

## 基于 ICH Q3D (R2) 解读药品元素杂质研究的基本考虑

张 芸, 王亚敏

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

**[摘要]** 元素杂质在药品中存在多种引入来源, 应被控制在可接受的限度范围内。ICH 于 2022 年正式发布了《Q3D(R2): 元素杂质指导原则》, 建立了药品中元素杂质研究的全球协调统一的指南。本文基于 ICH Q3D(R2) 梳理总结了元素杂质的分类及安全性评估原则, 从审评角度分析了风险评估及控制策略建立过程中的基本考虑, 就元素杂质研究中的重点环节和主要问题进行了探讨, 以期基于风险、基于科学为药品中元素杂质的研究和控制提供参考。

**[关键词]** ICH Q3D; 元素杂质; 药品; 风险评估; 控制策略

**[中图分类号]** R95   **[文献标志码]** A   **[文章编号]** 1003-3734(2023)17-1719-06

### General considerations for the evaluation of elemental impurities in drug products based on ICH Q3D (R2)

ZHANG Yun, WANG Ya-min

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

**[Abstract]** Elemental impurities in drug products may arise from several sources, and should be controlled within acceptable limits. ICH has published the final version Q3D (R2) Guideline for Element Impurities in 2022, establishing a global harmonized guideline for the control of elemental impurities in new drug products. Based on ICH Q3D (R2), this article summarizes the classification and safety assessment principles of element impurities, proposes the general considerations in the risk assessment and control strategy from the perspective of CMC review, and discusses the key steps and main problems in the evaluation of elemental impurities, providing reference for the establishment of science-based and risk-based control strategy.

**[Key words]** ICH Q3D; element impurities; drugs; risk assessment; control strategy

药品中有多种来源引入元素杂质, 包括合成反应中催化剂残留、辅料中存在而引入以及生产设备、包装系统因相容性而引入的元素杂质等<sup>[1]</sup>。由于某些元素杂质具有毒性, 有的元素可能影响药品的稳定性, 因此元素杂质在药品中的含量需要被控制在可接受的限度范围内。为了便于建立药品中元素杂质研究的全球协调统一的指南, ICH 于 2014 年 11 月正式发布实施了《Q3D: 元素杂质指导原

则》。该指导原则提供了 24 种元素在口服、注射、吸入 3 种给药途径下的每日允许暴露量 (PDE), 介绍了元素杂质分析评估方法和研究思路。2019 年 3 月, ICH 批准 Q3D (R1) 正式发布, 该版本修订了镉 (Cd) 吸入途径的 PDE 值。2022 年 Q3D (R2) 正式发布, 该版本修订了附录 2 中金 (Au)、银 (Ag) 和镍 (Ni) 的 PDE 值, 修订了附录 3 中 Au 和 Ag 的各论, 同时新增了附录 5: 皮肤和透皮给药途径的元素杂质的限度<sup>[2]</sup>。

原国家食品药品监督管理总局于 2017 年 6 月加入 ICH, 我国有序推进 ICH Q3D 实施。2020 年 1 月, 国家药品监督管理局发布“关于适用《Q2 (R1):

**[作者简介]** 张芸, 女, 主管药师, 主要从事化学药品技术审评工作。

联系电话: (010) 880996239, E-mail: zhangyun@cde.org.cn。

**[通讯作者]** 王亚敏, 男, 主任药师, 主要从事化学药品技术审评工

作。联系电话: (010) 880996309, E-mail: wangym@cde.org.cn。

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)”<sup>[3]</sup>,明确适用 Q3D(R1)在内的 11 个 ICH 指导原则,并明确“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)适用该指导原则”,即从 2020 年 7 月之后的上市申请要求按照 Q3D(R1)开展研究。针对 Q3D(R2)版本指南,ICH 工作组在指南第 3 阶段召开了国内专家工作组会,讨论了该指导原则的可行性及国内实施建议,并拟定 R2 实施建议要求与 R1 基本保持一致,即正式发布公告后给予业界过渡期 6 个月。中国 ICH 办公室于 2022 年 9 月将该版本中英文稿及实施建议进行公开征求意见<sup>[4]</sup>,在公开征求意见过程中,未收到针对中文稿及实施建议的修订意见。2023 年 1 月,国家药品监督管理局正式发布“关于适用《Q3D(R2):元素杂质》、《M10:生物分析方法验证及样品分析》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2023 年第 16 号)”<sup>[5]</sup>,明确规定申请人需在现行药学研究技术要求基础上,按照 Q3D(R2)指导原则的要求开展研究;自 2023 年 7 月 29 日起开始的相关研究(以试验记录时间点为准),均适用 Q3D(R2)指导原则,Q3D(R1)指导原则同时停止实施。

本文基于 ICH Q3D(R2)梳理总结了元素杂质的分类及安全性评估原则,从审评角度分析了风险评估及控制策略建立过程中的基本考虑,就元素杂质研究中的重点环节和主要问题进行探讨,以期为基于风险、基于科学进行药品元素研究提供参考。

## 1 元素杂质研究的适用范围

通常纳入适用范围的药品应参照 Q3D 开展元素杂质研究。Q3D 适用于新制剂(定义参见 ICH Q6A<sup>[6]</sup>和 Q6B<sup>[7]</sup>)以及含已有原料药的新制剂,包括新药、仿制药,适用范围包括纯化蛋白质和多肽(含重组或非重组来源)及其衍生物,以及以它们作为组分的药品(如偶联物),还包括含化学合成多肽、多聚核苷酸、寡糖的药品。Q3D 不适用于植物药、放射性药物、疫苗、细胞代谢产物、DNA 产品、过敏原提取物、细胞、全血、血细胞成分或血液衍生物,不适用于非体循环透析液以及为了治疗作用而特意添加到药品中的元素,不适用于基于基因治疗、细胞治疗等先进治疗药品。Q3D 不适用于临床研究阶段药品,随着商业开发的进程,可参考 Q3D 评估药品中可能存在的元素杂质。

同时,需关注 Q3D(R2)附录 5 的适用范围。该附录适用于起局部作用或全身作用的皮肤和透皮给药途径(以下简称皮肤给药途径)药品,不适用于黏膜给药(口腔、鼻腔、阴道)、局部眼科用药、直肠给药、表皮下和真皮下给药的药品。

## 2 元素杂质的分类及安全性评估

根据元素的毒性及其在药品中出现的可能性,按风险从高到低,将元素依次分为 3 类。1 类元素具有明显的毒性,在药品生产中应限制使用或禁止使用,包括砷(As)、Cd、汞(Hg)和铅(Pb)。2 类元素具有一定毒性,根据其出现的概率,分为 2A 类和 2B 类,其中 2A 类在药品中出现的相对可能性高,包括钴(Co)、Ni 和钒(V)。因此,基于风险考虑,对于 1 类、2A 类元素,需要对所有给药途径和来源进行风险评估。2B 类元素包括 Ag 和 Au、钯(Pd)、铂(Pt)等,由于其元素丰度较低、与其他物料共生的可能性较低,出现的概率较小,因此仅在有意添加的情形下需进行风险评估。3 类元素的特点是针对不同给药途径呈现不同的毒性,包括钡(Ba)、铬(Cr)、铜(Cu)、锂(Li)等。Q3D 以  $PDE\ 500\ \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$  作为一个界限,针对毒性较低、 $PDE > 500\ \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$  的 3 类元素,仅需在有意添加的情形下需要进行风险评估。针对毒性较高、 $PDE < 500\ \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$  的 3 类元素,则即使无意添加也需要进行风险评估。

对于 Q3D 指南表中未列出的其他元素,如铝(Al)、硼(B)、钙(Ca)、铁(Fe)等,由于固有毒性低或区域监管的差异,未被 Q3D 统一确定 PDE 值,应遵从适用于特定元素的其他指导原则和/或地方法规和规范。例如,针对注射剂中的铝元素,由于对于肾功能降低或受损的患者,以及肾功能不成熟的早产儿和新生儿而言,容易发生铝元素中毒风险,因此建议研究者针对此类产品需关注进行风险评估,其中对于全肠外营养类产品(TPN)的大容量注射液铝元素含量通常不得超过  $25\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

Q3D 针对不同给药途径提供了元素杂质的安全性评估原则,同一元素在不同给药途径下的 PDE 值可能不同。对于口服、注射、吸入途径,可参考 Q3D 附录 2 提供的相应给药途径下的 PDE 值。对于皮肤给药途径,可参考 Q3D 附录 5 提供的皮肤给药途径下的 PDE 值和浓度限度(CTCL)值。对于其他给药途径,Q3D 提供了评价原则的基本考虑,当有必要确定其他给药途径的 PDE 时,可参考 Q3D 指南中所述的概念进行推算,推算的基本原则包括

启动点的选择、生物利用度、校正因子等考虑。

### 3 元素杂质研究的基本考虑

根据元素杂质分析评估的研究思路,风险评估可以分为3个环节:首先,识别已知和潜在的元素杂质来源;然后确定实测或预测的杂质水平,通过与既定PDE值比较进行风险评估;最后,总结和记录风险评估,确定合理的控制策略。在风险评估的具体环节中,应结合品种特性进行元素杂质分析评估,包括剂型、给药途径、药品最大日剂量、药品及各组分的理化特性、生产工艺等,从而科学地指导后续控制策略的合理建立。

**3.1 识别元素杂质的潜在来源** 在药品生产中,元素杂质的潜在来源主要包括:在原料药、辅料等药品组分生产中有意识添加元素;非有意添加但在药品生产所用原料药、辅料及水中可能存在的元素,包括生产设备可能引入到原料药和/或药品中的元素以及包装系统可能迁移至药品中的元素<sup>[8]</sup>。

在了解潜在来源的基础上,需结合给药途径、生产工艺等信息,确认各潜在来源中需要研究的元素杂质种类。针对所有给药途径,只要是有意添加的1,2A,2B和/或3类元素都需要进行风险评估。针对非有意添加的元素,则需按不同给药途径的要求进行分析评估。其中,对于口服、注射、吸入、皮肤给药途径,1类和2A类均需要进行分析评估;对于注射途径,除1类和2A类外,还需对3类元素中的

Li,Sb,Cu进行分析评估;对于吸入途径,则需对全部3类元素进行分析评估。由此可见,同一种原料药或辅料等药品组分,当不同供应商采用不同生产工艺或与不同给药途径制剂关联使用时,在研究与评价中所关注的元素评估种类可能不同,需要结合品种具体情况具体分析。研究者可基于先验知识、公开发表的文献、相似工艺的数据、供应商信息或数据、制剂组分和/或制剂的检验等信息和数据用于支持风险评估。其中,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研究者的风险评估。

**3.2 确定实测或预测的杂质水平** 通常可采用药品方法和药品组分方法<sup>[9]</sup>对杂质水平进行实测或预测,并将结果与PDE值进行比较。其中药品方法是直接对代表批药品中元素杂质进行检查,采用该方法同样需要对可能引入的元素杂质来源进行分析和风险评估。药品组分方法是一种相对先进的方法,是对各组分可能引入的元素杂质进行识别、评估和总结,并将各组分引入的元素之和与PDE值进行比较。药品组分方法的优势为便于开展上游控制、变更管理和OOS调查。如果某些药品组分数据缺失,研究者也可以采用二者结合的评估方法。

在采用药品方法和药品组分方法进行研究分析时,可采用表1所列出的4种计算方法,将PDE值转换为便于进行药品评价的浓度限度。

表1 元素杂质限度的4种计算方法及其特点

方法	计算方法	特点
方法1:每日摄入不超过10g的药品中各组分元素杂质的通用允许浓度限度	$\text{浓度}/\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1} = \frac{\text{PDE}/\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}}{\text{药品最大日剂量}/\text{g}\cdot\text{d}^{-1}}$ 药品最大日剂量指药品总量,包括原料药和辅料。此处按10g计算	① 可计算各组分的通用浓度限度 ② 各组分比例的调整不会使药品元素水平超出PDE值 ③ 便于药品开发过程中的组分调整
方法2a:特定每日摄入量的药品中各组分元素杂质的通用允许浓度限度	同方法1,以药品实际的最大日剂量进行计算	① 可计算在拟定日剂量下各组分的通用浓度限度 ② 各组分比例的调整不会使药品元素水平超出PDE值 ③ 便于药品开发过程中的组分调整
方法2b:特定每日摄入量的药品中各组分元素杂质的允许浓度限度	$\text{PDE}/\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1} \geq \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k$ $k = \text{药品} N \text{ 种组分中各分组的指数}; C_k = k \text{ 组分中元素杂质的允许浓度}/\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}; M_k = \text{药品最大日摄入量中} k \text{ 组分的量}/\text{g}$	① 计算各组分特定的浓度限度 ② 尤其适用于某组分中某元素浓度高于通用浓度限度,并需要由其他组分以更低的允许浓度进行补偿的情形
方法3:终产品分析	同方法1,测定最终药品中每个元素的浓度	① 计算药品特定的浓度限度,较直观 ② 较难评估组分变更风险

其中,方法 1 和方法 2a 均为药品组分方法,且计算的是通用浓度限度,是以 PDE 值除以药品最大日剂量计算浓度限度,并将该限度用于规定每一种药品组分。此类研究方法的优势是在药品开发过程中,药品组分比例的任何调整均不会使药品元素水平超出 PDE。方法 1 和方法 2a 之间的区别在于,方法 1 以 10 g 作为每日最大剂量进行计算,使用该方法的前提是假设药品实际最大日剂量  $\leq 10$  g;而方法 2a 则以药品实际最大日剂量进行计算。

方法 2b 同样为药品组分方法,但计算的是各组分特定的浓度限度。该方法以研究者设定的各组分中元素杂质的允许浓度与药品中各组分最大日剂量乘积之和进行计算,并要求低于 PDE 值。该方法尤其适用于某个元素在某些药品组分中的最大允许浓度高于方法 1 或方法 2a 计算的通用浓度限度,并要求由其他组分以更低的允许浓度进行补偿的情形。

方法 3 是药品分析方法,即测定最终药品中每个元素的浓度,要求药品中元素杂质的允许限度与药品最大日剂量乘积低于 PDE 值。药品分析方法比较直观,但需要注意的是,使用该方法存在一定的潜在风险,若最终药品实测结果超出了控制阈值或 PDE 值而研究者对各组分缺乏深入分析评估,则很难发现风险的根源,也就很难有针对性地建立额外的控制策略。

在进行元素杂质研究时,应考虑元素杂质水平的变异性。通常在缺乏其他证明的情况下,研究者可通过提供 3 批代表性生产规模或 6 批代表性中试规模的组分或药品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),可能还需要额外的数据。

**3.3 风险评估和控制策略** 研究者可以采用 ICH Q9 中所述的质量风险管理原则<sup>[10]</sup>开发药品中元素杂质的控制策略。根据科学的认知和原则进行风险评估,风险评估的程度和形式应与风险等级成正比。研究者在得到各潜在元素分析评估的结果之后,可将各元素杂质的分析结果分别与控制阈值和 PDE 值进行比较,这是风险评估的重点环节之一。控制阈值为 PDE 值的 30% 是判断实测元素杂质水平显著性的衡量指标,也是决定后续是否启动额外控制的启动点。需要关注的是,如药品为皮肤给药途径,控制阈值还需考虑皮肤给药途径浓度限度(CTCL)值的 30%。如两者计算结果出现差异时,应按最低限度进行要求。

通过比较评估将产生 3 种情形,即元素杂质分析结果分别低于控制阈值、高于控制阈值但低于 PDE 值以及高于 PDE 值。研究者应根据具体情形依次确定合理的控制策略。

首先,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,那么当研究者对数据进行了适当的评估并证明了对元素杂质的充分控制时,则不再需要额外的控制。

其次,如果某元素杂质水平超出控制阈值但未超出 PDE 值,那么就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 值。额外的控制方法可以基于风险来源,选择以下一种或几种方式:调整生产工艺,通过纯化操作将元素杂质降低至控制阈值之下;通过工艺过程中或上游控制,将药品中元素杂质的浓度限制在控制阈值以下;建立辅料或物料(如合成中间体)的标准限度;建立原料药的标准限度;建立制剂的标准限度;选择合适的包装系统等。具体选择何种额外控制措施取决于研究者对风险的识别及把控程度。

如果某元素杂质水平超出 PDE 值,则首先应考虑建立控制使之低于 PDE 值。如果额外的控制经过努力确实无法实现或无法成功,且在某些特定情形下(如间隔给药、短期给药等)时,可参考 Q3D 指南 3.3 章节对高于既定 PDE 值的拟定水平进行安全性论证,例如使用调整因子的次因子法,该部分则更多涉及药理毒理专业的研究与评价。

最后,需将风险评估的结果、评估考虑、相应的控制策略及结论以表格、文字等形式进行总结。表 2 提供了某化学药品元素杂质控制策略总结概述的分析示例。该示例通过回顾药品中各组分有意添加的任何元素,确定与药品生产所用辅料相关的任何潜在元素或杂质,确定从生产设备、包装系统中浸出的任何已知或预期的元素杂质,记录特定的元素杂质并通过总结药品各组分的贡献,计算潜在元素杂质的总贡献。在评估各组分中元素杂质水平的变异性基础上,采用所有元素杂质的总贡献与控制阈值进行对比。示例中的对比结果显示,除 Pd 元素外,其他元素杂质均小于控制阈值,无需进一步控制;而药品中 Pd 元素超出控制阈值,需要建立额外的控制。根据元素来源分析,该元素仅由原料药合成工艺中的催化剂引入,最终研究者选择建立原料药内控标准,以保证药品中 Pd 水平不超过 PDE 值。

表 2 某化学药品元素杂质控制策略总结概述示例

元素	有意添加 (工艺中如使用)	含量相对较高的潜在元素 杂质和/或辅料中杂质	生产 设备	从包装系 统中浸出	所有元素杂质 的贡献/ $\mu\text{g}$	元素杂质贡献变 异性的可接受性	控制阈 值/ $\mu\text{g}$	措施
As	否	在所有原辅料中均观察到的杂质	否	否	0.8	是	4.5	无需进一步控制
Cd	否	在所有辅料中观察到的杂质	否	否	0.7	是	1.5	无需进一步控制
Hg	否	在所有辅料中观察到的杂质	否	否	0.7	是	9	无需进一步控制
Pb	否	在所有辅料中观察到的杂质	否	否	0.9	是	1.5	无需进一步控制
Pd	API 催化剂	否	否	否	35	是	30	建立原料药内控标准
Ni	API 催化剂	在 3 种辅料中观察到的杂质	否	否	12.5	是	60	无需进一步控制
V	否	在 3 种辅料中观察到的杂质	否	否	9.5	是	30	无需进一步控制

API:活性成分

**3.4 生命周期管理** ICH Q10 指出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<sup>[11]</sup>。随着商业化生产的经验和数据的逐步积累,这些知识可用来进一步提升对工艺的理解和工艺性能,同时伴随药品某些组分的元素杂质数据信息的积累丰富,将有利于建立更加科学合理的元素杂质控制策略。由此可见,控制策略并非一成不变。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,研究者应重新进行风险评估,并对原来的控制策略进行重新评估。

**3.5 Q3D (R2) 新修订内容及关注点** Q3D (R2) 与 Q3D (R1) 相比,主要有 3 方面的更新,包括:① 修订了附录 2 中 Au, Ag 和 Ni 的 PDE。基于调整了计算中引用的校正因子、引用新的文献数据等原因,R2 版调整了 3 种元素 PDE。其中 Au 的口服、注射、吸入途径的 PDE 依次由“100, 100, 1  $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ ”修订为“300, 300, 3  $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ ”; Ag 的注射途径 PDE 由“10  $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ ”修订为“15  $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ ”; Ni 的吸入途径 PDE 由“5  $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ ”修订为“6  $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ ”。② 相应修订了附录 3 中 Au 和 Ag 的各论。③ 新增了附录 5: 皮肤和透皮给药途径的元素杂质的限度。由于除了口服、注射、吸入途径外,皮肤给药途径是尚未正式建立元素杂质 PDE 的药品中占比较大的一类,在遵循 Q3D 基本原则的基础上,R2 版经协调统一研究提供了皮肤给药途径元素杂质研究的具体要求。

与其他给药途径相比,皮肤给药途径药品的元素杂质研究存在其独特性。由于皮肤的功能特点,皮肤是一种非常有效的环境屏障,尤其是对带电荷物质(如金属离子)。而元素杂质通常与活性成分的理化性质有很大差异,现有数据表明,即使存在促渗剂,元素杂质通常也很难通过完整皮肤吸收。文献报道大多数元素杂质的全身暴露吸收均 < 1%<sup>[12]</sup>。

经 Q3D 工作组各个成员国家开展的全面文献调研,发现大多数元素杂质及其配对离子的定量数据缺失,因此 Q3D 决定建立一种适用于大多元素的通用安全限度计算方法。同时,考虑到存在较多可能影响透皮吸收和全身生物利用度的影响因素,比如元素的物理状态、离子化、溶解度、药物给药的持续时间、给药面积、身体部位等,因此从风险最大角度衡量,指南最终确定,对于除了 As 和钽(Ti)之外的大多数元素杂质,在注射给药途径 PDE 的基础上使用的是 10 倍系数,即皮肤给药途径 PDE 是注射 PDE 的 10 倍。而对于 As 和 Ti 而言,基于透皮吸收相关文献报道,分别确定其皮肤 PDE 为注射 PDE 的 2 和 1 倍。

在皮肤给药途径药品的元素杂质研究评价中,还引入的一个新概念,即 CTCL,提出这个概念的原因是对于 Ni 和 Co,元素杂质的浓度可能引起过敏个体的皮肤反应。因此,除了 PDE 外,应该限制浓度。而对于其他元素杂质,由于引起过敏反应的阈值约等于或远大于皮肤给药途径 PDE,因此不需要额外控制<sup>[13]</sup>。

皮肤用药的风险评估基本考虑与前面所述一致。需要额外注意的是,对于 Ni 和 Co,除了考虑相对于 PDE 的药品中元素杂质的水平外,还需要评估相对于 CTCL 的药品中该元素杂质的浓度( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )。当两者计算结果出现差异时,应符合最低限度要求。如以 Co 为例,其 PDE 为 50  $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ ,如药物最大日剂量 1 g,计算出浓度为 50  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ,超出 CTCL 35  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ,评价时则应使用 CTCL 限度 35  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ;如药物最大日剂量 10 g,计算出浓度为 5  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ,低于 CTCL,则应使用 PDE 转换的浓度限度 5  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

同时,建议在研究中关注以下几点:① 皮肤给药途径 PDE 适用于长期每天皮肤给药。② 考虑到

受损的基底细胞层能够促进元素杂质直接进入真皮及其周围血管,可能会增加全身吸收。因此,皮肤给药途径的PDE值不适用于治疗表皮的基底细胞层受到实质性破坏的皮肤给药药品,如皮肤溃疡、二度和三度烧伤、大疱疮等这种药物会与真皮接触的适应证,但可适用于治疗皮肤擦伤或者其他快速愈合急性损伤的药品,如小伤口、针刺等这些与表皮基底细胞层实质性破坏无关的日常皮肤损伤。③如皮肤给药药品的每日最大给药剂量无法确定,建议对最差情况暴露进行合理评估并以此作为后续风险评估的基础。④CTCL是按照每日用药一次计算得出,可接受的浓度可以根据每日最大使用次数以及对各种因素(如药物在皮肤上的停留时间)的评估进行校正。

#### 4 结语

ICH Q3D(R2)是经ICH协调统一的元素杂质研究指导原则,作为ICH Q3杂质系列指南之一,在已有的有机杂质、无机杂质、残留溶剂研究基础上,Q3D(R2)建立了元素杂质的分析评估方法,强调了风险评估理念,提供了口服、注射、吸入、皮肤给药途径中需分析评估的元素种类及PDE值,对于提升药品质量具有重要意义。随着科学发展技术进步,研究技术要求与国际接轨的目的是为了更好地服务于我国公众健康需求和医药产业的发展。研究者应根据产品特点参照Q3D(R2)指南相关要求进行了风险评估,并基于风险、基于科学合理制定元素杂质控制策略,同时加强全生命周期管理,以促使药品整个生命周期的持续改进,为患者提供高质量药品。

#### [ 参 考 文 献 ]

[1] European Medicines Agency. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000 Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents[EB/OL]. [2017-04-29]. [http://www.ema.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf)

europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2009/09/WC500003586.pdf.

[2] ICH. ICH Q3D (R2): guideline for elemental impurities[EB/OL]. [2022-04-24]. [https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2\\_Guideline\\_Step4\\_2022\\_0308.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf).

[3] 国家药品监督管理局. 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)[EB/OL]. [2020-01-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200121171201430.html>.

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求ICH《Q3D(R2):元素杂质指导原则》实施建议和中文版的通知[EB/OL]. [2022-09-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d4942097ca4b8868971a5c24bb0b5ae8>.

[5] 国家药品监督管理局. 关于适用《Q3D(R2):元素杂质》《M10:生物分析方法验证及样品分析》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2023年第16号)[EB/OL]. [2023-01-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20230129162900169.html>.

[6] ICH. ICH Q6A: specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances[EB/OL]. [1999-10-06]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>.

[7] ICH. ICH Q6B: specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products[EB/OL]. [1999-03-10]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6B%20Guideline.pdf>.

[8] JENKE DR, STULTS CLM, PASKIET DM, et al. Materials in manufacturing and packaging systems as sources of elemental impurities in packaged drug products; a literature review[J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2015, 69(1): 1-48.

[9] EMA/CHMP/QWP. Implementation strategy of ICH Q3D guideline[EB/OL]. [2017-03-08]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/implementation-strategy-ich-q3d-guideline\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/implementation-strategy-ich-q3d-guideline_en.pdf).

[10] ICH. ICH Q9: quality risk management[EB/OL]. [2006-11-09]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>.

[11] ICH. ICH Q10: pharmaceutical quality system[EB/OL]. [2008-06-04]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>.

[12] HOSTÝNEK JJ, HINZ RS, LORENCE CR, et al. Metals and the skin[J]. *Crit Rev Toxicol*, 1993, 23(2): 171-235.

[13] NETHERCOTT J, PAUSTENBACH D, ADAMS R, et al. A study of chromium induced allergic contact dermatitis with 54 volunteers: implications for environmental risk assessment[J]. *Occup Environ Med*, 1994, 51(6): 371-380.

编辑:杨青/接受日期:2023-02-20