

ICH Q3D施行與風險評估

李安榮*¹ 張立乾¹ 鮑力恒¹ 廖瓊禾² 林邦德²

¹社團法人台灣藥物品質協會 ²衛生福利部食品藥物管理署藥品組

摘要

藥品中元素不純物(Elemental Impurities, EI) 需要管控, 相關規範指引ICH Q3D於2019年三月定稿, 臺灣於2018年公告採用ICH更新清單時納入Q3D指引。本文主要探討Q3D之起源、目的與其施行之重點, 並引用國際間普遍作法敘明風險評估之執行要點。其程序包括應評估不純物毒性數據與可能之潛在來源, 確立各個元素每日允許暴露量(Permitted Daily Exposure, PDE), 依據投藥途徑、每日服用劑量與PDE值, 運用合適的方法設定元素不純物允許濃度限量, 最終做成風險評估報告。並視各元素不純物濃度是否超過30%的PDE閾值(或PDE值), 確立藥品是否需對某些元素進行額外的管控, 以保證藥品品質。

關鍵詞：Q3D、元素不純物、每日允許暴露量、風險評估

前言

藥品中的元素不純物(Elemental Impurity, EI)源自幾種途徑;可能是在原料藥合成中有意添加的殘留催化劑,或來自製程設備或容器封蓋系統的交互作用,或源自己存在於藥品原物料中的不純物。因元素不純物並不提供任何治療效益,所以它們在藥品中的量,都應控制在可接受限值之內。

ICH正式名稱爲The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use,最初於1990年由歐盟、美國、及日本三方的藥品法規機構代表,聚會討論法規協和的必要性而成立,組織的任務是透過討論達成全球醫藥法規協和化,並提出指引使產業能確保以有效率方式研發安全與有效的高品質藥品。2015年10月23日根據瑞士法律,原討論會型態改組為非營利

正式國際組織。有關元素不純物的Q3D指引於2009年ICH公告草案後,歷經2013年Step 2修訂、2014年Step 4修訂,最終於2019年三月定稿⁽¹⁾。而國際間隨著Q3D進入Step 4時,USP⁽²⁾與EP⁽³⁾也都編修更新相關通則與分析方法的內容,美國FDA⁽⁴⁾、歐盟EMA⁽⁵⁾與EDQM⁽⁶⁾分別於2016年前後公布要求新審查藥品需符合ICH Q3D之標準,並公告相關指引草案,之後於2018年要求適用Q3D之藥品皆應符合所訂定的EI限值。國內已公告於2018年採用ICH更新清單,其中納入Q3D指引⁽⁷⁾,而隨著中華藥典第9版於2021年定稿⁽⁸⁾,規定在適用範圍內之國產或輸入藥品,皆應進行風險評估並送交報告供審查,以確定能符合元素不純物限量及所指出之風險。

一、ICH Q3D指引評析

(一)元素不純物指引內容

1. 適用範圍及種類：根據ICH Q3D指引，本規範適用於新的最終藥物產品(如同ICH Q6A與Q6B的界定者)，以及使用已上市/既有原料藥製程的新藥物產品。種類包括純化蛋白質與多肽(包括從重組或非重組源生產的蛋白質與多肽)的藥物產品、其衍生物，以及以它們為組成成分(例如，偶聯物)的產品，如同包含以合成方式生產的多肽、聚核苷酸，與寡醣的藥物產品。Q3D不適用於草藥、放射性藥品、疫苗、細胞代謝物、DNA產品、過敏原萃物、細胞、全血、血細胞組分，或包括血漿及血漿衍生物的血液衍生物、非用於體循環之透析液，以及具治療效益而有意作為藥物的元素產品在內。亦不適用於藥效成分為基因(基因療法)、細胞(細胞療法)，與組織(組織工程)的產品，在某些地區，這些產品統稱為新興醫療產品(ATMPs)。以上規範應依所屬地區主管機關規定為最終依據。

2. 元素分級：基於元素不純物的毒性(每日允許暴露量，Permitted Daily Exposure, PDE)，與在藥物產品中出現的可能性，Q3D將納入的24個元素依毒性訂出三個級別，其出現的可能性則與幾個因子相關，包括：在製程中使用的機率、使用的物料與其它元素不純物共分離(co-isolated)出的不純物機率，以及該元素是否源自天然礦物等。

級別1：砷(As)、鎘(Cd)、汞(Hg)，與鉛(Pb)元素屬人體毒物，在藥品製造中限用或禁用。它們在藥品中出現，可能是來自通常使用的物料(例如，礦採賦形劑)，在整個元素不純物潛在來源及投藥途徑的風險評價中，都需評估這四種元素。

級別2：屬途徑依賴型的人體毒物。依

據出現於藥物產品中的相對可能性，級別2元素可進一步分為2A與2B亞級。級別2A元素：鈷(Co)、鎳(Ni)、釩(V)，出現在藥物產品中的相對可能性高，對各種投藥途徑的產品而言，都需納入風險評估。級別2B元素包括銀(Ag)、金(Au)、銥(Ir)、鐵(Os)、鈀(Pd)、鉑(Pt)、銻(Rh)、鈦(Ru)、硒(Se)，及鉍(Tl)，出現在藥物產品中的機率低，除非這些元素係有意添加在原料藥、賦形劑，否則風險評估時可能不予考慮。

級別3：包括鋇(Ba)、鉻(Cr)、銅(Cu)、鋰(Li)、鉬(Mo)、銻(Sb)，與錫(Sn)，口服投藥途徑的毒性相當低可以不考慮，但吸入與注射途徑之風險評估可能需納入考慮。

除了上述24個元素，Q3D有提到亦可能考量的元素包括鋁(Al)、硼(B)、鈣(Ca)、鐵(Fe)、鉀(K)、鎂(Mg)、錳(Mn)、鈉(Na)、鎢(W)，與鋅(Zn)，可以其他指導原則及/或區域法規，以及可適用於特定元素的規範，或最終產品的品質考量處理之。

3. 評估標準：ICH Q3D指引中元素不純物可接受的暴露值，是根據在藥劑中設定暴露量限值法⁽⁹⁾及採用國際化學品安全方案(IPCS)中評價化學品人體健康風險的方式⁽¹⁰⁾而來，並以PDE值作為評價標準。類似方法在美國環境保護署、美國食品藥物管理署及其它機構使用的整合風險資訊系統⁽¹¹⁾已有使用。評價標準的制定考量許多因素，不論是使用「未觀察到不良效應劑量(No-Observed-Adverse-Effect Level, NOAEL)」，或是「觀察到不良效應最低值(Lowest-Observed-Adverse-Effect Level, LOAEL)為基準，加入修正因子，最終綜合整理出「元素不純物的每

日允許暴露量(PDE)」(如下表一)。

4. 試驗檢測：Q3D指引並未建議試驗用的分析方法，美國、歐盟與日本三方協調以藥典法為基礎，以USP通則<233>、EP 2.4.20與「日本藥典17改」時增補的2.66⁽¹¹⁾為依據，實樣檢測時應使用具專一性、準確度與精密度的現代分析技術。中華藥典第九版於2021年10月15日正式公告，亦增編有(2235)元素不純物－分析方法，其中記載以感應耦合電漿

光學發射光譜法(ICP-OES)與感應耦合電漿質譜法(ICP-MS)為主要分析方法，如使用不同替代方法進行，應經確效以確保替代分析方法能符合預期，以正確地執行元素不純物的判定。

(二)元素不純物風險評估與管控

根據ICH Q3D風險評估包括3個步驟：

1. 評估藥品中元素不純物之已知與潛在來源，確定其進入藥品中的途徑；
2. 推測不純物含量並與確立的PDE比較，以評估藥品中的特定元素不純物之風險；

3. 總結風險評估結果並予以文件化。

藥品生產時，可能存在來自廣泛類別的元素不純物潛在風險，這些元素不純物風險的來源有：

1. 原料藥、賦形劑或其他成分生產時，刻意添加的元素(例如，催化劑)；
2. 非有意添加潛在於藥品製備所用的原料藥、水或賦形劑中的元素不純物；
3. 由生產設備潛在地導入原料藥與藥品中的元素不純物。
4. 由容器封蓋系統潛在浸出，進入原料藥與藥品中的元素不純物。

下表(表二)提供了依不同投藥途徑、與是否為有意添加，建議納入風險評估的元素不純物，此表適用於藥物產品中元素不純物的來源評估。

如係刻意添加者，任何表二列出的元素應在風險評估時考量之，且此類潛在不純物的同一性為已知，容易以特徵化的管控技術界定之。如係非刻意添加之元素，一般而言，生產設備導入元素不純物的風險，可經由製程知識應用、設備選擇、設備驗證，以及GMP管控來降低。在考慮從製造設備浸出或移除元素不純物的可能性時，原料藥的製程會比製備該原料藥藥品的製程更為激烈，來自藥品製程設備的元

表一 元素不純物的每日允許暴露量(PDE)*

元素	級別	口服PDE (µg/天)	注射PDE (µg/天)	吸入PDE (µg/天)
Cd	1	5	2	3
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1,200	90	20
Ba	3	1,400	700	300
Mo	3	3,000	1,500	10
Cu	3	3,000	300	30
Sn	3	6,000	600	60
Cr	3	11,000	1,100	3

*根據Q3D(R1)附錄2

表二、風險評估應考量的元素*

元素	級別	有意添加 (所有途徑)	非有意添加		
			口服	注射	吸入
Cd	1	是	是	是	是
Pb	1	是	是	是	是
As	1	是	是	是	是
Hg	1	是	是	是	是
Co	2A	是	是	是	是
V	2A	是	是	是	是
Ni	2A	是	是	是	是
Tl	2B	是	否	否	否
Au	2B	是	否	否	否
Pd	2B	是	否	否	否
Ir	2B	是	否	否	否
Os	2B	是	否	否	否
Rh	2B	是	否	否	否
Ru	2B	是	否	否	否
Se	2B	是	否	否	否
Ag	2B	是	否	否	否
Pt	2B	是	否	否	否
Li	3	是	否	是	是
Sb	3	是	否	是	是
Ba	3	是	否	否	是
Mo	3	是	否	否	是
Cu	3	是	否	是	是
Sn	3	是	否	否	是
Cr	3	是	否	否	是

*根據Q3D(R1)

素不純物，預計會低於原料藥製程的貢獻度。其餘考慮因素，例如，製藥使用的水對元素不純物的風險，應可由遵循藥典規格與相關GMP來管控。從容器封蓋系統浸出的元素不純物，應基於藥物產品的類型與其包材間，潛在交互作用的科學來理解。當物料結構綜述顯示，容器封蓋系統不含元素不純物時，則無需執行額外風險評估。已知元素從容器封蓋系統浸出進入

固體劑型的機率極小，因此無需在風險評估時做進一步考量。而對液體與半固體劑型產品，元素不純物會由容器封蓋系統浸出的機率較高，應探討瞭解從容器封蓋系統(洗滌、滅菌、輻射等操作後)的潛在浸出不純物，加以風險評估與考慮是否需要進一步管控。

總結上述數個因素，對於口服投藥途徑之風險評估，有導入級別1與2A元素不純物的可能性應加以考慮。對注射與吸入投藥途徑，風險評估應納入有級別1、2A，與3的元素不純物導入的可能性。再則，基於風險，一個元素不純物之控制閾(Control Threshold, CT)值界定為製劑產品中該元素PDE的30%，此閾值可用於判定該產品是否需要額外的管制，例如，藥品中如預計所有來源的元素不純物總值，始終小於其PDE的30%(CT值)，那麼只要申請者對該數據予以適當評估，並證明已對元素不純物有合宜的管控，就不需要於產品規格中加入額外的管制。如風險評估無法證明某元素不純物值始終低於控制閾值，就應建立管制，以確保在該藥物產品中，其元素不純物值不超過PDE。在審查送件時，如在缺乏其它合理證明的情況下，可提供3批代表性生產規模批或6批代表性先導規模批的組成成分或藥物產品數據，作為建立元素不純物值數據管控之基準。對於一些具固有風險的成分(例如，礦採賦形劑)，其控制閾值之符合，可能需額外的數據來確定。

當元素不純物值可能超過控制閾時，須實施額外手段，以保證該元素不純物值不超過PDE。申請者可能以下列做法管控：

- 以專一或非專一的純化步驟，修飾製程步驟，使元素不純物減少到控制閾以下；
- 實施製程中或上游管制，設計該藥物產

品中的元素不純物濃度，限制在控制閾以下；

- 建立賦形劑或物料(例如，合成中間體)規格限值；
- 建立原料藥規格限值；
- 建立藥物產品規格限值；
- 選擇合適容器封蓋系統。

藥品中之元素不純物必須管控，但這並不意味著需對每批藥品進行常規檢測。使用基於風險的方法，來確定需要管控哪些要素，但此需要進行一些前期準備的工作，除了自行檢測的數據，供應商數據來源與公開資源數據的收集，都是非常重要的⁽¹³⁾。

(三)資源利用：

在考慮產品之元素不純物評估時，需瞭解Q3D是針對製劑產品的要求，所以個別製劑之供應商也許並未準備EI相關之資料，此時收集各方數據活用資源，意味著減少時間與成本。美洲賦形劑協會組織IPEC(International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas)開發的模板⁽¹⁴⁾可參考使用。另外，IPEC與美國FDA及數個參與業者於2015年發表的文獻⁽¹⁵⁾，收集有涵蓋205個樣本的24個元素之測定資料（超過4,900次），文中並有實驗方法描述與樣品品質之說明。另因應大數據使用趨勢，國際間由數個大藥廠在2013年首次構想建立有關EI之資料庫，2015年由第三方Lhasa Limited⁽¹⁶⁾建構，於2016年正式發布並持續增加數據⁽¹⁷⁾，不過這類資料庫皆須付費成為會員才能使用。關於藥品之設備、容器封蓋系統之元素不純物風險評估，可參考Jenke博士發表於美國PDA期刊之文章⁽¹⁸⁾，主要探討藥品製造設備與各種包材針對24個元素之可萃取性、實際檢驗數據與風險評估時應有之考慮。

二、整備風險評估報告

(一)風險評估報告內容

風險評估摘要應在通用技術文件(CTD)模組2與模組3中呈現，完整的副本應保留於工廠現場以供檢查。表三為填入資料之基本說明，其中與藥品總體品質相關之摘要可於模組2.3.P.5中呈現。而文件之CTD所在細目，亦可能因各主管機關不同規定而有不同。

表三 藥品中元素不純物資料填入CTD模組三

編號	名稱	應檢附資料說明
3.2.S	原料藥	原料藥(名稱、製造廠)
3.2.S.3.2	元素不純物	風險評估摘要，證明所有元素不純物量低於PDE
3.2.P	製劑	成品(名稱、劑型)
3.2.P.5.5	元素不純物	風險評估摘要/測試結果，證明所有元素不純物量低於PDE

(二)PDEs與濃度限值轉換

作成最終產品元素不純物風險評估報告時，須將口服、注射與吸入製劑中24個元素之PDE值轉換為可計算之限量，此換算可使用表一中的PDE與公式(1)來計算：

$$\text{元素不純物濃度限值}(\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g/天})}{\text{藥物產品每日量}(\text{g/天})} \quad (1)$$

此外，ICH Q3D列舉4種風險評估之方法選項供參考，如下表四，需選擇適合自家產品限量計算之方法來進行風險評估：

選項1 (Option 1)：每日攝入量不超過10 g的產品使用，製劑中各組成分皆以10 g來計算元素不純物的通用允許濃度限值：以每日最大攝入2.5 g的某固體口服製劑為例，該藥品的組成分與每日攝入量見表五。此藥品因每日攝入量不超過10 g，以選項1計算其通用允許濃度，各成分以10g來計量。此製劑因原料藥合成中使用Pd與

表四 評估方法與整備內容

方法	藥品資訊		評估內容		
	每日攝入量	組成分	元素不純物	最大允許濃度	PDE
選項1	√	√	√	√	√
選項2a	√	√	√	√	√
選項2b*	√	√	√	每日攝入總量	√
選項3*	√	×	√	√	√

*文件整備時需有實樣檢測值

表五 製劑之組成與每日攝入量*

組成分	每日攝入量，g
原料藥	0.200
微晶纖維素	1.100
乳糖	0.450
磷酸鈣	0.350
交聯聚吡咯酮	0.265
硬脂酸鎂	0.035
羥丙甲基纖維素	0.060
二氧化鈦	0.025
氧化鐵	0.015
藥品	2.500

*根據Q3D(R1)附錄4

Ni為催化劑，另外，基於風險需關注Pb、As、Cd、Hg，與V（級別1與2A），參照Q3D提供的PDE（如表一），以公式(1)計算得到表六。

選項2a (Option 2a)：以藥品每日實際攝入量為依據，計算各成分的通用允許濃度限值；仍以前項的固體口服藥物產品為例，該藥每日最大攝入2.5 g，組成分含1原料藥與8賦形劑，見表五。本法改用2.5 g為每一組成分通用的允許濃度計算基準，而非選項1採用的10 g。在使用相同公式(1)來計算，得到表七。

上述選項1與選項2a，都是假設每個組成分之攝入量遠高於其實際攝入量，所以如果實樣所測出的EI濃度均未超過所計算出的限值（最大允許濃度），則保證該藥物產品中，每一確認的元素不純物都不會超過PDE。

風險評估過程中，最大的不確定性來自於數據不夠及有許多未知數存在，而在推測過程中各種假設是否合理，乃是風險度評估正確與否最重要一環。選項1與選項2a方法係針對每個組成分，使用超過攝入量

表六 假設各組成分每日攝入10 g之通用最大允許濃度

組成分	最大允許濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原料藥	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
微晶纖維素	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
乳糖	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
磷酸鈣	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
交聯聚吡咯酮	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
硬脂酸鎂	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
羥丙甲基纖維素	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
二氧化鈦	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
氧化鐵	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
PDE (µg/天)*	5	15	5	30	100	100	200

*根據Q3D(R1)附錄4

數倍的預估量來推估各不純物的最大允許濃度，故能符合此二方法評估的產品其風險度自然較低，也較不需要針對藥品原料或賦形劑額外訂定管控措施。

選項2b (Option 2b)：使用製劑中各組成分每日實際攝取量為基準，結合實樣檢測計算允許濃度限值。依舊使用上述每日最大攝入總量2.5 g的口服固體製劑為例。

使用選項2b計算方法時，需以產品的組成

比例(表五)及其每日攝入量為基準，將其乘以每一元素不純物測得的實際含量(表八)，獲得各元素不純物每日攝入量與總量(如表九)。例如，製劑中氧化鐵每日攝入量為0.015 g，實測Pb濃度為10 µg/g，則元素不純物的每日攝入量為0.15 µg (表九)。

本法的使用以各元素不純物攝入總量(µg/天)與PDEs相較，如果前者小於PDE，則

表七 假設各組成分每日攝入2.5 g之通用最大允許濃度

組成分	最大允許濃度(µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原料藥	2	6	2	12	40	40	80
微晶纖維素	2	6	2	12	40	40	80
乳糖	2	6	2	12	40	400	80
磷酸鈣	2	6	2	12	40	40	80
交聯聚吡咯酮	2	6	2	12	40	40	80
硬脂酸鎂	2	6	2	12	40	40	80
羥丙甲基纖維素	2	6	2	12	40	40	80
二氧化鈦	2	6	2	12	40	40	80
氧化鐵	2	6	2	12	40	40	80
PDE (µg/天) *	5	15	5	30	100	100	200

*根據Q3D(R1)附錄4

表八 製劑中各組成分實際測量所得元素不純物濃度*

組成分	濃度(µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原料藥	<LoQ	0.5	<LoQ	<LoQ	20	<LoQ	50
微晶纖維素	0.1	0.1	0.1	0.1	**	<LoQ	<LoQ
乳糖	0.1	0.1	0.1	0.1	**	<LoQ	<LoQ
磷酸鈣	1	1	1	1	**	10	5
交聯聚吡咯酮	0.1	0.1	0.1	0.1	**	<LoQ	<LoQ
硬脂酸鎂	0.5	0.5	0.5	0.5	**	<LoQ	0.5
羥丙甲基纖維素	0.1	0.1	0.1	0.1	**	<LoQ	<LoQ
二氧化鈦	20	1	1	1	**	1	<LoQ
氧化鐵	10	10	10	10	**	2,000	50

*根據Q3D(R1)附錄4；表中<LoQ 係小於最低定量濃度之意，代表未檢出

**風險評估確定Pd不是潛在的元素不純物；未獲得定量結果。

表九 各組成分中各元素不純物的每日攝入量

組成分	每日攝入量(μg)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原料藥	0	0.1	0	0	4	0	10
微晶纖維素	0.11	0.11	0.11	0.11	0	0	0
乳糖	0.045	0.045	0.045	0.045	0	0	0
磷酸鈣	0.35	0.35	0.35	0.35	0	3.5	1.75
交聯聚吡咯酮	0.0265	0.0265	0.0265	0.0265	0	0	0
硬脂酸鎂	0.0175	0.0175	0.0175	0.0175	0	0	0.0175
羥丙甲基纖維素	0.006	0.006	0.006	0.006	0	0	0
二氧化鈦	0.5	0.025	0.025	0.025	0	0.025	0
氧化鐵	0.15	0.15	0.15	0.15	0	30	0.75
各元素不純物每日攝入總量($\mu\text{g}/\text{天}$)	1.20	0.83	0.73	0.73	4	33.53	12.52
PDE($\mu\text{g}/\text{天}$) *	5	15	5	30	100	100	200

*根據Q3D(R1)附錄4

表十 最終產品濃度計算-最大允許濃度與PDEs

		最大允許濃度($\mu\text{g}/\text{g}$)						
	每日攝入(g)	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
藥品	2.5	2	6	2	12	40	40	80
PDE($\mu\text{g}/\text{天}$) *		5	15	5	30	100	100	200

*根據Q3D(R1)附錄4

EI皆未超過限值。

選項3 (Option 3)：最終產品分析

使用此選項方法時，直接檢測分析藥品中金屬元素之含量，以佐證風險評估與風險管理之合理性，必要時管控策略應包括建立在藥品規格中。未經風險評估數據分析，而未包含某元素不純物分析之檢測規格，應被視為不合理，檢驗批次數量也應依據風險而定。在此，仍然以每日最大攝入2.5 g的某固體口服製劑為例，使用該藥物產品的每日攝入量，計算每一元素不純物的最大允許濃度以及PDEs(如表十)。

最終產品測量所得每一元素不純物的總質量，不應大於PDE。一般來說，本方法的風險管控力不足，一旦超過PDE，因無組

成分之評估各論，需再重複進行個別元素不純物之風險評估各步驟，並循偏離規格(OOS)程序進行矯正及預防措施(CAPA)。

(三)其他風險之歸納

選擇適合產品之風險評估文件化方案，除了藥品中各元素含量/限值的探討，亦應包括其他可能潛在風險的討論。表十一列舉了各項風險評估重點，整理文件報告時可參考運用，比較藥物產品中的元素不純物的量測值/預測值與控制閾，並判定適當的行動。

表十一 風險項目範例－數據描述*

1	檢查藥物產品組成成分中，在生產時有意添加的任何元素(主來源是原料藥)。紀錄那些使用的元素，以便在風險評估中作進一步考量。
2	確認與藥物產品製備所用賦形劑相關的任何潛在元素或不純物。紀錄來源，以便在風險評估中作進一步考量。
3	確認從製造設備中，浸出的任何已知或預期元素不純物。紀錄特定元素不純物，以便在風險評估中作進一步考量。
4	確認從容器封蓋系統中，浸出的任何已知或預期元素不純物。紀錄特定元素不純物，以便在風險評估中進一步考量。
5	以加總整個該藥物產品組成成分的貢獻，計算潛在元素不純物的總數值。
6	評價在組分中元素不純物值的變異是否可接受。
7	確認每一潛在元素不純物的控制閾。如變異已知且在可接受的限量內，則可應用每一元素不純物的控制閾(PDE的30%)。
8	描述採取的行動，如第5中的值控制閾(第7)，則不需採取行動。如物料EI變異高或超過控制閾，則界定管控元素。

*參考Q3D(R1)附錄4

結 論

ICH Q3D是新的元素不純物法規標準，隨著美國與歐盟已經完成要求業者EI風險評估送件審查，亞洲各主管機關也於近期陸續公告實施時程。中華藥典第九版新增通則(2233)元素不純物-限量、(2235)元素不純物-分析方法，原有(2231)重金屬檢測也註明：「自113年7月1日起，不再適用，相關檢測依元素不純物相關通則」。本指引及藥典通則(2233)皆指出，元素不純物限量不用於賦形劑與原料藥，然藥品製造商仍應知道賦形劑與原料藥之元素不純物含量，以符合通則之規範。藥品製造商可以使用來自合格賦形劑與原料藥廠商之元素不純物測試數據或風險評估報告，若藥品製造商經由製程監測與供應鏈管控，證明其產品符合規範，則可能不需要再做進一步測試。本Q3D元素不純物要求，為歷史上最嚴格的重金屬規範，且涉及更廣泛的元素，需要更昂貴的測試程序，採用具科學性的元素不純物風險評估與管控策略，可顯著減少必須常規執行的測試量，從而節省時間和成本。

參考前述各項重點，即刻開始(1)、著手收集各項資訊：收集越多資訊未來可能更節省時間與金錢；(2)、確定風險策略：檢視自家產品各項資訊，決定風險評估報告將採用選項1、2a、2b、3或者其他合適之方法；(3)、制定分析試驗計畫：決定必須分析的元素、需要多少樣品以及樣品各項準備、最合適的分析技術等，要知道將有許多的工作等待執行；(4)、根據ICH Q3D每種元素不純物之PDE值30%控制閾值，產品可能需要或不需要設定日常管制，更甚則可能需做變更管制(Change Control)，以降低某超過PDE的元素；(5)、考慮產品之生命週期：如果產品或組成分使用發生改變，可能是元素不純物的潛在來源，則必須重新評估。

誌 謝

本研究為食品藥物管理署之「提升製藥品質及風險管控」計畫成果，謹此致謝。

參考文獻

1. The International Council for Harmonisation. Guideline for elemental impurities : Q3D(R1)., 22 March 2019. EMA/CHMP/ICH/353369/2013.
2. The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopoeia 39 Volume I, General Chapter<232><233>, 2016. Baltimore: United Book Press, Inc.
3. European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia 9.0 Edition (Ph. Eur. 9.0), European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, 2016. Strasbourg.
4. Elemental Impurities in Drug Products, Guidance for Industry. August 2018., US. Food and Drug Administration.
5. Implementation strategy of ICH Q3D guideline., 08. March 2017. EMA/CHMP/QWP/115498/2017, Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP).
6. Implementation of ICH Q3D in the Certification Procedure. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, August 2016, Strasbourg.
7. 衛生福利部。2017。更新國際醫藥法規協合組織(ICH)規範採認清單。106.12.4 FDA藥字第1061410308號公告。
8. 衛生福利部。2021。發布中華藥典第九版，並自111年8月1日起生效。110.10.15 衛授食字第1101902494號公告。
9. United States Pharmacopeial Convention, Nov-Dec 1989, Pharmacopeial Forum.
10. IPCS. Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-based Exposure Limits, Environmental Health Criteria 170. International Programme on Chemical Safety. Geneva. 1994., World Health Organization.
11. US FDA, Guidance for Industry and Other Stakeholders: Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients (Redbook 2000), available at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-and-other-stakeholders-redbook-2000>
12. The Japanese Pharmacopoeia 17th edition, March 7, 2016, The MHLW Ministerial Notification No. 64.
13. Gregory P. Martin, August 20, 2018. Best Practices For Compliance With The New Elemental Impurities Requirements. Pharmaceutical Online.
14. International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) Letterhead : ICH Q3D Metal Impurities & USP Elemental Impurities. Information Exchange Request. Available from: https://ipeamericas.org/sites/default/files/ich-q3d-info_exchange_request_letter_template.docx; [Accessed: March 02, 2022].
15. Li G, Schoneker D, Ulman KL, Sturm JJ, Thackery LM, Kauffman JF., 2015. Elemental impurities in pharmaceutical excipients. J Pharm Sci.; 104(12):4197-4206.
16. Lhasa Limited. Available at: <https://www.lhasalimited.org>. [Accessed: March 02, 2022].
17. Boetzel R, Ceszak A, Day C, Drumm P, et al., 2018. An Elemental Impurities Excipient Database: A Viable Tool for ICH Q3D Drug Product Risk Assessment. J. Pharm. Sci.; 107(9), 2335-2340.
18. Jenke D, Stults C, Paskiet D, Ball D, Nagao L. 2015. Materials in Manufacturing and Packaging Systems as Sources of Elemental Impurities in Packaged Drug Products: A Literature Review. PDA J.Pharm. Sci. Technol., 69(1), 1-48.

Implementation and Risk Assessment of ICH Q3D

AN-RONG LEE*¹, LI-CHIEN CHANG¹, LI-HENG PAO¹,
CHIUNG-HO LIAO², PANG-TE LIN²

¹Taiwan Product Quality Research Institute, ² Division of Medicinal Products, TFDA, MOHW

ABSTRACT

Elemental impurities (EIs) in drug products can come from several sources, the relevant guideline ICH Q3D was finalized in March 2019. Taiwan Food and Drug Administration announced to adopt the updated ICH list in 2018, which included the Q3D guideline. This article mainly discusses the origin, purpose and focus of implementation of Q3D, and cites common international practice for risk assessment. The risk assessment of element impurities should consider the evaluation of the toxicity data for potential elemental impurities, the establishment of a Permitted Daily Exposure (PDE) for each element of toxicological concern, and application of a risk-based approach to control elemental impurities in drug products. Depending on whether any elemental impurity in drug products exceeds 30% of the PDE threshold (or exceeds the PDE value), determine whether it requires additional control of certain elements to ensure the quality of the drug products.

Key word: Q3D 、Elemental impurity 、Permitted Daily Exposure 、Risk Assessment