

## 化学原料药元素杂质评估与控制的一般考虑

王少戎, 杨 柳, 章俊麟, 李雪梅

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

**摘要:** 原料药是药品中元素杂质的重要来源。随着《中国药典》与国际人用药品注册技术协调会 (ICH) 协调转化工作的推进, 作为《中国药典》2025 年版实施的配套文件, 国家药品监督管理局药品审评中心发布了“关于化学原料药中元素杂质评估与控制方面的共性问题”。从该共性问题的起草背景和技术方面考量的角度, 通过原料药元素杂质评估与控制的基本考虑、具体流程和方法 2 个方面, 对该共性问题进行详细地阐述和说明, 以增加业界对相关内容的理解, 进一步促进原料药元素杂质评估与控制的规范性, 从源头保障药品质量与患者安全。

**关键词:** 原料药; 元素杂质; 药品注册; 中国药典; 国际人用药品注册技术协调会

**中图分类号:** R927.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2026)03 - 1082 - 07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.03.031

## General considerations for assessment and control of elemental impurities in active pharmaceutical ingredients

WANG Shaorong, YANG Liu, ZHANG Junlin, LI Xuemei

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

**Abstract:** Active pharmaceutical ingredients (APIs) are a significant source of elemental impurities in pharmaceutical products. With the ongoing efforts to harmonize and align the Chinese Pharmacopoeia with the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), the Center for Drug Evaluation of the National Medical Products Administration has issued a document titled “Common Issues in the Evaluation and Control of Elemental Impurities in Chemical Active Pharmaceutical Ingredients” as a supporting document for the implementation of the Chinese Pharmacopoeia 2025 Edition. This paper elaborates on the common issues from the perspectives of their drafting background and technical considerations, focusing on two key aspects: The fundamental considerations for the evaluation and control of elemental impurities in APIs, and the specific processes and methods involved. The aim is to enhance industry understanding of the relevant content, further promote the standardization of the evaluation and control of elemental impurities in APIs, and safeguard drug quality and patient safety from the source.

**Key words:** active pharmaceutical ingredients; elemental impurities; drug registration; Pharmacopoeia of the People’s Republic of China; International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

药品中的元素杂质由于无法提供任何治疗作用, 还有可能引起药品稳定性或患者用药安全方面的问题, 因此其残留量需要被控制在可接受的范围内。国际人用药品注册技术协调会 (ICH) 《ICH Q3D: 杂质: 元素杂质指导原则》(以下简称 ICH Q3D)<sup>[1]</sup>采用风险管理的理念明确了评估与控制药品中元素杂质的基本原则, 并鼓励制剂申请人采用药品组分方法进行元素杂质的分析研究及拟定控制策略, 该指导原则已于 2020 年 1 月 10 日由国家

药品监督管理局 (NMPA) 发布公告正式适用<sup>[2]</sup>。在药品各组分中, 原料药是元素杂质的重要来源, 原料药中元素杂质的合理控制对于药品制剂质量控制具有重要意义。在 ICH Q3D 正式实施前, 原料药中的元素杂质主要是通过《中国药典》通用检测方法 (如重金属、炽灼残渣、砷盐等化学检查法) 进行控制, 然而由于上述方法存在专属性弱、灵敏度及准确度低、适用范围窄等方面的缺陷, 且控制策略较为简单, 已不能满足目前更加科学合理地进行

收稿日期: 2025-11-03

作者简介: 王少戎, 副研究员, 主审审评员, 主要从事化学药品技术审评工作。E-mail: wangshr@cde.org.cn

药品质量控制的需要。因此,针对原料药中的元素杂质,在 ICH Q3D 实施后,国际主流监管机构,如欧盟(EU)和世界卫生组织(WHO)随即在该指导原则的基础上进一步细化了原料药中元素杂质的评估与控制的相关要求<sup>[3-5]</sup>。

《中国药典》2025 年版自 2025 年 10 月 1 日起正式实施<sup>[6]</sup>,该版药典在与 ICH Q3D 协调的基础上增订了《元素杂质》的通用技术要求(通则 0862)<sup>[7]</sup>,并在二部凡例第十七条中规定:“药品生产企业均应按照元素杂质(通则 0862)的相关要求制定合理的检验方法以进行风险评估与控制,并符合相应元素杂质的限度要求。药品中已对元素杂质进行风险评估及有效控制并符合元素杂质(通则 0862)限度要求的,可不再进行品种正文规定的重金属、砷盐等元素杂质检查,包括但不限于药品制剂、原料药的检验”<sup>[8]</sup>。随着我国药品研发和监管水平不断深入及与国际接轨,加上新版药典实施后,大量已上市化学原料药可能针对质量标准中重金属/元素杂质检查项目提出变更申请的现实情况,明确原料药中元素杂质评估与控制的技术要求具有一定的必要性和迫切性。

为进一步促进 ICH Q3D 的协调转化,并配合《中国药典》2025 年版的实施,NMPA 药品审评中心(以下简称药审中心)于 2025 年 8 月 28 日以共性问题的形式发布了“关于化学原料药中元素杂质评估与控制方面的一般性要求”(以下简称《共性问题》)<sup>[9]</sup>,旨在为原料药元素杂质的研究、申报、审评和监管提供技术指导。本文结合《共性问题》起草制订过程,对一些技术方面的关键点进行阐述和说明,旨在增加业界对相关内容的理解。需要强调的是,《共性问题》仅代表药品监管部门针对化学原料药元素杂质当前的观点和认识,随着科学研究的进展,将不断完善与更新。另外,药用辅料中元素杂质的研究也可参考《共性问题》的要求开展相关工作。但对含有合成结构的生物制品原料药(如抗体-药物偶联物),其小分子部分的元素杂质的评估与控制建议结合生物制品研发的特点及相关要求进行。

### 1 原料药元素杂质评估与控制的基本考虑

《共性问题》基于国内外研发现状并参考了各国监管机构相应的指导性文件起草,在 ICH Q3D 的基础上对原料药中元素杂质评估与控制的技术要求进行了细化。在实际应用时,《共性问题》中未涉

及的方面(如元素分类、元素杂质的安全性数据等),仍需参照 ICH Q3D 的相关原则和要求。同时建议参考《ICH Q9:质量风险管理》《ICH Q10:药品质量体系》和《ICH Q11:原料药开发和生产(化学实体和生物技术/生物实体药物)》等指导原则<sup>[10-12]</sup>中所述的风险管理的理念开展相关工作。

另外,原料药在我国存在多种不同的监管模式,《共性问题》不仅适用于单独审评的化学原料药的上市申请,也适用于关联审评的化学原料药(含制剂申请中一并提供研究资料的原料药)的上市申请,及已上市化学原料药的变更管理,制剂上市许可持有人在制定原料药内控标准时也建议加以参考。《共性问题》中根据上述不同情形作了如下要求:

(1)对于新报上市并在原辅包登记平台登记的原料药(含创新药申请所用的原料药及单独申报或关联申报的仿制原料药),均建议参照《共性问题》的要求及 ICH Q3D 的原则对元素杂质开展风险评估并拟定控制策略。对于研究资料随制剂一并申报、未在原辅包登记平台登记的原料药,鼓励在原料药部分参照《共性问题》进行元素杂质的评估与控制,也可参照 ICH Q3D 选择在制剂部分进行,但相关要求不得降低。

(2)对于已上市化学原料药(含制剂申请中一并提供研究资料的原料药),建议原料药生产企业加强生命周期管理,持续关注上市后变更(包括物料、工艺、设备、包材等各方面因素)对元素杂质控制策略的潜在影响,必要时(如当工艺变更引入了新的元素杂质或可能导致已有元素杂质水平发生变化、相应制剂的适应证或患者暴露量发生变更、测定方法发生变更、ICH Q3D 元素杂质安全性数据升级等情况)重新进行元素杂质风险评估并升级控制策略。

目前常见申报删除重金属或单个元素杂质检查项目的补充申请,但申报资料中仅以若干批次样品的元素杂质检测结果作为变更的依据,而未提供充分合理的元素杂质风险评估资料,甚至所检测的元素与已获批工艺间毫无关联性,无法确保在删除相关检查项目后不会降低对原料药元素杂质的控制能力。ICH Q3D 中将每日允许暴露量(PDE 值)的 30%定义为控制阈值,如果元素杂质水平始终低于该控制阈值可不再需要进行额外控制,但同时明确其前提是申请人应当对数据进行恰当的评估并证明已对元素杂质进行了足够的控制。在 ICH Q3D

培训材料 FAQ<sup>[13]</sup>及欧洲药品管理局(EMA)和欧洲药品质量管理局(EDQM)关于 ICH Q3D 实施的政策文件<sup>[3-4]</sup>中也均提到,少量批次样品的分析数据不能替代风险评估,也不足以作为在标准中豁免某元素检查的理由。因此这里进一步强调,原料药生产企业或药品上市许可持有人在递交与元素杂质相关的标准变更(如删除重金属或单项元素杂质检查)时,应当参照《共性问题》的要求系统开展风险评估,建立可靠的分析检测方法,基于风险对元素杂质拟定科学的控制策略,并递交相关评估与控制的研究资料,充分说明变更理由,仅以部分批次的元素杂质检测结果是否超过 ICH Q3D 规定的控制阈值作为变更的依据是不够充分的。考虑部分原料药上市时间较早,若经评估发现已获批工艺条件下无法降低元素杂质至合理水平的,还应当及时对工艺进行优化,并上报监管当局。

(3) 建议制剂上市许可持有人切实履行对药品质量的主体责任,高度关注所用原料药的元素杂质的风险评估及研究情况能否满足关联药品制剂的质控需要,必要时建议参照《共性问题》的要求对关联原料药可能引入的元素杂质制定更为科学合理的内控标准,以确保制剂中元素杂质最终能够符合 ICH Q3D 的要求。

## 2 原料药元素杂质评估与控制的具体流程和方法

风险评估是 ICH Q3D 管理元素杂质的核心,其明确风险评估分为 3 个步骤:(1) 确定药品中已知和潜在的元素杂质来源;(2) 通过确定实测或预测的杂质水平并与既定 PDE 值比较,来评估药品中存在的特定元素杂质;(3) 总结和记录风险评估,确定已建立的过程中控制是否充分或者是否需要额外的控制来限定药品中的元素杂质。原料药中元素杂质的评估与控制同样按照上述流程进行,但在某些方面与制剂相比略有不同,《共性问题》中着重强调了原料药中元素杂质评估与控制时应关注的内容。

### 2.1 元素杂质的评估

目前虽然大多数原料药生产企业在申报前能对元素杂质进行研究,但同上文提到的变更申请类似,通常仅提供了少量批次样品中对 ICH Q3D 所推荐的元素杂质和/或原料药制备工艺中有意添加的元素杂质的检测结果,缺少按照 ICH Q3D 所述的风险管理原则对元素杂质的来源和去向进行全面评估的过程,实际上存在无法全面把控原料药中元素杂质的风险。因此建议申请人在研发时结合对产品

及物料特性、生产工艺、设备材质、包装材料等的深入认知,并参考先验知识、历史研究数据、相关文献、供应商信息或数据等,科学合理地评估原料药中元素杂质的潜在来源及安全性方面的可能风险。涉及的部分关注点如下:

#### 2.1.1 元素杂质的潜在来源

(1) 物料可能引入的元素杂质:该项是原料药中元素杂质的主要来源,评估时应包括原料药及起始物料工艺中有意添加的各类元素(如反应催化剂),溶剂试剂等一般性物料可能引入的元素,以及非有意添加但可能引入的其他杂质(如稀土类物料可能存在的伴生元素等),而不仅限于 ICH Q3D 推荐的元素。不过需要指出的是,由于安全性风险和出现的概率相对较高,ICH Q3D 规定的 1 类和 2A 类元素是必须评估的。

另外,工艺用水也是元素杂质的重要来源。若工艺过程中使用饮用水,引入杂质的风险要高于使用符合药典标准的纯化水或注射用水,而反之则可降低相关风险。水的电导率通常可反映水中元素杂质存在的水平,欧洲药典(EP)纯化水各论<sup>[14]</sup>显示,若电导率不能达到注射用水的标准则应对纯化水中的元素杂质进行风险评估。

(2) 设备可能引入的元素杂质:由于原料药生产条件相对剧烈(涉及高温、高压、强腐蚀性等条件),某些情况下存在从生产设备或组件中浸出元素杂质(如设备材料中的铁、铬、锰、钼、镍、铝、铜等)的可能性,建议结合设备供应商信息及对工艺和设备组件等的认知以及药品质量管理规范(GMP)符合性等方面评估设备引入元素杂质的风险。

(3) 包装系统可能引入的元素杂质:对大多数贮藏于塑料包装(如药用低密度聚乙烯袋)中的固态原料药,几乎没有从聚乙烯袋中浸出杂质的可能,因此进行元素杂质风险评估的必要性不高,但对液态和半固态的原料药或包装于金属材料系统中的原料药则可能需要对包装系统引入的元素杂质进行评估。

(4) 关于 ICH Q3D 规定的其他类元素杂质:这些杂质仅是考虑固有低毒性和/或区域监管的差异而未确定 PDE 值,并非没有控制的必要。例如,对于慢性肾衰竭患者或肾功能不成熟的新生儿,注射给药时可能发生铝元素中毒,因此美国食品药品监督管理局(FDA)拟规定大容量非肠道给药产品中的铝元素残留量不得超过  $25 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,肠外营养液混合物

中的铝元素总暴露量不得超过  $4\sim 5\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ [15]。另外,在 NMPA 发布的《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》[16]中也对铁和锌等 ICH Q3D 其他元素杂质的 PDE 值作了规定,提示上述杂质也可能有一定的安全性风险。因此,对该类杂质,建议申请人结合区域性法规或指导原则的要求及对药品安全、有效、质量可控性等方面的潜在影响进行评估。

**2.1.2 用药安全性方面的考量** 由于 ICH Q3D 规定了同一元素不同给药途径下的 PDE 值不同,不同给药途径下需要评估的元素种类也有差异,因此在对原料药中元素杂质进行评估时,建议充分考虑原料药拟用制剂的给药途径、最大给药剂量、用药周期等,特别是在某些情况下同一个原料药可能会用于不同剂型制剂的生产,或即便是同一剂型也存在不同的适应证或不同用法用量。如注射用盐酸美法仑目前上市产品存在 2 种不同的处方,早期处方治疗多发性骨髓瘤的日剂量为  $0.15\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,而治疗晚期卵巢腺癌的日剂量为  $0.2\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,近期处方用于骨髓性预处理治疗的推荐剂量为  $100\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ;再如环孢素有多个不同的剂型,其注射剂的推荐剂量约为口服剂量的  $1/3$ ,而滴眼剂的剂量与前二者均不同。因此对于拟用制剂尚不明确的原料药,建议考虑风险最高的日摄入量和给药途径等,以确保原料药元素杂质的风险评估与控制能够满足制剂在用药安全性方面的更高需要。在评估不充分的情况下,若原料药拟用于元素杂质暴露风险更高的制剂有可能会被要求进行重新评估。

## 2.2 元素杂质的可接受浓度限度

ICH Q3D 提到的可接受浓度限度作为一种风险评估的工具,方便用于比较元素杂质水平与 PDE 值的高低,从而为控制策略的拟定提供依据。ICH Q3D 中规定了几种 PDE 值与浓度限度相互转换的方法,即:方法 1(每日摄入不超过 10 g 的药品中各组分元素杂质的通用允许浓度限度)、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)、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)、方法 3(终产品分析)。原料药作为药品中最重要的组分,其元素杂质可接受浓度限度应当满足制剂质控需要,因此《共性问题》主要参考上述方法 1 和方法 2a 及 EU 和 WHO 关于原料药元素杂质的政策文件[3-5]制定了原料药中元素杂质可接受浓度限度的确定原则。

(1) 由于大多数制剂的日摄入量(包括原料药和辅料在内的总量)  $\leq 10\ \text{g}$ ,因此以  $10\ \text{g}$  为基准进行 PDE 值和浓度限度的转换通常是一种较为保守且可靠的方法,特别是针对某些单独申报的原料药,其相应制剂存在多种不同剂型或最大日摄入量无法确定的情形,因此一般情况下推荐采用该方法确定原料药中元素杂质的可接受浓度限度用于进行风险评估。某些特殊情况下,原料药相应制剂的日摄入量可能会超过  $10\ \text{g}$ (如碘类造影剂等),计算浓度限度时则建议评估实际日摄入量对元素杂质控制策略的影响。

(2) 对于关联审评的原料药,或相应制剂的日摄入量和给药途径较为明确的单独审评的原料药,也可按制剂的实际日摄入量为基准计算元素杂质的可接受浓度限度。然而,由于除原料药外,药品制剂中的元素杂质还包括辅料、制剂设备、制剂包材等多个来源,采用制剂实际日摄入量计算的浓度限度进行原料药元素杂质的评估可能无法扣除其他来源(特别是设备和包材)对元素杂质水平的影响,因此采用该方法需要提供充分的理由。上文提到的 EU 相关政策文件[3-4]中也明确在计算原料药元素杂质可接受浓度限度时应优先选择方法 1,《共性问题》与其保持了一致。

(3) ICH Q3D 的方法 2b 明确某些药品组分中最大允许浓度可以高于方法 1 或方法 2a 的限度,但需要由制剂中其他组分更低的允许浓度进行补偿。由于原料药生产企业(特别是单独申报的原料药)很难预知相应制剂中其他组分引入的元素杂质水平,且制剂工艺一般不具有杂质去除能力,采用该方法确定原料药中元素杂质的可接受浓度限度实际很难充分说明其科学依据。因此除特殊情况外(如证明现有对工艺优化所做的努力仍无法将相关杂质的水平降至方法 1 或方法 2a 确定的限度以下,但需要告知制剂上市许可持有人),不推荐采用该方法确定可接受浓度限度,以免引入制剂质量失控的风险。

## 2.3 元素杂质的分析方法和检测

通常情况下,需要设计合理的实验并提供量化的检测数据以供识别出具有潜在残留风险的元素杂质。除原料药成品批检验数据外,各物料或组分(特别是关键起始原料)中元素杂质的实测或预测结果以及其他来源的可靠信息或数据同样可以用来支持元素杂质的识别。另外,对产品质量特性的

理解及在工艺开发过程中获得的与元素杂质清除性能相关工艺的知识（如设计空间）也有助于支持控制策略的合理制定。

元素杂质在代表性批次样品中的实测结果是用于建立控制策略的关键数据，因此必须采用具有专属性和灵敏度的方法 [如电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS)、电感耦合等离子体发射光谱法 (ICP-OES) 等] 进行定性或定量，并进行科学的方法学验证。一般情况下，方法的建立可参照《中国药典》通则 0862《元素杂质》<sup>[7]</sup>，并关注样品前处理方法的合理性及如何校正测定过程可能存在的干扰<sup>[17]</sup>。需要注意的是，不仅对订入标准的分析方法需进行方法学验证，用于风险评估的方法也建议进行必要的验证，以提供可靠的数据来满足与元素杂质 PDE 值或控制阈值比较的要求。某些申请中未提供元素杂质的方法学研究资料，或只提供了订入标准的杂质的研究资料，无法对控制策略合理性的评价提供有效的支持。

为降低数据变异带来的影响，《共性问题》中要求一般情况下需要提供连续 3 批具有商业化代表性的或连续 6 批代表性中试规模的原料药中元素杂质的检测结果，并鼓励提供更多批次的检测数据，这与 EU 政策文件中的要求也是一致的。对于内在变异性较大的矿物等天然来源原料药，一般情况下也需要更多批次的检测数据。

## 2.4 元素杂质控制策略的拟定

对经风险评估识别出的元素杂质，其控制策略的拟定以进一步比较其在原料药成品和/或上游物料中元素杂质实测水平与可接受浓度限度的高低为基础，还需考虑工艺生产能力等方面的因素，以确保原料药中元素杂质水平持续符合要求。《共性问题》中列出的控制策略拟定的基本原则和情形如下。

(1) 如果所有或部分代表性批次原料药成品中元素杂质的实测水平超过可接受浓度限度，通常情况下需通过优化原料药的制备工艺（包括严控所用物料中元素杂质的含量等）使其水平降低至可接受浓度限度以下。

(2) 如果所有或部分代表性批次原料药成品中元素杂质的实测水平超过可接受浓度限度的 30%（即控制阈值）但未超过可接受浓度限度，则建议在原料药注册标准中对该元素杂质进行控制。

(3) 如果原料药生产过程的最后一步反应涉及有意添加的元素杂质，原则上需在原料药注册标准

中对其进行控制。但若能够证明其在原料药成品中可始终且稳定地清除至可接受浓度限度的 30% 以下（即在连续的 3 批具有商业化代表性的或连续 6 批代表性中试规模的原料药成品中的实测水平低于可接受浓度限度的 30%），可不在原料药注册标准中进行控制，但考虑注册申报时通常提供的批次数据有限，建议增加过程控制或订入放行标准。

(4) 除情形 (3) 之外的元素杂质（包括除最后一步反应外有意添加和其他非有意添加的），若能够证明其在原料药成品中可始终且稳定地清除至可接受浓度限度的 30% 以下（即在连续的 3 批具有商业化代表性的或连续 6 批代表性中试规模的原料药成品中的实测水平低于可接受浓度限度的 30%），可不在原料药注册标准中进行控制，但对工艺中有意添加的元素杂质建议结合工艺生产能力酌情增加过程控制或订入放行标准。

(5) 对于拟定入标准中的元素杂质，其限度可参考 ICH Q3D 的原则和根据《共性问题》确定的可接受浓度限度制定，并应反映实际工艺生产能力。在元素杂质可能会影响药品其他质量属性（如对原料药有催化降解作用等）的情况下，需要拟定更严格的限度，并提供确定依据。

为便于更直观地理解上述原则，此处用一实例加以说明：某拟口服给药的化学原料药，其起始原料合成步骤中使用四醋酸铅做氧化剂，在成品工艺中间步骤使用硫酸铜做催化剂，最后一步合成步骤中使用钨碳做还原剂，同时根据既往相同生产线上其他原料药的研究数据可知在相似工艺条件下设备浸出镍元素的概率较高。在研发阶段，申请人对元素杂质残留的风险进行了相应评估，并拟定了控制策略。

①对起始原料引入的 1 类杂质元素铅，后续 3 批原料药工艺验证成品中的实测结果为均未检出（检测限为  $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ，低于 ICH Q3D 方法 1 确定的可接受浓度限度  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ），但申请人发现其在工艺验证所用起始原料中残留水平较高（ $9\sim 37 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ），在中间体 1 中仍有 1 批样品检出水平大于  $1 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ，在粗品中可去除至检测限以下，考虑起始原料质量存在一定的波动性，且后续工艺对该杂质的去除能力相对较弱，申请人最终确定将元素铅在起始原料和中间体内控标准中分别进行过程控制，具体为在起始原料内控标准中拟定限度为  $50 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ，在粗品中拟定限度为  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

②对工艺中间步骤使用的 3 类杂质元素铜, 后续 3 批工艺验证成品中的实测结果为  $25\sim 43\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ , 低于 ICH Q3D 方法 1 确定的可接受浓度限度  $300\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  的 30%, 但申请人在强制降解研究中发现, 原料药在铜离子存在的条件下会发生氧化降解, 且稳定性期间该氧化杂质有增加的趋势, 进一步研究表明当成品中铜的水平低于  $100\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  时在有效期内该杂质不会超过本品的鉴定限度, 因此将铜元素订入原料药的注册标准控制, 限度为  $100\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

③申请人在小试研究过程中发现 2B 类杂质钡元素可被夹带至原料药中, 多批成品实测结果 ( $15\sim 24\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ) 超过了 ICH Q3D 方法 1 确定的可接受浓度限度 ( $10\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ), 后续在工艺中引入巯基硅胶作为吸附剂, 3 批工艺验证成品中钡的实测结果降至  $2\sim 5\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ , 考虑残留风险较高且部分批次实测值超过了可接受浓度限度的 30%, 因此将其作为注册标准中的常规项目控制, 限度为  $10\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

④对生产设备可能浸出的 2A 类镍元素, 经检测 3 批工艺验证成品实测结果为  $1\sim 2\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ , 低于 ICH Q3D 方法 1 确定的可接受浓度限度  $20\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  的 30%。考虑相似工艺条件下在该生产线上生产的其他原料药历史上从未发生镍元素超标的情况, 同时结合该生产线持续的 GMP 符合性, 表明镍元素浸出的风险可控, 因此不再进行相关控制。

另外, 除上述《共性问题》中描述的情形, 如果原料药已被药典收载, 且药典各论中规定的特定元素杂质的限度低于通过风险评估得到的可接受浓度限度, 则建议按照药典要求对该元素杂质进行相应控制。

## 2.5 申报资料的准备

建议在申报资料适宜的部分 (如药品注册通用技术文档 CTD 资料 3.2.S.3.2 或补充申请 5 号药学研究资料) 提供元素杂质风险评估总结报告, 其形式可参照 ICH Q3D 培训材料中的分析案例<sup>[13]</sup>。需要注意的是, 无论风险评估过程是否识别出潜在的元素杂质, 均应全面记录风险评估的过程和结论, 明确支持性信息及数据, 以及确定元素杂质控制限度的理由等。

## 3 结语

总的来说, 《共性问题》明确了化学原料药中元素杂质评估与控制的一般性原则, 而针对具体的每一个品种控制策略可能均有所不同。申请人作为申

报药品的责任主体, 对原料药的研发和生产及质量可控性等方面应有全面、准确的认知, 并基于此开展元素杂质的风险评估与控制策略制定工作, 以确保原料药中元素杂质的残留持续符合要求。建议申请人秉持“质量源于设计”的理念, 将元素杂质的管理作为药品整体风险管理的一部分, 以药品质量为核心, 重视对元素杂质的风险评估过程和风险管理体的完善, 而非拘泥于个别批次的检验数据是否超过 ICH Q3D 的控制阈值。希望能通过本文进一步促进原料药元素杂质评估与控制的规范性, 以更好地确保广大患者的用药安全。

**致谢:** 化学原料药元素杂质评估与控制技术要求起草小组成员张芸审评员和刘晓静审评员对本文提出的意见和建议。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] ICH. Q3D: Guideline for Elemental Impurities [EB/OL]. (2022-04-26) [2025-12-10]. [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).
- [2] 国家药监局. 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) [2025-12-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20200121171201430.html>. NMPA. Announcement on the Application of Eleven ICH Guidelines Including Q2(R1): Validation of Analytical Procedures-Text and Methodology (No. 7 of 2020) [EB/OL]. (2015-07-28) [2025-12-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20150728120001551.html>.
- [3] EMA. EMA/CHMP/QWP/115498/2017: Implementation Strategy of ICH Q3D Guideline [EB/OL]. (2017-03-08) [2025-12-10]. [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).
- [4] EDQM. PA/PH/CEP (16) 23, 2R: Implementation of Policy on Elemental Impurities in the Certification Procedure [EB/OL]. (2021-06-01) [2025-12-10]. [https://www.edqm.eu/documents/52006/157189/Implementation+of+policy+on+elemental+impurities+in+the+Certification+Procedure+PA\\_PH\\_CEP+%2816%29+23%2C+2R+April+2021.pdf/a0cdba11-103a-3998-aacb-ab8da69830af](https://www.edqm.eu/documents/52006/157189/Implementation+of+policy+on+elemental+impurities+in+the+Certification+Procedure+PA_PH_CEP+%2816%29+23%2C+2R+April+2021.pdf/a0cdba11-103a-3998-aacb-ab8da69830af).
- [5] WHO. Use of ICH Q3D Guideline in the Assessment of Active Pharmaceutical Ingredient Master Files (APIMFs)

- Submitted in Support of a Finished Pharmaceutical Product (FPP) or Prequalified Active Pharmaceutical Ingredient (API) Submitted to PQTm [EB/OL]. (2019-10-18) [2025-12-10]. [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document\\_files/161%20ICHQ3D\\_Guideline\\_Oct2019\\_newtempl.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document_files/161%20ICHQ3D_Guideline_Oct2019_newtempl.pdf).
- [6] 国家药监局. 关于实施 2025 年版<中华人民共和国药典>有关事宜的公告(2025 年第 32 号) [EB/OL]. (2025-03-25) [2025-12-10]. [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202503/content\\_7015673.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202503/content_7015673.htm).  
NMPA. Announcement on Matters Related to the Implementation of the 2025 Edition of the Pharmacopoeia of the People's Republic of China (No. 32 of 2025) [EB/OL]. (2015-07-28) [2025-12-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150728120001551.html>.
- [7] 中国药典 [S]. 四部: 通则 0862. 2025.  
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV: General Chapters 0862. 2025.
- [8] 中国药典 [S]. 二部: 凡例. 2025.  
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume II: General Notices. 2025.
- [9] 国家药监局药品审评中心. 关于根据 ICH Q3D 指导原则及 2025 年版《中国药典》, 如何进行化学原料药中元素杂质的评估与控制 [EB/OL]. (2025-08-28) [2025-12-10]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/07edef25f1e7354bfd8490baa0ce056b>.  
CDE, NMPA. How to assess and control of elemental impurities in active pharmaceutical ingredients (APIs) in accordance with ICH Q3D and the 2025 edition of the Chinese Pharmacopoeia [EB/OL]. (2025-08-28) [2025-12-10]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/07edef25f1e7354bfd8490baa0ce056b>.
- [10] ICH. Q9: Quality Risk Management [EB/OL]. (2023-01-18) [2025-12-10]. [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_Q9%28R1%29\\_Guideline\\_Step4\\_2025\\_0115\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2025_0115_0.pdf).
- [11] ICH. Q10: Pharmaceutical Quality System [EB/OL]. (2008-06-04) [2025-12-10]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>.
- [12] ICH. Q11: Development and Manufacture of Drug Substances [EB/OL]. (2012-05-01) [2025-12-10]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q11%20Guideline.pdf>.
- [13] ICH. Q3D training Implementation of Guideline for Elemental Impurities [EB/OL]. (2018-07-02) [2025-12-10]. [https://database.ich.org/sites/default/files/Training\\_package\\_Module\\_0\\_9%20%283%29.zip](https://database.ich.org/sites/default/files/Training_package_Module_0_9%20%283%29.zip).
- [14] European Pharmacopoeia [S]. Monograph 0008: Purified Water. 2025.
- [15] FDA. Small Volume Parenteral Drug Products and Pharmacy Bulk Packages for Parenteral Nutrition: Aluminum Content and Labeling Recommendations Guidance for Industry [EB/OL]. (2025-07-01) [2025-12-10]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/small-volume-parenteral-drug-products-and-pharmacy-bulk-packages-parenteral-nutrition-aluminum>.
- [16] 国家药监局. 化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则 (试行) [EB/OL]. (2015-07-28) [2025-12-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150728120001551.html>.  
NMPA. Technical guideline for compatibility study between chemical drug injections and glass packaging container (for trial implementation) [EB/OL]. (2015-07-28) [2025-12-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150728120001551.html>.
- [17] 冯雪, 胡延臣, 王亚敏, 等. 药物中元素杂质检测方法的开发及验证 [J]. 医药导报, 2025, 44(2): 213-222.  
Feng X, Hu Y C, Wang Y M, et al. Method development and validation for the detection of elemental impurities in drugs [J]. Her Med, 2025, 44(2): 213-222.

[责任编辑 刘东博]