

藥品元素不純物管控與風險評估 Q&A (2023.09)

一、申請程序相關

Q1. 依 111 年 10 月 24 日衛授食字第 1111409108 號公告，各期程如何送件，何時正式實施？

答：依據公告內容，112.01.01 起，查驗登記及檢驗規格變更案件，將依其依據之藥典現行規範，要求檢附「元素不純物風險評估」，藥廠應開始進行既有藥品許可證完成「元素不純物風險評估」規劃。113.07.01 起，藥品許可證展延前應依藥典最新規範完成「元素不純物風險評估報告」備查及相關檢驗規格變更。

Q2. 實施範圍為何？

答：依衛生福利部 111 年 10 月 24 日衛授食字第 1111409108 號公告暨中華藥典通則所述：

- (1) 口服、注射及吸入劑型之處方藥應執行元素不純物之風險評估並符合限量。
- (2) 非處方藥（OTC）產品，參考國際間管理規定暫不實施。
- (3) 排除藥典所列暫不適用品項，其中包含放射性藥物、疫苗、細胞代謝物、DNA 產品、過敏原提取物、細胞、全血、細胞血液成分或血液衍生物（包括血漿與血漿衍生物）、基因治療、細胞治療、組織工程、非全身循環用透析液、全靜脈營養品、對藥品療效有益所添加之元素、膳食補充劑及其成分等產品。
- (4) 外銷專用、切結不製造／輸入等藥品許可證暫不推動實施。

Q3. 實施範圍以三種劑型為主，請問其餘劑型之元素不純物管控參考依據為何？

答：請參考 [Q3D Module 1 - Developing an Acceptable Level for other routes administration](#) 內容及 ICH Q3D(R2) 指引。

Q4. 藥品元素不純物評估報告，「每次」許可證展延時，都需要檢附嗎？

答：113.07.01 起，展延時應依藥品查驗登記審查準則，提供規格符合最新版藥典規範及已完成風險評估報告等變更備查文件，後續如原料藥來源、賦形劑、製程設備、直接包材等變更時，應重新執行元素不純物風險評估並於案內檢附評估說明，倘未涉及變更檢驗規格，無須再檢附風險評估報告辦理變更。

二、原料藥相關

Q5. 請問原料藥的審查原則為何？

答：原料藥申請案，包含新案與變更案，僅會審查原料藥製程中刻意添加的元素不純物，其來源包含來自起始物、其他製程物料及原料藥製程中使用的相關元素物料。對於原料藥製程中無意混入的元素不純物，例如（但不限於）來自設備的元素不純物等，應於製劑申請案及其變更案進行評估。原料藥申請案中應註明原料藥欲申請的使用途徑，相關刻意添加的元素不純物允收標準應符合所宣稱使用途徑的每日允許暴露量。

Q6. 請問原料藥中元素不純物的允收標準應如何建立？

答：當每日攝取之原料藥最大量不大於 10 g 時，原料藥中元素不純物的允收標準應優先使用 ICH Q3D 指引的 option 1 建立其允收標準；亦可接受採用 ICH Q3D option 2a 建立元素不純物的允收標準。當每日攝取之原料藥最大量大於 10 g 時，必須採用 ICH Q3D option 2a 建立元素不純物的允收標準。在原料藥審查階段，以 option 2a 建立元素不純物允收標準原則上可接受採用每日攝取之原料藥最大量做為評估基礎；當原料藥應用於製劑時，製劑廠應進一步評估其管控的適當性。

Q7. 請問原料藥之元素不純物分析方法確效的要求為何？

答：如元素不純物管制於原料藥規格，應提供符合藥品分析確效作業指導手冊

或現行 ICH Q2 指引或藥典要求的元素不純物分析方法確效資料。

如元素不純物分析方法僅為欲免除原料藥中元素不純物管制的檢測用途，僅須提供可支持檢測結果的方法確效資料即可。

Q8. 如欲免除管控原料藥製程中刻意添加的元素不純物，應提供哪些資料？

答：可提供完整風險評估資料，包含相關評估數據、具科學性的合理說明、元素不純物分析方法描述（如適用）及應完成可支持評估數據的元素不純物方法確效資料（如適用）；或可提供連續三批量產規模或連續六批先導規模於適當中間體或原料藥的批次分析結果、元素不純物分析方法描述及應完成可支持分析結果的元素不純物方法確效資料。

Q9. 請問植物萃取來源的原料藥是否應評估元素不純物？

答：是。植物萃取來源的原料藥包含植物藥及經高度純化的化學原料藥。植物藥部分，應依藥品查驗登記審查準則採認的最新版藥典評估具風險性及有污染可能性的元素不純物，其允收標準可依藥品查驗登記審查準則採認的最新版藥典要求，無須符合現行 ICH Q3D 指引要求；經高度純化的化學原料藥，應評估具風險性及有污染可能性的元素不純物，其允收標準應符合現行 ICH Q3D 指引要求。

Q10. 請問礦物來源的原料藥是否應評估元素不純物？

答：是，礦物來源且經高度純化的原料藥，其用途非僅用於非全身循環用透析液及全靜脈營養品等，對於藥品療效有益所添加的元素外，其他元素不純物應依藥品查驗登記審查準則採認的最新版藥典評估具風險性及有污染可能性的元素不純物，其允收標準原則上應符合現行 ICH Q3D 指引要求。如無法符合，應提供科學可支持之合理性說明。

三、製劑相關

Q11. 檢測後倘結果低於定量極限的元素，教育訓練講義有以 0 來計算，所以

是可以不用以檢測極限或定量極限數值來計算嗎？

答：各組成成分元素不純物的檢測數值，如低於最低定量濃度者（below Quantitation Limit, QL），在執行各元素每日暴露量總量計算時，建議可採用方法最低定量濃度 QL 數值進行加總。

Q12. 若為液體製劑，且有執行包材相容性溶出試驗，以 ICP-MS 檢測風險極低，是否可以此作為評估包材之元素不純物風險低的依據？

答：是的，可以做為包材之元素不純物風險評估依據。

Q13. 若將製劑之元素不純物委託第三方合格實驗室執行檢測，是否須執行分析方法確效？

答：原則上應執行分析方法確效。

Q14. 目前國內檢測藥品元素不純物的合格實驗室有哪些？

答：有關 TFDA 認證之合格實驗室，可查詢 TFDA 網站（<http://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=44&r=1953457932>）。

Q15. 若製劑廠內的原料規格刪除原設定之檢驗項目 heavy metals，是否應自行評估於原料規格增列元素不純物檢驗項目，或是僅須請原料廠提供元素不純物的資料即可？

答：可請原料廠提供元素不純物評估報告，倘原料廠無法提供元素不純物評估報告時，製劑廠應自行評估原料之元素不純物，並請依評估結果，於原料規格增列元素不純物檢驗項目（如適用）。

Q16. 有關元素不純物風險評估須提供三批量產批次，請問用於評估之三批製劑，其所使用之原料藥及賦形劑是否亦須分別為三批不同批次？

答：原則上，三批成品使用之原料藥及賦形劑不需要分別為三批不同批次。

Q17. 若製劑使用多個原料藥來源，請問是否每個來源的原料藥製得之製劑都須提供三批量產批或六批先導批的檢驗結果？

答：原則上，成品批次分析應包含所有來源的原料藥所製得之成品批次，成品批數應至少為三批量產批次或六批先導批次。

Q18. 製劑廠僅檢驗與評估製劑的元素不純物，而無須針對原料藥或賦形劑進行評估或檢驗嗎？

答：製劑之元素不純物的風險評估資料應包含原料藥、賦形劑、設備、容器封蓋系統等可能使製劑遭受元素不純物污染之風險，原則上應包括三批量產批次或六批先導批次之製劑的元素不純物檢驗結果。其中，原料藥或賦形劑評估資料得由供應商出具，然而，如無法取得供應商資料時，製劑廠應對原料藥或賦形劑自行執行風險評估及檢驗。

Q19. 製劑的元素不純物風險評估在什麼情況時用 ICH Q3D 之 option 1、2a、2b 或 3？

答：當製劑的每日攝取量不大於 10 g 時，申請者得自行評估廠內執行 ICH Q3D 之 option 1、2a、2b 及 3 等四種管控策略之難易或優劣，依實際情況擇一執行製劑的元素不純物風險評估及管制。然而，當製劑的每日攝取量大於 10 g 時，則不適用 ICH Q3D 之 option 1。

Q20. 委託生產製劑之管控單位是藥證持有者，請問製劑的元素不純物評估應如何進行？

答：委託生產製劑的元素不純物風險評估可由製劑的製造廠或藥品許可證持有者執行，並由藥品許可證持有者提出。

Q21. 如使用 component approach 進行評估，賦形劑資料除供應商數據，是否得引用賦形劑組織（如 Lhasa）資料庫中各賦形劑之元素不純物最大值進行評估？

答：賦形劑之元素不純物的種類及含量，均與供應來源相關，例如：硬酯酸鎂有植物及動物來源，兩者有不同的元素不純物的種類及含量。因此，使用賦形劑組織資料庫的數據可能不具有代表性，應優先依據個別賦形劑供應商的資料進行 component approach 作業。

Q22. 根據 ICH Q3D 內容，如製劑經 Component Approach 風險評估，製劑之元素不純物皆小於 30% PDE，是否不須對成品之元素不純物進行檢驗？

答：原則上，完整的風險評估報告除元素不純物含量預估值外，應以實測值驗證預估結果。

Q23. 固體口服製劑的膠囊殼是否需要納入製劑的元素不純物評估報告？

答：當製劑的組成包含膠囊殼時，製劑的元素不純物評估項目應包含膠囊殼。