

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH 协调指导原则

元素杂质指导原则

Q3D (R1)

草案

2018 年 5 月 18 日通过

目前正在公开征询意见

在 ICH 进程的第 2 阶段，ICH 相关专家工作组认可的共识草案文本或指导原则，由 ICH 组委会根据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意见的征询。

Q3D (R1)

文件历史

代码	历史	日期
Q3D(R1)	在第 2 阶段通过 ICH 组委会成员批准，并公开征询公众意见（文件日期 2018 年 2 月 23 日）。	2018 年 5 月 18 日
Q3D	更正：硒安全性评估项下的调整因子（与 3.1 节保持一致，由 10 更改为 2）；与钽（删除参考文献）和钒（修订参考文献）安全性评估项下的两篇参考文献保持一致。	2014 年 12 月 16 日
Q3D	在第 4 阶段获得指导委员会批准，并建议 ICH 监管机构采用。	2014 年 11 月 12 日
Q3D	增加行号以便于利益相关方提供意见。	2013 年 9 月 30 日
Q3D	签署后的小更正包括：删除对附录 5（第 i & 13 页）的引用；删除多余的文字（第 4 页）；备选方案 2 更改为备选方案 2a（第 10 页）；在毒性安全限度项下插入被省略的文字（第 35 页）；删除重复的文字（第 41 页）；用“元素”和“元素”替换文本中的“金属”和表 A.4.7 标题中的“金属”（第 73 页）；删除表 A.4.10 标题（第 75 页）。	2013 年 7 月 26 日
Q3D	签名后更正： ●表 4.1 W 和 Al 分别从 2B 类和 3 类元素杂质清单中删除。 ●表 A.2.1 Ni 的分类由 2 类变为 3 类。	2013 年 6 月 14 日
Q3D	指导委员会在步骤 2b 批准并公开征询公众意见。	2013 年 6 月 6 日
Q3D	指导委员会在步骤 2a 批准。	2013 年 6 月 6 日

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

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

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

1 镉

2 镉的 PDE 值总结

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

3 简介

4 镉 (Cd) 是一种过渡金属元素，其在自然界中丰度最高的同位素为非
5 放射性形式。镉在自然界以矿物形式存在，商业用途的镉主要从镉矿
6 石中获得 (ATSDR, 2012)。镉仅以+2 价氧化态盐形式存在。一些镉
7 盐如氯化镉、硫酸镉和硝酸镉是水溶性的；其他非水溶性的盐可通过
8 与酸、光或氧发生相互作用增加其溶解性。负载于硼硅酸盐载体上的
9 镉，氧化镉，镉盐可作为有机合成中的催化剂。银镉合金用于羰基化
10 化合物的选择性氢化反应。

11 毒性安全限度

12 镉具有遗传毒性，但不具有致突变性，被认为是人类致癌物质 (第 1
13 组; IARC, 2012)。镉和镉化合物会导致肺癌；还观察到暴露于镉和
14 镉化合物与肾癌和前列腺癌之间存在正相关。

15 口服镉和镉盐的敏感终点是肾毒性 (Buchet et al, 1990)。在相似的暴
16 露水平下观察到对骨骼和肾脏的影响，且是镉暴露的敏感标志
17 (ATSDR, 2012)。

18 许多流行病学研究的证据表明：通过职业和环境途径所致的镉吸入可
19 以导致罹患与镉相关的癌症 (主要是肺癌) 风险增加 (IARC, 2012;
20 NTP, 1995)。然而，ATSDR (2012 年) 的结论是由职业性接触引起
21 的肺癌尚不明确。在大鼠中镉引发的肺肿瘤明显呈阳性；在小鼠中则
22 不显著，且没有剂量依赖性；在仓鼠中则未观察到。US EPA (1992 年)
23 推导的吸入单位风险估计值为 0.0018/µg/m³；然而，调整因子方法可
24 用于非诱变致癌物。美国劳工部报告镉的允许暴露水平为 5µg/m³ (镉
25 OSHA, 2004)。

26 PDE – 口服途径

27 口服镉和镉盐的敏感终点是肾毒性 (Buchet 等, 1990)。在相似的暴
28 露水平下同时观察到对骨骼和肾脏的影响，二者均是镉暴露的敏感标
29 志 (ATSDR, 2012)。在大鼠和小鼠中进行的口服镉暴露研究显示没
30 有致癌性证据；因此，肾毒性终点被用于建立口服途径镉的 PDE。根

31 据 ATSDR 的建议，采用长期暴露的 MRL 0.1µg/kg 设定口服途径的
32 PDE。这与 WHO 饮用水限值 0.003mg/L/天一致（WHO，2011）。

33

$$34 \text{ PDE} = 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d} \times 50 \text{ kg} = 5.0 \mu\text{g}/\text{天}$$

35

36 因在 MRL 推导过程中已经纳入调整因子，故此公式未再额外加调整
37 因子。

38 PDE – 肠外途径

39 在大鼠中进行的每天（每周 5 天）皮下注射 0.6mg/kg Cd 的为期 12 周
40 的研究显示，在第 7 周以后出现肾损伤（Prozialeck 等，2009）。该研
41 究采用单剂量设计，LOAEL 为 0.6mg/kg 是基于体重降低、尿量增加
42 和在该剂量水平下观察到的尿生物标志物。这项研究用于设定注射途
43 径的 PDE 值。在另外一项独立的单剂量研究中，通过皮下给予大鼠
44 0, 1, 2, 4, 8, 16 和 32µmol/kg 的氯化镉，72 周观察期结束时在两个高
45 剂量的注射部位发现肉芽瘤（Waalkes 等，1999）。目前尚无法确定注
46 射部位的肉芽瘤是否是因注射部位蓄积了较多量的镉引发。与计算出
47 的镉剂量相比，该现象可能会降低实际注射的镉剂量。考虑调整因子
48 （附录 1 中讨论的 F1-F5）以及校正每周从 5 天至 7 天（因子 5/7）
49 连续给药，注射途径的 PDE 计算如下：

50

$$51 \text{ PDE} = 0.6 \text{ mg}/\text{kg} \times 5/7 \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 5 \times 10 = 1.7 \mu\text{g}/\text{天}$$

52

53 因为吸入途径的镉元素可以致癌，且皮下途径给药时观察到了肉芽瘤，
54 所以 F4 因子的数值选择 5；但这些发现具有不确定的相关性。因使
55 用 LOAEL 来设定 PDE，故 F5 因子的数值选择 10。

56 PDE - 吸入途径

57 美国劳工部职业安全与健康管理局给出镉的允许暴露水平为 5 µg/m³。

58 考虑到调整因子（附录 1 中讨论的 F1-F5），吸入途径的 PDE 计算如
59 下：

$$60 \text{ 对于连续给药} = \frac{5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8 \text{ 小时}/\text{天} \times 5 \text{ 天}/\text{周}}{24 \text{ 小时}/\text{天} \times 7 \text{ 天}/\text{星期}} = \frac{1.19 \mu\text{g}/\text{m}^3}{1000 \text{ L}/\text{m}^3} = 0.00119 \mu\text{g}/\text{L}$$

61

$$62 \text{ 日剂量} = \frac{0.00119 \mu\text{g}/\text{L} \times 28800 \text{ L}}{50 \text{ kg}} = 0.685 \mu\text{g}/\text{kg}$$

63

64 $PDE = 0.685 \mu\text{g}/\text{kg} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 3.43 \mu\text{g}/\text{天}$

65

66 调整因子 F4 的数值设定为 1 是基于以下可以减轻毒性可能性的考虑：
67 种属间肿瘤发生的特异性，人类职业性肿瘤发生率的不确定性，预期
68 不会对健康造成危害的环境暴露水平和安全的工作场所的暴露水平。
69 由于 PDE 基于 PEL，所以不需要考虑更大的 F4 因子数值。

70

71 参考文献

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

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

77 Cadmium: OSHA 3136-06R, 2004. (available at
78 <https://www.osha.gov/Publications/osh3136.pdf>; accessed October 10, 2017)

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

82 NTP. Technical report on toxicity studies of cadmium oxide (CAS No. 1306-19-0)
83 administered by inhalation to F344/N Rats and B6C3F₁ mice. National Toxicology
84 Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 1995.
85 Prozialeck WC, Edwards JR, Vaidya VS, Bonventre JV. Preclinical evaluation of novel
86 urinary biomarkers of cadmium nephrotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol 2009;238:301-
87 305.

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

89 Waalkes MP, Anver M, Diwan BA. Carcinogenic effects of cadmium in the Noble
90 (NBL/Cr) rat: induction of pituitary, testicular, and injection site tumors and
91 intraepithelial proliferative lesions of the dorsolateral prostate. Toxicol Sci
92 1999;52:154-161.

93 WHO. Cadmium in drinking-water. Background document for development of WHO
94 Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization.
95 2011;WHO/SDE/WSH/03.04/80/Rev/1.