

藥品元素不純物 (Element Impurity, EI) 風險評估文件規範說明

一般規範：

留廠備查文件 - 品質系統	繳入文件(查驗登記或變更申請)
完整的風險評估文件，描述支持檔案摘要所需的流程、使用的數據、數據參考相關資訊	總結 - 所採用之風險評估策略
與GMP相關的程序，以管控EI的量	總結 - 已鑑別之EI與觀察到的或估算的EI值
變更管制流程 (定義產品評估或控制策略更新的決策點)	量產批3批或先導批6批之數據 component approach or drug product approach as appropriate
定期審查流程	產品風險評估結論
產品風險評估中使用的原始數據，品質合約、供應商稽核等等資料。	

EI 潛在的來源考慮：(常見以魚骨圖來圖示)

1. 原料藥-與 DMF 之關聯(提供 DMF no.)
2. 賦形劑
3. 支援系統-製藥用水為主要考慮之項目
4. 設施設備
5. 容器封蓋系統
6. 其他考慮

風險評估總結 EI 超過限值之情況說明：

1. EI 低於 PDE 閾值(30%PDE) - 無須進一步管控。
2. EI 低於 PDE 但大於閾值 - 可能需要額外管控/增加檢測頻率、上游步驟或者成分的檢視(純化步驟等)、封蓋系統的選擇，以確保 EI 低於 PDE。
3. EI 超過 PDE：除了可能改進之管控，一些可能會被接受的理由，有
 - (1) 間歇給藥
 - (2) 短期間(例如 30 天內)的劑量
 - (3) 特殊情況 - 危急狀況、罕見疾病、缺藥等因素(由主管機關判定)

容器封蓋系統之風險考慮：

風險	劑型	封蓋系統材質
 低	注射液劑、注射用懸液劑 吸入氣化噴霧劑用溶液劑	玻璃容器 – 潛在金屬元素 As 之浸出
	點眼溶液與懸浮液劑	玻璃容器 – 潛在金屬元素 As 之浸出
	穿皮貼片劑 軟膏劑與乳膏劑 鼻用氣化噴霧劑與噴劑	金屬容器 – 潛在浸金屬元素浸出 (依封蓋系統之材質與藥品成分/pH 值，風險不同)
	外用液劑與懸液劑	塑膠容器浸出EI風險小
	口服錠劑 硬/軟膠囊 散劑 無菌藥品相關粉末 外用粉末	固體劑型於CCS相關，風險小

考慮因素：

1. 是否有潛在量大的金屬元素浸出(包裝大小、是否為液體、材質)。
2. 架儲期間是否有 EI 浸出之可能。

參考文獻：ICH Q3D Training Package Module 5-8

附註：

EI: Element Impurity, 元素不純物

PDE: Permitted Daily Exposure, 每日最大暴露量

DMF: Drug master file, 原料藥主檔案

藥品元素不純物風險評估報告模版

I 藥品基本資料(範例)

-藥品 (衛署藥製字第***號)-膠囊劑型，15 毫克/顆

製造廠：***有限公司

-給藥途徑與每日最大劑量：15mg×2=30mg/次，每四小時一次，藥品實際 157 mg/顆，所以每日最大劑量吃下約 157mg*12=1884mg 總重，該藥品中包含 1 原料藥 5 賦形劑 1 膠囊殼，使用色素墨水印字與製程用水。

-原料藥製程(有/)無刻意添加之金屬元素

-口服固體劑型風險考量級別 1 與 2A 元素 - Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni

表 1：Permitted Daily Exposures for Elemental Impurities

Element	Class	Oral PDE µg/day
Cd	1	5
Pb	1	5
As	1	15
Hg	1	30
Co	2A	50
V	2A	100
Ni	2A	200

*根據 Q3D(R1)

註：視劑型與風險表列必要之欄位

表 2：製劑組成與含量

成分	含量 mg/顆	每日最大攝取量 mg	備註(可用於說明是否設有任何評估之元素的特別管控)
原料藥	15	180	
Lactose Monohydrate	78	936	
Potato Starch	5	60	
Povidone K-30	4	48	
Carboxymethylcellulose Calcium	3	36	
Magnesium Stearate	1.65	19.8	
Capsule Shell	50	600	
Iron Oxides	0.35	4.2	

(colorant and Ink)			
Purified Water*	28 mg(製程用水)	336	

* 考量製藥用純水系統倘符合 GMP 與藥典相關規定，屬低風險無須列入評估。

II、藥品元素不純物潛在來源考慮：

原料藥：根據原料藥技術性資料，製程中蓄意添加的元素不純物(如：催化劑等)資料。

賦形劑：主要來自供應商提供資訊或文獻資料

製造設備：設備的因素，一般於原料藥製程需要擔心的因素較藥品高，不鏽鋼設備之成分 - Cr、Mn、Mo、V、Ni，為考慮監測元素。

封蓋容器系統：依劑型考慮風險。

製藥用水：為支援系統最重要的考慮因子，固型製劑的水通常不需要列入考慮，如果符合藥典規格的純水，一般只要在評估時說明即可。

III、分析數據：

1. 收集各供應商既有數據整理
2. 自行檢測之各成分數據
3. 藥品實際檢測結果批次分析，應包含 3 批量產規模或 6 批先導性規模藥品(原料藥及製劑)元素不純物檢驗結果。

表 3：製劑中各組成分數據收集/實際測量所得元素不純物濃度

組成	濃度(µg/g)						
	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni
原料藥*	0.02	0.05	0.15	0.03	0.05	0.1	0.2
Lactose Monohydrate	0.0009	0.0006	0.0081	0.0005	0.0007	0.0093	0.0084
Potato Starch	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	1
Povidone K-30	0	0	0	-	0.01	0.01	0.02
Carboxymethylcellulose Calcium	0	0.09	0	-	0.02	0	0.54
Magnesium Stearate	0	0.01	0.02	-	0	-	0.16
Capsule Shell	0.0105	0.0748	0.0379	0.0078	0	0	0.44
Iron Oxides (colorant and Ink)	-	0.37	0.66	0	38.6	436.0	96.0

“-“ 為低於可測濃度或者說明實際情況

表 4：各組成分中各元素預算每日攝入量

組成分	每日攝入量 µg
-----	----------

	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni
原料藥*	0.0036	0.009	0.027	0.0054	0.009	0.018	0.036
Lactose Monohydrate	0.0008	0.0005	0.0075	0.0004	0.0006	0.0087	0.0078
Potato Starch	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.06
Povidone K-30	0	0	0	-	0.0004	0.0004	0.0009
Carboxymethylcellulose Calcium	0	0.0032	0	-	0.0007	0	0.0194
Magnesium Stearate	0	0.0001	0.0003	-	0	-	0.0031
Capsule Shell	0.0063	0.0448	0.0227	0.0046	0	0	0.264
Iron Oxides (colorant and Ink)	-	0.0015	0.0027	0	0.1621	1.8312	0.4032
各元素每日攝入總量 µg	0.0197	0.0682	0.0693	0.0194	0.1818	1.8673	0.7945
PDE µg/天	5	5	15	30	50	100	200

註：

分析測試：(中華藥典或其他十大醫藥先進國藥典)

若製造商可藉由製程監視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。當要進行測試以證明其符合規範時，依照元素不純物-分析方法(如中華藥典第九版通則<2235>)之規定執行。

IV、分析方法：(應敘述所採用之分析方法並完成分析方法確效)

- 1.藥典方法：I、ICP-AES 或 ICP-OES； II、ICP-MS
- 2.自行開發經確效之分析方法。(應提供參考依據)

表 5：藥品中元素不純物分析結果

Lot #	Scale, Kg	實測濃度，µg/g						
		Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni
Lot **								
平均								
是否 符合 評估 值								

--	--	--	--	--	--	--	--	--

*製劑檢驗批數：

V、結論

可使用列表顯示所評估之風險總結，如有需要說明之事項，再以章節說明。

表 6：風險總結 - 原料藥或某一不純質超標而要找出如何管控之分析用

元素	是否刻意添加	生產設備	包裝材料	各元素於製劑中的各成分評估	元素不純物總和 (計算或實測值)	PDE 值 μg	30%閾值 μg	風險總結
Cd	否	無明顯風險	無明顯風險	低於 30% 閾值		5	1.5	無須進一步管控
Pb	否	無明顯風險	無明顯風險	低於 30% 閾值		5	1.5	無須進一步管控
As	否	無明顯風險	無明顯風險	低於 30% 閾值		15	4.5	無須進一步管控
Hg	否	無明顯風險	無明顯風險	低於 30% 閾值		30	9	無須進一步管控
Co	否	無明顯風險	無明顯風險	低於 30% 閾值		50	15	無須進一步管控
V	否	無明顯風險	無明顯風險	低於 30% 閾值		100	30	無須進一步管控
Ni	否	無明顯風險	無明顯風險	低於 30% 閾值		200	60	無須進一步管控

或表 6：風險總結-藥品中元素不純物潛在來源

元素不純物潛在來源	資料分析評估	風險評估之進一步考慮
原料藥	沒有刻意添加之金屬元素，級別 1 與 2A 納入評估，未發現明顯風險	如果原料藥來源變更，應該要更新風險評估
賦形劑	由供應商提供的資訊確認沒有刻意添加的元素。 除了印字色素外 供應商分析報告表明以下級別 1 和 2A (Cd、Pb、As、Hg、Co、V 和 Ni) 的含量無明顯風險	印字色 Iron Oxides 有較高濃度之 Co、V、Ni 含量，不過由於藥品中佔比非常低，風險符合要求

水	藥典規格之製藥用水	使用符合藥典規格之純水，將 EI 風險降到最低
容器封蓋系統	使用 HDPE 瓶包裝容器，固體劑型轉移 EI 之風險小	無明顯風險，無須進一步管控
製程設備	一般於原料藥製程需要擔心的因素較藥品高，可由分析原料藥風險的角度切入	在風險評估中沒有進一步考慮。根據文件與數據資料證實了製造設備中元素不純物的貢獻可以忽略不計。

註：除風險評估文件，應提供相關技術性資料如下：

1. 原料藥(drug substance)：

- (1) 原料藥之元素不純物的分析方法與分析方法確效。
- (2) 原料藥之元素不純物的批次分析。

2. 製劑(drug product)：

- (1) 製劑之元素不純物的分析方法與分析方法確效。
- (2) 製劑之元素不純物的批次分析。