

香港藥劑業及毒藥管理局

對註冊藥劑製品元素雜質水平/限制的要求

背景

根據《藥劑業及毒藥條例》(第 138 章)及其附屬規例(第 138A 章),藥劑製品應符合安全、效能及素質方面的標準,並獲藥劑業及毒藥管理局註冊,方可於本港銷售。

2. 藥劑製品中可能存有的元素雜質可來自多個來源。它們可能是在合成中有意添加而殘留下來的催化劑,或在原材料中存在的雜質等。因為元素雜質不能為患者提供任何治療效果及可能具有毒性,所以它們在藥劑製品中的含量不應超出指定的安全水平。

3. 國際醫藥法規協調會議(ICH)就元素雜質指南(ICH Q3D),訂明不同分類(即依據它們對人體的危害及其出現的可能性分類為第 1、2A、2B 和 3 類)的元素雜質在藥劑製品中的定性和定量限度。當中第 1 類元素雜質(即砷、鎘、汞和鉛)被認為是對人體最高風險的毒素,在藥劑製品生產中禁用或限制使用。ICH Q3D 根據各元素的毒性及給藥途徑,確立了個別元素雜質的每日允許暴露量(PDE)。

註冊藥劑製品中的元素雜質水平

4. 為確保註冊藥劑製品在元素雜質方面的安全及素質,藥劑業及毒藥(藥劑製品及物質註冊:臨牀試驗及藥物測試證明書)委員會(“委員會”)決定從 2019 年 10 月 1 日起,如發現註冊藥劑製品中含有任何一種屬於高風險第 1 類別的元素雜質(即砷、鎘、汞和鉛)及其含量超出 ICH Q3D 所訂明的每日允許暴露量(表一),該產品的註冊證明書持有人必須提出補救措施¹或提供理據²(如有的話),供藥物辦公室作評估。若未能提供滿意的補救措施或理據,該個案將提交委員會作考慮。如委員會認為符合公眾利益,可按照藥劑業及毒藥規例(第 138A 章)第 36(8)條撤銷該藥劑製品的註冊、在指明的期間內暫時吊銷該藥劑製品的註冊或向有關註冊證明書持有人發出警告信。

¹ 補救措施應包括(但不限於)從市場上回收該產品,製藥商亦應於其後按照 ICH Q3D 進行風險評估,在產品規格中加入相關元素雜質的控制,採取適當的生產工序修正以有效地解決潛在的安全顧慮等。

² 根據 ICH Q3D,在特定情況下,元素雜質水平高於既有 PDE 值是可以接受的。這些情況包括但不限於:(i) 間隔給藥;(ii) 短期給藥(30 天或更短);或(iii) 特殊適應症(例如:危及生命的疾病、未滿足的醫療需求等)。

表一：高風險第 1 類別元素雜質的每日允許暴露量

元素	口服 每日允許暴露量 (微克/日)	注射 每日允許暴露量 (微克/日)	吸入 每日允許暴露量 (微克/日)
鎘 (Cd)	5	2	3
鉛 (Pb)	5	5	5
砷 (As)	15	15	2
汞 (Hg)	30	3	1

參考文獻：ICH Q3D (R1)

5. 委員會要求於 **2020 年 1 月 1 日及以後** 收到的新藥劑或生物元素 (NCE) 藥劑製品的註冊申請，必須提交製藥商就 ICH Q3D 所規定的 24 種元素雜質的風險評估和證據證明已遵守有關元素雜質的要求，除另有足夠的理據支持者外。其他註冊藥劑製品，其製藥商如認為在藥物生產過程中存在引入元素雜質的實質風險，製藥商應考慮自行進行元素雜質的風險評估。對於非 NCE 產品（即仿製藥）的新註冊申請，如生產過程中有意地添加任何已知含有第 1 類別元素雜質的物質，註冊申請人應提供詳細資料，以及第 1 類別元素雜質的檢測報告³或製藥商風險評估報告⁴，證明有關風險已獲得緩減。

6. 每日允許暴露量的水平參考 ICH Q3D，並根據其更新而作出修訂。如表一和 ICH Q3D 之間存在任何差異，則以最新版本的 ICH Q3D 為準。

2022 年 2 月 21 日

³ 檢測方法應準確，並基於《藥劑製品/物質註冊申請指南》第 6.2.9 段中所述的著名藥典的建議。

⁴ 風險評估報告應已經由《新藥劑或生物元素藥劑製品註冊申請指南》第 3.1.1 段中所述的參考國家藥物監管機構審查。