进行 PDE 值推算。评估可增加或降低已有的 PDE 值。针对其他给药途径 PDE 值的推算过程包括：

- 考虑以附件 3 中的口服 PDE 值为起点推算特殊给药途径的 PDE 值。基于一种科学的评估，注射和吸入途径的 PDE 值更适合做为推算起点。
- 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：
 - 如果产生局部作用，评估是否有必要对既有 PDE 值进行校正。
 - 关注那些预计会产生与副反应（用来设定既有 PDE）相关的作用的剂量/暴露量。
 - 如果不产生局部作用，则无需对既有 PDE 值进行校正。
- 如可能，对拟定给药途径的元素生物利用度进行评估，并与既有 PDE 值的给药途径的元素生物利用度进行比较：
 - 如有差别，则需对既有 PDE 值引入一个校正因子。比如，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 值高于既有 PDE 值，则需要考虑质量属性。

3.3. 元素杂质水平高于既有 PDE 值的论证

在特定情况下，元素杂质水平高于既有 PDE 值（见表 A.2.1）是可以接受的。这些情况包括但不限于：

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

以下提供了使用校正因子的次因子法提高元素杂质限度水平的论证实例（参考文献 2，3）。也可以采用其它方法进行限度水平提高的论证。任何高于既有 PDE 值的推荐水平都应视具体情况进行论证。

实例 1：元素 X 存在于口服药品中。由附录 3 中的元素 X 的各论可知，其未观察到损害作用水平（NOAEL）值为 1.1mg/kg/天，校正因子 F1-F5 分别为 5、10、5、1 和 1。运用

附录 1 中描述的校正因子标准方法计算 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 1.1 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 220 \text{ } \mu\text{g/天}$$

校正因子 F2（默认值=10）可细分为两种次因子，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，TK 调节因子在每周给药一次（~1 个半衰期）的情况下可降至 1.58，而每月给药一次（~5 个半衰期）则可降至 1。对 F2 使用次因子法，针对元素 X 每周给药一次的推荐水平可计算如下：

$$\text{推荐水平} = 1.1 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 5 \times (1.6 \times 3.16) \times 5 \times 1 \times 1 = 440 \text{ } \mu\text{g/天}$$

实用起见，修约为 400 $\mu\text{g/天}$ 。

实例 2：TK 调节因子方法也适用于未使用校正因子方法计算的元素杂质。使用最小风险水平（MRL）0.02mg/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。该元素是某一口服制剂的杂质，该制剂每 3 周给药一次（~5 个半衰期）。依据一级反应动力学，将既有的 PDE 值 1000 $\mu\text{g/day}$ 校正如下：

$$\text{推荐水平} = 0.02 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 1 / 3.16 = 3.16 \text{ mg/天}$$

实用起见，修值约为 3000 $\mu\text{g/天}$ 。

3.4. 注射剂

日最大用量达到 2 升的注射药品可使用日最大给药量由 PDE 值计算允许浓度。某些药品的标签指定或临床实践确定的日使用剂量超过 2 升（如：生理盐水、葡萄糖、全胃肠外营养液、灌洗液），可采用 2 升由 PDE 值计算允许浓度。

4. 元素分类

根据元素的毒性（PDE 值）及其在药品中出现的可能性，本指南包含的元素可分为 3 类。出现的可能性来自于以下几个因素：在制药过程中使用的可能性，在制药过程所用物料中和其它元素杂质共生的可能性，以及元素的表现天然丰度和环境分布。本指南中低天然丰度元素指的是那些天然丰度报道值 ≤ 1 原子/ 10^6 硅原子的元素（参考文献 5）。分类表力图将风险评估聚焦于那些毒性最大而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：

分类 1：元素砷（As）、镉（Cd）、汞（Hg）和 铅（Pb）是人体毒素，在药品生产中禁用或限制使用。它们出现在药品中通常是来自常见物料的使用（如：矿物质辅料）。由于它们的独特性质，这四种元素在所有元素杂质的潜在来源以及给药途径的风险评估中都应进行评估。风险评估的结果将确定那些可能需要额外的控制的组分，在某些情况下额外

的控制可能包括对分类 1 中元素进行检测。并不是所有成分都需要检测分类 1 中的元素杂质，仅当风险评估确定需要进行恰当的控制以确保满足 PDE 值时才实施检测。

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

- **分类 2A** 元素出现在药品中的相对可能性较高，需包含所有元素杂质的潜在来源以及给药途径（标明的）的风险评估。分类 2A 的元素杂质包括：Co、Ni 和 V。
- **分类 2B** 元素丰度较低以及与其它物料潜在共生的可能性较低，其出现在药品中的概率较低。除非这些元素在原料药、辅料或其它药品成分的生产中有意添加，否则无需进行风险评估。分类 2B 的元素杂质包括：Ag、Au、Ir、Os、Pd、Pt、Rh、Ru、Se 和 Tl。

分类 3: 此类元素口服给药途径的毒性相对较低（高 PDE 值，通常 $>500\mu\text{g}/\text{天}$ ），但在吸入和注射给药途径中的风险评估中仍需考虑。除非这些元素是有意添加，否则无需在风险评估中予以考虑。对于注射和吸入给药产品，在风险评估过程中应对含有此类元素杂质的可能性进行评估，除非给药途径的特定 PDE 值高于 $500\mu\text{g}/\text{天}$ 。此类元素包括：Ba、Cr、Cu、Li、Mo、Sb 和 Sn。

其它元素: 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 值还未建立，本指南未涉及此类元素。如药品包含的这些元素，应遵从适用于特定元素的其它指导原则和/或地方法规和规范（如：铝导致肾功能损害、锰和锌导致肝功能损伤）或药物制剂的质量考虑（如：存在于治疗性蛋白中的杂质钨）。部分经过考虑的元素包括：Al、B、Ca、Fe、K、Mg、Mn、Na、W 和 Zn。

5. 元素杂质的风险评估和控制

在开发药品中元素杂质的控制措施中，需要考虑 ICH Q9 中描述的质量风险管理原则。风险评估应基于科学的认知和原则。理解产品及其生产工艺（ICH Q8 和 Q11），将风险评估与为患者的安全性考虑联系起来。因此，针对元素杂质，产品风险评估的重点是结合本指南中的 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：申请者的申报数据，原料药和/或辅料生产商提供的信息以及/或公开可获得的文献数据。

申请者应以适当的方式记录风险评估和控制方法。风险评估的努力和形式应与风险等级成正比。使用正式的风险管理程序（使用公认的工具和/或正式程序，例如：标准操作程序）既不总是适合的，也不总是必要的。使用非正式的风险管理程序（使用经验工具和/或内部流程）也被认为是可以接受的。ICH Q8 和 Q9 中描述的工具可辅助风险评估，在本指南中将不再介绍。

5.1 总则

针对本指南的目的，风险评估过程可描述为以下三步：

- 确定已知和潜在的元素杂质来源，发现它们进入药品的途径。
- 通过确定实测或预测的杂质水平并与既有的 PDE 值比较，评估药品中存在的特定元素杂质。
- 总结和记录风险评估。确定建立于过程中的控制是否充足或是否需要考虑额外的控制来限定药品中的元素杂质。

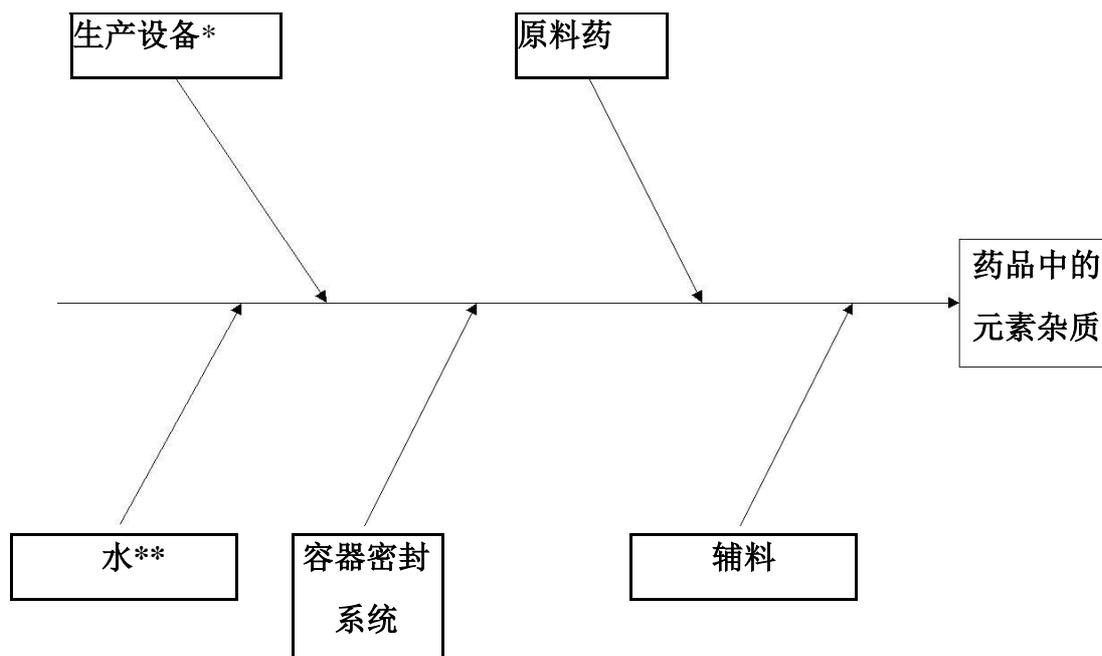
很多情况下，这些步骤都是同步考虑的。风险评估的结果会是开发一种确保潜在元素杂质不超过 PDE 值的最终方法的叠加结果。

5.2 元素杂质的潜在来源

考虑到一个药品的生产，大量元素杂质的潜在来源。

- 在原料药、辅料或其它药品成分的生产过程中有意添加元素（如催化剂）的残留杂质。原料药的风险评估应注意潜在包含在药品中的元素杂质。
- 非有意添加且潜在存在于药品生产所用原料药、水或辅料中的元素杂质。
- 由生产设备潜在引入到原料药和/或制剂中的元素杂质。
- 由容器密封系统潜在浸出至原料药和制剂的元素杂质。

下图表示用于药品生产的典型材料、设备和成份的实例。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。



* 通过过程理解、设备选择、设备认证和实施良好生产管理规范（GMP）可以降低元素杂质的引入风险。

** 如在生产过程中使用纯化水或注射用水，应遵从药典（如：欧洲药典、日本药典、美国药典）的水质量要求，降低从水中引入元素杂质的风险。

5.3 潜在元素杂质的鉴定

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。此类潜在杂质的身份已知，其控制技术也易于表征和确定。

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。

口服给药途径的风险评估应评估 1 和 2A 类元素杂质在药品中的可能性。注射和吸入给药途径的风险评估应评估包含表 5.1 所示的 1、2A 和 3 类的元素杂质的可能性。

由生产设备引入的潜在元素杂质：来源于此的元素杂质贡献量是有限的，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亚类。工艺知识的应用、设备的选择、设备的认证以及 GMP 的控制都能保证来自生产设备的元素杂质的低贡献量。基于对与药品成分接触的生产设备成分组成的认知，应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能够潜在地被应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浸出或迁移元素杂质的可能性时，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预计会低于观察到的原料药生产设备的贡献值。然而，基于对过程的认知或理解，如果不是上述这种情况，申请者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）。

从容器密封系统浸出的元素杂质：应基于对特定药品类型与其包材之间潜在相互作用的科学理解，对容器密封系统引入的潜在元素杂质进行鉴定。当包材的综述资料表明容器密封系统不含元素杂质时，则无需再进行额外的风险评估。已知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做进一步的考虑。而在有效期内的液体和半固体制剂，元素杂质由容器密封系统浸出的可能性很高。应进行研究以了解容器密封系统（洗涤、灭菌、辐射等操作后）潜在浸出杂质。这类元素杂质通常会在制剂的容器密封系统评估过程中得以处理。

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；
- 离子含量；
- PH；
- 温度（冷链与室温的对比和工艺条件）；
- 接触表面积；
- 容器/部件组成；
- 终端灭菌；
- 包装过程；
- 部件灭菌；
- 贮存期限。

5.4 风险评估建议考虑的元素

下表提供了在风险评估中建议包括的元素杂质。此表适用于药品中所有来源的元素杂质。

表 1. 风险评估中应考虑的元素

元素	分类	有意加入（所有给药途径）	非有意加入		
			口服	注射	吸入
Cd	1	是	是	是	是
Pb	1	是	是	是	是
As	1	是	是	是	是
Hg	1	是	是	是	是
Co	2A	是	是	是	是
V	2A	是	是	是	是
Ni	2A	是	是	是	是
Tl	2B	是	否	否	否
Au	2B	是	否	否	否
Pd	2B	是	否	否	否
Ir	2B	是	否	否	否
Os	2B	是	否	否	否
Rh	2B	是	否	否	否
Ru	2B	是	否	否	否
Se	2B	是	否	否	否
Ag	2B	是	否	否	否
Pt	2B	是	否	否	否
Li	3	是	否	是	是
Sb	3	是	否	是	是
Ba	3	是	否	否	是
Mo	3	是	否	否	是
Cu	3	是	否	是	是
Sn	3	是	否	否	是
Cr	3	是	否	否	是

5.5 评估

根据潜在元素杂质鉴定程序，存在以下两种可能：

1) 风险评估过程未鉴定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) 风险评估过程鉴定出一个或多个潜在的元素杂质。对于该过程中鉴定出的任何元素杂质，风险评估均需考虑元素杂质的来源多样性，并记录评估结论和支持性信息。

原料药、辅料、密闭容器系统和生产设备供应商提供的关于潜在元素杂质的信息也有助于申请者的风险评估。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；
- 药物制剂成分检验；
- 药品的检验。

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：

- 在进一步的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；
- 药品的组成

5.6 风险评估过程总结

风险评估的总结是通过综合相关产品或成分的特定数据，并结合从产品或制备工艺中获得的信息和认知，用以鉴定在药品中观察到的显著存在的元素杂质。

总结中应考虑观察到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，做为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总是小于 PDE 的 30%，只要申请者对数据进行了适当的评估并表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。

如果风险评估无法表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（见章节 6）。

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；
- 药品元素杂质水平的变异。

递交申报资料时，在缺乏其它证明的情况下，可通过提供 3 批代表性生产规模或 6 批中试规模的组分或药品数据，用以建立元素杂质的水平和变异性。对于一些具有固有变异性的组分（如：矿物来源辅料）还额外的数据来应用控制阈值。

可接受的总结和记录风险评估的方法包括：表格、文字形式的评估考虑和结论的总结。总结根据需要应该确定元素杂质及其来源以及控制方法和验收标准。

5.7 生物技术产品的特殊考虑

对于生物技术产品，原料药阶段元素杂质达到引发安全担忧水平的风险被认为是很低的。这主要是因为：a) 生物技术产品的生产中通常不采用元素做为催化剂或试剂；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/移除；c) 用于生物技术生产过程的典型纯化方案，诸如萃取、色谱步骤和透析或超滤-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，通常不需要对生物技术原料药元素杂质进行特殊控制。当生物技术原料药含有合成结构（如：抗体偶联药物）时，需要评估对小分子部分元素杂质的适当控制方法进行评估。

然而，对于生物技术药品，则需考虑包括在药品生产过程中元素杂质的潜在来源（如：辅料）和其它环境性来源。需要评估这些元素杂质来源对制剂成品的贡献，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。该项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，则需采取额外的手段来确保元素杂质水平不超过 PDE 值。申请者能够遵循的方法包括但不限于：

- 修正生产工艺的步骤，通过特异或非特异性纯化步骤降低元素杂质至控制阈值之下；
- 实施过程或上游控制，旨在将药品中元素杂质的浓度限制在控制阈值以下；
- 建立辅料或材料（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；
- 选择合适的容器密闭系统。

根据 ICH Q6A 的原则对元素杂质进行定期检查。

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：风险评估综述、适当的数据（如需要），以及元素杂质限度控制方法的描述。

7. PDE 值与浓度限度的相互转换

本指南中，PDE 值以微克每天（ $\mu\text{g}/\text{天}$ ）为单位，表示每日最大给药剂量的药品中某种元素的最大允许量。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，做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。本章节列出了一些确定药品或辅料中元素杂质的可接受浓度的方法，以确保药品不超过 PDEs 值。只要所获得的允许浓度确保药品不超过 PDE 值，申请者即可选择任意方法。申请者选择具体方法时需了解药品的日服用剂量或作出设定。允许浓度限度可用于：

- 做为一种风险评估的工具，用于比较观察到或预测的元素杂质水平与 PDE 值；
- 与供应商的探讨，以帮助建立上游控制，确保药品不超过 PDE 值。
- 在研发元素杂质过程控制时建立浓度目标；
- 在申报资料中传递有关元素杂质控制的信息。

正如 5.2 部分的讨论，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，都需考虑来自容器密封系统和生产设备的元素杂质。如果在风险评估过程中，已确定容器密封系统和生产设备对药品中的元素杂质水平没有影响，则无需考虑这部分杂质。当容器密闭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，需考虑以日摄入量估值的形式从 PDE 值中扣除这些来源的影响。

方法 1：药品日摄入量不超过 10 克的药品组分中元素的通用允许浓度限值：

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。

该方法假设药品的日摄入量为 10g 或更少，且在风险评估中已鉴定的元素杂质（目标元素）存在于药品的所有成分中。使用下面的公式 1，以药品的日摄入量为 10g 计，计算药物中每种成分的目标元素通用允许浓度。此方法对每个目标元素都可以在每种成分中确定一个以微克/克表示的通用最大浓度的固定值。附录 2 的表 A.2.2 提供了这些允许浓度值。

$$\text{浓度}(\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE}(\text{g/day})}{\text{日服用剂量}(\text{g/day})} \quad (1)$$

在风险评估中，如果药品中所有成分确定的目标元素均未超出方法 1 的浓度，则所有这些成分都可以任何比例在该药品中使用。附件 4 的表 A.4.2 展示了一个应用该方法的实例。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、2b 或 3。

方法 2a: 明确药品组分中元素每日摄入量的通用允许浓度限值:

此方法与方法 1 类似，除了日服用量未设定为 10g。使用公式 1 和实际日最大服用量来计算每个元素的通用允许浓度。

基于实际日摄入量，此方法对每个目标元素在药品的每个组分中确定一个以微克/克表示的通用最大浓度的固定值。附件 4 中表 A.4.3 展示了一个应用该方法的实例。

在风险评估中，如果药品中所有成分确定的目标元素均未超出方法 2a 的浓度，则所有这些成分都可以任何比例在该药品中使用。

方法 2b: 明确药品单一组分中元素每日摄入量的通用允许浓度限值:

该方法要求申请者根据特定药品成分中存在的潜在特定元素杂质进行评估的附加信息。申请者可以基于组分中的元素的分布情况设定允许浓度（如：所讨论的某个元素在成分中具有更高的浓度）。对于每个鉴定为潜在存在于药品组分中的元素，如公式 2 所示，可以通过以每个组分的质量乘以由申请者设定的每个组分的元素杂质允许浓度，然后再对药品中所有的成分进行加和来计算在最终药品中元素杂质的最大预期质量。除非依照本指南其它相关章节有合理解释，药品中元素杂质的总质量应符合附录 2 表 A.2.1 中给出的 PDEs 值。如果风险评估已经确定某个特定的元素不是某个具体组分的潜在杂质，则无需给出该元素在该组分中的定量结果。该方法允许某元素在药品的某些特定组分中的最大允许浓度高于方法 1 或方法 2a 的限度，但需要由在药品其它组分中更低的允许浓度进行补偿。公式 2 可用来表示每种元素在组成药品的每种组分中的特异性限度，以保证满足 PDE 值。

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

k = 药品中 N 种成份指数;

C_k = 成份 k 中元素杂质的允许浓($\mu\text{g/g}$)

M_k = 在药品日最大摄入量时成份 k 的质量

附录 4 中表 A.4.4-A.4.5 提供了该方法的使用实例。

方法 3: 成品分析:

药物终产品中每种元素浓度是可以测定的。公式 1 可用来以药品最大总日剂量计算某个元素杂质的最大允许浓度。附录 4 中表 A.4.6 提供了该方法的使用实例。

8. 形态和其它考虑

形态的定义为元素在化学物质中的分布，包括同位素组成、电子或氧化态，和/或复合物或分子结构。当同种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设定 PDE 值。

当元素杂质测定用于风险评估时，可用药品中总元素杂质水平来评估与 PDEs 的符合性。申请者不必提供形态信息；但当所鉴定的形态比附录 3 个论中使用的形态具有更高或更低毒性时，可适用这些信息证明较低或更高的水平的合理性。

当药品组分中总元素杂质水平用于风险评估时，申请者不必提供某元素杂质从其存在组分中释放的相关信息。但此信息能够被用来证明比药品总元素杂质水平具有更高的水平。

9. 分析方法

应采用适当的符合预期目的方法检测元素杂质。除非另有说明，在风险评估过程中确定需控制的每个元素杂质都应有特异性的检测方法。可采用药典方法或其它适合的手段确定元素杂质水平。

10. 生命周期管理

ICH Q10 中描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产品和工艺知识的管理应从研发开始并贯穿于产品商业生命直至产品撤市。

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。应该认识到在本指南发布之时，一些可用于指导申请者进行特定元素杂质控制的数据仍具有一定局限性。随着开发的深入，额外的数据可用于控制的修正。

如果药品或组分的变更潜在地影响了药品中元素杂质的含量，应对风险评估进行重新评价，包括已建立的元素杂质控制方法。这些变更包括但不限于：合成路线、辅料供货商、原料、工艺、设备、容器密封系统或设施的变更。所有变更要服从内部变更管理流程（ICH Q10），如有需要，还需服从适当的区域监管要求。

词汇表

ACGIH:

美国政府工业卫生专家协会

ATSDR:

有毒物质和疾病登记处

CEC:

欧盟委员会

CFR:

联邦管理法规（美国）

变更管理:

一种提议、评估、批准、实施和审查变更的系统方法（ICH Q10）。

CICAD:

简明国际化学评估文件（WHO）。

容器密封系统:

包装组件的总和，用以容纳和保护药品制剂。其包括内包装组件和外包装组件，后者旨在为药品提供额外的保护。一种包装系统等同于一种容器密封系统（ICH Q1A）。

控制策略:

一套有计划的控制，源于对现阶段产品和工艺的理解，用以确保工艺的性能和产品质量。控制包括与原料药和药品的材料及辅料、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、和与监控频率相关的参数和属性（ICH Q10）。

控制阈值:

一种用于元素杂质评估的限度，用以决定是否需要额外的控制来确保药品的元素含量不超过 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质量。

EFSA:

欧洲食品安全局

EHC:

环境健康标准（IPCS、WHO）

EU SCOEL:

欧洲职业接触限度科学委员会

EU SEG:

欧盟科学专家组

草药产品:

特指含有植物材料和/或植物药制剂做为活性成分的医药产品。也包括某些传统、无机或动物来源的物质。

IARC:

国际癌症研究机构

吸入单位风险:

连续暴露于 $1\mu\text{g/L}$ （水中）或 $1\mu\text{g/m}^3$ （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} / $\mu\text{g/L}$ ，假设终身每天都饮用 1 升含有 $1\mu\text{g}$ 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（上限估计）。

（美国环境保护署）

IPCS:

国际化学品安全方案

IUPAC:

国际纯粹与应用化学联合会

IRIS:

综合风险识别系统，美国环境保护局

LOAEL:

观察到有害作用的最低水平：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）同种同株生物体的有害作用的最低物质（制剂）浓度或量。（IUPAC）

LoQ:

定量限：一种独立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:

观察到作用的最低水平：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。

校正因子:

毒理学家通过专业评判确定的一个独立因子，用于生物测定数据与人体安全性数据的

关联。（ICH Q3C）（见相关名词：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接触危险物质的估算值。

（ATSDR）

NAS:

国家科学院（美国）

NOAEL:

未观察到损害作用水平：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、或寿命发生可被观测到副作用的物质最大量或浓度。

NOEL:

未观察到作用水平：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:

国家毒理学计划（美国）

OEHHA:

环境卫生危害评估办公室（加利福尼亚州，美国）

OELV:

职业暴露限值

OSHA:

职业安全与卫生管理局（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、系统或过程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：

实现质量方针和确保质量目标系统的全方面的总和。（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）

风险的接受性：

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估。（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估。（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）。

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）

安全性：

在特定环境下，某试剂的暴露量不足以导致不良反应的实际发生。（参考文献 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（并在本指南中）与风险评估同义使用。（参考文献 2）

安全系数：

风险评估专家针对 NOAEL（未观察到损害作用水平）或其它参照点，比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，比如一个可接受的日摄入量或日耐受量（参照剂量通过 NOAEL 或其它参照点除以安全系数计算得出）。安全系数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：评估系数、不确定系数。（参考文献 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: 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(且每年进行修正), 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:

单位风险系数

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.
- 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, 本指南中元素杂质可接受暴露水平是通过依据在药品中设定暴露限度的方法(参考文献 1), 和国际化学品安全方案(IPCS)为评估化学品的人体健康风险所采用的方法(参考文献 2)计算 PDE 值确立的。这些方法与美国环境保护署(US EPA)整合风险信息系统、美国食品和药品管理局(US FDA)(参考文献 3)和其它机构使用的方法相类似。在这里对方法进行概述以便对 PDE 值的由来有一个更好的理解。当采用 MRL 设定 PDE 值时, 由于校正因子已被整合入 MRL 中进行计算, 因此无需额外的校正因子。对于基因毒元素以 1:100000 风险水平将单位风险系数用于 PDE 值的设定; 这些在附录 3 中的各论中均有描述。吸入途径的一些 PDE 值的推算使用了职业暴露限度、加校正因子的方法、以及考虑到对呼吸系统的特殊影响。

由在最相关动物研究中的未观察到作用水平(NO[A]EL)或观察到作用的最低水平(LO[A]EL)对 PDE 推算如下:

$$\text{PDE} = \text{NO(A)EL} \times \text{质量调整} / [\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}] \quad (\text{A.1.1})$$

PDE 值优先通过 NO[A]EL 计算。如果 NO[A]EL 未知, 则也可用 LO[A]EL 计算。因考虑与人体数据的桥接, 按照环境健康标准中“不确定因子”(参考文献 2)和药典中“校正因子”或“安全因子”的方式引入校正因子。

校正因子如下所示:

F1= 不同物种间外推的校正因子

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 由其它动物外推至人类

F1 考虑到其他物种和人的体重比表面积。表面积(S)的计算公式如下:

$$S = kM^{0.67} \quad (\text{A.1.2})$$

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, 不同个体间差异的校正因子

该因子对于所有元素杂质取值普遍为 10, 本指南中统一取值为 10。

F3 =短期暴露毒性研究的校正因子

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 个月的啮齿类研究校正因子值为 2。

F4=严重毒性条件的校正因子，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，因子赋值如下：

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 值未建立时的校正因子

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，且依据确定的 PDE 值选择剂量时毒性不被认为是“副作用”，则使用 F5 等于 1，NOAEL 用于多数元素的口服 PDE 值设定。

以假定任意性别的成人体重为 50Kg 估算质量调节因子。与经常用于此类计算的标准体重 60Kg 或 70Kg 相比，这个相对较低的体重值提供了额外的安全系数。已知一些患者的体重低于 50Kg，此时需考虑通过内置安全因子确定 PDE 值，且经常使用终身研究。铅对于儿科患者被认为是最敏感的，从此人群中获得的数据被用于建立 PDE 值。因此，该 PDE 值被认为适用于儿科用药。

Tvermoes 总结的一项人体钴毒性研究（参考文献 4）可做为公式 A.1.1 的应用实例。红细胞增多症的 NOAEL 值为 1mg/天。在这项研究中钴 PDE 值的计算如下：

$$PDE = 1 \text{ mg/day} / [1 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1] = 0.05 \text{ mg/天} = 50 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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 本文件中计算所用数值

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/IngredientsAdditivesGRASPackaging/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)
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

注释 1：本表中报告的 PDEs 值 (µg/天) 以附录 3 各论中描述的安全数据为基础建立，并适用于新药产品。各论中的 PDE 值未进行修约。实用起见，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 位有效数字并修约至最近的单位。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它给药途径的

PDE 值推算。

注释 2： 分类定义如第 4 节。

表 A.2.2 方法 1 中元素杂质的允许浓度¹

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，单位为 $\mu\text{g/g}$ 。这些浓度限度适用于选择方法 1 评估日服用剂量不超过 10g 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 ($\mu\text{g/g}$)	注射浓度 ($\mu\text{g/g}$)	吸入浓度 ($\mu\text{g/g}$)
Cd	1	0.5	0.2	0.2
Pb	1	0.5	0.5	0.5
As	1	1.5	1.5	0.2
Hg	1	3	0.3	0.1
Co	2A	5	0.5	0.3
V	2A	10	1	0.1
Ni	2A	20	2	0.5
Tl	2B	0.8	0.8	0.8
Au	2B	10	10	0.1
Pd	2B	10	1	0.1
Ir	2B	10	1	0.1
Os	2B	10	1	0.1
Rh	2B	10	1	0.1
Ru	2B	10	1	0.1
Se	2B	15	8	13
Ag	2B	15	1	0.7
Pt	2B	10	1	0.1
Li	3	55	25	2.5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1100	110	0.3

附录 3：单个元素的安全性评估

锑

锑的 PDE 总结

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

简介

锑是一种天然存在的银白色金属元素，用于各种制造过程。地壳中存在少量锑元素。其以+3价和+5价的氧化态存在。金属锑和一些三价锑化合物是最主要的与潜在暴露量和毒性有关的物质。一些锑试剂，如酒石酸锑钾（APT）可做为药用驱虫剂使用。三氧化锑可用作催化剂（如：用于容器密封系统部件聚对苯二甲酸乙二醇酯[PET]的制造）。已知锑是非必需的营养元素，不具代谢功能^[1]。锑和三氧化锑的水溶性差，但 APT 可溶于水（WHO，2003）。

毒性安全限度

无论表面抗原 9（S9）存在与否，APT 对于沙门氏菌均无致突变性。尽管显示 Sb（3+）可致染色体畸形，但基因毒性的综合数据却是相互矛盾的结果^[8]。目前可用的研究还不足以评估锑口服途径的致癌性^[2]。口服给药后，人体和动物的胃肠道是主要靶器官，可导致刺激、腹泻和呕吐。锑口服给药后的吸收差^[4]。在大鼠亚长期研究中，平均体重下降和肝脏不良反应是最敏感的终点。长期吸入高水平的锑可导致人和动物呼吸系统包括癌变在内的不良反应。在 Newton 等人进行的一项吸入途径致癌研究中，将大鼠暴露于三氧化锑 12 个月，再进行为期 12 个月的观察，表明所有组别的肿瘤发生率相当。作者推断 Sb₂O₃ 不具致癌性，并指出呈致癌阳性的前期研究中，肿瘤是由于不溶性颗粒过载导致的^[3,8]。

口服途径的 PDE 值

已知大鼠和小鼠的锑口服暴露限度数据^[5,6,7]。国家毒理学计划（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，发现此种途径的 APT 是相对无毒的^[4]。对 Poon 等人^[5]的数据重新评估，Lynch 等人从饮用 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 50ppm^[2]。该结果与较早之前 Schroeder 等人^[7]的报道一致。因此，基于最低 NOAEL 值为 50ppm（相当于

6.0 mg Sb/kg/天) 计算口服途径的 PDE 值。

以校正因子 (F1-F5 赋值参照附录 1) 计算口服 PDE 值如下:

$$\text{PDE} = 6000 \mu\text{g/kg/d} \times 50\text{kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 1200 \mu\text{g/天}$$

注射途径的 PDE 值

肝脏副作用 (肝包膜炎症、肝细胞坏死和肝变性) 是反复腹腔给药后大鼠最敏感的终点。因此, 基于最低 NOAEL 值 3.0mg APT/kg/天 (相当于 1.1mg Sb/kg/天) 计算注射途径 PDE 值。该值从 90 天大鼠研究中获得 (基于通过腹腔注射雄性大鼠以 6 mg/kg 给予 APT 所致的肝脏不良反应)^[4]。该剂量下未观察到全身作用。

以校正因子 (F1-F5 赋值参照附录 1) 及每周 3 天连续给药 (因子为 3/7) 计算注射途径 PDE 值如下:

$$\text{PDE} = 1100 \mu\text{g/kg/d} \times 3/7 \times 50\text{kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 94 \mu\text{g/天}$$

吸入途径的 PDE

已进行了大鼠的亚长期和长期吸入研究。所有这些研究观察到的肺部影响是一致的。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 23.46mg/m³ 的大鼠吸入研究的数据^[3], 以 NOAEL 值为 1.08mg/m³ 确定吸入途径的 PDE (~83%Sb)。在更高剂量水平下可观察到绝对和相对肺重量平均值的增加, 以暴露水平为 0.06、0.51 和 4.5 mg/m³ 持续一年的致癌性研究未观察到异常。该项研究中未观察到致癌性。也未在该项研究中观察到血液或临床化学的不良反应。

以校正因子 (F1-F5 赋值参照附录 1) 计算吸入途径 PDE 值如下:

$$\text{对于连续给药剂量} = \frac{0.9 \text{ mg/m}^3 \times 6 \text{ 小时/天} \times 5 \text{ 天/周}}{24 \text{ 小时/天} \times 7 \text{ 天/周}} = \frac{0.16 \text{ mg/m}^3}{1000 \text{ 升/米}^3} = 0.00016 \text{ mg/L}$$

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

$$\text{PDE} = 0.11 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 0.022 \text{ mg/d} = 22 \mu\text{g/天}$$

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. 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.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
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. 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.

砷

砷的 PDE 值总结

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

简介

砷普遍存在于环境、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）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。因为与药品最相关，无机砷是本评估的重点。

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）^[9]。

由于其天然分布和毒性数据的广泛性，有诸多针对砷和砷化物可利用的非阈值、线性剂量响应方法的风险评估^[10]。

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^[12]。人体的癌症和非癌症效应都与砷暴露量有关。口服暴露与皮肤癌、肝、肺、肾和膀胱癌有关。有证据表明吸入暴露可增加肺癌的风险^[2,9,7,16,15]。

尽管有将血管疾病、生殖效应和神经效应做为非癌症终点的报道，但皮肤（色素沉着、掌跖角化病）和胃肠道（如：恶心）症状是口服非癌症效应最敏感的终点^[9,12,14]。口服研究显示高于 0.02 mg As/kg/天的暴露水平即可出现皮肤病灶；从 0.0004 到 0.01 mg As/kg/天的水平通常观察不到效应^[2]。尚未有其他终点的充分流行病学数据用以设置 LOEL 或 NOEL 值。局部过度角化症可进展为皮肤癌^[2]，而且被认为是可能的皮肤和内部癌症以及非癌症长期不良健康反应的前兆^[3,8,1]。

对中国台北西南部大量人群（~40000）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^[15]。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^[4,5,11]。这与 Schuhmacher-Wolz 等人^[12]的研究结果一致。

基于来自两名冶炼工人的数据^[14]，US EPA 确定吸入途径的癌症风险单位值为 0.0043 µg/m³。德克萨斯环境质量委员会结合后续多年随访的 US EPA 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^[6]。

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 EPA 0.0003 mg/kg/天的限度，确定其限度为 15 µg/天^[2,14,7]。基于 ATSDR 的 MRL 值计算的 PDE 值与饮用水标准一致^[16]。

$$\text{PDE} = 0.0003 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} = 0.015 \text{ mg/天} = 15 \text{ µg/天}$$

校正因子已包含在 MRL 值中，故计算时未采用校正因子。

注射途径的 PDE 值

砷的口服生物利用度约 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^[17]。因此注射途径 PDE 值等同于口服 PDE 值。

$$\text{PDE} = 15 \text{ µg/天}$$

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，故不需使用校正因子。基于 Erraguntla 等人^[6]进行的评估，及 1:10 万的风险考虑，吸入途径的 PDE 值计算如下：

$$\text{PDE} = 0.067 \mu\text{g}/\text{m}^3 / 1000 \text{ L}/\text{m}^3 \times 28800 \text{ L}/\text{天} = 1.9 \mu\text{g}/\text{天}$$

因以 Erraguntla 等人描述的由多种相对风险模型推算而来的 URF 值为基础，故 PDE 值的计算未使用校正因子。

参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. EU EFSA. Scientific opinion on arsenic in food. European Food Safety Authority. *EFSA Journal* 2009;7(10):1351.
8. 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.
9. 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.
10. Meharg AA, Raab A. Getting to the bottom of arsenic standards and guidelines. *Environ Sci Technol* 2010;44:4395-9.

11. 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.
12. 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.
13. US EPA. Arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2). Integrated Risk Information System (IRIS). 1998.
14. US EPA. Inorganic arsenic. TEACH Chemical Summary. 2007.
15. 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.
16. 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.
17. 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与水反应。Ba (2+) 离子和水溶性的钡类化合物 (氯化物、硝酸盐、氢氧化物) 具有毒性。不会在胃肠道产生游离 Ba (2+) 离子的水不溶性钡类化合物，如硫酸钡，通常对人体是无毒的。钡是非必需的营养元素，且已知没有代谢功能。硫酸钡具有多种用途，如：做为放射性造影剂、涂料着色剂以及玻璃和其它产品的制造^[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。啮齿类动物长期研究证实钡暴露量与肾毒性有关^[3]。病变表现为肾小管扩张、肾小管萎缩、肾小管再生、透明细胞形成、多灶性间质纤维化以及肾小管主要管腔内形成晶体。这些变化的特征在于

形态学上可区分于通常在大龄大鼠上观察到的原发性退行性肾病变。环境暴露后血压的影响是在人体观察到的最敏感的终点^[5]。吸入途径的氢氧化钡反复暴露可引起支气管炎，包括咳嗽、痰和/或呼吸急促^[2]。

口服途径的 PDE 值

一项于伊利诺伊州的两个小镇中开展的评估，在饮用水平均钡浓度分别是 7.3 mg/L 和 0.1mg/L 的两组人群间，血压或心血管或肾病发病率不存在显著性差异^[5]。通过从此研究获得的 NOAEL 值 7.3mg/L，以及将 2L/天做为水摄入量的估值，口服 PDE 值计算如下：

$$\text{PDE} = 14.6 \text{ mg/天} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 1.46 \text{ mg/天} = 1460 \text{ } \mu\text{g/天}$$

注射途径的 PDE 值

无钡化合物注射途径暴露量的相关数据。成人和婴儿钡生物利用度的估值为 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（如章节 3.1 中所述）：

$$\text{PDE} = 1460 \text{ } \mu\text{g/天} / 2 = 730 \text{ } \mu\text{g/天}$$

吸入途径的 PDE 值

无钡化合物注射途径暴露量的相关数据。美国劳工部^[4]基于可溶性钡盐报道了时间权重平均值（TWA）为 0.5 mg/m³。

以校正因子（F1-F5 赋值参照附录 1）计算吸入途径 PDE 值如下：

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

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

$$\text{PDE} = 68.6 \text{ } \mu\text{g/kg} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 343 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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

3. 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.
4. US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.
5. 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.

镉

镉的 PDE 值总结

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

简介

镉 (Cd) 是天然存在的无放射性同位素丰度最大的过渡金属。其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 氧化态盐的形式存在。一些镉盐如氯化镉、硫酸镉和硝酸镉均溶于水；其它非水溶性的盐可通过与酸、光或氧反应增溶。镉、氧化镉、负载于硅酸硼载体上的镉盐可做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。

毒性安全限度

镉已被证明具有遗传毒性，但无致突变性，是认为的人类致癌物（1 类）^[3]。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性。

口服暴露镉和镉盐的一个敏感终点是肾毒性^[2]。在相似暴露水平下可观察到对骨骼和肾脏的影响，这些都是镉暴露的一种敏感标志^[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）风险的增加与镉的吸入暴露量相关^[3,4]。US EPA 推算吸入单位风险值为 $0.0018 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ^[6]。

口服途径的 PDE 值

口服暴露镉和镉盐的一个敏感终点是肾毒性^[2]。在相似暴露水平下可观察到对骨骼和

肾脏的影响，这些都是镉暴露的一种敏感标志^[1]。大量小鼠和大鼠的口服镉暴露研究未显示出致癌性证据。因此推荐以 ATSDR 长期暴露 MRL 值 0.1 μg/kg 计算口服 PDE 值，肾毒性终点被用于镉的口服 PDE 值的建立。此与 WHO 饮用水限度 0.003 mg/L/天^[9]相一致。

$$\text{PDE} = 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{天} \times 50 \text{ kg} = 5.0 \mu\text{g}/\text{天}$$

采用含校正因子的 MRL 值，故 PDE 计算时未加校正因子。

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 天的研究表明，在第 7 周后出现了肾损伤^[6]。该研究采用单剂量水平。基于体重下降、尿量增加以及在此剂量水平观察到尿液标记物，该研究的 LOAEL 值设定为 0.6 mg/kg。该研究结果用于设定注射途径的 PDE 值。在一项独立的单剂量研究中，大鼠皮下注射给予 0、1、2、4、8、16 或 32 μmol/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出现肉瘤^[8]。不确定注射部位随时间形成的肉瘤是否与在注射部位蓄积了不定量的注射给入的氯化镉有关。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。以校正因子（F1-F5 赋值参照附录 1）计算，并以每周 3 到 5 天连续给药剂量校正（因子为 5/7）注射途径 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 0.6 \text{ mg}/\text{kg} \times 5/7 \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 5 \times 10 = 1.7 \mu\text{g}/\text{天}$$

校正因子 F4=5，是因为吸入途径的镉具有致癌性，且在注射部位观察到肉瘤，但不确定结果的相关性。校正因子 F5=10，是因为使用 LOAEL 设定 PDE 值。

吸入途径的 PDE 值

应用镉的吸入单位风险值 0.0018 μg/m³ 以及风险水平 1:100000，吸入 PDE 值计算如下：

$$\text{吸入 PDE} = \frac{1 \times 10^{-5}}{1.8 \times 10^{-3} / \mu\text{g}/\text{m}^3} = 5.55 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$$

$$\text{PDE} = 0.056 \mu\text{g}/\text{m}^3 / 1000 \text{ L}/\text{m}^3 \times 28800 \text{ L}/\text{天} = 1.7 \mu\text{g}/\text{天}$$

由单位风险方法推算，采用未加校正因子计算 PDE 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. 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.

3. 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.
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. Prozialeck WC, Edwards JR, Vaidya VS, Bonventre JV. Preclinical evaluation of novel urinary biomarkers of cadmium nephrotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol 2009;238:301-305.
6. US EPA. Cadmium. Integrated Risk Information System (IRIS). 1992.
7. US DoL (OSHA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.
8. 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.
9. 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.

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+)是强氧化剂，铬酸盐，CrO₄²⁻和重铬酸盐，Cr₂O₇²⁻是最常用的氧化性阴离子。Cr(3+)是环境中存在最丰富的形式，是参与葡萄糖代谢的一种必须元素。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、从设备或容器密闭系统中浸出，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，在药品中本安全评估是基于已知的 Cr(3+)毒性，而同时排除了 Cr(6+)。如果做为催化剂使用了 Cr(6+)，则评估

仍需包括该形式。铬作为一种着色剂（如：氧化铬为绿色，氢氧化铬为绿色）而有意添加时，超出了本指南的范畴。

毒性安全限度

终生喂食包含 5% Cr₂O₃（相当于 1468 mg Cr/kg/天）饲料的大鼠未出现不良反应。在最近的一项大鼠饮食研究中（Anderson *et al*, 1997），给予 15 mg Cr(3+)/kg/天未出现不良反应。对于口服摄入铬未鉴定到明确的毒性靶器官。通常口服摄入 1.5 mg/kg/天的 Cr(3+)^[9]预计不会发生不良健康的相关反应。

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

NTP（国家毒理学规划处）的一项为期 2 年以 2000、10000 和 50000ppm 的吡啶甲酸铬(3+)喂食大鼠和小鼠的致癌性研究^[7]提供了药品中铬最相关的安全信息。鉴于 460mg/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 90mg/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，且是一个模棱两可的结果。未在雄性或雌性小鼠相应的部位（阴蒂腺）观察到该结果。以校正因子（F1-F5 赋值参照附录 1）计算口服途径 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 10.7 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 10.7 \text{ mg/天}$$

注射途径的 PDE 值

营养性静脉给予 Cr(3+)的推荐剂量视每个年龄段而有所不同，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的肾脏影响。

铬的安全性综述不能为注射途径 PDE 值的计算提供任何重要的评估。以铬和无机铬化合物大概 10%的口服生物利用度为基础^[3]，以口服 PDE 值除以校正因子 10 计算注射途径的 PDE 值（如章节 3.1 所述）。铬的推荐注射 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 10700 \text{ } \mu\text{g/d} / 10 = 1070 \text{ } \mu\text{g/天}$$

吸入途径的 PDE 值

Derelenko 等人^[4]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，观察到的最显著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。所有剂量组均出现了此反应。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 MRL 值为 0.1 μg/m³ 计算吸入 PDE 值^[3]。

$$\text{PDE} = 0.0001 \text{ mg/m}^3 / 1000 \text{ m}^3/\text{L} \times 28800 \text{ L/天} = 2.9 \text{ } \mu\text{g/天}$$

采用含校正因子的 MRL 值，故 PDE 计算时未加校正因子。

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. 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.
4. 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.
5. Glaser U, Hochrainer D, Klöppel H, Oldiges H. Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. Toxicology. 1986;42(2-3):219-32.
6. Moukarzel A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much. Gastroenterology 2009;137:S18-S28.
7. 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.
8. US DoL (OSHA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.
9. US EPA. Chromium (III), insoluble salts. Integrated Risk Information System (IRIS). 1998.

钴

钴的 PDE 值总结

钴 (Co)			
	口服	注射	吸入
PDE (µg/天)	50	5.0	2.9

简介

钴是一种天然元素，通常和其他元素如氧、硫、砷结合。钴作为维生素 B₁₂ 的组成部分，是人体必需元素。维生素 B₁₂ 是多种合成血红蛋白关键酶的辅酶，具有预防恶性贫血的

作用。平均每人饮食摄入约 11 μg 钴/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学功能。钴化物（如辛酸钴）常用作选择性氢化的催化剂。

毒性安全限度

国际癌症研究机构^[3]将硫酸钴和其他可溶性的二价钴盐归结为人类可致癌物（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活性，但在体内却无致突变作用。NTP 已明确钴在雄性和雌性的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]。多次口服钴后可致人红血球增多^[1]。吸入钴可引发严重的急性呼吸系统疾病、哮喘和接触性皮炎^[1,3]。

口服途径的 PDE 值

口服 PDE 值是基于可用的人体实验数据。连续 22 天口服氯化钴 150mg（约 1 mg Co/kg/天）^[1,6]，可引起人红血球增多。另一项对 10 名受试者（5 男 5 女）以 1mg/Co/天，连续摄入 CoCl₂ 88-90 天的研究中并未观察到红血球增多或其他反应^[7]。因此，基于 1 mg/天的 NOAEL 值推算口服 PDE 值。以校正因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 1 \text{ mg/d}/1 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1 = 0.05 \text{ mg/d} = 50 \mu\text{g}/\text{天}$$

选择校正因子 F₃=2 是因为采用了短期人体研究数据。

注射途径的 PDE 值

没有发现钴化物与注射途径有关的数据。钴及其无机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，其中以口服 PDE 值除以校正因子 10（参见 3.1 部分）计算注射的 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 50 \mu\text{g}/\text{天}/10 = 5.0 \mu\text{g}/\text{天}$$

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类致癌物（2B 类），如肺癌。尘肺病、哮喘和接触性皮炎是长期吸入钴后人体产生的主要非致癌性影响。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。人体患癌风险的最佳预估与通过采用 MRL 值推算的 PDE 值相近^[5]。以 0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 长期吸入的 MRL 值计算吸入途径的 PDE 值^[1]：

$$\text{PDE} = 0.0001 \text{ mg}/\text{m}^3 / 1000 \text{ m}^3/\text{L} \times 28800 \text{ L}/\text{天} = 2.9 \mu\text{g}/\text{天}$$

由于采用 MRL 值推算，校正因子不可用。

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 elements. 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

铜是第一过渡态的第 11 族元素，具有 2 个氧化态 Cu(1+)和 Cu(2+)。铜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）常用于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

硫酸铜和 8-羟基喹啉铜在小鼠、大鼠和犬中进行的研究^[2]表明，大鼠的肝和肾最为敏感。在一项为期 13 周口服给予大鼠 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 2000ppm 或更高剂量下可观察到肝、肾毒性。以 1000 ppm 作为 NOAEL 值，相当于 64 mg CuSO₄/kg/天（17 mg Cu/kg/天）^[3]，以校正因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 17 \text{ mg/kg/天} \times 50\text{kg}/5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 3400 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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，从日常饮食摄入铜中的 30%~40% 被人体吸收^[4]。基于铜和无机铜盐 30%~40% 的口服生物利用度的限制，以口服 PDE 值除以校正因子 10（参见 3.1 部分所述）计算注射 PDE 值。铜的注射 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 3400 \text{ } \mu\text{g/天} / 10 = 340 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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 3.1 部分所述）计算吸入的 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 3400 \text{ } \mu\text{g/天} / 100 = 34 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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) 常以金属原子形式存在, 其氧化态可从+1 价到+5 价, +1 价和+3 价最为常见。元素金难于吸收, 被认为无生物活性。金或金配合物如氯化金、L-Au⁺ (L 为一分子磷酸盐或亚磷酸盐或砷化氢^[1]) 常被用作有机合成反应的催化剂载体。+1 价的金盐还可用于某些治疗。

毒性安全限度

对金毒性的了解源于其在临床上的治疗应用。目前可用+1 价金与一个 S 原子配体形成的金盐 (Au-S) 进行治疗, 对金属金也进行了研究。给予 10 名患者胶状金 (单原子金): 第一周 30mg/天, 第二周 60mg/天; 或第一周 60mg/天, 第二周 30mg/天均未发现任何毒性。继续在 2 年内给予患者 30mg/天, 没有证据表明其对血液、肾、肝产生了细胞毒性, 但类风湿性关节炎症状的临床症状有所增加, 同时细胞因子参数水平也有所上升^[2]。

金化合物的动物及人体长期数据是可用的。在大鼠^[3]及人^[4]体内注射金化合物可引起肾损伤, 也可引起犬的胃肠道毒性^[5]。然而, 这些用一价金 (Au(1+)) 或药物杂质不存在的金形态进行的研究, 不足以支持推算药品中金的 PDE 值。

还没有口服人体或动物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, 小鼠腹腔内给予 32.2mg/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极小改变, 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。通过对小鼠腹腔内注射+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。以校正因子 (F1-F5 参见附录 1) 计算口服 PDE 值如下:

$$\text{PDE} = 32.2 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 12 \times 10 \times 10 \times 1 \times 10 = 134 \text{ } \mu\text{g/天}$$

F5=10 是因为以 LOAEL 值来计算 PDE 值, 且未进行毒理学评价。

注射途径的 PDE 值

人体肌肉注射 50mg 硫代苹果酸金钠，生物利用度大于 95%^[7]。兔子肌肉注射 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，采用肌肉注射的研究建立口服 PDE 值，注射途径的 PDE 等同于口服 PDE 值。

$$\text{PDE} = 134 \mu\text{g}/\text{天}$$

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 来计算吸入的 PDE 值（参见 3.1 部分所述）：

$$\text{PDE} = 134 \mu\text{g}/\text{天} / 100 = 1.34 \mu\text{g}/\text{天}$$

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 ($\mu\text{g}/\text{天}$)	5.0	5.0	5.0

简介

铅 (Pb) 以有机物和无机物形式存在。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。铅的有机物在空气中降解较快，在水和油中形成稳定的无机铅化合物。尚未知铅在人体或其他哺乳动物有机体中的生理功能^[1]。

安全毒性限度

人或动物接触铅可对中枢神经、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。假定使用生物利用度为 100% 且不接触其他铅来源的模型^[2]，以血铅浓度为 1-2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 获得 PDE 值。因此，无论何种给药方式，铅的 PDE 值均相同。

口服途径的 PDE 值

人体口服铅最严重的不良反应表现为神经行为学的改变。流行病学研究表明， $< 5 \mu\text{g}/\text{dL}$ 的血铅水平即可引起儿童神经衰弱^[3]。根据 US EPA 模型^[2]（假定 100% 吸收且不接触其他铅来源），当 0~7 岁儿童血铅水平为 1~2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 时，相当于口服吸收 5 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的铅^[2,4]。

$$\text{PDE} = 5.0 \mu\text{g}/\text{天}$$

注射途径的 PDE 值

血铅水平以口服 PDE 值为基础。因此，注射途径的 PDE 值和口服 PDE 值一致：

$$\text{PDE} = 5.0 \mu\text{g}/\text{天}$$

吸入途径的 PDE 值

血铅水平以口服 PDE 值为基础。因此，吸入途径的 PDE 值和口服 PDE 值一致：

$$\text{PDE} = 5.0 \mu\text{g}/\text{天}$$

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。锂可以单独或其他金属合用作催化剂。锂化合物 (如氢化铝锂) 常用作有机反应中的试剂, 锂仅以 +1 价盐的形式存在。

毒性安全限度

锂可作为一种治疗手段, 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, 其中包括锂浓度的监测。根据处方记载, 血清中锂的治疗浓度范围是 0.6~1 mmol/L^[1]。锂的治疗窗很窄, 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]。需根据给药途径评估其毒性安全限度。

口服途径的 PDE 值

根据人用经验确定锂口服 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:

$$\text{PDE} = 56 \text{ mg/天} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10 = 0.56 \text{ mg/天} = 560 \text{ µg/天}$$

校正因子 F5=10 是因为基于 LOAEL (1/3 的日推荐剂量) 值计算 PDE。

注射途径的 PDE 值

没有充分的数据支持注射给药锂的 PDE 值。但基于其 85% 的口服生物利用度^[1], 以口服 PDE 值除以校正因子 2 计算注射 PDE 值如下:

$$\text{PDE} = 560 \text{ µg/天} / 2 = 280 \text{ µg/天}$$

吸入途径的 PDE 值

兔连续 4~8 周吸入氯化锂 0.6 和 1.9mg/m³, 5 天/周, 6 小时/天^[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, 因此应用最高剂量建立 PDE 值。以校正因子 (F1-F5 参见附录 1) 计算吸入 PDE 值如下:

$$\text{持续剂量} = \frac{1.9\text{mg/m}^3 \times 6\text{小时/天} \times 5\text{天/周}}{24\text{小时/天} \times 7\text{天/周}} = 0.34\text{mg/m}^3 = 3.4 \times 10^{-4}\text{mg/L}$$

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

$$\text{PDE} = 122.04\text{ }\mu\text{g/kg/天} \times 50\text{kg} / 2.5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 = 25\text{ }\mu\text{g/天}$$

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 ($\mu\text{g/天}$)	30	3.0	1.2

简介

汞 (Hg) 在自然界中分布广泛, 其以三种形式存在: 元素汞、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, 基于元素汞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

无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很有限。国际

癌症机构（IARC）未将无机汞（3类）化合物归为致癌物质^[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，包括神经学、腐蚀性、造血及肾功能、皮肤病（肢体疼痛症）。肾毒性是无机汞及其盐的毒性安全限度。据报道，汞可经呼吸系统吸收进入大脑^[2]。

口服途径的 PDE 值

NTP 采用优化设计的研究方法，给予小鼠和大鼠为期 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泛的给药剂量（每周：0.312~5 mg HgCl₂/kg/5 天）。绝对和相对（于体重）的肾脏均增重 0.625 mg/kg。一些临床化学参数的变化（如：肌酐、钾、丙氨酸转氨酶及天冬氨酸转氨酶水平的下降）可在所有剂量组中被观察到。结果不呈现剂量依赖性。在给予 0.625 mg 氯化汞情况下，肾病的发生率和严重程度（轻度~中度）有所增加。在一份食品添加剂联合专家委员会（JECFA）的评估^[3]中，0.06 mg Hg/kg/天的 BMDL₁₀（从每周 5 天的给药进行调整）值是依据大鼠 6 个月研究中的大鼠肾不良反应而制定的^[4]。以校正因子（F1-F5 参见附录 1）计算口服 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 0.06 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1 = 0.03 \text{ mg/天} = 30 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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%^[6]。因此，以口服给药的 PDE 值除以校正因子 10（参见 3.1 部分所述）计算注射的 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 30 \text{ } \mu\text{g/天} / 10 = 3.0 \text{ } \mu\text{g/天}$$

吸入途径的 PDE 值

空气 TWA 水平在 14~20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 范围内的职业研究表明，神经行为效应是人体吸入汞后最敏感的终点^[7,8]。牙医接触低剂量的汞（14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）表现出神经行为效应^[9]表明，TWA 值可以作为 LOAEL 值考虑。以校正因子（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：

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

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

$$\text{PDE} = 2.30 \text{ } \mu\text{g}/\text{kg} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10 = 1.2 \text{ } \mu\text{g/天}$$

F5 =10 是因为以 LOAEL 值计算 PDE 值，且考虑了汞通过呼吸系统直接进入大脑的可

能性。

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

钼主要的氧化态为+4 及+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，钼酸根离子可与多种阳离子如 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 $\mu\text{g}/\text{天}$ ^[1]。缺乏钼的表现有夜盲症、恶心、定向障碍、昏迷、心动过速及呼吸急促，也与包括血浆蛋氨酸水平升高在内的诸多生化指标异常有关。此外，已有报道一例注射给予全部营养剂的患者体内几乎检测不到其血清尿酸水平^[2]。

毒性安全限度

三氧化钼不具致突变性^[3]，一份 RIVM 评估总结显示钼不具基因毒性^[4]。但 IARC 和 US EPA 均未评价其致癌性。口服钼毒性很低。一些证据表明家鼠吸入钼会致癌。可能的致癌性是钼经吸入方式给药所引起的最大毒理学作用。

口服途径的 PDE 值

在 GLP 条件下的一项为期 90 天的无水钼酸钠毒理学研究表明，随餐给予大鼠 60 mg Mo/kg/天，研究包括对体重、体重的增加、食物转化率、某些器官重量（绝对和相对体重）和肾组织病理（2 例雌鼠中近肾小管部分的轻微弥漫性增生）方面的影响^[5]。60 天的恢复期后，除了雄性大鼠中体重有所减少外，未发现其他不良反应，生殖器官、发情周期或精子数均未发现不良反应。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，以校正因子（F1-F5 参见附录 1 中所述）计算口服 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 17 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 3.4 \text{ mg/天} = 3400 \mu\text{g/天}$$

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（3.1 部分所述）计算注射的 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 3400 \mu\text{g/天} / 2 = 1700 \mu\text{g/天}$$

吸入途径的 PDE 值

大鼠及小鼠吸入钼可致癌^[3]，研究结果表明钼酸锌和钼酸钙对人可能有致癌性^[8]。使用雌性小鼠肿瘤/癌发生率数据（或数据组合）进行建模，线性外推确定肺癌的单位风险小于 $2.6 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ ^[8]。以风险水平为 1:100000 计算吸入的 PDE 值如下：

$$\text{吸入给药 PDE} = \frac{1 \times 10^{-5}}{2.6 \times 10^{-5} \mu\text{g}/\text{m}^3} = 0.38 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

$$\text{PDE} = 0.38 \mu\text{g}/\text{m}^3 / 1000 \text{ L}/\text{m}^3 \times 28800 \text{ L}/\text{天} = 10.9 \mu\text{g}/\text{天}$$

因采用单位风险方法计算，PDE 值未使用校正因子。

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. Ruksinstuut 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 ($\mu\text{g}/\text{天}$)	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，根据镍化合物在水中的溶解度进行分类，易溶的镍化合物包括氯化镍、硫酸镍和硝酸镍，其比溶解性较差的镍化合物如氧化镍及硫化镍的毒性强^[1]。镍为人体非必需营养素，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中的催化剂。作为定量吸入器组件的不锈钢，是一种以铁为基质的含铬合金，也可能含小于 1%~38%的镍作为氧化物^[2,3]。镍的日摄入量为 100~300 $\mu\text{g}/\text{天}$ ^[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发生率的增加取决于镍盐的种类^[1, 7]。US EPA 有充分的数据表明镍矿尘具有致癌性^[8]。与镍矿尘不同，发现从事镍合金或不锈钢生产工作的工人患癌风险无明显增加^[1]。综合镍所有的形态，IARC^[5]将镍归为人类致癌物（1 类）。

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实验表明，单剂量口服镍可导致人体镍敏感性皮炎^[9]。在口服可溶性镍盐的参考剂量^[4]推算中，不考虑对镍敏感的个体。慢性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情况^[1]。给予大鼠可溶性硫酸镍和不溶性的氧化镍，均可出现相似的肺部炎症损伤，但前者程度较轻^[10]。可溶性的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 年的给予大鼠六水硫酸镍 10、30、50 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 的致癌性研究中，没有观察到与治疗相关的肿瘤。在所有剂量水平下，0~105 周雌性大鼠的暴露-反应死亡率显著增加。在第 103 周，雄性及雌性大鼠中均出现剂量依赖性的体重显著降低^[12]，30、50 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 的

实验组中尤为明显。使用 LOAEL 值为 10 mg/kg/天 (2.2 mg Ni/kg/天)，以校正因子 (F1-F5 参见附录 1 中所述) 计算口服 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 2.2 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg/5} \times 10 \times 1 \times 1 \times 10 = 0.22 \text{ mg/天} = 220 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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类研究中，人体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表明，服用剂量的 2-23% 被吸收^[14]。因此，基于镍和水溶性镍化合物口服生物利用度的限制，以口服 PDE 值除以校正因子 10 (参见 3.1 部分所述) 计算注射的 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 220 \text{ } \mu\text{g/天} / 10 = 22 \text{ } \mu\text{g/天}$$

吸入制剂的 PDE 值

为了计算吸入给药的 PDE 值，从现有数据中选出镍的相关形态。一项为期 2 年的氧化镍研究表明，在仓鼠^[15]和小鼠^[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]。因为吸入药品中镍可能的形态和水平没有显示出致癌性，故采用校正因子方法是可以接受的。根据大鼠研究中 NOAEL 值为 0.5mg Ni / m³ / 天，以校正因子 (F1-F5 参见附录 1 中论述) 计算吸入的 PDE 值如下：

$$\text{持续给药剂量} = \frac{0.5 \text{ mg/m}^3 \times 6 \text{ 小时/天} \times 5 \text{ 天/周}}{24 \text{ 小时/天} \times 7 \text{ 天/周}} = 0.089 \text{ mg/m}^3 = 8.9 \times 10^{-5} \text{ mg/L}$$

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

$$\text{PDE} = 0.060 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg/5} \times 10 \times 1 \times 10 \times 1 = 6.0 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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, Sørenberg 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, Chen 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, Sørenberg 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相似，并与之和镍共生。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 钯的饮用水中，钯可在肾脏中蓄积，而在肝、肺、脾脏及骨骼中无蓄积。钯主要通过粪便排泄^[1]。几项不同钯化合物对细菌或哺乳动物细胞（鼠伤寒沙门氏菌的 Ames 试验、大肠埃希菌的 SOS 染色体试验、人淋巴细胞的微核试验）的体外致突变试验结果均为阴性^[2,3]。毒性安全限度依据不同给药途径的数据建立。

口服途径的 PDE 值

已开展几项钯盐毒性及致癌性的长期动物探索研究，但没有研究符合现行毒理学研究指南的数据。依可用数据建议钯潜在的 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 1.2mg/kg/天剂量（以钯计算）的二氯化钯饮用水，雄性及雌性小鼠体内多种器官的淀粉样变性发生率显著增加，并抑制雄性小鼠的生长发育，而对雌性小鼠无影响^[2,4]。该研究也提供了一种可能的致癌终点信号，但其研究方案（设计采用单剂量水平，合计雄性及雌性患瘤小鼠，实验组与对照组的方法）限制了使用该数据来评估其潜在的致癌性。根据 1.2 mg/kg/天的 LOEL 值，以校正因子（F1-F5 参见附录 1 中论述）计算口服 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 1.2 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / 12 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5 = 0.1 \text{ mg/天} = 100 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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为注射途径的 PDE 值提供任何有意义的评估。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低于 0.5%、幼鼠约为 5%）。在成年大鼠中，经气管内或静脉内给药，生物利用度增加，定量给药 40 天后，两种给药途径总体重分别增加 5% 和 20%^[2]。基于钯口服利用度的限制，以口服 PDE 值除以校正因子 10（3.1 部分所述）计算注射途径的 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 100 \text{ } \mu\text{g/天} / 10 = 10 \text{ } \mu\text{g/天}$$

吸入途径的 PDE 值

没有充分的钯吸入数据。因此，以口服 PDE 值除以校正因子 100（3.1 部分所述）计算

吸入途径的 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 100 \mu\text{g}/\text{天}/100 = 1.0 \mu\text{g}/\text{天}$$

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, Melder 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 ($\mu\text{g}/\text{天}$)	108	10.8	1.4

简介

铂 (Pt) 是第三过渡态金属的第八族元素，是第八族元素中 6 种重元素（统称为“铂族金属”或“铂系金属”，包括钯、铂、铑、铈、钌、铱）中最重要的一個。金属铂在氧化还原反应及降解反应中起催化作用，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)可与水形成四配位离子 $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ 。常见的四价铂 Pt(+4)催化剂是氯铂酸盐，如四氯合铂酸根离子和六氯合铂酸根离子。

毒性安全限度

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

含氯的铂盐会引发与铂相关的过敏反应，是主要的职业健康危害因素^[1]。至少通过吸入方式，含氯铂盐的致敏反应是最敏感的终点。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]。电中性的络合物及不具卤代物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。毒性安全限度依据不同给药途径的数据建立。

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的影响; 而给予动物为期 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。服用铂化合物会导致鼠组织内铂浓度增加, 尤其是肾脏^[8]。因为服用铂化合物观察到肾毒性, 而且肾脏也是铂富集的主要位点, 故基于该研究确定 PDE 值。根据餐中 10mg Pt/kg (28 天服用 4.1mg Pt; 0.146 mg/天) 的 NOAEL 值, 以校正因子 (F1-F5 参见附录 1 中所述) 计算口服途径的 PDE 值如下: 其中研究开始阶段鼠重 35g, 研究过程中体重平均增至 235g, 故采用平均 135g 的鼠重计算。

$$0.146 \text{ mg/天} / 0.135 \text{ kg} = 1.08 \text{ mg/kg/天}$$

$$\text{PDE} = 1.08 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 = 108 \text{ } \mu\text{g/天}$$

注射途径的 PDE 值

可依据铂安全性综述确定注射途径铂盐毒性的限度评估。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 (3.1 部分所述) 计算注射的 PDE 值如下:

$$\text{PDE} = 108 \text{ } \mu\text{g/天} / 10 = 10.8 \text{ } \mu\text{g/天}$$

吸入途径的 PDE 值

由于氯铂酸盐在催化转化中的应用, 对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 结论表明, 不允许对可溶性的铂盐设定职业接触限度。US DoL^[14]对可溶性铂盐的职业接触限度设为 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。以校正因子 (F1-F5 参见附录 1 中所述) 计算吸入途径的 PDE 值如下:

$$\text{持续给药剂量} = \frac{0.5 \text{ mg}/\text{m}^3 \times 6 \text{ 小时/天} \times 5 \text{ 天/周}}{24 \text{ 小时/天} \times 7 \text{ 天/周}} = 0.48 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3 = 0.00048 \text{ } \mu\text{g}/\text{L}$$

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

$$\text{PDE} = 0.27 \text{ } \mu\text{g}/\text{kg/天} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 1.4 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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 fascicularis*) 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 CFR 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 ($\mu\text{g}/\text{天}$)	100	10	1.0

简介

除铂及小范围的钯外，其他铂族元素（PGE）的毒性数据十分有限。职业接触 PGE 可能引发呼吸类和接触性皮炎等过敏症状^[1]。对于某些 PGE，急性 LD₅₀ 值（半数致死量）是可以获得的，但这些数据对于建立 PDE 值还不够充分，没有长期毒性数据。至少在组织修复时，RuO₄ 比 OsO₄ 氧化性更强^[2,3]。PGE 元素的可溶性盐比其金属元素毒性更大^[4]。由于缺乏铂类元素的毒性数据，采用更保守的方法使用钯的而不是铂的 PDE 值作为各种给药途径的 PDE 值。以下为 PGE 的毒性安全限度信息。

安全性评估

铱、锇、铑、钌公开的安全性信息非常少。

• 铱

- 在彗星试验中，用氯化铱(3+)水合物培养大鼠成纤维细胞 24 小时，可诱导细胞中 DNA 单链断裂。培养 2 小时，没有观察到链断裂^[5]。
- Wistar 大鼠组饮用水中给予氯化铱(3+)水合物 90 天（0、0.019、0.19、1.9、9.5 和 19 μg Ir/天），评估铱的肾毒性^[6]。虽然 0.19 $\mu\text{g}/\text{天}$ 以上的剂量有肾毒性迹象，但此研究不足以设定口服 PDE 值。

• 锇

- OsO₄ 难溶于水^[7]，金属锇没有毒性^[8]。
- OsO₄ 常用来治疗关节炎。锇蒸汽可以导致严重的眼部损伤，并刺激眼睛、鼻、喉和支气管、肺、皮肤、肝和肾损伤^[7,9]。
- OsO₄ 的允许接触限度（PEL）TWA 为 0.002mg/m³（以锇计）^[10]。

• 铑

- 铑盐（K₂RhCl₅、(NH₄)₃RhCl₆）对鼠伤寒沙门氏菌具有基因毒性^[11]。在该试验中，铑在细胞毒性和遗传毒性方面与钯类似，但远低于铂。在彗星试验中，用氯化铑(+3)水合物培养 2 或 24 小时大鼠成纤维细胞，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 的迁移（彗星

试验)^[12]。

- 在给予小鼠含氯化铑的饮用水的终生致癌性生物试验中，当剂量为 5ppm 时可观察到治疗组动物中的肿瘤发生率高于对照组。由于肿瘤的数据太有限，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 0.001mg/m³^[10]。

• 钌

- 几种 Ru 配合物在体外鼠伤寒沙门菌菌株 TA98 和 TA100 中能引起基因毒性反应 [14,15,16]。
- Ru 的口服吸收率很低 (约 4%)，胃肠外剂量的半衰期约为 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 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department

of Labor. 2013

11. B ünger 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 Phuyics* 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，包括元素硒元素、亚硒酸盐和硒酸盐。对于包括人在内的许多物种，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 在氧化还原反应中用作催化剂，芳烷基硒试剂在有机合成中有多种应用。

毒性安全限度

硒被 IARC 列为第 3 族化合物 (非致癌性分类) [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隐患，为了限制 Se 的总暴露量，各组织设定了 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 NOAE 值为 3mg/kg/天（1.7 mg Se/kg/天）^[2]。虽然没有充分的数据来评估其他形式硒的致癌性，且 IARC 质疑啮齿类动物与人类肝癌的相关性，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]。以校正因子（F1-F5 附录 1 中的论述）计算 Se 的口服 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 1.7 \text{ mg/kg/天} \times 50\text{kg} / 5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1 = 170 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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（见 3.1 部分所述）计算注射的 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 170 \text{ } \mu\text{g/天} / 2 = 85 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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/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，以校正因子（F1-F5 参见附录 1 中论述）计算吸入制剂的 PDE 值如下：

$$\text{持续给药剂量} = \frac{0.2 \text{ mg/m}^3 \times 8 \text{ 小时/天} \times 5 \text{ 天/周}}{24 \text{ 小时/天} \times 7 \text{ 天/周}} = 0.048 \text{ mg/m}^3 = 4.8 \times 10^{-5} \text{ mg/L}$$

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

$$\text{PDE} = 0.027 \text{ mg/kg} \times 50\text{kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 0.135 \text{ mg/天} = 135 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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 CFR 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

銀

銀的 PDE 值总结

銀 (Ag)			
	口服	注射	吸入
PDE (µg/天)	167	14	7.0

简介

銀 (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, 已知不具代谢功能。银可用于乙烯氧化成环氧乙烷中的催化剂。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未提供充分的致癌性证据。因

此，推测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。乙酸银锭剂可用于戒烟^[2]。在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银中毒。吸入高浓度的银可导致肺和喉咙刺激以及胃部疼痛^[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（0.9g /小鼠; 32.14mg/kg 硝酸银; 64%银）125 天，检查动物的神经行为活性^[3]。与对照组相比治疗组动物的活动性降低，未见其他临床症状。在另一项单独研究中，给予小鼠腹膜注射 1mg/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]。以校正因子（F1-F5 参见附录 1 中论述）计算口服 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 20 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 10 = 167 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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

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 Ag/kg/天^[5]。以校正因子（F1-F5 参见附录 1 中论述）计算注射 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 0.014 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5 = 14 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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，依据 TLV 值 0.01 mg/m³^[6]，以校正因子计算吸入 PDE 值如下：

$$\text{持续剂量} = \frac{0.01 \text{ mg/m}^3 \times 8 \text{ 小时/天} \times 5 \text{ 天/周}}{24 \text{ 小时/天} \times 7 \text{ 天/周}} = 0.0024 \text{ mg/m}^3 = 2.4 \times 10^{-6} \text{ mg/L}$$

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

$$\text{PDE} = 0.0014 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 0.007 \text{ mg/天} = 7.0 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

铊

铊的 PDE 值总结

铊 (TI)			
	口服	注射	吸入
PDE (µg/天)	80	8.0	8.0

简介

纯铊 (TI) 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 TI(3+)氧化物之外，许多铊盐都溶于水。硫酸铊可用作药物，主要作为脱毛剂，也用于感染治疗，如：性病、头皮癣、斑疹伤寒、结核病和疟疾。TI(3+)盐常用于有机合成。铊是非必需营养元素，已知不具代谢功能^[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。基于更高剂量的脱毛率，设定 NOAEL 值为 0.04mg TI/kg^[3,5]。因此，依据 0.04mg TI/kg 的大鼠 NOAEL 值，以校正因子（F1-F5 参见附录 1 所述）口服 PDE 值计算如下：

$$\text{PDE} = 0.04 \text{ mg/kg/天} \times 50\text{kg}/5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 0.008 \text{ mg/天} = 8.0 \text{ µg/天}$$

注射途径的 PDE 值

未见注射途径的铊化合物相关数据。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。

$$\text{PDE} = 8.0 \mu\text{g}/\text{天}$$

吸入途径的 PDE 值

未见吸入途径的铊化合物相关数据。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 T1 可预期出现类似毒性。因此，以注射 PDE 值设定吸入 PDE 值。

$$\text{PDE} = 8.0 \mu\text{g}/\text{天}$$

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 ($\mu\text{g}/\text{天}$)	6400	640	64

简介

锡 (Sn) 是一种银白色金属，存在+2 和+4 两种价态。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。锡存在于某些多种维生素和矿物质的食物补充剂中（剂量达到 10 μg Sn/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。无机锡比有机锡化合物更易与药物中的金属杂质相

关，因此安全性评估主要考虑更高频率出现的无机锡。

安全毒性限度

无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 150ppm（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 500ppm 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]更为相关，是因为在为期 13 周的 NTP 剂量范围研究中，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）。以校正因子（F1-F5 参见附录 1 所述）计算口服 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 32 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 6.4 \text{ mg/天} = 6400 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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（如 3.1 部分所述）计算注射的 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 6400 \text{ } \mu\text{g/天} / 10 = 640 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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（如 3.1 部分所述）。

$$\text{PDE} = 6400 \text{ } \mu\text{g/天} / 100 = 64 \text{ } \mu\text{g/天}$$

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 CFR 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) 作为微量元素存在于地壳中, 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+}) 离子形式微量存在。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。依水源从饮用水中摄入的量预计可达 140µg/天。人群血清钒浓度不同, 2µg/L 是正常范围的高限。尽管其在体内无处不在, 但钒在人体中的必需生物学作用尚未明确。

安全毒性限度

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

口服给予动物和人体钒, 胃肠道、心血管和血液系统是其毒性靶点。在最适评估的人口口服钒 12 周的毒性研究中, 口服含 0.12 或 0.19mg 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]。使用血液和血压效应结果设定钒的口服 NOAEL 值为 0.12mg/kg/天, 以校正因子 (F1-F5 附录 1 中所述) 计算口服 PDE 值如下:

$$\text{PDE} = 0.12 \text{ mg/kg/天} \times 50\text{kg} / 1 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 0.12 \text{ mg/天} = 120 \text{ µg/天}$$

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。基于对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（如 3.1 部分所述）计算注射的 PDE 值如下：

$$\text{PDE} = 120 \mu\text{g}/\text{天}/10 = 12 \mu\text{g}/\text{天}$$

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是 0.5mg/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（如第 3.1 节所述）计算钒的吸入 PDE 值。

$$\text{PDE} = 120 \mu\text{g}/\text{天}/100 = 1.2 \mu\text{g}/\text{天}$$

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：说明性实例

将 PDE 值转化为元素杂质浓度限度的实例

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，该药每日最大摄入量为 2.5g，含有 9 种组分（1 种原料药和 8 种辅料，见表 A.4.1）。本药品未超过 10g 的最大日摄入量，故可应用表 A.2.2 的浓度。符合方法 1 的通用允许浓度限度，9 种组分可以在制剂中以任何比例使用。原料药在合成中使用了钯和镍作为催化剂，基于风险评估，铅、砷、镉、汞和钒等元素也需要考虑。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每日最大摄入量。使用实际药品每日摄入量和表 A.2.2 中的元素杂质浓度限值（浓度乘以 2.5g 药品每日实际摄入量）确定元素杂质的潜在最大每日摄入量。每种元素杂质的每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，如果每一组分中的浓度均未超限，则药品中每一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
羟丙甲基纤维素（HPMC）	0.060
二氧化钛	0.025
氧化铁	0.015
药品	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 中的固体口服药品为例，该药每日最大摄入量为 2.5g，含有 9 种组分（1 种原料药和 8 种辅料，见表 A.4.1）。符合方法 2a 的通用允许浓度限度，9 种组分可以在制剂中以任何比例使用。原料药在合成中使用了钯和镍作为催化剂，基于风险评估，铅、砷、镉、汞和钒等元素也需要考虑。在风险评估中每种元素杂质的最大浓度可以使用表 A.2.1 中的 PDE 值和公式 1 来计算。

采用药品实际每日摄入量和表 A.4.3（浓度乘以 2.5g 药品每日实际摄入量）的元素杂质的浓度限度来确定元素杂质的潜在最大每日摄入量。每种元素杂质的最大每日摄入量不是表 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，如果每一组分中的浓度均未超限，则药品中每一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，可发现方法 2a 的允许浓度增加 4 倍。这是因为药品的每日摄入量分别按 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
每日最大摄入量 (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 2a 中使用的同一种口服固体药物为例，该药每日最大摄入量为 2.5g，含有 9 种组分（1 种原料药和 8 种辅料，见表 A.4.1）。原料药在合成中使用了钯和镍作为催化剂，基于风险评估，铅、砷、镉、汞和钒等元素也需要考虑。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。下表列出的元素杂质的实例数据可从第 5.5 部分论述中推算得到。

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, 可以评估每个组分中每种元素杂质设定的不同潜在浓度。在表 A.4.5 中, 举例说明了这些浓度的设置。在这种情况下, 由于二氧化钛在药物中的比例低, 高浓度的铅被分配给二氧化钛, 而其他成分中的铅浓度低, 因此药品整体的 PDE 值不会超限。使用这些浓度和组分百分比组成 (表 A.4.1), 可通过公式 2 确定药品中元素杂质的水平, 并与已建立的 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 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、2a 和 2b 中使用的同一种口服固体药物为例, 该药每日最大摄入量为 2.5g, 含有 9 种组分 (1 种原料药和 8 种辅料, 见表 A.4.1)。原料药在合成中使用了钯和镍作为催化剂, 基于风险评估, 铅、砷、镉、汞和钒等元素也需要考虑。运用公式 1 通过元素杂质的 PDE 值和药品日摄入量可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大于该元素杂质的 PDE 值。

表 A.4.6 终产品中浓度的计算

	日摄入量 (g)	最大允许浓度 (µg/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过程及其文件。

以附录 4 中所述的口服固体药物为基础。该药每日最大摄入量为 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 部分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了解有限，因此申请人可通过风险评估确定是否考虑 1 类元素杂质（As、Cd、Hg、Pb）。下表列出了评估鉴定阶段的结果总结。

表 A.4.7 潜在元素杂质的鉴定

组分	潜在元素杂质			
	人为添加	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	容器密闭系统引入的潜在元素杂质
原料药	Pd、Ni	As	Ni	None
MCC	None	As、Cd、Hg、Pb	Ni	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

确定了七种潜在的元素杂质需要额外评估。有 3 个已识别的元素存在多个组分中。申请人通过从供应商处收集的信息、公开文献和数据，进一步进行风险评估。风险评估过程中的各个组分数据如下表 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总量的每日摄入量

组分	日摄入量 (g)	检测浓度 (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	0.200	< LoQ	0.5	< LoQ	< LoQ	20	< LoQ	50	0	0.1	0	0	4	0	10
MCC	1.100	0.1	0.1	0.1	0.1	*	< LoQ	< LoQ	0.11	0.11	0.11	0.11	0	0	0
乳糖	0.450	0.1	0.1	0.1	0.1	*	< LoQ	< LoQ	0.045	0.045	0.045	0.045	0	0	0
磷酸钙	0.350	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	0.060	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	--	--	-	-	-	-	-	1.2 µg	0.8 µg	0.7 µg	0.7 µg	4 µg	9.5 µg	12.5 µg

* 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表 A.4.8 中药品中元素杂质的检测值或预测值与控制阈值的比较, 并确定适当的行动。

表 A.4.9: 评估示例—数据输入说明

第 1 列: 检查药品成分中有意添加的任何元素 (主要是原料药)。对于那些使用的元素进行记录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: 确定从容器封闭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：通过总结药品成分的贡献，计算潜在元素杂质的总贡献。

第 6 列：评估成分中元素杂质水平的变异性。

第 7 列：输入每个确定的潜在元素杂质的控制阈值。如果变异性是已知的并在可接受的限度内，则可以应用每种元素杂质的控制阈值（PDE 的 30%）。

第 8 列：描述所采取的措施—如果第 5 列中的值小于或等于控制阈值（第 7 列），则不必执行。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	人为加入 (过程中 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	从容器密 闭系统中 浸出	所有元素 杂质的贡 献 (µg)	元素杂质 贡献的可 接受的变 异性	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