



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

國際醫藥法規協和會(ICH)於 2023 年 4 月發表「ICH M7(R2)指引與其附錄」

發表單位： 國際醫藥法規協和會 摘要整理： 張根連
發表時間： 2023/04/03 內容歸類： 化學製造與管制
類 別： 指引 關 鍵 字： Mutagenic impurities、
control、Control
approaches、Carcinogenic
risk

資料來源： 1. [Assessment and Control of DNA Reactive \(Mutagenic\) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk](#)
2. [Application of The Principles of The ICH M7 Guideline to Calculation of Compound-Specific Acceptable Intakes- Addendum to M7\(R2\)](#)

重點內容： 國際醫藥法規協和會於 2023 年四月發布·第 4 階段 R2 版本之「ICH M7 指引與其附錄：藥品中具 DNA 反應性(致突變性)不純物之評估和管制·以減少潛在致癌風險」(以下簡稱本(R2)指引)·說明藥品中具 DNA 反應性(致突變性)不純物之評估及管制。本篇導讀內容僅包含由 ICH M7(R1) 指引至本(R2)指引第 4 階段所更新之部分。另外·亦對本指引所分類之致突變性不純物·建立適當之管制策略·作重點說明。

1. 本指引分成主指引與附錄兩部分文件·其中：
 - (1) 主指引已將愛滋病之給藥週期·由大於 1 年至 10 年重新歸類為大於 10 年至終身。
 - (2) 附錄部分·目前總計收載 21 個不純物個論(monograph)。
 - (3) 附錄之 Note 部份·除分別將 ICH M7(R1)指引第 4 階段之 Note 2 (聯氨)及 Note 3 (氫甲烷)·重新編排至(R2)附錄第 4 階段之



Note 4 及 Note 5 之外，並於(R2)附錄第 4 階段新增 Note 2 關於溴乙烷(ethyl bromide)，經半數動物標的器官產生腫瘤之每日餵食劑量(TD₅₀)，線性外推得到其可接受攝入量(acceptable intake, AI)，或每日允許暴露量(permissible daily exposure, PDE)為 32 µg/day 之計算過程；與新增 Note 3 關於吸入劑型中於原料藥或藥品之甲醛(formaldehyde)殘留允收標準，制定範例；而 Note 1 有關 (1-氯-4-硝基苯)之編排順序及內容，皆未變更。

2. 當一不純物經分類為本(R2)指引之第 1 類、第 2 類、或第 3 類時，其重點在於建立適當之管制策略，以確保該不純物在原料藥及/或藥品之殘留量，低於可接受之限量標準，而該管制策略可包括以下範疇，但不限於：物料、起始物、中間體、溶/試劑與直接包裝組件之特性、製造設備/設施之操作條件、製程中管控與製程參數控制，以及原料藥和藥品之最終放行檢驗等。此外，基於風險管理概念，管制策略也可往製程之上游進行不純物管制，以最大程度地減少對最終產品檢驗之需求。
3. 本(R2)指引提及四種管制策略：
 - (1) 管制策略 1 (Option 1)：將本指引所分類之不純物，以常規檢測方式管制於原料藥檢驗規格內，並採用適當之分析方法，將其管制在低於或等於可接受之限量標準內。如至少連續六批先導規模或連續三批量產規模之原料藥批次中，其致突變性不純物殘留量均低於其可接受限量標準之 30%內，依據 ICH Q6A 指引，該不純物可以週期性驗證測試方式管制於原料藥檢驗規格內。
 - (2) 管制策略 2 (Option 2)：將本指引所分類之不純物以常規檢測方式管制於物料、起始物、中間體檢驗規格內，或以製程中管控之方式管制，並採用適當之分析方法，將其管制在低於或等於可接



受之限量標準內。

(3) 管制策略 3 (Option 3)：將本指引所分類之不純物，以高於可接受之限量標準管制於物料、起始物、中間體檢驗規格內，或以製程中管控之方式管制。此管制策略須對上述不純物之流向(fate)及清除(purge)具有足夠之了解，並須搭配適當之檢測方法與製程管控，以確保該不純物在原料藥之殘留量低於可接受之限量標準。此外，本指引鼓勵使用添加清除試驗，與其低於可接受限量標準 30%之試驗結果，以及如必要時，可輔以先導規模或量產規模之原料藥批次分析結果，以支持採用 option 3 管制策略之適當性。

(4) 管制策略 4 (Option 4)：對本指引所分類不純物之流向與製程參數，對上述不純物之清除能力具有足夠了解之前提下，以有充足之信心來預期，上述不純物在原料藥之殘留量低於可接受之限量標準；若該不純物在原料藥之殘留量，有高於可接受限量標準之風險，則可參考本指引所引用之文獻(*Org. Process Res. Dev.* 2013, 17, 2, 221-230)，進而考量該不純物之物理/化學性質與製程，對其流向與清除之能力所提出之風險評估，以支持採用 option 4 之適當性。此外，option 4 對於本身不具穩定性之不純物(如氯化亞砷)，或由早期之合成步驟所生成或帶入，但可有效地被清除之不純物特別有用；若不純物係由合成步驟後期所生成或帶入者，則應提供特定製程數據支持採用該管制策略之適當性。

4. 採用管制策略須考量之事項：

(1) 與採用 option 3 相同，在採用 option 4 時，如僅依據科學理論，不足以說明其管制策略之合理性，應輔以相關分析資料，包含不純物之流向、先導規模之原料藥批次分析結果，以及實



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

驗室級別之添加清除試驗結果等。其重點在於不純物在原料藥之殘留量，須均勻且一致地低於允收標準，此外，尚須進一步說明上述添加清除試驗是否具代表性；若不具代表性，則應於先導規模，及/或量產規模之原料藥製程中制定適當之管制，以了解實驗室級別與先導規模/量產規模中，該不純物之殘留量及清除能力之差異。

- (2) 如無法提供採用 option 3 及 option 4 具適當性之科學性資料時，應考量採用 option 1 或 option 2。此外，對於不純物係由合成途徑之最終步驟所生成或帶入者，除另有合理性之說明，否則皆建議採用 option 1。
5. 採用 option 1、option 2 或 option 3 時，如已證明該製程對該(潛在)致突變性不純物，具有適當之清除能力者，依據 ICH Q6A 指引，可無須對該不純物進行常規管制；若經檢測，該不純物之殘留量未低於常規管制之允收標準時，則製造者應立即針對該不純物進行常規管制(即逐批檢測)，直到釐清其原因、實施矯正措施，以及將該過程文件化記錄之。
6. 如原料藥及藥品之降解產物具有致突變性者，應就原料藥製程、藥品製程、包裝組件及原料藥/藥品之儲存條件，確認該降解產物之降解途徑為何，且本指引建議可於原料藥/藥品之加速安定性試驗，或在擬應用之上市包裝下，在較高溫度、良好設計且具動力學等效之短期性安定性研究中，確認降解途徑之關聯性，進而在原料藥或藥品之長期安定性試驗中，監控該降解產物之含量，以助於制定其允收標準之合適性。若藥品之配方開發與包裝組件之設計，無法將具致突變性之降解產物，管控至低於可接受之限量標準者，則應依據風險/效益分析之結果，以支持該具致突變性之降解產物，具有較高允收標準之合理性。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life