

ICH 元素杂质指导原则 (Q3D) 药物元素杂质分析用水

ICH Q3D

概述

什么是ICH Q3D

ICH Q3D是国际人用药品注册技术协调会（ICH）制定的《元素杂质指导原则》，旨在规范药品中元素杂质的风险评估与控制，保障用药安全。

制定背景

ICH Q3D是由国际药品监管机构与行业协会共同制定的技术标准，2014年首次发布，2022年更新至R2版本。该标准针对药品生产过程中可能引入的砷、镉、铅等元素杂质，通过**毒性评估**、**日允许暴露量（PDE）**计算和**风险控制策略**，建立全球统一的药品质量控制标准。

指南框架

- 元素分类体系
- 控制策略三要素
- PDE值与浓度转换

ICH Q3D概述

Q3D的目的与意义

元素杂质的含量需要被控制

- 不能为患者提供治疗作用
- 某些元素杂质具有毒性
- 有的元素可能影响药品的稳定性

药品中的元素杂质有多种来源

- 合成中**有意添加**的催化剂残留
- 实际存在（药品各组分：矿物来源辅料）
- 潜在来源（与生产设备或包装相互作用而引入）

- 提供24个元素的PDE
- 提供在药品的整个生命周期中，采用ICH Q9中所述的风险管理原则来评估和控制药品中的元素杂质

ICH Q3D概述

适用范围

✓ 适用

- 新制剂、含已有原料药的新制剂
- 生物产品：包括纯化蛋白和多肽及其衍生物（含重组和非重组来源），以及以它们作为组分的药品（如：偶联物）
- 含化学合成的多肽、多聚核苷酸、寡糖的药品

Milli-Q®

✗ 不适用

- 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、血细胞成分或包括血浆及血浆衍生物在内的血液衍生物
- 非体循环透析液
- 为了治疗作用而特意添加到药品中的元素
- 基于基因（基因治疗），细胞（细胞治疗）和组织（组织工程）的先进治疗药品
- 处于临床研发阶段使用的药品

ICH Q3D概述

元素杂质分类

元素分类	元素杂质	分类依据
1	镉Cd、铅Pb、砷As、汞Hg	具有明显的毒性；药品生产中限制使用或禁止使用，需要风险评估
2A	钴Co、钒V、镍Ni	在药品中出现的可能性较高，需要风险评估
2B	银Ag、金Au、铱Ir、锇Os、钯Pd、铂Pt、铑Rh、钌Ru、硒Se) 和铊Tl	在药品中出现的可能性低， 刻意添加 时才需要风险评估
3	钡Ba、铬Cr、铜Cu、锂Li、钼Mo、锑Sb和锡Sn	口服毒性低 (PDE>500µg/天)，不需要风险评估，注射、吸入给药途径仍需考虑
其他元素	铝Al、硼B、钙Ca、铁Fe、钾K、镁Mg、锰Mn、钠Na、钨W和锌Zn	潜在毒性低；没有PDE值，不同的监管机构有差异

元素杂质的风险评估与控制

鉴别

- 识别药品中已知和潜在的元素杂质来源

评估

- 通过确定实测或预测的杂质水平
- 与既定的PDE值比较进行风险评估

总结和控制

- 总结并记录风险评估
- 确定已建立的控制是否充分或者是否需要额外的控制

1. ICH Q3D概述

元素杂质的风险评估与控制

- 针对所有给药途径，有意添加的元素都需要进行风险评估
- 非有意添加的元素，按不同给药途径的要求进行风险评估

元素分类	元素杂质	风险评估			
		口服	注射	吸入	皮肤
1	镉Cd, 铅Pb, 砷As, 汞Hg	是	是	是	是
2A	钴Co, 钒V, 镍Ni	是	是	是	是 (Co, Ni, CTCL)
2B	银Ag、金Au、铱Ir、锇Os、钯Pd、铂Pt、铑Rh、钌Ru、硒Se) 和铊Tl	否	否	否	否
3	钡Ba、铬Cr、铜Cu、锂Li、钼Mo、铋Sb和锡Sn	否	Li, Sb, Cu	是	否
其他元素	铝Al、硼B、钙Ca、铁Fe、钾K、镁Mg、锰Mn、钠Na、钨W和锌Zn	否	否	否	否

表 1 风险评估中建议考察的元素

元素	分类	有意添加引入 (所有给药途径)	无意引入			
			口服	注射	吸入	皮肤 给药
镉 Cd	1	是	是	是	是	是
铅 Pb	1	是	是	是	是	是
砷 As	1	是	是	是	是	是
汞 Hg	1	是	是	是	是	是
钴 Co	2A	是	是	是	是	是
钒 V	2A	是	是	是	是	是
镍 Ni	2A	是	是	是	是	是
铊 Tl	2B	是	否	否	否	否
金 Au	2B	是	否	否	否	否
钯 Pd	2B	是	否	否	否	否
铱 Ir	2B	是	否	否	否	否
锇 Os	2B	是	否	否	否	否
铑 Rh	2B	是	否	否	否	否
钌 Ru	2B	是	否	否	否	否
硒 Se	2B	是	否	否	否	否
银 Ag	2B	是	否	否	否	否
铂 Pt	2B	是	否	否	否	否
锂 Li	3	是	否	是	是	否
锑 Sb	3	是	否	是	是	否
钡 Ba	3	是	否	否	是	否
钼 Mo	3	是	否	否	是	否
铜 Cu	3	是	否	是	是	否
锡 Sn	3	是	否	否	是	否
铬 Cr	3	是	否	否	是	否

元素杂质指导原则 (公示稿)

风险评估中建议考察的元素

评估

药品评估

接受

- 对代表批药品中元素杂质进行检测，并进行风险评估。
采用该方法，同样需要对可能引入的元素杂质进行识别、评估。（传统方法）

药品组分评估

鼓励

- 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，必要时制定合理的控制措施
- 优势：上游控制、变更管理、OOS调查（先进方法）

如果某些组分数据缺失，也可以采用二者结合的方法

元素	分类	口服PDE (ug/天)	注射PDE (ug/天)	吸入PDE (ug/天)
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	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pb	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1

元素	分类	口服PDE (ug/天)	注射PDE (ug/天)	吸入PDE (ug/ 天)
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	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

但是PDE(ug/天) 不是浓度单位
怎么办?

2. ICH Q3D概述

元素杂质的风险评估与控制

评估

方法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

最严格

方法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

方法2b: 各组分特定元素杂质限度

- 各组分中元素杂质设定的允许限度与药品中**各组分最大日剂量乘积之和**低于PDE

最有利

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

基于组分的方法 (首选方法)

$$\text{浓度} (\mu g/g) = \frac{PDE (\mu g/day)}{\text{药品日剂量} (g/day)}$$

方法3: 药品分析

- 终产品分析:使用公式 1 和药品的总最大日剂量来计算元素杂质的最大允许浓度。

风险大

$$\text{浓度} (\mu g/g) = \frac{PDE (\mu g/day)}{\text{药品日剂量} (g/day)}$$

基于成品的方法

总结
和控制



2. ICH Q3D概述

元素杂质的风险评估与控制

总结
和控制

EI < 30% PDE

- 如果药品中所有来源的总元素杂质水平始终低于PDE的30%，且申请人对数据进行了适当的风险评估并证明了对元素杂质的充分控制，则不再需要额外的控制。

30% PDE < EI < PDE

- 包括但不限于：
- 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
- 根据ICH Q6A原则对元素杂质进行定期检查

EI > PDE

- 首先考虑建立控制使之低于PDE值。如果无法实现，且在某些特定情形下，如间隔给药、短期给药等，可参考指南中对高于既定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，该部分的研究与评价则更多的涉及药理毒理专业。
- 以表格、文字形式对评估考虑和结论进行总结。



药品中元素杂质测定方法?

ICH Q3D在新版药典中的实施情况

元素杂质测定方法

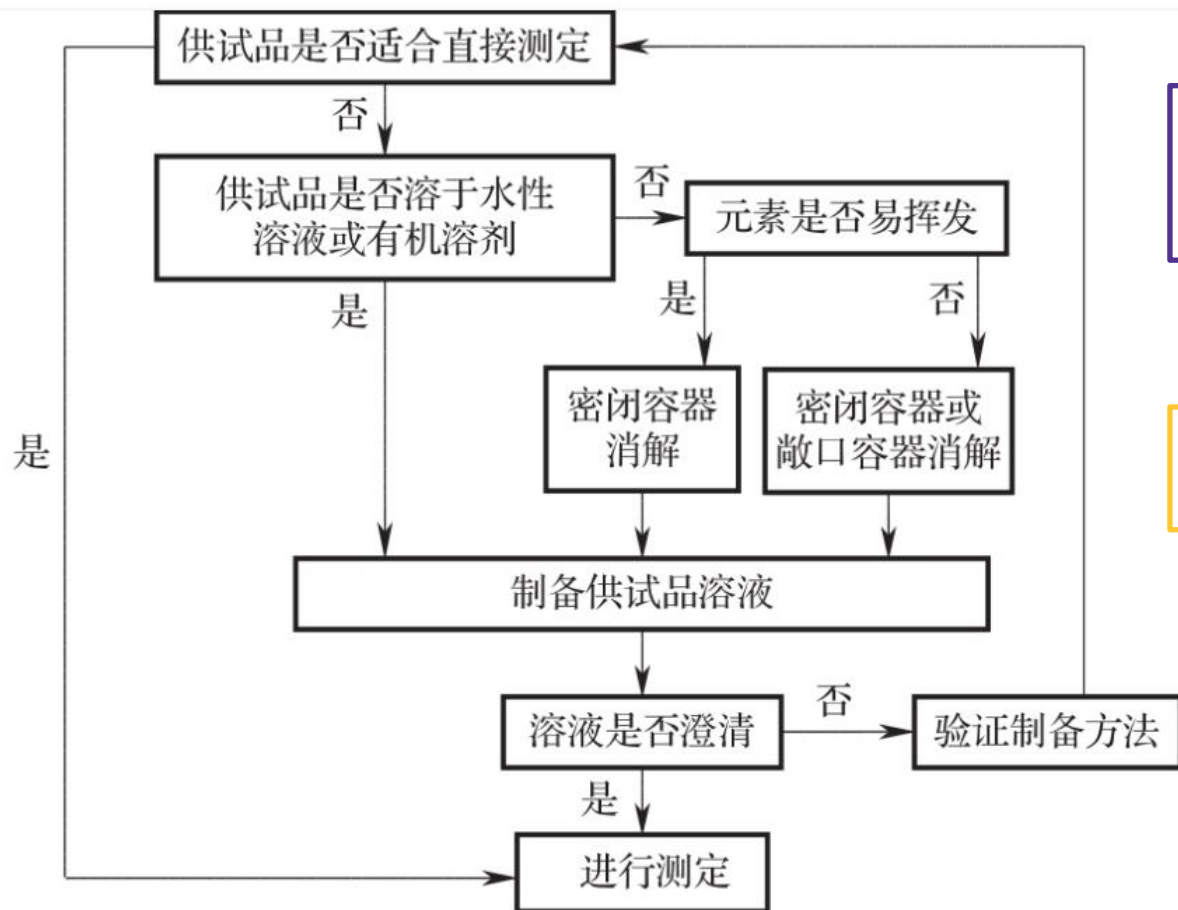
药典	元素杂质通则	检测方法
美国药典	<232> 元素杂质限度 <233> 元素杂质测定	<ul style="list-style-type: none"> • ICP-OES (AES) • ICP-MS • 其他经验证符合检测要求的方法
欧洲药典	5.20 元素杂质 2.4.20 元素杂质测定	
日本药典	2.66 元素杂质	
中国药典	0862 元素杂质	<ul style="list-style-type: none"> • ICP-OES (AES) • ICP-MS • AAS 原子吸收光谱法 • XRF X射线荧光光谱仪 • 重金属检查法, 砷盐检查法, 硒检查法 • 其他经验证符合检测要求的方法

 ICH Q3D规定“应采用适当的符合预期目的的方法检测元素杂质，包括药典方法或其他适合的方法，方法应具有专属性”。

3. ICH Q3D在新版药典中的实施情况

元素杂质测定

ICP-MS, ICP-OES样品制备



实验用溶剂或稀释剂优先使用水性溶液, e.g. 稀酸溶液

任何试剂都可能引入基质效应或产生干扰, 需选用高纯度的试剂

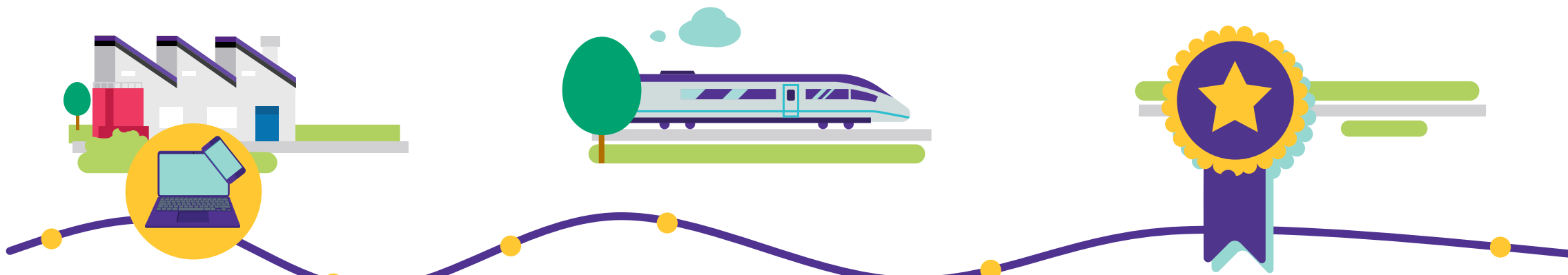
实验用水必须为去离子水

实验用器皿需要经过一定的预处理以防止离子污染, e.g. 采用酸溶液浸泡后用去离子水反复冲洗

ICH Q3D在新版药典中的实施情况

元素杂质测定

Milli-Q®



样品制备 (应避免污染)

- 直接测定
- 经稀释或浓缩后测定
- 消解后测定
-

实验用水必须为去离子水
(电阻率应不小于18MΩ·cm)

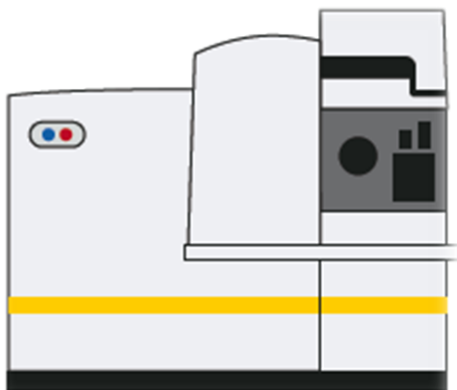
方法选择 (应避免干扰)

- 对元素杂质的控制要求
- 待测元素的性质
- 供试品的基质
-

必须注意背景干扰、基质效应、记忆效应和其他原因对测定的干扰。

方法验证 (ICH Q2, ChP 9101)

- 专属性
- 线性及范围
- 准确度
- 精密度
- 定量限与检测限
- 耐用性
- 系统适用性



	Flame AA	ICP-AES	GFAA	ICP-MS
检出限 (ppb = $\mu\text{g/L}$)	500 - 1	10 - 0.03	1 - 0.01	$10^{-2} - 10^{-5}$

实验室条件的重要性随之增加
专业性、洁净室、专用设备

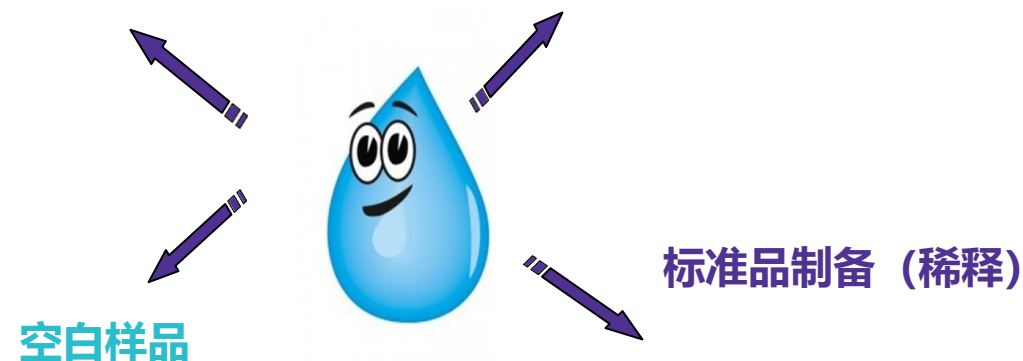
水质要求随着更高

ICP-AES & ICP-MS 是主要推荐的方法:

- 中国药典0862元素杂质指导原则
- 美国药典USP <232>

样品制备 (稀释, 溶解, 提取)

样品和试剂容器的冲洗



• 不仅应符合药典标准, 更应满足现代分析仪器的要求
• 用于微量元素分析的水必须是质量非常高且稳定的水

Milli-Q® 超纯水对于药品微量元素分析适用性



Milli-Q® 超纯水系统低含量微量元素，满足药品微量元素分析要求

ICP-MS实验条件

- Milli-Q® IX纯水系统 + IQ7000
- 在常规实验室下进行（非洁净室）
- As, Cd, Pb, Co, V, Ni, Li, Be, B, Na, Mg, Al用的7700s ICP-MS
- Hg, Sc, Fe, Zn用的7500s ICP-MS

超纯水对于微量元素分析的适用性

- 微量元素分析从ppm 到 sub-ppt不等
- 目标元素的BEC最好不超过ppt或sub-ppt
- 低且稳定的检测限
- 某些元素结果略高于sub-ppt水平，由于实验室环境污染，如果需要显著降低元素含量，可以考虑加入Milli-Q® IQ Element

元素	BEC (ppt)	LOD (ppt)	元素	BEC (ppt)	LOD (ppt)	元素	BEC (ppt)	LOD (ppt)
⁷ Li	0.00	0.00	⁸⁵ Rb	0.07	0.14	¹⁵⁷ Gd	0.18	0.13
⁹ Be	0.24	0.28	⁸⁸ Sr	0.36	0.15	¹⁵⁹ Tb	0.03	0.03
¹¹ B	7.71	1.84	⁸⁹ Y	0.11	0.11	¹⁶³ Dy	0.11	0.08
²³ Na	17.49	2.72	⁹⁰ Zr	0.47	0.09	¹⁶⁵ Ho	0.03	0.02
²⁴ Mg	13.17	0.52	⁹³ Nb	0.23	0.15	¹⁶⁶ Er	0.10	0.06
²⁷ Al	0.47	0.06	⁹⁵ Mo	0.62	0.36	¹⁶⁹ Tm	0.04	0.03
³⁹ K	38.72	1.00	¹⁰¹ Ru	0.69	0.19	¹⁷² Yb	0.14	0.10
⁴⁰ Ca	63.60	2.17	¹⁰³ Rh	0.16	0.26	¹⁷⁵ Lu	0.03	0.03
⁴⁵ Sc	7.50	1.89	¹⁰⁵ Pd	0.07	0.06	¹⁷⁸ Hf	0.12	0.09
⁴⁹ Ti	2.08	2.49	¹⁰⁷ Ag	0.59	0.11	¹⁸¹ Ta	0.15	0.13
⁵¹ V	0.72	0.39	¹¹¹ Cd	0.06	0.20	¹⁸² W	0.59	0.40
⁵² Cr	2.10	0.37	¹¹⁵ In	0.07	0.06	¹⁸⁷ Re	0.06	0.03
⁵⁵ Mn	2.64	0.14	¹¹⁸ Sn	0.47	0.85	¹⁸⁹ Os	0.28	0.23
⁵⁶ Fe	0.60	0.19	¹²¹ Sb	0.06	0.11	¹⁹³ Ir	0.08	0.12
⁵⁸ Ni	0.76	0.18	¹²⁵ Te	3.77	2.61	¹⁹⁵ Pt	0.29	0.19
⁵⁹ Co	0.30	0.11	¹³³ Cs	0.05	0.00	¹⁹⁷ Au	0.40	0.32
⁶³ Cu	0.19	0.11	¹³⁷ Ba	3.90	0.50	²⁰² Hg	0.49	0.25
⁶⁶ Zn	14.07	1.17	¹³⁹ La	0.13	0.06	²⁰⁵ Tl	0.50	0.21
⁶⁹ Ga	0.02	0.10	¹⁴¹ Pr	0.05	0.04	²⁰⁸ Pb	1.37	0.33
⁷² Ge	8.05	4.96	¹⁴⁶ Nd	0.22	0.17	²⁰⁹ Bi	0.07	0.08
⁷⁵ As	3.10	0.72	¹⁴⁷ Sm	0.25	0.18	²³² Th	0.10	0.08
⁷⁸ Se	1.05	0.91	¹⁵³ Eu	0.05	0.05	²³⁸ U	0.11	0.05

表1. 在正常实验室条件（非洁净室）下所测量的、Milli-Q®超纯水系统生产的新鲜超纯水中的元素浓度（以 ng/L (ppt) 为单位）。

Milli-Q® 纯水系统产出的超纯水中微量元素含量极低，属于低ppt水平。因此，制药行业中需要进行微量元素分析的实验室可以选择Milli-Q®超纯水系统来产出满足严格要求的超纯水。



Milli-Q® IQ7系列 + IQ Element 水纯化解决方案 专为微量元素分析量身定制的超纯水

Milli-Q®

Milli-Q® IQ系列+IQ Element装置专为满足痕量元素分析的最严格要求而设计。当连接到Milli-Q® IQ7系列纯水系统时，该装置可确保所产出的超纯水不含离子、金属和颗粒。Milli-Q® IQ Element装置的组件经过精心挑选，不仅可以去除污染物，还可以防止潜在的污染

Result

- IPAK Quanta® ICP结合了创新的离子交换载体，确保离子达到痕量水平以满足痕量元素分析需求 (ppt及以下)
- SIMT报告提供7 (阳离子) +51 (阴离子) / 内部datasheet 共67种元素，测试结果涵盖大部分元素分析需求
- 0.1 um optimizer LW™ 确保没有微粒影响

Element	Unit	mg/L	mg/L	Element	Unit	mg/L	mg/L
7	μg/L	< DL	0.04	115	μg/L	< DL	0.01
9	μg/L	< DL	0.20	118	μg/L	< DL	0.15
11	μg/L	< DL	0.50	121	μg/L	< DL	0.02
23	μg/L	0.68	0.11	126	μg/L	0.08	0.07
24	μg/L	0.01	0.01	133	μg/L	0.01	0.00
27	μg/L	0.07	0.04	138	μg/L	< DL	0.05
28	μg/L	198.65*	4.98	139	μg/L	< DL	0.02
39	μg/L	0.54	0.15	140	μg/L	< DL	0.03
40	μg/L	< DL	0.39	141	μg/L	< DL	< DL
45	μg/L	0.59	0.53	146	μg/L	< DL	< DL
47	μg/L	0.61	0.51	147	μg/L	< DL	< DL
51	μg/L	0.03	0.01	153	μg/L	< DL	< DL
52	μg/L	0.08	0.02	157	μg/L	< DL	< DL
55	μg/L	0.01	0.02	158	μg/L	< DL	< DL
56	μg/L	< DL	0.50	163	μg/L	< DL	< DL
59	μg/L	< DL	0.01	165	μg/L	< DL	< DL
60	μg/L	< DL	0.16	166	μg/L	< DL	< DL
63	μg/L	< DL	0.04	169	μg/L	< DL	< DL
66	μg/L	< DL	0.48	172	μg/L	< DL	< DL
70	μg/L	< DL	0.19	175	μg/L	< DL	< DL
71	μg/L	< DL	0.13	178	μg/L	< DL	< DL
75	μg/L	0.06	0.04	181	μg/L	< DL	< DL
78	μg/L	< DL	0.57	182	μg/L	< DL	< DL
85	μg/L	< DL	0.03	185	μg/L	< DL	< DL
88	μg/L	< DL	0.02	189	μg/L	< DL	< DL
89	μg/L	< DL	0.02	193	μg/L	< DL	< DL
90	μg/L	< DL	0.05	195	μg/L	0.18	0.18
93	μg/L	< DL	0.03	197	μg/L	< DL	< DL
99	μg/L	< DL	0.10	202	μg/L	5.1	5.1
101	μg/L	0.42	0.39	206	μg/L	< DL	< DL
103	μg/L	< DL	0.01	208	μg/L	< DL	< DL
105	μg/L	< DL	0.34	209	μg/L	< DL	< DL
107	μg/L	0.40	0.15	232	μg/L	< DL	< DL

Milli-Q® IQ Element database 摘自ICP-MS分析，用的是连接到Milli-Q® IQ 7005纯水系统的Milli-Q® IQ Element纯化装置所生产的高纯水。



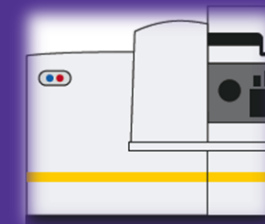
Milli-Q® IX 7003/05/10/15



Milli-Q® IQ 7000



Milli-Q® IQ Element




MERCK

Milli-Q® 10 Element 集成的工作流程

无污染材质

- 触摸与水接触的材料均采用PVDF或全氟橡胶材料，流路中无任何金属部件
- 脚踏开关取水，整个工作流程中不需要用手触摸取水手臂，使用户有充分的灵活性和水质保障



The below referenced product(s):


Cat Number	Designation
ZIQ7000T0	Milli-Q® IQ 7000
ZIQ000000	Q-POD® Remote Dispenser
ZIQELEMENT0	Milli-Q® Element
TANKA025/050/100	Tank 25L to 100L

1. Are manufactured by a Millipore facility whose quality management system is approved by an accredited registering body to the ISO 9001 Quality System Standard.
 2. Are manufactured in accordance with applicable Millipore Standard Procedures.
 3. Are sampled and tested in accordance with applicable Millipore Quality Specifications.
 4. Are made (as per October 2018) of the following materials (in contact with produced water)

Materials in contact with produced water

MATERIALS*	DESCRIPTION	WHERE USED
CERAMIC	Al2O3	PRESSURE SENSOR
EPDM	ETHYLENE PROPYLENE TERPOLYMER RUBBER	O-RINGS; PRESSURE REGULATOR; DISTRIBUTION PUMP
FKM (ASTM)/ FPM(DIN/ISO)	FLUORO ELASTOMERE (VITON™)	O-RINGS; UV LED QUARTZ GASKET; SOLENOID Milli-Q® Element
GLASS FILLED PA	GLASS FILLED POLYAMIDE	PRESSURE REGULATOR; MALE BASE; DISTRIBUTION PUMP
NBR	NITRILE RUBBER (ACRYLONITRILE BUTADIENE RUBBER)	PRESSURE REGULATOR; O-RINGS; FITTINGS
PA	POLYAMIDE	UV HOUSING HEAD; PLUGS
PE	POLYETHYLENE	INTERNAL TUBING
PEHD	POLYETHYLENE HIGH DENSITY	TANK (25/50/100L)
PEROXIDE CURED EPDM	ETHYLENE PROPYLENE TERPOLYMER RUBBER	O-RING
PEEK	POLYETHERETHERKETONE	SOLENOID Milli-Q® Element
PETP	POLYETHYLENES TEREPHTHALATE	TANK PLUG
PFA	PERFLUOROALKOXY	SLEEVE FOR OPTIMIZER- Milli-Q® Element
POM	POLYOXYMETHYLENE or POLYACETAL	TANK FITTING; MANIFOLD; ELBOW AND STRAIT CONNECTORS; PRESSURE SENSOR MANIFOLD; TANK PLUG; RESISTIVITY CELL BODY
PTFE	POLYTETRAFLUOROETHYLENE	UV LED REACTOR (BODY AND PLUGS); TUBING
PVDF	POLYVINYLIDENE FLUORIDE	FLOWMETER
QUARTZ GLASS	GLASS	UV LED QUARTZ
EPDM ELASTOMER SST 316L	ETHYLENE PROPYLENE TERPOLYMER RUBBER 316L STAINLESS STEEL	DISTRIBUTION PUMP
		RESISTIV. CELL ELECTRODE; UV REDUCTION REACTOR

* Exhaustive material composition of some filtration/purification media is not provided due to confidential process or products involved in supplier facilities.

SIGNATURE OF DECLARANT:




ICH Q3D在新版药典中的实施，潜在的业务机会

Milli-Q®

客户群体

潜在的客户群体

- 传统化药生产企业
- 原料药、辅料、包材生产企业
- 蛋白、多肽、ADC类生物制品企业
- 官方、第三方检验机构
- CRO, CMO, CDMO

不太适用的客户群体

- 放射性药物生产企业
- 疫苗生产企业
- 细胞、基因治疗、组织工程 (CGT) 生产企业
- 血制品生产企业