

ICH Q3D 新药制剂元素杂质评估及控制的要点解读

姜小林, 董素萍, 舒靖能 (浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 金华 321016)

摘要 目的: 药品中可能有多个来源的元素杂质, 由于元素杂质不能给病人提供任何治疗益处, 因而药品生产中元素杂质含量应被控制在可接受的限度内。国际人用药物注册技术协调会议 (ICH) Q3D 元素杂质指南是新药制剂元素杂质控制的质量指南, 旨在为新药制剂和其赋形剂中元素杂质的定性和定量控制提供全球性方针。本文介绍 Q3D 元素杂质指南, 对相关要点进行解读。**方法:** 详细描述元素杂质指南的主要内容, 侧重于对元素风险评估及设定制剂中各组分元素杂质的限度进行具体分析。根据《美国药典》39 和《欧洲药典》9.0 中相关金属元素杂质的通则, 汇总这些指导性文件与 ICH Q3D 的不同之处。**结果与结论:** Q3D 主要包括潜在元素杂质的安全性评价、类别、元素杂质的风险评估和控制、日允许暴露量 (Permitted Daily Exposure, 简称 PDE) 与浓度限度之间的转换。元素杂质的风险评估应考虑潜在元素杂质的来源和药物服用方式, 将特定元素杂质水平与 PDE 进行比较, 评价该元素在药品中存在的可能性。经风险评估需要进行控制的元素杂质, 可以根据药物服用剂量和 PDE 用 3 种方法设定元素浓度限度, 这有利于帮助药品生产企业通过风险评估来决定对哪些元素进行额外控制, 从而有效保障药品质量。

关键词: 新药制剂; 元素杂质; 风险评估; 日允许暴露量; 元素浓度限度; 药品质量

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)08-0854-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.08.005

Interpretation of Key Points of Assessment and Control of Elemental Impurities in New Drug Preparations for ICH Q3D Guideline

Jiang Xiaolin, Dong Suping, Shu Jingneng (Zhejiang Jinhua Conba Bio-Pharm. Co., Ltd., Jinhua 321016, China)

Abstract Objective: Elemental impurities in drug products may arise from several sources. Since the elemental impurities do not provide any therapeutic benefits for the patients, the content of them in the drug products should be controlled within acceptable limits. ICH Q3D elemental impurities guidance is a quality guideline for the control of elemental impurities in new drug preparations and aims to provide a global policy for limiting elemental impurities qualitatively and quantitatively. This article is to introduce the ICH Q3D elemental impurities guidance and interpret the relevant key points. **Methods:** The main content of the ICH Q3D elemental impurity guidance were described in detail, focusing on risk assessment of elemental impurities and how to set the limit of elemental impurities for drug preparations. The differences among the ICH Q3D guideline, general rule of the United States Pharmacopoeia 39 and European Pharmacopoeia 9.0 were summarized. **Results and Conclusion:** The ICH Q3D guideline mainly includes safety assessment of potential elemental impurities, classification of element, risk assessment and control of elemental impurities, conversion between permitted daily exposure (PDE) and concentration limits. The risk assessment should consider the sources of elemental impurities and administration

routes of drug. The presence of a particular elemental impurity in the drug product was evaluated by determining the observed level of the impurity and comparing with the established PDE. The elemental impurity limits that should be controlled after risk assessment might be established using three methods and based on daily intakes and PDE. It is useful for manufacturers to determine which elemental impurity should be controlled additionally after risk assessment and effectively ensure drug quality.

Keywords: new drug preparation; elemental impurities; risk assessment; permitted daily exposure; elemental impurity limit; drug quality

美国、欧盟和日本三方发起的国际人用药物注册技术协调会议 (International Conference of Harmonization, 简称ICH) 为保障原料药和制剂的质量, 制订了一系列关于质量“Quality”的指南, 简称Q类指南: 如Q1是稳定性指南, Q2是分析方法验证指南, Q3是杂质指南。根据不同的质量范畴, ICH对这类指南进行再分类: 如Q3A适用于原料药中的杂质, Q3B适用于新制剂中的杂质, Q3D适用于新制剂中的元素杂质。2009年10月, ICH批准了Q3D-金属杂质指南^[1], 2014年12月发布该指南的最后文件, 其中历经6次修订, 相关管理部门在欧盟、日本和美国的基础上增加了瑞士和加拿大。该指南对元素杂质的分类、风险评估和控制、制剂日允许暴露量与浓度限度之间的转换等做了详细阐述, 有利于帮助药企通过风险评估来决定对哪些元素进行额外控制, 为药品制订合理的元素限度。

1 Q3D的背景简介

药品中的元素杂质可能有多个来源: 可以是合成中有意添加的催化剂残留, 或作为污染物存在 (例如, 通过与生产设备或密闭容器的相互作用, 或通过药品的组分存在), 因此可在药品中被检测到。由于元素杂质不能给病人提供任何治疗益处, 所以药品中元素杂质含量应该被控制在可接受的限度内。Q3D元素杂质指南是ICH为新药制剂元素杂质控制制订的质量指南, 旨在为新药制剂和其赋形剂中的元素杂质的定性和定量控制提供全球性方针, 它为口服、注射和吸入制剂中的24个元素杂质建立了允许日暴露量 (Permitted Daily Exposure, 简称PDE)。该指南主要由三部分构成: 潜在元素杂质的毒性评估; 毒性元素PDE的建立; 控制药品中元素杂质水平手段的开发。该指南并非对申请人进行限制, 而是通过建立PDE来保障公众健康。在某些情况下, 需要较低水平的元素杂质, 尤其是低于

毒性阈值时的杂质水平会对药品的性质产生重要影响 (如元素杂质有可能对药物活性成分产生催化降解作用)。该指南使用ICH Q9^[2]风险管理原则来评估和控制药品中的元素杂质, 建立了基于风险控制策略来限制药品中元素杂质的平台。

2 Q3D的适用范围

Q3D适用于新的药物制剂和使用已有原料药制成的新制剂, 不适用于中药制剂、放射性药物、疫苗、细胞代谢物、DNA产品、全血、细胞血组分、透析液, 也不适用于临床研究开发阶段所使用的制剂。

3 元素杂质分类

基于元素毒性及在药品中出现的可能性, 将元素分为三类^[3-4]。

第一类: 砷 (As)、镉 (Cd)、汞 (Hg) 和铅 (Pb), 对人有毒, 药品生产中不得使用或限制使用, 通常来源于矿物赋形剂。因此, 所有给药途径的风险评估中都必须评价这4种元素。并非制剂的所有组分都要求检测该类元素, 只有风险评估结果识别出需要检测的组分才进行检测, 以保证符合PDE或药典规定。

第二类: 该类元素毒性的大小与药物的给药途径有关。根据出现在药品中概率的大小将该类元素进一步分级为2A和2B类。2A类元素包括钴 (Co)、镍 (Ni)、钒 (V), 这些元素在制剂中出现的可能性较高, 需要对所有潜在来源和给药途径进行风险评估。2B类元素包括银 (Ag)、金 (Au)、铱 (Ir)、锇 (Os)、钯 (Pd)、铂 (Pt)、铑 (Rh)、钌 (Ru)、硒 (Se)、铊 (Tl), 这些元素在自然界中稀少, 与其他材料分离可能性较低, 在药品中出现的可能性较低。除非在原料药、赋形剂或药品的其他组分生产中有意添加, 否则不需要对它们进行风险评估。

第三类: 该类元素口服毒性低, 包括钡

(Ba)、铬(Cr)、铜(Cu)、锂(Li)、钼(Mo)、锑(Sb)、锡(Sn)。如果在原料药、赋形剂或药品的其他组分生产中有意添加,则需要进行评估。对于生产中非有意添加的这些元素,锂、锑和铜在注射和吸入给药时需进行评估;钡、铬、钼和锡仅需在吸入给药时进行评价。

其他元素:由于固有低毒性和区域法规差异,没有规定PDE,在该指南中未予以阐述。如果这些元素出现在药品中,按照其他指南或区域法规进行处理。该类元素包括铝(AL)、硼(B)、钙(Ca)、铁(Fe)、钾(K)、镁(Mg)、锰(Mn)、钠(Na)、钨(W)、锌(Zn)。

4 元素杂质风险评估与控制

风险评估过程包括3个步骤:识别元素杂质的已知和潜在来源,发现其引入药品的途径;测定特定元素杂质水平,与建立的PDE比较,评价该元素在药品中存在的可能性;总结风险评估结果并形成文件。

元素杂质的来源可分为以下几大类:一是来源于原料药、辅料或其他制剂组分生产过程中有意添加的元素,如金属催化剂。二是非刻意添加的元素杂质,但该元素可能存在于药品生产中所用的原料药、制药用水或辅料。三是通过原料药或制剂的生产设备可能引入的元素杂质,如使用不锈钢设备可能引入镍。四是通过原料药和制剂的容器密封系统引入的元素杂质。通常认为,元素杂质从其容器密封系统中浸出并被引入固体制剂的可能性极低,因此对固体制剂不要求进一步的评价;但对于液体制剂和半固体制剂,通过该方式引入元素杂质的可能性较高,尤其是在药品贮存过程中。因此,应对药品的实际包装或最终包装进行有效验证,以最大限度地降低杂质的引入几率。

生产设备引入元素杂质的风险,可通过工艺知识运用、设备选择、设备验证及实施GMP规范来降低。

制药用水引入元素杂质的风险,可通过严格遵守药典,如欧洲药典(EP)、日本药典(JP)、美国药典(USP)对制药用水的质量要求来降低。

一个元素杂质的控制阈值为制剂中该元素PDE的30%^[5]。使用控制阈值来决定是否需要额外控

制。如果制剂中所有来源的元素杂质总水平始终小于PDE的30%,则不需要对该元素进行额外控制。

5 元素杂质控制

元素杂质控制是制剂总体控制策略的一部分。当一个元素杂质超过控制阈值时,应执行如下额外措施来确保其水平不超过PDE:一是调整生产工艺步骤,通过特定或非特定纯化步骤使元素杂质降低至控制阈值以下;二是实施过程控制或上游工艺控制,限制药品中的元素杂质低于控制阈值;三是在辅料、原料或合成中间体标准中建立元素杂质限度;四是在原料药标准中建立元素杂质限度;五是在制剂标准中建立元素杂质限度;六是选择适宜的包装容器系统。各元素杂质在不同服用途径下的日允许暴露量(PDE)见表1。

6 PDE与浓度限度之间的转换

6.1 方法1

假定制剂中所有组分都满足元素限度,且元素杂质具有相同的允许浓度,每日药物摄取量不超过10g,按以下公式来计算各组分中的元素浓度:

$$\text{公式 1: 浓度 } (\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}) = \frac{\text{PDE } (\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1})}{\text{药物日用量 } (\text{g}\cdot\text{d}^{-1})}$$

例如,口服片剂中铅的PDE是 $5\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,每天服用10g药物,那么铅在药物中容许的最高浓度是 $0.5\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ($5\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1} \div 10\text{g}\cdot\text{d}^{-1} = 0.5\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)。

假如每日口服2.5g的片剂中所有组分都含有铅(Pb),而且最高浓度都不超过 $0.5\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,那么该药物Pb的每日最大摄入量是 $1.25\mu\text{g}$ ($0.5\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1} \times 2.5\text{g}\cdot\text{d}^{-1} = 1.25\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$),各组分比例不会影响元素的每日最大摄入量。每日最大摄入量 $1.25\mu\text{g}$ 小于PDE的 $5\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 限度,因此满足要求。

6.2 方法2a

假定制剂中所有组分都满足元素限度,且所有组分都含有相同的元素最高允许浓度,根据每日药物摄取量和公式1计算每个元素的允许浓度。例如,铅的PDE是 $5\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,假如每日药物摄取量是 $2.5\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,那么所有组分中Pb的最高容许浓度为 $2\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ($5\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1} \div 2.5\text{g}\cdot\text{d}^{-1} = 2\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)。这种算法可以加大药物组分里超过方法1容许的金属元素限度,各组分比例不会影响元素的每日最大摄入量。

表1 各元素杂质在不同服用途径下的日允许暴露量 (PDE)

元素	类别	口服 PDE/ ($\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)	注射 PDE/ ($\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)	吸入 PDE/ ($\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)
镉	1	5	2	2
铅	1	5	5	5
砷	1	15	15	2
汞	1	30	3	1
钴	2A	50	5	3
钒	2A	100	10	1
镍	2A	200	20	5
铊	2B	8	8	8
金	2B	100	100	1
钇、铈、钺、铈、钕、钷	2B	100	10	1
硒	2B	150	80	130
银	2B	150	10	7
锂	3	550	250	25
铋	3	1200	90	20
钡	3	1400	700	300
钨	3	3000	1500	10
铜	3	3000	300	30
锡	3	6000	600	60
铬	3	11000	1100	3

6.3 方法2b

假设制剂中各组分的元素限度可以变化，根据每日药物摄取量来具体计算。应考虑制剂中各组分的比例和每个元素杂质在各组分中的含量。这种算法可以加大药物组分里超过方法1和方法2a中允许的某些金属元素限度。例如，某口服片剂的最大日摄入量为2.5g，含8种辅料和1种原料药，如表2所示。该片剂各组分中实际测得的元素杂质浓度见表3。

将表3中各组分的元素浓度乘以表2中各组分的日摄入量，得到表4。表4即为各组分中各元素的日摄入量。

表2 片剂各组分的每日最大摄入量

组分	日摄入量 /g
原料药	0.200
微晶纤维素	1.100
乳糖	0.450
磷酸钙	0.350
交聚维酮	0.265
硬脂酸镁	0.035
羟丙甲纤维素	0.060
二氧化钛	0.025
氧化铁	0.015
片剂	2.500

表3 片剂各组分中实际测得的元素杂质浓度

组分	浓度 / ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)						
	铅	砷	镉	汞	钡	钒	镍
原料药	< 定量限	0.5	< 定量限	< 定量限	20	< 定量限	50
微晶纤维素	0.1	0.1	0.1	0.1	-	< 定量限	< 定量限
乳糖	0.1	0.1	0.1	0.1	-	< 定量限	< 定量限
磷酸钙	1	1	1	1	-	10	5
交聚维酮	0.1	0.1	0.1	0.1	-	< 定量限	< 定量限
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	-	< 定量限	0.5
羟丙甲纤维素	0.1	0.1	0.1	0.1	-	< 定量限	< 定量限
二氧化钛	20	1	1	1	-	1	< 定量限
氧化铁	10	10	10	10	-	2000	50

表4 各组分中元素的每日摄入量

组分	铅	砷	镉	汞	钡	钒	镍
原料药	0	0.1	0	0	4	0	10
微晶纤维素	0.11	0.11	0.11	0.11	0	0	0
乳糖	0.045	0.045	0.045	0.045	0	0	0
磷酸钙	0.35	0.35	0.35	0.35	0	3.5	1.75
交聚维酮	0.027	0.027	0.027	0.027	0	0	0
硬脂酸镁	0.018	0.018	0.018	0.018	0	0	0.018
羟丙甲纤维素	0.006	0.006	0.006	0.006	0	0	0
二氧化钛	0.5	0.025	0.025	0.025	0	0.025	0
氧化铁	0.15	0.15	0.15	0.15	0	30	0.75
各组分元素摄入量总和 $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$	1.21	0.83	0.73	0.73	4	33.53	12.52
日允许暴露量 $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$	5	15	5	30	100	100	200

从表4可知,其每日总摄取量依然低于PDE,实际上放宽某些元素限度后仍然可以满足药物整体

的PDE要求。片剂各组分中放宽后的元素杂质浓度见表5。

表5 片剂各组分中放宽后的元素杂质浓度

组分	可能的浓度 / $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$						
	铅	砷	镉	汞	钡	钒	镍
原料药	< 定量限	5	< 定量限	< 定量限	500	< 定量限	750
微晶纤维素	0.5	5	1	5	-	< 定量限	< 定量限
乳糖	0.5	5	1	5	-	< 定量限	< 定量限
磷酸钙	5	5	5	35	-	70	80
交聚维酮	0.5	5	1	5	-	< 定量限	< 定量限
硬脂酸镁	5	10	5	125	-	< 定量限	100
羟丙甲纤维素	2.5	5	1	5	-	< 定量限	< 定量限
二氧化钛	50	40	10	35	-	20	< 定量限
氧化铁	50	100	50	200	-	5000	1200
各组分元素摄入量总和 / $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$	5.0	15.0	4.8	29.9	100	100	199.5
日允许暴露量 / $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$	5	15	5	30	100	100	200

6.4 方法3

药物成品检测：根据每日最大服用量和表1中的PDE，确定制剂中各元素的最高允许浓度

($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)。例如，药物的日最大服用量是2.5g，则各元素的最高允许浓度如表6所示。

表6 药物中各元素的浓度计算

日摄入量 g	最高允许浓度 / $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$						
	铅	砷	镉	汞	钡	钒	镍
制剂 2.5	2	6	2	12	40	40	80
日最大摄入量 / $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$	5	15	5	30	100	100	200
日允许暴露量 / $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$	5	15	5	30	100	100	200

7 国外药典的相关规定

《欧洲药典》9.0^[6]在前言中对2016年7月开始的新上市制剂提出了金属元素控制要求，对已上市的制剂则延迟到2017年12月开始执行。《欧洲药典》9.0依据欧洲药监局发布的金属催化剂或金属试剂残留限度指南（EMEA/CHMP/SWP/4446/2000）^[7]，建立了通则5.20金属催化剂

或金属试剂残留，仅仅规定了14种所使用的金属催化剂和金属试剂的浓度限度（铍、钷、钡、铂、铯、钒、钼、镍、钒、铬、铜、锰、锌、铁），除铍、钷、钡、铂、铯、钒这6种元素的口服和注射限度与ICH Q3D一致外；别的元素限度均紧于ICH。《欧洲药典》9.0同时规定了原料药供应商在元素残留声明中应说明使用了哪些元素、元素的类

别、检测结果小于口服或注射制剂的PDE等要求。

《美国药典》39版^[8]则规定：从2018年1月1日开始收载的膳食补充剂和制剂要正式制订元素杂质限度，并新修订了通则元素杂质限度<232>和<2232>，以取代原通则重金属<231>。ICH Q3D中有9种元素（钴、铈、金、硒、银、锂、铈、钡、锡）在USP中没有规定限度，其他重叠的元素限度相同。

8 讨论

2017年6月中国获得批准正式加入ICH^[9]，这意味着下一步中国药物的监管政策也必须遵循ICH的指南和标准。Q3D作为ICH 质量指南的重要部分，是中国化学创新药走向国际市场必须符合的硬性条件，同时也提高了国内化学药物申报的质量门槛。无论是中国制药企业还是监管部门，根据ICH Q3D的不同元素PDE值和不同服药途径，建立或评审原辅料或药物成品的元素限度，在国际申报进程中均能得到认可。

参考文献：

- [1] ICH. ICH Q3D Step 4 Version Guideline for Elemental Impurities [EB/OL]. (2013-06-06) (2014-12-16). [2017-04-29]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf.
- [2] ICH. ICH Q9 Step 4 Version Quality Risk Management [EB/OL]. (2005-11-09) [2017-04-29]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf.
- [3] IPCS. Environmental Health Criteria 240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, Chapter 5: Dose Response Assessment and Derivation of Health Based Guidance Values [S]. Geneva World Health Organization, 2009.
- [4] Haxel GB, Hedrick JB, Orris GJ. Rare Earth Elements—Critical Resources for High Technology [J]. US Geological Survey, 2005, Fact Sheet 087-089.
- [5] Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, et al. Development of Safety Qualification Thresholds and Their Use in Orally Inhaled and Nasal Drug Product Evaluation [J]. Toxicol Sci, 2007, 97 (2): 226-236.
- [6] European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia 9.0 Edition Volume I [M]. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 2017, General Chapter: 775-779.
- [7] European Medicines Agency. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000 Guideline on The Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents [EB/OL]. (2008-08-01)[2017-04-29]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf.
- [8] The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopoeia 39 Volume I [M]. Baltimore: United Book Press, Inc, 2016:General Chapter 269 - 271.
- [9] ICH. Membership [EB/OL]. (2017-06-01) [2017-07-14]. <http://www.ich.org/about/membership.html>.

(收稿日期 2017年4月29日 编辑 王萍)