PG9606-0369
DOH95-PA-1038 (198 頁)

計畫編號：DOH95-PA-1038

行政院衛生署九十五年度科技研究計畫

建立藥品檢驗規格基準

研 究 報 告

執行機構：台灣藥學會

計畫主持人：廖嘉鴻

研究人員：鄭欽華、陳美玲、陳盈蓁、蘇文怡

執行期間： 95 年 9 月 1 日至 95 年 12 月 31 日

＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見，依合約之規定：如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意＊

計畫編號：DOH95-PA-1038

行政院衛生署九十五年度科技研究計畫

建立藥品檢驗規格基準

研 究 報 告

執行機構：台灣藥學會

計畫主持人：廖嘉鴻

研究人員：鄭欽華、陳美玲、陳盈蓁、蘇文怡

執行期間： 95 年 9 月 1 日至 95 年 12 月 31 日

＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見，依合約之規定：如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意＊

目　錄

頁次

一、 前言 ---------- 3

二、 實施方法---------- 6

三、 結果 ---------- 8

四、 討論---------- 18

五、 結論與建議---------- 35

一、前言:

近年來，歐美等國藥物原開發廠迭向我國衛生署提出資料專屬權之訴求希望我國早日依 WTO 精神，落實「與貿易有關之智慧財產權協定；TRIPs」第39規定，對於核准之新藥給予一定期間之資料專屬權保護。

由於建立資料專屬權為世界醫藥法規之潮流，衛生署為符合 WTO 平等互惠原則，基於「研究發展的智慧財產應被尊重」及扶植國內產業的立場，認為建立合理之藥品資料專屬權保護制度，將有效地保障國內外原開發藥廠的商業利益，並為鼓勵新藥提早在台灣上市，以造福病患，爰商請國內與進口業者之六大公協會推派代表，成立「資料專屬權協商工作小組」，進行修法協商。以期建立一符合國際趨勢、產業需求，並對國內藥廠研發重點之新適應症、新劑型等之資料專屬權規範。經由此一協商過程後，衛生署提出藥事法修法草案，給予新成分新藥五年、其他新藥三年之資料專屬權保障，報請行政院進行修法程序。

新藥資料專屬權於在民國 94 年 1 月 21 日立法院第五屆會期三讀修法完成，依據新修訂之藥事法第四十條之二，新成分新藥自發證後，擁有五年的資料專屬權保護期，其他藥商非經許可證所有人同意，不得引據其申請資料申請查驗登記。另外亦規定新成分新藥在國外取得上市許可三年內，必須向衛生署申請查驗登記，始得準用上述專屬權的保護，也促使國際間新藥必須

提早引進我國，提供國人使用。另外，新藥資料專屬權同樣也會保護國內自行研發之新藥，將有助於鼓勵我國生技產業之發展。此一修法草案，已就符合 WTO 精神、智慧財產保護、扶植國內產業及獎勵新藥早日引進國內等均衡考量，以活絡國內生技產業之發展，並促進國民健康。

藥事法於民國 94 年 2 月 5 日公佈修正，94 年 2 月 7 日開始生效。依藥事法 40 -2 條規定新成分新藥許可證核發之日起三年後，其他藥商得依此法及相關法規有關藥品查驗登記審查之規定提出同成分，同劑型，同劑量及同單位含量藥品之查驗登記申請，符合規定者，得於新藥許可核發屆滿五年之翌日，發給藥品許可證。配合藥事法四十條之修正，行政院衛生署也相繼公告了「新成分新藥資料專屬期」公告（衛署藥字第 0940330789 號文）及訂定「藥物資料公開辦法」（衛署藥字第 950301000 號令）

依「藥物資料公開辦法」規定，中央衛生主管機關為維護公益之目的，於必要時，得公開所持有及保管藥商申請藥物查驗登記所檢附之藥物成分、仿單、臨床試驗計劃摘要及藥物安全相關資訊。然而對於攸關民眾用藥安全及學名藥研發申請依據之藥品檢驗規格資料卻無法要求資料公開。依一般藥典公定書收錄原則，若原開發廠願意提供原料及/或製劑規格，藥典審查委員會基本上會以原開發廠規格為主要架構來進行編修。然而許多原開發廠基於商業考量，通常不願意提供其原料及製劑規格，因此許多原開發廠新藥之原料及製劑規格並未收錄於藥典中。 在原開發廠依智慧財產權歸屬，提出資料專屬權之保護

要求，學名藥廠也同時對等提出要求，希望原開發廠提供原料及製劑之規格，收載於中華藥典之中，以供學名藥研發及申請之參考。原開發廠基於全球市場之考量及各公司之商業模式考量，並未接受此提議。

因此，衛生署藥政處經與業者討論後，建議委由台灣藥學會來協助評估是否能建立藥品檢驗規格基準的機制。期望藉由檢驗規格之一般規範原則之建立，除可應用於建立藥品檢驗規格，供各學名藥廠依循外，也期望藉著此規範基準之建立，能促使原開發廠主動提供他們產品的原料及製劑規格，以納入中華藥典。台灣藥學會(前中國藥學會，於民國 94 年會員大會通過改名為台灣藥學會)銜命擔任中華藥典新版次編修計畫。順應藥界之提議，接受委託執行此計劃，但因實際執行層面涉及實務，遂邀請財團法人醫藥工業技術發展中心同仁及其他相關業界先進擔任委員，共同協助參予本計劃之執行。

期待藉著檢驗規格基準原則建立，除可應用於建立藥品檢驗規格，供各學名藥廠依循外，也期望藉著此規範基準之建立，能促使原開發廠主動提供他們產品的原料及製劑規格，以納入中華藥典。如此一來，就能達到保障民眾所使用學名藥規格之一致性，達到確保消費者用藥之安全，提升藥品之品質之目的。

二、實施方法:

參考國際法規協和會（International Conference of Harmonization, ICH）所公告之相關規範及美國、歐盟修訂國家藥典建立各論(monograph) 規格的作業辦法，透過產、官、學、研組成之委員會討論，來建立我國藥品檢驗規格之一般規範原則之機制。 同時也烤量 ICH 之規範較偏重於新成份新藥之規範，在原料部分之不純物要求相對較繁複及嚴格，探討對學名藥是否有鬆綁的可能性。

所採取之步驟包括:

1.將 ICH impurities 及 specifications 的 guidance(Q3 & Q6)規定內容翻譯成中文，摘取適用之法規內容，彙編成相關規定。制定藥品檢驗規格基準，以提供學名藥廠自訂廠規之依據。

2.蒐集各國在納入 ICH 此部分規定時，所考量之論點及考量因素，以納入我國法規制定之參考。

3.透過產官學研所組成之專家委員會，建立我國藥品檢驗規格機制草案之制定。

4.依衛生署所提供之申請資料專屬權之產品清冊進行分析。依產品是否收載於公定書者，挑選 2-6 品項進行藥品檢驗規格機制建立。

(1) 藥品檢驗規格提案建立

a. 若原料或製劑產品品項收載於公定書者，則以該公定書之檢驗規格及方法作為主要架構。

b. 若產品未收載於常見之公定書，由藥技中心協商具資料專屬權原廠商則由藥技中心參考 ICH 規定或 WTO 規定或美國、歐盟、日本之相關規定，提出建議。

5.所提之 2-6 品項之藥品檢驗規格提案送交專家委員會討論，並由專家委員會會議中挑選二個品項進行可行性評估。專家委員會之成員包括台灣藥學會專家、衛生署藥政處、衛生署藥檢局、財團法人醫藥工業發展中心、原料藥廠、製劑等相關產學研代表。

6. 由財團法人醫藥工業發展中心負責統籌規劃此二個品項之檢驗分析，並依實驗結果，評估所建立原則之可行性。

7. 將評估結果提交專家委員會討論，並依專家討論意見，修正檢驗規格，建立原則基準草案。

8. 提交結案報告。

三、結果:

(一) 翻譯 ICH Quality series 中有關 impurity 及 Specification 的 guidance

1. 已完成將 ICH Quality series 中有關 impurity 及 Specification 的 guidance (Q3 & Q6)內容翻譯成中文。計有與不存物(impurity) 相關的 Q3A, Q3B, Q3C 及 與規格(specification)相關的 Q6A, Q6B。 法規內容係邀請前榮民製藥廠賴廠長金星先生翻譯，譯文請參見附件一。

(二) 召開委員會進行討論

1. 蒐集彙整歐盟會員國家所採用之歐洲藥典(EP)及美國(USP)有關藥典檢驗規格建立之作法，以及各國在納入 ICH 會議共識之作法。 所彙整之資料，分別於委員會中報告。

2. 透過 USFDA 網際網路資料查詢，來評估這些具資料專屬權之產品原料取得的可能性。共有 8 個品項具有 Drug Master File。包括: Articaine HCl, Duloxetine Hydrochloride , Epinastine , Eplerenone , Bandronate , Loteprednol Etabonate, Mosapride Citrate, Eprosartan Mesylate 等。

3. 分別於 10/25、11/24、12/12 及 12/28 就品項篩選、模式藥物挑選、藥品基準檢驗規格、納入藥典機制、以及分析檢測結果召開四次委員會。

(1) 第一次委員會於 10/25 假台大校友會館舉行。主要為討論是否參考歐盟藥典編修單位 EDQM(European Directorate for the Quality of Medicines)之編修原則來訂定我國之基準。會議之主要結論如下:

a. 本計劃之執行主要是參考各國相關規定，因應資料專屬權制度後資料公開辦法，建立藥品檢驗規格基準。由於今年度執行期間只有 3 個月，主要執行重點在於：

(a) 如何參考國外制度，建立我們自己藥品檢驗規格的機制（procedure）。

(b) 那些項目應涵蓋於 monograph 中。

b. 機制之建立擬參考 EP 進行方向規劃。EP 的 procedure 3 是針對單一來源之原料，由會員國家中，製造或供應國當地藥政單位擔任召集人，提供所有品項資料，再採納原製造廠或供應商之意見提出。所提出之草案內容需經過 PharmaEuropa 期刊讀者、其他會員國家及相關製劑廠商進行公開評估（public survey）後，收集意見再提交專家委員會定稿。

c. 生物製劑暫不列入本計畫之執行項目。本年度將以化學性藥品規格之制訂為主要考量。同時針對專利快過期之藥品，訂出原則性之基本遵循原則供大家參考。至於模式藥物的挑選建議可朝三個方向著手：①品項專利是否到期?②國內藥廠有無意願? ③原料及產品取得難易度。

d. 建議將來成立一個專責機構，專門負責藥品檢驗規格基準之建立與制訂。產業界包括原料廠，製劑廠，以及藥政處與藥檢局都應參與意見。

(2) 第二次委員會於 11/24 於台北醫學大學教研大樓 9 樓會議室舉行。主要討論模式藥物之選擇評估。報告內容包括: 資料專屬保護產品中有 USFDA DMF 之 API 品項，及產品分類和公定書收載情形。會議之主

要結論包括:

a. 模式藥物品項決定：公定書沒有收載之品項，以台灣東洋藥品所申請之 Mosapride citrate dihydrate 5 mg F.C.Tablet 進行檢測評估。

b. 針對 USP 有收載之三個品項，由於 paricalcitol 之原料相當昂貴，且無法取得適當量之原料，並因無法取得足量原料而不能製備其降解產物。基於所選品項之主要目的為進行機制建立之討論，也可考量採用友華公司之 Methacholine Chloride 100 mg /vial 產品為評估藥品，或我國第一件取得歐盟查廠之製劑產品，且原料由我國 GMP 生產的 Misoprostol。

(3) 第三次委員會於 12/12 於台大校友會館 3D 會議室舉辦。主要討論內容為 Mosapride citrate dihydrate 5 mg F.C.Tablet 檢測分析結果及納入中華藥典機制之討論。同時於會中也報告討論了美國藥典編修的一般處理原則及中華藥典編修沿革。

此次會議之主要結論為:

a. 建議對於原料之分析仍然採用滴定法檢測，但是成品可用 HPLC 方法分析。並同時比對滴定法及 HPLC 方法。

b. 所選用之模式藥物已取得我國之查驗登記許可。 因此，產品之原料及成品的方法和規格，已經經過查驗登記認定及藥檢局驗證過。 藥技中心在進行檢測時，若必須進行方法修改或改變原廠規格時，需考量方法修訂的原因及理由，並與提供資料廠商討論再進行。

c. Methacholine Chloride 原廠所提供之廠規與 USP 稍有不同，建議藥技中心同時廠規方法與 USP 方法進行比對。

d. 依照歐盟之規定:若原料在藥典沒有收載；或是雖有收載，但因合成方法不同，impurity profile 也不同，則該產品就應申請 DMF。然而，我國目前尚未實施原料藥 DMF 制度，建議可以考量其他國家(如:韓國)之作法，評估製劑廠可能遭受到之衝擊，建立 DMF 制度。

e. 建議可以考量歐洲藥典(EP)之機制，來作為我國基準之參考。畢竟歐盟不是單一個國家，可能較具參考性。會中並討論納入藥典機制之流程圖草案。經與會專家充分討論後，對於品項規格納入藥典收載或針對藥典內容須修正者，提出建議流程一(pathway 1)。另對於廠商主動提出方法及規格，供收載於中華藥典者，建議採行流程二 (Pathway 2) 。

f. 建請藥政處對於提供規格之廠商，可以考量有一些獎勵措施，以鼓勵廠商提供中華藥典收載。

(4) 第四次委員會，於 12/28 於台北醫學大學教研大樓四樓會議室召開。

a. 制訂中華藥典檢驗規格之主要目的為: ① 鼓勵原廠提供分析方法及規格，納入中華藥典;② 要求學名藥廠依循; ③ 建立政府在藥品品質管控上的標準。

b. 原廠定義為第一家取得台灣上市許可之廠商，可能包括國產或輸入產品廠商。泛指資料受到專屬權保護之廠商。

c. 流程圖中可能會牽涉到行政作業程序的部分，可能包括: 草案公布於衛生署網站前之審查作業，及收載於中華藥典增補版前的審查作業。品項規格草案若以衛生署名義公告，則會牽涉到行政作業；但若以委員會名義公告，可能可以減免。

d. 國外藥典已經有收載時 (含 2 種以上藥典收載，內容不一致時)，建議直接送交委員會評估審議。

e. 藥典中所收載之規格及方法，希望是朝通則性要求(general requirement)能使原開發廠及學名藥廠同意。基本上，是以科學 (scientific) 考量為主。廠商所提供之不純物(impurity)要求，其特色有必要性時，仍需要收載在藥典中。

f. 新進台灣的產品，要求於申請查驗登記時須同時檢附 DMF，裨使中華藥典編修單位也可以了解該原料的 impurity。學名藥廠亦應依公平一致原則，比照辦理。

g. 藥檢局正擬進行推動原料藥 GMP，關於 DMF 之要求，公會也同意查驗登記時必須合乎 DMF 要求。但是考量有些製劑廠可能無法取得具 DMF 之原料，所以目前建議分階段、分品項實施。

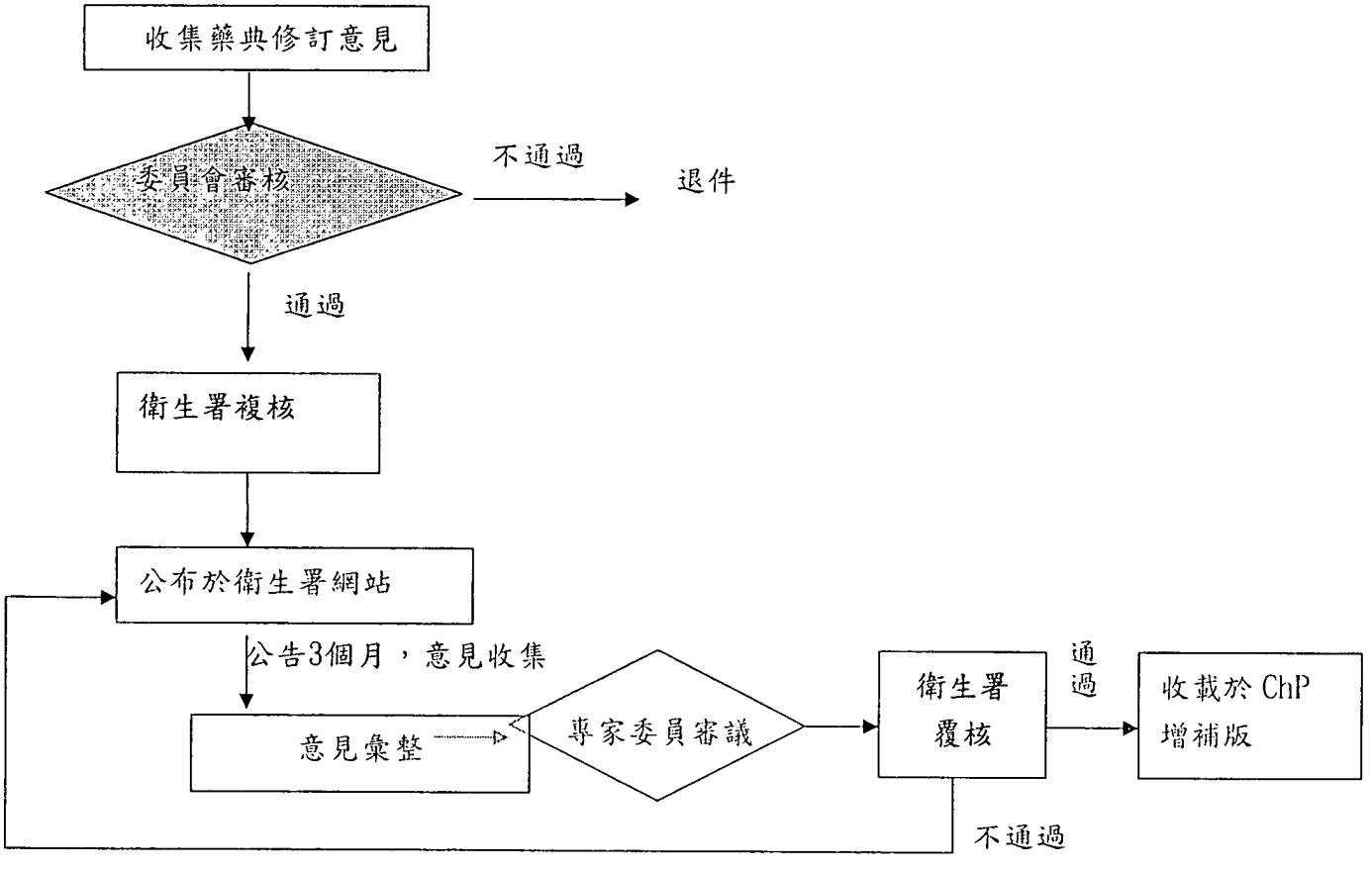
h. 現行中華藥典編修新增品項，並未特別訂定補遺(supplement) 品項納入中華藥典機制。通常是收集到足夠數量時，再彙編成冊。建議將來可以研擬補遺納入中華藥典機制。

i. 提供收載於藥典中的分析方法，須先經過分析方法確效。確效方法建議依 ICH 規定之 analytical validation 模式來進行。

j. 建議建立不同領域專長的專家人才庫，以供審查單位依各醫藥品個案審查時，依實際需要邀請相關委員參與。由常設機構來執行中華藥典之編撰。

k. 考量衛生主管機關行政作業程序及委員會審核流程之明確性，修改將要點基準草案納入中華藥典流程如下:

流程一 (Pathway 1): 品項規格納入藥典收載或針對藥典內容須修正者



(三)、模式藥物之挑選、檢測及驗證

1. 針對衛生署藥政處所提供之資料專屬權保護之品目，進行篩選整理。其中有 3 個品項在 USP 有收載。有 8 個品項具有 Drug Master File。

2. 模式藥物挑選部分: 由於模式藥物篩選之主要目的在於建構機制，所以委員會建議也將 Methacholine Chloride 列為篩選品項。其它建議品項包括: 台灣東洋公司所擁有 Mosarpride 5 mg Tab 及我國第一個取得法國 (PIC/S 會員國) 製造許可(Manufacturing Authorization) 的 Misoprestol。Mosarpride 5 mg Tab 品項為藥典沒有收載的品項，但是東洋公司願意配合提供廠規，提供中心進行評估作業。針對公定書有收載之品項，經充分討論後決定採用友華公司所代理的 Methacholine Chloride 為公定書有收載之品項的模式藥物，來進行檢測分析。

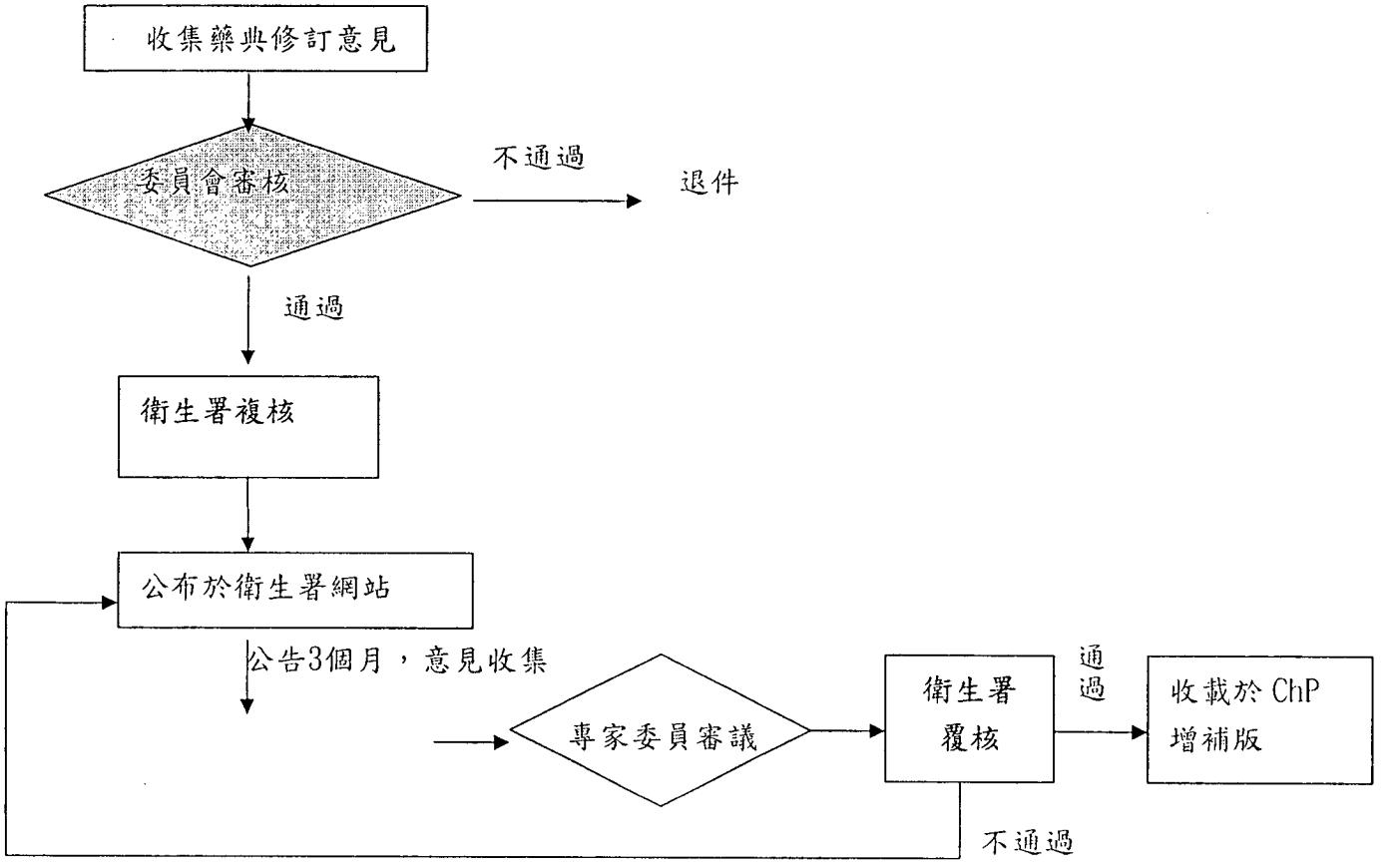
3. 就所挑選所進行的檢測分析及因設備方法修訂等各方面考量，提出討論，並建立一般性執行原則。原則上當藥典有收載時，應儘量參考原開發國家之規格條件方法來進行比對。而針對藥典沒有收載之品項，若原廠有提供廠規時，應先配合進行檢測驗證。

4. Methacholine Chloride Injection 及 Mosarpride 5 mg Tablet 之成品以及原料之分析檢測報告，如附件二& 三。

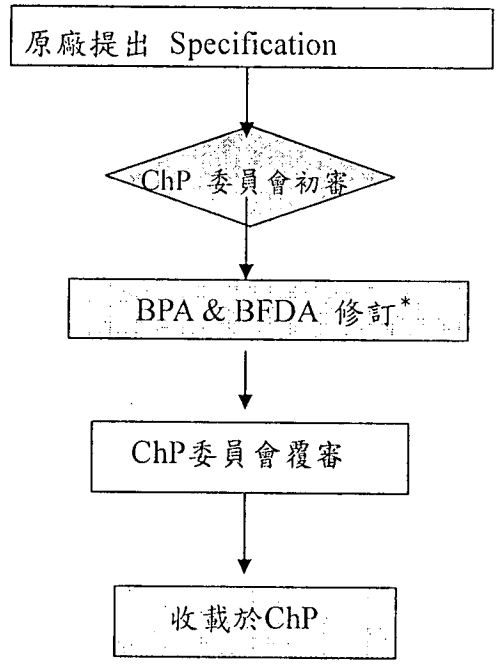
(四)、基準制定

1. 參考歐洲藥典編輯單位 EDQM 之作法及美國 FDA 之作法，提出初步草案，經委員會討論後，對於品項規格納入藥典收載或針對藥典內容須修正者，提出建議流程一 (pathway 1) ，另對於廠商主動提出，供收載於中華藥典者，建議採行流程二 (Pathway 2) 。流程圖如下:

流程一 (Pathway 1): 品項規格納入藥典收載或針對藥典內容須修正者



流程圖二(Pathway 2): 廠商提出規格供中華藥典(ChP)收載



1. 基準中明列制訂中華藥典檢驗規格之主要目的為:
   a. 鼓勵原廠提供分析方法及規格，納入中華藥典;
   b. 要求學名藥廠依循;
   c. 建立政府在藥品品質管控上的標準。
2. 原廠定義為第一家取得台灣上市許可之廠商，可能包括國產或輸入產品廠商。泛指資料受到專屬權保護之廠商。
3. 各品項之基準草案公布於衛生署網站前的審查作業，及收載於中華藥典增補版前的審查作業。若以衛生署名義公告，則會牽涉到行政作業；但若以委員會名義公告，可能可以減免。
4. 國外藥典已經有收載時 (含 2 種以上藥典收載，內容不一致時)，建議直接送交委員會評估審議。

5 藥典中所收載之規格及方法，希望是朝通則性要求(general requirement)能使原

開發廠及學名藥廠同意。基本上，是以科學 (scientific) 考量為主。廠商所提供之不純物(impurity)要求，其特色有必要性時，仍需要收載在藥典中。

6. 新進台灣的產品，要求於申請查驗登記時須同時檢附 DMF，裨使中華藥典編修單位也可以了解該原料的 impurity。學名藥廠亦應依公平一致原則，比照辦理。
7. 提供收載於藥典中的分析方法，須先經過分析方法確效。確效方法建議依 ICH 規定之 analytical validation 模式來進行。

四、討論:

1. 已完成將 ICH Quality series 中有關 impurity 及 specification 的 guidance (Q3 & Q6)內容中文翻譯稿。中文譯本可提供衛生主管機關及國內業者參考。國際法規協合化，已經是國際間一致的趨勢。先進國家如歐、美、日各國紛紛修改各國查驗登記法規，以合乎 ICH 之相關規定。 透過規定中文化之動作，除可以促進我國產業與國際接軌，對於提升國內製藥標準及促進國產品外銷將有極大助益。

2. 針對衛生署藥政處所提供之資料專屬權保護之品目，進行篩選整理。依藥政處所提供之資料專屬權產品總數為 57 項，其中生物製劑藥品有 11 件，化學製劑藥品 42 件，放射性檢驗試劑 2 件，非放射性檢驗試劑 2 件。其中僅有 3 個品項在 USP 有收載，包括: Methacholine Chloride, Gadoversetamide, Paricalcitol 等。

3. 透過 USFDA 網際網路資料查詢，共有 8 個品項具有 Drug Master File。包括:Articaine HCl，Duloxetine Hydrochloride，Epinastine，Eplerenone，Bandronate，Loteprednol Etabonate，Mosapride Citrate，Eprosartan Mesylate 等。

4. 模式藥物挑選部分: 依藥政處所提供之 57 項資料專屬權產品清冊，其中僅有 3 個品項在 USP 有收載。Methacholine Chloride 及 Gadover-

setamide 之用途為檢驗試劑 ，所以原本擬挑選 Paricalcitol 進行分析，但是卻只能取得 200 mg 的原料，不足於進行所需之試驗。由於模式藥物篩選之主要目的在於建構機制，所以委員會建議也將 Methacholine Chloride 列為篩選品項。其它建議品項包括: 台灣東洋公司所擁有 Mosarpride 5 mg Tab 及我國第一個取得法國(PIC/S 會員國) 製造許可 (Manufacturing Authorization) 的 Misoprestol。Mosarpride 5 mg Tab 為藥典沒有收載的品項，但是台灣東洋公司願意配合提供廠規，提供藥技中心進行評估作業。針對公定書有收載之品項，經充分討論後決定採用友華公司所代理的 Methacholine Chloride 為公定書有收載之品項的模式藥物，來進行檢測分析。

5. 台灣東洋所提供之 Mosapride citrate dihydratc5 5 mg tablet 已取得查驗登記許可，該產品之原料及成品方法和規格，已經經過查驗登記認定及藥檢局驗證過。藥技中心原擬以 HPLC 方法取代滴定法進行原料純度分析。但考量原料在分析時，沒有藥典對照標準品作為比對，所以採用不需對照標準品作比對的滴定法來執行。等到成品製造出來時，就用已定量過的 working standard 來比對檢測。故同時以 HPLC 分析及滴定法同時進行檢測，並進行比對。

6. Mosapride citrate dehydrate 檢測分析結果討論

a. Mosarpride 原料含量測定，分別以滴定法及 HPLC 分析方法檢測。由於藥技中心的電位滴定儀不巧故障，為爭取時效，委外進行檢測。依

廠規規格規定為 98.0~101.5 %，而委外檢測結果為 104.6%，不合格。以 HPLC 分析之結果為 100.78 ± 0.47 %，合乎規定。

b. 將比對結果告知原廠，以探討可能原因。原廠表示，原料於該廠檢驗是合格的，廠內也是以滴定法檢測原料，而且該廠所用原料來源，與國外原廠是一樣的。不合格機會應該不大。

c. 與會專家經討論後，認為原因可能在於沒有加作 blank determination，請受委託檢驗單位進行再確認。但據受委託檢驗單位回報，blank determination 發現 blank 未具干擾性。

d. 由於不同實驗室在檢測時，有所差異。透過本模式藥物，在委託檢驗時所碰到的狀況，可以思考: 將來在品項分析方法及規格確認部分，可能有必要界定哪些試驗需進行再確認？應如何建立具公信力之實驗室？

7. Methacholine Chloride 之檢測分析討論

a. Methacholine Chloride 原廠產品為加拿大製造。原廠之廠規係參考 USP 修訂，另亦增加不純物(impurity) 分析檢測項目。

b. Methacholine Chloride 原料含量測定，分別以 USP 所用之滴定法及廠規之 HPLC 分析方法同時檢測。規格為 98 - 101% 。USP 滴定法之檢測結果為 99.28 %，以 HPLC 分析之結果 99.62 ± 0.12% ，相當接

近，也合乎規格。

c. Impurity 中的 MET-1 以 NMR 檢測之目的，在於確認原料之純度。實際上，以 NMR 檢測 impurity 尚待斟酌。但是實際檢測結果顯示，原料之純度相當高且檢測不出該項雜質。

8. 依照歐盟之規定:原料藥產品若在藥典已有收載者，可向 EDQM 申請 COS (Certification to monograph of European Pharmacopeia, Certificate of Suitability)。但若是所生產之原料，藥典沒有收載，或是雖有收載但因合成方法不同，impurity profile 也不同，則該產品就應申請 DMF。我國目前尚未實施原料藥 DMF 制度，建議可以考量其他國家(如:韓國)之作法，評估製劑廠可能遭受到之衝擊，建立 DMF 制度。

9. 由於 DMF 對原料之不純物分析相當重要，此次我們也將 DMF 制度納入基準中，建議將來新進台灣的產品，在申請查驗登記時須同時檢附 DMF。這麼一來，中華藥典編修單位也可以了解該原料的 impurity。學名藥廠也應依公平一致原則，比照辦理。

10. 目前藥檢局正進行推動原料藥 GMP，關於 DMF 之要求，公會也同意查驗登記時必須合乎 DMF 要求。但是考量 DMF 制度若貿然實施，有些製劑廠可能無法取得具 DMF 之原料。目前正調查製劑廠使用較大宗的原料/金額，希望能依 80/20 原則，決定分階段實施之品項。目前

建議分階段、分品項實施 DMF 及原料藥 GMP 制度。

11. 中華藥典的編輯工作從第三版以後，開始在台灣進行編輯及出版。最先開始的編輯原則是:除了部分中藥產品，其餘收載之品項是參考美國、英國、日本、及歐盟藥典。除了中華藥典外，也接受日本藥典(JP)、英國藥典(BP)及歐洲藥典(EP)規格。中華藥典編輯原則，也因此由原先的跟隨一國的原則，改為綜合性原則。從第四版開始， 依照原開發廠所在國別，若該國藥典有收載，中華藥典就參考該國之藥典各論，收錄及編修為我國藥典品目。

12.已分於 95/10/25、95/11/24、95/12/12 及 95/12/28 分別就品項篩選、模式藥物挑選、藥品基準檢驗規格以及分析檢測結果召開四次委員會。

13. 迻建立之基準係參考歐洲藥典(EP)機制，與美國藥典(USP)之作法，並經與會專家委員建議，完成草案擬定。EP 的 procedure 3 是針對單一來源之原料，由會員國家中，製造或供應國當地藥政單位擔任召集人，提供所有品項資料，再採納原製造廠或供應商之意見提出。所提出之草案內容需經過 PharmaEuropa 期刊讀者、其他會員國家及相關製劑廠商進行公開評估（public survey）後，收集意見再提交專家委員會定稿。

14. 討論及修改執行團隊所提出之流程圖。參考歐洲藥典編輯單位 EDQM 之作法及美國 FDA 之作法，提出草案。經與會專家充分討論後，對於品項規格納入藥典收載或針對藥典內容須修正者，提出建議流程一(pathway 1)。 廠商主動提出，供收載於中華藥典者，建議採行流程二(Pathway 2)。

15. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines)為歐盟藥典(European Pharmacopeia; EP)之編輯單位，歐盟共有 35 個參與編輯討論的會員國家。除歐盟(European Union)國家外，尚有 18 個觀察員，包括: WHO， Albania, Georgia, Poland, 及 Ukraine 4 個歐洲國家及 13 個非歐洲國家，包括: 1993 年加入觀察員的 Australia 和 Canada， 1994 年的中國大陸，2005 年 Madagascar、 Brazil、 USFDA、Israel 也成為觀察員，2006 年又增加了 Algeria、Morocco、Senegal、Syria、Tunisia、Malaysia 也陸續加入 EDQM 成為觀察員。

16. EP 收載各論的作法機制有四:

作法 1: 由傳統的專家委員小組來編撰闡述 ("classical")

作法 2: 摘錄自其他各國藥典 monograph (adaptation of national monograph)

a. EDQM 先篩選會員國家藥典，選擇可以收錄於 EP 者。

要求該國提供 all available information on this substance，及是否會修改該 monograph。

b. EDQM 函詢 manufactures or supplier's comment

作法 3: National Authority acting as the Rapporteur

針對專利快到期，但學名藥仍有市場，但是只有一家生產原料之產品，納入 EP 之作法。

a. 原則上是鼓勵廠商採取自願方式(Voluntary Partnership) 進行。由該產品製造商及原料生產國藥政單位擔任召集國，並且由該國來準備個論草案。

b. Draft 刊登在 Pharmauropa 徵求意見(public survey &comment)

作法 4: 由 EDQM 協調

a. 經由作法 3 所得到之回應意見，由 EDQM 成立一個工作組 (working party)來評估，EDQM 實驗室是否須進行測試？

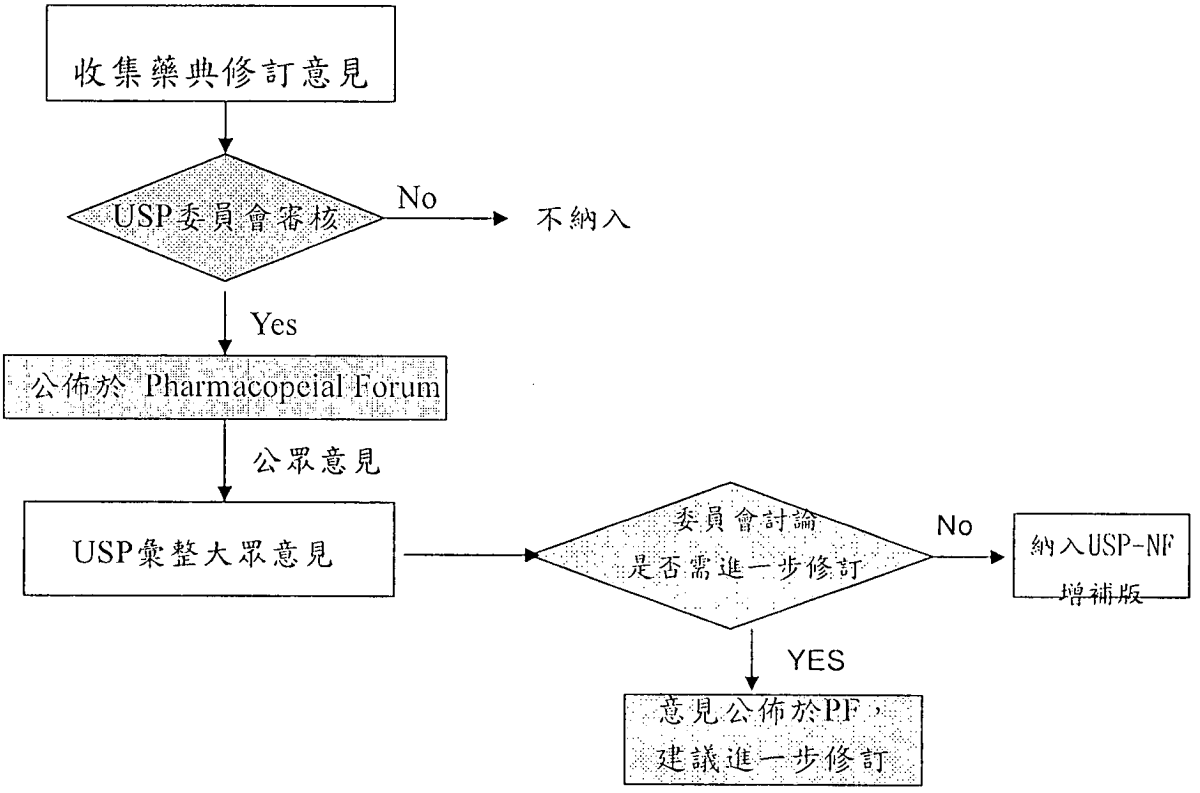
b. 如有必要則由 EDQM 實驗室進行測試。

c. 若無其他考量，由 EP 收載

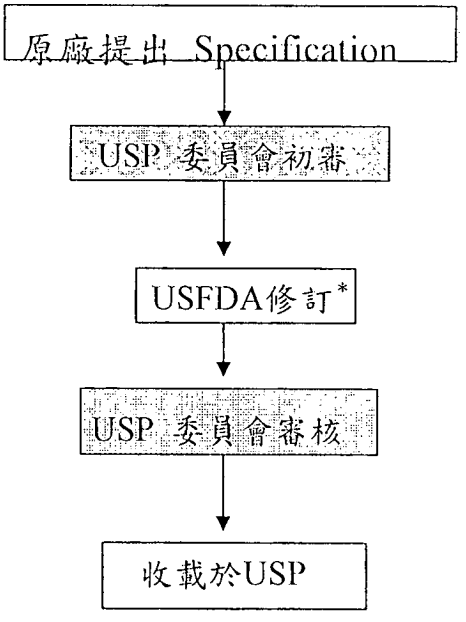
17. Mosapride Citrate dehydrate 原料之檢測項目，係依台灣東洋公司之廠規 M047-SOP 進行驗證。包括: Appearance，Identification (UV &IR)，Solubility，Melting point，Moisture content (Karl Fischer)，Assay (Titration)，Impurity (HPLC)，Residue on ignition，Heavy metals，Residual solvents。成品之檢測項目則依檢測方法(TMII701-SOP)進行包括: Appearance、Identification (HPLC)、Assay (HPLC)、Content uniformity (HPLC)、Dissolution (Diss/LC)、Impurity (HPLC)等。Methacholine Chloride 進行之原料分析檢測項目(method: 104-0997)，執行項目包括: Appearance、Identification (IR)、Loss on drying、unidentified impurities/Total unidentified impurities: Impurity (HPLC)，Ro 25-6783/001 impurity、MET-I impurity、MET-II impurity (acetylcholine chloride)。

18. 參考歐洲藥典編輯單位 EDQM 之作法及美國 FDA 之作法，提出草案，經與會專家討論後，對於品項規格納入藥典收載或針對藥典內容須修正者，提出建議流程，提交藥政處作為施政之參考。美國藥典之作法為:

A. USP-NF內容的公共審議與評論流程



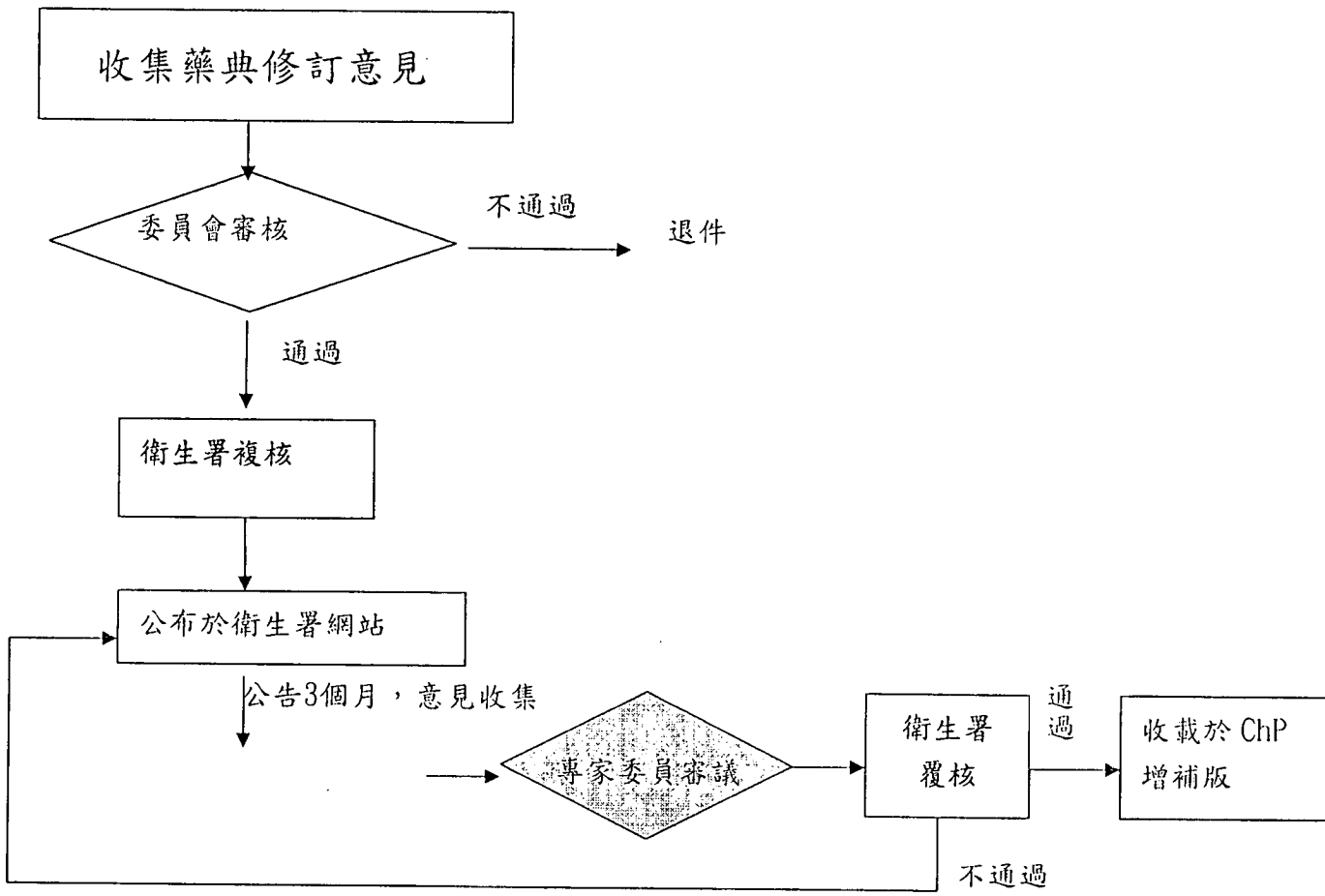
B. 原開發廠提出規格供USP收載時之作法



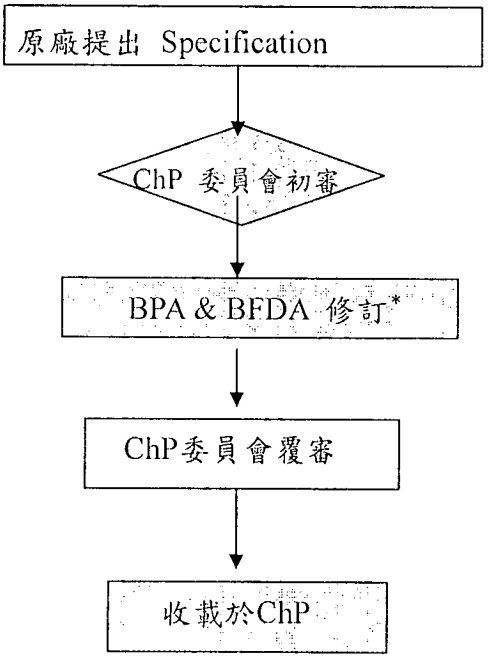
＊USFDA官員依科學觀點及新藥、學名藥審查原則予以審核修訂
FDA內部流程，官員亦為2審查委員

19. 經與會專家討論後，對於品項規格納入藥典收載或針對藥典內容須修正者，提出建議流程一 (pathway 1) ，另對於廠商主動提出供收載於中華藥典者，建議採行流程二 (Pathway 2) 。流程圖如下:

流程一 (Pathway 1)



Pathway 2: 廠商提出規格供ChP收載



20. ICH Q3C 對於有機溶媒殘留量之要求，是採用 USP 之規定 Residual Solvent 之限量。

Table 1. Class 1 Residual Solvents

Solvent	Concentration Limit (ppm)	Concern
Benzene	2	Carcinogen
Carbon tetrachloride	4	Toxic and environmental hazard
1,2-Dichloroethane	5	Toxic
1,1-Dichloroethene	8	Toxic
1,1,1-Trichloroethane	1500	Environmental hazard

- Class 1: should be identified and quantified.
- Class 2 or Class 3 : greater than Option 1 limits or 0.5%, respectively (permitted daily exposure) should be identified and quantified.

21 所選用的兩個模式藥物，對於原料之標定是採用滴定法標定，但是成品所用的分析方法為 HPLC。主要原因是原料在標定時，沒有藥典對照標準品作為比對，所以採用不需對照標準品作比對的滴定法來執行。等到成品製造出來時，就用已標訂過的 working standard 來標定。但是不可貿貿然直接以 HPLC 方法來取代原來的滴定法。

22. 依照歐盟之規定:原料藥產品若在藥典已有收載，但是因合成方法之不同，impurity profile 也不同。該產品可依藥典規格，向 EDQM 申請 COS (Certification to monograph of European Pharmaccopeia, Certificate of Suitability) 。但若是所生產之原料，藥典沒有收載，廠商就應申請 DMF。

23 本計畫之計畫主持人及協同主持人已於 9/16 至 9/23 隨經濟部主辦歐　洲醫藥團，一齊參加於匈牙利布達佩斯舉辦之 2006 年歐洲學名藥協　會 (European Generic Association)年會。歐洲學名藥協會是國際學名藥 協會之主要成員國。參加此會議之目的，是了解各國學名藥及衛生主管機關因應原開發廠資料專屬權所採之相對應措施及採行 ICH 相　對關規定之作業。此行除參加 2006 EGA conference 外，也拜訪了匈牙利的 NIP (National Institute of Pharmacy) 及與 EGA 秘書處及理事　們討論有關 EP 編輯事宜及加入 IGPA (International generic Association) 的可行性。

a. 匈牙利是 PIC/S 會員國，相關法規規定均遵照 EU 法規規定，法規生效日期與加入 EU 日期同，當我們問及是否有廠商抗爭？NIP 的 Director –

Dr. Paal 說: 很多家廠商是外資廠，在 EU 其他地區也有廠，而且政府早在九年前已經通告週知入 EU，所以廠商沒有任何反對意見。

b. 匈牙利雖已是 PIC/S 會員國，但是有關匈牙利與其他國家之相互認證(MRA)仍需另外簽訂，目前只與歐盟會員國及瑞士簽有相互認證。加拿大雖與歐盟會員國在 2004 之前已簽有相互認證，但對 2004 年新加入之歐盟會員國，加拿大採取與這些新會員國個別談判方式來簽訂，加拿大曾於 2005 年派員來匈牙利進行查核。

c. 匈牙利 NIP 只負責人用藥品之審查。醫療器材之驗證，則是由其它已經驗證過之實驗室來協助驗證 (third party)。食品管理則由 national institute of food safety 來負責。至於中草藥之管理，則與加拿大 Health Canada 方式類似，新成立一個類似藥政處的獨立中草藥管理部門來負責，但目前管理與加拿大 Health Canada 方式類似，較為寬鬆。Herbal 產品，預計需在 2011 年 3 月 31 日前依歐盟規定換成 Herbal Medicines，目前則無相關之規範。

d. 中草藥產品，只要在歐洲以外有 30 年以上使用經驗，同時在歐盟國家有使用 15 年以上經驗者，就可以在歐洲上市。有的食品或中藥有時會剛好處於在中間灰色地，但如果是有訴求藥效的話，那麼就把它歸在藥品管理。但如果只是有增加一些東西，但沒有訴求藥效時就歸在食品來處理。即便該部門已有相當清楚之分工，但難免遇到灰色地帶的案例，

特別是中草藥或健康食品；其處理方式亦與加拿大一樣。亦即有訴求藥效者視為藥品，沒有訴求藥效者視為食品處理之。

c. 匈牙利藥價訂定政策上，依製藥公會會長表示係參考 13 個國家藥價制定。大部分國家是參考其他鄰近國家之藥價，取其平均值或最低值去制訂藥價。

f. 原料藥若已有 CEP certified，原則上匈牙利 NIP 可以接受。依目前慣例，若已經有其他歐盟國家查廠查核過的，NIP 應該不會派查廠人員去查廠，但是也不會告知不擬派員查廠。所以最好的方式是先送件，待 NIP 回復已接受此申請，回覆信函不會提到是否派員查廠。原則上，只要是歐盟國家審查通過文件，匈牙利基本上會承認此效力，核備該申請案件。

g. 目前對 impurity 的規定是依照 ICH 規定，如果藥典有收載就依照藥典之規定，如果藥典沒有收載就依照 ICH 之規定。如果歐洲藥典(EP)沒有收載就照 USP，但必須去做驗證 impurity 的 toxicology。

h. 若原料藥的來源有變動時，不必重做生體相等性(BE)，但匈牙利有自己的基準(Guideline)，廠商須依該基準來做。匈牙利可接受國外 BE 資料，但仍會做 GCP 查核。但是友執行 BE 評估的產品，藥價並沒有較佳。

i. 一般查驗登記一定要有 CPP，但不見得要有我們自己國家的製造証明，只要 有 CPP 就可以了。歐盟系統裡，上市審查(Marketing Authorization)跟製造審查(Manufacture Authorization)是分開的。而上市審查於 5 年後

需更新一次，但一旦更新通過後就永久有效，不必再更新。有關生技學名藥(Biosimilar)法規，依歐盟規定，目前需走 Centralized procedure 的申請途徑，所以所有的文件都需翻譯成 21 種國家之文字。歐盟會員國各有自己的訂定標準。只要每個國家自己訂的標準不會與歐盟之規定有所矛盾，那麼歐盟便不會去干涉每個國家之自己制定的標準。PIC/s Mutual Recognition 依照歐盟的法規標準，210 天內要完成審查。

j.藥品要在匈牙利販賣，須在匈牙利提出藥證申請，在申請過程中，若檢附有 CEP 資格的証明，即可取得藥證。若已取得匈牙利藥證，但想去歐盟其他會員國家上市，如英國，一樣須向英國提出藥證申請，透過由 Mutual Recognition 申請途徑來取得藥證。若英國審查結果認為匈牙利審查資料不夠完備時，可能會駁回該產品的上市申請。廠商可向歐盟提起申覆，由歐盟判定。若歐盟判定核准廠商申覆，英國就必須核准藥證給廠商；若歐盟駁回申覆，之前核發之匈牙利藥證也會同時被撤銷。

k. EGA(European Generic Medicines Association) 是歐洲學名藥產業的代表機構。1993 年 EGA 成立。是一個國際性的非營利機構，該機構初期目標是支持並發展對歐洲學名藥產業及原料藥製造廠、政府、其他與學名藥產業有關之歐盟其他協會個人、廠商、公司、或其他法人團體等有益之共同科技或技術。

l. EGA 在歐洲扮演了很重要的歐洲醫療保健政策之諮詢顧問角色，EGA

及各會員公司與歐洲各國政府及保險公司共同合作，去建構一個足以負擔的起的藥品給付，同時增加歐洲藥業在全球之競爭力。

m. EGA 設有四個委員會，分別是法規委員會(The Regulatory and Scientific Affairs Committees)、法律與智財委員會(The Legal Affairs and Intellectual Property Committee)、醫療經濟委員會(The Health Economics Committee)及. . 歐盟洽商委員會(The EU Accession Committee)。EGA 也會因應局勢改變而成立工作小組，如 Biotech Working Group。

n. EGA 有六個主要功能，包括：

(a).對國際上或歐盟會衝擊到所有會員之科技、法規及技術之發展現況之關注、研究與分析。

(b). 提供任何有關造成學名藥產業衝擊之科學、技術、法規的最新動態或發展訊息給會員廠商。

(c). 提供教育訓練與技術輔導給會員廠商或一般民眾。

(d). 與其他國際性或國家及地區性之學名藥協會進行聯繫並建立網絡。

(e). 提供科技、查驗登記法規、法律等經驗給需要協助之國家或歐洲及其他國際性組織。

(f). 回應歐盟會員國關注之議題，並尋求以能提供歐洲病患負擔的起的藥品支出為目標的措施。

24.基準中明列制訂中華藥典檢驗規格之主要目的為:

a. 鼓勵原廠提供分析方法及規格，納入中華藥典;

b. 要求學名藥廠依循;

c. 建立政府在藥品品質管控上的標準。

而原廠定義為第一家取得台灣上市許可之廠商，可能包括國產或輸入產品廠商。泛指資料受到專屬權保護之廠商。

25. 各品項之基準草案公布於衛生署網站前的審查作業，及收載於中華藥典增補版前的審查作業。若以衛生署名義公告，則會牽涉到行政作業；但若以委員會名義公告，可能可以減免。

26. 其他相關內容包括:

(1).國外藥典已經有收載時，若有不同版本藥典收載，或內容不一致時，建議直接送交委員會評估審議。

(2)藥典中所收載之規格及方法，希望是朝通則性要求(general requirement)能使原開發廠及學名藥廠同意。基本上，是以科學 (scientific) 考量為主。廠商所提供之不純物(impurity)要求，其特色有必要性時，仍需要收載在藥典中。

(3) 新申請的產品，要求於申請查驗登記時須同時檢附 DMF，讓中華藥典編修單位也可以了解該產品所用原料的 impurity。學名藥廠也應依公平一致原則，比照辦理。

(4) 提供收載於藥典中的分析方法，須先經過分析方法確效。確效方法建議依 ICH 規定之 analytical validation 模式來進行。

27. 流程中有專家委員會審議的機制，但是由於現在相關科學領域的範圍包括太廣，建議接續執行的單位，可以列出不同領域專長的專家人才庫，以供審查單位依醫藥品個案之實際需要邀請相關專家委員參與審議。

28. 現行中華藥典編修新增品項，並未特別訂定補遺 (supplement)納入中華藥典機制。通常是收集到足夠數量時，再彙編成冊。建議將來可以研擬補遺納入中華藥典機制。

29. 後續待推動及進一步探討之工作，包括:

(1). 建立不同領域專長的專家人才庫，以供邀約適當之審查委員參與醫藥品個案審議。

(2). 納入原料 DMF 與 CMC 應屬配套措施。

(3). 需進行檢測之品項原則及狀況。

(4) 認證單位的認定。

(5) 由常設機構來執行中華藥典之編撰。

五，結論與建議:

1. 本計劃參考 ICH ，美國及歐盟體系了解藥品規格建立之原則，以及這些規格如何加入藥典中，如何在藥典中添加新品項，透過產官學研之討論運作，歸納出一個基本流程，供衛生主管機關作為施政之參考。然而有一些相對的配套措施，因為執行本計劃的時間太過窘迫，有許多相對的行政配套措施，仍賴衛生主管機關規劃討論。因此有多位委員建議應設立一個常設單位來執行藥典編修工作，他們認為好不容易將機制建立起來，應該繼續持續有恆的進行。建議將來成立一個專責機構，專門負責藥品檢驗規格基準之建立與制訂。產業界包括原料廠，製劑廠，以及藥政處與藥檢局都應參與意見。

2. 歐洲藥典的編撰單位，EDQM 看起來有一套非常完備的系統，而且在他的編輯委員會中，又涵括了不少其他國家。相對於美國只是單一國家，較易受政治力的影響。相對而言，將來 EDQM 在 ICH 所扮演的角色，將會愈加吃重。至於美國，雖然是原開發廠的政治力較易介入，然而由於學名藥法案的配套措施，立法的監督相對完善，學名藥蓬勃發展。法規制度相對也較重視公平，要求平衡，所以在 USPNF 機制上，仍然兼顧學名藥產業。

3. 透過本計劃之執行，已建立了相關機制草案，期望將來加快制定藥品相關檢驗規格。除收錄於中華藥典外，可提供國內藥廠作為學名藥開發之依據，除將能增加查驗登記審查之效率，進而促進學名藥提早上市外，同時也可以降低健保新藥藥價部份之支出，達到醫療費用管控之目的，及保障民眾之用藥安全所建立之原則。

4. 本計劃執行時間不到三個月，有賴各位委員全力支持，再有限的時間內，完成基準草案及機制流程圖。僅列出後續仍待推動及進一步探討之工作，提

供給將來接續承接此相關計畫的專家先進參考。這些工作包括:

(1). 建立不同領域專長的專家人才庫,以供邀約適當之審查委員參與醫藥品個案審議。

由於現在相關科學領域的範圍包括太廣，建議接續執行的單位，可以列出不同領域專長的專家人才庫，以供審查單位依實際需要邀請相關委員參與。不同品項，很可能所需的專家也會不同。可以考量依個案成立相關專家委員會審議。

(2). 納入原料 DMF 與 CMC 應屬配套措施。

將來配合目前藥檢局推動原料藥 GMP，分階段、分品項實施 GMP 及 DMF 之要求。廠商在查驗登記時必須合乎 DMF 要求。可依製劑廠使用較大宗的原料/金額的品項，逐年增加實施之品項。

(3). 需進行檢測之品項原則及狀況及認證單位的認定。

EDQM 並未增對美依各品目進行檢測，考量人力及經費之負擔，宜先行考量這二個原則。

(5) 為有效執行及累積經驗，建議能設立一常設機構來執行中華藥典之編撰。

目　　錄

附件一：ICH 準則

1. **Q3A(R1)** 新藥物成分中之雜質

2. **Q3B(R2)** 新藥物製劑中之雜質

3. **Q3C(R3)** 雜質－殘留溶媒準則

4. **Q6A** 規格：新藥物成分及其製劑之試驗程序與合格基準：化學物質

5. **Q6B** 生物技術/生物製劑試驗程序與合格基準

附件二：委員會之會議紀錄

附件三：分析檢驗報告

1. Mosapride citrate dihydrate 原料與成品分析檢驗報告

2. Methacholine chloride 成品分析檢驗報告

附件一：ICH 準則

ICH 準則

Q3A(R1)

新藥物成分中之雜質

文件沿革			
初版文件名稱	說明	日期	修訂後文件名稱
Q3	在步驟 2(Step2)下經由指導委員會核准並公告	1994 年 3 月 15 日	Q3A
Q3A	在步驟 4(Step4)下經由指導委員會核准，並提交三個 ICH 法規主管機關採納，將 Q3 改為 Q3A	1995 年 3 月 30 日	Q3A
Q3A(R)	在步驟 2 下經由指導委員會核准並公告	1999 年 10 月 7 日	Q3A(R1)
Q3A(R)	第一個修訂版在步驟 4 下經由指導委員會核准，並提交三個 ICH 法規主管機關採納	2002 年 2 月 6 日	Q3A(R1)

目錄

1 前言 3
2 雜質的分類 3
3 雜質之報導與管制的理論基礎 4
3.1 有機雜質 4
3.2 無機雜質 4
3.3 溶媒 4
4 分析程序 4
5 批次的雜質含量報告 5
6 規格中雜質的列表 6
7 雜質的合格檢定 7
8 術語彙編 GLOSSARY 8
附件 1 10
附件 2 10
附件 3 11
附件 3 附註： 12

1 前言

本文件是用於針對經由化學合成所生產，而且尚未在任何地區或會員國申請查驗登記之新藥物成分，在該藥物申請查驗登記時，有關雜質含量及檢驗規格之審查準則。本準則不適用於開發中之臨床研究階段所使用的新藥物。

以下類型的藥物不涵蓋於本準則中：

- 生物/生物技術（biological/ biotechnological）產品
- 胜肽類（peptide）
- 寡核苷酸（oligonucleotides）
- 放射性藥物（radiopharmaceuticals）
- 醱酵產品及其衍生物
- 中草藥與動植物來源之天然物。 。

新藥物成分中的雜質規範應涵蓋兩方面：

化學方面：包含雜質的分類與確認、分析報告的產生、規格中雜質的列表與分析程序的簡短討論。

安全性方面：包含那些使用於安全性試驗與臨床試驗之新藥物成分，有關其不存在或含量很低之雜質的特別限制規格之準則

2 雜質的分類

雜質可以區分成以下的種類：

- 有機雜質 (製程及藥物本身)
- 無機雜質
- 殘留溶媒

有機雜質在新藥物成分的製造過程及/或儲存期間所產生。它們可能是已知或未知之揮發性物質或非揮性發性物質，而且包含：

- 起始物質/原料
- 副產物
- 中間體/中間產物
- 分解產物
- 試藥、螯合劑與催化劑

無機雜質會由製造過程所造成。它們通常是已知而且已確認的，並且包含：

- 試藥、螯合劑與催化劑
- 重金屬或其他殘留金屬
- 無機鹽
- 其他物質(例如，過濾助劑、活性炭)

溶媒是新藥物成分合成中，用來製備溶液或懸浮液時，當作賦形劑使用之無機或有機液體。因為這些溶媒通常是具有已知的毒性，所以，選擇適當的方式管制是很容易達成(參見 ICH Q3C 關於殘留溶媒的準則)。

從本文件中排除的是：(1) 與新藥物成分無關之外來污染物，及與優良製造

規範(GMP)無關之外來污染物，(2)同質多晶形以及(3)對掌性異構物雜質。

3 雜質之報導與管制的理論基礎

3.1 有機雜質

申請者應概述在新藥物成分合成、純化與儲存期間，最可能之實際或潛在可能產生之雜質。這個概述應依據化學反應進行評估，其中化學反應包括合成、新藥物成分雜質有關之原料雜質，及可能之分解產物。本討論可能會受限於對於所涉及的化學反應與條件知識或瞭解，以這些知識或瞭解可以合理預期的那些雜質為基礎。

此外，申請者應概述檢測新藥物成分雜質之實驗室方法。這個概述同時應包含研發過程中所製造與商業量產過程，兩批次之檢測結果，以及用於確認儲存期間所產生的可能雜質之苛酷試驗（stress testing）的結果(參見 ICH Q1A 關於安定性的準則)。預備上市的那批次藥物成分之雜質要求，應與研發時所使用的那批次藥物成分之雜質要求進行比對，看是否有差異。

用於描述呈現於新藥物成分中，大於附件 1 所給予的確認門檻（identification threshold）水準/量（level）之真實雜質結構特徵所執行的研究 (例如，使用藥物的回應因素計算)，應加以敘述。注意，在經由所提出的商業量產過程所製造之任何批次中，大於(>)確認門檻水準/量之任何雜質應加以確認。此外，在所建議的儲存條件之安定性研究中所觀察到的大於(>)確認門檻水準/量之任何分解產物，應加以確認。當一個雜質之確認為不可行時，應將展示不成功的努力之實驗室研究摘要包含在申請之中。當已做出嘗試去確認不大於(≤)確認門檻水準/量所呈現的雜質時，去提報/報導這些研究的結果，也是很有用的。

以不大於(≤)確認門檻之表面水準/量（apparent level）所呈現之雜質的確認，通常認為是不必要的。不過，對於那些潛在的雜質在不大於(≤)確認門檻之水準/量預期會異常強力、產生毒性或藥理效應，應開發出分析程序。全部雜質皆應如同本準則後面所述加以合格檢定

3.2 無機雜質

無機雜質通常是使用藥典程序或其他適當的程序加以檢測與定量。催化劑之結轉到新藥物中，應在開發期間加以評估。在新藥物規格中無機雜質的含入或排除之需要性，應加以討論。合格基準應以藥典標準或已知的安全性數據為基礎。

3.3 溶媒

在新藥物製造過程中所使用的溶媒之殘留的管制，應依照 ICH Q3C 殘留溶媒的準則討論並且呈現之。

4 分析程序

註冊/查驗登記申請應包含分析程序是經過確效而且適合雜質之檢測與定量

的文件化證據【參見 ICH Q2A 與 Q2B 分析確效的準則（Guidelines for Analytical Validation）】。以所提出的商業量產過程之經驗為基礎，對於替代門檻之選擇，技術因素(例如，製造能力與管制方法論)可以當作正當性證明之一部份。對於門檻值之小數點兩位的使用 (參見附件 1)，未必是反映對例行品質管制目的所使用之分析程序的精密度。因此，在經證明其正當性並且適當確效時，較低精密度技術(例如，薄層層析法)之使用，是可以接受的。

在開發期間所使用的分析程序與對商業量產製品所提出的那些程序之差異，應在註冊/查驗登記申請中加以討論。

分析程序的定量限量（quantitation limit）應不得大於(≤)報導門檻（reporting threshold）。

有機雜質水準/量可以經由各種技術量測，包含對於一個雜質的分析回應（analytical response）與對照標準品或與新藥物本身之分析回應的比較之那些技術。為雜質的管制，在分析程序上所使用的對照標準品，應依照它們所預定的使用加以評估，並且描述其特徵。藥物可以當作標準品使用，以估計雜質的水準/量。在藥物與相關雜質的回應因素不接近的情況下，如果應用一個校正因素，或事實上雜質是高估時，則這個實務是仍然可以適用的。

使用於估計已確認或未確認的雜質之合格基準與分析程序，可以以分析的假設(例如，相等檢測器回應)為基礎。這些假設應在註冊/查驗登記申請中討論之。

5 批次的雜質含量報告

對於臨床、安全性與安定性試驗所使用的新藥物之全部批次以及對於所提出的商業量產之批次代表品/代表性批次（batches representative）的分析結果，應提供於申請之中。

定量上的結果應以數字呈現，而不是以一般術語例如"依從"（“complies”）、"符合限量"（“meets limit”）等呈現。大於(>)報導門檻水準/量(參見附件 1)之任何雜質，以及在這些新藥物的批次中所觀察到的總雜質，應以所指示的分析程序報導之。低於 1.0%的結果，應提報到小數點兩位(例如，0.06%、0.13%)；在 1.0%或在 1.0%以上的結果，應提報到小數點一位(例如，1.3%)。結果應使用傳統規則四捨五入 (參見附件 2)。數據的列表(例如，試算表)是被建議的。雜質應以代碼或以一個適當的描述符號（descriptor）例如，滯留持時間指示之。如果提出一個較高的報導門檻時，則應充分證明其正當性。大於(>)報導門檻水準/量的全部雜質，應加以總計，並且以總雜質的量報導之。

當在開發期間分析程序改變時，則所報導的結果應與所使用的程序連結，並且提供適當的確效資訊。

應提供代表性層析圖（Representative chromatograms）。來自分析確效研

究顯示雜質的分離與可檢測性（detectability）之代表性批次的層析圖(例如，在外加的樣品上)（on spiked samples），連同任何其他例行執行的雜質試驗，可以當作代表性雜質圖像描述（representative impurity profiles）。如果要求時，申請者應確保可以獲得個別批次的完整雜質圖像描述(例如，層析圖)。

應提供一個列表，這個列表是將特定新藥物批次和已經使用新藥物的每一個安全性研究以及每一個臨床研究相連結。

對於新藥物的每一個批次，其報告應包含：

- 批次身分識別/同一性（Batch identity）與批量
- 製造日期
- 製造場所
- 製造過程
- 個別與總計的雜質含量
- 批次的使用
- 對所使用之分析程序的提示/參考資料

6 規格中雜質的列表

一個新藥物的規格，應包含一個雜質清單。安定性研究、化學開發研究以及例行批次分析可以用於預測在商業產品中可能發生的那些雜質。在新藥物規格中，雜質之選擇應以經由所提出的商業量產過程所製造之批次中所發現的雜質為基礎。新藥物的規格中所包含之具有特定合格基準的那些個別雜質，在本準則中是歸為"已規定的雜質"（"specified impurities"）。已規定的雜質可能是已確認的（identified）或未確認的（unidentified）。在規格中對於雜質之含入或排除應呈現其理論基礎。這個理論基礎應包含安全性與臨床開發批次上所觀察到的一個雜質圖像描述的討論，連同經由所提出的商業量產過程所製造之批次的雜質圖像描述之考慮。已規定且確認的雜質（Specified identified impurities）應隨同經估計會以大於(>)附件 1 所給予之確認門檻水準/量呈現的已規定但未確認之雜質（specified unidentified impurities）一起包含之。

對於已知將會異常強力或產生毒性或非預期的藥理效應之雜質，其分析程序的定量/檢測限量（quantitation/ detection limit），應與雜質所應控制的水準/量相稱。對於未確認的雜質（unidentified impurities），在建立雜質的水準/量所使用的程序以及所做出的假設應清楚陳述。已規定但未確認的雜質應經由一個適當的定性分析描述性標籤提示之【例如，"未確認的 A"（unidentified A"）、"具有相對滯留時間 0.9 的未確認雜質"（"unidentified with relative retention of 0.9"））】。對於任何未規定的雜質，不大於(≤)確認門檻(附件 1)的一般合格基準，以及對於總雜質的合格基準，皆應包含之。合格基準應設定不高於可以經由安全性數據證明其正當性的水準/量，而且應與經由製造過程與分析能力可以達成的水準/量一致。在沒有安全性關切

時，雜質合格基準應以經由所提出的商業量產過程製造之新藥物批次上所產生的數據為基礎，給與充分的寬限，以處理新藥物的正常製造與分析變異以及安定性特徵。雖然正常製造變異是可預期的，但是，在批次間雜質水準/量的顯著變異，可以指出新藥物的製造過程是沒有充分管制與確效【為對新藥物中一個已規定的雜質建立一個合格基準，參見 ICH Q6A 關於規格之決策樹 #1 的準則（Guideline on Specifications，Decision Tree #1）】。門檻值小數點兩位之使用(參見附件 1)，未必是對已規定的雜質與總雜質指示合格基準的精確度。

扼要言之，可以適用時，新藥物規格應包含下面的雜質清單：

有機雜質

- 每一個已規定且確認的雜質
- 每一個已規定但未確認的雜質
- 具有不大於(≤)確認門檻之合格基準之任何未規定的雜質
- 總雜質

殘留溶媒

無機雜質

7 雜質的合格檢定

合格檢定（Qualification）是取得與評估建立一個個別雜質或一個已知雜質圖像描述在所規定的水準/量之生物安全性的數據之過程。申請者應對建立包含安全性考慮的雜質合格基準提供一個理論基礎。在新藥物中所呈現的任何雜質的水準/量已經在安全性及/或臨床研究上適當測試過者，將認為是經過合格檢定的。在動物及/或人體研究上所呈現之也是重要的代謝產物之雜質，通常認為是經過合格檢定的。以在先前相關安全性研究上所投予之雜質的真實量之分析為基礎，一個經合格檢定的雜質水準/量比在一個新藥物中所呈現的雜質為高者，也可以證明其正當性。

如果無法獲得數據去合格檢定一個雜質所提出的合格基準時，則當超過附件 1 中所給與的一般合格檢定門檻（qualification thresholds）時，研究去獲得這樣的數據，可能是適當的。

基於科學理論基礎與關切水準，包含藥物類別效應與臨床經驗在內，對於有些個別藥物，較高或較低的雜質合格檢定門檻，可能是適當的。譬如，當在某些藥物或治療類別中，這樣的雜質與在病人中的不良反應先前已有關聯的證據時，則合格檢定可能是特別重要。在這些實例中，一個較低的合格檢定門檻，可能是適當的。相反地，基於類似的考量 (例如，病人群數、藥品類別效應、臨床考量)，當安全性關切程度是比一般為低時，則對於個別藥物，一個較高的合格檢定門檻可能是適當的。對於替代門檻的提議將會在個案的基礎上考慮。

確認與合格檢定決策樹（"Decision Tree for Identification and Qualification"）(附件 3)描述了當超過門檻時，雜質之合格檢定的考慮事項。在有些情況中，

將雜質水準/量減到不高於門檻值，可能會比提供安全性數據來得簡單。此外，適當的數據可以在科學文獻上獲得，以合格檢定雜質。如非此二情況時，則應考慮追加的安全性試驗。對於合格檢定一個雜質認為是適當的研究，將取決於若干因素，包括病人群數、每日劑量以及投用途徑與期間。有時候，雖然使用經分離的雜質之研究是適當的，但是，這樣的研究可以在含有所要控制的雜質之新藥物上執行之。

雖然本準則不擬在開發的臨床研究階段的期間中應用，但是，在開發的後期階段，本準則中的門檻，在評估經由所提出的商業量產過程製造之藥物批次所觀察到的新雜質上，可能是有用的。在開發的後期階段所觀察到的任何新雜質，如果其水準/量大於(>)附件 1 所給予的確認門檻時，則應加以確認【參見在附件 3 的"確認與合格檢定決策樹" ("Decision Tree for Identification and Qualification")】。類此，如果其水準/量大於 (>)附件 1 中所給予的合格檢定門檻時，則應考慮雜質的合格檢定。對於合格檢定一個雜質的安全性評估研究，應將含有代表量的新雜質之新藥物與先前經合格檢定的物質比較之。使用一個經分離的雜質之樣品的安全性評估研究，也是可以考慮。

8 術語彙編 GLOSSARY

化學開發展研究

放大規模、最適化以及確效一個新藥物之製造過程所執行的研究。

對掌性雜質

具有與藥物相同的化學式之化合物，它在分子之內的原子之空間排列不相同，而且是不重疊的鏡像。

外來污染物

源自製造過程之任何外在來源的雜質。

草本產品

只含有植物性物質及/或植物性藥物製劑當作活性成分的藥物製品。在有些傳統上，無機或動物起源的物質也可能會呈現/存在。

已確認的雜質

結構特徵描述已經達成的一種雜質。

確認門檻

高於(>)它時，一個雜質應確認的限量。

雜質

不是界定為新藥物的化學實體（chemical entity）之新藥物的任何組成物。

雜質圖像描述

在一個新藥物所呈現之已確認及未確認的雜質之描述。

中間體/中間產物

在一個新藥物合成步驟的期間中所產生的物質，在變成一個新藥物之前經歷更進一步的化學轉換。

螯合劑

對金屬離子具有一個強力親和力的試劑。

新藥物成分

先前未曾在一個地區或會員國中註冊之指定的治療實體（therapeutic entity）【又稱為新分子實體（new molecular entity）或新化學實體（new chemical entity）】。它可能是先前已核准的一個藥物之一個複合物、簡單酯（simple ester）或鹽。

同質多晶形

相同藥物的不同晶形。這些晶形可以包含媒合（solvation）或水合（hydration）產品(又稱為假同質異晶體)與無定形。

潛在的雜質

理論上會在製造或儲存期間中產生的一種雜質。它可能會或可能不會真正出現在新藥物中。

合格檢定

取得與評估建立一個個別雜質或一個既定雜質圖像描述在所規定的水準/量之生物安全性的數據之過程。

合格檢定門檻

高於(>)它時，一個雜質應驗證/合格檢定的限量。

試劑

在一個新藥物的製造上所使用之異於起始物/原料或溶媒的一個物質。

報導門檻

高於 (>)它時，一個雜質應報導的限量。報導門檻是與 Q2B 中的報導水準/量相同。

溶媒

在一個新藥物的合成中，對於溶液或懸浮液的製備當作賦型劑使用的一個無機或有機液體。

已規定的雜質

在新藥物規格中，以一個特定合格基準所個別列舉與限制的一個雜質。一個已規定的雜質，可能是已確認的或是未確認的。

起始物/原料

在一個新藥物的合成中所使用之物質，它是當作一個要素/成分結合到一個中間體/中間產物及/或新藥物的結構之中。起始物/原料通常是商業上可以獲得，而且具有經界定的化學與物理性質以及結構。

未確認的雜質

結構特徵描述尚未達成，而且只經由定性分析性質（例如，層析的滯留時間）所界定的一個雜質。

未規定的雜質

在新藥物規格中，經由一個一般合格基準所限制，但不是以其自身特定合格基準所個別列舉的雜質。

附件 1

門檻

每日最大劑量（Maximum Daily Dose[1]）	報導門檻（Reporting Threshold[2,3]）	確認門檻（Identification Threshold[3]）	合格檢定門檻（Qualification Threshold[3]）
每日≤ 2g	0.05%	每日投用量的 0.10%或 1.0 mg (取其較低者)	每日投用量的 0.15%或 1.0 mg (取其較低者)
每日> 2g	0.03%	0.05%	0.05%

[1] 每日投用藥物量

[2] 較高的報導門檻，應在科學上證明其正當性

[3] 如果雜質是具有異常毒性，則較低的門檻可能是適當的

附件 2

在一申請中對確認與合格檢定報導雜質結果的例示

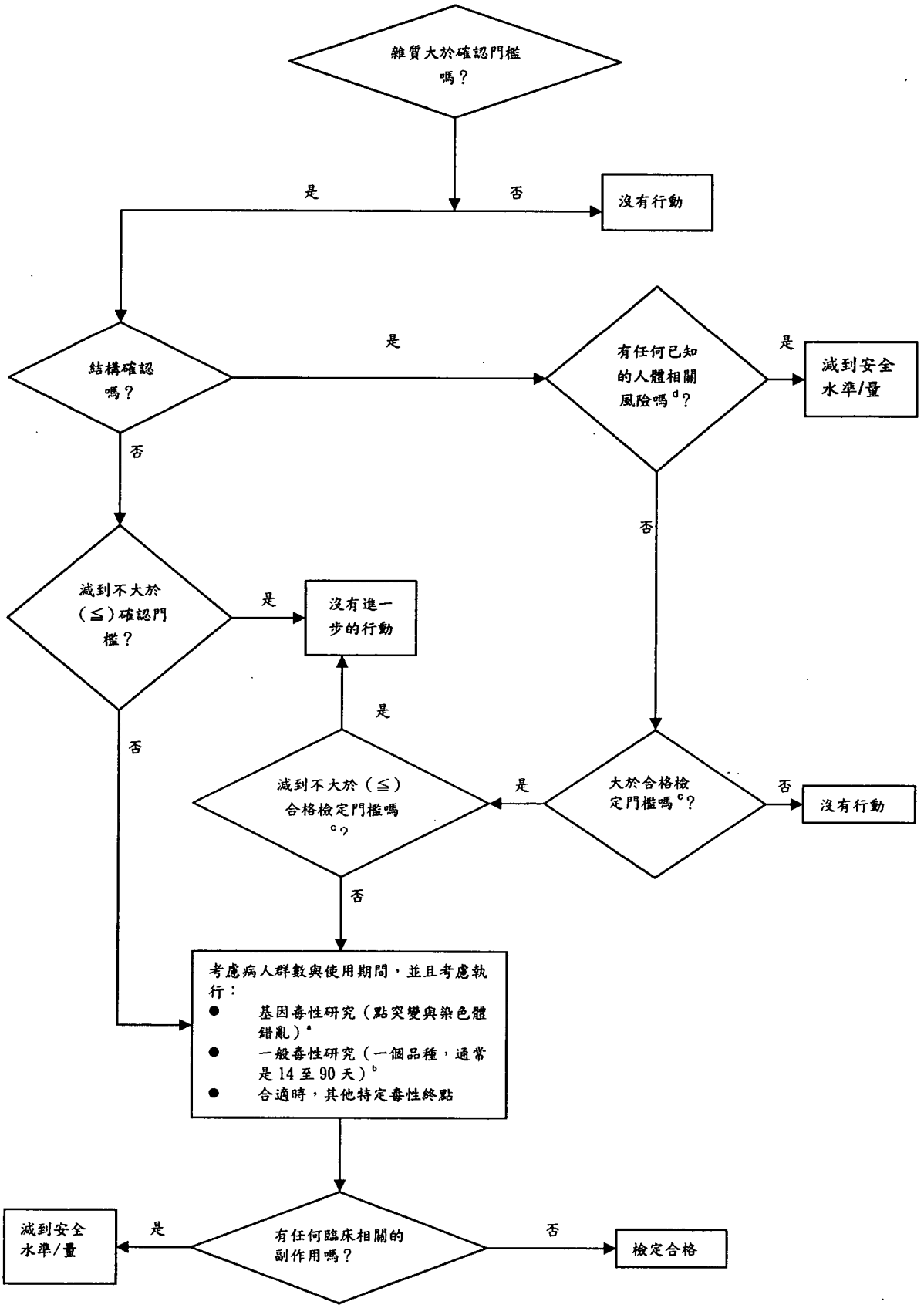
'original'結果 (%)	報導的結果 (%)	行動	
		確認 (門檻 0.10%)	合格檢定 (門檻 0.15%)
0.066	0.07	否	否
0.0963	0.10	否	否
0.12	0.12*	否	否*
0.1649	0.16*	有	有*

*於確認後，如果經測定其回應因素顯著異於原來的假設時，則重新量測所呈現的雜質之真實量，並且對照合格檢定門檻重新評估之 (參見附件 1)。

決策樹#3：

附件 3

藥物與副料之微生物學上的屬性



附件 3 附註：

a) 如果認為需要時，應執行一個最低篩選【例如，可能的基因毒性（genotoxic）】。一個對檢測點突變的研究以及一個對檢測染色體錯亂的研究【兩者皆為體外試驗（in vitro）】，被認為是一個適當的最低篩選。

b)如果需要一般毒性研究時，應設計一個或更多個研究，以允許未經合格檢定的物質與已合格檢定的物質之比較。這個研究期間，應以可以獲得的相關資訊為基礎，並且在最可能最大化潛在性品種中執行，以檢測一個雜質的毒性。在個案的基礎上，單劑量研究可能是適當的，特別是對單劑量藥物。大致而言，一個 14 天的最短期間以及一個 90 天的最長期間，會被認為是適當的。

c) 如果雜質具有異常毒性時，較低的門檻可能是適當的。

d)譬如，對此雜質或其構造類別之已知安全性數據，是否排除人體暴露在所呈現的濃度呢？

2006 年 6 月 2 日

ICH 準則

Q3B(R2)

新藥物製劑中之雜質

文件沿革			
初版文件名稱	說明	日期	修訂後文件名稱
Q3B	在步驟 2(Step2)下經由指導委員會核准並公告	1995 年 11 月 29 日	Q3B
Q3B	在步驟 4(Step4)下經由指導委員會核准，並提交三個 ICH 法規主管機關採納	1996 年 11 月 6 日	Q3B
Q3B(R)	第一個修訂版在步驟 2 下經由指導委員會核准並公告	1999 年 10 月 7 日	Q3B(R1)
Q3B(R)	第一個修訂版在步驟 4 下經由指導委員會核准，並提交三個 ICH 法規主管機關採納	2003 年 2 月 5 日	Q3B(R1)
Q3B(R2)	附件 2 修訂版本在步驟 4 下經由指導委員會直接核准沒有進一步公開諮詢	2006 年 6 月 2 日	Q3B(R2)

目 錄

1.前言 3

1.1 準則的目標 3

1.2 背景 Background 3

1.3 準則的範圍 3

2.分解產物的報告與管制之理論基礎 3

3. 分析程序 4

4.批次的分解產物含量報告 5

5. 規格中分解產物的列表 5

6. 分解產物的合格檢定 6

7.術語彙編 GLOSSARY 8

附件 1 10

附件 2 12

附件 3 14

1.前言

1.1 準則的目標

本文件對先前未曾在地區或會員國查驗登記/查驗登記之來自化學合成的新藥物所製造之新藥物製劑中的雜質含量與合格檢定（qualification）的查驗登記/查驗登記申請，提供其準則。

1.2 背景 Background

本準則是對 ICH Q3A(R)準則新藥物成分中的雜質之補充，對於該準則的基本原理應加以諮詢。如果合適時，ICH Q3C 準則殘留溶媒也應加以諮詢。

1.3 準則的範圍

本準則只是討論新藥物製劑中分類為藥物的分解產物或藥物與副料/輔料及/或直接容器/封塞/封蓋系統之反應產物的那些雜質，在本準則中集體地/共同地歸為分解產物。

呈現於新藥物成分中的雜質通常不需要在新藥物製劑中監測或規定，除非它們也是分解產物【參見 ICH Q6A 規格準則(guideline on specifications)】。源自呈現於新藥物製劑中之副料/輔料（excipients）所產生的雜質、或來自容器/封塞/封蓋系統所萃取或浸取的雜質沒有涵蓋在本準則中。本準則也不適用於在開發之臨床階段期間中所使用的新藥物製劑。以下的製劑類型沒有涵蓋在本準則中：

- 生物/生物技術（biological/ biotechnological）產品
- 胜肽類）（peptides）
- 寡核苷酸（oligonucleotides）
- 放射性藥品（radiopharmaceuticals）
- 醱酵產品
- 從醱酵所衍生的半合成產品
- 草本產品與動物或植物起源的天然產品。

也是從本文件中所排除的是：

(1) 應不得發生在新藥物製劑中的外來污染物，以及更為適當地當作優良製造規範(GMP)討論的問題，

(2)同質多晶形

(3)對掌性雜質（enantiomeric impurities）。

2.分解產物的報告與管制之理論基礎

申請者應摘述在新藥物製劑的製造及/或安定性研究期間所觀察到的分解產物。這個摘要應以在新藥物製劑的可能分解途徑以及來自與副料/輔料及/或直接容器/封塞/封蓋系統的相互作用所產生的雜質之健全科學評估為基礎。此

外，申請者應摘述對檢測新藥物製劑中的分解產物所執行之任何實驗室研究。這個摘要也應包含開發過程的期間中所製造之批次以及所提出的商業量產製程之批次代表品/代表性批次（batches representative）的試驗結果。對於不是分解產物(例如，來自藥物的製程雜質以及源自副料/輔料的雜質)的那些雜質之排除，應提供理論基礎。所提出的商業量產製程之批次代表品的雜質圖像描述（impurity profiles），應與在開發中所使用的批次之圖像描述比較之， 並且討論其間的任何差異。

在建議的儲存條件所執行的安定性研究中所觀察到的任何分解產物，當以大於(>)附件 1 中所給予的確認門檻（identification thresholds）水準/量（level）呈現時，應加以確認。當一個分解產物的確認是不可行時，應將對於確認它展示不成功的努力之實驗室研究摘要包含在查驗登記/查驗登記申請之中。

以不大於(≤)確認門檻水準/量所呈現之分解產品，通常將不需要確認。不過，對於不大於(≤)確認門檻水準/量但懷疑其會異常強力、產生毒性或顯著藥理效應的那些分解產品，應開發其分析程序。在異常情況下，以所提出的商業量產過程之製造經驗為基礎，對於替代門檻之選擇，技術因素(例如，製造能力、低的藥物對副料/輔料比率、或動物或植物起源之天然產品的副料/輔料之使用)可以當作正當性證明的一部份。

3. 分析程序

查驗登記申請，應包含分析程序已經經過確效而且適合分解產物之檢測與定量（quantitation）的文件化證據 【參見 ICH Q2A 與 Q2B 關於分析確效的準則（guidelines on analytical validation）】。特別是，分析程序應加以確效，以對已規定以及未規定的分解產物確認其專一性（specificity）。當合適時，這種確效應包含儲存於相關壓力條件：光線、熱、濕度、酸/鹼水解與氧化下的樣品。當一個分析程序顯露出除了那些分解產物的尖峰以外之其他尖峰的存在時(例如，藥物、源自藥物、副料/輔料的合成之雜質、以及源自副料/輔料的雜質)，則應在層析圖上將這些尖峰標示出來，並且在確效文件中討論它們的起源。

分析程序的定量限量（quantitation limit）應不得大於 (≤)報告門檻（reporting threshold）。

分解產物水準/量可以經由各種技術量測，包含對一個分解產物之分析回應（analytical response）與一個適當對照標準品或與新藥物本身之分析回應的比較。為分解產物的管制，在分析程序中所使用的對照標準品，應依其所預定的使用評估之，並且描述其特徵。藥物可以使用於估計分解產物的量/水準。在回應因素不接近的情況下，如果應用一個校正因素，或分解產物事實上是高估時，則這個實務是仍然可以適用的。

使用於估計已確認或未確認的分解產物之允收基準與分析程序，常常是以分析假設(例如，相等檢測器回應)為基礎。這些假設，應在查驗登記/查驗登記

申請中加以討論。

在開發期間所使用的分析程序與為商業量產產品所提出的分析程序之間的差異，也應加以討論。

4.批次的分解產物含量報告

對於臨床、安全性與安定性測試所使用的新藥物之全部批次以及所提出的商業量產之代表性批次的分析結果應提供於申請之中。

定量上的結果應以數字呈現，而不是以一般術語，例如"依從"（“complies”）、"符合限量"（“meets limit”）等呈現。大於(>)報告門檻的水準/量/(參見附件 1)之任何分解產物，以及在新藥物製劑的相關批次中所觀察到的總分解產物，應以所指示的分析程序提報之。在低於 1.0%的結果，應在可以適用的報告門檻中提報到小數點兩位 (例如，0.06%)；在 1.0%以及 1.0%以上的結果，應提報到小數點一位(例如，1.3%)。結果應使用傳統規則四捨五入 (參見附件 2)。數據的列表(例如，試算表)是被建議的。分解產物應以代碼或以一個適當的描述符號（descriptor）例如滯留時間加以指示之。如果提出一個較高的報告門檻時，則應充分證明其正當性。大於(>)報告門檻水準/量的全部分解產物，應加以總計，並當作總分解產物予以報告之。

來自代表性批次之具有尖峰標示的層析圖(或如使用其他分析程序時之相等數據)，包括來自分析程序確效研究以及來自長期與加速安定性研究的層析圖，應予提供之。如有要求時，申請者應確保可以獲得個別批次之完整分解產物的圖像描述(例如，層析圖)。

對於在查驗登記/查驗登記申請中所描述的新藥物製劑之每一個批次，其文件應包含：

- ●批次身分識別/同一性、強度與批量
- ●製造日期
- ●製造場所
- ●製造過程
- ●直接容器/封塞/封蓋
- ●個別與總分解產物含量
- ●批次的使用 (例如，臨床研究、安定性研究)
- ●對所使用的分析程序的提示/參考資料
- ●在新藥物製劑中所使用的藥物批號
- ●安定性研究的儲存條件

5. 規格中分解產物的列表

新藥物製劑的規格應包含在商業產品的製造期間以及在所建議的儲存條件下預期會發生的分解產物之清單。安定性研究、分解途徑的瞭解、產品開發研究以及實驗室研究應加以使用，以描述分解產物的特徵。在新藥物製劑的規

格中，分解產物之選擇應以經由所提出的商業量產過程所製造的批次中所發現之分解產物為基礎。在新藥物製劑規格中所包含之具有特定允收基準的那些個別分解產物，在本準則中是歸為"已規定的分解產物"（"specified degradation products"）。已規定的分解產物可能是已確認的或是未確認的。在規格中對於分解產物的含入或排除，應呈現其理論基礎。這個理論基礎應包含安全性與臨床開發批次上以及安定性研究上所觀察到的分解產物圖像描述的討論，連同經由所提出的商業量產過程所製造之批次的分解產物圖像描述之考慮。已規定且確認的分解產物，應隨同經估計會以大於(>)附件 1 所給予之確認門檻量/水準所呈現之已規定但未確認的分解產物一起包含之。對於已知將會異常強力或產生毒性或異常藥理效應之分解產物的分析程序之定量/檢測限量（quantitation/ detection limit），應與分解產物所應控制的水準/量相稱。對於未確認的分解產物，在建立分解產物的水準/量上所使用的程序以及所做的假設，應清楚陳述。已規定但未確認的分解產物應經由一個適當的定性分析描述標籤加以提示【例如，"未確認的 A"“（unidentified A"）、"具有相對滯留時間 0.9 的未確認分解產物"（“unidentified with relative retention of 0.9”)）】。對於任何未規定的分解產物，不大於(≤)確認門檻(附件 1) 之一般允收基準，以及對於總分解產物的允收基準，皆應包含之。

對於一個已知的分解產物，它的允收基準應經由考慮在藥物中它的允收基準(如果可適用時)、它的合格檢定過的水準/量、在安定性研究期間它的增加以及對於新藥物製劑所提出的架儲期與儲存條件建立之。更且，每一個允收基準應設定不高於已知分解產物經合格檢定過的水準/量。

在沒有安全性的關切時，分解產物的允收基準應以來自經由提出的商業量產過程所製造之新藥物製劑的批次所產生之數據為基礎，給與充分的寬限，以處理新藥物製劑的正常製造與分析的變異以及安定性特徵。雖然正常的製造變異是可預期的，但是，在批次間分解產物水準/量的顯著變異，可以指出新藥物製劑的製造過程是沒有充分的管制與確效【為對新藥物製劑中一個已規定的分解產物建立一個允收基準，參見 ICH Q6A 規格決策樹#2 之準則（guideline on specifications，decision tree #2）】。在本準則中，門檻小數點兩位數的使用(參見附件 1)未必是對已規定的分解產物以及總分解產物指示允收基準的精密度。

扼要言之，可以適用時，新藥物製劑規格應包含下面分解產物的清單：

- 每一個已規定且確認的分解產物
- 每一個已規定但未確認的分解產物
- 具有不大於(≤)確認門檻之允收基準的任何未規定之分解產物
- 總分解產物

6. 分解產物的合格檢定

合格檢定（Qualification）是取得與評估建立一個個別分解產物或一個已知

分解產物圖像描述在所規定的水準/量之生物安全性的數據之過程。申請者應對建立包含安全性考量的分解產物之允收基準提供一個理論基礎。在新藥物中所呈現之任何雜質的水準/量，已經在安全性及/或臨床研究上適當測試過者，將認為是經過合格檢定的。因此，將任何可得資訊包含在分解的真實含量上是有用的。在動物及/或人體研究上所呈現之也是重要的代謝物之分解產物，通常認為是經過合格檢定的。以在安全性研究上所給予的真實劑量以及新藥物製劑所預定的劑量之間的比較為基礎，分解產物的水準/量比在安全性研究上所投予的分解產物為高者，可以認為是經過驗證的。這樣的較高水準/量之正當性證明，應包含以下所列因素之考慮，例如：

(1)在先前安全性及/或臨床研究上所投予之分解產物的量，並且發現將會是安全的；

(2)分解產物量上的增加

(3)合適時，其他的安全因素。

如果超過在附表 1 中所給予的合格檢定門檻（qualification thresholds），而且無法獲得數據去合格檢定所提出的分解產物之允收基準時，則追加的研究去獲得這樣的數據，可能是適當的(參見附件 3)。

基於科學理論基礎與關切水準，包含藥物類別效應與臨床經驗在內，對於有些個別新藥物製劑的分解產物之合格檢定的較高或較低門檻，可能是適當的。譬如，當在某些新藥物製劑或治療類別中，這樣的分解產物與在病人的不良反應先前已有關聯之證據時，合格檢定可能特別重要。在這些實例中，一個較低的合格檢定門檻（qualification threshold）可能是適當的。相反地，以類似的考慮為基礎(例如，病人群數、藥品類別效應、臨床考量)，當安全性的關切程度比一般為低時，則對於個別的新藥物製劑，一個較高的合格檢定門檻可能是適當的。對於替代門檻的提議將會在個案的基礎上考慮。

確認與合格檢定決策樹（"Decision Tree for Identification and Qualification"）(附件 3)描述了當超過門檻時，分解產物的合格檢定之考慮事項。在有些情況中，將分解產物水準/量減到不高於(≤)門檻值（例如，更具保護性的容器/封塞/封蓋系統或改良的儲存條件），可能會比提供安全性數據更為簡單。另外，適當的數據可以在科學文獻上獲得，以合格檢定分解產物。如非此二情況時，則應考慮追加的安全性試驗。對於合格檢定一個分解產物認為是適當的研究，將取決於若干因素，包括新藥物製劑的病人群數、每日劑量以及投用途徑與期間。有時候，雖然使用分離的分解產物之研究是適當的，但是，這樣的研究可以在含有所要控制之分解產物的新藥物製劑或藥物上執行之。

雖然本準則不擬在開發的臨床研究階段之期間中應用，但是，在開發的後期階段，本準則中的門檻，在評估經由所提出的商業量產過程製造之新藥物製劑批次中所觀察到新分解產物上，可能是有用的。在開發的後期階段

所觀察到的任何新分解產物，如果其水準/量大於(>)附件 1 所給予的確認門檻時，則應加以確認【參見附件 3 中分解產物的"確認與合格檢定決策樹"（"Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product"）】。類此，如果其水準/量大於 (>)附件 1 中所給予的合格檢定門檻時，則應考慮分解產物的合格檢定。

雖然使用分離的分解產物之研究也是可以考慮，但是，安全性研究應提供一個含有代表量的分解產物之新藥物製劑或藥物的安全性測試之結果與先前經合格檢定的物質之比較。

7.術語彙編 GLOSSARY

分解產物

由於在藥物中的一個化學改變所產生的一種雜質，它是新藥物製劑在製造及/或儲存期間經由例如光線、溫度、酸鹼度（pH）、水，或經由與一種副料/輔料（excipient）及/或直接容器/封塞/封蓋系統的反應所造成。

分解圖像描述

在藥物或藥物製劑中所觀察到的分解產物之圖形描寫。

開發研究

放大規模、最適化以及確效一個藥物製劑之製造過程所執行的研究。

確認門檻

高於(>)它時，一個分解產物應確認的限量。

已確認的分解產物

一個結構特徵描述已經達成的一個分解產物。

雜質

新藥物製劑的任何組成物，它不是藥物或藥物製劑中的一個副料/輔料（excipient）。

雜質圖像描述

在一個新藥物製劑中所呈現之已確認與未確認的分解產物之描述。

新藥物成分

先前未曾在一個地區或會員國中查驗登記之指定的治療實體（therapeutic entity）【又稱為新分子實體（new molecular entity）或新化學實體（new chemical entity）】。它可能是先前已核准之一種藥物的一個複合物、簡單酯（simple ester）或鹽。

合格檢定

取得與評估建立一個個別分解產物或一個已知分解產物圖像描述在所規定的水準/量之生物安全性的數據之過程。

合格檢定門檻

一個雜質高於(>)它時應驗證/合格檢定的限量。

報告門檻

高於 (>)它時，一個分解產物應報告的限量。

已規定的分解產物

在新藥物製劑規格中，以一個特定允收基準所個別列舉與限制的一個分解產物。一個已規定的分解產物，可能是已確認的或是未確認的。

未確認的分解產物

結構特徵描述尚未達成，而且只經由定性分析性質（例如，層析的滯留時間）所界定的一個分解產物。

未規定的分解產物

在新藥物製劑的規格中，經由一個一般允收基準所限制，但不是以其自身特定允收基準所個別列舉的分解產物。

附件 1：新藥物製劑中之分解產物的門檻

報告門檻（Reporting Thresholds）

每日最大劑量[1]	門檻[2,3]
≤ 1 g	0.1%
> 1 g	0.05%

確認門檻（Identification Thresholds）

每日最大劑量[1]	門檻[2,3]
< 1 mg	1.0% 或 5 μg TDI，取其較低者
1 mg - 10 mg	0.5% 或 20 μg TDI，取其較低者
>10 mg - 2 g	0.2%或 2 mg TDI，取其較低者
> 2 g	0.10%

合格檢定門檻（Qualification Thresholds）

每日最大劑量[1]	門檻[2,3]
< 10 mg	1.0% 或 50 μg TDI，取其較低者
10 mg - 100 mg	0.5%或 200 μg TDI，取其較低者
>100 mg - 2 g	0.2% 或 3 mg TDI，取其較低者
> 2 g	0.15%

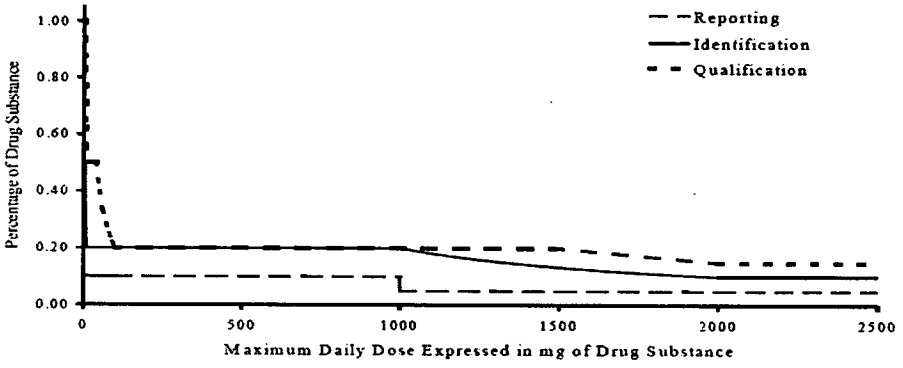
附件 1 註釋：

[1] 每日投用藥量

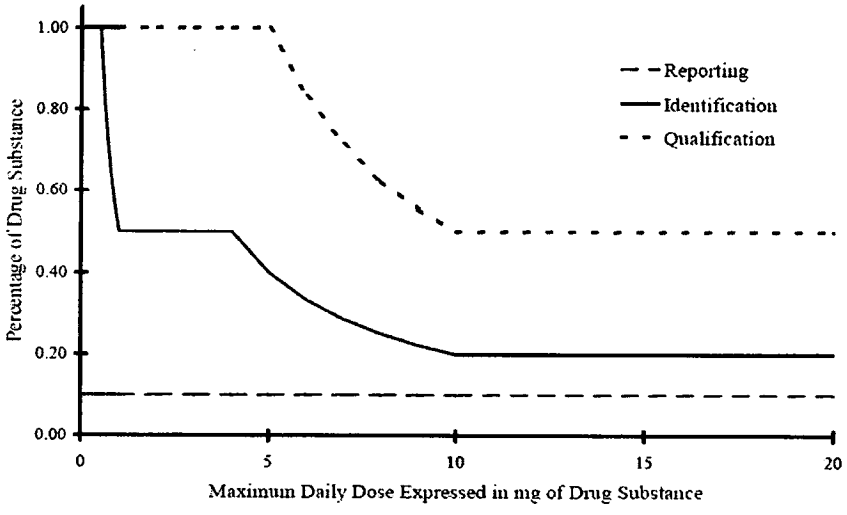
[2] 分解產物的門檻，是以藥物百分率或以分解產物的總攝入量(TDI)所表示。如果分解產物具有異常毒性時，較低的門檻可能是適當的

[3] 較高的門檻應在科學上證明其正當性

在新物製劑中分解產物的報告門檻、確認門檻
與合格檢定門檻為每日最大劑量之函數的例示 [1]



Expanded Scale:



[1] Note : Actual threshold values should be taken from the preceding table in this attachment.

[1] 附註：真實門檻值應取自本附件前面的列表

附件 2：在申請中對確認與合格檢定報告分解產物結果的例示

本附件只是例示而已，而且不是想要當作關於分解產物結果應如何在申請中呈現的一個樣板。通常，原始數據是不提供的。

實例 1：

每日最大劑量 50 mg

報告門檻（Reporting threshold）：0.1%

確認門檻（Identification threshold）：0.2%

合格檢定門檻（Qualification threshold）200 µg

'原始結果' (%)	報告的結果 (%) (報告門檻 = 0.1%)	分解產物每日總攝入量(TDI) (四捨五入，以 µg 計)	行動	
			超過確認門檻[1] 0.2%嗎?	超過合格檢定門檻 200 µg TDI 嗎?
0.04	不提報	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]

實例 2：

最大每日劑量 1.9 gram

報告門檻（Reporting threshold）：0.05%

確認門檻（Identification threshold）： 2 mg

合格檢定門檻（Qualification threshold）：3 mg

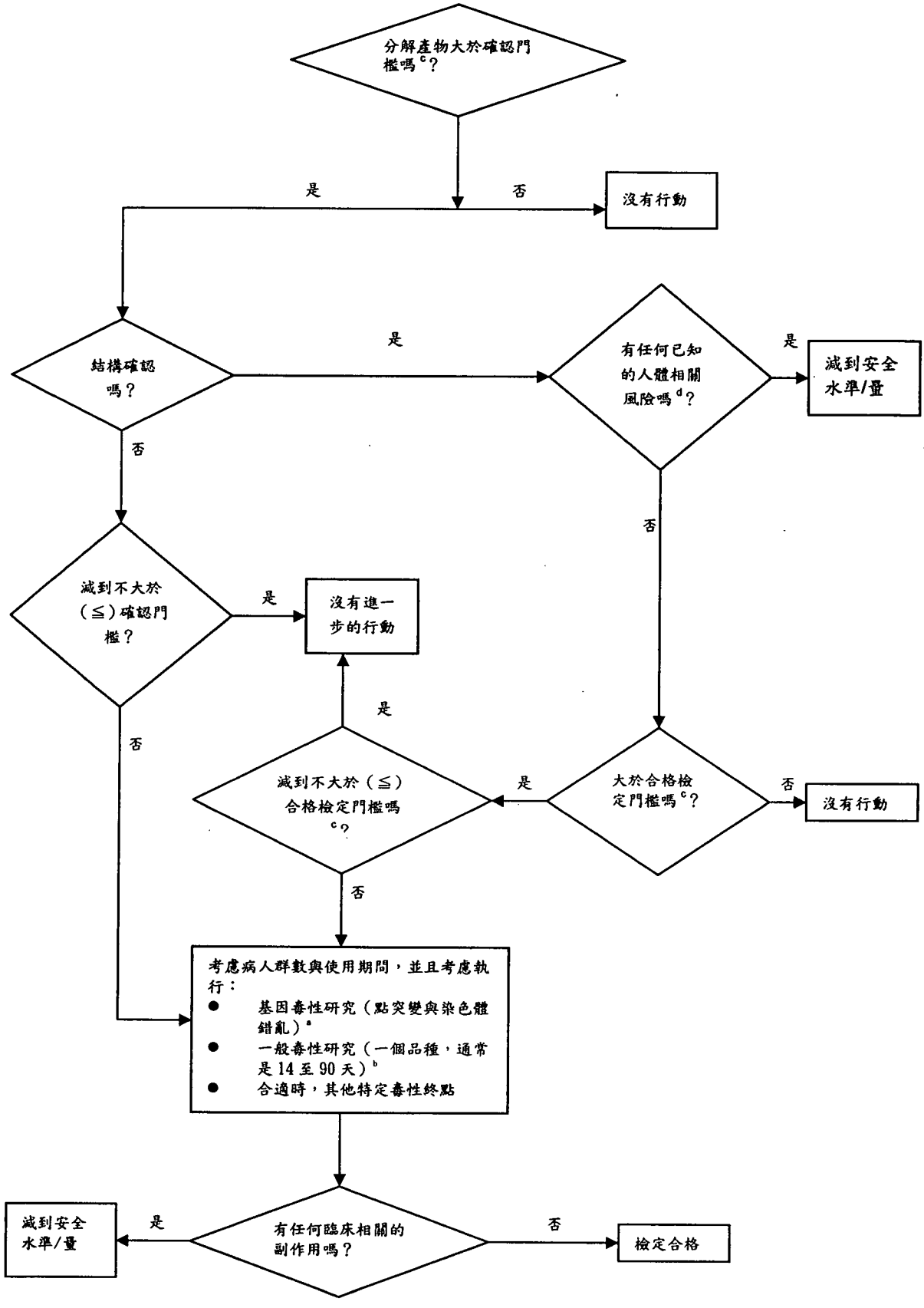
'原始結果' (%)	報告的結果 (%) (報告門檻 = 0.05%)	分解產物每日總攝入量 (TDI) (四捨五入，以 mg 計)	行動	
			超過確認門檻[1] 2 mg TDI 嗎?	超過合格檢定門檻 3 mg TDI 嗎?
0.049	不提報	1	否	否
0.079	0.08	2	否	否
0.183	0.18[1]	3	是	否[1,2]
0.192	0.19[1]	4	是	是[1]

附件 2 註釋

1 於確認後，如果回應因素經確定顯著異於原來的假設時，則重新量測所呈現的分解產物，而且對照合格檢定門檻重新評估，可能是適當的 (參見附件 1)。

2 要證實一個門檻是否超過，一個報告的結果必須要對照此等門檻如下評估之：當此門檻是以%描述時，則四捨五入到與門檻相同小數點位數之報告的結果應與門檻直接比較之。當此門檻是以 TDI 描述時，則所報告的結果應轉換成 TDI，四捨五入到與此門檻相同的小數點位數，並且與此門檻比較之，例如，一個 0.18%的分解產物水準/量是相當於 3.4mg 雜質的 TDI (絕對量)，然後，將它四捨五到 3mg；因此，以 TDI (3mg)表示的合格檢定門檻是沒有超過的。

附件 3：一個分解產物之確認與合格檢定決策樹



附件 3

附註：

a) 如果認為需要時，應執行一個最低篩選【例如，可能的基因毒性（genotoxic）】。對檢測點突變的一個研究以及對檢測染色體錯亂的一個研究【兩者都是體外試驗（in vitro）】，被認為是一個適當的最低篩選。

b)如果需要一般毒性研究時，應設計一個或更多個研究，以允許未經合格檢定的物質與已合格檢定的物質之比較。這個研究期間，應以可以獲得的相關資訊為基礎，並且在最可能最大化此潛在性的品種中執行，以檢測一個分解產物的毒性。在個案的基礎上，單劑量研究可能是適當的，特別是對單劑量藥物。大致言之，一個 14 天的最短期間以及一個 90 天的最長期間，會被認為是適當的。

c) 如果分解產物具有異常毒性時，則較低的門檻可能是適當的。

d)譬如，對此分解產物或其構造類別之已知安全性數據，是否排除人體暴露在所呈現的濃度呢？

2005 年 11 月

ICH 準則

Q3C(R3)

雜質－殘留溶媒準則

文件沿革			
初版文件名稱	說明	日期	修訂後文件名稱
Q3C	在步驟 2(Step2)下經由指導委員會核准並公告	1996年11月6日	Q3C
Q3C	在步驟 4(Step4)下經由指導委員會核准，並提交三個 ICH 法規主管機關採納	1997年7月17日	Q3C
Q3C(M) for THF	Tetrahydrofuran (THF)的每日允許暴露量(PDE)：以新毒理學數據為基礎之PDE的修訂。 THF 的新 PDE 在步驟 2(Step2)下經由指導委員會核准並公告）	2000年7月20日	in Q3C (R1)
Q3C(M) for THF	在步驟 4 下經由指導委員會核准，並提交三個 ICH 法規主管機關採納	2002 年 9 月 12 日 12	in Q3C (R1)
Q3C(M) for NMP	N-Methylpyrrolidone (NMP)的每日允許暴露量(PDE)：以新毒理學數據為基礎的 PDE 之修訂。在步驟 2 下經由指導委員會核准並放行供公開諮詢	2000年7月20日	in Q3C (R 2)

Q3C(M) for NMP	在步驟 4 下經由指導委員會核准，並提交三個 ICH 法規主管機關採納	2002年9月12日 12	in Q3C (R2)
Q3C(M) for NMP	計算式經由指導委員會所核准的更正（勘誤）	2002年10月28日	in Q3C (R3)
Q3C, Q3C(M) for THF and Q3C(M) for NMP	母準則現在重新命名為 Q3C(R3)，因為兩個最新補充資料 (N-Methylpyrrolidone 的 PDE 以及 Tetrahydrofuran 的 PDE)以及 NMP 的最新更正已經加入母準則中	2005年11月	Q3C (R3)

目 錄

第一部份 4
1. 前言 4
2. 準則的範圍 4
3. 一般原則 5
3.1 殘留溶媒經由風險評估之分類 5
3.2 建立暴露限量的方法 6
3.3 描述第二類溶媒限量的選項 6
3.3 分析程序 7
3.4 報導殘留溶媒量/水準 7
4. 殘留溶媒限量 8
4.1 要避免使用的溶媒 8
4.2 要限制性使用的溶媒 8
4.3 具低毒性潛能的溶媒 9
4.4 沒有發現到足夠的毒理學數據之溶媒 10
術語彙編 10
附件 1.本準則中所包含的溶媒清單 12
附件 2：追加的背景資料 15
A2.1 有機揮發性溶媒的環境法規 15
A2.2 藥物製品中的殘留溶媒 16
附件 3: 建立暴露限量的方法 16
第二部份：雜質：TETRAHYDROFURAN 的殘留溶媒 19
動物毒性 Animal Toxicity 19
結論 Conclusion: 20
第三部份：雜質：N-METHYLPYRROLIDONE (NMP)每日允許殘留溶媒量 20

第一部份

1. 前言

本準則的目的是為病人的安全，對藥物製品中殘留溶媒建議可以接受的量（acceptable amounts）。本準則建議使用較少/小毒性的溶媒，並對一些殘留溶媒描述其毒理學上認為可以接受的量/水準（level）。

於此，藥品中的殘留溶媒，是界定為在藥物（drug substances）或副料/輔料（excipients）的製造上或在藥物製品（drug products）的製造上所使用或所產生的有機揮發性化學品（organic volatile chemicals）。這些溶媒是沒有經由實際製造技術所完全移除。對於藥物的合成，溶媒之適當選擇可能可以增進產量或決定藥物的特徵，例如晶形、純度以及溶解度。因此，在合成的過程上，溶媒有時候是一個關鍵的參數（critical parameters）。本準則不是提示/討論故意當作副料/輔料使用的溶媒，也不是提示/討論溶合物（solvates），不過，在這樣的製品中之溶媒含量，也應加以評估，並且證明其正當性。

因為沒有來自殘留溶媒的治療效益，所以，全部溶媒皆應移除到可以符合製品規格、優良製造規範或其他以品質為基礎的要求之程度。藥物製品不應含有高於可由安全性數據所支持之殘留溶媒的水準/量（level）。有些溶媒是已知會引起無法接受的毒性（第一類，表 1），所以應在藥物、副料/輔料（excipients）或藥物製品的生產上加以避免，除非它們的使用可以在風險-效益評估（risk-benefit assessment）上強力證明其正當性。有些溶媒具有較少/小的嚴重毒性（第二類，表 2），但是，為了保護病人免於受到潛在不良效應，它們的使用應加以限制。理想上，應在可行時使用較少/小毒性的溶媒（第三類，表 3）。

包含在本準則中的溶媒之完整清單是提供在附件 1 中。

這些清單並非包羅一切，而且可能可以使用其他溶媒並且加到清單之中。第一類及第二類溶媒所建議的限量（limits）或溶媒的分類，當獲得新的安全性數據時可能會改變。對於含有新溶媒之新藥物製品的上市申請之支持性安全性數據，可以以本準則中的概念為基礎，或以如同在藥物準則-Q3A Impurities in New Drug Substances (January 1996)或藥物製品準則-Q3B Impurities in New Drug Products (November 1997)或全部三個準則所表達之雜質合格檢定的概念（concepts qualification of Impurities）為基礎。

2. 準則的範圍

在藥物、副料/輔料以及在藥物製品中的殘留溶媒皆在本準則的範圍之內。因此，當生產或純化過程已知會導致這樣的溶媒之出現時，就應執行殘留溶媒的測試。它只需測試藥物、副料/輔料或藥物製品之製造或純化上所使用的或所產生的溶媒。雖然製造者可以選擇測試藥物製品，但是，累積法（cumulative method）也是可以使用於計算在藥物製品中來自生產此藥物製品所使用的成分量中的殘留溶媒量/水準。如果這種計算產生等於或低於本準則所建議的量

/水準時，就不需要考慮測試藥物製品中的殘留溶媒。不過，如果所計算出的量/水準是高於所建議的量/水準時，則藥物製品就應加以測試，以確定配方組成過程（formulation process）是否已經將相關的溶媒量/水準降低到可以接受的量之內。如果在藥物製品的製造期間也使用溶媒時，則藥物製品也應加以測試。

本準則不適用於在開發的臨床研究階段之期間中所使用之可能的新藥物、副料/輔料或藥物製品，也不適用於既有的上市藥物製品。

本準則適用於全部劑型以及投用途徑。在某些案例上，較高殘留溶劑量/水準可能是可以接受的，例如，短期使用（30 日或短於 30 日）或局部應用的藥物製品。對於這些殘留量/水準應以個案的基礎證明其正當性。

關於殘留溶媒之追加的背景資訊，參見附件 2。

3. 一般原則

3.1 殘留溶媒經由風險評估之分類

每日可容忍的攝取量（Tolerable daily Intake，TDI）這個術語是由化學安全性國際計畫（International Program on Chemical Safety，IPCS）所使用，用以描述毒性化學品（toxic chemicals）的暴露限量（exposure limits），而且每日可接受的攝取量（Acceptable Daily Intake，ADI）這個術語是由世界衛生組織以及其他國家或國際衛生當局與機構所使用。在現在的準則中，每日可允許暴露量（Permitted Daily Exposure，PDE）這個新的術語是界定為藥物製品上可接受的殘留溶媒攝取量，以避免對相同物質之每日可接受攝取量（ADI）之不同數值的混淆。

本準則所評估的殘留溶媒是以其一般名稱與結構式列舉在附件 1 中。它們是以其對人類健康的可能風險評估之，並將它們分別放在以下三個溶媒類別之一中：

第一類溶媒：要避免使用的溶媒

已知的人類致癌物（carcinogens）、強烈懷疑的人類致癌物（strongly suspected human cancinogens）以及環境的危害物。

第二類溶媒：要限制使用的溶媒

非基因毒性動物致癌物，或可能成為其他不可逆性毒性例如神經毒性（neurotoxicity）或致畸胎性（teratogenicity）之原因的物質。

其他顯著但可逆性毒性的可疑溶媒。

第三類溶劑：具有低毒性潛能的溶媒

對人類具有低毒性潛能的溶媒；不需要以健康為基礎的暴露限量。第三類溶媒具有每日可允許暴露量（PDE）50mg 或更多。

3.2 建立暴露限量的方法

使用於建立殘留溶媒每日可允許暴露限量的方法，是呈現於附件 3 中。使用於建立限量之毒性數據的摘要，是發表於 Pharmeuropa, Vol., No，Supplement，April 1997。

3.3 描述第二類溶媒限量的選項

當對第二類溶媒設定限量時，可以獲得兩個選項（options）。

選項 1：可以使用在表 2 中所陳述之以 ppm 表示的濃度限量。它們是經由假定一個製品的每日投用量為 10g 使用下面方程式 1 所計算。

濃度（ppm）=1000 ×PDE /劑量

（1）式中，PDE 是以每日 mg 數（mg/day）表示；劑量是以每日 g 數（g / day）表示。

對於所有藥物、副料/輔料或藥物製品，這些限量被認為是可以接受的。因此，如果每日劑量不悉或不固定時，就可以應用這個選項。如果在一個配方組成中的所有副料/輔料與藥物皆符合**選項 1** 所給予的限量時，則這些組成物就可以以任何比例使用之。假定每日劑量不超過 10g 時，就沒有進一步計算的必要。

以每日大於 10g 之多次劑量給予的製品，應考慮使用**選項 2**。

選項 2（Option 2）：對於藥物製品中的每一個組成物皆依從選項 1 中所給予的限量並不被認為是必要的。如同表 2 中所陳述之以 mg/day 表示的 PDE，可以以已知的最大劑量以及上面的方程式 1 使用於測定藥物製品中可允許的殘留溶媒濃度。假定已經確認殘留溶媒已減到實用的最低值（practical minimum）時，則這樣的限量被認為是可以接受的。關於分析精密度（analytical precision）、製造能力（manufacturing capability）以及製程中之合理變異（reasonable variation）的限量，應為現實的（realistic），而且這些限量應反映現時製造標準。

選項 2 可以經由將在藥物製品中的每一個組成物所呈現之殘留溶媒量相加應用之。每日溶媒量的總計應小於由 PDE 所給予的量。

考慮選項 1 與選項 2 之使用應用於一個藥物製品中的 acetonitrile 之一個實例。Acetonitrile 的每日最大允許暴露量為 4.1mg，因此，選項 1 的限量為 410ppm。藥物製品的每日最大投用質量（mass）為 5.0g，而且這個藥物製品含有兩種副料/輔料。藥物製品之配方組成及其殘留 acetonitrile 所計算出的最大含量是提供於下面的表中：

組成物	配方組成中含量	Acetonitrile 含量	每日暴露量
藥物	0.3 g	800 ppm	0.24 mg
副料/輔料 1	0.9 g	400 ppm	0.36 mg
副料/輔料 2	3.8 g	800 ppm	3.04 mg
藥物製品	5.0 g	728 ppm	3.64 mg

副料/輔料 1 符合選項 1 的限量（410ppm），但藥物、副料/輔料 2 及藥物製品則不符合選項 1 的限量。雖然如此，藥物製品卻符合每日 4.1mg 之選項 2 的限量，而且因此符合本準則中所建議的限量。

考慮使用 Acetonitrile 當作殘留溶劑的另外一個實例。藥物製品的每日最大質量（mass）為 5.0g，而且這個藥物製品含有兩個副料/輔料。這個藥物製品的配方組成及其殘留 Acetonitrile 所計算出的最大含量是提供於下面的表中：

在此實例中，依每日暴露量的總和，這個製品是既不符合選項 1 也不符合選項 2 的限量。製造者可以測試這個藥物製品，以確定配方組成過程（formulation process）是否降低殘留 Acetonitrile 的水準/量（level）。如果在配方組成過程中 Acetonitrile 的水準/量無法降低到可允許限量，則藥物製品的製造者，應採取其他步驟去減低藥物製品中的 Acetonitrile 水準/量。如果所有這些步驟皆無法減低殘留溶媒量/水準時，則在例外的情況，製造者對於減低這個殘留溶媒量/水準以符合準則值所做出的努力，可以提出一個摘要，並提供一個風險-效益分析（risk-benefit analysis）以支持容許此製品要以較高水準/量的殘留溶媒使用。

3.3 分析程序

殘留溶媒典型上是使用層析技術，例如氣相層析法測定。如果可行時，應使用如同藥典中所描述之任何調和化的程序測定殘留溶媒量/水準。否則，對於一個特別的應用，製造者將自由選擇經過確效之最適當的分析程序。如果只呈現第三類溶媒時，就可以使用非專一性的方法，例如乾燥減重法（loss on drying）。

對於殘留溶媒的方法之確效，應依從 ICH 準則-Q2A Text on Validation of Analytical Procedures (March 1995)以及 Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology (November 1996)。

3.4 報導殘留溶媒量/水準

為了符合本準則的基準，藥物製品的製造者需要關於副料/輔料或藥物中殘留溶媒含量的某種資訊。以下的陳述是當作這種資訊可接受的實例所提供，這種資訊可以從副料/輔料或藥物的供應者提供給藥物製品製造者。合適時，供應者可以選擇下列資訊之一：

- 只有第三類溶媒可能呈現時。乾燥減重是低於 0.5% 。
- 只有第二類溶媒 X、Y...可能呈現時。全部溶媒皆低於選項 1 限量。（於此，供應者要提供以 X, Y...所代表的第二類溶媒的名稱）。
- 只有第二類溶媒 X、Y...以及第三類媒可能呈現時。第二類殘留溶媒是低於選項 1 限量，而且第三類溶媒是在 0.5% 以下。
- 如果第一類溶媒可能呈現時，應將它們加以確認，並且量化之。

“可能呈現”（"likely to be present"）是提及在最終製造步驟中所使用的溶媒，以及使用於較早製造步驟中而且沒有經由經過確效的過程一致地移除

之溶媒。

如果第二類溶媒或第三類溶媒是分別以大於選項 1 限量或 0.5% 呈現時，應將它們加以確認，並且量化之。

4. 殘留溶媒限量

4.1 要避免使用的溶媒

由於它們無法接受的毒性或是它們的環境危害效應，在表 1 中的第一類溶媒應不得使用於藥物、副料/輔料與藥物製品的製造上。不過，如果為了生產一個具有重大治療進展的藥物製品，它們的使用無法避免時，則它們的殘留量應如表 1 所示限制之，否則，應證明其正當性。1,1,1-Trichloroethane 是因為它是一個環境危害的溶媒而包含在表 1 中。所陳述 1,500ppm 的限量是以安全性數據的檢討為基礎所制定的。

表 1—藥物製品中的第一類溶媒（應避免的溶媒）

溶媒	濃度限量（ppm）	關切點
苯（Benzene）	2	致癌物
四氯化碳（Carbon tetrachloride）	4	有毒與環境危害
1,2-二氯乙烷（1,2- Dichloroethane）	5	有毒
1,1,-二氯乙烷（1,1,- Dichloroethane）	8	有毒
1,1,1-三氯乙烷（1,1,1-Trichloroethane）	1,500	環境危害

4.2 要限制性使用的溶媒

因為它們的固有毒性，在表 2 中的第二類溶媒應限制在藥物製品上使用。所給予的 PDE 是最接近每日 0.1mg，而且所給予的濃度是最接近 10ppm。所陳述的這些數值並非反映測定所需要的分析精密度。精密度應當作分析方法確效的一部份確定之。

表 2—藥物製品中的第二類溶媒

溶媒	每日可允許暴露限量（PDE）（mg/day）	濃度限量（ppm）
Acetonitrile	4.1	410
Chlorobenzene	3.6	360
Chloroform	0.6	60
Cyclohexane	38.8	3,880
1,2-Dichloroethane	18.7	1,870
Dichloromethane	6.0	600
1,2-Dimethoxyethane	1.0	100
N,N-Dimethylacetamide	10.9	1,090
1,4-Dioxane	8.8	880
2-Ethoxyethanol	1.6	160

Ethyleneglycol	6.2	620
Formamide	2.2	220
Hexane	2.9	290
Methanol	30.0	3,000
2-Methoxyethanol	0.5	50
Methylbutylketone	0.5	50
Methylcyclohexane	11.8	1,180
Nitromethane	0.5	50
Pyridine	2.0	200
Sulfolane	1.6	160
Tetralin	1.0	100
Toluene	8.9	890
1,1,2-Trichloroethene	0.8	80
Xylene1	21.7	2,170
1 通常是 60% m-xylene，14% p-xylene， 9% o-xylene 以及 17- Ethyl Benzene。		

4.3 具低毒性潛能的溶媒

第三類溶媒（顯示於表 3 中）可以視為是毒性較小/少，而且對人類健康風險較低的溶媒。第三類溶媒是沒有包含在藥物製品的正常接受水準/量上已知為人類健康危害的溶媒。不過，在第三類中的許多溶媒都沒有長期毒性或致癌性的研究。可以得到的數據指出，在急性或短期研究中，它們是毒性較小，而且在致癌性研究中是陰性。一般認為，這些殘留溶媒每日 50mg 的量或低於 50mg(相當於選項 1 下的 5,000ppm 或 0.5 %)，將是可以接受的，不需要證明其正當性。假定它們在關於製造能力（manufacturing capability）與優良製造規範（GMP）是現實時，則較高的殘留量，也是可以接受的。

表 3—應由 GMP 或其他以品質為基礎之要求所限制的第三類溶媒

Acetic acid	Heptane
Acetone	Isobutyl acetone
Anisole	Isopropyl acetate
1-butanol	Methyl acetate
2-Butanol	3-Methyl-butanol
Butyl acetate	Methylethyl Ketone
Tert-Butylmethyl ether	Methylisobutyl ketone
Cumene	2-Methyl-1-propanol
Dimethyl sulfoxide	Pentane

Ethanol	1-Pentanol
Ethyl acetate	1-Propanol
Ethyl ether	2-Propanol
Ethyl formate	Propyl acetate
Formic acid	Tetrahydrofuran

4.4 沒有發現到足夠的毒理學數據之溶媒

對於副料/輔料、藥物以及藥物製品的製造者，以下溶媒（表 4）也是值得關切的。不過，沒有足夠的毒理學數據可據以找出其 PDE。製造者必須要對藥物製品中這些溶媒的殘留水準/量提供正當性證明。

表 4—沒有發現到足夠的毒理學數據之溶媒

1,1-Diethoxypropane	Methylisopropyl Ketone
1,1-Dimethoxymethane	Methyltetrahydrofufuran
2,-Dimethoxypropane	Petroleum ether
Isooctane	Trichloroacetic acid
Isopropyl ether	Trifluroacetic acid

術語彙編

基因毒性致癌物

經由影響基因或染色體而產生癌症的致癌性物質。

LOEL：

觀察到的最低效應水準/量（Lowest-observed -effect level）之簡稱

觀察到的最低效應水準/量 Lowest-Observed Effect Level（LOEL）

物質在一個研究或在一組研究中於所暴露的人類或動物中之任何效應的頻率或嚴重性上，產生生物學上顯著增加的最低劑量。

修正因素

經由毒理學家的專業判斷所決定並且應用於生物含量分析數據上（bioassay data）的因素，用以將該數據與人類安全地關聯。

神經毒性

一物質對神經系統引起不良效應的能力。

NOEL：

沒有觀察到的效應之水準/量（No- observed- effect level）的簡稱。

沒有觀察到的效應之水準

物質在所暴露的人類或動物之任何效應的頻率或嚴重性上，沒有生物學上顯著增加的最高劑量。

PDE:

每日允許暴露量

（Permitted daily exposure ，PDE）：殘留溶媒在藥物製品中每日可接受的最大攝取量（maximum acceptable intake）。

可逆性毒性

由一物質所引起之有害效應的出現，在對此物質的暴露終止之後，這種有害效應就消失。

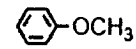
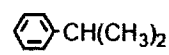
強烈懷疑的人類致癌物

沒有致癌性流行病學證據（epidemiological evidence），但在齧齒動物（rodents）上有陽性基因毒性數據以及致癌性的明確證據之一種物質。

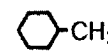
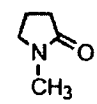
致畸胎性

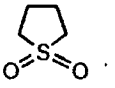
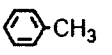
當一個物質在懷孕期間投用時，在一個發展中胎兒發生結構性機能不全。

附件 1.本準則中所包含的溶媒清單

Solvent	*Other Names*	*Structure*	*Class*
Acetic acid	Ethanoic acid	CH3COOH	Class 3
Acetone	2-Propanone Propan-2-one	CH3COCH3	Class 3
Acetonitrile		CH3CN	Class 2
Anisole	Methoxybenzene		Class 3
Benzene	Benzol		Class 1
1-Butanol	*n*-Butyl alcohol Butan-1-ol	CH3(CH2)3OH	Class 3
2-Butanol	*sec*-Butyl alcohol Butan-2-ol	CH3CH2CH(OH)CH3	Class 3
Butyl acetate	Acetic acid butyl ester	CH3COO(CH2)3CH3	Class 3
tert-Butylmethyl ether	2-Methoxy-2-methyl- propane	(CH3)3COCH3	Class 3
Carbon tetrachloride	Tetrachloromethane	CCl4	Class 1
Chlorobenzene			Class 2
Chloroform	Trichloromethane	CHCl3	Class 2
Cumene	Isopropylbenzene (1-Methyl)ethylbenzene		Class 3
Cyclohexane	Hexamethylene		Class 2
1,2-Dichloroethane	*sym*-Dichloroethane Ethylene dichloride Ethylene chloride	CH2ClCH2Cl	Class 1
1,1-Dichloroethene	1,1-Dichloroethylene Vinylidene chloride	H2C=CCl2	Class 1
1,2-Dichloroethene	1,2-Dichloroethylene Acetylene dichloride	ClHC=CHCl	Class 2

Solvent	*Other Names*	*Structure*	*Class*
Dichloromethane	Methylene chloride	CH2Cl2	Class 2
1,2-Dimethoxyethane	Ethyleneglycol dimethyl ether Monoglyme Dimethyl Cellosolve	H3COCH2CH2OCH3	Class 2
N,N-Dimethylacetamide	DMA	CH3CON(CH3)2	Class 2
N,N-Dimethylformamide	DMF	HCON(CH3)2	Class 2
Dimethyl sulfoxide	Methylsulfinylmethane Methyl sulfoxide DMSO	(CH3)2SO	Class 3
1,4-Dioxane	p-Dioxane [1,4]Dioxane		Class 2
Ethanol	Ethyl alcohol	CH3CH2OH	Class 3
2-Ethoxyethanol	Cellosolve	CH3CH2OCH2CH2OH	Class 2
Ethyl acetate	Acetic acid ethyl ester	CH3COOCH2CH3	Class 3
Ethyleneglycol	1,2-Dihydroxyethane 1,2-Ethanediol	HOCH2CH2OH	Class 2
Ethyl ether	Diethyl ether Ethoxyethane 1,1'-Oxybisethane	CH3CH2OCH2CH3	Class 3
Ethyl formate	Formic acid ethyl ester	HCOOCH2CH3	Class 3
Formamide	Methanamide	HCONH2	Class 2
Formic acid		HCOOH	Class 3
Heptane	n-Heptane	CH3(CH2)5CH3	Class 3
Hexane	n-Hexane	CH3(CH2)4CH3	Class 2
Isobutyl acetate	Acetic acid isobutyl ester	CH3COOCH2CH(CH3)	Class 3

Solvent	*Other Names*	*Structure*	*Class*
Isopropyl acetate	Acetic acid isopropyl ester	CH3COOCH(CH3)2	Class 3
Methanol	Methyl alcohol	CH3OH	Class 2
2-Methoxyethanol	Methyl Cellosolve	CH3OCH2CH2OH	Class 2
Methyl acetate	Acetic acid methyl ester	CH3COOCH3	Class 3
3-Methyl-1-butanol	Isoamyl alcohol Isopentyl alcohol 3-Methylbutan-1-ol	(CH3)2CHCH2CH2OH	Class 3
Methylbutyl ketone	2-Hexanone Hexan-2-one	CH3(CH2)3COCH3	Class 2
Methylcyclohexane	Cyclohexylmethane		Class 2
Methylethyl ketone	2-Butanone MEK Butan-2-one	CH3CH2COCH3	Class 3
Methylisobutyl ketone	4-Methylpentan-2-one 4-Methyl-2-pentanone MIBK	CH3COCH2CH(CH3)2	Class 3
2-Methyl-1-propanol	Isobutyl alcohol 2-Methylpropan-1-ol	(CH3)2CHCH2OH	Class 3
N-Methylpyrrolidone	1-Methylpyrrolidin-2-one 1-Methyl-2-pyrrolidinone		Class 2
Nitromethane		CH3NO2	Class 2
Pentane	*n*-Pentane	CH3(CH2)3CH3	Class 3
1-Pentanol	Amyl alcohol Pentan-1-ol Pentyl alcohol	CH3(CH2)3CH2OH	Class 3
1-Propanol	Propan-1-ol Propyl alcohol	CH3CH2CH2OH	Class 3
2-Propanol	Propan-2-ol Isopropyl alcohol	(CH3)2CHOH	Class 3

Solvent	*Other Names*	*Structure*	*Class*
Propyl acetate	Acetic acid propyl ester	CH3COOCH2CH2CH3	Class 3
Pyridine			Class 2
Sulfolane	Tetrahydrothiophene 1,1-dioxide		Class 2
Tetrahydrofuran	Tetramethylene oxide Oxacyclopentane		Class 3
Tetralin	1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalene		Class 2
Toluene	Methylbenbenzene		Class 2
1,1,1-Trichloroethane	Methylchloroform	CH3CCl3	Class 1
1,1,2-Trichloroethene	Trichloroethene	HClC=CCl2	Class 2
Xylene*	Dimethybenzene Xylol		Class 2

*usually 60% m-xylene, 14% p-xylene, 9% o-xylene with 17% ethyl benzene

附件 2：追加的背景資料

A2.1 有機揮發性溶媒的環境法規

在藥物製品之生產上常常使用的幾種殘留溶劑是在美國的環境健康基準專論（Environmental Health Criteria（EHC）monographs）以及整合性風險資訊系統（Integrated Risk Information System，IRIS）中列為有毒化學品。諸如化學安全性的國際計畫（International Programme on Chemical Safety，IPCS）、美國環保署（U.S. Environmental Agency，EPA）以及美國食品與藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration，FDA）這樣的機構/團體之目的，是包含可接受的暴露水準/量之確定。其目標是要保護人類健康以及維持環境完整性免於由於長期環境暴露的化學品之劣害效應。在所涉及的最大安全暴露限量的估測之方法上，通常是以長期研究為基礎。當長期研究數據無法獲得時，較短期的研究也是可以使用，但要有例如使用較大的安全因素（safety factors）之修正。所描述的方法當中主要是將一般大眾在週遭環境，亦即，週遭空氣、食物、飲水以及其他媒介物中的長期或終身暴露（long-term or life-time exposure）加以關聯。

A2.2 藥物製品中的殘留溶媒

準則中的暴露限量（exposure limits）是經由參考在 EHC 與 IRIS 專論中所描述的方法與毒性數據所建立。不過，關於在藥物的合成與藥物製品的配方組成上所要使用之殘留溶媒之一些特定假設，應在建立其暴露限量時列入考慮。這些假設就是：

1) 病人（不是一般大眾）使用藥物製品去治療他/她們的疾病，或為預防以防止感染或生病。
2) 對於大多數藥物製品，終身病人暴露（lifetime patient exposure）的假設是不必要的，但是，作為工作假設（working hypothesis）則可能是適當的，以減低對人類健康的風險。
3) 殘留溶媒是在藥物製品的生產上所無法避免的組成物，而且常常會是藥物製品的一部份。
4) 除了例外情況以外，殘留溶媒是不得超過所建議的水準/量。
5) 使用於確定殘留溶媒可接受水準/量之來自毒理學研究的數據，應為已經使用適當的計畫書所產生，例如像經由 OECD、EPA 與 FDA Red Book 的實例所描述者。

附件 3: 建立暴露限量的方法

對於第一類致癌性溶媒，Gaylor-Kodell 的風險評估方法（Gaylor, D. W., and R. L. Kodell, "Linear Interpretation Algorithm for Low Dose Assessment of Toxic Substances," Journal of Environmental Pathology and Toxicology, 4:305, 1980）是適當的。只有在可靠的致癌性數據可以獲得的情況下，才可經由使用數學模式的外插法應用於設定暴露限量。第一類溶媒的暴露限量，可以以關於 NOEL 之大安全性因素（亦即，10,000 至 100,000）的使用予以確定之。這些溶媒的檢測與定量，應使用最先進的分析技術（state-of-the-art analytical technique）。

在本準則中，對於第二類溶媒的可接受暴露水準/量，是依照設定藥物製品中暴露限量的程序（Pharmacopeial Forum, Nov-Dec 1989）以及由 IPCS 所採用之評估化學品的人類健康危害之方法（EHC 170, WHO, 1994），經由 PDE 值的計算所建立。這些方法是與被 USEPA（IRIS）與 USFDA（Red Book）以及其他機構所使用的那些方法類似。本方法概述於此，以給予 PDE 值的起源之更佳瞭解。為了使用本文件第 4 節中所表列的 PDE 值，執行這些計算並不是必要的。

在大多數相關動物研究上，PDE 是從 NOEL 或 LOEL 如下推衍的：

PDE=（NOEL ×重量調整）/ （F1 ×F2 ×F3 ×F4 ×F5）（1）

PDE 最好是從 NOEL 推衍。如果無法獲得 NOEL 時，LOEL 也是可以使用。為了要將數據與人類關聯，此處所建議的修正因素是與在 EHC（EHC 170, WHO, Geneva, 1994）所使用的不定性因素（uncertainty factors）以及在 Pharmacopeial Forum 上的修正因素或安全因素（modifying factors or safety factors）相同的。不管其投用途徑如何，在所有計算中，皆使用 100% 系統性暴露（100 percent systemic exposure）的假設。

這些修正因素如下：

F1=說明介於種與種間之外插的因素。

F1=5，從老鼠外插到人類。

F1=12，從小白鼠外插到人類。

F1=2，從狗外插到人類。F1=2.5，從小白兔外插到人類。

F1=3，從猴子外插到人類。

F1=10，從其他動物外插到人類。

F1 對於所關切的品種以及對於人類是將比較表面積：體重（Comparative surface area : body weight）比值列入考慮。表面積(S)是以下式計算：

$$S=kM^{0.67} \qquad (2)$$

式中，M=身體質量（mass），常數 k 已取 10。在方程式中所使用的體重是在下面 A3.1 中所顯示的那些體重。

F2=因素 10，說明介於個體之間的變異性因素。

因素 10 通常是對所有有機溶媒所給予的，而且在本準則中一直都是使用 10。

F3=說明短期暴露的毒性研究之可變因素（variable factor）。

F3=1，是對至少持續終身之一半的研究（齧齒動物或兔子為 1 年，貓、狗與猴為 7 年）。

F3=1，是對涵蓋器官形成（organogenesis）之全期的生殖研究。

F3=2，是對在齧齒動物的 6 個月研究，或對非齧齒動物的 3.5 年研究。

F3=5，是對在齧齒動物的 3 個月研究，或對非齧齒動物的 2 年研究。

F3=10，是對較短期間的研究。

在所有情況中，對於介於時間點之間的研究期間已經使用較高的因素（例如，對 9 個月的齧齒動物研究的因素為 2）。

F4=可以在嚴重毒性情況時應用的因素，例如，非基因毒致癌性，神經毒性或致畸胎性）。在生殖毒性的研究上，是使用下列的因素：

F4=1，對與母體毒性關聯的胎兒毒性。

F4=5，對沒有母體毒性的胎兒毒性。

F4=5，對具有母體毒性的致畸胎效應。
F4=10，對沒有母體毒性的致畸胎效應。

F5＝如果沒有建立 NOE 時可以適用的可變因素。
當只可獲得 LOEL 時，可以使用高達 10 的因素，依毒性的嚴重性而定。

重量調整是假定男女性成年人的體重皆任意設定為 50kg。這個相當低的體重是對照於 60kg 或 70kg 之標準體重提供追加的安全性因素，在這種型式的計算上，這是常常使用的。如所週知，有些成年病人體重是低於 50kg，這些病人被認為是要經由內建安全因素（built-in safety factor）加以調適，用以確定一個 PDE。如果此溶媒是呈現於預期專供小兒科病人使用的配方組成時，則對於一個較低體重的調整將會是適當的。

考慮摘述於 1997 年 4 月 Pharmeuropa 第一卷 Spplement 第 S24 頁之 acetonitrile 在小白鼠之毒性研究當作這個方程式的應用之一個實例。經計算其 NOEL 為每日每公斤體重 50.7mg（50.7 mg $kg^{-1}day^{-1}$）。在此研究中，acetonitrile 的 PDE 是如下計算：
PDE=（50.7 mg $kg^{-1}day^{-1}$ ×50kg）/（12 ×10 ×5 ×1 ×1）
= 4.22mg day^{-1}
在此實例中，
F1=12，說明從小白鼠外插到人類。
F2=10，說明介於個體間的差異。
F3=5，因為本研究期間只有 13 個星期。
F4=1，因為沒有蹤到嚴重的毒性。
F5=1，因為沒有測定出效應水準/量。

表 A－本文件的計算中所使用之數值

老鼠體重	425g	小白鼠呼吸容量	43 L/日
懷孕老鼠體重	330g	小白兔呼吸容量	1,440 L/日
小白鼠體重	28g	天竺鼠呼吸容量	430 L/日
天竺鼠體重	500g	人類呼吸容量	28,800 L/日
恆河猴體重	2.5kg	猴子呼吸容量	1,150 L/日
小白兔體重（懷孕或不懷孕）	4kg	小白鼠耗水量	5 mL/日
小獵犬體重	11.5kg	老鼠水消耗量	30 mL/日
老鼠呼吸容量	290L/日	老鼠食物消耗量	30g/日

理想氣體方程式，PV=nRT，是用於將吸入研究上所使用的氣體濃度從 ppm 單位轉換到 mg/L 或 mg/m^3 單位。考慮在 1997 年 Pharmeuropa 第一卷 Spplement 第 S9 頁所摘述之經由四氯化碳（分子量 153.84）的吸入之老鼠生殖毒性研究當作一個實例。

$n/V=P/RT=(300\times10^{-6}\ atm\times153840mg\ mol^{-1})/(0.082L\ atmK^{-1}mol^{-1}\times298K$

$=1.89mg/L$

$1000L=1m^3$ 的關係，是使用於轉換成 mg/m^3。

第二部份：雜質：TETRAHYDROFURAN 的殘留溶媒

ICH 調和化三方準則在 2002 年 9 月 12 日之 ICH 指導委員會中已經達到 ICH 過程的步驟 4，並在 2005 年 11 月納入核心準則中，本準則是對 ICH 的三個法規機構建議採用。

ICH Q3C 在 1997 年 12 月 5 日達到步驟 5。它已經經由專家工作小組(EWG)所同意，如果可靠且更為相關的毒性數據引起本小組的注意時，可以修正每日允許暴露量(PDE)。在 1999 年，建立一個維持協議，並且形成一個維持 EWG。這個協議提供溶媒 PDEs 的再度訪視，並且允許包含現存 PDEs 的準則之微小改變。它也同意，新溶媒與 PDEs 可以基於充分的毒性數據而追加。

在去年後期與本年早期，EWG 對溶媒 tetrahydrofuran (THF)訪視其新毒性數據。檢討中的數據是經由 U. S. National Toxicology Program (NTP) 所發表的資訊，它是包含來自在齧齒類中經由吸入途徑投予之幾個突變性研究以及兩個致癌性研究。

資訊是被送交 EWG 以供其分析。

動物毒性 Animal Toxicity

遺傳毒理學研究是在 Salmonella typhimurium、中國倉鼠卵巢細胞、果蠅黑色胃（melanogaster）、老鼠骨髓細胞以及老鼠周邊血液細胞中執行。體外研究是以來自所誘發的 S9 肝臟酶/酵素之具有或不具有外因性新陳代謝活化（metabolic activation）執行。除了一個在雄性老鼠紅血球之不明確的高於基線之小量增加以外，在任何基因毒理學研究中都沒有發現到陽性結果。將 50 隻雄性和 50 隻雌性老鼠兩組，經由吸入途徑暴露於 0、200、600 或 1,800 ppm 的 tetrahydrofuran，每日 6 小時，每星期 5 日，歷時 105 個星期。完全相同的暴露是給予 50 隻雄性和 50 隻雌性小白鼠兩組。在本研究的條件下，在雄性老鼠中，由於增加腎臟的腺腫瘤或癌(合併的)之發生率而有 THF 之致癌性活性的一些證據。在雌性小白鼠中，由於增加肝細胞腺腫與癌之發生率而有致癌性的明確證據。在雌性老鼠與雄性小白鼠中沒有發現

到致癌性的證據。

於最敏感的品種中使用最低的 THF 暴露，PDE 的計算是使用 200 ppm 的雄性老鼠。

$$200\ \text{ppm} = \frac{200 \times 72.10}{24.45} = 589.8\ \text{mg/m}^3 = 0.59\ \text{mg/L}$$

$$\text{For continuous dosing} = \frac{0.59 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.105\ \text{mg/L}$$

$$\text{Daily dose} = \frac{0.105 \times 290}{0.425} = 71.65\ \text{mg/kg}$$

$$\text{PDE} = \frac{71.65 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1} = 7.165\ \text{mg/day} = 7.2\ \text{mg/day}$$

$$\text{Limit} = \frac{7.2 \times 1000}{10} = 720\ \text{ppm}$$

結論 Conclusion:

對此溶媒，先前 PDE 是每日大於 50mg (每日 121mg)，而且 THF 是被歸入第三類。以慢性毒性/致癌性為基礎，Tetrahydrofuran 新計算的 PDE 數據是每日 7.2mg，因此，建議 Tetrahydrofuran 應歸入 ICH 雜質：**殘留溶媒準則**（Residual Solvents Guideline）表 2 的第二類中。這對 THF 也是適當的，因為這一個類別包含有非基因毒性的那些溶媒，而且在嚙齒類動物中，THF 已經確認是一個非基因毒性致癌物質。

第三部份：雜質：N-METHYLPYRROLIDONE (NMP)每日允許殘留溶媒量

ICH 調和化三方準則在 2002 年 9 月 12 日的指導委員會會議已經到達 ICH 過程步驟 4，並且在 2005 年 11 月納入核心準則，這個準則是對 ICH 三方法規機構建議採納（第一個計算式中的兩個錯誤已在 2002 年 10 月 28 日給予改正-本版本是經改正的)。

ICH Q3C 在 1997 年 12 月 5 日達到步驟 5。它已經由專家工作小組(EWG)所同意，如果可靠且更為相關的毒性數據引起本小組的注意時，可以修正每日允許暴露量(PDE)。在 1999 年，建立一個維持協議，並形成一個維持 EWG。這個協議提供溶媒 PDEs 的再度訪視以及允許對包含現存 PDEs 之本準則的微小改變。它也同意，新的溶媒與 PDEs 可以基於充分毒性數據而追加之。

去年，EWG 對 N-methyl- pyrrolidone 溶媒收到新的毒性數據。它已由 NMP Producers Group 提供給 FDA。它是由 E.I. Dupont de Nemours & Co (未經發佈的數據)在老鼠上的兩年慢性餵食研究。此數據是送交 EWG 成員以供分析。此時，該數據似乎是最佳數據，據此，對指導委員會做出關於 NMP 狀態的建議。在 2000 年 2 月 28 日至 3 月 2 日的最後 ICH 會議中，關於 EWG 的分析結果以及它的共識決定，我簡要傳達給指導委員會。這個共識是將 NMP 從第二類(PDE 每日 48.4 mg）中移除，並歸入具有每日 207 mg 的新 PDE 之第三類中。此後不久，EWG 成員提供追加的評論與數據，據此可以決定較低的 PDEs。下面的段落包含一個適當而且更為靈敏的一個分析，據以計算新的 PDE。

動物毒性 Animal Toxicity

下面的論文："Effects Of Prenatal Exposure To N-Methyl- pyrrolidone On Postnatal Development And Behaviour In Rats", Hass U. et al., Neurotoxicol. Teratol.: 1994, 16, (3), 241-249 是使用於計算 NMP 的 PDE。
將懷孕 7-20 天的 Wistar 大老鼠經由吸入暴露於 150ppm 的 NMP，每天歷時 6 小時，然後，讓其生產。沒有檢測出母體毒性，而且出生小鼠的大小沒有被此處理所影響。其子孫在重量上減低，這種差異具有統計上的意義及於出生後 5 個星期。斷乳前發育受到損害，如同關於困難工作之解決的較高認知功能。中樞神經系統的基礎功能是正常的，並且對於低等級工作的學習沒有影響。
沒有建立觀察到的效應水準（NOEL）。

$$150\,\text{ppm} = \frac{150 \times 99.13}{24.45} = 608.16\,\text{mg/m}^3 = 0.608\,\text{mg/L}$$

$$\text{For continuous dosing} = \frac{0.608 \times 6}{24} = 0.152\,\text{mg/L}$$

$$\text{Daily dose} = \frac{0.152 \times 290}{0.33} = 133.58\,\text{mg/kg}$$

$$\text{PDE} = \frac{133.58 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 5 \times 5} = 5.3\,\text{mg/day}$$

$$\text{Limit} = \frac{5.3 \times 1000}{10} = 530\,\text{ppm}$$

結論 Conclusion:

本研究是由於所看到的終點毒性而選擇，亦即，溶媒對於在子宮（utero）中的發展神經系統功能之效應。這是一個潛在的嚴重毒性，因為我們不知道它是否為一個永久性的效應或者它是否為可逆性效應。我們並不確定這種延遲的發展是否可

能是由於小老鼠（pups）之較低的體重所致。不過，EWG 在其解釋以及在其安全性決決上已經確定要極其小心。因此，EWG 成員建議，N- methyl - pyrrolidone 應保留在 ICH 雜質：殘留溶媒準則表 2 的第二類。如上所述，對此溶媒也應宣告一個新的 PDE 與限量。第二類是包含那些具有諸如神經毒性、非基因致癌性 、致畸胎性等顯著毒性的溶媒，而且在它們的使用上應限制到表中所列舉的 PDE 限量。

2005 年 11 月

ICH 準則

Q6A

規格：新藥物成分及其製劑之試驗程序與合格基準：化學物質

文件沿革			
初版文件名稱	沿革說明	日期	修訂後文件名稱
Q6A	在步驟 2(Step2)下經由指導委員會核准並公告	1997 年 7 月 18 日	Q6A
Q6A	在步驟 4 下經由指導委員會核准，並提交三個 ICH 法規主管機關採納	1999 年 10 月 6 日	Q6A

目 錄

1 前言 3
1.1 準則的目標 3
1.2 背景 3
1.3 準則的範圍 3
2 一般概念 4
2.1 定期試驗或略過試驗（Periodic or Skip Testing） 4
2.2 放行合格基準 vs.架儲期合格基準 4
2.3 製程中試驗 5
2.4 設計與研發考慮事項 5
2.5 有限數據下提出申請 5
2.6 參數放行（Parametric Release） 5
2.7 替代的程序 6
2.8 藥典試驗與合格基準 6
2.9 發展中的技術 6
2.10 藥物對藥物製劑規格的影響 7
2.11 對照標準品 7
3 準則 7
3.1 規格定義與其合理性證明 7
3.1.1 規格的定義 7
3.1.2 規格的合理性證明 7
3.2 通用試驗與基準 8
3.2.1 新藥物成分 8
3.2.2 新藥物製劑 9
3.3 專一性試驗/基準（Specific Tests/Criteria） 10
3.3.1 新藥物成分 11
3.3.2 新藥物製劑 14
4 術語彙編 24
5 參考文獻 REFERENCES 26
6 附件 ATTACHMENTS 決策樹＃1 至＃8 26

1 前言

1.1 準則的目標

本準則是在可能的程度下，對新藥物成分及其製劑建立單一之全球規格。它對先前未曾在美國、歐盟與日本查驗登記之化學合成來源之新成分及這些新成分所生產之製劑的合格基準與合理之證明，以及試驗程序的選擇提供準則。

1.2 背景

所謂規格是有關一系列分析試驗流程及合格基準之限值、範圍或其他試驗基準。它建立一種藥物成分或藥物製劑所應依從的基準。所謂「Conformance to specifications」是指當藥物成分或藥物製劑依照所規定的分析程序進行試驗時，將能達成其所規定之合格基準。規格是品質標準的關鍵，它是由製造者所提出並證明其合理性，經由主管當局核准後所核定。

規格是對藥物成分物與藥物製劑的總體品質策略的一部份，用以確保品質之一致性。本策略還包含在研發期間對於產品性質之描述，據以建立規格，並嚴守優良製造規範，如適當的設施、已確效之製造過程及試驗程序、原料試驗、製程中試驗、安定性試驗等。規格是要確認藥物成分與藥物製劑之品質，而不是去建立完全的性質描述，應將焦點集中於在確保藥物成分與藥物製劑的安全性與療效會有用的那些特徵上。

1.3 準則的範圍

藥物成分與藥物製劑之品質是藉由設計、研發、製程管制，加上 GMP 與製程確效，以及透過從研發到製造全程使用之規格來確保。本準則討論之規格，即新藥物成分及新藥物製劑放行與架儲期間品質之試驗程序與合格基準，規格是品質保證的一個重要組成要素，但是，它不是唯一的要素。上面所列舉的全部考慮事項對確保生產高品質之藥物成分與藥物製劑是有必要的。

本準則只適用於新藥物製劑（包含複方產品）與新藥物成分的上市申請核准；它不適用在藥物研發之臨床試驗階段中之成分及製劑。本準則可能可以適用於合成與半合成抗生素以及低分子量的胜肽（peptides）；不過，它並不足以完整描述較高分子量的胜肽與多胜肽類（polypeptides）以及生物/生物技術產品之規格。而有關生物技術/生物產品規格、試驗程序的準則是另外規範在 ICH「Specification : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnology/ Biological Products」準則內。本準則也不涵蓋放射性藥品、醱酵製劑、寡核苷酸（oligonucleotides）、中草藥與動植物來源的天然產品。

準則是關於對所有新藥物成分與新藥物製劑，即所謂共通基準。以及被認為是特別之個別藥物成分或劑型所建立的合格基準。本準則不得視為

包羅一切。有關新的分析技術或改良既有技術在持續開發時，若能證明其合理性時，應允許使用這些新技術。

在本準則中涵蓋之劑型包含固體口服劑型、液體口服劑型以及注射劑型（小容量與大容量）。這不是意指其為一個包羅一切的清單，或限制本準則可適用的劑型數目。所呈現的劑型只是例示，它可能可以適用於尚未被涵蓋的其他劑型。將本準則中的概念延伸應用於其他劑型，例如，吸入劑型（散劑/粉劑、溶液劑等）、局部用配方組成（乳膏劑、軟膏劑、凝膠劑等）以及穿皮輸藥系統是可以被認可的。

2 一般概念

在調和之規格的發展與設定上，以下的概念是很重要的。它們不是普遍可以適用的，但是，每一個概念都應以特定情況加以考慮。本準則表示出每一個概念的簡要定義，以及它可能可以適用的情況。通常，對於實行這些概念的提議應由申請者證明其合理性，並且在生效之前經由適當的主管當局所核准

2.1 定期試驗或略過試驗（Periodic or Skip Testing）

定期或略過試驗是在放行時，對已為選定之批次及已設定之時間間隔上之特定試驗，而不是在批次對批次的基礎（batch-to-batch basis）之特定試驗的執行。未被測試的批次，仍然必須符合對該製劑所建立的全部合格基準。這是一種比全部都需試驗所費較少的一種方式，因此應證明其合理性，並且應在實施之前送交主管當局，經由主管當局核准。

這個概念可能可適用於如固體口服劑型之殘存溶劑與微生物試驗上。在申請提出之時，可能只有有限的數據可以獲得（參見 2.5 節）。因此，這個概念通常應在核准後才能實施。當試驗時，任何無法符合對定期試驗所建立的合格基準時，就應經由主管當局通知加以處理。如果確認這些數據需要恢復例行測試驗時，就應回復逐批（batch by batch）放行試驗。

2.2 放行合格基準 vs.架儲期合格基準

對於放行規格 vs.架儲期規格之不同合格基準的概念，只適用於藥物製劑，而藥物製劑放行合格基準比架儲期合格基準更為嚴苛，上述概念運用在例如含量測定（assay）與雜質（分解產物）多寡上。這個概念，在日本與美國可能只適用於廠內基準（in-house criteria），而且不適用於法規的放行基準（regulatory acceptance criteria）。因此，在這些地區中，從放行到架儲期的全程之法規之合格基準是一樣的。不過，申請者在放行時可以選擇具有比較嚴格的廠規限制（in-house limits），讓申請者的產品能在架儲期的全程中，將會合於合格基準之內。在歐盟，對於放行與架儲期規格則有不同的的法規要求

2.3 製程中試驗

本準則意指製程中試驗，是在藥物成分或藥物製劑的製造期間，可以進行的試驗，而不是當作例行性放行之前所進行之試驗。

製程中試驗之目的，只是為將製程參數調整在操作範圍之內，例如進行包衣之裸錠的硬度與脆度，而個別錠劑的重量則是不包含此規格中。在製造過程中所執行的某些試驗（例如，溶液的pH），其合格基準與放行要求相同或較為嚴格者，當此試驗包含在規格中時，可能就足以滿足規格要求。不過，這種做法，應加以確效，以顯示從製程中階段到最終製劑，該試驗結果或成品品質沒有改變。

2.4 設計與研發考慮事項

新藥物或製劑在開發期間所累積的經驗與數據，應構成規格之設定的基礎。在此基礎上可能可以提出將某些試驗排除或取代。有一些實例為：

- 在開發期間已經顯示不會支持微生物生存發育（viability）或生長之藥物與固體劑型的微生物學上試驗（參見決策樹#6與#8）。
- 已經再現性地顯示沒有來自製劑容器的可萃取物發現在藥物製劑中或是其量符合可接受的安全性標準。
- 粒子大小試驗可以屬於這個類別、可以當作製程中試驗執行或當作放行試驗執行，依其對製劑性能的關聯性而定。
- 從高度水溶性藥物所製成之直接釋放（immediate release）的固體口服藥物製劑之溶離測試可以使用崩散試驗取代，如果這些製劑在開發期間已經確認其具有一致地快速藥物釋放特徵時。【參見決策樹#7（1）至#7（2）】

2.5 有限數據下提出申請

在申請之時，只有有限量的數據可以獲得，它會影響設定合格基準的過程，因此，當隨特定藥物成分或藥物製劑之製造獲得附加的經驗時，提出修改合格基準可能是必需的（例如，對一個特定雜質的合格限量）。在申請之時，合格基準的基礎應集中焦點於安全性與療效上。當只有有限的數據可以獲得時，其初始核准的試驗與合格基準，應在收集到更多資訊時，就可能修改之目的加以檢討。合適時，這可以包含放鬆以及嚴格合格基準

2.6 參數放行（Parametric Release）

當經由主管當局核准時，在有些情況中，參數放行可以當作對藥物製劑之例行放行的替代操作方法使用。終端滅菌藥物製劑的無菌性試驗，就是一個實例。在此情況中，每一個批次的放行，是以來自監測特定參數，例如以藥物製劑製造之終端滅菌階段的溫度、壓力與時間之滿意結果為基礎。這些參數，通常可以更為準確地控制與量測，因

此，在預測無菌性保證上，它們是比最終製劑之無菌試驗來得可靠。適當的實驗室試驗（例如，化學或物理指示劑），可以包含在參數放行計畫之中。很重要的是，要注意到滅菌過程應在提出參數放行之前經過適當的確效，而且一個經確效的狀態之維持，應在所確立的間隔時間中經由再確效加以確認之。當實施參數放行時，間接控制的屬性（attribute）（例如無菌性）連同對所關聯的試驗程序之一個提示，仍應包含在規格之中

2.7 替代的程序

替代的程序是指，當這樣的程序控制藥物成分或藥物製劑品質達到與法定程序可以比擬，或優於法定程序的程度時，可能可以用於衡量一種屬性的那些程序。實例：已經顯示不會在製造期間分解的錠劑，對其放行，使用分光光度測定程序，當作相對於法定的層析程序是可以允許的。不過，在製劑的架儲期間，仍應使用層析程序去確認其合於合格基準

2.8 藥典試驗與合格基準

每逢合適時，就必須使用藥典程序。雖然，在地區之間已有藥典程序及/或合格基準的差異存在，但是，一個調和化的規格只有在如果所界定的程序與合格基準對所有地區的主管當局是可接受時才有可能。本準則的完全效用，是取決於新藥物成分與新藥物製劑規格中對普遍考慮的幾個屬性之藥典程序的調和化之成功完成。歐洲藥典、日本藥典與美國藥典的藥典討論小組(Pharmacopoeial Discussion Group ,PDG)已經表示以適時方式去達成這些程序之調和化的一個承諾在調和化已經達成時，對於在所有三個地區中的一個規格之調和化的程序與合格基準之適當提示/參照，認為是可以接受的。例如，在調和化之後，對於在所有三個地區中的註冊，使用日本藥典程序所產生的無菌性數據以及日本藥典本身及其合格基準，認為是可以接受的。為表明這些程序的調和化狀態，這些藥典已經同意在其各別的正文中包含有一個聲明/陳述，指明來自所有三個藥典的這些程序與合格基準，認為是等同的，而且因此可以互換的。因為這個準則的整體價值是與這些藥典的分析程序與合格基準的調和化程度相結合，所以，經由 Q6A 專家工作小組的成員所同意的是，三個藥典中沒有任何一個藥典可以單方面改變一個經過調和化的專論（monograph）。依照藥典討論小組（PDG）對於經過調和化之專論與章節的修訂之程序，“在簽字或公佈之後，沒有任何一個藥典可以單方面修訂任何專論或章節。

2.9 發展中的技術

新的分析技術以及對既有技術的改良是在持續地開發之中。當它們被認為是提供追加的品質保證或其他合理性證明時，就應使用這些技術

2.10 藥物對藥物製劑規格的影響

通常，為與藥物所獨特關聯的品質屬性去測試藥物製劑應無必要。實例：為合成雜質去測試藥物製劑，通常是不必考慮的，合成雜質是在藥物中所管制而且不是分解產物。詳細資訊請參考 ICH 準則
-Impurities in New Drug Products

2.11 對照標準品

一種對照標準品或對照物質，是為在含量測定、鑑別或純度試驗上當作標準品使用所製備的物質。它應具有一個適合於其使用的品質。它常常是經由異於例行測試所使用的那些追加程序為其所預期的目的描述其特徵並評估。預期在含量測定上使用的新藥物對照標準品，其雜質應加以適當地鑑識及/或控制，而且，純度應經由定量程序加以量測之

3 準則

3.1 規格定義與其合理性證明

3.1.1 規格的定義

規格是界定為一個試驗的清單、提示分析程序以及對所描述的試驗之數值限量、範圍或其他基準的適當合格基準。它建立一種新藥物成分或新藥物製劑對其所預期的使用要被認為可以接受所應依從的基準組套（set of criteria）。"順從規格" 是意指當依照所列舉的分析程序測試時，藥物成分及/或藥物製劑將將符合所列舉的合格基準。規格是關鍵的品質標準，它是由製造者所提出並證明其合理性，而且，經由主管當局當作核准的條件所核定。

除了放行試驗以外，一種規格可能可以列舉出像在第 2.3 節所界定的製程中試驗、定期（略過）試驗以及不是常常在逐批的基礎上所執行的其他試驗。在這樣的情況中，申請者應指明哪些試驗是要例行逐批執行以及哪些試驗不要逐批執行，並具有真實測試頻率的指標以及合理性證明。在這種情況中，藥物成分及/或藥物製劑，如果測試時，應符合合格基準。

應注意的是，在申請的核准之後，在規格上的變更，可能需要經由主管當局的事先核准。

3.1.2 規格的合理性證明

當一個規格第一次提出時，應對其所包含的每一個程序以及每一個合格基準呈現其合理性證明。這種合理性證明，應參考相關的開發數據、藥典標準、在毒理學與臨床研究上所使用的藥物成分與藥物製劑之試驗數據，以及合適時，來自加速與長期

安定性研究的結果。此外，應考慮所預期之分析與製造變異性的一個合理範圍。考慮到這個資訊的全部是很重要的。

異於明訂於本準則中的那些方法之做法可能可以適用並且可以接受。申請者必須要證明那些替代方法的合理性。這樣的合理性證明，應以來自新藥物成分合成及/或新藥物製劑之製造過程所衍生的數據為基礎。這種合理性證明可以對一個已知程序與合格基準考慮理論耐限，但是，所得到的真實結果，對於無論採取哪一種方法，應構成主要的基礎。

在設定與證明規格的合理性時，應考慮來自安定性與放大規模/確效批次的試驗結果，尤其要將重點放在主要安定性批次上。如果計劃多個製造場所時，則在建立初始試驗與合格基準時，考慮來自這些場所的數據可能是很有價值的。這是當藥物成分或藥物製劑在任何特別場所的製造只有有限的初始經驗時特別地真實。如果來自一個單一代表性製造場所的數據使用於設定試驗與合格基準時，則在所有場所所製造的製劑，仍然應該順從這些基準。

將試驗結果以圖表格式展示，在證明個別合格基準的合理性上可能很有幫助，特別是對含量測定值與雜質水準/量。來自開發工作之數據連同經由所建議的商業製程所製造之新藥物成分或新藥物製劑批次可以獲得的安定性數據，應包含在這樣的一個展示中。建議將一個試驗從規格中排除的合理性證明，應以開發數據以及以製程確效數據為基礎（合適時）。

3.2 通用試驗與基準

在以下各節中，建議事項的實施應考慮 ICH 準則-" Text on Validation of Analytical Procedures "

3.2.1 新藥物成分

以下的試驗與合格基準，通常認為可以適用在所有的新藥物成分：

a) 性狀

關於新藥物成分的狀態（例如，固態、液態）以及顏色的一個定性（性質）上的陳述。如果這些特徵在儲存期間有任何變更，則這種變更應加以調查/研究，並採取適當的行動

b) 鑑別

鑑別試驗應能最適化地將可能存在之密切相關結構的化合物辨識出來。對於新藥，物鑑別試驗應為專一的，例如，紅外線光譜法（infrared spectroscopy）。只經由一個單一層析滯留時間之鑑識，不認為是專一的。不過，使用分離是以不同原理為基礎的兩種層析程序，或將幾個試驗合併成一個單

一程序，例如 HPLC/UV 兩極列陣（diode array）、HPLC/MS 或 GC/MS，通常是可以接受的。如果新藥物成分是一個鹽，則其對個別離子的鑑別試驗應為專一的。一個對此鹽本身專一性的鑑別試驗應該是足夠的。具有光學活性的新藥物成分，可能還需要有專一性的鑑別測試，或是，掌性含量測定（chiral assay）之執行。對於這個主題的進一步討論，請參考本準則第 3.3.1.d 節

c) 含量測定

應包含一個專一的、安定性指標的程序，以測定新藥物成分的含量。在許多情況中，使用相同的程序（例如，HPLC）兼用於新藥物成分的含量測定以及雜質的定量是可能的。在非專一性的含量測定方法之使用經證明為正當的情況中，應使用其他支援分析程序，以達到總體專一性（overall specificity）。例如，採用滴定法去測定藥物成分的含量時，應使用含量測定法以及一個對雜質的適當試驗之組合

d) 雜質

有機雜質與無機雜質以及殘留溶媒是包含在這個類別之中。對於其詳細的資訊，請參考 ICH 準則- Impurities in New Drug Substances and Residual Solvents。

決策樹＃1 是從開發期間所產生之數據主體提示關於雜質之有意義的限量之外插。在申請之時，將會獲得足夠的數據去評估製程的一致性，是不可能的。所以，緊緊圍繞申請之時的批次數據去建立其合格基準，認為是不適當的

3.2.2 新藥物製劑

通常認為以下的試驗與合格基準可以適用在所有新藥物製劑：

a) 性狀

劑型的定性（性質）上描述（例如，大小、形狀與顏色）應提供。如果在製造或儲存期間這些特徵有任何變更時，就應加以研究/調查，並採取適當的行動。合格基準應包含最終可以接受的外觀。如果在儲存期間有顏色變更時，一個定性上的程序可能是適當的。

b) 鑑別

鑑別試驗應確立新藥物成分在新藥物製劑中的同一性（身分識別）（identity），而且，應能將可能會存在之密切相關結構的化合物之間加以辨識。對於新藥物成分，同一性（身分識別）試驗（identity test）應為專一的，例如，紅外線光譜法。只經由例如一個單一層析滯留時間的鑑別，不認為是專一的。不過，使用其分離是以不同原理為基礎的兩個層析程

序，或是，將幾個試驗合併成一個單一程序，例如，HPLC/UV 兩極陣列（diode array）、HPLC/MS 或 GC/MS，通常是可以接受的

對於所有新藥物製劑，應包含一個專一的、安定性指標的含量測定方法以測定強度（strength）（含量）（content）。在許多情況中，採用相同的程序（例如，HPLC）兼用於新藥物成分的含量測定與雜質的定量是可能的。如果對於含量均勻度所使用的方法也適於當作含量測試方法時，則對新藥物製劑含量均勻度測試的結果就可用於藥物製劑強度的定量。

c) 含量測定

在非專一性含量測定方法之使用經證明為正當的情況中，應使用其他支援分析程序，以達成總體專一性（overall specificity）。例如，採用滴定法去測定藥物成分的含量以供放行時，可以使用含量測定法以及對雜質的一個適當試驗之組合

d) 雜質

有機雜質與無機雜質（分解產物）以及殘留溶媒是包含在這個類別之中。詳細的資料，請參考 ICH 準則-Impurities in New Drug Substances and Residual Solvents。

起自新藥物成分之分解的有機雜質以及在藥物製劑的製造過程中所產生的雜質應加以監測。對於個別指定之分解產物的合格限量（acceptance limits）應加以陳述，這些雜質，可能包含已鑑識的分解產物以及未鑑識的分解產物（合適時）以及總分解產物。來自新藥物成分合成的製程雜質，通常是在藥物成分測試期間加以管制，而且因此不包含在總雜質限量之中。不過，當一個合成雜質也是一個分解產物時，則其量/水準應加以監測，並且應包含在總分解產物的限量之中。當經由適當的分析方法已經決定性地確認藥物成分不會在特定的配方組成中以及在新藥物成分申請中所建議的特定儲存條件下分解時，則經由主管當局核准之後，就可以將分解產物的測試減少或者排除。決策樹#2 從開發期間所產生的數據主體提出關於分解產物之有意義的限量之外插。在申請之時，將會得到足夠的數據去評估製程的一致性是不可能的。所以，緊緊圍繞在申請之時的批次數據去建立其合格基準，認為是不適當的（參見第 2.5 節）

3.3 專一性試驗/基準（Specific Tests/Criteria）

除了上面所列出的通用試驗之外，對於藥物成分及/或藥物製劑，以下的試驗可以以個案的基礎加以考慮。當這些試驗對藥物成分品質與藥

物製劑的批次管制有影響時，應將個別試驗/基準包含在規格之中。在特定情況時或當新資訊變成可以獲得時，以下所列出之試驗以外的試驗，可能是需要的

3.3.1 新藥物成分

a) 物化性質

這是指諸如水性溶液的 pH、熔點/熔點範圍以及折光指數等性質。對於這些性質的量測所使用的程序通常是獨特的，而且不需要十分精巧，例如，毛細管熔點、Abbe 折光計。在這個類別中所執行的試驗，應經由新藥物成分的物理性質及其所預期的使用予以確定之

b) 粒子大小

對於預期以固體或混懸/懸浮藥物製劑使用的一些新藥物，粒子大小對溶離速率、生體可用率及/或安定性會有重大的影響。在這樣的情況中，應使用適當的程序去執行粒子大小分佈的測試，而且要提供其合格基準。

決策樹＃3 是對在什麼時候應考慮粒子大小測試提供追加的準則

c) 同質多晶型

有一些新藥物成分以不同結晶型式存在，它們在其物理性質上不相同。同質多晶型也可能包含溶合產物或水化產物（solvation or hydration products）【也稱為假同質多晶物（Pseudopolymorphs）】以及無定型（amorphous forms）。在有些情況中，這些晶型上的差異會影響新藥物製劑的品質與性能表現。在這些差異存在已經顯示影響藥物製劑之性能、生體可用率或安定性的情況下，則應規定其適當的固體狀態（solid state）物理化學性質的量測與技術普遍使用於確定是否有多重晶型的存在。這些程序的實例有：熔點【包含熱鏡臺顯微鏡法（hot stage microscopy）】、固態紅外線法、X-射線粉末擾射法、熱分析程序（例如，DSA、TGA 與 DTA）、Raman 光譜計法、光學顯微鏡法以及固態 NMR 等。決策樹＃4(1)到＃4(3)對於在什麼時候以及如何去監測並管制同質多晶型提供追加的準則。

附註：這些決策樹應依序進行。決策樹 1 與 2 考慮藥物成分是否展現出同質多晶型，以及不同的同質多晶型是否會影響藥物製劑的性能。決策樹 3 應只藥物成分已經展現同質多晶型並且顯示會影響這些性質才可適用。決策樹 3 是考慮藥物製劑中同質多晶型上改變的可能性以及這樣的改變對製劑性能是否有任何的效應/影響。量測在藥物製劑中同質多

晶型變更，在技術上通常是非常困難的。一個代用試驗（例如，溶離）【參見決策樹 4(3)】通常可以使用於監測製劑性能，而且同質多晶物含量（Polymorph content）應只當作最後憑藉（last resort）的一個試驗與合格基準使用

d) 對掌異構物之新藥物成分試驗

當一種新藥物成分是以一個對掌性異構物（enantiomer）佔優勢時，則其對立的對掌性異構物（opposite enantiomer）就從 ICH 準則關於 Impurities in New Drug Substances and Impurities in New Drug Products 所給予的定量與鑑識門檻中排除，因為在那些門檻水準上要將它量化是有實際的困難性。不過，該雜質在掌性新藥物成分中以及所產生的新藥物製劑應依照那些準則中所建立的原理另行處理。決策樹 #5 是對新藥物成分與新藥物製劑兩者，依照以下的概念，摘述其在什麼時候以及是否可能需要掌性同一性（身份識別）試驗（chiral identity tests）、雜質試驗以及含量測定：

(i) 藥物成分：雜質

以一個單一的對掌性異構物所開發之掌性藥物成分（chiral drug substances），其他對掌性異構物的管制應以如同對其他雜質相同的方式加以考慮。不過，技術上的限制，可能排除適用相同的定量與定性限量。管制的保證也可以經由一個起始物/原料或中間體的適當測試所給予，並有適當的合理性證明

(ii) 含量測定：

藥物成分的一個對掌選擇性的測定（enantioselective determination）應與規格的一部份。對此，要經由使用掌性含量測定程序或經由掌性含量測定連同管制對掌性異構雜質（enantiomeric impurity）之適當方法的組合所達成，認為是可以接受的

(iii) 身份識別/同一性

以一個單一的對掌性異構物（enantiomer）所開發的一種藥物成分，其身份識別/同一性試驗（identity test）必須要能夠分辨出對掌性異構物與消旋混合物（racemic mixture）。在立體專一性身份識別/同一性試驗（stereospecific identity test）適用於放行/合格試驗時，對於一個消旋性藥物成分，通常有兩種情況：

1)對掌性異構物可能取代消旋物（recemate）具有明顯

的可能性時，或 2)當較為喜愛的結晶方法可能導致一個非消旋性混合物之非故意的產生具有證據時

(iv)藥物製劑：分解產物

除非在劑型的製造期間以及在儲存上消旋作用（recemization）已經顯示出不具重要性，否則，在一個藥物製劑中的其它對掌性異構物（enantiomer）的管制，被認為是必需的

(v) 含量測定

在劑型的製造期間以及在儲存上消旋作用已經顯示不具重要性時，則一個非掌性含量測定（achiral assay）可能就足夠了。否則，就必須要使用掌性含量測定，或者是，掌性含量測定（chiral assay）加上經過確效的程序之組合可能可以使用，用以管制相反的對掌性異構物（opposite enantiomer）的出現

(vi)身份識別/同一性

在藥物製劑的放行規格上，通常不需要立體專一性的身份識別/同一性試驗（stereospecific identity test）。當消旋作用在劑型的製造期間或在儲存上不具重要性時，則立體專一性身份識別/同一性試驗當作藥物成分規格的一部份是較能適當地提示/滿足。當在劑型上的消旋作用值得關切時，則藥物製劑的掌性含量測定或對掌性異構物雜質試驗，將可用於證實身份識別/同一性

e) 水份含量

在新藥物成分已知為引濕性（吸潮性）或被水份所分解或當藥物成分已知為 stoichiometric hydrate 等情況時，則水份含量試驗是很重要的。合格基準可以以對水化或水份吸收之影響的數據證明其合理性。在有些情況中，乾燥減重程序可能認為是合適的；不過，使用一個對水具有更為專一性的檢測程序（例如，Karl Fischer 滴定法）可能是較為可取的

f) 無機雜質

包含無機雜質（例如，觸媒）的試驗與合格基準的需要性，應在開發期間加以研究，並且應以製造過程的瞭解為基礎。對於熾灼硫酸化灰分/殘渣的程序與合格基準，應依循藥典的程序；其他無機雜質可能可以經由其他適當的程序例如原子吸收光譜法予以測定之

g) 微生物限量

規定嗜氧微生物總計數、酵母菌與黴菌的總計數以及沒有不宜存在的特定微生物（例如，金黃色葡萄球菌、大腸桿菌、

沙門氏桿菌以及綠膿桿菌等）可能有其必要。這些微生物，應使用藥典程序適當地測定。微生物試驗的類型與合格基準，必須要以藥物成分的性質、製造方法以及藥物製劑所預期的用途為基礎。例如，無菌性試驗對當作無菌製造的藥物成分可能是適當的，以及內毒素試驗對使用於配製製注射藥物製劑的藥物可能是適當的。決策樹#6 是對在什麼時候必須要包含微生物限量提供追加的準則

3.3.2 新藥物製劑

對於特別的新藥物製劑，通常必須要包含追加的試驗與合格基準。以下的節段呈現藥物製劑與試驗類型的一個代表性樣品以及可能適當的合格基準。所提示的特定劑型包含有固體口服藥物製劑、液體口服藥物製劑以及注射藥物製劑（小容量與大容量）。將本準則的概念應用於其他劑型是受到鼓勵的。注意，對於光學活性藥物成分及藥物製劑的固態考量所關聯的問題，是在本準則的第 3.3.1 節討論

3.3.2.1：

以下的試驗可以適用於錠劑（包衣與非包衣）以及硬膠囊劑。這些試驗之一種或多種，也可以適用於軟膠囊劑及顆粒劑。

a) 溶離

固體口服劑型的規格，通常包含有一個量測藥物成分從藥物製劑釋放的試驗。通常，單點量測（single –point measurements）認為是適用於直接釋放劑型（immediate- release dosage forms）。對於修飾釋放劑型（modified- release dosage forms），則應建立適當的試驗條件與取樣程序。例如，對於延長釋放劑型（extended-release dosage forms），應執行多重時間點的取樣（multiple time point sampling），以及對於延遲釋放劑型（delayed release dosage forms），則兩階段試驗（以連續或合適時平行使用不同的媒液）可能是適當的。在這些情況中，很重要的是，當設計其試驗與合格基準時，要考慮會服用本藥物製劑的人群【例如胃酸不足症（achlorhydric）的老年人】。在有些情況中（參見 3.3.2.1 b 節），溶離試驗可能可以被崩散試驗所取代【參見決策樹#7（1）】。對於在溶離速率上的變更已經確認顯著影響生體可用率之直接釋放的藥物製劑，需要去開發出會分辨無法接受之生體可

用率批次的試驗條件。如果在配方組成或製程變數上的改變顯著影響溶離而且這樣的改變無法經由規格的其他層面所管制時，則採用會區別這些改變的溶離試驗條件可能也是適當的【參見決策樹#7（2）】。在溶離顯著影響生體可用率時，應設定合格基準，以駁回/拒絕具有無法接受之生體可用率的批次。否則，應建立通過臨床可接受之批次的試驗條件與合格基準【參見決策樹#7（2）】。對於延長釋放藥物製劑，當對呈現不同釋放速率之配方組成可以獲得其人體生體可用率數據時，則其體內/體外關聯性，可能可以使用於建立合格基準。當這些數據無法獲得，而且藥物釋放不能顯示其與體外試驗條件無關時，應在可獲得之批次數據的基礎上建立其合格基準。通常，在任何特定時間點的平均釋放速率所允許的變異性，應不得超過所標示之藥物含量的總數值差異（total numerical difference）之±10%（亦即，一個總變異性是 20%：因此，一個 50±10% 的要求意指其合格範圍是從 40% 至 60%），除非較寬廣的範圍是經由生體相等性研究所支持【參見決策樹#7（3）】

b) 崩散

對於遍及生理範圍含有高度可溶性的藥物(從 pH 1.2 至 6.8 的劑量/溶解度容量＜250mL）之快速溶解的製劑（在 pH1.2、4.0 及 6.8 在 15 分鐘的溶離＞80%），崩散試驗可能可以取代溶離試驗。當對溶離的關係已經確立時，或當崩散試驗顯示出是比溶離試驗更具區別能力時，則崩散試驗是最為適當的，在這樣的情況中，溶離試驗可能是沒有必要。預期開發資訊將會提供關於溶離試驗 vs.崩散試驗之選擇，以支持配方組成與製造過程的耐變性【參見決策樹#7(1)】

c) 硬度/脆度

執行硬度及/或脆度試驗作為製程中管制通常是適當的（參見 2.3 節）。在這些情況下，通常是不需要將這些屬性包含在規格之中。如果硬度與脆度的特徵對藥物製劑（例如，嚼錠）之品質有關鍵性的影響時，就應將合格基準包含在規格之中

d) 劑型單元均勻度/均一性

這個術語兼含劑型的質量（mass of dosage form）以及劑型中有效成分的含量；應使用藥典程序。通常，規格應包含

其中的一種或另外一種，但不是兩種都包含。如果合適時，這些試驗可以在製程中執行；合格基準應包含在規格之中。當對超越門檻值（threshold value）的新藥物製劑應用重量差異試驗以容許經由重量差異測試均勻度/均一性時，申請者應在藥物開發期間證實這個製劑的均質性（homogeneity）是適當的

e) 水份含量

當合適時，水份含量試驗必須要包含在規格之中。其合格基準可以以水化或水吸收對藥物製劑之效應/影響的數據證明其合理性。在有些情況中，乾燥減重程序可能可以認為是適當的；不過，使用一個對水更具專一性的檢測程序（例如，Karl Fischer 滴定法）可能是較為可取的

f) 微生物限量

微生物限量試驗是視為優良製造規範與品質保證的屬性。通常，除非其組成物/組件是在製造之前經過測試而且製造過程知悉，否則，經由確效研究去測試藥物製劑不會攜帶顯著的微生物污染或繁殖之風險是適當的。必須要注意的是，雖然本準則沒有直接提示/討論副料/輔料（excipients），但是，這裡所討論的原理，可能可以適用於副料/輔料，也可能可以適用於新藥物製劑。當可以允許時，略過試驗（skip testing）在此兩種情況中可能是合適的做法（參見決策樹#6 副料/輔料的微生物試驗）。

對於嗜氧性微生物的總計數、酵母菌與黴菌的總計數以及沒有特定不宜存在的細菌（例如，金黃色葡萄球菌、大腸桿菌、沙門桿菌與綠膿桿菌）應設定其合格基準。這些微生物應經由適當的程序，使用藥典的程序以及經由以數據與經驗證明其合理性之製造上的取樣頻率與時間點加以測定之。微生物試驗的類型與合格基準，必須要以藥物的性質、製造方法以及藥物製劑所預期的用途為基礎。以可接受的科學合理性證明，對於固體口服劑型應該可以提出沒有微生物限量試驗。決策樹#8 對微生物限量試驗的使用提供追加的準則

3.3.2.2 口服液體

以下特定試驗之一種或多種，通常可以適用於口服液體，也可以適用於擬供重新組合（reconstitution）成口服液體的粉劑（散劑）

a) 劑型單元均勻度/均一性

這個術語兼含劑型的質量（mass）以及在劑型中有效成分的含量；應使用藥典程序。通常，規格應

包含其中之一種或另外一種，但不是兩種都包含。當對超越門檻值的新藥物製劑應用重量差異以容許經由重量差異測試均勻度時，申請者應在藥物的開發期間證實製劑的均質性是適當的。如果合適時，試驗可在製程中執行；不過，合格基準應包含在規格之中。這種概念可以兼用於單劑量包裝與多劑量包裝。劑型單元（dosage unit）是視為要由病人取用的典型劑量。如果由病人所取用的真實單元劑量是經過管制時，則這個單元劑量可以以藥物所量測的總重量或容量除以所預期的總劑量數為基礎直接量測或計算出來。如果調劑設備（例如，藥用滴管或瓶子的滴頭）是此包裝所不可或缺的一部份時，則此調劑設備應使用於量取劑量。否則，應使用一個標準容量的量器。通常，所要使用的調劑設備是在開發期間所決定。對於供重組/重新組合用的粉劑（powders for reconstitution），質量試驗的均勻度/均一性（uniformity of mass testing）通常認為是可以接受的

b) 酸鹼度

當可以適用時應提供 pH 的合格基準，並證明所提出的 pH 範圍之合理性

c) 微生物限量

微生物限量試驗視為是優良製造規範與品質保證的屬性。通常，除非其組成物/組件在製造之前經過測試，而且製造過程知悉，否則，經由確效研究以測試藥物製劑不會攜帶顯著的微生物污染或繁殖的風險是適當的。必須注意的是，雖然本準則沒有直接提到副料/輔料，但是，這裡所討論的原理，可能可以適用於副料/輔料，也可以適用於新藥物製劑。當可以允許時，略過試驗（skip testing）在此兩種情況可能是合適的做法。以可以接受的科學合理性證明，對於預期重新組合為口服液體的粉劑/散劑，可能可以提出沒有微生物限量試驗。對於嗜氧性微生物的總計數、酵母菌與黴菌的總計數以及沒有不宜存在的特定細菌（例如，金黃色葡萄球菌、大腸桿菌、沙門桿菌與綠膿桿菌），應設定其合格基準。這些微生物應經由適當的程序，使用藥典的程序以及經由以數據與經驗證明其合理性之

製造上的取樣頻率與時間點加以測定之。決策樹#8是對微生物限量試驗的使用提供造加的準則

d) 抗菌防腐劑含量

對於需要抗菌防腐劑的口服液體，應建立其防腐劑含量的合格基準。防腐劑含量的合格基準，應以在遍及其所建議之使用與架儲期的全期中維持製劑微生物品質所需要的抗菌防腐劑之含量/水準為基礎。抗菌防腐劑所規定的最低濃度，應使用藥典的抗微生物防腐劑效力試驗確認其在管制微生物上是有效的抗微生物防腐劑含量試驗，通常應在放行時執行。在某些情況下，製程中測試可能足以替代放行測試。當抗微生物防腐劑含量試驗當作一個製程中試驗執行時，則其合格基準仍然應為規格的一部份。雖然防腐劑含量的化學測試是正常包含在規格中的屬性，但是，抗微生物防腐劑的有效性，應在開發期間、放大規模期間以及遍及架儲期全程加以確認（例如，在安定性試驗上，參見 ICH 準則-"Stability Testing of New Drug Substances and Products）

e) 抗氧化保存劑含量

抗氧化劑含量的放行試驗應正常執行。在某些情況下，在經由開發與安定性數據證明其合理性時，架儲試驗可能不是必要，而且在允許時，製程中試驗可能足以替代放行試驗。當抗氧化劑含量試驗是當作一個製程中的試驗時，則其合格基準應仍然是規格的一部份。如果只執行放行試驗時，則每逢製造程序或容器/封塞/封蓋系統變更就應重新調查/研究這種決定

f) 可萃取物

通常，當開發與安定性數據顯示來自容器/封塞/蓋系統的可萃取物一直都是低於經確認為可以接受而且安全的濃度之下的證據時，則排除此可萃取物試驗，通常是可以接受的。如果容器/封塞/封蓋系統或配方組成變更時，則必須要重新調查/研究。當數據確認此需求時，則對來自容器/封塞/封蓋系統組件（例如，橡皮塞、瓶蓋襯墊、塑膠瓶等）之可萃取物的試驗以及合格基準對包裝在非玻璃系統或包裝在具有非玻璃封塞之玻璃容器中的口服溶

液，認為是適當的。應列舉出容器/封塞/封蓋系統組件，而且應在開發過程中儘早收集這些組件的數據

g) 醇含量

依照相關法規定量地聲明在標示上時，醇含量應加以規定。它可以是含量測定量或是計算量(assayed or calculated)

h) 溶離

除了在上面所建議的屬性之外，對於口服混懸劑與重新混懸的乾粉製劑包含溶離試驗與合格基準可能是合適的（例如，不溶性藥物）。溶離試驗應在放行時執行。當經由製劑開發數據證明其合理性時，則此試驗可以當作一個製程中試驗執行。如果可能時，試驗裝置、媒液與條件應是藥典的，否則，應證明其合理性。使用藥典或非藥典裝置與條件的溶離程序應加以確效。對於直接釋放劑型，單點量測通常認為是合適的。對於修飾釋放劑型，應執行在適當間隔時間的多重時間點取樣。合格基準應以所觀察到的變異範圍為基礎加以設定，而且，應考慮在體內試驗上顯示可接受的性能之批次的溶離圖示（輪廓）。當對溶離程序或粒子大小分佈程序決定其需求性時，應考慮開發數據

i) 粒子大小分佈

對於口服混懸劑，粒子大小分佈的定量性合格基準與測定程序可能是適當的。當測定這些配方組成的溶離程序或粒子大小分佈程序時，應考慮開發數據。粒子大小分佈試驗應在放行時執行。當經由製劑開發數據證明其為合理性時，它可以當作一個製程中試驗去執行。如果這些製劑在開發期間已經確認具有一致且快速的藥物釋放特徵時，可能可以提出將粒子大小分佈試驗從規格中排除。

也可以提出粒子大小分佈試驗取代溶離試驗，但應提供合理性證明。合格基準應包含可接受的粒子大小分佈，以在一定大小範圍之總粒子的百分率表示之。粒子大小的平均值、上限及/或下限，應妥善界定之。合格基準應以所觀察到的變異範圍為基礎設定之，並且，應考慮在體內試驗上顯示可接受的性能之批次的溶離圖示（輪廓），以及這個製劑所預

期的用途。粒子成長（particle growth）的可能性應在開發期間加以研究/調查；合格基準應考慮這些調查/研究的結果

j) 再分散性

對於在儲存中沈降的口服懸浮劑/混懸劑（產生沈降物），再分散性的合格基準可能是適當的。振搖可能是一個可以接受的程序。

程序（機械的或手工的）應加以規定。經由指定的程序達成重新混懸所需要的時間應清楚界定。在製劑開發期間所產生的數據，可能足以證明略過批次試驗的合理性，或可能可以提出從規格中排除這個屬性

k) 流變學上的性質

對於相當黏稠的溶液或懸浮劑/混懸劑，在規格中包含流變學性質（黏稠度/比重）可能是適當的。此試驗與合格基準應加以規定。在製劑開發期間所產生的數據，可能足以證明略過批次試驗的合理性，或可能可以提出從規格中排除這個屬性

l) 重組/重新組合時間（Reconstitution time）

對於需要重組/重新組合的乾粉製劑，應提供重組/重新組合時間的合格基準。稀釋液的選擇應證明其合理性。在製劑開發期間所產生的數據，可能足以證明略過批次試驗的合理性，或可能可以提出從規格中排除這個屬性

m) 水份含量

對於需要重組/重新組合的口服製劑，當合適時，應提出水份含量的試驗與合格基準。如果所吸收的水份對水化水（water of hydration）之效應/影響已經在製劑的開發期間適當描述其特徵時，則乾燥減重通常認為是足夠的。在某些情況下，使用一個對水更具專一性的程序（例如，Karl Fischer 滴定法）可能是較為可取的

3.3.2.3 注射藥物製劑

以下試驗可能可以應用於注射藥物製劑：

a) 劑型單元均勻度/均一性

這個術語，包含劑型的質量與劑型中有效成分的含量兩者；應使用藥典程序。通常，規格中並包含其中的一種或另外一種，而不是兩種都包含，而且可以適用

於重組/重新組合用的粉劑/散劑。當對超越門檻值的新藥物製劑應用重量差異以容許以重量差異測試均勻度/均一性時，申請者應在開發期間證實這個製劑的均質性是適當的。如果合適時（參見第 2.3 節），這些試驗可以在製程中執行；合格基準應包含在規格之中。本試驗可能可以兼用於單劑量包裝與多劑量包裝。對於重組/重新組合用的粉劑，質量試驗的均勻度/均一性（uniformity of mass testing）通常認為是可以接受的

b) 酸鹼度

當合適時，應提供酸鹼度（pH）的合格基準，並對所提出的酸鹼度範圍證明其合理性

c) 無菌性

所有注射藥物製劑都應有一個對無菌性評估的試驗程序與合格基準。在開發與確效期間所產生的數據證明參數放行的合理性時，則可對終端滅菌的藥物製劑提出這種放行方法（參見第 2.6 節）

d) 內毒素/熱原

使用例如 limulus amoebocyte lysate 試驗的內毒素試驗程序與合格基準應包含在規格之中。經證明為正當時，則可提出熱原性試驗（pyrogenicity testing）當作對內毒素試驗的替代方法

e) 微粒異物

注射藥物製劑應有微粒異物的適當合格基準。通常，這將包含目視可見的微粒（visible particulates）及/或溶液的澄明度，以及合適時，也包含次目視可見/小於目視可見的微粒（sub-visible particulates）

f) 水份含量

對於非水性注射劑以及對於供重組/重新組合用的注製製劑，當合適時，應提出對水份含量的試驗程序與合格基準。對於注射用製劑，如果所吸收的水份 vs. 水化水（water of hydration）之效應/影響已在開發期間適當地描述其特徵時，則乾燥減重對注射製劑通常是適當的。在某些情況下，使用一個對水更具專一性的程序（例如，Karl Fischer 滴定法）可能是較為可取的。

g) 抗微生物防腐劑含量

對於需要抗微生物防腐劑的注射製劑，應建立防腐劑

含量的合格基準。對於防腐劑含量的合格基準應以遍及其所提出的使用與架儲期之全程中維持製劑的微生物品質所需要之抗菌防腐劑的水準/量為基礎。抗菌防腐劑所規定的最低濃度，應使用藥典的抗微生物防腐劑效力試驗確認其在管制微生物上是有效的。抗微生物防腐劑含量試驗，通常應在放行時執行。當允許時，在某些情況下，製程中試驗可能足以替代放行試驗。當抗微生物防腐劑含量試驗當作一個製程中試驗執行時，其合格基準仍然應為規格的一部份。雖然防腐劑含量的化學測試是正常包含在規格中的屬性，但是，抗微生物防腐劑的有效性，應在開發期間、放大規模期間以及遍及架儲期全程加以確認（例如，在安定性試驗上，參見 ICH 準則-"Stability Testing of New Drug Substances and Products）

h) 抗氧化保存劑含量

抗氧化劑含量的放行試驗應正常執行。在某些情況下，在經由開發與安定性數據證明其合理性時，架儲試驗可能沒有必要，而且在允許時，製程中試驗可能足以替代放行試驗。當抗氧化劑含量試驗當作一個製程中試驗時，則其合格基準仍然應為規格的一部份。如果只有執行放行試驗時，每逢製造程序或容器/封塞/封蓋系統變更時，應重新調查/研究這種決定

i) 可萃取物

來自容器/封塞/封蓋系統之可萃取物的管制，對注射製劑明顯是比口服液劑更為重要。不過，在開發與安定性數據顯示可萃取物一直都在確認其為可以接受而且安全的濃度之下的證據時，則排除這個試驗通常是可以接受的。如果容器/封塞/封蓋系統變更時，應重新調查/研究。當數據確認這種需求時，則來自容器/封塞/封蓋系統組件（例如，橡皮塞、瓶蓋襯墊、塑膠瓶等）之可萃取物的合格基準，對於包裝在非玻璃系統或包裝在具有彈性封塞的玻璃容器中之注射製劑認為是可以接受的。應列舉出容器/封塞/封蓋系統組件（例如，橡皮塞等），，並且要在開發過程儘早收集這些組件的數據

j) 輸藥系統的功能性試驗

包裝在預先充填之注射筒、自動注射器筒或其等同品的注射用配方組成，應有關於此輸送系統功能性的試

驗程序與合格基準。這些基準可能包含注射器通過性（syringeability）、壓力與密封完整性（漏裂）及/或諸如頂蓋移除力（tip cap removal force）、唧筒釋放力（piston release force）、唧筒移動力（piston travel force）以及動力注射器功能力（power injector function force）等參數的管制。在某些情況下，這些試驗可能可以在製程中執行。在製劑開發期間所產生的數據，可能足以證明略過批次試驗或從規格中排除某些屬性或全部屬性的合理性

k) 滲壓度（Osmolarity）

當一個製劑的張性（tonicity）聲明在其標示上時，則應執行滲壓度（osmolarity）的適當管制。在開發與確效期間所產生的數據，可能足以證明本程序當作一個製程中管制、略過批次試驗或本屬性的直接計算之執行/性能的合理性。

l) 粒子大小分佈

粒子大小分佈的測定之定量性合格基準與程序，對於注射懸浮劑/混懸劑可能是適當的。當測定這些配方組成的溶離程序或粒子大小分佈程序時，應考慮開發上的數據。粒子大小分佈試驗應在放行時執行。當經由製劑開發數據證明其合理性時，它可能可以當作一個製程中試驗執行。如果這個製劑在開發期間已確認其具有一致且快速的藥物釋放特徵時，則可能可可提出從規格中排除粒子大小分佈試驗。當開發研究確認粒子大小是影響溶離的主要因素時，也可以提出粒子大小分佈試驗取代溶離試驗，但應證明其合理性。合格基準應包含可接受的粒子大小分佈，以在一定大小範圍之總粒子的百分率表示。粒子大小的平均值、上限及/或下限應加以妥善界定。合格基準應以所觀察到的變異範圍為基礎加以設定，並且應考慮在體內試驗上顯示可接受的性能之批次的溶離圖示（輪廓），以及這個製劑所預期的用途。粒子成長的可能性應在開發期間加以研究/調查；合格基準應考慮這些研究/調查的結果。

m) 再分散性（Redispersibility）：

對於在儲存中沈降的注射懸浮劑/混懸劑（產生沈降物），再分散性的合格基準可能是適當的。振搖可能是一個可以接受的程序。程序（機械的或手工的）應

加以規定。經由所規定的程序達成重新懸浮所需要的時間，應加以清楚界定。在製劑開發期間所產生的數據，可能足以證明略過試驗的合理性，或可能可以提出從規格中排除這個屬性。

n) **重組/重新組合時間（Reconstitution time）：**
對於需要重組/重新組合的注射製劑應提供重組/重新組合時間的合格基準。稀釋液的選擇，應證明其合理性。在製劑開發期間所產生的數據，可能足以對快速溶解的製劑證明略過批次試驗或從規格中排除這個屬性的合理性。

4 術語彙編

（以下的定義是為本準則之目的所提出）

合格基準（acceptance criteria）：
分析程序之結果的接受性之數字限量、範圍或其他適當的衡量。

掌性（Chiral）：
當應用於分子、組態（conformation）以及肉眼可見的物體（macroscopic object）例如結晶時，不會與其鏡像（mirror image）重疊。本術語已經延伸到其分子為掌性之物質的檢品，即使這樣的分子之肉眼可見的集合（macroscopic assembly）為消旋性亦然。

組合製劑（Combination product）：
含有一種以上藥物的藥物製劑。

分解產物（Degradation product）：
由於在藥物分子中的一個化學改變所產生的一個分子，它是隨著時間的過去及/或經由與例如光線、溫度、酸鹼度（pH）、水的作用，或經由與一種副料/輔料（excipient）及/或直接容器/封塞/封蓋系統的反應所造成。也稱為 Decomposition product。

延遲釋放（Delayed Release）：
不是在緊接口服後的時間釋放之藥物。

對掌性異構物（Enantiomers）：
具有如同藥物相同化學式的化合物，它在分子之內的原子之空間排列不相同，而且是不重疊的鏡像。

延長釋放（Extended Release）：
經由配方組成使藥物可以在服用後遍於一個延長期間中利用的製劑。

高度水溶性藥物（Highly Water Soluble Drugs）
在 1.2 至 6.8 的 pH 範圍具有劑量/溶解度容量小於或等於 250mL 的藥物。【實例：如果化合物 A 於 37±0.5℃在 pH 6.8 具有 1mg/mL 的最低溶解度，而且可以獲得 100mg、200mg 與 400mg 三種劑型強度。本藥物將認為是低溶解度藥物，因其劑量/溶解度容量（dose/ solubility volume）大於 250mL

（400mg/1.0mg/mL＝400mL）】。

直接釋放（Immediate Release）：

容許藥物溶解在胃腸道內容物中，無意延遲或延長藥物的溶離或吸收。

雜質/不純物（Impurity）：

（1）不是界定為新藥物之化學實體（chemical entity）的新藥物之任何組成物/成分。

（2）不是界定為藥物製劑中之藥物或副料/輔料（excipient）的化學實體之藥物製劑的任何組成物/成分。

已鑑識的雜質（Identified impurity）：

結構的特徵描述已經達成的一種雜質。

製程中試驗（In-process tests）：

可以在藥物或藥物製劑之製造期間執行的試驗，不是在放行之前所執行的正常試驗系列之一部份。

修飾釋放（Modified Release）：

其時程（time course）及/或部位的藥物釋放特徵是經過選擇，以達成經由傳統劑型例如溶液劑或直接釋放劑型所無法提供之治療或方便的目的之劑型。修飾釋放固體口服劑型，包含有延遲釋放與延長釋放的藥物製劑兩者。

新藥物製劑（New drug product）：

先前未曾在一個地區或會員國中註冊（登記）而且通常含有一種藥物成分但未必是與副料/輔料結合之一種藥物製劑的類型，例如，錠劑、膠囊劑、溶液劑、乳膏劑等。

新藥物（New Drug Substance）：

先前未曾在一個地區或會員國中註冊之指定的治療實體（therapeutic entity）【又稱為新分子實體（new molecular entity）或新化學實體（new chemical entity）】。它可能是先前已核准之一種藥物的一個複合物、簡單的酯（simple ester）或是鹽。

同質多晶性（Polymorphism）：

相同藥物出現不同的結晶型式。這可能包含媒合或水合製劑（solvation or hydration products）【也稱為假同質多晶物（Pseudopolymorphs）】以及無定形。

品質（Quality）：

一種藥物或藥物製劑對其所預期之使用的適用性。這個術語包括諸如同一性/身份識別（identity）、強度（strength）以幾純度（purity）的屬性。

消旋物（Racemate）：

兩個對掌性異構物（enantiomers）品種相等分子數量的混合（composite）（固體、液體、氣體或在溶液中）。它是沒有光學活性。

快速溶解的製劑（Rapidly Dissolving Products）：

在下列每一種媒液中：（1）pH 1.2、（2）pH 4.0 及（3）pH 6.8 中，當不

少於標示量之 80% 的藥物在 15 分鐘之內溶解時，一種直接釋放的固體口服藥物製劑就認為是快速溶解的製劑。

試劑（Reagent）：

在一種新藥物之製造上所使用的異於起始物/原料或溶媒的一種物質。

溶媒（Solvent）

在一種新藥物之合成或一種新藥物製劑之製造上當作溶液劑或懸浮劑/混懸劑侈製備之賦型劑使用的一種有機或無機的液體。

規格（Specification）

規格是一個試驗清單、提示分析程序以及對所述試驗之數值限量、範圍或其他基準的適當合格基準。它建立一種藥物或藥物製劑對其所預期的使用要被視為可以接受所應依從的基準組套（set of criteria）。"順從規格"意指藥物及/或藥物製劑當依照所列舉的分析程序測試時，將會符合所列舉的合格基準。規格是關鍵的品質標準，是由製造者所建議並證明其合理性，而且經由主管當局所核定。

專一性試驗（Specific test）

認為可以適用於特別的新藥物或特別的新藥物製劑之一個試驗，取決於特別的新藥物或特別的新藥物製劑之特定性質及/或所預期用途。

規定的雜質（Specified Impurity）：

經選擇包含在新藥物或新藥物製劑規格中而且是個別列舉與限制之已鑑識或未鑑識的雜質，以便確保新藥物或新藥物製劑的品質。

未鑑識的雜質（Unidentified Impurity）：

只經由定量分析性質（例如，層析滯留時間）所界定的一種雜質。

通用試驗（Universal test）：

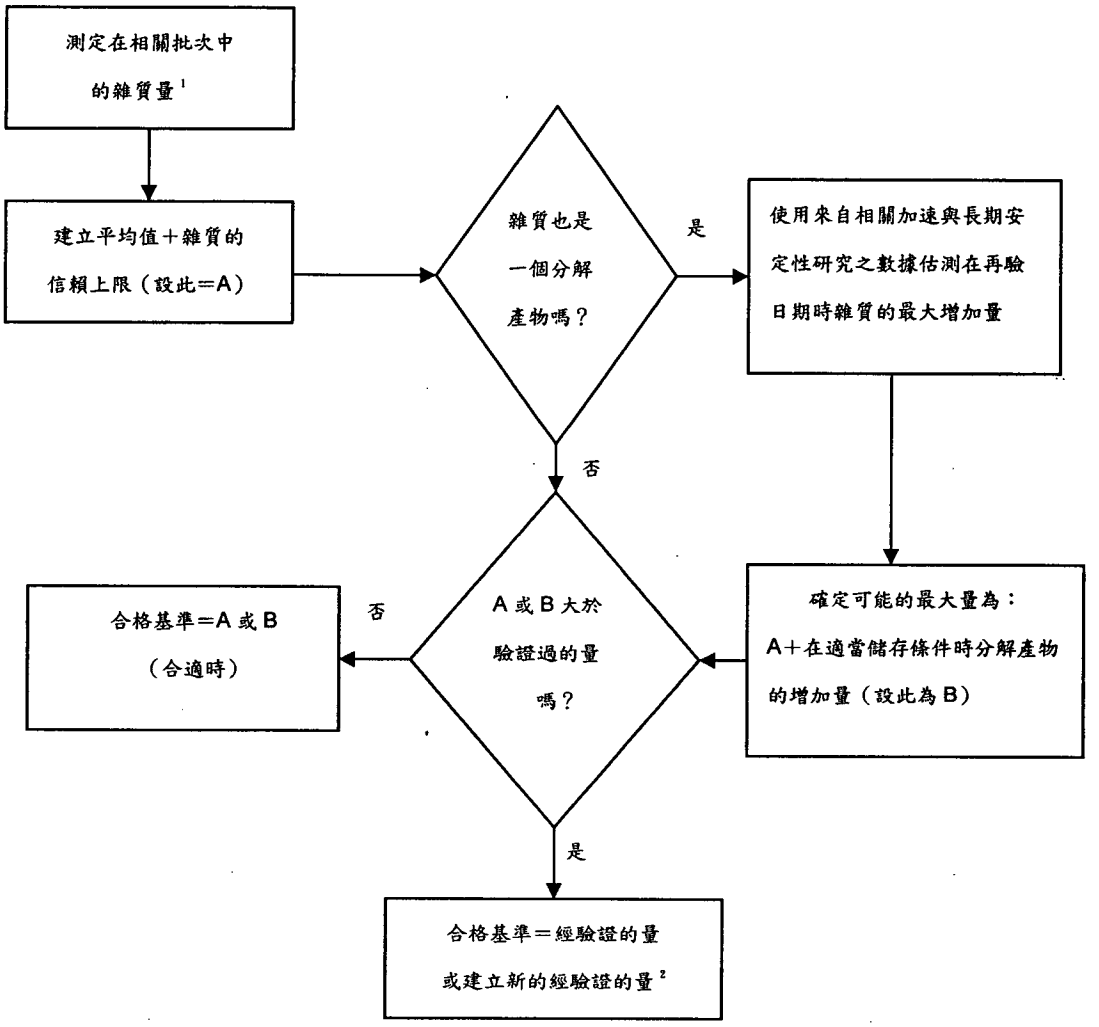
認為可能可以適用於全部新藥物或新藥物製劑的一種試驗；例如，外觀、鑑別、含量測定以及雜質試驗。

5 參考文獻 REFERENCES

6 附件 ATTACHMENTS 決策樹#1 至#8

本準則中所提出的決策樹，請參見以下各頁。

決策樹#1：
建立一種新藥物中一種指定之雜質的合格基準

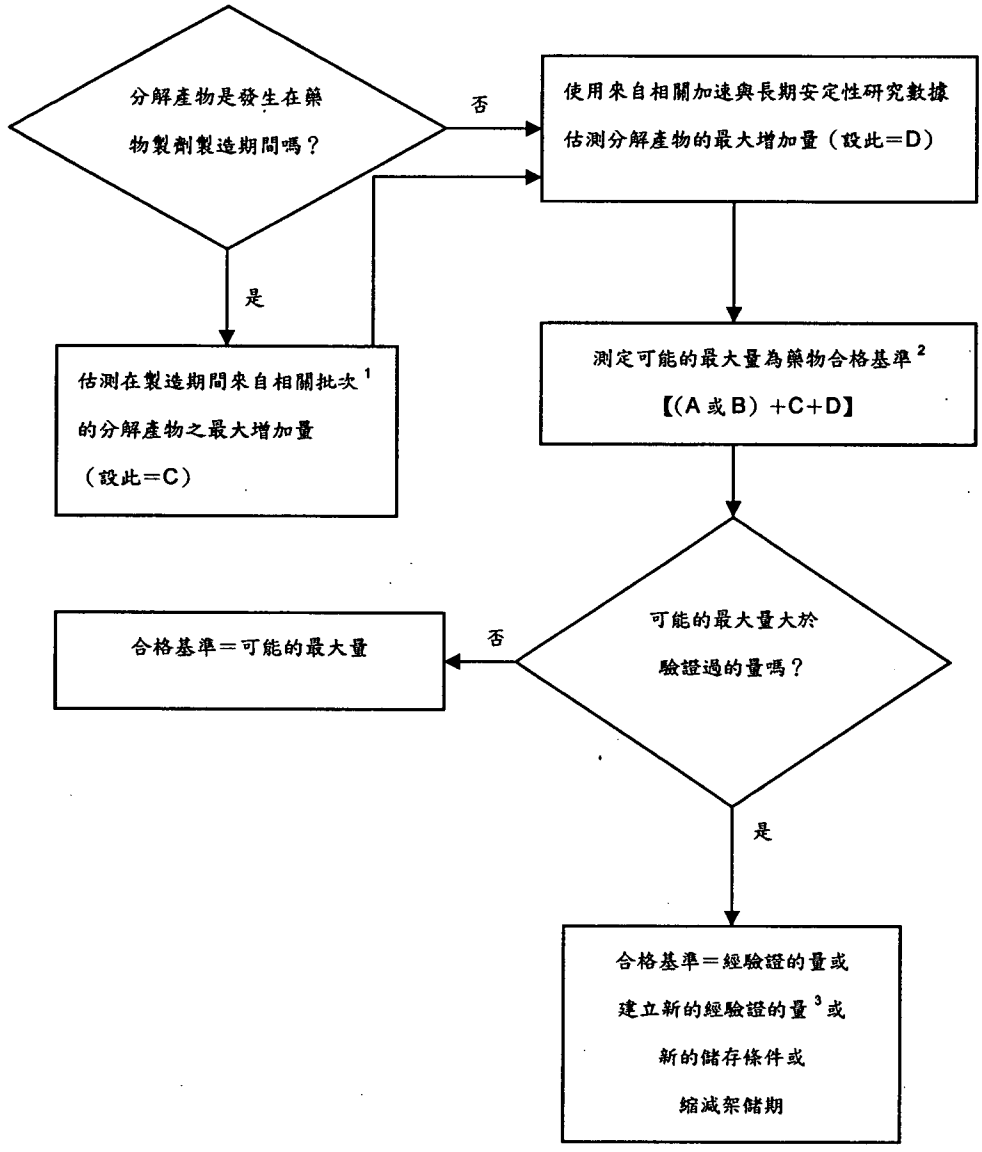


[1] 相關批次是指來自開發、先導規模與放大規模研究的那些批次。

[2] 參考 ICH 準則- Impurities in New Drug Substances。

定義：信賴上限 ＝ 批次分析數據之標準差的三倍。

決策樹#2：
建立一種新藥物中一種分解產物的合格基準

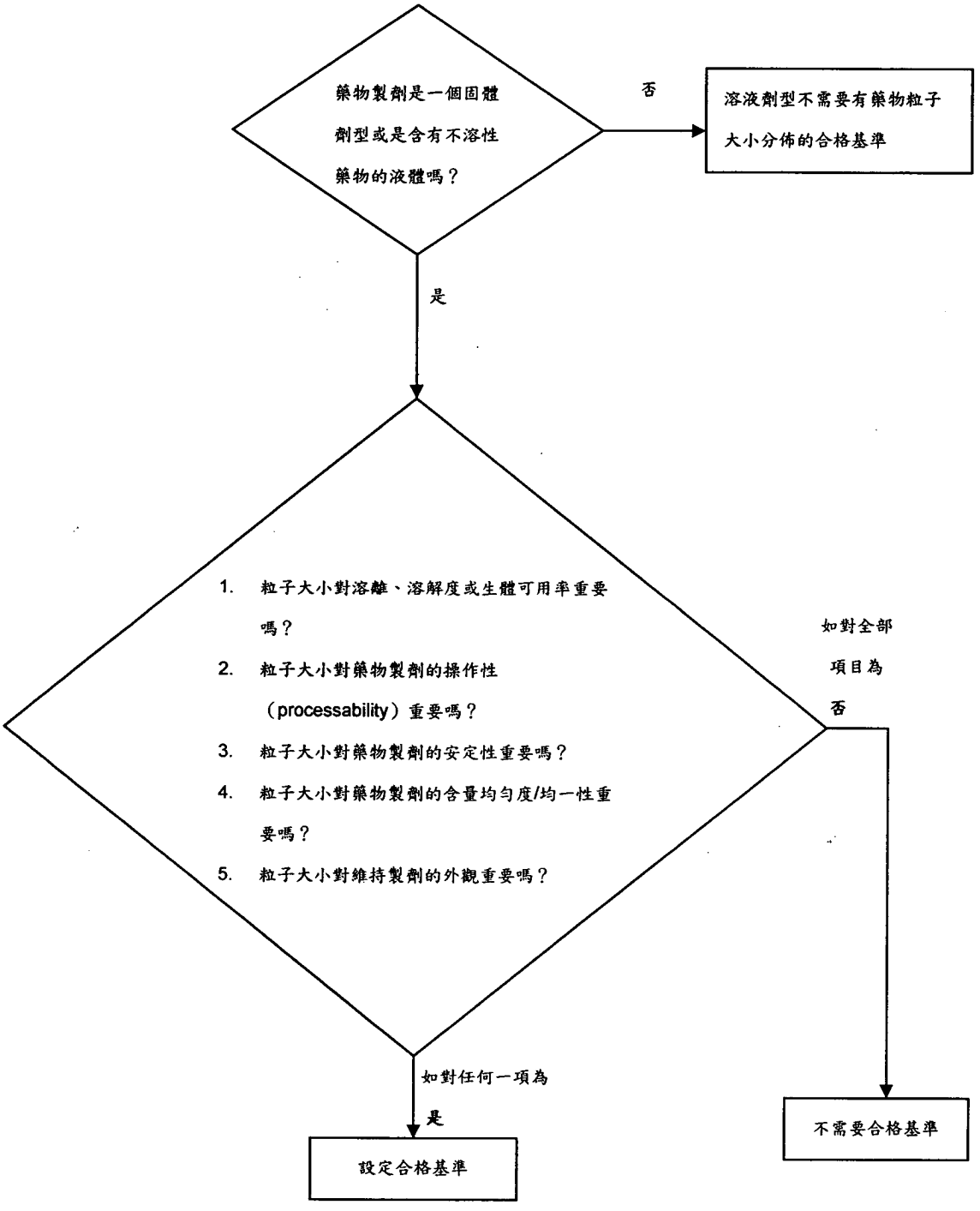


[1] 相關批次是指來自開發、先導規模與放大規模研究的那些批次。

[2] 關於A與B的資訊參考決策樹#1。

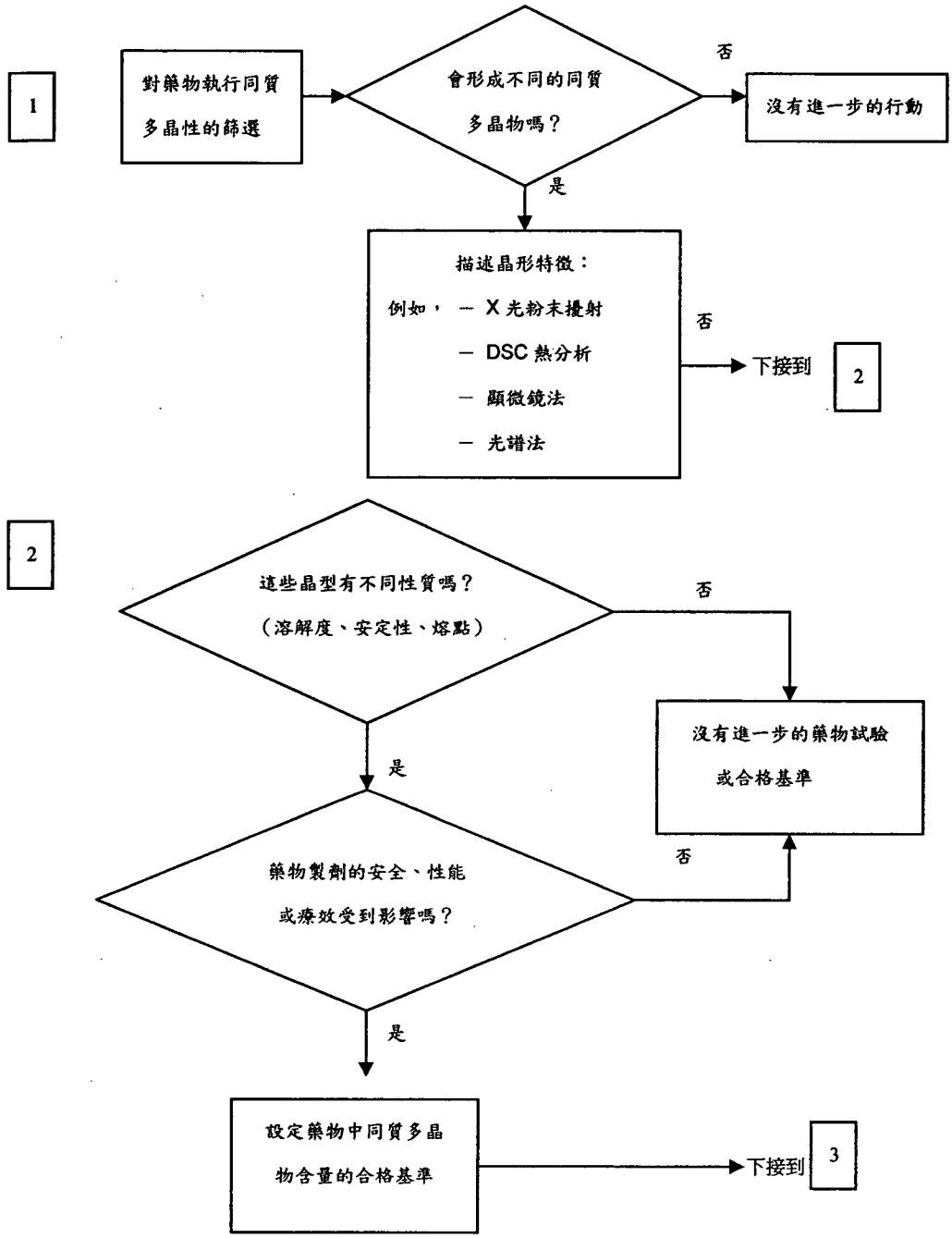
[3] 參考ICH準則-Impurities in New Drug Products

決策樹#3：
設定藥物粒子大小分佈的合格基準



決策樹#4：
調查藥物與藥物製劑中的同質多晶性設定其合格基準的需要性

藥物

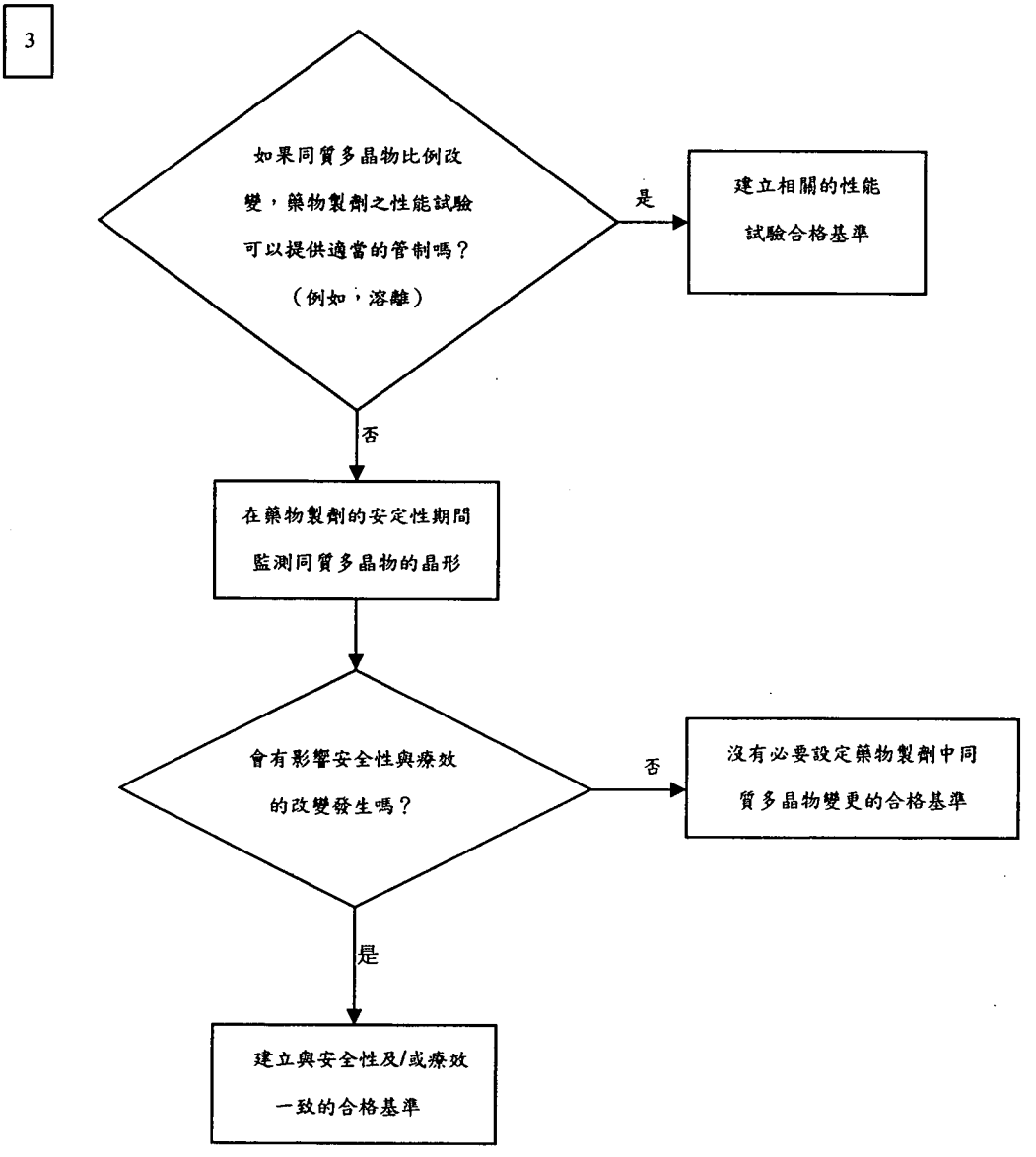


決策樹#4

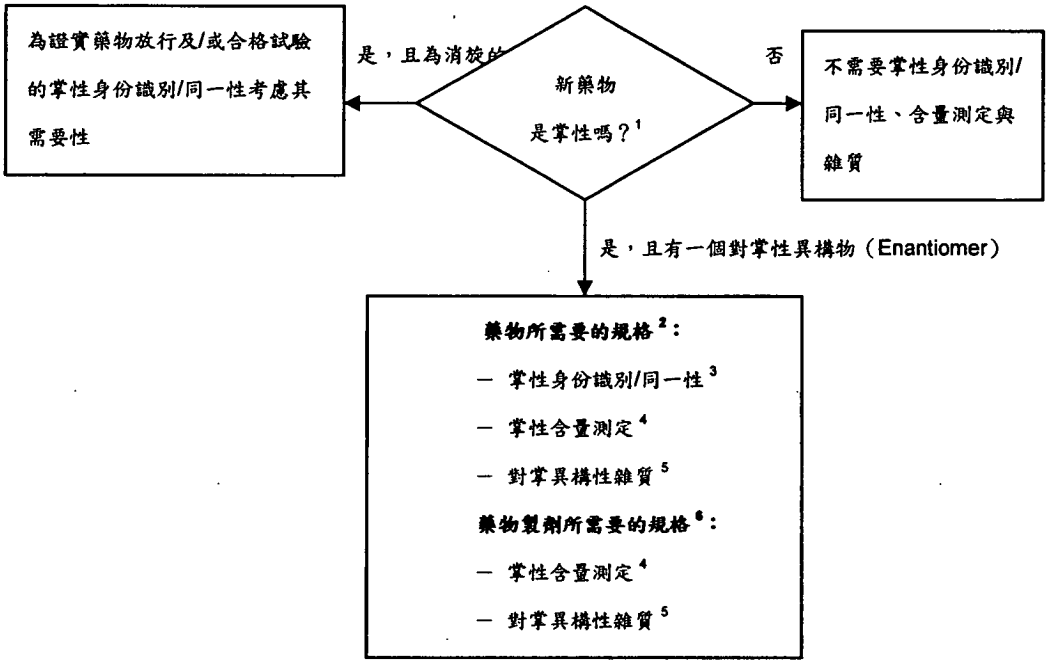
調查藥物與藥物製劑中的同質多晶性設定其合格基準的需要性

藥物製劑－固體劑型或含有不溶性藥物的液體

N.B：只在如果技術上可以量測液體製劑中的同質多晶物含量時才可執行下列過程



決策樹#5：
建立掌性新藥物與含有掌性藥物之新藥物製劑的
同一性/身份識別、含量測定以及對掌異構性雜質的程序



1 在本準則中沒有提出天然來源的掌性物質。

2 如同產生於或來自於藥物合成所使用之原料的其他雜質一樣，當從開發研究上證明其合理性時，則掌性品質的管制，就可以經由將限量應用到適當的起始物/原料或中間體/中間產品而擇一建立之。當有多重鏡像中心（例如，三個或三個以上）時，或當想要在最終藥物生產前的一個步驟管制時，基本上就是這種情況。

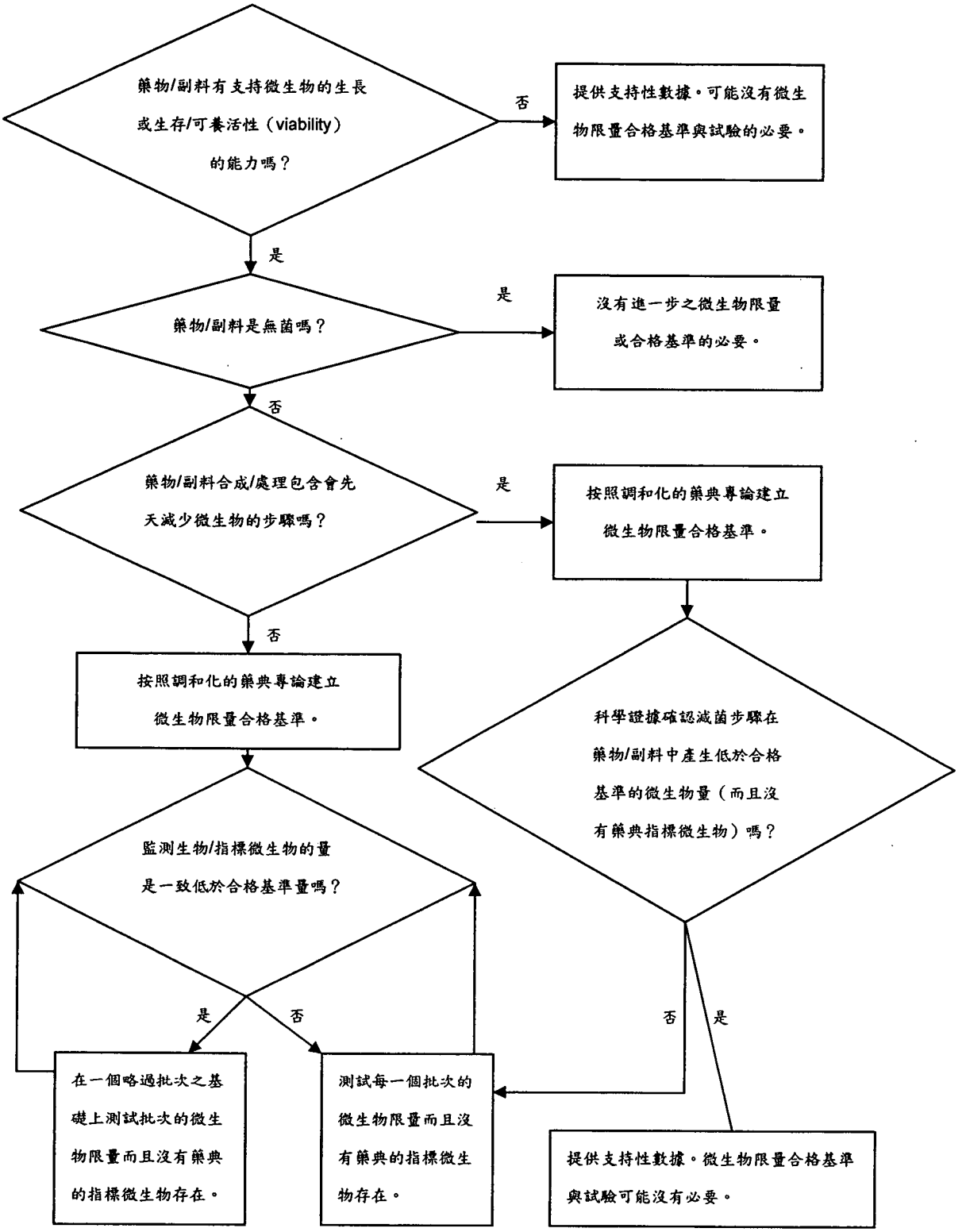
3 一個掌性含量測定法或一個對掌異構性雜質（enantiomeric impurity）程序取代一個掌性身份識別/同一性程序，是可以接受的。

4 將一個非掌性含量測定法（achiral assay）與使用於控制相反對掌性異構物（opposite enantiomer）的方法合併取代一個掌性含量測定，是可以接受的。

5 藥物之相反對掌性異構物（opposite enantiomer）的量，可以從掌性含量測定數據或從一個個別的程序推衍出來。

6 如果已經在藥物製劑的製造期間以及在最終劑型的儲存期間確認消旋化作用（racemization）不具重要性時，則藥物製劑的立體專一性試驗（Stereospecific testing）可能沒有必要。

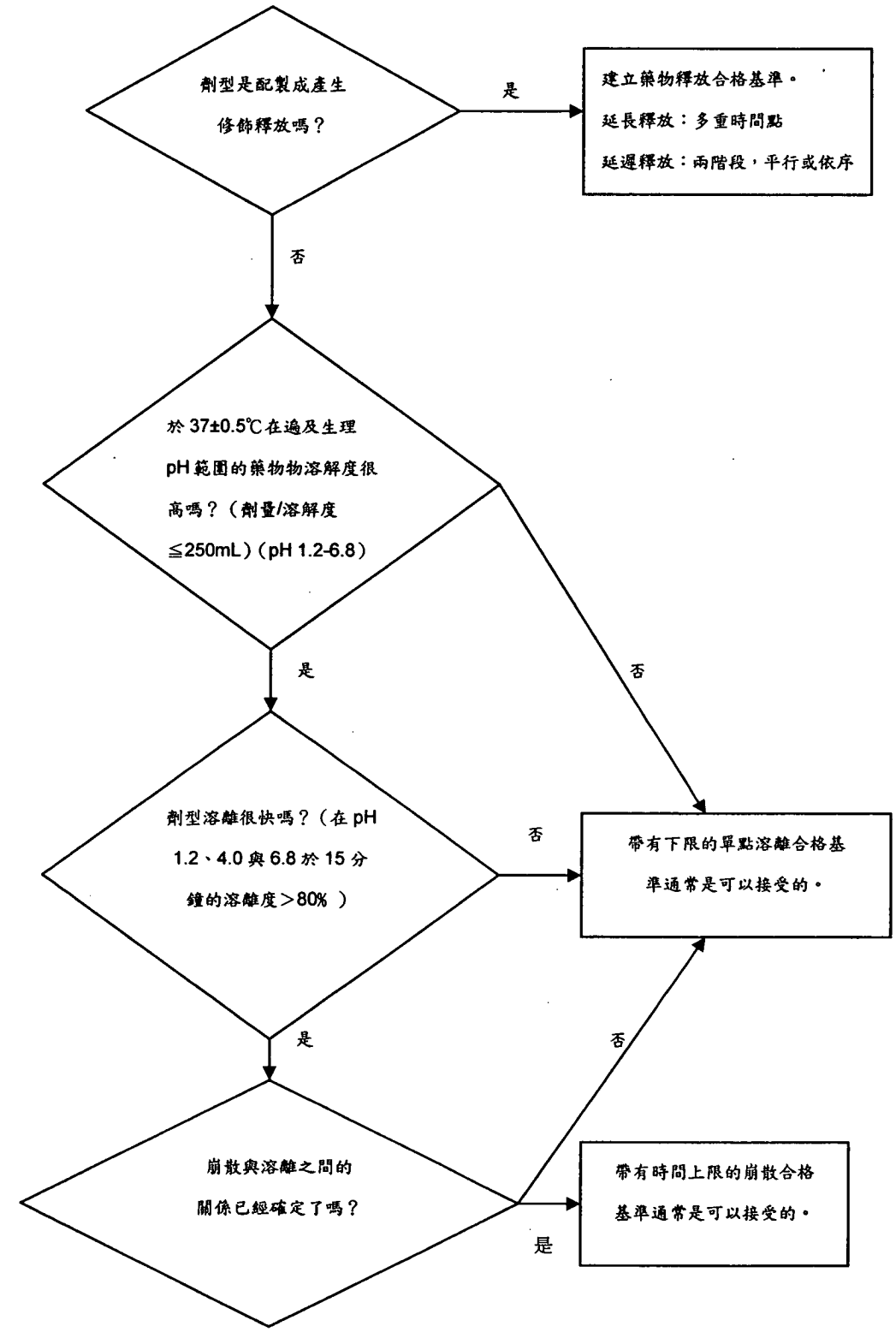
決策樹#6：
藥物與副料之微生物學上的屬性



決策樹#7：
設定藥物製劑溶離的合格基準

1

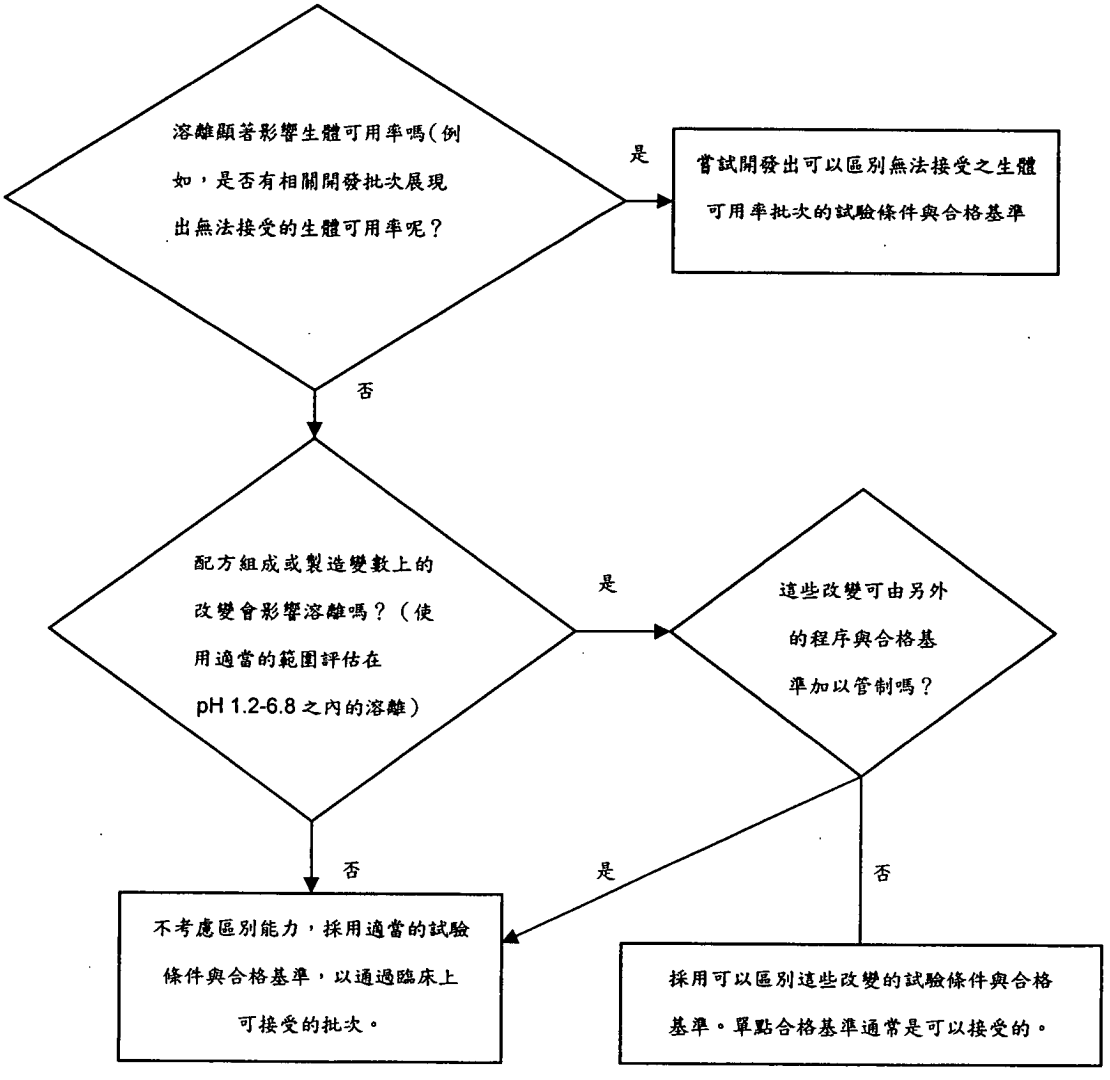
什麼型式的藥物釋放合格基準合適呢？



下接次頁

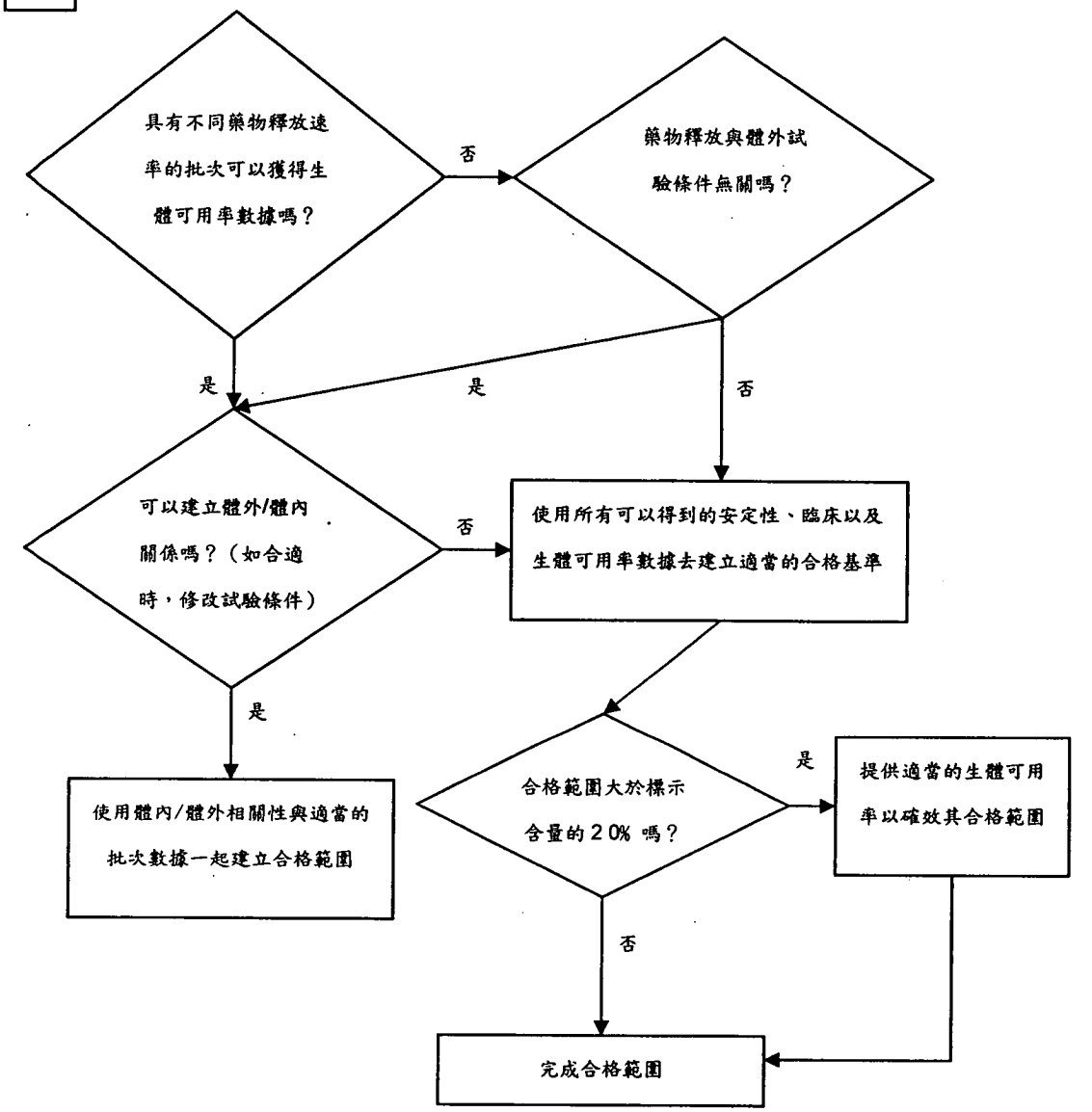
決策樹#7：
設定藥物製劑溶離的合格基準

2. **什麼樣的專一性試驗條件與合格基準合適呢？【直接釋放】(immediate release)**

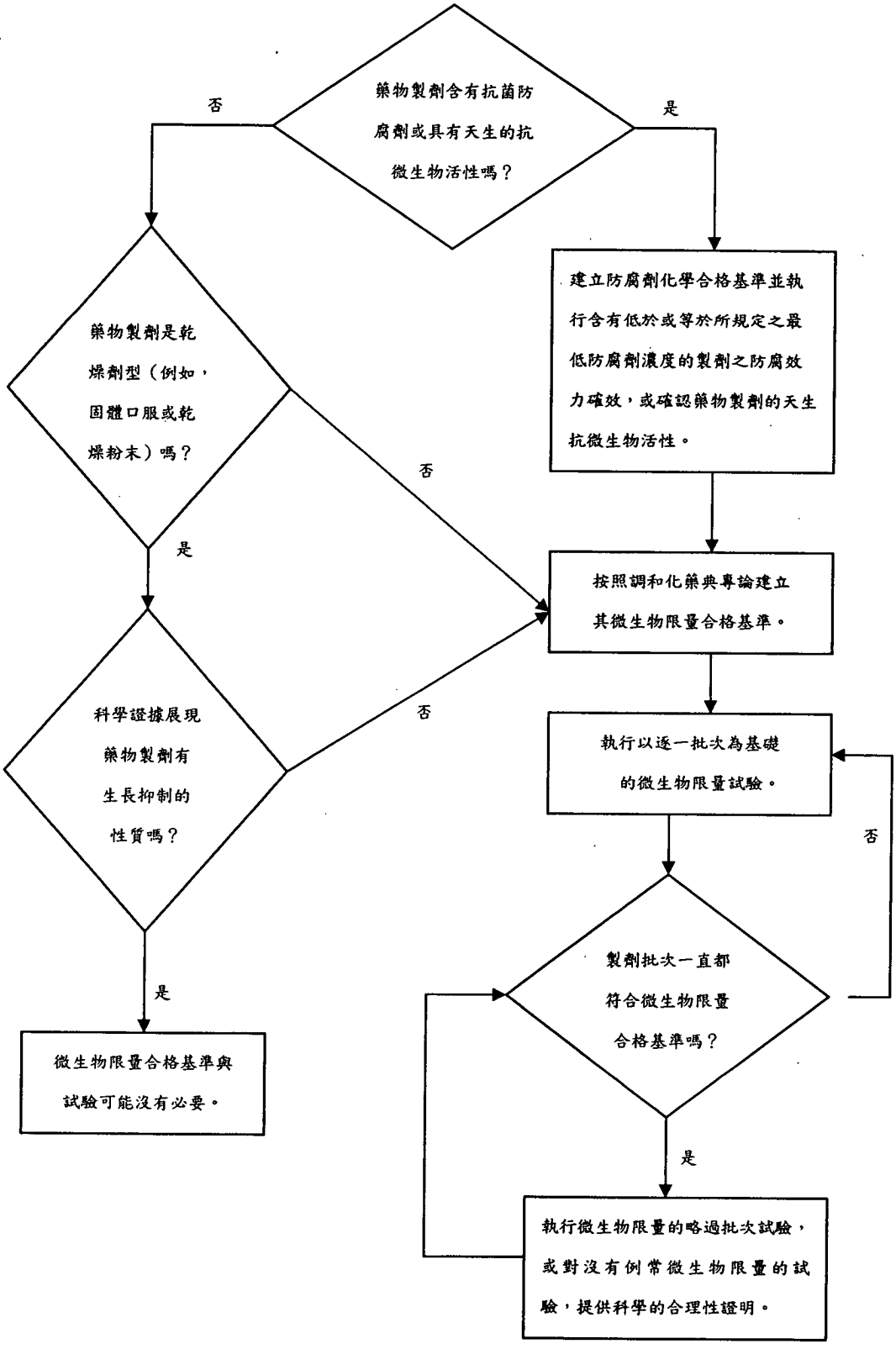


決策樹#7：
設定藥物製劑溶離的合格基準

3. . **適當的合格範圍是什麼呢？【延長釋放】(extended release)**



決策樹#8
非無菌藥物製劑之微生物學上的屬性



2005 年 11 月

ICH 準則

Q6B

生物技術/生物製劑試驗程序與合格基準

文件沿革			
初版文件名稱	沿革說明	日期	修訂後文件名稱
Q6B	在步驟 4 下經由指導委員會核准，並提交三個 ICH 法規主管機關採納	1999 年 3 月 10 日	Q6B
Q6B	本指引已經經由適當 ICH 專家工作小組開發出，並且已經依照 ICH 過程接受管理/法規團體/機構的諮詢。在本過程的第四階段對歐盟、日本與美國的管理/法規團體/機構建議採納本最終草案。		Q6B

目 錄

1. 前言 4
1.1 目標 4
1.2 背景 4
1.3 範圍 4
2. 在設定規格上考慮的原則 5
2.1 特徵表現 5
2.1.1 物理化學性質 5
2.1.2 生物活性 6
2.1.3 免疫化學性質 7
2.1.4 純度、雜質與污染物 7
2.1.5 量 9
2.2 分析考慮事項 9
2.2.1 對照標準品與對照物質 9
2.2.2 分析程序的確效 9
2.3 製程管制 10
2.3.1 製程相關的考慮事項 10
2.3.2 製程中合格基準與行動限量 10
2.3.3 原料與副料/輔料規格 10
2.4 藥典規格 11
2.5 放行限量 vs.架儲期限量 11
2.6 統計概念 11
3.規格的正當性證明 11
4. 規格 12
4.1 藥物成分規格 12
4.1.1 外觀與性狀 12
4.1.2 身分識別/同一性 13
4.1.3 純度與雜質 13
4.1.4 效價 13
4.1.5 量 13
4.2 藥物製劑規格 14
4.2.1 外觀與性狀 14
4.2.2 身分識別/同一性 14
4.2.3 純度與雜質 14
4.2.4 效價 14
4.2.5 量 15
4.2.6 一般試驗 15
4.2.7 對於獨特劑型的追加試驗 15
5. 術語彙編 15

6. 附錄 17
6.1 物理化學特徵描述的附錄 17
6.1.1 結構特徵描述與確認 17
6.1.2 物理化學性質 18
6.2 雜質的附錄 19
6.2.1 製程相關雜質與污染物 19
6.2.2 製劑相關雜質，包含分解產物 20

1. 前言

1.1 目標

本指引文件提供關於對生物技術製劑與生物製劑之一致組套的國際規格之設定與證明其正當性的一般原理達於可能的程度，以支援新上市申請。

1.2 背景

規格是界定為一個試驗的清單、提示分析程序以及對所描述的試驗之數值限量、範圍或其他基準的適當合格基準。它是建立一種藥物、藥物製劑或在其製造的其他階段中之物料對其所預期的使用要被認為可以接受所應依從的基準組套（set of criteria）。"順從規格"（"Conformance to specification"）是意指當藥物與藥物製劑依照所列舉的分析程序測試時，將會符合合格基準。規格是關鍵的品質標準，它是由製造者提出，並證明其正當性，而且經由主管當局/機關當作核准的條件所核定。

規格是總體管制策略的一部份，用於確保製劑品質與一致性。本策略的其他部份，包含在開發期間徹底的製劑特徵描述（characterization）（許多規格據此建立）、遵守優良製造規範、一個經確效的製造過程、原料測試、製程中測試、以及安定性測試等。

規格之選擇是要確認藥物與藥物製劑的品質，而不是建立完全的特徵描述，而且應將焦點集中於確保製劑的安全性與療效上發現為有用的那些分子與生物學的特徵上。

1.3 範圍

本文件中所採用與詮釋的原理是應用於蛋白質與多胜類（polypeptides）及其衍生物以及以它們為組成物/成分（例如共軛物）（conjugates）的製劑。這些蛋白質與多胜類是從重組或非重組細胞培養物表現系統（recombinant or non-recombinant cell-culture expression systems）所產生，而且可以使用一個適當組套的分析程序高度純化與描述特徵。

概述於本文件中的原理，也適用於其他型式的製劑，例如從組織與體液所分離的蛋白質與多胜類。要確定其適用性，製造者應與適當的主管當局/機關諮商。

本文件不涵蓋抗生素、合成胜類與多胜類、肝素、維生素、細胞代謝物、DNA 製劑、過敏萃取物、傳統疫苗、細胞、全血以及細胞性的血液成分（組成物）。有一個分開的 ICH 指引- "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drugs Substances and New Drug Products：Chemical Substances 提示/討論化學物質的規格以及其他基準。

本文件不是推薦特定的試驗程序或特定的合格基準，也不適用於臨床前及/或臨床研究物質的管理。

格式化: 項目符號及編號

2. 在設定規格上考慮的原則

2.1 特徵表現

一個生物技術/生技或生物製劑經由適當技術的特徵描述（包含物理化學性質、生物活性、免疫化學性質、純度與雜質）是必要的，以容許建立相關規格。合格基準之建立與證明其正當性，應以來自臨床前及/或臨床研究上所使用之批次所得到的數據、來自使用於製造一致性之展示的批次之數據與來自安定性研究的數據以及相關的開發數據為基礎。

廣泛的特徵描述是在開發階段以及必要時，跟隨在顯著的製程變更之後執行。在申請提出之時，如果可以獲得標準品時，則此製劑應該已經與一個適當對照標準品作過比較。當可行而且適當時，它必須要與其天然相對物（natural counterpart）比較。同時，在提出申請之時，製造者應該已經建立將作為生產批次的生物學與物理化學測試之經適當特徵描述的廠內對照標準品（in-house reference standards）。新分析技術以及對既有技術的改良，是在持續開發之中，當合適時應加以利用。

2.1.1 物理化學性質

一種物理化學特徵描述計畫，通常將會包含所想要的製劑之組成、物理性質以及主要結構的測定。在有些情況中，關於所想要的製劑之較高等級結構的資訊【其真實性（fidelity）通常是由其生物活性所推論】，可能可以經由適當的物理化學方法所獲得。由於經由活有機體（living organisms）所使用的生物合成過程去生產，所以在蛋白質中發生一個固有程度的結構異質性（inherent degree of structural heterogeneity），因此所想要的製劑可能是一個預期之轉化後的修飾型（post-translationally modified forms）的混合物（例如 glycoform）。這些型式，可能具有活性，而且它們的存在對製劑的安全性與療效可能不會有劣害效應（參見第 2.1.4 節）。製造者必須要界定其所想要的製劑之異質性的型式，並且確認與臨床前及臨床研究上所使用的批次是一致的。如果經確認一個一致的製劑異質性型式，則評估其個別型式的活性、療效與安全性【包含致免疫性（immunogenity）】，可能不是必要。

異質性（heterogeneity）也可能在藥物或藥物製劑之製造及/儲存期間發生。因為這些製劑的異質性界定它們的品質，所以，這種異質性的程度與圖示（degree and profile）應描述其特徵，以確保批次與批次間（lot-to-lot）的一致性。當所想要之製劑的這些變異有關其活性、療效與安全性具有與其所想要的製劑可以比擬

（差不多）的性質時，它們就被認為是製劑相關物質。當製程變更，而且分解產物產生異於臨床前及臨床開發期間所使用之物質所檢測出的異質性型式時，則這些變化的意義，必須要加以評估。用於詮釋物理化學性質的分析方法，列舉在附錄 6.1。新分析技術以及對既有技術的改良，是在持續開發之中，當合適時，必須要加以利用。

為批次放行之目的（第 4 節），這些方法的適當次套應加以選擇並證明其正當性。

2.1.2 生物活性

在建立一個完全的特徵描述圖示上，生物性質的評估構成一個同等重要的步驟。一個重要的性質就是描述一個製劑去達成一個經界定的生物效應之特定能力或容力（specific ability or capability）的生物活性。

量測生物活性的有效生物效價測定法應由製造者提供。使用於量測生物活性的程序之實例包含有：

- 以動物為基礎的生物效價測定法，它是量測一個有機體對製劑的生物反應；
- 以細胞培養物為基礎的生物效價測定法，它是在細胞水準上量測生物化學與生理反應；
- 生物化學效價測定法，它是量測生物活性，例如經由免疫學相互作用所誘發的酵素反應速率或生物反應。

其他程序例如 ligand 與受體結合效價測定法（ligand and receptor binding assays），可能是可以接受的方法。

雖然量（quantity）【以質量（mass）表示】是蛋白質含量的一個物理化學量測，但是，效價（potency）【以單位（units）表示】是以製劑屬性為基礎的生物活性之定量性量測，它是與相關的生物性質結合。模仿在臨床情況中的生物活性，並不是常常需要的。預期的臨床反應與在生物效價測定上的活性之間的關聯性，應在藥力學（pharmacodynamic）研究或在臨床研究上建立。

當國際對照標準品或國家對照標準品（International or National reference standard）可以獲得，而且適合所使用的效價測定法時，則生物效價測定的結果，應以對照標準品所校正的活性單位（unit of activity）表示。在沒有這樣的對照標準品存在時，應建立經描述特徵的廠內對照物質（in-house reference material），而且生產批次的效價測定結果是以廠內單位（in-house units）提報之。

對於複雜的分子，其物理化學性質資料常常可能會很廣泛，但

無法確認較高等級的結構，不過，它可以從生物活性去推衍。在這些情況中，當與一個特定的定量量測方法合併時，則一個具有較寬廣信賴限度的生物效價測定法，可能可以接受。重要的是，一個量測製劑的生物活性之生物效價測定法，只有在下列情況時才可以以物理化學試驗取代：

- 關於此藥物的充分物理化學資訊，包含較高等級的結構在內，可以經由這樣的物理化學方法澈底建立並且確認與生物活性相關的關聯性，以及
- 有一個完善確立的製造沿革存在。

當物理化學試驗單獨使用於量化生物活性時（以適當的關聯性為基礎），其結果應以質量（mass）表示。

為了批次放行的目的（第 4 節），適當定量性效價測定方法（生物及/物理化學）的選擇，應由製造者證明其正當性。

2.1.3 免疫化學性質

當一個抗體是所想要的製劑時，其免疫化學性質應充分表現特徵。在可行時，應執行抗體對純化抗原以及抗原所界定的區域之結合效價測定法（binding assay），以測定其親和性（affinity）、活動性（avidity）與免疫反應性（immunoreactivity）（包含交叉反應性）。此外，帶有相關 epitope 的標的分子（target molecule），應以生物化學方法界定，並且在可行時，epitope 本身也要加以界定。

對於有些藥物或藥物製劑，其蛋白質分子可能需要使用利用認識蛋白質分子之不同 epitopes 的抗體之免疫化學程序檢驗【例如，ELISA 法，西方墨點法（western-blot）】。一種蛋白質的免疫化學性質，可以用於建立其身份識別/同一性（identity）、同質性（homogeneity）或純度，或用於將它量化。

如果免疫化學性質構成批次的放行基準，則應可獲得與抗體有關的全部相關資訊。

2.1.4 純度、雜質與污染物

- **純度**

  絕對純度與相對純度的測定，呈現出很多的分析挑戰，而且其結果是高度方法依賴性（method-dependent）。歷史史實上，一個生物製劑的相對純度，已經以也是高度方法依賴性的特定活性（specific activity）（每 mg 製劑的生物活性單位）表示。因此，藥物與藥物製劑的純度，是經由分析程序的結合所評價。

  由於獨特的生物合成生產過程以及生物技術與生物製劑的分子特徵，所以，藥物可能會包含幾個分子實體（molecular

entity）或變體（variants）。當這些分子實體是從預期的轉換後修飾（post-translational modification）所衍生時，它們就是所想要的製劑之一部份。當所想要的製劑之變體是在製造過程及/或儲存期間所生成，而且具有與所想要的製造可以比擬/差不多的性質時，它們就視為是製劑相關的物質而且不是雜質（參見第 2.1.1 節）。

當合適時，應設定製劑相關物質之個別及/或合併的合格基準。為製劑批次放行的目的（第 4 節），應選定一個適當方法的次組（subset of method）並證明其正當性，以供純度測定。

- **雜質（Impurities）**

  除了評估可能由所想要的製劑與多重製劑相關物質所組成的藥物與藥物製劑之純度以外，製造者也應評價可能存在的雜質。雜質可能是製程相關或製劑相關的。它們可能是經部份特徵描述或未經鑑識的已知結構。當可以產生適當量的雜質時，這些物質就應描述其特徵達到可能的程度，而且在可能時，也應評估它們的生物活性。

  製程相關雜質（process- related impurities）包含有從製造過程中所衍生者，亦即，細胞基質（cell substrates）例如，宿主細胞蛋白質、宿主細胞 DNA、細胞培養物（cell culture）（例如，誘導劑、抗生素或培養基組成物）、或下游製程（參見附錄第 6.2.1 節）。製劑相關雜質（product-related impurities）（例如，前驅物、某些分解產物）是在製造及/或儲存期間所產生的分子變體，關於其活性、療效與安全性，它們不會具有與所想要的製劑可以比擬的性質。

  更且，對於雜質的合格基準，應以得自臨床前與臨床研究上所使用的批次以及製造一致性批次（manufacturing consistency lots）的數據為基礎。

  當合適時，應對雜質（製劑相關與製程相關的）設定個別及/或合併的合格基準。在某些情況下，所選擇的雜質之合格基準，可能不是必要的（參見第 2.3 節）。

  可以使用於測試雜質的存在之分析程序的實例，列舉在附錄 6.2 中。新的分析技術與對既有技術的改良是在持續開發中，當合適時，應加以利用。

  為批次放行之目的（參見第 4 節），這些方法的一個適當的次組（subset of method）應加以選擇，並證明其正當性。

- **污染物（Contaminants）**

  在一個製劑中的污染物包含不是想要成為製造過程之一部份的所有外面導入物質，例如，化學與生物化學物質（例如，

微生物蛋白酶）及/或微生物品種。污染物應嚴格避免及/或以對藥物或藥物製劑規格的適當製程中合格基準或行動限量加以控制（參見第 2.3 節）。對於特別的外來病毒或類菌質體（mycoplasma）污染的情況，行動限量的概念是不適用的，而且，在 ICH 調和化會議的調和化三方指引- "Quality of Biotechnological/Biological Products : Viral Safety Evaluation of Biotechnology Derived Products Derived form Cell Lines of Human or Animal Origin" 以及 " Quality of Biotechnological/Biological Products : Derivation and Characterization of Cell Substances Used for Production of Biotechnological/Biological Products 中所提出的策略應加以考慮。

2.1.5 量

對於生物技術與生物製劑，通常以蛋白質含量所量測的量是很重要的，而且應使用一個適當的效價測定方法測定，通常這種方法是物理化學本質。在有些情況中，可能展現出所得到的量值，可能直接關聯於那些使用生物效價測定法所發現的效價。當有這種關聯性存在時，則在製造過程中，例如在充填時，採用量的量測而不是生物活性的量測，可能是適當的。

2.2 分析考慮事項

2.2.1 對照標準品與對照物質

對於新分子實體的藥物申請，將會獲得這個藥物的國際標準品或國家標準品是不可能的。在申請提出之時，製造者應該已經建立從生產與臨床物質的代表性批次所製備的一個適當特徵描述的廠內主要標準物質（in-house primary reference material(s)）。使用在生產批次測試的廠內工作對照標準物質（in-house working reference material(s)），應對照這個主要標準物質校正之。在可以獲得國際標準品或國家標準品，而且如果合適時，對照物質就應對照它校正之。雖然對於生物效價測定法與物理化學測試法兩者需要使用相同的對照物質，但是，在有些情況中，使用一個各自的對照物質，可能是必要的。同時，對於製劑相關物質、製劑相關雜質以及製程相關雜質可能也需要建立具有不同的對照物質。當合適時，對照物質的製造及/或純化的說明應包含在規格之中。特徵描述、儲存條件與對照標準物質安定性的配方組成支持性的文件憑證也應提供。

2.2.2 分析程序的確效

在向主管當局提出申請之時，申請者對規格中所使用的分析程

序，除了使用於分析生物技術與生物製劑的獨特試驗有其特定的問題者以外，應該已經依照 ICH 調和化的三方指引- "Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology" 以及 "Validation of Analytical Procedures: Methodology 確效過。

2.3 製程管制

2.3.1 製程相關的考慮事項

一個製程的適當設計及其能力的瞭解/知識，是使用於開發一個經管制而且再現性產生符合規格的一種藥物或藥物製劑之製造過程的策略之一部份。在此層面上，其限量是以從早期開發跨越到商業規模生產的一段期間之全部過程所得到的關鍵資訊為基礎證明其正當性。

對於某些雜質，如果經由適當的研究確認其有效的管制或確認其移除到可以接受的程度，則藥物或藥物製劑的雜質測試，可能不是必要，而且可能不需要包含在規格之中。依照地區法規，這種測試可以包含在商業規模的確認。在申請提出之時，可能只有有限的數據可以獲得，是所認知的。所以，依照地區的法規，有時候，這個概念可以在上市許可之後實施。

2.3.2 製程中合格基準與行動限量

製程中試驗是在關鍵決定步驟（decision making step）以及在其他步驟上執行，其數據是用於確認在藥物或藥物製劑生產期間製程的一致性。製程中測試的結果，可以當作行動限量記錄或當作合格基準提報。執行這樣的試驗，可以排除對藥物或藥物製劑之測試的需求（參見第 2.3.1 節）。對於在細胞培養終點的外來物（adventitious agents）的製程中測試，就是應建立合格基準的測試之一個實例。

由製造者使用內部行動限量去評價在較不關鍵步驟之製程一致性，也是很重要。在開發及確效操作期間所得到的數據，應對製造過程所要設定的暫時行動限量提供基礎。這些限量是製造者的責任，可能可以使用於開始調查/研究或進一步行動。當在製劑核准之後得到追加的製造經驗與數據時，它們應加以進一步改良。

2.3.3 原料與副料/輔料規格

使用於藥物（或藥物製劑）生產之原料的品質，應符合適合其預期用途的標準。生物性原料或試劑，可能需要小心評估，以確立有害的內在或外來物質之存在或不存在。使用親和性層析方法（affinity chromatography）的程序（例如，採用單株抗體），應伴隨有適當的量測方法，以確保這樣的製程相關雜質或來自其生產與使用的潛在污染物不會損及藥物或藥物製劑之品質與安全

性。應獲得與抗體有關的適當資訊。

在藥物製劑配方組成中（以及在有些情況於藥物中）所使用的副料/輔料以及容器/封塞/封蓋系統之品質，在可以獲得而且合適時，應符合藥典標準。另外，對於非藥典的副料/輔料，應建立適當的合格基準。

2.4 藥典規格

藥典含有關聯於某些分析程序與合格基準的重要要求，合適時，它們是藥物或藥物製劑評估的一部份。可適用於生物技術與生物製劑之這樣的專論，通常包含（但不是侷限於）無菌性、內毒素、微生物限量、容器中容量、劑型單元均一性/均勻度以及微粒異物等試驗。有關藥典方法與合格基準的使用，本指引的價值就是對藥典分析程序之調和化的程度之連結。藥典是承擔開發完全相同或在方法上相等的試驗程序與合格基準。

2.5 放行限量 vs.架儲期限量

放行限量 vs.架儲限量的概念，可以在證明其正當性時應用。這個概念是與藥物或藥物製劑的放行限量比架儲限量更為緊縮的建立有關。可以適用這種情況的實例包含效價與分解產物。在有些地區，放行限量的概念可能只適用於廠內限量（in-house limits）而且不適用於法規的架儲期限量（regulatory shelf-life limits）。

2.6 統計概念

必要時，應將適當的統計分析應用於所提報的定量數據上。分析方法，包含其正當性證明與理論基礎應充分描述。這些描述應足夠清楚，以容許所呈現的這些結果之獨立計算。

3.規格的正當性證明

藥物與藥物製劑的規格之設定，是整體管制策略的一部份，它們包含原料與副料/輔料的管制、製程中測試、製程評估或確效、嚴守優良製造規範、安定性試驗以及批次的一致性試驗等。當合併成整體時，這些要素提供適當製劑品質將會維持的保證。因為規格之選擇是要去確認品質而不是去描述製劑的特徵，所以，製造者對於包含及/或排除特定品質屬性的試驗，應提供理論基礎與正當性證明，當建立科學上可以證明正當性的規格時，以下的要點應列入考慮：

- **規格是與一種製造過程相結合**

  規格應以得自使用於確認製造一致性的批次之數據為基礎。將規格與製造過程相結合，是很重要的，特別是對製劑相關物質、製劑相關雜質以及製程相關雜質。製程的改變以及在儲存期間所產生的分解產物，可能會產生異質性型式（heterogeneity patterns），它與在臨床前與臨床開發期間所使用的物質所檢測出之那些型式可能不同。這些變化的重要性/意義應加以

評估。

- **規格應說明藥物與藥物製劑的安定性**

  當建立規格時，應考慮到在儲存期間可能發生的藥物與藥物製劑的分解。由於這些製劑天生複雜性，所以，沒有單一的安定性指標之效價測定方法或描繪安定性特徵的輪廓之參數。因此，製造者應提出一個安定性指標的圖示（輪廓）。然後，這個安定性指標圖示（輪廓）的結果，將會提供製劑品質上的改變將會被檢測出來的保證。哪些試驗應該包含的決定將是製劑特定性的。製造者要參考 ICH 調和化三方指引- **"Stability Testing of Biotechnological/Biological Products"**。

- **規格與臨床前及臨床研究相結合**

  規格應以得自臨床前與臨床研究上所使用的批次之數據為基礎。在商業規模上所製造的物質之品質，應為臨床前與臨床研究上所使用的批次之代表品。

- **規格與分析程序相結合**

  關鍵的品質屬性可能包含諸如效價、製劑相關物質、製劑相關雜質以及製程相關雜質的本質與數量等項目。這些屬性可以經由多重分析程序加以評價，每一個程序產生不同的結果。在製劑開發的歷程中，分析技術與製劑平行浮現並非異常。所以，很重要的是，要證實在開發期間所產生的數據與在上市許可提出申請之時所產生的那些數據是互為關聯。

4. 規格

所要包含在規格中的試驗之選擇，它是製劑特定性/專一性的。建立合格基準的可接受範圍所使用的理論基礎應加以說明。合格基準應以得自臨床前及/或臨床研究上所使用的數據、得自製造一致性的確認所使用之批次的數據、得自安定性的數據以及相關開發數據為基礎加以建立，並證明其正當性。

在有些情況中，在生產階段的測試，而不是在藥物或藥物製劑階段的測試，可能是適當而且是可以接受的。依照地區主管當局/機關的要求，在這樣的情況中，試驗結果應當作製程中合格基準（in-process acceptance criteria）考慮，並且包含在藥物或藥物製劑的規格之中。

4.1 藥物成分規格

通常認為以下的試驗與合格基準可以適用於所有藥物（分析程序參見第 2.2.2 節）。合適時，藥典試驗（例如，內毒素檢測）應在藥物上執行。追加的藥物特定性/專一性之合格基準，可能也是必要的。

4.1.1 外觀與性狀

應提供描述一種藥物的物理狀態（例如，固體、液體）與顏色之定性（性質）上的陳述。

4.1.2 身分識別/同一性

對於藥物，身分識別/同一性應為高度特定性/專一性，而且，應以其分子結構的獨特層面及/或其他特定性質為基礎。要建立身分識別/同一性，可能需要一種以上的試驗（物理化學的、生物學的及/或免疫化學的）。身份識別/同一性試驗可以是定性的本質。為建立身分識別/同一性的目的，如第 2.1 節以及附錄 6.1 所述典型使用於製劑的特徵描述之一些方法，可能可以採用及/或修改。

4.1.3 純度與雜質

生物技術與生物製劑的絕對純度是很難測定的，而且其結果是方法依賴性的（method- dependent）（參見第 2.1.4 節）。因此，藥物的品質，通常是經由方法的併合所估測。分析程序的選擇與最適化，應將焦點集中於所想要的製劑及製劑相關物質與雜質之分離上。

在這些製劑所檢測出的雜質，是分類為製程相關以及製劑相關兩個類別：

- 在藥物中製程相關雜質（參見第 2.1.4 節）可以包含細胞培養培養基、宿主細胞蛋白質、DNA、單株抗體或使用於純化的層析媒液、溶媒與緩衝劑組成物。這些雜質，應經由使用適當且完善管制的製造過程使其減到最少。
- 藥物中製劑相關雜質（參見第 2.1.4 節）是分子的變體（molecular variants），它具有與製劑在製造及/或儲存期間所形成之所想要的那些雜質不相同的性質。

對於雜質，其分析程序的選擇與最適化，應將焦點集中於所想要的製劑及製劑相關物質與雜質之分離上。合適時，應對雜質設定個別的及/或合併的合格基準。在某些情況下，對於所選擇的雜質之合格基準，可能是不必要的（參見第 2.3 節）。

4.1.4 效價

一個適當的、經確效的效價測定法（參見第 2.1.2 節），應該是生物技術或生物藥物及/或藥物製劑的規格之一部份。當一個適當的效價測定法使用於藥物製劑時（參見第 4.2.4），則對於在藥物階段的定量性評估，一個替代方法（物理化學的及/生物學的）可能足夠。在有些情況中，特定活性的量測，可能可以提供追加的、有用的資訊。

4.1.5 量

通常藥物的量是以蛋白質含量（質量）（mass）為基礎，應使用一個適當的含量測定法加以測定。量測定可能是與對照標準品或對照標準物質無關。在製劑製造是以效價為基礎的情況中，對於

量的一個替代測定方法，可能是沒有必要。

4.2 藥物製劑規格

通常，以下的試驗與合格基準被認為是可以適用於所有藥物製劑。每一節（4.2.1- 4.2.5）是與藥物項下的個別節段（4.1.1- 4.1.5）交互參照。藥典要求適用於相關劑型。在藥典上所出現的典型試驗包括(但非侷限於)無菌性、內毒素、微生物限量、容器中的容量、微粒異物、劑型單元均一性/均勻度以及冷凍乾燥藥物製劑的水份含量等等。如果合適時，劑型單元均一性/均勻度的測試，可以當作製程中管制以及對應合格基準組套（acceptance criteria set）執行之。

4.2.1 外觀與性狀

應提供說明藥物製劑的物理狀態（例如固體、液體）、顏色以及澄明度之定性上的陳述。

4.2.2 身分識別/同一性

對於藥物製劑，身分識別/同一性應為高度特定性/專一性，而且，應以其分子結構的獨特層面及/或其他特定性質為基礎。要建立身分識別/同一性，可能需要一種以上的試驗（物理化學的、生物學的及/或免疫化學的）。身份識別/同一性試驗可以是定性的本質。為建立身分識別/同一性的目的，如第 2.1 節以及附錄 6.1 所述典型使用於製劑的特徵描述之一些方法，可能可以採用及/或修改。

4.2.3 純度與雜質

在藥物製劑的製造及/或儲存期間，雜質可能會產生或增加。這些雜質，可能與發生在藥物本身、製程相關的那些雜質，或藥物製劑在配方組成期間或儲存期間所生成的特定分解產物相同。如果雜質在定性與定量上(亦即，相對量及/或濃度)是與藥物中相同，則測試不是必要的。如果已知雜質是在藥物製劑的生產及/或儲存期間導入或生成，則這些雜質的量應加以測定，並且建立合格基準。

合格基準與分析程序，應以先前對此藥物製劑的經驗為基礎去開發並證明其正當性，以量測藥物製劑在製造及/或儲存期間藥物上的改變。

分析程序的選擇與最適化，應將焦點集中在所想要的製劑及製劑相關物質與雜質，包含分解產物以及與副料/輔料的分離上。

4.2.4 效價

一個適當且經確效的效價測定法（參見第 2.1.2 節）應為生物技術或生物藥物及/或藥物製劑的規格之一部份。當對藥物使用一個適當的效價測定法時，則對藥物製劑的定量性評估，一個替代的方法（物理化學的及/生物學的）可能就足夠。不過，應對這樣的

一個選擇提供其理論基礎。

4.2.5 量

通常，藥物在藥物製劑中以蛋白質含量（質量）為基礎的量，應使用適當的含量測定法加以測定。在製劑製造是以效價為基礎的情況中，對於量的一個替代測定方法，可能是沒有必要。

4.2.6 一般試驗

其他品質屬性的物理描述與量測，對藥物製劑功能的評估，常常是重要的。這樣的試驗的實例包含 pH 與滲壓度（osmolarility）。

4.2.7 對於獨特劑型的追加試驗

某些獨特劑型，除了上述那些試驗之外，可能需要有追加的試驗應有所認知。

5. 術語彙編

合格基準

藥物或藥物製劑或在其製造的其他階段之物質，對於分析程序的結果之接受所應符合的數值限量、範圍或其他衡量。

行動限量

使用於評價在較不關鍵的步驟之製程的一致性之內部（廠內）限值。

生物活性

製劑達成一個界定的生物效應之特定能力或容力（ability or capacity）。效價是生物活性的定量性衡量。

污染物

不是想要成為藥物或藥物製劑的製造過程之一部份的任何意外導入之物質（例如，化學的、生物化學的或微生物的品種）。

分解產物

由於在所想要的製劑或製劑相關物質所產生的分子變體（molecular variants），它們是隨著時間的過去及/或經由例如光線、溫度、pH、水的反應，或經由與副料/輔料及/或直接容器/封塞/封蓋系統的反應所造成。這樣的改變，可能會由於製造及/或儲存【例如，deamidation、氧化、聚集（aggregation）、蛋白分解（proteolysis）】而發生。分解產物可能是製劑相關物質或者是製劑相關雜質。

所想要的製劑

（1）具有所預期之結構的蛋白質，或

（2）預期從 DNA 序列與所預期之轉換後修飾（post- translational modification）（包含 glycoforms）的蛋白質以及從所預期的下游修飾以產生一個有效的生物分子。

藥物製劑（劑型；最終製劑/成品）

一種藥劑製劑類型，通常含有與副料/輔料（excipents）結合的一種藥物。

藥物成分（原料藥）

後來要與副料/輔料進行配方組合以生產藥物製劑的物質。它可能是由所想要的製劑、製劑相關物質以及製劑與製程相關雜質所組成。它也可能含有包含其他組成物例如緩衝劑在內的副料/輔料。

副料/輔料

有意地加到藥物中的一種成分，在其使用量上應不得具有藥理性質。

雜質/不純物

存在於藥物或藥物製劑中的任何成分，它不是所想要的製劑、製劑相關物質或包含緩衝劑在內的副料/輔料。它可能是製程相關或製劑相關。

廠內主要對照物質

是為後來批次的生物效價測定與物理化學測試之目的，經由製造者從一個代表性批次所製備的一個適當特徵描述的物質，而且廠內工作對照物質是對照它來校正。

廠內工作對照物質

類似於主要對照物質所製備的一種物質，它只是為談論中/考慮中的個別屬性去評價與管制後來的批次所建立。它是時常對照廠內主要對照物質校正的。

效價

以連結到相關生物學上性質的製劑屬性為基礎，使用一個適當定量性生物測定法（也稱為效價測定法或生物測定法）的生物活性之衡量。

製程相關雜質

由製造過程所衍生的雜質。它們可能是從細胞基質（例如，宿主細胞蛋白質、宿主細胞 DNA）、細胞培養物（例如，誘導劑、抗生素或培養基組成物）或下游處理（例如，處理劑或管柱可釋出物）所衍生。

製劑相關雜質

所想要的製劑之分子變體（例如，前驅物、在製造及/或儲存期間所產生的一些分解產物），關於活性、療效與安全性，它們不具有與所想要的那些製劑可以比擬的性質

製劑相關物質

在製造及/或儲存期間所形成之所想要的製劑之分子變體，它們是活性的，而且對藥物製劑的安全性與療效沒有劣害效應。這些變體具有與所想要的製劑可以比擬的性質，而且不被視為雜質。

對照標準品

指國際標準品或國家標準品。

規格

規格是界定為一個試驗的清單、提示分析程序以及對所描述的試驗之數值限量、範圍或其他基準的適當合格基準。它建立一種藥物或藥物製劑對其所預期的使用要被認為可以接受所應依從的基準組套。"順從規格"是意指

當藥物及/或藥物製劑依照所列舉的分析程序測試時，將會符合其所列舉的合格基準。規格是關鍵的品質標準，它是由製造者所建議並證明其正當性，而且經由主管當局當作核准的條件所核定。

6. 附錄

6.1 物理化學特徵描述的附錄

本附錄對所想要的製劑、藥物及/或藥物製劑的結構特徵描述與確認以及物理化學性質之評估可能考慮的技術方法，提供其實例。所採用的特定技術方法會隨製劑而變異，而且在許多情況中，異於本附錄中所包含之那些技術的替代方法將會是適當的。新的分析技術以及對既有技術的改良，是在持續發展之中，當合適時，應加以利用。

6.1.1 結構特徵描述與確認

a) 氨基酸序列

所想要的製劑之氨基酸序列，應使用例如在第 b)至 e)項所述方法測定達於可能的程度，然後，再與從所想要的製劑之基因序列所推論的氨基酸序列比較。

b) 氨基酸組成

總體氨基酸組成是使用各種水解與分析程序所測定，並與從所想要的製劑或如果認為必要時與從天然的配對物所推論之氨基酸序列比較。在許多情況中，氨基酸組成分析，可以對胜/胜肽類與小分子蛋白質提供一些有用的結構資訊，但是，這樣的數據，對大型蛋白質通常較不明確。在許多情況中，定量性氨基酸分析數據，也可以使用於測定蛋白質含量。

c) 終端氨基酸序列

終端氨基酸分析的執行，是要鑑識終端氨基酸的氨基與羧基之性質/本質與同質性（nature and homogeneity）。如果發現所想要的製劑之有關終端氨基酸為異質性的，則其變體型的相對量，應使用一個適當的分析程序加以測定之。這些終端氨基酸序列，應與從所想要的製劑之基因序列所推論的終端氨基酸序列比較。

d) 胜肽圖

使用適當的酶/酵素或化學品，將製劑選擇性裂解成離散的/不連續的胜/胜肽類（discrete peptides），再將所產生的胜/胜肽類片段（peptide fragments），經由高壓液相層析法或其他適當的分析程序加以分析之。胜/胜肽類片段，應使用例如氨基酸組成分析、N-終端序列分析或質譜法鑑識達到可能的程度。使用一個經適當確效的程序之藥物或藥物製劑的胜/胜肽圖示分析（peptide mapping），是一個為批次放行目的常常使用於

確認所想要的製劑結構之方法。

e) 硫醇基與二硫化物橋

以所想要的製劑之基因序列為基礎，如果硫胱胺酸殘餘（cysteine residue）為其所期望時，則任何游離硫醇基及/或二硫化物橋（disulfide bridges）的數目與位置，就應測定到可能的程度。對於這種評估，胜/胜肽圖示分析（在還原與非還原條件下）、質譜法或其他適當的技術可能是很有用的。

f) 碳水化合物結構

對於醣蛋白類（glycoproteins），要測定其碳水化合物含量【中性醣、氨基醣以及唾液酸（sialic acids）】。此外，還要將碳水化合物鏈的結構、多胜/多胜肽鏈的寡醣型（oligosaccharide pattern）（觸角圖示）（antennary profile）以及醣基修飾（glycosylation）的部位分析達到可能的程度。

6.1.2 物理化學性質

a) 分子量或分子大小

分子量（或大小）是使用大小排除層析法（Size exclusion chromatography）、SDS-polyamide 凝膠電泳法（在還原及/或非還原條件下）、質譜分光光度法以及其他適當的技術所測定。

b) Isoform pattern

這是以等電聚焦法（isoelectric focusing）或其他適當的技術所測定。

c) 吸光係數（Extinction coefficient）或克分子吸光度（molar absorptivity）

在許多情況中，測定所想要的製劑在特定紫外光/可見光波長（例如 280nm）的吸光係數（或克分子吸光度），將會是需要的。吸光係數是在具有已知蛋白質含量的製劑溶液中，使用紫外光/可見光光譜法，經由例如氨基酸組成分析技術或氮測定等方法所量測。如果紫外光吸收是使用於量測蛋白質含量，則應使用對特定製劑的吸光係數。

d) 電泳型式

關於身分識別/同一性、同質性/均質性與純度的電泳型式與數據，可以經由 polyacrylamide 凝膠電泳法、等電聚焦法、polyacrylamide 凝膠電泳法、西方墨點法（Western-blot）、毛細管電泳法或其他適當的程序獲得之。

e) 液相層析型式

關於身分識別/同一性、同質性/均質性與純度的層析型式與數據，可以由大小排除層析法、逆相液體層析法、離子交換液

相層析法、親和性層析法或其他適當的程序獲得之。

f) 光譜圖示

合適時，要測定紫外光/可見光的吸收光譜。製劑之較高等級的結構是使用例如環形二色法（circular dichroism）、核磁共振法（NMR）或合適時，使用其他適當技術的程序檢測之。

6.2 雜質的附錄

本附錄列舉可能的雜質、它們的來源以及相關檢測分析方法的實例。特定的雜質與所採用的技術方法，如同在物理化學特徵描述的情況一樣，會隨製劑而異，除了在本附錄所列舉的那些方法以外的替代方法，在許多情況中，將會是合適的。新的分析技術與對既有技術的改良，是在持續開發之中，當合適時，應加以應用。

6.2.1 製程相關雜質與污染物

這些雜質是從製造過程（參見第 2.1.4 節）所衍生，而且被區分成三個主要類別：細胞基質所衍生的雜質（cell substrate -derived）、細胞培養物所衍生的雜質（cell culture- derived）以及下游所衍生的雜質（downstream -derived）等三類。

a) 細胞基質所衍生的雜質，包含（但非侷限於）從宿主有機體所衍生的蛋白質、核酸（宿主細胞基因體、擔體或總 DNA）。對於宿主細胞蛋白質，通常是使用一個可以檢測出寬廣範圍的蛋白質雜質之靈敏的效價測定法，例如免疫含量測定法（immunoassay）。在免疫含量測定法的情況中，在本試驗中所使用的一個多株抗體（polyclonal antibody），是經由生產細胞減去製劑碼基因的製劑（a preparation of a production cell minus the product-coding gene）、融合搭檔（fusion partners）或其他適當細胞線的免疫化作用（immunization）所產生。來自宿主細胞的 DNA 量，可以在製劑上直接分析（例如雜交技術）。確認細胞基質所衍生的雜質例如核酸與宿主細胞蛋白質的清除研究（clearance study），有時候可能會使用，以排除對這些雜質建立其合格基準的需求。這種清除研究（clearance study）可以包含實驗室規模的外加實驗（spiking experiments）。

b) 細胞培養物所衍生的雜質，包含有（但非侷限於）誘導劑、抗生素、血清以及其它培養基組成物。

c) 下游所衍生的雜質，包含有（但非侷限於）酵素、化學與生物化學處理試劑【例如，cynogen bromide、胍（氨基甲酸）（guanidine）、氧化劑及還原劑】、無機鹽（例如，重金屬、砷、非金屬離子）、溶媒、擔體、ligands（例如，單株抗體）以及其它可釋出物。

對於有意導入的病毒、內在病毒以及外來的病毒，製造過程移除

及/或去除病毒活性的能力、必須要依照國際調和化會議調和化的三方指導方針："Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of human or Animal Origin"所述加以確認之。

6.2.2 製劑相關雜質，包含分解產物

以下代表所想要的製劑最頻繁碰到的分子變體（molecular variants），並列舉出它們的評價的相關技術。這些變體，要在其隔離與特徵描述上做出很大的努力，以便鑑識修飾的型式(type of modification(s))。在製造及/或儲存期間所產生的顯著量的分解產物，必須要加以測試，並對照已建立的適當合格基準加以監測之。

a) 截短型（Truncated forms）

水解酵素或化學品會催化胜鍵（peptide bonds）斷裂。這些分解產物，可以用 HPLC 與 SDS-PAGE 檢測。胜圖示法（peptide mapping）可能很有用，依變體的性質而定。

b) 其他修飾型（Other modified forms）

Deamidated、異構化的、非配對性 S-S 結合（mismatched S-S linked）、氧化的或改變的共軛型（例如，glycosylation、phosphorylation）可用層析法、電泳法及/或其它適當的分析程序【例如 HPLC、毛細管電泳法、質譜分光光度法以及環形二色法（circular dichroism）】檢測出，並描述其特徵。

c) 聚集體（Aggregates）

聚集體的類別，包含有所想要的製劑之二聚體（dimers）以及更高的多重聚集體（multiples）。這些聚集體，通常是經由適當的分析程序（例如大小排除層析法、毛細管電泳法）將它們從所想要的製劑與製劑相關物質中析離，並加以量化之。

附件二：委員會之會議紀錄

會議記錄

一、事　由：「建立藥品檢驗規格基準」第一次委員會議

二、時　間：95 年 10 月 25 日　AM 9：00－11：30

三、地　點：台大校友會館三樓 3D 會議室(臺北市濟南路一段 2-1 號)

四、出　席：(依姓氏筆劃次序)

出席委員：林山陽委員（請假）、林淑娟委員（請假）、徐廷光委員（請假）、張簡雅青委員、 許秀蘊委員、陳甘霖委員（請假）、楊正梅委員、楊素完委員（請假）、楊智強委員、鄒玫君委員、廖玲瑛委員、賴金星委員（請假）、鍾柄泓委員、蘇慕寰委員（請假）

藥 政 處：許蒨文科長（三科）、謝誌航副審查員（四科）

藥技中心：鄭欽華、陳美玲

五、主持人：台灣藥學會 許光陽 理事長/ 廖嘉鴻 秘書長

六、簡報：鄭欽華 (如附件，略)　　記錄：陳美玲

1. 計畫背景
2. EP-EDQM 作法

七、結論：

1. 本計畫之執行主要是參考各國相關規定，因應資料專屬權制度後資料公開辦法，建立藥品檢驗規格基準。由於今年度執行期間只有 3 個月，主要執行重點在於：

（1）如何參考國外制度，建立我們自己藥品檢驗規格的機制（procedure）。
（2）那些項目應涵蓋於 monograph 中。

2. 機制之建立擬參考 EP 進行方向規劃。EP 的 procedure 3 是針對單一來源之原料，由會員國家中，製造或供應國當地藥政單位擔任召集人，提供所有品項資料，再採納原製造廠或供應商之意見提出。所提出之草案內容需經過 PharmaEuropa 期刊讀者、其他會員國家及相關製劑廠商進行公開評估（public survey）後，收集意見再提交專家委員會定稿。

3. 生物製劑暫不列入本計畫之執行項目。本年度將以化學性藥品規格之制訂為主要考量。同時針對專利快過期之藥品，訂出原則性之基本遵循原則供大家參考。至於模式藥物的挑選建議可朝三個方向著手：①品項專利是否到期②國內藥廠有無意願③原料及產品取得難易度。

4. 建議將來成立一個專責機構，專門負責藥品檢驗規格基準之建立與制訂。產業界包括原料廠，製劑廠，以及藥政處與藥檢局都應參與意見。

5. 下次開會時間將由藥技中心徵詢各委員意見後，再通知大家。

八、散會。

會議記錄

一、事　由：「建立藥品檢驗規格基準」第二次委員會議

二、時　間：95 年 11 月 24 日　AM 10：30—12：30

三、地　點：台北醫學大學 教研大樓 9 樓會議室(臺北市吳興街 250 號)

四、出　席：(依姓氏筆劃次序)

出席委員： 林淑娟委員、徐廷光委員（請假)、張簡雅青委員、 許秀蘊委員、陳甘霖委員、楊正梅委員、楊素完委員、鄒玫君委員、廖玲瑛委員、賴文苓委員、鍾柄泓委員

臨床藥學會: 謝明杰 博士

藥技中心：鄭欽華、陳美玲

五、主持人：台灣藥學會 許光陽 理事長/ 廖嘉鴻 秘書長

六、簡報：藥技中心 鄭欽華報告 (如附件)　　記錄：鄭欽華

1. 模式藥物之選擇評估：

a. 資料專屬產品中，產品分類及公定書收載情形。

b. 有 USFDA DMF 之 API 品項。

c. 擬執行之品項可行性及檢驗項目之評估。

七、結論：

1. 模式藥物品項決定：

（1）同意藥技中心所建議台灣東洋所申請之 Mosapride citrate dihydrate 5 mg F.C.Tablet，該產品為公定書沒有收載之品項。

（2）針對 USP 有收載之三個品項，由於 paricalcitol 之原料相當昂貴，且無法取得適當量之原料，並因無法取得足量原料而不能製備其降解產物。基於所選品項之主要目的為進行機制建立之討論，也可考量採用友華公司之 Methacholine Chloride 100 mg /vial 產品為評估藥品。但因友華公司需呈報上級同意，須等到下週三（11/29）才能確定。

（3）針對公定書有收載之三個品項藥物之選擇，依其優先順序排列如下：

a. 友華公司 Methacholine Chloride100 mg /vial 產品。
若友華公司呈報上級未能同意提供資料時，建議可採下列二個方式 b 或 c 進行。

b. 我國取得歐盟查廠之第一件製劑產品且原料由我國 GMP 生產的 Misoprostol。

c. 先前與台灣藥學會接洽之擬申請收載於中華藥典第七版之 GSK 產品。

2. 檢驗項目討論：

（1）對於一般劑型如針劑、錠劑、收載於公定書中之總論（general）之該劑型

必要進行測試之項目。如針劑之 endotoxin、particulate matter 等，在模式藥物之評估中，不擬列入執行項目，但將來在藥典編輯時，針對特定劑型的特別檢測項目都需要涵括。

（2）Mosapride 之檢測將依台灣東洋所提供之資料進行評估與檢測。

（3）錠劑之水分含量，若無產品安定性問題應可不必進行。試驗項目請藥技中心就可進行項目進行評估。

3. 收錄於中華藥典之機制

有關資料專屬權品項之檢驗規格建議收載於中華藥典的程序，若屬行政程序作業時，需請衛生主管機關裁示。建議將來先提出草案，再請藥政處建議進行之行政程序，提出修訂建議。

4. 臨時動議

（1）GSK 法規經理以電子郵件詢問廖嘉鴻秘書長，有關將該公司產品規格納入第七版中華藥典之可行性及詢問進行之作業程序。建請藥技中心進行連絡回覆及接洽是否採用該公司產品為模式藥物之可能性。

（2）下次會議預定二週後，請先聯絡徐廷光委員，挑選他可以參加之時間，再知會其他委員選擇，以安排下一次之會議。

八、散會。

會議記錄

一、 事　由：「建立藥品檢驗規格基準」第三次委員會議

二、 時　間：95 年 12 月 12 日　AM 9：00－12：00

三、 地　點：台大校友會館三樓 3D 會議室(臺北市濟南路一段 2-1 號)

四、 出　席：(敬稱略，依姓氏筆劃次序)

出席委員：林淑娟、徐廷光、張簡雅青(請假)、許秀蘊(請假)、陳甘霖、楊正梅、楊素完、鄒玫君(請假)、廖玲瑛、賴文苓、賴金星、鍾柄泓

臨床藥學會: 謝明杰

藥技中心：鄭欽華、陳美玲

五、 主持人：台灣藥學會 許光陽 理事長/ 廖嘉鴻 秘書長

六、 簡報：藥技中心 鄭欽華報告 (如附件)　　記錄：鄭欽華

1. 篩選藥品品項及檢測分析
2. USP 作法
3. 議題討論: 收錄於中華藥典之機制

七、 結論：

(一) 篩選藥品品項及檢測分析：

1. 友華公司已同意提供 Methacholine Chloride，作為模式藥物，並已協助提供分析方法及規格資料。

2. 已經與 GSK 連絡，回覆有關納入中華藥典的可能性及第七版出版的預定時程。目前尚無合適品項可以提供作為模式藥物。

3. 所選用的兩個模式藥物，建議對於原料之分析仍採用滴定法檢測，但是成品可用 HPLC 方法分析。主要原因是原料在分析時，沒有藥典對照標準品作為比對，所以採用不需對照標準品作比對的滴定法來執行。等到成品製造出來時，就用已定量過的 working standard 來比對檢測。 但是不可貿然直接以 HPLC 方法來取代原來的滴定法。建議同時比對滴定法及 HPLC 方法。

4. 台灣東洋所提供之 Mosapride citrate dihydrate 已取得查驗登記許可，該產品之原料及成品方法和規格，已經經過查驗登記認定及藥檢局驗

證過。藥技中心依該廠廠規檢測，試驗之結果及相關意見，也可回覆給廠商參考。 若是方法有修改或改變原廠規格，需考量方法修訂的原因及理由，並與提供資料廠商討論再進行。

5. 友華公司所提供之廠規與 USP 稍有不同，建議藥技中心同時進行比對。下次會議再討論。

(二) Impurity 規格與 DMF 討論:

1. 依照歐盟之規定:原料藥產品若在藥典已有收載者，可向 EDQM 申請 COS (Certification to monograph of European Pharmacopeia, Certificate of Suitability)。但若是所生產之原料，藥典沒有收載，或是雖有收載但因合成方法不同，impurity profile 也不同，則該產品就應申請 DMF。

2. 我國目前尚未實施原料藥 DMF 制度，建議可以考量其他國家(如:韓國)之作法，評估製劑廠可能遭受到之衝擊，建立 DMF 制度。

(三) 中華藥典編修沿革:

1. 中華藥典的編輯工作從第三版以後，開始在台灣進行編輯及出版。最先開始的編輯原則是:除了部分中藥外，其餘收載之品目是參考自美國、英國、歐洲、日本等國。

2. 目前中華藥典的編輯，係以原開發廠所在國別，作為主要參考對象。若該國藥典有收載，中華藥典則參考該國之藥典各論，收錄及編修為我國藥典品目。

(四) 建立藥品檢驗規格基準機制討論

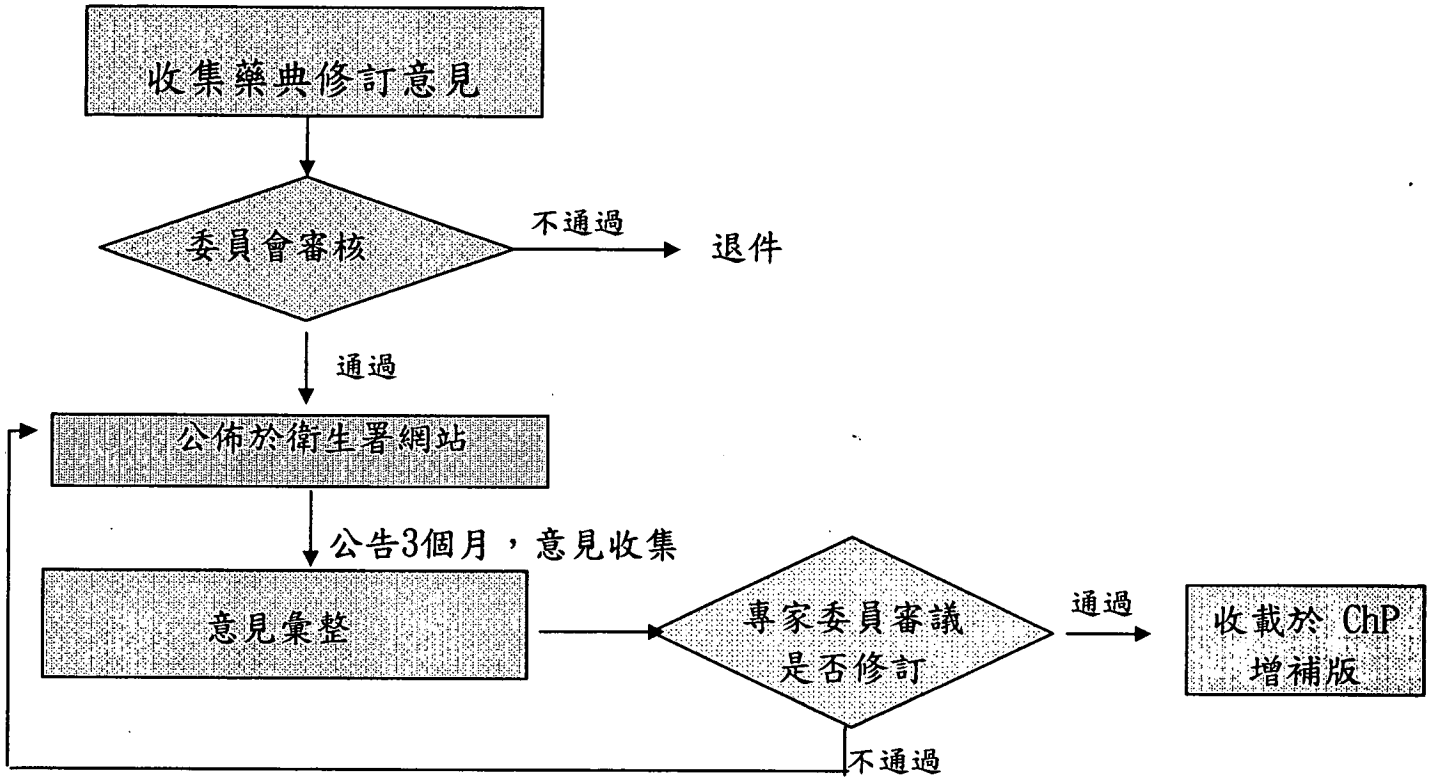
1. 建議可以考量歐洲藥典(EP)之機制，來作為我國基準之參考。畢竟歐盟不是單一個國家，可能較具參考性。

2. 執行團隊參考歐洲藥典編輯單位 EDQM 之作法及美國 FDA 之作法，提出流程圖草案。經與會專家充分討論後，對於品項規格納入藥典收載或針對藥典內容須修正者，提出建議流程一(pathway 1，見下頁)。另對於廠商主動提出，供收載於中華藥典者，建議採行流程二 (Pathway 2，見下頁) 。

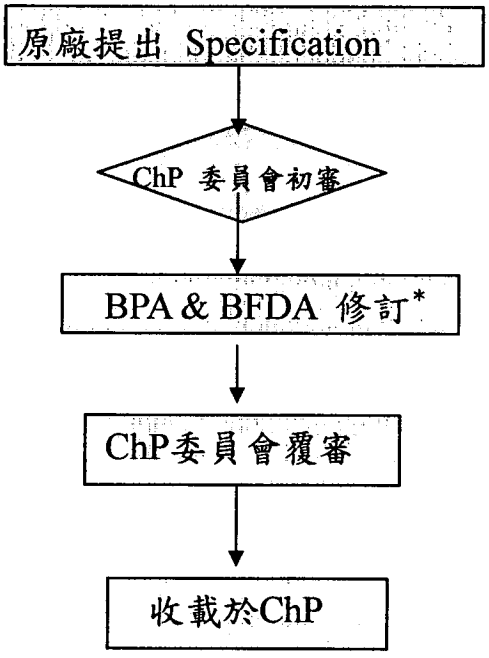
3. 建請藥政處對於提供規格之廠商，可以考量有一些獎勵措施，以鼓勵廠商提供中華藥典收載。

4. 資料專屬權保護之品項，其檢驗規格收載於中華藥典的程序，若屬行政程序作業時，需請衛生主管機關裁示。因今日衛生署藥政處代表未能出席，建議下次再討論。

流程一 (Pathway 1): 品項規格納入藥典收載或針對藥典內容須修正者



流程二(Pathway 2): 廠商主動提出，供收載於中華藥典者



(五) 臨時動議

1. 許光陽理事長提及，先前與日本 PMDA 進行交流時，日本 PMDA 希望台灣、日本、韓國可以朝新藥規格審查一致化進行。醫藥品查驗中心，在今年有差派 2 名同仁在 PMDA 受訓。建議除了 CDE 與 PMDA 交流外，衛生署其他單位，包括: 藥政處、藥檢局及公協會也應參與。建議藥技中心可以了解 CDE 進行情形。

八、散會。

會議記錄

一、 事　由：「建立藥品檢驗規格基準」第四次委員會議

二、 時　間：95 年 12 月 28 日　AM 9：00－12：30

三、 地　點：台北醫學大學 教研大樓 4 樓會議室(臺北市吳興街 250 號)

四、 出　席：(敬稱略，依姓氏筆劃次序)

出席委員：林淑娟、徐廷光、張簡雅青、許秀蘊、陳甘霖、 楊正梅、楊素完、鄒玫君、廖玲瑛、廖嘉鴻(請假)、賴金星、鍾柄泓

臨床藥學會: 謝明杰

藥技中心：鄭欽華、陳美玲

五、 主持人：台灣藥學會 許光陽 理事長/ 許秀蘊教授

六、 簡報：藥技中心 鄭欽華報告 (如附件)　　記錄：鄭欽華

1. 檢測分析結果
2. 納入中華藥典機制
3. CDE 與 PMDA 交流情形

七、 修正及確認第三次委員會會議紀錄。

八、 結論:

(一) 納入中華藥典機制討論

1. 考量衛生主管機關行政作業程序及委員會審核流程之明確性，修改流程如下:

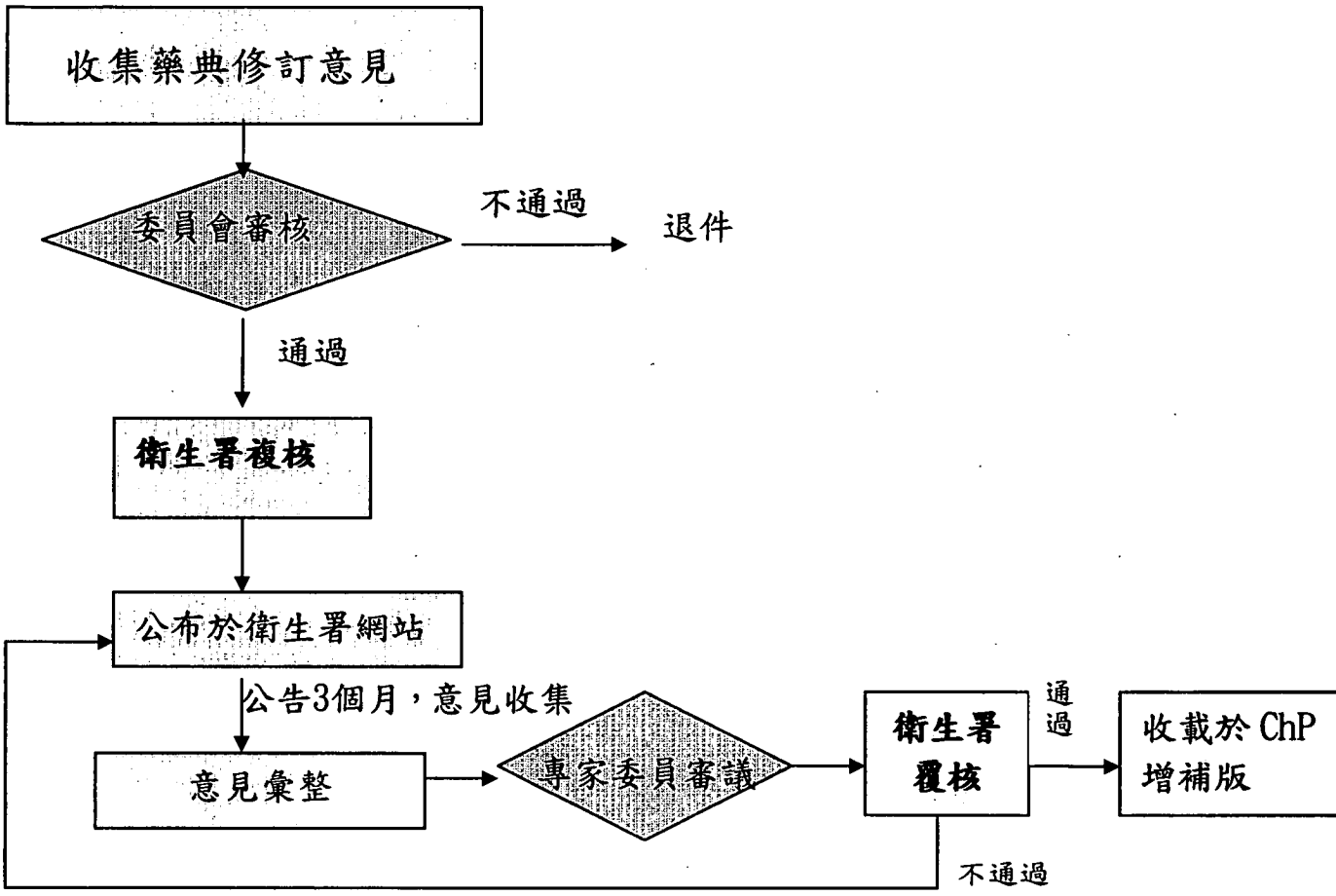
(1) 制訂中華藥典檢驗規格之主要目的為:
a. 鼓勵原廠提供分析方法及規格，納入中華藥典;
b. 要求學名藥廠依循;
c. 建立政府在藥品品質管控上的標準。

*1: 原廠定義為第一家取得台灣上市許可之廠商，可能包括國產或輸入產品廠商。泛指資料受到專屬權保護之廠商。

(2) 流程圖中可能會牽涉到行政作業程序的部分，可能包括: 草案公布於衛生署網站前之審查作業，及收載於中華藥典增補版前的審查作業。品項規格草案若以衛生署名義公告，則會牽涉到行政作業；但若以委員會名義公告，可能可以減免。

(3) 流程一(pathway 1) 修正如下圖。

流程一 (Pathway 1): 品項規格納入藥典收載或針對藥典內容須修正者



2. 國外藥典已經有收載時 (含 2 種以上藥典收載，內容不一致時)，建議直接送交委員會評估審議。

3. 藥典中所收載之規格及方法，希望是朝通則性要求(general requirement)能使原開發廠及學名藥廠同意。基本上，是以科學 (scientific) 考量為主。廠商所提供之不純物(impurity) 要求，其特色有必要性時，仍需要收載在藥典中。

4. 新進台灣的產品，要求於申請查驗登記時須同時檢附 DMF，裨使中華藥典編修單位也可以了解該原料的 impurity。學名藥廠亦應依公平一致原則，比照辦理。
   (1) 目前藥檢局正進行推動原料藥 GMP，關於 DMF 之要求，公會也同意查驗登記時必須合乎 DMF 要求。但是考量有些製劑廠可能無法

取得具 DMF 之原料，所以目前建議分階段、分品項實施。

(2) 目前正調查製劑廠使用較大宗的原料/金額，希望能依 80/20 原則，決定分階段實施之品項。

5. 現行中華藥典編修新增品項，並未特別訂定補遺 (supplement)納入中華藥典機制。通常是收集到足夠數量時，再彙編成冊。建議將來可以研擬補遺納入中華藥典機制。

6. 提供收載於藥典中的分析方法，須先經過分析方法確效。確效方法建議依 ICH 規定之 analytical validation 模式來進行。

7. 流程中有專家委員會審議的機制，但是由於現在相關科學領域的範圍包括太廣，建議接續執行的單位，可以列出不同領域專長的專家人才庫，以供審查單位依實際需要邀請相關委員參與。建議可依醫藥品個案成立相關專家委員會審議。

8. 後續待推動及進一步探討之工作:
   (1) 建立不同領域專長的專家人才庫，以供邀約適當之審查委員參與醫藥品個案審議。
   (2) 納入原料 DMF 與 CMC 應屬配套措施。
   (3) 需進行檢測之品項原則及狀況
   (4) 認證單位的認定。
   (5) 由常設機構來執行中華藥典之編撰。

(二) 檢測分析結果討論

1. Mosarpride Citrate Dihydrate 含量測定討論

   (1) Mosarpride 原料含量測定，分別以滴定法及 HPLC 分析方法檢測。由於藥技中心的電位滴定儀不巧故障，為爭取時效，委外進行檢測。依廠規規格規定為 98.0~101.5 %，而委外檢測結果為 104.6%，不合格。以 HPLC 分析之結果為 100.78 ± 0.47 %，合乎規定。

   (2) 將比對結果告知原廠，以探討可能原因。原廠表示，原料於該廠檢驗是合格的，廠內也是以滴定法檢測原料，而且該廠所用原料來源，與國外原廠是一樣的。不合格機會應該不大。

   (3) 與會專家經討論後，認為原因可能在於沒有加作 blank determination，將請受委託檢驗單位進行再確認。

2. Methacholine Chloride 之檢測分析討論

(1) Methacholine Chloride 原廠產品為加拿大製造。原廠之廠規係參考 USP 修訂，另亦增加 impurity 項目。

(2) Impurity 中的 MET-1 以 NMR 檢測之目的，在於確認原料之純度。實際上，以 NMR 檢測 impurity 尚待斟酌。但是實際檢測結果顯示，原料之純度相當高且檢測不出該項雜質。

(三) 臨時動議

1. 建議衛生主管機關，能就新申請核准之新品項，主動提供給中華藥典編修單位，以方便評估進行需納入中華藥典之品項。

九、 散會。

附件三：分析檢驗報告

Mosapride citrate dehydrate

原料分析檢驗報告

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.： SMOS951201

分析檢驗報告

顧 客 Customer	台灣東洋藥品工業股份有限公司		
地 址 Address	台北市行善路 118 號 5 樓	聯絡電話 Telephone	(02)27967383
樣品名稱 Test Sample	Mosapride citrate dihydrate		
取樣者 Sampling person	台灣東洋藥品工業股份有限公司		
技服編號 Case No.	--	收件日期 Received Date	95.12.07
檢驗日期 Test Date	95.12.07~26	報告日期 Report Date	95.12.26

聲明事項
Announced

1.本報告共 9 頁。(另含附件___頁)

2.未經本實驗室同意，不得摘錄或複製本報告。

3.本分析報告僅對樣品本身負責。

4.本分析報告所載資料不得轉載成為商業廣告宣傳推銷之用。

5.取樣者及樣品名稱由顧客提供。

報告簽署人
Authorized by 賴文冬

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路9號7樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMOS951201

分析檢驗報告

樣品名稱 Test Sample	主成分/劑型 Ingredient	規格 Specification	批號 Lot No.	製造商 Manufacturer
Mosapride citrate dihydrate	Mosapride citrate dihydrate / powder	--	M047D04	--

參考標準/參考對照品 Reference Standard/ Sample	純度(%)/規格 Purity/Specification	有效日期 Expiration Date	批號 Lot No.	製造商 Manufacturer
Reference Standard	純度(%)			
Mosapride citrate dihydrate	99.80	2007.07	M047004.01	--

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路9號7樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMOS951201

分析檢驗報告

檢驗項目 Test Item	方法 Method	規格 Specification	結果 Result	備註 Remark
1.外觀	廠商提供 目視	白色到灰白色之結晶粉末	符合	附件： 1. 原始圖譜 2. 委外報告
2.鑑別	UV	Max: 271~275nm, 306~310nm Min: 288~292nm	Max: 273, 308nm Min: 290nm	
	IR	Absorption at 3445, 3380, 1723, 1623, 1546, 1223 cm^{-1}	Absorption at 3444.64, 3381.11, 1723.67, 1622.06, 1546.95, 1222.69 cm^{-1}	
3.水分	KF	5~6%	5.87%	
4.含量	HPLC Titration	98.0~101.5%	100.78±0.47% 見附件2	
5.不純物	HPLC	▪ Max. single peak ≤0.1% ▪ Total impurity peak ≤0.5%	▪ 最大不純物層析峰= 0.081% ▪ 不純物層析峰總和=0.192%	
6.殘留溶劑（Class 1）	GC	Limit： Benzene 2 ppm Carbon tetrachloride 4 ppm 1,1-Dichloroethane 8 ppm 1,2-Dichloroethane 5 ppm 1,1,1-Trichloroethane 1500 ppm	N.D. (N.D.= not detected.)	

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路9號7樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

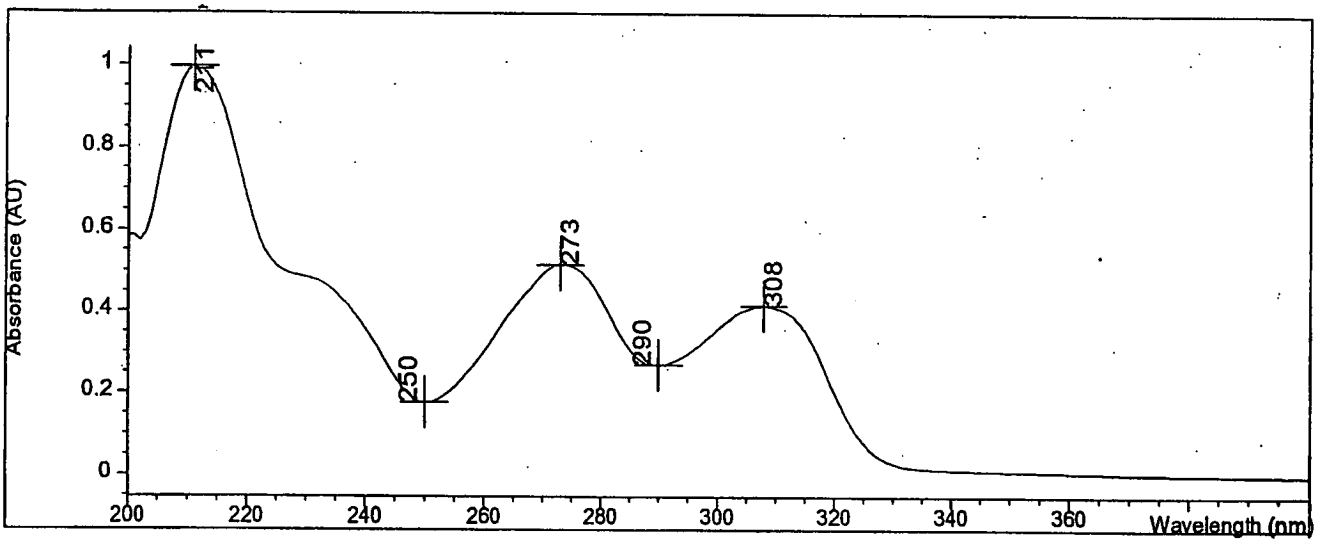
報告號碼
Report No.：SMOS951201

分析檢驗報告

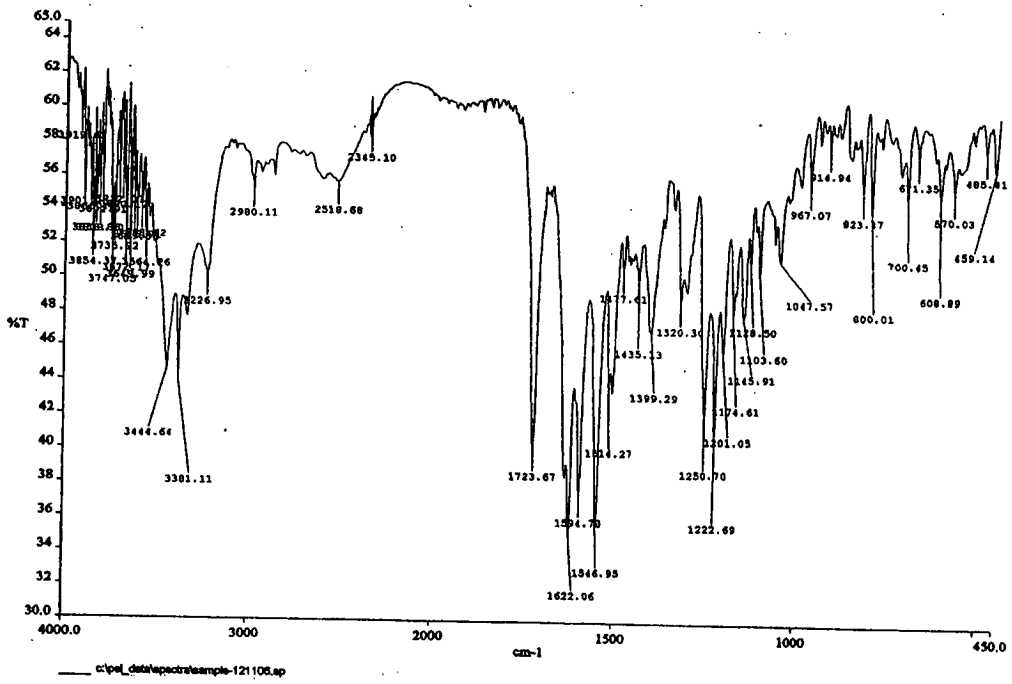
分析檢驗結果

1.外觀
結果：白色到灰白色之結晶粉末

2. 鑑別
2.1 UV 圖譜
結果：UV_{Max} 273, 308nm，UV_{Min} 290nm



2.2 IR 圖譜
結果：Absorption at 3444.64, 3381.11, 1723.67, 1622.06, 1546.95, 1222.69 cm^{-1}



財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路9號7樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMOS951201

分析檢驗報告

3. 水分

3.1 KF 滴定液效價

No	水重（mg）	KF 滴定量（mL）	水當量（mg/mL）
1	9.90	1.955	5.0639
2	10.10	1.956	5.1636
3	10.10	1.954	5.1689
Avg.	--	--	5.1321
SD	--	--	0.0592
CV (%)	--	--	1.15

3.2 檢品

次數	檢品取樣重（mg）	KF 滴定量（mL）	水分（%）
1	200.550	2.295	5.87

計算公式：

$$水分(\%)=\frac{KF滴定量(mL)\times KF滴定液效價(mg/mL)}{檢品取樣重(mg)}\times 100\%$$

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMOS951201

分析檢驗報告

4. 含量

4.1 標準品

秤重：10.04 mg

No.	1-Area (mAU*s)	2-Area (mAU*s)	3-Area (mAU*s)
1	132.80	132.24	132.48
2	132.40	132.76	132.23
3	132.24	132.48	132.33
4	132.76	132.23	132.27
Avg.	132.55	132.43	132.33
CV (%)	0.27	0.25	0.11

4.2 檢品

No.	檢品取用重量 (mg)	Area (mAU*s)	Assay (%)
1-1	10.08	133.90	100.42
1-2		134.12	100.58
1-3		133.37	100.02
2-1	10.05	134.18	101.02
2-2		134.52	101.28
2-3		133.81	100.74
3-1	10.07	134.83	101.38
3-2		134.60	101.21
3-3		133.49	100.38
Avg.	-	-	100.78
S.D	-	-	0.47
CV (%)	-	-	0.47

計算公式：

$$\text{Assay}(\%) = \frac{R_u}{R_s} \times \frac{W_{STD}}{W_{Sample}} \times P \times 100\%$$

R_u 及 R_S：分別為檢品溶液及標準品溶液中 Mosapride 之面積值

W_{STD}：標準品秤重(mg)

W_{Sample}：檢品取用重量(mg)

P：標準品純度(0.998)

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路9號7樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMOS951201

分析檢驗報告

5. 不純物

5.1 0.1%檢品溶液

次數	Area (mAU*s)
1	32.16
2	32.65
3	32.49
Avg.	32.43
SD	0.25

5.2 最大不純物層析峰 vs 總不純物量

批號：M047D04

Impurity	Area (mAU*s)			$Area_{AVG}$ (mAU*s)	不純物(%)	總不純物(%)
	1	2	3			
Peak 1	3.22	3.23	3.15	3.20	0.010	0.192
Peak 2	12.70	13.54	12.98	13.07	0.040	
Peak 3	25.08	27.47	26.65	26.40	*0.081	
Peak 4	19.15	20.05	20.13	19.78	0.061	

計算公式：

$$\text{Impurity}(\%) = \frac{Area_{AVG}}{Area_{0.1\%}} \times 0.1\%$$

$Area_{AVG}$：個別不純物之積分面積平均值(n=3)

$Area_{0.1\%}$：0.1%檢品溶液之積分面積平均值(n=3)

Total impurity =個別不純物之總和

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMOS951201

分析檢驗報告

6. 溶劑殘留

6.1 標準品

成份	1,1-Dichloroethene	1,1,1-Trichloroethane	Carbon tetrachloride	Benzene	1,2-Dichloroethane
濃度(ppm)	0.39	0.50	0.20	0.10	0.25
1	732.44	2.47	960.70	92.36	1149.75
2	741.51	1.44	1021.62	91.64	1093.07
3	742.10	1.52	1017.46	91.78	1104.57
Avg.	738.68	1.81	999.93	91.93	1115.80
S.D.	5.41	0.57	34.03	0.38	29.96

6.2 檢品

批號	取樣重量(mg)
M047D04	250.0

成份 / 面積	1,1-Dichloroethene	1,1,1-Trichloroethane	Carbon tetrachloride	Benzene	1,2-Dichloroethane
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
成份 / 含量(ppm)	1,1-Dichloroethene	1,1,1-Trichloroethane	Carbon tetrachloride	Benzene	1,2-Dichloroethane
1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Avg.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
S.D.	-	-	-	-	-

計算公式：

$$\text{Content(ppm)} = 4 \times \frac{Ru}{Rs} \times \frac{C}{W}$$

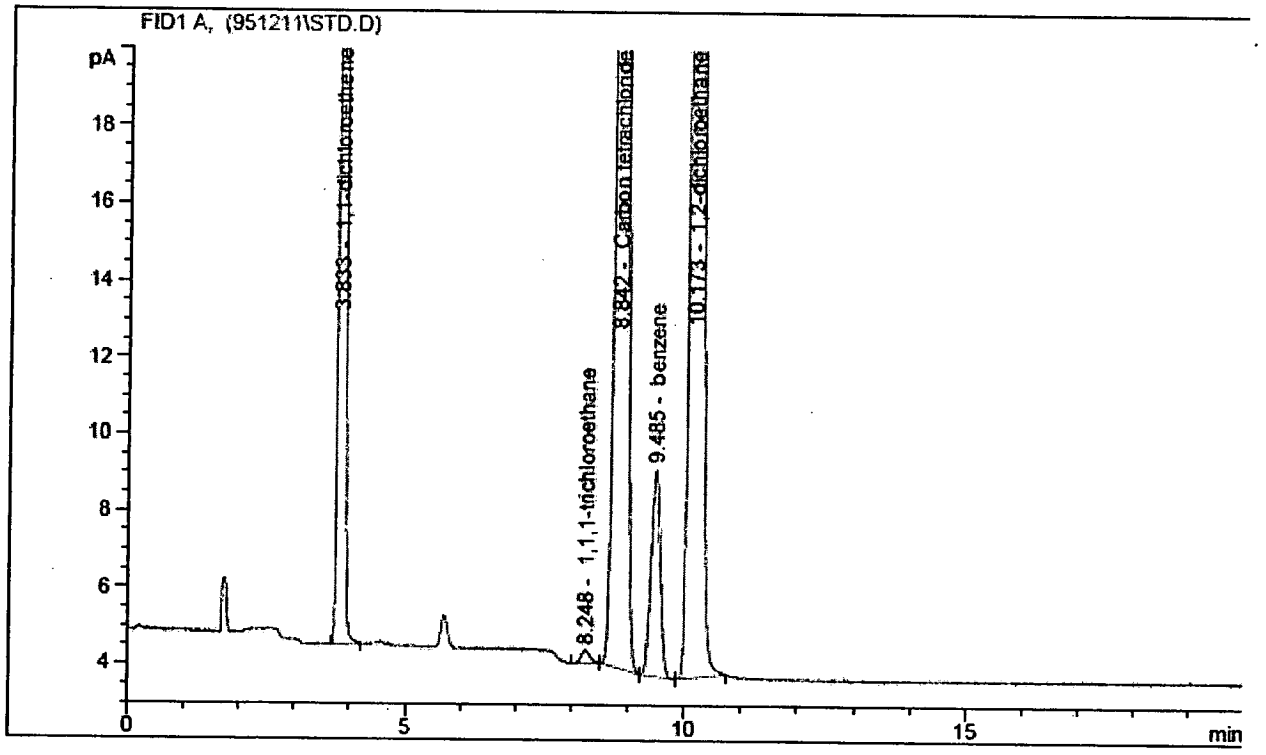
C：各標準品濃度 (ppm)　　W：檢品取樣重 (g)
Ru：檢品中各成分層析峰面積　　Rs：各標準品層析峰面積

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

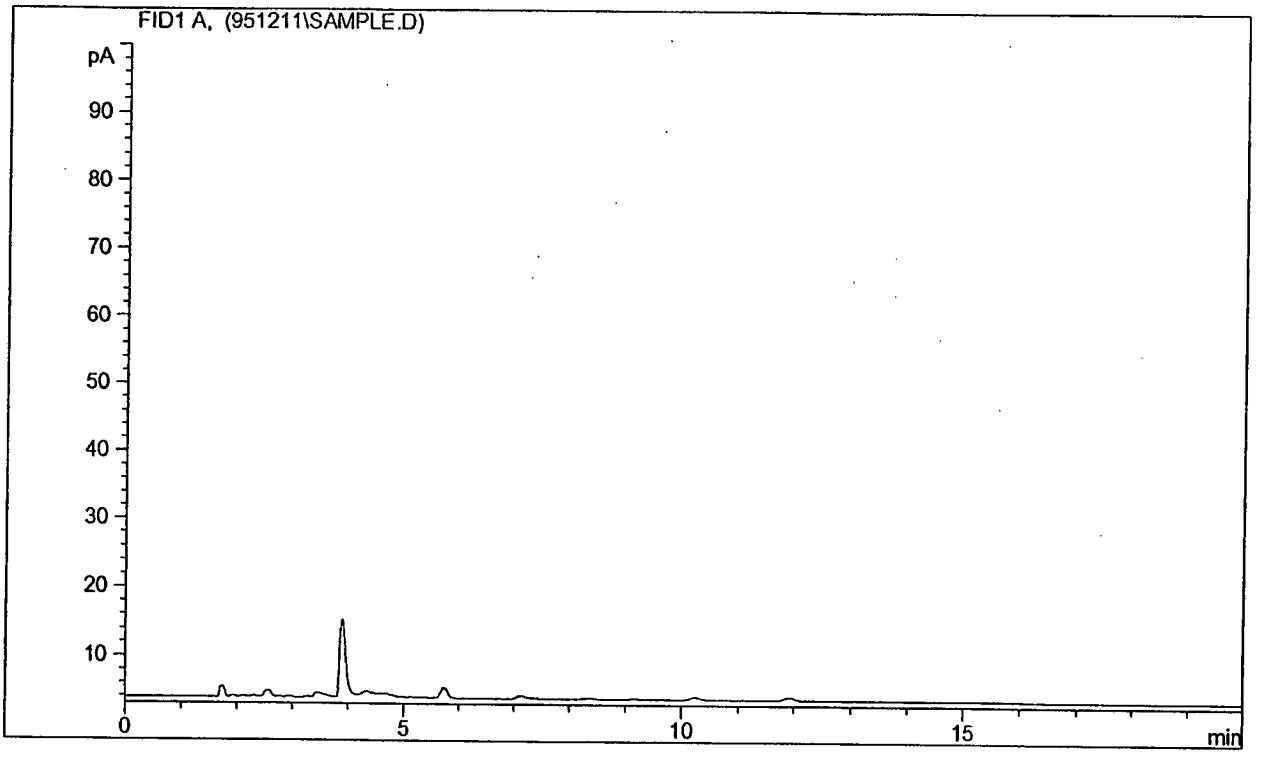
報告號碼
Report No.：SMOS951201

分析檢驗報告

標準品 GC 圖（Class 1）



檢品 GC 圖 (Lot. : M047D04)



Mosapride citrate dehydrate

成品分析檢驗報告

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.： SMOS951202

分析檢驗報告

顧 客 Customer	台灣東洋藥品工業股份有限公司		
地 址 Address	台北市行善路 118 號 5 樓	聯絡電話 Telephone	(02)27967383
樣品名稱 Test Sample	Mosapride F.C. 5mg Tablets		
取樣者 Sampling person	台灣東洋藥品工業股份有限公司		
技服編號 Case No.	--	收件日期 Received Date	95.12.07
檢驗日期 Test Date	95.12.07~22	報告日期 Report Date	95.12.22

聲明事項
Announced

1.本報告共 9 頁。(另含附件 85 頁)

2.未經本實驗室同意，不得摘錄或複製本報告。

3.本分析報告僅對樣品本身負責。

4.本分析報告所載資料不得轉載成為商業廣告宣傳推銷之用。

5.取樣者及樣品名稱由顧客提供。

報告簽署人
Authorized by 賴文岑

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路9號7樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMOS951202

分析檢驗報告

樣品名稱 Test Sample	主成分/劑型 Ingredient	規格 Specification	批號 Lot No.	製造商 Manufacturer
Mosapride F.C. 5mg Tablets	Mosapride citrate/ Tablet	5mg/Tab.	222032	--

參考標準/參考對照品 Reference Standard/ Sample	純度(%)/規格 Purity/Specification	有效日期 Expiration Date	批號 Lot No.	製造商 Manufacturer
Reference Standard	純度(%)			
Mosapride citrate dihydrate	99.80	2007.07	M047004.01	--

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路9號7樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMOS951202

分析檢驗報告

檢驗項目 Test Item	方法 Method	規格 Specification	結果 Result	備註 Remark
1.外觀	廠商提供 目視	白色膠囊型膜衣錠	符合	附件： 原始圖譜
2.鑑別	HPLC	標準品與檢品之HPLC圖譜 其Peak滯留時間一致	相符	
3.含量	HPLC	90.0~110.0%	104.79±0.61%	
4.含量均一度	HPLC	90.0~110.0% 相對標準差≤6%	106.48~108.58% CV=0.63%	
5.溶離度	Diss/LC	Dissolved ≥80% At 30 min	101.85±1.42%	
6.不純物	HPLC	▪ Max. single peak ≤0.2% ▪ Total impurity peak ≤0.5%	▪最大不純物層析峰= 0.053% ▪不純物層析峰總和=0.153%	

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMOS951202

分析檢驗報告

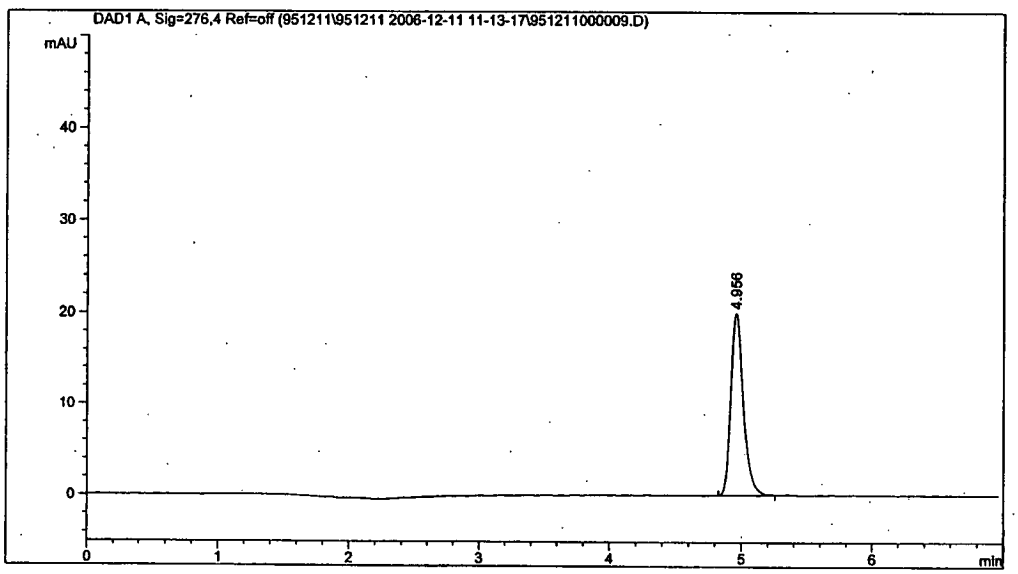
分析檢驗結果

1.外觀

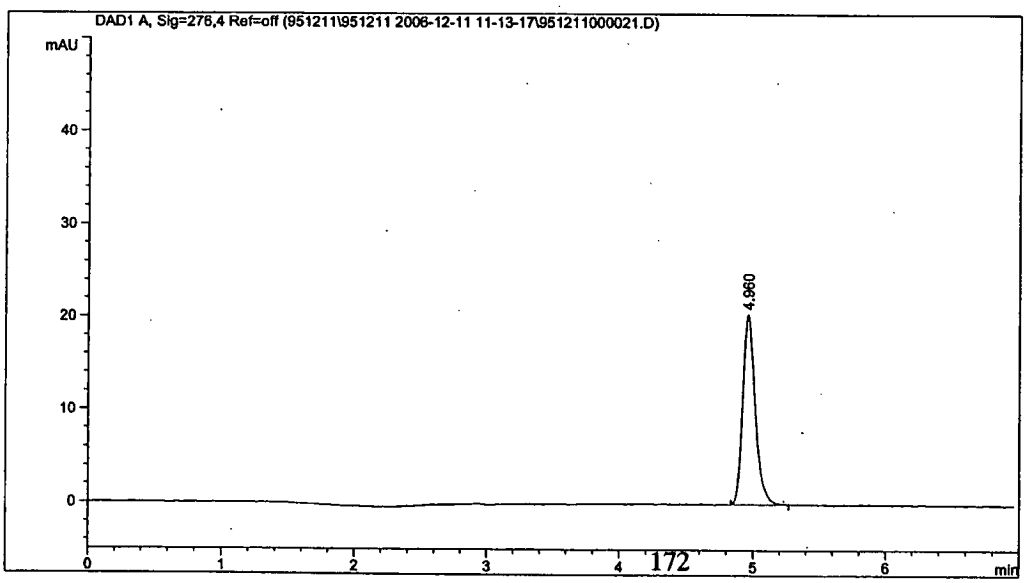
白色膠囊型膜衣錠，左邊烙有 5 字樣。

2. 鑑別

標準品圖譜



檢品圖譜



財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMOS951202

分析檢驗報告

3. 含量

3.1 標準品

濃度：10.04 mg/L

No.	1-Area (mAU*s)	2-Area (mAU*s)	3-Area (mAU*s)
1	132.97	133.02	132.87
2	132.56	133.40	133.28
3	133.02	132.87	133.00
4	133.40	133.28	133.55
Avg.	132.99	133.14	133.18
CV (%)	0.34	0.24	0.30

3.2 檢品

No.	檢品取用重量 (mg)	Area (mAU*s)	Assay (%)
1-1	139.94	143.80	104.48
1-2		145.95	106.04
1-3		144.75	105.17
2-1	139.89	144.04	104.57
2-2		143.41	104.11
2-3		143.45	104.14
3-1	139.95	144.37	104.74
3-2		144.22	104.63
3-3		145.09	105.26
Avg.	-	-	104.79
S.D	-	-	0.61
CV (%)	-	-	0.58

計算公式：

$$\text{Assay}(\%) = \frac{\frac{R_u}{R_s} \times C \times V \times 5 \times P \times \frac{W_{total}}{W_{Sample}}}{L} \times 100\%$$

R_u 及 R_S：分別為檢品溶液及標準品溶液中 Mosapride 之面積值

C：標準品溶液濃度(mg/L)

V：檢品配製體積(0.1 L)

P：標準品純度(0.998)

W_{total}：20 顆錠劑平均重量(134.95 mg)

W_{Sample}：檢品取用重量(mg)

L：檢品標示含量(5mg)

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路9號7樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMOS951202

分析檢驗報告

4.含量均一度

4.1 標準品

濃度：10.04 mg/L

No.	1-Area (mAU*s)	2-Area (mAU*s)	3-Area (mAU*s)	4-Area (mAU*s)	5-Area (mAU*s)
1	132.78	133.06	132.54	133.11	132.96
2	132.70	132.51	133.39	132.64	132.95
3	132.97	132.78	133.06	132.54	133.11
4	132.56	132.70	132.51	133.39	132.64
Avg.	132.75	132.76	132.88	132.92	132.92
CV (%)	0.17	0.23	0.43	0.40	0.20

No.	6-Area (mAU*s)	7-Area (mAU*s)	8-Area (mAU*s)	9-Area (mAU*s)	10-Area (mAU*s)
1	132.47	132.92	132.35	132.54	132.64
2	132.30	132.92	132.63	132.90	132.30
3	132.96	132.47	132.92	132.35	132.54
4	132.95	132.30	132.92	132.63	132.90
Avg.	132.67	132.65	132.71	132.61	132.60
CV (%)	0.34	0.32	0.27	0.23	0.25

4.2 檢品

No.	1顆檢品重 (mg)	Area (mAU*s)	Assay (%)
1-1	135.78	141.23	106.72
1-2		141.51	
1-3		141.43	
2-1	135.11	141.64	106.84
2-2		141.57	
2-3		141.46	
3-1	134.48	142.03	106.91
3-2		141.70	
3-3		141.58	
4-1	135.02	142.44	107.74
4-2		143.14	
4-3		143.18	
5-1	135.05	144.04	108.58
5-2		144.03	
5-3		144.04	

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMOS951202

分析檢驗報告

No.	1顆檢品重 (mg)	Area (mAU*s)	Assay (%)
6-1	135.04	141.96	107.41
6-2		142.33	
6-3		142.36	
7-1	135.12	143.11	108.22
7-2		142.58	
7-3		144.14	
8-1	135.05	141.74	107.39
8-2		142.74	
8-3		142.19	
9-1	135.13	141.91	107.21
9-2		141.94	
9-3		141.81	
10-1	135.04	140.86	106.48
10-2		141.02	
10-3		140.82	
Avg.	-	-	107.35
S.D	-	-	0.67
CV (%)	-	-	0.63

計算公式：

$$\text{Assay}(\%) = \frac{\frac{R_u}{R_s} \times Cs \times V \times 5 \times P}{L} \times 100\%$$

C：標準品溶液濃度(mg/L)

V：檢品配製體積(0.1 L)

P：標準品純度(0.998)

R_u 及 R_S：分別為檢品溶液及標準品溶液中 Mosapride 之面積值

L：檢品標示含量(5mg)

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMOS951202

分析檢驗報告

5. 溶離度

5.1 標準品

濃度：10.0 mg/L

No.	Area (mAU*s)
1	124.20
2	124.43
3	124.35
4	124.13
Avg.	124.28
CV (%)	0.11

5.2 檢品

批號: 222032　　Mosapride 5 mg/Tab. in pH1.2 HCl

Area (mAU*s)									
Time(min)	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Avg.	S.D.	CV(%)
30	125.31	129.67	126.60	125.94	125.23	128.21	126.83	1.77	1.40
Dissolution percentage (%)									
Time(min)	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Avg.	S.D.	CV(%)
30	100.63	104.13	101.66	101.13	100.56	102.96	101.85	1.42	1.40

計算公式：

$$\text{溶離度}(\%) = \frac{\frac{A_{spl}}{A_{std}} \times C_{std} \times V \times P}{L} \times 100\%$$

A_{spl} 及 A_{std}：檢品及標準品之積分面積值
C_{std}：標準品溶液濃度(mg/L)
V：溶離液體積(0.5L)
P：標準品純度（0.998）
L：檢品中 Mosapride 之標示含量(mg)

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMOS951202

分析檢驗報告

6. 不純物

6.1 0.2%檢品溶液

次數	Area (mAU*s)
1	62.89
2	68.04
3	67.95
Avg.	66.29
SD	2.95

6.2 最大不純物層析峰 vs 總不純物量

批號：222032

Impurity	Area (mAU*s)			$Area_{AVG}$ (mAU*s)	不純物(%)	總不純物(%)
	1	2	3			
Peak 1	12.80	12.57	12.90	12.76	0.038	0.153
Peak 2	5.41	6.02	5.35	5.59	0.017	
Peak 3	17.29	17.77	17.26	17.44	*0.053	
Peak 4	9.22	9.48	9.82	9.51	0.029	
Peak 5	5.64	4.84	5.89	5.46	0.016	

計算公式：

$$\text{Impurity}(\%) = \frac{Area_{AVG}}{Area_{0.2\%}} \times 0.2\%$$

$Area_{AVG}$：個別不純物之積分面積平均值(n=3)

$Area_{0.2\%}$：0.2%檢品溶液之積分面積平均值(n=3)

Total impurity=個別不純物之總和

Methacholine chloride

分析檢驗報告

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.： SMET951201

分析檢驗報告

顧 客 Customer	友華生技醫藥股份有限公司		
地 址 Address	桃園市大林里大誠路 11 號	聯絡電話 Telephone	03-3614102
樣品名稱 Test Sample	Provocholine®（Methacholine chloride 100mg/vial）		
取樣者 Sampling person	友華生技醫藥股份有限公司		
技服編號 Case No.	--	收件日期 Received Date	95.12.21
檢驗日期 Test Date	95.12.22~27	報告日期 Report Date	95.12.27

聲明事項 Announced

1.本報告共 8 頁。（另含附件 49 頁）

2.未經本實驗室同意，不得摘錄或複製本報告。

3.本分析報告僅對樣品本身負責。

4.本分析報告所載資料不得轉載成為商業廣告宣傳推銷之用。

5.取樣者及樣品名稱由顧客提供。

報告簽署人
Authorized by 賴文岑

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMET951201

分析檢驗報告

樣品名稱 Test Sample	主成分/劑型 Ingredient	規格 Specification	批號 Lot No.	製造商 Manufacturer
Provocholine®	Methacholine chloride / Powder for inhalation	100mg/vial	P6139	--

參考標準/參考對照品 Reference Standard/ Sample	純度(%)/規格 Purity/Specification	有效日期 Expiration Date	批號 Lot No.	製造商 Manufacturer
Reference Standard	純度(%)			
Methacholine chloride	99	--	096K1088	SIGMA
Acetylcholine chloride	100	--	036K0151	SIGMA

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMET951201

分析檢驗報告

檢驗項目 Test Item	方　法 Method	規　格 Specification	結　果 Result	備註 Remark
	廠商提供			附件：
1.外觀	目視	20mL褐色瓶， 內含白色固體	符合	1. LC圖譜 2. NMR圖譜
2.乾燥減重	USP<731>	≤2%	1.36%	
3.含量	Titration (USP) HPLC	90~110%	99.28% 99.62±0.12%	
4.不純物	HPLC	▪ Any single peak ≤0.1% ▪ Total impurity peak ≤0.2%	N.D. N.D.	
5.MET-I impurity	^{1}H-NMR	≤0.1%	N.D.	
6.殘留溶劑	GC	Limit： Acetone 2 ppm Isopropanol 4 ppm	 N.D. N.D. (N.D.= not detected.)	

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路9號7樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMET951201

分析檢驗報告

分析檢驗結果

1.外觀

結果：20mL褐色瓶，內含白色固體。

2.乾燥減重

No.	空瓶重量 (g)	乾燥前重量 (g)	乾燥後重量 (g)	乾燥減重 (%)
1	49.2374	49.7291	49.7224	1.36

計算公式：

$$乾燥減量(\%)=\frac{乾燥前檢品重(mg)-乾燥後檢品重(mg)}{乾燥前檢品重(mg)}\times 100\%$$

3. 含量

3.1 Titration

檢品取樣重：378.46 mg

Sample no.	0.1 N $HClO_4$ 消耗量 (mL)	含量 (%)
1	19.3	99.28

計算公式：

$$含量(\%)=\frac{19.57\times(V-B)\times f}{W}\times 100\%$$

V：0.1N $HClO_4$ 溶液消耗量 (mL)

B：Blank 毫升數 (0.1mL)

f ：0.1N $HClO_4$ 溶液 factor (1.00)

W：檢品取樣重(mg)

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMET951201

分析檢驗報告

3.2 HPLC

- 標準品

STDA 秤重：101.3 mg　　STDB 秤重：100.0 mg

No.	STDA-Area (mAU*s)	STDB-Area (mAU*s)
1	3053.64	3057.29
2	3055.28	3057.33
3	3052.29	
4	3043.36	
5	3053.68	
Avg.	3051.65	3057.31
CV (%)	0.16	
D (%)	0.19	

- 檢品

No.	檢品取用重量 (mg)	Area (mAU*s)	Assay (%)
1-1	101.9	3102.12	99.35
1-2		3109.07	99.57
1-3		3107.00	99.51
1-4		3109.41	99.58
1-5		3110.04	99.60
1-6		3110.60	99.62
2-1	101.8	3109.62	99.69
2-2		3107.83	99.63
2-3		3106.82	99.60
2-4		3112.93	99.79
2-5		3110.84	99.73
2-6		3110.50	99.72
Avg.	-	-	99.62
S.D	-	-	0.12
CV (%)	-	-	0.12

計算公式：

$$\text{Assay}(\%) = \frac{Ru}{Rs} \times \frac{W_{STD}}{W_{SPL}} \times P \times 100\%$$

R_u：檢品溶液中 Methacholine chloride 之面積值

R_S：標準品溶液 Methacholine chloride 之平均面積值 ((5*A+2*B)/7)

W_{STD}：標準品秤重平均值(100.65mg)

W_{SPL}：檢品秤重(mg)

P：標準品純度(0.99)

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路9號7樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMET951201

分析檢驗報告

4. 不純物

- Test solution

	Acetylcholine chloride	Methacholine chloride
Ret. time (min)	5.706	8.275
Tailing factor	1.62	2.34

- Standard（Methacholine chloride）

STDA 秤重：101.3 mg　　STDB 秤重：100.0 mg

No.	STDA-Area (mAU*s)	STDB-Area (mAU*s)
1	3053.64	3057.29
2	3055.28	3057.33
3	3052.29	
4	3043.36	
5	3053.68	
Avg.	3051.65	3057.31
CV（%）	0.16	

- Sample

批號：P6139

	Area (mAU*s) of any other peak						$Area_{AVG}$ (mAU*s)	不純物（%）	總不純物（%）
	1	2	3	4	5	6			
SA1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	N.D.	N.D.
SA2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	N.D.	

5. MET-I Impurity

見檢附圖譜

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路9號7樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMET951201

分析檢驗報告

6.溶劑殘留

6.1 Acetone

- 標準品

成份	Acetone
Conc(μL/L) / No	64
1	241.02
2	249.21
3	252.75
Avg.	247.66
S.D	6.02
CV(%)	2.43

- 檢品

檢品批號	取樣重量(mg)	
P6139	50.3	41.9

No	Area	含量(μg/g)
SA1	0.00	N.D.
SA2	0.00	N.D.

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMET951201

分析檢驗報告

6.2 Isopropanol

- 標準品

成份	Isopropanol
Conc(μL/L) / No	5000
1	223.79
2	239.33
3	237.54
Avg.	233.55
S.D	8.50
CV(%)	3.64

- 檢品

檢品批號	取樣重量(mg)	
P6139	50.3	41.9

No	Area	含量(μg/g)
SA1	0.00	N.D.
SA2	0.00	N.D.

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.： SMET951201

分析檢驗報告

顧 客 Customer	友華生技醫藥股份有限公司		
地 址 Address	桃園市大林里大誠路 11 號	聯絡電話 Telephone	03-3614102
樣品名稱 Test Sample	Provocholine®（Methacholine chloride 100mg/vial）		
取樣者 Sampling person	友華生技醫藥股份有限公司		
技服編號 Case No.	--	收件日期 Received Date	95.12.21
檢驗日期 Test Date	95.12.22~27	報告日期 Report Date	95.12.27

聲明事項
Announced

1.本報告共 8 頁。（另含附件 49 頁）

2.未經本實驗室同意，不得摘錄或複製本報告。

3.本分析報告僅對樣品本身負責。

4.本分析報告所載資料不得轉載成為商業廣告宣傳推銷之用。

5.取樣者及樣品名稱由顧客提供。

報告簽署人
Authorized by 賴文冬

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路9號7樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMET951201

分析檢驗報告

樣品名稱 Test Sample	主成分/劑型 Ingredient	規格 Specification	批號 Lot No.	製造商 Manufacturer
Provocholine®	Methacholine chloride / Powder for inhalation	100mg/vial	P6139	--

參考標準/參考對照品 Reference Standard/ Sample	純度(%)/規格 Purity/Specification	有效日期 Expiration Date	批號 Lot No.	製造商 Manufacturer
Reference Standard	純度(%)			
Methacholine chloride	99	--	096K1088	SIGMA
Acetylcholine chloride	100	--	036K0151	SIGMA

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMET951201

分析檢驗報告

檢驗項目 Test Item	方　法 Method	規　格 Specification	結　果 Result	備註 Remark
1.外觀	廠商提供 目視	20mL褐色瓶， 內含白色固體	符合	附件： 1. LC圖譜 2. NMR圖譜
2.乾燥減重	USP<731>	≤2%	1.36%	
3.含量	Titration (USP) HPLC	90~110%	99.28% 99.62±0.12%	
4.不純物	HPLC	▪ Any single peak ≤0.1% ▪ Total impurity peak ≤0.2%	N.D. N.D.	
5.MET-I impurity	^{1}H-NMR	≤0.1%	N.D.	
6.殘留溶劑	GC	Limit： Acetone 2 ppm Isopropanol 4 ppm	 N.D. N.D. (N.D.= not detected.)	

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMET951201

分析檢驗報告

分析檢驗結果

1.外觀

結果：20mL褐色瓶，內含白色固體。

2.乾燥減重

No.	空瓶重量 (g)	乾燥前重量 (g)	乾燥後重量 (g)	乾燥減重 (%)
1	49.2374	49.7291	49.7224	1.36

計算公式：

$$\text{乾燥減量}(\%)=\frac{\text{乾燥前檢品重}(mg)-\text{乾燥後檢品重}(mg)}{\text{乾燥前檢品重}(mg)}\times 100\%$$

3. 含量

3.1 Titration

檢品取樣重：378.46 mg

Sample no.	0.1 N $HClO_4$ 消耗量 (mL)	含量 (%)
1	19.3	99.28

計算公式：

$$\text{含量}(\%)=\frac{19.57\times(V-B)\times f}{W}\times 100\%$$

V：0.1N $HClO_4$ 溶液消耗量 (mL)

B：Blank 毫升數 (0.1mL)

f ：0.1N $HClO_4$ 溶液 factor (1.00)

W：檢品取樣重(mg)

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMET951201

分析檢驗報告

3.2 HPLC

- 標準品

STDA 秤重：101.3 mg　　STDB 秤重：100.0 mg

No.	STDA-Area (mAU*s)	STDB-Area (mAU*s)
1	3053.64	3057.29
2	3055.28	3057.33
3	3052.29	
4	3043.36	
5	3053.68	
Avg.	3051.65	3057.31
CV (%)	0.16	
D (%)	0.19	

- 檢品

No.	檢品取用重量 (mg)	Area (mAU*s)	Assay (%)
1-1	101.9	3102.12	99.35
1-2		3109.07	99.57
1-3		3107.00	99.51
1-4		3109.41	99.58
1-5		3110.04	99.60
1-6		3110.60	99.62
2-1	101.8	3109.62	99.69
2-2		3107.83	99.63
2-3		3106.82	99.60
2-4		3112.93	99.79
2-5		3110.84	99.73
2-6		3110.50	99.72
Avg.	-	-	99.62
S.D	-	-	0.12
CV (%)	-	-	0.12

計算公式：

$$Assay(\%) = \frac{Ru}{Rs} \times \frac{W_{STD}}{W_{SPL}} \times P \times 100\%$$

R_u：檢品溶液中 Methacholine chloride 之面積值

R_S：標準品溶液 Methacholine chloride 之平均面積值 ((5*A+2*B)/7)

W_{STD}：標準品秤重平均值(100.65mg)

W_{SPL}：檢品秤重(mg)

P：標準品純度(0.99)

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMET951201

分析檢驗報告

4. 不純物

- Test solution

	Acetylcholine chloride	Methacholine chloride
Ret. time (min)	5.706	8.275
Tailing factor	1.62	2.34

- Standard（Methacholine chloride）

STDA 秤重：101.3 mg　　STDB 秤重：100.0 mg

No.	STDA-Area (mAU*s)	STDB-Area (mAU*s)
1	3053.64	3057.29
2	3055.28	3057.33
3	3052.29	
4	3043.36	
5	3053.68	
Avg.	3051.65	3057.31
CV（%）	0.16	

- Sample

批號：P6139

	Area (mAU*s) of any other peak						$Area_{AVG}$ (mAU*s)	不純物（%）	總不純物（%）
	1	2	3	4	5	6			
SA1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	N.D.	N.D.
SA2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	N.D.	

5. MET-I Impurity

見檢附圖譜

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路 9 號 7 樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMET951201

分析檢驗報告

6.溶劑殘留

6.1 Acetone

- 標準品

成份	Acetone
Conc(μL/L) / No	64
1	241.02
2	249.21
3	252.75
Avg.	247.66
S.D	6.02
CV(%)	2.43

- 檢品

檢品批號	取樣重量(mg)	
P6139	50.3	41.9

No	Area	含量(μg/g)
SA1	0.00	N.D.
SA2	0.00	N.D.

(2-hydroxypropyyl)trimethylammonium chloride

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center
台北縣五股鄉五權路9號7樓
Tel: (02)66251166 Fax: (02)66251177

報告號碼
Report No.：SMET951201

分析檢驗報告

Isopropanol

- 標準品

成份	Isopropanol
Conc(μL/L) / No	5000
1	223.79
2	239.33
3	237.54
Avg.	233.55
S.D	8.50
CV(%)	3.64

- 檢品

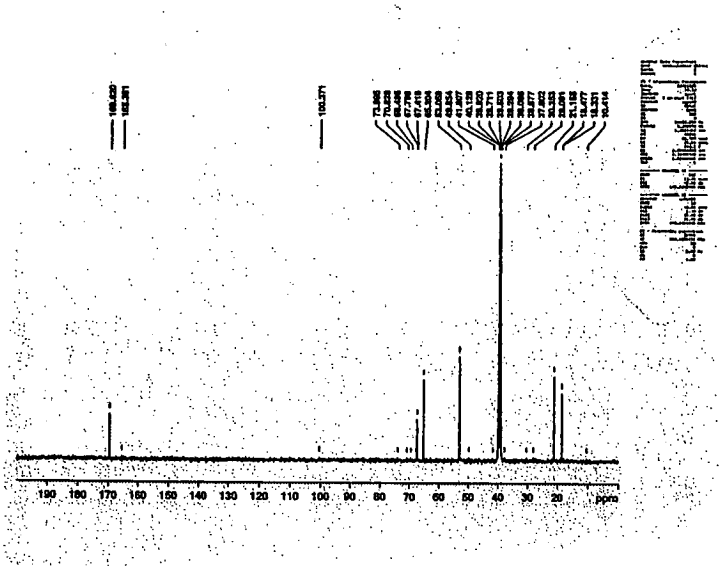
檢品批號	取樣重量(mg)	
P6139	50.3	41.9

No	Area	含量(μg/g)
SA1	0.00	N.D.
SA2	0.00	N.D.

400MHz

Solvent：DMSO - d_6 - 99.96 %D

conc. 依 procedure prepared

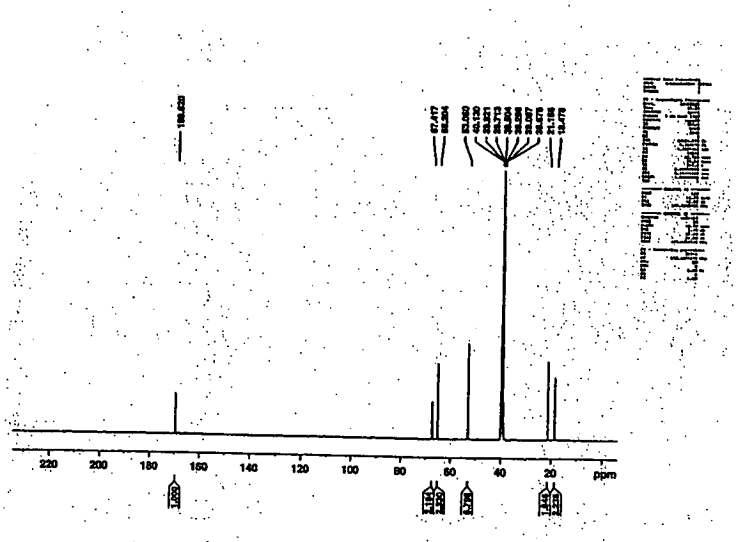


NS：200

400MHz

Solvent：DMSO - d_6 - 99.96 %D

conc. 依 procedure prepared

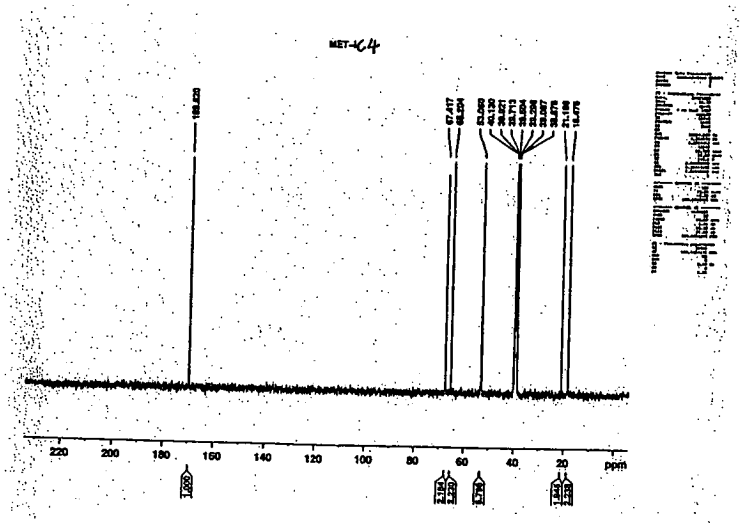


NS：2000

400MHz

Solvent：DMSO - d_6 - 99.96 %D

conc. 依 procedure prepared



NS：2000