

化药注射剂元素杂质研究

国家药品监督管理局药品审评中心
2020年7月



“根据ICH Q3D的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略，包括原辅包、生产设备等可能引入的元素杂质。”

——《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》（2020年第2号）

*PDE: Permitted Daily Exposure每日允许暴露量

- 2014. 12 Step4
- 2016. 06 新申请
- 2017. 12 已上市药品
- 2017. 06 加入ICH
- 2019. 03 Step4
- **当前有效版本**
- 2020Q3-Q4 Step2
- 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
- 纠正Cd吸入途径PDE
 $2 \mu\text{g/ml} \rightarrow 3 \mu\text{g/ml}$
- 2020. 01 发布第7号公告

Q3D

Q3D (R1)

Q3D (R2)

*幻灯片中Q3D均指R1版本



一、前言

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

安全性评估

风险评估和
风险控制

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

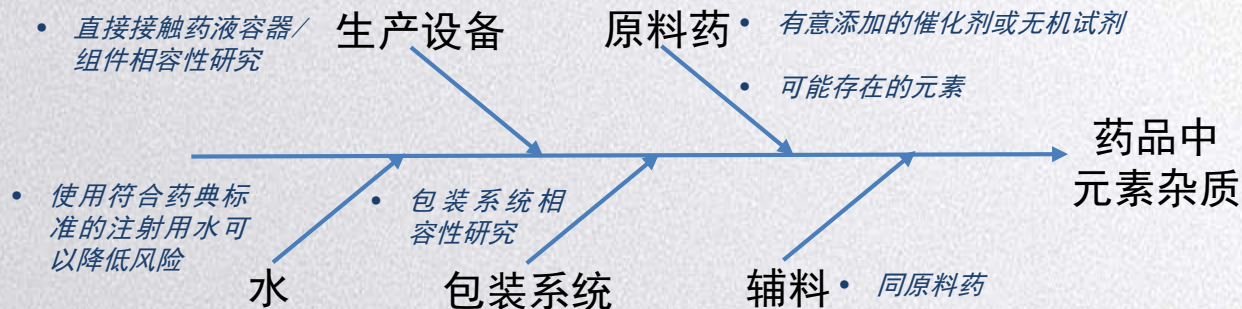
确定药品中元素杂质实测值或预测值，并与PDE比较

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

➤ 潜在来源

- 在原辅料等药品组分生产中有意添加元素
- 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



➤ 注射剂评估元素

□ 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)

1类 : Cd (2 μ g/day) 、 Pb (5 μ g/day) 、 As (15 μ g/day) 、
Hg (3 μ g/day)

2A类: Co (5 μ g/day) 、 V (10 μ g/day) 、 Ni (20 μ g/day)

3类 : Li (250 μ g/day) 、 Sb (90 μ g/day) 、 Cu (300 μ g/day)

□ 其他

AI (FDA 21CFR § 201.323肠外营养注射剂, 大容量注射剂AI \leq 25 μ g/L, 小容量注射剂应标示AI最高量, 并且配伍后AI \leq 25 μ g/L)



二、风险评估

➤ 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

➤ 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

- 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）

➤ 分析方法选择

□ 采用适当的符合预期目的的分析方法

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

- 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

➤ 分析方法开发

□ 样品制备

- 大多数注射剂可以采用溶液进样
- 为了提高检测灵敏度或者消除干扰，也可进行浓缩或者消解处理
- 尽量减少样品制备过程中的**污染或损失**
- 加样回收试验

□ 检测方法

- 参照ChP 2020通则0411（ICP-OES）、0412（ICP-MS）建立

► 分析方法验证

- 只有证明方法适用，分析结果才能被接受
- 通过系统适用性试验和方法学验证来证明方法适用性
- ICP-OES和ICP-MS的方法学验证尚无统一要求
- 参照ICH Q2 (R1)
 - 限量检查：至少验证专属性、检测限、**准确度、精密度**
 - 定量检测：至少验证专属性、线性范围、准确度、精密度（重复性、中间精密度）、定量限



五、申报资料

➤ 申报资料要求

□ 申报资料中应提交**风险评估总结**、必要数据及控制措施

企业质控体系文件	申报文件
完整的风险评估文件，包括用于支持风险评估总结的评估方法、数据、参考数据和信息（ 知识管理 ）	风险评估方法及总结
为了减少引入元素杂质的GMP相关措施	已识别的元素杂质及其实测水平或预测水平
变更管理 方法（确定需重新进行评估或更新控制策略的标准）	代表性商业规模或中试规模数据（组分或药品的数据）
定期审查	风险评估结论
风险评估原始数据、质量协议和供应商资质等	分析方法及方法学验证资料

➤ 申报资料常见问题

- ❑ 只提供代表批检测数据，缺少风险评估
- ❑ 原辅包生产设备等发生变更未重新进行评估
- ❑ 检测数据仅报告小于30%PDE，没有报告具体数值
- ❑ 对元素杂质的控制不充分
- ❑ 委托研究相关问题



没有发现风险
是最大的风险!

六、案例-药品评估

- 对各药品组分进行**评估**，没有发现潜在元素杂质
- 对3批代表性生产规模药品进行**检测**

结论：
不用额外控制

Lot number	As, µg/L	Cd, µg/L	Hg, µg/L	Pb, µg/L
20xx001	<0.50	<0.10	<0.25	<0.10
20xx002	<0.50	<0.10	<0.25	<0.10
20xx003	<0.50	<0.10	<0.25	<0.10
	As, µg	Cd, µg	Hg, µg	Pb, µg
Total daily level ¹	<1.0	<0.20	<0.50	<0.20
PDE	15 µg/day	2 µg/day	3 µg/day	5 µg/day
Control threshold	4.5 µg/day	0.6 µg/day	0.9 µg/day	1.5 µg/day

Lot number	Co, µg/L	V, µg/L	Ni, µg/L	Li, µg/L	Sb, µg/L	Ba, µg/L	Mo, µg/L	Cu, µg/L	Sn, µg/L	Cr, µg/L
20xx001	<0.20	<0.40	<2.0	<10.0	<2.0	<1.0	<10.0	<2.0	<3.0	<10.0
20xx002	<0.20	<0.40	<2.0	<10.0	<2.0	<1.0	<10.0	<2.0	<3.0	<10.0
20xx003	<0.20	<0.40	<2.0	<10.0	<2.0	<1.0	<10.0	<2.0	<3.0	<10.0
	Co, µg	V, µg	Ni, µg	Li, µg	Sb, µg	Ba, µg	Mo, µg	Cu, µg	Sn, µg	Cr, µg
Total daily level ¹	<0.40	<0.80	<4.0	<20.0	<4.0	<2.0	<20.0	<2.0	<6.0	<20.0
PDE	5 µg/day	10 µg/day	20 µg/day	250 µg/day	90 µg/day	700 µg/day	1500 µg/day	300 µg/day	600 µg/day	1100 µg/day
Control threshold	1.5 µg/day	3 µg/day	6 µg/day	75 µg/day	27 µg/day	210 µg/day	450 µg/day	90 µg/day	180 µg/day	330 µg/day

¹ (2L x observed level)

- 相容性研究显示在整个有效期包装系统中没有迁移出元素杂质

➤ 基本信息

□ 剂型：注射剂（预灌封）

□ 规格：100mg/ml

□ 包装：I型玻璃瓶（10ml、20ml）和胶塞

□ 用法用量：最高日剂量
100mg/day（即1ml/day）

□ 处方：

组分	批处方 (1000L)	单剂量处方 (1ml)
原料药	100kg	100mg
氯化钠	8kg	8mg
氯化钾	0.2kg	0.2mg
二水合磷酸 氢二钠	1.44kg	1.44mg
磷酸二氢钾	0.24kg	0.24mg
盐酸（1M）	1L	0.001ml
注射用水	980L	0.98ml

➤ 风险评估

□ 原料药

- ✓ 原料药由3个起始物料（SM）经五步反应合成
- ✓ SM1合成倒数第二步使用了Rh催化剂
 - SM1质量标准中规定Rh \leq 100 μ g/g
 - 清除研究表明原料药合成工艺第二步对Rh清除倍数为100倍
 - 假设有1 μ g/g被带入原料药中，根据日剂量，制剂中Rh为0.1 μ g/day，低于控制阈值，不用在原料药或制剂中对Rh进行额外控制
- ✓ SM2和SM3合成中均未使用催化剂
- ✓ 原料药合成倒数第二步使用了Pd/C催化剂
 - 开发期间对生产工艺进行3次改进，商业化工艺优化了中间体分离和清洗步骤，以去除合成倒数第二步使用的Pd催化剂
 - 清除研究和4批生产规模原料药检查均证实Pd始终低于3 μ g/g，低于控制阈值，不用额外控制

六、案例-药品组分评估

✓ 采用**经过验证**的分析方法（ICP-OES和ICP-MS），在原料药放行检查中积累元素杂质数据

包括催化剂（Rh、Pd）、1类元素（As、Cd、Hg、Pb）、2A类元素（Co、V、Ni）及不锈钢生产设备可能引入的其他元素（Cr）

Lot number	Process	Scale, kg	Observed levels, ug/g									
			Rh	Pd	As	Cd	Hg	Pb	Cr	V	Ni	Co
ABC-10-01	I	5	nd ²	15.4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
ABC-10-02	I	5	nd	14.8	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
ABC-10-03	II	25	nd	8.9	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
ABC-10-04	II	25	nd	8.5	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
ABC-11-01	III	25	nd	3.6	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
ABC-11-02	III	50	nd	4.2	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
ABC-11-03	III	50	nd	4.7	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
ABC-12-01	IV ¹	200	nd	2.5	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
ABC-12-02	IV ¹	200	nd	2.4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
ABC-12-03	IV ¹	200	nd	2.3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
ABC-12-04	IV ¹	200	nd	2.2	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

¹拟定商业工艺；²nd=未检出，即低于检测限，所有元素杂质检测限均为 10^{-6} μ g/g

□ 生产设备

✓ 主要是不锈钢容器及带玻璃内衬的不锈钢容器

✓ 通过质量体系保证元素杂质控制

- 设备设计和安装认证
- 与工艺的反应相容性研究
- 设备清洁认证及验证
- 目视检查/生产线清洁规程
- 日常维护检查和计划

✓ 原料药生产设备

- 合成路线涵盖了酸、碱、高温、剧烈反应条件（如高压/高温/高反应试剂）
- 在工艺开发中，采用经过验证的分析方法，积累元素杂质数据（见上表）
- Pd低于控制阈值，其他元素均未检出
- 结果证实了原料药生产设备不会引入元素杂质

✓ 制剂生产设备

- 制剂在室温下生产且使用缓冲溶液，其生产条件远不如原料药剧烈
- 制剂生产设备引入的元素杂质低于原料药
- 因此不需要考虑制剂生产设备引入元素杂质

□ 包装系统

✓ 原料药包装系统

原料药为固体，采用聚乙烯袋包装，元素杂质不大可能从聚乙烯袋迁移至原料药中，故不对原料药包装系统引入的元素杂质作进一步评估

✓ 制剂包装系统

- 制剂采用两种规格的I型硼硅玻璃瓶（10ml、20ml）和氟聚合物溴化丁基胶塞包装，用铝盖密封
- 根据文献及供应商提供的信息，瓶和塞中提取出的元素杂质如右表所示

使用文献信息时注意其适用性，建议使用供应商信息或研究数据（如提取试验）

I型玻璃中元素杂质的量（总提取量）

Container closure component	Amount of elemental impurity in the material ppm (µg/g)					
	As	Cd	Hg	Pb		
Type 1 glass vial	0.3	0.5	<0.5	1.0		
	Cr	Ba	Cu	Sb	Co	Ni
	0.2	21	0.1	0.5	<0.1	0.1

胶塞中元素杂质的量（总提取量）

Container closure component	Amount of elemental impurity in the material ppm (µg/g)					
	As	Cd	Hg	Pb		
Bromobutyl rubber	3.0	<0.1	<0.1	1.1		
	Cr	Ba	Cu	Sb	Co	Ni
	2.6	3.6	2.3	<0.1	0.2	1.0

(Jenke, et al. PDA J Pharm Sci and Tech 2015, 69 1-48)

六、案例-药品组分评估

- 假设包材中元素杂质100%迁移至制剂中

Predicted elemental impurity level

$$= (\text{observed level of elemental impurity}) \times \text{weight of the component}$$

包材引入的总元素杂质

Potential additional elemental impurity in the drug product

$$= \frac{(\text{predicted elemental impurity in the vial})}{\text{total amount of liquid in the vial}} \times \text{daily dose}$$

每日剂量包材引入的元素杂质

Table 5: Potential contribution of elemental impurities to the drug product – Type 1 glass vials

Element	Observed level, ug/g	Predicted elemental impurity level per vial in the drug product ¹	Potential additional elemental impurity contributed in each daily dose (µg) ²	Parenteral PDE, µg/day
Co	< 0.1	<2 µg	<0.1	5
Pb	1.0	20 µg	1.0	5
Sb	0.5	10 µg	0.5	90
Cd	0.5	10 µg	0.5	2
Cu	0.1	2 µg	0.1	300
As	0.3	6 µg	0.3	15
Hg	<0.5	<10 µg	<0.5	3
Cr	0.2	4 µg	0.2	1100
Ba	21	420 µg	21	700
Ni	0.1	2 µg	0.1	20

玻璃瓶引入的元素杂质

¹ Assumes the vial weight is 20 g (representing the 20 mL vial)

² The total daily dose is administered in 1 mL

六、案例-药品组分评估

Element	Observed level, ug/g	Level per vial in the drug product ¹	Potential additional elemental impurity in each daily dose (µg) ²	Parenteral PDE, µg/day
Co	0.2	0.4 µg	<0.1	5
Pb	1.1	2.2 µg	0.1	5
Sb	<0.1	<0.2 µg	<0.1	90
Cd	<0.1	<0.2 µg	<0.1	2
Cu	2.3	4.6 µg	0.2	300
As	3.0	6 µg	0.3	15
Hg	<0.1	<0.2 µg	<0.1	3
Ba	3.6	7.2 µg	0.4	700
Cr	2.6	5.2 µg	0.3	1100
Ni	1.0	2 µg	0.1	20

胶塞引入的元素杂质

¹ Assumes the stopper weight is 2 g

² The total daily dose is administered in 1 mL

- 结果表明包材引入的元素杂质明显低于控制阈值
- 上述计算是假设包材提取出的元素全部带入制剂，其提取条件比制剂的生产、运输、贮藏条件更剧烈
- 因此包材引入的元素杂质可以被忽略，不用进一步考虑或控制

□ 辅料

✓ 三种方法

- 文献调研识别辅料中潜在元素杂质
- 通过调查问卷由辅料供应商和生产商提供潜在元素杂质信息
- 当文献或供应商信息有限时，研究获得关键辅料的元素杂质数据

✓ 辅料符合药典标准中元素杂质限度要求

✓ 评估

- 确认所有辅料生产中均未使用Hg、Cd、Li、Sb、Cu
- 氯化钠：药典级 ($<1 \mu\text{g/g As}$ 和 $<5 \mu\text{g/g Pb}$)，引入 $<0.008 \mu\text{g/day As}$ 和 $<0.04 \mu\text{g/day Pb}$ ，低于控制阈值
- 氯化钾：药典级 ($<10 \mu\text{g/g Pb}$)，引入 $<0.002 \mu\text{g/day Pb}$ ，低于控制阈值
- 二水合磷酸氢二钠：药典级 (USP $<16 \mu\text{g/g As}$, EP $<2 \mu\text{g/g As}$)，引入 $0.023 \mu\text{g/day As}$ (USP) / $0.003 \mu\text{g/day As}$ (EP)，低于控制阈值
- 根据风险评估及供应商信息，其他辅料不引入元素杂质

✓ 结论：不需要额外控制

口水

- ✓ 使用符合药典标准的注射用水
- ✓ 采用经过验证分析方法（ICP-MS），对注射用水进行定期检查
- 1类元素（As、Cd、Hg、Pb）和不锈钢合金中可能存在元素（Cr、Mo、Ni、V）

WFI sample description	Elemental impurity level, µg/mL							
	As	Cd	Hg	Pb	Cr	Mo	Ni	V
Jan 2014	<0.001	<0.0001	<0.003	<0.0003	<0.0002	<0.007	<0.0015	<0.0001
April 2014	<0.001	<0.0001	<0.003	<0.0003	<0.0002	<0.007	<0.0015	<0.0001
July 2014	<0.001	<0.0001	<0.003	<0.0003	<0.0002	<0.007	<0.0015	<0.0001
Oct 2014	<0.001	<0.0001	<0.003	<0.0003	<0.0002	<0.007	<0.0015	<0.0001
Dec 2014 (Pre-plant maintenance shutdown)	<0.001	<0.0001	<0.003	<0.0003	<0.0002	<0.007	<0.0015	<0.0001
Dec 2014 (post-plant shut down)	<0.001	<0.0001	<0.003	<0.0003	<0.0002	<0.007	<0.0015	<0.0001
January 2015	<0.001	<0.0001	<0.003	<0.0003	<0.0002	<0.007	<0.0015	<0.0001
April 2015	<0.001	<0.0001	<0.003	<0.0003	<0.0002	<0.007	<0.0015	<0.0001

- ✓ 结果表明已对注射用水进行足够控制

➤ 控制措施

- ❑ 风险评估识别出元素杂质可能来自原料药（Pd）、包装系统和二水合磷酸氢二钠（As）
 - 原料药：通过改进工艺及工艺控制，将Pd降至控制阈值以下
 - 包装系统：可能引入少量元素杂质，但即使全部引入，仍低于控制阈值
 - 辅料：符合药典限度要求，可以保证低于控制阈值

➤ 检查

- ❑ 通过质量体系、原料药生产工艺及工艺控制、物料控制以及制剂生产工艺及工艺控制，可以保证所有来源的元素杂质均得到控制
- ❑ 不需要常规检查

➤ 结论

- 根据ICH Q3D进行元素杂质风险评估和控制，总结如下：

Potential risks	Action/mitigation
Elemental impurities from drug substance	No action required; process controls sufficient
Elemental impurities from equipment	No action required, Quality system controls sufficient
Elemental impurities from container closure systems	No action required, negligible risk
Excipients	No action required, negligible risk
Water for injection	Negligible risk, periodic confirmatory elemental impurity screening

- 生产工艺及工艺控制的设计和 implement 以及质量体系可以保证元素杂质低于PDE
- 承诺如果工艺或物料供应商变更，将评估变更影响，必要时更新风险评估和控制措施

- 识别潜在来源
 - 如原料药、辅料、包装系统、生产设备、水
- 确定评估元素
 - 潜在来源识别出的元素、可能存在的元素（1类、2A类、Li、Sb、Cu）、Al
- 获得支持性信息及数据
 - 先验知识、公开文献、相似工艺数据、供应商信息或数据、药品组分检验、药品检验
 - 采用经过验证的分析方法（ICP-OES、ICP-MS），提供3批代表性生产规模或6批代表性中试规模药品或药品组分数据
- 风险评估可以采用药品方法、药品组分方法或二者结合
- 根据药品中元素杂质实测值或预测值与控制阈值（30%PDE）比较，确定控制策略
 - 如果始终低于控制阈值，工艺控制充分，不需额外控制
 - 如果高于控制阈值，采取额外控制措施，例如变更工艺、通过工艺过程中控制或上游控制、制定原辅料、中间体或药品控制标准、选择合适包装系统
 - 如果不需常规检查，但需要额外保证措施，定入质量标准定期检查
- 提交风险评估总结、必要数据及控制措施

欢迎宝贵意见