

檔 號：
保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2
號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：02-27877670

傳真：02-3322-9527

電子信箱：m01156@fda.gov.tw

受文者：中華民國藥師公會全國聯合會

發文日期：中華民國110年8月12日

發文字號：FDA藥字第1101408123B號

速別：普通件

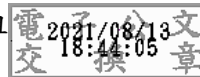
密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關預告「ICH Q3A(R2)及Q3B(R2)：新藥之不純物指引
(Impurities in New Drug Substances and New Drug
Products)」(草案)一案，請至本署網站 (<http://www.fda.gov.tw/>) 之「公告資訊」網頁下載。惠請轉知所屬
會員及相關單位，如對內容有意見或相關建議者，請彙整
指引相關建議後於發文次日起60日內惠復，請查照。

正本：台灣藥學會、中華民國學名藥協會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中
華民國藥劑生公會全國聯合會、台灣年輕藥師協會、台灣醫藥品法規學會、台灣
研發型生技新藥發展協會、臺灣製藥工業同業公會、台灣藥品行銷暨管理協會、
台北市西藥商業同業公會、中華民國西藥代理商業同業公會、台北市西藥代理商
業同業公會、中華民國製藥發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國
藥師公會全國聯合會、社團法人臺灣臨床藥學會、台北市進出口商業同業公會

副本：財團法人醫藥品查驗中心、本署研究檢驗組



**ICH Q3A(R2)及 Q3B(R2)：新藥之
不純物指引
(Impurities in New Drug Substances and
New Drug Products)
(草案)**

**衛生福利部食品藥物管理署
中華民國 110 年 8 月**

前言

國際醫藥法規協和會 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 於 1995 年發布 ICH Q3A (Impurities in New Drug Substance)及 1996 年發布 ICH Q3B (Impurities in New Drug Products)指引，針對新藥原料藥及製劑中之不純物限量提供指導原則。因應實務發展所需不斷更新，ICH 又於 2006 年 10 月發布 Q3A 第二版 (R2)及 2006 年 6 月發布 Q3B 第二版 (R2)指引。

本指引參照 ICH Q3A(R2)、ICH Q3B(R2)、行政院衛生福利部分析確效作業指導手冊及藥品安定性試驗基準等制定，適用於原料藥及製劑查驗登記申請案之藥品不純物資料準備指導，但不適用於生物藥品。如送審資料與本指引有出入時，廠商須另提出科學依據及各項資料。

ICH Q3A(R2)及 Q3B(R2)指引沿革

| | 初始編號 | 沿革 | 日期 | 新編號 2005年11月 |
|---|--------|--|-----------------|-----------------|
| 1 | Q3 | 指導委員會根據第2階段通過並發行以供公眾諮詢所用。 | 1994年 3月15日 | Q3A |
| | Q3A | 指導委員會根據第4階段通過，並建議 ICH 三方主管機關使用。Q3 指引改名為 Q3A。 | 1995年 3月30日 | Q3A |
| | Q3A(R) | 指導委員會根據第2階段通過第1次修訂版並發行以供公眾諮詢所用。 | 1999年 10月7日 | Q3A(R1) |
| | Q3A(R) | 指導委員會根據第4階段通過第1次修訂版，並建議 ICH 三方主管機關使用。 | 2002年 2月6日 | Q3A(R1) |
| 2 | Q3B | 指導委員會根據第2階段通過並發行以供公眾諮詢所用。 | 1995年 11月29日 | Q3B |
| | Q3B | 指導委員會根據第4階段通過，並建議 ICH 三方主管機關使用。 | 1996年 11月6日 | Q3B |
| | Q3B(R) | 指導委員會根據第2階段通過第1次修訂版並發行以供公眾諮詢所用。 | 1999年 10月7日 | Q3B(R1) |
| | Q3B(R) | 指導委員會根據第4階段通過第1次修訂版，並建議 ICH 三方主管機關使用。 | 2003年 2月5日 | Q3B(R1) |

第4階段現行版

| | | | | |
|---|---------|----------------------|-----------------|---------|
| 1 | Q3A(R2) | 指導委員會根據第4階段通過第2次修訂版。 | 2006年 10月25日 | Q3A(R2) |
| 2 | Q3B(R2) | 指導委員會根據第4階段通過第2次修訂版。 | 2006年 6月2日 | Q3B(R2) |

目錄

| | |
|--------------------------------|----|
| 第一章、原料藥之不純物 | 5 |
| 一、 引言 | 5 |
| 二、 不純物之分類 | 5 |
| (一) 有機不純物 | 5 |
| (二) 無機不純物 | 5 |
| (三) 殘留溶劑 | 5 |
| 三、 不純物管制之合理性 | 6 |
| (一) 有機不純物 | 6 |
| (二) 無機不純物 | 6 |
| (三) 殘留溶劑 | 6 |
| 四、 分析方法 | 6 |
| 五、 不純物含量之批次分析 | 7 |
| 六、 不純物規格 | 7 |
| 七、 不純物之驗證 | 8 |
| 八、 原料藥中不純物之閾值及範例 | 9 |
| (一) 原料藥中不純物之閾值 | 9 |
| (二) 申請案中對不純物進行鑑別與驗證報告之範例 | 9 |
| 第二章、製劑之降解產物 | 11 |

| | |
|--------------------------------|----|
| 一、 引言..... | 11 |
| 二、 降解產物管制之合理性..... | 11 |
| 三、 分析方法..... | 11 |
| 四、 降解產物含量之批次分析..... | 12 |
| 五、 降解產物規格..... | 12 |
| 六、 降解產物之驗證..... | 13 |
| 七、 製劑中降解產物之閾值及範例..... | 14 |
| (一) 製劑中降解產物之閾值..... | 14 |
| (二) 申請案中對降解產物進行鑑別與驗證報告之範例..... | 15 |
| 第三章、鑑別與驗證之決策樹..... | 17 |
| 第四章、詞彙..... | 19 |
| 參考文獻..... | 20 |

ICH Q3A(R2)及 Q3B(R2)：新藥之不純物指引

第一章、原料藥之不純物

一、引言

本章節旨在提供查驗登記申請案之原料藥不純物資料準備指導，不適用於臨床研究階段的原料藥。本章節未包括生物藥品或生物技術產品、胜肽、寡核苷酸、核醫放射性藥品、發酵產品及其半合成衍生物、植物藥品及動物或植物來源之粗產物。亦不包含以下：

- (1) 因藥品優良製造規範 (GMP) 問題，出現不應發生之外來污染物。
- (2) 多晶型。
- (3) 鏡像異構物不純物。

本章節重點討論下列二面向：

- (1) 化學方面包括不純物的分類與鑑別、報告產出及不純物表列規格，並簡述分析程序。
- (2) 安全方面包括用於安全與臨床研究的原料藥之不純物驗證。

二、不純物之分類

(一) 有機不純物 (與製程及藥品相關)

有機不純物可能在原料藥製造過程及/或儲存期間產生，其結構可為已鑑別或未鑑別、具揮發性或非揮發性，例如：起始物、副產物、中間產物、試劑、配體、催化劑等。

(二) 無機不純物

無機不純物可能來自製造過程，通常其是已知且結構已鑑別的，包括：試劑、配位體、催化劑、重金屬或其他殘留金屬、無機鹽、其他物質 (例如：助濾劑、活性炭) 等。

(三) 殘留溶劑

溶劑是在原料藥合成過程中作為溶液或懸液的有機或無機液體，該溶劑所具之毒性通常已知，可方便選擇適當方法將其控制於限量範圍內 (參見 ICH Q3C 指引)。

三、不純物管制之合理性

(一) 有機不純物

申請時，應概述原料藥在合成、純化及儲存過程中，實際存在及潛在於原料藥的不純物。概述應依據合成所涉及之化學反應、原物料相關的不純物及可能之降解產物，進行科學性評估。並依據化學反應與反應條件下可能產生之不純物進行討論。

此外，亦應概述原料藥中不純物之研究資料，包含製程開發及擬上市製程之所有批次試驗結果，並以虐待試驗之結果鑑別原料藥於儲存可能產生的不純物。同時，應比較並探討原料藥於擬上市與研發階段各批次的不純物概況。

應對原料藥中含量大於 (>) 鑑別閾值之不純物【參見第一章八、(一)】(例如：以原料藥之回應因子計算) 進行結構鑑定。任何擬上市製程生產之批次中，所有大於鑑別閾值之不純物，皆應進行結構鑑定；此外，在儲存條件下進行之安定性試驗，任何降解產物大於鑑別閾值，其結構亦應進行確認；當不純物結構無法確認時，申請資料應包含研究概述。當含量不大於 (\leq) 鑑別閾值之不純物的結構已進行確認，亦可呈現於申請資料中。

一般而言，不純物含量不大於鑑別閾值者，不須進行結構鑑定；然而，當潛在不純物含量不大於鑑別閾值，但具強烈藥效、可產生毒性或非預期藥理作用時，應以合適之分析方法定量，且均應進行驗證。

(二) 無機不純物

無機不純物通常係使用藥典或其他適當之方法，進行檢測及定量。在研發階段，應評估原料藥中殘留的催化劑。原料藥規格之檢驗項目是否須涵蓋無機不純物，應進行討論。其允收標準之制定應依據藥典標準或已知的安全性資料。

(三) 殘留溶劑

原料藥製造過程中所使用溶劑殘留量之管制，應進行討論 (參見 ICH Q3C 指引)。

四、分析方法

評估不純物之分析方法應經確效，並適用於檢測及定量不純物 (參見分析確效作業指導手冊及 ICH Q2(R1) 指引)。依據擬上市製程的製造經驗而選擇其他閾值時，技術因素 (例如：製造能力與控制方法) 可被視為其合理性依據。閾值呈現至小數點後二位【參見第一章八、(一)】，並不代表分析方法之精密度。因此，若分析方法合理且經確效，則可使用較低精密度的分析方法 (例如：薄層層析法)。當研發階段與擬上市採用之分析方法不同時，應進行討論。分析方法之最低定量濃度應不大於報告閾值。

有機不純物含量可由各種分析技術測定，包括不純物之測定值與適當的對照標準品之測定值進行比較，或與原料藥之測定值進行比較。不純物之分析方法採用的對照標準品，應依據使用目的進行評估與鑑定。原料藥可作為標準品以評估不純

物含量。當原料藥與不純物之回應因子不相近時，若使用校正因子或實際上會高估不純物含量，則仍可使用該方法。已確認或未確認不純物之允收標準與分析方法可基於分析假設（例如：檢測器回應值相同），該假設之合理性應進行討論。

五、不純物含量之批次分析

申請時，應檢附所有用於臨床、安全性與安定性試驗及上市製程批次之原料藥的不純物含量分析結果。檢驗結果如為數值者，應以數據表示，而不應使用「符合」、「合格」等文字描述。任何大於報告閾值之不純物應報告其檢測值，且應將其計算至總不純物之含量，並應檢附其分析方法。當檢驗結果小於 1.0% 者，應報告至小數點後二位（例如：0.06%、0.13%）；當檢驗結果大於或等於 1.0% 者，應報告至小數點後一位（例如：1.3%）。檢驗結果應進行四捨五入，並建議以表列（例如：試算表）呈現【參見第一章八、(二)】，不純物均應以編號或適當之描述（例如：層析滯留時間）表示。如採用較高之報告閾值，應說明其合理性。所有大於報告閾值之不純物，應進行累加，並以總不純物之形式報告。

當研發階段改變分析方法時，應於批次分析中註明使用之分析方法，並提供適當之分析方法確效資料及代表性的層析圖譜。當分析方法確效的代表性批次之層析圖譜顯示可區辨各不純物（例如：樣品中添加不純物），並以常規管制其他任一不純物，則可視為代表性之不純物概況。申請時，應提供每一批次之完整不純物概況（例如：層析圖譜）。

應提供每批原料藥之下列資訊：

- (1) 批號與批量
- (2) 製造日期
- (3) 製造地點
- (4) 製程
- (5) 個別不純物含量及總不純物含量
- (6) 批次之用途（例如：安全性試驗、臨床試驗）
- (7) 使用之分析方法

六、不純物規格

原料藥規格應包含各不純物項目：有機不純物、無機不純物及殘留溶劑，其中有機不純物項目，例如：每一特定已確認不純物、每一特定未確認不純物、任一允收標準不大於鑑別閾值之非特定不純物、總不純物等。利用原料藥的安定性試驗、化學開發研究及常規檢驗之批次分析結果，預測擬上市製程原料藥中可能出現之不純物。應依據擬上市製程批次中所含之不純物，訂定原料藥規格之不純物項目。相關規定如下：

- (1) 申請時應檢附不純物規格合理性之依據，包含用於安全性批次、臨床試驗批次及擬上市製程之原料藥不純物概況等。
- (2) 規格應包含特定已確認不純物及估計含量大於鑑別閾值之特定未確認不純物。
- (3) 對於具強烈藥效、可產生毒性或非預期藥理作用之不純物，其分析方法之最低定量/檢測濃度，應與不純物之管制標準相當。
- (4) 應說明未確認不純物之分析方法與其含量確認的假設。
- (5) 特定未確認不純物應以適當的方法標示（例如：「未確認不純物 A」、「相對滯留時間為 0.9 之未確認不純物」）。
- (6) 任一非特定不純物之允收標準應不大於鑑別閾值，且總不純物亦應訂定其允收標準。
- (7) 不純物允收標準不應高於安全性試驗資料之合理範圍，且應符合製程及分析效能。
- (8) 閾值呈現至小數點後二位，並不代表特定不純物及總不純物允收標準之精密度。

七、不純物之驗證

驗證係指獲取評估資料，以確認不純物之安全性。申請時應提供安全性評估資料，以說明不純物允收標準訂定之合理性。當原料藥中任一不純物的含量已經由安全性試驗及/或臨床試驗進行確認後，則其任一不純物之含量可視為已驗證。若不純物為動物及/或人體之重要代謝物，一般可視為已驗證。若不純物之驗證閾值高於原料藥中實際不純物之含量，可依據安全性研究中實際不純物之量來判斷其合理性。若不純物之允收標準超過驗證閾值，且無法提供資料佐證該允收標準，則須進一步研究，並獲取安全性評估資料，以支持該允收標準之適當性。

依據科學性評估與風險等級（包含藥物作用分類及臨床經驗），可適當調整不純物之驗證閾值。如有證據顯示不純物與病人之用藥不良反應有關時，應下修驗證閾值；反之，考量相似情況（例如：病人族群、藥物作用分類與臨床考量）後，若安全性之風險等級較小，則可容許較高之驗證閾值。

鑑別及驗證之決策樹【參見第三章】描述不純物超過閾值之考量事項。某些情況下，相較於檢附不純物之安全性資料，訂定不純物含量不大於驗證閾值是比較容易的；或者，可引用足以驗證不純物之文獻資料。若兩者皆不可行，則應考慮執行安全性試驗。可作為驗證不純物之試驗取決於諸多因素，包括病人族群、每日劑量、給藥途徑與給藥頻率。此試驗可用含有不純物之原料藥進行，但有時適合使用分離之不純物進行試驗。

本章節不適用於臨床研究階段，但於開發階段後期，本章節之閾值可用於評估擬上市製程批次中出現之新不純物。當開發階段後期之任何新不純物含量大於鑑別閾值【參見第一章八、(一)】，則應確認其結構【參見第三章】；若其含量大於驗證閾值【參見第一章八、(一)】，則應考慮驗證該不純物。驗證不純物之安全性評估研究應以含有新不純物之原料藥與已驗證的原料藥進行比較，亦可考慮使用分離

的不純物進行安全性試驗。

八、原料藥中不純物之閾值及範例

(一) 原料藥中不純物之閾值

| 每日最大劑量 ¹ | 報告閾值 ^{2,3} | 鑑別閾值 ³ | 驗證閾值 ³ |
|---------------------|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| ≤ 2 克/天 | 0.05% | 0.10%或每日攝取 1.0 mg (二者中取 較低量者) | 0.15%或每日攝取 1.0 mg (二者中取 較低量者) |
| > 2 克/天 | 0.03% | 0.05% | 0.05% |

¹ 每日攝取之原料藥量。

² 閾值較報告閾值高者，須提供科學性依據。

³ 若不純物具不尋常毒性 (unusually toxic)，應適當降低閾值。

(二) 申請案中對不純物進行鑑別與驗證報告之範例

本範例僅作為參考，非為申請資料的模板 (template)。

範例 1：每日最大劑量為 0.5 克

報告閾值 = 0.05%

鑑別閾值 = 0.10%

驗證閾值 = 0.15%

| “原始” 結果(%) | 報告結果 (%) 報告閾值 = 0.05% | 不純物之每日攝取 量(mg) (經四捨五入) | 採取行動 | |
|---------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | | 鑑別 (是否超出閾值 0.10%) | 驗證 (是否超出閾值 0.15%) |
| 0.044 | 無須報告 | 0.2 | 否 | 否 |
| 0.0963 | 0.10 | 0.5 | 否 | 否 |
| 0.12 | 0.12 ¹ | 0.6 | 是 | 否 ¹ |
| 0.1649 | 0.16 ¹ | 0.8 | 是 | 是 ¹ |

範例 2：每日最大劑量為 0.8 克

報告閾值 = 0.05%

鑑別閾值 = 0.10%

驗證閾值 = 1.0 mg

| “原始”結果 (%) | 報告結果 (%) 報告閾值 = 0.05% | 不純物之每日攝取 量(mg) (經四捨五入) | 採取行動 | |
|---------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | | | 鑑別 (是否超出閾值 0.10%) | 驗證 (是否超出閾值 1.0 mg) |

| | | | | |
|-------|------|-----|---|------------------|
| 0.066 | 0.07 | 0.6 | 否 | 否 |
| 0.124 | 0.12 | 1.0 | 是 | 否 ^{1,2} |
| 0.143 | 0.14 | 1.1 | 是 | 是 ¹ |

¹ 不純物經鑑別後，若測定的回應因子與原假設明顯不同，應重新檢測該不純物的實際含量，並依據驗證閾值重新進行評估。

² 為確認不純物的含量是否超過閾值，報告的結果應依據以下原則進行評估：

- (1) 若閾值以%表示，則報告的結果應四捨五入至閾值相同的小數位數，並與閾值進行比較。
- (2) 若閾值以每日攝取量(total daily intake, TDI)表示，則報告的結果須轉換為 TDI 表示，且應進行四捨五入至閾值相同的小數位數，並與閾值進行比較。例如：含量為 0.12% 的不純物，即相當於 TDI 為 0.96 毫克 (絕對值)，經四捨五入後為 1.0 毫克，該值未超過以 TDI 表示的驗證閾值 (1.0 毫克)。

第二章、製劑之降解產物

一、 引言

本章節適用於製劑中原料藥之降解產物，或原料藥與賦形劑及/或直接包材之反應產物（通稱為降解產物）。一般而言，當原料藥不純物非屬降解產物，則無須於製劑中管制。本章節不適用於賦形劑產生之不純物，或經容器封蓋系統中萃出或滲出之不純物，亦不適用於臨床研究階段的製劑。

本章節未包括生物藥品或生物技術產品、胜肽、寡核苷酸、核醫放射性藥品、發酵產品及其半合成衍生物、植物藥品及動物或植物來源之粗產物，亦不包含以下：

- (1) 因藥品優良製造規範 (GMP) 問題，出現不應發生之外來污染物。
- (2) 多晶型。
- (3) 鏡像異構物不純物。

二、 降解產物管制之合理性

申請時，應基於科學性評估，並包含製劑中潛在之降解途徑、製劑與賦形劑及/或直接包材反應所產生之不純物，概述製劑於製造及安定性試驗所發現之降解產物。此外，亦應概述製劑中降解產物之研究資料，包含研發批次與代表性批次之試驗結果。如經評估確認非屬降解產物之不純物（例如：源自於原料藥製程及賦形劑之不純物），應提供合理性說明。應比較並探討代表性批次與研發階段之製劑的不純物概況。

在儲存條件下進行之安定性試驗中，任何大於 (>) 鑑別閾值之降解產物，其結構應進行確認；當無法確認降解產物之結構時，申請資料應包含無法確認降解產物結構之研究概述。

一般而言，含量不大於 (\leq) 鑑別閾值之降解產物不須進行結構鑑定。但對於具強烈藥效、可產生毒性或非預期藥理作用之降解產物，即使其含量不大於鑑別閾值，仍應建立其分析方法。在特殊情況下，可依據擬上市製程之經驗及技術因素（例如：最大產量、原料藥相對於賦形劑之比例較低，或所用賦形劑為動植物生藥），調整鑑別閾值。

三、 分析方法

評估降解產物之分析方法應經確效，並適用於檢測與定量降解產物（參見分析確效作業指導手冊及 ICH Q2(R1)指引），尤其應證明分析方法具有專一性，必要時分析方法確效應包含虐待試驗。若分析方法測得降解產物以外其他層析波峰，應於圖譜中標註並探討其來源。分析方法之最低定量濃度應不大於報告閾值。

降解產物含量可由各種分析技術測定，包括降解產物之測定值與適當的對照標準

品之測定值進行比較，或與原料藥之測定值進行比較。降解產物之分析方法採用的對照標準品，應依據使用目的進行評估與鑑定。原料藥可用於評估降解產物含量，當回應因子不相近時，若使用校正因子或實際上會高估降解產物含量，則仍可使用該方法。已確認或未確認降解產物之允收標準及分析方法常基於分析假設(例如：檢測器回應值相同)，該假設的合理性應進行討論。當研發階段與擬上市採用之分析方法不同時，應進行討論。

四、 降解產物含量之批次分析

申請時，應檢附所有用於臨床、安全性、安定性試驗及代表性批次之製劑的降解產物含量分析結果。檢驗結果如為數值者，應以數據表示，而不應使用「符合」、「合格」等文字描述。任何大於報告閾值【參見第二章七、(一)】之降解產物應報告其檢測值，且應將其計算至總降解產物之含量，並應檢附其分析方法。當檢驗結果小於 1.0%者，應報告至小數點後二位(例如：0.06%)；當檢驗結果大於或等於 1.0%者，應報告至小數點後一位(例如：1.3%)。檢驗結果應進行四捨五入，並建議以表列(例如：試算表)呈現【參見第二章七、(二)】，且降解產物應以編號或適當之描述(例如：層析滯留時間)表示。如採用較高之報告閾值，應說明其合理性。所有大於報告閾值之降解產物，應進行累加，並以總降解產物之形式報告。

應提供分析方法確效及長期與加速安定性試驗的代表性批次之層析圖譜(或使用其他分析方法獲得的相關資料)，層析圖譜應標示各波峰。申請時，應提供每一批次之完整降解產物概況(例如：層析圖譜)。

應提供每批製劑之下列資訊：

- (1) 批號、劑量與批量
- (2) 製造日期
- (3) 製造地點
- (4) 製程
- (5) 直接包裝容器封蓋
- (6) 個別降解產物含量與總降解產物含量
- (7) 批次之用途(例如：臨床試驗、安定性試驗)
- (8) 使用之分析方法
- (9) 用於製劑之原料藥批號
- (10) 安定性試驗的儲存條件

五、 降解產物規格

製劑規格中應包含降解產物項目，例如：每一特定已確認降解產物、每一特定未

確認降解產物、任一允收標準不大於鑑別閾值之非特定降解產物、總降解產物，以管制製劑於製造及架儲期間產生之降解產物。降解概況可用安定性試驗、對降解途徑了解、產品開發研究及實驗室研究描述之。應依據擬上市製程製得批次所含之降解產物，訂定製劑規格之降解產物項目。相關規定如下：

- (1) 應提供降解產物之規格合理性說明，包含安全性試驗批次、臨床試驗批次、安定性試驗及擬上市製程批次之降解概況等。
- (2) 規格應包含特定已確認降解產物及估計含量大於鑑別閾值之特定未確認降解產物。
- (3) 對於具強烈藥效、可產生毒性或非預期藥理作用之降解產物，其分析方法之最低定量/檢測濃度，應與降解產物之管制標準相當。
- (4) 應說明未確認降解產物之分析方法及其含量確認的假設。
- (5) 特定未確認降解產物應以適當的方法標示（例如：「未確認降解產物 A」、「相對滯留時間為 0.9 之未確認降解產物」）。
- (6) 任一非特定降解產物之允收標準應不大於鑑別閾值，且總降解產物亦應訂定其允收標準。
- (7) 制定降解產物之允收標準時，應考量降解產物於原料藥之允收標準（如適用）、驗證含量、安定性試驗中降解產物之增加量、製劑之架儲期及儲存條件，且允收標準應不高於降解產物之驗證含量。
- (8) 若無安全性疑慮，應依據擬上市製程批次所得資訊訂定降解產物之允收標準，並保留彈性以因應製造、分析與安定性方面之正常變異。雖然可預期生產不同批次時略有差異，但批次間之降解產物含量如有顯著變化，則可能是製劑之製程尚未適當管制及確效。
- (9) 閾值呈現至小數點後二位，並不代表特定降解產物及總降解產物允收標準之精密度。

六、 降解產物之驗證

驗證係指獲取評估資料，以確認降解產物之安全性。申請時應提供安全性評估資料，以說明降解產物允收標準訂定之合理性。當製劑中任一降解產物的含量已經由安全性試驗及/或臨床試驗進行確認後，則其任一降解產物之含量可視為已驗證；若降解產物為動物及/或人體之重要代謝物，一般可視為已驗證。若降解產物之允收標準超過驗證閾值，且無法提供資料佐證該允收標準，則須進一步研究，並獲得安全性評估資料，以支持該允收標準之適當性。

依據科學性評估與風險等級（包括藥物作用分類及臨床經驗），可適當調整降解產物之驗證閾值。如有證據顯示降解產物與病人之用藥不良反應有關時，應下修驗證閾值；反之，考量相似情況（例如：病人族群、藥物作用分類與臨床考量）後，若安全性之風險等級較小，則可容許較高之驗證閾值。

鑑別及驗證之決策樹【參見第三章】描述降解產物超過閾值之考量事項。某些狀況下，相較於檢附降解產物之安全性資料，訂定降解產物含量不大於驗證閾值是比較容易的；或者，可引用足以驗證降解產物之文獻資料。若兩者皆不可行，則應考慮執行安全性試驗。可作為驗證降解產物之試驗取決於諸多因素，包括病人族群、每日劑量、給藥途徑與給藥頻率。此試驗可用含有降解產物之製劑或原料藥進行，但有時適合使用分離之降解產物進行試驗。

本章節不適用於臨床研究階段，但於開發階段後期，本章節之閾值可用於評估擬上市製程批次中出現之新降解產物。當開發階段後期之任何新降解產物含量大於鑑別閾值【參見第二章七、(一)】，則應確認其結構【參見第三章】；若其含量大於驗證閾值【參見第二章七、(一)】，則應考慮驗證該降解產物。安全性試驗應以含有新降解產物之製劑或原料藥與已驗證的物質進行比較，亦可考慮使用分離的降解產物執行安全性試驗。

七、製劑中降解產物之閾值及範例

(一) 製劑中降解產物之閾值

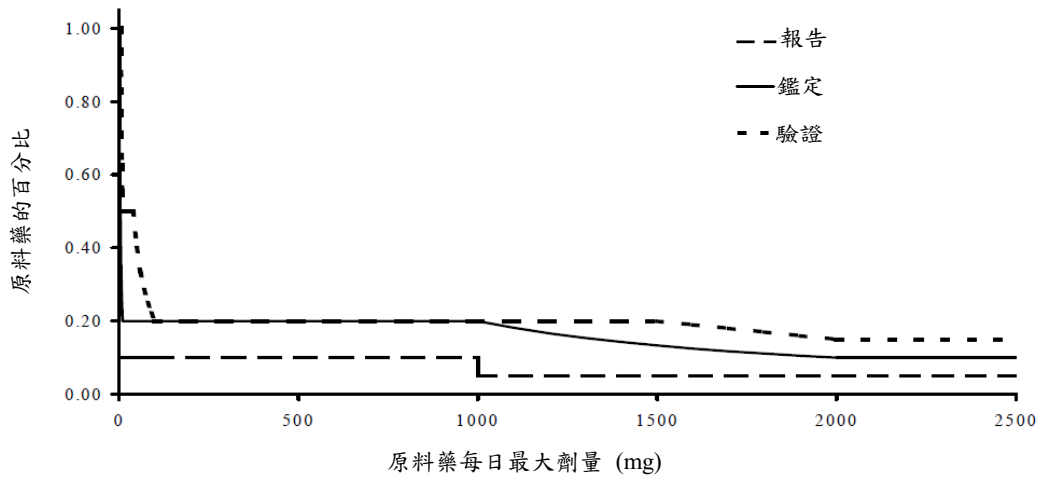
| 每日最大劑量 ¹ | 閾值 ^{2,3} |
|---------------------|-----------------------------|
| 報告閾值 | |
| ≤ 1 g | 0.1% |
| > 1 g | 0.05% |
| 鑑別閾值 | |
| < 1 mg | 1.0%或每日攝取 5 µg (二者中取較低量者) |
| 1 mg – 10 mg | 0.5%或每日攝取 20 µg (二者中取較低量者) |
| > 10 mg – 2 g | 0.2%或每日攝取 2 mg(二者中取較低量者) |
| > 2 g | 0.10% |
| 驗證閾值 | |
| < 10 mg | 1.0%或每日攝取 50 µg (二者中取較低量者) |
| 10 mg – 100 mg | 0.5%或每日攝取 200 µg (二者中取較低量者) |
| > 100 mg – 2 g | 0.2%或每日攝取 3 mg (二者中取較低量者) |
| > 2 g | 0.15% |

¹ 每日攝取之原料藥量。

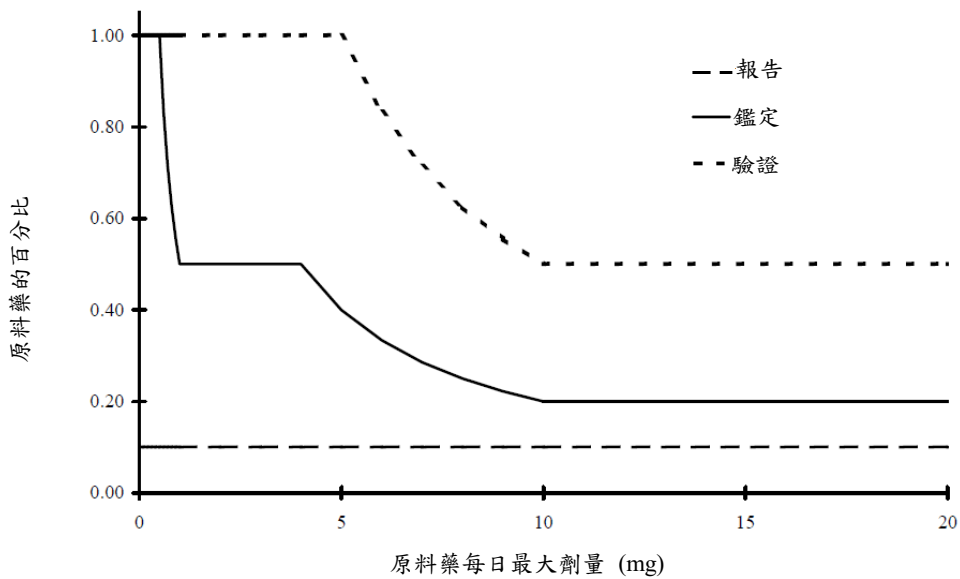
² 降解產物的閾值可用原料藥的百分比表示，亦可用降解產物的 TDI 表示。若降解產物具不尋常毒性，應適當降低閾值。

³ 較高的閾值須提供科學性依據。

製劑中降解產物之報告、鑑定及驗證閾值與每日最大劑量的關係圖¹



比例放大圖：



¹實際閾值應參照前表。

(二) 申請案中對降解產物進行鑑別與驗證報告之範例

本範例僅作為參考，非為申請資料的模板。

範例 1：每日最大劑量為 50 毫克

報告閾值：0.1%

鑑別閾值：0.2%

驗證閾值：200 µg

| “原始”結果 (%) | 報告結果 (%) 報告閾值 = 0.1% | 降解產物之每日攝 取量(µg) (經四捨五入) | 採取行動 | |
|---------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------|
| | | | 鑑別 (是否超出閾值 0.2%) | 驗證 (是否超出閾值 200 µg) |
| 0.04 | 無須報告 | 20 | 否 | 否 |
| 0.2143 | 0.2 | 100 | 否 | 否 |
| 0.349 | 0.3 ¹ | 150 | 是 | 否 ¹ |
| 0.550 | 0.6 ¹ | 300 | 是 | 是 ¹ |

範例 2：每日最大劑量為 1.9 克

報告閾值：0.05%

鑑別閾值：2 mg

驗證閾值：3 mg

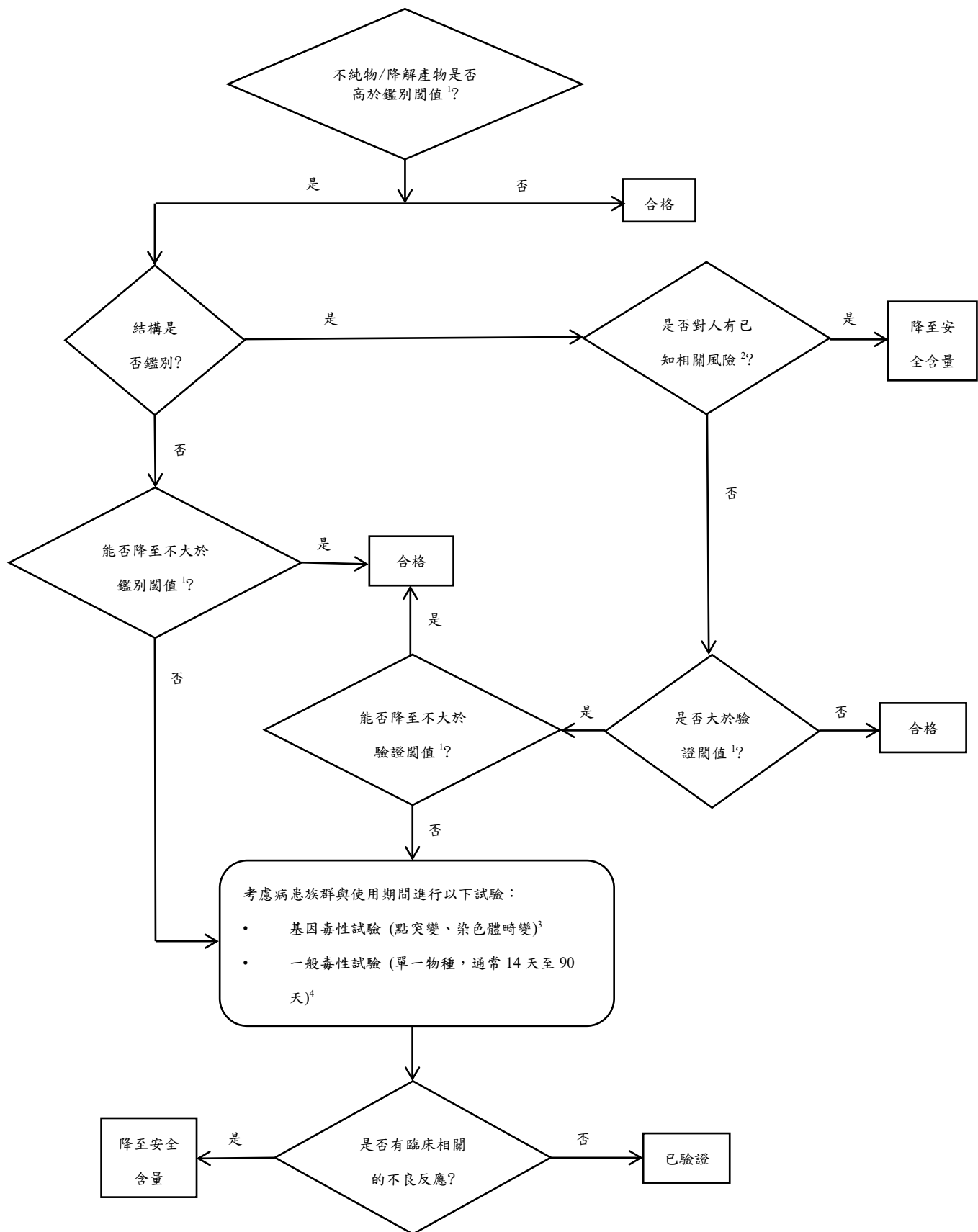
| “原始”結果 (%) | 報告結果 (%) 報告閾值 = 0.05% | 降解產物之每日攝 取量(mg) (經四捨五入) | 採取行動 | |
|---------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|
| | | | 鑑別 (是否超出閾值 2 mg) | 驗證 (是否超出閾值 3 mg) |
| 0.049 | 無須報告 | 1 | 否 | 否 |
| 0.079 | 0.08 | 2 | 否 | 否 |
| 0.183 | 0.18 ¹ | 3 | 是 | 否 ^{1,2} |
| 0.192 | 0.19 ¹ | 4 | 是 | 是 ¹ |

¹ 經鑑別後，若測定的回應因子與原假設明顯不同，應重新檢測該降解產物的實際含量，並依據驗證閾值重新進行評估。

² 為確認降解產物含量是否超過閾值，報告的結果應依據以下原則進行評估：

- (1) 若閾值以%表示，則報告的結果應四捨五入至閾值相同的小數位數，並與閾值進行比較。
- (2) 若閾值以 TDI 表示，則報告的結果須轉換為 TDI 表示，並四捨五入至閾值相同的小數位數，並與閾值進行比較。例如：含量為 0.18% 的降解產物，即相當於 TDI 為 3.4 毫克 (絕對值)，經四捨五入後為 3 毫克，該值未超過以 TDI 表示的驗證閾值 (3 毫克)。

第三章、鑑別及驗證之決策樹



1. 若不純物/降解產物具不尋常毒性，應採用較低的閾值。
2. 例如，該不純物/降解產物之安全性資料或其結構分類是否可排除人類暴露於該不純物/降解產物濃度的風險？
3. 如需要，應進行最低限度（例如：潛在基因毒性）篩選試驗，一個體外點突變與一個染色體畸變試驗通常認為適當的最低限度篩選試驗。
4. 如須進行一般毒性試驗，應設計一個或多個試驗，以將未驗證與已驗證的物質進行比較。試驗期間應依據相關資訊而定，且應使用最能反映不純物/降解產物毒性的物種進行試驗。基於個案考量，對重覆劑量給藥的藥品，試驗時程一般最短為 14 天，最長為 90 天。對單一劑量給藥的藥品，可進行單一劑量毒性試驗。

第四章、詞彙

- **化學開發研究 (Chemical development studies)**：對原料藥製造過程進行放大、優化及確效的研究。
- **開發研究 (Development studies)**：對製劑製造過程進行放大、優化及確效的研究。
- **中間產物 (Intermediate)**：原料藥合成過程中產生的某一化合物，須進一步經化學轉化方能變成原料藥。
- **鏡像異構物不純物 (Enantiomeric impurity)**：與原料藥的分子式相同，但其分子中原子的空間排列不同，且為不可重疊的鏡像。
- **外來污染物 (Extraneous contaminant)**：與製造過程無關之任何來源產生的不純物。
- **配體 (Ligand)**：對金屬離子具有很強親和力的試劑。
- **潛在不純物 (Potential impurity)**：按照理論推測在生產或儲存過程中可能產生的不純物。其在原料藥中可能存在，也可能不存在。
- **多晶型 (Polymorphic forms)**：同一原料藥之不同結晶型態，包括溶合物或水合物（又稱為擬態多晶形體）與無晶型體。
- **試劑 (Reagent)**：製造原料藥過程，起始物、中間產物或溶劑外之使用物質。
- **起始物 (Starting material)**：使用於原料藥合成，並為中間產物及/或原料藥部分結構之物質。起始物通常可於商業上購得，且具明確之化學和物理性質及化學結構。
- **不純物 (Impurity)**：原料藥成分中，屬於原料藥化學結構以外之任何成分；對製劑而言，配方成分以外之任何組成。
- **降解產物 (Degradation product)**：製劑於生產及/或儲存期間，原料藥受光照、溫度、pH 值變化或水分影響，或與賦形劑及/或容器封蓋系統發生化學變化所產生之不純物。
- **不純物概況 (Impurity profile)**：對存在於原料藥或製劑中已確認及未確認不純物的描述。
- **降解產物概況 (Degradation profile)**：對存在於原料藥或製劑中之降解產物的描述。
- **已確認不純物 (Identified impurity)**：已完成結構特性鑑定之不純物。

- **已確認降解產物 (Identified degradation product)**：已完成結構特性鑑定之降解產物。
- **未確認不純物 (Unidentified impurity)**：不純物之化學結構特性尚未確立，僅由定性分析性質 (例如：層析滯留時間) 鑑定之。
- **未確認降解產物 (Unidentified degradation product)**：降解產物之化學結構特性尚未確立，僅由定性分析性質 (例如：層析滯留時間) 鑑定之。
- **特定不純物 (Specified impurity)**：在原料藥規格中個別列舉並界定特定允收標準的不純物。它可以是已確認或未確認不純物。
- **特定降解產物 (Specified degradation product)**：在製劑規格中個別列舉並界定特定允收標準的降解產物。它可以是已確認或未確認降解產物。
- **非特定不純物 (Unspecified impurity)**：不純物由一般允收標準界定之，而非由原料藥規格內列舉之個別允收標準界定。
- **非特定降解產物 (Unspecified degradation product)**：降解產物由一般允收標準界定之，而非由製劑規格內列舉之個別允收標準界定。
- **報告閾值 (Reporting threshold)**：高於此限度的不純物/降解產物須報告其含量。即分析確效作業指導手冊之應報告量 (reporting level)。
- **鑑別閾值 (Identification threshold)**：高於此限度的不純物/降解產物須鑑別其結構。
- **驗證閾值 (Qualification threshold)**：高於此限度的不純物/降解產物須驗證其安全性。

參考文獻

1. ICH Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances, Oct. 2006.
2. ICH Q3B(R2) Impurities in New Drug Products, Jun. 2006.
3. 行政院衛生福利部 (2000) 分析確效作業指導手冊
4. 行政院衛生福利部 (2016) 藥品安定性試驗基準