



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 美國 FDA 於 2016 年 6 月發表「藥品之元素不純物管控指引」草案

發表單位：美國 FDA  
發表時間：2016/06/30  
類別：指引草案

摘要整理：李錦祺  
內容歸類：化學製造管制  
關鍵字：Pharmaceutical quality、CMC、elemental impurities

資料來源：[Elemental Impurities in Drug Products Guidance for Industry- DRAFT GUIDANCE](#)

- 重點內容：
1. 美國藥典通則<232> *Elemental impurities—Limits* 及<233> *Elemental impurities—Procedures* 將於 2018 年 1 月 1 日實行，並取代通則<231> *Heavy metals*。
  2. ICH Q3D 收錄 24 個元素不純物，而通則<232>及<233>則收錄其中 15 個。廠商應評估元素不純物是否列入例行性檢驗（如，列入原料藥、賦形劑或藥品之規格），並提供相關評估資料支持其說明。
  3. 本指引草案旨在建議廠商訂定元素不純物之允收標準時，應參照美國藥典通則或依據 ICH Q3D 較為適當，且不適用於生物製劑。此外，本指引草案不包含元素不純物之毒性資料及每日最大暴露量(permitted daily exposure)等資訊，如需前述資料，請參考 ICH Q3D。
  4. 根據不同的藥品情形，美國 FDA 的建議分別如下：
    - (1) 美國藥典收載之藥品新申請案(NDA 或 ANDA)：2016 年 6 月 1 日起至通則<232>及<233>實行前，元素不純物應符合 ICH Q3D 之規範。此外，針對其餘 9 個未收載於通則<232>之重金屬，美國 FDA 建議依據 ICH Q3D 之規範。2018 年 1 月 1 日起，則建議元素不純物之管控符合通則<232>及<233>。
    - (2) 美國藥典未收載之藥品新申請案 (NDA 或 ANDA)：2016 年 6 月 1 日起，元素不純物應符合 ICH Q3D 之規範。
    - (3) 美國藥典收載但未申請 NDA 或 ANDA 即核准上市之藥品：例如部分非處方 OTC 藥品，2018 年 1 月 1 日起，則建議元素不純物之管控符合通則<232>及<233>之規範，相關資料須留廠備查。針



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

對其餘 9 個未收載於通則<232>之重金屬，美國 FDA 則建議依據 ICH Q3D。

- (4) 美國藥典未收載亦未申請 NDA 或 ANDA 即核准上市之藥品：例如部分非處方 OTC 藥品，元素不純物應符合 ICH Q3D 之規範，相關資料須留廠備查。
  - (5) 已核准之 NDAs 或 ANDAs 進行變更：美國 FDA 預期大部分已核准上市之藥品皆能符合通則<232>及 ICH Q3D。然而，部分無法符合通則<232>或 ICH Q3D 之藥品，申請商應評估元素不純物允收標準是否適當，或進行製程變更以降低元素不純物之殘餘量。若製程有變更，應依據相關法規條文(如，21 CFR 314.70 及指引 *Changes to an Approved NDA or ANDA*)提供變更資料。
5. 應依據風險評估結果決定適當的元素不純物管控方式(如，列入製程關鍵參數或物料規格檢測)，並將風險評估報告附於文件中，建議如下：
- (1) 對於新申請案(NDA 或 ANDA)，申請商應將風險評估彙整並附於適當之文件中(如，P.2 製程開發部分)。若有增列之管控項目，相關資料(包含允收標準、分析方法及確效)應一併於風險評估彙整中呈現。
  - (2) 對於已核准之申請案(NDA 或 ANDA)，經評估後若有變更之部分，申請商應將風險評估結果附於補充申請案或年報中。即使無任何變更項目，美國 FDA 仍建議廠商將風險評估結果附於次期之年報。
  - (3) 對於未申請 NDA 或 ANDA 即核准之藥品，製造廠應完成風險評估並將資料留廠備查。
6. 元素不純物之分析方法可參考通則<233>，並依據通則<1226>評估分析方法之適用性。然而，若通則<233>所示之分析方法不適用，美國藥典允許使用其他分析方法檢測元素不純物，該分析方法應符合 General Notice and Requirements 6.30 (Alternative and Harmonized Methods and Procedures)，分析方法確效可參考 ICH Q2 執行，且須符合通則<233>之確效相關要求。