

香港药剂业及毒药管理局

对注册药剂制品元素杂质水平/限制的要求

背景

根据《药剂业及毒药条例》(第 138 章)及其附属规例(第 138A 章), 药剂制品应符合安全、效能及素质方面的标准, 并获药剂业及毒药管理局注册, 方可于本港销售。

2. 药剂制品中可能存有的元素杂质可来自多个来源。它们可能是在合成中有意添加而残留下来的催化剂, 或在原材料中存在的杂质等。因为元素杂质不能为患者提供任何治疗效果及可能具有毒性, 所以它们在药剂制品中的含量不应超出指定的安全水平。

3. 国际医药法规协调会议(ICH)就元素杂质指南(ICH Q3D), 订明不同分类(即依据它们对人体的危害及其出现的可能性分类为第 1、2A、2B 和 3 类)的元素杂质在药剂制品中的定性和定量限度。当中第 1 类元素杂质(即砷、镉、汞和铅)被认为是对人体最高风险的毒素, 在药剂制品生产中禁用或限制使用。ICH Q3D 根据各元素的毒性及给药途径, 确立了个别元素杂质的每日允许暴露量(PDE)。

注册药剂制品中的元素杂质水平

4. 为确保注册药剂制品在元素杂质方面的安全及素质, 药剂业及毒药(药剂制品及物质注册: 临床试验及药物测试证明书)委员会(“委员会”)决定从 **2019 年 10 月 1 日起**, 如发现注册药剂制品中含有任何一种属于高风险第 1 类别的元素杂质(即砷、镉、汞和铅)及其含量超出 ICH Q3D 所订明的每日允许暴露量(表一), 该产品的注册证明书持有人必须提出补救措施¹或提供理据²(如有的话), 供药物办公室作评估。若未能提供满意的补救措施或理据, 该个案将提交委员会作考虑。如委员会认为符合公众利益, 可按照药剂业及毒药规例(第 138A 章)第 36(8)条撤销该药剂制品的注册、在指明的期间内暂时吊销该药剂制品的注册或向有关注册证明书持有人发出警告信。

¹ 补救措施应包括(但不限于)从市场上回收该产品, 制药商亦应于其后按照 ICH Q3D 进行风险评估, 在产品规格中加入相关元素杂质的控制, 采取适当的生产工序修正以有效地解决潜在的安全顾虑等。

² 根据 ICH Q3D, 在特定情况下, 元素杂质水平高于既有 PDE 值是可以接受的。这些情况包括但不限于: (i) 间隔给药; (ii) 短期给药(30 天或更短); 或 (iii) 特殊适应症(例如: 危及生命的疾病、未满足的医疗需求等)。

表一：高风险第 1 类别元素杂质的每日允许暴露量

元素	口服 每日允许暴露量 (微克/日)	注射 每日允许暴露量 (微克/日)	吸入 每日允许暴露量 (微克/日)
镉 (Cd)	5	2	3
铅 (Pb)	5	5	5
砷 (As)	15	15	2
汞 (Hg)	30	3	1

参考文献：ICH Q3D (R1)

5. 委员会要求于 **2020 年 1 月 1 日及以后**收到的新药剂或生物元素(NCE)药剂制品的注册申请，必须提交制药商就 ICH Q3D 所规定的 24 种元素杂质的风险评估和证据证明已遵守有关元素杂质的要求，除另有足够的理据支持者外。其他注册药剂制品，其制药商如认为在药物生产过程中存在引入元素杂质的实质风险，制药商应考虑自行进行元素杂质的风险评估。对于非 NCE 产品（即仿制药）的新注册申请，如生产过程中有意地添加任何已知含有第 1 类别元素杂质的物质，注册申请人应提供详细资料，以及第 1 类别元素杂质的检测报告³或制药商风险评估报告⁴，证明有关风险已获得缓减。

6. 每日允许暴露量的水平参考 ICH Q3D，并根据其更新而作出修订。如表一和 ICH Q3D 之间存在任何差异，则以最新版本的 ICH Q3D 为准。

2022 年 2 月 21 日

³ 检测方法应准确，并基于《药剂制品/物质注册申请指南》第 6.2.9 段中所述的著名药典的建议。

⁴ 风险评估报告应已经由《新药剂或生物元素药剂制品注册申请指南》第 3.1.1 段中所述的参考国家药物监管机构审查。