

新药制剂中的杂质

1. 介绍

1.1 本指导原则的目的

本文件为新药制剂在注册或上市申请中，对其杂质含量和杂质界定的申报提供指导，制备该新药制剂所用的化学合成的新原料药尚未在这些地区或成员国注册过。

1.2 背景

本指导原则作为“新原料药中的杂质”指导原则的附件，“新原料药中的杂质”应被视为基本准则。

1.3 本指导原则的范围

本原则仅阐述药物制剂中活性组分的降解产物或活性组分与赋形剂和(或)内包装/密封系统的反应产物(本原地统一称作降解产物)。它不包括赋形剂产生的杂质，以及用于临床研究开发阶段的药物制剂的管理，亦不涉及生物及生物技术产品、缩肽、寡聚核苷酸、放射性药物、发酵制品及其半合成、草药和来源于动植物的粗制品。不包括：(1)外源性污甲(不应该存在于新药制剂中，可以用 GMP 来控制)；(2)多晶型(一种新原料药的固态性质)；(3)对映体杂质。存在于新原料药中的杂质在新药制剂中不需要监控，除非它们也属于降解产物。

2. 指导原则

2.1 分析方法

在申请注册或上市的文件中，应包括证实对降解产物检测和定量的分析方法是论证过的并适合的内容。应能有效地论证特定的分析方法，能使新原料药的杂质与制剂中的确定或未确定的降解产物无相互干扰或者可以分离开来。

降解产物的量可以用一系列的技术手段测定，包括诸如降解产物本身的响应值与合适的参比对照品的响应值之间的比较，或与新原料药自身的响应值相比较。在控制降解产物的分守方法中所用到的参比对照品应按它们所用的目的进行定性和定量。原料药可被用来估测降解产物的量。当响应因子不接近时，如果应用校正因子或高估降解产物的话，则仍可用该方法。用于评估已确定或未确定的降解产物的分析方法和规范常常是基于分析方法学上的假设(如相同的检测响应)。这些假设在注册或上市申请时应进行讨论。用于研制开发期间的制剂和模拟上市工艺生产制剂，分析方法上如有差异，亦应进行讨论。

2.2 报告的说明和杂质的控制

申报者应总结在制剂的稳定性考察中所发现的降解产物。该总结应包括对制剂中可能的降解途径和因与赋形剂和(或)直接接触容器反应所产生杂质的科学评价。另外，申报者还要对制剂降解产物检测的实验室研究工作进行总结，包括开发程中生产的批次和能代表规模生产的批次的试验结果。应对不属于降解产物的杂质进行说明，如来自于原料、赋形剂及其相关的杂质。应对以模拟上市工艺生产的有代表性批次中的杂质情况与用于研究开发的批次的产品作相互比较，它们之间存在的任何差异应被探讨。

在推荐的放置条件下进行的稳定性考察中发现的降解产物，如果等于或超过附件 I 中给出的阈值时，则应对这些降解产物作出鉴定(尽管对于在 0.05%—0.09%之间的分析结果，通常是四舍五入到最接近的数值如 0.1%，但根据本指导原则的宗旨，这样的数据不应该被进到 0.1%)。若对某一降解产物作鉴定不可行，则应在注册和上市申请中说明，即：已对该项工作中作过努力，但未成功。

低于限度的降解产物通常不需要鉴定。但是，对于那些可能有不寻常功效或产生毒性或明显的药理作用的降解产物，虽然低于限度却仍需要作出鉴定。

2.3 各批次产品杂质含量的报告

应以表格形式提交用于临床、安全性、稳定性试验的所有相关批次以及模拟上市生产有代表性批次的新药制剂的分析结果。因为降解试验方法是监控生产质量，决定产品效期的重要支持手段，故申报的量应低于鉴定阈值；推荐的报告阈值(以原料的百分比表示)可参见附件 I。如果达不到推荐的报告阈值，则经论证，可提出，一个较宽的申报阈值。

另外，当分析方法揭示除了降解产物之外还有杂质的存在(如，原料合成中引入的杂质)，应探讨这些杂质的来源。应提供代表性的批次样品(包括长期和加速稳定性试验条件)的色谱图，或相当的数据(如果采用其他方法)。其方法至少应能在申报阈值内进行定量，并且色谱图应能显示被监测的降解产物和来自新原料药中的杂质在图谱中的位置。

应提供下列资料：

- 批号、规格和产量
- 生产日期
- 生产地点
- 生产工艺
- 直接接触的容器/密封系统
- 降解产物的含量(单个的和总量)
- 批次的用途
- 所用的分析方法的参考文献
- 用于该制剂的原料的批号
- 贮藏条件

2. 4 规范中杂质的限度

新药制剂的规范应包括在推荐的贮藏条件下可能出现的降解产物的限度。稳定性研究、降解途径的了解、产品开发研究以及试验室研究可被用来鉴定降解的情况。制定规范时应把对降解产物的界定、稳定性数据、效期、推荐的贮藏条件考虑在内，允许有足够的范围以适应常规的生产、分析和稳定性方面的变异。该规范应该包括下述的限度：

- 每种特定的降解产物
- 任何非特定的降解产物
- 总的降解产物

虽然某些变化是可以预料的，但批与批之间降解状况的明显变化则可能意味着该新药制剂的生产工艺未能得到充分的控制和论证。应对列入和未列入规范中的杂质的理由进行说明，说明中应结合规模生产工艺生产的产品中杂质状况，对在安全性和临床研究中观察到的杂质状况进行讨论。

2. 5 杂质的界定

杂质的界定是获得和评估数值的过程，单个或某一些杂质在这个数量水平上是确保生物安全性的。申报者应提供基于安全性考虑所选定的降解产物限度的依据和说明。对于一个通过充分的安全性研究和临床研究的新原料药，其中任何一个降解产物的水平即被认为是已经通过了界定，对于同时也是动物或人体的重要代谢物的那些杂质，可不必进行进一步界定。因此包括安全性和(或)临床研究期间所用的相关批次产品中降解产物的实际含量的任何资料都是有用的。在动物和(或)人体试验中，如果降解产物恰恰也是重要的代谢产物，那就不必进一步界定。经论证合理的话，降解产物的水平可以比安全性研究时服用的水平更高。论证应考虑如下因素：在先前的安全性和(或)临床研究中服用被认为是安全的降解产物的量；降解产物百分比的变化 3 其他安全性因素。

如果大于或等于附件 I 中所给出的阈值时；而且所获得的数据不能用来证明规范中所建议的降解产物限度是合理的，则必须进一步研究以获取有价值的数据(见附件 H)。根据科学原理和药品的类别及临床使用情况，某些制剂降解产物的限度可以定得更高或更低一些。例

如，当有证据表明这些降解产物先前和病人的副反应有关联的时候，其界定尤其重要。在这些例子中，相对低的限度可能是合适的。反之，如果考虑相似情况(病例、药物类别、临床情况等)后，对安全性的顾虑比常情况小，那么这些药物的界定阈值可以高一些。在特殊情况下，技术上的因素(如：生产能力，药物原料与赋形剂之比偏低，或使用源自动植物粗制品的赋形剂)可作为说明改变限度的理由。调整限度应具体情况具体分析。

安全性研究的判断图(见“新原料药杂质指导原则”和附件 H)阐述了杂质的量等于或超过最低限量时，界定杂质所应考虑的事项。或者，如果科学文献中有可参考的数据，可提交这些数据作为降解产物的界定依据。如果两者均不可行，则应考虑增加安全性试验。界定一个降解产物的研究将取决于许多因素，包括病例数、每日剂量、给药途径、疗程。虽然可用分离出来的降解产物进行研究，但通常用含有被控制的降解产物的新原料药来进行研究。

2. 6 新杂质

在制剂研制开发期间，其降解情况会发生变化，产生了新的降解产物，并且超过了原采鉴定和(或)界定的阈值，这时这些新的降解产物应被鉴定和(或)界定，并对该降解产物的量进行界定，除非它低于附件 I 中规定的阈值。

当一个新的降解产物等于或超过阈值(有关修约方法参见 2. 2)时，应参照安全性研究的判断图。尽管用被分离出来的降解产物进行研究也是可接受的(这些研究并非总有临床上的意义)，但安全性研究应提供含有一定量的降解产物的制剂或原料的安全性试验结果与以前已界定的未含这些降解产物的制剂和原料作比较。

3. 术语

降解产物 由于放置时间过长，和(或)光照、温度、pH 或水的作用，和(或)赋形剂和(或)直接接触容器密封系统互相反应而导致的药物分子发生化学变化而产生的新的分子(亦称分解产物)。

降解的概况 对在新原料药或制剂中检测到的降解产物的描述。

开发研究 对制剂生产工艺的放大、优化、论证所作的研究工作。

已确定的杂质 化学结构已明确的杂质。

杂质 药物制剂中除了原料药或赋形剂以外的任何其他成分。

杂质的概况 对存在于药物制剂中的所有已确定和未确定的杂质的描述。

新原料药 先前尚未在某一地区或成员国注册的具有治疗作用的活性部分(或为新分子体或新化学体)。它可以是某种已获批准的药物的一种复合物、简单的酯或盐。

潜在的降解产物 某种从理论上推测在制剂的生产中、生产后或储存期可能出现的杂质。但在原料和制剂中它不一定都出现。

界定 是获得和评价数值的过程，单个杂质或某些杂质在这个数值水平上可以确保生物安全性。

反应产物 药物原料与制剂中的赋形剂或与直接接触容器/密封系统相互反应的产物。

安全性资料 建立单个杂质或部分给定杂质在指定水平下的生物安全性信息的资料。

特定的降解产物 已被列入新药制剂规范中并规定了限度以确保新药的安全和质量的所有已确定或未被确定的降解产物。

毒性杂质 具有显著不良生物活性的杂质。

未确定的降解产物 仅通过定性分析手段，如色谱保留时间等来定义的杂质。

非特定的降解产物(Unspecified Degradation Product): 不一定在每批产品中重现的降解产物。

4. 附件 I

新药制剂中降解产物的报告阈值

每日最大剂量 ¹	阈值 ²
≤1g	0.1%
>1g	0.05%

新药制剂中降解产物的鉴定阈值

每日最大剂量 ¹	阈值 ³
<1mg	1.0%或 5 μ mTDI(取严格者)
1mg~10mg	0.5%或 20 μ mTDI (取严格者)
>100mg~2g	0.2%或 2mTDI (取严格者)
>2g	0.1%

新药制剂中降解产物的界定阈值

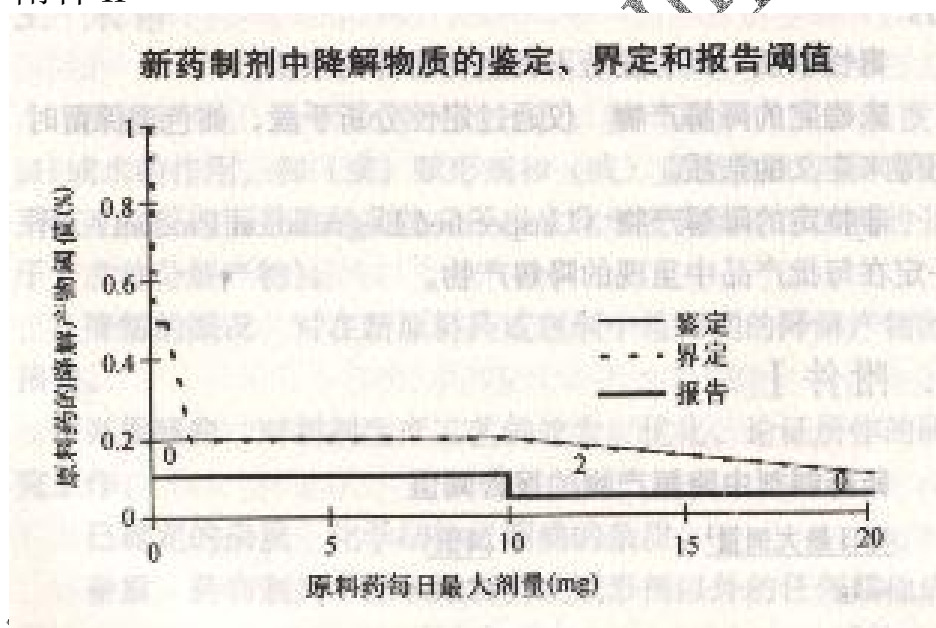
每日最大剂量 ¹	阈值 ³
<10mg	1.0%或 50 μ mTDI(取严格者)
10mg~100mg	0.5%或 200 μ mTDI (取严格者)
>100mg~2g	0.2%或 2mTDI (取严格者)
>2g	0.1%

¹ 每日服用的原料药的量

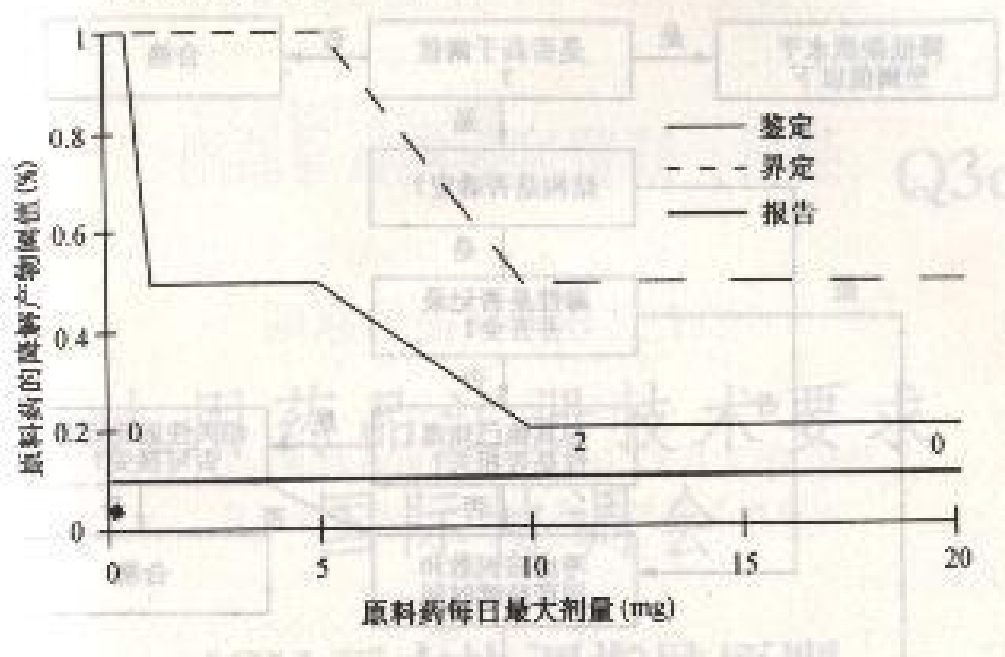
² 每日摄入总量

³ 阈值以原料药的百分比表示

5. 附件 II

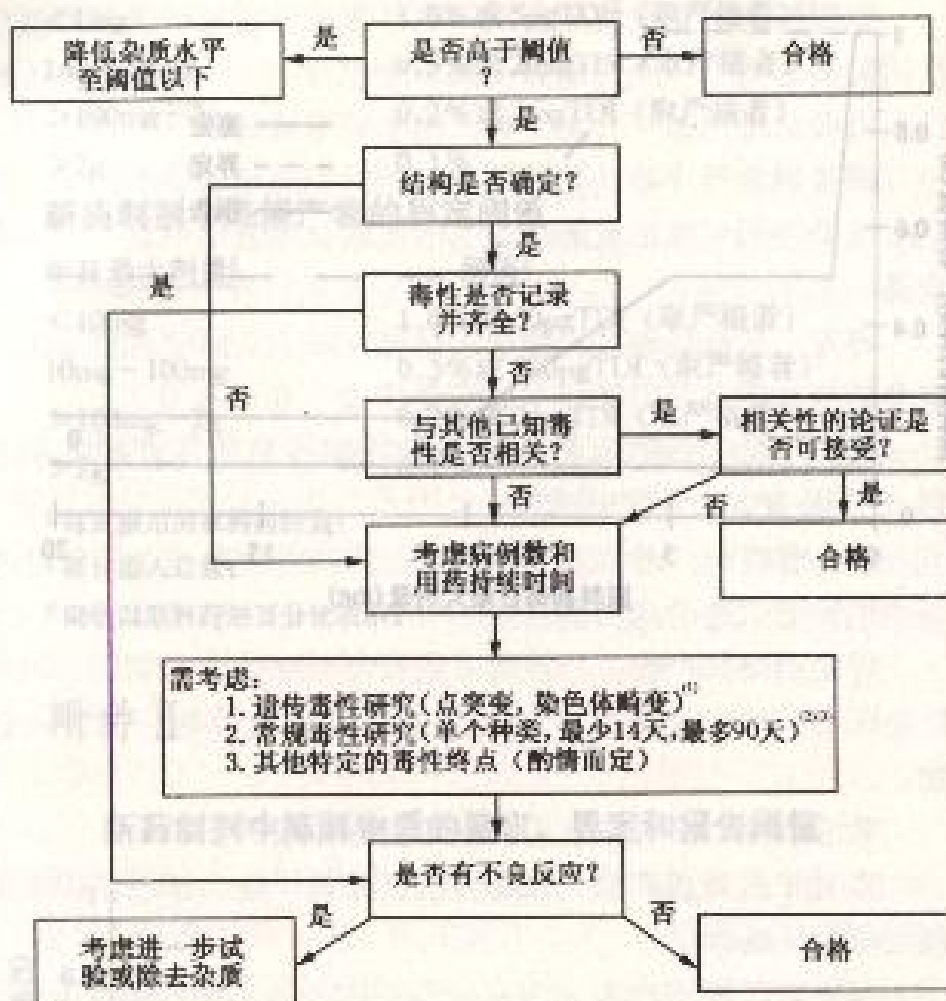


新药制剂中降解物质的鉴定、界定和报告阈值



www.chinagmp.com

安全性研究判断图



注:

⁽¹⁾如需要, 应进行最低限度的潜在遗传毒性筛选试验。得到认可的该类试验包括: 按 ICH 指导原则中“药物审评遗传毒性试验的特殊性指导原则”和“遗传毒性的标准组合”, 进行的体外点突变和染色体畸变试验。

⁽²⁾如需进行一般毒理研究, 应将未界定的物质与界定的物质进行比较。研究时间应根据可用的相关信息而定, 并使用最能反映某一杂质毒性的动物种属。一般最短 14 天, 最长 90 天。

⁽³⁾根据个案分析的原则, 可进行单次给药试验, 尤其是对单次给药的药物和对分离出来的杂质进行上述研究时。如需要重复给药试验时, 最长给药时间为 90 天。