

Title: 文件名稱	***** 元素不純物風險評估報告
Document No.: 文件編號:	
Current Version: 版次:	
Effective Date 生效日期	

評估總結(Summary)

****膜衣錠****毫克元素不純物評估，結果顯示需評估之元素不純物為 Class 1 與 Class 2A 元素，即為 Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni 共 7 個金屬元素，依照此產品成分組成，收集各別原料之元素不純物含量，並依重量計算元素不純物總和，結果顯示此產品之每日服用最大劑量其 Class 1 與 Class 2A 元素含量皆低於 ICH Q3D (R1)所規定之 PDE，亦低於 30% PDE 管控值，且產品製程中無刻意添加元素不純物或相關催化劑，包裝材料與生產設備亦無明顯風險會有元素不純物之污染，因此無須進一步進行管控。

Analyst/Date: _____

Reviewer/Date: _____

QA Approval/Date: _____

1 藥品基本資料

1.1 藥品資料：

藥品	
許可證字號	
製造廠	
給藥途徑	
每日最大劑量	<p>每日最高治療劑量(依仿單記載)：(x) mg，因本品有效成份(a)含量為(y) mg，故於每日最高治療用量的條件下，單日最多可服用(z)顆。</p> <p>本品單顆實際重量為 xxx mg，故每日最高服用的之總量為 000 mg (xxx mg *(z)顆)。</p>
依劑型風險考量級別元素	<p>口服固體劑型*：Class 1 與 Class 2A 元素 (Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni)</p> <p>*本品內包含 1 原料藥 6 種賦形劑，使用 GMP 製程用水，且原料藥及賦形劑未有刻意添加金屬元素。</p>

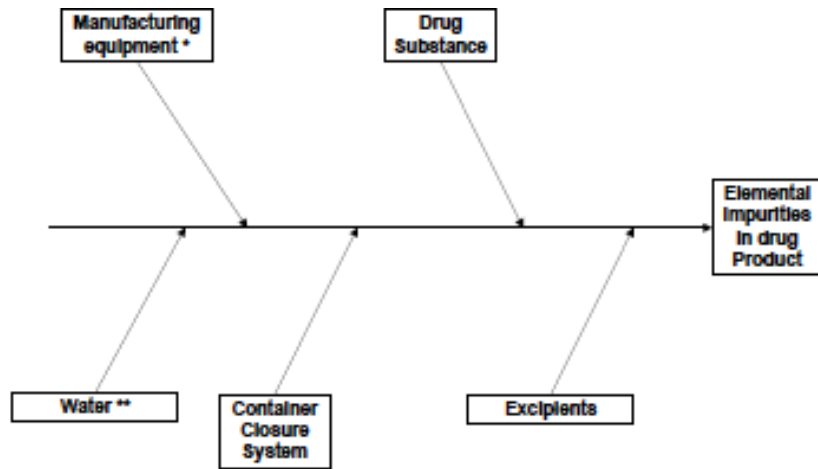
1.2 製劑組成與含量：

表 1：製劑組成與含量

成份 Component	含量 mg/unit	每日最大攝取量 mg	備註/說明
API(1)			
Excipient (1)			
Excipient (2)			
Excipient (3)			
Excipient (4)			
Excipient (5)			
Excipient (6)			
Total Amount			

2 藥品元素不純物潛在來源考量

依 ICH Q3D，潛在來源將考量原料藥、賦形劑、製程設備、直接包材及製程用水。



2.1 原料藥

依供應商提供之 EI(元素不純物) 聲明書 或 EI 評估報告 或 COA。
(含分析方法)

成份	說明
API(1)	本原料藥具有 2 來源(甲廠及乙廠)，依兩原料廠所提供之風險評估及檢測報告(附件 I 及附件 II)，兩來源於製程中均無刻意添加金屬元素，且相關數據遠小於 PDE。

2.2 賦形劑

依供應商提供之 EI 評估報告或 COA。(含分析方法)

成份	備註/說明
Excipient (1)	依該賦形劑供應商所提供之風險評估及檢測報告(附件 III)，該品於製程中並無刻意添加金屬元素，且相關數據遠小於 PDE。
Excipient (2)	依該賦形劑供應商所提供之風險評估及檢測報告(附件 III)，該品於製程中並無刻意添加金屬元素，且相關數據遠小於 PDE。
Excipient (3)	依該賦形劑供應商所提供之風險評估及檢測報告(附件 III)，該品於製程中並無刻意添加金屬元素，且相關數據遠小於 PDE。
Excipient (4)	依該賦形劑供應商所提供之風險評估及檢測報告(附件 III)，該品於製程中並無刻意添加金屬元素，且相關數據遠小於 PDE。
Excipient (5)	依該賦形劑供應商所提供之風險評估及檢測報告(附件 III)，該品於製程中並無刻意添加金屬元素，且相關數據遠小於 PDE。
Excipient (6)	依該賦形劑供應商所提供之風險評估及檢測報告(附件 III)，該品於製程中並無刻意添加金屬元素，且相關數據遠小於 PDE。

2.3 製造設備

由產品製造過程，詳細生產設備清單如下表，製程設備使用良好耐蝕性不鏽鋼 316 或 304 材質，EI 溶出或釋出之風險小。

2.3.1 製造流程如下：

例如：錠劑



2.3.2 儀器設備評估：

例如：依據 ICH Q3D 5.3 Potential elemental impurities derived from manufacturing equipment：Contributions of elemental impurities from drug product processing equipment would be expected to be lower than contributions observed for the drug substance，在一般製劑成品中，設備所釋出之元素不純物之風險較低。

2.3.3 製程評估：

例如：本品為口服固體制劑，製程內均為固態粉體流動，僅加入

少許製程用水進行練合或膜衣，過程中並未有大量液體或具腐蝕性的酸造成溶出之可能性，且未有高風險製程(如 hot melt extrusion)，故製程設備所造成之風險較低。

2.3.4 製造設備總評估：

例如：本品製程使用的主要設備包含高速混合造粒機、錐型整粒機、流動床、雙錐混合機、打錠機及膜衣機，上述設備之與藥品接觸材質主要使用 316 不鏽鋼(材質證明相關文件如附件 IV)，故可佐證製程設備所造成元素不純物釋出之風險極低。

表 2：膜衣錠劑型生產過程所使用設備清單


系統/設備/儀器	相關證明文件編號	材質
篩粉機-C		304 SS
篩粉機-D		304 SS
篩粉機-E		304SS
快速混合造粒機(120KG)		316 SS
流動層噴霧造粒乾燥機(200KG)		316 SS
流動層台車翻轉裝置(200KG)		316 SS
Comil 整粒機-A		316 SS
Comil 整粒機-C		316 SS
Comil 整粒機-E		316 SS
600L 三重圓錐混合機		316 SS
20 沖製錠機-A		316 SS
20 沖製錠機-B		316 SS
23 沖製錠機		316 SS
29 沖製錠機(雙出口)		316 SS
錠劑/膠囊外觀檢視機-80A		316 SS
錠劑/膠囊外觀檢視機-32A		316 SS
自動快速膜衣/糖衣機-35A		316 SS
自動快速膜衣/糖衣機-81A		316 SS
錠劑異檢機		316 SS
加熱攪拌槽		316 SS
四合一熱成型包裝機-A		316 SS
四合一熱成型包裝機-B		316 SS
自動快速膜衣機		316 SS
攪拌機		316SS

2.4 封蓋容器系統

例如：本品為口服固體劑型，使用 PTP 包裝，直接接觸材質為 PE，依據 ICH 內容：”It is recognized that the probability of elemental

leaching into solid dosage forms is minimal and **does not require** further consideration in the risk assessment”；及 TFDA 公告內容，此劑型應為低風險。

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

2.5 製藥用水

例如：依 ICH Q3D 及 TFDA 公告，製藥用水系統符合 GMP 與藥典相關規定，屬低風險無須列入評估。本廠製程用水全程使用 GMP 廠內水系統所產出之潔淨水，並符合藥典規格(附件 V)，故無需考量。

2.6 元素風險評估說明

例如：綜合上述元素不純物之潛在來源考量，本品於風險評估擬依 ICH 規範，針對 1 及 2A 元素進行評估，並採用 oral 之 PDE 限量。

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)

3 數據分析及評估

3.1 評估策略

例如：考量本品為口服固體制劑，經評估後確認其製程、封蓋系統及製藥用水之元素不純物風險極低，故擬以 **Component assessment approach** 進行評估。

依 *ICH Q3D 5.5 Evaluation*，評估所使用之數據得採用 **Supplier information or data**，故本品之評估將採用供應商之風險評估報告或檢測報告進行。

3.2 評估方法

3.2.1 搜集各原料藥/賦形劑供應商所提供之元素不純物之風險評估報告或檢測報告。

3.2.2 依各成份之每日最大使用量計算各成份之潛在元素不純物之含量。

所引用之數據，將使用報告內呈現多批數據之最大量。如供應商所提供之數據為範圍，則會以範圍之最大值進行計算評估。

如供應商報告為”BQL”/”<LOQ”，則在評估表格中會註明 LOQ 之數值，並以 LOQ 計算其潛在量。

如供應商報告為”BDL”/“<LOD”，則在評估表格中會註明 LOD 之數值，並以 LOD 計算其潛在量。

3.2.3 確認各成份之元素不純物加總後之總量是否<30% PDE.

3.3 數據分析

考量本品原料藥 API(1)有 2 種原料來源(甲廠及乙廠)，故分別使用 2 原料來源之供應商數據對製劑成品進行評估。

3.3.1 使用甲廠來源 API(1)之成品評估

成份	處方 (g)	Daily dose (g)	Measured Concentration (ug/g)							Total Daily Mass Of Elemental Impurity (ug)						
			Pb	Cd	As	Hg	Co	V	Ni	Pb	Cd	As	Hg	Co	V	Ni
API(1) (甲廠)	xxx	000														
Excipient (1)																
Excipient (2)																
Excipient (3)																
Excipient (4)																
Excipient (5)																
Excipient (6)																
TOTAL																
各元素預期每日攝入總量 (ug)																
PDE (ug)																
30% PDE (ug)																
< 30% PDE?																

*所引用之數據，均使用供應商報告內呈現多批數據之最大量。如供應商所提供之數據為範圍，則會以範圍之最大值進行計算評估。

*如供應商報告為” BQL” / “< LOQ” ，則在評估表格中會註明 LOQ 之數值，並以 LOQ 計算其潛在量。

*如供應商報告為” BDL” / “< LOD” ，則在評估表格中會註明 LOD 之數值，並以 LOD 計算其潛在量。

3.3.2 使用乙廠來源 API(1)之成品評估

成份	處方 (g)	Daily dose (g)	Measured Concentration (ug/g)							Total Daily Mass Of Elemental Impurity (ug)						
			Pb	Cd	As	Hg	Co	V	Ni	Pb	Cd	As	Hg	Co	V	Ni
API(1) (乙廠)	xxx	OOO														
Excipient (1)																
Excipient (2)																
Excipient (3)																
Excipient (4)																
Excipient (5)																
Excipient (6)																
TOTAL																
										各元素預期每日攝入總量 (ug)						
										PDE (ug)						
										30% PDE (ug)						
										< 30% PDE?						

*所引用之數據，均使用供應商報告內呈現多批數據之最大量。如供應商所提供之數據為範圍，則會以範圍之最大值進行計算評估。

*如供應商報告為” BQL” / “< LOQ” ，則在評估表格中會註明 LOQ 之數值，並以 LOQ 計算其潛在量。

*如供應商報告為” BDL” / “< LOD” ，則在評估表格中會註明 LOD 之數值，並以 LOD 計算其潛在量。

4 結論

4.1 各元素風險總結

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份評估	潛在元素不純物總和 (ug)		PDE (ug)	30% PDE (ug)	風險總結
					API (1)來源				
					甲廠	乙廠			
Pb	否	無明顯風險	無明顯風險	低於30%閾質			5	1.5	無須進一步管控
Cd	否	無明顯風險	無明顯風險	低於30%閾質			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%閾質			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%閾質			30	9	無須進一步管控
Co	否	無明顯風險	無明顯風險	低於30%閾質			50	15	無須進一步管控
V	否	無明顯風險	無明顯風險	低於30%閾質			100	30	無須進一步管控
Ni	否	無明顯風險	無明顯風險	低於30%閾質			200	60	無須進一步管控

4.2 各元素潛在來源風險總結

	資料分析評估	風險評估之進一步考量
原料藥	各來源之原料藥均無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	各成份之製程均無刻意添加金屬元素，且相關元素不純物之檢測數據均遠小於 PDE
水	藥典規格之製藥用水	使用符合藥典規格之製藥用水，將 EI 風險降到最低
容器封蓋系統	固體劑型轉移 EI 之風險極小	無明顯風險，無須進一步管控。
製程設備	固體製程中僅有固體粉末與少量水，設備溶出元素不純物的風險極低，且相關設備接觸面均使用 316 不鏽鋼，故製程所造成的風險極低。	本品為固體製劑，且非高風險製程，故在風險評估中沒有進一步考慮，

5 附件：

- 5.1 附件 I：原料藥甲之 EI 風險評估/檢測報告
- 5.2 附件 II：原料藥乙之 EI 風險評估/檢測報告
- 5.3 附件 III：賦形劑之 EI 風險評估/檢測報告
- 5.4 附件 IV：製程設備之材質證明相關文件
- 5.5 附件 V：製藥用水規格與風險評估