



医薬品規制調和国際会議

ICH 合意ガイドライン  
元素不純物ガイドライン

**Q3D(R2)**

ドラフト版

2020年9月25日付

パブリックコメント中

パブリックコメントのための本文書は、Q3D(R2) ガイドラインの一部と Q3D(R1) ガイドラインの改訂版で構成されている。

- Part 1 - Appendix 2 の抜粋: 金、銀、ニッケルの PDE の修正
- Part 2 - Appendix 3 の抜粋: 金のモノグラフの修正
- Part 3 - Appendix 3 の抜粋: 銀のモノグラフの修正
- Part 4 – Appendix 5 の追加

ICH プロセスのステップ2 では、適切な ICH 専門家作業部会によって合意された原案又はガイドライン案が、ICH 総会によって ICH 地域の規制当局に送付され、国内又は地域の手続に従って、内部及び外部の協議を受ける。

**Q3D**  
**文書改訂履歴**

コード	履歴	日付
Q3D(R2)	ステップ 2 における ICH 総会の規制当局メンバーによる承認とパブリックコメントの為の公開	2020 年 9 月 25 日
Q3D(R1)	カドミウムの吸入 PDE の改定 ステップ 4 における ICH 総会の規制当局メンバーによる承認	2019 年 3 月 22 日
Q3D(R1)	カドミウムの吸入 PDE の改定 ステップ 2 における ICH 総会の規制当局メンバーによる承認とパブリックコメントの為の公開	2018 年 5 月 18 日
Q3D	セレンの安全性評価の修正係数の値（セクション 3.1 に合わせて 2 を 10 に変更）、安全性情報の 2 つの参考文献の修正；バリウム（文献の削除）とバナジウム（参考文献の改訂）。	2014 年 12 月 16 日
Q3D	運営委員会によるステップ 4 の承認と ICH 規制当局による取り込みが勧告された。	2014 年 12 月 12 日
Q3D	関係者がコメントを提示しやすいように行番号を追加	2013 年 9 月 30 日
Q3D	署名後の軽微な編集上の訂正：付録 5 の参考文献の削除（i 頁及び 13 頁）；重複する文章の削除（4 頁）；オプション 2 をオプション 2a に変更（10 頁）；安全性基準の根拠となった毒性の項で省略された文章を挿入（35 頁）；重複した冗長な文章を削除（41 頁）；文章中の「metals」及び表 A.4.7 の標題の「metals」の参照を「elementals」及び「elements」に変更（73 頁）；ヘッダーの表 A.4.10 を削除（75 頁）。	2013 年 7 月 26 日
Q3D	署名後の誤植： <ul style="list-style-type: none"> <li>●表 4.1 クラス 2B 及びクラス 3 に含まれる元素不純物のリストからそれぞれ、W 及び AI が削除された。</li> <li>●表 A.2.1 Ni のクラスが 2 から 3 に変更された。</li> </ul>	2013 年 6 月 14 日
Q3D	ステップ 2b で運営委員会により承認され、公の協議のため公開された。	2013 年 6 月 6 日
Q3D	ステップ 2a で運営委員会により承認された。	2013 年 6 月 6 日

**法的な通知：**本文書は著作権により保護されており、ICH の著作権が常に認められるなら、公有使用許諾のもとで使用、複製、他の業務への組み込み、翻案、修正、翻訳又は配布することができる。本文書を翻案、修正又は翻訳する場合、原文書の変更が行われたこと、又は変更が原文書に基づくことを明確に示す、区分する、もしくは確認するための合理的な段階を踏まなければならない。原文書の翻案、修正又は翻訳が ICH により承認された、又は ICH の後援のもとに行われたという印象は避けなければならない。

---

本文書は「現状のまま」提供され、一切の保証を伴わない。如何なる場合も ICH 又は原文書の著者は、本文書の使用によって発生する要求、損害もしくはその他の債務に対して責めを負わない。第三者により供給された内容には、上述した許可を適用しない。したがって、著作権が第三者に帰属する文書の場合、その著作権の保有者から複製の許可を取得すること。



**Part 1 - Appendix 2の抜粋: 金、銀、ニッケルのPDE値の修正**  
Appendix 2の修正案は変更履歴で示している。Q3D(R2)ガイドラインに統合される。

1 付録2 元素不純物の PDE 値

2 表 A.2.1 : 元素不純物の PDE 値<sup>1</sup>

元素	クラス <sup>2</sup>	経口製剤のPDE値 µg/day	注射剤のPDE値、 µg/day	吸入剤のPDE値、 µg/day
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	6
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	300	300	3
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	15	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

3 <sup>1</sup> この表に記載したPDE値 (µg/day) は付録3のモノグラフに示した安全性データに基づいて設定  
4 されており、新製剤に適用される。モノグラフのPDE値は四捨五入されていない。実用のため、  
5 この表に示すPDE値は有効数字1桁又は2桁に四捨五入されている。10未満のPDE値は有効数字1  
6 桁とし、直近の単数で四捨五入する。10よりも大きいPDE値は適宜有効数字1桁又は2桁に四捨  
7 五入されている。この表の四捨五入に適用される原則は、他の投与経路から導き出したPDE値  
8 にも適用される。

9 <sup>2</sup> 第4項に規定されている分類

10  
11  
12

**Part 1 - Appendix 2の抜粋: 金、銀、ニッケルのPDE値の修正**  
Appendix 2の修正案は変更履歴で示している。Q3D(R2)ガイドラインに統合される。

13 表A.2.2 : オプション1についての元素不純物の許容濃度

14 製剤、原薬及び医薬品添加剤中で許容される元素不純物の濃度 (µg/g) を下表に示す。オプ  
15 ション1を選択して1日投与量が10 g以下の製剤中の元素不純物を評価する場合に、これらの濃度  
16 限度値を用いる。表中の数字は、表A.2.1を基にしている。  
17

元素	クラス	経口製剤の濃度 µg/g	注射剤の濃度 µg/g	吸入剤の濃度 µg/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	30	30	0.3
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	1.5	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

18

## Part 2 - Appendix 3の抜粋: 金のモノグラフの修正

Appendix 3の修正案は変更履歴で示している。Q3D(R2)ガイドラインに統合される。

19 金

20 金のPDE値の概要

金 (Au)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	322	322	3.2

21 序論

22 金 (Au) は、金属形態及び酸化数+1~+5 の状態で存在し、酸化数+1 及び+3 の状態が最も一般的  
23 である。金そのものは吸収されにくく、したがって生物学的に活性があるとは見なされていない。  
24 金は、有機合成における触媒として、担体又は塩化金及び L-Au<sup>+</sup> (ここで、L はホスフィン、亜  
25 リン酸塩又はアルシンである。Telles, 1998) のような複合体として用いられている。製剤中の金  
26 の唯一の由来は、触媒としての使用によるものである。金(1+)塩は、治療的に用いられる。

27 安全性基準の根拠となった毒性

28 金の毒性のほとんどの知見は、金の治療的使用に基づいている。現在利用可能な治療法では、1  
29 価の金(1+)とイオウ配位子 (Au-S) との金塩を用いるが、金属の金も研究されている。コロイド  
30 状の金属金 (単原子金) を、30 mg/dayで1週間、次に60 mg/dayで1週間、又は逆のスケジュール  
31 で、患者10例に投与して、毒性は認められなかった。患者は、30 mg/dayで更に2年間治療を継続  
32 した。血液学的細胞毒性、腎臓の細胞毒性又は肝臓の細胞毒性の所見は認められず、リウマチ性  
33 関節炎の臨床症状及びサイトカイン・パラメータにおいてある程度の改善が認められた  
34 (Abraham and Himmel, 1997)。

35 金化合物を用いた長期の動物及びヒトのデータがある。金化合物を注射により投与したラット  
36 (Payne and Saunders, 1978) 及びヒト (Lee *et al.*, 1965) における腎臓の病変や、イヌにおける消  
37 化管毒性 (Payne and Arena, 1978) などの毒性が認められている。しかし、これらの試験は1価の  
38 金(1+)又は医薬品の不純物としては存在しない原子価の金を用いて実施されており、医薬品中の  
39 金のPDE値を算出するには十分に適切であるとは考えられない。

40 金を経口曝露時のPDE値の設定に適切な、薬品中に存在すると考えられる原子価の金の経口経路  
41 によるヒト又は動物における毒性試験は行われていない。Au(3+)はより毒性の強い形態と考えら  
42 れ、触媒反応において用いられている (例えば、三塩化金)。金(3+)複合体に関しては、限られ  
43 たデータしか存在しない。1つの試験で、金(3+)化合物 [Au(en)Cl<sub>2</sub>] Cl (ジクロロエチレンジア  
44 ミン-金塩<sup>3+</sup>イオン) は、ラットの腎臓及び肝臓において軽微な組織学的変化をもたらす。ラッ  
45 トにおいては、32.2 mg/kgの用量を腹腔内に14日間投与した場合に、腎尿細管壊死を認められな  
46 かった (Ahmed *et al.*, 2012)。

47 経口曝露時のPDE値

48 金の曝露に対する毒性学的に重要な評価指標は腎毒性である。腎毒性評価指標は金の毒性指標と  
49 して高感度であるため、金(3+)の腹腔内投与によるラットの試験は経口曝露時のPDE値設定に使用  
50 できると考えられる。経口曝露時のPDE値を、付録1で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮  
51 に入れて、以下のように算出した。

$$52 \text{ PDE} = 32.2 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 10) = 322 \text{ µg/day}$$

53 PDE値の設定にLOAELを使用し、また毒性評価が完了していないので、F5として係数10を選択し  
54 た。

55 注射による曝露時のPDE値

56 ヒトに金チオリンゴ酸ナトリウムを50 mg筋肉内注射した場合の生物学的利用率は95%超であつ  
57 た (Blocka *et al.*, 1986)。ウサギに金チオリンゴ酸ナトリウム2 mg/kgを筋肉内注射した場合の吸  
58 収率は約70%であつた (Melethil and Schoepp, 1987)。生物学的利用率が高いこと、また経口曝露  
59 時のPDE値の設定に腹腔内投与試験を使用したことから、注射曝露時のPDE値は経口曝露時の  
60 PDE値と同等である。

61

62  $PDE=322 \mu\text{g/day}$

63

#### 64 吸入曝露時のPDE値

65 金の影響による肺の局所組織毒性の可能性を含め、吸入曝露時と注射による曝露時との関連のあ  
66 るデータがないことから、経口曝露時のPDE値を修正係数100で除して吸入曝露時のPDE値を算  
67 出した (3.1項に記載されているとおり)。

68  $PDE=322 \mu\text{g/day} / 100=3.22 \mu\text{g/day}$

69

#### 70 参考文献

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

73 Ahmed A, Al Tamimi DM, Isab AA, Alkhawajah AMM, Shawarby MA. Histological changes in kidney and  
74 liver of rats due to gold (III) compound  $[\text{Au}(\text{en})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ . *PLoS ONE* 2012;7(12):1-11.

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

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

79 Melethil S, Schoepp D. Pharmacokinetics of gold sodium thiomalate in rabbits. *Pharm Res* 1987;4(4):332-6.  
80 Payne BJ, Arena E. The subacute and chronic toxicity of SK&F 36914 and SK&F D-39162 in dogs. *Vet  
81 Pathol* 1978;15(suppl 5): 9-12.

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

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

85

## Part 3 - Appendix 3の抜粋: 銀のモノグラフの修正

Appendix 3の修正案は変更履歴で示している。Q3D(R2)ガイドラインに統合される。

86 銀

87 銀のPDE値の概要

銀 (Ag)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	167	16.7	7.0

88 序論

89 銀 (Ag) は、主に酸化数+1 の銀化合物として存在し、酸化数+2 の状態で存在することは少ない。  
90 自然界では銀は主に極めて不溶性で安定した酸化物、硫化物及び塩として存在する。飲料水中で  
91 最も重要な銀化合物は、硝酸銀と塩化銀である。食物の多くは、10~100 µg/kg の範囲の微量の銀  
92 を含んでいる。栄養学的には銀は必須ではなく、代謝生理学的な機能も不明である。銀はエチ  
93 レンからエチレンオキシドへの酸化の触媒として用いられている。銀-カドミウム合金は、不飽  
94 和カルボニル化合物の選択的水素化に用いられる。酸化銀は、有機合成において穏和な酸化剤と  
95 して用いられる。

96 安全性基準の根拠となった毒性

97 銀には、変異原性はない。動物を用いた毒性試験及びヒトを対象とした労働疫学研究からは、発  
98 がん性に関する十分な証拠は得られていない。これらのデータから、銀はヒトにおいて発がん性  
99 があるとは考えられていない (ATSDR, 1990)。

100 ヒトが銀を摂取した場合の反応として最も感受性の高い臨床症状は、銀中毒であると考えられる。  
101 酢酸銀のトローチ剤が、禁煙に用いられている (Hymowitz and Eckholdt, 1996)。銀中毒になると  
102 不可逆的な皮膚の青灰色化が生じる。これは、銀の真皮への沈着と銀によるメラニン産生誘導が  
103 原因である。銀を高レベルで吸入すると、肺及び咽喉の刺激並びに胃痛が生じることがある  
104 (ATSDR, 1990)。

105 経口曝露時の PDE 値

106 雌性マウスの飲料水に 125 日間、硝酸銀を 0.015% 添加し (0.9 g/マウス、硝酸銀として  
107 32.14 mg/kg、銀として 64%)、銀の潜在的な神経毒性を踏まえ、神経行動学的活動性を検討した  
108 (Rungby and Danscher, 1984)。処置動物は、対照動物と比較して自発運動が抑制されたが、他の  
109 臨床上の徴候は認められなかった。別の試験で、乳酸銀をマウスの腹腔内に 1 mg/kg 注入後に、  
110 銀が脳内に存在していることが示されている (Rungby and Danscher, 1983)。経口曝露時の PDE  
111 値は、参照用量の 5 µg/kg/day と一致している (US EPA 2003)。付録 1 で示した修正係数 (F1~  
112 F5) を考慮して、経口曝露時の PDE 値を以下のように算出した。

113

114  $PDE = 20 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 10) = 167 \text{ µg/day}$

115 毒性学的評価がほとんど行われていないので、PDE 値の設定に LOAEL を使用したため、F5 とし  
116 て係数 10 を選択した。

117

118 注射による曝露時の PDE 値

119

120

121

122

123

124 銀の安全性レビューでは、1935年にGaulとStaudによって公表された静脈内投与によるヒトにお  
125 ける一つの試験が確認されている。この試験では、12人の患者にアルスフェナミン銀を2~9.75年  
126 にわたって31~100回静脈内投与された。本研究で示された症例に基づくと、銀皮症を引き起  
127 す銀の最低濃度は金属銀として1gであった。銀の累積投与量が多いその他の患者で銀皮症が報  
128 告された。この試験を用いて、US EPA (2003)はこの用量をLOAELと特定した。この試験は患  
129 者数が少なく投与量が適切に記載されていないため、注射によるPDE値を設定するには不適切で  
130 あると考えられた。しかし、本研究は累積投与の結果として銀皮症が同定されるという点で有用  
131 であった。

132 銀は粘膜表面から吸収されることが知られている。放射性標識した銀(酢酸銀として投与)を経  
133 口摂取により吸収させたとき、その約21%が1週間後にも残存していた(ATSDR, 1990)。銀の  
134 経口毒性に関するレビューにおいて、HadrupとLam(2014)は、放射性標識された銀(硝酸銀  
135 として投与)の吸収率は0.4から18%の間であり、動物種にもよるが、ヒトでは18%であると報  
136 告している。銀の経口曝露による生物学的利用能が1~50%であることに基づき、経口曝露時の  
137 PDE値を修正係数10(3.1項に記載されているとおり)で除して非経口曝露時のPDE値を算出し  
138 た。注射による曝露時の銀の推奨PDE値は以下の通りである。

139

140 
$$\text{PDE} = 167 \mu\text{g/d} / 10 = 16.7 \mu\text{g/day}$$

141

142

#### 143 吸入曝露時のPDE値

144 ヒトが銀を高レベルで吸入した場合に生じる症状は主に肺及び咽喉の刺激並びに胃痛であった。  
145 金属銀及び銀の可溶性化合物のTLV 0.01 mg/m<sup>3</sup>を用い(US DoL 2013)、付録1で取り上げた修  
146 正係数(F1~F5)を考慮に入れて、吸入曝露時のPDE値を以下のように算出した。

147

148

$$24 \text{ 時間連続曝露換算} = \frac{0.01 \text{ mg/m}^3 \times 8 \text{ hr/day} \times 5 \text{ day/wk}}{24 \text{ hr/day} \times 7 \text{ day/wk}} = \frac{0.0024 \text{ mg/m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.0000238 \text{ mg/L}$$

149

150

$$1 \text{ 日投与量} = \frac{0.0000238 \text{ mg/L} \times 28800 \text{ L/day}}{50 \text{ kg}} = 0.0014 \text{ mg/kg/day}$$

151

152

$$153 \text{ PDE} = 0.0014 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 0.007 \text{ mg/day} = 7.0 \mu\text{g/day}$$

154

#### 155 参考文献

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

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

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

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

- 
- 164 Rungby J, Danscher G. Hypoactivity in silver exposed mice. *Acta Pharmacol Toxicol* 1984; 55:398-401.
- 165 Rungby J, Danscher G. Localization of exogenous silver in brain and spinal cord of silver exposed rats. *Acta*  
166 *Neuropathol* 1983;60(1-2):92-98.
- 167 US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor.  
168 2013.
- 169 US EPA. Silver (CASRN 7440-22-4). Integrated Risk Information System (IRIS). 2003.

## 付録 5：皮膚及び経皮曝露の元素不純物の限度値

### 目次

174	<b>1</b>	<b>背景</b> .....	<b>8</b>
175	<b>2</b>	<b>適用範囲</b> .....	<b>9</b>
176	<b>3</b>	<b>皮膚用製剤の安全性評価の原則</b> .....	<b>10</b>
177	3.1	元素不純物 (EI) の経皮吸収.....	10
178	3.2	真皮に直接塗布された製剤の PDE 値.....	11
179	<b>4</b>	<b>皮膚の許容 1 日曝露量 (PDE 値) の設定</b> .....	<b>11</b>
180	4.1	皮膚修正係数 (CMF) の設定.....	11
181	4.2	皮膚の PDE 値.....	12
182	4.2.1	元素不純物の PDE 値の導出、タリウム (Tl) 及びヒ素 (As) を除く.....	12
183	4.2.2	ヒ素の PDE 値の導出.....	12
184	4.2.3	タリウムの PDE 値の導出.....	13
185	<b>5</b>	<b>ニッケル (Ni) 及びコバルト (Co) の皮膚濃度の限度値</b> .....	<b>13</b>
186	<b>6</b>	<b>製剤のリスクアセスメント</b> .....	<b>14</b>
187	<b>7</b>	<b>皮膚の PDE 値</b> .....	<b>15</b>
188	<b>8</b>	<b>参考文献</b> .....	<b>16</b>

## 1 背景

2014 年 12 月、ICH の運営委員会で専門家作業部会が作成した ICH Q3D 元素不純物ガイドラインが承認された。このガイドラインによって、経口、注射剤及び吸入の投与経路について 24 の元素不純物 (EI) の許容 1 日曝露量 (PDE 値) が設定された。このガイドラインの 3.2 項には、他の投与経路の PDE 値を設定するための原則が記載されている。Q3D 作成の過程において、皮膚及び経皮曝露の製剤に対して依然元素不純物の PDE 値が正式に設定されていないという最重要領域であるため、これらの製剤の PDE 値の設定についての関心が示された。

皮膚及び経皮の限度値の設定においては、皮膚の役割が最も重要である。皮膚は外界との障壁であり、外来性物質の浸透の制限、代謝、水分損失の防止、温度制御及び免疫器官としての機能など、多くの機能を持つ複雑な組織である (Monteiro-Riviere 及び Filon, 2017)。皮膚は外側の表皮と内側の真皮の両方から成り、それぞれは複数の細胞層で構成されている。皮膚 (または経皮) 吸収、すなわち皮膚の外側から体循環への化学物質の輸送は、皮膚の特性、解剖学的位置、塗布された化学物質の性質及び塗布の特性に依存する。

## Part 4 – Q3D 付録5

新規に提案された付録5はQ3D(R2)ガイドラインに統合される。

208 吸収に対する主な障壁は、通常 15～20 層の死細胞から成る表皮の最外層（すなわち、  
209 角質層）である。角質層（角層）は、特に疎水性化合物及び金属イオンのような荷電  
210 分子に対して非常に有効な障壁として働く。この理由で、有効活性成分（API）を含  
211 む物質の体循環への経皮的輸送には、通常 API の経皮吸収を補助する物理的及び化学  
212 的薬剤（例えば、浸透促進剤）が必要である。

213  
214 これらの「浸透促進剤」に関して、API の透過を促進する物質は物理化学的特性の基  
215 本的相違のため通常、元素不純物には有効でないことは、注目に値する。皮膚に塗布  
216 された元素不純物の全身吸収を評価するため限定的な調査が行われている。皮膚は  
217 様々な形で曝露に応答し得る。例えば、皮膚に取り込まれた水銀蒸気のおよそ半分  
218 （曝露量の 1～4%）は、曝露後数週間表皮細胞の落屑によって減少したが、一方で皮  
219 膚中の残留物は徐々に体循環中に放出された（Hursh ら,1989）。Hostýnek ら（1993）  
220 は、銀（Ag）が優先的に皮膚中に蓄積されると述べている。入手可能なデータによる  
221 と、金（Ag）は不活性で体液によってイオン化しないため容易には皮膚から吸収され  
222 ないことが示唆される（Lansdown, 2012）。金は、塩の形態では表皮ケラチンのスル  
223 フヒドリル基に容易に結合し、皮膚中に残留する（Lansdown, 2012）。金属結合タン  
224 パク質は、いくつかの胎仔及び成体の皮膚（例えば、表皮角化細胞の基底層及び外毛  
225 根鞘）に存在するが、その他の細胞型（例えば、エクリン腺の外分泌部）には存在し  
226 ないことから、皮膚は金属を結合し代謝する能力のあることが示唆される（van den  
227 Oord and De Ley, 1994）。

228  
229 これらの皮膚層の特性は共に、Hostýnek ら（1993）によってレビューされた定量的な  
230 吸収データによって説明されるように全身曝露に対する有効な障壁となることを示す。  
231 このため全身曝露は本ガイドラインの適用範囲内の評価された元素不純物のほとんど  
232 について吸収率が<1%であると報告されている。元素不純物の経皮吸収については 3  
233 項でより詳細に説明する。

234  
235 本ガイドラインで評価した元素は、科学雑誌、政府の調査報告書及び研究報告書並び  
236 に規制当局の調査及び評価報告書に記載されている公開されているデータを調査する  
237 ことによって評価した。一般に、科学文献中の研究では、経皮吸収ではなく皮膚層か  
238 らの元素不純物の消失について簡単に報告されているだけである。一般にほとんどの  
239 元素不純物と関連する対イオンに関して定量的データが欠落している（Hostýnek,  
240 2003）。さらに、皮膚経路による職業性曝露をリスク評価するための適切な基準が存  
241 在しない。そのため、限度値の設定には元素毎という原則ではなく包括的な手法を採  
242 用した。

243  
244

## 245 2 適用範囲

246  
247 この Q3D の付属書は、局所的効果を目的とするものか全身的効果を目的とするものか  
248 に関わらず、皮膚用及び経皮製剤（本付属書を通して「皮膚用製剤」という）に適用

249 される。本付属書は、粘膜投与（口、鼻、膣）、局所点眼、直腸、または皮下及び真  
250 皮下経路の投与を対象とする製剤には適用されない。

251

### 252 3 皮膚用製剤の安全性評価の原則

253

254

255 文献調査は医薬品に存在し得る形態に着目するため（ガイドライン本文を参照）、評  
256 価は、無機形態の元素不純物に関する入手可能なデータを評価すること、及びデータ  
257 の関連性を以下の順序、すなわちヒトの *in vivo* データ、動物の *in vivo* データ、*in vitro*  
258 データの順で順位付けすることに依存した。

259 局所及び全身毒性について検討した。一般に、感作性を除いて皮膚の局所毒性に関す  
260 る指標は存在しない。皮膚経路による全身毒性の調査によってタリウムについて重大  
261 な全身毒性が明らかにされている。この付録で検討している元素の経皮吸収について  
262 は入手可能な情報が限られているため、元素毎の単位でその吸収率に対応すること、  
263 元素毎の対応を支持するため既存の PDE 値を皮膚経路のものへ変換させることは不可  
264 能である。そのため皮膚変更因子（CMF）を用いて経皮投与の PDE 値を導出するた  
265 めに 100%の生物学的利用率を仮定した注射剤の PDE 値から全身作用への調整に基づ  
266 いた包括的手法が開発された（4 項を参照）。皮膚の PDE 値は皮膚への毎日の慢性塗  
267 布に対して導出されている。

268

269

#### 270 3.1 元素不純物（EI）の経皮吸収

271 体循環への吸収（全身吸収）の程度は元素の安全性評価において重要な要素であると  
272 考えられる。元素の皮膚浸透、吸収、全身生物学的利用率及び毒性の研究の調査から、  
273 多くの元素についてこれらのデータが欠落していることが明らかである。経皮吸収及  
274 び／又は毒性について研究されている元素の場合でも、入手可能なデータが正確な定  
275 量的解析に適することは稀であり、実験デザインが多様であるため試験間または元素  
276 間の相互比較ができない（Hostynek, 2003）。入手可能なデータは、元素不純物が通常  
277 の浸透促進剤の存在下でも健常皮膚を通して吸収され難いことを示唆している。例え  
278 ば、ラットに酸化鉛を閉塞状態で適用した際の鉛の吸収は、曝露後 12 日の尿中鉛量  
279 による測定値として 0.005%未満であった。ヒトの皮膚を用いた *in vitro* システムでは  
280 酸化鉛の浸透は検出できなかった（ATSDR, 2019）。

281 物質の皮膚投与後の経皮吸収及び全身への生物学的利用率に影響を及ぼし得る因子は  
282 多数存在する。これらの因子は以下のように分類することができる：

- 283 ● 化合物関連因子（例えば、元素不純物の物理的状態、イオン化、溶解度、結合  
284 特性、反応性、及び対イオン）、
- 285 ● 用途関連因子（例えば、塗布された濃度と全用量、塗布／曝露の持続時間、塗  
286 布の間の洗浄、表面積、同時塗布された物質／添加剤及び閉塞状態）、
- 287 ● 対象関連因子（例えば、種差の比較、体における場所、皮膚の水和／年齢、温  
288 度）。

## Part 4 – Q3D 付録5

新規に提案された付録5はQ3D(R2)ガイドラインに統合される。

289

290 皮膚を通過する経皮浸透は元素及び化学種に固有のものであり、効果的なモデルを開  
291 発するため様々な条件で各元素を実験的に評価することが必要であろう。この複雑さ  
292 のため、各製剤中の各元素不純物についての全てのシナリオに対処することは実現不  
293 可能である。

294 適切に設計された試験で得られている経皮投与による経皮吸収と毒性についてのデー  
295 タの量が限られていることを前提として、入手可能なデータを用いて包括的で慎重な  
296 手法を開発した。皮膚の PDE 値は、適切な毒性データが入手可能である過去に設定さ  
297 れた元素固有の注射剤の PDE 値から導出した。推測された低い定量化されていない  
298 経皮吸収に対処するため、さらにこの吸収に影響を及ぼし得る全ての潜在的因子を考  
299 慮して、ほとんどの注射剤の PDE 値に 10 倍の係数を適用するものとする。係数 10 の  
300 導出と適用については下記の 4 項でより詳細に説明する。

301

302

### 303 3.2 真皮に直接塗布された製剤の PDE 値

304 損傷した基底細胞層は真皮及びその周辺の血管への元素不純物の直接的な移行を容易  
305 にする可能性がある（全身吸収が増強する可能性がある）。したがって、この付録に  
306 記載の皮膚経路の一般的な PDE 値は、表皮の基底細胞層が実質的に崩壊している皮膚  
307 の治療を目的とする製剤に適用することはできない。製剤が意図的に真皮と接触する  
308 こととして適用される場合（例えば、皮膚潰瘍、2 度及び 3 度の熱傷、天疱瘡、表皮  
309 水泡症）、ガイドラインの 3.3 項に記載の原則に基づいて症例固有の妥当性説明を構  
310 築することが推奨される。一般にこれらの製剤の場合、注射剤の PDE 値が適切な出発  
311 点である。

312 小さい切り傷、針による刺し傷、皮膚の擦過傷及びその他のすぐに治癒する日常の皮  
313 膚の損傷については、上記で定義したような実質的に崩壊した表皮の基底細胞層との  
314 関連性はない。そのため真皮に接触する可能性がある製剤の総量は無視できると考え  
315 られる。したがって、皮膚の PDE 値は皮膚の擦過傷及びその他のすぐ治癒する急性の  
316 損傷の治療を目的とする製剤に適用される。

317

## 318 4 皮膚の許容 1 日曝露量（PDE 値）の設定

319

320 全ての従来の元素不純物に関する皮膚の PDE 値は、各元素不純物の注射剤の PDE 値  
321 に皮膚修正係数（CMF）を適用することで算出される。

322

323

### 324 4.1 皮膚修正係数（CMF）の設定

325 限定的な入手可能なデータから、ほとんどの元素不純物の経皮吸収は、健常皮膚で試  
326 験した場合、先に述べたように（1 項及び 3 項）1%未満であることが示唆されている。

327 3.1 項で述べたように、この吸収に影響を及ぼし得る因子が複数ある。そのような因子を個別に考慮する代わりに、また信頼できる定量的経皮吸収データが相対的に欠落していることを考慮し、潜在的な全身毒性に対して保護的と考えられる手法が皮膚の PDE 値の導出に採用されている。これらの不確実性を考慮して、下記に述べる手法を用いて CMF が導出される。

332

333 1. ヒ素 (As) 及びタリウム (TI) 以外の元素不純物については、皮膚の生物学的利用率 (CBA) の最大値として 1%を用いる。

335

336 2. CBA を促進し得る様々な因子を考慮し、CBA を高目に評価するために係数 10 を適用する (調整 CBA) 。

338

339 3. CMF を算出するため、注射剤の BA (100%) を調整 CBA で除する。

340

## 341 4.2 皮膚の PDE 値

342 皮膚の PDE 値は次のように算出する

343 皮膚の PDE 値 = 注射剤の PDE 値 x CMF

344 注射剤の PDE 値の算出はすでに安全係数 F1~F5 を含んでいるか、もしくは可変性と外挿性を考慮した安全係数 (付録 1 参照) も含む経口の PDE 値から導出される。したがって、皮膚の PDE 値にはこれ以上の調整は必要ない。

346 導出された皮膚の PDE 値を表 1 に示す。

### 348 4.2.1 元素不純物の PDE 値の導出、タリウム (TI) 及びヒ素 (As) を除く

349 低い CBA ( $\leq 1\%$ ) の元素不純物の場合、CMF に 10 を適用する。

350

351 CBA が $\leq 1\%$ の元素不純物の場合、調整 CBA は  $1\% \times 10 = 10\%$ である。

352 注射剤の BA を調整 CBA で除して CMF を導出する

353  $100\%/10\% = 10$

354

355 皮膚の PDE 値は次のように導出される：

356 皮膚の PDE 値 = 注射剤の PDE 値 x CMF

357 皮膚の PDE 値 = 注射剤の PDE 値 x 10

358

359 個々の元素不純物の皮膚の PDE 値については表 1 を参照。

360

### 361 4.2.2 ヒ素の PDE 値の導出

362 無機ヒ素の場合、入手可能なデータから、経皮吸収が他のほとんどの元素不純物で観察された経皮吸収より大きい (約 5%) (ATSDR, 2016) ことが示唆される。これに基づくと、以下の計算に示すように、ヒ素の場合 CMF は 2 である。

365

366 調整 CBA の導出 :  $5\% \times 10 = 50\%$

## Part 4 – Q3D 付録5

新規に提案された付録5はQ3D(R2)ガイドラインに統合される。

367 注射剤の BA を調整 CBA で除して CMF を導出する  
368  $100\%/50\% = 2$

369  
370 皮膚の PDE 値は次のように導出される：  
371 皮膚の PDE 値 = 注射剤の PDE 値 x CMF  
372 皮膚の PDE 値 =  $15 \mu\text{g}/\text{day} \times 2 = 30 \mu\text{g}/\text{day}$   
373

### 374 4.2.3 タリウムの PDE 値の導出

375 タリウムは非常に皮膚に吸収されやすい。定量的データが入手できないため、実質的  
376 に注射剤のレベルと同等であると仮定する。調整した PDE 値は注射剤の PDE 値と等  
377 しく、CMF として 1 を用いる。

378  
379 皮膚の PDE 値は次のように導出される：  
380 注射剤の PDE 値 =  $8 \mu\text{g}/\text{day}$   
381 皮膚の PDE 値 =  $8 \mu\text{g}/\text{day} \times 1 = 8 \mu\text{g}/\text{day}$   
382  
383

## 384 5 ニッケル (NI) 及びコバルト (CO) の皮膚濃度の限度値

385 通常皮膚用製剤に不純物として存在する元素不純物の濃度は感作性を誘発するには不  
386 十分であると考えられる。しかし、ニッケル及びコバルトの場合、すでに感作作用を  
387 受けた個人に皮膚反応を誘発する可能性を減らすため、PDE 値に加えて濃度限度値で  
388 保証される。この濃度限度値を皮膚及び経皮濃度限度値 (CTCL) という。クロム  
389 (Cr) などの他の元素不純物が感作応答を誘発する閾値は、おおよそ皮膚の PDE 値  
390 (Cr) と等しいか、皮膚の PDE 値よりはるかに大きいかのいずれかであり、そのため  
391 追加の管理は不要である (Nethercott ら, 1994)。

392  
393 ニッケルの皮膚濃度限度値としては、元来 Menné ら, (1987) によりジメチルグリオ  
394 キシム (DMG) 試験の検出限界値として  $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$  が設定された。直接かつ長  
395 期の皮膚接触を意図した消費者向け製品 (例えば、宝飾品) におけるニッケルの使用  
396 は、EU 加盟国の Ni 規制及び EU ニッケル指令 (現在は、REACH、エントリー 27、付  
397 属書 XVII) の下、この限度値によって規制されている。この指令の施行後、ニッケル  
398 アレルギーの有病率は著しく低下した (Thyssen ら, 2011; Ahlström ら, 2019)。この限  
399 度値は製剤中のニッケルの皮膚濃度の設定に使用される。表面積  $250 \text{ cm}^2$  の皮膚への  
400 用量  $0.5 \text{ g}$  の製剤の塗布 (Long 及び Finlay, 1991) に基づいて、以下のように製剤当た  
401 りの CTCL として  $35 \mu\text{g}/\text{g}/\text{day}$  が得られた。最近導出されたコバルトに対するアレル  
402 ギーの誘発を最小化する限度値は同様の限度値  $31 \sim 259 \text{ ppm}$  を示した (Fischer ら,  
403 2015)。

404  $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week} = 0.07 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$   
405  $0.07 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day} \times 250 \text{ cm}^2 = 17.5 \mu\text{g}/\text{day}$   
406  $17.5 \mu\text{g}/\text{day}/0.5 \text{ g} = 35 \mu\text{g}/\text{g}/\text{day}$   
407

408  
409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
430  
431  
432  
433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446

## 6 製剤のリスクアセスメント

皮膚用製剤の製品評価はガイドラインの 5 項に記載の内容にしたがって立案しなければならない。元素不純物の潜在的な起源、計算のオプション及び追加の管理についての留意事項は、皮膚が投与経路である製剤の場合も投与経路が経口、注射剤及び吸入である製剤の場合と同じである。

ニッケル及びコバルトの場合、製剤中の元素不純物レベルを PDE 値に対して検討するのに加え、この元素不純物の製剤中の濃度 ( $\mu\text{g/g}$ ) を表 1 に特定された CTCL と比較して評価する必要がある。したがって製品のリスクアセスメントでは、Ni 及び Co のそれぞれの濃度の合計 ( $\mu\text{g/day}$ ) が PDE 値以下であること、及び製剤中のそれぞれの濃度が表 1 に示す CTCL を超えていないことを確認すべきである。

ガイドラインの 5.2 項で述べているように、製剤のリスクアセスメントは、製剤中に認められる可能性が高い元素不純物を特定するため、関連する製品または構成成分に特有なデータを製品または製造プロセスから横断的に得られた情報及び知見と結びつけて検討することによって要約される。

この概要では対応する設定 PDE 値、Ni 及び Co の場合は Ni-CTCL 及び Co-CTCL と関連付けて元素不純物の実測値及び予測値の有意性を考察すべきである。元素不純物レベルの実測値の有意性の指標として、設定 PDE 値（及びニッケル及びコバルトの場合は CTCL）の 30%のレベルを管理閾値と定義する。更なる管理の要否の決定に管理閾値を使用することができる。あらゆる起源に由来する製剤中元素不純物の合計—元素不純物レベル ( $\mu\text{g/day}$ ) あるいは CTCL ( $\mu\text{g/g}$ ) の実測値又は予測値が一貫して設定 PDE 値の 30%未満である場合、申請者がデータを適切に評価し、元素不純物の適切な管理を実証すれば、更なる管理は必要とされない。

皮膚用製剤の最大総 1 日投与量は必ずしも明確に提示されていないため、評価に対する基準を形成し得る最悪の場合の曝露の妥当性のある評価が製品のリスクアセスメントの必要条件である (SCCP, 2006; Long, 1991, Api ら, 2008)。

皮膚用製品は塗布領域から除去若しくは洗い流すことができる点で、経口、注射剤または吸入用製品と異なる。患者が曝露される可能性がある元素不純物を評価する場合、典型的な使用条件における製剤の保持時間を評価することが重要である場合がある。例えば、シャンプーのような特定の製品は塗布持続時間が短い。このように、リスクアセスメントは保持係数を用いる調整を提案することができる（保持時間に関するより詳細な情報については ICH Q3D トレーニングパッケージのモジュール 1 を参照；<https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>）。PDE 値をこの手法で調整した場合、提案される新しいレベルは許容レベルというべきであり、関連当局により個別の基準で検討される対象である。

## Part 4 – Q3D 付録5

新規に提案された付録5はQ3D(R2)ガイドラインに統合される。

### 447 7 皮膚の PDE 値

448 皮膚及び経皮曝露の PDE 値の計算値を表 1 に示す。Q3D に準拠するためには、感作性元素不純物  
 449 (Ni、Co) の場合、第 2 の限度値である CTCL ( $\mu\text{g}/\text{g}/\text{day}$ ) に適合することも必要となる。  
 450 イリジウム、オスmium、ロジウム及びルテニウムの場合、あらゆる投与経路の PDE 値を設定す  
 451 るにはデータが不十分である。これらの元素の場合は、関連する経路のパラジウムの PDE 値を適  
 452 用するものとする。

453 1 日用量 10 g の製剤に関する濃度の例を表 2 に示す。

454 表 1 皮膚用製剤 – リスクアセスメントに含めるべき PDE 値、CTCL 及び元素  
 455

元素	クラス	比較のため ICH Q3D(R1)から引用			皮膚用製剤		
		PDE 値 ( $\mu\text{g}/\text{day}$ )			PDE 値 ( $\mu\text{g}/\text{day}$ )	感作性の場 合の CTCL ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	意図的に加え られていない 場合、リスク アセスメント に含めた <sup>1,2,3</sup>
		経口	注射	吸入			
Cd	1	5	2	3	20	-	該当
Pb	1	5	5	5	50	-	該当
As	1	15	15	2	30	-	該当
Hg	1	30	3	1	30	-	該当
Co	2A	50	5	3	50	35	該当
V	2A	100	10	1	100	-	該当
Ni	2A	200	20	6	200	35	該当
Tl	2B	8	8	8	8	-	非該当
Au	2B	300	300	3	3000	-	非該当
Pd <sup>@</sup>	2B	100	10	1	100	-	非該当
Se	2B	150	80	130	800	-	非該当
Ag	2B	150	15	7	150	-	非該当
Pt	2B	100	10	1	100	-	非該当
Li	3	550	250	25	2500	-	非該当
Sb	3	1200	90	20	900	-	非該当
Ba	3	1400	700	300	7000	-	非該当
Mo	3	3000	1500	10	15000	-	非該当
Cu	3	3000	300	30	3000	-	非該当
Sn	3	6000	600	60	6000	-	非該当
Cr	3	11000	1100	3	11000	-	非該当

456 <sup>1</sup> 意図的に添加された元素は常にリスクアセスメントに含めなければならない。

457 <sup>2</sup> クラス 2B の元素は、意図的に添加していなければ存在する可能性は低いため、経口製剤、注射  
 458 剤及び吸入剤の評価から除外することができる。

459 <sup>3</sup> 500  $\mu\text{g}/\text{day}$  より大きい皮膚の PDE 値を有するクラス 3 の元素は、意図的に添加していなければリ  
 460 スクアセスメントに含めなくてもよい (ガイドラインの 4 項を参照)。

461 <sup>4</sup> Pd の PDE 値をイリジウム、オスmium、ロジウム及びルテニウムに適用する。

462

463 表 2 : 皮膚の PDE 値及び用量 10 g の場合の濃度限度値

元素	クラス	皮膚の PDE 値 (µg/day)	用量 10g の場合の皮膚の濃度 <sup>1</sup> (µg/g)	CTCL 感作性の場合 (µg/g/day)
Cd	1	20	2	-
Pb	1	50	5	-
As	1	30	3	-
Hg	1	30	3	-
Co	2A	50	5 <sup>2</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>@</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	-

464 <sup>1</sup>濃度で表した PDE 値、用量 1 日 10g を用いて算出;

465 <sup>2</sup> 皮膚の PDE 値と CTCL を有する元素の場合、両方の限度値に適合することが必要である。結果  
 466 が適用される最低限度値の要求と矛盾する場合がある。一例として、コバルトの場合、用量 10 g  
 467 に基づくと、皮膚濃度の計算値は 5 µg/g である、用量 1g の場合は 1 日濃度 50 µg/g が許容される  
 468 ことになり、CTCL 35 µg/g を超える。このような状況では CTCL の限度値を用いるべきである。

469 <sup>3</sup> Pd の PDE 値をイリジウム、オスミウム、ロジウム及びルテニウムに適用する。

470  
471

## 472 8 参考文献

473

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

477

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

481

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

## Part 4 – Q3D 付録5

新規に提案された付録5はQ3D(R2)ガイドラインに統合される。

- 484 ATSDR. Addendum to the toxicological profile for arsenic Agency for Toxic Substances and  
485 Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services,  
486 Atlanta GA. 2016.
- 487  
488 Fischer LA, Johansen JD, Voelund A, Lidén C, et al. Elicitation threshold of cobalt chloride:  
489 analysis of patch test dose-response studies. *Contact Dermatitis* 2015; 74: 105-109.
- 490  
491 Hostýnek JJ, Hinz RS, Lorence CR, Price M, Guy RH. Metals and the skin. *Critical Reviews in*  
492 *Toxicology* 1993; 23(2): 171-235.
- 493  
494 Hostynek JJ. Factors determining percutaneous metal absorption. *Food Chem Toxicol* 2003; 41  
495 (3): 327–345.
- 496  
497 Hursh JB, Clarkson TW, Miles EF, Goldsmith LA. Percutaneous absorption of mercury vapor  
498 by man. *Arch Environ Health* 1989; 44(2): 120-127.
- 499 Lansdown ABG. Silver and Gold. In *Patty's Toxicology 6<sup>th</sup> Edition*. Ed Bingham E., Cohns B,  
500 B; John Wiley & Sons 2012; pp 75-112
- 501  
502 Long CC, and Finlay AY. The Finger-Tip Unit-a New Practical Measure. *Clinical and*  
503 *experimental dermatology*. 1991; 16.6: 444–447.
- 504  
505 Menné T, Brandup F, Thestrup-Pedersen K et al. Patch test reactivity to nickel alloys. *Contact*  
506 *Dermatitis* 1987; 16: 255-259.
- 507  
508 Monteiro-Riviere NA, Filon, FL. Skin. In B Badeel, A Pietroiusti and Anna A. Shvedova  
509 *Adverse Effects of Engineered Nanomaterials. Exposure, Toxicology and Impact on human*  
510 *Health 2<sup>nd</sup> Edition 2017: 357-380 Elsevier*
- 511  
512 Nethercott J, Paustenbach D, Adams R, Fowler J, et al. A study of chromium induced allergic  
513 contact with 54 volunteers: implications for environmental risk assessment. *Occup Environ Med*  
514 1994; 51: 371-380.
- 515  
516 SCCP's (European Commission Scientific Committee on Consumer Products) Notes of  
517 Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation, sixth revision,  
518 2006. [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).
- 519  
520 Thyssen JP, Uter W, McFadden J, Menné T, Spiewalk R, Vigan M, Gimenez-Arnau A, Lidén C.  
521 The EU Nickel Directive revisited—future steps towards better protection against nickel allergy.  
522 *Contact Dermatitis*. 2011; 64(3): 121-125.
- 523  
524 Van den Oord JJ and De Ley M. Distribution of metallothionein in normal and pathological  
525 human skin. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 62-8.