



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 歐盟 EMA 於 2022 年 7 月發表「活性成分化學指引的修訂」觀點文章

發表單位： 歐盟 EMA

摘要整理： 賴宣宏

發表時間： 2022/07/26

內容歸類： 化學製造管制

類別： Concept paper

關鍵字： Active substance、  
Chemistry、Nitrosamines、  
Cohort of concern

資料來源：  
[Concept paper on the revision of the guideline on the chemistry of active substances](#)

- 重點內容：
1. 歐盟藥品監管單位於 2018 年起，發現沙坦類(sartan)活性成分及其他活性成分中存在亞硝胺類 (N-nitrosamines)不純物，顯示出活性成分的開發、製造和評估過程中並未充分考慮形成亞硝胺類不純物的風險，因此，計劃於相關法規中，進一步納入不純物，如亞硝胺類不純物、其他關注類群(cohort of concern)(註 1)不純物和其他強效毒素(potent toxins)的預防、風險緩解和控制等法規建議，本指引為計畫修訂的指引最重要的指引之一。
  2. 本文件建議「活性成分化學指引」的修訂應考慮以下方面：
    - (1) 納入適當的製程開發之指導原則，以盡可能減少亞硝胺類不純物或其他關注類群化合物，以及其他強效毒素存在的可能性，應提供所選的製程之合理性說明。
    - (2) 納入使用於製程中的所有物料(包括原物料、起始物和中間體)，須提供資料之指導原則，包括物料在製程步驟中的功能、用量、潛在污染物和整體的品質等資料。
    - (3) 納入須針對亞硝胺類不純物或其他關注類群化合物，以及其



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- 他強效毒素的存在或生成進行探討之指導原則，應依 ICH M7 指引建議之新系統性方法，探討致突變性不純物。
- (4) 納入回收物料再使用的指導原則。
  - (5) 納入亞硝酸類不純物或其他關注類群化合物，以及其他強效毒素的特定控制選項之指導原則，包括可能的控制點和允收標準。
  - (6) 納入須考量在儲存過程中生成亞硝酸類不純物、其他關注類群化合物，以及其他強毒素之指導原則。
3. 修訂後的指引預期將提供以下更為全面的指導原則：
- (1) 識別亞硝酸類不純物和其他關注類群化合物形成的風險因素。
  - (2) 制定可能避免或防止亞硝酸類不純物的生成和存在的策略，其中一些策略也適用於其他不純物，例如關注類群化合物或其他更普遍的強效毒素。
  - (3) 闡明申請人應如何在審查案件中，記錄和討論這些在活性成分中的潛在不純物。

註 1：ICH M7 指引所述之關注類群為 aflatoxin-like-、N-nitroso-與 alkyl-azoxy 化合物，此類化合物具高致突變性，其每日最大攝入量可能低於毒理關切閾值 (threshold of toxicological concern)。