



藥品可浸出物及可滲出物之 研發策略指導原則

第一版

中華民國 112 年 11 月 2 日

財團法人醫藥品查驗中心

序言

藥品之可滲出物可能造成患者過敏及其他相關之潛在安全疑慮，包裝系統和最終藥品的可浸出物與可滲出物管理，便成為許多藥品劑型研發及上市申請時的重要資料，尤其是被認為具有較高包裝系統交互作用風險以及較高投藥途徑相關安全風險的劑型。有鑑於我國尚未發布針對藥品可浸出物及可滲出物之指引，故制定此指導原則，闡述與品質相關之法規考量，期能提供藥品研發階段之品質管制策略參考。

【撰寫團隊】

賴宣宏審查員、莊秉澄小組長、余珮菁專案經理、盧青佑副組長、葉嘉新組長、賴怡君主任、陳可欣主秘、徐麗娟副執行長、林時宜執行長

目錄 (Table of Contents)

1	前言.....	2
2	可浸出物、可滲出物及遷移物.....	3
3	可浸出物及可滲出物評估的相關概念.....	3
3.1	可浸出物評估的一般概念.....	3
3.2	可滲出物評估的一般概念.....	4
3.3	安全閾值(Safety Threshold).....	5
4	可浸出物試驗設計的一般考量.....	6
4.1	浸出技術.....	6
4.2	浸出介質之化學性質.....	7
4.3	不以溶劑作為介質的浸出.....	8
5	可滲出物試驗設計的一般考量.....	8
6	可滲出物特性分析.....	11
6.1	分析閾值(Analytical Threshold).....	11
6.2	分析方法的要求.....	12
7	確立可滲出物與可浸出物之相關性.....	12
8	制訂可滲出物規格與允收標準之考量.....	13
9	其他考量.....	14
9.1	模擬試驗.....	14
9.2	無機(元素)可滲出物.....	14
10	名詞解釋.....	15
11	參考文獻.....	16

本指導原則係參考美國藥典^(1,2)之規範，亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法。如果未來有相關的科學證據，則會進一步修訂此指導原則。本指導原則非審查基準，若有不同的研發方式，可透過諮詢管道與查驗中心討論。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依中央衛生主管機關之指示為準。

若對此指導原則有任何疑問，歡迎來信至 feedbackbox@cde.org.tw

1 前言

於藥品之製造、包裝、儲存、分銷和管理過程中，藥品及其成分可能接觸製造和包裝設備的組件和組成材料，以及一級和二級包裝組件與系統，此類接觸可能造成藥品與前述組件和材料之間產生交互作用，例如，化學物質自任何前述組件和材料中遷移(migration)或滲出(leaching)至藥品中，並在給藥過程轉移至患者身上，患者也可能於給藥過程中直接接觸包裝/投藥系統而接觸該物質。

由於某些超過特定濃度的可滲出物(leachables)，可能對患者之安全性造成疑慮和/或產生藥品配方相容性的問題，因此，可滲出物的管理對於製藥、生物技術/生物藥品製造商及衛生主管機關來說，皆為重要之議題。1980 年代，美國發現可滲出物可能造成患者過敏及其他相關之潛在安全疑慮，此後，美國食品藥物管理署(FDA)便開始正式且全面地處理藥品的可滲出物問題⁽³⁻⁵⁾，自當時起，包裝系統和最終藥品的可浸出物(extractables)與可滲出物管理，便成為許多藥品研發及上市申請時的重要資料，尤其是被認為具有較高包裝系統交互作用風險以及較高投藥途徑相關安全風險的劑型(見表 1-1)。請注意，表 1-1 乃源自 FDA 指引「Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics」⁽⁶⁾的原始概念，該表格的某些劑型，其與包裝成分相互作用之可能性已調降為較低的等級。其餘相對風險較高的劑型包括：吸入氣化噴霧劑(inhalation aerosols)和吸入溶液、注射劑和注射懸液、眼用製劑和經皮軟膏與貼片。然而，低風險劑型(如：外用和口服劑型等)亦存在某些風險，對於這些劑型，仍有必要適當地進行可滲出物評估。

表 1-1.基於風險的可滲出物考量方法^{a (6)}

一般類別藥品包裝關切範例			
給藥途徑相關關切程度	包裝組件—劑型交互作用之可能性		
	高	中等	低
最高	吸入氣化噴霧劑和噴劑	注射劑和注射懸液；吸入溶液	無菌粉劑和注射用粉劑；吸入粉劑
高	經皮軟膏與貼片	眼用溶液和懸液；鼻氣化噴霧劑和噴劑	—
低	外用溶液和懸液；外用與舌下氣化噴霧劑；口服溶液和懸液	—	口服錠劑與口服膠囊(硬膠囊與軟明膠膠囊)；外用粉劑；口服粉劑

^a 此表僅針對各種劑型，提供一般可滲出物審查考量的簡易概述，不應因此推斷此處定義之「低風險」劑型(如：口服錠劑)不存在可滲出物相關之風險。(本表源自 FDA 指引「Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics」⁽⁶⁾)

2 可浸出物、可滲出物及遷移物

可浸出物為實驗室條件下，自藥品包裝/投藥系統、包裝組件或組成包裝材料釋出至浸出溶劑(extraction solvent)中之有機和無機化學物質。而可滲出物則是在一般儲存條件下或於加速安定性試驗中，自藥品包裝/投藥系統、包裝組件或組成包裝材料滲出至藥品中的外來有機和無機化學物質。另一個與可滲出物概念相似的名詞是遷移物(migrants)。遷移物亦為存在於藥品中之外源有機與無機化學物質，於正常儲存和使用條件下，或於加速安定性試驗中，自包裝/投藥系統、包裝組件或組成包裝材料滲出至藥品中。遷移物與可滲出物之不同處在於，遷移物必須跨越諸如一級與二級包裝提供的物理屏障才會存在藥品中。因此，存在於藥品中的遷移物並非因藥品直接作用於遷移物之來源而產生，而是來自二級、三級包裝和輔助組件。

3 可浸出物及可滲出物評估的相關概念

3.1 可浸出物評估的一般概念

藉由評估藥品(最終成品)的可滲出物，可有助於了解包裝組件、材料或包裝/投藥系統與藥品間接觸的潛在影響。藥品可滲出物評估可包括遷移試驗或可滲出物試驗，其目的為發現(discover)、鑑別(identify)和量化(quantitate)自所接觸的包裝系統、組件或材料中遷移並累積於藥品的可滲出物；或可採用模擬浸出試驗(simulation extraction study)以進行此類評估，然須證明以模擬浸出試驗取代遷移試驗之合理性。由於藥品之包裝/投藥系統為潛在可滲出物的主要來源，因此應於進行任何可滲出物評估之前，針對包裝/投藥系統、一級和某些不會接觸但可能產生交互作用的二級包裝組件及其組成材料等，進行可浸出物之評估。此外，亦可針對特定之製造和包裝設備組件及組成材料，以及某些被認為具有高滲出傾向(high leaching potential)或已存在可滲出物問題之三級包裝組件，進行此類可浸出物評估。

浸出試驗(extraction studies)為建立特定藥品包裝/投藥系統、包裝組件或組成材料之可浸出物輪廓圖(extractables profile)之試驗。浸出試驗也被稱為對照浸出試驗(controlled extraction studies)。依據不同目的及實驗室條件(例如溶劑、溫度、化學計量等)的不同，浸出試驗可能加速或增強藥品之正常儲存狀況和使用狀況。可浸出物本身或衍生自可浸出物的物質，可能於正常儲存和使用條件下滲出至藥品中，成為可滲出物，因此，可浸出物有可能成為可滲出物。可浸出物之評估可用於：

- 分析包裝/投藥系統、包裝組件、複合式藥品醫療器材組件、製造組件及其各種組成材料之特性；
- 協助選擇組件和組成材料，促進安全且有效的藥品包裝/投藥系統、製造系統和流程的

及時研發；

- 了解各種製造流程(例如滅菌)對包裝組件及其潛在可滲出物的影響；
- 建立最壞情境下之潛在可滲出物輪廓圖(potential leachables profile)，並藉此促進可滲出物試驗的進行、可滲出物規格和允收標準(必要時)的制訂，以及潛在和實際存在之可滲出物安全性評估/驗證的進行；
- 建立最壞情境下的潛在可滲出物輪廓圖，並藉此在無法以科學方法確定實際存在的可滲出物時，促進潛在可滲出物之安全性評估/驗證的進行；
- 促進評估患者身體組織(如：口腔、鼻粘膜)因直接接觸包裝或複合性藥品之醫療器材組件(例如定量噴霧吸入劑的塑膠啟動器/吸嘴)而導致患者暴露在化學物質之情況；
- 促進可滲出物與可浸出物的定性與定量相關性之建立(qualitative and quantitative correlation)；
- 促進包裝組件、複合性藥品醫療器材組件和組成材料之可浸出物規格和允收標準(必要時)的開發；
- 促進造成上市藥品品質和/或安全問題(例如不符合規格)之已確認可滲出物的來源調查。

藉由前述方式，可浸出物評估將可於品質源於設計(QbD)原則的支持下，用於藥品包裝/投藥系統的研發與製造。須注意的是，儘管多數可浸出物評估的目標是分析包裝/投藥系統和材料的特性，可浸出物評估亦可用於潛在可滲出物之研究。

3.2 可滲出物評估的一般概念

可滲出物包括具廣泛化學多樣性的有機和無機化學物質，因其對患者之潛在安全性風險和對藥品之潛在相容性風險，因而須加以關注。為評估前述風險並管理可滲出物導致的潛在疑慮，必須鑑別可滲出物，並了解藥品於架儲期內所累積的可滲出物量，藉由這兩項資訊，可確立患者暴露量(劑量)之大小和個別可滲出物造成的安全風險，以及任何可能存在的藥品相容性問題。

承上(第 3.1 節)所述，欲具體評估包裝組件、材料或包裝/投藥系統接觸藥品所造成的潛在影響，須檢測最終藥品的可滲出物。藥品可滲出物基本的評估內容應包含遷移或可滲出物試驗，其目的為依照藥品的實際生產、儲存和臨床使用條件，發現、鑑別和量化自所接觸的系統、組件或材料遷移並累積於最終藥品劑型中的可滲出物。可滲出物試驗(leachables studies)係針對仍處於架儲期內的藥品，為定性和定量特定可滲出物輪廓圖而進行的實驗室研究。可滲出物試驗的目的，要在定義的分析閾值參數(analytical threshold parameters)內，系統性且合理地鑑別與定量(即特性分析)藥品的可滲出物。可滲出物試驗結果將用於整體可滲出物之評估，藉此了解可滲出物對患者安全性與藥品品質和安定性的影響。可滲出物試驗能用於：

- 協助選擇組件和組成材料，促進安全且有效之藥品包裝/投藥系統、製造系統和流程的及時研發；
- 結合適當的可浸出物評估，以促進藥品之可滲出物與可浸出物定性與定量相關性的建立

- ；
- 建立最壞情境下的藥品可滲出物輪廓圖，並藉此促進藥品可滲出物規格和允收標準(必要時)的制訂，以及可滲出物之安全性評估/驗證的進行；
 - 找出特定藥品於架儲期內的可滲出物含量累積趨勢；
 - 促進藥品包裝/投藥系統、包裝組件、組成材料、配方成分之變更管制(change control)流程的進行；
 - 促進導致已上市藥品發生不符合規格(out-of-specification, OOS)之已確認可滲出物的來源調查。

藉由前述方式，可滲出物試驗與評估將可於品質源於設計(QbD)原則的支持下，用於藥品包裝/投藥系統的研發與製造。完整之可滲出物評估包括了解個別可滲出物的安全性影響、個別可滲出物的安全性驗證，以及個別可滲出物對藥品安定性(意即相容性)的影響。值得注意的是，正常使用藥品時，某些包裝和複合性藥品醫療器材組件會(或可能會)直接接觸患者口腔、鼻粘膜或其他身體組織，此類包裝組件包括定量噴霧吸入劑和乾粉吸入器吸嘴、經皮貼片等，患者可能因直接接觸這些組件而接觸到化學物質，評估患者暴露在此類直接接觸情境的最佳方式為進行可浸出物評估和浸出試驗。

3.3 安全閾值(Safety Threshold)

雖然藥品可滲出物可視為特定種類之藥品不純物，目前法規上的藥品不純物指引⁽⁷⁾並未涵蓋可滲出物。目前為藥品可滲出物設定的閾值乃基於患者之安全性考量或當前之分析技術能力所設定的。由於目前化學分析技術已能檢測極微量(意即 ng/mL、ng/g)的有機和無機化學物質，因此安全閾值對可滲出物評估來說特別重要。由於分析技術的限制，針對可滲出物輪廓圖中所有化學物質進行鑑別和風險評估(或驗證(qualification))，就毒理學角度來看既無必要也不可行。安全閾值係基於科學和風險，以既有毒理學資訊和考量其他安全性風險因子，例如給藥途徑、每日暴露量和治療持續時間，訂定可滲出物之可接受含量。由於安全閾值源自於暴露量數據(exposure data)，例如每日總攝取量(total daily intake, TDI)，故必須將安全閾值轉換為濃度單位(例如 μg/mL)，才能做為實驗室的分析閾值。該分析閾值將可作為在考量可滲出物輪廓圖中何項化學物質應進行化學特性分析和安全性評估與驗證時的指引。

目前已實際用於藥品研發的安全閾值概念範例，即為毒理關切閾值(threshold of toxicological concern, TTC)⁽⁸⁾。歐盟醫藥管理局(European Medicines Agency, EMA)採用 TTC 概念，使用過量癌症風險因子 10^{-5} (十萬分之一)評估基因毒性不純物⁽⁹⁾。EMA 使用 TTC 方法，針對基因毒性不純物，建議其安全閾值為每日總攝取量(TDI) 1.5 μg/day。安全閾值的其他範例，包括 PQRI (Product Quality Research Institute)針對經口吸入與鼻用藥品(Orally Inhaled and Nasal Drug Products, OINDP)的個別有機可滲出物所建議的安全關切閾值(safety concern threshold, SCT)和驗證閾值(qualification threshold, QT)^(3,10)，針對個別有機可滲出物之 SCT 值建議為每日總攝取量 0.15 μg/day，QT 值則建議為每日總攝取量 5 μg/day。TTC 方法的應用，為 PQRI 之 SCT 值的推導提供了基礎和指引，使用風險因子 10^{-6} (百萬分之一)，而非

EMA 閾值所用的 10^{-5} 數值，這是考量到某些藥品可能終生使用，並以直接投藥的方式進入敏感患者族群的罹病器官，因此認為更低的閾值較適合 OINDP 類藥品之可滲出物。此外，可滲出物通常為工業化學物質，在結構上與原料藥或其他配方組成物並無直接之關聯。可滲出物含量低於 SCT 值時，通常不須要對其進行鑑別和安全性評估，而含量低於 QT 值且不具致癌性或刺激性之警示結構(structure alert)的可滲出物，則不須進行化合物特定性(compound-specific)之安全性風險評估。值得注意的是，SCT 值和 QT 值皆非管控閾值(control threshold)或由安全性驅動之限值(safety-driven limit)，而僅是可滲出物的評估閾值。特別是 SCT 值，為用以對未知藥品可滲出物進行特性建立的閾值。有別於 SCT 值，可針對已知可滲出物和潛在可滲出物(意即可浸出物)依個別關切程度訂定安全含量。

在 OINDP 中，有某些「情況特殊」的化合物，由於其特定的安全性問題(例如致癌性)，被認為需要更低的閾值，故此類化合物的評估需要特定的分析技術和方法，此類 OINDP 特殊化合物包括：多環芳香烴碳氫化合物(polyaromatic hydrocarbons, PAHs)或多環芳烴(polynuclear aromatics, PNAs)、亞硝胺(*N*-nitrosamines)和 2- 氫硫基苯并噻唑(2-mercaptobenzothiazole)等。

4 可浸出物試驗設計的一般考量

4.1 浸出技術

進行浸出的方式有許多種，但使用的方式必須符合浸出評估的目標。常見的實驗室浸出技術包括：

- 浸漬(maceration，以溶劑浸泡)—於低於溶劑沸點的溫度下，將測試物在有機或水性浸出溶劑中浸泡一段時間。分析員亦可將浸出溶劑直接填入容器封蓋系統中，並存放於適當溫度下。
- 迴流(reflux)—將測試物浸泡於沸騰溶劑中一段時間。
- 索氏提取(S Soxhlet)—將測試物放置於索氏提取裝置的「套管」中，且以沸騰燒瓶/冷凝器系統的再蒸餾溶劑緩慢填入提取裝置；週期性地將浸出溶劑(包含可浸出物)虹吸回沸騰的燒瓶中，接著再次進行該流程(重複多次直到達到平衡)。
- 密封容器(sealed vessel)—將測試物和浸出溶劑密封於能夠承受高溫和高壓的容器內，置入實驗室的滅菌釜中，並用蒸氣加熱一段時間。
- 基於儀器的溶劑浸出—將測試物置入密封的裝置中，並進行自動循環浸出，例如加壓流體浸出、微波輔助浸出和超臨界流體浸出。
- 超音波處理(sonication)—將測試物和浸出溶劑放入玻璃容器中，並部分浸入超音波水浴中。

以上每一種浸出作用/技術皆具其獨特的優點和限制，例如，迴流浸出非常有效，但對於某些例子來說可能過於劇烈，可能會導致某些有機可浸出物發生熱分解；超音波處理的浸出能力很難控制；由於水的沸點相對較高，因此較不適合用於迴流和索氏提取，但將水用於密封容器卻非常適合。當可浸出物評估的目標為鑑別和定量組件或材料的化學添加物含量

時，通常會使用軟化、膨脹或溶解(對無機可浸出物來說為消化(digestion))該組件或材料的浸出技術和流程，以釋放定量的化學添加物以供分析。

4.2 浸出介質之化學性質

浸出過程藉由浸出介質(extracting medium)完成，因此，與生成可浸出物相關的所有參數中，浸出介質是最重要的，而其他參數僅僅促進了浸出過程。對浸出介質(或媒介)選擇的合理性，策略上相對簡單，但執行上卻相對複雜。就策略來說，如果某浸出試驗之目的是為了模擬最壞情境下的可滲出物輪廓圖，則理想情況為浸出溶劑與藥品配方具有相似或更強的浸出效果，進而取得相似之定性/定量可浸出物輪廓圖，指引和相關規範^(6,11,12)亦明確提及此要點。因此，上述模擬試驗最合乎邏輯的執行方式為使用藥品配方本身作為浸出介質，且建議在不存在其他因素的情況下，皆採用此作法。然而，在某些情況下，使用藥品配方作為浸出介質，可能使可浸出物之特性分析過程變得複雜，甚至到無法執行的程度。當直接使用藥品作為浸出溶劑的方式不可行時，可使用藥品媒液(drug product vehicle)或安慰劑(placebo)作為有效的浸出介質，其原因為藥品本身的浸出能力通常並非來自原料藥，而是來自配方中的賦形劑(即藥品媒液)。

當必須使用模擬溶劑(simulating solvents)進行浸出試驗時，必須對所有溶劑組成的合理性作說明。為此，必須了解所有影響溶劑「浸出能力」的配方和/或模擬溶劑的所有物理化學特性。某些情況中，因配方較為簡單，可以很容易地說明和模擬其特性。例如，針對有機可浸出物，由可溶性成分組成之極性水性藥品(例如含原料藥、緩衝液和稀釋劑的注射劑)的浸出能力主要受藥品的酸鹼值影響，在這種情況下，用緩衝溶液系統分析模擬藥品酸鹼值以進行浸出試驗為合理的方式。而針對無機可浸出物，使用具有相似金屬螯合特性的藥品媒液做為模擬溶劑為合理的方式。或者，針對大部分非極性藥品，可以使用便於分析的有機溶劑進行模擬，例如，針對定量噴霧吸入劑(metered dose inhalers, MDIs)使用的氯氟碳化合物和氫氟烷化合物推進劑，可使用二氯甲烷作為浸出溶劑進行模擬，而 MDI 常用乙醇做為助溶劑，則可使用異丙醇進行模擬。許多藥品的組成成分介於前文討論的極性和非極性範圍之間，舉例來說，此類藥品包括含有穩定劑、助溶劑、螯合劑和緩衝劑的「水性」藥品、含脂質的藥品，以及含有蛋白質、胜肽和血液衍生的生物技術藥品，此類藥品特有之極性確立了其「浸出能力(extracting power)」，因此，適當的模擬溶劑應具有與該藥品相當之極性。可互溶的二元混合溶劑(binary mixture of miscible solvents)，例如醇類與水，已作為上述藥品的模擬溶劑。

當單一模擬溶劑的使用對特定藥品來說可能不足夠，或可浸出物評估對應之材料或包裝系統將用於多種、組成多元藥品時，在此情況下，藥品促使容器封蓋系統釋出化學物質的作用力可由多種浸出溶劑來模擬，每一種溶劑將可反映藥品一種或多種的浸出機制。對於藥品與包裝系統產生交互作用風險相對較高，且給藥途徑的相關安全風險也相對較高的藥品(如：吸入氣化噴霧劑和溶液、注射劑和注射懸液)，多種模擬溶劑的使用亦符合相關規範之建議⁽⁶⁾。因此，對於須要進行浸出試驗，以模擬藥品可滲出物輪廓圖之高風險藥品的包裝系

統組件和材料，建議使用具有不同極性、酸鹼值、離子強度或浸出能力的多種溶劑(或浸出介質)(見表 4-1)。當可浸出物評估的目標為分析材料特性時，需在質與量的層面上均能有效浸出，此時，就無必要也不適合使用模擬溶劑。通常進行此類浸出時，須使用能軟化、膨脹或溶解材料聚合物基質的較強有機溶劑系統，以釋放出足夠的添加物和其他化學物質。

表 4-1 特定包裝組件可能使用之浸出介質

包裝組件	可能的浸出介質 ^a
MDI 閥之合成橡膠密封圈(MDI 成分包含 1,1,1,2-tetrafluoroethane 和 乙醇)	非水性溶劑(例如：二氯甲烷(dichloromethane)、異丙醇(isopropanol)、己烷(hexane)) ^b
乾粉吸入劑吸嘴	水(非緩衝劑) 異丙醇 ^c
小容量注射瓶橡膠瓶塞(水性配方緩衝酸鹼值為 6.5)	水(酸鹼值為 5.2) 水(酸鹼值為 9.5) 異丙醇：水(50：50) ^d
大型容量注射用塑膠袋(水性配方緩衝酸鹼值為 7.2)	水(酸鹼值為 5.2) 水(酸鹼值為 9.5) 異丙醇：水(50：50) ^d

^a 表 4-1 所列出可能浸出介質僅為範例之用，請勿解讀為標準建議。

^b 此類浸出介質反映出 MDI 配方中使用的有機溶劑所具有之多種極性。

^c 此類浸出介質反映出人體唾液同時具有親水性和親脂性，進而造成該浸出介質的特殊作用。

^d 此類浸出介質反映出藥品配方的化學性質。使用酸鹼值範圍略超過藥品酸鹼值的介質，有助於探討酸鹼值對可浸出物輪廓圖的潛在影響。使用含有有機溶劑的水性混合溶劑時，應考慮藥品配方中可能存在的添加物，例如可能影響藥品配方滲出能力的助溶劑。選用的有機溶劑類型及其於浸出介質中的比例，取決於藥品配方的特定化學性質，以及實務上與檢測可浸出物相關的問題。

4.3 不以溶劑作為介質的浸出

並非所有藥品皆以溶液為介質而接觸包裝材料，且與可浸出物相關的問題也並非皆涉及溶液相。例如，用於乾粉吸入器的膠囊或泡殼包裝，可能將其揮發性物質或脫模劑等特殊的表面添加物滲入所盛裝的乾粉中；裝有口服固體制劑之塑膠瓶標籤的黏著劑，可能成為該藥品所含有的揮發性可滲出物；而包裝在低密度聚乙烯容器中的吸入溶液劑，則可能含有來自木製運輸托盤等三級包裝或輔助組件的揮發性遷移物。在後兩種情況中，化學物質可經由塑膠容器遷移且揮發至空氣中，並在藥品中成為遷移物而持續累積。專門設計用於揮發性有機化合物的浸出技術，通常直接連結至分析儀器。此類浸出技術包括頂空分析(headspace analysis, HD/GC)、直接熱脫附(direct thermal desorption, 通常連結氣相層析法, TD/GC)和連結氣相層析法之熱重分析(thermogravimetric analysis, TGA/GC)。

5 可滲出物試驗設計的一般考量

雖然可滲出物試驗可在藥品開發/製造生命週期的任何階段完成，但可滲出物試驗在藥品開

發後期或者藥品安定性評估期間尤其重要。理想的可滲出物評估應如下述方式進行：

- 應使用實際藥品進行評估，而非進行模擬(但某些情況下仍建議參考「9.1 模擬試驗」章節)。
- 應使用實際欲上市之包裝和投藥系統進行評估，而非使用原型或系統組件。
- 進行可浸出物評估時使用的包裝組件批次，應與用於可滲出物評估的包裝組件批次相同。
- 所評估的藥品，其製程應可反映實際之量產製程，包括藥品的製造和包裝/投藥系統、填充藥品至包裝/投藥系統、填充後處理(如：最終滅菌)、分銷、儲存和臨床使用等。儘管可滲出物試驗可能包括加速試驗，但不應僅限於加速之條件，亦須包括即時(real-time)之評估。

可於藥品開發早期進行可滲出物試驗(例如臨床前階段)，以利包裝組件及其組成材料的選擇，對於某些「高風險」劑型(見表 1-1)，選擇合適的包裝組件和組成材料非常重要，此類可滲出物試驗尤其有用。各種包裝組件和組成材料可以同時進行評估，並針對各包裝組件確定和評估可滲出物之輪廓圖，對於一級包裝系統或複合性藥品/器材藥品來說，可藉由包裝系統與藥品配方或安慰劑配方之直接接觸來達成。使用安慰劑配方時，可將其視為一種模擬溶劑，將可浸出物作為潛在的可滲出物進行特性分析(請參考模擬試驗章節)。在任何一種情況下，可滲出物試驗之試驗條件(例如時間、溫度等)皆應以與藥品使用壽命或架儲期相關的條件為基礎。臨床前開發階段的可滲出物試驗可採用系統性設計，以支持 QbD 流程和原則。亦應注意的是，在高風險劑型藥品開發過程早期階段，可滲出物之評估建議使用以確認性毒理或臨床試驗(definitive toxicology or clinical studies)之批次來進行。對於「低風險」劑型(如：口服固體制劑、外用粉劑)，於整個藥品開發過程中進行可滲出物研究可能是合適的，以評估並從而避免可能於開發後期階段或上市藥品出現的包裝系統問題。

為支持藥品的上市申請，在高風險劑型開發後期階段，當可取得藥品上市的最終包裝型式時，可於整體藥品安定性試驗期間，針對最終的查驗登記批次進行可滲出物試驗。上述可滲出物安定性試驗的結果，可用於建立可滲出物與可浸出物間的相關性、鑑別可滲出物含量累積趨勢、評估個別可滲出物，以及於安全基礎上對其進行驗證(qualify)，並制定可滲出物規格和允收標準(必要時)。針對吸入氣化噴霧劑和其他 OINDP，應於大規模的 ICH 查驗登記安定性計畫⁽³⁾中納入可滲出物試驗，且應據以規劃儲存條件和安定性試驗時間點。針對包裝/投藥組件直接與患者接觸的情況(如：定量噴霧吸入器或乾粉吸入器之啟動器吸嘴)，可視預期的用途，採行適當的時間/溫度暴露條件，並使用適當的模擬溶液，評估可浸出物(潛在的可滲出物)。

此外，可能須視情況於藥品上市後進行可滲出物的評估。舉例來說，已上市藥品進行必要或預期的變更時，可能也須進行藥品可滲出物試驗。此類可滲出物試驗通常是為了支持高風險藥品的變更管制，尤其是對那些既有可滲出物規格和允收標準的藥品，亦可能適用於其他類型藥品、複合性藥品/器材藥品等，而可能的變更包括但不限於：藥品配方、藥品製造流程、一級和二級包裝組件或其組成材料、一級和二級包裝組件或其組成材料的製造或組裝過程，以及藥品仿單中註明的投藥系統。當任何變更導致患者接觸到與原核准藥品不

同的可滲出物時，除非能夠提供足夠的科學理由，否則必須於變更管制中納入可滲出物試驗。

儘管低風險劑型(例如口服固體製劑、外用粉劑)通常不會要求於藥品查驗登記時提供可滲出物試驗資料(表 1-1)，但可滲出物仍可能於安定性試驗期間出現或存在於已上市藥品的不純物中，舉例來說，標籤黏著劑中的化學添加物可穿透一級塑膠包裝而出現在容器中的口服固體製劑中。因此，應視情況針對「低風險」製劑進行可滲出物試驗。未主動進行可滲出物評估可能導致研發中或已上市藥品出現 OOS (不符合規格)結果，並需要在調查過程中「緊急」進行可滲出物試驗。此時可滲出物試驗之設計將取決於個別情況，但一般而言，皆有必要對可滲出物鑑別和定量、評估其安全性且可能須進行可滲出物驗證，並確定可滲出物與包裝組件可浸出物之關聯性。此外，可滲出物亦可能藉由與製程設備及三級包裝系統之接觸而產生。

特定可滲出物試驗的設計取決於整體可滲出物評估之目的和目標，而儘管其目的和目標可能不同，但可滲出物試驗皆需要相似之資訊，方可進行正確之設計。首先，了解所有潛在可滲出物為何(即鑑別)和最大可能累積量非常重要。包裝組件製造商能夠針對包裝/投藥系統和各種組成材料的化學成分，以及此類組件和材料的製造流程提供詳細訊息，可能以材料安全資料表、技術資料表、測試報告或機密通訊的形式提供此類資訊，用於推論潛在的可滲出物。亦可針對包裝組件和/或其組成材料進行可浸出物評估(包括浸出試驗)，以直接評估潛在的可滲出物。無論化學資訊如何取得，重要的是應確保考量了成品包裝系統中所有潛在可滲出物的來源，包括任何來自一級和二級包裝組件、其組成材料、塗層、清潔、潤滑、切割、滅菌、組裝、或與製造最終包裝/投藥系統相關流程等來源的化學物質。應使用包裝和投藥系統的化學資訊，以建立潛在可滲出物列表及其可能之累積含量。

潛在可滲出物具有顯著的化學多樣性，因此具有多樣的物理和化學性質，包括極性、揮發性、溶解度等。例如，揮發性化合物能夠更容易地藉由間接接觸遷移至任何類型的藥品中，而非揮發性化合物則通常須經由直接接觸進行遷移。應考慮藥品接觸的兩個層面：接觸的性質(意即直接接觸或間接接觸)和接觸的持續時間(暫時接觸或連續接觸)。藥品未直接接觸包裝組件時(例如，吸入粉劑裝在膠囊中，再包裝於泡殼包裝中)，相對較不具揮發性的化合物較不可能自包裝系統遷移至藥品中，但揮發性化合物則可能遷移至藥品中。藥品僅短暫地接觸包裝組件時(例如吸入器的吸嘴)，化學物質不太可能於此短暫的時間中自組件發生遷移，但是如果藥品持續接觸包裝組件(如：藉由給藥套組自藥袋進行注射投藥)，那麼所有類型的化合物都有可能遷移至藥品中。

嚴謹的可滲出物評估應考量一級包裝來源以外的可滲出物，例如必須考量二級包裝，以及視情況考量三級包裝。以半透性聚合物(例如低密度聚乙烯容器)組成一級包裝時，必須針對用於二級包裝所用之標籤、油墨、黏著劑等以評估其潛在可滲出物，同樣地，存在於三級包裝中(例如木製托盤、紙箱、塑膠外膜等)的揮發性化合物亦可能遷移至此類塑膠瓶的藥品中，因此，於藥品中檢測到或懷疑有未知不純物存在時，亦應考慮源自三級包裝的遷移物。

設計任何可滲出物試驗時，也必須考量藥品配方的各種特性。例如，配方通常為固態或液態，且已有充分的文獻證明其物理狀態會影響滲出過程，因此若藥品於生產過程中發生了物理狀態變化(例如冷凍乾燥是由液態轉變為固態)，則應於設計可滲出物試驗時，考量藥品預計處於各種物理狀態的持續時間。如果藥品於使用過程中發生了物理狀態變化(例如，液體霧化為蒸氣)，則應考量於液體狀態儲存期間來自容器的可滲出物，以及於使用過程中來自投藥裝置的可滲出物。此外，雖然通常僅對最終包裝藥品的可滲出物進行評估，然而在某些情況下，半製品(如：吸入粉劑的散裝膠囊)可能長期存放於不同的一級包裝中(例如鋁箔袋)而化合物可能自其滲出，如果藥品的製造過程中，持續存在此類自散裝包裝中遷移出的化合物且夾帶於藥品中時，就應將其視作可滲出物並適當地進行管制。亦應考量包裝和投藥系統與患者接觸的性質。相較於接觸粘膜、組織、骨骼或牙本質，只是接觸表皮時，化學物質直接遷移至患者身上的可能性較小。

6 可滲出物特性分析

可滲出物試驗的主要目標即是分析可滲出物的特性，如：發現、鑑別和定量特定藥品中的可滲出物含量。可滲出物特性的分析方法，係依據藥品基質(drug product matrix)的性質、潛在可滲出物的鑑別和可能的累積量，以及採用的可滲出物評估閾值和分析方法的靈敏度而開發。與一般藥品不純物分析方法(其標的分析物多半與原料藥相關)不同，可滲出物具有廣泛的化學多樣性，且可能來自包裝/投藥系統等來源。此外，可滲出物在藥品中的累積量也可能不同，總結上述因素，對微量分析來說形成了重大的挑戰，尤其是針對有機可滲出物的鑑別。在某些情況下，可於可滲出物評估之外進行潛在可滲出物之鑑別，藉此緩解前述難題，例如於模擬浸出試驗中進行可浸出物的評估(請參考「9.1 模擬試驗」章節)。

在說明可滲出物特性分析的流程、分析技術和方法之前，須先聲明的是，上述整體可滲出物特性分析之最終目標其實無法在所有現實狀況中達成，即使結合最良好的技術及當前最先進的分析方法也是如此。事實上，沒有任何分析技術能夠發現、鑑別和定量所有有機與無機可滲出物。舉例來說，可能無法針對所有的有機可滲出物取得可靠的對照標準品，以用於鑑別或校準定量儀器，鑑於此情況，務實的可滲出物特性分析目標，可調整為以正確的方法針對藥品中高於設定濃度值或「閾值」的個別可滲出物，進行發現、鑑別和定量，直至在科學上達到合理性。

6.1 分析閾值(Analytical Threshold)

開發可滲出物分析方法的第一步，要先確立該分析方法必須能檢測到的濃度值，以達到可滲出物特性分析之目的，該濃度值被稱為分析閾值。適當的分析方法至少須能檢測大於或等於分析閾值的所有濃度值。如前所述，此類分析閾值可基於各種標準，包括安全性方面的考量，例如針對 OINDP 建立的安全性閾值 SCT 值，為了使用利於實驗室分析的單位定義 SCT 值，必須考量藥品仿單中宣稱的各劑量參數，將其自暴露量單位(意即 $\mu\text{g}/\text{day}$)轉換為濃度單位(如： $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、 $\mu\text{g}/\text{canister}$ 、 $\mu\text{g}/\text{vial}$ 等)，以藉此取得可用於分析的閾值，即

分析評估閾值(analytical evaluation threshold, AET)⁽³⁾。將 SCT 值(0.15 µg/day)轉換為 AET 值的通用公式如下：

$$\text{AET} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{container}} \right) = \left(\frac{0.15 \mu\text{g}/\text{day}}{\text{doses}/\text{day}} \right) \times \left(\frac{\text{labeled doses}}{\text{container}} \right)$$

針對液體劑型：

$$\text{AET} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \right) = \frac{\mu\text{g}}{\text{container}} \div \frac{\text{mL}}{\text{container}}$$

針對固體劑型：

$$\text{AET} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{g}} \right) = \frac{\mu\text{g}}{\text{container}} \div \frac{\text{g}}{\text{container}}$$

當藥品中未知可滲出物含量達到 AET 值時，則應進行鑑別和定量，因此 AET 值可作為開發分析方法的基礎。

6.2 分析方法的要求

可滲出物特性的分析方法要求係基於 AET 值(或替代的有效閾值概念)，以及自包裝組件和材料之可浸出物評估中取得的潛在可滲出物資訊，包括組件/材料供應商所提供的資訊。由於可滲出物通常為可浸出物之子集合或與之具化學關聯性，因此，用於分析可浸出物特性的分析方法，可做為分析可滲出物特性的方法基礎。任何可滲出物分析方法，如用於藥品安定性試驗以支持藥品的上市申請、建立高風險劑型的可滲出物與可浸出物相關性、或開發可滲出物規格和允收標準等目的，都必須使用一般認可的確效規範完成確效。

7 確立可滲出物與可浸出物之相關性

當實際藥品中的可滲出物，能夠定性地(qualitatively)或定量地(quantitatively)關聯到包材、包裝系統之可浸出物評估之可浸出物，即可建立可滲出物與可浸出物間之相關性。可滲出物與可浸出物之相關性很重要，包括可用來評估對高風險藥品以常規執行的可浸出物試驗，替代安定性試驗中的可滲出物試驗的合理性；當低風險藥品出現可滲出物致 OOS 時，其可滲出物來源之確立；變更管制和持續的藥品品質管制等。

定性相關性(qualitative correlation)的建立，取決於可滲出物是否可直接或間接地連結至可浸出物。舉例來說，於可滲出物輪廓圖中觀察到的軟脂酸(hexadecanoic acid)，可與一種或多種一級包裝組件可浸出物輪廓圖中觀察到的軟脂酸直接地連結。當乙醇為已知的藥品配方成分時，則同一可滲出物輪廓圖中觀察到的軟脂酸乙酯，可與於一種或多種可浸出物輪廓圖中觀察到的軟脂酸間接地連結，因此現象代表藥品於儲存期間發生酯化反應。

為了證明可滲出物與可浸出物間之定量相關性(quantitative correlation)，於藥品架儲期內，任何個別可滲出物的含量皆必須與其來源中相應之可浸出物含量在數學上具相關性，意即，藥品中可滲出物的含量應少於或等於相應之可浸出物含量。舉例來說，假設某藥品配方中

丁烷化羥甲苯(butylatedhydroxytoluene, BHT)的濃度為 5 µg/mL, 而 BHT 自一級包裝系統組件中浸出的量為 300 µg/組件, 如果該藥品包裝系統為每個製劑皆包含一個此類組件且藥品的包裝體積為 50 mL, 則由於 BHT 的浸出量為 300 µg (300 µg/組件 × 1 個組件)且滲出量為 250 µg (5 µg/mL × 50 mL), 如此即可確定可滲出物與可浸出物間之定量相關性, 因為有平均 50 µg 的 BHT 未回收(300 µg 浸出量-250 µg 滲出量), 可能是尚未自包裝組件滲出至配方中(可能性較高), 或者已於其他操作過程中損失(可能性較低)。

對於高風險藥品, 可藉由數批次的藥品(加速或架儲期屆滿時)及數批次的包裝組件, 確立可滲出物與可浸出物間之相關性。理想的情況下, 進行可浸出物試驗時, 應使用同一批用於製造安定性試驗藥品批次的組件(藉此, 可經由可滲出物試驗的進行, 確立可滲出物與可浸出物間之相關性)。如果安定性試驗期間, 配方中任何特定可滲出物的最高含量顯著高於最大計算值(該計算值由可浸出物試驗中建立), 且浸出試驗使用了同一批用於製造安定性試驗藥品批次的組件時, 即可得知浸出試驗的效果不完全, 因此該特定可滲出物與可浸出物間之相關性無法成立。在此情況下, 可進行實驗以產生超過可滲出物最高含量的可浸出物含量, 增強浸出試驗的效果; 或藉由藥品安定性試驗的規格管控該可滲出物, 僅由包裝組件的放行管控可浸出物, 已不足以管控該可滲出物。當可滲出物與可浸出物之相關性無法確立時, 可能之解釋包括: 包裝組件的可浸出物評估不充足、包裝組件之組成或製程存在未申報的變更(unreported change), 以及包裝組件的鑑別存在未申報的變更等。

8 制訂可滲出物規格與允收標準之考量

藉由已確效分析方法自藥品可滲出物試驗中獲得的資訊, 可用於制訂藥品可滲出物規格和允收標準。在某些情況, 對高風險劑型(例如 OINDP)進行可滲出物的常規監測可能是有意義且有用的, 此時, 可滲出物之規格和允收標準必須被建立。制訂規格和允收標準的方法之一, 為檢測至少三個藥品批次以確定其可滲出物含量。在徹底進行化學和安全性評估後, 可將來自三批或更多批次的檢測結果用於制訂可滲出物的允收標準, 且應符合 1)可滲出物試驗的定性和/或定量結果, 2)考量藥品製程的能力, 以及 3)考量對可滲出物的潛在安全性、相容性和/或藥品品質的影響。由於可滲出物會於藥品的整個架儲期內累積, 應注意, 可滲出物規格應適用於藥品架儲期內的所有階段, 包括放行階段和架儲期屆滿時。

當已制訂可滲出物規格和允收標準的藥品須進行變更時, 應檢視分析方法與重新評估允收標準, 並視情況於符合科學的情況下, 調整規格和允收標準。若包裝組件因變更而導致可滲出物濃度增加至高於驗證含量(beyond the levels qualified)時, 如同任何不純物, 須針對該濃度進行毒理學評估。針對已知和非特定(unspecified)的可滲出物, 允收標準可為定性的或定量的。例如, 典型的可滲出物規格可能如下所示:

- 標的/特定可滲出物(target/specified leachables)於架儲期屆滿時的定量限值;
- 「非特定」(先前尚未鑑別且和可浸出物不具關聯性)可滲出物的定量限值(須鑑別非特定可滲出物後, 方可進行準確定量和毒理學評估)。

9 其他考量

9.1 模擬試驗

在某些情況下，可能無法在可滲出物試驗中分析出所有實際的可滲出物(例如，當有挑戰性閾值時)。可能的可滲出物之發現與鑑定，可透過浸出試驗(extraction study)之執行來解決，因為浸出試驗條件下的檢品和分析濃度可能相對較容易操作。此時，實際的藥品可滲出物評估，即可簡化為針對前述浸出試驗中發現且鑑別之標的可滲出物(target leachables)，進行高靈敏度的定量。

為發現與鑑別潛在之可滲出物，浸出試驗的設計必須與可滲出物試驗相似。此類浸出試驗須設法模擬藥品實際的狀況，且須製備出比藥品本身更容易分析的檢品。為了於此類試驗中適當地建立標的可滲出物，用於生成檢品的溶劑必須與藥品配方具有幾乎相同的滲出傾向(propensity to leach)。相較於可滲出物試驗，這種模擬試驗(simulation study)應在加速的條件下進行，以便能夠及時發現和鑑別用以反映潛在可滲出物的可浸出物。此類模擬試驗與藥品可滲出物試驗之差異包括：1)藥品配方已被模擬溶劑替代；2)在加速條件下進行接觸以增加可滲出物濃度，以及可滲出物遷移至模擬溶劑中的速率；3)測試物可能為完整的包裝和投藥系統，也可能為該系統的個別組件。模擬試驗的用意，在於發現和鑑別可作為標的可滲出物之可浸出物，因此亦須以相當之閾值作為限量。

在閾值非常低(例如 AET 值)的情況下，即使用高靈敏度的分析方法仍可能無法對藥品的可滲出物定量。在此情況下，模擬試驗的結果可能就足以確定對患者之安全性和實際藥品可滲出物對品質造成之影響。就模擬試驗模仿藥品可滲出物試驗的程度來說，將一化合物視為可浸出物的潛在安全性或對品質之影響，能夠作為將其視為實際可滲出物時的估計值。如果能夠確定化合物於此類條件下作為可浸出物時對安全性和品質造成的影響很低，就可以假設相同化合物作為可滲出物時對安全性和品質造成的影響亦較低。此類方法對任何特定藥品是否適用，必須由藥品申請者提供科學合理性說明。

當一化合物為模擬試驗中之可浸出物，而於可滲出物試驗中被作為標的可滲出物時，該化合物的可浸出物與可滲出物數據，將成為建立可滲出物與可浸出物相關性的基礎。為證實使此相關性，在考慮分析上的不確定性，及任何可能出現於模擬試驗中被合理化的「誇大因子(exaggeration factors)」，藥品中的各可滲出物濃度皆必須小於或等於模擬試驗中相對應的可浸出物濃度。值得注意的是，在某些合理的情況下，安慰劑批次亦可用於藥品可滲出物試驗(安定性試驗)。但亦須注意不能使用的情況，例如，當可滲出物可能對原料藥造成負面影響時(如：蛋白質製劑(therapeutic proteins))。

9.2 無機(元素)可滲出物

自包裝或投藥系統滲出的元素不純物，僅代表藥品中元素不純物的其中一種來源，也因

此，僅由藥品元素不純物之檢測結果仍無法確定這些不純物是否為可滲出物。塑膠包裝系統及其組成材料的檢測，將可確定特定包裝系統的可浸出元素不純物，視情況可能須將此類元素不純物定量並將其視為藥品中的可滲出物。因此，應以塑膠包裝系統的檢測結果來確認藥品中之標的元素可滲出物，並進行該些元素不純物之監測。

一般來說，參考藥品元素不純物的相關指引，即可解決與元素不純物安全性相關的問題。然而，自整體品質的角度更廣泛地對元素可滲出物進行考量是更為恰當的。因此，評估元素可滲出物的過程可能包括使用者安全性和藥品品質這兩個層面。值得注意的是，有機可滲出物(和可浸出物)及元素不純物之間的差異，在於所產生資訊的性質。有機可滲出物的檢測乃基於其結構(即鑑別試驗的確立)。而元素不純物常見的檢測方法(例如原子光譜法)無法針對元素所呈現的結構或形式(form)加以確認，例如，硫可能以元素硫(S₈)、硫酸鹽類(SO₄⁻²)或含硫有機化合物(例如 2-mercaptobenzothiazole)的形式存在，而矽則可能以矽油或二氧化矽(SiO₂)的形式存在。由於元素不純物的存在形式可能大幅影響藥品的品質或安全性，因此可能需要在建立元素不純物輪廓圖以外進行更多的試驗，以確定元素不純物的確切化學形式，並藉此確保其潛在的安全性或對藥品之影響。

10 名詞解釋

一級包裝組件(primary packaging component)：為直接接觸或可能直接接觸藥品之包裝組件(如：靜脈輸注液袋)。

二級包裝組件(secondary packaging component)：為直接接觸一級包裝組件之包裝組件，並可能為藥品提供額外的保護作用(如：靜脈輸注液袋的外包裝或防塵罩)。

三級包裝組件(tertiary packaging component)：為直接接觸二級包裝組件之包裝組件，於運輸和/或儲存過程中為藥品提供額外的保護作用(如：用於運輸具外包裝之靜脈輸注液袋的紙箱)。

輔助組件(ancillary component)：為分銷、儲存和運輸過程中，可能接觸藥品之三級包裝組件的組件或物件(如：棧板、墊木、收縮膜)。

組成包裝材料(packaging materials of construction)：為製造包裝組件之物質，亦稱為原物料(raw materials)。

投藥系統(delivery system)：將藥品自其包裝經由患者的給藥部位(point/site of administration)輸送至體內之組件和材料的總稱。例如給藥套組(administration set)為一種投藥系統，將液體藥品自其塑膠包裝系統傳送至患者的給藥部位。

浸出試驗(extraction studies)：為建立特定藥品包裝/投藥系統、包裝組件或組成材料之可浸出物輪廓圖(extractables profile)，所進行之試驗。浸出試驗也被稱為對照浸出試驗(controlled extraction studies)。

可浸出物輪廓圖(extractables profiles)：為使用特定浸出介質和浸出條件下，可浸出物含量之定性和/或定量分析表現。

可滲出物試驗(leachables studies)：係針對仍處於架儲期內的藥品，為了解其特定可滲出物輪廓圖之定性和定量性質而進行的實驗室研究。

可滲出物輪廓圖(leachables profiles)：為特定藥品配方中，可滲出物含量之定性和/或定量分析表現。

毒理關切閾值(threshold of toxicological concern, TTC)：為一種對所有化學物質均適用的暴露量(不論其有無具體毒性數據)，低於該暴露量時則代表不會對人體健康造成可察覺到的風險⁽⁸⁾。TTC 方法為一種風險特性分析的形式，藉由使用低暴露量，平衡使用其他化合物數據時產生之不確定性。

安全關切閾值(safety concern threshold, SCT)：為可滲出物的評估閾值，可滲出物含量低於安全關切閾值時，代表該含量非常低，因此其致癌與非致癌毒性影響所引起的安全疑慮可忽略不計。

驗證閾值(qualification threshold, QT)：為可滲出物的評估閾值，可滲出物經由結構活性關係(structure-activity-relationship, SAR)已知無相關疑慮(如：致癌性)時，在含量低於驗證閾值時不須進行安全性驗證(毒理學評估)。

分析評估閾值(analytical evaluation threshold, AET)：為用於分析的閾值，可滲出物含量等於或高於分析評估閾值時，應分析其特性並進行毒理學評估。AET 可由 SCT(或其他閾值概念)及藥品劑量參數等因子導出。在為了估算可滲出物的累積含量而進行之浸出試驗中，AET 可同時適用於可浸出物和可滲出物。

11 參考文獻

1. USP <1663> Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging-Delivery Systems; May 2023.
2. USP <1664> Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging-Delivery Systems; May 2023.
3. Ball D, Norwood D, Stults C, Nagao L, eds. *Leachables and Extractables Handbook*. New York: J. Wiley and Sons; 2012.
4. Schroeder A. Leachables and extractables in OINDP: an FDA perspective. Paper presented at: PQRI Leachables and Extractables Workshop; 5–6 December 2008; Bethesda, MD.
5. Poochikian G. Leachables and extractables: evolution of regulatory aspects and perspectives on PQRI recommendations. Paper presented at: IPAC–RS 2011 Conference: Bringing Value to the Patient in a Changing World; 31 March 2011; Rockville, MD.
6. FDA. Guidance for industry: container–closure systems for packaging human drugs and biologics. Rockville, MD: FDA; 1999.
7. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q3B (R2): Impurities in New Drug Products, ICH Harmonized Tripartite Guideline, 2006.
8. Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schlatter J, van Schothorst F, Vos J, Würtzen G. Structure-based threshold of toxicological concern (TTC): Guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food. Chem. Toxicol.* 2004;42:65.

9. European Medicines Agency. CPMP/SWP/5199/02. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the limits of genotoxic impurities; 2006.
10. Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, McClellan R, McGovern T, Norwood D, Vogel M, Wolff R, Nagao L. Development of safety qualification thresholds and their use in orally inhaled and nasal drug product evaluation. *Toxicol. Sci.* 2007;97(2): 226.
11. European Medicines Agency. Guideline on plastic immediate packaging materials. 2005. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003448.pdf. Accessed 19 March 2013.
12. Jenke D. *Compatibility of Pharmaceutical Solutions and Contact Materials: Safety Considerations Associated with Extractables and Leachables*. New York: John Wiley and Sons; 2009.