

国际人用药品注册技术协调会

## ICH 协调指导原则

# 元素杂质指导原则 Q3D(R2)

草案

2020 年 9 月 25 日通过

目前公开征求意见

本公开征求意见文件摘录了 Q3D (R2) 指导原则中对 Q3D (R1) 指导原则修订的内容。

- 第 1 部分：附录 2 摘要：纠正金、银和镍 PDE
- 第 2 部分：附录 3 摘要：纠正金各论
- 第 3 部分：附录 3 摘要：纠正银各论
- 第 4 部分：新增附录 5

在 ICH 进程第 2 阶段，ICH 大会将由 ICH 专家工作组认可的共识草案文本或指导原则按照国家或地区程序移交给 ICH 区域的监管机构进行内部和外部征求意见。

## Q3D (R2)文件历史

| 代码      | 历史  | 日期               |
|---------|---|------------------|
| Q3D(R2) | 在第 2 阶段通过 ICH 大会成员批准，并公开征求意见。   | 2020 年 9 月 25 日  |
| Q3D(R1) | 修订镉吸入途径 PDE<br>在第 4 阶段被 ICH 大会监管成员采纳。   | 2019 年 3 月 22 日  |
| Q3D(R1) | 修订镉吸入途径 PDE<br>在第 2 阶段通过 ICH 大会成员批准，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     | 在第 4 阶段被管委会批准并推荐 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：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>•表 4.1 钨和铝分别从 2B 类和 3 类元素杂质列表中删除。</li> <li>•表 A.2.1 镍的分类由 2 类变为 3 类。</li> </ul>   | 2013 年 6 月 14 日  |
| Q3D     | 在第 2b 阶段被管委会批准并公开征求意见。  | 2013 年 6 月 6 日   |
| Q3D     | 在第 2a 阶段被管委会批准。   | 2013 年 6 月 6 日   |

**法律声明：** 本文件受版权保护，除了 ICH 标志外，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文件进行改编、修改或翻译，必须采取合理措施来清晰地标明、界定

或以其他方式标记对原始文件所做的变更。应避免引起这是由 ICH 认可或发起的对原始文件的改编、修改或翻译等任何误导。

本文件根据现有内容提供，不作任何保证。ICH 或原始文件的作者在任何情况下均不对使用本文件产生的任何索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权属于第三方的文件，必须获得版权所有人的复制许可。

## 第 1 部分：Q3D 附录 2 摘要：纠正金、银和镍 PDE

附录 2 变更内容用修订格式表示，并将整合到 Q3D (R2) 指导原则中

### 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<sup>1</sup>

| 元素   | 分类 <sup>2</sup> | 口服 PDE<br>µg/天    | 注射 PDE<br>µg/天    | 吸入 PDE<br>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                | <del>56</del>  |
| 铊 Tl | 2B              | 8                 | 8                 | 8              |
| 金 Au | 2B              | <del>100300</del> | <del>100300</del> | <del>13</del>  |
| 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               | <del>1015</del>   | 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              |

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

<sup>2</sup> 分类定义见第 4 章。

14 表 A.2.2 方法 1 中元素杂质的允许浓度

15 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  
 16  $\mu\text{g/g}$  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  
 17 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<br>$\mu\text{g/g}$ | 注射浓度<br>$\mu\text{g/g}$ | 吸入浓度<br>$\mu\text{g/g}$ |
|------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 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                       | <del>0.50.6</del>       |
| 铊 Tl | 2B | 0.8                     | 0.8                     | 0.8                     |
| 金 Au | 2B | <del>1030</del>         | <del>1030</del>         | <del>0.10.3</del>       |
| 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                      | <del>1.5</del>          | 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                     |

18

## 第 2 部分：Q3D 附录 3 摘要：纠正金各论

附录 3 变更内容用修订格式表示，并将整合到 Q3D (R2) 指导原则中

### 金

#### 金的 PDE 值总结

| 金 (Au)     |                   |                   |                   |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|            | 口服                | 注射                | 吸入                |
| PDE (µg/天) | <del>134322</del> | <del>134322</del> | <del>1.33.2</del> |

#### 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<sup>+</sup> (L 为磷酸盐或亚磷酸盐或砷化氢<sup>[1]</sup>)，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<sup>[2]</sup>。

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<sup>[3]</sup>及人体<sup>[4]</sup>产生肾损伤，可使犬产生胃肠道毒性<sup>[5]</sup>。然而，这些用一价金 (Au(1<sup>+</sup>)) 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，~~小鼠~~大鼠腹腔内给予 32.2 mg/kg 剂量的+3 价金配合物[Au(en)Cl<sub>2</sub>]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<sup>[6]</sup>。

## 46 口服途径的 PDE 值

47 口服金最显著的毒性是肾毒性。根据~~小鼠~~大鼠腹腔内给予+3 价金，推算口  
48 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  
49 见附录 1）计算口服 PDE 值如下：

$$50 \quad \text{PDE} = 32.2 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (\text{125} \times 10 \times 10 \times 1 \times 10) = \text{134-322} \mu\text{g/天}$$

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

## 52 注射途径的 PDE 值

53 人体肌肉注射 50 mg 硫代苹果酸金钠，生物利用度大于 95%<sup>[7]</sup>。兔子肌肉注  
54 射 2mg/kg 的硫代苹果酸金钠，生物利用度接近 70%<sup>[8]</sup>。基于较高的生物利用度，  
55 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。

$$56 \quad \text{PDE} = \text{134-322} \mu\text{g/天}$$

## 57 吸入途径的 PDE 值

58 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，  
59 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）：

$$60 \quad \text{PDE} = \text{134-322} \mu\text{g/天} / 100 = \text{1-343.22} \mu\text{g/天}$$

61

## 62 参考文献

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

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

67 3. Payne BJ, Saunders LZ. Heavy metal nephropathy of rodents. *Vet Pathol*  
68 1978;15(suppl 5):51-87.

69 4. Lee JC, Dushkin M, Eyring EJ, Engleman EP, Hopper J Jr. Renal Lesions  
70 Associated with Gold Therapy: Light and Electron Microscopic Studies. *Arthr Rheum*  
71 1965;8(5):1-13.

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

74 6. Ahmed A, Al Tamimi DM, Isab AA, Alkhawajah AMM, Shawarby MA.

- 75 Histological changes in kidney and liver of rats due to gold (III) compound  
76  $[\text{Au}(\text{en})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ . PLoS ONE 2012;7(12):1-11.
- 77 7. Blocka KL, Paulus HE, Furst DE. Clinical pharmacokinetics of oral and  
78 injectable gold compounds. Clin Pharmacokinet 1986;11:133-43.
- 79 8. Melethil S, Schoepp D. Pharmacokinetics of gold sodium thiomalate in rabbits.  
80 Pharm Res 1987;4(4):332-6.

### 第 3 部分：Q3D 附录 3 摘要：纠正银各论

附录 3 变更内容用修订格式表示，并将整合到 Q3D (R2) 指导原则中

银

#### 银的 PDE 值总结

| 银 (Ag)     |     |                   |     |
|------------|-----|-------------------|-----|
|            | 口服  | 注射                | 吸入  |
| PDE (µg/天) | 167 | <del>4</del> 16.7 | 7.0 |

#### 简介

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

#### 毒性安全限度

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

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<sup>[2]</sup>。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<sup>[1]</sup>。

#### 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<sup>[3]</sup>。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<sup>[4]</sup>。口服 PDE 值与 5 µg/kg/天的文献剂量一致<sup>[5]</sup>。以调整因子 (F1-F5 参见附录 1) 计算口服 PDE 值如下：

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

由于没有毒性终点，采用 LOAEL 值设定 PDE 值，故 F5=10。

## 108 注射途径的 PDE 值

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

$$112 \quad \text{PDE} = 0.014 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5) = 14 \text{ } \mu\text{g/天}$$

113 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  
114 F5=5。

115 1935 年 Gaul 和 Staud 发表了一篇人静脉注射银的安全性研究综述<sup>[6]</sup>。12 名  
116 患者在 2 至 9.75 年静脉注射肿凡纳明银 31-100 次。研究结果显示导致银中毒的  
117 银最低水平为 1g 金属银。银累积剂量较高的其他患者也报告了银中毒。根据此  
118 项研究，US EPA 将该剂量作为 LOAEL<sup>[5]</sup>。因为此项研究的患者有限并且剂量描  
119 述不清楚，不适合用来建立注射途径 PDE。但是，此项研究可用于证明累积剂量  
120 会导致银中毒。

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

$$126 \quad \text{PDE} = 167 \text{ } \mu\text{g/天} / 10 = 16.7 \text{ } \mu\text{g/天}$$

## 127 吸入途径的 PDE 值

128 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  
129 银和可溶性银化合物，TLV 值为 0.01mg/m<sup>3</sup><sup>[68]</sup>，以调整因子计算吸入 PDE 值如  
130 下：

$$131 \quad \text{连续剂量} = \frac{0.01 \text{ mg/m}^3 \times 8 \text{ 小时/天} \times 5 \text{ 天/周}}{24 \text{ 小时/天} \times 7 \text{ 天/周}} = \frac{0.0024 \text{ mg/m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.00000238 \text{ mg/L}$$

$$132 \quad \text{日剂量} = \frac{0.0000024 \text{ mg/L} \times 28800 \text{ L/天}}{50 \text{ kg}} = 0.0014 \text{ mg/kg/天}$$

$$133 \quad \text{PDE} = 0.0014 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 0.007 \text{ mg/天} = 7.0 \text{ } \mu\text{g/天}$$

## 135 参考文献

- 136 1. ATSDR. Toxicological Profile for Silver. Agency for Toxic Substances and  
137 Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human  
138 Services, Atlanta, GA. 1990.
- 139 2. Hymowitz N, Eckholt H. Effects of a 2.5-mg silver acetate lozenge on initial  
140 and long-term smoking cessation. *Prev Med* 1996;25:537-46.
- 141 3. Rungby J, Danscher G. Hypoactivity in silver exposed mice. *Acta Pharmacol*  
142 *Toxicol* 1984;55:398-401.
- 143 4. Rungby J, Danscher G. Localization of exogenous silver in brain and spinal cord  
144 of silver exposed rats. *Acta Neuropathol* 1983;60(1-2):92-8.
- 145 5. US EPA. Silver (CASRN 7440-22-4). Integrated Risk Information System  
146 (IRIS). 2003.
- 147 6. Gaul LE, Staud AH. Clinical spectroscopy. Seventy cases of generalized  
148 argyrosis following organic and colloidal Ag medication. *JAMA*. 1935, 104: 1387-1390.
- 149 7. Hadrup N, Lam HR. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and  
150 colloidal silver – A review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014 68(1): 1-7.
- 151 ~~68~~. US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants.  
152 U.S. Department of Labor. 2013.

153

## 第 4 部分：Q3D 附录 5

154

新增附录 5 将整合到 Q3D (R2) 指导原则中

155

156

## 附录 5：皮肤和透皮给药途径的元素杂质的限度

157

158

### 目 录

159 **1 背景**

160 **2 范围**

161 **3 皮肤给药途径药品的安全性评估原则**

162 3.1 元素杂质 (EI) 的透皮吸收

163 3.2 直接作用于真皮的药品的 PDE

164 **4 皮肤给药途径每日允许日暴露量 (PDE) 的建立**

165 4.1 皮肤给药途径调整因子 (CMF) 的建立

166 4.2 皮肤给药途径 PDE

167 4.2.1 除铊 (Tl) 和砷 (As) 以外的元素杂质的 PDE

168 4.2.2 砷的 PDE

169 4.2.3 铊的 PDE

170 **5 镍和钴的皮肤给药途径的浓度限度**

171 **6 药品的风险评估**

172 **7 皮肤给药途径的 PDE 值**

173 **8 参考文献**

## 174 1 背景

175 2014 年 12 月，ICH 指导委员会批准了专家工作组起草的 ICH Q3D 元素杂  
176 质指导原则。该指导原则给出了 24 种元素杂质（EI）口服、注射和吸入给药途  
177 径的每日允许暴露量（PDE）。在指导原则的第 3.2 章，给出了建立其他给药途径  
178 PDE 的原则。在 Q3D 开发进程中，开发皮肤和透皮给药途径 PDE 引起关注，因  
179 为这些药品是尚未正式建立元素杂质 PDE 的药品中最大的一类。

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

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

189 关于这些“促渗剂”，值得注意的是，由于理化性质的本质差异，增强 API  
190 渗透的促渗剂通常不适用于元素杂质。评估皮肤给药途径元素杂质全身吸收的研  
191 究有限。皮肤对暴露的反应不同。例如，大约一半被皮肤吸收的汞蒸气（剂量的  
192 1-4%）在暴露后几周随着表皮细胞脱落而除去，皮肤中剩余部分缓慢释放进入全  
193 身循环<sup>[2]</sup>。Hostýnek 等人提出银（Ag）优先蓄积在皮肤上并且不会被释放<sup>[3]</sup>。现  
194 有数据表明金（Au）呈惰性并且在体液中不被离子化，不易通过皮肤吸收<sup>[4]</sup>。金  
195 盐易于与表皮角蛋白的巯基结合并留在皮肤上<sup>[4]</sup>。在某些婴儿和成人皮肤上存在  
196 金属结合蛋白（例如表皮和外发根鞘的基底角质形成细胞），但在其他类型细胞  
197 （例如外分泌腺外分泌部分）中没有，表明皮肤具有金属结合和代谢的功能<sup>[5]</sup>。

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

201 通过对科学杂志、政府研究报告和研究、监管机构研究和评估报告等公开数  
202 据进行回顾，来对本指导原则中的元素进行评估。通常科学文献研究仅报道元素

203 杂质从皮肤层消失而不是透皮吸收。大多数元素杂质及其配对离子的定量数据缺  
204 失<sup>[6]</sup>。此外，没有合适的职业暴露标准可用于进行皮肤给药途径的风险评估。因  
205 此，采用一种通用方法来建立限度，而不是逐个元素地建立限度。

## 206 **2 范围**

207 本 Q3D 附录适用于起局部作用或全身作用的皮肤和透皮给药途径药品（在  
208 本附录中简写为皮肤给药途径药品）。本附录不适用于粘膜给药（口腔、鼻腔、  
209 阴道）、局部眼科用药、直肠给药、表皮下和真皮下给药的药品。

## 210 **3 皮肤给药途径药品的安全性评估原则**

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

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

### 221 **3.1 元素杂质（EI）的透皮吸收**

222 吸收进入全身循环（全身吸收）的程度是元素的安全性评估的重要组成部分。  
223 对元素的皮肤渗透、吸收、全身生物利用度和毒性研究进行回顾，结果显示许多  
224 元素数据缺失。对于已有透皮吸收和/或毒性研究的元素，很少数据适用于正确的  
225 定量分析，并且多样化的试验设计不能进行各项研究之间或各元素之间的比较<sup>[6]</sup>。  
226 现有数据表明，即使存在促渗剂，元素杂质通常也很难通过完整皮肤吸收。例如，  
227 暴露后 12 天测定尿中 Pb，在闭合状态下大鼠从氧化铅中吸收的 Pb 小于 0.005%。  
228 在人皮肤的体外系统中没有检测到氧化铅渗透<sup>[7]</sup>。

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

231 • 化合物相关因素（例如元素杂质的物理状态、离子化、溶解度、结合特

232 性、反应性和配对离子), 和/或

233 • 给药相关因素 (例如给药浓度和总剂量、给药/暴露的持续时间、给药之  
234 间的清除、表面积、共同给药的物质/辅料和闭合状态)

235 • 受试者相关因素 (例如人种差异的可比性、身体部位、皮肤水合作用/年  
236 龄、温度)

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

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

### 246 **3.2 直接作用于真皮的药品的 PDE**

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

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

## 257 **4 皮肤给药途径每日允许日暴露量 (PDE) 的建立**

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

### 260 **4.1 皮肤给药途径调整因子 (CMF) 的建立**

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

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

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

270 3. 用注射给药途径 BA（100%）除以调整后 CBA，计算 CMF。

## 271 **4.2 皮肤给药途径 PDE**

272 皮肤给药途径 PDE 计算如下：

273 皮肤给药途径 PDE=注射给药途径 PDE×CMF

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

277 表 1 列出了皮肤给药途径 PDE。

### 278 **4.2.1 除铊（Tl）和砷（As）以外的元素杂质的 PDE**

279 对于低 CBA（<1%）的元素杂质，采用 CMF 为 10。

280 对于 CBA<1%的元素杂质，调整后 CBA=1%×10=10%。

281 注射给药途径 BA 除以调整后 CBA 得到 CMF。

282  $100\%/10\%=10$ 。

283 皮肤给药途径 PDE 计算：

284 皮肤给药途径 PDE=注射给药途径 PDE×CMF。

285 皮肤给药途径 PDE=注射给药途径 PDE×10。

286 表 1 列出了各元素杂质皮肤给药途径 PDE。

### 287 **4.2.2 砷的 PDE**

288 对于无机砷，现有数据表明其透皮吸收大于大多数其他元素杂质（大约 5%）

289 <sup>[8]</sup>。因此，砷的 CMF 为 2，计算如下：

290 调整后 CBA 计算： $5\% \times 10 = 50\%$ 。  
291 将注射给药途径 BA 除以调整后 CBA 得到 CMF  
292  $100\%/50\% = 2$ 。

293 皮肤给药途径 PDE 计算：  
294 皮肤给药途径 PDE = 注射给药途径 PDE  $\times$  CMF。  
295 皮肤给药途径 PDE =  $15\mu\text{g}/\text{day} \times 2 = 30\mu\text{g}/\text{day}$ 。

### 296 4.2.3 铊的 PDE

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

299 皮肤给药途径 PDE 计算：  
300 注射给药途径 PDE =  $8\mu\text{g}/\text{day}$ 。  
301 皮肤给药途径 PDE =  $8\mu\text{g}/\text{day} \times 1 = 8\mu\text{g}/\text{day}$ 。

## 302 5 镍和钴的皮肤给药途径的浓度限度

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

308 Menné 等人最初建立了 Ni 的皮肤浓度限度为  $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$ ，作为二甲基  
309 乙二肟 (DMG) 检查的检测限<sup>[10]</sup>。根据欧盟国家 Ni 法规和欧盟镍指令 (REACH,  
310 Entry 27, Annex XVII) 的规定，该 Ni 限度适用于直接和长期皮肤接触消费品 (例  
311 如珠宝) 中。该指令实施后，镍过敏的患病率显著下降<sup>[11,12]</sup>。采用该限度来建立  
312 药品中 Ni 的皮肤给药途径的浓度。根据 0.5g 剂量药品给药皮肤表面积为 250  
313  $\text{cm}^2$ <sup>[13]</sup>，如下所示得出药品的 CTCL 为  $35\mu\text{g}/\text{g}/\text{day}$ 。最近得出的将对 Co 过敏降  
314 至最低的限度显示出类似的限度 31-259ppm<sup>[14]</sup>。

|     |  |  |
|-----|--|--|
| 315 | $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$                       | $= 0.07\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$ |
| 316 | $0.07\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day} \times 250\text{cm}^2$ | $= 17.5\mu\text{g}/\text{day}$             |
| 317 | $17.5\mu\text{g}/\text{day}/0.5\text{g}$                       | $= 35\mu\text{g}/\text{g}/\text{day}$      |

## 318 6 药品的风险评估

319 按照 ICH Q3D 指导原则第 5 章进行皮肤给药药品的风险评估。皮肤给药途

320 径药品的潜在元素杂质来源的识别、计算方法和额外控制的考虑与口服、注射和  
321 吸入给药途径药品相同。

322 对于 Ni 和 Co，除了考虑相对于 PDE 的药品中元素杂质的水平外，还需要  
323 评估相对于表 1 中 CTCL 的药品中该元素杂质的浓度 ( $\mu\text{g/g}$ )。因此，药品的风  
324 险评估应确认总的 Ni 和 Co 的水平 ( $\mu\text{g/day}$ ) 小于等于 PDE，同时药品中其各自  
325 的浓度不超过表 1 中 CTCL。

326 如 ICH Q3D 第 5.2 章所述，药品风险评估的总结是通过综合相关药品或组  
327 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  
328 中很可能观察到的元素杂质。

329 总结中应考虑实测的或预测的元素杂质水平相对于其 PDE 的显著性，对于  
330 Ni 和 Co，还要考虑相对于 Ni 和 Co 的 CTCL 的显著性。将既定 PDE（以及 Ni  
331 和 Co 的 CTCL）的 30% 定义为控制阈值，作为实测元素杂质水平显著性的衡量  
332 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  
333 杂质水平，即实测的或预测的元素杂质水平 ( $\mu\text{g/day}$ ) 或者 CTCL ( $\mu\text{g/g}$ )，始终  
334 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  
335 行了足够的控制，则不再需要额外的控制。

336 由于皮肤给药药品的最大总日剂量不总是非常明确，因此药品风险评估的前  
337 提是对最差情况暴露的合理评估可以作为评估的基础<sup>[13,15,16]</sup>。

338 皮肤给药药品与口服、注射或吸入给药药品的不同之处在于其可以从给药部  
339 位除去或冲掉。在评估患者可能接触的潜在元素杂质时，评估药品在典型使用条  
340 件下的保留时间可能很重要。例如，某些产品（如洗发水）的使用持续时间很短。  
341 因此，建议风险评估使用保留因子进行调整（关于保留时间的更多信息，请参阅  
342 ICH Q3D 培训模块 1；<https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>）。如果以这种方式调整 PDE，则新拟定的水平可以作为可  
343 接受水平，并提交给相关监管机构根据具体情况进行考虑。  
344

## 345 7 皮肤给药途径的 PDE 值

346 表 1 列出了皮肤和透皮给药途径 PDE。与 Q3D 保持一致，致敏元素杂质 (Ni、  
347 Co) 还需要满足第二个限度 CTCL ( $\mu\text{g/g/day}$ )

348 没有足够的数据来建立铍、钡、铈、钕的任何给药途径的 PDE。对于这些元

349 素，将采用钯相关途径的 PDE。

350 表 2 给出了每日剂量为 10g 的药物的浓度的示例。

351 表 1 皮肤给药药品-PDE、CTCL 和风险评估中需要考虑的元素

| 元素              | 类别 | ICH Q3D(R1)  |      |     | 皮肤给药药品       |                 |                                      |
|-----------------|----|--------------|------|-----|--------------|-----------------|--------------------------------------|
|                 |    | PDE (µg/day) |      |     | PDE (µg/day) | 致敏元素 CTCL(µg/g) | 在风险评估中需要考虑的非有意添加的元素 <sup>1,2,3</sup> |
|                 |    | 口服           | 注射   | 吸入  |              |                 |                                      |
| Cd              | 1  | 5            | 2    | 3   | 20           | -               | Yes                                  |
| Pb              | 1  | 5            | 5    | 5   | 50           | -               | Yes                                  |
| As              | 1  | 15           | 15   | 2   | 30           | -               | Yes                                  |
| Hg              | 1  | 30           | 3    | 1   | 30           | -               | Yes                                  |
| Co              | 2A | 50           | 5    | 3   | 50           | 35              | yes                                  |
| V               | 2A | 100          | 10   | 1   | 100          | -               | yes                                  |
| Ni              | 2A | 200          | 20   | 6   | 200          | 35              | yes                                  |
| Tl              | 2B | 8            | 8    | 8   | 8            | -               | no                                   |
| Au              | 2B | 300          | 300  | 3   | 3000         | -               | no                                   |
| Pd <sup>4</sup> | 2B | 100          | 10   | 1   | 100          | -               | no                                   |
| Se              | 2B | 150          | 80   | 130 | 800          | -               | no                                   |
| Ag              | 2B | 150          | 15   | 7   | 150          | -               | no                                   |
| Pt              | 2B | 100          | 10   | 1   | 100          | -               | no                                   |
| Li              | 3  | 550          | 250  | 25  | 2500         | -               | no                                   |
| Sb              | 3  | 1200         | 90   | 20  | 900          | -               | no                                   |
| Ba              | 3  | 1400         | 700  | 300 | 7000         | -               | no                                   |
| Mo              | 3  | 3000         | 1500 | 10  | 15000        | -               | no                                   |
| Cu              | 3  | 3000         | 300  | 30  | 3000         | -               | no                                   |
| Sn              | 3  | 6000         | 600  | 60  | 6000         | -               | no                                   |
| Cr              | 3  | 11000        | 1100 | 3   | 11000        | -               | no                                   |

352 <sup>1</sup> 在风险评估中必须考虑有意添加的元素。

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

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

356 <sup>4</sup> Pd PDE 适用于铍、钷、铈、钇。  
357

358 表 2: 10g 剂量的皮肤给药途径 PDE 和浓度限度

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

359 <sup>1</sup> 以浓度单位表示的用日剂量 10g 计算的 PDE

360 <sup>2</sup> 此元素应该同时符合皮肤给药途径 PDE 和 CTCL 要求。如果结果出现差异，应该符合最  
 361 低限度要求。例如，Co: 根据 10g 剂量，计算出皮肤给药途径浓度为 5 µg/g; 根据 1g 剂量，  
 362 计算出每日允许浓度为 50 µg/g，超出 CTCL35 µg/g。在这种情况下应该使用 CTCL 限度。

363 <sup>3</sup> Pd PDE 适用于铍、钷、铈、钒

## 364 8 参考文献

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

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

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

372 4. Lansdown ABG. Silver and Gold. In Patty's Toxicology 6th Edition. Ed

373 Bingham E., Cohrssen B; John Wiley & Sons 2012; pp 75-112

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

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

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

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

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

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

389 11. Thyssen JP, Uter W, McFadden J, Menné T, Spiewalk R, Vigan M, Gimenez-  
390 Arnau A, Lidén C. The EU Nickel Directive revisited—future steps towards better  
391 protection against nickel allergy. *Contact Dermatitis*. 2011; 64(3): 121-125.

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

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

397 14. Fischer LA, Johansen JD, Voelund A, Lidén C, et al. Elicitation threshold of  
398 cobalt chloride: analysis of patch test dose-response studies. *Contact Dermatitis* 2015;  
399 74: 105-109.

400 15. SCCP’s (European Commission Scientific Committee on Consumer Products)  
401 Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation,

402 sixth revision, 2006.

403 [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_03j.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_03j.pdf) .

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