

# ICH Q3D 元素杂质指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年11月28日

➤ 2014. 11

- 2016. 06 新上市
- 2017. 12 已上市

Q3D

➤ 2019. 03

Q3D (R1)  
(有效版本)

- 纠正Cd吸入途径PDE  
 $2 \mu\text{g/ml} \rightarrow 3 \mu\text{g/ml}$

➤ 2020. 09

- 计划2021. 07 Step 4

Q3D (R2)  
(征求意见稿)

- 增加皮肤途径PDE
- 修订Au各论
- 修订Ag各论
- 纠正Ni吸入途径PDE

欧美日等国家和地区  
新药和仿制药上市申请以及已上市药品  
均已实施Q3D

- 2017.6 中国加入ICH
- 2020.1 NMPA发布适用11个ICH指导原则的公告（2020年第7号）



请输入关键字



## 国家药监局关于适用《Q2（R1）：分析方法论证：正文和方法学》等11个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告（2020年第7号）



发布时间：2020-01-21

为推动药品注册技术标准与国际接轨，经研究，国家药品监督管理局决定适用《Q2（R1）：分析方法论证：正文和方法学》等11个国际人用药品注册技术协调会（ICH）指导原则（详见附件）。现就有关事项公告如下。

一、申请人需在现行药学研究技术要求基础上，尽早按照ICH指导原则的要求开展研究；本公告发布之日起6个月后开始的药学研究（以试验记录时间点为准），适用ICH指导原则。

二、相关技术指导原则可在国家药品监督管理局药品审评中心网站查询。国家药品监督管理局药品审评中心负责做好本公告实施过程中的相关技术指导工作。特此公告。

附件：适用的11个ICH质量和质量相关多学科指导原则

### 适用的 11 个 ICH 质量和质量相关多学科指导原则

序号	ICH 编号	中文名称
1	Q2 ( R1 )	《分析方法论证：正文和方法学》
2	Q3A ( R2 )	《新原料药中的杂质》
3	Q3B ( R2 )	《新药制剂中的杂质》
4	Q3C ( R7 )	《杂质：残留溶剂的指导原则》
5	Q3D ( R1 )	《元素杂质指导原则》
6	Q5A ( R1 )	《来源于人或动物细胞系的生物技术产品的病毒安全性评价》
7	Q5B	《源自重组 DNA 技术的蛋白质产品的表达载体分析》
8	Q5C	《生物技术生物制品质量：生物技术/生物制品稳定性试验》
9	Q5E	《生物技术产品/生物制品在生产工艺变更前后的可比性》
10	Q6A	《质量标准：新原料药和新药制剂的检测方法和可接受标准：化学药物》
11	M7 ( R1 )	《评估和控制药物中 DNA 反应性（致突变）杂质以限制潜在致癌风险》

1.	INTRODUCTION .....	2
2.	SCOPE.....	2
3.	SAFETY ASSESSMENT OF POTENTIAL ELEMENTAL IMPURITIES.....	3
3.1	Principles of the Safety Assessment of Elemental Impurities for Oral, Parenteral and Inhalation Routes of Administration .....	3
3.2	Other Routes of Administration.....	4
3.3	Justification for Elemental Impurity Levels Higher than an Established PDE.....	4
3.4	Parenteral Products.....	5
4.	ELEMENT CLASSIFICATION .....	5
5.	RISK ASSESSMENT AND CONTROL OF ELEMENTAL IMPURITIES .....	6
5.1	General Principles .....	6
5.2	Potential Sources of Elemental Impurities .....	7
5.3	Identification of Potential Elemental Impurities.....	8
5.4	Recommendations for Elements to be Considered in the Risk Assessment.....	9
5.5	Evaluation.....	10
5.6	Summary of Risk Assessment Process.....	10
5.7	Special Considerations for Biotechnologically-Derived Products .....	11
6.	CONTROL OF ELEMENTAL IMPURITIES .....	11
7.	CONVERTING BETWEEN PDEs AND CONCENTRATION LIMITS.....	12
8.	SPECIATION AND OTHER CONSIDERATIONS.....	14
9.	ANALYTICAL PROCEDURES .....	14
10.	LIFECYCLE MANAGEMENT.....	14
	GLOSSARY.....	16
	REFERENCES .....	21
	APPENDIX 1: METHOD FOR ESTABLISHING EXPOSURE LIMITS.....	22
	APPENDIX 2: ESTABLISHED PDEs FOR ELEMENTAL IMPURITIES.....	25
	APPENDIX 3: INDIVIDUAL SAFETY ASSESSMENTS.....	27
	APPENDIX 4: ILLUSTRATIVE EXAMPLES .....	76

1. 引言
2. 范围

### 3. 安全性评估

### 4. 元素分类

### 5. 风险评估和风险控制

### 6. 元素杂质的控制

7. PDE值与浓度限度转换
8. 形态和其他考虑
9. 分析方法
10. 生命周期管理

➤ 药品中元素杂质有多种来源

➤ 三部分内容

- 评估元素杂质毒性数据
- 每种元素每日允许暴露量（PDE）
- 运用基于风险的方法控制

➤ 元素杂质需要被控制在可接受限度范围内

- ✓ 安全角度：没有超过PDE，不必收紧限度
- ✓ 质量角度：
  - 影响药品其他质量属性，控制更低水平
  - 较高PDE值元素，考虑其他限度

➤ 采用ICH Q9风险管理原则来评估和控制药品中元素杂质



思考题？

### ➤ 适用范围

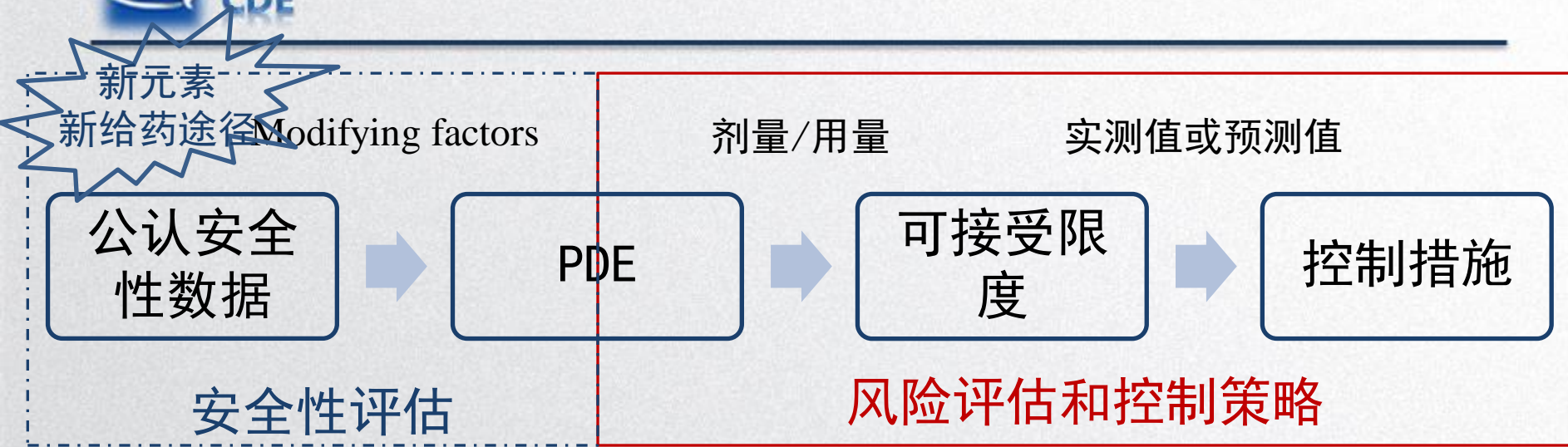
- **新药** (New finished drug products)
- **仿制药** (New drug products containing existing drug substance)
- 纯化蛋白和多肽及其衍生物、偶联物
- 化学合成多肽、寡核苷酸、寡糖

### ➤ 过渡期

- 颁布36个月内**已上市药品**暂不实施  
(Application of Q3D to **existing products** is not expected prior to 36 months after publication of the guideline by ICH)

### ➤ 不适用范围

- 植物药、放射性药品、疫苗、细胞代谢物、DNA产品、过敏原提取物、细胞、全血、血细胞成份或血液衍生物
- 非体循环透析液 (dialysate solutions not intended for systemic circulation)
- 药品中起治疗作用的元素 (elements that are intentionally included in the drug products for therapeutic benefit)
- 基因、细胞和组织等先进治疗药品
- **临床研究阶段的药品**



Modifying Factor: An individual factor determined by professional judgment of a toxicologist and applied to bioassay data to relate that data to human safety. (ICH Q3C)

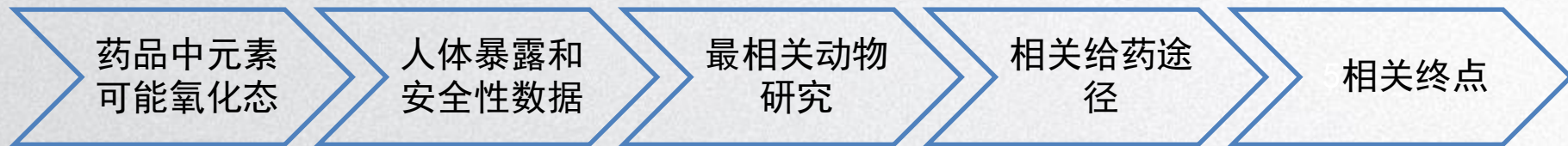
校正因子由毒理学家确定，建立试验数据与安全性的关系

Permitted Daily Exposure (PDE) : The maximum acceptable intake of elemental impurity in pharmaceutical products per day每日允许暴露量

Permitted Concentrations: 可接受限度

## ➤ 安全性数据的选择

- **公认安全性数据**：如科学杂志、政府研究报告、国际标准、地区性研究报告等
- 选择顺序



- 可以选用来自食物、水、空气和职业暴露的数据
- 一般用最长时间动物研究建立PDE；若短期动物研究最相关，也可以采用
- 在吸入给药研究中优选可溶性盐的数据，而不是颗粒的数据；根据局部（呼吸系统）或全身毒性数据，建立吸入PDE
- **统一用24h+7day暴露量来计算PDE**





# CDE 3. 安全性评估

## ➤ 有充分的安全性数据

- 毒理学参数：  
NOEL、NOAEL、LOEL、LOAEL

- 50kg

$$PDE = \frac{NO(A)EL \times Mass \text{ Adjustment}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

- 不同物种系数  
人1、犬2、兔2.5、猴3、大鼠5、小鼠12、其他动物10

- 个体差异系数  
10

- 短期毒性研究系数  
持续一半生命周期及涵盖全部器官形成1  
持续时间较短 $10^8$

- 严重毒性系数  
与母体相关胎儿毒性1，无关胎儿毒性5  
与母体相关致畸作用5，无关致畸作用10

- 毒理学参数系数



### ➤ 缺乏充分的安全性数据

- 根据口服生物利用度选择校正因子
- 用口服PDE和校正因子推算注射/吸入途径PDE
- 缺乏口服生物利用度数据，校正因子以100计

口服生物利用度	校正因子
<1%	100
1%~50%	10
50%~90%	2
≥90%	1



### ➤ 其他给药途径

- ✓ 启动点：口服、注射、吸入PDE
  
- ✓ 评估是否产生局部作用
  - 产生局部作用：校正
  - 不产生局部作用：不校正
  - 注意选择与拟定给药途径相关的毒性终点
  
- ✓ 对拟定给药途径的生物利用度进行评估并比较

## ➤ Class 1

- As、Cd、Hg、Pb

## ➤ Class 2

### ✓ Class 2A

- Co、Ni、V

### ✓ Class 2B

- Ag、Au、Ir、Os、Pd、Pt、Rh、Ru、Se、Tl

## ➤ Class 3

- Ba、Cr、Cu、Li、Mo、Sb、Sn

## ➤ 其他元素

- Fe、B、W、Zn、K、Ca、Na、Zr、Mn、Mg
- Al
- W



## CDE 5. 风险评估和控制

### 风险评估三步骤

1 识别药品中已知和潜在元素杂质来源

2 确定药品中元素杂质实测值或预测值，并与PDE比较

3 总结和记录风险评估。确定已建立的工艺控制是否充分或者是否需要额外控制

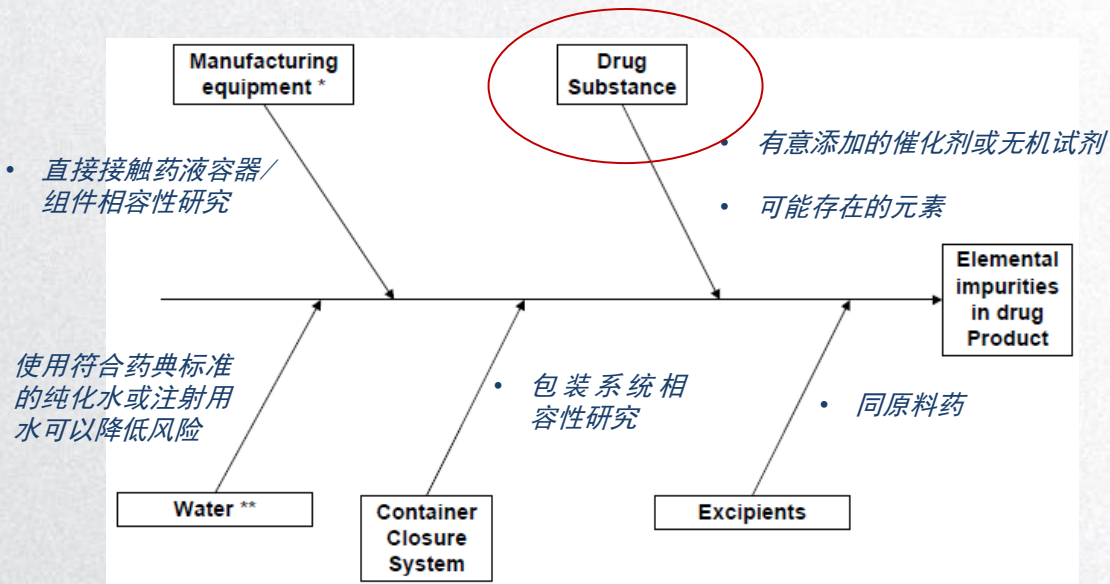


# 5. 风险评估和控制

对原料药进行风险评估是为了降低药品中存在元素杂质的可能性

## ➤ 潜在来源

- ❑ 在原辅料等药品组分生产中有有意添加元素
- ❑ 非有意添加但在药品生产所用原辅料及水中可能存在的元素
- ❑ 生产设备可能引入到原料药和/或药品中的元素
- ❑ 包装系统可能迁移至原料药和药品中的元素





## ➤ 评估元素

### □ 潜在来源识别出的元素杂质

原料药、辅料、生产设备、包装系统中识别出的元素杂质

### □ 可能存在的元素杂质 (适用于所有来源)

口服制剂：1类、2a类

注射剂：1类、2a类、Li、Sb、Cu

吸入制剂：1类、2a类、3类

### □ 其他



## CDE 5. 风险评估和控制

### ➤ 支持风险评估的信息及数据

- 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
- 原辅料等药品组分的检验
- 药品的检验

原料药、辅料、包装系统和生产设备  
供应商提供的关于潜在元素杂质的信息  
有助于申请人的风险评估





# CDE 5. 风险评估和控制

## ➤ 风险评估总结

- 通过综合**药品**或**原辅包等药品组分**相关数据，并结合从药品或制备工艺中获得的信息和认知，用以识别在药品中可能存在的元素杂质
- 风险评估可以采用**药品方法**、**药品组分方法**或二者相结合

### 药品 评估

- 传统方法
- 对代表批药品中元素杂质进行检查，并进行风险评估
- 必要时将元素杂质检查定入质量标准
- **只提供检查数据，而不进行风险评估，不能证明质量标准中可以删除某种元素检查**

### 药品 组分 评估

- 先进方法
- 对各组分可能引入的元素杂质进行识别、评估和总结
- 将各组分引入的元素之和与PDE进行比较，必要时制定控制措施
- **优势：上游控制、变更管理、OOS调查**

如果某些  
药品组分  
数据缺失，  
也可以采  
用**二者结  
合**的评估  
方法



## CDE 5. 风险评估和控制

- 将药品中元素杂质的实测值或预测值与其控制阈值（30%PDE）比较，判断是否需要额外控制
  - 如果药品中所有来源的总元素杂质水平始终低于控制阈值，只要对数据进行了适当评估，证明已对元素杂质进行了足够的控制，则不再需要额外控制
  - 如果不能证明某个元素杂质水平始终低于控制阈值，则需要建立额外的控制方法，以保证药品中元素杂质水平不超过PDE
- 在使用控制阈值时，应考虑元素杂质水平的变异性
  - 通过提供3批代表性生产规模或6批代表性中试规模的药品或药品组分的数据，来建立元素杂质水平和变异性
  - 对于一些具有固有变异性的组分（如矿物来源辅料），还需要额外数据
- 风险评估总结
  - 以表格和文字形式对评估考虑和结论进行总结

- 药品中元素杂质水平超过控制阈值，需采取额外措施
  - 变更生产工艺，通过纯化步骤，降低至控制阈值之下
  - 通过工艺过程中控制或上游控制，限制在控制阈值之下
  - 制定辅料或物料（如合成中间体）的控制标准
  - 制定原料药的控制标准
  - 制定药品的控制标准
  - 选择合适的包装系统

### ➤ 根据ICH Q6A原则对元素杂质进行定期检查

- 当风险评估表明不用进行常规检查，但需要额外保证措施时，可以对药品或药品组分进行定期检查
- 例：原料药合成最后步骤使用钨碳催化剂，三批生产规模样品中钨为24%、19%、22%PDE (Option 2b)

虽然三批样品中钨低于控制阈值（30%PDE），但考虑到在合成最后步骤引入，具有高风险（ICH Q11），可能会超出控制阈值。

最后定入原料药质量标准，进行定期检查（每10批进行检查）



CDE

# 7. PDE值与浓度限度转换

## ➤ Option 1 药品组分通用元素杂质限度

- 假设药品最大日剂量为10g
- 药品组分可以以任意比例使用

$$\text{Concentration}(\mu\text{g} / \text{g}) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g} / \text{day})}{\text{daily amount of drug product}(\text{g} / \text{day})}$$

## ➤ Option 2a 药品组分通用元素杂质限度

- 采用实际药品最大日剂量
- 药品组分可以以任意比例使用

## ➤ Option 2b 各组分特定元素杂质限度

- 各组分中元素杂质限度与药品中各组分最大日剂量乘积之和低于PDE

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

## ➤ Option 3 药品分析

- 药品中元素杂质限度与药品最大日剂量乘积低于PDE

药品最大日剂量是指药品总量（包括原料药、辅料），而不只是原料药的量



- 元素在药品中可能以同位素、无机物（包括不同氧化态）、有机物（如复合物）等多种形态存在；同一元素不同形态，毒性可能不同
- Q3D中24种元素，基本按最严格形态计算PDE；一般不需提供元素形态信息；进行风险评估时，药品中总元素杂质水平应符合PDE要求
- USP<232>说明As、Hg无机态和有机态毒性不同，应特别关注

## ➤ 分析方法选择

### □ 采用适当的符合预期目的的分析方法

<i>USP&lt;233&gt;</i>	<i>EP2. 4. 20</i>
<i>ICP-AES或ICP-OES ICP-MS</i>	可以采用任何符合要求的分析方法 <i>ICP-AES</i> <i>ICP-MS</i> AES、AAS、XRFs 砷盐、重金属、铁、铅、镍检查法

- 风险评估：建议采用ICP-OES、ICP-MS，可进行多种元素的同时测定
- 风险控制：可以结合实验室条件及限度要求，选择适当的分析方法

### □ 只有证明方法适用，分析结果才能被接受



## CDE 10. 生命周期管理

---

- ICH Q10：药品和工艺知识的管理应从研发开始并贯穿于药品商业生命直至药品撤市
- 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。随着开发的深入，可根据额外的数据改进控制方法
- 如果药品或组分的变更对药品中元素杂质的量有潜在影响，应重新进行风险评估，包括既定元素杂质的控制方法。这些变更包括但不限于：合成路线、辅料供应商、原材料、工艺、设备、包装系统或设施的变更



## ➤ 口服固体制剂

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
羟丙甲纤维素 (HPMC)	0.060
二氧化钛	0.025
氧化铁	0.015
制剂	2.500

- 处方中含有1种原料药+8种辅料
- 最大日摄入量为2.5g
- 评估元素：1类 (As、Cd、Hg、Pb)、2A类 (Co、V、Ni)、催化剂 (Pd、Ni)

• Option 1药品组分通用元素杂质  
限度 (10g)

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
最大日摄入量 (µg)	1.25	3.75	1.25	7.5	25	25	50
PDE (µg/天)	5	15	5	30	100	100	200

• Option 2a药品组分通用元素杂质  
限度 (2.5g)

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
最大日摄入量 (µg)	5	15	5	30	100	100	200
PDE (µg/天)	5	15	5	30	100	100	200

## ➤ Option 2b各组分特定元素杂质限度

组分	浓度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原料药	< LoQ	0.5	< LoQ	< LoQ	500	< 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
最大日摄入量 (µg)	1.12	0.74	0.64	0.64	100	33.52	12.52
PDE (µg/天)	5	15	5	30	100	100	200

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
羟丙甲纤维素 (HPMC)	0.060
二氧化钛	0.025
氧化铁	0.015
制剂	2.500

## ➤ Option 2b各组分特定元素杂质限度

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
最大日摄入量 (µg)	4.53	10.48	3.9	25.38	100	100	199.5
PDE (µg/天)	5	15	5	30	100	100	200

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
羟丙甲纤维素 (HPMC)	0.060
二氧化钛	0.025
氧化铁	0.015
制剂	2.500

## ➤ Option 3药品分析

	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

**感谢聆听！**