

××藥廠股份有限公司
×× PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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(包含原料藥、賦形劑、製程設備、容器封蓋系統等可能使製劑遭受元素不純物污染之風險)，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 個元素，依照此產品成分組成，收集個別原料之元素不純物含量，並依option 2b計算元素不純物總和，結果顯示每日攝取此產品殘留之Class 1與Class 2A元素的最大量皆低於 ICH Q3D (R1)所規定之 PDE值，亦低於 30% PDE 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: _____

××藥廠股份有限公司

×× PHARMACEUTICAL CO., LTD.

1 製劑基本資料

1.1 製劑資料：

名稱	
許可證字號 (備註：新案不適用)	
製造廠	
給藥途徑	
每日最大劑量	<p>依仿單之用法及用量計算每日攝取的原料藥量。</p> <p>範例：</p> <p>每日最高治療劑量(依仿單記載)：(x) mg，因本品有效成分(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，故每日最高服用之總量為 000 mg (xxx mg *(z)顆)。</p>
應評估的元素不純物	<p>例如：</p> <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，使用製藥用水，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：

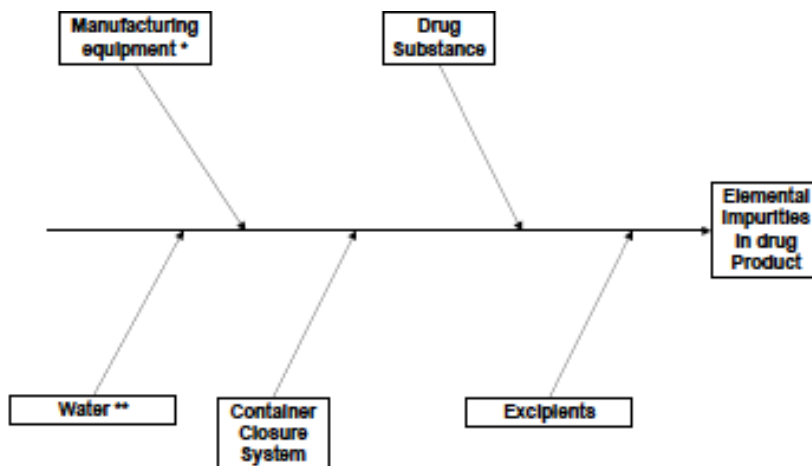
成分	含量 mg/unit	每日最大攝取量 mg	備註/說明
API(1)			
Excipient (1)			
Excipient (2)			
Excipient (3)			
Excipient (4)			
Excipient (5)			
Excipient (6)			
Total Amount			

××藥廠股份有限公司

×× PHARMACEUTICAL CO., LTD.

2 製劑之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(其內容應有相關數據提供)或EI評估報告。

成分	說明
API(1)	本原料藥具有 2 來源(甲廠及乙廠)，依兩原料藥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。

××藥廠股份有限公司

×× PHARMACEUTICAL CO., LTD.

2.2 賦形劑

成分	備註/說明
Excipient (1)	依該賦形劑供應商所提供之元素不純物的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元素不純物的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元素不純物的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元素不純物的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元素不純物的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元素不純物的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 製程設備

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，在一般製劑中，設備所釋出之元素不純物之風險較低。

××藥廠股份有限公司

×× PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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，僅加入少許製藥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 製程設備總評估：

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。

膜衣錠劑型生產過程所使用設備清單：

系統/設備/儀器	材質	備註(如:證明文件編號。)
篩粉機	304 SS	
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	316 SS	
600L 三重圓錐混合機	316 SS	
20 沖製錠機	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	316 SS	
自動快速膜衣機	316 SS	
攪拌機	316 SS	


××藥廠股份有限公司

×× PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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	玻璃容器 - 潛在金屬元素 As 之浸出
	吸入氣化噴霧劑用溶液劑	
	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	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)
	軟膏劑與乳膏劑	
	鼻用氣化噴霧劑與噴劑	
	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 元素不純物風險評估說明

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)

××藥廠股份有限公司

×× PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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 依各成分之每日最大使用量計算各成分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 確認各成分之元素不純物加總後之總量是否 <30% PDE。

3.3 數據分析

考量本品之原料藥 API(1)有2種來源(甲廠及乙廠)，故分別使用兩原料藥來源之供應商數據對製劑進行評估。

××藥廠股份有限公司
×× PHARMACEUTICAL CO., LTD.

3.3.1 使用甲廠來源 API(1)之製劑評估

成分	每日最大攝量 (g)	Measured concentration (µg/g)							Total Daily Mass of Elemental Impurity (µg)						
		Pb	Cd	As	Hg	Co	V	Ni	Pb	Cd	As	Hg	Co	V	Ni
API(1)(甲廠)															
Excipient(1)															
Excipient(2)															
Excipient(3)															
Excipient(4)															
Excipient(5)															
Excipient(6)															
TOTAL		各元素預期每日攝入總量(µg)													
		PDE(µg)													
		30% PDE(µg)													
		< 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。

××藥廠股份有限公司
×× PHARMACEUTICAL CO., LTD.

3.3.2 使用乙廠來源 API(1)之製劑評估

成分	每日最大攝取量 (g)	Measured concentration (µg/g)							Total Daily Mass of Elemental Impurity (µg)						
		Pb	Cd	As	Hg	Co	V	Ni	Pb	Cd	As	Hg	Co	V	Ni
API(1)(甲廠)															
Excipient(1)															
Excipient(2)															
Excipient(3)															
Excipient(4)															
Excipient(5)															
Excipient(6)															
TOTAL		各元素預期每日攝入總量(µg)													
		PDE(µg)													
		30% PDE(µg)													
		< 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。

××藥廠股份有限公司
×× PHARMACEUTICAL CO., LTD.

4 結論

4.1 元素不純物風險評估總結

範例：

元素	是否刻意添加	製程設備	容器封蓋系統	各元素於製劑中的各成分評估	潛在元素不純物總和 (µg)		PDE (µg)	30% PDE (µg)	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% PDE			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% PDE			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% PDE			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% PDE			30	9	無須進一步管控
Co	否	無明顯風險	無明顯風險	低於30% PDE			50	15	無須進一步管控
V	否	無明顯風險	無明顯風險	低於30% PDE			100	30	無須進一步管控
Ni	否	無明顯風險	無明顯風險	低於30% PDE			200	60	無須進一步管控

××藥廠股份有限公司
×× PHARMACEUTICAL CO., LTD.

4.2 元素不純物潛在來源風險評估總結

範例：

	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。	各成分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。

××藥廠股份有限公司
×× PHARMACEUTICAL CO., LTD.

5 附件：

- 5.1 附件I：原料藥甲廠之EI風險評估/檢測報告
- 5.2 附件II：原料藥乙廠之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